

進行非小細胞肺癌に対する CDDP , VNB , MMC , 3 剤併用化学療法

金子公一¹・菊池功次²・中山光男²・星 永進³・
池谷朋彦³・尾関雄一⁴・水渡哲史⁵

要旨 **目的**．臨床病期 III 期 , IV 期の非小細胞肺癌に対してシスプラチン (CDDP) + ビノレルビン (VNB) + マイトマイシン (MMC) の 3 剤併用化学療法を施行し , 安全性と有効性について多施設による臨床検討を行った . **方法** . 75 歳以下の原発性非小細胞肺癌の初回治療例を対象に CDDP 80 mg/m² (day1) , MMC 8 mg/m² (day1) , 非手術例は VNB 25 mg/m² (day1 , 8) , 術前投与例は VNB 20 mg/m² (day1 , 8) の投与を 1 コースとし , 2 コース以上の投与を目標とした . **結果** . 登録症例は 46 例 . 39 ~ 72 歳 (平均 61 歳) で , 臨床病期は IIIA 期 26 例 , IIIB 期 10 例 , IV 期 10 例 . 投与完遂は 1 ~ 3 (平均 1.6) コースで , 2 コース以上の投与完遂は 21 例 (46%) であった . Grade 3 以上の有害事象は , 白血球減少 13 例 (28%) , 血小板減少 6 例 (13%) , ヘモグロビン値減少 4 例 (9%) のほか嘔気 , 食欲不振 4 例 (9%) , 静脈炎 2 例 (4%) , 腎不全 1 例 (2%) であったが , すべて軽快して重篤な合併症には至らず治療関連死亡はなかった . 抗腫瘍効果は評価可能例 35 例 (76%) で , 効果判定は PR 13 例 , NC 18 例 , PD 4 例で奏効率は 37% であった . **結論** . CDDP + VNB + MMC 3 剤併用療法は従来の標準的 CDDP + VDS + MMC 3 剤併用療法と比べて奏効率 , 有害事象ともに遜色なく , 非小細胞肺癌の併用化学療法の選択肢の一つに含めてよいと思われた . (肺癌 . 2003;43:878-881)

索引用語 併用化学療法 , 非小細胞肺癌 , ビノレルビン , シスプラチン , マイトマイシン

Combination Chemotherapy of Cisplatin (CDDP) Vinorelbine (VNB) Mitomycin (MMC) in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Koichi Kaneko¹; Koji Kikuchi²; Mitsuo Nakayama²; Eishin Hoshi³;
Tomohiko Ikeya³; Yuichi Ozeki⁴; Tetsusi Suito⁵

ABSTRACT **Objective.** To evaluate the efficacy and tolerability of combination chemotherapy with cisplatin (CDDP) , vinorelbine (VNB) , mitomycin (MMC) , we performed a clinical study in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) . **Study Design.** Patients with clinical stage-III or stage-IV and aged under 75 years old were entered in this study from 5 hospitals in the Saitama area. CDDP 80 mg/m² and MMC 8 mg/m² were administered intravenously on day1. in inoperable case VNB 25 mg/m² , and in pre-operative case VNB 20 mg/m² administered intravenously on day1 and 8. The treatment was performed every 4 weeks and we planned to perform 2 courses or more . **Results.** Forty six patients were enrolled with a mean age of 61 (range 39-72) years old , and 26 were clinical stage-IIIa , 10 were stage-IIIb and 10 were stage-IV. The mean number of performed courses was 1.6 (range 1-3 courses) and there were 21 cases with 2 or more courses. Toxicity of grade 3 or more consisted of 13 cases of leukocytopenia (28%) , 6 cases of thrombocytopenia (13%) , 4 cases of anemia (9%) , 4 cases of nausea or anorexia (9%) , 2 cases of phleb-

¹ 埼玉医科大学呼吸器外科 , ² 埼玉医科大学総合医療センター外科 , ³ 埼玉県立循環器呼吸器病センター呼吸器外科 , ⁴ 防衛医科大学校第二外科 , ⁵ 足利赤十字病院呼吸器外科 .

別刷請求先 : 金子公一 , 埼玉医科大学呼吸器外科 , 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 (e-mail: co1kanek@saitama-med.ac.jp) .

