



Title	肝癌に対するDSM(Degradable Starch Microspheres)の肝動脈内注入療法-第1報血流遮断に必要な至適DSM量に関する検討-
Author(s)	山田, 哲也; 松岡, 利幸; 真鍋, 隆夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(11), p. 1259-1266
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17562
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肝癌に対する DSM (Degradable Starch Microspheres) の 肝動脈内注入療法

—第1報 血流遮断に必要な至適 DSM 量に関する検討—

大阪市立大学医学部放射線医学教室

山田 哲也	松岡 利幸	真鍋 隆夫	高島 澄夫
小林 伸行	玉岡 紅一	中島 俊文	中塚 春樹
中村 健治	水口 和夫	小野山靖人	

(昭和61年5月23日受付)

(昭和61年6月23日最終原稿受付)

Clinical Trial of Degradable Starch Microspheres (DSM) in the Treatment of Hepatic Malignancies by Intra-Arterial Infusion of Anticancer Drugs

—Relationship Between Quantity of DSM and Blockade of Arterial Blood Flow

Tetsuya Yamada, Toshiyuki Matsuoka, Takao Manabe, Sumio Takashima,
Nobuyuki Kobayashi, Kouichi Tamaoka, Toshifumi Nakajima, Haruki Nakatsuka,
Kenji Nakamura, Kazuo Minakuchi and Yasuto Onoyama
Department of Radiology, Osaka City University Medical School

Research Code No. : 514.4

Key Words : Liver neoplasm, Hepatic angiography, Degradable
starch microspheres, Chemotherapy, Arterial
infusion

Since DSM can temporarily occlude blood flow at the precapillary arterioles, the increased level and duration of drug concentration in tumor are expected after the combined use of DSM and anticancer drugs. To evaluate the effect of DSM in occlusion of blood flow, angiograms of 24 patients with hepatic tumors (primary tumor in 14 and metastatic tumor in 10) were analyzed.

Angiograms obtained immediately after DSM infusion showed complete blockade of hepatic arterial blood flow in 11 patients with fine tumor vessels. The quantity of DSM to obtain complete blockade of hepatic arterial blood flow is correlated to the diameter of the hepatic artery. But in the cases of huge hepatoma with coarse tumor vessels it was difficult to obtain complete blockade of hepatic arterial blood flow despite of large amount of DSM (1800mg). No serious complication has been experienced even in the patients with obstruction of the portal vein trunk. Tumor shrinkage on angiogram or CT was observed in 10 patients and severe portal vein stenosis due to tumor thrombus disappeared after the combined use of DSM and anticancer drugs in one patient. In conclusion, the combined use of DSM and anticancer drugs was found to be a harmless and useful method for treating hepatic malignancies.

はじめに

Degradable Starch Microspheres (以下 DSM) はパレイショデンプンに化学的処理を加えた平均直径40 μ mの粒子であり、血中では α -Amylaseにより迅速に分解され、in vitroでの正常血清中での半減期は10~30分とされている。したがって DSM を動注すると血管に損傷を与えることなく、一過性の血流遮断が可能である。DSM のこの性質を利用して欧米では主として転移性肝癌に対して DSM 併用抗癌剤動注療法が施行されている^{1)~3)7)}。本法は抗癌剤動注時に DSM を併用することにより一過性に血流を遮断し、血流による抗癌剤の希釈を少なくして肝内に抗癌剤を長期停留させ、また血流遮断による血管壁の透過性の亢進により腫瘍内の抗癌剤濃度を上昇させ動注療法の効果を増強することを目的としたものである⁴⁾⁵⁾。また悪性腫瘍に対する温熱療法施行時に DSM 動注療法を併用し、一時的に血流遮断を行ない血流による冷却を防ぎ、効率良く腫瘍を加温する試みもなされている⁶⁾。いずれの治療法においても肝血管の血流遮断に必要な DSM 量を予め知ることが必要であるが肝動脈血流遮断に必要な DSM 量と血管造影造影所見との関係についての検討は未だなされていない。今回我々は本邦に多い肝細胞癌を含めた肝悪性腫瘍24例に対して DSM 併用抗癌剤動注療法を試みたが、その際動注前後に血管造影を施行し肝動脈血流遮断に必要な DSM 量を術前血管造影所見から推定可能かどうかを検討した。

