

早期乳癌薬物療法の実態を明らかに

重篤な発熱性好中球減少症による入院をペグフィルグラスチムが抑制する可能性

【本件のポイント】

- 早期乳癌の薬物療法の実態、ペグフィルグラスチムの使用状況、発熱性好中球減少症の実態が明らかに
- 重症発熱性好中球減少症による入院リスク因子が示唆
- 周術期薬物療法を受ける乳がん患者さんに対する治療効果や安全性を考慮した診療へのデータ活用が期待

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）附属病院がんセンター（倉田宝保教授）の柴田伸弘診療講師らの研究チームが、早期乳がんの骨髄抑制化学療法によって誘発される重篤な有害事象である発熱性好中球減少症（FN）に関連した入院の抑制に、ペグフィルグラスチム（PEG-G-CSF）一次予防投与が一部寄与している可能性を明らかにしました。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が『Breast Cancer Research and Treatment』（インパクトファクター：4.624）に7月6日（木）付で掲載されました。

今回の研究により、わが国の早期乳癌周術期薬物療法の使用薬剤の状況、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用実態、発熱性好中球減少症・発熱性好中球減少症に関連する入院（FN 関連入院）の発生割合が明らかとなり、重症発熱性好中球減少症の指標と考えられる発熱性好中球減少症関連入院のリスク因子が示唆されました。周術期薬物療法を受ける乳がん患者さんに対する治療効果や安全性を考える上で参考になるデータとして、診療に活用されることが期待されます。

■ 書誌情報

掲 載 誌	Breast Cancer Research and Treatment (IF:4.624) DOI:10.1007/s10549-023-07015-w
論文タイトル	Real-world data analysis of perioperative chemotherapy patterns, G-CSF use, and FN status in patients with early breast cancer
筆 者	Nobuhiro Shibata, Tetsuhiro Yoshinami, Kentaro Tamaki, Tomoyuki Nukada, Shinji Ohno.

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

早期乳癌（EBC）に対する周術期薬物療法は再発率・死亡率を低下させる効果的な治療の一つです。EBC に対する周術期治療はここ数十年で大きく変化しており、現在は乳がんのサブタイプに合わせて行われています。発熱性好中球減少症（FN）は骨髄抑制化学療法によって誘発される重篤な有害事象であり、重症例では入院加療が必要となります。発熱性好中球減少症は周術期薬物療法の薬剤投与量の減少や治療の遅れにつながり、治療成績を悪化させる可能性があります。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）は、発熱性好中球減少症の発生率を低下させることが示されており、現在本邦ではペグフィルグラスチム（PEG-G-CSF）、フィルグラスチム、レノグラスチム、ナルトグラスチムの4種類のG-CSFが使用可能です。新規治療の開発によりEBCの治療状況が大きく変化し、2014年に日本でペグフィルグラスチムが上市された後、実際のG-CSFの使用パターンについてはほとんど知られていません。いくつかの周術期治療レジメンに対する発熱性好中球減少症リスクが最近報告されていますが、ペグフィルグラスチム上市前後の数年間を含む大規模な報告は行われていません。

<本研究の概要>

2010年から2020年までの期間、EBC患者の周術期化学療法のパターン、G-CSFの使用、および発熱性好中球減少症の発生状況を、国内最大級の保険診療データベースであるMedical Data Vision（MDV）※を活用し解析しました。データベースに乳癌病名を登録された416,455例を抽出し、そのうち周術期薬物療法が行われた32,597例を解析対象としました。さらに、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、発熱性好中球減少症関連入院（FN関連入院）に関連する因子を探索しました。

※Medical Data Vision（MDV）：DPC病院をカバーした（DPC病院全体の26%）、国内最大級の保険診療データベース。今回対象となった2020年までの実患者数は3,451万人とプレスリリースされている。

