

CBDCA+VP16 が有効であった高齢者小細胞肺癌の

3 例

山梨厚生病院 内科 宮木順也 相馬慎也 成宮賢行

要旨：本邦の肺癌による死亡者数は急速に上昇しており、今後高齢化社会を反映して高齢者肺癌症例の増加が予想される。高齢者の小細胞肺癌症例に対する標準的治療法は未だ確立されておらず緊急の課題である。現時点では高齢者小細胞肺癌の治療について、LD、ED 症例共に条件が許す限り標準的治療に準じた治療法が選択されるべきであると考えられている。ただし、PS の良い高齢者と co-morbidities のある高齢者の両者に対応する考えが必要であり、後者においては CDDP(cisplatin) 減量や CBDCA(carboplatin) の使用などの考慮が重要である。今回我々は CBDCA+VP16 が有効かつ安全であった高齢者小細胞肺癌の 3 例を経験した。CBDCA+VP16 による化学療法は、高齢者小細胞肺癌症例において標準治療と遜色のない有効性と安全性があると思われる。

<key words>小細胞肺癌 高齢者 多剤併用化学療法 CBDCA+VP16

はじめに

本邦の肺癌による死亡者数は年間約 55000 人に達し、肺癌による死亡率が急速に上昇している。高齢化社会を反映して今後も高齢者肺癌症例の増加が予想される。高齢者の小細胞肺癌症例に対する標準的治療法は未だ確立されておらず緊急の課題であるが、PS の良い高齢者と co-morbidities のある高齢者の両者に対応する考えが必要である。

今回我々は CBDCA+VP16 が有効かつ安全であった高齢者小細胞肺癌の 3 例を経験したので若干の考察もふまえて報告する。

症 例

症例 1 83 歳、男性 (Fig.1)。

主訴：特になし。

現病歴：2003 年 8 月 5 日交通外傷による右膝蓋骨骨折にて当院整形外科に入院。入院時胸部レントゲンにて異常

を指摘され整形外科手術後に当科転科した。

患者背景：B.I. 900 PS:0

転科時現症：BT36.8℃ BP130/74

room air SpO₂ 94% 前胸部に

wheezing rale を聴取

腫瘍マーカー：NSE 95.1 proGRP 22.5

CCR 108ml/min BUN 8.5 Cre 0.7 Na

122 K 3.4 Cl 86 ADH 9.1 U-Osm 455

mOsm/kg S-Osm 249 mOsm/kg

U-Na 134 mEq/l

精密検査の結果小細胞肺癌 (small cell lung cancer;SCLC) 限局型 (limited disease;LD) と診断した。SIADH の合併も認めた。

CBDCA(AUC4)day1,VP16(60mg/m²)day1-3,every 4 weeks による化学療法 2 コース終了時点でほぼ CR の効果を得た。SIADH も改善した。副作用は grade2 WBC 減少のみであった。現在外来にて化学療法継続中である。

症例 2 76 歳、男性 (Fig2)。

主訴：乾性咳嗽、労作時呼吸困難。

現病歴：2003 年 7 月中旬より感冒様症状、前胸部不快感が出現し当科受診。胸部レントゲン、CT にて異常あり精査目的に 8 月 7 日当科入院した。

患者背景：B.I. 1000 PS:0

入院時現症：BT36.4℃ BP138/90

room air SpO₂ 92% 右鎖骨上窩リン

パ節を 5 mm 大に一つ触知、前胸部に stridor 聴取

腫瘍マーカー：CEA 31.6 SLX 49

NSE 100.4 proGRP 897

CCR 87.2ml/min

精密検査の結果、SCLC 進展型

(extensive disease;ED) brain and

liver metastases と診断した。

CAV 1 コース施行後、

CBDCA(AUC5)day1+VP16(80mg/m²)day1-3,every 4 weeks による化学療法 3 コース終了時点ではぼ CR の

効果を得た。副作用は grade2 WBC、Plt 減少のみであった。

症例 3 78 歳、男性 (Fig3)。

現病歴：陳旧性心筋梗塞、狭心症、経皮的冠動脈形成術後、肺線維症などで当院通院中であったが、定期検診の胸部レントゲンにて左下肺に異常影を認め精査加療目的に入院した。

患者背景：PS:0

入院時現症：BT36.2℃ BP138/80

room air SpO₂ 96%

両側下肺に fine crackle を聴取。

腫瘍マーカー：NSE 21.1, proGRP 387

精密検査の結果、SCLC LD と診断した。

CBDCA(AUC4)day1+VP16(60mg/m²)day1-3,every 4 weeks による化学療法 1 コース終了時点で腫瘍の縮小

傾向を認めている。副作用は特に認めなかった。現在外来で化学療法継続中である。

考 察

(1) 高齢者 LD-SCLC の治療方針 (Fig4)

高齢者 SCLC では、70 歳以上の症例に対する標準的多剤併用化学療法は生存期間延長に寄与しないとする報告¹⁾があった時代があり、経口 VP16 治療が汎用された時期もあったが、第三相臨床試験の結果多剤併用療法にくらべて効果が劣ることが明らかになった²⁾³⁾。

