

婦人科癌におけるネダプラチンの有効性について

松本 直樹 松本 隆万 石塚 康夫
 杉浦健太郎 篠崎 英雄 西井 寛
 渡辺 明彦 落合 和彦 田中 忠夫*

The Efficacy of Nedaplatin for Gynecologic Cancer

Naoki MATSUMOTO, Ryuma MATSUMOTO, Yasuo ISHIZUKA, Kentaro SUGIURA, Hideo SHINOZAKI,
 Hiroshi NISHII, Akihiko WATANABE, Kazuhiko OCHIAI, Tadao TANAKA*

Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei Aoto Hospital
*Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University School of Medicine**

概 要

ネダプラチン (NDP) は、低い腎毒性と、高い抗腫瘍効果を目指して合成された白金製剤である。今回我々は 1998 年 11 月～2001 年 1 月の期間において、29～75 歳の進行例、再発例を含む婦人科癌 40 例(卵巣癌 22 例, 子宮頸癌 12 例, 子宮体癌 3 例, 子宮肉腫 2 例, 外陰癌 1 例)を対象とし NDP による単剤および多剤併用化学療法を施行し、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌においてそれぞれ 38.4%、45.4%、66.6% の奏効率を得た。また有害作用については、今回あきらかな腎毒性は認めず、骨髄抑制についても grade 3 以上の白血球減少を 60% に認めたが、重篤なものはなかった。NDP は、シスプラチン、カルボプラチンと同様なレジメンにて使用が可能で、安全、かつ有効な薬剤であることが示された。

Key words : Gynecologic cancer, Nedaplatin, Chemotherapy

目 的

ネダプラチン (NDP) は、プラチナ誘導体であるシスプラチン (CDDP) より優れた抗腫瘍効果と腎毒性の軽減を目指して日本において合成された薬物である。加藤ら¹⁾によると、NDP の臨床第 II 相試験において、卵巣癌では 37.3%、子宮頸癌では 46.3% の奏効率を得られたと報告されている。卵巣癌においては、CDDP およびカルボプラチン (CBDCA) の成績²⁾に匹敵し、さらに子宮頸癌においては CDDP を上回る効果を期待させるもので

ある。また、腎機能障害については CDDP に比較してはるかに低く (grade 3 以上の血清クレアチニン上昇が 8.1%)、CBDCA と同様に腎毒性が少なく、抗腫瘍効果の高い CDDP にとって代わる白金製剤であることが示唆されている。今回我々はこれらの報告に基づき、NDP の単剤使用、または従来より行われている白金製剤を含む多剤併用化学療法において NDP を使用することで、NDP の婦人科癌への効果、有害作用を調査し、有効性、安全性につき検討した。

