

化学放射線療法

肺癌

三藤 久（北里大学医学部呼吸器内科学）
益田典幸（北里大学医学部呼吸器内科学教授）
早川和重（北里大学医学部放射線科学教授）

P o i n t

- PS 0～2の限局型小細胞肺癌の標準治療は、PE療法4コースを行い、早期に総線量45Gyの加速過分割照射で胸部放射線療法を同時併用する治療方法である。
- T4ならびにsuperior sulcus tumorの切除可能な局所進行非小細胞肺癌に対しては、近年術前に導入化学放射線療法を行うことが試みられるようになった。
- T4ならびにsuperior sulcus tumor以外のⅢA期、ⅢB期の切除可能な局所進行非小細胞肺癌に対する術前化学放射線療法については、適切に選択された症例において施行可能な治療法と認識されているが、有効性に関する十分なコンセンサスは得られていない。
- 70歳以下のPSの良好な切除不能局所進行非小細胞肺癌に対しては、シスプラチンを含む多剤併用化学療法と放射線療法とを早期に併用することが有用であると考えられる。

肺癌における治療方針は、組織型が小細胞肺癌 (small cell lung cancer ; SCLC) であるのか、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer ; NSCLC) であるのか、臨床病期、performance status (PS)、年齢によって決定される。本稿では Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班による“EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2003年度版¹⁾”に基づき肺癌の化学放射線療法の適応、標準治療および最新の知見に関し解説をする。

小細胞肺癌 (small cell lung cancer ; SCLC)

SCLCは、治療方針、予後の推定の面からTNM分類以外の、限局型 (limited disease ; LD) と進展型 (extensive disease ; ED) に分ける病期分類が用いられている。LDは腫瘍が一侧胸腔内、同側肺門・両側縦隔・鎖骨上窩リンパ節に限局しているもの、EDはこれを越えて進展しているものと定義されている。SCLCはNSCLCと比較し、放射線療法・化学療法に対する感受性が高いと

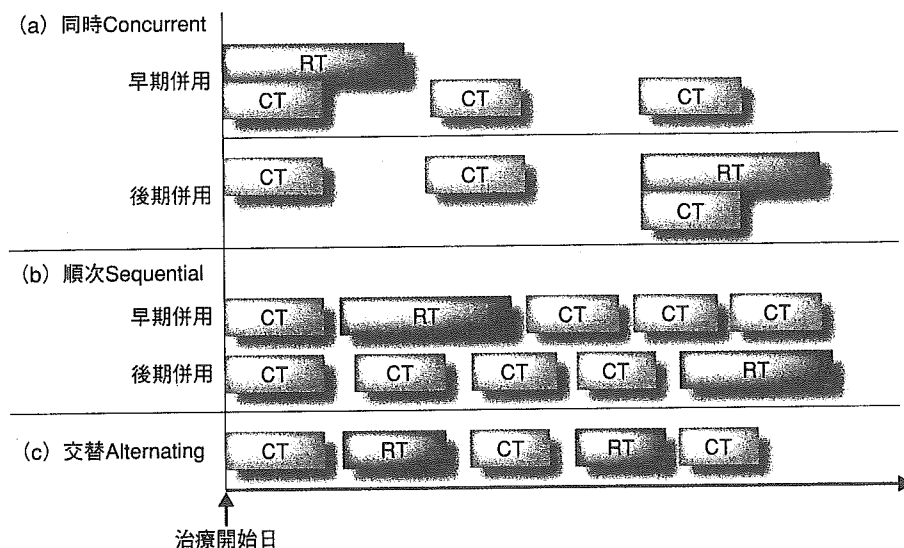


図1●放射線療法・化学療法の併用のタイミング

RT：放射線治療、CT：化学療法

いう特徴をもつ。SCLCではLD症例において化学療法単独よりも化学療法に胸部放射線療法を加えることで局所制御ならびに生存率が向上することが1992年に2つのメタアナリシスによって示されている^{2,3)}。このため、低肺機能などの根治照射困難な症例以外は化学療法に胸部放射線療法を加えることが推奨されている。放射線療法を実施する時期については、①早期同時併用、②後期同時併用、③交代併用、④順次併用がある(図1)。Murrayらはシクロホスファミド/ドキソルビシン/ビンクリスチン療法(CAV療法)とシスプラチン/エトポシド療法(PE療法)の交替療法の早期に40Gyの放射線療法を同時併用する方法と、後期に同時併用する方法の比較試験で、早期併用群が後期併用群に対して生存期間中央値(median survival time; MST) 21.2ヵ月 vs 16ヵ月、5年生存率20% vs 11%と生存が改善することを示した⁴⁾。また、Japan Clinical Oncology Group

(JCOG)でもPE療法を4コース行い、1コース目に45Gyの加速過分割照射を行う群と、4コース後に逐次併用する群との比較試験が行われ、MST 27.2ヵ月 vs 19.7ヵ月、5年生存率23.7% vs 18.3%と同時併用群が優れていた⁵⁾(表1)。照射のスケジュール(図2)に関しては、4コースのPE療法の1コース目に通常分割照射(1回1.8Gy、1日1回、総線量45Gy)を行う群と、加速過分割照射(1回1.5Gy、1日2回、総線量45Gy)を行う群との比較試験が行われ、加速過分割照射群で食道炎の頻度が高かったが、MST 19ヵ月 vs 23ヵ月、5年生存率16% vs 23%と加速過分割照射群が優れていた¹⁰⁾。

化学療法のレジメンに関しては、Pujolらに行ったシスプラチン有無の比較試験のメタアナリシスで、シスプラチンを含むレジメンは、含まないレジメンに比較して、1年における死亡率が20%低下することが示されている¹¹⁾。また、化

Study	化学療法	放射線療法 (Gy)	MST(月)		5年生存率(%)		P-value
			早期	後期	早期	後期	
CALGB ⁶⁾	CAVE	50	13.0	14.5	6.6	12.8	NS
Murray ⁴⁾	CAV/PE	40	21.2	16.0	20.0	11.0	0.008
Jeremic ⁷⁾	CBDCA+E	54	34.0	26.0	30.0	15.0	0.027
JCOG ⁵⁾	PE	45	27.2	19.7	23.7	18.3	0.097
Work ⁸⁾	CAV/PE	40~50	10.7	12.9	10.0	10.0	NS
James ⁹⁾	CAV/PE	40	13.5	15.1	NR	NR	NS

表1●限局型小細胞肺癌に対する化学療法と放射線療法の併用時期に関する比較試験

C : cyclophosphamide, A : doxorubicin, V : vincristine, E : etoposide, P : cisplatin,
CBDCA : carboplatin, MST : median survival time, NR : not reported, NS : not significant

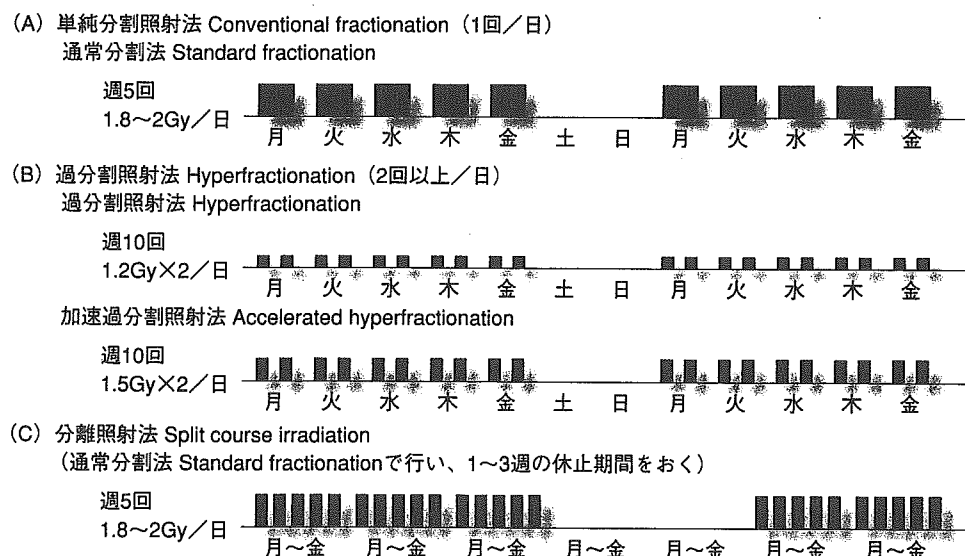


図2●肺癌に対する化学放射線療法で胸部照射に用いられている分割照射法

学療法と加速過分割照射を同時併用する比較試験では、主にPE療法が用いられている。このため化学療法のレジメンとしてはPE療法が推奨されている。

以上まとめると、現時点ではPS 0~2のLDのSCLCの標準治療は、PE療法4コースを行い、早

期に総線量45Gyの加速過分割照射を同時併用する治療方法であると考えられている。

わが国では、EDのSCLCに対して行われたPE療法とシスプラチン/イリノテカン療法 (IP療法) のⅢ相比較試験で奏効率が67.5% vs 84.4%、MST 9.4ヵ月 vs 12.8ヵ月と有意に優れていたこと

