5-FU 単独大量療法と頭頸部癌の 集学的治療

飯塚 桂司・古田 康・川浪 貢

5-FU Single High Dose Infusion in Multimodal Therapy for Head and Neck Cancer

Keiji Iizuka, Yasushi Furuta and Mitsugu Kawanami

(Kushiro Municipal Hospital)

Twenty-five patients with cancer of the head and neck were treated with high dose 5-FU infusion alone or as part of multimodal cancer treatment program. The infusion dose was 1500 mg/24 hours for 120 hours via a peripheral vein. The courses were repeated at 2-3 week intervals. The tumor response and clinical effect of 5-FU high dose chemotherapy were evaluated in 12 patients who received 5-FU infusion alone. In the 10 patients with previously untreated epidermoid cancer, tumor response was apparent in 6 (1 had complete response and 5 partial response). In 9 of the 10 epidermoid cancer patients 5-FU was clinically effective and proved to be useful in further treatment as a part of multimodal therapy. Mild leukopenia, stomatitis, diarrhea and vasculitis/pigmentation were prominent side effects, but they could be tolerated by all 25 patients, even those with far-advanced cancer. This chemotherapy could be combined with radiotherapy. The results demonstrate that 5-FU alone in high dose infusions can play a role in preoperative induction chemotherapy and in multimodal cancer therapy.

Key words: 5-FU, high-dose chemotherapy, epidermoid cancer, clinical effect

はじめに

シスプラチン (cis-dichlorodiammineplatinum(II)) が抗癌剤として登場して以来、腎毒性などの副作用の軽減対策とともに、その作用増強のための併用薬剤の選択に力が注がれてきたが、5-FU は頭頸部扁平上皮癌に対してもっとも効果的な併用薬剤の一つである。シスプラチンの頭頸部癌への単独効果は、本邦報告で著効+有効26%¹⁾であり(表1)、米国におい

てもほぼ同様な結果である²⁾が、5-FU との併用療法では70~80%と飛躍的な腫瘍効果が期待できる^{3)~6)}。5-FU は元来消化器系腫瘍に開発された薬剤であるが、S-phase に作用する time-dependent な抗癌剤であり頭頸部扁平上皮癌に対しても抗腫瘍効果を有している。Tapazoglou⁷⁾ は腎障害のためにシスプラチンを投与できない頭頸部進行癌患者に対し、5-FU の単独療法を行い著効+有効70%と良好な

成績を報告している (表 1) が, 今回 5-FU 単独大量投与を行いその抗腫瘍効果を評価し 5-FU 単独大量療法として集学的治療の中にどのように組み入れて行くことができるか検討した。

対象および方法

1987年11月より1988年6月の間に 5-FU 大量療法を行った頭頸部癌25例で, 原発腫瘍20例, 再発転移3例, 二次発癌1例, 原発不明1例を対象とした。原発部位は上顎洞7例, 舌・口腔底3例, 上咽頭1例, 中咽頭3例, 下咽頭4例, 喉頭3例, 甲状腺3例, 原発不明1例であり, 病理組織型では扁平上皮癌19例, 未分化癌3例, 乳頭癌1例, 悪性混合腫瘍1例, 粘表

皮癌1例であった (表 2)。そのうち手術, 放射線照射の影響を受けずに 5-FU 単独大量療法に対する抗腫瘍効果が評価できたのは12例であり, 上顎洞4例, 中咽頭2例, 下咽頭3例, 口腔底1例, 喉頭1例, 甲状腺1例であり, 病理組織別には扁平上皮癌10例, 悪性混合腫瘍1例, 乳頭癌1例であり, さらに扁平上皮癌10例の組織分化度は高度分化型5例, 中等度分化型5例であった (表 3)。

投与方法は, 5-FU 1500mg/day/body 5 日間を1クールとし持続点滴法によって末梢静脈より投与した⁹⁾ (図 1)。

化学療法の一次効果判定は視診, 触診, C T, 単純X-P, 手術などによって行い, 効果

表 1 頭頸部癌における CDDP—5-FU 化学療法効果

	症例数	C R 例数 (%)	C R + P R 例数 (%)
CDDP 単独	65	2 (3.1)	17 (26.2)
(犬山, 他: 癌と化学療法 13(2): 232~238, 1986)			
CDDP+5-FU	26	5 (19)	23 (88)
(Kish, et al: Cancer Treat Rep 66(3): 471~474, 1982)			
CDDP+5-FU	88	48 (55)	83 (94)
(Weaver et al: Am J Surg 148: 525~529, 1984)			
CDDP+5-FU	30	8 (27)	21 (70)
(再発腫瘍)			
(Kish, et al: Cancer 53(9): 1819~1824, 1984)			
5-FU 単独	11	1 (9)	8 (72)
(Tapazoglou, et al: Cancer 57: 1105~1109, 1986)			

