

高齢者悪性腫瘍に対する低用量シスプラチンと 5-FUによる化学放射線療法 —血液毒性に関する検討—

伊藤 善之, 不破 信和, 松本 陽, 浅野 晶子, 笹岡 政弘, 伊井 憲子, 木村 泰男

EVALUATION OF HEMATOLOGIC TOXICITY OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY USING PROTRACTED INFUSION OF LOW-DOSE CISPLATIN AND 5-FU AND RADIOTHERAPY FOR MALIGNANT TUMORS IN ELDERLY PATIENTS

Yoshiyuki ITOH, Nobukazu FUWA, Akira MATSUMOTO, Akiko ASANO,
Masahiro SASAOKA, Noriko II, Yasuo KIMURA

(Received 12 January 1999, accepted 23 April 1999)

Abstract: We evaluated the relationship between hematologic toxicity and the daily dose of CDDP or the field size of radiation in 26 patients with malignant tumors aged >70 years who underwent concurrent chemoradiotherapy consisting of infusion of low-dose CDDP and 5-FU and radiotherapy.

- 1) None of the 26 patients developed Gr4 toxicity. The incidence of Gr3 toxicity was 23.1% (6/26) for leukocytes, 7.7% (2/26) for platelets, and 3.8% (1/26) for hemoglobin, being high for leukocytes.
- 2) When the patients were classified into those aged 70-74 years (younger group) and those aged >75 years (older group), the incidence of Gr3 leukocyte and platelet toxicity was low in the former but high in the latter.
- 3) Concerning the relationship between hematologic toxicity and the field size of radiation, the incidence of Gr3 hemoglobin, leukocyte, and platelet toxicity with a radiation field size <100 cm² was 44% (4/9) in the older group but 0% in the younger group.
- 4) In the older group, the daily CDDP dose tended to be low, and the field size of radiation tended to be small, but the incidence of hematological toxicity was high. In the younger group, the incidence of Gr2 or Gr3 toxicity increased with the daily dose of CDDP and the field size of radiation.

Key words: Malignant tumor, Elderly patients, Chemoradiation, Low-dose cisplatin and 5-fluorouracil, Hematologic toxicity

はじめに

1994年3月より放射線治療単独の局所制御を改善すべく、低用量シスプラチン(CDDP)と5-fluorouracil(5-FU)による化学放射線の同時併用療法を食道癌、肺癌、頭頸部癌に施行してきた¹⁻⁴⁾。いままでの治療結果ではその一次効果は良好であり、局所制御

の改善が期待される。この併用療法は主に高齢者あるいはpoor risk症例に対して施行してきたが、有害反応は比較的少なく、従来の化学療法による併用ができない症例にも有用であることがわかった。しかし、以前の報告⁵⁾の如く、主な有害反応は血液毒性であり、今後この治療法が、強力な化学療法の恩恵に浴することが少ない高齢者に対し

て、放射線治療単独の局所制御率を向上させ、真に高齢者悪性腫瘍の標準的治療として確立させるためには、血液毒性に関する詳細な検討が必要と考える。そこで、今までにこの低用量CDDPと5-FUによる化学放射線の同時併用療法が施行された症例で、70歳以上の高齢者悪性腫瘍患者26例を対象に血液毒性とCDDPの1日量および照射野の大きさととの関係について報告し、加えて現時点での問題と今後の課題についても言及した。

対象と方法

1994年3月より悪性腫瘍患者に対して、低用量CDDPと5-FUによる化学放射線療法を施行した70歳以上の症例は26例であった。74歳以下（前期高齢者）、75歳以上（後期高齢者）の2群に別けて、それぞれの群の男女比、原発巣の部位、各疾患の病期分類（UICC, 1987）、PS（performance status）、放射線治療の内容と照射野の大きさ、また併用化学療法のCDDPの1日量と継続期間について、それらの詳細をTable 1に示した。尚、低用量CDDPと5-FUによる化学放射線療法の基本的理念はあくまでも放射線治療の増感効果を期待する方法であり、従来の標準的な放射線治療の妨げにならないような投与とし、化学療法は中止しても放射線治療は最後まで継続するという治療態度をとった。この併用療法の治療シェーマをFig. 1に示す。対象症例は75歳未満の場合、強力な化学療法併用のプロトコルから除外された症例あるいは、プロトコルに準じた治療が不可能な症例である。適格条件として臨床検査値がクレアチニン・クリアランスは40 ml/min以上、白血球は $3,500/\text{mm}^3$ 以上、血小板は $100,000/\text{mm}^3$ 以上、肝機能は正常上限の2倍以下とした。化学療法の併用期間については食道癌の場合、対象症例のほとんどが進行癌であるため照射野が広いので、化学療法の併用は4週間以上とした。肺癌、頭頸部癌については4または5週間以上とし、この期間を越えて併用された場合、完遂されたと判断した。化学療法の中止基準は白血球が $2,000/\text{mm}^3$ 未満、血小板は $50,000/\text{mm}^3$ 未満とした。また、血清クレアチニンが 2.0 mg/dl 以上上昇し、クレアチニン・クリアランスが 30 ml/min 未満の場合にも化学療法は中止とした。放射線治

