

原 著

卵巣癌および子宮体癌に対する paclitaxel + carboplatin 療法の 効果と安全性についての検討

旭川医科大学悪性腫瘍研究会

¹⁾旭川医科大学産婦人科

²⁾旭川赤十字病院産婦人科

³⁾室蘭日鋼記念病院産婦人科

⁴⁾釧路労災病院産婦人科

⁵⁾名寄市立病院産婦人科

片山 英人¹⁾ 林 博章¹⁾ 山下 剛¹⁾ 中田 俊之¹⁾
藤井 哲哉¹⁾ 上村 淳一¹⁾ 大隅 大介¹⁾ 長谷川天洙²⁾
牟禮 一秀³⁾ 山崎 知文⁴⁾ 川村 光弘⁵⁾ 石川 睦男¹⁾

Efficacy and Toxicity of Paclitaxel + Carboplatin for Ovarian and Endometrial Cancers

Hideto KATAYAMA¹⁾, Hiroaki HAYASHI¹⁾, Tsuyoshi YAMASHITA¹⁾, Toshiyuki NAKATA¹⁾, Tetsuya FUJII¹⁾,
Junichi KAMIMURA¹⁾, Daisuke OHSUMI¹⁾, Tensyu HASEGAWA²⁾, Kazuhide MURE³⁾,
Tomofumi YAMAZAKI⁴⁾, Mitsuhiro KAWAMURA⁵⁾ and Mutsuo ISHIKAWA¹⁾

Asahikawa Medical College Study Group for Gynecologic Malignancies

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College, Hokkaido

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Red Cross Hospital, Hokkaido

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Muroran Nikko Memorial Hospital, Hokkaido

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kushiro Rousai Hospital, Hokkaido

⁵⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Nayoro City Hospital, Hokkaido

概要 初回および再発卵巣癌, 子宮体癌に対する paclitaxel + carboplatin (TJ) 療法の効果と安全性について検討した。対象は, 卵巣癌症例 58 例 (初回治療 48 例, 再発 10 例), 子宮体癌症例 17 例 (初回治療 11 例, 再発 6 例) であり, これらに paclitaxel (TXL) 180mg/m²/3hrs および carboplatin (CBDCA) AUC 5.0/2hrs を 3 ないし 4 週間ごとに 6 コースを目標に投与した。評価可能症例における奏効率は, 卵巣癌初回治療例で 66.7%, 再発例で 25.0%, 子宮体癌初回治療例で 75.0%, 再発例で 20.0% であった。組織型別の奏効率では卵巣癌初回例において, 漿液性腺癌, 未分化癌が, それぞれ 72.7%, 100% を示した。薬物有害事象としては, grade 3, grade 4 の好中球減少が 32.0%, 50.7% の症例に認められたが, G-CSF 使用によりいずれも対処可能であった。その他, 頻度の高いものとして, 脱毛 93.3%, 神経障害 85.3% (grade 3 症例 10.6%), 全身倦怠感 60.0%, 筋肉痛および関節痛 56.0% (grade 3 症例 8.0%), 嘔吐 50.7% の症例に認められたが, いずれも重篤な例は少なく, 対処可能なものであった。また, 1 例ではあるが, 本療法後 grade 3 に相当する重篤な深部静脈血栓症を認め, 回復後 CAP 療法 (cyclophosphamide, epirubicin, cisplatin) を施行したところ grade 4 に相当する脳梗塞を発症した症例を経験した。TJ 療法は, 卵巣癌, 子宮体癌初回治療例においては, 高い奏効率を示し, 副作用の点からも化学療法の第一選択となり得るが, 再発例については, 症例数を重ね, 更なる検討が必要である。

Abstract Objective : The aim of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of a combination chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin in primary or recurrent ovarian and endometrial cancers.

Methods : A total of 75 patients (48 with primary ovarian cancer, 10 with recurrent ovarian cancer, 11 with primary endometrial cancer and 6 with recurrent endometrial cancer) were entered in this study. Paclitaxel, 180mg/m², was given over 3 hours, followed by Carboplatin (area under the curve, 5). This was repeated every 3 or 4 weeks for six cycles. Efficacy and toxicity were evaluated according to the JCOG criteria.

Results : The response rates (RR : complete response + partial response) were 66.7% in primary ovarian cancers, 25.0% in recurrent ones, 75.0% in primary endometrial cancers and 20.0% in recurrent ones. Histopathologically, in ovarian cancers this regimen was effective in patients with serous adenocarcinoma (RR : 72.7%) and undifferentiated carcinoma (RR : 100%). Grade 3 and 4 neutropenia was observed in 32.0% and 50.7% of the patients, but was manageable with G-CSF. Peripheral neuropathy and arthralgia/myalgia were seen in 85.3% and 56.0%, respectively. One patient had grade 3 thrombosis, deep venous thrombosis of the left lower limb.

