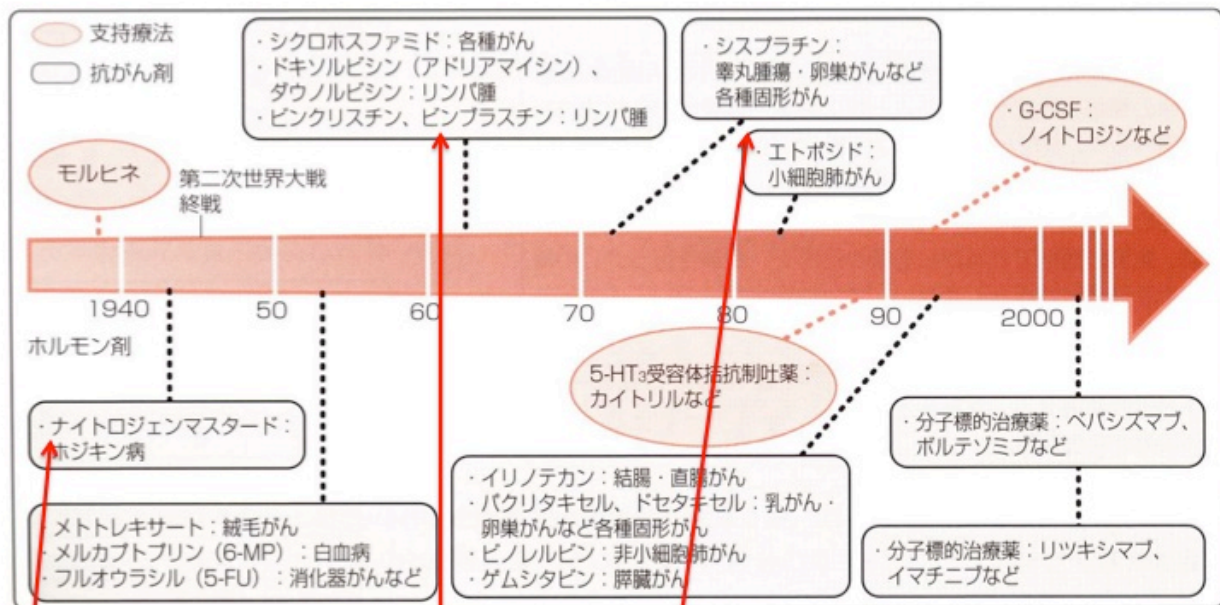


1. がん化学療法の歴史

## がん化学療法の歴史



がん化学療法の原点      がん化学療法の黎明期      がん化学療法の転換点  
 白血病などの治療      固形癌治療への明星

1) ナイトロジェンマスタードの開発

ドイツによって神経ガスとして開発されたサルファマスタードががん化学療法の原点となった。このガスを被爆した人の白血球が減少していたり、死亡者を解剖したところがんやリンパ節が萎縮していたことから、最初の抗癌剤ナイトロジェンマスタードの開発につながった。

2) 第2次大戦後のメトトレキサートや5-FUの開発

この頃からがん化学療法の黎明期が始まる。1960年代には白血病に対する多剤併用療法が開発され、白血病の治療成績が格段の向上を見せた。

3) CDDPの登場

1970年代末にCDDPが登場して、固形癌には効かないというからを打ち破ることが可能となった。

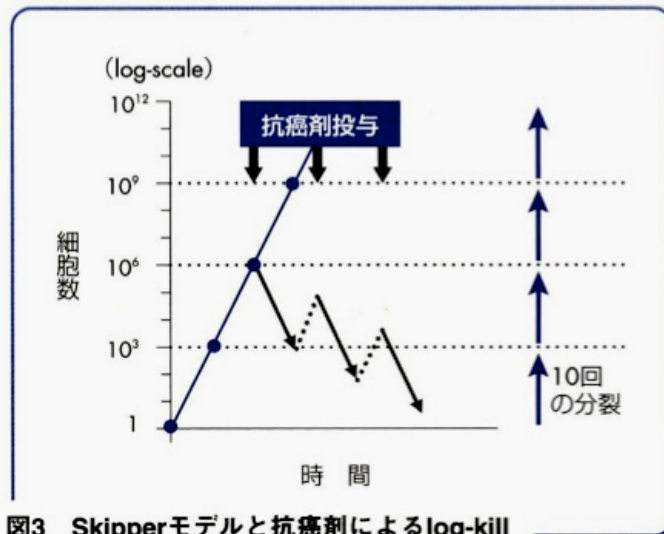
4) そして現在へ

2. がん化学療法の理論的基盤

1) Skipperモデル

白血病のような腫瘍塊を作らず、抗がん剤感受性の高いがんに向けたモデル。

## Skipperモデル



Skipperらはマウス白血病細胞L1210を用いて検討した。この細胞株は、ほぼすべての細胞がDNA合成を行う増殖期にあり、腫瘍量に関わらず増殖期にある細胞の割合は変わらない。  
 抗癌剤を加えると指数関数的な殺細胞効果が認められる。  
 増殖速度が一定であるこのモデルでは、腫瘍量に関わらず抗癌剤による殺細胞効果は一定である。  
 この仮説は白血病のような腫瘍塊を作らず、抗癌剤に感受性を有する場合には比較的当てはまる。  
 この仮説によれば、固形腫瘍でも治癒することになるのか？

