

肺癌化学療法の実況と将来

原, 信之
九州大学医学部胸部疾患研究施設内科部門 : 教授

<https://doi.org/10.15017/7333712>

出版情報 : 福岡医学雑誌. 84 (9), pp.389-394, 1993-09-25. Fukuoka Medical Association
バージョン :
権利関係 :



肺癌化学療法の現状と将来

九州大学医学部胸部疾患研究施設内科部門教授

原 信 之

Current Outcomes and Future Directions in the Chemotherapy of Lung Cancer

Nobuyuki HARA

Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine,
Kyushu University 60, Fukuoka 812

1. はじめに

肺癌は、その発生が血管やリンパ管に富む肺であるがために、早期より遠隔転移を生ずる。全体の1/3は、発見された時にすでに顕性の遠隔転移を有する。また検査では転移がなく、手術が行われた症例でも60%が遠隔を主体とした再発で死亡している。これは、術前の検査では検出できなかった微小転移巣があったことを示すものである。したがって、局所的に進行した切除不能癌では、例え顕性の転移がなくとも、多くの不顕性の微小転移があることを考えるべきである。すなわち、肺癌は局所疾患より全身の疾患としてとらえるべきで、成績を向上させるためには全身の治療である化学療法は不可欠である。

肺癌化学療法は、ここ数十年の間に著しく進歩し、小細胞癌では化学療法単独でも治癒する症例がみられるようになってきた。しかし、非小細胞癌では、化学療法で腫瘍は縮小するようになってはきたが、残念ながら完全寛解する症例はまれであり、更に有効な抗癌剤の開発が必要である。

本稿では、現在、化学療法がどの程度肺癌で有効であるか、そして今後、肺癌の化学療法はどのような方向に発展していくのかを述べてみたい。

2. 小細胞癌の化学療法

小細胞癌は、古くは発見されて6カ月以内にほとんどの症例が死亡していたが、現在では半数が1年を越え、10%以上が治癒する¹³⁾。これは小細胞癌に対する化学療法の発達によるところが大きい。IASLC

表1 肺小細胞癌の治療成績

	手術例	非手術例		
		LD	ED	全例
症例数	37	63	64	127
生存期間				
MST (月)	34	14	7	9
3年 (%)	48	10	2	6
5年 (%)	40	7	—	3
奏効率				
CR (%)		38	17	28
PR (%)		49	41	45
CR+PR (%)		87	58	73

MST : median survival time

CR : complete response

PR : partial response

は²⁾、すでに 1981 年の国際肺癌ワークショップで小細胞癌の化学療法によって達成すべき成績の目標を設定した。それによると、限局型 (limited disease, LD) では奏効率 80 %, 内 50 % は完全寛解, 進展型 (extensive disease, ED) では 75 % と 25 %, 中間生存期間はそれぞれ 14 と 7 カ月としている。3 年以上の長期生存例は限局型で 10~15 % を目標としてあげている。表 1 はわれわれの成績を示しているが、一応目標とすべき成績には到達しているが、最近では、これを超える報告もみられる^{3,19)}。

1) 小細胞癌の標準的化学療法

単剤で腫瘍効果を認める抗癌剤を 2~3 種類組み合わせた様々の化学療法レジメンが検討されてきた。1980 年代前半までは cyclophosphamide, adriamycin, vincristine からなる CAV 療法が、1980 年後半は cisplatin (CDDP) と VP-16 (etoposide) の併用からなる PE 療法が、一応標準的レジメンとして受け入れられている¹⁴⁾。その他、表 2 に示すような CAE, CAVE, CDDP の誘導体である carboplatin (Car) を用いた CarE などが前 2 者と同等の力を有するものとして使用されている。

2) 小細胞癌の腫瘍効果を高める試み

(1) 大量化学療法

小細胞癌では抗癌剤の量 (dose intensity) と腫瘍効果の間には正の相関がいわれており、一定期間内に多くの抗癌剤を投与する試みがなされている。G-CSF 併用で化学療法投与間隔の短縮, multidrug weekly chemotherapy などが行われ、奏効率の上昇と生存期間の延長が報告されている³⁾⁶⁾。また、自家骨髄移植や末梢血幹細胞移植による超大量化学療法⁷⁾¹⁸⁾なども試みられているが、いずれも標準的治療との比較がなされておらず、大量化学療法の有効性を実証するまでには至っていない。