study	stage	n	化学療法	放射線療法 (Gy)	Response rate %	Resection rate %	MST (月) (Survival rate)
CALGB ¹⁷⁾	ⅢAN2	41	FVP×2	30	51	61	16
SWOG ¹⁸⁾	ⅢAN2	75	PE×2	45	69	76	13
	ⅢB	51			45	63	17
Rice ¹⁹⁾	ⅢAN2	42	PE×1	27	57	79	21
	ⅢB						
Choi ²⁰⁾	ⅢAN2	42	FVP×2	42	73	93	28 (5yr : 37%)
Eberhardt ²¹⁾	ⅢAN2	94	PE×4	45		53	(4yr : 31%)
	ⅢB						(4yr : 26%)

表2●局所進行型非小細胞肺癌の術前化学放射線療法の第Ⅱ相試験（文献22より一部改変引用）

F : fluorouracil (5-FU)、V : vinblastine、P : cisplatin、
E : etoposide、MST : median survival time

から¹²⁾、LDのSCLCに対する、PE療法と胸部放射線多分割照射同時併用療法に引き続く、IP療法とPE療法を比較する第Ⅲ相試験(JCOG0202)が現在進行中である。

非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC)

非小細胞肺癌における化学放射線療法の適応は、局所進行型の術前療法と切除不能局所進行型である。

1. 局所進行型の術前化学放射線療法

悪性胸水および悪性心膜液貯留を除くT4ならびにsuperior sulcus tumor (SST) は、局所進行癌のなかでも特殊な位置付けがされている。この病期の場合、リンパ節転移がなければ外科療法によってある程度の長期生存が得られることが経験的に示されてきた。これに対して近年術前に導入化学放射線療法を行うことが試みられるようになった。しかし、現時点では第Ⅱ相試験の報告に止まっている¹³⁻¹⁵⁾。RuschらはSSTに対してPE療法と45Gyの放射線療法を行った後に外科

療法を行い、登録111例中76例に完全切除が行われ、70%の2年生存率を報告している¹⁶⁾。

上記以外のⅢA期、ⅢB期の局所進行肺癌に対する術前化学放射線療法についても、第Ⅱ相試験の報告に止まっている。表2²²⁾に示す通り、報告によるばらつきが大きい¹⁷⁻²¹⁾。Choiら²⁰⁾やEberhardtら²¹⁾は30%を超える5年生存率を報告しているが、症例数自体が少なく、選りすぐられた症例に対して行われた結果と考えられている。2003年の米国臨床腫瘍学会でAlbainらによりStageⅢA期pN2症例を対象に、化学放射線療法同時併用群(CT/RT群)と、化学放射線療法後に外科的切除を行う群(CT/RT/S群)を比較する第Ⅲ相試験の中間解析の結果が報告され、CT/RT/S群でprogression free survival (PFS)の有意な延長が認められたが、生存期間に有意差は認められなかった²³⁾。また、German Lung Cancer Cooperative Group (GLCCG)では、PE療法3コース後にカルボプラチン/ビンデシンによる化学療法と45Gyの多分割照射の放射線療法の併用を加え、その後に外科的切除を行う群(CT→CRT→S群)と、PE療法3コース後に外科的切除を行い、その後54Gyの通常分割の放射線療法を行う群(CT

Study	n	Regimen	MST (月)	Survival rate
West Japan ³¹⁾	320	PVdM+RT (56Gy ; split course)	16.6 ($p=0.03998$)	2yr : 34.6% 5yr : 15.8%
		PVdM→RT (56Gy ; continuous)	13.3	27.4% 8.9%
GLOT-GFPC ³²⁾	212	PE+RT (66Gy) →PN	15 ($p=NS$)	2yr : 35% ($p=NS$)
		PN→RT (66Gy)	13.8	23%
RTOG ³³⁾	610	PVi→RT (60Gy)	17	4yr : 12%
		PVi+RT (60Gy)	14.6 ($p=0.046$)	21% ($p=0.046$)
		PE+HFx-RT (69.6Gy)	15.6 ($p=NS$)	17% ($p=NS$)
Czech Republic ³⁴⁾	102	PN+RT (60Gy)	16.6 ($p=0.023$)	3yr : 18.6%
		PN→RT (60Gy)	12.9	9.50%

表3●切除不能局所進行型非小細胞肺癌の化学療法と放射線療法の同時併用と順次併用の比較試験
(文献35より一部改変引用)

P : cisplatin, Vd : vindesine, M : mitomycin, E : etoposide, N : vinorelbine, Vi : vinblastine, RT : radiotherapy, HFx-RT : hyperfractionated radiotherapy, MST : median survival time, NS : not significant

→S→RT群)で比較を行ったが、やはり有意な差は得られなかった²⁴⁾。現在Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) と Southwestern Oncology Group (SWOG) が共同して、シスプラチン/ドセタキセルによる化学療法と45Gyの放射線療法を併用後に外科的切除を行い、その後さらにドセタキセル単剤の化学療法を3コース行う群とシスプラチン/ドセタキセルによる化学療法後に外科的切除を行い、その後さらにドセタキセル単剤の化学療法を3コース行う群での比較試験を行っている。

以上より現時点では、この病期における術前化学放射線療法は、適切に選択された症例において施行可能な治療法と認識されている。

2. 切除不能局所進行型

切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する放射線療法単独と化学放射線療法の比較試験をまとめたメタアナリシスの結果、シスプラチンを含む化学療法と放射線療法の併用群の生存率が放射線単独群の生存率に比して有意に良好であっ

た²⁵⁻²⁷⁾。化学療法単独と化学放射線療法を比較したメタアナリシスは報告されていないが、2つの比較試験の報告があり、いずれも生存期間全体では有意な差は認められなかったが、長期生存率、局所コントロールで有意に化学放射線療法が優れているという結果であった^{28,29)}。RTOG、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)、SWOG共同のランダム化比較試験の解析では、70歳以上の高齢者では放射線単独療法に比して、化学放射線療法による生存率の向上は認められなかったと報告されている³⁰⁾。化学療法と放射線療法の併用時期は、同時併用の方が順次併用より効果は高い³¹⁻³⁴⁾。同時併用(表3)³⁵⁾では、急性の有害事象の頻度が高く、慢性の有害事象は順次併用と同等であると報告されている³⁶⁾。放射線療法の照射方法については、1回2Gyの通常分割照射法が古くから検討されており、化学療法と併用する場合でも60Gy/30回(6週)が最低推奨線量とされている³⁷⁾。化学療法と多分割照射の併用に関しては、通常分割との比較で多分割照射法の有用性を示した報告がない。分離照射法に関

しては、本来治療に抵抗性のある腫瘍細胞の治療期間中にみられる再増殖を防ぐため、放射線治療期間中に休止期間をおかないことが望ましいとされているが、化学療法と放射線療法を同時併用する場合には、分離照射法でも良好な治療成績が報告されている³¹⁾。しかし、RTOGの3つの臨床試験をまとめた分析では、放射線治療の中断は生存率を低下させる可能性を示しており³⁸⁾、今後の課題であると思われる。化学療法に用いる薬剤としては、放射線療法単独と化学放射線療法の臨床比較試験をまとめたメタアナリシス²⁵⁻²⁷⁾で、シスプラチンを含む化学療法が良好であったことよりシスプラチンを含むレジメンとなる。Schaake-Koningらの報告³⁹⁾を除けば、放射線療法単独より化学放射線療法が有用であったランダム化比較試験は多剤併用療法である。多剤と単剤の比較を行った報告はない。

新規抗がん剤（ビンOREルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、ゲムシタビン）と放射線併用療法に関しては、大規模臨床試験でのデータに乏しい。Cancer and Leukemia Group B (CALGB) では、ビンOREルビン、パクリタキセル、ゲムシタビンの3剤をそれぞれシスプラチンと組み合わせた化学療法2コース後に、新規抗がん剤のみ約半量に減量し放射線療法と併用する第Ⅱ相比較試験を行っているが、従来の化学放射線療法より優れた結果は得られなかった⁴⁰⁾。イリノテカンについては、肺毒性のリスクを念頭におく薬剤であり、また、ゲムシタビンも胸部放射線療法との同時併用は、わが国では禁忌となっている。