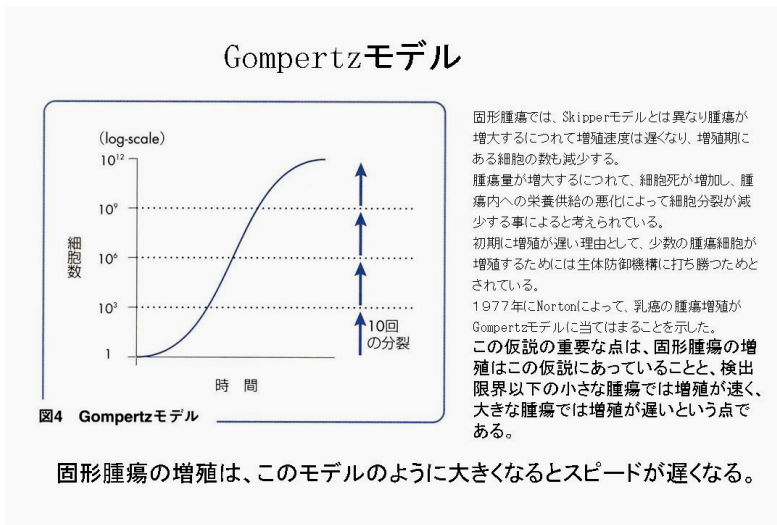
実際に白血病の化学療法は、この仮説に従って行われている。すなわち緩解導入療法を数回繰り返して緩解を導入後、強化療法を繰り返すことによって腫瘍量を減少させるという考えである。

Q：固形がんでも白血病と同様のモデルが考えられるのか？

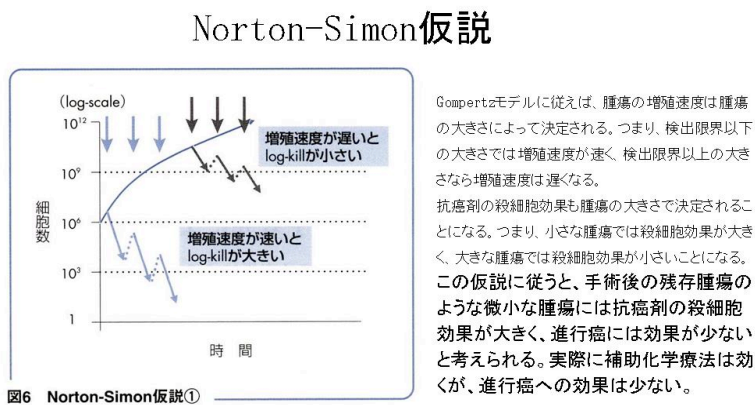
Yes or No？

その根拠は？

## 2) Gompertz モデル



## 3) Norton-Simon 仮説



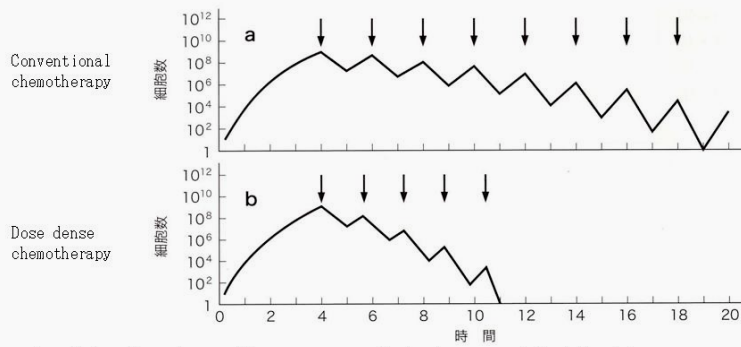
手術適応のない固形癌患者に対する化学療法は、この図の上の治療にあたり、効果がないと考えられる。

Q: 固型癌ではなぜ大きくなると増殖速度が遅くなるのか？

Q: 固型癌の場合、上記2つの仮説を考慮して化学療法で治癒を目指すためにはどうすべきか？

#### 4) Gompertz モデルにおける Norton-Simon の理論による化学療法

##### GompertzモデルにおけるNorton-Simonの理論による化学療法



腫瘍の縮小に伴って鋸の刃が深くなっている。治療を繰り返せば、治療効果が同じでありさえすれば固形腫瘍であっても治る可能性を示している。しかしながら、再発する腫瘍細胞の数も増加するので必ずしもaのようにはいかない。むしろ何回かかるかわからない。下の段の図は、投与間隔を短縮することによって再増殖するために期間を与えずに治癒に導く治療法である。

**Dose dense化学療法であれば固形癌でも治癒可能か？**

Nortonらは、乳癌の補助化学療法の臨床試験でDose dense化学療法の有効性を確認。

**Q：併用化学療法が効果を示す根拠は何か？**

## 6) 併用化学療法の理論

1. 薬剤耐性がん細胞に対して交差耐性のない多剤を組み合わせる必要がある。  
(臨床的に認識される段階ですでに薬剤耐性がん細胞が出現している。)
2. 個々の抗癌剤の毒性の許容内で最大の殺細胞効果を発揮できる。
3. 薬剤耐性細胞の新たな出現を防止または遅延させることができる。
4. 毒性の異なる薬剤を組み合わせることによって同一臓器に対する致命的な副作用を軽減して、dose intensity を高めることが可能となる。

