

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

産婦人科の実際 (1998.10) 47巻11号:1927～1932.

当科におけるCPT-11使用症例の効果・副作用の検討

加藤育民, 渡辺まり子, 早川和彦, 山崎知文, 伊藤智雄



当科における CPT-11 使用症例の 効果・副作用の検討

加藤 育民* 渡辺 まり子* 早川 和彦*
山崎 知文* 伊藤 智雄**

CDDP を含む多剤併用療法に抵抗、耐性を示す子宮頸癌、卵巣癌にたいして、当科では、1996 年 12 月より、塩酸イリノテカン (CPT11) を使用した。現在、CDDP に抵抗性があるといわれる明細胞腺癌症例をふくむ 5 症例に塩酸イリノテカンを使用し、2 症例で腫瘍の縮小、4 症例で腫瘍マーカーの減少を認めた。副作用としては、全症例に嘔気を認め、その他として嘔吐、骨髄抑制、脱毛、肝機能障害を認めている。今回、現時点までの投与症例の治療方法・治療効果・副作用を検討したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

はじめに

婦人科癌にたいする化学療法は、Cisplatin (CDDP) を key drug としての多剤併用療法が主体をしめている。しかしながら奏効期間は多くの場合、一時的なものにとどまり、進行癌や再発症例への救命率は依然として上昇していないのが現実である。

当科においても、CDDP を含む多剤併用療法に抵抗する症例にたいし、Second line chemotherapy の選択に苦慮している。

1996 年 12 月より、CDDP を含む多剤併用療法に抵抗する子宮頸癌および卵巣癌の進行・再発症例 (子宮頸癌 1 例・卵巣癌 2 例・重複症例 2 例) に塩酸イリノテカン (以下、CPT-11) を使用した。

今回、現時点までの投与症例の効果・副作用を検討したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

*Yasuhito KATO, Mariko WATANABE,
Kazuhiko HAYAKAWA, Tomofumi YAMA-
ZAKI

釧路労災病院産婦人科

**Tomoo ITO

同 病理

〒 085-0052 釧路市中園町 13-23

I. 症 例

症例は、治療開始順に表示した (表 1~5)。

<症 例 1 >

経 過: 子宮頸部腺癌で、1994 年 8 月、広汎子宮全摘術、1996 年 3 月腹壁に単発的に転移しこれを切除し、MEP 療法施行するも 1996 年 10 月、同部位に直径 3 cm の再度の転移を認めた。腫瘍摘出後、1996 年 12 月より治療を開始した。

方 法: CPT11 60 mg/m² day 1.8.15, CDDP 15 mg/m² day 12~15/1 コース、2 週休薬

効 果: 腹壁腫瘍摘出後、3 カ月経過するが、画像による再発所見を認めず、血清腫瘍マーカー値 (CEA, CA199) の低下を認め、治療継続中で、4 コース終了している。

副作用: 軽度の悪心、嘔吐、Grade 3 の白血球数減少、血小板数減少を認めた。白血球数減少は 3 コース目により血小板数減少は 4 コース目に出現した。G-CSF, M-CSF 製剤にて対応できた。

<症 例 2 >

経 過: 卵巣の明細胞腺癌で、1996 年 10 月腹式子宮全摘術、両側付属器摘出術、CAP 療法施行した。傍大動脈リンパ節は鷲卵大に腫脹し、周囲血管を巻き込んでいたため摘出不能であった。術後これを治療効果判定部位とし、CAP 療法施行を開始した。腫瘍の縮小、血清腫瘍マーカー値の低下は認められず

表 1 症 例

症例	年齢	病名, 臨床進行期	病理組織	前治療	前治療 Regimen	CDDP 総投与量
1 Y.M	47	子宮頸部癌 I b	adeno carcinoma	RH	MEP	525
2 M.A	41	卵巣癌 IIIc	clear cell	ATH BSO	CAP	500
3 N.U	46	卵巣癌 再発	poor differentiated	ATH BSO	CAP	180
4 T.N	53	子宮体癌 I b 卵巣癌 IIc	clear cell clear cell	ATH BSO	CAP	800
5 H.A	31	子宮体癌 I a 卵巣癌 I c	andometrioid endometrioid	SRH BSO	CAP	800