(2) 局所効果を高める工夫

化学療法単独で治療された小細胞癌の多くは、一旦、完全寛解しても原発巣を中心とした再発を生じてくる。この局所再発を減少し生存期間を延長する目的で放射線療法と外科療法が導入されてきた。

放射線療法を化学療法に併用する場合、化学療法 2~3 コース終了後に照射する交替照射が一般的に行われてきた。これによっても局所再発は 30 % 程度に減少したが、最近では化学療法と照射を同時に行う方法が検討されている⁷⁾²⁰⁾。これによると、選択された条件のよい症例が対象とされているが、完全寛解率が 70 % を超え、局所再発率は 10 % 以下に減少し、2 年生存率も 50 % を超える報告がみられている。今後、症例数を増加して検討していくべき方法と考えられる。

小細胞癌に対する外科療法は、1980 年以前は否定的な意見が多数を占めていたが、化学療法の発達と共

表 2 肺小細胞癌の多剤併用化学療法

化学療法	投与量	経路	投与日
CAV			
CPA	1000mg/m ²	iv	1
ADM	50mg/m ²	iv	1
VCR	1.4mg/m ²	iv	1, 8
PE			
CDDP	80-60mg/m ²	iv	1
Etoposide	100mg/m ²	iv	1, 2, 3
CAE			
CPA	1000mg/m ²	iv	1
ADM	45mg/m ²	iv	1
Etoposide	100mg/m ²	iv	1, 2, 3
CAVE			
CAV	同上	iv	
Etoposide	100mg/m ²	iv	1, 2, 3
Car E			
CBDCA	325mg/m ²	iv	1
Etoposide	100mg/m ²	iv	1, 2, 3

にその有効性が再認識されるようになってきた。現在では、局所制御の方法としては最も強力なものとして小細胞癌の治療にも導入されている。しかし、外科療法としての肺切除は、飽くまでも補助的な治療であり、現在は化学療法後に手術をする方法が試みられている⁸⁾¹²⁾。この様式が検討されるようになった根拠は、①治癒切除率を上げること、②遺残病巣の術後の急激な増殖を抑制できること、③術前の全身状態の良好な時に十分な化学療法を行えること、④in vivoでの感受性試験をおこなえること、⑤術中の癌細胞の散布、転移を抑えうることなどが挙げられている。われわれも17例の小細胞癌をこの治療様式で治療したが、I, II期の比較的早期の症例では5年生存率54%が得られたが、III期症例では7例中2例のみが再発なく生存しているに過ぎず、期待した程の効果は得られなかった。しかし、化学療法を先行し、その後肺切除を行う方法は理論的には優れたもので、今後検討していかなければならないであろう。

3. 非小細胞癌の化学療法

非小細胞癌は、従来抗癌剤の効かない代表的なものとしてきたが、CDDPの開発でこの考え方は大きく変わってきた。われわれは、まず最初にCDDPを含む化学療法が、奏効率、生存期間の面で本当に優れているかどうかの検討を加えた¹¹⁾。119例の切除不能症例をCDDPを含む化学療法群58例と含まない群61例に分け2コース以上の化学療法を行った。CDDP(+)群の奏効率は34%でCDDP(-)群の13%に比べ有意に高く、また生存曲線も有意に良好であることが分かり、以後はCDDPを含む各種化学療法の有効性を検討することにした。

1) CDDPを含む多剤併用の試み

現在のところ、非小細胞癌に対しては標準的化学療法のレジメンはなく、種々の組み合わせで治療が行わ

表3 CDDP (Cisplatin) を含む化学療法

CAP	CDDP	60~80	mg/m ²	d1
	ADM	30	mg/m ²	d1
	CPA	400~500	mg/m ²	d1
CAPM			q 3~4w	
	CDDP	60~80	mg/m ²	d1
	ADM	30	mg/m ²	d1
	CPA	400~500	mg/m ²	d1
	MMC	3	mg/m ²	d1
PAP			q 3~4w	
	CDDP	60~80	mg/m ²	d1
	ADM	30	mg/m ²	d1
	PEP	5	mg/m ²	d1~5
			q 3~4w	
PV	CDDP	100	mg/m ²	d1
	VDS	3	mg/m ²	d1, 8, 15
			q 3~4w	
PVM	CDDP	100	mg/m ²	d1
	VDS	3	mg/m ²	d1, 8
	MMC	8	mg/m ²	d1
			q 3~4w	
PEF	CDDP	100	mg/m ²	d1
	VP-16	100	mg/m ²	d1~3
	5-FU	500	mg/m ²	d1~3
			q 3~4w	
PEM	CDDP	100	mg/m ²	d1
	VP-16	100	mg/m ²	d1~3
	MMC	8	mg/m ²	d1
			q 3~4w	

