

Title	歯肉癌の放射線治療に関する臨床的研究 特に放射線・ブレオマイシン同時併用の効果について
Author(s)	田中, 義弘
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(12), p. 1132-1143
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14882
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

歯肉癌の放射線治療に関する臨床的研究

特に放射線・ブレオマイシン同時併用の効果について

大阪歯科大学歯科放射線学教室（主任：古跡養之真教授）

大阪大学医学部放射線医学教室（主任：重松康教授）

田 中 義 弘

（昭和52年7月18日受付）

A Clinical Study on Radiotherapy for Gingival Carcinoma with Special Reference to Combined Treatment with Radiation and Bleomycin

Yoshihiro Tanaka

Department of Oral Radiology, Osaka Dental University

(Director: Prof. Yonoshin Koseki, D.D.S.)

Department of Radiology, Osaka University Medical School

(Director: Prof. Yasushi Shigematsu, M.D.)

Research Code No.: 603

Key Words: *Gingival carcinoma, Radiotherapy,
Bleomycin*

Radiotherapy is usually employed as the first choice of treatment for intra-oral carcinoma because of its minimal impairment of the function and appearance. Gingiva, however, is one of the sites of limited tolerance to radiation, and surgery has been generally applied for the major treatment of gingival carcinoma.

A number of studies have been made recently on combined treatment with radiation and bleomycin both in biological and clinical aspects. However, detailed clinical analysis of this combined treatment for gingival carcinoma has not yet been reported.

This is a report on the study of treatment methods for the patients with gingival carcinoma with special reference to combined treatment with radiation and bleomycin. The study is based on 139 cases of gingival carcinoma were registered at Department of Radiology, Osaka University Hospital during the period of 1962 to 1975. Twenty-six of the cases of the lower gingiva were treated with radiation and bleomycin followed with or without operation. Twenty-four of them were treated with radiation followed by operation. A comparison was made between the two groups and the results were summarized as follows:

- 1) The group in which the patients were treated with radiation and bleomycin showed statistically higher local control rate than the group in which the patients were treated with radiation and operation.
- 2) Three-year cumulative survival rate of the group treated with radiation and bleomycin was markedly higher than that of the group treated with radiation and operation.
- 3) Of the 26 cases treated with radiation and bleomycin, 25 cases showed marked regression of the tumor. In the histological examination, marked tumorcidal effect was observed in a half of the cases.

4) From the results of this study, it may be concluded that the effect of combined treatment with 3000rad of radiation and a dose of 90mg of bleomycin is nearly equivalent to that of 6000rad of radiation.

5) Concerning the complication, severe mucositis developed in all of the cases treated with radiation and bleomycin. One pneumonitis, one fever attack, one sclerotic fingers and one blister formation were also observed. Every of these, however, was not critical and disappeared in a little while.

目次

緒言

研究対象ならびに方法

1. 臨床材料
2. 治療方法

結果

1. 局所制御率
2. 生存率
3. 放射線・ブレオマイシン同時併用例の分析
 - 1) 臨床的ならびに組織学的効果
 - 2) 副作用

考察

1. 歯肉癌の治療成績
2. 放射線とブレオマイシンの併用方法
3. 放射線とブレオマイシンの併用効果
4. 等価線量
5. 将来への展望

要約

緒言

口腔癌に対する治療方法は、形態と機能保存の面から放射線治療を第一着手とすることが多い。口腔癌のなかにあつて歯肉癌は、上下顎骨の歯槽突起を覆う薄い粘膜から発生し、早期に顎骨破壊を伴うために、放射線に対する組織耐容性が低く、大量線量を照射すれば、その後障害に悩まされることが多い。そして小線源による Mould 法なども、今日なお重要な役割を持つわけであるが、歯肉癌の治療については、従来比較的手術に重点をおいた治療方針がとられてきた。

免疫療法のみざましい発展があるとはいえ、現時点における癌治療の趨勢は、各領域、各症例に応じた手術、放射線、化学療法の種々な組合せによる二者、または三者併用療法である。そのなかでとくに最近、放射線治療効果を高めることを目的として、各種の放射線増感剤を用いた放射線療

法が、基礎的¹⁾、臨床的²⁾³⁾⁴⁾に論議されている。

扁平上皮癌に著効を示すが、その単独療法による限界が明らかになつてきたブレオマイシンも、放射線との併用効果があると考えられ⁵⁾⁶⁾、食道癌⁷⁾、喉頭癌⁸⁾、肺癌⁹⁾、その他¹⁰⁾について両者の併用療法による臨床報告があり、局所制御および遠隔成績においても、良好な結果が得られつつある。

口腔癌については、この併用療法による経験例の報告¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾は散見されるが、いまだ詳細な遠隔成績の検討までには、いたっていない。とりわけ歯肉癌は、比較的稀な疾患に属し、わが国においては、その治療成績の報告¹⁵⁾¹⁶⁾も少数で、とくに放射線治療について論じたもの¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾は極めてすくなく、ブレオマイシンとの併用効果について詳細に検討を加えたものはない。

それは、ひとつには施設の特殊性と関連する。すなわち、歯肉癌患者の多くは、歯科診療所において発見され、歯科大学あるいは歯学部口腔外科に紹介されてくる。そのため口腔外科と放射線治療部との連携の有無や密度によつて、取りあつかわれる症例数は極端に異なるためである。現に著者は、1972年から大阪大学医学部放射線医学教室の放射線治療グループの一員として、大阪歯科大学を經由して送られた口腔癌症例の放射線治療に携わつてきたが、その間に阪大放射線科において治療された歯肉癌症例数は倍増した。

このような観点から本研究は、阪大放射線科において過去14年間に登録された歯肉癌139例を対象に、その治療法、経過、遠隔成績などについて解析し、あらかじめ計画されたプログラムに従つてブレオマイシンの同時併用を行つた群とブレオマイシン非併用群の比較から、その併用効果について検討を加え、従来、手術療法に重点がおかれ

