

症例報告

鼻部に及ぶ進行上顎歯肉癌に対し4経路を用いた逆行性超選択的動注化学放射線療法により原発切除を回避できた1例

小栗千里¹⁾, 光藤健司¹⁾, 大橋伸英¹⁾, 飯田昌樹¹⁾,
 岩井俊憲¹⁾, 小泉敏之¹⁾, 廣田誠¹⁾, 來生知¹⁾,
 海津久²⁾, 幡多政治²⁾, 藤内祝¹⁾

¹⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学

²⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科 放射線医学

要 旨: 正中の進行上顎歯肉癌で鼻部に至る場合の拡大手術は顔面皮膚欠損及び口腔機能の障害を伴い, quality of lifeの低下を引き起こす. 今回われわれは上唇から鼻部に及ぶ局所進行正中上顎歯肉癌に対し4経路を用いた超選択的動注化学放射線治療を施行した. 患者36歳, 男性. 上顎歯肉癌(T4aN1M0). 患者は手術拒否であったため, 4経路を使用した逆行性超選択的動注化学放射線治療(照射total 70Gy, docetaxelをtotal 70 mg/m², cisplatinをtotal 175 mg/m²)を施行した. 加えて, 頸部リンパ節転移に対するハイパーサーミアを週1回, 計6回行なった. 治療後, 腫瘍原発の治療効果判定はCRを得たため原発切除を回避した. 治療後58か月経過し現在まで再発・転移なく経過している.

Key words: 進行上顎歯肉癌 (advanced upper gingival cancer),
 逆行性超選択的動注 (retrograde superselective intra-arterial infusion),
 化学放射線療法 (chemoradiotherapy)

緒 言

上顎歯肉癌の進行症例において腫瘍原発部位が正中にある場合, 鼻部に達する症例を時に経験する. このような場合の手術療法では, 切除の範囲が上顎だけでなく上唇から鼻部を含む拡大切除が必要となり, 術後の整容や機能障害からQOLに大きな影響を及ぼす. 一方, われわれは進行口腔癌の根治療法として逆行性超選択的動注療法を用いた連日同時化学放射線療法(以下, 逆行性動注CCRTと略す)を行い, 原発部位の切除回避の可能性について報告してきた¹⁻⁷⁾. 口腔癌を含む頭頸部癌に対する超選択的動注療法はSeldinger法による大腿動脈経由と浅側頭動脈あるいは後頭動脈より逆行性に行う2つの方法がある. 浅側頭動脈, 後頭動脈よりの逆行性動注化学療法は動注カテーテルの長期留置が可能であることから, 放射線と連日の同時併用により高い抗腫瘍効果が期待で

きる. 今回われわれは年齢が比較的若く, 手術を行った場合に切除が上唇から鼻部にまで及ぶ上顎歯肉癌の手術拒否症例に対し原発切除回避を目的に逆行性動注CCRTを施行した. さらに頸部の被膜外浸潤転移リンパ節に対しハイパーサーミアを併用することで良好な結果を得た. 当科では進行口腔癌に対して多くの治療をしてきたが, 進行上顎歯肉癌に対し両側顎動脈, 顔面動脈の4経路を使用した逆行性動注CCRTの症例報告はなかった. 今回4経路の逆行性動注CCRTを施行した正中の進行上顎歯肉癌の症例を経験したので報告する.

症 例

患 者: 36歳, 男性.
 主 訴: 上顎前歯部の腫瘍.
 既往歴: 特記事項なし.

