進行喉頭癌に対する超選択的動注化学放射線療法の効果

遠藤 壮平¹⁾・渡辺 健一¹⁾・鈴木 伸¹⁾・野口 雄五¹⁾
浅川 剛志¹⁾・吉田 憲司¹⁾・木田 亮紀¹⁾・氷見 和久²⁾
竹本 明子²⁾・田中 良明²⁾

Intra-arterial Chemo-radiation for Advanced Laryngeal Cancer

Sohei Endo¹⁾, Kenichi Watanabe¹⁾, Shin Suzuki¹⁾,
Yugo Noguchi¹⁾, Takeshi Asakawa¹⁾, Kenji Yoshida¹⁾,
Akinori Kida¹⁾, Kazuhisa Himi²⁾, Akiko Takemoto²⁾
and Yoshiaki Tanaka²⁾

Sixteen patients with advanced laryngeal cancer were treated between 1999 and 2004 with intra-arterial infusion of cisplatin at 64-100mg/m² and intravenous infusion of sodium thiosulfate (P regimen). For the patients who had received the PF regimen, 5-fluorouracil (5-FU) at 700 mg/m² was given for 3 days following intra-arterial administration of CDDP. With the patients who had underwent the TP regimen, docetaxel at 10-20 mg/m² was intra-arterially administered following intra-arterial administration of CDDP. All patients received radiation (50-70Gy). Seven patients were at the T3 stage, nine patients at T4, eight patients had glottic cancer and eight patients had supraglottic cancer. The complete response rates of the primary sites that were achieved were 80% for the P regimen, 50% for the PF regimen, and 100% for the TP regimen. The 5-year overall survival rate and disease specific survival rate of all cases was 58% and 81% respectively. The 5-year laryngeal preservation rates were 53% for the P regimen, below 25% for the PF regimen, and 80% with the TP regimen. Side effects of this treatment were tolerable, with the exception of individual cases of cerebral infarction, neck skin necrosis, and laryngeal necrosis.

Key words : 喉頭温存, シスプラチン, 5-FU, ドセタキセル

はじめに

我々は1996年春より Seldinger 法を用いた頭頸部腫瘍に対する超選択的動注化学療法を積極的に導入してきた¹⁾。そして2003年よりは浅側頭動脈から逆行性にシースカテを挿入し、そのルートから超選択的動注療法をする方法も採用した²⁾。2004年12月までに未治療の喉頭癌24例に対して動注療法を施行した。そのうち T3もしくは T4の局所進行癌は16例であった。今回その成績を検討したので報告する。

症例と内訳

対象は男性14例、女性2例であり、年齢は43歳から86歳までであり、年齢の平均と中央値は男性が65.1歳と67.5歳、女性が71歳と71歳であった(性による年齢の有意差はなし)。亜部位別には声門が8例、声門上が8例であり、T因子では T3が7例、T4が9例であった。N因子はN0が8例、N1が6例、N2が2例であった。stageは T3全例が stage III, T4全例が stage IVA であった。亜部位別の T 因子と N 因子の関係は表1に示す。

表1 亜部位別 TN 分類

声門癌				声門上癌						
	N0	N1	計		N0	N1	N2a	N2b	N2c	計
T3	5	0	5	T3	0	2	0	0	0	2
T4	0	3	3	T4	3	1	0	1	1	6
計	5	3	8	計	3	3	0	1	1	8

1) 日本大学医学部耳鼻咽喉科学教室

2) 日本大学医学部放射線科学教室

1) Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Nihon University School of Medicine