低用量の化学療法をradiosensitizerとして放射線治療に組み合わせ、放射線治療の局所制御の向上を狙う試みも行われている^{39,41)}。Schaake-Koningらは胸部放射線療法単独群、シスプラチン30mg/m²毎週投与と胸部放射線療法併用群、シスプラチン6mg/m²連日投与と胸部放射線療法

併用群の3群で比較を行い、シスプラチン連日投与と放射線療法併用群が優れていたと報告している³⁹⁾。低用量の化学療法をradiosensitizerとして放射線治療に組み合わせる治療法は、現時点では併存症などにより通常の化学放射線療法が困難な症例に対して放射線療法単独と比較検討する治療方法と考えられる。

また、化学放射線療法に治療防護剤としてamifostineを併用した報告もみられるが、一部の毒性軽減には有効であったが、治療効果には寄与しなかったと報告されている⁴²⁾。

新規抗がん剤はstageⅢB・Ⅳ期における化学療法で有用な薬剤であるが、前述のように放射線療法との併用に関しては制約がみられる。一方、化学放射線療法は早期に放射線療法を併用することが有用であるとされている。そこで近年consolidation chemotherapyと称される、標準的な化学放射線療法の後に新規抗がん剤による化学療法を加える試みが行われている。GandaraらはPE療法と胸部放射線療法併用後に従来であれば同じPE療法を追加投与する代わりに、ドセタキセルを3コース追加投与する第Ⅱ相試験を行い、生存期間中央値26ヵ月という良好な成績を報告した⁴³⁾。現在Hoosier Oncology Groupがこの第Ⅲ相試験を行っている。また、2005年の米国臨床腫瘍学会では、PE療法と胸部放射線療法併用後にドセタキセルを3コース追加投与し、さらにゲフィチニブ250mg/日を投与する群とプラセボを投与する群の2群間で比較試験を行い、その中間解析結果をSWOGが報告した (SWOG 0023)。ゲフィチニブ投与群は、プラセボ投与群と比較して全生存期間をより改善する可能性がみられないことが示唆された⁴⁴⁾。一方、Choyらはカルボプラチン/パクリタキセルによる通常の化学療法 (3週毎) 2コース後に胸部放射線療法を行う群、カルボプラチン/パクリタキセルによる通常の化学療法2コース後に、カルボプラチン/パクリタキセルを

1週毎の分割投与と胸部放射線療法の同時併用を行う群、カルボプラチン/パクリタキセルを1週毎の分割投与と胸部放射線療法の同時併用を先に行い、その後カルボプラチン/パクリタキセルによる通常の化学療法2コース行う群での3群間での比較試験を行った (LAMP trial)。中間解析の結果では早期に化学放射線療法を行った群が優れている傾向にあった⁴⁵⁾。

以上より、70歳以下のPSの良好な切除不能局所進行非小細胞肺癌に対しては、シスプラチン

を含む多剤を用いた化学放射線療法を早期に行うことが有用であると考えられる。新規抗がん剤との併用については今後の課題と考えられる。

今後、肺癌における化学放射線療法は、分子標的薬を含めた新規抗がん剤と放射線療法の併用、三次元原体照射による放射線治療やpositron emission tomography (PET) を用いた治療計画法などについて検討が進むものと思われる。

文 献

- 1) Evidence-based Medicine (EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2003年度版. 東京: 金原出版; 2003.
- 2) Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
- 3) Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-95.
- 4) Murray N, Coy P, Pater J, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-44.
- 5) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Saijo N, et al. Phase III study of concurrent versus sequential

- thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-60.
- 6) Perry MC, Herndon JE 3rd, Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2466-7.
 - 7) Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893-900.
 - 8) Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3030-7.
 - 9) James LE, Spiro S, O'Donnell KM, Rudd RM, Clarke P, Trask C, et al. A randomized study of timing of thoracic irradiation in small cell lung cancer (SCLC)-study 8. *Lung Cancer* 2003; 41: Suppl 2, S23.
 - 10) Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
 - 11) Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83: 8-15.
 - 12) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Saijo N, et al.; Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
 - 13) Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, Ciccone AM, Ruvolo G, Coloni GF, et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 225-33.
 - 14) Rusch VW, Parekh KR, Leon L, Venkatraman E, Bains MS, Downey RJ, et al. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1147-53.
 - 15) Stamatis G, Eberhardt W, Stuben G, Bildat S, Dahler O, Hillejan L. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small cell lung cancer III B subgroups: long-term results. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1144-9.
 - 16) Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 472-83.
 - 17) Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, Mathisen DJ, Carey RW, Choi NC, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1237-44.
 - 18) Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92.
 - 19) Rice TW, Adelstein DJ, Koka A, Tefft M, Kirby TJ, Van Kirk MA, et al. Accelerated induction therapy and resection for poor prognosis stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 586-91; discussion 591-2.
 - 20) Choi NC, Carey RW, Daly W, Mathisen D, Wain J, Wright C, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 712-22.
 - 21) Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622-34.
 - 22) 多田弘人. 特集 肺癌: 診断・治療の最前線Ⅶ. 手術療法 術前放射線/化学療法の評価. 癌の臨床 2003; 49: 1241-6.
 - 23) Albain KS, Scott CB, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621 (abstr 2497).
 - 24) Ruebe C, Riesenbeck D, Semik M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by preoperative radiochemotherapy (hfRTCT) plus surgery or surgery plus postoperative radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: results of a randomized phase III trial of the German Lung Cancer Cooperative Group. *Proc Am Soc Therap Radiol Oncol* 2004; 60 (1) Suppl: S130, abstract no. 1.
 - 25) Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-9.
 - 26) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-

- analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
- 27) Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995; 76: 593-601.
 - 28) Kubota K, Furuse K, Kawahara M, Kodama N, Yamamoto M, Ogawara M, et al. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1547-52.
 - 29) Sculier JP, Paesmans M, Lafitte JJ, Baumohl J, Thiriaux J, van Cutsem O, et al. A randomised phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy to chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small-cell lung cancer responding to induction chemotherapy. *European Lung Cancer Working Party. Ann Oncol* 1999; 10: 295-303.
 - 30) Sause W, Kolesar P, Taylor SIV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al.; Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 358-64.
 - 31) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-9.
 - 32) Pierre F, Maurice P, Gilles R, Pascal T, et al. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC) (GLOT-GFPC NPC 95-01 study). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 312a (abstr 1246).
 - 33) Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621 (abstr. 2499).
 - 34) Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87-98.
 - 35) Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3257-69.
 - 36) Green MR, Rocha Lima CM, Sherman CA. Radiation and chemotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10: 289-95.
 - 37) Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996-3018.
 - 38) Cox JD, Pajak TF, Asbell S, Russell AH, Pederson J, Byhardt RW, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 493-8.
 - 39) Schaake-Koning C, Maat B, van Houtte P, van den Bogaert W, Dalesio O, Kirkpatrick A, et al. Radiotherapy combined with low-dose cis-diammine dichloroplatinum (II) (CDDP) in inoperable nonmetastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized three arm phase II study of the EORTC Lung Cancer and Radiotherapy Cooperative Groups. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 967-72.
 - 40) Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage III B non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191-8.
 - 41) Trovo MG, Minatel E, Franchin G, Boccheri MG, Nascimben O, Bolzicco G, et al. Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 11-5.
 - 42) Leong SS, Tan EH, Fong KW, Wilder-Smith E, Ong YK, Tai BC, et al. Randomized double-blind trial of combined modality treatment with or without amifostine in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1767-74.
 - 43) Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, et al.; Southwest Oncology Group. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage III B non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2004-10.
 - 44) Kelly K, Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, Crowley J, Gandara DR; Southwest Oncology Group. Low incidence of pneumonitis in SWOG 0023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Iressa/placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 634 (abstr 7058).
 - 45) Choy H, Curran WJ, Scott CB, et al. Preliminary report of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: a randomized phase II study of three chemoradiation regimens with paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation (TRT) for patients with locally advanced non small cell lung cancer (LA-NSCLC) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 291 (abstr 1160).