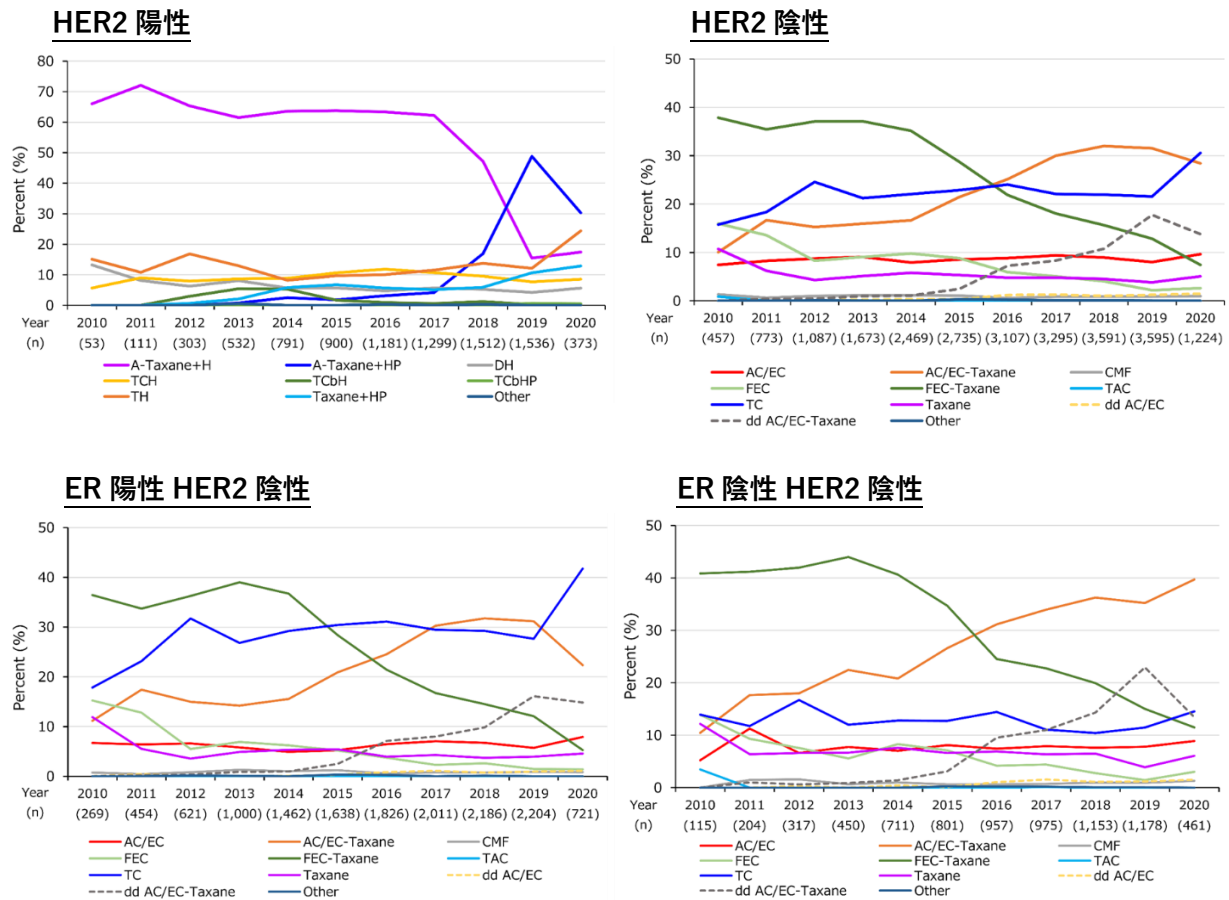
【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

■乳癌サブタイプ別に検討した周術期化学療法レジメンの年次推移



詳細な定義を行いサブタイプ別の EBC 周術期薬物療法のレジメンの 10 年間の推移を解析しました。

- ・HER2 陽性では、A-Taxane+Trastuzumab 療法が急激に減少し、これに Pertuzumab を加えたレジメンが大きく増加しています。Paclitaxel+Trastuzumab 療法、アンスラサイクリンを含まない Taxane +Trastuzumab + Pertuzumab 療法、TC+Trastuzumab 併用療法もおおよそ 1 割前後ありますが、カルボプラチンレジメンはほとんど使用されていません。