てきた歯肉癌の治療に機能保存的な、より有効な治療の可能性を追求したものである。

研究対象ならびに方法

1. 臨床材料

1962年から1975年12月までの14年間に、阪大放射線科に登録された歯肉癌症例は、139例である。このうち、放射線治療を施行しなかつたもの、放射線治療中断例、および頸部リンパ節転移に対する照射例など11例を除くと、上顎歯肉癌26例、下顎歯肉癌102例で、計128例であつた。

下顎歯肉癌102例のうち予後が大きく異なるN3, M1 症例と扁平上皮癌以外の癌種および既治療歴のある二次例を除き、放射線とプレオマイシン同時併用を第一着手とした26例の扁平上皮癌新鮮例を第1群、術前照射と手術を行つた同24例を第2群として、それぞれ抽出し、両者を比較検討した。

両群の性別分布は、男女比(M/F)で示すと第1群では、2.73と男性が多く、第2群では、0.85と女性が多かつた。

年齢別分布は、Table 1に示す通りで、第1群は31歳から82歳まで、幅広い年代にわたつて分布しているが、median age は、第1群66歳、第2群63歳であつた。

Table 1. Age distribution of lower gingival carcinoma

RT: Radiotherapy, BLM: Bleomycin

Age	Group 1 (RT followed BLM or not)	Group 2 (RT followed OP)
—39	2	
40—49	1	2
50—59	4	5
60—69	13	15
70—79	5	2
80—	1	
total	26	24

腫瘍の進展度は、Table 2に示す。進展度は、1973年に改正された UICC の TNM 分類および病期分類によつたが、頸部リンパ節転移の疑いが無い N1a, N2a は全て NO とした。第1群においては、I 期1例、II 期7例、III 期14例、IV 期4

Table 2. TNM classification and Stage grouping of lower gingival carcinoma

	Group 1 (RT followed BLM or not)	Group 2 (RT followed OP)
Stage I T1N0	1	
Stage II T2N0	7	6
Stage III T2N1	5	11
T3N0	5	3
T3N1	4	4
Stage IV T2N2	1	
T3N2	3	
total	26	24

例と早期例から進展例まで混在しているが、第2群では、II 期6例、III 期18例と中等度進展例が多数を占めた。

2. 治療方法

両群ともに、⁶⁰Co γ 線(1967年以前の症例については、主に ¹³⁷Cs γ 線)によつて通常側方1門照射を行つたが、前歯部病変や口腔底に深く浸潤している症例については、対向2門照射を行つた。照射野は、原発巣とともに、Level 1 領域のリンパ節を含むものとした。

一回線量ならびに時間的配量については、200 rad 連日照射、250rad 連日照射、300rad 週3回照射など種々の照射方法がとられたが、総線量は、第1群において、2,000rad/2週から5,100rad/5週(平均2,950rad)、第2群では、3,000rad/3週から6,000rad/6週(平均3,960rad)であつた。

第1群におけるプレオマイシンの投与量および投与方法については、プレオマイシン単独投与の場合と同様に、15mg 週2回静注(1例は10mg 週2回静注)を照射期間中併用し、総量で40mg~120mg(平均85mg)を投与したが、照射時間とプレオマイシン投与時間との関係については、とくに考慮しなかつた。

第1群26例のうち、16例については、照射終了後1週から7カ月の間に手術がなされた。高齢などによる手術不能例が4例あり、残る6例は、この併用療法によつて1年以上再発が認められなかつた症例で、手術その他の追加治療は何ら行わなかつた。

第2群は、当初から計画的に術前照射として照射した群であるが、照射途中で根治手術が行われた症例も含まれている。

手術術式については、主として顎骨半側切除術 (Hemimandibulectomy)、顎骨離断術 (Segmental mandibulectomy) が施行されたが、一部には、顎骨部分切除術 (Marginal mandibulectomy) が行われた症例もある。また手術を施行した大部分の症例において、同時に頸部郭清術が施行された。

結果

1. 局所制御率

一般に口腔領域の扁平上皮癌は、治療後2年以内に再発または転移することが多いとされている²⁰⁾²¹⁾。このたびの第1群、第2群においては、治療開始後2年以上経過した症例は、両群ともに21例であつたが、そのうち原発巣および頸部リンパ節転移の局所制御がなされた症例をT分類別に示すと、Table 3の通りである。

第1群において、局所再発したT3の1例と反対側リンパ節転移が制御できずに死の転帰をとつたT2の1例以外は、局所再発なく2年以上生存している。

第2群では、T2、T3合わせて9例に局所再発をきたし、12例は2年以上無症状で生存している。

第1群および第2群の2年局所制御率は、それぞれ、90.5%、57.1%であり、両群間には、5%以下の危険率で推計学的に有意の差が認められた。

Table 3. Two-year local control rate of lower gingival carcinoma according to T-classification

	Group 1 (RT followed BLM OP or not)	Group 2 (RT followe OPd)
T 1 + T 2	11/12	8/15
T 3	8/9	4/6
total	19/21 (90.5%)	12/21* (57.1%)

*P<0.05

下顎歯肉癌は、腫瘍の大きさもさることながら、下顎骨への浸潤の状態、すなわち顎骨破壊の様相とその程度も治療方針を左右するといわれている²²⁾。第1群と第2群の局所制御の結果を、顎骨破壊の様相ごとに示したのが、Table 4である。第1群において顎骨破壊程度の強度な permeative type, moth-eaten type は全例局所制御が可能であつた。特に moth-eaten type としたなかの1例は、下顎枝から翼口蓋窩にまでおよぶ広範囲の腫瘍浸潤が疑われ、本来ならば、手術の適応外と考えられる症例であつた。しかし、プレオマイシンと放射線の同時併用により、良好な局所制御がえられ、手術による救済が可能となつたもので、ここにも三者併用療法の一つの意義を見出すことができる。

