

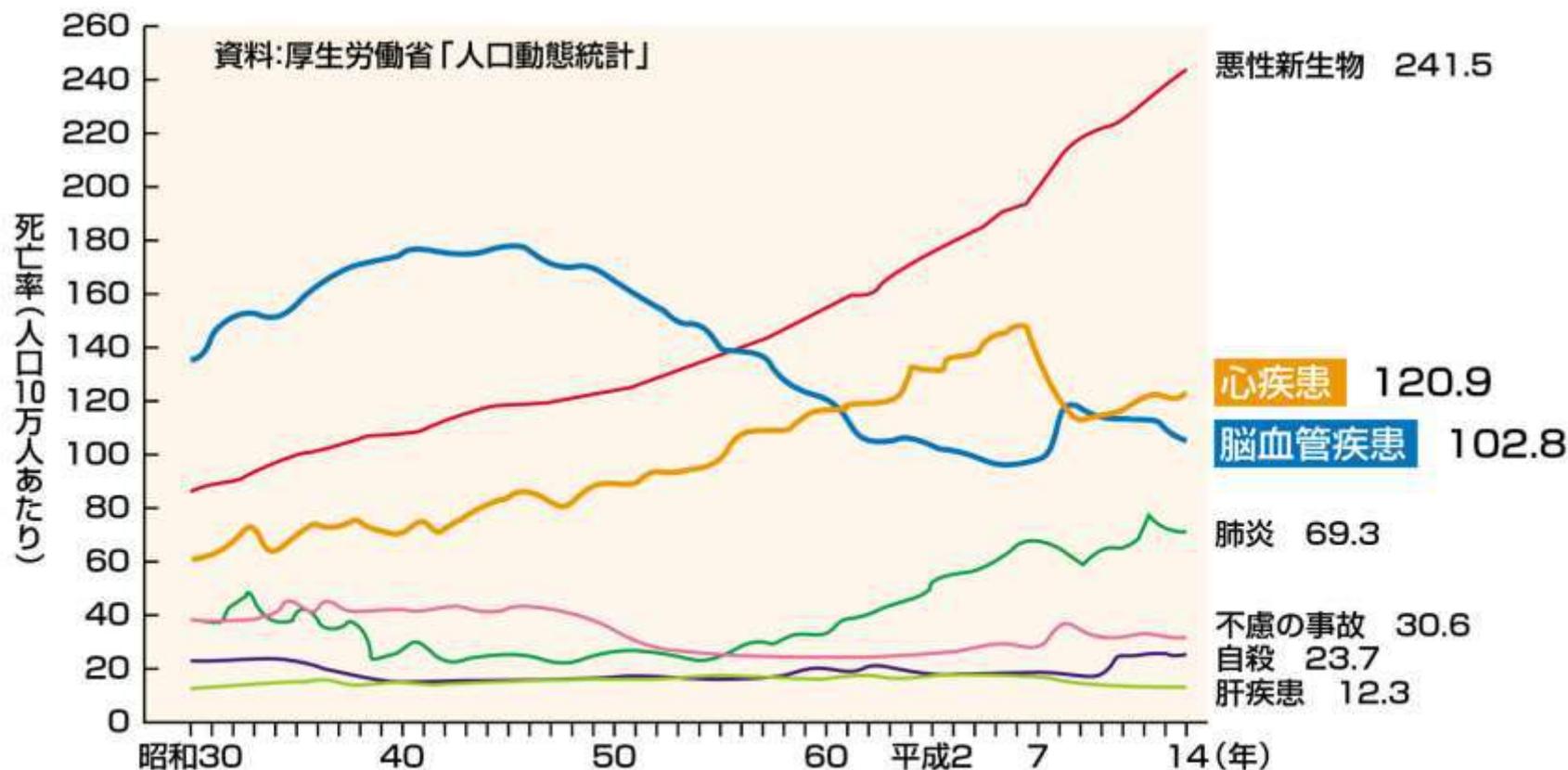
薬理学第2章、3章

# 抗がん薬・免疫治療薬

# 日本人の死亡原因

下のグラフをみると、日本人の死因のなかで、動脈硬化性である心疾患や脳血管疾患は、悪性新生物（がん）に次ぐ多さです。つまり、動脈硬化を原因とする病気で死亡している人は、がん匹敵する数に上ります。

主要死因別にみた死亡率の年次推移



# 早期発見・治療

- 約**3人**に**1人**ががんで死亡  
**男性**216,975例、**女性**147,897例（2013年）
- 死因の第1位

**1位：悪性新生物**    2位：心疾患    3位：脳血管障害

- 早期発見・早期治療



【治療】

- がん細胞を**残らず除去**・**破壊**する

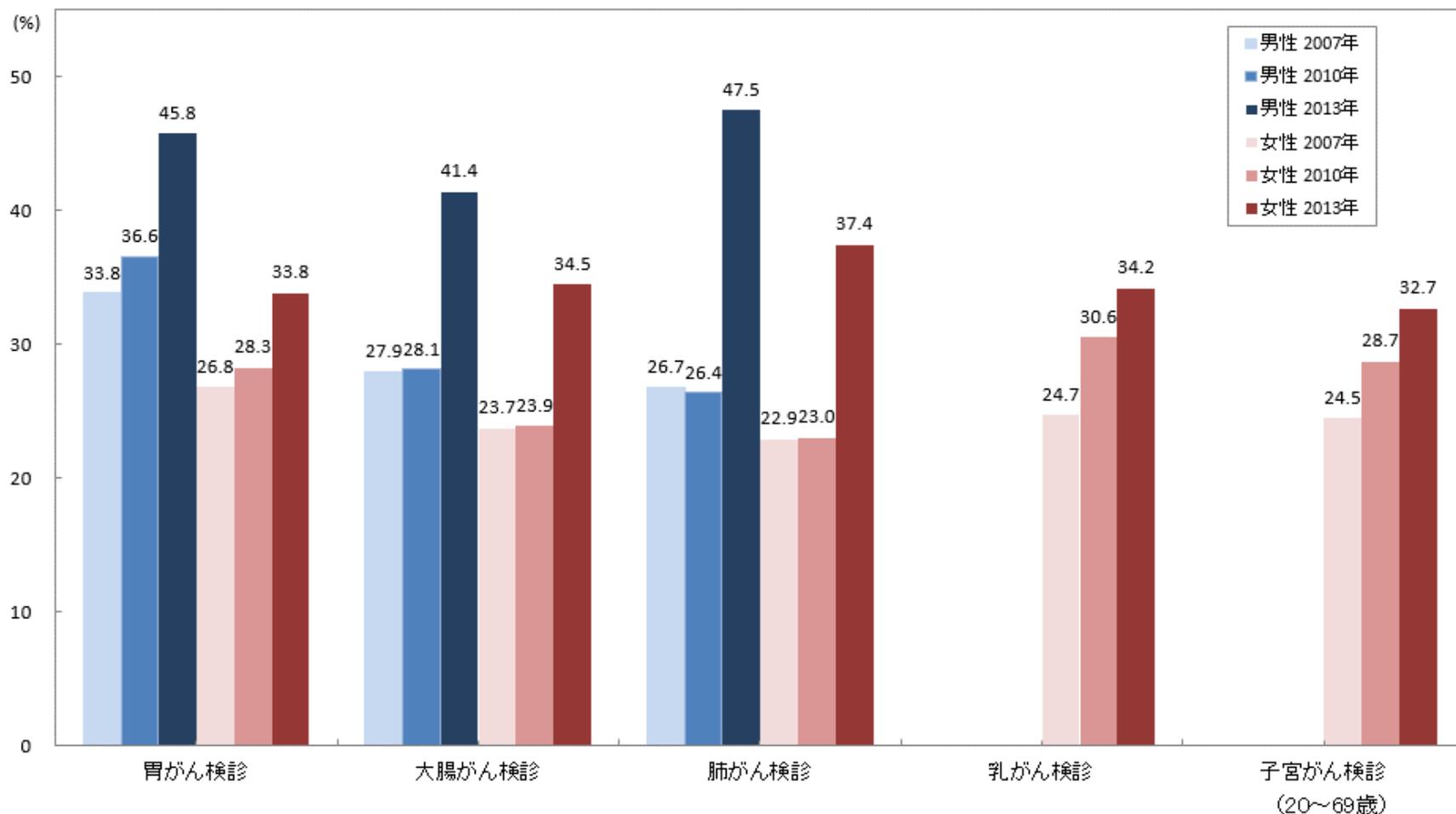
# 死亡数が多い部位

	1位	2位	3位	4位	5位	
男性	肺	胃	大腸	肝臓	膵臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、 結腸4位、直腸8位
女性	大腸	肺	胃	膵臓	乳房	大腸を結腸と直腸に分けた場合、 結腸3位、直腸9位
男女計	肺	胃	大腸	膵臓	肝臓	大腸を結腸と直腸に分けた場合、 結腸3位、直腸7位

# がん検診受診率

## 男女別がん検診受診率(40～69歳)の推移

・国民生活基礎調査より国立がん研究センターがん対策情報センターにて作成。いずれも過去1年の受診有無。



# 腫瘍と癌

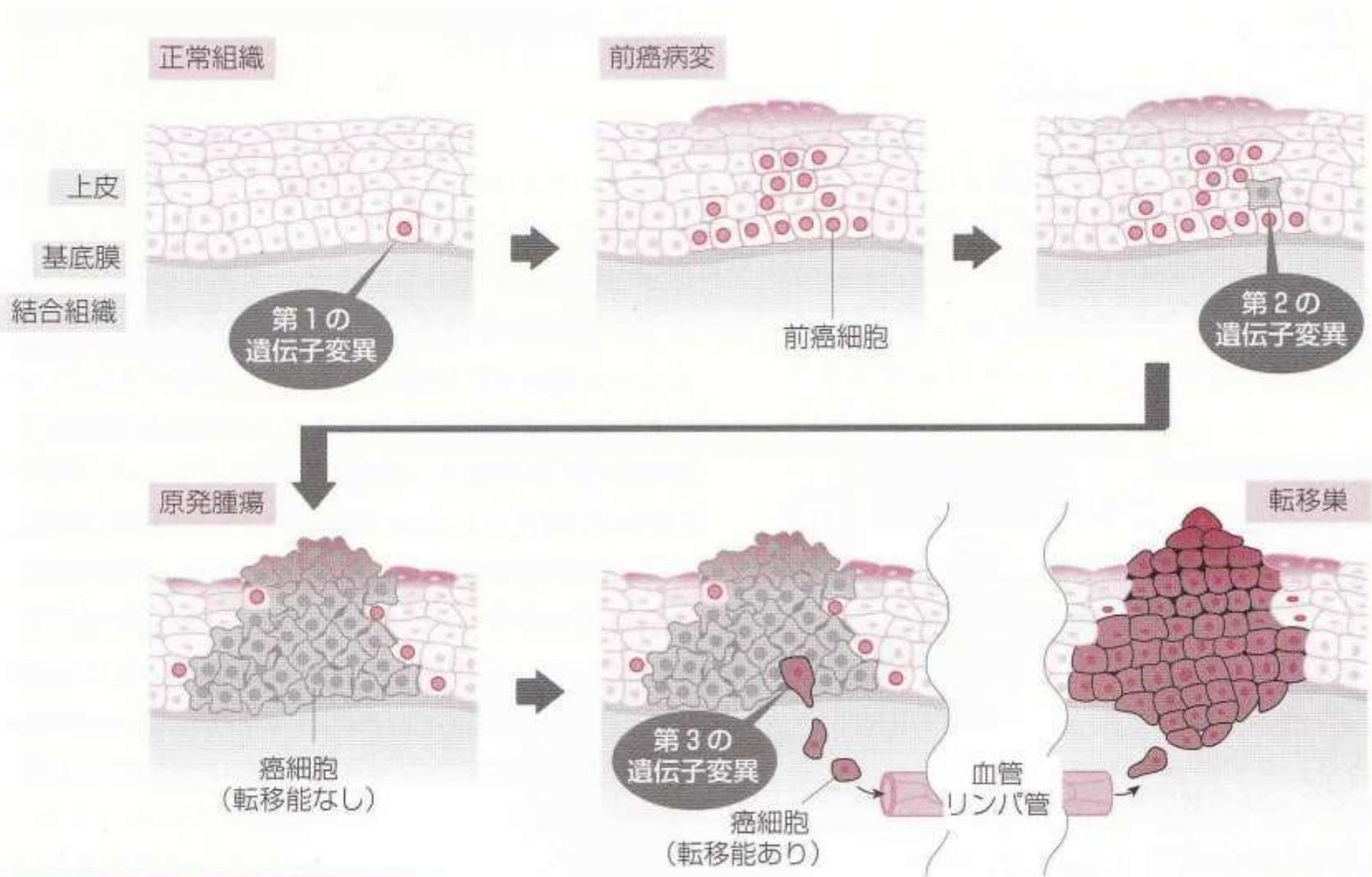
- **腫瘍**：個体の構成成分の一部が、正常な細胞社会の秩序を無視し、自律的に過剰に増殖するもの

