

# 婦人科癌化学療法副作用と対策

慶應義塾大学医学部

産婦人科講師

宇田川 康博

教授

野澤 志朗

## はじめに

近年, cisplatin (CDDP) を key drug とした多剤併用化学療法は, 婦人科癌に対する集学的治療の中で大きなウエイトを占めるようになってきた。しかし, CAP 療法の導入により中期的には予後の改善が認められるようになったものの, 化学療法にレスポンスがある卵巣癌でも, 長期予後の改善までには至っていないといわれている。そのため最近では, 投与量, 投与法, 新たな regimen の工夫や副作用の軽減法など奏効度の向上に加えて延命効果をより高めるための方策が漸次検討されてきた。なかでも副作用対策は治療手技としてその重要性を増しつつあり, 今や婦人科癌化学療法の治療成績向上のためには不可避の課題となっている。

## 骨髄障害への対策

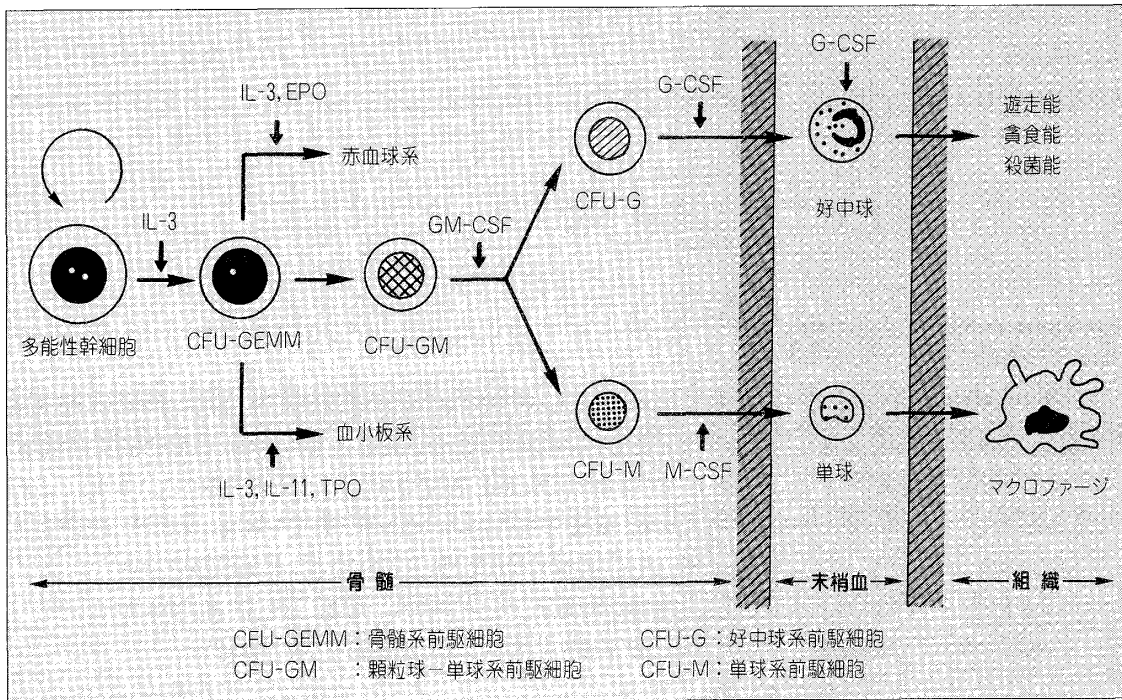
抗癌剤投与により発生する副作用のうち, 臨床上もつとも重大なものは骨髄障害であり, 多くの抗癌剤の dose-limiting factor (DLF) となっている。とくに白血球減少症と血小板減少症は, それらに起因する重篤な感染症や大出血を惹起こすため, 抗癌剤の減量や投与間隔の延長による dose intensity (DI) の低下につながり, 期待し得る効果が得られぬことが多く, その克服が切望されてきた。

### (I. 白血球減少症)

近年, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) や macrophage colony stimulating factor (M-CSF) などの造血因子が臨床応用可能となり, 癌治療における新しい支持療法の一つとして好中球減少症の治療に重要な役割を担うようになった。

現在臨床に用いられている G-CSF は, 遺伝子組み換えヒト型 G-CSF であり, その薬理作用としては, ①好中球系前駆細胞に作用し, 好中球への分化・増殖を促進させる, ②好中球を骨髄から末梢血へ動員させる, ③好中球の遊走能, 貪食能などの機能を亢進させることが知られている。G-CSF はこれらの機序を介して, 抗癌剤投与後の好中球減少症からの早期回復, すなわち易感染状態からの離脱に働く。図1に現在想定されている多能性造血幹細胞からの白血球分化の過程とサイトカインの作用点を示した。本剤はすでに高い有効性と安全性が確認されており, 投与後に重篤な感染症に罹患した症例はほとんど報告されていない。

