

Hara Y, Todo Y, Ebina Y, Sakuragi N	versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy				
Tanabe K, Matsumoto M, Ikematsu S, Nagase S, Hatakeyama A, Takano T, Niikura H, Ito K, Kadomatsu K, Hayashi S, Yaegashi N	Midkine and its clinical significance in endometrial carcinoma	Cancer Sci	99	1125-1130	2008
Watanabe M, Kobayashi Y, Takahashi N, Kiguchi K, Ishizuka B	Expression of melatonin receptor (MT1) and Interaction between Melatonin and Estrogen in Endometrial Cancer Cell Line	J Obstet Gynaecol Res	34	567-573	2008
Inamine M, Nagai Y, Hirakawa M, Mekaru K, Yagi C, Masamoto H, Aoki Y.	Heparanase expression in endometrial cancer: Analysis of immunohistochemistry	J Obstet Gynaecol	28	634-637	2008
平川 誠, 長井 裕, 久高 亘, 稲嶺盛彦, 青木陽一	婦人科がん診療のリスクマネージメント 術中および術後合併症 感染症	産婦人科の実際	57	1805-1812	2008
Ogawa K, Yoshii Y, Aoki Y, Nagai Y, Tsuchida Y, Toita T, Kakinohana Y, Tamaki W, Iraha S, Adachi G, Hirakawa M, Kamiyama K, Inamine M, Hyodo A, Murayama S	Treatment and prognosis of brain metastases from gynecological cancers	Neurol Med Chir (Tokyo)	48	57-63	2008
寒河江 悟	GCIG 委員会	第 6 回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 総会記録集		29-30	2008
寒河江 悟, 杉村政樹	子宮体癌における化学療法	癌と化学療法	35	218-223	2008
Watanabe Y, Nakai H, Etoh T, Kanemura K, Tsuji I, Ishizu A, Hoshiai H	Feasibility study of docetaxel and nedaplatin for recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix	Anticancer Res	28	2385-2388	2008
Hosono S, Matsuo K, Kajiyama H, Hirose K,	Reduced risk of endometrial cancer from alcohol drinking in	Cancer Sci	99	1195-1201	2008

Suzuki T, Hiraki A, Kawase T, Kidokoro K, Nakanishi T, Hamajima N, Kikkawa F, Tajima K, Tanaka H	Japanese				
中西 透, 丹羽慶光, 水野美香, 伊藤則雄	子宮体癌治療後の経過観察に関する考察	東海産科婦人科学会雑誌	44	79-83	2008
Katsumata N, Fujiwara Y, Kamura T, Nakanishi T, Hatae M, Aoki D, Tanaka K, Tsuda H, Kamiura S, Takehara K, Sugiyama T, Kigawa J, Fujiwara K, Ochiai K, Ishida R, Inagaki M, Noda K	Phase II Clinical Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (JNS002) in Japanese Patients with Müllerian Carcinoma (Epithelial Ovarian Carcinoma, Primary Carcinoma of Fallopian Tube, Peritoneal Carcinoma) Having a Therapeutic History of Platinum-based Chemotherapy: A Phase II Study of the Japanese Gynecologic Oncology Group	Jpn J Clin Oncol	38	777-785	2008
勝俣範之	分子標的関連	日本産科婦人科学会雑誌	60	N191-N198	2008
勝俣範之	米国多施設共同研究グループへの参加 医師の立場から	腫瘍内科	2	220-225	2008
植原貴史, 勝俣範之	固形がんにおける薬物療法の進歩 婦人科がん	癌と化学療法	35	1488-1494	2008
Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R; Japanese Gynecologic Oncology Group	Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high risk endometrial carcinoma: A Japan Gynecologic Oncology Group Study	Gynecol Oncol	108	226-233	2008

子宮体癌

1 子宮体癌に有効な薬剤

はじめに

進行あるいは再発子宮体癌の平均生存期間はわずかに約1年というのが最近の臨床試験の成績¹⁾です。そのような状況の中、より有効な抗がん剤の開発が期待されています。これまでに報告された子宮体癌に有効な薬剤を整理し、その併用療法の成績を示し、さらに現在盛んに開発が進んでいる分子標的薬剤の現状を検討しました。

1 単剤で子宮体癌に有効な薬剤

単剤で子宮体癌に有効な薬剤については多くの報告があります。**表1**に示すごとく、化学療法の既往のない症例に対する有効な薬剤はプラチナ製剤、タキサン系薬剤、さらにアンサラサイクリン類が中心であり、すべてはほぼ20～30%の奏効率を示します。なかでも比較的奏効率が高いプラチナ系薬剤のシスプラチン(CDDP)とアントラサイクリン系薬剤ドキソルビシン(ADM)が子宮体癌におけるkey drugと考えられています。さらに再発後の化学療法の効果は一般に低いが、タキサン系(パクリタキセル:PTX, ドセタキセル:DTX)のみが20%以上の成績を示してきました。進行あるいは再発子宮体癌症例の多くは高齢で(診断時平均60～65歳)術後に放射線療法を受けてきました。したがってしばしば骨髄機能の予備能も少なく用量を上げた治療は注意を要します。例えばEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のトポテカン単剤の第Ⅱ相試験の化学療

表1 子宮体癌における単剤の効果

薬剤	用量	効果(%)
Doxorubicin	50～60 mg/m ² 3週毎	17～37
Epirubicin	80 mg/m ² 3週毎	26
Liposomal doxorubicin	40 mg/m ² 4週毎	12
Cisplatin	50～100 mg/m ² 3～4週毎	20～42
Carboplatin	360～400 mg/m ² 4週毎	24～33
Paclitaxel	250 mg/m ² /24h	36
Docetaxel	70 mg/m ² 3週毎	31
Docetaxel	35 mg/m ² /wk	21
Cyclophosphamide	666～1,200 mg/m ² 3週毎	0～14
Ifosfamide	5 g/m ² 3週毎	12～25
Ifosfamide	1.2 mg/m ² ×5 4週毎	24
Topotecan	0.8～1.5 mg/m ² ×5 3週毎	20
Etoposide 経口	50 mg/d×21日 4週毎	14

法未実施の症例に対する効果は20%でした²。しかし卵巣がんでの使用用量の1.5mg/m²5日間を開始量としましたが30例中4例に化学療法関連死を認め、結果的に1.0mg/m²あるいは0.8mg/m²が推奨されました。ドキシルはドキソルピシンに比べ骨髄抑制は少ないが、化学療法未実施症例には11%しか奏効せず、また化学療法が既に実施された症例には9.5%しか効果がありませんでした³。したがって、**表1**の薬剤をいかに有効に併用するかが課題であって、今後もその状況には変わりはありません。

