

## ● 副作用別乳がん治療薬（2） ●

# 乳がん患者の関節痛

文：清水千佳子 国立がんセンター中央病院 乳腺内科

乳がんの治療には、手術・放射線・薬剤（大きく分けて抗がん剤とホルモン剤）があります。ホルモン療法の対象となるのは、がん細胞が女性ホルモンによって増える対象の患者で乳がん患者の約7割を占めています。女性ホルモンの生産や働きを抑えるための薬を飲んだり注射をしたりします。ホルモン剤というとタモキシフェンが有名で、日本でも25年間使われてきた実績があります。ただ、タモキシフェンには子宮体がんのリスクを高める副作用があります。今回取り上げた関節痛は、閉経した女性に限って使用されるアロマターゼ阻害剤と呼ばれるホルモン剤投与患者によくみられる症状です。

### 関節痛の原因

乳がん患者さんから「手のこわばり」や「関節の痛み」といった関節症状の訴えは比較的よく聞かれます。関節痛は更年期から中高年の女性に多い症状のひとつですが、関節のこわばりや痛みの原因として種々の疾患が考えられ、原因によっては整形外科などの専門医に相談する必要が出てくる可能性もあるので、関節痛のある場合、まずはきちんと主治医に症状（いつから、どこに、どんな痛みがあるか）を伝えることが大切です。

以下に中高年女性の関節痛の主な原因を挙げてみました。

- ・閉経（更年期障害）
- ・アロマターゼ阻害剤
- ・変形性疾患
- ・膠原病
- ・椎間板ヘルニア
- ・骨粗鬆症
- ・うつ病

### 関節痛を引き起こす乳がんの治療

ここでは、乳がんの治療に関連する関節痛について取り上げたいと思います。

#### 薬物療法

##### ■ アロマターゼ阻害剤

乳がんのホルモン療法の中でも、閉経後のホルモン受容体陽性乳がん患者に対して用いられるアロマターゼ阻害剤は関節痛の副作用が多いことが知られています。アロマターゼ阻害剤による術後ホルモン療法の大規模臨床試験では約5～35%の患者さんに関節症状が報告されていますが、実際には関節痛に苦しむ患者さんはもっと多いことが予想されます。

アロマターゼ阻害剤はアンドロゲンをエストロゲンに転換するアロマターゼという酵素を抑制することで乳がんの増殖を抑えますが、一方で血液中のエストロゲン濃度の低下が関節痛を引き起こす原因と考えられています。

アロマターゼ阻害剤のひとつにアナストロゾールという薬剤があります。アナストロゾールとタモキシフェンの術後ホルモン療法としての有用性を比較した ATAC 試験では、アナストロゾールの方が乳がんの再発予防効果が高いことが示されましたが、アナストロゾール群で36.5%、タモキシフェン群で30.9%の関節症状が報告され、アナストロゾールの投与を受けていた患者さんの方で優位に関節症状が多いことがわかりました。この結果を分析しなおして、どんな患者さんに関節痛がやすいかということを検討したところ、ホルモン補充療法を行ったことのある人、乳がんのホルモン受容体が陽性の人、化学療法を行ったことのある人、肥満のある人（body mass index(BMI) > 30kg/m<sup>2</sup>）で、関節症状がでやすいことが示唆されました。また、アナストロゾールの内服を始めてから比較的早期（2年以内）に関節症状が出やすいようである、ということもわかりました。

アロマターゼ阻害剤を内服することの長期的な副作用についてはまだ十分にわかっていないこともあり、関節症状も含めて、安全性についての情報に注意していく必要があります。

##### ■ 黄体ホルモン放出ホルモン・アゴニスト (LHRH-agonist)

LHRH-agonist は閉経前のホルモン受容体陽性乳がん患者に対して用いる可能性のある薬剤です。

## ● 副作用別乳がん治療薬（2） ●

中枢神経系に作用して卵巣機能を抑えるため、血液中のエストロゲン濃度が下がります。月経が停止するとともに、関節のこわばりなどの症状をきたすことがあります。

### ■ 化学療法による卵巣機能障害に伴う関節症状

化学療法（特にシクロフォスファミドなどアルキル化剤）は、卵巣を直接傷つけて、卵巣機能を低下させます。その結果、一時的あるいは永久的に月経が停止したり、あるいは閉経年齢が早まったり（早発閉経）することが知られています。このように化学療法による卵巣機能障害に伴う二次的な副作用として関節症状が出現することがあります。

