

主論文の要旨

Critical Evaluation of a Prospective Study of Concurrent Chemoradiotherapy with S-1 for Early Glottic Carcinoma

早期声門癌に対する S-1 併用同時化学放射線療法の前向き試験に
関する批評的評価

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
高次医用科学講座 量子介入治療学分野

(指導：長縄 慎二 教授)

木村 香菜

【背景と目的】

声門癌は喉頭癌の中では最も頻度の高い腫瘍であり、嗄声の出現により早期に発見されることが多い。早期声門癌に対する治療は喉頭温存の立場から、多くは放射線療法が選択される。

放射線単独治療による I 期 (T1N0) 声門癌の局所制御率は 82-93%、II 期 (T2N0) 声門癌では 65-80%と報告されている。II 期声門癌の局所制御率は I 期声門癌と比較して、十分とは言えない。II 期声門癌の局所制御率を向上させるため、過分割照射や多分割照射、あるいは化学療法との併用が施行されてきた。化学療法との併用では、UFT や S-1 などの経口抗癌剤の併用から、carboplatin や cisplatin などの静注製剤の併用まで多種に及ぶが、併用薬剤に定まったものは無い。経口抗癌剤 S-1 は消化器系の腺癌だけでなく、頭頸部癌などの扁平上皮癌に対してもその有効性が報告されている。S-1 単剤の投与法は、1 回 40-60mg を 1 日 2 回、28 日間連日経口投与、その後 14 日間休薬を 1 クールとする方法だが、放射線との併用療法の場合、その至適投与法は不明である。

S-1 による放射線増感効果を期待した併用投与法を名古屋大学で開発し、頭頸部癌に対する S-1 併用化学放射線療法の前向き試験を計画した。第 I 相試験の結果では、S-1 の推奨投与量は 55.3 mg/m²/day (体表面積 1.5 m² では 80 mg/body/day) と決定された。その場合の用量規定毒性は粘膜炎であり、これを含む Grade 3 の急性期毒性は、広い照射野が設定された患者に発生していたため、照射野が小さい早期声門癌の患者を対象例として選択した。

今回の研究では、II 期声門癌 (T2N0) の患者を対象とし、局所制御率の向上を目的とした S-1 併用化学放射線療法の前向き試験を行い、第 I 相試験で決定された S-1 の推奨投与量によるプロトコルの効果と安全性を検討した。また、本プロトコルでの S-1 投与スケジュールは我々が開発したオリジナルな投与法であり、他の頭頸部癌治療で用いられている投与法と比較し、考察を加えた。

【対象と方法】

本研究は名古屋大学医学部倫理委員会で承認された。

対象症例は、①組織学的あるいは病理学的に扁平上皮癌と診断された症例、②初診時に遠隔転移が無い症例、③主に T2 期声門癌患者を適格症例とし、声帯運動制限のある T2 症例は対象から除外、④T1b 症例でも腫瘍が大きい病変は適格症例、とした。

本化学放射線療法のスケジュールの概要は以下のごとくである。S-1 は 1 日 1 回朝食後内服を原則とし、内服後 3-6 時間を目安に放射線治療を施行する。照射法は早期声門癌の標準的な方法で、4MV の X 線を使用し、左右対向 2 門照射で 1 日 1 回 2Gy、総線量 60Gy/30fr とした。照射野の大きさは、腫瘍縮小に合わせ適宜変更した。

治療終了 1-2 ヶ月後に効果判定を行った。内視鏡所見上、計測可能病変が消失、CT または MRI でリンパ節病変や遠隔転移が無いものを臨床的完全奏功 (clinical complete response; cCR) と定義した。毒性に関しては、National Cancer Institute

Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0 で評価した。

主要評価項目は抗腫瘍効果とし、cCR が得られた症例の割合と定義した。副次的評価項目は急性期および晩期の毒性（有害事象）、治療完遂率、無増悪生存率、局所制御率、全生存率とし、治療完遂率は本プロトコール通りに治療が施行された症例の割合と定義した。また、無増悪生存率、局所制御率、全生存率をそれぞれ Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

【結果】

2007年1月から2012年12月までに名古屋大学医学部附属病院で治療を受けた13名が対象患者（Table I）で、初発症状は全て嗄声であった。腫瘍の進展形式は、声門上進展7名、声門下進展3名、両者への進展2名であった。Table II に13名の患者の臨床経過を示す。13名全員にcCR が得られ、11名は入院、2名は外来通院治療であった。総治療期間は43日（38-59日）、治療完遂率は84.6%（11/13名）、治療を中止例2名のうち、1名はGrade1の発熱、1名はGrade1のクレアチニン上昇だった。いずれも主治医の判断で治療が中止された。3年無増悪生存率、局所制御率、全生存率はいずれも100%で、治療を完遂した11名は最終確認時には全員無再発・無病生存中である。

Table III に有害事象を示す。Grade 3以上の急性期毒性では1名（7.7%）の皮膚炎を認めたが、Grade 3以上の晩期有害事象は現時点では認めていない。

【考察】

S-1はtegafur-gimeracil-oteracil potassiumよりなる、効果の増強と副作用軽減を目的に作られた合剤で、tegafurは5-FUのプロドラッグである。5-FUの放射線増感効果は、照射時の5-FU濃度に関係すると報告されている。S-1の1日投与量が同量であれば、1日1回と2回内服を比較すると、1回内服の方が5-FUは高濃度となる。5-FUの血中濃度が高い時期に合わせ照射を行うことにより放射線増感効果が最も期待されると考え、照射前数時間（3-6時間）の1日1回投与のプロトコールを開発した。合剤のS-1にも*in vitro*と*in vivo*の基礎実験で放射線増感効果が報告され、最近の知見では、gimeracil単剤でも放射線増感効果が報告されている。本プロトコールの内服方法は、放射線増感効果の立場からは有用な投与方法と考えられる。

Table IV に示すように、S-1併用化学放射線治療には様々な報告があるが、多くはS-1単剤による投与方法である、2-4週投薬後に1-2週休薬である。つまり、通常の内服方法に放射線治療を併用した化学放射線療法である。文献を検索した限りでは、早期声門癌に対する今回のプロトコールによる治療報告は未だ無い。

本研究では、Grade 3の皮膚炎・粘膜炎の頻度は既報告よりも少なかった。これは本プロトコールでのS-1の総投与量が他の報告と比較して少ないことにもよるが、照射野の小さな疾患を対象としたことにも関係があると考えられる。

本研究で対象とした早期声門癌はT2 impaired症例を除外したT2と腫瘍容積の大

きい T1b であるため、既報告との比較には慎重な態度が求められるが、本研究の対象例はこのプロトコールに相応しい群とも言える。

本プロトコールのもう一つの目的は、通院化学放射線治療の確立にある。1日1回の内服なので外来照射時に内服の有無を確認でき、高いコンプライアンス維持が可能である。また、早期声門癌に対する照射期間を従来の7週間から6週間に短縮できたことも通院治療には有用である。現在も、S-1 併用化学放射線治療のプロトコールは同様の対象例に対して施行されているが、全て通院治療である。

【結論】

早期声門癌に対し、名古屋大学で開発された S-1 併用化学放射線治療のプロトコールは、良好な局所制御と安全性を示し、外来通院治療が可能な治療法であると考えられた。