



Title	高分子多糖類を担体とした抗癌剤動注療法-特に塞栓術不能進行肝癌に対する新しい治療法-
Author(s)	清水, 雅史; 佐古, 正雄; 廣田, 省三
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(6), p. 702-716
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17560
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

高分子多糖類を担体とした抗癌剤動注療法

—特に塞栓術不能進行肝癌に対する新しい治療法—

神戸大学医学部放射線医学教室（主任：河野通雄教授）

清水 雅史 佐古 正雄 廣田 省三

（昭和63年3月17日受付）

（昭和63年4月18日最終原稿受付）

Intraarterial Infusion Therapy with Polysaccharide Solution as a Carrier of Anticancer Agents

—A New Method of Intraarterial Infusion Therapy—

Tadafumi Shimizu, Masao Sako and Shozo Hirota

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Michio Kono)

Research Code No. : 514.4

Key Words : Polysaccharide, Mitomycin, Adriamycin,
Intraarterial infusion, Hepatoma

Concentrated polysaccharide solution (PS) was utilized attempting as a carrier of anticancer agents in order to prolong the effect of intraarterial infusion therapy and to obtain homogeneous distribution of anticancer drugs within the lesions. PS consists of Dextran 40 (14%), Sodium Carboxymethylcellulose (2~5%), and saline solution. In this investigation, either Mitomycin C (MMC) and/or Adriamycin (ADM) was dissolved in PS at a dose ranging from 1 to 2 mg/ml serologic and histologic data in experimental animals, normal dog livers and VX2 rabbit carcinomas at the thigh, showed the evidence of prolonged release of MMC and ADM from PS without any adverse reactions to the normal tissue.

The new agent was subsequently applied to 25 patients with advanced hepatoma, that were contra-indicated for transcatheter arterial embolization because of a presence of portal thrombus or poor liver function. The serum concentration of ADM, time activity curve of $^{99m}\text{TcO}_4$ and dynamic CT following intraarterial administration with PS showed the evidence of prolonged release of drugs and homogeneous distribution, even in case of a presence of arterio-portal shunts. The results showed marked decrease of α -fetoprotein (12/16). And diminution of tumor thrombus within the portal trunk was observed in 3 patients. Karnofsky's classification indicated 3 I-B, 1 O-C, 2 O-B, 7 O-A, and 12 O-O. No significant complications were noted in patients submitted to this procedure.

In conclusion, we consider PS solution has potential as a transporter of anticancer agents for prolonged release and more homogeneous distribution in intraarterial infusion therapy.

目 次

I. 緒言

II. 実験的研究

1. PS について

2. 方法

1) 血管モデル実験

2) 抗癌剤溶出実験

3) 成犬肝を用いた実験

4) 家兎下腿 VX2腫瘍を用いた実験

3. 結果

III. 臨床的研究

1. 対象並びに方法

1) 対象並びに注入方法

2) 血中 ADM 濃度

3) 治療効果

2. 結果

3. 症例

IV. 考察

V. 結語

I. 緒 言

切除不能肝癌に対しては、現在、動脈塞栓術 (Transcatheter Arterial Embolization) が広く応用され、塞栓物質や手技の改良と共に治療成績の向上がみられる^{1)~5)}。しかし、切除不能肝癌例の中でも肝機能が著しく不良な場合や、門脈本幹に腫瘍が浸潤し腫瘍栓を形成している場合は、TAE の適応とならないため、通常、抗癌剤を one shot で動注する方法^{6)~10)}が行われてきた。しかし、one shot 動注では優れた治療効果は期待できず⁸⁾¹⁰⁾、投与方法や剤型についての種々の工夫が試みられているのが現状である^{10)~12)}。

動注療法^{13)~16)}の効果を増強するには、高濃度の抗癌剤をより長い時間、腫瘍と接触させることが必要である¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾。これ等の条件を満たす動注法として、我々は粘稠で安全な高分子糖類溶液に抗癌剤を直接混和溶解して、局所滞留性の向上と抗癌剤の徐放効果及び薬剤分布の拡大を図る動注療法を考案した¹⁷⁾¹⁸⁾。今回、本剤の実験的検討に引き続き TAE が不可能な進行肝癌例に対して応用を行った結果、従来の方法に比し優れた治療効果が得られたので報告する。

II. 実験的研究

1. 高分子多糖類溶液と抗癌剤 (Table 1)

Polysaccharide 溶液 (以下 PS と略す) は、Dextran 40 (分子量40,000) と Carboxymethylcellulose-Na (以下 CMC, 分子量60,000~80,000) とを各々14%, 2~5%の割合で生理食塩水に溶解した粘稠な溶液で¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、更に造影能を持たせるため、280mgI/ml の Metrizamide を添加し、これに抗癌剤として Mitomycin C 1mg/ml と Adria-

Table 1 Contents of PS-MMC (ADM)

Polysaccharide solution (PS)		
Dextran 40	2.8g	(14%)
Carboxymethylcellulose-Na	0.4~1.0g	(2~5%)
Saline	20ml	
Metrizamide	280mgI/ml	
Mitomycin C	1mg/ml	
(Adriamycin)	2mg/ml	

mycin 2mg/ml, あるいは、いずれかの抗癌剤単独を混和溶解したものである。以下 PS-MMC (ADM) と略称する。Dextran 40は、既に臨床で点滴静注にも用いられている安全な多糖類であり、CMC-Na も保護コロイド剤として、医薬品や食品にも添加され広く用いられている安全な物質である¹⁾。

2. 方法

1) 血管モデル実験

PS が、その粘稠性により、細動脈レベルで、どの程度の流量の低下を来すかを検討するため、血管モデルを試作し基礎実験を行った。

血管モデルは、長さ10cm, 径3mm のポリエチレンチューブを用い、その先端部を加熱伸展させて、内径が夫々400 μ , 700 μ , 1,000 μ となった3種類のチューブを用意した。次いでこの中を、血液とほぼ同じ比粘度 (2.5cps) に調整したアルギン酸ナトリウム溶液を加圧器 (90mmHg) を用いて流出させ、流出量は1分毎にメスシリンダーにて測定した (Fig. 1)。この血管モデルを用いて、CMC の含有量が、2%, 3%, 4%, 5% の4種類の PS 夫々0.1ml を三方活栓を用いて、チューブ内に注入し注入前後の流量の変化を観察した。

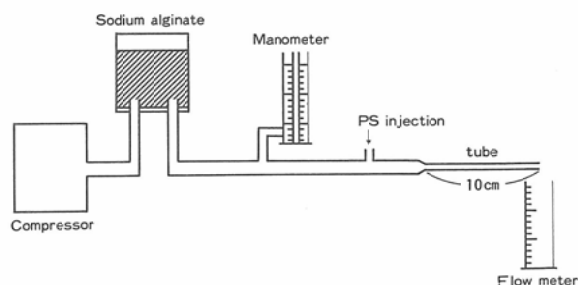


Fig. 1 Schema of vascular model

2) 抗癌剤溶出実験

PS-MMC における MMC の徐放性を検討するため、生理食塩水中における MMC 溶出量を以下の方法により経時的に測定した。

試験管内底部へ長針を用いて PS-MMC 1ml を注入し、この上層に生理食塩水(生食)5ml を加えた後、37℃の恒温槽中で静置し、上層の生食中の MMC 溶出量を 5 分、30 分、60 分と経時的に測定した。なお、PS は CMC 濃度が、2%、3%、4%、5% の 4 種類を 3 本ずつ用意し夫々につき測定した。また、対照として、生食 1ml 中に MMC 1mg を溶解したもの 3 本を用いた。

3) 成犬肝を用いた実験

PS-MMC の肝での滞留性、抗癌剤徐放性、及び安全性を確認するため、成犬を用い実験を行った。体重 10~12kg の雑種成犬 5 頭を用い、sodium pentobarbiturate (25mg/kg) による腹腔内麻酔を施した後、Seldinger 氏法によりカテーテルを選択的に固有肝動脈 (又は左右肝動脈の一枝) に挿入し、これを介して PS-MMC 2ml (MMC 0.2mg/kg, CMC 濃度 5%) を注入し、経時的に X 線撮影および末梢血の MMC 濃度を測定した。又、対照として同様の条件下で、生食 2ml に MMC (0.2mg/kg) を溶解 (以下 MMC 単独) して動注を行い、両者を比較した。動注 2 時間後に sodium pentobarbiturate を静注して屠殺し、肝胆を摘出後、組織学的検討を行った。

