頭頸部・腺様嚢胞癌の治療経験

高橋 久昭 鎌田 信悦 川端 一嘉
中溝 宗永 苦瓜 知彦 丹生 健一
保喜 克文 八木 克憲 井上 哲生

論文要旨

1991年までの37年間に、我々の施設を受診した頸部・腺様嚢胞癌症例は141例であった。その治療成績から予後を見ると、硬口蓋の予後が良く、鼻副鼻腔の予後が最も不良であり、腫瘍の発生部位が重要な予後因子であることが判った。この理由として、主に原発巣の制御の違いにあることが考えられ、特に鼻副鼻腔では切除後の再発が多かった。

一方、放射線単独の治療を行った症例では、原発巣の制御は極めて困難であった。したがって、今後の治療率の向上のためには、切除範囲の拡大および放射線治療との併用が必要と考える。化学療法は多くの症例では無効であったが、2例の著効例を経験した。

Key words: 腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma), 頭頸部 (head and neck)

はじめに

腺様嚢胞癌は、耳下腺・顎下腺などの大唾液腺や口腔・咽頭・鼻副鼻腔などの小唾液腺に好発する。その発育は緩慢なものが多いが、切除後の原発巣の再発が高率にみられ、また、肺などへの血行性転移の頻度も高いことから、長期的にみると予後の不良な腫瘍である¹⁾。今回は、我々の施設での過去37年間の本腫瘍に対する治療法の変遷と、その治療成績を分析し、今後の腺様嚢胞癌の治療法について検討した。

対象症例とその治療法

1955年より1991年の37年間に癌研究会付属病院を受診した頭頸部・腺様嚢胞癌症例は141例であった。その発生部位であるが、鼻副鼻腔がもっとも多く、耳下腺・硬口蓋がこれに続く。〔表1〕新鮮症例は98例であり、その1次治療法を表2に示した。その他の10例は、全身状態の悪化や拒否により治療を中止した症例、あるいは姑息的に化学療法を施行した症例である。発生部位での治療法の違いはあるが、この37年間に我々の施設での腺様嚢胞癌の治療方法は大きく2群に分けられる。すなわち、昭和30年～40年代は放射線治療がその主体であり、小線

源治療の併用による大線量照射を行った時期であり、昭和50年以降は手術による切除がその中心となった。〔表2〕近年は浸潤傾向の強い本腫瘍の性格を考慮して積極的に拡大切除を行っている。

結 果

I) 発生部位別の治療成績

新鮮症例の1次治療法とその成績を、主だった発生部位について述べる。

(1) 鼻・副鼻腔

鼻・副鼻腔新鮮症例は29例であったが、姑息的に化学療法単独で治療した例、あるいは治療を途中で中断した例などの6例を除く23例の治療法別の成績を表3に示す。放射線単独で治療を行った症例は5例だが、全例が原発巣の制御ができずに死亡した。また、放射線と小手術の併用療法、すなわち、上顎洞の開洞搔爬の後、外照射および小線源による腔内照射を併用して放射線治療を行ったものであるが、この治療を行った6例も全例が原発巣の制御ができずに死亡した。腫瘍の完全切除を目的として上顎全摘以上の手術を行った症例は12例であり、そのうちの10例には放射線治療を併用した。12例の内の8例に原発巣の再発がみられ、5例が死亡した。このうち、

癌研究会付属病院頭頸科

Hisaaki TAKAHASHI, Shin-etu KAMATA, Kaztyoshi KAWABATA, Munenaga NAKAMIZO, Tomohiko NIGAURI, Kenichi NIBU, Katufumi HOKI, Katunori YAGI and Akio INOUE.: Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck.; Treatment Results

Division of Head and Neck, Cancer Institute Hospital

表 1 頭頸部・腺様嚢胞癌症例数, 1955~1991. 癌研

鼻・副鼻腔	40例	中咽頭	9例
耳下腺	21例	上咽頭	7例
硬口蓋	17例	外耳道	3例
顎下腺	15例	眼窩	3例
口腔底	12例	下咽頭	1例
舌・口腔	12例	口唇	1例

計141例（新鮮例98例, 2次例43例）

初回治療から原発巣の再発までの期間の最長は17年であった。現在, 原発巣の再発がなく生存中の症例は3例にすぎず, これらは術後2年以内の経過の短い症例である。このように, 治療法のいかにかわらず鼻副鼻腔症例の原発巣の治療成績は不良であったが, 治療法から比較

