

上顎癌に対する三者併用療法の治療成績と問題点

青木昌彦¹⁾ 真里谷 靖¹⁾ 渡辺 定雄²⁾
甲藤 敬一³⁾ 安倍 明¹⁾ 場崎 潔³⁾
松倉 弘明²⁾ 阿保 満¹⁾ 阿部 由直¹⁾

抄録 治療成績を向上させるための問題点を明らかにする目的で、1985年～1995年に当院で三者併用療法を行なった新鮮上顎癌50例の治療成績について検討を行なった。男女比は31対19、平均年齢は59.2歳、約8割がIV期であった。全例の5年原病生存率は48.5%、5年局所制御率は46.7%であり、死因は局所再発による腫瘍死が大多数を占めた。N0症例、拡大手術例、総線量が50 Gyの症例は、生存率と局所制御率が有意に良好であったが、T因子、組織型、5-FUの投与量は有意ではなかった。一方、生物学的等効果線量(cBED)が35 Gy以上の症例は、35 Gy未満と比べ局所制御率が有意に良好であった。比例ハザードモデルによる多変量解析では、N因子、根治手術、cBEDが、生存率と局所制御率に関する有意な変数であった。以上より、上顎癌の治療成績を向上し、機能と形態を温存しつつ局所制御を図るための放射線治療側の要因として、cBEDを大きくすること、すなわち照射を中断しないことが重要であると結論づけられた。

弘前医学 50:109-116, 1998

キーワード：上顎癌；三者併用療法；放射線治療；生物学的等効果線量；治療期間。

CLINICAL RESULTS AND THERAPEUTIC PROBLEMS OF COMBINED THERAPY FOR MAXILLARY SINUS CARCINOMA

Masahiko Aoki¹⁾, Yasushi Mariya¹⁾, Sadao Watanabe²⁾,
Keiichi Kattou³⁾, Akira Anbai¹⁾, Kiyoshi Basaki³⁾,
Hiroaki Matsukura²⁾, Mitsuru Abo¹⁾ and Yoshinao Abe¹⁾

Abstract A retrospective study was carried out on 50 patients with maxillary sinus carcinoma, mostly stage IV, treated by a combined therapy with radiotherapy, chemotherapy and surgery during 1985-1996 at Hirosaki University Hospital. Thirty-one of the 50 patients were male and 19 were female, and the average age was 59.2 years old. The 5-year cause specific survival rate was 48.5%, the 5-year local control rate was 46.7% in all patients and the most patients were died of local recurrence. The patients without lymph node metastasis, treated with extended radical surgery and irradiated dose of 50 Gy showed a significantly better survival and local control than the other patients, although T-stage, histology and total administration of 5-FU were not significant. On the other hand, the patients with high biologically effective dose (BED) corrected for overall radiation treatment time (cBED) showed a significantly better local control than those with low cBED. Multivariate analysis demonstrated N-stage, radical surgery and cBED to be significant variables for survival and local control. It is concluded that radiotherapists should aim to improve local control without cosmetic and functional impairments and should, for that purpose, maintain high cBED for maxillary sinus carcinoma, i.e. no interruption of radiotherapy.

Hirosaki Med. J. 50:109-116, 1998

Key words : maxillary sinus carcinoma ; combined therapy ; radiotherapy ; biologically effective dose ; overall treatment time.

¹⁾ 弘前大学医学部放射線医学講座(主任 阿部由直教授)

²⁾ 青森県立中央病院 放射線科

³⁾ 青森労災病院 放射線科
平成10年9月22日受付
平成10年11月30日受理

¹⁾ Department of Radiology, Hirosaki University School of Medicine (Director : Prof. Y. Abe), Hirosaki, Japan

²⁾ Department of Radiology, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori, Japan

³⁾ Department of Radiology, Aomori Rousai Hospital, Hachinohe, Japan
Department of Neurology, Yuri Kumiai General Hospital, Honjo, Japan

Received for publication, September 22, 1998

Accepted for publication, November 30, 1998

緒 言

上顎癌の治療は、放射線治療と化学療法と外科的治療を組み合わせた、いわゆる三者併用療法が標準的な治療法である。弘前大学医学部附属病院では、十数年前より、上顎癌に対して三者併用療法が行なわれてきたが、各治療法の比重や内容は各症例により異なり、治療方針の検討が充分になされているとは言えないのが現状である。

