

当院における肺癌外来化学療法 —約 4 年間の経験—

市立甲府病院 呼吸器科 大木善之助 石井康博 菱山千祐 小澤克良
呼吸器外科 宮澤正久
外来通院治療室専任看護師 佐藤貴子 向山ゆりか
外来通院治療室専任薬剤師 鈴木孝子

要旨：当院では手術不能進行期肺癌あるいは再発・再燃肺癌患者の治療に積極的に外来化学療法を導入しており、約4年間で外来化学療法を実施した延べ肺癌患者数は1650人(月別平均38人)であり、症例数は79症例であった。非小細胞肺癌56例に対しビノレルビン、ジェムシタビン、ドセタキセルなどの新規抗癌剤の併用あるいは単独療法を施行、うち47例にビノレルビン単独療法を実施した。26例(55%)でTTP(time to progression)の延長を認め、入院を要する重篤な副作用は発熱性好中球減少2例(4%)、急性間質性肺炎1例(2%)であった。小細胞肺癌23例に対してはイリノテカン、アムルピシンの単独療法を中心に施行、8例にアムルピシン単独療法を実施した。4例のPRを含む6例(75%)でTTP延長を認めた。発熱性好中球減少1例(13%)以外、入院を要する重篤な副作用は認めなかった。非小細胞肺癌に対するビノレルビン単独療法、小細胞肺癌に対するアムルピシン単独療法は、効果・副作用より肺癌外来化学療法に適したレジメンの一つであると思われた。

キーワード：肺癌外来化学療法、ビノレルビン単独療法、アムルピシン単独療法

はじめに

当院では、2001年3月より、肺癌患者の在宅期間延長によるQOLの改善・在院日数の短縮・外来化学療法に適した薬剤の開発・診療報酬改正に伴う外来化学療法加算の新設を背景に、肺癌外来化学療法に取り組んでおり、2004年5月には外来通院治療室を新設し、より一層積極的に行っている。2005年7月までの約4年間で外来化学療法を実施した延べ肺癌患者数は1650人(月別平均38人)、症例数は79症例であった(図1)。

肺癌外来化学療法月別延べ患者数の推移(2002.1~2005.7)

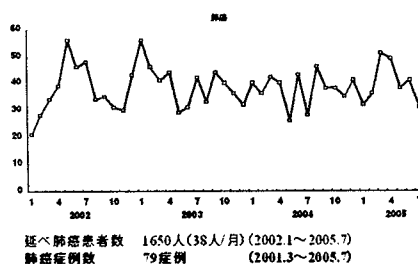


図 1

当院での肺癌治療

手術不能非小細胞肺癌は、75 歳以下・PS 良好例では入院でプラチナ製剤と新規抗癌剤の併用療法を第一選択とした治療を行い、新規抗癌剤 2 剤併用あるいは新規抗癌剤単独療法を外来で継続している。高齢者あるいは PS 不良例では、入院で新規抗癌剤単独療法を 1 コース施行し安全性確認後外来で継続している。ゲフィチニブの投与は、2nd line 以降の治療として適正症例を十分に検討し入院中に開始し外来で継続している。

進展型の小細胞肺癌は入院にてプラチナ製剤とイリノテカンの併用化学療法あるいはイリノテカン単独療法を行い、外来でイリノテカン単独療法を維持療法として継続するケースが多い。

外来通院中の再発・再燃に対しては、入院もしくは外来にて未投与の新規抗癌剤の導入を行っており、小細胞肺癌ではアムルピシンの単独療法を施行するケースが多い。

当院での肺癌外来化学療法

約 4 年間で外来化学療法を実施した肺癌患者は 79 症例であり、その内訳は非小細胞肺癌 56 例、小細胞肺癌 23 例であった。非小細胞肺癌 56 例の平均年齢は 70.2 歳、70 歳以上が 33 例 (58.9%) であり、1 例を除き ECOG PS 0~2 を対象症例としていた。臨床病期はⅢB 期 30、Ⅳ期 19 各例とⅢB 期以上がほとんどであった。小細胞肺癌 23 例の平均年齢は 69.2 歳、70 歳以上が 12 例 (52%) であり、PS2 は 9 例、臨床病期ⅢB 期 7、Ⅳ期 12 各例であった (表 1)。

