頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法

中谷 宏章¹⁾・澤田 正一¹⁾・竹田 泰三¹⁾・中平 光彦¹⁾
鷺頭 洋三¹⁾・福島 慶¹⁾・山河 和博¹⁾・松本 州司¹⁾
竹内 俊二²⁾・長谷川賢作³⁾・北野 博也³⁾

Superselective Intraarterial Infusion Therapy for Head and Neck Carcinomas

Hiroaki Nakatani, Shoichi Sawada, Taizo Takeda, Mitsuhiko Nakahira,
Yozo Washizu, Kei Fukushima, Kazuhiro Yamakawa and Shuji Matsumoto

(Kochi Medical School)

Shunji Takeuchi

(Kochi Prefectural Hata Kenmin Hospital)

Kensaku Hasegawa and Hiroya Kitano

(Tottori University School of Medicine)

We report the results of superselective intraarterial cisplatin (CDDP) infusion therapy combined with irradiation for 23 patients, mainly advanced head and neck carcinoma. All patients received intraarterial CDDP infusions with intravenous sodium thiosulfate (STS) neutralization. CDDP infusion was performed by the Seldinger's technique in 16 patients and by the implanted intraarterial reservoir system in 7 patients. STS was also infused by the reservoir system implanted at the forearm in most patients.

An overall response was observed in 21 of the 23 (91.3%) patients. Complete and partial responses were achieved in 16 (69.6%) and 5 (21.7%) patients, respectively. There were no patients with worse than grade III complications. We concluded that superselective intraarterial infusion therapy with a high dose of CDDP and STS was very effective for the management of advanced head and neck carcinomas and we recommend the implantable reservoir system for both CDDP and STS administration as an easy and low-invasive method.

Key words : superselective intraarterial infusion therapy, head and neck carcinoma, CDDP, implantable reservoir system

はじめに

頭頸部領域は日常生活を営む上で重要な諸臓器、感覚器が集中するのみならず、整容的にも大切な部位である。このため、頭頸部癌の治療に際しては常に治療後の機能と整容性の温存を考慮しなければならない。しかしなが

ら、進行癌においては放射線治療や化学療法による完治はきわめて困難であり、根治的治療を行うためには拡大手術が必要であった。当科では、現在主に進行癌を対象として超選択的動注治療を試みている。今回、根治目的に動注治療を行い、治療が完遂できた症例において一次

1) 高知大学聴平衡・嚥下機能統御学教室
2) 高知県立幡多けんみん病院耳鼻咽喉科
3) 鳥取大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

治療効果を検討したので報告する.

方 法

対 象

対象は平成13年7月以降に動注治療を行った頭頸部癌新鮮例23例である(表1). 性別は男性16例, 女性7例で, 年齢は44~85(平均63.1)歳であった. 原発部位は上顎癌が6例, 中咽頭癌が5例, 上咽頭, 口腔, 下咽頭, 喉頭癌がそれぞれ3例であった. TNM分類ではT2が5例, T3が6例, T4が12例, N0が12例, N1が4例, N2が5例, N3が2例で, M(+)例はなかった. 病期分類ではII, III期がそれぞれ4例, IV期が15例で, III期以上の進行癌が19例(83%)を占めていた. このうち, 症例8, 15, 17, 20の4例は原発巣あるいは転移リンパ節の進展が高度で手術不能と判断した症例であった.

(1) 動注方法

16例にセルジンガー法, 7例にリザーバー法を用いて動注を行った. リザーバー留置に用いた血管は4例が浅側頭動脈, 3例が顔面動脈で, カテーテルとこれに接続したポートはともに皮下に埋め込んで使用した.

(2) 使用薬剤

抗癌剤にはシスプラチン(CDDP)を用いた. CDDPの1回投与量は原則として100mg/m²としたが, 75歳以上の高齢者のうち3例においては80mg/m²の減量投与を行った. 動注時の血管痛やれん縮予防のため, 7%炭酸水素ナトリウム20mlと2%リドカイン2.5mlを加え, 動注終了後には血管内皮細胞障害の予防のためリン酸ベタメタゾンナトリウム8mgも追加投与した.

