

博士（薬学） 高砂 浩

学位論文題名

抗癌剤 塩酸イリノテカン (CPT-11) の
消化器毒性（下痢）に関する研究

学位論文内容の要旨

中国原産の喜樹に含有されるアルカロイドの1種カンプトテシン (CPT) の半合成誘導体 塩酸イリノテカン (CPT-11) は、その活性代謝物 SN-38 の I型 DNA トポイソメラーゼ阻害作用を介して、大腸癌、小細胞肺癌、胃癌など広範囲の悪性腫瘍に対して極めて有効な抗腫瘍活性を示す。しかし、非臨床試験からは予期しえなかった重篤な下痢が初期の臨床試験から高頻度で発現し、白血球減少（特に好中球減少）とともに下痢が本薬の用量規制因子として認識され、効果的な予防・治療対策のない下痢は本薬の抗癌剤としての積極的な治療適用を制限してきた。CPT-11 による下痢は、他の抗癌剤と同様に投与後数日経過した後発現するケース（遅発性下痢と定義）のみならず、投与中あるいは投与後速やかに発現する本薬特有の下痢（急性期下痢と定義）が報告されている。本研究はこの CPT-11 による急性期ならびに遅発性の下痢発現機序を解明し、臨床における下痢対応策を提案することで本薬の抗癌剤としての価値を高めることを目的とした。

1. 急性期下痢の発現機序およびその対応策

CPT-11 による急性期下痢は、本薬が持つアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害活性を介した副交感神経系の活性化が関与する機能性下痢と仮定し、下痢誘発モデルを作成すると共に消化管ループ法を用いて本薬の消化管水分吸収機構への影響を精査した。その結果、投与後数時間以内に水様性下痢便を誘発する条件を見出すと共に、CPT-11 は消化管水分吸収抑制のみならず水分分泌亢進作用を示すことが示唆された。この水様性下痢便あるいは水分吸収機構への影響は、アセチルコリン受容体遮断薬と 5-HT₃受容体遮断薬の併用、α₂受容体刺激薬あるいはオピオイドμ受容体刺激薬により抑制できた。したがって、本薬の急性期下痢は AChE 阻害作用により副交感神経系が活性化された結果、主にアセチルコリン M₃受容体とセロトニン 5-HT₃受容体の活性化が関与した消化管水分吸収機構の破綻が関与した機能性下痢である可能性が示唆された。この機能性下痢は上記の一般的止瀉薬により抑制できたが、著者は CPT-11 反復投与による遅発性の下痢に対してこれら止瀉薬はかえって症状を増悪させることも見出した。

