非円形細胞軟部肉腫に対する化学療法的安全性

九州大学医学部整形外科

山 本 俊 策・田 仲 和 宏
松 田 秀 一・細 川 哲
播 谷 勝 三・芳 田 辰 也
福 士 純 一・松 延 知 哉
崎 村 陸・岩 本 幸 英

Feasibility of Chemotherapy in Treatment of Adult Soft Tissue Sarcomas

Shunsaku Yamamoto, Kazuhiro Tanaka, Shuichi Matsuda,
Akira Hosokawa, Katsumi Harimaya, Tatsuya Yoshida,
Jun-ichi Fukushi, Tomoya Matsunobu,
Riku Sakimura, and Yukihide Iwamoto

Department of Orthopedic surgery, Kyusyu University Faculty
of Medicine, Fukuoka, Japan

We evaluated the toxicity and feasibility of chemotherapy for patients with soft tissue sarcomas. A total of 13 patients were treated in our department from 1998 to 2003. The median age of the patients was 42.6 years. The patients were treated with a combination of IFO+ADM+CDDP (11 courses), IFO+EPI (10 courses), or IFO+ADM (43 courses), or IFO (6 courses). Toxicities were assessed according to the National Cancer Institute-common toxicity criteria. Hematologic toxicities were anemia (29% grade 3 and 4), leukopenia (99%), neutropenia (100%) and thrombopenia (13%). Nonhematologic toxicities were mainly nausea or vomiting (grade 1 and 2).

All courses were completed despite the occurrence of these toxicities.

Chemotherapy using high-dose IFO and ADM proved feasible with intense supportive treatment in adult soft tissue sarcomas.

Key words : adult soft tissue sarcoma (非円形細胞軟部肉腫), chemotherapy (化学療法), feasibility (安全性)

目 的

高悪性度軟部肉腫のうち、円形細胞軟部肉腫に対する化学療法の有効性は確立しているが、非円形細胞軟部肉腫に対する評価は定まっていない。今回われわれは、標準的治療としての化学療法導入に先立ち、その安全性について検討を加えた。

対 象 と 方 法

過去5年間に当科において化学療法を施行した非円形細胞軟部肉腫患者13例(男性7例, 女性6例)を対象とした。平均年齢42.6歳(15-65歳), 組織型はMFH 3例, 平滑筋肉腫2例, 滑膜肉腫3例, 脂肪肉腫5例であった。化学療法レジメンは合計75コースであり, イホマイド($6\text{g}/\text{m}^2$)+アドリアシン($60\text{mg}/\text{m}^2$)+シスプラチン($60\text{mg}/\text{m}^2$) (以下IAP)

の組み合わせが11コース、イホマイド ($7.5\text{g}/\text{m}^2$) + エピルピシン ($120\text{mg}/\text{m}^2$) (以下 IFO+EPI) の組み合わせが10コース、イホマイド ($10\text{g}/\text{m}^2$) + アドリアシン ($60\text{mg}/\text{m}^2$) (以下 IFO+ADM) の組み合わせが48コース、イホマイド ($10\sim 16\text{g}/\text{m}^2$) (以下 IFO) 単剤が6コースであった。術前化学療法として行われた症例が5例、術後化学療法としてが4例、再発転移病巣に対してが4例であった。

結 果

National Cancer Institute-common toxicity criteria (version2, 1999) を有害事象の評価基準とした。レジメン全体としての血液毒性はGrade3以上の貧血は全コースの29%、白血球の減少は98%、好中球の減少は100%、血小板の減少は13%に認められた。また、非血液毒性として、Grade2の悪心が16%、嘔吐が5%に認められた(表1)。さらに補充療法として赤血球の輸血を5コースで実施した。その内訳はIAPで3コース、IFO+ADMで2コースであった。血小板の輸血をIAPで1コースで実施した。2週以上の化学療法の遅延が認められたのは7コースであった。骨髄抑制の遅延によるものは3コースあり、IAP、IFO+ADM、IFOにて、それぞれ1コースずつ認められた。また、感染症による遅延は4コースで全てIFO+EPIの組み合わせによるものであった。この感染症症例は同一症例であり、左前腕部の蜂窩織炎に由来するものであった。

