

【原著・臨床】

進行食道癌に対する cisplatin 少量分割, 5-fluorouracil
持続静注投与と放射線治療の同時併用療法大澤 浩¹⁾・相羽 恵介¹⁾・杉山 勝紀¹⁾・水沼 信之¹⁾・高橋 俊二¹⁾
伊藤 良則¹⁾・堀越 昇²⁾・古川 雅彦²⁾・山下 孝³⁾・松原 敏樹³⁾¹⁾癌研究会附属病院 化学療法科*²⁾同 放射線科, ³⁾消化器外科^{*}現: 東京慈恵会医科大学附属病院血液・腫瘍内科

(平成 11 年 3 月 30 日受付・平成 11 年 4 月 22 日受理)

高度進行食道癌(局所進行(T4), 切除不能な第4群リンパ節転移(N4), 遠隔転移(M1); 病期分類はTNM分類による)は, きわめて予後不良な癌腫である。われわれは高度進行食道癌症例に cisplatin (7 mg/m²/day, 放射線照射直前に1時間で点滴静注, 第1~5日, 8~12日, 15~19日, 22~26日), 5-fluorouracil (200 mg/m²/day, 持続点滴静注, 第1~28日), 放射線療法 (2 Gray (Gy)/fraction/day, 第1~5日, 8~12日, 15~19日, 22~26日まで化学療法と併用, 第36~40日, 43~47日に追加照射, 合計 60 Gy/30 fractions) を併用する化学・放射線複合療法 (LDFPX療法) の有用性を検討した。対象症例は14例, 全例評価可能であった。著効1例(7%), 有効8例(57%), 不変4例(29%), 進行1例(7%)で奏効率は64%であった。奏効期間の中央値は8か月(2~19+か月), 治療開始から進行までの期間の中央値は10か月(2~21か月), 全症例の生存期間の中央値は7.5か月(2~21か月), 1年生存率は, 26.8%であった。主な副作用は好中球減少, 食欲不振, 食道炎であったが, 臨床的に管理可能であった。LDFPX療法は良好な抗腫瘍効果を発揮し, 副作用も軽微なことから, 全身状態が比較的不良な症例でも施行可能であり, 優れた治療法の1つと考えられた。

Key words: low dose cisplatin, 5-fluorouracil, radiotherapy

われわれは高度進行食道癌(局所進行(T4), 第4群リンパ節転移(N4), 遠隔転移(M1); 病期分類はTNM分類による)症例に対して低用量(low dose; LD) cisplatin (CDDP) および5-fluorouracil (5FU) の併用療法に放射線療法(RT)を組み合わせた複合療法(LDFPX療法)を施行し, 良好な成績を得たので報告する。

I. 目的

手術不能と診断された高度進行食道癌症例を対象に化学, 放射線療法の同時併用療法を施行し, その治療効果, 副作用, 予後を検討する。

II. 対象と方法

1. 対象

1) 病理組織学的に扁平上皮癌と確認されかつCT, 超音波検査などによる画像診断で手術不能と診断された症例, 2) CDDP および5FU, RTによる前治療を有さない症例, 3) 十分な臓器機能が保たれている症例, a) 白血球数: 4,000/ μ l以上, b) ヘモグロビン値: 10.0 g/dl以上, c) 血小板数: 7.5×10^4 / μ l以上, d) 血清総ビリルビン: 1.5 mg/dl以下, e) AST, ALT: 正常値上限の2倍以下, f) クレアチニンクリアランス (Ccr) 24時間法: 60 ml/min以上, 4) ECOG per-

formance status (PS): 0~3の症例, 5) 活動性の重複癌を認めない症例, 6) informed consentを文書または口頭で取得した症例とした。

2. 治療方法

1) 化学療法

CDDP: 7 mg/m²/dayを生理食塩水300 mlに溶解し, 遮光にて放射線照射直前に1時間で点滴静注を, 第1~5日, 8~12日, 15~19日, 22~26日に施行。5FU: 200 mg/m²/dayを5%ブドウ糖500 mlに溶解し, 24時間持続点滴静注にて, 第1~28日に投与した。またCDDP投与時には5HT₃拮抗剤を投与し, また利尿を目的として生理食塩水などによる補液も施行した。

