顎・口腔領域の悪性腫瘍に対する Peplomycin

放射線併用療法の臨床的研究

甲村 雄二・中山 和久・吉田 憲司・金平 正三

倉内 惇・倉内 剛・山田 史郎・高井 克憲

深谷 昌彦

Clinical studies of combined treatment with Peplomycin
and irradiation on the malignant tumor in oral region

Yuhji KOHMURA・Kazuhisa NAKAYAMA・Kenji YOSHIDA・Masami KANEHIRA

Jun KURAUCHI・Tuyoshi KURAUCHI・Shiro YAMADA・Yoshiki TAKAI

Masahiko HUKAYA

緒 言

近年、悪性腫瘍に対する化学療法はめざましい発達を遂げ、手術ならびに放射線治療との組み合わせにより、その治癒率が着実に向上していることは、口腔領域でも例外ではない。梅沢ら¹⁾によって発見された抗腫瘍性抗生物質 Bleomycin は、皮膚科領域と並んで口腔領域にも広く臨床に応用され、特に本剤は扁平上皮癌に対し良好な成績が得られてきた²⁾。その後、Bleomycin の重篤な副作用である肺線維症の軽減を主目的として、その誘導体の Peplomycin が開発されるにいたり、この抗腫瘍性抗生物質が他の抗腫瘍剤に比べ免疫抑制が軽く、かつ造血機能への影響も少ないため、放射線療法との併用が容易で、癌治療における重要な役割を果たしつつある³⁾。

わたくしたちも昭和56年より従来の Bleomycin に変え、Peplomycin を口腔癌治療体系に組み入れ使用している。今回、その一次療法としての治療効果、特に放射線との併用効果について臨床的検討と病理組織学的効果判定を行い、若干の知見を得たので報告する。

検討症例および方法

昭和56年7月から同58年1月までの1年7か月間に、当科ならびに蒲郡市民病院、および総合大雄会病院の歯科口腔外科において加療した口腔領域の扁平上皮癌のうち

ち、放射線療法に抗腫瘍剤として Peplomycin のみを併用した16例を検討対象とした。その部位別内訳は表1に示すごとく、舌癌7例、舌・口底癌2例、下顎歯肉癌2例、下顎歯肉・頬粘膜癌1例、下顎歯肉・下口唇癌1例、上顎歯肉・頬粘膜癌1例、上顎歯肉・上顎洞癌2例である。再発症例は、症例16、上顎歯肉・上顎洞癌の1例のみで、新鮮例の進展度は、T₁ 1例、T₂ 9例、T₃ 3例、T₄ 2例であった。Peplomycin 投与量、照射線量は、おのおのの症例、または施設によってやや修飾がなされているものの、Peplomycin 5mg 投与直後に Co⁶⁰ 200 rad 照射を併用、10～12日間を基本方針とした。そのため、Peplomycin 総投与量 50～100 mg、放射線総照射量 2,000～3,000 rad の症例が主体を占めている。なお 4,500 rad および 4,160 rad の照射を行った症例は、腫瘍の進展が著しい手術不能例であった(表1、図1)。

これら療法の終了後、全例、腫瘍の縮小率より臨床効果を判定し、さらに、ただちに外科的根治術を施行した症例(症例9, 11, 16を除く13例)においては、得られた手術標本の可及的多数の切片にヘマトキシリン・エオジン染色、および必要に応じてエラスティカ・ワンギーソン染色、鍍銀染色を行い、その組織学的効果について観察した。治療効果の判定基準は以下のごとくである。

1) 臨床効果: 腫瘍の縮小率。

著効: 腫瘍の大きさ(長径×短径)の90%以上の縮小。

有効: 50%以上の縮小。

やや有効: 25%以上の縮小。

無効: 25%未満の縮小か、不変、または増大。

2) 組織学的効果: 大星・下里の分類⁴⁻⁶⁾に準拠した。

愛知学院大学歯学部第1口腔外科学教室

(主任: 深谷昌彦教授)

The First Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery,
School of Dentistry, Aichi-Gakuin University
(Chief: Prof. Masahiko Fukaya)