れている¹⁵⁾¹⁷⁾。289例の未治療例を対象にして表3のようなレジメンを試みた。それぞれの化学療法による奏効率は14~47%、中間生存期間は8~18カ月と幅を認めたが、統計学的には各治療法に差は認めなかった。したがって、CDDPを含む化学療法であれば、どのレジメンを用いてもほぼ同じような成績を示すものと考えられる。以上の成績を基に多変量解析をして予後に及ぼす因子の分析を行ったところ、最も大きな因子は化学療法に対して奏功したかどうか ($P < 0.0004$) で、次いで病期の進展度 ($P < 0.002$)、一般状態 ($P < 0.003$) などの順であった。このような成績からすると、生存期間を延長するためには奏効率の高いレジメンの開発は必要と考えられる。副作用は、骨髄抑制、CDDPに基因した悪心嘔吐などを認めたが、いずれも許容範囲内で治療関連死はなかった。

2) 局所効果を高める治療法の併用

非小細胞癌は、小細胞癌ほど遠隔転移をしないために、局所的な進行癌 (III期症例) には局所の制御は生存期間延長につながる事が予想される。現在、局所コントロールのためには小細胞癌と同じく放射線療法と外科療法の併用が試みられている。

放射線療法を化学療法に併用する場合、化学療法終了後に照射する方法が広く行われてきた。その結果は様々であるが、長期生存例は照射した群に多いようである⁴⁾。最近では、局所効果をより高めるために化学療法と照射を同時に行う方法が試みられ良い成績も報告されている⁵⁾¹⁶⁾。われわれも症例数は18例と少ないが、III期症例を対象として、先に示したPV療法のfull doseと照射60 Gyを同時併用する方法で3年生存36%と良好な成績を得ており、今後多数例での検討を行う予定である。

手術療法は非小細胞癌の治療では第1選択であり、切除できた症例に治癒例が見られる。しかし、非小細胞癌にも化学療法が幾分効くようになってきたために、微小転移巣は化学療法で制御し、局所に対しては照射も併用して腫瘍を縮小して根治切除率を上げようとする方法が最近検討されている¹⁾¹⁰⁾。われわれの施設においても切除境界領域のIII期例にPV療法と照射30 Gyを同時に併用し、その後に切除が可能と判定されたものに手術を行った。36例中16例 (44%) に肺切除がなされたが、切除例の3年生存は38%であった。また登録された全症例の中間生存期間は19カ月、3年生存は29%であった⁹⁾。これらの成績はIII期進行癌では期待できるものであり、今後は第III相試験で従来の治療法との比較試験を行い、この治療様式がIII期進行癌に有用なものかの結論を出すべきと考えている。

4. 肺癌化学療法の今後の動向

肺癌の化学療法は、新しい抗癌剤の開発、投与法の工夫などで、ようやく手ごたえを感じ始めたところである。きわめてよく効く抗癌剤が開発されれば、肺癌の治療成績は飛躍的に向上するであろう。しか

表4 肺癌化学療法の将来の方向

-
- I. 既知の抗癌剤の組み合わせや投与法の工夫
 - II. 新抗癌剤の併用化学療法
 - (カルボプラチン, 254-S, CPT-11)
 - (エピルビシン, VM-26, ナベルミン)
 - タキソール, メソトレキセート
 - III. Intensive chemotherapy
 - 1) G-CSF, GM-CSF 併用による high dose, multidrug weekly chemotherapy
 - 2) 末梢血幹細胞あるいは自家骨髄移植による超大量化学療法
 - IV. BRM (IFN, IL-2, TNF) 併用化学療法
 - V. 化学療法に BCM (biochemical modulation) の応用
 - MTX/5-Fu, LV/5-Fu, CDDP/5-Fu
 - VI. Targeting therapy (MAb-anticancer drug)
 - VII. 化学療法と同時放射線療法
 - VIII. 集学的治療
 - Induction therapy (術前化学療法)
 - IX. 耐性克服 (Ca拮抗剤の併用)
-

し、腫瘍が大きければ抗癌剤到達の問題もあり、外科療法や放射線療法の局所療法の併用も考慮しなければならない。いわゆる肺癌を治すためには、今後も化学療法、放射線療法、外科療法を組み合わせた集学的治療が基盤になるものと考えられる。表4に肺癌治療において、現在試みられている、あるいは将来試みるべき事項を記載した。