表 1

肺癌外来化学療法 79 症例 (2001.3~2005.7)	
非小細胞肺癌	
患者背景	
患者数	56 例
年齢	平均 (range) 70.2 歳 (29-85)
	70 歳以上 33 例
	(%) 58.9%
性別	男性/女性 46/10
ECOG PS	0/1/2/3 19/24/12/1
組織型	Ad/SCC/その他 31/20/5
臨床病期	I~II/III A/III B/IV 0/7/30/19
小細胞肺癌	
患者背景	
患者数	23 例
年齢	平均 (range) 69.2 歳 (49-89)
	70 歳以上 12 症例
	(%) 52%
性別	男性/女性 18/5
ECOG PS	0/1/2/3 4/9/9/1
臨床病期	I~II/III A/III B/IV 2/2/7/12

当院における肺癌外来化学療法のレジメンは、非小細胞肺癌はビノレルビン、ジェムシタビン、ドセタキセル、イリノテカン各々の単独療法とジェムシタビン・ドセタキセルの併用療法であり、小細胞肺癌はプラチナ製剤を含むレジメンとしてカルボプラチン・イリノテカン、カルボプラチン・エトポシドの併用療法、プラチナ製剤を含まないレジメンとしてイリノテカン、アムルピシン各々の単独療法であった (表 2)。

表 2

当院における肺癌外来化学療法のレジメンと投与方法 (2001.3~2005.7)	
非小細胞肺癌	
VP+I 単剤	25mg/m ² (day 1, 8)
GEM 単剤	1000mg/m ² (day 1, 8, 15)
DOC 単剤	60mg/m ² (day 1)
CPT-11 単剤	100mg/m ² (day 1, 8, 15)
GEM+DOC	GEM 800mg/m ² (day 1, 8), DOC 60mg/m ² (day 1, 8)
小細胞肺癌	
プラチナ製剤を含むレジメン	
CBDCA+CPT-11	CBDCA AUC=2(day 1, 8, 15), CPT-11 60mg/m ² (day 1, 8, 15)
CBDCA+VP-16	CBDCA AUC=5(day 1), VP-16 100mg/m ² (day 1, 2, 3)
プラチナ製剤を含まないレジメン	
CPT-11 単剤	100mg/m ² (day 1, 8, 15)
AMR 単剤	45mg/m ² (day 1, 2, 3)

非小細胞肺癌 56 例を対象に、ビノレルビン単独療法 47 例、ジェムシタビン単独療法 22 例、ドセタキセル 7 例、イリノテカン 9 例、ジェムシタビン・ドセタキセル併用療法 7 例が施行されており、小細胞肺癌 23 例を対象にイリノテカン単独療法 18 例、アム

ルビシン単独療法 8 例、カルボプラチン・イリノテカン併用療法 2 例、カルボプラチン・エトポシド併用療法 2 例が施行されていた(表 3)。

表 3

肺癌外来化学療法 (2001.3~2005.7)		
非小細胞肺癌56例		
症例数	総投与サイクル	
VNR	47	230
GEM	22	127
DOC	7	28
CPT-11	9	33
GEM+DOC	7	67
計	92	485
小細胞肺癌23例		
症例数	総投与サイクル	
CPT-11	18	97
AMR	8	22
CBDCA+CPT-11	2	6
CBDCA+VP-16	2	2
計	30	127

ビノレルビン単独外来化学療法

ビノレルビン単独療法 47 症例の背景は、男性 40 例、女性 7 例、平均年齢 68 歳、70 歳以上が 28 例と 60% を占めていた。組織型は、Adeno27、SCC16、NSCLC4 各例であり、PS0 16、PS1 19、PS2 11、PS3 1 各例であった。1st line での導入 21 症例であり、以下 2nd line 13、3rd line 13 各例であった。平均投与コース 4.9、最長投与は 18 コースであった(表 4)。

表 4

Vinorelbine単独外来化学療法	
患者背景	
●N=47	●Male 40 / Female 7
●平均年齢 68歳	●70歳以上 28(60%)
●PS 0/1/2/3=16/19/11/1	
●Adeno 27、SCC 16、NSCLC 4	
●1st/2nd/3rd/4th=21/13/13/0	
●平均投与数 4.9コース	
●最長投与数 18コース	

