非小細胞肺癌根治切除症例に対する 術後補助化学療法を検討

Postoperative Adjuvant Chemotherapy with CDDP+VDS
for Non-small Cell Lung Cancer—A Randomized, Controlled Trial

慶應肺癌研究会*

小林紘一**・石原恒夫**

要旨：非小細胞癌の治癒ないし相対的非治癒切除術後の症例に対し、術後化学療法が生存期間を延長させるかどうかを検討するため無作為抽出試験を行った。

I期症例をA群(n=63), B群(n=66)に分け, A群には術後CDDP+VDSを投与し, さらに術後2年間5-FUの経口投与を行った。B群は無治療群とした。II期, III期をC群(n=32), D群(n=31)の2群に分け, C群には術後CDDP+VDSを2クール行い, さらに術後2年間5-FUの経口投与を行った。D群は術後2年間5-FUの投与を行った。5年生存率はA群79.4%, B群86.3%, C群25.0%, D群22.6%で, AB群間, CD群間とも有意差を認めなかった。

CDDP+VDSによる術後化学療法はこれらの症例における術後生存率を改善しなかった。

[肺癌 36(7): 899~907, 1996]

Key words : Postoperative adjuvant chemotherapy,
Non-small cell lung cancer, CDDP, VDS, 5-FU

はじめに

非小細胞肺癌(NSCLC)の切除術後の5年生存率は病期I期でも70~80%であり, III期に至っては10~25%と胃癌や大腸癌などの消化器癌の切除例に比べて不良である。医療技術や周術期管理の進歩にともない原発性肺癌に対する肺葉切除ならびに縦隔リンパ節郭清を標準術式とした外科療法の安全性はほぼ確立されたといえる。したがってNSCLCの術後の予後改善のためには, 手術時に既に存在するmicrometastasisのコントロールが重要であり, 外科療法に化学療法や放射線療法などを加えた集学的治療が試みられて

きた。Bakowskiら¹⁾によるとNSCLCに対して単剤で15%以上の奏効率を示す薬剤はcisplatin (CDDP), mitomycin C(MMC), vinblastine (VLB), vindesine(VDS), ifosfamide(IFS), procarbazine(PCZ)の6剤であり, またetoposide(VP-16), adriamycin(ADR), methotrexate(MTX)の3剤は10~15%であると報告されている。多剤併用療法はこれらの薬剤の組み合わせで検討されるが, CDDPとVDSの併用化学療法(CV療法)はGrallaら²⁾が奏効率43%と報告した。その後欧米はもとより本邦³⁾においても比較的良好な奏効率が追試確認されており, CV療法がNSCLCに対して, 現在最も広く行われている併用化学療法である。そこで慶應

* 事務局 慶應義塾大学医学部肺外科研究室内

** 慶應義塾大学外科

Fig. 1. Drug and dose regimen.

肺癌研究会で、NSCLCの病期Ⅰ～Ⅲ期の治癒切除症例に対し、術後CV療法を併用することが、予後の改善をもたらすかどうかについての共同研究を行ったので報告する。

Ⅰ. 対象および方法

Ⅰ. 実施施設および実施期間

本臨床共同研究に参加した施設は頭記の9施設である。症例の集積期間は1986年1月から1988年12月までの3年間である。

Ⅱ. 対 象

Ⅰ～Ⅲ期の病理組織学的に小細胞癌でないと診断された原発性肺癌の手術症例である。なお、次の項目に該当する症例は除外した。

- 1) 既往にがん治療(手術, 放射線, 化学療法(BAIを含む)など)を受けた症例
- 2) 重複癌症例
- 3) 化学療法開始時の年齢が75歳以上の症例
- 4) 絶対的非治癒切除症例(日本肺癌学会編肺癌取扱い規約第2版⁴⁾による)

5) 術後の化学療法開始時にPS 4の症例

Ⅲ. 患者の同意

研究開始に先立ち、本人または家族に研究目的と治療法などを十分に説明し、研究への参加について、口頭または文書で同意を得た。

Ⅳ. 治療法とその選択

外科的に切除し対象基準に合致した症例に対して、手術から4週間以内に事務局に電話し、Ⅰ期ではA群(CV 1コースと5-FU群)とB群(手術単独群)の2群に、ⅡまたはⅢ期ではC群(CV 2コースと5-FU群)とD群(5-FU群)の2群に、無作為割付により選択し、手術から2～6週の間に化学療法を開始した。化学療法はCDDP(80mg/m²・div・d1)とVDS(3mg/m²・iv・d1・d8)を1コースとするCV療法をA群には1コース、C群には2コースを実施した。なお維持療法としてA、CおよびD群には、5-FU錠(150～300mg/日・2年間)を投与した。病期および群別の治療法の詳細はFig. 1に示した。

Table 1. Patient characteristics.

