

進展期肺癌の化学療法に関する研究

第 2 編

肺非小細胞癌における cis-platinum, vindesine, bleomycin (PVB) と mitomycin C, vindesine, bleomycin (MVB) の無作為化比較試験について

(岡山大学医学部第二内科学教室 (主任: 木村郁郎教授))

小 澤 志 朗

(昭和61年 7 月11日受稿)

Key words: 肺非小細胞癌, 化学療法
cis-platinum, mitomycin C

は じ め に

肺小細胞癌における化学療法は、ここ10数年間にめざましい進歩をとげ、効果的な多剤併用を導入することにより明らかな延命が認められるようになってきたが、肺癌の80%以上を占める非小細胞癌 (扁平上皮癌, 腺癌, 大細胞癌) の化学療法感受性は肺小細胞癌に比して低く、いまだ満足すべき成績を得るに至っていない。しかし、この数年間、cis-platinum (CDDP), vindesine (VDS), etoposide (VP-16), ifosfamide などの新しい薬剤が非小細胞癌の治療に導入されるにいたり、徐々ではあるが治療成績の向上が認められつつあるように思われる。とくに CDDP は第2相試験の結果、非小細胞癌に対しもっとも有効な薬剤のひとつであると評価され¹⁾、本剤と VDS 併用療法では40%以上の奏効率が得られたとする成績がいくつか報告されつつある²⁾。この結果、現在では CDDP, VDS 併用療法は進展期非小細胞癌の標準的治療であるとする見方さえあるが、非小細胞癌の化学療法の治療成績 (奏効率, 生存期間など) には、performance status (PS), 病期など、対象症例の予後因子の関与がもっとも大きいとされており³⁾、この治療法が明らかに有用であると結論

するためには適正な比較試験が必要と考えられた。

mitomycin C (MMC) は、非小細胞癌の治療の中で広く用いられている薬剤のひとつであり、最近の第2相試験の成績からも19-26%という CDDP に匹敵する高い奏効率が示されている^{4,5)}。よって著者は、CDDP と MMC を比較することにしたが、対象が初回治療例であることを考慮した場合、単剤による比較試験は不適切であり、この2剤を多剤併用療法の中で比較することが適当であると考えられた。著者は、CDDP あるいは MMC との併用に用いる薬剤として VDS と bleomycin (BLM) をとりあげたが、VDS については、単剤で非小細胞癌に明らかな活性を示し、しかも CDDP との併用効果が示唆されているということがその理由である。BLM の奏効率は、非小細胞癌において必ずしも高いとはいいがたいが、副作用としての骨髄抑制を無視できること、少量持続投与により治療指数の改善とともに肺毒性軽減の可能性が示唆されている^{6,7)} ことなどに注目し、本剤を併用することにした。

本論文は、非小細胞癌治療における CDDP の有用性を検定する目的で行った、CDDP, VDS, BLM 併用療法と MMC, VDS, BLM 併

用療法の無作為化比較試験の成績を報告するものである。

対象と方法

対象症例は、1982年6月より1985年7月までの期間に、岡山大学第二内科において組織診または細胞診により肺非小細胞癌と確定診断された症例のうち、以下の条件を満足する症例を対象とした。すなわち、1) 初回治療例であること、2) 評価可能病変を有していること、3) 病期はⅢ、Ⅳ期の進展期症例であること、4) 年齢75才以下であること、5) PSはgrade 0-3の範囲内にあること、6) 肝、腎および肺機能がよく保たれていること、などの諸条件である。とくに6)に関してはその治療法の中に腎毒性を有するCDDPおよび肺毒性を有するBLMを含むところから、血清クレアチニン1.2 mg/dl以下、クレアチニンクリアランス (CCr) 60l/day以上、%VC 70%以上、PaO₂ 70%以上、DLco 70%以上という厳格な適格条件を設定した。

CDDP, VDS, BLM併用療法(PVB)とMMC, VDS, BLM併用療法(MVB)への割りつけは、層別化因子をPS (grade 0-1とgrade 2-3)と組織型(扁平上皮癌と腺癌、大細胞癌)にした層別化割りつけ法によって行った。両治療法の薬剤投与量およびスケジュールを表1に示す。