そこで、当院における上顎癌の治療成績を解析し、治療成績を向上するための問題点について検討を行なったので報告する。

対 象

1985年から1995年の間に当院において放射線治療を行なった上顎癌56例中、術後再発2例、術後照射1例、治療中止2例、初診時に遠隔転移のあった1例、計6例を除いた50例を対象とした。年齢は33歳から83歳(平均59.2歳)、男女比は31対19、治療前のperformance status (P. S.) は0が13例、1が29例、2が8例であった。組織型は高分化型扁平上皮癌15例、中分化型扁平上皮癌17例、低分化型扁平上皮癌11例、その他が7例(未分化癌2例、移行上皮癌2例、腺扁平上皮癌1例、乳頭状腺癌1例、腺様嚢胞癌1例)であった。1987年 International Union Against Cancer (UICC) による TN 分類を Table 1 に示した。臨床病期は、0期とI期とII期が1例ずつ、III期が8例、IV期が39例であった。

方 法

当院の上顎癌に対する三者併用療法の内容

は、開洞術により癌であることを確認するとともに、原則として浅側頭動脈カニューレクションを行ない、5-fluorouracil (5-FU) を中心とした動注化学療法、30~50 Gy の照射、日々の洞内清掃などにより可能な限り腫瘍を小さくさせた後、原発巣の浸潤範囲や縮小の程度に応じて根治手術を加えるものである。

1)放射線治療

照射には、コバルト γ 線、またはライナック 10MVX 線を用い、分割法には、1回2 Gy、週5回の通常分割を用いた。放射線治療の術式は、コバルト γ 線による交叉2門照射が11例、ライナック 10MVX 線による交叉2門照射が29例、ライナック 10MVX 線による原体打抜き照射が10例であった。また、シミュレーションの際に眼窩浸潤のない症例に対しては、患側水晶体の線量を低減させるための遮蔽体を設定した。線量計算はアイソセンターで行なったが、兼松メディカルシステム社製 Modulex または日本電機社製 Therac により、全例でアイソセンターを含む最低3断面の線量分布図を作成し、二次元的な線量分布を把握した上で、アイソセンターのデータを用いて不均質補正を加えた。頭部の固定には、熱可塑性プラスチック (thermosplint[®]) を利用し、患者ごとに作成したシェルを用いた。総線量は30~50 Gy であったが、腫瘍の残存が疑われ、かつ根治的手術を拒否した患者には、20~30 Gy の追加照射が行なわれた。

2)化学療法

動注薬剤には、18例に5-FU 単独、19例に5-FU を主軸とした多剤を用いた。5-FU は原則として照射を行なわない日を除く毎日、250 mg/day を照射開始日から併用し、総投与量

Table 1 TN classification (1987 UICC)

	Tis	T1	T2	T3	T4	Total
N0	1	1	1	7	36	46
N1				1	3	4
Total	1	1	1	8	39	50

Table 2 Operative procedure according to T-status

	Tis	T1	T2	T3	T4	Total
Extended total maxillectomy					9	9
Total maxillectomy				3	8	11
Partial maxillectomy			1	4	9	14
No operation	1	1		1	13	16
Total	1	1	1	8	39	50

は250~5,000 mg (平均2,000 mg) であった。併用薬剤には cisplatin (CDDP), adriamycin, peplomycin, mitomycin - C, bleomycin などを用いた。また, 9 例に CDDP を主軸とした多剤の動注, または全身投与を行った。一方, 強力な化学療法を行わなかった症例は 4 例であった。

3) 外科的治療

三者併用療法の後に根治的手術が行なわれた症例は34例であり, その内訳は, 拡大上顎全摘術 9 例, 上顎全摘術11例, 上顎部分切除14例であった。照射終了から手術までの期間は 9 日から62日と幅があり, 中央値は25日であった。T 因子別の術式は Table 2 の如くであり, T 因子が大きくなるに従って, より侵襲的な術式が増加していた。一方, 手術が行なわれなかった症例は16例であった。

4) 統計学的事項

対象症例はすべて1995年11月以前に照射を開始し, 治療成績の解析は1996年11月に行なった。観察期間は最短 4 カ月, 最長130カ月, 平均44カ月であり, 追跡率は94%であった。治療成績は, Kaplan-Meier 法による 5 年原病生存率 (5-year cause specific survival rate, 以下 5YSR と略す), および 5 年局所制御率 (5-year local control rate, 以下 5YLCR と略す) によって検討し, 統計学的有意差の検定にはログランク検定を用いた。なお, 5 YLCR の検討に際し, 遠隔転移による再発も非制御例に含めた。多変量解析には, Cox の比例ハザードモデルを用いた。

