

## 【原著・臨床】

## 口腔扁平上皮癌における caffeine 併用化学療法の検討

唐木田一成<sup>1)</sup>・太田 嘉英<sup>1)</sup>・青木 隆幸<sup>1)</sup>・渡辺 大介<sup>1)</sup>  
山崎 浩史<sup>1)</sup>・金子 明寛<sup>1)</sup>・佐々木次郎<sup>2)</sup>・槻木 恵一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東海大学医学部口腔外科学教室\*

<sup>2)</sup>神奈川歯科大学口腔病理学教室

(平成 12 年 11 月 1 日受付・平成 13 年 1 月 22 日受理)

Caffeine は DNA 修復阻害作用を有し、抗癌薬との併用で抗腫瘍効果が増強することが知られている。われわれは口腔扁平上皮癌の neoadjuvant chemotherapy として cisplatin (CDDP), etoposide (VP-16), bleomycin (BLM) および caffeine の静脈内投与を施行し、臨床効果および副作用について検討した。投与は CDDP (25 mg/body) を 2 時間、VP-16 (100 mg/body) を 1 時間および BLM (20 mg/body) を 16 時間かけて点滴静注し、その後、caffeine 1,000 mg/body を 18 時間かけて点滴静注した。これを 1 週間に 1 回とし 2 クール行った。口腔扁平上皮癌症例 17 例に行い検討した結果、評価可能 14 例中、complete response (CR) 0 例、partial response (PR) 8 例で奏効率は 57.1% であった。副作用は食欲不振 (52.9%)、骨髄抑制 (47.0%)、悪心 (29.4%) で不眠を訴える症例はなかった。その他、発熱、顔面蒼白、口唇ピラン、皮疹が少数例に見られた。以上より、neoadjuvant chemotherapy として有用性を認めたが、今後、さらに至適投与量の検討が必要と思われる。

**Key words:** 口腔扁平上皮癌, neoadjuvant chemotherapy, caffeine, cisplatin, bleomycin

口腔扁平上皮癌の治療の主体は手術、放射線治療および化学療法である。なかでも術前に行う化学療法すなわち neoadjuvant chemotherapy の役割は大きい。しかし常用量を投与すると骨髄抑制や免疫抑制など副作用の問題が大きくなり手術に支障をきたす場合がある。逆に少量にすると効果が期待できない。

一方 caffeine は DNA 修復阻害薬としても知られており、各種アルキル化薬、CDDP、放射線、紫外線などの効果を増強することが報告されている<sup>1)</sup>。近年、この効果に着目し、外科領域などで CDDP や VP-16 との併用化学療法が試みられている<sup>2)</sup>。

そこで今回われわれは caffeine による抗癌薬の効果増強を期待して口腔扁平上皮癌の neoadjuvant chemotherapy として低用量の CDDP、VP-16 および BLM に caffeine を併用した regimen を考案および施行し、検討を行ったので報告する。

### I. 対象および方法

対象は、1996 年 5 月から 2000 年 9 月までに当科で加療を行った口腔扁平上皮癌 229 例のうち、口頭による十分な説明を行い同意を得て本 regimen を施行した 17 例である。年齢は 28~76 歳 (平均 58.1 歳) で男性 11 例、女性 6 例である。原発部位は舌 4 例、下顎歯肉 6 例、上顎歯肉 1 例、頬粘膜 2 例、口底 2 例、舌口底 1 例、口蓋 1 例である。臨床病期別では stage I 0 例、stage II 7 例、stage III 2 例、stage IV 8 例である (Table 1)。

また、患者の performance status (以下 PS) はすべて 0 であった。

Caffeine 併用化学療法の投与スケジュールはまず granisetron hydrochloride 3 mg を静注後、CDDP 25 mg を 2 時間で、次に VP-16 100 mg を 1 時間、BLM 20 mg を 16 時間かけて点滴静注を行う。その後、caffeine 1,000 mg (caffeine and sodium benzoate) を 18 時間かけて点滴静注を行う。なお caffeine 開始時と中間時 (投与開始 9 時間目) に flunitrazepam 1 mg ずつ点滴静注を行った。これを 1 週間に 1 回とし 2 クール行った (Table 2)。