療の中断は白血球が $1,500/\text{mm}^3$ 未満、血小板は $30,000/\text{mm}^3$ 未満とし、白血球が $2,000/\text{mm}^3$ 以上、血小板は $50,000/\text{mm}^3$ 以上に回復した場合に再開とした。尚、本研究では、化学療法に伴う白血球減少に対してG-CSF（colony-stimulating factor）の投与は施行しなかった。

結 果

完遂例は全26例中23例（88%）で、完遂されなかった3例の内訳は食道癌2例、肺癌1例の計3例であった。その理由として、本人の協力が得られなかったケース2例、腔内照射目的にて転院するので、白血球または血小板減少が理由で治療期間の延長をきたさないように、安全性を見込んで早めに中止したケース1例の計3例で、副作用にて中止されたわけではなかった。放射線治療は86歳男性の1日の休止のみで、その他25例はすべて最後まで継続可能であった。

全26例の血液毒性の結果をTable 2に示す。JCOG（Japanese Clinical Oncology Group）の薬物有害反応判定基準に従い分類した。Grade（Gr）4の毒性は1例も認めず、Gr3の発現は白血球（WBC）23.1%（6/26）、血小板（PLT）7.7%（2/26）、ヘモグロビン（HB）3.8%（1/26）で、白血球のGr3の発現率が高かった。次に74歳以下（前期高齢者）、75歳以上（後期高齢者）の2群に分類した場合のGr3の血液毒性の頻度と照射野の大きさを 100 cm^2 以上と未満で分けた場合のGr3の血液毒性の頻度を示したのがTable 3である。前期高齢者の場合、白血球および血小板にGr3の発現率が軽度認められたが後期高齢者では白血球にGr3の発現率が高

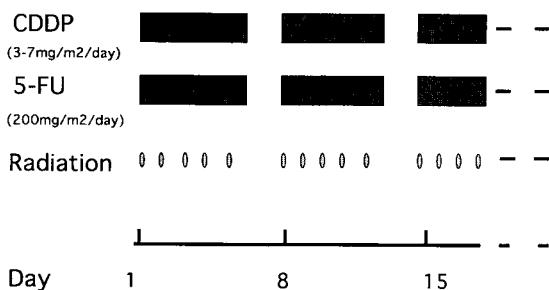


Fig. 1.

Table 1 Patient characteristics

Characteristic	Younger (70-74yrs)	Older (75yrs-)
Male/Female	14/0	10/2
Primary site		
Esophagus	10	3
StageⅡA	2	2
StageⅡB	1	0
StageⅢ	0	1
StageⅣ	7	0
Lung (recurrence)	3	8 (2)
StageⅠ	2	1
StageⅡ	0	2
StageⅢA	1	0
StageⅢB	0	2
StageⅣ	0	1
Head and Neck	1	1
StageⅡ	1	0
StageⅢ	0	1
Performance status (ECOG)*		
0 - 1	7	8
2 - 3	7	4
Radiotherapy		
External alone	10	12
plus brachytherapy	4	0
Field size (cm ²)		
Median	128	80
(range)	(20-297)	(48-240)
Dose (Gy)		
Median	66	65.6
(range)	(60-70)	(60-74)
CDDP (mg/m ² /day)		
3	3	4
4	4	5
5	7	2
7	0	1
Duration of Chemotherapy (weeks)		
- 4	3	0
4 - 5	4	1
5 - 6	2	7
6 -	5	4

* ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

い傾向を示した。照射野の大きさとの関係では、その大きさが100 cm²未満であっても後期高齢者の場合、白血球、血小板またはヘモグロビンがGr3となった頻度は44% (9例中4例) と高率であったが、前期高齢者の場合には100 cm²未満では1例もGr3の発現はなかった。しかし、一方で後期高齢

