頸部郭清術後の頸部再発に対し選択的動注化学放射線療法が 奏功した口腔癌の 2 例

小 林 恒 中 川 祥 久 保 田 耕 世
佐 藤 寿 木 村 博 人

要旨：口腔癌の治療において頸部郭清術後の頸部再発は非常に重要な問題である。根治的頸部郭清術後に生じる頸部再発の頻度は約 10%とされ、その予後は著しく不良である。頸部再発例に対しては外科的切除が最も効果的な治療法であるが、level II 領域での頸部再発は解剖学的理由により切除不能であることが多い。一方、近年、選択的動注化学放射線治療（SIACRT）が進行頭頸部癌の治療に適用されるようになってきたが、転移リンパ節にも有効であるという報告もある。今回われわれは、頸部郭清術後に頸部再発を来した口腔癌の 2 症例に対し、ドセタキセル-ネダプラチンを用いた SIACRT を実施し、良好な結果が得られたので報告する。

キーワード：口腔癌、頸部郭清術、頸部再発、選択的動注化学、併用放射線療法

緒 言

口腔癌において頸部リンパ節転移は重要な予後因子のひとつであり¹⁾、それには頸部郭清術が最も信頼しうる治療法である。しかし、頸部郭清術後の郭清部位に腫瘍再発が生じる頸部再発の可能性は 10%程度とされ^{2,3)}、特に、郭清範囲内での再発症例の治療は極めて難しく、外科的切除不能の場合には根治的治療はほぼ不可能であり、姑息的治療を行わざるをえなかった^{4,5)}。

近年、Robbins ら⁶⁾により開発された進行頭頸部癌に対する超選択的動注化学放射線療法は、RADPLAT の呼称で普及し多くの施設で行われている。口腔顎顔面の形態と機能の温存の観点からは非切除で根治可能な超選択的動注化学放射線療法が最も優れていると思われる。今回、われわれは口腔癌の頸部郭清術後の頸部再発に対して選択的動注化学放射線療法（selective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy, 以下 SIACRT と略す）を行い、頸部再発腫瘍の消失が認められた 2 症例を経験したのでその概要を報告する。

症 例 1

患 者：56 歳、男性。
初 診：2006 年 6 月。
主 訴：口底部の腫瘍。
既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005 年 7 月頃より舌下面の違和感を自覚していたが放置していた。2006 年 4 月頃より口底部の疼痛を感じるようになり、某大学口腔外科を受診したところ、口底癌が疑われたが、郷里での治療を希望したため、2006 年 6 月、当科紹介初診となった。

現 症：

口腔外所見：左側顎下部に拇指頭大に腫大したやや硬いリンパ節を触知した。

口腔内所見：左側舌下小丘部に 23 × 16mm 大の外向性で表面に潰瘍を伴う腫瘍性病変を認めた（写真 1）。

画像所見：初診後 2 週目に撮影した CT では口底部に軽度造影された病変が描出された。左側顎下リンパ節はやや腫大し造影効果を伴っていたが rim-enhancement は認めず転移は明らかではなかった（写真 2）。PET-CT では、原発部位に FDG の集積を認めるが、頸部リンパ節には集積を認めなかった（写真 3）。

臨床診断：口底癌の疑い。

処置および経過：当科初診後、口底部腫瘍の生検を行ったところ、高分化型扁平上皮癌の病理組織学的診断を得た。臨床病期分類は T2N0M0 と診断したが、左側顎下リンパ節の腫大を認めたため、転移も完全に否定できなかった。2006 年 8 月、全身麻酔下に口内法による口底部腫瘍切除とともに予防的肩甲舌骨筋上頸部郭清術を施行した。腫瘍は外向性であり深部浸潤を認めなかったため、再建を回避するため顎舌骨筋のみ温存し、口底腫瘍と頸部郭清組織は別々に切除した。術後病理診断では、口底部腫瘍は高分化型扁平上皮癌であり周囲断端は陰性であった。また、頸部郭清標本には転移リンパ節が認められなかった。

術後、治療良好のため入院 36 病日で退院となり、外来で慎重に経過観察を行っていたところ、2007 年 12 月、左

側顎下部と左側副神経リンパ節部に腫脹を認めた。PET-CTの結果, 両部位に FDG の集積 (顎下部: SUV 13, 副神経リンパ節部: SUV 4.3) が認められ, CT 所見と併せて, 口底癌頸部郭清術後頸部再発・転移例 (rTON2bM0) と診断した (写真 4)。顎下部の再発は郭清範囲内であり, 腫瘍は舌骨に浸潤し外科的切除では広範な切除となるため, SIACRT を行うこととした。

2008 年 1 月, 当科再入院となり, 入院 11 病日から左側顎部に 1 回 2 Gy の放射線外照射を開始し, 56 病日まで計 66Gy の外照射を施行した。また, 入院 18 病日に, Seldinger 法による大腿動脈からのアプローチで動注化学療法を施行した。はじめに, 左側後頭動脈と浅側頭動脈をコイルで塞栓 (血流改変術) した後, 左側外頸動脈起始部から造影剤注入により顎下部腫瘍に良好な造影剤の移行を

確認した (写真 5) が副神経リンパ節には外頸動脈からの動注では造影剤の移行は確認されなかった。外頸動脈起始部からタキソテール 80mg (4 mg/min で動注), ネダプラチン 150mg (10mg/min で動注) を注入した。同様の手技を用いて, 入院 40 病日と 72 病日にも動注化学療法を行い, 計 3 回実施した。抗腫瘍薬の総投与量は, タキソテール 240mg ネダプラチン 430mg となった。動注化学療法による有害事象は白血球減少と中等度の口内炎 (grade 3) であったが, G-CSF 製剤の使用と麻薬製剤 (オキシコドン塩酸塩徐放錠) の投与により中断することなく治療継続

写真 1 初診時口腔内写真
左側舌下小丘部に 23 × 16mm 大の外向性の腫瘍を認めた。

写真 3 初診時の PET-CT (症例 1)
口底部腫瘍に一致する部位に FDG の集積 (SUV 6) を認める。

写真 2 初診時 CT 写真 (症例 1)
A: 左側臼歯相当部の下顎骨内側に接して腫瘍性病変 (矢印) を認める。
B: 左側顎下リンパ節に造影効果を伴う病変 (矢印) を認める。

写真 4 頸部再発時の画像写真（症例 1）

A: CT では、左側上内頸静脈リンパ節領域に一部造影効果を伴う病変（矢印）が描出されている。
B: PET-CT では、同部位に FDG の強い集積（SUV 13）を認める。

写真 5 血管造影時の写真（症例 1）

浅側頭動脈と後頭動脈をコイル（矢印）で閉塞させ外頸動脈起始部より血管造影を行ったところ、頸部腫瘍（矢頭）への造影剤の移行が確認された。

できた。

初回動注化学療法後間もなく臨床的に顎下部腫瘍および左側副神経リンパ節は縮小し始めた。治療効果判定のため、動注化学放射線療法終了後 2 か月目に撮影した CT ならびに PET-CT では、再発病変は完全に消失していた（写真 6）。

入院 95 病日で退院となり、外来経過観察していたところ、退院 2 か月目に左側副神経リンパ節部が再度腫大し、同リンパ節の再発と診断した（rTONIM0）。そこで、2008 年 6 月下旬、再入院の上、全身麻酔下に level IV、V 領域

の頸部郭清術を施行した。切除標本の病理組織学的診断は扁平上皮癌の頸部リンパ節転移であった。治療効果は大星・下里の分類では grade 2A であった。術後 2 年経過した現在、頸部原発巣ともに再発は認められず経過観察中である。

症 例 2

患 者：80 歳 女性。

初 診：2007 年 6 月。

主 訴：舌の接触痛。

既往歴：30 歳頃、肺結核に罹患したが完治した。60 歳時に上唇腫瘍切除術を受け、75 歳時に両側白内障手術を受けた。

家族歴：父親が肺癌のため 59 歳で死亡、弟が肝臓癌により 54 歳で死亡した。

現病歴：2007 年 3 月、左側舌縁に接触痛を自覚し近医内科を受診するも改善せず、同年 5 月下旬、某総合病院口腔外科を受診した。同院で生検の結果、舌癌の診断が得られ、6 月上旬、当科紹介初診となった。

現 症：

口腔外所見：顔貌は左右対称であり、頸部リンパ節の腫大は触知しなかった。

口腔内所見：左側舌縁に前後径 47mm、上下径 26mm 大の中央に潰瘍を伴う腫瘍性病変を認めた。腫瘍の周囲は堤状に隆起し（写真 7）、筋層への浸潤を疑わせる深部の硬結と舌運動障害も認められた。

画像所見：初診 1 週後に撮影した CT ならびに MRI で

写真 6 動注化学放射線療法終了後 1 か月の画像写真 (症例 1)
A: CT では, 左側上内頸静脈リンパ節領域の病変は完全に消失している。
B: PET-CT でも, 同部位の FDG 集積は完全に消失している。

写真 7 初診時口腔内写真 (症例 2)
左側舌縁に潰瘍形成を伴う 47mm × 26mm 大の腫瘍を認める。

は左側舌縁部に造影効果を伴う腫瘍性病変を認めた。また, PET-CT で同部位に FDG の強い集積 (SUV 10.8) を認め, 上内頸静脈リンパ節にも FDG の軽度集積 (SUV 4.3) が認められた (写真 8)。

臨床診断: 舌癌 (T3N1M0)。

処置および経過: 2007 年 6 月下旬, 全身麻酔下に左側機能的頸部郭清術, 左側舌半側切除術, 遊離前腕皮弁による即時再建術を施行した。術後の病理検査では, 上内頸静脈リンパ節 1 個に転移が認められた。術後経過は良好で, 入院 41 病日に退院となり外来経過観察を行っていたところ, 2008 年 3 月に左側上頸部に腫脹が出現した。3 月下旬に撮影した CT では上内頸静脈リンパ節領域の再発が疑われ, 4 月下旬に施行した PET-CT で上頸部に FDG の強い

集積 (SUV9.1) を認め, 舌癌頸部郭清術後頸部再発と診断した (写真 9)。

頸部再発が郭清範囲内の内頸動脈に近接していたため, 外科的切除は困難と判断し, SIACRT を行うこととした。2008 年 5 月, 当科再入院となり, 入院 10 病日から 1 回 2 Gy の外照射を開始し, 7 月下旬まで左側頸部に計 60Gy 照射した。また, 入院 17 病日, 45 病日の 2 回, 大腿動脈からのアプローチによる Seldinger 法で外頸動脈起始部よりタキソテル 50mg, ネダプラチン 110mg の動注化学療法を行った。動注化学療法実施時, 血管造影により外頸動脈起始部からの造影剤注入で目的とした病変への造影剤移行が確認されたため (写真 10), 血流改変術は併用しなかった。抗腫瘍薬の総投与量は, タキソテル 100mg, ネダプラチン 220mg であった。2 回目の動注化学療法後 8 日目より有害事象として, grade 4 の血小板の減少, 39 度台の高熱の持続, 血圧の低下が認められ, 骨髄抑制に起因した敗血症と診断された。抗菌薬, 血小板輸血, 昇圧剤を投与したところ, 8 日後に軽快した。2 回目の動注化学療法後 29 日目に撮影した CT 上, 頸部再発腫瘍はほぼ消失したため, 追加の動注化学療法は実施せず 8 月上旬に退院となった。

治療効果判定のため SIACRT 終了 2 か月目となる 2008 年 10 月中旬, PET-CT を施行した。その結果, 頸部再発腫瘍の集積は消失していたが (写真 11), 頸椎, 胸椎, 腰椎などに多発性の骨転移を疑う FDG の異常集積が認められた。11 月上旬より骨転移の疼痛緩和目的に当院放射線科にて胸椎・腰椎部にそれぞれ 30Gy の放射線照射が施行された。以後, 外来経過観察中, 頸部再発部位に著変はな

写真 8 初診時画像写真 (症例 2)

A: CT では、舌左側縁に造影効果を伴う病変 (矢印) が描出されている。
B: 初診時の PET-CT では、腫瘍に一致した SUV 10.8 の FDG の集積 (矢印) が認められる。
上内頸静脈リンパ節に SUV 4.4 の FDG の集積 (矢頭) を認め、転移が疑われる。

写真 9 頸部再発時の画像写真 (症例 2)

A: CT では、左側上内頸静脈リンパ節領域に一部造影効果を伴う病変 (矢印) を認める。
B: PET-CT では、同部の病変に一致して強い FDG の集積 (SUV 9.1) を認める。

写真 10 動注化学療法時のアンギオ CT (症例 2)
頸部腫瘍に一致した部位に淡い造影効果が認められた (矢印)。

かったが、徐々に全身状態が悪化し、2009 年 4 月転院先の病院で死亡した。

考 察

頭頸部癌では所属リンパ節転移の頻度は高く、転移リンパ節の制御は予後に影響を及ぼす重要な因子の一つとされている¹⁾。一方、頸部郭清術後に頸部再発をきたす症例の予後は、外科的切除が実施できなければ著しく不良である^{5,7)}。すなわち、郭清範囲外での頸部再発の場合であれば追加郭清が可能な症例もあるが、郭清範囲内での再発の場合は、腫瘍細胞が瘢痕組織内に入り込み切除が困難であることも多く、内頸動脈へ浸潤している場合には切除は不

写真 11 動注化学放射線療法終了後 2 か月の画像写真 (症例 2)

A: CT では、左側上内頸静脈リンパ節領域の病変はほぼ消失している。

B: PET-CT では、同部に認められた FDG の集積は消失したが、頸椎部に骨転移と思われる新たな FDG の集積を認める。

能である。一般に、頸部再発は上内頸静脈リンパ節領域 (level II) での発生頻度が高く⁸⁾、同部位の再発では内頸動脈浸潤の危険性があり、外科的切除が困難な場合がほとんどである。従来このような症例に対しては、化学療法や放射線療法などによる姑息的治療を行う以外に治療法はなく、また頸部再発に対する治療に関する論文も少ない^{5,7)}。

近年、Robbins ら⁶⁾が発表したシスプラチンを大量に超選択的に動注し、放射線治療を併用する治療法 (RADPLAT) は、頭頸部進行癌を中心に適用され、驚異的な治療成績が報告されている。本法は頭頸部進行癌の新鮮症例に適用されることが多く、当科でも 2003 年よりシスプラチンとドセタキセルを用いた超選択的動注化学放射線療法を口腔癌進行症例に実施し、良好な結果が得られている⁹⁾。また、Robbins ら¹⁰⁾は、頸部リンパ節転移症例に対し転移リンパ節をターゲットとする選択的動注化学療法を行わず原発巣の栄養動脈のみから動注を行うだけでも、N2 以上の頸部リンパ節転移症例の 66% に CR が得られたと報告している。さらに、本間ら¹¹⁾は、頸部リンパ節転移を伴う頭頸部癌 23 例に対して RADPLAT を適用し、リンパ節への栄養血管が確認できた 16 例にはリンパ節もターゲットに動注を行い、結果的に 23 例中 17 例 (74%) が制御されたと報告している。Robbins ら¹⁰⁾や本間ら¹¹⁾の用いた抗腫瘍薬とは異なるが、われわれも原発巣のみへの選択的動注化学療法で転移リンパ節への効果が得られる症例や転移リンパ節への栄養動脈が明らかな症例ではリンパ節も動注のターゲットとすることでより高い効果が得られることを経験してきた。

一方、頭頸部癌新鮮例における頸部リンパ節転移に対

する静注法による化学放射線治療 (CRT) でも良好な結果が同様に報告されている。Stenson ら¹²⁾は強力な CRT 後に頸部郭清術を施行した結果 N2b, c では 70%, N3 でも 50% に CR が得られたと報告している。McHam ら¹³⁾も同様に N2-3 において 74% に頸部制御が得られたと報告している。これらの報告は対象が口腔癌のみではないが新鮮例における頸部リンパ節転移に対して高い治癒率が得られており、抗腫瘍薬の投与法による治療効果の差はないようである。静注法と動注法で治療効果に差がないとすれば、治療手技の困難性と有害事象としての口腔咽頭炎の出現を考えると静注法の方が患者および治療側の負担は軽減されるのではないかと考えられる。

以上の報告より、これまで頸部リンパ節転移に対する動注もしくは静注化学療法を併用した CRT は、新鮮例に対しては根治的治療法となり得るとされているが、頸部郭清術後の頸部再発例に対する効果は抗腫瘍薬の投与法によらず不明であった。また、渉猟する限りでは、現在まで頸部再発に対する SIACRT の有効性を報告した論文は見あたらなかった。

以前われわれは、頸部再発に対する治療について報告しているが、7 例の頸部再発に対して 4 例に外科的治療を行ったが救済出来たのは 2 例のみであった⁷⁾。口腔癌進行例で頸部郭清術後照射を施行した後に頸部再発を来した外科的切除不能症例に対し、選択的動注化学療法のみを適用した症例を経験しているが、結果的に腫瘍の制御は不良であった。2003 年以降、新鮮進行口腔癌における SIACRT の有用性を経験してきたため、今回頸部再発の 2 症例に初めて試みたところいずれにおいても頸部再発腫瘍

の消失を経験した。このことから、頸部再発症例に対しては動注化学療法のみで転移リンパ節を制御することは期待できず、必ず放射線治療を併用する必要があると考えている。

頸部再発腫瘍に対して SIACRT が今回有用であったが治療は困難な場合が多く、可能であれば頸部再発の発現率を低下させるような努力が必要である。当科における頸部郭清術後の頸部再発の頻度は 7.5% で⁷⁾、他の報告と同程度であり術式によるものではないと考えている。標準的な頸部郭清術後の頸部再発は少なからず存在し避けることは出来ない。頸部再発を起こしやすい要因として被膜外浸潤と複数個の転移リンパ節の存在が予後不良因子とされ、術後放射線治療が有用であると報告されている¹⁴⁾。今回の 2 症例はいずれも初回頸部郭清時には被膜外浸潤を認めず、術後放射線治療は行っていなかった。逆に放射線治療を行っていれば今回のような治療は不可能であるともいえる。

また、頸部郭清術や原発巣に対して手術療法が施行されると、局所の血管が結紮切断されるため、本来の解剖学的走行に変化が生じる。今回経験した頸部再発の 2 症例はいずれも転移リンパ節への栄養血管が明確でなかった。しかし、症例 1 では不要な動脈をコイルで閉塞し、目的とした病変部により効率的に抗腫瘍薬が移行するように血流改変術¹⁵⁾を併用して SIACRT を行い良好な結果が得られた。

今回の経験より、従来では諦めざるを得なかった頸部郭清術後の郭清範囲内の頸部再発例に対し、放射線治療が併用可能であれば SIACRT を適用し、救済の可能性があることが示唆された。しかしながら、症例 2 では再発した頸部リンパ節は消失したが、新たに全身的骨転移が生じた。Doweck ら¹⁶⁾の報告でも、RADPLAT の問題点として遠隔転移の発現頻度の多さが指摘されており、250 例中 45 例 (18%) に遠隔転移が生じたと述べられている。この一因として、RADPLAT はチオ硫酸ナトリウムでシスプラチンを中和するため全身に抗腫瘍薬が移行していない可能性が指摘されている¹⁶⁾。しかし、われわれの投与方法ではチオ硫酸ナトリウムによる中和は実施しておらず、全身に抗腫瘍薬が移行していることは投与終了後の血液毒性の出現からも明らかである。それにもかかわらず多発性骨転移が生じていることは、動注投与方法が静脈内投与とは異なる作用機序で腫瘍細胞播種に関与している可能性が示唆される。今後さらに検討を重ね、解決すべき問題であると思われる。

本療法を行うに当たり、選択的動注化学療法を担当頂いた当院放射線科長畑守雄講師に感謝致します。

文 献

- 1) Cerezo, L., Millan, I., et al.: Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases. *Cancer* 69 : 1224-1234, 1992.
- 2) Bocca, E., Pignataro, O., et al.: Functional neck dissection: an evaluation and review of 843 cases. *Laryngoscope* 94 : 942-945, 1984.
- 3) Andersen, P.E., Shah, J.P., et al.: The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck. *Am J Surg* 168 : 499-502, 1994.
- 4) 松永和秀, 吉川博政, 他: 口腔癌における頸部郭清術後の頸部転移死症例の検討. *口腔腫瘍* 14 : 45-51, 2002.
- 5) Pearlman, N.W.: Treatment outcome in recurrent head and neck cancer. *Arch Surg* 114 : 39-42, 1979.
- 6) Robbins, K.T., Vicario, D., et al.: A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 168 : 419-422, 1994.
- 7) Kobayashi, W., Fukui, R., et al.: Clinical management and outcome of neck recurrence after neck dissection for oral squamous cell carcinoma. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 16 : 153-159, 2004.
- 8) Godden, D.R., Ribeiro, N.F., et al.: Recurrent neck disease in oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 60 : 748-753, 2002.
- 9) Teh, B.G., Kobayashi, W., et al.: Superselective docetaxel-nedaplatin combined infusion concurrent with radiation therapy in advanced oral cancers. *Oral Oncology Extra* 40 : 126-131, 2004.
- 10) Robbins, K.T., Wong, F.S., et al.: Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 : 670-675, 1999.
- 11) 本間明宏, 吉田 康, 他: 超選択的動注療法+照射の同時併用療法におけるリンパ節転移への効果. *頭頸部癌* 33 : 39-42, 2007.
- 12) Stenson, K.M., Haraf, D.J., et al.: The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy: the feasibility of selective neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126 : 950-956, 2000.
- 13) McHam, S.A., Adelstein, D.J., et al.: Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer?. *Head Neck* 25 : 791-798, 2003.
- 14) Huang, D.T., Johnson, C.R., et al.: Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 : 737-742, 1992.
- 15) 福田幸太, 丹下和久, 他: 口腔癌に対する超選択的動注法への血流改変術—顔面動脈の血管塞栓術を併用した頬粘膜癌の 1 例—. *日口外誌* 53 : 750-754, 2007.
- 16) Doweck, I., Robbins, K.T., et al.: Analysis of risk factors predictive of distant failure after targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127 : 1315-1318, 2001.

Selective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for neck recurrence after neck dissection

— Report of two cases of oral cancer —

Wataru Kobayashi, Hiroshi Nakagawa, Kosei Kubota,
Hisashi Sato and Hiroto Kimura

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hirosaki University
Graduate School of Medicine (Chief: Prof. Hiroto Kimura)

Abstract

Neck recurrence after neck dissection is an important problem in the treatment of oral cancer. The neck recurrence rate is estimated at about 10% in radical neck dissection and the prognosis for such patients is extremely poor. Surgical resection of the recurrent lesion in the neck is still an effective method, but surgical treatment is not possible for level II neck recurrence due to anatomical reasons. Recently, selective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy (SIACRT) has become popular in advanced head and neck carcinoma treatment, and some reports described that SIACRT was also very effective for controlling nodal disease, even for bulky nodal ones. In this report, we describe two cases of oral cancer with neck recurrence after neck dissection which were successfully treated by SIACRT using docetaxel-nedaplatin.

Key words : oral cancer, neck dissection, neck recurrence, selective intra-arterial chemotherapy, concurrent radiation therapy

Requests for reprints to: Dr. Kobayashi W., Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5-Zaifu-cho, Hirosaki, 036-8562, Japan