

# 腹腔臓器癌に対する制癌剤の亜選択的 腹大動脈内挿管投与

大阪市立大学医学部外科学第2教室

酒井 克治

## INTRA-AORTIC INFUSION THERAPY FOR THE ADVANCED VISCERAL CANCER

Associate Prof. Katsuji SAKAI, M.D.

The 2nd Department of Surgery, Osaka City University Medical School

### 1. はじめに

悪性腫瘍の化学療法を実施するにあたって、主幹動脈内に polyethylene(PE) 管を挿入、留置し、この管を通じて制癌剤を投与する制癌剤の動脈内挿管投与法は、本邦においても各科領域に広く応用され、多くの研究者によつてその優秀性が認められている。著者らは、この制癌剤の動脈内挿管投与法をまず基礎的に検討したうえで、実地臨床に応用してきたが、さらに栄養血管の複雑な臓器に対する動脈内挿管についても種々な検討を加えてきた。なかでも著者らが1956年に開発、報告した制癌剤の亜選択的腹大動脈内投与法は、腹腔内へ広く浸潤、発育した末期あるいは再発癌の化学療法にもちいる制癌剤の期待される投与法の1つといえよう。

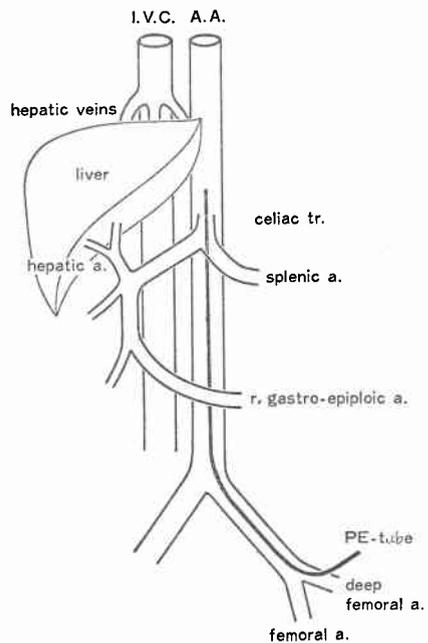
### 2. 腹大動脈内挿管法 (図1)

片側大腿単径下部に小切開を加えて、深大腿動脈を求め、さらにその小枝を遊離、末梢側を結紮したうえで、中枢側血管壁に小切開を加え、この小孔からPE管を腹大動脈内へ逆行性に挿入し、管の先端を腹腔内病巣部位に応じて、上腹部癌の場合には腹腔動脈分枝部よりやや心側に、下腹部癌の場合には下腸間膜動脈分枝部よりやや中枢側に位置させてPE管を固定する。なお管の先端位置は、透視下で経管的に造影剤を注入して確認しておく。

### 3. 本法が行われた末期癌症例

われわれの教室で1956年以来現在までに亜選択的腹大動脈内制癌剤投与法が行われた腹腔臓器癌は290例で、これを原発臓器別に分類すると、胃癌200例、膵癌21例、肝癌10例、胆のう癌8例、結腸癌18例、直腸癌28

図1 Schema of an intra-aortic infusion



例、肛門癌5例であつて、いずれも進行癌あるいは再発例で、切除不能と判定されたものである。

### 4. 制癌剤の投与方法と投与量

表1に示した種々の制癌剤を本術式によつて投与した。Mitomycin C (MMC), adriamycin (ADM) およびアルキル化剤である nitrogen mustard N-oxide (NMO), thio-TEPA (TESPA) などは濃度依存性薬剤といわれており、これらの薬剤は one shot で動注した。また

