

## 症例報告

CDGP/TS-1による化学療法と放射線治療の  
同時併用を試みた口腔癌の1例

伊田正道, 石原亮尚, 福田和彦, 満岡宏治, 岡藤正樹

山口大学医学部分子統御系・歯科口腔外科学講座 山口県宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words: ネダプラチン, ティーエスワン, 化学放射線併用療法, 口腔扁平上皮癌

## 緒 言

癌化学療法は扁平上皮癌に代表される頭頸部領域悪性腫瘍に対して優れた抗癌効果を示すことから、術前および術後療法として汎用されてきた。特に neo-adjuvant chemotherapy<sup>1)</sup> の概念が紹介され、また cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II, CDDP) の登場により、いろいろな領域で積極的に化学療法が用いられるようになった。頭頸部癌における癌化学療法としてこのCDDPと5-fluorouracil (5-Fu) による化学療法は高い奏効率をもたらすことから、現在標準的な治療法として確立している<sup>2,3)</sup>。しかし、CDDPは腎障害の予防に水分負荷を必要とし、また5-Fuは時間依存性の薬剤であるため長期間の持続投与が必要であることから治療の煩雑性は否定できず、患者にとって少なからず苦痛を伴う治療である。近年、白金誘導体の抗癌剤で腎障害のない nedaplatin (cis-diammine-glycolateplatinum, CDGP) が開発され、また新しい5-Fu製剤として経口剤のTS-1が頭頸部領域悪性腫瘍の治療に使用可能となった。このCDGPとTS-1はともに扁平上皮癌にかなりの有効性を示すことから、両薬剤による combination chemotherapyは有効な治療法となる可能性がある。またCDDP/5-Fuに放射線治療を加えた化学放射線併用療法の有効性は周知の事実であり、進行癌や再発癌においても良好な腫瘍制御が報告されている<sup>4,6)</sup>。今回、頬粘膜扁平上皮癌症例にCDGP/TS-1による化学療法と同時放射線療法を試

みたので報告した。

## 症 例

患者: 76歳, 男性

初診: 平成13年8月30日

主訴: 右側頬粘膜の腫瘍と開口障害

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 平成13年8月25日に右側頬部の腫瘍と開口障害を自覚して近医を受診し、悪性腫瘍が疑われたため当科を紹介された。

現症: 全身状態は良好であった。局所的には右側頬部が腫脹し、触診にて弾性硬の腫瘍が触知され、頬部皮膚の可動性は全くみられなかった。口腔内は開口が12mmに制限されていたために十分な観察ができなかったが、頬粘膜に長径が約35mmで可動性に乏しく、軽度の圧痛を呈する腫瘍が認められた(図1, A)。リンパ節は鳩卵大で固着性の顎下リンパ節を1個、また大豆大で可動性を呈する右中深頸リンパ節を1個触知した。

検査所見: 造影MRIのT1強調画像では右側頬部に20×30mmの陰影がみられ(図1, B)、CT scanでは右側顎下部にリング状にenhanceされた18×15mmのリンパ節、中頸部に転移を疑わせるリンパ節が認められた。また炎症シンチでは右側頬部、骨シンチでは右側上下顎骨にRIの集積があり、血液生化学検査では異常値はみられなかった。