4) 家兎下腿 VX2 腫瘍を用いた実験

腫瘍に対する PS-MMC (又は ADM) の滞留性と抗癌剤濃度の変動を検討するため実験腫瘍を用いて実験を行った。実験腫瘍は、体重 2~3kg の家兎 26 羽の下腿部に VX2 腫瘍を移植し、その径が約 5cm に発育したものである。

sodium pentobarbiturate (25mg/kg) の静注による麻酔下に、担癌肢と対側の大腿動脈からカットダウンによりカテーテルを挿入し、その先端を患側の総腸骨動脈まで進めた。次いで、PS-MMC 2ml (MMC 0.2mg/kg)、MMC 単独 (MMC 0.2mg/kg)、PS-ADM 2ml (ADM 2mg/kg)、及び ADM 2mg/kg を生食に 2ml に溶解) の 4 種類の薬剤を各 5 羽ずつにカテーテルを介して動注し、

薬剤注入直後から 120 分後迄、2 分、5 分、10 分、後は 10 分毎に、経時的に腫瘍部の X 線撮影、および末梢血中の抗癌剤濃度を測定した。

更に腫瘍組織内での抗癌剤濃度及び PS の滞留性を検討するため、先の実験と同量の PS-ADM 2ml (ADM 2mg/kg)、及び ADM 単独を各 3 羽、計 6 羽に動注し、30、60、120 分後に sodium pentobarbiturate を静注して屠殺し、VX2 腫瘍内 ADM 濃度を測定した。又、組織学的に PS の残存の有無を PAS 染色により検討した。

3. 結果

1) 血管モデル実験

2% CMC 含有 PS の血管モデル実験では、径 1,000 μ 、700 μ 、400 μ の各チューブの注入前は 6 ml/min、3 ml/min、1.6 ml/min であったが、注入後は 0.4 ml/min、0.2 ml/min、0.1 ml/min に低下した。しかし、PS の流出とともに、速やかにもとの流量に回復したが、回復時間は、45 秒、2 分、4 分と径の細いチューブほど延長した (Fig. 2)。

次に、CMC 濃度が、3%、4%、5%、については、CMC 濃度の高い PS ほど、流量低下時間の延長がみられた。特に 5% CMC 含有 PS では、0.1 ml の注入で、注入前の 3 ml/min に比し注入後には 0.01 ml/min と、60 分間の著しい流量の低下を認めた。しかしその後徐々に流量は増加し、約 60 分後には元の値に回復し、塞栓が生じていないことが確認された (Fig. 3)。

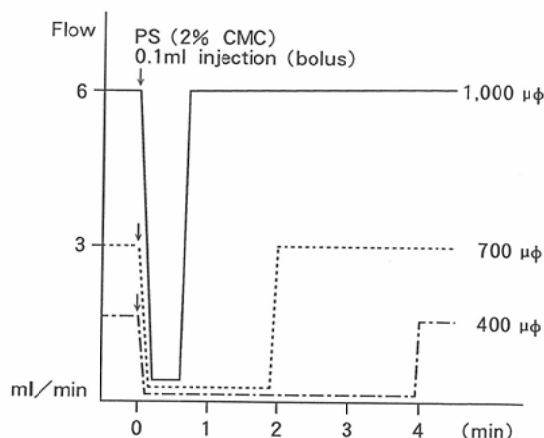


Fig. 2 Change of flow volume after PS infusion in vascular model

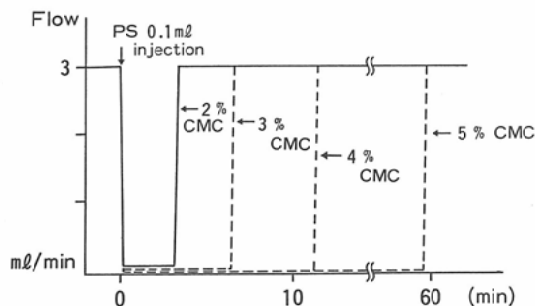


Fig. 3 Change of flow volume after PS containing 2% CMC in vascular model

2) 抗癌剤溶出実験

2% CMC 含有 PS-MMC の60分後の MMC 濃度は、3.3mg/ml で、3%、4%、5% CMC 含有 PS においては、各々1.1mg/ml、0.8mg/ml、0.5 mg/ml とより低値を示した。一方、生食に MMC を溶解した対照に於いては、60分後の上清中の MMC 濃度は160mg/ml であり、PS 群で明らかに溶出が遅延していた (Fig. 4)。

3) 成犬肝を用いた実験

肝動脈内に PS-MMC を注入した10分後の X 線像では、PS-MMC は混和した造影剤 Metrizamide により動脈内に鋳型状に造影され、著しい血流遅延状態を生じていることが観察された

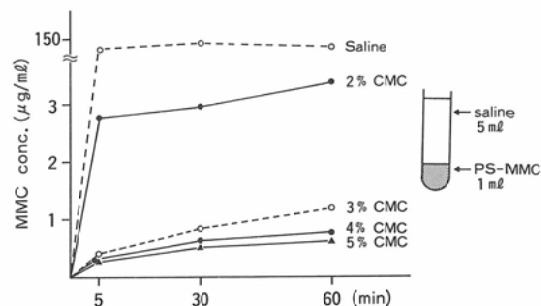
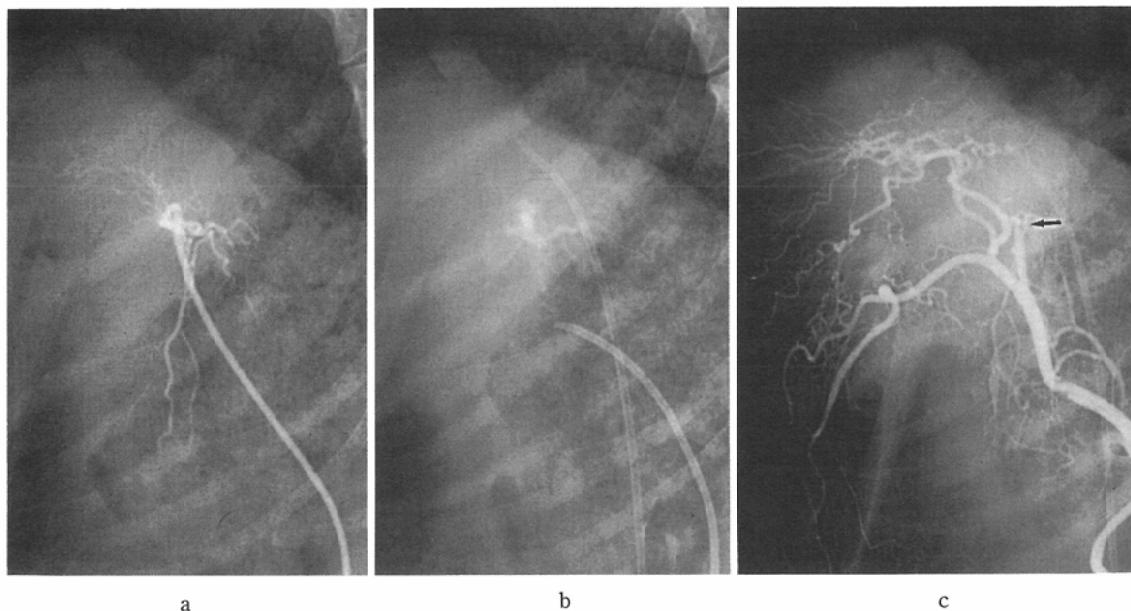


Fig. 4 Difference of MMC release from PS-MMC (1ml) in saline solution

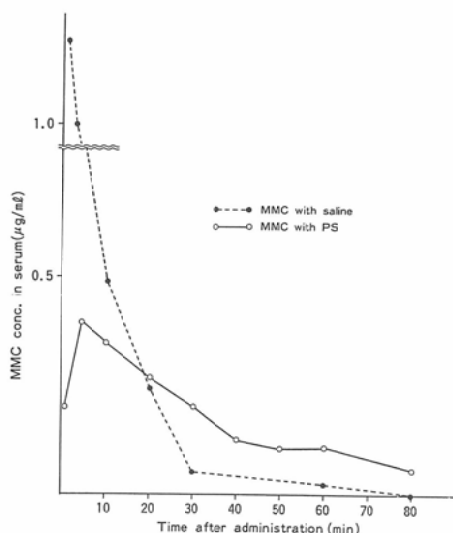
(Fig. 5-a, b). しかし、この像は20分後には殆ど消失し、120分後に行った造影では肝動脈は、末梢まで明瞭に造影された (Fig. 5-c). 動注後の末梢血中 MMC 濃度は、MMC 単独動注群では、直後に1.2 μ g/ml と最高値を示し以後急速に低下した。一方、PS-MMC 動注群では、直後の最高値は、0.4 μ g/ml と低く、動注80分後まで緩徐に低下した (Fig. 5-d). 動注2時間後の PAS 染色による肝組織像では、径500 μ 以下の小動脈内に PS が残存していた (Fig. 5-e). しかし、血栓形成や動脈壁への障害は見られず、同時に行った胆嚢の検索でも異常所見はみられなかった。

