頭頸部癌でのシスプラチン併用療法の効果

加納 有二・菊池 信幸・寺島 邦男

Cisplatin Combined Chemotherapy for Head and Neck Cancer

Yuji Kano, Nobuyuki Kikuchi and Kunio Terashima

(Teikyo University School of Medicine)

The efficacy of cisplatin (CDDP) combined chemotherapy for stage III or IV head and neck cancer was investigated. The response rate of cancers of the nasopharynx and oropharynx to CDDP+PEP+MTX therapy was high. In patients who received planned surgery after CDDP combined neoadjuvant chemotherapy and subsequent radiotherapy the three-year survival rate for patients with cancer of the oropharynx and hypopharynx was high (66.7%). The aggressive introduction of CDDP combined chemotherapy is expected to improve the treatment of cancers of the pharynx, especially the oro- and nasopharynx. However, of the patients who received combined two or more courses of cisplatin-chemotherapy, 9 (30%) stopped responding to the therapy during or after the second course. Countermeasures against the development of resistance to this therapy are therefore essential when it is to be given repeatedly.

Key words : CDDP combined chemotherapy, head and neck cancer, development of resistance

はじめに

頭頸部癌にたいする化学療法には、進行癌や再発癌にたいする姑息的療法、根治手術や根治照射後の再発や転移の防止のための補助療法、手術や放射線照射に先立ち行われる導入化学療法(induction chemotherapyあるいはneoadjuvant chemotherapy)がある。最近になり、放射線照射との同時併用療法も積極的に検討され始めた¹⁾。このうち補助療法を除く姑息的療法や導入化学療法には、現在、シスプラチン(CDDP)を中心とした多剤併用療法が行われることが多い¹⁾。

そこで、今回、帝京大学病院耳鼻咽喉科で頭頸部進行癌(stage III, IV 症例)にたいして、過去8年間に姑息的療法や導入化学療法あるいは放射線照射との併用療法として行ったCDDPを中心とした多剤併用療法の治療効果を検討したので報告する。

対象と方法

対象は、1987年5月より1991年10月までに帝京大学病院耳鼻咽喉科で入院加療した、遠隔転移のないstage III, IVの頭頸部癌症例のうち、シスプラチン併用化学療法の施行例で3年以上の経過観察ができた45症例とした。内訳(表1)は、上咽頭癌8例、中咽頭癌6例、下咽頭癌13例、喉頭癌3例、口腔癌4例、鼻・副鼻腔癌9例、唾液腺癌2例である。全症例中、扁平上皮癌が39例、腺癌(唾液腺癌2例、上咽頭癌2例)が4例、未分化癌2例(上咽頭癌2例)であった。このうち喉頭癌3例はともに放射線照射と喉頭全摘出術後の局所再発例であり、喉頭癌3例を除く42例はすべて新鮮例であった。

また、年齢は14から77歳で、平均58歳であり、performance statusはすべて2以上であった。

対象とした新鮮症例42例のうち20例に導入化学療法を施行した(表2)。残りの22例においては、鼻・副鼻腔癌全9例と口腔癌1例において照射と化学療法の同時併用

表1 対象症例の原発部位と病期分類

* 喉頭癌 3 例はすべて照射と喉頭全摘出術後の局所再発例である。

部位	stage III	stage IV	計
上咽頭癌	5	3	8
中咽頭癌	2	4	6
下咽頭癌	7	6	13
喉頭癌	1	2	3*
口腔癌	2	2	4
鼻・副鼻腔癌	4	5	9
唾液腺癌	1	1	2

療法を施行し、その他の12例(上咽頭癌全8例, 中咽頭癌1例, 口腔癌2例, 唾液腺癌1例)においては, 50 Gy 以上の照射後に化学療法を施行した(表2)。

今回の検討対象のうち喉頭癌3例を除く新鮮例42例において, 根治治療にて腫瘍が消失し外来にて経過観察中の再発例が10例あり, これら再発例に再度行った化学療法は新たな化学療法例として加えた(表2)。喉頭癌3例を加えた再発例13例は化学療法のみを施行した。