治療成績は、2 コース以降の CT で stable disease(SD)以上であった症例すなわち TTP の延長が得られた症例は 1 例の PR を含む 26 例(55%)であり、

PS ごとに評価すると PS0 69%、PS1 47%、PS2 36%の症例で TTP の延長が得られていた。また、1st line 導入 62%、2nd line 導入 46%、3rd line 導入 54%の症例で TTP の延長が得られていた(表 5)。

表 5

Vinorelbine単独外来化学療法					
Response	TTP延長				26例 / 47例 (55%)
	PR	SD	PD	1 / 25 / 21	
PS	PR	SD	PD	TTP延長 (%)	
0	1	10	5	69 %	
1	0	9	10	47 %	
2	0	4	7	36 %	
3	0	0	1	0 %	
	PR	SD	PD	TTP延長 (%)	
1st line	1	12	8	62%	
2nd line	0	6	7	46%	
3rd line	0	7	6	54%	

副作用は、G-CSF 投与不要の grade2 までの白血球減少を 17 例(36%)に、grade3-4 の白血球減少を 10 例(21%)に認めた。自覚症状では、grade1-2 の食欲不振、便秘、神経障害(感覚性)を 30%前後に認め、静脈炎の発症は 1 例もなかった。入院を必要とした副作用は、発熱性好中球減少 2 例(4%)及び grade3 の間質性肺炎 1 例(2%)であったが、各々治療に反応し再び外来通院が可能であった(表 6)。

表 6

Vinorelbine単独外来化学療法	
Toxicity	
WBC(grade1-2)	17例 (36%)
WBC(grade3-4)	10例 (21%)
発熱性好中球減少	2例 (4%)
PLT(grade1-2)	1例 (2%)
PLT(grade3-4)	0例 (0%)
肝臓(grade1-2)	3例 (6%)
肝臓(grade3-4)	0例 (0%)
腎臓(grade1-4)	0例 (0%)
食欲不振(grade1-2)	14例 (30%)
食欲不振(grade3-4)	0例 (0%)
便秘(grade1-2)	17例 (36%)
便秘(grade3-4)	1例 (2%)
神経障害(感覚性)(grade1-2)	13例 (28%)
神経障害(感覚性)(grade3-4)	1例 (2%)
間質性肺炎(grade3)	1例 (2%)
静脈炎	0例 (0%)

アムルピシン単独外来化学療法

小細胞肺癌に対し施行したアムルピシン単独療法 8 症例の背景は、男性 5 例、女性 3 例、平均年齢 66 歳、70 歳以上 3 例(38%)であった。PS0 2、PS1 4、PS3 2 各例であり、1st line での導入症例はなく、2nd line 2、3rd line 5、4th line 1 各例であった。平均投与コース 2.8、最長投与は 6 コースであった(表 7)。

表 7

Amrubicin単独外来化学療法

患者背景

- N=8 ●Male 5 / Female 3
- 平均年齢 66歳 ●70歳以上 3(38%)
- PS 0/1/2/3=2/4 2/0
- 1st/2nd/3rd/4th=0 2 5 1
- 平均投与数 2.8コース
- 最長投与数 6コース

治療成績は、CR は認められなかったものの PR 4 例(50%)、SD 2 例(25%)を認め TTP 延長が計 6 例(75%)に得られていた。

副作用は、grade3-4 の白血球減少を 3 例(38%)に認めたが、心臓、肝臓及び腎臓の障害はいずれも認めなかった。自覚症状では、grade1-2 の食欲不振を 7 例(88%)、grade1-2 の便秘を 2 例(25%)に認めた。入院を必要とした副作用は、発熱性好中球減少 1 例(13%)のみであった(表 8)。

