頭頸部腫瘍における化学療法関連死例の検討

^{*1}日本大学医学部耳鼻咽喉科学教室
^{*2}日本大学医学部小児科学教室

遠藤 壮平^{*1} 木田 亮紀^{*1} 酒井 文隆^{*1}
嶋原 俊太郎^{*1} 濱田 敬永^{*1} 渡辺 佳治^{*1}
佐藤 かおる^{*1} 麦島 秀雄^{*2}

論文要旨

最近13年間に当科で経験した化学療法関連死10例について検討した。これは当科全入院死亡患者の3.9%を占めていた。1例を除いて骨髄抑制が殆ど主な原因であった。他の1例はペブロマイシンによる肺線維症で死亡していた。強力な化学療法を施行された小児、再発で既に大量の化学療法を施行され、更に直前に全身麻酔下で手術が施行されていた40代、50代の死亡1例ずつを除くと他は全て60歳以上であった。腎障害、肺転移、肝機能障害、腋窩リンパ節転移などの全身危険因子も認められた。照射療法が同時に施行されていたのも4例あった。骨髄抑制は最終化学療法終了から8日以内に出現し、白血球数は300以下、血小板は2例を除き2.2万以下となっていた。G-CSFは9例に使用されていた。nadirが出現してから7/9例が8日以内に死亡していた。今後は、危険因子群は予め骨髄の状態を調べておく必要があると思われる。

Key words: 化学療法 (Chemotherapy), 頭頸部腫瘍 (Head and neck neoplasm), 副作用 (Adverse effect), 死亡 (Death)

はじめに

頭頸部腫瘍は放射線感受性が比較的高いものが多く、又化学療法も有効である。特にシスプラチンの登場以来、化学療法の効果は著明に向上している。従って当科でもかなりの症例に化学療法が施行されている。その有用性については既に何回か発表してきている¹⁻⁵⁾が、中には明らかに化学療法によって死亡したと思われる症例も認められる。本来そのような事態は回避しなければならない。敢えて今回はそれら死亡例を中心に検討し、そのような事が起こる場合に共通する項目を調べたので報告する。

なお、本来化学療法の危険性を検討する場合、化学療法を施行した全症例を対象として、死亡した群と死亡しなかった群とを比較検討し危険因子を抽出するのが正当な方法であるが、今回は死亡例のみを検討した。

抗癌剤の略称は付表 (addendum) に示した。

対象と内訳

1983年より1995年までの13年間に日大板橋病院で入院加療した頭頸部悪性腫瘍患者中、化学療法関連死と考えられた10例を対象とした。これはこの期間に入院死亡し

た耳鼻咽喉科患者236名の内の3.9%に相当する。実際には当院以外で死亡する症例もあり、真の死亡者に占める割合はもっと低いと思われる。Table 1に症例の詳細を示す。症例は死亡年代順に並べてある。性別では、男性5例、女性5例と同数であった。年齢は、10代が2人、40代が1人、50代が1人、60代が4人、70代が2人で平均51.7歳であった。

組織型では扁平上皮癌が5例、腺様嚢胞癌、腺癌、悪性リンパ腫がそれぞれ1例ずつ、横紋筋肉腫が2例であった。再発例は、扁平上皮癌と腺様嚢胞癌の1例ずつ (症例4, 6) であった。原発巣は鼻・副鼻腔が3例、咽・喉頭が4例、舌・口腔が2例、中耳が1例であった。病

Addendum

abbreviation	drug	reference
ADM	adriamycin	
ACD	actinomycin D	
BLM	bleomycin	
CBDCA	carboplatin	
CDDP	cisplatin	
CY	cyclophosphamide	
5FU	5 fluorouracil	
IFO	ifosfamide	
PEP	peplomycin	
PRD	prednisolone	
UFT	tegafur(FT)+uracil	
VCR	vincristine	
VP	etoposide	
THP	THP-adriamycin	
CAP	CDDP, ADM, CY	2
CF	CDDP, 5FU	3,21-23
CHOP	ADM, VCR, CY, PRD	20
VAC	VCR, ACD, CY	17

