



Title	進行子宮頸癌におけるCDDP少量連日動注療法-骨盤内血行改変術とリザーバーの有用性
Author(s)	大杉, 文雄; 山田, 哲久; 多田, 信平
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(6), p. 380-389
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16693
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

進行子宮頸癌における CDDP 少量連日動注療法

—— 骨盤内血行改変術とリザーバーの有用性 ——

大杉 文雄 山田 哲久 多田 信平

東京慈恵会医科大学放射線医学教室

Low-dose Consecutive Intra-Arterial Infusion of CDDP to Treat Advanced Cervical Carcinoma

: Usefulness of a Vascular Access Device with
Alteration of Intrapelvic Blood Flow

Fumio Ohsugi, Tetsuhisa Yamada and Shimpei Tada

Percutaneous transarterial implantation of a vascular access device (VAD) was used to treat advanced cervical carcinoma in 12 patients (IIb 3, IIIb 5, IVa 4). After altering intrapelvic flow by embolization under pelvic angiography, a 5 F catheter was placed in the internal iliac artery on the side of tumor dominance. RI angiography with ^{99m}Tc -MAA via the VAD showed 99% higher accumulation in the anterior division than in the posterior division of the pelvis. Consecutive infusion of cisplatin, 12.5 mg/body, via the VAD showed less toxicity than systemic chemotherapy. Overall response rate was 75% (CR 4, PR 5, NC 3). Curative surgical treatment was successful in nine of these 12 patients. This technique was evaluated to be effective for treatment of advanced cervical carcinoma.

Research Code No. : 609. 5

Key words : Uterine, Neoplasm, Vascular access device,
Interventional procedure, Transcatheter
arterial infusion

Received Jan. 5, 1994; revision accepted Jan. 29, 1994
Department of Radiology, Jikei University, School of Medicine

はじめに

進行、再発子宮頸癌の予後は非常に悪く、全身化学療法や放射線療法を行うのが一般的である。しかし、5年生存率の改善はいまだ得られていない。最近、cis-dichloro-diammine platinum (CDDP) を中心とした多剤併用全身化学療法、動注化学療法が行われ、その有用性が報告されているが、CDDP 単独の動注化学療法の十分な評価は得られていない。CDDP は濃度依存性とされ、効率的にその作用を得るには、薬剤の正常組織への流入をできるだけ減少させるとともに、腫瘍への薬剤の分布を高め、繰り返し投与することが必要である。今回、我々は進行、再発子宮頸癌に対し、手術適応の拡大、局所制御、副作用の軽減を目的とし、骨盤内血行改変術を併用したりザーバーによる CDDP 少量連日動注療法を試み、その臨床的有用性を検討した。

対 象 (Table 1)

対象は、平成3年4月より平成5年3月までに東京慈恵会医科大学青戸病院放射線科でリザーバーを用い、CDDP 少量連日動注療法を施行した進行子宮頸癌12例である。対象12例のうち1例は(症例12)はIV a期の再発例で放射線治療(60Gy)、CAP療法2コースが2年前に施行されていた。病期別分類(FIGO)は、II b期3例、III b期5例、IV a期4例で、平均60.1歳(37-73)であった。また、これらの組織分類は腺癌2例、扁平上皮癌10例であった。Performance status(PS)はIV a期の2例を除き0であった。膀胱への腫瘍浸潤を伴ったIV a期4例のうち2例は尿管への浸潤のため、一側は無機能腎、対側は水腎症となっていた。このうち1例(症例11)は子宮、膀胱瘻を呈し、不正出血のため貧血状態であった。もう1例(症例9)は腎瘻が治療前よりすでに造設されていた。この2例がそれぞれPSは2と1であった。また、2例において、左外腸骨・右総腸骨リンパ節腫大(症例10)、傍大動脈リンパ節・両側総腸骨リンパ節腫大(症例4)をCTで認め、転移と診断した。

Table 1 Patients List of Uterine Cervical Carcinoma

case	age	stage (FIGO)	Pathology*	PS**	associated findings
1	56	II b	adeno	0	
2	69	II b	SCC	0	
3	64	II b	SCC	0	paraortic and both common iliac lymphadenopathy
4	57	III b	SCC	0	
5	73	III b	SCC	0	
6	61	III b	SCC	0	
7	57	III b	SCC	0	
8	59	III b	SCC	0	
9	64	IV a	adeno	1	invasion to urinary bladder and both ureters left nephrostomy due to hydronephrosis
10	37	IV a	SCC	0	left external and right common iliac lymphadenopathy invasion to urinary bladder
11	57	IV a	SCC	2	invasion to urinary bladder and right ureter fistula between uterus and urinary bladder
12***	68	IV a	SCC	0	invasion to urinary bladder

*adeno; adenocarcinoma, SCC; squamous cell carcinoma **PS; performance status

***; RALS10Gy, Lineac 50Gy, CAP therapy 2courses (1990)

方 法

リザーバーの設置術は以下の順序で行った。

1; 血管造影

骨盤動脈造影を施行し、両側子宮動脈および腫瘍血管の局在と範囲を確認した。また、必要に応じて正面及び斜位の選択的内腸骨動脈造影を追加した。

2; 血行改変術

カテーテルの留置は腫瘍優位側の内腸骨動脈を選択した。腫瘍が両側子宮動脈から栄養されている場合は血管造影、CT・内診所見から腫瘍優位側の内腸骨動脈を選択した。カテーテル挿入側の上・下腎動脈・閉鎖動脈・内陰部動脈を選択的に造影し、腫瘍血管が関与していないことを確認後、金属コイルでそれぞれの遠位側を塞栓した。しかし、閉鎖、内陰部動脈が細い場合は放置した。対側子宮動脈の近位側は金属コイルで可能な限り塞栓した。最後にカテーテル挿入側の内腸骨動脈造影を行い、子宮動脈への血流が十分保たれていることを確認した。