## 7) がん化学療法が治癒に結びつく理論的根拠

1. 標的の腫瘍に対して殺細胞効果のある薬剤=確実な log-kill  
(固形癌に対して殺細胞効果の大きな抗癌剤がない。)
  2. 至適な抗癌剤用量=至適な log-kill
  3. 小さくて分裂の早い段階での治療開始=log-kill が大きく、耐性細胞が少ない。  
(このような時期に化学療法を始めるのは、補助化学療法以外にはない。)
  4. 至適な投与密度 (density) =log-kill 後の再増殖期間の短縮
  5. 単剤より多くの薬剤を使用=耐性細胞を考慮
- 以上を考慮すると、手術不能の固形腫瘍に対して治癒を望める段階にはないと考えられる。

## 3. 主な抗がん剤の作用機序

- 1) 5-fluorouracil (5-FU)
- 2) Dihydropyrimidinedehydrogenase;DPD inhibitory fluoropyrimidine (DIF)
- 3) Irinotecan hydrochloride (CPT-11)
- 4) Cis-diamminedichloroplatinum (CDDP)
- 5) Taxane
- 6) Cyclophosphamide
- 7) Doxorubicine hydrochloride (DXR)
- 8) etoposide (VP-16)
- 9) Gemcitabine hydrochloride

Q: 5-FU の抗腫瘍メカニズムは?

#### 4. 5-FU

##### 1) 5-FU の構造とメカニズム

### 5-FU

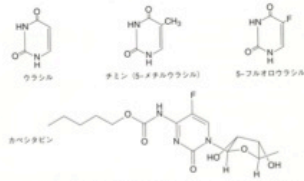


図 16.8 ユラシル、チミン、5-フルオロウラシル、およびカペシタビンの構造

5-FUは、それぞれRNAとDNAの構成要素であるピリミジン塩基のウラシルとチミンに似ている薬物である。

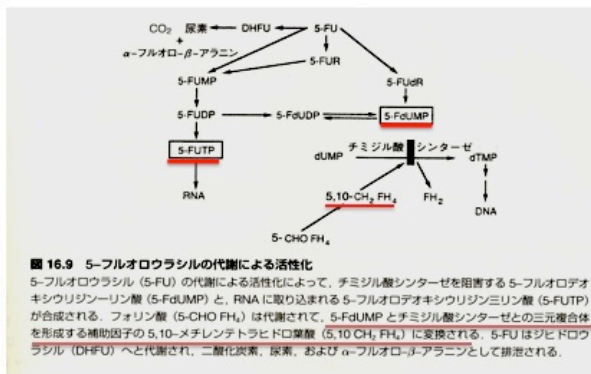


図 16.9 5-フルオロウラシルの代謝による活性化  
5-フルオロウラシル (5-FU) の代謝による活性化によって、チミジル酸シンターゼを阻害する 5-フルオロデオキシウリジンリン酸 (5-FdUMP) と、RNA に取り込まれる 5-フルオロデオキシウリジン三リン酸 (5-FUTP) が合成される。フォリン酸 (5-CHO-FH<sub>4</sub>) は代謝されて、5-FdUMP とチミジル酸シンターゼとの三元複合体を形成する補助因子の 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH<sub>2</sub>-FH<sub>4</sub>) に変換される。5-FU はジヒドロウラシル (DHFU) へと代謝され、二酸化炭素、尿素、および α-フルオロ-β-アラニンとして排泄される。

5-FUTPまで代謝されると、RNAIにとり込まれて、RNAのプロセッシングが阻害される。(この機序の場合には細胞周期に関係なく効く)

5-FdUMPはチミジル酸合成酵素を阻害してdTMPが減少してDNA合成が阻害される。この経路には還元型葉酸が必要である。(この機序では細胞周期依存性)

#### メカニズム

- RNA 合成阻害 (細胞周期非依存性)
- DNA 合成阻害 (細胞周期依存性)

##### 2) 5-FU の特徴と分解経路

### 5-FU

- チミジル酸合成酵素の阻害には還元型葉酸が必要であることから、ロイコポリン (還元型葉酸) と5-FUの併用療法が試みられている。
- 5-FUの解毒は肝臓のdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) の触媒を受けて解毒経路に入る。



図 16.5 5-FUの分解経路

約3%の患者でDPDの部分欠損があるために5-FUによる重篤な副作用が出る可能性がある。

##### 3) 5-FU の副作用



# 5-FU

表1 5-FUポーチ投与時の副作用（グレード1~4）

副作用	発現頻度 (%)	発現例数	
消化器毒性	下痢・軟便	9.5	133
	食欲不振	13.8	193
	悪心・嘔吐	7.9	110
	口内炎	6.9	96
	味覚異常	2.2	31
血液毒性	白血球減少	8.0	112
	赤血球減少	2.6	36
その他	色素沈着	5.9	83
	全身倦怠	10.2	143

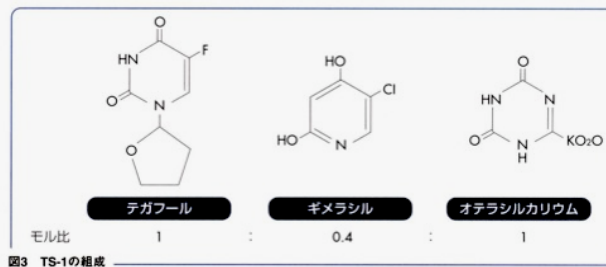
調査例数 = 1,399

(承認時以後)

