



Title	咽頭癌に対する放射線，ブレオマイシン併用治療に関する臨床的研究
Author(s)	坪井，慶孝
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1975, 35(2), p. 68-80
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16155
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

喉頭癌に対する放射線，ブレオマイシン 併用治療に関する臨床的研究

神戸大学医学部放射線医学教室（指導 植林和之教授）

坪 井 慶 孝

（昭和49年4月19日 受付）

（昭和49年10月3日 最終原稿受付）

Combination Therapy with Radiation and Bleomycin for Laryngeal Cancer

Yoshitaka Tsuboi

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

Research Code No.: 603

Key Word: Laryngeal cancer, Combination therapy, Bleomycin

This is a report of the results from the study of the diagnosis and treatment of laryngeal cancer.

Incidence of tumor visualization by laryngography was that 18 cases out of 27 were visualized for T1, all of 15 cases for T2, all of 12 cases for T3 and all of 3 cases for T4. From the classification of sites of origin, 21 cases out of 22 were visualized for supraglottic type, 25 cases out of 33 for glottic type and all of 3 cases for subglottic type. T1-glottic type was concluded to be difficult in its visualization.

As for the treatment of laryngeal cancer, combination therapy with Bleomycin (BLM) and radiation was applied. As total tumor dose, 6000 rads were irradiated with X ray of 6 Mv linear accelerator, and 200 rads were irradiated a day by the method of parallel opposing fields in 1000–1200 rads a week. BLM was administered intravenously with daily dose of 15 mg in 30 mg a week and 150 mg as total dose. In all cases, both irradiation and administration performed at the same time. Antiinflammatory enzyme preparations were simultaneously administered.

The number of patients was 60. Tumor disappeared in 21 cases out of 23 (91%) for T1, in 19 cases out of 20 (95%) for T2, in 11 cases out of 13 (84%) for T3 and in 1 case out of 4 for T4. By 3 years observation, this combination therapy showed the following success that T1 61%, T2 77% and T3 56%.

From the results of this study, those were suggested that this therapy has more superiority than radiotherapy alone and BLM has the possibility to reduce the total radiation dose.

目 次

- I 緒言
- II 方法

- 1) 対象
- 2) 診断方法
 - a. 診断術式

- b. 喉頭造影
 - c. 喉頭内視鏡検査
 - d. 組織学的検査及び追跡
- 3) 治療方法
- a. 放射線治療法
 - b. 化学療法

Ⅲ 成績

- 1) 喉頭造影の診断能力
- 2) 治療成績
- 3) 治療効果と腫瘍形態との相関
- 4) 副作用
- 5) 重複癌

Ⅳ 総括と考案

V 結論

Ⅰ 緒 言

わが国の癌死亡統計によると喉頭癌は全癌の0.7%で余り多いものではないが、耳鼻科領域の中では重要な疾患である。元来喉頭癌に対しては外科的療法が最も確実な治療法としてその歴史も長く、現在に於いても耳鼻科領域からの手術改良が重ねられている。特に社会復帰を目標にした機能保存の手術術式は多くの報告に見られるところである。

しかしこの分野における放射線治療の進歩は著しく、特に喉頭癌に対する放射線治療技術改善への試みは Regaud-Coutard にはじまり、Harmer 法及び塚本変法等のラジウム小線源による近接治療が多量の効果をあげてきた。しかしここ十年来急速に普及した超高圧治療装置の長足の進歩に支えられて、再び外照射による高い治療率もたらされるに至った。

喉頭癌は類上皮癌を示すこと、病巣が皮膚に近いこと、観察が比較的容易なこと等の放射線治療に適した条件を備えているが、治療法の選択に当つては早期のものは根治的放射線治療、病期の進んだものには手術、更に手術不能例に対しては姑息的放射線治療が行われているのが実際である。

しかし比較的成績が良いとされる喉頭癌においても、その治療成績は5年生存率65%で必ずしも満足すべきものではない。

一方制癌剤の研究が近年急に盛んとなり、わが

国でも数種の有望な制癌剤が発見され、その中には類上皮癌に特異的に作用する抗生剤が提供されて来た。この両者を併用治療する試みも治療成績向上の一つの方法となりうると考えて喉頭癌に対する試用を企図した。

ブレオマイシン（以下BLMと略す）は1956年梅沢等により発見された Phleomycin に続く研究で、1962年に発見された抗生物質である。臨床的には市川等により類上皮癌及びホジキン病に対する効果が確認された。現在13種以上のBLMが知られているが臨床的に使われているものは主成分をBLM A₂とする複合体である。部分構造式は図1の通りである。BLMの作用機序は梅沢¹⁸⁾によつて総括されているところによると、DNAにSH化合物が作用しこれにBLMが反応するとDNAは切断される。またDNAにBLMだけでは反応しないが、H₂O₂が低濃度存在するとBLMはDNAに作用しDNAを切断する。

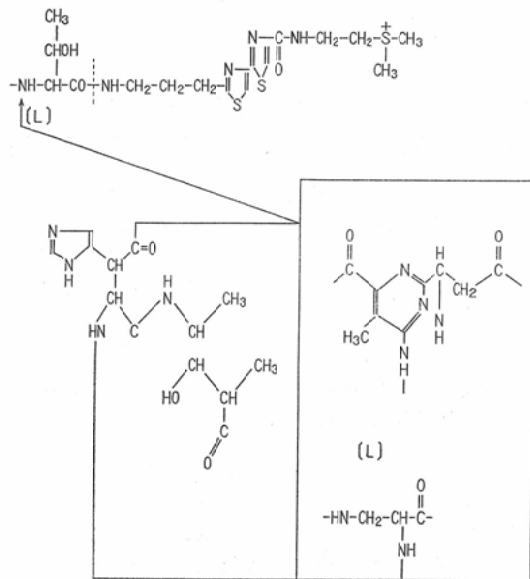


Fig. 1 Partial structure of Bleomycin A 2

放射線と化学剤の併用治療が臨床的意義を持つためには、それぞれの単独治療よりも治療効果が高くなければならない。この目的を果すためには一定の腫瘍効果を目指して照射線量が節約出