者の場合、100 cm²以上の広い照射野にもかかわらずGr3が1例も認められないという矛盾が生じた。そこで後期高齢者で100 cm²以上の症例の内訳を見てみると肺癌2例、頭頸部癌1例で、肺癌であっても食道癌のように照射野内に胸骨、胸椎がほとんど占められるような照射野ではなく、照射野の一

Table 2 Hematologic toxicities in all patients

Grade*	0	1	2	3	4
WBC	3.8% (1/26)	23.1% (6/26)	50.0% (13/26)	23.1% (6/26)	0% (0/26)
PLT	65.4% (17/26)	7.7% (2/26)	19.2% (5/26)	7.7% (2/26)	0% (0/26)
Hb	42.3% (11/26)	30.8% (8/26)	23.1% (6/26)	3.8% (1/26)	0% (0/26)

* Toxicities were evaluated using the criteria developed by the Japanese Clinical Oncology Group (JCOG).

Table 3 Hematologic toxicities in younger (<75yrs) and older groups (≥75yrs)

Gr ≥ 3	Younger	Older
WBC	14.3% (2/14)	33.3% (4/12)
PLT	14.3% (2/14)	0% (0/12)
Hb	0% (0/12)	8.3% (1/12)

Field size Gr ≥ 3	Younger	Older
<100cm ²	0% (0/3)	44.4% (4/9)
≥100cm ²	27.3% (3/11)	0% (0/3)

部を占めるにすぎなかった。

次にCDDPの1日量と照射野の大きさとの関係の詳細に検討するために、前期高齢者、後期高齢者のうち毒性がGr2または3となった白血球、血小板およびヘモグロビンについてFig. 2に示すような座標上にプロットした。後期高齢者の場合、CDDPの1日投与量と照射野の大きさがともに前期高齢者の場合と比較して、低用量で小さい照射野にある傾向だが、それでも血液毒性の発現頻度は高い傾向を示していた。一方、前期高齢者の場合は、CDDPの1日量が多く、照射野の大きさも広くなるにしたがいGr2, 3の発現頻度は高くなる傾向を示した。

一次効果について、食道癌はⅣ期症例が多いので局所のみの評価としたが、13例中、CR5例(38.5%)、PR8例(61.5%)、肺癌新鮮例9例中、CR2例(22.2%)、PR6例(66.6%)、NC1例(11.1%)そして、肺癌再発2例はともにPRであった。頭頸部癌2例(喉頭癌、

下咽頭癌各1例)はともにCRであった。

考 察

わが国の急速な高齢化社会の到来に伴い、高齢者悪性腫瘍患者に対する放射線治療の頻度も増加してきている昨今では、高齢者に対する放射線治療の役割は大きいといえよう。

一般に、高齢者は高齢者特有の合併症が高率であることや、年齢とともに生理、生化学的機能の低下も認められ、かつその個人差が大きい。したがって、手術に比べ全身的影響の少ない放射線治療といえども細心の注意が必要とされる。近年、若年者に対して放射線単独の治療成績を改善する目的でさまざまな化学療法の併用が行われ、その併用により局所制御率の向上、遠隔成績の改善が報告されるようになった⁽⁶⁾⁽⁸⁾。一方、今まで高齢者癌患者は先述した如く、高齢という理由だけで十分な治療が受けられないでいたという側面も認められた。もし、高齢者でも放射線治療単独と比較して、少ない有害反応でより効果の高い併用化学療法があるとすれば、若年者同様化学療法の併用がなされるべきであると考えている。

しかし、高齢者に対する化学療法併用の取組は少なく、この点に関しては未だ十分な研究がなされていないのが現状であり、わが国の急速な高齢化をみるにつけ、この分野での研究が急がれる。我々は1994年3月より、この命題に取り組むべく、放射線治療の局所制御の改善を目的とした低用量CDDPと5-FUによる化学放射線同時併用療法を施行してきた。いままでのpilot studyでは一次効果は

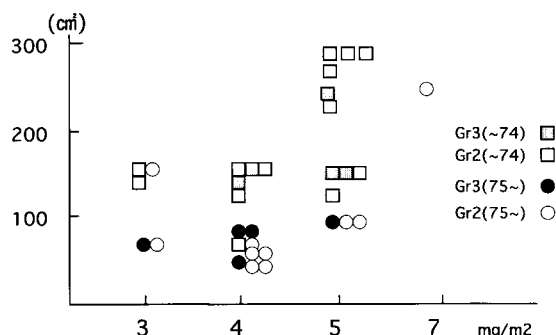


Fig. 2.

