

# 肺小細胞癌に対する Adriamycin, Vincristine, Etoposide, Cyclophosphamide (AVEC) 併用療法

新潟大学医学部第二内科学教室

中島 喜章・畠山 忍・鈴木 栄一  
永井 明彦・来生 哲・荒川 正昭

新潟市民病院呼吸器内科

俵谷 幸蔵・原口通比古

A Combination Chemotherapy Consisting of Adriamycin, Vincristine,  
Etoposide and Cyclophosphamide (AVEC therapy)  
for Small Cell Lung Cancer

Yoshiaki NAKAJIMA, Shinobu HATAKEYAMA, Eiichi SUZUKI,  
Akihiko NAGAI, Satoru KIOI and Masaaki ARAKAWA

*Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine*

Kouzou TAWARAYA and Michihiko HARAGUCHI

*Department of Respiratory Medicine, Niigata Municipal Hospital*

Twenty patients with small cell lung cancer (SCLC), 11 limited disease (LD) and 9 had extensive disease (ED), were treated with a combination chemotherapy consisting of ADM (40 mg/m<sup>2</sup>, i.v., day 1), VCR (1 mg/m<sup>2</sup>, i.v., day 1), ETP (60 mg/m<sup>2</sup>, i.v., day 1~5) and CPA (600 mg/m<sup>2</sup>, i.v., day 1) (AVEC therapy) at 4 week intervals. The overall response rate and the complete response (CR) rate were 100 % (11/11) and 36% (4/11) in LD cases, and 78% (7/9) and 0% (0/9) in ED cases, respectively. The median response duration were 9 months in LD cases and 2 months in ED cases. The median survival time of LD, ED and all cases were 13, 9 and 13 months, respectively. The over 3 years survival rate was 20% (4/20). The major toxicity was myelosuppression, although

Reprint requests to: Yoshiaki NAKAJIMA,  
Department of Medicine, Prefectural  
Yoshida Hospital, Yoshida 1001,  
Yoshida Town, Nishikanbara County,  
Niigata Prefecture, 959-02, JAPAN.

別刷請求先:

〒959-02 新潟県西蒲原郡吉田町大字吉田1001  
県立吉田病院内科 中島 喜章

it was well tolerated. These results suggest that the AVEC therapy is effective for SCLC.

Key words: Small Cell Lung Cancer, Combination Chemotherapy, Adriamycin, Vincristine, Etoposide, Cyclophosphamide

肺小細胞癌, 多剤併用科学療法, アドリアマイシン, ビンクリスチン, エトポシド,  
サイクロフォスファミド

## はじめに

肺小細胞癌は, 早期に他臓器へ転移することから, また他の組織型に比して, 抗癌剤に対する感受性が高いことから, 治療には化学療法が優先され, 単剤での奏効率が高く, 作用機序や副作用が異なる薬剤を組み合わせた, 多剤併用療法が多く施設より報告されて来た。しかし, 奏効率の改善が必ずしも延命に寄与していないという反省から, 生存期間の延長を目指して, 化学療法に手術や放射線療法を併用した集学的治療の考えに立ち, 寛解導入療法としての化学療法的重要性が高まっている。当科では, 1980年11月～1983年11月まで COMP 療法<sup>1)2)</sup> (Cyclophosphamide, Vincristine, Methotrexate, Procarbazine) の追試を行い, 有効性を確認した。さらに, 有効性を向上させた治療法を検討するため, 肺小細胞癌に対する単剤奏効率の高い Adriamycin (ADM), Vincristine (VCR), Etoposide (ETP), Cyclophosphamide (CPA) を用いた併用療法 (以下 AVEC 療法) を行った。この AVEC 療法の治療成績を分析し, 若干の検討を加えたので, 報告する。

## 対象および方法

対象は, 1983年11月より1987年10月までに新潟大学医学部附属病院第二内科ならびに新潟市民病院呼吸器内科に入院して, 以下の条件を満たした患者である。1) 病理学的に肺小細胞癌の診断が確定していること, 2) 測定可能または評価可能な病変があること, 3) performance status (PS) が grade 0～2であること, 4) 主要臓器の機能が充分保持されていること, 5) 重篤な合併症がないこと, 6) 活動性重複癌がないこと, 7) 初回治療例であること, 8) 80才未満であること, 9) 患者または家族より Informed consent を得ていることなどである。

