OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	抗癌剤併用肝動脈塞栓療法(TAE)における抗癌剤の動態の検討-targeting chemotherapyとしての塞栓化学療法-
Author(s)	津田, 正洋; 山田, 龍作; 佐藤, 守男 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(5), p. 504-511
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17744
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

日本医放会誌：50（5），504—511，1990（平2）

抗癌剤併用肝動脈塞栓療法（TAE）における抗癌剤の動態の検討

—targeting chemotherapy としての塞栓化学療法—

和歌山県立医科大学放射線医学教室

津田　正洋　山田　龍作　佐藤　守男　田中　佳代
野村　尚三　辻　　孝　寺田　正樹　塩山　靖和
前田　美保　岸　　和史　中谷　和郎　園村　哲郎
田中　宏昭

（平成元年9月11日受付）
（平成元年11月6日最終原稿受付）

The Movement of Antineoplastic Solution in Transcatheter Hepatic Arterial Embolization

Masahiro Tsuda, Ryusaku Yamada, Morio Sato, Kayo Tanaka, Shozo Nomura, Takashi Tsuzi, Masaki Terada, Yasukazu Shioyama, Miho Maeda, Kazushi Kishi, Kazuro Nakatani, Tetsuro Sonomura and Hiroaki Tanaka
Department of Radiology, Wakayama Medical College

Research Code No. : 514.4, 514.1, 514.9

Key Words : TAE, Chemoembolization, Targeting chemotherapy, Liver, Hepatocellular carcinoma

Transcatheter hepatic arterial embolization (TAE) with gelatin sponge particles soaked in anticancer agents has been widely employed in the treatment of Hepatocellular carcinoma (HCC). The mechanism of TAE has been explained by blocking of blood flow to the tumor, however the role of anticancer agents used with embolic materials has remained unclear. The purpose of this study is to prove the role of anticancer agents used in TAE.

1) In eighteen cases of HCC and 4 cases of metastatic liver cancer, TAE was performed with gelatin sponge, anticancer agents and contrast media. The livers were examined by CT 4, 24 and 48 hours after TAE. A selective retention of contrast media containing anticancer agent in the tumor area was observed in 14 of 14 cases examined 4 hr, in 15 of 17 cases examined 24 hr and in 6 of 6 cases examined 48 hr after TAE. In the cases of metastatic liver cancer, retention of contrast media, was also observed in 4 of 4 cases examined at 24 hr and 3 of 3 cases examined 48 hr after TAE.

2) TAE was done in 12 cases of HCC by using gelatin sponge soaked in anticancer agent mixed with 99M-Tc-pertechnetate. Livers were observed by a scintillation camera 4 hr and 24 hr after TAE. A selective retention of 99M-Tc-pertechnetate in the tumor was observed in 12 of 12 cases examined 4 hr and in 3 of 3 cases examined 24 hr after TAE.

3) In one cases of HCC, hepatectomy was performed 2 days after TAE. The concentration of ADR in the tumor tissues was measured as high as 1.96 μg/g, which was higher than in surrounding liver

parenchyma. These findings mean that the anticancer agents used in TAE are selectively retained in the tmor tissue even after 24 or 48 hours. Therefore, we can expect TAE to play the both roles of embolization and targeting chemotherapy.

緒　言

抗癌剤をゼラチンスポンジなどの塞栓物質に滲み込ませて，悪性腫瘍に対し塞栓術を行う，肝動脈塞栓療法（Transcatheter Arterial Embolization-TAE-）は現在ひろく施行され，各種の悪性腫瘍の治療法として優れた効果が得られている．特に，手術不能肝悪性腫瘍に対し確実な延命効果の得られる方法としての評価が確立され，多くの施設からTAEに関係する研究報告が行われている．