4) 家兎 VX2腫瘍による実験結果

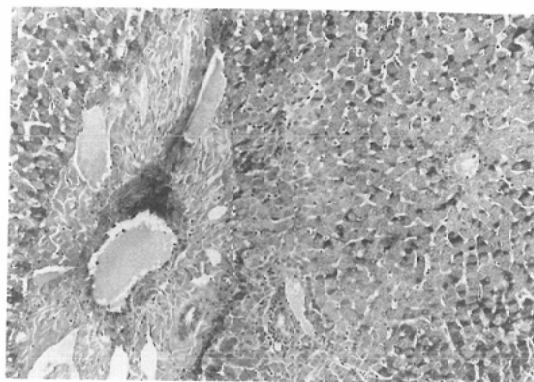


PS-ADM 動注 5 分後の X 線像では、同時に混和した Metrizamide により、腫瘍部栄養血管および腫瘍血管がなお造影されていた (Fig. 6-a, b).

しかし、20 分後には全く消失した。動注後の末梢血中 ADM 濃度に関しては、ADM 単独動注群 (生食溶解群) では、直後 (2 分後) に $28\mu\text{g/ml}$ と最

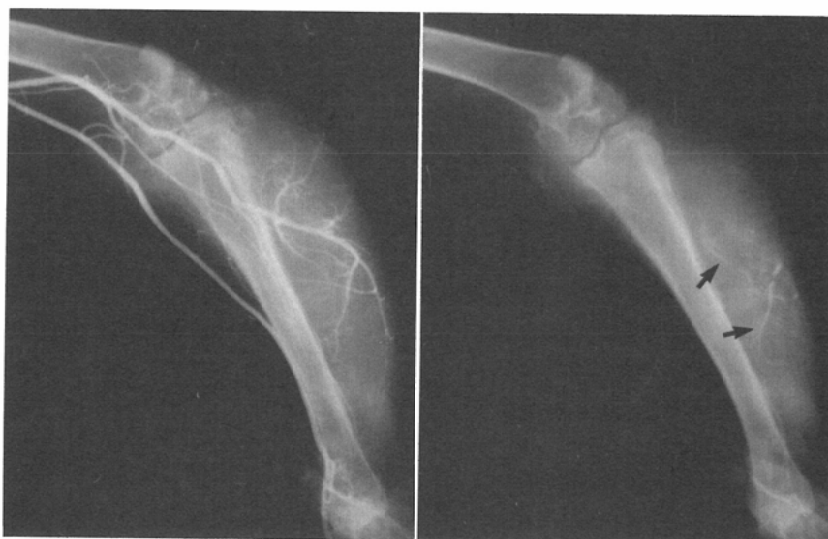


d



e

Fig. 5 a) Left hepatic arteriogram of a dog prior to PS-MMC infusion. b) The arteriogram taken 10 minutes after PS-MMC (2ml) containing metrizamide infusion shows that the arteries remain still opacified (arrow). c) Two hours after the infusion, there were no contrast retention in the liver. Repeat angiography reveals good opacification of the left hepatic artery. d) Serum levels of mitomycin C following intraarterial administration at a dose of 0.2mg/kg (5dog livers). e) Histologic specimen of a dog liver obtained at 2 hours after infusion shows that PS still remains within the peripheral arteries less than 500μ in diameter (arrow).

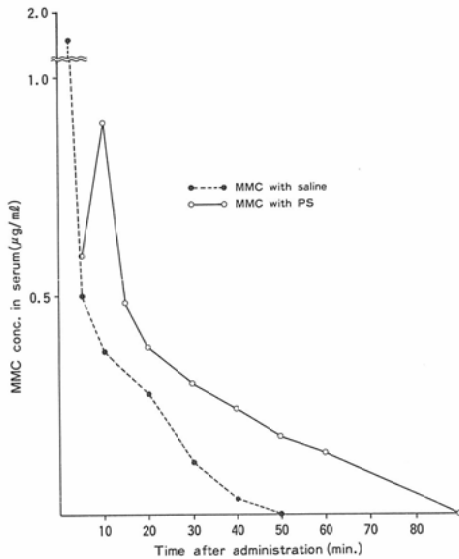


a

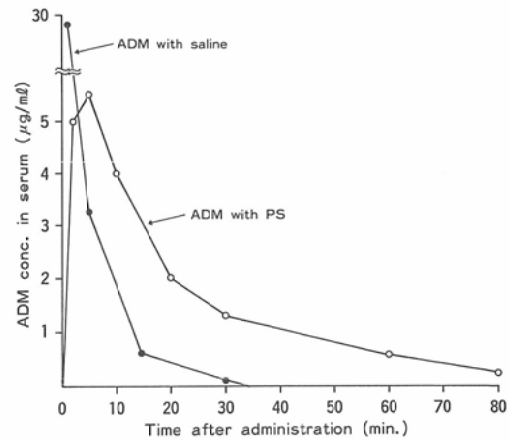
b

高値を呈して以後急速に低下した。一方、PS-ADM 動注群では、注入 5 分後に $5.6\mu\text{g/ml}$ とピークを示したが、その後徐々に低下し、動注 80 分後

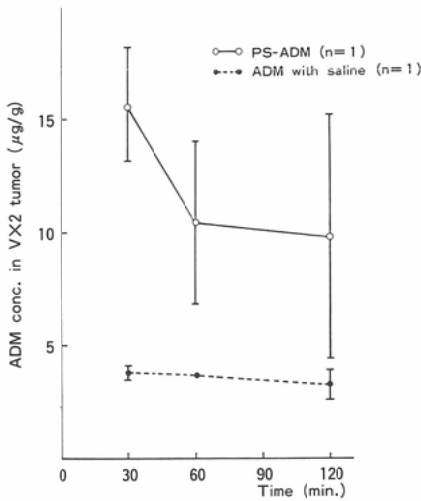
もなお 0.2μ であった (Fig. 6-c)。MMC の動注後の末梢血中濃度の変動は、MMC 単独動注群では、2 分後に $1.4\mu\text{g/ml}$ と高値を呈して以後急速に低



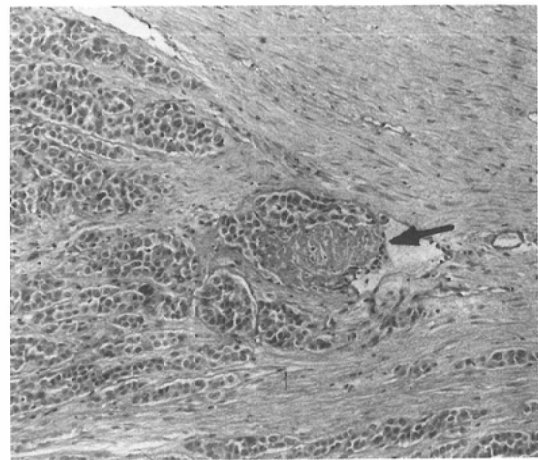
c



d



e



f

Fig. 6 a) Common iliac arteriogram of a rabbit with VX2 tumor at the thigh prior to PS-ADM infusion. b) The film taken 5 minutes after PS-ADM-metrizamide (2ml) infusion shows that arteries are still visualization with surrounding mottled tumor stain (arrow). c) Serum levels of adriamycin in rabbit VX2 tumor following intraarterial administration (2mg/kg). d) Serum levels of mitomycin C following intraarterial administration (0.2mg/kg) in 5 rabbit VX2 carcinomas at the thigh. e) Biological activity of adriamycin in VX2 tumor tissue after intraarterial administration (2mg/kg). f) Histologic specimen of a rabbit VX2 tumor obtained 2 hours after infusion shows that PS still remains within tumor vessels (arrow).

