



Title	肝癌の治療におけるballoon catheterを用いたcisplatin two route infusion therapyについて-主として一次効果と副作用に関して-
Author(s)	小野原, 信一; 園田, 俊秀; 小山, 隆夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1984, 44(5), p. 700-706
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16101
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肝癌の治療における balloon catheter を用いた cisplatin

two route infusion therapy について

—主として一次効果と副作用について—

鹿児島大学医学部放射線医学教室（主任：篠原慎治教授）

小野原信一 園田 俊秀 小山 隆夫 小林 尚志
内山 典明 山口 和志 篠原 慎治

（昭和59年1月9日受付特別掲載）

（昭和59年3月1日最終原稿受付）

Two Route Infusion Therapy of Cisplatin using Balloon Catheter for Primary Liver Cancer

—With Special Reference to its Provisional Effects and Side Effects—

Shinichi Onohara, Toshihide Sonoda, Takao Oyama, Hisashi Kobayashi,
Noriaki Uchiyama, Kazushi Yamaguchi and Shinji Shinohara
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Research Code No. : 514.4

Key Words : Primary liver cancer, Balloon occlusion, Hepatic infusion, Two route infusion therapy, Cisplatin

Nineteen patients of primary liver cancer were treated with the method of two route infusion therapy of Cisplatin using balloon catheter. Cisplatin (50–100 mg) was infused slowly into the hepatic artery over a 30 minutes period under the interception of blood flow at the level of proper hepatic artery by the balloon catheter (Arterial Route). Sodium thiosulfate, mannitol, Nauzelin and large amount of fluid were also injected intravenously (Venous Route) for the purpose of reducing the toxicity of Cisplatin. Consequently, excellent response of tumor reduction was achieved in 3 of 16 patients (19%) and good response was obtained in 6 of 16 patients (38%) by infusion of Cisplatin. Decrease of AFP level was also noted in 4 of 9 patients (44%). With regard to the toxicity, alimentary symptom (vomiting, nausea) was noted about the half of the infusions and increase of BUN level, hepatic enzyme level and myelosuppression were recognized temporally in small numbers. In conclusion, our method is considered to be advantageous in the treatment of primary liver cancer, but it seems that the further improved method in regard with administration of Cisplatin will be still remained.

I. 緒 言

Cisplatin は1965年 Rosenberg ら¹⁾によって発見された抗癌剤で、最近泌尿生殖器の悪性腫瘍などに広く使用され²⁾、その優れた抗腫瘍効果が注目されるようになった反面、骨髄抑制、腎障害などの重篤な副作用もあり³⁾、使用上の問題点も伴

なっている。

肝腫瘍に対する Cisplatin の効果については、少数例ながら市田ら⁴⁾が one-shot 動注療法の良好な治療成績を報告している。一方では Cisplatin の拮抗剤である sodium thiosulfate (以下 STS と略す) の静注を併用するいわゆる two route

infusion method を、鷺出ら⁵⁾はラット膀胱腫瘍に、Uozumi ら⁶⁾はラットの転移性肝癌に、また木場ら⁷⁾はヒトの肝癌について検討し、その抗腫瘍効果を損なうことなく副作用の低減化がはかられることを報告している。

われわれは、Cisplatin による肝癌治療に際しての two route infusion method に注目し、balloon catheter を用いて肝動脈の血流遮断下に Cisplatin の動注療法を実施したので、本法による治療成績および副作用に関して文献的考察を加え報告する。

II. 対象および方法

(1) 対象 (Table 1)

検討対象は1982年7月～1983年9月までの15カ月間に当科にて Cisplatin の two route infusion therapy を実施した原発性肝癌19症例で、手術・剖検にて確診の得られたもの以外に、AFP や血管造影などで臨床的に診断したものも検討に加えた。男女比は15対4、年齢は47～74歳にわたり平均60.2歳である。動注回数は1回実施が17例と大半を占めており、その他2回が1例、4回が1例である。

(2) 実施方法 (Fig. 1)

