当科における Neo-adjuvant chemotherapy の奏効率

大村 正樹 高橋 晴雄* 山本 悦生
磯野 道夫 広野 喜信 水上千佳司

論文要旨

VMP, VMPM 療法を67例の頭頸部癌症例に施行した。奏効率 (CR+PR) は72%と比較的高かった。本法の奏効率は上・中咽頭癌, 低分化癌, III・IV期で高い傾向がみられた。副作用は軽微であった。以上から VMP (M) 療法は頭頸部癌の Neo-adjuvant chemotherapy として, 有用であると考えられた。

Key words: Neo-adjuvant chemotherapy, VMP (M), 頭頸部癌 (head and neck cancer), 奏効率 (response rate)

はじめに

主治療に先だて行う化学療法は Neo-adjuvant chemotherapy とか, Induction chemotherapy などと呼ばれ, 近年よく用いられるようになって来た^{1,2)}。この化学療法の効果は, 本来頭頸部癌の予後の改善に反映されなければならない。しかしその他にも, 微小転移の予防や, 主治療までの諸検査のための時間を稼ぐなどの意味もあるだろう。何れにしろ, 少なくとも一時的な抗腫瘍効果が十分且つ高率に認められなければならない。

我々は最近の約3年間に67例の頭頸部癌患者にこの Neo-adjuvant chemotherapy を施行したので, その奏効率について報告する。

対象および方法

昭和62年5月から平成2年3月までの2年10カ月間に神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科を初診し, 当科で治療を行った頭頸部悪性腫瘍患者は甲状腺腫瘍, 唾液腺腫瘍, 頸部腫瘍を除いて136名で, この内67名に対して, 手術・放射線治療などの主治療に先立って, 化学療法を施行した。

表1に今回の症例136例と, VMP (M) 施行67例の年齢分布を示す。諸家の報告同様, 50歳代から70歳代にピークがみられるが, Neo-adjuvant chemotherapy 施行症例の年齢分布もほぼ同様であった。136例中67例, 約半数の症例に VMP または VMPM の Neo-adjuvant chemotherapy を施行したことになる。

施行した化学療法には, 犬山らの報告³⁾を参考に VMP,

表 1 VMP (M) 療法を行った67例の年齢分布

	全体の症例数	VMP (M) 使用例数
20歳代	1	1
30歳代	1	0
40歳代	19	13
50歳代	34	18
60歳代	40	17
70歳代	32	15
80歳代	8	3
90歳代	1	0
合 計	136	67

および VMPM 療法を採用した。表2に今回行った Neo-adjuvant chemotherapy のプロトコルを示す。外来患者には Vincristine 1mg の静注を2日間行い, Methotrexate 10mg 経口投与を2日間, 更に Peplomycin 10mg 筋注2日間と, 6日の間, 連日投与するという VMP 療法を行った。肺繊維症を防止する目的で, ステロイドを併用した。入院患者には Vincristine 1mg を2日間静注後, Methotrexate 30mg を2日間静注し, Peplomycin 10mg を1日2回, 計3回 (2日間) 筋注, 更に Mitomycin C 10mg を静注し, やはり6日間1クールと言う方法で, VMBM 療法⁴⁾の内, bleomycin を peplomycin に変更した我々の変法で VMPM 療法とした。やはり副作用防止の意味で薬酸を併用した。

これらの方法を選択した主な理由は, 奏効率が高いこと, 副作用が少なく, 特に VMP 療法では外来投与が可能である⁵⁾こと, などである。

神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科, *ピッツバーグ大耳鼻咽喉科

Masaki OHMURA, Haruo TAKAHASHI*, Etsuo YAMAMOTO, Michio ISONO, Yoshinobu HIRONO and Chikashi MIZUKAMI: Response Rate to Neo-adjuvant Chemotherapy on Head and Neck Cancers.

