論 説

頭頸部癌の最近の化学療法

佃 守

Recent Developments in Chemotherapy for the Treatment of Head and Neck Cancer

Mamoru Tsukuda

(Yokohama City University, School of Medicine)

Curative treatments for head and neck carcinomas consists of surgery and/or radiotherapy. However, standard treatment alone is less successful in cases of advanced head and neck carcinomas. With the development of cisplatin (CDDP), the efficacy of chemotherapy, including CDDP therapy, has increased markedly in the treatment of head and neck cancer. Accordingly, neo-adjuvant chemotherapy has been applied in cases of advanced carcinoma. Previous studies have demonstrated that this type of chemotherapy is efficacious in patients with a complete response (CR), especially a pathological CR, in terms of the preservation of primary organs and overall survival following chemotherapy. Therefore, the development of an intensive chemotherapy regimen showing a high CR rate is necessary. Recent developments in chemotherapy, including CDDP and 5-fluorouracil treatment, described in the previous reports were reviewed and our studies were summarized.

Key words : chemotherapy, head and neck cancer, CDDP plus 5-fluorouracil

はじめに

頭頸部癌の大部分は扁平上皮癌で、ある程度放射線に感受性があるため早期癌あるいは解剖学的に手術のできない上咽頭癌などに根治治療として放射線治療が繁用されている。また一方、手術が根治治療の1つであることは言うまでもない。しかし、こうした放射線治療、手術だけの標準的治療だけでは頭頸部進行癌の予後は悪く、第3、第4の治療法として化学療法、免疫療法の工夫が行われ、予後の向上が図られてきた。

頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法は cisplatin (CDDP) の出現以後飛躍的に進歩した。この薬剤単独では奏効率はそれほど高くないが、ほかの薬剤を併用することによって奏効率が向上することが判明している。し

かし奏効率は高いものの、この CDDP を含む多剤併用療法がはたしてどこまで予後に貢献してきたかは未だ十分には解明されていない。CDDP 出現後のこの約20年間に判ったことは、partial response (PR) や no change (NC) 例ではその予後への効果は期待できず、結局は放射線や手術などの根治治療に期待せざるを得ないという事実である。一方 clinical CR 症例、とくに histological CR が得られた症例では長期予後が明らかに良いことは判明している¹⁾。こうした経緯から現状では CR 率の高い化学療法の考案に期待がかかっている。

1. CDDP を含む化学療法の変遷

化学療法は CDDP の出現以前は methotrexate (MTX),

bleomycin (BLM), BLM の誘導体である peplomycin (PEP) を中心とした併用療法が、手術が不可能な進行癌、再発癌で検討が加えられていた。しかしその効果の持続期間が短く、はたして延命、予後の向上に有用か否かは不明瞭であった。唯一上顎洞癌に対して放射線増感剤として 5-fluorouracil (5-FU) などを動注し放射線治療を行い、手術と組み合わせたいわゆる 3 者併用療法に放射線増感剤として用いられていた。

現在 CDDP あるいはその誘導体を含む化学療法の用い方は再発癌に対する治療を除くと、手術や放射線治療による根治治療に先行して用いる neo-adjuvant chemotherapy (induction chemotherapy), 放射線治療に増感剤として用いる方法、また根治治療の強化療法 (adjuvant

chemotherapy) に大別される。

CDDP を含む多剤併用療法は、とくに neo-adjuvant chemotherapy としてその効果が検討されてきた。当初、CDDP に BLM, vincristine (VCR) の COB 療法²⁾あるいは本邦では CDDP に PEP の CP 療法³⁾さらに VCR を加えた COP 療法が施行されていた⁴⁾。しかし、CDDP に 5-FU を長時間持続で併用する CF 療法が、CR 率が高いことから(表 1, 2), 主にこの CF 療法が1980年代初旬から頭頸部癌では主流になっている。CF 療法が臨床応用され始めた時点では CDDP と 5-FU 併用による相乗効果の機序の解明は行われず、経験的に 5-FU が頭頸部癌に有用であることから CDDP と併用されたに過ぎない。

一方症例数は少ないものの頭頸部腺系癌の腫瘍には卵巣癌に繁用されている CDDP, doxorubicin, cyclophosphamide 併用の CAP 療法が用いられてきた。扁平上皮癌に対する CDDP を含む多剤併用療法と比較して奏効率、CR 率とも低いものの、ある程度の効果は CAP 療法で得られている⁵⁾。しかし、もともと放射線治療や化学療法に対する期待が少なく、手術が主体の頭頸部腺系癌に対しては、CAP 療法以上の奏効性をもつレジメは今のところ認められない。