表 8

Amrubicin単独外来化学療法

Response	TTP延長 CR / PR / SD / PD	6例 / 8例 (75%) 0 / 4 / 2 / 2
Toxicity		
WBC (grade1-2)		2例 (25%)
WBC (grade3-4)		3例 (38%)
発熱性好中球減少		1例 (13%)
PLT (grade1-4)		0例 (0%)
肝臓(grade1-4)		0例 (0%)
腎臓(grade1-4)		0例 (0%)
食欲不振(grade1-2)		7例 (88%)
食欲不振(grade3-4)		0例 (0%)
便秘(grade1-2)		2例 (25%)
便秘(grade3-4)		0例 (0%)
下痢(grade1-4)		0例 (0%)
神経障害(感覚性)(grade1-4)		0例 (0%)

考察

本邦において、健康保険の財源問題・癌専門病院や地域中核病院など限られた社会資源の有効活用の観点から在院日数の短縮の必要性がいわれるようになり久しい。このことは、入院期間を短縮し在宅期間を長くすることとなり癌患者のQOL改善に直結している。この社会事情とパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、ジェムシタビン、ビノレルビン、アムルピシンなどの外来化学療法に適した薬剤の開発が行われたことにより外来化学療法を積極的に導入する施設は増加の一途である。当院でも 2001 年 3 月より外来化学療法を導入し、2004 年 5 月には外来通院治療室の新設を行い、癌患者が専用に点滴治療を受けられるスペースを増設、肺癌患者を中心に一層の外来化学療法の充実を計ってきた。

2005 年 7 月までの約 4 年間で肺癌化学療法を導入した患者数は 79 例であり、非小細胞肺癌 56 例、小細胞肺癌 23 例であった。非小細胞肺癌 56 例中 47 例、84%にビノレルビン単独療法が施行されていた。ビノレルビン単独療法を積極的に選択してきたのは、Gridelli らの ELVIS 試験¹⁾と MILES 試

験²⁾の成績に基づいている。これらの試験は進行非小細胞肺癌の高齢患者を対象に各々支持療法、ジェムシタビン・ビノレルビン併用療法との比較試験であり、ビノレルビン単独療法が効果、副作用の観点から有用であり進行非小細胞肺癌高齢患者の標準的治療法の一つであると結論づけている。また、静脈炎予防の短時間点滴の励行は患者の拘束時間の短縮に結びついており利便性に優れた治療法であるという事実にも基づいている。

ビノレルビン単独療法 47 症例を検討すると、平均 4.9 コースと比較的長期の投与が可能であり、TTP の延長が得られた症例は 26 例 (55%) であり ELVIS 試験及び MILES 試験と同等の成績であった。また PS2 の症例においても 11 例中 4 例 (36%)、3rd line で施行した 13 例中 7 例 (54%) に TTP 延長が得られており PS 不良例にも試みられるべき化学療法と思われた。副作用については、grade3-4 の白血球減少を 10 例 (21%) に認めたと週 1-2 回の G-CSF 投与で十分対応可能であった。頻度の高い自覚的副作用である食欲不振・便秘・感覚性神経障害も十分外来で対処可能であった。入院を必要とした副作用は、発熱性好中球減少を 2 例、急性間質性肺炎を 1 例認めたと、いずれも入院治療により外来通院に復帰していた。

小細胞肺癌に対するアムルビシン単独外来化学療法は 23 例中 8 例 (35%) に施行されていたが、8 例中 6 例は 3rd line 以降での導入であった。治療成績は、PR 4 例 (50%) を含め 6 例 (75%) で TTP 延長が得られていた。副作用については、入院が必要な発熱性好中球減

少を 1 例 (13%) に認めたと、その他の副作用は外来で十分 manageable であった。

結語

当院における肺癌外来化学療法、約 4 年間の経験について報告した。非小細胞肺癌を対象としたビノレルビン単独療法、小細胞肺癌を対象としたアムルビシン単独療法は効果・副作用・投与利便性より肺癌外来化学療法に適したレジメンの一つであると思われた。特にビノレルビン単独療法は、腫瘍の進行を抑制し、QOL を維持しながら腫瘍と共存して延命を図る治療法、すなわち tumor dormancy therapy³⁾ の考え方に合致した治療法であると思われた。

文献

- 1) The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effect of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 91:66-72, 1999.
- 2) Gridelli C, et al. Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. J of the National Cancer Institute, Vol. 95, No. 5, March 5: 362-372, 2003.
- 3) 漆崎一郎: Tumor Dormancy Therapy の考え方. Biotherapy 12: 923-932, 1998.