少量カルボプラチン・放射線併用療法の検討

仙波 治・瀬尾 律・渡辺 雄介

Evaluation of Chemoradiotherapy of Low Dose Carboplatin (CBDCA) for Head and Neck Cancer

Osamu Semba, Takashi Seo and Yusuke Watanabe

(Osaka Koseinenkin Hospital)

We investigated 29 evaluable cases who received concurrent chemotherapy with low dose carboplatin and radiotherapy among 99 cases diagnosed with head and neck cancer at our institute in the 2 years and 5 months prior to December 1993.

Approximately 90% had advanced cancer, and all cases involved squamous cell carcinoma (SCC) except for one case involving adenocarcinoma that metastasized from the lung.

Among 28 cases of SCC which could be assessed by TNM classification, 17 of 25 lesions (68%) showed clinical or pathological CR as determined by tumor volume (T).

CR occurred in one T₁ (100% of evaluable cases), seven T₂ (70%), three T₃ (60%) and six T₄ (67%) cases.

In consideration of the lymph nodes (N), 15 for 20 cases (75%) showed CR, including three N₁ (100%) and twelve N₂ (100%) cases. Five N₃ cases showed no response. From these results, we conclude that it is possible to expect a cure of the lesion and functional preservation, even in such advanced cancer using combined therapy alone, if case selection is carefully performed.

Key words : carboplatin (CBDCA), radiation, head and neck cancer

はじめに

頭頸部悪性腫瘍に対しては、手術療法、放射線療法、化学療法などの集学的治療が必要であるが、患者のQOLや手術拒否などにより、十分に治療が行えない場合も少なくない。今回我々は、放射線療法に少量カルボプラチン(以下 CBDCA)の同時併用療法を行い、機能温存の面からも現時点ではほぼ満足のいく結果が得られたので報告する。

症例および方法

1991年8月より1993年12月までの2年5カ月間に当科を初診し、入院加療を行った頭頸部悪性腫瘍患者99例のうち、シスプラチン(以下 CDDP)の誘導体である

CBDCAを、放射線照射と同時に併用した症例は36例であった。そのうち腫瘍再発例やこの療法を予定どおり行うことができなかった症例を除き、評価可能な29例について検討した。

症例は、年齢45歳から85歳で、男性24例、女性5例であった。発生部位別では、口腔6例、上咽頭4例、中咽頭6例、下咽頭2例、喉頭5例、鼻副鼻腔4例、中耳および肺各1例であった。病期別ではⅡ期3例、Ⅲ期2例、Ⅳ期23例で、Ⅲ、Ⅳ期を含めた進行癌症例は約90%であった。組織学的には、肺癌の腺癌を除いてすべて扁平上皮癌であった。

治療は原則として放射線治療、リニアック1回2 Gyを週5回照射し合計40~60 Gyとした。CBDCAは症例

の年齢, 体重, 腎機能, 全身状態により, 1 回 20~50 mg を放射線照射日と同じ日に点滴静注を行った. CBDCA 投与量は全身状態の変化や局所所見, 血小板数などにより決定した. また腫瘍の巨大な症例には, ペプロマイシン(以下 PEP) 5 mg を週 2 回投与した. PEP 投与例は 8 例(27.6%)であった(表 1). 放射線照射量がほぼ 40 Gy に達した時点で効果を判定し, 手術療法を行うか, 追加照射するかを決定した.

表 1 少量カルボプラチン・放射線併用療法

リニアック	1 回照射量 5 回/週 合計照射量	2 Gy. 40 Gy. ~60 Gy.
カルボプラチン (CBDCA)	20 mg~50 mg/body 5 回/週(リニアック照射と同日)点滴静注 末梢血液像・血液生化学・尿検査	1 回/週

