

がん薬物療法の効果と薬物有害反応  
慶應義塾大学医学部外科助教授

久保田 哲朗

抗癌剤の分類

抗癌剤は毒物であり、効果と有害反応は常に裏腹の関係にあります。

- 1) アルキル化剤；DNA あるいはたんぱく質をアルキル化し、癌細胞の増殖を阻害する、まさに毒物です。直接癌細胞を攻撃して殺してしまうもので、宿主に対する影響(副作用)も強い薬剤です。
- 2) 代謝拮抗剤；細胞内に取り込まれ、種々の酵素活性に影響を及ぼすことによってDNA またはRNA 合成を阻害します。そのためアルキル化剤に比べるとその効果はやや緩やかです。代謝拮抗剤として本邦では経口フッ化ピリミジン(5-FU)系薬剤が広く使われており、現在ではTS-1(適応；胃癌)やカペシタピン(適応；乳癌)が使用されています。TS-1は腸管で5-FUの代謝経路が阻害され毒性が押さえられるため、腫瘍に選択的な効果を示し腸管毒性は抑制されているため、骨髄障害が投与量規制毒性(Dose limiting toxicity; DLT)となっています。Stage の切除不能の胃癌に対しTS-1+シスプラチン、放射線照射を行ったところ病理組織学的治癒(complete response; CR)となった症例もあります。しかし、このようによく効く人(responder)もいますが、効かない人(non-responder)もあるため、治療に対する感受性の差を見つけることが今後の重要な課題となっています。
- 3) 抗癌抗生物質；一般的にDNA 合成を阻害します。
- 4) 植物アルカロイド；現在、パクリタキセル(タキソール)、ドセタキセル(タキソテール)などのタキサン類が乳癌、胃癌を中心に使われるようになってきました。また、トポイソメラーゼ 阻害剤としてイリノテカン(CPT-11)が大腸癌等に使われるようになってきました。
- 5) その他の抗癌剤；主に使われているのはシスプラチンです。オキザリプラチンは日本では未承認ですが、国際的には大腸癌に対する標準的薬剤とされています。

乳癌では約50%がホルモン依存性を持っており、次の方法で治療が可能です。1)下垂体から分泌されて卵巣を刺激

するLHRHのアゴニストによって卵巣からのエストロゲンを阻害する、2)副腎で産するエストロゲンに対してアロマターゼを阻害することによってエストロゲン濃度を低下させる、3)タモキシフェンによって直接乳癌に作用する。このほかにMPAという合成黄体ホルモンが下垂体を介するなどの作用機序で抗乳癌効果を現わすと考えられています。

抗癌剤の分類	
1) アルキル化剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シクロフォスファミド(エンドキサン)</li> <li>・イフォマイド</li> <li>・メルファラン</li> <li>・ブスルファン</li> </ul>
2) 代謝拮抗剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メソトレキセート(MTX)</li> <li>・シトシンアラビノシド</li> <li>・ゲムシタピン</li> </ul>
フッ化ピリミジン系薬剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5-フルオロウラシル(5-FU)</li> <li>・テガフル</li> <li>・カルモフル</li> <li>・UFT</li> <li>・5'-DFUR(フルツロン)</li> <li>・TS-1</li> <li>・UFT/ロイコボリン(LV)</li> <li>・カペシタピン</li> </ul>
3) 抗癌抗生物質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アクチノマイシンD</li> <li>・ダウノルビシン</li> <li>・アドリアマイシン(ドキソルビシン)</li> <li>・エビルビシン</li> <li>・ピラルビシン</li> <li>・マイトマイシンC</li> <li>・ブレオマイシン</li> <li>・ペプロマイシン</li> </ul>
4) 植物アルカロイド	<ul style="list-style-type: none"> <li>微小管形成阻害                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ビンクリスチン</li> <li>・ビンプラスチン</li> <li>・ビンデシン</li> </ul> </li> <li>微小管過重合                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・バクリタキセル(タキソール)</li> <li>・ドセタキセル(タキソテール)</li> </ul> </li> <li>トポイソメラーゼ 阻害                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・イリノテカン(CPT-11)</li> </ul> </li> <li>トポイソメラーゼ 阻害                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・エトポシド</li> </ul> </li> </ul>
5) その他の抗癌剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>アスパラギン酸分解酵素                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・L-アスパラギナーゼ</li> </ul> </li> <li>白金製剤                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・シスプラチン(CDDP)</li> <li>・カルボプラチン</li> <li>・ネダプラチン</li> <li>・オキザリプラチン(本邦未承認)</li> </ul> </li> <li>ビタミンA                             <ul style="list-style-type: none"> <li>・All trans retinoic acid</li> </ul> </li> </ul>