### II. 結 果

効果判定は頭頸部癌取り扱い規約の治療効果判定基準にもとづき行った<sup>3)</sup>。また副作用は日本癌治療学会薬物有害反応判定基準にもとづいて行った<sup>4)</sup>。なお、効果判定は neoadjuvant chemotherapy として評価しているため効果持続期間についての検討は行わなかった。効果判定が可能であったのは 17 例中 14 例であった。いずれも二方向測定可能病変であり、治療開始前および手術時に計測したものを比較し判定した。手術は化学療法開始日より最短で 10 日、最長で 23 日、平均で 17.6 日後に行われた。Partial Response (以下 PR) 症例は 8 例のうち、高分化型 6 例、中分化型 2 例であった。No Change (以下 NC) 症例は 6 例のうち、高分化型 5 例、低分化型 1 例であった。なお NC 症例 6 例のうち 4 例は Minor

\*神奈川県伊勢原市望星台

Response を認めた。奏効率は 57.1% であった (Table 3)。

副作用は消化器症状が主で grade 1 が 14 例 (82%) にみられた。内訳は食欲不振が 9 例 (53%) ともっとも多く、悪心が 5 例 (29%) であった。1 例のみ grade 2 であったが、化学療法終了後は速やかに回復した。その他、発熱、口内炎、皮膚紅斑が少数例に見られたがいずれも grade 1 であった (Table 4)。白血球減少は 8 例 (47.1%) と約半数に認めた。このうち 4 例は白血球数 3,000 未満の grade 2 であった。最低値は化学療法開始日より 11~16 日 (平均 13.6 日目) でその後は速やかに回復した (Table 5)。

### III. 考 察

Neoadjuvant chemotherapy は、1982 年に Frei ら<sup>6)</sup> が提唱した術前治療の概念である。術前に化学療法を行い、①原発巣に対して外科治療や放射線治療の根治性を高め、②転移巣に対しては微小転移巣を早期に治療することにより、機能を温存しつつ延命効果を高めることを目的としている。特に頭頸部領域では外科的切除に伴う顔面の変形や構音、咀嚼そして嚥下機能の低下を最小限にとどめるため術前治療の意義は大きい。しかし外科治療を前提とした場合、化学療法に求められるものは、局所の縮小効果が高く、効果が早期に発現すること、そして副作用が少ないことが求められる。特に骨髄抑制、肝、腎障害が遷延した場合、術後の合併症を惹起しやすくなる。

Table 1. Patients profiles and primary tumors

Number	17
· Age	28-76 years (mean 58.1)
· Male/Female	11/6
· Primary tumors site	
Lower/Upper gingiva	7 (6/1)
Tongue	4
Buccal mucosa	2
Floor of mouth	2
Tongue and floor of mouth	1
Palate	1
· Clinical stage	
I	0
II	7
III	2
IV	8

Table 2. Caffeine combination chemotherapy regimen

IV	mg/body/mL/h			Days
CDDP	25	500	2	All 1, 8
VP-16	100	250	1	
BLM	20	1,000	16	
Caffeine	1,000	1,000	18	

CDDP: cisplatin, VP-16: etoposide, BLM: bleomycin

化学療法の効果を増強し副作用を軽減するためには併用化学療法が有効である。単剤による化学療法に対し併用化学療法が有効な理由として 1 薬剤に対する耐性細胞クローンの出現を抑えること、休止期と増殖期に対し、それぞれ細胞障害性を有する抗癌薬を選択すること、効果の生化学的増強をもたらす薬剤の相互作用である。そして単独で使用する場合より、投与量を減量して併用することによって、それぞれの薬剤の副作用を回避できる可能性がある。

