

Title	切除不能非小細胞肺癌に対するCDDP (BAI) + VP-16療法併用放射線療法の治療成績-気管支動脈内制癌剤注入療法を中心に-
Author(s)	森山, 高明; 宮園, 信彰; 向井, 浩文 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(3), p. 116-120
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19230
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

切除不能非小細胞肺癌に対するCDDP (BAI) +VP-16療法併用 放射線療法の治療成績

—気管支動脈内制癌剤注入療法を中心に—

森山 高明¹⁾ 宮園 信彰¹⁾ 向井 浩文¹⁾ 宮路 紀昭¹⁾
井上 裕喜¹⁾ 小山 隆夫¹⁾ 中條 政敬¹⁾ 田之畑修朔²⁾

1) 鹿児島大学医学部放射線医学教室 (主任：中條政敬教授) 2) 放射線科田之畑クリニック

Results of Radiotherapy Combined with CDDP (BAI) plus VP-16 in the Treatment of Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer

Takaaki Moriyama¹⁾, Nobuaki Miyazono¹⁾,
Hiroyuki Mukai¹⁾, Noriaki Miyaji¹⁾,
Hiroki Inoue¹⁾, Takao Oyama¹⁾,
Masayuki Nakajo¹⁾ and Shusaku Tanohata²⁾

Twenty-six patients with unresectable non-small cell lung cancer were treated by chemotherapy alone or chemotherapy followed by radiotherapy from June 1988 to May 1990.

CDDP (80mg/m²) was given by bronchial arterial infusion (BAI) on day 1 in each course, VP-16 (80mg/body) was given by drip intravenous infusion on days 1 and 2, and VP-16 (150mg/body) was given orally on days 3 and 5.

The patients were irradiated after this regimen with a single dose of 1.8-2.0 Gy, five times each week, to a volume which encompassed only the primary tumor. A total dose of 60 Gy or more was delivered. There were 10 squamous cell carcinomas, nine adenocarcinomas, five large cell carcinomas, one adenosquamous cell carcinoma and one poorly differentiated carcinoma. Median survival time (MST) was 354 days in stage III B patients and 280 days in stage IV patients. MST was 155 days in adenocarcinoma and 310 days in squamous cell carcinoma. MST was 372 days in PS 0 to 1 patients and 140 days in PS 2 patients. With chemo-radiotherapy in 17 cases resulted in no complete remissions and 10 partial remissions. The overall response rate was 58.8%. It is concluded that CDDP via BAI combined with VP-16 administration and sequential irradiation is useful to acquire a high response rate in non-small cell lung cancer. However, further studies on this modality are required.

Research Code No. : 604

Key words : Non-small cell lung cancer, Chemotherapy,
Bronchial artery infusion, Radiation therapy

Received May 6, 1994; revision accepted Jan. 11, 1995

1) Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
(Prof. Masayuki Nakajo)

2) Tanohata Clinic of Radiology

はじめに

切除不能の進行非小細胞肺癌に対する治療法は現在確立されておらず、予後は極めて悪い。近年肺癌に対する治療法として、CDDPを中心とした併用化学療法が施行されており、各施設でその奏効率は向上してきているが、生存期間の延長は得られていない¹⁾⁻¹⁰⁾。最近では化学療法と放射線療法を併用した集学的治療研究がなされている¹¹⁾。

今回われわれは化学療法としてCDDPを経気管支動脈内注入 (Bronchial arterial infusion: 以下BAI) し、VP-16をsystemicに投与する併用化学療法を先行させ、放射線療法を追加するRegimenをprotocol studyとして施行し、その奏効率と生存期間を中心に検討した。

対象と方法

1988年6月より1990年5月の2年間に、鹿児島大学附属病院放射線科およびその関連施設に入院した未治療非小細胞肺癌患者26例を対象とした。全例手術不能と判断されたが、骨髄機能、腎機能が正常で、重篤な心、肺、肝機能異常を有しておらず、BAIを施行できた症例であった。対象の内訳は、男性22例、女性4例であり、年齢は46-78歳で、中間値64歳、組織型は扁平上皮癌10例、腺癌9例、大細胞癌5例、腺扁平上皮癌1例、分類不能未分化癌1例で、臨床病期はIII A期1例、III B期14例、IV期11例、であった。ECOG performance status (以下、PS) は、0-1が21例、2が5例であった (Table 1)。