結 果

発生部位別に症例を検討すると, 口腔では(表 2), 硬口蓋, 舌, 口腔底が各 2 例であった. 症例 1 では初診時すでに肝転移があり, 大きな膿瘍が存在した. しかし原発部位, 頸部リンパ節転移は 42 Gy, CBDCA 450 mg で有効(以下 PR)となったが, 全身状態の悪化で治療が続行できなかった. 症例 3 は, 40 Gy, CBDCA 760 mg で摘出術を行ったが, 組織学的に癌細胞の残存は認めなかった. 症例 4 は, 30 Gy, CBDCA 640 mg で舌半切除術, 上頸部郭清術を行ったが組織学的に原発部位に癌細胞は認めたが, 頸部リンパ節に癌細胞は認めなかった. しかし 7 カ月後に再発し 1 年 4 カ月後の現在担癌生存中である. 症例 5 は, 40 Gy, CBDCA 800 mg で口腔底舌半切除術, 上頸部郭清術を行ったが組織学的に原発部位に癌細胞を認めるも, 頸部リンパ節には癌細胞は認めなかった. しかし 5 カ月後上深頸部リンパ節に再発を認めたが原発部位は制御されていた.

上咽頭(表 3)では, すべてⅣ期, 低分化型であったが, 2 例は制御できている. 症例 10 は頭蓋底浸潤を認めたが, 経過良好である.

中咽頭(表 4)でもすべてⅣ期であったが, 扁桃原発 4 例はすべて非担癌生存中である. 症例 14 は高齢で M₁ 症例なので, 45 Gy, CBDCA 220 mg, PEP 10 mg で原発部位, 頸部リンパ節転移も著効(以下 CR)となった. し

かし退院後 MRSA 肺炎で死亡した. 症例 15 は同時重複癌で, 舌根部は PR となるも食道癌の方は制御できなかったが, 一時 3 カ月自宅療養ができた.

下咽頭癌 2 例(表 5)中, 症例 18 では原発部位は 60 Gy, CBDCA 1,050 mg で喉頭保存できており, 頸部リンパ節は治療後も約 2 cm 余触知したため頸部郭清術のみ行ったが, 組織学的に癌細胞は認めなかった.

喉頭(表 6)では, 症例 23 を除いてすべてⅣ期で, 症例 22 を除いてすべて声門上部癌であった. 症例 22 は頸部や縦隔洞リンパ節転移に対してこの治療法を適応させたが, 原発部位および頸部リンパ節のみにしか効果がなく, 縦隔洞リンパ節転移で死亡した. 声門上部癌症例 4 例はすべてこの治療法のみで制御されている.

鼻副鼻腔領域(表 7)は症例 24 を除いて制御されている. 症例 24 は高齢で頭蓋内浸潤もあったが, 一時的に CR となるも全身状態の悪化と MRSA 感染も加わり死亡した.

耳の症例(表 7)は 1 例だけであるが, 広範な頭蓋内, 脳実質内への浸潤を認めたが, 60 Gy, CBDCA 900 mg, PEP 55 mg で腫瘍の縮小もみられ, 顔面神経麻痺も改善したが不幸な転帰をとった.

肺の症例(表 7)も 1 例であるが, 手術不能例で 60 Gy, CBDCA 750 mg で PR となり, 4 回の入退院を繰り返しながらも, 初診より 1 年 4 カ月余社会生活や自宅療養ができた.

次に TNM 分類可能な扁平上皮癌症例について, この治療法の T, N に対する効果を検討した(表 8). まず T に対して評価可能な 24 例, 25 部位について, 照射量 30~60 Gy, CBDCA 220~1,400 mg と差はあるものの, 臨床的または組織学的に CR となったものは, 25 部位中 17 部位(68%)で, CR 率は T1 1 部位(100%), T2 7 部位(70%), T3 3 部位(60%), T4 6 部位(67%)であった. 表 8 には各群の照射量と CBDCA 投与量の平均を表わした. N に対して評価可能な 20 例では, CR となった症例は 15 例(75%)で, N1 3 例(100%), N2 12 例(100%), N3 0 例(0%)であった.

次に副作用では, 照射単独例と比較してとくに顕著な差は認めなかったが, 血小板減少がほとんどの症例に認められ, 血小板が 10 万以下になった時点で CBDCA の投与を中止した. また腎機能, 血小板以外の血液像, 肝機能, 電解質にはほとんど影響はなかった.

