頭頸部腫瘍に対する CDDP・CBDCA 併用超選択的動注療法の検討

吉弘 剛¹⁾・折田 洋造¹⁾・秋定 健¹⁾・河合 晃充¹⁾
武 浩太郎¹⁾・奥本 香苗¹⁾・栗飯原輝人¹⁾・今井 茂樹²⁾
梶原 康正²⁾・半田 徹³⁾

Superselective Intra-Arterial Infusion Chemotherapy via the Femoral Artery for Head and Neck Tumors

Tsuyoshi Yoshihiro, Yozo Orita, Takeshi Akisada, Akimitsu Kawai,
Kotaro Take, Kanae Okumoto, Teruhito Aihara, Shigeki Imai
and Yasumasa Kajihara

(Kawasaki Medical School)

Toru Handa

(Hiroshima Prefectural Akitsu Hospital)

Since 1992, we have treated 51 head and neck tumor patients with superselective intra-arterial infusion chemotherapy combined with radiotherapy.

Under fluoroscopic guidance, an angiographic catheter was inserted into the main feeding artery of the tumor via the femoral artery. Since a 5-6 Fr. catheter is used for conventional selective angiography and infusion chemotherapy, a 3 Fr. catheter was employed for the superselective angiography and infusion chemotherapy. For the chemotherapy, 50~75 mg/body of CDDP and 200~300 mg/body of CBDCA were used.

The lingual artery was used for the treatment of tongue tumors, the lingual and facial arteries for oral tumors, the ascending pharyngeal and maxillary arteries for nasopharyngeal tumors, and the superior thyroidal and inferior thyroidal arteries were used for laryngeal and hypopharyngeal tumors.

The thyrocervical trunk, occipital and superior thyroidal and facial arteries were used for the treatment of neck lymph node metastases.

A complete response rate of 61% was achieved for primary tumor treatment, and a 43% CR rate was achieved for neck lymph node metastases.

Key words : superselective intra-arterial infusion chemotherapy, head and neck tumor, CDDP, CBDCA

はじめに

当教室では1992年より放射線科と共同で、頭頸部腫瘍に対して大腿動脈経由のSeldinger法を用いたCDDP・CBDCA併用超選択的動注療法とそれに同期した放射線

療法を行ってきた¹⁾²⁾。今回51症例についての検討と若干の文献的考察を加えて発表する。

尚、上顎癌に関しては既に浅側頭動脈を利用した留置動注チューブからの動注、放射線療法、手術といった集

1) 川崎医科大学耳鼻咽喉科学教室

2) 川崎医科大学放射線診断学教室

3) 広島県立安芸津病院耳鼻咽喉科

表 1

	年齢	性別	部位	病期	動注 回数	放射線	効果 (原発+リンパ節)	手術	再発
1	61	男	上咽頭	3	1	+	CR		
2	61	男	"	3	1	+	PR		
3	63	男	"	4	2	+	PR		+
4	63	男	中咽頭	3	2	+	CR+CR		
5	69	男	"	3	2	+	PR+PR		+
6	70	男	"	4	3	+	CR+CR		
7	62	男	"	4	3	+	CR+CR		
8	65	男	"	4	4	+	PR+CR		+
9	57	男	"	4	3	+	CR+CR		
10	70	男	"	4	1	+	CR+PR	+	
11	59	男	"	4	2	+	CR		
12	61	男	"	4	3	+	PR+PR		
13	48	男	"	3	2	+	CR+CR		
14	71	男	"	3	3	+	CR+PR		
15	52	女	"	4	4	+	CR+CR		
16	80	女	舌	2	1	+	CR		
17	63	女	"	2	2	+	CR		+
18	63	男	"	4	5	+	CR+PR		+
19	41	男	"	4	5	+	PR+PR		+
20	67	男	"	3	4	+	CR+PR		
21	70	男	口腔底	3	5	+	PR		+
22	69	男	"	4	4	+	PR+PR		+
23	69	男	"	2	1		PR	+	
24	65	男	喉頭	4	1	+	NC	+	
25	60	男	"	4	4	+	PR	+	+
26	75	男	"	4	2	+	CR		
27	72	男	"	2	2	+	CR		
28	63	男	"	4	1	+	PR	+	
29	72	男	"	4	2	+	CR+CR		
30	71	男	"	2	1		PR	+	+
31	61	男	"	1	2	+	CR		
32	51	男	"	3	1	+	PR	+	
33	69	男	"	4	2		NC	+	+
34	60	男	"	3	2	+	PR	+	
35	54	女	"	4	2	+	CR+CR		
36	64	男	"	2	2	+	CR		
37	70	男	"	4	2	+	PR	+	+
38	62	男	"	4	1	+	PR+PR		+
39	53	男	下咽頭	4	5	+	PR+PR		
40	71	男	"	4	4	+	CR+PR		+
41	69	男	"	1	2	+	CR		+
42	75	男	"	4	3	+	PR+PR		
43	64	男	"	4	3	+	CR+CR		
44	70	男	"	4	3	+	CR+PR		
45	62	男	"	4	2	+	CR+CR		
46	40	男	"	4	2	+	CR+PR		
47	70	男	"	4	2	+	CR+CR		+
48	43	男	"	3	2	+	CR+CR		
49	52	男	"	4	2	+	CR+PR		
50	61	男	"	4	2	+	CR+PR		+
51	68	男	"	3	2	+	CR+PR		

