

200937009B

厚生労働科学研究費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業
進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価
平成19～平成21年 総合研究報告書

平成22(2010)年3月
主任研究者 古川 侃
金沢大学

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書

平成21年 5月 25日

厚生労働大臣 殿

住 所 920-0922 石川県金沢市横山町17-14

フリガナ フルカワ ミツル
研究者 氏 名 古川 侃
(所属研究機関 金沢大学)



平成19年度から実施した厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進）に係る研究事業を完了したので、次のとおり報告する。

研究課題名（課題番号）：進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価（H19—医療—一般—012）

国庫補助金精算所要額：金 24,000,000円也（※研究期間の総額を記載すること。）
（うち間接経費 0円）

1. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書表紙（別添1のとおり）
2. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書目次（別添2のとおり）
3. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書（別添3のとおり）
4. 研究成果の刊行に関する一覧表（別添4のとおり）
5. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
（総合研究報告書の中に書式に従って記入すること。）

厚生労働科学研究費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業
進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価に関する研究
平成19～平成21年 総合研究報告書

平成22(2010)年3月
主任研究者 古川 侃
金沢大学

目 次

I. 総括研究報告
進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価に関する研究----- 3
古川 俣

II. 分担研究報告
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 8

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 17

別紙 ① 論文 ----- 10

別紙 ② 学会 ----- 12

厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業
総合研究報告書

進行頭頸部癌に対する漢方治療の有用性評価に関する研究
研究代表者 古川 亘 金沢大学 副学長

研究要旨

我が国は現在、高齢社会を迎え、頭頸部悪性腫瘍患者は、年々増加の傾向にある。この中で、進行頭頸部癌患者では予後の改善とともにQOLの重要性が叫ばれている。現在、QOLを向上させるために臓器を温存することを目的に放射線同時併用化学療法が行われているが、治療中の副作用やQOLが問題となる。漢方薬の一つである十全大補湯は、現代医学の薬剤では代替のできない、食欲不振の改善、体力気力の回復等のQOL改善、免疫能の改善という独特の作用機序を有する薬剤である。本研究では進行頭頸部癌に対する放射線同時併用化学療法における十全大補湯の臨床的有用性をエビデンスとすることを目的とする。研究方法としては進行頭頸部癌の放射線同同時併用化学療法に対する十全大補湯投与による多施設共同、無作為比較試験を行う。全国規模の研究であり、同じプロトコール研究を分担研究者と共に3年間施行し最終年度に結論を導いた。三年間の登録件数は（2009年10月31現在）64例である

研究分担者氏名・所属研究期間名及び所属

福田 聡	北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・ 頭頸部外科学分野
佃 守	横浜市立大学大学院医学系研究科頭頸部 ・生体機能病態医科学
甲能 直幸	杏林大学医学部耳鼻咽喉科学教室
鈴木 衛	東京医科大学耳鼻咽喉科
原田 保	川崎医科大学耳鼻咽喉科
井之口 昭	佐賀大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座

A. 研究目的

進行頭頸部癌では予後の改善とともにQOLが重要視され、QOLを向上

させるために臓器を温存する

目的に放射線同時併用化学療法が

行われているが、治療中の副作用、

QOLが問題となる。また、免疫能の

低下は予後に影響を与えると考え

られており、免疫能の維持も望まれ

ている。漢方薬の一つである十全大補湯は、現代医学の薬剤では代替できない、QOL、免疫能の改善の可能性を示す独特の薬剤であり、基礎研究においては免疫能の改善作用が報告されている。本研究では進行頭頸部癌の放射線同時併用化学療法におけるQOL、免疫能改善に対する臨床的有用性をエビデンスとすることを目的とする。

B. 研究方法

【試験対象者】

組織診あるいは細胞診により頭頸部癌であることが確認され、化学放射線同時療法が施行される。予定のStage III、IVA、IVB期の症例で、同意を取得できた下記の選考基準に合致した症例。

選考基準:

1) 食事の経口摂取が可能な症例

2) 活動性の重複癌のない症例

【試験デザイン】

インターネット登録方式を用いた無作為化群間比較対照試験

【試験方法】

1. 治療法

A群: 標準的治療 (標準的治療は特に制限しない) に十全大補湯を併用投与

B群: 標準的治療

2. 投与期間: 化学療法投与期間

3. 評価項目

客観的測定項目: 栄養状態、免疫状態、血液検査 [①体重 ②血清アルブミン ③PNI (予後栄養判定指数) ④CD4/CD8 ⑤赤血球数 ⑥血色素量 ⑦ヘマトクリット ⑧血小板数 ⑨白血球数 ⑩リンパ球数 ⑪好中球数 ⑫放射線治療及び化学療法による副作用 ⑬Performance status(PS),] 副作用の有無、治療完遂率

4. 調査予定数: A群、B群とも各50症例 計 100症例

【倫理面への配慮】

1) ヘルシンキ宣言の遵守

本試験はヘルシンキ宣言 (2000年 英国 エジンバラ改訂版) に基づく倫理的原則、本試験実施計画書を遵守して実施する。

2) 臨床試験審査委員会による審査・承認

本試験は予め医療機関の臨床試験審査委員会において本試験実施計画書の内容、試験責任医師および試験分担医師の適格性等について審査を受ける。

試験は臨床試験審査委員会が試験

の実施を承認した後に実施する。

実施時は同意説明文書を提示して十分なインフォームド・コンセント

を文書で得た患者に対して研究を実施する。

C 研究結果

本研究は、十全大補湯 (TJ-48) 投与群と非投与群の非盲検下での比較検討であり、参加医療機関全体の集計結果がこの医療機関の研究者に対するバイアスになることを回避するため、まず被験者の登録方法・割付においてはインターネット登録方式により、無作為にTJ-48投与群と非投与群の2群に割り付ける方法を採用した。登録は、ACRONET 社開発ソフトを利用しInternet Explorerに下記URL を入力し、ユーザー名、パスワードID を正しく入力し、システムにログインする。

研究中における安全管理のために、重篤な有害事象及び予測できない

新たな事象が発現した場合は、

試験責任医師又は分担医師は適切な処置を行うとともに病院長・臨床試験審査委員会に速やかに報告するよう周知した。

本件研究の目的である (TJ-48) の安全性、有効性の評価項目は、放射線照射および化学療法による副作用軽減効果を主要評価項目 (プライマリーエンドポイント) とし、副次的評価項目 (セカンダリーエンドポイント) として、①全身状態 (体重、栄養状態)、PS (Performance status)、②QOL (SF-36、EORTC QLQ C30)、③治療完遂率も調べることにした。

得られたデータは、金沢大学に提出し、集計並びに解析は、契約した第三機関に依頼する。度数・クロス表・平均・標準偏差・標準誤差・中央値・四分位点等の基本統計量を表示する。

