

〔新しい抗癌剤シリーズ〕 Topoisomerase阻害剤：塩酸イリノテカン

東海大学医学部
産婦人科講師
村上 優

はじめに

婦人科癌化学療法はシスプラチン（CDDP）の導入により大きく進歩し、特に卵巣癌治療においては手術療法と共に予後に直接影響する主治療といえるところまできた。その多剤併用療法である CAP 療法から CP 療法へ、そして最近では Taxol・CDDP（CBDCA）療法やカルボプラチン（CBDCA）を主体とした造血幹細胞移植併用大量療法へとさらなる治療効果を期待する努力がなされている。また子宮頸癌においても CDDP を主体とした術前化学療法の導入ばかりでなく、今後 CDDP 併用の放射線療法が扁平上皮子宮頸癌の標準放射線療法となるであろう。いずれにおいても現在の婦人科癌化学療法は白金製剤が key drug であることには変わりはない。しかし一方では白金製剤に反応しない婦人科癌（子宮頸部腺癌や明細胞腺癌などの卵巣癌）は、白金製剤治療後の再発癌同様依然として予後不良である。

ところが最近これまで化学療法にほとんど抵抗性であった大腸癌に有効な新しい抗癌剤が臨床に登場してきた。Ⅰ型トポイソメラーゼ阻害剤である塩酸イリノテカン（CPT-11）である。トポイソメラーゼは DNA 鎖の切断と再結合に関与する酵素でⅠ型とⅡ型がある。Ⅰ型トポイソメラーゼは DNA の単鎖切断と再結合を介して、Ⅱ型トポイソメラーゼは 2 本鎖切断と再結合を介して、DNA の構造変換を触媒する。いずれも遺伝子 DNA の機能発現に必要な酵素であり、その酵素の阻害は細胞の死滅につながる。よってトポイソメラーゼ阻害剤はトポイソメラーゼを介して DNA 合成を阻害し、結果として癌細胞増殖抑制効果をもたらす。Ⅰ型阻害剤としてはカンプトテシンおよびその誘導体である塩酸イリノテカン、トポテカン（SK & B104864）がある。Ⅱ型阻害剤はエトポシドである。

カンプトテシン（CPT）は、中国産の植物「喜樹」（*Camptotheca acuminata*）より抽出された植物アルカロイドである。カンプトテシンは1960年代米国国立がん研究所で抗癌剤として開発が進められたが、骨髄抑制と出血性膀胱炎の強い毒性のため臨床試験中止となった。その後わが国で研究開発された CPT 誘導体が塩酸イリノテカンである。CDDP とは全く異なる作用メカニズムと広い抗腫瘍効果スペクトルより婦人科癌においても非常に効果が期待されるが、一方では副作用も使用方法によっては重篤となり致死症例も多く報告されている。もうひとつの CPT 水溶性誘導体としてトポテカンがあるが、塩酸イリノテカンと異なる点は、そのまま抗腫瘍活性がありしかも投与量の20~40%が腎排泄のため下痢は軽度である。トポテカンの臨床試験の多くは米国とヨーロッパで行われ、卵巣癌に対する第2相試験では白金製剤を含む前治療症例を対象として、トポテカン1.5mg/m²、5日間連日投与で奏効率14~16.3%であった。日本国内では第2相臨床試験中である。

そこで日本国内で唯一市販されているⅠ型トポイソメラーゼ阻害剤、塩酸イリノテカン

Key words : CPT-11・Irinotecan・Drug-induced diarrhea

の基本的特徴をここにまとめたので参考にいただき適切な治療および副作用対策を行っていただきたい。

作用機序の概要

塩酸イリノテカン (irinotecan hydrochloride) はそれ自体でも作用効果はあるが、生体内 (主に肝臓) のカルボキシエステラーゼにより活性代謝物である SN-38 に変換される。SN-38 は塩酸イリノテカンの約 1,000 倍の抗腫瘍活性を有することから、塩酸イリノテカンは SN-38 のプロドラッグであると考えられている。I 型トポイソメラーゼは DNA に結合したのち二本鎖 DNA のうち一方を切断するが、SN-38 が存在すると I 型トポイソメラーゼと結合し DNA の再結合が阻害される。その結果 DNA 合成が阻害され抗腫瘍効果をもたらすと考えられている (図 1)。このようにして SN-38 は細胞周期の S 期 (DNA 合成期) 特異的に作用し時間依存性の抗腫瘍効果を示す特徴を有し、動物実験では 1 回投与よりも分割投与法で、連日投与より間欠投与法でより高い効果が得られている。SN-38 の DNA 合成阻害作用はアドリマイシンより強くアドリマイシン耐性細胞株にも効果を示している。SN-38 は肝臓でグルクロン酸抱合を受け SN-38 および未代謝物の塩酸イリノテカンと共に主に胆汁より腸管に排泄される (投与量の 80%)。これが塩酸イリノテカン副作用の特徴である下痢の発現と関連していると考えられている。さらに一部は腸肝循環により再び肝臓へ移行することが認められている。しかしこれまでのところ反復投与による蓄積性は認められていない。

