鼻・副鼻腔癌を除く頭頸部癌動注症例の検討

山 本 英 一 折 田 洋 造

論文要旨

15年間に、著者らは、頭頸部に発生した鼻・副鼻腔癌以外の癌22症例に対して動脈注入療法を施行し、以下のような結果を得た。

- (1) 症例は11例の口腔癌や8例の中咽頭癌で、男性優位、動注年齢は38歳から82歳であった。
- (2) 22例中13例はシスプラチンを組み入れた治療を行い、12例はネオアジュバント・ケモセラピィを用いた。
- (3) 60カ月の時点でのカプラン・マイヤー法による累積生存率は口腔癌55%, 中咽頭癌86%であった。
- (4) また同期間のシスプラチンを使用した場合と他の薬剤の場合では、それぞれ85%, 26%であった。
- (5) ネオアジュバント・ケモセラピィを用いた12例は56カ月の時点で92%の累積生存率を示した。
- (6) この結果、シスプラチンを組み入れたネオアジュバント・ケモセラピィが頭頸部癌に選択すべき治療法であることが示唆された。

Key words: 頭頸部癌 (head and neck cancer), 動注療法 (intraarterial injection therapy), シスプラチン (cisplatin), ネオアジュバント・ケモセラピィ (neo-adjuvant chemotherapy)

はじめに

外頸動脈系に灌流されることの多い頭頸部癌は、制癌剤の動脈内注入療法（以下、動注と略す）が行い易く、その治療効果には時として驚かされるものがある。特に Cisplatin (CDDP) を主体とする動注化学療法を neo-adjuvant chemotherapy (以下、NAC と略す) として用い始めてからは顕著である。今回、鼻・副鼻腔癌を除く頭頸部癌の内で動注を行った症例を対象に種々の検討を加え報告する。

対象と治療方法の概略

開院以来1989年末までの約15年間に動注療法を施行した症例は64例（66側）であり、この内、鼻・副鼻腔癌を除く症例は22例（23側）を占める。

症例の内訳は、口腔癌11例（舌5, 口腔底4, 頬粘膜1, 臼後三角1）、中咽頭癌8例（口蓋扁桃4, 軟口蓋4）、口唇癌、喉頭癌、外耳癌が各々1例。病理診断は扁平上皮癌20例、腺扁平上皮癌、粘表皮癌が各々1例。性別は男性18, 女性4で、動注時年齢は38歳から82歳まで、平均60歳である。また、初発19例、再発3例で、T分類（UICC 分類）では T₁: 0, T₂: 10, T₃: 4, T₄: 8例、初発の Stage は I : 0, II : 7, III : 1, IV : 11例であった。

全症例が浅側頭動注からの逆行性動注で、注入薬剤は、1986年までは主として 5-fluorouracil (5-FU), Bleomycin (BLM), Peplomycin (PEP) であり、主たる治療後に動注だけで使用したり、放射線治療と併用することが多く、それ以降は CDDP, PEP, 4'-O-tetrahydropyranlyadriamycin (THP) 等を NAC として、また、Cepharantin を biochemical modifier として使用している。

結 果

最短症例でも1年の経過判定が得られるように、1990年末の時点での予後を見ると、生存13例、死亡8例、不明1例であった。これらの累積生存率を Kaplan-Meier 法にて部位別、T分類別、CDDP 動注の有無、NAC 可否かによって検討した。

1) 部位別 (図 1)

60カ月の時点での Kaplan-Meier 法による累積生存率は、口腔癌55%, 中咽頭癌86%, 全体では62%であった。

2) T分類別 (図 2)

Tが小さいもの程成績が良く、T₂ 70%, 一方、T₄ は50%であった。

3) CDDP 動注の有無 (図 3)

CDDP を使用し始めて1990年末で56カ月になるが、

川崎医科大学耳鼻咽喉科

Hidekazu YAMAMOTO, Yozo ORITA: A Study of Intraarterial Injection Therapy for Head and Neck Cancer —Cases other than Cancer of the Nose and Paranasal Sinuses—

Department of Otorhinolaryngology, Kawasaki Medical School, Kurashiki

図 1 頭頸部癌動注症例（鼻・副鼻腔癌を除く）の生存率（Kaplan-Meier 法）

図 2 T 分類による生存率（Kaplan-Meier 法）（UICC 分類）

この時点での Kaplan-Meier 法による累積生存率は85%、CDDP を組み入れなかった症例は26%であった。

4) NAC か否か (図 4)

CDDP の導入と同時に、NAC を始め、これにより累積生存率は92%と高値になった。

症 例

症例 1, 83歳女性の口腔底に原発した扁平上皮癌 (T₃ N₁ M₀; stage IV) に対して、OK432を10KE 局注 3 日後に 5KE 動注し、1 週後より CDDP (50mg/