N. S. : no significant sifference, S. D. : significant difference

		A	B		C	D	
Entered patients		68	68		37	37	
Ineligible patients		5	2		5	6	
Eligible patients		63	66		32	31	
Sex	Male	36	48	N. S.	17	24	S. D.
	Female	27	18	p=0.0634	15	7	p=0.0431
Age	30~44	3	2		2	3	
	45~59	23	19	N. S.	10	11	N. S.
	60~69	26	32	p=0.4918	17	14	p=0.6919
	70~	11	13		3	3	
Tumor location	right	37	41	N. S.	20	22	N. S.
	left	26	25	p=0.6937	12	9	p=0.4757
	rt U	23	19		10	9	
	rt M	2	4		2	1	
	rt L	11	13	N. S.	5	7	N. S.
	rt UM	1	2	p=0.3602	2	4	p=0.8625
	rt LM	0	3		1	1	
	lt U	16	16	N. S.	3	7	S. D.
	lt L	10	9	p=0.8544	9	2	p=0.0165
Histological type	ad. ca.	41	42		27	19	
	sq. ca.	15	18	N. S.	2	9	N. S.
	adenosq. ca.	0	1	p=0.6710	1	1	p=0.0602
	large cell ca.	7	5		2	2	
Size(cm)	~ 2.9	31	35		11	19	
	3.0~ 5.9	26	24	N. S.	18	9	S. D.
	6.0~ 8.9	5	6	p=0.6726	3	1	p=0.0436
	9.0~11.9	1	0		0	2	
	12.0~	0	1		0	0	
Resection	Lobectomy	56	59	N. S.	18	23	N. S.
	Pneumonectomy	7	7	p=0.9247	14	8	p=0.1352
Curability	absolutely curative	59	60		5	10	
	relatively curative	4	6	N. S.	25	19	N. S.
	relatively noncurative	0	0	p=0.5593	2	2	p=0.2909
pStage I	T ₁ N ₀ M ₀	34	42	N. S.			
	T ₂ N ₀ M ₀	29	24	p=0.2646			
pStage II	T ₁ N ₁ M ₀				2	3	
	T ₂ N ₁ M ₀				5	10	
pStage IIIA	T ₁ N ₂ M ₀				8	4	
	T ₂ N ₂ M ₀				12	7	N. S.
	T ₃ N ₀₁₂ M ₀				4	7	p=0.2294
pStage IIIB	any TN ₃ M ₀				0	0	
	T ₄ any NM ₀				1	0	

5. 治療成績の判定と統計学的解析

治療成績は無再発率、累積生存率および副作用の発現率などにより判定した。無再発率と生存率はKaplan-Meier法により算出し、統計学的有意差の検定にはgeneralized Wilcoxonとlogrankを用い $p < 0.05$ を有意水準とした。副作用の判定は日本癌治療学会の副作用記載様式⁵⁾にしたがった。有意差の検定は χ^2 検定およびMann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

II. 試験結果

1. 症例の内訳

登録症例は210例で、その内訳は男 138例、女 72例、平均年齢 61歳(32~74歳)で、I期 136例、II期 24例、III A期 49例、III B期 1例であった。登録症例のうち、対象選択基準に合致しない4例(割付ミス)を不適格例(1.9%)とし、術後合併症3例、治療の逸脱3例、CDDPの副作用による中止2例、5-FUの副作用による中止5例および治療状況不明(転医)1例の14例を不完全例(6.7%)とし、これら計18例(8.6%)を除いた完全例192例(91.4%)について解析を行った。完全例の内訳は、I期が129例(A群 63例とB群 66例)であり、II期およびIII期が63例(C群 32例・D群 31例)であった。なおCDDPとVDSを併用(CV療法)したA群(67例)とC群(37例)は、割付けられた適格例の全例について副作用の評価を行った。

2. 背景因子

完全例について性別、年齢、占居部位、組織型、腫瘍最大径、切除範囲、根治度およびpTNM分類の8項目について、 χ^2 またはU検定を行った結果をTable 1に示した。I期のA群およびB群間においては、いずれの項目においても偏りを

Fig. 2. Disease-free curves of stage I cases.

