

肺腺癌術後再発症例に対する Docetaxel (TXT), Carboplatin (CBDCA) 併用化学療法 of 早期 II 相試験

郡 隆之¹・羽田圓城¹・坂口浩三¹・池田晋悟¹・
川野亮二¹・柳田正志¹・久米基彦¹・守屋康充¹

要旨 **目的** . 肺腺癌術後再発症例に対する Docetaxel , Carboplatin 併用化学療法 of 早期 II 相試験を実施し効果と安全性を検討した . **方法** . 70 歳以下 , PS 0 ~ 2 を対象に Docetaxel (60 mg/m²) , Carboplatin (5 area under the concentration-time curve) を 3 週間隔で 2 コース投与後効果判定を行い , PD 以外は 2 ヶ月間隔で治療を継続した . **結果** . Fleming 法による中間解析で有効と判定し , 15 例で試験を早期終了した . 総投与数 66 回 , 中央値 4 回 (range 2 ~ 9) , 観察期間は 10.6 ~ 23.1 ヶ月 (中央値 20.3 ヶ月) . CR ; 1 例 , PR ; 3 例 , NC ; 9 例 , PD ; 2 例で , 全奏効率は 26.7% (95% CI : 4.2 ~ 49.0%) であった . 効果発現までの期間は中央値 4 週 (3.6 ~ 8 週) , 全奏効期間は中央値 43.6 週 (9.4 ~ 68.7 週) . Grade3 以上の主な副作用は貧血 2 例 (13.3%) , 白血球減少 7 例 (46.7%) , 好中球減少 10 例 (66.7%) , 血小板減少 2 例 (13.3%) で , 治療関連死を 1 例 (6.7%) 認めた . 化学療法後の 1 年生存率は 51.9% (95% CI : 25.9 ~ 77.8%) , 生存期間中央値は 19.8 ヶ月であった . **結論** . 本療法は安全に実施可能で , 抗腫瘍効果の得られる可能性が示唆された . (肺癌 . 2002;42:85-91)

索引用語 化学療法 , 再発肺癌 , ドセタキセル , カルボプラチン , 腺癌

Early Phase II Study Of Combination Chemotherapy of Docetaxel and Carboplatin in Patients With Postoperative Recurrent Adenocarcinoma of the Lung

Takayuki Kori¹ ; Enryo Hata¹ ; Hirozou Sakaguchi¹ ; Shingo Ikeda¹ ;
Ryouji Kawano¹ ; Masashi Yanada¹ ; Motohiko Kume¹ ; Yasumitsu Moriya¹

ABSTRACT **Objective.** Efficacy and safety of combination chemotherapy with Docetaxel (D) and Carboplatin (C) were evaluated in this early phase II study in patients with postoperative recurrent adenocarcinoma of the lung. **Study design.** D (60 mg/m², day 1) and C (5 area under the concentration-time curve, day 1) were given every 3 weeks to patients with aged under 70 years old and a Performance Status of 2 or less. Subsequently, D and C were given every 2 months until PD. This early phase II study was based on the Fleming method with two steps, was stopped early if significant efficacy was recognized in interim analysis. **Result.** The total of number courses was 66, the median was 4 courses (range 2 ~ 9 courses) , follow up period 10.6 ~ 23.1 months (median 20.3 months) . The overall response rate was 26.7% (95% CI: 4.2 ~ 49.0%) , with 1 CR, 3 PR, 9 NC and 2 PD. Median time to response was 4 weeks (range: 3.6 ~ 8 weeks) , and median response duration was 43.6 weeks (range: 9.4 ~ 68.7 weeks) . Grade 3 or more toxicity consisted of 2 cases of anemia (13.3%) , 7 cases of leucocytopenia (46.7%) , 10 cases of neutrocytepenia (66.7%) and 2 cases of thrombocytopenia (13.3%) . There was one treatment-related death (6.7%) . One-year survival is 51.9% (95% CI: 25.9

¹ 三井記念病院呼吸器センター外科 .