①検定を行う場合、有意水準を原則5% とする。

②推定を行う場合、信頼計数を原則95% とする

尚、分類データについては主に Fisherの直接確率法を用い、順序データについては、主に2群の場合はWilcoxonの順位和検定を用いる。連続データについては、t検定の他、分散分析、回帰分析等の手法を適宜使用する。局所制御率の算出はKaplan-Meier法で行い、期間比較はlog-rank検定を行うこととした。

今年度は3年目で最終年であり、登録件数64件であった。その中で有効な38例で解析をおこなった

(1) 症例の背景

総登録症例は64例であったが、治療法の変更やデータの不備などのため、解析対象は38例であった。解析対象症例の平均年齢は62.8歳であり、性差は男性31例、女性7例であった。原発巣別では、鼻副鼻腔癌4例、口腔癌3例、中咽頭癌8例、下咽頭癌12例、喉頭癌11例であり、病期別では、Stage III12例、Stage IV-A23例、Stage IV-B5例であった。38例中18例が十全大補湯の非投与群、20例が投与群であった。

(2) 有害事象に関する検討

治療開始時のヘモグロビン値の有害事象グレード分類によるスコアは非投与群0.345、投与群0.519であった ($p=0.35$)。また、治療終了時のヘモグロビン値の有害事象グレード分類によるスコアは、非投与群1.037、投与群1.261であった ($p=0.30$)

ヘモグロビン値の有害事象グレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.067、投与群0.783であり、有意差を認めなかった ($p=0.59$)。

治療開始時の白血球数の有害事象グレード分類によるスコアは非投与群0.000、投与群0.000であった。

また、治療終了時の白血球数の有害事象グレード分類によるスコアは、非投与群0.444、投与群0.478であった ($p=0.92$)。白血球数の有害事象グレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.444、投与群0.478であり、有意差を認めなかった ($p=0.92$)。治療開始時の好中球数の有害事象グレード分類によるスコアは非投与群0.000、投与群0.000であった。また、治療終了時の好中球数の有害事象グレード分類によるスコアは、非投与群0.370、投与群0.217であった ($p=0.76$)。好中球数の有害事象グレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.370、投与群0.238であり、有意差を認めなかった ($p=0.85$)。

治療開始時の血小板数の有害事象グレード分類によるスコアは非投与群0.000、投与群0.037 ($p=0.30$)であった。また、治療終了時の血小板数の有害事象グレード分類によるスコアは、非投与群0.000、投与群0.130であった ($p=0.06$)。血小板数の有害事象グレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.000、投与群0.087であり、有意差を認めなかった ($p=0.12$)。

治療開始時のperformance statusのグレード分類によるスコアは非投与群0.045、投与群0.105 ($p=0.47$)であった。また、治療終了時のperformance statusのグレード分類によるスコアは、非投与群0.650、投与群0.778であった ($p=0.86$)。performance statusのグレード分類によるスコアの変化は、非投与群0.600、投与群0.667であり、有意差を認めなかった ($p=0.93$)。

(3) SF-36v2質問票によるQOL評価に関する検討

治療終了時スコアから治療開始時スコアを引いた差の変化量を非投与群、投与群の2群間で比較した。0-100得点法での8つの各下位尺度のスコアの変化量は、それぞれ非投与群と投与群において、「身体機能」尺度 (physical functioning: PF) では-11.75と-18.61 ($p=0.49$)、「日常役割機能 (身体)」尺度 (role-physical: RP) では-31.6と-21.4 ($p=0.33$)、「身体の痛み」尺度 (bodily pain: BP) では-26.3と-21.9 ($p=0.85$)、「全体的健康感」尺度 (general health perception: GH) では-6.3と-3.3 ($p=0.59$)、「活力」尺度 (vitality: VT) では-21.4と-14.6 ($p=0.24$)、「社会生活機能」尺度 (social functioning: SF) では-29.6と-22.4 ($p=0.52$)、「日常役割機能 (精神)」尺度 (role-emotional: RE) では-31.9と-23.7 ($p=0.52$)、「心の健康」尺度 (mental health: MH) では-13.3と-10.0 ($p=0.88$)であった。

国民標準値に基づいたスコアリング法 (Norm-based Scoring; NBS) での8つの各下位尺度のスコアの変化量は、それぞれ非投与群と投与群において、「身体機能」尺度 (physical functioning: PF_N) では-8.3と-13.1 ($p=0.53$)、「日常役割機能 (身体)」尺度 (role-physical: RP_N) では-17.2と-11.7 ($p=0.39$)、「身体の痛み」尺度 (bodily pain: BP_N) では-11.6と-9.7 ($p=0.85$)、「全体的健康感」尺度 (general health perception: GH_N) では-3.4と-1.7 ($p=0.60$)、「活力」尺度 (vitality: VT_N) では-10.5と-7.2 ($p=0.20$)、「社会生活機能」尺度 (social functioning: SF_N) では-15.6と-11.8 ($p=0.71$)、「日常役割機能 (精神)」尺度 (role-emotional: RE_N) では-16.3と-12.1 ($p=0.52$)、「心の健康」尺度 (mental health: MH_N) では-

7.0と-5.3 ($p=0.87$)であった。

(4) EORTC QLQ C-30質問票によるQOL評価に関する検討

治療終了時スコアから治療開始時スコアを引いた差の変化量を非投与群、投与群の2群間で比較した。「機能下位尺度」に属する6つの下位尺度のスコアの変化量は、それぞれ非投与群と投与群において、「身体」尺度 (physical functioning) では-11.4と-17.0 ($p=0.26$)、「役割」尺度 (role functioning) では-38.2と-27.5 ($p=0.40$)、「感情」尺度 (emotional functioning) では-4.4と-6.25 ($p=0.89$)、「認識」尺度 (cognitive functioning) では-10.8と-10.0 ($p=1.00$)、「社会」尺度 (social functioning) では-11.8と-5.0 ($p=0.19$)、「全般QOL」尺度 (global health status/QOL) では-20.8と-17.5 ($p=0.88$)であった。また、「症状下位尺度」に属する8つの会尺度のスコアの変化量は、それぞれ非投与群と投与群において、「疲労」尺度 (fatigue) では-20.8と-17.5 ($p=0.88$)、「嘔気・嘔吐」尺度 (nausea/vomiting) では15.7と9.2 ($p=0.44$)、「痛み」尺度 (pain) では22.5と25.8 ($p=0.99$)、「息苦しさ」尺度 (dyspnea) では13.7と11.7 ($p=0.87$)、「不眠」尺度 (insomnia) では23.5と11.7 ($p=0.35$)、「食欲不振」尺度 (appetite loss) では41.2と28.3 ($p=0.43$)、「便秘」尺度 (constipation) では2.0と-3.3 ($p=0.73$)、「下痢」尺度 (diarrhea) では15.7と5.0 ($p=0.16$)であった。「その他」に属する1つの下位尺度である「経済的影響」尺度 (financial problems) では5.9と6.7 ($p=0.72$)であった。

