

卵巣癌 TC 療法におけるカルボプラチン腹腔内投与法の有害事象と合併症の検討

別宮 史朗 河北 貴子 谷 杏奈
宮谷 友香 名護 可容 猪野 博保

徳島赤十字病院 産婦人科

要 旨

当科では、卵巣・卵管癌の腹腔内播種病変が完全摘出できない症例に腹腔内リザーバーを留置し、パクリタキセル (PTX) の静脈内投与とカルボプラチン (CBDCA) の腹腔内投与の TC 併用療法を行っている。リザーバー留置の問題点と静脈内投与法との有害事象の発生頻度や重症度について比較検討した。2005年4月から2008年12月までに、卵巣癌・卵管癌症例で、静脈内投与のみを6コース以上施行した8症例 (IV 群) 61コースと、リザーバーを用いて CBDCA の腹腔内投与を6コース以上施行した8症例 (IP 群) 54コースを対象とした。リザーバー留置に伴う合併症はなかった。有害事象は IP 群と IV 群ともに血液毒性の頻度が高く、重症度も高度であったが、全身状態、四肢のしびれや筋肉痛を主症状とする感覚性神経症状、消化器症状、肝機能障害、腎機能障害については軽度で両群に差はなかった。

キーワード：卵巣癌治療、腹腔内化学療法、カルボプラチン腹腔内投与、抗癌剤毒性

はじめに

1990年代に脚光を浴びた卵巣癌への抗癌剤腹腔内投与が最近見直されてきている。卵巣がん治療ガイドライン2007年版でも、腹腔内投与そのものの有用性が認められた¹⁾。しかし、腹腔内投与の毒性の問題やレジメについては未解決のままである¹⁾。当科では以前から卵巣・卵管癌の腹腔内播種病変が完全摘出できない症例に腹腔内リザーバーを留置し、パクリタキセル (PTX) の静脈内投与とカルボプラチン (CBDCA) の腹腔内投与の TC 併用療法を行っている。有害事象は静脈内投与とほぼ同じだが、治療効果はすぐれているような印象をもっている。そこで当院で行っている CBDCA 腹腔内投与症例のリザーバーに伴う合併症や有害事象について静脈内投与症例との比較検討を行った。

対象および方法

2005年4月から2008年12月までに、卵巣癌・卵管癌症例 (境界悪性8例を含む) が44例あった。そのうち原発腫瘍の摘出が困難で試験開腹となった症例と腹腔

内播種が広範囲で腫瘍減量となった症例、合計13症例に腹腔内用のリザーバーを腹壁皮下に留置した。TC療法を行った症例は44例中30症例あり、静脈内投与のみを行ったのは16例、腹腔内投与を行ったのは14例であった。今回の検討において対象としたのは、静脈内投与のみ6コース以上施行した8症例 (IV 群) と、腹腔内用リザーバーを留置して CBDCA の腹腔内投与 (PTX 静脈内投与, CBDCA 腹腔内投与) を6コース以上施行した8症例 (IP 群) である。術前化学療法 (Neoadjuvant chemotherapy) に静脈内投与を行い、手術後にリザーバーを留置して CBDCA の腹腔内投与を行った症例や化学療法の途中で転院、患者自身の強い希望で化学療法の中止をした症例は除外した。

腹腔内用のリザーバーは、閉腹時に左下腹部の筋膜上部を剥離して、皮下にリザーバー (MRI ポート：写真4) を留置した。TC療法は、PTX を静脈内に投与後、続いてリザーバーから CBDCA の腹腔内投与を行った。投与量は、PTX は175mg/m²、CBDCA は AUC 5～6 で、4週間間隔で施行した。

IP 群についてはリザーバーに伴う合併症、リザーバーの閉塞、感染、薬剤の皮下漏出などについて調査した。有害事象については、TC療法の有害事象として頻度の高い、1) 全身状態、2) 嘔気・嘔吐を主症