表 3 5-Fu 単独大量療法施行症例

(表 2 は次頁→)

	氏名	年齢/性	部位	T NM	組織型	クール	効果判定	臨床効果
1.		54/M	上顎洞	T4N0M0	S. C. C.	2	P R	(++)
2.		58/M	上顎洞	T4N0M0	S. C. C.	2	P R	(++)
3.		51/M	上顎洞	T4N1M0	S. C. C.	2	N C	(-)
4.		73/M	上顎洞	T4N0M0	(*)	2	N C	(+)
5.		78/M	中咽頭	pT1N1M0	S. C. C.	2	N C	(++)
6.		58/M	中咽頭	T2N0M0	S. C. C.	2	C R	(++)
7.		46/M	下咽頭	T3N1M0	S. C. C.	2	P R	(++)
8.		44/M	下咽頭	T3N0M0	S. C. C.	2	P R	(++)
9.		53/M	下咽頭	T3N1M0	S. C. C.	2	P R	(++)
10.		63/M	口腔底	T4N0M0	S. C. C.	2	N C	(++)
11.		64/M	喉 頭	T4N3M0	S. C. C.	2	N C	(++)
12.		57/F	甲状腺	T4N3M0	papillary	2	N C	(+)

(*) carcinoma in pleomorphic adenoma

判定は頭頸部がん治療効果判定基準⁹⁾に従った。さらに臨床的な立場から臨床効果として4段階に分け、(－): 腫瘍の縮小が全く見られないもの、(＋): 抗腫瘍効果はあるが治療手段と

表 2 5-FU 大量療法施行症例

	氏名	年齢/性	部 位	TNM	組織型	効果判定
術前化学療法 (CHEMO→OPE→RT)						
1.		46/M	下咽頭	T3N1M0	S.C.C.	PR
2.		44/M	下咽頭	T3N0M0	S.C.C.	PR
3.		53/M	下咽頭	T2N1M0	S.C.C.	CR
4.		70/M	中咽頭	PT1N1M0	S.C.C.	NC
5.		58/M	中咽頭	T2N0M0	S.C.C.	CR
6.		63/M	喉 頭	T4N3M0	S.C.C.	NC
7.		57/F	甲状腺	T4N3M0	papillary	NC
CHEMO→RT						
1.		36/M	上咽頭	T4N2M0	S.C.C.	CR
CHEMO→RT→OPE						
1.		63/M	口腔底	T4N0M0	S.C.C.	NC
2.		58/M	上顎洞	T4N0M0	S.C.C.	PR
3.		51/M	上顎洞	T4N1M0	S.C.C.	NC
4.		73/M	上顎洞	T4N0M0	(*)	NC
(*) carcinoma in pleomorphic adenoma						
RT/CHEMO→OPE						
1.		57/M	舌	T3N1M0	S.C.C.	PR
2.		55/M	喉 頭	T3N0M0	S.C.C.	CR
3.		60/M	下咽頭	T2N1M0	S.C.C.	CR
4.		66/M	喉 頭	T2N1M0	S.C.C.	CR
5.		72/M	頸部転移	T×N3M0	S.C.C.	PR
6.		39/M	上顎洞	T3N0M0	anaplastic	CR
ADJUVANT CHEMO						
1.		62/M	耳下腺 (再発)	OPE→CHEMO→RT		
2.		54/F	上顎洞 (両側)	RT→OPE→CHEMO		
PALLIATIVE CHEMO						
1.		57/M	甲状腺	T3N2M1	S.C.C.	HT/RT→CHEMO
2.		47/M	中咽頭	rT4N3M0	S.C.C.	CHEMO→RT
3.		58/M	上顎洞	T4N0M0	S.C.C.	CHEMO→RT
4.		88/M	上顎洞	頭蓋浸潤 (二次発癌)	anaplastic	CHEMO→RT
5.		76/M	舌	頸部転移 (再発)	S.C.C.	CHEMO→RT