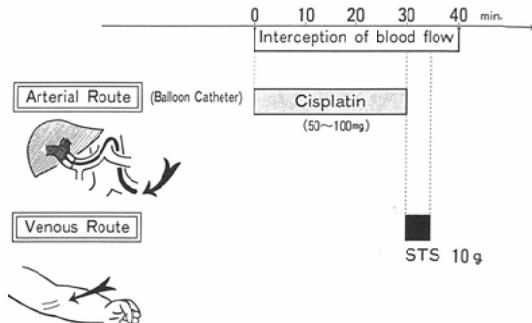


Fig. 1 Tow Route Infusion Method

Fig. 1 に two route infusion method の概要を示した。まず動注経路としては、4.8～6 F.の double lumen balloon catheter を Seldinger 氏法により sheath を介して大腿動脈から挿入し、腹腔動脈まで進めた後、呼吸運動と血流を利用して固有肝動脈まで誘導した。静注経路としては、肘静脈にテフロン針を留置し、24時間持続点滴とした。薬剤投与は、balloon の inflation による肝動脈の血流遮断後、50～100mg の Cisplatin (プリストルマイヤーズ提供) を30分間を要して緩徐に肝動脈内へ注入した。Cisplatin の動注にひきつづいては、拮抗剤である STS 10g を約5分間にて静注

Table 1 List of patients

Pt. No.	Age/Sex	No. of Courses	Total dosage	Reduction rate of tumor size	AFP	Following therapy
1	74/M	4	270 mg	81%	↓	chem.
2	60/F	1	100	60		emb.
3	67/F	1	100	54		emb.
4	56/M	1	100	39		chem.
5	47/M	1	100	38		emb.
6	65/M	1	100	33		emb.
7	58/M	1	100	30		emb.
8	52/M	1	100	27	→	emb.
9	59/M	1	100	22	↓↓	chem.
10	57/M	2	200	17	→	chem.
11	60/M	1	75	15	→	chem.
12	68/M	1	75	0		chem.
13	51/M	1	50	0		op.
14	51/M	1	100	0	↓↓	emb.
15	70/F	1	100	0	→	emb.
16	58/M	1	100	-25		emb.
17	70/F	1	100	-		chem.
18	49/M	1	100	-	↓	chem.
19	72/M	1	100	-	↑	chem.

emb.=embolization, op.=operation, chem.=systemic chemotherapy

し、その後 balloon を deflate させて catheter を抜去した。また、術前術後にかけて約4,000mlの大量輸液と mannitol 投与により尿量の維持をはかるとともに、Nauzelin の併用も行なった。

(3) 検討方法

治療効果に関しては、動注2~3週にて follow-up angiography を実施して腫瘍縮小効果を判定するとともに、 AFP 値の推移についてもみてみた。一方、副作用に関しては、自覚症状についてチェックするとともに、骨髄機能の面では白血球・赤血球・血小板、肝機能としては GOT・GPT・LDH、腎機能としては BUN・Creatinine などについて毎週これらを観察し、異常値の出現頻度および経時的な検査値の推移に関して検討を加えた。

III. 結 果

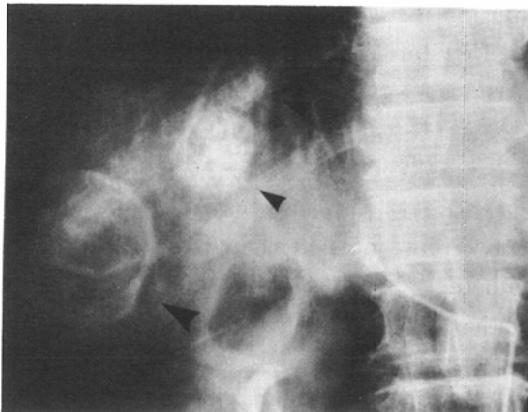
(1) 腫瘍縮小効果 (Table 2) : 動注前後の血管造影像上で、腫瘍の長径と短径を指標として面積縮小率を算出し、50%以上のものを著効、49~20%を有効、19%以下を無効として判定した。判定可能であった16例中、著効は3例(19%)、有効は6例(38%)で、両者をあわせると有効率は57%となり、無効と判定したものは7例(44%)であった。

ここで、本動注療法を4回実施し著効の得られた症例を供覧する。

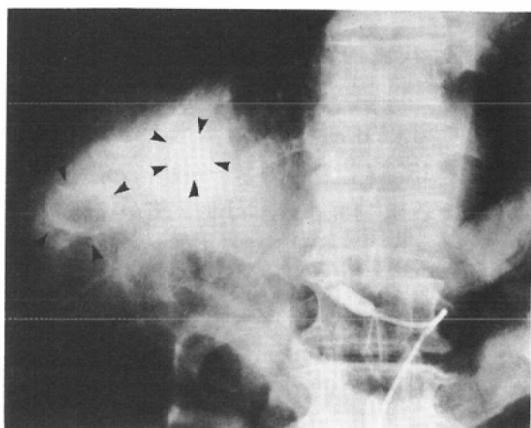
症例は肝右葉の肝細胞癌で、動注前の血管造影像では Fig. 2(a) に示す如く、 $6.5 \times 5.5\text{cm}$ の主病巣と2個の娘病巣(矢頭)を認め、本法により Cisplatin を3回計170mg動注した。その結果、動注後には Fig. 2(b) に示す如く、動注前に比較して縮小率は81%と著明な効果を示した。本例はこ

