COMBINED THERAPY OF SURGERY, RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY
ON CANCER OF THE MAXILLARY SINUS
—A REPORT OF 66 CASES TREATED BY THE APPLICATION
OF ANTICANCEROUS OINTMENT—

HARUMI SUZAKI, M.D.

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine The University of Tokyo, Tokyo

(Director: Y. Sato, M.D.)

Since 1963, the combination of surgery, radiotherapy, and chemotherapy was used for malignant tumours of the paranasal sinuses. This method reduced the rate of local recurrences and improved survival rate. Maxillary resection has not been performed even on the advanced cases since August 1965.

At present, to eradicate the cancer without excessive destruction of structures and functions, irradiation (average 800 rad), maxillary antrotomy and tumour removal, regional application of anticancerous ointment following day-by-day removal of necrotic tissue are our routine treatment even for the advanced cases.

In this paper, recent 66 cases, treated with this therapeutic regimen, were compared with 45 cases treated by arterial infusion of 5-FU and BUdR.

The conclusions are as follows;

1. The planning of treatment in the combined therapy on the cancer of the maxillary sinus should be determined according to clinical findings in each case. Antrotomy and tumour removal, repetitive removal of the necrotic tissues were performed with regional application of anticancerous ointment. As the result, arterial infusion of the anticancer drugs is now not necessary and average irradiation dosis have decreased to 800 rad in most cases.
2. In non-infused group, the residual tumour or the recurrence was successfully treated by the removal of the lesion.
3. In some cases, further irradiation under inhalation of the mixed gas (5 percent CO₂ and 95 percent O₂) and removal of the necrotic tissues were performed. Thus, in most patients preservation of the eyes, the palate, and the skin of the cheek were possible.

A80—1391—33399

上顎癌三者併用療法の現況

—非動注66例の検討—

東京大学耳鼻咽喉科教室（指導：佐藤靖雄教授）

洲 崎 春 海

I 緒 言

頭頸部領域は他科とくらべて呼吸、発声、摂食など人間が社会生活を営むための重要な機能を持ち、しかも顔

を形成しているから、この部に発生した腫瘍の治療にあたっては、癌の根治が前提であるが、同時に形態と機能の保存にも考慮を払う必要がある^{1)~6)}。

本邦における頭頸部腫瘍の代表的なものは、喉頭癌および上顎癌である。上顎癌を中心とする鼻副鼻腔悪性腫瘍が頭頸部悪性腫瘍のなかで占める割合は、東京大学耳鼻咽喉科（1962～1972年）の統計²³⁾では25%と第2位（第1位は喉頭癌27%）であったが、1974年度の人口動態統計⁷⁾によれば、年間喉頭悪性腫瘍は966例、上顎癌を中心とする鼻副鼻腔悪性腫瘍は1034例の死亡が報告されている。これらのほとんどは癌腫であり、死亡者数では後者が頭頸部悪性腫瘍中第1位を占めていることがわかる。癌治療の要は早期診断、早期治療といわれているが、喉頭癌は自覚症状が比較的早期に現われることやその発生部位的関係から早期診断、早期治療も比較的实施可能であり、従って予後も比較的良好である。一方上顎癌には早期診断のきめてとなるものがなく、腫瘍が大きくなって上顎洞骨壁を破壊したのちに症状が初発することが多いことなどから早期発見が極めて困難であり^{8)～12)}、しかも腫瘍の浸潤方向によっては重要な器官を侵して治療操作が困難な場合が多いことなどから、予後の悪い疾患とされている^{13)～16)}。

上顎癌の治療法は、最初に上顎全摘出術を行った Gensoul¹⁷⁾ (1827) にはじまるフランス、ドイツにおける手術を基にした治療法と、Holmgren¹⁸⁾ (1928) にはじまるスエーデン、イタリアにおける放射線治療を軸にした治療法の流れとがあって¹⁹⁾、従来手術および放射線を中心として発達してきたが、1950年に Bierman²⁰⁾ および Klopp²¹⁾ が全く別個に Nitrogen mustard を動脈内に注入し好結果を得たと報告して以来制癌剤の化学療法が注目され、近年各種制癌剤の出現、またその投与法の改良により、局所により高濃度に薬剤を到達させるように工夫された制癌剤の腫瘍支配動脈内注入療法（以下動注法と略す）が確立され、癌に対する化学療法も手術療法、放射線療法に次ぐ有力な治療法になった。

癌を除去、消失させる点からは上顎全摘出術が主体であるが、5年生存率は50%をこえた報告はなかった。しかし、放射線療法、開洞手術も含めた局所清掃および制癌剤による局所化学療法の三者併用療法²²⁾の出現以来治療概念も変革を遂げ、形態と機能を保存し、しかも治療成績が著しく向上してきた（第1表）。

現在、われわれの教室では、広範腫瘍進展例でも癌の根治と同時に形態と機能を保存して社会復帰させる目的で、放射線療法と開洞減量操作も含めた局所清掃および制癌剤軟膏塗布の局所化学療法の三者を同時に併用している。すなわち、腫瘍の臨床所見に応じて減量操作や

表1 諸家の上顎癌治療遠隔成績

手術を主体としたもの					
報告者	治療機関	治療期間	例数	5年生存率	
浅井 良三 ²³⁾	京大	1946～1957	136	12/62	19%
河田 政一 ²⁴⁾	九大	1946～1961	250	27/85	32%
北村 武 ²⁵⁾	千大			25/62	40%
河辺 義孝 ²⁶⁾	名大	1951～1960	135	25/77	32%
奥田 兼三 ²⁷⁾	阪市大	1957～1967		5/87	6%
山下 久雄 ²⁸⁾	癌研	1946～1963	340	68/192	35%
栗田口省吾 ²⁹⁾	弘前大	1947～1967	230	31/200	16%
酒井 俊一 ³⁰⁾	阪大	1957～1967	292	34/163	21%
松浦 鎮 ³¹⁾	国立がんセンター	1962～1966	107	8/22	36%
志水 雄輔 ³²⁾	神大	1959～1968	331	29/91	32%
三宅 浩郷 ³³⁾	慶応	1952～1968	94	23/79	29%
三橋 重信 ³⁴⁾	久留米大	1960～1970	79	29/66	44%

