症例

五次化学療法としてビンORELBINが著効した 乳癌術後多発性肝転移の1例

新八柱台病院外科¹⁾, 東京女子医科大学東医療センター外科²⁾
五十畑 則 之¹⁾²⁾ 渡 辺 修¹⁾ 清 水 忠 夫²⁾
平 野 明²⁾ 木 下 淳²⁾ 道 本 薫²⁾
小 川 健 治²⁾

A Case of Multiple Liver Metastases of Breast Cancer Successfully Treated with Fifth-line Chemotherapy of Vinorelbine

Noriyuki ISOHATA¹⁾²⁾, Osamu WATANABE¹⁾, Tadao SHIMIZU²⁾,
Akira HIRANO²⁾, Jyun KINOSITA²⁾, Kaoru DOMOTO²⁾
and Kenji OGAWA²⁾

¹⁾Department of Surgery, Shinyahashiradai Hospital

²⁾Department of Surgery, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East

症例は59歳, 女性。左乳癌の診断で, 1998年12月左乳房温存術を施行, 術後補助療法としてCMFを6サイクル行った。2年半後肝転移が出現しCAFを4サイクル施行, その後パクリタキセルを週1回投与しPRと判定した。その後腫瘍のコントロールは良好であったが, 2年4カ月後PDとなった。ドセタキセル, 続いてカペシタビンを投与したが無効で肝転移は増悪, CA15-3は300U/mlと著明に上昇, 全身倦怠感, ふらつき, 肝機能障害が出現し入院した。CT上肝転移は多発性で, 五次化学療法としてビンORELBINを投与した。1コースで臨床症状は著明に改善し, 肝機能もほぼ正常化して退院した。4コース終了後のCTで肝転移は著明に縮小しPRと判定, CA15-3も41.7U/mlまで低下した。有害事象はGrade3の白血球減少, 好中球減少を認めたが, 退院後も外来で同治療の継続が可能であった。TTPは242日とかなり長期で五次化学療法としては良好な成績であった。

索引用語: 乳癌 (breast cancer), ビンORELBIN (vinorelbine), 肝転移 (liver metastasis)

はじめに

チューブリン阻害剤のビンORELBINは, アンスラサイクリン系およびタキサン系薬剤既治療の再発乳癌症例に対し, 三次以降の化学療法として期待される新規抗癌剤である¹⁾。今回われわれは, 五次化学療法としてビンORELBINが著効した乳癌術後多発性肝転移の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例: 59歳, 女性。

現病歴: 1998年12月左乳癌T2 N0 M0 stage IIAの診断で乳房円状部分切除+腋窩リンパ節郭清を施行, 病理組織診断は浸潤性小葉癌, n0, ly0, v0, ER(+), PgR(+), HER2(1+)であった。温存乳房に対する放射線治療50グレイ後, 術後補助療法としてCMF(サイクロフォスファミド, マイトマイシンC, 5-FU)を6サイクル施行, その

Fig. 1 Clinical course and the change of CA15-3
ANA: anastrozol, PTX: paclitaxel, DTX: docetaxel
CAP: capecitabine, VNR: vinorelbine

Fig. 2 Abdominal CT
a: Before vinorelbine treatment
b: After 4 cycles of vinorelbine treatment

後はアナストロゾールを内服していたが、2002年6月CTでS4, S5に転移を認めた。

再発後経過：8月よりCAF (サイクロフォスファミド, アドリアマイシン, 5-FU) を4サイクル施行, その後パクリタキセル80mg/m²を週1回 (3投1休) 投与した (Fig. 1)。CT上肝転移は著明に縮小しPR (RECIST) と判定, CA15-3も8月の72.2U/mlから正常化した。治療開始10カ月後, Grade 3の末梢神経障害が出現して3カ月休業, その後腫瘍がやや増大したことからパクリタキセルを65mg/m²に減量して再開, 腫瘍は再度縮小した。また, アナストロゾールは一時パクリタキセルを休業するまで継続して内服した。2004年11月腫瘍の増大がみられPDと判定, パクリタキセルを80mg/m²としたが2005年5月に再びPD, 三次および四次化学療法としてドセタキセル, カペシタビンを投与したが無効で, 2005年11月CA15-3は300U/mlと著明に上昇, 肝転移は増悪し (Fig. 2a), 全身倦怠感, ふらつき, 食欲不振をきたして

入院した。

入院時の血液検査所見はWBC 10,400/ μ l, RBC 360 $\times$ 10⁴/ μ l, Hb 13.2g/dl, Plt 18.3 $\times$ 10⁴/ μ lと軽度の炎症を認めたが貧血はなく, GOT 105IU/L, GPT 60IU/L, T. Bil 1.6mg/dl, ALP 814IU/L, γ -GTP 483IU/Lと肝胆道系酵素の上昇, BUN 37.0mg/dl, Cre 1.21mg/dlと軽度の腎機能障害を認めた。治療は五次化学療法としてビノレルビン (vinorelbine) を投与した (Fig. 1)。ビノレルビンは3週を1コースとし, 第1日目, 第8日目に25mg/m²を静脈内投与した。1コース終了後, 全身倦怠感, ふらつきなどの臨床症状は著明に改善し, 食事摂取可能となった。また, GOT 33IU/L, GPT 31IU/L, T. Bil 0.4mg/dl, γ -GTP 207IU/Lと肝機能障害も改善し退院した。有害事象はGrade 3の白血球減少, 好中球減少を認めたが, 休業期間を延長することなく回復した。退院後も外来で同治療の継続が可能で, 4コース終了後のCTで肝転移は著明に縮小しPRと判定 (Fig. 2b), CA15-3も41.7U/mlまで低下した。しかし, 2006年7月にはCT上PDとなり, time to progression (TTP) は242日であった。2006年9月から12月まで第六化学療法としてS-1を投与したが奏効せず, 以後はbest supportive careを行い, 2007年5月肝不全のため永眠された。

