

原 著

頭頸部癌化学放射線療法中のG-CSF使用についての検討

耳鼻咽喉・頭頸部外科

田 中 伯 竹 中 幸 則 安 井 俊 道 山 本 佳 史 清 水 康 太 郎
芦 田 直 毅 宮 部 はるか 廣 瀬 正 幸 宇 野 敦 彦

放射線治療科

福 田 礁 一 島 本 茂 利

Usage of granulocyte colony stimulating factor during concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer

Haku Tanaka, Yukinori Takenaka, Tosimichi Yasui, Yoshifumi Yamamoto, Koutaro Shimizu, Naoki Ashida, Haruka Miyabe, Masayuki Hirose, Atsuhiko Uno, Shoichi Fukuda, Shigetosi Shimamoto

Abstract

Usage of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) during concurrent chemoradiotherapy (CCRT) including irradiation of the mediastinum was previously reported to decrease the platelet count to a life-threatening level. CCRT for head and neck cancer (HNC) often includes irradiation of the upper mediastinum. In this study, neutrophil and platelet counts were reviewed in 3 HNC cases in which G-CSF was used during CCRT for febrile neutropenia and compared with those of 15 HNC-CCRT cases in which G-CSF was not used. The neutrophil counts were effectively recovered by G-CSF, but in general, neutrophil and platelet counts moved synchronously, reflecting bone marrow function. Accordingly, the platelet counts were lower in the case of use of G-CSF than in other cases. Although it is still unclear whether irradiating the upper mediastinum enhances the platelet reduction caused by G-CSF, G-CSF should be used carefully when needed during CCRT for HNC.

Key words : head and neck cancer, chemoradiotherapy, granulocyte colony stimulating factor, neutrophil, platelet

要 旨

化学放射線同時併用療法 (CCRT: concurrent chemoradiotherapy) 施行時、縦隔が照射野に含まれる場合に、顆粒球コロニー刺激因子製剤 (G-CSF) の使用による血小板減少の副作用の報告がある。頭頸部癌に対するCCRTでも上縦隔が照射範囲に含まれる場合があるが、当科でCCRTを施行した頭頸部癌患者のうち、発熱性好中球減少症

に対してG-CSFを用いた3名と、同時期にG-CSFを用いずに治療した15例での好中球数、血小板数の変化を比較した。G-CSFは好中球数の回復に効果的で、危険な血小板数の低下はみられなかったものの、好中球数と血小板数の変化はほぼ同期して上下し、G-CSFを用いる必要のあった例では、血小板数も低値であった。上縦隔への照射を含むCCRTでのG-CSFが特に血小板減少を招くかどうかは明らかでないも