三者併用療法を取り入れたもの

報告者	治療機関	治療期間	例数	5年生存率	
三宅 浩郷 ³³⁾	慶応	1957～1968	21	(8/21)	38%
斉藤 等 ³⁵⁾	京府大	1966～1970	30	6/15	40%
小野 勇 ³⁶⁾	国立がんセンター	1962～1970	41	(22/41)	54%
岩嶋恵美子 ³⁷⁾	東大医大	1966～1974	52	(9/14)	64%
佐藤 靖雄 ¹⁾	東大	1965～1971	77	42/77	55%
佐藤 靖雄 ¹⁾	東大	1965～1971	59	(46/59)	77%
酒井 俊一 ³⁵⁾	阪大	1967～1969	25	9/25	36%
三橋 重信 ³⁴⁾	久留米大	1960～1970	30	18/24	75%
佐藤 靖雄 ⁶⁾	東大	1971～1976	45	34/45	76%

() 内は3年生存率

局所清掃を積極的におこなうと、あえて動注を併用しなくても、制癌剤軟膏塗布併用で済む症例が少なくない。そこで本論文では、私共の教室において治療した上顎癌の症例で、最近の制癌剤軟膏塗布の局所化学療法は併用したが非動注の三者併用66例の成績を検討した。

Ⅱ 対 象

1968年より1976年までの9年間に、東京大学耳鼻咽喉科において治療した上顎癌の症例の年度別照射量を第1図に示す。第1図で、最近の動注の代りに制癌剤軟膏塗布を併用した66例（以下非動注群と略す）を対象とした。5-fluoro-uracil（以下5-FUと略す）と5-bromo-2'-deoxyuridine（以下BUdRと略す）の動注を併用し5年以上経過した45例（以下動注群と略す）の成績は、1976年5月の頭頸部腫瘍研究会で森田が報告したが、これを対照として、対象群の照射量と予後、一次治療終了時の

腫瘍残存率，既治療別治療効果，後処置別治療効果，治療効果の少ない症例に対する処置などを検討した。

第1図 各症例の年度別照射量

- 印: 5FU・BUdR を動注して腫瘍が変性脱落する過程に応じて清掃した対照の動注群45例
 ×印: 減量操作して併用療法中に局所清掃した減量動注群
 ●印: 減量操作はしたが動注を併用しなかった対象の減量非動注群66例

Ⅲ 成 績

1. 照射量

動注群，非動注群の照射量をみると(第2図)，両群とも照射量のばらつきはみられるが，対照の動注群の平均照射量は3,000 rad であり，第2図には示していないが1971年以後の積極的に減量操作した動注群の平均照射量は1,400 rad であった。治療操作の向上とともに照射量は減少した。非動注群の平均照射量は800 rad であった。両群ともに少ない照射量ほど死亡例が少ない傾向であった。

2. 一次治療終了時の腫瘍残存・消失

既治療例や肉腫症例は統計に含めないのが原則であるが，治療法を示唆した一つの因子であるため，あえて初診時所見で癌腫の TNM 分類に準じて T をつけた。腫瘍進展度別では，T 1, 2 例は動注群 13/45 例 29%，非動注群 11/66 例 17%と動注群に多く，T 4 例は 6/45 例 13%，16/66 例 24%と非動注群に多かった。しかし，T 3 例は 26/45 例 58%，39/66 例 59%で，両群とも差はなかった。一次治療の終了時に腫瘍がまだ残存していたか，すでに消失していたかを腫瘍進展度別にみると(第2表)，動注群にくらべて非動注群では治療配量が少ないこともあって併用療法終了時の腫瘍残存例が多く，これも腫瘍進展度によって左右される傾向があった。

第2図 照射量と予後

第2表 腫瘍進展度と一次治療終了時の腫瘍残存，消失

	非動注群 66 例		動注群 45 例	
	残存	消失	残存	消失
T 1, 2 : 11	5 ₁₀	2 ₂	19 ₅	26 ₆
T 3 : 39	26 ₇	13 ₁	26 ₆	13 ₂
T 4 : 16	13 ₃	3 ₁	6 ₂	3

小数字は死亡例

第3表 非動注群の照射回数と腫瘍の残存，消失

テレコバルト 1 回: 200 rad

非動注群				5 回照射	5 回照射<	計
66 ₁₂						
残存	消失	T 1, 2	残存	3	2	5
			消失	4	2	6
44 ₁₀	22 ₂	T 3	残存	12 ₃	14 ₁	26 ₇
			消失	7	6 ₁	13 ₁
		T 4	残存	5 ₁	8 ₂	13 ₃
			消失		3 ₁	3 ₁

小数字は死亡例

そこで、非動注群を5回以上照射とそれ以下に分けて腫瘍の残存・消失を比較すると(第3表)、前者、後者ともに腫瘍の残存対消失は約2対1で差がなく、照射量が少ないと残存量が多くなるとはいえない。T4例で5回以上照射は5例とも腫瘍残存であったが、これはすでに治療をうけていて洞内に壊死が充満していたり、外来清掃ですんだものもあったためである。

3. 既治療別治療効果

既治療別に比較すると(第3図)、狭義の新鮮例は両群とも約1/4であった。治療例が両群とも多く、約1/2弱あったが、その内容は三叉神経痛として鎮痛ブロックをつづけていたり、全身的にステロイドやワクチンなどを投与されていた症例である。他に、上顎洞開洞や照射、および両者の併用、さらにこれらに加えて化学療法をうけていた症例もあった。手術、照射あるいは化学療法と多くの治療をうけていた症例に死亡例が多い傾向があったが、治療配量の少ない非動注群は動注群とくらべてこの傾向が少ない。

4. 非動注群の組織分類

非動注群66例の組織分類(第4表)では、扁平上皮癌が47/66例71%と多く、また一次治療時は壊死のみで再発腫瘍から組織診が確定(扁平上皮癌8例、腺癌2例)

第3図 既治療別治療効果

したもの、同一腫瘍塊で腺癌と扁平上皮癌が混在(1例)しているもの、一次治療時は線維肉腫で再発腫瘍は類上皮癌と組織像が変わったもの(1例)があった。その他、腺癌、腺様のう胞癌、リンパ上皮腫などの癌腫、神経線維肉腫、嗅糸性神経芽細胞腫、軟骨肉腫などの照射抵抗性腫瘍と多彩であった。また、悪性黒色腫や線維肉腫などは動注併用が有効なものが多いが、腫瘍が局限している症例ではあえて動注を併用しなくて経過良好のものもある。

