



Title	肝細胞癌に対するSMANCS動注療法における肝動脈閉塞についての検討
Author(s)	坂口, 達哉; 吉松, 俊治; 相良, 勝郎 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(12), p. 700-704
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17355
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肝細胞癌に対するSMANCS動注療法における 肝動脈閉塞についての検討

坂口 達哉¹⁾ 吉松 俊治²⁾ 相良 勝郎³⁾
山下 康行⁴⁾ 高橋 陸正⁴⁾

1)熊本地域医療センター放射線科(現 熊本大学医学部放射線医学教室) 2)熊本地域医療センター放射線科
3)熊本地域医療センター内科 4)熊本大学医学部放射線医学教室

Evaluation of Hepatic Artery Occlusion after Intra-arterial Infusion of SMANCS in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Tatsuya Sakaguchi¹⁾, Shunji Yoshimatsu²⁾,
Katsuro Sagara³⁾, Yasuyuki Yamashita⁴⁾
and Mutsumasa Takahashi⁴⁾

Although intra-arterial infusion of SMANCS is effective for the treatment of hepatocellular carcinoma, injury of the hepatic artery is occasionally encountered. We analyzed 78 patients with hepatocellular carcinoma who received intra-arterial infusion of SMANCS. Twenty-seven patients who were treated by epirubicin were used as a control. Complete occlusion of the right hepatic artery was induced in 15 patients who received SMANCS infusion. The average number of administrations was 1.9 in the occluded group, 1.5 in the non-occluded group, and 1.6 in the epirubicin group. There was no statistically significant difference in the dose of drugs in a single session between the three groups (3.5 ± 1.5 ml in the occluded group, 3.6 ± 1.5 ml in the non-occluded group and 4.2 ± 1.2 ml in the epirubicin group), and there was no statistically significant difference in total dose between the three groups (6.8 ± 2.6 ml in the occluded group, 5.5 ± 3.6 ml in the non-occluded group and 6.8 ± 4.3 ml in the epirubicin group). However, total dose per tumor volume was significantly larger in the occluded group (1.1 ± 1.0 cm³) than in the non-occluded group (0.5 ± 0.5 cm³) ($p < 0.05$). Excess infusion of SMANCS for small hepatocellular carcinomas appears to be an important factor in vascular injury.

Research Code No. : 514.9

Key words : SMANCS, Intra-arterial infusion, Hepatic artery occlusion, Hepatocellular carcinoma

Received Mar. 3, 1998; revision accepted Aug. 21, 1998

- 1) Department of Radiology, Kumamoto Regional Medical Center
- 2) Department of Radiology, Kumamoto Regional Medical Center
- 3) Department of Internal Medicine, Kumamoto Regional Medical Center
- 4) Department of Radiology, Kumamoto University School of Medicine

はじめに

SMANCS(ジノスタチンスチマラマー)は前田らによって開発され、従来の抗癌剤に比べリピオドールに容易に溶解することを特徴とし高い抗腫瘍効果が期待されその有用性を評価する報告は多い¹⁾⁻⁵⁾。しかし、従来の抗癌剤とリピオドールの乳濁液を使用する場合に比べ血管障害、すなわち肝動脈狭小化や閉塞が起こりやすいことが経験的に知られている。肝細胞癌に対する肝動脈動注療法や塞栓術では、1回の治療で腫瘍が完全壊死となることは少なく繰り返し治療することが必要なことが多いが、肝動脈狭小化や閉塞が起こるとその後の治療に困難を来すため血管障害は重要な問題である。今回の研究は、SMANCS動注療法後に肝動脈の閉塞を起こした症例を閉塞を起こさなかった症例および他の抗癌剤を使用した症例と比較検討し、閉塞の原因を明らかにすることを目的とする。