の、現状では、CCRT中のG-CSFの使用には注意が必要である。

はじめに

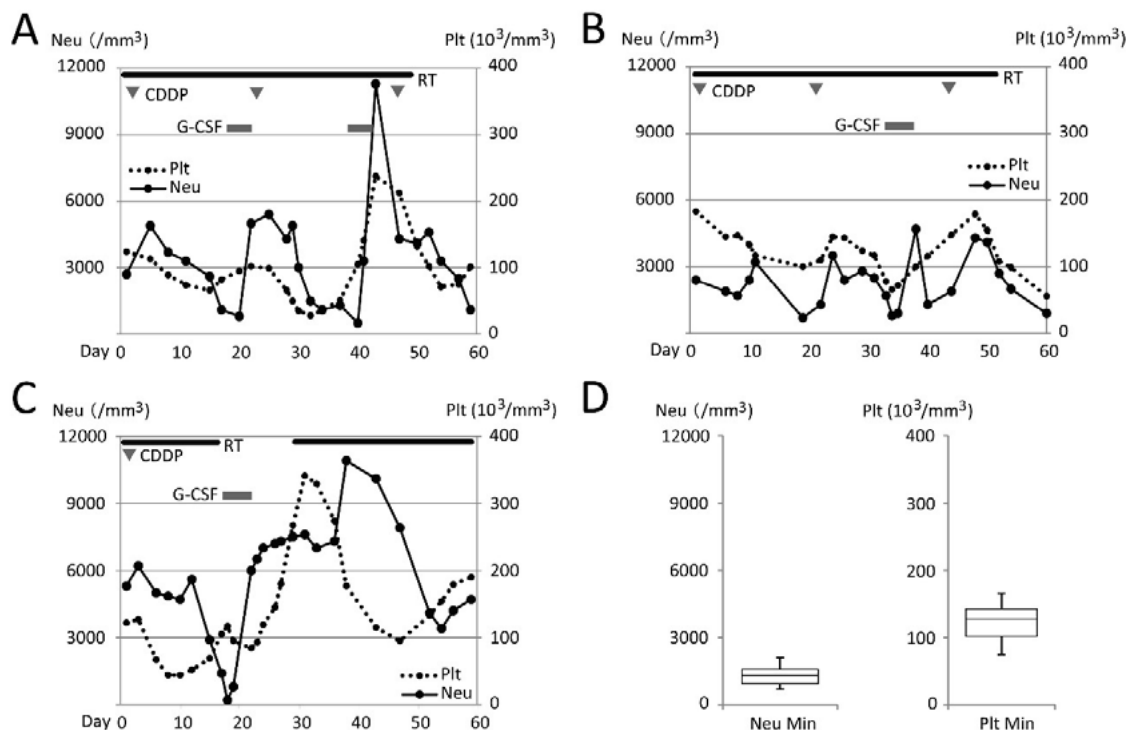
頭頸部扁平上皮癌の治療では、治癒率を高めつつ機能を温存するために、化学放射線同時併用療法（CCRT: concurrent chemoradiotherapy）が重要な選択肢になっている¹⁾。化学療法に伴う好中球減少や悪心嘔吐、粘膜炎による咽頭痛や嚥下障害などの副作用は、放射線治療と同時に行うことでより強く生じるため、CCRT中は副作用に対する支持療法が重要になる。化学療法による好中球減少に対しては顆粒球コロニー刺激因子製剤（G-CSF）が有用であり、適切な抗生物質使用と合わせて重篤な細菌感染症を防ぎ、強力な化学療法を可能としている。しかし、肺癌患者での縦隔への照射を含むCCRT中に、G-CSFあるいは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を用い、重篤な血小板減少や肺毒性を生じた報告^{2, 3)}があり、日本癌治療学会によるG-CSFの使用ガイドライン⁴⁾では、「放射線同時併用化学療法施行時、縦隔領域が照射内に含まれる場合は、G-CSF使用は推奨されない。」と、推奨グレードD（無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる）として記載されている。

頭頸部癌のCCRTにおいても、原発巣の部位により上縦隔が放射線照射の領域に含まれることがある。上縦隔への照射が含まれる場合にG-CSFの投与を避けるべきかどうかについては、特に定まった意見はなく、当科では必要と思われた場合にはG-CSFを用いている。本研究では、2014年度に当科でCCRTを行った症例の中で、経過中にG-CSFを用いた症例とそれ以外の症例を比較し、血小板数を含めた治療の有害事象について後方視的に検討、G-CSFの使用の是非と注意点について考察した。

方 法

2014年4月から2015年6月の間に当科にて頭頸部扁平上皮癌に対してCCRTを施行した症例、18例を解析対象とした。これらの症例について疾患背景と治療内容、好中球数、血小板数の経過を診療記録より抽出し、G-CSF投与群、非投与群の好中球数、血小板数に注目し比較検討を行った。

CCRTのプロトコルは、根治線量の放射線治療（1日2 Gy、週5日）に加えて、シスプラチン80mg/m²を3週に1回、計3回投与した。照射野は40Gyまでは全頸部、40Gy以降は原発巣、転移リンパ節とし、総線量を70Gyとした。全例に有害事象対策として、補液に加え、デキサメサゾン、ファモチジン、パロノセトロン、ホスアプレピタントメグルミンを経



図A-C 症例1 (A)、症例2 (B)、症例3 (C)の好中球数と血小板数の経過。

実線：好中球 (Neu)、点線：血小板 (Plt)、太線RT：放射線期間、灰色三角CDDP：シスプラチン投与日、G-CSF灰色線：G-CSF投与期間。

図D G-CSFを使用しなかった15例の好中球数 (左, Neu Min) と血小板数 (右, Plt Min) の経過中の最低値の分布。

最大値、第1四分位、中央値、第3四分位、最小値を示す。各値は本文中に記載。

静脈的に投与した。

G-CSFの投与は保険収載に規定される通り、化学療法により好中球 $1000/\text{mm}^3$ 未満となり38度以上の発熱の持続がみられた場合に使用した。重篤な有害事象を認めた場合には、化学療法、放射線照射の延期、中止や抗癌剤の減量を行った。

