

平成 30 年度 学 位 論 文

論 文 題 目

〈邦 文〉

経口抗がん剤 S-1 の長期服用患者における眼の副作用に関する研究

〈欧 文〉

Studies on the Adverse Effects on Eyes in Long-term Users of the Oral Anticancer Drug S-1

名城大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 博士課程

氏 名

栗木 玲子

目次

序論	1
第 1 章 経口抗がん剤 S-1 の長期服用患者における涙液量および眼症状の変化.....	5
第 1 節 緒言	5
第 2 節 方法	6
1) 対象および期間	6
2) 調査項目	6
3) シルマー試験	6
4) 統計解析	6
5) 倫理的配慮	7
第 3 節 結果	8
1) 患者背景	8
2) 治療状況	11
3) 流涙を発現するまでの期間および自覚症状.....	12
4) 流涙の自覚症状（5 段階評価）と涙液量および涙液変化量との関係.....	13
5) S-1 の投与量と涙液の変化量との関係.....	15
6) 眼障害以外の副作用	16
第 4 節 考察	17
第 5 節 小括	19
第 2 章 経口抗がん剤 S-1 の長期服用患者における涙液量と涙液中テガフルおよび 5-フルオロ ウラシル量の関連性.....	20
第 1 節 緒言	20
第 2 節 方法	20
1) 対象.....	20
2) 涙液量の測定	20
3) 涙液の回収	20
4) 涙液中の FT および 5-FU の定量.....	20

5) 統計解析	23
6) 倫理的配慮	23
第3節 結果	24
1) 患者背景	24
2) LC-MS/MS による FT および 5-FU の定量	26
3) 涙液中の FT および 5-FU の量と涙液の変化	26
4) 涙液量と涙液中の FT および 5-FU の関係	30
第4節 考察	31
第5節 小括	32
総括	33
謝辞	34
参考文献	35

論文目録

本学位論文は、以下の学術雑誌に掲載された論文を基礎としたものである。

1. Reiko Kuriki, Tsuyoshi Hata, Kinuyo Nakayama, Yuichi Ito, Kazunari Misawa, Seiji Ito, Michiko Tatematsu, Norio Kaneda: Changes in tear volume and ocular symptoms of patients receiving oral anticancer drug S-1, *J. Pharm. Health Care Sci.*, 4, 1-8 (2018)
2. Reiko Kuriki, Tsuyoshi Hata, Kinuyo Nakayama, Yuichi Ito, Kazunari Misawa, Seiji Ito, Michiko Tatematsu, Norio Kaneda: Tegafur and 5-fluorouracil levels in tears and changes in tear volume in long-term users of the oral anticancer drug S-1, *Nagoya J. Med. Sci.*, (2019) in press

序論

近年、がんによる死亡者数および罹患者数は高齢化を主な要因として、ともに増加し続けている¹⁾。人口の高齢化の影響を除いた年齢調整率で見ると、がんの死亡率はほぼ横ばいで推移しており、1990年代半ばをピークとし、その後わずかに減少しているが、罹患率は1980年代以降増加し続けている¹⁾。

今日のがん治療では、進行がんの患者の寿命を延ばし、一部のがんでは完治も可能となってきた。その背景には、手術および放射線技術の発展に加えて新たな抗がん剤の開発およびそれらの組み合わせなどによる治療の進展、さらにはがん検診の質の向上による、がんの早期発見・早期治療がある。特に、抗がん剤治療に関しては、かつての嘔気・嘔吐などの強い副作用も、それらを抑える支持療法の発達および投与方法の工夫によって軽減され、入院治療から外来治療へと変わってきた。さらに分子標的薬という新たな薬剤の開発により、がんの薬物療法には新たな展望が開けてきている。

現在、日本国内で使用されている抗がん剤は、1962年に販売開始となったシクロホスファミドが最も古く、次いで1963年にマイトマイシンCが、1967年に5-フルオロウラシル(5-fluorouracil: 以下、5-FU)が販売開始となった。これらの薬剤は全て注射剤(点滴)であり、経口投与は不可能であった。

5-FUは、1956年に合成され²⁾、1957年に代謝拮抗剤として強い抗腫瘍効果のあることが発見され³⁾、世界中の多くの固形がんに対する標準化学療法のキードラッグとして用いられてきたが、生体内での半減期が極端に短いという問題があった。そこで5-FUの血中濃度維持のために5-FUのプロドラッグ(masked compound)であるテガフル(tegafur: 以下、FT)が合成され⁴⁾、FTは1973年世界に先駆けて最初の経口抗がん剤として日本において承認された。「術後補助化学療法」という新しい治療概念が生まれ、経口抗がん剤は外来でのがん治療を可能とした。その後、1983年にはFTに5-FUの抗腫瘍効果を増強させるためウラシル(Ura)を配合したユーエフティ□(以下、UFT)、1999年には配合内容を変更したティーエスワン□(以下、S-1)が上市された。5-FUを中心とするフッ化ピリミジン系抗がん剤の開発の歴史を表1に示す。

表1 フッ化ピリミジン系抗がん剤の歴史

年	内容	年	内容
1956	5-FU 合成	1978	UFT FT : Ura (1 : 4) で配合
1957	5-FU 抗腫瘍効果発見	1980	5-FU (経口剤) 承認
1965	5-FU (注射剤) 臨床試験開始	1983	UFT 承認
1966	テガフル (FT) 合成	1987	ドキシフルリジン承認
1967	5-FU (注射剤) 輸入承認	1993	S-1 臨床試験開始
1973	FT 承認	1999	S-1 承認
1976	5-FU (経口剤) 臨床試験開始	2003	カペシタビン承認

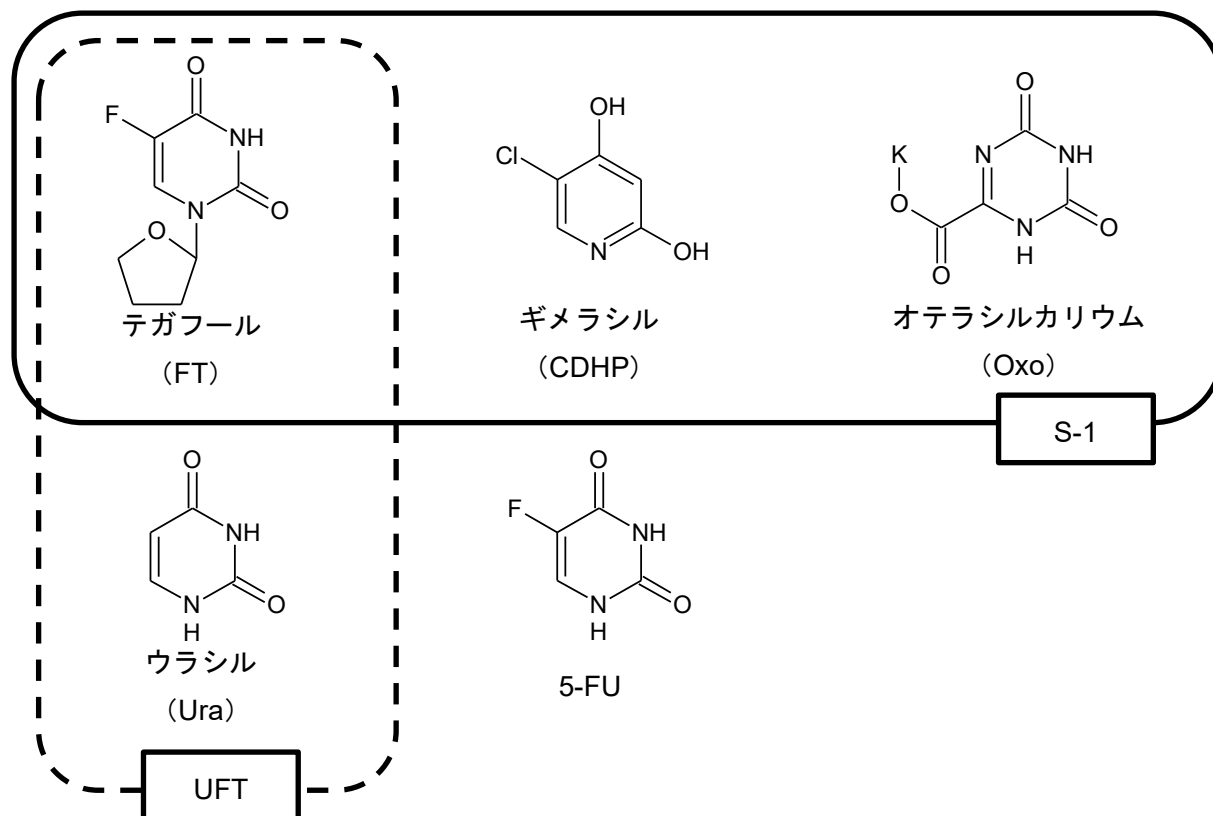


図 1 フッ化ピリミジン系抗がん剤

S-1：テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウムを配合した経口抗がん剤

UFT：テガフル、ウラシルを配合した経口抗がん剤

図 1 に 5-FU および関連化合物の化学構造を示す。S-1 は、テガフル：ギメラシル：オテラシルカリウム = 1:0.4:1 (モル比) の割合で配合した経口抗がん剤である。ギメラシル (gimeracil：以下、CDHP) は 5-FU の分解阻害剤であり、その阻害作用はウラシルよりも約 200 倍強力である⁵⁾。オテラシルカリウム (potassium oxonate、oteracil potassium：以下、Oxo) は、5-FU により引き起こされる消化管毒性を軽減する。図 2 に示すように、生体内の 5-FU は、その約 90% が肝臓のジヒドロピリミジン脱水素酵素 (dihydropyrimidine dehydrogenase：DPD) で分解され、尿中へ排泄される⁶⁾。残りの約 10% が内在性のウラシルと同様の経路を経てフルオロデオキシウリジンリン酸 (5-fluorodeoxyuridine monophosphate：以下、FdUMP) に変換される。FdUMP は代謝拮抗剤として抗腫瘍活性を示すが、骨髄組織では骨髄毒性を示し⁷⁾、消化管では消化管毒性を示す⁸⁾。FT は 5-FU にテトラヒドロフランを結合させたプロドラッグであり、静脈内投与すると肝臓の P450 (CYP2A6) で徐々に代謝されるため 5-FU の血中濃度が持続される。さらに、FT は腸管吸収率が非常に高く、バイオアベイラビリティが高いため、経口投与しても静脈内投与とほぼ同等の 5-FU の血中濃度が得られ、5-FU の経口投与に比べ高い血中濃度を維持ができる⁹⁾。経口投与された Oxo は、小腸や大腸に高濃度で長時間分布し、オロテートホスホリボシルトランスフェラーゼ (Orotate phosphoribosyl transferase：OPRT) による 5-FU の FdUMP への活性化を特異的

に阻害するため、消化管障害を軽減させる⁵⁾。また、2週間の休薬期間を経ることで、骨髄毒性を軽減させる。

S-1の開発により、FT必要投与量は大幅に低減された。すなわち、FT単独では約1,200 mg/日が必要であったが、UFT開発後は半分の約600 mg/日となり、さらにS-1が開発されると5分の1の約120 mg/日まで低減された。その結果、テガフルの投与量としては、10分の1量まで減量しても、効果はそれまでと同等以上であることから、多くのがん種に使用されている。これらの他に、経口投与可能なフッ化ピリミジン系抗がん剤として、腫瘍組織においてピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼによって5-FUに代謝されるドキシフルリジン、および肝臓や腫瘍組織内で段階的に代謝され、ドキシフルリジンを経て5-FUとなるカペシタビンがある。