主な副作用は消化管粘膜障害と骨髄抑制であるが、他に発疹、結膜炎、小脳運動失調、**手掌-足底紅斑異感覚症**などがある。

5. DIF (DPD inhibitory fluoropyrimidine) DPD は 5-FU の分解経路の第 1 段階を触媒

## DIF (TS-1とUFT)



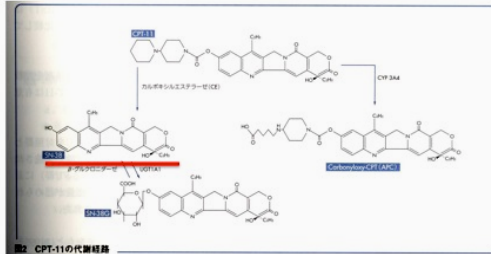
1. テガフルとギメラシルとオテラシルカリウムのモル比は1:0.4:1である。
2. ギメラシルはDPDの阻害剤で、阻害活性が高い。
3. オテラシルカリウムは5-FUの活性化を触媒する酵素の阻害剤で、消化管上皮にとどまる。
4. したがって、抗腫瘍効果は5-FUよりも強く、消化管毒性は弱い。

Q : CPT-11 の抗腫瘍メカニズムは？

## 6. CPT-11

### CPT-11 (Irinotecan hydrochloride)

作用機序は、Topo-I(トポイソメラーゼI)を阻害してDNA合成を障害する。したがって時間依存性の抗腫瘍効果を示す。



CPT-11はプロドラッグで、主に肝臓のカルボキシエステラーゼによって加水分解されて、活性型のSN-38に変換される。  
活性型のSN-38はUGT1によって分解される。投与量が少ないにも関わらず副作用が観察される症例では、UGT1A1遺伝子の多型が認められる。

DNA が二重らせん構造をしていることは知られているが、DNA は通常、この二重らせんがさらにねじれたり環状になったりした構造で存在している。DNA の複製等の反応が行われる場合、上記のように複雑にねじれた構造をしていると、うまく反応を進めることができない。このような場合に、DNA の一部を一時切断し、反応が終了したら再結合させるような酵素が働く。この酵素がトポイソメラーゼとよばれている。この酵素が阻害されると、DNA 合成が阻害されて分裂ができなくなる。

Q：CDDP の抗腫瘍メカニズムは？



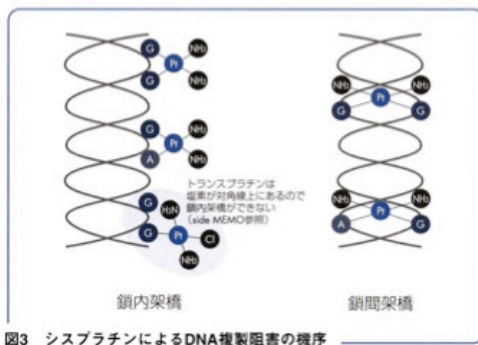
## 7. CDDP (cisplatin; cis-diamminedichloro@latinum)

### 1) CDDP の構造と作用機序

# CDDP



シスプラチンは、プラチナを中心に塩素とアンモニアが2つずつ隣同士に結合した平面四角形の構造体。体内で水と置換してDNAと結合できるようになる。



CDDPはDNAを構成するグアニンとアデニンと結合するが、同じDNA鎖の中で架橋を形成するように働く。その結果、DNA合成を阻害する。CDDPは体内ではほとんど分解されずに尿中に排泄される。CDDPは細胞膜に働くことによって5-FUの効果を増強するとされている。

### 2) CDDP の副作用

# CDDP

表1 CDDP投与時の副作用(グレード1~4)の発現頻度(%)

		使用成績調査 (7448例)*	5-FU持続静注 /低用量CDDP(26例)**
消化器毒性	嘔気・嘔吐	72.2	34.6
	食欲不振	59.9	—
	下痢	5.7	0
血液毒性	白血球減少	35.6	73.1
	貧血	27.2	15.3
	血小板減少	27.1	34.6
	全身倦怠感	33.5	—
その他	BUN上昇	13.0	0
	クレアチニン上昇	6.1	0
	AST上昇	9.5	0
	ALT上昇	10.3	0

\*：インタビューフォームより。

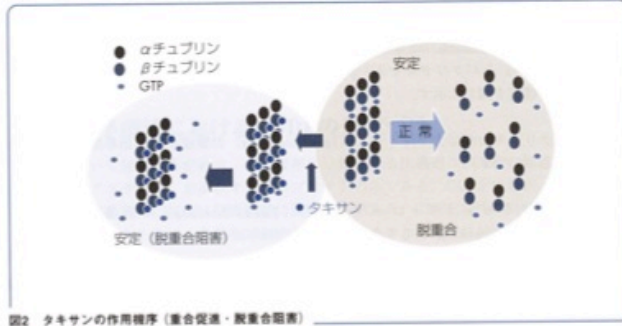
\*\*：文献1)より

CDDPの高用量投与では近位尿細管壊死、聴覚障害がおこるので、大量の水分負荷(3-5 Litter)が必要である。吐気、嘔吐、食欲不振などの発現率が非常に高い。

Q：Taxane 系薬剤の抗腫瘍メカニズムは？

8. Taxane 系薬剤

# Taxane系薬剤



Taxaneは細胞分裂時にチューブリンの重合を促進して微小管を安定させ、脱重合を抑制することで細胞周期をG2-M期に停止させる。

表1 ドセタキセルの主な副作用発現率 (%)

種類	発現率	グレード3以上
白血球減少	97.2	67.9
好中球減少	95.6	85.3
Hb減少	53.4	9.4
血小板減少	12.4	2.9
食欲不振	58.7	10.6
悪心・嘔吐	47.9	7.2
下痢	22.5	2.5
脱毛	76.8	17.6
全身倦怠感	53.8	8.9