## 薬物有害反応

抗癌剤による治療は、癌は DNA 合成が盛んだが、正常細胞ではそれと比較して盛んではないという差を利用しています。しかし、普通の人間の体でも DNA 合成が盛んに行われている場所（骨髄における白血球，赤血球，血小板の造成，消化管の上皮など）があります。したがって DNA 合成が盛んな場所で副作用が起こり，白血球減少，貧血，血小板減少などの血液毒性，口内炎，悪心，嘔吐，下痢，便秘などの消化器毒性が主なものとなります。この他に薬剤に一般的な肝障害，アドリマイシンの心毒性，ブレオマイシン，イレッサの肺毒性，シスプラチンの腎毒性，その他に神経毒性，脱毛，色素沈着といった副作用があります。

### 抗癌剤による副作用

- |          |           |
|----------|-----------|
| 1．血液毒性   | 3．肝障害     |
| 1) 白血球減少 | 4．心毒性     |
| 2) 貧血    | 5．肺毒性     |
| 3) 血小板減少 | 6．腎毒性     |
| 2．消化器毒性  | 7．神経毒性    |
| 1) 口内炎   | 8．脱毛・色素沈着 |
| 2) 悪心・嘔吐 |           |
| 3) 下痢    |           |
| 4) 便秘    |           |

## 副作用とその対策

### 1) 血液毒性；

白血球減少；対策として最も有効なものは G-CSF（顆粒球刺激因子）で，直接的に白血球増多に役に立ちます。【投与開始時期】白血球が 2000/ $\mu$ l 以下，好中球 1000/ $\mu$ l 以下，【投与量】成人に 50～100  $\mu$ g/body/day 皮下注射，【投与中止時期】好中球 5000/ $\mu$ l 以上です。白血球減少に伴う感染の予防には無菌室，簡易無菌装置，消化管除菌があり，感染症の治療が supportive care となります。

貧血；エリスロポエチンはあまり使われておらず，輸血が主な治療法です。

血小板減少；一番コントロールが難しいものです。生命の危険がある出血傾向に対しては血小板輸血を行います，抗体ができてしまうので頻回投与が難しく，血小板減少が DLT になった薬剤は白血球減少が DLT になった薬剤よりも使いにくいのが現状です。

### 2) 消化器毒性；

嘔吐；抗癌剤により患者さんがしばしば訴える副作用です。嘔吐の発現機序はセロトニン拮抗剤の開発により明らかになってきました。腸のクロム親和細胞にセロトニンが作用することによって，求心性迷走神経の末端において嘔吐

中枢を刺激して嘔吐を引き起こします。これに対して 5-HT<sub>3</sub> 受容体の拮抗剤を投与することにより悪心嘔吐はコントロールできるようになりました。5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤(カイトリル，ゾフランなど)の予防的投与により現在では嘔吐を起しやすい薬剤を用いた治療がやりやすくなってきました。

