

金澤 丈治
西野 宏
石川 和宏
宮田 守
森田 守*
喜多村 健**

自治医科大学

耳鼻咽喉科学教室

*自治医科大学大宮医療センター
耳鼻咽喉科

**東京医科歯科大学医学部
耳鼻咽喉科学教室

切除不能な頭頸癌症例に対する放射線単独治療と放射線・化学療法併用治療との比較

昭和58年より平成8年までの期間に自治医科大学耳鼻咽喉科を受診した根治切除不能な頭頸部悪性腫瘍患者の検討を行った。切除不能である理由は対象症例51例中38例が広範進展例で最も多かった。初期治療を行った症例のうち放射線単独群17例、放射線・化学療法併用群15例の治療効果、生存期間、副作用、在宅期間、経口摂取可能期間につき検討を行った。放射線単独群と比較し放射線・化学療法併用群の生存期間は有意に延長し、在宅期間、経口摂取可能期間も延長した。一方、副作用は両群間で同様な傾向を示した。この結果より全身状態を十分に考慮すれば放射線・化学療法併用は放射線単独より QOL を下げることなく長期生存を得ることが出来ると考えられた。

キーワード：切除不能例，治療，QOL

はじめに

近年、頭頸部腫瘍においては手術手技の進歩や多角的治療の進歩により治療成績も改善する傾向にある。しかしながら、現在でも初診時すでに切除不能と診断される症例も決して少なくない。また、このような切除不能例に対しては確立された治療方針もないのが現状と思われる。切除不能例のほとんどが不幸な転帰をたどると予想されるが、予後および Quality of Life (QOL) の面からも、どのような治療が優れているかという検討についての報告も少なく一定の見解もない。このため、治療法により予後および QOL に差があるか否かを知るために、今回私共は当科における切除不能例を検討し若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象としたのは昭和58年より平成8年までの期間に当科腫瘍外来で初診時切除不能と診断された新鮮例のうち病歴上追跡調査可能であった51例である。内訳は、男性37例、女性14例、年齢は49歳～79歳で平均66.7歳であった。切除不能理由は、以下の3つに分けられた。

1. 解剖学的に切除が不能であるか切除断端に安全域がなく外科治療は予後を改善しないと判断された症例。すなわち頭蓋底、頭蓋内（海綿静脈洞を含む）あるいは内頸動脈などへの広範な浸潤を認めた症例。（代表例のMRI、ガドリニウム造影 T1 強調画像を図1に示す。）

2. 高齢または合併症による全身状態不良のため手術侵襲や化学療法・放射線治療で予想される副作用に耐えられないと判断されたもの。

3. 頭頸部癌は根治治療可能であったが、重複癌が切除不能であったもの。

上記の分類中、頭蓋底、頭蓋内あるいは内頸動脈などへの広範な進展が認められたもの（以下広範進展例と記す。）が38例と最も多く、全身状態不良のためが7例、重複癌のためが6例であった。実際に解析対象としたのは、51例のうち広範進展例で組織診が扁平上皮癌さらに治療開始時の performance status (PS) が3未満の32症例である。内訳は、男性22例、女性10例、年齢は49歳から79歳で平均年齢は64.1歳であった。部位別では、中咽頭15例（47.9%）、下咽頭12例（37.5%）と、この2つで全体の84%を占めていた。その他、喉頭3例、聴器癌1例、舌1例を認めた。対象症例の TN 分類は、全例 T4 または N3 であり、初診時、遠隔転移を認めた例はなかった。初期治療として行われたのは放射線単独群17例、放射線・化学療法群15例である。放射線単独群と放射線・化学療法併用群の性別、年齢、発生部位はほぼ同様の傾向を示した。放射線単独群は2～3Gy/day、5～10fr/weekで総線量は52.6Gyから62.4Gyまでで平均照射量は58.2Gyであった。一方、放射線・化学療法併用群では同様に2～3Gy/day、5～10fr/weekで総線量は55.8Gyから62Gyまでで平均照射量は59.5Gyであり、併用した