受付日: 昭和59年7月25日

表 1 Peplomycin 放射線併用症例

症例	性	年齢	部 位	組織診断	TNM	投与法	1 回投与量／ 総投与量	放射線総 照射量	臨床 効果	組織学的 効果
1	♀	58	舌	扁平上皮癌	T ₂ N ₀ M ₀	静 注	5/65 mg	2,400 rad	著効	IV _A
2	♀	40	舌	扁平上皮癌	T ₁ N ₀ M ₀	静 注	5・10/105 mg	2,500 rad	著効	IV _B
3	♀	62	舌	扁平上皮癌	T ₂ N ₁ M ₀	筋 注	10/90 mg	2,400 rad	有効	II _{B-R}
4	♂	47	舌	扁平上皮癌	T ₂ N ₁ M ₀	静 注	5/60 mg	2,400 rad	著効	IV _B
5	♀	40	舌	扁平上皮癌	T ₂ N ₁ M ₀	筋 注	5/35 mg	3,200 rad	著効	IV _B
6	♂	62	舌	扁平上皮癌	T ₂ N ₁ M ₀	静 注	5/60 mg	2,400 rad	著効	IV _B
7	♀	65	舌	扁平上皮癌	T ₂ N ₀ M ₀	筋 注	5/90 mg	2,400 rad	有効	IV _B
8	♀	74	舌—口腔底	扁平上皮癌	T ₃ N ₁ M ₀	筋 注	5/60 mg	*2,880 rad	有効	III
9	♀	47	舌—口腔底	扁平上皮癌	T ₄ N ₂ M ₀	静 注	5/70 mg	*4,160 rad	有効	—
10	♂	65	下顎歯肉	扁平上皮癌	T ₂ N ₀ M ₀	筋 注	5/90 mg	2,400 rad	有効	III
11	♂	44	下顎歯肉	扁平上皮癌	T ₂ N ₁ M ₀	局 筋 注	5/15 mg 5/45 mg	3,000 rad	有効	—
12	♂	46	下顎歯肉—頬粘膜	扁平上皮癌	T ₃ N ₁ M ₀	静 注	5/55 mg	2,000 rad	有効	II _A
13	♀	66	下顎歯肉—下口唇	扁平上皮癌	T ₂ N ₀ M ₀	点滴静注	5/90 mg	2,100 rad	著効	IV _B
14	♂	53	上顎歯肉—頬粘膜	扁平上皮癌	T ₄ N ₁ M ₀	筋 注	5/105 mg	2,000 rad	有効	II _A
15	♂	56	上顎歯肉—上顎洞	扁平上皮癌	T ₃ N ₀ M ₀	点滴静注	10/70 mg	2,000 rad	無効	II _B
16	♂	71	上顎歯肉—上顎洞	扁平上皮癌	T ₃ N ₀ M ₀	局 注	5/70 mg	*4,500 rad	有効	—

* Liniac

図 1 Peplomycin 投与量と放射線照射量

図 2 Peplomycin 投与量および放射線照射量と組織学的効果判定結果の関連性

判 定 結 果

併用療法を施行した16例の臨床効果判定は、著効6例、有効9例、無効1例であった。とくに、舌癌症例においては7例中5例が著効と判定され、劇的な臨床効果を示した(表1)。

併用療法の後、組織学的検索を行った症例は13例で、それらの大星・下里分類による判定結果は、癌細胞がまったく認められず、主として肉芽修復の進行している

Grad IVB が7例を占め、以下 Grad II 2例、Grad IIB 2例(残存した癌細胞の再発増殖と考えられる Grad IIB-R 1例を含む)、Grad IIA 2例であった。これは臨床効果判定とほぼ平行しており、これら併用療法が有効であることを証明した(表1)。

Peplomycin 投与量および放射線照射量と組織学的効果判定結果の関連性をみると Peplomycin 60 mg 以上、

表 2 副作用の出現数

症 状	例 数
倦 怠 感	5
発 熱	2
嘔 気	2
頭 痛	1
口 内 炎	15
脱 毛	6
色 素 沈 着	1
爪 硬 化	2

写真 1 症例 4：初診時口腔内所見

かつ放射線 2,000 rad 以上の同時併用で、ほぼ Grad IB 以上の効果が得られていることが確認できた（図 2）。

副 作 用

全身ならびに局所における副作用の出現をみると、局所的には口内炎が15例と頻発した。これは Peplomycin と放射線の相乗作用によるものと思われ、治療開始後、2週目に入る頃より症状が出始め、終了時までにかかなり増悪した症例が多かった。全身的副作用としては、強度の倦怠感を訴えた患者が 5 名を数えたが、Peplomycin で問題となる肺症状の出現した症例は、皆無であった（表2）。