レジメン別のGrade3以上の有害事象の発生頻度では、いずれのレジメンにおいても好中球減少は必発であった。IFO+ADMにおいては白血球の減少が98%、貧血の頻度が19%であったが血小板減少は認められなかった。非血液毒性として、同一症例ではあるが、2コース(4%)で局所感染である肛門周囲膿瘍が認

められた。発熱性好中球減少は10%に認められた。IFO+EPIにおいては貧血の頻度が50%、血小板減少が20%に認められ、局所の蜂窩織炎に由来する感染症の頻度が50%と高く、プロトコル遅延の原因となり、臨床上問題であった。IAPでは、貧血の頻度が73%、血小板減少の頻度が64%と著明に高く、発熱性好中球減少の頻度も27%と高かった。IFO単独では白血球数と好中球数の減少が必発であったが、非血液毒性は認められなかった。レジメン全体で見ると、有害事象のため化学療法が不可能となる例はなかった(表2)。

考 察

悪性軟部腫瘍に対する化学療法の代表的なレジメンとしてMAIDがある。米国South Western Oncology Groupによる170例の報告において、IFO ($7.5\text{g}/\text{m}^2$) + ADM ($60\text{mg}/\text{m}^2$) + DTIC ($1\text{g}/\text{m}^2$) のレジメンではGrade3以上の血液毒性としては白血球減少の頻度が86%、貧血の頻度は22%、血小板減少の頻度が26%であり、非血液毒性としては治療関連死が4%、悪心または嘔吐が19%、粘膜障害が9%、中枢神経症状が6%に認められた。このレジメンは、奏効率も32%と当初期待されたほどは高くなく、治療関連死亡も認められており、有用性は低いと考えられている¹⁾。また、IFO ($9\text{g}/\text{m}^2$) + epirubicin ($120\text{mg}/\text{m}^2$) の補助化学療法レジメンでは、FrustraciはGrade3以上の血液毒性としては白血球減少が58%、貧血が20%、血小板減少が11%と比較的低く、Grade3以上の非血液毒性としては、悪心または嘔吐が3%、粘膜障害が10%に認められたと報告している²⁾。しかし、自験例では、他のレジメンと比較しても血液毒性は強く、半数で感染症を引き起こすなど、日本人には安全性の面で難しいレジメンと考え

表1：全体の有害事象頻度

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Hb.	18 (24%)	35 (46%)	18 (24%)	4 (5%)
WBC	0	1 (1%)	20 (26%)	54 (72%)
Neut.	0	0	14 (19%)	61 (81%)
PLT	59 (78%)	7 (9%)	9 (13%)	0
Nausea	33 (44%)	12 (16%)	0	0
Vomiting	7 (10%)	3 (5%)	0	0

※単位：コース

表2：レジメン別の有害事象頻度

レジメン	WBC	Neut.	Hb.	PLT	感染	発熱性好中球減少
IFO+ADM	98%	100%	19%	0%	4%	10%
IFO+EPI	100%	100%	50%	20%	50%	10%
IAP	100%	100%	73%	64%	0%	27%
IFO	100%	100%	0%	0%	0%	0%

られた。

一方、最近開発された G-CSF 併用により IFO、ADM を増量したレジメンでは、Patel らは IFO ($10\text{g}/\text{m}^2$) + ADM ($90\text{mg}/\text{m}^2$) のレジメンにおいて、Grade3 以上の白血球減少が 87%、血小板減少が 55% に認められ、非血液毒性としては主として発熱性好中球減少症が 47% に認められたと報告している³⁾。