2 併用療法

過去数十年にわたって進行あるいは再発子宮体癌には、単剤以上の奏効率の向上を目指して、作用機序の異なるこれらの薬剤を組み合わせた併用化学療法が試みられてきました。その結果CAP(CPA+ADM+CDDP)療法で31~56%⁴⁾⁵⁾、ADM+CDDPで33~81%⁶⁾⁷⁾、CPA+ADMで31~46%⁸⁾などが報告されており、CDDPとADMを中心とした併用療法が多くの国で標準療法となっています。しかし奏効率が50%を超えても奏効期間の改善が認められたものは少なく、今後の検討が待たれます。

代表的な併用療法を挙げますと、進行・再発子宮体癌に対するADM 60mg/m²3週毎とAP(ADM 60mg/m²+CDDP 50mg/m²)療法3週毎を比較検討した第Ⅲ相ランダム化比較試験では、AP療法が、ADM単剤治療に対し、奏効率が42%と25%、無増悪生存期間中央値が5.7カ月と3.8カ月と有意に優れていました(GOG107試験)¹⁾。AP療法は、毒性も許容できることから、この研究によりAP療法が再発・進行子宮体癌の標準治療とされるようになりました。さらに進行・再発子宮体癌に対するADM 60mg/m²4週毎とAP(ADM 60mg/m²+CDDP 50mg/m²)療法4週毎を比較検討した第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化比較試験では、AP療法が、ADM単剤治療に対し、奏効率がそれぞれ43%と17%と有意に優れていました(EORTC 55872試験)⁹⁾。毒性もGOG 107試験の結果とほとんど差がなく、有効性・安全性ともにGOG 107試験の結果が検証された形となり、AP療法は進行・再発子宮体癌の標準的化学療法となりました。一方、化学療法と放射線療法の優位性を検討した試験としては、術後のⅢ、Ⅳ期子宮体癌を対象とした全腹部放射線照射whole abdominal irradiation(WAI):30Gy/20分割、骨盤・傍大動脈域に15Gyのboost)とAP療法を比較した第Ⅲ相ランダム化比較試験があります。毒性はGrade 3~4の白血球減少、消化器症状、治療関連死などでAP療法が高率であったものの、相対的再発リスクは29%、死亡リスクは38%AP療法群で減少し、有意に良好な結果でした(GOG122試験)¹⁰⁾。これらのことから、毒性は多少強いが、進行子宮体癌の術後療法におけるAP療法の有用性も確立され、標準治療として推奨されるに至っています。

そのほか最近行われた大規模な再発・転移症例を対象にした臨床試験^{1)9)11)~14)}を**表2**に示します。ここで注目されるのが、タキサン系薬剤を加えた併用化学療法です。進行・再発子宮体癌に対してもPTXによる効果が検討され、PTX 250mg/m²、24時間投与で35%の奏効率を報告しています¹⁵⁾。進行・再発子宮体癌に対するもう一つのタキサン系薬剤であるDOCの効果の検討では、奏効率33%の報告があります¹⁶⁾。この報告でDOCは、PTXと同程度の奏効を示していることからDOCも子宮体癌に対する有効な

表2 進行・再発子宮体癌における併用療法のランダム化比較試験

Study and Regimen	No. of Patients	RR (%)	Median OS (months)
Thigpen, et al	356		
Doxorubicin		22	6.7
Doxorubicin/cyclophosphamide		33	7.3
Aapro, et al	177		
Doxorubicin		17	7
Doxorubicin/cisplatin		43	9
Thigpen, et al	281		
Doxorubicin		25	9.2
Doxorubicin/cisplatin		42	9
Gallion, et al	342		
Doxorubicin/cisplatin		46	11.2
Circadian-time doxorubicin/cisplatin		49	13.2
Fleming, et al	317		
Doxorubicin/cisplatin		40	12.6
Doxorubicin/paclitaxel		43	13.6
Fleming, et al	273		
Doxorubicin/cisplatin		34	12.3
Doxorubicin/cisplatin/paclitaxel		57	15.3
GOG209			
Paclitaxel/carboplatin	ongoing		
Doxorubicin/cisplatin/paclitaxel			
JGOG2043			
Doxorubicin/cisplatin	ongoing		
Docetaxel/cisplatin			
Paclitaxel/carboplatin			

薬剤の一つであると考えられます。

PTXを用いた化学療法は、さらにAP療法と比較検討した第Ⅲ相ランダム化比較試験として、AP療法とTAP療法 (PTX 160 mg/m² + ADM 45 mg/m² + CDDP 50 mg/m² + G-CSF 併用 3週毎) を比較した GOG177 試験の報告があります¹⁴⁾。TAP療法が、AP療法に対し、奏効率がそれぞれ 57% と 34%、無増悪生存期間中央値が、8.3 カ月と 5.3 カ月、全生存期間中央値が 15 カ月と 12 カ月と有意に優れていました。しかし Grade 2 の末梢神経障害がそれぞれ 27% と 4%、Grade 3 の末梢神経障害では 12% と 1% と TAP 療法の毒性は AP 療法よりも強く、症状有りのうっ血性心不全を TAP 群 131 例中 3 例に認め、治療関連死も 5 例に認めたことから毒性ならびに耐容性の点で、TAP 療法は現時点では標準治療と結論されるには至っていません。

その他の第Ⅲ相ランダム化比較試験としては、進行・再発子宮体癌に対する AP 療法と AT 療法 (ADM 50 mg/m² + PTX 150 mg/m² 24 時間投与 + G-CSF 併用 3週毎) を比較した GOG163 試験があります¹³⁾。この試験では AP 群と AT 群は、奏効率が 40%、43%、無増悪生存期間中央値が 7.2 カ月、6 カ月、全生存期間中央値が 12 カ月、13 カ月と有意差を認めず、血液毒性と上部消化管障害でも有意差を認めませんでした。この報告

ではPTXの24時間投与とG-CSFサポートを必要とするAT療法についてADMとの併用薬剤をCDDPからPTXに変える有用性は示されませんでした。

そこでより副作用の少ないPTX/CBDCA療法が第Ⅱ相試験で検討され、63～73%の奏効率が報告されています¹⁷⁾。そこで現在GOGではTAP療法とPTX/CBDCA療法の比較をⅡ期からⅣ期子宮体癌症例を対象に登録を進めています。(GOG209試験)。この臨床試験にはJGOGの中のGOG Japanを通じて日本人女性も登録が行われており、今後の研究成果が期待されています。