対象及び方法

対象は肝細胞癌14例、転移性肝癌10例であり、

肝細胞癌のうち10例は経動脈性門脈造影で門脈本幹もしくは左右一次分枝に腫瘍塞栓による陰影欠損を有していた。また1例は肝左葉部分切除後の、1例は肝右葉部分切除後の再発であった。転移性肝癌は3例が胃癌、6例が大腸癌の肝転移であり、1例は原発不明であった。

Seldinger 法により、固有肝動脈もしくはその末梢におかれた血管カテーテルより造影剤 (76% ウログラフィン、日本シェーリング社製) と 10~40 mg ドキソルビン (アドリアシン、協和発酵社製)、DSM (PJ-203, Pharmacia 社製) の混合液を透視下に注入した。注入した DSM 量は肝細胞癌では150mg から2,700mg、転移性肝癌では225mg から900mg であった。DSM 投与前、投与直後、投与15分後に同一の造影剤注入条件で血管造影を施行した。

血流遮断効果は血管造影像より判定した。すなわち DSM 注入前に認められた腫瘍濃染及び腫瘍血管が注入後ともに消失したものを血流遮断効果 (++)、腫瘍濃染のみが消失したものを (+)、腫瘍濃染が一部消失したものを (±)、腫瘍濃染が DSM 注入前と同程度であったものを (-) とした。

結 果

1) 血流遮断効果

肝細胞癌14例にのべ23回の、転移性肝癌10例にのべ12回の DSM 注入を施行したところ、前述の判定基準で血流遮断効果 (++) が得られたものは肝細胞癌では3例4回、転移性肝癌では8例10回であり、血流遮断効果 (+) の得られたものは肝細胞癌で3例7回であった。

Table 1 Relationship between nature of tumor vessels and degree of blockade of hepatic arterial blood flow immediately after infusion of DSM

		tumor vessels			
		coarse		fine	
		Hepatoma	Metastasis	Hepatoma	Metastasis
Degree of	++	0	0	3	8
blockade of	+	2	0	1	0
hepatic arterial	±	5	0	0	1
blood flow	-	3	0	0	1

2) 血流遮断と腫瘍血管の性状

血流遮断効果を腫瘍血管の性状よりみると (Table 1), DSM 注入直後血流遮断効果 (++) のみられた11例は全例腫瘍血管が微細であった (Fig. 1). 他方腫瘍血管が粗大なものでは血流遮断効果 (++) は1例もなく血流遮断効果 (+) が2例に認められたのみであった (Fig. 2).

3) 腫瘍径と DSM 量との関係

使用した DSM 量と腫瘍径の関係をみると

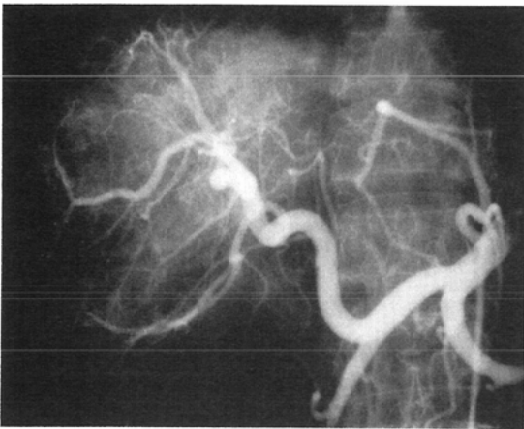


Fig. 1a



Fig. 1b

Fig. 1 Arterial infusion of DSM in a case of hepatoma with fine tumor vessels.

a) A large tumor with fine tumor vessels was noticed in the right liver lobe. b) After infusion of DSM (900mg), complete blockade of hepatic arterial blood flow was obtained and no tumor vessels and tumor stain were visualized

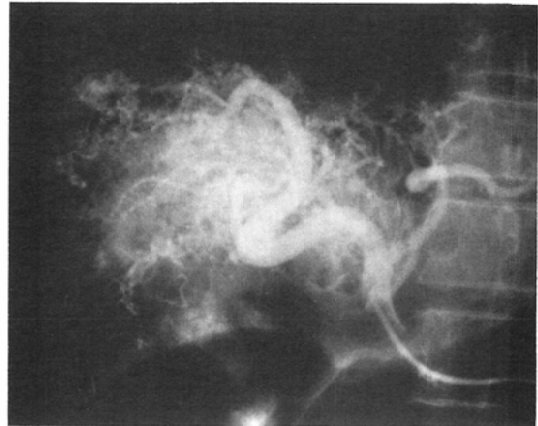


Fig. 2a



Fig. 2b

Fig. 2 Arterial infusion of DSM in a case of hepatoma with coarse tumor vessels

a) A large tumor with coarse tumor vessels was noticed in the right liver lobe. b) Despite of infusion of large amount of DSM (1,800mg), blockade of hepatic arterial flow was not obtained and tumor vessels and tumor stain were still visualized.