CDDP を含む化学療法の奏効性に関して頭頸部扁平上皮癌を組織学的に高、中、低分化型に分けて検討し、当初は低分化型に対して有効性が高いとの報告があったが、現在のところは特別に分化度と奏効性は関係ないとの報告が多い。われわれが上咽頭癌を含む未治療進行咽頭扁平上皮癌 (stage III, IV) で行った検討でも、特別に低分化型が奏効性が高いとの結果は得られていない。CDDP を含む化学療法は一般的には老年者より若年者、また男性より女性の方が奏効性は高いが有意な差ではない。

表 1 われわれの施設での頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法のレジメ

表 2 COB あるいは COP 療法と CF 療法の奏効率の比較

(文献 2, 4 より引用, 上段; COB: 2 コース, CF: 3 コース, 下段; COP, CF とともに 2 コース)

	No. of patients	Response (cases)		Response rate	Complete response rate
		CR	PR	CR+PR/total	CR/total
COB	77	22	39	80%	29%
CF	61	33	24	93%	54%
COP	41	4	27	76%	10%
CF	73	12	48	82%	16%

CDDPを含む化学療法を何コース行うかは重要な臨床の課題である⁶⁾。効果のない化学療法を漫然と行うのは、副作用などから来る患者の負担を増すばかりではなく、予後を悪くするものと思われる。そこで咽頭癌でCRになる症例の1コース目の臨床効果を見たが、1コース目でPR近くにならないければあとコースを重ねてもCRにはならないこと、また1コース目でPRになった症例と2コース目以降でPRになった症例の予後を比較すると、明らかに1コース目でPRになった症例の予後は良好であった(図1)。さらにCDDPを含む化学療法がNCあるいはprogressive disease (PD)であったnon-responderに限ると無効な化学療法を重ねることは予後を逆に悪くする傾向も認められた(図2)。

CF療法に話を戻すが、欧米ではCDDPは100 mg/m²/dayが用いられているが本邦では60~80 mg/m²/dayが主流で、5-FUの連続投与も当初は1日800 mg/

m²であったが1000 mg/m²との比較で1000 mg/m²が有効性が高く、5-FU投与持続時間も96時間よりも120時間持続の方が有効性が高いことが判明し、5-FU 1000 mg/m²/day, 120時間持続が繁用されている⁷⁾。

当初のCF療法の報告では極端に高い奏効性が観察されていたが、その後症例数が増え、多くの施設から報告されるに従いCRとPRを合わせた奏効性も80%前後、またCR率は20%前後になっている。

2. CR療法の工夫

通常のCDDP先行のCF療法は前述したようにあまり詳細なCDDPと5-FUの相互の薬理作用の検討無しに、临床上のそれぞれ単独の薬剤の効果、副作用の分散などから併用されてきた。そこでそれぞれの作用を解析してみた。

(a) 5-FU濃度と抗腫瘍効果

*in vitro*で10種類の頭頸部扁平上皮癌細胞を用いて5-FUの感受性試験(24時間処理)を実施したが、0.01 µg/mlから0.1 µg/mlの濃度で5-FUに対する感受性が認められた(図3)。臨床で応用する5-FU 120時間持続に対応して5-FUとの接触時間を延長してみたが、その結果、0.1 µg/mlで120時間接触でかろうじてsurviving fractionが50%近くになり、これらの結果から0.1 µg/ml前後の血中濃度が得られるか否かが5-FUの頭頸部扁平上皮癌への殺細胞効果を示すcritical doseと考えられた。ちなみに大腸癌などの消化器腺癌では、0.05

図1 1コース目でPRとなった症例と2コース目以降でPRとなった症例の生存曲線

図2 non-responderの投与回数別の生存率

図3 頭頸部癌培養細胞10種の5-FU感受性

$\mu\text{g/ml}$ と頭頸部扁平上皮癌の約半分の濃度で殺細胞性を示すことが知られている。そこで 5-FU $1000 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 120時間持続静注 3 例の血中濃度を 5-FU 開始 3 日目の AM 6:00, PM 6:00 に測定してみた。AM 6:00 にはそれぞれ 0.085, 0.126, 0.192 $\mu\text{g/ml}$, PM 6:00 には 0.112, 0.187, 0.262 $\mu\text{g/ml}$ と少なくとも 0.1 $\mu\text{g/ml}$ は超え、かつ PM 6:00 の方がやや 5-FU 血中濃度が高かった。この 3 例は 5-FU 単剤でいずれも PR を示していた。従来より 5-FU 持続投与でも 5-FU 血中濃度には日内変動があることが知られている^{8)~11)}。最近 Vokes ら⁹⁾ は 5-FU $640 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を 120時間持続しわれわれと同様に PM の方が AM より 5-FU 濃度が高く、CR が得られた症例の 5-FU 濃度が高かったことを報告している。しかし一方で、5-FU 血中濃度の高い症例では副作用の多いことも明らかにしている。