3; 経皮的リザーバー設置術

経皮的リザーバー設置術は骨盤内血行改変術の1週間後、以下の方法で行った。1) 対側の大腿動脈を直接穿刺し、セルジンガー法にて5Fの抗血栓性カテーテルを腫瘍優位側の内腸骨動脈または子宮動脈に留置した。2) 皮下ポケットは局所麻酔下に穿刺側の上前腸骨棘下内側に作成した。3) カテーテルのコネクター部を切断後、ゾンデとカテーテルを絹糸にて結紮し、皮下をポケット部まで貫通させた。4) カテーテルとリザーバー(薬剤注入口)を接続し、皮下に埋没した。5) 感染防止のため、術後3~5日間抗生物質を投与した。使用したリザーバーとカテーテルはインフューザーポート(東機貿社)および5Fコブラ

型アンスロンP-Uカテーテル(東レ社)である。

4; 子宮への血流評価

動注1コース終了までに、RI angiographyを用いて血行改変術後の血流評価を行った。骨盤解剖の指標として^{99m}Tc-MDP(^{99m}Tc-methylene disphonate, 555MBq)による骨盤骨シンチグラフィを最初に行い、続いてリザーバーから生食10mlで希釈した^{99m}Tc-MAA(^{99m}Tc-macroaggregated albumin, 185-370MBq)を注入し、RI angiographyを施行した。さらに得られた^{99m}Tc-MAAプール像から、最初の骨シンチグラフィ像をマスクとし、subtractionを行った。腫瘍部を含めた子宮への血流は、subtraction像でRIの集積の程度および分布を観察して評価した。

動注療法

CDDP 12.5mg/bodyを1-5 day, 8-12 day, 15 day, 16 dayの連日投与で原則として1コース総投与量150mg/bodyとした。動注の当日は2000mlの補液を行った。2-3週間後、治療効果を評価し、腫瘍の縮小効果が十分でない場合は、もう1, 2コースを追加した。症例により腎機能が低下した場合はcis-diammine(1, 1-cyclobutanedicarboxylato) platinum(II)(以下CBDCA) 50mg/body/day(CDDP12.5mg相当量)に変更した。

治療評価

治療効果は以下の項目に従って行った。

—CT—

CTにおいて腫瘍の縮小率は以下の式で求め評価した。

縮小率 (%) = (治療前の縦径×横径 - 治療後の縦径×横径) ÷ 治療前の縦径×横径 (大腿骨頭面の腫瘍の最大径を示す断層面で計測)

縮小率が 50% 以上の著明な縮小を認めた症例は著効(++)、25%以上 50%未満を効果(+)とし、25%未満を不変(-)として判定した。

基靱帯、膀胱、直腸浸潤およびリンパ節転移がある場合はその変化も観察した。

— 組織学的所見 —

手術例における摘出標本、手術未施行例は punch biopsy を用いて、日本癌治療学会における「組織学判定基準分類」に準じ行った。

Grade 3: 著効, 腫瘍細胞を認めない。

Grade 2: かなりの効果, 腫瘍細胞 3 分の 2 に変性を認める。

Grade 1: 軽度の効果, 腫瘍細胞 3 分の 2 未満に変性を認める。

Grade 0: 無効, 治療による変性を認めない。

— 腫瘍マーカー —

主に SCC, TPA の動注前後の変化を観察した。治療前より異常値を示し、治療により低下を示し正常値になったものを著効(↓↓)、有意な低下を示したものを有効(↓)、異常値を示し変化のないものを不変(→)として判定した。

— 総合評価 —

CT の縮小率において著効が認められ、摘出標本または生検で Grade 3 を示したものを Complete remission (CR), CT において効果を認め、組織学で Grade 1~3 を示したものを Partial response (PR) とした。また、CT で変化がなく、組織学的に Grade 1 であったもの、または組織学的に Grade 0 であったものは No change

(NC) として扱った。

結 果

1. 骨盤動脈造影 (Table 2)

骨盤動脈造影および選択的内腸骨動脈造影では、12 例に子宮動脈から栄養される腫瘍血管が子宮頸部、体部および骨盤壁に拡がっていた。12 例中 7 例は一侧の子宮動脈のみが栄養血管であった。残る 5 例は、両側の子宮動脈から腫瘍血管を認めた。このうち 3 例は栄養血管の優位側は明らかであったが、2 例は腫瘍が小骨盤全体に及んでいたため、血管造影上、腫瘍血管の片側優位性はなく、CT・内診所見からカテーテル挿入側を決定した(症例 9, 10)。また両側に腫瘍血管を認めた 5 例のうち 4 例(症例 9~12)は IV 期で膀胱、内陰部動脈からも腫瘍血管が栄養されていた。カテーテルの留置動脈は 5 例が子宮動脈、7 例が内腸骨動脈であった。子宮動脈にカテーテルを留置した 2 例において、動注 1 コースと 2 コース終了前後に子宮動脈の閉塞を認めた(症例 3, 12)。

2. 血行改変術 (Table 2)

骨盤内血行改変術のためにカテーテル留置側の上臀動脈 11 枝、下臀動脈 12 枝、閉鎖動脈 6 枝、内陰部動脈 3 枝を金属コイルで閉塞した。

対側子宮動脈の塞栓は 8 枝に施行した。塞栓後、行ったカテーテル挿入側の内腸骨動脈造影で、全例において拡張した子宮および腫瘍動脈を確認できた。また、塞栓術に起因する腰・臀部および下腿の疼痛、皮膚の変化は認めなかった。

3. RI angiography (Table 2)

血流評価のためにリザーバーからの RI angiography を動注 1 コース終了までに 12 例中、1 例(症例 12)を除い

Table 2 Relationship between alternation of intrapelvic blood flow and ^{99m}Tc-MAA distribution

case	embolized artery	location of catheter (tumor dominance side)	degree of accumulation of ^{99m} Tc-MAA	
			anterior division	posterior division
			UA, PA, OA	SGA, IGA
1	Lt. SGA, IGA, OA, Rt. UA	Lt. IA	++	-
2	Lt. IGA, OA	Lt. IA	++	++
3	Rt. SGA, IGA, Lt. UA	Rt. IAa	++	-
4	Rt. SGA, IGA	Rt. UA	++	+
5	Lt. SGA, IGA	Lt. IA	++	-
6	Rt. SGA, IGA, Lt. UA	Rt. UA (Rt.>Lt.)	++	-
7	Rt. SGA, IGA, OA, PA, Lt. UA	Rt. UA	++	++
8	Rt. SGA, IGA, Lt. UA	Rt. UA	++	-
9	Lt. SGA, IGA, OA, PA	Lt. IA (Rt=>Lt.)	++	-
10	Lt. SGA, IGA, OA, Rt. UA	Lt. IA (Rt=>Lt.)	++	-
11	Rt. SGA, IGA, OA, Lt. UA	Rt. IA (Rt.>Lt.)	++	-
12	Rt. SGA, IGA, PA, Lt. UA	Rt. UA (Rt.>Lt.)	++	-