- **悪性腫瘍**： **浸潤性**や**転移性**を持つもの

**浸潤性**：周囲組織を破壊して、これに侵入する。

**転移性**：血管系を經由し遠隔の組織へ移動し、  
定着・増殖する

# 多段階発癌の過程



概略図-C 多段階発癌の過程

この例では順次3つの変異が発生することで転移性の癌に至っている

# 発癌と細胞増殖

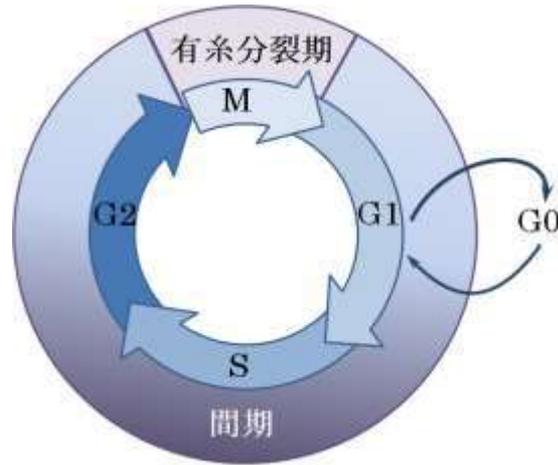
## 発癌の3つのステップ

- ① **形質転換** (癌細胞に変化)  
↓
  - ② **細胞増殖** (癌細胞が増える)  
↓
  - ③ **転移** (全身へ移動する)
- 
- 

# 細胞分裂

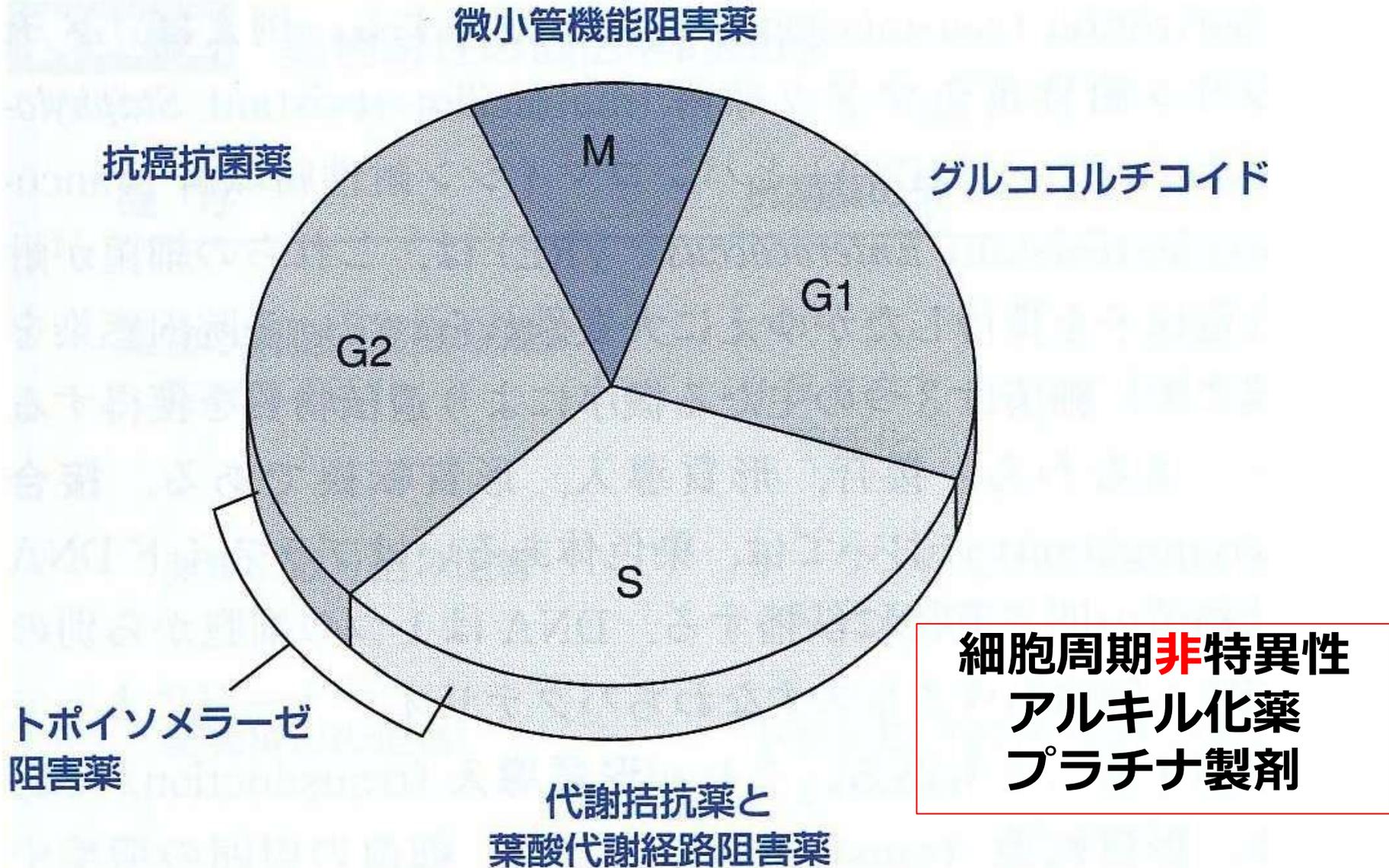


# 細胞周期



状態	期間	略記	説明
静止/老化	Gap 0	<b>G0</b>	細胞が周期から去った、または <b>分裂を止めている休止期</b> 。
間期	Gap 1	<b>G1</b>	G1/Sチェックポイント
	合成(Synthesis)	<b>S</b>	この期間に <b>DNAの複製</b> が行われる。
	Gap 2	<b>G2</b>	G2/Mチェックポイント
細胞分裂	分裂(Mitosis and cytokinesis)	<b>M</b>	この段階で細胞の成長は停止し、活動エネルギーは <b>分裂</b> に集中される。

# 細胞周期特異性



# 増殖分画

増殖している癌細胞の状態

① 休止期 (G0期)

② 増殖中 (G2期)

③ 死亡

抗がん剤は効かない



腫瘍中の全細胞数に対する増殖中の細胞の割合

# がん治療の種類

- ①手術
- ②放射線療法
- ③化学療法（抗がん剤）

## 抗がん剤の目的

- 1) 癌が治癒する
- 2) 癌は治らないが寿命が延びる（**延命効果**）
- 3) 寿命も延びないが、腫瘍が縮小し苦痛が軽減される（**緩和効果**）

# 抗ガン剤の効果と毒性

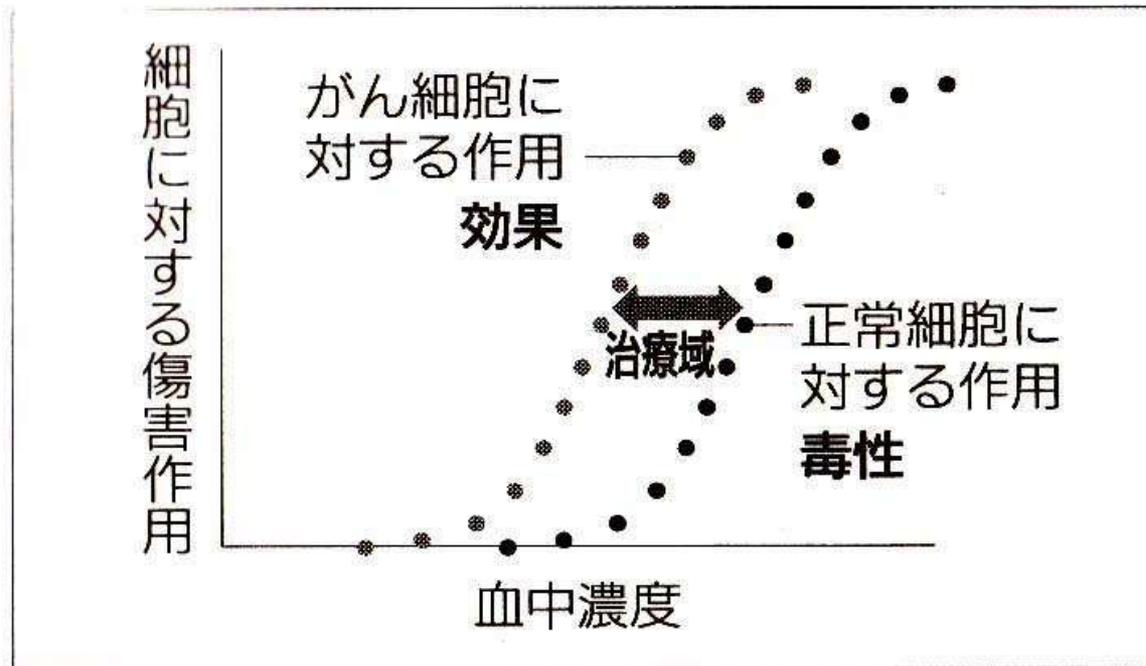


図 2-1 抗がん剤の効果と毒性

抗がん剤は治療域の幅が狭いために腫瘍に対して効果を発揮する反面、副作用も伴う。

# がん副作用の発現しやすい時期

表 4-1 各副作用の発現しやすい時期

経過	副作用
投与直後	アレルギー反応(重篤な場合, 血圧低下, 頻脈, 不整脈), めまい, 発熱, 血管痛, 耳下腺痛, 悪心・嘔吐
2~3日	全身倦怠感, 食欲不振, 悪心・嘔吐
7~14日	口内炎, 下痢, 食欲不振, 胃部重感, 骨髄抑制
14~28日	臓器障害(骨髄, 内分泌腺, 生殖器, 心, 肝, 腎, 脾), 膀胱炎, 皮膚の角化・肥厚, 色素沈着, 脱毛, 神経障害, 免疫不全
2~6か月	肺線維症, うっ血性心不全
5~6年	2次発がん

# 抗ガン剤血管外漏出

図1 抗がん剤血管外漏出の臨床症状



1 発赤、痛み



2 水疱



3 びらん



4 硬結、壊死

キッセイ薬品工業

『抗がん剤の血管漏出の予防と対策ガイド』より

# 抗ガン剤の局所障害による分類

表1 抗がん剤の局所障害による分類

壊死性抗がん剤 vesicant drug	炎症性抗がん剤 irritant drug	非炎症性抗がん剤 non-vesicant drug
ドキシソルピシン	シスプラチン	L-アスパラキナーゼ
ダウノルピシン	シクロフォスファミド	プレオマイシン
イダルピシン	ダカルバジン	シタラビン
エピルピシン	エトポシド	6-メルカプトプリン
ピラルピシン	5-フルオロウラシル	メトトレキサート
アクチノマイシンD	ゲムシタビン	ニムスチン
マイトマイシンC	ネオカルチノスタチン	ペプロマイシン
ミトキサントロン	ストレプトゾシン	エノシタビン
ピンブラスチン	チオテパ	トラスツズマブ
ピンクリスチン	イホスファミド	リツキシマブ
ピンデシン	アクラルピシン	
ピノレルピン	カルボプラチン	
パクリタキセル	ネダプラチン	
ドセタキセル	イリノテカン	
ラニムスチン	カルボコン	
	クラドリピン	