対象および方法

熊本地域医療センターで1994年2月より1997年7月まで、肝細胞癌に対しSMANCSを動注した症例は男性151名、女性47名の198症例で、年齢は28歳から86歳の平均64.9歳であった。投与回数は全部で350回であり、1症例あたりの平均投与回数は1.8回、1回あたりの平均投与量は3.2mgであった。そのうちSMANCS投与後、1回以上血管造影を施行した92症例中、左・右・固有肝動脈よりSMANCSを投与した78症例を対象とした。また対照としてほぼ同時期にエピルビシン・リピオドール乳濁液を使用した27症例(エピルビシン群)を用いた。ただし腫瘍の大きさについて検討したため体積の評価困難なびまん型肝細胞癌は除外した。SMANCSを投与した78症例については、SMANCS投与後血管造影にて左もしくは右肝動脈の完全閉塞を示した閉塞群(SMANCS閉塞群)と、非閉塞群(SMANCS非閉塞群)に分けた。SMANCSはリピオドールに1mg/mlとなるように超音波下で懸濁溶解したものを使用し、エピルビシン群ではエピルビシン10mgをイオパミドール300の1mlに溶解したものをリピオドールに10mg/mlとなるように溶解して使用した。対象で

はゼラチンスポンジは使用しなかった。また78症例中17症例はSMANCS投与前にエピルビシン・リポドール乳濁液を用いた動注療法を施行していたが、動注療法による肝動脈狭窄や閉塞を示したものはなかった。またカテーテルによる血管損傷例および肝動脈のスパズム発生例もなかった。

検討項目として、対象の肝動脈閉塞症例の割合、SMANCS閉塞群とSMANCS非閉塞群およびエピルビシン群の動注回数、1回あたりの投与量、総投与量、腫瘍の体積および腫瘍の体積あたりの投与量について検討した。腫瘍の体積は、初回投与時のCTとDSAで直径を求め計算し、腫瘍が複数ある場合はそれぞれの体積を合計し1症例の体積とした。SMANCS群、エピルビシン群ともにリポドールの使用量を投与量とした。1回あたりの投与量、総投与量、腫瘍の体積あたりの投与量については、SMANCS閉塞群とSMANCS非閉塞群とエピルビシン群をWelch's t-testを用い統計学的検定を行った。

結 果

SMANCS閉塞群は男性12名、女性3名の15症例で、15症例すべてが右肝動脈閉塞例であり閉塞率は19%であった。SMANCS非閉塞群は男性48名、女性15名の63症例であった。エピルビシン群は男性22名、女性5名の27症例で肝動脈閉塞例はなかった。動注回数はSMANCS閉塞群では1回が4例、2回が8例、3回が3例で平均1.9回であった。SMANCS非閉塞群では1回が40例、2回が16例、3回が4例、4回が3例で平均1.5回であった。エピルビシン群では1回が16例、2回が7例、3回が2例、4回が2例で平均1.6回であった。

SMANCS閉塞群では1回あたりのSMANCS投与量は0.6mlから6mlで平均 3.5 ± 1.5 mlであった。肝動脈閉塞を起こした総投与量は1症例あたり3mlから11mlで平均 6.8 ± 2.6 mlであった。SMANCS非閉塞群では1回あたりのSMANCS投与量は0.7mlから6mlで平均 3.6 ± 1.5 mlであり、総投与量は1mlから15mlの平均 5.5 ± 3.6 mlであった。エピルビシン群では1回あたりの投与量は1mlから7mlで平均 4.2 ± 1.2 mlであり、総投与量は2mlから18mlの平均 6.8 ± 4.3 mlであった。1回あたりの投与量、総投与量ともに3者間に有意差はなかった。

