上咽頭癌の臨床的検討

小林 吉史・林 達哉・今田 正信
野中 聡・原渕 保明

A Clinical Study of Nasopharyngeal Cancer

Yoshifumi Kobayashi, Tatsuya Hayashi, Masanobu Imada,
Satoshi Nonaka and Yasuaki Harabuchi
(Asahikawa Medical College)

The outcomes of 40 cases of nasopharyngeal cancer (NPC), treated in our hospital between November 1976 and December 1998, were evaluated. Factors that appeared to influence prognosis were assessed by the Kaplan-Meier method. The ages of the patients ranged from 17 to 78 years. There were 28 males and 12 females.

The cumulative five-year survival rate for the whole study population was 45.1%. The UICC classification (1997) was used for disease staging. The percentages of patients survival after five-years were: 100% for stage I (5 case), 71.4% for stage IIB (9 cases), 11.4% for stage III (9 cases), 33.3% for stage IVA (3 cases), 53.6% for stage IVB (7 cases), and 0% for stage IVC (3 cases). The histological type with the highest survival rate was keratinizing type which had a 33.3% (10 cases) survival rate. The anatomical sites of primary tumors with the survival rate were 54% for the posterior wall (25 cases) and 36% for the lateral wall (10 cases). The survival rate according to classification based on initial therapy were as follows: radiotherapy alone group, 49.4% (20 cases); combined radiotherapy and chemotherapy group, 34.4% (14 cases). Since the most frequent cases of death was distant metastasis (67%), we suggest that the prevention of distant metastasis is important.

Key words : clinical study, nasopharyngeal cancer, NPC, survival rate

はじめに

当科で診断治療した上咽頭上皮性悪性腫瘍は44例存在した。このうち扁平上皮癌は40例と最も多く、その他粘表皮癌2例、腺様嚢胞癌1例、多形腺腫内癌1例であった。

今回はこの扁平上皮癌40例の年齢、性別、原発部位、組織型、病期、治療法などの背景と治療成績をまとめたので報告する。

対象と方法

1976年11月の当科開設から1998年12月までの22年1カ

月間に旭川医科大学耳鼻咽喉科で診断治療した上咽頭扁平上皮癌40例を対象とした。生存例の観察期間は5～244カ月、中央値101カ月であった。

病期は局所所見のほかCT、MRI、ガリウムシンチ、骨シンチなどを施行して決定し、旧分類と新分類で比較した。病理組織はWHO分類で再度検討した。

治療は原則として1986年までは放射線療法単独で行い、それ以降は放射線療法と化学療法を併用した。また1995年以降は放射線療法と化学療法を同時併用した。

放射線治療単独群では⁶⁰Coのγ線あるいはリニアック4MVX線を用いて50～80 Gy照射した。照射方法は

左右対向 2 門, 照射野は原則として原発巣とともに全頸部を含んだ。

化学療法は原則として CDDP (80 mg/m²) を 1 日間と 5-FU (500 mg/m²)¹⁾ 5 日間を 1 クールとして 2 あるいは 3 クール施行した。

疾患特異的生存率の算出には Kaplan-Meier 法を, 有意差検出には Log Rank テストを用い, 5 % 未満の危険率を有意とした。

結 果

1. 性・年齢

男性 28 例, 女性 12 例, 男女比は 2.3 対 1 であった。年齢分布は 17~78 歳におよび, 40 歳以上に多くみられた。発症のピークは男性, 女性とも 60 歳代にあった。年齢の中央値は男性 63 歳, 女性 51 歳で全体は 62 歳であった(図 1)。

2. 原発部位・初発症状

原発部位は後上壁型が 27 例 (68%), 側壁型が 11 例 (28%), 下壁型が 2 例 (5%) であった。

初発症状は頸部リンパ節腫脹が最も多く, 21 例 (53%) であった。このうち視診で上咽頭に病変が認められなかったが上咽頭の生検で診断されたものが 6 例 (15%) あった。次いで難聴, 耳閉感, 耳痛などの耳症状が 9 例 (23%), 鼻出血が 5 例 (13%), 鼻閉 2 例 (5%) であった。

図 1 年齢・性別分布

また複視, 嚥下時痛, 咽頭違和感が各 1 例ずつ存在した。

耳症状を呈した症例は側壁型に 55% と高率に認められたのに対し, 鼻症状を呈した症例の 80% 以上が後上壁型であった。視診で上咽頭に病変が認められず最終的に上咽頭の生検で診断されたものが 6 例 (15%) 存在した。