従来，TAEが肝細胞癌のみを選択的に壊死に陥らせる理由は次のように説明されてきた．肝細胞癌は動脈よりほぼ100％の血流を受ける．非癌部肝実質は，動脈より約25％，門脈より約75％の血流[1)2)]を受ける．このため，肝動脈及び腫瘍動脈の血流を同時に遮断すると，肝細胞癌はほぼ100％の血流を絶たれるが，非癌部肝実質は門脈よりの血流にて充分な栄養をうけ，肝癌のみが壊死に陥る．TAE後の病理組織学的検討を行った報告でも，腫瘍は阻血によると考えられる凝固壊死の像を呈しており，併用する抗癌剤の効果と考え得る腫瘍の変性壊死過程の像は必ずしも明確ではないため，本療法の腫瘍に対する作用機序は阻血が主であると考えられ[3)]てきた．このため，肝動脈塞栓療法（TAE）は当初より塞栓効果と抗癌剤の効果の相乗作用を期待して始められたが，TAEの際用いられる抗癌剤の治療上の役割については殆ど検討がなされていないのが現状である．

本研究では，TAEの際に併用する抗癌剤の意義を明らかにする目的で，塞栓物質にしみ込ませた抗癌剤の動態を検討した．その結果，興味ある知見を得たので報告する．

研究対象と方法

1. X線CTを用いた検討

I．対象：肝細胞癌症例18例，転移性肝癌症例4例を対象とした．

II．使用薬剤：抗癌剤—Mitomycin C（マイトマイシン協和S；協和醗酵社製），Doxorubicin（アドリアシン；協和醗酵社製），造影剤—Iopamidol 370（イオパミロン370；日本シェーリング社製），塞栓物質—ゼラチンスポンジ（Spongel，山之内製薬社製）

III．方法；Seldinger法を用いて大腿動脈にintroducer sheathを挿入した．このsheathよりカテーテルを挿入し，まず経上腸間膜—門脈造影を行い腫瘍の門脈浸潤の有無及び程度を確認した．腹腔動脈造影を施行し肝動脈の分岐のタイプ，腫瘍の局在や広がりを検討した．次に，カテーテルを固有肝動脈を越えて挿入しうる超選択的なタイプのものに交換した．総肝動脈造影を行い肝動脈，腫瘍栄養動脈を詳細に検討した．塞栓術を行う際には腫瘍栄養動脈にカテーテルをできる限り近づけた．塞栓物質として，アドリアシン（ADR）20mg，マイトマイシンC（MMC）10mg，をイオパミロン370　30mlに溶解し，これをゼラチンスポンジに滲み込ませたものを作製した．カテーテルより作製した塞栓物質を腫瘍血管が消失するまで注入した．術後，総肝動脈より造影を行い，腫瘍血管の消失を確認した．

TAE後，4時間，24時間，或いは48時間後に肝臓部のCTを撮影し，抗癌剤を溶解した造影剤の動態より抗癌剤の動態を類推した．

腫瘍部の造影剤の停滞の程度を4段階に分けた．2＋：造影剤が腫瘍部全体に濃厚に停滞している．＋：造影剤が腫瘍部にほぼ全体に停滞している．±：造影剤が腫瘍部に，一部停滞している．－：腫瘍部に造影剤が全く停滞していない．

2. Radioisotopeを用いた検討

I．対象：肝細胞癌症例12例を対象とした．

II．使用薬剤：抗癌剤—Mitomycin C（マイトマイシン協和S；協和醗酵社製），Doxorubicin（アドリアシン；協和醗酵社製），造影剤—Iopamidol 370（イオパミロン370；日本シェーリング社製），Radioisotope；99 M-Tc-pertechnetate

