
原 著

頭頸部扁平上皮癌に対する外来化学療法 - カルボプラチンと UFT の併用療法 -

堀 洋二*, 加島健司*, 北村嘉章*, 佐藤 豪*

*徳島赤十字病院耳鼻咽喉科

+徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(平成13年3月28日受付)

頭頸部癌化学療法は姑息的に QOL の改善をめざすものや、一次治療後の補助療法としての役割も注目されている。これらの目的のためには、外来通院で安全かつ効果的な方法が選択されなければならない。今回8例の頭頸部癌患者を対象にカルボプラチンと UFT の併用療法を施行し、その安全性と効果を検討した。その結果 CR や PR が得られた症例はなかったが、NC が2例あった。またグレード3以上の副作用が2例に出現したが、カルボプラチンの投与量を AUC 5 以下にすることで対処できる事が示唆された。

頭頸部癌の治療は、手術療法を中心に放射線療法や化学療法を組み合わせた集学的治療が広くおこなわれている。しかしながら、徹底した一次治療にもかかわらず、30%前後の症例は再発すると報告されており、再発症例の治療法には苦慮されることが多い¹⁾。根治治療が無理な場合には、QOL を考慮した治療法が選択されるべきであり、そのひとつとして、外来での化学療法が挙げられる。しかし薬剤の選択には十分な吟味が必要であり、安易な妥協は許されない。すなわち、すでに効果が証明されており、副作用がほとんどないということが最低条件となる。現在、頭頸部癌に対する化学療法としては、シスプラチンと 5-FU の併用療法がもっとも一般的な方法として認知されており、高い奏率が報告されている^{2,3)}。しかし、シスプラチン投与に必要な腎毒性軽減のための水分負荷や消化器毒性ならびに 5-FU の 24時間持続点滴などの制限があり、外来患者に対して施行するのは不可能である。一方、カルボプラチンは頭頸部癌に対しシスプラチンと同等の効果を有し⁴⁾、消化器毒性、腎毒性が軽度で外来投与も可能であるなどの利点がある。また、UFT は 5-FU の masked compound で

あり、経口投与が可能で副作用が少ないため、長期間の連続投与ができる利点がある。今回頭頸部癌患者に対し、外来にてこのカルボプラチンと UFT との併用療法をおこない、効果や安全性について検討した。

方 法

対象は平成11年6月から平成13年2月の間に徳島赤十字病院耳鼻咽喉科で、外来化学療法を施行した頭頸部扁平上皮癌8例(一次治療後の補助化学療法として5例、再発例3例)である(表1)。対象症例は十分な肝腎骨髄機能を有し、一般状態は良好で PS は0であった。全例前治療として入院のうえ、放射線療法及び化学療法をおこない、全身状態が十分に回復してから外来化学療法に移行した。投与方法(図1)は、Day 1 にカルボプラチン 450mg/body を2時間で点滴静注し、Day 7 から UFT を 400mg/day で開始し、原則として4週毎に繰り返した。制吐剤としてグラニセトロンを併用した。また、レトロスペクティブにカルバートの計算式 投与量 (mg) = AUC × (GFR + 25) から AUC を算出した。ただし、通常 GFR は 24時間 Ccr で代用するが、変動幅が大きく複数回検査や外来での検査が困難なため、Jelliffe の式にて算出された推定値を用いた。

即ち、 $GFR = \{98 - 0.8(\text{年齢} - 20)\} / \text{血清クレアチニン} \times \text{体表面積} / 1.73$ (女性には0.9を掛ける)である。効果の判定は日本癌治療学会の「固形癌化学療法判定基準」に、副作用は同学会の「副作用記載様式」のグレードに従っておこない、効果と副作用の両面からカルボプラチンの至適投与量に言及した。

表 1 対象

症例	性	年齢	部 位	病期分類	前 治 療	
1	M	50	喉頭	T4N2cM0	RT 動注 CBDCA	一次治療後
2	M	66	上咽頭	T4NOMO	RT 動注 CBDCA	一次治療後
3	M	55	上咽頭	T1N1M0	RT 動注 CBDCA	一次治療後
4	M	71	上咽頭, 上顎洞		CDDP + 5 FU	再発
5	M	69	喉頭		Nedaplatin	再発
6	M	73	中咽頭		RT CDDP	再発
7	M	64	喉頭	T2N1M0	RT CDDP	一次治療後
8	M	59	中咽頭	T1NOMO	RT CDDP + 5 FU	一次治療後