状とする消化器症状，3) 好中球減少，4) 血小板減少，5) 四肢のしびれや筋肉痛を主症状とする感覚性神経症状，6) 肝機能障害，7) 腎機能障害について，IP群とIV群の2群において検討した。有害事象のGradeは，有害事象共通用語規準 v3.0日本語訳 JCOG/JSCO 版²⁾に基づいて判定した。

結 果

IP群とIV群両群の患者背景を表1に示した。化学療法の施行回数はIP群で合計54コース（平均6.8コース），IV群で61コース（平均7.6コース）であった（表1）。

IP群におけるリザーバーの閉塞や留置部の皮下感染，薬剤の漏出などのトラブルはなかったが，同一症例の2コースで，腹腔内投与中に軽度の腹痛が認められた。

有害事象の発症頻度を（表2）に示した。

表1 患者背景

	腹腔内投与 IP群 (54コース)	静脈内投与 IV群 (61コース)
平均年齢 (歳)	53 (49-60)	55 (48-71)
Stage (症例数)	I c 1	I c 2
	III a 3	III b 1
	III b 2	III c 4
	IV 2	IV 1
組織型	serous 7 endometrioid 1	serous 5 endometrioid 3
化学療法コース数	6.8 (6-9)	7.6 (6-9)

全身状態については疲労と倦怠感で判断したが，両群すべての化学療法中，そのほとんどが軽度の疲労の増強と倦怠感（grade 1）が認められた。しかし日常生活に支障をきたすような高度な症状はなく，治療の延長や中止例は両群ともに1例もなかった。

消化器症状は全ての化学療法中に軽度の症状（grade 1）が出現していた。制吐剤は使用したが，顕著な体重減少や栄養失調を伴わない中等度の症状（grade 2）を呈した症例が，IP群で14コース（25.9%），IV群で2コース（3.3%）認められた。しかし低栄養状態となり高カロリー輸液などが必要となった症例は両群ともなかった。

好中球減少は今回検討した有害事象の中で一番頻度が高く，grade 2以上がIP群で42コース（77.8%），IV群で56コース（91.8%）認められた。grade 4はIP群で7コース（13.0%），IV群で4コース（6.6%）認められた。

血小板減少については，末梢血血小板数が5万/mm³以下（grade 4）となった症例はなかったが，IV群で中等度の減少（grade 2）を認めたのが7コース（11.5%）あった。

四肢のしびれや筋肉痛は約半数の症例で出現したが，すべて軽度であり両群での出現頻度や程度に差はなかった。

肝機能障害と腎機能障害は，中等度以上の異常（grade 2以上）をきたした症例は両群ともに1例もなかった。

今回検討した16例が施行した合計115コースの化学療法で，重度の好中球減少を伴う発熱や輸血が必要となった症例，アレルギー症状を発症した症例は，両群

表2 有害事象の頻度

有害事象	腹腔内投与 IP群 (54コース) grade					静脈内投与 IV群 (61コース) grade				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
ヘモグロビン減少	4	12	36	2	0	14	13	33	1	0
好中球減少	2	10	14	21	7	2	3	18	34	4
血小板減少	39	15	0	0	0	45	9	7	0	0
全身状態	0	54	0	0	0	0	61	0	0	0
消化器症状	0	40	14	0	0	0	61	0	0	0
感覚性神経症状	33	21	0	0	0	25	36	0	0	0
肝機能障害	48	6	0	0	0	53	8	0	0	0
腎機能障害	54	0	0	0	0	60	1	0	0	0

ともにみられなかった。

考 察

卵巣癌の特徴はサイレントな進行とともに骨盤内への播種進展である。初期の卵巣癌は意外と少なく、診断時には腹腔内播種をふくむ進行期Ⅲ期以上の症例がほとんどであり、試験開腹に終わることも少なくない。また化学療法が奏功する腫瘍のひとつであり、そのため化学療法は手術と双璧をなす卵巣癌の治療である。現在はPTXとCBDCAの併用療法（TC療法）が標準化学療法であるが、その投与方法が最近見直されつつある。腹腔内投与方法が予後においても有害事象の少なさにおいても、静脈内投与方法よりも優れているとの報告がある³⁾。しかしまた一方では、腹腔内投与方法が、有害事象の発生頻度が高いという報告もある⁴⁾。ただしこれらの報告は、同一薬剤で比較されていないうえ、投与量が腹腔内投与方法と静脈内投与方法で異なっているため、純粋に両方法を比較できない。