表 2 症例背景 (CPT-11 治療前の状態)

症例	治療開始年齢	初診時から 投与開始月数	P.S.	再発部位	治療開始前の 腫瘍マーカー
1 Y.M	50	27	0	腹壁	上昇
2 M.A	41	5	0		上昇
3 N.U	47	2	0	腔断端	上昇
4 T.N	57	43	0	頭頸部リンパ節 鼠径リンパ節 腔断端	上昇
5 H.A	32	9	0		上昇

表 3 使用薬剤投与内容

症例	併用薬	投与内容	総 CPT11 量
1	CDDP	CPT11 60 mg/m ² day 1.8.15	1,200
		CDDP 15 mg/m ² day 12~15	
2	MMC	CPT11 100 mg/m ² * day 1.8.15	980
		MMC 7 mg/m ² day 1.15	
3	CDDP	CPT11 60 mg/m ² day 1.8.15	900
		CDDP 15 mg/m ² day 11~15	
4	MMC	CPT11 60 mg/m ² day 1.8.15	600
		MMC 7 mg/m ² day 1.15	
5	MMC	CPT11 60 mg/m ² day 1.8.15	900
		MMC 7 mg/m ² day 1.15	

*1 コース目の day 15 より 60 mg/m² に変更

経過した。その後、腫瘍マーカーの上昇を認めたため非寛解と判断し、1997年2月より本治療を開始した。

方 法: CPT11 100 mg/m² day 1.8.15, MMC 7 mg/m² day 1.15/1 コース, 2 週休薬

効 果: 鷲卵大の傍大動脈リンパ節は、画像上縮

小せず、血清腫瘍マーカー値 (CA199) の最上昇を認めたため、同治療 3 コースにて中止した。

副作用: 悪心, Grade 2 の GOT, GPT 上昇, Grade 3 の白血球数減少, 血色素量の減少が認められた。GOT, GPT 上昇は、1 コース時におこり、CPT11 を 100 mg/m² より 60 mg/m² に減量し、肝

表 4 治療効果

症例	腫瘍効果	腫瘍マーカー
1	腹壁腫瘍摘出術後 再発所見なし	低下
2	変化なし	上昇
3	腫瘍の縮小 (60%)	低下
4	腫瘍の縮小 (70%)	低下
5	再発所見なし	低下

表 5 副作用

	嘔気・嘔吐	白血球数減少	血色素量減少	血小板数減少	その他
1	○ (2)	○ (3)		○ (3)	
2	○ (1)	○ (3)	○ (3)		肝機能障害 (2)
3	○ (1)				
4	○ (1)	○ (3)	○ (2)		脱毛 (2)
5	○ (2)				

() Grade

庇護剤の投与にて正常値へ回復した。白血球数減少には、G-CSF 製剤にて対応し、血色素量の減少に対しては輸血を施行した。血色素量の減少に関しては、前治療の CAP 療法時より Grade 2 の減少が認められ、CPT11 のみから発現したものではなく、相乗的な作用による貧血と考えられた。

<症例 3>

経過: 他医より紹介された卵巣癌 (poor differentiated adenocarcinoma) 症例で、前医にて 1995 年 10 月腹式子宮全摘術と両側付属器摘出術施行された。1996 年 12 月腔断端に再発し、両足の浮腫を認め、CAP 療法 1 コース施行するも、骨盤内の腫瘍に変化を認めず、血清腫瘍マーカー値の上昇を認めたため 1997 年 1 月当科受診。CAP 療法が前医にて 1 コースしか施行されていなかったため、当科にて再度 CAP 療法を施行したが、血清腫瘍マーカー値の低下、臨床所見の軽快を認めず、非寛解と判断し、治療を開始した。