下し50分以降はtraceとなった。しかし、PS-MMC 動注群では、動注10分後で $0.82\mu\text{g/ml}$ であり、以後単独動注群よりも高値を持続し、80分後でも $0.08\mu\text{g/ml}$ を検出し得た (Fig. 6-d)。

VX2腫瘍内でのADM組織濃度は、動注後120分に於いてPS-ADM群で $11.6\mu\text{g/ml}$ 、ADM単独動注群で $3.9\mu\text{g/ml}$ であり、動注後30, 60, 120分いずれの時点でも、PS-ADM動注群が、ADM動注群よりも明らかな高値を示した (Fig. 6-e)。又、動注2時間後の組織学的検索では、PAS染色で、PAS陽性物質として腫瘍血管内にPSの存在が確認された (Fig. 6-f)。

以上の実験結果から、動注されたPS-MMC (ADM)の局所滞留性が良好なこと及び副作用に対する安全性が確認されたので、次に臨床応用を試みた。

III. 臨床的研究

1. 対象並びに方法

臨床応用に際しては、PS中のCMC濃度は2%とし、この溶液20mlをガラスアンプルに封入した後滅菌し、日本薬局方の発熱物質テスト及び無菌テストが陰性であるものを作製した (大塚製薬、森下製薬)。

1) 対象および注入方法

a) 対象

対象は、肝動脈塞栓術 (TAE)が行えなかった進行肝癌25例で、その内訳は、門脈本幹腫瘍栓 (10例)、高度肝機能障害 (7例)、固有肝動脈狭窄 (2例)、その他 (6例、高度の食道静脈瘤合併症例、など)で、いずれもstage IV症例である。

b) 注入方法

方法は、Seldinger氏法で大腿動脈より5~6.5 Fr. サイズカテーテルを挿入後、透視下で先端を選択的に固有肝動脈迄進め、PS-MMC (ADM) 10 mlを手圧で約20秒間で注入した。注入回数は25例に延べ39回 (平均1.6回)行った。

また、double lumen balloon catheterが、挿入可能な症例では、固有肝動脈内でカテーテル先端のバルーンを膨張させ、血流遮断下にPS-MMC (ADM)を注入するballoon occluded arterial infusion (BOAI)¹⁹⁾を行った。BOAIでの注入は、

延べ39回のうち19回であった。固有肝動脈狭窄例では、double lumen balloon catheterを総肝動脈内に挿入し、バルーンを膨張させ、腹腔動脈から肝への血流を遮断し、上腸間膜動脈→脾十二指腸動脈→胃十二指腸動脈への血流を求肝性に変更した状態の下で注入した。

2) 血中ADM濃度

抗癌剤の肝での滞留性を評価するため、PS (10 ml)-ADM (20mg)動注後の末梢血中ADM濃度を、動注2分後から5, 10, 20, 30, 40分後と経時的に5例について測定した。また、対照として、他のTAE不能なstage IV肝癌5例に対して、同量のADMを10mlの生理食塩水に溶解して動注 (抗癌剤単独動注)を行い、末梢血中ADM濃度を同様に測定した。

次に、抗癌剤の動注に際し徐放性があるとして既に臨床的に繁用されている油性造影剤リビオドールに抗癌剤を懸濁する動注法とも比較した。即ち、他のTAE不能なstage IV肝癌5例に対して、同量のADMを5~8mlのリビオドールに1~2mlの水溶性ヨード造影剤 (meglumine and sodium diatrizoate)を加えて懸濁して動注 (以下Lp-ADM動注と略す)を行い、末梢血中ADM濃度を同様に測定した。

3) 副作用

動注施行時及びその後の自覚症状、動注後の一般血液検査、血清学的検査値の変動につき検討した。

4) 治療効果

PS-MMC (ADM)動注を施行した進行肝癌25例に対する治療効果の判定は、血清 alphafeto-protein (AFP) 値の経時変化、画像診断 (血管造影、CT)による門脈本幹腫瘍栓や、腫瘍径の変化、及びKarnofskyによる治療効果判定法により行った。

2. 結果

1) 血中ADM濃度 (Fig. 7)

PS-ADM動注群、リビオドール (Lp)-ADM動注群及び対照としたADM単独動注群各5例の血中ADM濃度の平均値を比較すると、ADM単独動注群では、2分後に $0.69\mu\text{g/ml}$ と高いpeak

値を示すのに対して、PS-ADM 動注群、Lp-ADM 動注群では、peak 値が5分後と遅延し、 $0.15\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.24\mu\text{g}/\text{ml}$ とADM 単独動注群に比べて明らかに低値を示した（2分後の値で5%の危険率で有意差あり）。10, 20, 30, 40分後の値では、両群間に有意差は認めなかったが、10分後までは、ADM 単独動注群よりもPS-ADM 群、Lp-ADM 群が低値で、20分後に3群はほぼ等しい値となり、30, 40分後、PS-ADM 群でやや高値を示したが、明らかな差異は認めなかった。また、PS-ADM 群とLp-ADM 群の値には有意差はみられなかった。

2) 副作用

PS-MMC (ADM) 動注時に、3例で心窩部痛、1例に嘔気を認めたが、いずれもBOAI注入後、バルーンを膨張させた注入時にのみ見られ、バルーンを収縮させた後には速やかに消失した。arterio-venous (A-V) shuntを有する例に於いても胸痛等の副作用は何ら認められなかった。本法による動注後の血液血清学的検査では、12例の検討で、PS-MMC (ADM) 動注後、GOT, GPTの軽度の上昇を3例に認めたが、いずれも一過性であり10~14日後に元のレベルに復した (Fig. 8)。その他の明らかな副作用は全くみられなかった。

3) 治療効果

術前の血清AFP値が陽性 ($100\text{ng}/\text{ml}$ 以上)であった16例について、PS-MMC (ADM) 動注後のAFP値の変動を検討した結果75% (16例中12例) に25%以上の低下を認めた。しかしこのうち3例

では4週後に前値以上の再上昇がみられた (Fig. 9)。

画像診断による効果判定では、血管造影で比較し得た8例中、腫瘍濃染範囲の縮小を5例に認め、その内3例で門脈本幹腫瘍栓の縮小がみられた。

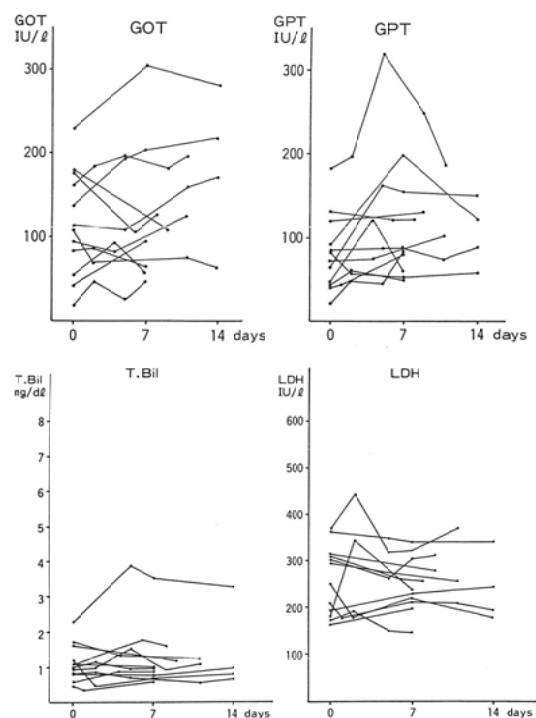


Fig. 8 Changes of GOT, GPT, T. Bil and LDH after hepatic arterial administration of PS-MMC and/or ADM.

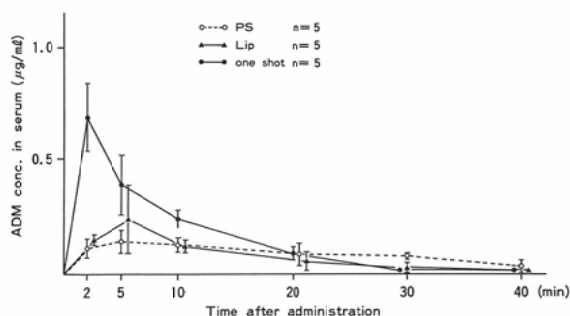


Fig. 7 Serum levels of adriamycin following intra-arterial administration of PS-ADM, Lipiodol-ADM and ADM-saline solution.

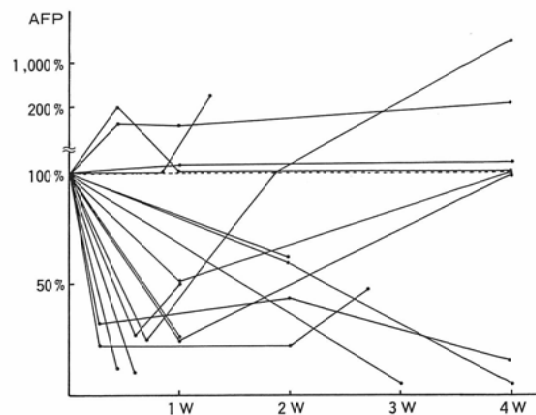


Fig. 9 Changes of serum alpha-fetoprotein following intra-arterial administration of PS-MMC and/or ADM.