結 果

該当時期の当科において、頭頸部癌原発巣治療のためのシスプラチンを用いたCCRT中にG-CSFを用いたのは3症例であり、G-CSFを用いなかったのは15症例であった。G-CSF使用群と非使用群それぞれの患者背景と治療内容を表1に示した。G-CSFを使用した3症例の経過について下にそれぞれ示す。

症例1：60歳代、男性、中咽頭癌cT2N2bM0および下咽頭癌cT1N0M0を合併。放射線治療は強度変調放射線治療（IMRT）で、上縦隔を含む全頸部の40Gy照射に続いて中下咽頭部に30Gyを照射した。シスプラチン $80\text{mg}/\text{mm}^2$ を放射線治療開始日（Day1）に投与、Day20に39度の発熱があり、好中球数は $800/\text{mm}^3$ であり、発熱性好中球減少症と診断し、G-CSF（フィルグラスチム $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、3日間）と抗生剤（メロベネム：MEPM）を投与した。Day23に2回目のシスプラチンを投与した。以降も誤嚥性肺炎による発熱があり抗生物質治療を継続して要し、Day40に好中球数 $500/\text{mm}^3$ と低下したためG-CSF（3日間）を投与した。Day45に3回目のシスプラチン $80\text{mg}/\text{mm}^2$ を投与し、治療は完遂された。好中球数と血小板数の経過を図Aに示した。血小板数の最低値はDay32の $28 \times 10^3/\text{mm}^3$ であった。

症例2：40歳代、男性、下咽頭癌cT4aN2bM0と食道がん（Mt, cT2N2M0）の合併例。シスプラチン+ドセタキセル+フルオロウラシルによる化学療法（TPF療法）を2コース行った後にCRTを施行。放射線治療はIMRTで上縦隔を含む全頸部に40Gyと、引き続いて中下咽頭部に30Gy、中部食道にも同時期に60Gyが照射された。シスプラチン $80\text{mg}/\text{mm}^2$ を放射線治療開始日（Day1）に投与し、2回目をDay22に投与した。Day33より発熱があり、Day34には好中球数 $800/\text{mm}^3$ で発熱が続いており、G-CSF（3日間）と抗生剤（MEPM）を投与した。Day44にシスプラチン $64\text{mg}/\text{m}^2$ （腎機能低下のため減量）を投与した。好中球数の最低値はDay19の $700/\text{mm}^3$ 、血小板数はDay34で $66 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、Day60で $56 \times 10^3/\text{mm}^3$ と減少していた（図B）。

症例3：70歳代、男性、上咽頭癌cT1N1M0。皮膚筋炎、糖尿病を合併し、ステロイド、インスリン治療を継続していた。放射線治療はIMRTで全頸部に40Gyと上咽頭部に30Gyを照射した。シスプラチン $80\text{mg}/\text{mm}^2$ を放射線治療開始日（Day1）に投与した。Day17に発熱、意識障害が出現、好中球数 $200/\text{mm}^3$ であり、発熱性好中球減少症に伴う敗血症と診断、G-CSFと抗生剤（MEPM）を投与した。敗血症

は改善したが、その後にはシスプラチンの以降の投与は行わなかった。血小板数と好中球数の経過を図Cに示した。血小板数は、好中球が減少してG-CSFを用いるより前に減少（Day8-9、 $44 \times 10^3/\text{mm}^3$ ）がみられたが、その後に回復した。

G-CSFを使用しなかった15例（表1右）には、TPF療法後にCCRTとなった例が2例あり、放射線治療は1例のみが66Gy、他は70Gy照射された。シスプラチンの減量を要したのが2例あり、他は $80\text{mg}/\text{mm}^2$ を3回施行された。CCRT期間中の好中球数の経過では、G-CSF非使用群各症例の最低値は700から $2100/\text{mm}^3$ の範囲（第1四分位950、中央値1300、第3四分位 $1600/\text{mm}^3$ ）にあった。血小板数の経過では、各症例の最低値は 75×10^3 から $166 \times 10^3/\text{mm}^3$ の範囲（第1四分位102、中央値128、第3四分位 $142 \times 10^3/\text{mm}^3$ ）にあった（図D）。G-CSFを使用した症例1～3各々の好中球数と血小板数の最低値は非使用群の最低値以下（好中球数）あるいは最低値より低かった（血小板数）。

