

当院における肺癌外来化学療法 —ビノレルビン単独療法を中心に—

市立甲府病院 内科 大木善之助 小野寺修一 渡辺一孝 赤尾正樹
小澤克良
同 外科 宮澤正久
山梨大学医学部第2内科 山口弘 久木山清貴

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、ここ1年3ヶ月で肺癌外来化学療法月別延べ患者数は約20人から約60人へと3倍に増加している。非小細胞肺癌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しており、2001年3月から2003年3月の2年間で33例を対象に施行、うち20例にビノレルビン単独療法を実施した。9例（45%）でTTP(time to progression)の延長を認め、PD11例中4例（36%）で自覚症状の改善を得た。1例に急性間質性肺炎の発症を認めたが、それ以外に入院を必要とする重篤な副作用を認めず十分に外来でmanageableであった。ビノレルビン単独療法は、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: 進行期肺癌、肺癌外来化学療法、ビノレルビン単独療法

はじめに

当院では、2001年3月より癌患者の在宅期間の延長による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・副作用を軽減する技術、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積極的に外来化学療法に取り組んでいる。

当院全体の癌症例と肺癌症例の外来化学療法月別延べ患者数の推移(図1)では、ここ1年8ヶ月間で外来化学療法を受けた患者数は癌患者全体で約2倍、肺癌患者は1年3ヶ月間で約20人から約60人に増加しており、肺癌患者数は全癌患者数の約1/3を占めている。

当院での肺癌治療

進展型の小細胞肺癌は入院にてシスプラチン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化学療法を行い、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場合が多い。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もしくはゲフィチニブの投与を入院中に開始し外来で継続している。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あるいはゲフィチニブの投与を行っている。塩酸アムルピシンの導入は、3日連続の投与が必要・副作用が強いことより入院で行っている(表1)。

当院での肺癌外来化学療法

2001年3月から2003年3月までの2年間で当科で施行した肺癌外来化学療法中、非小細胞肺癌は33例で、ビノレルビン単独療法20例、ジェムシタビン単独療法4例、ジェムシタビン・ドセタキセル併用療法9例であった。小細胞肺癌は11例で全例イリノテカン単独療法が施行されていた(表2)。

ビノレルピン単独外来化学療法

ビノレルピン単独療法20症例の背景は、男性18例、女性2例、平均年齢65歳、70歳以上が12例と60%を占めていた。組織型は、Adeno12、SCC6、NSCLC2各例であった(表3)。ビノレルピン単独療法は、2002年2月より導入されているが、平均4.2コースと比較的長期の投与が可能であり、最大11コースの投与が可能であった症例もあった。1例に急性間質性肺炎の発症を認め入院の必要があった(図2)。

1999年日本肺癌学会肺癌取り扱い規約治療効果判定基準に基づく治療成績は、2コース施行以降のCTでno change (NC)であった症例すなわちTTPの延長が得られた症例は20例中9例(45%)であり、progressive disease (PD) 11例中4例で呼吸困難や骨転移による疼痛の軽減などの自覚症状の改善を認めた。副作用は、G-CSF投与不要のgrade2までの白血球減少を7例(35%)に、grade3-4の白血球減少を2例に認めたが週1-2回のG-CSF投与で十分対応可能であった。自覚症状では、grade1-2の食欲不振、知覚異常、便秘を30-35%に認めた。静脈炎の発症は1例もなかった。1例に急性間質性肺炎の発症を認めるもビノレルピン投与の中止と速やかなステロイド投与にて軽快した。入院を必要とする副作用は、急性間質性肺炎発症の1例のみであった(表4)。

症例を提示する(図3)。29歳男性、stage III Bのadenocarcinoma。first choiceのシスプラチンとジェムシタピンの併用化学療法がPDであった為ドセタキセル併用放射線療法を施行、その3ヶ月後より外来にてビノレルピン単独化学療法を導入、11コースの長期投与が可能であった。

考察

欧米では、早くより保険制度の違いにより入院日数の短縮が叫ばれており外来治療に重点が置かれてきている。近年、本邦において

も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入院日数の短縮の必要性が叫ばれるようになってきている。また、入院期間を短縮し在宅期間を長くすることは癌患者のQOL改善に直結している。こういった社会事情とパクリタキセル¹⁾、ドセタキセル²⁾、イリノテカン³⁾、ジェムシタピン⁴⁾、ビノレルピン⁵⁾⁶⁾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本邦でも外来化学療法を積極的に導入する施設が増加してきている。埼玉県立がんセンターでは全国に先駆けデイクアセンターと命名された専用の外来治療部門を発足させ、平均在院日数16.7日を実現しており、年間延べ4036人の外来化学療法の役割は大きいと報告している⁷⁾。当院でも2001年3月より外来化学療法を導入し、その患者数は癌全体特に肺癌で増加してきている。