2) 放射線療法

放射線療法は, 2 Gray (Gy)/fractionにて, 第1~5日, 8~12日, 15~19日, 22~26日に化学療法と同時併用し40 Gy照射 (concurrent radiotherapy) した。1週間の休止後, 第36~40日, 43~47日に20 Gy追加照射(放射線療法単独)を行い, 合計60 Gy照射した。照射野は主病巣の下端3 cmまでを含み, 横径7 cmの範囲を原則とし, 上方は両鎖上リンパ節領域を含む範囲のT字照射とした。線源は対向2門照射 (liniac 10

MV X-ray AP-PA) とした。

3) 後療法

LDFPX 療法後は、NC 以上の症例に対し後療法として、少量分割 CDDP と 5FU 持続点滴静注による併用療法 (LDFP 療法) を施行し、原則として進行が確認されるまで、4~5 週間ごとに反復した。

4) 効果判定基準

抗腫瘍効果および副作用の評価は日本癌治療学会の「固形がん化学療法直接効果判定基準¹⁾」および「固形がん化学療法効果増強の判定基準²⁾」に準じた。生存期間の起算日は LDFPX 療法開始日とし、中央値および生存率は Kaplan-Meier 法で算出した。

5) 観察期間

1998 年 5 月 31 日を最終観察日とした。観察期間の中央値は 21.5 か月 (3~35 か月) であった。

III. 結 果

1. 背景因子 (Table 1)

対象症例は 14 例、男性 13 例、女性 1 例であった。年齢の中央値は 64 歳 (43~76 歳)、PS の中央値は 2 (0~3)、組織学的分化度は高分化型; 2 例、中分化型; 7 例、低分化型; 5 例であった。原発巣の局在部位は上部胸部食道 (Iu); 8 例、中部胸部食道 (Im); 4 例、下部胸部食道 (Ei); 2 例であった。癌径は、1 例を除き全例 1/2 周以上であり、原発巣の長径の中央値は 45 mm (25~65 mm) であった。TNM 分類による T, N, M の各因子は、T₀; 1 例, T₁; 2 例, T₂; 2 例, T₃; 6 例, T₄;

3 例, N₁; 2 例, N₂; 3 例, N₃; 9 例, M₁; 5 例であった。手術不能と判断された根拠 (重複例) は、Virchow リンパ節転移; 5 例、鎖骨上リンパ節転移; 3 例、気管浸潤; 2 例、大動脈周囲リンパ節転移; 3 例、肺転移; 2 例、骨転移; 2 例、肝転移; 1 例であった。

2. 効果判定と生存期間

著効 (complete response; CR) 1 例、有効 (partial response; PR) 8 例、不変 (no change; NC) 4 例、進行 (progressive disease; PD) 1 例で、奏効率 (CR+PR) は 64% であった。部位別効果では、原発巣は CR; 5 例, PR; 4 例, NC; 5 例であった。転移リンパ節では CR; 1 例, PR; 9 例, NC; 1 例であった。奏効期間の中央値は 8 か月 (2~19+ か月)、治療開始から進行までの期間の中央値は 10 か月 (2~21 か月)、全症例の生存期間の中央値は 7.5 か月 (2~21 か月)、1 年生存率は 26.8% であった。

3. 副作用

血液学的副作用では、白血球減少は Grade (G) 1; 6 例, G 2; 7 例, G 3; 1 例に認められた。好中球減少は G 1; 2 例, G 2; 9 例, G 3; 3 例に認められた。ヘモグロビン値減少は、G 1; 10 例, G 2; 3 例に認められた。血小板減少は G 2; 2 例に認められた。それぞれ最低値に至る日数の中央値は、白血球減少が 41 日目、好中球減少が 41 日目、ヘモグロビン値減少が 38 日目、血小板減少が 36 日目であった。輸血は不要であった。非血液学的副作用は軽度であり、食欲不振は G 1; 11 例, G

