頭頸部癌患者に対する動注化学療法と放射線療法の併用による術前治療 ——カルボプラチンとシスプラチンの副作用の比較——

岡元 邦彰・川崎 清嗣・猪ヶ倉徳孝・鹿嶋 光司
田之中利彦・有馬 良治・迫田 隅男・芝 良祐

Preoperative treatment combined with intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck cancers ——Comparison of carboplatin vs. cisplatin in adverse effects——

Kuniaki OKAMOTO・Kiyotsugu KAWASAKI・Yoshitaka IGAKURA
Kouji KASHIMA・Toshihiko TANONAKA・Ryoji ARIMA
Sumio SAKODA・Ryosuke SHIBA

Abstract: Adverse effects of carboplatin (CBDCA) was compared with that of cisplatin (CDDP) in the course of preoperative treatment combined with intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck cancers. The CBDCA group consisted of 12 previously untreated patients who received both intraarterial chemotherapy with CBDCA (80 mg/m², on days 1 and 8) and peplomycin (PEP: 5 mg/body/day, from day 1 to 5 and day 8 to 12) and ⁶⁰Co-radiotherapy (total to 20 Gy) before surgery. For controls, seven patients, who had also received both intraarterial chemotherapy with CDDP (20 mg/m², on days 1 and 8) and PEP (5 mg/body/day, from day 1 to 5 and day 8 to 12) and ⁶⁰Co-radiotherapy (total to 20~30 Gy) preoperatively, were examined (CDDP group).

Counts of white blood cells (WBC), red blood cells (RBC), and platelets (PLAT.) for myelosuppression, blood urea nitrogen concentration (BUN), urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity (NAG) and β_2 -microglobulin concentration (BMG) for nephrotoxicity, and some clinical signs (nausea or vomiting, stomatitis, and alopecia) were evaluated. The above clinical examinations were made several times before, during, and after chemo- and radio-therapy. All the above data except for the clinical signs were within the normal range through the present therapeutic courses in the CBDCA group. On the contrary, WBC, NAG, and BMG increased significantly on the next day of drug administration in the CDDP group.

Alopecia was significantly severer in the CDDP group than in the CBDCA group. It was considered that the adverse effects of CBDCA were slighter than those of CDDP in the present dosage.

Key words: head and neck cancer (頭頸部癌), carboplatin (カルボプラチン), adverse effects (副作用)

緒 言

シスプラチン (CDDP) は、頭頸部癌をはじめ種々の

臓器の扁平上皮癌に対して優れた効力を示すことが知られているが、腎、骨髄、消化器などの障害、まれに聴覚器や神経組織の障害など多彩で重篤な副作用も有している。カルボプラチン (CBDCA) は CDDP の誘導体で、

宮崎医科大学歯科口腔外科学講座
(主任：芝 良祐教授)
Department of Oral and Maxillofacial Surgery,

Miyazaki Medical College (Chief: Prof. Ryosuke Shiba)
受付日：平成 3 年 11 月 20 日

図1 カルボプラチン群の治療スケジュール

これらの副作用のうち、腎毒性と嘔気誘発が大幅に軽減された抗癌剤といわれている¹⁾。

われわれは以前に、頭頸部癌患者を対象にした CDDP とペプロマイシン (PEP) による動注化学療法と放射線治療を併用した術前治療を行い、良好な結果を得た²⁾。今回は CDDP のかわりに CBDCA を用いた術前治療を行い、CDDP と CBDCA の副作用について比較した。

研 究 方 法

1. 対象症例

平成元年8月から平成3年5月までの間に当科に来院した未治療の頭頸部扁平上皮癌患者のうち、他に重篤な合併症をもたない12名を対象として、CBDCA を用いた術前治療を以下の方法で行った (CBDCA 群)。対照群として、昭和57年7月から昭和62年7月までの間に、CDDP による以下の regimen の術前治療を受けた7名を選んだ (CDDP 群)。

