

がん化学療法のがん治療における意義は？

1. 癌治療の評価

抗腫瘍効果 ↔ 生存期間、QOL、症状緩和

2. 腫瘍の考え方

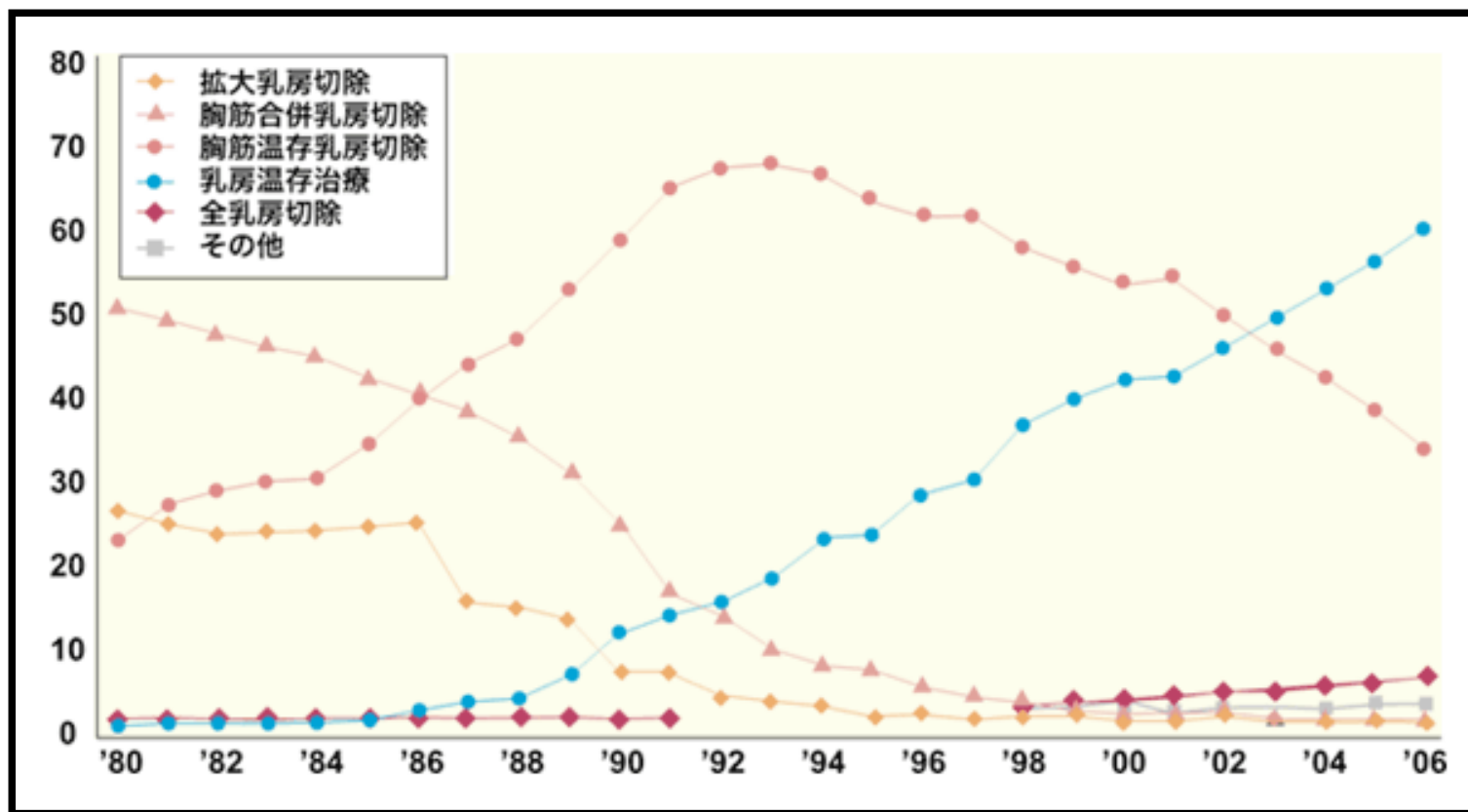
腫瘍＝局所疾患 ↔ 浸潤・転移する全身疾患

3. 抗癌剤の開発

進行期・再発期・終末期経の適応拡大

高齢者への適応拡大

治療法の選択: QOLの重要性

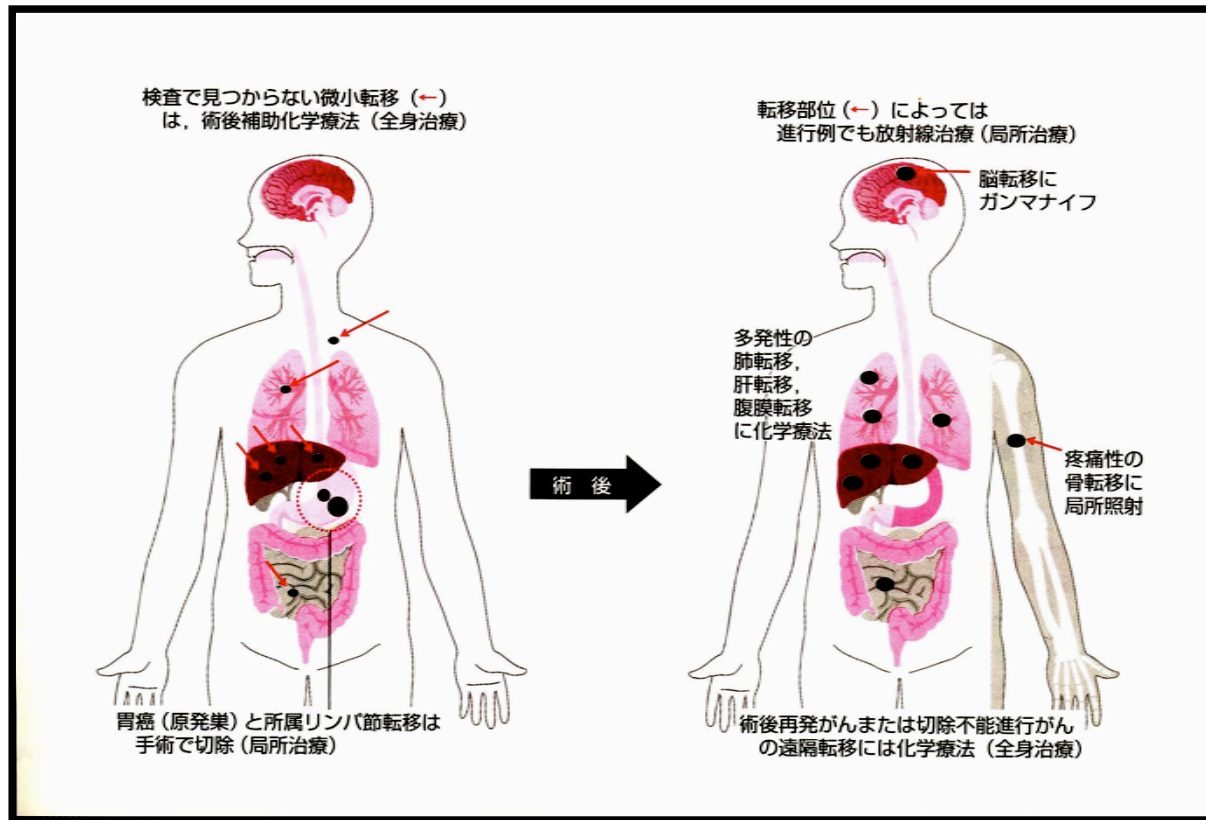


2006年 乳癌学会

現在、日本における乳癌手術のほぼ6割が乳房温存手術となっている。
ここに術後化学療法の意義がある。

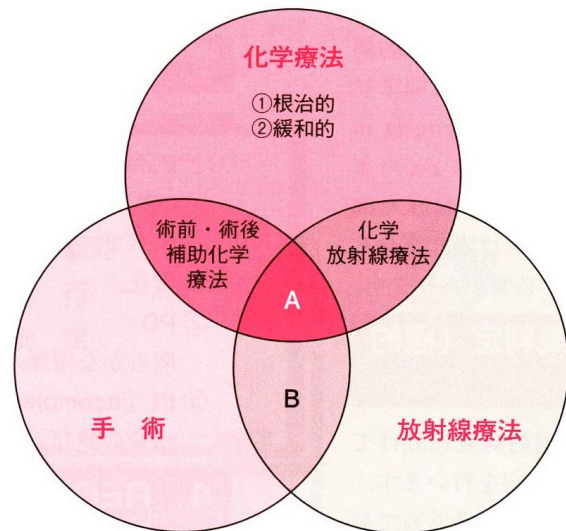
がん化学療法の意義

ー癌は全身病ー



進行期のがんでは、原発巣が小さくとも周囲への浸潤やリンパ管や血管を通じて癌細胞の全身への転移が認められる。治癒を目指すためには、局所療法である手術療法のみでは不十分である。