CDDP投与と同時に中心静脈から中和剤であるチオ硫酸ナトリウム(STS)を12g/m²で45分, さらに同量を6

表 1 対象

症例	年齢・性	原発部位	T	N	M	病期	動注回数	CDDP 量 (mg)	照射線量 (Gy)	原発部の 治療効果	手術治療	月数・経過
1	53・男	上咽頭	4	1	0	IVA	1	140	71	CR		28・肺転移
2	54・女		4	0	0	IVA	1	150	70	CR		27・非担癌
3	52・女		2b	1	0	IIB	2	346	65	CR	ND	12・非担癌
4	77・男	上顎	3	0	0	III	6	960	50	PR	上顎部切	19・非担癌
5	78・男		3	0	0	III	5	690	50	CR	上顎部切	15・非担癌
6	76・女		4	0	0	IVA	1	100	50	PR	上顎部切	13・非担癌
7	51・女		4	0	0	IVA	5	850	50	NC		9・担癌
8	50・女		4	0	0	IVA	6	910	50	PR	上顎部切	6・非担癌
9	52・女		2	0	0	II	4	560	50	CR	上顎部切	5・非担癌
10	65・男	口腔	4	0	0	IVA	2	300	50	NC	拡大手術+ND	15・非担癌
11	76・男		2	2c	0	IVA	4	600	60	CR		9・非担癌
12	44・男		4	2c	0	IVA	5	975	60	CR	ND	8・非担癌
13	59・男	中咽頭	4	2b	0	IVA	4	600	65	CR	ND	15・非担癌
14	77・男		4	1	0	IVA	5	500	65.4	CR		11・非担癌
15	55・男		4	2b	0	IVA	5	860	65.4	PR		10・担癌
16	59・男		4	0	0	IVA	7	1225	0	PR	舌根部切	6・非担癌
17	48・男		4	3	0	IVB	4	773	65.4	CR		6・非担癌
18	85・男	下咽頭	2	0	0	II	1	140	65.4	CR		10・非担癌
19	60・男		3	0	0	III	1	160	60	CR		8・非担癌
20	66・男		3	3	0	IVB	1	130	65.4	CR		6・非担癌
21	58・男	喉頭	3	2b	0	IVA	4	640	61.2	CR	ND	11・非担癌
22	80・女		2	0	0	II	1	120	63	CR		11・非担癌
23	76・男		3	1	0	III	3	525	66	CR	ND	7・非担癌

ND: 頸部郭清術

図1 動注治療のプロトコル

時間追加投与した。STS も肘静脈から中心静脈内に埋め込んだリザーバーを通じて投与した。

(3) 治療プロトコル

当科で行っている治療のプロトコルを図1に示す。照射と化学療法が主体となる上咽頭癌以外の例では、治療効果に応じて手術も検討する方針をとっている。まず、セルジンガー法で腫瘍の栄養動脈を確認し、その際に1回目の動注を行う。2回目以後は、リザーバー留置が可能と考えられる症例ではリザーバー留置を行い、それが困難な症例ではセルジンガー法で、照射と平行し1～2週に1回の頻度で動注を行った。ただし、上咽頭癌と原発部位が比較的小さい喉頭・下咽頭癌に対しては根治照射の補助治療として1, 2回の動注を施行した。手術を行うかどうかは40 Gy相当の照射が行われた時点で判断し、無効な例では手術を行ったが、上顎癌例はCR例でも上顎部分切除術を行った。上顎部分切除術では機能的にも整容的にも大きな問題を残さず、治療成績をより確実なものにできると考えたからである。

結 果

動注回数は1～7回、CDDPの総投与量は100～1225 mg、併用した照射線量は6年前の下咽頭癌治療時に根治照射を行っていた症例16を除き50～71 Gyであった。

原発部位の肉眼的・画像的一次治療効果はCRが16例、CRに近いPRが5例で奏効率は91.3%と良好であった。NCの2例はいずれも主たる栄養血管に十分な動注ができなかった症例であった。