症 例 供 覧

併用療法を行った症例の中から生検、および手術標本の組織学的検索所見からみて、やや対照的であった症例 4、症例12の 2 例を供覧する。

症例 4： 47歳 男性。
初 診：昭和57年 6 月 日。
現病歴：約 3 か月前より左側舌縁部の腫瘍に気づくも、疼痛がないため放置していた。その後、腫瘍が増大してきたため、某病院を受診、紹介により当科に来院した。
現 症：左側舌縁部に約 3.5×2 cm の比較的境界明瞭な弾性軟の皿状の腫瘍を認め、そのほぼ中央部には白斑を伴い、周囲に軽度の硬結を触れた（写真1）。また、左側頸下部に示指頭大、無痛性のリンパ節 1 個を触知した。

臨床診断：舌癌。
病理組織診断：扁平上皮癌（写真2）。
処置および経過：Peplomycin 5 mg 静脈内投与および Co⁶⁰ 200 rad/day, 週 6 日、2 週間の同時併用による術前療法を施行した。腫瘍は治療開始後 4、5 日で縮小傾向を示し、同時に粘膜反応も出現してきた。Peplo-

写真 2 症例 4 初診時生検標本の病理組織所見（H-E 染色，×32）。角化に富み、癌真珠形成の明らかな良分化の扁平上皮癌である

写真 3 症例 4：peplomycin 60 mg, 放射線 2,400 rad 終了後、2 週間経過時の口腔内所見

mycin 60 mg, Co⁶⁰ 2,400 rad 終了時、口内炎は極期を迎えたものの、約 2 週間で軽快した。同時点において腫瘍はほとんど消失し、わずかに潰瘍をみるのみであった（写真3）。左側頸部廓清、舌部分切除を行い、得られた手術標本で原発巣における組織学的効果を判定したとこ

写真 4 症例 4：手術標本の病理組織所見 (H-E 染色, ×32). 結合織内に浸潤した癌細胞の破壊変性が著しい反面, 表層の正常扁平上皮は幾分過形成を示す

写真 5 同部位の強拡大像 (H-E 染色, ×80). 破壊消失した癌細胞の部分に, 異物巨細胞に富む肉芽組織が形成されている

ろ, 生育癌細胞はほとんど認め得ず, Grad IV B と診断した (写真 4, 5). 術後, 約 1 年を経過した現在も再発, 転移なく予後良好である。

症例 12: 46 歳 男性.

初 診: 昭和 57 年 4 月 日.

現病歴: 約半年前より左側頬粘膜に違和感を覚えるも放置していた. その後, 同部に腫瘤が生じ増大してきたため, 当科を受診した.

現 症: 腫瘤は左側口角より 16 部に相当した頬粘膜, 1456 頬側歯肉におよび, 白色を呈し, 頬粘膜部は歯牙の形と一致した凹凸を形成していた. 周囲に硬結を触れ, 左側顎下部に拇指頭大, 非可動性のリンパ節 1 個を触知した (写真 6).

臨床診断: 下顎歯肉, 頬粘膜癌.

病理組織診断: 扁平上皮癌 (写真 7).

処置および経過: Peplomycin 5 mg, 静脈内投与, Co⁶⁰ 200 rad/day の同時併用療法を開始した. Peplomycin 55 mg, Co⁶⁰ 2,000 rad となった時点で口内炎が

写真 6 症例 12: 初診時口腔内所見

写真 7 症例 12: 初診時生検標本の病理組織所見 (H-E 染色, ×32). やや未分化な角化に乏しい扁平上皮癌で, 結合織内に腫瘍細胞がびまん性に浸潤している.

