

非小細胞肺癌に対する Neoadjuvant chemotherapy

山梨医科大学第2内科

同 第2外科

西川圭一 内川謙治郎 石原 裕

小沢克良 田村康二

橋本良一 松川哲之助

はじめに

非小細胞肺癌に対する第1の治療法は外科的手術であるが、発見時にすでに進行癌である事が多く、切除可能例は全体の30~40%にとどまる。しかも切除例の5年生存率は30%程度であり、特にN2症例の予後は最も不良である。また、外科の補助療法として術後に化学療法を行う Postsurgical adjuvant chemotherapy が従来行われてきたが、十分な効果が得られていないのが現状である。これに対して近年、術前に化学療法を行う Neoadjuvant chemotherapy が提唱され¹⁾、既に睾丸腫瘍、頭頸部癌などの疾患でその有用性が報告されている^{2), 3)}。肺癌においても主に micro metastasis の抑制という主旨でこの治療法が試みられており、我々もこれまでに7例の非小細胞癌（主にN2症例）に試みたのでその経験を報告する。

対象

当院において病理組織診で非小細胞肺癌と診断された症例で、C-N2と診断された前治療のない stage IIIA 症例を主たる対象とした。7例中6例はC-N2症例であるが、他の1例はC-N1ではあるが腫瘍による右上葉の閉塞性肺炎があり、閉塞部位の解除による肺炎のコントロールを行う目的で化学療法を手術前に行った。

方法

術前化学療法は図1のごとくで、A法として CDDP 20 mg/m² を Day 1~5、IFX 1.0 g/m² を Day 1~5、VDS 3 mg/m² を Day 1 および 8 に投与する群、また B 法として CDDP 20 mg/m² を Day 1~5、IFX 1.0 g/m² を Day 1~5、VP-16 70 mg/m² を Day 1、3、5 に投与する群の2群に無作為で振り分け、1または2コース行ったのちに手術を行った。症例によっては手術前に放射線療法を行った。手術後同様の化学療法を1~2コース、または放射線療法を行った。

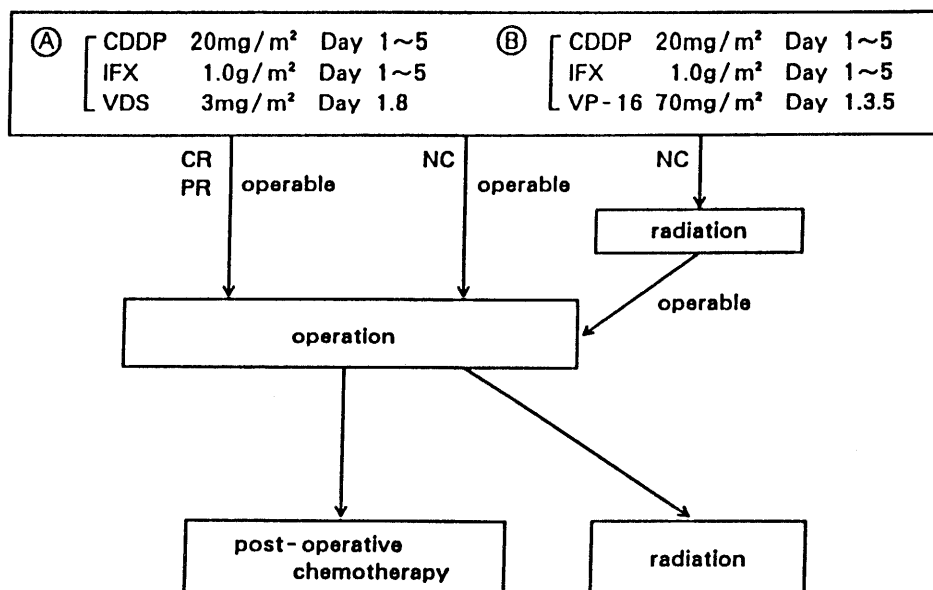
結果

neoadjuvant chemotherapy を施行した症例は表1の如く7例である。男女別では男性6例、女性1例で、年齢は57歳から75歳で、平均年齢は65.7歳であった。組織型別では扁平上皮癌、腺癌が各々3例、大細胞癌が1例であった。6例が臨床病期でN2の Stage IIIAであったが、1例（症例5）はN1であったが右上葉の閉塞性肺炎を合併していたために術前化学療法を行った。術前化学療法は、症例1がA法1コース、症例4.5.6がA法2コース、症例3.7がB法1コース、症例2がB法2コースを行った。化学療法から手術までの期間は40~120日で平均68.5日であった。症例3が化学療法後に放射線療法

Protocol design of neoadjuvant chemotherapy for N2-NSCLC

(図 1)

pre-operative chemotherapy(1 or 2 courses)



(表 1)