CHEMO : chemotherapy

OPE : operation

RT : radiation therapy

S.C.C. : squamous cell carcinoma

papillary : papillary carcinoma

anaplastic : anaplastic carcinoma

HT : hyperthermia

しては有効でないもの, (++) : 抗腫瘍効果が治療手段として有効であるもの, (+++) : 腫瘍縮小効果が著明で治療手段としてきわめて有効であるものとし化学療法の有用性を評価した。

図1

結 果

25例中未治療群で 5-FU 単独大量投与による抗腫瘍効果を評価し得たのは12例であり、扁平上皮癌10例の治療成績は、CR10% (1/10), CR+PR60% (6/10) であり、NC40% (4/10) であった (図2)。悪性混合腫瘍、甲状腺乳頭癌はNCと評価された。しかし臨床的な立場からその有用性を臨床効果として評価すると (++) 60% (6/10), (++) 30% (3/10), (-) 10% (1/10) であり, (++)~(+++) 90% (9/10) であった。原発部位別の治療成績は、上顎洞 PR2/3, 中咽頭 CR1/2, 下咽頭 PR3/3 であり、臨床効果からは、上顎洞 (+++) 2/3, 中咽頭 (++) 1/2, (+++) 1/2, 下咽頭 (+++) 3/3 と評価された。さらに分化度との相関性をみると高分化型 CR1/5, PR1/5, NC3/5, 中分化型 PR4/5, NC1/5 であり、臨床効果からみても高分化型 (+++) 2/5, (++) 2/5, (-) 1/5, 中

図2 S, T上顎癌, T4N0M0, 扁平上皮癌, 5-FU 単独大量療法2クールにて著明な腫瘍の縮小を認める。

分化型（Ⅲ）4/5，（Ⅱ）1/5であり分化度の低い腫瘍により感受性が高い傾向がみられた。

臨床的副作用についてみると判定基準の grade 2 の中等度以上を副作用ありとすると5-FU 単独大量投与群では、白血球減少18%（2/11）、静脈炎色素沈着36%（4/11）、悪心嘔吐、下痢、咽頭痛（口内ビラン）1例ずつみられた。放射線同時併用 5-FU 投与群（7例）では白血球減少29%（2/7）、静脈炎色素沈着57%（4/7）、咽頭痛（口内ビラン）29%（2/7）であった。白血球数減少は全般的に見られたが軽度であり2000/mm³以下になった症例はなかった。静脈炎は、末梢血管より5日間持続点滴静注を行うためにかなり高頻度に見られたが、潰瘍にまで至ることはなかった。口腔粘膜に対する障害性は強く、潰瘍にまで至ることは少ないが口内炎が比較的高頻度に見られ、とくに放射線照射にて増強するようであった。また悪心嘔吐、下痢の頻度は比較的少なく対症的治療にて容易に対処できた（表4）。

考 察

頭頸部扁平上皮癌の化学療法はシスプラチンを中心とした多剤併用療法が主体的であるが、シスプラチン単独投与による抗腫瘍効果は約26

%と必ずしも高いものではなく多剤と組み合わせることによって飛躍的に高い腫瘍縮小効果を得ることができる。Kish³⁾ は、未治療患者にシスプラチン+5-FU 4 days というプロトコール（図1）を適応しCR19%，CR+PR88%という良好な成績を報告しているが、再発腫瘍群に対してもCR27%，CR+PR70%と5-FU を組み合わせたプロトコールが再発患者にも高い有効性を有していることを示した⁴⁾（表1）。さらに Weaver⁵⁾ は5-FU を1日多く投与して5日間としCR55%，CR+PR94%とより一層治療成績を向上させている（表1）。しかしながら、頭頸部扁平上皮癌に対する5-FU 単独大量療法の抗腫瘍効果は、未だ多くの報告がなされておらず Tapazoglou⁷⁾ が高度の腎機能障害のためにシスプラチンを投与できなかった未治療および再発患者を含めた11例の患者に対し大量の5-FU を持続点滴法によって投与した報告のみである。pilot study ではあるがCR9%，CR+PR72%という成績であり（表1）、シスプラチン+5-FU 複合療法のなかで占める5-FU の効果は約50～60%と推測され5-FU 単独投与にてもかなりの抗腫瘍効果が得られると思われる。今回われわれは、10例の頭頸部扁平上皮癌新鮮症例に対し5-FU 単独大量投与を行いCR10%，CR+PR60%という効果を得、病理組織別にみると高分化型扁平上皮癌よりも中分化型のほうにより感受性が高く、とくに下咽頭癌に有効であった。また腫瘍の効果判定基準はあくまで生物学的な立場から腫瘍の縮小効果を数字のうえから表したものであるが、治療する立場から治療手段としての有用性を臨床効果として評価してみた。腫瘍の部位、病期の違いから客観性には欠けるが、集学的治療を頭頸部癌治療の基本とする限り腫瘍縮小効果を示した症例、PRに近いNC症例、CRに近いPR症例など症例毎に細かい評価が必要と思われる。臨床効果としての立場からみると、（Ⅱ）～（Ⅲ）90%であり扁平上皮癌に対してはほとんどの症例にて有