CDDPは80mg/m²をday 1に原則としてBAIでVP-16は80mg/bodyをday 1, 2に経静脈内投与し、150mg/bodyをday 3, 5に経口投与し、これを1クールとして3-4週後に再度1クール施行し、2コース施行を原則とした。BAIはSeldinger法により大腿動脈よりカテーテルを挿入し、気管支動脈に楔入されたのを確認した後、連続撮影による気管支動脈造影を施行し、気管支動脈から腫瘍への栄養血管があるのを確認したうえで、CDDPを原液で注入した。CDDPを注入する前後で輸液を十分に行った。放射線治療はライナックX線 (10MV) を1回1.8-2.0Gy (5回/W) で施行し

た. なお放射線治療は化学療法終了後3~4週目から開始し, 総線量を60~70Gyを目標とした. 平均線量は途中で中止した症例を除いた13例で63.6Gyであった. 最終的な内訳は化学療法 1クールのみが2例, 1クール+放射線治療6例(1例DICで途中中止), 2クールのみが4例, 2クール+放射線治療13例(放射線肺炎2例, 肺結核1例, DIC1例, 閉塞性肺炎1例の途中中止5例を含む), 3クール1例である. 予後判明率は100%であった. 26例中, 原発巣の腫瘍縮小効果の評価可能症例は23例で, 無気肺2例, 胸水1例の3例は判定できなかった. 腫瘍縮小効果判定は, 「日本肺癌学会の化学療法効果判定基準」¹²⁾に従って判定した. 生存はCDDP(BAI)開始時期からの期間で評価し, 生存曲線はKaplan-Meier法で検討し, 生存率の差の検定には, General Wilcoxon testを用い, その他の検定には, unpaired testを使用した.

結 果

1. 治療法別の腫瘍縮小効果

化学療法単独, 化学療法併用放射線治療のいずれでもCRを得ることができなかった.

Table 1 Patient Characteristics

Total No.	26
Sex Male	22
Female	4
Age Median	64.15
Range	46~78
Histology	
Sq.	10
Adeno.	9
Large.	5
Ad-Sq.	1
Poorly diff.	1
Clinical Stage	
III A	1
III B	14
IV	11
ECOG PS	
0~1	21
2	5

化学療法単独時で評価可能であった23例中の腫瘍縮小効果はPR10例, MR8例, NC4例, PD1例で, 奏効率43.5%であった. また化学療法併用放射線治療で, 評価可能であった17例中の腫瘍縮小効果はPR10例, MR3例, NC3例, PD1例で, 奏効率58.8%であった.

2. 組織型別の腫瘍縮小効果

組織型別の腫瘍縮小効果の結果をTable 2に示す. 化学療法のみでは, 扁平上皮癌は, 評価可能9例中PR5例, MR4例で奏効率55.6%, 腺癌は, 評価可能8例中PR4例, MR1例, NC3例, PD1例で奏効率50%, 大細胞癌は, 評価可能4例中MR2例, NC2例で無効であった. さらに放射線治療まで追加できた症例中, 扁平上皮癌は, 7例全例PRで奏効率100%, 腺癌は, 5例中PR2例, MR1例, NC1例, PD1例で奏効率40%, 大細胞癌は4例中MR2例, NC2例で放射線治療まで追加しても縮小効果は認められなかった.

3. ステージ別の生存期間

ステージ別の生存率曲線をFig.1に示す. 中間生存期間(以下MST)は, III B期で354日, IV期で280日であった($p > 0.05$).

