頭頸部癌転移リンパ節に対するシスプラチン・ペプロマイシン 併用療法の効果 ——臨床効果と組織効果——

久留米大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：平野 実教授）

佐藤 公則，栗田 茂二郎，大久保 洋
川口 寿郎，松岡 秀隆，平野 実

CLINICAL AND HISTOLOGICAL EFFECTS OF CIS-PLATINUM-PEPLOMYCIN CHEMOTHERAPY FOR METASTATIC LYMPHNODES OF HEAD AND NECK CANCER

KIMINORI SATO, M.D., SHIGEJIRO KURITA, M.D., HIROSHI OHKUBO, M.D.
TOSHIRO KAWAGUCHI, M.D., HIDETAKA MATSUOKA, M.D.
and MINORU HIRANO, M.D.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kurume University,
School of Medicine, Kurume

Clinical and histological effects of cis-platinum-peplomycin chemotherapy for metastatic lymphnodes were studied in 35 head and neck carcinomas. The results were as follows;

1. As the clinical effects, 4 cases revealed CR, 17 cases PR, and 16 cases NC. The response rate was 57%.
2. Histologically, 7 cases were classified as Grade III change, 1 case as Grade IIb change and 13 cases as Grade IIa change according to Ohboshi-Shimozato classification.
3. The clinical effects for the metastatic lymphnodes almost agreed to that for the primary lesion.
4. The histological effects for the metastatic lymphnodes almost agreed to that for the primary lesion.
5. The clinical effects for the metastatic lymphnodes did not always agree to the histological effects for it.
6. It was impossible to do radical treatment of metastatic lymphnodes with cis-platinum-peplomycin chemotherapy. In some cases, chemotherapy made it easy to do radical neck dissection.

Key words: 化学療法，臨床効果，組織効果，頭頸部癌
シスプラチン，ペプロマイシン

A92—0535—92335

緒 言

頭頸部の扁平上皮癌に対するシスプラチン・ペプロマイシン併用療法（以下シス・ペプロ併用療法）の有効性については、いくつかの報告がある^{1)~6)}。その多

くは原発巣に対する効果であり、転移リンパ節に対する効果を系統的に検討した報告はみあたらない。

本研究では、当教室でシス・ペプロ併用療法を行った頭頸部癌 N（+）症例を検討し、シス・ペプロ併

併用療法の転移リンパ節に対する臨床効果および組織効果を検討した。

研究対象および研究方法

研究対象は、1983年5月から1987年12月までの間に、久留米大学医学部耳鼻咽喉科でシス・ペブレオ併用療法を行った頭頸部癌 N（＋）症例35例である。35例の内訳は、上咽頭癌11例、中咽頭癌6例、下咽頭癌10例、舌癌6例、喉頭癌1例、食道癌1例で、その要点を表1に示す。症例34を除いた34例は手術前放射線治療前に初回治療として化学療法を行った。喉頭癌の1例（表1、症例34）では、リンパ節再発に対して使用した。病理組織型は、すべて扁平上皮癌である。

薬剤の投与方法は、シスプラチン 80mg～160mg を投与し、その後にペブロマイシン 10mg または 15mg を週2回あるいは隔日に計 20～90mg 投与した。投与経路は、両剤とも点滴静注である。

臨床効果の判定は、「頭頸部がん治療効果判定基準」に準じて行った。組織学的研究にあたっては、転移リンパ節に対してはリンパ節の大切片標本作製し、原発巣に対しては摘出標本を 3mm 間隔で大切片段標本作製した。これらを病理組織学的に観察し、放射線療法の組織効果判定に用いる大星・下里分類⁷⁾に準じて組織効果を判定した。なお同一組織標本内で組織効果が異なる部位がある例では、効果の最も少ない部位の組織効果を採用した。

検定は、1%の危険率で χ^2 検定を行った。

研究成績

対象症例35例の罹患部位、TNM 分類(1978年分類)、術前のシスプラチン・ペブロマイシンの投与量、投与終了1～2週後の原発巣および転移リンパ節の臨床効果と組織効果、頸部郭清術施行の有無を表1に示す。