方法: CPT11 60 mg/m² day 1.8.15, CDDP 15 mg/m² day 12~15/1 コース, 2 週休薬

効果: 3 コース終了時の CT, 超音波検査において骨盤腫瘍は 60% の縮小を認め、血清腫瘍マーカー

値 (CA125, CA153) も低下した (図 1)。また、腔断端細胞診にて悪性細胞は消失した。同治療は、継続中で、3 コース終了している。

副作用: 軽度の悪心のみであった。

<症例 4>

経過: 子宮体癌、卵巣癌 (どちらも明細胞腺癌) の重複癌で、1993 年 7 月腹式子宮全摘術、両側付属器摘出術、CAP 療法施行した。1996 年 12 月頸部リンパ節、鼠径リンパ節に転移を認めたため、1997 年 2 月より治療を開始した。

方法: CPT11 60 mg/m² day 1.8.15, MMC 7 mg/m² day 1.15/1 コース, 2 週休薬

効果: 左頸部リンパ節において、2 コース終了時、CT にて 70% の縮小を認めた。また、鼠径リンパ節摘出術を施行し、病理組織診断にて、腫瘍の壊死を認め、治療効果を認めた (図 2, 3)。

しかし、前化学療法 (CAP 療法) 時に副作用が強く発現していたことより、患者の化学療法への嫌悪感があり、2 コース終了時に頸部のリンパ節が縮小したため、治療中止を希望され、同治療を中止し、放射線療法施行した。