化学療法の適応と治療の目的



癌の3大治療法の関係を示した図だが、化学療法単独で根治を目指す白血病のようながんもあれば、延命を目指す固形がんもある。最近では手術療法や放射線療法と組み合わせて使用される場合が多い。

全身化学療法の種類

1. 延命を目指した化学療法

(ほとんどの固形癌)

(1) 生存期間の延長

(2) 症状の緩和

2. 根治を目指した化学療法

(急性骨髄性白血病、リンパ性白血病、リンパ腫など)

3. 術後補助化学療法

(進行期の固形癌の手術後の再発転移を防ぐ)

4. 術前化学療法

(手術不可能症例をダウンスタージングを図って手術可能にしたり、縮小手術を目指して行う)

固形がん治療におけるがん化学療法の意味は？

1. 術後補助化学療法

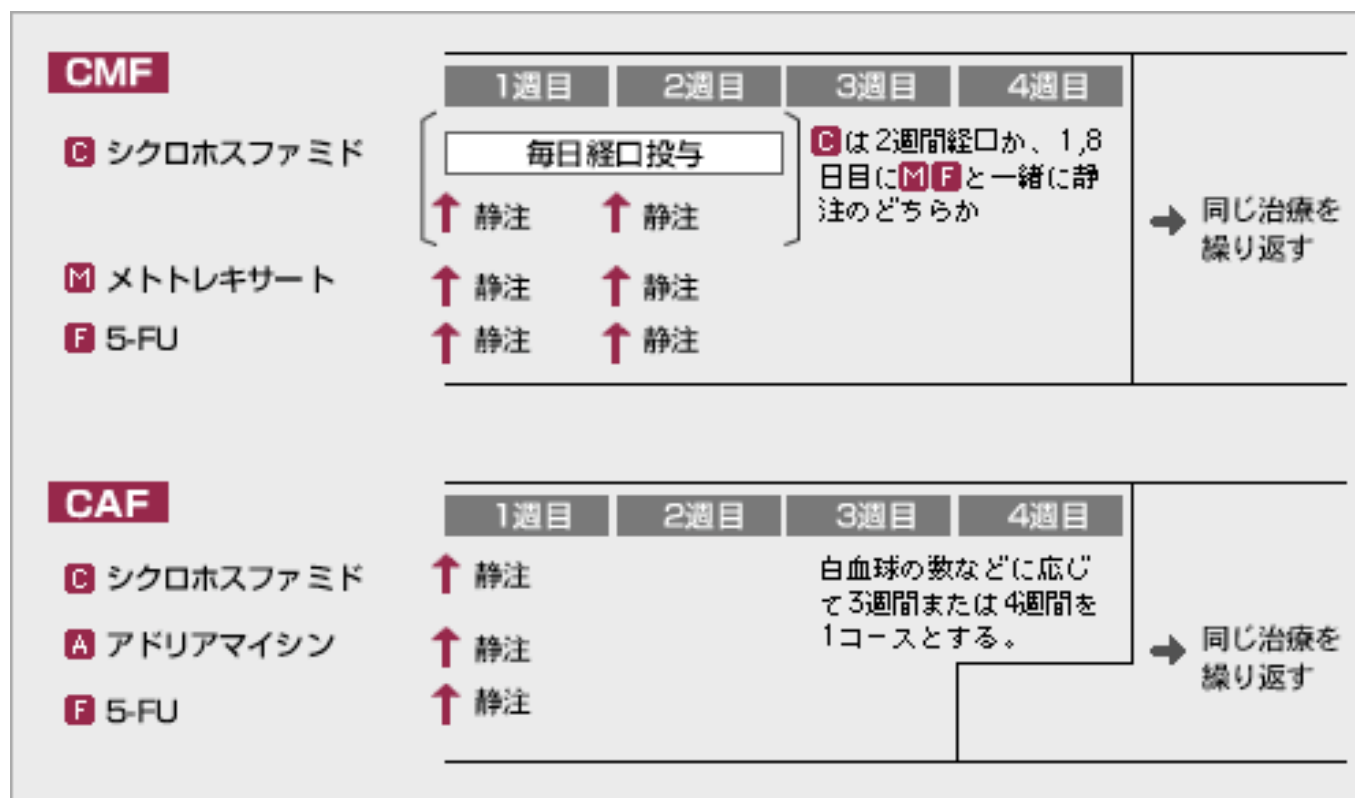
乳癌、胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌などで、再発リスクが高い場合に行うことが標準

2. 再発癌・切除不能癌に対する治療

乳癌、胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膵癌、胆道癌など

この場合の化学療法は、治癒を目的とせず、延命と症状緩和が目的となる。

固形がん治療において、多剤併用化学療法を3－4週ごとに行う理由はなにか？



乳がんの多剤併用療法の治療スケジュール

固形がん化学療法の方法

- 多剤併用化学療法 -

目的

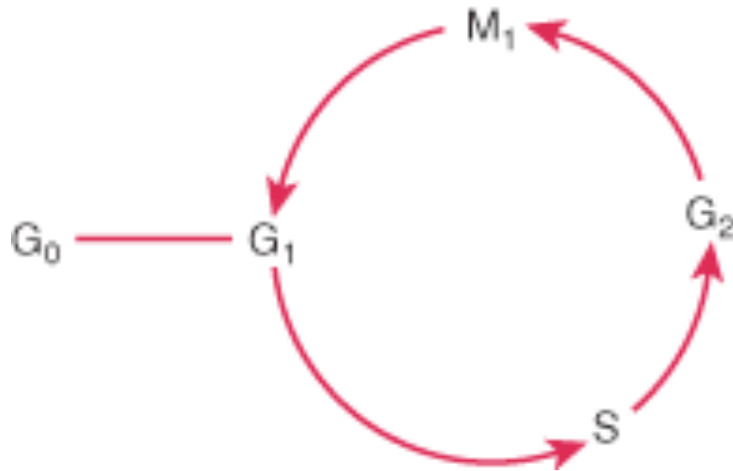
- 1) 作用機序の異なる複数の薬剤を用いることによる効果の増強
- 2) 多様ながん細胞に対してスペクトラムを拡大するため
- 3) 耐性細胞に効果をもたらすためと耐性細胞の出現を予防するため

薬剤選択の原則

- 1) 単剤でも効果を示している薬剤を選択
- 2) 作用機序の異なる薬剤を選択
- 3) 毒性が重複しない薬剤を選択
- 4) 個々の薬剤の推奨投与量・投与スケジュールで投与
- 5) できるだけ短い間隔で投与

癌細胞の増殖速度は速いのか？

—癌化学療法と細胞周期—

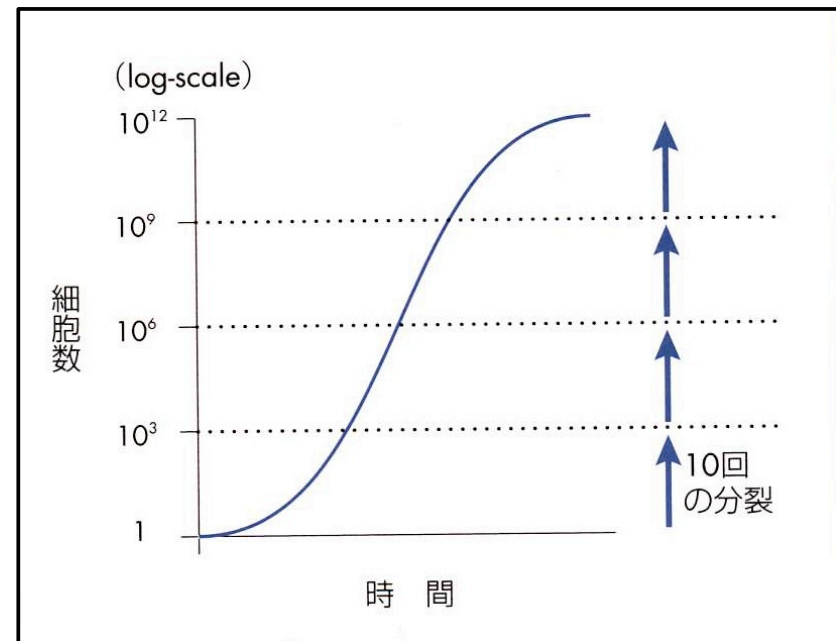


細胞周期

G₀ = 休止期 (細胞増殖なし); G₁ = 可変的なpre-DNA合成期 (12時間～2, 3日); S = DNA合成 (通常2～4時間); G₂ = post-DNA合成 (2～4時間) —細胞内にDNA四倍体がみられる; M₁ = 有糸分裂 (1～2時間)。