表4 副作用

5-FU 単独大量投与群 (11例)		
白血球減少	2	(2000以下なし)
悪心・嘔吐	1	
下痢	1	
静脈炎・色素沈着	4	
脱毛	1	
咽頭痛・口内ビラン	1	
GOT, GPT上昇	1	
食思不振	1	
放射線同時併用5-FU 投与群 (7例)		
白血球減少	2	(2000以下なし)
下痢	1	
静脈炎・色素沈着	4	
咽頭痛・口内ビラン	2	
発熱	1	
食思不振	1	

意義な治療手段として評価でき、とくに下咽頭癌症例には、術前化学療法としての意義は大きいと思われる。

頭頸部癌の集学的治療計画のなかで化学療法は、未だ主体的な位置を占めていないが、第一に固形腫瘍に有効な抗癌剤がなかったこと、ついで抗腫瘍効果と副作用発現頻度とその程度の割合から臨床応用が困難だったためと思われる。しかしながらシスプラチンの登場以来、副作用の軽減対策に対する研究がなされ、さらに相乗効果を狙った併用薬剤の選択に力が注がれた結果、次第に化学療法の占める割合が増加してきているように思われる。元来化学療法は、未治療症例により有効性が発揮されることから術前化学療法、照射前化学療法を優先的に考えるべきであり今回われわれは、5-FU 単独大量療法という治療手段を化学療法→手術→放射線、化学療法／放射線→手術というプロトコルに組み入れて行ってみた。術前化学療法でもっとも大切なことは、手術的切除を主要な治療手段におくかぎり抗癌剤による副作用のために手術時期を逸しないこと、さらに広範囲拡大手術を行う際には術後に抗癌剤による影響を与えないことである。また抗腫瘍効果の判定を早い時期に行うことができ、十分な効果が得られないと判断されたときには速やかに他の治療手段に切り替えることが可能であることも重要である。化学療法は抗腫瘍効果と副作用発現という両面から臨床応用が広がって行くと思われるが、5-FU 単独大量療法は臨床的に治療手段として評価しうる程度に抗腫瘍効果があり、またシスプラチンやほかの抗癌剤と併用した場合と相違して hydration など副作用対策を必要としないため患者への精神的、肉体的負担が非常に少ない。5-FU 大量投与によって起こる副作用としては、抗癌剤に全般的に認められる造血器への抑制作用、口内炎など口腔粘膜に対する障害、下痢など消化器系粘膜の障害、長時間にわたる持続点滴による静脈炎が主である。造血器障害は白血球数が $2000/\text{mm}^3$ 以下になること

はなく放射線照射も同時に行うことが可能であり、また速やかに回復し手術の時期を延期するなど集学的治療に影響することはなく術前抗腫瘍効果の得られた症例ではタイミングを逸することなく手術を行うことができさらに広範囲拡大手術に際してもその影響は見られず、また抗腫瘍効果の見られなかった症例では引続き放射線照射を行い手術を行うことも可能であった。時間的な短縮並びに抗腫瘍効果の増強の目的をもって放射線照射と同時に 5-FU 大量療法を行ってみたが、重篤な副作用および手術に影響することはなかったが、患者に与える苦痛はやや多いように思えた。なお進行癌末期癌症例に対しても従来の化学療法と相違して患者への負担は非常に少なく延命効果はあったように思われる。下痢は対症療法にて対処できたが、口内炎は程度の差はあるが大部分の患者にみられ口腔ピランにいたるとなかなか回復が困難であった。静脈炎は高頻度にみられとくに前腕皮弁を用いるときは静脈の選択を考えなければならない。Kish, Rooney ら^{3)~6)}は、中心静脈に投与しているが、5-FU の心毒性とくに狭心症様症状を呈することがあり¹¹⁾、冠動脈のれんしゅくをひきおこすと言われているので中心静脈からの投与は避けたほうがよいと思われる。また持続点滴法ではなく one shot 静注法にて効果と副作用の面から検討した報告があるが、持続点滴法がより効果的であり副作用も軽度であった¹²⁾。

