●気管食道科領域における切除不能進行癌の治療について

治癒切除不能下咽頭癌の化学療法

犬山 征夫, 藤井 正人, 田中 寿一
高岡 哲郎, 細田 兵之助, 大築 淳一

Chemotherapy for Unresectable Hypopharyngeal Cancer

Yukio Inuyama, M.D., Masato Fujii, M.D., Juichi Tanaka, M.D.,
Tetsuro Takaoka, M.D., Hyonosuke Hosoda, M.D., and Junichi Ohtsuki, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

In our department, 109 patients with advanced or recurrent head and neck cancer were treated with chemotherapy alone for the past 11 years. Only 3.3% of the patients survived for 5 years. It is quite difficult to get 5-year survivors with chemotherapy alone for unresectable hypopharyngeal cancer. However, we can expect a prolongation of life and an improvement in quality of life with chemotherapy.

From clinical experience, we recognized several combinations in which noncross-resistance was observed. They include UFT+BM therapy (bleomycin, mitomycin C), UFT-M therapy (UFT, mitomycin C)+CP therapy (cisplatin, peplomycin), VMB therapy (vincristine, methotrexate, bleomycin)+CP therapy, VMBM therapy (vincristine, methotrexate, bleomycin, mitomycin C)+cisplatin, etc. English and Japanese literature in terms of chemotherapy for hypopharyngeal cancer was also reviewed. At present, we recommend noncross-resistant sequential chemotherapy consisting of VMP therapy (vincristine, methotrexate, peplomycin) or VDMP therapy (vindesine, methotrexate, peplomycin) and cisplatin containing regimen like CP therapy or cisplatin+5-fluorouracil.

Key words : 下咽頭癌, 化学療法, 多剤併用療法, cisplatin

はじめに

下咽頭癌の治療は従来, 手術, 放射線または両者の併用を中心に行われてきた。しかしながらその5年生存率は20%前後であり, 頭頸部癌の中でもっとも予後不良の疾患とされている。

したがって治癒切除不能下咽頭癌となると, その予後はかなり悲観的であるといわざるをえない。

一方, 最近の化学療法は cell kinetics に基づく多剤併用療法の開発や, cisplatin (CDDP) の登場により目覚ましい進歩を遂げつつある。筆者ら¹⁾は109例の頭頸部進行癌・再発癌に対して化学療法単独による延命効果を評価したが, その5年生存率は3.3%であった。したがって現状では, 治癒切除不能下咽頭癌において5年生存

慶応大学医学部耳鼻咽喉科学教室

別刷請求: 〒160 東京都新宿区信濃町35

慶応大学医学部耳鼻咽喉科 犬山征夫

投稿受付: 1988年5月17日

を期待するのは困難であるが, 少なくとも quality of life の向上を伴った延命効果は期待してよいと考える。そこで本稿においては, 治癒切除不能下咽頭癌に対する化学療法の実際について述べてみたい。

I. 単剤化学療法

頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法は, 最近では新しい薬剤の臨床試験を除いては多剤併用療法が行われることが多い。しかしながら単剤化学療法での効果, 副作用を熟知していないと, 多剤併用療法の効果を十分発揮させることはできない。現在, 頭頸部扁平上皮癌に対する第1選択の薬剤は methotrexate (MTX), bleomycin (BLM) 類, CDDP の3剤とするのが一般的である。しかし, 下咽頭癌に対する単剤化学療法の効果となると, 国内および国外の文献を渉猟してもその資料はきわめて少ない。

表1は下咽頭癌に対する単剤化学療法の効果を示したものである。これによると, CDDP と UFT では数字の上からは下咽頭癌の奏効率が頭頸部癌全体の奏効率を上回っているように見えるが, いずれも下咽頭癌での症例数が少なく信頼性に乏しい。これに対して MTX と peplomycin (PEP) では, 下咽頭癌の奏効率は頭頸部癌全体の奏効率より低い。一般に頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法の効果は口腔癌, 中咽頭癌, 鼻副鼻腔癌に高いことが知られており, 下咽頭癌はどちらかといえばやや低いと考えてよい。

