口腔領域扁平上皮癌に対する TPP (THP-ADM, CDDP, PEP) 動注化学療法を試み

橋本賢二・鈴木浩之・北川善政・山口万枝
山田一郎・謝 號 錚・田代悦章・松下文彦
上田吉生・式守道夫・福田廣志

Combined intra-arterial chemotherapy with TPP (THP-ADM, CDDP, PEP) for oral squamous cell carcinomas

Kenji HASHIMOTO・Hiroyuki SUZUKI・Yoshimasa KITAGAWA
Kazue YAMAGUCHI・Ichiro YAMADA・Kuo Jeng HSIEH
Etsuaki TASHIRO・Fumihiko MATSUSHITA・Yoshio UEDA
Michio SHIKIMORI・Hiroshi FUKUDA

Abstract: The authors designed a regimen of TPP intra-arterial chemotherapy (THP-ADM, CDDP and PEP) for the treatment of oral squamous cell carcinomas. Twenty-one patients were treated, and markedly effective results were obtained.

The regimen of TPP intra-arterial chemotherapy was 20 mg/m² of THP-ADM on day 1 (one shot), 50 mg/m² of CDDP continuous infusion on day 2, and 5 mg/m² of PEP from days 3 to 7. After 2 weeks of no treatment, the above regimen was repeated every three weeks. As a rule, 2 cycles were performed. One cycle was received by 3 cases, and 2 cycles were received by 18 cases.

The median age of the patients was 57.1 years old (15 males, 6 females).

Primary lesions involved the tongue in 8 cases, maxillary sinus and mandibular gingiva in 3 cases each, buccal mucosa and oral floor in 2 cases each, and the palate, oropharynx and mandibular central carcinoma in 1 case each.

TNM classification was Tis in 1 case, T2 in 7 cases, T3 in 1 case, and T4 in 12 cases. All cases were M0. The clinical response was CR in 6 cases (28.6%), PR in 14 cases (66.7%), and MR in 1 case. The response rate was 95.2%. Among the 8 cases of tongue carcinoma, 4 were CR (50%) and 4 were PR for a response rate of 100%. The response to this chemotherapy of metastatic regions in 11 cases involving the submandibular and cervical lymph nodes was CR in 1 case and PR in 10 cases. The response rate of metastatic lymph nodes was therefore 100%.

The main side effects were hair loss on the treated side in 20 cases (95.2%), anorexia in 18 cases (85.7%), stomatitis in 17 cases (80.9%), nausea and vomiting in 11 cases (52.4%), facial flush in 10 cases (47.6%), and fever in 7 cases (33.3%).

Leukopenia (57.1%) and thrombocythemia (23.8%) were noted as laboratory abnormalities, but there were no severe cases.

Key words: oral squamous cell carcinoma (口腔頰域扁平上皮癌), intra-arterial chemotherapy (動注化学療法), TPP (THP-ADM, CDDP, PEP) therapy (TPP 療法)

緒 言

口腔癌の治療は、近年再建手術の進歩により根治的手術が可能となり、形態のみならず機能的再建が行えるようになってきたが、治療開始時すでに進行癌や再発癌の場合、浸潤範囲が広く十分な切除や再建が困難なことがある。

そこで、術前照射や術前化学療法による stage down をはかり、根治切除を容易にする方法が検討されている。口腔癌の術前化学療法として、現在最も頻用されている Cisplatin (CDDP) を中心とした PP (CDDP + PEP (peplomycin)) 療法に THP-ADM (Pirarubicin) を先行投与する TPP 動注化学療法¹⁾を行ったところ、良好な成績を得たので報告する。

対 象 と 方 法

1990年1月より1992年4月までに当科で本療法を行った21例である(表1)。性別では男性15名、女性6名で、年齢は45歳から78歳、平均57.1歳であり、原発部位別では、舌8例が最も多く、上顎洞・下顎肉各3例、頬粘膜・口底各2例、口蓋・口峽咽頭・下顎骨中心性各1例であった。TNM 分類では、Tis: 1例、T2: 7例、T3: 1例、T4: 12例であり、N0: 10例、N1: 8例、N2: 3例でMは全例M0であった。病理組織学的診断は、全例扁平上皮癌であった。投与回数は、1コースのみ3例、2コース投与18例であった。