(Laughlin, RA. et al: Am. J. Surg, 137 : 408-412, 1979.)  
 (Ignoffo, R, Cancer Treat. Rev7 : 17-2719, 1980. より改編)

# 抗がん剤調製

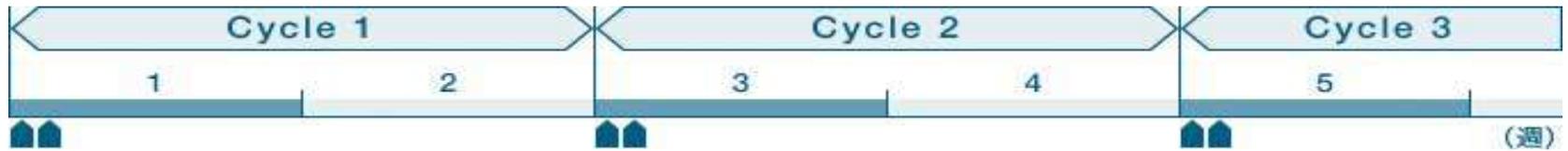


# 癌化学療法レジメン

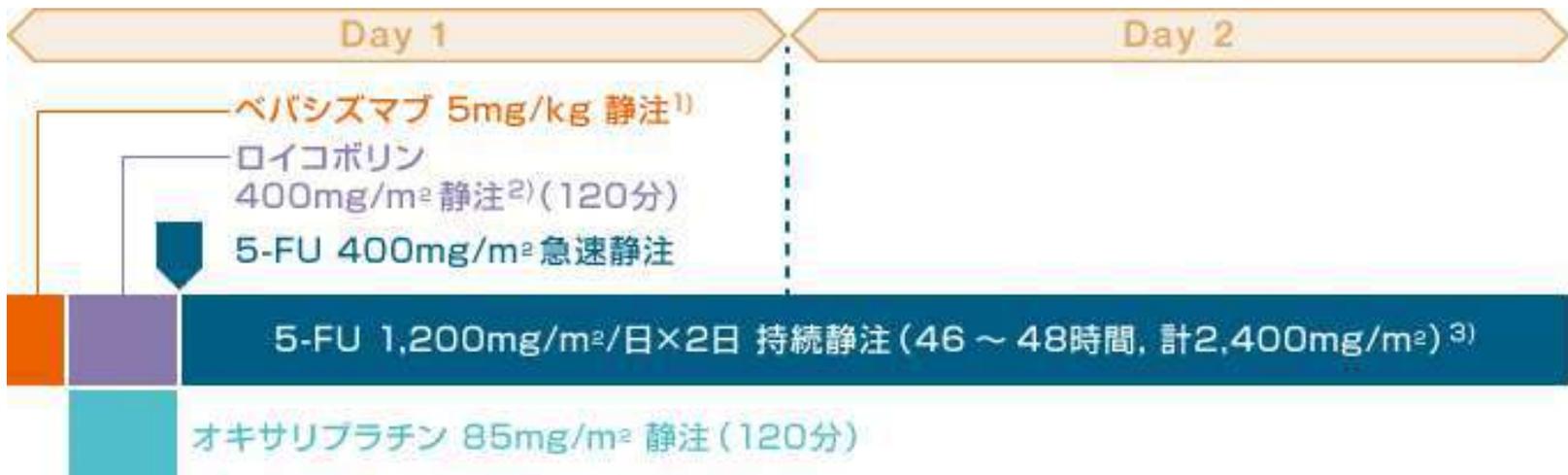
## mFOLFOX6 + ベバシズマブ

【がん種】 結腸がん, 直腸がん

【適応】 切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法



【1サイクル】 2週間 (週1回・2日間×1→翌週休薬)



(1) ベバシズマブ (5mg/kg) を点滴静注<sup>1)</sup>

(2) ロイコポリン (400mg/m<sup>2</sup>)<sup>2)</sup> とオキサリプラチン (85mg/m<sup>2</sup>) を120分かけて点滴静注

(3) 5-FU (400mg/m<sup>2</sup>) を急速静注

(4) 5-FU (2,400mg/m<sup>2</sup>) を46~48時間かけて<sup>3)</sup>持続静注

# 抗がん剤副作用対策

## 副作用に対する薬剤

症状	使用薬剤
骨髄抑制（白血球減少）	G - C S F（顆粒球コロニー刺激因子）製剤
吐き気・嘔吐	5-HT <sub>3</sub> （セロトニン）受容体拮抗剤
	副腎皮質ステロイド剤
	NK <sub>1</sub> （ニューロキニン）受容体拮抗剤
下痢	腸管運動抑制薬（アヘンアルカロイド・抗コリン薬）
神経障害	漢方薬（牛車腎気丸・芍薬甘草湯）
感染症	抗生剤

# 【麻薬副作用対策】

- ① 嘔気・嘔吐 ⇒ 抗ドパミン薬  
抗ヒスタミン薬
- ② 便秘 ⇒ 大腸刺激性下剤・緩下剤
- ③ 眠気・せん妄 ⇒ 痛みがなく眠気が強い場合は  
減量も考慮する
- ④ 呼吸抑制 ⇒ 減量（傾眠）・ナロキソン投与
- ⑤ 尿閉 ⇒  $\alpha_1$ 遮断薬（ハルナール・ミニプレス）  
など

# 薬物耐性

## ① 自然耐性

最初から効かない。

## ② 獲得耐性

抗がん剤を長く投与することによって、抗ガン剤が効かなくなる。

## ③ 交差耐性

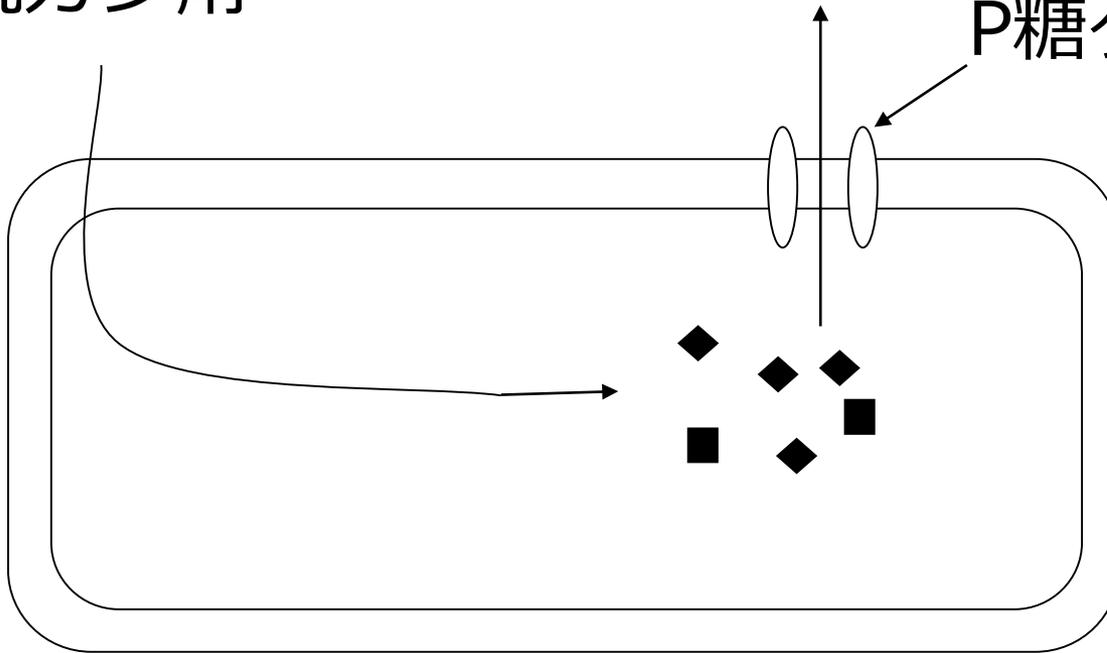
Aという抗がん剤に対して耐性を獲得した癌細胞が他の抗がん剤Bに対しても耐性を獲得する。

# P糖タンパク質

細胞内の抗がん剤を細胞外へくみ出す役割を持つ。

抗ガン剤

P糖タンパク質



耐性細胞が出現する前に癌細胞を破壊する事が重要

# 抗がん剤の分類

表 1-1 抗がん剤の種類

種類	特徴・作用	商品名
アルキル化剤	DNA を標的とし、その構成塩基へのアルキル化反応で DNA 合成を阻害。	エンドキサン <sup>®</sup> 、プリプラチン <sup>®</sup> 、ランダ <sup>®</sup> 、パラプラチン <sup>®</sup>
代謝拮抗剤	DNA のヌクレオチド形成から核酸成立に至る過程で拮抗的に働く物質。	メソトレキセート <sup>®</sup> 、5-FU <sup>®</sup> 、フトラフル <sup>®</sup>
抗がん抗生物質	カビの一種を培養して得られる抗菌化合物のグループ。核酸の機能、合成に障害をもたらす。	アドリアシン <sup>®</sup> 、ファルモルピシン <sup>®</sup> 、プレオ <sup>®</sup> 、マイトマイシン <sup>®</sup> 、イダマイシン <sup>®</sup>
植物由来物質	天然に存在する植物を原料としてつくられている。	フィルデシン <sup>®</sup> 、ベプシド <sup>®</sup> 、タキソール <sup>®</sup> 、タキソテール <sup>®</sup>
ホルモン剤	腫瘍細胞の分裂増殖に関して、ホルモンにより調節されているがんに対して効果を発揮。	プレドニゾロン <sup>®</sup> 、プレドニン <sup>®</sup> 、ヒスロン H <sup>®</sup> 、リュープリン <sup>®</sup>

# ①アルキル化剤

## 【薬理作用】

DNA自体に結合し、特に**グアニン基7位**の**アルキル反応**を起こす。

細胞周期に関係なく作用する。 **（細胞非特異性）**

## 【代表的な薬剤】

- ① **シクロホスファミド（商品名：エンドキサン）**
- ② **ブスルファン（商品名：マブリン）**
- ③ **ニムスチン（商品名：ニドラン）**

# プリン塩基と ピリミジン塩基

● 反応性の高い部位

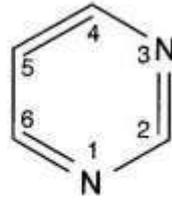
A(アデニン)－T(チミン)

G(アデニン)－C(シトシン)

