

悪性卵巣腫瘍に対する短期入院高単位シスプラチン 周期的投与法の検討

—総投与量の増加と Quality of life の向上をめざして—

東京慈恵会医科大学産婦人科

落合 和徳 磯西 成治 木村 英三 横山 志郎
佐々木 寛 有広 忠雅 寺島 芳輝

Cyclic High Dose CAP Therapy by Short-stay Admission for Ovarian Malignancies —To Increase Total Dose of CDDP and to Improve Quality of Life of Patients—

Kazunori OCHIAI, Seiji ISONISHI, Eizo KIMURA, Shiro YOKOYAMA,
Hiroshi SASAKI, Tadamasa ARIHIRO
and Yoshiteru TERASHIMA

*Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology,
The Jikei University School of Medicine, Tokyo*

概要 卵巣悪性腫瘍に対する化学療法の主体をなす cisplatin (CDDP) は、強い抗腫瘍効果を有する反面、著しい嘔吐作用、腎、骨髄などの臓器障害をはじめとする副作用を示し、Quality of life (QOL) の低下をきたすことが少なくない。われわれは、QOL を損ねずに CDDP の増量ををはかり、より高い抗腫瘍効果を得るために以下の改良を加えた。すなわち①従来の6カ月長期連続入院治療に対し、約1週間の短期入院治療を4~12週ごとに繰り返し施行する。②Cyclophosphamide (200mg/m²)、Adriamycin (20mg/m²) に加え1回あたりの CDDP 投与量を従来の35mg/m² から70mg/m² に倍増する。③制吐剤として Metoclopramide を中心に従来の約2~3倍量を使用するなどである。

検索対象は改良群、対照群、それぞれ20例で、卵巣腫瘍の組織型をはじめ背景因子のそろった症例を選択した。14項目のアンケート方式にて QOL を評価したところ、改良群では、日常生活、体調、仕事・学習・家事、嘔気・嘔吐および食欲の各項目で対照群に比べ著明な改善を認めた。また、腎、骨髄など臓器障害は両群ともに軽度であり、いずれも6~12カ月後には正常に回復した。総合的に副作用を検討し、さらに QOL の改善ならびに速やかな社会復帰という点から考えると、改良投与法は CDDP 投与量を著しく増加しているにもかかわらず、安全であり従来の方法に比し明らかに優れており、臨床上きわめて有用性が高いと考えられる。

Synopsis Since 1986, attempts have been made to improve the anti-cancer effect of Cisplatin (CDDP) in malignant ovarian tumor patients and their quality of life (QOL), by increasing single and total dose of CDDP and by short-stay cyclic treatment at our institution. In this study, the side effects of CDDP at high and low doses were compared and the effect on the QOL was analysed. Twenty ovarian malignant tumor patients who underwent adjuvant chemotherapy (CDDP 70mg/m², Adriamycin (ADR) 20mg/m², Cyclophosphamide (CPM) 200mg/m² given every 4 weeks for a total of 5 times and every 8~12 weeks thereafter for 5 times) after initial surgery were compared with non randomized control patients who received the old regimen of our institution (CDDP 35mg/m², ADR 20mg/m², CRP 200mg/m², 5-FU 150mg/m² for 5 days, given every 4 weeks for a total of 5 times without discharge from hospital). There was no significant difference between the groups in the white blood cell (WBC) count and creatinine clearance (Cr) throughout the treatment, although a slight drop was observed after the second course in both groups. The QOL was examined by interviewing the patients on their physical and mental condition. Although the total amount of CDDP was increased from 175mg/m² to as much as 700mg/m², no severe nephrotoxicity or myelosuppres-

sion was seen and patients felt better and preserved a good QOL during a short hospital stay. These results clearly indicate the efficacy of our new regimen.

