口腔扁平上皮癌に対する, TPP および TPF に ドセタキセルを併用した化学療法の検討 —— 1 次効果について ——

五 藤 晃 義・村 井 睦 彦・大 澤 孝 行
増 本 一 真・式 守 道 夫・橋 本 賢 二

Clinical experience with induction chemotherapy with TPP (THP-ADM, CDDP, PEP), TPF (THP-ADM, CDDP, 5-FU) and docetaxel for oral squamous cell carcinomas

Akiyoshi GOTOH・Mutsuhiko MURAI・Takayuki OHSAWA
Kazuma MASUMOTO・Michio SHIKIMORI・Kenji HASHIMOTO

Abstract: We designed chemotherapeutic regimens combining docetaxel (TXT) and TPP (THP-ADM, CDDP, PEP) or TXT and TPF (THP-ADM, CDDP, 5 FU) for the treatment of oral squamous cell carcinomas and evaluated their primary effects. Nine patients were treated. Forty milligrams of TXT per square meter was administered on day 2 intravenously. The patients were 6 men and 2 women 43 to 55 years of age (mean age, 50) years at presentation. The primary site was the tongue in 6 patients and the mandibular gingiva in 2. TNM classification was T2 in 4 patients, T3 in 2, T4 in 2, and N2b in 2. All cases were M0.

The response rate with a combination of TXT and TPP was 100% (CR 50%, PR 50%) and that with a combination of TXT and TPF was also 100% (CR 50%, PR 50%). Among the 5 patients who additionally received surgery, the Ohboshi & Shimozato classification was II B in 3 and IV B in 2.

The main side effects were febrile neutropenia, anorexia, and stomatitis, but there was no effect on subsequent treatment.

We conclude that our chemotherapeutic regimens are effective against oral squamous cell carcinoma.

Key words: oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌), chemotherapy (化学療法), docetaxel (ドセタキセル)

緒 言

ドセタキセル (Docetaxel: TXT) は, セイヨウイチイの一種であるヨーロッパイチイ (*Taxus baccata*) の針葉抽出物をベースに半合成された日本初のタキソイド系抗悪性腫瘍剤である。主にチューブリンの重合を促進し微小管を過剰形成させる一方, 脱重合抑制により形成された微小管を安定化し, 細胞の有糸分裂を停止させることにより抗腫瘍効果を発揮する。TXT は2000年4月より頭頸部癌に対し保険適用され, 本邦においても臨床応用され始めた。今回われわれは, TPP¹⁾ および TPF²⁾ 化学療法に TXT を併用した症例の1次効果を中心に報告する。

対 象

症例は2000年6月から2001年12月までに当科にて TPP

浜松医科大学医学部歯科口腔外科学講座
(主任: 橋本賢二教授)

Department of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Hamamatsu University School of Medicine
(Chief: Prof. Kenji Hashimoto)

受付日: 平成13年12月17日

(THP-ADM, CDDP, PEP) および TPF (THP-ADM, CDDP, 5-FU) 化学療法に TXT を併用した8例 (表1) で, 性別は男性6名, 女性2名。初診時年齢は43歳から55歳 (平均50歳) であった。原発部位は舌が6例, 歯肉が2例。TNM 分類では T2 が4例, T3 が2例, T4 が2例であり, N は N2b が2例, M は全例 M0 であった。初発・再発の別では初発7例, 再発1例であった。病理組織学的診断は全例扁平上皮癌で, 分化度は高分化型6例, 中分化型2例であった。Performance status は全例0であった。

化学療法のレジメン

TPP および TPF 化学療法の day 2 に TXT を追加した (図1, 表2)。

TXT は, 全例40mg/m²の全身投与とし, その他薬剤においては全身状態等を考慮し, 一部投与量を変更した。

治 療 成 績

治療効果判定は, 「頭頸部癌治療効果判定基準」に準じ, 本療法開始後4週目または後続治療直前に行った。

後続治療として外科療法を行った5例の切除物を病理組織学的に検討したところ、大星・下里分類はⅡBが3例、ⅣBが2例であった(表3)。症例3, 7は組織内小線源治療を行った。また症例5については臨床的にCRとなり、再度生検したところ腫瘍細胞を認めず患者の希望が強く後続治療は行わず経過観察とした(写真1)。

TPP+TXTの2例での奏効率は100% (CR 50.0%, PR 50.0%), TPF+TXTの6例での奏効率も100% (CR 50.0%, PR 50.0%)であった。

