

頭頸部癌に対する白金製剤少量連日併用放射線療法の 一次効果と副作用

竹中 大祐*, 平塚 純一, 田村 博文, 今城 吉成

少量の Cisplatin (以下 CDDP) または Carboplatin (以下 CBDCA) を放射線治療に併用する試みが近年行われ, 口内炎, 腎障害などの副作用はほとんどなく, 放射線単独治療より低線量で効果があると報告されている。

今回我々は, 本併用療法を頭頸部扁平上皮癌10例に適應した。放射線治療2.0~2.5 Gy/day (total 46~72 Gy) と同時に, 6例に CDDP 5 mg/day を原則として total 100 mg まで投与し, 4例に CBDCA 40 mg/day を total 400 mg まで投与した。一次効果は CR+PR 70%で放射線単独治療と有意差はなかった。

副作用は, 口内炎が4例にあったが, 放射線単独治療の口内炎と同程度だった。腎機能は, CDDP 併用群に500 ml/dayの水分負荷をしたが, 全例でクレアチニクリアランスの低下を認めた。

(平成7年3月6日採用)

The Effect and Toxicity of Radiotherapy Combined with a Daily Low Dose of Platinum Drug

Daisuke TAKENAKA*, Junichi HIRATSUKA, Hirofumi TAMURA and Yoshinari IMAJO

Recently, attempts have made to use radiotherapy in combination with a daily low dose of cisplatin or carboplatin. The present study found that this therapy has little toxic effect on the oral mucosa or kidney, and that there was no difference between the effects of this therapy and that of radiotherapy alone.

We used this therapy for 10 patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Each patient underwent radical irradiation (46—72 Gy/23—36 fractions) with a low dose of intravenous cisplatin (5 mg/day) or carboplatin (40 mg/day). Cisplatin was administered daily with 500 ml of normal saline intravenously to six patients to a total dose of 100 mg. Carboplatin was administered daily to four patients to a total dose of 400 mg.

Three patients had a partial response and four had a complete response.

Stomatitis was observed in four patients who underwent this therapy, but it was not any greater than that which would have been expected from radical radiotherapy alone. The creatinine clearance of all patients who received cisplatin decreased.

川崎医科大学 放射線科 (治療)
〒701-01 倉敷市松島577

* 高砂市民病院 放射線科

Department of Radiology, Kawasaki Medical School :
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01 Japan

Department of Radiology, Takasago Municipal Hospital

This therapy has the potentiality to cause renal toxicity and requires more intravenous normal saline. (Accepted on March 6, 1995) *Kawasaki Igakkaiishi* 21(1): 27-31, 1995

Key Words ① Platinum ② Radiosensitization
③ Head and neck cancer

緒 言

放射線治療に少量の化学療法を同時に併用する方法は、頭頸部腫瘍に対して Bleomycin (以下 BLM) が試みられたが、放射線口内炎の副作用が強く有効なものとはなっていない¹⁾。

白金製剤の Cisplatin (以下 CDDP) と Carboplatin (以下 CBDCA) は、頭頸部腫瘍の化学療法で第一選択となる薬剤である。また、放射線の増感作用があり、放射線治療と同時に併用する試みも行われている^{2),3)}。

我々は、CDDP 及び CBDCA の少量連日併用放射線療法を行った。今回その一次効果および副作用について検討した。

対象及び方法

川崎医科大学放射線科で1993年3月から同年10月までの8カ月の間に、頭頸部の扁平上皮癌10例に CDDP または CBDCA 少量を連日併用し

た放射線治療を行った。

初発部位は舌3例、喉頭3例、口腔底2例、咽頭、原発不明頸部リンパ節転移、各1例である (Table 1a)。臨床病期は、I, II期が3例、III, IV期が3例、再発が4例である。年齢は52歳から81歳 (平均64.7歳) で、男性6例、女性4例であった。

10例のうち6例に CDDP を投与し、残りの4例には軽度の腎機能障害があったため、CBDCA を投与した。

CDDP 投与群では、放射線治療は1日2.0~2.5 Gy を週5回行い、総線量46~65 Gy (平均54.8 Gy) を照射した。CDDP は5~6 mg/body を1日1回放射線治療の前30分以内に約1分間かけて静注し、同時に水分負荷に500 ml の輸液を行った。CDDP は総投与量42~100 mg (平均79 mg) を投与した。

CBDCA 投与群では、放射線治療は1日2.0~2.4 Gy を週5回行い、総線量60~72 Gy (平均66.0 Gy) を照射した。CBDCA は40 mg/body を1日1回放射線治療の前30分以内に約1分間か