PVB併用療法では、CDDP 100 mg/m²を第1日に点滴静注、BLM 3.4 mg/m²をニプロ社製持続注入器により、第1日より第5日までの5日間連続皮下投与、VDS 3.0 mg/m²を第1日および第8日に静注した。これを1サイクルとし、4週毎にくり返し投与した。CDDP投与にあたっては、投与前夜より投与前までの間に1ℓの電解質補液を行い、続いてマンニトール200 mlに溶解したCDDPを約4時間で点滴静注、その後2ℓあるいはそれ以上の電解質補液を行い、尿量の確保につとめた。悪心、嘔吐などの上部消化器症状の対策として、CDDP投与直前にprednisolone 100 mgを投与した。またBLM皮下投与による局所反応を防止するため、prednisolone 1日量10 mgをBLMとともに持続注入した。MVB併用療法の場合は、CDDPにかわりMMC 10 mg/m²を第1日に静注し、BLM, VDSはPVB療法と同量を同スケジュールで投与した。各々の治療でPDと判定された場合は、もう1つの治療法にきりかえること(cross-over)を原則とした。70才以上の症例ではBLMの投与は3日間とし、また肺機能検査上のパラメーターが有意に悪化した場合にはBLMの投与を中止した。CDDPの投与にあたっては、CCr 50-60%あるいはクレアチニン1.2-1.5 mg/dlの場合はCDDPの30%減量を行い、これ以下に

表1 CDDP, VDS, BLM併用療法(PVB)およびMMC, VDS, BLM併用療法(MVB)における薬剤投与量およびスケジュール

CDDP, VDS, BLM併用療法(PVB)

Drug	Dose (mg/m ²)		Given on :
Cis-platinum	100	i.v. (drip infusion : 4 hrs)	Day 1
Bleomycin	3.4	s.c. (continuous infusion)	Day 1-5
Vindesine	3.0	i.v. (push)	Day 1 and 8

Cycles were repeated q. 4 weeks

MMC, VDS, BLM併用療法(MVB)

Drug	Dose (mg/m ²)		Given on :
Mitomycin C	10	i.v. (push)	Day 1
Bleomycin	3.4	s.c. (continuous infusion)	Day 1-5
Vindesine	3.0	i.v. (push)	Day 1 and 8

Cycles were repeated q. 4 weeks

低下した場合は投与を中止することとした。椎骨、脳など重篤な後遺症を残す可能性のある臓器への転移例に対しては、それぞれ、局所への放射線治療法の併用を可とした。

治療効果判定および奏効期間は日本肺癌学会基準に⁸⁾準じた。すなわち、臨床的に観察し得るすべての病巣が完全に消失し、かつ4週以上持続したものを complete response (CR)、腫瘍の直交する長径と短径の積が50%以上縮小するか、もしくは一方向測定で30%以上縮小し、かつ新病変の出現がなく4週以上持続するものを partial response (PR)、PRに達しないが2方向径の積が25%以上縮小したものを minor response (MR)、縮小率がMRに達しないものを no change (NC)、測定病変の積が25%以上の増大、もしくは新病変の出現したものを progressive disease (PD) とした。治療効果判定のためには、各サイクルごとに断層撮影を含む胸部X線検査を実施し、腫瘍影の計測を行うとともに、遠隔転移部位については腹部CTなど、治療前に行

ったと同じ検査をくり返して行い、両者を対比することによって評価した。

有意差検定の方法としては、生存期間に関しては generalized Wilcoxon test を、その他は、Fisher の exactly probability test もしくは t 検定を用いた。

成 績

両治療群あわせて48例が本試験に登録されたが、PVB群の1例では治療の同意が得られず脱落し、最終的にはPVB群23例、MVB群24例についての評価が可能であった。両群の臨床的特徴の詳細を表2に示す。PVB群は、男性14例、女性9例で年齢の中央値は63才(34才～74才)、PSはgrade 0-1が19例、2-3が4例であった。病期はⅢ期が7例、Ⅳ期が16例で、Ⅳ期症例の転移臓器は、骨、リンパ節がそれぞれ6例(38%)ともっとも多く、続いて対側肺31%、脳19%、肝6%の順で、平均転移臓器数は1.4であった。組織型は腺癌が17例ともっとも