腫瘍の体積はSMANCS閉塞群では 1.8cm^3 から 65.5cm^3 で平均 $14.5 \pm 16.9\text{cm}^3$ 、SMANCS非閉塞群では 0.5cm^3 から 696.9cm^3 で平均 $74.7 \pm 145.0\text{cm}^3$ 、エピルビシン群では 0.6cm^3 から 213.0cm^3 で平均 $40.7 \pm 50.5\text{cm}^3$ であった。腫瘍 1cm^3 あたりの投与量はSMANCS閉塞群では平均 $1.1 \pm 1.0\text{ml}/\text{cm}^3$ 、SMANCS非閉塞群では平均 $0.5 \pm 0.5\text{ml}/\text{cm}^3$ 、エピルビシン群では平均 $0.8 \pm 1.3\text{ml}/\text{cm}^3$ であった。SMANCS閉塞群とSMANCS非閉塞群の間では、有意差をもって閉塞群の方が体積あたりの投与量が多かった($P < 0.05$)が、それ以外の間では体積あたりの投与量に有意差はなかった。

以上の結果をTable 1, 2に示す。

症 例 呈 示

症例 1 63歳男性

CTで直径2cmと1.5cmの肝細胞癌を認めた症例である。SMANCS初回投与時の血管造影では明らかな肝動脈狭窄や閉塞はなく(Fig.1A)、腫瘍濃染像は両者ともに淡く小さかったが右肝動脈よりSMANCSを4mg動注した。1年4ヵ月後の血管造影では、右肝動脈の完全閉塞を認めた(Fig.1B)。

Table 1 Cases in occluded artery group

case	Age/Sex	No. of administrations and dose (mg)			total dose (mg)	tumor volume (cm^3)
		1	2	3		
1	60/M	4			4.0	6.0
2	68/F	4	4		8.0	14.9
3	66/M	2	4	3	9.0	5.2
4	63/M	4			4.0	6.5
5	59/M	4	4		8.0	6.6
6	61/M	4	4.5		8.5	26.5
7	60/M	5	6		11	15.9
8	75/F	2	1.5		3.5	1.8
9	62/M	6			6.0	6.0
10	61/F	6	4	0.6	10.6	18.3
11	70/M	2	6		8.0	65.5
12	66/M	2	2		4.0	4.2
13	62/M	3			3.0	33.5
14	68/M	3	2	2	7.0	4.2
15	60/M	4	4		8.0	2.1

Table 2 Comparison of factors between SMANCS occluded artery group, SMANCS non-occluded artery group and epirubicin group

	SMANCS occluded group	SMANCS non-occluded group	epirubicin group
male/female	12/3	48/15	22/5
administration times	1.9	1.5	1.6
dose per administration (ml)	3.5 ± 1.5	3.6 ± 1.5	4.2 ± 1.2
total dose (ml)	6.8 ± 2.6	5.5 ± 3.6	6.8 ± 4.3
tumor volume (cm ³)	14.5 ± 16.9	74.7 ± 145.0	40.7 ± 50.5
total dose/tumor volume (ml/cm ³)	1.1 ± 1.0	0.5 ± 0.5	0.8 ± 1.3

症例 2 59歳男性

過去にエピルビシンでの加療歴がある症例で、SMANCS初回投与時の血管造影像では多発性の小さな腫瘍濃染像を認め(Fig.2A, B), 固有肝動脈よりSMANCSを4mg動注した。その5か月後に再度、固有肝動脈よりSMANCSを4mg動注した。SMANCS初回投与から12か月後の血管造影では、右肝動脈の完全閉塞を認めた(Fig.2C)。

考 察

SMANCSは、蛋白性抗癌剤ネオカルチノスタチンに脂溶性物質であるブチルエステル化したスチレンマレイン酸交互共重合体を結合させた分子量約1.6万の高分子抗癌剤である。従来の抗癌剤に比べ容易にリポドールに懸濁させることができ、リポドールとの結合の安定性と徐放性および優れた抗腫瘍効果が特徴とされる。

当初は肝細胞癌に対する効果は良好で副作用は軽微と考えられていたが^{8),7)}, 最近副作用が報告されるようになってきた⁸⁾⁻¹⁰⁾。われわれの使用経験からもエピルビシンに比べ抗腫瘍効果は高いが、副作用特に血管障害および長期的に見た肝予備能低下が強いと思われた。今回その血管障害について、左右肝動脈レベルで完全閉塞を示した症例について検討を行った。