D 考察

進行頭頸部癌の標準的な治療は手術治療とされてきた。しかし手術は拡大切除を必要とすることが少なく、術後の機能障害が問題となる。とりわけ頭頸部においては、呼吸、嚥下、発声、など生命およびQOLを維持していくうえで重要な機能が影響を受けかねない。そのため、臓器温存を目指した化学放射線治療が模索されてきた。標準的な手術治療と化学放射線治療では生存期間に有意な差はない、化学放射線治療では標準治療に匹敵する生存率が得られる、などの報告があり、進行頭頸部癌における化学放射線治療は普及してきた。しかし化学放射線治療は有害事象を伴い、治療中のQOLが低下することも少なくない。

十全大補湯は、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振などに効能・効果を有する漢方製剤であるが、近年では、基礎研究における癌増殖・転移の抑制や臨床研究における大腸癌、肝臓癌再発抑制の可能性が示唆されるなど、抗腫瘍効果の報告もみられる。さらに、化学療法や放射線治療による消化器系・造血系における副作用を軽減する基礎および臨床研究の報告も散見される。

本研究では、十全大補湯の進行頭頸部癌における化学放射線治療の有害事象の軽減およびQOLの維持における有用性について検討した。統計学的には、血液毒性による有害事象、performance status、SF36v2質問票の各種下位尺度によるQOL、EORTC QLQ-C30質問票の各種下位尺度によるQOL、のいずれにおいても、十全大補湯の投与による有用性を認めなかった。頭頸部癌では亜部位により治療開始前の症状が大きく異なると思われる。本研究では、QOLに関しては質問票を用いて解析しているが、亜部位により、また

同一亜部位でも症例間で治療開始前からQOLスコアにバラツキを認めることがあった。そのため、治療前後のスコアの変化の幅の大きな症例と小さな症例が存在し、適切に評価されていなかった可能性がある。しかし、これは質問票形式での解析では不可避であり、症例数を重ねることにより解決すると思われる。一方、本研究では、化学放射線治療における化学療法の内容については参加施設に一任した。そのため、化学療法の種類が多岐にわたった点は否めない。具体的には、シスプラチン動注、シスプラチン静注、シスプラチン+5-FU+メソトレキセート静注、ネダプラチン+ドセタキセル静注、ドセタキセル+シスプラチン+5-FU静注、TS-1内服などであり、投与方法も通常量で3~4週ごとに行うものから少量で毎週行うものなど、さまざまであった。有害事象の発生やQOLの低下は、化学療法の種類により異なると思われる。そのため、これらを一括として解析した本研究では、適切に評価されたいなかった可能性がある。化学療法の内容をある程度統一することで解決されると思われるが、そのためには、参加各施設で同様に施行される、エビデンスのある化学療法が求められる。しかし進行頭頸部癌に対する治療の現況は、施設により手術を主にするもの、化学放射線治療を主にするもの、化学療法の内容も多岐にわたる、など施設間により大きな隔りがある。

E 結論

- ・ 進行頭頸部癌に対する化学放射線治療において、十全大補湯投与による血液毒性の軽減は、ヘモグロビン値、白血球数、好中球数、血小板数のいずれにおいても明らかではなかった。これは、非投与群においても強い毒性を示すことが少なかったことも一因と思われる。
- ・ 進行頭頸部癌に対する化学放射線治療において、十全大補湯投与によるperformance status (PS) の改善は明らかではなかった。これは、非投与群においてもPSの悪化が強くなかったことも一因と思われる。
- ・ 進行頭頸部癌に対する化学放射線治療において、十全大補湯投与によるQOLの維持は、二つの質問票(SF-36v2およびEORTC QLQ-C30)の各下位尺度による判定では明らかではなかった。統計学的有意差は得られないものの、いくつかの下位尺度(「活力」尺度など)では、十全大補湯による改善の傾向がうかがえた。
- ・ 化学放射線治療における化学療法の内容をある程度統一する必要があると思われた。エビデンスのある化学療法を見いだすことが急務であると考えられる。

F 健康危惧情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表
別紙参照 ①
2. 学会発表
別紙参照 ②

H. 知的財産権の出願・登録上況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1. Yoshizaki T, Wakisaka N, Muro S, Kondo S, Shimizu Y, Takahana T, Sanada J, Terayama N, Matsui O, Furukawa M.	Intra-arterial chemotherapy less intensive than RADPLAT with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study.	Ann Otol Rhinol Laryngol	116:	754-761	2007.
Mruono S, Nakanishi Y, Minami T, Matsui O, Furukawa M, Yoshizaki T	Intraarterial chemotherapy for laryngeal cancer via non-bifurcating carotid artery	Br J Radiol	82	e197-e199	2009.
Maruyama Y, Hoshida S, Furukawa M, Ito M	Effects of Japanese herbal medicine, Juzen-taiho-to, in otitis-prone children—a preliminary study	Acta Otolaryngol	129	14-18	2009
吉崎 智一, 塚谷 才明, 脇坂 尚宏, 室野 重之, 近藤 悟, 高仲 強, 古川 俣	急速動注化学療法による上顎洞癌治療—CD DP投与量との関連について—	頭頸部癌	33	434-438	2007
達富 真司, 古川 俣, 吉崎 智一	口腔底癌late T2・T3症例の化学療法・放射線治療	JOHNS	23	649-652	2007
Homma A, Oridate N, Suzuki F, Takaki S, Asano T, Yoshida D, Onimaru R, Nishioka T, Shirato H, Furukawa S	Superselektive High-dose Cisplatin Infusion with Concomitant Radiotherapy in Patients with Advanced Cancer of The Nasal Cavity and Paranasal Sinuses	Acta Otolaryngol	115	4705-4714	2009
Tsukuda M, Ishitoya J, Mikami Y, Matsuda H, Katori H, Horiuchi C, Kimura M, Taguchi T, Yoshida T, Nagao J, Sakuma Y, Toth G	Antiemetic effects of granisetron and dexamethasone combination therapy during cisplatin-containing chemotherapy for head and neck cancer	Int J Clin Oncol	14	337-343	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
8 Tsukuda M, Ishitoya J, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi T, Satake K, Kawano T, Takahashi M, Nishimura G, Kawakami M, Sakuma Y, Watanabe M, Shiono O, Komatsu M, Yamashita Y	Analysis of feasibility and toxicity of concurrent chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in elderly cases and/or cases with comorbidity	Cancer Chemotherapy Pharmacol	64	945-952	2009
9 Nishimura G, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Satake K, Taguchi T, Takahashi M, Kawakami M, Hanamura H, Watanabe M, Utsumi A:	The efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy for maxillary sinus squamous cell carcinoma patients.	Auris Nasus Larynx	36	547-554	2009.
10 Horiuchi C, Taguchi T, Yoshida T, Nishimura G, Kawakami M, Tanigaki Y, Matsuda H, Mikami Y, Oka T, Inoue T, Tsukuda M	Early assessment of clinical response to concurrent chemoradiotherapy in head and neck carcinoma using fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography	Auris Nasus Larynx	35	103-108	2008
11 秋定 健, 原田 保, 今井茂樹, 業天真之, 平岡 崇	超選択的動注化学放射線法における臓器・機能温存度の検討	頭頸部癌	34	80-85	2008
12 宇野雅子, 秋定 健, 栗飯原輝人, 西池季隆, 余田栄作, 今井茂樹, 原田 保	下咽頭癌進行例に対する超選択的動注療法と放射線同時併用療法の検討	頭頸部癌	34	540-543	2008
13 島津倫太郎, 田中 剛, 富山里那子, 倉富勇一郎, 井之口昭	頭頸部癌における放射線性唾液腺障害と味覚障害に対するCepharanthin効果の検討	日耳鼻	112	648-655	2009
Yoshida T, Tokashiki R, Itoh H, Nakamura K, Hiramatsu H, Tsukahara K, Shimizu S, Takada D, Okamoto I, Abe K, Suzuki M	A phase I-II study of bi-weekly docetaxel combined with radiation therapy for patients with cancer of the larynx/hypopharynx.	Jpn J Clin Oncol	137	641-6	2007
Tsukahara K, Yoshida T, Tokashiki R, Ito H, Hiramatsu H, Suzuki M	Useful combination of intra-arterial chemotherapy and radiation therapy for lateral oropharyngeal wall cancer	Acta Otolaryngol	128	578-82	2008