学的治療法が確立されており、当科においても再発例を除いては超選択的動注療法を行っていないため、今回の検討対象からは除外した。

方法と対象

方法：大腿動脈より Seldinger 法にてカテーテルを挿入し、カテーテルには先端 5 Fr. 手元部 6 Fr. のフック型もしくはヘッドハンター型を使用。

原発病巣に対しては外頸動脈造影を行い栄養血管を同定した。使用血管は舌癌には舌動脈を、中咽頭癌・口腔癌には舌動脈・顔面動脈を、喉頭癌・下咽頭癌には上甲状腺動脈・下甲状腺動脈を、上咽頭癌には上行咽頭動脈・顎動脈を使用した。

頸部リンパ節転移病巣に対しては外頸動脈系の後頭動脈・上甲状腺動脈・顔面動脈および鎖骨下動脈系の甲状腺動脈幹を造影し、栄養血管を同定して使用した。

超選択的動注療法・動脈塞栓療法には 3 Fr. のファース・トラッカー18® をカテーテル内に挿入して、栄養血管に挿入し使用した。

動注薬剤は CDDP 50~75 mg/body, CBDCA 200~300 mg/body を併用し、動注する動脈の本数と腫瘍濃染の程度に応じて分割した。

抗癌剤の選択に関しては、CDDP の神経・腎臓障害と CBDCA の腎臓抑制といった異なる副作用を有する薬剤の副作用の軽減を目的として 2 剤の併用投与を行った。

投与時間は外頸動脈本幹で10分間、超選択的動注で20~30分間とし、各血管の動注終了時に速効性ステロイド剤を注入し血管内膜の保護を行った。

動脈塞栓療法には imipenem・cilastatin sodium を造影剤で溶解して懸濁液とし、CBDCA の powder を併用して使用した。

CDDP を使用するため、静脈内投与時と同様の方法で輸液の負荷を行い腎臓の保護に努め、動注の間隔は静脈内投与時と同様に 4 週間間隔とし、放射線療法は動注施行日は平常よりも多い線量を動注終了直後に照射した。

対象症例：症例数は51例で男性47例、女性 4 例。年齢は40歳から80歳までで、平均年齢は63歳。腫瘍型は全例扁平上皮癌であった。病期分類は 1 期が 2 例、2 期が 6 例、3 期が12例、4 期が31例であった。部位は上咽頭 3 例、中咽頭12例、舌 5 例、口腔底 3 例、喉頭15例、下咽頭13例であった。動注回数は 1 回が10例、2 回が23例、

