症 例

UFT 内服治療が奏効した口腔癌の2例

中 村 友 保 木 下 基 司 片 浦 俊 久

要旨：UFT 内服治療を行い著効を得た口腔癌の2症例を経験したので報告した。症例1は71歳女性、舌癌（T2N0M0）の根治手術後4年7か月で口底部切除縁付近に再発を来し、根治的な2次治療を拒否されたため UFT 600mg/day の内服投与を行った。2週間目より腫瘍は縮小傾向を示し、4週間目には臨牀的に腫瘍は消失し、病理組織学的にも CR と判定した。症例2は83歳男性、下顎歯肉癌（T1N0M0）で喘息による心不全を合併しているため、患者の QOL を考え UFT 600mg/day と ubenimx（ベスタチン®）30mg/day を併用した内服治療を行った。3か月目頃より腫瘍は縮小傾向を示し、6か月目には臨牀的に腫瘍は消失、病理組織学的にも CR と判定した。2症例とも現在まで1年6か月および8か月以上、再発傾向は認められず経過観察中である。

キーワード：UFT, ベスタチン, 口腔癌, 化学療法

緒 言

口腔癌は固形腫瘍であるので、現在のところ手術的に癌を取り除いたり、放射線治療により腫瘍組織を消失せしめるのが最良の治療法である。しかし、高度進展症例や再発症例、患者の全身状態や QOL を考えると手術療法にも限界があり、治療方法の選択、決定に苦慮することがしばしばある。今回われわれは手術を拒否した舌癌の再発例と全身状態が悪く根治手術ができなかった下顎歯肉癌に UFT 内服治療を行ったところ、著効を得た2症例を経験したのでその概要を報告する。

症 例 1

K. F. 67歳（初診時年齢）、女性

主訴：右舌側縁の接触痛

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：1989年4月頃より右舌側縁が白っぽくなっているのに気が付いていた。6月頃には同部が盛り上がり、接触痛を伴ってきたので某内科診療所を受診、1989年7月1日治療目的で当科紹介となった。初診時の所見では、右舌側縁に30×20mm の硬結を伴う凹凸不整の潰瘍を伴う肉芽組

織様の腫瘍を認めた（写真1）。悪性腫瘍を疑い、生検を行ったところ高分化型扁平上皮癌の確定診断を得た。頸部リンパ節の腫脹は認められず臨牀的に T2N0M0 と診断し、1989年7月18日全身麻酔下に舌部分切除手術による根治療法を施行した。手術後は定期的に経過観察を行っていたが、根治療法後4年7か月を経過した1994年2月14日、右口底部切除縁付近に潰瘍を生じ拡大傾向を示すようになってきた（写真2）。

再発後の経過：

右口底部切除縁付近の潰瘍は、義歯の使用を中止して消炎療法を行ったが拡大傾向を示し、周囲に20×30mm の硬結を認めるようになり、圧痛をとまなう15×15mm 大の顎下リンパ節も触知するようになったため、再発を疑い生検を行ったところ扁平上皮癌（再発）と確定診断された（写真3）。手術による根治的な2次治療を計画したが、本人及び家族の了解が得られなかったため、やむをえず UFT 内服治療（600mg/day）をとりあえず開始し、引き続き根治療法の説得を行うこととした。ところが、内服開始後2週間より潰瘍周囲の硬結は縮小傾向を示し、4週目に入ると潰瘍は肉眼的には消失、腫大した顎下リンパ節も縮小

市立四日市病院歯科口腔外科（主任：片浦俊久）

〔1995年12月25日受付、1996年1月16日受理〕

写真 1

写真 4

写真 2

写真 5

写真 3

してきた（写真4）。6週目には硬結及び顎下リンパ節は全く触れなくなったため、UFTの内服を300mg/dayに減量した。内服開始後約3か月に施行した生検では、瘢痕組織のみで腫瘍細胞は認められず、病理組織学的にもCRと判定した（写真5）。UFT内服による副作用は全く認められなかったが、臨床症状が消失し苦痛がなくなったため患者が勝手に服用を中止してしまい、現在UFTの内服は中断されているが、約1年6か月あまり経過した現在再燃傾向は認められず、

引き続き厳重な経過観察を行っている。

症 例 2

Y. S. 83歳、男性

主訴：右側下顎小臼歯部の腫脹と疼痛

既往歴：1年程前より喘息にて治療中

現病歴：半年前に下顎義歯を装着したが、右側下顎小臼歯部の腫脹と疼痛を生じ、主治医のもとで義歯の調整を繰り返していたが次第に症状が増悪してくるため、1994年12月19日紹介され当科受診となった。

局所所見：右側下顎小臼歯部舌側歯肉に、表面乳頭状を呈した20×12mmの腫瘍を認め、易出血性で接触痛を伴っていた（写真6）。X線所見では明らかな骨吸収像は認められず、頸部リンパ節も触知されなかった。