検討した因子は, T 因子, N 因子, 組織型, 総線量, 照射期間を加味した生物学的等効果

線量¹⁾(cBED), 動注薬剤の種類と 5-FU の総投与量, 根治的手術の術式である。なお, cBED は, 総線量に照射期間の補正を行なったものである。これは, 癌を制御するための総線量は, 照射期間が 4 週間以内と 4 週間以上では異なり, 後者では 1 日当り 0.6 Gy ずつ増やさなければならないという臨床的事実に基づくものである。

結 果

1) 全症例の治療成績

全症例の 5YSR は48.5%, 生存期間中央値 (MST) は23カ月, 5YLCR は46.7%であった (Fig. 1)。

2) 死因

解析時点で24例が死亡し, 腫瘍死が22例, 他病死が 2 例であった。腫瘍死の内訳は, 局所再発が16例, リンパ節再発が 2 例, 局所再発 + リンパ節再発が 2 例, 遠隔転移が 2 例 (肺転移 1 例, 骨転移 1 例) であり, 局所再発が約 8 割(18/22)を占めていた。他病死の 2 例は, 経口摂取困難による衰弱死であり, 局所は制御されていた。

3) 単変量解析 (Table 3)

(1) T 因子と治療成績

T 因子別 5YSR と 5YLCR は, 各々, T4 が 41.6%と39.7%, T3 が57.1%と62.5%であり, Tis, T1, T2 の 3 例はいずれも無病生存中であった。T4 は T3 と比較し, 治療成績が不良であったが, 統計学的有意差を認めなかった。

(2) N 因子と治療成績

N 因子別 5YSR と 5YLCR は, 各々, N0 が

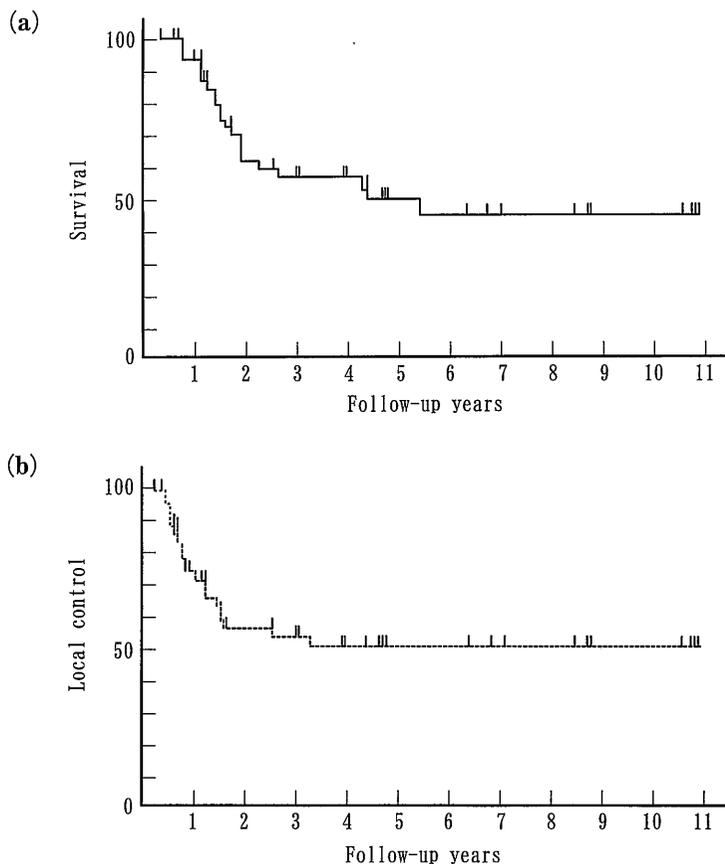


Fig. 1 Kaplan-Meier cause specific survival (a) and local control (b) in all cases.