1. 転移リンパ節の臨床効果

転移リンパ節に対する臨床効果を表2に示す。臨床効果は CR 4例 (11%)、PR 16例 (46%)、NC 15例 (43%) であった。PR 以上の有効率は35例中20例 (57%) であった。

原発巣の部位別の転移リンパ節に対する臨床効果は、PR 以上の有効率が上咽頭癌では8/11、中咽頭癌では2/6、下咽頭癌では6/10、舌癌では2/6であり、原発巣の部位別による有意差は認められなかった。

N の程度別に、転移リンパ節に対する臨床効果を表3に示す。なお N 分類は1978年分類であり、N3 は固

定性の転移リンパ節である。PR 以上の有効率は、N1 で14例中10例 (71%)、N2 で5例中3例 (60%)、N3 で16例中7例 (44%) であり、N 別の有意差は認めなかった。なお、N3 症例のうちシス・ペブレオ併用療法後、固定性の転移リンパ節が可動性になり、頸部郭清術が容易になった症例があった。

原発巣に対する臨床効果を表4に示す。PR 以上の有効率は34例中22例 (65%) であり、転移リンパ節と原発巣の間で臨床効果の有効率に有意差は認めなかった。

転移リンパ節と原発巣の臨床効果の関係を表5に示す。転移リンパ節の臨床効果と原発巣の臨床効果は、ほぼ相関していた。

2. 転移リンパ節の組織効果

23例に頸部郭清術を施行した。このうち組織学的に癌細胞が認められなかった2例を除いた21例について、転移リンパ節に対する組織効果を表6に示す。なお、12例で頸部郭清術を施行しなかった理由は、手術不能例、遠隔転移例、全身状態不良例、手術拒否例である。

癌細胞の破壊が軽度で生存可能と思われる癌細胞がかなり多い Grade IIa (図1) が13例 (62%)、癌細胞の破壊が高度で生存可能と思われる癌細胞が少ない Grade IIb (図2) が1例 (5%)、生存可能と思われる癌細胞が散在性にしか認められない Grade III (図3) が7例 (33%) であった。Grade IIb 以上を有効とすると、有効率は21例中8例 (38%) であった。なお、癌細胞の破壊は認めない Grade I および癌細胞は認められず局所治癒の状態である Grade IV は、本研究の対象には認められなかった。

転移リンパ節における組織変化を観察すると、癌の中心部より変性壊死に陥っているものが多く認められた (図4)。

原発巣の部位別に転移リンパ節に対する組織効果をみると、Grade IIb 以上の有効率は上咽頭癌では6/9、中咽頭癌では1/3、下咽頭癌では0/6、舌癌では1/3であった。転移リンパ節に対する組織効果を原発巣の部位別にみると、組織効果の有効率に有意差は認めなかった。