3. 病理組織像

分類可能な 37 例を WHO 分類 (1991 年)²⁾ で再分類した。角化型は 10 例 (27%), 非角化・分化型は 17 例 (46%), 未分化型は 10 例 (27%) であった。

未分化型はすべて後上壁型であり, 上咽頭に病変が認められなかったが生検で診断された 6 例中 4 例 (67%) が未分化型であった。

4. 病期

TNM 分類および病期分類は UICC で定めた旧分類 (1987 年)³⁾ において T 分類では T1: 14 例 (35%), T2: 11 例 (28%), T3: 2 例 (5%), T4: 13 例 (32%)。N 分類では N0: 11 例 (28%), N1: 6 例 (15%), N2: 13 例 (33%), N3: 10 例 (25%) であった。病期は I 期が 2 例 (5%), II 期が 3 例 (8%), III 期が 4 例 (10%), IV 期が 31 例 (78%) であった。

これら为新分類 (1997 年)⁴⁾ によって再分類した結果, T 分類では T1: 25 例 (63%), T2b: 2 例 (5%), T3: 8 例 (20%), T4: 5 例 (13%)。N 分類では N0: 11 例 (28%), N1: 11 例 (28%), N2: 8 例 (20%), N3(a): 10 例 (25%) であった。初診時すでに遠隔転移のあったものは 4 例 (10%) であった(表 1)。

病期は I 期が 5 例 (13%), IIA 期が 0 例 (0%), IIB

表 1 病期分類(新分類)

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	I 5	II B 8	III 4	IV B 5	IV C
T2	II A	2			4
T3	1	2	2	2	
T4	2	1	IV A	2

図2 疾患特異的5年生存率

期が10例(25%), III期が9例(23%), IVA期が3例(8%), IVB期が9例(23%), IVC期が4例(10%)であった。

5. 治療成績

治療は40例中36例に施行可能であった。施行できなかった4例は全身状態が悪く、治療を中断したものが2例、治療拒否が2例であった。

放射線療法単独は20例(I期4例, IIB期8例, III期4例, IVA期2例, IVB期1例, IVC期1例), 放射線化

学療法併用は14例(I期1例, IIB期1例, III期4例, IVA期1例, IVB期5例, IVC期2例)であった。

放射線療法と頸部郭清術を併用した例が2例(III期, IVB期)存在した。

治療可能であった36例の疾患特異的5年生存率は45.1%であった(図2)。

各予後因子について疾患特異的5年生存率を比較検討した。性別では男性(n=24)45.1%, 女性(n=12)42.9%であり有意差は認めなかった。年齢では60歳未満(n=17)では64.2%, 60歳以上(n=19)では23.2%であり, 有意に高齢で5年生存率が低下していた($p<0.05$)。原発部位別では後上壁型(n=25)が54%, 側壁型(n=10)が36%, 下壁型(n=1)が0%であり後上壁型と側壁型の間には有意差は認めなかった。組織型別では角化型(n=10)は33.3%, 非角化・分化型(n=17)は22.9%, 未分化型(n=9)は77.8%であり各組織間で有意差は認めなかった(図3)。

病期では旧分類ではI期(n=2)が100%, II期(n=3)が100%, III期(n=4)が75%, IV期(n=27)が31.2%であった。早期(I期とII期)では進行情(III期とIV期)に比較して有意に予後良好であった(図4)。

図3 性別・年齢・原発部位・組織型別生存率

図4 新・旧病期分類別生存率

図5 治療法別生存率

新分類ではI期(n=5)が100%, IIB期(n=9)が71.4%, III期(n=9)が11.4%, IVA期(n=3)が33.3%, IVB期(n=7)が53.6%, IVC期(n=3)が0%であった。II期とIII期の間でのみ有意差を認めた($p < 0.05$) (図4)。

治療法別では照射単独群(n=20)では49.4%, 照射, 化学療法併用群(n=14)では34.4%であり有意差は認めなかった(図5)。

6. 死亡症例

M0 症例のうち死亡例は15例存在し, そのうち死因の

表2 死亡症例内訳

年齢	病期	初期治療	再発部位	再発までの期間(月)
74	IV B	放射線	遠隔転移	2
78	III	放射線	遠隔転移	6
17	III	放射線	遠隔転移	7
67	IV B	放射線	遠隔転移	12
68	II B	放射線	遠隔転移	20
62	III	放射線	遠隔転移	27
40	III	放射線+ND	遠隔転移	12
66	III	併用	遠隔転移	9
69	III	放射線	局所	6
78	III	併用	局所	治療に無反応
77	IV A	併用	局所	7
74	IV B	併用	頸部	3

