

特集：がんと栄養

がん治療薬と副作用

土屋 浩一郎¹⁾, 大坂 祐貴¹⁾, 堀ノ内 裕也²⁾, 田 蒔 美歩¹⁾, 東 桃代³⁾¹⁾徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部薬物機能制御学講座分子生物薬学分野, ²⁾徳島大学医学部歯学部附属病院薬剤部,³⁾徳島大学薬学部臨床薬学教育支援室

(平成21年5月29日受付)

(平成21年6月3日受理)

はじめに

がんは日本人の死亡原因の第1位であり、2人に1人はがんに罹り、3人に1人はがんで死亡する時代となっている。がんの治療には大きく分けて外科療法、放射線療法、化学療法(薬物療法)があるが、がんの薬物治療において、抗がん薬の効果(=有効性)と副作用の関係は古くて新しい問題であり、副作用のコントロールががん薬物治療の成否を左右する。従来の抗がん剤はがん細胞と正常細胞の違いを主として増殖速度に求めていたため、正常細胞の中でも増殖の速い細胞は抗がん剤の標的となり、その結果骨髄抑制や脱毛、消化管出血等の副作用を惹起する。しかし近年相次いで登場しているがんの分子標的薬では従来の抗がん剤の副作用とは全く異なった挙動をとることが知られてきつつある。そこで本項では、抗がん剤の特徴、抗がん剤の作用メカニズム、そして抗がん剤の副作用について概説する。

1. 化学療法の特徴

がん細胞とは、細胞が異常をきたし自己制御を失って際限なく増える状態で、細胞の不死化、転移、薬剤耐性化、血管新生、浸潤、細胞接着の異常を起こした細胞である。化学療法の目的は「抗がん剤」の投与によってがん細胞の増殖を抑制することにより腫瘍を縮小することであるが、白血病や悪性リンパ腫に対する化学療法のようにがんの治療を目的として投与される場合もある。ところで化学療法の特徴として、①抗がん剤の投与は継続的に行われること(図1)と、②多剤併用療法が行われることがある。これは、抗がん剤のがん細胞殺傷速度は

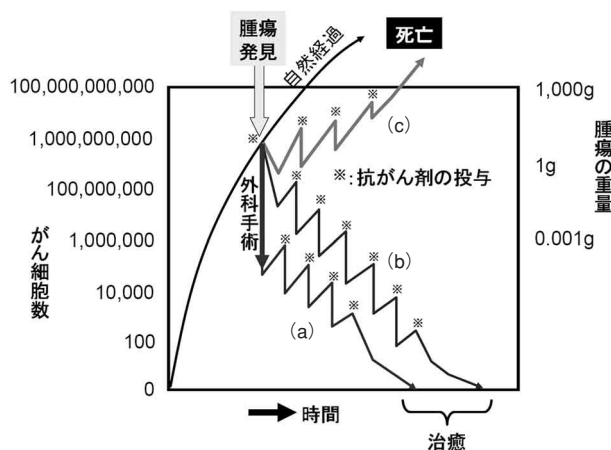


図1. がん細胞数と治療効果

固形腫瘍の場合は、(a)線で示したように外科療法・放射線療法でがん細胞数の大幅な減少を図った後、潜在的微小転移の治療を継続するために抗がん剤の投与を継続する。また、白血病のような播種性がんに対しては、(b)線で示したように、主として抗がん剤による治療が行われる。一方、(c)線のように、抗がん剤治療により一時的な効果は見られるが治療の谷間に症状が再発し、自然経過に比べて延命は図れるが、最後にはがん死亡を迎える。(文献¹⁾より一部改変)