表2 CDDP, VDS, BLM 併用療法 (PVB) 群および MMC, VDS, BLM 併用療法 (MVB) 群の臨床的特徴

	CDDP, VDS, BLM	MMC, VDS, BLM
No. of patients	23	24
Sex (male/female)	14/9	16/8
Median age (range)	63 (34-74)	56 (40-74)
Performance status		
0-1	19	21
2-3	4	3
Stage		
Ⅲ	7	2
Ⅳ	16	22
Distant metastasis		
Bone	6 (38%)	11 (50%)
Lymph node	6 (38%)	8 (36%)
Lung	5 (31%)	8 (36%)
Brain	3 (19%)	6 (27%)
Liver	1 (6%)	2 (9%)
Others	1 (6%)	4 (18%)
Average no. of metastasis (range)	1.4 (1-4)	1.8 (1-4)
Histology		
Squamous cell carcinoma	5	6
Adenocarcinoma	17	16
Large cell carcinoma	1	2

多く、扁平上皮癌5例、大細胞癌1例であった。一方、MVB群は、男性16例、女性8例、年齢の中央値56才（40才－74才）、PSは grade 0-1 が21例、2-3 が3例であった。病期についてみると、Ⅲ期が2例、Ⅳ期が22例で、Ⅳ期症例の転移臓器は同様に、骨が11例（50%）ともっとも多く、続いてリンパ節36%、肺36%、脳27%、肝9%の順で平均転移臓器数は1.8であった。また組織型が腺癌16例、扁平上皮癌6例、大細胞癌2例であった。両群間における性、年齢、PS、病期、組織型の比較では、MVB群に比しPVB群でやや年齢が高く、Ⅲ期症例が多い傾向ではあったが、これらを含め両群間に有意差は認められなかった。

両治療群における治療サイクル数は（表3）、PVB群で平均3.2サイクルで、各薬剤平均投与量は、CDDP378mg、VDS28mg、BLM57mgであった。またMVB群では、平均3.0サイクルの治療が行われ、各薬剤平均投与量は、MMC42mg、VDS27mg、BLM49mgであり、VDS、BLMの投与量は両群間に差はなかった。

表4に両群間の治療効果を示す。PVB群で

は、評価可能例23例中8例（35%）にPRが得られ、MR8例（35%）、NC6例（26%）、PD1例（4%）であった。一方、MVB群では24例中PR7例（29%）、MR2例（8%）、NC10例（42%）、PD5例（20%）であった。CRは両群ともに認められず、PR以上の奏効率はPVB群35%、MVB群29%とほぼ同等の結果であったが、MRをも含めて奏効率を算出した場合には、PVB群70%に対しMVB群では37%であり、PVB群の奏効率は有意に（ $P<0.05$ ）高かった。組織型別での効果をみると（表5）、腺癌、大細胞癌ではPVB群で18例中6例（33%）がPR、MVB群でも18例中6例（33%）にPRが得られ両群の奏効率は同率であった。また症例数は少ないが、扁平上皮癌ではPVB群で5例中2例、MVB群で6例中1例にPRが得られた。

PDとなった症例のうち、PVB群からMVB群にcross-overされた10例中1例（10%）にPRが得られ、またMVB群からPVB群にcross-overされた13例中4例（30%）にMRが得られた。

表3 CDDP、VDS、BLM併用療法（PVB）とMMC、VDS、BLM併用療法（MVB）における治療サイクル数および薬剤投与量の比較

	CDDP、VDS、BLM	MMC、VDS、BLM
No. of cycle : Mean (Range)	3.2 (1-6)	3.0 (1-7)
Total dose of individual drugs : Mean (Range)		
Cis-platinum	378 (100-900) mg	—
Mitomycin C	—	42 (14-105) mg
Vindesine	28 (9-70) mg	27 (9-58) mg
Bleomycin	57 (15-100) mg	49 (25-100) mg

表4 CDDP、VDS、BLM併用療法（PVB）およびMMC、VDS、BLM併用療法（MVB）の治療効果

Treatment	No. of patients evaluated	No. (%) of			
		PR	MR	NC	PD
CDDP、VDS、BLM	23	8 (35)	8 (35)	6 (26)	1 (4)
MMC、VDS、BLM	24	7 (29)	2 (8)	10 (42)	5 (20)
Total	47	15 (32)	10 (21)	16 (34)	6 (13)