表2 バクリタキセルの主な副作用発現率 (%)

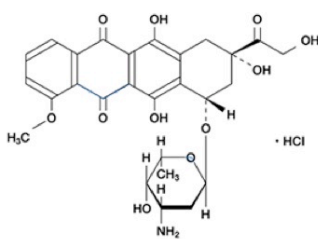
種類	発現率	グレード3以上
白血球減少	86.0	28.0
好中球減少	91.6	57.9
Hb減少	78.5	14.0
血小板減少	4.7	2.8
悪心・嘔吐	38.3	0.9
アレルギー	16.8	0
神経毒性	80.3	0.9
心毒性	18.7	2.8
筋肉痛	43.0	1.9
関節痛	42.1	0

## Taxaneの副作用

- 骨髄抑制
- アナフィラキシー
- 肝障害
- 腎障害
- 間質性肺炎
- 心不全
- 浮腫

9. DXR

## Doxorubicine hydrochloride (DXR)



作用機序: Topo II阻害  
DNAへの挿入  
活性酸素

代謝経路: 肝臓で代謝されて胆汁中に排泄

副作用: 骨髄抑制  
脱毛  
悪心・嘔吐  
粘膜炎  
心筋症 (500mg/m<sup>2</sup>以上投与で)

Q: 化学療法の効果判定とは?

CR, PR, SD, PD の意味は?

## 10. 化学療法の効果判定

### 1) RECIST 基準

#### がん化学療法効果の評価

がん化学療法の究極の目標は延命、根治であるが、固形がんの場合には、根治をもたらさうる化学療法はまれである。したがってその他の効果評価法が必要となる。

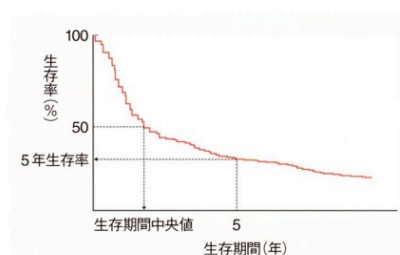
WHO あるいはRECIST 規準による最良効果の定義

最良効果	WHO(積の和の変化)	RECIST(最長径の和の変化)
CR	消失(4週間後に確定†)	消失(4週間後に確定†)
PR	50%の減少(4週間後に確定†)	30%の減少(4週間後に確定†)
SD	PRの規準もPDの規準も満たさない	PRの規準もPDの規準も満たさない
PD	25%の増加(病変が増大する前にCR, PR, SDと判定されない)	20%の増加(病変が増大する前にCR, PR, SDと判定されない)

\* WHO=World Health Organization(世界保健機関), RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(固形がんの効果判定規準), CR=complete response(完全奏効), PR=partial response(部分奏効), SD=stable disease(安定), PD=progressive disease(進行)  
†Bristol-Myers Squibb社(ワリントンフォード/コネチカット州)のデータセットのうち、一次元測定(RECIST規準)による最良効果と二次元測定(WHO規準)による最良効果との比較には、未確定のCRおよびPRのみが用いられた。このデータセットでは、効果の確定を示すコードが、技術的な理由から比較に用いることができなかった。

### 2) 生存期間

#### がん化学療法効果の評価その2



生存率や生存期間はがん治療の効果を判定する際の最も重要な指標となる、生存率としては5年生存率が最も良く用いられている。しかし化学療法の場合には治療を目指す治療は限られており、1年生存率や2年生存率が用いられることも多い。むしろ生存期間中央値(median survival time;MST)が用いられることも多い。

## 11. 癌の化学療法の副作用

### 1) 抗癌剤の副作用の特徴

# 抗癌剤の副作用

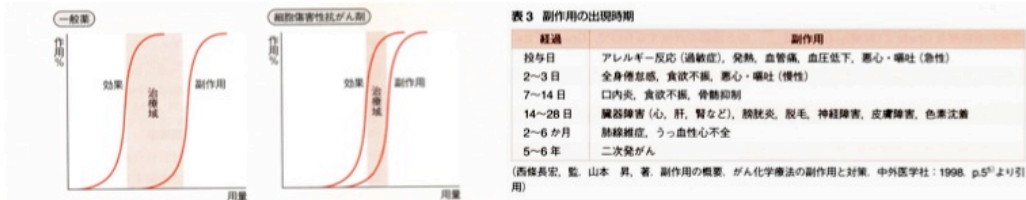


図3 一般薬と抗癌剤の効果と副作用の違い  
(国立がんセンター内科レジデント、編、がん診療レジデントマニュアル 第3版、医学書院：2003、p.12<sup>1)</sup>をもとに作成)