一次反応式に従う、すなわち、がん細胞が化学療法剤によって消失する速度は、その細胞数に比例する(=対数殺傷理論)がその理由になっている。換言すれば、 10^9 個のがん細胞に対しある種の抗がん剤を投与するとがん細胞数が $1/10$ の 10^8 個に減少したならば、 10^3 個のがん細胞に対し同様に投薬すると $1/10$ の 10^2 個になる、という理屈である。そのため、抗がん剤の投与を繰り返すことによって、最終的にがん細胞の数を1未満にすることを目的に、抗がん剤の投与が繰り返される¹⁾(図1)。この

投薬と休薬の期間であるが、これは、抗がん剤はその薬の性質上、正常細胞にも影響を与えるため、正常細胞の回復を待って抗がん剤を投与するために設けられる(図2)。また最近では、投薬と休薬の間隔を短くして抗がん剤を投与することでより抗腫瘍効果を高めようとする、投与集中化学療法(dose-dense chemotherapy)が提案されているが²⁾、この場合は抗がん剤によってダメージを受けやすい正常細胞(骨髄等)の回復が遅れるため、貧血や好中球減少症に対する対応が必要となる。

また、②の多剤併用療法は、さまざまな抗がん剤により1)許容される毒性の範囲の中で最大限の細胞殺傷効果を提供する、2)異種の腫瘍細胞群では、抗がん剤の併用はより広い細胞系範囲に対して効果的であることと、3)腫瘍細胞は時間がたつとともに自然に薬剤耐性を獲得し、増殖していくというGoldie-Coldman理論に基づいて、お互いに耐性を発現させない(=非交叉耐性)抗がん剤をできるだけ多く短期間に使用すると、化学療法に抵抗性のある自然耐性細胞の増殖を防ぐことができるということがその背景にある²⁾。多剤併用療法の例としては、非Hodgkinリンパ腫に対するCHOP(CPA, DXR, VCR, プレドニゾロン)療法や、Hodgkin病に対するABVD(DXR, BLM, VLB, DTIC)療法、大腸癌に対するFOLFOX(5-FU, LV, オキサリプラチン)療法等がある。

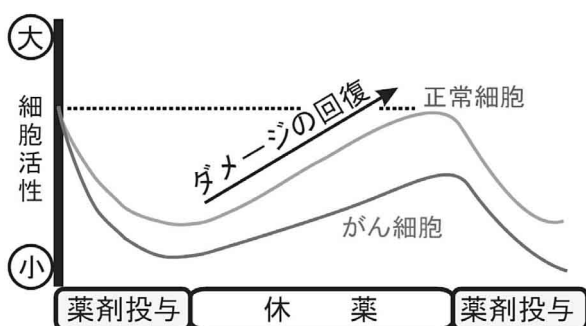


図2. 抗がん剤の投与スケジュール

休薬により、正常細胞はほぼ回復するが、がん細胞は回復が遅い。この正常細胞とがん細胞の、抗がん剤による障害からの回復の違いを利用して投薬と休薬を繰り返すことにより、がん細胞数の減少を期待する。

2. 化学療法の目的と有効性

化学療法の目的は、①治癒、②延命、③症状緩和・QOLの向上であり、これらの目的のため化学療法は単独もし

くは術前・術後に、さらには集学的治療において使用される。

がんの種類によって化学療法の有効性は大きく異なる。表1に示したように、治癒が期待できる悪性腫瘍から、効果の期待が少ない腫瘍まで存在する。

表1. 各種悪性腫瘍に対する化学療法の有効性²⁾

A群：治癒が期待できる(奏効率80%以上)	急性骨髄性白血病, 急性リンパ性白血病, Hodgkinリンパ腫, 非Hodgkinリンパ腫(中・高悪性度), 胚細胞腫瘍, 絨毛がん
B群：延命が期待できる(奏効率60-80%)	乳癌, 卵巣癌, 小細胞肺癌, 大腸癌, 多発性骨肉腫, 膀胱癌, 非Hodgkinリンパ腫(低悪性度), 慢性骨髄性白血病, 骨肉腫
C群：症状改善が期待できる(奏効率30-60%)	軟部組織腫瘍, 頭頸部がん, 食道癌, 子宮癌, 非小細胞肺癌, 胃癌, 前立腺癌, 膵癌, 脳腫瘍, 腎癌
D群：抗がん剤の効果はあまり期待できない(奏効率30%以下)	悪性黒色腫, 肝癌, 甲状腺癌