Table 2 Reduction of tumor size

No. of cases		
excellent :	3	(19%)
good :	6	(38%)
Poor :	7	(43%)
total	16	(100%)
Criteria	excellent : reduction rate $\geq 50\%$ good : " 20~49% poor : " $\leq 19\%$	



(a) Angiogram before the infusion of cisplatin shows three tumor stainings. The largest one measures about 6.5cm in diameter.



(b) Follow up angiography after 3 times infusion of cisplatin demonstrates a marked shrinkage of the tumor stainings (reduction rate: 81%).

Fig. 2 Balloon occlusion hepatic arteriography of case 1.

の後更に本法による治療を1回追加し経過を観察中であるが、15ヵ月後の現在生存中である。

(2) AFP 値の推移：動注前に AFP が高値であったもののうち、動注前後で AFP 値の変動を観察できた症例は9例であった。動注前値を100とし、動脈塞栓療法または手術を実施する以前の AFP 値の動注による変動を観察すると、Fig. 3 に示すようになった。また、これら9例において動注後2~4週の平均 AFP 値を前値と比較し、50%以下の減少を著減(↓↓), 51~80%の減少を

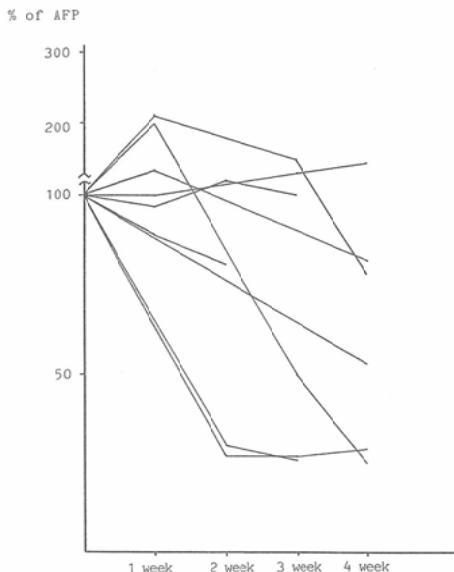


Fig. 3 Changes in AFP level after infusion of Cisplatin

減少(↓), 20%以上のconstantな増加を増加(↑), 上記以外のものを不变(→)として評価した。その結果、動注後にAFP値に明らかな減少をみたものは4例(44%)で、不变4例(44%)であり、増加を認めたものは1例であった(Table 1)。

(3) 副作用 (Table 3) :

(a) 自覚症状；19例におけるべ23回の動注

Table 3 Side effect

(a) Symptomatic

Nausea & vomiting	52%	(12/23)
loss of appetite	43%	(10/23)
fever	4%	(1/23)
abdominal pain	4%	(1/23)

(b) Laboratory data

Hepatic		
GOT ↑ (>2×)	26%	(6/23)
GPT ↑ (>2×)	26%	(6/23)
Hematologic		
WBC ↓ (<2×10 ³ /mm ³)	13%	(3/23)
RBC ↓ (<250×10 ⁶ /mm ³)	4%	(1/23)
Platelet ↓ (<8×10 ⁴ /mm ³)	6%	(1/17)
Renal		
BUN ↑ (>30 mg/dl)	13%	(3/23)
Creatinine ↑ (>2 mg/dl)	4%	(1/23)

において恶心・嘔吐は12回(52%)をかぞえ、食思低下は10回(43%)にみられ、その他発熱1回(4%), 腹痛1回(4%)が認められたが、耳鳴・難聴・腎不全などはみとめられなかった。

(b) 検査所見；GOT・GPTでは動注前の2倍以上の増加、白血球では $2000/\text{mm}^3$ 、赤血球では $250 \times 10^6/\text{mm}^3$ 、血小板では $8 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下となったもの、またBUN, Creatinineではそれぞれ30mg/dl, 2mg/dl以上のものを異常としてとりあげると、肝機能ではGOT・GPTの上昇を認めたものは6回(26%)をかぞえ、骨髄機能では白血球減少3回(13%), 赤血球減少1回(4%), 血小板減少1回(6%)であり、一方腎機能についてはBUN上昇は3回(13%), Creatinine上昇が1回(4%)にみられたが、これらの大半は一過性で、重篤な副作用は経験しなかった。