その結果、原発部位の手術を行ったのは最初から手術を予定した上顎癌5例以外は2例のみで、再建手術を要する拡大手術を行ったのはNCであった頬粘膜癌1例のみであった。残る1例は照射が併用できなかった症例16で、わずかに残存した腫瘍に対し舌根部の部分切除術を

施行した。また、頸部郭清術もN(+) 11例中5例のみで、頸動脈浸潤を伴うN3の2例においても転移リンパ節への動注が奏効し、頸部郭清術は行わなかった。

動注治療時の主な有害事象は粘膜炎であり、ほぼ全例にgrade 2の口内炎、咽頭炎が出現したが、照射を併用しなかった症例16では生じなかった。grade 2の悪化をみた検査は、白血球減少が4例、好中球減少が1例、クレアチニン・クリアランスが4例で、いずれも一過性的な変化であり、grade 3以上の異常を示した検査はなかった。

治療後の経過が短く最終的な予後は不明であるが、23例中20例が現在非担癌状態である。担癌3例中、症例1は治療後1年目に肺転移が確認されたが、現在まで原発部位と頸部リンパ節の再発は認めていない。症例7は初回動注時に頸動脈の主たる栄養血管が閉塞した例で、他の分枝からの動注が奏効しなかった。当初より中頭蓋窩内に進展した手術不能例であり、腫瘍制御はできなかった。症例15の扁桃癌例も原発部と転移リンパ節がともに頸動脈に浸潤した手術不能例であり、治療終了時点ではほぼCRに近い状態であったが、治療終了後7ヵ月目に局所再発をきたした。

症 例

症例9: 52歳、女性。左上顎癌。

現病歴: 平成15年2月初旬より左鼻出血が出現。近医でのCTにて上顎腫瘍を疑われ、他院総合病院を受診。2月27日、同院での上顎洞試験開洞術にて中分化型扁平上皮癌の診断。3月10日、治療目的にて当科転院。術前の画像診断ではT2N0M0, stage IIと診断された(図2a)。

治療経過: 3月27日、左浅側頭動脈より頸動脈ヘリザーバー留置。4月1日、中心静脈にリザーバーを留置し、4月2日からCDDP動注、4月4日から放射線照射を開始した。総照射線量は50 Gy、動注回数は4回で、CDDPの総投与量は560 mgであった。その結果、上顎洞の腫瘍陰影はCRとなったが(図2b)、組織学的な腫瘍残存検索もかねて、6月10日拡大デンケル手術を施行。肉眼上腫瘍所見は確認できず、永久病理標本でも腫瘍組織は消失していた。

症例13: 59歳、男性。左中咽頭前壁癌。

現病歴: 平成14年1月下旬頃より嚥下痛、3月下旬頃より左頸部腫瘍が出現し、4月8日当科受診。初診時、左舌根部に腫瘍を認め、同部の生検により扁平上皮癌の診

図2 症例9のT2強調MRI所見 (a: 動注前, b: 動注後)

治療前上顎道内に充満していた腫瘍陰影 (矢印) は治療後消失した。

断が得られた。左頸部には多発性のリンパ節腫脹を認めた。術前の画像診断では左舌根部に原発した腫瘍が舌深部に深く浸潤しており, T4N2bM0, stage IVA と診断した (図3a, b)。

治療経過: 4月23日入院。舌・喉頭全摘術を勧めるも手術は希望されず, 動注治療を行うこととした。4月30日, 中心静脈リザーバー留置後, セルジンガー法にて左外頸動脈造影施行。舌動脈と顔面動脈から血流支配があり, 両者へ動注を行った。その後放射線治療を開始し, 最終的に外照射 65 Gy, 動注 4 回, CDDP 総投与量 600 mg の治療を施行した。45 Gy 照射時点で頸部郭清術は行ったが, 原発部位は CR となり原発部の手術は行わなかった (図3c, d)。現在 15ヵ月を経過しているが, 再発は認めていない。