表1 本法にもちいられた制癌剤の投与方法と投与量

薬剤名	投与方法 ワンショット(O) 持続(C)	1回投与量
mitomycin C (MMC)	O, C	初期は2mg, 連日 後期は4-10mg, 間歇
5-fluorouracil (5-FU)	C	250mg, 連日または隔日
thio-TEPA (TESPA)	O	5-10mg 連日
carzinophilin (CZP)	O	1000-5000u, 連日
methotrexate (MTX)	C	5mg 連日
nitrogen mustard N-oxide (NMO)	O	50mg 連日
adriamycin (ADM)	O	20mg 週2回
MMC + 5-FU	O+C	MMC 4-6mg 週2回 5-FU 250mg 連日
MMC + 5-FU + cytosine arabinoside (CA)	O+C+C	MMC 4mg 週2回 5-FU 250mg 連日 CA 5mg 連日

5-fluorouracil (5-FU), methotrexate (MTX), cytosine arabinoside (CA) のごとき代謝拮抗剤は時間依存性薬剤なので、動脈内注入用ポンプをもちいて持続的に長時間にわたって動注した。なお、本術式が開始された初期のころには、薬剤を one shot で与える場合でも、連日投与することが多く、また持続投与と称しても、まだ chronofusor が開発されておらず、metalfinger pump あるいは rotary infusion pump をもちいる方法であり、必ずしも完全な持続的注入が行われたわけではない。後期に入つてからは one shot 投与は間歇的に、持続投与は chronofusor をもちいて間断なく動注を延長することができるようになった。また後期症例のなかには、MMC, 5-FU あるいは MMC, 5-FU および CA の2剤または3剤の併用動注が行われた症例もある。これら薬剤の併用効果はすでにあきらかにされているが、この場合の MMC は週2回間歇的に、5-FU および CA は、chronofusor をもちいて持続動注した。なお、薬剤の動注回数が5回に満たなかつたもの、あるいは持続動注が5日以内に中止された症例は判定不能例として今回の調査から除外した。

5. 臨床効果

制癌剤の亜選択的腹大動脈内挿管投与が行われた症例の臨床効果をKarnofsky の判定基準に基づいて臓器別、薬剤別に検討した。

1) 胃癌：胃癌200例でみられた臨床効果(表2)をみると、Karnofsky 基準 1-A と判定されたものが26例、1-B と判定されたもの1例であり、1-A 以上を有効とすると有効率は13.3%となる。またこれを薬剤別にみると、MMCを投与されたもの135例中有効19例(有

表2 亜選択的腹大動脈内挿管投与の臨床効果  
胃癌

薬剤	症例数	Karnofsky 基準による効果判定					
		O-O	O-A	O-B	O-C	1-A	1-B
MMC	135	56	20	26	14	18	1
5-FU	16	7	0	2	3	4	
TESPA	9	4	2	1	2		
CZP	10	7			2	1	
MTX	2	2					
NMO	11	11					
ADM	10	2	2	2	3	1	
MF	5	1		2		2	
MFC	2	2					
計	200	92	24	33	24	26	1

効率13.8%), 5-FU 投与16例中有効4例(有効率25%), CZP 投与10例中1例有効, ADM投与10例中1例において有効で、両薬剤の有効率はいずれも10%, またMMCと5-FUを併用動注された5例中2例が1-Aと判定された。

2) 肺癌：本術式により治療された原発進行癌は21例で、これらに対してMMC(14例), 5-FU(3例), CZP(1例), NMO(1例), TESP A(1例), ADM(1例)が投与された。しかしCZPが動注された1例が1-Aと判定されたにすぎない。

3) 肝癌：切除不能の肝癌例で、開腹しても肝動脈内へ選択的に挿管することのできない症例に対し、最近ではSeldinger法による選択的one shot 動注が多く行われているが、それ以前の症例に対しては専ら本術式による治療を行った。MMCを投与された5例、5-FU 2例、TESPA 1例、MFC併用2例、計10例のうちMFCを動注された1例に1-Aの効果のみみられた。