Summary of neoadjuvant chemotherapy cases

| Case No. | age/sex | Histology | C-TNM | P-TNM | No. of pre-operative chemotherapy | chemotherapy effects clinical | effects Ef. | surgical procedure | cureability |
|----------|---------|-----------|--------|--------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------|--------------------|-------------|
| 1 | 62/M | La | T2N2Mo | T2N2Mo | 1 | PR | 1b | lt UL | RC |
| 2 | 71/M | Sq | T2N2Mo | T4N1Mo | 2 | MR | 1b | rt LL | RNC |
| 3 | 77/M | Sq | T1N2Mo | T2NoMo | 1 (+ radiation) | NC | 2 | lt UL | RC |
| 4 | 57/M | Ad | T1N2Mo | T1N2Mo | 2 | PR | 1a | lt UL PA plasty | RNC |
| 5 | 65/M | Ad | T2N1Mo | T3NoMo | 2 | PR | 1b | rt UL | RC |
| 6 | 65/F | Ad | T2N2Mo | T2N2Mo | 2 | NC | 1b | rt UL | RC |
| 7 | 63/M | Sq | T2N2Mo | T3N2M1 | 1 | NC | 1a | lt PN | NC |

を加えたために手術までの期間が120日におよんだことと、症例6で頭部MRIで認められた病変が脳転移か脳梗塞かの判定に時間を要したために112日後の手術となったことが、手術までの平均日数が長引いてしまった大きな要因と思われる。

胸部X線写真、CTによる化学療法の影響はPR3例、MR1例、NC3例で奏効率は42.9%であった。

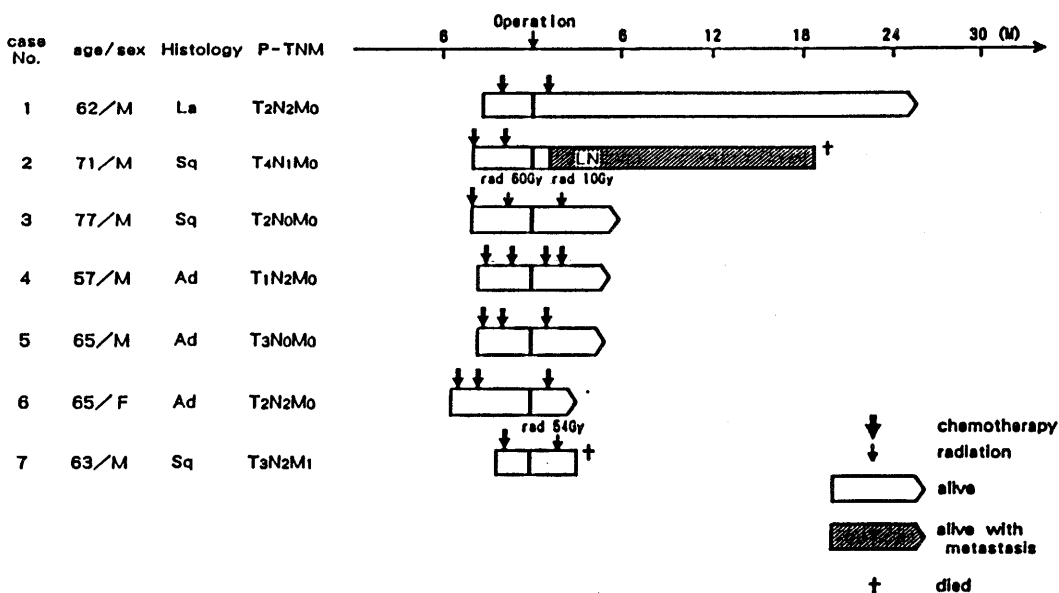
組織学的治療効果はE f . 1 a が2例、E f . 1 b が4例、E f . 2 が1例（症例3）であった。症例3での術前化学療法の臨床的治療効果はNCであり、E f . 2 となったのは主に放射線療法の効果と考えられる。

手術術式では1例が全肺摘で他の6例が1葉切除（うち1例が肺動脈合併切除を行っている）であり、手術根治度では相対的治癒切

除4例、相対的非治癒切除2例、絶対的非治癒切除1例であった。絶対的非治癒切除となった1例（症例7）は左肺全摘を行い、気管支断端陽性となった症例であるが、この症例に関しては術前の気管支鏡検査でもT3（左主気管支の腫瘍浸潤が気管分岐部から2cm以内に及ぶ）である可能性が否定できなかった。

表2に neoadjuvant chemotherapy 施行症例の術後経過を示す。術後半年以内の症例が5例で、長期予後判定は現時点ではできないが、症例1は術後病理病期でもN2であったものの25ヵ月経過した現在も再発を認めていない。症例2は術後早期に縦郭リンパ節転移を認め、60Gyの放射線照射を行ったが、術後約1年7ヵ月で死亡した。症例7は前述の如く気管支断端陽性で、術後に放射線照射を行ったが、放射線治療中にサイトメガロウ