別刷請求先:

〒173 東京都板橋区大谷口上町 30-1
日本大学医学部耳鼻咽喉科学教室
遠藤壮平

Table 1 Characteristics of cases

Pt. No.	age/sex	Diagnosis	stage	Regimen	systemic risk factor
1	62/male	tongue (SCC)	III	PEPia	—
2	13/female	middle ear (rhabdomyosarcoma)	IV*	VAC,ADM,VP,CDDP	transaminase ↑
3	76/female	nasal cavity (malignant lymphoma)	I	CHOP	renal function ↓
4	43/male	nasal cavity -nasopharynx(SCC)	r III?	CBDCA,CF,PEP	—
5	71/male	hypopharynx (SCC)	IVb	CF	lung metastasis, DM
6	51/female	palate (ACCA)	r IVb	CAP,CF,ADMia	lung metastasis
7	66/female	oropharynx (SCC)	IVa	CBDCA,CF	—
8	62/male	hypopharynx (adenocarcinoma)	IVb	CF,ADM	axillary L/N metastasis
9	66/male	nasopharynx (SCC)	IVa	CBDCA,CFia	—
10	13/female	paranasal sinus (rhabdomyosarcoma)	III*	VAC,THP,IFO,CDDP	skull base invasion

SCC: squamous cell carcinoma, ACCA: adenoid cystic carcinoma, * IRS group.
r: recurrent tumor, stage IVa: stage IV without distant metastasis, stage IVb: stage IV with distant metastasis,
L/N: lymph node

Table 2 Drug and dosage used

Pt.No.	dosage given in the final chemotherapy	dosage given in previous chemotherapy	concurrent Tx
1	PEPia 70mg	—	RT
2	THP 80mg, VCR 2mg, CY 1.32g	ADM 366mg, THP 152mg, VCR 46mg, CY13.5g, ACD 11.5mg, VP 1140mg, CDDP 360mg	—
3	ADM 60mg, CY 900mg, VCR 2mg, PRD 55mg	—	—
4	CDDPia 140mg, 5FUia 8.75g, PEP 25mg	CBDCA 600mg, CDDP 690mg, BLM 40mg, 5FU 26.25g	OP*1
5	CDDP 120mg, 5FU 7.5g	UFT 300mg daily	—
6	CDDPia 187.5mg, ADMia 60mg, 5FUia 1.8g	CDDP 410mg, ADM 160mg, CY 1680mg	OP*2
7	CBDCA 500mg, CDDP 150mg, 5FU 7.5g	—	RT
8	CBDCA 600mg, 5FU 7.5g, ADM 40mg	CDDP 150mg, CBDCA 600mg, 5FU 12.75g	RT
9	CDDPia 200mg, 5FUia 7.5g	CBDCA 1100mg	OP*3
10	VCR 2mg, ACD 4.8mg, IFO 8g	THP 53mg, VCR 2mg, CY 2140mg, ACD 2.4mg	RT

RT: radiation, OP: operation, Tx: treatment, ia: intra-arterial infusion

OP*1: modified neck dissection, partial nasopharyngectomy through palatal window, and bilateral external carotid arterial canulation

OP*2: modified neck dissection and external carotid arterial canulation

OP*3: partial nasopharyngectomy through palatal window and bilateral external carotid arterial canulation

期は stage I の鼻腔リンパ腫（症例 3）を除き、全て stage III もしくは Group III（横紋筋肉腫の場合）以上の進行例であり、手術的完全切除は不能であった。

10代の 2 例（症例 2, 10）は横紋筋肉腫であり、40代、50代の 1 例ずつは再発例であった。強力な化学療法が施行された横紋筋肉腫症例と再発症例を除けば、初回治療で亡くなったのは全て 60 歳以上であった。