以上より、現時点での子宮体癌に対する標準的化学療法は依然AP療法であると考えられます。一方で、JGOGは最近子宮体癌における化学療法のアンケート調査を行い、国内的にもTC療法が最も汎用されている化学療法であることが示されました¹⁶⁾。JGOGでは数年前からタキサン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用のなかで最も有効な薬剤の検討も始めており、JGOG2041試験では、DOC/CDDP、DOC/CBDCA、PTX/CBDCAの3種類の併用療法を30例ずつ登録し、2004年に登録終了し現在予後解析を待っているところです。中間解析ではPTX/CDDPが最も神経毒性が強かったです¹⁸⁾。三つの併用療法のなかで副作用の出現頻度は異なり、DOC/CDDPでは消化器毒性がより強く発現し、DOC/CBDCAやPTX/CBDCAでは貧血や血小板減少がより高頻度でした。さらに1年経過での奏効率はDOC/CDDPで52%であり、PTX/CBDCAは60%でしたが、DOC/CBDCAでは48%とやや低かったです。

JGOG 2041試験に引き続き、現在国内では臨床第Ⅲ相試験JGOG2043試験が進行中です。Ic期、G2/G3、Ⅱ/Ⅲ期子宮体癌の術後治療として3種類の併用化学療法が無作為化され、登録が進んでいます。化学療法の内容はJGOG 2041試験で評価されたDOC/CDDPとPTX/CBDCAであり、対照治療がこれまでの基本であるAP療法の3治療法です。現在各群200例、合計600例の目標に対し既に計300例以上の登録がなされています。一次評価項目は無再発期間であり、二次評価項目は全生存期間、副作用、治療内容、リンパ節転移などです。本研究は、先のGOG209試験と並んで、子宮体癌に対するタキサン系薬剤とプラチナ系薬剤の併用療法のなかで何が最も効果的なのかを決定することにもなり極めて重要です。

3 ホルモン療法

術後ホルモン療法の以前の試験では早期子宮体癌へは有用性はなく、したがってホルモン療法は過去40年以上にわたって進行あるいは再発子宮体癌症例にのみ効果があるとされてきたが、ホルモン受容体の有無にかかわらず、約20%程度にしか効果はなく、特定の症例にしか用いられません¹⁹⁾。単剤プロゲステロン製剤(GOG48試験やGOG81試験)ではPR陽性例やG1症例に20%の奏効率であり、またプロゲステロン製剤とタモキシフェンの併用療法(GOG119試験、GOG153試験)は30%内外の臨床効果があるとされました。さらに昨今ではアロマターゼ阻害薬(アナストロゾールやレトロゾールなど)の臨床効果が検討されましたが効果は極めて低かったです。またホルモン剤のこれまでの臨床試験を総合的に判定したメタアナリシスでは、プロゲステロン製剤は初回治療の補助療法

としての臨床効果は有効でないと結論されています²⁰⁾。

それでも早期子宮体癌症例に対する保存的治療法としてのMPAの応用も本邦で検討され、早期子宮体癌や内膜増殖症の症例にMPAを投与する第Ⅱ相試験がこのほど発表されました²¹⁾。40歳未満のIa期子宮体癌症例28例と内膜異型増殖症17例の合計45例が登録され、MPA600mgを低用量アスピリンとともに26週間連続投与されました。病理学的CRは子宮体癌症例の55%、異型増殖症の82%で観察され、全体でpCR率は67%にのぼりました。これらの症例群では経過観察3年間で12例にその後妊娠が確認され、7例で無事出産にこぎつけています。したがって子宮体癌や異型増殖症に対する妊孕能温存高用量MPA療法の有用性はこの前方視的研究により証明されました。しかし有効例においても実質的再発率の高さから厳重な経過観察が必要であることが結論づけられました。

4 分子標的療法

現在、生物学的治療法が種々の分子標的に対して多くの臨床試験が実施されています。子宮体癌においても同様であり、大きな流れとして二つの方向性が現存します。一つは子宮体癌で43%に発現しているPTENの対する治療法です。PTEN機能の欠損がAKTを増加させ、mTORを増加させます。原発腫瘍ではmTORが70%で増加しており、再発腫瘍でも50%で増加しており、このmTOR抑制剤は治療に極めて重要です。例えばRAD001やCCI-779 (NCIC)などが報告されています。NCICではtemsirolimus (ヒトでのrapamycin [mTOR] inhibitorの標的)を用いて第Ⅱ相試験が化学療法未実施症例を対象に行われ26%の奏効率を示しています²²⁾。他のmTOR inhibitorであるRAD001の報告もあり、前治療にて奏効しなかった再発子宮体癌に対し、15例中8例に癌の進行を抑制しました²³⁾。

もう一つはEGFRに対する治療法です。EGFRは子宮体癌の60~80% (特に漿液性)に発現しており、EGFR標的治療はこれまで多くの薬剤が開発され、例えばイレッサ (GOG 229-C)、ハーセプチン (GOG181b)、エルロチニブなどであり、OSI-774 (NCIC)では7%の奏効率が報告されています。エルロチニブの第Ⅱ相試験では27例中2例7%にPRが認められました²⁴⁾。GOGは現在トラスツズマブの第Ⅱ相試験を行っており、EGFR2 (FISHでserousやG3で15~30%陽性)が増幅されている症例を対象にしています²⁵⁾。

おわりに

以上が現在使用されている子宮体癌に対する抗がん剤ですが、今後はAP療法に替わる併用療法がタキサン系薬剤を含めた治療法が標準化されるか否かが注目であり、さらには分子標的薬剤のなかでどの薬剤がどの程度有効か、さらには化学療法との併用での有効性などが期待されます。

(寒河江 悟, 杉村政樹)

【文献】

- 1) Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al : Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma : A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 22 : 3902-3908, 2004
- 2) Wadler S, Levy DE, Lincoln ST, et al : Topotecan is an active agent in the first-line treatment of metastatic or recurrent endometrial carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93. *J Clin Oncol* 21 : 2110-2114, 2003
- 3) Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, et al : Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20 : 2360-2364, 2002
- 4) Turbow MM, Ballon SC, Sikic BI, et al : Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. *Cancer Treat Rep* 69 : 465-467, 1985
- 5) Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL, et al : Use of cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Treat Rep* 70 : 789-791, 1986
- 6) Trope C, Johnsson JE, Simonsen E, et al : Treatment of recurrent endometrial adenocarcinoma with a combination of doxorubicin and cisplatin. *Am J Obstet Gynecol* 149 : 379-381, 1984
- 7) Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, et al : Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 16 : 494-496, 1993
- 8) Seski JC, Edwards CL, Gershenson DM, et al : Doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 58 : 88-91, 1981
- 9) Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al : Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma : definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 14 : 441-448, 2003
- 10) Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al : Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 24 : 36-44, 2006
- 11) Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al : A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 12 : 1408-1414, 1994
- 12) Gallion HH, Brunetto VL, Cibull M, et al : Randomized phase III trial of standard timed doxorubicin plus cisplatin versus circadian timed doxorubicin plus cisplatin in stage III and IV or recurrent endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 21 : 3808-3813, 2003
- 13) Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al : Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 15 : 1173-1178, 2004
- 14) Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al : Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22 : 2159-2166, 2004
- 15) Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al : A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62 : 278-281, 1996
- 16) 喜多川亮 : オープンディスカッション子宮体がん委員会 JGOG2044 報告. 第5回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集 85-87, 2007
- 17) Price FV, Edwards RP, Kelley JL, et al : A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma : preliminary report. *Semin Oncol* 24 (5, suppl 15) : S 15-78-S 15-82, 1997
- 18) 青木大輔 : オープンディスカッション子宮体がん委員会 進行・再発子宮体癌に対する DP (Docetaxel + Cisplatin), DJ (Docetaxel + Carboplatin), TJ (Paclitaxel + Carboplatin) のランダム化第II相試験. 第5回婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構総会記録集 74-76, 2007
- 19) Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al : Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : A dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 17 : 1736-1744, 1999
- 20) Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener H, et al : Progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001040, 2000
- 21) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al : Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 25 :