5mCi，塞栓物質—ゼラチンスポンジ（Spongel, 山之内製薬社製）

III．方法；（1.）と同様の方法を用いてcatheterを腫瘍動脈近位まで挿入した．塞栓物質として，ADR 20mg，MMC 10mg，及び99M-Tc-pertechnetate 5mCiをイオパミロン370 30mlに溶解し，これをゼラチンスポンジに滲み込ませたものを作製した．カテーテルより作製した塞栓物質を腫瘍血管が消失するまで注入した．術後，総肝動脈より造影を行い，腫瘍血管の消失を確認した．肝動脈塞栓療法終了後，4時間，24時間までシンチカメラにて肝癌部を撮像し，isotopeの動態より抗癌剤の動態を観察した．腫瘍部のisotopeの集積を2段階に分けた．＋：腫瘍部にisotopeが集積している．－：腫瘍部にisotopeが集積していない．

3．手術摘出標本による検討

I．対象：肝細胞癌症例1例を対象とした．

II．使用薬剤：抗癌剤—Mitomycin C，Doxorubicin，造影剤—Iopamidol 370，塞栓物質—ゼラチンスポンジ，isotope—99M-Tc-pertechnetate

III．方法：(1)．(2)．と同様の方法で肝動脈塞栓療法（TAE）を施行した．2日後に肝切除術を行い，摘出標本の肝癌部より9カ所，非癌部肝組織より3カ所の組織を摂取し，それぞれの組織片より造影剤濃度及び抗癌剤濃度を測定した．また両者の相関関係及び抗癌剤の組織内停滞の有無と程度について検討した．

結　果

1．X線CTを用いた検討

肝動脈塞栓療法後に肝臓部のCTを撮影し，腫瘍部への抗癌剤を溶解した造影剤の停滞の有無及び程度を観察した．原発性肝癌症例18例では，4時間後に観察した14例中8例に2＋，6例に＋，24時間後に観察した17例では6例に2＋，7例に＋，2例に±，2例に－，48時間後に観察した6例では2例に2＋，3例に＋，1例に±の結果が得られた（Table 1）（Fig. 1，Fig. 2）．

転移性肝癌症例4例では4時間後に観察した3例中2例に2＋，1例に＋，24時間後に観察した4例中2例に2＋，2例に＋，48時間後に観察した2例に＋，1例に±の結果が得られた（Table 2）（Fig. 3）．

Table 1 （HCC, observation by CT）

cases		retention of contrast media		
	tumor type	4 hour	24 hour	48 hour
1 82Y male	nodular type	＋		
2 61Y female	nodular type		2＋	
3 63Y male	diffuse type	＋	＋	
4 53Y male	nodular type		2＋	
5 59Y female	nodular type	＋	－	
6 66Y male	nodular type		＋	
7 65Y female	massive type	2＋	＋	
8 69Y female	nodular type	＋	±	
9 57Y male	massive type	2＋	－	
10 55Y male	nodular type	＋	＋	
11 64Y male	nodular type	2＋	＋	
12 67Y male	nodular type	＋	±	
13 67Y male	nodular type	2＋	2＋	＋
14 54Y female	nodular type	2＋	＋	＋
15 64Y male	massive type	2＋	2＋	2＋
16 54Y male	nodular type	2＋	2＋	2＋
17 74Y female	nodular type	2＋	＋	＋
18 55Y male	nodular type		2＋	±

Degree of contrast media in tumor after TAE with GSP soaked in contrast media

2＋	homogeneous accumulation
＋	inhomogeneous accumulation
±	partial accumulation
－	no accumulation

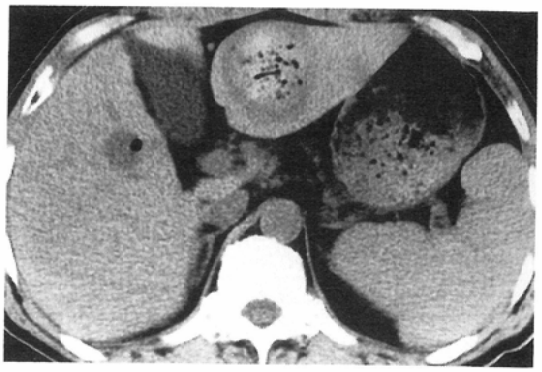
2．Radioisotopeを用いた検討

原発性肝細胞癌に肝動脈塞栓療法を施行し肝臓部をScinticameraにて撮像した．4時間後に撮像した12例中12例，24時間後に撮像した3例中3例に肝癌部に一致し，99M-Tc-pertechnetateの選択的停滞が認められた（Table 3）（Fig. 4，Fig. 5）．