Table 4. Two-year local control rate of lower gingival carcinoma according to bony destruction

Bony destruction	Group 1	Group 2
Erosive	10/11	7/12
Permeative	6/6	2/4
Moth-eaten	2/2	2/2
unknown	1/2	1/3
total	19/21 (90.5%)	12/21 (57.1%)

2. 生存率

前項に述べたごとく、局所制御率は向上したが、治療成績を検討する場合、それが全体の生存率の向上につながらなければならないことはもちろんである。

両群の累積生存率²³⁾は、Table 5に示されるが、3年累積生存率において、第1群76.6%、第2群59.6%であつた。このように生存率においても明らかな成績の向上がみられるが、なお症例数が少なく、観察期間が短かいたために、有意差を認めるまでにはいたっていない。

死亡例についての死因分析の結果を Table 6に示す。死因は、両群ともに原発巣の制御失敗によ

Table 5. Cumulative survival rate of lower gingival carcinoma

	Year of observation	Alive at beginning of interval	Died during interval	Lost to follow-up during interval	Withdrawn alive during interval	Cumulative survival rate	Standard error
Group 1 (RT followed BLM OP or not)	0 — 1	26	1	0	0	.962	.037
	1 — 2	25	5	0	1	.766	.083
	2 — 3	19	0	0	10	.766	.083
	3 — 4	9	1	0	5	.648	.133
	4 — 5	3	0	0	3	—	—
Group 2 (RT followed OP)	0 — 1	24	3	1	0	.872	.068
	1 — 2	20	6	0	2	.596	.102
	2 — 3	12	0	0	3	.596	.102
	3 — 4	9	1	0	4	.511	.136
	4 — 5	4	0	0	0	.511	.136

Table 6. Causes of death

P: Primary tumor, N: Lymph node metastasis, M: distant metastasis

Causes of death	Group 1	Group 2
P	2	3
P + N	3	3
P + N + M	0	1
N	1	0
M	0	2
Other disease	0	2
Second primary	1	0
unknown	0	1
total	7	12

ることが多い。剖検例による解析ではないが、遠隔転移による死亡例は、第1群になく、第2群に3例認められた。しかし、プレオマイシン90mg程度の投与量で、遠隔転移の発現を防止または遅延させうるかについては、症例数も少なく、今回の検討で結論を出すにはいたらなかった。

3. 放射線・プレオマイシン併用例の分析

放射線・プレオマイシン同時併用を第一選択とした26例について、その照射線量、プレオマイシン投与量、組織学的効果、二次治療の内容、予後などを一括して、Table 7に示した。

1) 臨床的ならびに組織学的効果

この併用療法による臨床的効果ならびに、組織学的効果を Table 8に示す。

臨床的効果判定は、腫瘍の肉眼的退縮状態を5

段階に分け、治療開始から終了後2週目まで毎週観察し判定した。

腫瘍退縮の速さは、照射単独の場合と比較すると、すみやかで、治療終了後2週目には、完全消失したものの13例、腫瘍の3/4以上の縮小を示したものの12例であり、1例を除く25例に著効を示した。

組織学的な効果判定は、手術例についてはその摘出物から、また手術を施行しなかつた症例については、治療終了後の生検によつて検索し、下里の分類²⁴⁾にしたがつて判定した。

その結果、grade III以上の著効を示したものは、症例の半数に認められた。すなわち、腫瘍細胞の完全消失をみた grade IVの所見を示す症例は、二次治療を行っていない6例と、肉眼的に腫瘍の消失をみたが、当初積極的に手術を行つた5例であり、腫瘍細胞の変性が著明な grade IIIを示すものは2例であつた。両者を合わせると26例中13例に、組織学的には治癒が期待できる抗腫瘍効果が得られた。また腫瘍細胞の残存を認めた grade II a, II b は13例であり、このうち一次治療終了後、肉眼的に明らかな再発を認めたものは9例であつたが、4例は、手術により救済可能であつた。

2) 副作用

プレオマイシン投与による重篤な副作用は肺線維症²⁵⁾であり、一方、口腔領域の放射線治療にお

Table 7. Clinical data (Group 1, 26 cases) RT: Radiotherapy, BLM: Bleomycin, HM: Hemimandibulectomy, SM: Segmental mandibulectomy, MM: Marginal mandibulectomy, RND: Radical neck dissection, NE: Lymphnode extirpation, NED: No evidence of disease, D: Dead, AD: Alive with disease, CRYO: Cryosurgery

