

# シンポジウム 4

## 臓器温存治療を目指して

座長

**中村 誠治**

九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野

**三浦 雅彦**

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 口腔放射線学分野



## シンポジウム 4

### 臓器温存治療を目指して



#### S4-1 口腔癌に対する動注化学療法の実際

Intraarterial infusion chemotherapy for oral cancer in practice

中里 龍彦

岩手医科大学 放射線科

Tatsuhiko Nakasato

Department of Radiology, Iwate Medical University, Morioka, Japan

従来、口腔癌の高度進行例では、放射線併用全身化学療法でも根治性に乏しく、緩和療法としての役割が大きかった。現在では動注化学療法が臓器・機能温存性が高く、根治性に優れた治療法として普及してきており、根治的放射線化学療法あるいはネオアジュバント療法、緩和療法などとして適応が広がってきている。当施設では上腕動脈や大腿動脈経由のワンショット動注療法を主体に行っておりその実際について概説したい。IVRのポイントはカテーテルアクセス部位の決定、原発巣・転移リンパ節それぞれの動注標的血管の同定と灌流領域の確認、血管選択カテーテル技術、危険血管への配慮、薬剤分配の方法などである。口腔癌の主な栄養血管は舌動脈、顔面動脈であるが、とくに下顎歯肉癌では複雑が必要で、顔面動脈とともに舌側では舌動脈が担っている場合があり、インジゴカルミンやIVR-CTなどによるフローチェックが必要である。さらに顎動脈の枝の下歯槽動脈も重要でこの選択的動注が必要な場合が殆どである。インジゴカルミンの下歯槽動脈への注入による濃染の確認は、不明瞭あるいは一部の濃染に留まる場合があるが、超選択的造影では鮮明な腫瘍濃染が観察される。臼歯部歯肉では多数の歯枝により栄養され、特に臼後部歯肉癌では下歯槽動脈からの臼後枝への配慮が重要である。側方歯群の歯肉ではオトガイ動脈が腫瘍栄養血管となる。上顎歯肉癌では顎動脈、特に後上歯槽動脈からの供給が主である。腫瘍が口蓋に及んだ場合は、下行口蓋動脈からの口蓋動脈からも栄養され、頬粘膜を含む場合は顔面動脈や頬動脈からも血流を受ける。さらに、上顎洞内に進展する例では、蝶口蓋動脈の洞枝など洞腫瘍に準じた動脈枝が関与してくる。また、転移リンパ節に対しては当施設では、顔面動脈のオトガイ下動脈、顎下腺枝や外顎動脈胸鎖乳突筋枝直接枝、後頭動脈の複数の胸鎖乳突筋枝、上甲状腺動脈の筋枝あるいは鎖骨下動脈からの上行顎動脈や頸横動脈などへの選択動注も行っている。治療成績については、下顎歯肉癌IV期に対する局所動注と全身化学療法を組み合わせたweeklyおよびbiweekly TPF療法では局所制御率および5年生存率は87.5%と良好で、広範に破壊された顎骨の再生も期待できる治療法と考える。

#### 略歴

昭和56年 岩手医科大学歯学部卒,同医学部学士編入  
 60年 同 医学部卒  
 62年 研修医修了  
 63年 同 中央放射線部助手  
 平成5-6年 New York Mount Sinai Medical Center リサーチフェロー  
 平成9年 放射線科講師  
 平成15年 放射線科准教授  
 平成24年 岩手医科大学附属病院中央放射線部副部長 現在に至る  
 専門：頭頸部放射線診断  
 会員：日本医学放射線学会、日本核医学学会  
 専門医など：放射線科診断専門医, 核医学認定医・指導医, PET核医学認定医  
 第一種放射線取扱主任、頭頸部放射線研究会幹事  
 賞罰：27th ESHNR 2014 Marseille/FR. 2nd Best Scientific Poster Presentation.

