当科における上咽頭癌の治療成績

川 浦 光 弘* 犬 山 征 夫** 田 路 正 夫*
田 中 一 仁* 藤 井 正 人* 田 中 寿 一*
高 岡 哲 郎* 細 田 兵 之 助* 大 熊 敦 子*
川 崎 和 子* 神 崎 仁*

論文要旨

昭和45年4月から平成元年3月までに当科頭頸部外来にて治療を行なった上咽頭癌87例を対象に臨床的検討を行なった。

平均年齢は48歳で、50歳台に多く見られ、男女比は3.6:1であった。病理組織学的分類では低分化型扁平上皮癌と未分化癌が多く見られた。stage 分類ではⅢ (19例)、Ⅳ (54例)と進行例が多かった。

治療で Neo-adjuvant chemotherapy (NAC) を施行したものは24例であり、化学療法の全体の奏効率は73%と高かった。

しかし Kaplan-Meier 法による5年生存率は、NAC 施行例44.7%と NAC 非施行例45.3%と余り変わらず、統計的にも有意差が見られなかった。

Key words: 上咽頭癌 (nasopharyngeal carcinoma), 化学療法 (chemotherapy), 補助化学療法 (neo-adjuvant chemotherapy)

I. はじめに

上咽頭癌は、病理組織では未分化癌や低分化型の扁平上皮癌が多く、放射線に感受性が高いため、放射線療法が行われることが多い。しかし、放射線単独療法だけでは再発や遠隔転移が多いため、放射線療法と化学療法の併用が、最近、行われている。当教室では昭和57年から化学療法を放射線療法に先行させて併用する neo-adjuvant chemotehrapy (NAC) を行なっている。今回われわれは、上咽頭癌の臨床的検討を行ない、NAC 施行例と非施行例の治療成績を比較検討した。

II. 対象と方法

昭和45年4月から平成元年3月まで当教室頭頸部外来で治療を行なった上咽頭癌87例を対象とした。そのうち、NAC を施行した症例は24例、非施行例は63例であった。

年齢分布は50歳台に多く、平均年齢は48歳であった。男女比は3.6:1で男性に多かった (図1)。

病理組織学的分類では扁平上皮癌58例と未分化癌20例が大多数を占め、扁平上皮癌の中では低分化型のものが35例と最も多かった。他に移行上皮癌4例、腺様嚢胞癌

図1 年齢分布

3例、腺癌2例がみられた (表1)。NAC を施行した症例も低分化型の扁平上皮癌9例、未分化癌6例と多く、高分化型は1例しかなかった。

stage 分類では stage I 7例、stage II 7例、stage III 19例、stage IV 54例で、stage IV が圧倒的に多く見られた。NAC は主に stage IV (16例)に行われたが、stage II (3例)、stage III (5例)にも施行された (表2)。

NAC 施行例に対する化学療法の内容は cisplatin (CDDP)+peplomycin (PEP) 療法【C-P 療法】12例、adriamycin (ADM)+CDDP+PEP 療法

*慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科, **北海道大学医学部耳鼻咽喉科

Mitsuhiro KAWAURA*, Yukio INUYAMA**, Masao TOUJI*, Kazuhito TANAKA*, Masato FUJII*, Juichi TANAKA*, Tetsuro TAKAOKA*, Hyonosuke HOSODA*, Atsuko OOKUMA*, Kazuko KAWASAKI* and Jin KANZAKI*: Neoadjuvant Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma

*Department of Otolaryngology, Keio University School of Medicine, **Department of Otolaryngology, Hokkaido University School of Medicine

表 1 病理組織学的分類

扁平上皮癌	58
高分化型	3
中分化型	4
低分化型	35
不明	16
未分化癌	20
移行上皮癌	4
腺様嚢胞癌	3
腺癌	2

表 2 Stage 分類

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
NAC (-)	7	4	14	38
NAC (+)	0	3	5	16
計	7	7	19	54

NAC : Neo-adjuvant chemotherapy

表 3 Pre-radiation Chemotherapy for Nasopharyngeal (Neo-adjuvant) Carcinoma

VMP	Day 1,2	Vincristine 1mg/day i.v. bolus 3,4 Methotrexate 10mg/day p.o. 5,6 Peplomycin 10mg/day i.m. every 2 weeks
PACy	Day 1	Peplomycin 10mg Adriamycin 40mg Cyclophosphamide 500mg i.v. over 2 hours every 3 weeks
CP	Day 1	Cisplatin 50mg/m ² i.v. over 2 hours 2~6 Peplomycin 5mg/day i.v. over 12 hours every 3 weeks
ACP	Day 1	Adriamycin 30mg (or THP-ADR 40mg) i.v. over 1 hour 2 3~7) same as CP every 3 weeks