Table 1. Patient characteristics

No.	Age	Sex	Histological differentiation	Location of the lesion	Radiologic classification	Primary lesion		TNM classification	Distant metastatic site	Response	Duration of Response (months)	Overall Survival (months)
						Horizontal	Vertical (mm)					
1	55	M	well	Im	1 + II c	1/4 c	45	T2N4M0	SCLN	PR	11	15
2	55	M	mod	Iu	1 + II c + II b	Total	60	T4N2M0	trachea	PR	8	12
3	72	M	mod	Iu	0 - II b	1/2 c	35	T0N4M0	Virchow	PR	19 +	21
4	43	M	mod	Iu	2	1/2 c	45	T3N4M1	SCLN, lung	PR	3	6
5	67	M	mod	Im	3	Total	35	T3N4M1	Virchow, lung	PR	8	13
6	76	M	mod	Ei	3 + 0 + II c	Total	45	T1N4M0	PALN	NC	-	3
7	59	M	poor	Ei	3	Total	55	T4N1M1	bone	PR	3	5
8	62	M	well	Iu	2	Total	60	T3N2M1	Virchow, liver	PR	2	3
9	65	M	mod	Im	3	Total	40	T3N1M1	bone	NC	-	7
10	71	M	poor	Iu	3	Total	65	T3N4M0	PALN	NC	-	9
11	58	F	poor	Iu	3	1/2 c	25	T1N4M0	SCLN	PR	4	6
12	69	M	poor	Iu	2	1/2 c	55	T2N4M0	Virchow	CR	11 +	11 +
13	48	M	poor	Iu	3	Total	55	T4N2M0	trachea	PD	-	8
14	66	M	mod	Im	3	Total	35	T3N4M0	Virchow, PALN	NC	-	2

mod: moderate, Iu: upper intra-thoracic esophagus, Im: middle, Ei: lower, c: circle, SCLN: supraclavicular lymph node, PALN: para-aorta lymph node, CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease

2; 1例, 悪心, 嘔吐はG1; 2例, 肝障害はG1; 2例に認められた。腎障害はG1; 2例に認められたが, 補液, 利尿剤投与により改善した。食道炎は86%に認められた。発熱はG1; 1例, G2; 2例に認められたが, 抗菌薬の投与により解熱, 回復した。上記いずれの副作用も臨床的に管理可能であった。

4. 再発形式

PR 8例のうち7例, NC全例に再発(再燃)が確認された。局所領域の再発は, 肺門リンパ節; 2例, 心外膜浸潤; 2例, 頸部リンパ節; 2例, 気管支内再発; 1例に認められた。遠隔転移は肺転移; 7例, 肝転移; 3例, 骨転移; 2例, 胸膜転移; 1例に認められた。原発巣における再発は認められなかった。

5. 死因

14例のうち13例が死亡した。胸膜, 肺転移増悪による呼吸不全死; 8例, 肝転移に起因する肝不全; 3例, 心タンポナーデによる心不全; 1例, 他病死; 1例であった。

IV. 考 察

高度進行食道癌に対する有効な治療法の開発は急務である。現在では, これらの症例に対し局所療法として放射線療法を施行し, 全身療法として多剤併用化学療法を行う集学的治療が, 標準的治療法と考えられている。多剤併用化学療法は, 1983年にKelsen³⁾らの報告したPVB療法(CDDP, vindesine (VDS), bleomycin)以来, CDDPを中心とした多剤併用が再現性を持って有効とされている⁴⁻⁶⁾。そして頭頸部扁平上皮癌にCDDPと5FUの併用化学療法が有効とのDecker⁷⁾らの報告以降, 食道癌でもCDDPと相乗効果が期待され, 単剤で15%以上の抗腫瘍効果が期待できる5FUとの併用が目されるようになった^{8,9)}。さらに, これら2薬剤が放射線に対して増感作用も有する^{10,11)}ことより, 高度進行食道癌に対しCDDPと5FUによる間歇大量療法に放射線療法を併用する化学放射線療法が試みられてきたが, 毒性が強く満足すべき成績は得られなかった¹²⁾。その後1990年代に入り, その変法でより軽度の毒性と, 高い放射線増感作用を有する少量分割投与方法(LDFPX療法)が, 集学的治療法として用いられはじめた¹³⁾。しかし, CDDP, 5FUの投与方法, RTの併用スケジュールはさまざまであり, 至適投与方法, 至適併用のタイミングは確立されていない。