(ND: 頸部郭清術)

明らかなものは12例であった。肺, 肝, 骨などの遠隔転移で死亡していたのは8例67%で, 治療後最短で2ヵ月, 最長で27ヵ月後に死亡している。これらすべての例では局所または頸部には再発は認められなかった。治療は6例が放射線治療のみ, 1例が放射線療法と頸部郭清術を施行しており, 1例が化学療法を併用していた。

局所再発によって死亡した例は2例(6ヵ月後, 7ヵ月後)で, その他1例は治療後も局所の腫瘍が消失しなかった。また頸部リンパ節に再発したものは1例(3ヵ月後)であった(表2)。

考 察

今回上咽頭癌40例について臨床的解析を行った。約20年間という長期間で集めた症例であったため分類法, 治療法などの変遷もあったが, 新たに改訂された事項に関しては診療録, 検査記録などを参考に再度分類して臨床的検討を試みた。

上咽頭癌が男性に多く発生していることは数多くの報告^{5)~14)}で一致している。年齢分布は40~60歳代にピークをもつという報告が多い^{5)~11)13)}。筆者らの症例でも男性が女性の2倍ほど多く, 発症年齢は40歳以上が36例と90%を占めていた。一方17歳, 20歳の若年者の症例も存在した。他の報告^{9)10)12)14)~16)}でも10歳代の症例が散見され, 若年層にも発症する本腫瘍は頭頸部癌のなかでも特

異的であり注意が必要であると思われた。

原発部位は後上壁型が最も多く、次いで側壁型で下壁型は少なかった。後上壁型と側壁型でどちらが多いかは報告によって異なるようである^{10)14)~21)}。下壁型はまれといわれており¹⁴⁾²²⁾、筆者らの症例でも40例中2例のみであった。

初発症状は頸部リンパ節腫脹が最も多く53%、次いで耳症状が23%、鼻症状18%であった。他施設からの報告⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾²³⁾²⁴⁾でも頸部リンパ節腫脹が最も多く、次いで耳症状あるいは鼻症状となっている。

組織型に関しては非角化・分化型が46%で、未分化型、角化型がそれぞれ27%であった。他の施設からの報告では未分化型が最も多いという報告とそうでない報告がある⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾。病理組織型と原発部位の関係をみると未分化型はすべて後上壁型であった。視診で腫瘍が確認できなかったが上咽頭から生検を施行し、診断がついた6例中4例67%が未分化型であった。したがって未分化型の特徴として腫瘍を形成せずに表面あるいは深部に浸潤する傾向があることが推察された。

病期はⅣ期が41%と多く、Ⅲ期とあわせて64%であり、高度進展例が多く本疾患がいかに進行してから受診しているかがわかる。UICCのTNM分類は1997年に改訂された。新分類で再分類することによりT1が全症例中35から63%に、N1例が15%から28%に増加した。また病期ではⅣ期からⅢ期が7例、Ⅳ期からⅡ期が5例、Ⅲ期からⅡ期が4例、Ⅱ期からⅠ期が3例の19例の病期が変更になった。旧分類での生存率はⅠ期が100%、Ⅱ期が100%、Ⅲ期が75%、Ⅳ期が31.2%であり、Ⅰ期とⅡ期、Ⅱ期とⅢ期、Ⅲ期とⅣ期のいずれの間でも有意差を認めなかったが、早期(Ⅰ期とⅡ期)と進行期(Ⅲ期とⅣ期)の間には有意差を認めた。一方、新分類ではⅠ期が100%、Ⅱ期が71.4%、Ⅲ期が11.4%、Ⅳ期が35.2%であった。Ⅰ期とⅡ期、Ⅲ期とⅣ期では有意差を認めなかったがⅡ期とⅢ期の間で有意差を認めた。