N の程度別に、転移リンパ節に対する組織効果を表7に示す。N 別にみて、組織効果に有意の差は認められなかった。

転移リンパ節と原発巣の組織効果の関係を表8に示す。両部位の組織効果を判定できた症例が少ないので、

表1 シスプラチン・ペプロマイシン併用療法 N(+) 症例 1983.5～1987.12

症 例	年 齢 性	部 位	T N M (1978)	Cis(mg)	Pep(mg)	原 発 巣		RND	転移リンパ節	
						臨効	組効		臨効	組効
1. EM	36F	上咽頭	T1N1M0	120	60	P R	—	+	P R	III
2. SK	52F	上咽頭	T2N1M0	100,80	60×2	P R	—	+	N C	III
3. HI	51F	上咽頭	T4N1M0	130×2	60×2	P R	—	+	P R	II a
4. AS	48F	上咽頭	T4N1M0	110×2	60×2	P R	—	+	P R	II a
5. YK	43M	上咽頭	T2N2M0	150×2	60×2	P R	—	+	P R	III
6. KI	34M	上咽頭	T3N2M0	160×2	60×2	P R	—	+	P R	II b
7. ME	35M	上咽頭	T2N3M0	140,120	90,60	C R	—	+	C R	III
8. TT	66M	上咽頭	T2N3M0	140	90	N C	—	+	N C	II a
9. YO	65M	上咽頭	T2N3M0	130,120	60×2	C R	—	+	P R	III
10. MS	47M	上咽頭	T3N3M0	140,120	60×2	C R	—	—	P R	—
11. TK	36M	上咽頭	T4N3M0	160×2	90×2	N C	—	—	N C	—
12. HM	60M	中咽頭	T3N1M0	140,100	90	P R	II a	+	P R	II a
13. SK	61M	中咽頭	T3N1M0	140	90	P R	II a	+	C R	III
14. AK	50M	中咽頭	T3N2M0	140	60	N C	II a	+	N C	II a
15. SK	61M	中咽頭	T3N3M0	80	37.5	P D	—	—	N C	—
16. KT	43F	中咽頭	T4N3M0	80	20	N C	—	—	N C	—
17. KM	56M	中咽頭	T4N3M0	110×2	60×2	N C	—	—	N C	—
18. TS	67F	下咽頭	T2N1M0	130	60	N C	II a	+	N C	II a
19. RM	64M	下咽頭	T2N1M0	130	90	P R	II a	—	N C	—
20. SK	50M	下咽頭	T3N1M0	160	90	P R	II a	+	P R	II a
21. TH	65M	下咽頭	T3N1M0	160	90	C R	III	+	C R	II a
22. MT	62M	下咽頭	T3N1M0	150,120	60×2	P R	II a	+	P R	II a
23. TT	66M	下咽頭	T2N2M0	160	60	P R	II a	+	P R	II a
24. NO	58F	下咽頭	T2N3M0	120×2	90×2	P R	—	—	P R	—
25. SU	65M	下咽頭	T3N3M0	140	60	N C	—	—	N C	—
26. NN	61M	下咽頭	T4N3M0	150	90	N C	—	—	N C	—
27. HE	63M	下咽頭	T4N3M0	120,110	90×2	P R	II a	+	P R	II a
28. YI	42F	舌	T3N1M0	120×2	90×2	P R	II a	+	C R	III
29. SK	82M	舌	T3N1M0	140	60	N C	II a	+	N C	判定不能
30. SG	58M	舌	T3N1M0	150	90	P R	II b	+	P R	判定不能
31. TM	54M	舌	T3N2M0	150×2	90,60	P R	II a	+	N C	II a
32. MY	55M	舌	T4N3M0	150	30	N C	—	—	N C	—
33. TI	69M	舌	T4N3M0	120	90	N C	II a	+	N C	II a
34. YN	48M	喉 頭	N3M0	120×2	60×2	—	—	—	P R	—
35. MY	65M	食 道	T3N3M0	150,120	90,70	P R	—	—	P R	—

Cis : Cisplatinum Pep : Peplomycin 臨効 : 臨床効果 組効 : 組織効果
 症例36はリンパ節再発に対して使用

両者の関係を論ずることは難しい。転移リンパ節が Grade IIa で原発巣が Grade III であったものが1例、転移リンパ節が Grade III で原発巣が Grade IIa であったものが2例あるほかは、転移リンパ節の組織効果

と原発巣の組織効果は同じ Grade IIa であった。

3. 転移リンパ節の臨床効果と組織効果の関係

転移リンパ節に対する臨床効果と組織効果の関係を表9に示す。臨床効果が NC でありながら組織効果が

表2 転移リンパ節に対する臨床効果
(頭頸部がん治療効果判定基準)

	CR	PR	NC	計
上咽頭	1	7	3	11
中咽頭	1	1	4	6
下咽頭	1	5	4	10
舌	1	1	4	6
喉 頭	0	1	0	1
食 道	0	1	0	1
計	4	16	15	35

表3 転移リンパ節に対する N の程度別臨床効果
(頭頸部がん治療効果判定基準)

	CR	PR	NC	計
N 1	3	7	4	14
N 2	0	3	2	5
N 3	1	6	9	16
計	4	16	15	35

表4 原発巣に対する臨床効果
(頭頸部がん治療効果判定基準)

	CR	PR	NC	PD	計
上咽頭	3	6	2	0	11
中咽頭	0	2	3	1	6
下咽頭	1	6	3	0	10
舌	0	3	3	0	6
食 道	0	1	0	0	1
計	4	18	11	1	34

