



Title	Bland Embolization of Hepatocellular Carcinoma Using Superabsorbent Polymer Microspheres
Author(s)	大須賀, 慶悟
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49954
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	大須賀 廉悟
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学 位 記 番 号	第 23245 号
学 位 授 与 年 月 日	平成21年3月24日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Bland Embolization of Hepatocellular Carcinoma Using Superabsorbent Polymer Microspheres (初期治療として高吸水性ポリマー・マイクロスフェアを用いた肝細胞癌に対する非抗癌剤併用動脈塞栓術の成績)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 中村 仁信 (副査) 教授 林 紀夫 教授 井上 武宏

論文内容の要旨

〔目的〕

肝細胞癌(HCC)は本邦第4位の癌死因であり、大半がウィルス性肝硬変を背景にしている。腫瘍進行度や肝予備能低下を理由に、肝切除・肝移植やラジオ波凝固療法(RFA)などの根治療法が不能な症例では、抗癌剤と油性造影剤リピオドールの混合液を用いた動脈化学塞栓術(TACE)が姑息治療の中心となる。しかし、TACEにおける最適な抗癌剤の種類や投与量は依然不明で、リピオドール併用に伴う肝障害や肝動脈損傷も問題となる。また、従来型塞栓物質の吸収性ゼラチンスポンジは、粒子径が不揃いで不整形のため近位血管で凝集しやすく、塞栓効果も一時的なため、単独での治療効果には限界がある。我々は関連施設と共同で、従来材料の欠点を補う新たな塞栓物質として高吸水性ポリマー・マイクロスフェア(SAP-MS)を開発した。SAP-MSは、アクリル酸ナトリウムとビニルアルコールの共重合体より成る非吸収性球形粒子で、腫瘍栄養動脈終末レベルの標的塞栓により非癌部への影響を抑えながら腫瘍壊死効果を高めることができる。本研究の目的は、根治療法不能な初発HCCに対する初期治療としてSAP-MSを用いた非抗癌剤併用動脈塞栓術(bland-TAE)の臨床経過を評価することである。

〔方 法〕

2002年12月～2006年1月の期間、肝切除及びRFAが不能と判断された初発HCC患者連続59例(男性39名女性20名、平均年齢70歳)を対象に初回治療としてSAP-MSを用いたbland-TAEを施行した。高度門脈浸潤、肝外転移、Child-Pugh分類C例は除外した。背景肝疾患は、C型肝炎44例・B型肝炎4例・アルコール性肝炎1例・その他10例、Child-Pugh分類は、A 49例・B 10例、腫瘍径は平均4.0cm(1.2-14.7cm)、腫瘍個数は1結節42例・1主結節+衛星結節4例・2結節11例・3結節以上2例であった。HCCの診断は造影CT早期相あるいは血管造影下CTにおける結節状濃染像を根拠とした。Bland-TAEの方法は、腫瘍栄養動脈にマイクロカテーテルを選択挿入し、造影剤イオキサグル酸で約100-200μmに膨潤させたSAP-MS浮遊液を腫瘍濃染が消失するま

で注入した。2-4ヶ月毎の造影CTにて、残存腫瘍がある場合はbland-TAEを反復し、腫瘍制御が不十分と判断された場合はTACEに変更した。評価項目として、初回治療1ヶ月後の固形がんの効果判定規準(RECIST)及び欧州肝臓学会(EASL)規準に基づく奏効率、及び有害事象共通用語規準(CTCAE)v3.0に基づく毒性を評価した。加えてSAP-TAEの反復期間、及びKaplan-Meyer法による全生存曲線及び2年生存率を求めた。

〔成績〕

全観察期間は平均30.6ヶ月(7-59ヶ月)で、平均2.1回(1-5回)合計121回のSAP-TAEが施行された。SAP-TAEの反復期間は平均15.6ヶ月(1-51ヶ月)で、32例(54%)で1年間、15例(25%)で2年間を超えた。全例で初回bland-TAE後の塞栓後症候群はGrade2以下に留まり、肝膿瘍や肝不全その他の重篤な合併症を認めなかった。奏効率は、RECIST規準14%(CR2%+PR12%)、EASL規準64%(CR22%+PR42%)であった。13例(22%)はbland-TAE単独で治療され、うち1例は15ヶ月後に肝硬変による肝不全で死亡した。残り46例(78%)はSAP-TAE反復後にTACEが追加され、うち20例は平均観察期間28.5ヶ月(12-57ヶ月)後に死亡した(癌死15例、HCC破裂2例、脳出血1例、心不全1例)。3例で平均18.7ヶ月後に遠隔転移(肺、脊椎、副腎各1例)を認めた。中央生存期間は30ヶ月で、1年生存率100%、2年生存率83%であった。

〔総括〕

SAP-MSを用いたbland-TAEは、根治療法不能な初発HCCに対して安全に反復された。腫瘍壊死を反映するEASL規準にて良好な奏効率を認め、塞栓後症候群は軽度に留まった。経過中TACEに転換した症例は多いものの、約半数で1年以上、約1/4の症例で2年以上本法単独で制御され、初期治療として患者のQOLや予後を低下させるものではなかった。HCCに対する塞栓療法において、塞栓物質自体の特長に主眼をおいた研究は少ない。SAP-MSは治療域と安全域のバランスが取れた塞栓物質と考えられ、適切な症例選択により副作用の低減を図りつつTACEと同等の成績を得ることが期待される。

論文審査の結果の要旨

手術やラジオ波凝固療法など根治療法が不能な肝細胞癌(HCC)に対する姑息療法として肝動脈化学塞栓術(TACE)は広く普及しているが、使用薬剤・投与量は最適化されておらず、薬剤併用による肝障害や血管障害も無視できない。また、従来型塞栓物質単独での塞栓効果にも限界がある。申請者は、標的塞栓性に優れた新規球状粒子・高吸水性ポリマー(SAP-MS)の特長に着目し、同粒子による非抗癌剤併用動脈塞栓術(bland-TAE)の臨床検討を行った。本法による塞栓後症候群は軽微に留まり、初期奏効率や生存期間は既存のTACEの成績と遜色がなく、初期治療として患者QOLや予後を低下させるものではなかったとしている。審査対象の論文は、副作用低減と塞栓効果向上の両立を図った新たな塞栓療法の有用性を提唱しており、将来を見据えた研究であることから、学位の授与に値すると考えられる。