4) 胆のう癌：本法が行われた胆のう原発癌は8例で、MMC(7例), MFC(1例)が投与され、このうちMMC動注1例に1-Bの効果のみみられた。

5) 結腸癌：進行した結腸癌18例に本法を試みた。すなわちMMC11例、5-FU 5例、MFおよびMFCのおおの1例、計18例のうち1-A以上の有効例はみられず、4例が0-Cと判定された。

6) 直腸癌：直腸癌28例は、いずれも広範な癌浸潤があるために切除不能と判定されたもの、あるいは肝転移を伴っていた症例で、これらの症例に対してMMC(19例), 5-FU(4例), ADM(2例), TESP A(2例), MMC(1例)を動注した。その成績では、1-A 5例、1-B 2例、1-C 1例、計8例が有効と判定され、有効率は28.6%となった。

7) 肛門癌：本法で治療された肛門癌は5例で、そのうち3例にはMMC, 1例に5-FU, 他の1例にはCZPを投与した。このうちMMCを投与された1例に1-Bの効果がみられた。

#### 6. 本術式によつて MMC が投与された胃癌症例の分析

さて以上の症例中原発胃癌症例で本法によつてMMCを動注された症例がもつとも多く135例を算えるので、これらの症例について検討してみた。

われわれが本法を臨床に應用しはじめた初期のころには、MMC 1日量2~4mgを毎日持続的あるいはone shot 動注していた。すなわち持続動注の場合にはMMC 2~4mgを5%ブドウ糖液または生食水500mlにとかし、これをrotaryあるいはmetalfinger infusion pumpをもちいて8~12時間にわたつて持続動注した。このような方法で治療された原発進行胃癌は31例で、以下ではこれを持続投与群という。またMMC 1日量2~4mgを生食水20mlに溶解し、これを経管的に1~2分で毎日注入された症例は58例で、以下これを連日one shot 投与群という。しかし後期に至り、MMCが速効性の濃度依存性薬剤であることが明らかになつたので、その後においてはMMC 1回投与量6~10mgを生食水20mlに溶かし、これを週1~2回、間歇的にone shot 注入することとした。このようなMMC投与をうけた症例は46例で、これを間歇one shot 投与群とよぶこととする。1) 投与法別臨床効果：Karnofsky基準で1-A以上と判定された有効例数は、持続投与群31例中4例(12.9%)、連日one shot 投与群58例中7例(12.1%)、間歇one shot 投与群46例中8例(17.4%)で、間歇のone shot 投与群の成績がややすぐれた値を示している。しかしこれには推計学的有意差がみられない(表3)。

2) 胃癌進展状態別臨床効果：吉川らの分類にしたがい、胃癌の進展状態を3型すなわち、A群：癌性腹膜炎が主な病態であるもの、B群：肝転移が主な病態を示すもの、C群：胃周辺臓器への浸潤が主病変であるものに

表3 MMC投与法別にみた臨床効果

Karnofsky 基準	持続投与群 (31例)	連日 one shot 群 (58例)	間歇 one shot 群 (46例)
O-O	13	22	21
O-A	3	13	5
O-B	8	13	4
O-C	3	3	8
I-A	3	7	8
I-B	1	0	0

表4 胃癌の進展状態別にみた臨床効果

Karnofsky 基準	A群 (57例)		B群 (47例)		C群 (31例)	
O-O	22		22		12	
O-A	10		6		6	
O-B	11		11		2	
O-C	5		4		5	
I-A	9	9	3	4	6	6
I-B	0	(15.8%)	1	(8.5%)	0	(19.4%)

A：癌性腹膜炎を主な病態とするもの

B：肝転移を主な病態とするもの

C：胃周辺臓器への浸潤が主なもの

わけてMMCの動注効果を検討した。

1-A以上の効果がえられた症例数は表4に示すように、A群で57例中9例(15.8%)、B群47例中4例(8.5%)、B群31例中6例(19.4%)で、B群すなわち肝転移が主な病態である胃癌に対するMMCの動注効果もつとも不良であつた。