Conclusions : Paclitaxel + Carboplatin is an efficacious, acceptable toxicity regimen for managing primary ovarian cancers and endometrial cancers.

Key words : Paclitaxel · Carboplatin · Ovarian cancer · Endometrial cancer · Thrombosis

緒 言

1980年代から1990年代後半まで、卵巣癌に対する化学療法として cisplatin を key drug とする CAP 療法 (cyclophosphamide, epirubicin, cisplatin) あるいは CP 療法 (cyclophosphamide, cisplatin) が一定の成果を上げてきたが, GOG111 (CP vs paclitaxel (TXL) + cisplatin) あるいは, GOG158 (TXL + cisplatin vs TJ (TXL + carboplatin (CBDCA)) 等の検討結果から, 現在における卵巣癌治療の First line chemotherapy として, TXL とプラチナ製剤である CBDCA 併用療法が, 一般的となってきた。本邦において TXL は, 1997 年 7 月承認, 10 月販売開始され, 丸 4 年が経過しており, 我々の施設においても, 1998 年 5 月以降, 本療法を卵巣癌症例に対する First line chemotherapy として, 1999 年 7 月以降は, 子宮体癌症例に対する First line chemotherapy として行っている。今回, 我々は, 旭川医大悪性腫瘍研究会 (旭川医科大学附属病院, 旭川赤十字病院, 室蘭日鋼記念病院, 釧路労災病院, 名寄市立病院) として, TJ 療法に関する奏効率, 薬物有害事象を中心に多施設検討を行ったので報告する。

研究方法

旭川医大悪性腫瘍研究会において, 1998 年 5 月以降, 組織学的に卵巣癌, 子宮体癌の確定診断に

至った症例 (初回治療例, 再発例いずれも可) のうち, インフォームドコンセントの得られた 75 症例に対し, TJ 療法を施行した。対象の内訳は, 卵巣癌初回治療例 48 例, 再発例 10 例, 子宮体癌初回治療例 11 例, 再発例 6 例であり, 原則として, 一般状態 (performance status, PS) 0~2, 年齢 18 歳以上 75 歳未満 (年齢中央値 59 歳), 重篤な合併症のない症例とした。また, 主要臓器機能として, 白血球数 4,000/mm³ 以上, 好中球数 2,000/mm³ 以上, 血小板数 100,000/mm³ 以上, ヘモグロビン 9.0g/dl 以上, トランスアミナーゼ施設正常値上限の 2 倍以下, 血清総ビリルビン 1.5mg/dl 以下, 血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下, クレアチニン・クリアランス 50ml/min 以上, 心電図正常例という制限を設けた。卵巣癌, 子宮体癌の staging は FIGO 分類に従った。卵巣癌初回治療例では, Ic 期 22.9%, IIIc 期 39.6% であった。子宮体癌初回治療例では, III 期症例が 54.5% であった (Table 1)。組織型別の内訳では, 卵巣癌初回治療例で, serous adenocarcinoma が 58.3% であり, 子宮体癌初回治療例で, endometrioid adenocarcinoma が 63.6% であった (Table 2)。

投与方法は, TXL 180mg/m² を 3 時間投与後, CBDCA AUC 5.0 を 2 時間投与, これを 3 ないし 4 週間ごとに 6 コースを目標に行うこととした。薬

Table 1 Number of patients in FIGO at each stage and recurrence

Stage	I			II			III			IV		Recurrence	Total
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc	IVa	IVb		
Ovarian cancer	2	0	11	1	0	3	1	5	19	6		10	58
Endometrial cancer	0	0	3	0	1		3	2	1	0	1	6	17

Table 2 Number of patients with each histological subtype of ovarian and endometrial cancer

	Primary ovarian cancer	Recurrent ovarian cancer	Primary endometrial cancer	Recurrent endometrial cancer
Serous	28	6	1	1
Mucinous	5	2	0	0
Endometrioid	5	1	7	5
Clear cell	4	1	0	0
Undifferentiated	5	0	0	0
Mixed	1	0	0	0
Adenosquamous	0	0	1	0
Carcinosarcoma	0	0	1	0
MMT	0	0	1	0
Total	48	10	11	6

剤投与については、副作用の程度により、1週間の投与延期、または次コースの投与量を20%減じることとした。

また、TXLによる過敏反応予防目的で、TXL投与14時間前、7時間前に dexamethasone 20mg 点滴静注、30分前に ranitidine hydrochloride 50mg 点滴静注、diphenhydramine 50mg 経口投与を前投薬として用いた。全身状態を把握するため、TXL および CBDCA 投与前後で vital sign をチェックし、TXL 投与中は、心電図モニターを行うこととした。さらに、短期および長期の薬物有害反応を自覚、他覚両面で把握するため、連日の問診、観察、週1ないし2回以上の血液検査を行い、各コース前には、あらためて心電図検査、呼吸機能検査、胸部X線検査、クレアチニン・クリアランス検査を行うこととした。Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) は、白血球数 $1,000/\text{m}^3$ 未満あるいは、好中球数 $500/\text{m}^3$ 未満時使用可とし、予防投与は認めないこととした。制吐剤については、抗癌剤投与前の予防投与を行うこととした。抗腫瘍効果については、日本癌治療学会婦

