

論文内容の要旨

氏名 **山本 信之**

学位の種類 **博士(医学)**

学位記番号 **医第904号**

学位授与の日付 **平成18年3月22日**

学位授与の要件 **学位規則第4条第2項該当**

学位論文題目 **Phase I/II Study of Weekly Docetaxel Dose Escalation in Combination with Fixed Weekly Cisplatin and Concurrent Thoracic Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer**  
**(局所進行非小細胞肺癌に対するシスプラチンとドセタキセルの毎週投与と胸部放射線との同時併用療法におけるドセタキセル増量の第I/II相試験)**

論文審査委員 (主査) **教授 福岡 正博**

(副主査) **教授 塩崎 均**

(副主査) **教授 東田 有智**

【目的】

切除不能=III期非小細胞肺癌に対して、シスプラチン(P)+ドセタキセル(D)の週1回投与と胸部放射線との同時併用療法における、抗がん剤の至適投与量(RD)投与方法と効果についての検討を行った。

【方法】

胸部放射線治療は2Gy/日を1回/日、合計60Gy照射した。化学療法は、P25mg/m<sup>2</sup>+D20mg/m<sup>2</sup>を週1回、3週投与1週休業(スプリットスケジュール:SS法)で施行し最大耐用量(MTD)までDを増量した。MTDの一つ下のレベルをRDとし、SS法でのRDを用いて1週間の休業なしのスケジュール(コンティニュアルスケジュール:CS法)での投与可能性を検討した。MTDは、50%以上の用量制限毒性が出現する投与量とした。用量制限毒性は、①Grade4の白血球減少または好中球減少の3日以上持続、②悪心・嘔吐を除くGrade3以上の非血液毒性、③P及びDの2回以上の投与中止などと定義した。また、DOCは血中α1酸性糖タンパク(AAG)と強く結合するため、本治療法における用量制限毒性と予想される食道炎とAAGとの相関についても検討した。

【結果】

21人の非小細胞肺癌患者が登録された。SS法でのMTDがP25mg/m<sup>2</sup>+D25mg/m<sup>2</sup>であったため、RDをP25mg/m<sup>2</sup>+D20mg/m<sup>2</sup>と決定し、その投与量でCS法を検討したが、CS法ではSS法でのRDがMTDとなった。そのため、本治療法の推奨スケジュール・RDを、SS法P25mg/m<sup>2</sup>+D20mg/m<sup>2</sup>と決定した。主な用量制限毒性は食道炎であった。Grade2以上の食道炎発症症例では、Grade1以下と比較してAAGが有意に高値であった。本治療法の奏効率は90%、生存期間中央値23.1ヶ月であった。

【考察】

従来の化学放射線療法の治療成績は、生存期間中央値16ヶ月であるため今回の治療成績は非常に優れたものであると考える。今回のような化学療法(プラチナ製剤+1990年代の有効薬)は、進行肺癌では標準的治療方法として用いられている。しかし、胸部放射線治療との併用では投与量の減量が必要であり、それ以前の治療成績を凌駕することが困難であったP+Dは、分割投与しても化学療法として十分な効果があり、また分割投与することで胸部放射線治療の増感効果が期待できる利点もあるため、今回のような良好な治療成績が得られたものと推測される。AAGと本治療法の主な有害事象である食道炎の程度が相関したことにより、治療前AAGを測定することにより、その後の食道炎を予測できる可能性を示した。

【結論】

P+Dの週1回投与と胸部放射線との同時併用療法の推奨スケジュール・RDは、SS法P25mg/m<sup>2</sup>+D20mg/m<sup>2</sup>であった。本療法の治療成績は良好でありさらに検討すべき価値があるものと考えられた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2006年 月 日 公表予定	出版物名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology Vol. . NO.
	公 表 内 容	2006年 月 日 掲載予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

背景 切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する標準的治療は、化学療法と胸部放射線との同時併用療法である。わが国では、シスプラチン+ビンデシン+マイトマイシン C (MVP) の併用化学療法と胸部放射線 60Gy が標準的治療とされているが、その治療成績は、生存期間中央値 16 ヶ月、5 年生存率 15% と不十分である。治療成績を改善するための方策の一つとして、さらに強力な化学療法を導入する方法が考えられる。上述の MVP は第二世代レジメンと呼ばれており、進行肺癌に対しては、第二世代レジメンよりも、近年開発された第三世代レジメン(プラチナ+1990 年代に開発された抗がん剤)のほうが効果の高いことが証明されている。そのため、第三世代レジメンと胸部放射線を併用することにより、従来の第二世代レジメンと胸部放射線との併用より治療成績の向上が得られる可能性がある。第三世代レジメンには何種類かの組み合わせが知られているが、本研究では、シスプラチン(CDDP)+ドセタキセル(TXT)の併用療法を使用することにした。その理由は、①第三世代レジメンの中で、本研究開始当時、進行非小細胞肺癌に対して日本で第 III 相試験が行われ有効性が証明された数少ないレジメンの一つであること、②CDDP, TXT とも放射線増感作用を有すること、などによる。TXT は血中にて  $\alpha$  酸性糖タンパク(AAG)と非常に強固に結合することが知られており、AAG の値と TXT の反応とは逆相関することが報告されている。そこで、今回の治療方法の主な有害事象と AAG の関係についても検討することにした。

目的 ①CDDP+TXT と胸部放射線治療における、CDDP と TXT の最大耐用量(MTD)・至適投与量(RD)および用量制限毒性(DLT)を決定すること、②本治療方法の有効性を検討すること、③本治療方法の主な毒性と血中 AAG との関係を検討すること