SGA; superior gluteal artery IGA: inferior gluteal artery UA; uterine artery IA; internal iliac artery
OA; obturator artery PA; internal pudendal artery VA; vesical artery

Table 3-1 Result of Curative Surgical Cases (n=9)

case	chemotherapy (total dose)	clinical response by CT	histological response	tumor markers	surgery	total response	additional treatment
1	CDDP 287.5mg	+	Grade 2	(-)	radical hysterectomy	PR	RALS 24Gy
2	CDDP 125mg	++	Grade 3	(-)	radical hysterectomy	CR	
3	CDDP 300mg	+	Grade 3	↓↓	radical hysterectomy	PR	RALS 30Gy
4	CDDP 162.5mg	+	Grade 1	(-)	radical hysterectomy	PR	RALS 12Gy, Lineac 56.7Gy
5	CDDP 275mg	+	Grade 0*	↓	radical hysterectomy	NC	RALS 30Gy
6	CDDP 225mg	++	Grade 3	↓↓	radical hysterectomy	CR	RALS 5Gy, Lineac 56Gy
7	CDDP 300mg	-	Grade 1	→	radical hysterectomy	NC	RALS 30Gy
8	CDDP 300mg	+	Grade 1	↓	radical hysterectomy	PR	RALS 12Gy
9	CBDCA 1850mg	++	Grade 2*	→	radical hysterectomy total cystectomy	PR	

*surgical margin; viable cells +

Table 3-2 Result of Inoperable Cases (n=3)

case	chemotherapy (total dose)	clinical response by CT	biopsy	tumor markers	total response	additional treatment
10	CDDP 250mg CBDCA 400mg	++*	no viable cells	↓↓	CR	RALS 5Gy, Lineac 56Gy
11	CDDP 237.5mg ADM90mg, MMC 8mg	-	no viable cells	↓	NC	CBDCA 50mg+ADM 10mg/2w nephrostomy,
12	CDDP 300mg	++	no viable cells	→	CR	

*; No detectable lymphadenopathy after treatment

た11例に施行した。

骨盤内を、主に子宮・内陰部・閉鎖動脈の支配領域とする前方領域と、上・下腎動脈の支配領域とする後方領域に分け、最も強く集積している領域を(++)とし、集積を認める領域を(+), 集積を認めない領域を(-)とした。

カテーテル挿入側の前方領域は11例中10例に最も強い集積を示した。後方領域は11例中8例に集積を認めなかった。後方領域に集積を認めた3例のうち2例は強い集積であった。このうち1例は上腎動脈を閉塞していない症例であった。対側子宮動脈の塞栓は11例中7例に施行されていたが、塞栓例では^{99m}Tc-MAAの分布が子宮全体に認められた。非塞栓例ではカテーテル挿入側のみの分布となる傾向にあった。

4. 動注化学療法 (Table 3; 1, 2)

9例はCDDPのみ総量125~300mg/bodyを少量連日投与した。1例(症例9)は治療前より腎機能低下があったためCBDCAを用いて3コース(総量CBDCA 1850mg; CDDP 462.5mgに相当), 動注した。また、他の1例(症例10)は動注中、軽度の腎機能低下を認めたため総量CDDP250mg/bodyを投与後、途中からCBDCA(総量400mg; CDDP100mgに相当)に変更した。残る1例(症例11)はCDDP総量237.5mg/bodyで効果を認めな

かったため、Adriamycin(ADM)とMitomycin C(MMC)に変更し、おのおの総量90mg/body, 8mg/bodyを動注した。この症例は退院後も外来にて、CBDCA50mg/body+ADM10mg/bodyを2週間に1回動注を行った。

5. 治療効果 (Table 3; 1, 2)

CTにて12例中10例に腫瘍の縮小を認めた。著効5例、有効5例であった。残る2例は不変であったが増大傾向はなかった。不変の1例(症例11)は縮小効果が認められないものの腫瘍の中心部は壊死性変化を認めた。この症例は尿管浸潤のため2コース目の治療中に無尿となり、腎瘻を造設した。治療前より腎瘻が造設されていた症例9は動注後、子宮頸部が縮小し排尿を認めた。

総・外腸骨リンパ節腫大、膀胱浸潤を認めた症例10は治療後CT上、正常所見となった。また、傍大動脈リンパ節・総腸骨リンパ節腫大を認めた症例4も1コース終了後のCTでリンパ節腫大は消失していた。

II・III期の8例およびIV a期1例の計9例に対して広範子宮全摘術が施行された。手術が施行された9例中、3例(症例2, 4, 6)の子宮頸部の切除標本では変性に左右差なく、腫瘍細胞をほとんど認めず、組織学的判定基準分類ではGrade 3であった。他の6例中、4例(Grade 2 1例, Grade 1 3例)において切除標本で筋層内に腫瘍

Table 4 Adverse Reactions (n=12)

Grade	0-1	2-3	4
	slight	moderately	severe
Bone Marrow Suppression	2		1*
Renal Toxicity	5	(1)**	
Gastrointestinal Toxicity	10		
Pain	4		

*; after 3 courses **; invasion to ureter

細胞が残存していたが、漿膜下および切除断端には腫瘍細胞を認めなかった。残る2例(症例5, 9)は切除端および子宮頸部に viable な腫瘍細胞を認め、それぞれの組織学的判定基準分類は Grade 0 と 2 であった。手術施行9例のうち5例に対側子宮動脈の塞栓を行っていたが、同側内腸骨動脈からの明らかな側副血行路は発達していなかった。また、全例において廓清されたリンパ節に転移を認めなかった。手術を施行しなかった IVa 期の3例における動注後の生検では腫瘍細胞を認めなかった。