(c) 検査所見の推移；骨髄機能(赤血球・白血球・血小板)、肝機能(GOT・GPT・LDH)、腎機能(BUN・Creatinine)などの各検査値の推移について、動注前の値を基準とした増減を平均してFig. 4に示した。末梢血液像を指標とした骨髄機能においては白血球数の一過性上昇は認められたものの、赤血球数・血小板数では有意の減少はみられず、骨髄機能への影響は小さいものと思われ、肝機能については、GOTで約100単位、GPTで約50単位の上昇が施行後2日目をピークとして認められ、概ね2~3週間にて回復する傾向がみられ、一方腎機能については経時的観察で特記すべき変化を認めなかった。

IV. 考 案

Cisplatinのtwo route infusion methodはCisplatinを局所動脈内に注入し、抗腫瘍効果の増強をはかるとともに、一方ではその拮抗剤であるSTSを静脈内に投与することにより全身的な副作用を防止するという目的から、1982年馬場ら⁷⁾により開発された方法である。また、balloon catheterを用いての抗癌剤動注療法は、高濃度の抗癌剤を腫瘍組織に長時間停留させることを目的として1981年山田ら⁸⁾によって考案され、肝癌・骨盤内悪性腫瘍などに良好な成績が得られている^{8,9)}。

われわれは肝癌治療に際し、これらtwo route

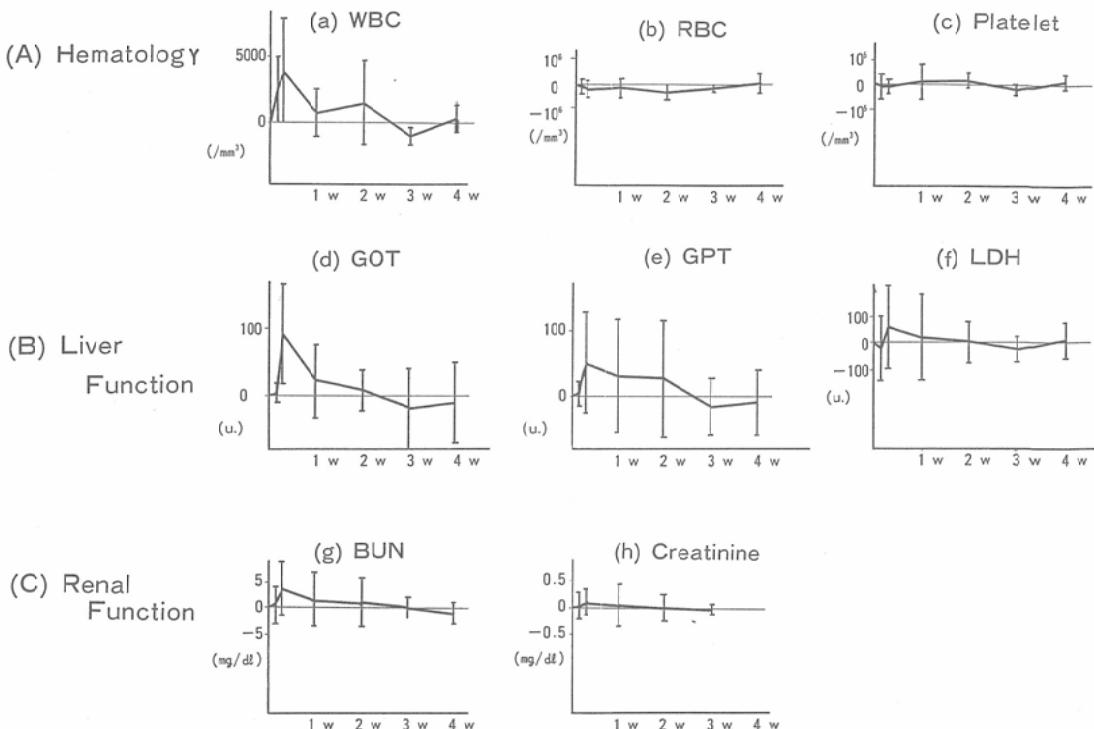


Fig. 4 Influence on laboratory data

infusion method と balloon 動注法とを組みあわせることによって、抗腫瘍効果の更なる増強をはかると同時に全身的副作用の低減化をめざしたものである。Cisplatin の balloon 動注法は、Cisplatin が投与される肝動脈の血流が balloon によって一時的に遮断されるため、肝動脈により supply される腫瘍組織にはきわめて高濃度の抗癌剤を停滞させ得るのに対し、門脈が多くの血流を供給している正常肝組織に到達する抗癌剤は門脈血流により速やかに wash out されるという利点を有し、動注法としては合理的な考えに基づいたものである¹⁰⁾。