抗癌剤腹腔内投与の最も大きなメリットは、高濃度の薬剤を腹腔内に投与し、播種した癌細胞や組織に直接接触させることができることである。卵巣癌の進展を考慮すれば、腹腔内投与が理にかなっているといえる。そのため当科では以前から腹腔内用のリザーバーを用いたTC療法（PTX静脈内投与、CBDCA腹腔内投与）を行っている。初回開腹時、原発腫瘍や播種病変が摘出困難で試験開腹に終わる症例（写真1）や病巣の完全摘出が困難で腫瘍減量手術に終わる場合、

閉腹時に皮下に腹腔内用のリザーバーを留置し（写真2-6）、TC療法時にはPTXの静脈内投与に続きCBDCAの腹腔内投与を施行している。摘出困難であった症例が、3～4コースのTC療法後に腫瘍の完全摘出が可能となることを多く経験している。症例数が増加すれば転帰や長期予後についても検討し腹腔内投与方法の効果を明らかにしたい。

また、一方ではリザーバーのカテーテル閉塞や感染などのトラブルも報告され^{5),6)}、リザーバー留置の煩雑さとともに抗癌剤の腹腔内投与が主方法となれない問題点もある。当科ではリザーバー留置部の感染は経験していない。今回検討した症例には含まれていないが、リザーバーのチューブが閉塞した症例を経験した。閉塞後静脈内投与に変更し残存腫瘍摘出時に確認すると、チューブ先端に繊維性の組織がからみつき閉

