



Title	悪性腫瘍に対するCDDP動注療法の合併症について
Author(s)	藤善, 史人; 井上, 裕喜; 池田, 耕治 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(7), p. 928-933
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17300">https://hdl.handle.net/11094/17300</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 悪性腫瘍に対する CDDP 動注療法の合併症について

鹿児島大学医学部放射線医学教室

藤善 史人	井上 裕喜	池田 耕治	堀 晃
佐竹 光夫	永露 巖	宮園 信彰	矢野 武志
小野原信一	内山 典明	小林 尚志	中條 政敬

（平成3年8月5日受付）

（平成3年11月11日最終原稿受付）

### Complications of Arterial Infusion of CDDP for Treatment of Malignant Neoplasms

Fumito Fujiyoshi, Hiroki Inoue, Koji Ikeda, Akira Hori, Mitsuo Satake,  
Iwao Eiro, Nobuaki Miyazono, Takeshi Yano, Shinichi Onohara,  
Noriaki Uchiyama, Hisashi Kobayashi and Masayuki Nakajo  
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

---

Research Code No. : 514.4, 620.9

---

Key Words : Complication, Arterial infusion, CDDP,  
Angiotensin II

---

Arterial infusion of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) is an effective therapy for malignant neoplasms.

Severe complications after this therapy in 298 patients with malignant tumors were reviewed in our institute from March 1982 to August 1989. Arteries infused with CDDP and the number of infusions were as follows: bronchial artery (a.) 277, hepatic a. 153, internal iliac a. 51, femoral or popliteal a. 15, lumbar a. 6, pulmonary a. 5, esophageal a. 3 and intercostal a. 3. Eight cases of severe complications were encountered: 3 of esophageal ulcer, 3 of spinal paralysis, and one each of mediastinitis and toe necrosis. The arteries responsible for complications were the bronchial a. in 3 cases of esophageal ulcer and 2 of spinal paralysis, intercostal a. in one of spinal paralysis, esophageal a. in one of mediastinitis and popliteal a. in toe necrosis. Complication rates were 2.7% (8/298 cases) and 1.5% (8/518 infusions). Angiotensin II was infused in 6 of 8 of the cases with complications. The complication rate was 2.9% (6/209 infusions) in the group with CDDP and angiotensin II and 0.6% (2/309 infusions) in the group with CDDP only.

Arterial infusion of CDDP, especially combined with angiotensin II, should be done in consideration of the arteries responsible for such complications.

#### 緒 言

Cisplatinum（以下 CDDP）は Rosenberg らが開発した白金元素を主剤とする錯塩のアルキル化剤であり<sup>1)</sup>、最近では全身化学療法剤として使用されるとともに動注用の抗癌剤として各種の悪性

腫瘍に対し頻用されている。

我々の施設においても、チオ硫酸ナトリウム（以下 STS）の静脈内点滴注入と Angiotensin II（以下 ATII）の動脈内混和注入さらにバルーンカテーテルによる血流遮断を組み合わせた方法を用

いて、抗腫瘍効果の増強と副作用の軽減に努力を積み重ね、原発性肝臓癌<sup>2,3)</sup>・原発性肺癌<sup>4)</sup>・原発性膀胱癌<sup>5)</sup>におけるCDDP動注療法の有用性について報告してきた。今回、CDDP動注療法による比較的重篤な合併症を気管支動脈・固有食道動脈・肋間動脈・膝窩動脈への動注後に認めたので報告する。

#### 検討対象及び方法

1982年3月から1989年8月までにCDDP動注を施行した悪性腫瘍患者298例(総動注回数518回)を対象とした。年齢は16歳から82歳(平均59.4歳)、男女比は165:133であった。

動注方法としては、セルジンガー法にて腫瘍の栄養動脈を選択した後、腫瘍血管床の大きさを目安にCDDPの1回投与量を40~200mgに調節

Table 1 List of the arteries infused with CDDP and the number of cases, infusions and complications

