

Tumor dormancy therapy を目指した化学療法 , CPT-11による “ Dormant chemotherapy ”

金沢大学がん研究所腫瘍外科

高橋 豊 北方 秀一 磨伊 正義

今回 , tumor dormancy を目的とした化学療法として , CPT-11の低用量投与法を試みた . 低用量投与としては , 25mg/m²を day 1 , 2 , 3/w で毎週継続するレジメとした . 対象は , 転移性胃癌と大腸癌 , それぞれ 8 例 , 計16例である . その結果 , 低用量投与では副作用が激減し , grade 3以上の骨髄抑制を 3 例(18.6%)をみるのみであった . また投与期間は著明に延長し , 平均7.1月で従来法1.8月の約 4 倍にも相当した . 抗腫瘍効果では , 奏効率が50%と従来法の29.4%と大きな差は認められなかったが , time to progression(TTP)では , 低用量群では平均5.3月と , 従来法群の1.6月と 3 倍以上の差が認められた . また median survival time(MST)もそれぞれ11.5月 , 4.5月と有意差が認められた . 以上本法は , 縮小よりも TTP の延長から生存期間の延長をもたらす化学療法 , いわゆる “ dormant chemotherapy ” と考えられた .

はじめに

これまで薬物を用いた癌の治療の目的は , 癌を殺し消滅させることを目標に行われてきた . 一部の癌では確かにこの目的が達成され , 癌の治療や長期の生存が得られるようになった . しかし , 制癌剤が効きやすいこういった一部の癌を除いた多くの癌 , 特に消化器癌では , まだまだ十分な達成はなされないばかりか , 逆に悪化させているという批判も浴びせられているのが現状である .

一方 , 著者ら^{1,2)}は , 制癌剤によって得られる延命期間はおおきく分けて , 縮小から得られる期間と dormant state から得られる期間の 2 つに分類され , それらは互いに独立していることを見いだした . また消化器癌のように前者から延命が得られにくい (縮小率が小さいため) 症例では , 後者からの延命が主であり , PR が得られた症例においてさえも , 平均で約 3 分の 2 が dormant な期間に依存していることを明らかにした . さらにこのことを検証するため , 本邦で施行された胃癌における 2 つの薬剤の臨床試験と非小細胞性肺

癌の臨床試験 (後期第 2 相試験) において , 長期間 NC (no change) が継続する NC 症例は , CR+PR 症例の生存期間と匹敵することを明らかにし ; “ Prolonged NC ” (3 か月間以上継続する NC) なる懸念を報告し , これらの症例を有効とすべきであることを提唱している . すなわち , 従来 , 薬物療法の世界では ; “ 縮小なくして延命なし ” が金科玉条のごとく言われてきたが , これは必ずしも正しくなく , 癌を殺すのではなく , dormant state にもってゆくことにより , 延命が得られることを明らかにし , こういった治療を “ Tumor dormancy therapy ” と総称して研究を進める必要があることを主張してきた .

今回 , 著者らは低用量化学療法によって dormant state にもってゆけるか否かを検討するため , 現在 , 縮小を目指した化学療法がなされている塩酸イリノテカン (以下 CPT-11 と略記) に注目し , この低用量投与を試みた .

対象と方法

金沢大学がん研究所附属病院外科部において , 胃癌や大腸癌の手術不能例や再発例 , いわゆる転移性胃癌 , 大腸癌の各 8 例 , 計16例を対象とした . 転移 , 再発部位としては , 肝転移11例 , 肺転移 2 例 , 腹膜 , 局所が 5 例であった . 年齢は45歳から85歳に分布し , 平均62.8歳であった . 男女比は , 男性 9 例 , 女性 7 例であった .

* 第55回日消外会総会シンポ 9・消化器癌における tumor dormancy therapy

< 2000年12月19日受理 > 別刷請求先 : 高橋 豊
〒921 8044 金沢市米泉4 86 金沢大学がん研究所腫瘍外科

performance status は, 0 が 6 例, 1 が 6 例, 2 が 2 例, 3 が 2 例であった。これらを, 対象に後述する CPT-11 の低用量投与を行い, 副作用, 投与期間, 総投与量, 抗腫瘍効果として, 奏効率, time to progression (TTP), median survival time (MST) などについて検討した。また, これらの比較として, 当院において CPT-11 の従来法がなされた 16 例の成績を検討した (control study ではない)。これらの症例の背景因子は, 低用量投与群との背景因子と差はみられなかった。