## シンポジウム 4

## 臓器温存治療を目指して



### S4-2 Stage III, IV口腔癌に対する 逆行性超選択的動注化学放射線療法

Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer

光藤 健司

横浜市立大学大学院医学研究科 顎顔面口腔機能制御学

Kenji Mitsudo

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Yokohama, Japan

口腔癌は手術が標準治療であるが、局所進行口腔癌に対する手術は術後の摂食、嚥下、発音などの機能障害だけでなく、顔面皮膚の合併切除に伴う整容的な問題が生じることもある。そのため近年では化学放射線療法の進歩により局所進行口腔癌に対しても手術回避による機能温存が図られるようになってきた。その中でも超選択的動注法を用いた化学療法と放射線の同時併用療法は優れた局所制御率から口腔癌を含む頭頸部癌に対し臓器温存が可能となってきた。われわれは手術と同等以上の根治性を目指し、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を開発してきた。この方法は超選択的動注化学療法と放射線療法との連日の同時併用が可能となることから高い抗腫瘍効果が得られ、また安全性の高い方法である。今回われわれは stage III, IV口腔癌に対し、この超選択的動注化学放射線療法（以下動注 CCRT）を施行し、その治療効果および原発の手術回避について検討したので報告する。2006年8月から2011年7月まで根治的動注 CCRT を施行した stage III, IV口腔癌 112例を対象とした。病期は stage III：40例（35.7%）、IV：72例（64.3%）、原発部位は舌 60例、上顎歯肉 16例、下顎歯肉 14例、口底 7例、頬粘膜 6例、硬口蓋 4例、その他 5例であった。治療方法は浅側頭動脈、後頭動脈より逆行性に腫瘍の栄養動脈に動注カテーテルを留置し、動注 CCRT を6週間（docetaxel: total 60 mg/m<sup>2</sup>, cisplatin: total 150 mg/m<sup>2</sup>, RT: total 60 Gy）施行した。治療終了4週後に画像および原発の生検にて治療効果を確認したところ 112例中 CRは 98例（87.5%）、腫瘍残存は 14例（12.5%）に認めた。112症例中 82例（73.2%）は生存、30例（26.8%）は死亡した。5年累積生存率および局所制御率はそれぞれ 71.3%、79.3%であった。進行口腔癌に対する動注 CCRT は原発部位の手術回避が可能となり、良好な予後が期待できる有用な治療法である。

## 略歴

- 1989年 北海道大学歯学部卒業
- 1989年 名古屋大学医学部附属病院 口腔外科
- 1991年 名古屋第一赤十字病院 麻酔科
- 1992年 名古屋大学医学部附属病院 口腔外科
- 1995年 小牧市民病院歯科口腔外科 歯科口腔外科
- 1998年 名古屋大学医学部附属病院 助手
- 2001年 The University of Texas MD Anderson Cancer Center (留学)
- 2003年 名古屋大学大学院医学系研究科頭頸部感覚器外科学講座 講師
- 2007年 横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学 准教授  
現在に至る

## シンポジウム 4

### 臓器温存治療を目指して



#### S4-3 頭頸部癌に対する粒子線治療の現状と今後

Present status and future aspect of particle therapy for head and neck cancer

不破 信和

伊勢赤十字病院 放射線治療科

Nobukazu Fuwa

Dept. of Radiotherapy, Ise Red Cross Hospital

最近の放射線治療（以下 X 線治療）の進歩は著しいが、その中でも強度変調放射線治療は従来の照射装置では不可能であった複雑な照射野形成が可能となり、特に解剖学的に複雑な構造を有する頭頸部癌においては必須の治療方法となってきた。一方で粒子線治療は入射エネルギーに応じた飛程を有し、その終末付近に線量付与の急峻なピークを持つ特徴を有するため、深部にある癌組織にそのピークをもってくれば X 線治療に較べて、良好な線量分布を得られる。X 線治療が癌周囲の正常組織への障害のために十分な線量を投与できないことが大きな問題点であったが、線量分布の集中性の高さは局所制御の改善と障害の軽減を期待できることを意味する。また、殺細胞効果も異なり、従来の X 線治療は水と反応し、そこから発生するフリーラジカルが DNA を障害する間接作用が主であるのに対し、粒子線治療では粒子が DNA を直接障害する作用が主体と考えられており、従来の放射線抵抗性腫瘍への適応拡大が期待されている。放射線での生物学的効果の指標として RBE(relative biological effectiveness) が使われている。従来の X 線治療での RBE を 1 とした場合、陽子線治療による殺細胞効果は 1.1 前後であるが、炭素では陽子に較べ質量が 12 倍重く、それだけ DNA の障害も強く、2～3 とされている。このため炭素線治療が究極の放射線治療と言われる所以である。また OER(oxygen enhancement ratio) についても炭素線は陽子線よりも低く、このことが多くの放射線腫瘍医が炭素線治療を推す理論的根拠になっている。また線量分布のシャープさという点においても炭素線の方が側方向での線量分布は優れている。放射線治療では腫瘍周囲の正常組織の障害が許容できる範囲での線量での治療が原則であるが、粒子線の場合においてもこの原則から逃れられない。炭素線で治療した場合の腫瘍の RBE が 2～3 と高くても、周囲正常組織の RBE が 3 以上であれば、治療として成立しなくなる。単純に RBE、OER の数値のみから優劣を論じることは間違いであろう。従来より、頭頸部領域での粒子線治療の適応例としては、X 線治療での感受性の乏しい腫瘍（頭蓋底腫瘍、頭頸部非扁平上皮癌）が対象であったが、化学療法との併用により頭頸部扁平上皮癌への適応拡大も行われつつある。照射技術も複雑な照射野の形成が可能な spot scanning への展開も期待されており、今後の癌治療に大きな役割を占めるものと思われる。

