

頭頸部がんの化学療法において 薬剤師の積極的な関与によって奏効した Weekly ドセタキセル併用放射線療法の一例

三浦篤史^{*1}, 清水 一², 栗林正彦¹, 跡部 治¹

長野厚生連佐久総合病院薬剤部¹

長野厚生連佐久総合病院歯科口腔外科²

Active Involvement of Pharmacists in Chemotherapy for Head and Neck Cancer Achieves Success in Patient Receiving Weekly Docetaxel and Concurrent Radiotherapy

Atsushi Miura^{*1}, Hajime Shimizu², Masahiko Kuribayashi¹ and Osamu Atobe¹

Pharmacy, Saku Central Hospital¹

Department of Dentistry and Oral Surgery, Saku Central Hospital²

〔Received May 12, 2006〕
〔Accepted January 9, 2007〕

In the present case of recurring localized maxillary cancer (T3N0M0) no surgical procedure was thought to be suitable in consideration of a possible decrease in quality of life (QOL) as enucleation of the right eye would be necessary. We performed one course of radiotherapy consisting of cisplatin (CDDP) and fluorouracil (5-FU) administered at the same time. As vasculitis was detected, presumably an adverse effect of 5-FU, the dentists and oral surgeons we were working with wished to switch to intra-arterial infusion chemotherapy with docetaxel (DOC) and asked us to provide information for use in dosage determination. Intra-arterial infusion chemotherapy was thought appropriate as regards QOL since it can be expected to enhance the localized effects of concurrent radiotherapy and retain the shape of the face. As no DOC dosing regimen had been established, in consultation with the dentists and oral surgeons, we determined the dosage, dosing rate and interval on the basis of data in our possession. In consideration of the possibility of this regimen causing blood vessel invasion, the primary focus of attention was on determining a dosage that would not cause vasculitis. The resulting regimen was weekly DOC, with the intra-arterial infusion of DOC set at 12 mg/m²/day, and concurrent radiotherapy. With the exception of some insignificant epilation, vasculitis could be completely prevented and a complete response (CR) was achieved. The close cooperation among dentists, oral surgeons and pharmacists in this case achieved better pharmacotherapy.

Key words — docetaxel, intra-arterial infusion chemotherapy, dosage determination, vasculitis, epilation

緒 言

頭頸部がんは中枢神経系を除外した頭部・顔面・頸部および上気道・上部消化管に発生するがんの総称である。頭頸部領域には人間が生活していく上で重要な聴覚、平衡覚、嗅覚、視覚、味覚、構音、咀嚼、発声、嚥下等の機能があり、さらに顔面・頸部等の美容的にも重要な部位である。そのため、その治療に当たっては絶えず臓器・機能の温存を考慮することが必要である¹⁾。

今回、手術不適応となった右上顎悪性腫瘍の患者に対し、ドセタキセル(DOC)動注療法を実施するにあたり、歯科口腔外科医より投与設計についての情報提供の依頼を受けた。動注化学療法は、腫瘍の栄養血管に選択的に抗がん剤を注入できるため、高い complete response(CR)率を得ることが可能である。また、局所的効果が期待されることから形態温存療法としても有用と考えられている。しかし、動注では高濃度の抗がん剤が周囲組織にも移行するため、局所壊死や高度の粘膜炎、顔面神経麻痺をはじめとする神経障害などが出現することがあり^{2,3)}、

* 長野県佐久市臼田197-197, Usuda, Saku-shi, Nagano, 384-0301 Japan

現時点ではDOC動注療法の投与方法は確立されていない。一方、頭頸部がん領域における従来の代表的な化学療法にシスプラチン(CDDP)とフルオロウラシル(5-FU)を併用したCF療法がある⁹⁾。また、投与方法として静注療法に変わって動注療法が検討された報告もなされている^{2,4)}。近年のものでは、DOCの単剤動注療法においてCRが得られた症例や⁵⁾、CF療法にDOCを追加したTPF療法の報告もなされている⁶⁾。本症例では、これらの文献から薬剤師が投与量、投与速度などの情報を歯科口腔外科医に提供しながらDOC動注療法を施行した。投与量については、血管侵襲を出さないことを第一として検討した。その結果、副作用は限局的な脱毛のみに抑えることができ、かつCRという治療成績を収めることができた。本症例は、歯科口腔外科医と密接に連携をとりながら、薬剤師の提供した情報を慎重に検討することにより、目的とする薬物治療ができた一例と考えられたので報告する。