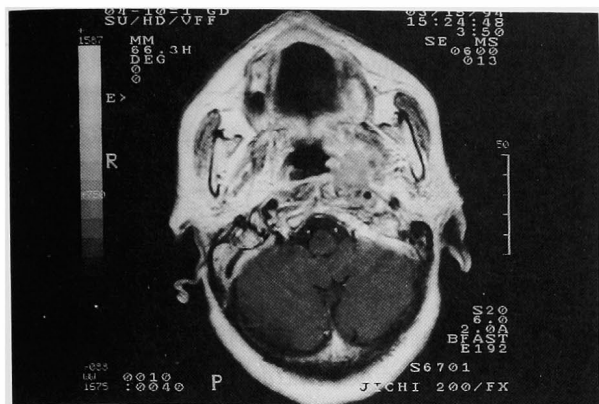


図1 切除不能例(63歳,男性,中咽頭癌)のMRI(ガドリニウム造影T1強調画像)
癌は,内頸動脈を全周性に取り巻き一部椎前葉に進展している。

表1 治療効果

	CR	PR	NC	PD	計
照射		6	6	5	17
照射・化療	2	10	1	2	15
	2	16	7	7	32

(Wilcoxon の符号付順位和検定 * $p<0.05$)

化学療法はシスプラチン ($100\text{mg}/\text{m}^2$, day 1)・5-FU ($1000\text{mg}/\text{m}^2$, day2~5) 併用11例, シスプラチン ($100\text{mg}/\text{m}^2$, day 1)・ペブレオマイシン ($15\text{mg}/\text{m}^2$, day2~5) 併用4例であった。放射線に併用する化学療法は2コース行った。検討項目は1. 治療効果 2. 生存期間 3. 副作用 4. 在宅率 5. 経口摂取可能率である。治療効果は日本癌治療学会の固形癌化学療法直接効果判定基準¹⁾にしたがい初期治療終了後4週間後に判定した。生存期間は初診時より死亡日または生存が確認された最終日までの期間とし, Kaplan-Meier 法により累積生存率を計算した。副作用の検討では治療開始前と終了4週間後のPSを判定し, その変化を比較した。また, 治療開始より終了後4週間以内に出現した放射線治療, 化学療法の代表的副作用である口内炎, 悪心・嘔吐につき日本癌治療学会副作用記載様式²⁾に基づいてGrade分類した。在宅率はQOLを示す指標として生存期間における在宅期間の割合を百分率で示した。経口摂取可能率も在宅率と同様に生存期間における経口摂取可能期間(7分粥を2/3以上摂取できた期間)の割合を百分率で示した。

結 果

1. 治療効果(表1)

表2 Performance Status の変化

	低下	不変	上昇	計
照射	10	6	1	17
照射・化療	6	6	3	15
	16	12	4	32

(Wilcoxon の符号付順位和検定 n.s.)

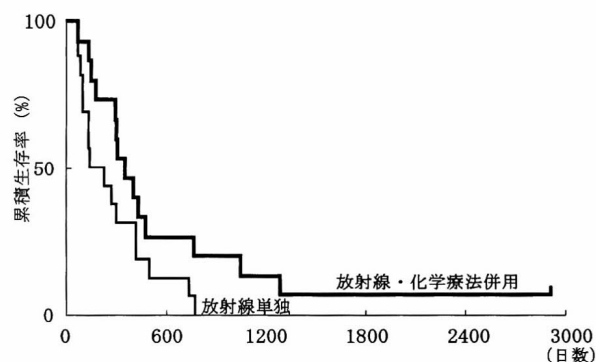


図2 放射線単独群と放射線化学療法併用群の生存曲線
(Wilcoxon 符号付順位和検定 * $p<0.05$)

治療効果は放射線単独群がCRはなく奏効率35.3%に対して放射線・化学療法併用群では奏効率80.0%であり, Wilcoxon 符号付順位和検定で両群間に有意差を認めた($p<0.05$).

2. 生存期間(図2)

生存期間は,放射線単独群が72日から778日に対し放射線・化学療法併用群では74日から2910日であった。このように放射線単独群では365日つまり1年以上の生存が17例中5例(27.4%)のみであるのに対し,放射線・化学療法併用群では15例中7例(53.3%)が1年以上生存し,2910日7年以上の長期生存を得た症例も認められ, Wilcoxon 符号付順位和検定で両群間に有意差を認めた($p<0.05$) (Log-rank 検定: $p=0.057$).