腫瘍マーカー (SCC, TPA) は12例中9例で治療前より異常値を示した。内3例(症例4, 6, 10)において著効、3例(症例5, 8, 11)に有効であった。残る3例(症例7・9・12)は治療前より腫瘍マーカーの軽度の上昇が見られたが治療後も変動しなかった。

6. 総合評価 (Table 3; 1, 2)

CTの縮小率と組織標本・生検から見た総合評価はCR4例, PR5例, NC3例で、奏効率は75.0%であった。

7. 副作用 (Table 4)

副作用の判定は日本癌治療学会の固形がん化学療法直接効果判定基準副作用の記載様式に準じた。骨髄抑制を3例に認めたが、2例は2コース終了後、軽度で治療を必要としないものであった。1例(症例9)は、3コース終了後強い骨髄抑制(白血球1000/ μ l以下、血小板10000/ μ l以下)を認めたが、輸血および安静により約1週間で改善した。腎機能低下は、11例中6例に認めた。このうち5例はBUN(25mg/dl前後)、クレアチニン(1.5mg/dl前後)が軽度上昇した。この5例のうち1例は総投与量275mgで動注を中止したが、他の4例は休薬することなく治療を続けた。残る1例(症例11)は2コース動注中、尿管浸潤のため水腎症が進行したため腎瘻造設を行った。

消化器症状は10例において軽度の吐き気・嘔吐・食欲不振等を認めたが、対症療法のみで改善した。動注中、4例にカテーテル挿入側の下腹部、大腿部に軽度の疼痛を一次的に認めたが、治療の必要はなかつ

た。皮膚潰瘍、筋萎縮などは全例に認めなかった。

カテーテル・リザーバーの合併症は1例(症例10)にカテーテル屈曲による閉塞を認めたが、カテーテル屈曲部を切除し、リザーバーを入れ替え動注を継続した。手術後、7例においてカテーテル・リザーバーを経皮的に抜去したが、出血等の合併症はなかった。

8. 放射線治療 (Table 3; 1, 2)

放射線治療はII・III期の広範子宮全摘術を施行した9例中7例に対して手術後、追加した。完全に切除され、摘出標本において腫瘍細胞を認めなかった1例(症例2)は術後放射線治療を施行しなかった。また、他の1例(症例9)は強い骨髄抑制があったため、放射線治療を追加しなかった。

放射線治療および手術を施行していない2例のうち1例(症例10)は、全身状態が良好であったため、動注療法と放射線療法を同時に併用した。他の1例(症例11)は全身状態が悪く、施行できなかった。

9. 予後 (Table 5)

広範子宮全摘術を施行した9例のうちII, III期の8例は再発の所見はなく、最長1年8カ月経過している。IVa期の1例(症例9)は6カ月後、生検で腫瘍細胞を認め、再発した。

手術を施行していない3例のうちNCとしたIVa期の1例(症例11)は、動注2コース終了8カ月後、腫瘍浸潤にて腸管穿孔を起こし、3カ月後、DICで死亡した。他のIVa期の2例(症例10, 12)は再発の所見なく、それぞれ1年4カ月、8カ月経過している。

症 例

<症例6> 61歳 stage III b

Table 5 Prognosis

case	stage (FIGO)	PS *	follow-up	period
1	II b	0	DF	1Y1M
2	II b	0	DF	1Y7M
3	II b	0	DF	4M
4	III b	0	DF	1Y6M
5	III b	0	DF	1M
6	III b	0	DF	1Y8M
7	III b	0	DF	1Y1M
8	III b	0	DF	8M
9	IV a	0	LR	6M
10	IV a	0	DF	1Y4M
11	IV a	2	Dead	11M
12	IV a (rec)	0	DF	8M

*; performanse status DF; disease free LR; local recurrence

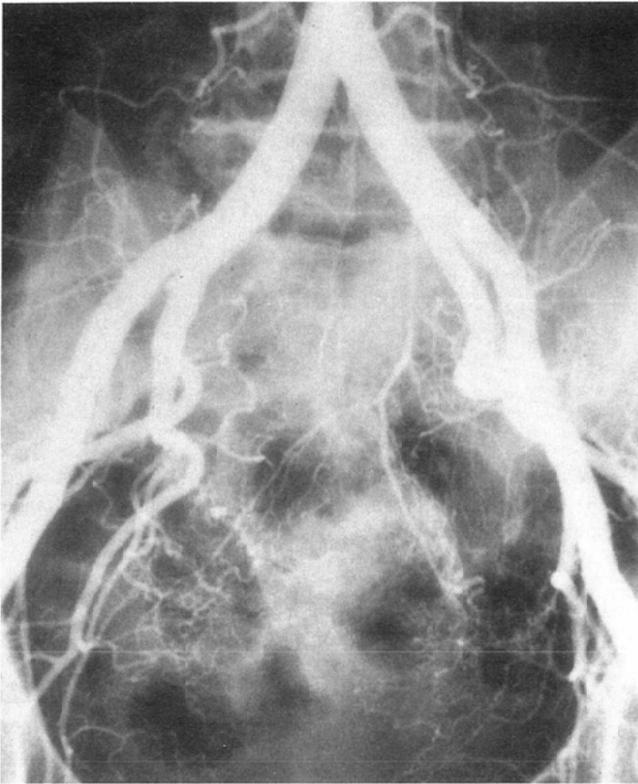


Fig. 1 A 61-year-old female, stage IIIb (Case 6): Pelvic angiography; Multiple tumor vessels are opacified through both uterine arteries with right-side predominance.

