講演 13

細胞障害性化学療法の基本

吉岡弘鎮¹

索引用語 —— 細胞障害性化学療法, 細胞障害性抗癌薬

1. はじめに

近年, 分子標的治療薬と免疫チェックポイント阻害剤の発展は著しく, これらの薬剤は進行肺癌の薬物療法の中心になったと言っても過言ではない。また術後化学療法など周術期の治療においてもこれらの薬剤, 特に免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験が急ピッチで進行中である。一方, そのような状況にあっても細胞障害性化学療法は肺癌の薬物療法において一定の重要な役割を依然として担っており, 今後もその状況は当面変わらないと思われる。よって細胞障害性化学療法に習熟することは肺癌薬物療法を担当する医師においては必須事項である。

細胞障害性化学療法は, 細胞障害性抗癌薬 (または殺細胞性抗癌薬) を単剤, もしくは組み合わせて用いられる。ただし肺癌においては3種類以上の細胞障害性抗癌薬を併用することはほとんどない。また細胞障害性抗癌薬を分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与することもある。細胞障害性抗癌薬は本邦では1970年代から臨床導入が始まり, 約半世紀の歴史があるが, 本稿では, 現在肺癌治療で使用されている細胞障害性抗癌薬を中心にその作用機序とそれらの薬剤を適切に使用するための基本事項と注意点について概説する。

2. 細胞障害性抗癌薬の分類と作用機序

現在, 癌治療で用いられている細胞障害性抗癌薬としては, 白金製剤, 抗腫瘍性抗生物質, アルキル化薬, 代謝拮抗薬, トポイソメラーゼ阻害薬, 微小管作用薬に分

けられ, 前二者が由来物質からの分類で, 残りが作用機序からの分類である。よって一部重複する抗癌薬も存在することに留意が必要である。以下に肺癌治療に用いられている主な細胞障害性抗癌薬を紹介する (詳細については新臨床腫瘍学改訂第5版 (日本臨床腫瘍学会編集 南江堂) などの成書を参照されたい)。

2-1. 白金製剤 (シスプラチン, カルボプラチン, ネダプラチン)

細胞内 DNA のプリン塩基 (グアニン及びアデニン) と結合し, 架橋形成することで DNA の複製・転写を抑制することで抗腫瘍効果を発揮する。架橋形成の大部分は同一 DNA 鎖の中で生じる (鎖内架橋)。細胞周期非依存性に作用する。シスプラチンは腎機能障害, 聴器毒性, 消化器毒性が特徴的である。カルボプラチンはシスプラチンの消化器毒性や腎機能障害を軽減したアナログとして開発されたが, 血小板減少などの血液毒性はシスプラチンより強い。多くの抗癌薬は体表面積や体重に基づいて投与量を計算するが, カルボプラチンは腎機能 (糸球体濾過量: GFR) を用いて Calvert の式*にて投与量を計算する。

*Calvert の式: 投与量 (mg/body) = 目標 AUC 値 × (GFR + 25)

2-2. 代謝拮抗薬 (ペメトレキセド, S-1 (テガフルール (FT)・ギメラシル・オテラシル), UFT (テガフルール・ウラシル), 5-フルオロウラシル (5-FU), ゲムシタビン)

代謝拮抗薬は核酸の代謝経路にて自らも代謝されつつ, 各段階で生理的代謝を拮抗阻害し, 最終的に DNA または RNA の障害を起こす薬剤である。細胞周期の S 期に作用する。

¹ 関西医科大学附属病院呼吸器腫瘍内科。

論文責任者: 吉岡弘鎮。

ペメトレキセドは、葉酸拮抗薬に分類され、複数の葉酸代謝関連酵素 (TS, DHFR, GARFT) を同時に阻害して DNA および RNA の合成阻害を引き起こし強い抗腫瘍効果を発揮する。

適量の葉酸内服とビタミン B12 筋肉注射を行うことで有効性を損なうことなく副作用が軽減するためこれらのビタミン剤を必ず併用する。有効性の観点から非扁平上皮非小細胞肺癌に使用される。

5-FU は、フッ化ピリミジン誘導体に分類され、ウラシルの 5 位の水素をフッ素に置換したものである。ウラシルと同じピリミジン代謝経路で同化代謝を受け活性化され細胞障害効果を発揮する。FT は 5-FU のプロドラッグであり、肝臓のチトクローム P450 の主に CYP2A6 により 5-FU へ代謝される。FT を Effector とし、薬剤の効果を修飾するモジュレータ (Biochemical modulator) を組み合わせた配合剤が S-1 と UFT である。