Key words: Ovarian cancer • Short-stay chemotherapy • High dose CDDP • Quality of life

緒 言

卵巣悪性腫瘍に対する化学療法は、cisplatin (CDDP) を中心とする combination chemotherapy が主体となつているが、この白金製剤は強力な抗腫瘍効果を有する反面、激しい嘔気・嘔吐、腎、骨髄機能障害などの副作用をもち、治療中の Quality of life (QOL) を低下させることが知られている。教室における卵巣悪性腫瘍に対する CDDP による維持強化化学療法は現在約 2 年間に基準としているが、CDDP を長期にわたつて反復連用するためには、本剤の総投与量と副作用という二律背反する因子を克服せねばならない。今回われわれは、以下に述べる 3 点につき改良を加えた CDDP 投与法を開発し、安全性・副作用ならびにその有用性について検討した。すなわち①入院形態を従来の長期連続入院から約 1 週間の入院を 4～12 週ごとに繰り返す周期的短期入院治療とした。また② CDDP 投与量を、従来の 35mg/m² より 70mg/m² へと 2 倍に増加した。さらに③それに伴う消化器症状抑制のために各種制吐剤使用量を増量させた。今回の検討では、CDDP 新投与法は従来のそれと比較し薬剤投与量、および QOL、社会復帰の両面において著しい改善を認めている。今後の CDDP 投与の方向性を示すものとして、以上の点を中心に新投与法について検討を加えた。

方法および対象

1. 改良群および対照群における薬剤投与法(表 1)

non-randomized control としての対照群は表 1 に示す通り、上皮性腫瘍では、いわゆる CAPF 療法 [CDDP 35mg/m² (点滴静注), Cyclophosphamide (CPM) 200mg/m², Adriamycin (ADR) 20mg/m², 5-Fu 150mg/m² (それぞれ静注, 5-Fu のみ 5 日間)] を行ない、胚細胞性腫瘍では PVB 療法 [CDDP 35mg/m² (点滴静注), Vincristine (VCR) 2mg/m², Bleomycin (BLM) 20mg/m² (いずれも静注)] を行なつた。改良療法群においても基本的薬剤には変化はないが、上皮性腫瘍では

CAP 療法 [CDDP 70mg/m² (点滴静注), 以下 5-Fu 投与以外は上記 CAPF 療法と同じ], 胚細胞性腫瘍では PVB 療法 [CDDP 70mg/m² (点滴静注), Vinblastine (VBL) 4.5mg/m², 以下対照群と同じ] といずれも CDDP 投与量が対照群に比し 2 倍に増加している。なお対照群では、5-Fu が 150mg/m² 連日 5 日間投与されたが、本剤の QOL に対する直接効果についてはいまだ報告をみていないが、きわめて弱いものと考えられる。さらに Hydration については両者ともに前日に 1,000～1,500ml, 治療当日は 4,000～5,000ml, 後数日間に漸減させるものであり、両群とも同様の方法である。一方、CDDP 増量に伴い、改良群においては消化器症状を抑えるため制吐剤も表 1 の通り増量した。この際 Metoclopramide の増量により、錐体外路症状が発現することがあるため、抗ヒスタミン剤を適宜使用した。投与スケジュールについては、1 コースの治療を約 1 週間の短期入院で完了させ、これを 4 週ごとに 5 コース行い、以後 2 年間 8～12 週おきに治療した。そして周期的化学療法の間歇期 (休業期間) には積極的に社会生活への復帰を促した。一方、対照群では 4 週

表 1 抗癌剤・制吐剤の投与量 (1 コースあたり)

		改良群	対照群
抗癌剤	上皮性腫瘍		
	CDDP	70mg/m ²	35mg/m ²
	ADR	20mg/m ²	20mg/m ²
	CPM	200mg/m ²	200mg/m ²
	5-Fu	—	150mg/m ² × 5
	胚細胞性腫瘍		
CDDP	70mg/m ²	35mg/m ²	
VBL (VCR)	4.5mg/m ²	(~2mg/m ²)	
BLM	20mg/m ² × 2~3	20mg/m ² × 2~3	
制吐剤	Metoclopramide	150~300mg	~60mg
	Droperidole	8~30mg/m ²	~8mg/m ²
	Prednisolone	~100mg/m ²	~5mg/m ²