別刷請求先 : 郡 隆之 , 利根中央病院外科 , 〒378-0053 群馬
県沼田市東原新町 1855-1 (e-mail: kohri@po1.kannet.ne.jp) .

¹ Department of Surgery, Respiratory Center, Mitsui Memorial
Hospital, Japan.

Reprints: Takayuki Kori, Department of Surgery, Tone Central
Hospital, 1855-1 Higashiharashinmachi, Numata-shi, Gunma 378-
0053, Japan (e-mail: kohri@po1.kannet.ne.jp)

Received July 23, 2001; accepted January 25, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

~ 77.8%) and median survival has not yet been reached. **Conclusion.** This combination chemotherapy shows efficacy and warrants further investigation in future. (*JJLC*. 2002;42:85-91)

KEY WORDS Chemotherapy, Recurrent lung cancer, Docetaxel, Carboplatin, Adenocarcinoma

背景

当科では再切除・放射線療法が可能な原発性肺癌術後再発症例に対して、積極的に追加治療を施行し良好な結果を得てきた。^{1,2}しかし、これらの治療が不能な症例に対する有効な治療法は確立されていない。また、組織により治療効果に相違があるのかについての検討もなされていない。

近年、非小細胞肺癌に適応をもつ新規抗悪性腫瘍剤が開発され、単剤の奏効率が20%を超える有用性が認められている。肺癌術後再発症例に対しての化学療法は未だ確立していないが、新規抗悪性腫瘍剤により抗腫瘍効果が期待できる可能性がある。Docetaxel (TXT) は単剤で100 mg/m²の1時間点滴静脈注射で23~38%の奏効率³⁻⁵と5.8~10.9 MのMSTを得たと報告されている。⁶TXTはCisplatin (CDDP)との併用療法の報告が多く、30~45%の奏効率、生存期間中央値(MST)は8.4~11.5 Mである。⁷⁻¹⁰しかし、CDDPは吐気、嘔吐、神経症状などの有害事象を伴い、腎保護のため補液を必要とする。肺癌術後再発症例では、肺切除後のため肺血管床が減少しているため、多量の補液を行なった場合、水分出納の管理には注意を要する。一方、Carboplatin (CBDCA)は補液を必要とせず、非血液的な副作用もCDDPより軽減されている。また、単剤で奏効率9~16%、MST 7.3 Mを有し、CDDPとほぼ同等の効果を示す。¹¹⁻¹²海外では、TXTとCBDCAの併用療法の推奨用量は、TXT 100 mg/m²、CBDCAはCalvert's formula¹³で6 mg/ml・minのarea under the concentration-time curve (AUC)であり、^{7,14}第II相試験では奏効率36% (95% CI: 20~55%)、MST 13.9 M、1年生存率52%と報告されている。¹⁵本邦の非手術症例における単剤、併用療法の推奨用量はTXT 60 mg/m²、CBDCA 5.5~6 AUCである。¹⁶⁻¹⁸本療法の組織学的分類別による治療成績の相違については不明である。そこで、今回われわれは放射線療法・再切除不能な肺癌術後再発症例に対するTXTとCBDCAの2剤併用試験を実施し、その有効性及び安全性を検討した。