5. 再発

非動注群の再発時期と部位件数をみると(第5表)、腫瘍進展例でも一次治療で眼球、口蓋、顔面頬皮膚も保存しているが、再発は腫瘍進展部、残存部よりもむしろ健

第4表 非動注群の組織分類

	例	処 置	
		再	再三
扁平上皮癌	47	28	15
壊死<扁平上皮癌	8	2	2
腺癌	2		
線維肉腫-類上皮癌	1	1	1
骨肉腫	1	1	1
嗅糸性神経芽細胞腫	1	1	1
腺癌	3	1	
腺癌+扁平上皮癌	1		
腺様のう胞癌	3		
神経線維肉腫	2		
リンパ上皮腫	2		
線維肉腫	1		
悪性黒色腫	1		
軟骨肉腫	1		

第5表 非動注群の再発時期と部位件数例

部 位			3月	6月	1年	2年	
頰 前 軟 部	22		7	8	3	2	2
中鼻甲・篩骨	9		4	3	1	1	
口 蓋 齒 肉	8		3	2	2	1	
洞 側 後 部	8		3	2	2	1	
中 隔	6		2	2	1	1	
眼	5		1	2	1	1	
前 頭 洞	3		1		1	1	
反 對 側 頰	3				2	1	
口 唇	2		1	1			
頰 部 轉 位	7		3	2	2		

常部と考えた箇所にも発生している。これも、併用療法は再発腫瘍を限局化させる傾向があるため早期に発見して外来処置ですんだものが多かった。どうしても照射が必要な症例には、照射野をしばり、追加照射量も初回照射量とあわせて4,000 rad 以下につとめた。同一症例でくりかえし10回も歯肉部、反対側上顎、前頭部、また中隔や口蓋にも再発したが、しつこく処置して社会復帰をつづけている症例もある。

6. 後処置別治療効果

動注群、非動注群の後処置を比較すると(第4図)、後処置必要例が動注群は45例中35例77%、非動注群は66例中50例76%あり、頻度は両群とも差がなかった。また、その治療操作は、外来清掃か手術的に腫瘍を鉗除してすんだ症例の成績はよいが、照射が必要な例に死亡例が増加した。後処置が多種になるほど死亡例が増加したが、非動注群ではこの傾向が少なかった。

7. 難治例に対する二次的処置(混合ガス常圧下吸入時照射)

一次治療後も再発をくりかえし、外来清掃や鉗除で治りにくい症例に対しては、1968年より混合ガス(5%炭酸ガス+95%酸素)吸入下照射³⁹⁾を行っている。両群

の、その照射回数と効果をみると(第6表)、腫瘍の残存や周囲組織の反応が強く壊死も生ずるので、この際、徹底した局所清掃を併用した。その結果、難治症例においても数回の照射で腫瘍が制御できて、眼や口蓋また頬部皮膚を保存できた。

第6表 混合ガス吸入下照射

照射回数 (500rad)	非動注群				動注群			
	例	消失	残存	壊死	例	消失	残存	壊死
	31	22	4	5	38	23	7	8
8					4	2	1	1
6	9	5	1	3	9	5	2	2
4	8	6	1	1	12	7	2	3
	14	11	2	1	13	9	2	2

Ⅳ 考 按

上顎癌は、我が国で開発された三者併用療法によって治療成績が格段に向上し、また形態と機能を保存して社会復帰している症例が多い。現在、上顎癌三者併用療法はかなり普遍に行われるようになったが、その内容は各治療機関においてことなり、それぞれの方法が試みられている。

毛利⁴⁰⁾は、東大式治療法²²⁾もしくは東大式治療法に準じた治療法を施す場合は、その後の臨床所見が重要であり、再発が確認されたら上顎全摘術に切替えるべきであり、その時期を失ってはならないと述べている。松川⁴¹⁾は、Bleomycin (以下 BLM と略す) 150~200 mg または 5-FU 4,000~5,000 mg の動注、照射 3,000~4,000 rad を単独または併用で行った後、治療前の腫瘍の浸潤範囲を考慮した根治的摘出術を行うのがもっとも妥当であると述べている。斎藤³⁵⁾は、従来の方法に比し、BUdR・5-FU動注+照射+局所清掃は良い方法であるが、6,000~7,000 rad 照射、二次処置としての上顎全摘術が必要であると述べている。三橋⁴²⁾は、三者併用療法(5-FU 使用)を術前処置として行い、その後に治療前の浸潤範囲に応じた根治的手術を行うのがもっとも良いとしている。佐竹⁴³⁾は、三者併用療法は良い成績を得たが、腫瘍進展例では上顎全摘出術が必要であると論じている。小倉⁴³⁾は、非手術的三者併用療法と手術を中心にした治療を比較検討し、現況では三者併用終了後に適応を選んで手術を加えるのがよいと結論している。志水⁴⁴⁾は、術前短期大量照射(1回600 rad を5回、10日間で3,000 rad)と同時に5-FU を2,500~5,000 mg を10日間で動注

第4図 再・再三処置別治療効果

(one-shot) し、治療後1週間以内に前処置前の腫瘍浸潤部位を対象に拡大手術を行うという三者併用療法をT3症例に行った結果、治療成績が著しく向上したが、なお手術療法が主体になると考えている。鎌田⁴⁵⁾は、三者併用療法の有用性を認めるが、最近では一層手術の比重を大きくしていると報告している。酒井¹⁰⁾は、年代別に放射線量においても薬剤量においても一定のプログラムに基づいて controlled study を施行して、その最善の組合せを見出すべく努力し、現在は放射線と5-FU持続動注を軸として必要に応じて上顎全摘出術を含む手術を組み合わせることにより可及的保存的に治療を行っている。また、trial として最近ではBUdRと5-FUの混合持続動注を施行した結果、5-FU単独動注の従来のものに較べて、成績は必ずしも向上を示していないと述べている。橋¹⁷⁾は、照射またはBLM併用ないし単独動注後に手術を行い、さらに後照射を行ったものが5年以上生存率で優れているとしている。岩嶋³⁷⁾は、三者併用療法または二者併用後に空洞化した局所に低線量率腔内照射を行い好成績を得たと報告している。広戸¹⁸⁾¹⁹⁾は、東大式三者併用療法を行っても、残存腫瘍は厚い結合組織層の内部に埋没し、6ヶ月以上経ってから再発することが多いので腫瘍の摘出手術は必要であると考えている。そこで、九大式治療法として照射の途中で手術を行う方式を提示している。すなわち、上顎洞前壁試験開洞、試切を行い、BUdRの持続動注(1日500mg)、5-FU 250mg静注、⁶⁰Co 2,000rad照射を行い、⁶⁰Co 3,000radの時点で3週間の休止期の後にsalvage operationを行い、その時の病理像が下里の分類⁵⁰⁾でIVの場合には、その後の照射は行わないで経過をみる。III以下の場合には、適宜照射を追加する。また、5-FU使用の場合には、その細胞内とりこみを促進するためVitamin A 5万単位宛筋注を併用している⁵¹⁾と述べている。

