頭頸部腫瘍に対する THP 動注と 放射線同時併用療法の検討

佐伯哲郎 吉田知之 青山由美子
奥平唯雄 岡田卓也 船坂宗太郎

論文要旨

THP 動注と放射線療法の同時併用により頭頸部腫瘍の治療を行いその有用性を検討した。対象症例は初回治療が行われた扁平上皮癌、腺癌であり、舌癌4例、上顎洞癌6例、中咽頭癌4例、上咽頭癌1例である。THP の動注療法は total 100mg を投与し、放射線療法と併用した。照射量は30-60Gyであった。治療効果の判定は CR が8例、PR が5例、NC が2例だった。手術材料による組織学的な検討では下里分類では Grade III, IV が9例あった。副作用は白血球減少、口内炎がほぼ全例に認められた。THP の動脈内投与は、照射と併用するとさらに局所治療効果があがると考えられる。

Key words: 動注 (Intraarterial infusion), THP, 放射線療法 (Radiotherapy), 頭頸部腫瘍 (Head and neck tumors)

I. 緒言

1969年 Arcamone らによって発見された Adriamycin (Doxorubicin) は悪性腫瘍に対して強い抗腫瘍効果を示し、頭頸部腫瘍においてもその有効性が認められ、ひろく用いられるようになっていく。しかし、副作用として脱毛や心毒性があり、副作用の少ない抗癌剤が望まれていた。1979年、梅沢らは Adriamycin (以下 ADM) より副作用の弱く、かつ抗腫瘍効果が ADM より強いとされる 4'-O-tetrahydropyranyl adriamycin (THP) を発見した。乳癌、子宮癌、卵巣癌、膀胱癌、白血病、悪性リンパ腫などに有効であったが、1983年より竹田ら¹⁾により頭頸部領域 phase II study 共同研究がおこなわれ、扁平上皮癌に対して37.5%の奏効率を得ている。また、THP の動注療法は竹田らによってすでにその有用性がしめされている。今回頭頸部腫瘍に対して THP 動注と放射線療法の同時併用により治療をおこない有効な結果を得たので報告する。

II. 対象および投与方法

対象は1989年6月より1990年2月までに東京医科大学耳鼻咽喉科で初回治療をおこなった頭頸部癌症例15例である (Table 1)。

性別は男性が12例、女性が3例で年齢は42歳から77歳までで平均63歳であった。部位は舌4例、上顎洞6例、

Table 1 Patient Characteristics

Characteristics	No. of patients
Sex male : female	12 : 3
Age range (mean)	42-77 (63)
Histology squamous cell ca.	14
adeno ca.	1
Primary lesion	
Tongue	4
Maxillary sinus	6
Mesopharynx	4
Nasopharynx	1

中咽頭4例、上咽頭1例であった。組織は扁平上皮癌が14例、腺癌が1例であった。

TNM 分類では T2 が6例、T3T4 が9例であり、N0 が7例、N1 が4例、N2a が4例であった。M1 症例はなかった (Table 2)。

Stage 分類では Stage II が3例、Stage III, IV が12例であった。

THP の投与方法は浅側頭動脈から注入し、投与量は一回10mg を5日間連続投与2日間休薬、再度5日間連続投与し、週5日の放射線線治療と併用した。全例 one shot で投与し、total で100mg 投与した。放射線治療は4MeV の Linac X線を用いて、照射量は30-60 Gy であった (Fig. 1)。

効果判定は頭頸部がん治療効果判定基準により、手術材料による組織学的な効果判定も行った。

東京医科大学耳鼻咽喉科学教室

Tetsuo SAEKI, Tomoyuki YOSHIDA, Yumiko AOYAMA, Tadao OKUDAIRA, Takuya OKADA and Soutarou FUNASAKA: Intraarterial Infusion of THP with Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Tumors
Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Medical College

Table 2 Patient Distribution According to the TNM classification (1987)

	T1	T2	T3	T4	total
N0	—	3	3	1	7
N1	—	2	2	—	4
N2	—	1	3	—	4
N3	—	—	—	—	0
total	0	6	8	1	15