3．手術摘出標本による検討

肝動脈塞栓療法2日後に切除した原発性肝細胞癌1例の組織標本では，肝癌部に抗癌剤及び造影

A



B

C

Fig. 1　A 54 year old male witc a HCC.
A: The CT scan taken 24 hours after TAE demonstrates a retention of contrast media in the tumor. The degree of contrast media retention in tumor is (2+). B: The CT scan taken 48 hours after TAE. The degree of contrast media in the left lobe tumor is (+).C: The CT scan taken 10 days after TAE. The tumor area shows low density.

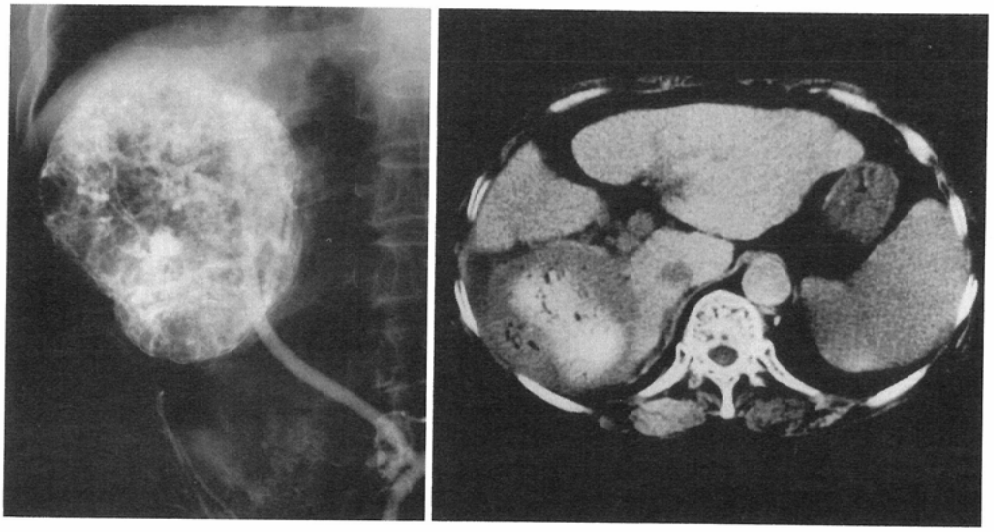


Fig. 2　A 74 year ole female with a HCC.
The hepatic arteriogram show a hypervascular tumor in the right lobe. The CT scan was taken 48 hours after TAE. The degree of contrast media retention in right lobe tumor is (+).

Table 2 (metastatic liver cancer, observation by CT)

cases			Retention of contrast media		
		primary lesion	4 hour	24 hour	48 hour
1	66Y male	colon cancer	2+	2+	+
2	41Y female	sigmoid cancer		+	+
3	63Y female	sigmoid cancer	+	+	±
4	67Y male	stomach cancer	2+	2+	