53.3%と50.9%, N1がともに0%であった。N1は症例数が4例と少なかったが, N0と比較し有意に治療成績が不良であった ($P < 0.0001$)。

(3)組織型と治療成績

組織型別5YSRと5YLRCは, 各々, 高分化型扁平上皮癌が43.8%と46.8%, 中分化型扁平上皮癌が50.0%と51.0%, 低分化型扁平上皮癌が59.1%と50.5%, その他が41.7%と37.9%であった。組織型は, 治療成績に関して有意な因子ではなかった。

(4)各治療法と治療成績

(a)放射線治療

総線量を40 Gy 以下, 46~50 Gy, 56 Gy 以上

の3群に分けて比較した。5YSRと5YLRCは, 各々, 40 Gy 以下群が42.4%と45.5%, 46~50 Gy 群が54.7%と55.7%, 56 Gy 以上群が28.6%と0%であった。46~50 Gy 群は他の2群と比較し, 治療成績が良好であり, 56 Gy 以上群との間に統計学的有意差を認めた ($P < 0.05$)。

cBEDは11.8 Gy から56.8 Gy に分布し, 中央値は35 Gy であった。cBEDを中央値で2群に分けると, 5YSRと5YLRCは, 各々, 35 Gy 以上群が58.5%と58.7%, 35 Gy 未満群が39.9%と36.0%であった。35 Gy 以上群は35 Gy 未満群と比較し治療成績が良好であり, 局所制御に関して統計学的有意差を認めた

Table 3 5-year cause specific survival rate (5YSR) and 5-year local control rate (5YLCR)

	Number of patients	5YSR (%)		5YLCR (%)	
T-stage					
Tis+T1+T2	n= 3	100		100	
T3	n= 8	57.1		62.5	
T4	n=39	41.6		39.7	
N-stage					
N0	n=46	53.3]	50.9]
N1	n= 4	0]	0]
Histology					
Well diff. SCC	n=15	43.8		46.8	
Mod. diff. SCC	n=17	50.0		51.0	
Poor. diff. SCC	n=11	59.1		50.5	
Other	n= 7	41.7		37.9	
Total Target Dose					
<40 Gy	n=11	42.4		45.5	
46~50 Gy	n=32	54.7]	55.7]
56 Gy<	n= 7	28.6]	0]
cBED					
<35 Gy	n=25	39.9		36.0]
35 Gy≤	n=25	58.5		58.7]
Chemotherapy					
5-FU only	n=18	49.8		44.1	
5-FU+α	n=19	49.8		40.2	
CDDP	n= 9	25.9		29.6	
None	n= 4	100		100	
Total Dose of 5-FU					
<2000 mg	n=17	25.3		31.4	
2000 mg≤	n=20	53.9		50.1	
Operation					
Extended	n= 9	85.7]	85.7]
Total	n=11	36.4]	32.7]
Partial	n=14	55.6]	57.1]
None	n=16	30.1]	23.0]

**P<0.0001, *P<0.05 (Logrank test).

(P<0.05).

(b)化学療法

用いた薬剤を5-FU単独群、5-FU多剤群、CDDP群の3群に分けて検討した。5YSRと5YLCRは、各々、5-FU単独群が36.3%と44.1%、5-FU多剤群が49.8%と40.2%、CDDP群が25.9%と29.6%であった。5-FU群はCDDP群と比較し治療成績が良好であったが、統計学的有意差を認めなかった。

5-FUの総投与量を2,000mg未満と2,000mg以上に分けて比較すると、5YSRと5YLCRは、各々、2,000mg未満群が25.3%と31.4%、2,000mg以上群が53.9%と50.1%であった。2,000mg以上群は2,000mg未満群と比較し治療成績が良好であったが、統計

学的有意差を認めなかった。

(c)根治手術

術式別5YSRと5YLCRは、各々、拡大上顎全摘術がともに85.7%、上顎全摘術が36.4%と32.7%、上顎部分切除が55.6%と57.1%であり、手術が行なわれなかった群が30.1%と23.0%であった。拡大上顎全摘群は全例T4であったが治療成績が良好であり、手術が行なわれなかった群との間に統計学的有意差を認めた(P<0.05)。

4)多変量解析 (Table 4)