われわれの本法による治療効果に関しては followup angiography 像上20%以上の縮小効果がみられたものは16例中9例(57%)であったが、われわれの症例の大部分が Cisplatin 単独の1回投与であったことを考慮すると、肝癌に対しある程度の腫瘍縮小効果が得られたのではないかと考えている。今回本法を4回にわたり施行して81%の縮小効果が得られ15ヵ月後の現在生存中の症例

を経験しているところから、本法の施行回数をふやすことにより更に治療効果の増強もはかり得るのではないかと考察している。

一方、Cisplatin の副作用として種々のものが報告されているが³⁾、比較的高頻度でみられるものとしては消化器症状、骨髄機能障害及び腎機能障害などが指摘されている。このうち腎機能障害軽減の目的にて、Hayes ら¹¹⁾、Jager ら¹²⁾は大量輸液やmannitol を併用して良好な治療成績を報告しており、われわれはこれらに加えて、Cisplatin の拮抗剤であるSTSを使用したtwo route infusion method を併用することにより、全身的な副作用の軽減を試みたが、悪心・嘔吐52%，白血球減少13%，Creatinine 上昇4%などを認めた。これをSTS非使用の場合と比較してみると、川井ら²⁾は嘔気89%，白血球減少22%，Creatinine 上昇12%，細川ら¹³⁾は悪心・嘔気97%，白血球減少28.9%，Creatinine 上昇5.4%，桐山ら¹⁴⁾は悪心・嘔気94%，白血球減少22%，Creatinine 上昇0%と報告しており、これらに比較して、Creatinine

上昇についてはSTS使用の有無による差を認めず、本法の腎素性低減効果に関しては断定しがたい結果と考えられたが、消化器症状や白血球を指標とした骨髓抑制の発生率については、本法によるものが他の報告より低率であり、ある程度の副作用低減効果が得られたのではないかと考えられた。

ところで、Cisplatin動注のtarget organである肝臓に関しては、GOT・GPTの異常を26%に認め、これは一般の全身投与の場合に比較して高率であるが、肝動脈内投与であることを考えると当然の結果とも考えられた。しかしCisplatin動注による肝障害の程度は、爾後の治療に対する肝予備能という面でも重要なfactorであり、われわれのGOT・GPT・LDHに関する経時的な観察では施行後2日目をピークとして上昇し、2～3週間にて動注前の値に復する傾向を認めた。従ってこれらの結果より、本法施行後2～3週間の間隔をおくことにより本法による治療をくり返してゆくことも可能ではないかと考察している。

以上、今回われわれが実施した肝癌に対するballoon catheterを用いたCisplatin two route infusion therapyの検討結果では、ある程度の抗腫瘍効果と副作用の低減効果を得ることができたものと思われたが、まだ充分に満足のできるレベルに達しているとはいい難く、今後の改善の余地も残されているものと考えられた。今後はこれらの結果をふまえてSTSの投与時期、投与量などにも検討を加えるとともに、Cisplatinの頻回動注、大量投与なども実施してゆきたいと考えている。

V. 結語

肝癌19例に対して、balloon catheterによる血流遮断下にCisplatinのtwo route infusion therapyを実施した結果、治療効果としては、腫瘍縮小率20%以上の有効例が57%(9/16)に得られ、AFPの減少は44%(4/9)に認められた。

副作用では、消化器症状が約50%，肝機能の面ではGOT・GPTの上昇が26%に認められ、骨髓抑制や腎機能異常も少數例に認められたものの、すべて一過性であった。また、これらの検査値の

経時的推移は、骨髓機能、腎機能に関しては概ね著変は認められず、肝機能では動注2日目をピークとして、GOT・GPTの一過性上昇が認められ、これらは2～3週間にて回復する傾向が認められた。