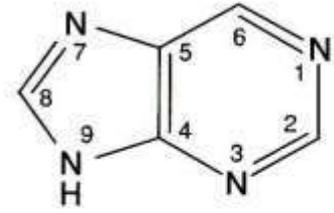


水素結合することで  
DNAを形成する

A

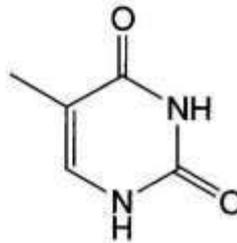


ピリミジン塩基

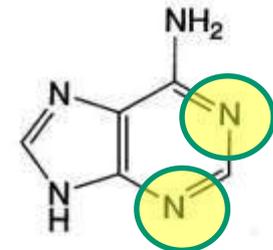


プリン塩基

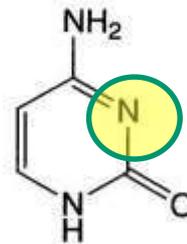
B



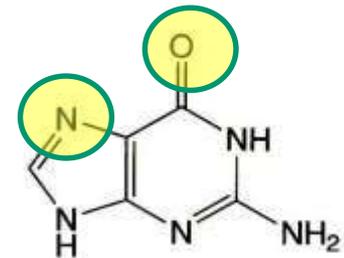
チミン



アデニン



シトシン



グアニン



# グアニンのアルキル化による生化学的な影響

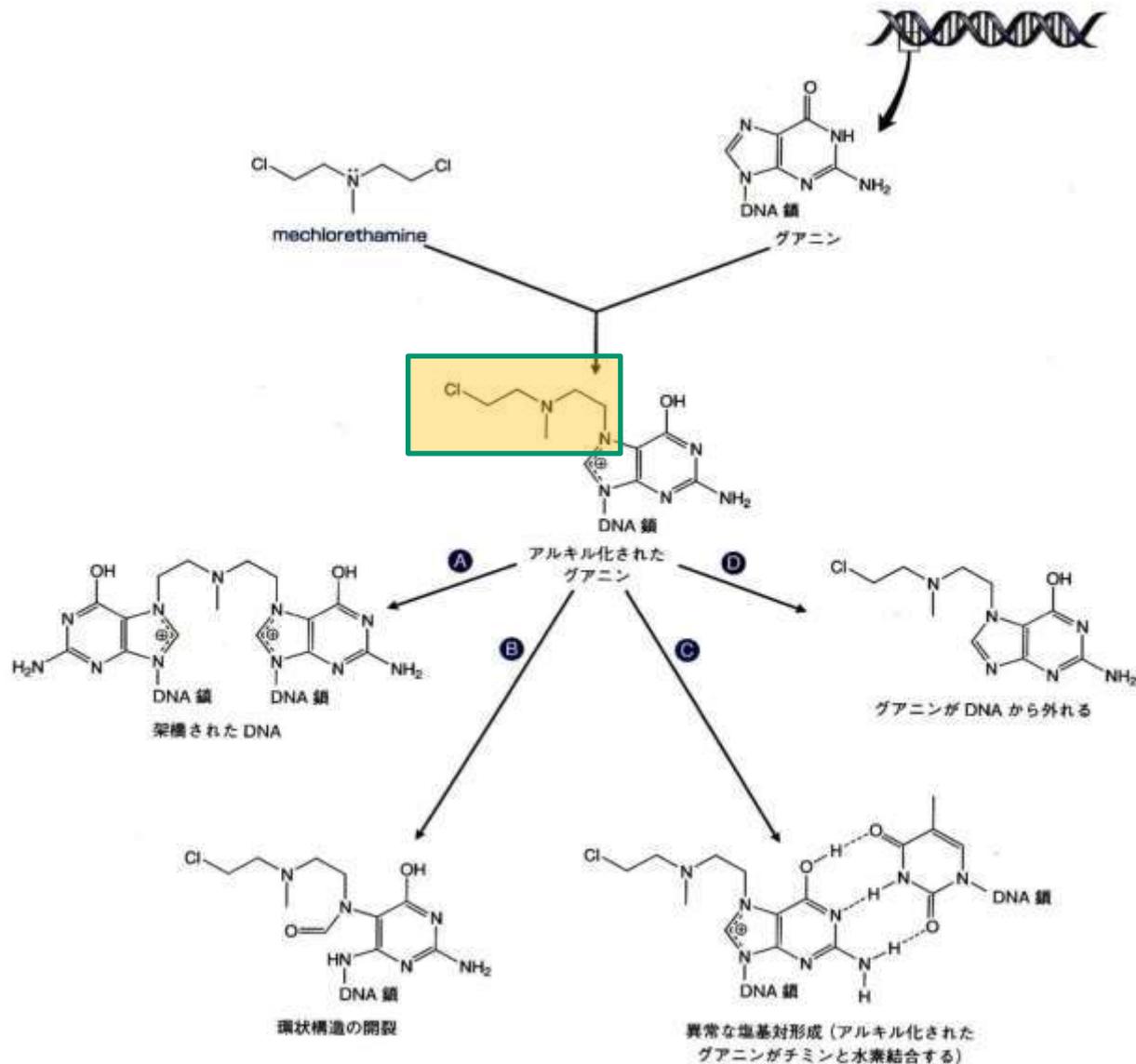


図 32-9 グアニンのアルキル化による生化学的な影響

# シクロホスファミドの 活性化

**出血性膀胱炎**は、薬の成分  
が体内で**アクロレイン**  
という膀胱を刺激する物質  
に変わるために起こります。



**ウロミテキサン (メスナ注)**

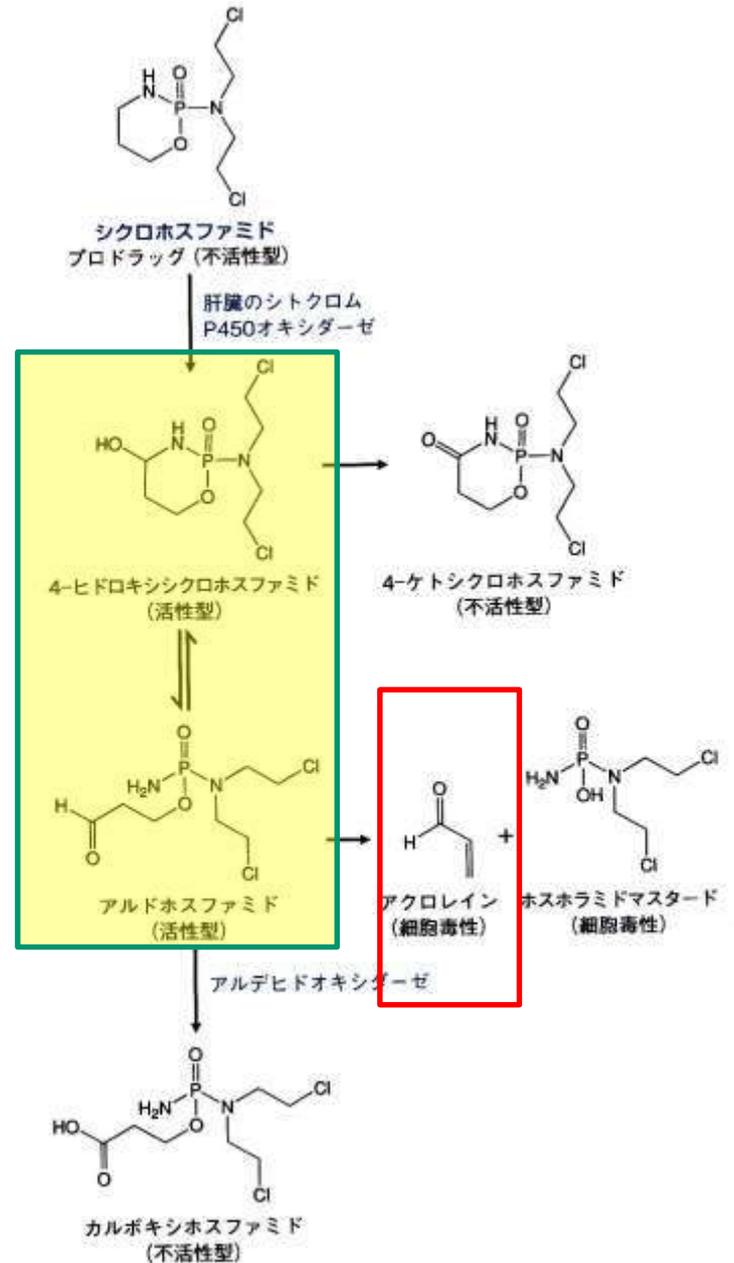


図 32-10 シクロホスファミドの活性化と代謝

## ②代謝拮抗薬

### 【薬理作用】

RNAあるいはDNAの合成を阻害する。

DNA・RNAの原料物質に類似、**間違っ取り込まれて**核酸合成阻害作用を示す。

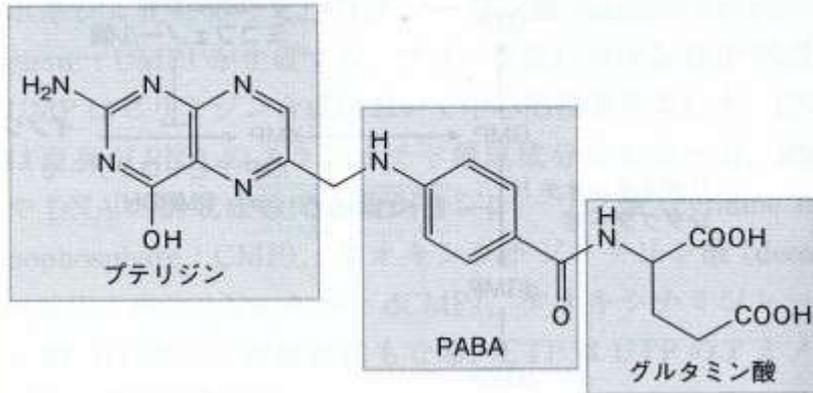
**細胞周期の特にS期に作用する。**（細胞特異性）

### 【代表的な薬剤】

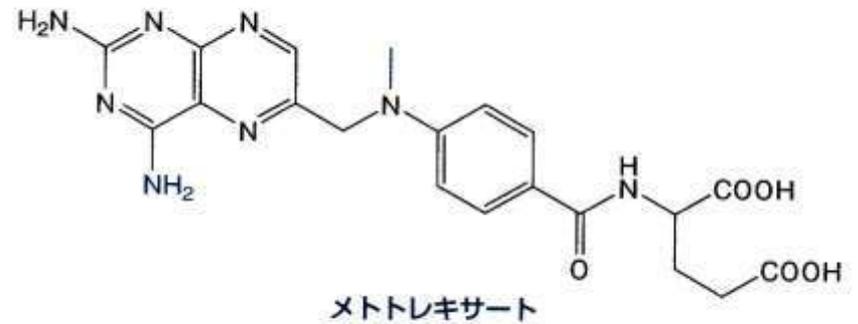
- ①メトトレキサート（商品名：メソトレキサート）
- ②フルオロウラシル（商品名：5-FU）
- ③6-メルカプトプリン（商品名：ロイケリン）

# 葉酸とMTX

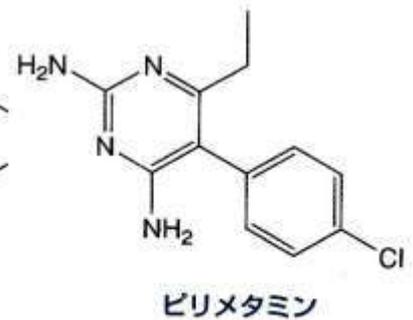
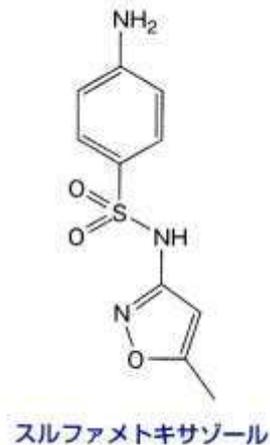
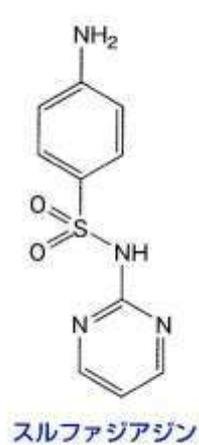
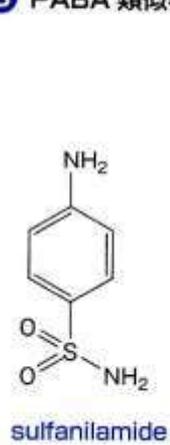
## A 葉酸