Case no.	Sex	Age	TNM	RT (rad/yr/d)	BLM (mg)	Subsequent treatment	Simozato's grading	Follow-up duration	Present status
1	M	56	300	3000/15/21	90	HM	II b	4 Y 8 M	NED
2	F	37	310	2750/ 8/17	105	HM RND	IV	3 Y 11M	D
3	M	60	320	2700/ 9/20	105	— —	IV	4 Y 1 M	NED
4	M	51	210	2700/ 9/19	120	HM RND	II a	4 Y	AD
5	M	68	200	3000/12/15	75	HM RND	IV	3 Y 7 M	NED
6	M	47	210	3000/12/16	60	— —	IV	3 Y 6 M	NED
7	M	31	200	2200/11/15	40	HM RND	II a	3 Y 5 M	NED
8	M	67	100	5100/17/54	45	— —	IV	3 Y 5 M	NED
9	F	61	300	2400/ 6/ 7	90	HM RND	II b	3 Y 2 M	NED
10	M	59	320	3000/15/21	90	HM RND	IV	2 Y 11M	NED
11	M	61	300	3000/15/22	90	HM RND	II b	1 Y	D
12	F	66	200	2600/13/17	75	SM RND	IV	2 Y 7 M	NED
13	M	63	310	3000/15/21	90	MM NE	II b	1 Y 3 M	D
14	M	67	320	3000/15/21	90	HM RND	IV	2 Y 6 M	NED
15	F	71	200	3000/15/21	90	— —	IV	2 Y 6 M	NED
16	F	71	310	3000/15/19	75	MM RND	II a	2 Y 3 M	NED
17	M	52	200	3000/15/23	90	— —	IV	2 Y 3 M	NED
18	M	66	210	3000/15/21	90	HM RND	III	2 Y 2 M	NED
19	F	71	300	2600/13/17	60	SM NE	II b	2 Y 2 M	NED
20	M	66	220	3000/15/19	90	SM RND	II b	2 Y	NED
21	M	60	310	3000/15/20	90	MM NE	IV	2 Y	NED
22	M	67	200	3000/15/21	75	— —	III	1 Y 9 M	NED
23	M	67	310	3400/17/23	120	RT+BLM	II a	6 M	D
24	M	73	300	3800/19/27	45	RT+BLM	II a	1 Y 2 M	D
25	M	72	200	3000/15/19	45	CRYO	II a	1 Y 6 M	D
26	F	82	310	2000/10/14	60	BLM	II b	1 Y 10M	D

Table 8. Tumor regression and histological effect (Group 1)

Tumor regression	No. of cases	Simozato's grading	No. of cases
No	0	I	0
Poor	0	II a	6
Moderate	1	II b	7
Marked	12	III	2
Complete	13	IV	11

いて、病期期間が長く、時として手術を要するという意味での重篤な副作用は、下顎骨壊死¹⁵⁾²⁶⁾であろう。両者とも投与量に相関すると考えられる

が、ブレオマイシン100mg 以下で肺線維症まで発展することは、まれである。また外部照射3,000 rad 程度では、抜歯等の誘因がなければ、下顎骨壊死などが引き起されることは、ほとんどない。

しかし、両者を併用した場合、全例に口内炎が出現し、放射線2,000rad/2週、ブレオマイシン60 mg 程度投与された時点から、急速に進展した。その程度は、Table 9 に示すように激烈なものが大半であり、患者は、食物の経口摂取が困難となつた。しかし、多くの場合、治療終了後2週前後で、この粘膜炎はおおむね消退した。

粘膜炎以外の副作用は、肺炎が疑われた1例と、ブレオマイシン投与時に反覆して高熱を発生

Table 9. Side effect (Group 1)

Side effect	No. of cases
Stomatitis	26
severe	13
marked	11
moderate	2
Pneumonitis	1
Blister	1
Sclerotic finger	1
Fever	1

た1例で、両者とも高齢者であつたために、プレオマイシンの投与を即刻中止した。他に手指硬化を訴えた1例と、治療終了後、全身に水泡を形成した1例が観察されたが、いずれも重篤なものはいたらず緩解した。

考 察

1. 歯肉癌の治療成績について

下顎歯肉癌に対する治療法とその成績について、若干の文献の考察を加えると、1940年代までは、主として200KV程度 of X線による外部照射や、口腔内に照射筒を挿入する Peroral cone technique または、Radon-seed や Ra 針による組織内照射ならびに Ra 管あるいは Ra 針など小線源を用いた Mould 法などによる放射線治療単独療法が主なものであつた。その治療成績は、Martin, H²⁷⁾、26%(上顎歯肉を含む) Paterson²⁸⁾ 33%(同)、Mattick²⁹⁾、19%、Lampe³⁰⁾、34%、Martin, C.L.³¹⁾、40%のそれぞれ5年生存率が報告されている。

1938年にはじめて下顎歯肉癌に対して頸部郭清術を含む下顎骨離断術 (Composite Operation) がなされ³²⁾、歯肉癌の手術による治療成績は向上した。Cady³³⁾ は、New York の Memorial Hospital における1942年から1961年の20年間の606例におよぶ上下顎歯肉癌治療についての分析を行い、その治療成績は、1946年に手術を優先させるような治療方針に変更してから、それ以前の治療成績27%から50%に向上したと報告している。

Erich³⁴⁾、Modlin³⁵⁾ (頬粘膜癌を含む) の報告をみても、手術に重点をおいた治療方針で、その

成績はともに52%である。

このように手術を軸とした下顎歯肉癌の治療方法は現在も大きく変わらないが、Fletcher²²⁾ も述べているように、術前照射の果す役割は大きいと考えられる。

また、Ash³⁶⁾ は、1929年から1958年までに経験した1,944例の口腔癌に対する分析で、上下顎歯肉癌423例の治療成績は30.5%であり、骨破壊のある症例については、手術を優先し、コバルトによる術後照射を行つたとのべている。

一方、最近の報告をみると、Fayos³⁷⁾ は、55例の下顎骨破壊を伴う口腔癌に対して6,500R/6~7週 of 外部照射を実施し、再発例に対しては、手術を行つたが、その成績は40%であつたと報告している。Fletcher²²⁾ は、48例の下顎歯肉癌に対して根治照射を行い、その成績は45%であつた。そして同時期に手術を行つた105例の成績は46%であり、両群に差を認めなかつたが、照射後の再発例のうち18%は手術で、救済されたとしている。堀内¹⁸⁾ は、54例の下顎歯肉癌に対して小線源を主体とした放射線治療によつて41%の5年粗生存率を得たが、一部には手術併用例も含まれている。

淵端¹⁹⁾ は、1971年以前の阪大放射線科における下顎歯肉癌54例の分析から、その5年粗生存率は41%であつたと報告した。治療方法別には、放射線治療単独が30%であるのに対して、手術併用例は47%であり、歯肉癌に対する放射線治療の役割は、術前照射に意義があるとした。