次に代表例を供覧する. 症例 11 は 1 週間前よりの血痰を主訴として, 平成 4 年 3 月 17 日初診した. 図 1 は治療

表 2 口 腔

年齢・性	病 期	病 部	組織型	放射線	CBDCA (PEP)	手術	治療後 組織診	予 後	合併症・既往歴
1) 53 男	stage IV	T2N3M1 (肝)	中分化型	42 Gy	50 mg × 9			2 カ月 肝転移 腫瘍死	
2) 58 男	stage II	T2N0M0	低分化型	60 Gy	40 mg × 24			1 年 10 カ月 非担癌生存	肝炎
3) 60 男	stage II	T2N0M0	高分化型	40 Gy	40 mg × 19	P	(-)	1 年 5 カ月 非担癌生存	舌癌 42 歳 胃癌 59 歳
4) 53 男	stage III	T3N1M0	中分化型	30 Gy 30 Gy 術後照射	40 mg × 16 30 mg × 15	P ND	(+) (-)	1 年 4 カ月 原発 部位再発 担癌生存	
5) 53 女	stage IV	T2N2aM0	高分化型	40 Gy	40 mg × 20	P ND	(+) (-)	1 年 頸部再発 腫瘍死	
6) 65 男	stage III	T3N0M0	高分化型	40 Gy 20 Gy 術後照射	40 mg × 17 (5 mg × 7)	P ND	(+) (-)	1 年 1 カ月 非担癌生存	腎結石

P : 原発部位に対する手術 ND : 頸部郭清術

表 3 上 咽 頭

年齢・性	病 期	病 部	組織型	放射線	CBDCA (PEP)	手術	治療後 組織診	予 後	合併症・既往歴
7) 51 男	stage IV	T2N2cM0	低分化型	60 Gy	40 mg × 17			2 年 5 カ月 非担癌生存	
8) 40 男	stage IV	T2N3M0	低分化型	60 Gy	40 mg × 23	ND	(+)	9 カ月 腫瘍死	
9) 60 女	stage IV	T4N3M1 (肺)	低分化型	60 Gy	40 mg × 25 (5 mg × 10)			8 カ月 腫瘍死	
10) 63 男	stage IV	T2N1M0	低分化型	60 Gy	40 mg × 24 (5 mg × 9)		(-)	1 年 6 カ月 非担癌生存	

表 4 中 咽 頭

年齢・性	部位	病 期	組織型	放射線	CBDCA (PEP)	手術	治療後 組織診	予 後	合併症・既往歴
11) 54 女	扁桃	T4N2bM0 stage IV	中分化型	60 Gy	30 mg×19		(-)	2年9ヵ月 非担癌生存	
12) 54 男	扁桃	T2N2cM0 stage IV	中分化型	60 Gy	50 mg×23	P	(-)	1年9ヵ月 非担癌生存	糖尿病, 高血圧
13) 49 男	扁桃	T3N2bM0 stage IV	低分化型	60 Gy	50 mg×22			1年7ヵ月 非担癌生存	
14) 81 男	舌根	T3N2bM1 stage IV (肝・骨)	低分化型	45 Gy	20 mg×11 (5 mg×6)			3ヵ月 MRSA 肺炎死	胆石
15) 51 男	舌根 食道	T2N0M1 stage IV T4N1M1 stage IV (肺)	低分化型 低分化型	56 Gy 50 Gy	50 mg×28 (5 mg×2)			10ヵ月 腫瘍死	
16) 67 男	扁桃	T4N3M0 stage IV	中分化型	60 Gy	40 mg×5 30 mg×28	ND	(+)	11ヵ月 非担癌生存	

表 5 下 咽 頭

年齢・性	部位	病 期	組織型	放射線	CBDCA (PEP)	手術	治療後 組織診	予 後	合併症・既往歴
17) 45 男	梨状陥凹	T4N3M1 stage IV (肺)	中分化型	50 Gy 20 Gy 術後照射	50 mg×22 (5 mg×6)	ND	(+)	10ヵ月 腫瘍死	高血圧症, 肝炎 糖尿病
18) 64 男	梨状陥凹	T2N2cM0 stage IV	中分化型	60 Gy	50 mg×21	ND	(-)	1年9ヵ月 非担癌生存	