症 例

症例

患者：75歳、男性

身長：167 cm²、体重：57 kg、体表面積：1.6 m²

既往歴：特記事項なし

現病歴：2003年5月、右側上顎部の腫脹を訴え受診。CTにて上顎骨前壁の骨破壊像をとともなう1 cm大の腫瘤を認め、生検にて扁平上皮がん(T2N0M0)と診断。右側上顎骨部分切除を施行した。経過観察中の2005年6月、右側眼下部に腫脹と疼痛を認め、CT、MRI、RI検査にて上顎骨眼窩下壁部の骨破壊をとともなう腫瘍の再発(T3N0M0)を確認した。同年7月より外来でのテガフル・ギメラシル・オテラシル(TS-1[®])(大鵬薬品工業(株))120 mg/dayの内服療法が開始された。外科的に根治を目指した場合には、眼窩内浸潤があることから、眼球摘出を含む広範囲切除が必要とされた。しかし、患者の年齢・QOLを考慮し、治療方針は放射線併用化学療法が選択され、入院に至った。

経過および結果

1. CF動注療法

放射線治療は2 Gy/dayを週5日間、合計60 Gyとして開始した。化学療法はCF療法とした。入院前からのTS-1[®]の内服は入院初日(治療1日目)に中止した。治療13日目よりCF療法を放射線照射期間に並行して開始した。CDDP 20 mg/m²を点滴静注し、5-FU 470 mg/m²/dayを120時間かけ持続動注した。5-FUの投与は右浅側頭動脈カニューレーションを用い、腫瘍領域の栄養血管である

顎動脈・顔面動脈からの選択的動注とした。

治療18日目頃よりgrade 2の口内炎が発症した。治療20日目頃にはgrade 2の血管炎が右耳後ろに発生した。血管炎は、5-FUが投与されている浅側頭動脈の支配領域と放射線の照射部位から推測し、5-FUによる副作用が疑われた。これを歯科口腔外科医に報告したところ、CF療法は1クールで中止となった。

CF療法を中止するにあたり、歯科口腔外科医よりDOC動注療法の投与設計について情報提供の依頼を受けた。

2. DOC動注療法

渡邊ら⁵⁾や、Kodairaら⁷⁾の報告をもとに投与量を検討した。渡邊らはDOC動注併用放射線療法でDOC 10 mg/Bodyの設定にてCRを得ている⁵⁾。静注療法ではあるがKodairaらはWeekly DOC併用放射線療法でDOC 12 mg/m²を推奨投与量としている⁷⁾。これらの報告では、主な副作用として血管炎が挙げられていなかったことから、DOCの投与量を12 mg/m²として歯科口腔外科医に提案した。

希釈濃度については、YabuuchiらがDOC 60 mg/m²を生理食塩水で全量60 mLとし、投与速度5 mL/minにて動注した報告⁸⁾がある。一方、本症例ではシリンジポンプにセットできる最大量のシリンジが50 mLであったことから、DOC 12 mg/m²を生理食塩水で全量50 mLに希釈した。また、投与速度も血管に負担をかける因子と考えられたことから、タキソテール[®]注(サノファイ・アベンティス(株))の添付文書を参考に、Yabuuchiらの報告よりも遅い1時間での投与とした。また、血管炎の予防を目的に^{3,8,9)}、DOC投与日とその前日にはデキサメタゾンの動注を実施することにした。