2003年3月までの2年間で肺癌外来化学療法を導入した患者数は44例であり、非小細胞肺癌33例、小細胞肺癌11例であった。非小細胞肺癌33例中20例、60%にビノレルピン単独療法が施行されている。ビノレルピン単独療法を多くの症例で選択しているのは Gridelli らの ELVIS試験⁵⁾ とMILES試験⁶⁾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、ジェムシタピン+ビノレルピン併用療法との比較検討であり、ビノレルピン単独療法が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、頻度の高い副作用である静脈炎防止のためなるべく短時間での点滴静注が必要であり、このことが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。

ビノレルピン単独療法20例を検討すると、平均4.2コースと比較的長期の投与が可能であり、no change (NC)すなわちtime to progression (TTP)の延長が得られた症例は9例、45%でありELVIS試験及びMILES試験とほぼ同等の成績であった。またprogressive disease (PD) 11例中

4例に骨転移による疼痛・呼吸困難感などの自覚症状の軽減を得、患者のQOL改善という観点から推奨され得る治療法であると考えられた。副作用については、1例に急性間質性肺炎の発症を認め入院の必要があったが、頻度の高い副作用である白血球減少・食欲不振・知覚異常・便秘は十分外来で対処可能であり安全性にも優れた治療法であると思われた。

結語

当院では進行期肺癌の治療に積極的に外来化学療法を導入しており、ビンレルビン単独療法は効果・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。

参考文献

1) Bunn, P.A. and Kelly, K.: New chemo-therapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: A review of the literature and future directions. Clin. Cancer Res. 5: 1087-1100, 1998.

2) Le Chevalier, T.: Docetaxel: meeting the challenge of non-small cell lung cancer management. Anticancer Drugs 6 (Suppl. 4): 13-17, 1995.
 3) Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al: CPT-11: a new derivative of camptocin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol 10: 1225-1229, 1992.
 4) Le Chevalier, T.: Single agent activity of gemcitabine in non-small lung cancer. Semin. Oncol. 23 (Suppl. 5): 36-42, 1996.
 5) 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.
 6) 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.
 7) 小林国彦: 肺癌の外来化学療法. Annual Review 呼吸器 2001: 193-198, 2001.

表1. 肺癌治療

・小細胞肺癌			
限局型(LD)	CDDP+ETP+RT	入院	
進展型(ED)	CDDP+CPT-11	入院	
	CPT-11単独	入院・外来治療	
・非小細胞肺癌			
病期 I ~ IIIA	Operation	入院	
病期 III Bの一部	Chemoradiation	入院	
病期 III B ~ IV	Chemotherapy or ゲフィチニブ	入院・外来治療	
・再発・再燃肺癌			
	Chemotherapy or ゲフィチニブ	入院・外来治療	

表3. Vinorelbine単独外来化学療法

・患者背景	
●N=20	
●Male 18 / Female 2	
●平均年齢 65歳	
●70歳以上 12(60%)	
●Adeno 12, SCC 6, NSCLC 2	
●平均投与数 4.2コース	
●最長投与数 11コース	

表2. 当科で施行している肺癌外来化学療法 (2001年3月~2003年3月)

A. 非小細胞肺癌	
Vinorelbine単独療法	= 20例(61%)
Gemcitabine単独療法	= 4例(12%)
Gemcitabine・Docetaxel併用療法	= 9例(27%)
B. 小細胞肺癌	
Irinotecan単独療法	= 11例

表4. Vinorelbine単独外来化学療法

・Response & Toxicity	
●Response NC: PD = 9 (45%) : 11 (55%)	
PD11例中4例で自覚症状改善	
●Toxicity	
白血球減少 (grade 1-2)	7例 (35.0%)
白血球減少 (grade 3-4)	2例 (10.0%)
食欲低下 (grade 1-2)	7例 (35.0%)
知覚異常 (grade 1-2)	7例 (35.0%)
便秘 (grade 1-2)	6例 (30.0%)
間質性肺炎 (grade 3)	1例 (5.0%)
静脈炎	0例 (0.0%)