副作用

脱毛は、全例にみられた。その他Grade 3以上の副作用を認めたものは口腔内症状が6例、食欲不振が3例、悪心・嘔吐が2例であり、臨床検査値の異常では白血球減少が3例、好中球減少が7例であったが、いずれも後続治療に影響はなかった(表4)。

表1 症例一覧

症例 No.	性別	年齢	部位	TNM	PS	病理組織診断
1	F	54	舌	T2N0M0	0	m SCC
2	F	54	下顎歯肉	T4N0M0	0	w SCC
3	M	55	舌	T2N0M0	0	w SCC
4	M	49	舌	T3N2bM0	0	m SCC
5	M	50	舌	T3N0M0	0	w SCC
6	M	43	舌	T2N0M0	0	w SCC
7	M	49	舌	rT2N0M0	0	w SCC
8	M	46	下顎歯肉	T4N2bM0	0	w SCC

PS : performance status m : 中分化型
w : 高分化型 sc : 扁平上皮癌

症 例

患 者 : 50歳, 男性. 初 診 : 2001年5月

主 訴 : 右舌痛. 現病歴 : 2001年1月頃より右舌縁部痛を自覚, その後疼痛が持続するようになったため当科受診. 生検の結果高分化型扁平上皮癌と診断された。

既往歴 : 特記事項なし. 現 症 : 当科初診時, 右舌縁部に潰瘍を伴った45×13×13mmの硬結を認めた. なお所属リンパ節の腫脹, 圧痛は認めなかった。

処置および経過 : 2001年5月より動注化学療法開始. 但しTXTは静注とした. 投与スケジュールは1日目THP-ADM 20mg/m², 2日目TXT 40mg/m², 3日目CDDP 50mg/m², 4～8日目5-FU 250mg/body. その

図1 化学療法レジメン

従来当科で行っていたTPP (THP-ADM, CDDP, PEP) およびTPF (THP-ADM, CDDP, 5-FU) 化学療法のday 2にTXTを追加した。

表2 投与法

症例 No.	1 コ ー ス 目					2 コ ー ス 目			
	day 1	day 2	day 3	day 4 ~	休薬日数	day 1	day 2	day 3	day 4 ~
1	THP-ADM 20mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDDP 50mg/m ²	5-FU 500mg×4日					
2	TXT 40mg/m ²	THP-ADM 20mg/m ²	CDDP 50mg/m ²	5-FU 500mg×4日					
3	THP-ADM 6.6mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDDP 25mg/m ²	PEP 5 mg/m ² ×5日	18日	THP-ADM 6 mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDDP 25mg/m ²	PEP 2 mg/m ² ×5日 (Radiation 併用)
4	THP-ADM 6.6mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDDP 30mg/m ²	PEP 5 mg/m ² ×5日	17日	THP-ADM 10mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDDP 50mg/m ²	PEP 5 mg/m ² ×5日
5	THP-ADM 20mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDDP 50mg/m ²	5-FU 250mg×5日	19日	THP-ADM 20mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDDP 50mg/m ²	5-FU 250mg×5日
6	THP-ADM 20mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDGP 50mg/m ²	5-FU 250mg×5日	18日	THP-ADM 20mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDGP 50mg/m ²	5-FU 250mg×5日
7	THP-ADM 20mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDGP 70mg/m ²	5-FU 250mg×5日	18日	THP-ADM 20mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDGP 50mg/m ²	5-FU 250mg×5日
8	THP-ADM 20mg/m ²	TXT 40mg/m ²	CDDP 50mg/m ²	5-FU 250mg×5日					

症例1～5, 8 : TPP および TPF (動注), TXT (静注).

症例6, 7 : TPF (静注), TXT (静注).

表3 治療効果と後続治療

症例 No.	一次効果	コース数	大星・下里分類	後続治療
1	CR	1	IVB	S
2	PR	1	II B	S
3	PR	2	—	R
4	CR	2	IVB	S
5	CR	2	—	—
6	PR	2	II B	S
7	CR	2	—	R
8	PR	1	II B	S

S : 手術

R : 放射線治療 (RALS)

写真1 症例5の化学療法前後の臨床像の推移

A : 初診時 B : 化学療法1コース終了後

C : 化学療法2コース終了後

D : 化学療法2コース終了6か月後

後口腔内症状等, 局所および全身状態の改善を確認し19日の休薬期間を経て6月より, 2コース目を開始した. 一次効果はCRであった.