## C 葉酸類似物質

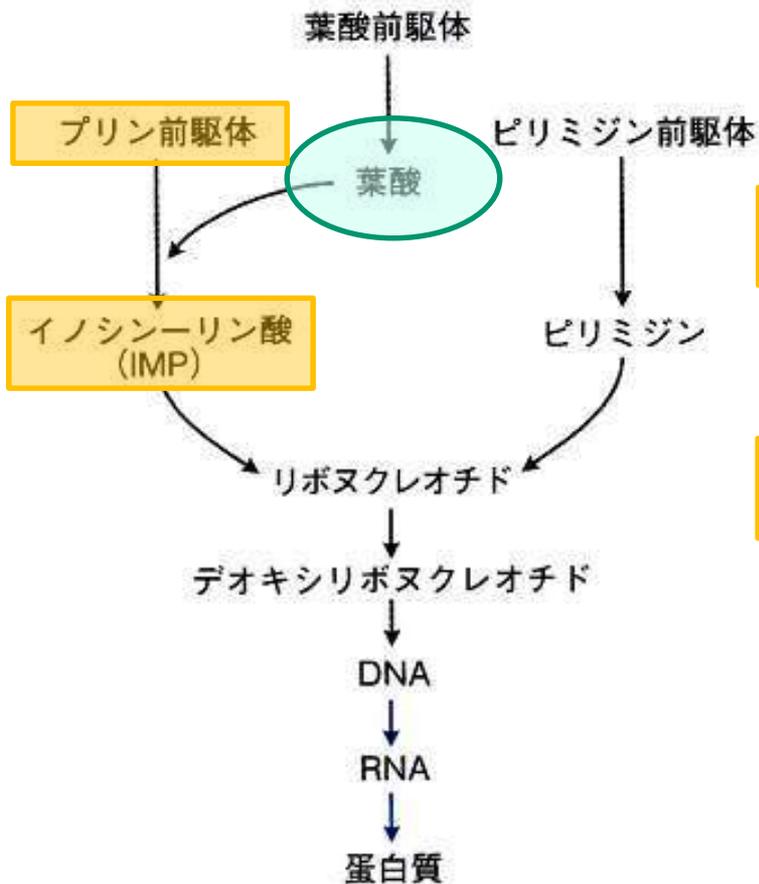


## B PABA 類似物質

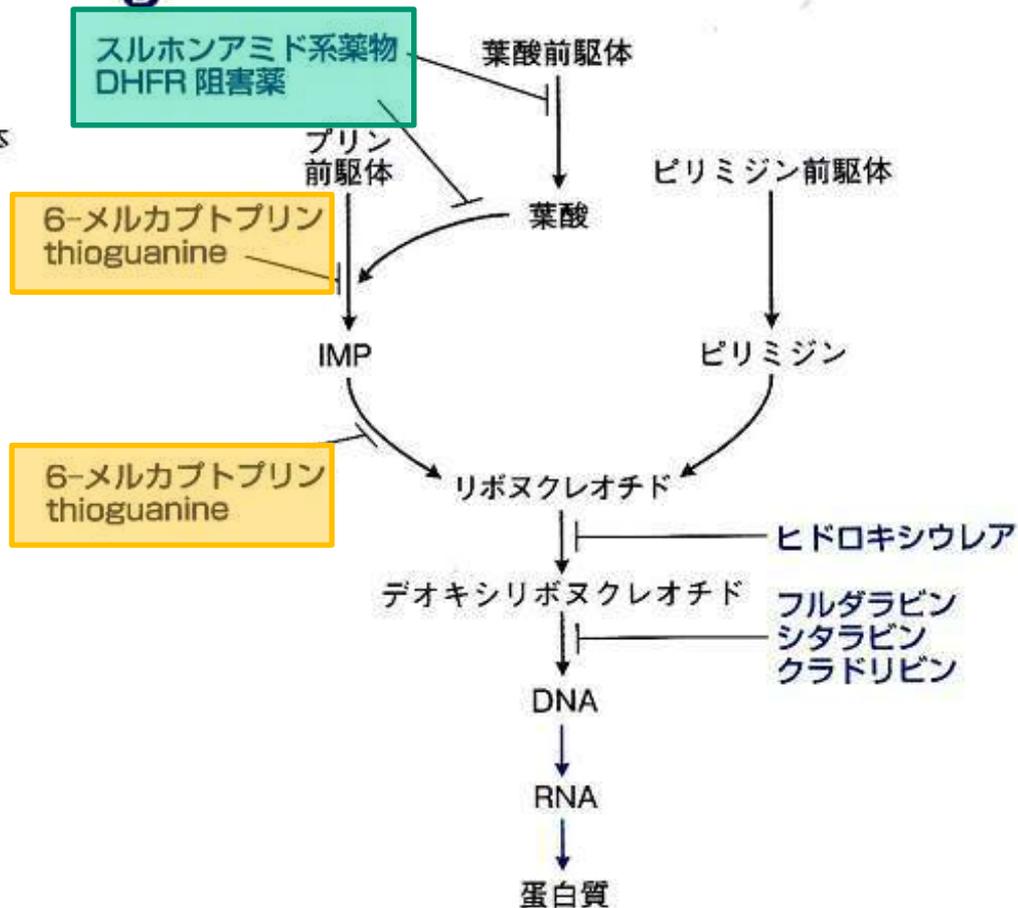


# ヌクレオチドの *de novo* 生合成

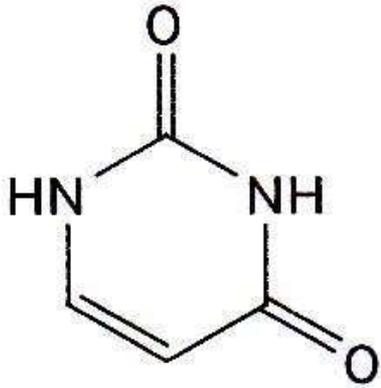
A



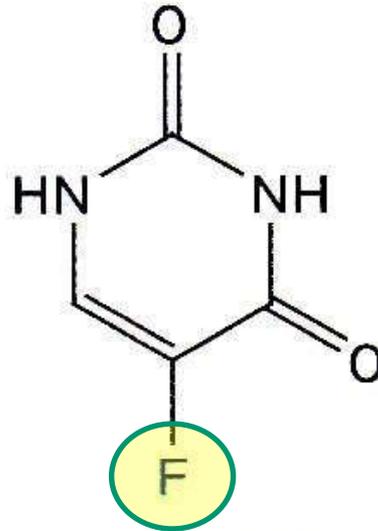
B



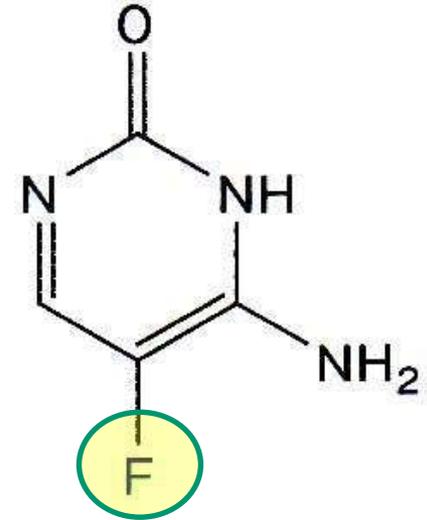
# フルオロウラシル (5-FU)



ウラシル



フルオロウラシル  
(5-FU)