不正出血にて来院，生検にて扁平上皮癌 (stage III b) と診断された。骨盤動脈造影では主に両側子宮動脈から栄養される腫瘍血管を認め，特に右側で著明であった (Fig. 1)。カテーテルを腫瘍優位側の右内腸骨動脈へ留置することに決め，右上・下腎動脈と左子宮動脈を金属コイルで塞栓し，血行改変術を行った。さらに1週間後，経皮的にリザーバーを設置した (Fig. 2)。CDDPは，総量 225mg/mg を少量連日投与で動注した。リザーバーからの^{99m}Tc-MAAによる血流評価では，子宮と腔部のみ強い集積を認めた (Fig. 3 (A), (B), (C))。CTでは動注前，子宮頸部から右基靱帯に及ぶ腫瘍を認めたが，動注後，子宮はほぼ正常所見となった (Fig. 4; a, b)。動注終了約1カ月後，広範子宮全摘術が施行された。摘出標本では腫瘍細胞を全く認めず，治療効果をCRとした (Fig. 5)。術後，放射線治療 (RALS 5Gy, Lineac 56Gy) を追加し，約1年8カ月経過した現在まで再発を認めていない。

<症例7> 57歳 stage III b

不正出血にて来院，生検にて扁平上皮癌 (stage III b) と診断された。右上・下腎動脈，右閉鎖動脈，右内陰部動脈および左子宮動脈を塞栓し，1週間後リザーバーを設置した。リザーバー設置前のカテーテルからの造影では，骨盤内に右子宮動脈から栄養される多数の腫瘍血管を認めた。また造影剤の逆流により腸腰動脈が描出された (Fig. 6 (A))。リザーバーからの^{99m}Tc-MAAによる血流評価では，子宮に著明な集積を

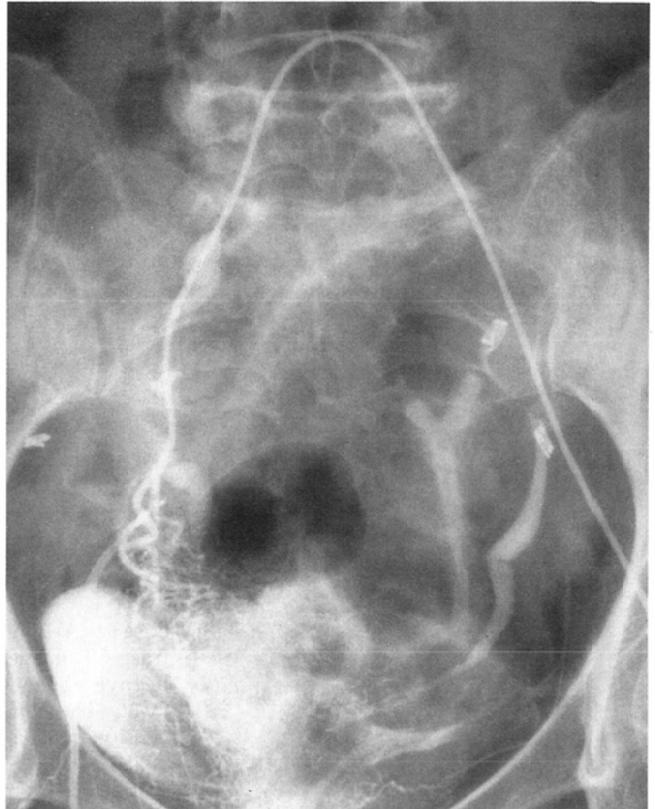
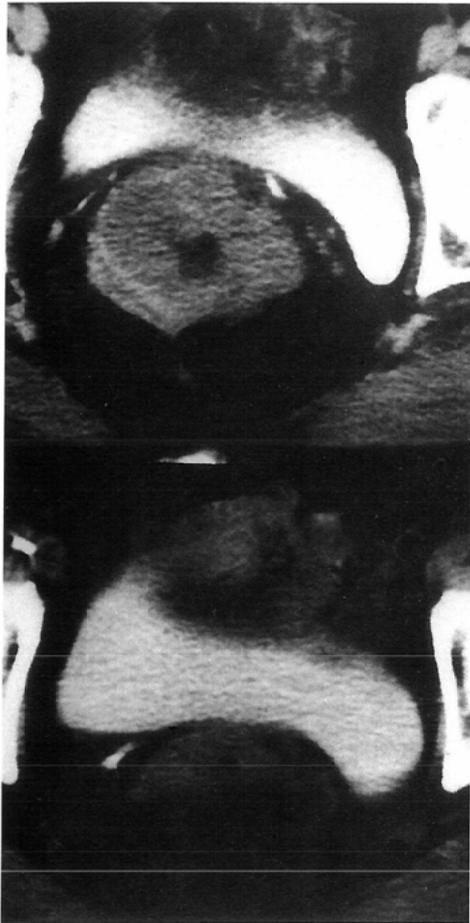


Fig. 2 After placement of a catheter and a vascular access device (Case 6): The tumor vessels are opacified through right uterine artery.

認めた。また，右前方領域と後方領域にも中等度の集積を伴っていた (Fig. 6 (B))。CDDP 総量 300mg/body を動注



Fig. 3 RI angiography (Case 6): (A); Pelvic bone scintigram. (B); Pool image of ^{99m}Tc-MAA over the bone scintigram. (C); Subtraction image obtained from both (A) and (B) shows prominent accumulation in the uterine body and vagina.



(A)
(B)

Fig. 4
Case 6: (A) Contrast CT image before treatment. The low density mass is opacified in the uterine cervix. (B) Contrast CT after treatment. The uterine cervix shows normal appearance.

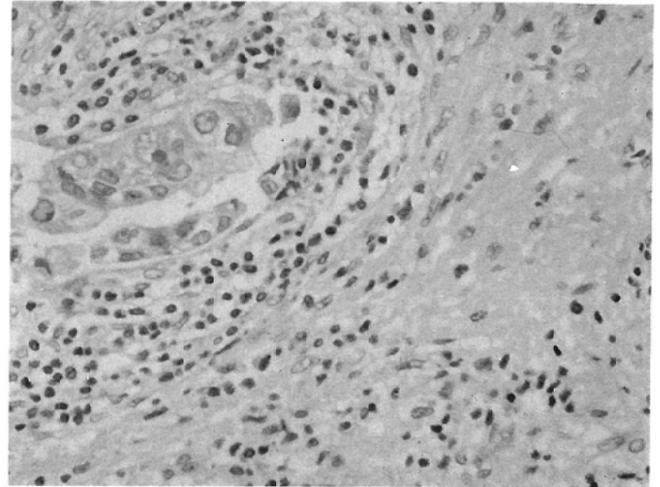
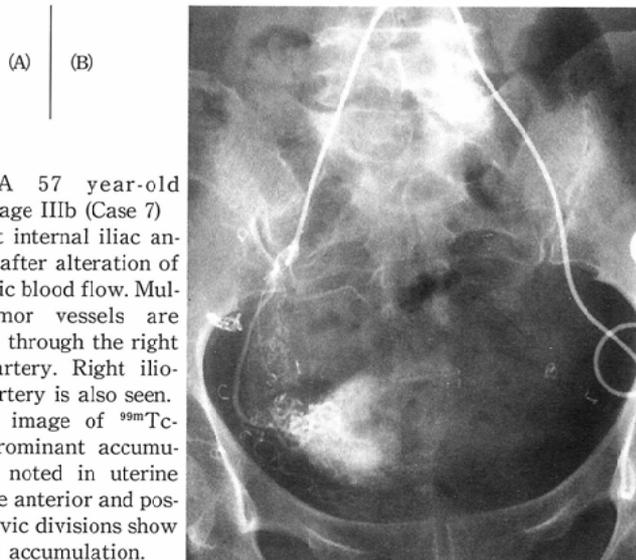


Fig. 5 Case 6: Histological specimen shows degenerative change without any viable cells.