目的

再切除・放射線療法が不能な肺癌術後再発症例に対するTXTとCBDCAの併用療法を実施し、効果と安全性を検討する早期第II相試験を実施した。

対象および方法

1. 実施施設および実施機関

三井記念病院呼吸器センター外科で1999年10月より2000年5月まで実施された。

2. 対象

対象は以下の基準に適合する症例とした。

- 1) 再切除・放射線療法不能な肺癌術後再発症例
- 2) 脳・骨を除く再発巣で組織診または細胞診で肺癌の診断が得られた症例。また、脳・骨転移については画像診断を用いた。
- 3) 測定可能病変または評価可能病変を有する症例
- 4) 化学療法の既往の無い症例
- 5) Performance Status (PS) (ECOG) が0~2の症例
- 6) 試験薬剤投与開始後3ヶ月以上の生存が見込まれる症例
- 7) 年齢が25歳以上70歳以下の症例
- 8) 主たる臓器が十分保持されており、下記の検査を満たしている症例
 - ① 血色素 9 g/dl 以上
 - ② 白血球数 4000/μl 以上
 - ③ 血小板数 10万/μl 以上
 - ④ 総ビリルビン 2.0 mg/dl 以下
 - ⑤ GOT, GPT, AL-P は正常値の2倍以下
 - ⑥ 血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以下
- 9) 本治療の被験者となることについて十分説明し、本人から文章または口頭による同意が得られている症例
- 10) 過去に肺癌に対する治療の有無は問わない。前治療のある場合はその効果および副作用の影響が持ち越されていない症例(先行治療終了後4週以上経過していること)。

除外症例

- 11) なお合併症を有する症例(重篤な心疾患やコントロール不能の狭心症、3ヶ月以内の心筋梗塞例。コントロール困難な糖尿病、高血圧症例。その他、治験の施行に重大な支障をきたすと判断される合併症を有する症例)、妊婦、授乳婦および妊娠の可能性のある症例、高度の便秘、イレウスを来している症例、活動性の重複癌のある症例、脳転移単独症例は対象としないこととした。運動麻痺、末梢神経障害を有する症例も対象外としたが、腫瘍が原因によるもので、腫瘍縮小によって症状緩和が期待できる症例に限って対象に含めた。放射線治療を必

要とする骨転移単独症例には放射線治療を第1選択とし、治療無効例は化学療法の対象群に含めた。また、脳・骨転移と他部位の転移の併発例は、 γ ナイフ、全脳照射、骨転移部放射線治療を先行し、脳・骨転移部は化学療法の効果判定には含めないこととした。脳転移の診断にはMRIを用いた。また、骨転移の診断は、骨シンチグラム陽性、かつ同部位のMRIでT1強調像低信号、T2強調像高信号、T1造影強調像高信号であった場合、転移陽性とした。なお、TXTあるいはCBDCAを用いた導入化学療法施行例は除外した。

3. 患者の同意およびGCPの遵守

本試験の実施に際し、被験者に内容を説明文章に基づき説明し、全例で本人の自由意志による同意を得た。なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)^{9,20}を遵守して実施した。

4. 治療方法

投与量・投与方法は以下のごとく設定した。TXT 60 mg/m²、CBDCA 5AUCを3週間隔で2コース投与し効果判定を行い、CR、PR、NC症例に対してはPDになるまで2ヶ月おきの維持療法を施行した。効果判定は胸腹部にはCTを用い、脳・骨転移部の評価が必要な症例に対してはMRIを用いた。

投与方法はいずれも静脈内投与とした。TXTは生理食塩水500 mlに溶解し、1時間で点滴投与し、3時間後にCBDCAを1時間で点滴投与した。なお、アレルギー・浮腫の予防を目的としてデキサメタゾンの前投薬を使用した。

2コース目以降の投与は、以下の基準をすべて満たしていることを確認した上で開始した。ただし、前コース投与開始から5週間目までに回復していない症例については、投与を中止した。なお、G-CSFを投与した症例では、G-CSFの投与中止後2日目以降の血液学的検査で、以下の基準をすべて満たしていることを確認することとした。1)ヘモグロビン 9 g/dL、2)好中球数 2000/mm³、3)血小板数 100000/mm³、4)総ビリルビン 1.5 mg/dL、5)クレアチニン 1.2 mg/dL以下、6)GOT、GPT、ALP正常値上限の2倍以下。

また、以下の事態が発生した場合は当該症例における投与を中止した。1)重篤な副作用が発生した場合。2)病態の明らかな進行(PD)が認められた場合。3)新たな疾患の併発または合併症の増悪により試験の継続が困難と判断された場合。4)患者が投与中止を希望した場合。