来、両者の副作用が重なり合わないことが必要である。更に考えられる化学剤の併用に関しては、放射線治療は局所療法であり転移に関しては無力である。これに反して、化学剤の全身投与は癌の転移の抑制及び臨床的には把握し得ない転移巣に対しても積極的な効果を現わすと思われる。

喉頭癌に対して放射線・化学療法の併用が根治目的を果すなら、両治療法の利点である機能保存の特性はこれら患者の社会復帰に著しく貢献するに違いないと考え、本研究に着手した。

II 方 法

1) 対象 昭和45年2月から昭和47年5月の間に、著者と神大耳鼻科医とが構成している、いわゆる「喉頭腫瘍外来」を受診した喉頭癌患者の内、次の事項に合致した症例を対象とした。

a. 喉頭癌についてT₁、T₂、T₃、T₄分類(U.I.C.C. 1968年)によるT₁、T₂の全例、T₃、T₄中声帯固定がなく腫瘍が小さい症例。

b. 頸部転移のないもの。ただし頸部転移があつても転移巣への照射が可能な症例は加えた。

症例数は60例で、その男女比は53:7である。T分類に従うと表1の如く、T₁ 23例、T₂ 20例、T₃ 13例、T₄ 4例である。N₁の例がT₁、T₂、T₃に各々1例有り、N₂はT₄に2例ある。発生部位別による分類では同様表1の如く、喉頭蓋14例、仮声帯13例、披裂部1例、声帯29例、前交連1例及び声帯下腔2例である。即ちT₁ 23例中、声門上域癌は7例、声門癌は16例であり、T₂ 20

Table 1 Number of cases of laryngeal cancer classified by T.N.M.

T	T 1	T 2	T 3	T 4
No. of cases	23	20	13	4

Classified from sites of origin

Site	No. of cases	Site	No. of cases
Epiglottis	14	Vocal cord	29
False cord	13	Ant. com.	1
Arytenoid	1	Subglottis	2

例中声門上域癌は11例、声門癌は9例、T₃ 13例中声門上域癌は6例、声門癌は5例、声門下癌は2例、そしてT₄は4例とも声門上域癌である。

2) 診断方法

a. 診断術式 喉頭癌の診断には次の手順によつた。

(1) 間接喉頭鏡検査、(2) 喉頭造影

(3) 喉頭ファイバースコープ、(4) 組織診
上記の検査法でもなお診断及び拡がりの把握が困難な症例には、トランスコニオスコープ、直接喉頭鏡を用いた。

一般状態も治療結果に著明に影響するのは当然であるが、全身状態を充分に把握しなければならぬ理由として、頭頸部の癌には重複癌が少なくないことが挙げられる¹⁸⁾。この重複癌の存在の有無、及び診断の時期は症例の予後に決定的な意味を持つ。加えて制癌剤の使用は全身にかなりの変化を起こさせる可能性がある。そのため、全ての症例に対して次の諸検査を行つた。

- (1) 一般検血
- (2) 血清学的検査
- (3) 腎機能
- (4) 検尿
- (5) 肺機能
- (6) 心電図
- (7) 胸部X線写真
- (8) 食道・胃造影

b. 喉頭造影 本造影は放射線並びに外科的治療に重要な位置を占める診断法である。その原因として間接喉頭鏡では平面的な所見は良く観察出来ても、下方への病変の拡がりは観察しにくく、症例によつては不可能である。又、直接喉頭鏡、トランスコニオスコープによる観察はその手技が比較的複雑である。喉頭造影は手技が比較的簡単でその写真は実物大の大きさで記録される。

喉頭造影写真は頸部という吸収線量の差が大きく、動きやすい被写体を対象にしているため撮影条件の設定は困難が多く、特に側面像にあつては喉頭が皮膚表面に近く位置しているため、対照度が強過ぎ読影に悪影響を与える。そのため比較的

高い電圧の使用及び短時間撮影という撮影条件を採用してこの問題の解決に努力した。

c. 喉頭内視鏡検査, 直接喉頭鏡検査は手技が比較的複雑なこと, 患者に与える負担の大きいこと等の理由で手軽には行い難い。これ等の理由で軟性喉頭内視鏡の使用を試みた。内視鏡は直径5mm, 6mmの直視ブロンコファイバースコープ, 直径7mmの食道ファイバースコープを応用した。これらのファイバースコープは, 咽頭及び喉頭を表面麻酔後経口的に挿入した。

d. 組織学的検査及び追跡 組織学的検査を悪性腫瘍の判定, 治療効果の判定及び再発の確認に用いた。表面麻酔後カールライナーの喉頭鉗子で組織を採取した。放射線治療後悪性細胞所見の得られた例には外科的処置を行った。

3) 治療方法

a. 放射線治療法 病巣の立体的な構造及び全身状態を充分把握した後, 放射線治療の Positioning を行った。即ち通常人は甲状軟骨で作られる喉頭隆起の下方2~3mmの高さに声帯があり, 呼吸移動は5mm以内である。この解剖学的な推定から声帯を中心に, 特に喉頭, 下喉頭造影, 及び間接喉頭鏡の所見を考慮して, 腫瘍の存在する部位から約1.5cmの余裕を持つて照射野を設定した。複雑な照射野位置付の際にはX線透視下でこの作業を行い確実性を高めた。

喉頭癌は頸髄への放射線被曝をさけ左右対向2門照射法を採用したが, 更に Linac graphy によつて照射野を確認した。照射野は最小が3×3cmとなり, 多くの症例は4~5×4~6cmとなった。この様に照射野が小さいため実際には Linac graphy によつて数度修正を行うのが常であつた。

治療装置は6Mv Linear Accelerator のX線で, Linac X線は Telecobalt γ 線, Betatron 電子線に比しシャープな照射野が得られ, 小照射野の放射線治療に適している。また照射時間も200radを照射するのに約1分と短いため, 設定した照射野が確実に照射出来ることも利点であつた。

