F 6 224 カルボプラチンと UFT 併用療法の試み

藤 井 正 人 神 崎 仁

論文要旨

頭頸部癌化学療法は、手術不能例で QOL の向上を目指したものや一次治療の後の補助療法としての役割も注目されている。これらの目的のために我々は外来でも投与可能なカルボプラチンと、UFT との併用療法を施行しその安全性と効果を検討した。対象は12例の頭頸部癌で5例は一次治療後の補助療法、7例は再発症例または手術不能症例であった。UFT 600mg/body を day1 より day14 まで経口投与し day7 にカルボプラチン 350mg/m² を点滴静注した。評価可能症例で奏効率43%, CR は2例にみられた。副作用は評価可能症例3例で骨髄抑制が見られたが、他は軽微であった。UFT とカルボプラチン併用は外来化学療法として有用であると考えられた。

Key words: カルボプラチン (Carboplatin), UFT, 外来化学療法 (Cancer chemotherapy for outpatients)

はじめに

頭頸部癌化学療法は、シスプラチンと 5-FU などの高い奏効率を示す併用化学療法が開発され¹⁾、すべての治療に先立って行う Neo-Adjuvant Chemotherapy が盛んに行われている²⁾。そのために上顎癌では Stage IV 以外は症例によっては縮小手術が可能な場合がある³⁾。また放射線療法と化学療法の併用も積極的に行われ、進展例や再発例に対して優れた効果を示している⁴⁾。しかし化学療法の様々な工夫にもかかわらず、遠隔成績の改善に関しては未だ十分な効果があがっていない。諸家の報告では、徹底した一次治療にもかかわらず30%前後の再発または遠隔転移が見られており、一般にその場合の治療は非常に困難である⁵⁾。再発に対する手術適応は限られており、たとえ手術可能であっても重大な機能障害が生じるため患者の同意が得られない場合が多い。様々な理由で再発に対する根治的手術が出来ない場合、患者の立場から考えると、担癌状態であっても QOL を低下させずに少しでも長期間、社会生活を営むことが出来る治療方法が最も望ましいと考えられる。即ち入院治療を必要とせず、社会生活を営みながら腫瘍の進行を食い止め、また腫瘍の進展に伴った疼痛の制御等に効果的な外来での化学療法は QOL を考えた治療法として有意義であると考えられる。そこで水分負荷が不要で外来投与可能であるカルボプラチンと、経口投与が可能で頭頸部癌に対して高い奏効率が報告されている UFT⁶⁾ との併用療法を施行し、QOL を考えた化学療法として

の安全性と効果の面から検討を加えたので報告する。

I 対象と方法

対象症例は慶応病院耳鼻咽喉科で治療した頭頸部癌症例で、評価可能病変を有する症例として7例の再発症例、手術不能例又は手術拒否例と、一次治療の後の補助療法として5例の進行癌症例である(表1)。いずれも PS1 ないし2の通院可能な症例である。方法は、評価可能症例に対しては UFT を 600mg/body で Day1 より Day14 まで14日間連日内服、Day7 にカルボプラチン (CBDCA) 350mg/m² を2時間で点滴静注した。以上を1コースとして4週間おきに、即ち2週間の休薬期間をおいて次のコースを施行した。まず2コース施行し効果が見られたら更に1コース追加して効果判定を行った。1例で1コース終了後に骨髄障害が強く起こったため第2コース開始が2週間延期されたが、他は予定通り施行された。一次治療後の補助療法症例に対しては、同上の Regimen で6週間おきに、即ち4週間の休薬期間をおいて1年間施行した(表2)。補助療法症例に関しては全て予定通り施行可能であった。効果の判定は7例の評価可能症例で行い、安全性の評価は、補助療法症例を含めた12例で行った。

II 成績

1. 臨床成績

評価可能症例7例の内、CR が2例に PR が1例に見られ CR 率29%, 奏効率43%であった。4例が NC

慶応義塾大学耳鼻咽喉科

Masato FUJII and Jin KANZAKI: Combination with Carboplatin and UFT for Head and Neck Cancer
Dep. of Otorhinolaryngology Keio Univ. School of Med.

表 1 対象症例一覧

(A) 評価可能症例								
症例	性	年齢	部位	組織	TNM	投与回数	効果	奏効期間
1	M	56	咽頭	SCC	rT0N2aM1	3	CR	28週
2	M	58	上咽頭	SCC	rT4N0M0	2	NC	—
3	M	53	顎下部	ACC	rT0N0M1	3	NC	—
4	M	67	中咽頭	SCC	T3N2aM1	3	CR	—
5	M	48	中咽頭	SCC	rT4N2aM0	3	PR	12週以上
6	F	43	口腔底	SCC	rT1N0M0	3	CR	12週以上
7	M	45	中咽頭	MEC	rT4N2cM0	2	NC	—

(B) 補助療法症例								
症例	性	年齢	部位	組織	TNM	投与回数	治療期間	
8	M	55	咽頭	SCC	T4N2cM0	9	64 週	
9	M	30	上咽頭	SCC	T4N2aM0	2	16 週	
10	M	44	上咽頭	SCC	T3N2cM0	2	20 週	
11	M	59	上咽頭	SCC	T4N2cM0	3	16 週	
12	M	59	上咽頭	SCC	T4N2cM0	2	12 週	