CDDP: Cisplatin, ADR: Adriamycin, CPM: Cyclophosphamide, VBL: Vinblastine, VCR: Vincristine, BLM: Bleomycin

ごとに計5コースの治療ではあるものの、全期間入院を原則とするものであった。したがって前者では全治療期間は約2年を要するが、CDDP総投与量は、700mg/m²となり、後者では、治療期間は約半年間であるがその間入院を余儀なくされ、CDDP投与量は175mg/m²と少量である。

2. 対象症例および症例の背景因子

対象は1987年1月～1988年6月の間に慈恵医大産婦人科病棟に入院し短期入院周期的化学療法による寛解導入、維持化学療法を施行した卵巢悪性腫瘍患者20例(改良群)、および1984年1月～1985年12月の間に同病棟において化学療法を受けた卵巢悪性腫瘍患者のうちnon-randomized control群として適する20例(対照群)である。両群ともに表2に挙げる選択基準をみたす症例であるが、対照群20例の選択にあたっては、表3に示す各因

表2 症例選択基準

1. 組織学的に卵巢悪性腫瘍であることが確認されている症例
2. 主要臓器の機能が十分保持されている症例
3. 重篤な合併症のない症例
4. PSが0～2の症例
5. 75歳未満の症例

表3 症例の背景因子

	改良群	対照群
例数	20	20
年齢(平均±SD)	45±11	43±13
組織型		
漿液性腺癌	6	6
ムチン性腺癌	4	2
類内膜癌	2	4
明細胞癌	4	4
未分化胚細胞腫	2	2
顆粒膜細胞腫	1	1
卵黄嚢腫瘍	1	1
Stage		
I	12	12
II	1	3
III	5	3
IV	2	2
PS		
0	11	12
1	7	5
2	2	3
3	0	0
4	0	0

子を考慮し、両群が比較検討可能となるように調整した。したがって、年齢、組織型、臨床期別分類、Performance Status (PS) の各因子は、両者

表 4
記入日 年 月 日 (曜日)
(入院・外来)
体 重 kg

おかげんは、いかがですか。私達は最善の治療を行うために、貴方の症状を詳しく知りたいと思います。ご面倒と思いますが下記の質問にお答え下さい。
(あてはまる番号に○をつけて下さい)

日常生活は？	不安・心配事はありますか？
1. まつたく支障がない	1. ない
2. ほとんど支障がない	2. ときどきある
3. ときどき人の助けが必要である	3. 長い時間悩んでいる
4. 常に人の助けが必要である	4. 1日中不安や心配事で悩んでいる
体調は？	仕事・学習・家事等は？
1. よい	1. 通常通りできる
2. だいたいよい	2. ほとんど通常通りできる
3. あまりよくない	3. 誰かの助けが必要である
4. 非常に悪い	4. 困難である
吐気・嘔吐は？	食欲は？
1. まつたかない	1. たいへん食欲がある
2. ときどきある	2. まあまあ食欲がある
3. 常にある	3. あまり食欲がない
4. 耐えられない程ひどい	4. まつたかない
痛みは？	腹痛は？
1. ほとんどない	1. まつたかない
2. ときどきある	2. ときどきある
3. 常にある	3. 常にある
4. 耐えられない程ひどい	4. 耐えられない程ひどい
夜はよく眠れますか？	1日の気分はどうですか？
1. よく眠れる	1. 良い
2. まあまあ眠れる	2. ふつう
3. あまり眠れない	3. あまり良くない
4. まつたく眠れない	4. めいつている
むくみは？	のどや口の乾きは？
1. ほとんどない	1. ほとんどない
2. ときどきある	2. ときどきある
3. 常にある	3. 常にある
4. 耐えられない程ひどい	4. 耐えられない程ひどい
尿の量や回数？	下痢は？
1. 多い	1. まつたかない
2. 普通である	2. ときどきある
3. 少ないほうである	3. 常にある
4. 非常に少ない	4. 耐えられない程ひどい