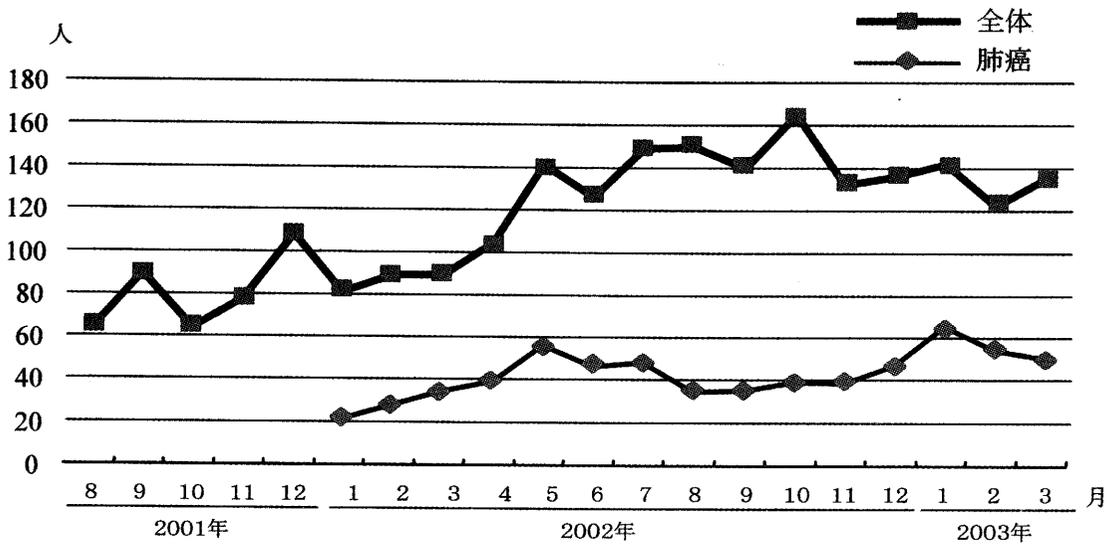


図1. 外来化学療法月別推移

症例	2002年												2003年		
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
1			4												
2		5													
3							3								
4							2								
5							4								
6						10									
7									11						
8	4														
9													2		
10													2		
11													4		
12													4		
13													4		
14													5		
15													2		
16										5					
17														2	
18													4		
19													4		
20													3		

図2. Vinorelbine単独外来化学療法

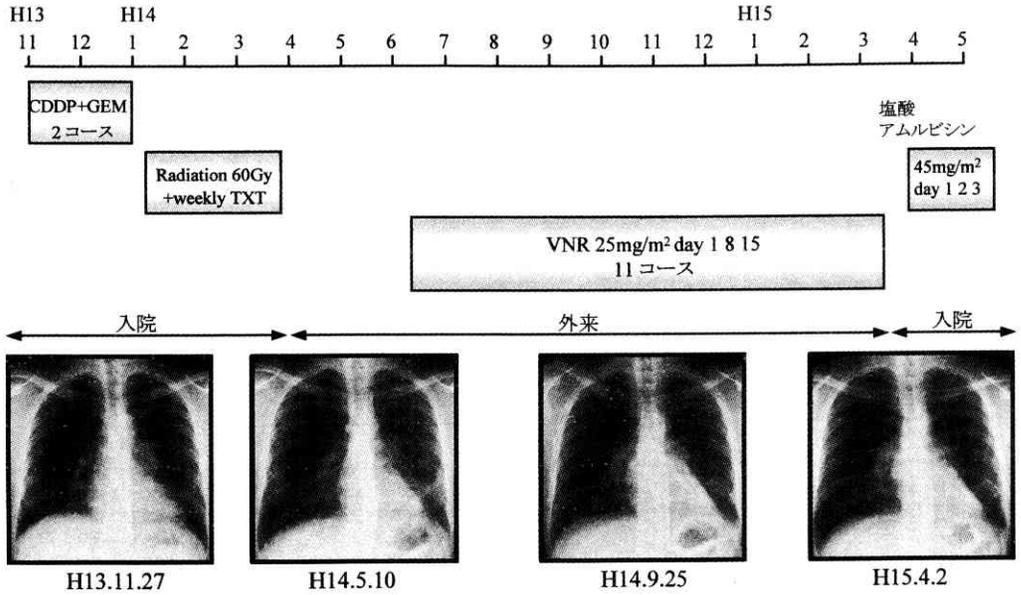


図3. 29歳 男性 Adeno T2N3M0 Stage III B