フルシトシン

図 31-7 ウラシル, フルオロウラシル, フルシトシン

# ヌクレオチド合成

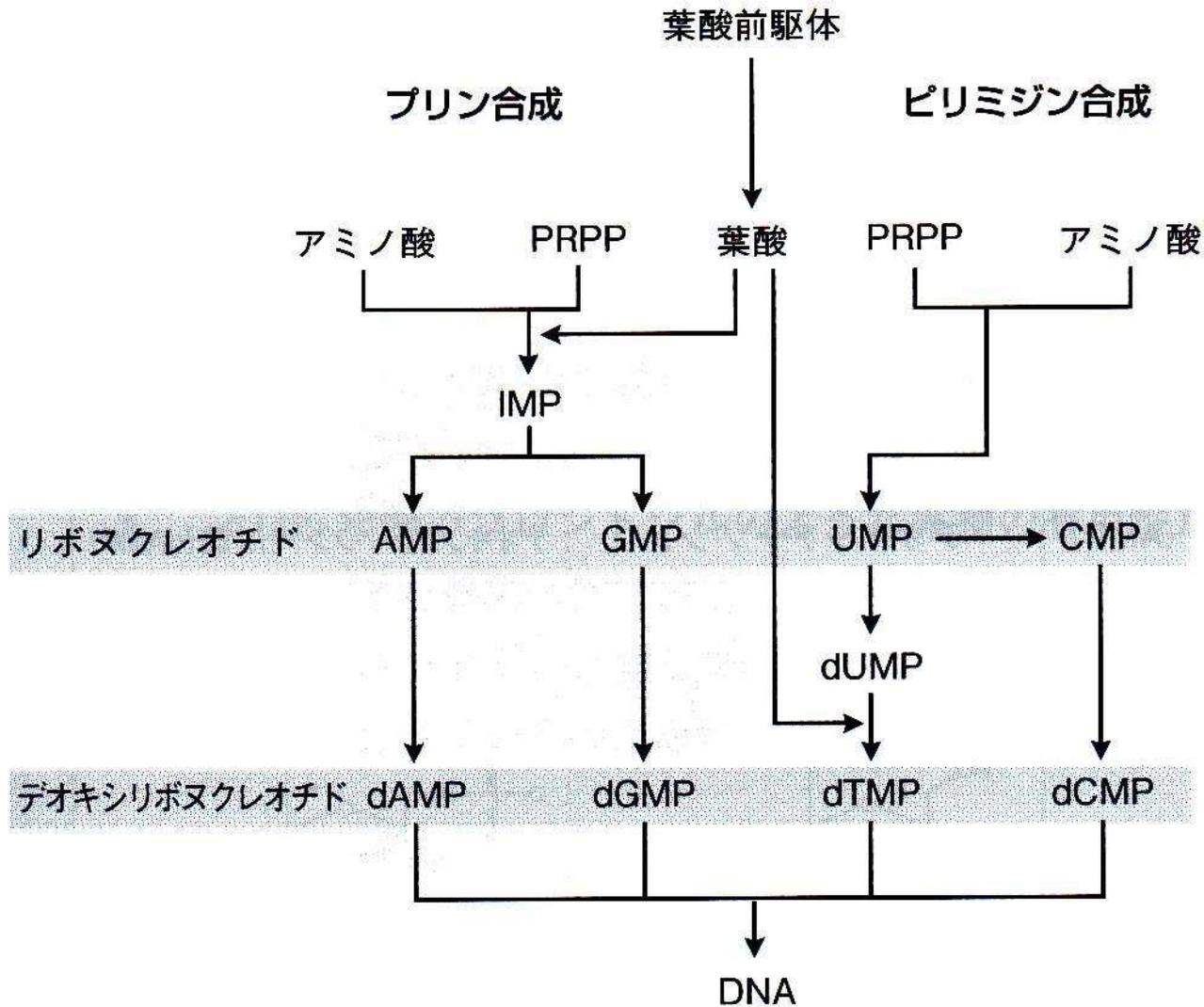


図 31-2 ヌクレオチド合成

# ピリミジン合成の詳細

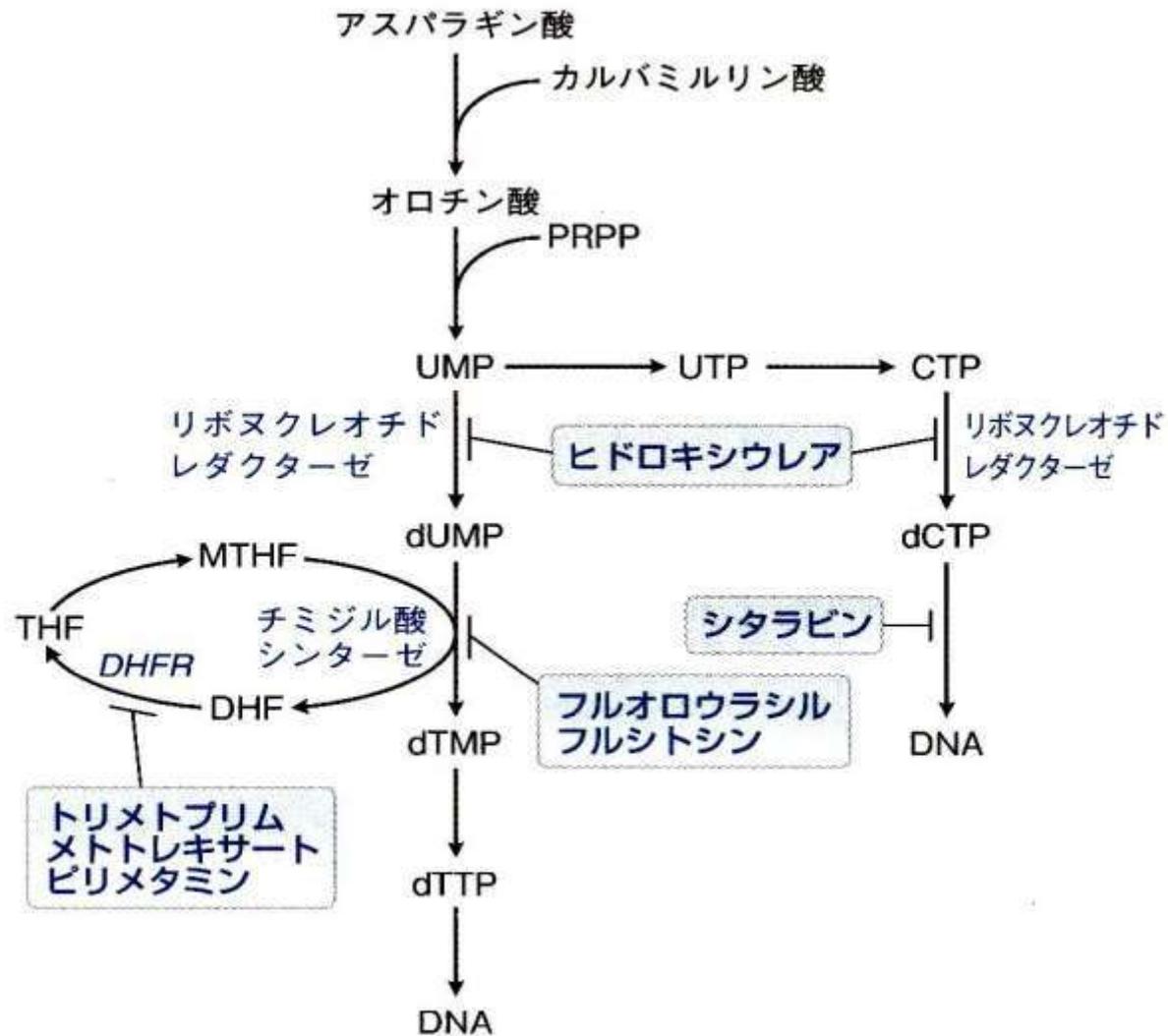


図 31-4 ピリミジン合成の詳細

# 葉酸合成と機能

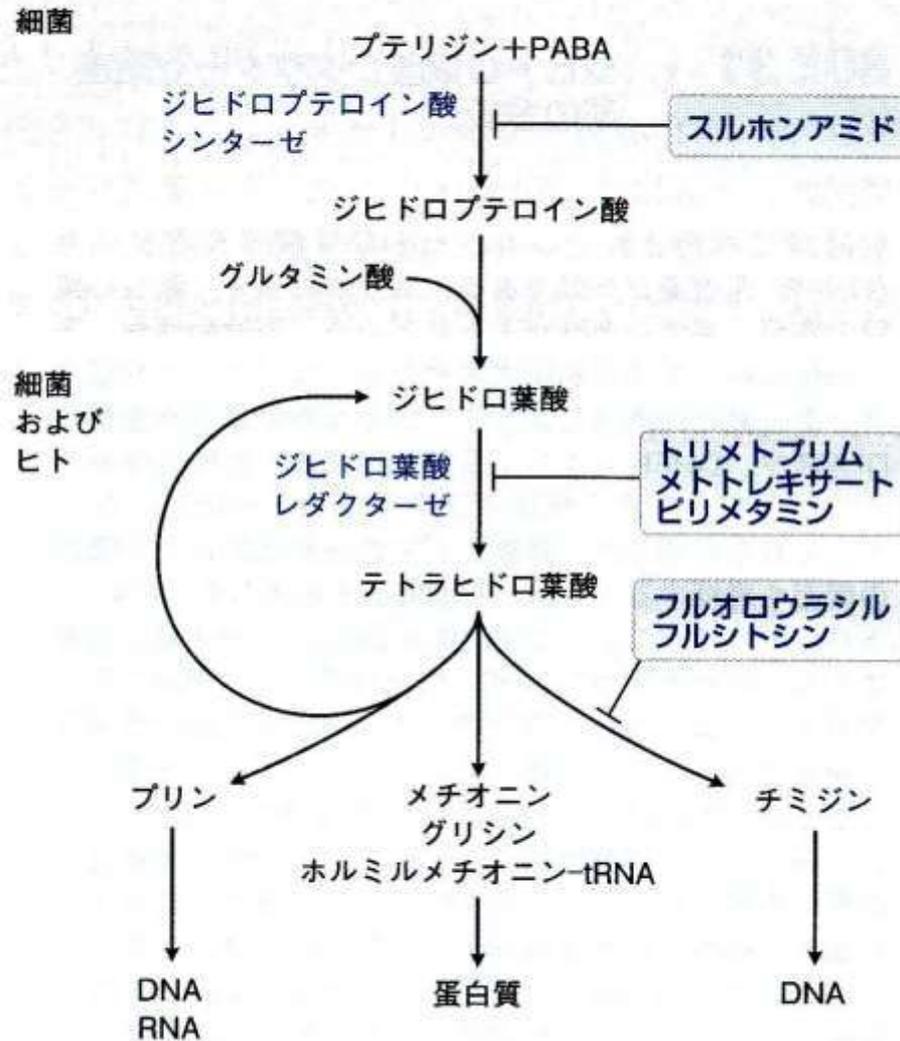
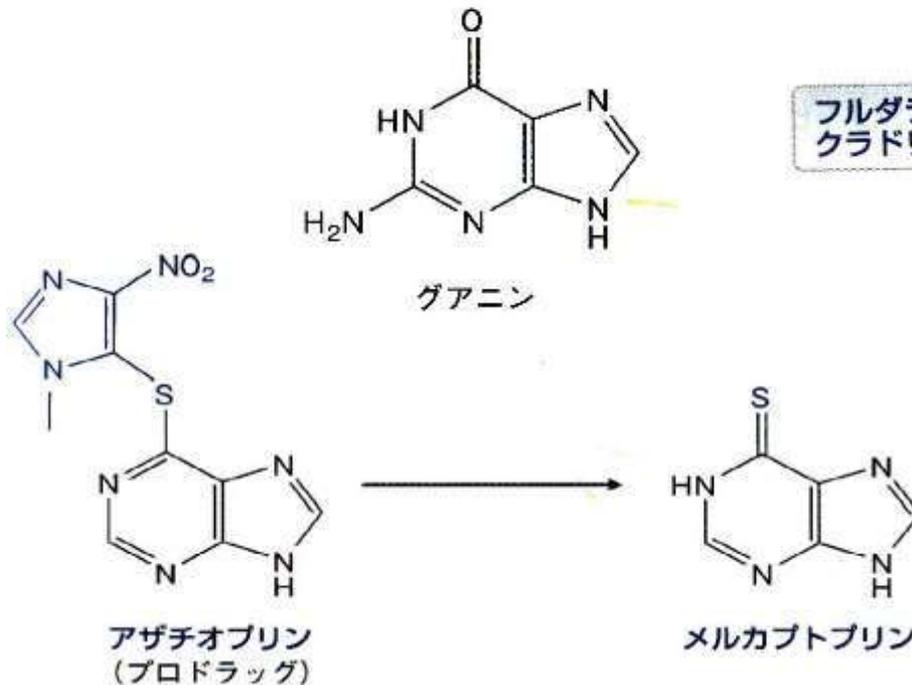
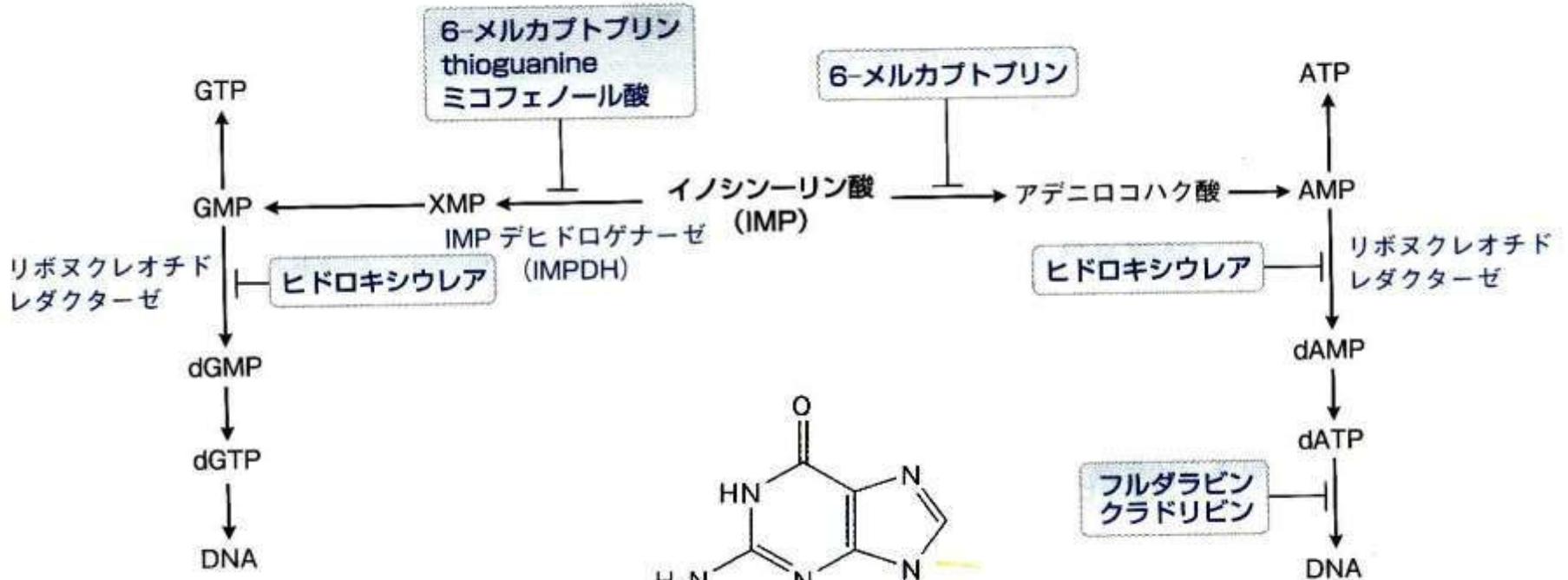