診断: 病理組織検査にて高分化型扁平上皮癌と診断された。

処置と経過: 患者に根治治療として頸部郭清, 頬

平成14年3月19日受理

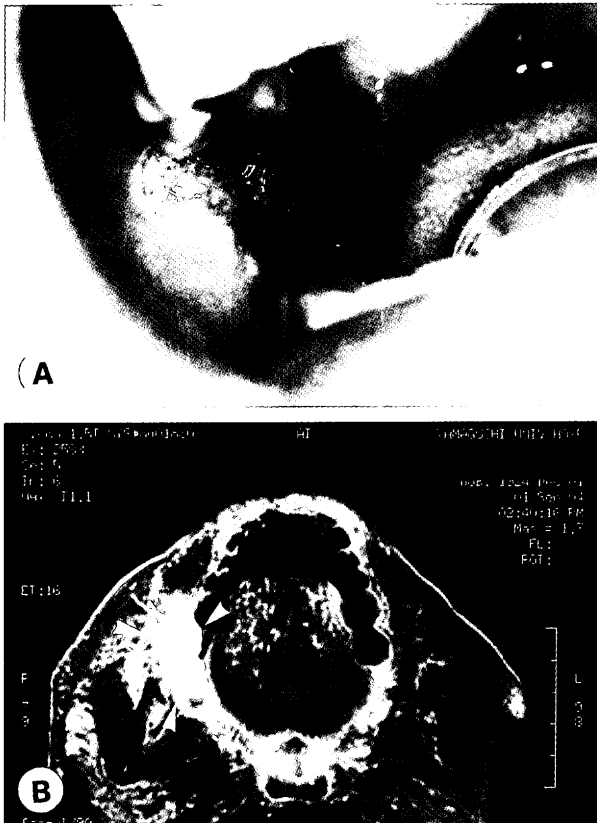


図1. 初診時の口腔およびMRI

腫瘍表面は不整形を呈し、開口度は12mmであった(A)。MRIで20×30mmの腫瘍が認められた(造影MRIT1強調画像、B)。

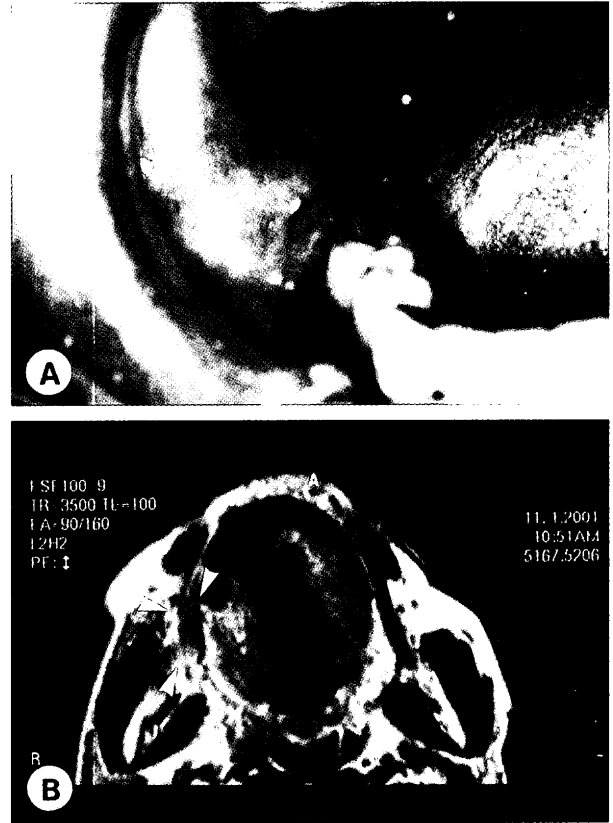


図2. 治療後の口腔およびMRI

腫瘍表面は平坦となり、開口度は30mmに改善した(A)。しかし、著明な腫瘍の縮小はみられなかった(MRIT2強調画像、B)。

部の皮膚および粘膜の切除、皮弁による口腔再建手術が必要であることを説明したが、同意を得ることができなかった。しかし、開口障害は摂食に影響を及ぼして、満足いく家庭生活を送ることができないため、患者に開口度を改善するための治療が必要であることを説明して同意を得た。治療はTS-1 100 mg/body/day (total 500mg) の朝夕の経口投与と1.8 Gy/day (total 9 Gy) のリニアックX線照射を5日間、3日目にCDGP 90mg/m<sup>2</sup>を3時間で点滴静注した。治療後のMRIによる計測での腫瘍縮小率は約35%であり治療効果はNCであったが、視診上腫瘍は著明に平坦化して顔貌は対称となり、開口度は12mmから30mmに改善して、ほとんどの食物が摂食可能となった(図2)。副作用はCDGP投与後より食欲不振が現れ、翌日には悪心・嘔吐が出現し、嘔吐は制吐剤を投与したにもかかわらずCDGP投与翌日より2日間、また悪心は15日まで継続し、食欲不振は悪心の消失とともに消退した。骨髄抑制はさらに顕著に出現した。白血球や好中球、

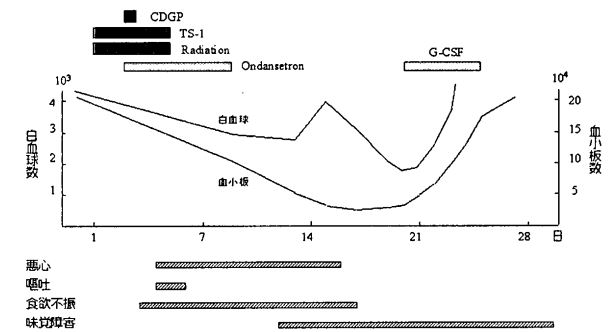


図3. 臨床経過

血小板は治療終了後より減少し、白血球は20日に1800/mm<sup>3</sup>、好中球は775/mm<sup>3</sup>に減少したためG-CSFを5日間投与した。また血小板は治療終了後14日に2.7×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>まで減少し、24日後に治療前のレベルに回復した(図3)。副作用は表1のごとく血液および消化器に対する毒性が強く、grade 3の副作用が数多く発現した。また治療終了後7日目に出現した味覚異常は2か月間継続した。退院後患者は外来通院にて放射線の追加照射とUFTならびにOK-432に

