Cisplatin が有効であった 下咽頭腫瘍の一例

大橋 直樹・渡辺 行雄・小林 英人・麻生 伸
吉田 行夫・大野 吉昭・水越 鉄理

A Case of Hypopharyngeal Carcinoma Having Remarkable Remission due to Cisplatin Therapy

Naoki Ohashi, Yukio Watanabe, Hideto Kobayashi,
Shin Aso, Yukio Yoshida, Yoshiaki Ohno, Kanemasa Mizukoshi
(Toyama Medical & Pharmaceutical University)

A 70 year-old female visited our department because of dysphagia. Laryngoscopic and X-ray examinations revealed a large tumor which stemmed from the posterior wall of the hypopharynx and spread into the bilateral pyriform sinuses. Radical operation was not considered to be indicated because of her age and she was treated with Cisplatin.

Cisplatin, 20 mg/m²/day, was administered intravenously for five days with PEP, 6 mg/m²/day, and sufficient hydration of 3000 ml a day.

The sensation of dysphagia disappeared and laryngoscopic and X-ray examinations showed almost complete remission of the tumor after this treatment.

Several side effects of Cisplatin such as renal failure, myelosuppression, hearing impairment and so on have been reported. However, if patients are selected and hydration is sufficient, maximum anti-cancer effect can be expected of Cisplatin with minimal side effects.

は じ め に

下咽頭腫瘍は、頭頸部領域の悪性腫瘍の中では、5年粗生存率が平均10~20%と最も予後不良な悪性腫瘍である。又治療成績のためには照射と手術療法による拡大根治療法が一般的に行われている¹⁾。

私達は、高年令と腫瘍容積が大きいため一般的に行われている照射+手術療法では根治は困難と判断した下咽頭腫瘍例に対して、Cisplatinを中心とした化学療法を行った。1クール終了後に間接喉頭鏡下及び各種レントゲン検査で、ほぼ完全な腫瘍の消失をみたので報告する。

症 例

症例は74才の女性であり、昭和57年2月頃より嚥下障害が生じ、同年3月に当科外来を受診した。初診時に、間接喉頭鏡検査で、下咽頭に腫瘍が認められたので、至急入院となった。家族歴、既往歴には特に異常は認められなかった。頸部単純レントゲン写真、下咽頭造影等の検査で、左下咽頭後壁から生じ、左梨状陥凹か

ら右梨状陥凹に及ぶ巨大な腫瘍が認められ、又、頸部リンパ節転移及び遠隔転移は認めなかったので、 $T_3N_0M_0$ の下咽頭腫瘍と診断した。高令と腫瘍容積が大きいために手術療法は不可能と判断し **Cisplatin** を中心とした化学療法を行うことに決定した。尚、病理検査では、分化した扁平上皮癌であった。

Cisplatin の投与方法

表1には、今回私達の行った化学療法の施行方法を示した。**Cisplatin** は重金属のために腎に沈着し腎障害を起こすことが最大の副作用であり、**Cisplatin** 療法の特徴は、十分な利尿をつけることにある。そこで**Cisplatin** 投与に先立って1日3000mlの補液を2日間行い利尿を促進させた。次に同様に1日3000mlの補液と90mlのマニトールの投与と共に、体表面積1㎡あたり1日20mgの **Cisplatin** と体表面積1㎡あたり1日6mgのペプロマイシンを5日間にわたり静注した。又、ペプロマイシンの副作用である肺繊維症の予防としてプレドニン20mgを経口で投与した。**Cisplatin** 投与後も更に4日間は3000ml又は1000mlの補液を続けた。

この方法を1クール行ったところ、間接喉頭鏡検査での腫瘍の消失と、嚥下障害の改善及び頸部レントゲン写真、下咽頭造影での腫瘍のほぼ完全な消失が認められた。図1、2、3は、頸部レントゲン側面像、下咽頭造影正面像、側面像を示しており、いずれも左が、**Cisplatin**

投与前、右が投与後の状態を示している。これらの検査からは、ほぼ完全に腫瘍は消失していた。引き続き行った内視鏡検査では、左下咽頭後壁に約0.5cm×1.0cmの腫瘍の残存が認められたため、リニアック照射5000radsを行ったところ、腫瘍は内視鏡的にも消失し、現在経過を観察中である。