単変量解析で、有意傾向や有意差を認めたT因子、総線量、薬剤の種類、N因子、根治手術の程度、cBEDについて多変量解析を行なった。生存、および局所制御に関与する有

Table 4 Multivariate analysis

Factors	Survival			Local control		
	RR*	(CI95% ^{2*})	P-value	RR*	(CI95% ^{2*})	P-value
T-stage	2.74	(0.88-8.54)	0.0809	2.77	(0.94-8.15)	0.0637
N-stage	7.15	(1.92-26.6)	0.0034	10.17	(2.67-38.7)	0.0007
5-FU(mg)	1.00	(1.00-1.00)	0.5499	1.00	(1.00-1.00)	0.4481
TTD ^{3*} (Gy)	1.00	(0.95-1.05)	0.9798	1.01	(0.96-1.05)	0.6741
cBED ^{4*} (Gy)	0.91	(0.84-0.98)	0.0103	0.91	(0.85-0.97)	0.0050
Operation ^{5*}	0.61	(0.37-0.99)	0.0481	0.49	(0.30-0.81)	0.0049

*RR : risk ratio.

^{2*} CI95% : 95% confidence interval.^{3*} TTD : total target dose.^{4*} cBED : biologically effective dose corrected for overall treatment time.^{5*} Operation : None=0, Partial=1, Total=2, Extended total maxillectomy=3.

意な因子は、いずれも、N因子、根治手術の程度とcBEDであった。

5) 晩期反応

治療後、白内障を生じた症例は50例中3例で、総線量は50Gyが2例、40Gyが1例であった。このうち、40Gyの1例は、眼科的手術により視力の回復を見た。なお、重篤な晩期障害と考えられる脳壊死は認めなかった。

考 察

三者併用療法は、手術、放射線治療ならびに化学療法単独では治癒は困難であるが、各治療法を上手に組み合わせることで、形態や機能を温存しつつ局所制御を図る治療法として、佐藤²⁾により報告されて以来、上顎癌における標準的治療法となった。しかし、上顎癌は初診時にT3、T4の局所進行癌で発見される場合が多く、機能と形態を温存しつつ局所制御を図るのは必ずしも容易ではない。

佐藤ら³⁾は、照射と動注化学療法と徹底的な局所清掃により3年生存率77%と優れた成績を報告した。しかし、その後の追試では、各治療法の比重が報告者⁴⁻⁶⁾によりまちまちであり、必ずしも満足のいく成績は得られてはいない。当院では、1980年代より三者併用療法を開始したが、各症例に応じて各治療法の比重が決められているのが現状である。そこで、われわれの治療成績を振り返ると、5年原病生存率48.5%、5年局所制御率が46.7%

であった。T4症例が8割を占める成績としては平均レベルにあると考えられるものの、決して満足のいくものではない。今後、治療成績の向上を図るためには、これまでの治療成績を解析し、問題点を明らかにすることが重要と考えられる。

今回の検討では、上顎癌の死因の約9割が腫瘍死であり、腫瘍死の約8割が局所再発であったことを考慮すると、局所を如何に制御するかが、治療成績向上の鍵と考えられる。西尾ら⁷⁾は、肉眼的に腫瘍残存を認めない手術を行った成績が最も優れており、治療成績の向上のためには手術手技が最も重要であると述べている。われわれの検討でも、根治手術の程度は局所制御に關与する有意な因子であり、三者併用療法において外科的治療の果たす役割は重要と思われる。しかし、過大な手術侵襲による口蓋や顔面の欠損が、上気道や消化器系の機能低下をもたらす結果として生存率を低下させていることも十分に考えられる。実際に、自験例のうち2例で局所が制御されているにもかかわらず、経口摂取不良による衰弱で死亡している。また、形態温存の観点から見ても、拡大手術には自ずと限界がある。

従って、機能と形態を温存しつつ局所制御を図るためには、放射線治療や化学療法の果たす役割が重要となる。今回の検討の結果、放射線治療の要因として、照射期間を加味した

生物学的等効果線量¹⁾ (cBED) が重要な役割を果たしていることが分かった。cBED が大きいということは、十分な線量が照射期間の延長を伴わずに照射されたことを意味する。逆に、cBED が小さいということは、十分な線量でも長期間に渡って照射された、あるいは、不十分な線量を照射されたことを意味する。結果で示したように、cBED の大きい症例は、小さい症例に比べ、局所制御率が有意に良好であった。更に、cBED は、多変量解析において生存と局所制御の双方に関与する有意な変数であった。茶谷ら⁸⁾ は、早期喉頭癌273例について照射期間が予後に及ぼす影響を検討した結果、照射期間の延長があった群は、延長がない群と比較し、有意に非再発生存率が不良であったと述べ、照射期間延長の理由として国民祝祭日をあげた。しかし、上顎癌における照射期間延長の主な理由は、5-FU の動注と照射の併用による口内炎である。適切な対症療法と高カロリーの栄養補給により、照射を休止しないことが必要であると考えられた。すなわち、照射期間の延長を抑え cBED を減らさないことが、局所制御率を更に向上させ、機能と形態を温存しつつ予後を改善するのに必要であると考えられる。