レジメンとしてはWeekly DOC併用放射線療法を用いた。これはDOCの一回投与量が低用量なため骨髄抑制などが軽度ですみ、高齢者にも安全に施行できることから最適と考えられたことによる。このレジメンでは、DOCがWeekly投与になるためDOCの薬物動態について検討した。DOCの薬物動態は、タキソテール[®]注のインタビューフォームに記載されている薬物動態シミュレーション値や、排泄経路を参考にした¹⁰⁾。これらから、Weekly投与を行った場合でも、DOCの蓄積毒性の影響は小さいものと考えた。また、同インタビューフォームには代謝にCYP3A4の関与が示唆されていた¹⁰⁾。そこで患者の肝機能を確認したところ、治療25日目の検査値はAST21IU/L、ALT18IU/Lと基準値内であった。これらより、DOCをWeekly投与する設計とした。また、放射線によるDOCの増感作用を期待し^{5,7,11,12)}、2 Gy/dayの放射線療法を継続することにした。

以上の検討から、CF療法による血管炎の修復を確認

した後、治療34日目および42日目にDOCを投与した。また、DOC投与前には、看護師への情報提供として表1を提示し、副作用のモニタリングに努めてもらうよう依頼した。DOC動注療法終了時には、看護師から懸念していた血管炎の発症はない旨の報告を受けた。また、検査所見については、白血球、AST、ALT、BUN、Crは基準値内を推移した(図1)。一方、治療39日目には右後頭部に著しい脱毛が認められた。しかし、脱毛は局所的なものにとどまり、頭部全体には至らなかった(図2)。CT画像においては、治療1カ月前は骨破壊をとともう腫瘍が認められたのに対し、治療終了3カ月後には腫瘍の縮小が確認された(図3)。また、治療終了5カ月後に行ったPETの検査では腫瘍は確認されなかった。さらに、10カ月後のCT画像においても腫瘍は確認されなかった(図3)。

表1. 抗がん剤の副作用の発現時期と症状

時期	症状
投与当日	アレルギー反応、アナフィラキシー症状(顔面紅潮、灼熱感、痒痒感、咳、呼吸困難、発汗、眼瞼浮腫、嘔吐、蕁麻疹、斑状丘疹、血圧低下)、めまい、発熱、血管痛、耳下腺痛、悪心・嘔吐
1~2日	発疹、全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐
7~14日	口内炎、下痢、食欲不振、胃部重圧感、骨髄障害

太文字部分は看護師にモニタリングを依頼した項目

考 察

本症例の栄養血管は、先に行われた化学療法によりある程度の損傷を受けているものと考えられた。一方、DOCは血管壊死性薬のため¹³⁾、DOC動注療法は血管にさらに負担をかけることが予想された。そこで、血管侵襲をもたらさないことを第一にしてDOC動注療法を検討した。文献検索においては、DOCをいかに低用量に抑え、かつ効果を上げているかに着目した。今回参考にしたKodairaらの報告ではDOC 14 mg/m²でgrade 4の口内炎が発現したため、これを最大耐用量(maximal tolerated dose, MTD)とし、DOC 12 mg/m²を推奨投与量としていた⁷⁾。また、渡邊らのDOC動注併用放射線療法ではDOC 10 mg/Bodyの投与量で、91歳の高齢者に安全に化学療法を行いCRを得ていた⁹⁾。これらの報告を参考に、本症例ではDOCの一回投与量を12 mg/m²とし、低濃度・低速度でWeeklyの投与設計とした。また、これらの設計により、特に注意を払った血管炎を起こすこともなく化学療法を終えることができた。

DOCは40 mg/m²を超えると、白血球減少が強く発現することが報告されている¹⁴⁾。しかし、DOCの一回投与量を低用量にすることで骨髄抑制などが軽減できるとされている^{7,15)}。実際、本症例でも白血球数の低下や重篤な副作用を認めることなく経過し、低用量DOCの安全性が確認された。また、本症例ではDOCの副作用と