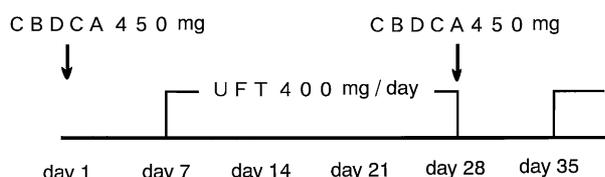


図 1 投与方法

結 果

重篤な副作用もなく継続して治療できているのが 5 例である (表 2)。この 5 例で効果を見ると、残念ながら治療前担癌状態で、化学療法により CR や PR が得られた症例はない。しかし NC 症例が 2 例、非担癌状態が持続しているのが 1 例である。症例 6 は腫瘍壊死による出血の危険性がでてきたため、症例 7 はグレード 3 の白血球減少、症例 8 はグレード 4 の血小板減少が出現したため継続した治療ができず、それぞれ 1 クールで中止せざるを得なかった。尚、症例 8 は緊急入院の上、血小板輸血を施行した。また、レトロスペクティブに AUC を計算した結果 3.3 から 5.2 の範囲となったが、5 を超えた 2 症例でグレード 3 以上の副作用が出現した。

症例呈示

本療法が有効と考えられた代表的症例を呈示する。症例 1 は 50 歳男性、主訴は嚙声、4 ヶ月前からの嚙声を訴え近医受診し喉頭癌を疑われ当科紹介となった。腫瘍は左披裂喉頭蓋ヒダから喉頭前庭及び梨状陥凹に進展し、一部は甲状軟骨を破壊していた。また、両側の頸部リンパ節を触知した。生検の結果、中等度から低分化の扁平上皮癌であり、喉頭癌の声門上型 (T4N2cM0) として手術をすすめたが、失声することに同意が得られず、放射線 - 化学療法を選択した。原発巣と頸部に 64Gy の放射線及び上甲状腺動脈からのカルボプラチン 750mg の動注を 2 クール施行した。その結果、頸部に関しては CR が得られたが、原発巣には腫瘍が残存していると判断され、外来で化学療法をしながら経過観察することとなった。図 2 に退院直後、すなわち外来でのカルボプラチン - UFT 療法前の喉頭を示す。左披裂喉頭蓋ヒダから披裂部の表面不整な部分を認めるが、カルボプラチン - UFT 療法 15 クール後と変化を認めない (図 3)。図 4 にカルボプラチン - UFT 療法前の頸部 CT を示す。喉頭付近に異常な陰影を認めるが、カルボプラチン - UFT 療法 15 クール後で陰影に変化は認めない (図 5)。この症例は、治療後に生検をしていないので断定はできないが、

表 2 結果

症例	治療前	投与回数	効果	副作用	AUC (CBDCA)
1	担癌	15	NC	特になし	3.3
2	担癌	4	PD	特になし	3.8
3	非担癌	15	非担癌	特になし	3.5
4	担癌	13	PD	特になし	4.2
5	担癌	3	NC	特になし	4.8
6	担癌	1		特になし	4.2
7	担癌	1		血小板, 白血球減少	5.2
8	非担癌	1		血小板, 白血球減少	5.2