CDDP : cis-platinum, VDS : vindesine, BLM : bleomycin, MMC : mitomycin C

PR 症例の最大効果発現までの治療サイクル数は、PVB 群では1ないし3サイクルで中央値2サイクル、MVB 群でも3サイクルまでに効果が得られ、その中央値は1サイクルであった。PR 例における全奏効期間（治療開始から増悪確認までの期間）は、PVB 群で2.0ないし7.0ヶ月、中央値5.5ヶ月、MVB 群で2.0ないし7.0ヶ月、中央値5.5ヶ月であり、いずれも比較的短期間の奏効期間にとどまった。

次に、治療法別の生存期間を Kaplan-Meier 法により図1に示す。両群の生存曲線は、ほぼ類似しており、統計学的有意差は認められなかった。すなわち、PVB 群では23例中8例が生存中でprojected median survival time (MST) は10.0ヶ月、MVB 群では24例中4例が生存中

でMSTは8.5ヶ月であった。

次に2つの併用療法の副作用について述べる。血液毒性についてみると（表6）、両群ともに血小板減少よりは白血球減少が高頻度であり、その程度も両群ほぼ同程度のものであった。すなわち、 $3,000/\mu\text{l}$ 未満の白血球減少は、PVB 群で73%、MVB 群で88%に出現し、うち $1,000/\mu\text{l}$ 未満の減少がそれぞれ26%、17%に認められた。しかし、白血球減少に伴う重篤な感染症はいずれの治療法においても経験されなかった。血小板減少は $100,000/\mu\text{l}$ 未満の減少がPVB 群で9%、MVB 群で13%と比較的軽微であった。その他の副作用を表7に示す。全例に脱毛が認められ、上部消化器症状は、食欲不振などの軽度なまでのを含めるといずれの治療群において

表5 CDDP. VDS. BLM 併用療法 (PVB) および MMC. VDS. BLM 併用療法 (MVB) における組織型別の治療効果

Histology	CDDP. VDS. BLM				MMC. VDS. BLM			
	No. of patients evaluated	No. (%) of			No. of patients evaluated	No. (%) of		
		PR	MR	NC/PD		PR	MR	NC/PD
Squamous cell carcinoma	5	2 (40)	1 (20)	2 (40)	6	1 (17)	1 (17)	4 (67)
Adenocarcinoma/ large cell carcinoma	18	6 (33)	7 (39)	5 (28)	18	6 (33)	1 (6)	11 (61)
Total	23	8 (35)	8 (35)	7 (30)	24	7 (29)	2 (8)	15 (63)

