

[原著論文]

再発・進行頭頸部癌における S-1/weekly Docetaxel 併用放射線療法の
処方設計支援と副作用対策三浦 篤史^{*1} 小川原三絵^{*1} 須田 裕之^{*1} 下枝 貞彦^{*2}^{*1} 長野厚生連佐久総合病院薬剤部^{*2} 東京薬科大学薬学部臨床薬剤学教室

(2009年8月1日受理)

【要旨】 頭頸部癌4症例に対し、ドセタキセル (DOC), テガフル・ギメラシル・オテラシル (S-1) を用いた放射線併用化学療法を行った。薬剤師が処方設計を支援し、DOC 12mg/m²/week, S-1 1段階減量として、放射線 2Gy/day (計 50 ~ 60 Gy) を併用した。治療成績は、4症例すべてが complete response (CR) で、1症例に grade 3 の白血球減少が認められた。4症例に共通した副作用として、皮膚炎、粘膜炎が認められたが、いずれの副作用も、薬剤師がモニタリングを行い、適切な対策を講じることで治療の継続が可能であった。

以上より、本レジメンは頭頸部癌再発、頸部リンパ節転移例に対し有用性の高いことが示唆されると同時に、薬剤師が治療計画に参画する重要性が明らかとなった。

キーワード：ドセタキセル、テガフル・ギメラシル・オテラシル、処方設計、副作用モニタリング、頭頸部癌再発

緒 言

頭頸部癌は、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癌の総称である。頭頸部領域には人間が生活していくうえで重要な聴覚、平衡覚、嗅覚、視覚、味覚、構音、咀嚼、発声、嚥下等の機能を有するとともに、顔貌を形成する美容的にも重要な部位である。そのため、その治療にあ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⁾。治療は手術と放射線療法が唯一治癒を目指せる治療法であり、化学療法はこれらと併用すれば治癒が目指せるが、単独ではそれに至らないとされている²⁾。しかし、外科的治療を選択する場合、下顎骨を含めた再建術に伴って咀嚼・嚥下・構音機能に大きな後遺症が残るばかりでなく、容貌の変化から自尊心の欠落や社会的不利益を被るなど、著しい quality of life (QOL) の低下が問題となっている³⁾。最近この問題は新聞でも取り扱われ⁴⁾、有効かつ安全で QOL を維持できる治療法が求められている。

現在、頭頸部癌の転移・再発例に対する標準的化学療法は、シスプラチン (CDDP) と 5-FU を併用した PF 療法であるが、副作用が強く患者負担の大きい治療法である⁵⁾。PF 療法は多量の水分負荷が必要なこと、白血球減少症、悪心・嘔吐や粘膜炎などの有害事象が発現することに加え、死亡例の報告もあることから、その適応には注意が必要

問合先：三浦篤史 〒384-0393 長野県佐久市臼田 197 長野厚生連佐久総合病院薬剤部

E-mail : ranboru1192@yahoo.co.jp

要である⁶⁾。特に高齢者においては、肝腎機能の低下、合併症の存在、activities of daily living (ADL) の低下などを考慮し、標準的化学療法が適応とならない症例もある。また一般に、頭頸部癌の転移・再発例では、化学療法単独に比べて、放射線療法を併用したほうが治療成績は良好であることが知られているが、放射線併用化学療法では、皮膚炎や粘膜炎の副作用が問題となる^{2,3)}。

今回、高齢やターミナルなどの理由から標準的化学療法が不適格となった頭頸部癌の転移・再発患者に対し、主治医より安全に施行できる放射線併用化学療法を実施するにあたり、処方設計の相談を受けた。そこで、薬剤師が既報を参考に、テガフル・ギメラシル・オテラシル/weekly Docetaxel (S-1/weekly DOC) 併用放射線療法レジメンを主治医に提示し、高齢者頭頸部癌の転移・再発患者4例に本治療が施行された。また、頭頸部癌における化学療法では粘膜炎が必発するため、薬剤師が中心となり副作用のモニタリングとその対策を講じ、主治医、看護師と密に連携を図りながら副作用・合併症の予防に努めた。その結果、患者の QOL を損なうことなく治療を遂行することができた。