われわれは, CDDPを少量分割で1回投与量8mg/m²以上で連日投与すると, 高度な骨髄毒性をきたすこと¹⁴⁾, 血中薬理動態の検討でCDDP少量分割投与はfree platinumが治療終了時に有意に増加しているとの報告¹⁵⁾から, CDDP 7mg/m²の少量分割投与方法を採用した。5FUについてはラットを用いた*in vivo*の成績¹⁶⁾とLokich¹⁷⁾らの大腸癌肝転移に症例に対して5FU持続点滴静注が有意に優れていたとの報告から, 低用量で長時

間持続静注投与方法の有用性が高いと考え, 5FU 200mg/m²の持続点滴静注を採用した。放射線照射は, 肺癌臨床病期IIIbの治療成績¹⁸⁾を参考にCDDP投与終了直後に照射するものとし, 40Gyを化学療法と同時併用, 20Gyを追加照射, 総線量を60Gyとした。

本療法の抗腫瘍効果はCR 1例(7%), PR 8例(57%), 奏効率64%であり, 原発巣に関してもCR 5例(36%), PR 4例(29%)が得られた。本邦で行われた進行, 再発食道癌に対する化学放射線併用療法の第II相試験の, CDDP+5FU療法(CDDP; 70mg/m², 3週毎)¹⁹⁾は, 奏効率35.9%, 奏効期間の中央値は3.5か月であった。星らが報告したCDDP+5FU+ADM(adriamycin)療法(CDDP; 70mg/m², 4週毎)²⁰⁾では, 奏効率43.5%であった。

欧米で行われた進行食道癌に対する第II相試験では, そのほとんどはCDDP常用量の間歇投与方法が用いられた。Kelsenらの報告したPVB療法(CDDP; 120mg/m², 6週毎)³⁾は, 奏効率55%, 奏効期間の中央値は8か月であり, CDDP+VDS+mitoguazone療法(CDDP; 100mg/m², 4週毎)²¹⁾は, 奏効率55%, 奏効期間の中央値は3か月であった。Coonley²²⁾らの報告したCDDP+BLM療法(CDDP; 120mg/m², 6週毎)は, 奏効率17%, 奏効期間の中央値は6か月であり, DeBesi²³⁾らの報告したCDDP+methotrexate+BLM療法(CDDP; 75mg/m², 3週毎)は, 奏効率26%, 奏効期間の中央値は5か月であった。よってこれらの臨床研究と比較して, 本療法は奏効率, 奏効期間の中央値ともに同等以上の効果を有すると考えられた(Table 2)。

副作用は, CDDP常用量を用いた他の研究と比較して, 悪心・嘔吐は軽度であり, 腎毒性の管理も大量補液なしに可能であった。また血液毒性はG3の好中球減少を24%に認めたが, Granulocyte-colony stimulating factorの併用を必要とした症例は認められず, その他の輸血も不要であり, 本療法は安全に施行可能であった。本療法を施行した高度進行食道癌14例の中には栄養不良, 呼吸・循環障害を併発している症例もあり, PS3症例も3例(21%)に認めたが, 全症例に投与予定量の全量の薬剤投与, 放射線照射が施行可能であり, 毒性による中止, 減量, 投与の延期を必要とした症例は認められず, 忍容性が高い治療法と思われた。

