症 例

UFT 内服治療が奏効した高齢者下顎歯肉癌の 1 例

伊 藤 道 一 郎 陶 山 一 隆 徳 久 道 生
川 崎 五 郎 富 永 和 宏 水 野 明 夫
平 山 研 之*

要旨：症例は84歳女性で、左側下顎臼歯部の腫瘍および接触痛を主訴に受診した。病理組織学的診断は中等度分化型扁平上皮癌であった。高齢者であることおよび家族の在宅治療希望のため、UFT® 単独投与を行ったところ、腫瘍は徐々に消失し、投与開始4カ月後には臨牀的にも組織学的にも腫瘍の消失がみられた。UFT 投与開始から6カ月後、造血機能障害のため投与を中止したが、さらに1年1カ月後まで再発がなく、経過良好である。本報告例は、癌の化学療法の効果判定基準で complete response (CR) に相当し、高齢者歯肉癌における UFT の有用性を示す症例と考えられた。

キーワード：UFT, 高齢者, 歯肉癌, 化学療法

緒 言

UFT は、FT [1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil] と Uracil をモル比 1 : 4 で配合した抗悪性腫瘍剤¹⁻⁴⁾で、その特徴は、経口投与により血中 5-Fu 濃度を上昇させることなく、腫瘍内 5-Fu 濃度を上昇させ抗腫瘍効果を高めるとされ、副作用が少なく、かつ長期投与が可能な点である^{5,6)}。

UFT の臨牀的研究は、消化器癌などを中心に検討され、従来のフッ化ピリミジン系薬剤に比較し高い抗腫瘍効果が報告されている⁶⁻⁸⁾。頭頸部領域においては、小宮山ら⁹⁾、向井ら¹⁰⁾、野代ら¹¹⁾が頭頸部癌に対して UFT 単独投与を試み、その有効性を報告しているが CR 例は非常に少ない。

今回、われわれは高齢者下顎歯肉癌患者に対して UFT 単独投与を行い、CR 例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患者：84歳、女性

主訴：左側下顎臼歯部の腫瘍および接触痛

初診：1992年11月30日

家族歴：特記事項なし

生活歴：特記事項なし

既往歴：70歳頃より高血圧症

現病歴：1992年9月4日、左側臼歯部頬側歯肉部に接触痛が出現したため、某歯科医院を受診した。歯肉膿瘍の診断にて抗生剤の投与を受け、一時症状が軽減するも11月9日から11月16日の間に同部歯肉の舌側方向への増大のため、紹介により11月24日三菱病院歯科を受診した。同科から悪性腫瘍の疑いで、当科を紹介され、即日入院となった。

入院時現症：体格小、意識は清明、栄養状態はやや不良であった。口腔外所見；左顎下部に直径12mm の軽度の圧痛を伴う、弾性硬で可動性の少ないリンパ節が1個触知された。口腔内所見；「④⑤⑥⑦⑧」Br が装着され、その「⑥⑦」ポンティック下に近遠心的に25mm、頬舌的に16mm、高さ5mm の中心部が易出血性で、著明な発赤、接触痛、周囲硬結を伴う表面粗糙な肉芽状の腫瘍が

長崎大学歯学部第一口腔外科学教室（主任：水野明夫教授）

* 三菱長崎造船所病院歯科

〔1995年2月27日受付，1995年4月7日受理〕

写真 1 a. 初診時口腔内写真
b. ブリッジ切断除去後の口腔内写真

写真 2 初診時 a. パノラマX線写真
b. デンタルX線写真
c. 咬合法X線写真

認められた (写真 1 a)。

X線所見：パノラマX線写真およびデンタルX線写真で「67」歯槽部に浸潤性・虫喰い状の骨破壊像および「8」歯根膜腔の消失・根尖部のびまん性X線透過像 (写真 2 a, b) が、また咬合法では頬舌側皮質骨の破壊が認められた (写真 2 c)。CTでは左側下顎大臼歯部の骨の破壊、特に舌側皮質骨の消失が、近遠心部には著明な骨硬化像が認められた (写真 3 a)。また、直径15mm の左顎下リンパ節が左顎下腺上前方に認められ、下顎腺は

このリンパ節に圧迫されていた (写真 3 b)。

入院時臨床検査所見：RBC： $259 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，WBC： $5500/\text{mm}^3$ ，Plts： $17.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb：8.1g/dl，Hct：25%，Alb：134g/dl，IL-2：6.6 (4-25) μml ，NK：76 (18-40) %，LAK：55 (20-80) %，IAP：550 $\mu\text{g/ml}$ ，CEA：2.3ng/ml，SCC：2.7ng/ml と NK 活性，IAP および SCC の値が高値を示していた。