人科がん化学療法の直接効果判定基準に従い (Fig. 1)、卵巣癌、子宮体癌それぞれについて、評価可能病変を有する初回治療例、再発例に対する奏効率を、また、卵巣癌初回治療例については、組織型別に奏効率を検討し、さらに評価可能病変の有無による progression free survival および overall survival の比較検討を行った。

薬物有害事象の判定は、関節痛・筋肉痛、全身倦怠感 は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) の Grade に従い、その他は日本癌治療学会薬物有害反応判定基準に従った。

成 績

1. 治療完遂度

対象症例 75 例中、治療効果判定で progressive disease (PD) と判定されたため、6 コース施行前に投薬を中止した例を除外すると、脱落例は 3 例あり、治療完遂度は、96.0% (72/75 症例) であった。

2. 脱落症例 3 例の検討

1 例目は、75 歳の卵巣癌 stage IIIb 期 (serous papillary adenocarcinoma) 症例で、初回手術後、残存腫瘍に対し、TJ 療法施行した。薬物有害事象と

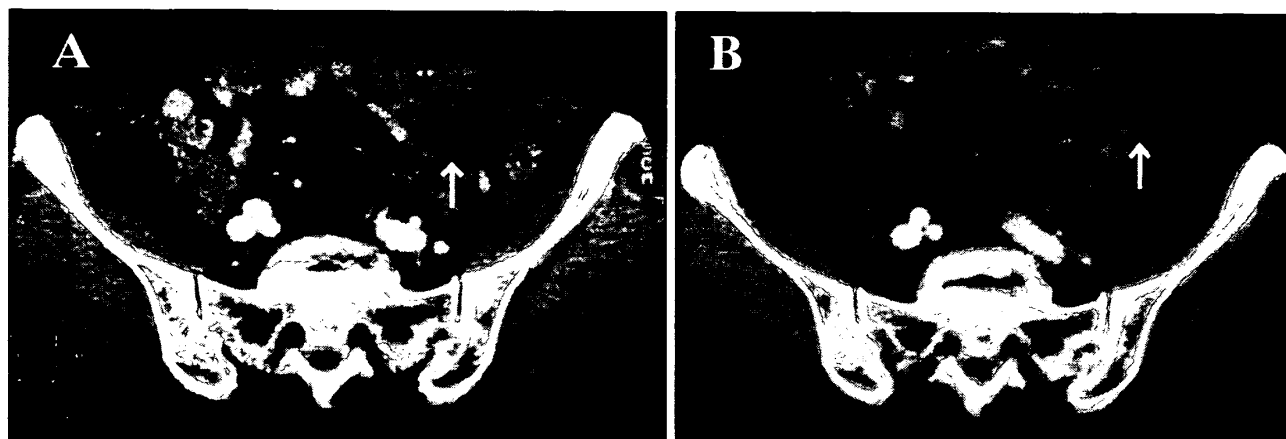


Fig. 1 CT of PR case (ovarian cancer stage IIIc)

A: after cytoreductive surgery (tumor size : 62×33mm)

B: after (6 courses) TJ therapy (tumor size : 35×23mm)

Tumor size was reduced 61% by TJ therapy

して grade 4 の白血球減少が出現したため、G-CSF を使用したが、回復までに 4 週間を要し、末梢神経障害 (grade 2) の持続で、本人の強い治療拒否のため、1 コースのみで治療中止となった。2 例目は、78 歳の卵巣癌 stage IIIb 期 (serous papillary adenocarcinoma) 症例で、1 例目同様に残存腫瘍に対し、TJ 療法を施行した。薬物有害事象としては、対処可能な血液毒性のみで経過していたが、本人、家族より治療中止要請あり、3 コース終了時、no change (NC) の状態で投与中断となった。3 例目は、61 歳の卵巣癌 stage IIIc 期 (serous papillary adenocarcinoma) 症例で、初回手術後、TJ 療法 1 コース目施行した。当初の薬物有害事象は、grade 2 の白血球および好中球減少と grade 1 の末梢神経障害を認めるのみであったが、TJ 投与後 21 日目、外泊中に左下肢の腫脹および疼痛出現、左下肢深部静脈血栓症の診断に至った。urokinase, heparin, dextran 等により回復後、化学療法による静脈血栓症の再出現の可能性と重篤な後遺症の可能性を説明するが本人、家族より同意が得られたため、Regimen を CAP に変更し化学療法を続行した。抗凝固剤である warfarin potassium を経口投与しつつ、CAP 療法を行ったが、CAP 投与後 15 日目に構語障害が出現、画像検査から多発脳梗塞の診断に至った。sodium ozagrel および glyceol により対処し、その後、構語障害は、ほぼ消失し