2. 治療方法

両群とも、患者を入院させ、局所麻酔下で片側または両側の、浅側頭動脈あるいは上甲状腺動脈よりカテーテルを挿入し、インジゴカルミンで染色して所定の位置に固定した。

CBDCA 群の治療スケジュールは図1のごとくである。第1日目に CBDCA (80 mg/m²)、第1～5日目に PEP (5 mg/body) をおのおの2時間で動注し、その直後に ⁶⁰Co の外照射を1日2Gy ずつ行った。頸部転移の疑われた症例では、その部位も含めて照射した。以上を1クールとし、2日間の休止を挟んで合計2クールの術前治療を行った。なお CBDCA による骨髄障害を防止するためにアデニン (40 mg/m²) とセファランチン (10 mg/body) を治療開始日から手術前日まで連日投与した。

CDDP 群のスケジュールは図2のごとく、CBDCA

の代わりに CDDP (20 mg/m²) が投与された以外は CBDCA 群とほぼ同様であった。ただし、腎毒性を防止するために CDDP 動注の前後に計4,500 ml の等張輸液の点滴静注とマンニトールによる強制利尿が行われ、CDDP 投与翌日と翌々日にも輸液500 ml の輸注が行われていた。また、嘔気や嘔吐の予防の目的でメトクロプラミド (0.4 mg/kg) とメチルプレドニゾロン (5 mg/kg) を CDDP 投与日にいずれも2回ずつ、さらに前者は CDDP 投与翌日、翌々日にも1回ずつ投与されていた。

3. 検体の採取と測定方法

採血と採尿は、抗癌剤投与開始前の早朝、1回目の CBDCA もしくは CDDP 投与翌日、同4日後、2回目の投与翌日、同4日後の各早朝の計5回行い、血中の赤血球数、白血球数、血小板数、尿素窒素値 (BUN) および尿中の N-acetyl-β-D-glucosaminidase 活性 (NAG)、β₂-microglobulin 値 (BMG) を測定した。なお、NAG は1日蓄尿を用い、BMG は早朝新鮮尿を用いたので、測定値はそれぞれの creatinine 値で補正した。臨床症状については、悪心嘔吐、口内炎、脱毛の程度について日本癌治療学会の副作用調査法 (表1) に基づいて調査した。

4. 統計解析

末梢血中の赤血球数、白血球数、血小板数、BUN、尿中の NAG、BMG などの推移については、投与薬剤 (CBDCA と CDDP) と投与後日数を変動要因とした二元配置の分散分析を行った。ノンパラメトリックなデータ (悪心嘔吐、口内炎、脱毛) の比較には原則として Mann-Whitney の検定を用いた。また、背景因子の検定には、後述のごとく、それぞれの項目に応じて t 検定、χ² 検定、Mann-Whitney 検定を用いた。すべての検定で有意水準は5%とした。

図 2 シスプラチン群の治療スケジュール

表 1 副作用記載法

評 点	0	1	2	3	4
悪心嘔吐	なし	嘔気	時に嘔吐をみる 耐えられる程度	嘔吐 治療を要す	嘔吐 難治性
口内炎	なし	疼痛・紅斑	紅斑・潰瘍 食摂取可能	潰瘍, 流動食 のみ摂取	食摂取 不可能
脱毛	正常	軽度の脱毛	中等度の脱毛	完全な脱毛 可逆性	完全な脱毛 不可逆性

結 果

1. 背景因子

CBDCA 群は12名, CDDP 群は7名であった. 初診時年齢, 性別, 原発部位, 病期分類については両群間に有意差は認められなかった. 総照射線量は, CBDCA 群では全症例が 20 Gy, CDDP 群では平均 24.3 Gyで, 後者のほうが有意に多かった (表 2).

