



Title	子宮頸癌放射線治療後の局所再発例に対するballoon-occluded arterial infusion chemotherapyについて
Author(s)	安藤, 和夫; 小田切, 邦雄; 北村, 達夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(1), p. 1-6
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19095
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

子宮頸癌放射線治療後の局所再発例に対する balloon-occluded arterial infusion chemotherapyについて

安藤 和夫 小田切邦雄 北村 達夫 山下 浩介
土井内恒宏 木下 隆広 妹尾 健五

神奈川県立がんセンター放射線科

Balloon-Occluded Arterial Infusion Chemotherapy in Treatment of the Patients with Locally Recurrent Carcinoma of the Cervix who Previously Received Radiation Therapy

Kazuo Andoh, Kunio Odagiri, Tatsuo Kitamura,
Kousuke Yamashita, Tsunehiro Doiuchi,
Takahiro Kinoshita and Kengo Senoo

Nine patients with locally recurrent carcinoma of the cervix were treated with balloon-occluded arterial infusion chemotherapy (BOAI) in order to secure high concentrations of anti-tumor agents. All the patients had previously received radiation therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. Recurrence was diagnosed by cytology and/or biopsy, or CT. Either cisplatin 100 mg/body and doxorubicin hydrochloride 40 mg/body or cisplatin 50-100 mg/body and pirarubicin 40-60 mg/body were infused after the bilateral internal iliac arteries had been occluded using balloon catheters. As the largest diameter of the tumors on CT increased, the mean survival after BOAI decreased. The mean survival of 4 patients with no detectable masses on CT was 45 ± 30.7 months. In 5 patients, neurological complications, subcutaneous and/or skin reactions of the buttock, or necrosis of the uterus developed. The neurological complications were damage to the sciatic nerve at the level of S1 or S2. Our study suggests that BOAI therapy may lead to a high complication rate in patients with locally recurrent carcinoma of the cervix who previously received radiation therapy, although long-term survival can be expected in patients with no detectable masses on CT.

Research Code No. : 520.9

Key words : Chemotherapy, BOAI, Recurrent cervical cancer

Received May. 29, 1997; revision accepted Nov. 5, 1997
Department of Radiology, Kanagawa Cancer Center

はじめに

子宮頸癌の治療法として、通常、手術療法あるいは放射線療法が選択される。一方、子宮頸癌局所再発の治療法は、術後再発例では放射線療法が施行されるが、すでに放射線治療が行われている場合の治療法は確立されていない。今回われわれは、局所動脈血流を一時的に遮断し、その動脈灌流域にある程度の濃度で抗癌剤を滞留させることができるballoon-occluded arterial infusion chemotherapy (BOAI)を施行し、放射線治療後の局所再発例における長期予後を検討した。われわれの調べた範囲では、一次効果の評価に限られ長期成績に関する報告はなかった。

対象および方法

対象は、1990年1月から1994年11月までに子宮頸癌(扁平上皮癌)放射線治療後局所再発が認められた9例で、平均年齢は57.7歳である。1例に軽度の糖尿病の合併があった。放射線治療は、7例に外部照射48-50Gyと高線量率腔内照射27-35Gyを施行し、2例に子宮全摘術後それぞれ外部照射46Gy、低線量率腔内照射60Gyが照射された。局所再発例とは、遠隔転移を認めず、子宮または術後断端部に、細胞診、組織診、またはCTにて再発を確認できた症例とし、傍結合織、膀胱浸潤の合併例も含めた。再発後3カ月以内にBOAIを両側内腸骨動脈に行った。方法は、Seldinger法により、5F double lumen balloon catheterを両側大腿動脈経路にて、それぞれ対側の内腸骨動脈に先端を挿入しバルーン閉塞下にDSAを施行した。次に、自動輸液ポンプを用いて、抗癌剤を同時注入した。抗癌剤は、シスプラチン(ランダ®)100mgと塩酸ドキソルビシン(アドリアシン®)40mgまたはシスプラチン50-100mgと塩酸ピラルビシン(テラルビシン®)40-60mgの組み合わせで使用し、注入には約30分を要した。7例に1回、1例に2回、1例に3回BOAIを施行した。動注時に下肢の痛みやしびれを訴えた例はなかった。BOAI前後の腫瘍マーカーの変化、CT上の最大腫瘍径とBOAI後の生存期間との関係、DSA所見、および副作用の出現頻度を検討した。なお、BOAI後1例に膀胱膿瘍および直腸膿瘍が、