全身的な risk factor は 6 例に認められ、症例 2 の 13 歳の中耳横紋筋肉腫は GOT, GPT などの肝機能酵素の上昇が、症例 3 の、鼻腔悪性リンパ腫は腎機能障害 (CCR 34.7ml/min) が、症例 4 と 5 は肺転移が、症例 8 は遠隔転移と考えられる腋窩リンパ節転移が、症例 10 は頭蓋内浸潤が認められた。

Table 2 に使用された薬剤と併用療法の有無を示す。再発例では大量の抗癌剤治療の既往があると同時に直前に全身麻酔下手術が施行されていた。初回治療の 8 例でも半数の 4 例ではその直前までにかなりの抗癌剤が使用されていた。初回治療例では他に、直前の全身麻酔下手術が 1 例、照射療法併用が 4 例あった。結局、初回の化学療法のみで致死的とはったのは、腎機能障害を伴っていた鼻腔悪性リンパ腫（症例 3）のみであった。

Table 3 に死因、骨髄抑制時の血算の底値 (nadir)、治療終了から nadir 出現までの日数、nadir 出現から死亡までの日数、G-CSF 製剤使用の有無を示す。ペブロマイシンによる肺線維症で死亡した第 1 例以外は、全て骨髄抑制が死因の中心となっていた（但し第 2 例の直接の死因は、長期化学療法による免疫抑制状態に合併したヘルペスウイルス感染による急性硬膜下血腫であるが骨髄抑制も伴っていた）。骨髄抑制は白血球と血小板に強く現れており、白血球は全て 300/ μ l 以下、血小板も 4.9 万/ μ l の 1 例以外は全て 2 万前後まで低下していた。そして nadir は化学療法終了から僅か 8 日以内に出現し、一旦骨髄抑制が出現してしまうとほとんどが 8 日以内に死亡していた。骨髄抑制に合併して、急性腎不全、ペブロマイシンによる肺線維症、肺出血、急性呼吸不全、麻痺性イレウスが可及的に起こって死に至っていた。

なお、症例 1, 2, 7, 8, 9 は死亡時には、腫瘍は完全にもしくはほとんど消失していた。化学療法の効果があるが故に化学療法が大量に使用されてしまったとも言える。

次に典型的な症例の経過を示す（症例 4）。症例は 43 歳男性で、鼻腔後端の扁平上皮癌（他院にて副鼻腔解放

Table 3 Characteristics of nadir, duration to nadir and to death, CCR, and cause of death

Pt. No.	CBC at nadir		TX to N* N to D**		use of rhG-CSF	pre-CCR(ml/min)	cause of death
1	—	—	—	31\$	—	?	pul. fibrosis
2	Hb 10.7, WBC 100, Pl 1.4	7	2	+	+	?	BM ↓, acute SDH
3	Hb 7.3, WBC 200, Pl 1.3	7	7	+	+	34.7	BM ↓, acute RF
4	Hb 6.1, WBC 200, Pl 1.3	7	8	+	+	58.8	BM ↓, pul. fibrosis
5	Hb 10.8, WBC 300, Pl 4.9	6	3	+	+	77.4	BM ↓, pul. bleeding
6	Hb 8.9, WBC 100, Pl 2.0	7	3	+	+	114.7	BM ↓, acute resp. f
7	Hb 8.8, WBC 100, Pl 2.1	5	6	+	+	81.3	BM ↓, acute RF
8	Hb 7.7, WBC 300, Pl 2.2	7	19	+	+	34.4	BM ↓
9	Hb 7.7, WBC 200, Pl 2.0	8	18	+	+	80.5	BM ↓, acute RF
10	Hb 8.5, WBC 100, Pl 3.4	7	8	+	+	82.1	BM ↓, paralytic ileus

TX to N*: days from completion of TX to development of nadir, N to D**: days from development of nadir to death

pul.: pulmonary, BM ↓: bone marrow depression, SDH: subdural hematoma, RF: renal failure, resp. f.: respiratory failure