対 象

1998 年 11 月～2001 年 1 月の期間において、当施設で NDP による化学療法を 2 コース以上施行

東京慈恵会医科大学附属青戸病院産婦人科

*東京慈恵会医科大学附属病院産婦人科

表1 ネダプラチン使用症例一覧

症例	癌種	病期	組織型	年齢	NDP投与までの治療			測定可能病変	効果判定 (2)	レジメン (3)	投与回数	転帰	生存期間 (4) (months)
					手術	化学療法(1)	放射線						
1	卵巣癌	c	明細胞腺癌	62	有					TN	6	癌死	25
2	卵巣癌	c	明細胞腺癌	45	有					TN	5	坦癌生存	44
3	卵巣癌	c	明細胞腺癌	47	有					TN	6	無病生存	32
4	卵巣癌	c	明細胞腺癌	59	有					TN	5	坦癌生存	30
5	卵巣癌		粘液性腺癌	52				有	PR	TN	9	無病生存	47
6	卵巣癌	a	癌肉腫	55	有					TN	2	坦癌生存	31
7	卵巣癌	c	漿液性腺癌	40	有					TN	5	無病生存	12
8	卵巣癌	c	漿液性腺癌	75	有			有	CR	TN	5	他因死	35
9	卵巣癌	c	漿液性腺癌	35	有	CAJ		有	PD	TN	2	坦癌生存	21
10	卵巣癌	c	明細胞腺癌	56	有	CAJ		有	PD	TN	2	癌死	3
11	卵巣癌	c	癌肉腫	53	有					TN	5	癌死	44
12	卵巣癌	c	癌肉腫	73	有			有	PD	TN	5	癌死	8
13	卵巣癌		漿液性腺癌	56	有					TN	5	無病生存	15
14	卵巣癌	a 再発例	類内膜腺癌	54	有			有	PD	TN	3	癌死	5
15	卵巣癌	c 再発例	漿液性腺癌	66	有	CAJ		有	CR	TN	7	無病生存	21
16	卵巣癌	c 再発例	漿液性腺癌	50	有	CAJ		有	PR	TN	4	癌死	23
17	卵巣癌	c 再発例	粘液性腺癌	44	有	CAJ		有	PD	TN	5	坦癌生存	24
18	卵巣癌	c 再発例	粘液性腺癌	71	有	CDDP+CPT		有	PD	TN	2	癌死	2
19	卵巣癌	a 再発例	類内膜腺癌	51	有	CAP		有	PD	TN	2	癌死	2
20	卵巣癌	c 再発例	癌肉腫	29	有	CAJ				TN	5	無病生存	28
21	卵巣癌	c 再発例	漿液性腺癌	54	有	CAJ, TXL, CPT+MMC		有	PD	TN	3	癌死	6
22	卵巣癌	再発例	粘液性腺癌	53	有	CAP		有	CR	TN	3	癌死	12
23	子宮頸癌	a	扁平上皮癌	63			有	有	PD	NI	4	癌死	6
24	子宮頸癌	b	腺扁平上皮癌	52	有		有	有	NC	BOMN	2	癌死	9
25	子宮頸癌	b	扁平上皮癌	48			有	有	PD	N i.a.	3	癌死	6
26	子宮頸癌	a	扁平上皮癌	71			有	有	PD	NI	6	癌死	12
27	子宮頸癌	b	扁平上皮癌 角化型	59			有	有	PR	BOMN	2	癌死	21
28	子宮頸癌	b	扁平上皮癌 非角化型	66	有		有	有	PR	N i.a.	4	無病生存	33
29	子宮頸癌	b	扁平上皮癌 角化型	49			有	有	PR	BOMN	4	癌死	20
30	子宮頸癌	b 再発例	腺扁平上皮癌	50	有	CAJ, 5FU		有	CR	CAN	5	癌死	20
31	子宮頸癌	a 再発例	扁平上皮癌 非角化型	57	有		有			BOMN	2	無病生存	38
32	子宮頸癌	b 再発例	扁平上皮癌	45	有		有	有	NC	BOMN	2	癌死	14
33	子宮頸癌	b 再発例	扁平上皮癌	60	有		有	有	PR	BOMN	5	無病生存	25
34	子宮頸癌	b 再発例	扁平上皮癌 非角化型	69		CDDP i.a.	有	有	PD	BOMN	3	癌死	5
35	子宮体癌	a	類内膜腺癌 G3	61	有	CAPF		有	PR	TN	5	癌死	21
36	子宮体癌	b 再発例	明細胞癌	71	有			有	PD	TN	4	癌死	5
37	子宮体癌	c 再発例	類内膜腺癌 G3	56	有	CAPF		有	CR	TN	3	坦癌生存	10
38	子宮肉腫	a	子宮肉腫	52	有			有	PD	TN	2	癌死	8
39	子宮肉腫	c	子宮肉腫	72	有			有	PD	TN	3	癌死	9
40	外陰癌	a	扁平上皮癌	72				有	PR	N i.a.	2	癌死	5

1 5FU: 5-フルオロウラシル, CAJ: エンドキサン, フェルモルピシン, カルボプラチン併用療法, CAJF: CAJ + 5-フルオロウラシル併用療法, CDDP: シスプラチン, CPT: 塩酸イリノテカン, MMC: マイトマイシンC, TXL: パクリタキセル