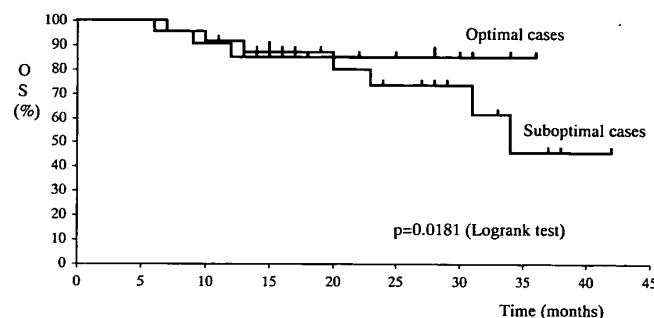


Fig. 2 Overall survival in primary ovarian cancers

たが、化学療法継続は断念した。

3. 卵巣癌初回治療例および再発例における治療効果

卵巣癌初回治療例は 48 例であり、脱落例 3 例を除外した 45 例中、初回手術における optimal 症例は 21 例であり、suboptimal に終わった症例は 24 例であった。suboptimal 症例は、いずれも TJ 療法開始時において評価可能病変を有していた。この 24 例中、complete response (CR) 例は 8 例 (33.3%)、partial response (PR) 例は 8 例 (33.3%) であり、response rate (RR) は 66.7% (16/24) であった。

現時点では、最終的なデータはまだ得られていないが、現在までに optimal 症例では、21 例中 5 例に再発を認め、suboptimal 症例のうち、TJ 療法が奏効した 16 例の追跡では、CR 症例 8 例中 1 例に、PR 症例 8 例中 6 例に再発を認めている。CR

Table 3 Response rate for TJ in ovarian and endometrial cancer

	CR	PR	MR	NC	PD	NE	Total	RR
Ovarian cancer (primary)	8	8	2	3	3	21	45 ※	66.7% (16/24)
Ovarian cancer (recurrent)	1	1	0	3	3	2	10	25.0% (2/8)
Endometrial cancer (primary)	1	2	1	0	0	7	11	75.0% (3/4)
Endometrial cancer (recurrent)	0	1	1	2	1	1	6	20.0% (1/5)

※excluded 3 are patients who refused further treatment before the protocol treatment was completed.

Table 4 Response rate for TJ according to histological subtype in primary ovarian cancer

Histologic subtype	CR	PR	MR	NC	PD	NE	Total	CR · RR (%)
Serous	3	5	2	1	0	14	25	27.3 · 72.7
Mucinous	1	0	0	0	1	3	5	50 · 50
Endometrioid	1	0	0	1	0	3	5	50 · 50
Cleat cell	0	1	0	1	2	0	4	0 · 25
Undifferentiated	3	2	0	0	0	0	5	60 · 100
Mixed	0	0	0	0	0	1	1	— · —

※ p < 0.05 by Fisher's exact test

で再発した1例はマーカー再発でみつきり、前治療終了から6カ月が経過していたため、前治療と同様のTJ療法を行ったが、2コース終了時点でCT上、多発肝転移が出現、その後 docetaxel + carboplatin 療法、CAP 療法を行ったが無効であった。

現在までの中央値22カ月の追跡では、progression-free survival 中央値は、optimal 群 17.5 カ月、suboptimal 群 14.4 カ月であり、両群間に有意差を認めなかった。一方、両群の overall survival の検討においては optimal 群において有意に予後改善が認められた (Fig. 2)。

卵巣癌再発例は10例であるが、うち2例は手術により評価可能病変をもたないため、8例で効果判定を行った。8例中、CR例は1例(12.5%)、PR例も1例(12.5%)であり、RRは、25.0%(2/8)であった (Table 3)。このCRおよびPRの各1例は、TJ療法からそれぞれ21カ月、24カ月経過した現在も存命である。卵巣癌初回治療例および再発例における奏効率には有意差は認められなかった。

4. 子宮体癌初回治療例および再発例における治療効果

子宮体癌初回治療例は11例であるが、TJ療法開始時に評価可能病変を有する症例は4例のみであった。この4例の検討では、CR例は1例(25.0%)、PR例は2例(50.0%)であり、RRは75.0%(3/4)であった。このうち、CR例とPR1例にTJ療法からそれぞれ6カ月、2カ月で再発を認めている。

子宮体癌再発例は6例あり、うち評価可能病変を有する5例について効果判定を行った。CR例は存在せず、PR例を1例(20.0%)認めるのみであり (Table 3)、この症例も含め投与開始時に評価可能病変を有した5例は、いずれも治療より1年以内に死亡している。