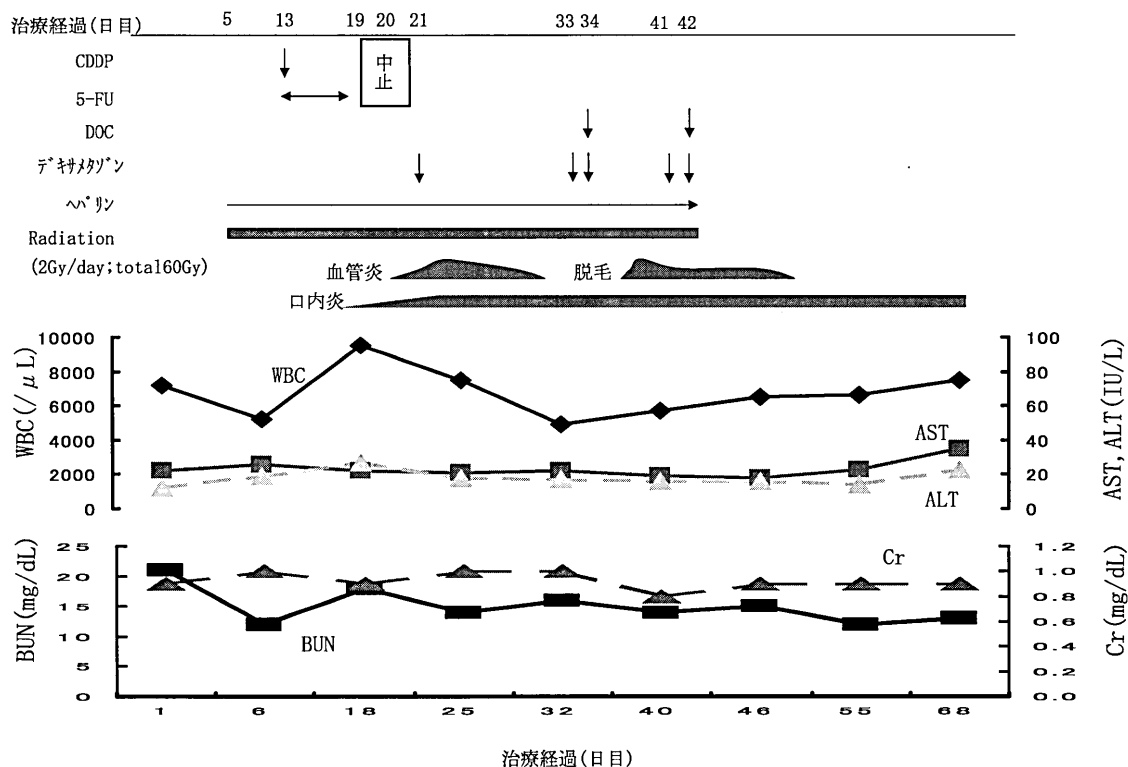


図1. 放射線併用化学療法の治療経過と臨床症状の推移



図2. ドセタキセル(DOC)動注療法後の脱毛



図3. 経時的に見た上顎骨眼窩下壁部のCT画像

考えられる脱毛が発症したが、右後頭部のみに抑えることができた。この部位は栄養血管の支配領域に相当することから、DOCが予測通りの部位に投与されていることを表しているものと推測された。DOCの全身化学療法では頭部全体にわたる脱毛がみられるとされているが、それに対し本症例のような局所的な脱毛は、患者にとっても精神的な負担が少なく、QOLの低下を防ぐことにつながると思われた。現在、動注によるWeekly DOC併用放射線療法の報告はないが、今後投与量・投与方法をさらに検討することで、安全性が高く効果が期待できる治療方法になるものと思われた。

DOC動注療法においては、投与量の設計、希釈濃度、投与速度、副作用の防止について、歯科口腔外科医へ積極的な情報提供を行った。また、看護師には表1を用いてDOC投与前より、副作用の発現時期や症状についての情報提供を行い、患者の体調モニタリングの依頼を行った。さらに、薬剤師としては、患者のもとに出来るだけ足を運び、副作用やその予防について情報提供を行うとともに、体調チェックに努めた。これらのことにより重篤な副作用もなく無事化学療法を終えることができた。