病理組織学的所見: 化学療法前の生検標本では, 深部において筋組織が変性しているのが認められた. 化学療法後の生検標本では, 筋組織の周囲に線維化があり, その周囲に炎症性細胞の浸潤がみられ, 明らかな腫瘍細胞は認めなかった(写真2).

考 察

今回 THP-ADM, TXT, CDDP の投与順は THP-ADM による血管透過性の亢進が TXT の腫瘍への到達性を高めると考え, THP-ADM を先行投与した. 症例1において治療効果は満足できるものであったが Grade 4 の口内炎を発症したため, 副作用を軽減できないかと考え, 症例2では TXT を先行投与した TPF 化学療法を施行したところ抗腫瘍効果は症例1に比べ弱いものであったため, 抗腫瘍効果を優先しそれ以降は TXT を day 2 に投与している.

Pronk ら³⁾ が非小細胞肺癌において TXT と CDDP の併用の際に CDDP を先行させたときに Grade 3 以上の白血球減少が高頻度であったとの報告から day 2 に TXT とし,

表4 副作用の程度と頻度(症例数)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少	1	3	3	
好中球減少			5	2
血色素減少	2	1		
BUN 値の上昇	2			
CCr 値の低下	4	1	1	
GOT/GPT 値の上昇	3			
T-Bil 値の上昇	2			
食欲不振		4	3	
口腔内症状		2	5	1
悪心・嘔吐	2	3	2	
下痢	2			

n = 8

写真2 病理組織像 (H-E 染色 ×10)

A : 症例5 化学療法前の生検標本

B : 症例5 化学療法後の生検標本

day 3 に CDDP とした.

TPP 動注化学療法は, Umezawa ら⁴⁾ によってみいだされた THP-ADM を CDDP, PEP に先行投与する療法で, 当教室の橋本ら^{1, 2, 5)} は TPP および TPF 動注化学療法の口腔癌に対する有効性について報告している. 当科における1990年1月~1998年4月までの TPF 化学療法の奏効率は56.3% (CR 31.3%, PR 25%), 1989年9月~1998年8月までの TPP 化学療法の奏効率は69.0% (CR 23.8%, PR 45.2%) であった. また Tohnai ら⁶⁾ は, TPP 化学療法の奏効率は64.5% (CR 22.6%, PR 41.9%) で, 今回われわれが行った TPP および TPF 化学療法に TXT (ドセタキセル) 併用療法の奏効率はともに100% (CR 50.0%, PR 50.0%) であり, 奏効率, CR 率, RP 率においても良好な結果が得られた. 本レジメンでは, 局所麻酔下に浅側頭動脈より逆行性に動注管の先端を支配血管を少し越えた外頸動脈に設置し, インジゴカルミンで腫瘍が青染されるのを確認後経動脈的に投与を行うが, 症例6, 7では動注管設置において支配血管への留置が困難であったため全身投与とした. また症例1, 2において強い副作用を認めたため, これらを少しでも軽減できないかと考えて症例3では THP-ADM, CDDP の減量投与したところ, 抗腫瘍効果は小さ

図2 白血球数の推移

く、また副作用の軽減も認められなかったため、抗腫瘍効果を優先するためこれ以降の症例では、橋本ら^{1,2)}のレジメンを基本とし全身状態等を考慮し投与した。症例5, 6, 7, 8では、口腔内症状の軽減ができ、抗腫瘍効果に影響がないと考えて5-FUを半量としていた。症例4について大動脈弁閉鎖不全による大動脈弁置換術の既往歴があったためTHP-ADM, CDDPを減量投与した。症例6, 7では腎機能低下のためCDDPに変えCDGPとした。

副作用では、TXT単剤投与で田口ら⁷⁾は50mg/m²以上のTXT投与時に白血球減少(74.1%)、好中球減少(70.4%)が高頻度に認められたとしている。また、TPPおよびTPF動注化学療法で橋本ら^{1,2)}は白血球減少、血小板減少、クレアチニン・クリアランス低下等を報告している。今回行ったTPPおよびTPF化学療法にTXT併用した際、Grade 3以上の副作用は白血球減少(37.5%)、好中球減少(87.5%)、食欲不振(37.5%)、口腔内症状(75%)等が認められた。また全例においてGrade 2の脱毛を認めたが、いずれも後続治療に影響はなかった。その他の副作用としては、下痢、倦怠感、発熱などがみられたが、軽度であった。副作用に対しては白血球・好中球減少ではG-CSF製剤の投与と感染予防対策(うがい、手洗いの施行、マスクの使用、必要あれば個室での隔離など)を行い、その他の副作用は対症療法で重篤にならずに済ませることができた。脱毛に対しては帽子や、かつらの着用や全頭髪を剃りあげたりするなど、有効的な対策は見出されていないが、個人差はあるものの治療終了約6か月後には患者が満足できるまでに回復している。

