

非小細胞肺癌に対する Cisplatin, Vindesine, Mitomycin C 3 剤併用療法の治療成績

岡田和義^{1)*} 小泉知展¹⁾ 早野敏英¹⁾
早坂宗治¹⁾ 矢口長門¹⁾ 蜂谷 勤¹⁾
宮原隆成¹⁾ 甘利俊哉¹⁾ 堀江史朗¹⁾
森田正重¹⁾ 細川康雄¹⁾ 本田孝行¹⁾
久保恵嗣¹⁾ 小林俊夫¹⁾ 関口守衛¹⁾
望月一郎²⁾

1) 信州大学医学部第1内科学教室

2) 信州大学医療技術短期大学部

Therapeutic Evaluation of Cisplatin, Vindesine, and Mitomycin C Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Kazuyoshi OKADA¹⁾, Tomonobu KOIZUMI¹⁾, Toshihide HAYANO¹⁾
Muneharu HAYASAKA¹⁾, Nagato YAGUCHI¹⁾, Tsutomu HACHIYA¹⁾
Takashige MIYAHARA¹⁾, Toshiya AMARI¹⁾, Shirou HORIE¹⁾
Masashige MORITA¹⁾, Yasuo HOSOKAWA¹⁾, Takayuki HONDA¹⁾
Keishi KUBO¹⁾, Toshio KOBAYASHI¹⁾, Morie SEKIGUCHI¹⁾
and Ichirou MOCHIZUKI²⁾

1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

2) *School of Allied Medical Sciences, Shinshu University*

Fifty patients with inoperable non-small-cell lung cancer received Cisplatin, Vindesine and Mitomycin C chemotherapy (PVM therapy) from December 1986 to December 1990 in the 1st Department of Internal Medicine, Shinshu University Hospital and its affiliated hospitals. None of these patients had been treated previously, and all had evaluable lesions. The PVM therapy regimen consisted of two cycles of Cisplatin 80mg/m², Vindesine 3mg/m² and Mitomycin C 10mg/m² by intravenous administration on day 1. The response rate (RR) was 20%, and the median survival time was 41.3 weeks. Patients with squamous cell carcinoma had a RR of 33%, those with adenocarcinoma 16%, and those with large-cell carcinoma 0%. The median survival time of the responders (patients with more than partial response) was 39.5 weeks, and that of non-responders was 41.9 weeks. The difference was not statistically significant. Grade 4 leukocytopenia and thrombocytopenia were observed in 4% of patients. Severe emesis (grade 2, 3) appeared in 72%, and severe anorexia was observed in 78%. The result of this study was unsatisfactory, so we must persevere in developing more effective chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Shinshu Med J* 42 : 127-133, 1994

(Received for publication November 12, 1993)

Key words: non-small-cell lung cancer, chemotherapy, Cisplatin, Vindesine, Mitomycin C
非小細胞肺癌, 化学療法, シスプラチン, ビンデシン, マイトマイシン C

* 別刷請求先: 岡田 和義

〒390 松本市旭 3-1-1 信州大学第1内科学教室

I はじめに

最近、わが国では肺癌が著しい増加傾向にあり、年間約36,000人が肺癌で死亡している¹⁾。肺癌は治療の面から小細胞癌、非小細胞癌 (non-small-cell lung cancer) に分類され、小細胞癌が10~15%で残りを非小細胞癌が占めている。非小細胞癌の根治療法としては手術療法が主体であるが、診断時に切除可能な症例は、守谷²⁾の検討では集検発見例において64.2%、症状が出現してから発見された例においては35.0%であり、切除不能の進行癌で発見される例が多い。手術不能例に対しては化学療法もしくは放射線療法が行われている。非小細胞癌は一般的には化学療法の効果の低い腫瘍として知られている。1970年代末に Cisplatin (CDDP) の臨床応用が可能になり、1981年に Gralla ら³⁾が、CDDP と Vindesine (VDS) の併用療法を非小細胞癌に対して施行し43%の奏功率を報告して以来、CDDP を中心とする多剤併用療法が多くの施設で施行されているが、明らかな予後の改善は認められていない。今回私達は非小細胞癌に対して CDDP, VDS, Mitomycin C (MMC) の多剤併用療法 (PVM 療法) を施行し、その成績を分析し検討したので報告する。

