
話 題

経口抗癌剤：見直されつつある癌化学療法におけるその意義

京都大学医学部附属病院呼吸器外科 和田 洋 巳

悪性腫瘍に対する化学療法は、従来そのほとんどが静脈内投与で行われ、しかも“dose intensity”すなわち単位時間あたりに如何に大量の抗癌剤を投与するかが治療効果をあげる上で最も重要であるとされてきた。確かに造血器腫瘍や胚細胞性腫瘍等の限られた悪性腫瘍では“dose intensive chemotherapy”は目覚ましい成果をあげてはいるが、多くの固形癌に於いては“dose intensive chemotherapy”は必ずしも有効ではなく、非小細胞肺癌の場合には一時的な腫瘍縮小効果は認めても生存期間の著明な延長には結びついていない。経口抗癌剤は、従来は癌化学療法に於いては邪道扱いされることが多く、効果がないのに日本でだけ認可・使用されている経口抗癌剤の代表として 5-fluorouracil (5-FU) 系の UFT がマスコミで叩かれたのは記憶に新しい。しかしながら昨今の癌化学療法に於いては抗腫瘍効果のみならず、患者の Quality of Life (QOL) や治療に要する医療コストも重視すべきとの考え方が欧米では中心となりつつある。QOL や医療コストの点から考えると、入院よりも外来、また静脈内投与よりも経口投与、による癌治療がより優れていることは疑いがない。また一般的に経口内服薬は静脈内投与に比べて直接の抗腫瘍効果が劣ることは否めないが、生存期間の延長を考えた場合には“dose intensive chemotherapy”によって腫瘍の縮小をめざすよりはむしろ腫瘍を見かけ上の休止状態におく“tumor dormancy therapy”の方が有利な場合も多いことが指摘されている。このような観点から米国でも UFT の臨床試験が開始され、また抗腫瘍効果ではなく生存期間の延長を“primary end-point”においた血管新生阻害剤等 cytostatic agents の経口剤の臨床試験が進行しつつある。

5-FU はその薬理学的な特性から経口内服剤として投与するに最も適した化学療法剤であり、ある場合には 5-FU 静脈内投与よりも優れた治療効果を示す。5-FU の抗腫瘍効果は用量依存性ではなく時間依存性であり、薬剤が高濃度でも短時間接触では効果が極めて低く、低濃度でも長時間接触することにより高い抗腫瘍効果が得られる。すなわち一定の血液内および腫瘍内の 5-FU 濃度を長時間持続することが 5-FU の至適投与方法であり、この際の 5-FU の抗腫瘍効果は主として DNA の合成阻害による。但し生体内に投与された 5-FU はその大部分は速やかに分解されてしまうために、生体内の 5-FU 濃度を維持するには静脈内持続点滴投与するしかなかった。ところが 5-FU の pro-drug である ftorafur (tegafur, FT) が 1967 年に合成され、FT の経口投与によって FT から変換される 5-FU 濃度が生体内で維持されうることが判明した。更に FT から変換された 5-FU の生体内での分解を阻害する Uracil 経口投与を FT に併用することにより、腫瘍内での 5-FU 濃度の効果的な持続が得られて抗腫瘍効果が増強することが判明し、FT と Uracil の合剤である UFT が開発された。

HIROMI WADA: Oral chemotherapeutic agents: The roles in cancer chemotherapy

Professor of Department of Thoracic Surgery, Faculty of Medicine.

