

新規抗癌剤 (vinorelbine, gemcitabine) と cisplatin 併用化学療法を施行した非小細胞肺癌の2例

市立甲府病院	内科	金澤正樹	小澤克良	川口哲男
同	外科	宮澤正久		
同	放射線科	南部敦史		
同	病理	宮田和幸		

要旨：新規抗癌剤 vinorelbine(以下 VNR)、gemcitabine(以下 GEM) と cisplatin (以下 CDDP)併用化学療法を施行した非小細胞肺癌の2例について報告した。症例 1 は 71 歳、男性。咳嗽、喀痰を主訴として受診。精査の結果、右肺門原発の低分化型扁平上皮癌(T4N3M1,stageIV)、右下葉肺膿瘍と診断。VNR+CDDP の化学療法を2コース施行した。腫瘍に対しては minor response だったが、末梢の肺膿瘍は著明に改善した。症例 2 は 56 歳、男性。労作時息切れ、両側肺門・縦隔リンパ節腫大のため入院精査し、左B3周囲原発の低分化型腺癌(T2N3M1,stageIV)と診断した。GEM+CDDP の化学療法を2コース施行した。治療後、原発巣、転移巣ともに著明に縮小し、partial response (PR)と考えられた。症例 1、2 ともに化学療法による大きな副作用はなかった。VNR、GEM は比較的安全に使用でき、奏効率も高く、今後非小細胞肺癌治療の 1 選択肢となり得ると考えられた。

Keywords: vinorelbine、gemcitabine、cisplatin、non-small cell lung cancer (NSCLC)

新規抗癌剤、非小細胞肺癌

はじめに

1980年代より90年代かけて、従来の肺癌に対する抗癌剤とは作用機序の異なるいわゆる「新規抗癌剤」が複数開発された(表1)。昨年我々の施設では、docetaxel の使用経験について報告したが、今回は新しく承認された新規抗癌剤 vinorelbine(VNR)、gemcitabine(GEM)の使用経験について報告する。

症 例

症例 1: 71 歳、男性

主訴:咳嗽、喀痰

既往歴:特になし

現病歴:1999年5月より、時に咳嗽あり。同年8月上旬より白色痰も出現し、近医受診し胸部単純X線写真にて右下肺野に異常影あり、当院紹介となった。

患者背景:喫煙歴は1日15本・50年間、PS grade 1。

入院時現症:体温 38.4 °C、血圧 138/82 mmHg、脈拍 103 bpm、表在リンパ節は触知せず、右下肺にて呼吸音低下、その他異常所見なし。

検査成績(表2):WBC、CRPは著明に上昇、血沈亢進。腫瘍マーカーはSCC、CYFRA、CEA、CA19-9の上昇あり。BFSにて右中間気管支幹は腫瘍にてほぼ閉塞しており、同部位の生検にて低分化型扁平上皮癌と診断した。

入院時画像所見:胸部単純 X 線写真(図1左)では、縦隔の拡大と右下葉の二ボアを伴う肺炎像を認めた。胸部

表 1 新規抗癌剤

Taxans	:	docetaxel paclitaxel
Vinca alkaloid	:	<i>vinorelbine</i>
Camptothecins	:	irinotecan
代謝拮抗薬	:	<i>gemcitabine</i>
白金誘導体	:	nedaplatin

平成12年 4月 1日

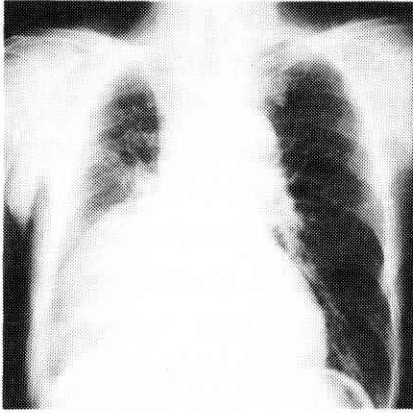
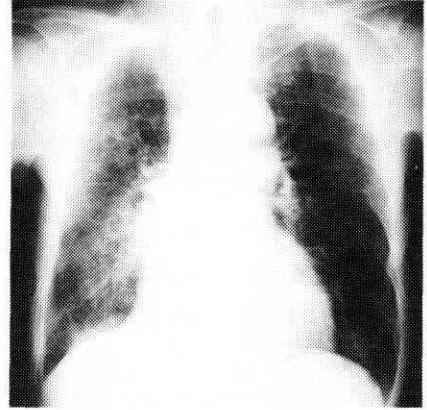