2798-2803, 2007

- 22) Oza Md AM, Elit L, Biagi J, et al : Molecular correlates associated with a phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic or recurrent endometrial cancer : NCIC IND 160. *J Clin Oncol* 24 : 121s, 2006 (suppl : abstr 3003)
- 23) Slomovitz BM, Burke T, Lu KH, Wolf J, et al : Loss of PTEN expression associated with response to RAD001 (mTOR inhibitor) in patients with recurred endometrial cancer : Translational evaluation from a phase II study. *Gynecol Oncol* 104 : S30, 2007 (suppl, abstr 70)
- 24) Vasey P, Kaye S, Paul J, et al : A phase Ib trial of erlotinib (E) in combination with docetaxel (D) and carboplatin (C) in untreated ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers. *J Clin Oncol* 23 : 451, 2004 (abstr 5017)
- 25) Morrison C, Zanagnolo V, Ramirez N, et al : HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer : Association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *J Clin Oncol* 24 : 2376-2385, 2006

婦人科がんと化学療法

子宮頸がん

子宮頸がんの化学療法はどのような患者に行われるか

子宮頸がんにおける化学療法の対象は、遠隔転移を有する進行例(IV b期)と再発症例で、症状緩和の目的で行われるのが現状である。子宮頸がんの治療は根治を目ざした手術・放射線療法が中心で、早期であれば積極的に切除術を行う。子宮頸がんの病期分類を表1に示す。

現在行われている標準的な化学療法(レジメン)は

標準的治療は現在のところ確立されていない。米国の婦人科腫瘍グループ(GOG: gynecologic oncology group)が、近年進行・再発症例に対して行ったランダム化臨床第Ⅲ相試験により有用性を示したレジメンを紹介する。

パクリタキセルとシスプラチンの併用療法

シスプラチン単独療法の奏効率は18~31%だった¹⁾。TP療法(パクリタキセルとシスプラチンの併用療法)は、シスプラチン単独療法に比べ全生存期間には差はないが、奏効率・無増悪生存期間においてまさり、薬物有害反応(副作用)も許容範囲内であったことが示された²⁾(GOG 169, 扁平上皮がんに限定)。この試験により、TP療法が世界的にも現

表1 子宮頸がん病期分類

0期	子宮頸部の表面上皮内のみが存在している
I a期	子宮頸部で上皮以下に微小浸潤している
I b期	子宮頸部のみである程度の浸潤がみられる
II a期	子宮頸部を越えて腔壁の上2/3に浸潤がみられる
II b期	子宮傍組織に浸潤している
III a期	子宮頸部を越えて腔壁の下1/3に浸潤がみられる
III b期	骨盤壁浸潤あるいは水腎症・無機能腎
IV a期	膀胱や直腸の粘膜に浸潤している
IV b期	遠隔転移がみられる

表2 TP(パクリタキセル/シスプラチン)療法(奏効率36~46%)

パクリタキセル	135mg/m ²	24時間持続静注	1日目
シスプラチン	50mg/m ²	静注	2日目
21日ごと、6サイクル			

表3 FP(フルオロウラシル/シスプラチン)療法

シスプラチン	50mg/m ² /日	静注	1, 29日目
フルオロウラシル(FU)	1,000mg/m ² /日	持続静注	1~4, 29~33日目
全骨盤あるいは腔内への放射線療法が併用される			

表4 CDDP(シスプラチン)単剤毎週投与方法

シスプラチン	40mg/m ² /日	静注	1, 8, 15, 22, 29, 36日目
全骨盤あるいは腔内への放射線療法が併用される			

表5 CDDP(シスプラチン)単剤療法(奏効率18~31%)

シスプラチン	50mg/m ² /日	静注	1日目
21日ごと、6サイクル			

扁平上皮がん：上皮性の悪性腫瘍の1つで、乳頭状の隆起性病変を形成したあとに潰瘍化することが多い。鼻咽頭、子宮頸部、食道などに発生する扁平上皮がんは悪性度が高いとされている。

在の子宮頸部扁平上皮がん^①に対しての標準治療とみなされた。TP療法を表2に、シスプラチン「ランダ」「プリプラチン」とフルオロウラシル「5-FU」の併用療法(FP療法)を表3に示す。

単剤化学療法

子宮頸がんに対する単剤化学療法の報告としては、シスプラチンが奏効率20~30%、イホスファミド「イホマイド」が14~40%、パクリタキセル「タキソール」が17%である^{3~6)}。単剤での奏効率が非常に高いことから、20年以上にわたりシスプラチンはキードラッグとして用いられ、さらにシスプラチンを含んだ併用化学療法の臨床試験が行われてきた。また、現在はより効果の高い併用化学療法や放射線同時併用化学療法による予後改善への期待がもたれている。

シスプラチン単剤毎週投与方法を表4に、単剤療法を表5に示す。

放射線同時併用化学療法

子宮頸がんの多くを占める扁平上皮がんは放射線感受性が高いことから、進行がんであるⅢ~Ⅳa期に対しても、放射線療法が行われてきた。しかし、近年に報告された代表的な比較試験^{7~12)}と多試験解析から、シスプラチンを用いた放射線同時併用化学療法により予後の有意な延長が証明され、欧米ではすでに局所進行例だけでなく術後補助療法でも標準的治療とみなされており、わが国でも徐々に浸透してきている(局所進行例とは主に、I b期の一部からⅣa期までをさす)。

非扁平上皮がんに対する化学療法

非扁平上皮がん(腺がん^②・腺扁平上皮がん^③)は扁平上皮がん^①に比べ

腺がん：がん細胞が腺様の構造をとるがんのこと。子宮、胃腸、肺、乳腺、胆嚢などに発現する。

腺扁平上皮がん：腺上皮と扁平上皮の2つの成分からなるがん腫。腺上皮をもつ粘膜に発生する。子宮、胃腸、肺、鼻腔などの粘膜に発生する。

放射線療法の感受性が不良であり、予後も不良であるとされていた。予後因子や治療反応性に対する十分な探索ができていないといえないが、扁平上皮がんに対しては奏効割合が5～10%低いという報告がいくつかあり、化学療法に対する反応性もやや不良である可能性がある(シスプラチン単剤の奏効率は20%、その他の単剤ではイホスファミド、フルオロウラシルで15%、14%とやや低め)。しかし現在の標準治療であるTP療法での治療成績については組織型による差は明らかではない。