Infusion arteries	Number of cases	Number of infusions
Bronchial a.	145(5)	277(5)
Hepatic a.	83	153
Internal iliac a.	34	51
Femoral or popliteal a.	14(1)	15(1)
Lumbar a.	6	6
Pulmonary a.	5	5
Internal thoracic a.	5	5
Esophageal a.	3(1)	3(1)
Intercostal a.	3(1)	3(1)
Total	298(8)	518(8)
Percentage of complication	2.7%	1.5%

( ) : Number of complications

し、5mg/minの速度で注入した。

ATIIを併用し昇圧動注を施行した症例では、患者の血圧をモニターしながらCDDPと混和したATIIを1~7μg/minで動注した。STSは動注開始と同時に末梢静脈より点滴注入した。

#### 結果

Table 1に各CDDP動注血管に対する動注症例数と動注回数及びそれに対する合併症数を示す。Table 2に各動注血管ごとのATII併用の有無と合併症の頻度を示す。全体としての合併症の頻度は、総症例298例中8例(2.7%)、総動注回数518回中8回(1.5%)であった。ATII併用の有無でみると、ATII併用群209回中6回(2.9%)、非併用群309回中2回(0.6%)とATII併用群で合

Table 2 Infusion arteries and rate of Complication

Infusion Arteries	*Rate of complication		
	**ATII (+)	**ATII (-)	Total
Bronchial a.	5/55	0/222	5/277
Esophageal a.	—	1/3	1/3
Intercostal a.	—	1/3	1/3
Femoral or popliteal a.	1/4	0/11	1/15
Hepatic a.	0/107	0/46	0/153
Internal iliac a.	0/41	0/10	0/51
Internal thoracic a.	0/2	0/3	0/5
Pulmonary a.	—	0/5	0/5
Lumbar a.	—	0/6	0/6
Total	6/209	2/309	8/518
Percentage of complication	2.9%	0.6%	1.5%

\* : Number of complications/Number of infusions

\*\* : Angiotensin II

Table 3 Summary of cases with complication in which CDDP was arterially infused

Case	Age/Sex	Diagnosis	Infusion artery	Dose/Infusion		**Complication
				*ATII(μg)	CDDP(mg)	
1.	59/F	Pulmonary ca.	Bronchial a.	200	150	Esophageal ulcer
2.	67/M	Pulmonary ca.	Bronchial a.	100	100	Esophageal ulcer
3.	73/M	Pulmonary ca.	Bronchial a.	100	150	Esophageal ulcer
4.	75/M	Pulmonary ca.	Bronchial a.	20	100	Spinal paralysis
5.	77/M	Pulmonary ca.	Bronchial a.	20	100	Spinal paralysis
6.	74/M	Pulmonary ca.	Intercostal a.	(-)	50	Spinal paralysis
7.	69/M	Esophageal ca.	Esophageal a.	(-)	75	Mediastinitis
8.	22/F	Osteosarcoma	Popliteal a.	50	200	Toe necrosis

\*AngiotensinII

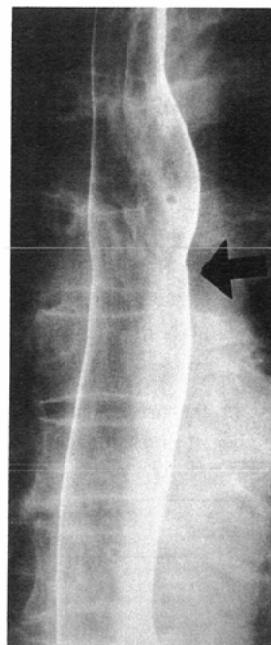
\*\*Onset time: Case 1-7; first infusion, Case 8; second infusion

併症の頻度が高い傾向がみられた。動注血管別にみた発生頻度は投与回数に差があるため単純には比較できないものの、気管支動脈277回中5回(1.8%), 固有食道動脈3回中1回(33%), 肋間