3. 抗がん剤の種類と副作用

抗がん剤は、がん細胞の増殖による腫瘍の増大を阻止するために用いられるが、その中には細胞を直接障害する①細胞障害性抗がん剤と、それぞれのがん細胞に特異的な分子を標的とした分子標的治療薬の2種に大別できる。以下、それぞれの薬剤の特徴について記す。

3-1. 細胞障害性抗がん剤

細胞の複製は図3の細胞周期に則って行われており、1周することで1個の細胞が2個に分裂する。これ

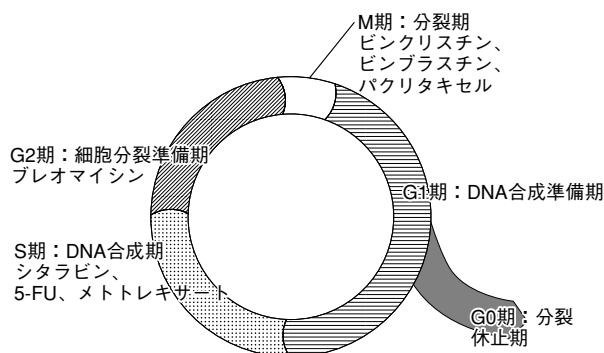


図3. 細胞周期と時間依存型抗がん剤

についてはがん細胞も正常細胞も同様である。正常細胞では1回分裂すると分裂休止期に入り、次の分裂が必要なきまで休止しているのに対し、がん細胞ではG1→S→G2→M期と再度分裂を行う。そのために際限なく増殖するという性質を有している。細胞障害性抗がん剤では、細胞周期の特定の時期に影響を与えて細胞の分裂を抑制する「時間依存型抗がん剤」と、細胞周期には関係なく抗腫瘍効果を発揮する「濃度依存型抗がん剤」に分けることができる。実際のがん細胞ではさまざまな分裂時期(G1, S, G2, M期)の細胞が共存していることから、時間依存型抗がん剤による治療の場合は、抗がん剤を長期間投与することによって高い有効性を得ることができる。一方、濃度依存性の抗がん剤は分裂周期に関係なく抗がん剤の濃度に比例して抗がん活性を示すことから、このような抗がん剤は体内で高濃度になるような投与方法が選択される。濃度依存性の抗がん剤には、アルキル化薬(シクロフォスファミド、プロカルバジン、ダカルバジン等)、抗腫瘍性抗生物質(塩酸ドキシソルピシン、ダウノマイシン、マイトマイシンC、アドリアマイシン等)、白金製剤(シスプラチン、カルボプラチン等)などが知られている³⁾。