5. 卵巣癌初回治療例における組織型別治療効果

卵巣癌初回治療例において、TJ療法開始時に評価可能病変を有する症例は、serous adenocarcinoma 11例、mucinous adenocarcinoma 2例、endometrioid adenocarcinoma 2例、clear cell adeno-

Table 5 Grading of toxicity (hematologic)

						n = 75
Grade	0	1	2	3	4	median of nadir
leukopenia	2 (2.7%)	3 (4.0%)	31 (41.3%)	34 (45.3%)	5 (6.7%)	1,945 (241—4,900)
neutropenia	1 (1.3%)	2 (2.7%)	10 (13.3%)	24 (32.0%)	38 (50.7%)	483 (23—2,088)
thrombocytopenia	61 (81.3%)	6 (8.0%)	5 (6.7%)	2 (2.7%)	1 (1.3%)	13.0 (1.7—27.7)

Table 6 Grading of toxicity (non-hematologic)

							n = 75
Grade	0	1	2	3	4	Total	≥Grade 3
alopecia	5	16	54	—	—	93.8%	—
neuropathy	11	45	11	8	0	85.3%	10.6%
general fatigue	30	34	8	3	0	60.0%	4.0%
arthralgia/myalgia	33	33	3	6	0	56.0%	8.0%
nausea/vomiting	37	25	9	4	—	50.7%	5.3%
allergic reaction	64	7	4	0	0	14.7%	0%
liver function	67	7	1	0	0	10.7%	0%
hypertension	71	4	0	0	0	5.3%	0%
edema cruris	72	4	0	0	0	5.3%	0%
arrhythmia	73	0	2	0	0	2.7%	0%

carcinoma 4 例, undifferentiated carcinoma 5 例であった。各々の奏効率は, serous adenocarcinoma で 72.7% (8/11), mucinous adenocarcinoma で 50.0% (1/2), endometrioid adenocarcinoma で 50.0% (1/2), clear cell adenocarcinoma で 25.0% (1/4), undifferentiated carcinoma で 100% (5/5) であった。serous adenocarcinoma に対しては, 諸施設からの報告同様, 高い奏効率を示したが, 他の組織型に対する奏効率との間に有意差は認めなかった。また, 症例数は少ないとはいえ undifferentiated carcinoma に対しても高い奏効率を示した。一方で, clear cell adenocarcinoma については, PR が 1 例あるだけで, NC 1 例, PD 2 例という結果だった (Table 4)。

6. 薬物有害事象(血液)

白血球減少は $2,000/\text{mm}^3$ 未満の grade 3 が 45.3%, $1,000/\text{mm}^3$ 未満の grade 4 が 6.7% に認められ, 好中球減少は $1,000/\text{mm}^3$ 未満の grade 3 が 32%, $500/\text{mm}^3$ 未満の grade 4 が 50.7% に認められたが, 重症感染症に陥る症例は認めなかった。

血小板減少については, $5 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 未満の grade 3 が 2.7%, 2.5 万 未満の grade 4 が 1.3% であり, 血液毒性としては, 白血球および好中球減少が, 主であった (Table 5)。

7. 薬物有害事象(非血液)

TJ 療法に特徴的といわれる過敏反応は, 14.7% に認められたが, 前投薬を行っていることもあり, 顔面紅潮等でいずれも一過性のものであり, grade 3, 4 の症例は認めなかった。末梢神経障害は, 85.3% の症例に認められたが, うち grade 3 の症例は, 10.6% であった。部位としては, 上肢遠位端にしびれを訴える例が多く, 発症時期としては, 化学療法当日より, 2, 3 日経過してからの発症例が多かった。関節痛・筋肉痛は, 56.0% の症例に認められたが, grade 3 症例は, 8.0% であり, grade 4 症例はなかった。部位は, 筋肉痛は大腿前面, 関節痛は膝関節に多く, 発症時期は, 末梢神経障害と同様に 2, 3 日経過してからの症例が多かった。その他頻度の多かった薬物有害事象としては, 脱毛が 93.3% の症例に認められ, 完全

脱毛は72%を占めた。悪心・嘔吐といった消化器症状は、50.7%にみられたが、制吐剤の予防投与により、grade 3症例は5.3%であった。発症時期は化学療法当日、翌日であり、ほとんどの症例で5~7日以内には、症状は消失した(Table 6)。

考 察

1993年のASCOにおいて、進行卵巣癌(suboptimal stage III and IV)に対し、従来のCP療法より、TXL + cisplatin (TP)療法の方が、臨床奏効率、中間生存期間、progression free survivalで優れているというGOG111¹⁾の成績が報告されて以来、TP療法が卵巣癌のFirst line chemotherapyとして行われることが世界的な趨勢となってきた。これを支持するようにOV10²⁾が報告され、その地位は確立された。しかし、この組み合わせによる末梢神経障害は、重篤なものであり、cisplatinをCBDCAに変更したTJ療法とTP療法を検討したGOG 158³⁾、AGO⁴⁾、Danish-Dutchの研究が行われ、同等の奏効率を維持して、末梢神経障害を軽減できるとの結果から、現在のTJ療法が一般化したといえる。