S-1 は、ギメラシルとオテラシルがモジュレータとして配合されており、ギメラシルは 5-FU の分解酵素である DPD の活性を阻害することで 5-FU の異化代謝を抑制し、血中 5-FU を高濃度で維持するため抗腫瘍効果を増強する。またオテラシルは腸管に選択的に分布し 5-FU のリン酸化酵素である OPRT を拮抗阻害することで腸管における 5-FU の FUMP (活性代謝物) への変換を阻害することで腸管における毒性を軽減させる。

UFT に配合されているウラシルは DPD を競合阻害するため 5-FU の異化代謝を抑制し、5-FU 血中濃度が高く維持されるため抗腫瘍効果が増強する。

2-3. トポイソメラーゼ阻害薬 (イリノテカン, ノギテカン (トポテカン), アントラサイクリン系抗癌薬 (ドキソルビシン, アムルビシン), エトポシド)

細胞核にある DNA トポイソメラーゼは、DNA の複製時に DNA を適宜切断・再結合して、ねじれや歪みを是正する酵素であり、I 型酵素と II 型酵素の 2 種類が知られる。I 型は DNA 二重らせんの一方を切断し、II 型はらせんの両者を切断し、DNA 鎖の切断面と共有結合し、共有結合複合体 (cleavable complex) を形成する。ねじれや歪みが是正された後にこの結合が解かれ、切断された DNA は再度結合する。トポイソメラーゼ阻害薬はトポイソメラーゼの働きを途中のステップで止めさせ、共有結合複合体のまま DNA を蓄積させる。その結果、細胞分裂が停止し、抗腫瘍効果を示す。イリノテカン (CPT-11)、ノギテカンはトポイソメラーゼ I 阻害薬に分類され、ドキソルビシン、アムルビシン、エトポシドはトポイソメラーゼ II 阻害薬に分類される。細胞周期の S-G2/M 期に作用する (イリノテカンは S 期)。

イリノテカンの主な副作用の 1 つに下痢があり、コリン作動性と考えられる早発性の下痢と、イリノテカンの

活性代謝物 SN38 の腸管への蓄積による腸管粘膜障害が原因と考えられている遅発性の下痢の 2 タイプがある。遅発性の下痢は遷延することがあり、発熱性好中球減少症 (FN) と重なって生じた場合には重篤な結果を招きかねないため注意する。

ドキソルビシンは、総投与量 550 mg/m² 以上になると重篤な心毒性の発生頻度が高くなることが知られているために総投与量の把握は大変重要であるが、一方、同じアントラサイクリン系抗癌薬のアムルビシンでは総投与量と心毒性の関連は示されていない。

2-4. 微小管作用薬 (タキサン (パクリタキセル (PTX), nab-PTX, ドセタキセル), ビンカルカロイド (ビノレリン, ビンデシン))

タキサンは、チューブリンの β サブユニットに結合することにより、微小管タンパク重合が促進され、微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を傷害することで、細胞分裂が阻害され抗腫瘍活性を示す。細胞周期の M 期に作用し、G2/M 期に停止させる。PTX は水への溶解が乏しいため、ポリオキシエチレンヒマシ油やエタノールといった溶媒で溶解されているが、nab-PTX は人血清アルブミンに PTX を結合させることにより溶媒が不要となり、PTX では初回又は 2 回目投与時に起こりやすいアレルギー反応 (アナフィラキシー) が nab-PTX では少ない。

ビンカルカロイドは、チューブリンの β サブユニットに結合することにより、 α サブユニットとの重合阻害を起こす。微小管の安定化が阻害され、細胞分裂を G2/M 期に停止させることで細胞のアポトーシスを誘導し抗腫瘍効果を示す。

3. 細胞障害性化学療法を適切に使いこなすために

各細胞障害性抗癌薬が持つ有効性を十分に得るためには、安全性に留意しつつ必要な投与量を確保することが重要である。そのためには各抗癌薬の薬物動態と起こり得る有害事象を理解し、患者さんの状態に応じて適切な抗癌薬を選択し投与量を決定しなければいけない。また薬剤投与中および投与後に実際に生じてくる有害事象の予防や軽減に努める必要がある。

頻度や重症度に差はあるが、多くの細胞障害性抗癌薬に共通しておこる有害事象とその発生のタイミング (図 1) 及びその対策を理解することを基本とし、さらに各抗癌薬に特徴的な有害事象を把握して治療に臨まなくてはならない。注意事項はたくさんあるが、いくつかを紹介する。

3-1. 悪心・嘔吐

患者さんが苦痛と感じやすいため、日本癌治療学会のガイドライン等を参考に薬剤による催吐リスクに応じて

西條長宏 編「インフォームドコンセントのための図説シリーズ 抗悪性腫瘍薬 肺がん 改訂版」p11

図 1. 主な有害事象の発現時期の目安.