この照射法による等線量分布曲線の作図をコン

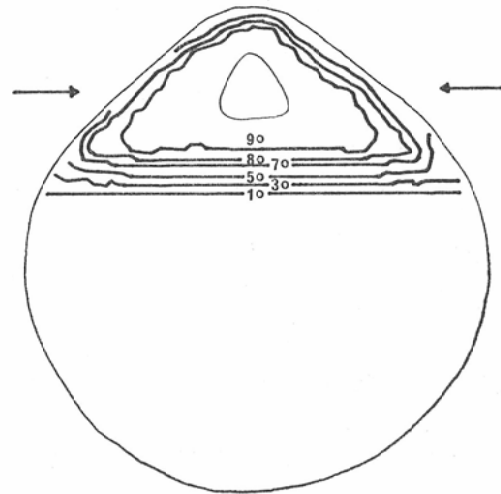


Fig. 2 Computer analysed dose distribution of the larynx

ピューターで求めると図2に示すごとくになり, ほぼ90%線量が腫瘍に入り, しかも喉頭を均等に照射する目的を果し得た。

1回照射線量は1日200rad, 週間1,000~1,200rad, 総照射線量は6,000radとした。しかし, 6,000rad照射後もなお残存腫瘍があり, 腫瘍の放射線反応を配慮し照射が未だ有効と思われた例, 及び声帯癌T₁の症例などには各々2,000rad, 1,000radの線量を増減した。

b. 化学療法 放射線に併用した化学剤は制癌剤のBLM, 及び多糖類分解酵素の塩化リゾチーム, 蛋白分解酵素のセアプローゼである。

臨床的なBLMの使用法についても未だ定説はないが, 著者は1回BLM15mgを生食水20ccに溶解して週2回静注し総量を150mgにとどめた。放射線とBLM併用の timing は同時併用を選んだ。即ちBLMの制癌効果に加えて本剤の放射線増強効果を期待し, 更に副作用の軽減をも狙つたため, BLMの注射と照射の併用はBLMの血中濃度の出来るだけ高い時間に行つた。

蛋白分解酵素であるセアプローゼは, Aspergillus melleus より産生した酵素である。実験的には抗炎症, 抗腫脹作用を有することが報告されており¹⁵⁾, 臨床でも血中線溶能を亢進させることも報

Table 2 Incidence of tumor visualization by laryngography classified by T.

T	Exposure position			Type of tumor					Visualized cases
	Frontal	Lateral	Oblique	I	II a	II b	III a	III b	
T ₁ (27)	10	7	9	1	13	3	1	0	18
T ₂ (15)	10	13	8	2	7	3	2	1	15
T ₃ (12)	8	7	9	1	3	7	0	1	12
T ₄ (3)	3	2	3	0	0	3	0	0	3

告されている⁶⁾。そのためセアプローゼ1日60mgを経口投与した。

リゾチームは1922年に Fleming によつて発見されたが、本剤の作用は2種あり一つはムコ多糖類を特異的に分解し、他の一つは塩基性蛋白質としての類似蛋白(プロタミン)の作用である。即ちその主なものは抗炎症作用、濃液分解作用、白血球食菌作用の増強である。リゾチームは1日60～180mgを経口投与した。

III 成績

的確な治療計画をたてるには、当然のことながら十分な病巣の把握が必要である。著者の経験では間接喉頭鏡は勿論であるが、57例の喉頭造影写真を検討してみると本造影によつて得られる腫瘍形態は可成り治療効果に関連していた。併用療法による治療成績を以下に述べるが、その前に喉頭造影法の診断能力についてもふれてみたい。

1) 喉頭造影の診断能力

間接喉頭鏡所見等を参考とし、喉頭造影によつて表わされる腫瘍陰影の形態を模式的に次の5型に分類した(図3)。I型 ポリブ状の腫瘍。II a型 軽度隆起した腫瘍。II b型 隆起拡大腫瘍。III a型 浅い陥凹を示す腫瘍。III b型 潰瘍形成腫瘍。

治療前に撮影した57例の喉頭癌の造影写真の腫瘍描出状態は表2に示す如くである。T₁症例群では腫瘍を描出出来た症例が27例中18例であり撮影方向では正面像10例、側面像7例である。描出された腫瘍の形態は II a型が最も多く13例を数えている。残りの T₁ の9例は腫瘍が小さいため描

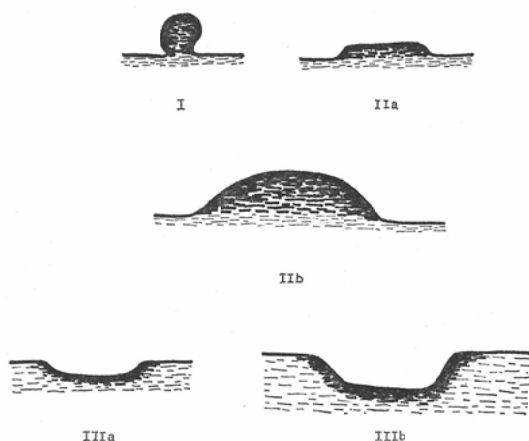


Fig. 3 Scheme of five types of laryngeal tumors (Author's classification)

出困難で間接喉頭鏡検査により全て II a型に属していた。T₁ は II a型が27例中22例ある。T₂ 15例は全ての腫瘍を描出することが出来た。撮影方向は側面像がやや多く T₂ の形態分類をみると II aが15例中7例と T₁ について多い。T₃、T₄ においては T₂ 同様喉頭造影により全ての腫瘍を描出し得た。撮影方向には差はない。ただ形態分類では II b型が増している。

次に腫瘍発生部位別の腫瘍の描出状態を検討する(表3)。喉頭蓋からの腫瘍は14例中13例描出することが出来た。撮影方向による分類では13例中11例と側面像に把握出来るものが多く、喉頭蓋の腫瘍では側面像が診断能が高いと言えよう。仮声帯の腫瘍では全例描出が可能であつた。撮影方向による描出能は余り差がない。声帯の腫瘍では33