症例 17: 48 歳, 男性。右中咽頭側壁癌。

現病歴: 平成 14 年 12 月頃より右頸部腫瘍と咽頭痛出現。平成 15 年 2 月 18 日, 他院耳鼻咽喉科受診し, 右扁桃部の生検にて高分化型扁平上皮癌の診断。動注治療を依頼され, 2 月 26 日当科受診。原発部位は右口蓋扁桃から舌根, 軟口蓋, 内側翼突筋におよび, 両側の頸部リンパ節腫脹を認めたが, 特に右上内深頸リンパ節は 6 cm を超え, 総頸動脈への浸潤も認められた (T4N3M0, stage IVB, 図4a, b)。

治療経過: 3 月 7 日入院。総頸動脈に浸潤するリンパ節のため手術による根治は困難と考え, 動注治療を予定。3 月 18 日, 中心静脈リザーバー留置後, セルジンガー法施行。舌動脈より扁桃部への血流, 顔面動脈よりリンパ節への血流を認め, 両者へ動注を施行。以後もセルジンガー法にて動注を行い, 計 4 回, CDDP 総投与量 773 mg, 照射は 65.4 Gy 併用し, 原発部, リンパ節ともに CR となった (図4c, d)。

考 察

頭頸部癌に対する超選択的動注治療の報告は1980年代前半¹⁾ からみられるが, 諸施設で行われるようになったのは 1990 年代以降^{2)~5)} である。特に, Robbins ら²⁾ が進行癌に対しても高い治癒率が得られると報告して以来, 本邦でも急速に広まりつつある。

本治療法の特徴は, 全身投与に比べはるかに高濃度の抗癌剤を腫瘍内に取り込ませることができることにある。頭頸部領域において抗癌剤の超選択的動注と経静脈的投与で腫瘍組織に集まる抗癌剤の濃度を検討した報告は渉獵し得ていないが, 立山ら⁶⁾ は家兎による腹部大動脈からの選択的動注と静脈内投与で, 子宮と卵巣に集まる抗癌剤の濃度差は 10 倍前後と報告している。また, 藤内ら⁷⁾ は口腔癌における超選択的動注と選択的動注との

図3 症例13のT2強調MRI所見(a, b: 動注前, c, d: 動注後)

動注前, 腫瘍(黒矢印)は舌全体に広く浸潤し(a), 腫瘍の前方突出により喉頭蓋(白矢印)が圧排されている(b). 動注後には腫瘍陰影は消失し(c), 喉頭蓋谷(*)も観察可能となった(d).

比較で, 超選択的動注の方が平均2.2倍腫瘍内に抗癌剤が集まると報告している. これらの結果からは超選択的動注で取り込まれる抗癌剤の腫瘍内濃度は全身投与よりも数十倍も高くなることが予想される.

使用されている抗癌剤はCDDP以外に, カルボプラチン⁴⁾⁷⁾, ネダプラチン⁸⁾⁹⁾, ドセタキセル¹⁰⁾など施設によりさまざまであるが, われわれは中和剤(STS)の使用が特に有用なCDDPを用いている. CDDPではSTSの使用により全身の副作用が軽減できるため, 静注法よりも1回投与量が増量でき, 投与間隔も短縮できる. このため, 静注法に比較してきわめて高濃度のCDDPを長期間腫瘍内に蓄積することができる. CDDPは細胞周期非特異性抗癌剤であり, 濃度依存性に殺細胞効果が高まる抗癌剤であるため, STSを用いた大量のCDDP超選択的動注治療はCDDPの薬理効果からも理にかなった方法と考

えられる.

しかし超選択的動注治療にもいくつかの問題点があり^{11)~14)}, なかでも汎用されているセルジンガー法に伴う脳梗塞はきわめて重篤な合併症として注意を要する. 諸家の報告^{11)~14)}では脳梗塞の頻度は1%前後とされており, まれな合併症とはいえない. さらに, 煩雑な操作, 治療に要する時間, 治療後の安静処置, 放射線科医に依頼して血管造影室で行う必要があることなどを考えると, セルジンガー法による治療は簡単に行えるものではなく, 患者にとっても楽な治療とはいえない.