2) Department of Radiology, Nihon University School of Medicine

Seldinger 法による動注の方法は既に報告している^{1, 3)}が、簡単に述べると Seldinger 法にてまずカテーテルを挿入し、腫瘍栄養動脈を確認し、可能な限り腫瘍栄養動脈に超選択にマイクロカテーテルを挿入留置し、CDDP 64~100mg/m²（基本的には100mg/m²であるが年齢80歳以上、腎機能 CCR 60~70ml/min は80%に減量した）を20~30分かけて手押しで注入した。腫瘍栄養動脈が多数ある場合はCDDP（およびドセタキセル（DOC））を分割して各々の栄養動脈に別々に注入した。CDDP 動注前からチオ硫酸ナトリウム（STS）6gの点滴投与を開始しておき、CDDP 動注後は更にSTS 8gを点滴投与した。動注後24時間は患者は安静を保たされた。CDDP の嘔気予防として動注1時間前に抗セロトニン薬が点滴投与された。動注当日は3000~4000mlの細胞外液を主とした点滴がなされた。最初の5例はCDDP 100mg/m²を2週毎に動注した（動注P療法）が、以降の3例はCDDPの動注に引き続いて5-FU 700mg/m²/日が3日間隔日で持続点滴投与された（動注PF療法）。2000年12月以降は基本的にCDDP 動注の後に引き続いてDOC 動注が行われた（動注TP療法）。DOCは10~20mg/m²（原則として10mg/m²であるが50歳代では20mg/m²とした）を5%ブドウ糖液10mlに溶解してやはり手押しで注入した。動注TP療法は計8例に行われた。2003年より Seldinger 法に代わり、浅側頭動脈に留置したシースカテを動脈へのアクセスルートとするシース法に移行している。動注の回数は、1回目で脳梗塞を発症して以降が中止となった1回のみが1例、2回が2例、3回が6例、4回が5例、5回が1例、6回が1例であり、平均3.4回であった。動注間隔は2週ごとが多かった。動注は全例で上甲状腺動脈に動注したが、他には舌動脈へ2例、顔面動脈へも1例動注した。両側進展の5例では両側の上甲状腺動脈に（基本的に1回に片側のみ）動注を施行した。

放射線治療は、16例全例に施行された。放射線開始前にneoadjuvant chemotherapy（NAC）として動注が施行され、照射は単独で施行されたのが3例あった。そのうちの1例では前述したようにNACとして施行された動注で脳梗塞を発症したために以降の動注は中止となりDOCの全身投与と放射線が併用された。残りの13例のうちNACの動注に引き続いて動注と放射線療法が併用されたのが12例、最初から放射線治療と同時に動注療法を施行したのが1例であった。照射量は、腫瘍が消失せず喉頭摘出術もし

くは喉頭半切術となった4症例では44~50Gy例で中止したが、根治治療として照射を行った症例では61~70Gyの照射を行った。動注化学放射線療法の効果判定は、照射療法が終了した時点で行った。

予後は、2006年3月の時点の状態で評価を行い、食道癌もしくは他疾患（骨髄異形成症）でホスピスに転院した2例を除き、全例が追跡可能であった。粗生存率の算定に当たっては全例を対象とし、ホスピスに転院した2例は転院した時点で死亡したと見なした。CDDP 単独動注療法の観察期間は36~359週で中央値は272週、動注PF療法の観察期間は88~159週で中央値は129週、動注TP療法の観察期間は82~172週で中央値は107週であった。

重複癌は6例にみられ、その内訳は食道癌5例、大腸癌、胃癌、腎癌、白血病が各1例であった（1例は3重複癌、他の1例は4重複癌）。

生存曲線はKaplan-Meier 法にて行い、生存率の比較はLog-rank 法にて行った。実際の計算は、SAS ジャパンインスティテュートの JMP 4.0を使用した。