Cisplatin (CDDP; Randa®, 80 mg/m²) と併用投与した薬剤は, peplomycin (PEP; Pepleo®, 15 mg/body 4日間), methotrexate (MTX; Methotrexate®, 40 mg/m²), Adriamycin 系の pirarubicin (THP-ADR; Pino-rubin®, 50 mg/body), cyclophosphamide (CPA; Endoxan®, 200 mg/m² 5日間), fluorouracil (5-FU®, 1000 mg/m² 5日間) であった。

シスプラチンを中心とした併用療法の内訳では, CDDP+PEP+MTX が37例と多く, CDDP+PEP が8例, CDDP+THP-ADR+CPA が7例, CDDP+5-FU が3例であった。原発部位と併用化学療法の種類を表3に示した。

化学療法の効果判定は, 日本頭頸部腫瘍学会の「頭頸部がん治療効果判定基準」にもとづき判定した。すなわち化学療法の効果は, 著効 (CR), 有効 (PR), 不変 (NC), および進行 (PD) に判定して, 著効 (CR) と有効 (PR) のみを奏効として奏効率を算出した。ただし, 術前・照射前に化学療法が行われた症例では, 4週間の経過観察を行っていない症例もあった。

なお, 今回対象としたすべてのシスプラチン併用化学療法例において, コロニー刺激因子 (G-CSF や M-CSF) の併用投与は施行しなかった。

結 果

1) シスプラチン併用化学療法の効果判定

シスプラチン併用化学療法の効果判定をした奏効率を表4に示した。

CDDP+PEP+MTX 併用療法(37例)の奏効率は, 60% (著効: 3%, 有効: 57%) であった。このうち新鮮例では奏効率74%であり, 再発例では20%であった。著効例は, stage III の上咽頭扁平上皮癌例であった。CDDP+PEP+MTX 併用療法の原発部位別の奏効率を表5に示した。上咽頭癌の奏効率は80%, 中咽頭癌の奏効率は71% (新鮮例6例のみでは83%) で, 上咽頭癌と中咽頭癌の奏効率は高く, 下咽頭癌の奏効率は, 57% (新鮮例10

表2 シスプラチン併用療法例の原発部位別の内訳

	新鮮例			再発例	経過中の再発例
	導入化学療法例	照射と同時併用例	照射後の併用例		
上咽頭癌	0	0	8	0	0
中咽頭癌	5	0	1	0	1
下咽頭癌	13	0	0	0	4
喉頭癌	0	0	0	3	0
口腔癌	1	1	2	0	1
鼻・副鼻腔癌	0	9	0	0	3
唾液腺癌	1	0	1	0	1
合計	20	10	12	3	10

表3 各シスプラチン併用療法の原発部位別の症例数
()内は再発症例数である。

	CDDP+PEP +MTX	CDDP+PEP	CDDP+THP-A DR+CPA	CDDP+5-FU
上咽頭癌	5	0	3	0
中咽頭癌	7 (1)	0	0	0
下咽頭癌	14 (4)	2	1	0
喉頭癌	(2)	0	(1)	0
口腔癌	3	0	0	2 (1)
鼻・副鼻腔癌	5 (3)	6	0	1
唾液腺癌	1	0	2 (1)	0
合計	37 (10)	8	7 (2)	3 (1)

例の奏効率は67%)であった。口腔癌は3例と少数であったが全例において有効であった。鼻・副鼻腔癌の奏効率は17%で、このうち新鮮例の奏効率は50%であり、再発例はすべて不変であった。照射と喉頭全摘出術後の局所再発例である喉頭癌2例は2例とも不変であった。上咽頭・中咽頭癌および口腔癌の奏効率が他の部位の奏効率に比べて高率であった。

CDDP+PEP 併用化学療法(8例)では、その奏効率

は63%で、有効例の5例はすべて副鼻腔癌の動注療法治例であった。

CDDP+THP-ADR+CPA 併用化学療法(7例)の奏効率は57%で、著効を認めた2症例はともに上咽頭癌(未分化癌と未分化腺癌)であった。CDDP+THP-ADR+CPA 併用化学療法においても上咽頭癌の奏効率は良好であった。全上咽頭癌におけるシスプラチン併用化学療法の奏効率は、75%であった。

