

Title	口腔癌に対する放射線とブレオマイシン少量同時併用について 第1報 局所制御効果と早期粘膜反応
Author(s)	竹田, 正宗; 堀内, 淳一; 奥山, 武雄 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(1), p. 36-42
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20416
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

口腔癌に対する放射線とブレオマイシン 少量同時併用について

第1報 局所制御効果と早期粘膜反応

東京医科歯科大学歯学部放射線学教室 (主任: 中村 正教授)

竹 田 正 宗

医学部放射線医学教室 (主任: 鈴木宗治教授)

堀内 淳一 奥山 武雄 松原 升 渋谷 均

(昭和54年6月4日受付)

(昭和54年7月23日最終原稿受付)

Combination Therapy for Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma with Radiation and Bleomycin

I. Primary Tumor Regression and Early Mucosal Reaction

Masamune Takeda

Department of Radiology, School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University

(Director: Prof. T. Nakamura)

Junichi Horiuchi, Takeo Okuyama, Sho Matsubara and

Hitoshi Shibuya

Department of Radiology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

(Director: Prof. S. Suzuki)

Research Code No.: 603

Key Words: Combination therapy, Radiation and bleomycin, Oral cancer

Twenty-five patients of advanced oral cancers (squamous cell carcinoma) were treated with combination of radiation and bleomycin in the first course of treatment, and then treated with either Ra needle or ^{198}Au grain implantation, 2 to 3 weeks after the first course of treatment for severe mucositis. The treatments were performed during 1975 to 1977.

In the combination therapy, external irradiation (daily 250 rad) of Telecobalt γ -ray or Betatron electron beam was given by 4 fractionations per week during 2.5 to 3 weeks (2,500 to 3,000 rad). Bleomycin (5 mg) was injected intramuscularly about 30 min before the irradiation, giving a total of 50 to 60 mg during therapy.

In the second course of therapy, Ra needle or ^{198}Au grain implants were employed in 14 cases and further external irradiation was given for the remaining cases except one which had two primary origins of cancer in the tongue and liver.

As a result of the combination therapy, 12 primary tumors out of 25 cases markedly regressed (more than 50% regression) and by subsequent radiotherapy, 11 primary tumors out of 24 were completely controlled during more than 14 months of follow-up observation. The tongue cancer in one exceptional case was controlled by the combination of radiation (3,000 rad) and bleomycin (60 mg) alone.

Fifteen of 25 patients are still alive, while 10 patients died of cancer.

This therapy of combined irradiation and bleomycin seems to be effective on advanced oral cancers because the local tumor control rate increased markedly.

緒 言

口腔扁平上皮癌に、Bleomycin (以下 BLM) が抗腫瘍効果を発揮することは、良く知られた事実である。しかし、BLM 単独ではほとんどの症例において腫瘍を完全に制御し得ないこともまた現状である。

一方、放射線治療は、口腔癌の治療法として重要な位置を占め、多くの報告もみられるが、その5年生存率は、大略50%前後であり、残る50%は尚、制御され得ない状態である¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

東京医科歯科大学医学部附属病院放射線科においては、1975年1月より、頭頸部扁平上皮癌の進展例、すなわち放射線単独ではその制御が難しいと考えられた症例に、BLM 同時併用を行なっている。この併用療法の意図するところは、以下の通りである。

① 併用による局所治癒率の改善。すなわち、腫瘍縮小効果の増大を図り、根治的治療手段である密封小線源治療への移行を可能とする。

② 放射線と BLM 各々の使用量の軽減による副作用の分散。

③ 存在し得るかも知れない転移巣の制御。

本報告においては、症例数、観察期間とも不十分であり、局所治癒率および早期粘膜反応について、主に検討し考察を加えた。

対 象

1975年1月より1977年12月までに、東京医科歯科大学放射線科で、併用療法を施行した口腔扁平上皮癌25例が、分析の対象とされた。因みに、この3年間の同部位扁平上皮癌一次症例は、130例であった。尚、同時期中咽頭癌4例にも本療法