Table 3 Incidence of tumor visualization by laryngography classified from sites of origin

Site	Exposure position			Type of tumor					Visualized cases
	Frontal	Lateral	Oblique	I	II a	II b	III a	III b	
Epiglottis (14)	5	11	6	1	2	6	3	1	13
False cord (8)	7	8	5	1	2	4	0	1	8
Vocal cord (33)	18	7	16	2	19	4	0	0	25
Subglottis (2)	1	2	2	0	0	2	0	0	2

例の内、描出し得た症例は25例であつた。撮影方向は正面と斜位像が声帯腫瘍には適していた。声帯下腔の腫瘍では2例中2例の描出が可能であつた。

2) 治療成績

前述のように本併用療法を行つた対象症例は60例であるが、これをTNM分類のT分類、及び腫瘍発生部位別に分類し、まずその1次効果を述べる。

1次効果の判定は腫瘍の消失、残存で行つた。治療終了時においても腫瘍消失か否かの判定が困難であつた例については、その後3カ月間観察し残存又は再発のないものを消失とした。これらの

Table 5 Therapeutic results (Classification from sites of origin)

Site	No. of cases	Tumor disappeared	Tumor remained
Epiglottis	14	10 (71%)	4
False cord	13	10 (77%)	3
Arytenoid	1	1	0
Vocal cord	29	29(100%)	0
Ant. commissure	1	1	0
Subglottis	2	1	1
	60	52 (87%)	8

Table 4 Therapeutic results (T classification)

T	No. of cases	Tumor disappeared	Tumor remained
T 1	23	21 (91%)	2
T 2	20	19 (95%)	1
T 3	13	11 (84%)	2
T 4	4	1	3
	60	52 (87%)	8

成績をみると各々表4と表5の如くになつた。即ちT分類では T₁ 23例中21例腫瘍消失、T₂ 20例中19例消失、T₃ 13例中11例、T₄ は4例中1例消失した。発生部位分類では喉頭蓋から発生したものの14例中10例腫瘍消失、仮声帯からのものは13例中10例消失、披裂部の1例は消失、声帯から発生した29例は全例消失した。前交連の1例は消失、声帯下腔から発生した2例は1例が消失し

○ Tumor disappearance ● Remains

	T1	T2	T3	T4
Epiglottis	○○○○ ●●	○○○○ ●	○	●●
False cord		○○○○ ○○	○○○○ ●	●●
Arytenoid	○			
Vocal cord	○○○○ ○○○○ ○	○○○○ ○○○○ ○	○○○○ ○	
Ant. commissure	○			
Subglottis			○●	

Fig. 4 Tumor disappearance and remains classified from T and sites of origin

た。

図4はT分類、部位別分類による腫瘍の消失、残存に分けて治療成績をまとめたものである。この図4から見るように T₁、T₂ は成績が良く、T₃ になるとやや低下し、T₄ は極めて悪い。部位別

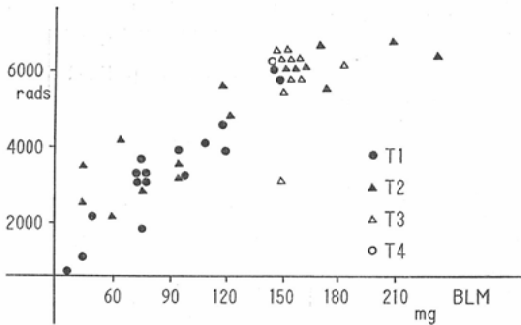


Fig. 5 Dose of irradiation and BLM needed for tumor disappearance classified by T.

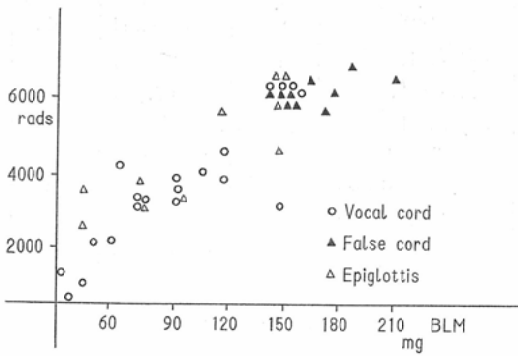


Fig. 6 Dose of irradiation and BLM needed for tumor disappearance classified from sites of origin

では声門型の成績は良く声門上部及び声門下部型は比較的良くない。図5はT分類による腫瘍消失時の、BLM量と放射線量との関係を示す。T₁の腫瘍の多くは、4,000radまでに消失しているが、T₂では3,000rad以上6,000radの線量を腫瘍消失に要した。T₃、T₄の腫瘍消失に要した線量はさらに多い。図6に部位別分類と腫瘍消失時

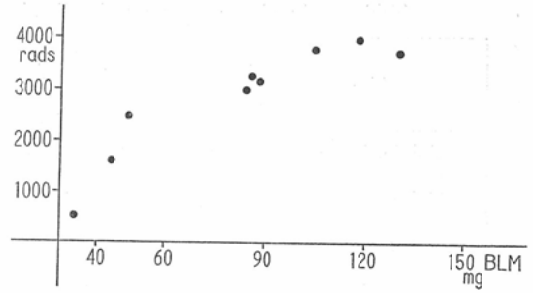


Fig. 7 Tumor disappearance dose of irradiation and BLM for vocal cord type, T 1

の放射線量並びにBLM投与量との関係を示した。声門部腫瘍の消失の傾向は4,000rad、BLM 120mg前後まででみられるのに対して、喉頭蓋、仮声帯のものは6,000rad、BLM 150mg前後の治療量を要している。図7は声帯から発生したT₁の腫瘍消失時の線量とBLM量を表わしている。線量は4,000rad、BLM量は130mgまでに腫瘍は消失している。

治療後の観察期間は最長例で4年4ヵ月、最短例で2年1ヵ月であるが表6の如くT₁では6例再発し4例は全喉頭摘出術を行つた。残る2例は再び放射線治療を行い、1例に腫瘍消失を認めたが他の1例は判定困難で経過観察中である。癌死数は0で他病死は2例ある。喉頭保存数=全症例数-（全喉頭摘出数+癌死数）又、喉頭保存率=喉頭保存数÷全症例数とすると、T₁の喉頭保存数は19であり喉頭保存率は81%を示した。T₂は2例再発しその内1例を全喉頭摘出した。喉頭保存率は85%となつた。T₃については消失後3例再発し残存2例を含めて5例に全喉頭摘出術を行

Table 6 Prognosis of cases classified by T.