小栗千里, 横浜市金沢区福浦3-9 (〒236-0004) 横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学 (原稿受付 2018年4月23日/改訂原稿受付 2018年5月14日/受理 2018年5月25日)

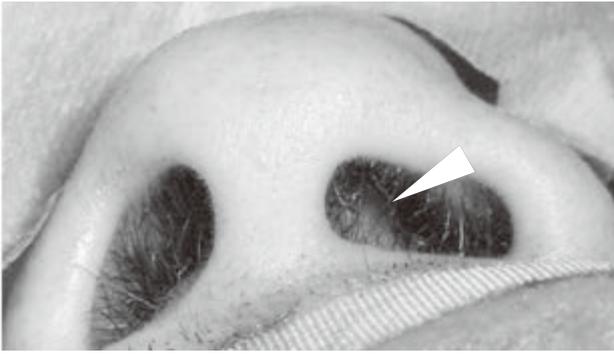


写真1：治療前鼻腔写真
鼻腔内に腫瘍を認めた（矢頭）。



写真2：治療前口腔内写真
正中上顎歯肉に60×45mmの上唇と口蓋に至る，周囲硬結を伴う腫瘍を認めた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013年1月頃から上顎前歯部の動揺を自覚するも無痛のため放置していた。7月中旬に同部の動揺が増悪したため近歯科医院を受診し，左右上顎中切歯と右側上顎側切歯を抜歯，その後抜歯窩治癒不全のため近総合病院口腔外科を紹介受診した。同部に腫瘍性病変を認め生検を行った結果，扁平上皮癌の診断にて手術を勧められたが手術拒否のため7月下旬当科紹介受診となった。

現 症：

全身所見：身長176.1 cm，体重 54.5kg，栄養状態に問題はなかった。

口腔外所見：上唇から鼻部下方（鼻橋，鼻翼）にかけて皮下に硬結を認め，さらに両側鼻腔に腫瘍性病変を認めた（写真1）。左顎下に弾性硬，可動性の認められない母指頭大リンパ節を触知した。

口腔内所見：上顎前歯部を中心に右上顎第二小白歯から左上顎第一小白歯まで60×45mmの頬側粘膜と硬口蓋に至る，周囲に硬結を伴う腫瘍を認めた（写真2）。また，腫瘍は易出血性であり接触痛を認めた。