Grade III であった症例, 臨床効果が CR でありながら組織効果が Grade IIa であった症例などが認められ, 転移リンパ節に対する臨床効果と組織効果の間には, 必ずしも相関関係は認めなかった。

考 案

頭頸部の扁平上皮癌に対するシスプラチンとブレオマイシン, あるいはペブロマイシンとの併用療法については, 高い有効率が報告されている^{1)~6)}。癌の治療においては, 原発巣のみならず転移リンパ節をコントロールすることが治療成績を向上させるために重要である。そこで, 本論文ではリンパ節に対するシス・ペブ

表5 転移リンパ節と原発巣の臨床効果の関係
(頭頸部がん治療効果判定基準)

原発巣	PD	NC	PR	CR
CR			○○	○○
PR		○○○	○○○○○ ○○○○○ ○○○○○ ○	○○
NC		○○○○○ ○○○○○ ○○○○○		
PD		○		
	PD	NC	PR	CR
	転移リンパ節			

表6 転移リンパ節に対する組織効果
(大星・下里分類)

	II a	II b	III	計
上咽頭	3	1	5	9
中咽頭	2	0	1	3
下咽頭	6	0	0	6
舌	2	0	1	3
計	13	1	7	21

表7 転移リンパ節に対する N の程度別組織効果
(大星・下里分類)

	II a	II b	III	計
N 1	7	0	4	11
N 2	3	1	1	5
N 3	3	0	2	5
計	13	1	7	21

レオ併用療法の効果を検討した。以下, 臨床効果と組織効果について考察を加える。

1) 転移リンパ節に対する臨床効果

原発巣に対するシス・ペブレオ併用療法の臨床効果については, いくつかの報告がある^{1)~6)}。しかし, 転移リンパ節に対する臨床効果に関しては報告が少ない。Shapshay ら⁵⁾は, 11例の頭頸部癌に対してシスプラ

表8 転移リンパ節と原発巣の組織効果の関係
(大星・下里分類)

原 発 巣	○		
III			
II b			
II a	○○○○○ ○○		○○
	II a	II b	III
	転移リンパ節

図 1

図 2

図 3

図 4

表9 転移リンパ節の臨床効果と組織効果の関係

組織効果	○	○○○	○○○
III			
II b		○	
II a	○○○○○ ○○	○○○○○ ○○	○
	NC	PR	CR
	臨床効果		

チン・プレオマイシン併用療法を行っている。そのうちN(+)症例は6例あり、臨床的に転移リンパ節が消失した症例が2例、50%以上の縮小率が認められた症例が4例であったとしている。今回の我々の検討では、転移リンパ節に対するPR以上の有効率は57%で

あった。

転移リンパ節に対する臨床効果と、原発巣に対する臨床効果との関係についてみると、Shapshay ら⁵⁾によれば、N(+)症例の6例すべてにおいて、転移リンパ節に対する臨床効果も原発巣に対する臨床効果も

PR以上の効果を得ているが、転移リンパ節に対する臨床効果と原発巣に対する臨床効果とは同じではないと報告している。対象症例数の違いもあるが、今回の我々の検討では、転移リンパ節と原発巣の間で臨床効果の有効率に差は認めず、転移リンパ節に対する臨床効果と原発巣に対する臨床効果はほぼ相関していた。

これらのことから、シス・ペブレオ併用療法は、転移リンパ節に対しても原発巣と同じ程度の臨床効果が期待される。さらに頸部リンパ節再発例に対しても、シス・ペブレオ併用療法は有用であると考えられる。

特に注目すべきことは、シス・ペブレオ併用療法後、固定性の転移リンパ節に可動性が認められるようになり、頸部郭清術が容易になった症例があったことである。このことから固定性の転移リンパ節に対して、術前にシス・ペブレオ併用療法を試みることは意義があると考えられる。

2) 転移リンパ節に対する組織効果

シス・ペブレオ併用療法の組織効果に関する報告は少ない。原発巣に関しては Shapshay ら⁵⁾、栗田ら⁴⁾⁶⁾の報告があるが、転移リンパ節に対する組織効果に関する報告はみあたらない。