子宮頸がんの化学療法は今後どのように展開していくか

シスプラチンと同じ白金(プラチナ)製剤であるカルボプラチン「パラプラチン」は子宮頸がんに対する有効性が期待されており、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)によるTC療法(パクリタキセルとカルボプラチン)とTP療法の比較試験が現在進行中である(JCOG0505)。TC療法は卵巣がんの標準治療であり、薬物有害反応が比較的少ないことから患者の忍容性が高く、結果が期待されている。

子宮体がん

子宮体がんの化学療法はどのような患者に行われるか

子宮体がん(子宮内膜がん)の主治療は手術療法で、多くがI期で見つかり手術療法のみで治癒が期待できる。しかし、進行症例の予後は不良である。5年生存率は全体で78%以上だが、IV期では14%という報告がある¹³⁾。子宮体がんの病期分類を表6に示す。

現在行われている標準的な化学療法(レジメン)は

子宮体がんに対する術後補助療法は最近まで確立されておらず、欧米では全腹部放射線照射が行われてきた。わが国では化学療法が主流だったが、施設ごとに独自のレジメンで行われており、十分なエビデンスをもつレジメンは明らかではない。

表6 子宮体がん病期分類

0期	子宮内膜に異型細胞が増殖している(前がん状態)	Ⅲa期	子宮外膜・骨盤腹膜、または卵巣・卵管に転移、あるいは腹水内にがん細胞がみられるもの
Ia期	子宮体部の内膜のみにとどまっている	Ⅲb期	腔壁に転移を認めるもの
Ib期	子宮体部の筋層1/2以内まで浸潤している	Ⅲc期	骨盤内あるいは大動脈周囲リンパ節転移、基幹部浸潤
Ic期	子宮体部の筋層1/2以上で体部に限局した浸潤	IVa期	膀胱あるいは腸粘膜までがんの浸潤あり
IIa期	子宮頸部の粘膜面まで浸潤している	IVb期	骨盤を超えた遠隔臓器・鼠径リンパ節転移あり
IIb期	子宮頸部の間質上にまで浸潤している		

表7 AP療法

シスプラチン	50mg/m ²	静注	1日目
ドキシソルビシン (ドキシソルビシンの最大投与量は 合計420mg/m ²)→8サイクル目は投与しない	60mg/m ²	静注	1日目 21日ごと8サイクル

(Randall EM, et al: Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. ASCO Abstract, 3, 2003)

AP療法: ドキシソルビシンとアドリアマイシンは同義で、AP療法はアドリアマイシンの頭文字「A」と、シスプラチンの略語 CDDP の「P」からきている。

しかし、米国GOGがⅢ・Ⅳ期の術後症例を対象に行ったランダム化第Ⅲ相試験で、ドキシソルビシン(アドリアマイシン)とシスプラチンを併用した化学療法(AP療法)と全腹部放射線療法を比べたところ、AP療法のほうが全生存期間が延び、化学療法の術後補助療法としての意義が確立された¹⁴⁾。AP療法を表7に示す。

進行・再発に対する治療

再発症例に対しては子宮頸がんと同様に標準的治療は確立されていない。進行・再発症例に対して延命・症状緩和を目的として行われる化学療法では、ドキシソルビシンを併用したレジメンの有効性が確認されている。

AP療法の奏効率は30～45%で、生存期間中央値はおよそ9～12か月と報告されており、現段階では有用性が確認されている治療方法といえる。

一方、わが国ではパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法(TC療法)が多く施設で行われているが、これは卵巣がんの補助化学療法に準じたもので、子宮体がんにおける第Ⅲ相試験での有用性は証明されておらず標準的治療とはいえない(これは、TC療法の認容性と有効性を婦人科医が広く経験していることに基づいている部分大きい)。

子宮体がんの化学療法は今後どのように展開していくか

現在GOGにおいて、パクリタキセルとドキシソルビシンとシスプラチンの併用療法(TAP療法)より薬物有害反応の少ないTC療法の第Ⅲ相比較試験が進行中であり、その結果が期待されている(GOG0209)。

卵巣がん

卵巣がんの化学療法はどのような患者に行われるか

卵巣がんは、初回治療開始時に約60%の割合で腹腔内播種を伴う進行がんとして発見されるため、手術のみでは治癒は望めず、化学療法との集学的治療が必要となる。

I A・I B期を除く卵巣がんの標準的治療は、手術による腫瘍細胞減少手術(cytoreductive surgery)と、引き続いてTC療法である。卵巣が

表 8 卵巣がん病期分類(国際進行期分類; FIGO*, 1988)

I 期 卵巣内限局発育	I A 期	腫瘍が一侧の卵巣に限局し、がん性腹水がなく被膜表面への浸潤や被膜破綻の認められないもの
	I B 期	腫瘍が両側の卵巣に限局し、がん性腹水がなく、被膜表面への浸潤や被膜破綻の認められないもの
	I C 期	腫瘍は一侧または両側の卵巣に限局するが、被膜表面への浸潤や被膜破綻が認められたり、腹水または洗浄液の細胞診にて悪性細胞の認められるもの
		注: 腫瘍表面の擦過細胞診にて腫瘍細胞陽性の場合は I C とする
II 期 腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤内への進展を認めるもの	II A 期	進展ならびに/あるいは転移が、子宮ならびに/あるいは卵管に及ぶもの。生殖器まで
	II B 期	ほかの骨盤内臓器に進展するもの。膀胱・直腸まで
	II C 期	腫瘍発育が II A または II B で被膜表面への浸潤や被膜破綻が認められたり、腹水または洗浄液の細胞診にて悪性細胞の認められるもの
		注 1: I C および II C の症例においてその予後因子としての関連を評価するために、 ①被膜破綻が、a) 自然か、b) 手術操作によるものか、または ②腹腔内の悪性細胞が、a) 洗浄細胞診にて判明したものか、b) 腹水中に存在したのか、を分類することは価値があると思われる 表現については下記のとおりとする I C (a): 自然被膜破綻 I C (b): 手術操作による被膜破綻 I C (1): 腹腔洗浄液細胞診陽性 I C (2): 腹水細胞診陽性 II C も同様とする 注 2: 他臓器への進展、転移などは組織学的に検索されることが望ましい
III 期 腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤外の腹膜播種ならびに/あるいは後腹膜または、鼠径部のリンパ節転移を認めるもの または腫瘍は小骨盤に限局しているが小腸や大腸に組織学的転移を認めるものや、肝表面への転移の認められるものも III 期とする	III A 期	リンパ節転移陰性で腫瘍は肉眼的には小骨盤に限局しているが、腹膜表面に顕微鏡的播種を認めるもの
	III B 期	リンパ節転移陰性で、組織学的に確認された直径 20mm 以下の腹腔内播種を認めるもの
	III C 期	直径 20mm を超える腹腔内播種ならびに/あるいは後腹膜または鼠径リンパ節に転移の認められるもの
		注 1: 腹腔内病変の大きさは最大のものの径で示す。すなわち 20mm 以下のものが多数認められても III B とする 注 2: リンパ節郭清が行われなかった場合、触診その他できうるかぎりの検索で知り得た範囲で転移の有無を判断し進行期を決定する
IV 期 腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、遠隔転移を伴うもの。胸水の存在により IV 期とする場合には、胸水中に悪性細胞を認めなければならない。また肝実質への転移は IV 期とする	注: 肝実質転移は組織学的(細胞学的)に証明されることが望ましいが、画像診断で転移と診断されたものも IV B 期とする	

* FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics(国際産科婦人科連合)

んの病期分類を表 8 に示す。

●●●●● 現在行われている標準的な化学療法(レジメン)は

標準的な化学療法


初回化学療法レジメン(表 9)

今までの比較試験の結果により、現在の標準レジメンはパクリタキセルとカルボプラチンを用いた TC 療法である^{15,16)}。

表9 卵巣がんの標準化学療法(いずれも21日ごと6サイクル)

TC療法	パクリタキセル	175mg/m ² /3時間	静注	日/1回
	カルボプラチン	AUC5~6/1時間	静注	日/1回
DC療法	ドセタキセル	75mg/m ² /1時間	静注	日/1回
	カルボプラチン	AUC 5/1時間	静注	日/1回

(AUC₀₋₁)

 AUC: area under the drug concentration time curve. 薬物血中濃度-時間曲線下面積。または血中濃度曲線下面積ともいい、薬物血中濃度の時間経過を表したグラフで描かれる曲線と、時間軸によって囲まれた部分の面積のこと。体内に取り込まれた薬の量を示す指標として用いられる。

TC療法は3週ごとに6コース行い、オプションとしてパクリタキセルをドセタキセルに変更したDC療法も選択可能である¹⁷⁾。奏効率は60~80%で、補助化学療法として行われる。

化学療法を何サイクル施行するかについてはコンセンサスが得られていない。これまで行われた比較試験の結果からは、6サイクル以上の化学療法を施行しても効果に差がみられないため、6サイクルが標準と考えられている。

術前化学療法

Ⅲ-Ⅳ期を対象に術前化学療法の有用性が検討されている。その理由は、後方視的¹⁸⁾な解析から、初回手術で腫瘍切除が行えず試験開腹術にとどまった患者の予後と、腫瘍切除時に残存腫瘍が認められた患者の予後に大きな差が認められなかったためである。

術前化学療法は進行例や手術不能例の1つのオプションと考えられるが、確固たる有用性を示す根拠はいまだ明らかではない。

IP療法(抗がん薬腹腔内投与)

再発・再燃後の卵巣がんに対しては通常は、イリノテカン「トポテシン」「カンプト」とシスプラチンの併用療法(IP療法)は行われず、卵巣がん初回手術後のIP療法は、3つの試験で生存期間の延長が認められており、最近では標準治療の1つのオプションとして提言されている。

しかし、IP療法の受け入れや普及率は低く、一過性であるものの毒性が強いこと、腹腔内投与と特有の合併症も存在し、周期的な化学療法を継続していくには管理上の注意が必要となる。

第2選択療法(セカンドライン)としては、プラチナ感受性再発卵巣がんに対して効果はみられるものの、静注と比較すると大差はない。また、プラチナ耐性症例に対しての効果はみられなかったため、現在はまだ推奨されていない。


超大量化学療法


超大量化学療法は2つの目的から臨床試験が行われている。1つは、Ⅲ-Ⅳ期の進行卵巣がんに対する寛解導入率¹⁹⁾を上昇させるため。もう1つは、Ⅰ-Ⅱ期の完全切除後の卵巣がんの再発率を減少させるためである。これまで複数の臨床試験が行われているが、通常の化学療法より優れていることを示す結果は出ていない。

再発・再燃時の化学療法

卵巣がんの再発率と再発のリスク・ファクター

卵巣がんの初回治療後の再発率は全体で62%と高く、再発時の治療の

 後方視的:すでに行われたものをさかのぼって調査・検討すること。逆に、調査決定後にこれから行われることを検討する場合は前方視的とよぶ。

 寛解導入率:寛解とはがんがほとんどなくなった状態で、がんを有する患者100人のうち80人が寛解すれば寛解導入率は80%、50人なら50%と表現する。

① 粘液腺がん：子宮頸管腺または腸粘膜上皮に似た形態の腫瘍細胞からなる悪性腫瘍。片側性、多房性、しばしば巨大化する。

② 明細胞腺がん：透明な胞体をもつ細胞からなるがんの総称のこと。卵巣がんの5%を占めており、40～70歳に発生することが多い。

選択は重要となる。予後不良因子としては、組織型(粘液腺がん、明細胞腺がん)、performance status(PS)不良例、高年齢、進行病期(Ⅲ・Ⅳ期)などがあげられる。

再発卵巣がんに対する化学療法の位置づけ

再発卵巣がんについては病変が限局していれば局所療法(放射線療法・手術療法)が検討され、残存病変がある場合には化学療法が適応となる。

● 救助化学療法

化学療法が奏効しても治癒が期待できないことが大部分であることを念頭に置き、患者のQOLを考慮した治療計画を立てる必要がある。初回治療で病変が残存し再燃した場合や、再発に対して二次的に行う化学療法を救助化学療法(second-line chemotherapyまたはsalvage chemotherapy)という。

救助化学療法の真の目的は、症状やQOLの改善という緩和医療であり、生存期間の大幅な延長や進行の予防は困難である。

再発・再燃時の化学療法の対象

再発卵巣がんの治療は、一般に、過去に白金製剤(カルボプラチンなど)を含んだ化学療法が施行された症例が対象となる。

また、初回化学療法終了後から再発までの期間(PtFI：platinum-free interval)が予後に大きく影響し、セカンドラインの抗がん薬選択の基準ともなる¹⁸⁾。

PtFIが6か月以上の再発症例はプラチナ感受性(sensitive)、PtFIが6か月以内の症例はプラチナ抵抗性(resistant)と考えられる。とくに3か月以内の再発例は、不応・耐性(refractory)とよばれることもある。