このような理由から, われわれは複数回の動注治療が必要とされる症例には積極的にリザーバー法を行うことにしている. リザーバー法は腫瘍の栄養血管以外の外頸動脈分枝からカテーテルを挿入する方法であるが, われわれは動注用カテーテルと中和剤投与用の中心静脈カ

図4 症例17のT2強調MRI所見 (a, b: 動注前, c, d: 動注後)

右口蓋扁桃から原発した腫瘍(矢印)は舌根, 内側翼突筋に浸潤し, 多発性のリンパ節転移も認められる(a). 転移リンパ節(矢印)が総頸動脈(*)に浸潤している(b). 動注後(c, d)は, 原発巣も転移リンパ節もCRとなった。

テーテルをともに皮下に留置, 固定して動注を行っている。両者を併用すると, 以後の動注操作は2つの皮下ポートに注射針を刺すだけでよく, 通常の点滴治療と同程度の簡便性, 低侵襲性で動注治療が行える。しかも脳梗塞の危険性がない。今回の対象では23例に計78回の動注を行ったが, うち31回(39.7%)はリザーバー経由での動注であった。脳梗塞は絶対に回避すべき合併症であるので, 今後もリザーバー法を積極的に行う予定である。

今回検討を行った23例の治療成績はきわめて良好であった。原発部位のCT, MRIを用いた画像の治療効果はCRが16例(69.6%), ほぼCRに近いPRが5例(21.7%)であった。全例に組織学的評価は行っていないが,

CR 16例中, 手術および生検を行った11例では全例が変性した癌細胞を認めるか, 癌細胞のない結果であった。また, PR 5例においても, 上顎部分切除術を行った症例4と6では変性した癌細胞をわずかに認めたのみで組織学的にはCRと考えられ, 生検を行った症例15の中咽頭組織からは癌細胞は検出されなかった。残る2例には摘出組織から変性のない癌細胞がわずかに認められたが, 症例8は非常に局所進展の高度な上顎癌例, また症例16は放射線照射のできなかった中咽頭癌例であり, これら5例においても超選択的動注治療の有効性は明らかであった。

NC 2例のうち症例7の上顎癌例は初回動注時に顎動脈

の主たる栄養血管を血栓にて閉塞してしまった。他の小分枝より血流がみられたので動注を行ったが、十分な治療効果は得られなかった。また、症例10の頬粘膜癌例は副咽頭間隙に深く進展した例で、動注を行った顔面動脈以外からの血流支配も疑われた。すなわち、NC2例は適切な動注治療が行えなかったことが、治療が奏効しなかった要因の一つと考えられた。

最終的な治療成績についてはまだ経過観察期間が短く、結論をだせる段階にはない。しかしながら、現在のところ担癌例はわずかに3例であり、うち2例は治療前より手術不可能な進行癌例、残る1例は原発部位には2年以上を経て再発のみられない肺転移例である。対象の多くが進行癌症例で、広範な切除手術を併用していないことを考慮すると非常に優れた治療成績であると考えられた。

最後に、現在われわれが考えている超選択的動注治療の適応症例は、(1)再建手術を必要とする進行癌例や(2)総・内頸動脈浸潤などの手術不能例で、かつ(3)病変が外頸動脈系から血流支配を受けている症例、(4)抗癌剤の使用が可能な症例、(5)過去に脳梗塞の既往がなく、頸動脈の動脈硬化病変があまりないと考えられる症例である。また、T2までの症例においても、(6)放射線単独では根治が難しく、拡大手術の可能性が高い症例も適応としてよいと考えている。ただし、本治療は放射線単独治療よりも局所の浮腫や壊死病変をきたす危険性が高い。このため、現段階では根治には十分量の照射と動注が必要であるが、ひとたび浮腫や壊死を生じると重篤な病態をきたす可能性のある進行した喉頭癌や下咽頭癌においては積極的には行っていない。また、根治照射と高濃度の抗癌剤投与を受けた部位のサルベージ手術は剥離操作や切除範囲の決定が難しくなり、術後合併症の危険性も高くなることが予想される。本治療を行う際には、このような点も考慮し、適応例の決定には慎重な対応が必要と考える。