一方、MMCの投与法別にA、BおよびC群でえられた臨床効果を検討してみると、持続投与群での有効例数はA群：15例中1例、B群：9例中1例、C群：7例中2例(28.6%)となつていて、C群のなかに有効例が多い、連日one shot 投与群ではA群：24例中4例(16.7%)、B群：26例中1例、C群：14例中2例(14.3%)であり、間歇one shot 投与群ではA群：17例中4例(23.5%)、B群：18例中2例(11.1%)、C群：11例中2例(18.2%)において動注の効果がみられた。すなわちいずれの投与群においても、B群(肝転移を主病変とする胃癌例)で効果をみるのがすくなかつた。

3) MMC投与総量からみた臨床効果：MMC投与総量が1mg/kgに満たないものと、1mg/kg以上に達したものにわけて臨床効果の有無を検討してみた。Karnofsky基準1-A以上を有効として、有効例数を各投与群別に求めてみた結果は、表5に示すようである。

すなわちMMC投与総量1mg/kgに満たない場合にはいずれの投与群においても有効例が少なく、有効率は8.3~8.8%(平均8.6%)であつた。これに対してMM

表5 MMC投与量からみた臨床効果(有効例数/症例数)

MMC 投与総量	持続投与群	連日 one shot 群	間歇 one shot 群	計
1 mg/kg 以下	1/12 (8.3)	3/34 (8.8)	2/24 (8.3)	6/70 (8.6)
1 mg/kg 以上	3/19 (15.8)	4/24 (16.7)	6/22 (27.3)	13/65 (20.0)

Cの投与総量が1mg/kg以上に達したものの有効率は15.8~27.3% (平均20.0%) となっており、MMCは少なくとも1mg/kg以上の投与量が必要ではないかと考えられる。

4) 患者の全身状態からみたMMCの動注効果：全身状態の悪化した末期癌患者におけるMMC動注療法がどのような影響を招来するかを検討するために、赤血球数、白血球数、および血清総蛋白量をあげ、これらの値を指標として患者を3群に分類し、有効例の発現頻度をしらべてみた。すなわちα群：MMC投与前の臨床検査値が赤血球数 300万以下、白血球数 3,000以下、血清総蛋白量6.0g/dl以下で、全身状態がもつとも悪いもの、β群：赤血球数、白血球数または血清蛋白量のうちいずれか1ないし2項がα群と同じ規定数値以下のもの、γ群：赤血球数 300万以上、白血球数 3,000以上、血清蛋白量6.0g/dl以上のもので比較的全身状態のよいものにおけた。これら3群にみられたMMCの動注効果(表6)をみると、全身状態のいちじるしく悪いα群で

表6 患者の全身状態からみたMMCの動注効果

群 (症例数)	症 例 数	
	1-A 以上	0-C 以下 (Karnofsky 基準)
α (3 例)	0	3
β (35 例)	4 (11.4%)	31
γ (97 例)	14 (14.4%)	83

は1-A以上の臨床効果のみられた有効例が1例もなかった。しかしβ群においては35例中4例(11.4%)、γ群では97例中14例(14.4%)が有効と判定され、これら有効例のなかには一般状態の改善されたものが少なくなかった。

5) 胃癌の組織型と臨床効果：組織診断の明らかにされている胃癌99例について、その組織型を分化型と未分化型とにおいてMMCの動注効果を検討してみた。

その結果、分化型82例中11例(13.4%)、未分化型17例中3例(17.6%)が有効と判定された。未分化型胃癌に対する有効率がやや高いが、推計学的に有意差はみられない。またMMCの投与方法別にみても、3群の示した有効率はほぼ同じ値を示し、有意差はみられなかった。

表7 MMC投与方法別にみた副作用(胃痛)