\$ days from completion of chemotherapy to death

Fig 1 CLINICAL COURSE OF CASE 4

術を施行された)にて50Gyの術前照射の後に平成元年12月5日に拡大デンケル術を施行。平成4年3月に上咽頭に腫瘍が発見され、生検にてやはり扁平上皮癌であった。再発か重複癌かの区別はつかず。同部へ照射療法を開始、同時に週2回カルボプラチン100mg点滴を併用した。34Gy照射、カルボプラチン600mg投与した段階でも腫瘍縮小認められず、結局CB療法(シスプラチン90mg、ブレオマイシン5mg筋注×5日)を2回、CF療法(シスプラチン170mg、5FU1750mg×5日)を3回施行。局所へは計70Gyを照射した。それでも腫瘍は残存したため、平成5年1月7日に全身麻酔下に、口蓋開窓による上咽頭腫瘍切除術、左保存的頸部郭清術、両側外頸動脈カテーテル挿入留置術を施行。同16日より両側カテーテルよりシスプラチン85mgずつ1回、翌日より5FUを875mgずつを1日1回5日間注入した。

同時にペフロマイシン5mgを5日間筋注した(Fig. 1)。化学療法直前の動脈血ガス分析結果は、PaO₂ 90.3, PCO₂ 45.1, pH 7.424, BE 4.7, SatO₂ 97%, 血算はWBC 7800/ μ l, Hb 11.8g/dl, Ht 35.4%, Pl 25.9万/ μ lであった。CCRも58.8ml/minと腎機能はやや低下を示していた。化学療法最終日の動脈血ガス分析結果は、PaO₂ 84.5, PCO₂ 43.1, pH 7.459, BE 6.0, SatO₂ 96.8%であった。6日目には発熱出現、骨髓抑制の兆候が出始め、G-CSF投与も開始した。抗生剤もペニシリン系とセフエム系を開始した。7日目には顔面に小水泡が出現した。ヘルペス疹も疑いガンマグブリン製剤、ゾピラックス点滴も開始する。8日目には、白血球200/ μ l, Hb 8.5g/dl, 血小板1.3万/ μ lとなり、濃厚赤血球、血小板を輸注した。以降も骨髓抑制と発熱が持続し、10日目には動脈血ガス分析結果も悪化し始めた。

すぐにメチルプレドニゾロン1gによるステロイドパルス療法を開始するも、呼吸状態は悪化し、経口挿管をして人工呼吸器管理となった。骨髄抑制は持続し、定期的に濃厚赤血球、血小板を輸注していたが、敗血症からDICとなり化学療法後14日目に死亡した。

考 察

頭頸部癌の化学療法の効果はシスプラチンの導入以来驚異的に上昇し、悪性リンパ腫の効果はほどによくなったといわれた。しかしながらその予後に与える影響は期待されたほどではなく、化学療法の意義には疑問がもたれ始めている^{6,7)}。実際頭頸部癌に対する化学療法の効果の分類は、反応はあるが治癒は望めないという化学療法の効果の第3群に位置されている⁸⁾。しかしながら最近、Paccagnellらは非切除例では化学療法施行例に有意な生存率延長が認められたとしている⁹⁾し、EI-Sayed & Nelsonは多数の比較対照試験のみの結果をメタアナリシスした結果から、化学療法の併用は合併症も増加させるが局所制御率や生存率を明らかに向上させている¹⁰⁾としている。

しかしながら化学療法の副作用で死亡してしまうことは避けられなければならない。今回の検討した症例は全て進行例、根治手術不能例であり、化学療法の適応はあったし実際よく効いていた例が多かったのだが、化学療法の使用に当たっては更に細心の注意が必要であることを物語っている。