II 対象および方法

A 対象

昭和62年1月より平成2年12月までの4年間に信州大学第1内科およびその関連病院に入院し、Table 1 に示すプロトコールに基づき治療を受けた50例を対象とした。全例、組織診あるいは細胞診にて非小細胞癌 (扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌) の診断が確定した未治療例で、肺機能、病期等より手術適応がないと判断された症例である。臨床病期分類は、胸部単純X線写真、胸部断層写真、気管支鏡検査、胸部CT検査、

Table 1 Regimen of PVM therapy

Drugs	Doses	Schedules
CDDP	80mg/m ²	day 1
VDS	3mg/m ²	day 1
MMC	10mg/m ²	day 1

PVM : combination of Cisplatin, Vindesine and Mitomycin C

CDDP : Cisplatin, VDS : Vindesine,

MMC : Mitomycin C

骨シンチグラム、腹部超音波検査等で検索し、日本肺癌学会の取扱い規約にしたがって行った³⁾。

B 治療方法

今回施行したプロトコールでは、CDDP 80mg/m², VDS 3 mg/m², MMC 10mg/m²を day 1 に静脈内投与するのを1クールとし、骨髄抑制の改善する3~4週間後にもう1クール施行し、合わせて2クール施行した。またCDDPの副作用対策として腎毒性の

Table 2 Characteristics of patients

Number of cases		50
Sex	male	35
	female	15
Age	mean	63
	range	43-80
PS ³⁾	0	10
	1	36
	2	3
	3	1
	4	0
Histology	squamous	12
	adeno	36
	large	2
Stage ³⁾	I	0
	II	1
	IIIa	6
	IIIb	15
	IV	28
BI	male	862
	female	79

PS : performance status, BI : Brinkmann's index

Table 3 Response rate

response	number of patients	%
CR	0	0
PR	10	20
MR	9	18
NC	23	46
PD	8	16
total	50	100

CR : complete response, PR : partial response,

MR : minor response, NC : no change

PD : progressive disease (文献3)より)

非小細胞肺癌に対する PVM 療法の治療成績

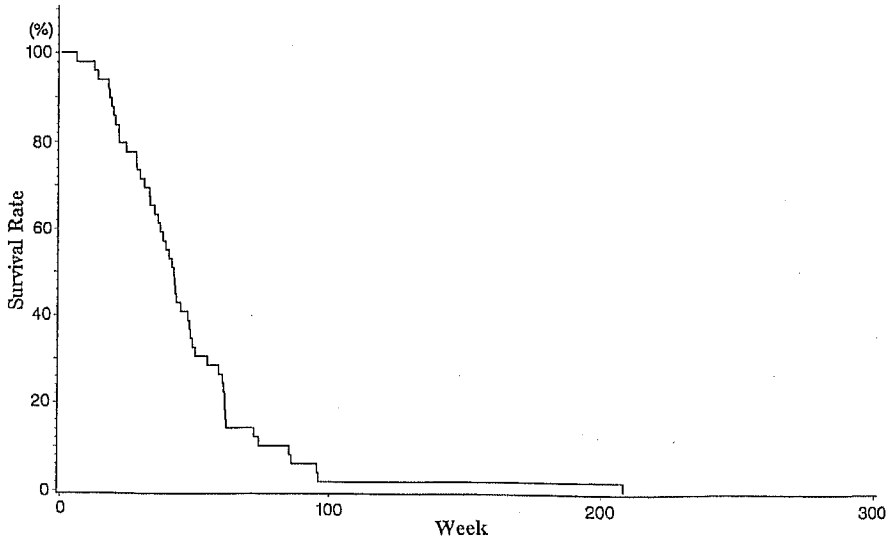


Fig. 1 Kaplan-Meier estimated survival of all patients with non-small-cell lung cancer (n=50)