表1. 副作用 (NCI Common Toxicity Criteria)

	Grade
白血球減少	3
顆粒球減少	3
血小板減少	3
悪心	2
嘔吐	1
食欲不振	3
口内炎	2
味覚異常	2

よる dormancy therapy を受けて、現在治療終了後約4か月を経過したが腫瘍の増大はみられない。

### 考 察

CDGPは1995年に臨床使用が可能となった抗癌剤で、その抗癌スペクトルは広く、特に扁平上皮癌に対して優れた抗癌効果があることが特徴である。CDGPの単剤による扁平上皮癌の第2相試験では、頭頸部扁平上皮癌における奏成功率は42.2%と報告されており<sup>7)</sup>、CDDPの26.2%に比較しても頭頸部癌に対して優れた効果を期待できる<sup>8)</sup>。その優れた抗癌効果とともに副作用は血小板減少を特徴としているが、CDDPのdose limiting factorの一つである腎障害がほとんどみられないことから、治療の煩雑性を解消できる。一方TS-1は5-Fuの誘導体tegafurと5-Fuを分解するdihydropyrimidine dehydrogenaseの阻害剤の一つであるgimeracil、さらに腸管で5-Fuの磷酸化を阻害するoteracil potassiumを1:0.4:1の比率で配合した経口剤である。この合剤の特徴は5-Fu単剤では約85%が分解されるが、gimeracilとoteracil potassiumの作用により5-Fuが分解されずに効率よくFdUMPに代謝されることから、thymidylate synthaseの作用が抑制され、その結果DNA合成が阻害されることにより抗癌効果を発揮する<sup>9)</sup>。頭頸部癌における後期臨床第II相試験では他の5-Fu製剤をしのぐ28.8%の高い奏成功率が得られている<sup>10)</sup>。

本症例はStage IV Aの進行癌症例であり、再建手術を行えば機能障害や顔貌の変形は残るものの腫瘍切除は可能であった。しかし、患者が根治手術を望まなかったため、家庭生活で最も障害となっていた開口障害の改善、すなわち摂食障害を改善するこ

とがQOLの観点から重要であった。本治療での抗腫瘍効果はNCであったが、開口度は著明に改善したためにほとんどの食物の摂取が可能となり、当初の治療目的は達成されたと思われた。しかし、治療効果に比べて有害事象は概して強く発現した。白血球数、好中球数、血小板数の減少および食欲不振はgrade 3であり、CDGPの特徴である血小板減少は治療前の数値に回復するまでに約4週を要した。著者らは今回使用したレジメンのTS-1にかえて5-Fu 500mg/m<sup>2</sup>を用いたレジメンですでに13例の口腔癌を治療しているが、おおむね白血球減少はgrade 2であり血小板減少はgrade 1であったことから、本症例における骨髄抑制は予想以上に強いものであった。TS-1単剤の投与例ではまれに骨髄抑制が報告<sup>11)</sup>されているが、ほとんどの症例では骨髄抑制は少なく、悪心・嘔吐や食欲不振が数多く報告<sup>12-14)</sup>されている。このことから、CDGPとTS-1の併用は骨髄ならびに消化器の毒性を増悪させたと考えられた。また比較的長期にわたる味覚障害が発現した。これに関してはTS-1による味覚異常が報告<sup>11, 15)</sup>されており、一方CDGPでは報告例はないことから、今回発現した味覚異常はTS-1によるものと推察された。

本症例ではある程度の抗腫瘍効果を認めたが、副作用は予想以上に強く発現したため、今後は投与量を少し減量する必要があると思われた。これら2剤の単剤での有効率から判断すると、どちらをkey drugとするか判断に苦慮するが、双方の投与量をCDGPは80mg/m<sup>2</sup>、TS-1は80mg/body/dayに減量することも一法であると考えられる。また、今回用いた治療法は5-Fuの持続投与や水分負荷を必要としない簡便な治療法であることから外来での投与が可能であり、QOLの面からも有用であると思われた。

