

〔臨床〕

導入化学療法と放射線治療が有効であった口腔癌の一例

細川洋一郎, 佐野 友昭, 大西 隆, 金子 昌幸,
川上 譲二*, 奥村 一彦*, 金澤 正昭*, 賀来 亨**

北海道医療大学歯学部歯科放射線学講座
*北海道医療大学歯学部口腔外科第一講座
**北海道医療大学歯学部口腔病理学講座

(主任: 金子 昌幸教授)
**(主任: 賀来 亨教授)

A case of oral cancer applied effective combined treatment of
induction chemotherapy and radiotherapy

Yoichiro HOSOKAWA, Tomoaki SANNO, Takashi OHNISHI, Masayuki KANEKO,
Johji KAWAKAMI*, Kazuhiko OKUMURA*, Masaaki KANAZAWA* and Tohru KAKU**

Department of Dental Radiology.
*First department of Oral and Maxillofacial Surgery.
**Department of Oral Pathology.
School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido.

(Chief : Prof. Masayuki KANEKO)
**(Chief : Prof. Tohru KAKU)

Abstract

A 41-old-year male with upper oral cancer was treated with combined radiotherapy and induction chemotherapy of bleomycin with excellent result. In the early part of the treatment, a single intravenous injection of bleomycin (125mg, 15mg/day, 1 or 2 days/week) was administered as an outpatient and an intraarterial injection of bleomycin (75mg, 15mg/day, 2days/week) in his superficial temporal artery was administered in hospital. The total dose of bleomycin was 195mg. After the end of administration, radiotherapy was delivered in fractions of 2.5Gy/day (4days/week) and the total dose of radiation was 65Gy. Moderate mucositis was temporally observed as side effects. The end of the therapy attained complete remission. Oral dysfunction and complications except moderate dry mouth have not been shown. At present, his prognosis is favorable, and neither recurrence nor metastasis has been found in the 24-month follow-up period since the lesion disappeared.

Key words : oral cancer, neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy.

受付: 平成15年3月31日

緒 言

口腔癌の治療においては良好な治療成績を達成するという事は当然であるが、それと同時に口腔、顎、顔面の機能と形態の温存という大きな命題もある¹⁾。そのため治療には手術ばかりではなく、放射線ならびに化学療法が併用されることが多い²⁾。今回、北海道医療大学歯学部付属病院を受診した患者で、放射線治療を主体とし、完全緩解した例を経験したので報告する。

症 例

患者：41歳，男性。

主訴：嚥下痛および開口障害

初診：2000年11月28日

既往歴：糖尿病にて食餌療法中。

現病歴：2000年9月頃より開口障害および嚥下痛が出現し、2000年11月に近医受診。同医より

精査，加療を目的に本学歯学部付属病院を紹介され受診した。

現症：

全身所見：体格中程度。

口腔外所見：開口障害があり開口量17mm。顎下部ならびに頸部にリンパ節の腫脹は認めなかった。

口腔内所見：近心は左側上顎第2大臼歯の遠心口蓋辺縁歯肉から顎間籬壁を通り下方は左側第2大臼歯の遠心歯肉まで，遠心は口蓋舌弓直前までの硬結を伴った潰瘍を認め，表面は不正で易出血性であった（図1a）。

CT所見：増強CTで，左硬口蓋から軟口蓋にかけて，軽度が増強される所見が見られた（図1b）。骨破壊を示す所見はなかった。また，頸部リンパ節ならびに全身に遠隔転移を示す所見はなかった。

