口腔癌における 5-Fu, 白金化合物併用化学療法の副作用の検討

岩瀬 正泰・久米 豊・伊藤 信子
堀 雅人・倉地 洋一・南雲 正男

Side effects of combination chemotherapy with fluorouracil and platinum compounds in oral cancer

Masayasu IWASE・Yutaka KUME・Nobuko ITO

Masato HORI・Yoichi KURACHI・Masao NAGUMO

Abstract: Nedaplatin (CDGP) is a new anticancer platinum complex, developed in Japan. We studied the toxicities of three compounds, CDGP (n=9), cisplatin (CDDP, n=17), and carboplatin (CBDCA, n=12), when used for FC therapy. Toxicity, including hematotoxicity, gastrointestinal toxicity, and renal toxicity, was evaluated according to the World Health Organization criteria after chemotherapy. In some patients, urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) was also measured. The CDGP group had hematotoxicity, including thrombocytopenia (22%), leukopenia, (56%) and anemia (67%), gastrointestinal toxicity, including nausea and vomiting (67%), and abnormal changes in renal function variables (11%). Gastrointestinal toxicity and nephrotoxicity were mild in the CDGP group. Grade 3 or 4 thrombocytopenia and leukopenia were found in 11% of patients in the CDGP group. Hematotoxicity in the CDGP group was similar to that in the CDDP group and milder than that in the CBDCA group. Gastrointestinal toxicity and nephrotoxicity were similar in the three groups. The maximum NAG index in the CDGP group was similar to that in the CDDP group and higher than that in the CBDCA group. Our results suggest that myelosuppression could be a dose limiting factor in patients receiving combination therapy with 5-Fu and CDGP. Repeated administration of CDGP has an increased risk of nephrotoxicity.

Key words: chemotherapy (化学療法), side effect (副作用), nedaplatin (ネダプラチン)

緒 言

本邦において新たな CDDP 誘導体であるネダプラチン (CDGP) が開発され, 1995年 5月製造承認を得て臨床で使用可能となった。頭頸部癌に対する第Ⅱ相臨床試験の結果, CDGP は CDDP と比較して奏効率は同程度であるが, 腎毒性は軽減され, かつ CDDP との交叉耐性が少なかったと報告されている^{1, 2)}。しかし, 口腔外科領域での CDGP の使用経験に関する報告は少ないようである。

今回, 口腔癌患者に adjuvant chemotherapy (AC) としていわゆるフルオロウラシル (5-Fu) 先行投与の FC 療法³⁾を行い, その副作用の発現について CDGP, CDDP および CBDCA 投与群を比較し, 若干の知見を得たので報告した。

対象および方法

1. 対象

対象は, 昭和大学歯科病院第二口腔外科で口腔癌の根治治療を施行した後に, AC の目的で FC 療法を行った患者とした (表 1)。各治験群は, 表 1 に示したように経時的に振り分けた。対象症例の組織型は, すべて扁平上皮癌であった。すべての症例は, 化学療法施行直前の血液一般および血液生化学検査値が正常範囲内で, 重篤な消化器疾患や腎機能障害はなかった。なお,

昭和大学歯学部第二口腔外科学教室

(主任: 南雲正男教授)

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Showa University (Chief: Prof. Masao Nagumo)

受付日: 平成 9 年 3 月 13 日

薬剤投与に先立って投与目的、副作用の危険性を本人および家族に説明し、同意を得た。

2. 投与方法

5-Fu, 750-1000mg/body/日を4日間連続点滴静注した後に, CDDP (50mg/m²), CBDCA (300mg/m²), CDGP (80mg/m²) のいずれかを点滴

表1 对象症例

	CDDP (94.4-95.12)	CBDDCA (93.4-94.3)	CDGP (96.1-12)
症例数	17	12	9
平均年齢(範圍)	57.9 (39-75)	59.4 (42-73)	61.7 (43-77)
原 発			
舌	6	4	3
歯 肉	7	3	4
口 底	2	2	1
頬 粘 膜	1	1	1
口 蓋	1	1	0
口 唇	0	1	0
Stage			
I	3	2	0
II	6	6	4
III	6	3	5
IV	2	1	0
前治療			
手 術	17	12	9
放 射 線	13	9	8
化学療法	14	10	8