Table 1 Summary of the Patients

Case /Age	Previous treatment	Location of recurrence	Recurrence after radiation	mass size on CT	DSA findings			Drugs	Following treatment
					Occlusion site/ Frequency of BOAI	Uterine artery	Tumor stain		
1/61	R	Cervix Parametrium	6 mo	UD	rt. IIA, lt. IIA/1	—	—	C: 100 mg, P: 40 mg	N
2/46	Op, R	Stump, Bladder	14 yr	UD	rt. IIA, lt. IIA/1	—	—	C: 100 mg, P: 40 mg	Bricker
3/52	R	Cervix	1yr 2 mo	UD	rt. IIA, lt. IIA/1	—	—	C: 100 mg, P: 40 mg	iv-CPI I-C
4/49	Op, R	Stump	3 yr 3 mo	UD	rt. IIA, lt. IIA/1	—	—	C: 50 mg, P: 60 mg	—
5/72	R	Cervix Parametrium	1 yr	1.5 cm	rt. AD, lt. AD/2	+	—	C: 100 mg × 2, P: 40 mg × 2	N
6/59	R	Cervix Parametrium	10 mo	1.5 cm	rt. AD, lt. AD/3	+	—	C: 80 mg × 3, P: 40 mg × 3	—
7/53	R	Uterine body	4 mo	3 cm	rt. AD, lt. AD/1	+	—	C: 100 mg, P: 50 mg	—
8/61	R	Uterine body	1 yr 6 mo	3 cm	rt. AD, lt. AD/1	+	—	C: 100 mg, P: 40 mg	TPE
9/66	R	Cervix, Bladder	1 yr 6 mo	4 cm	rt. IIA, lt. IIA/1	—	—	C: 100 mg, P: 60 mg	—

R: radiation; Op: hysterectomy; IIA: internal iliac artery; AD: anterior division branches of internal iliac artery; UD: undetectable; C: cisplatin; D: doxorubicin hydrochloride; P: pirarubicin; Bricker: urinary diversion using ileal conduit; iv-CPI: intravenous injection of cisplatin, peplomycin sulfate, and ifosfamide; I-C: local injection of cisplatin; N: nephrostomy; TPE: total pelvic exenteration

1 例に膀胱腫瘍が, 1 例に直腸腫瘍が見られたが, 再発腫瘍を介したもので, 副作用には含まなかった。

結 果

症例の内訳をTable 1に示す。BOAI後, 症例4を除き, 2年8カ月以内に局所再発した。

腫瘍マーカーは5例で正常値を, 3例でSCCが高値を示した。3例ともBOAI後SCCの低下がみられたが, いずれも一過性で, 平均生存期間は7カ月であった(Fig.1)。CT上最大腫瘍径が増大するに従いBOAI後の生存期間は短縮する傾向があった。再発腫瘍を指摘できないものは4例あり, BOAI後の生存期間は45 ± 30.7カ月であった。そのうち3例は3年以上の長期生存が得られ現在も生存中である。再発腫瘍が1.5cmのものは2例あり, 31.5 ± 2.1カ月であった。再発腫瘍が3cm以上(中央値3cm)は3例あり, 5.7 ± 0.6カ月であった(Fig.2)。