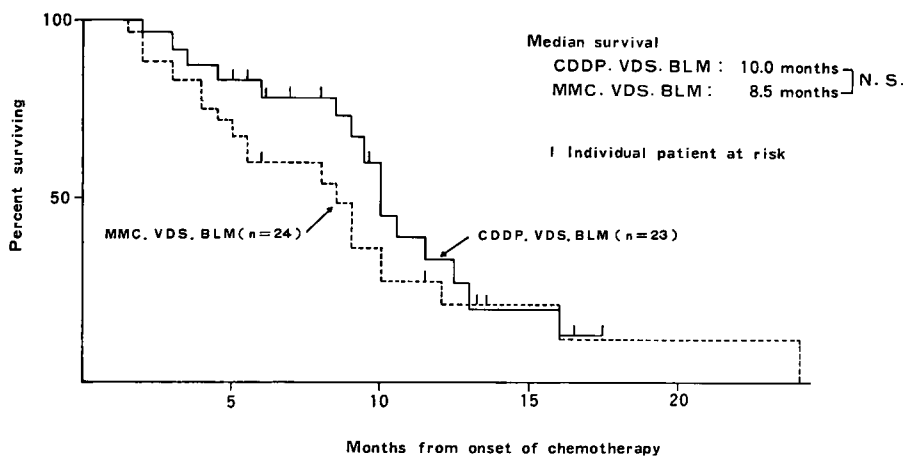


図1 CDDP. VDS. BLM 併用療法 (PVB) 群および MMC. VDS. BLM 併用療法 (MVB) 群の生存期間

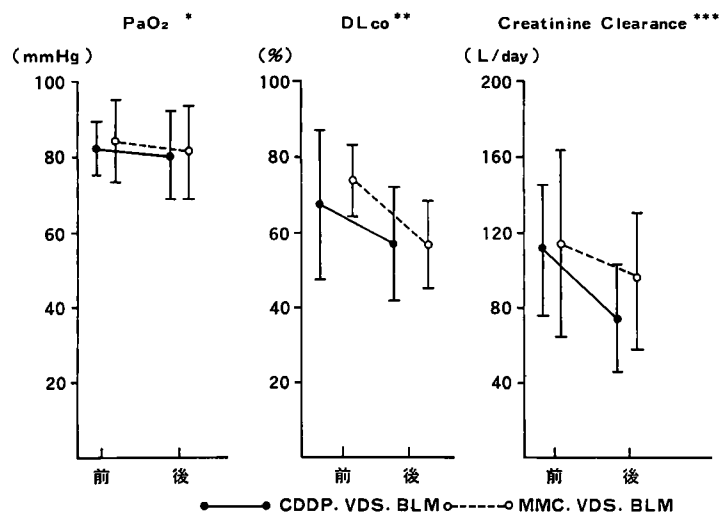
表6 CDDP, VDS, BLM 併用療法 (PVB) および MMC, VDS, BLM 併用療法 (MVB) における血液毒性

	No. (%) of patients	
	CDDP, VDS, BLM	MMC, VDS, BLM
Leukopenia (μ l)		
< 3,000	17 (73)	21 (88)
< 2,000	13 (57)	12 (50)
< 1,000	6 (26)	4 (17)
Thrombocytopenia (μ l)		
< 100,000	2 (9)	3 (13)
< 50,000	1 (4)	0 (0)

表7 CDDP, VDS, BLM 併用療法 (PVB) および MMC, VDS, BLM 併用療法 (MVB) におけるその他の副作用

	No. (%) of patients	
	CDDP, VDS, BLM	MMC, VDS, BLM
Alopecia	23 (100)	24 (100)
Upper G.I. toxicity		
Grade 1	1 (4)	18 (75)
Grade 2	10 (43)	2 (8)
Grade 3	10 (43)	1 (4)
Pneumonitis	0 (0)	1 (4)
Nephrotoxicity*	7 (30)	0 (0)
Skin eruption	1 (4)	0 (0)
Tinnitus	4 (17)	0 (0)
Peripheral neuropathy	9 (39)	6 (25)

* CCr < 60 (L/Day)



* 両群とも有意な低下なし, ** 両群ともに有意な低下, *** PVB群のみで有意な低下

図2 CDDP, VDS, BLM 併用療法 (PVB) および MMC, VDS, BLM 併用療法 (MVB) における PaO₂, DLco, Creatinine Clearance の治療前後の変動

もほぼ全例に認められたが、嘔吐を伴う grade 2 以上のものは、PVB 群 20 例 (87%) に対し MVB 群 3 例 (12%) であり、PVB 群において有意に ($P < 0.05$) 高率に出現した。CDDP の腎毒性として、CCr が 60 l/day 以下に低下した症例が 7 例 (30%) 経験されたが、それ以後の CDDP の投与量を調整したため腎不全に至った症例は経験されなかった。両群の治療前後の CCr を比較してみると、図 2 に示すごとくいずれの群においても低下傾向がみられ、とくに PVB 群では有意な低下が認められた。また、治療前後の肺機能パラメーターの変化では、 PaO_2 の変化には投与前後で明瞭な差はなかったが、BLM の肺障害を反映し、DLco は両群ともに有意な低下を認めた。BLM の 100 mg が投与された MVB 群の 1 例が BLM によると思われる間質性肺炎像を呈したが、副腎皮質ホルモン大量投与により軽快した。その他、VDS によると思われる末梢神経障害が PVB 群で 39%、MVB 群で 25% に認められ、CDDP によると思われる耳鳴が 4 例 (17%) に出現した。

考 案

CDDP は、Rosenberg⁹⁾ らによって抗腫瘍作用が明らかにされた白金化合物で、非小細胞肺癌においては、VDS、MMC、vinblastine (VBL)、ifosfamide などとともに単剤で 15% 以上の奏効率が確認されている数少ない薬剤の 1 つである。多剤との併用効果でも、Eagan¹⁰⁾ らが ADM、CPA との併用療法 (CAP) にて 38% の良好な奏効率を報告して以来、VDS、BLM¹¹⁾、etoposide (VP-16)¹²⁾、VBL¹³⁾ などの薬剤との併用療法が試みられており、いずれの併用療法でも 30% 以上の奏効率が示されている。なかでも、Gralla²⁾ が報告した VDS との併用療法は、10% の CR を含む 43% の奏効率が得られ、無効例に比し有効例の生存期間の延長も認められており、最近では CDDP+VDS 併用療法が非小細胞肺癌に対してもっとも効果的な併用療法と見なされているむきもある。しかし、CDDP は、副作用としての消化器症状、腎毒性が強いとされており、患者の “quality of life” という面から見れば問題があること、また、非小細胞肺癌における最