2 CR: 著効, PR: 有効, NC: 不変, PD: 進行

3 BOMN: プレオマイシン オンコピン, マイトマイシンC, ネダプラチン併用療法, CAN: エンドキサン, フェルモルピシン, カルボプラチン併用療法, i.a.: 子宮動脈内投与, N: ネダプラチン, NI: ネダプラチン, イフォマイド併用療法, TN: パクリタキセル, ネダプラチン併用療法

4 転帰・生存期間は NDP 投与開始より 2002 年 9 月まで

表2 症例一覧のまとめ

	卵巣癌	子宮頸癌	子宮体癌	子宮肉腫	外陰癌
総数：	22	12	3	2	1
期：	4				
期：	1				
期：	6	3	1	2	
期：	2	4			1
再発例：	9	5	2		
	漿液性腺癌：7 粘液性腺癌：4 明細胞腺癌：5 類内膜腺癌：2 癌肉腫：4	扁平上皮癌：10 (角化型：2) (非角化型：3) (分類不明：5) 腺扁平上皮癌：2	類内膜腺癌：2 (共に grade3) 明細胞癌：1	肉腫：2	扁平上皮癌：1

症例数：40例 年齢：25～75歳(中央値55.5歳) 化学療法総コース数：157コース

した婦人科癌40例を対象とした(表1)。表2に示すように、年齢は29～75歳(中央値55.5歳)で、対象疾患は、進行例、再発例を含む、卵巣癌22例、子宮頸癌12例、子宮体癌3例、子宮肉腫2例、外陰癌1例であった。NDPによる化学療法総コース数は157コースであった。

方 法

前述の対象となる症例に対し、インフォームドコンセントを得た後、NDPを用いて単剤および多剤併用化学療法を行った。NDPは原則として75mg/m²を4週～6週間隔で投与した。各癌種および各レジメンの投与スケジュールを表3に示す。

抗腫瘍効果については、日本癌治療学会の婦人科癌化学療法の直接抗腫瘍効果判定基準に基づき、測定可能病変を有する症例に対し、CT、MRIによる2方向測定により評価した。

有害作用については、日本癌治療学会の薬物有害作用判定基準にもとづき、白金製剤における主な副作用のうち、骨髄抑制および腎毒性について検討した。

成 績

A. 抗腫瘍効果

ネダプラチン投与以前に、測定可能病変を有していたのは、卵巣癌13例(22例中)、子宮頸癌11例(12例中)、子宮内膜癌3例(3例中)、子宮肉

腫2例(2例中)、外陰癌1例(1例中)であった。以上の測定可能病変を有する症例に対し、CT、MRIによる2方向測定を行い、抗腫瘍効果について評価した。

卵巣癌においては、13例中、著効(CR)3例、有効(PR)2例、進行(PD)8例で、奏効率は38.4%であった(表4)。初回化学療法としての投与となった4症例においては50%の奏効率で、他の白金製剤による前化学療法を施行していた9例においては、奏効率は33.3%であった。

測定可能病変を有する症例において、組織別に検討を加える。1例のみの明細胞腺癌においては(表1の症例10)、IIIc期でCAJ療法に抵抗性でありTN療法においてもPDであった。1例のみの癌肉腫においては(表1の症例12)、IIIc期で初回化学療法としてTN療法を行ったがPDであった。5例の漿液性腺癌においては、前化学療法を行っていないIIIc期の1例(表1の症例8)はCRを得た。漿液性腺癌の残りの4例は全てCAJなどによる前化学療法を行っており(表1の症例9, 15, 16, 21)、うち2例において奏効を得た。4例の粘液性腺癌においては、胸水を伴うIV期の1例(表1の症例5)に対しNeoadjuvant chemotherapyとしてTN療法を施行しPRを得た。粘液性腺癌の残りの3例は全て前化学療法を行っており(表1の症例17, 18, 22)、1例にCRを得た。2例の類内膜腺癌(表1の症例14, 19)においては、1