Fig. 1 Therapeutical modality

THP	10mg	i.a.	days 1-5, 8-14
Linac irradiation	2 Gy/d	days 1-5, every 4 week	
Ra. dose (Gy)			30-60
mean			42
THP	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	
Ra.	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓
Operation			↓
	1	8	15 22 days

III. 成績

治療成績を Table 3 に示した。15例中8例がCRとなり5例がPRとなった。とくに舌癌では4例中4例がCRとなった。上顎洞癌では6例中3例がCR, 3例がPRとなった。中咽頭癌では4例中1例がCR, 1例がPRとなった。上咽頭癌の症例は動注での注入範囲が不十分にもかかわらずPRとなっている。

舌, 中咽頭の腫瘍に関しては, 局所の粘膜反応がつかく治療の効果判定が困難な症例がおおかった。

つぎに切除標本による組織学的な検討を行った。それによると癌細胞の著しい変性や壊死をおこしている症例が6例あった。そのほかの症例でもかなりの治療効果が認められ, 下里分類では grade III, IVの症例が9例を占めた。癌細胞巢の破壊が高度で, 生存癌細胞の少ない症例は4例あった。

有効症例を提示する。

症例1 59歳, 女性, 舌癌 T2N0M0 moderately differentiated s.c.c. の症例である。1回10mgのTHPの動注を10回, 同時に放射線治療を15回, 30Gyの照射を行っている。THPの動注療法が終了するところから口腔内の粘膜炎が著明となり経口摂取が困難となった。局所の反応は強いが腫瘍に対する効果もおおきく治療前の隆起性病変は消失し, 白苔のみとなった(Fig. 2)。効果判定はCRとした。白血球減少は照射終了後2週間で1800/mm³となり nadir となった。切除標本では癌細胞は全く認められず, 癒痕化した局所治癒の状態

Table 3 Response to Therapy

	CR	PR	NC	PD
Tongue	4	—	—	—
Maxillary sinus	3	3	—	—
Mesopharynx	1	1	2	—
Nasopharynx	—	1	—	—
下里分類による組織学的効果判定		Grade II b	4	
		Grade III, IV	9

Fig. 2 Local findings in case 1

A: Before infusion B: After infusion

と考えられた。下里分類では grade IV と判定した(Fig. 3)。

症例2 48歳, 男性, 上顎洞癌 T3N0M0 moderately differentiated s.c.c. の症例である。治療前のCTでは上顎洞前壁を破壊し皮下浸潤しており, 上顎洞後壁の破壊もみとめられた。THPの動注を10回, 放射線治療を15回, 30Gyの照射を行った。治療後のCTでは腫瘍は著明に減少しているのが確認され, 効果判定はPRとした(Fig. 4)。組織学的には治療前では間質浸潤を伴った中分化型の扁平上皮癌をしめしていたが, 治療後では変性した cancer pearl が角化物の渦巻状構造(whorly arrangement)となり, 核は残存しているが壊死におちいっていると考えられた。下里分類では

Fig. 3 Histological findings in case 1
A : Before infusion B : After infusion

A B

Fig. 4 CT scan appearance in case 2
A : Before infusion B : After infusion

grade IIb と判定された (Fig. 5)。

IV. 副作用

日本癌治療学会副作用の記載様式に準じ、副作用を Table 4 に示した。骨髄抑制による白血球減少が主要な副作用であり、 $2,000/\text{mm}^3$ 未満となった症例が8例あった。このうち $1,000/\text{mm}^3$ 未満となった症例は6例あっ

A

B

Fig. 5 Histological findings in case 2
A : Before infusion B : After infusion

Table 4 Side Effects

	No. of patients	%	Toxicity grades				
			0	1	2	3	4
Leucopenia	13	87	2	2	5	4	2
Stomatitis	15	100	—	3	2	8	2
Hair loss	14	93	1	5	9	—	—
Fever	15	100	—	9	5	1	—
Nausea, vomiting	9	60	6	5	3	1	—

