口腔癌患者における TS-1 投与で生じる有害事象の検討

—2 週投薬 1 週休薬によって発現する皮疹を中心に—

鈴木麻衣子・吉澤泰昌・金塚文子・渡辺仁資
大橋 勝・代田達夫・羽鳥仁志・新谷 悟

Adverse events of TS-1 administered to oral cancer patients: Rash associated with a regimen of 2-week treatment followed by a 1-week rest

SUZUKI Maiko · YOSHIZAWA Yasumasa · KANAZUKA Ayako
WATANABE Hitoshi · OHASHI Masaru · SHIROTA Tatuo
HATORI Masashi · SHINTANI Satoru

Abstract: We evaluated adverse events after administration of TS-1 to patients with oral cancer. The subjects were 29 patients with oral cancer in whom TS-1 was administered as preoperative treatment at our department in 2006 and 2007. Each course of TS-1 (80-120 mg/day) consisted of 14-day drug treatment, followed by a 7-day rest. As adverse events, skin rash occurred in 6 of the 29 patients, oral aphtha, diarrhea, and general malaise in 3 each, pain around the eyeball and myelosuppression in 2 each, and gastric discomfort, oral dryness, taste disorder, and erosion at the angle of the mouth in 1 each. All events were grade as 1 or 2. The incidence of rash has been considered to be lower than that of gastrointestinal disorders or myelosuppression, but was the highest in this study. In 4 of the 6 patients with rash, symptoms improved after the external application of steroids and oral administration of antihistamines and antiallergic drugs, allowing treatment with TS-1 to be continued. Rash occurred early after the start of TS-1 treatment.

Key words: TS-1 (TS-1), rash (皮疹), oral cancer (口腔癌)

緒 言

頭頸部癌に対して局所コントロール率や予後を向上させるために放射線療法, 手術療法, 化学療法を組み合わせた治療がなされている。近年, そのなかでも 5-FU の持続静注投与とほぼ同等の血中濃度が得られる経口剤として開発された TS-1 が, 頭頸部癌において有効な抗腫瘍薬として用いられている¹⁾。TS-1 は本邦で開発された薬剤で, 5-FU のプロドラッグである tegafur (FT) に 5-chloro-2, 4-dihydroxypyridine (CDHP) と potassiumoxonate (Oxo) をモル比で FT : CDHP : Oxo = 1 : 0.4 : 1 にて配合された経口抗癌剤で, 2001 年 4 月より頭頸部癌にも適応が承認さ

れている^{2~4)}。通常 TS-1 は 4 週投薬 2 週休薬を 1 クールとして投与されるが, 骨髄抑制や胃腸障害などの有害事象が発現する頻度は少なくない^{5, 6)}。TS-1 服用による有害事象の発現頻度を少なくする目的で, 2 週投薬 1 週休薬にて使用し, 有害事象の発現頻度が減少したとの報告がある⁵⁾。

われわれも, 口腔癌の術前治療として TS-1 の 2 週投与 1 週休薬での投与を行っている。今回, 当科において TS-1 投与患者に発現した有害事象について, 特に発現頻度が多かった皮疹を中心に報告する。

対象および方法

対象は, 2006 年 6 月より 2007 年 12 月まで当科において口腔扁平上皮癌と診断され術前に TS-1 投与を施行した 29 例である。患者の内訳は男性 15 例, 女性 14 例で, 年齢は平均 67.1 歳 (42 ~ 88 歳), 原発部位は下顎歯肉癌 5 例, 上顎歯肉癌 5 例, 舌癌 13 例, 頬粘膜癌 3 例, 口底部癌 3 例で

昭和大学歯学部顎口腔疾患制御外科学教室

(主任: 新谷 悟教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Showa University (Chief: Prof. SHINTANI Satoru)

受付日: 2008 年 11 月 25 日

採択日: 2011 年 1 月 25 日

表1 有害事象の内訳

症例	皮疹	口腔内アフタ	下痢	全身倦怠感	骨髄抑制	眼球周囲疼痛	胃部不快感	口腔乾燥	味覚障害	口角糜爛	鼻出血
1	○		○		○						
2	○										
3	○				○						
4	○										
5	○	○									○
6	○										
7		○				○		○	○	○	
8		○				○					
9			○								
10				○							
11				○							
12							○				
13			○								
14				○							