2. 遅発性下痢の発現機序およびその対応策

- 腸内細菌叢由来 β-グルクロニダーゼの関与について -

主に肝臓・消化管組織中のカルボキシリエステラーゼによる加水分解によって CPT-11 から生成される活性代謝物 SN-38 は、その多くが肝臓の UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼにより SN-38 グルクロナيدに抱合・不活性化され、CPT-11 および SN-38とともに胆汁中に排泄される。しかしながら、SN-38 グルクロナيدの殆どは腸内細菌叢の持つ β -グルクロニダーゼによって消化管腔内で再び SN-38 に変換される。そこで、CPT-11 の誘発する消化管組織障害を伴った遅発性下痢と消化管組織中のカルボキシリエステラーゼ活性および消化管腔内の β -グルクロニダーゼ活性との関連について検討を行った。その結果、消化管組織中カルボキシリエステラーゼ活性（空腸 > 回腸 > 盲腸 = 結腸）および管腔内 β -グルクロニダーゼ活性（盲腸 > 結腸 >> 回腸 = 空腸）には部位差が存在し、CPT-11 反復静脈内投与による消化管組織障害の程度は管腔内 β -グルクロニダーゼ活性と高い相関を示すことを見出した。また抗生物質（ペニシリン&ストレプトマイシン）により腸内細菌叢を除去し消化管腔内 β -グルクロニダーゼ活性を消失させることで SN-38 グルクロナيدの消化管腔内での脱抱合を完全に抑制すると、本薬による消化器毒性（体重および摂餌量の減少、慢性的下痢症状および特に盲腸病変）を顕著に軽減できることが明らかとなった。CPT-11 投与後の薬物動態を評価した結果、血液、小腸組織ならびに小腸管腔内容物中では SN-38 グルクロナيدが主代謝物であった。一方、組織障害が顕著な大腸組織および大腸管腔内容物の主代謝物は SN-38 であり、大腸組織中の SN-38 の AUC は小腸組織の約 3 倍高値であることが判明した。抗生物質を投与した結果、血液、小腸組織および小腸管腔内容物中の各薬物動態には変化を認めなかつたが、大腸組織中 SN-38 の AUC は約 85% 減少していた。以上の成績から、CPT-11 の誘発する遅発性の消化器毒性の発現・増悪には、血行性に到達あるいは消化管組織中カルボキシリエステラーゼによって產生される SN-38 よりも、胆汁排泄された SN-38 グルクロナيدが腸内細菌叢由來の β -グルクロニダーゼによって脱抱合され生成する SN-38 の消化管（特に大腸）腔内側からの局所的曝露が重要な要因となっている可能性が示唆された。またこの遅発性下痢に対しては、 β -グルクロニダーゼ阻害物質を含む漢方薬（半夏瀉心湯エキス、柴苓湯エキス）、抗生物質投与による腸管内滅菌あるいは活性炭による消化管腔内薬物の吸着など、SN-38 (CPT-11) の血中動態に影響せず消化管腔内からの SN-38 (CPT-11) の曝露を減少させる方策が有効であり、これらは CPT-11 の抗腫瘍活性には影響を及ぼさないことも明らかとした。

現在 CPT-11 の誘発する下痢に対しては、唯一高用量のロペラミド（末梢性のオピオイド μ 受容体刺激薬）の頻回投与が欧州あるいは米国で推奨されているが、最近の臨床報告では必ずしも一定した治療効果が得られてはいない。ロペラミド以外にこれまでに報告された CPT-11 の下痢治療方策としては、著者が提案した ① 消化管腔内 SN-38 グルクロナيدの脱抱合抑制の他に ② 消化管腔内 SN-38/CPT-11 の不活性化（ラクトン環開裂）③ 消化管腔内 SN-38/CPT-11 の吸着 ④ SN-38 のグルグロン酸抱合の抑制 / SN-38 および SN-38 グルクロナيدの胆汁排泄阻害 ⑤ 消化管組織における SN-38 の產生阻害 ⑥ CPT-11/SN-38 の水分分泌亢進作用の阻害、と CPT-11 に特異的な治療方策は勿論、CPT-11 非特異的な治療方策も含め種々提案されている。本研究において明確な改善効果を確認した漢方薬（半夏瀉心湯エキス、柴苓湯エキス）、抗生物質あるいは活性炭については既に臨

床においてその効果が確認されつつある。その他、消化管腔内アルカリ化によるSN-38/CP-T-11のラクトン環開裂を介した再吸収阻害もCPT-11特異的な下痢治療方策として臨床効果が確認されつつあり、これら薬剤の最適な使用法が検討されることでCPT-11の抗癌剤としての価値がさらに高まることを期待したい。