左・右・固有肝動脈よりSMANCSを投与された対象78症例中15症例の19%で右肝動脈完全閉塞を起こした。一方、ほぼ同時期に施行されたエピルビシン・リポドール乳濁液使用例は27例あるが、肝動脈閉塞例は1例もなかった。これはエピルビシン・リポドール乳濁液に比べSMANCSの血管に対する局所的反応が強い事を示しているものと思われる。また投与時の透視像では、エピルビシン・リポドール乳濁液は肝動脈をなめらかに流れていくが、SMANCSは小さな球状となり肝動脈を流れ肝動脈末梢を樹

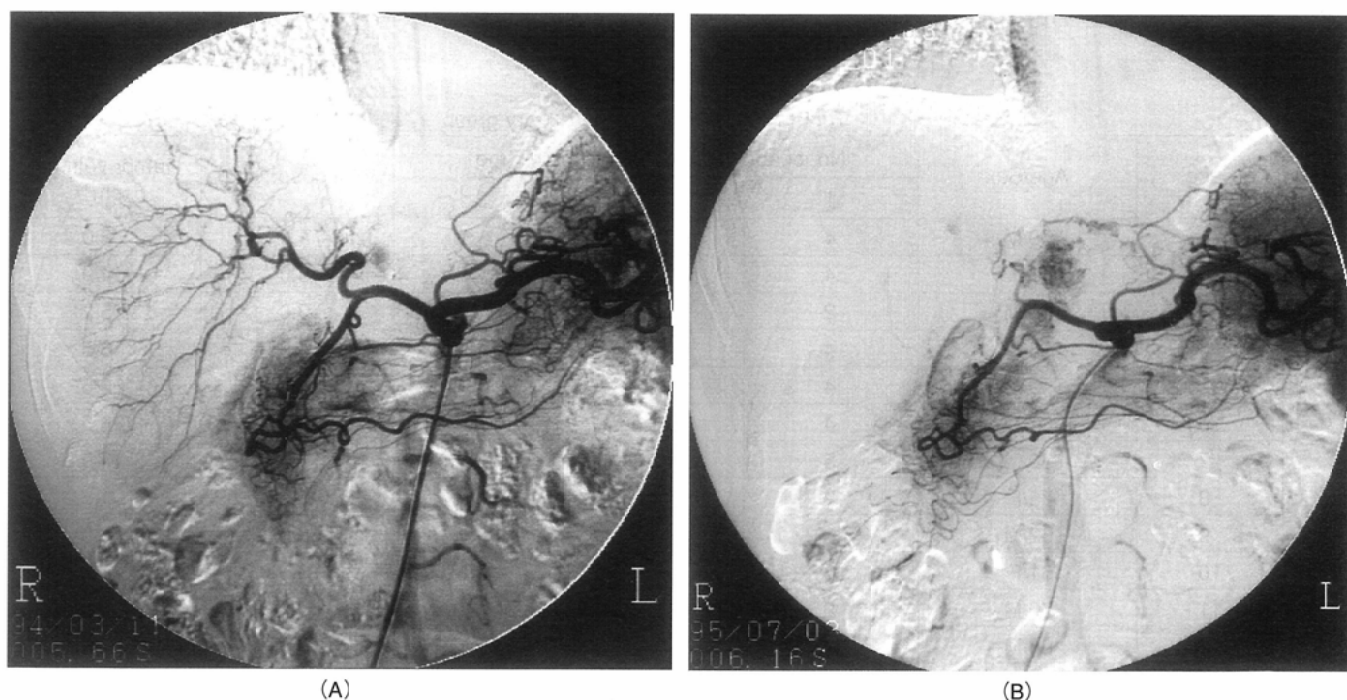


Fig.1 63-year-old man with hepatocellular carcinoma.

A: Celiac angiography showed no apparent vascular stenosis or occlusion before SMANCS was infused.