臨床診断：左下顎癌 (T4N1MO, Stage IV)。

治療および経過：ブリッジの切断除去後 (写真

写真 3 初診時 CT 写真

- a. 左側下顎臼歯部の骨の破壊がみられる。
b. 矢印：左顎下リンパ節により左顎下腺は圧迫されている。

写真 4 生検病理組織学的所見 (HE-染色)

- a. 初診時 b. 腫瘍消失後

1b) 生検を施行した。病理組織学的診断は中等度分化型扁平上皮癌 (写真 4a) であった。入院当日より 1 日 UFT 600mg の内服を開始したところ、1 週目頃より、腫瘍は縮小傾向を示した。その後、放射線療法の併用を予定していたが、家族の強い要望により同年 12 月 21 日退院となった。退院の時点では、腫瘍は約 60% の縮小を示しており、可動性の少なかった左顎下リンパ節の可動性の回復および軟化傾向が認められた。退院後も内服投与を継続した結果、腫瘍は徐々に消退し、投与開始 12 週目には臨床的にはほぼ腫瘍を認めなくなった。1993 年 3 月 19 日の外来通院下での生検の結果では、病理組織学的にも上皮の異形成が認められるだけで悪性所見は認められなかった (写真 4b)。その後内服継続中であつたが、同年 6 月 15

日正球性貧血 (WBC : 3900, RBC : 184×10^4 , Hb : 6.2g/dl, Hct : 19.4%, MCV : 105.4, MCH : 33.7, MCHC : 32.0) (図 1) のため全身状態不良となり三菱病院内科に入院し、濃厚赤血球 2000cc を輸血した。その後 UFT の内服は中止した (総投与量 115.8g)。同病院退院後の全身状態は良好で腫瘍消失後 1 年 5 カ月の時点で再発はなく (写真 5), また、X 線所見でも骨の再生が認められている (写真 6a, b)。なお、免疫パラメーターでは NK 細胞活性が治療開始時より高く、腫瘍の消失とともに正常値に戻った。さらに血清中の血瘍マーカー値 (IAP, SCC) が腫瘍の縮小とともに減少傾向を示した (図 1)。

図 1 臨床経過図

写真 5 腫瘍消失後 1 年 5 カ月目の口腔内写真

考 察

高齢化社会に突入した現在、高齢の癌患者を多くみかけるようになってきた。この傾向は頭頸部領域でも例外ではなく、事実高齢者の癌患者は全体の約20%を占めるにいたっている¹²⁾。医療の進歩により、従来困難とされた高齢者の根治的手術が可能となってきたが、加齢による生体の抵抗力の減弱や臓器の予備力の低下などによって根治的手術の適応にならない症例も少なくない¹²⁾。一方、放射線治療を選択する際、組織の放射線耐

写真 6 腫瘍消失後1年5カ月の

a. パノラマX線写真

b. デンタルX線写真

容量の低下によって晩発性の障害はもちろん、口内炎などの早期に発症する放射線障害による発熱、食欲不振、全身状態の悪化などの二次的障害を惹起する可能性が高齢者ではより高い²⁷⁾。

本報告例は入院下に化学療法・放射線療法を予定していたが、本人に十分な病識がない、治療意欲がない、家族の治療への積極性が得られないという理由で UFT 内服による化学療法を維持しながらの退院となった。しかしながら、本症例は結果的に CR 例となったわけだが、患者の協力が得られれば、後日放射線療法も併用すべきことは当然である。

UFT は、1978年 Fujii ら³⁾によって開発され、血中濃度は低いが腫瘍組織内の濃度が高く保たれるという特徴を有し、副作用が少なく大腸癌、乳癌、甲状腺癌などに有効な抗腫瘍剤として使用されている。頭頸部癌においても1980年代前半にUFT 単独療法が試みられて、中島ら¹⁴⁾は上顎癌13例で33%の有効率を、小宮山ら⁹⁾は、進行癌11例で CR 1例、PR 2例を含む27%の有効率を、犬山ら¹⁵⁾は、頭頸部再発癌20例で40%の有効率を、野代ら¹¹⁾は口腔癌12例で36.4%の有効率を報告している。このように頭頸部領域における UFT 単独療法の有効率は27~40%であるものの CR 例は非常に少ない。本報告例では、臨床的ならびに病理組織学的に判定すると、頭頸部がん治療効果判定基準¹⁶⁾の complete response (CR) に相当した。

UFT が著効を示した胃癌、結腸癌、乳癌、甲状腺癌での腫瘍縮小開始までの期間は、8~64日、

頭頸部扁平上皮癌では7~21日との報告がある^{7,11)}。本報告例では、約1週間より効果が確認され、既報告例の縮小開始の早いものと同様の傾向を示したことになる。