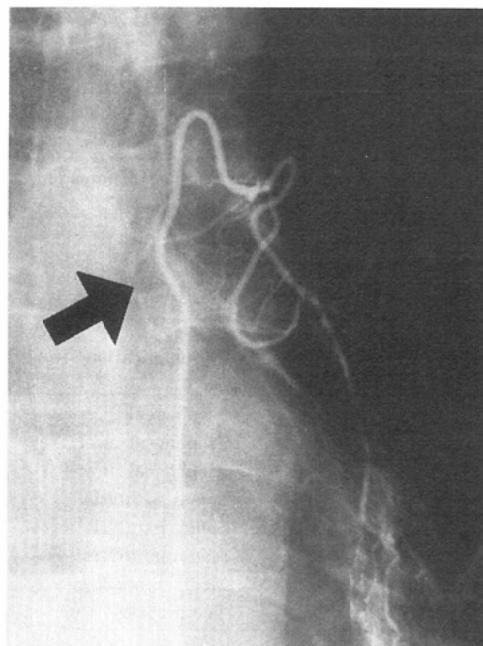
動脈3回中1回(33%)と全合併症8例のうち7例(88%)が胸部大動脈から分岐する血管への動注時に認められた。肝動脈・内腸骨動脈・肺動脈・内胸動脈・腰動脈からの動注時には合併症は経験



(a)



(b)



(c)

Fig. 1 Esophageal ulcer (Case 1). Esophagogram taken 7 days after the therapy (a) shows an ulcerative lesion in the left wall of I<sub>m</sub> (arrow). In esophagogram taken one month later (b), the ulcer was confirmed to be healed by oral administration of anti-ulcer agents (arrow). Arterial phase of left bronchial arteriogram taken at the bronchial arterial infusion (c) shows an esophageal or mediastinal branch (arrow) in the same place that the ulcer occurred.

しなかったが、大腿動脈及び膝窩動脈からの動注15回中1回(6.7%)に合併症を認めた。

Table 3に合併症をきたした症例のまとめを示す。CDDPやATIIの一回投与量と合併症の頻度との間に関連性は認められなかった。

発生した合併症としては、気管支動脈からの動注時に食道潰瘍を3例・脊髄麻痺2例を、肋間動脈で脊髄麻痺を、固有食道動脈で縦隔炎を、膝窩動脈で足趾の壊死をそれぞれ1例に経験した。

#### 症例供覧

症例1) 食道潰瘍(Table 3・Case 2). 67歳、男性(Fig. 1).

左下肺野の病巣部(原発性肺癌・腺癌)に対して左気管支動脈からCDDP 100mg, ATII 100 $\mu$ gを20分間で動注した。動注翌日から嚥下痛を訴え、動注7日後の食道X線検査(Fig. 1a)にてIm領域左側壁に約3.5cmの潰瘍所見が認められた。この後約1ヵ月間の抗潰瘍剤の投与で潰瘍はほぼ消失した(Fig. 1b)。動注時の気管支動脈造影像では食道枝・縦隔枝と思われる吻合枝が描出されている(Fig. 1c)。

症例2) 脊髄横断麻痺(Table 3・Case 5). 77歳、男性。

右上肺野の病巣部(原発性肺癌・腺癌)に対して右気管支動脈よりCDDP, ATIIを動注中に背部痛を訴えたため、総投与量CDDP 75mg, ATII 15 $\mu$ gで中止、動注直後から両上肢の筋力低下が認められ、脊髄横断麻痺と診断された。動注時の気管支動脈造影像では前脊髄動脈が描出されていた。

症例3) 右第1趾壊死(Table 3・Case 8). 22歳、女性(Fig. 2).