各薬剤の使用量と使用方法是以下の如くである。第1日目に, ADM 40 mg/m<sup>2</sup>, VCR 1 mg/m<sup>2</sup>, CPA 600 mg/m<sup>2</sup> を点滴静注し, また ETP 60 mg/m<sup>2</sup> を第1日目から第5日目まで連日点滴静注して, 1コースとした。この治療を, 原則として4週間隔で行った (Table 1)。

**Table 1** Dose and schedule of AVEC therapy for SCLC

Drug	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Route	Given on:
Adriamycin	40	i.v.	Day 1
Vincristine	1	i.v.	Day 1
Etoposide	60	i.v.	Days 1-5
Cyclophosphamide	600	i.v.	Day 1

Repeated at 4-week intervals

また, 70才以上の患者には, 使用量を標準量の80%とした。効果判定は, 3コース開始前に, 胸部レ線または胸部 CT 検査を行い, 縮小率を計算して, partial response (PR), complete response (CR) の症例は, 同様の治療を継続し, no change (NC), progressive disease (PD) の症例は, 他の多剤併用療法に変更した。

治療効果の判定は, 日本肺癌学会化学療法効果判定基準<sup>3)</sup>に従って, 奏効率, 奏効期間, 同中央値, median survival time (MST) を検討した。副作用の分析も2コース迄のものについて検討した。副作用の判定は, 日本癌治療学会副作用記載様式に従った。生存期間は Kaplan-Meier 法に, 生存期間の検定は generalized wilcoxon に従った。有効率の差の検定は  $\chi^2$  検定を用いた。

## 結 果

**Table 2** に示したように, 対象20例の内訳は, limited disease (LD) 11例, extensive disease (ED) 9例で, 性別は男性16例, 女性4例と男性が多く, 年齢は52～77才, 平均64才であった。臨床病期は, III・IV期の進行例が15例と多く, 一般状態 (PS) は PS 0～1が15例と, 良好なものが多かった。組織亜型は, intermediate cell type が13例であった。AVEC 施行回数は2回から7回で, 平均  $4.2 \pm 1.7$  回であった。

抗腫瘍効果を **Table 3** に示した。奏効率は90%で, 治療効果別奏効率は, CR 4例 (20%), PR 14例 (70%) であった。進展度別奏効率は, LD 例で100%, ED 例で78%, CR は LD 例のみに認められ, 4例 (20%)

**Table 2** Characteristics of the 20 SCLC patients treated with AVCE therapy

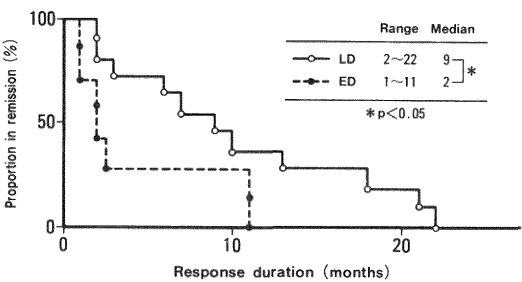
	LD	ED	ALL
No. of patients	11	9	20
Sex: Male	8	8	16
Female	3	1	4
Median age (range)	67 (58-77)	60 (52-71)	64 (52-77)
Stage: I	5	0	5
II	0	0	0
III A	4	0	4
III B	2	4	6
IV	0	5	5
Performance status:			
0	4	1	5
1	5	5	10
2	2	2	4
Histologic subtype:			
Oat cell	5	2	7
Intermediate cell	6	7	13

**Table 3** Response of AVEC therapy for SCLC

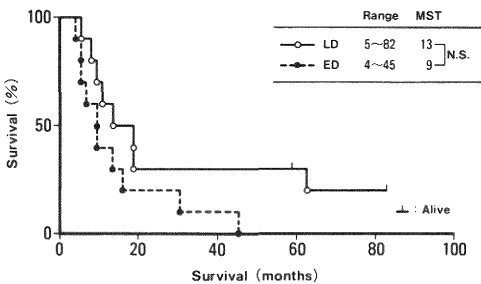
Extent of disease	No. of Patients	No. (%) of	
		CR+PR	CR
LD	11	11 (100)	4 (36)
ED	9	7 ( 78)	0 ( 0)
ALL	20	18 ( 90)	4 (20)