図 31-6 葉酸の合成と機能

# プリン合成の詳細



# ③ 抗生物質

## 【薬理作用】

主にDNA鎖に入りこみDNA・RNAの合成を阻害する。

細胞周期の特にG2期に作用する。（細胞特異性）

## 【代表的な薬剤】

- ①ブレオマイシン（商品名：ブレオ）
- ②ドキソルビシン（商品名：アドリアシン）  
=アドリアマイシン

# ブレオマイシン

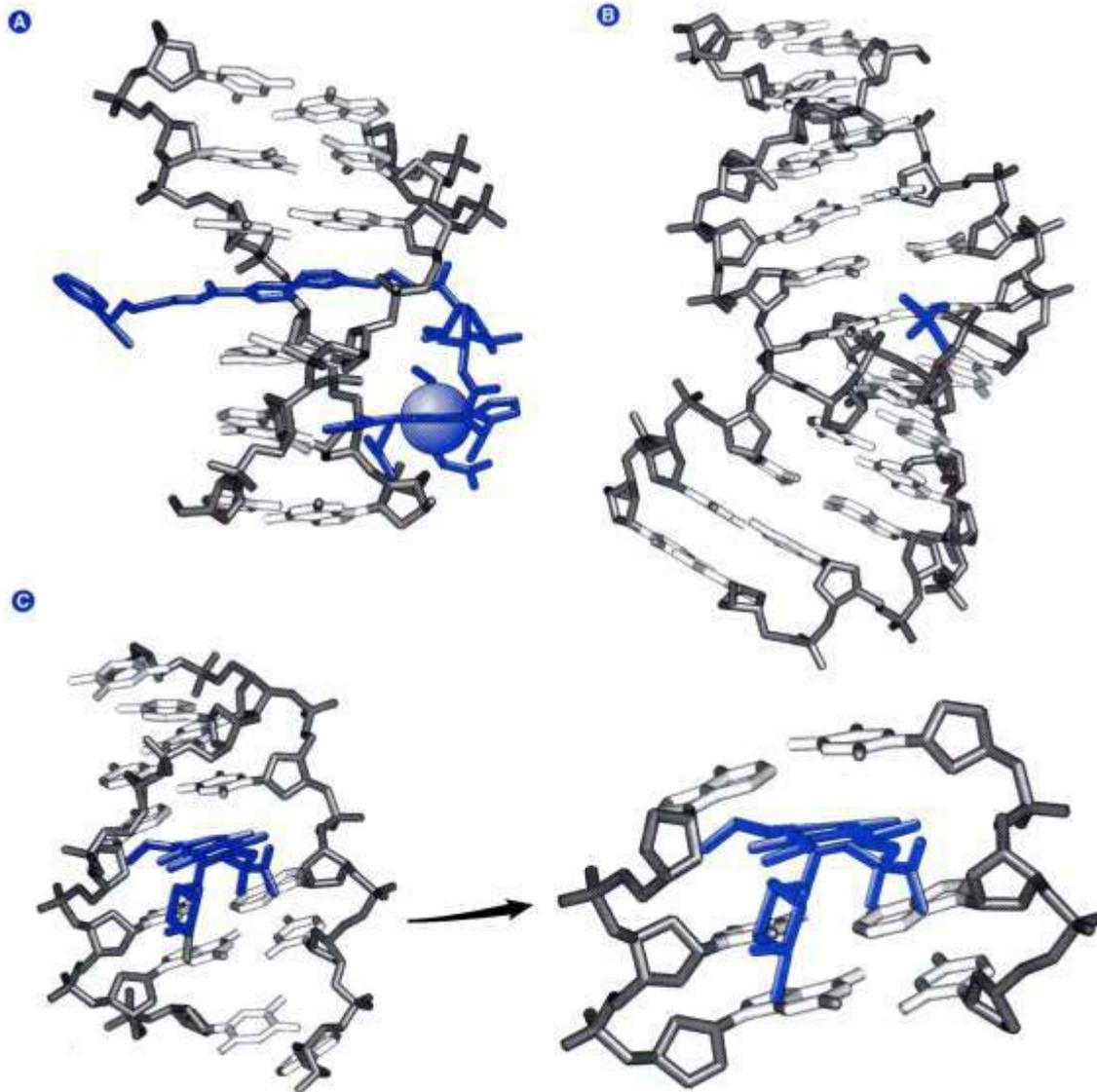


図 32-12 ブレオマイシン、プラチナ製剤、アントラサイクリン系薬物の DNA との相互作用  
● (ブレオマイシン) (青色で強調) は DNA の二重らせんと結合するため、ブレオマイシンと複合体を形成していた二価鉄 (大

# 抗がん剤（抗生剤）副作用①

## ①ブレオマイシン（商品名：ブレオ）

副作用：**肺線維症（間質性肺炎）**

「息切れがする・空咳が出る・発熱する」

経過：数週間～数年

全投与量が**450～500 mg/m<sup>2</sup>以上**

# 抗がん剤（抗生剤）副作用②

## ① ドキソルビシン（商品名：アドリアシン）

副作用：**心毒性**（**心不全**）

「不整脈・QT延長・心筋炎」

経過：投与中または投与後・・・**急性心毒性**

投与後2-3週経過・・・**亜急性心毒性**

投与後1年以上経過・・・**慢性心毒性**

全投与量が**400mg/m<sup>2</sup>以上**

# ④植物アルカロイド

## 【薬理作用】

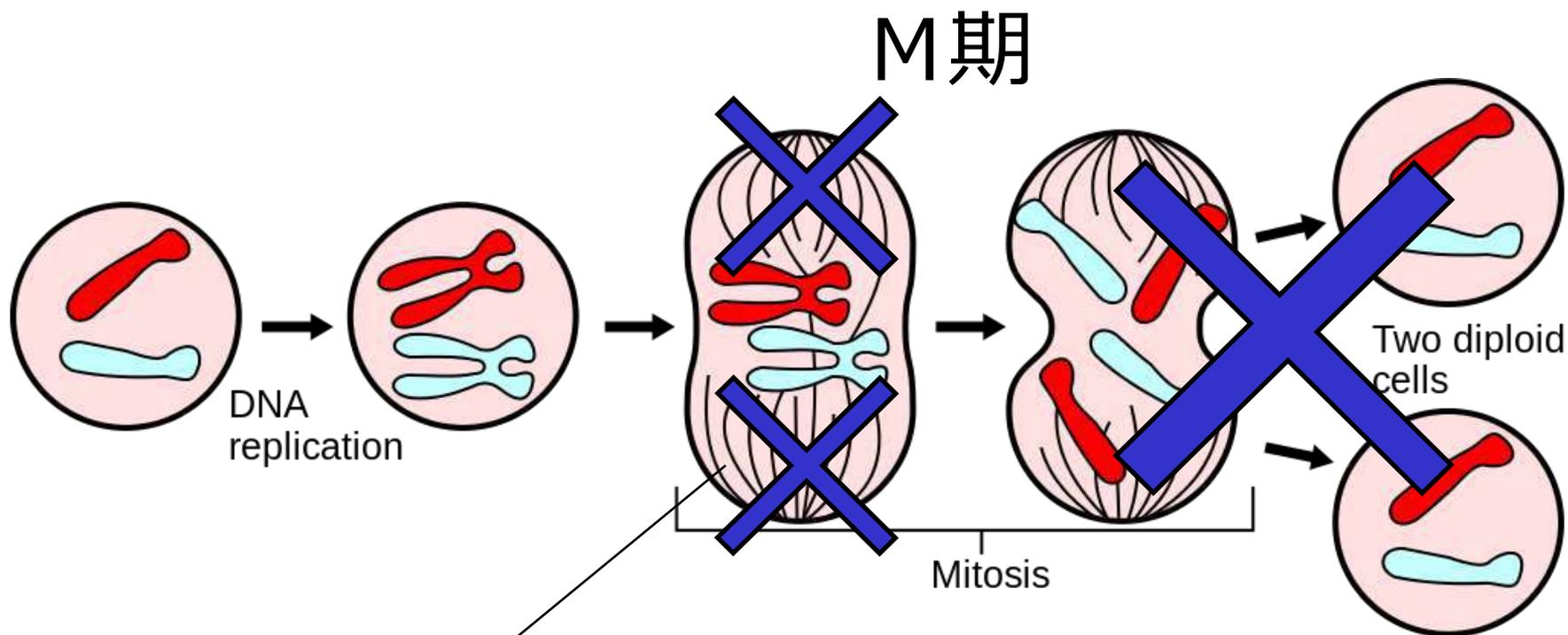
- 紡錘体を形成する微小管の**チューブリン**に結合する
- 酵素の一つである**Topo-Ⅱ**を**阻害**
- 微小管**蛋白重合**を促進することにより紡錘体の機能を障害する

細胞周期の特に**M期**に作用する。 **(細胞特異性)**

## 【代表的な薬剤】

- ① **ビンクリスチン** (商品名：オンコビン)
- ② **エトポシド** (商品名：ラステット)
- ③ **パクリタキセル** (商品名：タキソール)

# 作用機序



紡錘體

# 抗がん剤（植物アルカロイド）副作用

副作用：**神経毒性**（末梢神経障害）

「手や足のしびれ感や痛みなどの異常感覚」

「筋肉に力が入らない、手や足が動きにくい」

経過：数週間～数か月

高用量を投与すると、投与早期から発症し、  
感覚障害の程度もより高度となる。

## ⑤性ホルモン剤

### 【薬理作用】

直接抗腫瘍作用は持たない。ホルモン依存性の性器癌に男性ホルモン・女性ホルモンを使用

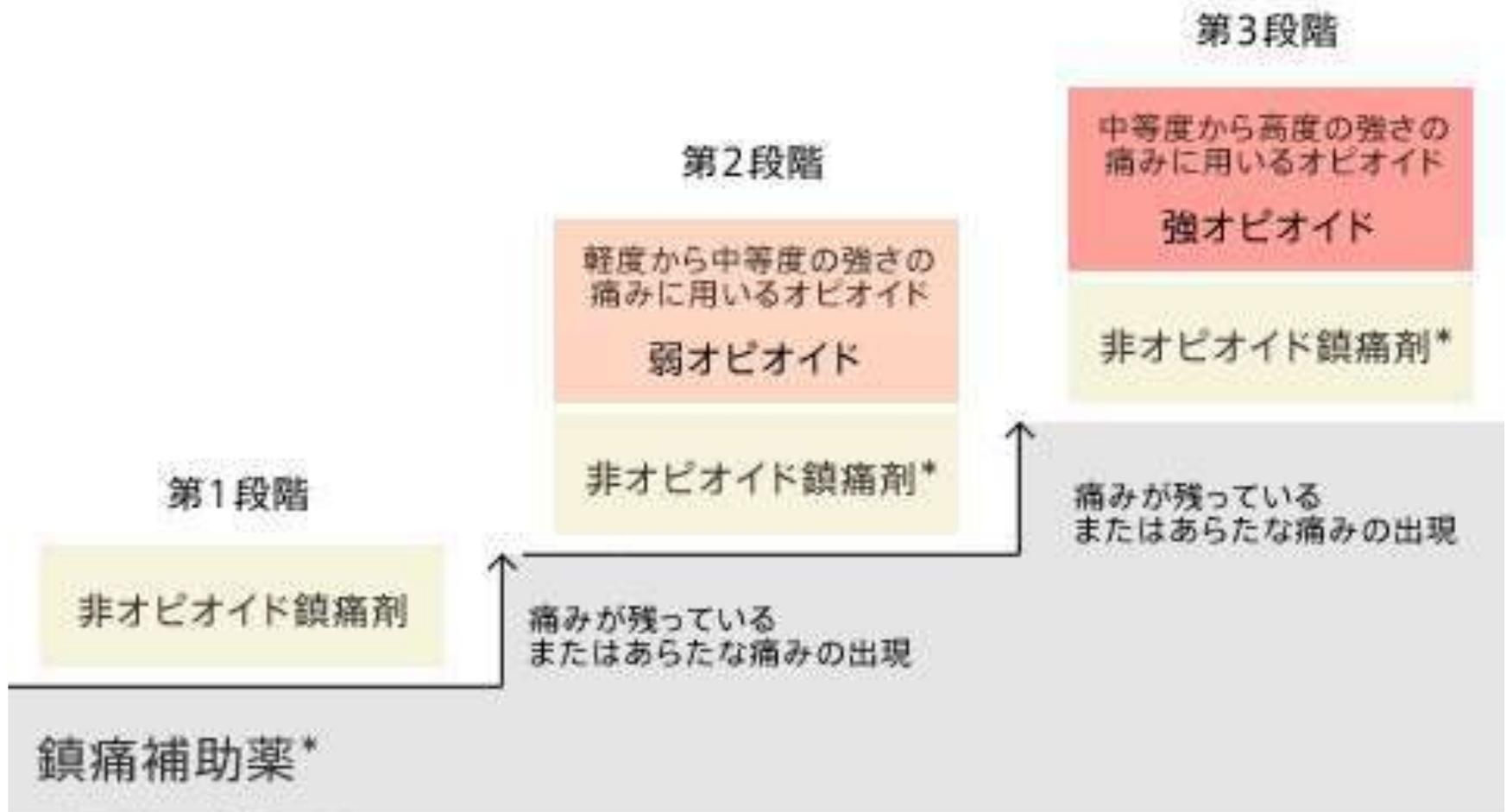
例) **乳がん⇒男性ホルモン**

**前立腺癌⇒女性ホルモン**

### 【代表的な薬剤】

- ①**プレドニゾロン**（商品名：プレドニゾロン）
- ②**タモキシフェン**（商品名：ノルバテックス）
- ③**フルタミド**（商品名：オダイン）
- ④**リュープロレリン**（商品名：リュープリン）

