放射線治療併用における CDDP の使用経験

—神奈川七大学共同研究—

海野博之 ¹	窪田哲昭 ¹	竹山勇 ²
菊地原基敬 ²	沢木修二 ³	佃守 ³
久保田彰 ³	三宅浩郷 ⁴	堀内正敏 ⁴
高橋広臣 ⁵	岡本牧人 ⁵	服部康夫 ⁶
石塚洋一 ⁷		

論文要旨

頭頸部扁平上皮癌に対するシスプラチンを含む化学療法の有用性は多く報告されている。また、放射線療法も単独で優れた治療成績を上げている。今回、シスプラチンを含む多剤併用療法と放射線療法の併用を未治療頭頸部扁平上皮癌102例に対して施行した。治療法はシスプラチン100mg/body 以上、放射線量40Gy 以上とし、全奏効率を検討し、更に化学療法施行時期における全奏効率及び stage III, IV における奏効率, CR 率についての相違を検討した。結果は同時施行例が奏効率, CR 率についてより優れていた。化学療法, 放射線療法の併用の主たる目的である stage III, IV あるいは根治という点では同時施行がより有効であることが示唆された。

Key words: 化学療法 (Chemotherapy), シスプラチン (Cisplatin), 放射線療法 (Radiotherapy), 併用効果 (Combination)

はじめに

頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法として、Cisplatin (以下 CDDP と略する) の単剤あるいは多剤併用の臨床効果, 有用性は数多く報告されている。しかし stage III, IV の進行癌に対しては CDDP を含む化学療法も十分な治療効果を上げているとは言えず, 特に奏効期間が短い事が問題となっている。一方, 放射線療法も単独では進行癌に対して治療成績も十分ではなく, なかなか根治治療までには至っていない。そこで頭頸部進行癌に対する治療成績を向上させるために CDDP を含む化学療法と放射線療法の併用が試みられているが, その治療効果, 並びに諸条件についての検討, 報告はまだ少ない。今回我々神奈川県七大学は CDDP 単剤あるいは多剤併用の化学療法と放射線療法の併用療法を施行し, 特に併用療法としての target である stage III, IV を中心にその治療成績並びに諸条件を検討した。

症例, 治療方法

対象とした症例は1983年3月から1988年2月までの未治療頭頸部扁平上皮癌102例であり, 男性77例, 女性25例, 年齢は12才から80才までの平均年齢54.7才であった。

原発部位では舌, 口腔が最も多く28例であったが早期癌が約半数を占めていた。しかし, その他の部位では stage III, IV が占めており, 全体としては約70%が進行癌であった (表1)。

治療方法は放射線療法は線量40Gy 以上とした。また化学療法としては CDDP 単剤あるいは多剤併用とし総投与量100mg/body 以上とした。放射線療法と化学療法との併用時期に関しては化学療法先行例と同時併用例とに分けた。前者は化学療法終了後4週間以内に照射を始めたものであり, 後者は化学療法と照射がどこかの時期で重なったものとした。効果判定は全ての治療が終了したあと4週後に行った。

昭和大学藤が丘病院耳鼻咽喉科¹, 聖マリアンナ医科大学², 横浜市立大学³, 東海大学⁴, 北里大学⁵, 日本医科大学第二⁶, 帝京大学溝の口⁷

Hiroyuki Unno¹, Tetsuaki Kubota¹, Isamu Takeyama², Mototaka Kikuchibara², Syuji Sawaki³, Mamoru Tsukuda³, Akira Kubota³, Hirosato Miyake⁴, Masatoshi Horiuchi⁴, Hiroomi Takahashi⁵, Makito Okamoto⁵, Yasuo Hattori⁶, Yohichi Ishizuka⁷: Treatment of head and neck cancer with combination chemotherapy of CDDP and radiotherapy.