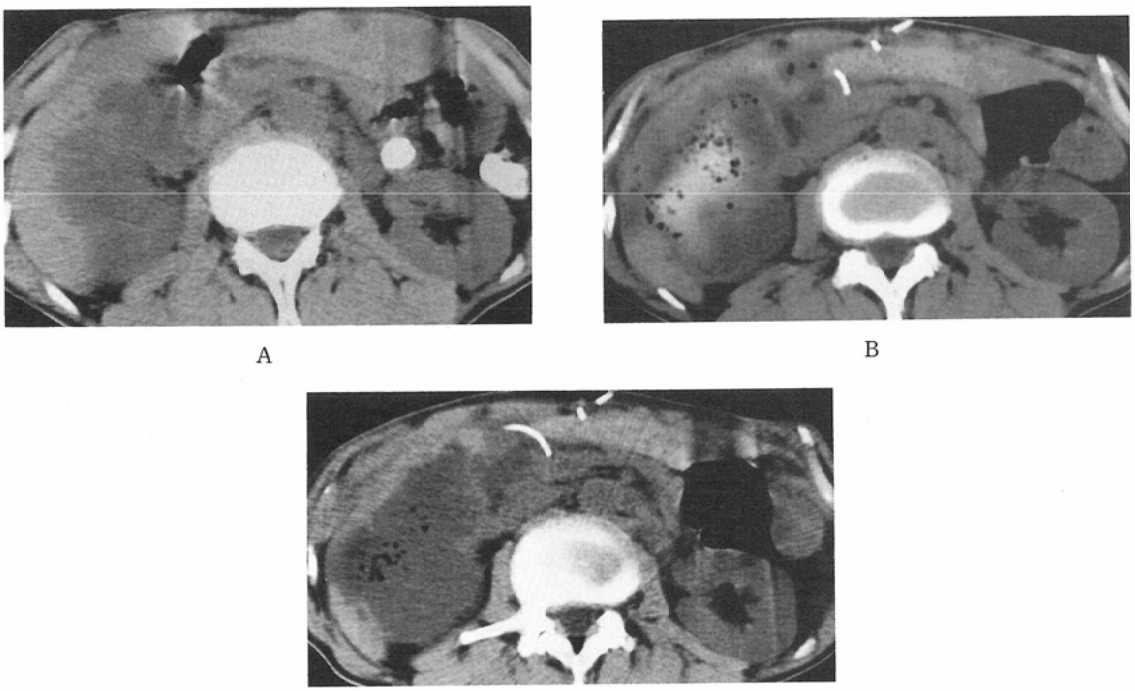
Degree of contrast media in tumor after TAE with GSP soaked in contrast media

2+	homogeneous accumulation
+	inhomogeneous accumulation
±	partial accumulation
−	no accumulation

剤の高濃度の停滞が認められ，肝癌部の抗癌剤（ADR）の平均組織内濃度は1.96μg/g，造影剤の平均組織内濃度は1075.3μgI/gの値を示した．非癌部肝組織の抗癌剤平均組織内濃度は0.327μg/g，造影剤平均組織内濃度は188μgI/g，で両者とも肝癌部の濃度と比べて明らかな低値を示した（Table 4）．また，肝癌部より測定した9カ所の抗癌剤濃度及び造影剤濃度は正の相関関係を示した（Fig. 6）．

考　察

血管造影を初めて報告したのは1927年のEgas Monitzであるが，本検査が広く安全に施行されるようになったのは，1953年にSeldingerがSeldinger法と呼ばれる大腿動脈よりの動脈穿刺法を報告して以来のことである．動脈塞栓療法は1968年にDoppmanらにより脊髄動静脈奇形に対



A　B　C

Fig. 3 A 66 year old male with liver metastasis from colonic carcinoma. A: Hepatic metastasis from colonic carcinoma. There is a low density hepatic mass in the right lobe. B: The CT scan taken 48 hours after TAE demonstrates a retention of contrast media in the tumor. The degree of contrast media retention is (+). C: The CT taken 15 days after TAE. The low density lesion and gas bubbles are present in right lobe.

