上顎歯肉癌の超選択的動注化学療法後に発症した下顎骨壊死の1例

樋口 崇・吉川 博政・福元 俊輔

坂本慶一郎・吉田 将律・杉 幸祐

A case of necrosis of the mandible occurring after superselective intra-arterial chemotherapy for squamous cell carcinoma of the upper gingiva

HIGUCHI Takashi · YOSHIKAWA Hiromasa · FUKUMOTO Shunsuke

SAKAMOTO Keiichiro · YOSHIDA Masanori · SUGI Kosuke

Abstract: Superselective intra-arterial infusion therapy using Seldinger's technique is frequently performed at many institutions to improve treatment outcomes in patients with advanced head and neck cancer. However, complications related to control nerve dysfunction and local toxicity have been reported in association with the use of the one-shot infusion procedure. We report a case of bone necrosis of the mandible after superselective intra-arterial infusion therapy in a 74-year-old woman with carcinoma of the upper gingiva. She received conventional concomitant extrabeam radiotherapy (36 Gy) and superselective intra-arterial infusion therapy with CBDCA (300 mg) via the maxillary artery.

After superselective intra-arterial infusion chemotherapy, necrosis of the medial pterygoid muscle, extending to the area around the mandible, was recognized. Thereafter, sequestration and a fracture of the mandible developed two times within 1 year after this treatment. Sequestrotomy and intramaxillary fixation for the fracture were performed. Thereafter, both new bone formation and bone remodeling were confirmed.

We suspect that this side effect was caused by leakage of CBDCA to the surrounding tissue, moving the catheter to another artery, or spasm of the maxillary artery.

Key words: superselective intra-arterial infusion therapy (超選択的動注化学療法), upper gingival carcinoma (上顎歯肉癌), necrosis of the mandible (下顎骨壊死)

緒 言

Seldinger 法を用いた超選択的動注化学療法は、抗癌剤を腫瘍組織に高濃度に到達させる優れた方法である。しかし、その反面脳梗塞、顔面神経麻痺、局所の壊死など有害事象も報告されている^{2, 5~10)}。今回、われわれは左側上顎歯肉扁平上皮癌の患者に対し、Seldinger 法によるカルボプラチン (CBDCA) を用いた術前動注化学療法施行後に、下顎骨壊死を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：74 歳，女性。

初 診：2003 年 2 月 17 日。

主 訴：左側上顎臼歯部歯肉の腫脹と出血。

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：2003 年 2 月上旬，口腔内の出血を自覚し，近歯科医院を受診した。左側上顎臼歯部頬側歯肉の潰瘍を指摘され精査のため，紹介により当科を初診した。

現 症：

口腔外所見：顔貌は左右対称，頸部リンパ節の腫大や硬結は認められなかった。

口腔内所見：左側上顎第 1 小臼歯頬側歯肉から頬粘膜を一部含み，上顎結節にかけて辺縁不整な 18mm × 42mm の易出血性の潰瘍が認められた。触診にて上顎洞側壁の骨欠損を触知した (写真 1)。

画像所見：パノラマ X 線写真では，左側上顎第 2 大臼歯

国立病院機構九州医療センター 歯科口腔外科
(主任：吉川博政科長)

Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery,
National Hospital Organization Kyusyu Medical Center
(Chief: YOSHIKAWA Hiromasa)

受付日：2007 年 1 月 17 日

採択日：2007 年 12 月 25 日

写真1 初診時の口腔内写真
(2003. 2. 17)

左側上顎第1小臼歯頬側歯肉から頬粘膜の一部、上顎結節にかけて辺縁不整な潰瘍を認めた。

写真2 初診時のパノラマ写真
(2003. 2. 17)

左側上顎第2大臼歯の歯槽頂から上顎結節にかけ辺縁不整な骨吸収像を認めた。

写真3 腫瘍の上顎洞への浸潤状況 (2003. 2. 20)

左側上顎洞側壁の骨破壊が認められる。腫瘍は下顎骨と連続していない。

写真4 動注療法前の下顎骨CT (2003. 2. 20)