図2 カルボプラチン - UFT 療法前の喉頭 (症例1)
左披裂喉頭蓋ヒダから披裂部の表面に不整な部分を認める

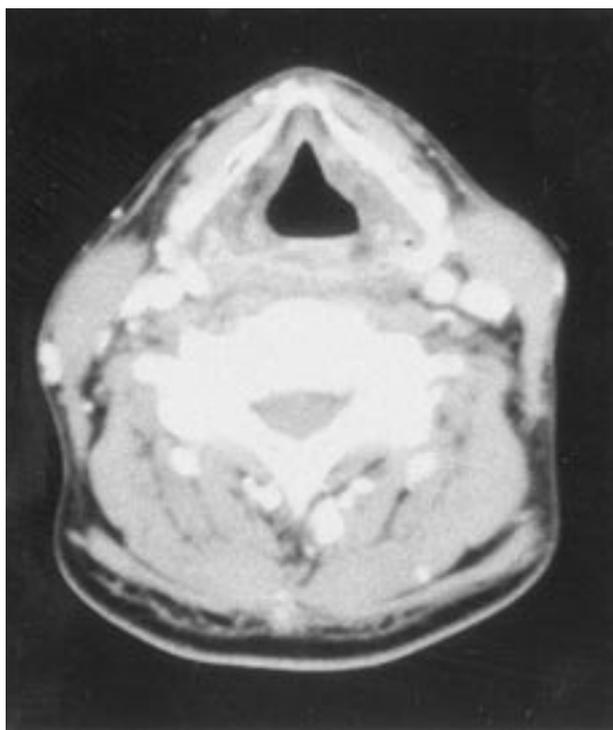


図4 カルボプラチン - UFT 療法前の頸部 CT (症例1)
喉頭に不整な陰影を認める

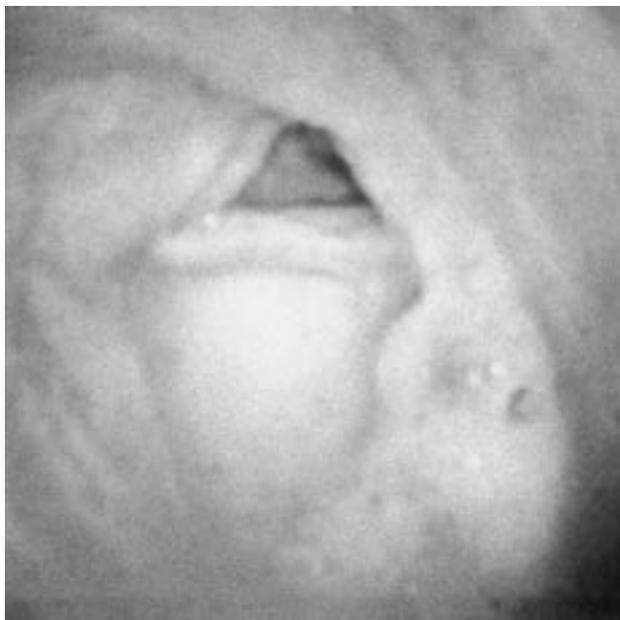


図3 カルボプラチン - UFT 療法15クール後の喉頭 (症例1)
治療前と変化を認めない

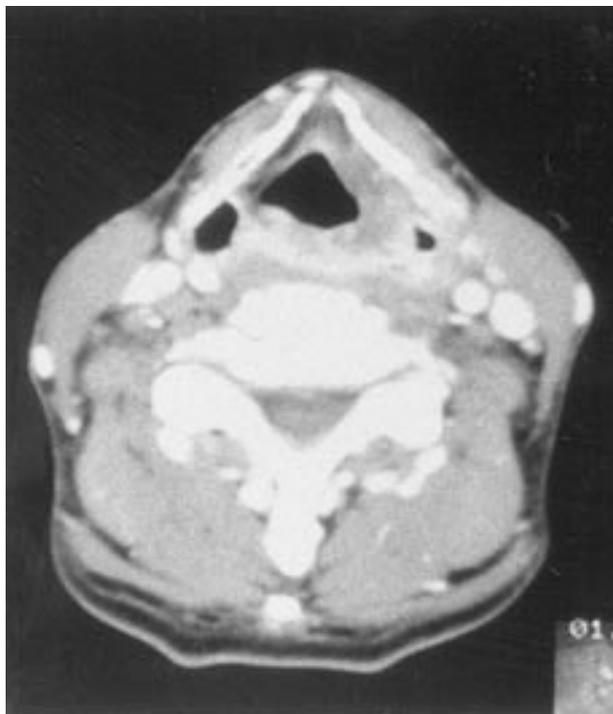


図5 カルボプラチン - UFT 療法15クール後の頸部 CT (症例1)
治療前と変化を認めない

少なからずカルボプラチン - UFT 療法が担癌状態の維持に貢献しているものと考えられた。

考 察

現代の医療はインフォームドコンセントのもと、患者自身が治療法を選択する時代であり、治療する側はデータに裏付けられたいくつもの治療法を用意する義務が生じる。頭頸部癌の治療も例外でなく、普通の日常生活を営みながら外来通院で治療する方法も模索されるべきである。一次治療後の補助的治療や再発症例の姑息的な治療は、外来通院での治療の良い適応になると考えられる。今回我々はカルボプラチンと UFT を選択したが、効果の点では残念ながら CR や PR が得られた症例はなかった。しかしながら NC の症例が 2 例、非担癌状態を維持しているのが 1 例あった。このうち NC の 1 症例と非担癌の 1 症例は、1 年以上の長期に渡り、かつ一般状態も PS0 を維持しており期待していた以上の効果が得られた。藤井ら⁵もカルボプラチン 350mg/body と UFT の併用療法を外来でおこない、CR が得られた症例を報告している。一方、グレード 3 以上の副作用が 2 例にみられた。いずれも 1 クール目に発生しており、2 クール目以降では嘔気などの自覚症状、血液尿検査上の異常は確認されなかった。長期投与を目指す場合は最初の治療をいかにトラブルなくおこなえるかが重要であり、可能なら入院中に 1 クール施行し副作用の有無を確認してから外来化学療法に移行するのが安全な方法と考えられた。また、今回の副作用はいずれも骨髄抑制であり迅速な対応で事なきを得たが、カルボプラチンを使用する際にはこの骨髄抑制をいかに克服するかが重要となる。特に外来での投与となるので、過剰投与は厳に慎まなくてはならない。今回の検討では投与量を一律に 450mg に設定したが、その至適投与量を決定するに当たり、カルボプラチンは体表面積当たりで計算するのではなく、area under the blood concentration-time curve (AUC) を基準にすることが推奨されている⁶。カルバートら⁷は、カルボプラチンは生体内では長時間安定しており、その排泄能はほぼ糸球体濾過によっておこなわれるため、腎機能を事前に評価することによりカルボプラチンの血中 AUC を予測することが可能であり、目標とする AUC に応じて投与量を決定する事を提案した。