死に至った副作用は、ペプロマイシンによる肺線維症が2例、そのうちの1例を含む他の全てが骨髄抑制に起因もしくは合併するものであった。

ペプロマイシンはプレオマイシンの誘導体であり、頭頸部腫瘍に対する単剤としての効果も49.8%と高い¹¹⁾。一方で、動物実験などでは肺障害はプレオマイシンより少ないことが示された¹²⁾。しかしながら臨床的にはその頻度は変わらないとする報告もある¹³⁾。肺障害に関与あるいは促進する因子として、①個体の感受性、②加齢(特に60歳以上)、③呼吸器基礎疾患の存在、④総投与量、⑤投与方法(静注などの急速に血中濃度が上がる方法)、⑥放射線治療や他の抗癌剤(特にキノン系抗癌剤)の併用、⑦酸素吸入、手術などで高濃度の酸素を使用した場合、などが言われている¹⁴⁻¹⁵⁾。我々の症例1では、one shot 動注という全身に回る量は少なくなるが血中濃度は急速に上がる方法で投与されており、少なくとも②⑤⑥の因子がそろっていた。症例4でも、以前にプレオマイシンが投与されていること、1週間前には全身麻酔下手術が行われていること、更にペプロマイシンは筋注で投与されていることと、④⑤⑦の因子があった。ペプロマイシンによる肺障害は実は耳鼻咽喉科領域の腫瘍によ

るものが多く、小松らの報告では久留米大学のペプロマイシンによる間質性肺炎と診断された剖検例9例のうち7例、本邦報告例18例のうち9例は耳鼻咽喉科領域の悪性腫瘍に使用されていた¹⁵⁾。プレオマイシンもしくはペプロマイシンを使用するに当たっては、肺機能の十分なモニターが必要である。

化学療法による骨髄抑制の程度は、薬剤の①種類、②量、③投与方法、患者の状態(④年齢、⑤栄養状態、⑥骨髄機能、⑦化学療法や照射療法の既往、⑧代謝・排泄をする肝・腎機能など)によるとされている¹⁶⁾。

小児の骨髄回復能は極めて優れており、又横紋筋肉腫は抗癌剤が有効である。Wilburは、手術不能の進行腫瘍もしくは転移腫瘍に対して、VAC療法(VCR, ACD, CY)を施行することにより2/3の症例に2年近くの生存率を得た¹⁷⁾。以来手術、照射療法、化学療法を組み合わせた治療法が様々試みられ、現在は米国ではCCSG(Children's Cancer Study Group)やIRS(Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)が中心となっており、多施設共同で同一のプロトコルを評価している¹⁸⁾。我々の症例も第2例はCCSGのプロトコルCCG 631のRegimen 36であったし、第9例は本邦の多施設共同研究による横紋筋肉腫プロトコルであった。そのレジメンは、基本的にはVAC療法にアドリマイシン、シスプラチン、エトポシドを組み合わせたものであった。IRS IによるとGroup III, IVではそれぞれ30, 70%の再発があり、そのうち95%が死亡してしまうという¹⁹⁾。そのような実情では最初に強力な化学療法を施行して腫瘍を根絶しなければならず、その場合大きな危険も伴うこととなるので十分に注意が必要である。

成人の場合は、我々の症例でも死亡例は必ず骨髄抑制が出やすい危険因子を備えていた。特に再発例では既に大量の抗癌剤が投与されており、直前に全身麻酔下手術(活性酸素を増加し、異化も亢進させる)もされており、比較的若年にも関わらず強力な骨髄抑制が出現していた。その他は全て60歳以上であり、一回のCHOP療法²⁰⁾で死亡した鼻腔悪性リンパ腫以外は既に抗癌剤が投与されていた。腎機能障害を伴う悪性リンパ腫ではCCRが34.7ml/minと低かったため、抗癌剤の停留時間が延長したために強い骨髄障害が生じたものと考えられた。注目されるのは、小児とペプロマイシン肺線維症で死亡した症例1以外の7症例では、施行された化学療法のregimenは6例がCF療法²¹⁻²³⁾もしくはその変法であったということと、白血球減少時には全てG-CSFが使用されていたということである。CF療法の骨髄抑制はそれほど強いものではなく、我々の死亡例のほとんどがCF療法後であったということは、CF療法の毒性がより高いのではなく、むしろ化学療法としてCF療法が