図 3 CDDP 動注の有無による生存率 (Kaplan-Meier 法)

図 4 neo-adjuvant chemotherapy か否かによる生存率 (Kaplan-Meier 法)

body), PEP (5mg/ body, 5 日間) を Cepharantin と同時に動注したところ、腫瘍は著明に縮小した (図 5, 6)。2 コース施行後根治手術を行い、1990 年末で 34 カ月生存中である。

症例 2, 73 歳男性の肺転移を伴った口腔・口唇癌の再

発例に対して、癌性疼痛減少を目的として、THP (20 mg/ body), PEP (5mg/ body, 5 日間) を Cepharantin と同時に動注したところ、腫瘍は著明に縮小し、疼痛の軽減が得られた (図 7, 8)。2 コース施行したが、多臓器不全で死亡した。

図 5 動注前

図 6 動注1コース終了後

図 7 動注前

図 8 動注 1 コース終了後

考 察

頭頸部癌に対する動注療法は鼻・副鼻腔癌に対する三者併用療法の一貫として、5-FU を主たる薬剤として発展した。現在では放射線治療との併用で動注後、積極的に根治療法を加えることにより、70%を越える施設¹⁾もある。使用薬剤も CDDP の登場により、CDDP+PEP、CDDP+5-FU 等が NAC として組み込まれ、動注による化学療法的重要性が認識された。

一方、鼻・副鼻腔癌以外の頭頸部癌に対する動注は、手技の困難さ、管理の難しさ等により敬遠されがちであるが、適応を選択し慎重に施行さえすれば、鼻・副鼻腔癌に劣ることのない効果が期待される。当科では鼻・副鼻腔癌と同様に浅側頭動脈からの逆行性動注で、灌流域の決定は主として色素法で行っているが、低位動注の合併症として1例の脳梗塞症例を経験し、その後は灌流域の頻回な確認など種々の対策を加えながら、現在もほぼ同様の手技で施行している。

1) CDDP 動注の有無

1986年までは BLM, MMC (Mitomycin C), 5-FU 等を使用し、BM 療法²⁾として動注したり、放射線増感剤として5-FU を用いた。5-FU は強力な放射線増感剤であり、佐竹ら³⁾によれば40Gy の線量と5-FU2500mg 程度が動注で腫瘍の制御と副障害の発生を抑える最適値であり、坊野⁴⁾は5-FU が癌に確実に動注されれば、癌は通常は1～2週間で白苔化し消失すると述べている。この間の大多数の症例は5-FU を放射線治療と併用したが、大部分は1年未満で死に至っている。これらのなかで、動注の度毎に色素剤を用いて灌流域を確認し、

BM 療法に準じて PEP+MMC を用い、さらに5-FU を放射線治療と併用した中咽頭進行癌症例が、根治療法を加えることもなく、1990年末で112カ月間も生存している。例外的な症例ではあるが、坊野⁴⁾が述べているように灌流域の問題と考えられ、当科の場合は癌に確実に動注されていなかった可能性がある。また生存率向上のためには積極的に根治手術を行う必要もあろうし、他の動注薬剤の検討もなされるべきである。

一方、1986年以降は CDDP を組み入れたため、CP 療法⁵⁾や CF 療法⁶⁾が主となって現在に至っている。このころ1例の脳梗塞症例を経験したため、低位動注の場合は動注チューブ先端の位置や灌流域に特に注意するようになった。症例数は少ないものの CDDP が入ることにより、26%から85%へと成績が向上した。犬山ら⁵⁾の CP 療法は奏効率79%、Kish ら⁶⁾の CF 療法は82%の有効率であり、これらに準じ、さらに biochemical modifier として Cepharrantin を併用した当科の56カ月時点での Kaplan-Meier 法による累積生存率85%は、CDDP を含む多剤併用療法として満足な結果である。

2) NAC 導入後

坂口ら⁷⁾は癌治療の初期に薬剤を使用した方が効果が大きく、副作用も少ないと思われるが現状では難しいと述べているが、現在では NAC の概念⁸⁾によって、初期に用いることの方が多くなった。当科でも CDDP の導入と同時に、CP 療法を中心に NAC を始め、56カ月時点での Kaplan-Meier 法による累積生存率は92%と向上した。生存率向上のためには放射線治療および積極的な根治手術に負うことが大きい、局所制御率の改