表 6 喉 頭

	年齢・性	部位	病 期	組織型	放射線	CBDCA (PEP)	手術	治療後 組織診	予 後	合併症・既往歴
19)	67 男	声門上	T4N2bM0 stage IV	中分化型	60 Gy	30 mg×19			2年10カ月 非担癌生存	肺結核, 糖尿病
20)	69 男	声門上	T4N2cM0 stage IV	高分化型	60 Gy	50 mg×23		(-)	1年8カ月 非担癌生存	高血圧症, 肝炎
21)	74 男	声門上	T3N2cM0 stage IV	低分化型	60 Gy	30 mg×20			1年3カ月 他病死	パーキンソン氏病 糖尿病, 大動脈弁狭窄症
22)	70 男	声門	T1N2aM1 stage IV (縦隔洞・肺)	高分化型 ～中分化型	60 Gy	40 mg×15 (5 mg×3)			4カ月遠隔転移 腫瘍死	脳梗塞
23)	76 男	声門上	T2N0M0 stage II	低分化型	60 Gy	30 mg×18			1年1カ月 非担癌生存	

表 7 鼻・副鼻腔他

	年齢・性	部位	病 期	組織型	放射線	CBDCA (PEP)	手術	治療後 組織診	予 後	合併症・既往歴
24)	85 女	上顎洞	T4N0M0 stage IV	低分化型	50 Gy	20 mg×18 (動注)	P	(+)	8カ月 腫瘍死	
25)	56 男	篩骨洞	頭蓋内浸潤 (+)	低分化型	52 Gy	20 mg×21	P	(+)	1年8カ月 非担癌生存	腎不全(透析中) 高血圧症, 痛風
26)	61 男	篩骨洞		中分化型	50 Gy	50 mg×25	P	(+)	1年7カ月 非担癌生存	狭心症, 脳梗塞 高血圧症
27)	75 男	鼻腔	N2a	低分化型	50 Gy	40 mg×13	ND	(-)	1年3カ月 非担癌生存	心筋梗塞, 糖尿病 胆石, 大腸癌71歳
耳 28)	56 女		頭蓋内広範浸潤	高分化型	60 Gy	30 mg×30 (5 mg×11)			4カ月 自殺	
肺 29)	63 男		T4N3M1 stage IV (骨) パネコースト型	腺癌	60 Gy	30 mg×25			1年4カ月 腫瘍死	

表 8 T・N に対する CR 率

T :	CR 例数 (CR 率)	平均 照射量	CBDCA 平均投与量	非 CR 例 数	平均 照射量	CBDCA 平均投与量
T ₁	1 (100%)	60 Gy.	600 mg)	0		
T ₂	7 (70%)	57 Gy.	860 mg)	3	(46 Gy.	900 mg)
T ₃	3 (60%)	55 Gy.	640 mg)	2	(35 Gy.	660 mg)
T ₄	6 (67%)	58 Gy.	900 mg)	3	(53 Gy.	920 mg)
	17 (72%)	57.5 Gy.	770 mg)	7	(52.6 Gy.	840 mg)
N :						
N ₁	3 (100%)			0		
N ₂	12 (100%)			0		
N ₃	0 (0%)			5		
	15 (75%)			5

図 1 症例11の治療前

図 2 症例11の治療後

前の CT 像で, 中咽頭左側壁から内側および副咽頭腔へ広がる不整形の辺縁一部不明瞭な腫瘍を認める. 図 2 は治療後の CT 像で, 中咽頭の左右差はなく, この時点での咽頭よりの生検でも癌細胞の残存は認めなかった. 治療後 2 年 9 カ月の現在も再発, 転移は認めていない.

症例19は 2 カ月来の嗄声と咽頭痛が増強し, 嚥下困難, 呼吸困難感も出現したため, 平成 4 年 1 月 17 日に当科を初診. 初診時所見は, 喉頭蓋全体が腫瘍で腫脹し咽頭腔のほとんどを占めていた. 図 3 はリニアック 14 Gy, CBDCA 180 mg 投与後で, 腫瘍のかなり縮小が認められ, 喉頭蓋の先端が判定できるようになっている. 40 Gy, CBDCA 570 mg の時点で手術を予定していたが, 患者の強い手術拒否により照射を続行した. 図 4 は治療後のファイバースコープ所見で, 腫瘍は完全に消失し, 治療後 2 年 10 カ月の現在も再発, 転移は認めていない.