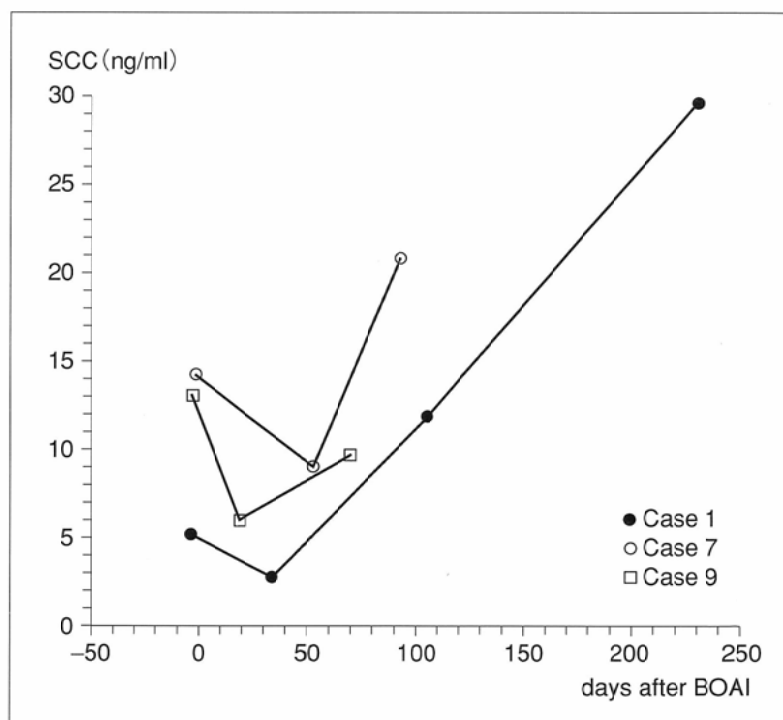


Fig.1 Changes of serum SCC antigen levels after BOAI.

Recurrence	Survival	after BOAI	
		Complication	Status
2 mo	9 mo	numbness of bilateral buttocks and thighs	peritonitis carcinomatosa
5 mo	3 yr 10 mo	redness of rt. buttock; numbness of rt. buttock and thigh	alive
2 yr 8 mo	3 yr 6 mo	numbness or weakness of rt. thigh and leg; redness of rt. buttock	alive
7 yr	7 yr	numbness of rt. thigh; redness and induration of rt. buttock	alive
7 mo	2 yr 6 mo	—	lung metastasis
1 yr 2mo	2 yr 9 mo	—	tumor hemorrhage
—	6 mo	—	peritonitis carcinomatosa
—	6 mo	necrosis of uterus; recto-vaginal fistula; vesico-vaginal fistula	sepsis
—	5 mo	—	peritonitis carcinomatosa

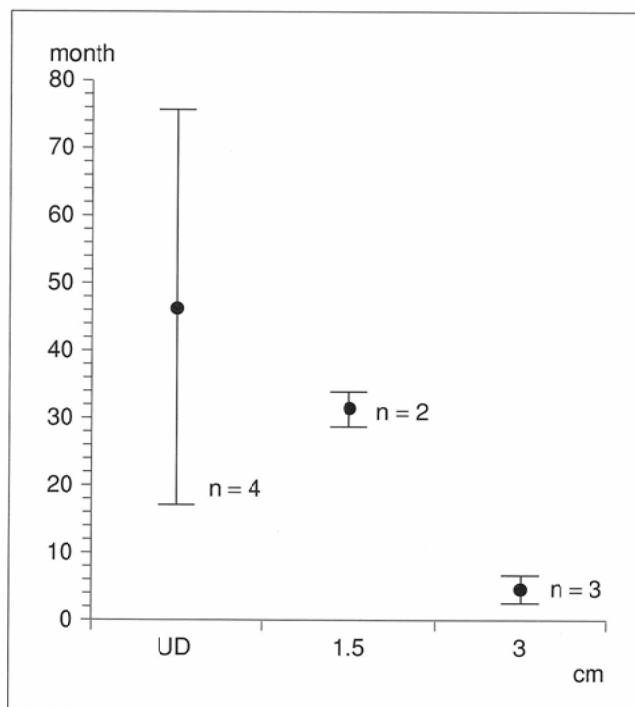


Fig.2 Largest diameter of mass on CT vs survival after BOAI. UD: undetectable mass.