表2 TS-1服用により発現した有害事象

有害事象	発現数	投与開始から初発までの時期	grade
皮疹	6	7.2日 (3~14日)	1~2
口腔内アフタ	3	8.7日 (6~10日)	2
下痢	3	7.7日 (5~12日)	1
全身倦怠感	3	8.7日 (6~14日)	1
骨髄抑制	2	22.0日 (20~24日)	1~2
眼球周囲疼痛	2	43日 (22~64日)	1
胃部不快感	1	14日	1
口腔乾燥	1	14日	1
味覚障害	1	14日	1
口角糜爛	1	35日	2
鼻出血	1	12日	2

あった。また、今回対象とした29例は、事前の血液検査により骨髄機能および肝機能、腎機能に問題がなくアレルギーの既往を認めない患者を対象としているが、2例のみ、過去においてB型肝炎、C型肝炎に罹患した患者が含まれていた。B型肝炎に罹患している患者は、TS-1投与前の血液検査において肝機能が正常範囲内であった。C型肝炎に罹患している患者は、内服薬にて加療中であり、TS-1投与前の血液検査で軽度の肝機能低下を認めた。どちらの患者とも内科との対診のうえ、TS-1投与が可能と診断された患者であった。

投与量は、体表面積1.25m²未満はテガフル相当量として1回40mg、1日2回、1.25以上1.5m²未満は1回50mg、1.5m²以上は60mgを基準とした。投与方法として、2週投薬1週休薬法（以下2投与1休法）は第1日目より

14日間連続投薬し、その後7日間休薬する方法で、これを1クールとした。TS-1と放射線照射による術前化学放射線併用療法を施行したstageⅢ、Ⅳ症例は対象として含まず、術前化学療法のみを施行したStageⅠ、Ⅱ症例を対象とした。

なお、TS-1投与中に骨髄抑制、胃腸障害、皮疹等有害事象を認めた場合は、その程度により内服中止、および症状が軽い場合は局所対応にて内服継続とした。

皮疹の診断は昭和大学病院皮膚科にて行い、TS-1投与1クール目で皮疹が発現し、TS-1他常用薬の服用のみの場合にTS-1による皮疹であると診断した。

今回われわれはadjuvant chemotherapyとしてTS-1を使用し、発現した有害事象を皮疹、口腔内アフタ、下痢、全身倦怠感、骨髄抑制、眼球周囲疼痛、胃部不快感、口腔乾燥、味覚障害、口角糜爛、鼻出血に分類して検討した。その有害事象のうち最も多くの発現を認めた皮疹に関しては、発現までの期間、出現部位、形状、掻痒感の有無を中心に臨床的検討を行ったので報告する。

結 果

TS-1服用後29例中14例に有害事象の発現を認め、症例全体の副作用発現率は48.3%であった。その内訳は述べ数で、皮疹6例、口腔内アフタ3例、下痢3例、全身倦怠感3例、骨髄抑制2例、眼球周囲疼痛2例、胃部不快感、口腔乾燥、味覚障害、口角糜爛、鼻出血は各1例であった。このうち、口腔乾燥、味覚障害、口角糜爛は同一症例にみられた（表1）。当科にて最も多くみられた皮疹は29例中6例で、症例全体の皮疹発現率は20.7%であった。皮疹を含め有害事象のほとんどが3~64日目、平均13.9日と比較的早期