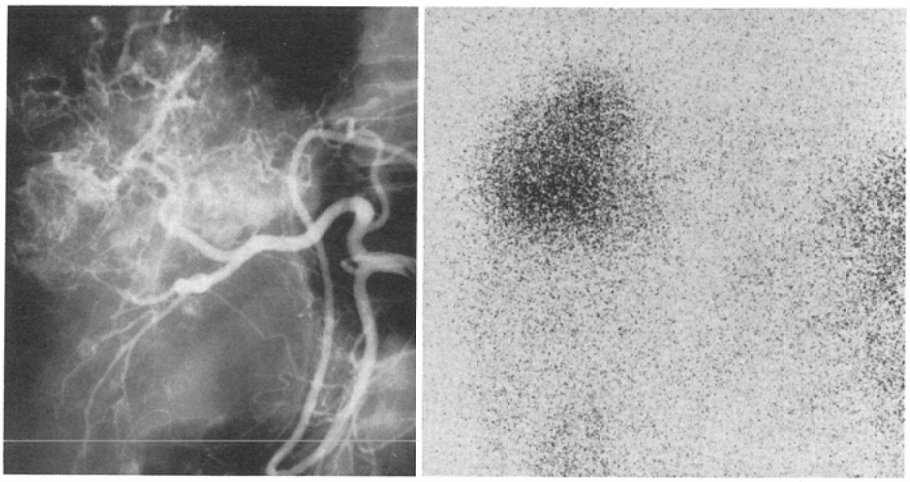


Fig. 4　A 54 year old male with a HCC.
The huge hepatocellular carcinoma are noted in right lobe of the liver. TAE was performed with gelatin sponge particles soaked in anticancer drug and Tc-99m-pertechnetate. The scintigram taken 24 hours after TAE shows the retention of Tc-99m-pertechnetate in the tumor.

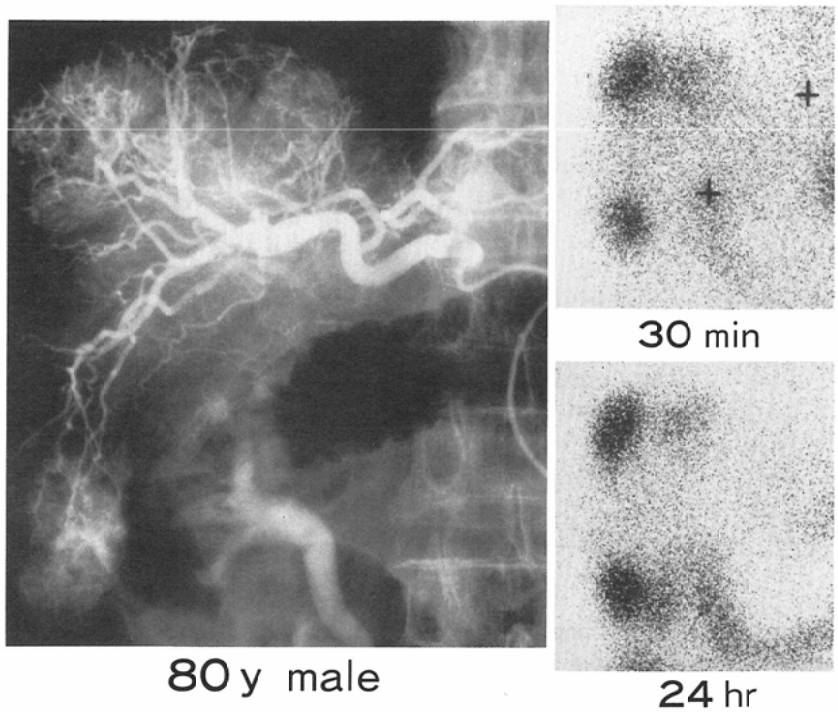


Fig. 5　A 80 year old male with a HCC.
Arteriogram reveals hypervascular tumors in the right lobe. Scintigram taken 30 minutes and 24 hours after TAE show the retention of Tc-99m-pertechnetate in the tumor.