**Table 4** Hematologic toxicity of the patients treated with AVEC therapy

	No. (%) of Patients
Leukocytes (/μl):	
3,900~3,000	1 ( 5)
2,900~2,000	3 (15)
1,900~1,000	14 (70)
900~	2 (10)
Platelet (×10 <sup>3</sup> /μl):	
99~70	4 (20)
69~50	0 ( 0)
49~30	2 (10)
Hemoglobin (g/dl):	
10.9~9.5	7 (35)
9.4~8.0	3 (15)
7.9~6.0	2 (10)



**Fig. 1** Response duration curve of 11 LD patients and 7 ED patients



**Fig. 2** Survival curve of 11 LD patients and 9 ED patients

**Table 5** Non-hematologic toxicity of the patients treated with AVEC therapy

	No. (%) of Patients
Alopecia	18 (90)
Nausea/vomiting	14 (70)
Liver dysfunction	9 (45)
Renal dysfunction	8 (40)
Peripheral neuropathy	8 (40)
Fever up	6 (30)
Mucositis	3 (15)

であった。しかし、LD 例と ED 例の奏効率に有意差は認められなかった。

観察終了年月日を 1992 年 5 月 31 日として、以下の結果を得た。奏効期間は、1~22 ヶ月(中央値 8 ヶ月)で、進展度別奏効期間は、LD 例で 2~22 ヶ月(中央値 9 ヶ月)、ED 例で 1~11 ヶ月(中央値 2 ヶ月)と、LD 例で有意に延長していた ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1)。生存期間は、4~82 ヶ月 (MST 13 ヶ月)、進展度別生存期間は、LD 例で 5~82 ヶ月 (MST 13 ヶ月)、ED 例で 4~59

Table 6 Summary of the over 2 years survivors

Patient No.	Age	Sex	PS	LD/ED	CT*1	Other CT*2	Chest RT*3	OP*4	Effect	Survival (months)
1. M.K.	58	M	0	LD	AVEC	Yes	Yes	No	CR	82+
2. K.H.	52	M	2	ED	AVEC	Yes	Yes	No	PR	32
3. Y.S.	69	M	0	LD	AVEC	Yes	Yes	Yes	CR	63
4. Y.M.	56	F	1	ED	AVEC	Yes	Yes	Yes	PR	59+
5. K.A.	72	M	1	LD	AVEC	Yes	Yes	No	CR	46

\*1: chemotherapy, \*2: chemotherapy (COMP, CDDP+ETP, etc),

\*3: radiation therapy, \*4: operation.

ヶ月 (MST 9ヶ月) と, LD 例で延長する傾向が見られた (Fig. 2). 治療効果別生存期間は, PR は4~59ヶ月 (MST 10ヶ月) と, CR は13~82ヶ月 (MST 19ヶ月) と, CR 例で延長する傾向が見られた.

血液学的副作用を Table 4 に示した. 20例 (100%) に grade 1 ( $<4000/\text{mm}^3$ ) 以上の白血球減少を認め, grade 3 ( $<2000/\text{mm}^3$ ) 以上は16例 (80%) に認めたが, grade 4 ( $<1000/\text{mm}^3$ ) は2例 (10%) であった. 治療開始から nadir 迄の期間は, 7~16日 (mean $\pm$ SD =  $12\pm 2.4$ 日) で, nadir から  $4000/\text{mm}^3$  以上まで回復するのに要した期間は, 5~16日 (mean $\pm$ SD =  $10\pm 3.8$ 日) であった. 血小板減少と血色素減少はどれも軽度であった.

血液学毒性以外の副作用を Table 5 に示した. 最も頻度の高かったものは, 脱毛18例 (90%) で悪心・嘔吐14例 (70%), 肝機能障害 (一過性の GOT・GPT 上昇) 9例 (45%), 末梢神経障害8例 (40%), 腎機能障害

8例 (40%) などが認められたが, 何れも grade 1~2の軽度のものであった.