結 果

表2に動注療法別の、亜部位別、T因子別局所CR（Complete response）率を示す。治療効果は動注療法が完遂できた15例で評価した。動注P療法でも80%のCRが得られていたが、動注PF療法では50%にすぎなかった。動注TP療法では全例にCRが得られた。放射線量が40Gyに達した時点で腫瘍が残存している例が5例あり、その内の1例はラリンゴマイクロー下にレーザー焼灼術が施行されて腫瘍は消失したため照射を再開し根治量まで施行された。他の4例では2例に喉頭摘出術が、1例に咽喉食摘術が、1例に垂直喉頭半切術が施行された。垂直喉頭半切術が施行された例は、1回目の動注で脳梗塞を発症した例である。他の1例で残存頸部リンパ節に対して頸部郭清術が施行されたが、病理学的には viable な腫瘍細胞は認められなかった。再発は4例に見られ、局所再発が3例、頸部リンパ節再発が3例に見られた。2例は局所とリンパ節両方に再発したが、1例はリンパ節再発が先行して頸部郭清術を施行され、引き続き局所再発が生じて喉頭摘出術が施行された。他の1例は同時に再発が判明し、喉頭摘出術と頸部郭清術が施行された。1例は頸部再発のみであったが大腸癌と肝転移が見つかり放射線化学療法のみが施行され、最終的には腫瘍死した。局所再発のみの1例は喉頭摘

表2 各因子別 CR 率（n=15）

	P	PF	TP	計
T3	100% (1/1)	100% (2/2)	100% (3/3)	100% (6/6)
T4	75% (3/4)	0% (0/2)	100% (3/3)	67% (6/9)
声門	100% (2/2)	50% (1/2)	100% (3/3)	85% (6/7)
声門上	67% (2/3)	50% (1/2)	100% (3/3)	75% (6/8)
計	80% (4/5)	50% (2/4)	100% (6/6)	80% (12/15)

出術が施行された。全例を対象とした死因特異的生存曲線と粗生存曲線を図1に示す。各々の5年生存率はそれぞれ81%、48%であった。各動注 regimen 別の死因特異的生存曲線を図2に示す。動注P療法、動注PF療法群、動注TP療法群の5年死因特異的生存率はそれぞれ100%、0%、100%以下（最長172週の観察期間）であった。図3に動注完遂15例の喉頭温存曲線を示す。5年喉頭温存率は58%であった。図4にT因子別喉頭温存曲線を示す。T3で83%、T4で40%であったが有意差には至らなかった ($p=$

図1 粗生存曲線と死因特異的生存曲線

図2 Regimen 別生存曲線

図3 全体の喉頭温存曲線

0.1427). 亜部位別喉頭温存率に差は見られなかった ($P=0.9325$). 図5に regimen 別の喉頭温存曲線を示す。動注TP療法、動注P療法、動注PF療法の5年喉頭温存率は、それぞれ80%以下（最長観察期間172週）、53%、25%以下（最長観察期間149週）であり、この順に悪くなる傾向が認められた ($P=0.1015$).

副作用は、前述したように脳梗塞が1例、頸部皮膚壊死が1例、喉頭壊死が1例、他に grade3の粘膜炎（動注5回目では100%）、grade3の貧血と白血球減少症が1例ずつに見られた（表3）。脳梗塞の1例は55歳男性の声門癌 T3N0M0；stageⅢ症例で、浅側頭動脈に留置したシースカテ経由のカテーテル法で総頸動脈から分枝する患側上甲状腺動脈（図6A）にシスプラチンとドセタキセルの動注を施行した。動注の間は返答もあったが、動注終了後に意識障害があり、緊急で脳血管造影、MRI を施行した。脳血管造影では明らかな動脈閉塞は認められなかった。MRI の diffusion image にて左運動野に梗塞巣が認められた（図6B）。当初は右半身麻痺であったが、徐々に回復し現在は右上肢の運動障害を残すまでとなっている。頸部皮膚壊死の1例は53歳男性の声門癌 T4N1M0；stage4A 症例である。浅側頭動脈に留置したシースカテ経由のカテーテル法で患側上甲状腺動脈に CDDP と DOC の動注を4回施行した所、胸鎖乳突筋前方の頸部皮膚の壊死を来した。