¹Department of Chest Surgery, Saitama Medical School; ²Department of Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical School;

³Department of Chest Surgery, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center; ⁴Second Department of Surgery, National Defence Medical College; ⁵Department of Chest Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital.

Reprints: Koichi Kaneko, Department of Chest Surgery, Saitama Medical School, 38 Morohongo, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan (e-mail: co1kanek@saitama-med.ac.jp)

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

itis (4%) and 1 case of acute renal failure (2%) There were no severe complications and no treatment-related death. The overall response rate was 37% with 13 partial response (PR), 18 no change (NC) and 4 progressive disease (PD) in 35 evaluable cases. **Conclusion.** The results indicate that the combination chemotherapy of CDDP, VNB, MMC has an anti-tumor activity in NSCLC that is comparable to the standard combination chemotherapy of CDDP, vindesine (VDS), MMC, and it is well tolerated. (*JJLC*. 2003;43:878-881)

KEY WORDS Combination chemotherapy, Non-small cell lung cancer, Vinorelbine, Cisplatin, Mitomycin

はじめに

酒石酸ビンレリピン (VNB) は半合成ピンカアルカロイド系の新規抗悪性腫瘍剤で微小管の重合を阻害して抗腫瘍効果を著し^{1,2} 非小細胞肺癌に対する単剤の第 II 相試験で 31% の奏率が報告された³ 従来の非小細胞肺癌に対する標準的化学療法と考えられているシスプラチン (CDDP)+ ビンデシン (VDS)+ マイトマイシン (MMC) の 3 剤併用療法に対して、この新規薬剤 VNB を含んだ CDDP + VNB + MMC の 3 剤併用療法は第 II 相無作為比較試験で有意差をもって抗腫瘍効果を示し⁴ 毒性では血液毒性に差はなく末梢神経障害の軽減がみられており有用な併用化学療法と考えられる。また、術前化学療法としてピンカアルカロイド、シスプラチンを含む 3 剤併用化学療法は downstage により生存期間に寄与したとの報告もあり⁵ 進行非小細胞肺癌に対する化学療法としての効果が期待される。今回こうした結果に基づき、臨床病期 III 期、IV 期非小細胞肺癌で、非手術例および術前投与例における CDDP + VNB + MMC 3 剤併用療法の安全性と有効性について多施設による臨床検討を行ったので報告する。

対象

1999 年 10 月から 2002 年 5 月までの間に以下に記す 5 施設において、病理診断の確定した臨床病期 III 期、IV 期の未治療原発性非小細胞肺癌のうち、選択基準を満たし CDDP + VNB + MMC 3 剤併用療法を施行した 46 例を対象とした。施行施設は埼玉医科大学総合医療センター外科、埼玉県立循環器呼吸器病センター呼吸器外科、防衛医科大学校第二外科、足利赤十字病院呼吸器外科、埼玉医科大学呼吸器外科で、選択基準は以下の通りである。
①組織診断または細胞診で非小細胞肺癌と診断され臨床病期 III 期または IV 期で非手術例または手術対象例の術前投与とする。②測定可能病変を有する。③ 75 歳未満である。④初回治療である。⑤ Performance Status (PS) が 0 ~ 1 である。⑥手術対象例では完全切除可能な症例。⑦少なくとも 3 か月以上生存すると予想される。⑧重篤な合併症がない。⑨活動性重複癌がない。⑩骨髄、肝、腎機能が十分に保持されている。⑪インフォームド・コ

ンセントが得られている。

方法

3 剤の投与方法は、CDDP 80 mg/m² (day1), MMC 8 mg/m² (day1)とし、非手術例は VNB 25 mg/m² (day1 , 8), 術前投与例は VNB 20 mg/m² (day1 , 8)として 4 週間隔での投与を 1 コースとした。2 コース以上の投与を目標としたが、day8 の VNB 投与は、血液所見で白血球数 2,000/mm³ 未満、血小板 75,000/mm³ 未満などの場合や患者の状態を判断して中止するようにした。また、2 コース目以降の投与条件として好中球数 1,500/mm³ 以上、血小板数 100,000/mm³ 以上の基準を設けた。