Department of Otorhinolaryngology, Showa University, Fujigaoka Hospital¹, ST. Marianna Medical University², Yokohama City University³, Tokai University⁴, Kitazato University⁵, Japan Medical University⁶, Teikyo University⁷.

表 1 原発部位と stage 分類

stage 部位	I	II	III	IV	計
上 咽 頭	0	2	3	14	19
中 咽 頭	0	3	6	10	19
下 咽 頭	0	3	4	9	16
喉 頭	0	2	3	4	9
舌・口 腔	1	13	5	9	28
鼻・副鼻腔	0	2	5	4	11
計	1	25	26	50	102

表 2 上 咽 頭

奏 効 stage	CR	PR	NC	PD	計
I	0	0	0	0	0
II	1	1	0	0	2
III	3	0	0	0	3
IV	8	5	1	0	14
計	12	6	1	0	19

奏効率 94.7%

表 3 下 咽 頭

奏 効 stage	CR	PR	NC	PD	計
I	0	0	0	0	0
II	3	0	0	0	3
III	1	2	1	0	4
IV	2	5	1	1	9
計	6	7	2	1	16

奏効率 81.3%

表 4 舌・口 腔

奏 効 stage	CR	PR	NC	PD	計
I	0	0	1	0	1
II	9	4	0	0	13
III	1	4	0	0	5
IV	2	4	3	0	9
計	12	12	4	0	28

奏効率 85.7%

結 果

化学療法と放射線療法の併用療法施行後の治療効果を原発部位別、stage 別にみると、両者の感受性の高い上咽頭に最も優れており、19例中17例が進行例であり、しかも stage IV が14例であったにもかかわらず CR 12例、PR 6例、奏効率94.7%と高い奏効を示した(表2)。

中咽頭も進行例が多く19例中 stage III、IV が16例を占めていたが CR 10例、PR 6例、奏効率84.2%であった。

奏効率の最も悪い下咽頭では奏効率は81.3%であったが、併用療法の目的である根治という点を考慮すると PR 7例に対して CR 6例と CR 例が少ない結果となった(表3)。

舌、口腔は最も症例数が多く28例であったが stage I、II が14例と半数であり、早期癌に対し併用療法が施行され CR 例も9例と全体の3/4を占めている。しかし、進行癌では CR 率22.2%と十分な目的を達しているとは言えなかった(表4)。喉頭では併用療法は予想されていた程症例数は多くなく僅か9例であったが、施行された症例では CR 5例、PR 3例、奏効率88.9%と良好であった。鼻副鼻腔も喉頭と同様に症例数11例と少なかったが CR 6例、PR 3例、奏効率81.8%と優れ

た治療成績であった。

全体としては CR 51例、PR 39例、奏効率 86.3%、CR 率50%と CDDP を含む化学療法と放射線療法の併用は十分な治療効果が認められた。

CDDP 投与量と放射線量の関係をみると当然の事ながら CR 症例は CDDP 総投与量200~300mg/body、線量60~70Gy に大半が集中し、総投与量が300mgを超える症例は少なく、CDDP 70~80mg/m²を2~3コースに根治線量の照射を行ったものが CR 例のほとんどであった。表では分母が総症例数、分子が CR 数を示している(表5)。

化学療法施行時期における奏効を比較すると、いわゆる induction chemotherapy として化学療法を施行した化学療法先行例では CR 18例、PR 22例、奏効率78.4%、CR 率35.3%であったのに対し、化学療法が放射線療法とどこかで重なっている同時併用例では CR 33例、PR 15例、奏効率96.0%、CR 率66.0%と同時例がより優れた結果であり、奏効率、CR 率共に χ^2 検定で、それぞれ $p<0.025$ 、 $p<0.005$ で有意の差があった(表6)。

更に、併用療法の target であり、その効果が最も期待される stage III、IVに限って施行時期による奏効を比較した結果は先行例では CR 13例、PR 16例、奏効