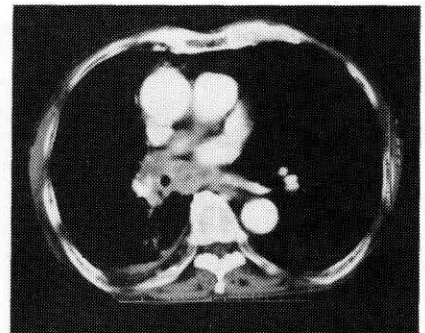
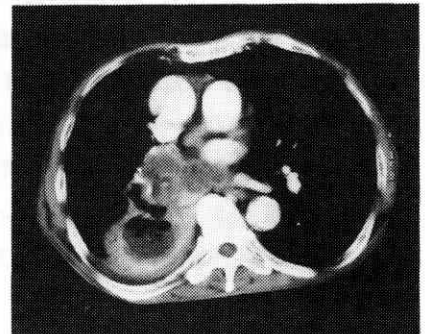
図1 胸部単純X線写真 1999.8.4 治療前



1999.10.19 治療後

表2 検査成績(症例1)

<血算>		<腫瘍マーカー>	
WBC 21500/μl (Neu 94%, Eo 0% Mo 2%, Ly 2%)	ALP 238 IU/l	SCC 21 ng/ml	CYFRA 9.6 ng/ml
RBC 354万 /μl	γGTP 72 IU/l	CEA 9.4 ng/ml	CA19-9 102 U/ml
Hb 11.0 g/dl	BUN 14 mg/dl	NSE 11 ng/ml	
Ht 33.1 %	Cr 0.6 mg/dl		
Plt 45.9万 /μl	Na 136 mEq/l		
	K 4.0 mEq/l		
	Cl 99 mEq/l		
<生化学>		<気管支鏡検査>	
TP 7.0 g/dl	<その他>	・右中間気管支幹は腫瘤にて、ほぼ閉塞	
Alb 3.0 g/dl	CRP 14.4 mg/dl	・同部位より TBLBにて低分化型扁平上皮癌	
GOT 24 IU/l	ESR 93 mm/h	<腹部CT>	
GPT 19 IU/l	FBS 101 mg/dl	肝 S6に径3cm大、S4に径1.5cm大の転移巣あり	
LDH 253 IU/l	検尿 異常なし		



造影 CT (図2上)では、原発巣と思われる右中間気管支幹付近の腫瘤は縦隔リンパ節と一塊になっており、末梢側は肺膿瘍と考えられた。縦隔リンパ節は多発性に対側まで腫大していた。その他、肝内に2ヶ所の腫瘤があり、転移と考えられた。骨、脳については問題なかった。

以上より、右肺門原発の低分化型扁平上皮癌(T4N3M1、stage IV)と右下葉肺膿瘍と診断した。治療として VNR を含む以下の化学療法を行った。

vinorelbine 20 mg/body day1,8,15
cisplatin 90 mg/body day1
(4週ごとに2コース施行)

図2 胸部造影 CT

上 1999.8.4 (治療前)

下 1999.11.5 (治療後)

経過：治療開始後、しだいに解熱し炎症反応も改善した。胸部X線写真(図1右)では、右下肺野の陰影は著明に縮小、CT(図2下)にて腫瘍部分は縮小し、右下葉の腫瘍は著明に改善した。腫瘍マーカーはCA19-9が、治療前の102U/mlより49.4まで低下したが、その他のマーカーは横ばいであった。副作用は自覚的には特になく、検査データ上、CDDPによると思われる腎障害(max BUN 28 mg/dl, Cr 1.3 mg/dl)を認めたが、自然軽快した。骨髄抑制については問題なかった。

症例 2: 56 歳、男性

主訴： 労作時息切れ

既往歴： 48 歳 左鼠径ヘルニア手術

52 歳 胃潰瘍

患者背景： 喫煙歴はなし。PS grade 0。

現病歴：1999年5月より労作時息切れあり。近医受診し、胸部単純X線写真・CTにて両側肺門、縦隔リンパ節腫大、左B3周囲病変あり。同年7月30日、胸腔鏡下縦隔リンパ節生検を施行し、低分化型腺癌と診断された。同年9月9日、化学療法目的にて当科入院となった。入院時現症：体温 35.9 °C、血圧 108/80 mmHg、脈拍 103 bpm、両側頸部にて鎖骨上窩リンパ節を主としてリン