3 回が 8 例、4 回が 6 例、5 回が 4 例であった。放射線療法は48例に併用した。全症例を表 1 に示す。

結 果

治療結果としては原発病巣は51例中31例が CR (CR 率61%)、18例が PR (PR 率35%)、2 例が NC であった。頸部リンパ節転移病巣は30例に認められたが、13例が CR (CR 率43%)、17例が PR (PR 率57%) であった。

原発病巣の部位によって栄養血管の異なりが認められた喉頭癌と下咽頭癌について以下に述べる。

声門癌では、上甲状腺動脈の分枝である上喉頭動脈と輪状甲状枝からの血流が認められた(図 1, 2)。

声門上癌で、腫瘍が声門上から舌根に浸潤している様な症例では(図 3)、上甲状腺動脈の分枝である上喉頭動脈からの血流(図 4)と舌動脈からの血流(図 5)が認められた。

声門下癌で、腫瘍が声門下から気管内に浸潤し、甲状軟骨を破壊して甲状腺にも浸潤している様な症例では(図 6)、上甲状腺動脈の輪状甲状枝と甲状腺枝からの血流(図 7)と下甲状腺動脈からの血流(図 8)が認められた。

下咽頭癌では、主な栄養血管は上甲状腺動脈であった(図 9)。しかしながら13例中 5 例では患側の上甲状腺動脈が閉塞していた(図10)。この様な症例では、大部分は患側の下甲状腺動脈が栄養血管となっていた(図11)。患側の上甲状腺動脈が閉塞している場合には、患側の下甲

図 1 声門癌
上喉頭動脈と輪状甲状枝からの血流を認める。

図2 声門癌

図4 声門上癌
上喉頭動脈からの血流を認める。

図3 声門上癌
腫瘍は声門上から舌根に浸潤している。

状腺動脈からの血流以外にも、健側の上甲状腺動脈から輪状甲状枝を介して患側の上甲状腺動脈が造影されるもの(図12)や、患側の下甲状腺動脈から逆行性に患側の上

図5 声門上癌
舌動脈からの血流を認める。

図6 声門下癌
腫瘍は声門下から気管内に浸潤している。

図8 声門下癌
下甲状腺動脈からの血流を認める。

図7 声門下癌
輪状甲状枝と甲状腺枝からの血流を認める。

図9 下咽頭癌
上甲状腺動脈からの血流を認める。

甲状腺動脈が造影されるものも認められた(図13)。

次に頸部リンパ節転移病巣への栄養血管の検討を示す。

上内深頸リンパ節転移病巣は主に後頭動脈からの血流が認められたが、一部に上甲状腺動脈と顔面動脈からの血流も認められた。中内深頸リンパ節転移病巣は主に上甲状腺動脈からの血流が認められたが、一部に下甲状腺

図10 下咽頭癌
上甲状腺動脈は閉塞しており，造影されない。

図11 上甲状腺動脈閉塞例
患側の下甲状腺動脈からの血流を認める。

動脈からの血流も認められた。下内深頸リンパ節転移病巣は主に上行頸動脈からの血流が認められた(図14)。

頸部リンパ節転移病巣の中でも，血流豊富なものに関しては動脈塞栓療法を併用した。著効例を提示する。CTにて頸部に2~3cm大の造影効果の認められる複数のリンパ節を認め(図15)，上行頸動脈よりCDDPの動注およびCBDCAをimipenem・cilastatin sodiumの懸濁液で溶解して塞栓療法を施行した(図16)。動注・動脈

図12 上甲状腺動脈閉塞例
健側の上甲状腺動脈から輪状甲状枝を介して患側の上甲状腺動脈が造影される。

図13 上甲状腺動脈閉塞例
患側の下甲状腺動脈から逆行性に上甲状腺動脈が造影される。

図14 頸部リンパ節転移病巣と栄養血管

- 1 : 主に後頭動脈
上甲状腺動脈・顔面動脈の関与もある.
- 2 : 主に上甲状腺動脈
下甲状腺動脈の関与もある.
- 3 : 主に上行頸動脈

図16 上行頸動脈からの血流を認める

図15 下咽頭癌頸部リンパ節転移

図17 治療後

塞栓療法および放射線療法終了時のCTでは原発病巣を含め腫瘍は、ほぼ消失した(図17).

