

鼻副鼻腔がん治療の新時代

～シスプラチンの超選択的動注と放射線同時併用療法（RADPLAT）～

北海道大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 本間明宏

Key Takeaways（重要ポイント）

- ✓シスプラチンの超選択的動注化学療法は、腫瘍の栄養血管に超選択的に挿入されたカテーテルからシスプラチンを動注する治療で、超選択的動注と放射線治療を同じ期間に行う方法が放射線治療（radiotherapy）とシスプラチン（cisplatin）とを組み合わせた造語でRADPLATと言われる。
- ✓北海道大学病院でRADPLATを行った上顎洞がん118例では、5年全生存割合（OS）、5年原発無再発生存割合はそれぞれ69.5%、59.4%で良好な制御が得られていた。
- ✓多施設共同試験JCOG1212においても、T4aN0M0の64人にRADPLATを行い、主要エンドポイントである3年OSは82.8%で、標準治療である手術のhistorical controlの3年OSと比較して良好な結果を示すことができた。RADPLATは手術と比べて整容性、機能性で優れ、治療関連死があったものの有害事象は許容範囲と考えられ、RADPLATを手術とならびT4aN0M0に対する新たな標準治療と位置付けた。

はじめに

上顎洞がんに対する標準治療は手術であるが、手術は整容的・機能的な負担が大きい。そのために手術を受け入れられない患者さんも少なからずいる。そういった患者さんに手術に匹敵する治療成績が得られる手術ではない治療が必要と考え、シスプラチンの超選択的動注と放射線治療の同時併用療法（RADPLAT）を主に鼻副鼻腔がんに対し、長年、取り組んできた。本稿では、RADPLATについて紹介し、北大での治療成績、多施設共同試験であるJCOG1212について述べる。

シスプラチンの超選択的動注化学療法は、腫瘍の栄養血管に超選択的にカテーテルを挿入し、シスプラチンを動注、同時にチオ硫酸ナトリウムでシスプラチンを中和することにより通常なら3週に1回投与のシスプラチンを毎週投与することを可能とした治療である。超選択的動注と放射線治療を同じ期間に行う方法が放射線治療（radiotherapy）とシスプラチン（cisplatin）とを組み合わせた造語でRADPLATと呼ばれている。

動注化学療法は1950年代に頭頸部がんの治療として開発され、日本で広く普及した。とくに上顎洞がんに対して積極的に実施されてきた。その後、米国のRobbinsが大量のシスプラチンを超選択的に動注し、同時にシスプラチンをチオ硫酸ナトリウムにて中和することにより週1回の動注を安全に行えることを明らかにし（図1）、1994年には放射線治療と同時併用することで進行がんにおいて90%を超えるCR（Complete Response：完全

に腫瘍が消失) 率を報告した。それをきっかけにRADPLATは日本でも行われるようになり、北大では1999年に導入し、現在まで400例以上の頭頸部がん症例に治療を行ってきた。