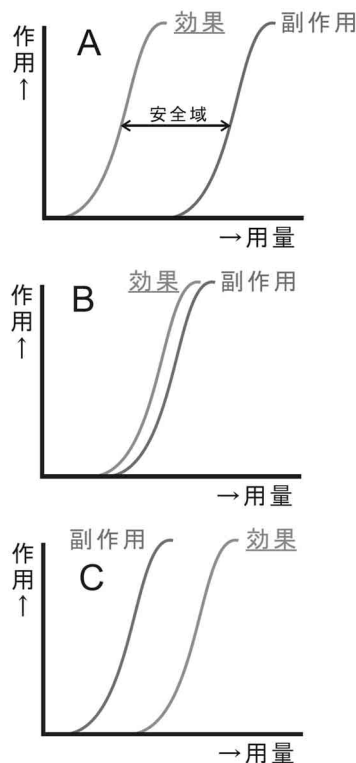


図4. 薬物の用量-作用曲線
一般の医薬品(A)と比較して、細胞障害性の抗がん剤では効果と副作用の用量が接近したり(B)、逆転している(C)場合がある。

3-2. 細胞障害性抗がん剤の副作用とその対策

一般的な薬物の効果と副作用の関係は、図4Aに示したように低用量の薬物で十分な効果を発揮し、極端な高用量を用いて初めて副作用が問題になってくる。すなわち安全域が広い。しかし細胞障害性抗がん剤では、細胞増殖を抑制することで抗がん活性を発揮するため正常細胞にも影響が現れる。そのため、細胞障害性抗がん剤では安全域が非常に狭く、用量と効果および副作用の程度が接近していたり(図4B)、または逆転していたりする(図4C)。しかしながら細胞障害性の抗がん剤の効き目を確かなものにするためには、これらの薬剤は最大耐用量(MTD)で用いられることが多い。したがって、細胞障害性抗がん剤の使用に当たっては副作用の発現は必至であり、細胞障害性抗がん剤の限界と副作用への対応を十分に見極める必要がある²⁾。

細胞障害性抗がん剤により発現する副作用の種類を表2に、出現時期を図5に示す。アレルギー反応(過敏症)は分子標的治療薬においても見られるが、図5に示したように、抗がん剤による副作用の出現時期は発生機序によって異なり、その出現はおおよそ予測が可能である⁴⁾。

このように、細胞障害性抗がん剤は、がん細胞の分裂

表2. 細胞障害性抗がん剤の副作用

薬剤名	過	発	骨	悪	口	下	便	心	肺	肝	腎	出	精	脱	皮	末			
	敏	熱	髄	心	内	嚔	炎	痢	秘	害	症	害	害	害	炎	状	毛	状	害
アルキル化薬	ナイトロジェン	○	○	●	●	○						○	○	○	○	○	○	○	○
	マスタード			●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
	CPM			●	●	○				○			○	○	○	○	○	○	○
	IFM			●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
	L-PAM			●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
	BUS			●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
	ACNU	○		●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
	PCZ			●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
代謝拮抗薬	DTIC	○	○	●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
	MTX			●	●	○				●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
	6-MP			●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
	5-FU			●	●	○		○					○	○	○	○	○	○	○
	カペシタビン			●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
	TS-1			●	●	○							○	○	○	○	○	○	○
抗生物質	Ara-C			●	●	○						○	○	○	○	○	○	○	○
	BH-AC	●		●	●	○													
	ACT-D		○	●	●	○									○	○	○	○	○
	MMC			○	○	○													
	DNR	○	○	○	○	○													
その他	DXR	○	○	○	○	○													
	EPI	○	○	○	○	○													
	BLM	○	○	○	○	○													
	VBL			●	○														
	VCR									●									
	VP-16					○													
	タモキシフェン																		
	L-ASP	●	○	○	○	○													
	CDDP	○		○	○	○													
	PAC	○	○	○	○	○													

●：特に注意すべき副作用，○：注意すべき副作用
(水島 裕 編，今日の治療薬2009，南江堂，p181より引用)

副作用の出現時期	副作用の種類
投与日 (点滴中)	アレルギー (過敏症)、発熱、血管痛、 血圧低下、悪心・嘔吐 (急性)
2~3日	全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐 (慢性)、 発疹、味覚の変化
7~14日	口内炎、食欲不振、骨髄抑制 (感染症)
14~28日	脱毛、神経障害 (しびれ)、皮膚障害、色素沈着、 膀胱炎、筋肉・関節痛、臓器障害 (心・肝・腎等)
2~6ヶ月	むくみ、疲労感 (倦怠感)、爪の変化、肺線維症、 うっ血性心不全
5~6年	二次発癌

