

口腔癌に対する Leucovorin 併用 化学放射線療法の術前治療効果

八木 正篤, 降旗 球司, 田村 潔, 石川 義人, 宮手 浩樹,
福田 喜安, 横田 光正, 大屋 高德, 工藤 啓吾

岩手医科大学歯学部口腔外科学第一講座

(主任 : 工藤 啓吾 教授)

(受付 : 2000年 6月15日)

(受理 : 2000年 7月 6日)

Abstract : Recently, a conception of biochemical modulation, which increases the effect of anti-tumor agents, has been used for cancer chemotherapy. However, there are still few reports that the biochemical modulation was introduced into cancer chemotherapy in the oral region. Therefore, we administered radiotherapy and multi-drug chemotherapy with CDDP, 5-FU / leucovorin (PFL) to 7 patients who had advanced cancers in the oral region as a preoperative therapy. Clinical therapeutic effects were 2 CR, 3 PR and 2 NC ; the responsive rate was 71.4%. The histopathological therapeutic effects were 3 G.IV, 2 G.III and 2 G.II b; the responsive rate was 100%. The fatal side effects of PFL chemotherapy with irradiation were not observed, but stomatitis accompanied with erosion or ulcers occurred in all cases.

From these results, the combination of PFL chemotherapy and irradiation was excellent in effects as a preoperative therapy for oral cancers. However, the combination therapy made stomatitis more severe than in each single therapy. In order to decrease the side effects, we need to take care for the time schedule or the dosage of giving anti-tumor agents and irradiation.

Key words : oral cancer, biochemical modulation, combination of radiotherapy and multi-drug chemotherapy, preoperative therapy

緒 言

癌化学療法における多剤併用の目的は、抗癌剤の効果増強と副作用の軽減にある。近年、癌化学療法に biochemical modulation の概念が導入され、胃癌や大腸癌などの治療に methotrexate (MTX) と 5-fluorouracil (5-FU) の交代療法や、5-FU と Leucovorin (LV) の併用化学療法が実施されている¹⁾。5-FU の腫瘍細

胞に対する作用機序は DNA 合成阻害と RNA の機能障害であることが知られている。このうちの DNA 合成阻害は、活性代謝産物である fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) と還元型葉酸がチミジル酸合成酵素 (TS) に結合して、三元複合体を形成することによって生じる²⁾。LV の投与はこの三元複合体を増量し、安定化させ、5-FU の効果を増強する。これが 5-FU に対する LV の modulation 効果と考え

Preoperative effect due to radio- and chemotherapy with leucovorin for oral cancer
Masaatsu YAGI, Kyuji FURIHATA, Kiyoshi TAMURA, Yoshihito ISHIKAWA, Hiroki MIYATE,
Yoshiyasu FUKUTA, Mitsumasa YOKOTA, Takanori OHYA, Keigo KUDO
(First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University.)

Chief : Professor : Keigo Kudo

岩手県盛岡市中央通 1 丁目 3-27 (〒020-8505)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 25 : 185-190, 2000

Table 1. Characteristics and clinical course of patients undergone the combination therapy.

No	Age	Sex	SA (m ²)	Site	TNM	Pathol (Dif)	Y-K	Chemotherapy (mg)			Irradiation (Gy)	Effect		Surgery
								CDDP	5-FU	LV		Clin.	Pathol	
1.	62	F	1.43	BM	210	SCC (Poorly)	3	100 (CDDP precedence)	750×5	30×5	⁶⁰ Co: 18	CR pN (+) II a	IV	Excision of the primary tumor R: RND
2.	68	M	1.55	OP	300	SCC (Moderate)	1	80 80	750×5 500×5	30×5 30×5	⁶⁰ Co: 36 Linac: 34	PR	IV	Excision of the primary tumor
3.	61	F	1.17	OF	42c0	Undif		80	750×5	30×5	⁶⁰ Co: 40	PR	II b	Excision of the primary tumor L: RND R: SOHND Reconstruction by PMMC
4.	59	M	1.59	T	42b0	SCC (Moderate)	4C	110 110	1000×5 1000×5	39×5 39×5	Linac: 40	PR pN (+) II b	III	Subtotal glossectomy L: RND Reconstruction by D-P
5.	52	M	1.63	OF	22c0	SCC (Moderate)	2	110	1000×5	39×5	Linac: 40	NC	III	Excision of the primary tumor Bilateral modified RND
6.	58	M	1.85	LG	42b0	SCC (Well)	2	130	1000×5	30×5	⁶⁰ Co: 40	NC	II	Marginal mandibulectomy L: RND Reconstruction by D-P
7.	65	M	1.41	BM	410	SCC (Well)	3	90	750×5	30×5	⁶⁰ Co: 30 (not same time)	CR pN (+) II b	IV	Excision of the primary tumor R:RND