別紙 1

F 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshizaki T, Wakisaka N, Murono S, Kondo S, Shimizu Y, Takanaka T, Sanada J, Terayama N, Matsui O, Furukawa M: Intra-arterial chemotherapy less intensive than RADPLAT with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 116: 754-761, 2007.
- 2) Mruono S, Nakanishi Y, Minami T, Matsui O, Furukawa M, Yoshizaki T: Intraarterial chemotherapy for laryngeal cancer via non-bifurcating carotid artery. *Br J Radiol* 82: e197-e199, 2009.
- 3) Murono S, Hirota K, Kondo S, Wakisaka N, Furukawa M, Yoshizaki T: An extremely rare case of large Delphian node metastasis preceding primary laryngeal cancer. *Auris Nasus Larynx* 36: 614-617, 2009.
- 4) Maruyama Y, Arai K, Hoshida S, Yoneda K, Furukawa M, Yoshizaki T: Case of three delayed complications of radiotherapy: bilateral vocal cord immobility, esophageal obstruction and ruptured pseudoaneurysm of carotid artery. *Auris Nasus Larynx* 36: 505-508, 2009.
- 5) Maruyama Y, Hoshida S, Furukawa M, Ito M: Effects of Japanese herbal medicine, Juzen-taiho-to, in otitis-prone children--a preliminary study. *Acta Otolaryngol* 129: 14-18, 2009.
- 6) 吉崎 智一, 塚谷 才明, 脇坂 尚宏, 室野 重之, 近藤 悟, 高仲 強, 古川 亙: 急速動注化学療法による上顎洞癌治療—CDDP投与量との関連について—. *頭頸部癌* 33: 434-438, 2007.
- 7) 丸山 裕美子, 星田 茂, 伊藤 真人, 古川 亙: 小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の効果. *耳鼻臨床* 100: 127-132, 2007.
- 8) 達富 真司, 古川 亙, 吉崎 智一: 口腔底癌late T2・T3症例の化学療法・放射線治療. *JOHNS* 23: 649-652, 2007.
- 9) 吉崎 智一, 室野 重之, 脇坂 尚宏, 近藤 悟, 古川 亙: 上咽頭癌のクリニカルパス. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 80: 77-86, 2008.
- 10) Homma A, Oridate N, Suzuki F, Taki S, Asano T, Yoshida D, Onimaru R, Nishioka T, Shirato H, Fukuda S: Superselective High-dose Cisplatin Infusion with Concomitant Radiotherapy in Patients with Advanced Cancer of The Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: a Single Institution Experience. *Cancer* 115: 4705-4714, 2009
- 11) Oridate N, Homma A, Higuchi E, Suzuki F, Hatakeyama H, Mizumachi T, Furusawa J, Taki S, Furuta Y, Fukuda S: p53 expression in concurrent chemoradiotherapy with docetaxel for head and neck squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 36: 57-63, 2009
- 2) Oridate N, Homma A, Suzuki S, Nakamru Y, Suzuki F, Hatakeyama H, Taki S, Sakashita T, Nishizawa N, Furuta Y, Fukuda S: Voice-Related Quality of Life after Treatment for Laryngeal Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135: 363-368, 2009.
- 13) Sakashita T, Oridate N, Homma A, Nakamaru Y, Suzuki F, Hatakeyama H, Taki S, Sawamura Y, Yamamoto Y, Furuta Y, Fukuda S: Complications of Skull Base Surgery: An Analysis of 30 Cases. *Skull Base* 19: 127-132, 2009.
- 14) 本間明宏, 鈴木章之, 福田 諭: <総説>特集: 頭頸部腫瘍診療における論点—耳鼻口腔咽頭編—「舌癌T1-3症例の原発部位に対する治療法の選択は?—超選択的動注療法の立場から—」. *JOHNS* 25: 1503-1506, 2009.
- 15) 鈴木章之, 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木清護, 水町貴諭, 加納里志, 瀧重成, 稲村直哉, 鬼丸力也, 長谷川雅一, 白土博樹, 古田 康, 福田 諭: 喉頭・下咽頭癌に対する化学放射線療法後の救済手術. *頭頸部癌* 35: 344-349, 2009.
- 16) 鬼丸力也, 長谷川雅一, 安田耕一, 木下留美子, 白土博樹, 本間明宏, 折館伸彦, 福田 諭: 北海道大学病院での頭頸部癌に対する強度変調放射線治療の成績. *頭頸部癌* 35: 245-249, 2009.
- 17) Tsukuda M, Ishitoya J, Mikami Y, Matsuda H, Katori H, Horiuchi C, Kimura M, Taguchi T, Yoshida T, Nagao J, Sakuma Y, Toth G: Antiemetic effects of granisetron and dexamethasone combination therapy during cisplatin-containing chemotherapy for head and neck cancer: dexamethasone dosage verification trial. *Int J Clin Oncol* 14: 337-343, 2009.