以上より、薬剤師が治療計画に処方設計の段階から参画し、副作用モニタリングやその対策を積極的にすることは、安全に放射線併用化学療法を施行し、かつ、患者の QOL 向上にも寄与できると考えられたので、その詳細を報告する。

方 法

1. 薬剤師によるレジメンの提示(DOC 12mg/m²/week, S-1 1段階減量, 放射線 2Gy/day (計 50 ~ 60 Gy))

頭頸部癌では、S-1/DOC療法の有用性が検討され、治療効果が高く、grade 3～4の血液障害以外の有害事象は少ないことが報告されている⁷⁾。また、放射線増感作用を有するS-1は、放射線併用S-1化学療法(2Gy/day週5日照射で4週間合計40Gy)で、S-1単独基準投与量を併用してもdose limiting toxicity (DLT)が認められなかったとの報告がある⁸⁾。一方、S-1と同様に放射線増感作用を有し、なおかつ5-FU系薬剤と交叉耐性をもたないDOCは、weeklyの少量分割投与により副作用が軽減されたとの報告がある⁹⁻¹³⁾。さらに、松本らは、食道癌に対しS-1/DOC併用放射線療法を検討し、recommended dose (RD)をS-1 60mg/m²、DOC 30mg/m²、放射線照射60Gyとしている¹⁴⁾。

以上から、われわれは高齢者頭頸部癌の転移・再発例に対し、標準化学療法の代替療法として、S-1/DOC併用放射線療法レジメンの導入を安全性に十分配慮しながら検討することにした。特に放射線療法を追加した場合、血液障害や粘膜炎の重篤化が予想される。そこで、高齢者の頭頸部癌に対するweekly DOC併用放射線療法では、DOC 12mg/m²をRDとしている報告¹⁵⁾を参考に、DOCは12mg/m²のweekly投与とし、S-1は、本剤が放射線との併用で粘膜炎が出やすいことから安全を考慮し、松本ら¹⁴⁾の報告を参考に1段階減量したレジメン(DOC 12mg/m²/week, S-1 1段階減量, 放射線 2Gy/day (計 50 ~ 60 Gy))を主治医に提示した。

なお、本治療は患者への説明と同意のもと行われた。また、患者情報の取り扱い「症例報告を含む医学論文及び学会研究会発表における患者プライバシー保護に関する指

針」(有限責任中間法人日本消化器外科学会)に従った。

2. 薬剤師による副作用のモニタリングとその対策

副作用のモニタリングは、血液障害、粘膜炎を中心に薬剤師が積極的に行った。特に口腔癌では、同時放射線併用療法により、粘膜炎や皮膚炎がほぼ必発するとされている³⁾。よって、患者のQOL低下を最小限にとどめるため、薬剤師は適切な含嗽薬の選択やクライオセラピーによる副作用対策に重点を置いた。また、看護師にはカンファレンス時に情報提供を行うだけでなく、担当看護師に対しては個別に情報交換を行い、薬剤師との連携体制を強化した。S-1/weekly DOC併用放射線療法レジメンでは、特に粘膜炎の発現が懸念され、そのリスクコントロールが治療継続の可否判断に大きな影響を及ぼす点を看護師に説明し、必要に応じて資料を提示しながら、口腔ケア実施の重要性について理解が深まるよう努力した。その結果、患者が含嗽薬による口腔ケアやクライオセラピーを適正に継続実施できるよう看護師の協力を得る体制が構築された。

なお、治療効果の判定は頭頸部癌取り扱い規約(改定第4版)の判定基準に、副作用のモニタリングはCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0)日本語訳JCOG/JSCO版に従った。

結 果

患者背景を表1に示した。以下、高齢者頭頸部癌の転移・再発例に対し、S-1/weekly DOC併用放射線療法レジメン(DOC 12mg/m²/week, S-1 1段階減量, 放射線 2Gy/day (計 50 ~ 60 Gy))が施行された4例について、薬剤師の関与を中心に、その治療経過を示した。