た。この経験から、特に化学療法等の危険性の高い薬剤を使用する場合には、できるだけ治療開始前から患者に関与し、各医療スタッフと連携を密接に取っていくことが、より安全な医療を推進する上で必要だと考える。

謝辞 今回の化学療法において、ご支援、協力をいただきました当院歯科口腔外科スタッフ、5階東病棟スタッフ、そして薬剤部スタッフの方々に感謝申し上げます。また、ご助言をいただきました信州大学医学部附属病院薬剤部松永民秀先生、ならびに当院秘書課吉本晋一郎先生に深謝申し上げます。

引用文献

- 1) 小川一誠, “抗癌剤の選び方と使い方”, 2版, 南江堂, 東京, 2002, pp. 56-57.
- 2) 古谷和久, 不破信和, 放射線照射方法とその治療動注化学療法併用放射線治療, *JOHNS*, **20**, 201-205 (2004).
- 3) 渡辺佳治, 木田亮紀, 辻賢三, 遠藤壮平, 抗癌剤動注療法とステロイドホルモン, *JOHNS*, **14**, 1489-1493 (1998).

- 4) 門倉義幸, 窪田哲明, 松井和夫, 竹村栄毅, 飯田雅樹, 草岡肇, 柳裕一郎, 頭頸部進行癌に対する超選択的動注化学療法の効果, 耳鼻咽喉科臨床, **109**, 172-176 (2002).
- 5) 渡邊昭仁, 谷口雅信, 川堀眞一, Docetaxel 動注併用放射線療法で良好な経過をとった91歳上顎癌症例, 癌と化学療法, **30**, 1941-1943 (2003).
- 6) 香取秀明, 佃守, 石戸谷淳一, 池田陽一, 木村真知子, 廣瀬正二, 佐久間康德, 山本肇, 頭頸部進行癌に対する TPF (docetaxel/cisplatin/5-FU)併用同時放射線化学療法, 耳鼻と臨床, **50**, S9-S13 (2004).
- 7) T. Kodaira, N. Fuwa, K. Furutani, H. Tachibana, T. Yamazaki, Phase I trial of weekly docetaxel and concurrent radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients or patients with complications, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **35**, 173-176 (2005).
- 8) H. Yabuuchi, T. Kuruiwa, T. Tajima, K. Tomita, N. Ochiai, K. Kawamoto, Efficacy of intra-arterial infusion therapy using a combination of cisplatin and docetaxel for recurrent head and neck cancers compared with cisplatin alone, *Clin. Oncol.*, **15**, 467-472 (2003).
- 9) 大石了三, 池末裕明, 伊藤善規, “改定がん化学療法ワークシート”, じほう, 東京, 2005, pp. 195-197.
- 10) “タキソテール®注医薬品インタビューフォーム”, 5版, サノフィ・アベンティス株式会社, 2006, pp. 28-31.
- 11) 佃守, 術前化学療法 頭頸部癌, 癌と化学療法, **28**, 1806-1813 (2001).
- 12) 佃守, 頭頸部癌, 癌と化学療法, **27**, 341-347 (2000).
- 13) 大石了三, 池末裕明, 伊藤善規, “改定がん化学療法ワークシート”, じほう, 東京, 2005, p.194.
- 14) 秋定健, 原田保, 下咽頭癌に対する Docetaxel の超選択的動注療法を中心とした放射線化学療法の検討, 日本気管食道科学会会報, **55**, 114-119 (2004).
- 15) J.D. Hainsworth, H.A. Burris, 3rd, J.B. Erland, M. Thomas, F.A. Greco, Phase I trial of docetaxel administered by weekly infusion in patients with advanced refractory cancer, *J. Clin. Oncol.*, **16**, 2164-2168 (1998).