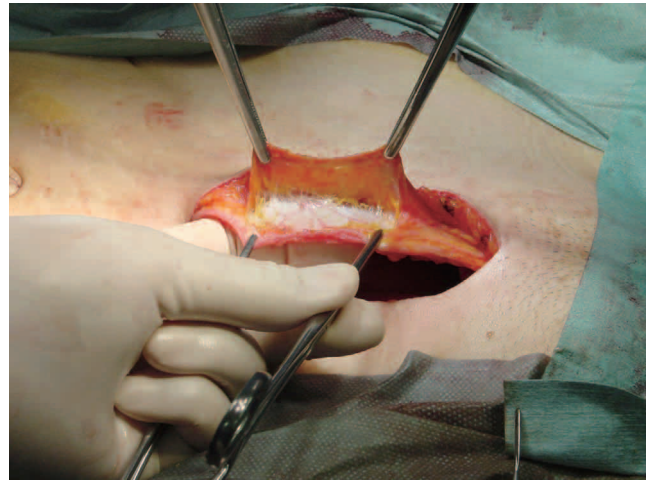


写真2

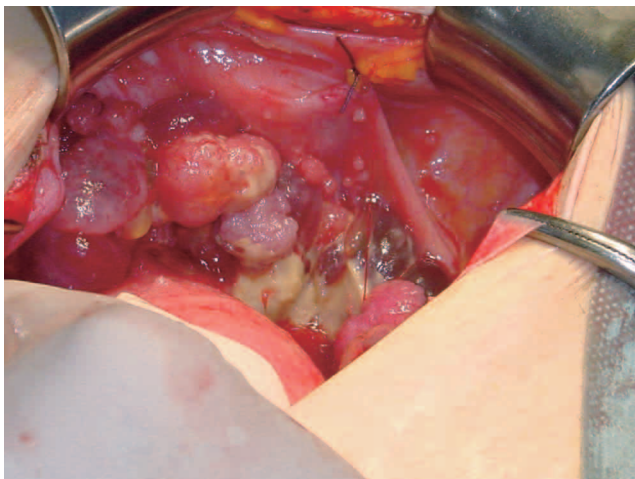


写真1

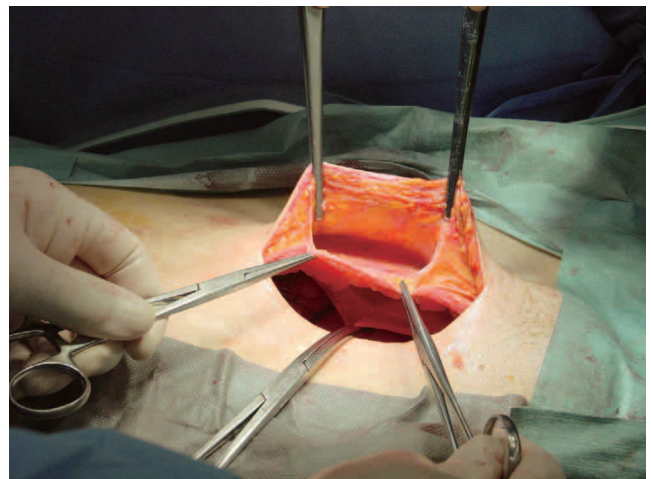


写真3

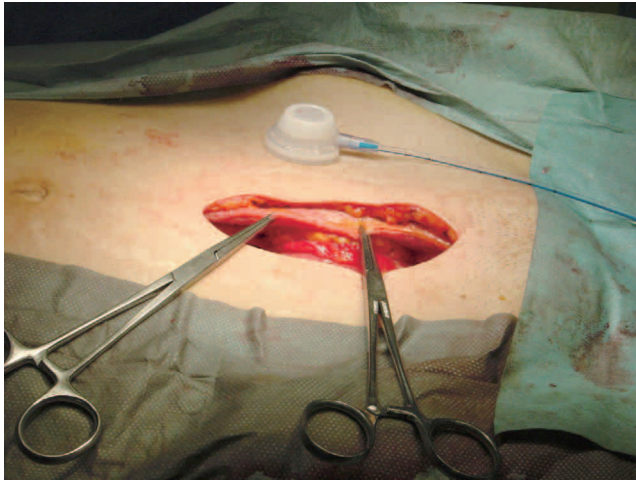


写真4

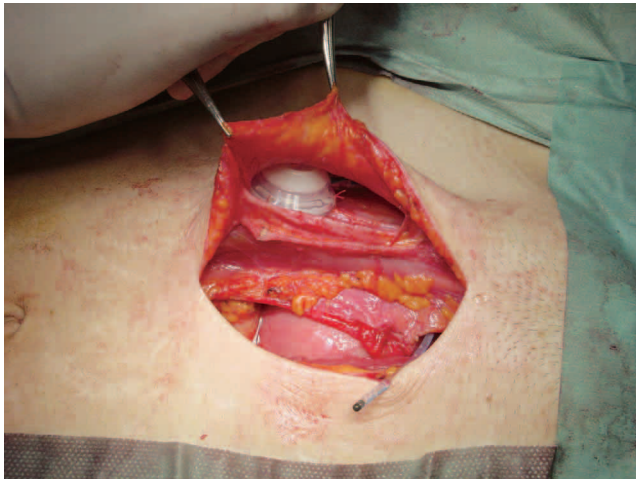


写真5



写真6

塞していた。また、ときどき腹腔内投与中に軽度の腹痛が生じることがあり、今回の検討症例でも投与中に2度の軽度の腹痛が生じた。これは抗癌剤が直接腸管に触れるため、腸管の蠕動運動が亢進し痛みが出ているのではないかと考えられる。一過性でその後問題となることはなかった。化学療法が長期になると静脈が細くなり、血管確保が困難になる症例が出現することもあるが、リザーバーからの投与はそのような問題もなく、抗癌剤の皮下への漏出もほとんどない。長期間の化学療法を施行する場合、リザーバーを留置した腹腔内投与が、患者への負担を少なくさせる可能性もある。また、リザーバーの留置は、意外と容易でその煩雑さが手術時間の延長や出血の増加を考慮するほどのものではない。