1. 治療経過

〈症 例 1〉

原発巣に扁平上皮癌の再発を、また、左耳下腺下部に径

表1 患者背景

No.	年齢 性別	腫瘍部位 (リンパ節転移有; +/-) 組織型	TNM分類	化学療法		化学療法 回数	総線量 (Gy)	効果	経過観察 期間	転帰	備考
				S-1 (mg/day)	DOC (mg/m ²)						
1	84 女	左下顎 (+) SCC	T4N2bM0	80 4週後休薬	12	5回	60	CR	15ヵ月	他病死	サイバーナイフ、 S-1治療後再発
2	70 男	左中咽頭 (+) SCC	T4N2bM0	80 2週1休	12	5回	60	CR	14ヵ月	無再発 生存中	右頬粘膜SCC 切除後
3	81 男	右下顎 (-) SCC	T4N0M0	80 2週1休	12	4回	50	CR	7ヵ月	再発	術後再発
4	66 男	右口底 (-) SCC	T3N0M0	80 2週1休	12	6回	60	CR	5ヵ月	他病死	原発結腸癌

SCC: 扁平上皮癌.

23mmの転移巣と左頸部リンパ節転移巣を確認(T4N2bM0)。左頸部リンパ節転移巣は総頸動脈へ癒着していたため、手術侵襲と高齢を考慮して手術適応なしと診断し、本治療を施行。治療終了後3カ月半経過時のCT画像で、原発巣、左頸部リンパ節巣ともに腫瘍は認められなかった(図1)。血液障害はなく、皮膚炎、粘膜炎はともにgrade 3であった。退院1年後、腫瘍の再発は認められなかったが肺炎にて死亡。

〈症例 2〉

左側中咽頭部に扁平上皮癌を認めた。また、左側上内神経・中内神経に頸部リンパ節転移が認められた(T4N2bM0)。手術をした場合は再建が必要とされ、患者希望により放射線化学療法が選択された。本治療中、DOC施行4回後に38.6℃の発熱、grade 3の白血球減少症、好中球減少症が認められた。翌日には解熱したが、発熱の原因は不明であった。皮膚炎の軽減を目的に、化学療法開始時から放射線部位にベタメタゾン軟膏塗布を提案し実施したところ、皮膚炎はgrade 2であった。治療結果はCRであり、現在、外来通院下にて経過観察中。

〈症例 3〉

右下顎歯肉癌再発(T4N0M0)に対し、オトガイ部腫瘍の切除術を施行。術後再発を生じていることから、本治療を施行した。本治療期間中に肘頭滑液包炎による38.5℃の発熱のためS-1、DOCともに休薬した。血液障害はなく、粘膜炎、皮膚炎はともにgrade 2であった。治療結果はCRであったが、治療5カ月後に再発を認め追加切除術施行。現在、外来通院下にて経過観察中。

〈症例 4〉

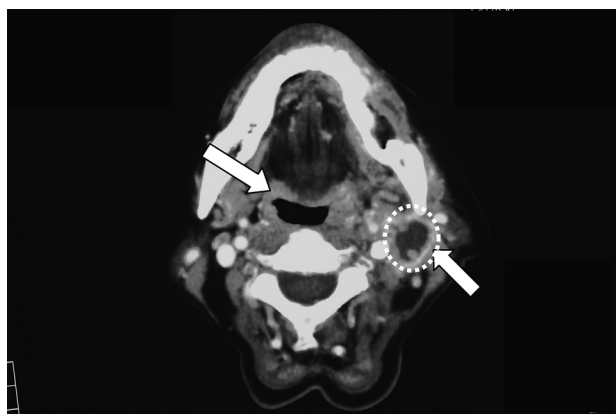
右口底に扁平上皮癌を認め(T3N0M0)、腫瘍は40mm以上に達し著しい摂食障害を生じていた。S状結腸癌術後で予後が1年と考えられるターミナル例のため手術適応外となり、摂食機能の向上を目的に放射線化学療法を施行し腫瘍縮小を図った。治療9日目、腫瘍は半減し著明な縮小を示し、治療12日目には腫瘍による摂食障害は消失した。治療期間中に血液障害は認めず、粘膜炎、皮膚炎はともにgrade 2であり、右口底扁平上皮癌の治療結果はCRであった(図2)。また、腹部CT、注腸造影検査でも明らかな腫瘍は認められなかった。その後、口底の腫瘍の再発は認められなかったが、S状結腸癌の再発が確認された。小腸イレウスにて死亡。