を施行したが、今回の分析からは除外した。

対象とされた25例はいずれも進展例であり、治療前の呼吸機能検査、胸部X線写真などで、異常の認められなかった症例である。

対象例の部位別症例数と TNM 分類 (UICC, 1974年) は、それぞれ、Table 1, Table 2に示した。舌癌のうち1例は、肝臓癌 (liver cell carcinoma) との重複癌症例であった。

併用方法

Fig. 1に示す如く、治療の第1着手に併用療法を施行した。放射線は、Tele ⁶⁰Co γ 線が主であり、ときには Betatron 電子線も使用された。照射方法は、外来患者の場合、1回250rad (2.5 Gy)、週4回照射が基本であり、BLM は、照射前 (約30分) に毎回5mg を筋肉内注射した。

上記治療方法では、ほとんどの例で、放射線2,500~3,000rad (25~30Gy)、BLM 50~60mgの時点で粘膜反応が強くなり、治療中断を余儀なくさせられた。この早期粘膜反応は、2~3週間後には消退するが、その時の腫瘍縮小状態により、

Table 1 Primary sites of oral cancers treated with combination of radiation and bleomycin (1975-1977)

Primary Sites	Number of cases
Tongue	15
Lower gum	4
Floor of mouth	4
Buccal mucosa	2
Total	25

Table 2 TNM classification (UICC '74) of oral cancers treated with combination of radiation and bleomycin (1975-1977)

	N0 [△]	N1b	N2b	N3	Total
T 1	•	•	•	•	•
T 2	2	1	•	•	3
T 3	7*	13	•	2	22
Total	9	14	•	2	25

—no cases had distant metastasis—

* one case had double primaries (tongue and liver)

[△] include T1a and T2a

— first course — — interval — — second course —

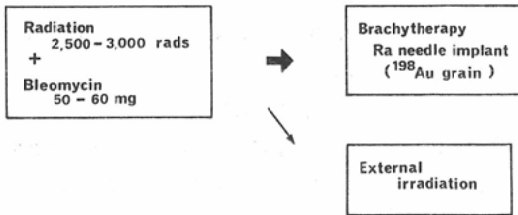


Fig. 1 Treatment policy of the combination therapy with radiation and bleomycin

—Bleomycin (5 mg/fraction) was injected intramuscularly about 30 min before irradiation—

—Intervals were mostly 2 to 3 weeks—

治療の第2着手が決定された。従って、われわれの方法では放射線とBLMの併用は治療の第1着手として選択され、その後続く放射線療法ではBLMを使用していない。

全治療経過を模式化したものが、Fig. 1である。尚、第2着手としては、組織内照射(Ra針または¹⁹⁸Au grain)が最も望ましいと考えたが、外照射を追加した例、あるいはBetatron腔内照射で済ませた例もある。

結 果

第1着手の併用療法において、25例中21例で、放射線2,500~3,000rad (25~30Gy)、BLM 50~75mgを投与し得た。残りの4例は、発疹などにより途中で併用を断念した。