(b) CDDP と 5-FU の併用効果

つぎに、CDDP と 5-FU の併用効果について検討した¹²⁾。それぞれの薬剤単独、併用で 24 時間処理した結果を見ると、CDDP 単独 (1 $\mu\text{g/ml}$) では 73%, 5-FU 単独 (10 $\mu\text{g/ml}$) で 39%, この処理量の両薬剤で併用処理すると 20%, それぞれ半量ずつ併用すると 39% であり、interaction index から見ると相乗効果が認められた (図 4)¹²⁾。さらに CDDP と 5-FU の投与のタイミングを検索するため通常の CF 療法で臨床に应用されている CDDP から 5-FU 処理、その逆の 5-FU から CDDP 処理、また同時処理に分けて検討した (図 5)。³H-TdR uptake 法、メチレンブルー法ともに CDDP 先行処理、同時処理、5-FU 先行処理の順に抗腫瘍性が高まることが

図 4 CDDP, 5-FU 併用感受性試験¹²⁾

図 5 CDDP, 5-FU 併用処理順による感受性試験

観察された。

この 5-FU 先行処理が抗腫瘍性が高いことの機序を、BrdU 法を用いた cell cycle から検討した。培養開始 72 時間後の対照群と比較し、培養終了前 24 時間 CDDP と接触させた細胞群は S 期, G2/M 期に、また 5-FU で処理した細胞群は G0/G1 期への強い集積が認められた。一方併用処理した細胞群では、CDDP で 24 時間処理後に 5-FU で処理したときには対照群との間に大きな相違は見られなかった。これに対して 5-FU 処理後に CDDP 処理した場合は、CDDP 処理後もさらに 5-FU の影響と考えられる G2/G1 期への進行が進んでいた。この結果から 5-FU 先行、その後に CDDP 処理の抗腫瘍性が高まる機序の 1 つとして、5-FU によって G0/G1 期に細胞が集積し、主に G1 期に殺細胞性 (cytotoxic) に働く CDDP がこの集積した G1 期細胞に強く影響したものと考えられた。

一方、Etienne ら¹³⁾ は逆に CDDP 先行処理の方が 5-FU 先行処理よりも抗腫瘍結果が高いことを指摘している。しかし、5-FU が持続で入る頭頸部癌での CDDP と 5-FU 併用療法の使い方を考慮すると、5-FU を先行し、その途中に CDDP を投与することはわれわれと Etienne らの結果の両者の利点を用いることになる。そこで 5-

FU 1000 mg/m²/day を 5 日間持続点滴し、その 4 日目に CDDP 60 mg/m² を入れる CF 療法変法を施行し、通常の CF 療法と比較した。その結果、通常の CF 療法と比較して有意差はないものの奏効率、CR 率ともに 5-FU 持続投与中に CDDP を投与した方が治療成績が高い傾向が観察された(図 6)。

(c) CDDP, 5-FU に新たに加える薬剤の選択

CDDP と 5-FU にはかの制癌剤を加えた場合の感受性試験を行い¹⁴⁾、臨床への応用を試みた。CDDP と 5-FU の濃度は追加する一剤の併用効果を明らかにする目的で、CDDP と 5-FU の濃度を低濃度の CDDP 0.005 µg/ml, 5-FU 0.05 µg/ml とした。また加えるもう 1 剤の各濃度は、臨床投与量の 1/10, 1/100 として検討した。用いた頭頸部扁平上皮癌細胞株は 11 種類で、それぞれの細胞の感受性の平均値を surviving fraction から求めた。CDDP と 5-FU に加える薬剤として adriamycin (ADM), etoposide (ETOP), peplomycin (PEP), methotrexate (MTX), cyclophosphamide (CPM), vincristine (VCR) を検討した(図 7)。結果は、CDDP と 5-FU のみでは surviving fraction は 94% に保たれていた。それぞれの薬剤の抗腫瘍性と比較して 0.01 µg/ml の濃度の ETOP, MTX で ($p < 0.05$), また PLM で有意差が観察された ($p < 0.01$)。さらに CDDP, 5-FU の濃度をそれぞれ 0.01 µg/ml, 0.1 µg/ml と高くして CY, VCR を先行させて感受性を検討した。若干感受性の上昇は観察されたが、有意差はなかった。