Table 2 Response to each type of treatment course

	Chemotherapy alone (eligible)				RR (%)
	PR	MR	NC	PD	
Sq.	5	4	0	0	55.6
Adeno.	4	1	2	1	50
Large.	0	2	2	0	0
Ad-Sq.	0	1	0	0	0
Poorly	1	0	0	0	100
Total	10	8	4	1	43.5

	Chemotherapy+Radiation (eligible)				RR (%)
	PR	MR	NC	PD	
Sq.	7	0	0	0	100
Adeno.	2	1	1	1	40
Large.	0	2	2	0	0
Ad-Sq.	1	0	0	0	100
Total	10	3	3	1	58.8

4. 組織型別の生存期間

組織型別の生存率曲線をFig.2に示す。MSTは、扁平上皮癌は310日、腺癌は155日であった($p > 0.05$)。

5. 放射線治療の有無による生存期間

化学療法単独の7例のMSTは229日、放射線治療まで施行した19例のMSTは357日であった(Fig.3) ($p > 0.05$)。

6. PSによる生存期間

PS 1以下のMSTは372日で、PS 2のMSTは140日であっ

た(Fig.4) ($p < 0.05$)。

7. 障害の解析

PR例10例中2例に放射線肺炎を認めた。その内訳は2例とも扁平上皮癌で、腫瘍縮小効果は非常に良好であった。BAI開始後114日と134日(放射線診療終了後30日以内)で死亡となった。ともに右下葉原発で、照射野は100cm²以上となっており、線量は40Gyと60Gyであった。