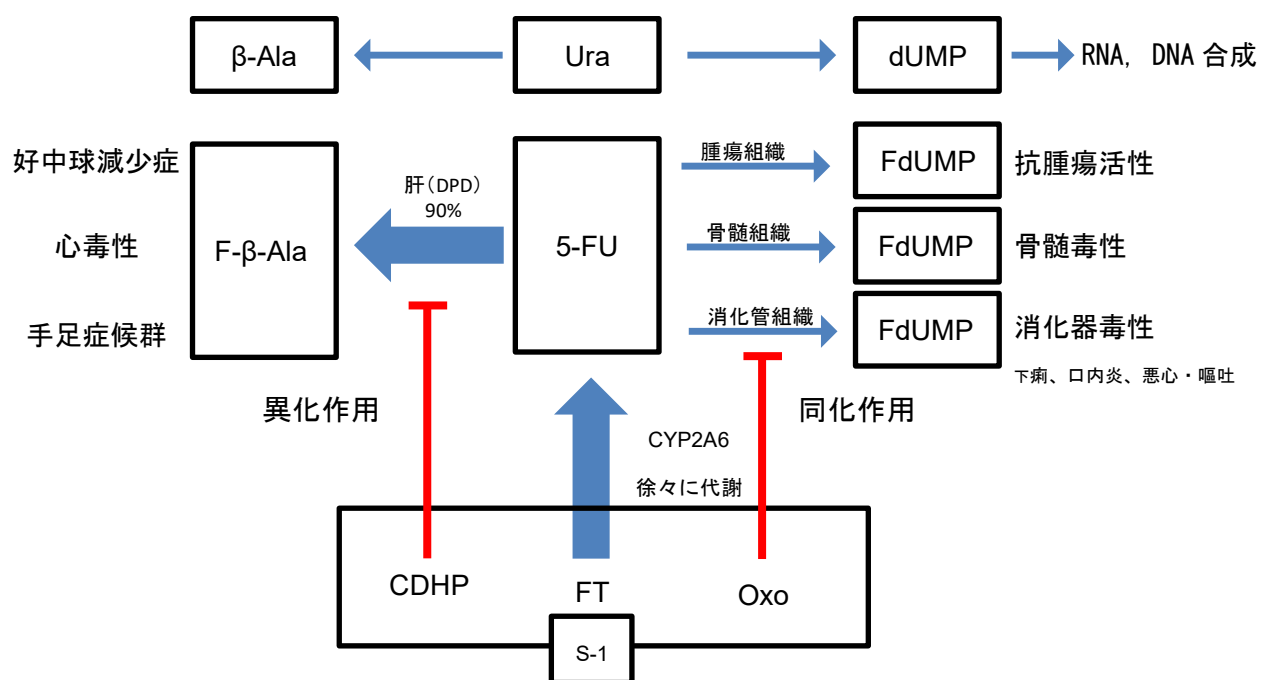


図2 ウラシル、5-FU、S-1の代謝および作用機序

β-Ala：β-アラニン（β-alanine）、F-β-Ala：F-β-アラニン（F-β-alanine）、DPD：ジヒドロピリミジン脱水素酵素（dihydropyrimidine dehydrogenase）、Ura：ウラシル（uracil）、dUMP：デオキシウリジン一リン酸（deoxyuridine monophosphate）、FdUMP：5-フルオロデオキシウリジン一リン酸（5-fluorodeoxyuridine monophosphate）、5-FU：5-フルオロウラシル（5-fluorouracil）、FT：テガフル（tegafur）、CDHP：ギメラシル（gimeracil）、Oxo：オテラシル（oxonic acid、oteracil）

以上の作用機序より、S-1は胃がんおよび大腸がんを始めとする消化器がんだけでなく、多くのがん種に使用されており、最も使用頻度の高い抗がん剤の一つである。多くの患者に使用されるようになった結果、それまで知られていた骨髄抑制や消化器毒性などの副作用に加え、眼に対する新たな副作用が知られるようになった。2005年、米国において3例¹⁰⁾、2006年に本邦において3例

¹¹⁾の重篤な眼障害が報告された。その後、眼科医を中心として多数の重症例および難治例が報告されている¹²⁻¹⁹⁾。これらの報告に基づき、2008年5月、S-1による副作用の一つとして涙道閉塞が添付文書の使用上の注意の「その他の副作用」に記載された²⁰⁾。さらに、その後もより重篤な副作用である涙道閉塞の発症により外科的処置に至る事例が集積されたことから、2012年9月、涙道閉塞および流涙に関してより一層の注意喚起を促すために「重大な副作用」として記載が変更された²¹⁾。

一方、2014年に報告された中嶋らによる「医師・薬剤師における抗がん剤による眼の副作用の認知度」の調査²²⁾では、「多くの抗がん剤の添付文書に眼障害の記載があることを知っている」と答えたのは医師で39.5%、薬剤師で33.3%と少数であった。また、「実際に抗がん剤による眼障害の症例を経験したことがある」と答えたのは医師で26.3%であり、そのうち21.1%が経口抗がん剤であるS-1によるものであった。薬剤師では「抗がん剤による眼障害の症例を経験した」のが14.6%であり、そのうち12.2%がS-1によるものであった。このように、実際に臨床現場においてみられる眼障害は、その原因の大部分がS-1服用によるものであることがわかった。

S-1による眼障害のうち最も多い流涙は、結膜炎や涙小管の狭窄など、様々な要因によって引き起こされると考えられる¹⁷⁾が、その正確なメカニズムは明らかではない。眼障害は生命を脅かす副作用でないことから、患者の生活の質（quality of life：以下、QOL）を低下させる²³⁾にも関わらず、放置されてしまう場合も少なくない。患者自身もこれらの眼の症状が抗がん剤による副作用だと認識していない場合もあり、仮に眼科を受診しても加齢やドライアイが原因と診断されてしまうこともある。このような状態が悪化すると視力低下を引き起こすなど、さらにQOLの低下を招くことから、流涙への対応は重要であるが、予防方法や治療方法はともに確立されていないのが現状である。

そこでこれらの現状を背景として、本研究では第1章として、眼の副作用を早期に発見することを目指して、S-1長期服用患者を対象とし、その服用開始前から終了まで（最大1年間）涙液量を経時的に測定し、涙液量の変化と実際の眼症状（自覚症状）との関連について調査した。また、角膜障害、流涙および涙道障害等の眼障害は涙液中に排泄されたFTや5-FUなどの抗がん剤によるものと考えられていることから、第2章では涙液中のS-1の配合成分であるFTおよびその代謝活性成分である5-FUを定量し、涙液量との関連性の有無について検討した。

第1章 経口抗がん剤 S-1 の長期服用患者における涙液量および眼症状の変化

第1節 緒言

全国どこでも同じレベルの医療が受けられる環境整備などを目的として、2007 年にがん対策基本法が施行された²⁴⁾。これにともない各がん種治療ガイドラインや副作用対策を目的とした支持療法ガイドラインが急速に作成、改訂されてきた²⁴⁻²⁶⁾。その結果、がん対策基本法が施行されて10 年余りを経た現在では、がん罹患した後も治療し、社会で活躍する人が増えている。

また、2003 および 2013 年に「がんの社会学」に関する研究グループ（研究代表者 静岡県立静岡がんセンター総長 山口建）によって、がん体験者の悩みや負担等に関する実態調査が実施された^{27, 28)}。これらの調査結果を比較すると、2013 年には医療スタッフによる説明も積極的に行われるようになり、2003 年に多かった漠然とした「心の苦悩」の割合が減少し、「診療の悩み」や「身体の苦痛」が増加していた。特に、「身体の苦痛」では、薬物療法に伴う苦痛が顕著に増加しており、長期化する神経障害や脱毛などに関する悩みが、日常生活や社会生活にも影響を及ぼしている。このようにがん治療の進歩により、がん患者の苦悩は心の苦悩や手術に関連した症状や機能障害から、薬物療法による副作用症状へと変化している。そのため、抗がん剤治療による副作用の一つである眼障害の発生も日常生活を送るうえで問題であり、改善すべき課題である。

眼にかかわる副作用を示す抗がん剤として、ゲフィチニブ、エルロチニブおよびセツキシマブによる睫毛の長毛化や乱生化、S-1 およびエルロチニブによる角膜障害、ドセタキセル、パクリタキセルおよびタモキシフェンによる網膜障害、パクリタキセル、タモキシフェンおよび 5-FU による視神経障害、S-1 およびドセタキセルによる涙道障害などが知られている³⁰⁻³²⁾。中でも S-1 による眼障害の種類が多く、頻度が高い。さらに、S-1 による治療を終了した後においても症状が改善されず、日常生活に支障を来している患者もいる。流涙などの眼障害は、患者の主訴になることが多く、治療開始が遅れ重症化する場合もある。

S-1 による流涙の発生率は、後ろ向きに調査した田伏ら³³⁾および前向きに調査した Kim ら³⁴⁾によるとそれぞれ 25.3%と 18.0%であるが、具体的な涙液量の変化については報告されていない。流涙の原因とされる涙道障害の発生率は、流涙を発症した患者のうち 72.0%であることが坂井らによる多施設共同研究として報告されている³⁵⁾。また、栗原ら³⁶⁾は S-1 による流涙を起こした後の涙液量の変化について報告しているが、服用開始前からの涙液量の経時的な変化および患者が流涙を訴えるまでの涙液量を記載した報告はない。そこで、本章では S-1 の服用を新規に開始する S-1 長期服用患者を対象として患者の服用開始前から終了まで（最大 1 年間）の涙液量の変化と実際の眼症状（特に、流涙）との関連性について前向きに調査した。

第2節 方法

1) 対象および期間

調査対象は愛知県がんセンター中央病院において、外来にて胃がん術後補助化学療法として S-1 単剤療法を受けた患者とした。S-1 単剤療法とは、他の抗がん剤を服用せず、S-1 のみを 40 mg/m^2 を 1 日 2 回、4 週間服用し、その後 2 週間の休薬（これを 1 サイクルとする）を原則として 8 サイクル繰り返すものである³⁷⁾。ただし、医師の判断により、2 週間の S-1 服用と 1 週間の休薬を 2 回繰り返したものを 1 サイクルとするもの³⁸⁾も含んだ。また、臨床検査値の異常や消化器症状の発現により、適宜減量や休薬期間の延長または変更が行われた症例も含んだ。本研究では、2015 年 8 月～2016 年 1 月に S-1 を服用開始し、研究への同意が得られた患者を調査対象とした。また、調査期間は、S-1 の服用を開始した患者が予定の 8 サイクル（1 年間）を終了するか、もしくは S-1 の投与が中止となるまでとした。

対象は投与開始前に同意の得られた患者 15 例（男：9、女：6）のうち、同意の撤回や転院により内服開始後の測定が不可となった 4 例（男：4、女：0）を除いた 11 例（男：5、女：6）とした。

2) 調査項目

S-1 服用開始前と診察日（原則、2～3 週に 1 回）ごとに、眼科担当看護師が左右両眼でシルマー試験紙を用い、涙液量を測定した。また、患者に流涙、眼脂、眼痛、羞明、異物感、視力低下の 6 項目の自覚症状について、「level 0：全くない」、「level 1：まれにある」、「level 2：ときどきある」、「level 3：ほとんどある」、「level 4：いつもある」の 5 段階で評価してもらい、日常生活に支障を来しているか否かについても聞き取り調査を行った。

患者を流涙の自覚症状に基づいて「流涙なし」群とそうでなかった「流涙あり」群に分けた。「流涙なし」群は、流涙が調査期間中、すべて「level 0：全くない」とした。「流涙あり」群は、少なくとも 1 回以上流涙を経験したものとした。両群において、涙液量の変化と流涙の自覚症状の変化について比較検討した。また、治療期間中の相対治療強度は、治療された期間中の実際の投与量 (mg) を治療された期間中の標準投与量 (mg) で除した値とした。完遂率は、実際に投与された量 (mg) を標準投与量 [初回量 (mg) $\times$ 28 日 $\times$ 8 サイクル] で除した値、もしくは、相対治療強度に実際の治療期間 (日) を乗じ、標準治療期間で除した値 (日) とした。

3) シルマー試験

シルマー試験はシルメル試験紙（あゆみ製薬株式会社、東京、日本）を使用した。フック状に折り曲げた試験紙を各眼の外側 3 分の 1 の下瞼に引っ掛けて保持した。5 分後に試験紙を取り、涙液による濡れの長さを測定した。シルマー試験紙 1 mm を濡らした涙液量を $1 \mu\text{L}$ 相当として換算した³⁹⁾。試験紙の長さ (35 mm) 全体が 5 分以内に濡れた場合は、涙液量は最大値 $35 \mu\text{L}$ とした。試験は片眼ずつ、左右両眼について行い、左眼からの試験紙は FT および 5-FU の定量に供した（第 2 章）。

4) 統計解析

年齢、身長、体重、体表面積、クレアチニン値、投与量、相対治療強度、完遂率および治療期間には Mann-Whitney U-test を、性別、眼脂、眼痛、羞明、異物感および視力低下には Fisher's exact probability test を用いた。涙液量と自覚症状の比較は、Kruskal Wallis test を用い、有意差があ

った場合は、多重比較検定 (Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction) を用いて解析した。投与量と涙液量の関係は、Spearman's correlation を用いて解析した。すべての解析において、両側検定で $p < 0.05$ を有意差ありとし、統計解析には R コマンドーを用いた。

5) 倫理的配慮

本研究は、愛知県がんセンター倫理審査委員会において、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に沿った臨床研究として承認を得たものであり、十分な倫理的配慮のもとに行われた (受付番号 2015-1-021)。本研究に参加したすべての患者には、研究の目的および研究への参加と途中での辞退が自由であることが説明された。また、本研究に参加したすべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

第3節 結果

1) 患者背景

この研究のコンソートダイアグラムを図 3 に示す。投与開始前に同意の得られた患者 15 例（男：9、女：6）のうち、同意の撤回や転院により内服開始後の測定が不可となった 4 例（男：4、女：0）を除いた 11 例（男：5、女：6）を対象とした。