### ■ タキサン系抗がん剤

乳がんの治療として用いられる主要な化学療法剤のなかでも、タキサン系抗がん剤（パクリタキセルとドセタキセル）は関節痛や筋肉痛を引き起こすことが知られています。ただし、関節痛が蓄積して悪くなったり、後遺症として残ったりすることはまずありません。投与量が多いほど関節痛の頻度や程度が高い〔薬剤添付文書ではパクリタキセル3週1回投与方法で約40%（全グレード）、毎週1回投与方法で約24%（全グレード）〕ため、関節痛の痛みが消炎鎮痛剤などで抑えきれない場合には、1回あたりの投与量を減らすなどの対応を検討することになります。関節痛は投与後2、3日目に出現し、数日間持続した後軽快しますが、ひどい場合（グレード3以上）には歩行しにくくなるため生活に支障をきたす可能性があります。薬剤添付文書上グレード3以上の関節痛はパクリタキセル、ドセタキセル共に5%未満となっています。

### 外科手術

腋窩リンパ節郭清の後遺症として、多くの患者さんに、手術した側の上肢・腋窩から前胸部・肩にかけての痛みや肩関節のこわばり（運動制限）がおきます。肩関節の痛みについては肩関節周囲炎（いわゆる五十肩）などの炎症と鑑別する必要があります。通常術後の痛みや肩関節のこわばりは2～3ヶ月で自然に軽快するとされています。センチネルリンパ節生検を行って腋窩リンパ節郭清を省略できた場合には、このような痛み症状の頻度は10%前後に下がります。

肩関節の拘縮やリンパ浮腫を予防するためにも、術後早期から上肢の運動のリハビリテーションを開始することが奨められています。痛みを伴う場合には鎮痛剤の内

服や湿布、マッサージなどによって、リハビリテーションが円滑にすすむように対応しますので、医師に症状をきちんと伝えることが大切です。

## column

関節痛の症状が出ると、原因が加齢によるものか、薬剤の副作用か戸惑います。

最近こそアロマターゼ阻害剤には、関節痛の副作用症状が多くの人に見られることがよく知られるようになりました。

2～3年前、ホルモン療法は抗がん剤に比べて副作用が少ないと言われ、多くの人々が悩んでいることに気づかれませんでした。分からぬままにこうした症状が出ると、わけもなく瞬時一服盛られたかのような錯覚にとらわれます。主治医に、先生は私を殺す気ですかと言った患者がいたとか。圧倒的な知識の差、殺生と奪の権を握られているという思いがこうした時吐露するのでしょうか。むべなるかな、誠に心が痛みます。わだかまりが消えるまで長期間かかります。

アロマターゼ阻害剤は骨粗鬆症のリスクを高めるほか、物忘れなど認知障害の副作用も報告されています。長期にわたる体への影響もわかっておりません。

最近、副作用がはっきりせぬまま使用に走り出すことが多くなった気がします。

薬使用に当たっては、がんと体（がんでない部分）が相殺とらぬよう十分注意したいものです。

### 参考文献

1. Grube BJ et al. 44 Local Management of invasive breast cancer: axilla. pp 745-784. Harris JR eds. Diseases of the Breast 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004.
2. Alexander JL et al. Arthralgias, bodily aches and pains and somatic complaints in midlife women: etiology, pathophysiology and differential diagnosis. Expert Rev. Neurotherapeutics 7 (11), S15-26, 2007.
3. Hadji P. Menopausal symptoms and adjuvant therapy-associated adverse events. Endocrine-Related Cancer 25: 73-90, 2008.
4. Sestak I et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 9: 866-872, 2008.
5. Hershman DL. Getting a grip on aromatase inhibitor-associated arthralgias. J Clin Oncol 26: 3120-3121, 2008