再発頭頸部癌に対する外頸動脈結紮を併用した 動注 chemoimmuno therapy の試み

猪 川 勉 鮫 島 靖 浩 近 松 一 朗
松 岡 浩 明 村 上 公 輝 山 崎 滋
谷 栄 一 郎 楊 栄 寧 石 川 哮

論文要旨

翼口蓋窩ならびに副咽頭腔に再発した頭頸部癌 2 症例に対して、外頸動脈を結紮した上で、浅側頭動脈より動注 chemoimmuno therapy を施行し著明な腫瘍の縮小を観察した。2 症例はいずれも従来の動注化学療法ではあまり効果の期待できない部位に再発をきたしたが、外頸動脈を結紮することにより、DSA にて外頸動脈領域がすべて造影され、tumor stain を確認できた。これにより腫瘍局所へ高濃度の薬剤やキラー細胞を移入することが可能となり、養子免疫療法と化学療法の併用による抗腫瘍効果増強をもたらしたものと考えられる。

Key words: Chemoimmuno therapy, 動注療法 (intraarterial infusion), 外頸動脈結紮 (Ligation of external carotid frtery)

はじめに

翼口蓋窩や副咽頭腔に再発をきたした頭頸部癌に対しては有効な治療法がなく、患者は不幸な転帰をとることが多い。われわれはすでに通常の¹/₂～¹/₃に減量した化学療法を先行させ、その後試験管内誘導自己キラー細胞を移入する chemoimmuno therapy により相乗効果の得られることを報告しているが³⁾、今回、再発頭頸部癌に対し、外頸動脈を結紮した上で、動注法による chemoimmuno therapy を施行し、栄養血管の一定しない翼口蓋窩や副咽頭腔へ選択的に薬剤やキラー細胞を効率よく到達せうすることに成功し、有効症例を経験したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

対象は、一次治療後に翼口蓋窩あるいは副咽頭腔に再発をきたした中咽頭および喉頭癌の 2 症例である。

症例 1. 70歳、男性、1989年 8 月中咽頭癌 (左側口蓋扁桃原発) T3N2c, moderately differentiated S. C. C. の診断にて当科入院、化学療法として Cis-platinum (CDDP) 160mg + Pepleomycin 50mg 終了後、左側

RND, 右側 upper ND, 腫瘍摘出術, PM-MC flap による再建術を施行、さらに術後 55Gy の放射線照射を行った。以後外来において経過観察していたが、1990年10月 follow up CT scan にて翼口蓋窩に腫瘍の再発が確認された (図 1A)。

症例 2. 69歳、男性、1987年 7 月喉頭癌 T1bN2c, undifferentiated ca の診断にて当科入院。放射線 66 Gy 照射にて喉頭の腫瘍は消失、頸部リンパ節腫脹も著明に縮小、残存リンパ節転移に対し頸部郭清術を予定していたが患者拒否のため、外来経過観察していたが、1989年 9 月より来院せず、1990年12月受診時の CT scan にて右上深頸リンパ節とこれに連続する副咽頭腔の腫瘍を認めた (図 2A)。

2. 方 法

Haemonetics V50 モデルを用いて Leukapheresis を行い、患者よりリンパ球を採取し²⁾、in vitro において Mitomycin C (MMC) 処理同種癌細胞と 5 日間混合培養し、その後 recombinant interleukin-2 (rIL-2: TGP-3, 武田薬品より恵与) を添加してキラー細胞 (allo-TLAK 細胞) の誘導を行った³⁾。この間、外頸動脈を結紮し浅側頭動脈よりカテーテル (アンスロンあるいはアトム 3 号) を挿入し動注化学療法を行った。この

熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室

Tsutomu IKAWA, Yasuhiro SAMEJIMA, Ichiro CHIKAMATSU, Hiroaki MATSUOKA, Hiroki MURAKAMI, Shigeru YAMASAKI, Eiichiro TANI, Yang Rong-Ning and Takeru ISHIKAWA: Two case reports with recurrent cancer treated with intraarterial chemoimmunotherapy through the ligated external carotid artery
Department of Otolaryngology, Kumamoto University, School of Medicine, Kumamoto 860 Japan