II. 多剤併用療法

1. CDDP を含まない併用療法

表2はCDDPを含まない多剤併用療法を示したものである。まず筆者ら²⁾が開発した VDMP 療法 (VDS, MTX, PEP) は perform-

表1 下咽頭癌に対する単剤化学療法の効果

薬 剤	頭頸部癌全体の奏効率	下咽頭癌に対する効果			
		例 数	CR	PR	奏効率
CDDP第2相試験	26% (19/73)	6	0	2	33%
UFT第2相試験	30% (18/60)	5	0	2	40%
MTX (Bertinoら)*	44% (38/86)	17		3	18%
PEP第2相試験	48% (138/289)	14	0	5	36%

*Carter, S.K. : Seminars in Oncology, 4 : 413-424, 1977より引用。

表2 CDDPを含まない多剤併用療法

報告者・年	化学療法	頭頸部癌全体				下咽頭癌			
		例数	CR	PR	%	例数	CR	PR	%
犬山・他 1977	BLM, MMC	25	0	7	28	2	0	0	0
犬山 1984	VCR, MTX, PEP*	36	6	19	69	1	1	0	100
Price, Hill 1985	VCR, MTX, BLM, 5-FU, hydrocortisone	168		108	64	23		12	52
高岡, 犬山・他 1987	VDS, MTX, PEP**	13	0	3	23	1	0	0	0

*外来用のregimenのためStage I, IIが多い。

**対象のほとんどが進行癌・再発癌である。

ance status が 0 か 1 で, しかも末梢血液所見, 肝機能, 腎機能などに問題がなければ毎週あるいは少なくとも隔週に行いうるので, 1-2 コース行ってみて効果があればさらに続行し, 効果がなければ他の regimen に代えるという使い方が可能であり, first line の化学療法と考えてよい。またこれとほぼ同じ組み合わせの VMP 療法³⁾ (VCR, MTX, PEP) も有用である。これに対し Price-Hill 法⁴⁾ は頭頸部癌全体に対する奏効率が 64% であるのに対し, 下咽頭癌の

それは 52% で比較的高いといえる。しかし本法は投与方法が複雑な上に, 各薬剤の投与量が日本人にはやや過量であるため, 投与に際して若干減量する方が無難であり, second line の化学療法である。BM 療法⁵⁾ (BLM, MMC) も下咽頭癌に対してまだ実績は少ないが, second line の化学療法として考慮する必要がある。

2. CDDP を含む併用療法

1) CDDP と BLM の併用

CDDP と BLM の併用は頭頸部癌に対する

表 3 CDDP を含む多剤併用療法

報告者・年	化学療法	頭頸部癌全体				下咽頭癌			
		例数	CR	PR	%	例数	CR	PR	%
Hong ら 1980	CDDP, BLM	55	11	29	73	13	2	6	62
Glick ら 1980	CDDP, BLM	29	0	14	48	8	0	2	25
Baker ら 1981	CDDP, BLM	113*	8	47	49	24	2	9	46
		76**	11	31	55	15	2	4	40
Peppard ら 1980	CDDP, VCR, BLM	65	16	36	80	10	3	4	70
Spaulding ら 1986	CDDP, VCR, BLM	—				22	1	19	91
Ervin ら 1987	CDDP, BLM, MTX	114	30	59	78	28	8	14	79
Tannock ら 1982	MTX, BLM, CDDP	33	3	17	61	7	0	3	43
Schuller ら 1983	CDDP, BLM, VCR, MTX	53	15	20	66	10	他の部位と 差なし		
Jacobs ら 1987	CDDP, 5-FU	42	16	20	86	8	1	5	75
Bassot ら 1986	CDDP, 5-FU または BLM を追加	313	67	124	61	123	15	31	37
犬山 ら 1986	CDDP, PEP	60	9	28	62	3	0	1	33
細田, 犬山 1987	ADR, CDDP, PEP	34	4	14	53	6	1	3	67

