症 例

透析患者に発生した硬口蓋粘膜癌に 対する癌化学療法の経験

瀧 上 啓 志 山 本 学
吉 武 一 貞 朴 勾*

要旨：慢性腎不全で血液透析を受けている、49歳の男性の硬口蓋粘膜癌に対し、化学療法、放射線療法、手術療法を施行した。このうち化学療法においては、cisplatin, etoposide の併用投与を行い、特に透析性を有する cisplatin の血中動態を測定し、適正投与量、適正透析開始時間について検討を行った。その結果、投与量は腎機能正常者の 1/2 量が有用であり、また透析性を有する cisplatin の free-CDDP を組織に十分移行させるためには、透析開始時間を CDDP 投与より遅らすことが有効であることが確認された。

キーワード：硬口蓋粘膜癌，血液透析，化学療法，シスプラチン

緒 言

透析患者において悪性腫瘍の発生率が高いことは以前から指摘されているが¹⁻⁶⁾、口腔原発の悪性腫瘍の報告は少なく、なかでも硬口蓋粘膜癌の報告例は本邦においていまだ認めない。しかし最近の血液浄化技術の発展、透析患者の栄養管理の向上などに伴い、透析患者管理の質は向上し、長期透析症例が増加してきていることより⁷⁾、今後われわれの領域においても血液透析との合併患者が増加してくるものと考えられる⁸⁻¹⁰⁾。

今回われわれは、透析患者に発症した硬口蓋粘膜癌を経験し、化学療法、放射線療法、手術療法を施行した。この中で化学療法に関しては、Cis-diammine-dichloroplatinum (以下 CDDP) を主体とした投与を行い投与後に透析を行った。透析前、中、後の血中 CDDP 濃度を測定したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：49歳，男性。

初診：1995年9月20日。

主訴：口蓋腫脹。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：腎性高血圧症。慢性糸球体腎炎による腎不全（1988年10月より血液透析開始）。

現病歴：1993年口蓋粘膜の白斑を主訴に某病院を受診し、生検により硬口蓋粘膜の白板症と診断されたが放置していた。1995年8月、同部に腫脹を自覚、義歯の不適合を伴ったため同病院を再受診し、生検の結果、硬口蓋粘膜癌（扁平上皮癌）と診断され、当科に紹介のうえ入院となった。

現症：

全身状態：身長169cm，体重61kg。

局所所見；口腔外所見は顔貌に異常所見を認めず、頸部リンパ節は触知しなかった。口腔内所見では、上顎は無歯顎であり、口蓋中央部に35×55 mm の肉芽状の腫瘍を認め、易出血性で接触痛を有していた（写真1）。

CT 所見；腫瘍によると思われる、上顎洞底部内側壁の破壊、消失を認めた（写真2）。

頸部リンパ節の異常所見は認められなかった。

シンチグラム所見；骨ならび ⁶⁷Ga シンチグラムともに、上顎相当部に異常集積像が認められた。

滋賀医科大学歯科口腔外科学講座（主任：吉武一貞教授）

* 滋賀医科大学泌尿器科学講座（主任：友吉唯夫教授）

〔1997年1月31日受付，1997年2月21日受理〕

写真1 初診時の口腔内写真

写真2 CT像

なお骨シンチグラムでは、上顎以外の全身の骨に集積の亢進を認めたが、臨床的検索で異常所見を認めなかったことより、腎不全による Ca ・骨代謝異常¹¹⁾による影響と判断した。 ^{67}Ga シンチグラムでは、上顎以外には異常像は認められなかった(写真3)。

臨床診断：硬口蓋粘膜癌，T4N0M0。

処置および臨床経過：上記診断のもと、術前照射を1日2Gy，週5回，計30Gyを目標に開始した(1995年10月4日～10月24日)。

化学療法は，悪性腫瘍に広く用いられ，透析患者への使用報告も比較的多く¹²⁻¹⁶⁾，また当科で扁平上皮癌患者に対し頻用している CDDP と Etoposide (以下 VP-16) の併用投与を行った。投与方法は，まず1日目に CDDP 40mg/m² を点滴静注し，2日目からは VP-16 80mg/body の点滴静注を5日間行った(1995年10月9日～10月