方法 以下の条件を満たす患者を本試験に登録した。:①切除不能・根治的胸部放射線治療可能な III 期非小細胞肺癌、②年齢 75 歳以下、

③PS 0~2、④十分な主要臓器機能(骨髄機能、肝機能、腎機能、呼吸機能など)を有すること、⑤胸部放射線の照射範囲が一側肺の 1/2 以内であること、⑥患者本人から文書で同意を得ていること、など。化学療法のスケジュールは、CDDP+TXT の週 1 回投与とした。最初は 3 週投与 1 週休薬(day1, 8, 15, 29, 36, 43)のスケジュールで行い(split 法)、この投与方法での RD・MTD 決定後、split 法での RD で毎週投与(day1, 8, 15, 22, 29, 36)法(continuous 法)が可能かどうかを検討した。投与量は、CDDP は 25mg/m<sup>2</sup>/週に固定、TXT を初回投与レベル 20mg/m<sup>2</sup>/週から、MTD まで 5mg/m<sup>2</sup>ずつ増量した。各投与レベルに最低 6 例登録し、DLT の発現頻度が 50% 以上の場合、その投与レベルと MTD とした。DLT は①grade4 の白血球減少、②3 日以上持続する grade3 の好中球減少、③発熱性好中球減少、④血小板数:20,000/mm<sup>3</sup>以下、⑤嘔吐・嘔気を除く grade3 以上の非血液毒性、⑥2 回以上の抗がん剤投与のスキップ、と定義した。胸部放射線は 2/Gy/日、5 日/週で 60Gy まで照射した。

結果 1999 年 4 月~2000 年 4 月までの間に 21 例の患者が登録された。抗がん剤とは関係のない胃潰瘍で化学療法を中断した 1 例を除く 20 例で有害事象の評価が可能であった。効果は全例で評価可能であった。登録患者の年齢中央値 65 歳(51~75 歳)、男性 19 例・女性 2 例、PS0/1/2 は、それぞれ 6/13/2 例、臨床病期:IIIA 4 例・IIIB 17 例、組織型:腺癌 5 例・扁平上皮癌 16 例であった。

Split 法での TXT20mg/m<sup>2</sup>では、DLT は 6 例中 2 例(grade3 食道炎 1 例、grade3 白血球減少による化学療法の 2 回のスキップ 1 例)であり、増量可能と判断した。TXT25mg/m<sup>2</sup>において、7 例中 4 例に DLT が発現したため(grade3 食道炎 2 例、grade3 全身倦怠感 1 例、発熱性好中球減少 1 例)、この投与量を split 法の MTD と決定し、split 法の RD を TXT20mg/m<sup>2</sup>と決定した。TXT20mg/m<sup>2</sup>で continuous 法を施行したが、DLT が 7 例中 4 例(grade3 食道炎 2 例、grade3

全身倦怠感 1 例、発熱性好中級減少) に発現した。その結果、本治療方法における化学療法の推奨投与方法・投与量は、split 法での CDDP25mg/m<sup>2</sup>+TXT20mg/m<sup>2</sup> と決定した。

本治療方法の奏効率は 90% (partial response 66%, complete response 23%) であり、生存期間中央値 23.1 ヶ月、2 年生存率 42.9%、3 年生存率 32.7% であった。

主な DLT である食道炎と血中 AAG レベルとの相関関係を検討したところ、grade2/3 の食道炎が出現した患者は、grade0/1 の食道炎患者と比較して、治療前の血中 AAG 値が有意に低値であった (83 pg/ml versus 168 pg/ml, p=0.04)。

考察 切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法の標準的な治療成績は、生存期間中央値 16 ヶ月、2 年生存率 30% 程度である。治療成績を向上のために、本研究のように第三世代レジメンの導入が行われているが、現時点までは、これまでの第二世代レジメンを使用したものと同程度の治療成績しか報告されていない。第三世代レジメンと胸部放射線治療を同時併用するには、フルドーズの投与量で併用すると重篤な有害事象が発現するため、抗がん剤の投与量を減量するか投与量を分割しないと実施不可能とされている。その結果、抗がん剤治療そのもののパワーが減弱され、これまでと同様の治療効果しか得られなかった可能性がある と推察される。

本研究のレジメンに含まれる TXT も胸部放射線と同時併用する場合には一括投与は困難であるため、今回の化学療法レジメンも、週に 1 回の分割投与としている。ただし、Ohe らは 33 例の進行非小細胞肺癌患者に対し、全身化学療法として CDDP25mg/m<sup>2</sup> + TXT20mg/m<sup>2</sup> の週 1 回投与を行い、奏効率 52%、生存期間中央値 15.8 ヶ月と良好な成績を報告しており (Ann Oncol. 2004;15:45)、

CDDP+TXT は週 1 回の分割投与方法でも、全身化学療法としての効果が期待される。また、放射線増感作用という観点からは、分割投与は一括投与と比較して優れているといえる。そのため、本研究の推奨化学療法である CDDP25mg/m<sup>2</sup>+TXT20mg/m<sup>2</sup> の split 法は、全身化学療法としても、放射線増感効果の面からも有効であり、その結果として、生存期間中央値 23.1 ヶ月、2 年生存率 42.9% と非常に優れた治療成績が得られたもの と考える。

TXT は、血中 AAG と非常に強固に結合することが知られており、血中の AAG が高値である場合、タンパク未結合の TXT が減少し、TXT の作用が減弱することが考えられる。本試験でも、食道炎と治療前の AAG と逆相関することが確認された。この結果は、本治療方法を行う場合に、治療前の AAG を測定することによって、TXT の投与量を調節し、重篤な食道炎の発現が予防できる可能性を示唆している。

本研究の内容は、CDDP+TXT と胸部放射線との同時併用療法が今後の切除不能 III 期非小細胞肺癌に対する標準的治療方法の一つの選択肢となりうる可能性を示したものであり、学位論文として価値ある研究と判断した。