副作用発現頻度

わが国で行われた第 1 相臨床試験の結果、最大耐容量 (MTD) は 1 回投与で 250mg/m² 以上、週 1 回投与法で 100~125mg/m² で、用量制限因子 (DLF) は好中球減少と遅発性下痢であった。市販後の平成 10 年 1 月までの総症例数 5,380 例の副作用発現頻度では、白血球減少 73.6%、下痢 48.6%、血小板減少 27.8% であった。これまでに高度骨髄抑制から重症感染症、難治性下痢、腸管麻痺・腸閉塞から腸管穿孔をきたし死亡した例が報告されているので投与前の全身状態には細心の注意が必要である。

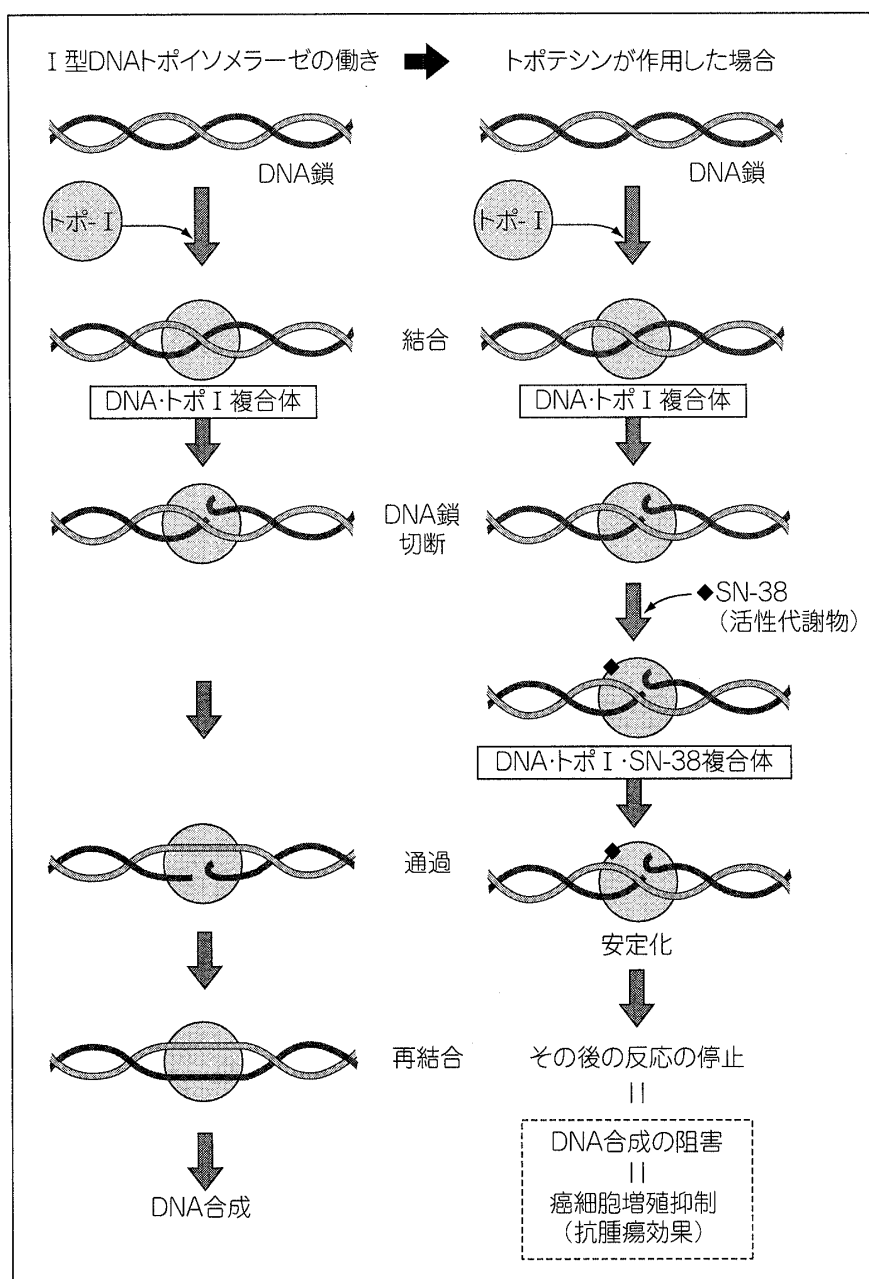
禁忌

主な副作用は重篤な骨髄機能抑制と難治性下痢であるので、下記のような症例は禁忌である。

- (1) 投与前に骨髄機能抑制のある患者や感染症のある患者
- (2) 腸管麻痺・腸閉塞のある患者や下痢を有する患者
- (3) その他：間質性肺炎または肺線維症、黄疸や多量の胸腹水のある患者

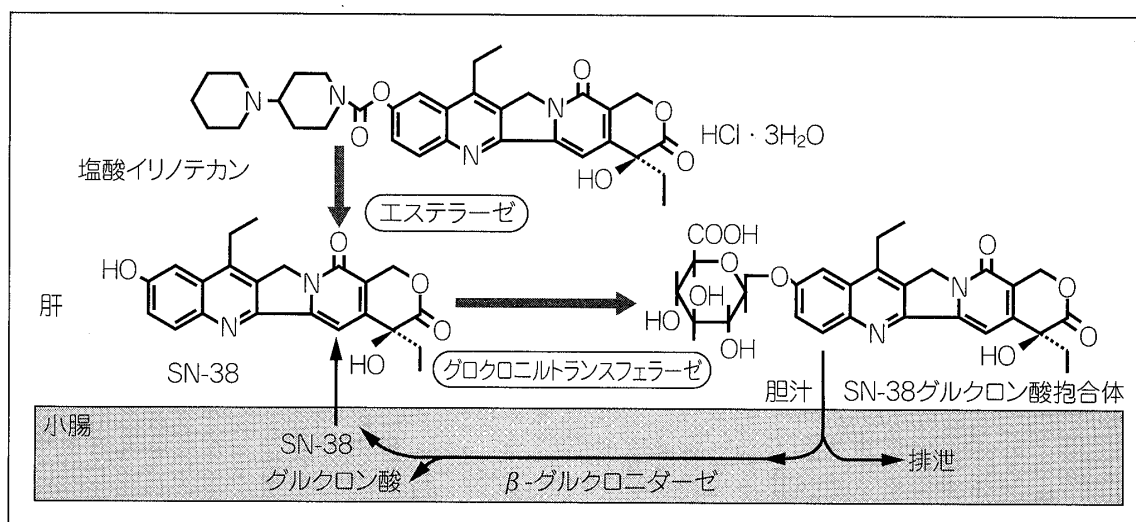
塩酸イリノテカンによる下痢の特徴