#### 略歴

昭和56年6月	三重大学病院研修医
同年9月	浜松医科大学放射線科入局
昭和59年7月	愛知がんセンター放射線治療部勤務
平成10年4月	同部長
平成18年4月	同副院長兼務
平成19年9月	南東北がん陽子線治療センター長
平成24年4月	兵庫県立粒子線医療センター院長
平成27年4月	同名誉院長、伊勢赤十字病院 放射線治療科 部長

## シンポジウム 4

## 臓器温存治療を目指して

S4-4 治療生物学的および放射線治療医的視点から見た  
中性子捕捉療法の特徴

Characteristics of neutron capture therapy in terms of biology for tumor therapy and radiation oncology

増永 慎一郎

京都大学原子炉実験所 放射線生命科学部 粒子線生物学研究分野

Shin-ichiro Masunaga

Particle Radiation Biology, Division of Radiation Life Science, Research Reactor Institute, Kyoto University

中性子捕捉療法 (NCT) においては、中性子線ビーム照射によって付与される吸収線量は、 $^{10}\text{B}$  存在下での  $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$  で与えられる  $\alpha$  線と反跳リチウム線による線量 (硼素線量) に加えて、 $^{10}\text{B}$  非存在下でも生じる  $^{14}\text{N} (n, p) ^{14}\text{C}$  による線量 (窒素線量)、主に高速中性子による  $^1\text{H} (n, n') p$  で生じる反跳陽子による線量 (水素線量)、 $^1\text{H} (n, \gamma) ^2\text{H}$  で生じる  $\gamma$  線と外部のビームに混在した  $\gamma$  線による線量 ( $\gamma$  線量) を考慮しなければならない。 $^{10}\text{B}$  が非存在下でも、熱中性子線の照射は、生体組織に含まれる窒素との捕捉反応によって生ずる高 LET 放射線の陽子は、 $\text{RBE} = 2 \sim 3$  の大きな殺細胞効果を示す。5MW で運転中の原子炉熱中性子線ビームモードでの照射線量率は、熱中性子線ビームに含まれる熱中性子線、熱外中性子線、高速中性子線、及び混在  $\gamma$  線の全ての放射線を含んでも  $0.038 \sim 0.05 \text{ Gy/min}$  であり、 $1 \sim 2 \text{ Gy/min}$  の  $\gamma$  線照射の約  $1/20 \sim 1/40$  の照射線量率であるにもかかわらず、線量率効果による感受性低下を遙かに凌ぐ殺細胞効果の増強を認める。NCT の生物作用を決定付ける  $^{10}\text{B}$  の分布については、*in vitro* 培養細胞レベルでは、 $^{10}\text{B}$ - ホウ酸使用時: 培養細胞 = 培養液、BSH 使用時: 培養細胞 < 培養液、BPA 使用時: 培養細胞 > 培養液となる。*in vivo* 腫瘍レベルでは、 $^{10}\text{B}$  化合物からの  $^{10}\text{B}$  は、休止期 (Q) 腫瘍細胞よりも増殖期 (P) 腫瘍細胞に分布しやすく、この傾向は BSH より BPA に顕著である。元来、Q 腫瘍細胞の放射線感受性が腫瘍全体としての感受性よりかなり低い事を考慮すると、局所腫瘍の制御には、Q 腫瘍細胞への  $^{10}\text{B}$  分布をできる限り向上させる事が求められる。一方、 $^{10}\text{B}$  化合物投与後の腫瘍への  $^{10}\text{B}$  分布様式の特徴は、mp53-mutated よりも p53-wild の腫瘍細胞でより顕著になることが判明したので、p53 が変異している事が多い悪性腫瘍の制御に対する NCT は有望な治療法であるとも考えられる。他方、局所腫瘍からの遠隔肺転移に関しては、BSH よりも BPA を用いた NCT の方がより効率よく抑える事も明らかになっている。上述の治療生物学的特性も踏まえ、NCT 施行時の実際と NCT 施行適応疾患の拡大についても考えてみたい。

## 略歴

1955年4月19日 生  
 1980年11月 第1種放射線取扱主任者免状取得  
 1983年3月 京都大学医学部医学科卒業、医師免許取得  
 1991年3月 京都大学医学博士  
 1991年4月 京都大学医学部放射線医学教室 助手  
 1991年6月 日本医学放射線学会放射線科専門医  
 1992年8月 京都大学原子炉実験所 助手  
 1993年9月～1995年1月 米国ニューヨーク州ロchester大学放射線腫瘍学教室に留学  
 1996年8月 京都大学原子炉実験所 助教授  
 (1999年5月 ハイパーサーミア指導医)  
 1999年7月 放射線治療認定医(JASTRO)  
 (2005年1月 日本医師会認定 産業医)  
 2007年4月 京都大学原子炉実験所 准教授  
 2008年4月 がん治療認定医  
 2011年3月 放射線治療専門医(JASTRO&JRS)  
 2013年2月 京都大学原子炉実験所 教授  
 (2014年4月 同 放射線生命科学部研究本部長)