図 1A 治療前頭部 CT 所見 (症例 1)

図 1B Chemoimmuno therapy 後の頭部 CT 所見 (症例 1)

後 allo-TLAK 細胞の動注を行い、これを 1 クール (図 3) として計 2~3 クール施行した。

治療経過

症例 1. 翼口蓋窩再発腫瘍は解剖的に摘出困難と判断、腫瘍は外頸動脈支配と考えられたが従来の動注法ではカテーテル先端の位置決定が難しいため、外頸動脈結紮の上浅側頭動脈より逆行性にカテーテルを外耳道上壁の高さより 8cm 挿入した。カテーテルよりの digital subtraction angiography (DSA) にて tumor stain を確認した (図 4)。CDDP 30mg, 5-FU 750mg × 5 日間動注を試みたが効果なく腎機能障害などの副作用が強いため、図 3 で示した chemoimmuno therapy を計画した。Chemotherapy は 5-FU 750mg × 5 日間を施行し、Allo-TLAK 細胞を 6 日間動注した。計 2 クール施行時の移入細胞数は 5.18×10^6 個 (表 1) であり、

図 2A 治療前頭部 CT 所見 (症例 2)

図 2B Chemoimmuno therapy 後の頭部 CT 所見 (症例 2)

図 6 DSA 所見 (側面像) にて tumor stain (矢印) を認める (症例 2)

なお、2 症例とも抗癌剤動注時に側頸部の軽度の痛みを訴えた以外は特に副作用を認めなかった。

考 察

われわれは頭頸部悪性腫瘍に対する一次治療として、養子免疫療法単独でも抗腫瘍効果のみられることを報告してきたが³⁾³⁴⁾、免疫療法のみで完治させうる症例は少なく、他の治療法を組み合わせた集学的治療を考慮する必要がある。

癌化学療法剤は通常の用量では免疫抑制作用を示すことが多いが、用い方によっては担癌宿主の癌細胞に対する免疫応答能を増強させることが知られている。比較的少量の抗癌剤が投与された場合にはサプレッサー細胞の活性や血清抑制因子の産生を抑制することにより免疫能が増強されることが報告されている⁵⁾。一方、抗癌剤にさらされることにより、癌細胞の免疫学的な性格が修飾されることも考えられる。標的癌細胞をあらかじめ抗癌剤で前処理すると、活性が増強されることも報告されている⁶⁾⁷⁾。実際にわれわれも Leukapheresis によりリンパ球を採取後、通常の用量の $1/2 \sim 1/3$ に減量した化学療法を先行させ、その後試験管内で誘導したキラー細胞 (ATLAK あるいは Allo-TLAK 細胞) を移入することにより、重篤な副作用をきたすことなく相乗効果のみられることを観察しているが、一次治療としてすでに手術、放射線照射、化学療法などが施行され、二次治療において使用できる照射量や薬剤量のおのずと限定される今回対象とした再発癌症例に対しても応用できることが示された。今後は、化学療法と免疫療法を組み合わせ