Abbreviations : No, patient's number ; SA, superficial area of the body ; Pathol, pathological diagnosis ; dif, differentiation ; Y-K, classification of mode of invasion by Yamamoto and Kohama ; BM, buccal mucousa ; OP, oropharynx ; OF, oral floor ; T, tongue ; LG, lower gum ; SCC, squamous cell carcinoma ; Undif, undifferentiated carcinoma ; R, right side ; L, left side ; RND, radical neck dissection ; SOHND, supraomohyoid muscle neck dissection ; PMMC, pectoralis major myocutaneous flap ; D-P, deltopectoral flap.

られている。現在、頭頸部癌に対する cisplatin (CDDP) と 5-FU の術前複合化学放射線併用療法が効果的であるとの報告が多い^{3),4)}。そこで、われわれは、口腔癌の治療に CDDP, 5-FU, LV を用いた PFL 複合化学療法と放射線療法とを併用し、術前の治療効果と副作用について検討を加えた。

対 象

1993年1月から1994年12月までの2年間に当科で治療した口腔領域癌一次症例は47例であった。このうち、進展例でクレアチニン・クリアランス (Ccr) が70 ml/min 以上の比較的全身状態が良好な7例に対し、術前治療として PFL 療法と放射線療法とを併用した。

性別は男性5例, 女性2例, 年齢は52歳から68歳で, 平均61.0歳であった。原発部位は頬粘膜, 口底が各2例, 舌, 下顎歯肉, 口峽咽頭が各1例であった。1997年の UICC による TNM 分類では T2 が2例, T3 が1例, T4 が4例で, N0 が1例, N1 が2例, N2 が4例であった。Stage 分類は, stage III が2例, stage IV が5例であった。組織型は6例が扁平上皮癌で, うち

高分化型が2例, 中分化型が3例, 低分化型が1例であった。他の1例は口底部小唾液腺由来の未分化癌であった。扁平上皮癌の山本・小浜による浸潤様式⁵⁾は1型が1例, 2型が2例, 3型が2例, 4C型が1例であった (Table 1)。

方 法

5-FU 先行型投与は, 7例中6例で第1日目から第5日目までに5-FUを120時間連続持続静注し, 第8日目にCDDPを2~3時間で静注した (Fig. 1)。他の1例はCDDP先行型投与で第1日目にCDDPを投与し, その直後から5-FUを5日間連続持続静注した。なお, 7例中2例は2コース施行したが, 他の5例は1コースのみの投与であった。2コース施行した2例はいずれも5-FU先行型投与であった。5-FUの投与量は750~1000 mg/body/dayで, 1コースあたりの総投与量は3750~5000 mgであった。ただし, 2コース施行した2例中1例は副作用を考慮し, 2コース目は500 mg/body/day, 総投与量2500 mgにとどめた。LVは5-FUの投与に合わせて30~39 mg/body/dayを投与した。CDDPの投与量は80~130 mg/bodyで

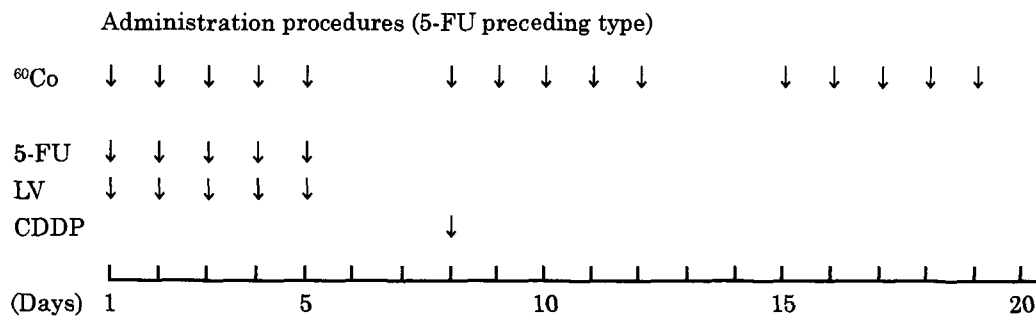


Fig. 1. The time schedule for combination of PFL chemotherapy and irradiation.