すると上顎全摘以上の切除を行った症例に生存期間の延長がみられた〔図1〕。

(2) 硬口蓋

当科で治療を行った硬口蓋新鮮症例は13例である。放射線単独で治療を行った5例では, 組織内照射を併用した2例が再発なく長期生存中であるが, 3例は原発巣の再発をみた。手術を行った症例は8例であり, そのうちの4例には放射線治療を併用した。手術を施行した症例では, 原発巣の再発による死亡は2例であり, 6例は再発なく生存している〔表4・図2〕。

(3) 耳下腺・顎下腺

耳下腺・顎下腺などの大唾液腺の1次治療には主に手術を選択した。治療を行った耳下腺新鮮症例は9例, 顎下腺新鮮症例は8例であったが, 耳下腺では放射線単独

表 2 腺様嚢胞癌, 新鮮症例の治療法

	放 射 線 治 療		放 治 + 手 術	手 術	そ の 他	計
	外照射のみ	小線源併用				
鼻・副鼻腔	3	2	16	2	6	29
耳下腺	1		1	7		9
顎下腺			3	5		8
硬口蓋	1	4	4	4		13
口腔底		5	2	2		9
舌・口腔		1	2	4	3	10
中咽頭	1	2	1	4		8
上咽頭	4		2		1	7
その他		1		4		5

図 1 鼻副鼻腔・治療法別の比較

表 3 鼻・副鼻腔の治療成績

	放射線治療	放治+小手術	放治+大手術	手術
生存中			○ ○ ○ ● ● ◆	◆
死 亡	● ● ● ● ◆ ◆	● ● ● ● ● ●	● ● ▲ ◆ ◆ ◆	◆

○→再発なし ◆→原発巣再発+遠隔転移
●→原発巣再発 ?→経過不明
▲→遠隔転移

で治療を行った1例を含めて4例に原発巣再発を認めた。対して、顎下腺では原発巣再発は1例であったが、7例に肺転移がみられ、耳下腺に比較して短期間に死亡した〔表5・図3〕。

(4) 口腔・口腔底および中咽頭

当科で治療を行った口腔・口腔底および中咽頭の新鮮症例は24例であった。そのうち放射線単独で治療を行ったのは9例であるが、8例に原発巣再発がみられ死亡した。1例は26年間生存したが、放射線治療後の経過は不明である。長期にわたって原発巣の再発の再発がみられなかったのは手術を施行した症例であったが、しかしながら、原発巣は制御し得ても遠隔転移によって死亡する症例が多くみられた〔表6・図4〕。

(5) 上咽頭

上咽頭は、その解剖学的位置から、1次治療として放射線を選択することが多かった。4例に放射線単独治療を行ったが、全例に原発巣の再発がみられ、その他の発生部位に比較して短期間に死亡した。近年は頭蓋底外科の進歩によって上咽頭の外科的切除が可能となり、我々の施設では2例に手術を施行した。そのうち1例は頭蓋

表 4 硬口蓋の治療成績

	放射線治療	放治+手術	手 術
生 存	○ ○	○ ○	○ ○ ○ ○
死 亡	● ● ●	● ◆	

内の再発により死亡したが、1例は再発なく5年以上生存している²⁾。

II 放射線治療

新鮮症例のうち、1次治療として放射線単独治療を行った症例は25例である。このうち外照射単独で治療を行った症例は10例だが、全例が原発巣の非制御により死亡した。小線源による組織内照射を併用した症例は15例であったが、そのうち硬口蓋2例・口唇1例が再発なく長期間生存している。しかし、経過不明の1例を除く11例は制御ができなかった。また、2次例を含めた再発病変に対する放射線治療では、効果の著明な症例もみられたが、最終的には全例が制御できなかった〔表7〕。

III 化学療法

新鮮症例17例・2次症例8例の遠隔転移を含む再発病変に対して CDDP・ADR・5FU などの多剤併用による化学療法を行った。その結果、2例に画像診断の上で肺転移巣の陰影が消失するという効果がみられた。1例は3年後に再発を認めたが、1例は CDDP・ADR・C PA の併用による化学療法を2年間に計8コース行い、5年以上たった現在も再発なく生存している。しかしながら、有効であったのはこの2例のみであり、その他の症例では化学療法の効果はほとんどみられなかった。