善や微小転移巣の根絶には NAC は十分に効果を発揮していると考えられる。さらに他の動注薬剤の検討もなされるべきで、細田⁹⁾は従来の CP 療法に THP の 1 剤を加えた THP-CDDP-PEP の連続的併用療法を開発し、大山¹⁰⁾が再発例を主体に本療法を用い 52% の奏効率を報告した。また高岡¹¹⁾は本療法の NAC 群が 24 カ月時点で累積生存率 92% と高く、今後も高い生存率が期待できるとした。当科でも同様の組合せで施行する機会が多くなっている。

3) その他の工夫

当科では生体膜安定化作用のあるビスコクラウリン型アルカロイドである Cepharantin を抗癌効果の増強および副作用の減弱を期待して併用¹²⁾している。症例は少ないが Cepharantin を併用した場合 CDDP の組織内濃度は約 2 倍になる。これは Cepharantin により癌細胞の生体膜が修飾され、CDDP の efflux が抑制されたものと考えている。また、血栓形成、局所壊死、口内炎、脱毛などの動注合併症予防にも Cepharantin は期待できる¹³⁾。

現在は再検討中であるが、提示した症例 1 のごとく NAC の前に OK-432 を局注、動注と連続させて TNF や INF の誘導を試み、neo-adjuvant immunochemotherapy (仮称) としたこともある。

おわりに

鼻・副鼻腔癌を除く頭頸部癌 22 症例について、部位別、T 分類別、CDDP 動注の有無、NAC か否かによる累積生存率を Kaplan-Meier 法にて検討した。CDDP を含む多剤併用療法にて NAC を始め、生存率が著明に向上した。

SUMMARY

Over a period of 15 years, the authors treated with intraarterial injection therapy for 22 cases of other than cancer of the nose and paranasal sinuses occurring on the head and neck. The following results were obtained.

(1) The patients, in which 11 cases of oral cancer and 8 cases of oropharyngeal cancer, etc., predominantly male, ranged in age from 38 to 82 years.

(2) Thirteen of the 22 patients were treated with a cisplatin combination therapy and 12 cases were treated with neo-adjuvant chemotherapy.

(3) At the time of 60th month, the accumulated survival rate as judged by the Kaplan-Meier method of 55% and 86% for oral cancer and oropharyngeal cancer, respectively, was found.

(4) At the same period, this rate of 85% and 26% for cisplatin combination therapy and other drugs therapy, respectively, was found.

(5) This rate among the 12 neo-adjuvant chemotherapy was 92% at the time of 56th month.

(6) It is suggested that neo-adjuvant chemotherapy combined with cisplatin should be the therapy of choice for head and neck cancer.

文 献

- 1) 今野昭義, 井上周一: 上顎癌治療上の問題点. 耳鼻 29: 318-320, 1983.
- 2) 宮本忠昭, 高部吉庸, 他: プレオマイシンとマイトマイシンの連続的併用 (B-M) 療法による末期子宮頸癌の治療成績について. 癌と化学療法 4: 273-291, 1976.
- 3) 佐竹文介, 清水龍一, 他: 臓器別にみた動注化学療法の意義, 一中咽頭がんの動注療法一. 耳鼻 35: 753-758, 1989.
- 4) 坊野馨二: 上顎以外の癌に対する 5-FU 局所動注同時放射線療法. 耳鼻 35: 784-793, 1989.
- 5) 大山征夫, 増野精二, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する Cisplatin と Peplomycin による併用療法の検討. 癌と化学療法 10: 97-103, 1983.
- 6) Kish J, Drelichman A., et al.: Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Treat Rep, 66: 471-474, 1982.
- 7) 坂口幸作, 奥田 稔, 他: 広範進展癌症例に対する COMFP 5 剤併用療法のところみ. 耳鼻臨床 73: 591-598, 1980.
- 8) 大山征夫: ネオアジュバント・ケモセラピー. 化学療法の領域 4: 675-682, 1988.
- 9) 細田兵之助: Ehrlich 腹水癌に対する 4'-O-Tetrahydropyranlyladiamycin, Cisplatin, Peplomycin による併用療法の検討. 慶応医学 63: 635-644, 1986.
- 10) 大山征夫: 癌化学療法の新しい動向, ーシスプラチンの臨床的意義をめぐってー. Prog Med, 6: 2541-2546, 1986.
- 11) 高岡哲郎, 楠山敏行, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する Adriamycin 類, Cisplatin (CDDP), Peplomycin (PEP) による併用療法について. 耳鼻 36: 491-495, 1990.
- 12) 山本英一: セファランチン動注の試み. 耳鼻 35: 811-815, 1989.
- 13) 山本英一, 折田 浩, 他: 頭頸部癌動注合併症と対策. 耳鼻頭頸 62: 1029-1034, 1990.