その後、4 コースの CBDCA+VP16 後、放射線治療追加で MST11.6 ヶ月

(Okamoto)⁴⁾などの報告を受け、現在では 70 歳以上の高齢者においても臓器機能が正常で PS の良い症例では LD-SCLC には積極的にプラチナ製剤中心の多剤併用化学療法 (PE 療法: CDDP+VP16 など) と、放射線療法を導入すべきであると考えられている。ただし、腎肺機能低下などを伴う場合や PS 低下例では CBDCA 使用や CDDP 減量、放射線照射の時期や適否などを症例ごとに検討する必要ある。特に、CDDP を使用した場合は腎毒性などから外来治療は困難となるが、同等の効果が期待できる CBDCA 使用により有

効かつ外来治療も十分安全に可能と思われる。現在高齢者では CBDCA(AUC:4~5,day1)+VP16(70~100mg/m²,day1-3)、4 コースのレジメンが汎用されている^{4) 5)}。今回の我々の症例もこれに準じて化学療法を行ったが、80 歳以上の超高齢者や基礎疾患のある症例では減量して投与し、安全かつ有効に治療できた。また、放射線治療の追加に関しても各症例の全身状態を考慮して個別に検討していく方針である。

(2) 高齢者 ED-SCLC の治療方針 (Fig5)

CDDP 中心の多剤併用化学療法 (PE 療法、CAV/PE 交替療法、PI 療法: CDDP+CPT-11 のいずれかが標準的治療) が基本となる。JCOG の報告では PI 療法が PE 療法より優れていた⁶⁾が、70 歳以下の PS の良好な症例が対象となっており、70 歳以上の高齢者に対する PI 療法の効果と安全性については不明である。

従って、高齢者 ED-SCLC では臓器機能、PS の良好な症例では CAV/PE 交替療法、PE 療法を考慮し、臓器機能低下例、PS 低下例では CBDCA+VP16 併用化学療法⁴⁾などの適応について検討が必要である。今回の症例では CBDCA+VP16 療法が有効かつ安全で

外来治療も可能であった。

結 語

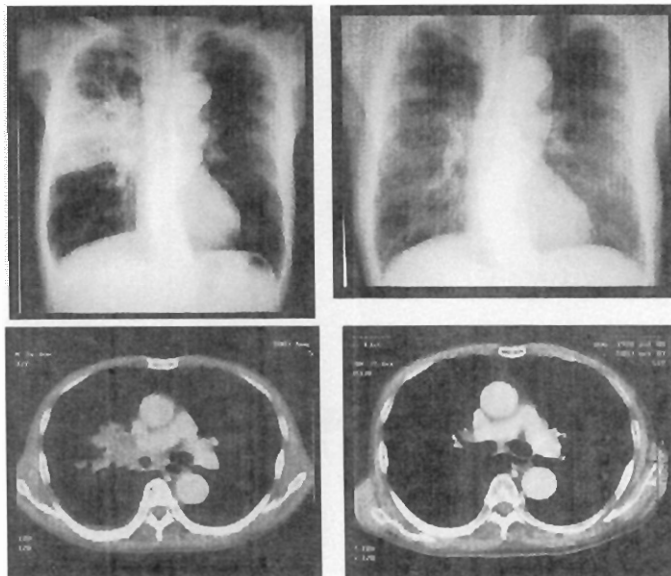
今回我々は CBDCA+VP16 による化学療法が比較的安全に施行でき、効果も得られた 3 例の高齢者小細胞肺癌症例を経験した。CBDCA+VP16 療法では副作用も少なく、高齢者や基礎疾患を有する症例でも外来治療が十分可能であると思われる。高齢者小細胞肺癌では条件が許す限り標準的治療に準じた治療を選択すべきであるが、信頼できる第三相臨床試験は少なく、エビデンスに基づいた治療の決定は難しい。今後の症例の蓄積が必要である。

参考文献

- 1) Findlay MP et al. Retrospective review of chemotherapy for small cell lung cancer in the elderly :dose the end justify the means? Eur J Cancer 27:1597-1601,1991
- 2) Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer:a stopped multicentre randomised trial. Medical Reserch Council Lung Cancer Working Party. Lancet 348:563-566. 1996
- 3) Souhaimi RL et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. J Natl Cancer Inst 89:577-580. 1997
- 4) Okamoto H et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. J Clin Oncol 17:3540-3545. 1999
- 5) Tada A, Ueoka H, et al. Combination chemotherapy with carboplatin and etoposide for elderly patients aged 76 years or older with small cell lung cancer. Gan To Kagaku Ryoho. May; 29(5):751-6. 2002
- 6) Noda K et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. N Engl J Med 346:85-91. 2002

Fig 1

症例1. 83歳 男性 SCLC LD,SIADH
CBDCA(AUC4)day1,
VP16(60mg/m²)day1-3,
every 4 weeks
side effect:grade2
WBC減少のみ