臨床診断：上顎歯肉癌T2N0M0

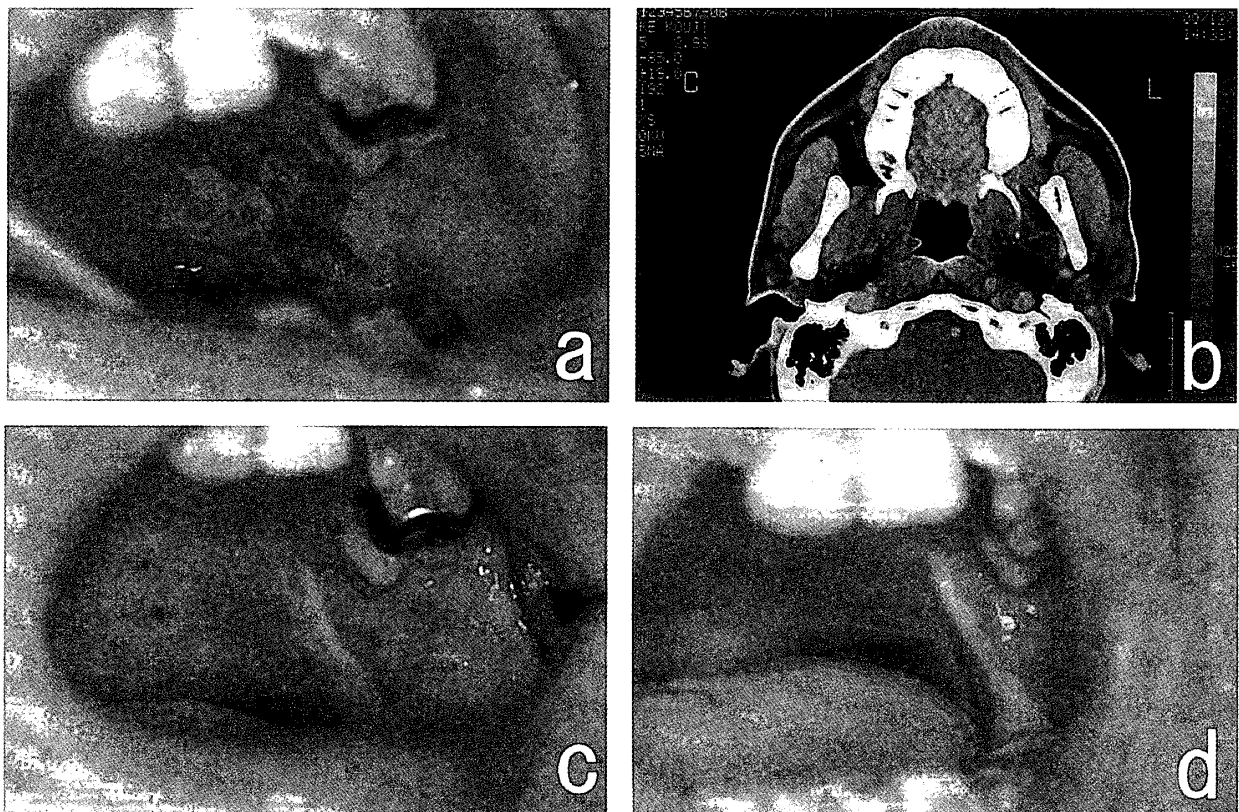


図1 口腔内所見とCT像

a 初診時の口腔内写真 b 初診時のCT像 c 化学療法投与中の口腔内写真 d 放射線終了2か月後の口腔内写真

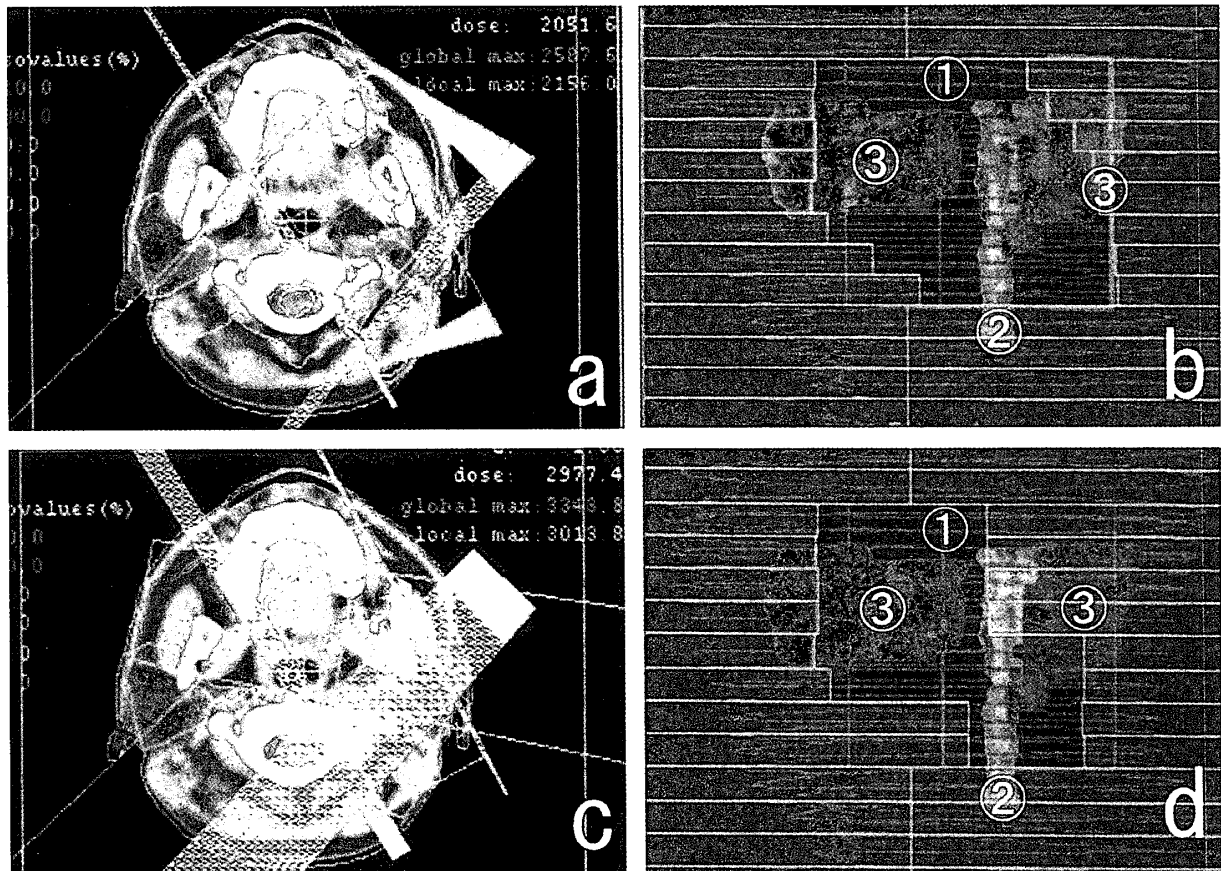


図2 CT画面上の線量分布と3次元シミュレーション

a放射線治療開始時の線量分布 b放射線治療開始時の照射野と臓器の3次元シミュレーション c照射野縮小時の線量分布 d照射野縮小時の照射野と臓器の3次元シミュレーション (①照射野, ②脊髄, ③唾液腺)

処置および経過：顎間雑壁より生検を行い，その結果，中分化型扁平上皮癌と診断された。2000年12月1日より，プレオマイシン(125mg, 1日15mg, 1-2日/週)の静脈点滴投与を外来通院で開始し，入院下で浅側頭動脈からプレオマイシンの動注(75mg, 1日15mg, 1日/週)を行った。プレオマイシン投与後，腫瘍は縮小を認め，表面は平滑化，硬結は消失し(図1c)，生検を行ったところ腫瘍細胞を認めなかった。プレオマイシン投与にあたっては，血液ガスと肺活量の検査を毎週施行した。また，2週間に1度，単純胸部X線写真を撮影した。2001年1月26日に，総量195mgでプレオマイシン投与を終了した。プレオマイシンによる副作用はみられなかった。

2001年1月29日より，北海道大学医学部放射線科で斜めウェッジ2門照射にて放射線治療を開始した(図2a, 図2b)。40Gy照射時，口腔内に粘膜炎がみられたが，照射野を縮小し放射線治療を継続した(図2c, 図2d)。2001年3月13日に総線量65Gyの放射線治療を終了した。中程度の口腔乾燥がみられるが，経過は良好で(図1d)，現在(24か月経過時点)，外来にて経過観察を行っている。

考 察