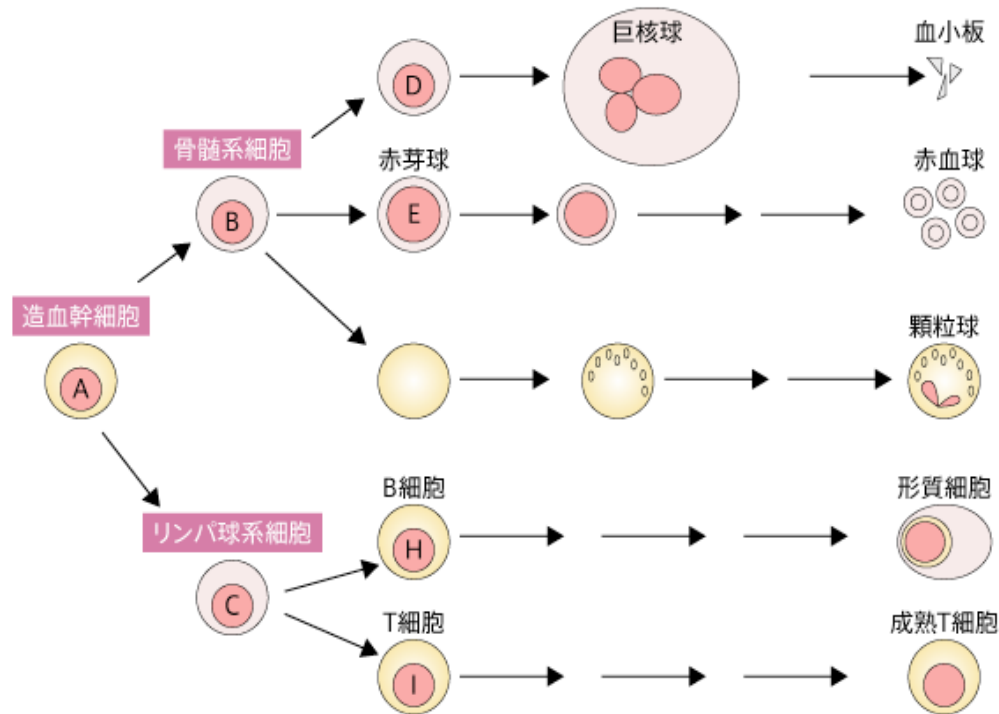
癌細胞の一部は細胞周期に入っておらず、G₀期 (静止期) にあるとされる。特に癌幹細胞と呼ばれる細胞は細胞周期に入っていないとされている。

また癌細胞の分裂速度は、癌組織の大きさによっても変わるとされている。



正常細胞の増殖速度は？

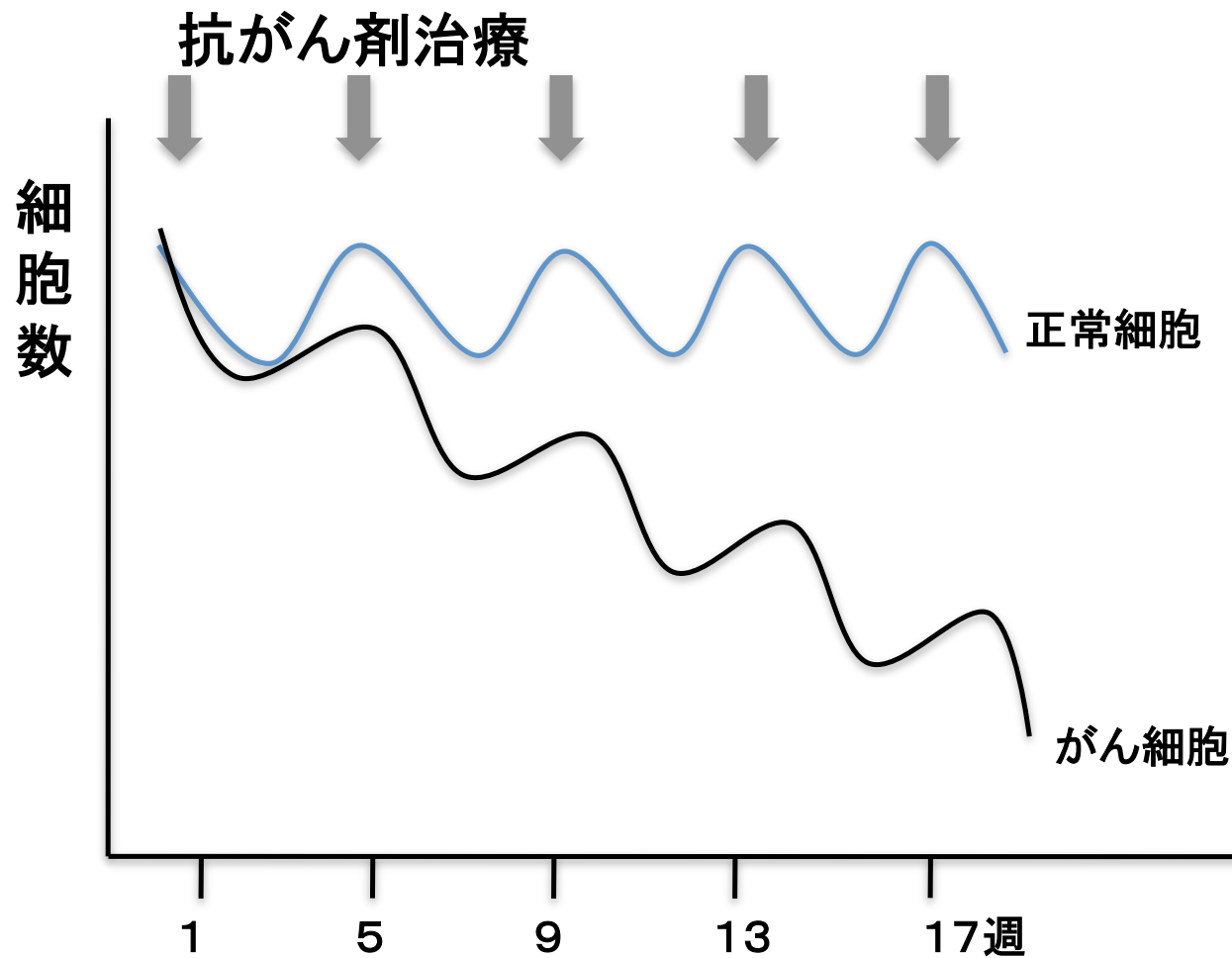
－造血組織と細胞周期－



赤血球の寿命はおよそ120日とされており、120日ですべて入れ替わる。好中球の寿命は半日程度とされており、補充が絶対に必要。造血幹細胞がこれらの血球の喪失分を補充している。

