八尾 和雄
岡本 牧人
中山 明仁
竹田 昌彦
正来 隆
橋本 大門
上條 貴祐

北里大学耳鼻咽喉科

上顎洞癌の治療（北里方式）に用いた術前 8Gy 照射による間質反応の変化と予後

上顎洞癌の治療である北里方式で治療した症例の予後の判定としてリンパ球を主とした小円形細胞浸潤の間質反応の程度を検討し、術前照射 8Gy の間質反応に与える影響からその重要性を述べた。（対象）1976年から2002年までに本法で治療した74症例のうち、(1)術前照射前に組織標本の得られた17例と(2)5年生存例および特定原因死亡例を含む40例である。（方法）(1)評価基準に従った間質反応の変化を術前後の比較で各症例の予後を示した。(2)間質反応の程度と予後を統計学的に検討した。（結果）11.8Gy 照射で間質反応の基準が増強した症例、術前 2+ の評価を術後も維持できた症例、共に良好な経過を認めた。(2)手術標本で 2+ の評価を示した症例に 5 年生存例を有意に多く認めた。（結論）北里方式は、QOL を満たす有効的治療法で、使用する少量の放射線量、化学療法剤量いずれも腫瘍に対する Biological response modifiers と考えられた。ただし手術は肉眼的に腫瘍が認められなくなるまで摘出し、細胞レベルで癌が残存したとしても残存癌細胞の増殖力より、温存した組織中の腫瘍抵抗性が勝るという状態にすることが重要である。

キーワード：上顎洞癌、三者併用療法、間質反応、細胞性免疫能、北里方式

はじめに

上顎洞癌の治療方法は、上顎全摘術、根治照射、多量の化学療法を行うことが一般的であった¹⁾。しかしこの方法による治療では、治療側、被治療側の努力にもかかわらず、予後は決して良い成績ではなかった。さらに上記治療法では、顔面の醜形、構音・咀嚼・嚥下機能の障害、治療後の創部の癒着・悪臭などにより社会復帰が極めて難しく、被治療側の QOL が損なわれる傾向にあった。佐藤ら²⁾により示された集学治療は、以上の問題点を改善するために考え出された方法である。しかし佐藤らの方法は、個々の患者で治療法の程度が異なり、唯一治療を担当する主治医のみが治療に当たることができ、治療側も被治療側も非常な努力を要したことはいうまでもない。特に診察技術は卓越した条件を必要としたと考えられる。教室の高橋³⁾は、その三者併用療法を継承し、思索を重ね、1975年より手術に関しては、慢性副鼻腔炎の手術ができる者ならだれでも手術可能な方法を採用し、また放射線量、化学療法剤の使用量も、腫瘍の進行度、病理組織学的違いに関係なく、画一したやり方として治療をはじめた。いわゆる北里方式

である（図 1）。その成績は、良好であり⁴⁾、2002年までの集計では、累積 5 年生存率が 78.9%（ $n=74$ ）（病期 II（ $n=8$ ）：85.7%、病期 III（ $n=43$ ）：87.6%、病期 IVA（ $n=19$ ）：65.2%、病期 IVB（ $n=4$ ）：0.0%）であった。

今回は北里方式で治療した上顎洞癌の症例で、治療前の生検材料もしくは試験開洞術で得られた標本と術前 8Gy 照射後の手術標本で、両者のリンパ球を主とする小円形細胞浸潤間質反応（以下間質反応とする）を比較するとともに、術前 8Gy 照射後の摘出標本における間質反応を検討し、予後との関係が得られたので報告する。

対象と方法

1976年 7 月から 2002年 3 月までに受診したすべての上顎洞癌 74 例は、画一した北里方式で治療した。治療に際し、本法のそれまでの治療成績、視機能・構音機能・嚥下機能を保持することを説明し、同意を得た。74 症例の TNM 分類（1997, UICC）および病理組織診断は表 1、表 2 に示した。ただし今回の検討では、74 例中 10 例の腺系癌症例は除いた。

*1 CDDP 10mg/回/hr/日, ia, 4日

*2 OK432 50KE/3~5ml 生食水(スポンゼルにしみ込ませて使用)

*3 5Fu 軟膏 250mg (ガーゼにつけて使用)

*4 最近ほとんど行っていない

その他 10%ヘパリンナトリウム1ml/回, 2回/日, im, 4日

図1 我々の上顎洞癌治療方法(北里方式)