激化し, また再建時の宿主の問題も考慮にいれ術前療法を終了した. その 3 週間後の口内所見で, 腫瘍は初診時の約 1/2 に縮小していた (写真 8). 頸部廓清, 顎離断, さらに口角を含めて頬部を切除し, 軟組織欠損は前額皮弁にて即時再建を行った. 組織学的には, 腫瘍細胞が広範に残存しており Grad II A と判定した (写真 9). 術後 1 年 2 か月の現在, 経過は良好である.

考 案

頭頸部悪性腫瘍に対する Peplomycin の抗腫瘍効果についての臨床報告は数多く, 組織学的検索を加えたものもいく例が散見される. しかし, 放射線療法との併用効果に主眼をおいて述べられた報告は少ない. また, 今回, 行った組織学的効果判定は根治手術によって得られた切除標本を対象にしており, 一部のみの生検材料に頼った従来の報告に比し, ほぼ腫瘍全体の把握が可能で, よりいっそう確実な所見が得られたと考える. 先に, わたくしたちは, 舌癌に対する Bleomycin (Peplomycin

写真 8 症例 12: Peplomycin 55 mg, Co⁶⁰ 2,000 rad 終了後, 3 週間経過時の口腔内所見

も含む) 単独投与の抗腫瘍効果を, 放射線単独照射と病理組織学的に対比して観察した⁷⁾ それと比較して考察すると, 併用療法における所見では, 癌増殖帯の消失と癌真珠の凝固壊死からの異物体化が迅速で, 異物巨細胞と炎症反応に富む肉芽巣の出現が著明であり, 放射線の影響が大勢を占めている印象をうけた. 組織学的効果判定は, ほぼ臨床効果判定と平行したが, 上顎癌症例にその両者の食い違いがみられた. 上顎歯肉に原発したと考えられる症例 14 では, 頬粘膜部腫瘍の見掛け上の縮小は著明であったものの, 洞内へ進展した部分での生育癌細胞の残存は多量であった. しかし洞原発と考えられる症例 15 においては, 口腔内へ露出した腫瘍部分は少なく, 臨床的にはほとんど変化がみられなかったが, 組織学的には広範の癌細胞の融解消失をみるという逆の結果がみられた. 総体的に考察するならば, 口腔内からはほぼ全容を把握できる腫瘍に関しては, 臨床効果判定はかなり忠実に組織学的効果を反映する反面, 内向性の浸潤, とくに骨, 洞内への進展に対しては不十分であり, 治療効果の想定には注意を要すると思われる.

現在も Peplomycin の基礎的, 臨床的研究は進行中であるが, これとほぼ同様の作用機序を示す Bleomycin に関しては, すでに膨大な研究がなされており, それをもとに放射線との併用による抗腫瘍効果の増強について文献的考察を試みた. 佐々木⁸⁾ は, 腫瘍細胞集団は, 主として増殖細胞群と増殖停止細胞群よりなり, ヒト固型腫瘍の発育速度はこれらの占める割合に左右され, 増殖停止細胞の多いものほどその速度は遅く, 放射線抵抗性であると述べている. そして藤本⁹⁾ は, Bleomycin の感受性は増殖停止細胞のほうが増殖細胞よりむしろ高いとし, これらの説に従うと, 固型腫瘍である扁平上皮癌に対して両者の併用はより効果的であるといえる. また, 寺島¹⁰⁾ によると増殖細胞において, Bleomycin で G2-block を惹起させ, 細胞周期内のほとんどの細胞を G2 に集め, これを放射線によって効率よく不活化することが可能であるという. さらに, Bleomycin の放射線障害

写真 9 症例 12: 手術標本の病理組織所見(H-E 染色, ×32). 左側の癌胞巣の下端に変性傾向にある少数の癌細胞を認めるが, その他の大部分の癌細胞はいまだ生育可能で, 索状に配列しながら浸潤している

回復阻害効果という観点から, 福田ら¹¹⁾ は併用療法の有効性を述べ, 次のような指針をたてている.

1) 放射線の場合は, 細胞種によって閾値線量以上の 1 回線量を選ぶと, より有効である.

2) Bleomycin は 1 効果曲線からみると少量頻回のほうが効果的である.