表 5 CR 例の放射線総線量および CDDP 総投与量

mg Gy	～100	～200	～300	～400	～500
40～	1/4	1/5	2/2	0	0
50～	1/1	2/5	1/3	0	0
60～	3/4	13/22	12/29	3/4	2/20
70～	2/4	1/2	9/13	2/2	0

表 6 放射線治療と化学療法施行時期による奏効度

奏効 施行時期	CR	PR	NC	PD	奏効率	CR 率
化学療法先行例	18	22	9	2	78.4%	35.3%
化学療法同時例	33	15	2	0	96.0%	66.0%

率74.4%, CR 率33.3%であるのに対し, 同時例では CR 21例, PR 15例, 奏効率94.7%, CR 率55.3%とやはり同時例が良好な結果であり, 統計的にも X^2 検定で奏効率, CR 率は $p<0.05$, $p<0.10$ で有意の差, 有意の傾向であった(表7)。

副作用は放射線療法, 化学療法に一般的な消化器症状, 骨髄抑制, 口内炎, 倦怠感等が出現したものがあったが, 腎障害は軽度の CRNN の上昇を少数例に認めた。全体にこれらの副作用が同時例に程度が増強する傾向にあったが, 治療を中断させるに至る重篤なものは認められなかった。

考 察

頭頸部扁平上皮癌は一般に放射線感受性が高いため, stage I, IIの早期癌では放射線療法単独でも良好な治療効果を上げる事も多いが stage III, IVの進行癌においてのその治療効果は不十分であり局所制御率は30～40%と考えられている。一方, 化学療法もシスプラチンを含む多剤併用療法でもその奏効率は45～70%^{1,2)}と報告されているが, 進行癌に限っての治療効果はやはり十分ではない。stage III, IVでの治療効果を上げるため化学療法と放射線療法の併用療法がすでに数多く行われ, 5-FU との同時併用で放射線単独に比べ好成績を上げている³⁾。今回我々が頭頸部癌に対して CDDP の単独あるいは CDDP+PEP を主とした多剤併用の化学療法に放射線療法を加え, その治療成績を総合的に評価したが, CDDP+PEP の化学療法と放射線療法の併用は田中⁴⁾の実験的研究で化学療法先行例にその相乗効果を認めている様に, 今回の study においても奏効率86.3%, CR 率50%と化学療法あるいは放射線療法単独に比べ

表 7 stage III, IVにおける奏効度

奏効 施行時期	CR	PR	NC	PD	奏効率	CR 率
化学療法先行例	13	16	8	2	74.4%	33.3%
化学療法同時例	21	15	2	0	94.7%	55.3%

良好な治療成績と言える。原発部位別では化学療法, 放射線療法の双方に感受性の高い上咽頭が最も好成績であった事はやはり臨床的にも相乗効果が示唆される。全症例の70%を stage III, IVの進行癌が占めていたが, 欧米においてはこれらの進行癌に対して CDDP+BLM を主とした化学療法と放射線療法の併用が施行され奏効率65～75%と優れた成績を上げており^{5,6)}, Shanker Giri⁷⁾らは100%の奏効率と60%の CR 率であったと報告している。われわれの進行癌に対する結果も奏効率84.4%, CR 率44.2%と化学療法, 放射線療法単独に比べ良好な成績で進行癌に対して有用であると思われる。

併用時期に関しては今回の study では化学療法先行例と同時併用例として比較検討したが, これらに関する報告はまだ少なく, 我が国では堀内⁸⁾が頭頸部進行癌で Sequential 併用と Synchronous 併用の比較検討をし, 両者に大きな差はなかったと述べている。しかしわれわれの結果は奏効率, CR 率共に同時期例がより良好な治療成績となっており, 統計的にも有意差を認め, Shanker Giri⁷⁾らの完全な同時併用例の奏効率, CR 率とほぼ同等の治療成績であった。同時併用がより良好な成績であった理由としては CDDP の単回投与では血中濃度は二相性に減少する事が知られているが α 相の減少は非蛋白結合型 CDDP の減少と推測されるので α 相の時期に照射を行うことにより, その効果が増強され, また組織への移行度の点からも同時併用例が先行例も共に照射による血行障害の影響は少ないためと推測される。

