臨 床

口腔癌進行症例に対する超選択的動注化学療法と 放射線照射併用療法の経験

大 矢 亮 一 池 村 邦 男 大 成 宣 弘*
中 田 肇*

要旨：カルボプラチンの超選択的動脈内投与と放射線照射並びに UFT® を併用する治療法を口腔癌の進展例 2 症例に行った。動注は Seldinger 法により大腿動脈からカテーテルを挿入して外頸動脈造影 (DSA) を行い、腫瘍の支配動脈よりカルボプラチンを one-shot で投与した。

症例 1 は舌癌 T3N2bM0 (stage IV) で、カルボプラチン 700mg 動注 (原発巣に 450mg, リンパ節転移巣に 250mg) と放射線 (X 線) 30Gy を照射し、UFT® 600mg を連日投与した。原発巣は CR, 頸部転移巣は NC であった。切除材料の病理組織学的検索で原発巣に腫瘍細胞は認められなかったが、頸部リンパ節には viable な腫瘍細胞が認められた。

症例 2 は頬粘膜癌 T4N1M0 (stage IV) で、カルボプラチン 600mg 動注と放射線 (X 線) 60Gy 照射, UFT® 400mg を連日投与した。原発巣, 頸部転移巣ともに CR となった。手術は行わなかった。

両症例ともに治療後 1 年を経過しており、再発、転移の徴候を認めていない。本治療法の著しい抗腫瘍効果、比較的軽微な副作用は口腔の進展癌に対して有力な治療法であると考ええる。しかし、本治療法を行うにあたっては DSA を行える施設とスタッフを必要とすること、支配血管の確実な同定ができない場合は有効性が予測できない、等の問題点がある。

キーワード：口腔進展癌、超選択的動注療法、カルボプラチン、放射線療法、UFT® 内服

結 言

口腔癌の局所進展症例に拡大根治手術を施行した場合、口腔機能と形態保存に関しては満足 of いく結果が得られ難い。他方、プラチナ誘導体の静脈内投与と放射線治療の併用により治療成績の改善が報告されているが、進展例では局所制御が困難な場合も少なからず経験している。動注療法は高濃度の薬剤を腫瘍組織に到達させ、全身的な毒性を軽減させ得る方法である。従来の頭頸部癌に対する動注療法は浅側頭動脈からの持続動注療法が主であり、カテーテルのトラブルや患者の日常生活の制限などの問題がある。

今回、われわれは口腔癌の局所進展症例に対する治療成績の向上を目的として、Seldinger 法で

大腿動脈からカテーテルを挿入して外頸動脈を造影し、腫瘍の支配動脈よりカルボプラチン (以下 CBDCA と略) を投与する超選択的動注化学療法と、UFT® 内服投与と放射線照射併用療法を進展口腔癌 2 症例に対して行った。一次治療効果は良好であり、その概要を報告する。

動 注 方 法

Seldinger 法により大腿動脈からカテーテルを挿入し、外頸動脈造影 (Digital Subtraction Angiography, 以下 DSA と略) を行い、原発腫瘍と転移リンパ節の支配血管を同定し、カテーテルを超選択的に挿入した。支配血管が複数の場合には薬剤総投与量を支配動脈の本数で適宜分割し、持続注入器により約 20 分間で動注した。動注終了

産業医科大学歯科口腔外科 (主任：池村邦男教授)

* 産業医科大学放射線科 (主任：中田 肇教授)

[1996 年 7 月 26 日受付, 1996 年 9 月 21 日受理]

後に血管内膜保護の目的でステロイド剤（ソルメドロール125mg）の注入を行った。血管造影と動注は本学放射線科において施行された。

使用薬剤

CBDCA を体表面積当たり350mg 投与した。CBDCA の投与前後で制吐目的に塩酸グラニセトロン（カイトリル®）を投与した。治療期間中はUFT® 400ないし600mg/日 が内服投与された。

放射線療法

4ないし6 MV X線を1回1.5Gy, 1日2回, 週5日照射する accelerated fractionation 照射が行われた。また, 放射線照射開始日より口内炎対策としてエレース® アイスボールを1日3回含嗽させた。

治療効果と副作用の判定

治療効果と副作用の程度は日本癌治療学会の固形がん化学療法効果の判定基準により判定した。

症 例

症例1：55歳，男性。舌癌，組織学的には中等度分化型扁平上皮癌で，T3N2bM0（写真1，2，3）であった。6 MV X線を（1.5+1.5）Gy/日，5回/週，照射野10×11cm で総量30Gy 外部照射し，CBDCA 700mg の動注と UFT® 600mg/日を連日内服投与した。

DSA 所見：原発腫瘍は舌動脈より血流を受けていた。転移顎下リンパ節は顔面動脈，上深頸部の転移リンパ節は後頭動脈と上行咽頭動脈の分枝

写真1 右舌縁部に潰瘍型腫瘍を認める。

写真2 治療前 MRI（T2 強調画像）
右舌縁部に正中におよぶ高信号域を認める。

写真3 腫瘍が小胞巣を形成し，びまん性に浸潤している。（pattern of invasion, Anneroth 分類 Grade 4）

写真4 舌動脈 DSA 写真
腫瘍血管の増生を認める（矢印）。

写真 5 顔面動脈 DSA 写真
転移頸下リンパ節が造影されている(矢印)。

写真 6 手術前原発巣
肉眼的に腫瘍の消失を認める。

写真 7 手術前 MRI (T2 強調画像)
右舌縁部の高信号域は消失している。

写真 8 原発巣の組織像
腫瘍細胞は消失し線維性結合組織により置換されていると思われる。

写真 9 転移リンパ節の組織像
腫瘍細胞の残存を認める。

から血流を受けていた (写真 4, 5)。CBDCA は舌動脈へ450mg, 顔面動脈へ160mg, 後頭動脈へ90mg が注入された。

経過：原発巣 CR (写真 6, 7), 頸部転移巣 NC と判定し, 舌部分切除術と根治的頸部郭清術を行った。切除標本の病理組織学的検索で原発巣に腫瘍の残存はみられなかった。しかし, 頸部リンパ節には viable な腫瘍細胞の残存を認めた。大星・下里分類で, 原発巣 Grade IV, 頸部転移巣 Grade I と判定した (写真 8, 9)。治療終了後 1 年を経過し, 再発, 転移を示唆する徴候を認めていない。DSA と動注操作による副作用の発現は認められず, 血小板減少 grade 0, 白血球減少 grade 2, 口内炎が grade 3 であった。

症例 2：70 歳, 男性。頬粘膜癌, 組織学的には高度分化型扁平上皮癌で, T4N1M0 (写真 10, 11, 12) であった。6 MV X 線を (1.5+1.5)Gy/日, 5 回/週, 照射野 10.6×7.6cm で総量 60Gy

写真 10 右白後部周囲の進展癌

写真 11 治療前造影 CT 写真
副咽頭腔へ進展する腫瘍が不規則に造影されている (矢印)。

写真 12 高分化型扁平上皮癌

外部照射し, CBDCA 600mg の動注と UFT® 400mg/日 を連日内服投与した。

DSA 所見: 原発腫瘍は舌顔面動脈とその分枝である上行口蓋動脈および顎動脈とその分枝の頰

写真 13 舌顔面動脈 DSA 写真
豊富な腫瘍血管を示す (矢印)。
舌動脈と顔面動脈は共通幹より起きている。

写真 14 顎動脈 DSA 写真
腫瘍血管網を示す (矢印)。

動脈から血流を受けていた。副咽頭腔の転移リンパ節は明らかな支配動脈を確認できなかった。CBDCA は舌顔面動脈へ300mg, 顎動脈へ300mg が注入された (写真13, 14)。

経過: 本治療により原発巣, 頸部転移巣ともに CR (写真15, 16) となった。治療後, 薬剤投与とは無関係と思われる重篤な潰瘍性大腸炎が発現し, 全身状態の悪化をみたこともあり, 手術は行わず経過観察した。治療終了後1年を経過した現在, 再発, 転移の徴候を認めていない。副作用は血小板減少 grade 1, 白血球減少 grade 2, 口

写真 15 治療後原発巣
肉眼的に腫瘍は消失している。

写真 16 治療後造影 CT 写真
不規則に造影された異常像は消失し、ほぼ左右対称となっている。

内炎が grade 3 であった。

考 察

抗癌剤を動脈内へ投与する目的は抗腫瘍効果の増強と副作用の軽減である¹⁾。口腔領域の悪性腫瘍に対する動注療法は浅側頭動脈からの持続動注療法がその中心をなすが、目的とする動脈への到達の確実性、カテーテルの血栓形成や留置動脈からの脱落などのトラブル、患者の日常生活の制限といった問題を有している。頭頸部癌を対象とした Seldinger 法による動注療法は過去に越智²⁾、真里谷ら³⁾、Robbins ら⁴⁾、半田ら^{5,6)}の報告がある。本療法は腫瘍を支配する血管から抗癌剤の確実な投与が可能である。また、カテーテルを留置

しないことからこれに関連するトラブルがなく、one-shot で薬剤を投与するため高濃度の薬剤を腫瘍組織に分布させることができる。さらに複数の血管に腫瘍が支配されている場合においても各血管から抗癌剤の投与が可能であるといった利点を有している。

CBDCA は主として濃度依存性に抗腫瘍効果を発揮する薬剤であり、その抗腫瘍効果は蛋白非結合型プラチナによってもたらされるため、動脈内投与によりその効果が十分に得られると思われる⁷⁾。また、本薬剤は放射線抵抗性である低酸素細胞に対して増感作用があるとされ、さらに放射線障害からの回復に対して阻害作用を有する⁸⁾とされており、放射線照射と併用することがより治療効果を増強すると考えられる。投与時間について宮崎ら⁹⁾は、子宮癌の実験モデルから CDDP の動注時間は30分間が適切であると報告し、半田ら^{5,6)}は頭頸部癌に対して20分間で動注している。一方、抗癌剤の動注により動脈の狭小化や時に閉塞が生じることが報告されており^{10,11)}、上田ら¹²⁾は血管内膜の保護の目的で動注後にステロイド剤を投与することの有用性を報告している。半田ら^{5,6)}も頭頸部癌の動注後にステロイド剤を投与している。私たちも過去の報告に従い投与時間を設定し、動注終了後にステロイド剤を注入した。

UFT[®] は抗癌剤として作用する effector である 5-FU と、それ自身では抗癌活性を示さないで、5-FU の抗癌効果を増強させる modulator としての uracil が配合された薬剤である。他方、CDDP は DNA 合成阻害により抗腫瘍効果を発現するが、細胞内で還元型葉酸プールの上昇をもたらすことから、5-FU と併用した場合に 5-FU の DNA 合成阻害が増強されるとされている¹³⁾。このような biochemical modulation による効果を期待して UFT[®] の内服投与を併用した。

今回良好な一次治療効果が得られたことで、本治療法は進行癌に対して考慮する価値のある治療法であると思われた。真里谷ら³⁾は stage 1, 2 の早期癌 4 例を含む頭頸部癌36例の原発巣の CR 率66%, リンパ節転移巣の CR 率62%と原発巣、転移巣ともに良好な治療成績を報告している。半田ら⁶⁾は stage 1, 2 の早期癌 5 例を含む26例の頭頸部癌を対象として原発巣の CR 率62%, 転

移巢の CR 率31%と原発巣に比して転移巣の効果が劣る結果を報告している。治療効果に影響を及ぼす要因として放射線照射量、動注回数の違いに加えて、原発巣と転移巣の支配動脈が異なる場合の薬剤量の分割割合があげられる。本報告の症例1のリンパ節転移巣の治療効果が不良であった原因として、原発巣に CBDCA 総量の3分の2が注入され、さらに転移リンパ節が複数個認められたため、各転移巣への注入量が減少したことが考えられた。

CBDCA の dose limiting factor は血液毒性、なかでも血小板減少であるが、報告例の血小板減少の程度は当科で過去に行った CBDCA 静注と放射線照射併用例の減少程度と比較すると軽度であった。動脈内に薬剤を注入することにより、最初に高濃度の薬剤が腫瘍組織に分布し、全身に循環するときにはそれより低濃度となることが考えられ、全身的な副作用が軽減されるといわれている^{1,14)}。しかしながら、局所的副作用としての口内炎は増悪しやすい傾向にあり、口内炎の対策が課題と思われた。エレースアイスボール療法は Mahood ら¹⁵⁾の5-FUによる口内炎に対する氷小片による冷却療法を基に大山ら¹⁶⁾により考案された治療法である。本療法は薬剤性ならびに放射線性口内炎に対して症状の緩和と炎症からの回復に有効であることが報告されている^{16,17)}。報告症例について使用した結果、炎症の程度の悪化を防ぐことはできなかったものの、疼痛や口腔乾燥感の緩解や炎症からの粘膜の回復期間の短縮に関して有用性を認めた。

本療法の欠点としては DSA を行える施設が必要であり、栄養血管が同定できない場合に有効性が予測できないといった点があげられる。当科でも頸部再発癌症例において支配血管の同定が不可能であったことを経験している。今後、腫瘍の支配血管以外の血管を塞栓することにより血流の変更を行ったうえで抗癌剤を動注する等の工夫を加える¹⁸⁾ことにより、一層の効果増強をはかる必要がある。また、適切な放射線照射量、動注単独での治療効果との比較などが検討課題であると考え

本論文の要旨は第14回日本口腔腫瘍学会（1996年1月31日、鎌倉市）において発表した。

文 献

- 1) 田口鉄男：動注化学療法 の理論と実際—薬物動態力学的研究の重要性—。癌と化学療法 11：1717-1728, 1984.
- 2) 越智健太郎：経皮的にセルディンガー法を用いる超選択的動注療法。耳鼻 35：777-783, 1989.
- 3) 真里谷 靖, 渡辺定雄, 横山佳明, 他：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.
- 4) 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.
- 5) 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 69：100-105, 1994.
- 6) 半田 徹, 折田洋造, 秋定 健, 他：頭頸部腫瘍に対する CDDP CBDCA 併用超選択動注療法の試み。頭頸部腫瘍 21：182-187, 1995.
- 7) 藤田俊生, 松岡加津子, 神代 昭, 他：Cisplatin の静脈および動脈投与時の体内動態。臨床薬理 19：115-116, 1988.
- 8) Douple EB, Richmond RC, O'Hara JA, et al. : Carboplatin as a potentiator of radiation therapy. Cancer Treat Rev 12：111-124, 1985.
- 9) 宮崎康二, 島田 清, 岡村 均, 他：子宮癌に対するシスプラチン動注療法における至適動注速度についての検討。Oncology & Chemotherapy 7：96-99, 1991.
- 10) Lucas RJ, Tumaadar O, Wilson GS, et al. : Hepatic artery occlusion following hepatic artery catheterization. Ann Surg 173：238-243, 1971.
- 11) 村上昌雄, 橋村孝久, 廣田省三, 他：肺癌患者に対する CDDP の気管支動脈内注入療法による気管支動脈内注入療法による気管支動脈障害。肺癌 30：471-475, 1990.
- 12) 上田英二, 佐古正雄, 広田省三, 他：抗癌剤動注療法の動脈壁に及ぼす影響—実験的並びに臨床的検討—。日本医放会誌 52：960-970, 1992.
- 13) 白坂哲彦：5-FU およびその誘導体と CDDP の併用 Dual biochemical modulation (DBCM)。JAMA 13：21-23, 1992.
- 14) 伊坪真理子, 亀田治男：抗癌剤の動脈内投与—その実際と各領域における治療の現況—。癌と化学療法 16：199-206, 1989.
- 15) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL : Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol 9：449-452, 1991.
- 16) 大山和一郎, 加納康彦, 阿久津美百生：エレースアイスボールによる薬剤性口腔粘膜炎対策。癌と化学療法 21：2675-2677, 1994.
- 17) 大山和一郎, 海老原敏：放射線性口内炎に対する ice-ball cryotherapy の試み。癌の臨床 42：161-

164, 1996.

- 18) 関根達征：進行子宮頸癌に対する金属コイル塞栓法による血流変更術を併用した術前少量持続動注化学

療法の臨床的検討 日癌治療会誌 28 : 1706-1715, 1993.

Superselective intraarterial infusion chemotherapy with concurrent radiotherapy for advanced oral squamous cell carcinoma : a preliminary report

Ryoichi Oya, Kunio Ikemura, Nobuhiro Oonari* and Hajime Nakata*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health
(Chief: Prof. Kunio Ikemura)

* Department of Radiology, School of Medicine, University of
Occupational and Environmental Health
(Chief: Prof. Hajime Nakata)

Abstract

Superselective intraarterial infusion of carboplatin with concurrent radiotherapy and tegafur, which was administered per os, was performed on two patients with advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity. Seldinger's transfemoral technique was used, and the angiographic images of the external carotid artery were obtained. This was followed by a one-shot infusion of carboplatin into the vessels to feed the tumor.

Patient 1 with carcinoma of the tongue (T3N2bM0 stage IV) was treated with an intraarterial infusion of 700 mg carboplatin (450 mg for primary tumor, 250 mg for metastatic lymph nodes), an irradiation of 30 Gy, and 600 mg UFT per day. The patient showed complete response at the primary site, and there was no change in the metastatic lymph nodes. A histological examination of the resected specimens revealed no tumor cells at the primary site, but viable tumor cells were recognized in the lymph nodes.

Patient 2 with carcinoma of the buccal mucosa (T4N1M0 stage IV) was treated with an intraarterial infusion of 600 mg carboplatin, an irradiation of 60 Gy, and 400 mg UFT per day. The patient showed complete response both at the primary site and in the metastatic lymph node. Resection surgery was not performed.

Both patients showed no evidence of disease during the follow-up period of one year. As this method had a remarkable antitumor effect and slight adverse reactions, it was considered to be a good treatment method for advanced oral carcinomas. This method, however, needs special equipment and an experienced staff for arterial angiography, and its efficacy is unpredictable when an artery to feed the tumor is not found for a certainty.

Key words: advanced oral carcinoma, superselective intraarterial chemotherapy, carboplatin, radiotherapy, UFT®

Requests for reprints to: Dr. Oya R., Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyusyu, Fukuoka, 807 Japan