IV 2次例の治療

当科を受診した他院既治療再発例は43例であった。原

図 2 硬口蓋・治療法別の比較

表 5 耳下腺・顎下腺の治療成績

	放射線治療	放射線＋手術	手術	
耳下腺	●	●	○○○ ●▲▲ ●	生存死亡
顎下腺		○ ▲	▲▲ ▲▲◆	生存死亡

図 3 耳下腺・顎下腺の比較

発巣の再発病巣に対して2次治療として放射線治療を行った症例は16例であるが、組織内照射の併用のいかにかわらず全例が原発巣が制御できずに死亡した。2次治療によって原発巣を制御し得たのは外科的切除を行った症例に限られたが、術前に CT などの画像診断から推測した以上の、たとえば頭蓋底など深部組織への浸潤により、再発病巣の手術の治療成績は満足できるものではなかった〔表8〕。

表 6 口腔・口腔底および中咽頭の治療成績

	放射線治療	放射＋手術	手術
生存中		○ ○	○ ○ ○ ○ ▲
死亡	● ● ● ● ● ● ● ◆ ?	● ◆ ◆	▲ ▲ ▲ ▲ ◆ ▲

表 7 放射線単独治療、新鮮症例の治療成績

	外照射のみ	小線源併用
鼻・副鼻腔	● ● ●	● ●
耳下腺	●	
硬口蓋	●	○ ○ ● ●
口腔底		● ● ● ● ?
口腔		●
中咽頭	●	● ●
上咽頭	● ● ● ●	
口唇		○

○→原発巣再発なし、●→原発巣・非制御
?→経過不明

考 察

腺様嚢胞癌の治療成績は満足できるものではなく、治癒率の向上のためには、原発巣の制御と遠隔転移の対策という解決しなければならない2つの問題がある。

以下、自験例の臨床経過をもとに本腫瘍の治療法について検討する。

(1) 発生部位と予後

図 4 口腔・口腔底・中咽頭、治療法別の比較

表 8 腺様嚢胞癌, 2次症例の治療法と成績

	放 射 線 治 療		放 治 + 手 術	手 術	そ の 他	計
	外照射のみ	小線源併用				
鼻・副鼻腔		●●●●●●		○○●●	● ?	11例
耳 下 腺	●●●●	●●	○ ?	○○● ?		12例
顎 下 腺			● ●	○○●●	?	7例
硬 口 蓋			○ ● ● ●			4例
口 腔 底	●	●			●	3例
舌・口腔		●			●	2例
中 咽 頭				○		1例
そ の 他	●	●		○		3例

○→生存例 ●→原病死例 ?→経過不明

図 5 鼻・副鼻腔, 口腔・口腔底および中咽頭, 硬口蓋の比較

腺様嚢胞癌の予後因子として, 腫瘍の発生部位とその大きさが最も重要との報告が多い³⁻⁵⁾。発生部位からみると, 硬口蓋・耳下腺予後が良く良いのに対し, 鼻副鼻腔・顎下腺の予後不良ということで諸家の報告はほぼ一致している。

図5は当科で治療を行った新鮮症例のうち, 鼻副鼻腔, 硬口蓋, 口腔・口腔底および中咽頭について, その生存曲線を比較したものである。我々の成績でも硬口蓋の予後が良く, 鼻副鼻腔が最も予後不良であった。この違いは両者の原発巣の制御率の差によるものであり, 硬口蓋では4/13(31%)に原発巣の残存再発が認められたのに対して, 鼻副鼻腔では19/23(83%)と高率であった。

また, 自験新鮮症例においても, 耳下腺に比較して顎下腺の予後が不良であった。この違いは, 顎下腺では耳下腺に比べて原発巣の再発は少ないが, 遠隔転移が7/8(88%)にみられたためである。顎下腺癌では, その他の組織型においても遠隔転移が多く予後の悪いことが

知られており⁶⁾, その理由については今後の検討を要するところである〔図3〕。

(2) 手術の問題点

腺様嚢胞癌の原発巣を制御するには, 手術的に腫瘍の完全切除を行うことが重要である⁷⁾。しかし, 実際の手術では, 術前の画像診断などで予想していた以上の腫瘍の拡がりを認めることが多く, また, その切除標本をみると, 肉眼的に判断した腫瘍の範囲をはるかに越えた浸潤をみることも多く, 切除断端に腫瘍が及んでいることも稀ではない¹⁾。