B: Complete occlusion of right hepatic artery was demonstrated at 16 months later after SMANCS (4mg) infusion.

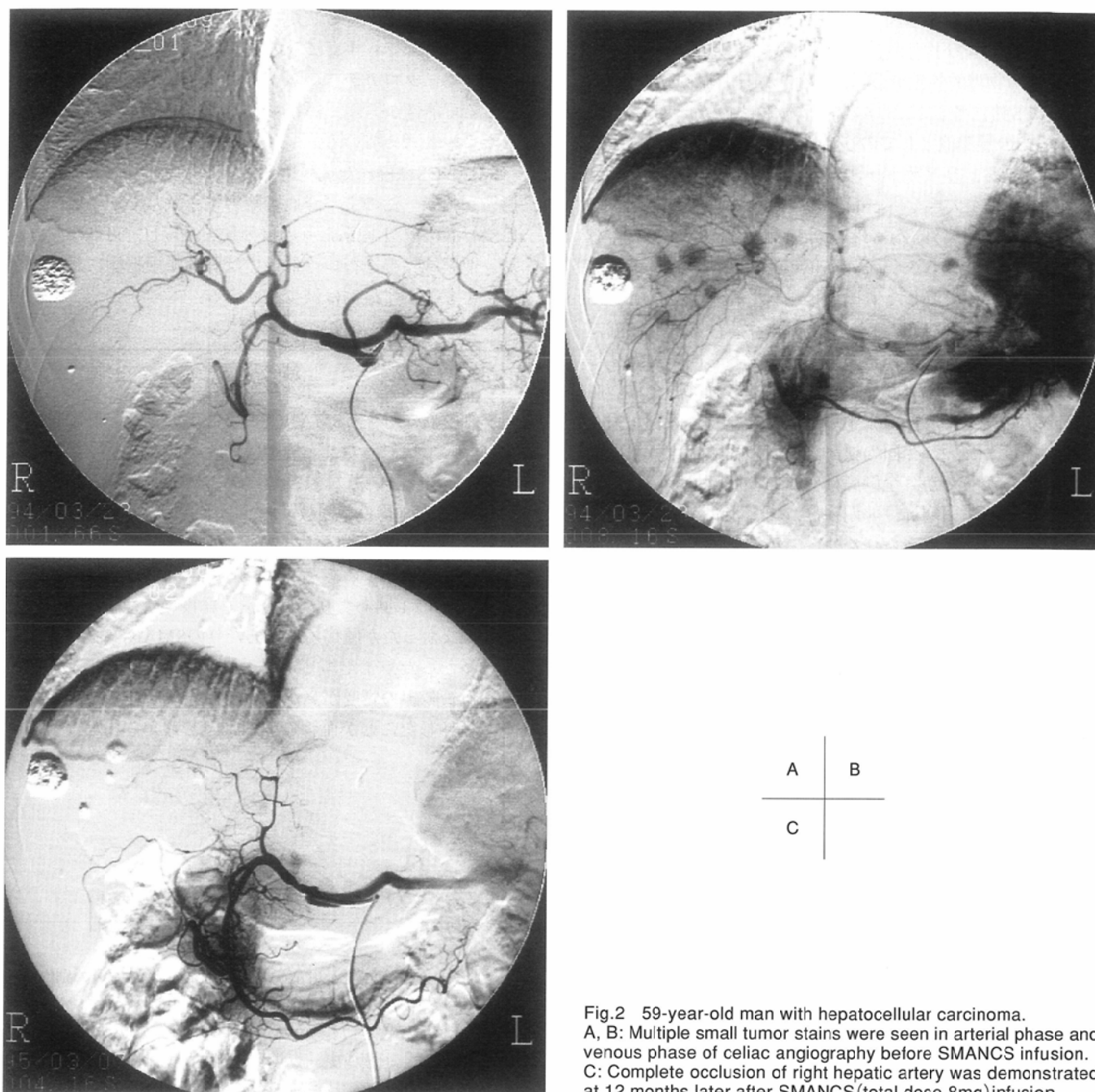


Fig.2 59-year-old man with hepatocellular carcinoma.
A, B: Multiple small tumor stains were seen in arterial phase and venous phase of celiac angiography before SMANCS infusion.
C: Complete occlusion of right hepatic artery was demonstrated at 12 months later after SMANCS (total dose 8mg) infusion.