このように、三者併用療法は各治療機関で広く行われ、上顎癌の治療成績を著しく向上させているが、その内容が上顎全摘或部分切除を前提とした術前処置や、脳腫瘍に実施されているBAR療法(BudR-Antimetabolite continuous intra-arterial infusion-Radiation therapy)⁵²⁾と混同されているものもある。また、併用療法後の再発を懸念して上顎全摘やsalvage operationを行うなど三者併用療法を正しく評価していない向も少なくない。再発は限局化の傾向があるし、適予をおかないで外来清掃するなど再発処置は併用療法と表裏一体である。発病前と同じ生活を楽しくつづけさせるが、生存率の延長と

もに放射線誘発癌などの治療後障害の周題もあるため、長期展望下に治療配量を個々の症例について考えるので、TNM分類で治療配量をきめるとか、薬剤や照射の方法の如何、また併用療法後手術の要否などをきめるのでもない。この治療法は、癌の治療効果というよりも癌患者を治すことに目標をおいたもので、癌治療の既成の概念を変えたものであるといつてよい。原病巣を手術的に周囲組織をつけて広範囲に摘出するとか、癌組織が消失するまで根治線量を照射したり、あるいは癌細胞の世代周期を考慮して長期間持続的に制癌剤を動注するなど、各種の治療法をそのまま併用するとか、これら三者を順次使用するのではない。個々の症例の臨床所見と経過を重要視して、放射線療法と局所化学療法、および開洞減量操作も含めた局所清掃の三者の長所を適宜組合せて併用しながらその症例にもっとも適した治療配量をきめ、社会復帰させながら長期間経過を観察して、再発や合併疾患を早期に発見して処置するものである。

われわれの教室では、1963年より上顎癌三者併用療法を実施している。しかし、その内容すなわち薬剤、使用量、照射線量、手術法は、治療操作の向上と副作用対策などで変わってきたが、現在の治療に至る過程を述べる(第5図)³⁾⁶⁾⁵³⁾⁵⁴⁾。

第5図 上顎癌治療法の変遷

1961年以前は、主として上顎全摘出術(および必要に応じて眼球摘出術)を実施していたが、腫瘍の進展部位によっては必ずしも腫瘍を残らず取りきれない症例もあり、局所再発も少なくないため、術後に5,000~7,000radの外部照射あるいはラジウム腔内照射を追加する術後照射を実施していた。癌の手術は、周囲健常組織とともに1つの塊として腫瘍を摘出するのが原則で、かつてはわ

れわれも眼球摘出も含めた広範囲手術を実施していた。しかし、このような広範囲な手術を実施しても成績が悪く、1年以内に局所再発して2年以内に死亡する症例が大多数であった。また幸いに治癒した場合でも、顔面に広汎な組織欠損を生じて、咀嚼、構音障害をきたすため、社会復帰が困難になることがほとんどであった。すなわち、治癒率を向上させることと、顔面、上顎の形態と機能をできるだけ保存して、治癒後の社会復帰をつづけさせるという2つの問題を両立させる必要が生じたわけである。腫瘍が局限している症例は、上顎部分切除と腔内照射を併用した。これは、故塚本憲甫総長が癌研時代に実施された治療法で、上顎を開洞してラジウムを挿入し、照射で壊死化した腫瘍をかきだす方法で、症例を選べばよい成績であった。

その頃 telecobalt 治療装置が設置されて外部照射の比重が高くなり、たまたま実施した術前照射の2症例の経過がよいことから、1961年より放射線科との合同診察を開始し、同時に手術の障害にならない3,000～4,000 rad 程度の線量を前もって照射する術前照射療法を実施した。術前照射は、あくまでも手術を前程とした治療法で、照射後眼球も含めて上顎全摘出術を実施したが、摘出標本の検索で上顎の骨壁を破っている腫瘍先端部に線維性の被膜形成があって、この中に照射による変性軽度の癌細胞が散在しているものもあった。上顎洞内の癌は術前照射で変性しておとなしくなったものもあったが、照射効果が少なくいきいきした癌の症例もみため、術後照射を併用した(サンドイッチ方式)。術前照射の成績は術後照射の成績よりもよいが、広範囲に腫瘍が進展している症例では差がなく、また術前照射を実施しても手術侵襲を少なくすることは望めなかった。

他方、制癌剤による化学療法は近年著しく発展してきた。本来は、化学療法は一般に全身療法であり、手術や放射線療法などの局所処置がおよばない腫瘍に制癌剤を全身投与して効果を期待したが、制癌剤の効果が発揮される場合、癌組織だけでなく宿主たる健常組織にまでその影響がおよぶ欠点がある。そこで、副作用の対策が要望されているが、すぐれた制癌剤の出現、またその投与法の改良により局所に高濃度に薬剤を到達させるべく工夫改善がなされて制癌剤の腫瘍支配動脈内注入法、すなわち動注療法が確立された。

われわれの教室では、1963年から腫瘍栄養動脈内に制癌剤を挿管投与して副作用を少なくする局所化学療法を鼻副鼻腔腫瘍の治療の1つとして術前照射に併用した。

当初は、人工心肺装置を利用した体外循環回路に制癌剤を加えた局所灌流方式を採用したため、体循環への漏出が著しく十分な効果は望めなく、上顎全摘が必要であった。

またその頃、人工心肺装置などの設備と人員がなくても、臨床医なら誰でも手軽に実施できて、しかも効果のある治療法として、腫瘍栄養動脈内に挿管して制癌剤を注入する動注法を照射と手術に併用する三者併用療法を始めた。

