

# 私の研究



## 安全・安心ながん化学療法のために

### 木皿 重樹 (きさら しげき)

奥羽大学 薬学部 医療薬学分野  
教授



#### はじめに

現在、日本人の2人に1人は何らかのがんにかかるといわれています。「がんになったら死んでしまう…」と思われる方もいると思いますが、必ずしもそうではありません。現在は検査法や治療法が進歩し、特に、抗がん薬を用いたがん化学療法が進歩には目を見張るものがあります。早期に発見し、早期に治療することで元気に過ごせる患者さんが大勢います。今回、がん化学療法とその副作用、副作用軽減のための取り組みについてご紹介させていただきます。

#### 1. がん細胞とがん化学療法

正常な細胞もがん細胞も細胞分裂により増殖します。正常な細胞は内部に備わった細胞分裂をコントロールする仕組みによって増殖が調整されています。しかし、がん細胞では何らかの原因でその機構が故障して無秩序に細胞が増殖ようになります。がん細胞は早いペースで細胞分裂を繰り返し無制限に増殖するので、周囲の組織を破壊したり、他の部位に移動してそこで増殖（転移）したりして生命に危険を及ぼします（図1）。そこで、抗がん薬を使ってがん細胞の増殖を抑えたり死滅させたりする治療法が必要となり、これを

がん化学療法といいます。がん化学療法は、抗がん薬を一種類だけ用いる場合もあれば複数の種類を用いる場合もあり、がんの種類・進行度、患者さんの状態を診ながら、それに合わせた治療が選択されます。その際、抗がん薬の効果を最大限に引き出し、かつ副作用を最小限にするために、週単位あるいは月単位の治療計画が立てられ、それに則った治療が行われます。

#### 2. 抗がん薬の副作用

抗がん薬を投与すると、何らかの副作用が現れます。しかし、現在では対策が進歩し、ほとんどがコントロールできるようになりましたので、安心して治療を受けることができます。副作用の多くは、抗がん薬が正常細胞に傷害を与えて起きるものです。吐き気や口内炎のように自覚症状があるものと、白血球減少症や肝機能障害のように自覚症状に乏しいものがあります。自覚症状に乏しい副作用に対しては定期的な血液検査や尿検査が行われます。なお、抗がん薬の副作用が発現する時期は、種類によって異なります。吐き気・嘔吐やアレルギーなどは抗がん薬の点滴の最中から出現します。吐き気に対しては抗がん薬投与前から予防的に吐き気止めが投与されます。吐き気は

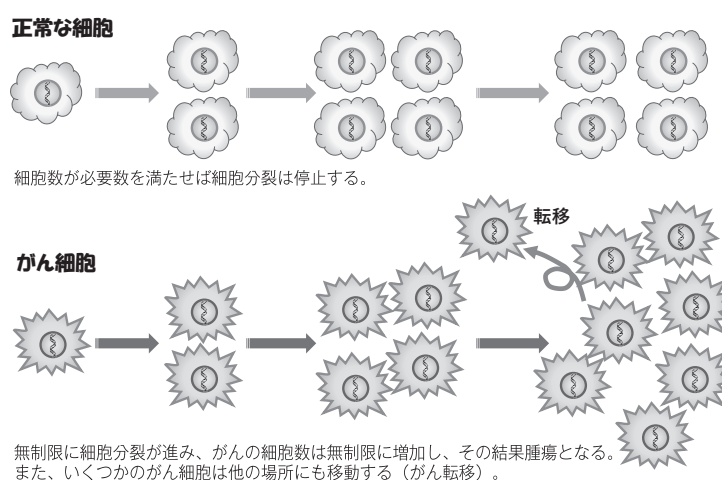


図1. がん細胞の特徴

翌日以後に出ることもあります（遅発性の吐き気）。骨髄抑制、口内炎、手足のしびれ、脱毛などは投与後数日～数週間経ってから出始めます。皮膚・爪の色素沈着、皮膚の角化・ひび割れ、嗅覚異常は、1カ月～数カ月経ってから出ることがあります。

### 3. 副作用の発現メカニズム

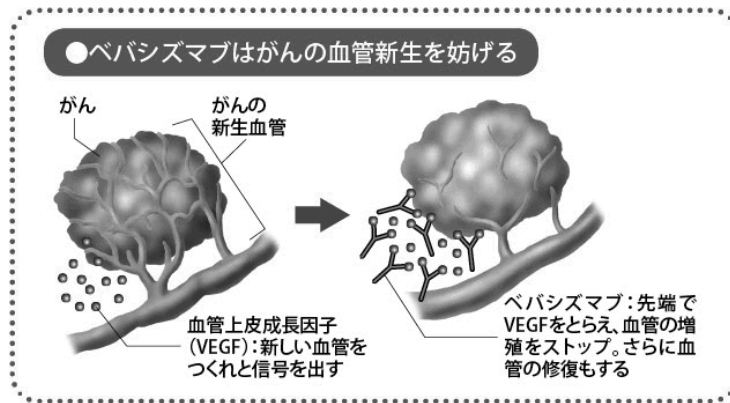
がん細胞は無制限に細胞分裂を繰り返して増殖します。つまり正常細胞と比較して細胞分裂が非常に盛んな細胞といえます。抗がん薬は、細胞分裂が盛んな細胞に集まりやすい性質があるので、結果としてがん細胞に作用するのです。ところが正常細胞でも、骨髄、粘膜、表皮などの細胞は細胞分裂が盛んです。抗がん薬はこれらの組織に対しても作用し、障害を起こします。例えば、造血組織の骨髄が障害されれば、白血球減少による感染症、赤血球減少による貧血、血小板減少による出血傾向などが起きます。また、口腔粘膜が障害を受ければ口内炎が出やすくなります。最近では、どのような患者さんに副作用が発現しやすいのか、あるいはどのようにすれば副作用を軽減して安全にがん化学療法を継続することができるか研究で少しずつ明らかになってきています。