*原発巣。 **頸部リンパ節転移。

CDDPを含む併用としては最初に開発されたものであるが、Hong ら⁶⁾はCDDP 120 mg/m²を第1日目に投与し、第3日にまずBLM 15 U/m²を静注し引き続きBLM 15 U/m²/日7日間持続点滴静注する方法で2コース行い、頭頸部癌全体では55例中complete response (CR) 11例、partial response (PR) 29例で奏効率73%という成績を示した。このうち下咽頭癌では13例中CR 2例、PR 6例で奏効率は62%で比較的良好な成績であった。これに対し、同じ薬剤の組み合わせでもBaker ら⁷⁾はCDDPの投与量も100 mg/m²とやや減量し、しかも1コースしか行わないため頭頸部癌全体の奏効率は49%、下咽頭癌の奏効率も46%と低かった。またGlick ら⁸⁾はCDDPの量を80~100 mg/m²とし2コース行っているが、頭頸部癌全体では48%、下咽頭癌は25%と低い成績を報告している(表3)。

2) CDDP, VCR, BLMの併用

Spaulding ら⁹⁾はCDDP 80 mg/m² 第1日、VCR 1 mg/m² 第3日、BLM 15 mg/m²/日 点滴静注第3~7日に投与するregimenで下咽頭癌22例中CR 1例、PR 19例で奏効率91%という良い成績を示した。一方、Peppard ら¹⁰⁾は同じ組み合わせでCDDPは100 mg/m²に、BLMは30 mgに増量して行い、頭頸部癌全体では奏効率80%、下咽頭癌70%とやはり良い成績を報告している。

3) CDDP, BLM, MTXの併用およびこれにVCRを加えた併用

Ervin ら¹¹⁾はCDDP 20 mg/m²/日 第1~5日、BLM 10 mg/m²/日 第3~7日、MTX 200 mg/m² 第15、22日よりなる併用において頭頸部癌全体では奏効率78%、下咽頭癌でも79%というすぐれた成績を示した。

これに対しTannock ら¹²⁾は併用薬剤は同じであるが異なった投与法で頭頸部癌全体の奏効率61%、下咽頭癌の奏効率43%とかなり劣る成績を報告している。

一方、Schuller ら¹³⁾もCDDP, BLM, MTXにVCRを加えた方法を試みたが、頭頸部癌全体の奏効率は66%、下咽頭癌のそれは他の部位とあまり変わらなかったと述べている。

4) CDDP, 5-FUの併用およびこれにBLMを加えた併用

CDDP, 5-FU療法はアメリカのWayne State Universityのグループ¹⁴⁾¹⁵⁾により開発されたが、このうちCDDP 100 mg/m² i.v. bolus 第1日と5-FU 1,000 mg/m²/日 120時間持続点滴(第1~5日)よりなる併用は現在、欧米では頭頸部扁平上皮癌に対する併用療法としては最も高い評価を受けている。しかし原発部位別の効果は示されていないので、下咽頭癌に対する奏効率は不明であるが、コメントとして部位別による奏効率の差はほとんどないと述べている。一方、Jacobs ら¹⁶⁾は同じregimenにて多施設共同研究を行い、頭頸部癌全体としては奏効率86%(CR率38%)、下咽頭癌では75%(CR率13%)と報告している。最近、わが国でもこのregimenに関する報告が散見されるが、症例数が少なくまだ十分評価できない。筆者の個人的な経験では進行癌・再発癌に関する限り、CDDP, PEP療法を凌ぐ成績は得られていない。またフランスのBassot ら¹⁷⁾は多数例についてCDDP, 5-FUまたはCDDP, 5-FU, BLMの併用について報告しているが、頭頸部癌全体の奏効率は61%、下咽頭癌では37%でさほどすぐれているとはいえない。

5) CDDP, PEPの併用およびこれにADRを加えた併用

CP療法(CDDP, PEP)は筆者ら¹⁸⁾が開発した方法である。その成績は頭頸部癌全体(動注例は除く)では奏効率62%(CR率15%)であるが、下咽頭癌はまだ症例が少なく33%(1/3)であった。さらに最近、筆者¹⁹⁾はCDDP, PEPにADRを加えたregimen(ACP療法)を開発した。このregimenでの成績は頭頸部癌全体では奏効率53%であったが、下咽頭癌に対しては67%(4/6)の成績を得ており、CDDP, PEPよりよいとの感触を得ている。

III. 化学療法の実際

Goldie ら²⁰⁾は、抗癌剤に対する耐性細胞は癌細胞の体細胞突然変異によって生ずるとの考えから、非交叉耐性交代化学療法(non-cross resistant alternating chemotherapy)を開発した。これは交叉耐性のない2つのregimenを仮