脛骨近位部の病巣(骨肉腫)に対する右膝窩動脈からの初回動注(CDDP 100mg)より16日後の2回目動注(下行膝動脈からCDDP 100mg、膝窩動脈からCDDP 100mg、下腿部の駆血帯による圧迫とATII 50 $\mu$ g併用)の翌日より右下腿の浮腫が出現、さらに2週後には右第1趾の壊死をきたし、下腿の切断を余儀無くされた。2回目動注3日後の膝窩動脈造影像で後脛骨動脈の閉塞と血管壁の不整(Fig. 2)及び背側中足動脈の閉塞が認められた。



Fig. 2 Necrosis of the right first toe (Case 3). Popliteal angiogram taken 3 days after the second infusion demonstrates the wall of blood vessels was irregular and the posterior tibial artery was occluded.

#### 考 察

血管造影時の造影剤注入、あるいはその直後に行われる抗癌剤動注療法・各種塞栓物質によるtranscatheter arterial embolizationに際して、食道潰瘍や肝膿瘍など種々の合併症が起こることは以前より多数の報告にみられ様々な検討が成されている<sup>6)~17)</sup>。

我々は原発性肝臓癌・原発性肺癌・原発性膀胱癌などに対して、山田らの開発したballoon occluded arterial infusion法<sup>18)</sup>にATIIによる昇圧化学療法を組み合わせた血流遮断下CDDP昇圧動注療法を行い、良好な成績を得ている。しかし治療例の増加に伴い、CDDP及びATIIの作用に起因すると思われる合併症も認められている。自験例における合併症のうち8例中7例が胸部大動脈より分岐する血管からの動注後に認められるが、この事実はこれらの血管の近接臓器との吻合の複雑さを示すものである。即ち、食道潰瘍3例は気管支動脈から分岐する食道枝へ、脊髄横断

麻痺 3 例は気管支動脈・肋間動脈から分岐する脊髄枝・Adamkiewicz artery へ抗癌剤が流入したための合併症と考えられた。また固有食道動脈からの動注に際しても縦隔枝との吻合が関与したと思われる縦隔炎が認められた。

肺癌に対する気管支動脈内抗癌剤注入療法 bronchial arterial infusion (以下 BAI) や喀血に対する気管支動脈塞栓術後の重篤な合併症としては脊髄麻痺<sup>10)17)</sup>や食道潰瘍<sup>11)~13)</sup>が有名である。これらは血管解剖学的因素、即ち気管支動脈と肋間動脈が共通幹として認められる事実や食道枝・縦隔枝・心横隔枝との吻合が認められる事実に基づくものである。右気管支動脈が肋間動脈と共に幹である頻度は、鈴木ら<sup>19)</sup>によると 84.4%、西澤ら<sup>13)</sup>によると 80% (左気管支動脈・肋間動脈共通幹も含む) であり、さらに左右気管支動脈共通幹は鈴木らは 32.5%、河西ら<sup>20)</sup>は 34.4% と報告している。食道枝に関しては、鈴木ら<sup>12)</sup>は気管支動脈造影における食道枝強度描出は左気管支動脈で 21.0%，右気管支動脈で 5.7%，左右共通幹で 17.5% に認められ、また固有食道動脈に関しては気管支動脈と共に幹を成すものは食道枝強度描出例中 27.3% で、その殆どが左気管支動脈から出ていたと報告し、さらに気管支動脈造影上食道枝の描出が明らかでなかったにもかかわらず BAI で食道合併症を伴った例をあげ、注意を喚起している。我々の検討においても、明らかな食道枝の描出がなかったにもかかわらず食道潰瘍を合併した症例を経験した。Adamkiewicz artery の 75% は左第 9~12 肋間動脈から分岐するとされ、5% が気管支動脈から分岐すると報告されている<sup>21)</sup>。BAI に際してはこの血管に注意を払う事が重要であるが、それ以外にも肋間動脈より分岐する脊髄枝の考慮も必要とされ<sup>17)21)</sup>、食道枝の場合と同様に、明らかな脊髄枝の描出がなかったにもかかわらず脊髄障害を合併したという報告<sup>17)</sup>がある。中部胸髄領域は血流に乏しく、肋間動脈と共に幹である頻度の高い右気管支動脈からの動注に際しては特に注意を要するものと考えられる。また固有食道動脈に関しては、下横隔動脈・肋間動脈・左胃動脈との吻合が存在するため<sup>22)</sup>、本動脈からの動注時には食道