副作用に関しては、ほとんどが消化器症状^{5,6,11)}であるが、血小板数の減少¹⁰⁾、骨髓抑制などが高齢者において早く、強く出現する傾向がある¹⁷⁾。一般的に高齢者における投与量は初めは減量して用い、徐々に増量していき、いちおうの目安として65歳以上で-10%、75歳以上は-20%、85歳以上は-30%とされているが¹⁸⁾、本報告例では初診時より1日量 UFT 600mg を使用し、開始約7カ月後に正球性貧血 (RBC: 184×10^4 , Hb: 6.2g/dl) が発現した。今後、高齢者に対する薬剤投与量・投与期間など検討すべき問題があると考えられた。

消化器癌、肺癌などの腺癌における癌胎児性抗原 carcinoembryonic antigen (CEA) や子宮頸癌などの扁平上皮癌における squamous cell carcinoma related antigen (SCC 抗原) の臨床的有用性はほぼ確立されてきている¹⁸⁻²¹⁾。口腔領域においても、沼田²²⁾、黒川ら²³⁾、大矢ら²⁴⁾、井田ら²⁵⁾が同マーカーについて検討を行っている。1993年井田らは口腔癌患者127例について、血清中の腫瘍マーカー値 (IAP, CEA, SCC) と組織内の腫瘍マーカー (IAP, CEA) の局在について検討し、口腔癌患者の病態の把握、治療法の選択、治療の効果判定および予後の推定に役立つものと報告している²⁵⁾。本報告例で測定した IAP, CEA, SCC のうち、IAP および SCC が腫瘍

の大きさに反映していると考えられたが、この傾向は井田らの報告と同じであった。

また、免疫能に関する所見については、LAK 活性は正常範囲であったが、NK 活性は初診時より 76 (18~40) % と高く、腫瘍の消失とともに正常値にもどった。NK 活性が癌患者の免疫状態や予後の一つの指標として利用できる可能性について、さらなる追求を期している。

今後、高齢者の口腔癌治療の機会が増加するものと考えられるが、UFT は化学療法剤として有用な薬剤であると思われた。

以上、UFT 内服治療が奏功した高齢者下顎歯肉癌の 1 例を経験したので報告した。

ま と め

1) 高齢者下顎歯肉癌患者 (T4, N1, M0, Stage IV) に UFT 内服治療を行い、CR と判定できた一症例を経験したので、その概要を報告した。

2) UFT の副作用と思われる造血機能障害が、内服開始約 6 カ月後にみられた。

3) 免疫パラメーター NK 細胞活性が治療開始時より高く、腫瘍の消失とともに正常値に戻った。

4) 血清中の腫瘍マーカー値 (IAP, SCC) が、腫瘍の容量を反映しているものと考えられた。

本論文の要旨は第 12 回日本口腔腫瘍学会総会 (平成 6 年 1 月, 博多) において発表した。

文 献

- 1) 田口鐵男, 中野陽典, 他: Uracil と FT-207 併用経口投与 (UFT 療法) による抗腫瘍効果の増強について (その 1). 癌と化学療法 5: 1161-1163, 1978.
- 2) 田口鐵男, 中野陽典, 他: Uracil と FT-207 の同時経口投与による癌組織内の 5-FU レベルの特異的上昇について (その 2). 癌と化学療法 5: 1167-1172, 1978.
- 3) Fujii, S., Ikenaka, K., et al.: Effect of uracil and its derivatives on antitumor activity of 5-Fluorouracil and 1-(2, Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil. Gann 69: 763-772, 1978.
- 4) Fujii, S., Kitano, S., et al.: Effect of Coadministration of Uracil or Cytosine on the Antitumor Activity of Clinical Dose of 1-(2, Tetrahydrofuryl)-5-Fluorouracil and Level of 5-Fluorouracil in Rodents. Gann 70: 209-214, 1989.