したが、CT では動注前と比べて縮小効果を認めなかった。さらに約1カ月後、広範子宮全摘術が施行された。摘出標本では腫瘍細胞は子宮頸部筋層3分の2まで残存していたが、漿膜下と切除断端に腫瘍細胞を認めなかった (Fig. 7)。組織学的には Grade 1 であり、治療効果を NC とした。術後、放射線治療 (RALS 30Gy) を追加し、約1年1カ月経過した現在まで再発を認めていない。

<症例 10> 37 歳 stage IV a

不正出血にて来院、CTにて小骨盤腔を占拠する腫瘍を子宮頸部に認め、膀胱へ浸潤していた (Fig. 8 (A))。さらに左外腸骨・右総腸骨リンパ節転移を認めた。骨盤動脈造影では両側子宮動脈・膀胱動脈・左内陰部動脈から栄養される血管豊富な腫瘍が小骨盤腔を占拠していた。左上・下腎、閉鎖動脈、右子宮動脈を金属コイルで塞栓し、1週間後リザーバーを設置した。リザーバーからの^{99m}Tc-MAAによる血流評価では、子宮腔部および前方領域に著明な集積を認めた。また膀胱への集積と思われるリング状の集積も認めた。動注療法と放射線治療 (Lineac 50Gy) を同時に併用した。CDDP 総量 250mg/body 動注後、軽度の腎機能低下を認めたため、途中から CBDCA50mg/day を、総量 400mg/body 投与したが、腎機能の増悪は認めなかった。治療後のCTでは、子宮頸部の腫瘍は著明に縮小し、膀胱壁も整となった (Fig. 8 (B))。また、リンパ節の腫大も消失した。動注後、手術を行わず、外来にて約1年4カ月経過観察しているが、生検・CTにより再発は認めず、治療効果を CR とした。



(A) (B)

Fig. 6 A 57 year-old female, stage IIIb (Case 7)
(A) Right internal iliac angiogram after alteration of intrapelvic blood flow. Multiple tumor vessels are opacified through the right uterine artery. Right ilio-lumbar artery is also seen. (B) Pool image of ^{99m}Tc-MAA. Prominent accumulation is noted in uterine body. The anterior and posterior pelvic divisions show moderate accumulation.

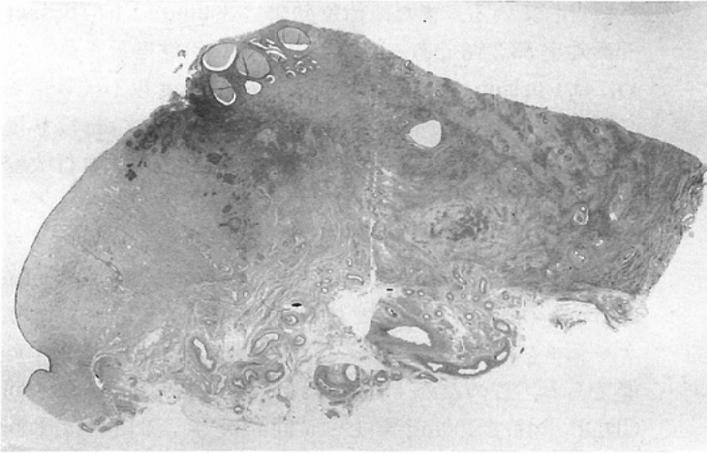


Fig. 7 Case 7: Histological specimen shows viable cancer cells remaining in two third layer of the cervix. Degenerative changes are noticed below the subserosa and surgical margins.

考 察

進行・再発子宮頸癌に対して手術や放射線療法の補助として CDDP を中心とする多剤併用全身化学療法の有用性が報告されているが¹⁾⁻³⁾、副作用が強く満足な結果が得られていないのが現状である。最近、薬剤の腫瘍内濃度を上昇させるために、腹部大動脈や内腸骨動脈から動注化学療法が試みられ、その有用性が報告されてきている。しかし、投与方法や併用療法も多種多様であり、CDDP 単独での十分な評価はいまだなされていない⁴⁾⁻⁸⁾。今回、我々は子宮頸癌に対して単剤で最も高い奏効率のある CDDP を使用し、動注化学療法の直接効果を評価するために最初に骨盤内血行改変術を行った。

内腸骨動脈領域の血流分布は、後方領域と子宮・膀胱を含めた前方領域に大きく分けられる。左右の内腸骨動脈から^{99m}Tc-MAA を注入した場合、集積は後方領域が強く、広範に分布するのに対して、前方領域の集積は弱く分布も小さい。また、左右不均等分布を示すものが 60% 以上とされている^{9),10)}。今回、我々が行った血行改変術後の RI angiography では集積は前方領域で最も強く、後方領域は明らかに低下しており、血行改変術は子宮・腫瘍への CDDP 分布を集中させるのにきわめて有用であったと考えられる。

川越等¹⁾はリザーバーによる動注で 5 例のうち 2 例に会陰部に潰瘍を、また、全例に臀部・大腿部に痛みと知覚異常を認めたと報告している⁹⁾。このため血行改変術は臀部、大腿部に対して CDDP による皮膚潰瘍や坐骨神経障害などを防ぐためにも有効な手段であったと考えられる。

対側子宮動脈の塞栓後、手術後の摘出標本の所見では対側子宮動脈塞栓による同側内腸骨動脈からの明らかな側副血行路の発達はなかった。このことより子宮の血流支配はカテーテル挿入側の子宮動脈のみとなったと推測される。しかし、対側子宮動脈を塞栓しなかった症例でも治療効果

(A)

(B)



Fig. 8 37 year-old female, stage IVa (Case 10)

(A) Contrast CT before treatment. The large mass is opacified in pelvic cavity with invasion to the urinary bladder.