(Fig. 3), 小さな腫瘍は少ない DSM で血流遮断ができる傾向が認められたが、同一腫瘍径でも最大4倍の必要 DSM 量の差があった。

4) 肝動脈径と DSM 量との関係

血流遮断効果 (++) の得られた11例 (全例腫瘍血管微細) で、血管カテーテル先端の位置する部の血管径と注入した DSM 量との比較検討を行なうと (Fig. 4), 血管径 (Rmm) と必要とする DSM 量 (Vmg) との間に $V = R \times 143 - 147$ の一次回帰

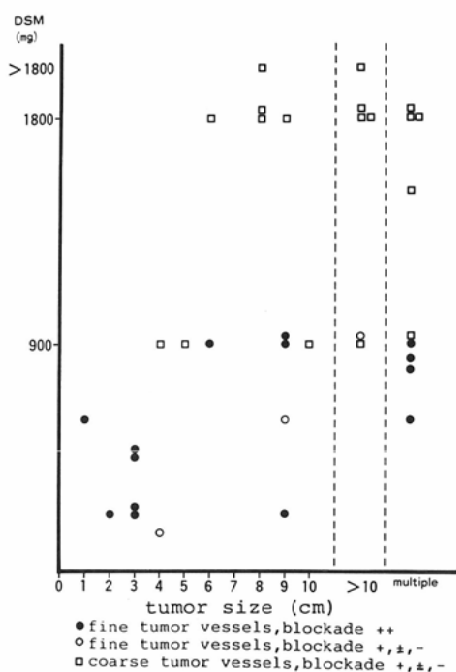


Fig. 3 Relationship between tumor size and quantity of DSM.

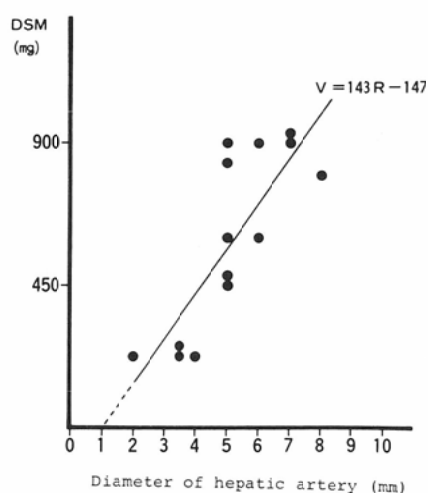


Fig. 4 Relationship between diameter of hepatic artery and quantity of DSM.

式が相関係数 $r=0.80$ で認められ、腫瘍血管が微細な例では血管径が3mm程度では225mg, 5mm程度では450mg, 8mm程度では900mgのDSMにより血流遮断がえられた。

5) 血流遮断の経時的变化

DSM注入後の血流遮断効果を経時的にみると

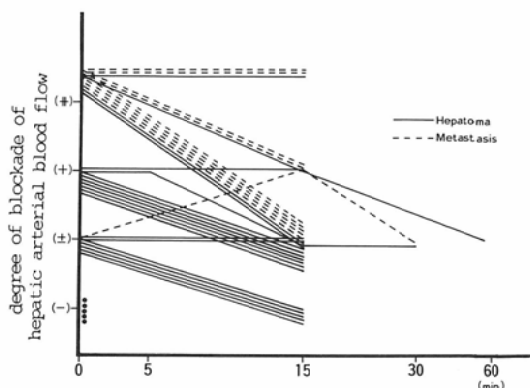


Fig. 5 Changes in degree of blockade of hepatic arterial blood flow after DSM infusion.