一般的に癌の手術においては，十分な安全域を付与して切除することが原則である。しかし，口腔は会話，摂食，嚥下などの日常生活に必要な機能を司る重要な臓器，組織を有することか

ら、口腔癌の切除量の増加が大きな機能障害を招来させることがある³⁾。

口腔扁平上皮癌の根治的治療法は大きく分けて、放射線治療および手術の2つに分けられる。放射線治療で根治的治療を目標とするときは、舌癌および頬粘膜癌における小線源治療が中心で、その他の口腔癌は手術が中心になる⁴⁾。例えばGomezらは歯肉や硬口蓋の癌では、放射線治療は手術より局所制御率が低いことをあげ、手術を推奨している⁶⁾。一方、外照射は、最近のハードウェアの進歩により改善はされたものの、小線源治療に比較すると、正常組織に照射する可能性が高くなる。従って外照射は、手術を主体とした治療の術前照射、術後照射などの補助的手段や、手術不能例における姑息的治療として用いるのが一般的である。しかしながら今回の症例は、1. 腫瘍が比較的小さく表在性であったこと、2. 外照射でも治療計画を工夫すると、放射線障害が誘発され難い場所に腫瘍があったこと、3. 本症例では軟口蓋、すなわち中咽頭の一部に腫瘍が達しており、放射線感受性が高いと考えられたこと、4. 外科的切除を行うことによる機能損失が大きいと考えられたこと、などから判断し、外照射のみで治療を継続した⁷⁾。

放射線治療を行う施設では、CTによる3次元シュミレーションが一般化しており、線量分布を逐次、画像上で確認しながら、3次元放射線治療計画を作成できる⁸⁾。また、その治療計画を実行する際も、その資料をもとに、放射線照射装置が自動的に作動し患者に照射する⁹⁾。このため、かなり複雑な照射法も可能であり、放射線治療における高感受性臓器である脊髄をはずし、斜めウエッジ2門照射で照射を行った。また、照射後の唾液腺の機能障害による口腔乾燥を可及的に減少させるため、可能な限り唾液腺の線量を減少させた。しかし、このように精密に治療計画を立案しても、本症例のように一過