臨床経過：悪性病変を疑い病理組織検査を行ったところ、高分化型の扁平上皮癌の確定診断を得た（写真7）。臨床的にはT1N0M0（stage I）で手術による根治が期待できたが、83歳の高齢と喘息を合併していることから家族が手術を希望しなかったため、放射線治療を行うために1995年1

写真 6

写真 8

写真 7

写真 9

月15日入院となったが、入院直後より喘息発作を起こして呼吸困難に陥り、内科管理となってしまった。このため家族と相談のうえ積極的な治療は行わずに可及的に家庭生活をおくことを主眼に、患者の QOL を第一に考えることにした。退院後は UFT 600mg/day と ubenimex (ベスタチン®) 30mg/day を併用した内服治療を行いながら経過観察を行っていたところ、3か月目頃より腫瘍の一部が平坦化しはじめた。さらに腫瘍は縮小傾向を示し、6か月目に入ると臨床的に腫瘍は消失(写真8)、病理組織学的にも上皮に異型性を認めず、上皮には線維化とリンパ球、形質細胞の浸潤を見るのみで CR と判定した(写真9)。引き続き UFT 600mg/day の投与量で経過観察を行っていたが、内服開始から約8か月目に血小板減少を認め内服を中止したところすみやかに回復した。現在 UFT の内服を中止して経過観察を行っているが、約8か月を経過した現在 CR 状態を保ち経過良好である。

考 察

UFT は 5-FU の masked compound である

FT-207 と uracil をモル比で 1 : 4 の割合で配合した抗悪性腫瘍剤で、UFT の頭頸部癌における臨床効果については小宮山ら¹⁾は 27%、犬山ら²⁾は 30% の奏効率を報告しており、現在頭頸部領域では 1 次治療後の補助的化学療法³⁻⁵⁾や、増感を目的とした放射線との併用療法^{6,7)}としての使用報告が多く見られる。UFT は uracil を配合することにより腫瘍内の 5-FU 濃度を高め、単独使用でも抗腫瘍効果が期待できることが報告されているが、単独使用による臨床報告は非常に少ない。伊藤ら⁸⁾は、84 歳女性の下顎歯肉扁平上皮癌に UFT 600mg/day の内服投与を行い CR となった 1 例を報告しているが、その中で腫瘍の縮小は内服開始 2 週間目から認められたと報告している。文献的には投与開始から比較的早期の 3 週間以内に約半数の症例に効果が発現するとの報告^{9,10)}が多いようであるが、われわれの症例では 1 例は 2 週間と早期に、もう 1 例は 3 か月とかなり遅れて効果の発現を認めた。

効果の持続期間は、単独使用による報告例が少ないことや、単独使用でも後続治療が行われるた

め経過観察期間が短いこともあって、文献的にもまだはっきりした結論はないようであるが、伊藤ら⁸⁾の症例は1年5か月の経過観察期間でのCRを報告している。われわれの症例でも1例は約1年6か月と比較的長くCR状態を保っているが、更に経過観察を行うことにより効果持続期間についての検討を行っていく必要があると考えている。

ベスタチン[®]は梅沢ら¹¹⁾により発見されたアミノペプチダーゼB阻害物質で、極めて毒性の低いペプチドである。アミノペプチダーゼBまたはロイシニアミノペプチダーゼを基質と拮抗的に強く阻害し、遅延型過敏症など免疫応答に増強作用を示し生体の防御機構を賦活し、癌に対して抑制を示すことが見出されている。安部ら¹²⁾は動物実験でベスタチン[®]と5-FUなど数種の制癌性物質を併用し、その併用効果を報告している。頭頸部領域における報告はベスタチン[®]そのものの抗腫瘍効果というよりは、制癌剤や放射線照射による白血球減少に対する抑制効果の報告^{13,14)}がほとんどである。われわれは1例にベスタチン[®]を併用したが、はたして併用効果があったのかどうかは全く判断はつかないが、ベスタチン[®]は担癌により低下した免疫応答を回復させるといわれており、われわれの症例では喘息を合併した83歳の高齢者で、かなり免疫力が低下していることが考えられることや、効果の発現が内服投与から約3か月と比較的遅く認められたことなどにより、その併用効果の可能性が示唆される点で興味ある症例と考えている。

UFT内服による副作用についての報告を見るとほとんどが消化器症状で、その他肝機能障害や骨髄機能障害の報告等があるが、いずれも軽度で重篤なものはほとんどないとのことである^{10,15,16)}。最近UFTの腸溶性コーティングをほどした顆粒製剤が開発され、従来の胃溶剤に比較して上部消化器系への副作用を減少させることができるようになった。われわれも2例とも顆粒製剤を使用した。尚、1例に内服投与から約8か月目に血小板減少を認め休薬したが、休薬後はすみやかに回復した。UFT内服治療は安全に行える治療法であると言えるが、治療中は厳重な患者管理を行っていく必要があると考えている。