表1 74症例のTNM分類(UICC, 1997)内訳

T	N	No	N1	N2a	N2b	N2c	N3	計
T1		0	0	0	0	0	0	0
T2		8	0	1	0	0	0	9
T3		11	2	0	1	0	0	14
T4		17	2	0	0	1	1	21
計		66	4	1	1	1	1	74

表2 74症例の病理組織分類(UICC, 1997)内訳

高分化型扁平上皮癌	: 23 例
中等度分化型扁平上皮癌	: 25 例
低分化型扁平上皮癌	: 13 例
未分化癌	: 3 例
腺系癌	: 10 例

表3 術前生検ないし試験開洞術がなされた17症例のTNM分類(UICC, 1997)内訳

T2N0M0	1
T3N0M0	9
T4N0M0	7
計	17

表4 74症例中5年以上の生存例および全経過観察中に死亡した症例を合わせた40症例のTNM分類(UICC, 1997)内訳

T2N0M0	5
T3N0M0	21
T3N1M0	2
T4N0M0	11
T4N2cM0	1
計	40

検討内容は、以下のごとくである。

1. 北里方式の特徴である放射線総線量16Gyのうち、術前8Gyによる局所への影響を表す問質反応を治療前の生検材料もしくは試験開洞術で得られた標本と術前8Gy照射後の手術標本で比較し、予後との関係を検討した。ただし術前生検、試験開洞術を行った症例は17症例で、5年経過をしていない症例も含めて検討した。そのTNM分類(UICC, 1997)は、表3に示した。年齢の中央値は55.0歳(最小値41歳, 最大値83歳)で、男

性11例, 女性6例であった。問質反応の変化と予後を実例で示した。

2. 5年以上の生存例および経過観察中死亡した症例を含めた40例で、放射線総線量16Gyのうち、術前8Gy照射後のすべての手術標本の問質反応程度を予後と比較検討した。40例のTNM分類(UICC, 1997)は、表4に示した(表3の症例と重複あり)。年齢の中央値は59.5歳(最小値31歳, 最大値83歳)で、男性26例, 女性14例

図 2a 間質反応の評価基準として2+とした典型例
腫瘍細胞巣周囲にリンパ球を主とする小円形
細胞浸潤を認める。

図 2b 間質反応の評価基準として-とした典型例
小円形細胞浸潤を認めず、腫瘍細胞巣周囲
は結合組織よりなる。

図3 17症例の術前照射 8Gy 照射後の問質反応の変化

問質反応が増強した症例および2+を維持した症例は、全例生存した。

であった。

以上の問質反応の程度は、図2aに示すように癌細胞巢全周囲を囲むように多数の小円形細胞浸潤、特にリンパ球浸潤を認める標本を2+、図2bに示すように癌細胞巢周囲に細胞浸潤を認めず結合組織のみである標本を-、その中間を1+と定め、この評価基準に一致した症例数を求めた。ただし評価に用いたHE染色法病理組織標本は、当院病理部で作製した標本を用い、北里方式の特徴である小片として摘出した標本全体の所見を総合して評価診断した。統計学的処理は、 χ^2 検定を行った。

結 果

1. 治療前の生検材料もしくは試験開洞術で得られた標本と術前 8Gy 照射後の手術標本のそれぞれの問質反応の変化と予後

17例の術前 8Gy 照射による局所での問質反応の変化を図3に示した。問質反応増強例は、7例(41%)で、-から1+が1例(T3N0M0)、-から2+が1例(T3N0M0)、1+から2+が5例(T3N0M0: 2例, T4N0M0: 3例)であった。-から1+の1例は、異時発症の両側上顎洞癌例の後発例で非担癌生存であった。-から2+の1例は、左頬部に腫瘍が露出していた症例で、6カ月非担癌生存打ち切り例であった。1+から2+の1例(T4N0M0)は、反対側線形骨洞浸潤例で担癌生存であるが、他の2例は5年生存し、他の2例は5年以下の非担癌生存例であった。不変例は、9例で、-から-が2例(いずれもT4N0M0)、2+から2+が7例(T2N0M0: 1例, T3N0M0: 6例)であった。このうち2+から2+の6例は5年生存したが、-から-の1例は担癌生存と他の1例は9カ月死亡例であった。問質反応抑制例は、1+から-の変化が1例(T4N0M0)あった。この症例は、眼窩外側部より眼窩内へ浸潤し、外方は側頭下窩に及ぶ病期IVA症例で、術後4カ月で眼窩内に再発し、眼球摘出を含めた腫瘍摘出術を行った。95カ月生存例である。