Key words: Tumor dormancy therapy, Biochemical modulation therapy

索引語：癌化学療法，経口抗癌剤

しかしながら UFT 経口投与は単独投与では進行癌に対する腫瘍縮小効果はやはり十分とは言えず、このことが従来 UFT の効果を疑問視する要因となっていた。非小細胞肺癌においても UFT の直接の抗腫瘍効果は低い、腫瘍が完全切除された後の補助療法における有効性が示された。すなわち従来は非小細胞肺癌術後の放射線療法や“intensive chemotherapy”は有効でないとされていたが、京都大学を中心とした多施設共同研究によって UFT が術後補助療法として有効であることが示された。腫瘍が完全切除された肺癌患者の予後を不良とする最大の要因は術後高頻度に発生する血行性遠隔転移であって、このような転移病巣では腫瘍細胞がアポトーシスに陥ることによりその増殖進展が抑制されている。UFT の経口投与は微小転移巣における腫瘍細胞のアポトーシスを促進することにより、転移病巣の増殖を抑制して術後生存率の向上に貢献していると考えられる。また我々は、このような UFT の有効性は腫瘍細胞のアポトーシスの起こり易さ、すなわちアポトーシスを制御する p53 遺伝子の状態によって異なり、p53 遺伝子に異常を認めずアポトーシスが起こりやすい患者では UFT は有効であるが、p53 に異常を認めてアポトーシスが起こりにくい患者では UFT の有効性は認められないことを示した。すなわち腫瘍の生物学的特性に基づいた抗癌剤の効果予測や治療方針決定の可能性が示唆され、従来の画一的な癌治療からの患者それぞれに対して最も適切な治療法が選択されるよう期待される。

これまで述べてきたように UFT の経口投与は、5-FU の血中および腫瘍内濃度を長期間にわたって維持するという、時間依存性抗腫瘍効果を有する 5-FU の薬理学的特徴を考慮した場合には理想的な投与法の一つである。しかしながら 5-FU が長期間にわたって体内に存在すると、高濃度 5-FU による骨髄障害は生じないが、下痢・口内炎といった消化器毒性が問題となってくる。この問題を解決するために更に研究が行われ、その結果 S-1 が開発された。S-1 は FT に CDHP と potassium oxonate (Oxo) を配合した薬剤である。Oxo は 5-FU のリン酸化阻害剤であるが、経口投与した場合には腸管内に特異的に高濃度に分布し、消化管内での 5-FU のリン酸化を特異的に阻止するために腸管毒性が防止される。CDHP は Uracil よりも200倍も強力な 5-FU 分解阻害剤であるために、FT に CDHP を加えることにより体内の 5-FU 濃度はより高濃度にしかも長期間効果的に持続して強い抗腫瘍効果を発揮するが、腸管内では配合された Oxo が 5-FU のリン酸化を阻害するために毒性が軽度に抑えられるのである。S-1 は経口剤でありながら 5-FU の静脈内化学療法と同等以上の抗腫瘍効果が得られ、かつ患者の良好な QOL を維持できる薬剤として、既に消化器癌に対しての有効性が確立され、また難治性癌の一つである非小細胞肺癌等にもその応用が期待されている。

文 献

- 1) Fukushima, M.; Satake, H.; Uchida, J.; Shimamoto, Y.; Kato, T.; Takechi, T.; Okabe, H.; Fujioka, A.; Nakano, K.; Ohshimo, H.; Takeda, S. and Shirasaka, T. (1998) Preclinical antitumor efficacy of S-1: a new oral formulation of 5-fluorouracil on human tumor xenografts. *Int. J. Oncol.*, 13(4), 693-698.
- 2) Wada, H.; Tanaka, F.; Yanagihara, K.; Ariyasu, T.; Fukuse, T.; Yokomise, H.; Inui, K.; Mizuno, H.; Ike, O. and Hitomi, S. (1996) Time trends and survival after operations for primary lung cancer from 1976 through 1990. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 112(2), 349-355.
- 3) Wada, H.; Hitomi, S.; Teramatsu, T. and West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. (1996) Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 14(4), 1048-1054.
- 4) Tanaka, F.; Kawano, Y.; Li, M.; Takata, T.; Miyahara, R.; Yanagihara, K.; Ohtake, Y.; Fukuse, T. and Wada, H. (1999) Prognostic significance of apoptotic index in completely resected non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 17(9), 2728-2736.
- 5) Tanaka, F.; Yanagihara, K.; Ohtake, Y.; et al. (1999) p53 status predicts the efficacy of postoperative oral administration of tegafur for completely resected non-small cell lung cancer. *Jpn. J. Cancer Res.* 90(4) 432-438.