第15回 日本臨床薬理学会 1994年12月1～2日 アクトシティ浜松

当科における口腔領域悪性腫瘍に対するTPP, TPF化学療法の臨床経験 —臨床評価について—

山口万枝* 橋本賢二* 松下文彦*
佐塚太一郎* 上田吉生* 式守道夫*
福田廣志*

扁平上皮癌が大部分を占める口腔癌に対しては、従来よりBLM、PEPさらにCDDPを用いた化学療法が有効とされており数多くの報告がある。なかでもCDDPとPEPを用いたＰＰ療法が有用とされているが、われわれはさらに、THP-ADMを先行投与したTPP化学療法および、PEPを5-FUに代えたTPF化学療法を行い、良好な臨床効果が得られたので、その臨床学的検討を行った。

１．方法

対象症例は、1990年1月から1994年10月までに浜松医科大学附属病院歯科口腔外科で、術前にinduction chemotherapyとして本療法を行い評価し得た58例（組織型は、全例扁平上皮癌）である。本療法のregimenは東海頭頸部腫瘍懇話会第４次化学療法共同研究のRegimen Ⅱを基本として次の点を変更した。１）投与経路をすべて動注とした。２）TPP療法では、day 3～7のPEP量を5mg/bodyから5mg/m²とした。３）TPF療法では、day 3～7の5FU量を500 mg/bodyとした。

本療法開始４日前より10日間、CDDP腎毒性軽減のため次硝酸ビスマス（7.5ｇ／分3/日）を投与する。手術室で局所麻酔下に、浅側頭動脈より逆行性に動注管を設置し、THP-ADM（20mg/m²）をbolus動注する（Day 1）。Day2にhydrationしながらCDDP（50mg/m²）を２時間で動注。副作用軽減のため、カイトリル、強力ミノファーゲンＣ、ホスミシン、ソルメドロール、セファランチンを適宜静注し、PEPの肺毒性軽減のためチクロピジン（300 mg/分3/日）をDay 1よりDay 14まで連日投与する。Day 3～7にはTPP療法では、PEP（5mg/m²）を動注ポンプを用い持続動注する。TPF療法では、5FUを250mg/body one shot 動注し、同時に動注ポンプを用い、250mg/day/cont. inf.する。以上を１コースとし、その後２週間休薬する。原則として２コース施行した。なお、前治療としてすでに動注を行っている症例や、頚部郭清術施行されている症例では、全身麻酔下に上甲状腺動脈より順行性に動注管を設置し、動注を行った。

２．結果

１）治療成績

臨床効果判定は、「頭頚部癌治療効果判定基準」に準じ、本療法開始後４週目または、後続治療直前に行った。

①TPP療法

臨床１次効果は、49例中CR17例、PR28例、NC3例、MR1例で、CR率34.7％、奏効率91.8％であった。部位別では、舌では23例中CR12例、PR11例で奏効率100％、下顎歯肉では10例中PR８例、NC２例で奏効率80％であった。上顎歯肉は、５例中CR１例、PR３例、NC２例で奏効率80％であった。口峡咽頭の３例はCR１例、PR２例、口底２例のうち１例はCR、他の１例はPR、軟口蓋の１例はCR、上顎洞の１例はPRと判定した。下顎骨中心性の１例は２コース終了後、臨床的には判定不能であった

* 浜松医科大学歯科口腔外科
〒431-31 浜松市半田町 3600

が、CT像でややサイズが縮小していたためMRと判定した。初診時、N＋群11例のリンパ節転移に対するTPP動注化学療法の効果は、１例がCR，10例がPRで、奏効率100％であった。

②TPF療法

臨床１次効果は、9例中CR3例、PR6例で、CR率33.3％、奏効率100％であった。部位別にみると、舌では３例中PR３例で奏効率100％、口峡咽頭と上顎歯肉の２例はいずれもCRであり奏効率100％、頬粘膜の１例はPRであった。初診時、N＋群では、３例ともリンパ節の著明な縮小が認められ、１次効果はいずれもPRであり、Nに対する奏効率も100％であった。

２）副作用

①TPP療法

顔面皮膚の紅斑と脱毛が高度に認められた。その他に消化器症状として悪心・嘔吐が、食欲不振、口内炎、発熱が認められた。聴力障害、心筋障害、呼吸器障害などは認められなかった。

臨床検査値異常は、白血球減少、血小板減少、GOT、GPTの上昇、CCr値低下などが認められたが、いずれも後続治療に影響はなかった。

②TPF療法

最も頻度の高かった副作用は、脱毛で全例にみられ、ほとんど禿頭の状態であった。その他消化器症状として、放射線治療でみられるような広範重篤な口内炎が８例に認められた。悪心・嘔吐が５例、食欲不振が６例にみられ、顔面紅斑、骨髄抑制、発熱と聴力障害等が認められたが、心筋障害や呼吸器障害は認められなかった。臨床検査値異常は、白血球減少、血小板減少、CCr値低下などが認められ、回復に時間を要したが、後続治療に特に影響はなかった。

３．考察

近年、頭頸部癌に対しＰＰ療法の有効性が認められているがneo adjuvant chemotherapy として今一つ切れ味が悪いところがあり当科では1990年より(2"R)-4'-0-Tetrahydropyranyl adriamycin (THP-ADM) を、CDDP、PEPに先行投与するTPP動注化学療法を施行したところ良好な成績が得られている。THP-ADMは、動物実験においてADMと同等かそれ以上の抗腫瘍効果を認めている。高木らによりin vitro で、TH P-ADMは細胞の増殖抑制作用を有し、その細胞回転に及ぼす作用は、Ｇ2期ブロックが中心であり、濃度を上げるに従いＳ期の進行停止、さらに細胞周期全体の進行停止作用を示すことが証明されている。また、従来の報告で、CDDPとPEPはCDDP先行の方が、CDDPとADMはADM先行の方が奏効率が高いとされており、THP-ADMも同様と考え、先行投与とし、かつ東海頭頸部腫瘍懇話会のRegimen Ⅱを一部変更し動注投与とした。THP-ADM投与法に関しては、Day1に動注管設置術直後手術室でone shot 動注投与とした。これは、日本化薬の研究でマウスcolon38で、THP-ADMのbolus投与と２時間のinfusionとの比較でbolusの方が有効であることが判り、本regimenの妥当性が裏付けられている。

奏効率に関して頭頸部領域では、竹田らがTHP-ADM単独投与し静脈内投与20.3％、動脈内投与52.3％と報告している。ＰＰ療法（CDDP、PEP併用療法）では、橋本らが静注療法と動注療法と比較検討し、口腔癌46例に対し静注療法で52.2％、動注療法では86.4％と、動注療法の有用性を報告し、またCDDPとPEPにADMを加えたＰＰＡ療法では57.1％であったと報告している。

当教室で行っているTPP動注化学療法の奏効率はCR率が49例中17例で34.7％、CR＋PR率は28例、91.8％と非常に高い奏効率を示し、本療法がinduction chemotherapy として有効であることを示している。また、PEPの使用を躊躇せざるを得ない症例に対して、CDDPと5-FUの併用療法が頭頸部扁平上皮癌に対して有効であることから、THP-ADMを先行投与するTPF動注化学療法を試みたところ奏効率100％という成績が得られたが、脱毛、口内炎が高頻度にみられ、対症療法を試みているが未だ有効な方法が見いだされておらず、今後副作用の軽減を計らなくてはならないと考えている。

４．結語

口腔扁平上皮癌に対しTPP・TPF動注化学療法を施行し高い臨床１次効果が得られ、neo adjuvant chemotherapy として有用であると考えられた。