併用療法の初期の頃は、上顎癌を治癒させるために腫瘍致死量が必要と考えて7,000 rad以上の全線量照射と、癌細胞の世代周期とを考慮して分裂前期に薬剤を取り込ませようと30日以上も動注を実施していた。しかし、大量治療をした症例は癌組織だけでなく周囲の健常組織にも障害が出て浮腫や壊死が続き、上皮化が遅く再発も少なくなかった。また初期の頃は、各種制癌剤の動注と外部照射の併用で腫瘍が消失するという確信がなかったこともあって、併用療法のあとで上顎全摘や部分切除も行っていたが、手術侵襲の大きいものは局所再発率が高く、治療法に検討の要があった。

1964年後半から、制癌効果よりも同時併用の照射効果を期待して、放射線増感作用のある制癌剤に変えると、腫瘍が消失し自覚症状も軽快する症例がふえた。一方、患者が手術を拒否した症例の経過をみていると、その後再発がなかったり、また、照射や動注の終了時に腫瘍は残存していても、手術までの2～3週間外来で局所清掃をつづけているうちに、臨床的にも組織診でも腫瘍が消失したため、上顎手術をみあわせ、現在まで経過良好の症例も少なくない。

1965年夏から放射線増感剤として5-FU(1回量250 mg)を使用するようになってはじめて、上顎全摘を行わずに機能と形態を保存し、しかも治癒率を向上させた三者併用療法の基礎が確立したわけである。

しかし、この方式は固定したものではなく随時改良がなされ、1967年までは照射量7,000 rad、動注回数20回を必要量と考えていたが、1968年から5-FUにBUDR(500 mg)を加えるようになると、周囲健常組織の反応、ことに口内炎や白血球減少が著明に出現し、また眼球障害などの副作用を防止する必要からも照射量や動注量を減らざるをえなくなってきた。

腫瘍の治癒機転を左右するものは、間質の態度である³⁰⁾。照射で障害を受けた癌細胞を組織細胞が清掃して上皮化するなど、生体の防御反応を損なわないように、

また癌細胞のなかに低酸素 (anoxic) のものが壊死のなかに残存していたり、分裂してない静止の状態の癌細胞も少なくないので、開洞のさいはもちろん、併用療法中もおとなしそうな塊状の腫瘍や壊死を積極的に除去清掃するにつれて治療配量が減少した。とくに、5-FU に BUdR を加えて動注した1968年以後、全線量照射から併用線量照射に照射量が減少し、1971年から開洞時の腫瘍所見に応じて腫瘍塊のほとんどを除去する腫瘍減量操作を徹底して行い、篩骨蜂巢や上顎洞後壁にわずかに残存しているいきいきした腫瘍のみを、その後の併用療法で変性除去して、健康組織に反応がでる前 (1週間以内) に照射や動注が終るようにした結果、平均 1,400 rad の併用線量照射と平均 5 回の動注で済んだ。

また、既に浅側頭動脈を利用した動注をうけて再発し来院した症例を含めて、制癌剤軟膏塗布と照射および局所清掃で経過良好の症例もあったため、1974年後半から動注併用の適応を悪性黒色腫や線維肉腫など照射抵抗性腫瘍の進展例にしばり、扁平上皮癌や腺癌などの多くの症例はあえて動注を併用しないで、平均 800 rad の照射と開洞減量操作も含めた局所清掃および制癌剤軟膏塗布ですんでいる。

1976年後半からは、照射も開洞の前々日に1回照射 (200 rad) のみですんだ症例が多いが、これも、腫瘍の拡がり、放射線や薬剤に対する感受性、また周囲組織の反応などと、治療後の経過から治療の主役が、手術から照射、次いで減量操作や局所清掃と変遷してきて、減量操作や局所清掃の比重が他の二者に比して増大したためと考えている。周囲健康組織の障害が少ないため、再発しても腫瘍が限局化する傾向が強くなり、二次処置の清掃や鉗除で制御できるものが多い。1965年以降現在まで、二次処置でも上顎全摘や眼球摘出の適応がなくなり実施していない。腫瘍の臨床所見や経過を重要視して、個々の症例について照射量をきめているが、局所清掃操作の向上とともに広範囲進展例や既治療例でも治療配量にそれほど差がなくなり、在院期間も4～7日で社会復帰させながら経過観察を続けている。

以上のように、最近では、腫瘍の臨床所見に応じて減量操作や局所清掃を積極に行うと、あえて動注を併用しなくても、少ない照射と制癌剤軟膏塗布で済む症例が多いので、動注群を対照として非動注群の成績を検討したわけである。

対照の動注群の平均照射量は 3,000 rad、1971 年以後の動注群は平均 1,400 rad、非動注群は平均 800 rad と

治療操作の向上とともに照射量は減少してきている。また、両群とも照射量の少ない症例に死亡例が少ない傾向がある。併用療法終了時の腫瘍残存例は、治療配量が少ないこともあって非動注群に多く、腫瘍進展例にこの傾向が強い。しかし、非動注例を 1,000 rad 以上照射群と、それ未満照射群に分けて腫瘍の残存と消失を比較すると、両群とも2対1の比率で差がなく、照射量が少ないと腫瘍残存例が多いとはいえない。また、この残存腫瘍も、開洞時にみた、いかにも再増殖しそうな血液に豊んだ腫瘍でなく、併用療法のと外來清掃で十分処理できそうな小さく表在性のものである。事実、次回清掃の試切片からは、下里分類 IV の所見しか得られないのがほとんどである。上顎癌は、他の頭頸部癌と比較して放射線治療効果が良いとはいえない⁵⁸⁾が、眼障害などの照射後障害⁵⁷⁾⁵⁹⁾や、照射による局所免疫能の障害⁶⁰⁾を考えると少ない照射量ですめばこれにこしたことはない。