2年以上の長期生存例を Table 6 に示した. LD 3例, ED 2例で, 全例に原発部位を含めた胸部放射線療法が行われた. 化学療法後に外科治療が行われたのは, 1例であった. 3年以上生存例は, 4例 (20%) であり, その内2例は, 現在も生存中である.

## 考 察

肺小細胞癌に対する化学療法は, 1970年代から多剤併用療法を中心に急速な発展を遂げてきた. 当科でも, 1971年から1980年まで, 切除不能な肺小細胞癌例に対して, VAMFP療法, FAMT療法, METFC療法, MV療法, AVC療法, METVFC療法などの, 多剤併用療法を行ったが, 最長生存期間が僅か7ヶ月という, 極めて低い成績に終わった. 1980年11月より COMP療法を行い, 奏効率100% (PR 100%, CR 17%),

Table 7 AVEC therapy in the references

Author	ADM (mg/m <sup>2</sup> )	Drug		CPA (mg/m <sup>2</sup> )	No. of LD ED	CR (%)	Response rate (%)	Median survival (month)
		VCR (mg/m <sup>2</sup> )	ETP (mg/m <sup>2</sup> )					
Valdivieso ('80)	60 d1	1.5 d1,8	100 d3-5	1,000 d1	15	53	100	11
Goodman ('83)	40 d1	1.0 d1,8	150 d1,8	200 d3-6	33	76	88	23
					32	34	78	9
Brower ('83)	50 d1,8	1.4 d1,8	125 d1,8	1,000 d1,8	34	24	94	12
	50 d1	1.4 d1	125 d1	1,000 d1	15	20	73	11.5
Lowenbraun ('84)	40 d1	1.0 d1	100 d1-3	1,000 d1	108	14	74	9.9
Valdivieso ('84)	60 d1	1.5 d1,8	100 d3-5	1,000 d1	46	52	100	12
Zekan ('86)	50 d1	1.5 d1	60 d1-5	1,000 d1	57	56	84	15
					44	34	84	9.4
Messeih ('87)	50 d1	2.0 d1	100 d1-2	750 d1	23	52	91	20
					20	35	55	11

生存期間3～38ヶ月(MST 9ヶ月)と良好な成績を得た<sup>1)2)</sup>。今回は、更に一層の有効性の向上を目指して、単剤でも25%以上の奏効率が確認されている ADM, VCR, ETP, CPA を併用したプロトコールを試みた。

1981年に合意された肺小細胞癌化学療法の State of the Art<sup>4)</sup>では、LD と ED 例の奏効率は、それぞれ80%、75% (CR は50%と52%)、MST は、それぞれ14ヶ月と7ヶ月、3年生存率は15～20%と0%である。さらに全体の奏効率は75% (CR 35%)、MST 12ヶ月、3年生存率は5～10%である。また、多施設の報告 (Table 7)<sup>5)～14)</sup>をみると、長期生存例が稀と言われてきた ED 症例を対象として有効性を検討した報告として、Valdivieso, Brower, Lowenbraun の報告がある。彼らによると、奏効率は73～100% (CR 14～53%)、MST は9.9～12ヶ月であった。更に、Goodman, Zekan, Messeih は、LD ならびに ED 例の奏効率が、それぞれ84～91%と55～78% (CR は、それぞれ52～56%、34～35%)、MST が、それぞれ15～23ヶ月と9～11ヶ月あったことを報告しており、その奏効率は極めて高く、LD 例に関しては、State of the Art を超える MST であった。

筆者の成績は、LD ならびに ED 例の奏効率が、それぞれ100%と78% (CR は、それぞれ36%と0%)、また MST は、13ヶ月と9ヶ月であった。したがって、この奏効率は State of the Art や他の報告と比較しても、遜色ない成績であった。

しかし、高い奏効率に比して、生存期間の延長が得られていないのも事実であり、理由として初回治療としての CR 率の低さがあると考えた。しかし、CR 例4例の内3例に3年以上の生存期間を得ており、CR 率の向上が生存期間延長につながると考えた。今回のプロトコールを決定するにあたり、薬剤使用量を日本人と欧米人の体格差を考慮して約70%に制限したが、重篤な副作用がみられていないことから、使用量をより増加させた治療も可能であり、これにより CR 率の向上を得られる可能性がある。