CDDP+5-FU 併用化学療法(3例)の奏効率は33%であった。

また、シスプラチン併用化学療法を2クール以上反復した30例のうち、1クール目は有効以上(著効と有効)であったものの2クール目以降に無効(不変と進行)となった症例が、9例(30%)であった。

2) 導入化学療法

導入化学療法としてシスプラチン併用化学療法を20例(中咽頭癌5例、下咽頭癌13例、口腔癌1例、唾液腺癌1例)に施行した。その結果は、奏効率65%であった。このうちCDDP+PEP+MTX 併用化学療法(18例)の奏効率が72%(13例すべて有効)で、残りのCDDP+PEP 併用化学療法を施行した2例はともに不変であった。中咽頭癌の奏効率は60%(3例)、下咽頭癌の奏効率は62%(8例)であった。

導入化学療法の後続治療は、放射線照射治療(40 Gy)後に予定の手術を施行したものの12例(中咽頭癌3例、下咽頭癌9例)、放射線照射治療を施行したものの4例(中咽頭癌1例、下咽頭癌3例)であった。化学療法のみものの4例(中咽頭癌1例、下咽頭癌1例、口腔癌1例、唾

表4 シスプラチン併用療法の別
治療効果

併用療法	奏効率 (%)
CDDP+PEP+MTX	60
CDDP+PEP	63
CDDP+THP-ADR+CPA	57
CDDP+5-FU	33

表5 CDDP+PEP+MTX 併用療法の
原発部位別の治療効果

原発部位 (例数)	奏効率 (%)
上咽頭癌 (5)	80
中咽頭癌 (7)	71
下咽頭癌 (14)	57
喉頭癌 (2)	0
口腔癌 (3)	100
鼻・副鼻腔癌 (5)	17

液腺癌 1 例)であった。

3) 副作用と予後

重篤な副作用としては、白血球減少による肺炎と DIC の併発例および血小板減少による肺胞内出血例の 2 例の死亡例 (2 例とも舌癌再発症例)があった。

3 年生存率は、CDDP+PEP+MTX 併用療法が 29 % (生存 9 例で、内訳は上咽頭癌 5 例中 1 例 20 %, 中咽頭癌 7 例中 2 例 29 %, 下咽頭癌 14 例中 6 例 43 % であった。), CDDP+PEP 併用療法が 25 % (上顎癌 6 例中の 2 例), CDDP+THP-ADR+CPA 併用療法が 29 % (上咽頭癌 4 例中の 2 例), CDDP+5-FU 併用療法が 33 % (口腔癌 2 例中の 1 例)であった。著効のためにそのまま経過観察をしたものは上咽頭癌 3 例で、これら 3 例はともに 5 年以上経過する現在も再発は認めていない。なお、再発症例では 3 年以上の生存例はなかった。

導入化学療法の後続治療終了後の予後は、放射線照射治療 (40 Gy) 後に予定の手術を施行したものの (12 例; 中咽頭癌 3 例, 下咽頭癌 9 例) では、3 年以上生存例が 67 % (8 例; 中咽頭癌 2 例と下咽頭癌 6 例)であった。放射線照射治療を施行したものの 4 例 (中咽頭癌 1 例, 下咽頭癌 3 例) と化学療法のみもの 4 例 (中咽頭癌 1 例, 下咽頭癌 1 例, 口腔癌 1 例, 唾液腺癌 1 例) では、3 年以上の生存例はなかった。

考 察

従来の頭頸部癌の化学療法は、進行癌や再発癌にたいする姑息的療法が主体であったが、近年、手術や放射線照射に先立ち行われる導入化学療法や根治手術や根治照射後の再発や転移の防止のための補助療法が、積極的に検討されている¹⁾。

1) 多剤併用療法

頭頸部癌にたいする化学療法としては、1960 年代に cyclophosphamide (CPA) や 5-fluorouracil (5-FU) や bleomycin (BLM) などが主に動注化学療法に用いられ始めた¹⁾。1970 年代になると cisplatin (CDDP) が出現し、頭頸部癌に対する化学療法の成績が飛躍的に向上した¹⁾。ところが、これら抗癌剤の単独投与では、癌の根治を得られないことが明らかにされ¹⁾、これら抗癌剤の併用投与が頭頸部癌に臨床応用されるようになった。