今回、著者の分析した阪大放射線科における1962年から1975年までの下顎歯肉癌全症例102例の治療成績を Fig. 1 に示す。累積生存率は、1年76.5%、3年43.6%、5年40.8%、10年27.3%であり、2年以内に約半数が死亡している。また10年以上生存例8例のうち4例は、長い経過をとる広義の腺癌であつた。この成績でみる限り諸家の報告と大きな差は認められない。しかし、Fig. 1 に併記したようにプレオマイシン併用群26例については、明らかな治療成績の向上が認められた。

2. 放射線とプレオマイシンの併用方法について

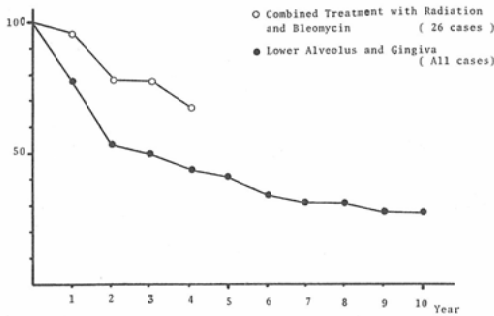


Fig. 1. Survival curves of carcinoma of the lower alveolus and gingiva (Comparison between Group 1 and all treated cases)

1972年著者らが歯肉癌に対して放射線とブレオマイシンの同時併用を試み始めた当初は、両者の投与量、投与方法および併用様式についても不明で、従来からの術前照射に、ブレオマイシンの単独投与を加算するという形で両者を同時併用した。それは、ブレオマイシン単独療法の場合、総量100mg 前後の投与量で、効果が著明でない場合、それ以上ブレオマイシンの投与を続行しても無意味であったという経験と、歯肉癌の放射線治療を術前照射に位置づけていたために、総線量を3,000radと、ブレオマイシン90mgを当初の目標とした。

しかし、放射線治療単独ではみられなかった急速な腫瘍縮小と、強度の口内炎を経験した。これらは、腫瘍細胞と、正常組織に対する放射線とブレオマイシンの相加ないしは、相乗効果であると解したが、肉眼的に腫瘍の消失をみても、放射線3,000rad、ブレオマイシン90mg程度の投与量で、顎骨破壊を伴う歯肉癌が根治するとは考えられず、その効果にはかなり懐疑的であった。そして肉眼的に腫瘍の消失のあるなしにかかわらず、適当な期間の後、積極的に手術を施行した。

しかし、手術拒否患者の経過観察期間が意外に延長し、また手術による摘出物の組織学的検索から、著明な抗腫瘍効果を示す病理報告が増すにつれて、再発の徴候が認められるまで手術を控えるという方針に変更した。

ついで、松沢³⁸⁾、高部³⁹⁾らが主張しているブレ

オマイシンの少量頻回投与を臨床レベルで実証すべく、今回検討の歯肉癌症例を含めて、口腔癌39例について pilot study をおこない、ブレオマイシンの至適投与量ならびにその投与方法について検討した⁴⁰⁾⁴¹⁾。

その結果、7.5mg 週3回筋注で投与した最初の4例のうち、2例に照射終了後早期に局所再発を認め、10mg 週2回静注例を含めると、ブレオマイシン少量投与群に、組織学的に著明な抗腫瘍効果を見出すことができなかった。この数少ない経験から結論を引き出すのは早計かも知れないが、抗癌剤としてのブレオマイシンの総量を極端に減じることには、いささか躊躇せざるを得なかった。

また、今回は照射とブレオマイシン投与の時間的なタイミングについては、特に考慮されていなかったが、それは症例によつてブレオマイシンの投与を口腔外科などに依頼したことにもよるが、その点を勘案しても照射後2～3時間以内に静注が施行されているものと考えられる。この問題についても検討の余地はあるが、坂本⁴²⁾、浦野⁴³⁾が述べているように照射とのタイミングについてはさほど考慮する必要がないのかも知れない。

Berdal⁴⁾は、頭頸部癌に対してX線とブレオマイシンの併用を行い、舌癌、咽頭癌に有効であったと報告したが、その報告にみられる併用方法、すなわち第1週は350RのX線連日照射と照射1時間前にブレオマイシン15mg筋注、第2週はブレオマイシン15mg週3回筋注、さらに第3週は、X線350R連日照射とブレオマイシン15mg週3回筋注という用法は、副作用である粘膜炎を軽減させるために、第2週以後は、両者を間歇的に投与しているのであろうと考えられる。

とにかく、現段階においては、この併用療法にみられる効果が、相乗作用であるのか、それとも相加作用であるのかという論議をはじめとして、両者の至適な投与量、投与方法、照射とのタイミングなどについては、放射線生物学の分野でも、いまだ意見の一致をみるまでにはいたっていない。今後この問題について、基礎的にもまた臨床

的にも充分な検討がなされ、最適の様式が定着することが待たれる。

3. 放射線とプレオマイシンの併用効果について

森田⁴⁵⁾によれば、放射線治療の適応拡大を意図して抗癌剤を併用する場合

- 1) 抗癌剤による全身への転移を予防し、潜在的な転移病巣の治療を期待する。
- 2) 両者の併用によつてそれぞれの投与量を減らし、その副作用を分散させる。
- 3) 局所の進展例に対して、放射線単独にまさる成績を期待する。

などが実際の併用目的であると述べている。

今回の検討で、遠隔転移の抑制については、剖検例の分析ではなく、症例数も少ないので、正しい評価はできない。しかし非併用群に3例の遠隔転移を認めたが、プレオマイシン併用群に遠隔転移による死亡例を認めなかつた。これに関しては、プレオマイシン併用群の局所制御率が大きく向上したことにより、相対的に遠隔転移率が減じたとも考えられる。他方、渡辺⁴⁶⁾らは、食道癌27例に対してプレオマイシン7.5mg 週2回筋注と、放射線3,000rad/3週照射後、手術を行い、その切除標本の検討からプレオマイシン60mg 投与では、遠隔転移の一つの型と考えられる腹腔内リンパ節への抗腫瘍効果は、満足すべき結果がえられなかつたと述べている。