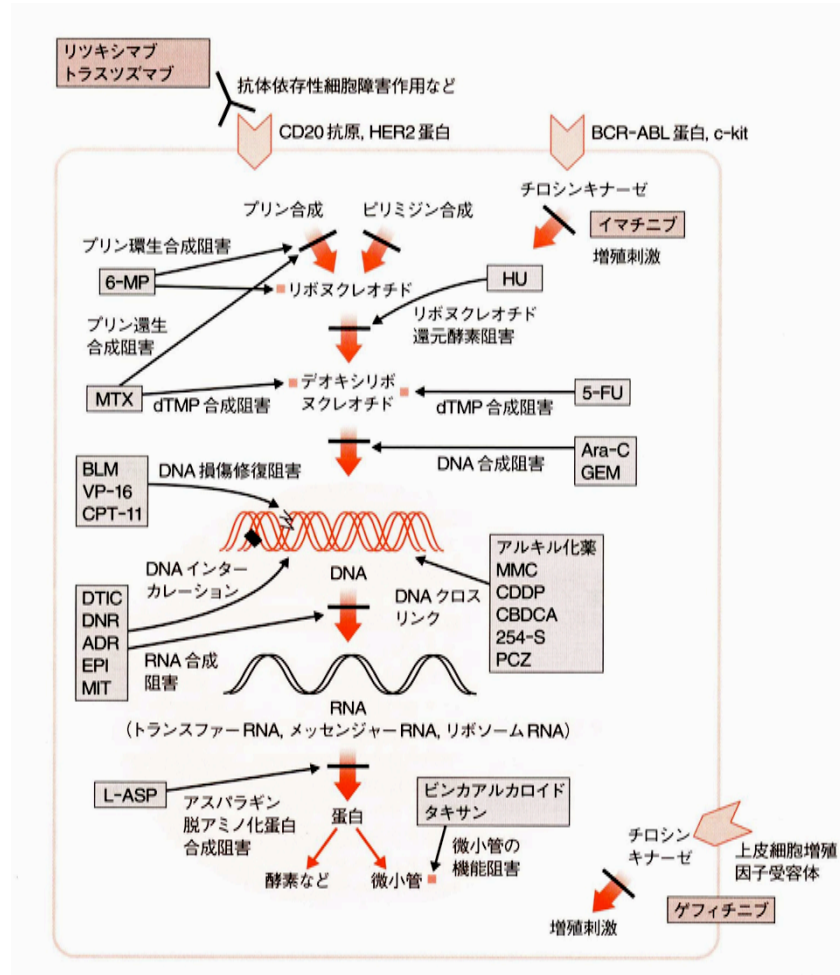
毎日 10^{11} 個(千億個)の血球を補充している造血幹細胞系では、活発に分裂増殖している造血前駆細胞集団が抗がん剤によって細胞死におちいる。しかし、造血系の血球補充能力は非常に高く、静止期にあった造血幹細胞が分裂して増殖能力の高い造血前駆細胞集団が再生されて、早期に造血系の回復が認められる。

固形がんの化学療法スケジュール



前のスライドで説明したように、正常骨髄細胞の増殖速度は速い。骨髄細胞は3－4週間で回復するが、がん細胞は回復しきれておらず、その段階で抗がん剤を投与することになるので、がん細胞の減少が図れるという戦略が可能となる。

抗癌剤はどのように効くのか？



アルキル化剤：DNAの2重鎖に異常な結合を起こし，DNAの2重鎖切断を誘導したり，DNAの損傷を誘導してアポトーシスをもたらす．

代謝拮抗剤：代表的薬剤である5-FUは，Thymidine合成を阻害してDNA合成阻害，増殖阻害をもたらす，DNAに組込まれることによってDNA異常が認識されてアポトーシスをもたらす．

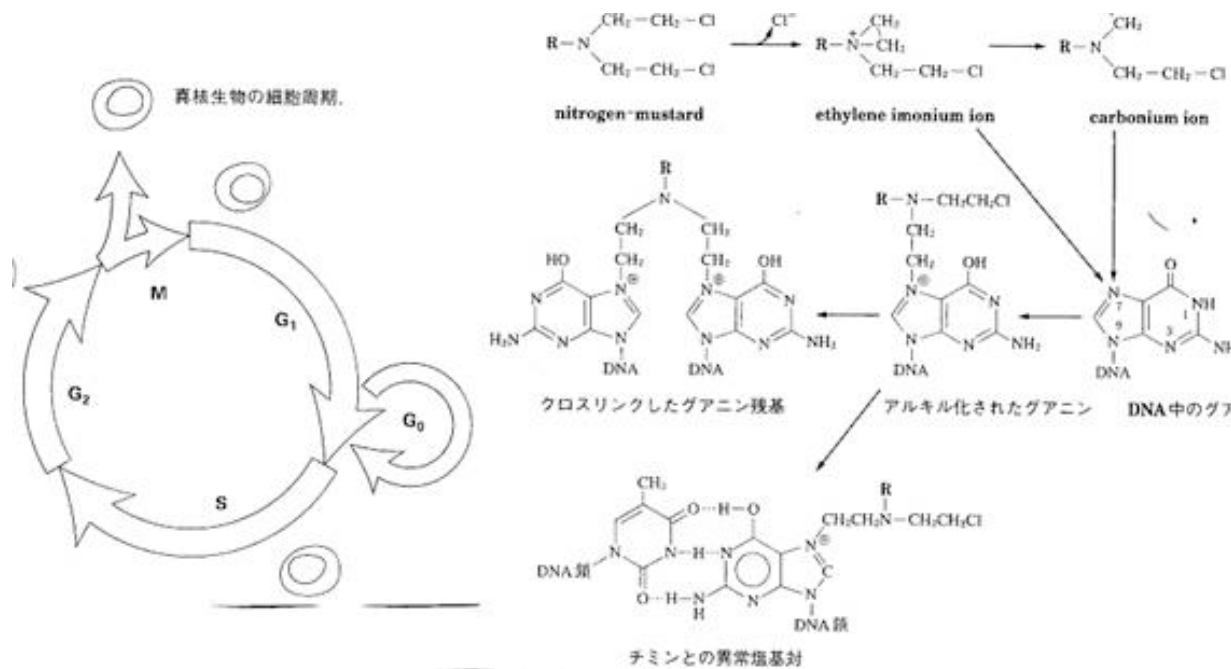
抗癌性抗生物質：DNAの2重鎖に異常な結合を起こし，DNAの2重鎖切断を誘導したり，活性酸素によるDNA損傷を誘導してアポトーシスをもたらす．

微小管阻害薬：分裂の阻害によって多倍体となってアポトーシスがもたらされる．

白金製剤：DNAと結合してDNAの2重鎖切断を誘導したり，DNAの損傷を誘導してアポトーシスをもたらす．

トポイソメラーゼ阻害剤：DNA損傷修復やDNA複製を阻害してアポトーシスをもたらす．

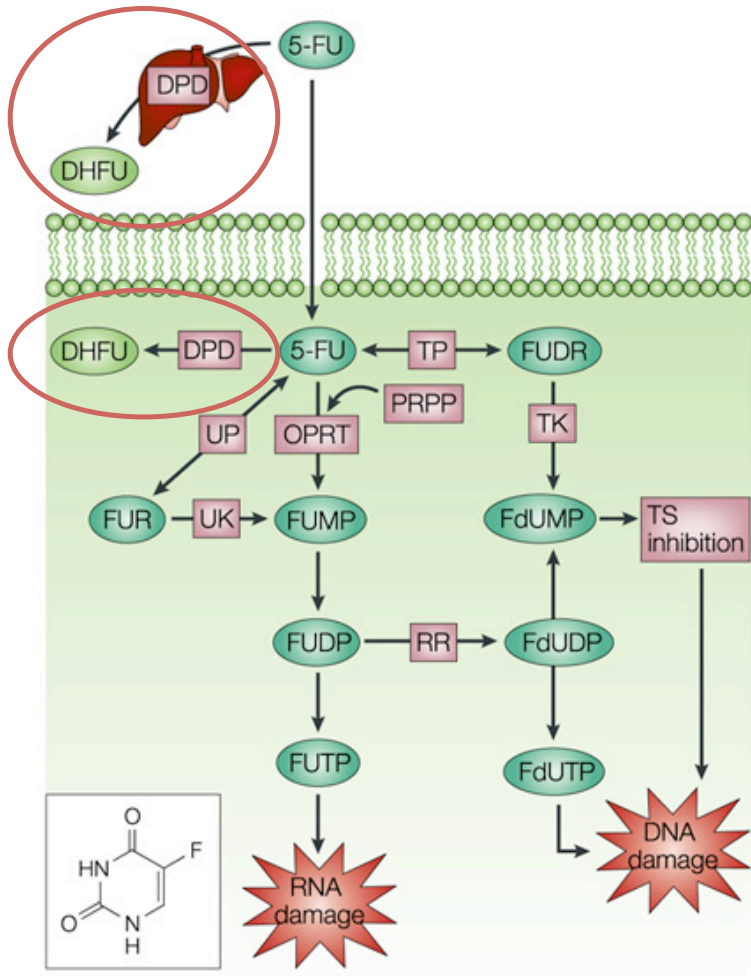
アルキル化剤の作用機序



核酸のうちグアニンにアルキル基を付加する。その結果グアニン同士がクロスリンク(架橋)したり、チミンと誤った塩基対を形成してしまう。

結果として、DNA2重鎖の解離が起こらず、分裂できなくなってアポトーシスしたり、DNA損傷の修復ができずにアポトーシスを起こす。この機序は、細胞周期に入っていない細胞にも効果を示す。