頭頸部癌を対象とした抗癌剤の多剤併用投与については、1970 年代後半に Price ら²⁾により初めて臨床報告がなされた。1979 年 Hong ら³⁾が CDDP とブレオマイシ

ン (BLM) の併用投与を放射線照射や手術に先立ち施行する導入化学療法 (induction chemotherapy) として報告し、化学療法を放射線照射や手術に先立ち施行するという考えが普及し始めた。さらに、1982 年に Frei III⁴⁾により初めて化学療法を放射線照射や手術に先立ち施行する方法にたいして neo-adjuvant chemotherapy (NAC) と言う言葉が用いられ、現在頻用されている。同年に Kish ら⁵⁾の neo-adjuvant chemotherapy としての CDDP と 5-FU の併用化学療法の成績が報告され、neo-adjuvant chemotherapy が盛んに行われるようになった¹⁾⁶⁾⁷⁾。

わが国では 1983 年に全国規模で CDDP と MTX と PEP あるいは BLM の 3 剤の無作為化比較試験が行われ、1987 年にその結果が報告され⁸⁾、現在も多剤併用療法の効果的な投与法の検討がなされている¹⁾。今回われわれが 1987 年より行った CDDP と他の抗癌剤を併用した化学療法は、全国規模で無作為化比較試験が行われた CDDP と PEP と MTX の併用療法をもとに施行し、腺癌には木田ら⁹⁾の報告の CDDP と THP-ADR と CPA の併用療法 (CAP 療法)を用い、副鼻腔癌には Inuyama ら¹⁰⁾の報告の CDDP と PEP の併用療法をもとに行った結果である。

佐竹ら⁸⁾の頭頸部癌の stage III と IV を対象とした、全国規模で無作為化比較試験が行われた CDDP と PEP と MTX の併用療法の結果の報告では、66 例中奏効率 51.5 % であった。今回のわれわれの成績では、CDDP+PEP+MTX 併用療法 (37 例)の奏効率は 60 % (新鮮例では 74 %)と比較的良好の結果であった。CDDP と THP-ADR と CPA の併用療法 (CAP 療法)について木田ら⁹⁾の報告では奏効率 53 % であり、われわれの成績では THP-ADR を ADR の代わりに併用使用した結果、著効 2 例で奏効率は 57 % と良好の結果であった。CDDP と PEP の併用療法について犬山ら¹¹⁾¹⁰⁾の報告では奏効率 68.2 % であり、われわれの成績では奏効率 63 % であった。また、犬山ら¹¹⁾の CDDP と PEP の併用療法についての頭頸部癌の stage III と IV を対象とした無作為化比較試験の結果では、奏効率 34.2 % であった。

上咽頭癌にたいしては化学療法の導入により生存率が向上していることが報告されている¹²⁾。上咽頭癌についての今回のわれわれの成績は、照射後に行った全身化学療法の結果で 3 年生存率 38 % であり、犬山¹²⁾による照射の併用あるいは照射後の全身化学療法による 5 年確定生存率の報告 37 % とほぼ同率であった。さらに犬山¹²⁾

の報告によると、導入化学療法を組み入れた集学的治療で、5年確定生存率が44%とより良好な成績を上げており、上咽頭癌にたいしても積極的な導入化学療法が望まれると考えられる。なお、われわれの成績では無作為化比較試験をしていないものの、中咽頭癌においても良好な結果であった。

2) 導入化学療法

近年、導入化学療法が精力的に行われている。導入化学療法の目的として藤井ら⁶⁾は、1)化学療法により腫瘍を減量して手術や照射などの局所療法をより有効にする、2)切除不能症例を切除可能にする、3)微小転移巣を根絶して遠隔転移を防止する、としており、最終的には、非再発生存率(disease free survival)の向上を目指すものとしている。