Table 1. Patient characteristics

a Radiotherapy combined with low dose CDDP or CBDCA

	Stage I, II	Stage III, IV	Recurrent tumors	Total
Tongue	0	1	2	3
Pharynx	0	1	0	1
Mouth floor	1	1	0	2
Larynx	2	0	1	3
Other	0	0	1	1
Total	3	3	4	10

b Radiotherapy alone

	Stage I, II	Stage III, IV	Recurrent tumors	Total
Tongue	0	2	0	2
Maxillary sinus	0	1	0	1
Larynx	5	1	1	7
Total	5	4	1	10

けて静注した。CBDCA は総投与量360~400 mg (平均 390 mg) を投与した。

対照に、1992年の当科における頭頸部腫瘍の放射線単独治療群10例をまとめた。初発部位は、喉頭7例、舌2例、上顎洞1例で、I, II期5例、III, IV期4例、再発1例であった (Table 1b)。放射線治療は1日2.0~2.5 Gyを週5回行い、総線量45~69.5 Gy (平均57.1 Gy) を照射した。

効果判定及び副作用の発現状況については「固形癌化学療法効果増強の判定基準 (日本癌治療学会 1986)」に従った⁴⁾。

結 果

白金製剤併用放射線治療の一次効果は、CDDP 投与群では、6例中CRが3例、PRが1例であった。CBDCA 投与群は、4例中CRが1例、PRが2例であった。全体では10例中4例にCRが得られ、3例がPRであった。CR+PRは70%だった。対照の放射線単独治療群の成績 (CR+PR: 80%) と比較して有意差はなかった ($p < 0.05$; χ^2 検定) (Table 2)。

本治療の副作用を Table 3 に示す。治療の中

Table 2. Results

a Radiotherapy combined with low dose CDDP or CBDCA

CR	4/10
PR	3/10
CR+PR	7/10 (70%)

b Radiotherapy alone

CR	5/10
PR	3/10
CR+PR	8/10 (80%)

Table 3. Side effects

Stomatitis	4
Leukopenia (<3000)	1 (CDDP)
Renal dysfunction	
Serum creatinine >1.5 mg/dl	1 (CDDP)
Decrease of Ccr	6 (CDDP)

断が必要な口内炎が4例にあったが、10日から13日の中断で治療が再開できている。一方、放射線単独治療群でも治療の中断が必要な口内炎は3例にみられ、その発生頻度に有意差はなかった。しかも、両群間で口内炎の程度に差がみられることもなかった。

CDDP 投与群に、白血球が一時的に2800/mm³に減少した症例が1例あった。

腎機能に関しては、血清クレアチニンが1.7 mg/dl に上昇した症例が1例あった。

また、CDDP 投与群6例は全例クレアチニンクリアランスが低下し、治療前平均62.0 ml/minであったものが、治療後は平均39.0 ml/minになっていた。一方CBDCA 投与群では、上記の著明な白血球減少および腎機能障害はみられなかった。

考 察

CDDP 少量連日併用放射線治療での白金製剤による腎障害について、藤田ら⁵⁾は血清クレアチニンの変化についてのみ検討し、腎障害はないとしていたが、今回の我々の検討ではクレアチンクリアランスが、CDDP 併用群全例で治療後低下している。Tobias ら⁶⁾の報告にも一過性の腎機能低下が報告されており、少量CDDPの連日投与でも腎障害を来す可能性が示唆された。したがって、治療前に腎機能を評価し、腎障害のある症例にはCBDCAを用いるべきと思われる。また、CDDP 投与時の水負荷の量は、500 mlでは十分でなく増量することが必要と思われる。

また、本治療による口内炎は40%に見られ、放射線単独治療と同程度で、治療中断が必要な症例でも2週間以内の休止で治療を再開し完遂できており、BLM 併用放射線治療の口内炎に比べ軽度で実用上大きな障害とはならなかった。

骨髄抑制については、白血球が2800/mm³にまで低下した症例が1例あったが、この症例は治療前から白血球が3500/mm³前後であり、治療後、特に骨髄抑制に対する治療を行わずに治

Table 4. Concurrent daily cisplatin and radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck

Author	No. of pts	RT	Combined CT	Result	Toxic Reaction
Snyderman et al (1986)	36	60-66 Gy / 6-7 wks	CDDP 15 mg/m ² on days 1-5, 21-25 (Total 150 mg)	CR+PR 93% CR 31%	Renal toxicity (39%) Mucositis (100%) Nausea (3%)
Tobias et al (1987)	16	60 Gy / 6 wks	CDDP 10 mg/day / 6 wks (Total 300 mg)	CR+PR 100% CR 56%	Transient renal dysfunction (100%) Nausea (100%)
Fujita et al (1990)	52	30-50 Gy / 3-5 wks	CDDP 6 mg/day / 3-5 wks (Total 45-198 mg)	CR 38%	Renal toxicity (0%) Leukopenia (21%) Thrombocytopenia (8%) Nausea (0%)
Our cases	10	46-72 Gy / 5-7 wks	CDDP 5 mg/day/2 wks (Total 42-100 mg) or CBDCA 40 mg/day/2 wks (Total 360-400 mg)	CR+PR 70% CR 40%	Renal toxicity (100%) Mucositis (40%) Nausea (0%) Leukopenia (10%)