副作用	持続投与群	連日 one shot 群	間歇 one shot 群
白血球減少	15 (48.4%)	27 (46.6%)	16 (34.8%)
貧血	6 (25.6)	16 (27.6)	14 (30.4)
食欲不振	10 (32.3)	10 (17.2)	6 (13.0)
悪心・嘔吐	5	7	5
下痢	5	4	5
肝機能障害	5	3	5
血尿			1
腎機能障害		1	1
なんらかの副作用があらわれた症例	48例(平均1.6回)	58例(平均1.2回)	55例(平均1.2回)

6) 投与方法別にみたMMCの副作用：MMCの投与方法別、すなわち持続投与群、連日 one shot 投与群、間歇 one shot 投与群にわけてMMC動注時の副作用のあらわれ方をみたところ、およそつぎのようであった(表7)。

白血球減少(3,000以下)をきたした症例数は、持続投与群31例中15例(48.4%)、連日 one shot 投与群58例中27例(46.6%)、間歇 one shot 投与群46例中16例(34.6%)で、MMCを間歇的に one shot 投与されたものでは、MMCを連日投与された場合に比べて白血球減少などの骨髄障害が軽度であった。また食欲不振、悪心・嘔吐、下痢などの消化管障害をきたした症例数は、持続投与群31例中10例(32.3%)、連日 one shot 投与群58例中10例(17.2%)、間歇 one shot 投与群46例中6例(13.0%)で、MMCの持続投与群のなかにもつとも多くみられた。しかし血尿、腎機能障害などのMMCによる腎障害は、間歇 one shot 投与群においてのみ(46例中2例)あらわれた。

なんらかの副作用があらわれた回数は、持続投与群31例中48回(平均1.6回)、連日 one shot 投与群58例中68回(平均1.2回)、間歇 one shot 投与群46例中55回(平均1.2回)で、MMC one shot 投与時の方が持続投与時に比べて副作用の発現頻度がやや少ないように思われる。

7) MMC治療後の生存期間：MMCの重選択的腹大動脈内投与が行われた末期または再発胃癌135例の予後は表8に示すようであつて、MMC投与方法のいずれを問

表8 MMC治療後の生存月数と死亡数

治療法	-3	-5	-9	-12	-18	平均生存月数
持続投与群 (31例)	22 (71)	5 (16)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	4.5
連日 one shot 群 (58例)	40	13	1	4		4.4
間歇 one shot 群 (46例)	33	5	3	2	3	5.1

わず、ほとんどの症例は治療終了後3カ月以内に死亡し、18カ月以上生存しえた症例はみられなかつた。しかし1年以上生存しえた症例が持続投与群中に1例、間歇one shot 投与群中に3例みられている。各投与群の平均生存月数を求めてみると、持続投与群4.5カ月、連日one shot 投与群4.4カ月、間歇one shot 投与群5.1カ月となるが、これらの数値間には推計学的有意差が存在しない。

### 7. 考案と総括

著者らは1955年来、制癌剤の効果をたかめ、他方では制癌剤による毒作用を減少させる目的で、制癌剤の局所性投与方法に関する一連の研究をつづけてきた。しかし腹腔内臓器の進行癌あるいは再発癌では周囲組織への浸潤や肝転移あるいは播種性転移のみられることが多く、単一臓器に対する選択的動注のみでは十分に治療目的に達することができないものと考えられる。また症例によつては、選択的動脈内挿管すら困難な場合が少なくない。このような症例に対する治療として、著者らは亜選択的腹大動脈内挿管投与方法なる一法を考案、報告した。すなわちこれは、腹大動脈内に挿入された1本のPE管を通じて制癌剤を注入し、腹腔内臓器および組織内に比較的大量の制癌剤をひろく流入させようとするものである。

1956年来著者らは、腹腔内臓器の進行癌あるいは再発癌290例を本術式によつて治療してきたが、290例中39例(13.5%)がKarnofsky基準で1-A以上と判定された。胃癌の症例にかぎつてこれをみると、200例中27例(13.3%)が1-A以上と判定されている。