5. おわりに

肺癌は、間もなく全悪性腫瘍の中で死亡率が第1位となる疾患である。多くの専門家の努力で少しずつ成績は向上しているが、治る疾患となるまでにはまだまだ長い年月を要するであろう。肺癌の大きな原因はタバコであり、禁煙は肺癌の罹患率を減少することが知られている。禁煙によって肺癌にならないことが最も重要なことかも知れない。

文 献

- 1) A southwest Oncology Group Trial: Surgical resection of stage III A and stage III B non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105: 97-106, 1993
- 2) Aisner J, Alberto P, Bitran J, Comis R, Danieis J, Hansen H, Ikegami H and Smyth J: Role of chemotherapy in small cell lung cancer: A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer Workshop. *Cancer Treat Res* 67: 37-43, 1983
- 3) Bunn Jr. PA: Southwest Oncology Group (SWOG) trial in small cell lung cancer: 3rd IASLC Workshop on small cell lung cancer. Marienlyst, Elsinore, Denmark, June: 18-22, 1989
- 4) Cox JD, Komaki R and Byhardt RW: Is immediate chest radiotherapy for any or all patients with limited-stage non-small cell carcinoma of the lung? Yes. *Cancer Treat Rep* 65: 327-331, 1983
- 5) Friess GG, Baikadi M and Harvey WH: Concurrent cisplatin and etoposide with radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 71: 681-684, 1987
- 6) Fukuoka M, Takada M, Masuda N, Negoro S, Kodama N, Kawahara M and Furuse K: Dose intensive chemotherapy (CT) with or without recombinant human granulocyte colony stimulating (G-CSF) on extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 11: 290, 1992
- 7) Goodman CE, Crowley J, Livingstone RB, Rivkin SE, Albain K and McCulloch JH: Treatment of limited small-cell lung cancer with concurrent etoposide/cisplatin and radiotherapy followed by intensification with high-dose cyclophosphamide: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 9: 453-457, 1991
- 8) 原 信之, 一瀬幸人, 麻生 博, 矢野篤次郎, 佐藤邦彦, 大田満夫: 小細胞癌の外科治療. *外科診療* 33: 1279-1285, 1991
- 9) Hara N, Ichinose Y and Ohta M: Neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy: Challenges for the Future* ed. by Kimura. *Excerpta Medica* (Tokyo), vol 7: pp213-219, 1992
- 10) 原 信之, 大田満夫: III期非小細胞肺癌に対する neoadjuvant therapy の成果. *胸部外科* 44: 1114-1120, 1991
- 11) Hara N, Ohta M, Ichikawa Y, Kanda T, Shima K, Tamura K and Hokama M: The benefit of cisplatin-based polychemotherapy for adenocarcinoma of the lung. *Chemother and Pharmacol* 26: 47-51, 1990
- 12) Hara N, Ohta M, Ichinose Y, Motohiro A, Kuda T, Aso H and Kawasaki M: Influence of surgical resection before and after chemotherapy on survival in small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 47: 53-61, 1991
- 13) Inde DC: Current status of therapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 54: 2722-2728, 1984
- 14) 児島 章, 西條長宏: 肺癌—内科側より—. *医学と薬学* 23: 499-508, 1990
- 15) Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Mason BA and Creech RH: Chemotherapy for metastatic non-small cell bronchogenic carcinoma: EST 2575, generation V-A randomized comparison of four cisplatin-containing regimens. *J Clin Oncol* 3: 72-79, 1985
- 16) Schaake-Koning C, van der Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J and van Houtte P: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *New Engl J Med* 326: 524-530, 1992
- 17) Sculier P and Klastersky J: Progress in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20: 1329-1333, 1984
- 18) Spitzer G, Fahra P, Valdivieso M, Dicke K, Zander A, Vellekoop L, Murphy WK, Dhingra HM, Umsawadi T, Chiuten D and Carr DT: High-dose intensification Therapy with autologous bone marrow

support for limited small-cell bronchogenic carcinoma. J Clin Oncol 4 : 4-13, 1986

19) Taylor CW, Crowley J, Williamson SK, Miller TP, Taylor SA, Giri TGS, Stephens RL and Livingstone RB : Treatment of small cell lung cancer with alternating chemotherapy regimen given at weekly intervals : A Southwest Oncology Group Pilot Study. J Clin Oncol 8 : 1811-1817, 1990

20) Withers HR : Biological basis of radiation therapy for cancer. Lancet 339 : 156-159, 1992