Table 3 (HCC, observation by scinticamera)

cases		accumulation of isotope		
	tumor type	1 hour	4 hour	24 hour
1 56Y male	nodular type	+	+	
2 53Y male	nodular type	+	+	
3 68Y male	nodular type	+	+	
4 54Y male	nodular type	+	+	
5 69Y female	nodular type	+	+	
6 72Y male	massive type	+	+	
7 54Y male	nodular type	+	+	
8 65Y male	massive type	+	+	
9 56Y male	nodular type	+	+	
10 55Y male	nodular type	+	+	+
11 56Y female	nodular type	+	+	+
12 80Y male	nodular type	+	+	+

Accumulation of RI in tumor after TAE with GSP soaked in Tc-99m-pertechnetate

+	accumulation
−	no accumulation

Table 4 tumor tissue concentration of ADR and Iodine, 2 days after TAE

		ADR(μg/g) (HPLC method)	Iodine(μgI/g)
tumor	a	3.015	1959
	b	1.586	902
	c	2.700	1659
	d	4.084	1846
	e	1.786	590
	f	0.840	585
	g	1.151	562
	h	1.662	1042
	i	0.835	533
liver tissue		0.398	152
		0.271	186
		0.314	226

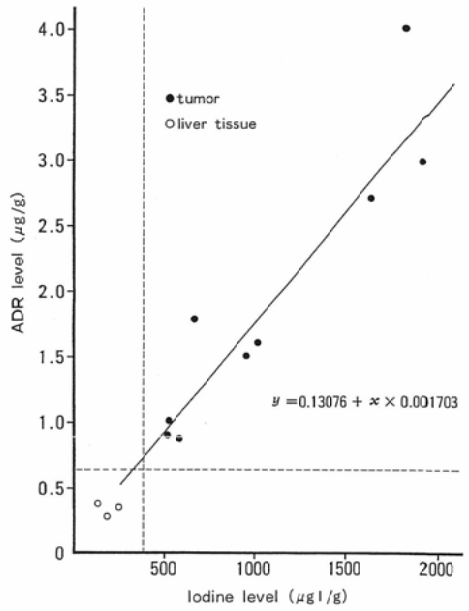


Fig. 6

する試みが報告され，1971年にはLangらにより腫瘍の栄養動脈の阻血による悪性腫瘍（腎癌）の治療に応用された．肝細胞癌に対する動脈塞栓療法は1974年のDoyonらの1例，1976年のGoldsteinらの3例の報告があるがこれらは塞栓物質単独で塞栓療法を行い，また試みの段階をこえていなかった[7)~10)]．

1977年に山田らは塞栓物質に抗癌剤を併用する化学塞栓療法とも言うべき新しい方法を開発し，外科的手術不能肝癌4例に好結果を得た後，15例，60例，100例，120例[4)5)11)]の良好な成績の報告により，抗癌剤を併用して行う動脈塞栓療法（TAE）は肝細胞癌に極めて有用な治療法であることが認識されるに到った．また以来，各種悪性腫瘍に対しても，塞栓術の際の抗癌剤併用が一般化されるに到った．

悪性腫瘍に対する化学療法は当初より，静脈内投与や経口投与などの全身投与法により行われてきたが，全身投与法では抗癌剤の濃度分布は腫瘍組織も全身の健常組織もほぼ等しい．また，抗癌剤が悪性腫瘍に対し効果を発現する濃度では健常組織に少なからぬ障害を及ぼす．また，この副作用のため抗癌剤の投与量に制約を受け，腫瘍を治癒せしめるに十分な量を使用できないことが多い．

抗癌剤の腫瘍に対する効果は，一般に薬剤が腫瘍に接する量と時間の積に比例する．そこで，腫瘍局所に高濃度の抗癌剤を作用させるために大量の薬剤を短時間で注入するone shot動脈内注入

法や，腫瘍と抗癌剤の接触時間を延長するために少量の抗癌剤を長時間連続的に注入する持続動脈内注入療法が行われるようになった．しかしながら，これらの方法は注入後血流により希釈され，いずれも高い薬剤濃度や長い作用時間の2つの重要な要素を同時に満たしているとは言い難い．理想的な抗癌剤の投与法とは，投与した薬剤が標的部位に高濃度かつ長時間作用し続けることを可能にしうる方法である．