大の予後因子は PS であり、同じ PS を有する症例間では腫瘍縮小効果が必ずしも延命につながらないとする報告など^{3,14)}、ひとつの治療法を客観的に評価する上での問題がいくつか提起されつつある。したがって、CDDP が、現時点で入手可能な薬剤のうちもっとも効果的であると結論するためには、これらの奏効率、生存期間、副作用などを含めて、標準的ともいえる治療法との比較試験において評価する必要があると考えられた。

今回の比較試験では、多剤併用療法の中で CDDP と MMC を比較したが、これは対象が化学療法低感受性とされる非小細胞癌であるとはいえ、初回治療例であることを考慮したものであり、対照薬剤として MMC をあてたことを含めて、きわめて適正な試験計画であったと考えられる。また、無作為化割りつけ法による症例の片寄りをさけるため、予後因子としてもっとも比重の大きい PS のほか、病理組織型をも層別化因子としたが、結果的には PS、組織型のみならず、性、年齢、病期をも含めて両群に均等な症例分布が得られている。また、CDDP と MMC の 1 回投与量は 100 mg/m^2 と 10 mg/m^2 にしたが、これは単独投与時の標準投与量にほぼ準拠したものであり、結果的に両治療法が骨髓に対して equitoxic (表 6) であったことから投与量の設定は適正であったように思われる。また、共通の併用薬剤である VDS および BLM の総投与量も表 3 にみられるごとく両群にほとんど差がなく、治療に関しても両群間に大きな片寄りにはなかったといえることができる。

以上のように、適正な条件設定の中で CDDP、VDS、BLM 併用療法 (PVB) と MMC、VDS、BLM 併用療法 (MVB) の比較試験が行われた結果、奏効率は PVB において 35%、MVB において 29% であり、両群に著差は認められなかった。また、PR 症例における奏効期間中央値は PVB、MVB とともに 5.5 ヶ月であり、全症例の生存期間の比較においても PVB が MVB に比べて明らかに優れているとする成績は得られなかった。なお、今回の比較試験において得られた PVB 群の 35% という奏効率は、CDDP を含む併用療法が再現性をもって比較的高い奏効

率を示すことを裏づける結果であったともいえるが、Gralla ら²⁾の CDDP+VDS (奏効率43%), Israel ら¹¹⁾の CDDP+BLM (奏効率65%) 2 剤併用療法を上まわる成績ではなかった。一方、MVB 群にても29%と PVB とほぼ同等の奏効率が得られたが、MMC、VDS とともに単剤で15%以上の活性を有し、MMC+VDS 併用療法にても Luedke ら¹⁵⁾は35%、Kris ら¹⁶⁾は36%の奏効率を報告しており、臨床的にこの2剤の組みあわせによる併用効果は確かなものであろうと思われた。

両群の生存期間を比較するにあたっては、厳密には、増悪 (PD) となった以後の治療法を同一にして比較する必要があると思われるが、本試験においては PVB と MVB を互いに cross-over した。このことは study design の上で問題となるところであるが、実際には PVB から MVB への cross-over で PR が1例、MVB から PVB への cross-over で MR が4例得られたのみで、両群の生存期間への影響は少ないものと思われた。しかし、少数とは言え、cross-over により縮小効果が得られたことは、MMC と CDDP が臨床的に完全には交差耐性を示さないことを示唆しているという点では意義があったものと思われる。

副作用についてみると、CDDP を含む PVB 群では悪心、嘔吐など上部消化器症状に対し predonisolone を、腎障害に対し大量の hydration をその防止対策として用いたにもかかわらず、これらの副作用は PVB 群において明らかに高率に出現し、特に上部消化器症状は患者の "quality of life" を損う要因となった。