動注にもちいた制癌剤は抗腫瘍性抗生物質(MMC, CZP, ADM),アルキル化剤(NMO, TESP A)および代謝拮抗物質(5-FU, MTX, CA)などであり、ときにはこれらの薬剤の2, 3剤を併用して投与した。ただしこれらの薬剤のうち濃度依存性薬剤は原則として間歇的にone shot 動注し、代謝拮抗剤はchronofusorをもちいて間断なく持続動注した。

本術式によつてMMCを動注されたものうちもつとも多かつたのは胃癌135例なので、これらの症例について検討したところ、MMCのごとき濃度依存性薬剤は、これを少量連日投与するよりも間歇的にone shot 動注したときの方が有効例をみる事が多く、また白血球減少などの骨髄障害も軽微であつた。さらにその投与総量からみると、MMC 1mg/kg以上を投与された症例に有効例が多くみられた。

さらに胃癌の進展状態から、それぞれ癌性腹膜炎、肝

転移および胃周辺臓器への浸潤を主な病態とするものの3つにわけて、MMC動注の効果を検討した結果では、肝転移型に対する本動注法の効果もつとも不良であつた。これは、本法によつて腹大動脈内に注入された薬剤のうち肝内に到達する部分がすくなく、ひいては制癌効果があらわれにくいのではないかと考えている。

つぎに、亜選択的腹大動脈内挿管投与症例でみられた制癌剤の副作用を薬剤別に求めてみると、骨髄障害などの造血臓器に対する副作用はMMC, ADMあるいはアルキル化剤などの速効性薬剤投与時に多くあらわれ、また胃腸障害などの消化器系に対する作用は代謝拮抗剤投与時に比較的多くみられている。しかしこれらの薬剤に起因する副作用は、同一薬剤を全身性に投与した場合よりも軽微であり、かつ休業後の回復も速いようである。

なお、polyethylene管を腹大動脈内に留置した結果おこつた合併症は表9に示すようであるが、これらはいずれもpolyethylene管自体や創の厳重な管理によつて充分防ぎうるものである。

表9 動脈内挿管による合併症

合併症	MMC (195)	5-FU (31)	CZP (12)	MF (7)
挿管部感染	4	1	1	
挿管部出血	1			1
血栓形成		1		
自然脱落	5	1		

制癌剤の亜選択的腹大動脈内挿管投与方法は制癌剤の安全かつ有効な局所性投与方法の1つであるということがができる。

(ご校閲をいただいた白羽教授に深謝する。)

### 文 献

- 1) Bierman, H.R., et al.: Therapy of inoperable viceral and regional metastases by intra-arterial catheterization. *Cancer Res.*, 11: 236, 1951.
- 2) Cromer, K., et al.: Use of intra-arterial nitrogen mustard therapy in the treatment of cervical and vaginal cancer. *Am. J. Obstet. Gyne.*, 63: 538, 1952.
- 3) Grady, E.D.: Treatment of cancer by intermittent injection of nitrogen mustard via cannulated arteries. *Ann. Surg.*, 137: 366, 1953.
- 4) 石田正統ほか: 切除不能の胃癌に対する動注化学療法、とくに照射療法の併用について。日痛治抄録集, 73, 1973.
- 5) 酒井克治: Nitrogen mustard N-oxide の動脈内

- 挿管投与に関する研究. 日外宝函, 25:727, 1956.
- 6) 白羽弥右衛門, 酒井克治: 制癌剤の動脈内挿管投与に関する研究. 大阪市立大学医学会誌, 13:257,1964.
- 7) 田口鉄男ほか: 進行消化器癌に対する化学療法
- MF大動脈挿管投与法とMFC間歇静脈内投与法の合併療法. 癌の臨床, 19:105,1973.
- 8) 吉川謙蔵ほか: 胃癌の化学療法—特に大動脈挿管持続注入法による効果の検討. 癌の臨床, 19:776,1973.
-