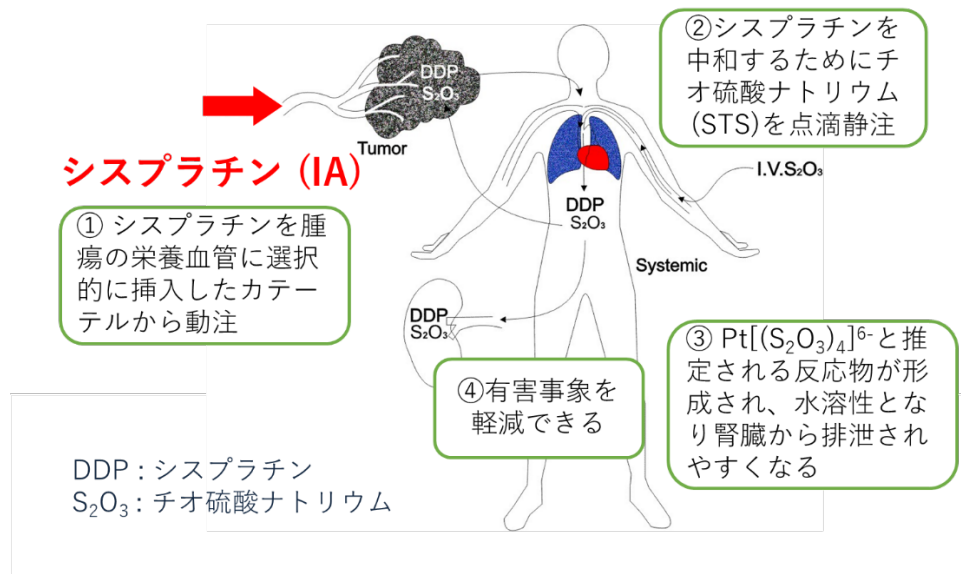


図1. 大量シスプラチンの超選択的動注化学療法概念

上顎洞がんに対するRADPLAT

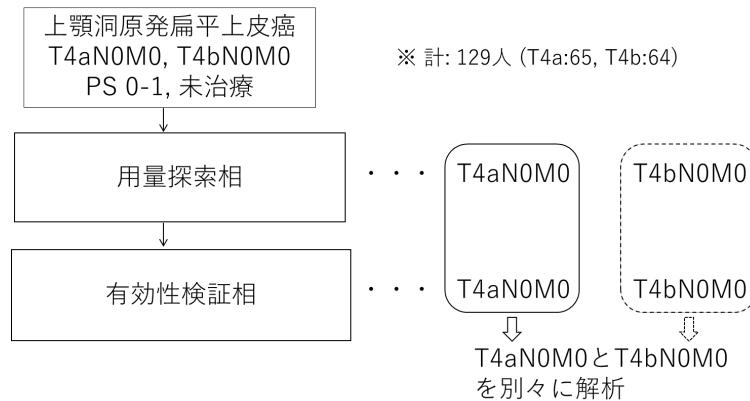
上顎洞扁平上皮癌 (MS-SCC) に対する標準治療は手術と術後放射線治療とされるが、手術は機能的・整容的な負担が大きい。上顎洞がんは主に顎動脈などの外頸動脈系で栄養されRADPLATの良い適応である。1999年以降、北海道大学病院で治療したMS-SCC新鮮例118例を後方視的に検討した。年齢中央値62歳 (37~83歳)、T4が82例 (68.6%) であった。観察期間中央値は5.8年で、5年全生存割合 (OS)、5年原発無再発生存割合はそれぞれ69.5%、59.4%で良好な制御が得られていた。急性期有害事象はGrade 3以上のものは63例 (53.4%) に認められ、白血球減少 (28.0%)、粘膜炎 (26.3%) が多くみられた。脳卒中の出現はなかった。腎障害 (血清クレチニン増加) はGrade 2が3例、Grade 3が1例に出現したが、すべてGrade 1以下に回復した。晩期有害事象 ($\geq$ Grade 3) は、眼障害19例 (16.1%)、顎骨壊死12例 (10.2%)、皮膚瘻孔1例 (0.8%)、脳壊死3例 (2.5%) が認められた。年齢、頸部リンパ節転移の有無、動注回数が予後に影響する因子であることが示唆された。

鼻前庭がんに対するRADPLAT

鼻前庭扁平上皮癌は極めて稀であるが、手術は外鼻の変形、あるいは欠損を生じ、整容的な後遺症は避けられない。当院でRADPLATにて治療を行った6例のうち5例は無再発生存し、整容的にも良好な結果が得られている。RADPLATは鼻前庭扁平上皮癌に対して有用な治療であると考えらる。

局所進行上顎洞がんに対するRADPLATの多施設共同試験：JCOG1212

局所進行上顎洞原発扁平上皮癌（T4aN0M0, T4bN0M0）を対象に、RADPLATの有効性と安全性を評価する臨床試験（JCOG1212）を行った（図2）。



2

図2. JCOG1212試験の概略

シスプラチン（1回投与量100mg/m²）の推奨投与回数は用量探索相で7回と決定し、有効性検証相に移行した。JCOG頭頸部がんグループの観察研究による手術群のT4aN0M0の3年OS 81.9%を基に期待3年OSを80%と仮定し、閾値3年OSを65%、 $\alpha=0.05$ （片側）、検出力80%とし、必要解析対象数は62人となった。2014年4月～2018年8月に用量探索相の患者を含め65人のT4aN0M0の患者が18施設から登録され、不適格の1人を除く64人が解析対象となった。主要エンドポイントである3年OSは82.8%で、3年OSの90%信頼区間が73.4%～89.2%で下限が65%を上回っており、事前の仮説を満たした（図3、4）。