抗癌剤は一般薬と比べて治療域と副作用域の用量が近いために、治療域の幅が非常に狭い。

副作用の出現時期にもメカニズムによって異なっている。

- ①治療域の幅が非常に狭いために、用量の微調整をうまくやらないと副作用が出やすい。
- ②副作用の出現時期もメカニズムによって異なる。

## 2) 副作用の種類

### 1. 消化器症状

- 1) 悪心・嘔吐
- 2) 口内炎
- 3) 下痢
- 4) 消化管穿孔
- 5) イレウス

### 2. 骨髄抑制

- 3. 皮膚症状、脱毛、粘膜障害
- 4. 神経症状
- 5. 浮腫
- 6. 間質性肺炎
- 7. 心毒性
- 8. 肝障害と腎障害

## 3) 消化器症状

Q：抗癌剤によって悪心嘔吐が起きるメカニズムは？

# ①悪心・嘔吐

・悪心・嘔吐のメカニズム

## 悪心・嘔吐のメカニズム

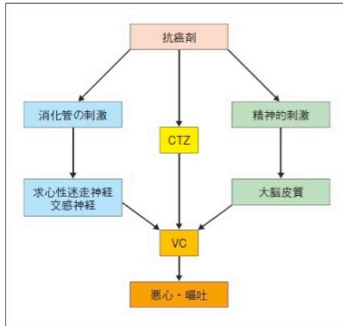


図1

VC: vomiting center

- ①抗癌剤の作用により回腸の腸クロム親和性細胞がセロトニン(5-HT)を分泌し、これが上部消化管粘膜の5-HT<sub>3</sub>受容体を介してVCに至る経路
- ②第4脳室周囲の最後野にあるchemoreceptor trigger zone (CTZ) 受容体が直接もしくは間接的に末梢神経から刺激を受け、VCに至る経路
- ③感覚などの情動刺激にて大脳皮質からの刺激がVCに至る経路

Q : 抗がん剤の副作用と鑑別を要する悪心・嘔吐の原因は？

## 抗癌剤副作用と鑑別すべき悪心・嘔吐の原因

表1 抗癌剤副作用と鑑別を要する主な悪心嘔吐の原因

転 移	脳転移, 肝転移
薬剤性	オピオイド, 抗生物質, NSAIDs
粘膜刺激	消化性腫瘍, 逆流性食道炎, 放射線照射
消化管閉塞	便秘, (亜)イレウス
代謝異常	水・電解質異常, 高カルシウム血症
感 染	敗血症, 感染性胃腸炎
精神的要素	不安, うつ状態
その他	心疾患

オピオイドは化学物質受容体(CTZ)に直接作用して、悪心・嘔吐を誘発する。さらに麻薬使用によって便秘となりやすいため悪心・嘔吐を誘発することもある。脳への転移を見逃さないようにすることは重要である。

### ・悪心・嘔吐の種類

- 1) 急性悪心, 嘔吐 (acute emesis)  
投与開始後 1, 2 時間~24 時間以内に発生する悪心, 嘔吐であり, ①, ②の関与が示唆されている。
- 2) 遅発性悪心, 嘔吐 (late emesis)  
投与後 24 ~48 時間頃より始まり, 2~5 日ほど続く悪心, 嘔吐である。メカニズムは不明で, セロトニンの関与は薄いとされる。
- 3) 予測性悪心, 嘔吐 (anticipatory emesis)  
前回の抗癌剤投与時にコントロール不十分であった場合, 次の投与時より出現する悪心, 嘔吐。不安などによる③の関与が示唆されている。

Q : 悪心・嘔吐を起こしやすい薬剤は? 少なくとも一つあげなさい。



# 悪心・嘔吐を起こしやすい薬剤

表1 [文献1]より引用・改変

High Risk (> 90%)	
シスプラチン	メクロレタミン
ストレプトゾトシン	シクロホスファミド ( $\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$ )
カルムスチン	ダカルバジン
アクチノマイシン D	
Moderate (30 ~ 90%)	
オキサリプラチン	シトラビン ( $> 1 \text{ g/m}^2$ )
カルボプラチン	イホスファミド
シクロホスファミド ( $< 1,500 \text{ mg/m}^2$ )	ドキシソルピシン
ダウノルビシン	エビルピシン
イダルビシン	イリノテカン
Low (10 ~ 30%)	
バクリタキセル	ドセタキセル
ミトキサントロン	トポテカン
エトポシド	ベメトレキセド
メトトレキサート	マイトマイシン
ゲムシタピン	シトラビン ( $\leq 1 \text{ g/m}^2$ )
フルオロウラシル	ボルテゾミブ
セツキシマブ	トラスツズマブ
Minimal (< 10%)	
ベバシズマブ	プレオマイシン
ブスルファン	2-クロロデオキシシアデノシン
フルダラビン	リツキシマブ
ビンブラスチン	ピンクリスチン
ナベルピン	

新規薬剤の開発と既存の薬剤の再評価から2006年度ガイドライン(表1)からHigh(> 90%), Moderate(30~90%), Low(10~30%), Minimal(< 10%)の4つに分類されている。