3. 副作用

治療開始時と治療終了4週間後のPSの変化は両群ともほぼ同様な傾向を示した(表2)。直接的な副作用の指標とした口内炎, 悪心・嘔吐の検討では口内炎の程度は放射線単独例は, Grade 1が5例, Grade 2が6例, Grade 3が6例, Grade 4はなく, 一方, 放射線・化学療法併用群では Grade 1が4例, Grade 2が7例, Grade 3が3例, Grade 4は1例であり両群ともほぼ同様な傾向を示した。また, 悪心・嘔吐の程度も放射線単独群が Grade 0が10例, Grade 1が1例, Grade 2が3例, Grade 3が

表3 在宅率（在宅期/生存期間）

	<30%	30-60%	>60%	計
照射	10	6	1	17
照射・化療	6	6	3	15
	16	12	4	32

(Wilcoxon の符号付順位検定 n.s.)

3例であり、一方放射線・化学療法併用群では Grade 0 が5例, Grade 1 が5例, Grade 2 が3例, Grade 3 が2例と両群間でほぼ同様の傾向を示した。

4. 在宅率（表3）

在宅率をそれぞれ30%未満, 30%から60%未満, 60%以上に分類すると表3に示すように両群ともほぼ同様の傾向を示した。

5. 経口摂取可能率（表4）

経口摂取可能率を在宅率と同様に30%未満, 30%から60%未満, 60%以上に分類すると両群ともほぼ同様の傾向を示した。

考 察

当科における切除不能頭頸部悪性腫瘍症例は年間の腫瘍外来患者数のうち約10%を占め決してまれではない。今回の検討で切除不能例の原発部位は中咽頭, 下咽頭が多く, 頭頸部癌の発生率³⁾と比較して際立った差異を認めた。これは Fu ら⁴⁾の報告と同様な傾向であった。このように切除不能例では中咽頭, 下咽頭悪性腫瘍が多い理由としては早期に症状が出にくいこと, 喉頭における甲状軟骨のような癌の進行を防ぐ強力なバリアとしての組織に乏しいこと, リンパ節や遠隔転移を起こしやすいこと, 更には, これらの癌が比較的知られていないこと等が挙げられる⁵⁾⁶⁾⁷⁾。このため, 咽頭領域に精通している耳鼻咽喉科医としては, 切除不能例が中咽頭・下咽頭に多いことを考慮し丹念な検索が必要であろう。

切除不能例に対しての治療法は現在のところ確立していないものと考えられる。このため手術により根治が望めない場合, 放射線治療, 化学療法のそれぞれの単独か併用を行うことが一般的と思われる。切除不能例に対する放射線治療単独例の長期生存率は5%～15%とされている⁸⁾, 一方, 化学療法単独の長期生存率もほぼ同様とされている⁹⁾。これに対し Paccagnell¹⁰⁾らは, 放射線治療単独と放射線・化学療法併用について比較試験を行い放射線・化学療法併用の方が有意差をもって生存率（3年生存率）が高かったと報告している。今回の私共の検討でも放射線単独群より放射線・化学療法併用群の方が有意に長期生存が得られた。しかしながら, 今回の検討例

表4 経口摂取可能率（経口摂取可能期間/生存期間）

	<30%	30-60%	>60%	計
照射	7	5	5	17
照射・化療	4	5	6	15
	11	10	11	32

(Wilcoxon の符号付順位検定 n.s.)

のうち放射線単独群においても放射線・化学療法併用群においてもこれらの治療が根治治療となり得たのは放射線・化学療法例の1例のみであった。このことは, 放射線・化学療法併用は放射線治療単独と比較して, その生存期間は延長しても完治には至らないことを示している。このため, 患者は残された期間をいかに過ごすか, つまりいかにして高いQOLを維持するかが重要と考えられる¹¹⁾。このため治療がQOLに与える影響を考える意味で治療前後の副作用, 在宅期間, 経口摂取可能期間につき検討した。副作用では合併症死を含めた全身的副作用を知る意味で治療前後のPSの変化を比較した。放射線単独群と放射線・化学療法併用群の両群間で同様な傾向を示したが, このことはPSに代表される全身状態の評価を十分に行えば放射線治療に化学療法を併用しても治療の結果全身状態を更に悪化させることは少ないことを示している。更に, 直接の副作用として頻度の高い粘膜炎, 悪心・嘔吐に関しても同様である。また, 末期癌患者は可能なら自力で食事を取ることや, 院外での生活を希望する場合が多いと思われるが, 在宅期間, 経口摂取可能期間の比較でも放射線単独群に比べ放射線・化学療法併用の方が有意に長かった。以上より治療前に十分な全身状態の評価を行えば放射線・化学療法併用群では放射線単独群と比較してPS, 生存期間, 経口摂取可能期間を低下させることなく生存期間を延長させ得ると考えられる。しかし, その一方で, いかなる治療にも副作用が存在し合併症死もあり得る。このため今後切除不能例に対する治療例と無治療例の比較検討が必要と思われる。