総線量に関しては、統計学的有意差を認めなかったものの、30 Gy より50 Gy の方が治療成績が良好であった。総線量は多い方が局所制御率は高まると考えられるが、多すぎると晩発性障害が問題となる。上顎癌の放射線治療後に発生し得る晩発性障害としては、顔面皮膚障害、骨壊死、視力障害などがあるが、重篤な障害と考えられる脳壊死の報告⁹⁾ もあり、過大な照射は避けるべきである。50 Gy 以上照射した7例に重篤な障害は認めなかったが、50 Gy と比べ有意に成績が不良であった。50 Gy 以上照射した症例は、年齢や合併症のために根治手術が行なわれなかった、あるいは、根治手術を拒否した症例を含んでいたために、成績が不良であったものと考えられた。

化学療法に関しては、5-FU と CDDP で治

療成績に明らかな差はなく、5-FU の総投与量も関係がなかった。また、西尾ら⁷⁾ は、動注でも経口でも差がないと報告した。しかし、5-FU 動注の併用は、放射線治療単独に比べ、5年局所制御率の明らかな改善が得られ、特に進行例で意味があるとする報告¹⁰⁾ もある。われわれは、5-FU の抗腫瘍効果や照射との相乗効果を期待して、原則として照射開始日から動注を併用している。しかし、連日投与であるため、開始から3週間後に生じる口腔粘膜炎症により、照射を途中で休まざるを得ない場合が少なくない。但し、5000 mg の5-FU を動注し得た症例も存在することから、口腔粘膜炎症の発生には個人差があるものと思われる。粘膜炎症の予測や5-FU の至適投与法、あるいは、5-FU に代る化学療法の検討は、今後の検討課題としたい。

本論文の要旨は第95回日本医学放射線学会北日本地方会(平成8年11月15日、新潟)に於いて報告した。なお、症例をご紹介いただいた弘前大学医学部耳鼻咽喉科学講座、新川秀一教授、ならびに、同歯科口腔外科学講座、木村博人教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Mariya Y, Watanabe S, Kattou K, Abe Y, Aoki M, Anbai A, Matsukura H, et al. The impact of biologically effective dose corrected for overall treatment time upon tumor control of stage and laryngeal cancers. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 1998 ; 10 : 215-22.
- 2) 佐藤靖雄. 抗癌剤局所療法. *日耳鼻* 1966 ; 69(補2) : 20-45.
- 3) 佐藤靖雄, 森田 守, 高橋広臣. 上顎癌の形態・機能保存治療について. *耳鼻* 1971 ; 17 : 88-99.
- 4) 堀内淳一, 奥山武雄, 渋谷 均, 竹田正宗. 上顎癌放射線治療の変遷と治療成績. *癌の臨床* 1981 ; 27 : 1191-5.
- 5) 高橋広臣. 上顎癌の集学的治療. *癌と化学療法* 1991 ; 18 : 2095-9.
- 6) 堀川よしみ, 小林英敏, 石垣武男, 小幡康範, 佐久間貞行. 上顎洞原発悪性腫瘍の治療成績. *臨床*

放射線 1991 ; 36 : 1569-73.

- 7) 西尾正道, 桜井智康, 加賀美芳和, 成松直人, 杉森久一, 浅野勝士, 染川幸裕 他. 上顎癌の集学的治療法の変遷とその治療成績. 癌の臨床 1986 ; 32 : 1503-9.
- 8) 茶谷正史, 又吉嘉伸, 真崎規江, 手島昭樹, 井上俊彦. 早期喉頭癌の放射線治療—治療期間の影響

について—. 臨床放射線 1996 ; 41 : 435-8.

- 9) 金澤 新, 森田皓三. 上顎癌放射線治療後に発生した慢性脳実質障害. 癌の臨床 1984 ; 30 : 1611-9.
- 10) 久保和子, 古川惣平, 淵端 孟, 池田 恢, 真崎規江, 酒井俊一. 上顎洞癌治療の遠隔成績. 日本医放会誌 1990 ; 50 : 804-15.