## ・悪心・嘔吐の治療法

# 悪心・嘔吐の予防・治療法

表3 消化器癌領域で使用する主な抗癌剤悪心・嘔吐リスク分類と治療法

薬剤	前投薬	2日目,3日目	4日目	備考
<b>高度リスク(&gt;90%の頻度)</b>				
シスプラチン(cisplatin; CDDP)	デキサメタゾン20mg 内服または点滴静注 および 5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬 内服または点滴静注	デキサメタゾン8~16 mg内服ま たは点滴静 注	デキサメタゾン8~16 mg内服ま たは点滴静 注	遅発性悪心・嘔吐予防が必須. 補助剤としてプリンペラン <sup>®</sup> やアタラックス <sup>®</sup> Pを適宜追加使用する. 効果不十分な場合はノバミン <sup>®</sup> やワイバックス <sup>®</sup> を追加投与する.
<b>中等度リスク(30~90%の頻度)</b>				
カルボプラチン(carboplatin; CBDCA) ドキシソルピシン(doxorubicin; DXR) エビルピシン(epirubicin hydrochloride; EPI) オキサリプラチン(oxaliplatin; L'OHP) イリノテカン(irinotecan; CPT-11)	デキサメタゾン8mg 内服または点滴静注 および 5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬 内服または点滴静注	デキサメタゾン8mg 内服または 点滴静注	一般的には 不要	
<b>低リスク(10~30%の頻度)</b>				
バクリタキセル(paclitaxel; PTX) ドセタキセル(docetaxel; DOC) マイトマイシンC(mitomycinC; MMC) ゲムシタピン(gemcitabine; GEM) メトトレキサート(methotrexate; MTX) フルオロウラシル(flourouracil; 5-FU) セツキシマブ(cetuximab)	デキサメタゾン8mg 内服または点滴静注	一般的には 不要	一般的には 不要	デキサメタゾンだけでは効果不十分な場合は次コースより5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬を追加
<b>最低リスク(&lt;10%の頻度)</b>				
ベバシズマブ(bevacizumab) リツキシマブ(rituximab)	予防的投与と不要	一般的には 不要	一般的には 不要	

(文献1)より一部改変)

#### 4) 骨髄抑制 (好中球減少症)

##### 1. 発熱を伴わない好中球減少 (afebrile neutropenia:AFN)

###### A. 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor ; G-CSF)

2006年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO)のG-CSFにおけるガイドラインでは、AFNに対してG-CSFを使用すべきではないとしている。

わが国では抗悪性腫瘍薬による好中球減少症に対するG-CSFの投与は保険適応に基づいて行われており、AFNであっても使用は可能であるが、日本癌治療学会によるG-CSF適正使用ガイドラインでは、「無熱で好中球減少をきたしている場合にG-CSFの投与を強く勧めるエビデンスは乏しい」としている。

###### B. 抗菌剤の投与

抗菌薬の予防投与に関しては、盲目的な投与は勧められない。

##### 2. 発熱を伴う好中球減少症 (febrile neutropenia)

2004年に発表されたわが国のガイドラインではFNを「好中球数が $1000/\mu\text{l}$ 未満で $500/\mu\text{l}$ 未満になる可能性がある状況下で、腋窩温で $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上もしくは口腔内温で $38^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱」と定義している

###### ①発熱を伴う好中球減少症における感染症

#### 発熱を伴う好中球減少症の感染症

表1 IACTG-EORTCの臨床試験における好中球減少症をきたした悪性腫瘍疾患症例の解析結果 [文献9)~11)より改変して引用]

	症例数 (%)
起因菌が同定された感染	
敗血症	23.4
敗血症以外の細菌感染	3.9
ウイルス	0.6
真菌	1.1
重複感染	0.4
起因菌は同定されていないが臨床的に感染巣が同定された感染症	26.9
発熱や炎症反応を認めるが起因菌や感染巣が同定されない不明熱	43.7

起因菌が同定された感染症と起因菌は不明であるが感染巣が同定された感染症がそれぞれ全体の4分の1程度であり、発熱や炎症反応を認めるものの起因菌や感染巣が同定されない不明熱が約半数を占めている。

###### ②発熱時のリスク評価

#### 発熱時のリスク評価

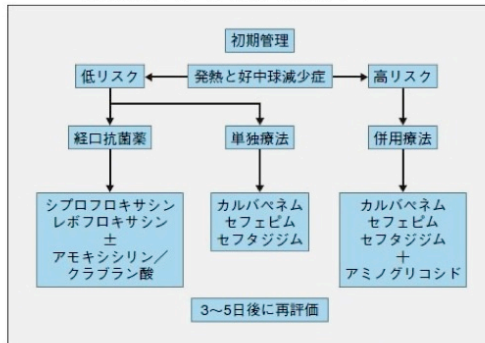
表3 発熱時の低リスクを判定するためのスコアリング評価すべき項目 [文献13)より改変して引用]

症状	点数
症状なし	5
軽度の症状	5
中等度の症状	3
低血圧なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形腫瘍/真菌感染症の既往なし	4
脱水症状なし	3
発熱時に外来管理下	3
年齢は60歳未満 (16歳以下には適応しない)	2
合計点数が21以上が低リスク	

合計最大26点であるが、点数が高い方が低リスクと判断される。固形腫瘍患者で中等度以上の症状があれば、20点以下となる。したがって固形腫瘍患者ではほとんどハイリスクとなる。

### ③発熱時の初期管理

#### 発熱時の初期管理



[文献5]より改変して引用]

図1 発熱性好中球減少症の初期管理

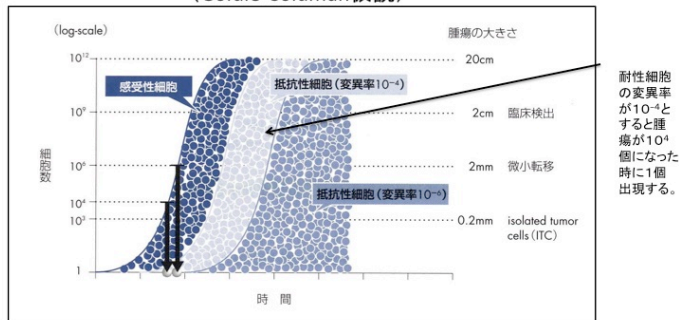
低リスクの場合には外来での経口抗生物質による治療が可能としており、このような医療経済を重視した考え方が本来の医療として必要かどうかは今後の課題であろう。

## 2. 抗癌剤耐性

### 1) 化学療法耐性細胞の出現

#### 化学療法耐性細胞出現のメカニズム

(Goldie-Coldman仮説)