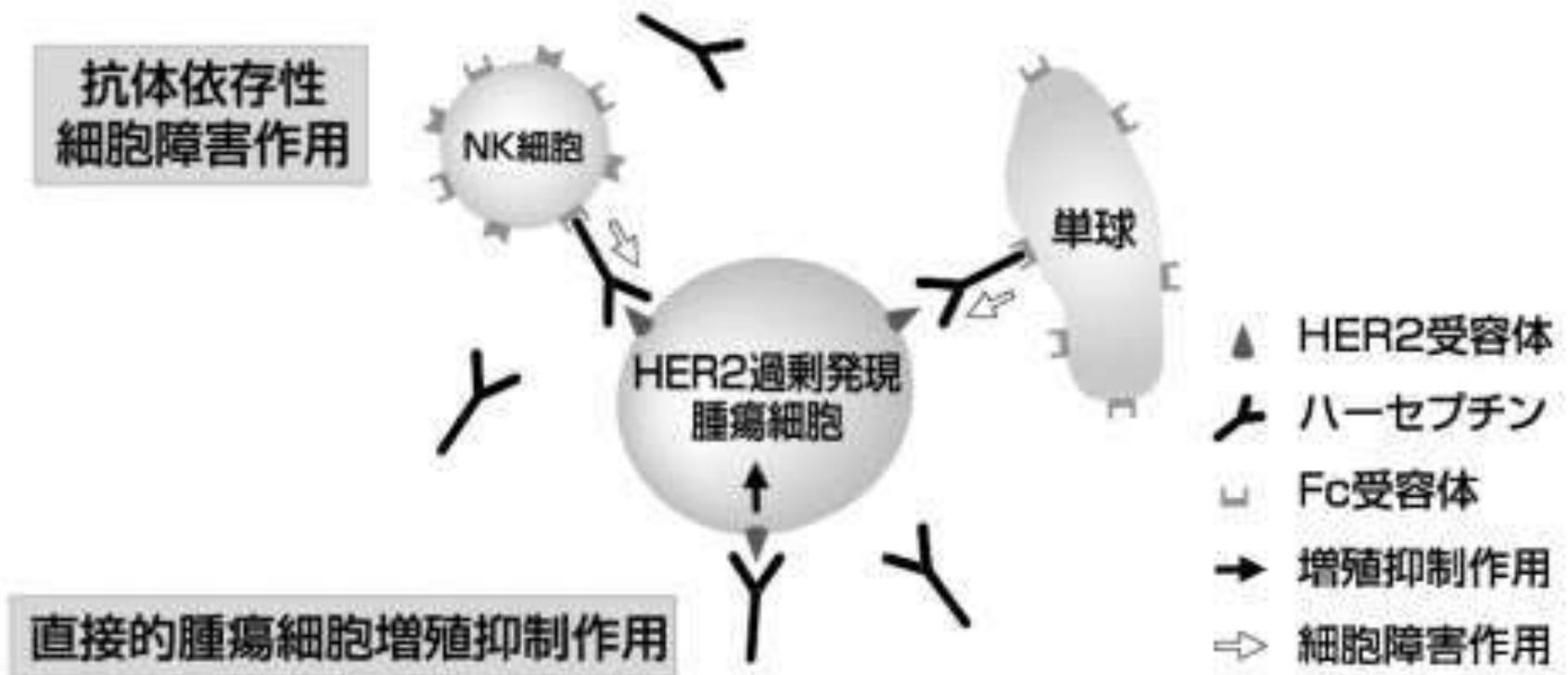
# WHOがん性疼痛除痛ラダー



※必要に応じて使用します。

# 分子標的薬

- ・ Fc $\gamma$  受容体を介した、単球ならびに NK 細胞による抗体依存性細胞障害作用 (ADCC) の惹起
- ・ HER2 受容体への結合により惹起される、直接的腫瘍細胞増殖抑制作用



# 免疫担当細胞

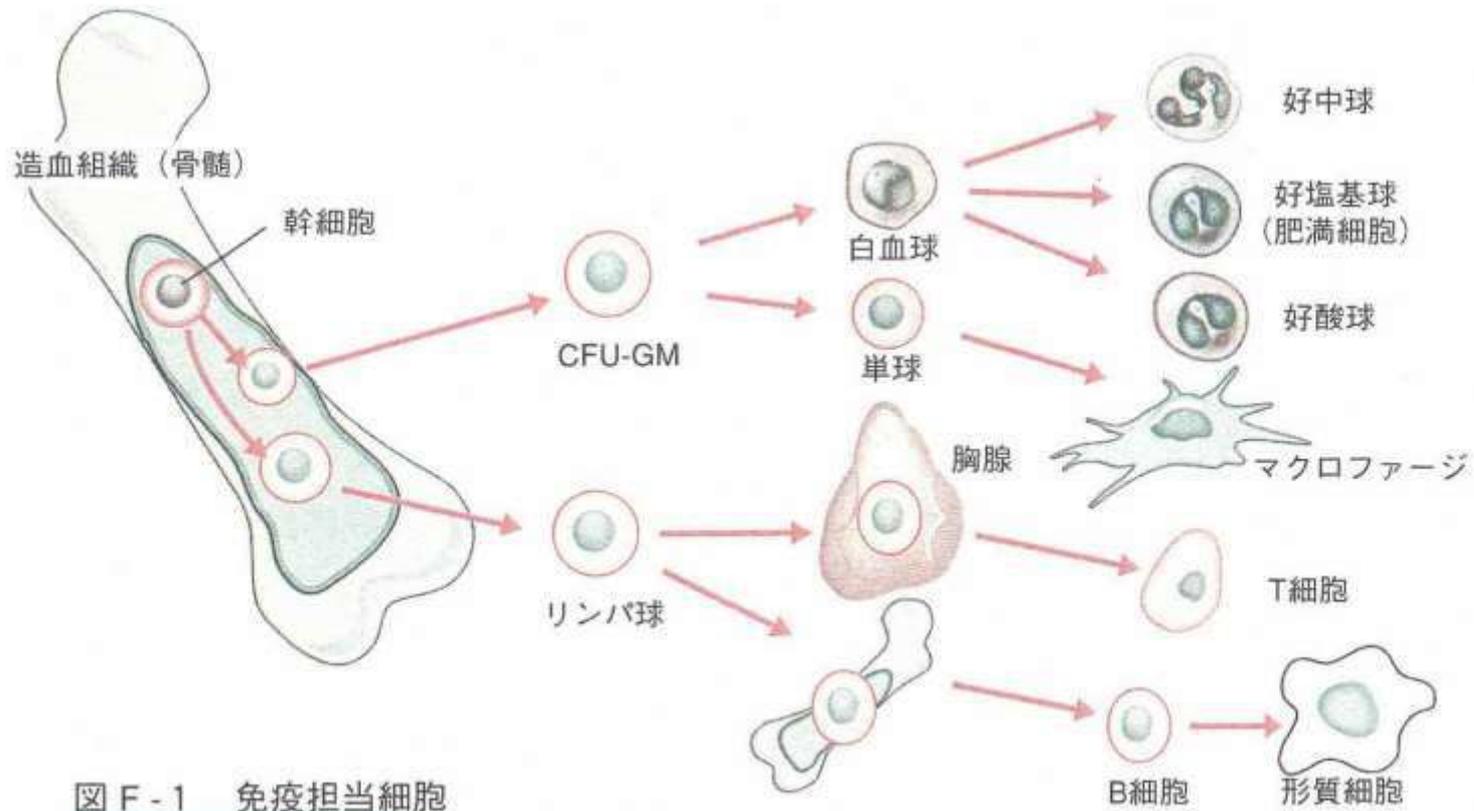


図 F - 1 免疫担当細胞

# 細胞性免疫と体性免疫

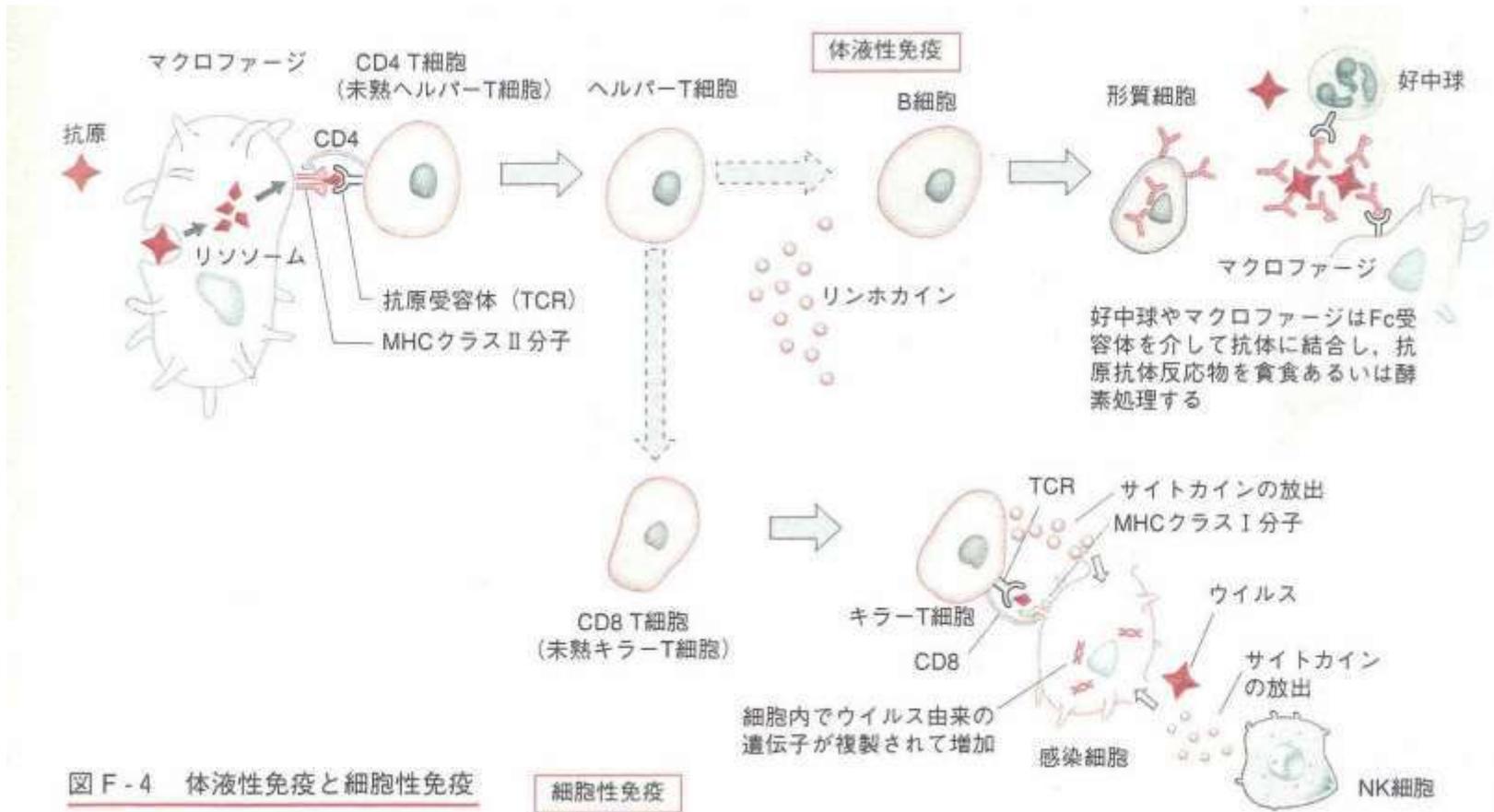


図 F-4 体液性免疫と細胞性免疫