パ節腫大 4~5 個ずつあり(最大 1.5cm 大)。胸部聴診上問題なし。その他異常所見なし。

検査成績： 血算・一般生化学は問題なし。腫瘍マーカーで CEA 11.3 ng/dl と高値であったがその他問題なし。BFS にて粘膜病変はなかったが、左上葉枝は狭窄し、気管分岐部、左上下分岐部は dull となっていた。

入院時の画像所見：胸部単純X線写真(図3左)では、両側肺門の拡大あり。胸部 CT (図4上)では、左B3周囲に病変を認め、原発巣と考えられた。その他、腹部、骨、脳は問題なかった。以上より、左B3周囲原発の低分化腺癌で縦隔、頸部リンパ節転移があり、T2N3M1 の stage IV と診断した。今症例では、GEM を使用した以下の化学療法を行った。

gemcitabine 1000 mg/m² day1,8,15

cisplatin 80 mg/m² day15

(4 週ごとに 2 コース施行)

経過：治療開始後、1 週後には頸部のリンパ節は正常大に縮小した。胸部X線写真(図3右)では、両側の肺門は縮小、胸部 CT(図4下)においてもB3周囲の病変、縦隔リンパ節が著明に縮小した。腫瘍マーカーのCEAは治療前の11.3 ng/mlより2.5まで低下、正常化した。副作用とし

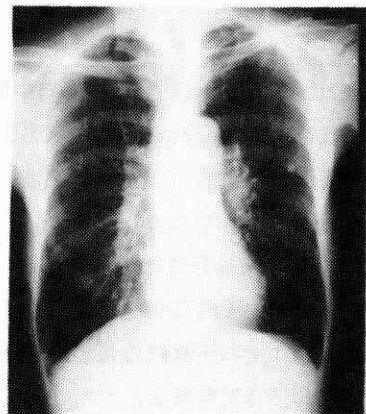
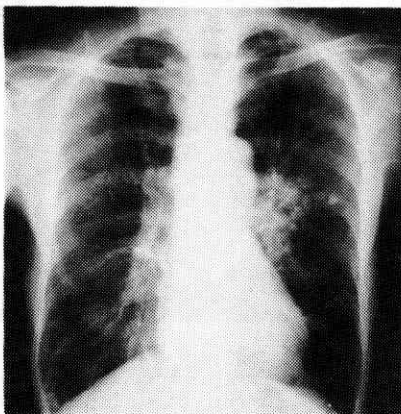


図3 胸部単純X線写真 1999.9.10 治療前

1999.11.16 治療後

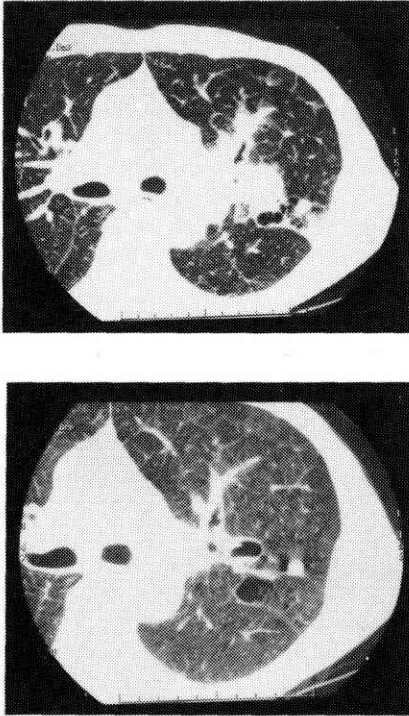


図4 胸部造影 CT

上 1999.9.13 (治療前)
下 1999.11.10 (治療後)

では1コース目の day1、8の GEM 投与後体幹に発疹を認めましたが5日程で自然消失した。

また、骨髄抑制は1コース目は特に問題なく、2コース目の day7にて WBC が $1500/\mu\text{l}$ まで低下し G-CSF を3日間使用した。その他、最低値は Hb 9.2 g/dl (2コース目 day20)、Plt $11.6\text{ 万}/\mu\text{l}$ (1コース目 day17)であった。経過中、その他、一般生化学検査は問題なかった。