本論文の要旨は第42回日本医学放射線学会総会(昭和58年4月)、第21回日本癌治療学会総会(昭和58年10月)において発表した。

文献

- 1) Rosenberg, B., Van Camp, L. and Krigas, T.: Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205: 698-699, 1965
- 2) 川井 博: Cis-diamminedichloroplatinum (II), の泌尿生殖器腫瘍に対するPhase II Study. 癌と化学療法, 9: 433-442, 1982 (共同研究)
- 3) Von Hoff, D.D., Schilsky, R., Reichert, C.M., Reddick, R.L., Rozenweig, M., Young, R.C. and Muggia, F.M.: Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treatment Reports*, 63: 1527-1531, 1979
- 4) 市田隆文, 紺田健彦, 柴田 貢, 青山圭一, 康山俊学, 窪田芳樹, 株井俊三郎, 稲土修嗣, 中野 譲, 井上恭一, 佐々木博: 肝腫瘍に対するCDDP(シスプラチニン)大量動注 one shot療法の検討. 日本消化器病学会雑誌, 79: 1800, 1982
- 5) 鶩山和幸, 魚住二郎, 馬場恒男: Cis-diamminedichloroplatinum(II)とその拮抗剤 Sodium Thiosulfateの組み合せを用いた2経路注入法によるラット膀胱腫瘍の化学療法. 日本泌尿器科学会雑誌, 73: 287-293, 1982
- 6) Uozumi, J., Sagiya, K., Taniguchi, S., Iwamoto, Y., Aoki, K. and Baba, T.: "Two route infusion chemotherapy" using cis-diamminedichloroplatinum (II) and its antidote, sodium thiosulfate, for metastatic liver tumors in rats. *jpn. J. Surg.*, 12: 456-462, 1982
- 7) 木場文男, 辻 秀男, 安部良二, 麻生 宰, 宮崎 総一郎, 白坂千秋, 竹内義彦, 有水信哉, 和田哲哉, 内田一郎, 秋吉 賢, 馬場恒男: 肝癌(原発性および転移性)に対する2径路注入方式動注化疔法の試み. 癌と化学療法, 10: 1684-1690, 1983
- 8) 山田龍作, 山口真司, 中塙春樹, 中村健治, 佐藤守男, 小林伸行, 高島澄夫, 三軒久義: 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. 日本医学会誌, 41: 894-896, 1981
- 9) 高島澄夫, 山田龍作, 中塙春樹, 佐藤守男, 小林伸行, 中村健治, 山口真司: 肝動脈に対するbal-

- loon-occlusion angiography の応用. 肝臓, 22 :
第17回日本肝臓学会総会抄録集, 1631, 1981
- 10) 小野原信一, 小山隆夫, 内山典明, 小林尚志, 園田俊秀, 山口和志, 大山三郎, 篠原慎治 : Balloon occlusion hepatic angiography—肝内腫瘍性病変と胆嚢の描出能について—. 日本医学会誌, 43 : 905—912, 1983
- 11) Hayes, D.M., Cvitkovic, E., Golbey, R.B., Scheniner, E., Helson, L. and Krakoff, I.H. : High dose cis-platinum diammine dichloride - Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer, 39 : 1372—1381, 1977
- 12) Jager, R.D., Longeval, E. and Klastersky, J. : High dose cisplatin with fluid and mannitol-induced diuresis in advanced lung cancer : A phase II clinical trial of the EORTC lung cancer working party (Belgium). Cancer Treat-
- ment reports, 64 : 1341—1346, 1980
- 13) 細川 勉, 伊藤治英, 田中忠夫, 一戸喜兵衛, 山田良隆, 鈴木雅洲, 矢嶋 聰, 森 俊彦, 高見沢裕吉, 関谷宗英, 坂元正一, 川名 尚, 陳 瑞東, 高田道夫, 竹内久彌, 秋谷 清, 原 捷平, 原謙, 竹内正七, 金沢浩二, 吉沢浩志, 友田 豊, 太田正博, 服部専英, 八神喜昭, 水野金一郎, 小池皓式, 鈴置洋三, 戸谷良造, 三輪 是, 杉本 修, 藤本 昭, 土居莊之助, 東條伸平, 岩崎正憲, 関場 香, 河野一郎, 岡崎裕行, 小川重男, 濱戸真理子, 河本義之, 滝 一郎, 塚本直樹, 岩坂 剛, 山辺 徹, 中島久良, 吉田至誠 : 卵巣悪性腫瘍に対する cisplatin の phase II study. 日癌治, 17 : 31—40, 1982
- 14) 桐山畜夫, 添田朝樹 : 睾丸腫瘍の化学療法 特にシスプラチニ療法について. 癌と化学療法, 9 : 397—414, 1982