2. 副作用

1) 骨髄抑制

CBDCA 群では, 赤血球数, 白血球数, 血小板数, BUN は, いずれも治療前, 治療中, 治療後を通じてほとんど変動がなかった. CDDP 群では, 赤血球数が2クールとも CDDP 投与翌日に軽度の減少を示し, CBDCA 群と比較して有意差が認められた (図 3) (二元配置分散分析, $p<0.05$). 白血球数については2クールとも CDDP 投与の翌日に上昇を示し, CBDCA 群

図 3 赤血球数の経日的変化

と比較して有意差が認められた (図 4) (二元配置分散分析, $p<0.01$). 血小板数については, 両群とも経日的変化に乏しく, 有意差を認めなかった (図 5).

2) 腎障害

BUN は, 両群とも抗癌剤の影響をほとんど受けず経日的変化に乏しかった (図 6). NAG および BMG に

表 2 対象症例

	番号	性別	年齢 (歳)	原発部位	病期分類 (⁸⁷ UICC)	総線量 (⁶⁰ Co, Gy)
カルボプラチン群	1	男	49	口底	Ⅱ	20
	2	男	66	歯肉	Ⅱ	20
	3	男	55	口底	Ⅳ	20
	4	女	81	歯肉	Ⅲ	20
	5	男	49	口底	Ⅳ	20
	6	男	64	口底	Ⅱ	20
	7	男	61	口底	Ⅱ	20
	8	男	61	上顎洞	Ⅱ	20
	9	男	69	頬粘膜	Ⅱ	20
	10	男	56	上顎洞	Ⅲ	20
	11	男	70	歯肉	Ⅳ	20
	12	女	39	舌	I	20
平 均			60.0			20
シスプラチン群	1	男	63	舌	Ⅱ	28
	2	男	63	頬粘膜	Ⅳ	20
	3	男	71	上顎洞	Ⅲ	28
	4	男	62	歯肉	Ⅳ	30
	5	女	62	歯肉	Ⅲ	20
	6	男	39	歯肉	Ⅳ	20
	7	女	76	上顎洞	Ⅲ	24
平 均			62.3			24.3
検定結果		n.s.*1	n.s.*2	n.s.*1	n.s.*3	P<0.01*2

*1: χ^2 検定, *2: t 検定, *3: Mann-Whitney 検定
n.s.: no significance

表 3 その他の臨床的副作用の発生頻度 (件数)

評点	CBDCA 群 (n=12)					CDDP 群 (n=7)					検定結果*
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
悪心嘔吐	4	5	3	0	0	2	5	0	0	0	n.s.
口内炎	0	1	11	0	0	0	1	2	2	2	n.s.
脱毛	8	4	0	0	0	0	6	1	0	0	p<0.01

*: Mann-Whitney 検定, n.s.: no significance

については、CDDP 群では 2 クールとも CDDP 投与翌日に上昇を示して再び元のレベルに復したが、CBDCA 群ではほとんど変化せず、両群間に有意差が認められた (二元配置分散分析, $p<0.01$) (図 7, 8)。

3) その他の臨床症状

悪心嘔吐については、両群ともに軽度に見られた症例

が多かったが、両群間に有意差は認められなかった。口内炎は両群とも高頻度に見られ、CDDP 群にやや重篤な症例が多かったが、両群間の差は有意ではなかった。脱毛については、CDDP 群の方が有意に重篤な症例が多かった (表 3) ($p<0.01$)。

図 4 白血球数の経日的変化

図 7 尿中のN-アセチル-β-D-グルコサミナーゼ (NAG) の経日的変化

図 5 血小板数の経日的変化

図 8 β₂-ミクログロブリン (BMG) の経日的変化

図 6 血中尿素窒素値 (BUN) の経日的変化

考 察

CBDCA は、CDDP に匹敵する臨床効果を有するとともに、副作用では、腎毒性が著明に軽減される反面、骨髄抑制（血小板減少、白血球減少）が比較的強いことが第一相^{1,3-6)} および第二相の臨床試験⁷⁻¹⁶⁾ であきらかにされている。今回、われわれは CDDP のかわりに CBDCA 80 mg/m² 動注を用い、その副作用を調査し