図4 T 因子別喉頭温存曲線

図5 Regimen 別喉頭温存曲線

表3 副作用 (NCI CTCAE v3.0)

動注1回目 (n=16)	G0-2	G3	G4
Hb	16		
WBC	16		
Pl	16		
粘膜炎	16		
中枢神経	15		1 (5.6%)
動注2回目 (n=15)	G0-2	G3	G4
Hb	15		
WBC	15		
Pl	15		
粘膜炎	14	1	(6.7%)
動注3回目 (n=13)	G0-2	G3	G4
Hb	13		
WBC	12	1	(7.7%)
Pl	13		
粘膜炎	11	2	(15.4%)
動注4回目 (n= 7)	G0-2	G3	G4
Hb	6	1	
WBC	7		
Pl	7		
粘膜炎	2	5	(77.4%)
皮膚	6	1	(14.3%)
動注5回目 (n= 2)	G0-2	G3	G4
Hb	2		
WBC	2		
Pl	2		
粘膜炎	0	2	(100%)
動注6回目 (n= 1)	G0-2	G3	G4
Hb	1		
WBC	1		
Pl	1		
粘膜炎	1		
皮膚		1	(100%)

壊死は皮膚全層に及び、残存頸部リンパ節転移に対して頸部郭清をする際にDP皮弁による皮膚再建術を要した。喉頭壊死の1例は54歳男性の声門癌 T3N0M0；stageⅢ症例である。浅側頭動脈に留置したシースカテ経由のカテーテル法で患側上甲状腺動脈にCDDPとDOCの動注を3回施行、更に4回目を施行しようとしたところ上甲状腺動脈は閉塞していたため動注を断念、その代わりにCDDPとDOCの全身投与を施行した。その後より喉頭の重症粘膜

図6 症例1の画像

6A. 動注当日の頸動脈造影像：上甲状腺動脈は総頸動脈から分枝している（矢印）。

6B. 動注当日のMRI diffusion image：左運動野に high intensity area を認める

図7 症例2の喉頭所見

7A. 治療前の喉頭所見（声門型；T3N0M0）

7B. 治療後に生じた喉頭壊死

表4 上甲状腺動脈の起始部 (n=16)

外頸動脈	8(3)	50%
頸動脈分岐部（外頸動脈寄）	7(2)	44%
総頸動脈	1	6%

炎が発症し、粘膜炎が軽快すると患側喉頭壊死となることが判明した（図7）。最終的に喉頭載開術とDP皮弁による喉頭形成術を要した。

最後に、上甲状腺動脈の起始部を対象症例について検討した。上甲状腺動脈が外頸動脈から分枝しているのが8例、頸動脈分岐部の外頸動脈寄りから分枝しているのが7例、明らかに総頸動脈から分枝しているのが1例であった（表4）。尚、前述したように5例で両側の上甲状腺動脈から動注していたので、対側の上甲状腺動脈の分枝も調べた所、全例で同じであり、外頸動脈から分枝していたのが3例、頸動脈分岐部の外頸動脈寄りが2例であった。

考 察

進行喉頭癌に対しては喉頭摘出術を施行するのが一般的である。しかしながら喉頭摘出術では自然発声は不可能となりQOLの低下を来す。我々は1996年から臓器温存を目

的に超選択的動注療法を積極的に施行してきており、喉頭癌に対しても適応してみた。もともと STS を使用して比較的少量のシスプラチンを超選択的に動注する方法を Robbins らが報告している⁴⁾が、我々はより高い効果を狙って頭頸部癌の標準化学療法である PF 療法⁵⁾のうちのシスプラチンのみ動注する動注 PF 療法を採用した。しかしながら思ったほどの効果は得られず、代わって DOC を動注する方法を採用した。既に動注 TP 療法に関しては我々は舌癌で高い奏功率を報告している³⁾が、喉頭癌でもまだ 6 例と数が少ないものの T4 の 3 例を含む全例に CR が得られ、高い局所効果が示された。喉頭温存に関しても現在までに 80% と高い温存率が得られている。他の療法との有意差には至っていないものの優れた傾向が認められた。生存率もまだ観察期間が短い動注 TP 療法では死亡例は認められておらず、生存率向上も期待される。

Robbins らも、前述したように CDDP を単独ながら毎週 150mg/m² を超選択的に動注し、同時に根治的照射療法 (68-74Gy) を施行することによって喉頭癌で 83% の喉頭温存率が得られたと報告している⁶⁾。しかしながら 31% の患者で治療中に胃瘻増設が必要となり、17% が永続的に必要となった。更に 42% の患者で治療中に気管切開が必要であり、25% が治療後も閉鎖できなかったとした。これらは治療後患者の QOL 低下に直結しており、動注放射線療法が終了して半年経過した 45 例の喉頭癌患者についてリスクファクターを検討したところ、声帯麻痺が優位な予後因子であり、更に T 因子、COPD の有無に有意傾向が認められたとした⁷⁾。幸いにして我々の治療した群では、1 例で喉頭再建術が必要となったが、気管切開孔が閉じられなかった例も経口摂取が不能となった症例も生じなかった。我々の所では進行例が少なかった可能性もあるのではないかと批判に関しては、実際には Robbins らの対象患者では T4 は 45 例中 13 例 (29%) に過ぎず、声門癌も 8 例 (18%) に過ぎず⁷⁾、我々の対象患者の方が T4、声門癌が多いことが判る。Robbins らの症例で誤嚥や気道狭窄が多く生じたのは、CDDP の量が 150mg/m² と比較的腫瘍量の少ない喉頭癌にしては量が多かったことや、動注の間隔が毎週であったことが関与している可能性がある。毎週多量の抗がん剤が投与され続ければ周囲の組織が修復する間もなく、腫瘍はどんどん壊死に陥ってしまう可能性が高いであろう。

副作用に関しては、動注療法全体に言えることであるが脳梗塞発症が最も問題となる。Robbins は 2000 年の報告⁸⁾で、選択的動注併用の照射療法を施行した stage III、IV の頭頸部癌 189 例で、6 例の治療関連死 (3.2% ; 内 3 例は重篤な白血球減少症)、7 例の中枢神経障害 (3.7% ; 内 5 例が脳梗塞、2 例が TIA) があったとしている。我々も Seldinger 法によって 1 例の脳梗塞例を経験している¹⁾。それ以来、我々は浅側頭動脈にシースカテを留置することによって内頸動脈系にカテーテル操作が及ばない方法を考案してきた。しかしながら喉頭癌の場合、上甲状腺動脈へ

の動注が必須であり上甲状腺動脈が総頸動脈から分枝する例では総頸動脈のカテーテル操作が必要になってしまう。実際に我々の症例でも動脈へのアクセスは浅側頭動脈のシースカテであったのだが、総頸動脈から上甲状腺動脈が分枝する例であった。このような例では動注を断念するのが最善の選択と考えられる。Daseler & Anson によると検討した 180 例のうち上甲状腺動脈の 45% が頸動脈分岐部以下から分枝していたとしている⁹⁾。これからすると半数が動注に適さないことになってしまうが、我々の症例を検討したところ、外頸動脈から分枝するのは確かに半数に過ぎなかったが、残りの症例も頸動脈分岐部の外頸動脈寄りから分枝するのが殆どであり、実際に総頸動脈から分枝していたのは僅か 1 例 (6%) であった。浅側頭動脈留置シースから逆行性にカテーテルを挿入している限り、上甲状腺動脈が動脈分岐部から分枝していたとしても外頸動脈寄りであれば、たとえ血栓形成があったとしても血栓は外頸動脈系に流れると思われるのでこの方法であれば動注が出来ない症例は限られると考えられる。他に前頸部皮膚壊死が 1 例に認められ、この例では皮膚を栄養する太い上甲状腺動脈の枝が認められた。このような合併症を予防するには動注に際して予め太い皮膚栄養枝を塞栓しておくことが考えられる。