写真3 左：骨シンチグラム
右： ^{67}Ga シンチグラム

写真4 手術前の口腔内写真
初診時に比べ，腫瘍の明らかな縮小を認める。

14日)。

抗腫瘍効果に関しては，腫瘍は化学療法終了直後より縮小を認め，終了後2週目には肉芽状の腫瘍はほぼ消失し，この状態が4週間維持できたことより，日本頭頸部腫瘍学会の治療効果判定基準¹⁷⁾にしたがい Partial Response と判定された。また，副作用としては，白血球の減少と口内炎が認められたが経時的に自然回復した。

続いて1995年11月22日，治療前の腫瘍範囲を含む上顎骨部分切除を行った(写真4)。

術後の病理組織学的検査では，口蓋骨と左右上顎洞の底部粘膜のみに扁平上皮癌が認められた。創部の安定後，術後の放射線照射40Gy(1995年12月18日～1996年1月24日)と CDDP，VP-16の化学療法第2コース目(1996年1月22日～1月27日)を施行した(図1)。現在は外来にて経過観察中であり，再発は認められず経過良好である(写真5)。

図 1 治療経過

写真 5 術後1年1カ月目の口腔内写真

図 2 CDDP 投与後の血中 Pt 動態

血中 CDDP 濃度の測定

① CDDP の投与ならびに測定方法

CDDP の投与は、腎機能正常者に対する通常投与量の 1/2 に相当する 40mg/m² を 5 %ブドウ糖液100ml に溶解し、30分間で点滴静注した。そして、投与開始1.5時間後より血液透析を4.5時間行った。CDDP の濃度測定は、投与終了時と投与開始1.5, 2, 2.5, 3.5時間後に Dialyzer の前より採血を、また投与開始6, 7.5時間後に末梢血採血を行った。採血後はただちに血清分離を行い、血清中の CDDP 量を全 CDDP (total-CDDP) とし、また血清の一部を AMICON® の MPS-3 を用いて限外濾過し、非蛋白結合型 CDDP (free-CDDP) を採取した。CDDP は

Pt を含んだ化合物であるため、その後両者を原子吸光度計を用い、CDDP を Pt 濃度として測定した。

②測定結果

free-Pt の濃度は、投与開始0.5時間で5.03µg/ml とピークに達し、投与 1.5時間後には 0.81µg/ml と急激に減少、その後投与開始2.5時間で0.21µg/ml と更に減少し、以降は、ほぼ定量限界近くで推移した。また total-Pt においても、投与開始 0.5時間後に5.08µg/ml とピークに達し、投与開始1.5時間で1.33µg/ml と更に減少、以降緩やかな減少を示した (図2)。

考 察

口腔癌の治療には、一般に化学療法、放射線療法、手術療法の併用療法が用いられ、治療成績をあげるためには、必然的に各療法において、高い奏功性が必要となる。しかしながら透析患者に化学療法を適用する場合、薬剤の代謝経路、透析性ならびに血中動態を把握する必要性があり^{12,14-16)}、苦慮する点が多いと思われる。このことに関して、今回用いた2剤では、CDDP の主な代謝排泄経路は腎臓で透析性を有し、VP-16は肝臓で、透析性を有さないことが分かっている¹⁸⁾。しかし薬物動態については個人差があり、投与量、透析開始時間との兼ね合いから2剤とも一定ではない。このため今回は特に、透析性を有し、本例で主体として用いた抗癌剤である CDDP の経時的な血中濃度を測定し、投与後の血中動態を明らかにした上で、適正投与量、適正透析開始時間について検討を行った。