図5. 抗がん剤投与による副作用の出現時期 (文献⁴⁾を一部改変)
これらの副作用のうち、アレルギー、感染症、むくみ (浮腫) は重症化すると危険である。

速度が速いという点に着目して薬理作用を発揮する薬物であるため、正常細胞でも分裂の盛んな細胞は細胞障害性抗がん剤の影響を受けることが予測される。骨髄、消化管粘膜、毛根、性腺が影響を受けると、それぞれ血液毒性、消化器毒性、脱毛、不妊の原因となる。また、抗がん剤の投与による副作用では、その対応が遅れると致死的になるものもいくつか知られている。例えば、過敏症のうち急性のアナフィラキシーショックでは、亢進のしびれ、冷汗、悪心・嘔吐などの前駆症状に続いて皮膚紅潮、呼吸困難、血圧低下、意識障害等の重篤な症状に陥る⁵⁾。好中球減少症のうち、特に発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia) では敗血症を合併する割合が高

く、適切な治療を行う必要がある⁵⁾。さらに、抗がん剤による間質性肺炎では、抗がん剤の比較的長期にわたる投与で起こると言われている。従って、息切れがする、息苦しくなる、空咳がでる、不明な発熱などの初期症状が現れた場合には直ちに適切な対処が重要となる⁶⁾。

3-3. 分子標的治療薬

前述した細胞障害性の抗がん剤のほとんどは、がん細胞ではDNA・RNA合成が亢進することに着目して、DNAおよびRNAの合成または修復酵素を阻害する化合物である。このことはがんの種類に関係なく非特異的に抗腫瘍活性を示すとともに、増殖期にある正常細胞も損傷することによって、さまざまな副作用が出現する (表2)。

ところで、ヒト細胞のバイオサイエンス研究の進歩に伴い、がんの発生、進展、増殖、浸潤、転移に関する分子機構が解明され、従来の抗がん剤とは異なる、これらの機構をターゲットとした新たな抗がん剤=分子標的治療薬が開発されるようになった⁷⁾。細胞障害性抗がん剤はがんの発生臓器によって抗がん剤の選択を行うが、分子標的治療薬ではがん細胞における標的分子の発現によって用いる薬剤を選択することになる (表3)。

このように、分子標的治療薬では標的分子と特異的に相互作用することで抗がん活性を発揮する薬物であるた

表3. 分子標的治療薬の標的分子と代表的治療薬

標的分子	代表的治療薬	
癌遺伝子産物	β カテニン	---
	bcl-2	---
	Ras	---
	HER2	トラスツズマブ
シグナル伝達系	ERK-MAPキナーゼ	---
	Wntシグナル	---
	TGF- β	---
	BCR-ABL	イマチニブ
増殖因子およびその受容体	ステロイド受容体	アロマトラーゼ阻害薬、性ホルモンアンタゴニスト
	PDGFR	イマチニブ、ソラフェニブ
	Fik2/Fik3	---
	VEGFR	ソラフェニブ
	EGFR	ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブ
	c-Met	---
転写因子	Alk	---
	NF- κ B	ボルテゾミブ
	FOXO	---
DNA複製・修復・テロメア	HIF-1	---
	p53	---
細胞周期	サイクリン依存性キナーゼ(CDK)	---
転移	MMP	---
血管新生	VEGF	ベバシズマブ
アポトーシス関連因子	IAPアンタゴニスト	---
耐性因子・感受性因子	ABCトランスポーター	---
その他	CD20	リツキシマブ、90Y-イブリツモマブ

め、逆に言えば攻撃対象となる標的分子が発現または活性化していない癌に対してはほとんど効果がないことは容易に推測できる。例えば、ゲフィチニブでは上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤であり、EGFR の ATP 結合部位に ATP と競合的に結合して癌の増殖・転移等のシグナル伝達を阻害する薬剤として開発された (図 6)。現在この薬剤は非小細胞肺癌に対する治療薬として用いられているが、興味深いことにゲフィチニブは腺癌、アジア人、女性、非喫煙者で効きやすいことが報告され、さらに研究を進めることでこれらのグループの患者では高頻度で EGFR 受容体に変異が起きていることが明らかとなった。高頻度で変異を持つ患者では奏効率は80%に達するのに対し、変異のない症例では10%程度の奏効率しか示さないことが示された⁸⁾。この例からも示されるように、分子標的治療薬では対象となる患者を選別することで、抗がん作用が期待できる患者には積極的に、また、期待できない患者には徒に時間と費用をかけることなく他の有効な治療法を提案できるであろう。