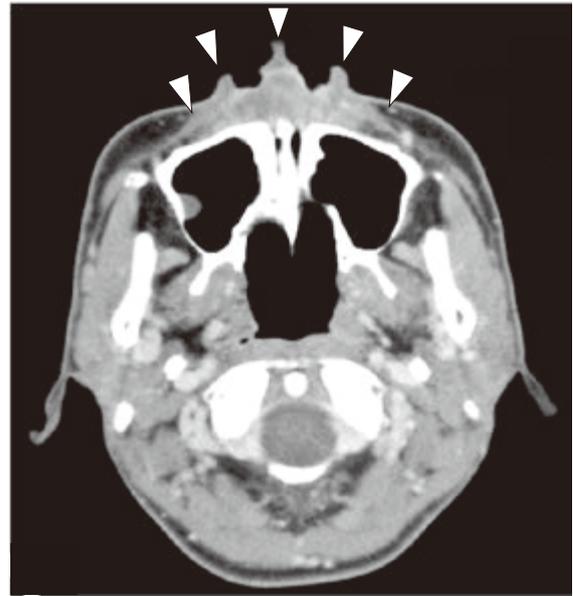


写真3：腫瘍原発の造影CT画像所見
上顎歯肉を中心に口唇から両側鼻腔，鼻中隔に61×43×35mmの腫瘍を認めた（矢頭）。

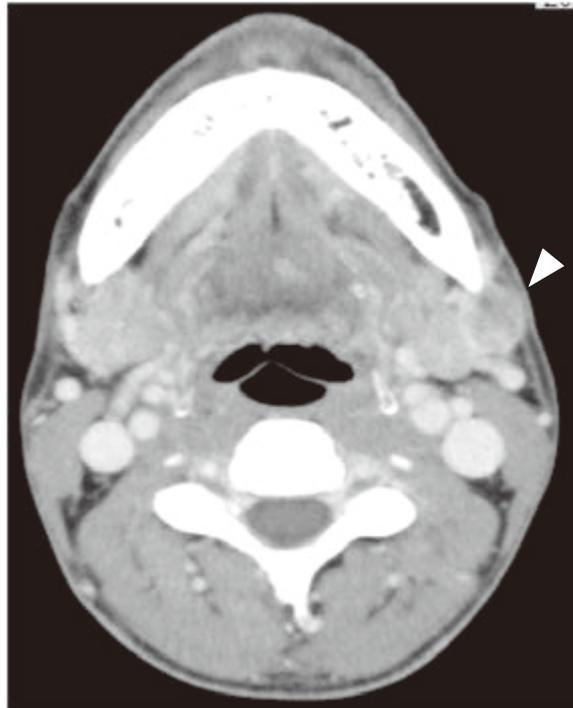


写真4：左顎下転移リンパ節の造影CT画像所見
左顎下に皮下浸潤と下顎骨に接する19×15×17mmの転移リンパ節を認めた。

画像診断：造影CT画像では上顎歯肉を中心に外側は上唇から鼻橋，両側鼻翼に至り，さらに両側鼻腔と鼻中隔に進展のある61×43×35mmの腫瘍を認め（写真3），また，左顎下には皮下に達し下顎下縁に接した19×15×17mmの被膜外浸潤転移リンパ節を1個認めた（写真4）。

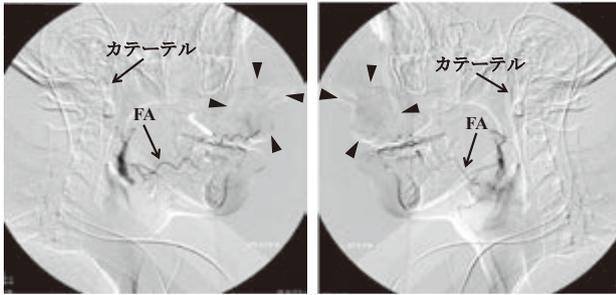


写真5：DSA所見

- a: 右顔面動脈 (FA) へのフロー.
 - b: 左顔面動脈 (FA) へのフロー.
- 両側上唇, 鼻部へのフローを認めた (矢頭: 腫瘍の範囲).

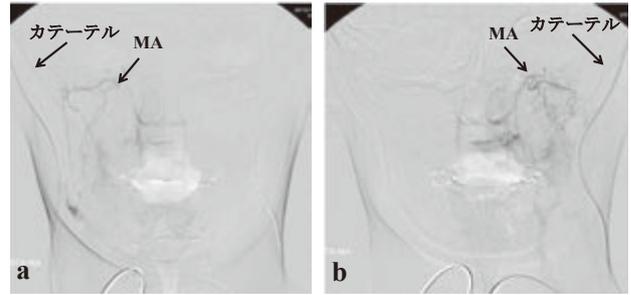


写真6：DSA所見

- a: 右顎動脈 (MA) へのフロー.
 - b: 左顎動脈 (MA) へのフロー.
- 両側上顎骨にフローを認めた.

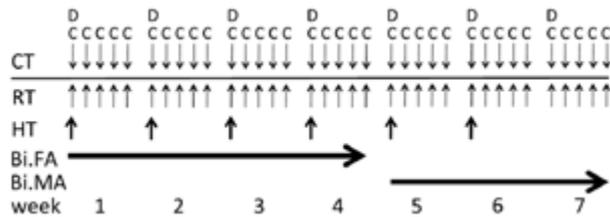


図1：治療スケジュール

- CT: 化学療法 (照射の時間のみに bolus で連日投与)
- D: DOC 10 mg/m²/week: bolus infusion (total: 70 mg/m²)
- C: CDDP 5 mg/m²/day: bolus infusion (total: 175 mg/m²)
- RT: 放射線照射 2 Gy/day (Total: 70 Gy)
- HT: ハイパーサーミア (Hyperthermia: 6 sessions)
- Bi.FA: 両側顔面動脈 (両側の浅側頭動脈より挿入),
- Bi.MA: 両側顎動脈 (両側の浅側頭動脈より挿入)