一方、caffeine は DNA 修復阻害作用を有し、抗癌薬との併用で抗腫瘍効果が増強することが知られている。土屋は caffeine による抗癌薬の効果増強に関する研究で CDDP, mitomycin C (MMC), cyclophosphamide (CPM), doxorubicin (ADM) についてヒト肉腫培養細胞による human tumor clonogenic assay による効果判定を行った結果、特に CDDP と caffeine の併用は相乗効果が高かったと報告している<sup>6)</sup>。また Topoisomerase II 阻害作用を有する VP-16 は CDDP と高い相乗効果を示すとされている<sup>7)</sup>。さらに *in vivo* で phleomycin や bleomycin の効果を caffeine が増強することも報告されており<sup>8)</sup> これらをもとに本 regimen を考案した。

Caffeine は薬剤や放射線などによる DNA の潜在的損傷をさらに高め細胞を死に至らしめるといわれている<sup>9)</sup>。また、その機序としては S 期または G2+M 期で細胞周期が停止した細胞に対して特に細胞障害性を発揮

Table 3. Primary tumor response

CR	PR	NC	PD
0	8	6 (MR 4)	0

PR 57.1%

CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease, MR: minor response

Table 4. Nonhematologic toxicity

		No. of patients (%)
No. of evaluable patient		17
None		3 (18)
Gastrointestinal toxicity	grade 1	5 (29)
	grade 2	1 (6)
Fever		2 (12)
Stomatitis		1 (6)
Skin erythema		1 (6)

Table 5. Hematologic toxicity

Grade	No. of patients (%)
0	9 (53)
1	4 (24)
2	4 (24)
3	0
4	0

するとされている<sup>10)</sup>。CDDP 接触後、caffeine を投与した場合の細胞周期の変動では、S 期から G2/M 期の蓄積の解除が認められ、さらにこの場合 nuclear fragmentation が高率に認められることから、caffeine は S 期から G2 期への遅延を解除し、DNA repair を終了していない細胞を分裂期に入らせることにより殺細胞効果を増強すると考えられている<sup>11)</sup>。このため caffeine の添加は各抗癌薬終了後に持続接触し、さらに接触時間が長いほど効果が期待できると考えられる。しかし臨床的には中枢神経興奮作用による不眠、不穏や頻脈などの副作用を考慮すると caffeine の投与方法の工夫が必要と思われる。In vitro において富田らは、doubling time が約 30 時間のヒト骨肉腫細胞を用いて、CDDP 投与後 24~48 時間まで caffeine を接触させることにより、CDDP の抗腫瘍効果の増強を認めたと報告している<sup>12)</sup>。一方、caffeine の総投与量の減量を目的として山本らは P-388 白血病細胞を腹腔内に投与した CDF<sub>1</sub> マウスに CDDP 投与後 caffeine を間欠的に投与しても、その増強効果が認められたと報告している<sup>13)</sup>。本 regimen では caffeine の投与は各種抗癌薬投与後、18 時間かけて行ったが就寝時間を避けるなどの臨床的制約にもとづいた。

頭頸部領域においては CDDP を含む neoadjuvant chemotherapy がさかんに行われている<sup>14)</sup>。しかし CDDP の 1 回投与量は 50~100 mg/m<sup>2</sup> と多く、骨髄抑制、腎毒性そして消化器症状などの副作用を考慮するとすべての症例に行うことは不可能で患者の PS や全身状態によって限定されてしまう。このため低用量で同等の効果が得られれば術前治療として最適であると考えられる。本 regimen の奏効率は 57.1% であったが CDDP の 1 回投与量は他の regimen の 1/2~1/4 であったにもかかわらず通常量を使用した場合と比較して遜色なく caffeine を併用したことによる効果増強作用が示唆された。また副作用に関しては caffeine によると思われるものは認めなかったが、消化器症状と白血球減少は多くの症例に認められ、今後さらに至適投与量の検討が必要