ご協力ありがとうございました。

間に差を認めない。しかし両群間の著しい違いは手術術式にあり、改良群においては内性器全摘術に加え傍大動脈リンパ節から骨盤内リンパ節に及ぶ広汎な後腹膜リンパ節郭清および大網切除術が20例中12例に施行されている。これは、本術式が短期入院周期的化学療法とほぼ同時期に導入されたためであり、卵巣悪性腫瘍の根治性を高める⁵⁾ものと思われるが、今回のQOLそのものの検討には、改良群に不利にこそなれ、有利に作用する因子ではないので、このまま検討することとした。

3. 副作用およびQOLの評価

これらCDDPを含む化学療法の実質臓器への副作用については骨髄造血機能、腎機能、聴力機能を指標として検討を行なった。すなわち、造血機能、腎機能とも治療中、治療後適宜検査を行なっているが、治療後2週目にnadirに達するためその時の白血球数、ならびにCreatinine clearance (Ccr) 値を用いて両群を経時的に比較検討した。一方、QOLについてはその評価方法が統一されていないのが現状であるが⁶⁾¹⁰⁾¹²⁾、今回は表4に示す各項目にそれぞれ4段階のgradeを設けアンケート方式により検討した。アンケート回答時期は各治療コース終了後5～7日目とした。

結 果

1. 骨髄機能への副作用 (図1)

骨髄機能のモニターには末梢血中の白血球数を用いたが、各治療コース終了ごとの経時変動は図

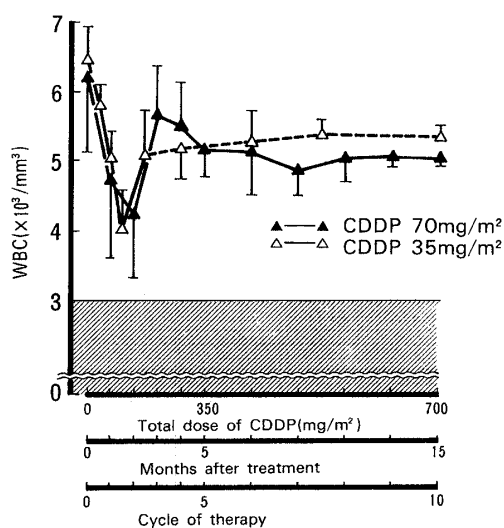


図1 骨髄機能に対するCDDP増量の影響

1に示すごとくである。骨髄機能は改良群、対照群ともに同様の変動を示しており、CDDP投与開始後治療の進行とともに白血球数は減少し、総投与量150mg/m²前後で4,000/mm³のnadirを形成している。今回の20例ずつの対象のなかには、白血球数3,000/mm³、すなわち癌治療学会の副作用gradingにおいて“2”を上まわる症例は存在せず、治療を続けることができた。治療後半では骨髄機能は、5,000/mm³以上へ回復しており、以後両群ともに安定した状態を維持することができた。今回の検討では、対象症例の年齢は、広範囲であったが、本治療による骨髄機能への副作用に関して年齢差は認めなかった。

2. 腎機能への副作用 (図2)

Ccrの各治療ごとの経時変化は図2に示す通りであるが、改良群、対照群いずれも治療コースごとに若干低下し、骨髄機能と同様の経過をたどり、CDDP 150mg/m²投与前後に最低値を示した。改良群では、Ccr 70ml/minまで低下し、症例のなかには60ml/minを下まわる例も認めしたが、50ml/min以下すなわち癌治療学会の副作用gradingにおいて、“2”以上に属する例は認めなかった。その後、治療コースを進めても増悪傾向はなく、むしろ腎機能は徐々に改善し、現在のところ8コース以上の症例では、腎機能はほとんど治療前の機能まで復帰している。一方対照群においては、