上咽頭癌40症例全体の5年粗生存率は45.1%であった。治療後3年の間に約半数が死亡し、それ以後長期間生存率はほとんど一定である。5年以上経つと予後は良好であり、ほかの頭頸部癌と同様に治療終了後5年間の経過観察が重要と思われる。性別、年齢、原発部位、病理組織、病期別の予後を検討してみると、性別ではほとんど生存率に差はないが60歳を境に2群に分けた場合、60歳以上の症例では予後が有意に不良であった。上咽頭癌の

治療成績を性別、年齢で検討した報告は少ない。年齢に関して検討した報告は渉猟し得た範囲ではなかったが、性別で有意差はなかったが女性の方が予後がよかったと述べている報告もある⁷⁾¹⁰⁾²⁵⁾。原発部位では下壁型1例の予後が極端に悪かったが、下壁型はどの施設でも症例数が少なく⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾²²⁾予後に関しては今後の検討事項であると思われた。病理組織別では未分化型の予後が比較的良好であったが、他の型との有意差は認められなかった。未分化癌は臨床的にみて進行が非常に早く、早期に転移する傾向が強い¹⁰⁾とする報告があるが、筆者らの成績と同様に有意差はなかったが分化度が高い症例が低分化型より予後が悪いとした報告²²⁾²⁶⁾もあり今後検討を要すると思われた。

死亡原因についてみると、M0症例のうち死因の明らかなものは67%で、局所または頸部には再発は認められないまま遠隔転移で死亡している。治療成績を改善させるためには遠隔転移への対策が必要であると考えられた。遠隔転移に対する予防、治療は化学療法が重要である^{6)8)~10)15)18)}。死亡症例を検討すると、化学療法を併用したうち遠隔転移死した症例は1例のみであったことから化学療法が遠隔転移に有効である可能性がある。しかし放射線治療のみの群と化学療法を併用した群では両者の生存率に明らかな差はなく、化学療法の併用は長期予後の改善には寄与しない結果となった。このことより従来の方法による化学療法で上咽頭癌の予後を改善するのは困難であると思われるが、薬剤の投与方法別に分類して解析していないこともあり今後の検討課題である。

上咽頭癌の治療上の問題点として、患者の免疫能の低下が関係しているといわれている¹¹⁾²⁷⁾²⁸⁾。上咽頭癌の予後を改善するためには骨髓移植や造血幹細胞移植を併用した大量化学療法や免疫療法の併用などの新たな治療戦略が必要と思われた。

まとめ

1976年から1998年までに当科で診断治療した上咽頭癌40例について検討した。

1. 男性28例、女性12例、2.3対1であった。年齢分布は17~78歳、発症のピークは60歳代にあった。

2. 原発部位は後上壁型が68%で最も多かった。初発症状は頸部リンパ節腫脹が最も多く53%であり、耳症状が23%、鼻症状が18%であった。

3. 病理組織型は角化型27%、非角化・分化型46%、

未分化型は27%であった。

4. 病期は新分類でⅠ期が5例, ⅡA期が0例, ⅡB期が10例, Ⅲ期が9例, ⅣA期が3例, ⅣB期が9例, ⅣC期が4例であった。

5. 治療は放射線単独は20例, 放射線化学療法併用は14例であった。疾患特異的5年生存率は45.1%であった。60歳未満, 原発部位別では後上壁型が, 組織型別では未分化型が比較的予後が良好であった。病期ではⅠ期では疾患特異的5年生存率が100%であったが, Ⅳ期では35.2%であった。