5. 併用療法

併用禁止薬剤

試験薬の評価に影響を与えと考えられる化学療法、ホルモン療法(前投薬は除く)、BRM療法、放射線療法および手術療法は、試験期間中禁止する。

好中球数減少時の対症療法

対象は再発症例であり、残肺機能は少なく肺炎が致死的可能性があること、非手術症例と比べて全身の予備能力は低いことが考えられるため、骨髄抑制対策は強化し、grade3以上の白血球・好中球減少症を極力起こさないよう早期のG-CSF投与を行うこととした。また、単球が好中球に先駆けて低下することが知られており²¹当科での経験でも単球40/ μ l未満の症例にgrade3以上の好中球減少症を来していた。そこで、G-CSF製剤は、白血球が3000/ μ l未満、好中球が2000/ μ l未満、単球が40/ μ l未満のいずれかを満たした場合投与することとした。好中球数が5000/mm³以上、あるいは、好中球数が2000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、G-CSF製剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断し得る状態に回復した時点にて投与を中止した。Grade3以上の貧血(Hb < 8.0 g/dL)、Grade3の血小板数減少(< 20000/mm³)が認められた場合には、赤血球輸血、血小板輸血を適宜行った。上記以外の薬剤、治療のうち、鎮痛剤や副作用発現時の対処療法は適宜実施した。

6. 後治療

CR、PR、NC例については、主治医判断にて可能な限り継続投与を行い、本臨床試験治療終了後、明らかな再発、再燃を認めるまでは、原則として癌に対する治療は行わないこととした。PD例については、本臨床試験治療終了後の治療には制限を設けなかった。

7. エンドポイント

プライマリー・エンドポイントは、奏効率(登録症例のうち全適格例および評価可能例を分母とし、CR、PR例を分子とする割合)とする。また、セカンダリー・エンドポイントは生存期間(1年生存率及び中央値(MST))、効果発現までの期間、全奏効期間とした。

8. 腫瘍効果と安全性の評価方法

本剤投与開始前と投与中、投与終了後、対象病変および自覚各症状の観察、臨床検査を定期的に行い、腫瘍効果と安全性を評価した。腫瘍効果は、日本肺癌学会「肺癌取扱い規約 改訂第5版」²²安全性は日本癌治療学会「固形癌化学療法効果増強の判定基準」²³に従って判定した。なお、全登録症例について治療担当医師出席のもとに症例検討会を行い、症例の適格性、腫瘍効果および安全性の評価を行った。抗腫瘍効果の判定時期は、プロトコル治療終了直後に、中止例ではその時点とした。

9. 統計学的事項

必要症例数はFleming's Design^{24,25}を用いて計算した。期待有効率25%、閾値有効率5%、 α エラー=0.10、パワー=0.90と設定すると必要症例は35症例となる。15症例で中間解析を行い、奏効例が1症例以下の場合は試験継続無効とし研究を終了する。奏効例が3症例以上の場合は有効として研究を早期終了する。2症例の場合更

Table 1. Patients characteristics

Characteristic		No. of patients(%)
Total no. patients		15
Gender	Male	9(60.0)
	Female	6(40.0)
Age	Median	56
	(range)	40-70
Performance status (ECOG)	0	11(73.3)
	1	3(20.0)
	2	1(6.7)
	3	0(0)
Histology	W/D	6(40.0)
	M/D	5(33.3)
	P/D	4(26.7)
Stage in operation	I B	1(6.7)
	II A	2(13.3)
	II B	1(6.7)
	III A	6(40.0)
	III B	5(33.3)
Curability	Radical cure	11(73.3)
	Non-radical cure	4(26.7)

W/D indicates well differentiated; M/D, moderately differentiated; and P/D, poorly differentiated.