副作用: 悪心、Grade 3 の白血球数減少、Grade 2

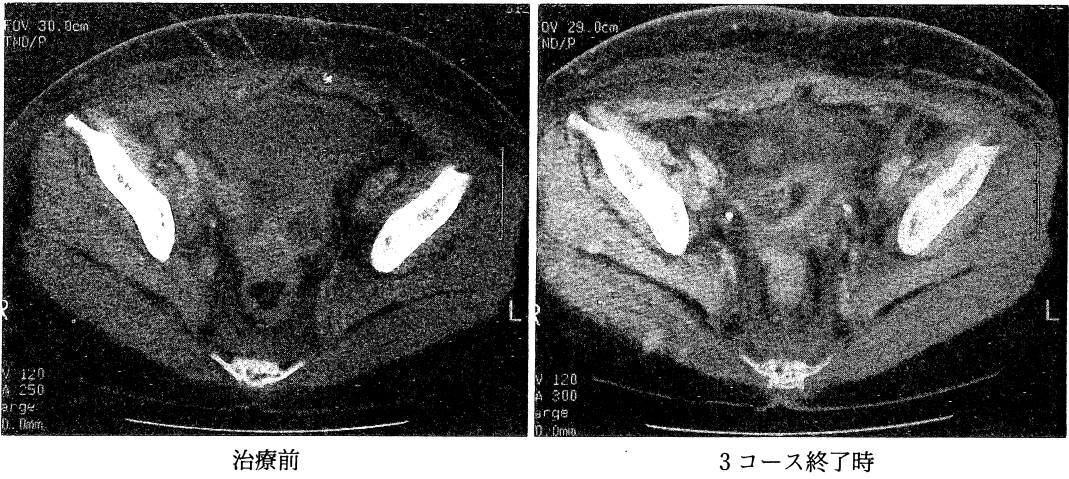


図 1 症例 3 CT

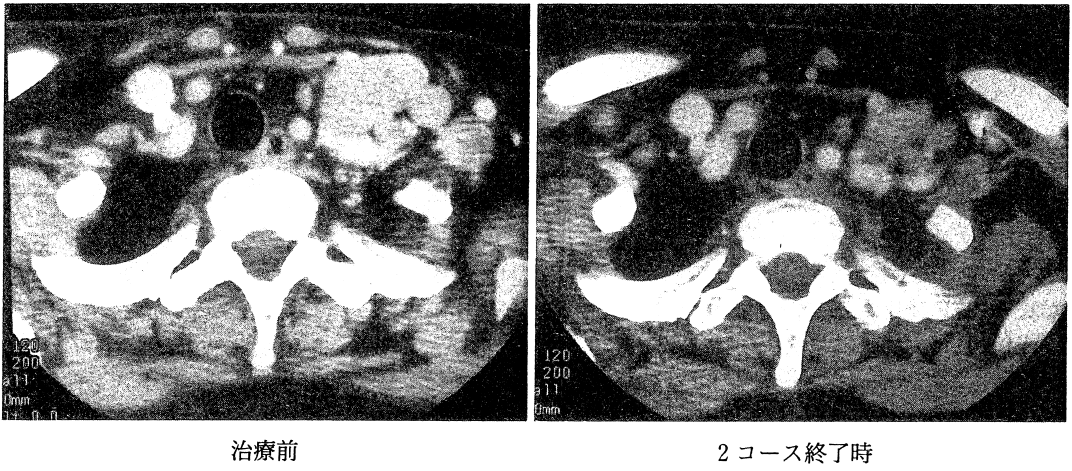
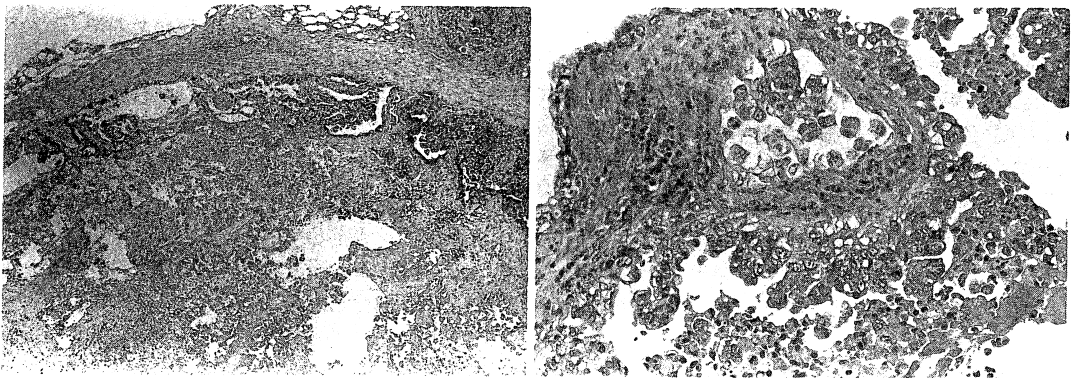


図 2 症例 4 CT



広範な地図状の壊死

管状構造を示す明細胞腺癌部位

図 3 症例 4 頸部リンパ節摘出病理

の血色素量減少, Grade 2 の脱毛をみとめた。白血球数減少には, G-CSF 製剤にて対応し, 血色素の減少に対しては輸血を施行し, 重篤にはいたらなかった。

<症例 5>

経過: 子宮体癌, 卵巣癌 (どちらも類内膜癌) の重複癌で, 1995 年 6 月, 準広汎子宮全摘術, 両側付属器摘出術, CAP 療法施行した。明らかな再発腫瘍は認められないが, 血清腫瘍マーカー値の上昇を認めたため非寛解と判断し, 1997 年 3 月より治療を開始した。

方法 CPT11 60 mg/m² day 1, 8, 15, MMC 7 mg/m² day 1, 15/1 コース, 2 週休薬

効果: 上昇していた血清腫瘍マーカー値 (CA546, CA724) は低下し, 画像上再発所見は, 現時点では認められない。同治療は, 継続中で, 3 コース終了している。

副作用: Grade 2 の嘔吐が認められるのみであった。

II. 考察

婦人科癌にたいする集学的治療の一翼を化学療法が担っていることは, 異論のないところである。現在のところ, 化学療法は, CDDP を key drug としての多剤併用療法が主体をめている。

しかしながら, 腫瘍の組織型によっては CDDP の効果が少ないものもあり, 卵巣癌においては, 明細胞腺癌, 粘液性腺癌などが報告されている¹⁾。また, CDDP に効果が認められていた組織型でも治療回数が増えるにつれ CDDP に耐性を認める報告がなされている²⁾³⁾。

