

Ⅲ期非小細胞肺癌（非手術例）に対する Docetaxel 単剤同時併用放射線治療の検討

山梨大学医学部放射線科 青木真一 大西 洋 小宮山貴史
 田中史穂 萬利乃寛 齋藤 亮 荒木 力
 山梨県立中央病院放射線科 栗山健吾
 山梨大学医学部第2内科 西川圭一

要旨：我々は外来でも行える非小細胞肺癌の治療として、当院第2内科の協力を得て、Docetaxel 単剤の週1回同時併用放射線療法を行っている。奏功率は83%であり、1年粗生存率は48%であり、海外の報告²⁾と比較して遜色のないものであった。grade 3以上の白血球減少、血小板減少も少なく(6%)、外来で十分使用可能であった。しかし、grade 3以上の放射線肺炎が多く(33%)、生存率、QOLの低下が問題となった。eligibility criteriaの再検討が必要である。

Key word：Ⅲ期非小細胞肺癌、Docetaxel、放射線肺炎

背景

Docetaxel は有用な肺癌治療薬であることが知られ^{1~4)}、しかも、*in vitro* においても高い放射線増感効果がある⁵⁾。海外では、Docetaxel と放射線療法の併用に関する phase I/II study^{1~3)} は終了している。白金製剤と比較して治療成績は劣らない(1年生存率48%²⁾)。白金製剤は腎毒性、骨髄抑制といった点から入院治療が基本となるが、Docetaxel は腎毒性が低く^{1~4,6)}、また週1回 (limiting dose 30mg/m²) の使用法で骨髄抑制も軽減できる^{1,3,4)}。これらに基づき、我々は、外来でも行えるⅢ期非小細胞肺癌の治療として、当院第2内科の協力を得て、Docetaxel 単剤併用(週1回、20mg/m²) 放射線療法を施行している。

・Docetaxel の dose について

Koukourakis らの報告²⁾において、スケジュールどおりに治療を行うことができた群の CR rate は44%であったのに比べ、治療による有害事象によって治療期間の延長をきたした群の CR rate は23%であった。また 30mg/m² に比べ、20mg/m² の方が有害事象の grade は低かった。この報告²⁾では、奏功率(20mg/m²、30mg/m²において、それぞれ70%、90%)と有害事象の結果から30mg/m²を推奨していたが、我々は、有害事象の減少と、加えて治療期間の延長をきたしにくくすることを重視し、20mg/m²を採用している⁴⁾。

目的

当院で施行した Docetaxel 単剤併用の放射線療法の結果を、考察ともに報告する。

対象

当院で Docetaxel 単剤併用の放射線療法を行った、1997年7月～2003年5月までの非手術例の36例を検討した。eligibility criteriaは表1の通りである。また患者の内訳を表2に示す。

治療方法

Docetaxel 単剤と放射線治療を同時併用

・ 放射線治療

原発巣と腫大リンパ節を含む照射野（リンパ節の予防的照射はしていない）、10MVX線にて、46Gyまで前後対向2門、その後は脊髄を外して総線量 60Gy/30fr～66Gy/33fr

・ 化学療法

Docetaxel (20mg/m²) を週1回 (day 1,8,15,22,29,36)、照射後に点滴静注

評価方法

局所効果は4週間後のCTにて、RECISTに基づき評価した。有害事象はNCI-CTC ver.2.0に基づき評価した。生存率はKaplan-Meier法にて算出した。grade3以上の肺炎の有無での粗生存率の有意差の

表1
本治療の eligibility criteria

- ・ III期非小細胞肺癌
- ・ Karnofsky PS : 80%以上
- ・ Hb > 10 mg/dl
- ・ WBC > 2000/μl
- ・ Plt > 10 万/μl
- ・ Ccr > 50 ml/min
- ・ ICG15分値 < 10%

表2

本検討対象の内訳

症例数	36
年齢 (歳)	
中央値	69
範囲	30～81
性別	
男性	32
女性	4
組織型	
扁平上皮癌	24
腺癌	6
大細胞癌	2
不明	4
stage	
III A	13
III B	23