低用量投与方法であるが, まず日本および欧米での投与方法は, 日本では 100mg/m² を週 1 回もしくは 150mg/m² を 2 週に 1 回, アメリカでは 100~125mg/m² を週 1 回, 4 週間継続, ヨーロッパでは 350mg/m² を 3 週に 1 度投与するのが一般である。そこで今回, 150mg/m² を 2 週間かけて低用量頻回投与とする目的で, 25mg/m² を day 1, 2, 3/w (3 投 4 休) で毎週継続するレジメを考案した。具体的な投与方法としては, CPT-11 を 200ml 程度の輸液に混ぜ, 1 時間以上かけて点滴静注した。本法は, 外来でも問題なく, まったく同様な方法で施行可能であった。

成 績

1. 副作用

低用量投与では副作用が激減し, WHO 分類 grade 3 以上, 中等度以上で検討すると, 骨髄抑制は 3 例をみるのみで, CPT-11 において dose limiting factor となる下痢やその他, 嘔吐などの副作用では 1 例も grade 3 以上の症例は認めなかった。結局, 16 例中 3 例 (18.6%) のみで, 従来法の 17 例中 11 例 (64.7%) に比べると著明な減少が認められた ($p < 0.001$ (Table 1))。

2. 投与期間, 総投与量

投与期間は低用量群で 2 月から 12 月, 平均 7.1 月, 従来法群で 1 月から 5 月, 平均 1.8 月と約 4 倍の延長が認められた ($p < 0.001$)。これに応じて総投与量も, 低用量群で 360mg から 4,160mg, 平均 1,950mg, 従来法群は 300mg から 1,478mg, 平均 477mg と 4 倍以上の差が認

Table 1 Side effects (grade 3 <)

Toxicity	Low dose (n = 16)	Conventional dose (n = 17)
Hematologic	3	7
Nausea/Vomiting	0	2
Diarrhea	0	2
Total	3 (18.8%)#	11 (64.7%)

$p < 0.001$

Table 2 Time to treatment failure and Total dose

	Low dose	Conventional dose
Time to treatment failure (average)	2 12(7.1) Months	1 5(1.8) Months
Total dose	360 4,160mg (1,950mg)#	300 1,478mg (477mg)

$p < 0.001$

められた ($p < 0.001$ (Table 2))。

3. 抗腫瘍効果

まず, 奏効率からみると, 低用量群では PR 8 例, NC 7 例, PD 1 例で 50% が有効であったのに対し, 従来法群では PR 5 例, NC 6 例, PD 6 例と 29.4% で, 大きな差は認められなかった。しかし, PD を除く割合を示す tumor growth control (TGC) でみると, それぞれ 93.8%, 64.7% と大きな差であった ($p < 0.001$)。そこで次に, 増殖を抑制する期間を示す TTP で比較すると, 低用量群では 1 月から 15 月, 平均 5.3 月, 従来法群では 0.5 月から 5 月, 平均 1.6 月と 3 倍以上の差が認められた ($p < 0.01$)。これに応じて, MST もそれぞれ 11.5 月, 4.5 月と有意差が認められた ($p < 0.01$ (Table 3))。

考 察

Tumor dormancy を得るためには, 血管新生抑制, アポトーシスの抑制に代表される分子標的治療, また低用量の化学療法, 免疫療法の併用, 悪液質の改善などが考えられる。今回その中で, 低用量の化学療法により tumor dormancy が得られるか否かを検証するため, 現在縮小を目的として使われている CPT-11 に注目し, その低用量投与を試みた。この CPT-11 は, 中国原産の喜寿などに含有されるアルカロイドから合成された薬剤で, 従来の制癌剤にはみられない DNA トポイソメラーゼ 1 の阻害作用を持つ薬剤である。本邦の phase II study により, 非小細胞性肺癌³⁾, 子宮頸癌⁴⁾, 卵巣癌⁴⁾, 胃癌⁵⁾, 大腸癌⁶⁾などの多くの癌腫において, その抗腫瘍効果が確認され, 1995 年より臨床で使われるようになった。しかし, その後の重篤な副作用による死亡例などの報告により, その使用が事実上制限され, いまだ普及されるに至っていないのが現状である。一方 欧米では数多くの臨床試験により種々の癌でその効果が確認され, 特に大腸癌では 5FU 抵抗性の腫瘍に CPT-11 が有効であることが報告された⁷⁾。さらにこれまで最も再発, 転移結直腸癌に効果が高いとされていた 5-FU/Leucovorin (LV) との比較試