したがって, 投与量・投与経路の工夫が叫ばれている以外に, 新薬の登場を待ち望む報告も多いのが現状である。当科においても, CDDP を含む多剤併用療法を施行しているが, 初回, 抗腫瘍効果を認めた症例であっても, 再発時に効果を認めず CDDP に耐性と考えられる症例を多く経験し, 次の治療方法選択に苦慮している。

CPT11 は, 前期第 2 相臨床試験⁴⁾ では, 子宮頸癌 42.9%, 卵巣癌 21.4% の抗腫瘍効果が認められ, 後期第 2 相臨床試験⁵⁾ で卵巣癌 55 例 (CDDP を含む前治療施行 52 例) に 13 例の PR, 奏効率 23.6% が認められている。当科としても, これらの報告をもとに 1996 年 12 月より 5 症例に CPT11 を使用した。

使用にあたり, 臨床試験時の副作用や死亡症例が存在することを十分に考慮し, 投与患者の治療前検

査を十分に行い, 投与患者・家族に時間をかけて説明し同意を得て施行した。

投与内容としては, CPT11 単独療法, CPT11 と CDDP 併用療法, CPT11 と MMC 併用療法が報告⁶⁾⁷⁾ されているが, 当科としての方針としては, 併用療法を選択した。

併用薬の選択方法として, 前治療の総 CDDP 量にて決定した。CDDP の多いものは, 耐性が発現している可能性が高いと判断し, MMC を併用し, それ以外を CDDP を併用薬とした。投与量・投与方法としては, 多数の報告を参考とした^{6)~9)}。

はじめの使用症例となる症例 1 に対し, 前治療が MEP 療法 (MMC, CDDP を両者使用) であったため, 併用薬を CDDP とした。regimen は CPT11 は, 60 mg/m² を day1, 8, 15 に CDDP は 60 mg/m² を day12~15 に分割投与した。すなわち, 治療開始時は, CPT11 を単独で投与し, 後半に CDDP を分割投与した。この投与方法により, 副作用が出現した場合, どの薬剤によるものか判断でき, また, 途中で中止する場合, CDDP 量を減量できると考えた。症例 2 では, CPT11 量を 100 mg/m² に増加したところ, 副作用として血清トランスアミラーゼ値の上昇, 骨髄抑制が認められた。1 コース目の day15 より CPT11 を 60 mg/m² に減量したところ肝機能検査値の異常は認められなかったため, その後, 60 mg/m² にて継続している。

以後の症例の投与内容は, 報告以外に症例 1, 2 も参考に決定した。治療効果としては, 症例 3, 4 において, 画像上での腫瘍の縮小を認め, 病理組織学的にも抗腫瘍効果があることが明らかとなった。とくに, 症例 4 は, CDDP の効果が少ないといわれる明細胞腺癌症例で画像上, また病理診断上効果を認めることができた。血清腫瘍マーカー値の推移をみると, 症例 2 以外のすべての症例で血清腫瘍マーカー値の低下を認めた。以上より, 現時点において, CPT11 は, CDDP 耐性の組織に対しても, 抗腫瘍効果の高い薬剤と考えられた。

副作用としては, 悪心が全症例に認められ, 嘔吐になった症例もあった。しかし, 前治療時よりも, 悪心・嘔吐は軽度で 5HT₃ 製剤にて対応できるので, 苦痛は少ないとのコメントを症例患者から得ている。その他の副作用として, 白血球 (好中球) 数減少, 血色素量減少, 血小板数減少, 肝機能障害, 脱毛が認められた。

白血球数減少対策としては, G-CSF 製剤, 血色素

量減少に対し輸血，血小板数減少に M-CSF 製剤を使用し，支持療法下にて対応することが可能であった。

また，P. S. 不良例や消化器系に病巣を有する転移性癌では下痢が高頻度に発生し，重症化の報告¹⁰⁾もあるが，当科においては，15 コース中，下痢の発現は認められなかった。