これらの薬剤の副作用は CDDP, 5-FU と比較的共通しないため、CPM (400 mg/m²), VCR (1 mg/m²) を CF 療法に加えてそれぞれ 10 例、5 例の未治療進行頭頸部扁

図 7 CDDP, 5-FU に新たに加える薬剤の選択

平上皮癌症例に臨床応用したが奏効性は通常の CF 療法と変わりなかった。ちなみに CF 療法に BLM を加えた Recondo ら¹⁵⁾の再発あるいは転移癌での検討でも BLM を加えても CDDP と vindesine 併用に比較して有効性は低く、Perey ら¹⁶⁾の報告では CF 療法に vindesine を加えても高い奏効率、CR 率は得られていない。

つぎに新たに加える薬剤として MTX を選択した¹⁷⁾。CDDP, 5-FU, MTX の投与順を決定するために、MTX と 5-FU の処理順を変えて感受性試験を試みた(図 8)¹⁷⁾。ちなみにそれぞれの薬剤の濃度は、臨床投与量の最高血中濃度の 1/100 とした。MTX を 5-FU 処理前に先行処理した群では各単剤処理群と比較して抗腫瘍効果の増強が認められたが、MTX を 5-FU より後に処理した群では逆に抗腫瘍効果は抑制された。

一方、leucovorin (LV) は 5-FU の modulator として知られ、その機序は還元型葉酸を供給することにある。そこで LV と 5-FU の併用における投与のタイミングと各々の薬剤の濃度の違いによる感受性を比較した(図 9)¹⁷⁾。LV 単独処理群では抗腫瘍効果は認めなかったが、5-FU との併用添加処理群で 5-FU 濃度が高いほど抗腫瘍効果が高かった。しかし、LV の濃度に依存せず

図 6 通常の CF 療法と CF 療法変法の有効性の比較

図8 MTX 併用の投与順による感受性試験結果¹⁷⁾ 図9 5-FU と LV 併用の感受性試験¹⁷⁾

併用効果を認め、また LV の併用添加のタイミングにも影響を受けなかった。

LV を 5-FU の modulator として用いる場合は LV の投与量が問題となる。Etienne ら¹³⁾ は 5-FU の抗腫瘍効果は LV 濃度が上昇するに従って増強することを観察している。一方、LV の量に関しては *in vitro* で検索した O'Connel ら¹⁸⁾ は FdUMP による thymidine synthetase (TS) の阻害とその持続に必要な LV の濃度は 10 μM 以上必要であるが、5-FU が持続的に投与される場合は 1 μM で十分であることを報告している。さらに進行した大腸癌に臨床応用し、LV 20 mg/m² あるいは LV 200 mg/m² の i.v. bolus に加えて 5-FU 300 mg/m² 5 日間持続を併用した結果では、予後に差がなくかつ LV 20 mg/m²の方が奏効率が良いことから LV は低濃度で 5-FU に対する十分な modulator の効果が観察されている。

既に頭頸部扁平上皮癌症例でも high dose の LV と CDDP、5-FU の有用性は 1990 年代前半に指摘されていた¹⁹⁾²⁰⁾。CDDP と 5-FU さらに LV の併用療法を検討した最近の報告で、Chi ら²¹⁾ は上咽頭癌を対象に未治療新鮮癌あるいは局所再発 20 例で CR 15%, PR 85%, 遠隔転移 15 例でも CR 13%, PR 68% と高い奏効性を観察している。また通常の CF 療法に近い CDDP と 5-FU の投与方法 (CDDP 100 mg/m², 5-FU 500 mg/m²/day × 5 日間持続) に LV 大量持続療法 (200 mg/m²/day) を加味した Schneider ら¹¹⁾ の報告では 33 例中、原発臓器に関して CR 64%, PR 24% また局所リンパ節で CR 41%, PR 37% と極めて CR 率の高い結果が得られている。さらに効果の指標として、血中の 5-FU 濃度と全葉酸濃度が相関することも観察されている。

以上の結果をふまえて、それぞれの薬剤の modulator

すなわち, CDDP と 5-FU, 5-FU と MTX, 5-FU と LV の相互作用を期待し, 現在われわれの施設ではこれらの 4 薬剤を併用した治療法を臨床に応用している(表 1). その結果, 確かに CDDP 先行の CF 療法, 5-FU を先行する modified CF 療法よりも modulator を利用したこの 4 剤併用は CR 率が高いことが観察された(図10).