- 18) Tsukuda M, Ishitoya J, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi T, Satake K, Kawano T, Takahashi M, Nishimura G, Kawakami M, Sakuma Y, Watanabe M, Shiono O, Komatsu M, Yamashita Y: Analysis of feasibility and toxicity of concurrent chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in elderly cases and/or cases with comorbidity. *Cancer Chemother Pharmacol* 64: 945-952, 2009.
- 19) Nishimura G, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Satake K, Taguchi T, Takahashi M, Kawakami M, Hanamura H, Watanabe M, Utsumi A: The efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy for maxillary sinus squamous cell carcinoma patients. *Auris Nasus Larynx* 36: 547-554, 2009.
- 20) Nishimura G, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi T, Takahashi M, Kawakami M, Watanabe M, Niho T, Abo H, Yamamoto S: Efficacy of concurrent chemoradiotherapy for T1 and T2 laryngeal squamous cell carcinoma regarding organ preservation. *Anticancer Res* 29: 661-666, 2009.
- 21) Taguchi T, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda H, Tanigaki Y, Horiuchi C, Nishimura G, Nagao J: Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with concurrent chemoradiotherapy. *Auris Nasus Larynx* 36: 199-204, 2009.
- 22) Horiuchi C, Taguchi T, Yoshida T, Nishimura G, Kawakami M, Tanigaki Y, Matsuda H, Mikami Y, Oka T, Inoue T, Tsukuda M: Early assessment of clinical response to concurrent chemoradiotherapy in head and neck carcinoma using fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *Auris Nasus Larynx* 35: 103-108, 2008.
- 23) 宇野雅子, 秋定 健, 栗飯原輝人, 西池季隆, 森田倫正, 原田 保, 業天真之, 今井茂樹: 下咽頭進行癌における超選択的動注化学放射線療法の臨床的検討. *頭頸部癌* 33: 35-38, 2007.
- 24) 秋定 健, 原田 保, 今井茂樹, 業天真之, 平岡 崇: 超選択的動注化学放射線法における臓器・機能温存度の検討. *頭頸部癌* 34: 80-85, 2008.
- 25) 秋定 健, 原田 保, 栗飯原輝人, 宇野雅子, 今井茂樹, 平塚純一, 平岡 崇, 熊倉勇美: 超選択的動注療法における摂食・嚥下機能の検討. *耳鼻と臨床* 54(補2): S179 - S188, 2008.
- 26) 宇野雅子, 秋定 健, 栗飯原輝人, 西池季隆, 余田栄作, 今井茂樹, 原田 保: 下咽頭癌進行例に対する超選択的動注療法と放射線同時併用療法の検討. *頭頸部癌* 34: 540-543, 2008.
- 27) 秋定 健, 福辻賢治, 原田 保: 超選択的動注化学療法における口腔・咽頭機能の検討. *口腔・咽頭科* 22: 161-166, 2009.
- 28) 宇野雅子, 秋定 健, 栗飯原輝人, 舘 俊廣, 福辻賢治, 原田 保: 口腔癌に対する超選択的動注化学放射線同時併用療法. *耳鼻咽喉科臨床* 102: 267-271, 2009.
- 29) 森 幸威, 西田直樹, 與田茂利, 福辻賢治, 兵行義, 柴田 大, 秋定 健, 原田 保: 局所進行上顎洞癌における超選択的動注化学療法を用いた三者併用療法の検討. *日本鼻科学会誌* 48: 123 - 127, 2009.
- 30) 永藤裕, 甲能直幸, 中村健大, 小柏靖直, 山内宏一, 丸山毅, 唐帆健浩: ハイリスク症例に対する外来TS-1併用化学放射線療法の検討. *頭頸部癌* 35: 127, 2009.
- 31) 永藤裕, 小柏靖直, 唐帆健浩, 甲能直幸: 咽頭・喉頭癌に対するTS-1放射線同時併用療法. *日本気管食道科学会会報* 60: 212, 2009.
- 32) Satoh S, Nakashima T, Watanabe K, Toda S, Kuratomi Y, Sugihara H, Inokuchi A: Hypopharyngeal squamous cell carcinoma bordering ectopic gastric mucosa "inlet patch" of the cervical esophagus. *Auris Nasus Larynx* 34: 135-139, 2007.
- 33) Kuratomi Y, Satoh S, Monji M, Shimazu R, Tanaka G, Yokogawa K, Inoue A, Inokuchi A, Katayama M: Serum concentrations of laminin $\gamma 2$ fragments in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 30: 1058-1063, 2008.
- 34) 門司幹男, 倉富勇一郎, 佐藤慎太郎, 草野謙一郎, 井之口昭: 喉頭内のリンパ管分布及び喉頭癌におけるラミニン $\gamma 2$ 鎖発現による検討. *喉頭* 20: 57-61, 2008.
- 35) 島津倫太郎, 田中 剛, 富山里那子, 倉富勇一郎, 井之口昭: 頭頸部癌における放射線性唾液腺障害と味覚障害に対するCepharanthin効果の検討. *日耳鼻* 112: 648-655, 2009.

36) Yoshida T, Tokashiki R, Itoh H, Nakamura K, Hiramatsu H, Tsukahara K, Shimizu S, Takada D, Okamoto I, Abe K, Suzuki M: A phase I-II study of bi-weekly docetaxel combined with radiation therapy for patients with cancer of the larynx/hypopharynx. *Jpn J Clin Oncol* 137: 641-6, 2007.

37) Tsukahara K, Yoshida T, Tokashiki R, Ito H, Hiramatsu H, Suzuki M: Useful combination of intra-arterial chemotherapy and radiation therapy for lateral oropharyngeal wall cancer. *Acta Otolaryngol* 128: 578-82, 2008.

別紙2
学会業績

脇坂 尚宏, 室野 重之, 近藤 悟, 辻 亮, 吉崎 智一, 古川 亙: シスプラチン動注化学療法後のTS-1補助化学療法に関するRetrospective Study 第25回北陸頭頸部腫瘍研究会 2007

Yoshizaki T, Horikawa T, Furukawa M. Inter-arterial chemotherapy with concurrent radiotherapy for resectable advanced head and neck squamous cell carcinoma. 第66回日本癌学会 2007

脇坂 尚宏, 室野 重之, 近藤 悟, 辻 亮, 吉崎 智一, 古川 亙: 頭頸部癌における動注化学療法と放射線療法の同時併用療法後のTS-1補助化学療法の有効性に関する検討 第31回日本頭頸部癌学会 2007

室野 重之, 近藤 悟, 脇坂 尚宏, 吉崎 智一, 古川 亙: 頸部リンパ節転移をねらった超選択的動注化学療法の効果 第31回日本頭頸部癌学会 2007

吉崎 智一, 古川 亙: 遊離皮弁による再建部に再発した頭頸部癌に対する動注化学療法 第69回耳鼻咽喉科臨床学会 2007

Fukuda S: <Symposium XII> Combined Multimodality treatment II 「Superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for head and neck cancer -focusing on advanced nasal cavity and paranasal sinuses-」. The First Congress of Asian Society of Head & Neck Oncology (ASHNO). Taipei, Taiwan, 2009. 9. 18-19

Fukuda S: <Key Note Lecture 1> Recent progress in head & neck oncology-Hokkaido University experience-. The Forthcoming Biannual Meeting of Korean Society for Head & Neck Oncology. Seoul, Korea, 2009. 11. 20

本間明宏, 鈴木章之, 瀧 重成, 折館伸彦, 福田 諭: <シンポジウム1> 頭頸部癌治療における化学放射線療法の役割「鼻副鼻腔癌治療における化学放射線療法の役割」. 第19回日本頭頸部外科学会. 名古屋, 2009. 1. 29-30