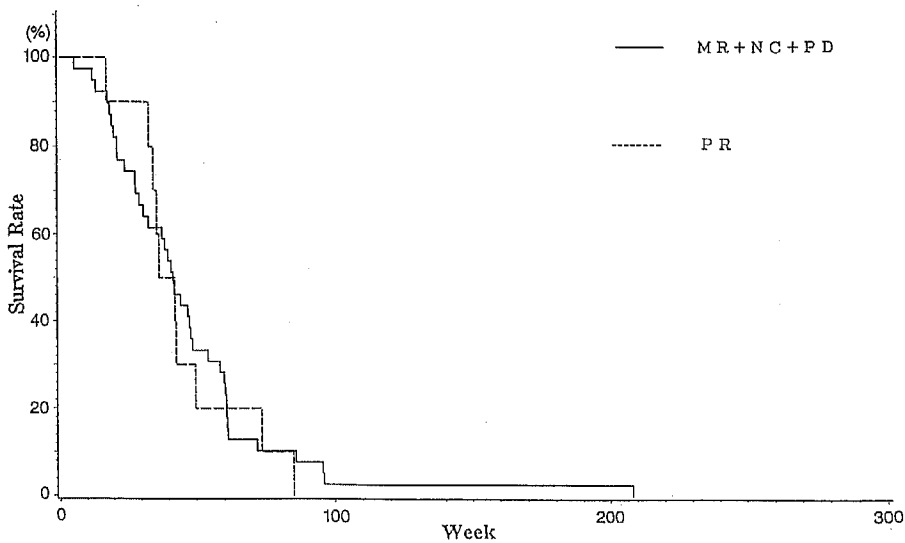


Fig. 2 Kaplan-Meier estimated survival by response to the chemotherapy
 MR : minor response (n=9), NC : no change (n=23)
 PD : progressive disease (n=8), PR : partial response (n=10)

予防のために、CDDP 投与前日に1,000ml, 当日に mannitol を含め約3,000~4,000ml, 翌日1,000ml の overhydration を行い, 適宜 furosemide を追加した。悪心, 嘔吐に対しては, methylprednisolone sodium succinate 250~500mg/day, metoclopramide 80 mg/day の投与を基本とし悪心, 嘔吐の症状に合わせて適宜増量した。治療効果の判定は, 日本肺癌学会の肺癌取扱い規約³⁾に基づき 2 クール終了後に行い,

奏功率は PR (partial response) 以上の割合とした。また生存率は, Kaplan-Meier 法により算出したが, 化学療法により手術可能となった 1 例を除き 49 例にて検討した。また有意差検定は generalized Wilcoxon 検定に従い, 副作用の評価は日本癌治療学会の判定基準³⁾を用いた。

Table 4 Hematological toxicity (n=50)

	grade ^{a)}	number of patients
WBC	0	0
	1	8
	2	14
	3	26
	4	2
Hgb	0	22
	1	15
	2	10
	3	3
	4	0
Plt	0	23
	1	16
	2	7
	3	2
	4	2

Table 5 Non-hematological toxicity (n=50)

	grade ^{a)}	number of patients	
nausea, vomiting	0	0	
	1	14	
	2	18	
	3	18	
anorexia	0	0	
	1	11	
	2	23	
	3	16	
	liver dysfunction	0	40
		1	8
2		2	
3		0	
4		0	
renal dysfunction	0	40	
	1	8	
	2	2	
	3	0	
	4	0	
alopecia	0	40	
	1	7	
	2	3	
	3	0	
peripheral neuropathy	0	49	
	1	1	
	2	0	
	3	0	
	4	0	

III 結 果

A 対象症例の臨床的検討

対象症例の背景因子を Table 2 に示す。年齢は43歳より80歳、平均63歳で、男性35例、女性15例であり、Brinkmann's index (BI) は平均男性862、女性79であった。Performance status (PS) は0が10例、1が36例、2が3例、3が1例であった。組織型では、扁平上皮癌が12例、腺癌が36例、大細胞癌が2例であり、臨床病期分類では、IIが1例、III aが6例、III bが15例、IVが28例であった。Stage IIの1例は、本人の手術拒否により化学療法を行ったが、化学療法後MR (minor response) を得られたため手術の承諾を得られ手術した症例である。

B 治療成績

1 奏効率 (Table 3)

50例中、CR (complete response) はなかったが、PRが10例あり奏効率は20%であった。組織型では、扁平上皮癌の奏効率が33%であったのに対し、腺癌では16%、大細胞癌では0%であった。

2 生存期間 (Fig. 1, 2)

化学療法後に手術を施行した1例を除く49例の生存曲線を Fig. 1, 2 に示す。生存期間の起点は第1クルの薬剤投与開始日とした。PVM療法における50%生存期間 (median survival time: MST) は41.3週であり、PR群では39.5週であるのに対し、MR+NC