肺癌化学療法に伴う貧血に関する調査

栃木県立がんセンター呼吸器内科

森 清 志

SURVEY OF CHEMOTHERAPY-INDUCED ANEMIA IN LUNG CANCER PATIENTS

Kiyoshi MORI, MD

Department of Thoracic Diseases, Tochigi Cancer Center Hospital

Summary

Anemia is quite common in lung cancer patients who receive platinum-based chemotherapy. This retrospective survey was conducted to evaluate the pattern of changes in Hb level, the incidence of anemia (a hemoglobin (Hb) level < 10.0 g/dL), mean changes of Hb level per therapy course, and the need for blood transfusion. The mean proportion of patients with Hb < 10.0 g/dL rose over 16.1% before the first cycle, and Hb decreased by almost 1.0 g/dL per course. With each of four successive courses of chemotherapy, the Hb level at the start of therapy and the lowest Hb level were lower than those of the former course. Treatment of anemia was considered to be necessary for quality of life (QOL) in lung cancer patients.

Key word : Chemotherapy, Anemia, Lung cancer, Hemoglobin, Blood transfusion, QOL

要 旨

癌患者において貧血はしばしば認められるが、特にプラチナ製剤を含む化学療法で顕著である。そこで、肺癌化学療法に伴う貧血患者を対象として、化学療法施行中のヘモグロビン (Hb) 濃度の推移、grade 別・コース毎の貧血の発現頻度、Hb 濃度変化量および輸血施行率についてレトロスペクティブに調査を行った。

化学療法施行前に Hb 濃度 10.0 g/dL 未満の貧血患者が 16.1% に認められ、また化学療法施行に伴い 1 コースあたり約 1.0 g/dL の Hb 濃度の低下がみられた。さらに化学療法のコース数を重ねるとともに、次コース開始時の Hb 濃度および Hb 濃度最低値も低下していく傾向が認められた。今後は貧血という指標も、肺癌患者の quality of life を考える際に考慮すべきであると考えられた。

はじめに

癌患者において貧血、すなわちヘモグロビン (Hb) 濃度低下はしばしば認められ、その原因としては、癌細胞の骨髄浸潤や免疫システムの活性化を介した鉄利用障害、赤芽球系の前駆細胞の抑制、エリスロポエチン (EPO) の産生抑制や EPO に対する骨髄の反応性低下等、多岐にわたる¹⁾。一般的には、化学療法や放射線療法を施行中の患者においては骨髄抑制による貧血を認めることが多い。化学療法に伴う貧血の程度は、癌腫、病期分類、化学療法の種類等によっても異なるが、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) による grade 3/4 の Hb 濃度低下 (8.0 g/dL 未満) は、小細胞肺癌の併用化学療法では 6～55%、非小細胞肺癌の併用化学療法では 5～42% の患者に発症すると報告されている²⁾。Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満となると頻脈、動悸、疲労感、めまい、呼吸困難等各種の貧血症状が発現するが³⁾、化学療法開始時の Hb 濃度が grade 2 以上 (10.0 g/dL 未満) の患者群ではより貧血症状が強く発現する傾向がある⁴⁾。さらに貧血が悪化することにより患者の quality of life (QOL) や performance status (PS) が低下することが報告されており^{5)~7)}、化学療法の予定されたレジメンの完遂にも影響を及ぼすと考えられている。これまで癌化学療法に伴う貧血の発現頻度については多くの報告があるが、化学療法施行中の貧血発現時期や、Hb 濃度推移の詳細な報告は少ない^{8)~10)}。また、比較的高頻度に貧血が発現するプラチナ製剤を含む併用化学療法においても詳細な報告は少ない。

そこで我々は、肺癌化学療法に伴う貧血患者を対象として、grade 2 以上の貧血の発現頻度を中心に、化学療法施行に伴う貧血の進行状況についてレトロスペクティブに調査を行った。

I. 対象と方法

1) 対象患者

1999 年 8 月から 2005 年 6 月の間に、当院にて下記の化学療法を施行した肺癌患者 92 例を調査対象とした。

① 小細胞肺癌に対するカルボプラチン (CBDCA) AUC 2, day 1, 8 およびパクリタキセル (PTX) 100 mg/m², day 1, 8 の 3 週間隔投与 (TJ 療法)

表 1 患者背景

	例数 (%)
全 体	92
性 別	
男	77 (83.7)
女	15 (16.3)
年 齢 (歳) (平均値 64.3)	
40～	2 (2.2)
50～	31 (33.7)
60～	26 (28.3)
70～	31 (33.7)
80～	2 (2.2)
組 織 型	
小細胞肺癌	48 (52.2)
非小細胞肺癌	44 (47.8)
初発・再発	
初発	66 (71.7)
再発	26 (28.3)
Stage	
小細胞肺癌	
LD	12 (13.0)
ED	36 (39.1)
非小細胞肺癌	
Ⅲ A	2 (2.2)
Ⅲ B	16 (17.4)
Ⅳ	26 (28.3)
放射線治療歴	
あり	16 (17.4)
なし	76 (82.6)
放射線療法併用	
あり	7 (7.6)
なし	85 (92.4)
化学療法施行歴	
なし	56 (60.9)
1 レジメン	32 (34.8)
2 レジメン	3 (3.3)
3 レジメン以上	1 (1.1)
化学療法*	
小細胞肺癌に対する TJ 療法	48 (51.6)
非小細胞肺癌に対する NP 療法	29 (31.2)
非小細胞肺癌に対する TJ 療法	16 (17.2)
赤血球輸血歴 (化療開始前 4 週間)	
あり	2 (2.2)
なし	90 (97.8)

*1 例のみ NP 療法と TJ 療法両方を施行しているため、化学療法施行数の合計としては 93 例として計算

表2 化学療法施行開始前の貧血状況

組織型	例数	Grade 0-1 (10.0 g/dL 以上) の患者	Grade 2 (10.0 g/dL 未満 8.0 g/dL 以上) の患者	Grade 3 (8.0 g/dL 未満 6.5 g/dL 以上) の患者	Grade 4 (6.5 g/dL 未満) の患者	Grade 2 以上 (10.0 g/dL 未満) の患者	Grade 3/4 (8.0 g/dL 未満) の患者
肺癌全例	93 *	78 (83.9)	13 (14.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	15 (16.1)	2 (2.2)
小細胞肺癌	48	39 (81.3)	8 (16.7)	1 (2.1)	0 (0.0)	9 (18.8)	1 (2.1)
非小細胞肺癌	45 *	39 (86.7)	5 (11.1)	1 (2.2)	0 (0.0)	6 (13.3)	1 (2.2)

* 1例のみNP療法とTJ療法両方を施行しているため、化学療法施行数の合計としては
肺癌全例は93例、非小細胞肺癌は45例として計算

(): %

② 非小細胞肺癌に対する、シスプラチン (CDDP) 80 mg/m², day 1 およびビンOREルビン (VNB) 25 mg/m², day 1, 8 の3週間隔投与 (NP療法)

③ 非小細胞肺癌に対する、CBDCA AUC 2, day 1, 8 およびPTX 100 mg/m², day 1, 8 の3週間隔投与 (TJ療法)

2) 調査項目

患者背景、化学療法施行中 (1～4コース) のHb濃度の推移、grade別の貧血の発現頻度、コース毎の貧血の発現頻度、Hb濃度変化量および輸血施行率を調査した。また、Hb濃度のgrade分類はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 3.0に基づいて行った。

3) 統計解析

肺癌化学療法施行後のHb濃度の推移として、各コース開始時および最低値の例数、平均値、標準偏差を示した。また、検定については1コース開始時を基準とし、各コース開始時のHb濃度および各コースのHb濃度最低値との間で対応のあるt検定を行った。Hb濃度については、化学療法開始時は投与開始の7日前まで、また2コース以降の化学療法開始時は3日前までのHb濃度を採用した。また、化学療法施行後のHb濃度は化学療法施行終了4週間後までを調査対象期間とした。

II. 結 果

1) 患者背景

調査された92例のうち、小細胞肺癌が48例、非小細胞肺癌が44例であった。小細胞肺癌においては、限局型 (LD) が12例、進展型 (ED) が36例であった。また化学療法は、小細胞肺癌に対するTJ療法施行例が48例、非小細胞肺癌に対するNP療法施行例が29例、TJ療法施行例が16例であった。

なお、1例の非小細胞肺癌患者でNP療法施行後にTJ療法を施行したため、Hb濃度の解析としては、各1例ずつの推移として取り扱った。平均年齢は64.3歳 (最小～最大: 48～81歳) であった (表1)。