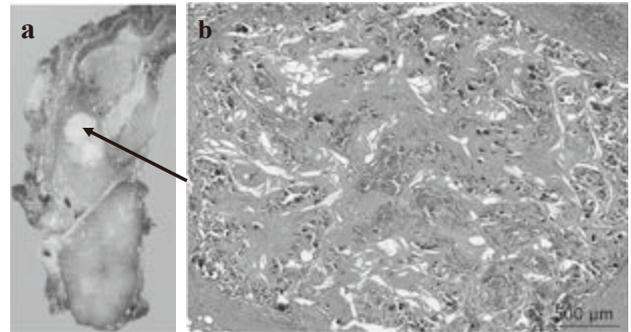


写真7：左顎下転移リンパ節の病理組織像

- a: 手術検体の剖面像
 - b: 病理組織像
- 腫瘍胞巣は多数の角化物からなり viable な細胞は認められなかった.

臨床診断：上顎歯肉癌 (T4aN1M0, Stage IVA).

病理組織学的診断：高分化型扁平上皮癌.

処置および経過：原発巣に対して逆行性動注CCRT, 頸部リンパ節転移巣に対しては被膜外リンパ節転移であることからハイパーサーミアを放射線治療と併用し, 本治療後に原発がCRを得ることができれば頸部郭清術のみを行う方針とした. 逆行性動注CCRTは臨床研究として当院の倫理委員会の承認を受け (No. B141101002), 患者より同意を取得して施行した. 3D-CT angiographyを撮影し異常血管のないことを確認した. 本症例は両側の顔面および顎動脈の4経路が腫瘍の栄養動脈となると考えられた. まず両側浅側頭動脈から顔面動脈に超選択的にアンスロンP-Uカテーテル® (東レメディカル株式会社, 東京)を留置した. カテーテル留置後に造影CTとDigital Subtraction Angiography (DSA)を撮影し上顎歯肉から上唇, 鼻部への良好な造影剤の流入を確認できた (写真5 a, b). まずは鼻部への腫瘍浸潤に対して切除回避可能となる効果を得るため両側顔面動脈からの経路を使用することとし, 逆行性動注CCRTを開始した (図1). 化学療法は docetaxel (DOC) を 10 mg/m²/week, cisplatin (CDDP) を 5 mg/m²/dayとし, 動注カテーテルを2本留

置しているため抗癌剤を半量ずつとした. 放射線療法は外照射 2 Gy/fr/day, 5回/週で, 抗癌剤の投与中に放射線照射を行う同時併用療法とした. 放射線照射が40 Gy終了した時点で動注カテーテルを両側顔面動脈から両側顎動脈に入れ替え, 再度造影CTとDSAを撮影し上顎骨への流入を確認できた (写真6 a, b). また, 左顎下転移リンパ節に対しハイパーサーミアを計6回施行した. 頸部へのハイパーサーミアは放射線治療直後にRF誘電加温 (THERMOTRON・RF8®, 発振周波数 8 MHz, 出力 60-1,500W, 山本ビニター社) を使用し42.5℃以上, 40分間で施行した. 照射量は原発と左顎下転移リンパ節に70Gy, 両側全頸部 (Level I-V) に40Gyであった. また, DOCの総量は118.6mg/body, CDDPの総量は293.6mg/bodyであった. 治療中の有害事象 (CTCAE v4.0) は grade 2の好中球減少, grade 3の貧血, grade 2の口腔粘膜炎, grade 2の頸部皮膚の熱傷を認めた. 治療後1か月半での画像では原発腫瘍は明らかには描出されなかった. 上顎前歯部歯肉から左鼻腔に交通する陥凹部を認め, 同部位とさらに原発2か所と鼻腔の生検を行い何れも明らかな腫瘍細胞は認められなかった. 以上より原発の治療効果判定はCRとし, 原発切除は回避し両側頸部郭清術を施