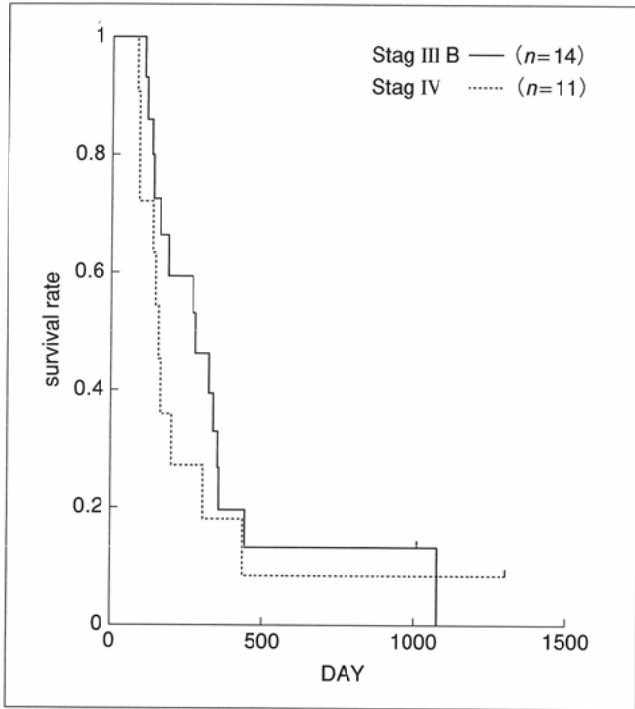


Fig.1 Survival rates according to clinical stage

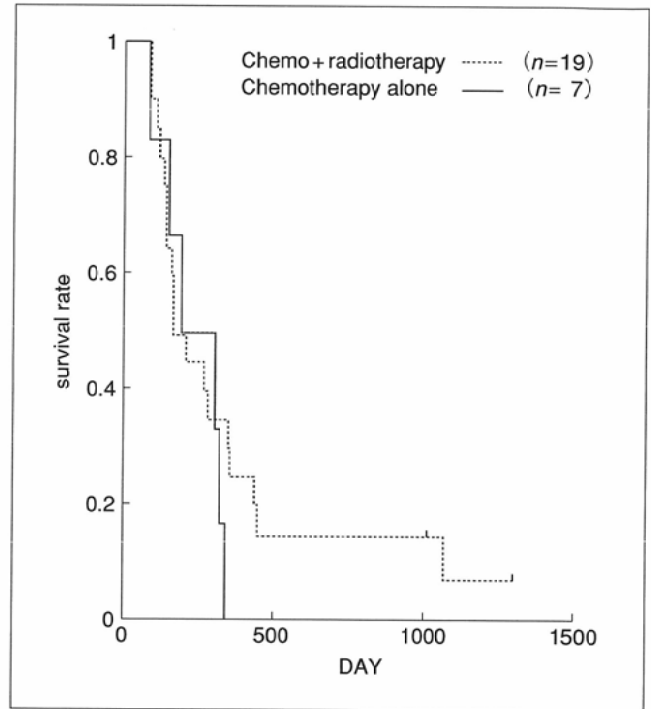


Fig.3 Survival rates according to treatment method

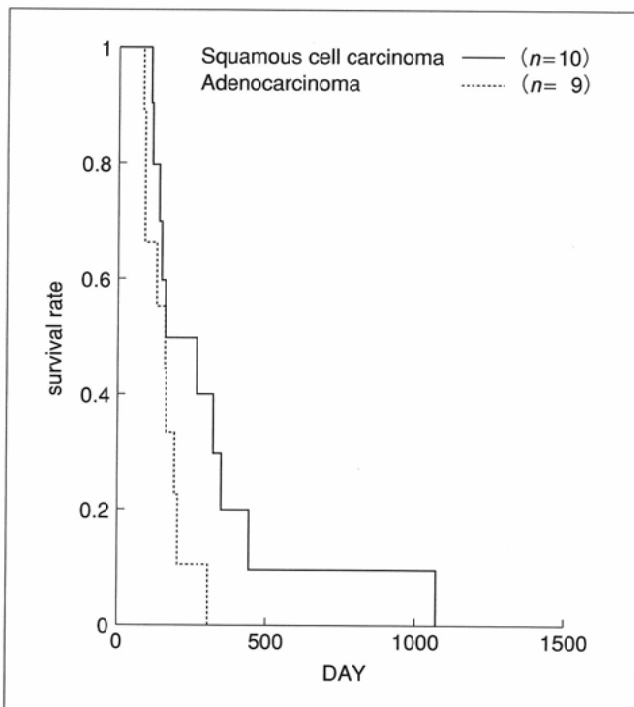


Fig.2 Survival rates according to histological type

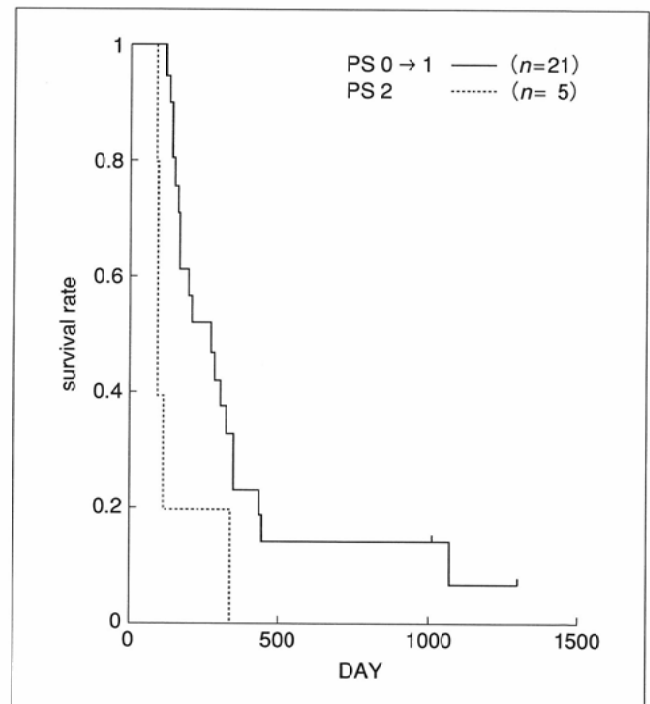


Fig.4 Survival rates according to performance status

考 察

平成元年度の悪性新生物の死亡原因の第2位は男女とも肺癌であり、昨年よりさらに増加している¹³⁾。その死亡率の高さの原因は、初診時大部分の症例が切除不能症例のためである。これらの症例の治療は化学療法ならびに放射線治療が主体となっているのが現状である。化学療法はCDDPの導入以来、CDDPにalkaloid系薬剤を加えた多剤併用療法が中心に施行されており、奏効率は向上しているが、未だ生存期間に有意な延長は認められていない^{1), 2), 14), 15)}。最近では化学療法単独治療の成績の伸び悩みのため、化学療法と放射線治療の同時併用が試みられている¹¹⁾。

