

論文内容要旨

経口抗悪性腫瘍薬 S-1 投与患者における眼障害に関する検討

薬学専攻 医薬情報解析学 守屋 賀奈絵

近年、医療経済的観点や患者意識の変化などから、抗がん剤治療は入院から外来へと急速に移行しており、それに伴い、経口抗悪性腫瘍薬の処方頻度も増加している。

S-1 は 5-フルオロウラシル (5-FU) のプロドラッグであるテガフル (FT) を主薬とし、ギメラシル (CDHP) およびオテラシルカリウム (Oxo) を加えた 3 剤が配合されたフッ化ピリミジン系の経口抗悪性腫瘍薬である。現在、幅広いがん腫に対して適応が認められており、併用療法のエビデンスの確立も進められていることから、日本のがん化学療法におけるキードラッグの一つとなっている。

S-1 による眼障害は、直接的に生命にかかわる副作用ではないが、視界不良や視力の低下による生活の質 (QOL) の低下、さらに、その外観から心情的な面で周囲の誤解を受ける可能性もあり、患者にとっては重大な問題である。また、重症例では、休薬期間の延長や他剤への変更が必要となる場合もあることから注意が必要である。

眼障害については、主に流涙発現患者についての症例報告が多数挙げられているが、発現群と非発現群を比較した報告は少ない。そこで、本研究では、第 I 章として昭和大学病院において S-1 を含むレジメンが処方された患者を対象として、眼障害発現群と非発現群の患者背景および S-1 投与状況の比較を行い、関連因子の抽出を行った。当院における眼障害発現率は 10.7%であった。発現期間中央値は 3.0 ヶ月 (1.5 - 4.5 ヶ月) と早期から発現が認められた。S-1 による眼障害発現の関連因子として、単変量解析では性別、S-1 総投与量中央値および S-1 総投与期間中央値の 3 項目が抽出された。更に、多重ロジスティック回帰分析より、男性で長期間服用する場合に眼障害の発現率が高くなることが示された。

次に、S-1 による眼障害においては、5-FU では報告の少ない角膜傷害をより高頻度で発現していることから、その含有成分である FT, CDHP および Oxo が角膜細胞への傷害性を有する可能性を考え、第 2 章として、

各成分の角膜上皮細胞への細胞傷害性を検討した。不死化ヒト角膜上皮細胞への曝露において 5-FU による生細胞数の低下が認められた。S-1 配合成分である CDHP, Oxo による角膜細胞への影響は認められず、S-1 の主薬である FT については、FT から 5-FU への代謝活性化を阻害したところ、FT 曝露群で認められていた生細胞数の低下および LDH 活性測定による細胞傷害率の上昇が改善した。この結果より FT の細胞毒性は、その代謝により生成した 5-FU により生じていることが示唆された。

本研究により S-1 内服患者における眼障害が 5-FU により生じていることが示唆された。また、S-1 を男性が長期間服用する場合に眼障害の発現率が高くなることが示されたことから、高リスクとなる患者に対しては、今後、予防措置や定期的な眼科受診についても考慮する必要がある。