

	くまがい たかし
氏名	熊谷 孝
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博(医)第1717号
学位授与の日付	平成19年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博士論文名	Intra-arterial Chemotherapy for Malignant Tumors of Head and Neck Region Using Three Types of Modified Injection Method (脳腫瘍および頭頸部領域の悪性腫瘍に対する、投与方法を工夫した選択的動注化学療法の検討)
論文審査委員	主査 教授 西澤 正豊 副査 教授 高橋 均 副査 教授 藤井 幸彦

#### 博士論文の要旨

【はじめに】脳腫瘍や頭頸部領域の悪性腫瘍に対する選択的動注化学療法は、腫瘍内の薬剤濃度を高め全身諸臓器への副作用を減じる点で効果が期待できる治療選択肢である。しかし現在のところ、大脳悪性神経膠腫に対する動注療法の有効性は否定的な結論が多く、また頭頸部領域の悪性腫瘍に於いても一定した結論は出ていない。その要因の一つとして、従来用いられてきた注入流量では、腫瘍内濃度分布に大きな不均一性があり、極端に低い濃度しか得られない領域が存在することが考えられる。Takedaらは(J.NeuroOncol.41:235-46,1999) [3H]SarCNU-autoradiographyを用いた実験的脳腫瘍で、動脈内注入流量を増すことで血管内の層流が防止され不均一な薬剤分布が改善、その結果低薬剤濃度の領域がなくなり抗腫瘍薬の有効性を高めることができると報告した。この実験結果を基に、申請者らは投与方法に工夫を加えた3種類の選択的動注化学療法[high-flow injection (HFI)法, high-dose injection (HDI)法および flow-controlled injection (FCI)法]を臨床応用し、その治療成績を検討した。

【対象・方法】対象は1997年1月~2001年10月の間に選択的動注化学療法を施行した27例(女性9, 男性18)で平均年齢は61歳(15~81歳)である。腫瘍の組織学的分類は、大脳悪性神経膠腫5例, 中枢神経系悪性リンパ腫2例, 転移性頭蓋底腫瘍3例, 頭頸部領域の扁平上皮癌15例, 悪性黒色腫1例, 神経芽細胞腫1例で、腫瘍局在と組織型および血管撮影上の feeder pattern に基

づき動注方法を選択した。HFI法は頭蓋内局在の悪性神経膠腫および悪性リンパ腫の計7例に対して行い、transfemoral routeでmicrocatheterを頭蓋内内頸動脈C2 portionにすすめ、ACNU 50-100mg (50mg/20ml NS)を、0.33~0.5ml/sec (20~30ml/min)で注入した。HDI法は、頭蓋外局在の腫瘍の内、proper feederが確認できる16例に対して行い、transfemoral routeで当該血管にすすめたmicrocatheterより、CDDP (0.5mg/ml) 150~200mg/m<sup>2</sup>の大用量を、0.17ml/sec (10ml/min)で注入した。同時にtransfemoral routeで同側無名静脈に挿入したcatheterより、sodium thiosulfate (STS)を投与しdetoxificationを図った。FCI法は頭蓋底~頭蓋外局在の腫瘍で、multiple feederよりなる4例に対して行い、transfemoral routeでballoon catheterを当該栄養血管が含まれる外頸または内頸動脈近位部に留置し、balloonによるflow-control下に、CDDP (0.25mg/ml) 60~120mg/m<sup>2</sup>を3.3ml/min (200ml/h)の速度で注入した。27例中23例で放射線治療を、15例で外科的切除を併用した。緩解導入または維持療法として1~6回、計65回の動注療法を施行し、治療後2~56ヶ月(中央値10ヶ月)の経過観察時点において、画像所見または理学的所見に基づく治療効果および副作用を評価した。

【結果】HFI法を行った7例は、内2例が再発後の治療開始であったにも拘わらず、complete response (CR)が5例(71%)、partial response (PR)が1例(14%)で、初回治療終了時点におけるCR+PRは85%であった。全27例では、初回治療終了時点においてCR15例(55.6%)、PR6例(22.2%)であり、CR+PRは77.8%であった。有効例ではいずれも臨床症状の改善が認められた。最終経過観察時点で、18例が生存し内15例は局所再発を認めなかったが、3例がprogressive diseaseでありCR+PRは55.6%と低下した。治療後平均生存期間は12ヶ月(中央値10ヶ月、1~56ヶ月)であった。薬剤に起因し4例(14%)で一過性の嘔吐が、1例(3%)でめまいが出現し、1例(3%)で顆粒球減少(NCI-CTC grade II)が認められたが回復した。カテーテル操作不能例はなく手技に基づく重篤な合併症は認めなかった。

【考察】選択的動注化学療法において、腫瘍内薬剤濃度と分布の改善を図りその有効性を高めるため、HFI法、HDI法およびFCI法の3種類の投与方法を工夫した。これらは技術的困難や重篤な合併症の少ない有効な方法であり、大脳悪性神経膠腫や頭頸部領域の悪性腫瘍に対する有用な治療選択肢になると考えられる。

(論文審査の要旨)

脳腫瘍および頭頸部領域の悪性腫瘍に対する選択的動注化学療法の有効性に関しては、否定的な見解が多いが、従来の注入流量では層流を生じ、組織内の濃度分布が著しく不均一となるという指摘がある。そこで申請者は投与方法に工夫を加えた3種類の選択的動注化学療法 (high-flow injection (HFI)法、high-dose injection (HDI)法、および flow-controlled injection (FCI)法) を臨床応用し、その治療成績を検討した。

対象は1997年から2002年に経験した27例(男性18例、女性9例、平均61歳)で、組織所見は悪性グリオーマ5例、悪性リンパ腫2例、頭蓋底転移性腫瘍3例、扁平上皮癌15例、悪性黒色腫1例、神経芽細胞腫1例であった。HFI(7例)はACNU 50-100 mgをmicrocatheterから0.33-0.5 ml/secで注入、HDI法(16例)はCDDP 150-200 mg/m<sup>2</sup>をproper feederから0.17 ml/secで注入、FCI法(4例)はballoonによるflow-control下にCDDP 60-120 mg/m<sup>2</sup>をmultiple feederから注入した。症例により放射線治療と外科切除を併用し、2-56ヶ月経過を観察した。その結果、HFI法では完全緩解(CR)5例、部分緩解(PR)1例で、初回治療終了時にはCR+PRは85%に達した。全27例ではCR15例、PR6例、CR+PRは77.8%であった。治療終了時ではCR+PRは55.6%に低下した。平均生存期間は10ヶ月で、手技、薬剤に起因する重篤な合併症はなかった。

以上、投与方法に工夫を加えて、腫瘍内薬剤濃度分布の均一化を図ることにより、選択的動注化学療法は大脳悪性グリオーマや頭頸部領域の悪性腫瘍に対して、技術的困難や重篤な合併症の少ない有用な治療選択肢となり得ることを示した点に、本論文の学位論文としての価値を認めた。