表3 投与方法 および 併用薬剤

< 子宮頸癌 >		
NDP 動脈注入 (4 週間周期)		
Nedaplatin	75 mg/m ² i.a.	
BOMN 療法 (6 週間周期)		day 1 8 15 22 29
B : Bleomycin	10 mg/body	
O : Vincristine	1.5 mg/body	
M : Mitomycin C	15 mg/body	
N : Nedaplatin	75 mg /m ²	
NDP, Ifomide 併用療法 (4 週間周期)		
Nedaplatin	75 mg/m ²	
Ifomide	1.5 g/body	
CAN 療法 (4 週間周期)		
C : Cyclophosphamide	300 mg/body	
A : Epirubicin	60 mg /body	
N : Nedaplatin	75 mg /m ²	
< 子宮頸癌 (腺癌) >		
CAN 療法 (4 週間周期)		
C : Cyclophosphamide	300 mg/body	
A : Epirubicin	60 mg/body	
N : Nedaplatin	75 mg/m ²	
< 卵巣癌 >		
TN 療法 (4 週間周期)		
T : Paclitaxel	180 mg/m ² /3hour	
N : Nedaplatin	75 mg/m ²	
< 子宮内膜癌, 子宮肉腫 >		
TN 療法 (4 週間周期)		
T : Paclitaxel	180 mg/m ² /3hour	
N : Nedaplatin	75 mg/m ²	
< 外陰癌 >		
NDP 動脈注入 (4 週間周期)		
Nedaplatin	75 mg/m ² i.a.	

表4 治療効果 = 卵巣癌 13 例 =

stage	CR	PR	NC	PD	奏効率
	1			3 (2)	25%; 0%
		1			100%
Rec	2 (2)	1 (1)		5 (4)	37.5%; 42.8%
total	3 (2)	2 (1)		8 (6)	38.4%; 33.3%

()の中は他の白金製剤による前化学療法を行っている症例。

CR : 著効 PR : 有効 NC : 不変 PD : 進行 Rec : 再発症例

例は Ia 期の再発例で前化学療法を行っておらず、1 例は IIa 期の CAP 療法後の再発例であったが、奏効は得られなかった。明細胞腺癌、癌肉腫にお

いても、今回奏効例はなかった。

子宮頸癌においては、11 例中、CR 1 例、PR 4 例、不変 (NC) 2 例、PD 4 例で、奏効率は 45.4

表5 治療効果 = 子宮頸癌 11 例 =

stage	CR	PR	NC	PD	奏効率
		3	1	2 (1)	0%; 0%)
Rec	1 (1)	1	1	1 (1)	75% 50%
total	1 (1)	4	2	4 (2)	45.4%; 33.3%)

() の中は他の白金製剤による前化学療法を行っている症例 .

表6 有害作用 骨髄抑制 (grade 3 以上)

	例数 (総数 40 例中)	割合
白血球減少	24 (70/157 コース)	60% (44.6%)
血色素減少	4	10%
血小板減少	5	12.5%

%であった(表5)。初回化学療法としての投与となった8症例においては50%の奏効率で、他の白金製剤による前化学療法を施行していた3例においては、奏効率は33.3%であった。再発例のうち放射線療法を既に行っていた5例においては奏効が得られなかった。BOMN療法施行例の5例においては、奏効率は60%であった。

子宮体癌においては、3例中、CR1例、PR1例、PD1例で、奏効率は66.6%であった。このうち2例は他の白金製剤による前化学療法を施行していたが、ともに奏効を得た。

子宮肉腫2例中、PD2例で、奏効は得られなかった。

外陰癌は1例のみであったが、PRが得られた。

B. 薬物有害作用

Grade 3以上の骨髄抑制は、白血球減少が24例(60%)、血色素減少が4例(10%)、血小板減少が5例(12.5%)に認められた(表6)。それぞれに対し、G-CSF製剤の投与、MAP加赤血球濃厚液輸血、および濃厚縮血小板輸血を行って対処した。

腎毒性については、いずれの症例においても、grade 2以上の腎毒性は認められなかった。

考 察

A. 卵巣癌に関して

現在、TJ療法(Paclitaxel(T), Carboplatin(J))が上皮性卵巣癌におけるfirst line regimenとして用いられている。Neijt JPら³⁾によると、前化学療法のない進行上皮性卵巣癌(IIb~IV期)の症例に対しTJ療法を施行し、66%の奏効率が得られたとしている。また、野田ら⁴⁾によると、白金製剤を含む前化学療法が施行されていた症例に対しTJ療法を施行し、29.8%の奏効率が得られたとしている。