学位論文審査の要旨

主査 教授 鎌滝 哲也

副査 教授 井関 健

副査 助教授 菅原 満

副査 助教授 山崎 浩史

学位論文題名

抗癌剤 塩酸イリノテカン (CPT-11) の 消化器毒性（下痢）に関する研究

医薬品固有の副作用発現を未然に防ぎ、その治療効果を高めることが極めて重要な課題となっているガンの治療計画策定においては、抗癌薬毎の体内動態を正しく評価し、その体内動態に影響を及ぼす因子を明らかにすることは治療域の狭い抗癌薬の臨床的有用性を左右する重要な研究となる。中国原産の喜樹に含有されるアルカロイドの1種カンプトテシン(CPT)の半合成誘導体 塩酸イリノテカン(CPT-11)は、その活性代謝物SN-38のI型DNAトポイソメラーゼ阻害作用を介して、大腸癌、小細胞肺癌、胃癌など広範囲の悪性腫瘍に対して極めて有効な抗悪性腫瘍活性を示す。しかし、初期の臨床試験から重篤な下痢が急性期ならびに遅発性に高頻度で発現し、効果的な予防・治療対策のない下痢は本薬の抗癌剤としての積極的な治療適用を制限してきた。本研究では、このCPT-11による急性期ならびに遅発性の下痢発現機序を解明し、臨床において適用可能な本薬の下痢対応策を提案した。本研究で得られた知見は、実際の臨床現場において既にその有用性が証明され、本薬の抗癌剤としての価値を高めることに成功した極めて優れた研究成果であると評価される。

1. 急性期下痢の発現機序およびその対応策

CPT-11投与により投与後24時間以内に発現する急性期下痢の発現機序を解明するために、下痢誘発モデルを作成すると共に消化管ループ法を用いて本薬の消化管水分吸収機構への影響を評価した。その結果、本薬による急性期下痢は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用により副交感神経系が活性化された結果、主にアセチルコリンM₃受容体とセロトニン5-HT₃受容体の活性化が関与した消化管水分吸収機構の破綻が関与した機能性下痢であること

が示唆された。この機能性下痢は一般的止瀉薬により抑制できたが、著者は CPT-11 反復投与によって惹起される消化管組織障害を伴った遅発性の下痢に對して、これら止瀉薬はかえって症状を増悪させることも見出した。

2. 遅発性下痢の発現機序およびその対応策

—腸内細菌叢由来 β -グルクロニダーゼの関与について—

主に肝臓・消化管組織中のカルボキシルエステラーゼによる加水分解によつて CPT-11 から生成される活性代謝物 SN-38 は、その多くが肝臓の UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼにより SN-38 グルクロナيدに抱合・不活性化され、CPT-11 および SN-38 とともに胆汁中に排泄される。しかしながら、SN-38 グルクロナيدの殆どは腸内細菌叢の持つ β -グルクロニダーゼによって消化管腔内で再び SN-38 に変換される。そこで、CPT-11 の誘発する消化管組織障害を伴つた遅発性下痢と本薬の体内動態に深く関与する上記の各代謝酵素との関連について、酵素学的、薬物動態学的および病理組織学的側面から評価した。その結果、CPT-11 の誘発する消化管組織障害を伴つた遅発性下痢の発現・増悪には、血行性に到達あるいは消化管組織中カルボキシルエステラーゼによって產生される SN-38 よりも、胆汁排泄された SN-38 グルクロナيدが腸内細菌叢由來の β -グルクロニダーゼによって脱抱合され生成する SN-38 の消化管（特に大腸）腔内側からの局所的曝露が重要な要因となつてゐる可能性が示唆された。またこの遅発性下痢に對しては、 β -グルクロニダーゼ阻害物質（バイカリン）を含む漢方薬（半夏瀉心湯エキス、柴苓湯エキス）投与、抗生物質投与による腸管内滅菌あるいは活性炭投与による消化管腔内薬物の吸着など、SN-38 (CPT-11) の血中動態に影響せず消化管腔内からの SN-38 (CPT-11) の曝露を減少させる方策が有効であることが示唆された。同時に、これらの薬剤は CPT-11 の抗悪性腫瘍活性には影響を及ぼさないことも明らかとした。

本研究において明確な改善効果を確認し、CPT-11 誘発下痢に対する有効な対応策として提案した漢方薬（半夏瀉心湯エキス、柴苓湯エキス）、抗生物質あるいは活性炭は、既に臨床適応されその効果が確認されている。したがつて、本研究において得られた知見は、CPT-11 による下痢発現機序の理解ならびに CPT-11 を用いた新たなガン治療計画を策定する一助になるものと期待される。本論文「抗癌剤 塩酸イリノテカン (CPT-11) の消化器毒性（下痢）に関する研究」における研究成果は、薬学における基礎および応用のいずれにおいても優れており、博士（薬学）の学位を受けるに充分値するものと認めた。