5-FU at total dose from 2500 to 5000 mg was given continuously for 120 hours. LV at doses from 30 to 39 mg was given daily for 5 days. CDDP at doses from 80 to 130 mg was given on the day 8. ⁶⁰Co at doses of 2 Gy irradiated daily without on Saturday and Sunday.

あった。

放射線の照射線量は18~70 Gy と幅広いが、7例中5例は30~41.8 Gy の範囲内であった。6例は化学療法と放射線療法の同時併用であった。1例のみはPFL療法を終了してから3週間後に照射を開始したが、照射に合わせてUFT: 400 mg/day と vitamin A: 50,000単位/day を使用するいわゆる FAR 変法⁶⁾を行った。

臨床的治療効果は、頭頸部腫瘍学会の定める治療効果判定基準⁸⁾に従った。術前治療終了後4週を経過しないうちに手術を施行した4例については、手術直前に治療効果を判定した。また、術前治療終了から2~4週間後に手術を行い、その切除標本から大星・下里の組織学的治療効果⁷⁾を判定した。

副作用については、PFL療法施行後の最低値を日本癌治療学会薬物有害判定基準⁹⁾に従って分類した。なお、Ccrについても併せて検討した。

結 果

1. 治療効果

原発巣の臨床的治療効果は、CR (Complete Response: 縮小率100%) が2例, PR (Partial Response: 縮小率50%以上) が3例, NC (No Change: 縮小率50%未満) が2例と奏効率は71.4%であった。原発巣の組織学的治療効果は、G. IVが3例, G. IIIが2例, G. IIbが2例であ

り、G. IIb以上を有効とすると奏効率は100%であった。なかでも組織学的に生存可能な癌細胞を認めないG. III, IVの症例が71.4%を占め、原発巣に関しては良好な成績であった。しかし、pN (+) であった3例の転移リンパ節の組織学的治療効果は、G. IIbが2例, G. IIaが1例であり、原発巣に比較してやや効果が低かった。これら7例はすべて術後5年以上を経過して無病生存中である。

2. 副作用

PFL療法施行後の重篤な副作用はみられなかった。血色素量の低下は日本癌治療学会薬物有害判定基準の grade 0 が3例, grade 1 が3例, grade 2 が1例に認められた。白血球の減少は grade 0 が2例, grade 1 が4例, grade 2 が1例にみられた。血小板数の減少は grade 0 が5例, grade 1 が1例, grade 2 が1例にみられた (Table 2)。骨髄抑制が比較的強く、副作用の判定が grade 2 であった2例はいずれも2コース施行されていた。しかし、いずれも手術直前までには grade 0 の範囲内に回復していた。

血清クレアチニンは grade 0 が6例で1例のみが grade 1 であったが、手術直前には正常範囲内に改善した。また、今回は GOT, GPT などの肝機能検査で異常値を示した症例はなく、すべて grade 0 であった。

びらんや潰瘍を伴った口内炎が全例に認められ、grade 1 が3例, grade 2 が4例であった。

Table 2. Grade of the side effects.

No	Hb	WBC	BP	S-CRNN	Stom	NV	Diarrhea
1.	1	1	0	0	2	0	0
2.	1	1	2	1	2	0	1
3.	1	0	0	0	1	2	0
4.	2	2	0	0	2	0	0
5.	0	0	0	0	2	0	0
6.	0	1	1	0	1	1	1
7.	0	1	0	0	1	2	3

Abbreviations : No, patient's number ; Hb, hemoglobin ; WBC, white blood cell ; BP : blood platelet ; S-CRNN, serum creatinin ; Stom, stomatitis ; NV, nausea and vomiting.