Table 2. Clinical efficacy of docetaxel and carboplatin in patients with postoperative recurrent lung adenocarcinoma

Total no. patients		15
Response	No.	%
PD	2	13.3
NC	9(MR 1)	60.0(6.7)
PR	3	20.0
CR	1	6.7
CR + PR	4	26.7
95%CI		4.2-49.0%

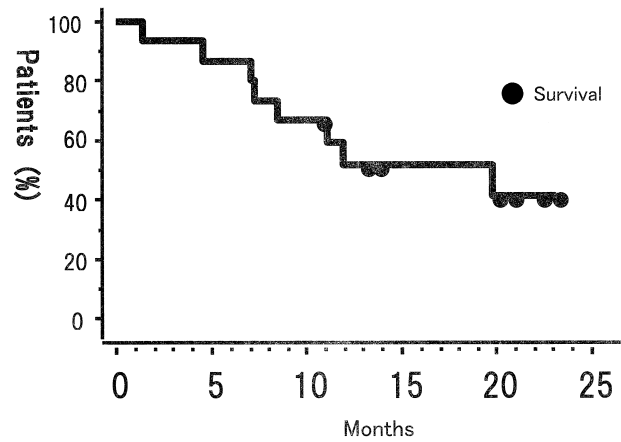
CR indicates complete response; PR, partial response; NC, no change; MR, minor response; and PD, progressive disease.

に 20 症例追加し, 35 症例中奏効例が 2 症例以下の場合には試験継続無効とし研究を終了する. 本方法は, 本治療法が 5% 以下の有効性であった場合, 中間解析で 83% の確率で棄却することが可能である. 生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い, 1 年生存率, MST とそれぞれの 95% 信頼区間 (95% CI) を求めた.

結果

1. 症例の取扱い, 患者背景

本試験に登録された最初の 15 例は全例適格例であったため, 中間解析を行った. 4 例に CR + PR を認めたと

**Figure 1.** Overall survival of all patients treated with docetaxel and carboplatin.

め, 有効として研究を早期終了した. 解析対象症例 15 例の背景因子を Table 1 に示す.

また, 対象症例の先行治療の内訳は ①初回手術のみ: 9 例, ②初回手術 + 再発部に対する放射線療法: 4 例, ③初回手術 + 再手術: 2 例であった.

化学療法開始時の再発部位は遠隔転移 12 例 (1 臓器: 6 例, 2 臓器: 5 例, 3 臓器: 1 例), 局所再発 3 例. 主な部位 (複数部位含む) は, 遠隔転移では, 肺 8 例 (53.3%), 骨 5 例 (33.3%), 脳 3 例 (20.0%) で, 局所再発では, 悪性胸水 2 例 (13.3%), 縦郭リンパ節 1 例 (6.7%) であった. また, 初回手術から化学療法開始までの期間は, 中央値 16.4 ヶ月 (1.6 ~ 78.8 ヶ月) であった.

2. 投与状況

目標の 2 コース投与を 15 例全例完遂した. 総投与コースは 66 回, 投与コース中央値は 4 (2 ~ 9) であった.

3. 腫瘍効果

解析時対象例 15 例における腫瘍効果を Table 2 に示した. CR; 1 例, PR; 3 例, NC; 9 例 (MR; 1 例含む), PD; 2 例, 全奏効率は 26.7% (95% CI: 4.2 ~ 49.0%) であった. CR・PR の内訳は, CR は骨転移 1 例, PR は肺転移 3 例であった.

奏効例 4 例の効果発現 (50% 以上の腫瘍縮小) までの期間は 3.6 ~ 8 週で中央値 4 週であった. CR 期間は 33.7 週, PR 期間は 5.7 ~ 67.8 週 (中央値 63.5 週) であった. 奏効例および NC 症例の全奏効期間は 9.4 ~ 68.7 週 (中央値 43.6 週) であった.

4. 生存期間の評価

観察期間は 10.6 ~ 23.1 ヶ月観察, 中央値 20.3 ヶ月であった. 化療後の 1 年生存率は 51.9% (95% CI: 25.9 ~ 77.8) (Figure 1), 生存期間中央値は 19.8 ヶ月であった. 現在, CR; 1 例は他病死, PR; 1 例, NC; 4 例は癌死となったが, 残り 7 症例は生存中 (10.4 ~ 23.1 ヶ月) である.