前記21例は、いずれも高度な粘膜反応を生じ、

Primary Tumor Regression

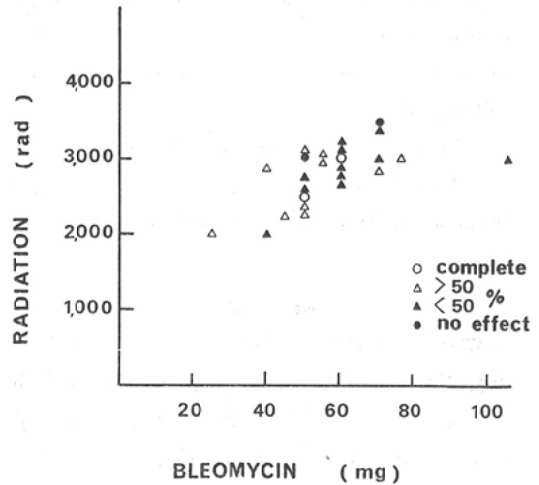


Fig. 2 Results of combination therapy with radiation and bleomycin

—Scored when mucositis disappeared—

照射および薬剤の投与を中断し、休止期間をおいた。

併用療法による原発腫瘍の縮小効果は、Fig. 2に示すように、4段階で評価した。効果判定の時期は、粘膜炎消退時、すなわち第2着手開始前に行なった。休止期間は、概ね2~3週間である。また、効果判定方法は、視診、触診による臨床的手段に拠った。その結果は、腫瘍完全消失例……2例、50%以上縮小例……10例、50%以下縮小例……11例、無効……2例であった。完全消失1例(重複癌症例)を除く24例はいずれも第2着手へ移行している。尚、無効と判定された2例は、舌癌のT3N3症例であり、舌全体に腫瘍が浸潤していたもので、到底根治手術は不能であり、BLMを併用せずに初めから姑息照射とすべきであったかも知れない。

次に、第2着手、ときに第3着手をも含んだ全放射線治療終了時における腫瘍の縮小効果について論ずる。重複癌症例を除く24例中11例で原発巣の腫瘍消失が見られ、それらの症例はその後の観察期間中(1年2ヵ月~3年6ヵ月)に腫瘍再発を認めていない。

Table 3 Treatment courses and results [Alive cases]

Case No.	Sex	Age (yr)	Primary site	TNM classification (UICC '74)	1st course			2nd course		surgery	outcome
					radiation (rad)	BLM (mg)	** effect	radiation	dose		
1	f	51	buccal mucosa	T3N1bM0	3,000	55	△	B(o)	2,000rad	RND	NED
2	f	30	tongue	T3N0M0	3,000	60	▲	Ra*	6,500R	•	NED
3	m	74	buccal mucosa	T2N0M0	3,000	75	△	¹⁹⁸ Au	8,000R/∞	•	NED
4	m	63	lower gum	T3N0M0	3,000	70	▲	Tele ⁶⁰ Co	2,900rad	•	NED
5	f	64	tongue	T3N0M0	2,250	45	△	B(o)	5,000rad	•	NED
6	m	53	floor of mouth	T3N1bM0	2,500	50	△	¹⁹⁸ Au	9,000R/∞	•	NED
7	f	62	lower gum	T3N1bM0	2,800	70	△	¹⁹⁸ Au	9,000R/∞	•	NED
8	m	55	floor of mouth	T3N0M0	2,500	50	○	¹⁹⁸ Au	8,500R/∞	•	NED
9	f	60	tongue	T3N1bM0	3,000	50	△	Ra	7,200R	•	NED
10	m	35	tongue	T2N1bM0	2,750	50	▲	Ra*	6,500R	HGE RND	NED
11	f	65	lower gum	T3N1bM0	2,800	40	△	Betatron	3,000rad	HME RND	NED
12	f	55	lower gum	T3N1bM0	2,000	40	▲	Tele ⁶⁰ Co	3,500rad	HME RND	NED
13	m	49	tongue	T3N0M0	3,000 ⁺	105 ⁺	▲	Ra	8,500R	HGE RND	NED
14	m	62	floor of mouth	T3N1bM0	3,000	60	▲	Tele ⁶⁰ Co	4,000rad	PME RND	Alive with disease
15	m	40	tongue	T2N0M0	3,000	60	▲	Ra*	6,500R	RND	□ Alive with disease

* Overall time (51 days)

—analyzed December 1978—

f: female, m: male, BLM: Bleomycin, B(O): Betatron intraoral cone technique, Ra: Ra needle implant, ¹⁹⁸Au: ¹⁹⁸Au grain implant, NED: no evidence of disease, Dc: death with cancer, RND: radical neck dissection, HGE: hemiglossectomy, HME: hemimandiblectomy, PME: partial mandiblectomy