特に2例では、閉塞していた門脈の再開通を認めTAEが可能となった(症例1, 2)。

Karnofskyによる治療効果判定法では、0-A以上の治療効果は、25例中13例(52%)に、また、他覚的に効果がみられた0-B以上の症例は、6例(24%)で、このうち1-Bは3例(12%)にみられた(Table 2)。注入方法による治療効果の差異では、BOAI併用の有無につき比較したが、両者で明らかな差異は認められなかった。

治療後の生存期間の検討では、50%生存日数が

127日で、最長は425日(生存中)であった。この成績は、本院のこれまでのstage IV 進行肝癌に対する抗癌剤単独動注による成績の85日よりも優れ

Table 2 Therapeutic effect of PS-MMC and/or ADM on advanced hepatocellular carcinoma (Stage IV) evaluated by karnofsky's criteria.

clinical efficacy	O-O	O-A	O-B	O-C	I-A	I-B	I-C
No. of patients	12	7	2	1	0	3	0

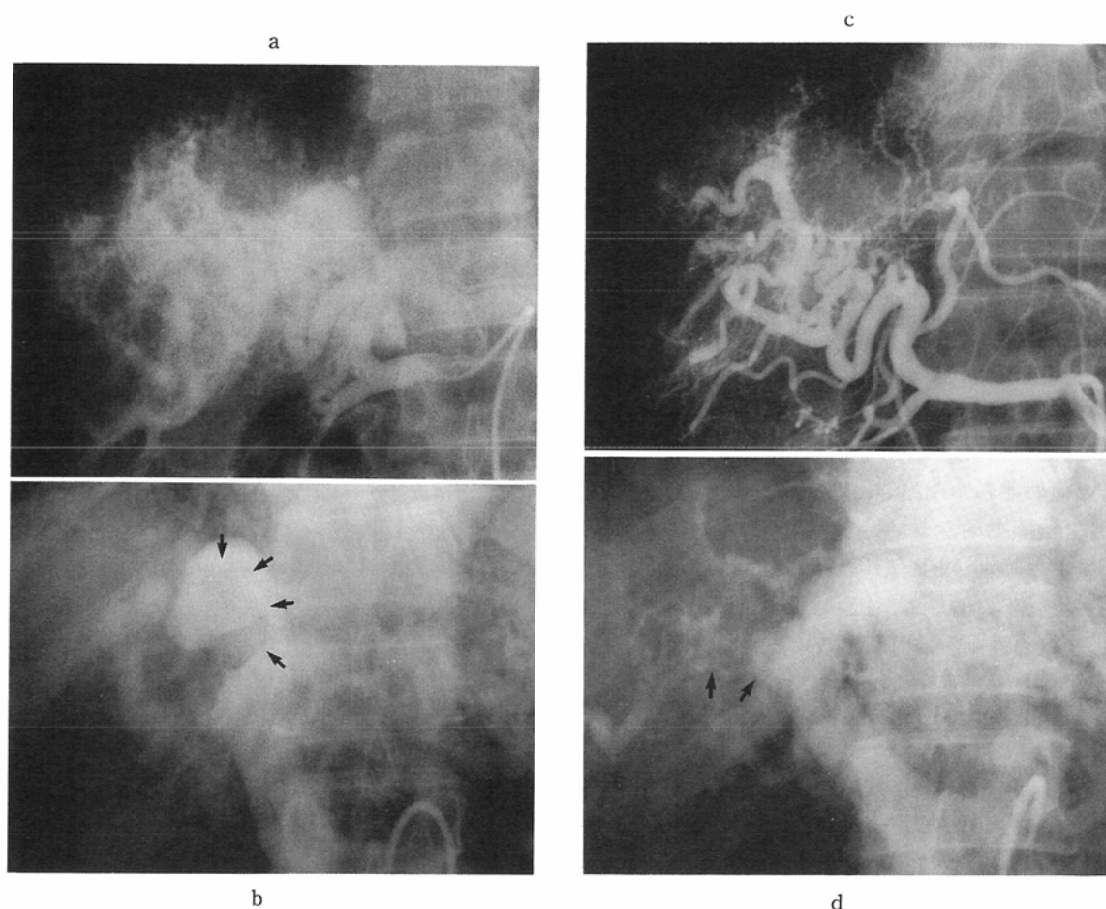


Fig. 10 A 54 years old man with hepatocellular carcinoma accompanying a large arterio-portal shunt and tumor thrombus in the main trunk of the portal vein. a) Common hepatic arteriogram demonstrates predominant arterio-portal shunt and irregular tumor vessels. b) Portogram shows complete occlusion of the right main branch as well as tumor thrombus at the umbilical portion of the left portal vein (arrow). c) After four weeks of PS-MMC 10ml (MMC 10mg) infusion from proper hepatic artery, arterio-portal shunt is markedly diminished. d) Portogram also shows markedly diminished tumor thrombus with resultant recanalization of right postero-inferior branch. As a result, patient received hepatic embolization.