下顎骨の皮質骨の連続性が保たれており、骨髓組織の変性も認められない。

の歯槽頂から上顎結節にかけて、辺縁不整な骨吸収像が認められたが、下顎枝、下顎体部に異常所見はなかった(写真2)。2003年2月20日に撮影したCTでは左側上顎洞側壁の破壊に伴い腫瘍の上顎洞内への進展が示唆された(写真3)。腫瘍は下顎骨には近接しておらず、さらに下顎骨の骨破壊も認められないことから、下顎骨には腫瘍の存在を示唆する所見はなかった(写真4)。頸部超音波検査では両側頸部リンパ節に転移を示唆する所見は認められなかった。

臨床診断：上顎歯肉癌 (T4N0M0)。

処置および経過：(図1) 2003年2月20日、潰瘍辺縁部から生検を行ったところ、中等度分化型の扁平上皮癌との診断が得られた。3月12日、当院放射線科入院後、術前治療として放射線治療を3月13日より開始した。照射範囲は正面では上方は眼窩下縁、下方は上顎咬合平面より1 mm 下まで、正中は健側鼻翼までの範囲であった。線量は1日2Gyで週5日間とし、4月9日まで計36Gyの外照射を行った。さらに、3月18日から4月9日までの期間で10日間、CDDP (5 mg/日、計50mg)、5FU (250mg/日、計2500mg)を用い

※動注療法は、1回施行。顎動脈にCBDCA 300mgを投与した。

図1 治療スケジュールと経過

写真5 動注療法後のCT
(2003. 4. 22)

左側翼突下顎隙の脂肪組織に膿瘍が形成され周囲組織との境界が不明瞭である。さらに左側内側翼突筋は一部壊死による density の低下を認めた。

写真6 下顎骨骨破壊を示すCT (2003. 7. 16)

左側下顎第1大臼歯根尖周囲から下顎枝の一部にかけ蜂巣状に透過像が散在し、骨髓の不均一が認められる。

写真7 下顎骨骨破壊時のパノラマ写真 (2003. 7. 17)

左側下顎小白歯部根尖辺縁不整な透過像が認められるが、骨破壊を示唆する所見は不明瞭であった。

写真8 下顎体部骨折時のパノラマ写真 (2003. 9. 4)

左側下顎第2小臼歯遠心から下顎下縁にかけて骨折線を認めた。

写真9 摘出した腐骨 (2004. 2. 23)

左側下顎枝前縁から左側第2小臼歯にかけ歯槽骨および下顎骨の一部を含む腐骨を摘出した。

写真10 2回目骨折時のパノラマ写真 (2004. 2. 23)

左側下顎角部に骨折線を認めた。

た経静脈的化学療法を併用した。3月24日、Seldinger法にて大腿動脈よりカテーテルを挿入し腫瘍栄養血管である顎動脈へCBDCA (300mg)を用いた超選択的動注化学療法を施行した。CBDCAを用いた超選択的動注化学療法は、3月24日の1回のみ施行し、投与の際には自動注入器を用い、投与速度は0.25ml/secとし20分間で投与終了した。3月27日に開口障害、左側下顎臼歯部舌側歯肉に貧血が出現した。4月3日に左側下顎臼後部粘膜に内側翼突筋の壊死を伴う粘膜壊死が認められ、その後徐々に拡大した。4月22日に撮影したCTでは左側の内側翼突筋は一部壊死による density の低下が認められた (写真5)。なお、口底粘膜に異常所見は認められなかった。4月11日に放射線科を退院後、4月24日手術目的に当科入院となった。入院時、口腔内腫瘍部の潰瘍は消失し上顎結節部に一部びらんが認められた。4月30日全身麻酔下に左側上顎骨垂全摘出術を施行した。手術はWeberの皮切を用い、頬骨突起部、翼状突起基部で骨切りを行った。その際、外側翼突筋の壊死は認められなかった。内側翼突筋は下顎枝内面で広範囲に壊死しており、壊死組織を可及的に除去した。翼突下顎縫線部の粘膜は完全に壊死していなかったため下顎枝内面の露出した骨は皮弁で覆う処置は行わず、患側顔面、頬部の皮弁内面に生じた露出創面、翼状突起部の粘膜欠損部に遊離植皮を行い、翼突下顎縫線部の健常粘膜と移植皮膚を縫合することで下顎枝内面の露出した骨を被覆し tie-over にて固定した。