Table 4 Treatment courses and results [Expired cases]

Case No.	Sex	Age (yr)	Primary site	TNM classification (UICC '74)	1st course			2nd course		surgery	outcome
					radiation (rad)	BLM (mg)	** effect	radiation	dose		
1	f	72	tongue	T3N1bM0	2,000	25	△	Tele ⁶⁰ Co	3,000rad	•	Dc
2	m	59	tongue	T3N3M0	3,000	50	●	Tele ⁶⁰ Co	3,000rad	•	Dc
3	m	79	tongue	T3N0M0	3,000	60	○	•	•	•	□ Death by liver cancer
4	m	65	tongue	T3N3M0	3,500	70	●	Tele ⁶⁰ Co	3,500rad	•	Dc
5	m	32	tongue	T3N1bM0	3,000	60	▲	Ra*	6,000R	HGE RND	Dc
6	m	64	tongue	T3N1bM0	3,000	55	△	Ra	6,000R	•	Dc
7	m	36	tongue	T3N1bM0	2,500	50	△	Ra	6,000R	RND	□ Dc
8	f	72	tongue	T3N1bM0	3,500	70	▲	Ra*	6,500R	RND	Dc
9	m	65	floor of mouth	T3N1bM0	2,500	50	▲	Tele ⁶⁰ Co	2,000rad	•	Dc
10	m	32	tongue	T3N0M0	3,000	60	▲	Ra*	8,000R	HGE RND	Dc

* ¹⁹⁸Au grain boost was given.

—analyzed December 1978—

** Score is the same as in Fig. 2.

□ Primary tumor (tongue) was controlled.

f: female, m: male, BLM: Bleomycin, B(O): Betatron intraoral cone technique, Ra: Ra needle implant, ¹⁹⁸Au: ¹⁹⁸Au grain implant, NED: no evidence of disease, Dc: death with cancer, RND: radical neck dissection, HGE: hemiglossectomy, HME: hemimandiblectomy, PME: partial mandiblectomy

また、腫瘍残存あるいは再発症例中7例に手術が行なわれ、4例は経過良好である。Table 3, 4に全症例の治療経過および結果を示した。

併用療法による合併症としては、全例に早期粘膜反応が見られた。全身状態悪化のため、Tele⁶⁰Co 2,000rad (20Gy), BLM 25mgで治療中断した例が最も少ない投与量であったが、この場合でもかなりの粘膜反応が認められた。今回の経験から、われわれの採用した併用方法では、放射線2,500~3,000rad (25~30Gy)/2.5~3週, BLM 50~60mgが、早期粘膜反応のために限界であると思われる。BLMによる重篤な合併症といわれる肺線維症は、今回の症例では全く認められなかった。また、晩発性障害については、今後の観察を待ちたい。

考 察

口腔癌は、形態および機能保持の面からも放射線治療の重要な対象部位である。その治療成績は、リンパ節転移の有無に大きく左右されるが^{2) 3) 4) 5) 6)}、進展例では原発巣の制御も難しいのが実状である^{9) 10)}。

進展例の治療率改善への試みには、1) 放射線と薬剤の併用、2) 高圧酸素下放射線療法、3) 速中性子線療法、あるいは4) 拡大根治手術などがある。特に、放射線とBLMの併用療法は多くの施設で行なわれ、その報告も多い^{11) 12) 13) 14)}。しかし、その併用方法(投与時期、投与手段、投与量など)に関しては、施設間に若干の相違が認められ、放射線生物学の分野からの提言もあるが^{15) 16) 17)}、現在、臨床的に最適といえる方法は、確立されたとは言えない。