その理由については，投与コースが 15 コースと少なく結論としては言及できないが，当科での症例は全身状態のよい P.S.O の症例であったこと，消化器系への転移を認めない症例であったことが考えられる。また，CPT11 の投与量が，60 mg/m² 前後では下痢の発現は少ないのではないかと考察した。

杉山らの報告¹¹⁾では，CPT11，CDDP 併用 regimen は 50～60 mg/m² の投与量において毒性は支持療法下で救済される範囲内であり，また，効果については，CDDP 治療後の再発卵巣癌治療での有効性を示唆している。当科の症例からも併用療法において CPT11 の regimen は 50～60 mg/m² の投与量が至適投与量ではないかと考えられた。

おわりに

当科において，子宮頸癌再発症例，卵巣癌再発症例にたいして，CPT11 を含む化学療法を 5 例経験した。治療効果としては，画像上の腫瘍の縮小，病理組織診断上有効と判断する症例を経験し，CPT11 は，抗腫瘍効果のある薬剤と考えられた。とくに，CDDP 抵抗性と考えられる明細胞腺癌の再発症例に有効であった 1 症例を認め有用性が示唆された。CPT11 は，下痢による副作用が重篤になるケースがあるといわれているが，15 コース施行している現在，下痢を発現した症例は認めなかった。発現した副作用としては，嘔気・嘔吐，白血球数減少，色素量減少，血小板数減少，肝機能障害，脱毛を認め，重篤になることはなかった。

しかし，その重篤な副作用が出現する可能性があることを念頭におき，適応・方法・使用量，併用薬の種類について今後も十分な検討を加え，個々の症例ごとに対応すべきと考えている。

文 献

- 1) 鈴木正明, 桑原慶紀: 上皮性卵巣癌での組織型別における化学療法の効果. 産婦人科の実際, 46: 41~46, 1997.
- 2) 波多江正紀: 抗癌剤耐性をめぐる諸問題 薬剤抵抗癌に対する臨床上の工夫. Oncol Chemother, 6: 321~330, 1990.
- 3) 菊池義公, 平田純子, 喜多恒和, 他: 卵巣癌の予後を規定しているシスプラチン耐性 その機構と克服. Oncologia, 27: 411~419, 1994.
- 4) 竹内正七, 高見澤裕吉, 武田佳彦, 他: 婦人科領域悪性腫瘍に対する CPT-11 の前期第 II 相臨床試験. 癌と化療, 18: 579~584, 1991.
- 5) 竹内正七, 他: 子宮頸癌および卵巣癌に対する CPT-11 の後期第 II 相臨床試験. 癌と化療, 18: 1681~1689, 1991.
- 6) 杉山 徹, 西田 敬, 片岡明生, 他: 卵巣癌における塩酸イリノテカン (CPT-11) とシスプラチン (CDDP) の併用療法の検討. 日産婦誌 48: 827~834, 1996.
- 7) 清水敬生, 梅沢 聡, 荷見勝彦: 卵巣明細胞癌に対する CPT11 と Mitomycin C (MMC) の併用療法. 癌と化学療法, 23: 587~593, 1996.
- 8) 喜多恒和, 菊地義公, 永田一郎, 他: 上皮性卵巣癌に対する Second および thirdline chemotherapy の成績. Oncology & Chemotherapy, 13(2): 87~94, 1997.
- 9) 大野 勉, 三浦明香, 吉田雅人, 他: 卵巣 Clear Cell Carcinoma に対する塩酸イリノテカンの使用経験. 山形県病医誌, 31: 61~64, 1997.
- 10) 新医薬品承認審査概要 (SAB) No.1 (改訂版) 塩酸イリノテカン: 厚生省薬務審査課編, 112~130, 1995.
- 11) 杉山 徹, 西田 敬, 片岡明生, 他: Second-line chemotherapy として Irinotecan (CPT-11) と Cisplatin 併用化学療法が奏効した再発卵巣癌の 2 症例. J Jpn Soc Cancer Ther, 10: 1789~1794, 1995.

* * * *

* * * *