まとめ

今回、頭頸部癌23例にCDDPを用いた超選択的動注治療を施行した。重篤な合併症をきたした症例はなく、CR率69.6%、奏効率91.3%と非常に良好な結果であった。また、皮下埋め込み式リザーバーを用いた方法は動注操作を低侵襲かつ簡便に行うために非常に有用であった。本法は頭頸部進行癌患者のQOLを高めるために非

常に有用な治療法と考えられる。

なお、本論文の要旨は、第65回耳鼻咽喉科臨床学会(平成15年7月4日、京都市)においてポスター発表した。

参考文献

- 1) Sessions RB, Lehane DE, Smith RJH, et al.: Intra-arterial cisplatin treatment of adenoid cystic carcinoma. Arch Otolaryngol 108: 221 ~ 224, 1982.
- 2) Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, et al.: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. Head Neck 14: 364 ~ 371, 1992.
- 3) Korogi Y, Hirai T, Nishimura, et al.: Superselective intraarterial infusion of cisplatin for squamous cell carcinoma of the mouth; preliminary clinical experience. AJR Am J Roentgenol 165: 1269 ~ 1272, 1995.
- 4) 不破信和, 伊藤善之, 加藤恵理子, 他: 頭頸部局所進行癌に対する CBDCA 超選択的持続動注療法併用放射線治療. 頭頸部腫瘍 22: 139 ~ 143, 1996.
- 5) 横山純吉, 志賀清人, 西條 茂, 他: 二経路投与法による超選択的動注療法. 頭頸部腫瘍 24: 335 ~ 343, 1998.
- 6) 立山一郎, 森崇英国, 富永敏朗, 他: CDDP 動注法と静注法における Platin の性器組織内濃度および血中・尿中動態の比較研究. J Jpn Soc Cancer Ther 22: 614 ~ 620, 1987.
- 7) 藤内 祝, 不破信和, 林 康司, 他: 口腔癌における浅側頭動脈より超選択的動注法を用いた化学療法の検討—組織内濃度と病理的効果— 頭頸部腫瘍 25: 59 ~ 64, 1999.
- 8) 岩崎昭憲, 外山芳弘, 斎藤仁美, 他: 口腔癌に対する Nedaplatin を用いたターゲティング動注療法の検討. 癌と化学療法 28: 1027 ~ 1033, 2001.
- 9) 山下佳雄, 後藤昌昭, 香月 武: 口腔癌に対する Nedaplatin を用いた超選択的動注療法と放射線照射併用療法の検討. Jpn J Cancer Chemother 29: 905 ~ 909, 2002.
- 10) 秋定 健, 原田 保, 竹本琢司, 他: Docetaxel の超選択的動注が有効であった進行下咽頭癌の1例. 癌と化学療法 29: 323 ~ 328, 2002.
- 11) 志賀清人, 館田 勝, 横山純吉, 他: 頭頸部扁平上皮癌に対する超選択的動注療法の成績と合併症の検討. 頭頸部腫瘍 27: 9 ~ 16, 2001.
- 12) 石田晃弘, 小池修治, 那須 隆, 他: 超選択的二経路動注化学療法における副作用と合併症についての検討. 頭頸部腫瘍 28: 243 ~ 247, 2002.
- 13) 野本幸男, 鹿野真人, 渡邊 睦, 他: 頭頸部癌に対する超選択的 CDDP 動注療法の有害事象の検討. 頭頸部腫瘍 28: 248 ~ 252, 2002.
- 14) Robbins KT, Kumar P, Wong FSH, et al.: Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer; analysis of 213 patients. Head Neck 22: 687 ~ 693, 2000.

原稿受付: 平成15年11月28日

原稿採択: 平成15年12月10日

別刷請求先: 中谷宏章

〒783-8505 南州市岡豊町小蓮

高知大学医学部聴平衡・嚥下機能統御学教室