導入化学療法の奏効率については、60%から90%の非常に良好な結果が得られているが⁶⁾、無作為化比較試験(randomized study)の結果では、導入化学療法による生存期間あるいは遠隔成績の改善は認められておらず、さまざまな問題点があげられている⁶⁾⁷⁾。ただ、中咽頭癌にたいする導入化学療法は良好な成績が得られており、われわれの成績でも同様に良好であった。また、今回のわれわれの成績では、3年生存率ではあるが下咽頭癌においても良好な成績を得ている。導入療法の遠隔転移の防止については、その評価がむずかしいものの、当初期待されたほどの満足すべき結果は得られていない⁶⁾⁷⁾¹²⁾。

3) 薬剤耐性

今回のわれわれの成績では、シスプラチン併用化学療法を2クール以上反復した30例のうち、9例(30%)において1クール目は有効以上(著効と有効)であったものの2クール目以降に無効(不変と進行)となった。今回の検討で示されたように、シスプラチンをすでに投与されてこれに反応しなくなった症例、すなわち薬剤耐性が大きな臨床上の課題となっている。

甲能¹³⁾は、薬剤耐性についてその抵抗性には、単一細胞レベル(single cell level)での耐性因子と固形癌の腫瘍塊レベルでの耐性因子があり、これらの因子の相互作用で、臨床上の薬剤耐性が成り立っていると述べている。固形癌の腫瘍塊としての耐性因子には、1)腫瘍塊の大きさが増加して細胞の密度が高くなると薬剤の効果が低くなること(inoculum effect)、2)薬剤の深達性(penetration)、3)腫瘍塊としての耐性細胞の増加(development of drug resistant mutant cell)、4)腫瘍塊中心部の低酸

素や低栄養状態(sanction)があると述べている。またさらに、CDDP 抵抗癌に対する療法として、CDDP+VP-16+MMCの3剤の併用療法および少量CDDP+5-FUの長期投与を提唱している¹³⁾。著者らは、CDDP 抵抗癌にたいする化学療法として、現在、CDDP or carboplatin (CBDCA)+VP-16の2剤の併用療法と少量CDDP+5-FUの長期投与を施行しており、良好な成績である¹⁴⁾。CDDPと交差耐性がなくCDDP 抵抗癌に効果のできる開発中の抗癌剤として、TaxolやTaxotereや254-S(CDDP誘導体)などがあり検討されている¹³⁾¹⁵⁾。

多剤併用療法の副作用については、現在、コロニー刺激因子の併用と制吐剤の併用により著明にその程度が改善しており¹⁶⁾¹⁷⁾、化学療法のQOLの改善に寄与している。血小板の減少にたいする増殖因子の早期の臨床応用が待たれる。

近年、新しい薬剤の開発と積極的な導入化学療法の試みや多剤併用による効果的な投与法の検討がなされている。それとともに、放射線と化学療法の同時併用¹⁸⁾¹⁹⁾や積極的な補助化学療法²⁰⁾や免疫療法を積極的に併用した免疫化学療法(immunotherapy)²¹⁾が精力的に試みられている。

まとめ

頭頸部進行癌にたいして行ったCDDPを中心とした併用療法の治療効果を検討した。その結果、上咽頭癌・中咽頭癌においては、CDDP+PEP+MTXの多剤併用療法の奏効率が良好であった。導入化学療法としては、その後続治療として放射線照射治療後に予定の手術を施行した中咽頭癌例、下咽頭癌例では、3年以上生存率が67%と良好であった。咽頭癌とくに上咽頭および中咽頭癌では、シスプラチン併用化学療法の積極的な導入により、治療効果の向上が期待されたと考えられた。シスプラチン併用化学療法を反復した例では2クール目以降に無効となった症例が9例(30%)に認められ、これら薬剤耐性の獲得例にたいする対策が、シスプラチン併用化学療法を反復して行う場合に必要であると考えられた。

本報告の要旨は、第17回日本頭頸部腫瘍学会にて発表した。

引用文献

- 1) 大山征夫：頭頸部癌化学療法の歴史と現況。JOHNS 9:9～16, 1993.