腫瘍が照射されたとき、その治療過程において放射線による細胞死だけでなく、癌蜂巢の周囲に酵素活性の高いリンパ球様細胞が出現して、組織学的に生体の免疫機構の働きも考えられる⁶¹⁾。実験的にも、照射で障害された癌細胞の接種は免疫誘発法として用いられている⁶²⁾、放射線生物学的効果を左右する因子として亜致死からの回復、再増殖、細胞分裂周期の再配分、酸素効果があり、時間や経過で変る。また、組織学的にも同一腫瘍塊の部位によって癌組織の分化度や間質反応の強弱が異なるもの、すでに障害されている癌細胞、循環障害による凝固壊死や感染による壊死などが混在しているものが少なくないことから、臨床的にもリンパ上皮腫症例でよく経験するように、腫瘍塊の部位により放射線感受性に差がある。in vitro あるいは in vivo test での細胞の mean lethal dose (MLD) は、動物細胞ではほぼ等しく 100～200 rad 間に分布している。しかし、実際の癌組織の放射線治療において、臨床組織レベルで腫瘍が障害をうけるのに 1,000 rad を要する⁶³⁾。この基礎と臨床との差をちぎめる操作、すなわち組織像の裏付けをもとにした臨床所見に応じて壊死や脱落傾向の腫瘍を減量操作や局所清掃すると、腫瘍に照射したことで免疫能を増強させる可能性とあいまって少ない照射量ですむ。

既治療法別で比較すると、開洞手術、照射さらに化学療法など多種の治療をうけていた症例は死亡例が多い傾向があるが、生体と癌と治療の三者の関連を重要視した非動注群は、対照群とくらべて既治療による影響が少ない傾向にある。

非動注群の組織分類では扁平上皮癌が多く、また一次治療時は壊死であったが、再発してから扁平上皮癌や腺癌など組織像が確定したものや、同一症例で線維肉腫から類上皮癌と再発腫瘍の組織像が変化したもの、さらに同一腫瘍で腺癌と扁平上皮癌が混在している症例もあり、多彩であった。照射単独の場合は、細網肉腫で4,000 rad、扁平上皮癌で6,000 rad、腺系癌で8,000 rad 必要とされているが、併用療法の非動注例では個々の症例の臨床像に応じて開洞時腫瘍減量操作や局所清掃を徹底すると、組織分類や腫瘍進展度によって照射量が左右されない⁶⁾から平均800 rad 程度の少ない照射で済み、周囲健常組織の障害も少ない。悪性黒色腫や線維肉腫などは動注併用が有効のものが多いが、腫瘍が限局している症例では、あえて動注を併用しなくても経過良好なものもある。

発病前と同じ生活や刺激下に加えて、生存期間の延長とともに抑制因子の脱落や治療後期障害によっても再発がある。腫瘍進展例でも眼球、口蓋、顔面皮膚を保存しているが、再発は腫瘍進展部や残存部よりもむしろ一次治療時に健常部と考えた処所に発生している。この点から、全摘必要説も考えられるが、治療の比重を再発の外來清掃にしているため、同一症例でくりかえし10回も歯肉部、口蓋、反対側上顎、前頭部、鼻中隔など再発したが、その都度しつこく処置して社会復帰をつづけている症例もある。再発を外來通院中に早期に視診や触診で発見して、清掃や鉗除する処置が三者併用療法では欠かせない条件である。

後処置別で治療効果をみると、外來清掃ですんだ症例の経過がよく、照射および手術など後処置が多種になるほど死亡例が増すが、一次治療配量の少ない非動注群はこの傾向が少ない。

照射や制癌剤はいうまでもなく、手術でも癌に対する効果の面と同時に間接的であれ、直接的であれ、生体に備わっている癌に対する抵抗力をさげるといふ不利な面もある。癌の根治的治療手段である手術や放射線治療がいかに理想的に行われたとしても、癌細胞が完全に除去されることはない。それにもかかわらず癌患者が治癒するのは、担癌体の癌に対する抵抗力（細胞性免疫）が考えられる。腫瘍を照射したこと、また減量操作したことで、腫瘍に対する生体の細胞性免疫を増強させることを期待しながら、健常組織の障害を最小限におさえるように少ない治療配量ですませるようにする。治療で癌を消失させるように努めるが、たとえ癌が残っていても局所

清掃と免疫能にゆだねる。

したがって、腫瘍の臨床像の違いをみながら治療配量をきめると腫瘍を限局化させる傾向が強く、原病巣進展による死亡例が少なく、減量操作や局所清掃で転移、他因死亡例が増加する傾向もない。PPD、PHA、DNCBなどの非特異的皮膚反応もある程度癌の状態と関連はあるが、個々の症例の臨床像の違いをみわけるのは予後の判定や治療配量を考えるには、より有用である。

他方、再三再発して治癒傾向が少ない症例もある。腫瘍の放射線生物学的効果や酸素効果、また回復などの基礎的研究の進歩と π 中間子などの治療を将来に期待しながら、現状では混合ガス吸入下照射を、また最近では速中性子照射をこのような治癒傾向が少ない症例に実施している。しかし、これでも腫瘍は残存し、周囲組織の反応が強く壊死が生ずるから、より徹底した局所清掃を併用すると数回の照射で腫瘍が制御できて、顔面皮膚など健常組織を保存して社会復帰している例が少なくない。また、頸部転移巣も混合ガス吸入下照射で済み、上顎癌症例には頸部郭清術を実施していない。動注併用の適応を、線維肉腫や悪性黒色腫など π 中間子治療ができるまでのつなぎと考えているが、腫瘍が限局している例には動注を併用しないものもある。

要は、初診時の病理分類や腫瘍進展度で一律に治療するのではなく、個々の症例について局所ならびに全身の経過をみながら操作を加えつつ治療配量を考えることである。減量操作を十分にすれば、動注、非動注の差も少なく、むしろそれ程期待していなかった制癌剤軟膏の間接効果を強める作用が無視できない。とくに、再増殖巣に制癌剤軟膏塗布と小範囲の鉗除、吸引除去の二次処置で処理できるものが多く、再発あるいはその予防として併用療法のあとで部切、全摘、Salvage operationが必要とは考えていない。より深いところに残存や再発することは否定しないが、減量操作を徹底することで残存癌細胞もきわめて小胞巣となり間質反応で消失する可能性もある。また、たとえ癌が残っていても、局所で成長や進展しないで、転移も生ぜず、癌特異抗原が存在している状態で形態と機能を保存して社会復帰をつづけていれば、経過を観察すべきであると思う。もちろん、この際癌の特殊性から再発もありうるから長期間観察するわけである。したがって、腫瘍の臨床所見に応じて減量操作や局所清掃を積極的に行うと、あえて動注を併用しなくても制癌剤軟膏塗布と少ない照射で済み、周囲健常組織の照射障害も少ないため、再発も外來清掃で制御できる