CAP 療法などでは白血球が最低値となるのは投与1~2週後で, 回復にはそれから約1週間を要するところから, 化学療法のみに対照観察期に好中球数が $1,000/\text{mm}^3$  (白血球数 $2,000/\text{mm}^3$ ) 未満に低下した症例では, 次のコースより G-CSF  $50\mu\text{g}/\text{m}^2$  を化学療法開始後7日目から約1週間連日皮下投与する。G-CSFの投与で注意すべき点は, ①抗癌剤との同時投与を避けること, ②好中球数が $5,000/\text{mm}^3$  (白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ ) に達した時点で投与の中止が謳われているが, 投与後3~4日以内の最初の白血球回復時には, この条件に適合しても即投与を中止しないこと, ③前治療として放射線療法が行わ



(図1) 白血球分化とG-CSF, M-CSFなどの作用点

れている場合や、化学療法のコースが多いケースでは、白血球増加効果は低くなることから、かような症例では本剤の投与期間を延長せざるを得ない場合があることなどが挙げられる。

最近では G-CSF の白血球減少抑制効果を利用して、抗癌剤の投与量を dose-up したり、投与間隔を短縮し、DI を高める投与方法が試みられつつある。このような G-CSF 併用 dose-intensified chemotherapy により、奏効率の改善が期待されるが、最終的には長期予後の改善にどの程度寄与するかが問題であり、今後の成果が待たれるところである。現在では、あらかじめ採取し凍結保存しておいた患者の末梢血幹細胞を、超大量抗癌剤投与後に患者にもどし (peripheral blood stem cell transplantation; PBSCT), その後 G-CSF を投与して成熟白血球を増加させ、骨髓無形成期を乗り切ろうとする治療法も試みられ、その成果が待たれている。

G-CSF と並んで、好中球増加作用を有する造血因子 M-CSF は、単球系前駆細胞に作用してその分化・増殖を促進するとともに、成熟単球に作用して間接的に G-CSF や顆粒球マクロファージ CSF (GM-CSF) の産生を亢進させ、好中球を増加させる。しかし、M-CSF は間接的に好中球を増加させることから推察されるように、好中球回復促進効果は G-CSF のそれには及ばない。

〔Ⅱ. 血小板減少症〕

婦人科癌の治療に用いられる抗癌剤の中で、血小板減少を惹起するものは少なくないが、これが DLF となるものの代表は carboplatin (CBDCA) である。とくに CBDCA を dose-up して用いる場合には血小板の高度な減少に注意を怠ってはならない。また血小板減少の程度は、抗癌剤の種類のみならず、高齢者や放射線治療の既往がある場合、化学療法を長期間施行している場合などではその減少は高度であり、かつ回復も遅れる。現在、化学療法における血小板減少症に対しては、血小板輸血で補う以外になく、その開始時期については、血小板が 2~3 万/ $\mu$  程度にまで減少した時とされている。しかし、現在の血小板輸血は ABO, Rh 型適合のランダム・ドナーより供給されているため、頻回に血

血小板輸血を行っているケースでは、HLA に対する抗体が形成され、輸血後の血小板増加が次第に悪くなることが多い。そのため輸血にあたっては単一ドナーからのセパレーター血が用いられることが望ましい。

近年、このように幾つかの問題点を有する血小板輸血に代わる新たな方法が模索されてきたが、最近卵巣癌の化学療法において、血小板の増加促進作用を有するといわれる IL-3 や IL-11 の投与が試されつつある。また、米国では thrombopoietin (TPO) の治療も始められつつある。

### 〔Ⅲ. 貧血〕

癌の化学療法に起因する貧血は、休薬により回復するが、回復不良の場合には赤血球濃厚液や保存血輸血が行われる。近年、遺伝子組み換えヒト型 erythropoietin (EPO) 製剤が市販され、透析施行中の腎性貧血に用いられているが、現在、卵巣癌の化学療法後の貧血についても EPO による効果が試されつつある。