本療法の regimen は、Day 1には浅側頭動脈より逆行性に動注管を設置し、手術室にて THP-ADM (20 mg/m²)を one shot 動注する。Day 2に hydration しながら CDDP (50 mg/m²)を2時間以上かけて動注、Day 3～7に PEP (5 mg/m²)持続動注し、その後2週間休薬する。以上を1コースとし、原則として2コース施行した。副作用防止薬は、適宜使用した¹⁾。

結 果

1. 治療成績

臨床効果判定は、頭頸部癌治療効果判定基準に準じ、本療法終了後または後続治療直前に行った(表2)。

舌では8例中 CR 4例、PR 4例で CR 率50%、奏効率100%であり、上顎洞・下顎肉各3例もすべて PR で奏効率は、ともに100%であった。下顎骨中心性の1例は、2コース終了後臨床的には判定不能であったが、画像診断で縮小傾向が認められ MR と判定した。

表 1 TPP 動注化学療法のまとめ

症 例:	男性15名, 女性 6名, 計21名
年 齢:	45～78歳 (平均57.1歳)
部 位:	舌 8例, 上顎洞 3例, 下顎肉 3例, 頬粘膜 2例, 口底 2例, 口蓋 1例, 口峽咽頭 1例, 下顎骨中心性 1例
TNM:	Tis 1例 N0 10例 M0 21例 T2 7 N1 8 M1 0 T3 1 N2 3 T4 12 N3 0
組織型:	全例 SCC
コース:	1 コース 3例, 2 コース 18例
1次効果:	CR 6例, PR 14例, MR 1例
大星分類:	I 3例, II B 6例, III 4例, IV 6例

全21例では、CR: 6例、PR: 14例、MR: 1例で奏効率95.2%であった。また、初診時 N (+) 群11例のリンパ節に対する効果は、CR: 1例、PR: 10例で奏効率100%であった。

2. 副作用

脱毛がほぼ全例にみられた。その他食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎が高率にみられ、顔面紅斑、発熱が約1/3にみられた(表3)。しかし、難聴や心筋障害、呼吸器症状などは認められなかった。

臨床検査値の異常は、白血球減少が57.1%その他血小板減少、GOT・GPT 異常、CCr 低下などが認められたが、いずれも後続治療に影響はなかった。

3. 組織学的効果

21例中外科療法を追加した16例と生検を行えた3例の計19例について病理組織学的に効果判定した。大星・下里分類では、Grade I: 3例、Grade II B: 6例、Grade III: 4例、Grade IV: 6例であり、Grade III 以上は10/19 (52.6%) であり、Grade II B 以上は16/19 (84.2%) であった(表1)。

考 察

近年、頭頸部癌に対する術前化学療法 (neo adjuvant chemotherapy) として CDDP を主体とした PP 療法と CF (CDDP + 5FU) 療法が行われている。なかでも PP 療法特に PR 動注療法は有用な方法とされている²⁾。口腔癌の化学療法検討会第1次研究の結果では、PP 静注群50例中 PR: 25例で奏効率50%であり、PP 動注群23例では、CR: 2例、PR: 17例で奏効率は82.6%と高いものの、ともに CR 率は0%、8.7%と低く³⁾、術前化

表 2 TPP 動注化学療法の効果

部 位	例数	臨床効果（リンパ節）					奏効率％ CR+PR
		CR	PR	MR	NC	PD	
舌	8	4	4(2)				100%
上 顎 洞	3		3(2)				100
下顎歯肉	3		3(2)				100
口 底	2	1	1(2)				100
頬 粘 膜	2		2(2)				100
下顎骨中心性	1			1			0
口峽咽頭	1	(1)	1				100
口 蓋	1	1					100
	21	6 (1)	14(10)	1			95.2 (100)

表 3 副作用と検査値異常

副 作 用	TPP (n=21)
脱 毛	20 (95.2%)
口 内 炎	17 (80.9%)
悪心、嘔吐	11 (52.4%)
食欲不振	18 (85.7%)
顔面紅斑	10 (47.6%)
発 熱	7 (33.3%)
臨床検査値異常	
白血球減少	12 (57.1%)
血小板減少	5 (23.8%)
GOT	5 (23.8%)
GPT	6 (28.6%)