2. 薬剤師による治療支援

血液障害、粘膜炎の結果を示した(表2)。

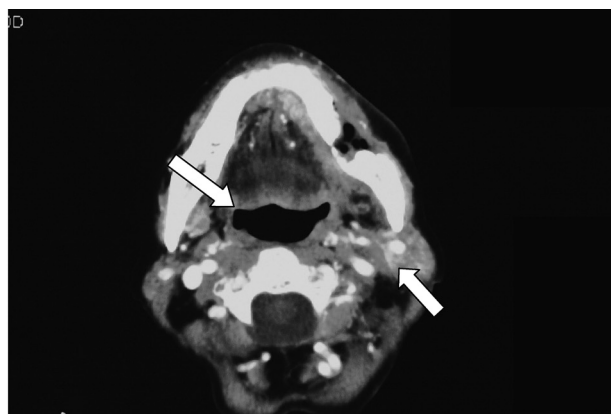
〈粘膜炎予防策〉

症例1、2では、薬剤師より粘膜炎予防策としてアズレンスルホン酸ナトリウム含嗽に加えポラプレジンク含嗽¹⁶⁾を主治医に依頼し、それらを化学療法開始時より患者に励行させた。また、さらなる粘膜炎予防策として、放射線療法後にクライオセラピーの実施を依頼した。しかし、粘膜炎の悪化による食事摂取量の低下から、症例1ではリドカインビスカス含嗽の追加併用を主治医と検討し、食事摂取量の増大を図った。また、粘膜炎の疼痛に対しては、フルルビプロフェンの追加投与も依頼することで除痛効果が認められた。症例1で十分な粘膜炎の予防ができなかったため、症例2からは水酸化アルミゲル・水酸化マグネ