Table 3 Anti-tumor effects

	Low dose	Conventional dose
Response rate	PR 8 (50%) NC 7 PD 1	PR 5 (29.4%) NC 6 PD 6
TGC	93.8% #	64.7%
TTP (average)	1.0 15 (5.3) months ##	0.5 5 (1.6) months
MST	11.5 months ##	4.5 months

p < 0.001 ## p < 0.01

TGC: Tumor Growth Control, TTP: Time to progression, MST: Median Survival Time

験 (Phase III) において, 1年生存率と平均生存率が CPT-11単独群ではそれぞれ45%と10.8月, 5-FU/LV群では32%と8.5月と, 両方ともに CPT-11群が有効であることが証明されるに至り⁸⁾, 大腸癌の first line drug としての地位を確立した。

本法で施行された手術不能, 再発結直腸癌に対する CPT-11の Phase II study は, 1989年から1991年になされ, 63例中 CR 0例, PR 17例, NC 19例で有効率は27%であった⁹⁾。しかし副作用も少なくなく, grade 3以上の副作用として白血球減少16.1%, 血小板減少4.8%, 吐気, 嘔吐12.7%, 下痢12.9%, 脱毛11.1%など比較的多くみられた。特にこの薬剤が認可され一般の病院で使われるようになってから, この副作用の率は著明に上昇しており, これが多くの医師から敬遠されている理由となっている。著者らの施設でも, 転移性胃癌, 大腸癌に関しては17例の経験があるが, grade 3以上の副作用を64.7%の症例に認めている。しかし, 今回著者らの考案した低用量法では, わずか18.6%と著明に減少した。しかも, これらが次に述べる投与期間, 総投与量が4倍であることを考えあわせると, 極めて副作用の軽減に寄与していることが明らかである。

投与期間は, 最近 time to treatment failure (TTF) という指標として, 欧米において endpoint の一つとして検討されている。この TTF に影響する因子として, 副作用がないという点に加え, 効果が継続していることが重要である。著者らが提唱している tumor dormancy therapy の最も大きな特徴は, 腫瘍が縮小しなくとも増殖を抑制していれば (つまりは NC: no change) でも, その治療を続けるというものであり, NC の状態が長く継続した後に, 縮小が見られるという症例も少なくない。こういった理由により, 低用量の TTF は従来法の約4倍にも延長し, 当然ながら総

投与量も著明な増加となった。

抗腫瘍効果をみると, 奏効率は当教室の従来法で29.4%と本邦で施行された胃癌, 大腸癌の phase II study の奏効率, 23.3%, 27.0%と大きな差はみられなかった。これに対し, 低用量群の奏効率は50%で十分とは言えないが, 従来法よりは良好であった。しかし前述したごとく, 縮小に時間がかかる症例が多いのが特徴であった。この理由として, 細川ら⁹⁾は免疫学の立場から, 低用量化学療法は種々の抗腫瘍免疫を破壊しないことや, 抗腫瘍効果を持つサイトカインを誘導することを報告している。また最近, Folkman のグループ¹⁰⁾では, 低用量投与では腫瘍細胞自体の障害よりむしろ腫瘍周囲の血管内皮細胞をアポトーシスに陥らせ, 結果として血管新生の抑制効果を発現するという実験を報告している。もともと化学療法によりすべての癌を死滅させることは困難であり, 縮小を含む増殖抑制状態を長く継続するという著者らの目的に合致した結果と言えよう。

これを示すのが, 現在欧米において, 分子標的治療はもちろん, 化学療法の臨床試験において, first or second endpoint となっている TTP である。従来法では平均1.6月しか得られなくなった TTP を, 低用量法では5.3月と半年近く得ることが可能であった。著者ら²⁾は既に胃癌に対する CPT-11の phase II study の成績を解析し, 3か月以上の TTP を有する NC 症例の生存期間が PR 症例のそれに匹敵することを報告した。さらに胃癌に対する5-DFUR の phase II study においても同様な成績を示し, 3か月以上の TTP を有する NC 症例を “prolonged NC” として有効症例に含むべきであると主張している¹¹⁾。つまり, 縮小ではなく TTP を延長することが延命に確かに寄与することを初めて示したものである。今回は症例数が少ないため, 詳細な検討は困難であるが, MST は従来法の4.5月から11.5月まで延長していることが注目される。

つまり著者らは, tumor dormancy を目指す化学療法を “dormant chemotherapy” として, 従来の Intensive あるいは Palliative chemotherapy とは異なる第3の選択肢としてあげたい。すなわち, Intensive は, GM-CSF などを併用し Dose intensity を高めて, 少しでも多くの縮小を目指す治療である。つまり縮小により生存期間の延長を目指すもので, 治療としては, 可能な限り高濃度の抗癌剤ということになる。これに対し Palliative は, 主に高齢者や高度進行癌患者のように, Intensive が難しいあるいは却って生存期間が短く