写真8：治療後1年の病態写真
上顎歯肉に腫瘍は認められなかった。



写真10：義歯装着時の写真
上顎歯の欠損部に対して新義歯を装着した。



写真9：治療後1年の造影CT画像所見
上顎から鼻部において腫瘍は認められなかった。

行した。左側根治的頸部郭清術変法と腫瘍が正中であるため予防郭清術として、右側肩甲舌骨筋上顎部郭清術を施行した。治療前に認められた左顎下転移リンパ節は viable な残存癌細胞は認められず、口腔癌取扱い規約（第1版）による組織学的治療効果判定は grade 3 であった（写真7）。治療後1年経過し鼻腔に交通する上顎前歯部の陥凹部位は自然閉鎖した（写真8）。画像検査でも再発は認められず（写真9）、さらに原発の生検を行なうも腫瘍細胞は認められなかった。欠損していた歯に対して上顎部分床義歯を作製した（写真10）。上顎義歯装着時の咀嚼機能を口腔再建後の咀嚼能率においても使用される Sato らの総義歯咀嚼機能評価表⁸⁾ で検討した結果、上顎

義歯の装着前・後と比較すると両方共に咀嚼難易度の高い食品を咀嚼することが可能であり、差は認められなかった。このことから原発手術を回避したことで歯の欠損は当科初診前に抜歯された3歯のみであるため咀嚼機能は十分に保たれていることが示された。治療後5年経過するも腫瘍再発、転移は認められない。

考 察

本症例は進行上顎歯肉癌に対し両側顔面動脈、顎動脈の4経路からの逆行性動注CCRTで、このレジメンの有効性が示された初めての症例である。腫瘍は上顎正中部で、両側上顎歯肉、上唇、鼻部に及ぶ広範囲な腫瘍であったため腫瘍の栄養動脈は両側顔面動脈と両側顎動脈であることがわかり、動注には4経路が必要であった。最初に切除を回避したい鼻部への超選択的動注化学療法を先行し、両側顔面動脈へ40Gyまでの治療後にカテーテルを両側顎動脈に入れ替えて上顎骨への治療を後半30Gyまで施行した。その結果、鼻部への範囲も含めてCRを得ることができた。

口腔癌の標準治療は手術であるが、口腔から皮膚などに浸潤した口腔癌の場合には皮膚の合併切除が必要になる。本症例のように鼻部にまで及ぶ上顎歯肉癌に対して拡大切除を行った場合でも遊離皮弁での再建手術、さらに顔面エピテーゼによる顎顔面補綴は発展してきてはいる^{9, 10)}。しかしながら、本症例で根治術後に遊離皮弁による再建術、顎顔面補綴を行っても咀嚼障害を含む機能障害、審美障害は十分には避けられない。一方、われわれはstage III, IVの進行口腔癌112例に対し逆行性動注CCRTを行い、5年間での局所制御率は79.3%、累積生存率は71.3%と良好な成績を示し原発切除回避の可能性を示唆した³⁾。さらに、上顎歯肉扁平上皮癌に対する逆行性動注CCRTの検討で、T3, T4の2年累積局所制御率

は76.5%，2年累積生存率は81.4%と報告し進行上顎歯肉癌に対して原発手術回避についての可能性を報告した⁴⁾。本症例のように手術拒否例の顔面皮膚に進展するような局所進行口腔癌症例には逆行性動注CCRTが有効な治療法と考えられる。