図 3 症例19の治療中

図4 症例19の治療後

考 察

頭頸部悪性腫瘍患者のQOLの立場より、可能な限り機能保存を目的として、放射線療法単独、あるいは化学療法単独では自ずと限界があるために、これらの併用療法が行われている。しかし両者の組み合わせ方や化学療法剤の種類にも確たる方法は見出せていない。最近放射線とCDDPあるいは、CDDP誘導体であるCBDCAとの併用療法が報告¹⁾²⁾されてきている。我々はこれらの報告をもとに、CDDPとCBDCAの両者の以下にのべる大きな作用上の差を考慮し、少量のCBDCA放射線同時併用療法を行った。CDDPとCBDCAの抗腫瘍効果は同等と認められている³⁾。またCBDCAは、従来濃度依存性薬剤といわれていたが、抗腫瘍効果は最高血中濃度(Cmax)に依存するのではなく、投与後の血中濃度曲線下面積(AUC:血中濃度×時間)に依存することが明らかになってきている⁴⁾。ゆえにむやみにCmaxを上げても、副作用の面のみ強調されて、効果の面が評価されない可能性もある。

CBDCAは放射線増感作用があり、その作用はCDDPに比較して強いといわれている^{5)~7)}。とくに腫瘍内部にある細胞は、低酸素、低栄養で非分裂状態であり放射線抵抗性である。それらに対してもCBDCAは増感作用を有する⁵⁾⁶⁾。またCBDCAは、DNAに対して鎖内架橋を形成し、放射線照射で生じたDNA鎖切断部の修復を妨げると考えられている⁸⁾。

次に体内動態の差として、CDDPとCBDCAの水和反応の速度が異なり、CDDPは血漿蛋白と結合しやすい、抗腫瘍活性をもつ蛋白非結合型白金(遊離型白金)濃

度の消失パターンは、佐々木ら⁹⁾によれば、CDDPは投与2時間後には検出されないが、CBDCAでは投与8時間後でも総白金濃度の85%以上が抗腫瘍活性をもつ遊離型白金であり、AUCの比は約16:1としている。またCBDCAはCDDPと同様に血漿中で蛋白と結合するが、その反応はゆっくりでかつ強固ではないために、遊離型白金の半減期はCDDPよりはるかに長く、逆にCBDCAは蛋白結合が少ないために、CDDPと比べ尿中に排泄される率が高く、純白金の半減期は短い¹⁰⁾。それゆえに副作用が少ないと考えられる。以上のことより、CBDCAの連日少量投与法は、1日当りのAUCは小さいものの、5日連続させるためにある程度のAUCが得られ、しかも副作用はAUC、Cmaxが低くおさえられているため発現頻度、程度が低いのではないかと考えられた。次に投与回数は、これらの薬剤の代謝をみると24時間後にはほぼ血中に存在しないために、放射線増感作用を目的とするならば、週1回よりは放射線照射日と一致して投与する方がより効果的ではないかと考えた。

CBDCAの耐性機構についての報告は現在みあたらないが、CDDPの耐性機構は①生体内解毒機構の中心的役割の細胞内グルタチオンシステムがあげられ、耐性獲得細胞はグルタチオン濃度が上昇しており、それが抗癌剤に対する感受性を低下させる。②細胞内のDNA修復機構の発達の2つがあげられる¹¹⁾¹²⁾。CDDP(CBDCA)の投与方法と耐性獲得の関連についての報告はみられない。CBDCAの連日少量投与を長期間行くと耐性獲得しやすいと考えられがちであるが、抗腫瘍効果を下まわる投与量で長時間接触させると耐性出現があるが、抗腫瘍効果のある濃度やAUCの場合は耐性獲得がないといわれているが、現時点でははっきりしない。

今後の課題としては、口腔領域の舌、口腔底症例では40 Gyしか照射しておらず、摘出標本の組織診はすべて癌細胞が残存しているので、腫瘍の小さいものあるいは放射線感受性のよい症例には、照射量を増やし機能保存を考えている。その他の口腔領域の結果にはほぼ満足している。

上咽頭、中咽頭の結果にはほぼ満足でき、下咽頭もT2症例にはこの治療法のみで機能保存できればと考えている。喉頭に対しては、声帯固定例には施行経験がないので、声帯固定のないT2、T3、T4の症例には積極的にこの治療法を行いたい。T1は従来どおり放射線単独で十分と考えている。

鼻副鼻腔では, 50 Gy 照射後の組織診でもすべて癌細胞陽性であるので, 手術療法との併用が不可欠と考える.