その特徴は塩酸イリノテカン投与開始 24 時間以内に発現する早期性下痢と、24 時間以降特に投与数日後に発現することが多い遅発性下痢の 2 種類に分かれる。早期性下痢は塩酸イリノテカンのアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により副交感神経が刺激され、腸管運動の亢進、水分吸収阻害が起こり、下痢をきたす。一方遅発性下痢は活性代謝物 SN-38 のグルクロン酸抱合体が、腸管内の β -グルクロニダーゼにより SN-38 に脱抱合され、濃度依存的に Cl⁻ イオンの分泌を増加させ、これが腸管粘膜の細胞傷害をきたし下痢を起こすと考えられている (図 2)。



(図1) I 型 DNA トポイソメラーゼの働きと塩酸イリノテカンの
 活性代謝物 SN-38 の作用 (トポテシン Topotecin 総合製品情報
 概要1999年5月より)

この下痢に対処するためにアトロピンなどの抗コリン剤、塩酸ロペラミドなどの止瀉薬、補液などの一般的対処療法が行われている。塩酸イリノテカンの特異的遅発性下痢に対してはさまざまな予防法が考案されている。半夏瀉心湯は天然のグルクロン酸抱合体が大量に含まれており、これを投与することにより腸管内の β -グルクロニダーゼの活性を阻害して腸管内のSN-38の再生を抑制することにより下痢を防止するといわれている。また腸管内のアルカリ化と薬剤の腸管内停滞時間を短縮することによって下痢の発症を低下させることができたという報告もある。水様性下痢の場合には塩酸ロペラミドや塩酸モルヒ