ものが多く、治療法が簡単化する。治りにくい症例は、数回の混合ガス吸入下照射と、さらに徹底した局所清掃を併用すると、腫瘍の制御と同時に形態と機能を保存して社会復帰している症例が多い。

上顎癌三者併用療法は、腫瘍ならびに周囲健常組織の注意深い毎日の観察とたんねんな局所清掃が治療の主役であり、再処置、再三処置も同様である。臨床医は毎日の診療で再発腫瘍の所見と処置、経過を、また既に大量治療を受けた進展末期症例の局所的保存治療操作による腫瘍ならびに全身の反応を個々の症例について多く経験している。三者併用療法は、このような広い裾野の診療操作の積み重ねで成り立っているもので、個々の症例の生体と癌と治療経過の現実から上顎癌治療の事実をみつめて、広い意味の免疫の配慮などの理念をあとで修正したものである。したがって再発例の処置や操作を経験している臨床医なら容易に実施できるはずで、卓抜した眼力が必要であるというものではない。局所清掃で頸部、遠隔転移をうながすとか、治療時間が長くかかるとか、健常組織に無用の刺激を加えるため清掃の際に患者の苦痛が大きいなどと裾野的診療操作が空白化しては、三者併用療法の頂上を正しく評価しているとはいえない。三者併用療法を、その広大な裾野的日常診療との関連で理解し、治療設備や手技だけで、またはトライアルとして一律に治療方針や治療配量をきめないで、個々の患者の立場にたって、社会復帰をつづけられるように治療をすすめるべきである。

V 結 語

東京大学耳鼻咽喉科において治療した上顎癌症例で、1968年より1971年の間に治療し、5年以上経過した5-FU・BUdR 動注併用の45例を対照として、最近の動注の代りに制癌剤軟膏塗布の局所化学療法を併用した66例の臨床的検討を行い、次の結論を得た。

1. 上顎癌三者併用療法で、腫瘍の臨床所見と個々の症例の治療経過に応じて、減量操作や局所清掃を徹底すると、大多数の症例では、あえて動注を併用しなくても、制癌剤軟膏塗布と平均800radの少ない照射で済む。

2. 併用療法後の腫瘍残存や再発したものに対しても外来清掃、鉗除、鋭的切除で十分処理できるものが多く、治療操作が簡単化する。後処置の多種や既治療による影響は少ない。

3. 再三再発した難治症例には、混合ガス吸入下照射と徹底した局所清掃の併用で、形態と機能を保存して社会復帰している症例が多い。

4. 個々の症例の臨床所見と治療経過に応じて、減量操作や局所清掃を行い、照射量を考え、一律治療でなく、社会復帰させながら長期間経過を観察して、再発や合併疾患に適切な処置を加えれば治療効果が向上する。

文 献

- 1) 佐藤靖雄, 他: 上顎癌の形態, 機能保存治療について. 耳鼻, 17; 89-99, 1971 (昭46).
- 2) 佐藤靖雄: 放射線科とのチームワークによる頭頸部悪性腫瘍の治療法について. 耳鼻, 19 (補 1); 259-348, 1973 (昭48).
- 3) 佐藤靖雄, 他: 鼻副鼻腔悪性腫瘍—とくに上顎癌治療について. 日独医報, 19; 1-33, 1974 (昭49).
- 4) 佐藤靖雄, 他: 頭頸部腫瘍の治療, 癌と化学療法, 1; 899-910, 1975 (昭 50).
- 5) 佐藤靖雄: 悪性腫瘍—治療を中心に. 耳喉, 47; 651-655, 1975 (昭50).
- 6) 佐藤靖雄, 他: 頭頸部癌の機能外科のありかたについて. 耳展, 20; 317-359, 1977 (昭52).
- 7) 人口動態統計 (昭和49年) 下, 厚生省官房統計調査部編, 昭和51年12月.
- 8) 浅井良三: 上顎癌の早期診断. 耳鼻臨床, 49; 1-5, 1956 (昭31).
- 9) Chaudhry, A. P., et al.: Carcinoma of the antrum, a clinical and histopathologic study. Oral Surg., 13; 269-281, 1960.
- 10) Sisson, G. A., et al.: Cancer of the maxillary sinus, clinical classification and management. Ann. Otol., 72; 1050-1059, 1963.
- 11) Barker, R., et al.: Carcinoma of the maxillary sinus. Arch. Otolaryng., 84; 201-204, 1966.
- 12) 北村 武: 上顎癌診断の進歩, 癌の臨床, 14; 1036-1039, 1968 (昭43).
- 13) 浅井昭三, 耳鼻咽喉科悪性腫瘍に関する研究. 日耳鼻, 61; 145-151, 1958 (昭33).
- 14) Struben, W. H.: Malignant Tumors of Paranasal Sinuses Treatment and Results. Ann. Otol. Rhinol. and Laryng., 66; 754-765, 1957.
- 15) 片桐圭一: 鼻 副鼻腔悪性腫瘍の臨床. 東北医誌, 67; 37-56, 1963 (昭 38).
- 16) 岡田不二雄: 上顎癌に対する臨床的研究. 耳と臨, 11 (補 3); 79-108, 1965 (昭40).
- 17) Gensoul, J., 犬山征夫: フランスにおける上顎癌の