我々の施設においても、1998年5月以降、本療法を卵巣癌症例に対するFirst line chemotherapyとして、1999年7月以降は、子宮体癌症例に対するFirst line chemotherapyとしてTXL 180mg/m²を3時間投与後、CBDCA AUC 5.0を2時間投与するTJ療法を行っている。

評価可能病変を有する卵巣癌初回治療例に対する奏効率は66.7%であり、Neijt et al.⁵⁾の66%、Schink et al.⁶⁾の72%等とほぼ同等の治療成績であった。組織型別の奏効率では、serousadenocarcinomaで72.7%、undifferentiated carcinomaで100%の奏効を認めたが、clear cell adenocarcinomaでは、奏効率25%という結果だった。clear cell adenocarcinoma症例でも、TJ療法奏効例の報告はある⁷⁾が、国内学会発表では、概ね無効とのコンセンサスが得られているように思われる。さらに、endometrioid adenocarcinomaに対しては、TJ療法は有効、mucinous adenocarcinomaに対しては無効とする向きもあるが、我々の検討では、結論には至らなかった。また、症例数は少ないが、

評価可能病変を有する子宮体癌初回治療例に対する奏効率は75%であった。中村ら⁸⁾は奏効率を73%、Hoskins et al.⁹⁾は、nonserous papillary adenocarcinoma症例で奏効率78%と報告しており、子宮体癌症例においてもTJ療法が、First line chemotherapyとなり得る可能性がある。再発例においては、卵巣癌、子宮体癌症例とも奏効率は、25%、20%という結果であり、QOLを考慮すると最近報告が散見され、旭川医大においても進行中のweekly TJへの移行も必要かと考えられた。

現在、卵巣癌初回治療例においてFirst line chemotherapyともいえるTJ療法ではあるが、臨床の場で最も苦慮するのが、TJ療法後の再発例への対応であろう。

前治療にTJ療法を行った再発例に対しての治療について、現時点では一定のコンセンサスが得られていないが、Rose et al.¹⁰⁾はTXLとplatinum製剤によりclinical CRとなった後、6カ月以上を経て再発した20例の卵巣癌(および腹膜原発癌)に対し、TXL 135mg/m²の24時間持続投与およびCBDCA(AUC 5-6)投与を21日ごとに繰り返し90%の奏効率を報告しており、また、Zanotti et al.¹¹⁾はTXLとplatinum製剤を前治療として用いた34例の再発(マーカー再発を含む)卵巣癌(および腹膜原発癌)に対し、TXL 135~178mg/m²の3時間投与を3時間ごとに行い、platinum感受性の症例で52.6%(10/19)、platinum抵抗性の症例で33.3%(5/15)、totalで44.1%(15/34)の奏効率を報告している。我々の施設でも初回のTJ療法が奏効したもので再発までの期間が6カ月以上の症例に対しては、再度のTJ療法を行うこととしているが、実際には、CRからマーカー再発した卵巣癌症例に対し、前治療と同様のTJ療法を2コース行ったが、CT上、多発肝転移が出現、その後、Regimenをdocetaxel + CBDCA、さらにはCAP療法と変更したがいずれも無効であった。

Verschraegen et al.¹²⁾はTXLを含む前治療に抵抗性の卵巣癌(およびミューラー管癌)32例に対し、docetaxel 100mg/m²あるいは75mg/m²の1時間投与を21日ごとに繰り返し、評価可能な30例のうち23%(CR 1例、PR 6例)の奏効率を得た

Table 7 Thrombosis with TXL

First author	Reference	Regimen	Thrombotic event	cycles
Sutton G	Gynecol Oncol 74: 346—349	TXL (175mg/m ² /3h)	deep venous thrombosis	not referred
Seveldal P	LANCET 343: 727	TXL (175mg/m ² /3h)	acute thrombosis of the supraclavicular vein	5
			thrombosis of the popliteal and superficial femoral veins	5
			thrombosis of the common iliac artery	4
Chan ATC	Clin Oncol 8: 133	TXL (175mg/m ² /24h)	multiple cerebral infarction	1
			cerebral infarction in the left cerebral hemisphere	4
			convulsion	3
			convulsion	3
Jones KD	Clin Oncol 8: 341	TXL (20mg/m ² /wk × 6)	acute pulmonary embolism	7wks after TXL
			acute pulmonary embolism	during second week of TXL
			bilateral deep vein thrombosis	7months after TXL