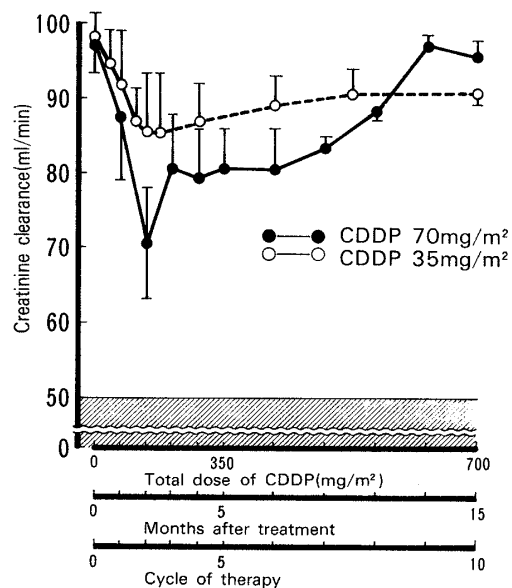


図2 腎機能に対するCDDP増量の影響

CDDP 総投与量 $150\text{mg}/\text{m}^2$ の時点においても、機能低下は軽度であり、 $85\text{ml}/\text{min}$ を維持し、5コース終了後の経過観察期においても、著変を認めたものはなかった。Ccrは白血球数よりも、治療に敏感に反応を示し変動するが、各治療コース終了後2週目の測定結果は安定していた。また今回の40例の検討では年齢によるCcr値の変化に有意差は認めなかった。

3. 聴力機能への副作用

聴力機能検査は、各治療前後1週目に施行しているが、現在のところ、聴力障害を認めた症例は、改良群での1症例のみであった。本症例は第9コース治療前で $8,000\text{Hz}$ の高音域に聴力低下を認めるものであり、CDDP大量投与による副作用の出現と考えられた。

4. QOLの検討(図3)

短期入院周期的CDDP投与の最大の目的の一つはQOLの改善にある。QOLの評価については各種の方法が提唱されているが⁶⁾¹⁰⁾¹²⁾いずれも、対象症例各個人の主観的判断に頼らざるを得ず、これを正確に判定し比較検討することはなかなか難しい。われわれはこれを克服するために、各コース終了後の安定期である5~7日目にアンケートをとった。表4にあげる14項目のgradingは、各項目につき「延べgrading」として全周期一括検討

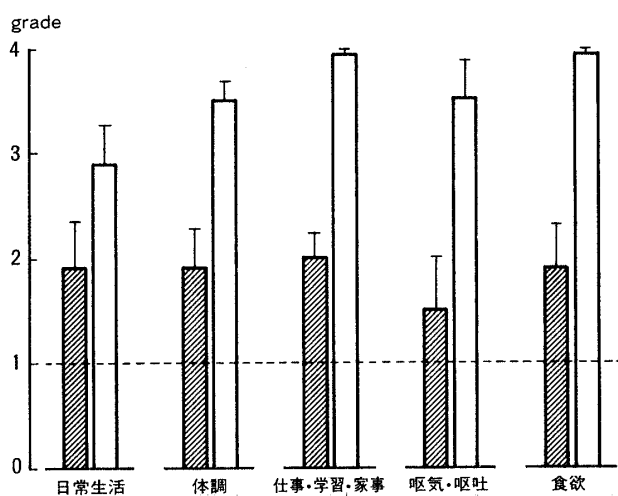


図3 短期入院周期的化療の“Quality of life”に対する効果

アンケート(表4)より得られた結果を改良群 (n=20)と対照群 (n=20)で比較した。(m±SD)

し改良群、対照群の両群につき統計処理を行なった。このうち主な5項目すなわち日常生活、体調、仕事・学習・家事、嘔気・嘔吐、食欲について図3に示したが、これらについては改良群においていずれも有意の改善を認めた。これ以外の他の項目でも、対照群の方が良好であったものは認められず、したがって総合判定としては改良群にQOLの有意な改善があつたものと考えられた。

なお今回は各治療コースごとのQOLを明示しなかつたが、それは同一症例内でのgradeの変動がきわめてわずかであり、統計処理に影響をもたらすものではなかつたからである。