(Fig. 5) 全体に15分後に血流の再開する傾向がみられ、DSM注入直後血流遮断効果(++)と判定した11例でも15分後の血管造影では血流遮断効果(±)が5例、血流遮断効果(+)が3例であり、血流遮断効果(++)を維持したものは3例のみであった。又1例でDSM投与直後に血流遮断効果(±)であったものが15分後に(+)となったがその原因は不明であった。約2週間後に血管造影が施行された10例では血流は再開し、動脈塞栓術でみられるような動脈の狭小化や側副血行路の形成はみられなかった。

6) 副作用

副作用として悪寒戦慄を訴えたものが2例、嘔気嘔吐5例、上腹部痛2例、上腹部不快感を訴えたもの9例であったが、何れも1時間以内に消失した。これらのうち嘔吐したもの1例及び上腹部痛を訴えたもの1例では血流遮断効果(±)であり、悪寒戦慄を訴えたもの1例では、血流遮断効果(-)であった。

7) 治療効果

治療効果として経過の観察できた肝細胞癌14例中8例、転移性肝癌7例中2例で有効例をみた。肝細胞癌の1例ではAFP値の低下及び血管造影上門脈腫瘍栓の縮小をみた(Fig. 6)。他の7例はAFP値の低下、CT上腫瘍の低吸収域化、もしくは血管造影上腫瘍濃染の縮小などがみられた。転移性肝癌では2例でCT上腫瘍の低吸収域化を認め、1例では血管造影上の腫瘍濃染も縮小し、1

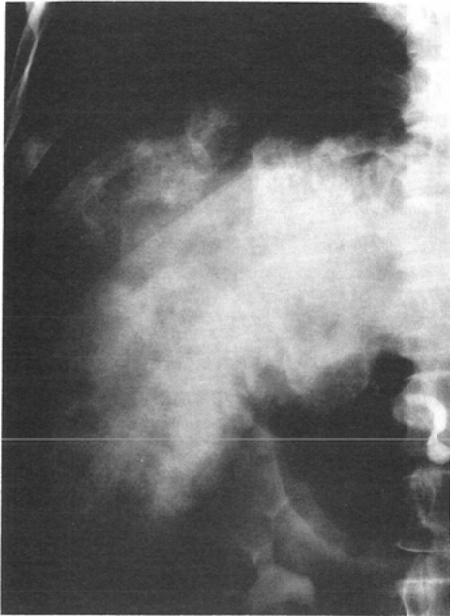


Fig. 6a



Fig. 6b

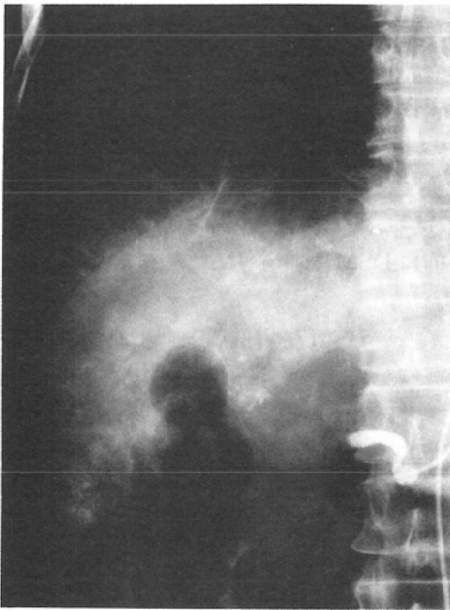


Fig. 6c



Fig. 6d

Fig. 6 57 year-old man with advanced hepatoma in which tumor thrombus disappeared after combined use of DSM and anticancer drugs.

a) Hepatic arteriogram showed multiple tumor stains in both liver lobes. b) Arterial portogram showed obstruction of the left branch and filling defect in the portal vein. c) After combined use of DSM and anticancer drugs, reduction of tumor size was noticed. d) Arterial portogram revealed

例では手術により広範な腫瘍壊死が確認された。

考 案

DSM 併用抗癌剤肝動脈内注入療法は抗癌剤動注時に DSM を併用し、DSM の血流遮断効果により抗癌剤を肝内に長期間滞留させることを目的としたものであり、動注後の末梢血中あるいは肝静脈血中の抗癌剤濃度測定によりその効果が確認されている²⁾³⁾⁸⁾。しかしながらその際の DSM の至適投与量および投与方法についての検討は未だ不十分で、Zeissmann ら⁹⁾が転移性肝癌12例に対して皮下埋め込み式留置カテーテルより DSM と同時に Radioisotope (99m Tc-MAA) を注入し、肝外への Radioisotope の流出より必要 DSM 量を検討しているが、それも最大値(720mg)が述べられているのみで、個々の腫瘍による差などについての詳細な検討はなされていない。しかし DSM と抗癌剤とを混合液として動脈内に投与する場合、混合液に含まれる DSM 量が肝血管床に対して少ないと血流遮断は不完全で血流による抗癌剤の希釈がおこり、局所における高濃度の抗癌剤の停留は期待できない。他方混合液に含まれる DSM 量が肝血管床に対して過剰であると、肝に十分な抗癌剤が流入する以前に肝血管床は閉塞されてしまい、それ以上 DSM を投与すると右胃動脈、胃十二指動脈等へと逆流し、これらの血管の灌流域をも DSM は閉塞し、隣接臓器にも一過性の高濃度の抗癌剤を停留させるために副作用を増強する可能性がある。このため肝血管床を閉塞するのに必要な DSM 量を予め知ることは重要である。そこで今回我々は DSM 動注前後に血管造影を行ない、注入前の血管造影所見から血流遮断に必要な DSM 量を予測可能かどうかを検討した。