一般にBAIは腫瘍を栄養する気管支動脈から抗癌剤を投与することによって、局所・全身血液の抗癌剤濃度に格差を生じさせ、局所効果の増強と副作用の軽減を計るうえで有効な治療手段であると言われている¹⁶⁾。肺癌症例における気管支動脈内CDDP投与は全身投与の場合と比較して、投与量を減らして副作用を軽減しつつ十分な局所効果を得ることが可能であると考えられている¹⁷⁾。逆に全身投与と同量をBAIにて局所に投与すれば、全身投与時より数倍の局所制御効果が期待される。下里らはMitomycin CのBAIが放射線吸収線量20Gyに相当する組織学的効果を見ており¹⁸⁾、BAIの奏効率は当教室の成績^{19), 20)}や他施設の成績²¹⁾を見ても、全身化学療法の奏効率より優れたものになっている。当教室では肺腺癌に対してCDDPのBAIを施行し、組織学的にCRを得た症例を経験しており²²⁾、BAIは原発巣を縮小させるには有効な治療手段である。鈴木ら²³⁾、増田ら²⁴⁾もBAIの長期生存率向上効果を報告しており、集学的治療法の一つのモダリティーとして有用であると考えられる。われわれは化学療法としてBAIと全身投与を併用し、その後引き続き放射線治療を追加するRegimenにより26例の非小細胞肺癌の治療を施行した。まずCDDPをBAIにて原則として2クール投与し、同時にVP-16を経静脈内および経口投与にて併用し、その後3~4週後に放射線治療を開始するRegimenである。BAI2回施行するのは1回より2回施行する方が、より高い局所制御率が得られており^{19), 20), 25)}、またCDDPのBAIは全身的な効果も報告されているが¹⁷⁾、全身播種に対して不十分であると思われるため、VP-16を併用した。その後放射線治療を行うのは放射線単独より化学療法後に併用するとMSTが向上するという報告³⁾があったためである。

また化学療法を放射線治療より先行させる理由は、以下の3つによる⁴⁾。①放射線治療による腫瘍血管の損傷のため化学療法剤が腫瘍局所に到達しにくくなる。②放射線治療による骨髄抑制が、予定された化学療法を不可能にする可能性がある。③化学療法施行後でも十分量の放射線治療は可能であるからである⁴⁾。

濃度依存性のCDDPを放射線治療と併用したときの効果として、放射線照射後に生ずる組織障害からの修復阻害や低酸素細胞の増感作用が報告されている²⁶⁾。しかしながらBAI併用放射線治療の予後に関する報告は少なく、小野らは全

肺癌の放射線治療とMMCのBAI併用群が放射線単独群に比べ3年生存率において優れていたと報告しており⁵⁾、また宮路らは非小細胞肺癌のI~IV期104例でCDDP中心のBAI併用放射線治療を行い、5年生存率11.4%、MSTは生存期間12カ月と有用性を報告している⁶⁾。

一方Coxら⁷⁾によると、CDDPとVP-16の全身化学療法後に放射線治療を行ったRegimenでは、放射線治療単独に比べ成績は向上していない。また、Touraniら⁸⁾のCDDPとVDSの全身化学療法後に放射線治療を行ったRegimenでも、奏効率の向上、生存期間の延長は得られていない。また古賀ら⁹⁾もCDDPとVDSの全身化学療法後に放射線治療を行ったRegimenでも、生存期間の延長に結びつく結果は出ていない。われわれのRegimenではCDDPの投与にBAIを用いているため、奏効率の向上は認めたものの、生存期間の延長には至らなかった。最近では化学療法と放射線治療の同時併用が行われ、Freissら¹⁰⁾、西岡¹¹⁾によると、比較的良好な生存期間の延長が報告されており、今後に期待したい。