代謝拮抗剤の作用機序



5-FUは細胞内でFUMPもしくはFdUMPに変換され、FUMPはFUDP, FUTPと変換されてRNA合成を阻害する。(この系は細胞周期依存的ではなく、細胞のアポトーシスを誘導するが、minorな経路である)

**FdUMPはFdDMP, FdTMPと変換されて、DNA合成を阻害する。
(この系は細胞周期依存的)**

赤で囲まれた経路は分解系

癌化学療法に影響する要因

1. 全身状態(PS : performance status)

通常はPS0-2が癌化学療法の適応となる。

2. 年齢

臓器の機能は、25歳をピークに年々低下する。また老化に伴って体内の水分量、細胞外液量、血液量および血中アルブミンなどが低下する。その結果薬剤の吸収、分布が変化して血中濃度が高くなる。

3. 臓器機能

抗がん剤治療では副作用が不可避であり、臓器機能のアセスメントが重要である。

4. がん以外の合併症

糖尿病や心疾患などでは、投与量や投与経路などを考慮する。

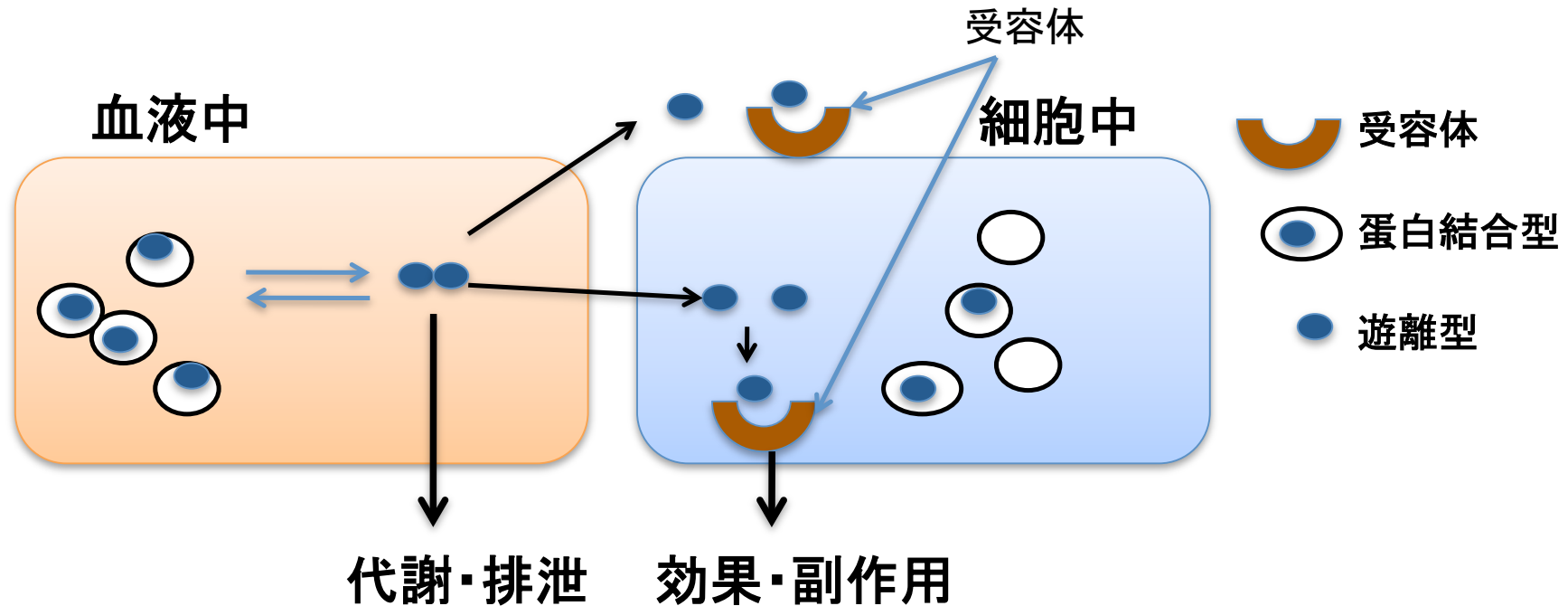
5. 栄養状態

組織の血流量、毛細血管の透過性、血漿タンパクとの結合などが抗がん剤の効果に影響する。

6. 肥満

体脂肪が多いと、脂肪組織に溶け込む抗がん剤が多くなり、排泄が遅れる。

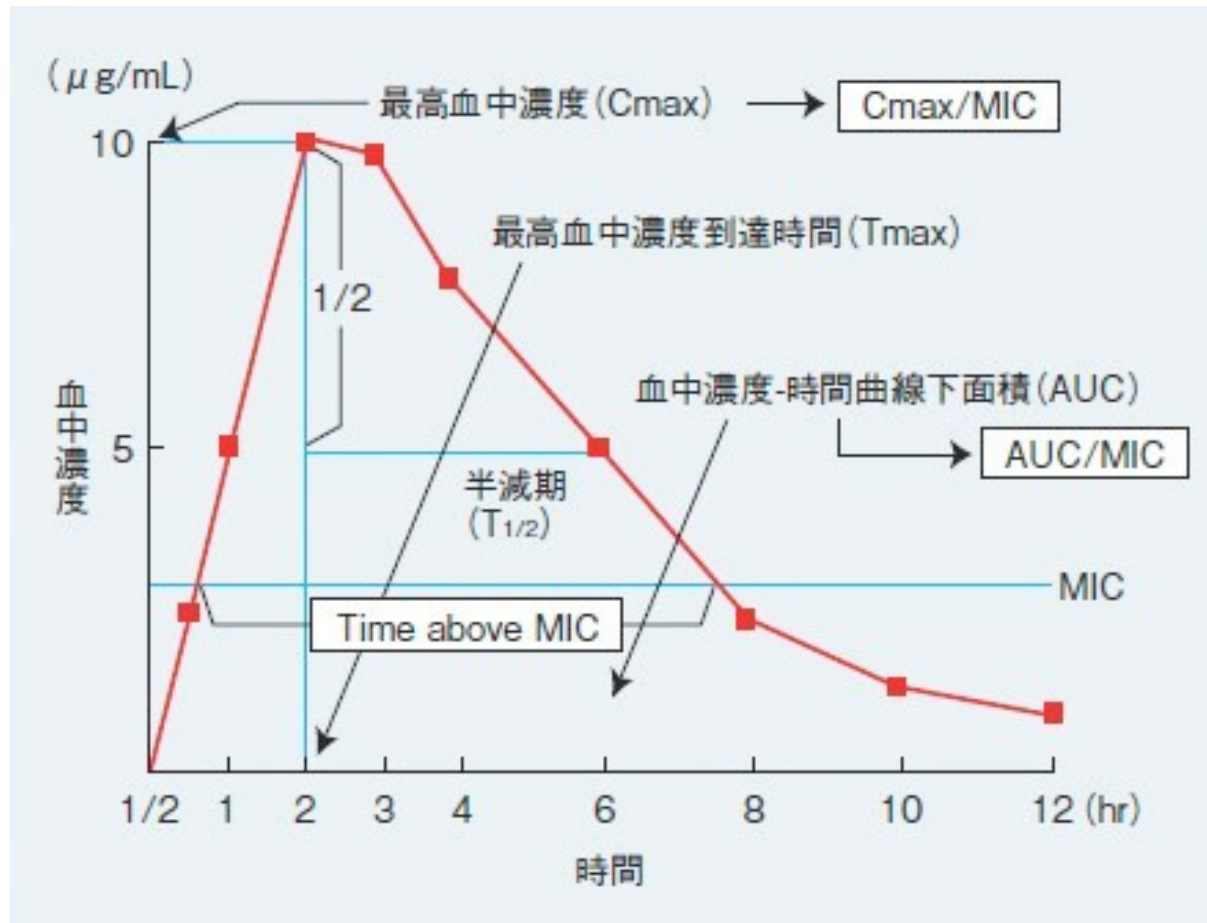
遊離抗がん剤と蛋白結合型抗がん剤



抗がん剤は、血液中や細胞中ではたんぱく質に結合している場合が多い。遊離型抗がん剤のみが血液から排泄されるし、受容体に結合して効果や副作用を発揮する。**したがって栄養状態は抗がん剤の効果に影響する。**