SCC: 扁平上皮癌 ACC: 腺様嚢胞癌 MEC: 粘表皮様癌

表 2 投与スケジュール

(A) 評価可能症例

(B) 補助療法症例

であったが、PD と判定された症例はなかった。また、臨床症状の改善に伴い、QOL が改善したと考えられる症例が見られた。症例 5 では再発時には腫瘍は下咽頭まで浸潤しており喉頭浮腫が見られ呼吸困難を訴えていたが、腫瘍の縮小に伴い浮腫が軽減し呼吸困難が消失した。症例 2 では、臨床効果は NC であったが腫瘍による耳管圧迫が改善して耳漏の減少が見られた。また症例 7 も臨床効果は NC であったが腫瘍によると考えられた疼痛が軽減し鎮痛剤の使用が不要となった。

2. 副作用

血液学的副作用では、Grade4 の Hb の低下が 1 例に見られ、WBC の減少が 2 例に、また血小板の減少が

3 例に視られた。肝機能及び腎機能の低下を示す症例はなかった。1 例（症例 5）において 1 コース終了後腫瘍の縮小傾向が見られたが腫瘍壊死も進行し扁桃部より出血し Hb が 5.8 まで低下した。又 WBC が 1600/mm³ と減少し PLT も 45000/mm³ と減少した為緊急入院とし輸血を施行した。1 週間の入院ののち、腫瘍縮小による呼吸困難の改善がみられたため本人の希望により第 2 コースを外来で施行したが骨髄障害は見られず、第 3 コース迄施行出来た。他の 1 例において PLT, WBC の減少、1 例で PLT のみの減少が見られた。いずれも 1 コース施行後からみられ、投与量蓄積による骨髄障害の増強は見られなかった。血液学的副作用の起こった症例

表 3 血液学的副作用

	血液学的副作用				
	Grade				
	0	1	2	3	4
WBC	10 (5)	0	0	2	0
Hb	11 (5)	0	0	0	1
血小板	9 (5)	0	0	3	0
GOT	12 (5)	0	0	0	0
GPT	12 (5)	0	0	0	0
BUN	12 (5)	0	0	0	0
・CRTNN	12 (5)	0	0	0	0

図 1 症例 1 の治療前(左)および 3 コース施行後(右)の CT

は全て評価可能症例であり、補助療法症例では見られなかった。臨床的副作用では悪心嘔吐が 5 例にみられた。すべてカルボプラチン投与日に起こり 1 日ないし 3 日間持続した。全症例で Day1 より制吐剤(Domperidone 60mg/day) の経口投与が行われているが、それ以上の追加処置を要した症例はなかった。悪心嘔吐は主にカルボプラチンに起因すると考えられるが食欲不振は UFT 内服時より起こる場合が多く見られた。しかしいずれも軽度であり、特別な処置は不要であった(表 3)。

Ⅲ 症 例

代表的症例について提示する。症例 1 は 56 歳男性で喉頭の扁平上皮癌 T3N2bM0 にて 1988 年 9 月に喉頭全摘及び右頸部郭清術が施行された。しかしその 2 年後に頸部永久気管孔右側に径 3cm の腫瘤が出現し細胞診にて転移性リンパ節と判明、また同時に右肺尖部に転移と考えられる陰影が認められた。そこで rT0N2aM1 と判断し、外来にてカルボプラチンと UFT の併用療法を開始した。1 コース終了後腫瘍は著明に縮小した。さらに 2 コース施行した所、肺の陰影は消失し頸部転移も触知不能となった為 CR と判断し経過を見ていた(図 1、

	臨床的副作用			
	Grade			
	0	1	2	3
悪心・嘔吐	7 (4)	4 (1)	1	0
食欲不振	7 (2)	5 (3)	0	0
下痢	12 (5)	0	0	0
脱毛	12 (5)	0	0	0
発熱	12 (5)	0	0	0

() は補助療法症例数

図 2 症例 1 の治療前(左)および 3 コース施行後(右)

胸部 X-P 肺転移が消失したと考えられた

2)。28 週後に頸部に再発を来したが肺の病変は出現しなかったため頸部に放射線療法を施行し現在経過観察中である。副作用としては、カルボプラチン投与から約 6 時間後より一過性の悪心があり、また各コース終了後に Grade 3 の血小板および WBC の減少を見たが特に処置を要しなかった。

Ⅳ 考 察

頭頸部癌化学療法は、高い奏効率を示す多剤併用療法が開発され、様々な目的に対応するものとして癌の集学的治療法のなかで重要な位置を占めるようになってきた。その中で、QOL の改善を目的とした化学療法はいまだ多くの報告は見られないが、頭頸部癌の発生部位が発声、咀嚼、嚥下、呼吸さらには視・聴等の機能を持ち QOL に深く関わる場所であることや、末期に至るまで全身状態はあまり侵されない部位であることなどから、QOL の改善、保持を目的とした化学療法は非常に重要であると考えられる。このような化学療法の条件としては、(1) 再発癌などに対しても有効であること、(2) 副作用が少ないこと、(3) 外来投与が可能であることが望ましい、などが挙げられる。今回その様な目的でカルボプラ