Table 3. Toxicity

case No.	age	gender	anemia	leukopenia	neutropenia	thrombopenia	total bilirubin	anorexia	nnausea, vomiting	diarrhea	respiration	alopecia	infection
1	72	M	0	2	3	0	0	1	0	0	0		0
2	60	M	2	2	1	0	0	2	2	3	0	2	2
3	57	M	1	4	4	0	0	1	1	2	0	2	1
4	53	F	0	3	3	0	0	2	1	3	0	2	0
5	60	M	0	2	3	0	0	0	1	0	0	2	0
6	49	F	1	4	3	0	0	2	0	0	0	2	0
7	56	M	3	3	3	0	0	0	1	3	0	2	2
8	52	M	3	4	4	4	4	0	2	3	4	2	3
9	41	M	0	3	3	0	0	2	2	1	0	2	0
10	66	M	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3	3
11	68	F	0	2	3	0	0	0	0	1	0	0	0
12	52	F	0	4	4	3	0	3	1	0	0	0	0
13	64	F	1	2	2	0	0	0	3	0	0	1	0
14	67	M	1	2	2	0	0	0	1	0	0	1	0
15	63	M	0	2	2	0	0	0	1	0	0	1	0
No. of case with grade 3,4			2	7	10	2	1	1	1	4	1	1	2
(%)			13.3	46.7	66.7	13.3	6.7	6.7	6.7	26.7	6.7	6.7	13.3

5. 安全性

全症例(15例)の全ての投与コースについて安全性が評価された。主な有害事象は血液毒性であった(Table 3)。Grade 3以上の副作用は、貧血2例(13.3%)、白血球減少7例(46.7%)、好中球減少10例(66.7%)、血小板減少2例(13.3%)であった。Grade 4の好中球減少は3例(20%)認め、発熱を有する好中球減少症は2例(13.3%)に認めた。また、肺炎を1例(6.7%)認めたが、敗血症死は認められなかった。

非血液毒性は、軽微なものが主で、Grade 3以上の発現数としては、食欲低下1例(6.7%)、嘔気嘔吐1例(6.7%)、下痢4例(26.7%)、脱毛1例(6.7%)認めた。

1例が脳梗塞増悪によるADLの低下のため2コース投与後治療継続不可能となった。

虚血性結腸炎穿孔性腹膜炎による治療関連死を1例(6.7%)認めた。52歳男性で、胸骨正中切開、左上葉切除、ND3αの術後第18病日に皮膚転移・胸壁転移を来した。第47病日から化学療法を開始し、2コース目の抗癌剤投与後6日目よりGrade 4の好中球減少を来した。10日目にGrade 0に回復したが、同日痰閉塞による左下葉無気肺を呈し呼吸不全となり挿管し、人工呼吸器管理となった。右下葉の軽度の肺炎を併発したが、抗癌剤投与で改善した。ウィーニングが進み抜管を予定していたが、18日目に出血性胃潰瘍を併発しショックとなった。輸血、昇圧剤の投与で救命しえたが、全身状態は悪化し、23日目に虚血性結腸炎の穿孔性腹膜炎で死亡した。ショックによる血圧低下とカテコラミンによる腸管

の虚血が原因と思われる。抗癌剤投与と死因との因果関係は不明である。

考 察

再切除・放射線療法不能な肺腺癌術後再発症例に対するTXT, CBDCA 併用化学療法の効果と安全性を検討した。

現在本邦ではTXT, paclitaxel(TXL), gemcitabine, vinorelbine, irinotecanの5剤が新規抗癌性腫瘍剤として使用可能である。併用療法の組み合わせとしては新規抗癌性腫瘍剤同士、あるいはプラチナ製剤などの報告がある。新規抗癌性腫瘍剤同士のレジメは報告例がまだ少なく、プラチナ製剤との併用療法の報告が多い。そこで、非手術例で十分に検討がなされている新規抗癌性腫瘍剤とプラチナ製剤を用いた併用療法を選択した。新規抗癌性腫瘍剤の選択は1コース1回の薬剤投与で済むタキサンを選択した。タキサンはTXT, TXLの2剤が市販されているが、前投薬の投与や専用輸液ラインの使用の必要がなく投与方法が簡便なこともありTXTを選択した。一方、プラチナ製剤は補液の必要ないCBDCAを選択した。