1. 投与量について

慢性腎不全患者は正常者に比べ、CDDP の血中蛋白結合率が低下しており、抗腫瘍効果を発揮するが副作用の原因ともなる free-CDDP の血中での割合が高くなるため、投与量は正常者より減量することが望ましいとされている^{12,14,16)}。本症例においても、通常量の 1/2 である体表面積 1m² あたり40mg の投与を行い、明らかな抗腫瘍効果が得られ、しかも重篤な副作用の出現を認めなかったことを考え合わせると、透析患者に対する投与量としては、健常者の 1/2 量は有用であると思われる。

2. CDDP 投与後の透析開始時間について

CDDP は投与直後より生体組織へ速やかに移行し、投与後、数十分以内には腫瘍組織に到達するとされている^{16,19)}。本症例で測定した血中濃度の経時的变化の観察で、free-Pt の濃度が CDDP の投与開始 0.5 時間後にピークに達し、透析開始直前である投与開始 1.5 時間後には減少を示したことは、前述の報告^{16,19)}と一致するものであった。このことより、十分な抗腫瘍効果を得るためには、他家らの報告^{12,14,16)}と同様に、透析開始時間を CDDP 投与より遅らせることが有効であることが確認された。

3. 他家の投与量、透析開始時間との比較

宮川ら¹²⁾は CDDP 25mg/m² の投与で投与開始後 1 時間で透析を開始し、透析終了時の total-Pt 濃度 (約 1.5μg/ml) は腎機能正常者、強制利尿時の 24~36 時間値とほぼ同等値であったことをのべており、また小野ら¹³⁾は 35mg/body を投与し、投与開始 1 時間で透析を開始した結果、透析終了 1 時間後の Pt 濃度は 0.99μg/ml であったことを報告している。

これに対し、本例では CDDP 投与量は 40mg/m² と宮川ら¹²⁾、小野ら¹³⁾に比べ多い投与量であり、しかも透析開始時間は CDDP 投与開始 1.5 時間後と他家より 0.5 時間間隔をおいてからの開始であったが、透析終了直後の total-Pt 濃度は、0.76μg/ml と他家より低い値であった。この理由については、血中蛋白結合率の違いが影響しているものと思われるが、他家に比べ投与量が比較的多く、CDDP 投与後の透析開始時間の間隔が長かった本症例において良好な結果が得られたことは、川村²⁰⁾の述べた、透析患者では正常人とは異なった量、使用方法となるが、腎毒性そのものは考慮せず、血液毒性が高度に出現する寸前まで増量できる可能性があるという見解と一致するものであった。

結 語

1. 慢性腎不全にて血液透析を行っている口蓋粘膜癌患者に対し化学療法、放射線療法、手術療法を施行し良好な結果を得た。

2. 透析患者では、CDDP の蛋白結合率が低下しているため、投与量は腎機能正常者に対し

1/2 程度が有用であることが、本症例においても考えられた。

3. 透析性を有する CDDP 投与にあたって、血中 Pt を組織内へ十分に移行させる目的で、透析開始を CDDP 投与より遅らせることは有効であることが確認された。