枝状に埋め尽くすことが多い。このため肝動脈内に SMANCS が停滞しやすくなることも、SMANCS 自体の血管障害作用に加え血管閉塞を起こしやすくなる一因と考えられる。

SMANCS 閉塞群では 1 回あたりの投与量は 3.5ml で総投与量は 6.8ml, SMANCS 非閉塞群では 3.6ml と 5.5ml, エピルビン群では 4.2ml と 6.8ml であった。1 回あたりの投与量および総投与量は 3 者間に統計学的に有意差はなかった。一方、腫瘍 1cm³あたりの投与量は SMANCS 閉塞群では 1.1ml/cm³, SMANCS 非閉塞群では 0.5ml/cm³, エピルビン群は 0.8ml/cm³ であった。SMANCS 閉塞群と SMANCS 非閉塞群では有意差をもって SMANCS 閉塞群の方が体積あたりの投

与量が多かったが、それ以外の間では投与量に有意差はなかった。すなわち SMANCS にて肝動脈の閉塞をきたした症例は SMANCS 非閉塞群に比べ腫瘍が小さく、腫瘍を含めた肝血管床の小さいものへの SMANCS の過剰投与が原因と考えられた。また SMANCS 閉塞群とエピルビン群の体積あたりの投与量は統計学的に有意差がなかったため、SMANCS がエピルビンに比べ血管障害が強いと考えられた。

抗癌剤動注による血管障害の機序は、血管内皮細胞に浮腫性変化を来し細胞が傷害され血栓形成が生じ、器質化や中膜細胞の増生が惹起され、血管内腔に非可逆性の狭小化や閉塞が完成すると考えられている¹¹⁾。また抗癌剤動注によ

る血管損傷を左右する因子として、1)抗癌剤の種類、2)抗癌剤の濃度および投与量、3)血流量による差異、4)カテーテルによる物理的刺激が挙げられる¹¹⁾が、肝細胞癌に対するSMANCS動注療法における血管障害は1)から3)に加えSMANCSの懸濁液としてのリピオドールが強く関係していると思われる。リピオドールは肝細胞癌に集積する特徴を持つが、腫瘍が大きくvascularityが高ければ腫瘍に集積する量が多くなり腫瘍外、すなわち非癌部への溢流は少なくなる。しかし腫瘍が小さくvascularityが低ければ非癌部への溢流は多くなり、溢流したリピオドールと結合したSMANCSが血管障害を起こすことも一因となりうる。また肝血流に与える因子として肝の体積がある。すなわち同じ量のリピオドールを動注しても肝臓の体積が小さければ肝全体の血管床が小さく正常肝に溢流する量が多くなり、障害が強くなる可能性が高い。今回の検討では肝の体積を比較することはできなかったが、全例肝硬変であり肝臓は萎縮しており肝臓の体積は閉塞群、非閉塞群、エピルピシン群の間に有意な差はないと考えられた。

今回の検討では左右肝動脈起始部での閉塞を検討したためSMANCSを左・右・固有肝動脈より投与したものを対象とした。現在広く行われているSegmental, Subsegmental TAEは、局所制御に優れ非癌部への影響が最小限に抑えられるので¹²⁾⁻¹³⁾、SMANCS動注にも可能な限り区域、亜区域投与を行う方がよいと思われ、自験例では左右肝動脈起始