Shapshay ら⁵⁾によれば、シスプラチン・ブレオマイシン併用療法後の組織変化は、腫瘍細胞の分化の亢進、keratin 形成、腫瘍周囲の線維化と浮腫であるとしている。また栗田ら⁴⁾によれば、臨床効果判定が CR, PR を示す例では、腫瘍辺縁部および腫瘍組織内の線維化の程度が高いものが多かったとし、臨床的腫瘍径の縮小(臨床効果)に最も関係あるものは、癌胞巣の縮小、消失に伴う腫瘍辺縁部および腫瘍内の間質の線維化の程度であるとしている。これに対して、転移リンパ節における組織変化は、癌胞巣の中心部より変性壊死に陥っているものが多く認められた。

栗田ら⁴⁾によれば、多くの症例で原発巣の組織効果は大星・下里分類の Grade IIa に相当しており、化学療法後も生存可能な癌細胞が多く残っていると考えるほうがよいとしている。今回の転移リンパ節に対する組織効果の検討でも、臨床的にリンパ節が小さくなっても癌細胞が生存していることが少なくなかった。

転移リンパ節の臨床効果と組織効果の間には必ずしも相関関係は認めなかった。これは、転移リンパ節の大きさと転移癌胞巣の大きさが必ずしも一致しないためによるものかもしれない。

以上の検討から、シス・ペブレオ併用療法で転移リンパ節を根治することはできないが、頸部郭清術の施

行が容易になる症例があり、転移リンパ節に対しても術前にシス・ペブレオ併用療法を行うことは意義のあることであると考えられた。しかし、シス・ペブレオ併用療法でリンパ節が縮小あるいは消失しても、頸部郭清術は必ず施行しなければならないことが明示された。

ま と め

頭頸部癌 N(+) 症例、35例について、転移リンパ節に対するシス・ペブレオ併用療法の効果を検討し以下の結果を得た。

1. 転移リンパ節に対する臨床効果は、CR が4例、PR が16例、NC が15例で、PR以上の有効率は57%であった。

2. 頸部郭清術を行い、その組織を鏡検しえた21例について大星・下里分類により組織効果を検討した。Grade III が7例(33%)、Grade IIb が1例(5%)、Grade IIa が13例(62%)であった。

3. 転移リンパ節の臨床効果と原発巣のそれとは、ほぼ相関していた。

4. 転移リンパ節の組織効果と原発巣のそれとは、ほぼ同じであった。

5. 転移リンパ節の臨床効果と組織効果の間に相関関係は認められなかった。

6. シス・ペブレオ併用療法でリンパ節転移を根治させることはできないが、頸部郭清術が容易になる症例があった。

文 献

- 1) Wittes RE et al: Combination chemotherapy with cisdiamminedichloroplatinum (II) and bleomycin in tumors of the head and neck. *Oncology* 32: 202-207, 1975.
- 2) Shapshay SM et al: Prognostic indicators in induction cis-platinum bleomycin chemotherapy for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 140: 543-548, 1980.
- 3) 犬山征夫 他: 頭頸部癌に対する Cisplatin と Peplomycin による併用療法の検討。癌と化学療法 10: 97-103, 1982.
- 4) 栗田茂二郎 他: シスプラチン・ペブロマイシンによる術前化学療法—臨床・組織効果とその意義—。耳鼻 32: 649-657, 1986.
- 5) Shapshay SM et al: Histologic findings after cis platinum bleomycin therapy in advanced previously untreated head and neck carcinoma. *Am J Surg*

136: 534-538, 1978.

- 6) 栗田茂二郎 他: 頭頸部癌に対するシスプラチン・ペブ
ロマイシン併用療法の組織効果. 日癌治 20: 94-102,
1985.
- 7) Shimosato Y, Oboshi S and Baba K: Histological
evaluation of effects of radiotherapy and chemo-
therapy for carcinomas. Jpn J Clin Oncol 1: 19-35,
1971.

本論文の一部は, 第12回日本頭頸部腫瘍学会(1988年7月
6日~8日, 横浜)において口演した.

(原稿受付 1988年8月29日)

別刷請求先 〒830 久留米市旭町66

久留米大学医学部耳鼻咽喉科学教室 佐藤公則