TOPICS

乳癌の薬物療法による妊孕性の変化

日本大学
医学部附属板橋病院
乳腺内分泌外科 科長
櫻井 健一

▷はじめに

乳癌に対する治療法の選択肢は日々進歩しており、とくに最近の20年で劇的に変化した。現在の乳癌に対する薬物療法として、内分泌療法、化学療法、分子標的治療薬が単剤または組み合わせで使用されている。これらは多数の臨床試験の結果より標準化され、近年の乳癌の予後改善はこれらの進歩によるといっても過言ではない。しかしながら、これらの治療方法の進歩に伴って、弊害も指摘されつつある。

▷乳癌における化学療法

当院においては2004年に新設科として乳腺内分泌外科を発足した時より、術前・術後の補助化学療法に使用する薬剤はAnthracyclin系薬剤とcyclophosphamideを中心としたAC、EC、CAF、CEFなどの多剤併用化学療法が標準的治療となり、当科ではこれにTaxan系薬剤を加えることが多い。

2004年度より当科では「腫瘍径3 cm以上または腋窩リンパ節転移陽性の乳癌」に対して、積極的にEF followed by Taxanによる術前化学療法を施行している。術前化学療法は乳房温存手術の適応拡大や化学療法の反応性の確認、そして予後予測などに極めて有用である。

▷乳癌の疫学と最近のトレンド

加齢とともに罹患率が上昇する他の癌腫とは異なり、わが国における乳癌の罹患率のピークは45歳～55歳である。そして最近は30歳代の乳癌発生件数が増大しており、20歳代発症症例を、目にすることもめずらしくなくなってきた。最近の社会情勢の変化から、本邦女性における平均初婚年齢は年々上昇しており、とくに東京などの大都市圏においては顕著であり、晩婚化が進んでいる。高校・大学を卒業した後、就職して一定のキャリアを積み、さあ結婚して出産しようという年齢が、年を追って後ろにシフトしてきている。そんな時期に乳癌に罹患するリスクが上昇してきているのである。

▷化学的閉経

わが国では欧米諸国に比べて閉経前乳癌の比率が高いため、化学療法による化学的閉経が問題となっている。化学的閉経はホルモン受容体陽性乳癌の予後改善のためには良いことと考えられるが、早発閉経による骨粗鬆症の増加、老化、早発更年期障害などの問題も内包している。また、晩婚化が進むわが国では30歳代で挙児希望のある症例に対しては、癌本来の予後とからめて重要な問題となって

いる。

1896年にBeatsonが転移性乳癌に対する卵巣摘出術の有効性を報告して以来[1)]、卵巣機能の抑制は閉経前乳癌の治療戦略の一つとなっている[2)]。本邦における乳癌症例の9割程度がエストロゲンレセプター陽性であることを考えると、本邦においても卵巣機能を抑制することは、予後向上に寄与する非常に有用な治療戦略であると考えられる。

抗癌剤は直接卵巣に作用して卵胞を崩壊させ、エストラジオールの低下を引き起こし、無月経に導く。成熟した卵胞よりも未成熟な卵胞の方が抗癌剤の作用を受けにくいことが知られ、若年女性の場合は化学的閉経をおこしにくいとされる[3)]。

卵巣摘除、卵巣への放射線照射、LH-RH agonistといった直接的な卵巣機能抑制以外に、化学療法によっておこる卵巣機能の廃絶もホルモン受容体陽性乳癌の予後改善に寄与している側面がある。現在、乳癌治療に用いられている化学療法剤の大部分が卵巣機能に障害を与えることが知られている。中でも乳癌化学療法におけるKey drugであるcyclophosphamideは、最も卵巣機能に障害を与えることが知られており、化学療法剤本来の抗癌効果に加えて、卵巣機能障害による転移・再発の抑制効果も得られているものと考えられる[4)]。

▷内分泌環境の変化と予後

化学的閉経は挙児希望のある患者さんにはデメリットであるが、その一方で内分泌受容体陽性乳癌の治療成績から考えると、悪いことではない。内分泌受容体陽性乳癌症例が化学的閉経になった場合、月経が継続している群に比べて予後が良好であることが、さまざまな臨床試験で示されている[5)]。