抗がん剤の効果に影響する薬物動態

－血中濃度の推移－



薬物を投与すると、左の図のような血中曲線を描きながら、薬物は体内から消失する。血中濃度のピークを最高血中濃度 ($C_{\max}$)、その時の時間を最高血中濃度到達時間 ($T_{\max}$)、血中濃度の面積を血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) という。

薬物動態と副作用の関係

抗がん剤	薬物動態パラメーター	副作用
カルボプラチン	AUC	血小板減少
	AUC	白血球減少
ドキシソルビシン	Css	白血球減少
エトポシド	Css	白血球減少
フルオロウラシル	Css	白血球減少
ビンブラスチン	Css	白血球減少
ブスルファン	AUC	肝障害
シスプラチン	AUC	腎障害

このように薬物動態が副作用の決定要因となるが、効果も同様に薬物動態が重要な決定因子となる。Css: 定常状態での血中濃度

抗がん剤と投与方法（持続or間欠）

療法	試験の種類	症例数	奏効率(%)	CR/PR (%)	生存期間 中央値 (月)
Mayo ^{5, 6)}	第III相	216 ⁵⁾	14 ⁵⁾	2/12 ⁵⁾	14.2 ⁵⁾
		167 ⁶⁾	12 ⁶⁾	0/12 ⁶⁾	11.9 ⁶⁾
De Gramont ⁵⁾	第III相	217	32.6	6/ 27	15.5
AIO ⁶⁾	第III相	164	17	2/15	13.7

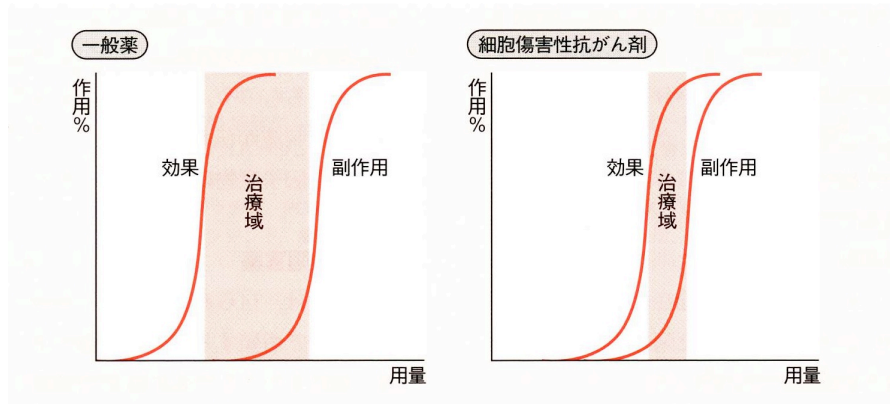
de Gramont療法（infusional 5-FU）とMayo療法（bolus 5-FU）との無作為比較試験（GERCOR）⁵⁾で、生存期間の中央値はそれぞれ15.5ヶ月、14.2ヶ月（ $p=0.067$ ）であり、生存期間には差がなかったが、奏効率（32.6% vs 14.4%, $p=0.0004$ ）、無増悪生存期間（6.9ヶ月 vs 5.5ヶ月、 $p=0.0012$ ）、Grade3-4の毒性の頻度（11.1% vs 23.9%、 $p=0.0004$ ）において、Mayo療法よりもinfusional 5-FUであるde Gramont療法が優れているとの結果であった。

抗がん剤と投与方法（持続or間欠）

毒性	Grade 3/4の毒性の頻度(%)		p-value
	De Gramont n=208	Mayo n=205	
好中球	1.9	7.3	0.0052
血小板	1.0	0.5	N.S.
感染	1.0	3.9	N.S.
悪心	3.9	3.4	N.S.
下痢	2.9	7.3	0.039
粘膜炎	1.9	12.7	0.0001
心臓-虚血/梗塞	0	0	—
皮膚	1.0	0	—
脱毛	0.5	1.5	N.S.
鼻出血	0	0	—
結膜炎	0	0	—
神経学的所見	0.5	0	N.S.
治療関連死亡	0	0.5	—
計	11.1	23.9	0.0004

抗がん剤の副作用の特徴

1. 抗がん剤、特に細胞障害性抗がん剤では癌細胞ばかりか正常細胞も障害されるため、治療効果を出すためには副作用も覚悟する必要がある。

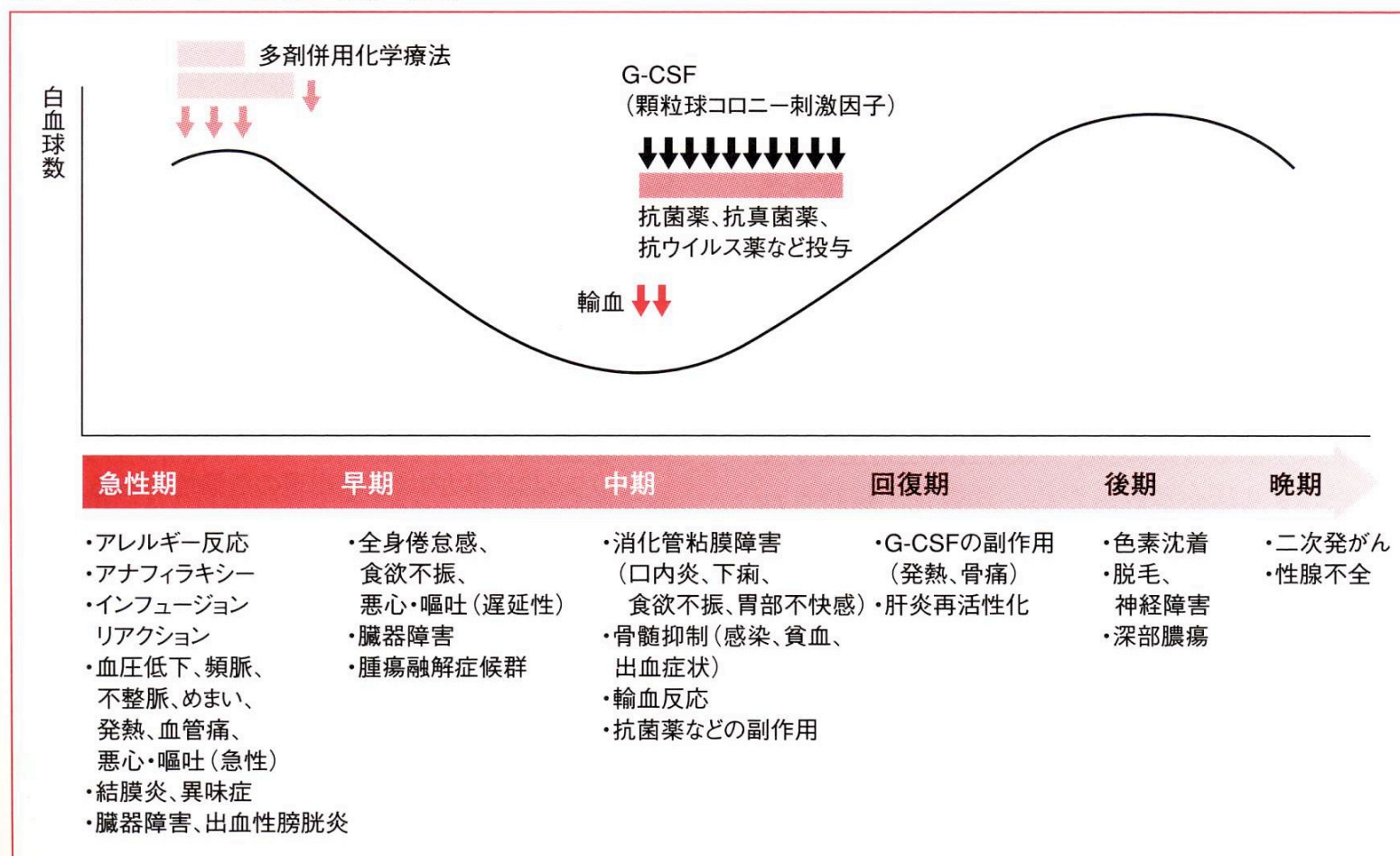


2. 抗がん剤の治療域は一般の薬剤と比較して治療域と副作用域の用量が近いために、治療効果を出そうとすると、副作用も出やすくなってしまう。

主な抗癌剤の副作用

種類	内容
血液毒性	貧血, 白血球減少, 血小板減少
消化器毒性	悪心・嘔吐, 食欲不振, 下痢, 便秘
粘膜毒性	口内炎, 口腔内潰瘍, 食道炎, 出血性膀胱炎
肺毒性	間質性肺炎, 肺線維症
心毒性	心筋障害, 心電図異常, 不整脈, 心不全
肝毒性	肝機能障害, 肝壊死
腎毒性	腎機能障害, 尿細管障害
神経毒性	末梢神経障害, 中枢神経障害
皮膚毒性	角化, 肥厚, 色素沈着, 発疹, 蕁麻疹, 爪変化
脱毛	
過敏症	呼吸困難, 血圧低下, 血管性浮腫, 蕁麻疹、紅斑
その他	性機能障害, 2次発癌, 血管外漏出など