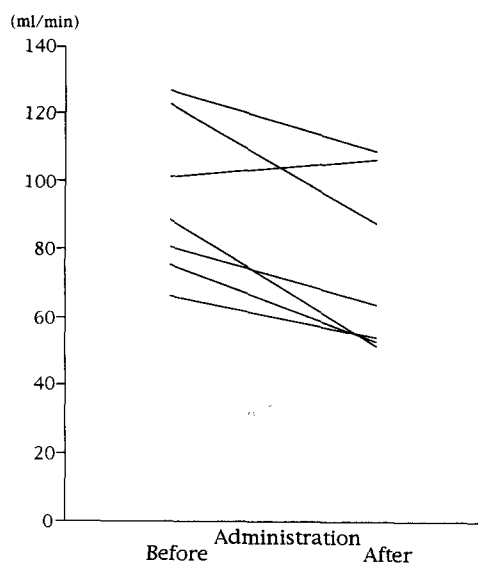


Fig. 2. Transition of the creatinin clearance rate before/after PFL chemotherapy.

悪心、嘔吐は grade 0 が 4 例, grade 1 が 1 例, grade 2 が 2 例であった。下痢は grade 0 が 4 例, grade 1 が 2 例であったが 1 例は薬剤性大腸炎に罹患し, 1 日 7~8 回の下痢が数日間続き, その治療のために絶食を余儀なくされ, grade 3 と判定した。

腎機能のうち, Ccr 値の軽度低下が 4 例にみられたが, その後 3 例は改善し, 1 例のみが手術直前まで 57.3 ml/min. と軽度に低下したままであった。なお, 2 コース施行した症例は 2 コース終了後の Ccr 値を示した (Fig. 2)。

考 察

5-FU と CDDP との併用による biochemical modulation は, 当初, CDDP の先行投与が推奨されていた¹⁰⁾。しかし, それは CDDP が細胞膜に障害を与える程度の低濃度である 10 mg/m² では理解できるが, われわれの使用している 70 mg/m² 程度の細胞致死量になると, 5-FU 先行投与の方がむしろ効果的であるとの報告¹¹⁾もみられる。この場合は 5-FU が CDDP の効果を増強するものと考えられている。

今回の CDDP 先行投与は 1 例のみであることから, CDDP と 5-FU のどちらを先行投与すべきであるかについては言及できない。しかし, われわれの CDDP 70 mg/m² 程度の投与量では, 5-FU を先行投与する方が, CDDP の抗腫瘍効果の増強を期待できるため, LV による 5-FU の modulation 効果とあわせて二重の効果を得られるものと考えた。なお, LV の投与量についてはいまだ一致した見解が得られていないので, 今回は LV の投与量を 30~39 mg/body/day とほぼ一定にした。

PFL 療法を術前治療として施行する回数, 今回の 7 例の治療効果が比較的良好であったことから, 1 コースでも十分であると考えられる。しかし, 高度進展例で全身状態が良好な場合には, 2 コース施行し腫瘍のさらなる縮小をはかった後に手術を行うと, 手術が容易になる可能性もある。

5-FU と CDDP は、ともに放射線治療の増感効果が期待できる。そのうえ、PFL 療法では二重の biochemical modulation 効果によって化学療法自体の効果が増強されるため、放射線照射の併用はその効果をさらに増強させることになる。放射線療法と複合化学療法との併用は抗癌剤の動注が優れている¹²⁾とされているが、7例と症例数が少ないものの今回の成績は、抗癌剤の静注による化学療法でも、その効果が十分に期待できることを示している。

本療法では致命的な副作用は認められなかったが、下痢が3例にみられ、うち1例は薬剤性大腸炎で、ほかに悪心、嘔吐が3例に認められた。これらの副作用は5-FUとCDDPの投与量や制吐剤の投与スケジュールを調整することによって、今後、改善できるものと考えられる。

口内炎は7例すべてに発現し、エレース®含嗽やステロイド軟膏の塗布などの対症療法が行われた。5-FU、放射線照射およびLVにも口内炎増強作用があるため、現在われわれは放射線照射と同時併用の場合にはLVの投与を控え、5-FUの先行投与によるPF療法を術前治療として施行している¹³⁾。

このように、PFL療法は口内炎を増強させることから、放射線照射との同時併用には治療上、副作用に細心の注意が必要である。しかし、放射線照射を同時併用しなかった1例では比較的口内炎が軽度であった。従って、同時照射を避けるように投与スケジュールを組み替えることによって、口内炎の増強は軽減できるものと考えられる。また、遊離皮弁による再建予定患者や、放射線治療後の再発例など、放射線照射を避けたい場合にこそ、PFL療法の適応があるといえる。さらに、われわれは5-FUと同系統の内服薬であるUFTとLVの併用が進展舌癌に奏功した1例を経験しており¹⁴⁾、今後、LVの併用は口腔癌に対する術前化学療法として、その有用性が期待できる。