なってしまう患者に対し、QOLを保つような治療をすべきというコンセプトである。当然ながら効果判定は、QOL scoreが用いられ、治療はQOLを落とさない、あるいは副作用の軽微な薬剤ということになる。Dormantは、これら2つの間に位置するが、最も異なるのは、tumor dormancyを誘導しこれを延長させる、つまりTTPを延長させることにより延命をはかるものである。今回のCPT-11の低用量投与は、まさにこのDormant chemotherapyに合致したものであったが、これが他の薬剤にも適応できるか否かは今後の検討が必要である。しかし実際に taxansにおいて、同様に低用量頻回投与が欧米を中心に乳癌で施行されているが、やはり副作用が少なく結果的に多くの薬剤を投与することが可能と報告されている。

いずれにしても、今回のCPT-11の低用量投与法の検討により、これまでの縮小を目指し、できるだけdoseを上げるmost tolerated dose (MTD)の考え方ではなく、副作用が出ず腫瘍の増殖を抑えられるdoseを見だし、これを頻回に投与することが、TTPの延長、ひいては生存期間の延長に大きく寄与することを示すことができたものと考えられる。

文 献

- 1) Takahashi Y, Nishioka K : Survival without tumor shrinkage : Re-evaluation of survival gain by cytostatic effect of chemotherapy. J Natl Cancer Inst 87 : 1262 1263, 1995
- 2) 高橋 豊 : Tumor Dormancy Therapy, 癌治療の新たな戦略. 医学書院, 東京, 2000, p87 92
- 3) Fukuoka M, Niitani H, Negoro S et al : A phase II study of CPT-11, A new derivative of camptothecin, in patients with previously untreated non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 11 : 16 20, 1992
- 4) 竹内正七, 土橋一慶, 野田起一郎ほか : 子宮頸癌および卵巣癌に対するCPT-IIの後期第II相臨床試験. 癌と化療 18 : 1681 1689, 1991
- 5) ニツ木浩一, 涌井 昭, 中尾 功ほか : 再発, 進行胃癌に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の後期第II相臨床試験. 癌と化療 21 : 1033 1038, 1994
- 6) Shimada Y, Yoshino M, Wakui A et al : Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in the patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 12 : 909 913, 1993
- 7) Cunningham D, Pyhnen S, James R. D et al : A phase III multicenter randomized study of CPT-11 versus supportive care alone in patients with 5FU resistant metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 17 : 1, 1998
- 8) Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N et al : A phase III multicenter randomized trial comparing CPT-11 to infusional 5FU regimen in patients with advanced colorectal cancer after 5FU failure. Proc Am Soc Clin Oncol 17 : 256, 1998
- 9) 細川真澄男 : 癌細胞の免疫逃避機構. Mebio 13 : 37 43, 1996
- 10) Browder T, Butterfield CE, Kraling BM et al : Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. Cancer Res 60 : 1878 1886, 2000
- 11) Takahashi Y, Mai M, Taguchi T et al : Prolonged stable disease effects survivals in patients with solid gastric tumor : Analysis of phase II studies of doxifluridine. Int J Oncol 17 : 285 289, 2000

Low-Dose CPT-11 for Inducing Tumor Dormancy in Metastatic Colon and Gastric Cancers for

Yutaka Takahashi, Hidekazu Kitakata and Masayoshi Mai
Surgical Oncology, Cancer Research Institute, Kanazawa University

We tried a new regimen with frequent administration of low-dose CPT-11 to reduce side effects without any impairing efficacy, administering 25mg/m² of CPT-11 continuously on days 1, 2, and 3 of each week in 8 patients with metastatic colon cancer and 8 with metastatic gastric cancer. Grade-3 marrow depression occurred in only 3 patients. Of our 16 patients, 8 had PR, 7 had NC, and 1 had PD, showing a 50% efficacy. Time to progression (TTP) averaged 5.3 months and median survival time (MST) 11.5 months, significantly superior to results for the conventional CPT-11 regimen. These results suggest that the low-dose CPT-11 regimen is promising and potential by reduces side effects and strengthens the antitumor effect, inducing prolonged TTP and survival.

Key words : low dose chemotherapy, tumor dormancy, CPT-11

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 393 396, 2001]

Reprint requests : Yutaka Takahashi Surgical Oncology, Cancer Reseach Institute, Kanazawa University
4 86 Yoneizumi, Kanazawa, 921 8044 JAPAN