療前の値にまで回復している。骨髄抑制は、臨床問題にならないレベルと考えられる。

消化器症状については、Tobiasら⁶⁾が、ほとんどの症例で悪心が見られたと報告しているが、藤田ら⁵⁾は悪心は見られなかったとしている。我々の検討でも悪心は見られず、TobiasらのCDDP 10 mg/day に対して、CDDP 5~6 mg/day 及び CBDCA 40 mg/day では、消化器症状は現れないと考えられる。

本治療の効果について、Snydermanら⁷⁾は、IV期の頭頸部腫瘍に対して、放射線治療 (60~66 Gy/30~33 fr) を6週間余り行い、同時にCDDP 15 mg/m² を治療第1週と第4週に連日投与して、93%の response rate (CR+PR) を報告している。Tobiasら⁶⁾は、頭頸部腫瘍に対して、放射線治療 (60 Gy/30 fr) と連日CDDP10 mg/body (総量 300 mg) を併用してCR 56%、CR+PR 100%を報告している。藤田ら⁵⁾は、頭頸部癌にCDDP 6 mg (総量 150 mg) と放射線治療 (平均 39 Gy) でCR 38%を報告している (Table 4)。

今回の検討では、CR40%、CR+PR70%であ

り、他の施設と同等かやや低い効果であった。その原因としてCDDPの総投与量が他の施設に比べ少なかったこと、また、放射線治療の前半のみの投与であったことが要因と考えられる。

我々の白金製剤併用放射線療法は、放射線単独治療との比較で有意差はないがやや劣る結果がでている。対照となった昨年の放射線単独治療例は比較的早期の症例が多く、特に喉頭癌が過半数を占めていることが要因と考えられるので、進行期別また臓器別に評価することが必要である。

CDDP、CBDCAの放射線増感作用が臨床上の放射線治療に有用となれば、放射線単独治療に比べ早期に効果が現れる。そして、より早期に効果が評価できるようになり放射線治療の効果がなければ早期に中止することにより、他の治療法に変更することも可能となる。現在は、まだ症例数も少なく、その有効性について評価を下すには時期早尚であり、大きな障害となる副作用がないことより、症例を重ねその有効性を評価することが肝要と考えられる。

ま と め

- 1) 頭頸部扁平上皮癌に、CDDP 5～6 mg または CBDCA 40 mg を連日併用し、放射線治療を行った。
- 2) 一次効果に関しては、放射線単独治療と有意差はなかった。
- 3) CDDP 投与群では、少量連日併用でも腎機能の低下が見られた。
- 4) 放射線口内炎は、放射線単独治療と同程度であり、臨床上大きな障害とはならない。

なお、本論文の要旨は、第81回日本放射線学会中国・四国地方会（1993年11月25日開催）で発表した。

文 献

- 1) Eschwedge F, Sancho-Garnier H, Gerard JP, Madelain M, DeSaulty A, Jortay A, Cachin Y : Ten-year results of randomized trial comparing radiotherapy and concomitant Bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinomas of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. NCI-Monogr (6) : 275—278, 1988
- 2) Nias AHW : Radiation and platinum drug interaction. Int J Radiat Biol 48 : 297—314, 1985
- 3) Coughlin CT, Richmond RC : Biologic and clinical developments of cisplatin combined with radiation : concepts, utility, projections for new trials, and the emergence of carboplatin. Seminars in Oncology 16(4), Suppl 6 : 31—43, 1989
- 4) 固形癌化学療法効果増強の判定基準（日本癌治療学会 1986）. 日癌治 21(5) : 929—924, June, 1986
- 5) 藤田昌宏, 真崎規江, 村山重行, 又吉嘉伸, 池田 恢, 清水谷公成, 井上俊彦, 小塚隆弘 : 頭頸部腫瘍に対する少量 Cisplatin の連日投与併用放射線治療—血中濃度および副作用の検討—. 日本放射線腫瘍学会誌 2 : 255—262, 1990
- 6) Tobias JS, Blackman SG, Finn G : Concurrent daily cisplatin and radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head-and-neck and bronchus. Radiotherapy and Oncology 9 : 263—268, 1987
- 7) Snyderman NL, Wetmore SJ, Suen JY : Cisplatin sensitization to radiotherapy in stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112 : 1147—1150, 1986