(Keio Univ. 1982.8~)

【A-C-P 療法】 5 例, PEP+ADM+cyclophosphamide (CPM) 【PACy 療法】 5 例, vincristine + methotrexate + PEP 【VMP 療法】 1 例, CDDP analogue 1 例であった。

C-P 療法は第 1 日目に CDDP 50mg/m², 第 2 日目から第 6 日目まで PEP 5mg/body 点滴静注, A-C-P 療法は第 1 日目に ADM または THP-ADM を 40mg 点滴静注し, 第 2 日目から第 7 日目までは C-P 療法と同様に施行する。PACy 療法は第 1 日目に PEP

表 4 Multimodality Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma

Pre-radiation chemotherapy→Radiotherapy→Adjuvant (Neo-adjuvant chemotherapy) chemioimmunotherapy		
VMP	Linac 60Gy/6 weeks	UFT
PACy	+	+
CP	Intracavitary	BRM
ACP	⁶⁰ Co therapy	OK-432 PSK etc.

田中寿一 他：上咽頭癌の集学的治療，癌と化学療法 14：1789—1796, 1987.

表 5 Response to Chemotherapy

Response	C-P	A-C-P	PACy	VMP	CDDP analogue
C R	1				1
P R	9	2	3	1	
N C	2	3	2		
P D					
CR + PR/Total	10/12 (83%)	2/5 (40%)	3/5 (60%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)

C-P : CDDP + PEP, A-C-P : ADM + CDDP + PEP

PACy : PEP + ADM + CPM, VMP : VCR + MTX + PEP

10mg/body, ADM 40mg/body, CPM 500mg/body 点滴静注する。VMP 療法は第 1, 2 日目に VCR 1mg/body 静注, 第 3, 4 日目に MTX 10mg/body 経口, 第 5, 6 日目に PEP 10mg/body 筋注する。CDDP analogue は第 1 日目のみに 100mg/m² 点滴静注する。どの治療法も 2 コース施行した (表 3)。

化学療法施行後, Linac 60Gy または必要に応じてそれに ⁶⁰Co 腔内照射の追加照射を施行し, さらに UFT 内服および OK-432 皮下注などの adjuvant chemioimmunotherapy を施行した¹⁾ (表 4)。

NAC 施行例および非施行例に対する分析にあたって, 生存率曲線は Kaplan-Meier 法を用い, 有意差の検定は Cox-Mantel 法によりおこなった。

III. 結 果

NAC 治療別の奏効率は C-P 療法 83%, A-C-P 療法 40%, PACy 療法 60%, VMP 療法 100%, CDDP analogue 100% で, 全体では 71% と高かった (表 5)。

NAC 施行例と非施行例の Kaplan-Meier 法による 5 年生存率は, 施行例 44.7%, 非施行例 45.2% と, 差が見られなかった (図 2)。

NAC 施行例と非施行例において Cox-Mantel 法による検定では 5% の危険率で有意差が認められなかった。

再発率は, NAC 施行例 45.8% と非施行例 47.6% と, 両者ともに同じくらい高率に見られた (表 6)。

図 2 治療別生存曲線

表 6 再 発

	なし	あり	不明
NAC (-)	30	30	3
NAC (+)	13	11	0
計	43	41	3

遠隔転移部位は肺や骨に多く、転移率は NAC 施行例 45.8%, NAC 非施行例 33.3% であり、意外にも NAC 施行例の方が高く、期待した遠隔転移の予防が出来なかった (表 7)。

以上、われわれの結果は、NAC 施行例の 5 年生存率は非施行例と比べ有意差が認められず、再発率も高く、遠隔転移も減少しなかったため、当初の目的は達成できなかった。

IV. 考 察

上咽頭癌はその解剖学的位置により手術することが困難で、病理組織学的には未分化癌が多く、放射線の感受性が高いため、治療の主体は放射線療法であった。しかし、一時的に腫瘍が消失しても再発や転移を来しやすく、頭頸部癌においても予後の悪い癌である。また症状の発現が遅く、初診時には病期が進行していることが多いのも一因となっている。われわれの症例も stage III, IV の症例が圧倒的に多かった。

放射線治療も当院放射線科では昭和 53 年より治療法を改善するため線量を 60Gy 以上の大線量とし、頭蓋底を含む whole neck irradiation を行ない治療成績を上げており²⁾、この方法が一般的になっている^{3,4)}。しかし、これは原発巣制御率の改善には良かったが、遠隔転移まで制御できない。