流涙の自覚症状が、すべての治療期間中において「level 0：全くない」の「流涙なし」群は 5 例、そうでなかった「流涙あり」群は 6 例であった。

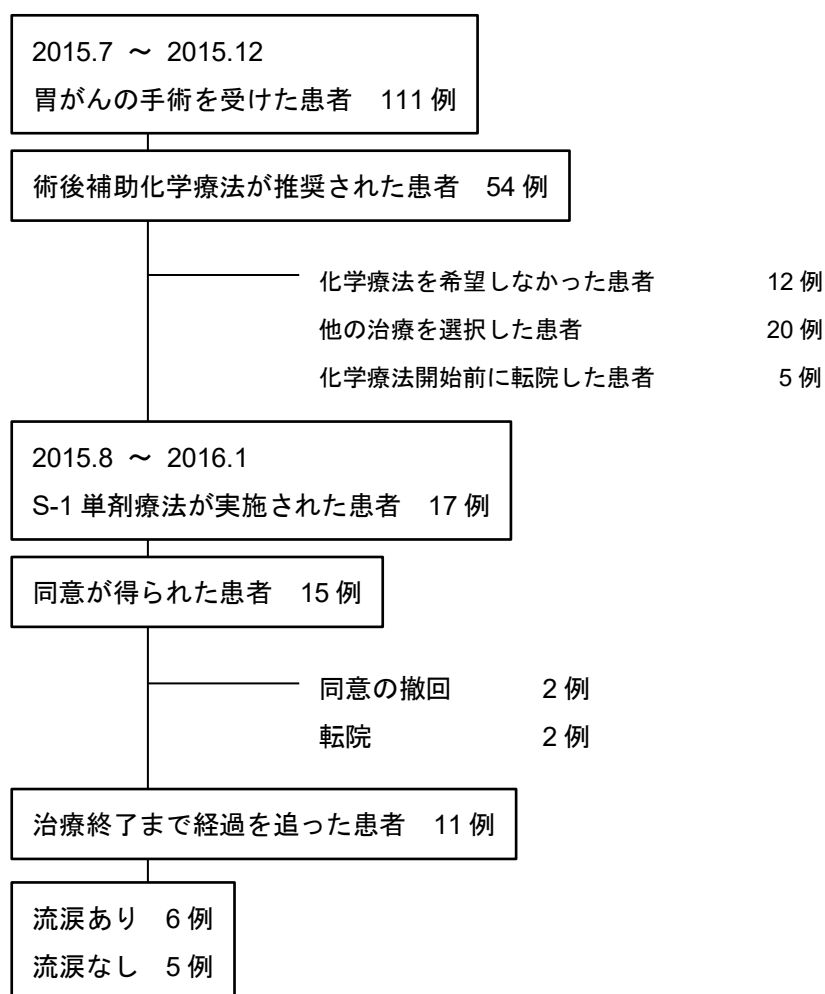


図 3 コンソートダイアグラム

胃がん術後補助化学療法は、手術後約 1 か月以内に治療が開始される。

眼の既往歴は、11 例中、白内障が 2 例あり、そのうち白内障治療中の 1 例はピノレキシン点眼薬を使用していた。その他の既往歴は、右黒眼に白色沈着物があり経過観察中が 1 例、ドライアイが 1 例あり、後者は自己判断にてサルファ剤の点眼薬を使用していた（表 2）。

表 2 眼の既往歴と治療中に発現した眼の自覚症状

症例 番号	既往歴（眼）	自覚症状					
		流涙	眼脂	眼痛	羞明	異物感	視力低下
1	右黒眼に白色沈着物（経過観察中）		+				
2	白内障（手術後）		+				+
3		+a	+a, b				+b
4		+a	+a, b	+			+a, b
5		+	+			+	
6	白内障（ピノレキシン点眼中）	+a	+a, b	+		+a, b	+a, b
7							
8					+a		+a
9							
10	ドライアイ（サルファ剤点眼中）	+a					
11		+a	+a, b		+		

^a 日常生活に支障を来した自覚症状

^b 流涙の発現後に訴えた自覚症状

自覚症状としての「流涙あり」群の 6 例と、「流涙なし」群の 5 例において、2 群間の患者背景に有意な差はなかった（表 3）。

表 3 患者背景

	流涙あり（6 例）		流涙なし（5 例）		<i>p</i>
性別（男/女）	(3 / 3)		(3 / 2)		1.000 ^a
年齢（歳）	70	(44 - 80)	63	(43 - 67)	0.297 ^b
身長（cm）	156.15	(147.0 - 178.0)	156.2	(154.3 - 164.0)	0.535 ^b
体重（kg）	46.75	(40.0 - 58.8)	47.6	(31.2 - 78.4)	0.548 ^b
体表面積（m ² ）	1.372	(1.29 - 1.69)	1.404	(1.16 - 1.79)	0.548 ^b
クレアチニン値（mg/dL）	0.61	(0.43 - 0.98)	0.6	(0.47 - 0.8)	0.575 ^b

年齢、身長、体重、体表面積、クレアチニン値の値は、中央値（範囲）である。

^aFisher's exact probability test および ^bMann-Whitney U-test による。

2) 治療状況

S-1 単剤療法の治療期間の中央値は、全体では 7 サイクル (336 日) であり、「流涙あり」群では 6.5 サイクル (319 日) であった。また、「流涙なし」群の中央値は 8 サイクル (350 日) であった。S-1 の治療開始量の中央値 (範囲) は、全体および両群、全てにおいて 100 mg (80 - 120 mg) であった。S-1 の総投与量の中央値 (範囲) は、全体では 13,440 mg (4,880 - 22,360 mg)、「流涙あり」群では 13,440 mg (4,880 - 19,790 mg)、「流涙なし」群では、13,440 mg (5,820 - 22,360 mg) であった。治療が可能であった期間での相対治療強度の中央値 (範囲) は、全体では 83.41% (49.11 - 99.41)、「流涙あり」群では 85.13% (49.11 - 99.41)、「流涙なし」群では 79.95% (54.34 - 95.14) であった (表 4)。

「流涙あり」群では、1 例のみクレアチニンクリアランスの低下により初回投与量の減量が行われていた。全ての症例において、添付文書通りに投与量が計算されていた。内服期間中の減量は、「流涙あり」群では下痢のためが 2 例および食欲不振のためが 1 例あり、「流涙なし」群では好中球減少や発熱性好中球減少のためが 3 例あった。また、副作用の発現により、2 週間の服薬と 1 週間の休薬を 2 回繰り返して 1 サイクルとする治療を行なった症例は、「流涙あり」群では、腹痛による入院と繰り返し発現する白血球や好中球の減少によるものが 2 例、「流涙なし」群では、原因不明の発熱と繰り返し発現する白血球や好中球の減少によるものが 2 例あった。さらに、「流涙あり」群において、1 例が内服薬にてコントロール不良の腹痛のため、「流涙なし」群において、2 例が原因不明の発熱と脳症のため入院治療を要した。

表 4 治療状況

	流涙あり (6 症例)		流涙なし (5 症例)		<i>p</i>
	中央値	(範囲)	中央値	(範囲)	
開始量 (mg)	100	(80 - 120)	100	(80 - 120)	0.535 ^a
総投与量 (mg)	13,440	(4,880 - 19,790)	13,440	(5,820 - 22,360)	0.548 ^a
相対治療強度 (%)	85.13	(49.11 - 99.41)	79.95	(54.34 - 95.14)	0.522 ^a
完遂率 (%)	63.08	(21.79 - 88.35)	83.18	(21.65 - 99.11)	0.382 ^a
治療期間 (サイクル)	6.5	(2 - 8)	8	(2 - 8)	0.382 ^a
治療期間 (日)	319	(84 - 350)	350	(91 - 371)	0.601 ^a

$$\text{相対治療強度} = \frac{\text{実際の投与量 (mg)}}{\text{治療期間中の標準投与量 (mg)}}$$

$$\text{完遂率} = \text{相対治療強度} \times \frac{\text{実際の治療期間 (日)}}{\text{標準治療期間 (日)}}$$

^aMann-Whitney U-test による。

3) 流涙を発現するまでの期間および自覚症状

流涙を訴えた症例（「流涙あり」群）の流涙を発現するまでの期間を表 5 に示す。

上述のように「流涙あり」は、11 例中 6 例であった。流涙を発現するまでの期間は、最も早い症例で内服開始後 2 週目（1 サイクル目）、最も遅い症例で内服開始後 18 週目（3 サイクル目）であり、個人差が大きいことが示された。また、日常生活に支障を来すまでの期間は、最も早い症例で内服開始後 2 週目（1 サイクル目）、最も遅い症例で内服開始後 22 週目（4 サイクル目）であり、日常生活に支障を来さなかった症例が 1 例あった。

表 5 流涙を発現するまでの期間

症例 番号	発症時期		日常生活に支障をきたした時期	
	週	サイクル	週	サイクル
3	2	1	4	1
4	14	3	22	4
5	6	1	—	—
6	2	1	2	1
10	18	3	21	3
11	4	1	6	1

流涙を発現する前に確認できた自覚症状として、眼脂と異物感が 1 例で認められた。その他の 4 例は、流涙の症状と同時、もしくはその後にその他の自覚症状を発現した。流涙を発現しなかった 5 例のうち、流涙以外の何らかの自覚症状を発現した症例が 3 例あり、そのうち 1 例が日常生活に支障を来していた。流涙を発現した症例では、眼脂の発現がほかの自覚症状に比べ多く発現していたが、有意な差はみられなかった（表 6）。

表 6 流涙と他の自覚症状との関係

	流涙あり（6 症例）	流涙なし（5 症例）	<i>P</i>
眼脂	5	2	0.242 ^a
眼痛	2	—	0.455 ^a
羞明	1	1	1.000 ^a
異物感	2	—	0.455 ^a
視力低下	3	2	1.000 ^a

眼脂、眼痛、羞明、異物感、視力低下は治療期間中に発現した症例数である。

^aFisher's exact probability test による。

4) 流涙の自覚症状（5段階評価）と涙液量および涙液変化量との関係

流涙の自覚症状がない（level 0）場合は、「流涙あり」群と「流涙なし」群の2群間の涙液量に有意な差はなかった。また、「流涙あり」群の涙液量は、流涙の自覚症状が「level 0：全くない」と「level 1：まれにある」では有意差はなかったが、「level 2：ときどきある」以上の場合は、流涙の自覚症状がなかった（level 0）場合に比べ、涙液量は有意に増加していた（図4）。

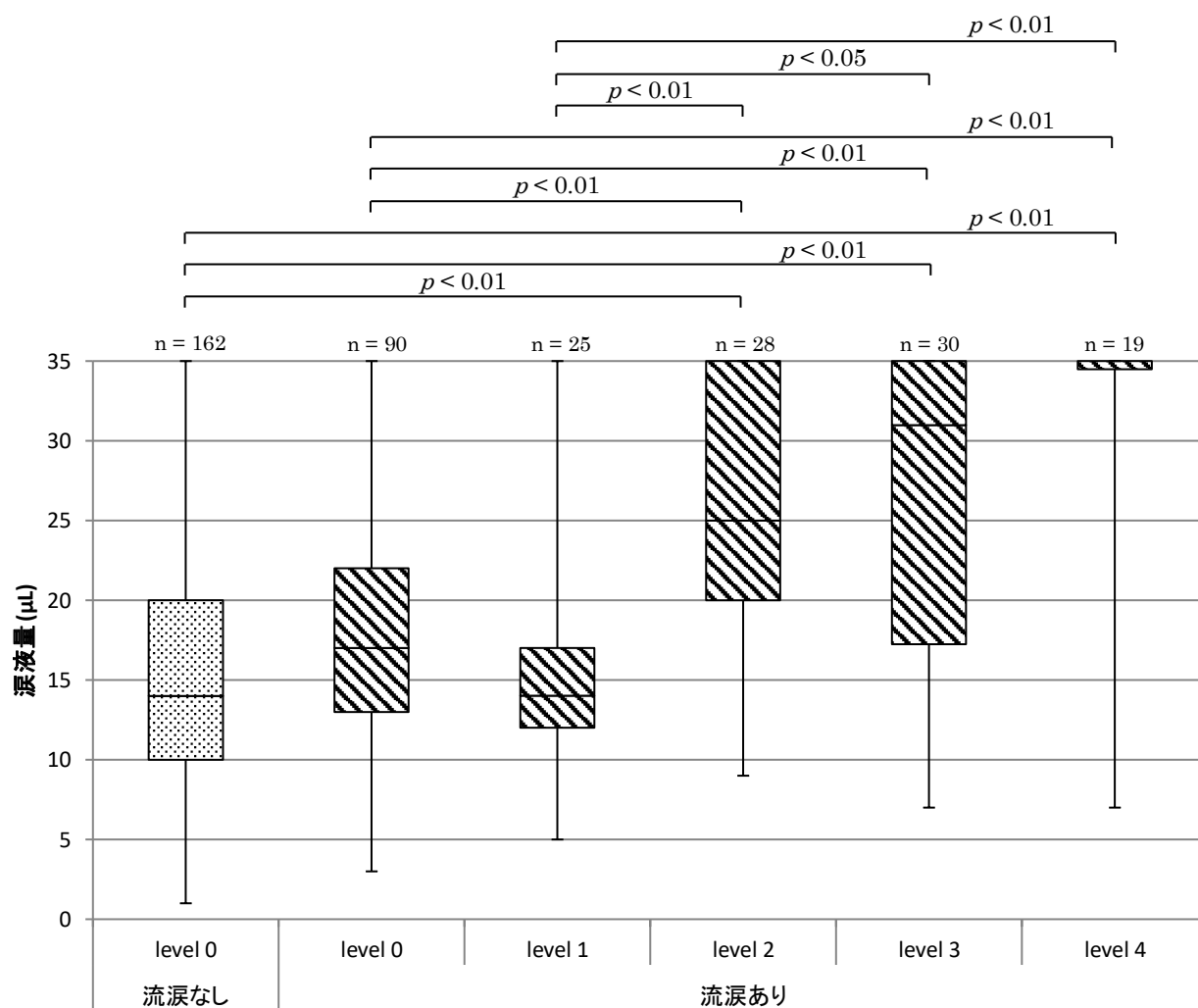


図4 2群間における流涙の自覚症状と涙液量の関係

自覚症状は、「level 0：全くない」、「level 1：まれにある」、「level 2：ときどきある」、「level 3：ほとんどある」、「level 4：いつもある」の5段階にて評価してもらった。シルマー試験紙1mmを濡らした涙液量を涙液1μL相当として換算した。