“固形がん化学療法効果増強の効果判定基準”より

た。nadir に至る期間は投与開始後2週間目であり、この場合1～2週間後に回復した。

自覚的副作用では脱毛の発生頻度がたかく、8例に認められた。口内炎はほぼ全例に認められたが、そのなかで重症口内炎が3例あり IVH 管理を行っている。

Toxicity grades による白血球減少では grade 3, 4 の症例が6例あり、口内炎では grade 3, 4 の症例が10例認められた。脱毛や発熱の grade は1, 2 の症例がほとんどであった。心電図上の変化を認めたものはなかった。

V. 考察

ADM では下山²⁾、木村³⁾、O'Brayan⁴⁾ らの臨床報告より少量継続投与の有効性が報告されている。THP においても竹田¹⁾、本田ら⁵⁾の報告で頭頸部腫瘍においてその有効性が報告されている。THP の組織への吸着速度が速く、組織への取り込み、血中への解離が速いことから少量継続投与によって高い奏効率を得ている。また、投与方法別の副作用発現率から $20\text{mg}/\text{body}$ ($15\text{mg}/\text{m}^2$) 4～5日間連日投与および $30\text{mg}/\text{body}$ ($20\text{mg}/\text{m}^2$) 週1回の投与方法が至適であるとしている。石井ら⁶⁾は、静注では $30\text{mg}/\text{body}$ を one shot で1週1回行ない、

動注例では持続注入器を用いて24時間をかけ、10~20 mg/ body を total 90~160mg 投与し有効率30%としている。佐竹ら⁷⁾は、静注では1回50mg/ body を3週間間隔で2回、30mg/ body を2日連続で行い、3週間後に再度投与し、動注例では1回10mg/ body 連日投与と1回20mg/ body 隔日投与を行い奏効率33.3%を示している。木田ら⁸⁾は1回投与量が30~40mgのほうがCR症例が多いとしている。

静脈内投与と動脈内投与との比較では小川ら⁹⁾によるとTHPの組織内濃度を1時間値で比較し、動脈内投与後の濃度は静脈内投与の70倍であり、24時間経過しても静脈内投与後の1時間値を上回る高い組織内濃度を維持していることを示し、臨床効果の相関性をのべている。

本研究においては10mg/ body (7 mg/ m²) 5日間動脈内投与し2日間休薬し、再度5日間投与するという方法をとった。これは放射線治療と同時併用するためでありtotal 100mgという量は十分な効果を期待できる量であると考えている。

動注療法と放射線療法の同時併用は上顎洞癌に対する3者併用療法においてひろく行なわれている。制癌剤として最も多く用いられているのは放射線増感作用を有する5-FUである。最近ではPEP, CDDPなども用いられている。

今回、THPと放射線療法との同時併用を行ったが、放射線療法と制癌剤併用に関してはいろいろな問題がある。Teicherら¹⁰⁾は低酸素細胞にたいして有効なものとしてMMC, ADMをあげている。低酸素細胞は放射線治療が最大の難敵であるが、一方、MMC, ADMがこれに有効であることは、併用することにより効果の増強が期待される。小野ら¹¹⁾は放射線と化学療法の同時併用の目的として、感受性の低い腫瘍の放射線感受性を高めること、照射野外にある転移巣を化学療法により治療すること、放射線と化学療法の使用量を減少させ副作用を分散、治療可能比を高めることをあげている。

放射線と化学療法を併用する上で留意すべきことは、腫瘍の反応が増強されても同程度からそれ以上に正常組織の反応が増強されたなら併用の価値はなくなるということである。ADMの場合反応を増強する組織は皮膚、食道、肺、心、消化器、骨、軟部組織といわれている。つまり、THPとの併用においても口内炎などの局所毒性をいかにして軽減できるかが今後の課題であろう。

放射線療法と化学療法を併用することでその使用量を減らすことができるが、照射量としては30Gyまで減らすことが可能であると考えている。THP 100mgという量は単独使用では多くないが、放射線と併用する場合には多すぎると思われた症例があった。これからの問題としてはTHPのtotal doseをどのようにして決め