2. 術前 8Gy 照射後の手術標本の問質反応と予後

表5 40症例の術前 8Gy 照射後の問質反応と予後の関係

	2+	1+	-	合計
5年生存例	23	1	4	28
死亡例	3	3	6	12
合 計	26	4	10	40

$$\chi^2 = 12.37, p < 0.01$$

表5に術前 8Gy 照射後の問質反応の評価基準と予後との関係を示した。 $\chi^2 = 12.37$ ($p < 0.01$)であり問質反応の評価基準が2+を認めた23症例が初回治療のみで5年生存(非担癌生存)し、死亡した3例のうち、1例は9カ月局所再発で、2例は異時発症の両側例でいずれも後発側の局所および頸部リンパ節転移の制御不能を原因として死亡した。-を示し死亡した6症例はすべて5年以内に死亡であった。問質反応の評価基準が2+を認めた症例は、5年生存する傾向にあり、-の症例は5年以内に局所再発および頸部リンパ節転移で制御不能となる傾向を認めた。

考 案

高橋により確立された我々の上顎洞癌の治療方法、すなわち北里方式¹⁾の特徴は、第一に手術方法、第二に放射線量および化学療法剂量が少ない点である。

本法の手術はそれまで常識と考えられていた拡大全摘術²⁾を代表とする en-block に摘出する方法ではなく、洞内に占拠する腫瘍を鋭匙、鉗子を用いて、腫瘍内から小片として摘出してくる方法である³⁾。この時最も注意を要することは、腫瘍進展を抑えていると考えられる周囲組織、すなわち筋膜、眼窩結合組織、骨膜、硬膜等を確実に温存することである。同時に肉眼的レベルではあるが手術終了時には術創に腫瘍が存在していないことが重要である。摘出範囲が最小限になることにより多くの症例において、術後の社会復帰に必要となる顔貌醜形の問題は軽減され、眼球の保存、構音・嚥下・咀嚼機能は

保持されることになる。先に述べた腫瘍進展を抑えていると考えられる組織には、細胞レベルで腫瘍細胞が残っている可能性は否定できない。一方で腫瘍細胞と共にこれらの組織中には、腫瘍細胞を排除しようとするリンパ球を中心とした細胞が動員されている可能性も考えられる。しかし北里方式では境界組織は摘出しないため確認ができない。そのためそれに代わる方法として小片として摘出した標本において、たとえば腫瘍細胞巢の周囲にリンパ球を中心とした小円形細胞浸潤が活発に反応している所見が認められた場合には、周囲組織にも同様に細胞浸潤が多く、したがって免疫能が活発に生じているのではないかと予想した。つまり術後の治療過程は、宿主側すなわち術部部の腫瘍抵抗性が残存腫瘍細胞数をとめる必要があるという考えに立って、摘出標本からこの腫瘍進展を抑える組織中の免疫反応の程度を予想しようと考えたのである。本来その部分を生検し確認すべきであるが、上記の考えから、北里方式ではこれを残すことが治療の重要なポイントである以上、摘出して確認することはできない。結果は高橋¹⁰⁾も述べているが、免疫反応が維持ないし増強した症例で予後が良好であった。

次に北里方式の第二の特徴である放射線量および化学療法剤使用量が、他の治療法より少ないことを考える。放射線量に関しては、劉ら¹¹⁾は正常ラットの上顎部に16Gyを分割照射し、その上顎洞粘膜の組織学的検討を行った。結果は照射により好中球の洞内浸潤、粘膜内のリンパ球様細胞浸潤が著明となり、上顎骨の骨髓造血組織の反応性増殖で赤色髄状態に変化し、全体として免疫的防御帯を形成することを示した。またこの変化は、72時間後、および10日後に照射直後より著明であり、再発と遠隔転移の阻害にかかわる所見と報告している。今中ら¹²⁾は、MMJ腫瘍およびEhrlich腫瘍担癌C3H/Heマウスに局所放射線照射により細胞性免疫反応を最も起こしうる線量は、20ないし30Gyとしている。同様に上屋ら¹³⁾は、マウスで照射実験を行い、放射線感受性はリンパ球サブセットの相互細胞間で異なり、感受性の強いサブレッサーT細胞の障害性は強く、相対的にキラーT細胞の数が多くなると報告した。これらの動物実験の報告は、いずれも照射量が比較的少ない量で細胞性免疫能を賦活化ないし維持することを示している。我々の取組癌における外照射治療中の線量に従った血中のリンパ球およびリンパ球のサブセット、NK細胞活性の変化の報告¹⁴⁾でも、リンパ球数、ヘルパーT細胞数、サブレッサーT細胞数が照射量に従って減少したのに対して、細胞障害性T細胞数とNK細胞活性は、20Gyまでは維持あるいは賦活化していることを認めた。ヒトでの同様の結果は、小西ら¹⁵⁾により報告されている。