(d) Interferon- α (IFN- α) を併用した CF 療法

最近はその相乗効果に疑問がなげかけられているが, IFN- α と 5-FU との併用効果を期待し, CF 療法にさらに IFN- α を加えた化学療法が頭頸部扁平上皮癌に対して米国を中心に行われている. IFN の作用機序として様々な説が考えられている²²⁾²³⁾. 5-FU の抗腫瘍性を thymidine uptake や thymidine kinase 活性を下げて, あるいは FdUMP 形成を増加させて増強する. あるいは thymidine synthetase 阻害の過程を増強, あるいはその阻害の持続時間を延長する, あるいは細胞回転に影響して 5-FU の効果を強めることなどである. また IFN の CDDP の抗腫瘍性増強作用としては IFN 処理によって腫瘍細胞内の白金錯体の濃度が上昇することが判明しているが, その詳細な機序についてはまだ十分には解明されていない.

そこでわれわれも IFN- α に対する感受性試験を KB 細胞を用いて検討した(図11). 臨床に用いる IFN- α 投与で十分にこの血中濃度が得られる 100 U/ml, 1000 U/ml また 5-FU (10 μ g/ml) でのそれぞれの単独処理の抗腫瘍性と比較し, 確かに両薬剤で併用処理すると抗腫瘍性は増強していた. ただし, 併用での抗腫瘍性も 5-

FU で先行処理すると減弱することが観察された. また CDDP と 5-FU 処理に IFN- α を添加することによって, IFN- α 濃度依存性に抗腫瘍効果が増強することも観察された(図12).

最近 CDDP, 5-FU と IFN- α を併用した米国の Southwest Oncology group の結果では²⁴⁾ 化学療法を受けていない 50 例の再発あるいは遠隔転移例で 3 例 (6%) の CR と 5 例 (10%) の PR を観察している. しかしこうした再発例では CDDP と 5-FU のみの臨床効果と比較して必ずしも奏効性で優れているとは言えず, INF- α を加えることによって血液毒性, 消化器症状の副作用が増強するこのレジメの有用性には否定的な見解が述べられている.

一方 Chicago 大学のグループは CDDP, 5-FU, LV にさらに IFN- α を加えた治療を考案し臨床に応用している⁹⁾²⁵⁾²⁶⁾. 当初は 5-FU は 640 あるいは 800 mg/m²/day の 5 日間連日投与であり, LV も 100 mg の経口を 36 回, IFN- α も 0.5 から 4.0 $\times 10^6$ U/m²/day であった. その後臨床で検討した抗腫瘍効果, 副作用から, 5-FU, LV, IFN- α の量に変更された. すなわち 5-FU は 640 mg/m²/day の 5 日間連続, LV は 300 mg/m²/day の 132 時間連続, IFN- α は 2 $\times 10^6$ U/m²/day の 6 日間とし, 頭頸部進行癌の induction chemotherapy として用いられた結果が最近報告されている⁹⁾. これによると 89 例 (86 例が stage IV) に 3 コース用いられ, 3 例の化学療法死はあるものの, 66% と驚異的な CR 率が見られている. CR 例では CR 以外の症例と比較して, 5-FU の最高血中濃度が高く, また骨髄抑制, 口内炎の副作用も 5-FU

図10 CF療法の工夫による奏効率の比較

図11 5-FU と IFN-α 併用による感受性試験

図12 CDDP, 5-FU と IFN-α の併用による感受性試験

血中濃度と相関していた。さらに同じグループの以前の報告ではこの組合せの induction chemotherapy 後、増感剤を用いた強力な放射線治療によって高い局所制御率、遠隔転移制御率さらに良好な生存率が得られている²⁶⁾。

2. CDDP 以外の白金錯体の検討

現在臨床に応用されている CDDP, CBDCA, 254-S の *in vitro*, *in vivo* での頭頸部扁平上皮癌に対する抗腫瘍性を検討した(図13)²⁷⁾。なお NK121, DWA2114R は開発

段階で使用が中止された白金錯体である。 *in vitro* ではその抗腫瘍性は CBDCA, 254-S, CDDP の順に強く、CDDP と同等の抗腫瘍性を CBDCA で得るには20~30倍量、また 254-S でも3倍量近く必要と考えられた。一方、*in vivo* でヌードマウスに腫瘍を移植後マウスで検討された LD50 の 1/3 量である CDDP 5 mg/kg, CBDCA 50 mg/kg, 254-S 5 mg/kg を腹腔内投与した結果も *in vitro* と同様であった(図14)²⁷⁾。現在臨床で使用されている CDDP は 60~100 mg/m², CBDCA は 400 mg/m²,