T	Relapsed	Total laryngectomy	Laryngeal preservation	Dead	Dead from other diseases
T 1	6	4	19	0	2
T 2	2	1	17	2	0
T 3	3	5	8	0	2
T 4	0	0	1	3	0
Total	11	10	45	5	4

Table 7 Prognosis of cases classified from sites of origin

Site	Relapsed	Total laryngectomy	Laryngeal preservation	Dead	Dead from other diseases
Epiglottis	3	2	10	2	0
False cord	3	3	7	3	0
Arytenoid	0	0	1	0	0
Vocal cord	4	3	26	0	3
Ant. com.	1	1	0	0	0
Subglottis	0	1	1	0	1
Total	11	10	45	5	4

つた。喉頭保存率は55%である。T₄の腫瘍残存3例はいわゆる手術不能例であり3例全例が癌死した。3年以上経過例での病期別照射成功率はT₁ 61%, T₂ 77%, T₃ 56%となつた。

部位別に治療後の経過をたどると表7の如くである。喉頭蓋の腫瘍は3例が再発し残存した4例と併せて、全喉頭摘出2例、部切2例であり喉頭保存率は72%である。仮声帯の腫瘍は3例が再発し残存した3例と併せ、その内3例に全喉頭摘出術を行つた。喉頭保存率は54%である。声帯癌には残存したものはないが再発が4例ある。その内2例は再照射を行つたが1例再び再発した。3例全喉頭摘出術を行つた。声帯癌症例の喉頭保存率は92%である。

本併用治療を行つた症例の各年粗生存率は1年90%, 2年85%, 3年88%である。

併用療法を行つた喉頭癌60例の内、1例のみが未分化癌で残りの59例は類上皮癌であつた。治療効果と腫瘍細胞の分化度の関係を図であらわすと

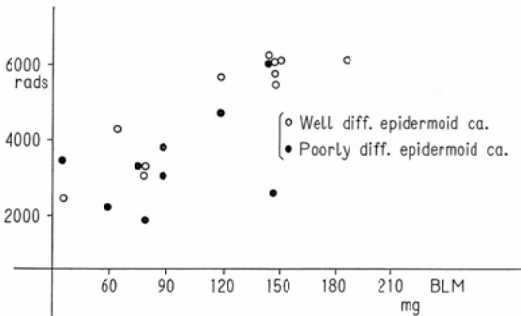


Fig. 8 Dose of tumor disappearance according to the grade of differentiation of the laryngeal cancer

図8の通りである。分化度の高い腫瘍よりも分化度の低い腫瘍の方が少ない治療量で腫瘍消失が得られている。

図9は放射線量 4,000rad B L M 105mg 治療時の組織像である。癌蜂巣は離解し個々の腫瘍細胞は分離しており大部分は壊死に陥つている。更に6,000rad B L M 150mg の治療が終了した時点で

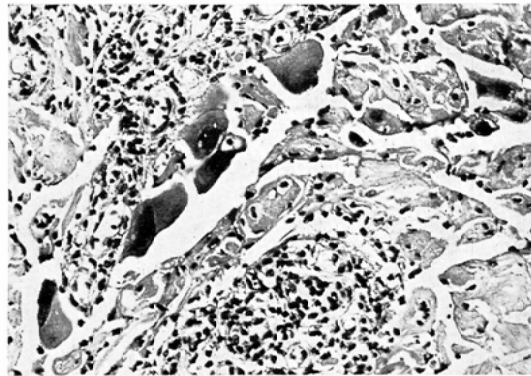


Fig. 9 4000rads, BLM 105mg

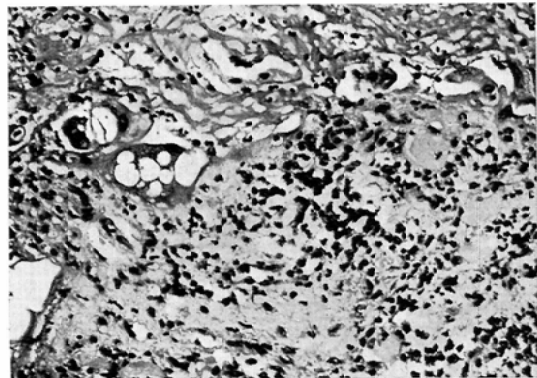


Fig. 10 6000rads, BLM 150mg

の組織は図10の如くであるが、形質細胞及び好中球の浸潤が見られ結合織は類線維索性壊死を示している。腫瘍細胞はほとんど消失しており残存する腫瘍細胞は胞体の腫大空胞変性を示している。図9及び図10で示した症例は1年間経過を観察しているが、再発、転移はない。

3) 治療効果と腫瘍形態との相関

本併用療法を行つた症例の喉頭鏡、喉頭造影所見上の治療効果をみると表8の如くなる。I型

Table 8 Therapeutic effect according to type of laryngeal tumor

Type of tumor	No. of cases	Tumor disappeared	Tumor remained	Relapsed
I	5	5	0	0
II a	32	30	2	3
II b	19	15	4	3
III a	2	1	1	0
III b	2	1	1	1
Total	60	52	8	7

では腫瘍消失が5例全例に見られ残存及び再発例はない。II a型では32例中30例の腫瘍消失が得られ2例が残存し、消失した症例のうち3例が再発している。III aとIII b型は各々症例が少ないが、潰瘍を伴つたグループは4例中3例に腫瘍の残存又は再発が認められた。比較的腫瘍の大きいものが多いII b型では、19例中15例が消失し残存4例再発3例である。