一方化学療法剤に関しては、時代による推移があり、ランダムイズドスタディーの方法を採用しておらず思案錯誤を繰り返し¹⁶⁾、経験的に安全で治療が望める量を設定したものである。結論として有効性は論じ得ないが、臨床的結果として抗癌剤をBiological response modifiers(BRM)¹⁷⁾として使用している可能性がある。したがって本論文では、術前照射の影響による免疫反応の変化からのみ予後を考察したため、化学療法剤の影響についてはこれ以上言及しない。

以上我々の北里方式は、宿主側の癌抵抗性を維持ないし増強することを念頭にしている。今回は、術前の8Gyといった照射量で、どの程度照射の影響が生じたか、照射前後および照射後の免疫反応で検討した。結果は、照射前に既に免疫反応が旺盛であり、またその反応が8Gyといったわずかな量の放射線量で増強あるいは維持できた症例の予後は良好であった。この結果から術前8Gyの照射量は、細川¹⁸⁾が示したBRMとしての役割を持っていると思われる。終わりに強調しておかねばならないことがある。局所は解剖学的に複雑に入り組んだ部位であるが部分切除とか腫瘍内切除とかいう表現に惑わされず、肉眼的に腫瘍が認められなくなるまで摘出することが肝要である。これによりたとえ細胞レベルで癌が残存したとしても残存癌細胞の増殖力より、温存した組織中の腫瘍抵抗性が勝るという状態をイメージしている。一方病期IVBといった進行癌症例では、免疫反応がまったく認められず、予後が悪いと予想される症例がほとんどである。このような症例に対して、北里方式では十分な成果は得られておらず今後どのような治療を選択するか、どのような免疫学的治療手段を追加するかを課題としている。

結 語

1. 術前および手術病理組織標本で、北里方式における放射線総線量16Gyの内、術前8Gy照射による免疫反応の変化を比較し、増強、維持できた症例は、予後良好であった。