### 引用文献

- 1) Frei E. Clinical cancer research: An embattle species. *Cancer* 1982; 50:1979-1992.
- 2) Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schacter L, Cherg N, Dalton T, Burroughs J, Rozenzweig M. A phase III randomized study comparing

- cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992; **10**:257-263.
- 3) Numico G, Benasso M, Vannozzi MO, Merlano M, Rosso R, Viale M, Esposito M. Hydration regimen and hematological toxicity of a cisplatin-based chemotherapy regimen. Clinical observations and pharmacokinetic analysis. *Anticancer Res* 1998; **18**:1313-1318.
  - 4) Forastiere AA. Overview of platinum chemotherapy in head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; **21**:20-27.
  - 5) Benasso M, Bonelli L, Numico G, Corvo R, Sanguineti G, Rosso R, Vitale R, Merlano M. Treatment with cisplatin and fluorouracil alternating with radiation favourably affects prognosis of inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a multivariate analysis on 273 patients. *Ann Oncol* 1997; **8**:773-779.
  - 6) Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TPU, Iro H, Popella C, Schalhorn A. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; **16**:1318-1324.
  - 7) 新医薬品承認審査外用 (SBA) No.7 ネタプラチン [アクプラ静注用]. 厚生省医務局審査課編 日本公定書協会, 1995.
  - 8) 有吉 寛. 白金錯体. 塚越 茂編著, 抗がん剤開発の軌跡. 第1版, 先端医学社, 東京, 1998.
  - 9) Diasio RB. Oral DPD-inhibitory fluoropyrimidine drugs. *Oncology* 2000; **14**:19-23.
  - 10) 犬山征夫, 木田亮紀, 佃 守, 甲能直幸, 佐竹文介. 進行・再発頭頸部癌患者に対するS-1の後期臨床第II相試験 -多施設共同研究-. 癌と化学療法 2001; **28**:1381-1390.
  - 11) 大橋 学, 新井邦佳, 岩崎善毅, 高橋俊雄. TS-1が奏効した胃癌の2症例. 癌と化学療法 2000; **9**:1437-1441.
  - 12) 土井貞幸, 柳沢 哲, 間狩洋一, 田中伸生, 直井正紀, 丸山博英. TS-1の2週投与1週休薬法が著効した胃癌肝転移の1症例. 癌と化学療法 2001; **28**:1133-1136.
  - 13) 毛利紀章, 赤毛義実, 早川哲史, 竹山廣光, 真辺忠夫. TS-1にて腹水が消失し, 根治度Bの切除術が施行可能となった進行胃癌の1例. 癌と化学療法 2001; **28**:999-1002.
  - 14) 高橋禎雅, 富田弘之, 安田邦彦, 河合雅彦, 山森積雄, 古市信明, 三澤恵一, 大橋広文. TS-1が有効であった進行胃癌の1例. 癌と化学療法 2000; **27**:2145-2149.
  - 15) 田坂勝視, 友藤喜信, 杉原順一, 福田 裕. 発症早期の閉塞性黄疸にTS-1投与が有効であった再発胃癌の1例. 癌と化学療法 2001; **28**:1445-1448.

## Nedaplatin /TS-1 Chemotherapy and Concurrent Radiation Therapy for Oral Cancer-Preliminary Experience

Masamichi ITA, Yoshihisa ISHIHARA, Kazuhiko FUKUDA,  
Kouji MITSUOKA, Masaki OKAFUJI

*Dept of Oral and Maxillofacial Surgery. and. Specific Organ Medicine  
Yamaguchi University School of Medicine,  
1-1-1 Minamikogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

### SUMMARY

Novel anticancer drugs, platinum compound nedaplatin (CDGP) and 5-fluorouracil agent (TS-1), were applied to an oral squamous cell carcinoma patient having tumor located in right buccal mucosa. The tumor was 20×30 mm in size. Chemotherapy composed of CDGP 90 mg/m<sup>2</sup> (day 3) and TS-1 100 mg/body (day 1-5), and simultaneous radiation given by 1.8 Gy/day (day 1-5) was carried out. While the effect of this therapy was no change, trismus caused by tumor invasion was obviously ameliorated that had hampered QOL. The side effects were relatively severe: leukocytopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and anorexia were grade 3; nausea, taste disturbance, and stomatitis were grade 2; vomiting was grade 1. The results of this study suggest that this therapy improved the patient's QOL despite severe side effects and is worth evaluating in further accumulated patients.