図1 発現した皮疹の部位と特徴

頸部～胸部に発現した丘疹型紅斑を多く認めた。掻痒感を伴う場合と伴わない場合があった。

に発現し、すべて grade 1～2 と軽度であった。有害事象は NCI-CTCAE Version 3.0 に従って評価した (表 2)。

TS-1 服用後有害事象の発現した 14 例のうち有害事象に対する対症療法、経過観察にて TS-1 服用を継続した症例が 9 例 (皮疹 4 例、口腔内アフタ 1 例、下痢 1 例、全身倦怠感 2 例、骨髄抑制 1 例、眼球周囲疼痛 1 例、胃部不快感 1 例、口腔乾燥 1 例、味覚障害 1 例、口角糜爛 1 例)、TS-1 服用を中止した症例が 5 例 (皮疹 2 例、口腔内アフタ 2 例、下痢 2 例、全身倦怠感 1 例、骨髄抑制 1 例、眼球周囲疼痛 1 例、鼻出血 1 例) であった。

皮疹 6 例のうち対症療法、経過観察にて TS-1 服用を継続した症例が 4 例、中止した症例が 2 例あり、中止した 2 例のうち患者自身の判断による自己中止が 1 例と皮疹に伴う掻痒感、口腔内アフタ、鼻出血の増悪を認め中止した 1 例であった。

皮疹の形態としては 6 例中、紅斑を伴う丘疹が 5 例、乾燥を伴う境界不明瞭な紫斑が 1 例であった。部位は頸部から胸部にかけての発現が 4 例、眼球周囲等顔面 2 例、上肢 2 例、下肢 1 例、背部 2 例であった。また、掻痒感を伴う皮疹は 3 例、掻痒感を伴わない皮疹は 3 例であった。そのうち、皮疹の発現が限局性で掻痒感等自覚症状を認めない症例はステロイド薬にて対応し、掻痒感等自覚症状を認めた症例ではステロイド薬および抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤の経口投与にて対応し TS-1 継続となった (図 1)。

以下に代表症例を示す。

症 例

患 者：65 歳、男性。

既往歴：特記すべき事項はない。

アレルギー：特記すべき事項はない。

臨床診断：左側下顎歯肉扁平上皮癌。

TNM 分類：T2N0M0。

経 過：初診時に生検を行い上記の診断を得たため、外来通院にて術前化学療法として TS-1 120mg/day の投与 (2 投与 1 休法) を開始した。投与開始 14 日目に背部、右側前腕に掻痒感、疼痛等自覚症状を伴わない皮疹発現を認め、当院皮膚科を受診した。15 日目に右側膝部に同様の皮疹発現を認めた。皮疹は丘疹型紅斑で、背部、右側前腕、右側膝部とそれぞれ限局性に発現した。また、掻痒感、疼痛等の自覚症状はみられなかった (写真 1)。皮疹部位が限局しており抗腫瘍効果を認め、休業期間中であったため経過観察とし、対症療法としてステロイド薬である 0.12 % リンデロン V クリーム軟膏を朝、夕 1 日 2 回患部に塗布するよう皮膚科より指示を受けた。21 日目に右側前腕、膝部皮疹を、28 日目に背部皮疹の発赤の消退、色素沈着を認め皮疹の消失となった (写真 2)。その後、腫瘍の根治を目的に右側下顎腫瘍切除術、センチネルリンパ節生検を施行した。

考 察

口腔癌の治療において、手術あるいは放射線が根治療法として選択されている。化学療法はそれらの補助療法として用いられているがその目的はさまざま、主として腫瘍の縮小効果、局所制御の向上および局所再発・遠隔転移の制御が挙げられる。頭頸部癌に適応をもつ TS-1 は、内服の簡便さから、外来通院での治療が可能であり、高い抗腫瘍効果が認められるため現在多くの施設で施行されている。