- ・HER2 陰性では FEC-Taxane 療法は大きく減少。一方で AC/EC-Taxane 療法、TC 療法、そして Dose-dense 療法で増加がみられます。

さらに HER2 陰性を ER 陽性/陰性に分けて解析を行いました。

- ・ER 陽性 HER2 陰性では FEC-Taxane 療法が大きく減少し、AC/EC-Taxane 療法、TC 療法、Dose-dense 療法の増加がみられます。

- ・ER 陰性 HER2 陰性では FEC-Taxane 療法の減少、AC/EC-Taxane 療法、Dose-dense 療法の増加がみられます。TC 療法や AC 療法は 1 割前後の症例で行われているようです。

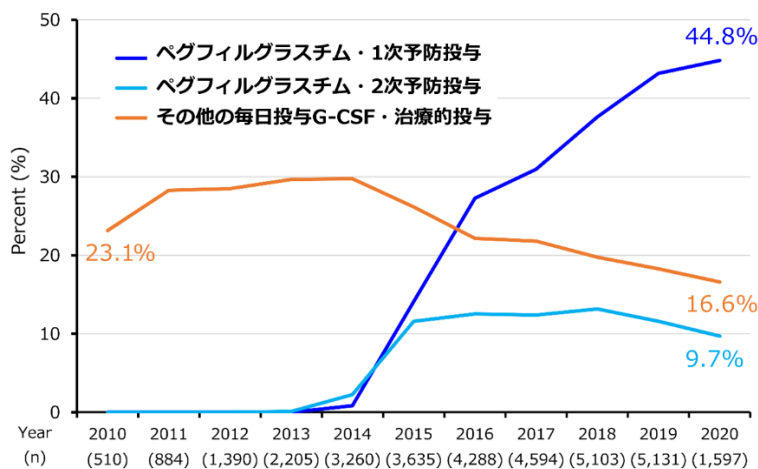
【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

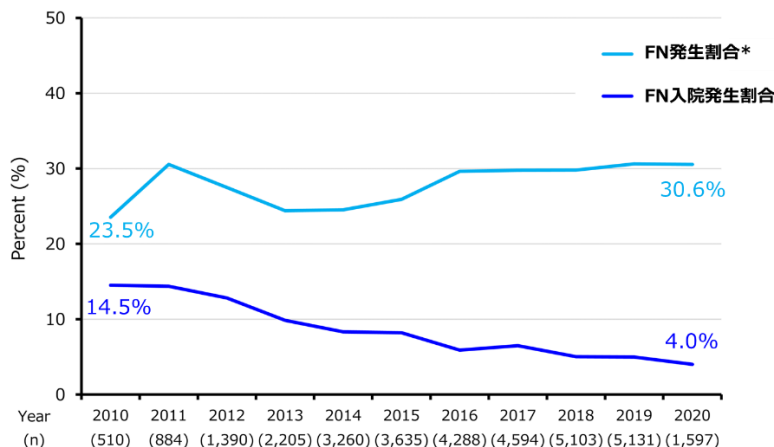
電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

■乳癌周術期化学療法時の G-CSF 使用状況 年次推移



G-CSF の使用状況の年次推移です。毎日投与 G-CSF の使用は 2014 年から徐々に減少し 2020 年には 16.6%まで低下しました。一方で一次予防投与としてのペグフィルグラスチムが 44.8%まで大きく増加しました。ガイドラインで一次予防投与が推奨されたことや Dose-dense レジメンの拡大などが増加に寄与していると考えられます。二次予防投与としてのペグフィルグラスチム使用は 10%前後で推移しています。

■乳癌周術期化学療法時の FN 発症・FN 関連入院発生率 年次推移



* ICD-10による集計

ICD-10 と疾患コードによる発熱性好中球減少症の発症割合については 30%前後で大きな変化がみられません。一方で重症の発熱性好中球減少症の指標と考えられる、FN 関連入院に関しては年々減少傾向 (2010 年：14.5%→2020 年：4.0%) にあることが示されました。最近 5-6 年では強力な周術期治療レジメンが増えているにもかかわらず、重症 FN で入院する患者数は年々減少していることがわかります。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・林)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

