

日本財団補助金による

1998年度日中医学協力事業報告書

－日本人研究者派遣－

1998年12月14日

財団法人日中医学協会

理事長 中島章 殿

講演・手術指導等の写真を添付して下さい。

1. 訪中者氏名 一瀬幸人



所属機関名 国立病院九州がんセンター 職名 呼吸器部部長

所在地 福岡市南区野多目3-1-1 電話 092-541-3231

受入機関名 遼寧省腫瘍医院

所在地 遼寧省瀋陽市大東区小河沿路44号

受入責任者名・役職 柏和（院長）

2. 中国滞在日程（訪問都市・機関名等主な日程を記入して下さい）

1998年10月 9日 瀋陽市着

10日 遼寧省腫瘍医院

11日 //

12日 帰国

3. 交流報告

（別添書式を参考に、講演・指導内容、訪問地の状況・課題、今後の交流計画等を4000字以上で報告して下さい。

ワープロ使用）

交流テーマ：講演及び臨床研究の検討

訪中研究者氏名 一瀬幸人

所属 国立病院九州がんセンター

役職 呼吸器部部長

報 告

I. 講演「進行非小細胞肺癌の治療－現状と今後の展開－」

1. 従来薬による化学療法の有用性の検討

進行非小細胞肺癌(NSCLC)に対する化学療法の有用性に関しては、1995年にNSCLC共同研究グループ(Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group)が、11臨床試験のメタアナリシスの結果を報告している。それによると、支持療法に加えてシクロホスファミド(CPA)などのアルキル化剤を長期に用いた群と支持療法を単独で行った群では、むしろ抗癌剤を服用させた方が予後不良という成績になっている。

また、支持療法単独群に比べて、シスプラチン(CDDP)を中心とした治療群ではハザード比が0.73で1.5カ月の生存期間延長が認められているが、標準的治療法となるほどの有用性はなく、さらに効果的な新規抗癌剤の出現が待たれていた。

2. 新規抗癌剤の登場で向上した奏効率

近年、パクリタキセル(TXL)、ドセタキセル(TXT)、ビノレルビン(VNB)、ジェムシタビン(dFdC)、イリノテカン(CPT-11)などの新規抗癌剤が相次いで登場した。これらの抗癌剤をNSCLCに対して単独使用した結果、奏効率は20%～30%、生存期間中央値(MST)は30週～40週であったと報告されている。

次に、これら抗癌剤とプラチナ製剤(主にCDDP)を併用すると奏効率は40%台となり、これまでの標準的併用療法とされていたビンデシン(VDS)+CDDPあるいはエトポシド(VP-16)+CDDPを確実に上回る。たとえばTXL+CDDPとVP-16+CDDPの両群間で第III相比較臨床試験を行った米国ECOGでの成績(n=560)では、TXL+CDDPの奏効率は26.5%、MST9.6カ月(TXLの用量は135 mg/m²/24h)、VP-16+CDDPの奏効率は12.0%、MST7.4カ月であった。前者の奏効率は後者の2倍であり、生存についても良好である。この結果ECOGでは、TXL+CDDPをNSCLCに対する化学療法のスタンダード・レジメンの一つとしている。

3. 最も有用なレジメンをめぐる種々の臨床試験

NSCLC の治療に新規抗癌剤を用いる場合、どのようなレジメンが最も有用であろうか。そのようなレジメンの検討についてもすでに種々の臨床試験が行われている。たとえば ECOG では TXL+CDDP、TXL+カルボプラチン (CBDCA)、TXT+CDDP、dFdC+CDDP 間で、SWOG では TXL+CBDCA、VNB+CDDP 間で有用性の比較検討が始まっている。

わが国では、これら新規抗癌剤のうち TXT と CPT-11 が承認済みであり、他の 3 剤は現在申請中である。TXT+CDDP と VDS+CDDP、CPT-11+CDDP と VDS+CDDP、あるいは VNB+マイトマイシン(MMC)+CDDP と VDS+MMC+CDDP などの間で臨床比較試験が行われている。

4. 既存の抗癌剤の再評価

新規抗癌剤に期待が集まる一方で、既存の抗癌剤の見直しも行われつつある。そのような薬剤の一つとして、テガフルとウラシルの合剤である UFT が現在注目されている。

まず、予備的臨床試験として、31 例の進行 NSCLC (n=31) を対象に UFT と CDDP を同時投与する併用療法を行った。その結果、奏効率は 35% と高く、さらに驚くべきことに有害事象としてグレード 3、4 の骨髄抑制がわずか 6% であった。骨髄抑制は VDS+CDDP のレジメンでは数 10% に出現し、VDS+MMC+CDDP といったレジメンでは大部分に発現している。したがって、UFT+CDDP による骨髄抑制の発現率が一桁台ということはきわめて注目に値する。そこで、新たに UFT の肺癌に対する有用性を検討するグループ (Japan UFT Lung Cancer Study Group) が組織され、多施設間での検討が行われた。対象はステージ IIIB (32%)、ステージ IV (68%) の 108 例の NSCLC で、UFT 400 mg/m² × 14 日 + CDDP 80 mg/m² (8 日間) を 3~4 週間隔で投与した (UFT の最大投与量は 600 mg/body)。その結果、103 例の評価可能例のうち CR 1 例、PR 29 例で、全奏効率は 29.1% であった。層別解析では、ステージ IIIB の方が IV に比べて高い奏効率が得られた。