考 察

進行卵巣癌に対する化学療法としては現在CDDPを含む多剤併用化学療法が主流を占めている⁷⁾。卵巣悪性腫瘍に関する限りCDDPは現在のところ化学療法剤としての第1選択であるが、奏効率をより向上させるためにはCDDPの投与法を工夫し、総投与量の増加をはかる必要がある。しかし本剤の大量投与は強い消化器症状や腎障害をまねき、QOLの低下をきたすため、これらが事実上CDDP療法のlimiting factorとなつている。ここに示した短期入院周期的化学療法はCDDPの総投与量の増加をはかり、なおかつQOLの向上を求めたものである。今回はとくにQOLを含め副作用全般について、従来の投与方法とその安全性や有用性について比較検討した。

骨髄機能への影響については末梢血中白血球数をマーカーとしたが、図1に示すごとく、改良群、対照群に大差はなく、またいずれも骨髄実質の不可逆的な機能障害に至つた症例は認めなかつた。5コース治療以後は8週ないし12週ごとの投与としているため総投与量 $750\text{mg}/\text{m}^2$ に及ぶ症例でも、骨髄機能の低下は認めなかつた。骨髄機能のマーカーとして白血球数のみを指標としてよいかという点については疑問が残るが、40例の対象症例中には血小板数など他の骨髄、血液系検査所見で異常低値を認めた例がなかつたため、今回の検討では白血球数のみを示した。CDDPでは主に顆粒球系の障害をおこすことが多いが、他の副作用が改良投与方法により改善されるのであれば、近年

注目される Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)⁴⁾を併用することにより骨髄機能を維持しつつ、QOLを損なうことなくさらにCDDPを増量することも考えられよう。

次に腎機能への副作用であるが図2に示すごとく両群ともに同様のCcr変動を示したものの、腎実質への不可逆的な障害をきたした症例は認めなかつた。とくに改良群では投与周期が8週ごととなる6コース目以降ではCcrは改善傾向にあり、9コース以後で治療前のそれにほぼ復帰していることは注目すべき点であり、本法の治療周期あるいは投与方法が、腎機能維持の面では理想的であったものと考えられる。腎機能の指標としては、Ccrだけで判定することは危険であることはいうまでもなく、BUN, Creatinin, β_2 Microglobulin, NAGなどの値も参考にすべきである。今回の40例にはこれらの値に著変を認めたものはなく、最も変動の大きかつたCcrを代表として示した。

以上、骨髄、腎機能につき検討をすすめてきたが、両者とも第3コース前にnadirを形成するということは興味深い点である。したがって実地の臨床に際しては、第2～第3コース時点における副作用の検査は必要不可欠なものであり、かつまたそのデータの評価には十分に慎重でなければならないことを示唆している。

これに対し聴力機能への影響は改良投与群の9コース目以降に1例だけ認められ、現在のところdose dependentに発症しているものと考えられるため長期大量投与の際には注意が必要である。

一方、これら副作用の検討に対し、QOLの公平な評価のための適切な尺度を設定するにはいまだなお多くの諸問題をかかえている⁹⁾¹¹⁾。今回は各対象症例ができる限り客観的に自己評価できるよう表4に示す質問形式で検討を行なつた。その結果、図3に示す5項目について改良投与群に著明な改善が認められたが、このうち嘔気・嘔吐、食欲の2項目については、制吐剤の使用法、用量も大きな改善因子になると考えられる¹⁾。一方、日常生活、体調、仕事・学習・家事の3項目での改善は、周期的投与の治療休業期間における社会復帰への奨励がきわめて有効であつたものと考えられる。