- 5) 大山 勝, 松村益美, 他: 頭頸部癌における UFT 腸溶顆粒 (E 顆粒) と UFT カプセルの副作用に関する比較試験. 癌と化学療法 17(6): 1211-1216, 1990.
- 6) 黒田裕介, 有馬純孝, 他: 大腸癌にたいする術前術後補助療法の多施設共同研究 (第 1 報), 癌と化学療法 19(12): 2025-2030, 1992.
- 7) 渡辺 裕, 山本 繁, 他: 共同研究による UFT 経口投与の臨床成績. 癌と化学療法 7: 1588-1596, 1980.
- 8) 瀧野辰郎, 三沢信一, 他: UFT による進行癌化学療法の臨床的研究. 癌と化学療法 7: 1805-1812, 1980.
- 9) 小宮山莊太郎, 牧島和美, 他: 頭頸部末期癌に対する UFT 療法 —Phase II Study—, 耳鼻と臨床 26: 1003-1006, 1980.
- 10) 向井 洋, 川島清美, 他: 口腔領域悪性腫瘍に対する UFT の臨床成績. 臨床と研究 3717-3721, 1985.
- 11) 野代忠宏, 鬼塚啓史, 他: 口腔癌に対する UFT 療法. 基礎と臨床 18(7): 679-684, 1984.
- 12) 河辺義孝, 内田正興, 他: 高齢の癌患者に対する治療方針. 頭頸部腫瘍 15(1): 1-19, 1988.
- 13) 古江 尚: 高齢者癌の化学療法. 癌と化学療法 19(11): 1796-1800, 1992.
- 14) 中島 格, 松村祐二郎, 他: 上顎癌に対する UFT の臨床的効果および組織内濃度の検討. 癌と化学療法 9: 1729-1734, 1982.
- 15) 犬山征夫, 藤井正人, 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.
- 16) 日本頭頸部腫瘍学会編: 頭頸部癌取り扱い規約. 第二版, 金原出版, 東京, 1991, 96-100 頁.
- 17) Begg, C. B. and Carbone, P. P.: Clinical trials and drug toxicity in the elderly. The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer 52: 1986-1992, 1983.
- 18) Go, V. L. W. and Zamcheck, N.: The role of tumor makers in the management of colorectal cancer. Cancer 50: 2618-2623, 1982.
- 19) 黒木政春, 松岡雄治: Carcinoembryonic antigen, 漆崎一朗, 服部 信編, 腫瘍マーカー, 医学書院, 東京, 1985, 15-25.
- 20) 松原義人, 池田貞雄, 他: 肺癌患者における carcinoembryonic antigen (CEA) 値の測定, 日胸 35: 587-591, 1976.
- 21) Kato, H. and Torigoe, T.: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. Cancer 40: 1621-1628, 1977.
- 22) 沼田政志: 口腔領域癌患者における血清 Immunosuppressive Acidic Protein 値について. 日口外誌 28: 999-1011, 1982.
- 23) 黒川英雄, 梶山 稔, 他: 口腔領域における悪性腫瘍患者の CEA について. 日口外誌 31: 2113-2119, 1985.
- 24) 大矢亮一, 池村邦男, 他: 口腔癌における扁平上皮癌関連抗原 (SCC 抗原) 量測定の臨床的意義. 日口外誌 35: 560-568, 1989.

- 25) 井田順子, 又賀 泉, 他: 口腔癌患者における腫瘍マーカーの臨床的研究. 日口外誌 39(12): 1276-1287, 1993.
- 26) 熊谷勝男, 安西良一, 他: 転移に関する間質成分. 臨床科学 29(9): 1194-1200, 1993.
- 27) 真崎規江, 茶谷正史, 他: 高齢者癌に対する放射線治療の適応と問題点. 癌と化学療法 19(11): 1792-1795, 1992.

Carcinoma of the lower alveolus and gingiva of a extreme elderly woman which dramatically responded to chemotherapy with UFT alone: Report of a case

Michiichirou Itoh, Kazutaka Suyama, Michio Tokuhisa, Gorou Kawasaki,

Kazuhiro Tominaga, Akio Mizuno, Kensuke Hirayama*

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School
of Dentistry, Nagasaki University.

(Chief: Prof. Akio Mizuno)

Department of Dentistry, Mitsubishi Heavy Industries,
Nagasaki Shipyard & Machinery Works Hospital.

Abstract

A case of carcinoma of the lower alveolus and gingiva in an elderly patient is presented. An 84-year-old woman was referred to our clinic, complaining of both tumor and contact pain at the left lower gingiva. Since the histopathologic diagnosis of moderately differentiated squamous cell carcinoma was made, UFT was administered as an oral antitumor drug after considering both her age rejection of hospitalization, resulting in disappearance of the oral tumor clinically and histopathologically in four months. But because of hematogenous disturbance, chemotherapy was discontinued after six months. However, the patient tended to take a good course. In conclusion, by the standard for the efficacy of cancer chemotherapy, this case had a state of complete response. This case suggested the clinical usefulness of UFT as chemotherapy for carcinoma of alveolus and gingiva in an elderly patient.

Key words: UFT, elderly patient, carcinoma of alveolus and gingiva, chemotherapy

Requests for reprints to: Dr. Itoh, M., First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Nagasaki University, 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki, 852 Japan