最後にわれわれのRegimenで反省すべき点がふたつあった。ひとつは癌治療に際し、最近問題になっている患者のQuality of Life (QOL)である。Best Supportive Care (BSC)だけでは延命効果を期待できないため、短い期間に化学療法ならびに放射線治療を施行するのが望ましいという考え方ができる。G-CSFの併用は骨髄抑制の高度な制癌剤や放射線治療に際し、顆粒白血球を増加させることによって、これらの治療を短期間に実施できるため、患者のQOLにつながるであろう²⁷⁾。

QOLに関して反省すべき点は、化学療法2クール実施後放射線治療を行うため、最短でも4カ月以上の入院期間を要する点であった。MSTを考えると、もう少し入院期間を短縮させたRegimenが望ましいと考える。もうひとつは、放射線肺炎の出現である。放射線肺炎は放射線治療後にはほぼ必発とされ、化学療法を併用すれば、発生頻度は高くなるといわれる²⁸⁾。MMCのBAIは放射線20Gyに匹敵するほどの組織障害を与えるといわれる¹⁸⁾。われわれのRegimenではBAI2クール施行後60~70Gy照射している。PR症例の中でも顕著な腫瘍縮小効果を認めた2例が放射線肺炎で死亡しており、このような併用療法においては患者の肺組織の感受性を特に考慮し、照射野を小さく絞る、総線量を減らす、休止期間を設けるなどの工夫をする必要がある。今後全身化学療法併用放射線治療が主体となれば、放射線肺炎の重篤化症例の増加が予想される。したがって患者のQOLをも考慮した治療法や管理を慎重に考慮すべきと思われる。