福田 諭: <ランチョンセミナー> 喉頭癌治療における化学療法の役割. 第21回日本喉頭科学会. 前橋, 2009. 3. 26-27

鈴木章之, 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木清護, 水町貴諭, 加納里志, 瀧 重成, 稲村直哉, 鬼丸力也, 長谷川雅一, 白土博樹, 古田 康, 福田 諭: <シンポ

ジウム1> 化学放射線療法後の救済手術—問題点とその対策—「喉頭下咽頭癌に対する化学放射線療法後の救済手術」. 第33回日本頭頸部癌学会・第30回頭頸部手術手技研究会. 札幌, 2009. 6. 10-12

本間明宏, 折館伸彦, 鈴木章之, 原 敏浩, 真栄田裕行, 加納里志, 水町貴諭, 瀧 重成, 稲村直哉, 古沢 純, 福田 諭: <シンポジウム> 第一部 化学放射線治療「下咽頭がんに対する超選択的動注化学療法」. 第2回喉頭機能温存治療検討会. 東京, 2009. 11. 7

Homma A, Suzuki F, Taki S, Mizumachi T, Kano S, Oridate N, Fukuda S: Rapid Superselective Cisplatin Infusion with Concomitant Radiotherapy for Base of Tongue Cancer. In: 1st Meeting of European Academy of ORL-HNS. Mannheim, Germany, 2009. 6. 27-30

Furuta Y, Oridate N, Homma A, Matsumura M, Ohtani F, Fukuda S: Total laryngectomy after CRT using PMM interposition graft. In: AAO-HNSF Annual Meeting & OTO EXPO. San Diego, CA, USA, 2009. 10. 4-7

瀧 重成, 本間明宏, 鈴木章之, 水町貴諭, 加納里志, 稲村直哉, 佐藤宏紀, 福田 諭, 鬼丸力也, 長谷川雅一, 西岡 健, 木下留美子, 安田耕一, 白土博樹: 鼻副鼻腔癌に対する超選択的動注療法と放射線療法の同時併用療法. 第35回北海道頭頸部腫瘍研究会. 札幌, 2009. 2. 14

加納里志, 折館伸彦, 本間明宏, 鈴木清護, 鈴木章之, 原 敏浩, 水町貴諭, 瀧 重成, 中村絃子, 稲村直哉, 佐藤宏紀, 北尾恭子, 福田 諭: 放射線化学療法による口腔内合併症に対する口腔ケアの効果の検討. 第199回日本耳鼻咽喉科学会北海道地方部会. 札幌, 2009. 3. 15

瀧 重成, 本間明宏, 折館伸彦, 鈴木清護, 鈴木章之, 原 敏浩, 水町貴諭, 福田 諭, 鬼丸力也, 長谷川雅一, 白土博樹: 喉頭癌に対する超選択的動注併用放射線療法の治療成績. 第33回日本頭頸部癌学会・第30回頭頸部手術手技研究会. 札幌, 2009. 6. 10-12

長田貴之, 熊井正貴, 山田武宏, 笠師久美子, 鈴木章之, 本間明宏, 福田 諭, 菅原 満, 井関 健: 頭頸部放射線治療において使用される鎮痛薬と腫瘍部位の関連性に関する後ろ向き観察研究. 第3回日本緩和医療薬学会. 横浜, 2009. 10. 17-18

加納里志, 折館伸彦, 本間明宏, 鈴木清護, 鈴木章之, 原 敏浩, 水町貴諭, 稲村直哉, 福田 諭: 当科における中咽頭癌症例の検討. 第15回北日本頭頸部

癌治療研究会. 仙台, 2009. 10. 24

佃 守: シンポジウム 頭頸部癌 治癒を目指した治療戦略 頭頸部進行癌の集学的治療 第47回日本癌治療学会総会 10. 22, 2009 横浜

佃 守: 頭頸部癌の最近の診断と治療 第200回日本耳鼻咽喉科学会北海道地方部会10. 18, 2009 札幌

佃 守: 頭頸部癌の診断と治療 第86回日本耳鼻咽喉科学会和歌山地方部会 7. 12, 2009 和歌山

佃 守: 頭頸部癌治療の現況と問題点 第33回日本頭頸部癌学会 6. 11, 2009 札幌

佃 守: 頭頸部癌に対する多角的治療戦略 “Overview” Head and Neck Taxotere Board Meeting 7. 18, 2009 東京

佃 守: 頭頸部癌治療の現況 第4回北摂耳鼻咽喉科疾患研究会 6. 27, 2009 大阪

佃 守: 頭頸部がんの診断と治療の現況 第54回川崎市耳鼻咽喉科セミナー 6 4, 2009 川崎

Tsukuda M. Hitt R, Posner MR, Cucherat M, Paccagnella A, Nole F, Lefebvre J-L, Chan ATC, Vokes EE, Vermorken JB: Docetaxel-based induction chemotherapy (ICT) in locally advanced head and neck cancer (LAHNC): A meta-analysis of randomized controlled trials using indirect comparisons. 33rd ESMO Congress, Stockholm, 12 September 2008

佃 守: セミナー 頭頸部癌における放射線化学療法の変遷と現状 第32回日本頭頸部癌学会 6. 11, 2008 東京

Tsukuda M: Symposium Recent advanced in chemotherapy and chemoradiotherapy for the lung and bronchoesophageal tumor recent chemoradiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer in our institutes. 15th world congress for bronchoesopagology April 1, 2008 Tokyo

佃 守: 頭頸部癌の集学的治療 第7回東海頭頸部化学療法研究会 10. 25, 2008 名古屋

秋定 健、原田 保、西池季隆、栗飯原輝人、宇野雅子: 頭頸部癌に対する超選択的動注化学放射線療法における機能温存度の検討. 第108回日本耳鼻咽喉科学会総会 平成19年5月17~19日, 金沢

小坂史郎、西池季隆、與田茂利、栗飯原輝人、宇野雅子、秋定 健、原田 保: 当科における過去10年間の深頸部感染症の検討. 第33回中国四国地方部会連合学会 平成19年6月2~3日, 徳島

秋定 健、原田 保、栗飯原輝人、宇野雅子、今井茂樹、業天真之: 超選択的動注化学放射線療法における構音、摂食、嚥下機能の検討. 第31回日本頭頸部癌学会 平成19年6月13~15日, 横浜

宇野雅子、秋定 健、栗飯原輝人、西池季隆、業天真之、今井茂樹、原田 保: 下咽頭癌進行例に対する超選択的動注化学療法と放射線同時併用療法の検討. 第31回日本頭頸部癌学会 平成19年6月13~15日, 横浜

秋定 健、原田 保、宇野雅子: 下咽頭癌、喉頭癌に対する超選択的動注化学放射線療法における構音・摂食・嚥下機能の検討. 第59回日本気管食道科学会総会 平成19年11月1~2日, 群馬