(no change) +PD (progressive disease) の症例の群では41.9週であった。PR群とMR+NC+PD群との間では生存期間に有意差を認めなかった。

3 副作用

本プロトコール施行時の血液毒性を Table 4 に示す。白血球数および血小板数減少とも Grade 4 (白血球数 $0.9 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 以下、血小板数 $29 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 以下) に相当する症例がそれぞれ2例ずつあった。Grade 3の症例は白血球数減少 ($1.0 - 1.9 \times 10^3 / \mu\text{l}$) で26例、ヘモグロビン値低下 ($6.0 - 7.9 \text{g/dl}$) で3例、血小板数減少 ($30 - 49 \times 10^3 / \mu\text{l}$) で2例認められた。治療経過中に3例で呼吸器感染症を合併したが、全例、抗生剤の投与で改善した。

血液毒性以外の副作用を Table 5 に示す。食欲不

Table 6 Characteristics of patients with partial response (n=10)

Age	49-78	
Sex	male	7
	female	3
Histology	squamous	4
	adeno	6
	large	0
Survival Time (week)MST	39.5	
	range	17.4-85.0
Stage ³⁾	II	0
	IIIa	4
	IIIb	3
	IV	3
PS ³⁾	0	4
	1	6

MST : median survival time

PS : performance status

振、悪心、嘔吐がほぼ全例に認められ悪心、嘔吐では日本癌治療学会の副作用判定基準の Grade 3 すなわち治療を要する嘔吐が36%あった。食欲不振では同じく Grade 3 に相当する摂食不能の状態が32%の症例に認められた。また10例で血中クレアチニンが1.6 mg/dl 以上 (最高値2.1mg/dl), もしくはBUNが26mg/dl 以上 (最高値54mg/dl) に上昇したが、全例、保存的治療で軽快した。

4 PR 例の臨床的背景

PR を得られた10例の臨床的背景を Table 6 に示す。年齢は49歳より78歳で、男性7例、女性3例、扁平上皮癌4例、腺癌6例であった。生存期間は17.4週より85週であり MST は39.5週であった。また臨床病期分類別では、III a に4例、III b に3例、IV に3例の PR が得られた。PS では0が4例、1が6例であった。PR 群中には2年以上の長期生存例は存在しなかった。

5 2年以上生存例

50例中1例に2年以上の長期生存が認められた。症例は72歳の女性で病期分類IVの扁平上皮癌、PS 1であった。生存日数は1,457日であり肝臓転移、脳転移のため死亡した。治療効果はNCであった。

6 PS と生存期間

PS 0 の群と1の群の平均生存期間はどちらも42.9週であり有意差はみられなかった。PS 2 の3症例の生存期間はそれぞれ18.7週、20.1週、29.4週であり、

PS 3 の1症例においては5.4週であった。

IV 考 案

1981年 Gralla ら²⁾が CDDP と VDS の併用療法 (PV 療法) で43%の奏功率を報告して以来、CDDP を key drug とする治療が非小細胞肺癌の化学療法的主流として検討され⁴⁾⁵⁾, PV 療法はその後の追跡で再現性を持って奏功率が報告されてきた。さらに同療法に MMC を併用する試み (PVM 療法) が本邦も含めた諸施設で施行されており^{6)~10)}, 現在では PV 療法ないし PVM 療法が、非小細胞肺癌に対する併用化学療法として最も多く施行されている。PV 療法と PVM 療法の比較では一般に PVM 療法において高い奏功率が報告され、PV 療法の奏功率26%に対して PVM 療法では43%であり有意差をもって PVM 療法の方が優れていたとする西脇ら⁹⁾の報告も認められる。しかし、両治療法間に生存期間の有意差は認められていない⁶⁾。総じて PV 療法では23~43%程度の奏功率と26~50週程度の MST を、また PVM 療法では20~53%程度の奏功率と17~42週程度の MST が得られている^{7)~10)}。

今回の私達の行った PVM 療法においては奏功率が20%で、MST が41.3週であった。また、PR 群の MST が39.5週であるのに対し、PR を得られなかった群では41.9週で、両者に有意差は認められなかった。他の報告と比べ、奏功率は若干低いと考えられたが、生存期間ではほぼ同等の成績であった。今回の成績において奏功率が低かった理由としては、① 他施設の報告の多くでは、VDS を day 1, 8 の2回にわたり投与しているのに対し当施設では day 1 の1回のみの投与であったこと、② 対象症例の組織型で扁平上皮癌に比べて化学療法が効きにくいとされている腺癌⁹⁾の比率が高かったこと、③ stage IV の症例が多かったことが考えられる。