考 察

抗癌剤の動注療法は1950年 Klopp ら³⁾により始められ、現在では全身のあらゆる腫瘍に対して行われている⁴⁾。頭頸部腫瘍に対しては Robbins ら⁵⁾, Imai ら⁶⁾, Korogi ら⁷⁾, 越智⁸⁾, 真里谷ら⁹⁾¹⁰⁾の報告があり、われわれも超選択的動注療法に関しての成績を報告してきた¹⁾²⁾。動注療法の利点は第一回の循環時に腫瘍の栄養血管に高濃度の抗癌剤を直接投与できる点であり、副作

用の発現率からみても、全身投与と比較して低率であると報告されている¹¹⁾¹²⁾。抗腫瘍効果を高め、さらに副作用を軽減するため、当科においては CDDP 50~75 mg/body, CBDCA 200~300 mg/body を併用して用いており、現在まで重篤な副作用は認めていない。今後 2 剤の増量投与が可能であるか検討が必要と思われる。

放射線療法の併用は、Zak ら¹³⁾、Leipzig ら¹⁴⁾、金谷ら¹⁵⁾、半田ら¹⁶⁾の病理組織学的検討から、より効果的であることが判明しており、動注当日には平常時よりも多い線量を照射している。

動注療法開始当初、原発巣の治療効果に反して、頸部リンパ節転移病巣に対する治療効果が劣っていたが、図14に示したごとく、頸部リンパ節転移病巣の栄養血管は甲状腺動脈幹に加えて後頭動脈・上甲状腺動脈・顔面動脈の関与があり、これらを確実に同定する事により治療率の改善が認められてきている。

奥野¹⁷⁾¹⁸⁾は、腫瘍血管網を選択的に塞栓する事により腫瘍を縮小、壊死させる選択的塞栓療法を施行し、優れた治療効果を報告している。当科においても奥野の方法に準じて、カルバペネム系抗生物質である imipenem・cilastatin sodium 500 mg を造影剤 20 ml で溶解して懸濁液とし、CBDCA の powder を併用して使用しており、造影により腫瘍濃染の認められた例には著効している。

今回我々が動注療法を施行した51症例を、原発部位別に評価してみると症例数は3例ずつであったが、上咽頭癌では3例中1例が再発しており、口腔底癌では3例中手術を拒否した2例が再発した。これらの結果は従来の報告である放射線を主体とした上咽頭癌の治療、手術を前提とした口腔底癌の治療の報告に準ずるものであった。舌癌は5例中3例が再発しており、1例には手術を行ったが、2例は最後まで手術を拒否し死亡した。やはり進行例に対しては広範囲切除が必要であると考えられた。中咽頭癌は早期例に対しては、浅側頭動脈を利用した留置動注チューブからの動注、放射線療法を施行しているため、12例すべてが進行例であった。進行例に対しては広範囲切除が必要となるため、手術を躊躇したり、拒否した症例が対象となった。12例中1例に手術が施行され5例に再発を認めた。原発巣は制御できても、頸部リンパ節転移病巣は一旦縮小もしくは消失しても後に再発する例が多く、頸部郭清の併用の検討が必要であると考えられた。喉頭癌は頭頸部癌のなかで最も予後良好ではある

が、進行例に対しては喉頭全摘出術が行われ発声機能を喪失する。喉頭温存率を高めるため主として進行例の手術拒否例を対象としたが、進行例11例中7例には手術を施行する結果となった。残り4例中1例には局所再発を認めたが3例は再発なく現在も外来にて経過観察中である。下咽頭癌は頭頸部腫瘍のなかでも極めて予後不良で化学療法・放射線療法・手術を組み合わせ治療を行ってもいまだに治療成績の向上は困難である。今回の我々の症例は、頸部転移を認めないT1症例と手術を拒否した進行例であったが、T1症例のみが原発巣の再発を認め、進行例12例では原発巣の再発は認めなかった。しかしながら進行例12例中4例に頸部再発を認めており、頸部転移例では動注・放射線治療に加えて頸部郭清術を施行することにより予後の向上が期待できるのではないかと考えられた。