Fig. 3. Survival curves of stage I cases.

認めなかった。II期およびIII期のC群およびD群間では性別、占居部位(左上葉 vs 左下葉)、腫瘍最大径の3因子に有意差のある偏りを認めた。

3. 治療成績

1) 無再発率と生存率

I期症例については無再発率は5年でA群(n=63) 80.5%、B群(n=66) 87.6%であり、Fig. 2に示すように両群間に有意な差を認めず(generalized-Wilcoxon $p = 0.2665$, logrank $p = 0.2674$ 以下この順で示す)、生存率は3年、5年生存率の順にA群 84.1%、79.4%、B群 93.9%、86.3%でFig. 3に示すように両群間に有意な差を認めなかった($p = 0.2623$, $p = 0.2797$)。またIIおよびIII期症例については無再発率はC群(n=32) 26.3%、D群(n=31) 22.6%であり(Fig. 4)、両群間に有意差を認めず($p = 0.2550$, $p =$

0.3441), 生存率は3年, 5年生存率の順にC群 53.1%, 25.0%, D群 41.9%, 22.6%(Fig. 5)で両群間には有意差を認めなかった($p=0.1728$, $p=0.4121$). 中間生存期間(MST)はC群 36.8ヵ月, D群 28.6ヵ月でC群において8ヵ月の延長を認めた。また, 生存期間は6ヵ月毎に区間を区切ってGreen Woodの区間検定を行うと半年~1年と1年~1.5年の2区間で両群間の生存率に有意差($p=0.0164$, $p=0.0332$)を認め, 両群の生存曲線にいわゆる中開きがあることが示された。なおC群, D群の5-FU総投与量はC群 $132.7 \pm 72.2\text{g}$, D群 $115.2 \pm 88.8\text{g}$ で, 両群間に有意差を認めなかった(t -検定)。

参考としてII期($n=30$)とIII期($n=43$)症例について病期別後層別を行い, それぞれの生存率を算出してFig. 6・7に示した。III期症例において5年生存率はC群 20.0%, D群 5.6%で両群間

Fig. 4. Disease-free curves of stage II and III cases.

Fig. 5. Survival curves of stage II and III cases.

Fig. 6. Survival curves of stage II cases.

Fig. 7. Survival curves of stage III cases.

Table 2. Adverse effects(1).

Group	A(n=67)					C(n=37)				
Grade	1	2	3	4	≥3(%)	1	2	3	4	≥3(%)
WBC	13	12	16	3	19(28.4)	4	7	13	2	15(40.5)
PLT	3	1	0	0	0	1	2	0	0	0
GOT	6	1	0	0	0	4	1	1	0	1(2.7)
GPT	6	2	0	0	0	2	3	0	0	0
BUN	2	1	0	0	0	4	0	1	0	1(2.7)
Cr	4	0	0	0	0	3	0	0	0	0
PS	28	6	6	1	7(10.4)	6	5	9	1	11(29.7)

PS : Performance status

に有意差を認めた($p=0.0212$, $p=0.0431$).

死亡原因を各群別に検討すると、A群では13例が死亡したが、うち9例が原病死し、4例が他病死した。B群では9例の死亡例のうち、6例が原病死し、3例が他病死したが、両群間に死因による統計学的有意差はみられなかった($p=0.6866$)。C群では死亡した22例中3例が他病死で、D群では24例中3例が他病死であったが、やはり両群間で死因による差はみられなかった($p=0.6233$)。

初回再発部位を局所と遠隔臓器に分けて各群間で比較すると、A群では13例で再発がみられたが、局所再発が7例、遠隔転移が6例、B群では9例が再発したうち局所が2例、遠隔が7例で、再発形式で、両群間に統計学的有意差はみられなかった($p=0.2031$)。また、C群では22例が再発し、うち局所再発が8例、遠隔転移が14例、D群では24例再発したうち、局所が5例、遠隔が19例で、再発部位における差は統計学的に認められなかった($p=0.4005$)。

2) 副作用

CDDPとVDSの併用療法(CV療法)を施行したA群(1クール)とC群(2クール)との副作用の発現状況をTable2とTable3に示した。CV療法の副作用は血液・生化学検査では白血球減少(Grade 3以上)が顕著でA群 28.4%、C群 40.5%の発現率を示し、自他覚症状では食欲不振(A群 20.9%、C群 54.1%、以下この順に示す)と全身倦怠感(17.9%、37.8%)および悪心・嘔吐(14.9%、32.4%)が主な症状であり、発現の頻度は投与量

Table 3. Adverse effects(2).