制吐療法を適切に行う.^{1,2}

3-2. FN

発症した場合に致死性の転帰をたどることがあり適切な対応が求められる。好中球減少が予想されるタイミングでの発熱は要注意であり、外来化学療法中では対応が遅くならないように患者教育が肝要である。日本癌治療学会の G-CSF 適正使用ガイドラインでは、FN 発症率が 20% 以上のレジメンであれば PEG-GCSF による一次予防が推奨され、10~20% であれば患者さんの状態に応じて考慮する。³

3-3. 薬剤性肺障害

あらゆる抗癌薬で起こり得ることを理解し、呼吸器症状や間質性陰影が認められた場合には必ず鑑別にあげなくてはならない。特に間質性肺炎合併例などではリスクが高い。

3-4. 併用薬

抗癌薬と併用薬による相互作用に注意が必要である。例として S-1 とワーファリンを併用すると PT-INR が著明に延長し重篤な出血傾向を呈することがある。

3-5. アナフィラキシー

PTX では初回もしくは 2 回目の投与時に発症し以降発症することは稀であるが、プラチナ製剤では最初には問題がなくても反復投与するうちに突然発症することがある。カルボプラチンの場合は、中央値は 8 回目(範囲 6~21 回)と報告されている。

3-6. 腎機能低下症例

抗癌薬の主たる排泄経路が尿(腎排泄)であった場合は腎機能低下により薬剤の血中からの排泄遅延が生じ、重篤な骨髄抑制を来することがある。腎機能低下症例には用量調節や胆汁排泄の薬剤選択を行う。例として S-1 の配合剤の DPD 阻害剤ギメラシルは腎排泄されるが、腎機能低下時には排泄遅延によりギメラシルの効果が増強し重篤な骨髄抑制が生じる。

3-7. 末梢神経障害

タキサンなどの反復投与で生じる薬剤性末梢神経障害は一旦重症になると治療をしても十分な改善は難しく年余にわたり症状が遷延し QOL 低下につながる。末梢神経障害の症状が悪化傾向の場合には当該抗癌薬を早めに中止する。

3-8. シスプラチンショートハイドレーション

症例を選択すればシスプラチンレジメンでも 4 時間以内で十分投与が可能であり、外来治療が可能である。日本肺癌学会が作成した手引きが参考になる。⁴

4. 終わりに

細胞障害性抗癌薬を適切に使いこなすためには、各抗癌薬の特徴を十分に理解し、患者さんの状態(PS、臓器機能、合併症、併用薬など)に応じた適切な薬剤を選択することが必要である。また細胞障害性抗癌薬による有害事象を避けることは難しいが、支持療法(副作用対策)

をしっかりと行うことで安全性を最大限に担保し、患者さんの利便性の向上と生活の質の維持を図りながら、各抗がん薬の持つ抗腫瘍効果を十分に引き出すことが治療医に求められる。細胞障害性抗がん薬は一連の肺癌治療の流れのいずれかの場面において引き続き重要な役割を果たし、免疫チェックポイント阻害剤や分子標的治療薬との併用療法で使われる機会も増えつつある。これからの細胞障害性化学療法の基本である各薬剤の薬物動態と特徴、有効性、起こり得る有害事象をしっかりと理解し、目の前の患者さんに最善の治療を行っていただきたい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：吉岡弘鎮〔講演料など〕日本イーライリリー株式会社、日本ベーリンガーインゲル

ハイム、MSD 株式会社

REFERENCES

1. de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer*. 1997;76:1055-1061.
2. 日本癌治療学会. 制吐薬適正使用ガイドライン. 第2版. 金原出版; 2015.
3. 日本癌治療学会. G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版. ver.5. 2018.
4. 日本肺癌学会ガイドライン検討委員会. シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き. <http://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1022.pdf>.

Fundamentals of Cytotoxic Chemotherapy

Hiroshige Yoshioka¹

¹*Department of Thoracic Oncology, Kansai Medical University Hospital.*