箱ひげ図の箱中の線は中央値を、箱の上端と下端は第3四分位点、第1四分位点を、ひげの上端と下端は最大値と最小値を示す。

Kruskal Wallis testを用い、有意差があった場合は、多重比較検定（Result of Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction）を用いて解析を行った。

次に涙液の変化量でみると、流涙の自覚症状がない（level 0）状態でも、「流涙あり」群は「流涙なし」群に比べ、有意に涙液の変化量が増加していた。流涙を起こしうる可能性のある症例は、治療を S-1 の内服が開始されることにより、涙液の変化量が増加していた。また、「流涙あり」群は、症状が重くなるにつれ、有意に涙液の変化量が増加していた（図 5）。

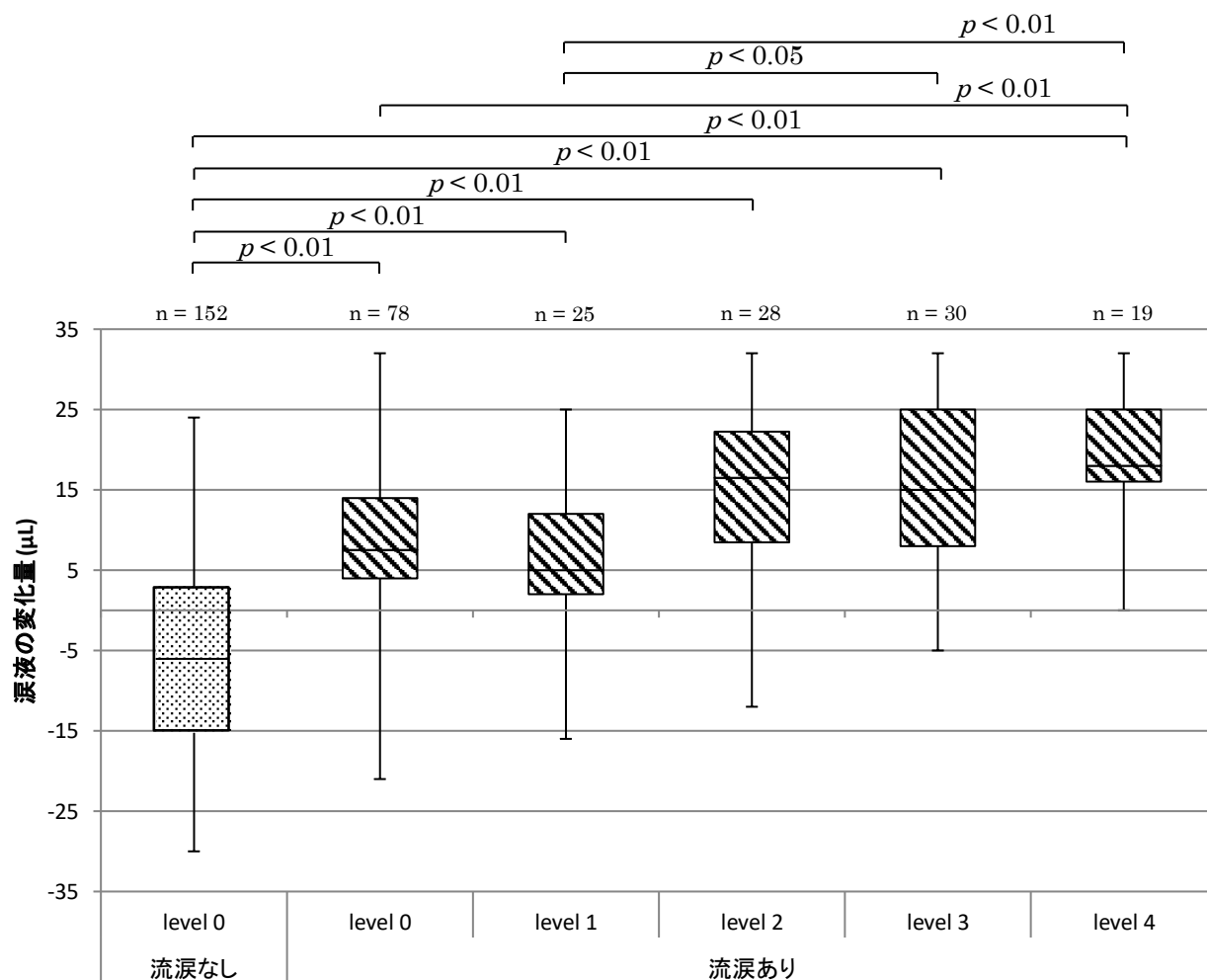


図 5 2 群間における流涙の自覚症状と涙液の変化量との関係

自覚症状は、「level 0：全くない」、「level 1：まれにある」、「level 2：ときどきある」、「level 3：ほとんどある」、「level 4：いつもある」の 5 段階にて評価してもらった。シルマー試験紙 1 mm を濡らさせた涙液量を涙液 1 μL 相当として換算した。涙液の変化量は、各症例における内服前の涙液量を基準とし、S-1 内服後の各測定日の涙液量の差とした。

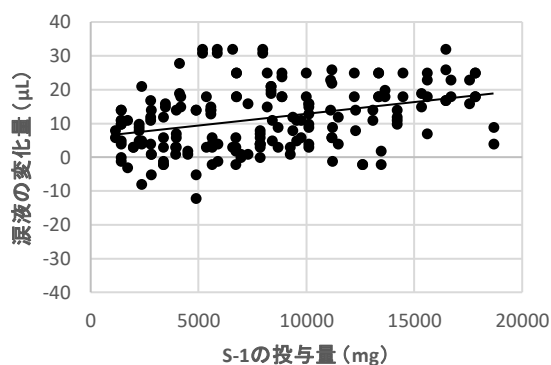
箱ひげ図の箱中の線は中央値を、箱の上端と下端は第 3 四分位点、第 1 四分位点を、ひげの上端と下端は最大値と最小値を示す。

Kruskal Wallis H-test を用い、有意差があった場合は、多重比較検定（Result of Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction）を用いて解析を行った。

5) S-1 の投与量と涙液の変化量との関係

S-1 の投与量 (mg) と涙液の変化量 (μL) の相関を図 6 に示す。S-1 の投与量と涙液の変化量との間には、流涙あり群において相関がみられた (図 6a) が、流涙なし群においては相関がみられなかった (図 6b)。

a



b

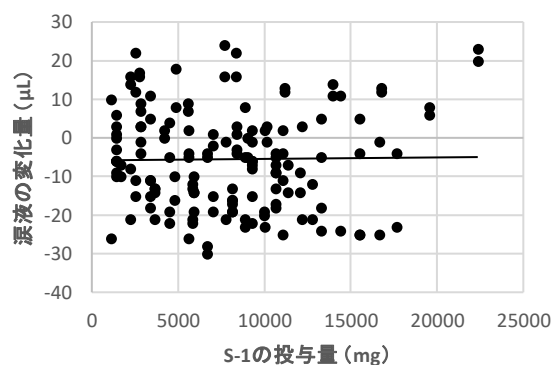


図 6 涙液の変化量と S-1 の投与量の関係

涙液の変化量は内服開始前の涙液量を基準とし、S-1 の投与量は涙液測定時までの総内服量とした。

a : 治療期間全体の「流涙あり」群 $y = 0.00081x + 4.66$; $r_s = 0.451$; $p < 0.01$

b : 治療期間全体の「流涙なし」群 $y = -0.00007x - 4.69$; $r_s = 0.114$

Spearman's correlation を用いて解析した。

6) 眼障害以外の副作用

眼障害以外の副作用を有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版⁴⁰⁾を用い評価し、表 7 に示す。流涙あり群において、**grade 2** の副作用として、貧血（2 例）、血小板減少（2 例）、下痢（2 例）、白血球減少（1 例）、食欲不振（1 例）および腹痛（1 例）があった。また、**grade 3** の副作用は血小板減少（1 例）であった。流涙なし群において、**grade 2** の副作用は白血球減少（2 例）および貧血（1 例）であった。

表 7 眼障害以外の副作用

	流涙あり（6 例）			流涙なし（5 例）	
	grade1	grade2	grade3	grade1	grade2
貧血	4	2		3	1
白血球減少	1	1			2
血小板減少		2	1	1	
腹痛		1			
悪心	2				
食欲不振	2	1			
口腔粘膜炎	3				
下痢	2	2		3	
皮疹	3			2	
倦怠感	4			1	

副作用の grade は有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版を用い、評価した。

第4節 考察

本研究では、胃がん術後補助化学療法としてS-1単剤療法を開始した症例において、眼の副作用、特に流涙を含む6つの自覚症状について投与開始前から終了まで診察日ごとに調査した。涙液量を推定するためシルマー試験を実施し、涙液量および自覚症状の変化を調査した。標本サイズは小さかったが、S-1治療期間中に初めて、前向き研究を行い、最長8サイクル（約350日）にわたり追跡調査を行った。

がん治療における多くの副作用は、有害事象共通用語規準CTC-AE v4.0日本語訳JCOG版⁴⁰⁾を用いてgrade評価されるが、本研究で調査した眼の自覚症状の6項目のうち3項目（眼脂、異物感および視力低下）については、記載がない。また、CTC-AE v4.0において、流涙は「grade1：治療を要さない」、「grade2：治療を要する」、「grade3：外科的処置を要する」と、羞明は「grade1：症状があるが日常生活動作の制限がない」、「grade2：身の回り以外の日常生活動作の制限」、「grade3：身の回りの日常生活動作の制限」とgradeによって分類されているが、症状の頻度等を評価することができないため、早期発見を目的として、症状を評価するために用いることは難しい。そのため、今回は「level0：全くない」、「level1：まれにある」、「level2：ときどきある」、「level3：ほとんどある」、「level4：いつもある」の5段階で評価してもらい、日常生活に支障を来していたか否かを確認した。

S-1投与開始前に確認された自覚症状の頻度、種類、程度および涙液量において、「流涙あり」群と「流涙なし」群のどちらの群も有意な差はなく、投与開始前に流涙を起こす可能性のある患者を特定することは難しいと考えられた。しかし、「流涙あり」群では流涙を訴えていないときにおいてもシルマー試験により測定された涙液量が増加していることが観察された。これは、自覚症状を訴えていない（level0）状態の時に、2群間における涙液の変化量に有意な差があったことに起因する可能性がある。患者が流涙の自覚症状を訴える前から、シルマー試験紙などを用いて涙液量を測定すれば、流涙を早期発見することが可能かもしれない。S-1投与による眼障害の治療または予防のためには、早期発見および迅速な治療が強く推奨される。これまでの報告によると、流涙の最も効果的な治療は鼻涙管チューブの挿入である³⁵⁾。一方、眼の表面を洗い流す点眼の有用性については明確には検証されていない¹⁷⁾。流涙の発症に関しては、患者の主観に基づいていることから、個人差はあるが、治療開始2週間目（服用開始後初回）の診察時に流涙を訴えていた症例が2例あった。静岡県立静岡がんセンターにおける胃がん術後補助化学療法のS-1単剤療法による報告では、同様に治療早期より流涙が確認されている³³⁾。

本研究では、54.5%の患者に流涙が観察された。S-1の添付文書には、進行胃癌に対するfirst-line治療としてのS-1 + CDDP療法とS-1単剤療法の第Ⅲ相試験（SPIRITS試験）に基づいた流涙の発生頻度として、S-1単剤では16.0%、CDDPとの併用では17.6%と記載されている⁴¹⁾。静岡県立静岡がんセンターの研究では、流涙の発生頻度は、25.3%と報告されている³³⁾。本研究で観察された流涙の発生頻度が高い理由として、一つは標本サイズが小さいこと、もう一つはS-1服用患者に対して流涙などの眼障害について事前に説明がされていたため、涙が増えることが副作用であると早期に患者自身が認識したことが考えられる。

流涙は、食欲不振、口腔粘膜炎、色素沈着および発疹と関連することが報告されている³³⁾。本研究では、「流涙あり」群において、口腔粘膜炎や発疹を含む重篤な副作用は、流涙を訴える前には観察されなかったが、流涙発症後に時々観察された。S-1単剤療法が終了するまでの間に、流涙を発症した患者の一部には、静岡がんセンターから報告されたものと同様の副作用が観察された。「流

涙なし」群において、食欲不振は観察されたが、好みの味に合わせたり、1日数回に分けて食事を摂取したため、S-1用量を減量することなく治療が完遂できたと考える。

一般的にS-1による治療を開始する場合、通常、開始2～3週間後に医師による最初の診察が実施されるが、それ以前に流涙を起こしていた症例もあった。そのような患者では、シルマー試験紙を用いた涙液量測定では流涙を訴える患者を特定することは不可能である。したがって、医療従事者が正確な知識を共有し、患者に効果的かつ正確な情報を提供して予防することが重要である。流涙の有無に関係なく、各診察日に医療従事者が注意深く患者に面談することも推奨される。このような面談は、地域の医療従事者が病診連携を、特に病院の薬剤師と地域の薬局薬剤師が薬薬連携を通して行うべきである。地域の薬剤師が患者に丁寧な面談や指導ができるため、アドヒアランスの向上に有用であると考えられている⁴²⁾。