一般に頭頸部扁平上皮癌の患者については、その死因が、遠隔転移によるものより局所制御の失敗による場合が多いことから、放射線にプレオマイシンを併用する意図は、森田のいう副作用の分散と、放射線治療単独以上の効果に期待するという目的に絞られる。

今回の検討で、副作用については、両者の投与量が少ないこともあつて、肺線維症や、下顎骨壊死など重篤なものは皆無であつた。しかし正常組織が増感された結果として強度の粘膜炎を招来した。この問題については、後で述べるプレオマイシンの投与方法を変更することで解決したいと考えている。

第3点の放射線単独以上の効果は、プレオマイシン併用群と、非併用群との間に、有意の差でもつて局所制御率が向上したことから、明らかである。そして、この併用療法以外に手術などの二次治療を行っていない症例と、組織学的には、この放射線とプレオマイシンの併用療法だけで根治が期待できる症例が、全体の半数を占めたことは、歯肉癌治療の上で、大きな意義をもつものと考えられる。それは、局所進展例に対して、最近のめざましい外科的再建術の進歩があるとはいえ、少なからず形態機能面に障害をきたす手術を回避して、保存的治療によつて根治に導ぶく可能性があることが示唆されたからである。

しかし、重松⁴⁷⁾らもいうように、この種の化学療法と、放射線治療との併用を正しく評価するためには、厳正な controlled trial によつてその評価がなされねばならない。

このような観点から、放射線・プレオマイシン併用療法についても、肺癌、食道癌、口腔癌を対象として、1974年6月から1976年6月まで、近畿一円の主要施設の参加のもとに、協同して、controlled trial が実施され、現在その集計が急がれているが、口腔癌全体についてはもちろん、歯肉癌についても、この結果によつてさらに適正な評価が下されるものと考えられる。

4. 等価線量について

プレオマイシンを併用することによつて照射する放射線の線量を少なくしても、腫瘍に対して同程度の効果が得られるならば、照射後に起る正常組織の障害、すなわち粘膜欠損や骨障害の発生を軽減せしめることができるものと考えられる。このように臨床的、組織学的立場から、プレオマイシン併用の際の放射線等価線量を評価することは、腫瘍効果のみならず、副作用の点からも重要なことである。

今回解析の対照とした非併用群は、術前照射として一定の線量を照射した後、腫瘍の消失や残存にかかわらず根治手術がなされた。したがつて腫瘍消失に要した線量は不明である。そこで、放射線3,000rad/3週と同期内にプレオマイシン90

mg の併用によつて、組織学的に根治が期待できる症例が半数に認められた事実から、放射線単独で治療された諸家の報告の中で、症例の半数を治療せしめるのに要する線量を推測した。

Fletcher²²⁾によれば、5,500rad~6,000rad/5~6週 の照射で、48例中47%の local failure があつたという。また堀内の報告¹³⁾を詳細に検討すると、小線源治療単独、外部照射単独、両者の併用などを含むが、半数の2年非再発生存例が得られる線量は、6,000rad/6週以上であると考えられた。

両者の報告資料から、下顎歯肉癌の治療において、放射線単独によつて症例の半数に腫瘍消失がえられる線量を、仮に6,000rad/6週とするならば、今回の併用群における放射線3,000rad/3週とプレオマイシン90mg の併用は、等価であると思ふことができる。

著者の行つた手法は、諸家の方法といささか異なるが、他の部位における評価よりも幾分等価線量が大きいと考えられる。

いずれにしても、現時点の治療方針からは、ごく特殊な症例をのぞき、歯肉癌の治療を照射単独で行うことがない以上、他部位と異なり何か別の指標を用いて検討する必要がある、今後に残された課題である。

5. 将来への展望について

歯肉癌に対して放射線3,000rad/3週とプレオマイシン90mg 程度を同時併用することによつて、局所制御率が向上し、組織学的にも、その半数に著明な効果が得られた。これは、今まで経験されなかつた併用療法の方角、換言すれば、もつとも理想的な併用療法の一つとして期待できることを示唆しているものと考えられる。

しかし、高齢者の多い口腔癌の患者において、照射野全体に拡がる強度の粘膜炎は、場合によっては治療の遂行を困難にする。粘膜炎軽減の目的で坪井⁹⁾は、アブローゼ、リゾチームなどの消炎酵素剤を投与し、ある程度の効果があつたと報告している。著者らは、今までの経験から頻回の含嗽のみが、唯一の粘膜炎に対する対症療法である

と考え、患者にその励行を指導するとともに、さらに有効な手段の開発をめざして検討中である。

粘膜炎は、その患者の放射線による耐容限度を表わす一つの有効な指標と考えられるが血行を介してプレオマイシンを投与したのでは、多かれ少なかれ正常組織に取り込まれ、正常組織をも増感させ治療効果比の向上にはつながらない。

直接腫瘍組織へ高濃度の薬剤を浸透させる方法に、イオン導入法 (iontophoresis) がある。頭頸部腫瘍のように、直視直達が可能である病変に対しては、新しい試みといえよう。林崎⁴⁹⁾は、頭頸部癌に対するプレオマイシンのイオン導入による投与について報告し、プレオマイシンの静注や筋注による投与以上の効果があつたと報告した。また飯田⁴⁹⁾らは、白板症や乳頭腫にこの方法を適用し、副作用もなく、手軽に行える方法で、治療効果も優れていると述べている。