筆者らは動脈塞栓療法（TAE）の化学療法としての側面を明らかにすべく，TAEの際に併用する抗癌剤の動態を検討した．その結果，TAEに併用する抗癌剤が24時間，或いは48時間以上腫瘍部に停滞することを示す結果をえた．このことは，肝動脈塞栓療法（TAE）が腫瘍に対し大きな効果を持っている理由は，腫瘍の栄養動脈を阻血するだけでなく，抗癌剤を選択的に腫瘍部に長時間，高濃度に停滞しうる事ができるtargeting chemotherapyとしての性質を有しているためであることを示唆している．同時にまた，抗癌剤をゼラチンスポンジに限らず塞栓物質と共に使用すれば，腫瘍局所の抗癌剤の作用時間を延長させ，抗癌剤の効果を増強することが可能なことを示すものである．

なお，本論文の要旨は日本医学放射線学会雑誌第47巻第7号に研究速報として発表している．本研究を行うにあたり，文部省癌特別研究(1)62010079塚越班および厚生省癌助成金62-3長谷川班から援助を受けた．

文　献

1) Breedis C, Young G: The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol 30: 969—977, 1954
2) 奥平雅彦，佐々木憲一，中　英男：悪性腫瘍の血管構築，脈管学，19: 299—302, 1979
3) 佐藤守男，山田龍作：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的臨床的検討，日医放会誌，43: 977—1005, 1983
4) 山田龍作，中塚春樹，中村健治，他：各種悪性腫瘍に対するtranscatheter arterial embolization therapyの経験，脈管学，18: 563—571, 1978
5) 山田龍作，中塚春樹，中村健治，他：肝細胞癌に対するTranscatheter arterial embolization therapy—15例の経験—，肝臓，20: 595—603
6) Seldinger SI: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. Acta Radiol 39: 368—378, 1953
7) Doppman JL, DiChiro G, Ommaya A: Obliteration of spinal-cord arteriovenous malformation by percutaneous embolization. Lancet 1: 477, 1968
8) Lang EK: Superselective arterial catheterization as a vehicle for delivering radioactive infarct particles to tumors. Radiology 98: 391—399, 1971
9) Doyon D, Mouzon A, Jourde AM, et al: L'embolisation arterielle hepatique dans les tumoeurs malignes dufoie. Ann Radiol 17: 593—603, 1974
10) Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH, et al: Transcatheter occlusion of abdominal tumors. Radiology 120: 539—545, 1976
11) Yamada R, Sato M, et al: Hepatic arterial embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 148: 397, 1983
12) Klopp CT, Alford TC, Bateman J, et al: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride. Ann Surg 132: 811—831, 1950
13) 佐藤守男，他：血管造影とinterventional angiographyにおける5 Frenchカテーテルの有用性，臨放，32: 771—773, 1987
14) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第4報—，肝臓，20: 433—441, 1979
15) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第5報—，肝臓，23: 675—681, 1982
16) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第6報—，肝臓，26: 254—262, 1985
17) 津田正洋，他：抗癌剤併用肝動脈塞栓術における抗癌剤の役割，日本医放会誌，47(7): 995—997, 1987
18) 光實　淳，他：X線CTを用いた局所薬剤濃度の推定法，日本医放会誌，45(8): 1170—1172, 1985
19) Kaplan WD, Ensminger W, et al: Radionuclide angiography to predict patient response to Hepatic Artery Chemotherapy: Cancer Treatment Reports Vol. 64(12): 1217—1222, 1980
20) Bledin AG, Edmund Kim E, et al: Technetium Tc-99m Macroaggregated Albumin Angiography and Perfusion. JAMA 250(7): 941—943, 1983