2) 化学療法施行開始前の貧血発現状況

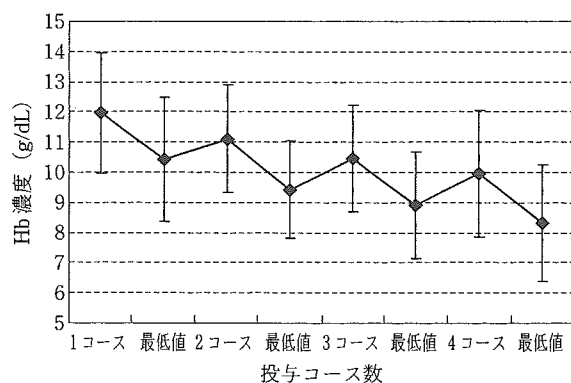
化学療法施行開始前にgrade 2以上の貧血を発現している患者が肺癌全例で15例 (16.1%)、grade 3以上の貧血を発現している患者が2例 (2.2%) に認められた。また、組織型別では小細胞肺癌、非小細胞肺癌でgrade 2以上の貧血を発現している患者が各々9例 (18.8%)、6例 (13.3%)、grade 3以上の貧血を発現している患者が各々1例 (2.1%)、1例 (2.2%) に認められた (表2)。

3) Hb濃度の経時的推移

肺癌化学療法施行コース毎のHb濃度平均値の経時的推移を示した。肺癌全例 (図1-1)、小細胞肺癌に対するTJ療法 (図1-2) および非小細胞肺癌に対するNP療法 (図1-3) では、化学療法1コース開始時より一定の傾向を示しつつHb濃度の低下がみられ、化学療法の投与コース数を重ねる毎に、1コース開始時のHb濃度と比較し、2コース以降の化学療法開始時およびコース毎のHb濃度最低値は有意に低下した。特に化学療法1コース開始時のHb濃度から4コースでのHb濃度最低値までの低下は、非小細胞肺癌に対するNP療法で最大であった。

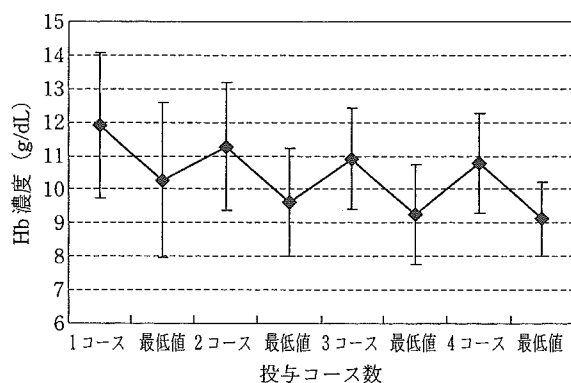
一方、非小細胞肺癌に対するTJ療法 (図1-4) では、3コース以降化学療法を継続できた患者数の減少のため、2コース目までの化学療法開始時のHb濃度およびHb濃度最低値のみが1コース目に比して有意な低下が認められた。

次に、初発初回治療の患者を抽出し検討した。非小細胞肺癌に対するNP療法は全例初発初回治療例を対象としていたため図1-3と結果は同一であっ



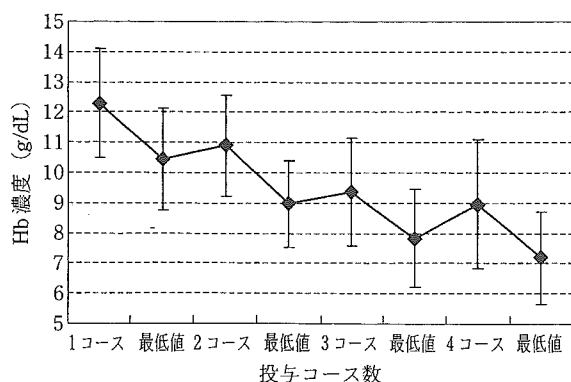
	例数	mean ± S. D. (g/dL)	検定
1 コース	93	11.97 ± 2.00	—
最低値	85	10.41 ± 2.05	p < 0.001
2 コース	79	11.11 ± 1.77	p < 0.001
最低値	74	9.42 ± 1.61	p < 0.001
3 コース	46	10.46 ± 1.75	p < 0.001
最低値	44	8.91 ± 1.75	p < 0.001
4 コース	18	9.97 ± 2.10	p < 0.001
最低値	17	8.32 ± 1.93	p < 0.001

図 1-1 Hb 濃度推移：肺癌全例 (n = 93)



	例数	mean ± S. D. (g/dL)	検定
1 コース	48	11.91 ± 2.16	—
最低値	43	10.26 ± 2.31	p < 0.001
2 コース	38	11.28 ± 1.90	p < 0.001
最低値	34	9.61 ± 1.62	p < 0.001
3 コース	22	10.92 ± 1.50	p < 0.001
最低値	20	9.25 ± 1.48	p < 0.001
4 コース	7	10.79 ± 1.49	p = 0.001
最低値	6	9.12 ± 1.10	p < 0.001

図 1-2 Hb 濃度推移：小細胞肺癌 (TJ 療法) (n = 48)

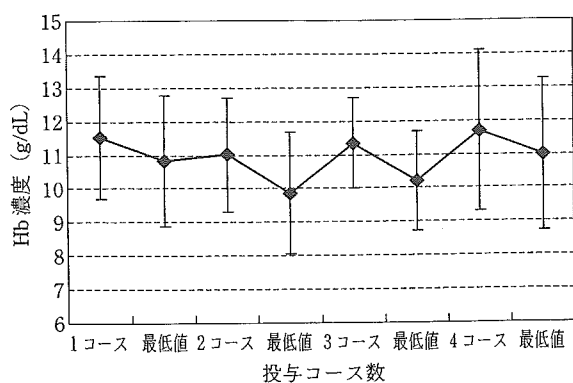


	例数	mean ± S. D. (g/dL)	検定
1 コース	29	12.28 ± 1.81	—
最低値	29	10.44 ± 1.70	p < 0.001
2 コース	27	10.90 ± 1.67	p < 0.001
最低値	27	8.97 ± 1.45	p < 0.001
3 コース	16	9.38 ± 1.78	p < 0.001
最低値	16	7.84 ± 1.63	p < 0.001
4 コース	9	8.96 ± 2.12	p = 0.002
最低値	9	7.20 ± 1.53	p < 0.001

図 1-3 Hb 濃度推移：非小細胞肺癌 (NP 療法) (n = 29)

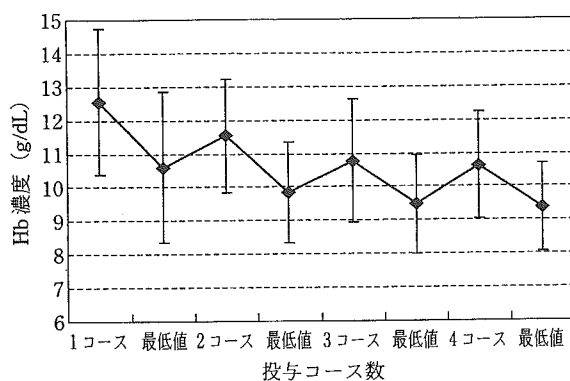
た。小細胞肺癌に対する TJ 療法において、初発初回治療例 (図 1-5) と全体 (図 1-2) を比較すると、初発初回治療例の 1 コース開始時の Hb 濃度が 0.65

g/dL 高かったが、Hb 濃度の推移はほぼ同様の傾向を示していた。非小細胞肺癌の TJ 療法では患者数が少ないものの、初発初回治療例 (図 1-6) と全体



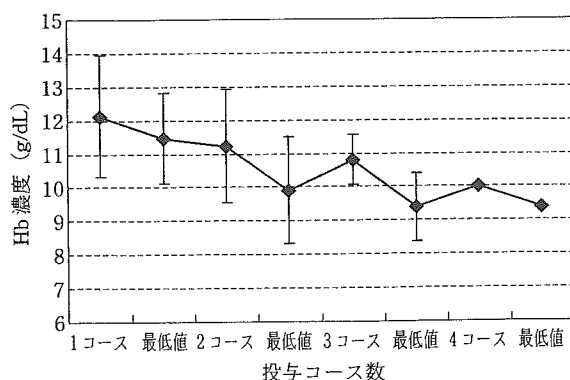
	例数	mean $\pm$ S. D. (g/dL)	検定
1 コース	16	11.54 $\pm$ 1.82	—
最低値	13	10.83 $\pm$ 1.93	p < 0.001
2 コース	14	11.02 $\pm$ 1.69	p = 0.039
最低値	13	9.87 $\pm$ 1.81	p < 0.001
3 コース	8	11.35 $\pm$ 1.34	p = 0.175
最低値	8	10.21 $\pm$ 1.49	p = 0.012
4 コース	2	11.70 $\pm$ 2.40	p = 0.414
最低値	2	11.00 $\pm$ 2.26	p = 0.262