図1 投与用量と投与方法

表2 副作用の発現率

	Grade 1-4			Grade 3-4		
	CDDP	CBDCA	CDGP	CDDP	CBDCA	CDGP
血液			(%)			(%)
色素低下	41	40	67	0	0	0
白血球減少	59	60	56	12	40	11
血小板減少	29	60	22	12	25	11
消化器						
悪心, 嘔吐	65	40	67	0	0	0
腎						
BUN 上昇	18	8	11	0	0	0
SCr 上昇	0	8	0	0	0	0

静注した(図1)。さらに、CDDP投与時に2,000ml、CDGP投与時に1,000mlの補液を追加した。また、白金化合物の投与日にセロトニン(5-HT₃)受容体拮抗剤であるグラニセトロンあるいはオンダンセトロンを点滴静注にて併用した。さらに、消化器症状に応じて適宜5-HT₃受容体拮抗剤を追加投与した。

3. 研究方法

化学療法開始後、原則的にバイタルサインの測定を朝夕の1日2回行い、その際悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状を聴取した。また、血液一般、血液生化学および尿検査は週2回行った。異常値がみられた場合には適宜検査を追加した。なお、一部の症例では尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) を測定、NAG 指数を算出した。化学療法施行後の毒性の評価は、WHO の副作用判定基準にしたがった。

結 果

CDGP 群における血液毒性の発現頻度は、CDDP 群と同程度で、CBDCA 群より低値であった。CDGP 投与症例で grade 3 以上が 2 例観察され、内訳は白血球減少が 1 例、血小板減少が 1 例であったが、いずれもその後回復した。なお、すべての群で 2,000 (／ul) 以下の白血球減少の症例に対して、G-CSF 製剤 (75ug／日、皮下注) を投与したところ 10 日以内に正常値に回復した。ちなみに、G-CSF 製剤の投与は CDDP 群 (2 例、平均投与期間；7.5 日)、CBDCA 群 (4 例、平均投与期間；8 日)、CDGP 群 (1 例、投与期間；4 日) であった。CDGP 群の消化器毒性の発現は、CDDP 群および CBDCA 群と同程度で、高頻度ではあるもののいずれも軽度だった。ちなみに、各群の 5-HT₃ 受容体拮抗剤の平均投与量は、CDDP 群 15.7mg、CBDCA 群 17.8mg、CDGP 群 13.5mg であった。また、CDGP 群の腎毒性の発現頻度は、CDDP 群および CBDCA 群と同様にわずかだった (表 2)。一方、CDGP 群の NAG 指数

の最高値は、CDDP 群と同程度で、CBDCA 群より高値だった (図 2)。この NAG 指数の最高値は、いずれの群でもプラチナ化合物投与後 3~11 日目に観察され、各群で差はみられなかった。しかし、CDGP 群の NAG 指数の高値の傾向は、投与後 4 週間でも認められた。

考 察

今回の検索症例数は少ないものの、FC療法におけるCDGP投与による血液、消化器、および腎毒性の発現

図2 NAG 指数の最高値 (平均値±SE)

頻度は、従来のCDGP単独投与の成績とほぼ一致していた^{1, 2)}。しかし、grade 3以上の副作用の発現頻度が低かった。第Ⅱ相臨床試験ではCDGPの投与量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ であったが、今回の症例ではCDGPの投与量を $80\text{mg}/\text{m}^2$ に設定したためにgrade 3以上の副作用の発現頻度が低かったものと思われる。実際に第Ⅰ相臨床試験結果ではCDGPの濃度依存的に副作用の発現頻度が増加したことが示されている⁴⁾。また、臨床試験とは異なり、白血球減少に対するG-CSF製剤や悪心、嘔吐に対する5-HT₃受容体拮抗剤の投与も毒性の発現抑制に貢献していると考えられる。藤井ら⁵⁾は術前補助療法としてわれわれと同様な用量、用法によってCDGPを用いたところ、血液毒性の発現はすべてgrade 1以下だったと報告している。しかし、腫瘍縮小効果では $100\text{mg}/\text{m}^2$ より劣っていたとしているので、CDGPの用量と抗腫瘍効果については、今後検討を重ねる必要がある。