以上の結果からすれば、非小細胞癌に対する CDDP の治療効果は、MMC との比較において有意差がなく、副作用の点では明らかに強いことから、CDDP が非小細胞癌の化学療法において第一選択の薬剤であることは結論できないように思われる。しかし、非小細胞癌の薬剤感受性は低く、先にも述べたように現行の化学療法においては、その生存期間が腫瘍縮小効果よりも患者の PS、病期などによって規定されるという現状にあっては、比較試験が適正であればあるほど2群間の生存期間に有意差を得がたいと

する逆説も成立するであろう。Aisner ら¹⁷⁾は、非小細胞癌においては奏効率が50%に満たないならば、全症例の生存期間は治療に影響されないことを指摘しており、Lad ら¹⁸⁾もこれを裏づける成績を報告している。このことは、非小細胞癌に対する化学療法の意義そのものに対する疑問を投げかけるものであるが、適切な化学療法によって、腫瘍の縮小、延命という明らかな利益を得る症例が一定の割合で認められているのは事実であり、個々の症例の病態に即応した化学療法を否定することはできない。この意味においては、年令、腫瘍量、PS などの点で有利な症例では CDDP を含む強力な多剤併用療法を志向すべきであろうし、不利な条件を有する症例には MMC を含む多剤併用療法の効果を期待すべきであろうと結論し得よう。また、著者らが試みつつある human tumor clonogenic assay を用いた薬剤感受性試験など¹⁹⁾、個々の腫瘍の薬剤感受性を予知する検査法は、今後さらに重要な意義を持つてくるもののように思われる。

ま と め

進展期非小細胞肺癌における cis-platinum の意義を検討するため、cis-platinum, vindesine, bleomycin 併用療法 (PVB) と mitomycin C, vindesine, bleomycin 併用療法 (MVB) の2つの併用療法を無作為化比較試験により48例に投与し、評価可能例47例につき以下の結論を得た。

1. 両群ともに CR は得られず、奏効率は、PVB 群35% (8/23)、MVB 群29% (7/24)、生存期間中央値は、PVB 群10.0ヶ月、MVB 群8.5ヶ月で、PVB 群にやや良向な傾向を示したが両群に有意な差は認められなかった。
2. 副作用として、嘔吐は MVB 群に比し PVB 群で有意に高く (12%対87%)、腎毒性としての CCr の低下も PVB 群で有意に高かった。
3. PVB 群から MVB 群への cross-over で1例の PR が、MVB 群から PVB 群への cross-over で4例の MR が得られ、CDDP と MMC が臨床的に交差耐性を持たない可能性が示唆された。

以上より、進展期非小細胞肺癌において、年

令、腫瘍量、PS などの点で有利な症例では、CDDP を含む強力な多剤併用療法が、不利な条件を有する症例には MMC を含む併用療法が第一選択剤として選択されるべきものと思われた。

本論文の要旨は、第25回日本肺癌学会総会（昭和

59年10月）において発表した。

謝 辞

本論文を撰筆するにあたり、御指導ならびに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表わします。また、終始懇切な御指導と助言をいただいた大熨泰亮助教授、平木俊吉講師に深謝します。