DSA所見では、5例に子宮動脈が見られなかったため、バルーン閉塞部位は内腸骨動脈本幹とした。子宮動脈の見られた4例では、バルーン閉塞部位は両側の内腸骨動脈前方枝(anterior division)または内腸骨動脈本幹および内腸骨動脈前方枝とした。この場合の内腸骨動脈前方枝からは下殿動脈は描出されなかった。また、1例一側で子宮動脈が閉鎖動脈と共通幹をなしていたが、順行性の造影を示した。全例で腫瘍濃染像は見られなかった(Table 2)。動脈硬化性変化は延長蛇行に限られ、軽度2例、中等度1例、高度1例であった。

全身的な副作用は、3例に2週間以内に一過性の骨髄抑制が認められたが、3-4週間で回復した。また、4例に軽度の悪心が認められたが、1週間以内に消失した。

局所的な副作用は5例に認められた(Table 3)。このうち子宮動脈が見られたのは1例であった。

神経学的合併症は4例に認められ、子宮動脈の描出はなかった。3例で一側または両側の殿部から大腿部後面のしびれが1-2週間後に生じ、消失するまでに4-7カ月を要した。1例で8日後に右大腿部から下腿後面のしびれと右下腿筋力低下が生じた。筋力低下は3カ月以内に消失した。しびれ感はしだいに軽減したが、3年6カ月後の現在もわずかに残存している。4例とも症状の出現部位は神経学的に坐骨神経(S1,S2)の支配領域に一致していた。また、4例中3例で一側の肛門外側部または殿部下部の発赤または硬結が2-14日後に生じた(Fig.3)。

子宮動脈の見られた1例で膀胱子宮瘻および直腸陰瘻が10週間後に生じ、CTにて子宮頸部に低吸収域が出現した(Fig.4)。5カ月後骨盤内臓器全摘術が施行された。再発腫瘍の一部に壊死がみられたが、子宮頸部、体部前壁の一部、膀胱後壁は欠損し一つの腔が形成されていた。

考 察

子宮頸癌放射線治療後の局所再発例に対する治療法には、放射線療法、手術療法、化学療法などが選択される。

放射線治療による再治療成績にはいくつかの報告がある。Noriらは、組織内照射を施行し10%の5年生存率を報告している¹⁾。しかし、再照射は、周囲正常組織の耐用線量の低下により過剰線量による重篤な副作用が問題となるので、その適応となる症例は少なく、10年以上の長期間の潜伏期を有する症例に限られる²⁾。

手術療法では、骨盤内臓器全摘術がすでに欧米において積極的に採用されている。しかし、骨盤内臓器全摘術は手術侵襲の大きい術式であり、特に放射線治療が行われた後の再発癌では非常に過大な侵襲を余儀なくされる。術後合併症は50-80%と高率であり、手術死亡も5-14%と少なくない。また、術後制御可能ではあるが、会陰や下肢の創痛、しびれ、不快感など

Table 2 DSA findings

visualization of uterine artery	No. of cases	balloon occlusion site	tumor stain
—	5	Internal Iliac Arteries	—
+	3	Anterior Divisions	—
+	1	Anterior Division Internal Iliac Artery	—

Table 3 Local complications caused by BOAI (n = 5).

visualization of uterine artery	local complications		
	neurological	skin or subcutaneous tissues of buttock	uterus, bladder, or rectum
—	4*	3*	0
+	0	0	1

Asterisks show concurrent complications in three cases.

が持続することも多い³⁾。

一方、子宮頸癌は化学療法にある程度の感受性を示し、静注法、動注法のいずれも試みられている。しかし、放射線治療後の骨盤では線維化と血流低下により、抗癌剤に対する感受性の低下が報告されている⁴⁾。静注法では血中濃度が低く、動注法では薬剤は血流に洗い流され腫瘍組織に対する薬剤暴露は一瞬で、いずれも効率良い投与方法とは言い難い。

BOAIは、従来の動注法に比べ、さらに抗癌剤の腫瘍内濃度を高めるために、山田ら⁵⁾によって開発された方法で、担癌臓器の動脈血流をballoon catheterを用いて一時的に遮断した上でその末梢動脈に抗癌剤を注入するものである。この方法では薬剤は希釈されず高濃度で腫瘍に作用し、しかも動脈領域のみ長時間作用する。長山⁶⁾によれば、成犬を用いて両側内腸骨動脈にチューブを挿入し、Mitomycin Cの持続注入を行い、膀胱動脈血中濃度を測定したところ、内腸骨動脈を中枢側で結紮した場合の血中濃度は非結紮時の3倍であったと報告している。われわれの検討では全例で腫瘍濃染像は見られなかった。このように、放射線治療によって腫瘍血管床が減少している局所再発例では通常の動注法に比べBOAIはさらなる抗腫瘍効果が期待できる。放射線療法を施行した65例でBOAI併用群と非併用群について長期成績が検討されており、BOAIは有意に予後を改善したという報告がある⁷⁾。一方、放射線治療後の局所再発に対するBOAIの有用性の検討は、一次効果の評価に限られ⁸⁾、