MST は 40 週、1 年生存率は 39% で、前述の新規抗癌剤の成績と比べても遜色がなかった。さらにグレード 3 の毒性も白血球減少がわずか 0.9% と、非常に安全性が高いことが確かめられた。したがって UFT は今後、新規抗癌剤と並んで第 III 相臨床試験の候補に上げられるべき薬剤と考えられる。

5. 主流を占める化学療法と放射線療法の同時併用

現在の局所進行 NSCLC に対する治療は、放射線単独療法よりも化学療法との併用療法が主流となりつつある。これは米国の大規模第 III 相試験の結果を反映したものである。しかしその効果は、化学療法後に継続して放射線療法を行った群が、放射線単独治療群に比して MST を 2~4 カ月延長させる程度に

すぎない。

一方、抗癌剤には放射線の増感作用が期待できることから、最近では化学療法と放射線療法を同時に併用する方が継続して行うより優れているとする報告が増えつつある。TXL+CBDCA にさらに放射線療法を同時併用した場合の奏効率は 80%弱、1 年生存率が 63%と報告されている。ただし、この場合は食道炎を高頻度に併発し、骨髄抑制も強く、こうした問題の克服が化学療法と放射線療法の同時併用における今後の課題といえよう。

われわれは UFT+CDDP の毒性がきわめて低かったことから、本療法と放射線療法の同時併用についても第 II 相試験を行っている。対象は切除不能 IIIA 及び IIIB の NSCLC で、PS (performance status) が 0~2 の全 17 例である。UFT は 400 mg/m^2 を 52 日の治療期間中連日、CDDP は 80 mg/m^2 を 3 週間おきに 3 回投与し、放射線療法は 1 回 1.6 Gy を週 5 回、計 60.8 Gy 照射した。結果は PR 16 例、MR 1 例で、全例に反応が認められ、1 年生存率は 80.4%であった。また安全性の検討では、骨髄抑制が約 60%にみられたが、その他の毒性は軽微で、重篤な食道炎や呼吸器障害などの副作用は認められなかった。

以上の成績から、UFT+CDDP、さらに放射線療法の同時併用は NSCLC の治療に有用であり、今後全国的規模で検討するに値すると考えられる。

II. 臨床研究の検討

1. 中国医学の実状

昨年、遼寧省腫瘍医院での講演の後、院長及び肺癌診療部門の医師より、肺癌患者を対象とした臨床研究の開発について相談を受けていた。そこで帰国後、遼寧省腫瘍医院より当院に研修に来ていた二人の肺癌専門医と話し合い、以下の臨床研究を行うことを相談し柏和院長より了承を得ていた。

- ①「開胸時発見された癌性胸膜炎に対する Hypotonic cisplatin treatment (臨床第 II 相試験)」
- ②「臨床的 T2N0、T1,2N1 症例に対する術前化学療法 (第 III 相試験)」
- ③「局所進行非小細胞肺癌患者における化学放射線同時併用療法と放射線療法との比較 (第 III 相試験)」

これらの研究課題は症例数、医療費の面でも実行可能であるということであったが、1998 年 8 月の時点で腫瘍医院に研究の進捗状況を尋ねたところ何も始まっていないばかりかプロトコールもないということであった。今回の訪中にて以下の事柄が明らかとなった。

- 1)臨床研究の内容、必要性について実は理解していない。
- 2)個々の staff の力が強く group で一つの研究を押し進める土壤がない。

2. 指導内容

上記の2点を踏まえ、胸部外科、内科、放射線科の総ての staff に集まって貰い、臨床研究の必要性を強調し、個々の研究課題の質疑応答を行った。

また、第III相試験は研究体制が不備なため実行不可能と考え、第II相試験へと変更した。

①、②については現地の data を基にプロトコールを作製し、③については本邦のプロトコール（来年1月より研究開始予定）を送付することにした。

III. 今後の交流計画

遼寧省腫瘍医院の客員教授として年に1度は講演を予定している。また上記の臨床研究が軌道に乗れば、研究が適正に行われているかまた論文としてまとめる方法などの指導を行う予定である。