6. 死亡症例の67%が遠隔転移で死亡していた。

本論文の要旨は第24回頭頸部腫瘍学会(東京), 第6回北日本頭頸部腫瘍治療研究会(仙台)で口演した。

参考文献

- 1) Decker DA, Drelichman A, Al-Sarraf M, et al : Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma ; a ten-year experience. *Cancer* 52 : 602~605, 1983.
- 2) Schanmugaratnam K : Histological typing of tumors of the upper respiratory tract and ear. pp 32~33, Springer-Verlag, Berlin, 1991.
- 3) UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed (ed by Hermanek P and Sobin LH). pp 19~22, Springer-Verlag, New York, 1987.
- 4) UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 5th ed (ed by Sobin LH and Wittekind C). pp 25~32, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997.
- 5) 村井須美子, 三吉康郎, 坂倉康夫 : 上咽頭悪性腫瘍の臨床的観察. *耳鼻臨床* 72 増2 : 980~991, 1981.
- 6) 花沢佳代子, 花沢 秀, 岡本美孝, 他 : 上咽頭癌の治療成績 —PEP-CDDP 併用の効果—. *耳鼻臨床* 補57 : 159~165, 1992.
- 7) 谷口俊夫, 星野鉄雄, 藤本 弘 : 上咽頭癌の治療成績. *耳鼻臨床* 78 : 1943~1948, 1985.
- 8) 仙波 治, 佐藤武男, 宮原 裕 : 上咽頭癌の治療 —とくにベブレオマイシン著効例を中心として—. *耳鼻* 29 : 459~465, 1983.
- 9) 藤井 守, 平川勝洋, 鈴木 衛, 他 : 上咽頭癌の臨床的観察 —当科15年の集計—. *耳鼻臨床* 補72 : 43~50, 1994.
- 10) 八尾和雄, 高橋廣臣, 岡本牧人, 他 : 上咽頭癌51症例の治療成績. *日耳鼻* 96 : 1438~1446, 1993.
- 11) 澤木修二 : 上咽頭癌. *耳喉* 50 : 95~107, 1978.
- 12) 富樫孝一, 野々村直文, 中野雄一 : 上咽頭癌の早期診断. *耳鼻臨床* 補14 : 18~22, 1987.
- 13) 渡部浩伸, 相川 通, 渡邊 睦, 他 : 上咽頭癌の臨床的観察 —当科10年間の集計—. *耳鼻臨床* 補83 : 150~154, 1995.
- 14) Takeshita H, Furukawa M, Fujieda S, et al : Epidemiological research into nasopharyngeal carcinoma in Chubu region of Japan. *Auris Nasus Larynx* 26 : 277~286, 1999.
- 15) 佐藤公則, 松岡秀隆, 坂口伸治, 他 : 上咽頭癌における induction chemotherapy の意義. *耳鼻臨床* 補80 : 1~6, 1995.
- 16) 兵頭政光, 湯本英二 : 上咽頭癌の治療成績 —追加手術の有用性について—. *日耳鼻* 101 : 1227~1233, 1998.
- 17) 馬場駿吉, 大橋道三 : 当科過去8年間における上咽頭悪性腫瘍症例の検討. *耳鼻臨床* 63 : 71~84, 1970.
- 18) 佐藤公則, 川口寿郎, 松岡秀隆, 他 : 上咽頭癌に対する Neo-adjuvant chemotherapy —放射線併用療法—. *日耳鼻* 92 : 2089~2093, 1989.
- 19) 宮原 裕, 滝本加代, 佐藤武男, 他 : 上咽頭悪性腫瘍の臨床的観察. *日耳鼻* 75 : 355~371, 1972.
- 20) Johansen LV, Mestre M and Overgaard J : Carcinoma of the nasopharynx ; analysis treatment results in 167 consecutively admitted patients. *Head Neck* 14 : 200~207, 1992.
- 21) Scalton PW, Rhodes Jr RE, Woolner LB, et al : Cancer of the nasopharynx ; 142 patients treated in the 11 year period 1950~1960. *Am J Roentg* 99 : 313~325, 1967.
- 22) 吉野邦俊, 吉田淳一, 石田 稔, 他 : 上咽頭悪性腫瘍患者107例の臨床集計. *耳鼻臨床* 73 : 450~462, 1980.
- 23) 澤木修二 : 上咽頭癌. 図説臨床「癌」シリーズ No. 11 頭頸部癌(山村雄一, 杉村 隆編). 78~85頁, メジカルビュー社, 東京, 1987.
- 24) Sham JS, Wei WI, Lau SK, et al : Serous otitis media and paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 14 : 19~23, 1992.
- 25) 小高修司, 小野 勇, 海老原敏, 他 : 上咽頭癌の治療成績 —予後に影響を及ぼす因子の分析—. *日耳鼻* 80 : 1488~1495, 1977.
- 26) Bertelsen K, Andersen AP, Elbrond O, et al : Malignant tumors of the nasopharynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 14 : 177~186, 1975.
- 27) 佃 守, 玉虫 昇, 持松いづみ, 他 : 上咽頭癌患者の細胞性免疫能. *日耳鼻* 89 : 7~13, 1986.
- 28) 佃 守 : 上咽頭癌 —その基礎と臨床—. *Oncologica* 18 : 81~93, 1986.

(原稿受付: 平成12年11月16日
原稿採択: 平成12年12月20日
別刷請求先: 小林吉史
〒078-8307 旭川市緑が丘東2条1-1-1
旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室)