以外の臓器も考慮すべきと思われる。

以上の如く、胸部大動脈より分岐する血管からの動注に際しては、種々の吻合と臓器血管床の大小を考慮した上で慎重な動注が必要と考えられた。

今回の検討において、BAI の全合併症例が ATII 併用であり、ATII 併用群で有意に合併症の頻度が高かった ( $p < 0.001$ ) 点も注目される。当教室での経験では、原発性肝臓癌・原発性膀胱癌に対する CDDP 動注時の ATII 併用による抗腫瘍効果は非併用例に比し優れており<sup>3)5)</sup>、ATII の腫瘍組織/正常組織血流比の増大効果は充分評価しうるが、合併症は ATII 併用例で多く認められた。この理由としては、上述の血管解剖学的根拠に加えて、ATII による吻合動脈の阻血ならびに末梢血管内での CDDP 停滞の遅延化により惹起された広範な組織の虚血と CDDP の正常組織に対する障害が原因と推察される。膝窩動脈からの ATII 併用動注で第 1 趾の壊死をきたした症例 3 の病理学的検索では、閉塞した動脈に内膜の肥厚及び器質化した血栓が認められた<sup>16)</sup>。金沢ら<sup>23)</sup>は抗癌剤動注に伴う血管内膜炎・血管炎による循環障害と、正常組織・正常血管への相対的注入量増加による正常組織障害の可能性を示唆しているが、この症例 3 の場合 CDDP のみによる障害とは考え難く、ATII による血管内皮細胞障害に惹起された血栓形成と塞栓が追加された可能性も考えられる。

腹部臓器においても種々の吻合枝は認められるが、多重支配とこれらの血管径が比較的太いため側副血行路が発達しやすく、更に、例えば肝臓においては動脈血の阻血を門脈が補足し得るため、正常肝への抗癌剤による障害は胸部に比較すると軽度であるものと考えられる。しかし胆嚢や胆管など末梢レベルでの細かい吻合枝しか存在しない臓器では、肝動脈塞栓術・動注時に胆嚢梗塞などの合併症を来たした症例の報告<sup>8)</sup>があり注意が必要である。

今回、CDDP 動注による合併症は胸部・下腿において認められたが、腹部領域を併せて生体での一時的阻血時の側副血行路を含めた微小循環と、

動脈側からみた腫瘍及び臓器血管床の正確な評価を行うことによりこれらの合併症を軽減し得ると考えられ、今後この方面的検討も行っていきたいと考えている。

### 結 語

1. 当教室で施行した CDDP 動注療法症例298例中 8 例(2.7%), 総動注回数518回中 8 回(1.5%)に比較的重篤な合併症を経験したので報告した。

2. 合併症の内訳は、気管支動脈動注時に食道潰瘍 3 例・脊髄横断麻痺 2 例、固有食道動脈動注時に縦隔炎 1 例、肋間動脈動注時に脊髄横断麻痺 1 例、膝窩動脈動注時に第 1 趾の壊死 1 例であった。

3. ATII 併用群では209回中 6 回(2.9%), 非併用群では309回中 2 回(0.6%)と併用群に多い傾向がみられた。BAI に関しては全合併症例が ATII 併用であり、有意に ATII 併用群で合併症の頻度が高かった( $p < 0.001$ )。