遠隔成績の検討では, 高い奏効率からすると奏効期間の中央値8か月, 全症例の生存期間の中央値7.5か月は, やや不十分である。今後, 両薬剤の投与量の検討や投与期間の延長, より有効な維持療法の開発, ロイコボリン併用などによる5FUの効果増強, 新薬の導入, 薬剤耐性の打破が今後の治療戦略上重要と考えられる。また, 照射野内の再発が初再発となる症例が, 6例(43%)に認められたことから, accelerated hyperfraction irradiationの導入など放射線療法による局所コントロール

Table 2. Combination chemotherapy for advanced esophageal cancer

Authors	Regimen	No. of Pts	RR (%)	MDR (mos)	References
Kelsen	CDDP + BLM + VDS	53	55	8	2
Iizuka	CDDP + 5 FU	39	35.9	3.5	17
Hoshi	CDDP + 5 FU + ADM	23	43.5	-	18
Kelsen	CDDP + VDS + Methyl-GAG	40	55	3	19
Coonley	CDDP + BLM	18	17	6	20
DeBesi	CDDP + BLM + MTX	31	26	5	21
Present study	CDDP + 5 FU/60 Gy	14	64	8	-

Pts: patients, RR: response rate, MDR: median duration of response, mos: months, CDDP: cisplatin, BLM: bleomycin, MTX: methotrexate, VDS: vindesine, 5 FU: 5-fluorouracil, ADM: adriamycin, Methyl-GAG: mitoguazone

強化も必要と考えられる。

今回検討した本 LDFPX 療法は高い忍容性, 低い毒性と優れた抗腫瘍効果から治療係数は高いと考えられ, 高度進行食道癌でしばしば経験される栄養, 全身状態の低下した症例でも安全に施行可能な治療法であり, 積極的に試みられて良い治療法であると考えられた。

謝 辞

本稿を終えるに臨み, ご指導を賜った山崎博之博士, 平野明夫博士に謝意を表します。

文 献

- 1) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法直接効果判定基準。J Jpn Soc Cancer Ther 21 (5): 929~942, 1986
- 2) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法効果増強の判定基準, J Jpn Soc Cancer Ther 21 (5): 943~953, 1986
- 3) Kelsen D P, Hilaris B, Cooney C, et al.: Cisplatin, vindesine, and bleomycin chemotherapy of local-regional and advanced esophageal carcinoma. Am J Med 75: 646~652, 1983
- 4) Kies M S, Rosen S T, Tsang T K, et al.: Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. Cancer 60: 2156~2160, 1987
- 5) Schlag P, Hermann R, Raeth V, et al.: Preoperative chemotherapy in esophageal cancer. A phase II study. Acta Oncologica 27: 811~814, 1988
- 6) Leichman L, Steiger Z, Seydel H G, et al.: Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: A potentially curative approach. J Clin Oncol 2: 74~79, 1984
- 7) Decker D A, Drelichaman A, Jacobs J, et al.: Adjuvant chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 51: 1353~1355, 1983
- 8) 白坂哲彦, 木村禰代二: CDDP/5-FU. BIOCHEMICAL MODULATION の基礎と臨床 (金丸龍之介, 小西敏郎編), 第 1 版, pp.40~49, 医学書院, 東京, 1995
- 9) Kelsen D P, Minsky B, Smith M, et al.: Preoperative therapy for esophageal cancer: A randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. J Clin Oncol 8: 1352~1361, 1990
- 10) Trovo M G, Minatel E, Franchin G, et al.: Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24: 11~15, 1992
- 11) 柄川 順: 放射線増感剤としての 5-fluorouracil. 癌の臨床 13: 9~18, 1967
- 12) 西平哲郎, 阿保七三郎, 森 昌造, 他: 食道癌に対するシスプラチン (CDDP) の Phase II Study. 癌と化学療法 13 (10), 2939~2946, 1986
- 13) 佐治重豊, 相羽恵介, 荒木 浩, 他: 低用量 CDDP・5-FU 療法の現況について—全国アンケートを中心として—。癌と化学療法 24 (13): 1892~1900, 1997.
- 14) Keizer H J, Karim A B M F, Njo K H, et al: Feasibility study on daily administration of cis-diamminedichloroplatinum (II) in combination with radiotherapy. Radiother Oncol 1: 227~234, 1984
- 15) Milano G, Troger V, Courdi A, et al.: Pharmacokinetics of cisplatin given at a daily low dose as a radiosensitizer. Cancer Chemother Pharmacol 27: 55~59, 1990
- 16) Fujii S, Shimamoto Y, Shirasaka T, et al.: Effect of plasma concentration of 5-fluorouracil with an inhibitor of 5-fluorouracil degradation of Yoshida sarcoma in rat. Jpn J Cancer Res 80: 167~171, 1989
- 17) Lokich J J, Ahlgren J D, Gullo J J, et al.: A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a mid-Atlantic oncology program study. J Clin Oncol 7: 425~429, 1989
- 18) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, et al.: Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: A Japanese Esophageal Oncology Group Trial. Jan J Clin Oncol 22 (3): 172~176, 1992
- 19) 星 正彦, 涌井 昭, 三田地泰司, 他: 進行食道癌に対する CDDP, 5-FU, ADM 併用療法. Karkinos 2: 725~733, 1989
- 20) Kelsen D P, Fein R, Coonely C J, et al.: Cisplatin, vindesine, and methyl-glyoxal bis (guanylhydrazone) in treatment of the esophageal cancer. Cancer Treat Rep 70: 155~160, 1986
- 21) Coonely C J, Bains M, Hilaris B et al.: Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal cancer—a final report. Cancer 54: 2351~2355, 1984