表1

Cisplatin + PEP療法

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	(日)
	Hydration										3000ml/日
	Cisplatin										20mg/M/日
	PEP										6mg/M/日
	Hydration										3000ml/日
	Mannitol										90ml/日
	Predonine										20mg/日(peros)
	Hydration										1000ml/日

Cisplatin の副作用と予防法

Cisplatin の副作用には腎障害、造血障害、聴力障害及び消化器障害等が報告されている(表2)。腎障害は重金属プラチナによる急性細尿管壊死によるものであり、血清K、BUNの上昇やクレアチニンの上昇が認められ、又PS P、クレアチニークリアランスの低下が生じるとされている。腎障害は体表面積1㎡あたり

50mgの **Cisplatin** 投与では28~36%に発生が認められ、投与後比較的早期から認められ、回復には約2ヶ月もの長期を要するとされている²⁾。腎障害に対する予防策としては、投与前、中及び投与後の十分な利尿にあり、このために十分な補液と利尿剤の投与が必要とされている。又、腎機能検査による **Cisplatin** 投与

図1 頸部レントゲン側面像を示す。左は投与前、右は投与後である。

図2 下咽頭造影正面像を示す。左は投与前、右は投与後である。

図3 下咽頭造影側面像を示す。左は投与前, 右は投与後である。

表2

Cisplatin (cis-DDP)の副作用と予防法

(1) 腎障害	急性細尿管壊死	投与前中後の十分な利尿
	BUN ↑	補液 利尿剤
	クレアチニン ↑	
	Ccr ↓	
	Psp ↓	
	(直後〜2ヶ月)	
(2) 造血障害	骨髓抑制	輸血 感染防止
	Pancytopenia	
	鼻出血 (2週間〜4週間)	
(3) 聴力障害	高音域の感音難聴	
	耳鳴	
(4) 胃腸障害	吐気	meto lopramide (プリンペラン) nabilone droperidol
	嘔吐	

表3

腎機能

	投与前	1週目	1ヶ月	2ヶ月
Na	142	137	139	142
K	32	30	4.1	38
BUN	6	14	15	15
Cr	0.7	1.0	0.9	0.8
PSP (15)	223	79		89
(120)	34.7	24.5		37.4
24Ccr	70	35		52

尿所見

血尿	(-)	(-)	(-)	(-)
タンパク尿	(-)	(-)	(-)	(-)

量の調節も必要である。造血障害は全血球系の減少を来たし pancytopenia の状態を来たす。この pancytopenia は、投与後比較的遅く生

じ、回復には7〜10日間を要し投与後4〜5週目にはほぼ投与前にまで回復するとされている。聴覚障害は耳鳴や特に高音部での感音難聴が認められ、吐気、吐瀉等の消化器障害は必発とされている³⁾。

表3には、本症例での腎機能の変化の様子を経時的に示した。PSP及び24時間クレアチニ

ンクリアランス値が投与後約 1 週間目に著明に低下し 2 ヶ月後には、わずかな改善が認められたものの完全な回復には至らなかった。尚血清 K, BUN 及び尿所見には異常が認められず正常に保たれており、腎機能の詳細な検査には P S P 又は 24 時間クレアチンクリアランスが優れていると思われた。表 4 には、造血機能の経過を示した。投与後 2 週目に pancytopenia が認められたために輸血と個室での管理を行ったところ 1 ヶ月目にはほぼ投与前の状態に回復した。表 5 には左耳に認められた 10-15db の聴力

の悪化を示したが、2 ヶ月後には改善した。尚必発と言われている消化器障害は、本症例では認められなかった。

表 4

造血機能

	投与前	1週目	2週目	1ヶ月
WBC	4400	3800	1600	3000
RBC (× 10 ⁶)	353	358	269	343
Hb	11.6	11.7	9.1	11.3
Ht	355	345	260	335
Platelet (× 10 ³)	142	121	75	243

表 5

考

1965年ミシガン州立大学 **Bernett** らが、白金電極から得られた電気分解液が大腸菌の発育を阻害することから、白金化合物の抗腫瘍作用が注目され始めた⁴⁾。そして主に泌尿器科領域ですぐれた抗腫瘍作用が報告されている。又その作用機序は所謂 Go 期に作用するとされている。