ロジスティック回帰分析による FN 関連入院に係る因子の検討

変数		全体	FN関連入院あり	FN関連入院なし	オッズ比	95% 信頼区間		P値 (Wald検定)
		n=28,476 n	n=2,102 n (%)	n=26,374 n (%)		下限	上限	
周術期薬物療法のレジメン	AC/EC	9,748	589 (6.0)	9,159 (94.0)	1.000	-	-	-
	FEC	7,574	812 (10.7)	6,762 (89.3)	1.878	1.679	2.100	<.0001
	DTX+HP	368	37 (10.1)	331 (89.9)	1.687	1.187	2.399	0.0014
	TCH	764	61 (8.0)	703 (92.0)	1.385	1.050	1.827	0.0126
	TC	5,215	390 (7.5)	4,825 (92.5)	1.281	1.117	1.470	0.0007
	DTX	1,022	28 (2.7)	994 (97.3)	0.430	0.293	0.632	<.0001
	TH	818	13 (1.6)	805 (98.4)	0.235	0.135	0.410	<.0001
	dd AC/EC	2,218	122 (5.5)	2,096 (94.5)	0.997	0.805	1.234	0.9911
	TcBH	125	13 (10.4)	112 (89.6)	1.764	0.987	3.153	0.0328
DH	624	37 (5.9)	587 (94.1)	0.957	0.679	1.349	0.8064	
年齢	<65	21,357	1,512 (7.1)	19,845 (92.9)	1.000	-	-	-
	≥65	7,119	590 (8.3)	6,529 (91.7)	1.268	1.147	1.403	<.0001
乳癌手術から周術期薬物療法が 開始されるまでの期間	術前化学療法	9,817	758 (7.7)	9,059 (92.3)	0.962	0.863	1.071	0.1392
	手術から30日以内	3,157	191 (6.1)	2,966 (93.9)	0.773	0.657	0.910	0.0086
	手術から31-60日	11,527	877 (7.6)	10,650 (92.4)	1.000	-	-	-
	手術から61日以降	3,975	276 (6.9)	3,699 (93.1)	0.902	0.784	1.039	0.9553
乳癌の診断がなされる以前 1年間の合併症数	0	28,157	2,088 (7.4)	26,069 (92.6)	1.000	-	-	-
	1	280	13 (4.6)	267 (95.4)	0.619	0.353	1.084	0.8242
	≥2	39	1 (2.6)	38 (97.4)	0.295	0.040	2.161	0.3394
ペグフィルグラスチム1次予防投与	なし	22,201	1,692 (7.6)	20,509 (92.4)	1.000	-	-	-
	あり	6,275	410 (6.5)	5,865 (93.5)	0.879	0.778	0.993	0.0384

FN 関連入院のリスク因子の解析を行ったところ、FEC 療法、DTX+HP 療法、TCH 療法、TC 療法など一部の薬物療法レジメン、65 歳以上の高齢者で入院リスクの上昇傾向が、ペグフィルグラスチム一次予防投与で入院リスクの低下傾向が示唆されました。

<本件研究の成果>

サブタイプ別の EBC 周術期薬物療法のレジメンの 10 年間の推移、G-CSF の使用実態と発熱性好中球減少症、発熱性好中球減少症関連入院（FN 関連入院）の発生割合の推移が明らかとなりました。過去数年間で強力な周術期レジメンの使用が増加しているにもかかわらず、発熱性好中球減少症関連入院は継続的に減少（2010 年: 14.5%→2020 年: 4.0%）し、ペグフィルグラスチム一次予防投与を行った患者では FN 関連入院のリスクは低いことが示唆されました。これらの結果から、過去 5-6 年間の FN 関連入院の抑制にペグフィルグラスチム一次予防投与が一部寄与している可能性が示唆されました。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

附属病院 がんセンター 柴田 伸弘

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101 E-mail：shibanob@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp