



# 口腔癌に対する超選択的動注化学放射線療法の紹介

磐田市立総合病院 歯科口腔外科（静岡県磐田市）  
部長 藤本 雄大（大38）

## はじめに

本邦では1980年代に入り口腔の癌組織に栄養を送りこんでいる動脈に逆行性に直接抗癌剤を注入し、同時に放射線を照射する超選択的動注化学療法が開発されました<sup>1)</sup>。通常、抗癌剤は静脈投与もしくは内服投与を行いますが、口腔癌に栄養を供給する動脈から直接抗癌剤を投与することによって高い濃度の抗癌剤が癌に行き渡り、より高い治療効果が期待出来ます。超選択的に舌動脈、顔面動脈や顎動脈などの動脈内に留置した場合と外頸動脈内に留置した症例とで腫瘍内の薬剤濃度は平均して2.5倍高かったという報告もなされており<sup>2)</sup>、この方法と放射線療法を同時に行うことによって原発巣の手術を回避することも可能であるとの報告も行われています<sup>3,4)</sup>。

頭頸部癌の治療においてまず求められるのは高い根治性ですが、機能と審美性の高い温存も求められます。マイクロサージェリーによる再建手術が近年進化したといっても手術後の顎口腔機能の低下、顔貌の変化は避けることができません。術後のQOLの低下の少ない早期癌に対しては摘出手術が第一選択となりますが、ある程度の進行癌であった場合には摘出手術と再建を行うか、放射線療法と化学療法の併用により臓器の温存を試みるか選択する必要があります。

## 1. 抗癌剤の投与方法による違いについて

前述したように動注化学放射線療法は口腔癌の第一選択ではなく、TNM分類ではLate T2からT3、T4の症例などで切除不能もしくは切除す

ることにより大きな機能障害・審美障害が残存しQOLを著しく損なう場合に適応となります。

動注化学療法の利点は、癌のすぐ近くの栄養動脈から抗癌剤を流すことができるので、少ない量で確実に腫瘍に薬を送りこむことができる点です（図1）。点滴で抗癌剤を投与する際、癌の局所濃度を上げるためには、大量の抗癌剤を入れる必要があります。また、全身の副作用が大きくなるという問題があります。また、頭頸部の癌に最も良く効くシスプラチンという抗癌剤には、これを中和して解毒するチオ硫酸ナトリウムという薬剤があります。動注では、この中和剤を使うことにより、腎臓への副作用を最小にすることができます。点滴による静脈からの化学療法の場合にはこの中和剤は使えません。抗癌剤は、癌にとっても毒となるだけでなく、正常細胞にとっても基本的には毒なので、いらなくなった抗癌剤を次から次に解毒する中和剤が使える動注化学療法はとても有利なのです。

内服投与と静脈投与の利点は抗癌剤が全身を回

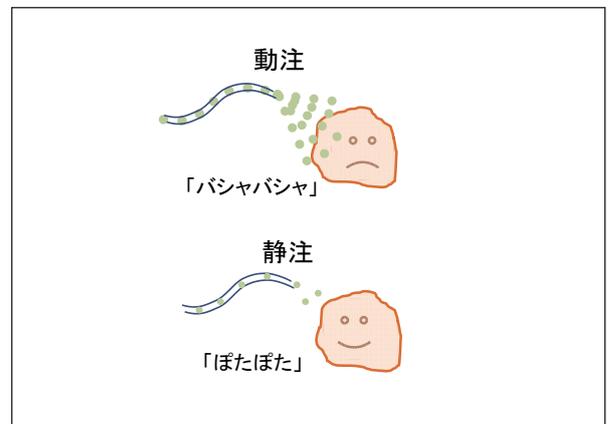


図1 静注と動注の違いは病変部に高濃度の抗癌剤が流れるだけでない。肝臓で解毒されていない新鮮な抗癌剤が癌細胞を攻撃することにより根治性が高まる。

るため各種検査では同定できないような細胞レベルでの転移に対しても効果が期待でき、投与方法が簡単ということです。欠点としては抗癌剤が全身に行きわたることによる全身的な副作用、食欲不振、倦怠感、悪心嘔吐などが起こることです。また動脈投与と異なり、一度肝臓で解毒されてから癌細胞に対して攻撃を行いますから本来の効果が発揮できません。

