

話 題

産婦人科領域の悪性腫瘍に対する化学療法:

次に来たるべきもの

第二病院産婦人科 小西 英喜

産婦人科における化学療法は 80 年代の白金製剤 (以後 Plts. と略) の導入がなされて以来, その位置付けは大きく変化した。また, 各種制吐剤, G-CSF 製剤の開発, 末梢血幹細胞移植の導入で副作用軽減の対策がより強固なものとなったため, 治療に対する compliance の上昇から治療対象と適応の拡大がもたらされることとなった。さらに, Plts. の投与量を増す試みへとつながり, Levine らの単位時間 (週) あたりの薬剤投与量が奏効率を規定するという dose intensity の概念 (長期的予後の改善については疑問視する向きもある) の提唱にいたった。

今日, なお Plts. の key drug としての地位は揺るぎない面もあるが, 時を経て種々の問題点も明らかにされてきた。本稿では特に卵巣癌に対する化学療法の今日の問題点と今後の展望について概略する。

Plts. に対する感受性のない症例や, 遺残もしくは再発癌で薬剤耐性を獲得した場合, われわれ臨床医は治療上の駒を失ったに等しい。つまり, first line chemotherapy に奏効しない癌や, 短期的には first line に奏効したものの全く無効になってきた場合がそれである。したがって, 劇的な効果を示す症例が多い一方で first line すら全く無効で以後の薬剤選択に苦渋を味わった経験は私だけではないだろう。Plts. の導入後 10 年を経て, 90 年代は久しく first line および, second line chemotherapy の再構築が望まれてきた。その大前提は, 当然のごとく Plts. 以外の新たな key drug の導入ということに他ならなかった。比較的最近, 薬価収載となった paclitaxel (タキソール) と塩酸イリノテカン (CPT-11) は, 特にその地位を担う薬剤として評価が集積されてきている。これら新規薬剤について述べる。

paclitaxel (タキソール[®]): 米国西部原産の西洋いちい (taxus brevifolia) の樹皮より抽出されたタキサン環を有するジテルペン誘導体である。本剤の抗腫瘍活性について Parness や Rowinsky は, tubulin (微小管) の安定化および重合促進による過剰形成から細胞分裂の阻害を誘導する新規作用機序によると報告している。本剤については Thigpen らが Plts. 無効例や再発卵巣癌に対しての有用性が高いことを, さらに McGuire らが初回治療例の stage III, または IV の卵巣癌を対象に paclitaxel+cisplatin と cisplatin+cyclophosphamide との比較試験から, paclitaxel+cisplatin に有意な延命効果のあるという報告などに代表される多施設多国籍共同研究で欧米ではすでに, その有効性が

確認されている。本邦では 97 年の日米構造協議の議案に取り上げられ, その後急速薬価収載となったという曰くつきの薬剤でもある。

現在教室では cisplatin を carboplatin (CBDCA) に替え, paclitaxel (175 mg/m²) + CBDCA (AUC 5) の併用療法を first line および second line の arm に採用し, 初回治療の症例のみならず, 再発症例でも, その治療効果を確認している最中である。本薬剤の dose limiting factor (以下 DLF と略) は骨髄抑制, 脱毛, 末梢神経障害などである。なかでも末梢神経障害については特異的であり, 現在 Neurometer を用いた神経生理学的評価, さらに予防対策を教室で集中的に検討しており, その解析結果は今秋までに発表する予定である。

塩酸イリノテカン (CPT-11, トボテシン[®]): 中国原産の喜樹 (camptotheca acuminata) などの植物に含有されている抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された日本で開発した新規の水溶性誘導体である。I 型 DNA トポイソメラーゼを阻害することにより DNA 合成を阻害し, 抗腫瘍活性を示す。

婦人科悪性腫瘍の cell line では in vitro の実験系で cisplatin+CPT-11 の併用が synergic であることをわれわれは確認している。本薬剤の特異的副作用であり, DLF となるものに下痢がある。この下痢に対しては本学第 4 内科の小林国彦医員 (現, 埼玉県立がんセンター) より, 薬理動態の検討から腸管内をアルカリ化すること, 薬剤の腸管内停滞時間を短縮させることという 2 つの具体的な対策が昨年の癌治療学会サテライトシンポジウムで発表された。臨床現場にあって impact の強い素晴らしい報告であったが, この考えを参考にして, 教室では cisplatin (30 mg/m²) + CPT-11 (60 mg/m²) の第 1 第 8 第 15 日投与を, paclitaxel と同様に first line および second line chemotherapy の arm の一つとして採用し, 良好な反応を見ている。

卵巣癌に対する化学療法は, いわゆる total cell kill の概念からいえば, 実際の臨床の場との落差は大きく, 現時点での卵巣癌の治療についていえば, 手術療法が主たる治療であり, 依然として化学療法は, その治療を補完するという位置付けに他ならない。それでは今後どのような展開になるのだろうか? おそらくは転移, 浸潤阻止の面からのアプローチが治療に導入されてくることになる。つまり, 現在開発試験が進行中である接着, 浸潤, 血管新生の阻害を狙った種々の薬剤がそれである。これらすべての有効性, 安全性の面の問題が clear されるであろう 21 世紀の初頭には, ふたたび化学療法 (薬物療法というべきか?) が大きな転機を迎えることになる。

(受付: 1999 年 5 月 7 日)

(受理: 1999 年 5 月 25 日)