安全性の評価は「NCI-CTC ver.2.0」⁶ に従い、抗腫瘍効果の評価は日本肺癌学会「肺癌取り扱い規約 (改訂第 5 版)」⁷ に従って行った。

結果

登録された症例は 46 例。男 31 : 女 15 , 39 ~ 72 歳 (平均 61 歳) で、PS0 : 41 例、PS1 : 5 例であった。このうち非手術例が 34 例、術前投与例が 12 例で組織型は腺癌 31 例、扁平上皮癌 12 例、大細胞癌 2 例、腺扁平上皮癌 1 例、臨床病期は IIIA 期 26 例、IIIB 期 10 例、IV 期 10 例であった (Table 1)。

投与完遂したのは 1 ~ 3 コース、平均 1.6 コースで合計 73 コース、2 コース以上の投与完遂は 21 例あり、投与完遂率 46% であった。

投与に関して認められた有害事象は、血液所見では白血球減少 17 例 (37%)、血小板減少 6 例 (13%)、ヘモグロビン値減少 16 例 (35%) あったが Grade 3 以上の発現は各々、13 例 (28%)、6 例 (13%)、4 例 (9%) で、いずれも速やかに回復した。白血球減少については G-CSF 投与を施行した。自覚的有害事象では嘔気、食欲不振 34 例 (74%)、静脈炎 10 例 (22%)、脱毛 3 例 (7%)、下痢 2 例 (4%) などであったが Grade 3 以上の発現は嘔気、食欲不振 4 例 (9%) と静脈炎 2 例 (4%) のみであった。1 例で腎不全をきたし血液透析を必要としたが回復し、すべての有害事象は軽快して重篤な合併症には至らず、治療関連死亡はなかった (Table 2)。

抗腫瘍効果について評価可能な症例は 46 例中 35 例

Table 1. Patients Characteristics

Total number of patients		46
Age	Mean	61
	Range	39-72
Gender	male	31
	female	15
Performance Status (PS)	0	41
	1	5
	2	0
Histological type	adenocarcinoma	31
	squamous cell carcinoma	12
	large cell carcinoma	2
	adenosquamous carcinoma	1
Clinical stage	Ⅲ A	26
	Ⅲ B	10
	Ⅳ	10
Therapy	inoperable case	34
	pre operative case	12

Table 2. Toxicity

	Grade				grade 3 (%)
	1	2	3	4	
Leukopenia	2	2	11	2	28%
Thrombocytopenia	0	0	4	2	13%
Anemia	7	5	4	0	9%
Nausea/anorexia	11	19	4	0	9%
Phlebitis	5	3	2	0	4%
Renal failure	0	0	1	0	2%
Alopecia	2	1	0	0	0%
Diarrhea	1	1	0	0	0%

(76%)であった。測定可能病変についての肺癌取扱い規約に基づく効果判定は PR 13 例, NC 18 例, PD 4 例で奏功率は 37% であった (Table 3)。

考 察

本邦における非小細胞肺癌に対する化学療法はプラチナ製剤を中心とした併用療法が標準として行われているが、現在のところ十分な治療効果をあげるには至っていない。新規ピンカアルカロイド系抗癌剤ビノレルビン (VNB) は非小細胞肺癌に対して単剤で良好な奏功率を示し、従来のピンカアルカロイド系抗癌剤に特有であった末梢神経障害の軽減がみられたとの報告があり⁹、有効性と耐用性に期待がもたれる。一方、併用治療においては CDDP + VDS, CDDP + VNB, VNB 単剤を比較する第 III 相試験において、奏功率、生存期間ともに CDDP +

Table 3. Clinical Efficacy

evaluable case	35/46 (76%)
PR	13
NC	18
PD	4
Response Rate	37%

PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease

VNB が良好であり⁹、CDDP 単剤と CDDP + VNB の比較試験でも CDDP + VNB に良好な奏功率が示された¹⁰。国内での臨床試験では CDDP + VDS + MMC と CDDP + VNB + MMC の第 II 相無作為比較試験で奏功率 57%、生存期間中央値 290 日と CDDP + VNB + MMC が優れた成績を示している¹¹。

今回検討された 46 例のうち評価可能な 35 例の奏功率は 37% でこの国内臨床試験の成績を下回っているが、海外の CDDP + VNB の 2 剤併用療法の奏功率 26% ~ 30% と比較すると良好であり^{9,10}、CDDP + VNB に MMC を加えた 3 剤併用療法も化学療法の選択肢の一つとして考えられよう。