施行されることが最も多いことを反映しているものと思われる。しかしながら、Wayne State University からの報告では治療による死亡例はない^{22,23)}ものの、SWOG (Southwest Oncology Group) の報告ではCF 療法が施行された87例中1例が²⁴⁾、Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group の報告では166例中1例が骨髄抑制によって死亡した²⁵⁾としている。その詳細は明らかではないが、CF 療法でも致死的な骨髄抑制が起こりうるので嚴重なる注意が必要であることを示している。

G-CSF (正確には recombinant human G-CSF) 使用についてであるが、治験薬として、もしくは承認薬として、ほとんどの症例で使用されていた。即ちこれはG-CSF が提供されるようになった最近4年間に、逆に骨髄抑制による死亡例が多数出現するようになったことを示している。G-CSF が化学療法の白血球減少症に有効であり、合併症が減少することも明らかとなっている²⁶⁻²⁷⁾。それなのに骨髄抑制による化学療法死が増加したのは、G-CSF を投与すれば少しくらい白血球が減少しても大丈夫だという過信が、抗癌剤の過量投与を招いてしまったものと考えられる。一般に骨髄抑制がもっとも強く出現するまでの期間はおおよそ7~14日とされており、我々の症例では8日以内にほとんど出現していることから使用量が骨髄残存機能に比して多かったことが推察される。

いずれにせよ全ての症例で、化学療法施行前にもう少し慎重に検討するべきであったと強く反省させられた。

以上今回の検討からは、既に指摘されていることであるが、強力な化学療法、頻回の化学療法の既往、併用療法の存在、60歳以上、全身的危険因子(肝・腎機能障害、遠隔転移、栄養状態など)、直前の全身麻酔下手術、のある患者に化学療法を施行する場合は、十分な注意が必要と考えられた。このような症例では骨髄穿刺検査を施行して骨髄予備能を調べ、骨髄が低形成となっていれば化学療法を変更もしくは断念した方がよいと考えられた。

まとめ

1. 当科で経験した化学療法関連死10例について検討した。
2. 同時期の当科全入院死亡患者の3.9%を占めていた。
3. 1例は肺線維症、残りの9例は骨髄抑制が主な原因であった。
4. 強力な化学療法を施行する場合、数回の化学療法の既往、併用療法がある場合、60歳以降、全身的危険因子がある例ではリスクが高く、予め骨髄の状態を調べておく必要があると思われた。

参考文献

- 1) Kida A. Kawamura S. et al: Slow-release local chemotherapeutic regimen for maxillary sinus cancer. *Auris Nasus Larynx* 13(suppl 1): 115-118, 1986.
- 2) Furusaka T. Kida A. et al: CAP therapy for advanced, recurrent and or metastatic malignant tumors of the head and neck. *Auris Nasus Larynx* 13 (Suppl 1): 119-126, 1986.
- 3) Furusaka T. Kida A. et al: Combination chemotherapy with CDDP and 5-FU in head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx* 13(Suppl 1): 127-135, 1986.
- 4) 木田亮紀, 青柳充雄 他: 頭頸部の腺癌および腺様嚢胞癌の化学療法. *耳鼻* 32: 612-617, 1986.
- 5) Kida A. Furusaka T. et al: Cyclophosphamide, tetrahydropyranlyl-adriamycin, and cis-platin in the treatment of head and neck adenocarcinoma. *Auris Nasus Larynx* 16(Suppl 1): 119-123, 1988.
- 6) 小川一誠: 頭頸部癌の化学療法. *耳鼻* 40: 726-732, 1994.
- 7) 堀内正敏, 田村嘉之 他: 切除可能な頭頸部癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy. *癌と化学療法* 21: 417-424, 1994.
- 8) DeVita VT Jr: Principle of chemotherapy. *Cancer; Principles & Practice of Oncology*. 3rd ed. DeVita VT Jr, Hellman S, et al. (eds), pp 276-300, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1989.
- 9) Paccagnell A. Orlando A. et al: Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst* 86: 265-272, 1994.
- 10) El-Sayed S. Nelson N.: Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: Meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 14: 838-847, 1996.
- 11) 海老原和雄, 浴本久雄 他: 硫酸ペブロマイシン (NK631) の抗菌性, 抗腫瘍性, および肺機能化能に関する基礎的研究. *Jpn J Antibiotics* 31: 872-885, 1978.
- 12) 犬山征夫: ペブロマイシン. *最新医* 41: 472-479, 1986.
- 13) 中井裕之, 白石晃一郎 他: ペブロマイシンの肺癌に対する臨床効果. *癌と化学療法* 8: 1932-1939, 1981.
- 14) 宮本忠昭: プレオマイシンによる肺線維症の予防と治療. *産婦人科の実験* 35: 1747-1752, 1986.
- 15) 小松 滋, 田中泰之 他: ペブロマイシンによるびまん性間質性肺炎の2例. *日胸* 48: 491-497, 1989.
- 16) Hoagland HC.: Hematologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 9: 95-102, 1982.
- 17) Wilbur JR.: Combined chemotherapy for embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Chemoth Rep* 58: 281-4, 1974.
- 18) Crist W. Gehan EA. et al: The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 13: 610-30, 1995.
- 19) Raney RB Jr. Crist WM. et al: Prognosis of children with soft tissue sarcoma who relapse after