図1-4 Hb 濃度推移：非小細胞肺癌（TJ療法）（n = 16）



	例数	mean $\pm$ S. D. (g/dL)	検定
1 コース	22	12.56 $\pm$ 2.17	—
最低値	21	10.60 $\pm$ 2.24	p < 0.001
2 コース	16	11.54 $\pm$ 1.68	p = 0.004
最低値	14	9.83 $\pm$ 1.50	p < 0.001
3 コース	11	10.78 $\pm$ 1.83	p = 0.006
最低値	10	9.47 $\pm$ 1.48	p < 0.001
4 コース	4	10.63 $\pm$ 1.59	p = 0.012
最低値	4	9.38 $\pm$ 1.31	p = 0.005

図1-5 Hb 濃度推移：小細胞肺癌（TJ療法 初発初回治療例）（n = 22）



	例数	mean $\pm$ S. D. (g/dL)	検定
1 コース	9	12.13 $\pm$ 1.78	—
最低値	7	11.46 $\pm$ 1.34	p = 0.013
2 コース	8	11.24 $\pm$ 1.68	p = 0.076
最低値	8	9.90 $\pm$ 1.58	p = 0.003
3 コース	4	10.80 $\pm$ 0.74	p = 0.119
最低値	4	9.38 $\pm$ 1.03	p = 0.040
4 コース	1	10.00	—
最低値	1	9.40	—

図1-6 Hb 濃度推移：非小細胞肺癌（TJ療法 初発初回治療例）（n = 9）

(図1-4)を比較すると、初発初回治療時の1コース開始時のHb濃度が0.59 g/dL高かった。Hb濃度の推移は1, 2コース目まで同様であったが、初発初回

治療例では、3, 4コース目においても段階的にHb濃度が低下していく傾向が認められた。

なお、化学療法の平均施行コース数は肺癌全例、

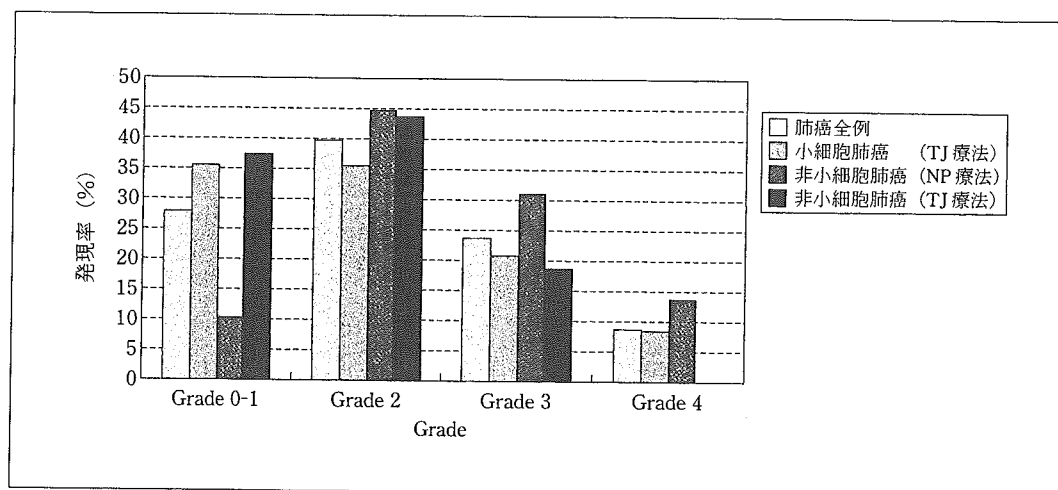


図2 貧血の発現頻度 (Grade 別)

表3 貧血の発現頻度 (Grade 別)

組織型 (化学療法)	例数	Grade 0-1 (10.0 g/dL 以上) の患者	Grade 2 (10.0 g/dL 未満 8.0 g/dL 以上) の患者	Grade 3 (8.0 g/dL 未満 6.5 g/dL 以上) の患者	Grade 4 (6.5 g/dL 未満) の患者	Grade 2 以上 (10.0 g/dL 未満) の患者	Grade 3/4 (8.0 g/dL 未満) の患者
肺癌全例	93	26 (28.0)	37 (39.8)	22 (23.7)	8 (8.6)	67 (72.0)	30 (32.3)
小細胞肺癌 (TJ療法)	48	17 (35.4)	17 (35.4)	10 (20.8)	4 (8.3)	31 (64.6)	14 (29.2)
非小細胞肺癌 (NP療法)	29	3 (10.3)	13 (44.8)	9 (31.0)	4 (13.8)	26 (89.7)	13 (44.8)
非小細胞肺癌 (TJ療法)	16	6 (37.5)	7 (43.8)	3 (18.8)	0 (0.0)	10 (62.5)	3 (18.8)

() : %

小細胞肺癌に対する TJ 療法, 非小細胞肺癌に対する NP 療法および TJ 療法で, 各々 2.6 コース, 2.5 コース, 2.8 コースおよび 2.5 コースであった。

4) 貧血の発現頻度

化学療法施行中における grade 2 以上の貧血発現頻度は, 肺癌全例, 小細胞肺癌に対する TJ 療法, 非小細胞肺癌に対する NP 療法および TJ 療法で, 各々 72.0%, 64.6%, 89.7%および 62.5%であった (図 2, 表 3)。

さらに化学療法の投与コース数が増えるに従い貧血の grade も悪化する傾向が認められたが, 3 コース以降は化学療法施行例数も少なくなるため, 一定の傾向は認められなかった (図 3-1 ~ 3-3)。また Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満となる平均コース数は各々 1.6 コース, 1.5 コース, 1.8 コースおよび 1.6 コースであり, 化学療法による違いは認められなかった (表 4)。これらのコース数は初発でかつ初回治療例のみを対象としても変わらなかった。さらに 2 コース終了時まで Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満となる患者数

は, 各々 58 例 (62.4%), 27 例 (56.3%), 22 例 (75.9%) および 9 例 (56.3%) であり, 2 コースが終了する時点では半数以上の患者に grade 2 以上の貧血が認められた (図 4, 表 4)。

5) Hb 濃度変化量

化学療法施行中における Hb 濃度最低値から化学療法施行前の Hb 濃度を引いた Hb 濃度変化量の平均値は, 肺癌全例, 小細胞肺癌に対する TJ 療法, 非小細胞肺癌に対する NP 療法および TJ 療法で, 各々 -2.9 g/dL (最小低下値 0.0 ~ 最大低下値 -6.8 g/dL), -2.6 g/dL (0.0 ~ -6.0 g/dL), -4.0 g/dL (-1.1 ~ -6.8 g/dL) および -1.9 g/dL (0.0 ~ -5.0 g/dL) であった。さらに, 1 コースあたりの Hb 濃度変化量は平均 -1.1 g/dL, -1.0 g/dL, -1.6 g/dL および -0.8 g/dL であった。Hb 濃度変化量が化学療法施行前に比べて -5.0 g/dL 以下に悪化した患者は, 肺癌全例, 小細胞肺癌に対する TJ 療法, 非小細胞肺癌に対する NP 療法および TJ 療法で, 各々 13 例 (14.0%), 3 例 (6.3%), 9 例 (31.0%)