図13 各種白金錯体による *in vitro* 感受性試験²⁷⁾ 図14 各種白金錯体による *in vivo* 感受性試験²⁷⁾

254-Sは100 mg/m²でありこの投与量では少なくとも *in vitro*, *in vivo* の結果から判断すると CDDP と同等あるいはそれ以上の抗腫瘍効果をこれらの白金錯体に期待するのは無理ではないかと考えられ、併用する薬剤の選択が問題となる。

3. 新しい制癌剤の感受性試験

本邦では頭頸部癌には適応が無いが、topoisomerase

I を抑制し細胞の DNA 障害によって抗腫瘍性を現す CPT-11 も CDDP 後の新しい制癌剤として臨床に応用されている。この topoisomerase I 阻害剤は ADM, 5-FU などの耐性株にも有効と考えられている²⁸⁾。頭頸部癌では topoisomerase I の活性が正常細胞の60倍近くに亢進していることもあり²⁹⁾、この薬剤の抗腫瘍性も注目される場所である。CPT-11 はその主代謝産物である SN-38 が高い抗腫瘍性を持つ。そこで SN-38 を用い

cell line	IC 50 (μ g/ml)	
	³ H-TdR method	MTT method
KB	0.071	0.048
NPC TY861	0.048	0.033
OKK-Y2	0.0044	0.0035
Tongue Ca.(Umeda)	0.0013	0.0016

図15 頭頸部癌細胞の SN-38 に対する感受性

て4種類の頭頸部癌細胞の感受性試験を行った(24時間処理, 図15). ³H-TdR uptake 法, MTT 法ではほぼ同じ結果を得, その IC50 は 0.1 μg/ml 未満であった. また SN-38 は CDDP との相乗作用が最近報告されている³⁰⁾. そこで低濃度での CDDP, 5-FU 処理に SN-38 を加えたが, わずかに併用効果が認められるものの有意差は観察されなかった(図16). SN-38 と 5-FU は臨床的にも相乗作用を示さず, 大腸癌症例では CPT-11 単剤の方が 5-FU と CPT-11 併用より有効性が高く, これは 5-FU が CPT-11 から SN-38 への変換を阻害するためと考えられている³¹⁾. これらの結果から推察すると CPT-11 を CF 療法に加えてより強い抗腫瘍性は期待できない可能性が高い.

一方細胞内の microtubule を安定化させ, G2/M 期で細胞塊点をブロックし, DNA 合成阻害によって抗腫瘍性を発揮する paclitaxel³²⁾ あるいは docetaxel³³⁾ も新しい制癌剤として注目されている. docetaxel は米国や本邦で phase II の臨床研究が進んでいる. 根治不可能な進行癌や再発扁平上皮癌を対象とした米国での docetax-

図16 CDDP, 5-FU と SN-38 併用同時処理の感受性

el 単独での報告では³³⁾ 31 例中 4 例(13%)に CR, 9 例(29%)に PR が観察されている. そこで paclitaxel を用いて頭頸部癌細胞の感受性を検討した. この薬剤の濃度を変えて 1 時間, 4 時間処理したが 1 時間処理でも 5 μg/ml, 4 時間処理で 0.5 μg/ml で抗腫瘍効果を認めた(図17). 頭頸部癌を用いて検討した Gan ら³²⁾ も BrdU 取り込みから paclitaxel 24 時間処理の抗腫瘍性を検討し, この処理時間での阻害効果は 1 μM で maximum になることを報告している. ちなみに paclitaxel の 1 μM は 0.85 μg/ml でほぼわれわれの 4 時間処理での抗腫瘍性出始める濃度に近いものであった. またこの報告では paclitaxel の抗腫瘍性は腫瘍細胞の制癌剤耐性に関与する遺伝子産物の p-glycoprotein 発現と関連することも指摘している.

さらに CDDP (0.005 μg/ml), 5-FU (0.05 μg/ml) と低濃度に設定し, paclitaxel 0.001 μg/ml, 0.05 μg/ml と 24 時間同時処理での併用効果を検討した(図18). 前述した 4 時間処理と比較すると paclitaxel はこの濃度でも単独で抗腫瘍性が認められ, かつこの低濃度の CDDP, 5-FU 処理との併用で抗腫瘍性が増強していた.

paclitaxel や docetaxel は CDDP と交叉耐性を持たず³⁴⁾, CDDP との併用効果も他の癌種では観察されている³⁵⁾³⁶⁾. われわれの今日の検討でも 0.3 μg の CDDP