秋定 健、原田 保: 超選択的動注療法における摂食・嚥下機能の検討. 第31回日本嚥下医学会総会・学術講演会 平成20年2月8~9日, 横浜

秋定 健、宇野雅子、栗飯原輝人、原田 保: 超選択的動注化学療法を施行した頭頸部癌症例の長期的観察. 第109回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 平成20年5月15~17日, 大阪

森 幸威、秋定 健、宇野雅子、栗飯原輝人、原田 保: 進行上顎癌における超選択的動注化学療法併用放射線治療の検討. 第109回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 平成20年5月15~17日, 大阪

宇野雅子、栗飯原輝人、西池季隆、秋定 健、原田 保: 頭頸部癌転移・再発例に対するTS-1外来化学療法法の検討. 第109回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 平成20年5月15~17日, 大阪

宇野雅子、秋定 健、栗飯原輝人、業天真之、今井茂樹、原田 保: 口腔癌に対する超選択的動注化学療法と放射線同時併用療法の臨床的検討. 第32回日本頭頸部癌学会 平成20年6月11~13日, 東京

秋定 健、原田 保、栗飯原輝人、宇野雅子、今井茂樹、業天真之: 放射線治療後の下咽頭・喉頭癌に対する超選択的動注療法法の検討. 第32回日本頭頸部

癌学会 平成20年6月11～13日, 東京

Akisada Takeshi, Uno Masako, Harada Tamotsu:
An organ-preserving superselective intra-arterial and systemic chemoradiotherapy for advanced head and neck cancers. International Union Against Cancer UICC 08 World Cancer Congress, 27-31 August 2008, Geneva, Switzerland

Uno Masako, Akisada Takeshi, Aihara Teruhito, Harada Tamotsu: Superselective intra-arterial chemoradiotherapy with docetaxel in patients with advanced hypopharyngeal cancer. International Union Against Cancer UICC 08 World Cancer Congress, 27-31 August 2008, Geneva, Switzerland

秋定 健、福辻賢治、原田 保: 超選択的動注療法による口腔機能の検討 第21回日本口腔・咽頭科学会 平成20年9月11～12日, 鹿児島

宇野雅子、秋定 健、栗飯原輝人、原田 保: 高齢進行頭頸部癌患者に対するTS-1併用放射線化学療法 第46回日本癌治療学会 平成20年10月30～11月1日, 名古屋

秋定 健、原田 保、宇野雅子: 下咽頭癌、喉頭癌に対する超選択的動注による臓器・機能温存療法 第60回日本気管食道科学会 平成20年11月6～7日, 熊本

秋定 健、原田 保、栗飯原輝人、宇野雅子: 動注化学放射線療法施行例における頸部郭清術の検討。第110回日本耳鼻咽喉科学会総会 平成21年5月14-16日, 東京

秋定 健、原田 保、栗飯原輝人、宇野雅子、平塚純一、今井茂樹、余田栄作: 動注療法による臓器・機能温存度および生命予後の長期的観察。第33回日本頭頸部癌学会 平成21年6月10-12日, 札幌

秋定 健、原田 保、福辻賢治: 口腔・中咽頭・・・期に対する動注化学放射線療法の治療成績。第22回日本口腔・咽頭科学会 平成21年9月10-11日, 和歌山

秋定 健、原田 保、福島久毅、舘 俊廣: 局所進行外耳道扁平上皮癌に対する動注化学放射線療法の検討。第19回日本耳科学会 平成21年10月8-10日, 東京

秋定 健、原田 保、熊倉勇美: 動注療法施行頭頸部患者におけるカプサイシンを用いた咳反射の検討。第54回日本音声言語医学会 平成21年10月15-16日 福島

秋定 健、原田 保、宇野雅子、森 幸威: 下咽頭癌、喉頭癌stage・・・に対する超選択的動注による臓器・機能温存療法。第61回日本気管食道科学会 平成21年11月5-6日, 横浜

宇野雅子、秋定 健、原田 保: 80歳以上の高齢者進行喉頭・下咽頭癌症例の検討。第61回日本気管食道科学会 平成21年11月5-6日, 横浜

佐藤慎太郎、倉富勇一郎、島津倫太郎、門司幹男、鈴木久美子、田中剛、横川恭子、井之口昭: 喉頭癌・咽頭癌に対するCDDP併用またはTS-1併用化学放射線療法の比較検討 第108回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2007/5/17-18

佐藤慎太郎、田中剛、倉富勇一郎、井之口昭: 頸部リンパ節転移を伴わず肺転移を生じた舌紡錘細胞癌の1例 第31回日本頭頸部癌学会 2007/6/13-15

田中剛、倉富勇一郎、佐藤慎太郎、門司幹男、島津倫太郎、井之口昭: 頭頸部扁平上皮癌における血中ラミニン γ 2鎖濃度の臨床的意義—ラミニン γ 2鎖組織の発現との比較検討— 第31回日本頭頸部癌学会2007/6/13-15

佐藤慎太郎、鈴木久美子、島津倫太郎、倉富勇一郎、井之口昭: 当科における大唾液腺原発の上皮筋上皮癌症例の検討 第32回日本頭頸部癌学会 2008/6/11-13

門司幹男、倉富勇一郎、井之口昭: 当科における喉頭癌の検討 第60回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会 2008/11/6-7

井上明子、鈴木久美子、倉富勇一郎、井之口昭: 鼻腔・涙嚢に再発した上咽頭癌の一例 第95回日本耳鼻咽喉科学会佐賀県地方部会学術講演会 2008/12/13

佐藤慎太郎、倉富勇一郎、島津倫太郎、門司幹男、鈴木久美子、草野謙一郎、田中剛、横川恭子、井上明子、井之口昭: 当科で加療を行った顎下腺癌症例の検討 第19回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会 2009/1/29-30

門司幹男、倉富勇一郎、井之口昭: 化学放射線療法40 Gyでの治療効果判定に基づく進行喉頭癌の治療とその成績 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2009/5/14-16

横川恭子、倉富勇一郎、門司幹男、鈴木久美子、佐藤慎太郎、井之口昭、徳丸直朗:化学放射線療法40Gy
時点での中途評価に基づく下咽頭癌の治療とその成績
第33回日本頭頸部癌学会 2009/6/10-12

鈴木久美子、斎藤真貴子、倉富勇一郎、井之口昭:上
顎洞形質細胞腫の1症例第48回日本鼻科学会学術講
演会 2009/10/1-3

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Intra-arterial Chemotherapy Less Intensive Than RADPLAT With Concurrent Radiotherapy for Resectable Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Study

Tomokazu Yoshizaki, MD; Naohiro Wakisaka, MD; Shigeyuki Muro, MD;
Satoru Kondo, MD; Yoshinori Shimizu, MD; Tsuyoshi Takanaka, MD;
Jun-ichiro Sanada, MD; Noboru Terayama, MD; Osamu Matsui, MD;
Mitsuru Furukawa, MD

Objectives: This study was designed to evaluate the efficacy and feasibility of our intra-arterial chemotherapy protocol with a lower amount and frequency of cisplatin delivery than in RADPLAT for the treatment of resectable advanced head and neck cancer.