### 悪心・嘔吐対策

婦人科癌に用いられる抗癌剤は、強い催吐作用を持つものが多く、CAP 療法をみても CDDP が非常に強い催吐作用を、adriamycin (ADM), cyclophosphamide (CPM) がそれに次ぐ強い作用を有している。したがって、CAP 療法ではほとんどの患者に acute emesis が出現し、delayed emesis も高率にみられる。癌化学療法に基づく悪心・嘔吐は、癌患者にとって耐え難い自覚症状であり、食事摂取不能から患者の治療拒否を招いたり、化学療法の継続が不可能になることも少なくない。

このような化学療法による悪心・嘔吐にはこれまで metoclopramide (プリンペラン®) の大量投与などが行われ、ある程度の効果も得られてはいたが、最近、これら悪心・嘔吐の機序が、抗癌剤の作用で産生されるセロトニンにより発現することが判明し、セロトニンと競合して求心性神経経路を遮断し、嘔吐抑制作用を有する 5-HT<sub>3</sub> (セロトニン M) 受容体拮抗剤が開発されるに至った。現在、市販されているものには、granisetron, ondansetron, azasetron があるが、抗癌剤による悪心・嘔吐に対する各々の有効率は、約80%前後と非常に高く、他剤に比べ有意に優れているとの結果が得られている。これらの製剤は抗癌剤による食思不振に対しても著効を示すところから、化学療法の dose-up や投与回数の増加にもつながり、長期予後の改善にも寄与し得るものと期待されている。

### 腎障害への対策

婦人科癌に用いられる抗癌剤の中で腎毒性を DLF とする代表的なものは CDDP と ifosfamide (IFX) である。CDDP はクレアチニンクリアランスが少なくとも 60ml/min 以上の症例を投与対象とする。CDDP では十分な輸液と利尿剤により、腎毒性の軽減が図られる一方、10%チオ硫酸ソーダ (sodium thiosulfate) を chemoprotectant として用いることもある。IFX は急性尿管障害のほかにも出血性膀胱炎を 40~50% の頻度で起こすことから、中等度以上の IFX や CPM を投与する時には、十分輸液をして尿量を 100 ml/hr 以上に維持する一方、両薬剤の腎尿路毒性に特異的な chemoprotectant である 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) を用いることが薦められる。

### 末梢神経障害への対策

CDDP による末梢神経障害は、四肢の感覚障害を主徴とした sensory polyneuropathy

の形をとることが多く、CDDPの総投与量が200~300mg/m<sup>2</sup>より発現し、500~600mg/m<sup>2</sup>ではほぼ全例に何らかの神経症状が認められるといわれている。また聴覚や視覚、味覚の障害で患者のQOLを著しく損なうこともまれではなく、回復にも長期間を要し、著効薬もないことから、有効な治療法の開発が待たれている。

### 心毒性への対策

婦人科癌の主要な抗癌剤の一つであるADMの代表的な副作用は心毒性であり、これは急性毒性と慢性毒性に分類される。急性毒性はADM投与後、数日以内に一過性に出現し、主に心電図異常として認められるもので、発現頻度は20%前後である。一方、慢性毒性である心筋症は、総投与量に比例して発症し、その頻度は2~3%、死亡率は約50%と極めて高い。ADM心筋症への対策としては、総投与量が550mg/m<sup>2</sup>以上を超えた者、高齢者、虚血性心疾患合併例などの危険因子保有者には投与を行わないことがポイントで、また心毒性が疑われた場合には、即刻ADMの投与を中止することが重要である。現在、心毒性の少ないADM誘導体としてepirubicin, pirarubicinなどが開発され使用されている。

### 生殖機能障害への対策

CPMに代表されるアルキル化剤は卵巣を直接障害し、卵胞発育を停止させることにより生殖機能を低下させる。その障害の程度は、総投与量、患者の年齢などにより左右される。現在のところ抗癌剤から卵巣を保護する有力な手段はないため、生殖機能温存を希望するケースでは患者および家族との十分なインフォームド・コンセントのもとに、可及的に卵巣毒性の低い抗癌剤を選択し、生殖機能の保持を図ることが重要である。

### おわりに

現在、婦人科癌化学療法の副作用対策としては、白血球減少症に対してはG-CSFが、悪心・嘔吐に対しては5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗剤が開発・実用化され、支持療法も漸次確立されつつある。しかし一方では、血小板減少症や貧血に対しては未だ治験段階にあり、さらに末梢神経障害に対しては今後の新薬開発に期待が寄せられているのが現状である。今後DIを高めた抗癌剤の投与方法や、PBSCTを併用した超大量化学療法などdose escalationした投与方法が広く採り入れられて行くと予想されることから、より確実に画一的な支持療法の確立が望まれる。