性の口腔内の粘膜炎などは避けられなく、照射中は注意深い病棟管理が必要である¹⁰⁾。

一方、中咽頭癌における放射線治療の立場は確立されつつある。Parsonsらは北米の1970年から2000年にわたる臨床研究から中咽頭癌患者6,400人を集約し、分析している。その結果、手術と放射線治療を比較したところ、両者は局所制御率、所属リンパ節転移率、生存率で、治療成績に差はみられなかったが、治療後の機能障害は手術例において重大であった¹¹⁾。そして中咽頭癌のすべての病期と場所において、手術が放射線治療に比較して優れてる結果は得られなかったとしている。Gourinらは、手術により機能損失が重大になることが予想される場合は、手術よりは放射線治療が勧められると結論している¹²⁾。術後の機能損失については、今回の症例でも軽度の口腔乾燥を除いてみられなかった。

今回の治療においては初期段階においてプレオマイシンによる導入化学療法が行われた。多くのrandomized trialの結果から、導入化学療法は長期予後に結びつかないと一般にされているが、初期効果としての腫瘍縮小に優れており、それを利用して臓器温存の治療法として取り上げられている^{12,13)}。これは、導入化学療法と放射線治療で腫瘍が消失した場合、手術を避け、臓器ならびにその機能を保存することを治療目標とする概念であり、今回の治療もそれを結果的に選択したことになる¹⁴⁾。中咽頭の臨床研究の例としては、Pfisterらは中咽頭癌に導入化学療法を行い、咽頭の74%、舌の73%が保存され、しかも2年生存率は58%で、この値はhistorical controlより優れていたと報告している¹⁵⁾。現在、生存率延長を目指し、化学療法の臨床研究の主体は同時併用療法であるが、今回の例が示すように、機能温存の点から導入化学療法も、一つの選択肢として考慮されるべきであろう。

結 語

41歳，男性の口腔扁平上皮癌に対し，化学療法併用放射線治療を主体にした治療を行い，良果を得た一例を経験したので概要を報告した。

文 献

1. 森田章介：術前化学放射線同時併用療法と手術，*歯科医学*，**63**：210-218，2000.
2. Kovacs AF, Schiemann M, Turowski B. : Combined modality treatment of oral and oropharyngeal cancer including neoadjuvant intraarterial cisplatin and radical surgery followed by concurrent radiation and chemotherapy with weekly docetaxel - three year results of a pilot study, *J Craniomaxillofac Surg*, **30** : 112-120, 2002. "
3. 和田 健, 原田昌和, 森田展雄, 他：口腔癌に対するCDDPを主体とする多剤併用ネオアジュバント化学療法の臨床効果と組織化学的効果の関連について，*口腔腫瘍*，**5**：278-283，1993.
4. Brun E, Zatterstrom U, Kjellen E, et al. : Prognostic value of histopathological response to radiotherapy and microvessel density in oral squamous cell carcinomas, *Acta Oncol*, **40** : 491-496, 2001.
5. Pericot J, Escriba JM, Valdes A, et al. : Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx, *J Craniomaxillofac Surg*, **28** : 49-55, 2000.
6. Gomez D, Faucher A, Picot V, et al. : Outcome of squamous cell carcinoma of the gingiva: a follow-up study of 83 cases, *J Maxillofac Surg*, **28** : 331-335, 2000.
7. Nathu RM, Mancuso AA, Zhu TC, et al. : The impact of primary tumor volume on local control for oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy, *Head Neck*, **22** : 1-5, 2000.
8. Sidhu K, Ford EC, Spirou S, et al. : Optimization of conformal thoracic radiotherapy using cone-beam CT imaging for treatment verification, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **55** : 757-767, 2003.
9. Liu H, Yu Y, Schell MC, et al. : Optimal marker placement in photogrammetry patient positioning system, *Med Phys*, **30** : 103-110, 2003.
10. Silverman S Jr. : Oral cancer: complications of therapy, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **88** : 122-126, 1999.
11. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. : Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both, *Cancer*, **94** : 2967-2980, 2002.
12. Gourin CG, Johnson JT. : Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue, *Head Neck* **23** : 653-660, 2001.
13. Paccagnella A, Orlando A, Marcniori C, 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 e del Collo, *J Natl Cancer Inst*, **86** : 265-272, 1994.
14. Lefebvre JL, Chvalier D, Luboinski B, et al. : Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *N Engl J Med*, **324** : 1685-1690, 1991.
15. 細川洋一郎, 金子昌幸, 安河内太郎：頭頸部癌における併用化学療法の現状，*東日本歯学会雑誌*，**17**：1-14，1998.
16. Pfister DC, Strong E, Hardson L, et al : Organfunction preservation in advanced oropharynx cancer: results with neoadjuvant chemotherapy and radiation, *J Clin Oncol* **13** : 671-680, 1995.