口腔癌の頸部リンパ節転移は予後を左右する。特に多数の転移リンパ節、節外浸潤および下頸部へのリンパ節転移は予後不良因子となる¹¹⁾。われわれはこのような多数の頸部リンパ節転移、N3などの巨大なリンパ節転移、節外浸潤を伴うような症例に対しては転移リンパ節の制御目的にハイパーサーミアを併用し効果を得ている¹²⁻¹⁵⁾。本症例についても左顎下に被膜外浸潤を伴う転移リンパ節を認めるため逆行性動注CCRTとハイパーサーミアの併用療法を行った。逆行性動注CCRTは動注化学療法により抗癌剤が頸部のリンパ節に還流することから転移リンパ節に対しても効果が期待できる¹⁶⁾。本症例では被膜外浸潤を認める転移リンパ節に顔面動脈から抗癌剤の還流が認められ、ハイパーサーミアと頸部への照射によってpCRが得られた。

本症例においては手術療法であれば、両側上顎結節までの上顎切除と上唇から鼻部を含む顎顔面の拡大切除が必要となり、その場合は顎義歯の装着は困難となり咀嚼は極めて悪くなる。山城ら¹⁷⁾や浅見ら¹⁸⁾は両側第二大臼歯に及ぶ上顎切除後に顎義歯を装着した場合、咀嚼機能が低下したことを報告しているが、本症例はさらに鼻部に至る顔面欠損を伴う上顎歯肉癌の手術となる。このような症例で審美的・機能的に顕著に改善を示した手術報告はない。今回、本症例は手術を回避し逆行性動注CCRT後にSatoらの総義歯咀嚼機能評価表を使用した。それは咀嚼難易度の食品の種類に応じてグループに分け咀嚼可能かを評価するものであり、本症例では咀嚼最高難易度の食品（りんごのまるかじりなど）を咀嚼することが可能であった。それは上顎前歯部の義歯を装着していなくても同じ結果であった。したがって咀嚼機能に問題はなないと評価できる。

今回、逆行性動注CCRTによって切除を回避し明らかな審美的障害、さらに機能的障害は認められず、また早期の社会復帰が可能であった。しかし観察期間が十分とは言えず、引き続き慎重な経過観察が必要である。そして晩期障害としてしばしば経験する放射線性骨壊死予防のため、長期口腔管理が重要である。

結 語

手術を拒否した36歳男性の鼻部に及ぶ局所進行正中上顎歯肉癌症例に対し4経路を用いた超選択的動注化学放射線治療を施行し良好な結果を得たので報告した。明らかな審美障害や機能障害は認められず腫瘍は制御され経

過は良好である。引き続き口腔衛生管理も含めた慎重な経過観察が必要である。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 光藤健司, 山本憲幸, 重富俊雄, 他: 進行口腔癌に対する浅側頭動脈よりの超選択的動注法を用いた連日同時放射線化学療法-腫瘍栄養動脈による頸部転移リンパ節への病理組織効果-. 日科誌, **59**: 1-8, 2010.
- 2) 光藤健司, 岩井俊憲, 光永幸代, 他: 進行口腔癌に対する逆行性超選択的動注化学放射線療法. 頭頸部癌, **37**: 386-389, 2011.
- 3) Mitsudo K, Shigetomi T, Fujimoto Y, 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 Radiat Oncol Biol Phys*, **79**: 1428-1435, 2011.
- 4) 小泉敏之, 光藤健司, 小栗千里, 他: 進行口腔癌に対する逆行性超選択的動注化学放射線治療法—上顎歯肉扁平上皮癌 (T3, T4) に対する治療効果の検討—. 頭頸部癌, **39**: 443-448, 2013.
- 5) Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, 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*, **111**: 306-310, 2014.
- 6) Hayashi Y, Mitsudo K, Sakuma K, et al: Clinical outcomes of retrograde intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for elderly oral squamous cell carcinoma patients aged over 80 years old. *Radiat Oncol*, **12**: 112, 2017.
- 7) Minamiyama S, Mitsudo K, Hayashi Y, et al: Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for squamous cell carcinoma of buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, **124**: 16-23, 2017.
- 8) Sato Y, Minagi S, Akagawa Y, et al: An evaluation of chewing function of complete denture wearers. *J Prosthet Dent*, **62**: 50-53, 1989.
- 9) 藤内 祝, 岡崎恭宏, 中井英貴, 他: 頭頸部癌患者へのインプラントを利用した顔面エピテーゼ. 頭頸部腫瘍, **26**: 544-550, 2000.