我々の施設での硬口蓋と鼻副鼻腔との新鮮症例の治療成績をみると, その違いは腫瘍の完全切除が可能か否かによるところが大きい。つまり, 硬口蓋では, その多くは腫瘍の発見が早く, また, 切除にあたっては口蓋骨への浸潤に注意することで比較的容易に腫瘍の完全切除が可能であった。したがって, 手術施行症例の原発巣の再発は2/8(25%)と少なかった。しかしながら, 鼻副鼻腔

では、発見が遅れるために受診時には既に頭蓋底など切除が難しい部位に浸潤しており、したがって、十分な切除域をとったと思われるも断端に腫瘍が及んでおり、手術施行症例の原発巣の再発は8/12(67%)と多く、現在再発なく生存中の3例は術後2年以内の経過の短い症例である。これらの反省から、今後の腺様嚢胞癌の手術成績の向上のためには、例えば鼻副鼻腔では上顎全摘術で十分に切除可能と思われるも積極的に頭蓋底の郭清を行うなど、従来の腫瘍の切除範囲を一回り拡大する必要性が示唆された。しかしながら、頭頸部の解剖学的位置の特殊性から、発生部によっては十分な切除範囲をとって腫瘍を切除することは困難であり、さらには手術によって失う機能の問題もあり、腺様嚢胞癌の外科的切除には制約される点が多い。

(3) 放射線治療の問題点

腺様嚢胞癌の放射線治療の効果については、根治性はないが感受性はあるとの報告^{8,9)}が多い。我々の経験でも、きわめて良く放射線治療に反応する症例がみられた。しかし、初回治療に放射線単独での治療を選択した25症例のその後の経過をみると、最終的に原発巣を制御し得たのは組織内照射を行った3例に過ぎず、これらは硬口蓋あるいは口唇に発生したT1の極めて小さな腫瘍であった。その他の放射線治療例では、6000~7000radの外照射の後に組織内照射を併用するという大線量を照射した症例においても、残存あるいは再発を認めた。また、2次例を含めた再発病巣に対する治療では、放射線治療で制御し得た症例はみられなかった。したがって、放射線のみで本腫瘍を制御することは、組織内照射を併用するなどしても、きわめて困難と言える。

(4) 手術と放射線との併用の問題点

腺様嚢胞癌の手術あるいは放射線の単独での治療成績には限界がみられることから、当然ながら両者の併用療法に期待がもたれる。この場合に、術前あるいは術後のいずれに放射線治療を行うのがより有効であるかが問題となる。我々の施設では今までは主に術前照射を行ってきたが、その治療成績は満足できるものではなかった。放射線治療によって、肉眼的にはあたかも腫瘍が消失したかのように著効した症例でも、その切除標本をみると、腫瘍細胞は粘膜下で広範囲に散在性に残存しており、腫瘍を縮小させ切除の安全域を確実なものにするという術前照射の本来の目的からみると、その意義は明らかとはなっていない。Spiro・Gulliamodeque・堀内らは広範囲切除後の放射線治療の有効性を報告^{3,10,11)}しているが、我々は治療経験が少なく、術後照射の評価を行うことはできない。

(5) 化学療法の問題点

腺様嚢胞癌は遠隔転移が多く、自験例の新鮮症例では、

31/ 98(32%)に経過中に肺転移が確認されている。したがって、治癒率の向上には化学療法の効果に期待するところが大きい。従来、化学療法は本腫瘍には無効と考えられていたが、近年、CDDPあるいはADRなどの薬剤での有効例が報告されており^{12,13)}、自験例では、CDDP・ADRの併用による化学療法を行った2症例に著明な効果を認めた。この2例は初回の化学療法で著しい腫瘍の縮小がみられたが、しかしながら、その他の症例では化学療法を繰り返しても縮小効果はみられなかった。有効例があることから、腺様嚢胞癌の化学療法は試みる価値のある治療法であるが、残念ながら無効例が多いことから、その評価については今検討すべき点が多い。