学療法としても今一つ切れ味が悪く、われわれは、PP +α 療法を検討してきた。ADM (Adriamycin) はアン
スラサイクリン類の抗腫瘍性抗生物質で、悪性リンパ腫
や骨肉腫などに有効な薬剤で、最近癌腫にも多剤併用療
法で用いられているが副作用として心筋障害があり、使
用上の制約を受けていた。近年、この ADM の心筋障
害の発現を抑え、抗腫瘍効果は同等である THP-ADM
が開発された。今回 PP 療法に THP-ADM を加えた
TPP 動注化学療法を行ったところ、良好な成績を得た。
従来の報告で CDDP と PEP は、CDDP 先行の方が、
CDDP と ADM では ADM 先行の方が有効率が高い
とされており、THP-ADM も同様と考え先行投与とし
たが、THP-ADM の one shot 動注に関しては、本療
法開始時には根拠はなかったが、その後日本化薬の研究
でマウス colon 38 で、THP-ADM の bolus 投与と 2
時間の infusion との比較で bolus 投与の方が有効があ

ることが判り、本法の妥当性を裏付ける結果となった。
TPP 療法に関して細田⁴⁾は、Ehrlich 腹水癌に対する
THP-ADM と PP の併用効果について検討し、「その
併用効果は、THP-ADM による G2 block がピーク時
に CDDP を投与することにより、G2 block は増強さ
れ、同時に殺細胞作用により細胞は死滅の方向に導かれ
る。ここで生き残った細胞は、G2-M 期の細胞に殺細胞
効果の高い PEP を、追い打ちをかけるように投与する
ことにより、短時間にほとんど死滅させられたものと考え
えられる」とし、頭頸部癌に対する TPP 療法の臨床的
有用性を指摘している。
臨床的には、越智ら⁵⁾は、Day 1 に CDDP 120 mg/
m²、PEP 15 mg/m²、ADM 30 mg/m² をセルジンガー
法による超選択的局所動注療法で約10分間で投与し、頭
頸部悪性腫瘍20例中 CR 8 例 (40%)、PR 9 例で奏効
率は85%であったとし、静注法 (Day 1 に CDDP 100
mg/m²、ADM 30 mg/m²、Day 2～6 に PEP 10 mg/
m²) 23 例では、CR 7 例 (30.4%)、PR 9 例で奏効率
は69.6%であったと報告している。
浅井ら⁶⁾は、Day 1 に THP-ADM 40 mg/m²、Day 2
に CDDP 70 mg/m²、Day 3～6 に PEP 5 mg/body を
静注する PTP 療法を、頭頸部扁平上皮癌 9 例に行い、
CR：1 例、PR：8 例で奏効率 100% であったと報告し
ている。
今回、口腔領域扁平上皮癌 21 例に本療法を施行し、
CR：6 例 (28.6%)、PR：14 例、MR：1 例で奏効率
95.2%の成績を得たが、越智ら、浅井らの報告と比べると
原発部位や stage、投与薬剤、投与量、投与方法などが
異なるものの、PP+ADM も PP+THP-ADM も PP
療法に比べ高い CR 率、奏効率を示しており、特に
THP-ADM 先行の TPP 療法は非常に高い奏効率であ
った。
また、N(+)症例のリンパ節に対する 1 次効果も奏効

率 100% であった。転移リンパ節に対する臨床効果の報告は少なく、佐藤ら⁷⁾は、PP 静注 (CDDP 80~160 mg, PEP 10~15 mg 2 回/週または隔日投与計 20~90 mg 点滴静注) した頭頸部扁平上皮癌 35 例中、転移リンパ節に対する効果は CR: 4 例 (11%), PR: 16 例で奏効率 57% で、転移リンパ節に対する臨床効果と原発巣に対する治療効果は、ほぼ相関していたと述べ、固定性の転移リンパ節に可動性が認められるようになり頸部郭清術が容易になった症例があったことから、固定性転移リンパ節に対し、術前 PP 療法を試みる意義を指摘している。今回初診時 N (+) 11 例のうち、CR: 1 例, PR: 10 例でいずれのリンパ節も縮小し、T4N2 の固着リンパ節症例で原発巣も転移リンパ節もともに PR を示したことから、本療法は原発巣のみならず転移リンパ節に対する臨床効果も相関すると考えられ、stage down を計る術前化学療法としての意義は大きいと考えている。本療法終了後の病理組織学的効果判定は、大星・下里分類で Grade III 以上が 52.6%, Grade II B 以上は 84.7% と高い奏効率を示しており、臨床的效果と相関していた⁸⁾。