- 2) Price LA, Hill B, Macrae K, et al : Integration of safe initial combination chemotherapy (without cisplatin) with a high response rate and local therapy by untreated stage III and IV epidermoid cancer of the head and neck ; 5-year survival data. *Cancer Treat Rep* **67** : 535~539, 1983.
- 3) Hong W, Stanley M, Shapner M, et al : Induction chemotherapy in advanced squamous head and neck carcinoma with high dose cisplatin and bleomycin infusion. *Cancer* **44** : 19~25, 1979.
- 4) Frei III E : Clinical cancer research ; an embattled species. *Cancer* **50** : 1979~1992, 1982.
- 5) Kish J, Drelichman A, Jacobs J, et al : Clinical trials of cisoplatin and 5-FU infusion as initial treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* **66** : 471~474, 1982.
- 6) 藤井正人, 川崎和子 : 頭頸部癌に対する化学療法 —Neoadjuvant Chemotherapy—. *癌と化学療法* **18** : 2083~2089, 1991.
- 7) 安田範夫 : 頭頸部癌の neoadjuvant chemotherapy. *JOHNS* **4** : 40~44, 1993.
- 8) 佐竹文介, 松浦 鎮, 金子省三, 他 : 頭頸部がん進展例に対する多剤併用療法 (CDDP, Bleomycin 類, Methotrexate) の治療効果. *耳鼻臨床* **80** : 941~950, 1987.
- 9) 木田亮紀, 青柳充雄, 川村 繁, 他 : 頭頸部の腺癌, 腺様嚢胞癌の化学療法 —CAP 療法の一次的効果とその評価方法—. *耳鼻* **32** : 612~617, 1986.
- 10) Imuyama Y, Fujii M, Tanaka J, et al : Neoadjuvant chemotherapy in maxillary sinus carcinoma with cisplatin and peplomycin intraarterial infusion. *Auris Nasus Larynx* **12** : S249~S254, 1985.
- 11) 犬山征夫, 戸川 清, 高坂知節, 他 : 頭頸部進行扁平上皮癌に対する Carboplatin+PEP 療法と CDDP+PEP 療法の無作為化比較試験. *耳鼻* **34** : 1511~1519, 1988.
- 12) 犬山征夫 : 頭頸部癌に対する neoadjuvant chemotherapy. *耳鼻臨床* **82** : 1043~1050, 1989.
- 13) 甲能直幸 : シスプラチン抵抗癌に対する治療. *JOHNS* **4** : 45~49, 1993.
- 14) 坂田英明, 安達忠治, 角田浩幸, 他 : 多剤併用療法に抵抗を示した症例に対するシスプラチンあるいはカルボプラチンとエトポシドの治療効果. 第18回日本頭頸部腫瘍学会予稿集. 314頁, 1994.
- 15) 犬山征夫, 佐藤公輝, 古田 康, 他 : シスプラチン耐性癌への対応. *JOHNS* **7** : 597~602, 1991.
- 16) 斉藤匡人, 田端敏秀 : 癌化学療法の副作用とその対策. *JOHNS* **4** : 105~109, 1993.
- 17) 橋本循一, 角田浩幸, 加納有二 : 頭頸部悪性腫瘍に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の効果的な投与法の検討 —1 回皮下投与と24時間持続皮下投与との比較—. 第18回日本頭頸部腫瘍学会予稿集. 287頁, 1994.
- 18) 福田 論, 犬山征夫, 栗原秀雄, 他 : 頭頸部癌に対する Neoadjuvant therapy —Carboplatin と放射線の同時併用—. *日癌治* **27** : 1261, 1992.
- 19) 佐竹文介, 中川雅裕, 宇留間哲也, 他 : 頭頸部癌の放射線治療と化学療法の同時併用療法. *JOHNS* **4** : 85~88, 1993.
- 20) 堀内正敏, 三宅浩郷 : 頭頸部癌の adjuvant chemotherapy. *JOHNS* **4** : 33~39, 1993.
- 21) 松岡浩明, 石川 哮 : 免疫化学療法. *JOHNS* **4** : 79~84, 1993.

(原稿受付 : 平成 7 年 1 月 11 日
原稿採択 : 平成 7 年 2 月 22 日
別刷請求先 : 加納有二
〒173 東京都板橋区加賀2-11-1
帝京大学医学部耳鼻咽喉科学講座)