FC療法においてCDGP群の血液毒性の発現頻度は、CDDP群と類似しており、CBDCA群より低値を示した。消化器毒性の発現はすべての群で高頻度にみられたが、いずれもgrade 2以下であった。また、腎毒性の発現頻度は、CDDP群、CBDCA群と同程度であった。従来から、CDGPを含む白金化合物は腎毒性発現が危惧されているが、今回の成績では、腎毒性は軽微であった。Grade 3以上の副作用は、血液毒性のみにみられた。したがって、CDGPも骨髄抑制がdose limiting factorとなりうることを示唆された。最近では、癌化学療法は多剤併用によることが多く、副作用についても頻度や程度が増加している。FC療法では5-Fu併用による副作用についても考慮すべきであると考ええる。

WHOの副作用判定基準による腎毒性の評価は、血清クレアチニン、尿素窒素、クレアチニンクリアランスである。それらの基準に照らすと、腎機能異常の発

現はわずかであった。したがって、腎毒性の評価について、より鋭敏なパラメーターを用いるべきであるという意見がある。鈴森ら⁶⁾は、NAG活性値を尿中クレアチニンで補正したNAG指数が白金化合物の投与後の腎障害の指標として有用であると報告している。そして、CDDP投与前にはNAG指数が10以下であることが望ましいと述べている。川村ら⁷⁾は、CDDPを含む多剤併用療法の反復施行でNAG指数が上昇することを指摘している。今回、われわれも腎障害についてさらに検討する目的で尿中NAGを測定したところ、個体差があるもののCDGP群のNAG指数の最高値は、CDDP群と同程度であった。したがって、反復投与に際しては蓄積による腎毒性の発現についても注意する必要があると思われる。このことは、CDGPに対しても補液、利尿剤の投与などの工夫の必要性があることを示唆しているものと考ええる。

結 語

FC療法におけるCDGP投与による血液、消化器、腎機能に対する毒性の発現頻度およびNAG指数についてCDDPあるいはCBDCAと比較検討し、若干の知見を得たので報告した。

本論文の要旨は、第41回日本口腔外科学会総会（平成8年11月、東京）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 犬山征夫, 三宅浩郷, 他: 頭頸部癌に対する254-S (Cis-diammine glycolato platinum) の前期第Ⅱ相臨床試験. 癌と化学療法 19: 863-869 1992.
- 2) 犬山征夫, 三宅浩郷, 他: 頭頸部癌に対する254-S (Cis-diammine glycolato platinum) の後期第Ⅱ相臨床試験. 癌と化学療法 19: 871-877 1992.
- 3) 古川 滋, 吉田豊一, 他: プラチナ化合物, 5-Fu 併用化学療法の基礎的検討. 癌と化学療法 16: 419-422 1989.
- 4) 有吉 寛, 太田和雄: Cisplatin analogue 化合物の前期臨床試験および臨床試験の成績とその問題点. 癌と化学療法 16: 1379-1385 1989.
- 5) 藤井正人, 大野芳裕, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対するネダプラチンと5-Fu併用療法の検討 (抄). 日癌治 31: 352 1996.
- 6) 鈴森謙次, 安井美絵, 他: Cisplatin を含む多剤併用療法 (CAPF 療法) の腎障害に対する検査法の検討. 癌と化学療法 15: 2251-2256 1988.
- 7) 川村寿一, 飛田収一, 他: 尿路上皮癌に対する Cis-Diamminodichloroplatinum (Ⅱ) (CDDP) 多剤化学療法時にみられる腎機能障害の検討. 泌尿紀要 31: 207-221 1985.