(B) Contrast CT after treatment. The lesion has been markedly reduced in size. The posterior margin of the urinary bladder is clearly identified.

が全体に及んでいるものがあり、左右子宮動脈の不均等血流分布の存在が原因として考えられる^{9),10)}。

また、子宮動脈に留置した 5 例中 2 例が閉塞したことから細い子宮動脈にカテーテルを超選択的に留置せず、内腸骨動脈に留置する方がよいと考えられる。

CT 上、腫瘍の縮小効果は 12 例中 10 例に認めた。この 10 例のうち著明な縮小効果を認めた 5 例は組織学的評価において、摘出標本で grade 3 が 2 例、grade 2 が 1 例、生検で腫瘍細胞が認められないものが 2 例であり、総合評価も CR4、PR1 と治療効果を反映していたと考えられる。他の 5 例は CT で腫瘍の縮小を認めたが、上記の 5 例に比べ縮小率が十分でなかった。2 例は組織学的に grade 1 の PR であったが、2 例は grade 2 と 3 であり、同じ PR でも治療効果は著明であった。残る 1 例（症例 5）は組織学的に grade 0、断端プラスで NC であったが、tumor marker は明らかに減少していた。

CT で縮小効果を全く認めなかった残る 2 例のうち 1 例（症例 7）は組織学的評価が grade 1 で総合評価を NC とした。しかし、摘出標本では筋層 3 分の 2 に残存腫瘍を認めたが、切除断端および漿膜下には腫瘍細胞はなく、臨床的には III b から I b に stage down していたと考えられる。総合評価 NC とした他の 1 例（症例 11）は腫瘍の縮小効果を全く認めなかったが、CT で腫瘍の中心部は壊死性変化を示し、内診で腫瘍は軟化していた。また、tumor

marker も減少し、動注後の生検で腫瘍細胞を認めなかったことから、治療効果は臨床的に少なくともあったと考えられるが、周囲臓器への腫瘍の直接浸潤を伴っていた。今後、骨盤腔を占拠する巨大腫瘍に対しては両側からのリザーバーによる動注療法や放射線治療の同時併用を検討していく必要がある。

今回、我々が行った CT での腫瘍の縮小率の評価は腫瘍自体の計測でなく、子宮頸部の計測であるため効果判定において問題があり、必ずしも組織学的効果を反映していなかった。MR imaging では腫瘍の進展範囲の描出が CT に比べ明らかに優れており、今後、MR imaging で腫瘍の縮小率を評価する必要があると考えられる¹¹⁾。

CDDP の副作用では全身投与で中等度以上の嘔気・嘔吐を 70% 以上に認めるとされている¹²⁾。我々の方法では、grade 0-1 の軽度の嘔気・嘔吐を 10 例に認めるのみで特に治療の必要はなかった。また、腎障害についても 6 例のうち 5 例は grade 0-1 と軽く、4 例は治療の中断の必要がなかった。重度の腎障害は 1 例 (症例 11) に認めたが、2 コース治療中、尿管浸潤による閉塞性腎機能低下であり、CDDP による直接障害ではなかった。Thigpen らは動注中の重度の腎障害の 3 例のうち 2 例は浸潤による閉塞性腎障害であったと報告している¹³⁾。動注中は腎機能障害だけでなく、閉塞性腎障害にも注意を要し、迅速な腎瘻造設の対応が必要であると思われる。骨髄抑制は 3 例のうち 2 例が治療の必要のない軽度なものであった。しかし、1 例は 3 コース終了後、強度な骨髄抑制を認めた。清水らは CDDP の投与量が 300mg 以上となると強い骨髄障害が認められ、白血球が dose limiting factor であると報告しており、CDDP150mg/body を少量連日投与の 1 コースとすれば、3 コース目から注意深く投与する必要があると考えられる¹⁷⁾。

リザーバーおよびカテーテルの合併症は屈曲により閉塞した 1 例のみで、経皮的に動注を中断することなく対応が可能であった。また、感染症、血腫は全例に認めず、術後、経皮的にリザーバーを抜去した 7 例でも出血などの合併症はなかった。中村、林らは経皮的に設置されたリザーバーおよびカテーテルの合併症は外科的手技より少ないと報告しており、本法は合併症時の対応や治療後の抜去が容易であることが利点であると考えられる^{9,10)}。

今回、我々が行った 12 例の CDDP の総投与量は、125 mg/body から 462.5mg/body (CBDCA 50mg を CDDP 12.5mg に換算) であり、平均総投与量は 257mg/body であった。また、CR4 例の平均は 250mg/body、PR5 例の平均は 302.5mg、NC3 例の平均は 270.8mg/body であった。

Carlson らは 6 例の内腸骨動脈からの CDDP120mg/m² 間歇的動注療法を行い、CDDP300mg 以上の投与した 2 例に PR を得、奏効率を 33% としている⁹⁾。清水らは大動脈にカテーテルを留置後、5-FU250mg/day 持続と CDDP10mg/day 少量連日投与し、奏効率 45.5% であった

と報告している。また、治療効果は 300mg 以上の投与群で奏効率 83.3% であったとし、十分な治療効果を得るためには Carlson らと同じく CDDP を 300mg 以上投与する必要があるとしている^{7,13,14)}。我々の CDDP の総投与量は、これらに比べ少ないが奏効率 75% であり、血行改変術を行ったため効率的に CDDP の作用を得たものと考えられる。腫瘍内濃度を高める投与方法として、バルーンカテーテルを用いる BOAI (balloon occluded arterial infusion) 法の有用性が報告されている。しかし、バルーンカテーテルを使用するため繰り返しの連日投与は事実上不可能である。このため 1 回大量投与となり、山下らは 1 回 CDDP 単独で 100mg を 1~5 回の投与、澤田らは 1 回 CDDP100mg を基本に acranomycin, bleomycin を併用している。