3) 放射線と Bleomycin を併用する場合, 照射直前, 直後, とくに照射後数時間にわたって相乗効果が期待される.

わたくしたちも今回, これを参考に扁平上皮癌に対し Peplomycin 5 mg 投与直後の 200 rad 照射なる基本方針を設定し, 一次治療としては, ほぼ満足しうる治療効果を得られた.

一方, 併用療法によって生じる副作用に目を向けると, 周囲粘膜組織の急性反応による口内炎は必発であり, 自験例の約 94% においてその程度は重篤となり, うち数例は経鼻経管栄養に頼らねばならず, 単独投与例を主体に述べた関谷ら¹²⁾ の報告の 20.3% に比べ非常に高い頻度であった. しかし照射線量および Peplomycin の投与量を減少しうることから放射線による顎骨の骨壊死, 口腔内慢性潰瘍, そして Peplomycin による肺線維症の防止という点で有利である.

先に述べた併用療法の長所, 短所をふまえ, さらに血管障害による手術のむずかしさを考慮すると, 現在のところ術前治療としては, Peplomycin 50, 60 mg, 放射線照射 2,000~2,400 rad が適当と考えている. 舌癌症例においては劇的な効果が発揮されたが, 他部位も含めて根本治療するにはまだ不十分であり, またリンパ節転移に対しての併用療法の有効性は低いという堀内¹³⁾ の報告もあることから, 今後, 症例を重ねた上, 縮小手術さらに保存療法の可能性についても検討していく必要がある.

ま と め

1) Peplomycin と放射線の併用療法を施行した16例の臨床効果判定は、著効6例、有効9例、無効1例であった。

2) 組織学的検索を行い得た13例の組織学的効果判定は、大星・下里の分類で Grad IV_B 7例, Grad III 2例, Grad II_B 2例, Grad II_A 2例で、舌癌に対する有効性が高かった。

3) 術前療法としては、Peplomycin 50~60 mg, 放射線 2,000~2,400 rad が適当と思われた。

稿を終えるに臨み、病理組織学所見についてご教示賜った愛知県がんセンター研究所第1病理部細田峻部長に深く感謝いたします。

本論文の要旨は、第2回東海頭頸部腫瘍懇話会(1983年2月26日、名古屋)において発表した。

引用文献

- 1) Umezawa, H., et al.: New antibiotics, Bleomycin A and B. J Antibiot (ser. A) 19: 200 1966.
- 2) 武宮三三: 頭頸部腫瘍に対する BLM の評価の現状. 耳鼻 22: 77 1976.
- 3) 犬山征夫: ペブレオマイシン. 癌と化学療法

- 7: 1498 1980.
- 4) 大星章一, 他: 癌放射線療法の病理 [1] 癌組織の治癒過程の組織学的追跡(その1). 医学のあゆみ 61: 618 1967.
- 5) 大星章一, 他: 癌放射線療法の病理 [1] 癌組織の治癒過程の組織学的追跡 (その2). 医学のあゆみ 61: 665 1967.
- 6) 大星章一: 化学療法の病理. 癌と化学療法 1: 131 1974.
- 7) 甲村雄二, 他: 舌癌に対するブレオマイシン単独投与と放射線単独照射の抗腫瘍効果に関する病理組織学的観察. 癌と化学療法 10: 1320 1983.
- 8) 佐々木武仁: 細胞動態と制がん, 放射線治療における癌細胞動態の意義. 癌の臨床 27: 1507 1981.
- 9) Fujimoto, J.: Radioautographic Studies on the Intracellular Distribution of Bleomycin-C in Mouse Tumor cells. Cancer Res 34: 2969 1974.
- 10) 寺島東洋三: 分割治療における reassortment の役割. 癌の臨床 22: 120 1976.
- 11) 福田 寛, 他: 放射線とブレオマイシンの併用の基礎と臨床. 癌の臨床 22: 130 1976.
- 12) 関谷忠雄, 他: 頭頸部癌に対する NK-631(Peplomycin) の臨床投与成績. 癌と化学療法 6: 81 1976.
- 13) 堀内淳一: 口腔癌に対する放射線と抗癌剤の併用. 癌の臨床 22: 120 1976.