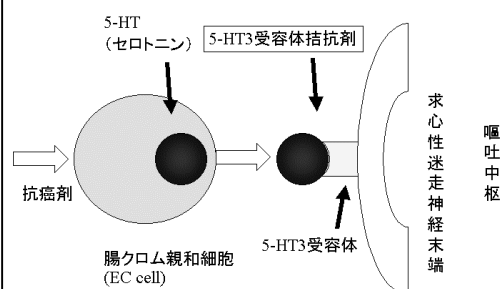
### 抗癌剤の催吐作用の程度

非常に高度	シスプラチン，シクロフォスファミド
高度	カルボプラチン，ドキシソルピシン
中等度	イリノテカン，エトポシド
	マイトマイシン
軽度	5-FU，タキソール，タキソテール
	ピンクリスチン，ピンラスチン

### 制吐剤の種類

ベンザミド類	メトクロプラミド(プリンペラン)
ベンゾジアゼピン類	ジアゼパム(セルシン) ロラゼパム(ワイパックス)
ステロイド類	デキサメサゾン(デカドロン) メチルプレドニゾン(ソルメドロール) ベタメサゾン(リンデロン)
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗剤類	グラニセトロン(カイトリル) オンダンセトロン(ゾフラン) アザセトロン(セロトーン)

### 抗癌剤による悪心・嘔吐の発現機序

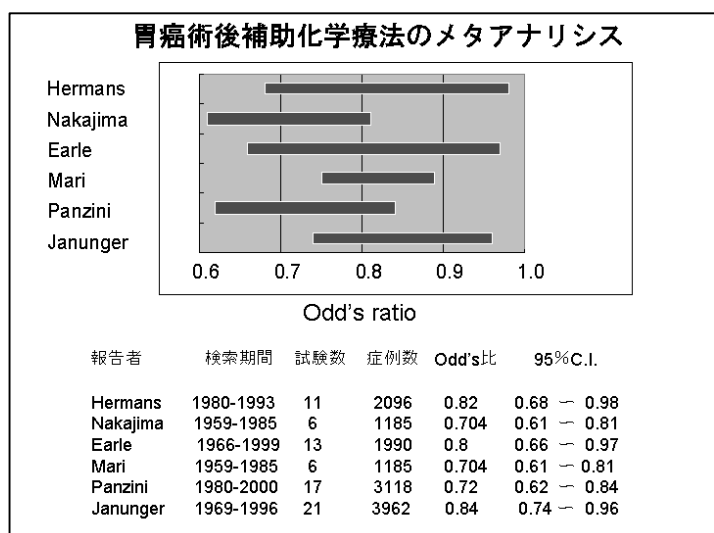


下痢；下痢を来す薬剤としてはメソトレキセート，5-FU，エトポシド，イリノテカンが有名です。対策は非特異的薬物療法（下痢止め），電解質の保持，感染の予防が必要です。

- 3) 肝障害；抗癌剤はすべからず肝毒性を持っていますが，特に肝障害を生じやすい抗癌剤としてはニトロソウレア類，代謝拮抗剤があります。薬物性肝障害を治す薬は原則的にありませんが，重症例に対してはステロイド（副腎皮質ホルモン）を使う場合があります。
- 4) 心毒性；心毒性を来す有名な抗癌剤にアドリアマイシンがあります。アドリアマイシンは乳癌の key drug ですが，重篤な副作用としてうっ血性心不全を来すことがあります。診断には心筋シンチグラフィ，心筋生検が有効です。発生率は  $550 \text{ mg/m}^2$  以上で 7%， $1,000 \text{ mg/m}^2$  を超えると 50% ですので，ハイリスク症例では  $450 \text{ mg/m}^2$ ，通常症例では  $550 \text{ mg/m}^2$  を上限とすることが必要です。タキソールは近年導入された薬剤ですが，血圧低下，除脈，不整脈，房室ブロック，脚ブロックなどが報告されています。重症な障害は稀ですので，対策としては別のタキサン系であるタキソテールを用います。
- 5) 肺毒性；ブレオマイシンが有名ですが，現在ではあまり使われなくなりました。肺毒性の比較的低いペプロマイシンを代替することが一般的です。イレッサは新聞で有名になりましたが，間質性肺炎による死亡例も報告されています。早期発見と休薬が唯一の対策です。
- 6) 神経毒性；ビンカルカロイド，タキサン類とシスプラチンに末梢神経障害，5-FU による小脳症状，白質脳炎があります。5-FU は各種の誘導体があり術後補助化学療法として広く用いられているので，神経毒性の発現頻度は少ないものの対象症例が多いため，早期発見して危ない症例は早く止めることが必要です。神経毒性は特異的な治療法がないので休薬することが対策となります。
- 7) 脱毛・色素沈着；抗癌剤は「禿げる」ということで広く恐れられています。脱毛を来しやすい抗癌剤とそうでない抗癌剤があります。シクロフォスファミド（エンドキサン），5-FU，ダウノマイシン，アドリアマイシン，タキソール，タキソテールは乳癌で用いられますが，女性の脱毛は患者さんの生活の質（Quality of life; QOL）の低下をもたらします。これらの薬剤はやむを得ず使用されることもありますので，よく患者さんに説明したうえで用いることが必要です。根本的な対策はなく，頭部の冷却が一時行われましたがそれほどの効果はなかったので，現在はあまり行われなくなりました。そこで医療用かつらをつけるあるいは日照を避けることが対策となります。