治療前

左耳下腺下部に径 23 mm の転移巣、及び腫瘍の圧迫による気道の変形・狭窄が認められた。



治療終了 3 カ月半後

腫瘍は消失し、気道の変形は改善し、狭窄も認められない。

図1 経時的CT画像所見(症例1)。

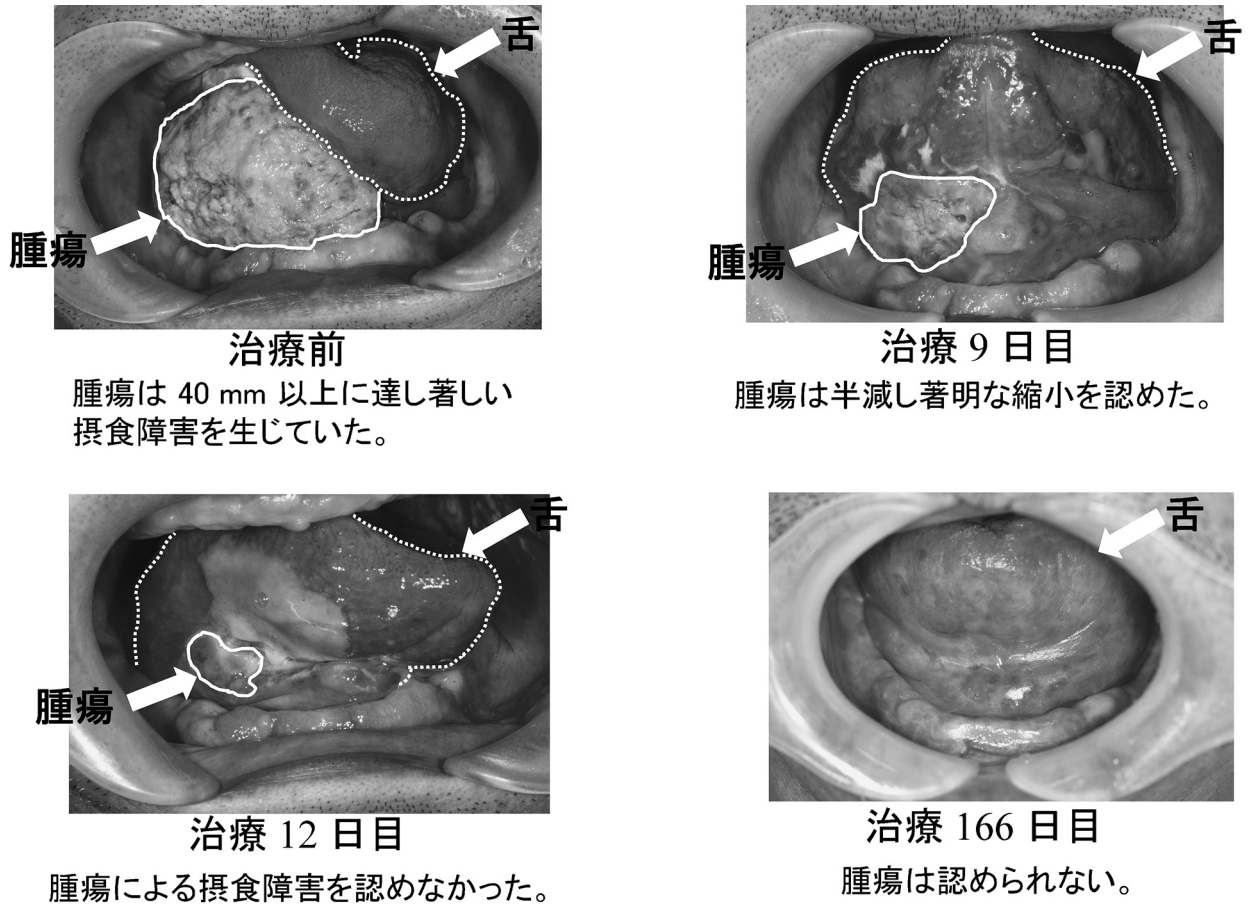


図 2 放射線併用化学療法の臨床症状の推移 (症例 4)。

表 2 副作用

No.	白血球減少症	好中球減少症	粘膜炎	皮膚炎
1	grade 0	grade 0	grade 3	grade 3
2	grade 3	grade 3	grade 3	grade 2
3	grade 0	grade 0	grade 2	grade 2
4	grade 0	grade 0	grade 2	grade 2

シウム懸濁液の含嗽による粘膜保護も行った。しかし、結果的には症例 1, 症例 2 とともに grade 3 の粘膜炎が出現し、中心静脈栄養による栄養管理が必要となった。そこで、症例 3, 症例 4 ではクライオセラピーを放射線治療開始前より実施し、粘膜炎予防策を強化した。さらに、口腔内の保湿性を向上させ、粘膜炎発症のリスクを軽減する目的で、アズレンスルホン酸ナトリウム含嗽水にグリセリンを混ぜることを主治医に依頼すると同時に、オーラルバランス®の積極的使用を患者に励行させた¹⁷⁾。また、薬剤師が看護師に対して S-1/weekly DOC 併用放射線療法レジメンにおける口腔ケアの重要性を啓発することで、患者の含嗽コンプライアンス向上、オーラルバランス®による口腔ケア、クライオセラピーの実施などが可能となった。特に症例 4 は、化学療法の経験がない精神科病棟で治療を行ったた

め、薬剤師が看護師に副作用モニタリング項目を情報提供するとともに、口腔ケアの重要性について説明を行い理解を得ることで、適正な口腔ケアの実施が可能となった。このように、薬剤師の積極的な粘膜炎予防策の強化と看護師の口腔ケアにより、症例 3, 症例 4 では粘膜炎を grade 2 にとどめることができ、食事を摂取しながらの治療継続が可能であった。

考 察

今回われわれは、化学療法により患者の QOL を損なうことなく治療を行うことができた。処方設計においては、対象が高齢者であったことから、安全かつ有効に施行できる放射線併用化学療法レジメンを構築することで、4 症例全例が無事治療を完遂することができた。S-1/DOC 療法では、grade 3~4 の好中球減少が 58.3% 出現したとの報告¹⁸⁾もあるが、われわれは DOC を低用量で weekly 投与としたことや、S-1 を 1 段階減量に設定したことにより、血液障害を許容範囲内に収めることを可能とした。一方、症例 1, 症例 2 では grade 3 の粘膜炎が認められたことから、速やかに粘膜炎予防策を強化したところ、症例 3, 症例 4 では grade 2 の粘膜炎にとどまり、治療期間中の食事