長期成績に関する報告は見当たらない。われわれの症例は9例と少ないが、CT上再発腫瘍を指摘できない4例中3例はBOAI後3年6カ月以上の長期生存が得られた。しかし、CT上3cm以上の再発腫瘍では腫瘍マーカーの低下も一過性で、予後は不良であることから、BOAIの有用性は低いと思われる。

動注法では全身的な副作用は相対的に軽減できるが、全身投与時と同様の副作用以外に殿部および会陰部の皮膚びらんや壊死⁹⁾、殿部痛¹⁰⁾、坐骨神経障害¹¹⁾などが報告されている。BOAIでは、さらに局所的な副作用が増強される可能性がある。解剖学的に、内腸骨動脈は子宮動脈、下殿動脈、内陰部動脈、膀胱動脈、閉鎖動脈、直腸動脈、腔動脈などの前方枝(anterior division)と外側仙骨動脈、腸腰動脈、上殿動脈などの後方枝(posterior division)に分けられる。外側仙骨動脈は坐骨神経根に、腸腰動脈は馬尾および大腿神経に、下殿動脈は坐骨神経に、栄養動脈を分枝するといわれている^{12),13)}。神経障害の機序は抗癌剤による微小血管の閉塞と抗癌剤の直接の神経毒性が考えられている¹⁴⁾。神経学的合併症を起こす可能性の高い条件に前治療としての放射線療法、手術、動注化学療法、糖尿病、高度の動脈硬化が挙げられている¹⁵⁾。われわれの検討では、神経学的合併症のみ

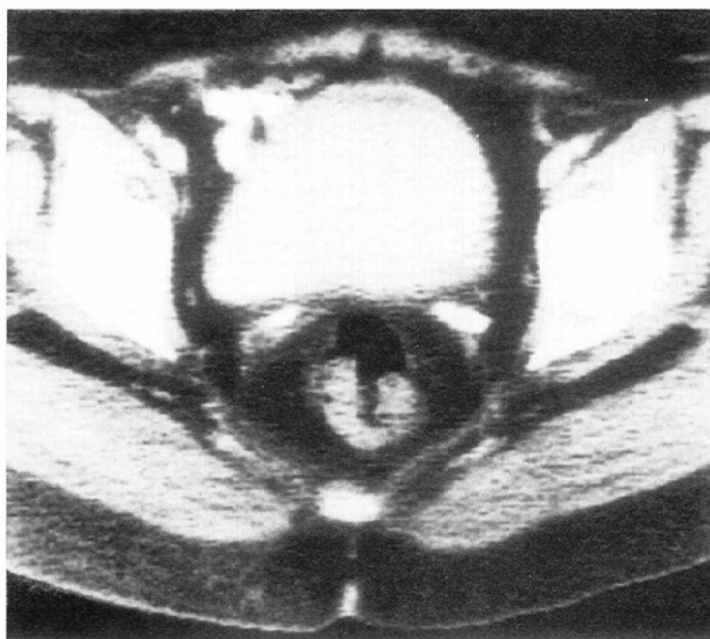
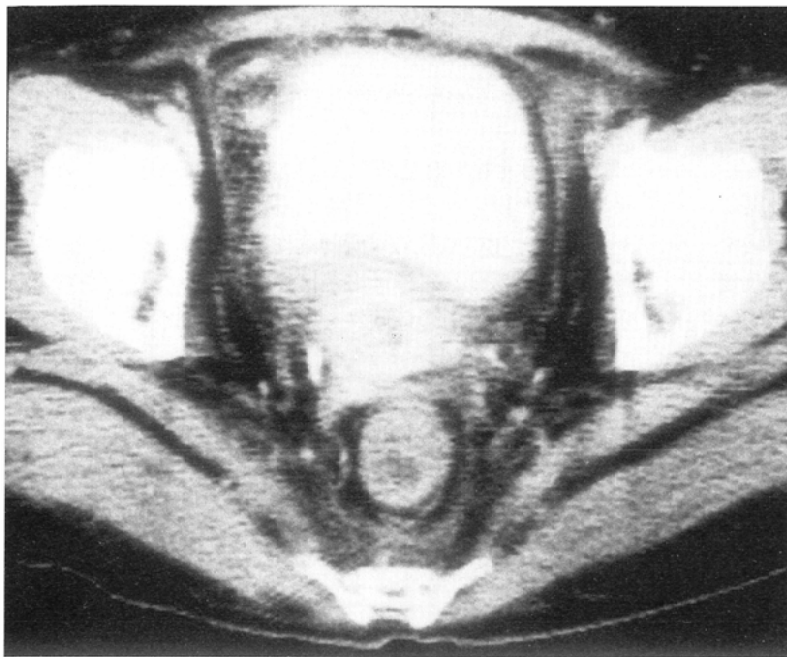