副作用の出現時期



副作用が出現する時期もまちまちである。抗がん剤に対するアレルギー反応などは投与後すぐに出現するし、抗がん剤の血管内皮細胞障害の結果として出現する血管痛なども直後に出現する。

副作用のGrade分類

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
ヘモグロビン	<LLN-10g/dl	<10-8.0g/dl	<8.0-6.5g/dl	<6.5g/dl	死亡
血小板	<LLN-75,000	<75,000-50,000	<50,000-25,000	<25,000	死亡
嘔吐	24時間に1回のエピソード	24時間に2-5回のエピソード	24時間に>6回エピソード	生命を脅かす	死亡
下痢	<4回/日の排便回数増加 24時間以下の 静脈内輸液	4-6回の排便 回数の増加	>7回以上の 排便回数増加	生命を脅かす	死亡

LLN : lower limit of normal

例として4項目を挙げたが、他の事象でも同様に決まっている。

Grade1: 軽度の有害事象で、治療を要しない。

Grade2: 中等度の有害事象、最小限の治療、局所治療、非侵襲的治療を要す。

Grade3: 高度の有害事象、入院や侵襲的治療、輸血、手術などを要す。

Grade4: 生命を脅かす、または集中治療や緊急処置を要する事象

Grade5: 有害事象による死亡

癌化学療法前のアセスメント

1. 患者の心理・社会的状況

- 1) 病名・抗がん剤について患者の同意と理解が得られているか
- 2) 治療の目的や副作用への対処などが理解されているのか

2. 患者の身体的状況

- 1) 患者の年齢、Performance Status、栄養状態
- 2) 主要臓器の機能
- 3) 合併症の有無
- 4) アレルギー・感染症の有無

3. 治療レジメンの確認と予想される副作用

主要臓器機能の状態を示す検査

1. 骨髄機能

- ・白血球数 $>3000/\mu\text{l}$
(好中球 $>1500/\mu\text{l}$)
- ・ヘモグロビン $>8\text{g/dl}$
- ・血小板 $>100000/\mu\text{l}$

2. 肝機能

AST (GOT)、ALT (GPT)
＜基準値の2倍

3. 肺機能

- ・ $\text{PaO}_2 > 80\text{mmHg}$
($\text{SaO}_2 > 95\%$)

4. 腎機能

- ・クレアチニンクリアランス
(Ccr) $>60\text{ml/分}$

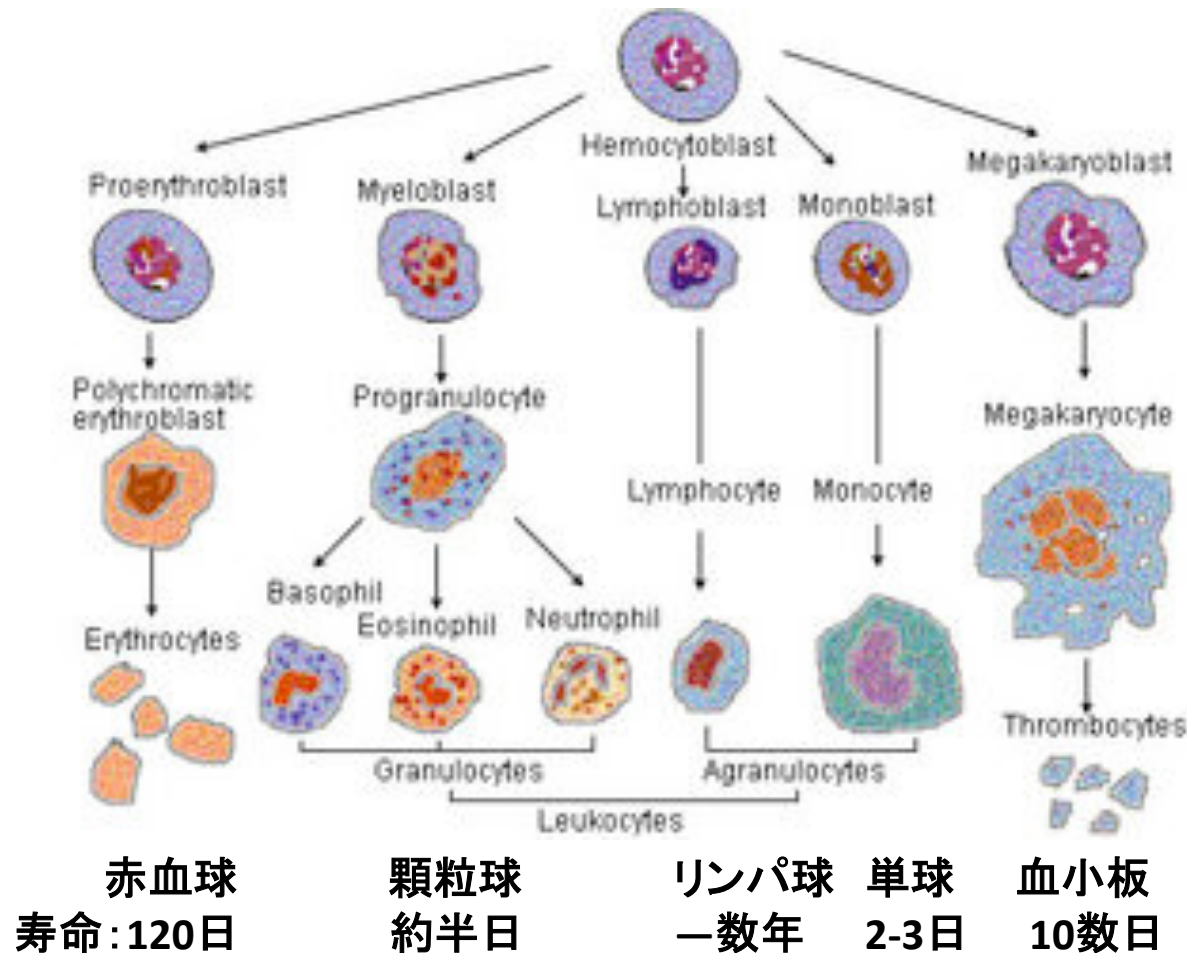
5. 心機能

- ・心電図が正常
- ・EF (ejection Fraction)
 $>50\%$

骨髓機能

ほぼすべての抗がん剤が骨髓抑制をもたらす

骨髓機能と骨髓抑制



血球細胞は毎日 10^{11} 個も失われていく。そのため、造血幹細胞の分裂・増殖によって補充されている。増殖速度が速いために、抗がん剤によって増殖している細胞が障害されて、骨髓抑制が出現する。

主な抗がん剤による骨髄抑制の程度と持続期間

薬剤	骨髄抑制の程度 最低の時期		回復の時期
アントラサイクリン系	高	7－14	21－24
ビンカルカロイド系	軽-中	4－9	7－21
MTX	高	7－14	14－21
5-FU系	高	7－14	22－24
6-MP	中	7－14	14－21
トポイソメラーゼ阻害剤	中	5－15	22－28
アルキル化剤	中	10－21	18－40
ニトロソウレア系	高	26－60	35－85
その他			
シスプラチン	中	14	21
カルボプラチン	高	16	21－25
ブスルファン	高	11－30	24－25
マイトマイシン	中	5－10	10－18

骨髓抑制のGrade分類

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
白血球	<LLN-3000	<3000-2000	<2000-1000	<1000	死亡
ヘモグロビン	<LLN-10g/dl	<10-8.0g/dl	<8.0-6.5g/dl	<6.5g/dl	死亡
好中球	<LLN-1500	<1500-1000	<1000-500	<500	死亡
血小板	<LLN-75,000	<75,000-50,000	<50,000-25,000	<25,000	死亡