ていた。しかし、Kaplan-Meier 法による両方法の検定では、各期間別にも有意差はみられなかった。

3. 症例

1) 門脈本幹腫瘍栓例。54歳，男性（Fig. 10）
肝動脈造影では，肝全域にわたって不整な腫瘍

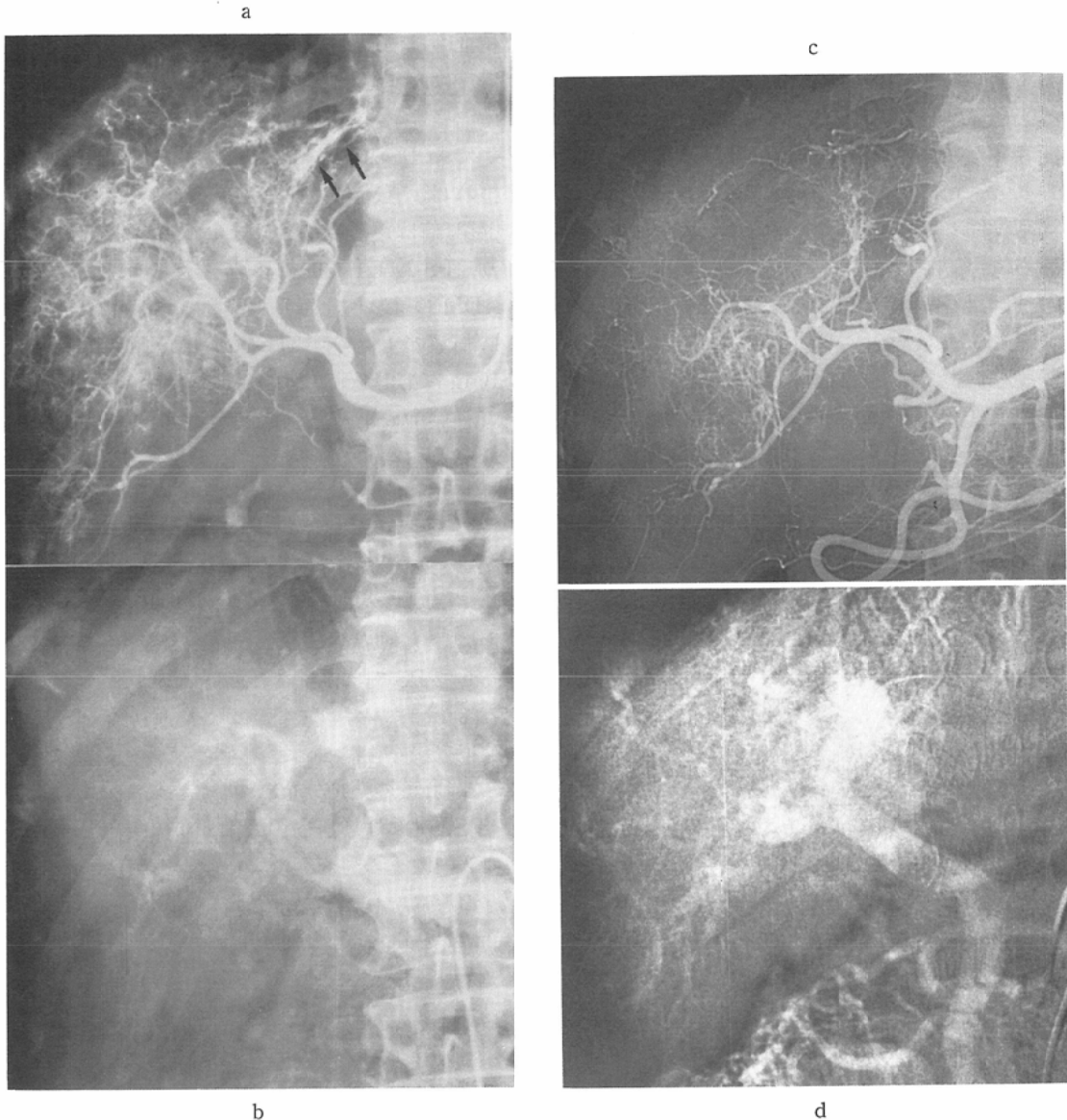


Fig. 11 A 64 years old man with hepatocellular carcinoma accompanying tumor thrombus in the main trunk of the portal vein. a) Proper hepatic arteriogram demonstrates irregular tumor vessels in the whole liver with "Thread and streaks sign" of tumor thrombus corresponding to the right hepatic vein. b) Portogram shows complete occlusion of the main portal vein. c) A 5 French size angiographic catheter was advanced to the proper hepatic artery by left brachial approach. PS-ADM 10ml (ADM 10mg) was administered via the remained catheter twice a week during 4 weeks. The arteriogram after infusion shows marked diminution of tumor vessels and "Thread and streaks sign". d) Portogram reveals patency of the portal vein.

血管の増生を認め、著明な A-P shunt を伴っていた (Fig. 10-a). 更に、門脈右枝は閉塞し、左枝及び門脈本幹に腫瘍栓が見られたため (Fig. 10-b), TAE の適応がないと判断し PS-MMC 10ml (MMC 10mg) を固有肝動脈から注入した. 4 週後の造影では、腫瘍血管、A-P shunt は著明に減少していた (Fig. 10-c). また、門脈本幹及び左枝の腫瘍栓は消失し、右枝についても後下枝の一部が開通した (Fig. 10-d). AFP 値は、1,600ng/ml から 400ng/ml へと低下した. これらの結果 TAE の適応範囲となり、Gelfoam 細片による TAE が施行された.

2) 肝静脈腫瘍栓に対する反復動注例. 64歳, 男性 (Fig. 11)

肝動脈造影では、肝両葉に及ぶ広範な腫瘍血管の増生と Thread and streaks sign を伴う肝静脈腫瘍栓が見られた (Fig. 11-a). 門脈本幹腫瘍栓を認め、門脈は完全に閉塞していたため (Fig. 11-b), 左上腕動脈より Seldinger 氏法により 5Fr. サイズのカテーテルを固有肝動脈に挿入留置し、PS-ADM 10ml (ADM 10mg) を週 2 回の割合で計 8 回 (計 ADM 80mg) 反復動注²⁰⁾した. 4 週後の造影では、腫瘍濃染は著明に縮小し、肝静脈腫瘍栓も造影されなくなった (Fig. 11-c). 経動脈性門脈造影では、門脈本幹腫瘍栓は消失し、左右の門脈枝も開通した (Fig. 11-d). AFP 値は、1,500 ng/ml から 54ng/ml に低下した. 現在、社会復帰し、外来で経過観察中である.

IV. 考 察

動注療法は、腫瘍の栄養動脈内に抗癌剤を注入して、高濃度の抗癌剤を腫瘍に分布させ強い抗腫瘍効果を得る優れた方法である^{13)~15)}. MMC, ADM は、濃度依存性の抗癌剤であるが、同時に時間依存性の性質も合わせ持っており²¹⁾, これらを用いた動注療法による治療効果を高めるには、高濃度の抗癌剤が、出来るだけ長く腫瘍部に分布すれば良いと考えられる. 即ち、濃度時間積が高いほど、優れた治療効果が期待出来る¹¹⁾¹⁶⁾. この観点から、我々は、新しい Drug delivery system として、粘稠な高分子多糖類に抗癌剤を混和して局所滞留性の向上と抗癌剤の徐放性を図る動注療法を

考案した¹⁷⁾¹⁸⁾.

1) 滞留性と抗癌剤徐放性について

血管モデル実験と抗癌剤溶出実験から、PS の混和によって、流量の低下と MMC の溶出量の低下がみられ、また、動物実験で、本剤動注後の末梢血中抗癌剤濃度の経時的变化及び腫瘍内抗癌剤濃度は、単独動注群と比較して、明らかに PS の局所滞留性と抗癌剤徐放効果を示した. また、臨床例でも、PS-ADM 動注後の末梢血中 ADM 濃度の推移は、ADM 単独動注群と比較して、直後の peak 値は遅延して低値で、以後の下降も緩徐であり、PS-ADM の肝での滞留性と末梢血中への ADM の徐放性を示した. 更に、臨床的に、stage IV 肝癌の 1 例で、^{99m}Tc-pertechnetate 10mCi を PS 10ml に溶解して、動注後の腫瘍部の Time Activity Curve から T1/2 を求め、これを生食による対照と比較した. 結果は、単独動注で 62 秒、PS 群で 108 秒と PS 混和動注で延長していた (Fig. 12).

以上のことから、PS-MMC (ADM) 動注の作用機序に関しては、高分子多糖類の粘稠度が高いことにより、血流遅延や一過性の塞栓状態が起こり、そして PS 内に保持された抗癌剤が徐々に放出されるために高濃度の抗癌剤が局所に停滞し強い抗腫瘍効果を生じると考えている.

2) 肝での薬剤分布について

PS 動注による肝内の薬剤分布に関しては、PS の血管内膜への付着等による滞留性から、ある程度は血流に依存するが、一部は arterio-portal (A-P) shunt を介する流出を妨げ、単独動注よりも広範

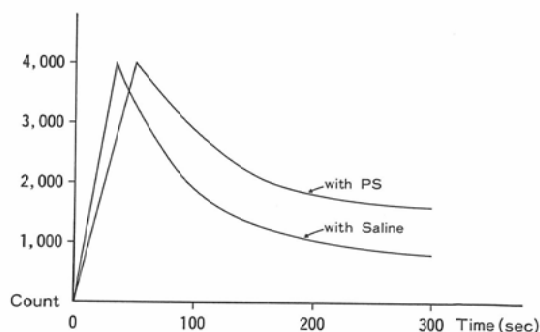


Fig. 12 Time activity curve of ^{99m}TcO₄⁻ on the tumor area.

囲に分布するものと考えられる。事実、造影剤を混和した PS を、動注後、Dynamic CT を施行し、造影剤の分布と Time Density Curve を検討した 2 例でも、この事を裏付ける結果をえた。即ち、Expansive type の肝癌例において (Fig. 13), Metrizamide 単独動注 CT では、造影剤は肝動脈から肝実質への移行が早く、腫瘍の hypervascularity の為に、腫瘍部の濃度上昇が著しい (Fig.

13-a, b). 一方、PS-Metrizamide 動注 CT では、単独動注 CT の像に比較して、造影剤は動脈内に長く残存しており、濃染像で腫瘍部と非腫瘍部の差は小さく、より均等に分布する傾向を認めた (Fig. 13-c, d). 腫瘍部の Time Density Curve から T1/2 値を求めたところ、単独動注群で 15 秒、PS 混和動注群で 40 秒であり、PS 混和動注群で明らかに延長がみられた。