われわれは上咽頭癌の治療成績の向上のためには micrometastasis を根絶し、遠隔転移の予防および局所再発の防止を目的とする化学療法を放射線に先行させて

表 7 遠隔転移部位

	肺	骨	肝	脳	皮膚	計
NAC (-)	13	4	2	1	1	21
NAC (+)	6	3	1	1	0	11
計	19	7	3	2	1	32

行う必要があると考え、昭和 57 年より NAC を 24 症例に施行した。

進行した頭頸部の扁平上皮癌に対し、従来の治療法である手術や放射線治療を施行する前に化学療法を行なう方法は、1975 年に Goldsmith ら⁵⁾が手術前に化学療法の動注を行った報告以来、多数の報告が見られる。

その化学療法の内容は初期の頃は単剤であり、Tarpley ら⁶⁾は MTX の大量投与で無病変の期間は長くなったが、再発率と生存率は変わらなかったと報告している。のちに奏効率の高い併用療法が行われるようになったが、CDDP を含むものの報告が多い^{7,8)}。CDDP と併用する薬剤としては bleomycin (BLM), VCR, MTX などあるが、BLM との併用が多く^{9,10)}、その奏効率は 48% から 100% までで、70% 以上の高い奏効率を示すものが多い⁹⁾。化学療法を施行する回数は 2 コースが多いが、それは 1 コースより 2 コースの方が奏効率が高いためである。5-fluorouracil (5-FU) との併用では 3 コースの方が 2 コース行ったより CR 率も生存率も有意に高かったとの報告¹¹⁾もある。1 コースのみ行った報告¹²⁾は、化学療法の毒性が次の治療に影響し、手術や放射線治療を遅らせてしまうのを危惧したためである。われわれの症例においては 2 コース行っているが、放射線治療に影響を及ぼしたのは 1 例のみで、PACy 療法を行ったものに 1 例、肝・腎障害が現われたものがあった。その他の副作用としては CDDP 投与時に悪心・嘔吐が現われたものが最も多かったが、投与期間中のみであった。重篤な骨髄抑制はみられなかった。

われわれの症例における化学療法の奏効率は A-C-P 療法を除き高かった。この A-C-P 療法に奏効率が 40% と低かったのは、C-P 療法に比べ、進展度の高いケースが多かったためと思われるが、症例数が少ないために一概には言えない。

奏効率は癌の進展度に深く関係しており、stage が進むにつれて奏効率は悪い¹³⁾。また、奏効率は生存率にも影響し、responder の方が non-responder に比し、生存率が有意に高い^{11,13)}。

過去の報告には NAC を、stage III・IV の頭頸部癌でも、切除可能な症例にのみ行なっているものや、手術不可能な症例にのみ行なっているものや、両者ともに行なっているものがある。Wittes ら¹⁴⁾は、原発部位の

腫瘍が大きい場合や、リンパ節が癒着固定している場合や、今回の報告である上咽頭癌の場合など、切除不能な症例では NAC は生存率を改善しないと報告している。しかし Pennacchio ら⁹⁾は、切除不可能な stage IV の扁平上皮癌に CDDP と BLM の NAC を行ない、放射線のみ行なった症例を historical control として生存率を比較した結果、NAC を行なった方が有意に生存率の向上が見られたと報告している。

また Ensley ら¹³⁾は、頭頸部の進行癌において、高分化型、中分化型、低分化型の扁平上皮癌のそれぞれの3年生存率を比較した結果、有意の差を認めなかったと報告している。低分化型の扁平上皮癌は高・中分化型に比べ、奏功率に有意の差を認めなかったものの、CR 率において少し高い率を示した。しかし、低分化型の症例は CR を示したもののでも PR、NC の症例と同じくらの低い生存率で化学療法の奏功度に関係がなかったと報告している。

高・中分化型の症例は CR を示したものは生存率が高く、これは化学療法の若干貢献していると考えられる。しかし、低分化型においては全く寄与しておらず、なんらかの改善が必要であると述べている。

上咽頭癌は低分化型の扁平上皮癌や未分化癌が多く、さらに病期の進行しているものが多いため、NAC を行なっても今回の報告のように生存率の向上が認められなかったものと思われる。しかし Tsujii ら¹⁵⁾は、上咽頭癌に対し、adjuvant chemotherapy を施行したものは放射線療法のみと比べ生存率が有意に高かったと報告しており、化学療法が全く効果がないとは言いがたい。