G-CSFを使用した全例と、G-CSF非使用群15例のうち喉頭癌1例と中咽頭癌1例を除く13例で、高度の咽頭粘膜炎と経管栄養を要する嚥下困難（Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE ver.4) grade 3）を生じた。抗生剤による感染症治療はG-CSF使用例に加え、G-CSF非使用群中の5例に要した。

表1 患者背景と治療内容

	G-CSF 使用例 n=3	非使用例 n=15
性別		
男性/女性	3/0	13/2
年齢	41-75	46-74
原発部位		
上咽頭	1	1
中咽頭	1	6
下咽頭	1	6
喉頭	0	2
病期分類		
II	1	0
III	1	3
IVA	1	10
IVB	0	2
総照射線量 (Gy)	70	66-70
シスプラチン投与回数	1-3	2-3
先行化学療法		
あり/なし	1/2	2/13
最低好中球数($/\text{mm}^3$)	200-700	700-2100
最低血小板数($\times 10^3/\text{mm}^3$)	28-56	75-166

考 察

日本癌治療学会によるガイドライン⁴⁾、あるいは米国臨床腫瘍学会 (ASCO) によるガイドライン⁵⁾ においても、特に縦隔を照射野に含んだCCRTではG-CSFの使用を避けるよう推奨しているのは、主に1995年に論文化されている一つの無作為化比較試験の結果³⁾ に依っている。この試験では、小細胞肺癌に対しシスプラチンとエトポシドによる全身化学療法と胸部への放射線治療が併用された215人の患者について、GM-CSFを予防的に用いた108人と、用いなかった107名が解析された。この結果、GM-CSFの使用によって、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満 (CTCAE grade 4) となる割合は減るものの、 $1000/\text{mm}^3$ 未満 (grade 3/4) となる割合では変わらず、血小板数が $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満 (grade 3/4) となる割合、 $25 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満 (grade 4) となる割合は有意に高まり、治療中の死亡もGM-CSF使用群で主に肺合併症を原因として有意に高かった (9人に対し非使用群で1人)。また化学療法剤の使用量や治療奏効率、生存率 (観察期間中央値は14と17ヶ月) には有意な差がなかった、と報告されている。他に血小板数の低下を示した報告として、非小細胞肺癌の患者40名にシスプラチン、エトポシド、マイトマイシンによる化学療法と放射線治療を併用し、G-CSFを使用した7名で、使用しなかった例に比べて有意に血小板数が低下したという1992年の報告がある。ASCOのガイドラインでは、これら主に血小板減少の副作用の報告に基づき1994年のガイドライン⁶⁾ から、特に縦隔を含むCCRTについてはG-CSFの使用を避けるよう推奨されており、その後新しい研究結果がない、とのことで基本的に2000年⁷⁾、2006年、2015年⁵⁾ の改訂でも同様の記載が続いている。

比較的最近の肺小細胞肺癌に対するシスプラチン、エトポシドの全身化学療法を併用した放射線治療 (1日1回の照射と2回の照射) の第2相臨床試験の報告⁸⁾ では、38例の患者のうち、13例がG-CSFの投与を受け、そのうち7例 (54%) にgrade 3/4の血小板低下があり、4例が血小板輸血を受けたが、重篤な肺合併症や治療関連死はみられなかったと報告されている。この筆者らは、現在の3次元治療計画に基づいた放射線治療では、G-CSFを使用しても肺毒性を悪化させることはないと思われるが、血小板減少のリスクには注意が必要としている。

一方で、肺癌に対するCCRTでの使用以外では、G-CSFの使用による有害事象増加の報告はない。本邦での乳癌などの34例でのCCRT中のG-CSF投与において、臨床的に問題となる血小板数の減少はみられなかったとの報告もある⁹⁾。

G-CSFによる血小板数の低下の機序は不明であるが、同種骨髄移植を目的とした健康人へのG-CSFの投与でも血小板減少がみられることが報告されている¹⁰⁾。G-CSFを5日間連日投与すると、その後より徐々に血小板数が低下し10日目で最低となって以降回復した。この著者らは、その機序の