副作用は、澤田らでは重度の嘔気・嘔吐が 10 例中 1 例、骨髄抑制が軽度ながら全例に、山下らでは重度の嘔気・嘔吐が 26 例中 3 例、骨髄抑制が 3 例に認められており、少量連日投与に比べて、頻度も高く重篤となっている。Bonomi らの 497 例の報告によると CDDP 総投与量が同じであれば、1 回投与量が 20mg/m², 50mg/m², 100mg/m² とした場合、奏効率はそれぞれ 25%, 20.7%, 31.4% で若干差異が認められるものの、生存期間では差異は見られず、逆に副作用の発現が大としている¹⁵⁾。また Piver らは再発例 24 例に CDDP を low dose (1mg/kg), high dose (100mg/m²) を毎週投与しそれぞれ 71%, 41% の奏効率を示し、low dose 投与の有用性を報告している¹⁶⁾。これらのことを考慮すれば、繰り返しの投与が容易で日常生活の制限のないリザーバーを使用した CDDP 少量連日投与法が優れていると考えられる。また、放射線治療や全身化学療法後においては重篤な骨髄抑制が容易に起こるため、間歇的動注療法が推奨される。

一般的には子宮頸癌 III, IV 期は放射線治療が主体となってきた。しかし我々の行った動注化学療法により III b 期に対して根治手術が可能となった。摘出標本では、廓清したリンパ節には転移は認めず、術前にリンパ節腫大のあった 2 例も消失していた。しかし摘出標本において 9 例中 6 例は子宮筋層内に腫瘍細胞が残存しており、うち 2 例は断端プラスであった。このため、局所再発や転移が危惧され、術後残存腫瘍を認めたものは、放射線治療を追加する必要があった。手術不能であった IV 期症例においても本法により良好な局所制御が得られた。特に、放射線治療を同時併用した症例 10 において CR を得られたことから IV 期に対しては全身状態が良い時に同時併用療法を考慮する必要があると考えられる。Sardi らは II b, III 期の症例に対しての放射線治療単独例と化学療法併用例との再発率を検討している。II b, III 期で再発率は II b で 53% から 21%, III 期で 74% から 50% と化学療法併用例では有意に低いと報告している¹⁷⁾。これらのことより術前に我々の行った動注療法を行い、術後放射線治療を施行することにより再発率がより低下すると期待される。予後の改善について

は今後の検討課題である。

本法は患者の入院生活にほとんど制限がなく、QOLの点からも優れており、進行性再発性子宮頸癌の集学的治療の手法としてきわめて有用であった。

ま と め

1. 12例の進行性、再発性子宮頸癌に、骨盤内血行改変術後リザーバーを用いてCDDP少量連日動注療法を施行した。
2. II b期3例、III期5例、IV a期1例に広範子宮全摘術が施行された。
3. 手術不能のIV期の2例に良好な局所制御が得られた。
4. CTの縮小率と組織標本・生検から見た総合評価として、CR4例、PR5例、NC3例で、奏効率は75.0%であった。
5. 副作用は全身療法に比べてきわめて軽度であった。
6. 本法は進行性、再発性子宮頸癌の治療の手法として有用であった。

文 献

- 1) Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al: Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of cervix; a phase II study of the Gynecologic Oncology Group, *Cancer* 48: 899-903, 1981
- 2) Muscato M S, Perry M C, Yarbrow J W: Chemotherapy of cervical carcinoma. *Seminars in oncology* 9: 373-387, 1983
- 3) Vogl S E, Moukhtar M, Kaplan B H: Chemotherapy for advanced cervical cancer with Methotrexate, Bleomycin, and cis-Dichlorodiammineplatinum (II), *Cancer Treat. Rep.* 63: 1005-1006, 1979
- 4) 川越 厚, 飯島 悟, 角田 肇, 他: 子宮癌再発例に対する動注療法. *日産婦会誌* 35: 787-795, 1983
- 5) 林 和彦, 長島学, 岩田正範, 他: 子宮頸癌に対する皮下埋め込み式リザーバーを用いた経上腕動脈持続動注法による温熱化学療法. *日癌治会誌* 26: 760-773, 1981
- 6) Carlson JA, Freedman RS, Wallace S, et al: Intraar-

terial cis-platinum in the management of squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 12: 92-98, 1981

- 7) 清水敬生, 荷見勝彦, 三浦捷一, 他: 再発子宮頸癌に対する動注療法. *日産婦会誌* 40: 511-514, 1988
- 8) 木梨友子, 永田 靖, 阿部光幸, 他: 子宮頸癌における多剤併用動注化学療法. *日癌治会誌* 25: 946-951, 1990
- 9) Edmund E K, Anthony G B, John K, et al: Chemotherapy of cervical carcinoma; Use of Tc-99m-MAA infusion to predict drug distribution. *Radiology* 150: 677-681, 1984
- 10) Kenji N, Sumio T, Haruki N, Yasuto O: Prostate cancer; Arterial infusion chemotherapy and alternation of intrapelvic blood flow. *Radiology*, 885-889, 1992
- 11) Togashi K, Nishimura K, Sagoh T, et al: Carcinoma of the cervix: staging with MR imaging. *Radiology* 171: 245-251 1989
- 12) Wasserman T H, Carter S K: The integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumor; Cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 4: 25-46, 1977
- 13) Yamashita Y, Takahashi M, Bussaka H, et al: Balloon-occluded arterial infusion therapy in the treatment of primary and recurrent gynecologic malignancies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 12: 188-195, 1989
- 14) 澤田富夫, 蝦原照男, 丸山邦之, 他: 進行子宮頸癌へのBalloon Occluded Arterial Infusion (BOAI) 療法. *日癌治会誌* 41: 293-300, 1989
- 15) Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al: Randomized trial of 3 cisplatin dose schedules in squamous cell carcinoma of the cervix; a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 3 (8): 1079-1085, 1985
- 16) Piver MS, Barlow JJ, Dunbar J, et al: Weekly Cis-diammine Dichloro-Platinum II as induction chemotherapy in recurrent carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 18: 313-319, 1984
- 17) Sardi J, Sananes C, Giaroli A, et al: Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervical uteri. *Gynecol Oncol* 38: 486-493, 1990