Department of Otolaryngology, Kobe City General Hospital, *Department of Otolaryngology, University of Pittsburgh

表 2 VMP, VMPM 療法の療剤投与法

VMP 療法		
VCR	1 mg iv bolus	day 1, 2
MTX	10 mg po	day 3, 4
PEP	10 mg im	day 5, 6
Decadron	2 mg im	

VMPM 療法									
Synchronizing agent (M-phase dependent)			Executor drugs						Intervals (days)
days	1	2	3	4	5	6			
	VCR	VCR	MTX	MTX	PEP	PEP	PEP	MMC	21
	1 mg	1 mg	30mg/5h	30mg/5h	10mg	10mg	10mg	10mg	
				Decadron	Decadron	Decadron			
				2 mg	2 mg	2 mg			
				FA 60mg		FA 60mg			

(犬山より改変)

図 1 CR であった口腔底癌症例。左が初診時、右が VMPM 2 クール終了直後。
腫瘍は完全に消失した。

症 例

症例は76歳男性。舌下面に直径3 cm の有痛性腫瘍を来とし、生検にて高分化型扁平上皮癌の診断を得た。口腔底癌 T2N0M0 の診断の下、VMPM 2 クール施行。2 クール終了直後、腫瘍は消失し Complete response (CR) となった。その後、放射線治療を開始。6Gy 照射時、呼吸苦を訴え、肺線維症疑われたため照射を断念した。高齢である事や本人及び家族の希望で、このまま治療を終了した。3年6カ月を経過した現在、再発を認めず生存中である。図1に初診時と VMPM 第2クール終了直後の口腔を示す。約3 cm の腫瘍は VMPM 施行後完全に消失し、CR と判定した。

結 果

表3に癌発生部位から見た症例の内訳を示す。口腔癌が症例数、VMP 施行症例数とも多いのに対し、喉頭癌では症例は多いのに VMP 施行例が少ないのは、予後の良い喉頭癌 T1, T2 症例には Neo-adjuvant chemotherapy を行っていないからである。右側に VMP 療法の効果によって症例を分けて見た。CR は complete response 著効, PR は partial response 有効, MR は minor response 微効, NC は no change 不変, PD は progressive disease 進行をそれぞれ意味し、日本頭頸部腫瘍学会の治療効果判定基準委員会の判定基準によった。() 内に示した数字は、CR と PR を合わせた奏効率だが、上咽頭癌、中咽頭癌で奏効率の

表 3 原発部位別の症例と化学療法の効果。() 内の数字は奏効率

原発部位	症例数	VMP (M) 使用症例数						
		合計	CR	PR	MR	NC	PD	判定不能
鼻副鼻腔	13	5	0 (40%)	2	1	2	1	0
口 腔	28	22	3 (68%)	12	4	3	0	0
上 咽 頭	11	8	1 (88%)	6	0	1	0	0
中 咽 頭	15	12	0 (92%)	11	1	0	0	0
下 咽 頭	12	10	0 (70%)	7	0	2	1	0
喉 頭	55	8	0 (75%)	6	1	1	0	0
そ の 他	2	2	0 (0%)	0	0	0	0	2
合 計	136	67	4 (72%)	44	7	9	1	2

表 4 病期別の化学療法の効果

病 期	症例数	VMP (M) 使用症例数						
		合計	CR	PR	MR	NC	PD	判定不能
0 期	3	1	1	0	0	0	0	0
I 期	30	6	0	4	1	1	0	0
II 期	29	10	0	7	1	2	0	0
III 期	20	15	2	10	2	1	0	0
IV 期	46	31	1	23	3	3	1	0
分類不能	8	4	0	0	0	2	0	2
合 計	136	67	4	44	7	9	1	2

高いことが判る。全67症例の奏効率は72%と比較的良好だった。治療上非常に問題になる PD 症例は1例のみだった。また、VMP 療法の奏効率は70%、VMPM 療法(14例)の奏効率は86%だった。

表4に病期によって効果を比較してみた。CR は0期1例、III期2例、IV期1例と各期にわたっていたが、PR はIII期、IV期の症例に多い傾向が見られた。腫瘍が大きい程効果が著明に現れ易いのかも知れない。

表5に組織型によって効果を比較して見た。PR をみると、やはり分化度が低いほど効果が良いようだが、CR は高分化型、中分化型、低分化型にそれぞれ見られ、分化度が低い程多いという結果ではなかった。CR 症例が少ないための結果だろうと、考えられる。

VMP, VMPM の副作用としては、脱毛が9例(13.4%)にみられたが、いずれも自毛が再生した。白血球減少はかなりの症例に認められたが、白血球数1000以下となったものはなく、2000以下のものも1例(1.5%)の