(図2) 塩酸イリノテカンの推定代謝経路 (漢方医学 Vol. 20 No. 5, p147 1996)

ネなどの腸管運動抑制作用薬剤は症状を増悪させることがあるので注意を要する。

投与予定日の注意

各クール、各回の投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施するとともに、次の場合には投与を中止するか、回復が確認されるまで投与を延期すること。

《血液検査》

- (1) 白血球数が3,000/mm³未満
- (2) 血小板数が10万/mm³未満
- (3) 白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上であっても、白血球数または血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髓機能抑制が疑われる
- (4) 白血球数の異常高値
- (5) 感染症が疑われる(CRPが異常高値を示すなど)

《便通の状態》

- (1) 排便回数の増加
- (2) 下痢(水様便)
- (3) 腹痛

投与方法(単剤投与)

保険診療上は子宮頸癌および卵巣癌においてA法とB法のいずれも認められている。この投与方法による奏効率および副作用発現率による差はいまだ明確な結論はでていない。

A法: 1日1回, 100mg/m²を1週間間隔で3~4回点滴静注し, 少なくとも2週間休薬

B法: 1日1回, 150mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し, 少なくとも3週間休薬

臨床効果

わが国での後期第Ⅱ相臨床試験では、消化器癌、造血器腫瘍、皮膚癌、乳癌、肺癌、婦人科癌と非常に広い抗腫瘍スペクトルで効果が得られている。しかもこれまで抗癌剤に抵

抗性であった胃癌(奏効率:23.3%),大腸癌(奏効率:32.1%),膵癌(奏効率:11.4%),非小細胞肺癌(奏効率:24.7%)にも効果が得られている。婦人科癌では子宮頸癌および卵巢癌いずれも23.6%の奏効率があり保険適応も得られている。A法, B法いずれの投与法においても奏効例があり,特に放射線療法の前治療がある子宮頸癌例でも26.8%の奏効率,白金製剤の前治療がある子宮頸癌症例(奏効率:19.4%)や卵巢癌(奏効率:23.1%)再発例でも効果が報告されていることはSecond lineの化学療法として期待される。また卵巢癌粘液性腺癌や明細胞癌でも奏効例が少数ではあるが報告されている。海外からの報告では再発子宮頸癌に塩酸イリノテカン125mg/m²/week 4週投与で21%の奏効率であった。

併用療法としては非小細胞肺癌を対象として塩酸イリノテカン60mg/m²(Day 1, 8, 15)とCDDP 80mg/m²(Day 1)を4週ごとで奏効率31~54%であった。卵巢癌では塩酸イリノテカン60mg/m²(Day 1, 8, 15)とCDDP 60mg/m²(Day 1)で奏効率40~54.5%,同じ療法で子宮頸癌に対しては65%と報告されている。明細胞卵巢癌に対してはMMCとの併用療法で奏効率60%の報告がある。他の併用療法としては塩酸イリノテカン100mg/m²(Day 1, 8, 15)+MMC 10mg/m²(Day 1)を4週ごとや,塩酸イリノテカン150mg/m²(Day 1, 15)+5-FU 600mg/m²(Day 3~7連続投与)を5週ごとの臨床試験も行われている。

まとめ

塩酸イリノテカンは卵巢癌や子宮頸癌においても極めて有効な抗癌剤であることは判明している。しかも白金製剤に耐性症例や放射線治療後再発例にも奏効するなど交差耐性が少なく,しかも抗腫瘍スペクトラムを有するという特徴がある。しかし一方ではこれまで以上の副作用対策に注意を払わなければならない。特に前治療のある患者や高齢者にはより慎重な投与が望まれる。併用療法の効果や投与方法・投与回数においては,いまだ検討段階であるし奏効期間も概して短い報告が多い。婦人科癌化学療法におけるI型トポイソメラーゼ阻害剤の役割についてはいまだ不明であり,今後の研究が期待される。

《参考文献》

- 1) トポテシン Topotecin 総合製品情報概要. 第一製薬 1999年5月
- 2) Negoro S, et al. Phase I study of weekly intravenous infusion of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 1164
- 3) 坂田 優, 他. 塩酸イリノテカン(CPT-11)の下痢に対する半夏瀉心湯(TJ-14)の臨床効果. 癌と化学療法 1994; 21: 1241
- 4) 竹内正七, 他. 子宮頸癌および卵巢癌に対するCPT-11の後期II相臨床試験. 癌と化学療法 1991; 18: 1681
- 5) Verschraegen CF, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1997; 15: 625-631