検定に Tarone-Ware test を用いた。また、肺炎の grade と各因子との相関の検定には Spearman の順位相関を用いた。

結果

治療の完遂率は92% (33/36例)。完遂不可3例の理由のうちわけは、間質性肺炎の増強1例、アナフィラキシー症状1例、骨髄抑制1例であった。

経過観察期間は2～53ヶ月で、中央値は10ヶ月であった。

局所効果を表3に示す。CR 19% (7/36例)、PR 64% (22/36例)、であり、奏功率は83%であった。

1年粗生存率は48%、2年粗生存率は32%、中央値は10.5ヶ月であった (図1)。

再発は64% (23/36例)、局所再発

36% (13/36 例)、照射野外領域リンパ節再発 8% (3/36 例)、遠隔転移 47% (17/36 例)であった。stage別での再発についてみると、局所再発はほとんどがⅢB でみられた (表 4)。遠隔転移は肺内、脳、骨に多くみられた (表 5)。

有害事象について、grade 3 以上の肺炎は 33%、grade 3 以上の食道炎は 19%にみられた。

grade 3 以上のリンパ球減少は 94%にみられたが、grade 3 以上の白血球減少は 3% (1 例のみ)であった。(表 6)

死亡は 24 例で、死因は原病死が 14 例、放射線肺炎によるものが 3 例、感染症の肺炎によるものが 7 例であった。ただし、感染症の肺炎での死亡例のうち、3 例は grade

3 以上の放射線肺炎を合併していた。

放射線肺炎の grade 3 以上の群と未満の群で粗生存率に差があるか検討した。grade 3 以上の群では、有意に粗生存率の低下がみられた。(図 2)

放射線肺炎の grade と、関連が予想される因子との相関を Spearman の順位相関を用いて検討したところ、年齢、開始時照射面積に相関が示唆された (表 7)。

考察

Docetaxel 同時併用放射線療法についての海外の報告²⁾との比較を表 8 に示す。Docetaxel の用量が低く、また対象の年齢は高めであるにもかかわらず、奏功率、粗生存率はほぼ同等の成績であった。Ⅲ期非小細胞癌に対する化学療法併用放射線療法の過去の成績⁷⁾と比較して遜色はなかった。

しかし、重度の放射線肺炎の頻

表 3
局所効果 (RECIST に基づき評価)

局所効果	症例数	%
CR	7	19
PR	22	64
NC	4	11
PD	1	3
不明	1	3
CR+PR	29	83

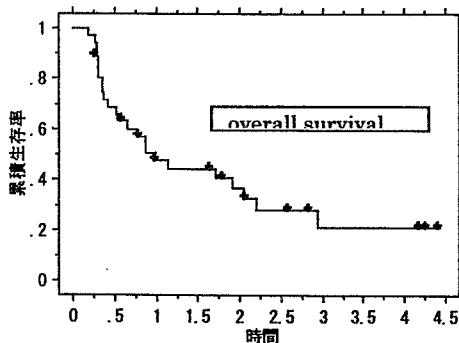


図 1, 粗生存率曲線 (Kaplan-Meier 法)

表 4
stage 別での再発について

	ⅢA	ⅢB	計
局所	0	6	6
局所+遠隔	1	6	7
遠隔	3	7	10
無し	9	4	13
計	13	23	36

表 5
遠隔転移をきたした部位の内訳

肺内	9
脳	4
骨	4
肝	3
副腎	2

表 6
有害事象の grade (NCI-CTC Ver.2.0 に基づいて評価)

	grade 0	1	2	3	4	5	不明	grade 3 以上の割合 (%)
肺炎	1	12	11	7	2	3	0	33
食道炎	3	10	14	6	0	0	3	18
WBC	11	9	11	1	0	0	4	3
Plt	23	7	1	1	0	0	4	3
リンパ球	0	0	2	29	0	0	5	94
Hb	11	15	6	0	0	0	4	0

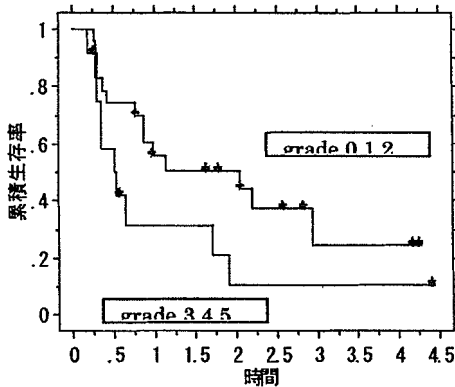


図 2, grade 3 以上の肺炎の有無での粗生存率曲線の比較 (Kaplan-Meier 法)
grade 3 以上の肺炎を有する群では有意に生存率の低下を認めた。
($p=0.047$, Tarone-Ware test)