頭頸部癌における TS-1 の奏効率は 34.1 % で原発巣は 48.1 %、頸部リンパ節は 27.6 % と報告されている^{2, 3)}。今

写真1 皮疹発現時皮膚写真

背部, 右側前腕, 右側膝部に限局性の丘疹型紅斑認める。

写真2 皮疹消退時皮膚写真

皮疹の発赤の消退, 色素沈着を認める。

回われわれの対象においてはCR 3例(うち皮疹1例, 他有害事象1例) PR 15例(うち皮疹3例, 他有害事象1例) SD (NC) 9例(うち皮疹2例, 他有害事象5例) PD 2例(うち皮疹0例, 他有害事象1例)であった。奏効率は62.0%であり, 有害事象との関連はなかった。TS-1は有用な奏効率が得られる一方でさまざまな有害事象の発現の報告もある。TS-1の代表的な有害事象としては骨髄抑制, 下痢, 口内炎などであり, 4投与2休法ではgrade 3以上の有害事象の発現率は87.2%であると報告されている⁶⁾。TS-1の用法は原則として4投与2休法である^{3, 7)}が, 副作用発現のために継続投与が困難になることが少なからずみられる。2投与1休法では各有害事象を軽減できるという報告もあり⁸⁾, われわれも有害事象の軽減のために2投与1休法による投薬を行っている。今回検討した結果, われわれの2投与1休法で有害事象の発現率は48.3% (14/29)と低く, すべてgrade 1~2と軽度であった。また副作用により中止となった症例は17.2% (5/29)であった。過去の報告においてTS-1投与による皮疹発現率は11.8%との報

告があるが⁶⁾ 今回の検討では20.7% (6/29)と約2倍の発現を認めた。しかし, これらの症例においても掻痒感, 疼痛等自覚症状がない, もしくは自制範囲内, 皮疹発現部位が限局性で抗腫瘍効果を認める症例ではステロイド薬や抗ヒスタミン剤, 抗アレルギー剤の経口投与による対症療法でTS-1の継続が可能であった。

TS-1に含まれる3成分, テガフル, ギメラシル, オテラシルカリウムのうち抗腫瘍効果を発揮するテガフルは腫瘍細胞だけでなく, 表皮基底細胞のように細胞周期が短い正常細胞にも細胞毒性をもたらす可能性があり⁹⁾, 現在までにフトラフル皮膚炎として100例以上の薬疹の報告がある¹⁰⁾。テガフルによる皮膚障害の発症機序としては, 内服開始後発症までに一定の投与期間と量が必要なこと, 内服中止により症状が軽快すること, 外刺激を受けやすい手足に皮疹が出現しやすく, 組織学的に表皮の液状変性のみられ, 基底細胞の障害が示唆されることより, 組織への直接障害による機序が推測されている^{11, 12)}。今回われわれの検討した結果でTS-1による皮疹発現は他の報告

図2 TS-1による皮疹治療フローチャート

grade 1～2の皮疹に対し、痒痒感の有無、皮疹の発現範囲によりフローチャートに従い治療した。

と同様に一定の投与量と期間を必要とした。しかし、その期間は平均 7.2 日、発症までの総投与量は平均 934mg と従来のテガフル皮膚炎に比べ非常に短期間かつ少量で皮疹が出現していた。その理由としては TS-1 に配合されている 5-chloro-2, 4-dihydroxypyridine (CDHP) にテガフルより派生する 5-FU 濃度を上昇させる働きがあるため、生体内の 5-FU 濃度も上昇し、早期に基底細胞障害を引き起こすことが考えられる。基底細胞障害が起こりやすい理由として、基底細胞は腫瘍細胞と同様に細胞周期が短いため、薬剤を取り込みやすく、5-FU による DNA 障害が起こりやすいためと考えられている^{13, 14)}。

さらに、アレルギー反応としては TS-1 にはテガフル、ギメラルシルおよびオテラルシルカリウムの 3 成分が配合されておりこれらにより早期に引き起こされたアレルギー反応とも推測される。

皮疹が出現した場合の対処方法としては、プレドニゾロンの投与を要したとするものや¹⁵⁾、TS-1 内服の中止または減量、ステロイド薬外用、ビタミン B6 投与により皮疹は軽快したとしており、白色ワセリン外用のみで皮疹の経過は良好であるとしたものもある¹⁶⁾。今回われわれは TS-1 による皮疹に対し痒痒感の有無、皮疹の発現範囲によりフローチャートに従い治療したところ良好な結果が得られた (図 2)。TS-1 による皮疹と診断された場合まず、局所ステロイド療法を行った。具体的には、0.05 %マイザー軟膏[®]、リンデロン V クリーム[®]、0.1 %ロコイドクリーム[®]、0.05 %キンダーベート軟膏[®]、パンドル軟膏[®]等のステロイド薬で対応した。痒痒感の訴えが強い場合や皮疹範囲が広範