また、Depas らは IFO ($12.5\text{g}/\text{m}^2$) + ADM ($60\text{mg}/\text{m}^2$) のレジメンにおいて、白血球減少が 59%、血小板減少が 18%、貧血が 25% 認められ、非血液毒性としては発熱性好中球減少症が 16%、粘膜障害が 7% に認められたが、いずれも実行可能であると述べている。また、補助化学療法後の骨髄抑制の頻度を減少させるために IFO を 10 日間にわけ、一日あたりの投与量を減少させたレジメンにおいては Grade3-4 の好中球減少は 30% にしか認められなかったと報告している⁴⁾。

さらに、ADM を $75\text{mg}/\text{m}^2$ に固定し、IFO の dose を $8-15\text{g}/\text{m}^2/12\text{days}$ の 6 段階に増量して投与したレジメンでは、IFO $12\text{g}/\text{m}^2/12\text{days}$ までであれば、奏効率と有害事象の兼ね合いからみて現実的に有用であると報告しており、投与期間を延長しつつ、IFO の投与総量を増量することで、有害事象頻度を減少させ

つつ奏効率を上昇させることが可能であると結論づけている⁵⁾。

当科での IFO ($10\text{g}/\text{m}^2$) + ADM ($60\text{mg}/\text{m}^2$) のレジメンにおいては白血球減少が 98%、貧血が 19% に認められた。骨髄抑制は高度であったものの、G-CSF 併用下では 2 週以上のプロトコル遅延は 5% 未満であり、他のレジメンと比較しても安全に実行可能と考えられた。(表 3、表 4)

結 語

非円形細胞軟部肉腫に対する IFO、ADM を中心とする化学療法は注意深い観察と支持療法を行うことで、比較的安全に実施可能と考えられた。

参 考 文 献

- 1) Antman, K., et al. : An inter group phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. Journal of clinical oncology, 11 (7) : 1276-1285, 1993.
- 2) De Pas, et al. : High-dose ifosfamide plus adriamycin in the treatment of adult advanced soft tissue sarcomas : is it feasible? Ann. Oncol., 9(8) : 807-809, 1998.
- 3) De Pas, et al. : Phase I study of twelve-day prolonged

表 3 : MAID, IFO+EPI の有害事象頻度

報告者	症例数	レジメン	白血球減少	血小板減少	貧血	非血液毒性
Autman	170	MAID ADM $60\text{mg}/\text{m}^2$ IFO $7.5\text{g}/\text{m}^2$ DTIC $1\text{g}/\text{m}^2$	86%	26%	22%	death 4% nausea/vomiting 19% mucositis 9% CNS disorder 6%
Frustaci	53	IFO+EPI IFO $9\text{g}/\text{m}^2$ EPI $120\text{mg}/\text{m}^2$	58%	11%	20%	nausea/vomiting 3% mucositis 10%

表 4 : IFO+ADM レジメンの有害事象頻度

報告者	症例数	レジメン	白血球減少	血小板減少	貧血	非血液毒性
Patel	17	IFO+ADM ($10\text{g}/\text{m}^2$) ($90\text{mg}/\text{m}^2$)	87%	55%		febrile neutropenia 47% mucositis 8% nausea/vomiting 9%
De Pas	14	IFO+ADM ($12.5\text{g}/\text{m}^2$) ($60\text{mg}/\text{m}^2$)	59%	18%	25%	febrile neutropenia 16% mucositis 7%
当科	9	IFO+ADM ($10\text{g}/\text{m}^2$) ($60\text{mg}/\text{m}^2$)	98%	0%	19%	febrile neutropenia 10% infection 4%

- infusion of high-dose ifosfamide and doxorubicin as first-line chemotherapy in adult patients with advanced soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.*, 13(1) : 161-166, 2002.
- 4) Frustaci, S., et al. : Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles : results of the Italian randomized cooperative trial. *Journal of clinical oncology*, 19(5) : 1238-1247, 2001.
- 5) Patel, S. R., et al. : Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am. J. Clin. Oncol.*, 21(3) : 317-321, 1998.
- ~~~~~