表 4 CBDCA-UFT 併用療法外来施行の基準

1. 第 1 回目の投与を入院にて施行し、その際重篤な副作用が見られなかった症例
2. 以前の CDDP, CBDCA, 5FU, UFT 投与で、PD と思われる所見がない
3. 本人および家族が化学療法とその外来投与の意義を良く理解し、緊急入院もあり得るなどの偶発事態の可能性に同意している
4. 在宅にて強い副作用が出現した時に、速やかに連絡がつき、病院に同伴者と共に直ちに来院できる
5. 投与当日の状態、採血至急検査の結果が以下の条件を満たしている
 $Hb > 10.0g/dl$, $WBC > 3,000$ $PLT > 100,000$
 $BUN < 25mg/dl$ $sCr < 1.2$
 Performance status 0 又は 1

チンと UFT の併用療法を検討した。まず効果に関しては、Gregoire ら⁷⁾によってカルボプラチンと 5-FU が進行性頭頸部癌に優れた効果を示すとの報告が見られているが、ここで 5-FU に代わって UFT を投与した場合も、少ない症例であるが優れた効果を示した。また臨床的には無効であっても疼痛の緩和など QOL に関する効果が見られたことは有用性を示すものと考えられる。次に副作用に関しては、骨髄毒性が強く現れた症例が有り注意を要した。即ち投与に際して担癌状態で呼吸困難等があり全身状態が不良である場合は、最初のコースで骨髄毒性が強く現れる場合があると考えられた。しかし大道ら⁸⁾も指摘しているように特に血小板減少に関しては個人差が大きく投与前にその程度を予測する事は困難で有るので最初のコースは入院して行うことが望ましいと考えられた。そこで今後、第 1 コースを入院で施行する事とし表の様な施行の基準を作成した(表 4)。

おわりに

QOL から考えた癌化学療法として、カルボプラチンと UFT の併用療法は効果の面からは大変有効であると考えられた。基本的には外来投与可能であるが、第 1 回を入院しておこない副作用の有無を判断すべきであると考えられた。頭頸部癌において患者の QOL 向上を目指した化学療法は今後注目されると思われる。そこで外来での施行が可能で奏効率の高いカルボプラチンと UFT 併用療法は有用であり今後さらに症例を重ねて検討すべきと考えられた。

SUMMARY

We studied the combination therapy of carboplatin (CBDCA) and UFT for head and neck cancer. It was given to five patients for adjuvant after first line therapy and also given to 7 evaluable patients of advanced head and neck cancer to achieve better quality of life. UFT (600mg/day) was given p. o. from day 1 to day 14, and CBDCA (350mg/m²) was given i. v. at day 7. The second course was done after 2 weeks for evaluable patients and after 4 weeks for patients of adjuvant therapy. Response rates were 43% including 2 cases of CR. Bone marrow toxicity was observed in three patients who showed decrease of numbers of WBC and PLT. Other toxicities including nausea and vomit were mild. We observed no side effects with the patients of adjuvant therapy. Some patients who were relieved pain caused by tumor after the chemotherapy seemed to increase quality of life.

We conclude that the combination with CBDCA and UFT that can be given to outpatients is useful for adjuvant chemotherapy or salvage chemotherapy to increase the quality of life.

文 献

- 1) Kish, J., Drelichman, A., Jacobs, J. et al: Clinical trials of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Treat. Rep. 66 : 471-474, 1982.
- 2) 藤井正人, 川崎和子: 頭頸部癌に対する化学療法—Neoadjuvant Chemotherapy—. 癌と化学療法 18 : 2083-2089, 1991.
- 3) 犬山征人, 頭頸部癌における Neoadjuvant Chemotherapy の現況. Oncologia 24(4) : 9-14, 1991.
- 4) 藤井正人, 神崎 仁: 頭頸部進行癌に対するカルボプラチンと放射線同時併用療法の検討. 癌と化学療法 19 : 391-394, 1992.
- 5) 今野昭義: (2) 下咽頭・頸部食道癌の治療. 頭頸部腫瘍の治療, 平野実編., 医学教育出版社 230-253, 1987.
- 6) 犬山征夫, 藤井正人, 増野精二, 他: 頭頸部癌に対する UFT 療法の検討. 癌と化学療法 10 : 90-96, 1983.
- 7) Gregoire, V., Beauduin, M., Humblet, Y., et al: A phase I-II trial of induction chemotherapy with carboplatin and fluorouracil in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a report from the UCL-Oncology Group, Belgium. J. Clin. Oncol. 9 : 1385-1392, 1991.
- 8) 大道和宏, 江島 剛, 有田健一: CBDCA (カルボプラチン) 高用量投与による進行非小細胞癌の治療. Pharma Medica 10(2) : 111-116, 1992.