22) DeBesi P, Salvagno L, Endrizzi, et al.: Cisplatin, bleomycin, and methotrexate in treatment of

advanced esophageal cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20: 743~747, 1984

Combined therapy of low dose cisplatin and protracted infusion of 5-fluorouracil with radiotherapy in inoperable esophageal cancer patients

Hiroshi Ohsawa^{1)*}, Keisuke Aiba¹⁾, Katsuki Sugiyama¹⁾, Nobuyuki Mizunuma¹⁾,
Shunji Takahashi¹⁾, Yoshinori Ito¹⁾, Noboru Horikoshi¹⁾, Masahiko Furukawa²⁾,
Takashi Yamashita²⁾ and Toshiki Matsubara³⁾

¹⁾Department of Clinical Chemotherapy, ²⁾Department of Radiology, ³⁾Department of Surgery, The Cancer Institute Hospital, 1-37-1 Kami-Ikebukuro Toshima-ku Tokyo 170-8455, Japan

*¹⁾Department of Hematology and Oncology, The Jikei University Hospital

【Purpose】 To determine the efficacy and toxicity of combined therapy of low-dose cisplatin (CDDP) and protracted infusion 5-fluorouracil (5-FU) with radiotherapy (RT) in patients strictly **diagnosed as having stage IV esophageal cancer**. **【Patients and Methods】** Patients, who were diagnosed as having either T 4, N 4 or M 1 by TNM classification and with measurable lesions, were eligible for this study. Low-dose CDDP was administered intravenously at a dose of 7 mg/m²/day over 1 hour, followed by RT at a dose of 2 Gray (Gy)/fraction/day on days 1-5, 8-12, 15-19, 22-26. Protracted intravenous infusion of 5-FU was performed at a dose of 200 mg/m²/day for 28 days. After one week of rest, RT boost was given to the locoregional area 5 days a week over 2 weeks. The cumulative dose of radiation was 60 Gy (LDFPX regimen). **【Results】** Fourteen patients were enrolled in this study, and all of them were assessable for response and toxicity. There were one CR (complete response) and 8 PR (partial response) out of 14 patients, with a resulting the response rate of 64%. The median time to progression and the median duration of response were 10 and 8 months, respectively. The median overall survival was 7.5 months, and the survival rate at one year was 26.8%. The major side effects were leukopenia and neutropenia. **【Conclusions】** LDFPX therapy seems to be as active as other therapies previously reported for advanced esophageal cancer. The adverse events were found to be less toxic both hematologically and non-hematologically than other therapies. These results suggest that LDFPX therapy is useful, especially for patients with poor performance status.