## 2. セルジンガー法との違いについて

□腔癌に対する超選択的動注療法は耳の前あるいは耳の後ろにある動脈（浅側頭動脈、後頭動脈）からカテーテルを挿入し、造影剤や染色液を用いて腫瘍に栄養を供給している動脈（顎動脈、顔面動脈、舌動脈）に逆行性にカテーテルを挿入する方法と鼠径部の大腿動脈から順行性にカテーテル挿入を行うセルジンガー法の2つの方法があります。

当科では浅側頭動脈あるいは後頭動脈からカテーテルを挿入する方法を取り入れています。この方法は治療中、カテーテルを動脈内に留置することができるため、化学療法と放射線療法とを連日同時に行うことが可能となりました。放射線と抗癌剤との併用方法は放射線治療と抗癌剤を同時に行う同時併用、neoadjuvantと呼ばれる放射線治療前の投与、adjuvantと呼ばれる放射線治療後の3通りがあります。この中でも同時併用は粘膜炎などの局所の副作用が強いものの最も抗腫瘍効果が高く、従来手術が必要であった進行癌でも原発巣の手術回避が可能となりました。

セルジンガー法は栄養動脈に超選択的に動注することが可能なため腫瘍内濃度が高いものの、大腿動脈からの出血を予防するために動注した日は半日ベッド上安静が必要、カテーテルが顎動脈を通過するため脳梗塞の発生頻度が高くなる、カテーテルの長期留置が不可能、同時放射線照射が行えないなどの欠点があります。

## 3. 栄養動脈の評価

まず□腔癌の範囲や転移の有無などの評価を行うのは当然ですが、3D-CT angiographyによる栄養動脈の評価を行います（図2）。総頸動脈、

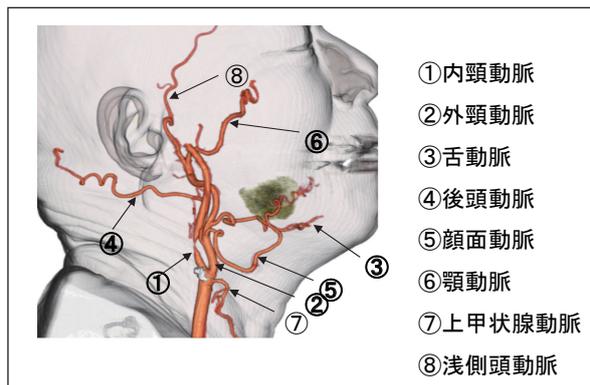


図2 3D-CT angiographyにより動脈の評価を行う。このCTでは内頸動脈に狭窄が認められたため脳神経外科でステントを挿入した後に動注カテを留置した。

内頸動脈、外頸動脈をはじめとした分枝の狭窄や共通幹の有無、血管の彎曲具合などを解剖学的に検索します。

## 4. カテーテルの留置

カテーテルの留置手術は通常局所麻酔下で行い鎮静は併用しません。カテーテルは先端が「し」の字型のものを基本的に用います（図3）。「し」の字にはなっていますがガイドワイヤーを通すとほぼ直線状になり、ガイドワイヤーを抜くと再度「し」の字型になって血管の中に留置されることとなります。耳前部に3～4cm程度の皮膚切開を行い、浅側頭動脈（STA）を損傷しないように鈍的剥離を行い、動脈を明示したら血管テープで牽引しながら細い分枝を結紮していき、STAをなるべく中枢まで剥離します。STAは頬骨弓を超えるあたりまでかなり彎曲が強いので、しっかりと分枝を結紮してSTAが直線的になるところまで剥離しないとガイドワイヤーさえ顎動脈に入りません。

STAを末梢側に牽引しできるだけ直線状に血管を保った状態で留置針を挿入し、その留置針経



図3 超選択的動注カテーテルの先端部分。ガイドワイヤーが入ると直線状になり、入っていない状態では写真のように「し」の字の形になる。

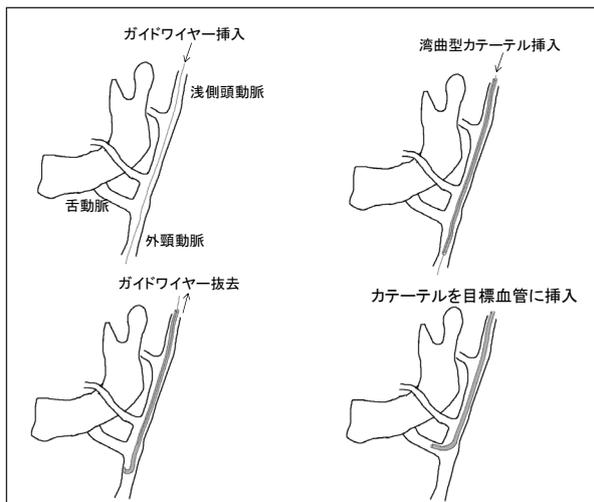


図4 ガイドワイヤー挿入後、湾曲型カテーテルを外頸動脈内に挿入し、造影剤をポンピングしながら術中の透視モニターで目標血管に挿入。うまく入らなかった場合は同じことをガイドワイヤー挿入からもう一度繰り返す。

由でガイドワイヤーを挿入します。術中の透視用モニターでガイドワイヤーが外頸動脈に挿入されたことを確認できたらカテーテルをガイドワイヤーに従い血管内に挿入し、ガイドワイヤーを抜きます。そして造影剤を注入しながらカテーテル先を目標とする血管内に留置し、染色液を注入し腫瘍がしっかり濃染するか確認します(図4)。カテーテルの位置が決まったら絹糸で十分な固定を行い、皮膚縫合を行います。縫合の間にも時々首を回旋させたり唾液を嚥下させたりしてカテーテル先がずれていないか確認を行います。

## 5. 複数の栄養血管がある場合

もし複数の栄養血管が存在し、腫瘍が部分的にしか濃染しなかった場合には一旦抜去したガイドワイヤーをカテーテル経由で外頸動脈内に挿入し直し、再度カテーテルを別の血管に挿入して腫瘍の残り部分が染色液で濃染するか確認を行います。例えば口底癌などで舌動脈と顔面動脈から半分ずつ濃染する場合には、舌動脈に3週留置した後顔面動脈内にカテーテルを入れ替えて残りの3週間留置します。難易度が高くなりますが、近年では後頭動脈経由とSTA経由で同時に2本のカテーテルを入れる方法も報告されています。また正中を超えて両側に病変がまたがる場合には左右のSTAからカテーテルを留置します。この場合の抗癌剤の投与量は左右半分ずつになります

れでも良好な結果も報告されています<sup>5)</sup>。

## 6. 抗癌剤の投与と放射線の照射スケジュール

超選択的動注療法にはシスプラチン(CDDP)、カルボプラチン(CBDCA)、ペブレオマイシン(PEP)、5-FU、ドセタキセル(DOC)などさまざまな抗癌剤が用いられてきましたし、投与量も施設により様々です。当科では6週間のトータルCDDP 150mg/m<sup>2</sup>、DOC 60mg/m<sup>2</sup>の投与量にて化学療法を行っています。CDDPの動注と放射線照射は平日に連続で行い、DOCの動注はDay1,6,11,16,21,26のみに行います。

術前治療として本治療法を行う場合は4週間の治療後約1か月休養した後に摘出手術を行います。臓器温存を試みる場合には6週間(実日数30日)の治療を行うわけですが、頸部リンパ節転移が認められる場合には1~2か月の休薬期間を経た後に頸部郭清術を行います。

本治療の永久的な副作用として口腔乾燥があげられますが、当院ではIMRT(強度変調放射線治療)を導入しており、可能な限り大唾液腺を照射野から避けることができ、今後の後遺症の軽減に期待がもたれています。

## 7. 症例

最近当科で治療した症例を報告します。症例は57歳男性で左舌縁の痛みを自覚してかかりつけ内科医院を受診したところ当科を紹介されました。精査の結果腫瘍の大きさは58×30mmで、深部への浸潤が強く舌の正中を超え、深部は外舌筋に達し、患側の頸部リンパ節転移も一つ認められました(図5)。T4aN1M0のStage IV。摘出手



図5 初診時の病態写真



図6 左側舌動脈にカテーテル留置を行い、色素を流したところ。舌動脈へのフローは良好だったが口腔底へはフローが認められなかった。この後顔面動脈にもカテーテルを挿入して色素を流したところ腫瘍へのフローは良好であったためこの症例では顔面動脈と舌動脈から超選択的動注化学療法を行った。

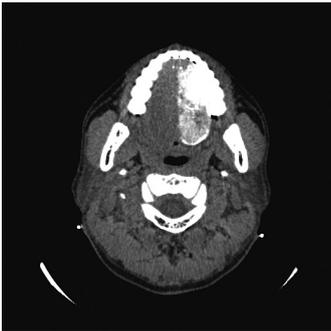


図7 カテーテル挿入後に造影剤を注入しながらCTを撮影。舌の左半分が濃染していることが確認できる。

術を行うには安全域も含めると舌の垂全摘が必要になり、かなりの咀嚼、嚥下、発語機能の低下が予測されます。患者と相談した結果超選択的動注化学放射線療法を行うことになりました。カテーテルは左右に各々留置し、左側は一度舌動脈から顔面動脈への入れ替えを行いました(図6)。図7はカテーテル留置後のフローCTです。造影剤

を流しながらCT撮影を行い腫瘍への染まり具合を確認します。この症例の場合は術中に顔面動脈にも一度カテーテルを挿入して染色を行っていませんので左側は治療の中間点で一度入れ替える予定でした。

無事6週間の超選択的動注化学放射線治療が終了し、極力深部まで達する生検を行いました。その結果病理検査では腫瘍細胞の残存は認められず、CT、MRIの画像診断でも腫瘍は見当たりませんでした。治療効果判定はCR(完全寛解)です。今後頸部郭清術を行う予定です。

## 8. 治療成績

これまで各種治療法ごとの治療成績の報告がなされています。それを一覧にしたのが表1です。必ずしも超選択的動注化学放射線療法が最も素晴らしいわけではなく、症例に応じて治療方法の選択を行わなければいけません。2014年に Mitsudo ら<sup>6)</sup> はステージⅢ、Ⅳの口腔癌の超選択的動注化学放射線療法による治療成績では5年生存率70%であったと報告しました。現在腫瘍切除以外に高い局所制御率と生存率を期待できる口腔癌の治療法だと思われます。

	局所制御率	生存率
超選択的動注化学放射線療法(逆行性)		
CDDP+DOC <sup>6)</sup>	73.0%(5年)	70.2%(5年)
CBDCA <sup>3)</sup>	31.4%(3年)	57.0%(3年)
セルジンガー法(順行性)		
CDDP <sup>7)</sup>	68.9%(3年)	54.0%(3年)
全身化学放射線療法(点滴静注)		
CDDP+5-FU <sup>8)</sup>	15%(3年)	48%(3年)
CDDP+5-FU+DOC <sup>8)</sup>	17%(3年)	62%(3年)
放射線単独照射 <sup>9)</sup>	不明	25.0%(5年)

表1 Stage Ⅲ、Ⅳに限定した治療成績。現在のところCDDPとDOCを用いた超選択的動注化学放射線療法が最も治療成績が良いことが明らかである。

## 略 歴

---

- 1964年 兵庫県姫路市生まれ  
1990年 大阪歯科大学卒業（大学38回）  
名古屋大学医学部口腔外科学講座  
1998年 名古屋大学 医学博士  
ロマリンド大学歯学部顎顔面外科講座  
名古屋大学医学部口腔外科学講座  
1999年 磐田市立総合病院歯科口腔外科医長  
（社）日本口腔外科学会専門医  
2005年 （社）日本口腔外科学会指導医  
2007年 磐田市立総合病院歯科口腔外科部長  
2011年 名古屋大学医学部臨床教授 現在に至る

## 参考文献

---

1. 服部孝雄、平野忠則他：頭頸部腫瘍における浅側頭動脈からの超選択的持続動注療法、日本医放会誌45：1056-1058、1985.
2. Tohnai I, Fuwa N, et al. New selective intra-arterial infusion via superficial temporal artery for cancer of the tongue and tumor tissue platinum concentration after carboplatin (CBDCA) infusion. *Oral Oncol* 1988; 34: 387-390.
3. Fuwa N, Kodaira T, et al. Arterial chemoradiotherapy for locally advanced tongue cancer: Analysis of retrospective study of therapeutic results in 88 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 72: 1090-1100.
4. Mitsudo K, Shigetomi T, et al. Organ preservation with daily concurrent chemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for T3 and T4 head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011; 79: 1428-1435.
5. Uejima S, Fujimoto T, et al. Synchronous bilateral tongue cancer treated with chemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion via bilateral superficial temporal arteries. *Head Neck Oncol* (in press)
6. Mitsudo K, Koizumi T, et al. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer: analysis of therapeutic results in 112 cases. *Radiother Oncol* 2014; 111: 306-310.
7. Homma A, Furuta Y, et al. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27: 65-71.
8. Posner MR, Hershock DM, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with Docetaxel in head and neck cancer. *N Eng J Med* 2007; 357: 1705-1715.
9. Arcangeli G, Nervi C, et al. Combined radiation and drugs: the effect of intra-arterial chemotherapy followed by radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1983; 1: 101-107.