てゆくかが重要である。個々の症例において慎重に検討すべきであろう。

動脈内投与の適応としては上顎、舌、口腔底、上咽頭、扁桃、喉頭、唾液腺が報告されている。今回の結果では舌が4例ともCRになっておりこの治療法の良い適応と考えられている。しかし、舌と中咽頭の場合は局所の粘膜反応が強く、経口摂取不能症例や開口障害をきたした症例が多かった。THPの投与量を減らすべきかもしれない。疾患部位により照射量や投与量を変えるべきであろう。

THP放射線同時併用療法は有用な治療法であり、今後集学的治療として確立していかなければならない。

VI. 総括

1. 頭頸部腫瘍の治療においてTHP動注と放射線治療を同時に併用して行った。
2. 治療効果はCR 8例, PR 5例, NC 2例であった。
3. 手術材料により組織学的に判定を行った。下里分類でgrade III, IVが9例あった。
4. 副作用として骨髄抑制、局所の粘膜炎、脱毛がみとめられた。

THP動注と放射線療法の同時併用は集学的治療の一環として極めて有効であった。

SUMMARY

Intraarterial infusion of THP was given simultaneously with radiotherapy in the treatment of cancers of the head and neck to evaluate the efficacy of this combination. The subjects included patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, consisting of 4 cases of cancer of the tongue, 6 cases of the maxillary sinus, 4 cases of the mesopharynx, and 1 case of the nasopharynx.

Intraarterial infusion of THP was given to these patients with a total dose of 100mg which was combined with radiotherapy of 30-60Gy. Clinical responses were rated as CR in 8 cases, PR in 5 cases and NC in 2 cases. The histological study of specimens were obtained by operation revealed that there were 9 cases classified as Grade III and IV according to the Shimozato's criteria. As side effects, leukopenia stomatitis were observed in all cases.

It is considered that the topical efficacy of intraarterial infusion of THP is potentiated with combined use of radiotherapy.

参考文献

- 1) 竹田千里：頭頸部がんに対するTHPのPhase II study, 癌と化学療法 13(5)：1970-1979, 1986.
- 2) 下山正徳, 湊 啓輔 他：悪性リンパ腫瘍の化学療

- 法. アドリアマイシンの効果を中心に. 日本血液学会誌 36 : 102-105, 1973.
- 3) Kimura K: Blood levels, tissue distribution and clinical effect of adriamycin. Intern. Symp. on Adriamycin Springer-Verlag. 124-134, 1972.
 - 4) O'Brayan RM, Luce JK et al: Phase II evaluation of Adriamycin in human neoplasia. Cancer 32 : 1-8, 1973.
 - 5) 本田哲郎, 大山和一郎 他: THP-adriamycin による頭頸部悪性腫瘍の治療経験, 癌と化学療法 10(12) : 1538-2544, 1983.
 - 6) 石井正則, 加藤孝邦 他: 頭頸部癌に対する THP-adriamycin の治療経験 (Phase II study), 耳展 27 : 763-768, 1984.
 - 7) 佐竹文介, 清水龍一 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する (2'dR)-4'-O-tetrahydropyranyl adriamycin (THP) の治療経験, 耳鼻臨床 80(1) : 155-161, 1987.
 - 8) 木田亮紀, 川村 繁 他: (2'dR)-4'-O-tetrahydropyranyl adriamycin (THP) による頭頸部扁平上皮癌の治療成績 (phase II study), 耳鼻臨床 80(2) : 337-341, 1987.
 - 9) 小川 明, 山下公一 他: 抗腫瘍剤の組織内濃度と臨床効果—THP-Adriamycin による経験—, 癌と化学療法 12 : 303-308, 1985.
 - 10) Teicher BA, Lazo JS et al: Classification of Antineoplastic Agents by their Selective Toxicities toward Oxygenated and Hypoxic Tumor Cells. Cancer Res 41 : 73-81, 1981.
 - 11) 小野公二, 阿部光幸: 癌の放射線療法, 治療 72(8) : 1535-1543, 1990.