	A(n=67)	C(n=37)
Fatigue	12 (17.9%)	14 (37.8%)
Anorexia	14 (20.9%)	20 (54.1%)
Pigmentation	2 (3.0%)	0
Stomatitis	2 (3.0%)	2 (5.4%)
Nausea and vomiting	10 (14.9%)	12 (32.4%)

(投与回数)に比例していた。これらの副作用に対してC群では2コース目のCV療法を5例で減量または中止した。維持療法の5-FUについてはA、CおよびD群の139例中18例(12.9%)に消化器症状等の副作用を認めたが休薬により回復した。副作用のために5-FUの投与を中止した症例は4例(2.9%)であった。

III. 考 案

病期Ⅰ期症例では、A群(化学療法併用群)とB群(手術単独群)の5年生存率に統計学的な有意差はなく、むしろ化学療法併用群において生存率が低い結果となった。

また、病理病期Ⅱ+Ⅲ期症例では、中間生存期間でC群(CV+5-FU療法)36.8ヵ月、D群(5-FU)28.6ヵ月と8ヵ月の差があったが、無再発率および5年生存率においては両群間に統計学的な差を認めなかった。

1960年代以降、非小細胞癌に対する術後補助化学療法が試みられ、欧米では無作為化比較試験が実施されてきた。Holmesら⁶⁾は、Ⅱ、Ⅲ期の腺癌と大細胞癌の切除症例に対してCAP療法

(cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin)を術後6コース施行し、BCGの胸腔内投与群と比べ、無再発期間が化学療法群において有意に延長することを示した。一方、わが国では厚生省の班研究としてOhtaらが、治癒切除のなされたⅢ期症例に対するCV療法(CDDP+VDS)の無作為化比較試験を行ったが、手術単独群との間に無再発期間でも生存期間でも差がみられなかった⁷⁾。また Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (NSCLCCG)は、非小細胞癌症例を対象にCDDPを含んだ術後補助化学療法群と手術単独群における無作為試験に登録された合計1394例についてmeta-analysisを行い、CDDP投与群の方がやや生存期間に延長がみられるものの、両群間には統計学的な有意差は認められない($p=0.08$)としている。さらに長期にアルキル化剤を術後補助化学療法として投与された群と手術単独群における無作為試験に登録された合計2145例のmeta-analysisでは、アルキル化剤投与群の方が有意に($p=0.005$)生存期間が短縮し、5年生存率では5%の低下がみられたと報告している⁸⁾。このようにHolmesらは術後補助化学療法を有効と報告したが、それ以後CDDPを含む補助化学療法が(本研究も含めて)有効であったとする報告はみられない。

一方、Ⅳ期のNSCLC症例に、CDDPを中心とした多剤併用化学療法を施行した群と対症療法のみを行った群についての8つの無作為試験に対するmeta-analysis($n=778$)では⁸⁾、化学療法は生存期間を有意に($p<0.0001$)に延長させ、1年生存率を10%上昇させ、中間生存期間を1.5ヵ月延長させたことが報告されている。このようにⅣ期症例における多剤化学療法は、生存期間を延長させることがほぼ証明されている。以上のデータを参考にすると、CV療法は投与から1～2年の短期間においては肺癌に対し、抑制的な効果を持ちうると考えることもできる。今回のわれわれのⅡ、Ⅲ期症例に対する成績でもCV療法2コースにより中間生存期間が延長し、生存期間0.5年～1.5年の区間で生存率に有意差が

みられたが、これもⅡ、Ⅲ期症例ではCV療法が短期的に効果を現わした結果とみることができる。したがって、Ⅳ期症例のようにもとの生存期間の短い群では、非投与群に比べ有意な生存期間の延長としての効果を示すことができるが、根治切除のなされたⅡ、Ⅲ期症例のように5年生存率で予後が評価される群に対しては中間生存期間の延長と、0.5年～1年という比較は早い時期のみでの生存率の向上を示すにとどまったとも考えられる。