S-1療法を受けている患者の涙液中には、抗腫瘍効果を示す5-FUが含まれている^{43,44)}。角膜上皮細胞および角膜上皮幹細胞に損傷を与えた5-FUは、角膜障害および流涙を引き起こすと考えられている^{31,43,44)}。胃腸障害は抗がん剤による上皮細胞の損傷によって引き起こされるため、同様に流涙も関連すると考えられている⁴⁵⁾。したがって、まだ流涙を訴えていない患者が、胃腸障害を有する場合、いずれ流涙を発症する危険性があり、早期から注意深く観察すべきである。患者が、早期に胃腸症状に関連した副作用を呈した場合には、シルマー試験を用いて涙液量を測定することが推奨される。フッ化ピリミジン系抗がん剤と眼障害の関係については、これまでに静脈内投与した5-FUによる角膜障害が報告されている⁴⁶⁾。一方、別の研究では、角膜障害はFTまたは5-FU濃度よりむしろCDHP濃度と密接に関連することが示唆されている³⁴⁾。したがって、涙液中の5-FUおよびS-1の各成分の濃度を測定し、それらの涙液中の濃度と眼障害との関連性を解明することが必要である。

第5節 小括

本章では、胃がん術後補助化学療法として S-1 単剤療法を実施した患者を対象として、服用開始前から服用終了までの約 350 日（約 1 年）間にわたり、定期的に涙液量を測定し、併せて眼の自覚症状について聴取した。その結果、流涙を起こした患者は、流涙を自覚するまでに、既に涙液量が徐々に増加していた。定期的に涙液量を観察することは、流涙を早期発見するための一助となり得ると考える。

S-1 服用患者の涙液には、主代謝物の有効成分であり抗腫瘍効果を示す 5-FU が含まれていることが報告されている。今後、涙液中の 5-FU および FT を定量し、流涙や眼障害との関連性を明らかにすることが必要である。

第2章 経口抗がん剤 S-1 の長期服用患者における涙液量と涙液中テガフルおよび 5-フルオロウラシル量の関連性

第1節 緒言

第1章において、経口抗がん剤 S-1 の服用開始前から終了までの涙液の変化量を調査した。その結果、患者が「流涙」を訴える前から徐々に涙液量が増加していたことを明らかにした。

S-1 による眼障害の機序は解明されていないが、テガフル (tegafur、FT) から生成される有効成分の 5-フルオロウラシル (5-fluorouracil、5-FU) が涙液中に排泄されることにより、角膜障害や涙道障害を起こすと考えられている^{11, 43, 47)}。したがって、涙液中の FT と 5-FU の定量は、S-1 による眼障害の原因を解明するために、また適切な治療法を検討するために不可欠と考えられる。

これまでに、S-1 投与後の涙液の分析としては、ろ紙に含ませた涙液に 5-FU が含まれていることを確認した報告⁴³⁾、キャピラリーで採取した涙液中の FT と 5-FU の分析⁴⁴⁾、ならびに血液中の FT 濃度、5-FU 濃度およびギメラシル (gimeracil、CDHP) 濃度と涙液中の FT 濃度をそれぞれ比較定量した報告⁴⁸⁾がある。しかし、これらの報告は、涙液の採取方法や採取時間（服用期間中の服用前か、服用数時間後か）がそれぞれ異なっているため、FT の濃度はそれぞれ異なった結果となっており、S-1 を長期服用した患者の涙液量および涙液中の FT、5-FU の定量を行った例は報告されていない。さらに、長期間にわたり涙液中の FT および 5-FU を測定した例はない。そこで、本章では、流涙をはじめとする眼の副作用を早期発見し、症状の緩和と発症予防法の確立を目指して、涙液中の FT および 5-FU を定量し、涙液量の変化との関連性について検討した。

第2節 方法

1) 対象

本研究では、第1章で述べた胃がん術後補助化学療法として S-1 単独療法を実施し治療終了まで経過を追えた 11 症例（男：6 例、女：5 例）を対象とした。治療開始から終了までの期間（最長 1 年）において流涙を 1 度でも訴えた患者を「流涙あり」群、全く訴えなかった患者を「流涙なし」群とした。

2) 涙液量の測定

涙液量の測定については、第1章 第2節 3) で述べた。シルマー試験紙 1 mm を濡らした涙液量を 1 μ L 相当として換算した³⁹⁾。試験紙の長さ (35 mm) 全体が 5 分以内に濡れた場合、35 mm に達するまでの時間を測定し、涙液量は比例計算によって 5 分間の涙液量を推定した。

3) 涙液の回収

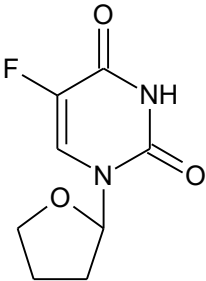
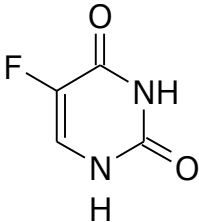
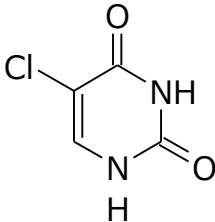
第1章 第2節 3) で述べたように各診察日ごとに涙液量を測定したシルマー試験紙は、サンプルチューブに入れ、FT および 5-FU の定量時まで -30℃ にて保存した。

4) 涙液中の FT および 5-FU の定量

FT および 5-FU 測定のために左眼の涙を測定したシルマー試験紙を使用した。FT および 5-FU 量の測定には、Remaud ら⁴⁹⁾による液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を一部改変して実施した。涙液を採取した試験紙に、超純水 500 μ L と 5-クロロウラシル (5-

chlorouracil: 5-CU、100 ng/mL、内部標準物質) 5 μ Lを加え、5 分間振盪した。その抽出液をエムボア™ディスク CATION-SR フィルター (3M Co.、ミネソタ、米国) を用い、ろ過後、遠心型濃縮乾燥器 (Savant SPD 1010 SpeedVac Concentrator、Thermo Fisher Scientific、マサチューセッツ、米国) を用い、乾固した。得られた残渣に 50%メタノール水溶液 50 μ Lを加え溶解した後、15,000 rpm で 5 分間遠心分離した。得られた上澄み 5 μ Lを LC-MS/MS を用い分析した。分析装置は、Prominence UFLC 装置 (島津製作所、京都、日本) および API 4000 (AB Sciex、マサチューセッツ、米国) を、カラムは、Hypercarb (150 mm $\times$ 2.1 mm、5 μ m、Thermo Fisher Scientific) を用いた。移動相 A および B は、それぞれ 0.1 mM 炭酸水素アンモニウム溶液 (pH 8.0) および アセトニトリルを用い、流速 0.2 mL/min およびカラム温度は 40 $^{\circ}$ Cとした。カラムを 12%B で平衡化した後、12%B で 2 分間、続いて 3 分間で 12%B から 70%B とした。その後、70%B を 5 分間維持した。質量分析は、エレクトロイオンスプレー (Electrospray ionization、ESI) の Negative イオンモードにて、多重反応モニタリング (multiple reaction monitoring、MRM) 測定を行った。FT、5-FU および 5-CU の同時定量分析における MRM トランジションは、FT が m/z 199.7 $\rightarrow$ 42.0、5-FU が m/z 128.9 $\rightarrow$ 41.9 および 5-CU が m/z 144.8 $\rightarrow$ 42.0 にそれぞれ設定した (表 8)。

表 8 測定物質と適正化された MS/MS

名称	tegafur	5-fluorouracil	5-chlorouracil
略号	FT	5-FU	5-CU
構造式			
分子式	$C_8H_9FN_2O_3$	$C_4H_3FN_2O_2$	$C_4H_3ClN_2O_2$
分子量	200.17	130.08	146.53
Exact mass	200.06	130.02	145.99
Q1 (m/z)	199.7	128.9	144.8
Q3 (m/z)	42.0	41.9	42.0
Declustering potential (V)	-50	-40	-51
Entrance potential (V)	-10	-10	-10
Collision energy (eV)	-30	-30	-29
Cell exit potential (V)	-6	-5	-5
logD (pH8.0)	-0.90	-2.11	-1.90

5) 統計解析

FT および 5-FU の濃度および量の比較には、Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction を用い、解析した。涙液量と FT および 5-FU の関係は、Spearman's correlation を用い、有意差があった場合は、回帰係数を求めた。すべての解析において、両側検定で $p < 0.05$ を有意差ありとし、統計解析には R コマンダーを用いた。

6) 倫理的配慮

本研究は、愛知県がんセンター倫理審査委員会において、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に沿った臨床研究として承認を得たものであり、十分な倫理的配慮のもとに行われた（受付番号 2015-1-021）。本研究に参加したすべての患者には、研究の目的および研究への参加が自由であることが説明された。また、すべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

第3節 結果

1) 患者背景

患者背景および治療状況を表 9 に示す。患者背景および治療状況は、「流涙あり」群と「流涙なし」群において有意な差はみられなかった。

表 9 患者背景および治療状況

	流涙あり (6 例)		流涙なし (5 例)		<i>p</i>
*性別 (男/女)	(3 / 3)		(3 / 2)		1.000 ^a
*年齢 (歳)	70	(44 - 80)	63	(43 - 67)	0.297 ^b
*身長 (cm)	156.15	(147.0 - 178.0)	156.2	(154.3 - 164.0)	0.535 ^b
*体重 (kg)	46.75	(40.0 - 58.8)	47.6	(31.2 - 78.4)	0.548 ^b
*体表面積 (cm ²)	1.372	(1.29 - 1.69)	1.404	(1.16 - 1.79)	0.548 ^b
*クレアチニン値 (mg/dL)	0.61	(0.43 - 0.98)	0.60	(0.47 - 0.80)	0.575 ^b
**開始量 (mg)	100	(80 - 120)	100	(80 - 120)	0.535 ^b
**総投与量 (mg)	13,440	(4,880 - 19,790)	13,440	(5,820 - 22,360)	0.548 ^b
**相対治療強度 (%)	85.13	(49.11 - 99.41)	79.95	(54.34 - 95.14)	0.522 ^b
**治療期間 (サイクル)	6.5	(2 - 8)	8	(2 - 8)	0.382 ^b
**治療期間 (日)	319	(84 - 350)	350	(91 - 371)	0.601 ^b

$$\text{相対治療強度} = \frac{\text{実際の投与量 (mg)}}{\text{治療期間中の標準投与量 (mg)}}$$

年齢、身長、体重、体表面積、クレアチニン値、開始量、総投与量、相対治療強度、治療期間は、中央値（範囲）で示す。

^a Fisher exact probability および ^b Mann-Whitney U-test による。

*表 3 および**表 4 より一部転記。

「流涙あり」群と「流涙なし」群の涙液量の比較を図 7 に示す。「流涙あり」群の涙液量（中央値 = 18.0 μL ）は、「流涙なし」群の涙液量（中央値 = 13.0 μL ）に比べ、有意に多いことが示された。

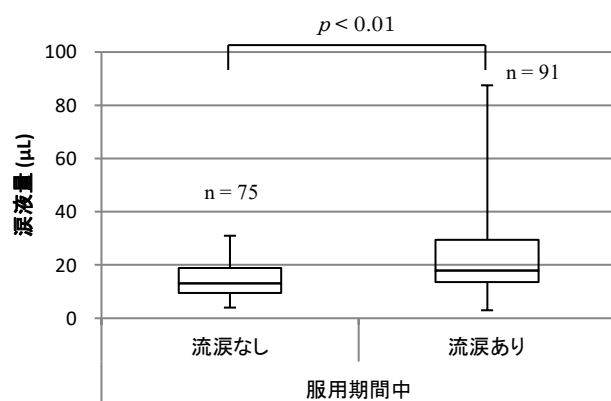


図 7 涙液量の比較

箱ひげ図の箱中の線は中央値を、箱の上端と下端は第 3 四分位点、第 1 四分位点を、ひげの上端と下端は最大値と最小値を示す。

2) LC-MS/MS による FT および 5-FU の定量

標準物質および患者の涙液試料の代表的な LC-MS/MS クロマトグラムを図 8 に示す。標準物質の FT、5-FU および内部標準物質として用いた 5-CU のリテンションタイムは、それぞれ 8.57～8.67 min、6.28～6.30 min および 7.66～7.68 min であった。FT および 5-FU の検量線 (1～1,000 ng/mL) は $y = 0.115x + 0.0000037$ ($r = 0.967$) および $y = 1.01x + 0.0136$ ($r = 0.998$) であった。FT の検出限界および定量限界は、4.95 ng/mL および 14.9 ng/mL、5-FU の検出限界および定量限界は、2.77 ng/mL および 8.31 ng/mL であった。試験紙からの FT、5-FU および 5-CU の抽出率は、 $91.1 \pm 5.37\%$ 、 $73.3 \pm 0.815\%$ および $55.0 \pm 0.957\%$ ($n = 4$) であった。