▷化学療法後の月経回復

化学療法直後は無月経であるが、ある程度観察していると月経が回復する症例もあり、化学療法による閉経が本当かどうか？　を化学療法終了直後に判定することは困難である。閉経の判定には血液検査でのE2低値、FSH高値が基準となるが、化学療法終了直後にこれらの値がどのくらい信頼に値するかは難しい問題である。また、月経が回復したとしても、化学療法を受けていない人たちと比較して、妊孕性として同等であるか？　といった問題があるが、この点に関してはいまだによくわかっていない。

本邦における、最近の晩婚化に伴って、30歳代や40歳代の出産が増えている現状を考えると、結婚・出産前に乳癌に罹患した後、化学療法を受けた場合、どのくらいの確率で不妊になってしまうのか？　は非常に重要な問題である。この点に関しては、さまざまな報告があるが、現状では不妊にいたる可能性が高く、現状の治療方法は結婚・出産前の挙児希望のある女性にとって満足できるものではない。

当科の検討ではCEF × 6コース施行後に月経が継続していた症例は22.9%であり[6)]、CEF × 4コース→wPac × 4コース終了後に月経が継続していた症例は37.7%、CEF × 4コース→Doc × 4コース終了後に月経が継続していた症例は30.4%であった[7)]。化学療法終了後に無月経であっても、しばらく観察していると月経が回復してくる症例も存在するため一概にはいえないが、挙児希望のある閉経前女性が乳癌に罹患し、化学療法を受けなくてはならなくなった場合、受け入れるのに満足のできる数字ではない。

▷化学的閉経後の治療方針

内分泌受容体陽性の閉経前乳癌に対する化学療法後の術後補助内分泌療法にはTamoxifen（TAM）とLH-RH agonistが使用されるが、LH-RH agonistは閉経前の症例にのみ有効であるため、化学療法が終了した後に薬剤による閉経がおきているのか？　それともしばらく観察していれば月経が回復するのか？　を判定しなければならない。LH-RH agonistの費用が高いこともあり、非常に重要な問題である。一方、閉経後のホルモン療法剤としてはAromatase inhibitor（AI剤）が使用される。化学療法による閉経が完全であった場合、AI剤を投与することが好ましい。よって、化学療法後に閉経になっているかどうかを正確に判定することは、術後の補助療法を選択する上で不可欠と思われる。しかしながら、どの化学療法剤とどのホルモン療法剤を使用するとどのくらい閉経がおこるのか？　ということはよくわかっていない。したがって、現時点では化学療法による閉経状態を化学療法終了直後に正確に知ることは困難であり、ホルモン受容体陽性乳癌の化学療法後の補助ホルモン療法として、閉経前と閉経後の両方に適応のあるTAMの投与が好ましいということになる。

閉経前乳癌に対して化学療法を行う場合の妊孕性温存のためには、現在さまざまな事象が試みられている。化学療法施行前に卵子を凍結保存しておく方法、化学療法施行前に受精させた状態で受精卵を凍結保存しておく方法、化学療法とLH-RH agonistを併用する方法等が試されている。卵子のみを凍結保存した場合は、その後解凍して受精させ、妊娠する確率は低く、化学療法とLH-RH agonistの併用療法も満足のできる結果は得られていない。治療開始時にパートナーがいる場合に限られるが、受精卵を凍結保存しておく方法が治療後の妊娠確率がやや高い方法であるとされる。今後、分子生物学の発展とともに、化学的閉経に対して、より良い妊孕性を確保した治療法の開発が急務であると考えられる。

文献

1）Beatson GW: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet ii: 104-107, 162-165, 1895.

2）Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 365: 1687-717, 2005.

3）Chapman RM: Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. Semin. Oncol. 9: 84-94, 1982.

4）Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y, Terasawa T, Kosaki G, Yamamoto T, Wada A: Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. Cancer 39: 1403-1409, 1977.

5）Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, et al: Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. J Clin Oncol 24:1332-1341, 2006.

6）Sakurai K, Matsuo S, Enomoto K, et al: Menstruation Recovery after Chemotherapy and LH-RH agonist plus Tamoxifen Therapy for Premenopausal Patients with Breast Cancer. Surg Today 41: 48-53, 2011.

7）Sakurai K, Enomoto K, Amano S: Menstruation Recovery after Chemotherapy and LH-RH agonist plus Tamoxifen Therapy for Premenopausal Patients with Breast Cancer. J Cancer Res Clin Oncol 137: 615-620, 2011.