今回私達は化学療法施行群と非施行群との間での比較は行わなかった。文献的には、非小細胞肺癌の化学療法において、化学療法施行群と支持療法のみを行った群との間で有意差をもって延命効果が認められたとする報告¹¹⁾もあるが、化学療法群の生存期間の延長はごくわずかであるとの報告¹²⁾も認められる。このように非小細胞肺癌では CDDP を基礎とした治療に腫瘍縮小効果はあるが、予後の著しい改善は認められていないのが現状である。奏功率が低いのに反して MST では他施設の報告と差がなく、また、PR 群と PR が得られなかった群との間で MST に有意差がなかった

ということと、2年以上生存した1症例の治療成績がNCであったという結果を考えると、いまだ非小細胞肺癌の化学療法において腫瘍を小さくすることがその予後にどれだけ貢献しているかについては疑問が残る。

Bunn¹³⁾はその総説の中で、非小細胞肺癌に対するCDDPの投与法を検討し、CDDP単剤1回投与では投与量75~100mg/m²の群と100mg/m²を越す群とに分けると、前者の奏功率が14%であるのに対して後者では21%でありCDDPには用量依存性の傾向があるとした。このようにCDDPのdose intensityを高めることで抗腫瘍作用が増大することが示唆されている。しかしCDDPの投与量はdose-limiting factorである腎毒性により制限されてきた。CDDPの投与量は通常1回あたり120mg/m²までのことが多いが、近年Gandaraら¹⁴⁾はCDDP 200mg/m²をday 1とday 8に100mg/m²ずつ分割して3%食塩水に溶解して投与する方法で36%の奏功率と8%のCRを報告している。このように投与間隔や溶剤を工夫すること¹⁵⁾でCDDPの投与量増大に伴う腎毒性の軽減が可能であり、CDDPのdose intensityを200mg/m²まで高めることで奏功率の向上が認められている¹⁴⁾。また特にIII a期、III b期の患者においてはintensive chemotherapyに放射線療法を併用する試みも検討されている。一方、IV期の患者に対しては化学療法を施行せず、除痛、頭蓋内圧の除去等、補助療法の充実を優先すること(best supportive care)も、患者のquality of lifeの見地から選択されるようになってきており、intensive chemotherapyを行うか、best supportive careにとどめるのかという選択は、今後は個々の症例に応じて現在以上に慎重に行われるようになって予想される。副作用対策としては、近年、制吐剤としてセロトニン

(5-HT₃)受容体拮抗剤が開発され著しい効果が認められており¹⁶⁾、非小細胞肺癌の化学療法においてもCisplatinに伴う悪心嘔吐が著明に改善されている。また、G-CSF (granulocyte-colony-stimulating factor)の臨床応用が可能になり肺癌の化学療法後の好中球減少に対する効果が確認され¹⁷⁾、有用性が示されてきている。G-CSFを使用して骨髄抑制より早期に脱却することで投与間隔を短縮し、薬剤のdose intensityを高める治療の臨床研究が開始されている。

非小細胞肺癌の化学療法の成績は未だきわめて不本意な状態にあるのが現状であり、これまでよりもさらに奏功率、生存率を上昇させるよう努めなければならない。治療成績のみならず患者のquality of lifeを向上せしめるような治療法の改善に努力すべきである。

V 結 語

手術不能の非小細胞肺癌50例に対してPVM療法を施行した成績を検討し以下の結果を得た。

- 1 奏功率は20%で、50%生存期間は41.3週であった。
- 2 血液毒性としてはGrade 3が白血球数減少で26例、ヘモグロビン値低下で3例、血小板数減少で2例存在した。Grade 4は白血球数減少と血小板数減少にそれぞれ2例ずつ認められた。血液毒性以外では悪心、嘔吐、食欲不振がほぼ全例に認められた。