結 語

1) われわれは、舌癌の再発例と下顎歯肉癌の2例にUFT内服治療を行い、臨床的にも病理組織学的にもCRと判定した症例を経験した。

2) 1例にはubenimex (ベスタチン[®])を併用したが、ベスタチン[®]は免疫応答を回復させると言われており、その併用効果の可能性が示唆される点で興味ある症例である。

3) 1例に内服投与から約8か月目に血小板減少を認め休薬したが、他に重篤な副作用は認められず、UFT内服治療は高齢者やperformance statusの悪い症例に安全に施行できる治療法の一つであると考えている。

本論文の要旨の一部は、第19回日本頭頸部腫瘍学会総会(1995年7月、大阪)において発表した。

文 献

- 1) 小宮山莊太郎, 牧島和見, 他: 頭頸部末期がんに対するUFT療法. 耳鼻 26: 1003-1006, 1980.
- 2) 犬山征夫, 竹田千里, 他: 頭頸部癌に対するUFTのphase II study. 癌と化学療法 12: 479-484, 1985.
- 3) 中澤光博, 森山知是, 他: UFTによる口腔領域扁平上皮癌患者の1次治療後長期維持化学療法の検討. 日口外誌 36: 94-100, 1990.
- 4) 宮口 衛, 酒井俊一, 他: 頭頸部癌に対するUFT補助化学療法の検討. 耳鼻臨床 86: 1045-1051, 1993.
- 5) 佃 守, 小笠原寛, 他: 無作為化比較試験による頭頸部癌補助化学療法におけるUFTの有用性検討. 癌と化学療法 21: 1169-1177, 1994.
- 6) 田中寿一, 犬山征夫, 他: UFTと放射線の同時併用について一基礎と臨床一. 耳鼻 33: 594-596, 1987.
- 7) 高橋廣臣, 八尾和雄, 他: 頭頸部癌におけるUFTと放射線併用療法の検討一喉頭癌を中心に一. 癌と化学療法 17: 2037-2042, 1990.
- 8) 伊藤道一郎, 陶山一隆, 他: UFT内服治療が奏効した高齢者下顎歯肉癌の1例. 口腔腫瘍 7: 116-122, 1995.
- 9) 渡辺 裕, 山本 繁, 他: 共同研究によるUFTの経口投与の臨床成績. 癌と化学療法 7: 1588-1596, 1980.
- 10) 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: 679-684, 1984.
- 11) Umezawa, H.; T. Aoyagi, H., et al: Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by actinomycetes. J Antibiotics 29: 97-99, 1976.
- 12) 阿部史紀, 渋谷京一, 他: マウス大腸癌に対するベスタチンと化学療法剤との実験的併用療法. J. An-

- tibiotics 38 : 411-414, 1985.
- 13) 白砂兼光, 津田高司, 他 : 癌化学療法によって生ずる白血球減少に対するベスタチンの効果. 日口外誌 35 : 798-801, 1989.
- 14) 田中純一, 吉田樹由, 他 : 口腔癌に対する Besata-tin の使用経験. 基礎と臨床 23 : 431-435, 1989.
- 15) 中澤光博, 森山知是, 他 : UFT による口腔扁平上皮癌患者の一次治療後長期維持化学療法の検討. 日口外誌 36 : 94-100, 1990.
- 16) 奥富 直, 大埜間勉, 他 : 口腔癌に対する UFT 併用療法の臨床的検討. 基礎と臨床 24 : 673-676, 1990.

Two cases of oral cancer responding to chemotherapy with UFT

Tomoyasu Nakamura, Motoshi Kinoshita and Toshihisa Kataura
Department of Dental and Oral Surgery, Yokkaichi Municipal Hospital
(Chief: Toshihisa Kataura)

Abstract

Two patients with oral cavity malignancies, which showed excellent responses to chemotherapy with UFT, are reported. One patient was a 71-year-old female who had undergone radical surgical resection of cancer of the tongue (T2N0M0). However, after 4 years and 7 months the malignancy recurred at the resected margin on the floor of the mouth. The patient refused a second radical resection, so UFT was p.o. administered at a dose of 600 mg/day. The tumor showed a tendency to shrink beginning from the 2nd week of UFT therapy, and by the 4th week the tumor had been clinically disappeared. Histopathological examination also indicated a complete response (CR). The second patient was an 83-year-old male who had a mandibular gum carcinoma (T1N0M0) with a complication of asthma. Therefore, in consideration of the patient's quality of life, a combination of UFT at 600 mg/day and ubenimex (Bestatin) at 30 mg/day was p.o. administered. The tumor began to shrink from about the 3rd month of treatment, and it had clinically disappeared by the 6th month. The histopathological findings also indicated CR. Both of these patients are disease-free, and they are still under observation.

Key words: UFT, Bestatin, oral cancer, chemotherapy

Requests for reprints to: DDS. Nakamura T., Department of Dental and Oral Surgery, Yokkaichi Municipal Hospital, 2-2-37 Shibata, Yokkaichi City, 510, Japan