良好であり、照射単独に比較して改善されたと考えている。しかし、はじめに述べた如く、この併用療法による主な有害反応は血液毒性であり、今後この併用療法が高齢者を対象とした場合の標準的治療として確立していくためには血液毒性に関する詳細な検討が必要と考え、26例を対象に検討してみた。一般に、放射線治療単独の場合でも、躯幹部への照射野が100 cm²以上の広範囲な場合、全身状態への影響は大きいとされる⁹⁾。肺癌、食道癌では躯幹部に広い照射野で治療せざるを得ないが骨髄抑制は照射野の大きさに大きく関与し、この同時併用を開始した初期の食道癌による検討ではその傾向が顕著⁹⁾であった。しかし、その後、食道癌、肺癌そして頭頸部癌へと対象症例と対象年齢を拡大させるにしたがい、照射野の大きさだけでなく、年齢（後期高齢者）も関与していること、さらに、後期高齢者で100 cm²以上の場合にはGr3が1例も認められないという矛盾から、単に照射野の大きさだけではなく骨髄機能が残存している胸骨、胸椎がどの程度含まれているのかも重要な問題であることがわかった。秦らの報告¹⁰⁾では放射線治療のみの場合、70歳以上と未満で、70歳以上の高齢者の骨髄抑制は70歳未満と比較して軽微な傾向だが、化学療法が加わると障害が高率になるという。骨髄は加齢に伴い、脂肪組織に置き換わり骨髄予備能が低下する。そのため抗癌剤による骨髄抑制が起こりやすく、その回復も遅い。暦年齢と生理的年齢とは必ずしも一致しないが、化学療法による骨髄抑制は高齢者で強い¹¹⁾ので減量して投与される必要があるという。これを裏付たのが今回の結果であろう。

しかし、この併用療法で70歳以上の高齢者悪性腫瘍26全例にGr4の障害は認めなかったこと、遷延する骨髄抑制もなく治療終了後すみやかに退院できたことからコンプライアンスは良好であり、また、抗腫瘍効果も高いことから、今後高齢者に対する化学放射線併用療法の重要な一翼を担うことが期待される。特に75歳以上の化学療法の対象外とされてきた症例にも今回の検討で照射野の大きさとその部位に注意を図れば、この併用療法は安全に施行されると判断された。加えて、この併用療法が真に高齢者に対する標準的な治療法として

確立するためにはまだいくつかの問題点も残されている。まず第1にCDDPの1日量が3-7 mg/m²とその投与量が4段階に設定されているがPhase I スタディでないため有害反応からみた至適投与量が決定できていないこと、第2に放射線の増感効果を期待した併用療法だが投与期間が全治療期間に満たない症例があったこと、第3に高齢者悪性腫瘍として食道癌、肺癌などの症例を一括に扱ったが、骨髄機能の残存している胸骨、胸椎がどの程度含まれるかも重要な問題であること、などである。

近年、化学療法に伴う好中球減少に対してG-CSFの併用が行われ、また、最近では、骨髄抑制による重症感染症などの重篤な有害反応に対する予防的投与により、よりインテンシブな化学療法を施行する傾向にある。今後はG-CSFの併用による化学療法の期間延長の検討も含めて、これらの課題を考慮に入れた全国規模でのスタディを検討する必要がある、各疾患ごとの症例の集積が急がれる。

まとめ

低用量CDDPと5-FUによる化学放射線同時併用療法が施行された70歳以上の高齢者悪性腫瘍患者26例を対象に血液毒性とCDDPの1日量、照射野の大きさとの関係について検討した。

- 1) 全26例ではGr4の毒性は1例も認めず、Gr3の発現は白血球23.1% (6/26)、血小板7.7% (2/26)、ヘモグロビン3.8% (1/26)で白血球のGr3の発現率が高かった。
- 2) 前期高齢者と後期高齢者の2群に分類した場合、前期高齢者では白血球および血小板にGr3の発現率が軽度認められたが後期高齢者では白血球にGr3の発現率が高い傾向を示した。
- 3) 照射野の大きさとの関係では、その大きさが100 cm²未満であっても後期高齢者の場合、白血球、血小板またはヘモグロビンがGr3となった頻度は44% (9例中4例)と高率であったが、前期高齢者の場合には100 cm²未満では1例もGr3の発現はなかった。
- 4) CDDPの1日量と照射野の大きさとの関係で、後期高齢者の場合、CDDP1日投与量、照射野の大きさともに、低用量で小さい照射野にある傾向だが、それでも血液毒性の発現頻度は高い傾向