た。

CBDCA の造血臓器障害に関しては、CBDCA 300～400 mg/m² を数回静注した場合、血小板減少と白血球減少が高頻度に現れる¹⁰⁾とされているが、われわれが用いた 80 mg/m² 動注 2 回では、赤血球数と血小板数は、CBDCA と CDDP という薬剤間においても、また各群における経日的変化においても有意な差は認められず、この程度の投与量では造血臓器に対する障害は少ないと考えられた。しかし、末梢白血球数に関しては、CDDP 投与後に有意な上昇がみられた。この理由は不明であるが、骨髓内に蓄えられていた白血球が一過性に末梢血中に動員されたものか、あるいは、一過性の腎機能異常による血液濃縮のため見掛け上の上昇が示されたのかも知れない。

腎毒性に関しては、CDDP は腎糸球体から排泄されたあと近位尿細管から再吸収される過程と、間質周囲の血管から基底膜を通じて近位尿細管上皮細胞内へ移行する過程で、細胞膜、lysosome、mitochondria などの細胞内小器官の膜の SH 基と結合して機能障害を起こすものと考えられている^{17,18)}。一方、Siddik ら¹⁹⁾によれば、CBDCA とイヌリンは腎でのクリアランスが一致することから、CBDCA の主な排泄は腎糸球体からの濾過排泄のみであり、尿細管では吸収も分泌もないものと考え

えられている。この排泄の相違が両薬剤の腎障害に大きな違いをもたらすものと思われる。そのため、CDDPによる初期腎障害をBUNで検出することは困難であり、障害部位から逸脱する尿中酵素の活性を測定することが直接的で、最も有用と思われる²⁰⁾。今回の調査では、BUNは経目的にも両薬剤間にも有意な変動は認められなかったが、尿中NAGとBMGは、CDDP群では多量のhydrationを行い利尿剤を使ったにもかかわらず、CBDCA群に比べて有意な上昇を示した。CBDCAは一般的に腎毒性はほとんどないとされているが、今回の尿中逸脱酵素を指標とした検査でもそのことが裏付けられた。

臨床症状として、悪心嘔吐、口内炎、脱毛の発症を調査した。悪心嘔吐に関しては、CDDP群には予防的にメトクロプラミドを投与したためか、両薬剤間に有意な差は認められなかった。また、口内炎に関しても有意な差は認められなかったが、脱毛に関しては、あきらかに両薬剤間で有意差が認められた。これは、今回の投与量ではCDDPの方がやや組織毒性が強かったため、口内炎の症状は放射線照射という修飾により両群間に差は認められなかったが、脱毛に関しては照射野から外れるので、CDDP群により重症の症例が多かったものと考えられる。

抗腫瘍効果については、犬山²¹⁾は91例の頭頸部癌患者を対象にしてCBDCA(400 mg/m², IV)+PEP(5 mg/body, IV)とCDDP(50 mg/m², IV)+PEP(5 mg/body, IV)との無作為割付による試験を行い、ほぼ同等の臨床的腫瘍縮小効果を得たとしている。また、CBDCAを単独投与する場合、CDDPと同等の抗腫瘍効果を得るにはCDDPの数倍から8倍程度の量が必要とされる²¹⁾。今回、われわれは術前治療として投与し、後続治療に対する悪影響を避けようとしたために、CBDCAを80 mg/m²すなわちCDDPの4倍量とした。その抗腫瘍効果については、当教室の川崎²²⁾が今回の症例を含めたCBDCA群13名とCDDP群14名に関して手術時摘出材料の組織学的効果判定を行ったところ、有意差は認められなかったが、CBDCA群ではCDDP群よりやや効果が少なかったと述べている。

結 語

CBDCAは、今回の投与方法と投与量では臨床的に問題となる副作用はほとんどないことがあきらかとなった。今後は、重篤な副作用が出現しない範囲内でCBDCAを増量することにより、さらに優れた効果を得ることが可能と考える。

引 用 文 献

1) 木村禰代二, 加藤 俊, 他: Carboplatin の第

I 相試験. *Oncologia* 21: 88-94 1987.