囲に及ぶ場合は局所ステロイド療法にジルテック錠[®]等の抗アレルギー薬またはボララミン錠[®]等の抗ヒスタミン薬を併用した。1 週後に効果判定を行い、皮疹の消退傾向、痒痒感の消失等症状の軽快を認めた場合は対症療法を行いながら TS-1 の服用を継続した。反対に、皮疹の増悪を認めた場合は TS-1 の服用を中止とした。今回の検討においては、皮疹の発現が grade 1～2 と軽度であり、対症療法の効果判定を 1 週間としたが、皮疹の発現が grade 3～4 と重度の場合や、ステロイド等による対症療法中に著しい増悪を認めた場合は、早期の効果判定が必要となる。

TS-1 服用症例の増加に伴い皮疹の発現に対する対処方法も重要になってくると思われる。皮疹発現の機序の解明や、ステロイド薬、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤の投与など、TS-1 による皮疹に対しての対処方法のさらなる検討が必要と考えられた。

引用文献

- 1) 井上俊彦, 村上重行, 他: 頭頸部癌と甲状腺癌. 臨床腫瘍学, 癌と化学療法社, 東京, 1996, 491-507 頁.
- 2) 犬山征夫, 木田亮紀, 他: 頭頸部癌に対する S-1 の前期第 II 層試験. 癌と化学療法 25: 1151-1158 1998.
- 3) 犬山征夫, 木田亮紀, 他: 進行・再発頭頸部癌患者に対する S-1 の後期臨床第 II 層試験—多施設共同研究—. 癌と化学療法 28: 1381-1390 2001.
- 4) 白坂哲彦, 佃 守, 他: 新規経口抗癌剤 TS-1 (S-1) —発想から臨床まで—. 癌と化学療法 28: 855-864 2001.
- 5) 糸井あや, 高島雅之, 他: 頭頸部癌に対する TS-1 Adjuvant Chemotherapy — 2 週投薬 1 週休薬法投与

- における副作用を中心に－. 癌と化学療法 33: 617-620 2006.
- 6) 総合製品情報概要：ティーエスワンカプセル 20・25. 第 21 版, 大鵬薬品工業株式会社, 2008.
- 7) 荒井邦佳, 栗根康行, 他：フッ化ピリミジン系薬剤の副作用と考えられる大球性貧血. 癌と化学療法 17: 1489-1494 1990.
- 8) 木村 豊, 吉川宣輝, 他：副作用軽減を目的とした TS-1 の 2 週投与 1 週休薬投与法. 癌と化学療法 29: 1403-1409 2002.
- 9) 池田和正, 永山績夫, 他：抗腫瘍剤「ティーエスワン」の薬理作用と体内動態. 化学療法の領域 17: 1318-1331 2001.
- 10) 矢田佳子, 神田憲子, 他：TS-1 による薬疹. 臨床皮膚科 59: 10-13 2005.
- 11) 都留紀子, 新村真人, 他：フトラフル皮膚炎. 皮膚臨床 19: 1157-1166 1977.
- 12) 中村 悟, 村山隆児, 他：爪甲脱落と色素沈着をきたしたテガフルによる薬疹. 皮膚病診療 16: 323-326 1994.
- 13) 鈴木かやの, 木村陽一, 他：テガフルウラシルによる薬疹の 2 例. 日皮アレルギー 7: 48-51 1999.
- 14) 大松華子, 佐伯秀久, 他：テガフルによる薬剤ループスと考えられた症例. 皮膚病診療 25: 189-192 2003.
- 15) 森 志郎, 梶田陽子, 他：SLE の経過中に生じた抗がん剤による DLE 型薬疹の 1 例. 皮膚臨床 45: 959-962 2003.
- 16) 坂田治人, 植松武史, 他：TS-1 が奏効し 16 ヶ月投与継続している胃癌の 1 例. 癌と化学療法 30: 1157-1160 2003.