4. 本研究結果は、透析患者に CDDP を使用する場合、腎毒性は考慮せず、血液毒性が高度に出現する寸前まで増量できるという考えと一致するものであった。

なお、人工透析患者の硬口蓋粘膜癌である本症例は、我々が渉猟し得た限りでは、本邦第 1 例目であると思われる。

CDDP の濃度測定は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社の御協力を戴いた。

文 献

- 1) Matas, A.J., Simmons, R.L., et al.: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1: 883-885, 1975.
- 2) Miach, P.J., Dawborn, J.K., et al.: Neoplasia in patients with chronic renal failure on long-term dialysis. *Clin Nephro* 5: 101-104, 1976.
- 3) Sutherland, G.A., Glass, J., et al.: Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron* 18: 182-184, 1977.
- 4) Ota, K.: Malignant tumors in dialysis patients: A nation wide surgery. *Proc EDTA* 18: 724, 1981.
- 5) Linder, A., Farewell, V.T.: High incidence of neoplasia in uremic patients receiving long-term dialysis. *Nephron* 27: 292-296, 1981.
- 6) 淵之上昌平: 長期透析患者の悪性腫瘍。腎と透析 27: 15-72, 1989.
- 7) 日本透析療法学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況。透析会誌 27: 1-20, 1994.
- 8) 岸本宏史, 原田利夫, 他: 人工透析患者の口腔外科小手術経験。日口外誌 30: 1233-1238, 1984.
- 9) 布施秀夫, 山田史郎, 他: 血液透析患者における下顎骨半側切除術の経験。日口外誌 33: 1521-1528, 1987.
- 10) 里村一人, 坂東泰博, 他: 維持透析患者に生じた舌癌の 1 治験例。日口外誌 40: 1009-1011, 1994.
- 11) 武内重五郎: 腎不全, 南江堂, 東京, 1979, 125-132.
- 12) 宮川政昭, 杉本健一, 他: 慢性腎不全維持透析患者における Cis-diamminedichloro Platinum の体内動態。癌と化療 14: 2491-2495, 1987.
- 13) 小野誠治, 宮崎貴浩, 他: 人工透析患者に合併した肺小細胞癌に対する化学療法。癌と化療 19: 115-118, 1992.

- 14) 澤加奈子, 依光 毅, 他: 維持透析患者の卵巣癌化学療法の実験. 日産婦東京会誌 43: 72-75, 1994.
- 15) 手塚克彦, 宗 永浩, 他: 透析患者の咽頭癌にCDDPを使用した経験. 耳鼻臨 87: 93-97, 1994
- 16) 高柳健史, 吉谷徳夫, 他: 維持透析施行中の卵巣癌症例における Cisplatin の血中動態の検討. 産婦の実際 44: 561-564, 1995.
- 17) 日本頭頸部腫瘍学会編: 三宅浩郷, 金子俊郎監修; 臨床・病理, 頭頸部癌取り扱い規約, 2版, 金原出版, 東京, 1992, 96-101.
- 18) 川村壽一: 抗腫瘍薬. 臨床透析 11: 798-809, 1995.
- 19) 諏訪多順二, 平賀聖悟, 他: 慢性腎不全患者における CDDP の血中動態. 癌と化療 15: 246-247, 1988.
- 20) 川村壽一: 抗腫瘍薬. 臨床透析 7: 970-975, 1991.

Chemotherapy for carcinoma of hard palatal mucosa in artificial hemodialysis case

Keishi Takigami, Gaku Yamamoto, Kazusada Yoshitake and Kyun Il Park*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shiga University of Medical Science
(Chief: Prof. Kazusada Yoshitake)

* Department of Urology, Shiga University of Medical Science
(Chief: Prof. Tadao Tomoyoshi)

Abstract

Chemotherapy, radiation therapy, and surgery to treat a carcinoma of hard palatal mucosa in a 49-year-old male who had undergone an artificial hemodialysis for chronic renal failure were performed. In the chemotherapy, cisplatin and etoposide were administered. Especially, pharmacokinetics for cisplatin, which has a characteristic of hemodialysis quality was measured. The reasonable administrative methods and starting time of hemodialysis were investigated. As a result, it was considered that a reasonable administrative volume is 1/2 for a patient with a normal kidney and a reasonable starting time of hemodialysis is 1.5 hours after administration of CDDP.

Key words: carcinoma of hard palatal mucosa, artificial hemodialysis, chemotherapy, cisplatin.

Requests for reprints to: Dr. Takigami K., Department of Oral and Maxillo-facial Surgery, Shiga University of Medical Science, Tsukinowacho, Seta, Shiga, 520-21 Japan