本邦の非小細胞肺癌の進行非手術症例に対するTXT併用療法時のCBDCAの推奨用量は5.5~6.0と報告されている¹⁶⁻¹⁸。Jodrellらの検討で、CBDCAは5AUCまではAUCの増加とともに奏効率が上昇するが、それ以上ではAUCが増加しても奏効率増加率は少ないことが知られている²⁶。CBDCA増量に伴う危険性と治療効果を踏ま

えて、CBDCAは5AUCに設定した。

当科でのTXTを用いた4例のパイロットスタディーで、発熱を伴うgrade4の好中球減少症を2例経験しており、一般的なG-CSF製剤による補助のない21日cycleの6コース連続投与では予定投与困難症例が多く出現する可能性が示唆された。また、術後再発症例では残肺機能は少なく、肺炎が致死的になる可能性があること、非手術症例と比べて全身の予備能力は低いことが考えられ、用量設定を高めた化学療法は危険であると思われた。そこで、G-CSF製剤の早期投与と、初回2コース投与後は、十分体力の回復が期待できる2ヶ月間休養を取った後、次のコースを投与するレジメとした。本方法は、骨髄抑制が軽微な患者では、2コース目以降は、抗癌剤投与後翌日退院して外来でのフォローアップも可能であり、入院費の削減・在宅期間の延長という利点もある。しかし、一般的な6コース連続投与の効果と安全性の検討は行っておらず、今後の検討が必要である。

本試験の結果主たる副作用は、白血球減少、好中球減少であったが、G-CSFの早期の投与により、Grade4は出現したものの、重篤な感染症を来した症例は1例も認めなかった。非血液毒性は、重篤なものは無かったが、投与翌日から数日間にかけて顔面紅潮・吃逆と投与後4から6日目にかけての遅発性の食思不振・吐気、3週目前後の脱毛が特徴的であった。また、便秘・下痢のいずれかを数日間訴える症例を認めたが、下剤・整腸剤の投与でコントロール可能であった。

治療関連死は拡大郭清手術術直後の再発症例の1例に認めた。

全身状態・術後の肺機能の回復が不十分な状態で化学療法を行わざるを得ない症例であった。本療法は術側肺の喀痰排出能が十分改善した後でなければ、肺合併症を契機に全身状態の重症化を招く恐れがあり、適応・用量の設定は慎重に行うべきであると考えられた。

今回の治療法で、26.7% (95% CI: 4.2~49.0%)の奏効率と、51.9% (95% CI: 25.9~77.8%)の1年生存率、19.8ヶ月のMSTが得られた。再切除・放射線療法不能な肺腺癌術後再発症例に対しても、非手術症例と同等の奏効率、1年生存率が認められた。根治療法としては、不十分な効果ではあるが、一部の患者には生存期間の延長をもたらす可能性が示唆された。

術後再発症例に対するベストサポータティブケアと化学療法との予後の比較については、われわれの検索しえた範囲では見当たらず、今後比較検討する必要がある。

以上の成績から、TXT、CBDCAの併用療法は副作用に対する十分な注意を行えば実施可能で、腫瘍効果の得られる可能性が示された。

結 語

根治的放射線療法・再切除不能な肺腺癌術後再発症例に対するTXT、CBDCA併用化学療法の早期II相試験を実施した。

おもな副作用は白血球減少、好中球減少で、術直後の再発症例の1例(6.7%)に治療関連死を認めたが、術後の機能回復が得られた症例に対してはほぼ安全に施行可能であった。