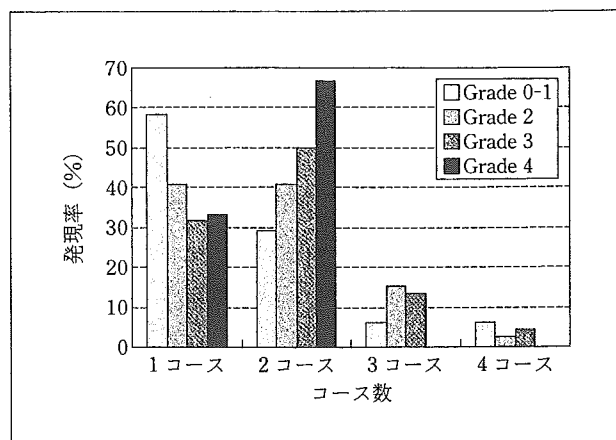


図 3-1 コース別の貧血の発現頻度：小細胞肺癌（TJ 療法）

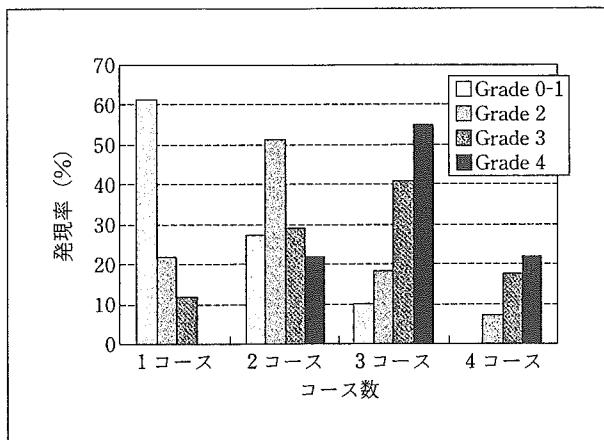


図 3-2 コース別の貧血の発現頻度：非小細胞肺癌（NP 療法）

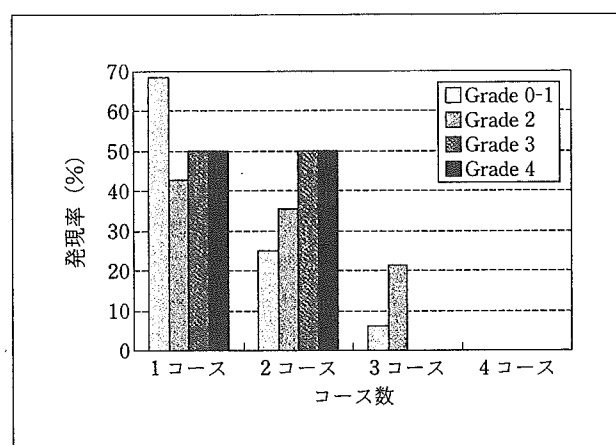


図 3-3 コース別の貧血の発現頻度：非小細胞肺癌（TJ 療法）

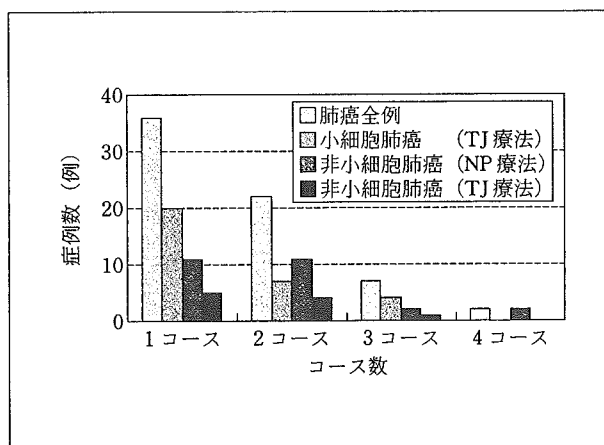


図 4 Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満となるコース数

表 4 Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満となったコース数および 2 コース終了時までの発現率

組織型（化学療法）	例数	Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満 となる平均コース数	2 コース目終了時まで 10.0 g/dL 未満となった患者数（％）
肺癌全例	93	1.6	58 (62.4)
小細胞肺癌（TJ 療法）	48	1.5	27 (56.3)
非小細胞肺癌（NP 療法）	29	1.8	22 (75.9)
非小細胞肺癌（TJ 療法）	16	1.6	9 (56.3)

表 5 Hb 濃度変化量

組織型（化学療法）	例数	Hb 濃度変化量平均値 (g/dL)	1 コースあたりの Hb 濃度変化量平均値 (g/dL)	Hb 濃度変化量が - 5.0 g/dL 以下に悪化した 患者数（％）
肺癌全例	93	- 2.9	- 1.1	13 (14.0)
小細胞肺癌（TJ 療法）	48	- 2.6	- 1.0	3 (6.3)
非小細胞肺癌（NP 療法）	29	- 4.0	- 1.6	9 (31.0)
非小細胞肺癌（TJ 療法）	16	- 1.9	- 0.8	1 (6.3)

および1例 (6.3%) であった (表5)。

6) 輸血施行率

投与期間中の輸血施行率は、肺癌全例、小細胞肺癌に対する TJ 療法、非小細胞肺癌に対する NP 療法および TJ 療法で、各々 11.8%, 12.5%, 13.8% および 6.3% であった (表6)。また輸血施行時の Hb 濃度は 5.4 ~ 8.7 g/dL であった。

III. 考 察

肺癌化学療法のキードラッグは小細胞肺癌、非小細胞肺癌ともにプラチナ製剤であり、非小細胞肺癌においては術後補助化学療法においてもプラチナ製剤ベースまたはテガフル・ウラシル (UFT) で生存率の改善が報告されている^{11)~13)}。近年報告されている新規抗癌剤とプラチナ製剤の併用療法においては、grade 3/4 の貧血が小細胞肺癌の LD 患者では 42 ~ 54%¹⁴⁾、ED 患者では 26.7 ~ 29.9% に認められている¹⁵⁾。また、非小細胞肺癌に対して海外で行われた大規模比較試験である Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1594 study では grade 3/4 の貧血が 10 ~ 28%¹⁶⁾ 発現し、本邦で実施された Four Arm Cooperative Study (FACS) では grade 2 以上の貧血が 56.8 ~ 73.2%, grade 3/4 の貧血が 14.4 ~ 30.5 %¹⁷⁾、また Japanese Taxotere Lung Cancer Study では grade 3/4 の貧血が 10 ~ 23%¹⁸⁾ と、高頻度に発現していた。今回の我々の調査においてもこれまでの報告と同様に、化学療法施行中に grade 2 以上の貧血は 62.5 ~ 89.7%, grade 3/4 の貧血は 18.8 ~ 44.8% と高頻度に発現した。また今回の結果では、化学療法開始時から grade 2 以上 (10.0 g/dL 未満) の貧血患者が 16.1% 存在し、化学療法施行中に Hb 濃度が grade 2 以上となった平均コース数は、化学療法開始後 1 ~ 2 コースの間であった。さらに、TJ 療法および NP 療法について調査を行ったが、FACS と化学療法の投与方法が同様の NP 療法のみならず、day 1, 8 に分割して投与している TJ 療法においても高度な貧血が認められており、プラチナを含む療法の場合は併用療法の種類にかかわらず貧血の発現は高いことが示唆され、これまであまり認識されていなかったが、貧血という観点からも患者の状態を考慮すべきと考えられた。

これらの肺癌患者の貧血状態は化学療法の施行コース数とともに進行し、海外では Hb 濃度が 11

表6 投与期間中の輸血施行率

組織型 (化学療法)	例数	輸血施行例数
肺癌全例	93	11 (11.8)
小細胞肺癌 (TJ 療法)	48	6 (12.5)
非小細胞肺癌 (NP 療法)	29	4 (13.8)
非小細胞肺癌 (TJ 療法)	16	1 (6.3)

() : %

g/dL 未満となる患者数が施行コース数に伴い増加することや、化学療法の投与コース数に伴い貧血発現率が上昇するというレトロスペクティブな報告もある⁸⁾。我々の調査においても、化学療法施行1コースあたりで約 1.0 g/dL の Hb 濃度の低下がみられるとともに、化学療法のコース数を重ねるにつれて次コース投与開始時の Hb 濃度および Hb 濃度最低値ともに前コースを下回る傾向が認められた。海外では他癌腫においてコース毎に Hb 濃度が低下することが報告されており⁸⁾¹⁰⁾、本邦においても、その他の癌腫に対する化学療法施行時に、我々の検討した貧血のパターンと同様の傾向を示すことが推測された。

さらに、化学療法に伴う貧血に付随する臨床症状は極めて多様で、疲労感、動悸、めまい感、労作時呼吸困難、頻脈等が発現し、重篤な場合はそれらの症状が悪化し安静時呼吸困難等も発現する³⁾¹⁹⁾ (表7)。特に Hb 濃度は低いが自覚症状がなく、行動範囲を広くとっている患者の場合には、一過性の脳の酸素不足による失神発作に注意すべきであること、化学療法後の貧血では出血傾向も同時に高まっているため、失神発作などによる転倒は致命的になる可能性があるという報告もある³⁾。