としている。前治療後6カ月以内の再発例でも docetaxel が有効であった症例は存在するが、有効例は、taxan-free interval の長い症例に多かったとしている。1例報告ではあるが、下屋ら¹³⁾は、TJ療法後約3カ月で再発した卵巣癌症例に対し、CPT-11 + cisplatin が有効であったとしている。卵巣癌症例ではないが、Kosmos et al.¹⁴⁾は TXL と platinum 製剤による前治療後、再発をきたした進行非小細胞肺癌 43 例に対し gemcitabine + docetaxel 療法を行い、前治療に抵抗性だった症例の 26.3% (5/19)、感受性のあった症例の 37.5% (9/24) に効果を認めたとしている。卵巣癌に対する効果については言及できないが、SecondあるいはThird line chemotherapy として有望である可能性がある。

しかし、いずれの場合も再々発の頻度は軽視できないものがあり、初回治療後は勿論、再発治療後の維持療法(地固め療法)の必要性を痛感する。この点に関しては、中間解析ではあるが、GOG178で、進行卵巣癌初回治療後 CR 例の地固め療法として TXL 175mg/m² 投与を3コース群対12コース群で検討し、12コース群が有意差をもって有用とされ、試験中断となったが、至適コース数の提唱には至っていない。

薬物有害事象については、血液毒性で好中球減少が多く、grade 3 が 32%、grade 4 に至っては

50.7% と高率であった。他施設の報告⁵⁾¹⁵⁾¹⁶⁾でも好中球減少は、grade 3 が 30~40%、grade 4 が 40~50% 台であったとするものが多いが、G-CSF 投与で対処可能なものがほとんどであった。

末梢神経障害も 85.3% と高率に認められ、重症例は少なかったものの、次コースまで軽度ながらも持続する例が多数認められた。筋肉痛・関節痛は 56% の症例に認められ、下肢に多かった。同症状に対し、漢方薬である芍薬甘草湯投与により、症状の改善、持続時間の短縮の報告¹⁷⁾があるが、当院においては、TJ療法2日前からの投与で、症状改善を認める症例はあったが、持続時間の短縮は、認めなかった。その他、脱毛や悪心・嘔吐も 72%、50.7% と高頻度に認めたが、治療継続の妨げにはならなかった。今回の検討中、我々は、TJ療法1コース後21日目で薬物有害反応 grade 3 に相当する左下肢深部静脈血栓を発症した1例を経験した。症例は特に基礎疾患はなく、その後の治療で改善を認めたため、Regimen を変更し抗凝固剤である warfarin potassium を経口投与しつつ、CAP療法を施行したところ、投与後15日目に多発脳梗塞を呈した。TXLを採用したRegimenでの血栓症、塞栓症の報告は、Table 7 に示すようなものがあり、Sutton et al.¹⁸⁾、Jones¹⁹⁾は、投与方法に違いはあるが、TXL単剤による深部静脈血栓症を報告しており、Seveldal et al.²⁰⁾は、さまざまな

部位の動静脈の血栓症例を、また、Chan et al.²¹⁾は、脳梗塞、痙攣症例を報告している。その発症時期は、さまざまであり、投与中に起こるとの報告もあれば、投与後数カ月を経ての発症報告もある。

Bristol-Myers Squibb 社より配付された drug information にも、重大な副作用の項目に心筋梗塞、うっ血性心不全、肺塞栓(0.3%)、血栓性静脈炎(1.1%)、脳卒中(0.1%未満)との記載はあるが、実際には、基礎疾患がなければ予測は困難であり、今回の症例のように投与後しばらく経ってからの発症例となると、発症後の早期対処を念頭に置くこと以外ないように思われる。

TJ 療法は、効果および安全性の面からも初回卵巣癌、子宮体癌症例に対する現時点における First line chemotherapy といえるが、今回の我々の検討から、治療に際しては、予測不能な重大な副作用発現を常に念頭に置く必要があり、初回治療奏効後の再発例での治療抵抗性の出現を考えると地固め療法としての TJ 療法の至適コース数の設定が必要と思われる。また、ICON3²²⁾のように GOG111 や OV10 と全く異なる成績を示す研究の存在、さらには、2001 ASCO において、GOG111 の長期フォローアップデータで 8.5 年目に TJ 群と CAP 群間の生存率に差がなくなったとの報告もあり、近い将来、さらなる変化が求められるかもしれない。これを受ける形で、進行卵巣癌に対し、gemcitabine, liposomal doxorubicin, topotecan といった新規抗癌剤を CBDCA あるいは TP に併用し、従来の TJ 療法と比較する GOG182²³⁾も進行しており、その結果が待たれるところである。

その一方で、毒性をさらに軽減し、QOL を考慮した weekly TJ 療法を再発あるいは再々発症例に使用する施設が、我々の施設を含め増えてきているのも事実であり、こちらもその予後解析が待たれる。

