

## 進行非小細胞肺癌に対するCisplatin+TS-1併用療法による治療経験

山梨大学医学部第2内科

金澤正樹 佐藤亮太 山口 弘 西川圭一 久木山清貴

**要旨:**当科における進行非小細胞肺癌に対するcisplatin(CDDP)+TS-1併用療法による治療経験について報告する。

**<患者背景>** 期間は2005年12月～2006年10月、症例数は10例であった。年齢は42～69歳(平均59.4歳)、男性7例、女性3例、臨床病期はⅢA(1例)、ⅢB(2例)、Ⅳ期(7例)、Performance status (PS)は0(4例)、1(5例)、2(1例)であった。組織型は腺癌(7例)、大細胞癌(2例)、扁平上皮癌(1例)であった。初回化学療法例が9例であった。

**<投与方法>** TS-1はDay1～21まで連日経口投与を行い、Day22～35は休薬とした。投与量は体表面積に合わせて決定した(体表面積1.25 m<sup>2</sup>未満は80 mg分2、1.25 m<sup>2</sup>以上1.5 m<sup>2</sup>未満は100 mg分2、1.5 m<sup>2</sup>以上は120 mg分2)。CDDPはDay8に60 mg/m<sup>2</sup>を点滴静注した。以上を35日間隔で原則として2コース以上繰り返した。

**<結果>** 抗腫瘍効果は奏効率33.3%(3例/9例)であり、奏効例はいずれも女性でPS 0、腺癌の症例であった。有害事象(Grade2以上)としてはGrade3の消化管出血1例と食欲不振を1例に認め、Grade2の食欲不振2例、嘔気2例、Grade2の水疱様皮疹を1例認めた。骨髄抑制についてはGrade2の貧血を1例認めた。全体を通し重篤な有害事象は認めなかった。CDDP+TS-1併用療法後に放射線療法を追加した症例は2例であった。

**<結語>** CDDP+TS-1 併用療法は進行非小細胞肺癌における化学療法の一選択肢として、有望なプロトコールと考えられた。CDDP の投与方法と放射線療法併用については、さらなる検討が必要と思われた。

**キーワード:** シスプラチン、ティーエスワン、非小細胞肺癌

### はじめに

TS-1 はフッ化ピリミジン系の薬剤で、5-fluorouracil(5-FU)を基礎に開発され、1999年より進行・再発胃癌に適応承認され、その後、頭頸部癌、大腸癌に適応拡大、2004年12月より非小細胞肺癌にも適応承認となった<sup>1)</sup>。TS-1 は経口抗悪性腫瘍剤で肺癌治療において新たな

選択肢として注目されている。近年行われた進行非小細胞肺癌に対するCDDP+TS-1併用療法の第Ⅱ相試験では、奏効率47%、中間生存期間(median survival time; MST)11ヶ月と良好な結果を得ている<sup>2)3)</sup>。今回、我々の施設におけるCDDP+TS-1併用療法による治療経験を報告する。

表1 患者背景

No. of patients	10
first line treatment	9
Age, median (range)	59.4 (42-69)
Gender	
male	7
female	3
Performance status (ECOG)	
0	4
1	5
2	1
Stage	
IIIA	1
IIIB	2
IV	7
Histology	
adenocarcinoma	7
large cell carcinoma	2
squamous cell carcinoma	1
Treatment cycles, median (range)	1.9 (1-4)

表2 抗腫瘍効果

	No. of patients	Response			Withdrawal of therapy	Response rate (%)
		PR	NC	PD		
All	9	3	2	3	1	33.3
Gender						
male	6	0	2	3	1	0
female	3	3	0	0	0	100
PS						
0	4	3	0	0	1	75
1	4	0	2	2	0	0
2	1	0	0	1	0	0
Stage						
IIIA	1	1	0	0	0	100
IIIB	2	1	1	0	0	50
IV	6	1	1	3	1	16.6
Histology						
adeno	7	3	1	3	0	42.8
large	2	0	1	0	1	0

### 対象と方法

対象は2005年12月～2006年10月までに当科にて病理学的に診断された進行非小細胞肺癌の症例で、ECOG (the Eastern Cooperative Oncology Group) PSは0～2、主要臓器機能の保たれている、測定可能病変を有する症例とした。

治療方法は、TS-1はDay1～21まで連日経口投与を行い、Day22～35は休薬とした。投与量は体表面積に合わせて決定した(体表面積1.25 m<sup>2</sup>未満は80 mg分2、1.25 m<sup>2</sup>以上1.5 m<sup>2</sup>未満は100 mg分2、1.5 m<sup>2</sup>以上は120 mg分2、朝夕食後投与)。CDDPはDay8に60 mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、輸液を併用した。以上を35日間で1コースとし、原則2コース以上を施行することとして治療を行った。

抗腫瘍効果は初回化学療法の症例のみで原則2コース終了時に判定した。ただし、放射線治療移行例は1コース終了時に判定した。有害事象の評価はNCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) version 3.0を用い、すべての症例で行った。