度が高く、実際に死亡例がでていることが問題であった。放射線肺炎が多かった理由として、3 次元の治療計画装置がない時代には、 V_{20} (20Gy 以上照射される肺体積の、全肺体積に対する割合) の検討ができなかったことから、本来適応から除外するべき症例も照射してしまっていたことが考えられる。肺癌に対する化学療法同時併用放射線療法において、 V_{20} が 25%以上だと重症の放射線肺炎の割合が高いことが報告されている。⁸⁾

また、本検討で年齢と放射線肺

表 7
肺炎の grade と各因子の相関 (Spearman's rank correlation)

各因子	p =
年齢	<u>0.0686</u>
T 分類	0.8089
N 分類	0.3495
%FVC	0.3999
FEV1%	0.2531
開始時照射面積	<u>0.0845</u>
変更時照射面積	0.6990
TXT 回数	0.3403

炎の grade との相関が示唆されたことから、文献例と比べ高齢者が多かったことも理由のひとつと考える。

さらに、海外の治験と比べ肺炎の頻度にあまりに差がありすぎるため、人種差によるものもあるのでは、と考えている。

死亡まで行かない症例でも、放射線肺炎によってステロイド、酸素吸入が必要となることもあり、QOL の低下も問題であった。以上のことから、今後この治療法を継続していくためには、合併症としての放射線肺炎の軽減が必要である。その対策としては eligibility criteria の見直しが最も有効だろう。本検討において、年齢、照射野面積と放射線肺炎の grade との相関が示唆されたことをふまえ、

表 8
海外の報告²⁾と本検討との比較

	Koukourakis et.al. (docetaxel 30 mg/m ²)	本検討 (docetaxel 20 mg/m ²)
年齢 (中央値、歳)	64	69
CR	34%	19%
PR	46%	64%
放射線肺炎	11%	33%
放射線食道炎	17%	17%
1年粗生存率	48%	48%

V₂₀、年齢の条件を加えるなど、が考えられる。海外の治験で有害事象の軽減が報告されているアミホスチン⁶⁾も有効と思われるが、日本ではまだ使用できないのが残念である。

結語

当科で行われた、Ⅲ期非小細胞肺癌に対する週1回の Docetaxel 単剤同時併用放射線治療を検討した。局所効果、生存率ともに海外の報告²⁾と比べ遜色のないものであった。しかし、grade 3以上の放射線肺炎の合併が多く、eligibility criteria の再検討が必要と考えられた。

参考文献

- 1) M.I.Koukourakis, et al. : Weekly docetaxel and concomitant boost radiotherapy for non-small cell lung cancer. A phase III dose escalation trial. *European Journal of Cancer* 34(6); 838-844, 1998
- 2) M.I.Koukourakis, et al. : Concurrent conventionally fractionated radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage IIIb non-small-cell lung carcinoma. *British Journal of Cancer* 80 (11); 1792-1796, 1999
- 3) Mauer AM, et al. : phase I study of docetaxel with concomitant thoracic radiation therapy. *J Clin Oncol* 16(1); 159-164, 1998
- 4) Hiroshi Onishi, et al. : Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung Cancer* 40; 79-84, 2003
- 5) Masahiko Nishizaki, et al. : Synergistic inhibition of human lung cancer cell growth by adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in combination with docetaxel and radiation therapeutics in vitro and in vivo. *Clinical Cancer Research* 7; 2887-2897, 2001
- 6) M.I.koukourakis, et al. : Concurrent administration of docetaxel and stealth liposomal doxorubicin with radiotherapy in non-small cell lung cancer: excellent tolerance using subcutaneous amifostine for cytoprotection. *British Journal of Cancer* 87; 385-392, 2002
- 7) Carlos A, Md. Perez, et al. : Principles and Practice of Radiation Oncology; 1196-
- 8) Tsujino K, Hirota S, et al. : Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56(4); 1208-9, 2003