2. 5年以上の生存例およびすべての死亡例の手術標本による免疫反応と予後の関係は、免疫反応が良好の症例で有意に生存例が多かった。

3. 北里方式に使われる術前8Gyの照射は、少量の化学療法と同様にbiological response modifierと考えられた。

4. 北里方式で手術した病理組織標本で免疫反応が不良の症例に対してどのような治療を選択するか、どのような免疫学的治療手段を追加するか、今後の課題である。

文 献

- 1) 三宅浩昭：上顎癌の治療をめぐる諸問題，港北出版印刷：1984：1-11頁，24-29頁，105-118頁。
- 2) 酒井俊一：上顎癌に対する手術，耳鼻臨 1972；65：253-267。
- 3) 酒井俊一，森 望，宮田 徹，伊藤貞人：上顎洞癌併用治療における拡大デネル手術の役割，日耳鼻 1991；94：214-224。
- 4) Sato Y, Morita M, Takahashi H, Watanabe N, Kirikae I: Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses, Cancer 1970；25：571-579。
- 5) 佐藤靖雄，森田 守，高橋廣臣：上顎癌の形態・機能保存治療について，耳鼻 1971；17：89-99。
- 6) 佐藤靖雄，森田 守，Ⅲ，上顎癌 Ⅱ，併用療法における治療効果，癌の臨床 1977；23：1118-1123。
- 7) 高橋廣臣，岡本牧人，鈴木 徹，斉藤 彰，八尾和雄，他：上顎癌の治療成績，3年治療とその治療に影響する臨牀的，病理組織学的因子について，日耳鼻 1981；81：868-876。
- 8) 高橋廣臣，岡本牧人，八尾和雄，船本勝英：上顎癌の治療成績—とくに放射線照射との関連について—，耳鼻臨床 1991；補42：168-173。
- 9) Yao K, Takahashi H, Okamoto M, Inagi K: Treatment of maxillary sinus carcinoma: five year results, Am J Rhinol 1996；10：313-317。
- 10) 八尾和雄，高橋廣臣，岡本牧人，船本勝英：北里方式による減量手術を中心に，頭頸部腫瘍 1993；19：36-40。
- 11) 劉 曉嵐，太田顕成，松林 隆，高原 卓，上原峰子，他：16Gy 分割照射によるラット上顎部への影響，北里医学 1995；25：173-177。
- 12) 今中 一文：腫瘍に対する放射線局所照射と免疫細胞反応について—MM46腫瘍および Ehrlich 腫瘍細胞 C3/He マウスを用いた酵素組織化学的検討—，日本医放会誌 1983；43：355-369。
- 13) 土屋武彦：局所照射における免疫作用の役割，1，抗腫瘍細胞免疫について，日本医放会誌 1976；36：922-929。
- 14) 八尾和雄，高橋廣臣，岡本牧人，船本勝英：喉頭癌細胞性免疫能におよぼす放射線照射量の影響，耳喉頭頸 1993；65：813-818。
- 15) 小西淳一，御前 隆，小野公二，高橋正治，阿部光幸，他：放射線治療による悪性腫瘍患者免疫関与細胞の変動について—特に Natural Killer 活性について—，日本医放会誌 1983；43：1415-1425。
- 16) 佐藤靖雄，森田 守，高橋廣臣，安河内 浩，林 進武，他：頭頸部腫瘍に対する抗癌剤局所療法の検討，癌の臨床 1965；11：170-176。
- 17) 細川真澄男：化学療法と DRM，臨床 1988；42：765-772。

本論文の投稿にあたり臨牀的ご指導を賜った北里大学医学部耳鼻咽喉科名譽教授，高橋廣臣先生に感謝いたします。

本論文の要旨の一部は，第41回日本鼻科学会総会シンポジウム（2002，広島），第27回日本頭頸部腫瘍学会（一般口演）（2003，金沢）で発表した。

（2003年7月17日受稿 2003年11月7日受理）

別刷請求先 〒228-8555 相模原市北里1-15-1

北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室 八尾和雄

Change of Reactive Small Round Cell Infiltration in the Stroma after Pre-operative 8 Gy Irradiation Using Treatment to Maxillary Sinus Carcinoma with Kitasato Method and Prognosis According to the Change

Kazuo Yao, M.D., Makito Okamoto, M.D., Muijin Nakayama, M.D.,
Masahiko Takeda, M.D., Takashi Masaki, M.D., Daimon Hashimoto, M.D.,
and Takahiro Kamijo, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa

[Purpose] In this paper, we report the results of studying the degree of reactive small round cell infiltration in the stroma as a prognostic indicator of maxillary sinus carcinoma treated with the Kitasato method and the effect of preoperative irradiation at 8 Gy on infiltration in the stroma.

[Subjects] Out of 74 patients who had been treated with this method in the 27 years from 1976 to 2002, the following patients were enrolled in this study: (1) 17 patients from whom tissue specimens could be obtained with biopsies or probe antrotomies before preoperative irradiation, and (2) 10 patients from whom tissue specimens could be obtained after preoperative irradiation including those who survived five years and who died of a specific cause.

[Method] We classified the pattern of distribution of small round cell infiltration in the stroma into three degrees.

(1) Stromal infiltration was compared before and after the operation to recognize the prognosis for each patient based on the pattern of distribution of small round cell infiltration in the stroma. (2) The correlation between the degree of stromal infiltration and prognosis was studied statistically.

[Results] (1) Both the patients with increased stromal infiltration and those postoperatively preserving a preoperative score of 2+ with irradiation at 8 Gy had a good prognosis. (2) The five-year survival rate for patients was significantly higher in those with a score of 2+ for their tissue specimens.

[Conclusion] The Kitasato treatment method is effective and improves the QOL of patients with maxillary sinus carcinoma. The prognosis was good in the patients with increased or preserved stromal infiltration. The low-dose irradiation and chemotherapy used in combination seemed to be biological response modifiers.

Keywords: maxillary sinus carcinoma, combined therapy, stromal reaction, cellular immune activity, Kitasato method