森田⁴⁵⁾によれば、放射線と化学療法を併用する場合、化学療法は、放射線による血管系の障害が著しくない照射の前半に行うべきで、残存する低酸素下の癌細胞に対しては、化学療法の効果は期待できないと述べている。

電氣的に抗癌剤を目的とする腫瘍組織に浸透させることによつて、高い組織内濃度と、適当な薬剤分布が得られるならば、仮に照射によつて血管系に障害が引き起されたとしても、問題にはならないであろう。また正常組織への抗癌剤の分布を少なくできるのであれば、粘膜炎の軽減に役立つであろう。

このような観点から、イオン導入法によるプレオマイシンの投与と、放射線の併用療法は、今後の課題の一つと考えられ、基礎的実験を並行させながら、臨床においても数例にこの併用療法を試みており、今後さらに詳細な検討を加えたいと考えている。

要 約

1) 下顎歯肉癌102例のうち、放射線とプレオマイシンの同時併用を第一着手とした26例と術前照射と手術を施行した24例の両群について、治療効果および治療成績を比較検討した。

2) 照射にプレオマイシンを併用することにより2年局所制御率は、非併用群に比べて、33%の向上が認められ、5%以下の危険率で推計学的に有意差が認められた。

3) 生存率については、3年累積生存率で、非併用群に比べて17%の成績向上が認められた。

4) この併用療法による臨床効果は、著明な腫瘍の退縮または、消失として観察され、組織学的には、症例の半数に根治が期待できる抗腫瘍効果が認められた。

5) 歯肉癌の治療において、放射線とプレオマイシンを同時併用する場合、プレオマイシン90mgと放射線3,000rad/3週の腫瘍に対する効果は放射線単独による6,000rad/6週とほぼ等価であろうと推察された。

6) 全例に強度の粘膜炎を引き起こしたが、粘膜炎以外の副作用として、肺炎、発熱、手指硬化、水疱形成の各1例を経験した。しかし、いずれも重篤な予後をとることなく緩解した。

7) 本法は、口腔癌とくに歯肉癌の治療において非常に有力な方法と考えられるが、その最適な様式については、今後さらに詳細な検討が必要である。

稿を終えるにあたり、終始適切な御指導と、御校閲を賜った大阪大学医学部放射線医学教室重松康教授ならびに同歯学部歯科放射線学教室淵端孟教授に対し、深甚の謝意を表します。また多大の御協力をいただいた大阪大学医学部放射線医学教室、大阪歯科大学歯科放射線学教室の各位に厚く御礼申し上げます。なお、口腔領域の悪性腫瘍に対する放射線治療を志向させて下さった岐阜歯科大学歯科放射線学教室藤木芳成教授ならびに大阪歯科大学歯科放射線学教室古跡養之真教授に感謝いたします。

引用文献

- 1) 寺島東洋三：細胞周期依存的感受性変動にもとづいた腫瘍治療の考え方。癌と化学療法，1(4)：533—541，1974。
- 2) 佐野圭司，星野孝夫：放射線感受性増強物質を用いた脳腫瘍の治療に関する研究。日本癌治会誌，2：23—32，1967。
- 3) 佐藤靖雄：放射線科とのチームワークによる頭頸部悪性腫瘍の治療法について。耳鼻と臨床，19補1：259—348，1973。
- 4) Richerds, G.J. and Chambers, R.G.: Hydroxyurea in the treatment of neoplasms of the head and neck. Amer. J. Surg., 126: 513—518, 1973
- 5) 寺島東洋三：X線損傷の修復に対するプレオマイシンの効果。日本医放会誌，62：142—144，1969。
- 6) Jørgensen, S.J.: Time-dose relationships in combined bleomycin treatment and radiotherapy. Europ. J. Cancer, 8: 531—534, 1972
- 7) 浅川 洋，小田和浩一，渡会二郎：食道癌の放射線治療およびプレオマイシンの併用療法。癌の臨床，18(5)：311—316，1972。
- 8) 坪井慶孝：喉頭癌に対する放射線・プレオマイシン併用治療に関する臨床的研究。日本医放会誌，35(2)：68—80，1975。
- 9) 奥野武彦，木村修治，松浦寛：肺癌における放射線プレオマイシン併用療法。第1回放射線プレオマイシン併用療法研究会誌，50—53，1973。
- 10) 山下久雄，長瀬徹也，鎌田力三郎，中條秀夫，五味 誠，本多芳男，網野三郎，堀口信夫，金田浩一，横山 正，御厨修一，松本恵一：悪性腫瘍に対する放射線とプレオマイシンの併用効果。日本癌治会誌，7(1)：1—15，1972。
- 11) 堀内淳一，奥山武雄，松原 升，山田恭右，小川 明，清水正嗣：口腔癌進展例に対する放射線・制癌剤併用療法。頭頸部腫瘍，2：19，1975。
- 12) Shanta, V., Rangakumar, G. and Sattar, D.A.: Combined therapy of buccal mucosal cancers using ^{60}Co beam therapy and bleomycin. Preliminary report on a clinical trial: Jap. J. clin. Oncol., 6(2): 83—86, 1972
- 13) 重松 康，淵端 孟，田中義弘，牧野利雄：歯肉癌における放射線・プレオマイシン併用療法の経験。第1回放射線プレオマイシン併用療法研究会誌：29—32，1974。
- 14) 田中義弘，和田卓郎，淵端 孟，池田 恢，宮田俊明，井上俊彦，重松 康：口腔内癌に対する放射線・プレオマイシン併用療法。第2回放射線プレオマイシン併用療法研究会誌：45—47，1975。
- 15) 上野 正：口腔癌の治療に関する研究。口病誌，36：4—19，1969。
- 16) 鷲津邦雄：口腔癌の現況とその動向〔下〕。歯界展望，47(4)：511—522，1976。
- 17) 足立 忠，堀内淳一，奥山武雄，猪俣宏史：下顎癌の放射線治療経験。臨床放射線，13(12)：1001—1006，1968。
- 18) 堀内淳一，奥山武雄：頬粘膜・口腔底・下顎歯肉扁平上皮癌の放射線治療成績とその検討。日本医放会誌，34(10)：739—751，1974。
- 19) Fuchihata, H. Shigematsu, Y., Tanaka, Y. and Uemura, S.: The role of radiotherapy in the management of gingival cancer. Dento-maxillo-