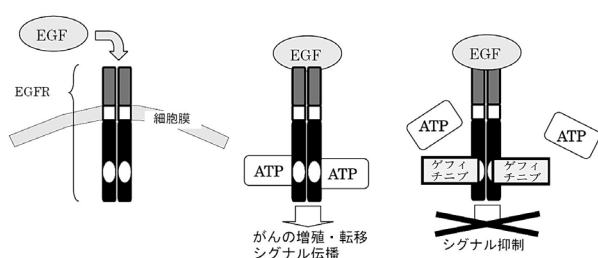


図 6. ゲフィチニブの EGFR 抑制機構

3-4. 分子標的治療薬の副作用とその対策

分子標的治療薬はがん細胞特異的に増殖・浸潤の抑制をすることが可能となり、そのため副作用も従来の細胞障害性抗がん剤と比べ一般的に軽微であると考えられているが、予期せぬ重篤な副作用を惹起する可能性もある。以下に、個々の分子標的治療薬の効能と特徴的および重篤な副作用について簡単に紹介する。

①イマチニブ (グリベック[®])

効能：慢性骨髄性白血病 (CML), KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍, フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
副作用：嘔気32例 (45.7%), 嘔吐18例 (25.7%), 好中球減少症30例 (42.9%), 血小板減少症28例 (40.0%),

白血球減少症28例 (40.0%), 貧血19例 (27.1%), 発疹28例 (40.0%)

②ゲフィチニブ (イレッサ[®])

効能：手術不能又は再発非小細胞肺癌
副作用：重篤な副作用として間質性肺炎 (使用した患者の3-6%で発症し、死亡につながる例も1-3%報告されている), 特有の副作用として皮疹 (ニキビ様) が10%程度, その他下痢が10%以上。

③エルロチニブ (タルセバ[®])

効能：切除不能な再発・進行性で, がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
副作用：間質性肺炎, 肝機能障害, 高度の下痢による脱水症状

④トラスツズマブ (ハーセプチン[®])

効能：HER2過剰発現が確認された転移性乳癌, およびHER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法
副作用：初回投与時に, 過敏症が出現することがある。

⑤スニチニブ (スーテント[®])

効能：イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 (GIST), および根治切除不能または転移性の腎細胞癌 (RCC)
副作用：手足症候群が約半数の患者に出現。その他, 高血圧 (49.4%)。

⑥ソラフェニブ (ネクサバル[®])

効能：根治切除不能または転移性の腎細胞癌 (RCC), 切除不能な肝細胞癌
副作用：血管新生の阻害による出血, 血栓生成による心筋虚血・心筋梗塞, 高血圧 (高血圧クリーゼ), 手足症候群。

⑦ベバシズマブ (アバスタチン[®])

効能：治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
副作用：血管新生の阻害による出血, および血栓生成

⑧セツキシマブ (アービタックス[®])

効能：EGFR 陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
副作用：アナフィラキシーショック。にきび様発疹が90%近くの患者に見られ, また皮膚の乾燥及び亀裂, 続発する炎症性及び感染性の症状 (眼瞼炎, 口唇炎, 蜂巣炎, 膿疱等)。間質性肺炎。

⑨ボルテゾミブ (ベルケイト[®])

効能：再発又は難治性の多発性骨髄腫
副作用：関連性が否定できない急性肺障害・間質性肺炎。末梢神経障害。

⑩リツキシマブ (リツキサン®)