文 献

1. Bakowski, M.T. and Grouch, J.C. : Chemotherapy of non-small cell lung cancer : a reappraisal and a look to the future. *Cancer Treat. Rev.* 10, 159-172, 1983.
2. Gralla, R.J., Casper, E.S., Kelsen, D.P., Braun, D.W., Dukeman, M.E., Martini, N., Young, C.W. and Goldey, R.B. : Cisplatin and vindesine combination chemotherapy for advanced carcinoma of the lung : a randomized trial investigating two dosage schedules. *Ann. Inter. Med.* 95, 414-420, 1981.
3. Stanley, K.E. : Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *JNCI* 65, 25-32, 1980.
4. 藤田次郎, 西條長宏 : Non-small cell carcinoma に対する phase II study. *治療* 67, 1059-1067, 1985.
5. Samson, M.K., Comis, R.L., Baker, L.H., Ginsberg, S., Fraile, R.J. and Crooke, S.T. : Mitomycin C in advanced adenocarcinoma and large cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat. Rep.* 62, 163-165, 1978.
6. Sikic, B.I., Collins, J.M., Mimnaugh, E.G. and Gram, T.E. : Improved therapeutic index of bleomycin when administered by continuous infusion in mice. *Cancer Treat. Rep.* 62, 2011-2017, 1978.
7. Cooper, K.R. and Hong, W.K. : Prospective study of pulmonary toxicity of continuously infused bleomycin. *Cancer Treat. Rep.* 65, 419-426, 1981.
8. 日本肺癌学会編 : 臨床病理. 肺癌取り扱い規約 (改定第2版). 金原出版, 東京, 1982.
9. Rosenberg, B., Van Camp, L., Trasko, J.E. and Mansour, V.H. : Platinum compounds : a new class of potent antitumor agents. *Nature* 222, 385-386, 1969.
10. Eagan, R.T., Ingle, J.N., Frytak, S., Rubin, J., Kvols, L.K., Carr, D.T., Coles, D.T. and O'Fallon, J.R. : Platinum-based polychemotherapy versus dianhydrogalactitol in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rep.* 61, 1339-1345, 1977.
11. Israel, L., Breau, J.N. and Aquilera, J. : Preliminary report of 70% response rate in squamous cell cancer of the lung with a 6 consecutive days combination of cis-platinum, bleomycin. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. and Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 22, 508, 1981.
12. Longeval, E. and Klastersky, J. : Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma : a study by the EORTC lung cancer working party (Belgium). *Cancer* 50, 2751-2756, 1982.
13. Kalman, L.A., Gralla, R.J. and Kelsen, D.P. : Randomized trial of vindesine plus cisplatin vs vinblastine plus cisplatin in non-small cell lung cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1, 144, 1982.
14. Shinkai, T., Saijo, N., Tominaga, K., Eguchi, K., Shimizu, E., Sasaki, Y., Fujita, J. and Futami, H. : Comparison of vindesine plus cisplatin or vindesine plus mitomycin C in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rep.* 69, 945-951, 1985.
15. Luedke, D., Luedke, S. and Martello, O. : Response of non-small cell lung cancer (NSCLC) to

- vindesine (VDS) and mitomycin C (MITO) : a Southeastern Cancer Study Group pilot study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2**, 190, 1983.
16. Kris, M.G., Gralla, R.J., Kelsen, D.P., Casper, E.S., Burke, M.t., Fiore, J.J., Cibas, I.R. and Heelan, R.T. : Trial of vindesine plus mitomycin in stage-3 non-small cell lung cancer. : an active regimen for outpatient treatment. *Chest* **87**, 368-372, 1985.
 17. Aisner, J. and Hansen, H.H. : Commentary : current status of chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rep.* **65**, 979-986, 1981.
 18. Lad, T.E., Nelson, R.B., Diekamp, U., Kukla, L.J., Sarma, P.R., Larson, C.S., Currie, E.T., Chawia, M.S., Tichier, T., Zawila, P. and McGuire III, W.P. : Immediate versus postponed combination chemotherapy (CAMP) for unresectable non-small cell lung cancer. : a randomized trial. *Cancer Treat. Rep.* **65**, 973-978, 1981.
 19. 平木俊吉, 大熨泰亮, 宮井正博, 沼田健之, 岸本信康, 宮本宏明, 木村郁郎 : 制癌剤の感受性決定と臨床効果との相関性 : tumor stem cell assay による制癌剤感受性の決定. 癌の臨床30巻9号, 1139-1145, 1984.

Studies on chemotherapy for advanced lung cancer

Part 2. A comparative study of cis-platinum and mitomycin C in patients with advanced non-small cell lung cancer

Shiro OZAWA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. I. Kimura)

In order to compare the efficacy and toxicity of cis-platinum and mitomycin C in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), randomized trial has been conducted since June 1982. Forty-eight previously untreated patients with advanced NSCLC were administered either PVB (a combination of cis-platinum, vindesine, and bleomycin) or MVB (mitomycin C, vindesine, and bleomycin), and 47 of them were fully evaluated for tumor response and toxicity. The partial response rate was 35% for 23 patients receiving PVB compared to 29% for patients treated with MVB. The projected median survival time were 10.0 months for PVB, and 8.5 months for MVB. There were no statistical differences in response rate and survival time between PVB and MVB. Myelotoxicity and neurotoxicity were comparable for the two treatments. Upper G.I. toxicity and nephrotoxicity were significantly more frequent in patients given PVB than in those receiving MVB, but these toxicities were generally manageable. Cis-platinum thus appears to have no significant advantage over mitomycin C in the treatment of advanced NSCLC.