副作用に関して、越智らは PP-ADM 動注法で嘔気・嘔吐が 80%, 貧血 45%, 白血球減少 75%, 血小板減少 25%, 腎機能障害 10%, 脱毛 65%, 聴器障害は動注法において高率であったと報告し、浅井らは PTP 静注で一過性の悪心・嘔吐・軽度の腎機能障害、軽度の白血球減少、脱毛などが認められたが、いずれも Grade 1~2 までで、治療間隔の遅れもなく、後続治療も予定どおり可能であったと報告している。

本報告では、動注側の脱毛はほぼ必発で、動注投与のための局所濃度が高いためと考えられた。その他の副作用は、十分な hydration や副作用軽減薬の適切な使用により重篤にならず、後続治療を行えた。これは越智ら、浅井らに比べ、薬剤投与量が少ないことが大きな原因であると思われる。

また、本療法は効果発現が早く、Day 2 の CDDP 投与時または Day 3 の PEP 投与時に、腫瘍の縮小傾向や腫瘍表面の平坦化などが認められることが多く、Day 7 には大部分が PR となった。1 コースで有効と判定されたうち 3 例は、後続治療に移行した。今回は、NC, PD はなかったが 1 コースの投薬終了時点で効果の認められないものは後続治療に移行すべきだと考えている。

以上のことより、本療法は頭頸部扁平上皮癌に対する術前化学療法として有用な方法と思われる。今後症例を増やし CR 期間、再発・生存率などに関し検討したいと考えている。多くの施設で追試され、ご批判頂ければ幸いである。

結 語

口腔領域扁平上皮癌 21 例に対し、THP-ADM 先行 TPP (THP-ADM, CDDP, PEP) 動注化学療法を行い、CR: 6 例, PR: 14 例で、CR 率 28.6%, 奏効率 95.2% の成績であった。初診時 N (+) 11 例に対してもすべてに有効であった。副作用には、重篤なものはみられなかった。

本論文の要旨は、第 45 回日本口腔科学会総会 (1991 年 5 月 16 日京都)、第 15 回日本頭頸部腫瘍学会 (1991 年 6 月 28 日東京)、第 46 回日本口腔科学会総会: ワークショップ (1992 年 4 月 17 日名古屋)、International Association for Maxillo-Facial Surgery 1992 Symposium (1992 年 9 月 10 日 Seattle) で口演発表した。

引 用 文 献

- 1) 橋本賢二, 鈴木浩之, 他: 口腔癌に対する TPP (THP-ADM, CDDP, PEP) 動注化学療法の検討 (第 1 報) — 1 次効果について — 基礎と臨床 25: 2593-2597 1991.
- 2) 藤内 祝, 水谷英樹, 他: 口腔, 頭頸部癌に対する Cisplatin を主体とした化学療法, 第 2 報: PP 療法の静注法と動注法との制癌 1 次効果と副作用の検討. 口科誌 37: 194-203 1988.
- 3) 橋本賢二, 塩田重利: 口腔癌に対する PP (CDDP, PEP) + α 療法の検討 多施設共同研究・第 1 報 1 次研究結果 (抄). 第 10 回日本口腔腫瘍学会総会抄録集: 47 1992.
- 4) 細田兵之助: Ehrlich 腹水癌に対する 4'-O-tetrahydropyranyladriamycin, Cisplatin, Peplomycin による併用効果の検討. 慶應医学 63: 635-644 1986.
- 5) 越智健太郎, 大西純夫, 他: CDDP-PEP-ADM による頭頸部悪性腫瘍の治療成績. 耳鼻臨床 82: 709-714 1989.
- 6) 浅井昌大, 菅澤 正, 他: 頭頸部扁平上皮癌に対する CDDP-THP-PEP 併用療法 (PTP 療法) の試み. 癌の臨床 37: 716-720 1991.
- 7) 佐藤公則, 栗田茂二郎, 他: 頭頸部癌転移リンパ節に対するシスプラチン・ペプロマイシン併用療法の効果—臨床効果と組織効果—. 日耳鼻 92: 535-541 1989.
- 8) 鈴木浩之, 橋本賢二, 他: 口腔癌に対する TPP 動注化学療法の組織学的評価 (抄). 第 37 回日本口腔外科学会総会抄録集: 169 1992.