### 4. ベバシズマブ投与の非小細胞肺癌における Renin-Angiotensin 系阻害薬の蛋白尿低減効果

がん細胞は血管内皮増殖因子（VEGF）という

タンパクを放出し、がん専用の血管を作るように促します。専用の血管がつながると、がん細胞はそこから栄養や酸素を補給して、さらに増殖していきます。そこで、がん専用の血管が作られるのを抑え、がん細胞に対する栄養や酸素補給を抑え、いわゆる兵糧攻めにする薬剤としてベバシズマブがあります。ベバシズマブは、VEGF と結合して抗腫瘍効果を発揮する抗 VEGF モノクローナル抗体と呼ばれています（図2）。本邦では非小細胞肺癌、結腸・直腸がん、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、肝細胞がん、悪性神経膠腫などに対して広く使用されていますが、副作用として蛋白尿、血圧上昇、出血など従来の抗がん薬とは異なった副作用が問題となっています。特に蛋白尿は高頻度で出現し、ひどい時にはベバシズマブを休薬することが推奨され治療の継続に支障を来すこともあります。そのためにベバシズマブの投与期間中は定期的な蛋白尿の測定が必要とされています。

蛋白尿を低減させる工夫をしながらの治療の一つとして、例えば糖尿病性腎疾患などの患者さんに対し、高血圧症の治療薬であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与することで蛋白尿を低減させることが報告されています。その有効性は、降圧作用とは独立した腎保護効果であることも報告されており、ベバシズマブ投与に伴う蛋白尿の低減にも効果が期待されています。そこで、岩手医科大学附属病院薬剤部および他の11施設との共同研究



がんプラスから引用 [https://cancer.qlife.jp/lung/lung\\_feature/article567.html](https://cancer.qlife.jp/lung/lung_feature/article567.html)

図2. ベバシズマブの作用機序

により、ベバシズマブ誘発性の蛋白尿に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬による有効性について、ベバシズマブが投与された非小細胞肺癌患者を対象に後方視的に検討しました。条件としてベバシズマブ投与前に蛋白尿を認めた患者さんおよび糖尿病を有する患者さんは対象から除外し、ベバシズマブ投与6サイクルまでの蛋白尿発生率を211例の非小細胞肺癌の患者さんと比較しました。使用した降圧薬の内訳としては、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬を使用した患者さん (RASI 群) が59例、カルシウムチャネル拮抗薬に分類されている降圧薬を使用した患者さんが51例、その他の降圧薬 (利尿薬など) を使用した患者さんが23例、いずれも使用しなかった患者さんは106例でありました。降圧薬を使用した患者さん105例による解析において、蛋白尿発現率は RASI 群の患者さんが17%であり、RASI 群以外の患者さんの蛋白尿発現率が36%でありました。RASI 群の患者さんはそれ以外の降圧薬を使用した患者さんに比べて蛋白尿発現率が有意に低いことが明らかとなりました。これらの結果から、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬あるいはアンジオテンシン変換酵素阻

害薬は他の降圧薬に比べてベバシズマブ誘発性の蛋白尿リスクを低減させることが示唆されました。蛋白尿がひどい場合は、ベバシズマブ投与の休業や中止が余儀なくされることもあるため、その発生および重篤化を防ぐことが重要であると考えます。したがって、蛋白尿を予防する観点から、ベバシズマブ投与中における高血圧の治療にはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬が第一選択薬として期待され、ベバシズマブを有効かつ安全に継続投与するための一助になるものと思われま

す。がん化学療法を上手に乗り切るには、副作用をうまくコントロールすることが大切です。また、治療においては医師、薬剤師、看護師が患者さんの状態や副作用等を常に情報共有しています。病院と保険薬局の薬剤師においても様々な情報共有のためのツールを用いながら、患者さんの情報を共有し薬剤の適正使用と安全性の確保に努めています。患者さんは上手に抗がん薬や副作用と向き合い、安全に、そして安心して治療ができるよう、医療スタッフからの情報収集はもちろんのこと、不安や心配なことはひとりで悩まずに医療スタッフに相談することも大切です。

#### <プロフィール>

東北薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了、東北大学大学院薬学研究科博士課程修了 (薬学博士)、東北大学医学部附属病院 薬剤部、東北厚生年金病院 薬剤部 (現、東北医科薬科大学病院 薬剤部)、東北大学病院 薬剤部を経て、現在、奥羽大学 薬学部 医療薬学分野 教授