であると思われた。

## 文 献

- 1) 石本二見男, 笠井健司: 臨床におけるカフェインの適用。薬局 42: 55~58, 1991
- 2) 山本裕司, 須田 嵩, 岡田賢三, 他: 胃癌腹膜播種性転移に対するシスプラチン・エトポシド・カフェインの腹腔内投与の検討。日癌治 29: 19~26, 1994
- 3) 日本頭頸部腫瘍学会編: 臨床・病理 頭頸部癌取り扱い規約。p.96~100, 金原出版, 東京, 1991
- 4) 日本癌治療学会臨床試験委員会編: 臨床試験実地ガイドライン。p.64~71, 金原出版, 東京, 1997
- 5) Frei E: Clinical cancer research: An embattled species. Cancer 50: 1979~1992, 1982
- 6) 土屋弘行: カフェインによる制癌剤の効果増強に関する研究。金沢大十全医誌 97: 543~556, 1988
- 7) Chen G L, Yang L, Rowe T C, et al.: Nonintercalative antitumor drugs interfere with the greakeage reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II. J biol chem 259: 13560~13566, 1984
- 8) Allen T E, Aliano N A, Cowan R J, et al.: Amplification of the anti-tumor activity of phleomycins and bleomycins in rats and mice by caffeine. Cancer Res. 45: 2516~2521, 1985
- 9) Fingert H J, Chang J D, Pardee A B: Cytotoxic, cell cycle, and chromosomal effects of methylxanthines in human tumor cells treated with alkylating agents. Cancer Res 46: 2463~2467, 1986
- 10) Schlegel R, Pardee A B: Caffeine-induced uncoupling of mitosis from the completion of DNA replication in mammalian cells. Science 232: 1264~1266, 1986
- 11) Lau C C, Pardee A B: Mechanism by which caffeine potentiates lethality of nitrogen mustard. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79: 2942~2946, 1982
- 12) 富田勝郎, 土屋弘行, 佐々木琢磨: DNA repair 機構と抗癌剤耐性。癌と化学療法 16: 576~584, 1989
- 13) 山本裕司, 天野富薫, 今田敏夫, 他: 腹膜播種に対する caffeine 併用 CDDP 腹腔内投与に関する実験的研究。癌と化学療法 18: 1325~1831, 1991
- 14) 漆崎一郎: 最新癌化学療法。p.167~175, メディカルレビュー社, 1996

## Caffeine combination chemotherapy for oral squamous cell carcinoma

Kazunari Karakida<sup>1)</sup>, Yoshihide Ohta<sup>1)</sup>, Takayuki Aoki<sup>1)</sup>, Daisuke Watanabe<sup>1)</sup>,  
Hiroshi Yamazaki<sup>1)</sup>, Akihiro Kaneko<sup>1)</sup>, Jiro Sasaki<sup>1)</sup>  
and Keiichi Tsukinoki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Oral surgery, Tokai University School of Medicine, Bouseidai, Isehara,  
Kanagawa 259-1193, Japan

<sup>2)</sup>Department of Oral Pathology, Kanagawa Dental College

Caffeine is known to inhibit DNA repair of cancer cells. The anticancer effects of caffeine increase when it is used in combination with anticarcinogenic agents. We examined the clinical and side effects of treating oral squamous cell carcinoma with intravenous (IV) drips of cisplatin (CDDP), etoposide (VP-16), bleomycin hydrochloride (BLM), and caffeine as a neoadjuvant. CDDP (25 mg) was infused by IV for 2 hours, VP-16 (100 mg) 1 hour, and BLM (20 mg) 16 hours. Caffeine (1,000 mg) was then infused by IV for 18 hours. Subjects were 17 patients with oral squamous cell carcinoma, of these 14 underwent post treatment surgery, and cancer regression was seen in 8 of the 14 (57%). Side effects in the 17 patients were appetite loss (53%), leukopenia (47%), and nausea (29%). Insomnia did not occur. Other side effects were fever (2 cases), paleness (1 case), lip erosion (1 case) and skin eruption (1 case). This regimen has proven useful in treatment, but further work is necessary to determine the most efficacious doses.