手術後7日目に tie-over を除去したところ、縫合部に離開が生じ、左側下顎臼後部から下顎枝前縁部に骨の露出が認められたが、上顎切除部の治癒、植皮の生着状態は良好であり5月31日当科退院となった。骨露出部は外来で定期的に洗浄を行った。なお、上顎切除標本では生存癌細胞が少数認められ大星の分類で組織学的治療効果は grade II b

写真 11 手術後1年目のCT
(2004. 4. 14)

下顎枝内面は軟組織によって置換されている。

写真 12 2回目骨折6か月後のパノラマ写真 (2004. 8. 30)
保存的治療にて下顎骨の骨性治癒が確認された。

であった。外来で経過観察を行っていたところ、7月16日のCT検査にて左側下顎体部に広範囲にわたる虫食い状の骨破壊像が認められた(写真6)。腫瘍の下顎骨への進展を疑い、CTにて頬側皮質骨の連続性の消失を認めた左側下顎第1小白歯の頬側歯肉を一部剥離し、同部より生検を行ったが腫瘍細胞は認められず骨髓炎との診断であった(写真7)。これまで左側下顎臼後部から下顎枝前縁部に存在していた骨露出部は8月21日には左側下顎第1大白歯遠心まで進行し、第1大白歯の頬側歯根が露出した。動注化学療法後約半年が経過した9月4日には左側下顎第2小白歯部に骨体部骨折が生じたため(写真8)、9月9日に当科入院となり、2週間の顎間固定術を施行した。その後は引き続き、外来通院下に骨露出部の洗浄を行い経過観察を行っていたが頬側歯肉の退縮および歯槽骨の露出は第1大白歯の近心側へと進展した。2004年1月15日には、左側下顎歯槽骨の露出が第1小白歯遠心にまで拡大し、腐骨の形成が認められた。その後、2月10日には左側下顎第2小白歯部から下顎枝前縁部で腐骨分離が生じたため、2月16日に当科入院となり、2月18日に局所麻酔下に腐骨除去術、骨搔爬術を施行した(写真9)。腐骨除去後の下顎体部骨面は一部骨の露出が認められたものの大部分が粘膜により被覆されていた。しかし、2月23日に撮影した術後のX線精査にて左側下顎角部に骨折が認められたため(写真10)、再度2週間の顎間固定術を行った。術後約1年が経過した4月14日のCTでは壊死した内側翼突筋を除去した下顎枝内面は軟組織に置換され(写真11)、骨折後6か月が経過した8月30日のパノラマX線写真(写真12)にて骨折部は連続性が確認された。術後4年を経過した現在も、腫瘍の再発や頸部リンパ節への転移を示唆する所見は認められ

ず、腐骨除去後の創は、下顎骨の露出なく表面平滑な健全粘膜によって完全に被覆された。開口訓練を行い、開口域は20mmから25mmに増加したため、顎義歯の作製を行った。

考 察

1994年以降、Robbins¹⁾らの研究によって頭頸部癌に対して大腿動脈経由のSeldinger法を用いた超選択的動注化学療法が紹介され、本邦でも頭頸部悪性腫瘍への有効性が報告されている^{1~5)}。Seldinger法では、カテーテルを大腿動脈経由で腫瘍栄養動脈に留置し高濃度の抗癌剤を注入するため、顔面麻痺(神経毒性)や脳梗塞(脳血管障害)などの合併症の出現や可能性が報告されている^{2, 5~10)}。今回の症例もカテーテルは大腿動脈から腫瘍栄養血管である顎動脈に挿入した。顎動脈は外頸動脈の終枝の1つで、経過中に下顎枝部、翼突筋部、翼口蓋部で多数の枝が分かれる。下顎枝部では下歯槽動脈が分岐し、下顎に分布する。翼突筋部では内側外側翼突筋に分布する枝として翼突筋枝がある。カテーテルは、下歯槽動脈分岐を超えて留置され、CBDCA注入前にインジコカルミンを注入し、左側上顎腫瘍部が染色され下顎臼後部粘膜、下顎歯肉が染色されないことを確認した。しかし、動注化学療法後から内側翼突筋、下顎臼後部歯肉の壊死が出現していること、また、下顎骨には術前の放射線外照射は行われていないことから、今回の動注療法後に出現した下顎骨および内側翼突筋にわたる壊死は動注療法に伴うものと推測された。原因としては、抗癌剤の注入速度や注入時の薬剤の逆流の可能性また、患者の体動によるカテーテル先端の移動、さらに抗癌剤の血管外への漏出が考えられた。投与速度については、施設により異なるがわれわれの症例では、他の報告^{2, 5)}と比べて投与速度が速いとは考えられない。投与量は一定で顎動脈の血流に沿って順行性に投与されており、投与速度に関連した逆流の可能性は低いと考えられる。投与中、カテーテルより先の動脈が攣縮し、抗癌剤が下歯槽動脈、翼突筋部