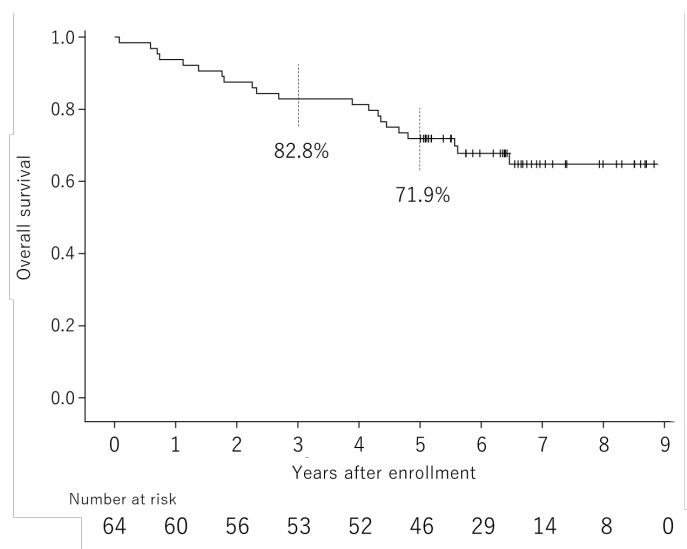


図3. JCOG1212試験 T4aN0M0(n=64) の生存曲線

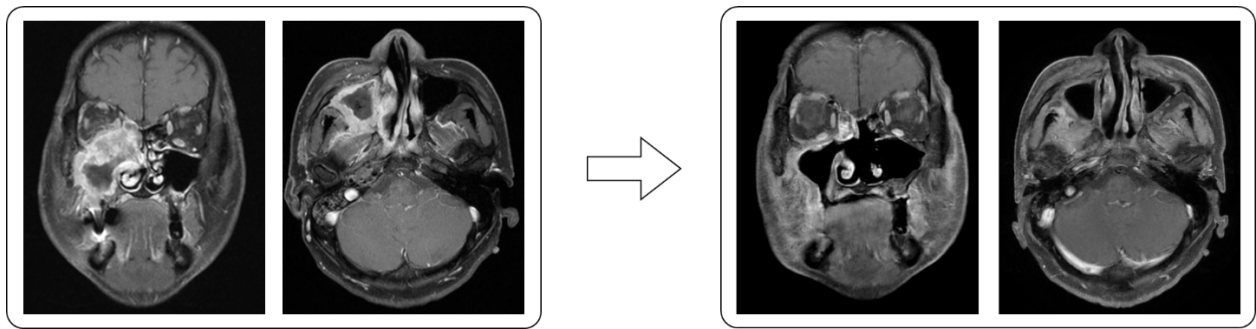


図4. 46歳男性（右上顎洞がんT4aN0M0）の治療前と治療完了後2カ月の造影MRI所見。
8年間、再発なく生存中。

急性期有害事象に関しては、粘膜炎（ $\geq$ Grade 3）、好中球減少症（ $\geq$ Grade 3）、クレアチニン値の上昇（ $\geq$ Grade 2）、聴力障害（ $\geq$ Grade 2）、および脳卒中（ $\geq$ Grade 2）が、それぞれ20.3%、14.1%、3.1%、3.1%、および1.6%の患者に観察された。また、血栓塞栓症による治療関連死（1人）があった。

本試験において、用量探索相で上顎洞がんに対する至適スケジュールを決定し、有効性検証相において、標準治療である手術のhistorical controlの3年OSと比較して良好な結果を示すことができた。RADPLATは手術と比べて整容性、機能性で優れ、治療関連死があったものの有害事象は許容範囲と考えられ、RADPLATを手術とならびT4aN0M0に対する新たな標準治療と位置付けた。

<参考資料>

【日経 BP の患者・家族向けサイト「がんナビ」】

眼球や頬の温存と治癒が期待できる局所進行上顎洞がんの RADPLAT：がんナビ

<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancernavi/report/202507/589267.html>

頭頸部外科医と IVR 医などの連携が重要な上顎洞がんの RADPLAT：がんナビ

<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancernavi/report/202507/589446.html>