現在、卵巣がんの初回化学療法は、TC療法が標準療法とされているため、TC療法に対する感受性の有無で判定される。

プラチナ感受性再発卵巣がんに対する治療

初回化学療法と同一レジメンを用いた化学療法すなわちTC療法あるいはDC療法が推奨される。奏効率は約50～70%である。PtFIが長いほど奏効率が高いと考えられている。

プラチナ抵抗性再発卵巣がんに対する治療

TC療法で効果が認められなかった症例および、治療終了後6か月未満の再発症例が対象となる。奏効率が期待できるレジメンはなく、一般に予後不良である。白金系薬剤に対する感受性がないと考えられるため、耐性薬剤とクロスしないように白金系薬剤以外のレジメンを選択する。

米国の国立総合がんネットワーク(NCCN：national comprehensive cancer network)のガイドライン¹⁹⁾では、単剤使用での奏効率はどれも10～30%程度であり、いまのところ強く推奨できる薬物はない。

現在、救助化学療法の有効性が示されている薬物で、わが国で卵巣がん保険適応を有するものは、カルボプラチン、シスプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンのみである。ただ、奏効率が高く、世界的に広く普及しているtopotecanや「ドキシル」がもうすぐわが国でも卵巣がんに対して承認される予定である。

また、多剤併用化学療法は単剤による化学療法と比較して奏効率が高

い傾向があるが、毒性は増加するものの生存期間の延長への寄与は証明されておらず、臨床試験以外では推奨されない。

無病生存期間6か月以上の治療

無病生存期間が6か月以上の局所再発症例に対しては、二次的腫瘍細胞減少手術(secondary cytoreductive surgery)が選択されることもある。逆に、手術適応のない腸管閉塞症例に対しても、症状緩和を目的として化学療法が選択されることもある³⁰⁾。

化学療法中の注意点

婦人科がんでの抗がん薬治療は、シスプラチンを始めとして多様な薬物有害反応を呈することが予想される。使用する抗がん薬によって、どのような薬物有害反応がいつごろみられるか予想し、どのような対処が必要かをしておく必要がある。

また婦人科がんは、進行するとがん性腹膜炎を併発することが多く、抗がん薬の薬物有害反応とあわせ、消化器症状の変化に注意する必要がある。また、制吐薬として大量のステロイド薬が使用されるため、糖尿病を合併している患者では、血糖コントロールの悪化などの薬物有害反応にも注意が必要となる。

治療に伴う合併症とその対策

抗がん薬の副作用は、使用する抗がん薬の種類だけでなく投与量や投与スケジュールによって左右され、またその種類によって発現時期が異なる。このため、悪性腫瘍に対する化学療法中の患者を診察する際には、治療歴についての正確な情報を集めることが必要不可欠となる。

さらに、現在の婦人科領域における標準的な化学療法に合併する副作用とそれに対する対処方法についてあらかじめ知っておく必要がある。

本項では、婦人科がんのなかで代表的な子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がんの化学療法に関して解説を行う。

抗がん薬の副作用

婦人科がんで主に使われる抗がん薬と主な副作用を表10に示す。

婦人科がんに使用される抗がん薬によって、生じる副作用の種類とその発現時期の目安を表11に示す。

表に示した副作用についてはそれぞれに対しての対処法が確立されている。このうち、緊急対応を要するものとして、

- ①アレルギー反応(アナフィラキシー)
- ②血管外漏出
- ③発熱性好中球減少
- ④下痢

があり、以下にそれぞれに対する具体的な対応策を示す。

表10 婦人科がんで汎用される抗がん薬と主な副作用

ほとんどの抗がん薬で発生する副作用	骨髄抑制 白血球減少、好中球減少 貧血 血小板減少
	脱毛
シスプラチン「ランダ」「プリプラチン」	嘔気、腎障害、聴力障害、神経障害など
カルボプラチン「バラプラチン」	骨髄抑制(とくに血小板)
パクリタキセル「タキソール」	アレルギー反応、末梢神経障害、筋・関節痛、心障害
ドセタキセル「タキソテル」	浮腫、発疹、アレルギー反応
ドキシソピシン「アドリアシン」	心毒性
イリノテカン「トボテシン」「カンプト」	下痢

表11 使用される抗がん薬と生じうる副作用の種類とその発現時期の目安

白血球減少	7～14日目に最下値	感染が起これば抗生物質、G-CSF
好中球減少		
貧血	数週間～数か月	輸血
血小板減少	14～21日目に最下値	輸血
脱毛	約1か月目	かつら、帽子など
悪心・嘔吐	急性：1, 2時間後～24時間以内	5-HT ₃ 受容体拮抗薬
	遅発性：1日目～数日間	ステロイド薬、制吐薬
腎障害	蓄積性	輸液、利尿
アレルギー反応	直後、蓄積性	H ₁ 、H ₂ ブロッカー、ステロイド薬
末梢神経障害	蓄積性	使用量の調整、薬物の変更
筋肉痛、関節痛	直後	鎮痛薬など
浮腫	数日	ステロイド薬
心毒性	直後、蓄積性	モニタリング、使用量の調整
下痢	数日	止痢薬

ドセタキセル

ドセタキセルの溶解液はアルコールであり、アルコール不耐の患者では、心悸亢進や悪心という症状が出現する。アレルギー症状と間違いやすく注意が必要である。そのため、投与前に飲酒歴の確認をし、アルコール不耐の患者に対してはアルコール溶解液を使わない。

なお、パクリタキセルの溶剤にもアルコールは含まれているが、こちらは溶解液を変更することができない。アレルギー症状との鑑別方法として、症状出現時に「アルコールを飲んだときと比べていかがですか?」という質問が有用である。

アレルギー反応

アレルギーの発現頻度の高い薬物を知っておき、使用時には予防処置、発現の少ない投与方法などについて検討し、投与時は十分な観察を行う。また、事前に発現時の対策法の確認、準備をしておく。婦人科がんで使用される抗がん薬で、過敏症の頻度が高いものとして、パクリタキセル、ドセタキセル、カルボプラチン、シスプラチンがある。このうち、とくに出現頻度の高いパクリタキセルとカルボプラチンについて解説する。

●パクリタキセル

治験中に過敏症による死亡例の報告があり、溶媒のクレモフォールELが原因と考えられている。症状は、紅疹、胸部圧迫感、背部痛、呼吸困難、頻脈、血圧上昇・低下などがあり、報告例の半数は、投与開始2～3分以内に、78%は10～20分以内に生じ、発症頻度は3時間投与方法でも24時間投与方法でも変わらなかった。その後、前処置についての検討が行われ、過敏症の発現頻度は10%未満に減少した。