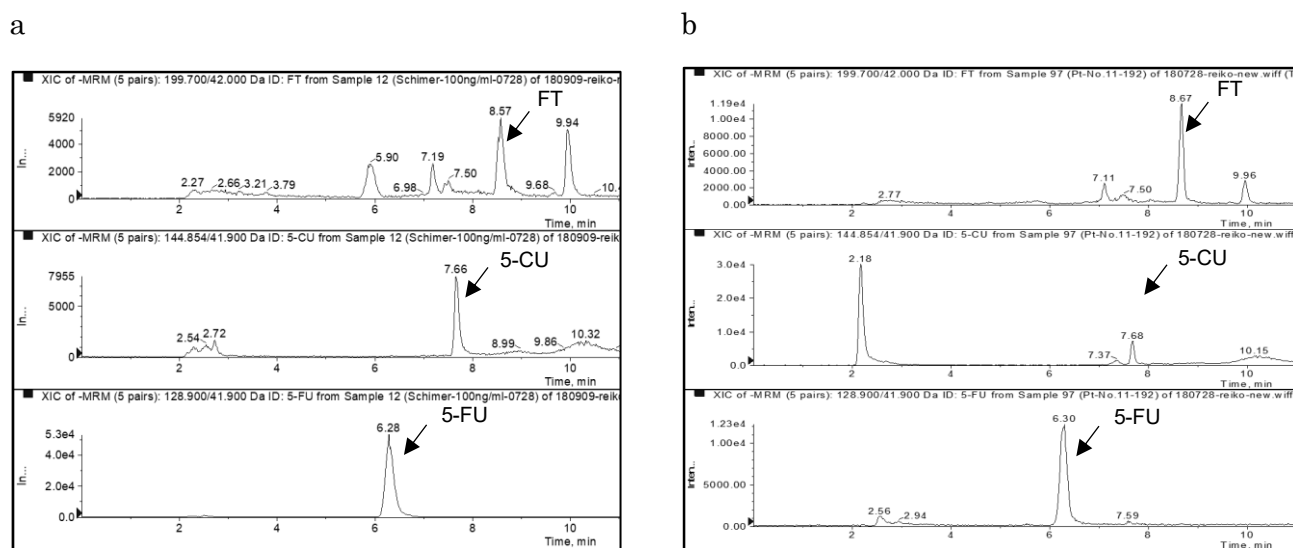


図 8 標準物質および患者の涙液試料の LC-MS/MS クロマトグラム

a) 標準物質のクロマトグラム

b) 患者の涙液から抽出した FT および 5-FU のクロマトグラム

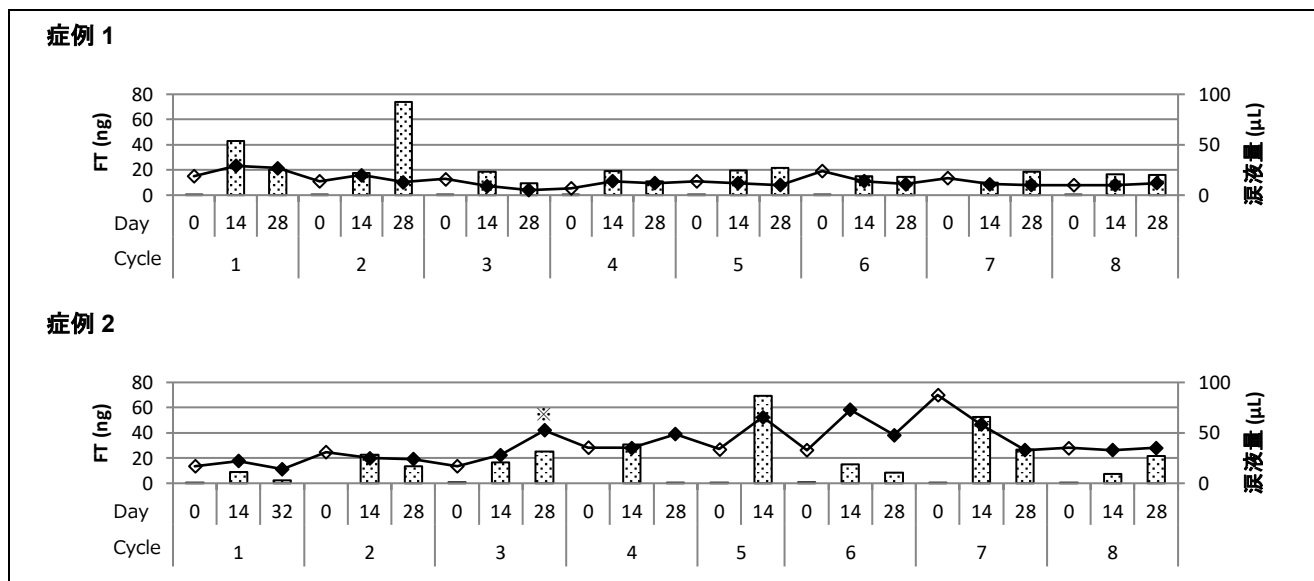
標準物質 (各 5,000 pg) もしくは S-1 服用患者の涙液を含んだシルマー試験紙に、超純水を 500 μ L および内部標準として 5-CU を 500 pg 加え、抽出したサンプルを乾固した。その残渣に 50% メタノールを 50 μ L 加え溶解し、その 5 μ L を LC-MS/MS (API 4000) にて分析した。

FT : テガフル、5-FU : 5-フルオロウラシル、5-CU : 5-クロロウラシル (内部標準物質)

3) 涙液中の FT および 5-FU の量と涙液の変化

S-1 単剤療法を 8 サイクル実施した典型的な 2 症例 (「流涙あり」群と「流涙なし」群から各 1 症例) の涙液中の FT および 5-FU の定量結果と涙液量の変化を図 9 に示す。症例 1 の涙液量は、治療開始前から終了までほとんど変化がみられなかった。一方、症例 2 の涙液量は、治療が進むにつれて増加し、3 サイクル目の day 28 に流涙を訴えた。FT および 5-FU 量 (ng) については、流涙を訴えた症例も流涙を訴えなかった症例においても、いずれも服用期間中 (day 14 および day 28) では上昇し、休薬期間後 (day 0) では定量限界以下のレベルまで速やかに低下することが示唆された。

a



b

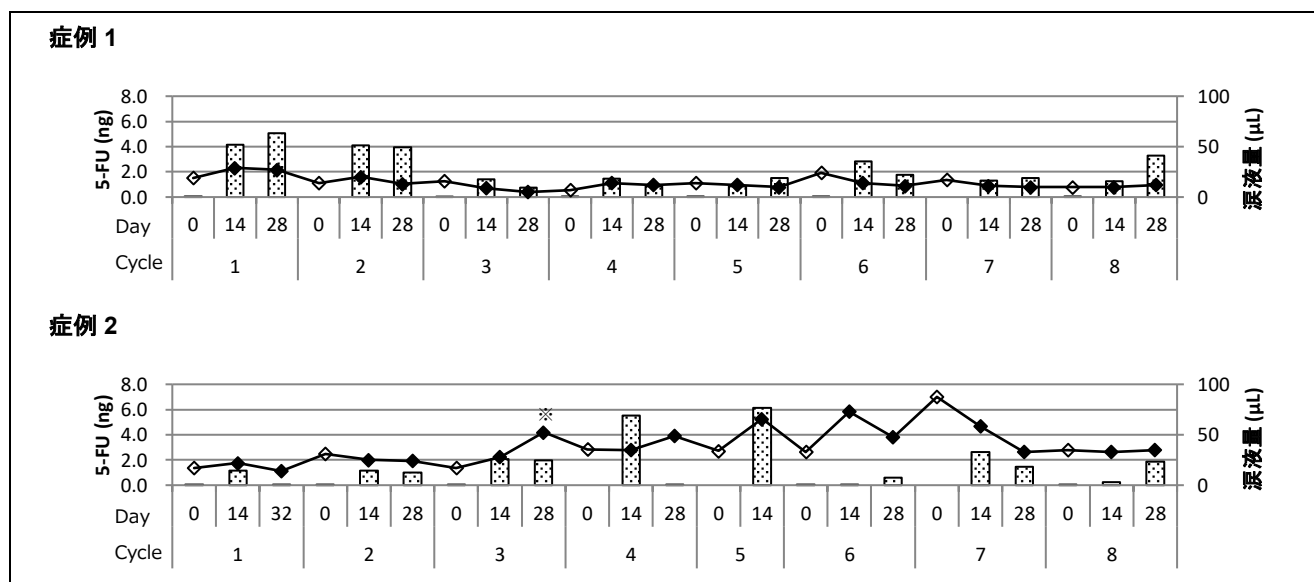


図 9 S-1 による長期治療（8 サイクル）を行った患者の涙液量と FT および 5-FU 量の変化

折れ線グラフは、涙液量 (μL) を、棒グラフは、涙液中の FT もしくは 5-FU 量 (ng) を示す。症例 1 は「流涙なし」群、症例 2 は「流涙あり」群の 1 症例。

a) 涙液量の変化と涙液中の FT 量 (ng)

b) 涙液量の変化と涙液中の 5-FU 量 (ng)

◆：服用期間中

◇：休薬期間後

※：流涙の主訴

そこで、服用期間中と休薬期間後の FT および 5-FU 量 (ng) の変化を確認するため、全症例の結果をまとめて比較した (図 10)。FT および 5-FU は濃度 (ng/mL) と量 (ng) の両方で表記した。FT 濃度 (ng/mL) は、「流涙あり」群および「流涙なし」群ともに、服用期間中と休薬期間後の間には有意な差があり、服用期間中には増大し、1~2 週間の休薬によって涙液中の FT は明らかに低下した (図 10a)。5-FU 濃度 (ng/mL) においても同様の結果であった (図 10b)。すなわち、FT および 5-FU の涙液中の濃度 (ng/mL) はいずれも服用期間中は高く、休薬期間後はほぼ定量限界近くまで低下することが明らかになった。このことは絶対量 (ng) で表した場合も同様であった (図 10c、d)。一方、FT 濃度 (ng/mL) は、「流涙なし」群より「流涙あり」群で低く (図 10a)、5-FU 濃度 (ng/mL) においても、「流涙あり」群の方がむしろ低くなる傾向がみられた (図 10b)。しかし、FT および 5-FU 量 (ng) は、服用期間中も休薬期間後もともに 2 群間に有意な差はみられなかった (図 10c、d)。

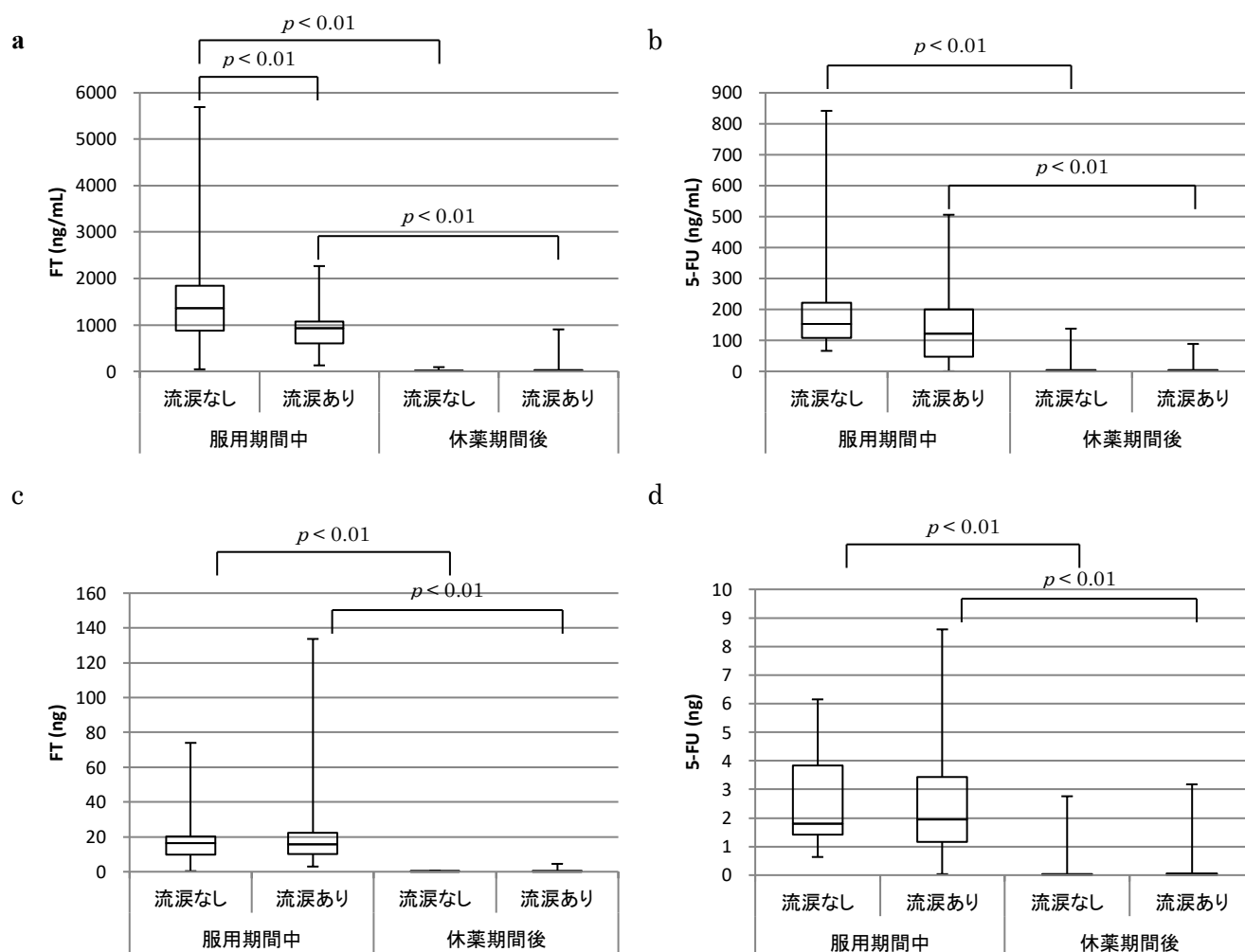


図 10 S-1 長期服用患者の涙液中の FT および 5-FU の変化

「服用期間中」は、S-1 投与中（各サイクルにおける day 14 および day 28、最大 8 サイクル）に採取された涙液中の FT または 5-FU の測定結果を示す。「休薬期間後」は、図 9 に示すように、S-1 長期治療中における 1 週間または 2 週間の休薬期間後の最初の日（day 0）に採取された涙液中の FT または 5-FU の測定結果を示す。