にAおよびBとすると、A-B-A-Bというサイクルで交互に繰り返す方法である。この方法は Bonadonna らによりホジキン病に対して MOPP 療法と ABVD 療法による交代療法として行われ、その治療法がすぐれていることが示された。しかし頭頸部癌においては非交叉耐性交代化学療法の妥当性を示す成績は得られていない。

しかし筆者らは化学療法に対する長年の経験から、いくつかの非交叉耐性を示す組み合わせを見出した。その一部を示すと UFT と BM 療法 (BLM, MMC), UFT-M 療法 (UFT, MMC) と CP 療法 (CDDP, PEP), CDDP と UFT, VMB 療法 (VCR, MTX, BLM) と CP 療法, VMBM 療法 (VCR, MTX, BLM, MMC) と CDDP などである。もちろんこれは非交叉耐性がみられる可能性が比較的多いということで、腫瘍細胞が完全に多剤耐性になっている場合は無理である。

そこで実際の薬剤の選択法を筆者らの考えに従って述べてみたい。治癒切除不能症例ということ考えると first line の化学療法としてはまず VMP 療法 (VCR, MTX, PEP) か VDMP 療法 (VDS, MTX, PEP) を行うべきであろう。その理由は CDDP と交叉耐性がみられないこと、およびこの regimen は毎週または隔週ごとに繰り返すことが可能であるので、効果を早く判定できるからである。これにより 1-2 コースの時点で no response (NC) または progressive disease (PD) の場合は CDDP を含む regimen に変更すべきであろう。しかし PR 以上の効果があればそのまま継続し、4-5 コース行つて CDDP を含む regimen に移行する。CDDP を含む regimen としては、CP 療法 (CDDP, PEP) または VDS や ADR を加えた regimen、あるいは CDDP, 5-FU 療法が推奨される。CR になった例では UFT と biological response modifier (OK-432, Krestin, bestatin など) の併用を考慮すべきであろう。これらの治療法はいわば非交叉耐性連続的化学療法 (non-cross resistant sequential chemotherapy) とでも称すべきものである。

一方、CDDP を含む併用を first line の治療とした場合は 1 コース終了時点で少なくとも

minor response (MR) 以上の効果がなければ他の regimen に変更すべきであろう。しかし、もし PR 以上の効果を認めれば少なくとも 3 コースは行い、CR が得られなければ、VMP または VDMP 療法を選び、これも効果がなければ second line の治療として UFT, UFT-M 療法あるいは BM 療法を考える。もし CDDP を含む regimen で CR となれば UFT と biological response modifier の併用を行うというのが基本的な考え方であるが、やはり患者の年齢, performance status, 栄養状態, 合併症の有無, 検査所見などを考慮したうえで薬剤の組み合わせ、投与量、投与ルートなどを工夫しつつ行うべきである。

ま と め

治癒切除不能下咽頭癌の化学療法につき文献的 review に筆者らの経験および考え方を加えて解説した。その基本となる first line の化学療法は、MTX を中心とした VMP 療法または VDMP 療法と CDDP を含む regimen の非交叉耐性連続的併用である。これに second line の治療として UFT, UFT-M 療法, BM 療法, biological response modifierなどを適宜用いるのがよいと考える。以上により、quality of life の向上を伴った延命効果が得られることを期待したい。

本研究の一部は文部省科学研究費 (62570784) の援助によるものである。

文 献

- 1) 犬山征夫, 藤井正人, 田中寿一・他: Quality of life を考慮に入れた頭頸部進行癌・再発癌に対する化学療法の延命効果について. 耳鼻 (印刷中).
- 2) 高岡哲郎, 大築淳一, 犬山征夫・他: 頭頸部癌に対する Vindesine, Methotrexate, Pemetumycin による併用療法の検討. 日耳鼻, 90: 1681, 1987.
- 3) 犬山征夫: 特集・抗癌剤の上手な使い方, 頭頸部癌. クリニカ, 15: 22-27, 1988.
- 4) Price, L.A., Hill, B.T., and Macrae, K.: Increased survival in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck using an initial 24-hour combination chemotherapy protocol without cisplatin: 6 year follow-up. Progress in Clinical and Biological Research:

- Primary Chemotherapy in Cancer Medicine, Vol. 201 (ed. by Wagner, D.J.T., et al.) pp. 159-167, Alan R. Liss, Inc., New York, 1985.
- 5) 犬山征夫, 中島康夫, 浅岡一之・他: 頭頸部悪性腫瘍に対する Bleomycin と Mitomycin の連続的併用療法 (B・M 療法) の効果について, 耳鼻臨床, 70 : 721-727, 1977.
 - 6) Hong, W.K., Bhutani, R., Shapshay, S.M., et al.: Induction chemotherapy of advanced previously untreated squamous cell head and neck cancer with cisplatin and bleomycin. Cisplatin: Current Status and New Developments (ed. by Prestayko, A.W., et al.), pp. 431-444, Academic Press, Inc., New York, 1980.
 - 7) Baker, S.R., Makuch, R.W., and Wolf, G.T.: Preoperative cisplatin and bleomycin therapy in head and neck squamous carcinoma. Arch. Otolaryngol., 107 : 683-689, 1981.
 - 8) Glick, J.H., Marcial, V., Richter, M., et al.: The adjuvant treatment of inoperable Stage III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck with platinum and bleomycin infusions prior to definitive radiotherapy. Cancer, 46 : 1919-1924, 1980.
 - 9) Spaulding, M.B., Kahn, A., Sundquist, N., et al.: Preoperative chemotherapy for hypopharyngeal carcinoma. Laryngoscope, 93 : 346-349, 1983.
 - 10) Peppard, S.B., Al-Sarraf, M., Powers, W.E., et al.: Combination of cis-platinum, oncovin, and bleomycin (COB) prior to surgery and/or radiotherapy in advanced untreated epidermoid cancer of the head and neck. Laryngoscope, 90 : 1273-1280, 1980.
 - 11) Ervin, T.J., Clark, J.R., Weichselbaum, R.R., et al.: An analysis of induction chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. J. Clin. Oncol., 5 : 10-20, 1987.
 - 12) Tannock, I., Cummings, B., Sorrenti, V., et al.: Combination chemotherapy used prior to radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Treat. Rep., 66 : 1421-1424, 1982.
 - 13) Schuller, D.E., Wilson, H.E., Smith, R.E., et al.: Preoperative reductive chemotherapy for locally advanced carcinoma of the oral cavity, oropharynx, and hypopharynx. Cancer, 51 : 15-19, 1983.
 - 14) Decker, D.A., Drelichman, A., Jacobs, J., et al.: Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer, 51 : 1353-1355, 1983.
 - 15) Ensley, J.F., Al-Sarraf, M., and Kish, J.A.: Pretherapeutic identification of prognostically important parameters predictive of tumor response. Head and Neck Cancer (ed. by Vogl, S.E.), pp. 109-124, Churchill Livingstone, New York, 1988.
 - 16) Jacobs, C., Goffinet, D.R., Goffinet, L., et al.: Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer. Cancer, 60 : 1178-1183, 1987.
 - 17) Bassot, V., Brasnu, D., Lacau-St-Guily, J., et al.: Chimiothérapie d'induction dans les cancers des voies aërodigestives par perfusions continues associant cisplatine (C), fluoro-5-uracile (F), bléomycine (B) ou C, F. Ann. Otolaryng. (Paris), 103 : 73-76, 1986.
 - 18) Inuyama, Y., Fujii, M., Tanaka, J., et al.: Combination chemotherapy with cisplatin and peplomycin in squamous cell carcinoma of the head and neck. Auris • Nasus • Larynx (Tokyo), 13 : 191-198, 1986.
 - 19) 細田兵之助, 磯貝 豊, 犬山征夫・他: 頭頸部癌に対する Adriamycin 類, Cisplatin, Peplomycin による併用療法の検討. 日耳鼻, 90 : 1679, 1987.
 - 20) Goldie, J.H., and Coldman, A.J.: Clinical implications of the phenomenon of drug resistance. Drug and Hormone Resistance in Neoplasia, Vol. II, Clinical Concepts. pp. 111-127, CRC Press, Inc., Florida, 1983.