- 臨床, 耳展, 13; 579-589, 1970 (昭45) より引用
- 18) *Holmgren, G.*: Die Diathermiebehandlung der bösartigen Tumor der Nasennebenhöhlen. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 7; 301-335, 1928.
- 19) 酒井俊一: 上顎癌. p. 110, 金原出版, 1974 (昭49).
- 20) *Bierman, H.R., et al.*: Effects of intra-arterial administration of nitrogen mustard. *Am. J. Med.*, 8; 535, 1950.
- 21) *Klopp, C.T., et al.*: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride. *Ann. Surg.*, 132; 811-832, 1950.
- 22) 佐藤靖雄: 頭頸部悪性腫瘍の3者併用療法, 第70回日耳鼻総会シンポジウム別冊, 1969 (昭44).
- 23) 浅井良三: 上顎およびその附近の悪性腫瘍. 日耳鼻59回総会宿題報告, 1958 (昭33).
- 24) 河田政一: 口腔内上顎全摘による上顎癌の治療, 耳鼻, 8; 79-123, 1962 (昭37).
- 25) 北村 武: 上顎癌の治療—手術療法を中心として—耳喉, 35; 287-290, 1963 (昭38).
- 26) 河辺義孝: 当教室における上顎癌の治療成績について, 耳鼻臨床, 57; 569-576, 1964 (昭39).
- 27) 奥田兼三: 過去10年間の当教室における上顎悪性腫瘍の統計的観察, 耳鼻臨床, 61; 441-447, 1968 (昭43).
- 28) 山下久雄: 上顎癌治療最近の進歩 (放射線科方面). 癌の臨床, 14; 1041-1044, 1968 (昭43).
- 29) 栗田口省吾: 鼻腔, 副鼻腔悪性腫瘍の臨床並に病理的研究. 日耳鼻, 71; 48-56, 1968 (昭43).
- 29) 酒井俊一, 他: 上顎癌の診断—とくに治療を前提とする診断—, 癌の臨床, 14; 1017-1021, 1968 (昭43).
- 31) 松浦鎮, 他: 上顎癌の治療—とくに放射線治療と手術の共同作業を中心に—, 癌の臨床, 14; 1022-1029, 1968 (昭43).
- 32) 志水雄輔: 上顎癌の治療方針, 耳鼻臨床, 62; 327-354, 1969 (昭44).
- 33) 三宅浩郷: 上顎癌に対する各種術前治療法および手術法の比較検討, 耳鼻臨床, 64; 721-730, 1971 (昭46).
- 34) 三橋重信, 他: 教室における上顎癌の選隔成績, 耳鼻, 22; 703-712, 1976 (昭51).
- 35) 齋藤 等, 他: 上顎癌に対する三者併用療法の比較検討, 頭頸部腫瘍, 1; 9-10, 1974 (昭49).
- 36) 小野 勇, 他: 上顎洞がん治療における抗がん剤動注症例の検討—動注非併用例との比較— 頭頸部腫瘍, 1; 34, 1974 (昭49).
- 37) 岩嶋忠美子, 他: 上顎癌の現況. 頭頸部腫瘍, 1; 37-38, 1974 (昭49).
- 38) 酒井俊一: 上顎癌に対する放射線治療の適応と限界, 癌の臨床, 19; 582-583, 1973 (昭48).
- 39) 渡辺哲敏: 再発上顎癌の酸素利用放射線治療. 癌の臨床, 20; 63-65, 1974 (昭49).
- 40) 毛利 学, 他: 上顎癌の化学療法とその後の手術適応について. 耳鼻臨床, 65; 1059-1068, 1972 (昭47).
- 41) 松川純一, 他: 病理組織学的効果よりみた上顎癌に対する各種術前治療の限界について. 頭頸部腫瘍, 1; 31-32, 1974 (昭49).
- 42) 佐竹虔介, 他: 教室における上顎癌治療の変遷と現況. 頭頸部腫瘍, 1; 41-42, 1974 (昭49).
- 43) 小倉義郎, 他: 遠隔成績よりみた上顎癌治療法の検討. 頭頸部腫瘍, 1; 22-23, 1974 (昭49).
- 44) 志水雄輔, 他: 上顎癌の治療方法とその成績. 頭頸部腫瘍, 1; 17-18, 1974 (昭49).
- 45) 鎌田信悦, 他: 癌研における上顎癌治療法の推移と治療成績. 頭頸部腫瘍, 1; 33, 1974 (昭49).
- 46) 酒井俊一, 他: 上顎洞癌に対する BUdR・5-FU 混合持続動注, 放射線併用療法の試行. 頭頸部腫瘍, 1; 14, 1974 (昭49).
- 47) 橘 昌孝, 他: 当教室における上顎癌治療の現況. 頭頸部腫瘍, 1; 39-40, 1974 (昭49).
- 48) 広戸幾一郎: 機能と形態を保存する上顎癌の治療. 耳鼻, 18; 238-245, 1972 (昭47).
- 49) 武井 修, 他: わが教室最近三年間の上顎癌治療の現況. 頭頸部腫瘍, 1; 24, 1974 (昭49).
- 50) 下里幸雄: 病理学的にみた癌の放射線治療. 癌の臨床, 15; 261-265, 1969 (昭44).
- 51) 小宮山莊太郎: 5-FU, Vitamin A, Radiation 併用療法 (FAR 療法) に関する研究. 耳鼻, 22; 388-394, 1976 (昭51).
- 52) 星野孝夫: 放射線増感剤 (Bromouridine) による放射線療法—Bromouridine-Antimetabolite-Continuous intra-arterial infusion-Radiation Therapy (BAR—療法) による脳腫瘍の治療. 医学のあゆみ, 60; 149-154, 1967 (昭42).
- 53) 佐藤靖雄: 上顎癌三者併用の実際とその効果—上顎

- 癌三者併用療法について一、耳鼻臨床, 68; 805-807, 1975 (昭50).
- 54) 森田 守, 他: 上顎癌の三者併用療法の変遷と現況. 癌の臨床, 20; 21-23, 1974 (昭49).
- 55) 藤田哲也: 癌の生長制御因子としての間質. 癌の臨床, 18; 596-599, 1972 (昭47).
- 56) 木村修治: 頭頸部の治療一(A') 放射線治療について一 癌の臨床, 15; 268-271, 1969 (昭44).
- 57) 平野 実, 他: 上顎癌における放射線照射と眼障害, 日耳鼻, 76; 456-463, 1973 (昭48).
- 58) 酒井俊一: 上顎癌に対する放射線後遺症について, 日耳鼻, 71; 1471-1476, 1967 (昭42).
- 59) 大星章一: 放射線による癌の治癒機転一とくに感受性と治癒可能性を左右する因子について一 癌の臨床, 13; 600-605, 1967 (昭42).
- 60) 土屋武彦: 局所照射における免疫作用の役割 1. 抗腫瘍細胞性免疫について, 日医放会誌, 36; 922-929, 1976 (昭51).

本論文の要旨は、第14回日本癌治療学会（昭和51年 9月30日 仙台）において発表した。

稿を終わるにあたり、終始、御懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師佐藤靖雄教授に謹んで謝意を表します。

（原稿受付 昭和52.7.28日）

原著者住所 〒113 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室 洲崎春海