Methods: Fifty-one patients with advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, or larynx were included in this prospective study. The patients were treated with 3 courses of cisplatin (100 mg at 1 treatment, intra-arterial) and sodium thiosulfate (28 g at 1 treatment, intravenous) once every 2 weeks during concurrent radiotherapy (66 to 70 Gy, 2 Gy per fraction, daily for 5 days over 7 weeks). Nodal metastases larger than 3 cm in diameter were treated with an additional 50 mg of cisplatin. The patients with less than 50% tumor reduction after 40 Gy and 2 courses of chemotherapy were treated with surgery.

Results: The protocol was completed for 49 patients. All living patients had a minimum follow-up period of 2 years. Including the 3 patients with salvage surgery, local disease-free control was achieved in 39 patients (80%). For 36 patients (73.5%), disease-free primary organs were preserved at 2 years after treatment. Locoregional disease-free control for 2 years was obtained for 38 patients (77.6%), in 30 of them without salvage surgery. The patients treated with surgery had an overall survival rate similar to that of the patients with a complete response (80% and 84.6%, respectively). The patients with a partial response had a worse prognosis (40%; $p = .0069$).

Conclusions: This treatment regimen is feasible and effective for advanced resectable head and neck cancer.

Key Words: chemoradiotherapy, chemotherapy, head and neck cancer, intra-arterial chemotherapy, laryngeal cancer, salvage surgery.

INTRODUCTION

The concurrent use of chemotherapy, mostly cisplatin-based chemotherapy, with radiotherapy has been shown to improve the overall survival, as well as local control, in patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).¹⁻³ To overcome the chemoradioresistance of a tumor, supradose cisplatin infusion via superselective intra-arterial chemotherapy (SSIAC) was introduced.⁴⁻⁶ However, the superiority of the treatment method, namely, surgery versus chemoradiation, has long been a matter of debate.^{1,7-9} Because salvage surgery for postchemoradiation patients is accompanied by a significantly higher probability of morbidity, the identification of chemoradioresistant patients is quite important.^{10,11} Unfortunately, a recent investi-

gation into tailor-made treatments demonstrates that we are still far from being able to predict the treatment results for chemoradiation, and thus it is still difficult to identify the candidates for surgery who would have a poor response to chemoradiation.

The striking results of RADPLAT against advanced HNSCC were first reported by Robbins et al^{7,12} in 1994. During the past decade, the number of institutions treating advanced HNSCC with RADPLAT or a RADPLAT-mimicking protocol has been increasing, with a high success rate. Therefore, the original protocol of Robbins et al^{7,12} was also applied in our pilot study to treat patients with advanced HNSCC. The original protocol consisted of 4 courses of weekly administration of cisplatin (150 mg/m² 4 times in total) concomitant with radiother-

From the Divisions of Otolaryngology (Yoshizaki, Wakisaka, Muro, Kondo, Shimizu, Furukawa) and Radiology (Takanaka, Sanada, Terayama, Matsui), Graduate School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan.

Correspondence: Tomokazu Yoshizaki, MD, Division of Otolaryngology, Graduate School of Medicine, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920-8641, Japan.

apy. However, in our study following the protocol of Robbins, a substantial number of patients were unable to tolerate the treatment long enough to successfully complete the regimen (unpublished data). We therefore hypothesized that relatively smaller tumors in advanced HNSCCs may be treated with lower doses of cisplatin. As a result, a treatment using a lower dose of cisplatin than that in RADPLAT was planned, with the aim of identifying a less toxic, but sufficiently efficient, treatment regimen to preserve the organ for technically resectable, but functionally unresectable, HNSCC. As the use of surgical treatment or chemoradiotherapy for the treatment of resectable stage III or IV disease remains controversial, generally the treatment for poor responders during the protocol tends to be changed to surgery.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of our modified protocol of RADPLAT (the Kanazawa regimen).

PATIENTS AND METHODS

Patient Characteristics. According to the patient selection for RADPLAT, untreated HNSCC patients with clinical stage II to IVB disease (International Union Against Cancer tumor-node-metastasis system, 1997) who were not likely to be successfully treated with radiotherapy alone, and/or who were predicted to have a poor functional outcome following surgical treatment, such as severe disarticulation, severe dysphagia, and/or complete loss of phonation, were eligible for this study. For example, patients with T2 disease, but mostly T3 disease, such as transglottic laryngeal cancer without vocal fold fixation, were included in this study (Table 1).

As resectability tends to be a somewhat obscure concept, in this study the criteria for resectability were defined as follows. An invasion of the primary tumor and lymph node metastasis into the carotid artery, prevertebral fascia, or skull base were both considered unresectable. The tumors were regarded as resectable if the total extirpation of the tumor with a negative surgical margin was possible by reconstructive surgery with a conventional free flap, such as the forearm, jejunum, or rectus abdominis.

The other requirements included a performance status (Eastern Cooperative Oncology Group) of 0 to 2, a white blood cell count of more than 3,500/mm³, a platelet count of more than 100,000/ μ L, a bilirubin level of more than 1.5 mg/dL, aspartate transaminase and alanine transaminase levels of less than 3 times the normal upper limit, an albumin level of more than 3 g/dL, a creatinine clearance of more than 60 mL/min, a prothrombin time of less than 16 seconds, and a partial thromboplastin

TABLE 1. PATIENT CHARACTERISTICS

Patients	49
Age (y; mean \pm SD)	61.2 \pm 13.8
Gender	
Male	45
Female	4
Primary site	
Pharynx	5
Oral cavity	7
Larynx	25
Hypopharynx	12
TNM classification	
Tumor	
2	13
3	18
4	18
Node	
0	20
1	7
2a	3
2b	15
2c	4
3	0
Stage	
2	5
3	13
4a	31
4b	0

time of less than 35 seconds. The exclusion criteria included a history of stroke, severe arteriosclerosis, or arrhythmia. Before the start of the therapy, all patients signed an informed consent document approved by our institutional review board.

Treatment. Before the present study, we assessed the infusion dose of cisplatin and the schedule for the treatment of patients with advanced resectable stage III and IV head and neck cancer. Ten patients were randomly treated with either 150 mg or 100 mg of cisplatin. One of the 5 patients in the 150-mg group required a tracheostomy after the infusion of cisplatin because of airway edema. Aside from this event, there was no significant difference between the two cohorts in terms of response rate or adverse effects (complete response rate, 80%; no grade 4 toxicity in either group). Therefore, in our institution, the dose of cisplatin safely infused without local edema has been determined to be 100 mg, and the interval for chemotherapy has been set at 2 weeks (unpublished data).

A schematic drawing of the treatment regimen is shown in Fig 1. All patients received the first phase irradiation of once-a-day 2 Gy per fraction, to a cumulative dose of 40 Gy. The response of the tumor was evaluated on the basis of endoscopy and