現在では、パクリタキセル投与開始30分前に行う short premedica-


表12 プラチナ過敏性反応


白金製剤投与中に発生する症状
局所～全身の皮疹、腹痛・嘔気、呼吸困難、血圧低下(ショック)、意識障害
症状発現時の対応
①ただちに滴下中止し末梢ルートを根元から交換する ②バイタルサインの確認、生理食塩液の補液・抗アレルギー薬の投与 ③症状が強いようであればアナフィラキシーショックに準じた対応 (ただちにエピネフリン皮下注射・ステロイド薬投与・ECGモニタを行う) ※過敏反応出現以降は同治療を行う際に脱感作療法(漸増投与法)が必要


表13 カルボプラチンアレルギー発現時の脱感作療法の一例


カルボプラチンアレルギー発現の次回以降については、脱感作療法の有効性(成功率88%)が報告 ¹⁾ されており、その一例を示す
①前投薬(ジフェンヒドラミン、デキサメタゾン) ②通常濃度、その1/10、1/100、1/1000希釈溶液をそれぞれ調整し、 ③最低濃度の溶液から順(1/1000→1/100→1/10希釈溶液→通常濃度)に投与


注) 投与中は心電図モニタを行う
・1/10希釈溶液までステップアップした時点で過敏反応が生じやすい

 short premedication: 右記のデキサメタゾン・ラニチジン・ジフェンヒドラミンの投与により、過敏反応を抑制する方法のことをいう。なお、タキソール投与の12時間前および16時間前にデキサメタゾンを20mgずつ内服する conventional premedication があるが、薬物有害反応などにより現在はあまり用いられていない。

 デキサメタゾン: ステロイド系抗炎症薬。長時間作用する。

 ラニチジン: H₂受容体拮抗薬で、ペプシン分泌や胃酸を抑制する。

 シメチジン: H₂受容体遮断薬(抗ヒスタミン薬)である。ラニチジンと同じく胃酸分泌を抑制する。

 ジフェンヒドラミン: H₁受容体拮抗薬(抗ヒスタミン薬)の代表的な薬で、速効性がある。

tion²⁾の方法が用いられている。パクリタキセル投与30分前にデキサメタゾン³⁾ 20mgとラニチジン⁴⁾ 50mgあるいはシメチジン⁵⁾ 300mgを静脈内投与し、ジフェンヒドラミン⁶⁾ 50mgを内服あるいは静脈内投与する。薬剤投与開始早期での発症が多く、約70%の症例で2回目までの投与で過敏反応が生じており、初回投与の投与開始時はとくに注意が必要である²⁾。

●カルボプラチン

表12に白金製剤(とくにカルボプラチン)の過敏反応の特徴を示す。カルボプラチンは卵巣がんの初回あるいは再発症例においても有用性が証明されており、シスプラチンよりも腎毒性や神経毒性と消化器症状が軽度のため、使用される頻度が高い。投与回数が増えると過敏反応が1~27%と出現しやすくなり、とくに7回を超える投与時には注意する。

投与中にアレルギー反応が出現した場合は次のように対処する。

- ①ただちに投与を中止、②ルートを身体に最も近い部分から交換、③細胞外液に変更し、側管からジフェンヒドラミン50mgを静脈内投与、④症状に応じてステロイドホルモン薬の静脈内投与、エピネフリンの皮下投与

なお、カルボプラチンアレルギー発現時の脱感作療法の一例を表13に示す。

■抗がん薬の血管外漏出²⁾

抗がん薬の種類によっては、血管外へ漏出すると少量でも重篤な皮膚障害を引き起こし、皮膚潰瘍や壊死をきたすことがある。したがって、抗がん薬の種類による皮膚への影響と発生時の適切な処置について熟知しておくことが必要となる。

婦人科がんでは、ドキシソビシンやタキサン系抗がん薬などの植物アロカロイドで強い皮膚障害をきたしやすい。

表 14 好中球減少性発熱の治療方法

①リスクの評価(表15)	初期治療決定のため、重症度のリスク評価を行う
②初期治療に使用する抗菌薬の決定(図1)	好中球減少時における感染症の原因菌として、ハイリスク患者では緑膿菌による敗血症を起こし重篤化しやすいため、緑膿菌に対する抗菌力をもつ抗生物質を選択する。リスク評価の結果に基づき、外来管理(経口薬)か入院管理、単剤あるいは併用療法について決定する
③投与開始3～5日後に再評価(図2, 3)	抗生物質の投与を開始して3～5日目に、投与した抗生物質の再評価を行う。もし、発熱が持続し状態の悪化があれば、抗生物質の変更を検討する

※ G-CSF 製剤(顆粒球コロニー刺激因子)の使用について
ハイリスク患者(表15参照)においては、好中球の機能を高める G-CSF の皮下投与を考慮してもよい。無熱の好中球減少患者に対して G-CSF をルーチンに投与すべきではない

表 15 リスクに関する scoring index

項目	スコア	項目	スコア
臨床症状の経過が良好(下記の1つを選択)		慢性閉塞性肺疾患(COPD)がない	4
無症状	5	固形がんであるか、もしくは真菌感染がない	4
軽度の症状	5	脱水がない	3
中等度の症状	3	発熱時に外来管理下	3
低血圧がない	5	年齢<60(ただし16歳以上で適応)	2

当てはまる項目のスコアを加算する。スコアが高くなるほどリスクが低くなり、最高26点、21点以上で low risk(感染合併 risk < 5%)となる(JCO 2000 : 18 : 3038)

投与中に障害が出現した場合は、次の手順で対処する。

- ①ただちに投与を中止
- ②留置針を抜く前に、ルート内に陰圧をかけできるだけすみやかに薬物を吸引
- ③ドキシソルピシンなどアントラサイクリン系抗がん薬の漏出時には、漏出後ただちにステロイド薬(「ソル・コーテフ」100～200mg + 1%プロカイン1 mLを生理食塩液で4～8 mLに調製)の局注
- ④患肢挙上、安静(48時間)と15分間の氷冷(1日4回)

発熱性好中球減少²⁴⁻²⁶⁾

造血細胞は抗がん薬に対する感受性が高いため、骨髄抑制の副作用は化学療法施行時には必発である。白血球減少時の感染症は生命にかかわる合併症となりうるため、時期を失せず適切な抗菌薬を開始することが重要となる。

好中球数が500cells/ μ L未満、あるいは500cells/ μ L未満が予測される際の白血球数が1,000cells/ μ L未満の際に、口腔温で1回38.3℃以上か、1時間以上にわたり38.0℃以上の発熱が出現した場合、表14の3ステップに従って、ただちに治療を開始する。

下痢²⁷⁾

下痢は、患者のQOLを著しく低下させるばかりでなく、脱水や電解質異常、腸管粘膜障害による感染症を引き起こし、生命の危険を伴うこ

🔑 アントラサイクリン系抗がん薬：ドキシソルピシンのほかにエビルピシンなどがある。