みであった。一過性の肝機能障害も2例(3.0%)にみられたが、いずれも主治療を妨げたり、遅らせる程の副作用ではなかった。

考 按

はじめに述べた通り、Neo-adjuvant chemotherapy の本来の目的は癌の予後改善にある⁶⁾。しかし、そのためには少なくともその奏効率が高く、主治療の妨げとなるような副作用のみられない事が、必須である。その意味では今回の VMP (M) 療法の奏効率72%、重篤な副作用0、という結果は、その大部分が外来投与を受けている事も考えると、満足すべき結果であると言えよう。

Neo-adjuvant chemotherapy の2次的な目的として微小転移の予防や、主治療までの十分な検査期間を確保することも考えられるが、このためにも、高い奏効率と少ない副作用が条件となる。これらの術前期間、外来通院でよいというもの、本法の利点の1つと考えられる。

表 5 組織型別の化学療法の効果

病 期	症例数	VMP (M) 使用症例数						
		合計	CR	PR	MR	NC	PD	判定不能
高分化型 扁平上皮癌	52	28	2	15	4	5	1	1
中分化型 扁平上皮癌	47	20	1	15	2	2	0	0
低分化型 扁平上皮癌	23	16	1	12	0	2	0	1
未分化癌	1	1	0	1	0	0	0	0
そ の 他	13	2	0	1	1	0	0	0
合 計	136	67	4	44	7	9	1	2

表3～5に原発部位、病期、組織型から、奏効率の差を調査したが、上・中咽頭、Ⅲ・Ⅳ期、低分化型に奏効率ないし有効率が高い傾向がみられ、化学療法の効果としては常識的な結果であった。この中でPD症例が1例(1.5%)であった事は、主治療が手遅れにならないかと心配しながら、Neo-adjuvant chemotherapyをやる必要がなく、安心して施行できる方法といえよう。

最終的な予後の改善効果があるかどうかについては、今後の経過観察を経なければならぬが、少なくとも副次的な目的は十分達成されているものと考えられ、その意味で本法は有用な頭頸部癌の補助療法であると考えられる。

ま と め

VMP (M) (Vincristine, Methotrexate, Peplomycin, (Mitomycin C)) 療法を67例の頭頸部癌症例に Neo-adjuvant chemotherapy として施行した。その奏効率は72% (VMP 70%, VMPM 86%) と比較的高かった。VMP (M) の奏効率は上・中咽頭癌・低分化癌、Ⅲ・Ⅳ期の症例に高い傾向がみられ、副作用は軽微であった。以上から VMP (M) 療法は、頭頸部癌の Neo-adjuvant chemotherapy として有用であると考えられた。

SUMMARY

VMP (Vincristine, Methotrexate, Peplomycin) or VMPM (Vincristine, Methotrexate, Peplomycin, Mitomycin C) was performed as a neo-adjuvant chemotherapy on 67 patients of head and neck cancer. The rate of response (CR + PR) to this therapy was 72%, which was rather high. The rate of response was high in patients with naso- and oropharyngeal cancer, poorly differentiated cancer, and stage Ⅲ and stage Ⅳ cancers. The side effect of VMP (M) was minimal. Therefore, VMP (M) is valuable as a neo-adjuvant chemotherapy for head and neck cancers.

参考文献

- 1) Hong WK, Shapshay SM et al: Induction chemotherapy in advanced squamous head and neck carcinoma with high-dose cis-platinum and bleomycin infusion. Cancer 44: 19-25, 1979.
- 2) Frei III E: Clinical cancer research; an embattled species. Cancer 50: 1979-1992, 1982.
- 3) 犬山征夫: 多剤併用療法, 頭頸部がんの化学療法. 120-134頁, 1979. 金原出版, 東京.
- 4) 甲能直幸, 犬山征夫, 他: 頭頸部癌に対する多剤併用療法. 日耳鼻, 84: 54-61, 1981.
- 5) 犬山征夫, 増野精二, 他: 頭頸部癌に対する Neo-adjuvant chemotherapy の検討. 癌と化学療法, 10: 786-791, 1983.
- 6) 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.