N に対する結果より, 今後手術不能なリンパ節に対しても減量手術を行いこの方法を施行しようと考えている. 今後症例を重ね, 厳重な経過観察が必要と考えている.

ま と め

検討した29例の結果より, 経過が短く, 症例数も少ないが, 以下のことが示唆された.

1. 原発部位に対しては, 症例, 照射量を考慮すれば, この治療法のみで以下の症例は十分制御でき, 機能保存は可能である.

- a) 舌, 口腔底: T1, T2 の症例
- b) 上咽頭, 扁桃: 上咽頭 T4 を除く症例
- c) 下咽頭: T1, T2 の梨状陥凹癌
- d) 喉頭: 声門癌 T2, 声門上癌の声帯固定のないものの

2. T3, T4 の舌, 口腔底, 鼻副鼻腔は手術療法を併用する.

3. 頸部リンパ節転移に対しては, N1, N2 は制御可能で, N3 は手術の併用が必要.

4. 今後も症例を重ね, 厳重な経過観察をしていく.

尚, 本論文の要旨の一部は, 第18回日本頭頸部腫瘍学会(札幌)において発表した.

文 献

- 1) 不破信和, 伊藤善之, 加藤恵利子, 他: 放射線治療と化学療法剤との併用に関する臨床研究. 癌の臨床 39: 1710~1714, 1993.
- 2) Eisenberger M, Jacobs M, Sinibaldi V, et al; Simultaneous treatment with carboplatin and conventional radiation for patients with unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Preliminary phase I and II results. Carboplatin (JM-8) Current Perspectives and Future Directions (ed by Yarbrow JW). pp 195~201, WB Saunders, Philadelphia, 1990.
- 3) 犬山征夫, 戸川 清, 森田 守, 他: 頭頸部癌に対する carboplatin の Phase II study. 癌と化療 15: 2131~2138, 1988.
- 4) 大津智子, 佐々木康綱: 抗癌剤の pharmacodynamics. 癌と化学療法 20: 1741~1749, 1993.
- 5) Douple EB, Richmond RC, OHara JA, et al; Carboplatin as a potentiator of radiation therapy. Cancer Treatment Reviews 12 Suppl A: 111~124, 1985.
- 6) Douple EB and Richmond RC: Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. Br J Cancer 37 Suppl III: 98~102, 1978.
- 7) Begg AC, Kolk J, Emond J, et al; Radiosensitization in vitro by cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum (II) (carboplatin, JM8) and ethylenediammine-malonatoplatinum (II) (JM40). Radiother Oncol 9: 157~165, 1987.
- 8) Vrana O and Brabec V: The effect of combined treatment with platinum complexes and ionizing radiation on DNA in vitro. Int J Radiat Biol 50: 995~1007, 1986.
- 9) 佐々木康綱, 福田正明, 藤原康弘, 他: Carboplatin 点滴静注時の血中動態 —Cisplatin との比較—. Chemotherapy 37: 280~284, 1989.
- 10) 小島寛之, 大屋彰利, 高杉益充: 新白金錯化合物カルボプラチンの体内動態. 化学療法の領域 6: 2382~2389, 1990.
- 11) 西谷 巖, 善積 昇, 藤原 純, 他: 白金錯体と癌細胞耐性機序 —Cisplatin 耐性卵巣癌細胞による検討—. 癌と化学療法 15: 2871~2881, 1988.
- 12) 小笠原勇人, 倉石安庸, 西條長宏: 薬剤耐性, b, p 糖蛋白を介さない耐性. 癌化学療法1993~94(鶴尾 隆, 他編). 113~121頁, 中外医学社, 東京, 1993.

(原稿受付: 平成 6 年 11 月 28 日
原稿採択: 平成 7 年 2 月 1 日 急載
別刷請求先: 仙波 治
〒553 大阪市福島区福島 4 丁目2-78
大阪厚生年金病院耳鼻咽喉科)