その結果肝血管床を閉塞するのに必要な DSM 量に影響をおよぼす因子として重大なものは腫瘍血管の性状と腫瘍の大きさであった。腫瘍血管が粗大でかつ腫瘍径の大きなものでは欧米で使われている量の2倍量を投与しても十分な血流遮断効果はえられなかった。これは腫瘍血管の血管床が大きく微細な粒子である DSM ではこれを閉塞できなかった可能性が考えられるが、DSM が粗大な腫瘍血管や A-P shunt を通りぬけて門脈系や

静脈系へ流入した可能性も考えられた。腫瘍血管が粗大で A-P shunt が著明であった1例においては DSM 注入直後の造影で A-P shunt を通して門脈へ流入した造影剤が門脈内に滞留するのがみられ、DSM が A-P shunt を介して門脈へ流入し門脈枝をも閉塞したものと考えられた。

一方、腫瘍径は腫瘍内壊死巣などの問題で必ずしも血管床の大きさを十分に反映しておらず、むしろカテーテル先端の位置する部の血管径の方が、その末梢の血管床とある程度の対応があると思われる。実際我々の検討では腫瘍血管微細例では血管径(R)と血流遮断に必要な DSM 量(V)とのあいだに $V = R \times 143 - 147$ の相関がみられた。すなわち肝動脈径が3mm 程度では225mg、5mm 程度では450mg、8mm 程度では、900mg の DSM を注入するのが良いと考えられ、この結果は選択的に担癌動脈枝のみに血管カテーテルを進める事のできた場合などに良い指標となると考えられた。

一方、Zeissmann⁹⁾は上腹部痛や嘔気、嘔吐を訴えた場合には DSM が適量と考え DSM 投与をやめると述べているが、我々の経験ではこれらの症状を訴えた例でも十分な血流遮断を認めなかった例を経験しており、自覚症状のみを指標として、盲目的に DSM を投与することは問題があると考えられた。

欧米では DSM 併用抗癌剤動注療法の対象は転移性肝癌が大部分であるが、本邦では肝細胞癌の発生頻度が高く、小さな肝細胞癌では腫瘍血管は微細であるが大きくなるに従って A-P shunt や pooling を伴い腫瘍血管が粗大なものになる傾向がみられる。このような肝細胞癌に対して一過性の血流遮断を目的として DSM を投与する場合には、40 μ m という DSM の粒子径では前述の如く大量の DSM を用いても腫瘍血管を十分に閉塞できなかったり、DSM が腫瘍血管を通りぬけて門脈系や静脈系へ流出する可能性が考えられ、もう少し大きな径の粒子が望ましいと考えられた。

DSM 投与後15分後の血管造影では、血流遮断効果は全例において血流の回復する傾向がみられ、follow-up angiography で肝動脈が狭細化も

なく完全に再開通していたことはDSMが注入動脈に障害を与えることなく短期間の血流遮断が可能であることをあらわしていると言えよう。

副作用としては一過性の上腹部痛や嘔気・嘔吐、悪寒戦慄がみられたがいずれも数時間以内に消失した。門脈本幹閉塞例に対しても何ら重篤な副作用はみられず、本法は肝癌に対し安全に適応できると考えられた。またDSMの投与量や血流遮断の程度と副作用の関係については、血流遮断が完全なほど副作用の頻度は高かったが、前述の如く血流遮断が不十分でも副作用が出現したり、血流遮断が完全でも副作用が軽度の例も存在した。