- 2) 川崎清嗣, 芝 良祐, 他: 頭頸部癌に対する動注化学療法(シスプラチン+ペブロマイシン)と放射線療法の併用による術前治療. *口腔腫瘍* 2: 172-180 1990.
- 3) Calvert, A.H., Harland, S.J., et al.: Early clinical studies with cis-diammine-1, 1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer Chemother Pharmacol* 9: 140-147 1982.
- 4) Joss, R.A., Kaplan, S., et al.: A phase I trial of cis-diammine-1, 1-cyclobutane dicarboxylate platinum II (Carboplatin, CBDCA, JM-8) with a single dose every five week schedule. *Investigational New Drugs* 2: 297-304 1984.
- 5) Foster, B.J., Clagett-Carr, K., et al.: Results of NCI-sponsored phase I trials with carboplatin. *Cancer Treat Rev* 12(Suppl. A): 43-49 1985.
- 6) 小川一誠, 今城健二, 他: Carboplatin の第I相研究. *癌と化学療法* 14: 1292-1296 1987.
- 7) 犬山征夫, 戸川 清, 他: 頭頸部癌に対するCarboplatin の Phase II Study. *癌と化学療法* 15: 2131-2138 1988.
- 8) カルボプラチン研究会肺癌部会: カルボプラチン(Carboplatin)の肺癌に対する共同第II相試験成績. *癌と化学療法* 15: 2139-2144 1988.
- 9) 小松彦太郎, 古瀬清行, 他: 小細胞肺癌に対するCarboplatin の Phase II Study. *癌と化学療法* 15: 2313-2318 1988.
- 10) Tomohide, T., Nagahiro, S., et al.: Phase II study of carboplatin in small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 18: 27-32 1988.
- 11) カルボプラチン研究会肺癌部会: カルボプラチン(CARBOPLATIN)注射液による肺癌に対する共同第II相試験成績. *癌と化学療法* 15: 2781-2785 1988.
- 12) 赤沢修吾, 栗原 稔, 他: Carboplatin(CBDCA)の胃癌症例に対する第2相施設共同試験. *Oncologia* 21: 86-92 1988.
- 13) 新島端夫, 田崎 寛, 他: Carboplatin の尿路性器悪性腫瘍に対するPhase II Study. *癌と化学療法* 15: 2305-2311 1988.
- 14) 加藤 俊, 西村治夫, 他: 卵巣癌に対するCarboplatin の第II相試験. *癌と化学療法* 15: 2291-2296 1988.
- 15) 野田起一郎, 加藤 俊, 他: 子宮頸癌に対するCarboplatin の Phase II Study. *癌と化学療法* 15: 3067-3072 1988.
- 16) 内藤和行, 小林政英, 他: Carboplatin の悪性リンパ腫に対する臨床第II相試験. *癌と化学療法* 15: 2145-2151 1988.
- 17) 木村茂三, 中蘭昌明, 他: Cis-diammine dichloroplatinum (II) 投与の腎毒性の電顕的観察. *日泌会誌* 76: 1439-1453 1985.
- 18) 蓑田 優: Cis-diammine dichloroplatinum(II)

- の腎障害発生予防に関する実験的研究—腎血流一時遮断法—, 西日泌 48: 813-827 1986.
- 19) Siddik, Z.H., Newell, D.R., et al.: The comparative pharmacokinetics of carboplatin and cisplatin in mice and rats. *Biochem Pharm* 36: 1925-1932 1987.
- 20) 川崎清嗣, 芝 良祐, 他: Cisplatin による腎尿管障害に対する Urinastatin の防御効果, 癌と化学療法 17: 2273-2276 1990.
- 21) 犬山征夫, 戸川 清, 他: 頭頸部進行扁平上皮癌に対する Carboplatin+PEP 療法と CDDP + PEP 療法の無作為化比較試験, 耳鼻と臨床 34: 1511-1519 1988.
- 22) 川崎清嗣, 浜田真人, 他: 頭頸部癌患者に対する動注化学療法および放射線療法による術前治療, 日口外誌 38: 463-469 1992.
-