- facial Radiol., 3: 319—322, 1974
- 20) Porter, E.H.: The local prognosis after radical radiotherapy for squamous carcinoma of the alveolus and of the floor of the mouth. Clin. Radiol., 22: 139—143, 1971
- 21) Maccomb, W.S. and Fletcher, G.H.: Cancer of the head and neck, pp. 89—151, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1967
- 22) Fletcher, G.H.: Textbook of radiotherapy, pp. 239—240 Lea & Febiger, Philadelphia, 1973
- 23) UICC: TNM general rules, pp. 27—40, Geneva, 1974.
- 24) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理. 医学のあゆみ, 61(10): 618—625, 1967.
- 25) 松井敬介, 森久博司: プレオマイシン使用例にみられた肺線維症9剖検例. 第28回癌学会総会記事: 242, 1969.
- 26) 井上俊彦, 重松 康, 和田卓郎, 淵端 孟: 口腔底癌に対する放射線治療の再検討. 日本医放会誌, 36 (11): 987—992, 1976.
- 27) Martin, H.: Cancer of the gums. Amer. J. Surg., 54: 765—806, 1941.
- 28) Paterson, R., Tod, M. and Russel, M.: The results of radium and x-ray therapy in malignant disease. E. & S. Living-stone, Edinburgh, 1946
- 29) Mattick, W.L. and Meeham, D.J.: Carcinoma of the gum. Surgery 29(2): 249—254, 1951
the Gum. Surgery 29(2): 249—254, 1951
- 30) Lampe, I.: Radiation therapy of cancer of the buccal mucosa and lower gingiva. Amer. J. Roentgen., 73: 628—638, 1955
- 31) Martin, C.L. and Craffey, E.J.: Cancer of the gums. Amer. J. Roentgen., 67(3): 420—427, 1952.
- 32) Harrold, C.C.: Cancer of the floor of mouth and gingiva. Proceedings of an International Symposium. Montreux, Switzerland, April 2—4, 1975
- 33) Cady, B. and Catlin, D.: Epidermoid carcinoma of the gum. A 20-year survey. Cancer 23(3): 551—569, 1969.
- 34) Erich, J.B. and Kragh, L.V.: Results of treatment of squamouscell carcinoma arising in mandibular gingiva. A.M.A. Arch. Surg., 79: 100—105, 1959
- 35) Modlin, J. and Johnson, R.E.: The surgical treatment of cancer of the buccal mucosa and lower gingiva. Amer. J. Roentgen., 73(4): 620—627, 1955
- 36) Ash, C.L.: Oral cancer. A twenty-five year study. Amer. J. Roentgen. 87(3): 417—430, 1962
- 37) Fayos, J.V.: Carcinoma of the mandible. Acta Radiol., 12: 378—386, 1973
- 38) 松沢大樹: 放射線プレオマイシン併用の基礎について. 第1回放射線プレオマイシン併用療法研究会誌: 76—82, 1974.
- 39) 高部吉庸, 寺島東洋三: ユールリッヒと腹水腫瘍に対する X 線とプレオマイシンの併用効果. 癌の臨床, 22(2): 1976.
- 40) Tanaka, Y., Fuchihata, H., Makino, T. and Shigematsu, Y.: Combined radiation and bleomycin therapy in oral cancer. Dento-maxillo-facial Radiol., 3: 309—311, 1974
- 41) Tanaka, Y., Wada, T., Fuchihata, H., Makino, T., Inoue, T. and Shigematsu, Y.: Combined treatment with radiation and bleomycin for intra-oral carcinoma. Int. J. Radiation Oncol., 1: 1189—1193, 1976
- 42) 坂本澄彦: マウス扁平上皮癌における放射線プレオマイシン併用実験. 第1回放射線プレオマイシン併用療法研究会誌: 69—71, 1974.
- 43) 浦野宗保: 実験動物腫瘍における併用療法. 第1回放射線プレオマイシン併用療法研究会誌: 72—75, 1974.
- 44) Berdal, P.: ノールウエイにおける頭頸部癌のプレオマイシン・放射線併用療法. プレオマイシン研究会耳鼻咽喉科腫瘍部会誌, 3: 143—150, 1974.
- 45) 森田皓三: 放射線と薬剤との併用療法について. 臨牀放射線, 19: 329—337, 1974.
- 46) 渡辺 寛, 唐沢和夫, 岡田慶夫, 赤嶺安貞, 森田 浩, 伊藤 健: 食道癌に対する合併療法. 癌の臨床, 20(9): 655—662, 1974.
- 47) 重松 康, 井上俊彦, 池田 恢, 酒井俊一, 淵端孟, 和田卓郎, 田中義弘: 頭頸部の癌種に対する化学療法と放射線療法の合併療法の現況. 癌と化学療法, 1(4): 561—569, 1974.
- 48) 林崎勝武, 北村 武, 金子敏郎, 橋 昌孝, 小林伸行, 内藤準哉, 登坂 薫, 夜久有滋: 頭頸部癌に対する BLM-Iontophoresis の経験. 頭頸部腫瘍, 2: 56, 1975.
- 49) 飯田 武, 松本晃一, 小川文也, 出田史郎, 筒井豊, 岡野博郎, 渡辺邦一, 窪田義夫: 口腔粘膜疾患に対する Iontophoresis: 日口外会誌, 23(2): 261—266, 1977.