せる上での各種抗癌剤の至適用量を決定するため、さらに基礎的な検討を行う必要がある。

臨床効果を高めるには、キラー細胞や薬剤を腫瘍局所に高濃度で集積させる必要がある。外頸動脈支配下にある頭頸部癌では浅側頭動脈を介した動注法が有用で、養子免疫療法においても病巣にリンパ球が集積されることを示している³⁴⁾。しかし、翼口蓋窩や副咽頭腔など一定の支配動脈が明確に捕えられない部位では一工夫必要で、動注方法の様々な技術的開発が行われている。服部ら⁸⁾は浅側頭動脈から逆行性にカテーテルを頸、舌、顔面動脈に超選択的に留置し、持続動注する方法を開発している。垣内ら⁹⁾はバルーンカテーテルによる一次的動脈閉塞下抗癌剤動注療法 (BOAI) を頭頸部に応用し好成績をあげている。Anderson ら¹⁰⁾は BOAI による腫瘍局所薬剤濃度は動注単独の 7~9 倍、静注の 30~50 倍と報告している。藤原は、喉頭癌、下咽頭癌に対して頸動脈高血流動注療法を行っている。これは経皮的に内頸、外頸動脈を圧迫し、頸動脈の血流を一時遮断することにより上甲状腺動脈への血流を確保し大量の薬剤を動注法にて投与しようとするものである。しかしながら翼口蓋窩などの部位では一定の支配動脈を捕えることが難しく、選択的動注によって薬剤を高濃度組織内に移行させることは困難であった。われわれは、外頸動脈を結紮し順行性の血流を遮断した後、圧を加えて動注することにより、従来の方法では充分到達できなかった部位へも抗癌剤やキラー細胞を移入できるのではないかと考えた。DSA により外頸動脈領域が全て造影され、tumor stain を認めることができた。また治療終了後に行った DSA でも造影剤はすみやかに末梢へ流れており、椎骨動脈や反対側の外頸動脈から局所を栄養するのに充分な血流があるものと思われた。

われわれの方法は、外頸動脈を結紮する手間はかかるが、結紮していない場合動脈の分枝より大きな頸動脈の方へ大半が流れてしまうのに対し、結紮した場合は結紮部位より上の外頸動脈全体に薬剤やキラー細胞を移入することが可能となる。支配血管の一定しない多数の分枝により栄養される翼口蓋窩、副咽頭腔、上咽頭に存在する腫瘍には一つの有用な治療法になると思われる。

SUMMARY

Two cases with recurrent cancer in pterygo palatine fossa or parapharyngeal space were treated with intraarterial chemimmunotherapy through the ligated external carotid artery. Anti-cancer drugs (CDDP, 5-FU) were injected intraarterially through the external carotid artery, previously ligated at bifurcation, followed by killer cells which were induced by mixed lymphocyte and allogeneic tumor cell culture with su-

bsequent recombinant interleukin 2 culture. The therapy was significantly effective in the reduction of tumor mass. We consider the effect was caused by two important factors. One is the ligation of external carotid artery prior to the intraarterial infusion, which made it possible to provide the infused materials into the most of all branches of the external carotid artery, as indicated by DSA examination. Another factor is an application of the combined therapy of anti-cancer drugs with adoptively given killer cells, which has been reported as highly effective therapy for head and neck cancer.

文 献

- 1) 石川 哮, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する特異的免疫療法. 文光堂, 東京, 1990.
- 2) 猪川 勉, 他: 養子免疫療法への Leukapheresis の応用. 日耳鼻; 91: 1353-1357, 1988.
- 3) 猪川 勉, 他: 自己あるいは同種癌細胞刺激により誘導された活性化リンパ球の動注法による頭頸部癌養子免疫療法. 癌と化学療法 16: 1438-1447, 1989.
- 4) 江浦正郎, 他: 上頸癌に対する経動脈的養子免疫療法. 耳鼻; 35: 816-820, 1989.
- 5) 細川真澄夫: 担癌動物におけるサプレッサー活性とエフェクター活性の bleomycin による修飾. 癌と化学療法; 13: 677-683, 1986.
- 6) Bagasra, O., Currao, L., De Souza, L. R. et al.: Immune response of mice exposed to cis-diaminedichloro-platinum. Cancer Immunol. Immunother. 19: 142, 1985.
- 7) Collins, J. L., and Kao, M. S.: The anti-cancer drug, cisplatin, increases the naturally occurring cell mediated lysis of tumor cells. Cancer Immunol. Immunother. 29: 17, 1989.
- 8) 服部孝雄, 他: 浅側頭動脈からの超選択的持続動注療法. 耳鼻; 35: 759-764, 1989.
- 9) 垣内 弘, 他: 一時的動脈閉塞下抗癌剤動注療法. 耳鼻 35: 771-776, 1989.
- 10) Anderson, J. H., Gianturco, C., Wallace, S.: Experimental traos-catherter intraarterial infusion occlusion chemotherapy. Invest. Radiol. 16: 495-500, 1981.