今回の結果をみると、より強力な化学療法の開発、または投与法の改善が必要であり、免疫療法や surgical neuroangiography など、他の approach も考慮しなければならないことが示唆された。

まとめ

1. 昭和45年4月から平成元年3月までに当科頭頸部外来にて治療を行なった上咽頭癌87例を対象に臨床的検討を行なった。

2. 平均年齢は48歳で、50歳台に多く見られた。男女比は3.6:1であった。

3. 病理組織学的分類では低分化型扁平上皮癌と未分化癌が多く見られた。

4. stage 分類ではⅢ (19例)、Ⅳ (54例) が84%を占めていた。

5. 治療で Neo-adjuvant chemotherapy (NAC) を施行したものは24例であった。

6. Kaplan-Meier 法による5年生存率は、NAC 施行例44.7%、NAC 非施行例45.3%で、両者に差が見

られなかった。

7. Cox-Mantel 法による検定では両者に5%の危険率で有意差が見られなかった。

SUMMARY

A total of 87 patients with nasopharyngeal carcinoma were retrospectively reviewed from 1970 to 1989. 68 patients were males and 19 patients were females. The mean age was 48 years old. Histologically poorly differentiated squamous carcinoma (35 cases) and undifferentiated carcinoma (20 cases) were frequently observed. There were 73 patients with stage III and stage IV.

From 1982, to 1989, 24 patients received neo-adjuvant chemotherapy (NAC) followed by radiation which consisted of cisplatin-peplomycin (12 cases), adriamycin-cisplatin-peplomycin (5 cases), peplomycin-adriamycin-cyclophosphamide (5 cases), vincristine-methotrexate-to-peplomycin (1 case) and cisplatin analogue (1 case). They were performed 2 courses. An overall response rate of 71% was high. A five year survival of patients with NAC and without NAC were 44.7%, 45.3% respectively. Survival was not significantly improved in patients with NAC as compared those without NAC.

文 献

- 1) 田中寿一、犬山征夫 他：上咽頭癌の集学的治療。癌と化学療法 14：1789-1796, 1987.
- 2) 土器屋卓志：上咽頭癌の放射線治療。臨放 31：101-102, 1986.
- 3) Itami J, Mikata A et al: Radiation therapy of the nasopharyngeal cancer and its prognostic factors. Strahlentherapie und onkologie 164：446-450, 1988.
- 4) 稲越英機：上咽頭癌の放射線治療—組織型および進行度からみた至適治療法—。日本医放会誌 48：1142-1152, 1988.
- 5) Goldsmith MA, Carter SK: The integration of chemotherapy into a combined modality approach to cancer therapy. V. Squamous cell cancer of the head and neck. Cancer Treat Rev 2：137-158, 1975.
- 6) Tarpley JL, Chretien PB et al: High dose methotrexate as a preoperative adjuvant in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. A feasibility study and clinical trial. Am J Surg 130：481-486, 1975.
- 7) 茶谷正史、手島昭樹 他：上咽頭癌の放射線治療—CDDP 併用例の検討—。癌と化学療法 13：1851-1856, 1986.
- 8) Al-Kourainy K, Crissman J et al: Excellent response to cis-platinum-based chemotherapy in patients with recurrent or previously untreated advanced nasopharyngeal carcinoma. Am J Clin Oncol 11：427-430, 1988.
- 9) Pennacchio JL, Hong WK et al: Combination of cisplatin and bleomycin prior to surgery and/or radiotherapy compared with radiotherapy alone for the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the

- head and neck. *Cancer* 50 : 2795-2801, 1982.
- 10) Spaulding MB, Kahn A et al: Adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 144 : 432-436, 1982.
 - 11) Rooney M, Kish J et al: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 55 : 1123-1128, 1985.
 - 12) Wolf GT, Macuch RW et al: Predictive factors for tumor response to preoperative chemotherapy in patients with head and neck squamous carcinoma. *Cancer* 54 : 2869-2877, 1984.
 - 13) Ensley J, Crissman J et al: The impact of conventional morphologic analysis on response rates and survival in patients with advanced head and neck cancers treated initially with cisplatin-containing combination chemotherapy. *Cancer* 57 : 711-717, 1986.
 - 14) Wittes R, Heller K et al: Cis-dichlorodiamineplatinum (II)-based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer. *Cancer Treat Rep* 63 : 1533-1558, 1979.
 - 15) Tsujii H, Kamada T et al: Improved results in the treatment of nasopharyngeal carcinoma using combined radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 63 : 1668-1672, 1989.