4) 副作用

併用療法に当たつて常に問題となるのは、治療効果の向上と共に副作用が相乗されないかという点である。副作用として最も著明なものは強い局所粘膜の炎症でありこれは全症例に見られた。喉頭癌については本併用治療を開始してからの4症例までは、局所炎症に対する予防的な処置はとらなかつた。これら4例の症例は強い局所炎症が発生し、計画した治療量を与えることが困難であつた。そのため5例目以後56例の症例はすべて既に述べた方法によつて抗炎症酵素剤を投与した。

この56例は塩化リゾチーム1剤使用群11例と、更にセアプローゼを追加した2剤使用群45例に分かれる。併用治療中止例は1剤使用群11例中4例であるのに対して、2剤使用群は45例中4例にとどまつた。局所炎症による治療中止例は、1～2週間の治療休止期間を設けることによつて目標とした治療量を与え得た。

肺炎を伴つた胸膜炎が1例に出現し、他の1例には肺線維症が発生したがこれらは副腎皮質ホルモンの投与等によつて臨床的に処理し得た。発熱も凄々みられたが、アンチピリン、抗ヒスタミン及び副腎皮質ホルモンの投与によつて軽減させることが出来て、致命的なものは見なかつた。

5) 重複癌

本併用療法の適応例には前述の通り十分な治療前諸検査を行つたが喉頭癌60症例の治療中又は治療後観察中に2重癌と診断された症例が2例、3重癌が1例見出されている。2重癌の1例は食道癌を合併し、食道癌も放射線治療によつて腫瘍消失を得て治療後2年以上経過を観察している。2重癌の第2例は肺癌との合併例で、胸部X線写真及び気管支造影で肺癌と診断した。喀痰による細胞診ではクラスIV、類上皮癌を疑つた。肺癌に対しても放射線治療を行い治療後1年生存し死亡した。3重癌は乳癌、喉頭癌、胃癌の順に癌が発生した症例で、乳癌は喉頭癌罹患8年前に乳房切断術を受け治療している。胃癌は喉頭癌の治療前に行つた消化器X線検査で発見したもので無症状であつた。乳癌と胃癌が腺癌で喉頭癌は類上皮癌であつた。胃癌も全摘出術を受け3年経過したが健在である。

喉頭癌には重複癌が多いことが報告されているが⁹⁾著者も60例の中で3例を経験したので記した。

IV 総括と考案

a. 喉頭癌の治療計画に欠くことの出来ない上下方向への拡がりの診断を目標として喉頭造影を行つたが、腫瘍の描出能が問題となる。描出能は腫瘍病型の分類を行つてみると病型毎に差があり、先に述べたようにII a型の腫瘍は描出が困難

で、声帯のⅡaは22%描出出来なかつた。この原因は著者の分類によるⅡa型は腫瘍径が小さいことにあると考えられた。従つてT分類のT₁が描出されにくいことも理解出来る。又部位的には声帯腫瘍が診断能が悪く、これ等を考えると喉頭造影では声帯腫瘍のⅡa型が描出されにくいことに注意を払う必要がある。金光⁴⁾は癌症例中16.2%が異常X線所見を示さなかつたと述べ、著者のそれは15.8%となり、この結果の酷似は現在臨床的に行なわれている状況での喉頭造影の限界を示すものと考えられる。

喉頭造影の診断能に影響する撮影因子を検討してみると、写真条件の整つたものは100症例中に36%にすぎず、線量過多による黒化度の高い症例59%、不足のもの5%であつて、圧倒的に撮影条件不適のものが多く、これはほとんどが側面像に見られた。従つて喉頭造影の撮影条件は非常に狭い寛容域にあることが理解される。診断向上のためには補償フィルターの使用又は高圧撮影等の工夫が求められる。

喉頭造影の腫瘍影の分類を試みたがこの病型分類と併用治療効果との関連を各病型について検討すると、Ⅰ型、Ⅱa型は治療成績が最も良くⅡbでは少し悪くなり、潰瘍を形成するⅢa、Ⅲbの成績は良くないという結果が得られた。喉頭造影の病型から治療効果を治療前に予知する利点があり、喉頭癌の治療上よい喉頭造影写真を得ることは重要と思われた。

b. 放射線療法と制癌剤併用療法について高橋¹¹⁾は肺癌にMMC (Mitomycin C) をコバルト外面照射に併用して、単独治療より腫瘍効果にやや良い結果を見たが、延命成績には影響がなかつたことを報告している。しかし木村⁷⁾、志水等はT₃症例の上顎腫瘍に対して術前にMMCの動注と放射線照射を併用して、根治手術率が上昇し1年生存率が高まつたと発表している。上顎癌に関しては制癌剤と放射線の併用療法はそれぞれ単独療法よりも治療効果がよいことが認められて、一般臨床で普遍化し併用療法の優位性は認められている。

B L Mを放射線に併用する治療法も山下¹⁰⁾等によつてその腫瘍効果が発表され、更に類上皮癌に対するB L Mとの併用療法は、食道、皮膚、口腔等には一次効果の改善がみられる報告があり、肺癌に対しても奥野⁹⁾は一次効果がやや高まる傾向を述べている。

これ等のことを考えると放射線とB L Mの併用は何等かの臨床効果をよくするものと思われる。しかし、治療に対する腫瘍の反応は部位別、組織別、その他の種々なる腫瘍の因子が関連しているため、併用効果の有利性を判定するのは著しく困難であるといわねばならない。著者は制癌剤の併用に関して治療成績の著しく悪い癌を対象としたのでは制癌剤の併用の効果が曖昧になると考えて喉頭癌を選んだ。すでに述べた喉頭癌60例に対する併用治療の成績と単独治療のそれとを比較してみたいと思う。