当施設でも、1974年までは、週2回静脈内注射法(15mg/回)を採用し、放射線5,000~6,000rad (50~60Gy), BLM 150mg程度を目標としていた¹¹⁾。しかし、①早期粘膜反応による治療の中断、②再発症例の経験、などに拠り治療方針の変更が必要になった。そこで、併用療法を治療の第1着手に限定し、Fig. 1のような様式を決定した。更には、BLM投与方法による血中濃度の時間推移¹⁸⁾、頻回投与の有効性¹⁷⁾などを基に、照射毎

にBLM 5mgを筋肉内注射する方法を採用した。

上記方法を採用した最大の目的は、併用により局所の腫瘍縮小を図り、従来より最重要視してきた密封小線源治療の適応へと導くことにあった。そのため、当初より組織内照射の可能な症例には、この療法は施行されていない。今回の結果では、Fig. 2に示す如く、約半数に著明な腫瘍縮小効果を認め、組織内照射をし得た症例が14例に達した。また、2次治療を必要としなかった1例、Betatron腔内照射で済んだ1例もある。更には、組織内照射の適応でない下顎骨肉癌3例を考慮すれば、所期の目的はかなり果たされたと思える。しかし、無効と判定された舌癌2症例のように、舌全体に腫瘍が浸潤している場合には、併用療法も効果を期待できない、との印象を受けた。尚、田中は¹³⁾、「BLM少量投与群に、組織学的に著明な抗腫瘍効果を見出し得なかった」と報告しているが、われわれの経験では、150mg投与群¹¹⁾と今回(50~60mg)との間に、臨床的に余り差は認められなかった。

更に、1975年以前に当施設で治療したT3症例の治療成績と今回の成績とを比較検討した。BLM併用群の観察期間が短く、生存率の比較ができないため、2年以上非再発率を検討した。その結果はTable 5に示した。治療部位別の比較は、併用群の症例数が少なく、現段階ではその意義は認め難い。しかし、T3全症例における2年以上非再発率は、BLM併用群で8/19(42%)、1974年までの

Table 5 Comparison of recurrence free rate (more than 2 years) between previous cases [1964-1974] and combination therapy cases [1975-1977] for T3 oral cancers

	1964—1974	1975—1977
Tongue	10/46	3/12
Lower gum	8/37	3/3
Floor of mouth	2/23	1/3
Buccal mucosa	1/10	1/1
Total	21/116(18%)	8/19(42%)

群で21/116 (18%)と両者の間かなりの差が認められる。この非再発率の改善が直接生存率(5年)の向上に結びつか否かは、なお数年の観察を要するが、進展症例に対するより確実な治療法を持たない現状においては、本療法の意義は十分認められるべきものと考えらる。

次に、合併症では、早期粘膜反応が最も問題になった。この事については、既に、静脈内注射法を施行した時期に報告しているが¹¹⁾、BLM 総投与量150mg 程度が、同50~60mg に減少しても、その反応に変わりは見られなかった。放射線骨障害などの晩発性効果は、まだ時期的に論じられない。今後の課題と考えている。また、肺線維症の発生は、今回使用した範囲の量では、経験していない。晩発性障害や肺障害が、放射線・薬剤双方の減量により減少すれば、この併用療法の目的の一つを十分満足することになる。

治療の究極の目的は、原発腫瘍の消失や副作用の軽減ではなく、生存率の向上であることは論を俟たない。しかし、原発巣の治癒なくして生存率の向上は望み得ず、その第一歩として進展例にBLM を併用している。田中に拠れば¹³⁾、下顎歯肉癌において、併用群に明らかな生存率の改善を見ており、著者らの結果は未定であるものの、勇気づけられる報告である。いづれ生存率を含めて報告する予定である。

結 論

1. 口腔扁平上皮癌の進展例に、第1着手として、放射線とBLM 少量同時併用療法を施行した。

2. 放射線2,500~3,000rad (25~30Gy)、BLM 50~60mg の投与量で、早期粘膜反応のため休止期間を置いた。反応消退後、第2着手として、14例に密封小線源治療(組織内照射)を施行できた。