### 結果

症例は10例で、年齢は42～69歳(平均59.4歳)、男性7例、女性3例であった。臨床病期はIIIA(1例)、IIIB(2例)、IV期(7例)で、PSは0(4例)、1(5例)、2(1例)であった。組織型は腺癌(7例)、大細胞癌(2例)、扁平上皮癌(1例)であった。初回化学療法例が9例であり、扁平上皮癌の1例は複数の他剤無効例であった。治療回数(コース)は1～4回で平均1.9回であった(表1)。

抗腫瘍効果(表2): Complete response(CR)例はなかったが、Partial response(PR)を9例中3例に認め、奏効率は33.3%であった。No change(NC)は2例、Progressive disease(PD)は3例であった。1例はTS-1投与3日目に水疱性皮疹が出現し、中止とした。女性3例はすべてPRであった。病期ではIIIA、IIIB、IV期それぞれ1例ずつPRであった。また、組織型では、PRの症例はいずれも腺癌であり、腺癌7例中3例でPRであった。

有害事象(表3): Grade3の消化管出血、食欲不振を1例ずつ認めた。消化管出血の症例はリウマチ性疾

表3 有害事象

Toxicity	Grade (NCI-CTC v3.0)			
	1	2	3	4
Neutropenia	4	0	0	0
Anemia	7	1	0	0
Thrombocytopenia	6	0	0	0
GOT, GPT上昇	2	0	0	0
Cr上昇	1	0	0	0
Anorexia	7	2	1	0
Nausea	5	2	0	0
GI bleeding	0	0	1	0
Diarrhea	1	0	0	0
Fever	2	0	0	0
Rash	1	1	0	0

患にて非ステロイド系抗炎症薬も内服中であった。骨髓抑制はGrade2の貧血を1例認めたが、その他は軽微であった。そのほかGrade2の食欲不振(2例)、嘔気(2例)、皮疹(1例)を認めた。全体として、重篤な有害事象は認めなかった。

以下に当科でのCDDP+TS-1併用療法のPR例を提示する。

症 例：67歳 女性

主 訴：咳嗽

既往歴：60歳よりバセドウ病、61歳より慢性C型肝炎、高血圧症あり  
喫煙歴：なし

現病歴：2005年9月、慢性C型肝炎の経過観察中、腫瘍マーカー(CEA、CA19-9)の上昇を認め、全身精査にてCT上、左肺S6に径4cm大の腫瘍を認め、同年10月に当科紹介となり、同年11月に入院となった。

入院時現症：PS 0、身長 149.5cm、体重 54.8kg、体温 36.2℃、血圧 142/74mmHg、脈拍 60回/分(整)、貧血、黄疸なし、表在リンパ節触知せず、胸部聴診上、ラ音なし、心雑音なし、腹部、神経系、四肢に異常なし。



図1 胸部単純X線写真

(左：治療前、右：化学療法2コース終了後)



図2 胸部CT写真

(左：治療前、右：化学療法2コース終了後)

入院時検査所見：血算異常なし、生化学にて GOT 36 IU/l、LDH 244 IU/l、 $\gamma$  GTP 55 IU/l と軽度肝障害あり。腫瘍マーカーは CEA 29.8 ng/ml、CA19-9 750 IU/l、SLX 91 IU/l と腺癌のマーカーが著明に上昇していた。

入院時画像所見：胸部X線写真(図1左)では、左肺門に腫瘍を認めた。また、胸部CT(図2左)では、左肺S6の大動脈に接し、径4cm大の腫瘍を認めた。

入院後経過：気管支鏡検査にて左B6末梢より生検を行い、腺癌と診断された。また、胸椎MRIにて第11胸椎に骨転移を認めた。以上より、左S6原発、肺腺癌、胸椎転移、T2N0M1、stage IVの診断となった。化学療法として、TS-1 100mg/body (Day1-21、経口投与)、CDDP 85mg/body (Day8、

点滴静注)を投与した。35日ごと、2コース施行した。

抗腫瘍効果：化学療法2コース終了時、胸部単純レントゲン上、左肺門腫瘍は著明に縮小、胸部CTにても左S6の腫瘍が径4 cm大から2.5 cm大に著明に縮小した(図1、2)。他病変の出現もなく、PRと考えられた。

### 考 察

現在、全身状態の保たれている進行非小細胞肺癌における化学療法はCDDP(またはcarboplatin;CBDCA)+新規抗癌剤(gemcitabine、docetaxel、paclitaxel、irinotecan、vinorelbine)の組み合わせが標準的治療とされている。TS-1は、5-FUを基礎とした薬剤であり、当初消化器癌を中心に使用されていたが、2004年12月より非小細胞肺癌に適応となり、上記の新規抗癌剤と並ぶ薬剤として期待されている<sup>1)</sup>。

TS-1は独特な3剤の合剤であり、自己修復型治療薬(self-rescuing concept:SRC治療薬)と呼ばれている。5-FUのプロドラッグであるテガフル、肝臓における5-FUの分解酵素阻害剤であるギメラシル、腸管におけるリン酸化の阻害剤であるオテラシルカリウムが1:0.4:1のモル比で配合された薬剤である。ギメラシルにより、血中や腫瘍内の5-FUが高濃度で長時間持続し、オテラシルカリウムにより消化管の副作用が軽減されている<sup>4)</sup>。