の内側翼突筋に分布する動脈内へ逆流した可能性も否定できない。その他の原因として抗癌剤注入中、あくび、嚥下などによりカテーテル先端の位置が変化し、下歯槽動脈内に入り完全に固定されたため、抗癌剤投与中下顎骨内の血液灌流が遮断され、抗癌剤の注入圧が上昇し、抗癌剤が血管外へ漏出したことで下顎骨内に高濃度の抗癌剤が停滞し、骨壊死が出現した可能性が推測される。下顎骨は前歯部より後方では、血流は下歯槽動脈が主体となるため、第1小臼歯部より遠心の骨に壊死が発症したと考えられる。また、内側翼突筋の分布動脈枝が今回の症例では、下歯槽動脈から分岐していたため、細い翼突筋枝に抗癌剤注入中に圧が加わり、血管外へ抗癌剤が漏出し筋肉、粘膜の壊死も出現したと思われた。骨組織の場合、軟組織に比べ組織学的違いから骨壊死後腐骨分離まで時間がかかることから、症状が遅延して出現したと考えられる。

動注化学療法後に生じた2度の下顎骨骨折に対しては、保存的治療にて下顎骨の骨性治癒が確認された。今回の症例のような下顎骨骨折に対しては、プレート固定など観血的処置にて無理に骨膜を剥離せず、下顎への血流維持を遮断しないよう保存的に治療を行うことが望ましいものと思われた。

結 語

今回われわれは、上顎歯肉癌の超選択的動注化学療法後に下顎骨壊死を発症した1例を経験したのでその原因について考察を加え報告した。

引 用 文 献

- 1) Robbins, K.T., Storniolo, A.M., et al: Rapid superselective high dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. *Head Neck* 14: 364-371 1992.
- 2) 遠藤壮平, 木田亮紀, 他: 頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法の合併症について. *耳鼻* 49: 8-14 2003.
- 3) 渡辺 睦, 鹿野真人, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する超選択的動注の問題点. *耳鼻* 49: 15-20 2003.
- 4) 志賀清人, 横山純吉, 他: 超選択的動注化学療法を用いた頭頸部腫瘍の治療. *頭頸部腫瘍* 29: 457-462 2003.
- 5) 本間明宏, 鈴木章之, 他: 頭頸部進行癌に対する超選択的動注療法と放射線の同時併用療法. *頭頸部腫瘍* 29: 450-456 2003.
- 6) 本間明宏, 古田 康, 他: 超選択的動注と放射線の同時併用療法. *耳鼻臨床* 96: 449-454 2003.
- 7) 野本幸男, 鹿野真人, 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.
- 8) 志賀清人, 舘田 勝, 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.
- 9) 岡本邦彰, 川崎清嗣, 他: 頭頸部癌患者に対する動注化学療法と放射線療法の併用による術前治療. 一カルボプラチンとシスプラチンの副作用の比較一. *日口外誌* 38: 463-469 1992.
- 10) 岩瀬正泰, 久米 豊, 他: 口腔癌における 5-Fu, 白金化合物併用化学療法の副作用の検討. *日口外誌* 43: 912-914 1997.