副作用に関しては腎障害は各施設において十分な対策がとられた為, ほとんど認められず, 骨髄抑制, 消化器症状等が同時例においてやや増強される傾向にあり, 同時併用を行う際には年齢, 全身状態等に十分考慮した上での症例の選択が必要と思われる。

今回の study では評価後の手術治療の要否再発の有無を含めた予後について検討されているが, 今後これらの症例の長期間にわたる観察がこの Trial の真の評価となるもので今後の課題として検討すべきと考える。

ま と め

未治療頭頸部扁平上皮癌に対して CDDP を含む化学療法と放射線療法の併用療法を施行し, その臨床効果

を検討した。

1. 化学療法と放射線療法の併用はそれぞれの単独療法に比較して良好な治療成績を上げた。

2. stage Ⅲ, Ⅳの進行癌に対する治療効果も奏効率 CR 率共に優れた成績であった。

3. 化学療法施行時期による治療成績の検討では先行例よりも同時併用例が優れた治療成績であり、統計的にも有意差を認めた。

ABSTRACT

There have been many reports on the usefulness of chemotherapy involving cisplatin for squamous cell carcinoma of the head neck. Single radiotherapy has also achieved excellent therapeutic results. In the present study, combined treatment involving multiple drug therapy (including cisplatin) and radiotherapy was carried out in 102 previously untreated patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. The total efficiency rate of treatment involving cisplatin at a dose of 100 mg or more per body weight and an X-ray dose of 40 Gy or more was determined, along with assessment of differences among the total efficiency rate during the period of chemotherapy, the efficiency rate in Stages Ⅲ and Ⅳ and the rate of complete regression (CR) for these stages. The patients who underwent the simultaneous, combined treatment showed a better efficiency rate and CR rate than

the patients who underwent the single treatment. These results indicate that the simultaneous, combined treatment was more effective than the single treatment from the viewpoint of the main purpose of combined treatment involving chemotherapy and radiotherapy, i.e., treatment of Stage Ⅲ and Ⅳ carcinoma or radical cure.

参考文献

- 1) 佐々木常雄 他：頭頸部癌に対するシスプラチン・ブレオマイシン併用療法の効果. 癌と化学療法 9(8) : 1412-1417, 1982.
- 2) Inuyama, Y. et al: Combination chemotherapy with cisplatin and bleomycin in squamous cell carcinoma of the head and neck, Auris. Nasus. Larynx (Tokyo), 13 : 191-198, 1986.
- 3) 小宮荘太郎 他：5-FU, VitaminA, Radiation の併用療法 (FAR 療法) に関する研究. 耳鼻 22 : 388-394, 1976.
- 4) 田中寿一：化学療法と放射線療法の併用効果に関する実験的研究—Pre-radiation chemotherapy の有用性について. 日耳鼻 89 : 1077-1087, 1986.
- 5) Randolph VL. et al: Combination therapy of advanced head and neck cancer. Induction of remission with diamminedichloroplatinum (11) bleomycin and radiation therapy. Cancer, 41 : 460-467, 1987.
- 6) Kukla LJ. et al : Preirradiation chemotherapy for advanced head and neck carcinoma. Arch Otolaryngol, 110 : 78-81, 1984.
- 7) Shanker Giri. et al: Concurrent Chemotherapy and radiation therapy in advanced head and neck cancer. Am J Clin Oncol (OCCT). 10(5) : 417-421, 1987.
- 8) 堀内正敏：頭頸部癌に対する Cisplatin と放射線の併用療法. 耳鼻 33 : 623-627, 1987.