NeijtらはPhase III Studyとして、前化学療法のないII~IV期の進行卵巣癌208例を対象に、T: 175 mg/m²/3 hr + CDDP (P): 75 mg/m²とT: 175 mg/m²/3 hr + J: AUC 5、3週間毎6コース投与し両群を比較した。結果、有効率に差はなく、奏効率はそれぞれ62%と66%であった。

今回我々は、白金製剤による前化学療法施行例9例を含む、III期および再発例の卵巣癌13例に対し、TJ療法のCarboplatinをNedaplatinに置き換えたTN療法を施行し38.4%の奏効率を得た(表4)。前化学療法を施行しておらず、初回化学療法としてNDPを投与した4例においては、奏効率は50%であり、さらに、白金製剤を用いた前化学療法を行っている9例においても33.3%の奏効率を得た。以上より、TN療法がTJ療法と同等の効果があるということが示唆される。

また組織別には、一般に卵巣癌の組織型として大きな比率を占める漿液性腺癌、粘液性腺癌において、前化学療法あるものを含め奏効例を得ることができた。一方、今回の調査においては、類内

膜腺癌, 明細胞腺癌, 癌肉腫において奏効例はなかった。明細胞腺癌, 癌肉腫は以前より白金製剤に対し抵抗性であるといわれているが, NDPについても同様な傾向が示唆された。

B. 子宮頸癌に関して

卵巣癌化学療法が著しい発展をとげる一方で, 子宮頸癌に対してははまだ確立した化学療法の指針は得られずにいるのが現状である。以前よりCDDPを中心とした, 単剤および多剤併用療法が行われているが, 加藤ら¹⁾が前化学療法施行例を含む子宮頸癌症例に対しNDP(単剤)により46.3%の奏効率が得られたと報告している。今回我々は, 再発例, 前化学療法を施行している症例, および放射線療法後の症例を含む子宮頸癌症例にNDPを単剤および多剤併用療法にて用い, 45.4%の奏効を得た(表5)。

子宮頸癌に対しての多剤併用療法については, BOMP療法(Bleomycin, Vincristine, Mitomycin C, CDDP), BIP療法(Bleomycin, Ifomide, CDDP)などが, 主に用いられているが, 今回もそのレジメンに倣う形でBOMN療法(CDDPにかえてNDP使用), NI療法(NDP, Ifomide)などを行った。Shimizuら⁵⁾はBOMN療法を, 彼らの考案したconsecutive low-dose BOMPという形で施行し, 進行例および再発例の子宮頸癌症例90例に対し75.6%の奏効率を得ている。我々も進行例および再発例に対しBOMN療法を施行し, 60%の奏効率を得た。

C. 子宮体癌に関して

近年まで子宮体癌に対しての化学療法として, CAP療法が主に行われてきた。その奏効率は45~56%といわれている^{6,7)}。TXLの出現ののち, その卵巣癌を中心とした高い効果から, 子宮体癌に対しての効果についても検討がなされており, TXL単剤による奏効率は35~43%とされ⁸⁻¹⁰⁾, またPriceら¹¹⁾は, TXL: 135~175 mg/m²/3 hr, CBDCA: AUC5によるTJ療法を施行し, 62.5%の奏効率が得られたとしている。TP療法においては, Dimopoulosらは67%の奏効率と報告している。これらの結果はCAPやCAJ療法に比較し明らかに高い奏効率となっている。TXLと白金

製剤の併用療法の子宮体癌に対する高い効果をもとに, 今回我々は, 同疾患に対し白金製剤としてNDPを組み合わせたTN療法を施行し, 66.6%の奏効率を得た。今後症例数を増やし検討を続けていく価値のある結果であった。