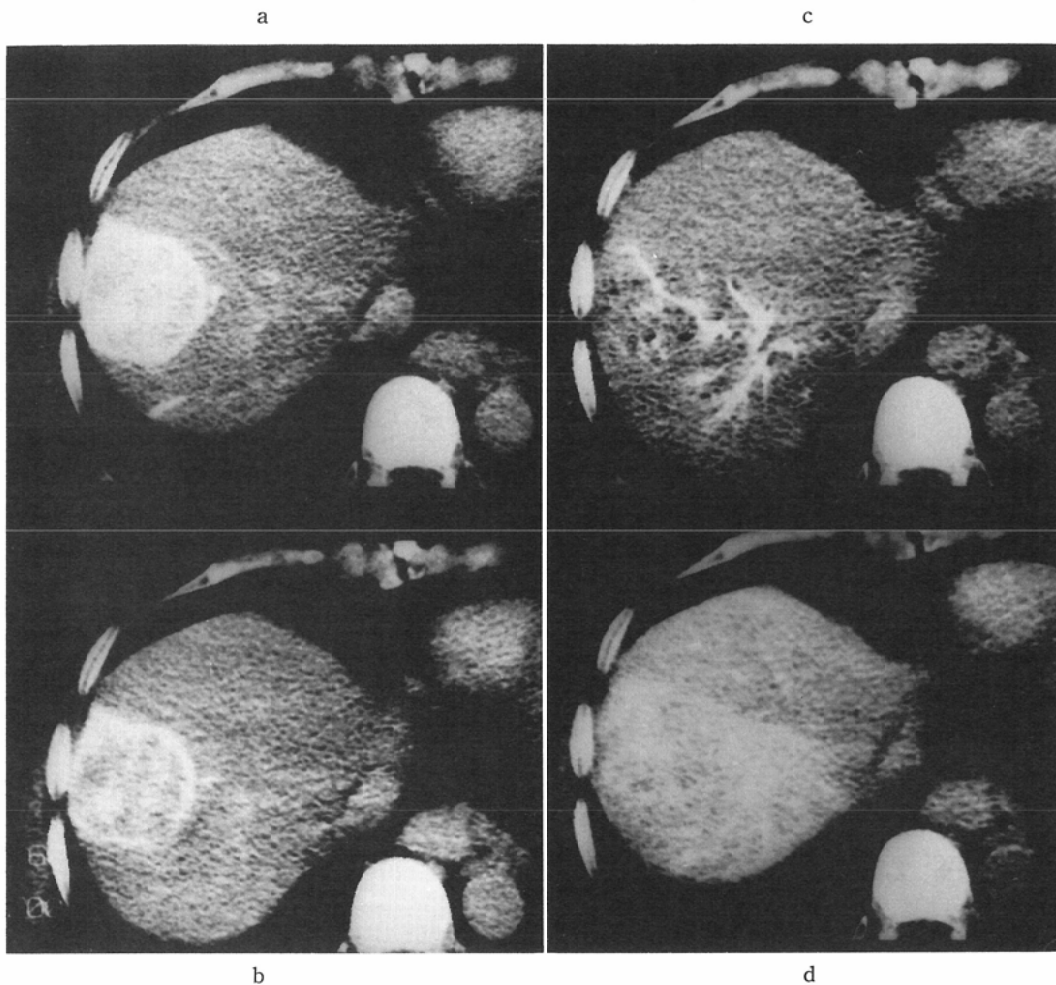


Fig. 13 A 61 years old man with hepatocellular carcinoma (expansive type). a) The CT scan taken 10 seconds after intraarterial infusion of Metrizamide-saline demonstrates an isolated retention of contrast medium in the tumor area in the right lobe. b) Twenty seconds after the infusion, the CT scan shows definitive decrease of the density. c) The CT scan taken 10 seconds after intraarterial infusion of Metrizamide-PS through right hepatic artery demonstrates retention of contrast medium within the arteries, as high-density striated pattern. d) At 20 seconds after the infusion, contrast medium distributes homogeneously throughout the right lobe as compared with that of Metrizamide-saline infusion.

また, Infiltrative type の肝癌例において (Fig. 14), Metrizamide 単独動注 CT では, A-P shunt を介して造影剤は主として非癌部肝実質に分布するため, 右葉の病巣部への分布は殆ど認められず (Fig. 14-b), 逆に, PS-Metrizamide 動注 CT では, 造影剤の A-P shunt を介する流出は殆ど見られず, 病巣がある右葉により均等に分布していた (Fig. 14-c).

すなわち進行肝癌の場合, 広範囲に多数の娘結節を伴ったり, 症例 2 のように A-P shunt をみることが多いことから, 抗癌剤単独動注よりも PS 混和動注のほうが, 薬剤分布の上で有利であると考

えられた.

3) 安全性について

副作用に関しては, PS が安全な水溶性多糖類であり, 実験的にも臨床的にも塞栓を示唆する所見はみられず, 他にも明かなものは何ら認められなかった. 特に著しい A-V shunt を有する症例に於いても, 肺塞栓を危惧する事なく安全に投与できるものと考えられる. 多糖類を用いた動注療法としては, Tuma らが, degradable starch microsphere (DSM) を動注して末梢動脈を塞栓させ, その後抗癌剤を注入する方法を考案し, 腹部領域の腫瘍 (主に転移性肝癌) に応用している^{22)~24)}. こ

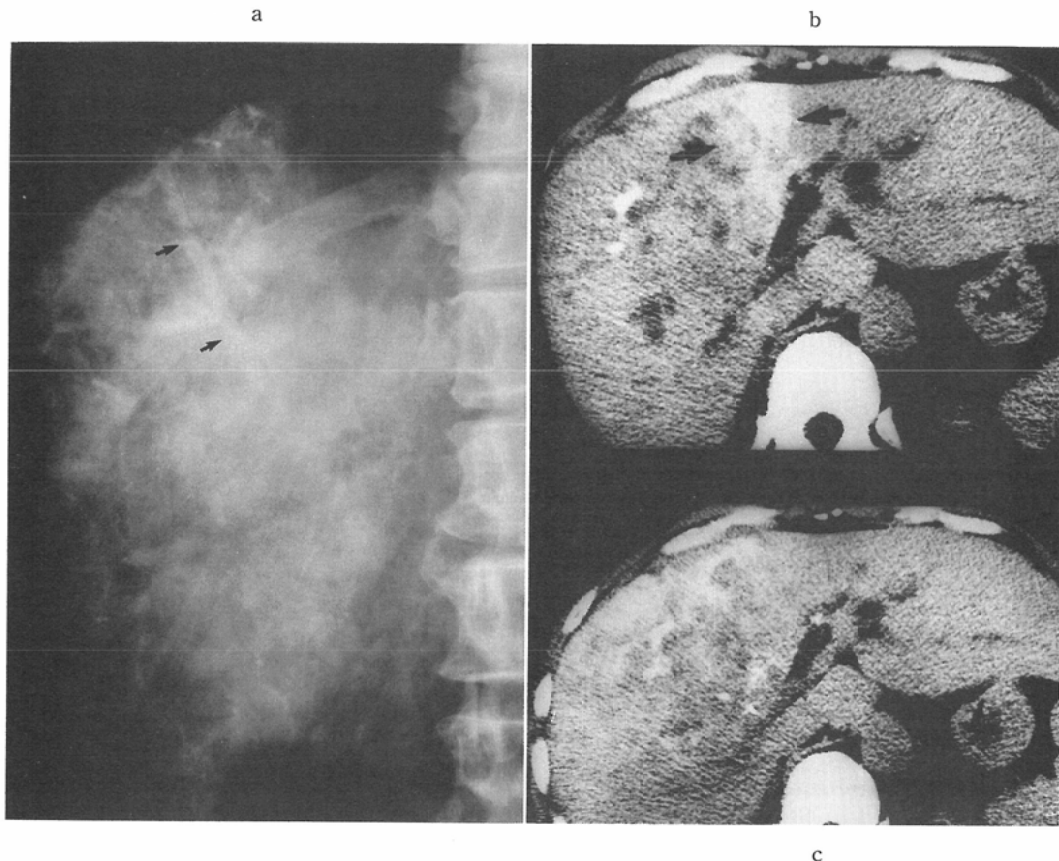


Fig. 14 A 67 years old man with hepatocellular carcinoma. a) Hepatic arteriogram shows a large, dense tumor stain with arterio-portal shunt (arrow). b) The CT scan taken 20 seconds after intraarterial infusion of Metrizamide-saline solution shows that the medial segment of the liver becomes high density whereas the lesions in the right lobe is poorly enhanced, probably due to straying of contrast medium through arterio-portal shunt. c) The CT scan taken 20 seconds after intraarterial infusion of Metrizamide-PS shows that both the right lobe and the medial segment of the left lobe become high-density, indicating homogeneous distribution of contrast material.