箱ひげ図の箱中の線は中央値を、箱の上端と下端は第 3 四分位点、第 1 四分位点を、ひげの上端と下端は最大値と最小値を示す。

4) 涙液量と涙液中の FT および 5-FU の関係

流涙あり群と流涙なし群の 2 群間において、涙液中の FT 濃度 (ng/mL) を除き、FT および 5-FU 濃度 (ng/mL) や量 (ng) に大きな差がみられなかったことより、2 群の測定値をまとめて涙液量 (mL) と涙液中の FT および 5-FU 濃度 (ng/mL) や量 (ng) を比較検討した。その結果、涙液量 (μL) と涙液中の FT および 5-FU 濃度 (ng/mL) には、相関がみられなかった (図 11a, b)。一方、涙液量 (mL) と涙液中 FT 量 (ng) との間には、正の相関がみられた ($r_s = 0.540$, $p < 0.01$, $r^2 = 0.471$) (図 11c) のに対し、涙液量 (mL) と涙液中 5-FU 量 (ng) との間には、相関がみられなかった (図 11d)。

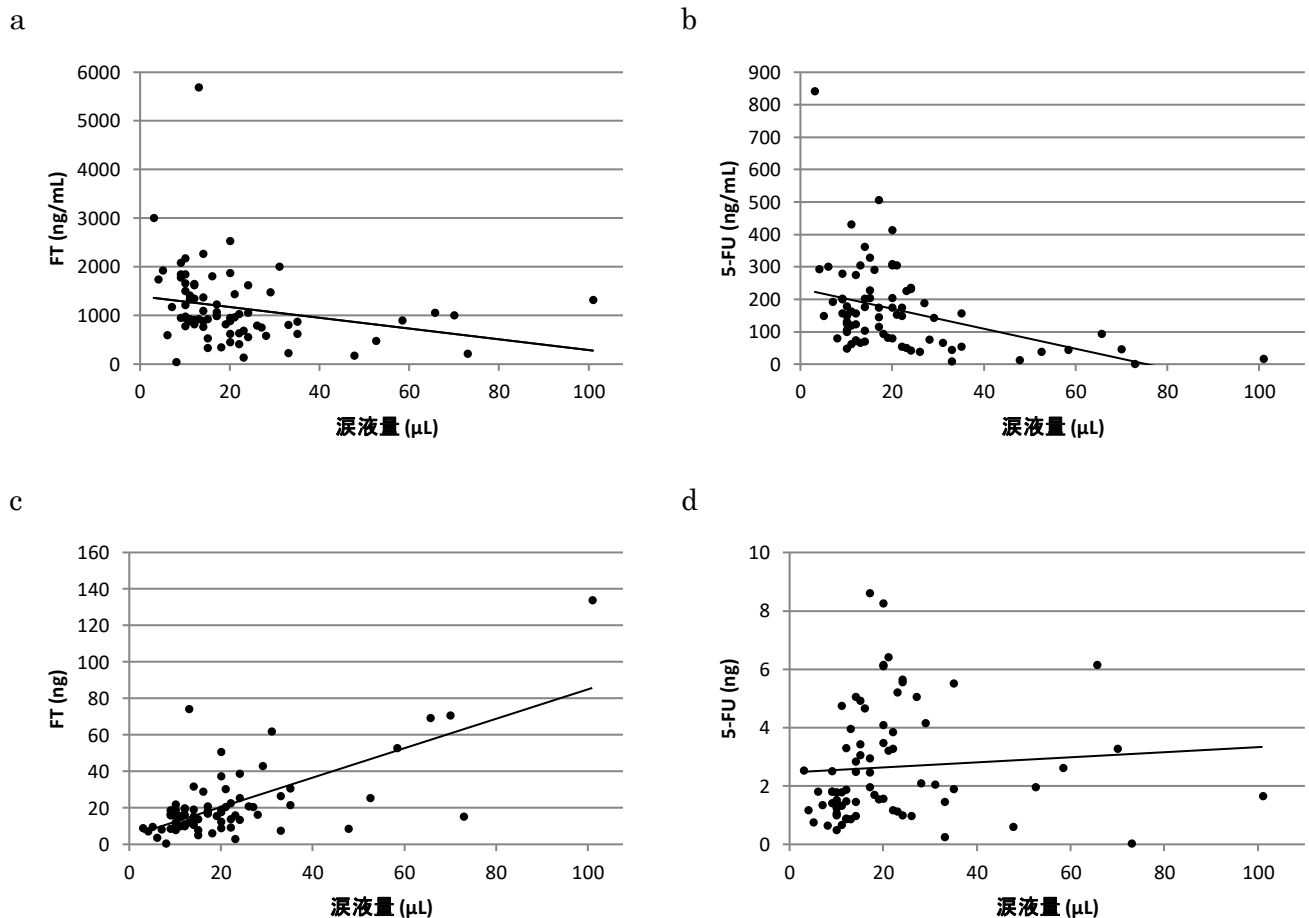


図 11 長期 S-1 服用患者における涙液量と涙液中 FT および 5-FU の関係

- | | |
|----------------------------------|--|
| a) 涙液量 (μL) と涙液中 FT 濃度 (ng/mL) | $r_s = -0.387$, $p < 0.01$, $r^2 = 0.0579$ |
| b) 涙液量 (μL) と涙液中 5-FU 濃度 (ng/mL) | $r_s = -0.389$, $p < 0.01$, $r^2 = 0.159$ |
| c) 涙液量 (μL) と涙液中 FT 量 (ng) | $r_s = 0.540$, $p < 0.01$, $r^2 = 0.471$ |
| d) 涙液量 (μL) と涙液中 5-FU 量 (ng) | $r_s = 0.325$, $p < 0.01$, $r^2 = 0.006$ |

第4節 考察

本章では、胃がん術後補助化学療法として、長期 S-1 単剤療法を受けた患者にみられる眼の副作用として特に流涙に注目し、涙液中の FT および 5-FU を測定することにより、涙液量と涙液中のこれらの抗がん剤との関連性の有無について検討した。涙液量の測定にはシルマー試験紙を用い、測定は S-1 投与開始前から治療終了（最大 1 年間）まで各診察日ごとに実施した。本章で述べたように LC-MS/MS 法を用いることにより、涙液中の FT および 5-FU を 14.9 ng/mL および 8.31 ng/mL という極めて高感度で測定することが可能であった。

涙液中の FT および 5-FU は、「流涙あり」群と「流涙なし」群ともに服用期間中と休薬期間後の間に有意な差がみられた。すなわち、涙液中の FT および 5-FU は、服用期間中には上昇し、休薬期間後にはほとんど確認できないレベルまで減少することが明らかとなった。また、服用期間中の FT および 5-FU 濃度 (ng/mL) を比較検討すると、「流涙なし」群に比べ「流涙あり」群の方が、むしろ低い傾向にあった。FT および 5-FU 量 (ng) は、2 群間において、有意な差は認められなかった。

次いで、FT または 5-FU と涙液量の相関の有無を検討した結果、涙液量 (μL) と涙液中の FT 量 (ng) との間に正の相関が認められたが、涙液量と涙液中の 5-FU 量 (ng) との間には相関が認められなかった。これまでに、定常状態トラフにおける 5-FU の血中濃度が、S-1 投与中の眼障害の発現と関連しているとの報告がある⁴⁸⁾。5-FU が血液から涙液中に移行する量またはそれに要する時間についての詳細は不明であるが、今回の 5-FU 量および濃度が、涙液量と関連していないという知見は、5-FU による単剤療法を受けた患者においては流涙などの眼障害がほとんど知られておらず、重篤な眼障害の報告が少ないことと一致する。このことは、5-FU 濃度が眼障害に寄与する可能性は少ないことを示唆しており、流涙のような眼障害は涙液中の FT 量 (ng) に関連している可能性がある。本研究では、涙液量と FT 濃度 (ng/mL) との間に相関はなかった。考えられる理由として、薬物の濃度がある閾値を超えると過度の涙を誘発し、その結果、涙液による希釈によって薬物の濃度が低下したことが考えられる。

本章では、長期間 S-1 治療を受けた患者の涙液中に FT とその代謝物である 5-FU が排泄されていることを確認し、涙液量 (μL) と涙液中の FT 量 (ng) との間に関連性があることが示唆された。一方、これまでに、FT とウラシルを配合した経口抗がん剤である UFT には眼障害が添付文書に記載されていない。このことは、流涙を含む眼障害は、S-1 に特徴的な副作用であるといえる。本研究では S-1 の抗腫瘍成分である FT およびその代謝活性成分である 5-FU の定量を行った。しかし、S-1 に含まれる他の成分である CDHP またはオテラシル (oxonic acid、oteracil、Oxo) が、眼障害を引き起こす上で病理学的役割を果たす可能性もあることから、今後、CDHP や Oxo 測定についても検討する必要がある。

第5節 小括

本章では、S-1 長期服用患者の涙液中の FT および 5-FU を LC-MS/MS 法を用いて定量した。その結果、S-1 の投与スケジュールに対応して FT および 5-FU 濃度が変動することが確認された。また、涙液量 (μL) と涙液中の FT 量 (ng) の間に正の相関があり、流涙が FT 量と関連している可能性が示唆された。

総括

近年のがん治療においては、手術や放射線技術の進展、ならびにがん検診の質の向上などにより、がんの早期発見・早期治療が実現し、進行がん患者の寿命も延びている。一部のがんでは治癒も望める優れた治療効果が上がり、治療後は社会で活躍できる人が増えてきている。また、全国どこでも同じ水準の医療が受けられる環境整備も進み、各がん種の治療ガイドラインや支持療法ガイドラインが作成され、医療スタッフによる説明も積極的に行われるようになったため、がん患者の悩みや関心は、手術に関連した症状や機能障害から、薬物療法による副作用症状へと変化してきている。

本研究では、消化器がんをはじめ多様ながん種に有効な経口抗がん剤 S-1 による副作用としてこれまであまり注目されてこなかった眼障害に着目した。がん薬物療法の副作用の中でも、S-1 による眼障害は 2008 年および 2012 年に添付文書の記載の変更によって、眼障害の発症について注意喚起がなされた。眼障害は直接生命に影響を与えるものではないことから、QOL を低下させているにもかかわらず、放置される場合も少なくない。このように、眼障害は患者の主訴に依存しており、治療開始が遅れ重症化する場合もある。

本研究では、流涙をはじめとする眼障害を早期発見し、症状の緩和と発症予防の確立のために、愛知県がんセンター中央病院において、胃がん術後補助化学療法のために S-1 単剤療法を開始する患者を対象として、服用開始前から治療終了までの長期間（約 1 年間）、服薬状況および眼障害をはじめとした副作用状況を経時的に調査した。その結果、以下の有用な知見が得られた。

第 1 章では、S-1 単剤療法を実施した患者を対象として、服用開始前から終了までの間、定期的に涙液量の変化および流涙発症をモニターした。流涙を発症する（訴える）患者は、発症する前より涙液量が徐々に増えていったことを明らかにした。シルマー試験による定期的な涙液量の測定は、医療スタッフによる客観的な流涙の早期発見につながると考える。

第 2 章では、涙液量を調査したシルマー試験紙から S-1 の主成分である FT およびその代謝物であり抗腫瘍効果を示す 5-FU を抽出・定量し、涙液量との関連性の有無を検討した。本研究で測定対象とした涙液は、血液とは異なり、1 回で採取できる量（35 μ L 以下）が微量であったが、涙液中の FT および 5-FU を LC-MS/MS 法により高感度で測定することが可能であった。その結果、S-1 服用期間中には FT および 5-FU は、血液中より涙液中に移行し、休薬期間後には涙液中から速やかに減少することを確認した。また、涙液量（ μ L）と涙液中の FT 量（ng）には正の相関があることを明らかにした。