考 察

近年、肺癌に対する新規抗癌剤が多数開発され、docetaxel、irinotecanについてはすでに一般臨床に導入されている。1999年3月より、さらに vinorelbine(VNR)、gemcitabine(GEM)が本邦でも承認され、非小細胞肺癌(NSCLC)における化学療法が大きく変化すると予想される。約10年前までは、NSCLC に対して有効な薬剤は数種し

かなかったが、VNR、GEM は単剤でも 20%以上の有効率があるとされ、化学療法の選択に大きな幅ができると考えられる。

VNRは新規のビンカルカロイド系の薬剤で、有糸分裂微小管の構成蛋白質チューブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を示す¹⁾。VNR単剤での奏効率は27.4%で、そのうち化学療法初回例に対しては30.6%の奏効率と報告されている²⁾。また本邦ではVNR+CDDP+MMC(mitomycinC)の臨床試験が行なわれたが、初回治療例では58.6%の奏効率を示した³⁾。これらの奏効率は既存の同系薬剤 vindesine との比較でも有意に高かった^{2,4)}。今回我々の施設で行ったVNR+CDDPの組み合わせは dose にもよるが、概ね50%台の奏効率と報告されている⁵⁾。一般にVNRは $20\sim 25\text{ mg}/\text{m}^2$ (生食 50ml に希釈し6~10分で点滴静注)を day1,8,15 に投与、CDDP は併用する場合 day1 に $60\sim 90\text{ mg}/\text{m}^2$ 投与とされている。今回我々の症例では高齢で感染症合併もあり、dose は約70%の量で行った。このため、PRには至らなかったが、臨床症状は著明に改善した。副作用として、骨髄抑制(91.7%)間質性肺炎(2.5%)麻痺性イレウス(0.8%)などがあるが今回は問題とならなかった。また6~10分での投与により副作用が最も少ないと言われている。

GEM はヌクレオシド系(Ara-C類似)の代謝拮抗剤である。活性代謝産物である三リン酸化物が細胞内で長く保持され、二リン酸化物がボヌクレオチド還元酵素を強く阻害するなど、特異的な代謝特性があり、このために固形癌に有効であると言われている⁶⁾。NSCLC において GEM 単剤投与にて奏効率 23.6%^{7,8)}、GEM+CDDP にて奏効率 52%と報告されている⁹⁾。我々の症例においても PR であった。GEM は $1000\text{ mg}/\text{m}^2$ を day1,8,15 に投与、CDDP は併用時 day15 に $70\sim 90\text{ mg}/\text{m}^2$ 投与とされている。また、GEM は30分で点滴静注、CDDP は day15 に投与するのが、最も骨髄抑制が少ないと言われている⁹⁾。副作用としては骨髄抑制が約60%あり、食欲不振 43.4%、悪心・嘔吐 35.2%、発熱 31.8%、発疹 9.7%、間質性肺炎 1.6%などがある。我々の症例でも骨髄抑制、発疹、軽度の食欲不振を認めたが、数日で回復した。また、使用禁忌として、根

治的放射線療法との併用(重篤な食道炎、肺臓炎合併例あり)、間質性肺炎患者への投与が挙げられている。

以上、VNR、GEM の使用経験について報告した。2剤とも単剤での有効率が高く、使用法も簡便で、既存の抗癌剤と比較して副作用も少ない印象であった。また、投与時間が短時間であることより、外来での使用も含め、今後、非小細胞肺癌症例での化学療法の1選択肢となり得ると考えられた。

文 献

- 1) S.Binet et al. : Seminars in Oncology,16, (2),
(suppl. 4), 5-8 , 1989
- 2) 古瀬清行,他: 癌と化学療法,22(1),67-76, 1995
- 3) 古瀬清行,他: 新薬と臨床,47,(7),1089-1100, 1998
- 4) 古瀬清行,他: 新薬と臨床,47,(7),1101-1113, 1998
- 5) S.J.Martins et al.: Non-small, No.2 (1999 ASCO Highlight), 日本イーライリリー社, 42, 1999
- 6) W Plunkett et al.: Seminars in Oncology , 23,
(5 suppl .10), 3-15 , 1996
- 7) 横山 晶 他 : 癌と化学療法,23,1681,1996
- 8) 福岡正博 他 : 癌と化学療法,23,1825,1996
- 9) Abratt,R.P et al. : Seminars in Oncology , 25,
(suppl. 9), 35 , 1998