- 10) 谷尾俊輔, 小谷 勇, 谷尾和彦, 他: 広範な顎顔面欠損に対し眼鏡を利用した顎顔面補綴による再建を行った2例. 米子医誌, **66**: 12-17, 2015.
- 11) Ho AS, Kim S, Tighiouart M, et al Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer. J Clin Oncol, **35**: 3601-3609, 2017.
- 12) Kampinga HH and Dikomey E: Hyperthermic radiosensitization; mode of action and clinical relevance. Int J Radiat Biol, **77**: 399-408, 2001.
- 13) Tsukiyama I, Kajiura Y, Ogino T, et al: Local effect of hyperthermia for superficial and shallow-seated tumors. Radiat Med, **8**: 22-28, 1990.
- 14) Tohnai I, Hayashi Y, Mitsudo K, et al: Prognostic evaluation of preoperative thermochemoradiotherapy for N3 cervical lymph node metastases of oral cancer. Oncology, **62**: 234-240, 2002.
- 15) Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, et al: Thermochemoradiation therapy using superselective intra-arterial infusion via superficial temporal and occipital arteries for oral cancer with N3 cervical lymph node metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys, **83**: 639-645, 2012.
- 16) Minamiyama S, Mitsudo K, Hayashi Y, et al: Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for T2-4N0 tongue cancer: control of occult neck metastasis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, **124**: 16-23, 2017.
- 17) 山城正司, 鈴木美保, 道 泰之, 他: 機能温存を目指した口腔癌治療: 咀嚼機能について. 頭頸部癌, **39**: 9-15, 2013.
- 18) 浅見和哉, 宮前 真, 尾澤昌悟, 他: 上顎顎義歯症例における咀嚼能力評価に関する検討. 顎顔面補綴, **33**: 7-14, 2010.

Abstract

A CASE OF ADVANCED UPPER GINGIVAL CARCINOMA IN THE NASAL REGION THAT AVOIDED SURGERY BY CHEMORADIOOTHERAPY USING RETROGRADE SUPERSELECTIVE INTRA-ARTERIAL INFUSION VIA 4 ROUTES

Senri OGURI¹⁾, Kenji MITSUDO¹⁾, Nobuhide OHASHI¹⁾, Masaki IIDA¹⁾, Toshinori IWAI¹⁾, Toshiyuki KOIZUMI¹⁾, Makoto HIROTA¹⁾, Mitomu KIOI¹⁾, Hisashi KAIZU²⁾, Masaharu HATA²⁾, Iwai TOHNAI¹⁾

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama City University

²⁾ Department of Radiology, Yokohama City University

Extended surgery for patients with advanced gingival cancer in the middle upper jaw, which involves the nasal region, may cause facial skin defects and serious oral function disorders, resulting in significant reduction in the quality of life. Here, we present a case of locally advanced gingival cancer in the middle upper jaw, with invasion from the upper lip to the nasal region. We treated the patient with retrograde, superselective intra-arterial chemoradiotherapy via 4 routes. A 36-year-old man presented with a gingival carcinoma (T4aN1M0) in the upper jaw. Because the patient refused to undergo surgery, he was treated with retrograde, superselective intra-arterial chemoradiotherapy via 4 routes (total radiation dose, 70 Gy; chemotherapy doses, 70 mg/m² docetaxel and 175 mg/m² cisplatin). In addition, hyperthermia for cervical lymph node metastasis was performed weekly for 6 sessions. At the initial assessment, the treatment resulted in a complete response, and primary resection was avoided. Currently, at 58 months post-treatment, there is no evidence of local recurrence or distant metastasis.