- achieving a complete response: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study I. *Cancer* 52 : 44-50, 1983.
- 20) McKelvy EM, Gottlieb JA. et al: Hydroxydaunorubicin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38 : 1484-1493, 1976.
 - 21) Decker DA, Drelickman A. et al: Adjuvant chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum II and 120 hours infusion or 5-fluorouracil in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 51 : 1353-1355, 1983.
 - 22) Kish JA, Weaver A. et al: Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer* 53 : 1819-1824, 1984.
 - 23) Rooney M, Kish J. et al: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction chemotherapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 55 : 1123-1128, 1985.
 - 24) Forastiere AA, Metch B. et al: Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology group Study. *J Clin Oncol* 10 : 1245-1251, 1992.
 - 25) The department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324 : 1685-1690, 1991.
 - 26) 高久史磨編: 顆粒球コロニー刺激因子-G-CSF の基礎と臨床一. 1990, 医薬ジャーナル社. 大阪.
 - 27) 佃 守, 吉田豊一 他: Recombinant Human G-CSF (rG-CSF 注) の頭頸部癌に対する臨床応用. *Biotherapy* 4 : 236-243, 1990.

CHEMOTHERAPY DEATH IN THE MANAGEMENT OF HEAD AND NECK TUMORS

Sohei ENDO^{*1}, Akinori KIDA^{*1}, Fumitaka SAKAI^{*1},
Shuntaro SHIGIHARA^{*1}, Norihisa HAMADA^{*1}, Yoshiharu WATANABE^{*1},
Kaoru SATO^{*1} and Hideo MUGISHIMA^{*2}

^{*1}Department of Otorhinolaryngology,

^{*2}Department of Pediatrics, Nihon University, School of Medicine

10 cases of chemotherapy death during recent 13 years in the Otorhinolaryngologic Department of Nihon University Itabashi Hospital were reviewed. They comprised 3.9 % of all admission deaths during the same period in this Department. All cases, except one, died due to bone marrow depression following chemotherapy. One case died from pulmonary fibrosis caused by peplomycin. All cases were over the age of 60, except for 2 child cases with rhabdomyosarcoma, who has received massive chemotherapy, and 2 cases, aged 43 and 51, with recurrent tumors, who had history of chemotherapy and has undergone surgery just prior to the last chemotherapy. In most cases, risk factor-renal dysfunction, pulmonary metastases, elevated transaminase, and/or concurrent radiotherapy, and/or a history of chemotherapy was present. In myelosuppression cases, nadir appeared within 8 days of completion of the last chemotherapy. Except for 2 cases, the nadir white blood cell count were all $300/\mu\text{l}$ or less and the platelet count were $2.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ or less. 7 of 9 cases died within 8 days of the appearance of nadir.