26.7%の奏効率(4/15)(95% CI: 4.2~49.0%)が得られ、抗腫瘍効果の得られる可能性が示唆された。

今後、精度を高めた後期II相試験が必要と考えられた。

REFERENCES

1. 坂口浩三, 池田晋悟, 川野亮二, 他. 肺癌術後フォローアップシステムと再発癌病巣の治療 再手術症例を中心に. 日外会誌. 1999;100(suppl) 49.
2. 坂口浩三, 池田晋悟, 川野亮二, 他. 肺癌根治手術後肺転移巣切除症例の検討. 日呼吸会誌. 2000;38(suppl)178.
3. Cerny T, Kaplan S, Pavlidis N, et al. Docetaxel (Taxotere) is active in non-small-cell lung cancer: a phase II trial of EORTC Early Clinical Trials Group (ECTG). *Br J Cancer*. 1994;70:384-387.
4. Francis PA, Rigas JR, Kris MG, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with stage III and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:1232-1237.
5. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:1238-1244.
6. Belani CP. Docetaxel in combination with platinum in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology*. 1997;11:42-45.
7. Belani CP, Hadeed Y, Ramanathan R, et al. Docetaxel and carboplatin: a phase I and pharmacokinetic trial for advanced non-hematologic malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997;16:220a. Abstract 77.
8. Le Chevalier T, Monnier A, Douillard JY, et al. Docetaxel (Taxotere) plus cisplatin: an active and well-tolerated combination in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34:2032-2036.
9. Zalcberg J, Millward M, Bishop J, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:1948-1953.
10. Belani CP, Bonomi P, Dobbs T, et al. Docetaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicenter phase II trial. *Clin Lung Cancer*. 1999;1:144-150.
11. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1989;7:1602-1613.
12. Green MR, Kreisman H, Luikart S, et al. Carboplatin in non-small-cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B experience. In: Bunn PA Jr, Canetta R, Ozols R, et al, eds. *Current Perspectives and Future Directions*.

- Philadelphia: Saunders; 1990:301-306.
- 13 . Calvert AH, Newell DR, Grumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989;7:1748-1756.
 - 14 . Giannakakis T, Ziras N, Kakolyris S, et al. Docetaxel in combination with carboplatin for the treatment of advanced non-small cell lung carcinoma: a multicentre phase I study. *Eur J Cancer.* 2000;36:742-747.
 - 15 . Belani CP, Einzig A, Bonomi P, et al. Multicenter phase II trial of docetaxel and carboplatin in patients with stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2000; 11:673-678.
 - 16 . 高倉俊二, 藤井 宏, 西村尚志, 他 . 非小細胞癌に対するカルボプラチン・ドセタキセルによる化学療法の Phase I study . 肺癌 . 1999;39:556.
 - 17 . 鈴木隆二郎, 谷口博之, 近藤康博, 他 . IV 期非小細胞癌に対する Docetaxel (TXT) と Carboplatin (CBDCA) 併用の Phase I/II study . 肺癌 . 1999;39:556.
 - 18 . 柴田和彦, 笠原寿郎, 日置詩子, 他 . 進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン (CBDCA) , ドセタキセル (DTX) 併用の modified continual reassessment method (mCRM) を用いた第 I 相試験 . 肺癌 . 1999;39:555.
 - 19 . 英国製薬工業協 . 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 . 臨床評価 . 1989;17:323-332.
 - 20 . 英国製薬工業協 . 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 . 臨床評価 . 1990;18:159-168.
 - 21 . Kondo M, Oshita F, Kato Y, et al. Early monocytopenia after chemotherapy as a risk factor for neutropenia. *Am J Clin Oncol.* 1999;22:103-105.
 - 22 . 日本肺癌学会, 編集 . 肺癌取扱い規約 改訂第 5 版 . 東京 : 金原出版 ; 1999:142-153.
 - 23 . 日本癌治療学会 . 固形癌化学療法効果増の判定基準 . 日癌治 . 1986;21:943-968.
 - 24 . Fleming TR. One sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics.* 1982;38:143-151.
 - 25 . Simon R. How large should a phase II trial of a new drug be ? *Cancer Treat Rep.* 1987;71:1079-1085.
 - 26 . Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:520-528.