TXTのDLF(dose limiting factor)である白血球減少は投与後9~10日目に約40%まで減少して最下点に達した。その後回復までに15~22日を要した。1コース目と2コース目を比較すると、2コース目の方がやや回復が遅れる傾向であった(図2)。この結果は従来当科で行っているTPPおよびTPF化学療法での傾向と同じであったが、TXT単剤投与した田口ら⁷⁾の報告では、投与後9.5~19.5日(中央値)で最下点に達し、回復までに7~11日(中央値)を要しており、これらTXT単剤投与と比べると、回復までに日数を要する結果となった。

今回口腔扁平上皮癌8例にTPPおよびTPF療法にTXTを加えた化学療法を施行し、CR 4例、PR 4例で奏効率100%の成績を得た。犬山ら⁸⁾は扁平上皮癌症例に対するTXT単剤投与ではCR 1例、PR 11例で奏効率24.0%で

あり、原発部位において口腔症例ではPR 4例で奏効率30.8%であり、また再発症例においてはCR 1例、PR 9例で奏効率17.9%と報告しており、この報告と比べると原発部位やstage、投与薬剤、投与量などが異なるものの、今回施行したTPPおよびTPFにTXTを加えた化学療法は奏効率100%であり、適切な副作用対策をとれば、抗腫瘍効果が十分に期待できるものと考えられる。また、組織学的な治療評価においてもCR率40%と良好な結果が得られたことから、危険であるとされていた縮小手術も可能になるのではないかと期待されるが、硬組織に腫瘍が及ぶものにおいては効果はまだ不十分と考えられ、今後の検討課題である。

結 語

2000年6月から2001年12月までに当科にて入院加療した扁平上皮癌8例に対しTPPおよびTPF化学療法にTXTを併用し、以下の成績を得た。

1. 1次効果はCR 4例、PR 4例で奏効率100%であった。
2. 副作用は、脱毛、白血球減少、好中球減少、食欲不振、口腔内症状などを認めたが、その他重篤なものはなく、後続治療に影響はなかった。
3. TXT併用化学療法の治療効果は、臨床的にも組織学的にも良好な結果が得られ、適切な副作用対策をとれば抗腫瘍効果が十分に期待できるものと考えられた。

本論文の要旨は、第46回(社)日本口腔外科学会総会(2001年10月25日、鹿児島市)にて発表した。

引 用 文 献

- 1) 橋本賢二, 鈴木浩之, 他: 口腔癌に対するTPP(THP-ADM, CDDP, PEP)動注化学療法の検討. 基礎と臨床 25: 2593-2597 1991.
- 2) 橋本賢二, 北川善政, 他: 口腔癌に対するTPF(THP-ADM, CDDP, 5-FU)動注化学療法の検討. 基礎と臨床 25: 4679-4683 1991.
- 3) Pronk, L.C., Schellens, J.H.M., et al.: Phase I and pharmacologic study of docetaxel and cisplatin in patient with advanced solid tumors. J Clin Oncol 15: 1071-1079 1997.
- 4) Umezawa, H., Takahashi T., et al.: Tetrahydropyran derivatives of daunomycin and adriamycin. J Antibiot 32: 1082-1084 1979.
- 5) 橋本賢二, 鈴木浩之, 他: 口腔領域扁平上皮癌に対するTPP(THP-ADM, CDDP, PEP)動注化学療法の試み. 日口外誌 39: 812-822 1993.
- 6) Tohnai, I., Ueda, M., et al.: Primary clinical effects of PP therapy (cisplatin and peplomycin) and TPP therapy (4'-O-tetrahydropyranlyl-adriamycin, cisplatin and peplomycin) for oral cancer. Int Clin Oncol 1: 139-144 1996.
- 7) 田口鐵男, 古江 尚, 他: 新規抗癌剤RP56976(Docetaxel)の第I相臨床試験. 癌と化学療法 12: 85-93 1994.
- 8) 犬山征夫, 形浦昭克, 他: 進行・再発頭頸部癌に対するRP56976(Docetaxel)の後期第II相臨床試験: 多施設共同研究. 癌と化学療法 26: 107-116 1999.