S-1 の服用患者における長期間にわたる調査は、これまで実施されておらず、本研究により得られた涙液量や涙液中の FT および 5-FU 量の情報は、流涙の早期発見や予防の一助となると考える。特に、S-1 による眼障害は、患者が流涙などの眼の不快感を訴え眼科を受診してはじめて、検査が行われる。そのため、治療が遅れるケースが多かったが、シルマー試験紙による涙液量の検査は簡便であり、定期的に実施することで、徐々に涙液量が増加している患者は流涙の発症を疑うことが可能となり、早期発見・早期治療につながると考える。眼障害の発生を予測することは現時点では困難であるが、患者に眼の副作用があることを常に情報提供し、医療従事者間でも情報共有することは、眼障害の発症を防いだり、悪化を軽減する上で有効であると思われる。S-1 を投与する患者へは、流涙などの眼の副作用を見落としたり、誤った治療を受けたりすることのないよう指導する必要があると考える。

謝辞

本研究をまとめるにあたり、終始懇切丁寧なご指導、ご鞭撻を賜りました名城大学大学院薬学研究科病態解析科学分野 金田典雄教授（生体機能分析学研究室）ならびにがんプロ担当 立松三千子元准教授（愛知県がんセンター中央病院 薬剤部）に、心より厚く御礼申し上げます。また、副査として本論文の作成においてご指導を賜りました名城大学大学院薬学研究科病態解析科学分野 湯川和典教授（生理学研究室）、同 早川伸樹教授（臨床薬物治療学Ⅰ）ならびに同 築山郁人教授（病態解析学Ⅱ）に、心より厚くお礼申し上げます。

本研究を実施するにあたり、ご協力いただきました愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部 伊藤誠二先生、三澤一成先生、伊藤友一先生、同看護部 中山衣代氏、松尾聡子氏、山口真澄氏、同薬剤部 前田美恵子氏に感謝いたします。眼障害や流涙に関する情報を提供していただきました（独）国立病院機構名古屋医療センター 廣瀬浩士眼科医長、高橋眼科 高橋研一院長、小出内科眼科医院 小出美穂子院長に感謝いたします。LC-MS/MS での解析にご支援をいただいた名城大学大学院総合学術研究科 原田健一教授（環境科学研究室）に感謝いたします。

参考文献

1. 国立がん研究センター. がん情報サービス. Available at: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. (Accessed: 2018. 11. 12)
2. R Duschinsky. The synthesis of 5-fluoropyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4559–4560 (1957).
3. C Heidelberger, NK Chaudhuri, P Danneberg, D Mooren, L Griesbach, R Duschinsky, RJ Schnitzer, E Plevin, J Scheiner. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* **179**, 663–666 (1957).
4. SA Hiller, RA Zhuk, MJ Lidak, AA Zidermane. Patent Specification 1168391. (1968).
5. 白坂哲彦, 佃守, 犬山征夫, 田口鐵男. 新規経口抗癌剤TS-1 (S-1) —発想から臨床まで—. 癌と化学療法 **28**, 855–864 (2001).
6. S Fujii, Y Shimamoto, H Ohshimo, T Imaoka, M Motoyama, M Fukushima, T Shirasaka. Effects of the plasma concentration of 5-fluorouracil and the duration of continuous venous infusion of 5-fluorouracil with an inhibitor of 5-fluorouracil degradation on yoshida sarcomas in rats. *Japanese Journal of Cancer Research* **80**, 167–172 (1989).
7. JA Houghton, PJ Houghton, RS Wooten. Mechanism of Induction of gastrointestinal toxicity in the mouse by 5-fluorouracil, 5-fluorouridine, and 5-fluoro-2'-deoxyuridine. **39**, 2406–2413 (1979).
8. JD Schuetz, HJ Wallace. 5-fluorouracil incorporation into DNA of CF-1 mouse bone marrow cells as a possible mechanism of toxicity. *Cancer Res.* **44**, 1358–1363 (1984).
9. 大鵬薬品工業株式会社. 医薬品インタビューフォーム フトラフル®カプセル200mg. 2014年7月改訂 (改訂第6版). Available at: https://www.taiho.co.jp/medical/product/detail/index.html?_productGroupId=91. (Accessed: 2019. 1. 31)
10. B Esmaeli, D Golio, L Lubecki, J Ajani. Canalicular and nasolacrimal duct blockage: An ocular side effect associated with the antineoplastic drug S-1. *Am. J. Ophthalmol.* **140**, 325–327 (2005).
11. 伊藤正, 田中敦子. 経口抗がん剤S-1による角膜障害の3例. 日眼会誌 **110**, 919–923 (2006).
12. 細谷友雅, 外園千絵, 稲富勉, 上田真由美, 福岡秀記, 内海隆生, 保科幸次, 神野早苗, 三村治, 木下茂. 抗癌薬TS-1の前身投与が原因と考えられた角膜上皮障害. 臨眼 **61**, 969–973 (2007).
13. 金澤卓, 田中屋宏爾, 竹内仁司, 伊藤充矢, 佐藤俊介. S-1療法により涙小管閉塞症をきたした消化器癌の2例. 日外科連会誌 **33**, 150–154 (2008).
14. 高橋典久, 近間泰一郎, 西田輝夫. 抗癌薬 (TS-1)による角膜上皮障害. 臨眼 **63**, 176–178 (2009).
15. 塩田圭子, 田邊和子, 木村理, 廣瀬浩士. 経口抗癌薬TS-1投与後に発症した高度涙小管閉塞症の治療成績. 臨眼 **63**, 1499–1502 (2009).
16. 立花敦子, 稲田紀子, 庄司純, 澤充. 抗悪性腫瘍薬TS-1による角膜上皮障害の検討. 眼科 **51**, 791–797 (2009).

17. 柴原弘明, 久世真悟, 京兼隆典, 高見澤潤一, 中村勇人, 渥美仁. S-1療法により流涙がみられた症例における眼病変の検討. 癌と化学療法 **37**, 1735–1739 (2010).
18. 北村祥貴, 宮永太門, 申寿東, 藤田麻奈美, 宮崎真奈美, 八木大介, 伊藤誉, 浅海吉傑, 平能康充, 林田有市, 前田一也, 大田浩司, 林裕之, 道傳研司, 服部昌和, 橋爪泰夫, 佐々木次壽. S-1療法により流涙を認めた症例の検討. 癌と化学療法 **38**, 259–262 (2011).
19. T Sasaki, H Miyashita, T Miyanaga, K Yamamoto, K Sugiyama. Dacryoendoscopic observation and incidence of canalicular obstruction/stenosis associated with S-1, an oral anticancer drug. *Jpn. J. Ophthalmol.* **56**, 214–218 (2012).
20. 大鵬薬品工業株式会社. ティエスワン®カプセル20, 25の「使用上の注意」改訂のご案内. (2008).
21. 大鵬薬品工業株式会社. ティーエスワン®配合カプセルT 20・T25およびティエスワン®配合顆粒T20・T25の「使用上の注意」改訂のご案内. (2012).
22. 中嶋瞳, 三木晶子, 佐藤宏樹, 堀里子, 澤田康文. 医師・薬剤師における抗がん剤による目の副作用の認知度. 日医療薬会報 **40**, 360–368 (2014).
23. 日本眼科医会社団法人. 日本における視覚障害の社会的コスト. Available at: <https://www.gankaikai.or.jp/info/kenkyu/2006-2008kenkyu.pdf>. (Accessed: 2019. 1. 28)
24. 厚生労働省. がん対策基本法. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0405-3a.pdf>. (Accessed: 2018. 11. 12)
25. 日本癌治療学会. がん診療治療ガイドライン. Available at: <http://www.jsco-cpg.jp/>. (Accessed: 2018. 11. 12)
26. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® & Clinical Resources. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. (Accessed: 2018. 11. 12)
27. M Aapro, RJ Gralla, J Herrstedt, A Molassiotis, F Roila. ESMO Clinical Practice Guidelines. Available at: <https://www.esmo.org/Guidelines>. (Accessed: 2018. 11. 12)
28. 「がんの社会学」に関する研究グループ. 2003 がん向き合った7,885人の声 (がん体験者の悩みや負担等に関する実態調査 報告書概要版) . Available at: https://www.scchr.jp/book/houkokusho/taiken_koe.html. (Accessed: 2018. 11. 19)
29. 「がんの社会学」に関する研究グループ. 2013年がん向き合った4054人の声 (がん体験者の悩みや負担等に関する実態調査 報告書) . Available at: <https://www.scchr.jp/book/houkokusho/2013taikenkoe.html>. (Accessed: 2018. 11. 19)
30. 細谷友雅. 全身用剤による角膜障害. あたらしい眼科 **25**, 449–453 (2008).
31. 柏木広哉. 抗がん剤による眼障害—眼部副作用—. 癌と化学療法 **37**, 1693–1664 (2010).
32. 細谷友雅. 抗癌剤による角膜および涙道の障害. 眼科 **54**, 27–32 (2012).
33. H Tabuse, H Kashiwagi, S Hamauchi, T Tsushima, A Todaka, T Yokota, N Machida, K Yamazaki, A Fukutomi, Y Onozawa, K Mori, N Boku, M Ichinose, H Yasui. Excessive watering eyes in gastric cancer patients receiving S-1 chemotherapy. *Gastric Cancer* **19**, 894–901 (2016).
34. N Kim, C Park, DJ Park, HH Kim, S Kim, YJ Kim, JH Kim, JS Lee, YJ Bang, SI Khwarg, H Choung, MJ Lee, KW Lee. Lacrimal drainage obstruction in gastric cancer

- patients receiving s-1 chemotherapy. *Ann. Oncol.* **23**, 2065–2071 (2012).
35. 坂井譲, 井上康, 柏木広哉, 佐々木次壽. TS-1による涙道障害の多施設研究. *臨眼* **66**, 217–274 (2012).
 36. 栗原勇大, 平岡孝浩, 坂田典繁, 大鹿哲郎. 経口抗癌薬S-1内服に伴う角膜表面と涙液の評価. *眼臨紀* **1**, 701–705 (2008).
 37. S Sakuramoto, M Sasako, T Yamaguchi, T Kinoshita, M Fujii, A Nashimoto, H Furukawa, T Nakajima, Y Ohashi, H Imamura, M Higashino, Y Yamamura, A Kurita, K Arai. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1810–1820 (2007).
 38. Y Kimura, N Kikkawa, S Iijima, T Kato, Y Naoi, T Hayashi, T Tanigawa, H Yamamoto, E Kurokawa. A new regimen for S-1 therapy aiming at adverse reaction mitigation and prolonged medication by introducing a 1-week drug-free interval after each 2-week dosing session: Efficacy and feasibility in clinical practice. *Gastric Cancer* **6**, 34–39 (2003).
 39. 北澤実, 庄司純, 稲田紀子, 澤充, 加藤博司. アレルギー性結膜疾患患者における涙液中特異的IgE抗体の測定. *日眼会誌* **107**, 578–582 (2003).
 40. National Cancer Institute. 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版. Available at: http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20130409.pdf. (Accessed: 2018. 11. 19)
 41. W Koizumi, H Narahara, T Hara, A Takagane, T Akiya, M Takagi, K Miyashita, T Nishizaki, O Kobayashi, W Takiyama, Y Toh, T Nagaie, S Takagi, Y Yamamura, K Yanaoka, H Orita, M Takeuchi. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* **9**, 215–221 (2008).
 42. 立松三千子, 栗木玲子, 秦毅司, 室圭. 医看薬薬連携による外来がん患者サポート. *日緩和医療薬誌* **7**, 13–19 (2014).
 43. 坂本英久, 坂本真季, 濱田哲夫, 久保田敏昭, 石橋達朗. 抗癌剤TS-1内服による角膜障害の1例. *臨眼* **62**, 393–398 (2008).
 44. 小淵律子, 李曉鵬, 石田博雄, 熊澤武志, 池田賢一郎, 藤城雅也, 藤田健一, 佐藤淳一, 澤口聡子, 高橋春男, 佐藤啓造. HILIC-MS/MS法によるヒト涙液中tegafurおよび5-fluorouracilの高感度分析法. *昭和学士会誌* **76**, 299–307 (2016).
 45. T Chikama, N Takahashi, M Wakuta, T Nishida. Noninvasive direct detection of ocular mucositis by in vivo confocal microscopy in patients treated with S-1. *Mol. Vis.* **15**, 2896–2904 (2009).
 46. S Prasad, GG Kamath, RP Phillips. Lacrimal canalicular stenosis associated with systemic 5-fluorouracil therapy. *Acta Ophthalmol. Scand.* **78**, 110–113 (2000).
 47. 柏木広哉. 抗がん剤S-1による涙道閉塞・狭窄. *あたらしい眼科* **30**, 915–921 (2013).
 48. N Kim, JW Kim, JH Baek, JS Kim, HK Choung, TY Kim, KH Lee, YJ Bang, SI Khwarg, SH Ahn, DJ Park, HH Kim, JY Chung, S Ahn, KW Lee. S-1 induced lacrimal drainage obstruction and its association with ingredients/metabolites of S-1 in tears and plasma: A prospective multi-institutional study. *Cancer Res. Treat.* **50**, 30–39 (2018).

49. G Remaud, M Boisdron-Celle, A Morel, A Gamelin. Sensitive MS/MS-liquid chromatography assay for simultaneous determination of tegafur, 5-fluorouracil and 5-fluorodihydrouracil in plasma. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **824**, 153–160 (2005).