(6) 既に遠隔転移のある症例の治療

腺様嚢胞癌では、初診時に肺などに遠隔転移を認めることも稀ではなく、自験例の新鮮症例では6/98(6%)に、初診時、既に肺転移を認めた。このような場合、原発巣の治療をどうすべきかが問題となる。我々は、肺転移のある症例についても、転移巣が早急に生命を脅かすものでない限りは、積極的に原発巣の治療を行うべきとの立場をとっており、6例のうち5例に手術を施行した。1例は4年半後に原病死、1例は3年半後に食道癌により死亡したが、3例は術後3年~6年、無症状で生存している。本腫瘍は担癌状態でありながらも長期間にわたって生存する症例が多く、自験例での担癌での最長生存は、26年後に原発巣死した症例である。また、肺転移巣がありながらも、10年以上にわたって無症状で経過している症例を経験している。したがって、原発巣の治療が延命効果あるいはquality of lifeに好影響を及ぼす場合には、たとえ遠隔転移があっても、原発巣の治療は十分に価値のあるものと考えている。しかしながら、肺転移症例の中には、転移巣が肺野全体に粟粒状のび慢性陰影としてみられ、きわめて急速な経過で呼吸困難から死に至るものがある。いわゆる腺様嚢胞癌の電撃型とも言えるもので、勿論、このような症例では手術の適応はなく、対症治療にならざるをえない。

まとめ

(1) 腺様嚢胞癌の予後因子としては、その発生部位が重要であった。

(2) 腺様嚢胞癌の原発巣制御は難しく、手術あるいは放射線単独での治療には限界がみられた。

(3) 化学療法は無効例が多いが、有効例がみられることがあることから今後、検討すべき治療法と考える。

この研究は厚生省がん研究助成金3-39の援助を受けた。

SUMMARY

Over 37 years until 1991, 141 cases with adenoid cystic carcinoma in head and neck were visited at our clinic. The prognosis of the patients significantly related to the site of the tumor and that prognosis was good for tumors in the hard palate and poorest in the nose and paranasal sinus. The latter finding was due to a difference in the control rate of the primary focus. As this tumor is highly invasive, post-operative recurrence in the nose and paranasal sinus was very high. In addition, it was very difficult to control the primary focus in patients treated by radiotherapy. Chemotherapy failed in many patients but was dramatically effective in two.

参考文献

- 1) John G. Batsakis: Tumors of the head and neck. Williams & Wilkins. 2nd edition; 30-34, 1979.
- 2) 鎌田信悦, 川端一嘉, 他: 上咽頭癌に対する手術と適応. *Johns*. 6 : 881~888, 1990.
- 3) Spiro R.H., Huvos A.G., Strong E.W.: Adenoid cystic carcinoma. factors influencing survival. *Am. J. Surg.* 138 : 579-583, 1979.
- 4) Eneroth C. M. et al.: Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland and the palate region. *Cancer*. 27 : 1415-1418, 1971.
- 5) Antonio G. N. et al.: Adenoid cystic carcinoma of sarivary gland. *Cancer*. 57 : 312-319, 1986.
- 6) Eneroth C. M. et al.: Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland. *Laryngoscope*. 10 : 1639-1661, 1966.
- 7) Howard M. M. et al.: Adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary gland origin. *Laryngoscope*. 94 : 1316-1318, 1984.
- 8) Berdal P. et al.: Cylindroma of Salivary glands. *Acta. Otolaryng.* 263 : 170, 1970.
- 9) Miller R. H. et al.: Adenoid cystic carcinoma of the nose, paranasal sinus and palate. *Arch. Otolaryngol.* 106 : 424-426, 1980.
- 10) Guillamondequi O. M. et al.: Aggressive surgery in theatment for parotid cancer. The role of adjunctive postoperative radiotherapy. *AM. J. Roentgenol.* 123 : 49-54, 1975.
- 11) Junichi Horiuchi., Hitoshi Suibuya., et al.: The role of radiotherapy in the mangement of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 13 : 1135~1141, 1987.
- 12) Joseph L.S. et al.: Complete response of a metastatic adenoid cystic carcinoma of the parotid gland to chemotherapy. *Cancer*. 47 : 2543-2548, 1981.
- 13) 犬山征夫, 堀内正敏, 他: 頭頸部 adenoid cystic carcinoma に対する化学療法の検討. *耳喉* 53 : 45-52, 1981.