有害事象については、TC療法で比較的発症頻度の高い事象について検討した。腹腔内投与と静脈内投与を同一症例に行った場合は今回の検討から除外した。これは同条件で有害事象の発生頻度や重症度を比較するためである。今回の検討では、消化器症状が腹腔内投与群で多かった。これは腹腔内投与においては、抗癌剤が消化管へ直接接触しているのが原因と思える。ただし、制吐剤の効果は顕著で、長期間症状が持続し高カロリー輸液などが必要となった症例は1例もなかった。早めの制吐剤投与を行えば対処できると考えている。血液毒性については、好中球減少の頻度はほぼ同程度であったが、高度な減少は腹腔内投与で多かった。これも末梢血検査を頻回に行い、重度な減少の場合は次回投与の延期やG-CSFの投与で対処可能である。一方、血小板減少は静脈内投与で中等度以上の頻度が高かった。しかし血液毒性は、症例毎に程度の強い症例とそうでない症例があり、症例数が多くなればこれらの有害事象も両投与方法で差はなくなるのではないかと考えられる。肝機能障害や腎機能障害はどちらの投与方法であってもあまり問題となることはなく、定期的な検査を行うだけでよいと思われた。PTXによる副作用と思われる四肢のしびれや筋肉痛も症例ごとで程度が異なり、投与方法による差異はないように思えた。ただしこれらの症状はカルテからの訴えチェックであり、しびれや筋肉痛を客観的に評価することは難しい。疼痛の程度や推移を客観的に判断するVAS (visual analogue scale) スケールなどを用いた評価を継続して行うことが必要かもしれない。また患者自身の訴えを十分聞き取ることも重要である。

おわりに

今後は多くの症例を追加検討することにより、卵巣癌における腹腔内投与の長期予後を含めた効果と有害事象の発生頻度を統計学的に検討し、腹腔内投与法の有効性を確認していくことが課題である。

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会編：卵巣がん治療ガイドライン2007年版, p53-56, 金原出版, 東京, 2007
- 2) 有害事象共通用語規準 v3.0日本語訳 JCOG/JSCO 版-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)-August 9, 2006
- 3) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 335:1950-1955, 1996
- 4) Markman M, Bundy BN, Alberts DS et al: Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 19:1001-1007, 2001
- 5) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer: a Gynecology Group study. *N Engl J Med* 354:34-43, 2006
- 6) 安達 進, 小笠原利忠, 香山浩二, 他: 抗癌剤投与の工夫-卵巣癌に対するシスプラチン腹腔内投与 73:559-566, 2006

Toxicities and complications of intravenous paclitaxel and intraperitoneal carboplatin administration in ovarian cancer

Shirou BEKKU, Takako KAWAKITA, Anna TANI, Yuka MIYATANI, Kayo MYOGO, Hiroyasu INO

Division of Obstetrics and Gynecology, Tokushima Red Cross Hospital

Patients with stage III or IV ovarian (or tubal) cancer who cannot undergo a radical operation, underwent intravenous paclitaxel plus intraperitoneal carboplatin therapy in our hospital. Intraperitoneal carboplatin was administered using a subcutaneous reservoir. Between April 2005 and December 2008, 8 patients underwent treatment with intravenous paclitaxel plus intraperitoneal carboplatin (Group IP) for 54 courses with reservoir and 8 patients underwent intravenous paclitaxel plus intravenous carboplatin (Group IV) for 61 courses. We analyzed toxicities and complications in both groups. The frequency of hematologic toxicity was high and severe, but constitutional symptoms such as fatigue, motor and sensory neurotoxicity, and gastrointestinal toxicity were mild in both groups. We did not observe any difference between the toxicities and incidence of complications in both groups.

Key words: Ovarian cancer, Intraperitoneal chemotherapy, Intraperitoneal carboplatin, Toxicity

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 15:18-22, 2010