最近になり、頭頸部領域での悪性腫瘍に対しても同様に **Cisplatin** に優れた抗腫瘍作用のあることが明らかにされて来た。**James**⁷⁾は stage

察

III から IV の進行した 88 例の新鮮な頭頸部腫瘍例に **methotrexate** と共に投与し、術前又は照射前投与として優れていると報告した。又 **Shan**⁸⁾ らは、同じく stage の進んだ新鮮な頭頸部領域の悪性腫瘍例に対して **Bleomycin** との併用投与を 113 例に行い好成績を得た。又 **Victor**⁹⁾ らは、局所再発又は遠隔転移した唾液腺原発の **adenoid cystic carcinoma** 7 症例に **Cisplatin** を単独で投与し疼痛軽減等の成績を報告した。

Cisplatin の併用薬としては (A) **Cisplatin**

単独 : Victor (B) Cisplatin + Bleomycin : Shan, 太田¹⁰⁾, Israël¹¹⁾ © Cisplatin + methotrexate : James (D) Cisplatin + Vinblastin + Bleomycin : Einson, Check¹²⁾ らの方法が報告されているが, これらの方法間で比較検討した報告はない. 又投与量については④50 mg/日各週投与法 : 肥田, ⑤100mg 1 回投与法 : Shan, ⑥20mg/日各週投与法 : James ⑦20mg-m²/日 5 日間投与法 : 太田, Israël らが報告されている. 即ち投与法については定説はなく,

いずれの方法でも十分な利尿が最大の副作用の予防方法とされ, この点が Cisplatin 投与にとり最も重要とされている. James, Shan, Victor らの報告にあるように, 比較的 stage の進んだ症例に対する術前又は照射前の化学療法として, 又, すでに再発, 転移を来した症例に対する化学療法として, Cisplatin 療法は優れていると思われる. いずれにせよ, 症例を選び, 慎重に投与すれば, 十分な効果が期待できるものと考ええる.

ま と め

Cisplatin + PEP が有効であった下咽頭腫瘍例について報告した. そして Cisplatin の投与法, 有効性及び副作用について, 文献的な報告をもとに検討し報告した.

参 考 文 献

- 1) 佐藤武男 : 咽頭癌—その基礎と臨床—金原出版 1977.
- 2) Nicolaos, E. M. et al : Platinum nephrotoxicity. The American Journal of Medicine. 65 : 307~312, 1978.
- 3) 日本化薬 参考資料 II 日本化薬株式会社, 昭和54年.
- 4) 肥田大二郎, 他 : Cisplatin が奏効したと思われる辜丸腫瘍の肺転移の一例. 日胸XLI. 6 : 556~559, 1982.
- 5) Needleman, S. M. : Basic principles of chemotherapy in the treatment of metastatic head and neck cancer. Ann. Otol. 91 : 145~149, 1982.
- 6) Einhorn, L. H. : Cisplatin, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminant testicular cancer. Ann. Intern. Med. 87 : 289~298, 1977.
- 7) Jame, R. C. et al : Triple therapy for advanced cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol. 107 : 27~29, 1981.
- 8) Shan, R. B. et al : Preoperative cisplatin and bleomycin treatment in head and neck squamous carcinoma. Arch Otolaryngol. 107 : 683~689, 1981.
- 9) Victor, L. S. J. : Cisplatin therapy for adnoid cystic carcinoma. Arch Otolaryngol. 107 : 739~741, 1981.
- 10) 太田和雄 : 肺癌に対するブレオマイシン, シスプラチナム併用療法の追試. 第1回制癌剤による肺毒性の防止に関する研究会記録. No. 2 p. 30~21, 日本化薬株式会社, 昭和56年.
- 11) Israël, L. et al : Traitement des cancers épidermoïdes par bléomycine et platine en administration continue prologée. Nouv. Presse Med. 10 : 1817~1824, 1981.
- 12) Check, W. : How do things stand with cisplatin? J.A. M.A. 240 : 2521~2525, 1978.

原稿到着 : 昭和57年10月25日
別刷請求先 : 大橋直樹
〒930-01 富山市杉谷2630番地
富山医科薬科大学耳鼻咽喉科学教室