文 献

1. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Pearson DLC, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with Paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1—6
2. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: Three-year results. *J NCI* 2000; 92: 699—708
3. Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, Pearson DC, Mannel R, Hartenbach EM, Baergen R. Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/Paclitaxel (PAC) in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A gynecologic oncology group trial (GOG 158). *Proc Am Soc Clin Onc* 1999; 18: A1373
4. DuBois A, Lueck HJ, Meier W, Moebus V, Costa SD, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schroeder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C. Cisplatin/Paclitaxel vs carboplatin/Paclitaxel in ovarian cancer: Update of Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) study group trial. *Proc Am Soc Clin Onc* 1999; 18: A1374
5. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, de Swart CA, Hirsch FR, Lund B, van Houwelingen HC. Exploratory phase III study of cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084—3092
6. Schink JC, Weller E, Harris LC, Cella D, Gerstner J, Falkson C, Wadler S. Outpatient taxol and Carboplatin chemotherapy for suboptimally debulked epithelial carcinoma of the ovary results in improved quality of life: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Study (E2E93). *Cancer J* 2001; 7: 155—164
7. 藤原恵一, 前畑賢一郎, 河野一郎, 余田栄作, 今城吉成, 三上芳喜. Paclitaxel, Carboplatin 併用療法が有効であった卵巣明細胞癌の 1 例. *癌と化学療法* 2000; 27: 2259—2262
8. 中村俊昭, 大西義孝, 山本文子, 河野哲志, 前田康貴, 波多江正紀. 子宮体癌に対する Paclitaxel・Carboplatin 併用療法の効果. *癌と化学療法* 2000; 27: 257—262
9. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino PC, Lee N. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4048—4053
10. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and car-

- boplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1494—1497
11. Zanolini KM, Belinson JL, Kennedy AW, Webster KD, Markman M. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with single-agent paclitaxel following exposure to paclitaxel and platinum employed as initial therapy. *Gynecol Oncol* 2000 ; 79 : 211—215
 12. Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, Guedes E, Steger M, Nelson-Taylor T, Vincent M, Rogers R, Atkinson EN, Kavanagh JJ. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Mullerian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2733—2739
 13. 下屋浩一郎, 国重一郎, 奥野葉子, 林 周作, 甲村弘子, 有本洋子, 大槻芳朗. Paclitaxel による化学療法後の卵巣癌再発に Irinotecan hydrochloride および Cisplatin による化学療法が奏効した 1 症例. *癌と化学療法* 2001 ; 28 : 845—848
 14. Kosmos C, Tsavaris N, Vadiaka M, Stavroyianni N, Koutras A, Malamos N, Onyenadum A, Rokana S, Polyzos A, Kalafonos HP. Gemcitabine and docetaxel as second-line chemotherapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma who fail prior paclitaxel plus platinum-based regimens. *Cancer* 2001 ; 92 : 2902—2910
 15. Vasey P. Preliminary results of the SCOTROC trial : A phase III comparison of paclitaxel-carboplatin(PC) and docetaxel-carboplatin(DC) as first-line chemotherapy for stage Ic—IV epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Onc* 2001 ; 20 : A804
 16. 沼崎令子, 宮城悦子, 中山裕樹, 宇田川香織, 田中 躍, 杉浦 賢, 仲沢経夫, 五来逸雄, 松下徑広, 小野瀬亮, 加藤久盛, 木村昭裕, 長田久文, 平原史樹. 卵巣癌患者における paclitaxel 投与による副作用—特異な副作用, 重症例の検討を含めて—. *日産婦誌* 2001 ; 53 : 751—760
 17. 藤原久也, 占部 武, 上田克憲, 水之江知哉, 伊達健二郎, 中野正明, 本田奈央, 坂下知久, 藤東猶也. Paclitaxel, Carboplatin 併用化学療法における関節痛, 筋肉痛に対する芍薬甘草湯の有用性. *癌と化学療法* 2000 ; 24 : 1061—1064
 18. Sutton G, Blessing JA, Ball H. Phase II trial of Paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus : a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 346—349
 19. Jones KD. Thrombotic events with paclitaxel. *Clin Oncol* 1996 ; 8 : 341
 20. Sevela P, Mayerhofer K, Obermair A, Stolzlechner J, Kurz C. Thrombosis with paclitaxel. *Lancet* 1994 ; 343 : 727
 21. Chan ATC, Yeo W, Leung WT, Johnson PJ. Thrombotic events with paclitaxel. *Clin Oncol* 1996 ; 8 : 133
 22. Harper H. A randomized comparison of paclitaxel and carboplatin versus a control arm of single agent carboplatin or CAP (cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin) : 2075 patients randomized into the 3rd International Collaborative Ovarian Neoplasm Study (ICON3). *Proc Am Soc Clin Onc* 1999 ; 18 : 1375
 23. Bookman MA. Developmental chemotherapy in advanced ovarian cancer : incorporation of newer cytotoxic agents in a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group (GOG-0182). *Semin Oncol* 2002 ; 29 : 20—31
(No. 8250 平 14・2・18 受付, 平 14・9・2 採用)