ま と め

1. 当科における切除不能例32例を検討した。
2. 発生部位は, 中咽頭, 下咽頭に多かった。
3. 切除不能理由は, 広範進展例が多かった。
4. 治療法では, 十分な全身状態の評価を行うことによって放射線単独より放射線・化学療法併用の方がPS, 在宅期間, 経口摂取可能期間を低下させることなく生存期間を延長させ得ると思われた。

参考文献

- 1) 日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準. 日本癌治療学会誌 20: 934-938, 1986.
- 2) 日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準: 副作用記載様式. 日本癌治療学会誌 20: 951-953, 1986.
- 3) 佐藤武男: 日本における頭頸部癌の罹患推移. JOHNS 7: 541-546, 1991.
- 4) Fu KK, Phillips TL, Silverberg IJ, Jacobs C, Goffinet DR, et al: Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: Update of a North California Oncology Group randomized trial. J Clin Oncol 5: 1410-1418, 1987.
- 5) 佐藤武男: 喉頭癌の病理組織学. 喉頭癌. 佐藤武男編, 金原出版: 89-149頁, 1987.
- 6) 温 永明, 国米秀幸, 前原龍彦, 江浦正郎, 猪川 勉, 他: 頭頸部進展癌症例の臨床的検討. 日耳鼻 91: 1345-1352, 1988.
- 7) 安田豊稔, 五十嵐丈人, 宮田 守, 喜多村 健, 森田 守: T4 症例を減らすために. 耳鼻臨床 補 59: 60-67, 1992.
- 8) Ucmakii A: The treatment of patients with stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. A primary radiation therapy experience in 184 cases. Otolaryngol Clin North Am 13: 529-532, 1980.
- 9) Klima A, Bergmann I, Szepesi S: Multimodality treatment in stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. A long-term follow-up. J Laryng Otol 106: 234-237, 1992.
- 10) Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, et al: Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancer: a study by the Groppo di Stuio sui Tumori della Testa e dil Callo. J Natul Cancer Inst 86: 265-272, 1994.
- 11) 須田啓一, 加納康彦, 稻田高男, 尾形佳郎: 進行胃癌に対する Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin, 5-FU 併用 (EAP-F) 療法. 癌と化療 20: 1791-1795, 1993.

(1999年2月25日受稿 1999年9月2日受理)

別刷請求先: 〒329-0498 河内郡南河内町薬師寺3311-1
自治医科大学耳鼻咽喉科学教室 金澤丈治

A Clinical Study of Inoperable Head and Neck Cancers

Takeharu Kanazawa, M.D., Hiroshi Nishino, M.D., Kazuhiro Ishikawa, M.D.
Mamoru Miyata, M.D., Mamoru Morita, M.D.* and Ken Kitamura, M.D.**

Department of Otolaryngology, Jichi Medical School, Tochigi

*Jichi Medical School Department of Otorhinolaryngology, Ohmiya Medical Center, Omiya

**Department of Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

Thirty-two patients with inoperable head and neck cancer seen at Jichi Medical School Hospital during the period 1978 to 1995 were analyzed. Distribution of the affected site was as follows: 15 cases of oropharynx, 12 of hypopharynx, and 3 of larynx. In order to study a better performance status, prognosis and side effects were compared between radiotherapy alone (17 patients) and combined radiochemotherapy (15 patients). Patients who received the combined therapy survived longer than those patients who received radiotherapy alone. Moreover, high QOL was obtained longer in the combined therapy.

Therefore, we conclude that radiotherapy should be combined with chemotherapy for cases with inoperable head and neck cancer.

Key words: inoperable case, treatment, QOL, head and neck cancer