を示した。一方、前期高齢者の場合は、CDDPの1日量が多く、照射野の大きさも広くなるにしたがいGr2, 3の発現頻度は高くなる傾向を示した。

- 5) 75歳以上の場合には照射野の大きさだけでなく、骨髓機能が残されている部位が照射野内にとどの程度含まれるかも血液毒性の観点からは重要な問題であることがわかった。

尚、本論文の要旨は第11回日本放射線腫瘍学会(1998年11月、於前橋)にて発表した。

文 献

- 1) 伊藤善之, 菊池雄三, 手縄明美, 他: 進行・再発食道癌に対する放射線と化学療法の同時併用による治療経験—5-FUと少量Cisplatinの持続静注法—. 癌と化療 **22**: 1855-1858, 1995.
- 2) 伊藤善之, 不破信和, 菊池雄三, 他: 進行非小細胞肺癌に対する放射線と化学療法の同時併用療法—少量Cisplatinと5-FUによる持続静注法—. 癌と化療 **23**: 1721-1723, 1996.
- 3) 伊藤善之, 不破信和, 加藤恵利子, 他: 頭頸部癌に対する放射線と化学療法の同時併用療法, 少量CDDPと5-FUの持続投与法. 臨放線 **42**: 1701-1703, 1997.
- 4) 伊藤善之, 不破信和, 松本 陽, 他: 低用量シスプラチンと5-FUによる化学放射線同時併用療法, その1. 食道癌に対する検討(投稿中)
- 5) 伊藤善之, 鎌田 実, 加藤恵利子, 他: 食道癌の局所制御の改善を目的とした放射線と化学療法の同時併用療法; 少量CDDPと5-FUの持続投与法. 日本医放会誌 **57**: S108, 1997.
- 6) Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, *et al*: Combined chemotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* **326**: 1593-1598, 1992.
- 7) Sause WT, Scott C, Taylor S, *et al*: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl cancer Inst* **87**: 198-205, 1995.
- 8) Merlano M, Vitale V, Rosso R, *et al*: Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* **327**: 1115-1121, 1992.
- 9) 真崎規江, 茶谷正史, 又吉嘉伸: 高齢者癌に対する放射線治療の適応と問題点. 癌と化療 **19**: 1792-1795, 1992.
- 10) 秦 一雄, 和田 進, 上原 智, 他: 高齢者癌の放射線治療. 癌と化療 **17**: 843-848, 1990.
- 11) 古江 尚: 高齢者の化学療法. 癌と化療, **19**: 1796-1800, 1992.

要旨: 低用量CDDPと5-FUによる化学放射線同時併用療法が施行された70歳以上の高齢者悪性腫瘍患者26例を対象に血液毒性とCDDPの1日量, 照射野の大きさとの関係について検討した。

- 1) 全26例ではGr4の毒性は1例も認めず, Gr3の発現は白血球23.1% (6/26), 血小板7.7% (2/26), ヘモグロビン3.8% (1/26) で, 白血球のGr3の発現率が高かった。
- 2) 前期高齢者(70-74歳)と後期高齢者(75歳以上)の2群に分類した場合, 前期 高齢者では白血球および血小板にGr3の発現を軽度認めたが後期高齢者では白血球にGr3の発現率が高い傾向を示した。
- 3) 照射野の大きさとの関係では, その大きさが100 cm²未満であっても後期高齢者の場合, 白血球, 血小板またはヘモグロビンがGr3となった頻度は44% (9例中4例)と高率であったが, 前期高齢者の場合には100 cm²未満では1例もGr3の発現はなかった。
- 4) CDDPの1日量と照射野の大きさとの関係で, 後期高齢者の場合, CDDP1日投与量, 照射野の大きさともに, 低用量で小さい照射野にある傾向だが, それでも血液毒性の発現頻度は高い傾向を示した。一方, 前期高齢者の場合は, CDDPの1日量が多く, 照射野の大きさも広くなるにしたがいGr2, 3の発現頻度は高くなる傾向を示した。