多剤併用療法に放射線療法を加える意義は、肺小細胞癌が放射線にも高い感受性を示すことでも充分推測される。また、化学療法で CR が得られた症例では、その主たる再発部位が原発巣を含めた胸郭内病変であることから、放射線療法は特に LD 症例において検討されており、生存期間が有意に延長したという報告も多い<sup>15)</sup>。Table 6 に2年以上生存例をまとめたが、全て経過中に胸部放射線療法を併用した。併用の時期については、同時併用は副作用を増強する危険性があると考え、全例

が、化学療法の効果を確認した後に行われた。使用薬剤の ADM は、放射線障害を再燃させる作用 (recall reaction)<sup>16)</sup>があるため、AVEC 継続中の併用は充分注意する必要がある、障害の発生を認めた場合、他の多剤併用療法に変更した方が良いと考える。

他の多剤併用療法選択に関して、多剤併用交替療法や hybrid 化学療法の成績が、薬剤耐性獲得の発症と遅延を図り、奏効率を上げる目的で、報告<sup>17)</sup>されている。今回の経過中、二次治療法選択に際し、これらの報告を参考にし、COMP 療法、あるいは Cisplatin (CDDP) + ETP を行い、効果継続を確認した。

肺小細胞癌に対する外科治療については、LD 症例に対して、手術を前提に充分量の化学療法を行い、化学療法終了後に根治切除が可能と思われる症例に手術を行う neoajuvant therapy が、多くの施設で検討されている<sup>18)</sup>。今回検討した症例のうち、Table 6 の症例3は、化学療法で CR と判定し手術を行ったが、摘出標本中に壊死組織に混在する癌細胞が認められ、AVEC 療法を5コース継続した。原発部位はコントロールされていたが、脳転移が認められたため PD と判定し、放射線療法により CR を得た。以来40ヶ月間 CR が継続し、長期生存を確認している。局所の治癒を得る目的で、肺小細胞癌に外科治療法を加える意義を確認し得た1例であると考えられる。

## 結 語

20例の肺小細胞癌患者に、AVEC 療法を試み、以下の結果を得た。

1) 20例の肺小細胞癌患者に、初回化学療法として、AVEC 療法を2コース以上行い、奏効率は90% (CR 20% [4例], PR 70% [14例])、MST は13ヶ月であった。また、3年以上の長期生存例は4例 (20%) であった。

2) 副作用は、grade 3 以上の白血球減少が16例 (80%) に認められたが、重篤な合併症は認めなかった。他の血液あるいは非血液学的副作用とも grade 1～2 の軽度のものであった。

3) AVEC 療法は、肺小細胞癌に有効な治療法であることを確認した。また、さらに治療効果を向上させるためには、使用薬剤量の増加や放射線療法・外科療法との併用について検討すべきであると考えられた。