れは径30~50 μ の粒子で、血中の Amylase により分解されることにより一過性に塞栓された動脈が再開通するとされているが、注入後に胸痛や腹痛等を生じることが報告されている。これは、粒子が一過性に塞栓を生じるため、阻血による症状と考えられる。PS が DSM と最も異なる点は、分子量4万~6万の高分子多糖類からなる水溶性の溶液であり、大部分は、腎から排泄され、10~15%は網内系に貪食されて排泄される。即ち PS は、粒子からなる DSM に比べて、A-V shunt を有する症例や、気管支動脈に注入する場合の脊髓枝への流入による副障害などもなく¹⁸⁾、安全性において優れている。

また、リンパ造影に用いる油性造影剤（ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル）、lipiodol に抗癌剤を懸濁させ動注する方法が行われているが、臨床例での Lp-ADM 動注後の末梢血中 ADM 濃度の推移は、PS-ADM 動注群と比較して、特に有意な差異はみられなかった。しかし、TAE が、不可能な進行肝癌では、通常高度な A-P, A-V shunt を伴うことが多く、Lipiodol が、これらを通過して非癌部の硬塞や肺硬塞を惹起する危険性がある。これらの観点からも、PS-MMC (ADM) 動注は TAE 不能進行肝癌に対しより安全であると考えられる。

4) 治療効果について

従来殆ど治療効果が期待出来なかった進行肝癌例²⁵⁾に対して、PS 動注により血清 AFP 値は、75%に低下を認め、門脈本幹腫瘍栓の縮小が3例に得られるなど良好な結果が得られた。従来の肝癌に対する動注療法の報告とは、対象とする母集団が異なり単純に比較する事は出来ないが、本院における TAE 不能進行肝癌に対する抗癌剤単独動注では、Karnofsky による治療判定法で0-B以上の症例は得られておらず、本法の6例(24%)は優れた治療成績と考えられる。

抗癌剤の腫瘍部での滞留性を向上させる方法に、バルーンカテーテルで肝動脈血流を一時的に遮断して動注する BOAI がある。これは、注入された抗癌剤が血液に希釈される事なく末梢へ流入して、バルーンを膨張させている間、滞留する優

れた方法であり¹¹⁾¹⁹⁾、BOAI 法を用いて PS-MMC (ADM) を注入すれば局所滞留性の一層の向上が期待出来、double lumen balloon catheter が挿入可能な症例では、BOAI で PS-MMC (ADM) を注入することを原則としている。本法治療後の生存期間については、対象例が高度の肝硬変の合併例であり、著明な延長は得られていないのが現状である。本法施行後の血清 AFP 値の変動をみると3~4週後に前値以上の再上昇を来す症例がみられる。従って、1回の動注のみでは、予後を向上させるには必ずしも充分ではなく、症例2に示したごとく、本法を反復することにより、生存率の一層の改善が期待されると考えられる。

以上のように、進行肝癌に対する動注療法には、本法が安全で、徐放性や薬剤分布の点でも、最も有効な方法と考えられる。したがって、TAE 不能と診断した場合、初回は BOAI (または one shot) で PS-MMC (ADM) を動注し、治療効果が不十分な場合には、左上腕動脈より Seldinger 法にて固有肝動脈内にカテーテルを留置して PS-MMC (ADM) の反復動注を行う。その後、TAE が可能となった場合には TAE を行う。以上の方法により治療成績の向上が期待され、引き続き検討したい。

V. 結 語

1. 抗癌剤動注療法における効果増強を目的として、粘稠な高分子多糖類(PS)に抗癌剤(MMC, ADM)を混和して局所滞留性の向上を図る動注療法を考案した。

2. 基礎的検討で、本法の局所滞留性と抗癌剤徐放効果、及び安全性を確認した。

3. ^{99m}Tc-pertechnetate, Dynamic CT による検討から、PS-MMC(ADM)動注療法の局所滞留性と病巣部でのより均等な分布とが示唆された。

4. 本法を TAE が不可能な進行肝癌患者に延べ39回施行し、良好な結果が得られた。

5. 本法による重篤な副作用は全く認められず、その安全性が確認された。

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました河野通雄教授に深甚の謝意を表します。また、終始暖かい御援助をいただきました神戸大学放射線医学教室の諸兄に深く感

謝いたします。

本論文の要旨は、第44, 45, 46回(1985, 1986, 1987年)日本医学放射線学会総会、及び第23, 24回(1985, 1986年)日本癌治療学会総会に於いて発表した。

文 献

- 1) 廣田省三, 佐古正雄: Ferromagnetic Microembolization による悪性腫瘍の治療に関する基礎的並びに臨床的研究, 日癌治, 17(7): 193—1948, 1982
- 2) Sako M, Yokogawa S, Sakamoto K, et al: Transcatheter microembolization with ferropolysaccharide, A new approach to ferromagnetic embolization of tumors: Preliminary report. Invest Radiol 17(6): 573—582, 1982
- 3) 佐古正雄, 廣田省三, 森田瑞穂, 他: 肝細胞癌に対する Ferromagnetic Microembolization の臨床的評価, 日癌治, 20(7): 1317—1326, 1985
- 4) 谷川久一, 平井賢治, 川副良治, 他: 肝細胞癌に対する one shot 療法と TAE 療法の比較, 癌と化学療法, 12(10): 1930—1937, 1985
- 5) 中村仁信, 橋本 勉, 田口鉄男, 他: Adriamycin, Lipiodol, Gelfoam を用いた肝癌の塞栓化学療法 (Transcatheter Oily Chemoembolization): Adriamycin の血中濃度からみた Lipiodol の意義, 癌と化学療法, 13(3): Part 1, 623—625, 1986
- 6) Klopp CT, Bateman J, Berry N, et al: Fractionated regional cancer chemotherapy. Cancer Res 10: 229, 1950
- 7) Kinami Y, Miyazaki I: The superselective and the selective one shot methods for treating inoperable cancer of the liver. Cancer 41: 1720—1727, 1978
- 8) 小林尚志, 小山隆夫, 園田俊秀, 他: 肝細胞癌に対する MMC one shot 動注療法の検討, 癌と化学療法, 10(2): 351—357, 1983
- 9) 平井賢治, 熊谷雅信, 川副良治, 他: 肝細胞癌患者における肝動脈内抗癌剤 one shot 療法—MMC と ADR の交差投与の臨床的評価—, 日癌治, 19(6): 1252—1258, 1984
- 10) 中塚春樹, 高島澄夫, 田中正博, 他: 肝癌の動注化学療法—Balloon occluded arterial infusion を含んで—, 日独医報, 30(1): 88—97, 1985
- 11) 川端 衛, 高島澄夫, 光 実淳, 他: 肝腫瘍に対する balloon occluded arterial infusion therapy, 癌と化学療法, 11(4): 806—813, 1984
- 12) 今野俊光, 田代征記, 前田 浩, 他: 肝癌に対する油性抗癌剤動注療法, 癌と化学療法, 10(2): 351—357, 1983
- 13) 田口鉄男: 抗癌剤の癌組織到達性, 癌の臨床, 25(8): 782—788, 1979
- 14) Chen HG, Gross JF: Intra-arterial infusion of anticancer drugs: Theoretic aspects of drug delivery and review aspects of drug delivery and review of responses. Cancer Treat Rep 64(1): 31—40, 1980
- 15) 佐々木容三, 栗原 稔, 泉 嗣彦, 他: 腹部動注化学療法の基礎的検討, 癌と化学療法, 10(9): 2023—2029, 1983
- 16) 田口鉄男: 動注化学療法の理論と実際—薬物動力学的研究の重要性—, 癌と化学療法, 11(9): 1717—1728, 1984
- 17) 佐古正雄, 清水雅史, 廣田省三, 他: Polysaccharide を Carrier とした抗癌剤動注療法, 日医放会誌, 45(9): 1278—1280, 1985
- 18) 長谷川正和, 佐古正雄, 足立秀治, 他: Polysaccharide を Carrier とした気管支動脈内制癌剤注入療法—実験的研究, 肺癌, 26(6): 623—627, 1986
- 19) 高島澄夫: 一時的血流遮断下肝動脈造影法の開発に関する研究, 日医放会誌, 45(10): 1322—1350, 1985
- 20) 荒井保昭, 木戸長一郎: 間欠的少量反復動注法, 癌と化学療法, 12(10): 1922—1929, 1985
- 21) 木村禮代二: non-Hodgkin リンパ腫, 日本臨床, 42(秋季臨時増刊): 218—224, 1984
- 22) Tuma RF, Rorsberg JO, Agerup B: Enhanced uptake of actinomycin D in the dog kidney by simultaneous injection of degradable starch microspheres into the renal artery. Cancer 50: 1—5, 1982
- 23) Dakhil S, Ensminger W, Cho K, et al: Improved regional selectivity of hepatic arterial BCNU with degradable microspheres. Cancer 50: 631—635, 1982
- 24) Ensminger WD, Gyves JW, Stetson P, et al: Phase I study of hepatic arterial degradable starch microspheres and mitomycin. Cancer Res 45: 4464—4467, 1985
- 25) 佐々木博, 柴崎浩一, 市田文弘, 他: 肝癌患者の予後成績, 内科 Mook, 18: 267—273, 1982