部での血管閉塞を起こした症例はない。しかし区域、亜区域投与の場合でも腫瘍にみあう量以上にSMANCSを圧入すると、マイクロカテーテル先端より中枢側まで血管閉塞が起こる可能性があり、SMANCSに関しては圧入をしないほうがよいと考えている。

SMANCSは優れた抗腫瘍効果を持つ反面、血管に対する影響が強い。このような血管障害を認識してからは、我々はSMANCSの1回あたりの投与量を減らし、可能な限り区域、亜区域投与を行い、最近では肝動脈中枢側における血管障害を起こす症例は減少している。

結 語

肝細胞癌に対するSMANCS動注療法における肝動脈狭小化について検討した。右肝動脈の完全閉塞を示したものはSMANCSを用いた対象78症例中15症例(19%)であり、SMANCSの平均投与回数は1.9回、1回あたりの平均投与量は3.5mg、平均総投与量は6.8mg、腫瘍1cm³あたりSMANCS投与量は1.1mgであった。閉塞群は非閉塞群と比べSMANCSの1回あたりの投与量、総投与量は統計学的に有意差はなかったが腫瘍の体積あたりのSMANCS投与量は有意に多かった。またエピルピシン・リピオドール乳濁液と比べ血管障害の頻度が高かった。小さな腫瘍にSMANCSを過剰投与したことが血管障害の原因と考えられた。

文 献

- 1) Maeda H, Takeshita J, Kanamaru R: A lipophilic derivative of neocarcinostatin. A polymer conjugation of an antitumor protein antibiotic. *Int J Pept Protein Res* 14: 81-87, 1979
- 2) Konno T, Maeda H, Iwai K, et al: Effect of arterial administration of high molecular weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: A preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19(8): 1053-1065, 1983
- 3) Konno T: Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of Lipiodol contrast medium. *Cancer* 66(9): 1897-1990, 1990
- 4) 今野俊光, 前田 浩, 横山育三, 他: 原発性肝癌の新治療法: 油性リンパ管造影剤リピオドールと親油性高分子制癌剤スマンクスの肝動脈内投与とその臨床成績. *癌と化学療法* 9: 2005-2015, 1982
- 5) 田口鉄男, 斉藤達雄, 太田 潤, 他: YM881(ジノスタチンスチマラマー)油性懸濁液の肝動注における第II相試験. *癌と化学療法* 18(10): 1665-1675, 1991
- 6) 佐藤守男, 今野俊光, 工藤正俊, 他: スマンクスの投与方法と臨床成績. *Pharma Medica* 12(7): 169-192, 1994
- 7) 池田健次: 肝細胞癌に対するSMANCSの効果. *Pharma Medica* 12(9): 139-148, 1994
- 8) 浅井真一郎, 飯島 誠, 山口典久, 他: 肝細胞癌(HCC)に対するStyrene maleic acid neocarcinostatin (SMANCS)の副作用, 合併症に関する臨床的検討. *肝臓* 37(1)第32回日本肝臓学会総会講演要旨: 174, 1996
- 9) 橋本 達, 近藤博史, 藤井慶子, 他: 肝細胞癌症例に対するSMANCS動注療法の肝機能への影響. *日本医放会誌* 57(2)第56回日本医学放射線学会学術発表会抄録集: 121, 1996
- 10) 山門享一郎, 田中 直, 秦 良行, 他: 肝細胞癌に対する肝動脈内SMANCS投与後の合併症に関する検討. *日本医放会誌* 57(2)第56回日本医学放射線学会学術発表会抄録集: 121-122, 1996
- 11) 上田英二, 佐古正雄, 廣田省三, 他: 抗癌剤動注療法の動脈壁に及ぼす影響—実験的並びに臨床的検討—. *日本医放会誌* 52(7): 960-970, 1992
- 12) Uchida H, Ohishi H, Matsuo N, et al: Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using Lipiodol mixed with an anticancer drugs and Gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 13: 140-145, 1990
- 13) Matsui O, Kadota M, Yoshikawa J, et al: Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter embolization. *Radiology* 188: 79-83, 1993