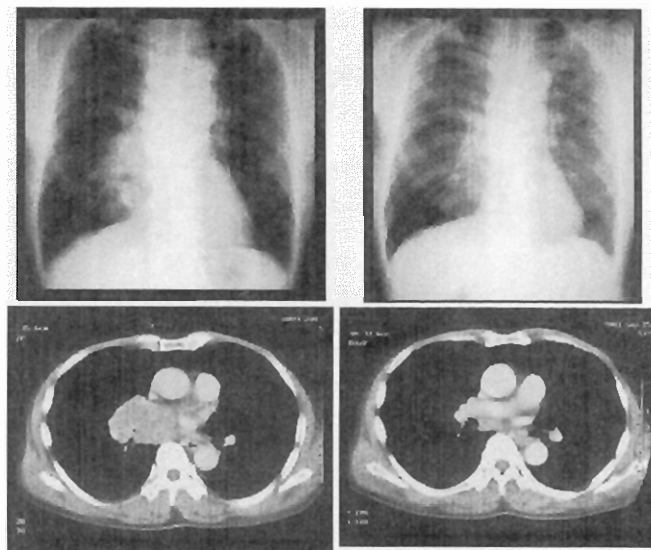


治療前

化学療法2コース施行後

Fig 2

症例2. 76歳 男性 SCLC ED:brain and liver metastases
CAV1コース、CBDCA(AUC5)day1
+VP16(80mg/m²)day1-3,
every 4 weeks
Side effect:grade2
WBC減少のみ



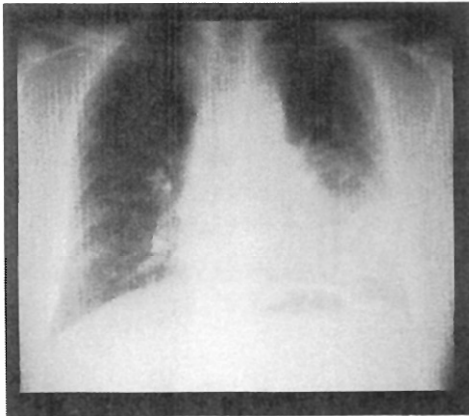
治療前

化学療法2コース施行後

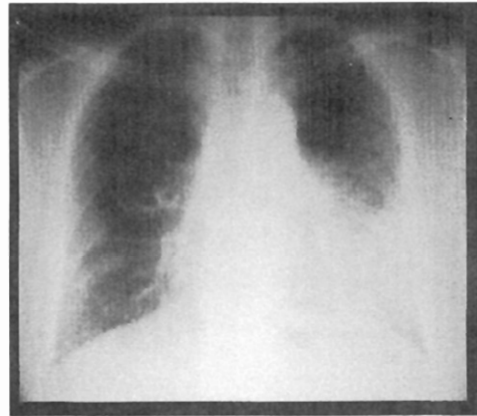
症例3. 78歳 男性 SCLC LD

CBDCA(AUC4) day1+VP16(60mg/m²) day1-3, every 4 weeks

Side effect: 特になし



治療前



化学療法1コース施行後

Fig 4

高齢者LD-SCLCの治療

*高齢者SCLCでは標準的多剤併用化学療法(CAV+ α)は生存期間延長に寄与しない。
(Findlay et al. Eur. J. Cancer. 1991)



*経口VP16治療が汎用された時期もあったが、第三相臨床試験の結果多剤併用療法に比べて効果が劣ることが明らかになった。(Girling. Lancet. 1996など)



*4コースのCBDCA+VP16後、放射線治療追加でMST11.6ヶ月 (Okamoto et al. J. Clin. Oncol. 1999)などCBDCAとVP16の併用化学療法の有用性が示唆される。

*70歳未満と70歳以上ではCAV/PE交替療法と同時放射線療法の間には効果、毒性に差はない。(siu et al. J. Clin. Oncol. 1996)

*70歳未満と70歳以上ではPE+同時放射線療法で奏効率に差はない。(Yuen et al. Cancer. 2000)



プラチナ製剤を中心とした多剤抗癌剤療法+同時(早期)放射線療法が標準治療
70歳以上の高齢者においても臓器機能が正常でPSの良い症例ではLD-SCLCには積極的に標準治療を導入すべき。ただし、腎肺機能低下などを伴う場合やPS低下例ではCBDCA使用やGDDP減量、放射線照射の時期や適否などを症例ごとに検討する必要あり。

Fig 5

高齢者ED-SCLCの治療

*CDDP中心の多剤併用化学療法が基本。(PE,CAV/PE,PI療法のいずれかが標準的治療)

PIがPEより優れていた。(Noda et al.N.Engl.J.Med.2002)

→ ただし、70歳以下を対象としており、70歳以上の高齢者に対するPI療法の効果と安全性については不明。

*CBDCA+VP16,VP16+VCR,なども有効との報告あり。

↓

高齢者ED-SCLCでは臓器機能、PSの良好な症例ではCAV/PE交替療法、PE療法を考慮し、臓器機能低下例、PS低下例ではCBDCA+VP16併用化学療法などの適応について検討が必要。