有害事象に関しては白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン値減少などの血液毒性が主体であった。白血球減少では Grade 4 が 2 例 (4%) にみられたが G-CSF 投与にて回復し、血小板減少、貧血についても速やかに回復して輸血を必要とした症例はなく、いずれも重篤な合併症には至らずに経過した。非血液毒性では、嘔気、食欲不振などの消化器症状が多く、VNB 投与によると思われる薬剤点滴注射部位の静脈炎が多くみられた。点滴注射部位の掻痒、疼痛、腫脹を 10 例に認め、うち 2 例が Grade 3 の皮膚潰瘍を形成した。これらも対症治療で軽快、治癒に至っているが、静脈炎については、VNB 点滴投与に際して血管の確保を確実にすることと投与後引き続き生理的食塩水の点滴などで血管の洗浄を十分に行うことにより減少していたことより、注意深い VNB の投与により発現頻度は減少すると思われた。CDDP によると思われる急性腎不全を 1 例で生じたが、血液透析を施行して改善、治癒した。またピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の容量規制因子である神経毒性、特に末梢神経障害は今回の症例では経験されず、VNB の神経毒性は従来のピンカアルカロイド系悪性抗腫瘍剤より軽減されているものと思われた。有害事象に関しては血液毒性を含めていずれも治療によって軽快、治癒しており、重篤な合併症を起こすことなくまた治療関連死亡もなく、この 3 剤併用化学療法は安全に施行されたといえる。今回の検討では生存率や生存期間に対する影響は不明であるが、少なくとも

従来から行われている CDDP + VDS + MMC の 3 剤併用療法に比べて、安全性、有効性について遜色ないものと考えられ、今後、併用化学療法の一つとして考えてよいものと思われた。

まとめ

1) III 期, IV 期非小細胞肺癌に対して CDDP + VNB + MMC の 3 剤併用化学療法を 46 例に施行して 35 例が評価可能であった。

2) 主なる有害事象は白血球減少, 血小板減少, ヘモグロビン値減少, 嘔気, 静脈炎などであったが, いずれも回復して治療関連死亡はなかった。

3) 今回の 3 剤併用化学療法の奏功率は 37% であった。

以上より CDDP + VNB + MMC3 剤併用療法は従来の標準と考えられてきた CDDP + VDS + MMC3 剤併用療法と比べて奏功率, 有害事象ともに遜色なく, 非小細胞肺癌の併用化学療法の選択肢の一つに含めてよいと思われた。

本論文の要旨は第 18 回日本肺癌学会ワークショップ(東京 2003.7.12) にて発表した。

REFERENCES

1. Fellous A, Ohayon R, Vacassin T, et al. Biochemical effect of navelbin on tubulin and associated proteins. *Semin Oncol.* 1989;16(2) suppl 4) 9-14.
2. Binet S, Fellous A, Lataste H, et al. In situ analysis of the action of navelbine on various types of microtubules using immunofluorescence. *Semin Oncol.* 1989;16(2) (suppl 4) 5-8.
3. 古瀬清行, 絹脇悦生, 本宮雅吉, 他. 未治療非小細胞肺癌患者を対象とする KW-2307 の後期第 II 相臨床試験. 癌と化学療法. 1994;21 (12) 1941-1947.
4. Kawahara M, Furuse K, Nishiwaki Y, et al. Randomized study of vinorelbine (VNB) or vindesine (VDS) with cisplatin (P) and mitomycin (M) as induction chemotherapy in stageIIIB non-small cell lung cancer(NSCLC) Final result. *Proceedings of ASCO.* 2000;Vol. 19.
5. Chell A, Lucci M, Ribechini A, et al. Pre-operative chemotherapy for stageIIIA(N2)non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1995;21:393-397.
6. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. version 2.0;1998. (日本語訳); 癌と化学療法. 1999;26 (8) 1084-1144.
7. 日本肺癌学会編. 肺癌取扱い規約(改訂第 5 版). 東京: 金原出版; 1999;142-151.
8. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al. A Phase II study of navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol.* 1991;14 (2) 115-119.
9. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: Results of a european multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:360-367.
10. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2459-2465.
11. 古瀬清行, 河原正明, 西脇 裕, 他. 非小細胞肺癌患者を対象にシスプラチン, マイトマイシンと併用する化学療法において, KW-2307 とビンデシンを比較する後期第 II 相比較試験. 新薬と臨床. 1998;47 (7) 1101-1113.