D. 子宮肉腫に関して

子宮肉腫に対しては現在有効な治療法が確立されていない。臨床においては子宮体癌のレジメンに準じた化学療法が行われる場合も少なくないと考えるが, 著明な奏効の報告はない。子宮体癌と同様にTXLと白金製剤の併用療法への期待はあると思われるが, 今回の2症例の検討においては, TN療法にて治療効果は認められなかった。

E. 外陰癌に関して

外陰癌は主に扁平上皮癌であることも考えると, 子宮頸部扁平上皮癌と同様に効果が期待できる可能性が示された。

F. 有害作用について

シスプラチン, カルボプラチンと同程度の骨髄抑制を認めた。腎毒性については, カルボプラチンと同様にほとんど腎毒性を有さないことが示された。

前述のNeijtら³⁾は, TXL: 175 mg/m²/3 hr + CDDP: 75 mg/m² と T: 175 mg/m²/3 hr + CBDCA: AUC5, 3週間毎6コース投与し両群を比較しているが, 副作用として, TP群では神経毒性が34%に認められたが, TJ群では20%であり, Grade 3-4の白血球減少については, TP群44%, TJ群82%とTJに高頻度に認められたとしている。今回, おもにTXLを併用薬剤としてNDPの投与を行いGrade 3-4の白血球減少が60%に認められたが, G-CSF製剤の投与により十分に回復可能であった。

結 論

ネダプラチンは, 白金製剤であるCDDPの有する腎毒性を克服した誘導体で, 婦人科領域における各種の癌において, CBDCAと同様に腎毒性の少ない白金製剤として, 有効な薬剤であることが示された。多剤併用化学療法においても, 従来より行われている白金製剤を含むレジメンにおい

て、ネダプラチンを白金製剤に用いることが可能で、安全かつ有効であることが示された。

この論文の論旨は、第 101 回日本産婦人科学会関東連合地方部会総会で発表した。

文 献

- 1) 加藤 俊, 西村治夫, 薬師寺道明, 野田起一郎, 寺島芳輝, 竹内正七, 高見沢裕吉, 鈴木通也, 新井正夫, 太田正博, 谷沢 修, 関場 香, 平林光司, 山邊 徹, 畑 俊夫, 秋谷 清, 園田隆彦, 須川 信, 永田行博, 外西寿彦: 婦人科癌に対する 254-S (Cis-diammine Glycolato Platinum) の臨床第 II 相試験. 癌と化学療法 1992 : 19 (3) : 695 701
- 2) Thigpen T, Shingleton H, Currie RJ : Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. Semin Oncol 22(Suppl 3)1995 : 16
- 3) Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, Cees AM, Hirsch FR, Lund B, van Houwelingen HC : Exploratory phase III study of Paclitaxel and Cisplatin versus Paclitaxel and Carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2000 : 18 (17) : 3084 3092
- 4) 野田起一郎, 他 : Paclitaxel(BMS 181339) の卵巣癌患者に対する臨床第 II 相試験 (3 時間点滴静注法). 癌と化学療法 1996 : 23 (3) : 317 325
- 5) Yoshio Shimizu : Chemotherapy of advanced or recurrent cervical carcinoma with consecutive low-dose cisplatin combined with Bleomycin, Vincristine, and Mitomycin-C. Jpn J Cancer Chemother, 2000 : vol. 27 : Suppl II, May, 359 377
- 6) Turbow MM, Ballon SC, Sikic BI : Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. Cancer Treat Rep 1985 : 69 (5) : 465 467
- 7) Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL : Use of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. Cancer Treat Rep 1986 : 70 (6) : 789 791
- 8) Ball HG, Blessing JA, Lentz SS : A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium : a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1996 : 62 (2) : 278 281
- 9) Lissoni A, Zanetta G, Losa G : Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. Ann Oncol 1996 : 7 (8) : 861 863
- 10) Woo HL, Swenerton KD, Hoskins PJ : Taxol is active in platinum-resistant endometrial adenocarcinoma. Am J Clin Oncol 1996 : 19 (3) : 190 191
- 11) Price FV : A trial of outpatient Paclitaxel and Carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma : preliminary report. Semin Oncol 1997 : 24(5 Suppl 15) : S 15 78-S 15 82