表3 S-1/weekly Docetaxel 併用放射線療法における薬剤師の役割

介入項目	具体例	
① レジメン提示	DOC 12mg/m ² /week, S-1 1段階減量, 放射線 2 Gy/day (計 50 ~ 60 Gy)	
	(1) 予防的含嗽薬	アズレンスルホン酸ナトリウム ポラプレジック グリセリン
	(2) 症状緩和	リドカインビスカス フルルピプロフェン
	(3) 粘膜保護	水酸化アルミゲル・水酸化マグネシウム懸濁液
② 副作用 (口腔粘膜炎対策)	(4) その他	オーラルバランス® クライオセラピー導入の提言
	医師	処方支援, 副作用対策の提示
	看護師	副作用モニタリング法の提示
	栄養士	口腔ケアの説明と依頼 栄養補助食品の検討
③ 他職種への助言 (医師, 看護師, 栄養士)	医師	処方支援, 副作用対策の提示
	看護師	副作用モニタリング法の提示
	栄養士	口腔ケアの説明と依頼 栄養補助食品の検討

摂取が可能であった。これより、放射線照射による粘膜炎予防としてもクライオセラピーが有効であることが示唆された。一般に頭頸部癌の放射線化学療法では、低栄養症例に対し胃瘻による栄養管理も推奨されるが²⁾、DOC, S-1の用法・用量を調節したことや、粘膜炎予防をしたことにより、食事摂取を継続したまま治療を完遂できた意義は大きいと考えられた。特に症例4において、当初摂食障害の原因であった腫瘍が消失し、摂食障害が認められなくなったことは、大きなQOL向上につながったものと考えられた。

今回われわれは、薬剤師が癌化学療法の投与設計段階から直接関与し、副作用のモニタリングとその具体的な対策を医師、看護師、栄養士に情報提供することにより、チーム医療を通じて効果的な薬物治療をすることができた(表3)。近年、頭頸部癌治療では、副作用が弱く患者負担の少ないレジメンが検討されているが、頸部リンパ節転移を制御するには至っていない^{5,7)}。今回、薬剤師が処方設計に直接関与し、粘膜炎などの副作用対策を実施することで、S-1/weekly DOC 併用放射線療法レジメンが奏効し、患者の身体機能を温存できたことは大きな成果であった。

日本では近年、がん専門薬剤師・がん薬物療法認定薬剤師制度が設けられ、その期待される役割として、レジメンの作成・評価・管理、副作用の管理などが挙げられている¹⁹⁾。また、医師不足からも、その専門性に対する期待感は今後いっそう高まると予想されている²⁰⁾。本邦では、薬剤師が化学療法の処方設計に関与した報告は少ないが、アメリカにおいて、処方設計はoncology pharmacist specialty (BCOPS) の業務としてすでに定着している²¹⁾。今後、薬剤師が中心となり、その専門性を発揮することで、癌化学療法の質的向上と安全確保に直接貢献でき、ひいては患者のQOL向上にも寄与できると考えられた。