4. CDDP 動注療法の実施時、特に ATII を併用する際には、適応臓器を選択し、血管床の大小、周囲臓器・組織との関係を充分考慮する必要があると思われた。

### 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) 小野原信一, 園田俊秀, 小山隆夫, 他: 肝癌の治療における balloon catheter を用いた cisplatin two route infusion therapy について一主として一次効果と副作用に関して一, 日本医学会誌, 44: 700-706, 1984
- 3) Onohara S, Kobayashi H, Itoh Y, et al: Intra-arterial cis"platinum infusion with sodium thiosulfate protection and angiotensin II induced hypertension for treatment of hepatocellular carcinoma. *Acta Radiologica* 29: 197-202, 1988
- 4) 矢野武志, 小林尚志, 井上裕喜, 他: 原発性肺癌における気管支動脈内 Cisplatin 2-channel 注入療法の検討, 日本医学会誌, 45: 486-494, 1985
- 5) 小野原信一, 小山隆夫, 小林尚志, 他: 膀胱癌に対する Cisplatin の血流遮断下 2 channel 昇圧動注療法, 日癌治誌, 22: 1-6, 1987
- 6) 高橋睦正, 山下康行, 宮脇正行, 他: 肝動脈塞栓療法の合併症, 日独医報, 30: 76-87, 1985
- 7) 井上裕喜, 堀 晃, 佐竹光夫, 他: 肝悪性腫瘍に対する Adriamycin/Mitomycin C oil suspension(ADMOS)動注後の肝膿瘍形成について, 日本医学会誌, (投稿予定), 1991
- 8) Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, et al: Gallbladder infarction after hepatic artery embolization. *AJR* 144: 135-138, 1985
- 9) Quinn SF, Myra-Frau D, Saff GN, et al: Neurologic complications of pelvic intraarterial chemoembolization performed with collagen material and cisplatin. *Radiology* 167: 55-57, 1988
- 10) Feigelson HH, Ravin HA: Transverse myelitis following selective bronchial arteriography. *Radiology* 85: 663-665, 1965
- 11) 黒田康正, 高橋雅士, 佐野 明, 他: 肺癌に対するインターべンショナル DSA 気管支動注化学療法(BAI), 癌と化学療法, 16: 1173-1180, 1989
- 12) 鈴木謙三, 池田高明, 酒井忠昭, 他: 気管支動脈より分岐する食道枝の頻度とその臨床的意義, 臨放, 35: 157-163, 1990
- 13) 西澤貞彦, 佐野 明, 村上昌雄, 他: 気管支動脈内抗癌剤注入療法における血管解剖および手技上の考察, 臨放, 36: 103-111, 1991
- 14) 内山典明, 新井義郎, 新里仁哲: エタノールによる股動脈塞栓術後に座骨神経麻痺を合併した 1 例, 臨放, 29: 997-999, 1984
- 15) 菊田 修, 堀 晃, 大城 淩, 他: 長期間繰り返す少量喀血に対する気管支動脈塞栓術, 臨放, 36: 113-119, 1991
- 16) 永露 巍, 小林尚志, 内山典明, 他: 骨肉腫に対するシスプラチン動注療法, 癌と化学療法, 17: 47-52, 1990
- 17) 内野 晃, 北原靖久, 大野正人: 肋間動脈内への Lipiodol 注入によって脊髄障害を起こした 1 例, 臨放, 32: 531-533, 1987
- 18) 山田龍作, 山口真司, 中塚春喜, 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, 日本医学会誌, 41: 894-896, 1981
- 19) 鈴木謙三, 鎌田憲子, 田中淳司, 他: 日本人における気管支動脈分岐型の臨床的研究, 日本医学会誌, 49: 979-985, 1989
- 20) 河西達夫, 千葉正司: 気管支動脈の起始と走行, 弘前医学, 33: 386-403, 1981
- 21) 鈴木謙三, 竹川鉢一: 喀血治療への応用, 臨放, 26: 21-27, 1981
- 22) 田之畑修朔: 食道癌における食道動脈造影に関する臨床的研究—固有食道動脈造影を中心として—, 日本医学会誌, 37: 103-124, 1977
- 23) Kanazawa T: Experimental and clinical studies of cancer chemotherapy. III. Vascular changes induced by intra-arterial injection of anti-cancer agents. *J P Chir* 47: 594-600, 1978