仮説として、1) G-CSFによる骨髄系前駆細胞から好中球への分化へ向かう経路がより強められ、巨核球-血小板系への分化が抑制される、2) 前駆細胞が末梢血に多く動員されることで、髄外造血が増加するための変化、の2つをあげている。CCRTでのG-CSFの使用による血小板減少について、ASCOの1994年のガイドライン中の分析⁶⁾ では、G-CSFにより末梢血中に動員された前駆細胞が心臓などで放射線を多く浴びることとの関連を推察し、2000年のガイドライン中では、それら末梢血に動員された前駆細胞は、骨髄に留まるよりも放射線に感受性が高まることが推察されていた⁷⁾。

当科での頭頸部癌に対するシスプラチンを用いたCRTでは、G-CSFを一次予防的に用いることはなく、本研究期間中に用いた3例では、保険収載に規定される通り、化学療法により好中球 $1000/\text{mm}^3$ 未満で38度以上の発熱の持続がみられた場合に使用した。それ以外の症例でも好中球が $1000/\text{mm}^3$ を下回ったことはあったものの、この3例の最低値はいずれもそれ以外の例よりも低く、感染に対する治療とともにG-CSFを使用したことで、症例1と2ではCCRTを休止することなく継続でき、症例3でも放射線治療の休止期間を短縮できた可能性がある。血小板数では、 $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満 (grade 3) となったのは、全18例中で症例1と3のみであり、症例2もその他の15例よりも低い最低値であった。危険な低下と考えられる $25 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満 (grade 4) となった例はみられなかった。図A-Cをみると、好中球数と血小板数の上下動は全体としてよく同期して推移しており、両者ともに骨髄機能の変化を反映したものと思われる。G-CSFは使用直後に好中球数のみを増加させた。症例1～3で血小板数が低くなったのは、好中球数が低い、骨髄機能の低下した症例にG-CSFを用いているからとも考えられる。しかし症例1と3では、G-CSFの使用後に最低値を記録したので関連は否定できない。その他の有害事象に関して、粘膜炎、嚥下障害は、この治療プロトコルでは高頻度にみられ (全18例中16例、89%)、肺炎を含む感染症治療を要することも稀でない (18例中8例、44%)。G-CSFを用いたことによって有害事象が悪化したとは思われなかった。

CRT中にG-CSFの使用を検討する例は、骨髄機能の低下の強い例ということになり、血小板数の低下も同期して生じやすいと思われる。G-CSFによって血小板減少が強まる可能性もある。頭頸部癌治療でも行われる縦隔への照射が特にそれを強めるかどうかは明らかでなく、今回の検討でも臨床的な問題はなかったものの、血小板数の低下は見られた。現状では、頭頸部癌のCRT中に発熱性好中球減少症を生じた場合には、照射範囲、血小板数に注意し、G-CSFを用いる利益の程度をよく検討した上で使用を決定する必要があると思われる。今後の臨床試験での知見が集積されることが期待される。

参 考 文 献

- 1) 日本頭頸部癌学会編：頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版. 金原出版, 東京, 2013
- 2) Momin F, Kraut M, Lattin P, Valdivieso M. Thrombocytopenia in patients receiving chemoradiotherapy and G-CSF for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (meeting abstract) . Proc Am Soc Clin Oncol 11 : 249, 1992
- 3) Bunn PA Jr, Crowley J, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch C, Livingston R. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer : a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 13 : 1632-41, 1995
- 4) 日本癌治療学会編：G-CSF 適正使用ガイドライン 2013年版ver. 2. <http://jsco-cpg.jp/item/30/index.html>
- 5) Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 33 : 3199-3212, 2015
- 6) American society of clinical oncology. American society of clinical oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factor : evidence-based, clinical practice guideline. J Clin Oncol 12 : 2471-2508, 1994
- 7) Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3rd, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines J Clin Oncol 18 : 3558-3585, 2000
- 8) Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, Blackhall F, Califano R, Ashcroft L, Taylor P, Thatcher N, Faivre-Finn C. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial. Lung Cancer 74 : 75-9, 2011
- 9) 関 香織, 唐澤久美子, 草鹿美夏, 上田美緒, 河野真理, 篠田宏文, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫. 化学放射線療法時のG-CSF使用における血小板数の変化. 日本医放会誌62 : S184-5, 2002
- 10) Akizuki S, Mizorogi F, Inoue T, Sudo K, Ohnishi A. Pharmacokinetics and adverse events following 5-day repeated administration of lenograstim, a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, in healthy subjects. Bone Marrow Transplant 26 : 939-946, 2000