## 参 考 文 献

- 1) 木村郁郎, 守谷欣明, 大熨泰亮, 中田安成, 岡 藤,

- 豊田勝士, 高杉健太, 藤井昌史, 町田健一, 村上直樹, 中太康則, 林 恭一, 金川修身, 宮田 明:  
肺癌に対する多剤併用療法 cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, procarbazine 併用 COMP 療法の臨床治験, 肺癌, 18, 149~155, 1978.
- 2) 俵谷幸蔵, 永井明彦, 来生 哲, 荒川正昭: 肺小細胞に対する化学療法の進歩, 新潟医学会雑誌, 99, 176~179, 1985.
- 3) 日本肺癌学会編, 臨床・病理 肺癌取扱い規約 昭和62年10月 (改訂第3版), 121~130, 金原出版, 東京, 1987.
- 4) **Aisner, J.:** Role of chemotherapy in small cell lung cancer: A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer Workshop., Cancer Treatment Rep., 67: 37~43, 1983.
- 5) **Valdivieso, M., Cabanillas, F., Berkley, H.T., Mountain, C.F. and Bodey, G.P.:** Intensive induction chemotherapy of extensive small cell bronchogenic carcinoma in protected environment-prophylactic antibiotic units. A preliminary report. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 6: 1087~1092, 1980.
- 6) **Goodman, G.E., McMahon, L.J., Manning, M.R. and Salmon S.E.:** Treatment of small cell lung cancer with VP-16, Vincristine, Adriamycin, Cyclophosphamide (EVAC), and high dose radiation (XRT), ASCO Abstracts, C-634, 495, 1981.
- 7) **Jackson, D.V. Jr., Ferree, C.F., White, D.R., Richard, F. II., Muss, H.B., Stuart, J.J., Cooper, M.R., Spurr, C.L. and Caldwell R.D.:** Cyclophosphamide, Adriamycin, and vincristine (CAV) versus VP16-213+CAV (VCAV) in the Treatment of small cell Carcinoma of the Lung (SCC), ASCO, Abstracts, C-601, 154, 1982.
- 8) **Messeih, A.A., Schweitzer, J.M., Dixon, R.H., Gallagher, J., Lipton, A., Harvey, H.A., Simmonds, M.A., DeGreen, H.P., Ricci, J., White, D., Shope, E., Gottlieb, R., Meloy, J. and Goldstein L.:** The addition of VP16-213 to Cytosan, Adriamycin and Vincristine for remission induction, and survival in patients with small cell lung cancer, ASCO Abstracts, C-786, 201, 1983.
- 9) **Goodman, G.E., Miller, T.P., Manning, M.M., Davis, S.L. and McMahon L.J.:** Treatment of small cell lung cancer with VP-16, Vincristine, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamide (EVAC), and High-Dose Chest Radiotherapy, J. Clin. Oncol., 1: 483~488, 1983.
- 10) **Brower, M., Ihde, D.C., Johnston-Early, A., Bunn, P.A. Jr., Cohen, M.H., Carney, D.N., Makuch, R.W. Matthews, M.J., Radice, P.A. and Minna, J.D.:** Treatment of extensive stage small cell bronchogenic carcinoma. effect of variation in intensity of induction chemotherapy., Am. J. Med., 75: 993~1000, 1983.
- 11) **Lowenbraun, S., Brich, R., Buchanan, R., Krauss, S., Durant, J., Perez, C., Mill, W., Vollmer, R. and Ogden, L.:** Combination chemotherapy in small cell lung carcinoma. a randomized study of two intensive regimens., Cancer, 54: 2344~2350, 1984.
- 12) **Valdivieso, M., Cabanillas, F. Keating, M., Brakeley, H.T. Murphy, W.K., Burgess, M.A., Frazier, H., Chen, T. and Bodey, G.P.:** Effects of Intensive Induction Chemotherapy for Extensive-Disease Small Cell Bronchogenic in Protected Environment-Prophylactic Antibiotic Units., Am. J. Med., 76: 405~412, 1984.
- 13) **Zekan, P., Jackson, D., Muss, H., Richards, F., Cooper, M., White, D., Stuart, J., Hopkins, J., Spurr, C., Caldwell, R., Capizzi, R. and Crus, J.:** Improvement in treatment result in SCLC with the addition of VP-16-213 to cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine (CAV). Lung Cancer, 2: 133~134, 1986.
- 14) **Messeih, A.A., Schweitzer, J.M., Lipton, A., Harvey, H.A., Simmonds, M.A., Stryker, J.A., Ricci, J.A., HohhMan, S.L., Gottlieb, R.J., Dixon, R.H., Shope, E.S., Meloy, J.H., Walker, B.K., Gordon, R.A., Heckard, R. and White, D.S.:** Addition of Etoposide, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for Remission Induction and Survival in Patients With Small Cell Lung Cancer., Cancer treatment Reports, 71: 61~66, 1987.
- 15) 木村郁郎, 大榎泰亮: 小細胞癌に対する化学療法

の進歩, Medical Practise, **6**: 215～220, 1989.

- 16) 大熨泰亮: 肺癌に用いられている抗癌剤の種類と用法・用量, 肺癌の化学療法 (太田和雄, 仁井谷久暢 編), 116～131, ライフ・サイエンス, 東京, 1986.

- 17) 木村郁郎, 大熨泰亮: 肺小細胞癌の化学療法, Annual

Review 呼吸器 1987 (編集 太田保世, 他), 205～216, 中外医学社, 東京, 1987.

- 18) 土屋了介: 肺小細胞癌の治療, 臨床外科, **45**: 69～75, 1990.

(平成4年10月7日受付)

---