結 語

1. 口腔癌7例に対するPFL療法の臨床的治療効果の奏効率は71.4%、組織学的治療効果は100%であった。

2. 致命的な副作用はみられなかったが、口内炎が全例にみられた。軽度の骨髄抑制が6例にみられたが、手術直前には6例ともgrade0の範囲内に回復した。

3. PFL療法は有用な癌化学療法であるが、口内炎を増強させるので、放射線照射の併用には、抗癌剤投与のタイム・スケジュールや投与量などを慎重に計画する必要がある。

本論文の要旨の一部は第40回日本口腔外科学会総会(1995年10月、東京)において発表した。

文 献

- 1) 小西敏郎, 出月康夫: Biochemical Modulation. CRC 1: 88-97 1992.
- 2) 綿矢有佑: 抗癌代謝拮抗剤のメカニズム, 清水正嗣, 小浜源郁編: 口腔癌, 第1版, デンタルダイヤモンド社, 東京, 424-430頁, 1989.
- 3) 迫田隅男, 芝 良祐, 濱田真人, 小村光広, 猪ヶ倉徳孝, 東健太郎, 有馬良治: 頭頸部扁平上皮癌患者に対する動注を主体とした化学療法と放射線療法の併用による術前治療の病理組織学的評価, 日口外誌, 42: 22-28 1996.
- 4) 岩井正行, 沢田敏晴, 古田 勲, 佐渡忠司, 寺島龍一, 伊藤重人: 口腔扁平上皮癌に対する術前複合化学放射線併用療法の検討, 日口外誌, 42: 363-369 1996.
- 5) Yamamoto, E., Kohama, G., Sunakawa, H., Iwai, M. and Hiratsuka, H.: Mode of invasion, Bleomycin sensitivity and clinical course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer, 51: 2175-2180 1983.
- 6) 小宮山荘太郎: 頭頸部腫瘍のFAR療法. 頭頸部腫瘍の治療, 第1版, 医学教育出版社, 東京, 113-119頁, 1987.
- 7) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理(1), 医学の歩み, 61: 618-625 1967.
- 8) 日本頭頸部腫瘍学会編: 臨床病理頭頸部癌取扱規約, 第2版, 金原出版, 東京, 96-101頁, 1991.
- 9) 渋谷昌彦: 日本癌治療学会薬物有害判定基準について, 癌と化学療法, 24: 2036-2041, 1997.
- 10) 白坂哲彦, 島木雄司, 大下英之, 木村彰男, 福島正和: 5-FU系抗癌剤とシスプラチンの併用による抗腫瘍効果増強とその作用機序-5-FUのBiochemical Modulationの立場から-, 癌と化学療

190 八木正篤, 降旗球司, 田村 潔, 石川義人, 宮手浩樹, 福田喜安, 横田光正, 大屋高德, 工藤啓吾
法, 18:403-409, 1991.

- 11) 江崎泰斗, 中野修治: 5-FU/Cisplatin 療法. 篠崎一朗監修; 初版, 医薬ジャーナル社, 大阪, 119-126頁, 1995.
- 12) 芝 良祐, 迫田隅男, 川崎清嗣, 有馬良治, 伊保木幹生, 鹿嶋光司, 濱田真人, 岡本邦彰, 猪ヶ倉徳孝, 小村光広, 福原博一, 岩崎浩行: 頭頸部扁平上皮癌患者を対象としたシスプラチンまたはカルボプラチンとペプロマイシンの動注に放射線治療を組み合わせた術前治療の評価, 日口外誌, 38:1026-1040, 1992.
- 13) 八木正篤, 島田 学, 藤沢完爾, 田村 潔, 宮手浩樹, 石川義人, 福田喜安, 横田光正, 大屋高德, 工藤啓吾: 口腔癌に対する術前治療効果に関する検討-放射線併用 5-FU 先行型 PF 療法-(抄), 日口外誌, 44:1196, 1998.
- 14) 石川義人, 岡田幸信, 福田喜安, 八木正篤, 武田信洋, 降旗球司, 工藤啓吾: UFT-E 顆粒と Leucovorin 錠の併用療法が奏功した局所進展舌癌の 1 例, 口腔腫瘍, 11:177-181, 1999.