図17 paclitaxel に対する感受性試験

図18 CDDP, 5-FU, paclitaxel に対する感受性試験

に耐性となった KB 細胞は親株の KB 細胞よりも paclitaxel に対してより感受性を認めた。今後 CDDP が効果のない症例には有用な薬剤ではないかと考えている。しかし CDDP との併用では paclitaxel を先行させた方が

より強い抗腫瘍性を示すことが報告されており、現在検討中である。

以上、CDDP と 5-FU 併用療法を中心に頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法を概説した。確かに CDDP を含む化学療法は予後の向上にいくらか貢献することが判明しつつある²⁶⁾³⁷⁾。しかしながら多くの頭頸部進行癌の予後は根治療法の的確性にまだ依存しているのが現状である。

neo-adjuvant chemotherapy 後に根治治療として拡大手術を用いず放射線治療によって臓器温存を図った試験も行われ、上顎洞癌³⁾、喉頭癌^{38)~40)}では生存率を低下させることはなく、臓器温存率が高いと報告されている。しかし他の臓器ではいまだに臓器温存が図れるか否かの結論は出ていない⁴¹⁾。予後を低下させることなく臓器の温存を可能にするには、放射線治療の効果を増強する新たな化学療法の考案も CR 率の高い強力な化学療法の案出とともに今後の課題といえる。

参考文献

- 1) Al-Kourainy K, Kish J, Ensley J, et al : Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced

- head and neck cancer. *Cancer* **59** : 233~238, 1987.
- 2) 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.
  - 3) 犬山征夫, 福田 諭, 藤井正人 : 特集 生存からみた癌化学療法の進歩Ⅱ 頭頸部癌. 癌と化学療法 **22** : 732~738, 1995.
  - 4) Tsukuda M, Mochimatsu I, Kokatu T, et al : Induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* **21** : 186~192, 1994.
  - 5) Tsukuda M, Kokatu T, Ito K, et al : Chemotherapy for recurrent adeno and adenoidcystic carcinomas in the head and neck. *J Cancer Res Clin Oncol* **119** : 756~758, 1993.
  - 6) Johnson JT, Mayernik DG, Myers EN, et al : Cisplatin-5-fluorouracil chemotherapy for advanced inoperable squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surgery* **9** : 336~340, 1987.
  - 7) Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, et al : Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* **51** : 1353~1355, 1983.
  - 8) Petit E, Milana G, Levi F, et al : Circadian rhythm-varying plasma concentration of 5-fluorouracil during a five-days continuous venous infusion at a constant rate in cancer patients. *Cancer Res* **48** : 1676~1679, 1988.
  - 9) Vokes EE, Mick R, Kies MS, et al : Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* **14** : 1663~1671, 1996.
  - 10) Milano G, Etienne MC, Renee N, et al : Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol* **12** : 1291~1295, 1994.
  - 11) Schneider M, Etienne MC, Milano G, et al : Phase II trial of cisplatin, fluorouracil, and pure folic acid for locally advanced head and neck cancer ; a pharmacokinetic and clinical study. *J Clin Oncol* **13** : 1656~1662, 1995.
  - 12) 古川 滋 : 頭頸部扁平上皮癌に対する CDDP, 5-FU 併用療法の検討. 横浜医学 **43** : 55~70, 1992.
  - 13) Etienne MC, Bernard JL, Formento FP, et al : Dose reduction without loss of efficacy for 5-fluorouracil and cisplatin combined with folinic acid ; *in vitro* study on human head and neck carcinoma cell lines. *Br J Cancer* **63** : 372~377, 1991.
  - 14) 佃 守, 持松いづみ, 小勝敏幸, 他 : 頭頸部癌に対する CF (CDDP, 5-FU) 療法における 3 剤併用の基礎的検討. 癌と化学療法 **19** : 553~556, 1992.
  - 15) Recondo G, Armand JP, Domenge C, et al : Recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma ; a clinical, univariate and multivariate analysis of response and survival with cisplatin-based chemotherapy. *Laryngoscope* **101** : 494~501, 1991.
  - 16) Perey L, Pasche P, Bauer J, et al : Cisplatin, vindesine, and 96-h continuous infusion of 5-fluorouracil as initial chemotherapy for locally advanced head and neck carcinoma. *Am J Clin* **14** : 162~165, 1991.
  - 17) 小勝敏幸, 佃 守, 古川 滋, 他 : 頭頸部扁平上皮癌における CDDP, 5-FU, MTX, LV 併用療法の検討. 耳展 **39** : 49~55, 1996.
  - 18) O'Connel ML : A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced corectal cancer. *Cancer* **63** : 1026~1030, 1989.
  - 19) Dreyfuss AI, Clark JR, Wright JE, et al : Continuous infusion high-dose leucovorin with 5-fluorouracil and cisplatin for untreated stage IV carcinoma of the head and neck. *Ann Int Med* **112** : 167~172, 1990.
  - 20) Vokes EE, Schilsky RL, Weichselbaum RR, et al : Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer ; a clinical and pharmacologic analysis. *J Clin Oncol* **8** : 241~247, 1990.
  - 21) Chi KH, Chan WK, Cooper DL, et al : A phase II study of outpatient chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* **73** : 247~252, 1994.
  - 22) Guglielmi A, Aschele C, Mori A, et al : *In vitro* synergism between 5-fluorouracil and natural β interferon in human colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* **1** : 1337~1344, 1995.
  - 23) Gupta V, Jani JP, Emerson EO, et al : Modulation of cisplatin sensitivity and accumulation by interferon α -2A in human squamous carcinoma cell lines. *Int J Cancer* **63** : 419~422, 1995.
  - 24) Hussain M, Benedetti J, Smith RE, et al : Evaluation of 96-hour infusion fluorouracil plus cisplatin in combination with alpha interferon for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* **76** : 1233~1237, 1995.
  - 25) Vokes EE, Ratain MJ, Mick R, et al : Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin augmented by interferon alpha-2b in head and neck cancer ; a clinical and pharmacologic analysis. *J Clin Oncol* **11** : 360~368, 1993.
  - 26) Vokes EE, Kies M, Haraf DJ, et al : Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer ; impact on the natural history of the disease. *J Clin Oncol* **13** : 876~