効能：CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫，インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与副作用：過敏症。マウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であるため，過敏症に対する予防として投与前に抗ヒスタミン薬の投与が行われる。

⑪ゲムツズマブオゾガマイシン (マイロターグ®)

効能：再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病副作用：過敏症。肝障害 (約5割)。

4. おわりに

従来の抗がん剤は副作用について膨大な知識の蓄積があり，副作用発現時の対処方法や副作用低減の支持療法も考慮されている。一方分子標的治療薬はその歴史が浅い分，予期せぬ副作用について十分に注意を払う必要がある。

文 献

1. Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P.C.: イラスト薬理学 [原著3版] 柳澤輝行, 丸山敬監訳, 丸善, 東京, 2006, pp. 504-537
2. 国立がんセンター内科レジデント 編：がん診療レジデントマニュアル 第4版, 医学書院, 東京, 2007, pp. 12-21
3. 水島 裕 編：今日の治療薬2009, 南江堂, 東京, 2009, p. 170
4. 山本 昇：がん化学療法の副作用と対策, 中外医学社, 東京, 1998, p. 5
5. 大内尉義, 伊賀立二 編：疾患と治療薬, 南江堂, 東京, 2003, p. 497
6. 日本病院薬剤師会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集(4). じほう, 東京, 2001
7. 片桐豊雅, 中村祐輔：遺伝子発現解析に基づいた分子標的治療の開発. 鶴尾 隆 編, がんの分子標的治療, 南江堂, 東京, 2008, pp. 67-73
8. Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J., Haber, D. A.: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 7 : 169-181, 2007

Adverse effects of anti-cancer drugs

Koichiro Tsuchiya¹⁾, Yuki Osaka¹⁾, Yuya Horinouchi²⁾, Miho Tamaki¹⁾, and Momoyo Azuma³⁾

¹⁾Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, ²⁾Department of Clinical Pharmacy, Tokushima University Hospital, and ³⁾Clinical Pharmacy Support Division, Faculty of Pharmaceutical Sciences, the University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

In Japan, about one-half of population suffers from cancer in their lives, and one-third will die of it.

Currently, we have three strategies in the treatment of cancer, i.e., surgical treatment, radiotherapy, and chemotherapy (drug therapy).

Most conventional chemotherapeutic drugs work by impairing cell division, resulting in apoptotic cell death. However, these drugs have potent side-effects including nausea and vomiting, diarrhea and constipation, anemia, hair loss, hemorrhage, immunosuppression and myelosuppression, and secondary neoplasms due to disrupt normal cell growth. Some specific anti-cancer drugs are associated with organ-specific toxicities including cardiovascular disease (e.g., doxorubicin) and lung disease (e.g., bleomycin).

In addition, anti-cancer drugs are applied to patients with maximum tolerated dose (MTD), side-effects are intolerable to the patients in most cases.

In order to improve these unpleasant symptoms, some drugs are approved to cope with the side-effects of chemotherapy (synthetic G-CSF for neutropenia, 5-HT₃ inhibitors to block one or more of the signals that cause nausea and vomiting) though, medical staffs should pay attention to these sign of side effects.

By the way, recent advances in molecular biology have identified numerous genes and proteins involved in malignant transformation as targets of anticancer therapy. Many molecular-targeted agents are now applied at the bedside. Successful developments of trastuzumab in treating breast cancer, imatinib in chronic myeloid leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumors (GISTs), gefitinib and erlotinib in non-small cell lung cancer, sunitinib in GISTs and renal cell carcinoma (RCC), sorafenib in RCC, and bevacizumab in colorectal cancer, have validated the concept of molecular targeting and raised expectations of patients and oncologists alike. These drugs have high selectivity for tumor cells, provide effective treatment, and produce fewer side effects than are seen with conventional anticancer agents. However, unexpected untoward results may occur during treatment. Special attention will be required.

Key words : chemotherapy, side-effect, molecular-targeted agent