## 補助化学療法

2001 年 3 月に日本胃癌学会で術後補助化学療法のメタアナリシスを行ったところ，延命効果を示唆する結果が得られました。メタアナリシスとはいくつかの RCT（ランダム化比較試験）を総合的に解析する手法です。解析した臨床試験ではすべてオッズ比が 1 より小さくなっており，胃癌術後補助化学療法は延命に関して何らかのインパ



クトを持つといえますが、特定の1つの治療法を推奨することはできませんでした。現時点でも胃癌の補助化学療法は手術単独との比較をしなければいけないと言われています。一方、2000年のASCOに報告された有名なRCTでは、非常に大きな例数（556例）の胃癌症例を手術単独と化学放射線療法（5-FU+ロイコボリン+放射線照射）にランダム化割付して比較試験を行いました。New England Journal of Medicine に2001年に報告され、生存期間は全体では化学放射線療法群が手術単独よりも良好であり、無再発（病気がない状態での）生存に関しても良好でした。この手術単独を対照とした化学放射線療法としてはエビデンスレベルの高いStudyです。ところが、この中のリンパ節の郭清度を見ると、D2郭清（日本で通常行われているリンパ節の郭清）はわずか1割であり、日本から見ると手術手技は不十分であると考えられます。従って、これをすぐ日本のガイドラインあるいはエビデンスレベルに加えることはできないという問題があります。現在ACTS-GCという試験が行われていますが、これは手術単独を対照にしたTS-1を用いた術後補助化学療法の比較試験です。TS-1の再審査時（2005年）にこの中間成績を当局へ提出することになっています。対象症例はStage ~ bの胃癌であり、ガイドラインにおいて術後補助化学療法の臨床試験が必要だとされているStageです。1000例の集積を目標に進行中ですが、現在のところ約600例まで登録されており、現在最も効くと思われるTS-1がどの程度生存期間にインパクトを持つのか、結果が注目されています。

どのような治療方法を選択するかを決定するための基礎となるエビデンスを収集するためにはさまざまな方法がありますが、中でもRCTを行って、さらに複数のRCTをメタアナリシスして今後の治療法を決めていくことは医学の進歩上必要です。しかし実際に、患者さんにRCTを説明するのは非常に難しいことです。患者さん達は自分の病気を治してもらおうと思って病院にいらっしゃるわけであり、医学の進歩のために病院にいらっしゃる方はほとんどいないのが実情です。RCTの説明をすると「効く群にしてください」とか、「先生がよいと思うのはどちらですか」とか、「先生にお任せします」という患者さんが未だにたくさんいらっしゃいます。患者さんの方から見たら当然だと思いますが、Evidence-based Medicine（EBM）による医学の進歩には臨床試験が必要であることは確かです。これらのことを頭に入れた上で、個々の患者さんの人権は十分に守り、臨床試験を行って新たなEBMを組み立てていくことが非常に大切です。