維持療法としてA群、C群およびD群に5FU錠を2年間投与したが、A、B群間では既に述べたように、無再発率、生存率に差はなく、5-FUの維持療法に意義はみいだせなかった。C、D群では共に5-FUを投与しているため、Ⅱ、Ⅲ期症例に対する5-FUの意義は本研究からは不明である。

術後補助化学療法としてのCV療法(2コース)による副作用は、自覚症状の悪心・嘔吐が32.4%、全身倦怠感が37.8%、および食欲不振が54.1%と消化器系の副作用が高率にみられた。当時は制吐剤として5HT₃ antagonistや骨髓機能の回復のためのG-CSF製剤などを臨床で用いることができなかったが、現在ではこれらの副作用は幾分か軽減しうられると思われる。しかし、それでも補助療法としてはかなりの負担が患者にかかることは否めない。今回のⅠ期手術単独群の5年生存率が86.3%と良好であったことより、Ⅰ期症例に対しては、このように副作用を伴う薬剤による術後補助化学療法を敢えて模索する必要はないかもしれない。

Ⅳ. 結 語

非小細胞肺癌Ⅰ～Ⅲ期の切除症例を対象として、術後のCDDPとVDS併用療法の有用性を検討した。Ⅰ期症例では手術単独群と、化学療法併用群の間に差はみられなかった。Ⅱ、Ⅲ期症例ではCV+5-FU療法群が5-FU単独群に比べ中間生存期間の延長を認めたが、5生率はほぼ同率であり、術後の補助化学療法としてCV療法の有用性を明らかにできなかった。

慶應肺癌研究会

慶應義塾大学医学部外科

小林 紘一

石原 恒夫

菊池 功次

加藤 良一

川村 雅文

国立療養所神奈川病院外科

菊地 敬一

国立療養所晴嵐荘病院外科

柳内 登

深井志摩夫

根本 悦夫

都立駒込病院外科

池田 高明

西村 嘉裕

東海大学医学部第一外科

井上 宏司

小川 純一

済生会神奈川県病院呼吸器外科

加勢田 静

社会保険埼玉中央病院外科

酒井 章次

足利赤十字病院呼吸器外科

水渡 哲史

済生会中央病院外科

野守 裕明

湯布院厚生年金病院薬剤部

渡辺 誠

文 献

- 1) Bakowski MT and Crouch JC : Chemotherapy of non-small cell lung cancer: a reappraisal and a look to the future. *Cancer Treatment Reviews* 10 : 159-172, 1983.
 - 2) Gralla RJ, Casper ES, Kelsen DP, et al : Cisplatin and Vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung : A randomized trial investigating two dosage schedules. *Ann Internal Med* 95 : 414-420, 1981.
 - 3) 大江裕一郎, 西條長宏 : 非小細胞癌に対する化学療法. *癌の臨床* 41 : 1458-1464, 1995.
 - 4) 肺癌研究会編 : 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 改訂第2版 金原出版, 東京, 67-68, 1982.
 - 5) 日本癌治療学会 : 日癌治療会誌 21 : 931-943, 1986.
 - 6) Holmes EC, Gail M : Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 4 : 710-715, 1986.
 - 7) Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al : Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106 : 703-708, 1993.
 - 8) 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* 311 : 899-909, 1995.
-

(原稿受付 1996年7月26日/採択 1996年10月7日)

Postoperative Adjuvant Chemotherapy with CDDP+VDS for Non-small Cell Lung Cancer—A Randomized, Controlled Trial

*Keio Lung Cancer Study Group
Koichi Kobayashi and Tsuneo Ishihara*

A randomized, controlled trial was performed to determine whether postoperative adjuvant chemotherapy with CDDP+VDS can improve the survival rate in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing curative or relatively non curative resection. Stage I patients were divided in Group A (CDDP+VDS and 2 years of 5-FU p.o.) and Group B (no treatment). Stage II, III patients were divided in Group C (2 courses of CDDP+VDS and 2 years of 5-FU p.o.) and Group D (2 years of 5-FU p.o. only). The numbers of patients in Groups A, B, C and D were 63, 66, 32 and 31 respectively. Post-operative 5-year-survival rates were 79.4% for Group A, 86.3% for Group B, 25.0% for Group C and 22.6% for Group D. Thus postoperative adjuvant chemotherapy with CDDP+VDS did not improve the 5-year survival rate.