3. 併用療法による原発腫瘍の縮小効果は、消失2例、50%以上縮小10例、50%以下縮小11例、無効2例であった。

4. 本放射線治療様式により原発巣を制御できたものは12例であり、その後の手術成功例も含め

れば16例になる。

5. 併用療法群(1975年~1977年)とそれ以前(1964年~1974年)とをT3症例の2年以上非再発率でみると、前者で8/19 (42%)、後者で21/116 (18%)と、明らかに併用群の進展例に対する有効性が認められた。

文 献

- 1) 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: 739—751, 1974
- 2) 堀内淳一, 奥山武雄, 小西圭介, 井上善弘, 竹田正宗: 舌癌の放射線治療, 日本医放会誌, 37: 1041—1051, 1977
- 3) 森田皓三, 林繁次郎, 河辺義孝: 舌癌の放射線治療成績, 癌の臨床, 23: 511—518, 1977
- 4) 牧野利雄: 舌癌の放射線治療の改善に関する研究, 日本医放会誌, 33: 308—322, 1973
- 5) 重松 康: 口腔癌の放射線治療, 日本医放会誌, 37: 261—285, 1977
- 6) Fu, K.K., Ray, J.W., Chan, E.K. and Phillips, T.L.: External and interstitial radiation therapy of carcinoma of the oral tongue. Am. J. Roentgenol., 126: 107—115, 1976
- 7) Chu, A. and Fletcher, G.H.: Incidence and causes of failures to control by irradiation the primary lesions in squamous cell carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue and floor of mouth. Am. J. Roentgenol., 117: 502—508, 1973
- 8) Pierquin, B., Chassagne, D., Cachin, Y., Baillet, F. et Buis, F.F.: Carcinomes épidermoïdes de la langue mobile et du plancher buccal. Acta Radiol. Therapy, 9: 465—480, 1970
- 9) Delclos, L., Lindberg, R.D. and Flether, G.H.: Squamous cell carcinoma of the oral tongue and floor of mouth. Am. J. Roentgenol., 126: 223—228, 1976
- 10) Horiuchi, J. and Adachi, T.: Some considerations on radiation therapy of tongue cancer. Cancer, 28: 335—339, 1971
- 11) 堀内淳一, 奥山武雄, 松原 升: 口腔癌に対する放射線と抗癌剤の併用, 癌の臨床, 22: 144—148, 1976
- 12) 林繁次郎, 森田皓三, 渡辺道子: 舌癌に対する放射線治療とプレオマイシンとの併用療法. 日本医放会誌, 37: 605—607, 1977
- 13) 田中義弘: 歯肉癌の放射線治療に関する臨床的研究, 特に放射線・プレオマイシン同時併用の効果について, 日本医放会誌, 37: 1132—1143, 1977

- 14) Shanta, V. and Krishnamurthi, S.: Combined therapy of oral cancer Bleomycin and radiation: A clinical trial. Clin. Radiol., 28: 427—429, 1977
- 15) 松沢大樹, 奥山信一, 山浦玄嗣, 粟野隆行, 武田俊平, 佐藤多智夫, 福田 寛, 穴戸文男, 横山久美子, 中山登紀子, 西沢きみ子: 放射線とブレオマイシン併用の基礎実験と肺癌治療への応用, 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会誌: 78—81, 1975
- 16) 坂本澄彦: In vivo, in vitro 系におけるブレオマイシンの作用および投与方法の一考察, 第2回放射線ブレオマイシン併用療法研究会誌: 82—86, 1975
- 17) 高部吉庸, 寺島東洋三: エールリッヒと腹水腫瘍に対するX線とブレオマイシンの併用効果, 癌の臨床, 22: 134—137, 1976
- 18) 森田皓三: Personal communication