臨床検出段階以前に既に耐性クローンは出現している。したがって、臨床的に検出できる癌を化学療法のみで治癒にまで持っていくことは不可能に近い。抗癌剤の治癒可能性を高めるためには、微小ながん組織の段階で早期に治療を開始することが必須。

Q : 抗癌剤耐性が出現する機序についていくつか挙げよ。

## 2) 抗癌剤耐性の機序

### 抗癌剤耐性の機序

メカニズム	薬物
取り込みの低下	メトトレキサート、ニトロジェンマスタード、シスプラチン、その他の代謝拮抗薬
排出の増大	アントラサイクリン、ビンカルカロイド、エトポシド、タキサン、メトトレキサート
薬物活性の減少	多数の代謝拮抗薬 (例: 5-FU, araC)
薬物代謝の亢進	多数の代謝拮抗薬 (例: 5-FU, araC)
標的酵素の減少または増加	メトトレキサート、トポイソメラーゼ阻害薬、5-FU、イマチニブ
標的酵素の変化	メトトレキサート、その他の代謝拮抗薬、トポイソメラーゼ阻害薬、イマチニブ
スルフィドリル化合物 (例: グルタチオン、メタロチオネイン) への結合による不活化	アルキル化剤、シスプラチン
DNA 修復の増強	アルキル化剤、シスプラチン、アントラサイクリン、エトポシド
アポトーシス能の低下	アルキル化剤、シスプラチン、アントラサイクリン、エトポシド

\* 固形がんの環境で選択的に生じる薬剤耐性をはじめ、ここには示していないがメカニズムのはっきりしていないものもいくつかある (18.3 項参照)。  
5-FU: 5-フルオロウラシル、araC: シトシンアラビノシド

## 3) MDR の構造と機構

### MDR (Multi-drug-resistance) ; P糖タンパク

細胞傷害性薬物	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ビンカルカロイド (ビンクリスチン、ビンブラスチン)*</li> <li>●アントラサイクリン系薬物 (ドキシルビシン、ダウノルビシン、エビルビシン)*</li> <li>●エポドフィロトキシン (エトポシド、テニポシド)*</li> <li>●タキサン類 (パクリタキセル、ドセタキセル)</li> <li>●アクチノマイシン D</li> <li>●トポテカン</li> <li>●メトトレキサート*</li> <li>●マイトマイシン C</li> </ul>
鎮痛薬	モルヒネ
制吐薬	オンダンセトロン
HIV プロテアーゼ阻害薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>●リトナビル</li> <li>●インジナビル</li> <li>●サキナビル</li> </ul>
蛍光物質	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ヘキスト 33342</li> <li>●ローダミン 123*</li> <li>●カルセイン-AM*</li> </ul>
その他	<sup>99m</sup> Tcメチンテチウム-セスタミド*

\* MRP1 により輸送されることが知られている薬物

薬物排出ポンプによる基質薬物輸送はATP加水分解と共役している。膜貫通領域が集合して孔を形成していると考えられる。

MDRはアントラサイクリン系やビンカルカロイドタキサン系などの天然物由来の複雑な複素環構造を持つ疎水性抗腫瘍化合物に対する耐性を与える。

## 4) 低酸素誘導耐性

### 低酸素環境下の薬剤耐性

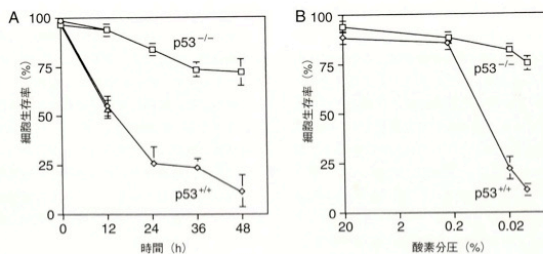
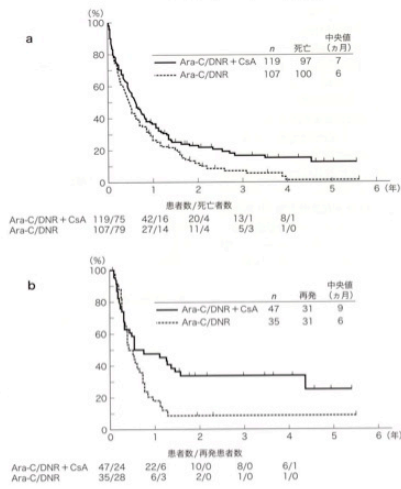


図 18.14 低酸素状態下における p53<sup>-/-</sup> 細胞の選択的増殖  
(A) 低酸素状態下における p53<sup>-/-</sup> または p53<sup>+/+</sup> 形質転換細胞のアポトーシスによる死。(B) 酸成分を変化させて 24 時間経過後の同じ細胞の死 (Graeber et al, 1996 より)

低酸素環境下では、p53<sup>-/-</sup>の細胞(腫瘍細胞ではp53異常が多い)の低酸素誘導アポトーシスが抑制される。

## 5) 耐性克服の試み

### 耐性克服への試み



#### 難治性AMLに対する耐性克服薬シクロスポリンAの効果

- a. 生存率
- b. 無病生存率

シクロスポリンAは免疫抑制剤として使用されているが、P糖タンパク(MDR)も阻害すると報告されている。

シクロスポリンを使用すると、抗癌剤単独と比較して生存期間が延長したとする報告がなされた。効果なしとする報告もある。