ま と め

1. CDDP (BAI) + VP-16併用放射線治療を切除不能非小細胞肺癌26例に行った。

2. BAI併用化学療法23例ではPR 10例が得られ、奏効率は43.5%、放射線併用療法まで施行し得た17例ではPR 10例

が得られ、奏効率は58.8%であった。なかでも扁平上皮癌7例全例でPRが得られた。

3. MSTはステージIII B期で354日、IV期で280日で、腺癌よりは扁平上皮癌が良好であったが、有意差は認められ

なかった。

4. CDDP(BAI) + VP-16の化学療法に放射線治療を追加併用するRegimenは局所制御に優れるものの、生存期間の延長は得られなかった。

文 献

- 1) Paul A Bunn Jr : The Role of Systemic Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer, Current Topics in Lung Cancer : 33-46, 1991, Springer-Verlag, Germany
- 2) A Paccagnell, A Favaretto, A Brandes et al : Cisplatin, Etoposide, and Ifosfamide in Non-Small Cell Lung Carcinoma. Cancer 65 : 2631-2634, 1990
- 3) Takita H, AM Regal, JG Antkowiak, et al : Chemotherapy Followed by Lung Resection in Inoperable Non-Small Cell Lung Carcinomas Due To Locally Far-Advanced Disease. Cancer 57 : 630-635, 1986
- 4) RO Dillman, SL Seagren, KJ Propert, et al : A Randomized Trial Of Induction Chemotherapy Plus High-Dose Radiation Versus Radiation Alone In Stage III Non-small-cell Lung Cancer. New Eng J of Medicine 323 : 940-945, 1990
- 5) 小野良祐, 北川俊夫, 尾形利郎 : 肺癌における放射線治療および気管支動脈内抗癌剤投与方法の併用評価. 肺癌 16 : 129-140, 1976
- 6) 宮路紀昭, 小山隆夫, 内山典明, 他 : 原発性非小細胞癌に対するBAI併用放射線治療成績. 日本医放会誌 51 : 270-281, 1991
- 7) JD Cox, MK Samson, AR Herskovic, et al : Cisplatin and Etoposide Before Definitive Radiation Therapy for Inoperable Squamous Carcinoma, Adenocarcinoma, and Large Cell Carcinoma of the Lung ; A Phase I-II Study of the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer Treat Rep 70 : 1219-1220, 1986
- 8) J Tourani, J Timsit, C Delaisement, et al : Two Cycles Of Cisplatin-Videsine and Radiotherapy for Localized Nonsmall Cell Carcinoma of the Lung (StageIII). Cancer 65 : 1472-1477, 1990
- 9) 古賀健治, 養田節夫, 村井伸子, 他 : 非小細胞肺癌に対するCDDP+VDSの放射線併用療法. 癌の臨床 36 : 593-597, 1990
- 10) GG Friess, M Baikadi, WH Harvey : Concurrent Cisplatin and Etoposide With Radiotherapy. Cancer Treat Rep 71 : 681-684, 1987
- 11) 西岡雅行, 福岡正博, 根来俊一, 他 : 肺非小細胞癌に対するシスプラチン+ビンデシンと放射線の同時併用療法の試み. 肺癌 31 : 335-341, 1991
- 12) 日本肺癌学会編 : 肺癌取扱い規約(改訂3版) : 121-130, 1987, 金原出版, 東京
- 13) 厚生統計協会 : 国民衛生の動向 38 : 51-53, 1991, 広済堂, 東京
- 14) 児玉長久, 古瀬清行, 河原正明, 他 : 進行肺非小細胞癌に対するCDDP+etoposide併用療法の成績. 癌と化学療法 15 : 3233-3237, 1988
- 15) 長谷川幹, 富岡洋海, 岡崎美樹, 他 : 進行非小細胞肺癌に対するMitomycin C, Videsine, Cisplatin による他剤併用療法(MVC療法)の第2相試験. 肺癌 31 : 351-357, 1991
- 16) 尾形利郎 : 肺癌に対する気管支動脈内抗癌剤投与. 癌の臨床 17 : 582-588, 1971
- 17) 増田秀雄, 尾形利郎, 菊地敬一, 他 : 肺癌に対すシスプラチン動注療法. 肺癌 28 : 297-301, 1988
- 18) 下里幸雄, 馬場謙介, 大星章一, 他 : 肺癌に対するMitomycin C気管支動脈内投与の病理組織学的検討. 癌の臨床 14 : 945-957, 1968
- 19) 矢野武志, 小林尚志, 井上裕喜, 他 : 原発性肺癌における気管支動脈内投与Cisplatin 2-channel注入療法の検討. 日本医放会誌 45 : 486-494, 1985
- 20) N Uchiyama, H Kobayashi, M Nakajo, et al : Treatment of lung cancer with bronchial artery infusion of cisplatin and intravenous sodium thiosulfate rescue. Acta Oncologica 27 : 57-61, 1988
- 21) Y Watanabe, J Shimizu, S Murakami, et al : Reappraisal of bronchial arterial infusion therapy for advanced lung cancer. Japanese Journal of Surgery 20 : 27-35, 1990
- 22) 森山高明, 小山隆夫, 下川原宏, 他 : CDDPの術前気管支動脈内注入療法にて組織学的CRの得られた肺腺癌の1例. 癌の臨床 37 : 1806-1810, 1991
- 23) 鈴木謙三, 田中淳司 : 気管支動脈の動注・塞栓療法. Interventional Radiology p.37-44, 1992, 秀潤社, 東京
- 24) 増田秀雄, 尾形利郎, 菊地敬一 : 肺癌の気管支動脈内抗癌剤注入療法. CURRENT THERAPY 8 : 550-554, 1990
- 25) 中村陽一, 清水英治, 北條文彦, 他 : 進行肺非小細胞癌に対するMitomycin Cの気管支動脈内投与によるPhase II Study : 癌と化学療法 13 : 3436-3439, 1986
- 26) RC Richmond, JD Zimbrick, DL Hykes : Radiation-Induced DNA and Lethality in E. coli As Modified by the Antitumor Agent CDDP. Radiation Research 71 : 447-460, 1977
- 27) 福岡正博, 有吉 寛, 古瀬清行, 他 : 非小細胞肺癌化学療法におけるRecombinant Human G-CSFの効果. Biotherapy 1038-1044, 1990
- 28) 今中一文, 橋村孝久, 副島俊典, 他 : 放射線肺臓炎に關与する因子の検討. 癌の臨床 36 : 2326-2330, 1990