考 察

ビノレルビンはビンカルカロイド誘導体で,

有糸分裂時のチューブリンの重合による微小管形成を阻害して腫瘍細胞の増殖を阻止する抗悪性腫瘍剤である¹⁾²⁾。アンスラサイクリン系やタキサン系薬剤による化学療法後の増悪もしくは再発乳癌が適応で、これらの薬剤による既治療例を対象とした後期第II相臨床試験（3週を1コースとし、第1日目と第8日目に25mg/m²を静脈内投与）の奏効率は全体で20.0%、肝転移に限れば15.4%と報告されている³⁾。また、この中でパクリタキセルあるいはドセタキセルどちらか一方の既治療例の奏効率は各10.0%、37.5%であったのに対し、パクリタキセルとドセタキセル両者を既に用いた16例に奏効例は認めなかった。本症例はアンスラサイクリン系薬剤の後に両タキサン系薬剤とカペシタビンを二次、三次、四次化学療法として使用していたが、五次化学療法として最後に使用したビノレルビンは著効し、前述の臨床試験とは、やや異なった経過であった。タキサン系薬剤は β -チューブリンに結合して微小管の形成を促進させ、その動的平衡状態を阻害して抗腫瘍効果を発揮する⁴⁾⁵⁾。ビノレルビンも同様に微小管形成阻害剤であるが、 α 、 β -チューブリン二量体に結合する⁶⁾という作用機序の違いがあり、タキサン系薬剤使用後でも効果を発揮したと推察される。

再発乳癌において、アンスラサイクリン系およびタキサン系薬剤既治療例に対する三次以降の化学療法に使用できる薬剤として、ビノレルビンのほかにカペシタビン、CPT-11、S-1などがある。奏効率はいずれも約20%とほぼ同等^{7)~10)}であるが、投与方法、副作用、患者の状態などを考慮した薬剤の選択が重要となる。本症例は再発後の治療歴が長く、点滴による抗癌剤治療を拒否したこと、ドセタキセル無効の乳癌術後肝転移例にカペシタビンが42.9%と高い奏効率を示したとの報告¹¹⁾があることから、四次化学療法として経口のカペシタビンを選択した。しかし、肝転移が急速に増悪したため、五次化学療法としてビノレルビンを投与した。その結果、自覚症状とQOLの改善がみられ、外来通院も可能となり、肝転移に対してもPRの治療効果が得られた。ビノレルビン投与後のTTPは242日で先の臨床試験³⁾の115日と比較してかなり長く、五次化学療法としては良好な成

績が得られた。三次以降の化学療法は、抗腫瘍効果だけでなく臨床症状やQOLの改善も目的とした緩和的な性格も要求されるため、こうした観点からも本症例に対してビノレルビンは有用であったと考えられる。

ビノレルビンの副作用は、他剤に比べてGrade 3以上の白血球減少、好中球減少、静脈炎などの頻度が高く、脱毛、神経症状、消化器症状は比較的軽微と報告されている³⁾。本症例も副作用としてgrade 3の白血球減少、好中球減少を認めたが早期に回復し、外来投与が継続して可能であった。ビノレルビンはこのように副作用は比較的制御可能で、既治療例や全身状態不良例にも投与しやすい薬剤と考えられる。

結 語

五次化学療法としてのビノレルビンが著効した乳癌術後多発性肝転移の1例を報告した。ビノレルビンはアンスラサイクリン系およびタキサン系薬剤既治療の再発乳癌に対して有用な薬剤であり、今後さらなる臨床使用が望まれる。

参考文献

- 1) 細見幸生, 渋谷昌彦: ナベルビンの特性. 医のあゆみ215: 360-365, 2005
- 2) Fellous A, Ohayon R, Vacassin T, et al: Biochemical effect of Navelbine on tubulin and associated proteins. *Semin Oncol* 16 (2 Suppl 4): 9-14, 1989
- 3) Toi M, Saeki T, Aogi K, et al: Late Phase II clinical study of vinorelbine monotherapy in advanced or recurrent breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Jpn J Clin Oncol* 35: 310-315, 2005
- 4) Garcia P, Braguer D, Carles G, et al: Comparative effects of taxol and taxotere on two different human carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 34: 335-343, 1994
- 5) Nogales E, Wolf SG, Khan IA, et al: Structure of tubulin at 6.5 Å and location of the taxol-binding site. *Nature* 375: 424-427, 1995
- 6) Binet S, Fellous A, Lataste H, et al: In situ analysis of the action of Navelbine on various

- types of microtubules using immunofluorescence. *Semin Oncol* 16:5-8, 1989
- 7) Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, et al: Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 92:1759-1768, 2001
- 8) Fumoleau P, Largiller R, Clippe C, et al: Multicentre, Phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline-and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 40:536-542, 2004
- 9) Perez EA, Hillman DW, Mailliard JA, et al: Randomized phase II study of two irinotecan schedules for patients with metastatic breast cancer refractory to an anthracyclines, a taxanes, or both. *J Clin Oncol* 22:2849-2855, 2004
- 10) 佐伯俊昭: 乳癌におけるS-1の役割. *癌と化療* 33 (Supple I): 202-206, 2006
- 11) Watanabe T, Katsumata N, Sasaki Y, et al: A multicenter phase II trial of Xeloda (capecitabine) in patients with docetaxel-refractory advanced/metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:61b (#1991), 2001
-