甲状腺乳頭癌症例に対しては、やや腫瘍縮小効果はあったものの効果判定はNCであり臨床的效果としても有用性はなかった。しかし 5-FU の甲状腺癌および甲状腺組織へはかなり高濃度に集積するといわれており、またUFT経口投与にて肺転移の著明な縮小効果例も報告¹³⁾されておりさらに症例数を増やして甲状腺癌に対する化学療法の意義を検討してみる必要があるように思われる。

5-FU 単独大量療法は、頭頸部癌の集学的治療のなかで術前化学療法としての効果は高いと

図3 治療計画

思われる。とくに患者に対する精神的、肉体的負担が少なくまた抗腫瘍効果の判定が比較的早期に行うことができ、さらに期待しうる抗腫瘍効果が得られない場合でも放射線治療、手術的切除に切り替えることが容易であることが挙げられる。当科では、2クール終了後の効果判定を待って、期待すべき効果が得られたならば放射線照射、手術的摘出、さらに多剤併用の化学療法を行うことにしているが、このように三者併用療法という複合療法のなかでの組合せが腫瘍の効果判定を待って行うことができ、よりきめの細かい治療が可能である(図3)。

まとめ

頭頸部扁平上皮癌に対して現在最も抗腫瘍効果が高いといわれているシスプラチン-5-FU療法に対し文献的考察から5-FU単独大量療法のpilot studyを行うとともに、multimodal cancer therapyのひとつとなりうる可能性について検討し、5-FUの効果を基準とした三者併用療法のプロトコルの作成を試みてみた。

稿を終るにあたり御校閲戴きました千葉大学耳鼻咽喉科今野昭義助教授に深謝致します。

本論文の要旨は第12回日本頭頸部腫瘍学会にて口演した。

参考文献

- 1) 犬山征夫, 他: 頭頸部癌に対する Cisplatin の Phase II study. 癌と化学療法 13: 232~238, 1986.
- 2) 犬山征夫: 頭頸部がんの化学療法. 改訂第2版, 63~66頁, 金原出版, 東京, 1984.
- 3) Kish J, Drelichman A, Jacobs J, et al: Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Treat Rep 66: 471~474, 1982.
- 4) Kish J, Weaver A, Jacobs J, et al: Cisplatin and 5-Fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. Cancer 53: 1819~1824, 1984.
- 5) Weaver A, Fleming S, Ensley J, et al: Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-Fluorouracil before definitive therapy for advanced head and neck cancer. Amer J Surg 145: 525~529, 1984.
- 6) Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. Cancer 55: 1123~1128, 1985.
- 7) Tapazoglou E, Kish J, Ensley J, et al: The activity of a single-agent 5-Fluorouracil infusion in advanced and recurrent head and neck cancer. Cancer 57: 1105~1109, 1986.
- 8) 飯塚桂司, 古田 康, 広瀬正雄: 頭頸部癌に対する5-FU単独大量療法について. 北海道頭頸部研究会会誌 6: 51~53, 1988.

- 9) 犬山征夫: 頭頸部がん治療効果判定基準. 癌と化学療法 13: 2681~2689, 1986.
- 10) 小山善之, 斉藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準, 1981.
- 11) 古田 康, 川浪 貢, 飯塚桂司: 5-FU により胸痛発作を来した一症例. 耳鼻臨床 81: 1333~1338, 1988.
- 12) Kish J, Ensley J, Jacobs J, et al: A randomized trial of cisplatin (CACP) +5-Fluorouracil (5-FU) infusion and CACP+5-FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 56: 2740~2744, 1985.
- 13) 松本治夫, 武市宣雄, 伊藤利夫, 他: 甲状腺癌におけるUFTの腫瘍内濃度の検討. 内分泌外科 2: 217~220, 1985.

(原稿採択: 昭和63年11月2日 急載)
(別刷請求先: 飯塚桂司)
(〒085 釧路市春湖台1-12)
(市立釧路総合病院耳鼻咽喉科)