TS-1の非小細胞肺癌に対する単剤投与(TS-1を28日間連日経口投与、その後14日間休薬)の報告例では、奏効率は22%、MST 10.2ヶ月、1年生存率 41.1%と報告されている<sup>5)6)</sup>。

Grade3以上の有害事象は好中球減少が6.8%、消化器症状が10%前後であった。

さらに、TS-1にCDDPを加えた併用療法による第Ⅱ相試験<sup>2)</sup>では、症例数55例、平均投与回数3コースで奏効率47%と良好であった。MSTは11ヶ月、1年生存率45%であり、従来のCDDP+新規抗癌剤と同等以上の奏効率であった。有害事象(Grade3以上)としては、好中球減少、貧血を約4分の1の症例で認めていた。消化器症状では食欲不振、嘔吐、下痢を10%前後の症例で認めたが全体を通して重篤なものはない<sup>2)3)</sup>。

当科の症例では、奏効率33.3%であり上記の第Ⅱ相試験には劣るものの従来のプラチナ製剤+新規抗癌剤の奏効率と遜色ないものであった。また、当科でのPR例はいずれも女性で腺癌の症例であったが、第Ⅱ相試験では男性で51%、扁平上皮癌でも57%の奏効率があった。有害事象の骨髄抑制については第Ⅱ相試験より軽微であったが、全体の症例数が少なく、また、放射線照射に移行した症例や有害事象のため1コースで治療変更した症例があり、投与回数が少ないことが影響していると考えられる。非血液毒性としては、消化器症状や食欲不振、皮疹を認めたが重篤なものはなく、報告例と同様に十分に認容できるものであった。

今回のプロトコールでは1コース目は入院、2コース目はCDDP投与時のみ入院とした。近年、再発頭頸部癌においてはTS-1+CBDCAを用いた外来化学療法が報告されており、骨髄抑制はやや強いが消化器症状は

軽微で外来治療として認容できると報告されている<sup>7)</sup>。当科の症例ではCDDP投与後に全例で消化器症状の増悪を認めたことや、昨今の外来化学療法の流れを考えるとCDDPは分割投与やCBDCAに変更するなどの投与方法のさらなる検討が必要あると考えられた。

また、非小細胞肺癌におけるsecond line以降の治療としてはdocetaxelの有用性が報告されている<sup>8)</sup>。現在、再発または前化学療法無効な非小細胞癌に対するTS-1+docetaxel併用療法(TS-1をDay1-14連日投与、1週休薬、docetaxelを40 mg/m<sup>2</sup>をDay1投与)の第II相試験<sup>9)</sup>が行われており、外来化学療法の一選択肢となり得ると考えられる。

一方、放射線照射の追加時期についてはエビデンスがなく、今回適応のあるstage IIIA(1例)、IIIB(1例)の症例においては1コースの化学療法後に照射を追加した。頭頸部癌ではCDDP + TS-1 +放射線同時併用療法の第I相試験が実施され高い抗腫瘍効果を認め、第II相試験が検討されている<sup>10)</sup>。肺癌においてもCDDP+TS-1+放射線同時併用療法は期待されるプロトコールであり効果、安全性について早急に検討が必要と考えられた。

### 結 語

今回の我々の検討では症例数が少数であったが、CDDP+TS-1併用療法は非小細胞肺癌における化学療法の一選択肢として、有望なプロトコールと考えられた。CDDPの投与方法と放射線同時併用については、さらなる検討が必要と考えられた。

### 引用文献

- 1) 白坂哲彦, 田口鐵男: 5-FUの発見から経口抗癌剤S-1の開発までの経緯とその薬剤コンセプト: 癌と化学療法 2006; 33 (suppl I): 4-18.
- 2) Ichinose Y, Yoshimori K, Sakai H, et al: S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7860-7864.
- 3) 綿屋洋, 一瀬幸人: 進行非小細胞肺癌に対するS-1+Cisplatinの併用療法: 癌と化学療法 2006; 33 (suppl I): 194-196.
- 4) 福島正和: S-1の薬効薬理作用: 癌と化学療法 2006; 33(suppl I): 19-26.
- 5) Kawahara M, Furuse K, Segawa Y et al: Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 939-943.
- 6) 湯峯克也, 河原正明: 進行した非小細胞肺癌に対するS-1(新規経口のFluorouracil)単剤投与について: 癌と化学療法 2006; 33 (suppl I): 189-192.
- 7) 渡邊昭仁, 谷口雅信, 辻榮仁志: 再発頭頸部癌に対するS-1, Carboplatinを用いた外来化学療法: 癌と化学療法 2006; 33 (suppl I): 155-159.
- 8) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
- 9) 安宅信二: Docetaxel + S-1 —非小細胞肺癌を中心に—: 癌と化学療法 2006; 33 (suppl I): 197-201.
- 10) 田原信: 頭頸部癌に対するS-1+Cisplatin(CDDP)と放射線照射同時併用療法: 癌と化学療法 2006; 33 (suppl I): 167-171