Fig.3 Case 4. A 49-year-old woman with local recurrence diagnosed by cytology. Fourteen days after BOAI, she complained of an induration in the right buttock and numbness of the posterior aspect of the right thigh. CT shows increased density of the subcutaneous fat tissue of the right buttock.



(A)



(B)

Fig.4 Case 8. A 61-year-old woman with a recurrent mass of the body of the uterus on CT (the mass not shown).

(A) The cervix appears to be normal on a contrast-enhanced CT.

(B) Ten weeks after BOAI, recto-vaginal and vesico-uterine fistulae occurred. The cervix is hypodense and contains a gas bubble on a contrast-enhanced CT. The hypodense cervix appears to communicate with the contrast-filled bladder.

られた4例中1例に子宮摘出術の既往、1例に軽度の動脈硬化があったが、放射線療法を除き他の危険因子はなかった。4例とも子宮動脈が認められなかったため、内腸骨動脈本幹で薬剤が注入された。その症状は坐骨神経の支配領域に一致しており、その内3例に肛門外側部または下部殿部皮下に抗癌剤によると思われる組織障害も認められた。これらの症状は、高濃度の薬剤が下殿動脈または内陰部動脈に流入したことが要因と考えられる。われわれの症例では、神経障害は比較的軽度であったが、症状が軽快するまでに長期間を要し、数年後にもわずかに症状の残存する例も認められた。神経学的合併症は程度の差はあるものの難治性であり¹⁶⁾、症状の回復がみられず社会生活上問題となる

症例も報告されており¹¹⁾、本治療法を選択する場合、その危険性を十分に念頭におく必要がある。予防的に両側下殿動脈の金属コイルによる血流改変を試みるべきであろう。また、動注時に下肢の痛みやしびれを訴え、24時間以内に坐骨神経障害が生じた症例が報告されており、その場合には動注療法は中止すべきと思われる¹¹⁾。また、子宮動脈の見られた症例は4例あり、いずれの症例も、少なくとも一側の前方枝への薬剤注入がなされた。その内1例で、子宮壊死、膀胱陰瘻、直腸陰瘻が生じた。これは、狭い領域に高濃度の抗癌剤が注入されたためと思われる。子宮動脈描出の有無にかかわらず、balloonによる閉塞部位は内腸骨動脈本幹とすべきである。

バルーン閉塞下の内腸骨動脈領域の血流は大動脈、大腿動脈、下腸間膜動脈からの側副血行に依存する。菅井ら¹⁷⁾によれば、この側副血行を受ける動脈は主に腸腰動脈と閉鎖動脈であると報告されている。腸腰動脈に逆行性の血流がある場合、他の内腸骨動脈分枝の多くは順行性の流れを示すので、抗癌剤は広く分布する傾向があるが、閉鎖動脈に逆行性の血流がある場合、子宮動脈がその途中から分岐すれば抗癌剤は子宮動脈に到達しない。この場合は血流改変が必要となる。また、局所的副作用がなかった例では複数回のBOAIの施行も可能であり、全身的副作用は軽度であったが、抗癌剤の1回投与量の減量も考慮すべきかもしれない。症例4は、BOAIによって根治性が得られる症例があることを示した例ではあるが、他の8例では局所担癌状態が持続していたことを考えれば、BOAIを保存療法と位置づけ、局所的副作用の低減化に努めることが必要であると思われる。今後、他の治療法との比較を行いつつ、さらに症例を重ね子宮頸癌放射線治療後の局所再発例に対するBOAIの役割を検討したい。