そもそも進行喉頭癌における喉頭温存の可能性は、1991 年に報告された Veterans Affairs (VA) Laryngeal Cancer Study Group による比較試験¹⁰⁾によって最初に示された。332 名の stage III、IV の進行喉頭癌患者を①喉頭摘出術→術後照射群と②PF 療法による Neoadjuvant chemotherapy (NAC) →根治照射群とに振り分けたところ、両群間で生存率の差はなかったが、喉頭温存率に関しては喉頭摘出群ではもちろん 0% であったが、NAC 群では 64% で喉頭温存が可能であった。これにより全身化学療法が喉頭温存に寄与することが証明された。その後、547 名の進行喉頭癌患者に対して NAC→根治照射群と放射線単独治療群、放射線化学療法同時併用群の 3 群を比較する RTOG99-11 study が施行され、2003 年に結果が報告された¹¹⁾。放射線単独でも 70% で喉頭温存が可能であったが、CDDP 100mg/m² 全身投与を放射線治療と 3 回併用する放射線化学同時併用療法群では 88% で喉頭温存が可能であり、NAC 群 (75%)、放射線単独群と比較して有意に喉頭温存率が高いことが示された。この成績は我々の動注放射線療法と同じような成績ではあるが、RTOG99-11 では T2 が 11% 含まれていること、T4 が 10% しか含まれていないこと、声門上癌が 70% 近くを占めることより、主に声門上癌の T3 症例のデータと言えよう。T4 や声門癌の subset analysis はされていないので直接の比較は困難である。いずれにせよ超選択的動注放射線療法は未だ全身化学療法との比較試験が行われておらず、局所制御率、疾患特異的生存率、粗生存率が全身化学療法より優れているというエビデンスは存在しない。この次のステップとしては全身化学療法との比較試験が必要であろう。

ま と め

進行喉頭癌16例に対して施行された超選択的動注療法について検討した。動注 PF 療法併用照射療法では十分な効果が得られなかったが、動注 TP 療法併用照射療法では高い効果が得られた。副作用は、脳梗塞が1例、前頸部皮膚壊死が1例、喉頭壊死が1例に認められた。動注放射線療法は今後も検討されるべき治療法と考えられる。

この論文の要旨は第18回日本喉頭科学会で報告した。

文 献

- 1) 遠藤壮平, 木田亮紀, 鈴木 伸ほか: 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(補1): 8~14, 2003.
- 2) 吉田憲司, 遠藤壮平, 鈴木 伸ほか: 浅側頭動脈留置シースを用いた頭頸部悪性腫瘍に対する動注化学療法. 日癌治 39: 953, 2004.
- 3) 遠藤壮平, 鈴木 伸, 辻 賢三ほか: 舌癌に対する超選択的動注併用照射療法. 日耳鼻 108: 689~693, 2005.
- 4) Robbins KT, Vicario D, Seagren S et al: A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. Am J Surg 168: 419~421, 1994.
- 5) Rooney M, Kish J, Jacobs J et al: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. Cancer 55: 1123~1128, 1985.
- 6) Robbins KT, Kumar P, Song FSH et al: Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. Head Neck 22: 687~693, 2000.
- 7) Staton J, Robbins KT, Newman L et al: Factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 127: 43~47, 2002.
- 8) Robbins KT: The evolving role of combined modality therapy in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126: 265~269, 2000.
- 9) Daseler EH & Anson BJ: Surgical anatomy of the subclavian artery and its branches. Surg Gynecol Obst 108: 149, 1959.
- 10) The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324: 1685~1690, 1991.
- 11) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 349: 2091~2098, 2003.

別刷請求先 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1
日本大学医学部耳鼻咽喉科学教室 遠藤壮平