岩本の全国集計¹⁴⁾ (1970) では喉頭癌 2,806例中全摘出術が1,842例(66%)でこの5年生存率は51.7%となり、放射線治療では825例中380例(46.1%)の5年生存率と報告した。また梅垣¹⁴⁾は国立がんセンターにおける喉頭癌放射線治療の5年生存成績は109例中71例(65%)という。最近では3年生存率87%、放射線治療の成功率75%と著しく成績がよくなつたと述べ、部分切除術と放射線治療では治療率、喉頭保存率に差がなく機能保存の上で当然放射線治療の方が優れているとも述べている。しかし細かく検討して、声門上部ことに喉頭蓋、披裂部は部切の方が成績が良いという。また病期別照射成功率はT₁ 88~95%、T₂ 42~91%、T₃ 24~67%、T₄ 0%で全病期では42~75%という成功率の発表もある。

昭和47年河村⁹⁾等は放射線治療を一次治療とした82例の喉頭癌症例の各年粗生存率は、1年76%、2年59%、3年44%であると発表している。又、大多数の症例において病巣線量は6,000~8,000radであるとし治療線量としては6,000~7,000radが適当であつたと結論している。

一方著者の行つた併用治療の病期別照射成功率は、T₁ 61%、T₂ 77%、T₃ 56%となつた。T₁ の

成功率が T_2 より劣るがこの原因については明らかでない。 T_1 に用いた照射野の大きさについても検討したが小さすぎるという事はなかった。

なお、ここで使っている照射成功率とは、放射線治療を第1次の治療として選択した症例の内、照射により癌が治癒し、3年以上喉頭を保存し得て生存している率である。併用治療の病期別照射成功率を国立がんセンターのそれと比較すると、 T_1 では劣るが T_2 , T_3 では各成績の中間にある。一方併用治療の各年粗生存率は1年90%、2年85%、3年88%となつていることはすでに述べた。以上の事がらを考え合せると、B L Mを併用することの効果が放射線効果の中にうずもれて臨床的にこれを把握し得ず、両治療法の優劣を結論づけることは不可能と考える。

従つてB L Mの併用が放射線量をどれだけ節約出来るかを推定することを試みた。兵庫県がんセンターで従来から行なわれた成績は電子線であつたと言う線源の相違を除けば、症例の選択方法、診断及び治療法さらに効果の判定法が著者のそれと同一である。この成績³⁾によると、肉眼的に腫瘍消失が確かであつた症例群を用いた腫瘍消失時の線量の平均値は T_1 では 5,700rad, T_2 では 5,400

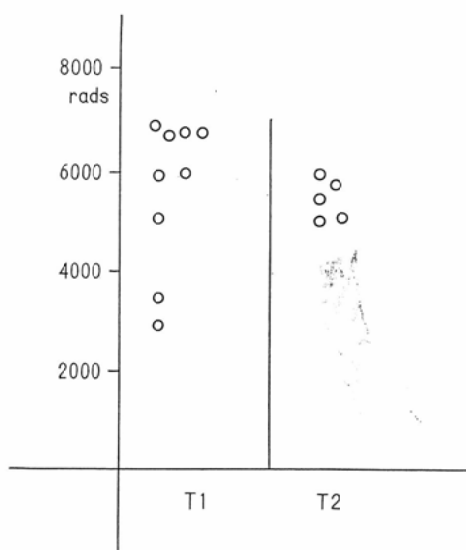


Fig. 11 Dose of tumor disappearance by the therapy of electron-beam alone

rad と読める (図11). 次に本併用療法における腫瘍消失時点での線量とB L M量の平均値は、 T_1 では 3,500rad と90mg, T_2 では 4,500rad と122mgである (図5). 腫瘍消失に要した治療量が、単独治療と併用治療が等しいと仮定して、B L M 100mgは T_1 では 2,400rad, T_2 では 700radの放射線量に相当していると考えられた。また病理組織学的に腫瘍組織の破壊度についての併用治療と単独治療を比べて同一破壊度における線量の差を求めてみた。即ち、図12は併用治療B L M75

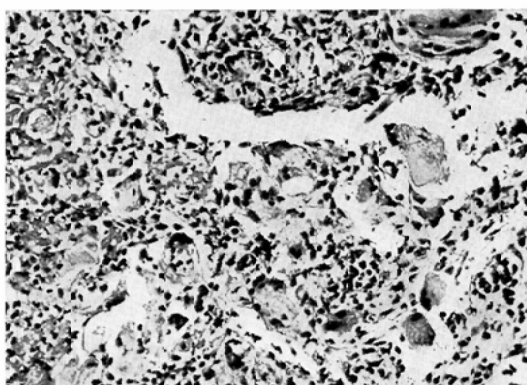


Fig. 12 Combination therapy

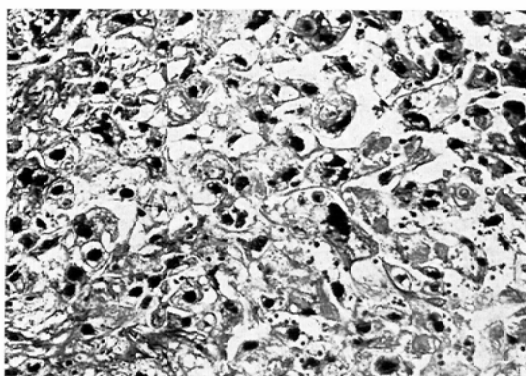


Fig. 13 Irradiation alone

mg, 3,000rad, 図13は単独治療 5,400rad 治療時の病理組織で同じ程度の治療効果が見受けられる。従つて組織学的な所見からもB L Mの併用が線量節約に役立つしていると理解出来る。

Bagshow²⁾ は放射線と他の物質とによつて起つた放射線効果増強作用について次の分類をしてい

る。(1) Sdmsitization, (2) Augmentation, (3) Potentiation, (4) Additivity. 本併用療法に用いたBLMは本来制癌作用を持つているのでまず Additivity の作用が挙げられよう。またBLMと放射線との併用に関する寺島¹²⁾の基礎的研究では、DNAの放射線損傷による修復過程をBLMは阻止することを報告し、この説に従えばBLMの併用効果には Potentiation の作用をも考えることが出来る。