ま と め

1. 子宮頸癌放射線治療後の局所再発9例にBOAIを施行した。
2. CT上再発腫瘍を指摘できない場合、BOAI後3年以上の長期生存が得られることが多かった。
3. しかし、BOAI後の局所的副作用は高率(56%)で、放射線療法による正常組織障害が抗癌剤によって増強されることが示唆され、その危険性を十分に念頭におく必要がある。

本論文の要旨は第56回日本医学放射線学会総会(1997年4月、横浜)において発表した。稿を終えるに際し、本研究に御協力頂きました神奈川県立がんセンター婦人科岡島弘幸先生、中山裕樹先生、加藤久盛先生、小野瀬亮先生、土居大祐先生、研究第3科岡本直幸先生に深謝致します。

文 献

- 1) Nori D, Hilaris BS: Interstitial irradiation in recurrent cervical cancer. *Indian J Cancer* 17: 253-257, 1980
- 2) 前原康延, 桜井智康, 晴山雅人, 他: 子宮頸癌晩期局所再燃例の検討. *癌の臨床* 29: 1441-1445, 1983
- 3) 固武健二郎, 小山靖夫, 松井淳一, 他: 骨盤内悪性腫瘍の局所再発例に対する骨盤内臓全摘術—自験6例の臨床的検討—。日癌治 27: 1773-1777, 1992
- 4) Sorbe B, Frankendal BO: Bleomycin-adriamycin-cisplatin combination chemotherapy in the treatment of primary advanced and recurrent cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 63: 167-170, 1984
- 5) 山田龍作, 山口真司, 中塚春樹, 他: 新しい抗癌剤投与法—Balloon catheterによる一時的動脈閉塞下抗癌剤動注療法の開発—。日本医放会誌 41: 894-896, 1981
- 6) 長山忠雄: 膀胱癌の治療法に関する研究. *日泌尿会誌* 61: 271-283, 1970.
- 7) 辻 孝, 黒田尚成, 川端 衛, 他: 子宮頸癌に対するIVRと放射線治療. *IVR* 9: 406-411, 1994
- 8) 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
- 9) Kato T, Nemoto R, Mori H, et al: Arterial chemoembolization with microencapsulated anticancer drug: An approach to selective cancer chemotherapy with sustained effects. *JAMA* 245: 1123-1127, 1981
- 10) Maatman TJ, Montie JE, Bukowski RM, et al: Intra-arterial chemotherapy as an adjuvant to surgery in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 135: 256-260, 1986
- 11) 永松秀樹, 松村 剛, 和久井守: 膀胱癌に対する動注化学療法後に生じた坐骨神経麻痺の2例. *泌尿紀要* 39: 743-746, 1993
- 12) Angiology. (In) Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH ed: *Gray's anatomy*. 37th ed. 777-780, 1989, Churchill Livingstone, New York
- 13) Hare WSC, Lond FRCR, Holland CJ: Paresis following internal iliac artery embolization. *Radiology* 146: 47-51, 1983
- 14) Castellanos AM, Glass JP, Yung WKA: Regional nerve injury after intra-arterial chemotherapy. *Neurology* 37: 834-837, 1987
- 15) Quinn SF, Frau DM, Saff GN, et al: Neurologic complications of pelvic intraarterial chemoembolization performed with collagen material and cisplatin. *Radiology* 167: 55-57, 1988
- 16) 森田莊二郎, 竹村俊哉, 松本真一, 他: 骨盤領域の動注化学療法後に発生した神経学的合併症の検討. *日本医放会誌* 49: 742-747, 1989
- 17) 菅井幸雄, 細矢貴亮, 山口昂一, 他: バルーン閉塞下内腸骨動脈領域の血行動態の検討—膀胱癌に対するバルーン閉塞下抗癌剤動注療法の問題点—。日本医放会誌 52: 1258-1272, 1992.