稿を終えるに際し、御協力を頂いた厚生連篠の井総合病院院長坂正幸、渡辺 徳、厚生連松代総合病院北沢邦彦、岡谷塩嶺病院上篠と司昌、厚生連新町病院小瀬川和雄、総合病院豊科赤十字病院平山二郎、山口伸二、国立療養所東松本病院福島雅夫の諸先生方に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 守屋欣明：肺癌の集検。Medicina 28 : 392-394, 1991
- 2) Gralla RJ, Casper ES, Kelsen DP, Braun DW Jr, Dukeman ME, Martini N, Young CW, Globey RB : Cisplatin and Vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung : a randomized trial investigating two dosage schedules. Ann Intern Med 95 : 414-420, 1981
- 3) 日本肺癌学会：肺癌取扱い規約 改訂第三版, 1987
- 4) 国頭英夫：非小細胞肺癌の治療。Medicina 28 : 462-467, 1991
- 5) 新海 哲, 高橋 将, 西條長宏：非小細胞肺癌化学療法の実況。治療 73 : 855-871, 1991
- 6) 西脇 裕, 児玉哲郎, 林辺 晃, 森川哲行, 北條史彦, 西山敬一郎, 北谷知巳, 阿部 薫：切除不能肺非小細胞癌に対するCDDP+VDS (CV)とCDDP+MMC+VDS (CMV)の無作為比較試験：第28回日本癌治療学会：376, 1990 (抄録)
- 7) 佐々木英夫, 大村素子, 福原弘文, 宮沢輝臣：肺非小細胞癌に対するMitomycin-C, Vindesine, Cisplatin

3 剤併用療法の検討. 広島医学 41 : 20-23, 1988

- 8) Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, Ohe Y, Kojima A, Oshita F, Saijyo N : A randomized clinical trial of Vindesine plus Cisplatin versus Mitomycin plus Vindesine and Cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 27 : 571-575, 1991
- 9) Fukuoka M, Masuda N, Furuse K, Negoro S, Takada M, Matsui K, Takifuji N, Kudoh S, Kawahara M, Ogawara M, Kodama N, Kubota K, Yamamoto M, Kusunoki Y : A randomized trial in inoperable non-small-cell lung cancer : Vindesine and Cisplatin versus Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin versus Etoposide and Cisplatin alternating with Vindesine and Mitomycin. *J Clin Oncol* 9 : 606-613, 1991
- 10) Einhorn LH, Loehrer PJ, Williams SD, Meyers S, Gabrys T, Nattan SR, Woodburn R, Drasga R, Songer J, Fisher W, Stephens D, Hui S : Random prospective study of Vindesine versus Vindesine plus high-dose Cisplatin versus Vindesine plus Cisplatin plus Mitomycin C in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 4 : 1037-1043, 1986
- 11) Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Feld R, Arnold AM, Ayoub JI, Wilson KS, Latreille J, Wierzbicki RF, Hill DP : Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer—report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 6 : 633-641, 1988
- 12) Williams CJ, Wood R, Levi J, Page J : Chemotherapy for non-small cell lung cancer : a randomized trial of Cisplatin/Vindesine v no chemotherapy. *Semin Oncol* 15 : 58-61, 1988
- 13) Bunn PA Jr : The expanding role of Cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 16 : 10-21, 1989
- 14) Gandara DR, Wold H, Perez EA, Deisseroth AB, Doroshow J, Meyers F, McWhirter K, Hannigan J, De Gregorio MD : Cisplatin dose intensity in non-small cell lung cancer : phase II results of a day 1 and day 8 high-dose regimen. *J Natl Cancer Inst* 81 : 790-794, 1984
- 15) Ozols RF : Cisplatin dose intensity. *Semin Oncol* 16 : 22-30, 1989
- 16) 古江 尚, 太田和雄, 田口鐵男, 仁井谷久暢, 小川暢也 : 抗悪性腫瘍剤による悪心・嘔吐に対する Granisetron の臨床評価 (第 2 報) —プラセボを対照とする多施設二重盲検比較試験—. *臨床医薬* 6 (suppl 5) : 63-86, 1990
- 17) Eguchi K, Sasaki S, Tamura T, Sasaki Y, Shinkai T, Yamada K, Soejima Y, Fukuda M, Fujihara Y, Kunitou H, Tobinai K, Ohtsu T, Suemasu K, Takaku F, Saijo N : Dose escalation of recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor (KRN 8601) in patients with advanced malignancy. *Cancer Res* 49 : 5221-5224, 1989

(5 . 11 . 12 受稿)