投与量 (mg) = AUC × (GFR + 25)。この式は腎機能をもとにして目標とする血中濃度を得るためのカルボプラ

チン投与量を決定するもので、投与量が同じであっても GFR によって血中濃度は大きく左右されることを示している。そのため、AUC が異なればその腫瘍効果や副作用にも差異が生じるため、AUC を基準にすることで抗腫瘍効果の評価がより厳密になり、dose limiting factor となっている血小板減少の発現を予防する上でも有用と考えられている⁸。ただし、正確な GFR を測定することは困難であり、通常は 24 時間 Ccr 又は Jelliffe の式で算出された推定 GFR で代用する。レトロスペクティブにおこなった今回の検討では、AUC が 5 以下の 6 症例では特記すべき副作用は現れなかったが、5 を超えた 2 症例では重篤な副作用を来した。松田ら⁹は、放射線併用でカルボプラチンと骨髄抑制について検討をおこない、AUC が 6 程度までの増量が可能と述べている。しかし、我々の症例は前治療として入院の上放射線治療や強力な化学療法が施行されており、こうした症例では副作用の面から許容できる AUC は 5 以下に設定するのが安全と思われた。また、効果の面ではカルボプラチンの投与量と効果の相関が確認されており、AUC は 4 以上は必要との報告^{9,10}がある。これらのことより、入院治療から継続して外来化学療法をおこなう場合はカルボプラチンの至適投与量は AUC が 4 以上 5 以下が妥当かと示唆された。ただし、長期投与例にこの AUC の値を維持していいのか、薬剤の耐性や蓄積による新たな副作用の発生がないのかを、厳重に観察していく必要があると考えられた。

文 献

1. 今野昭義：下咽頭・頸部食道癌の治療 (2)。頭頸部腫瘍の治療 (平野実 編), 医学教育出版社, 東京, 1987, pp 230-253
2. 犬山征夫, 白土博樹：頭頸部癌における化学療法併用放射線療法。癌の臨床, 42: 26-32, 1996
3. 佃守：頭頸部癌。癌と化学療法, 24: 2049-2057, 1997
4. Eisenberger, M., Hornedo, J., Silva, H.: Carboplatin (NSC 241-240); An active platinum analog for the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. J. Clin. Oncol., 4: 1506-1509, 1986
5. 藤井正人, 神崎仁：F6-224 カルボプラチンと UFT 併用療法の試み。頭頸部腫瘍, 19: 235-238, 1993
6. Collins, J. M. and Zaharko, D. S.: Potential roles for preclinical pharmacology in phase I clinical trials.

- Cancer Treat Rep., 70 : 73-80, 1986
- 7 . Calvert, A. H. and Newell, D. R. : Carboplatin Dosage. Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J. Clin. Oncol., 7 : 1748-1756, 1989
 - 8 . 犬山征夫, 三宅浩郷 : 頭頸部癌に対する Carboplatin の phase study . 癌と化学療法, 15 : 2131-2138, 1988
 - 9 . 松田美貴, 阪本浩一, 大橋淑宏, 小西一夫 他 : カルボプラチン併用放射線療法の効果と副作用における AUC の意義に関する検討 . 頭頸部腫瘍, 21 : 193-197, 1995
 - 10 . Horwich, A. and Dearnaley, D. P. : Effectiveness of Carboplatin, Etoposide, and Bleomycin combination chemotherapy in good-prognosis metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. J. Clin. Oncol., 9 : 62-69, 1991

Cancer chemotherapy for outpatients to the patients with head and neck squamous cell carcinoma - combination therapy of carboplatin and UFT -

Yohji Hori^{*}, Kenji Kashima^{*}, Yoshiaki Kitamura⁺, and Go Satoh^{*}

^{}Department of Otolaryngology, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan ; and ⁺Department of Otolaryngology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

SUMMARY

We practiced the combination therapy of carboplatin (CBDCA) and UFT for the patients with head and neck cancer. It was given to 5 patients for adjuvant after first line therapy and also given 3 patients with recurrence. CBDCA (450mg/body) was given i.v. at day 1, and UFT (400mg/day) was given p.o. from day 7 to day 28 repeatedly. The result was that 2 patients were obtained NC. The side effects of more than grade 3 were observed in 2 patients, whose AUC were calculated over 5, retrospectively. The combination therapy with CBDCA and UFT that can be given to outpatients may be useful for adjuvant chemotherapy or salvage chemotherapy to increase the quality of life.

Key words : carboplatin (CBDCA), UFT, AUC, cancer chemotherapy for outpatients, head and neck cancer