ま と め

1. 今回我々は頭頸部腫瘍に対し、大腿動脈経由のSeldinger法を用いたCDDP・CBDCA併用超選択的動注療法とそれに同期した放射線療法を施行した51症例について検討した。

2. 治療効果としては原発病巣は51例中31例がCR (CR率61%)、18例がPR (PR率35%)、2例がNCであった。頸部リンパ節転移病巣は30例に認められたが13例がCR (CR率43%)、17例がPR (PR率57%)であった。

3. 喉頭癌の進行例に対する原発巣制御率は低く、手術を必要とする症例が多かった。

4. 下咽頭癌の進行例に対する原発巣制御は良好な結果であったが、頸部転移病巣には動注・放射線治療に加えて頸部郭清術を施行することにより予後の向上が期待できるのではないかと考えられた。

参考文献

- 1) 半田 徹, 折田洋造, 秋定 健, 他: 当教室における頭頸部腫瘍に対する動注療法の現状. 耳鼻臨床 補69: 100~109, 1994.
- 2) 半田 徹, 折田洋造, 秋定 健, 他: 頭頸部腫瘍に対するCDDP・CBDCA併用超選択的動注療法の試み. 頭頸部腫瘍 21: 182~187, 1995.
- 3) Klopp CT, Alford TC, Bateman J, et al: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride. Ann Surg 132: 811~832, 1950.

- 4) 伊坪真理子, 亀田治男: 抗癌剤の動脈内投与. 癌と化学療法 **16**: 199~206, 1989.
- 5) Robbins KT, Sterniolo AM, Kerber C, et al: Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. Head Neck **14**: 364~371, 1992.
- 6) Imai S, Kajihara Y, Munemori O, et al: Superselective cisplatin (CDDP) —carboplatin (CBDCA) combined infusion for head and neck cancers. Eur J Radiol **21**: 94~99, 1995.
- 7) Korogi K, Hirai T, Nishimura R, et al: Superselective intraarterial infusion of cisplatin for squamous cell carcinoma of the mouth. AJR **165**: 1269~1272, 1995.
- 8) 越智健太郎: 経皮的セルデインガー法を用いる超選択的動注療法. 耳鼻 **35**: 777~783, 1989.
- 9) 真里谷靖, 渡辺定雄: 頭頸部癌に対する放射線照射および Cisplatin one shot 動注併用療法. 癌の臨床 **36**: 675~679, 1990.
- 10) 真里谷靖, 樽沢信子: 下咽頭癌の放射線治療成績. 癌の臨床 **38**: 1703~1709, 1992.
- 11) 高田道夫: 化学療法における動注療法と静注療法との比較. 産婦人科の実際 **39**: 213~219, 1990.
- 12) 目黒俊成, 河田幸波, 萬代眞哉, 他: 神経膠芽腫に対する超選択的抗癌剤動注療法. 香川中病医誌 **15**: 38~43, 1996.
- 13) Zak M and Drobnik J: Effect of cisdichlorodiamine-platinum (II) on the post irradiation lethality in mice after irradiation with X-rays. Strahlentherapie **142**: 112~115, 1971.
- 14) Leipzig B, Wetmore SJ, Putzeys R, et al: Cisplatin potentiation of radiotherapy. Arch Otolaryngol **111**: 114~118, 1985.
- 15) 金谷健史, 荻野 武, 大島 収, 他: 頭頸部腫瘍の化学療法放射線治療同時併用法. 耳鼻臨床 **86**: 95~101, 1993.
- 16) 半田 徹, 折田洋造, 秋定 健, 他: 頭頸部腫瘍に対する超選択動注療法. 癌と化学療法 **23**: 1479~1481, 1996.
- 17) 奥野哲治: 頭頸部癌の血管内治療. JOHNS **7**: 621~626, 1991.
- 18) 奥野哲治: 微細な新生血管に対する選択的塞栓療法. Medical Tribune **496**: 14~15, 1994.

(別刷請求先: 吉弘 剛
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学耳鼻咽喉科学教室)