- 883, 1995.
- 27) 佃 守, 吉田豊一, 久保田彰, 他 : CDDP 誘導体の頭頸部扁平上皮癌細胞株に対する抗腫瘍効果の検討. 癌と化学療法 15 : 2811~2814, 1988.
- 28) Burris HA, Hanauske AR, Johnson RK, et al : Activity of topotecan, a new topoisomerase I inhibitor, against human tumor colony-forming units in vitro. J Natl Cancer Inst 84 : 1816~1820, 1992.
- 29) Masin JS, Berger SJ, Setrakian S, et al : Topoisomerase I activity in squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 105 : 1191~1196, 1995.
- 30) Fukuda M, Nishio K, Kanzawa F, et al : Synergism between cisplatin and topoisomerase I inhibitors, NB-506 and SN-38, in human small cell lung cancer cells. Cancer Res 56 : 789~793, 1996.
- 31) Sasaki Y, Ohtsu A, Shimada Y, et al : Simultaneous administration of CPT-11 and fluorouracil ; alteration of the pharmacokinetics of CPT-11 and SN-38 in patients with advanced colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 86 : 1096~1098, 1994.
- 32) Gan Y, Wientjes G, Schuller DE, et al : Pharmacodynamics of taxol in human head and neck tumors. Cancer Res 56 : 2086~2093, 1996.
- 33) Dryfuss AI, Clark JR, Norris CM, et al : Docetaxel ; an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 14 : 1672~1678, 1996.
- 34) Kelland LR and Abel G : Comparative *in vitro* cytotoxicity of taxol and taxotere against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines. Cancer Chemother Pharmacol 30 : 444~450, 1992.
- 35) Rowinsky EK, Citardi MJ, Noe DA, et al : Sequence-dependent cytotoxic effects due to combinations of cisplatin and the antimicrotubule agents taxol and vincristine. J Cancer Res Clin Oncol 119 : 727~733, 1993.
- 36) Vanhoefer U, Harstrik A, Wilke H, et al : Schedule-dependent antagonism of paclitaxel and cisplatin in human gastric and ovarian carcinoma cell lines *in vitro*. Eur J Cancer 31A : 92~97, 1995.
- 37) Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al : Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Cancer Inst 88 : 583~589, 1996.
- 38) The department of veterans affairs laryngeal cancer study group : Induction chemotherapy plus radiation compared surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324 : 1685~1690, 1991.
- 39) Hong WK, Lippman SM and Wolf GT : Recent advanced in head and neck cancer-Larynx preservation and cancer chemoprevention ; the seventeenth annual Richard and Hinda Rosenthal foundation award lecture. Cancer Res 53 : 5113~5120, 1993.
- 40) Spaulding MB, Fisher SG, Wolf GT, et al : Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. J Clin Oncol 12 : 1592~1599, 1994.
- 41) Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, et al : Intensive induction chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with advanced resectable head and neck carcinoma. J Clin Oncol 12 : 946~953, 1994.

(別刷請求先 : 佃 守
〒235 横浜市金沢区福浦3-9
横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室)