また退院後社会復帰までの復帰速度をみても、改良群が有意に早かつた点は注目に値する。QOLの改善とは、いかに速やかに治療前の社会生活に復帰できるか、そしていかに快適な日常生活を営めるかをみるものだからである。しかしながら先にもふれたようにQOLの評価方法そのものに問題のあることも事実である。すなわちPSが3をこえる症例では本人の客観性が損なわれ、薬剤投与に対するQOLの評価はきわめて困難と思われる。幸い今回の対象はすべてPS2以上であるためこの点に関するQOLの偏りはなかつたと思われる。また個人によつては、気分によつてQOLの変動が著しい場合があり、正確な評価が困難なことがある。患者の入院している病室の雰囲気や環境、そして同室の患者との相互関係、主治医、看護婦との意志の疎通などもQOLに強い影響をあたえる可能性がある。これらの患者側の主観的な面が関与する問題については、QOL評価担当医をできるだけ同一の医師とし、看護婦も受け持ち制にすることでかなり解決されるようである。今回の検討もQOLの質問については1～2人の特定医師と限定し、さらに看護婦もグループ受け持ち制として評価のばらつきを最低限にするよう試みた。以上のようにQOLの検討には、まだまだ問題点が多く残されており、今回の調査方法は完全なものとはいいがたいが、一応当初の目的は達成できたものと思われる。

短期入院周期的治療の目的は、QOLを損なわずにCDDP投与量を増量させる点にある。現時点における卵巣悪性腫瘍の化学療法では、CDDPを中心とする多剤併用療法が主流をなしており、再発症例においてもCDDPに対する耐性³⁾⁸⁾が獲得されぬ限り本剤による治療が第一選択となる。本法によりCDDP増量が可能であつた症例については、現在のところ著しい機能障害はなく、いずれも外来にて順調に経過観察しながら治療を継続中であり、本法の安全性ならびに臨床的有用性は従来の方法に比し、きわめて高いものと考えられる。なお改良投与法の抗腫瘍効果については5年生存率の結果を待つてあらためて検討したいと考えている。

なお、本研究の一部は厚生省がん研究助成金（課題番号1-17）によつてなされた。

文 献

1. 堂園晴彦, 近江和夫: CDDP 誘発消化器症状に対する Metoclopramide 大量および中等量投与の比較(Randomized control trial). 癌と化療, 13: 454, 1986.
2. 小林 浩: PAC療法における消化器症状に対する metoclopramide, dexamethasone, antihistamine 3剤併用の効果. 日産婦誌, 40: 153, 1988.
3. Andrews, P.A., Sriharsha, V., Mann, S.C. and Howell, S.B.: cis-Diaminedichloroplatinum (II) accumulation in sensitive and resistant human ovarian carcinoma cell. Cancer Res., 48: 68, 1988.
4. Bronchud, M.H., Scarffe, J.H., Thatcher, N., Crowther, D., Souza, L.M., Alton, N.K., Testa, N.G. and Dexter, T.M.: Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. Br. J. Cancer, 56: 809, 1987.
5. Burghardt, E., Pickel, H., Lahousen, M. and Stettner, H.: Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. Am. J. Obstet. Gynecol., 155: 315, 1986.
6. Fayers, P.M. and Jones, D.R.: Measuring and analyzing quality of life in cancer clinical trials: A review. Stat. Med., 2: 429, 1983.
7. Lokich, J., Zipoli, T. and Green, R.: Infusional cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. Cancer, 58: 2389, 1986.
8. Ozols, R.F. and Young, R.C.: Chemotherapy of ovarian cancer. Semin. Oncol., 11: 251, 1984.
9. Padilla, G.V. and Grant, M.M.: Quality of life as a cancer nursing outcome variable. A.N.S., 8: 45, 1985.
10. Priestman, T.J. and Baum, M.: Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. Lancet, i: 899, 1976.
11. Schipper, H., Clinch, J., McMurray, A. and Levitt, M.: Measuring the quality of life of cancer patients: The functional living index-Cancer: Development and validation. J. Clin. Oncol., 2: 472, 1984.
12. Sugarbaker, P.H., Barofsky, I., Rosenberg, S.A. and Gianola, F.J.: Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials. Surgery, 91: 17, 1982.

(No. 6859 平2・8・13受付)