一方、本法の抗腫瘍効果については文献的にわずかし報告されておらず¹⁾²⁾⁷⁾、我々の症例も数が少なく対照例との比較や、長期の経過観察は未だなされていないが、肝細胞癌14例中8例、転移性肝癌では7例中2例に抗腫瘍効果が認められ、特に従来治療効果の少ないとされていた門脈腫瘍栓に対しても1例の有効例をみた(Fig. 6)。治療効果のあった例はいずれも血流遮断効果が大きかった例であったが、肝細胞癌と転移性肝癌では同程度の血流遮断効果でも治療効果に差があり、腫瘍の虚血に対する抵抗性や抗癌剤に対する感受性の差などが考えられ、今後更に症例を重ねて検討する必要があると考えられた。

またDSMの持つ一時的血流遮断効果は抗癌剤の動注に際しての有効性だけではなく、動脈血流を遮断し血流による冷却の少ない効率のよい温熱療法を施行する際にも有用と考えられ、現在DSM併用抗癌剤動注療法時に温熱療法を併用するhyperthermo-chemotherapyへの応用も試みつつある。

結 語

1) 肝細胞癌14例、転移性肝癌10例にDSM併用抗癌剤動注療法を試みDSMの至適注入量を検討した。

2) DSMは腫瘍血管が微細な例では肝動脈血流を一過性に遮断することが可能で、血流遮断に必要なDSM量は肝動脈径からほぼ推測可能と考えられた。

3) 腫瘍血管が粗大で大きな肝細胞癌では十分

な血流遮断を行ないえなかった。

4) 本法により肝細胞癌14例中8例、転移性肝癌7例中2例に抗腫瘍効果が得られ、特に肝細胞癌の1例では門脈内腫瘍栓の縮小をみた。

5) 本法による副作用は軽微で、重篤な合併症もなく、門脈本幹閉塞例にも安全に施行できた。

DSM(PJ-203)はファルマシア株式会社より供与を受けた。

文 献

- 1) Arosen, K.F., Hellekant, C., Holmberg, J., Rothman, U. and Teder, H.: Controlled blocking of hepatic artery flow with enzymatically degradable microspheres combined with oncolytic drugs. *Eur. Surg. Res.*, 11: 99—100, 1979
- 2) Dakhil, S., Ensminger, W., Cho, K., Niederhuber, J., Doan, K. and Wheeler, R.: Improved regional selectivity of hepatic arterial BCNU with degradable microspheres. *Cancer*, 50: 631—635, 1982
- 3) Gyves, J., Ensminger, W., Von Harken, D., Niederhuber, J., Stetson, P. and Walker, S.: Improved regional selectivity of hepatic arterial Mitomycin by starch microspheres. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 34: 259—265, 1983
- 4) Lindell, B., Arosen, K.F., Nosslin, B. and Rothman, U.: Studies in pharmacokinetics and tolerances of temporarily retained in the liver by microsphere embolization. *Ann. Surg.*, 187: 95—99, 1978
- 5) Loroelius, L.E., Benedetto, A.R., Blumhardt, M. R., Gaskill, H.V., Lancaster, J.L. and Stridbeck, H.: Enhanced drug retention in VX2 tumors by use of degradable starch microspheres. *Invest. Radiol.*, 19: 212—215, 1984
- 6) 村田貴史, 長谷川武夫, 吉田正徳, 田中敬正: 温熱療法とDegradable Starch Microsphereによる動脈塞栓併用における腫瘍効果に関する研究. *日本ハイパーサーミア誌*, 1: 83—88, 1985
- 7) Pfeifle, C.E., Howell, S.B. and Bookstein, J.J.: Pilot study of intra-arterial floxuridine, mitomycin and doxorubicin in combination with degradable starch microspheres to treat primary and metastatic tumor of the liver. *Cancer Drug Delivery*, 2: 305—311, 1985
- 8) Teder, H., Nilsson, B., Jossan, K., Hellekant, C., Aspegren, K. and Arosen, K.F.: Hepatic arterial administration of doxorubicin (adriamycin) with or without degradable starch

- microspheres. A pharmacokinetic study in man, (In) Hansen, H.H., ed.: Anthracyclines and cancer therapy, 166—176, 1983, Excerpta Medica, Amsterdam
- 9) Zeissman, H.A., Thrall, J.H., Gyves, J.W., Ensminger, W.D., Niederhuber, J.E., Tuscan, M. and Walker, S.: Quantitative hepatic arterial perfusion scintigraphy and starch microspheres in cancer chemotherapy. J. Nucl. Med., 24: 871—875, 1983
-