上記の如く本併用療法は臨床的には見るべき効果を挙げる事が出来たが、BLM 150mgの使用は局所の炎症性反応を増加させる難点があり、これに対して著者は消炎酵素剤を予防的に使用することでほぼ解決を見た。投与消炎酵素剤の一つは多糖類分解酵素であり、他の一つは蛋白分解酵素である。投与した塩化リゾチームの悪性腫瘍に対する効果については多くの報告があり、Rodorigues¹⁰⁾は進行癌に抗腫瘍剤や放射線と共に投与し良い効果を持つことを報告した。又、Allegra¹⁾は塩化リゾチーム自体も実験腫瘍に対しては、成長抑制作用のあることを発表している。蛋白分解酵素であるセアプロローゼについての臨床報告は少ない。蛋白分解酵素は局所の血流を改善し病巣内の抗生物質の濃度を高めるといわれ、菊地⁹⁾はこのことからエンドキサンとセアプロローゼを手術例に試みた結果、セアプロローゼを使用した群の方が使用しなかつた群に比しエンドキサンの組織内濃度の高かつたことを報告している。

本併用療法を行つた症例の内9例が死亡した(表6, 表7)。癌死した5例の内T₄の3例はいわゆる手術不能例であつたが、T₂の2例の内1例は治療後の局所再発による死亡であり、他の1例は頸部リンパ節転移による死亡であつた。このことから保存的治療後の局所再発例、リンパ節転移例に対する時期を逸せぬ適切な処置は生存率に大きく影響を及ぼすことが痛感され、放射線科医と耳鼻咽喉科医との一層の緊密な連携が必要と考えられた。

V 結 論

1. 喉頭造影による腫瘍の形態分類を試み声帯

癌・T₁, II a型の腫瘍描出が困難であつた。III a, III b型の潰瘍形成腫瘍は本併用療法に抵抗を示した。

2. 喉頭癌60例に対して放射線, BLMに酵素製剤を加えた併用治療を行い60例中52例に腫瘍消失が得られ腫瘍消失率は87%となつた。

3. 病期別照射成功率は, T₁ 61%, T₂ 77%, T₃ 56%となつた。

4. 各年粗生存率は, 1年90%, 2年85%, 3年88%である。

5. 本併用療法におけるBLM100mgの効果は, 喉頭癌 T₁ では2,400rad, T₂ では700radに相当すると推察された。

6. 酵素剤の使用により副作用の軽減を図り本併用を容易ならしめた。

以上より本併用療法は喉頭癌に対する機能保存の特性を生かした非観血治療の進歩に役立つ治療法として期待される。

謝 辞

稿を終るに当たり御指導御校閲を賜りました榎林和之教授並びに兵庫県立病院がんセンター木村修治院長に感謝致します。また耳鼻咽喉科側より御指導を頂いた本学耳鼻咽喉科細見英男講師及び病理側から御指導を頂いた兵庫県立病院がんセンター松浦覚博士、指方輝正博士更に兵庫県立病院がんセンター放射線科石田哲哉部長以下諸先生の御援助に謝意を捧げます。

尚、本研究の要旨は第9回日本癌治療学会総会、第31回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) Allegra, L. Matracia, S.: 第1回国際リゾチームシンポジウム第1回セクション 1959 (イタリア・ミラノ市)。
- 2) Bagshow, M.A.: Approaches for Combined radiation and Chemotherapy. Laval Med., 34 (1963), 124—133.
- 3) 石田哲哉, 松宮 昭, 近藤健爾, 山中勝義, 木村修治: 喉頭癌に対する電子線治療成績, 兵庫県がんセンター年報, 第4号, 1968, 59—65.
- 4) 金光正男: 下咽頭癌, 喉頭癌診断法としての喉頭造影法の研究, 日医放会誌, 28: 5, 1968, 511—535.
- 5) 河村文夫, 藤原寿則, 河野吉宏, 兵頭春夫, 板東一彦: 喉頭癌の放射線治療, 日医放会誌, 32: 5, 1972, 391—396.

- 6) 菊地金男, 姉齒安正, 夏目玲子, 渡辺麟也: 抗癌剤と蛋白分解酵素剤との併用に関する臨床的研究, 第8回日本癌治療学会, 1970.
- 7) 木村修治: 上顎癌の放射線と化学剤併用療法, 第28回, 日医放総会, シンポジウム(Ⅱ).
- 8) 中村恭二, 相沢 幹: 組み合わせよみみた重複癌の検討, 癌の臨床, 18:9, 1972, 662—666.
- 9) 奥野武彦, 木村修治: 肺癌の放射線化学剤併用療法—プレオマイシンの放射線等価線量—, 肺癌, 11:3, 1971, 222.
- 10) Rodorigues, A.: 第3回国際リゾチームシンポジウム, 1964 (イタリア・ミラノ市).
- 11) Takahashi, N.: Effects of the radiological therapy combined with anticancer drugs, Nipp. Act. Radiol., 27 (1967), 4, 406—420.
- 12) 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, 日医放会誌, 62:1969, 142—144.
- 13) 梅沢浜夫: プレオマイシンに関する研究, 日本癌治療学会誌, 5:1, 1970, 3—7.
- 14) 梅垣洋一郎: 現代外科学大系, 第14巻物理療法, 放射線療法, 中山書店, 1971, 287—300.
- 15) 山村雄一, 伊藤文男: 酵素の抗炎症作用, 綜合臨床, 16:9, 1967, 1772—1777.
- 16) 山下久雄, 長瀬徹也, 鎌田力三郎, 中条秀夫, 五味誠, 本多芳男, 網野三郎, 堀口信夫, 金田浩一, 横山 正, 御野修一, 松本恵一: 悪性腫瘍に対する放射線とプレオマイシンとの併用効果, 日本癌治療学会誌, 7:1, 1972, 1—15.