本邦においても、貧血症状と QOL についてのアンケート調査より Hb 濃度で層別して解析した結果、Hb 濃度 11.0 g/dL 未満の患者群は 11.0 g/dL 以上の患者群より明らかに QOL スコアが低値であったとの報告もなされている²⁰⁾。また、海外の報告では、エリスロポエチン製剤による Hb 濃度 2.0 g/dL 以上の貧血の改善により、QOL が改善することも報告されている²¹⁾。以上のことより、本邦ではこれまで貧血の治療に対してはあまり注意が払われていなかったが、癌患者の QOL を考える際には、貧血という指標もあわせて考慮すべきであると考えられる。

貧血に対する治療法としては、海外では 1993 年

表7 ヘモグロビン濃度の値と貧血症状

ヘモグロビン濃度	症 状
9～10 g/dL	皮膚、口唇、口腔粘膜、眼瞼粘膜の蒼白
8 g/dL	心拍数の増加（全身組織の酸素低下による代償不全）、動悸、息切れ、微熱
7 g/dL	頭痛、めまい、耳鳴り、失神、倦怠感、四肢冷感、思考力低下、心拍出量の増加、酸素不足による狭心症（胸部不快感、絞扼感）
6 g/dL	心雑音（血液濃度不足による血流の変化）
5 g/dL	口内炎、筋肉のこむらがえり、食欲不振、嘔気、便秘、低体温（全身の酸素欠乏によるもの）
3 g/dL	心不全、浮腫、昏睡（生体にとって危険な状態）

以降エリスロポエチン製剤が化学療法に伴う貧血の治療薬として使用され、患者のQOLの改善効果や輸血削減率の向上等の成績が報告されている²²⁾²³⁾。またエリスロポエチン製剤の使用に関しては、American Society of Clinical Oncology (ASCO) / American Society of Hematology (ASH) の使用ガイドライン²⁴⁾ や National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の使用ガイドライン²⁵⁾、また、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の使用ガイドライン²⁶⁾ が提示されており、化学療法に伴う貧血の治療薬として一般的に使用されている。ASCO/ASHのガイドラインではHb濃度が10.0 g/dL以下、NCCNのガイドラインでは11.0 g/dL未満、EORTCのガイドラインでは9.0～11.0 g/dLで貧血症状を呈する患者、またそれ以上のHb濃度においても、臨床症状を考慮したエリスロポエチンの使用の検討が推奨されている。

一方本邦では、エリスロポエチン製剤は癌化学療法に伴う貧血に対しての適応は認められておらず、現時点では貧血治療の選択肢は輸血のみである。しかしながら輸血には即効性という利点がある反面、Human Immunodeficiency Virusや肝炎ウイルス等の感染、アレルギー反応が生じる可能性、移植片対宿主病等の免疫反応、溶血性輸血副作用のリスク、さらに免疫抑制による癌の再発率、生命予後や感染症に対する悪影響の報告等²⁷⁾もあり、輸血は極力回避することが望ましいと考えられる。

本邦においては、癌化学療法を施行する際は入院にて行うことも多く、貧血症状がかなり進行してくるまで患者が自覚症状を認識しない場合もあるが、海外では貧血患者は、非貧血患者に比べて死亡のリス

スクが1.2倍上昇する²⁸⁾、PSおよびHb濃度が独立した予後因子である²⁹⁾という報告もある。

今回の我々の調査より、化学療法施行開始時にすでにHb濃度が10.0 g/dL未満の貧血を呈している患者群が初発例も含め16.1%認められたこと、また、1コースの化学療法でHb濃度が約1.0 g/dL低下すること、1～2コースの化学療法施行期間中に半数以上の患者がHb濃度10.0 g/dL未満となることが確認された。継続した化学療法に伴いHb濃度低下が進行することを考慮すると、癌化学療法に伴う貧血のアセスメントは重要であり、また、今後海外と同様にエリスロポエチン製剤を使用することが可能となれば、Hb濃度の低下に伴う患者のQOL悪化の抑制や改善に寄与できると考えられた。

文 献

- 1) Beguin Y. Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. *Haematologica* 87 : 1209-1221, 2002.
- 2) Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 91 : 1616-1634, 1999.
- 3) 渡辺孝子, 山西文子, 小野寺綾子, 他. 赤血球減少と貧血対策. がん治療の副作用対策と看護ケア, p. 120-127, 先端医学社, 1994.
- 4) Cella D, Eton DT, Lai JS, et al. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 24 (6) : 547-561, 2002.
- 5) Cortesi E, Gascón P, Henry D, et al. Standard of care for cancer-related anemia: Improving hemoglobin levels and quality of life. *Oncology* 68 : 22-32, 2005.

- 6) Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* **95** : 888-895, 2002.
- 7) Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS) : A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* **40** : 2293-2306, 2004.
- 8) Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, et al. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* **82** : 93-97, 2000.
- 9) Okamoto H, Saijo N, Shinkai T, et al. Chemotherapy-induced anemia in patients with primary lung cancer. *Ann Oncol* **3** : 819-824, 1992.
- 10) Kirshner J, Hatch M, Hennessy DD, et al. Anemia in stage II and III breast cancer patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy. *Oncologist* **9** : 25-32, 2004.
- 11) Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. *Proc Am Soc Clin Oncol* **22** : 7018, 2004.
- 12) Strauss GM, Herndon J, Maddus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* **22** : 7019, 2004.
- 13) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with Uracil-Tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* **350** : 1713-1721, 2004.
- 14) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* **20** : 3054-3060, 2002.
- 15) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus Cisplatin compared with Etoposide plus Cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346** : 85-91, 2002.
- 16) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346** : 92-98, 2002.
- 17) Ohe Y, Saijo N, Ohashi Y, et al. Preliminary results of the Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Japan. *Proc Am Soc Clin Oncol* **21** : 2509, 2003.
- 18) Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al. Phase III randomized trial of Docetaxel plus Cisplatin versus Vindesine plus Cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: The Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **22** : 254-261, 2004.
- 19) Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* **26** : 303-311, 2000.
- 20) 植田いずみ, 江口久恵, 中村美智代, 他. がん治療における貧血と症状・QOLの検討. *日本癌治療学会誌* **40** : 388, 2005.
- 21) Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* **16** : 3412-3425, 1998.
- 22) Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* **23** : 2606-2617, 2005.
- 23) Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* **19** : 2875-2882, 2001.
- 24) Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of Epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* **20** : 4083-4107, 2002.
- 25) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer and Treatment-related anemia version 2. 2005.
- 26) Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* **40** : 2201-2216, 2004.
- 27) 木村英三, 落合和徳, 岡村州博, 他. 婦人科悪性腫瘍手術例における自己血輸血, 同種血輸血の生存率および術後細胞性免疫に関する検討. *日本産科婦人科学会誌* **53** : 821-830, 2001.
- 28) Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* **9** : 1618-1626, 1991.
- 29) Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* **91** : 2214-2221, 2001.

第4章

肺癌の管理・治療

放射線療法

根治的な胸部放射線療法の適応となるのは、非小細胞肺癌では、悪性胸水・胸膜播種・対側肺門リンパ節転移を除く局所進行癌と、I/II期でも高齢、心・肺機能の低下、合併症などの理由で切除不能と判断される症例である。線量は60 Gy/30回以上が推奨される。小細胞肺癌では限局型に化学療法との併用で胸部照射を行うのが標準的治療である。また、三次元・四次元放射線治療技術の進歩により、局所制御率・治療成績は向上しつつある。

肺癌治療における放射線療法の役割

肺癌の放射線治療には、① 切除不能非小細胞肺癌の根治的放射線治療、② 術前・術後照射、③ 小細胞肺癌の胸部照射、④ 小細胞肺癌の脳転移に対する予防的全脳照射（PCI）、⑤ 広範囲な腫瘍進展に伴う症状の緩和や遠隔転移に対する対症的照射法などがある¹⁾²⁾。ここでは、①、③を中心に最近の標準的胸部放射線療法の実際と技術的進歩について概要を述べる。

根治的胸部放射線治療の適応

非小細胞肺癌で根治的放射線治療の適応となるのは、切除不能のIII期例（悪性胸水・胸膜播種・対側肺門リンパ節転移を除く局所進行癌）とI/II期でも高齢や合併症のために医学的に切除不能と判断される症例である¹⁻³⁾。局所進行癌では、高齢者や一般状態（PS）不良例を除けば化学療法との併用療法が標準治療となっている¹⁻³⁾。高齢やPS不良などの理由で化学療法の適応とならない症例では、無症状であっても放射線単独療法の適応がある³⁾⁴⁾。手術との境界領域にある局所進行癌に対する術前あるいは術後照射の意義は明らかではない³⁾⁴⁾。予後

● キーワード

非小細胞肺癌
小細胞肺癌
放射線療法
画像誘導放射線治療
定位放射線照射