(表2) Clinical courses of neoadjuvant chemotherapy cases



イルスによると思われる肺炎を合併し、術後約3カ月で死亡した。その他の症例はいずれも術後間もないが現時点では再発なく経過している。

考察

肺癌治療においては外科的手術が最も有効な治療法であることは衆知の事実であるが、手術単独では限界があり、補助療法としての術後化学療法、いわゆる Postsurgical adjuvant chemotherapy が行われてきた。しかしその有効性は Poulsen⁴⁾、Holmes ら⁵⁾⁶⁾の2つの報告で統計学的に優位とされるのみであり、しかも Holmes らは患者の Quality of life の観点からその効果に疑問符をつけている。これに対して近年、術前に化学療法を行う neoadjuvant chemotherapy が E. Freilich⁷⁾により提唱され¹⁾、肺癌領域では主に非小細胞癌の C-N2 症例に対して試みられている。通常これは術前に化学療法を2コース前後行い、手術の後再び化学療法を加える、というものであるが、その利点として西脇ら⁷⁾は1) 術前の顕微鏡的転移を制御して根治率を向上させる可能性、2) 原発巣を縮小させ根治切除率を向上させる可能性、3) 術前の化学療法の効果が臨床的、病理組織学的に確認できることにより、術後化学療法の有効性が推測し術後治療に反映できる可能性、の3点をあげている。

我々はこれまで7例の非小細胞肺癌に対し neoadjuvant chemotherapy を試みたが、うち5例が術後半年以内であるため、本療法の有効性について現時点で判断を加えることはできない。しかしこれまでの問題点として、いくつかの事項があげられる。第1点は化学療法の regimen を1つに統一しなかったことである。これは1989年から山梨医科大学をはじめとする山梨県内の5施設で行った非小細胞癌に対するA、B法の比較試験⁸⁾に症例を

組み入れていたためであり、現時点ではすべてA法で行うように変更している。第2点は症例によって術前治療として化学療法以外に放射線療法を併用したことである。我々の症例(症例3)では認めなかったが、放射線治療後に見られる瘢痕性変化が手術手技に悪影響をもたらすことが考えられるとともに、化学療法の効果判定を困難にするためであり、今後術前治療は化学療法単独とするように改めるつもりである。第3点は術前の化学療法から手術までの期間が平均で68.5日と長期に及んでしまったことである。この原因は前述したように、放射線療法を加えた症例と脳転移が疑われた症例があったことが大きく影響しているが、一般的には化学療法による血液毒性などの副作用から回復し次第、できるだけ早期に手術を行うことが、抗癌剤投与後の腫瘍の再増殖という見地から望ましいとされている⁷⁾。第4点は術後放射線療法を行った1例(症例7)がサイトメガロウイルス肺炎と思われる(レントゲン写真での両肺野のびまん性の間質性陰影及び血清中のサイトメガロウイルス抗体価の著明な上昇から診断した)肺炎により死亡したことである。化学療法に引き続き手術を受けた患者の免疫機能が低下状態にあることを十分考慮し、慎重な治療をおこなって行く必要性を痛感した。

非小細胞肺癌に対する neoadjuvant chemotherapy の治療成績がわが国でも報告され、西脇ら⁷⁾は手術単独との比較で明らかに有効であり期待できる治療法である、としている。我々も現在のプロトコルを十分検討、整備し、今後更に症例を積み重ねていくつもりである。

文献

- 1) Frei, E III : Clinical Cancer Research:
An embattled species. Cancer 50:1979-
1992, 1982.
- 2) Einhorn, LH et al: Cis-diamminedichloro-
platinum, vinblastine, and bleomycin
combination chemotherapy in dissemi-
nated testicular cancer. Ann. Int. Med.
87:293-298, 1977.
- 3) Decker, DA et al: Adjuvant chemotherap-
y with cis-diamminedichloroplatinum
II and 120 hour infusion 5-fluoroura-
cil in stage III and IV squamous cell
carcinoma of the head and neck. Cance-
r, 51:1353-1355, 1983.
- 4) Poulsen, O: Cyclophosphamide: J. Int. Col-
l Surg. 37(2):177-187, 1962.
- 5) Holmes, E. C. et al: Ann. Surg. 202(3):335-
341, 1985.
- 6) Holmes, E. C. et al: J. Clin. Oncol. 4(5):7-
10-715, 1986.
- 7) 西脇 裕ほか: 肺癌のネオアジュバント
化学療法の現況: 第29回日本癌治療学会
総会教育シンポジア抄録集, 27-30, 1991.
- 8) 内川謙治郎ほか: 非小細胞肺癌に対する
CDDP+IFX+VDS療法とCDDP+IFX+VP-16療法
の成績(多施設共同研究): 山梨肺癌研
究会雑誌 4(2):76-79, 1991.