LLN : lower limit of normal

例として4項目を挙げたが、他の事象でも同様に決まっている。

Grade1: 軽度の有害事象で、治療を要しない。

Grade2: 中等度の有害事象、最小限の治療、局所治療、非侵襲的治療を要す。

Grade3: 高度の有害事象、入院や侵襲的治療、輸血、手術などを要す。

Grade4: 生命を脅かす、または集中治療や緊急処置を要する事象

Grade5: 有害事象による死亡

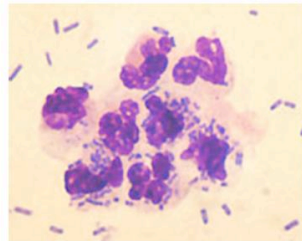
白血球(好中球)減少と感染症

好中球の機能



好中球

好中球とは、染色すると、顆粒の色が中性の色である橙色に染まるものを指す。



好中球と細菌を混ぜると、図のように好中球は細菌を貪食する。

好中球は白血球の50-60%を占め、体内に侵入した細菌や異物を貪食して処理する役目を果たしている。

好中球数と感染のリスク

好中球数	感染のリスク
1000/ μ l以下	易感染性 (主に外来性)
500/ μ l以下	重篤な感染 (主に内因性)
100/ μ l以下	真菌を含む感染 リスク大 (発症率80%)

G-CSF製剤の適応

薬剤名 フィルグラスチム レノグラスチム ナルトグラスチム

悪性リンパ腫	50 μ g/m ² 皮下注	2 μ g/kg皮下注	1 μ g/kg皮下注
小細胞肺癌	もしくは	もしくは	もしくは
卵巣がん	100 μ g/m ² 静注	5 μ g/kg静注	2 μ g/kg静注
精巣腫瘍			
神経芽細胞腫			
小児がん			

好中球数<1000で発熱を認めるとき、あるいは好中球数<500のとき。
または同様の好中球減少を認めた治療を繰り返し、好中球数<1000のとき。

その他のがん	50 μ g/m ² 皮下注	2 μ g/kg皮下注	1 μ g/kg皮下注
	もしくは	もしくは	もしくは
	100 μ g/m ² 静注	5 μ g/kg静注	2 μ g/kg静注

発熱性好中球減少症に対する治療

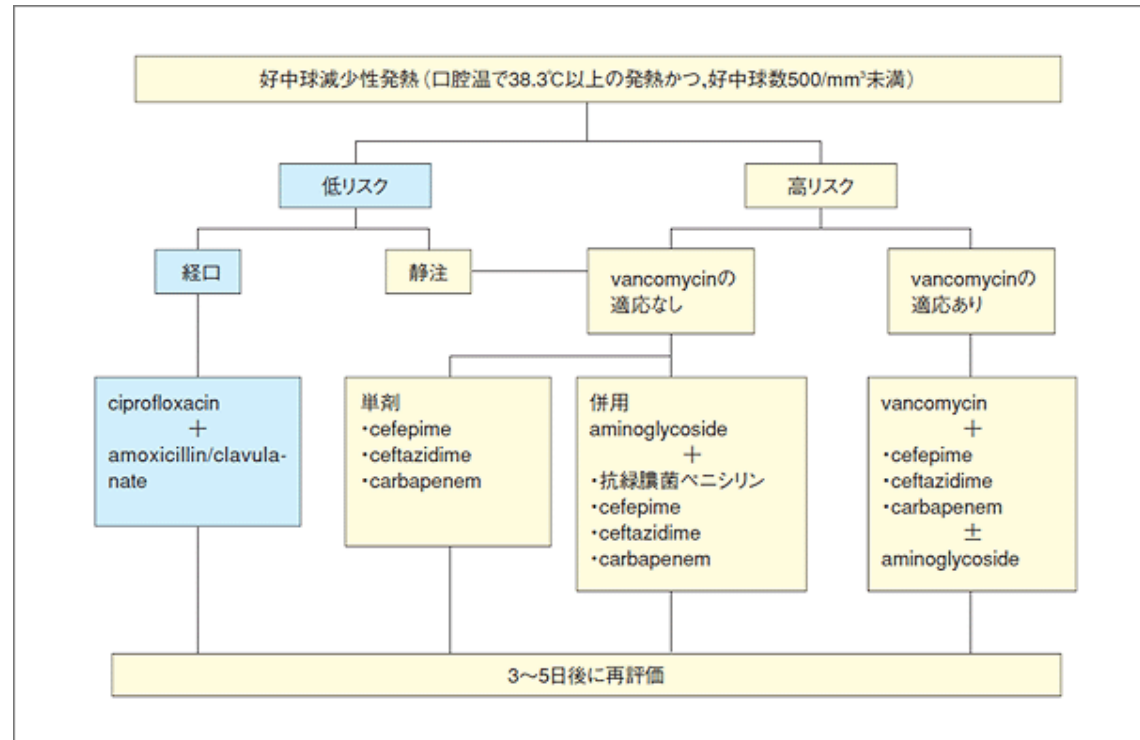


図1 好中球減少性発熱，治療のアルゴリズム³⁾

表3 好中球減少性発熱で重篤化しづらいと考えられる因子³⁾

- ・好中球の絶対数が $\geq 100/\text{mm}^3$ であること
- ・単球の絶対数が $\geq 100/\text{mm}^3$ であること
- ・胸部単純X線写真上に異常がないこと
- ・肝機能、腎機能が正常に近い状態であること
- ・好中球が減少している期間が7日未満であること
- ・好中球減少が10日未満で消失する見込みがあること
- ・カテーテル感染がないこと
- ・骨髓が回復しつつある証拠があること
- ・悪性腫瘍がコントロールされていること
- ・発熱のピークが39.0℃未満であること
- ・神経的、精神的な変化がないこと
- ・全身状態がよいこと
- ・腹痛がないこと
- ・同時に存在する合併症がないこと*

*他に重篤な症状がないこと(例えば、ショック、低酸素血症、肺炎あるいは他の内臓に存在する感染症、嘔吐あるいは下痢)

表3にあるような条件をすべて満たせば低リスクの好中球減少性発熱と考えられ，経口広域抗菌薬を内服して経過を観察することが可能である。化学療法開始時にあらかじめ7日分の経口広域抗菌薬(ciprofloxacinシプロキサン®+amoxicillin/clavulanate オーグメンチン®)を処方しておく，38℃以上の発熱時は連絡するように指示しておく。発熱の際は電話を受けた医師がリスクの高低を判断し，受診させるかそのまま抗菌薬を内服させるかどうかを判断することになる。

出血しやすい部位と症状

全身の皮膚	・皮下出血の有無とその部位、範囲、程度を観察 ・点状出血に注意 ・新しい出血は赤みを帯び、古くなると紫-青になる ・多発するときは、脳内出血などの危険性が高い
口腔内	・歯肉や口腔粘膜の出血の有無とその部位、範囲、程度を観察
鼻	・出血の有無と程度を観察 ・咽頭側に出血する場合には見えないので注意
目	・結膜出血の有無 ・目の不快感や視野狭窄の有無と程度
消化管	・便の性状(色、潜血、タール便、下血) ・吐物の性状(色、潜血、吐血、コーヒ一様残渣)
泌尿器	・尿の性状(潜血、血尿)
肺	・血痰の有無 (歯肉、口腔、鼻出血と関連して観察する)
性器	・出血量と期間、月経周期との関連

血小板数と出血リスク

血小板数	出血のリスク
10万/ μ l以下	通常は無症状
5万/ μ l以下	出血傾向が出現
2万/ μ l以下	重大な出血のリスクが上昇
1万/ μ l以下	重篤な出血のリスクが増大 頭蓋内出血 消化管出血 気道内出血

血小板輸血のタイミングとしては、ASCOでは1万/ μ l以下としているが、日本輸血学会などでは2万/ μ l以下としている。

ヘモグロビン量と貧血症状

ヘモグロビン(g/dl)	症状
>10	明らかな症状なし
<10	皮膚、口唇、眼瞼結膜が蒼白
<8	組織への酸素運搬能力の低下 →心拍数・呼吸数の増加、動悸、息切れ
<7	脳、末梢細胞への酸素供給低下 →耳鳴り、めまい、思考力低下、頭痛
<6	全身の酸素欠乏が顕著 →食欲低下、悪心、口内炎

赤血球輸血の適応はヘモグロビン7g/dl以下とされている。