謝 辞

本論文の作成にあたり、ご指導いただきました現済生会横浜市東部病院口腔外科清水一先生、現府中恵仁会病院歯科口腔外科八木正聡先生、当院広報課吉本晋一郎先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 小川一誠. 抗癌剤の選び方と使い方, 2002; 2版: p. 56-57.
- 2) NPO 法人 日本臨床腫瘍学会. 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために, 2006; 2版: p. 356-362.
- 3) 古阪 徹. 超選択的動注化学療法 口腔癌—特にタキソテール, シスプラチン, 5-FU による舌扁平上皮癌症例について—. JOHNS 2005; 21: 79-82.
- 4) 読売新聞朝刊. 医療ルネッサンス 2008年4月11日付, 2008年6月2日~6月6日付.
- 5) 中澤光博. S-1と低用量 Cisplatin を用いた口腔扁平上皮癌の術前化学療法. 癌と化療 2006; 33 (Suppl I): 184-188.
- 6) Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: A randomized controlled trial. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 327-333.
- 7) 伊藤博之, 吉田知之, 渡嘉敷亮二, 他. 頭頸部癌に対する S-1 + Docetaxel 併用化学療法. 癌と化療 2006; 33 (Suppl I): 160-162.
- 8) 原田浩之, 小村 健, 長谷川正午, 他. 口腔扁平上皮癌における術前 TS-1・放射線同時併用療法の臨床第 I 相試験. 頭頸部癌 2006; 32: 40-44.
- 9) 佃 守. 術前化学療法 頭頸部癌. 癌と化療 2001; 28: 1806-1813.
- 10) 甲能直幸. 頭頸部癌に対するタキサンとの役割. 癌と化療 2005; 32: 2035-2039.
- 11) 野村昌成, 井上義文, 桂 浩, 他. TS-1 耐性再発胃癌に対して TS-1 + Docetaxel 療法が奏効した 1 例. 癌と化療 2004; 31: 1579-1582.
- 12) 高橋郁雄, 沖 英次, 江頭明典, 他. S-1 + DOC (2 週 2 休 Day1, 15). 癌と化療 2006; 33 (Suppl I): 87-90.
- 13) Hainsworth JD, Burris III HA, Erland JB, et al. Phase I

- trial of docetaxel administered by weekly infusion in patients with advanced refractory cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2164-2168.
- 14) 松本英男, 平井敏弘, 平林葉子, 他. 非切除食道癌に対する Docetaxel/TS-1 併用放射線化学療法 of 検討—Phase I/II Study (Step1)—. *癌と化療* 2006; 33: 2021-2026.
 - 15) Kodaira T, Fuwa N, Furutani K, et al. 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.* 2005; 35: 173-176.
 - 16) 上紺屋憲彦, 富原将之. 放射線照射時の口腔粘膜障害予防と亜鉛. *治療* 2005; 87 (別冊): 36-40.
 - 17) 松原康美, 蘆野吉和. *がん患者の創傷管理 症状緩和ケア* の実践. 2007; 1 版: 120-123.
 - 18) Yoshida K, Ninomiya M, Takakura N, et al. Phase II study of docetaxel and S-1 combination therapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 3402-3407.
 - 19) 伊賀立二. *がん専門薬剤師研修事業について*. *日病薬師会誌* 2007; 43: S2-3-S2-4.
 - 20) 石川和弘. *がん専門薬剤師による良質医療の社会提供—未承認薬承認への貢献—*. *日病薬師会誌* 2007; 43: 1640-1646.
 - 21) 岩本喜久生. *がん化学療法への薬剤師の取り組み がん専門薬剤師制度について*. *日病薬師会誌* 2007; 43: 1485-1486.

Support for Regimen by Prescription of Chemoradiotherapy with S-1/weekly Docetaxel for Recurrent and Progressive Head and Neck Cancer and Measures against Side-Effects

Atsushi MIURA^{*1}, Mie OGAWARA^{*1}, Hiroyuki SUDA^{*1}, and Sadahiko SHIMOEDA^{*2}

^{*1}Pharmacy, Saku Central Hospital,
197 Usuda, Saku 384-0301, Japan

^{*2}Department of Pharmaceutical Health Care and Science, Tokyo University
of Pharmacy and Life Science,
1432-1 Horinouchi, Hachioji 192-0392, Japan

Abstract: Radiochemotherapy with docetaxel (DOC) and tegafur-gimeracil-oteracil (S-1) was performed on four cases with head and neck cancers. With pharmacists supporting a prescription regimen, we administered DOC 12 mg/m²/week and reduced S-1 by one step in the quantity classification. Concurrently, we performed radiotherapy (50-60 Gy in total). All of the four cases came out with complete response (CR), with a grade 3 drop in leucocytes in one case. The side-effects observed in all of the cases were dermatitis and mucositis, which were monitored by pharmacists. That made it possible to carry on with the treatment with reasonable measures. From the foregoing, it was suggested that this regimen is highly useful for cases with recurrent head and neck cancer or metastasis of the cervical lymph node lesions. It also became clear that the involvement of pharmacists in therapeutic regimens is important.

Key words: docetaxel, tegafur-gimeracil-oteracil, regimen for prescription, side-effect monitoring, recurrent head and neck cancer