

切除不能肝細胞癌に対する免疫動注化学療法 —OK-432腫瘍内注入, アンギオテンシンII併用動注化学療法—

大阪府立成人病センター外科

今岡 真義 佐々木 洋 石川 治
谷口 健三 岩永 剛

IMMUNO-INTRAARTERIAL INFUSION CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA —INTRAARTERIAL INFUSION CHEMOTHERAPY ACCOMPANIED BY ANGIOTENSIN II AFTER INTRATUMORAL INJECTION OF AN IMMUNOPOTENTIATOR OK-432—

Shingi IMAOKA, Yo SASAKI, Osamu ISHIKAWA,
Kenzo TANIGUCHI and Takeshi IWANAGA

Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka

索引用語：免疫動注化学療法, OK-432, 腫瘍内注入, アンギオテンシンII

近年肝細胞癌の切除率が向上しつつあるも、なお切除不能例も数多い。肝癌研究会の集計¹⁾によると、手術施行率は48.9%と著しく増加したが、切除率は55.8%であり、切除不能例が約半数にみられている。

そこで、この切除不能例に対する治療であるが、肝動脈内挿管を施行した症例が最も多く40.2%にみられる。

われわれは切除不能肝細胞癌に対し、開腹下にて肝動脈内挿管を行い、このチューブより動注化学療法を施行してきた。これに先だち手術時にOK-432を大量腫瘍内に注入し、その後約1カ月後よりアドリアマイシン(ADR)を中心とした動注化学療法を行うことを原則としてきた。動注化学療法施行に際し、薬剤注入時にAngiotensin II (Ang II) を併用することにより、さらにその効果を高めようとした。

対象, 方法

対象：1) 1982年12月までに大阪府立成人病センター外科にて行った手術施行77例のうち、肝切除46例を除く31例を対象とした。2) 累積生存率は動注化学療法時すでに遠隔転移をみとめた症例あるいは術直死の

症例計7例を除外した24例につき、Kaplan-Meier法によって比較検討した。

方法：1) Ang II (20~50 μ g) はADR (10~50mg/回) と混じり、90秒間に注入した。2) 薬剤の腫瘍内濃度は佐々木ら²⁾が報告したように、^{81m}Kr, ¹³³Xeを用いて測定した。3) 腫瘍内薬剤停滞時間は¹³³Xeを挿入チューブより注入し、最高峰に達した後その1/2になるまでの時間をもって停滞時間とした。4) OK-432腫瘍内注入、PHAを用いた末梢血リンパ球の幼若化率は先に報告した方法によった³⁾。5) ADRの末梢血中濃度の測定は蛍光分析法⁴⁾にて行った。6) 抗腫瘍効果判定は小山、斉藤基準²⁾により行った。

成績

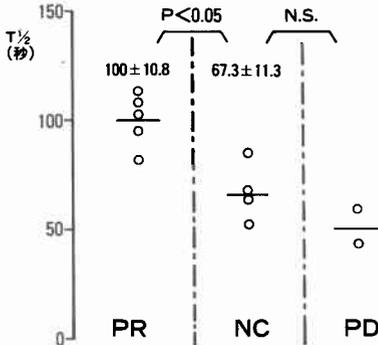
I) OK-432腫瘍内注入による抗腫瘍効果

OK-432の腫瘍内注入を10例に行ったが、 α -feto-protein (α FP) 陽性者8例について α FPの推移について検討した。これら8例にはすべて50KEを注入した。術前値の α FPを1とした場合、術翌日すでに0.54倍に減少し、1週後0.43倍、2週後には0.3倍にまで減少した。しかし術後3週目には0.34倍、4週目に0.37倍と徐々にではあるが上昇する傾向がみられた。

この変化はCT画像にも表われ、 α FPの減少とともに著しい壊死化がみとめられた。

*第21回日消外会総会シンポジウム
進行消化器癌に対する集学的治療

図1 ¹³³Xe 注入時の腫瘍内 ¹³³Xe 濃度半減時間 (T1/2) PR と NC の間には P < 0.05 の有意差がみとめられた。



II) 動注化学療法

1) 動注化学療法の効果と T/C の関係

^{81m}Kr を挿入チューブより注入した際の腫瘍内濃度 (T) と非腫瘍部の濃度 (C) との比、すなわち T/C と動注化学療法の効果との関係を検討した。その結果、T/C が 1 以下であった症例は No changes (NC), Progressive disease (PD) にそれぞれ 1 例ずつみられたが、Partial response (PR) の症例は 6 例すべて 1 以上であった。ただ、NC, PD にも 1 以上の症例は 4 例、1 例存在した。

2) 動注化学療法の効果と薬剤の腫瘍内停滞時間の関係

¹³³Xe を用いた薬剤の腫瘍内停滞時間を T1/2 と表示すると、この T1/2 と動注化学療法の効果発現との間に有意な相関関係が得られた (図 1)。

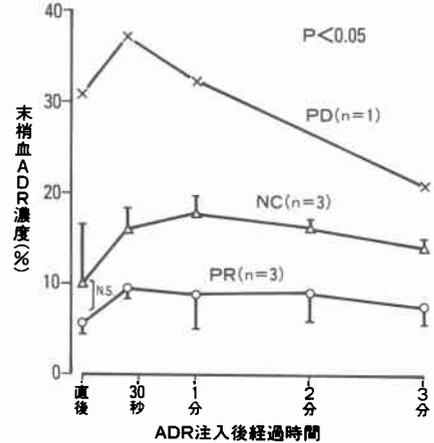
PR は 100 ± 10.8 秒の停滞時間であったが、NC は 67.3 ± 11.3 秒で、危険率 5% 以下の有意差がみとめられた。PD の症例は 2 例にしか検討しえなかったため、推計学的な有意差は存在しなかったが、51 ± 8 秒であり明かに両者に比べて停滞時間は短縮していた。

3) ADR 動注後に末梢血へ流出した ADR 量の推移と動注化学療法の効果

ADR を挿入チューブより注入し、注入直後、30 秒、1 分、2 分、3 分後に末梢血へ流出した量を測定した。流出した ADR 量を注入した量の百分率で表示した。

PR と NC との間には、直後の値に推計学的な有意差をみとめなかったが、他のいずれの場合も危険率 5% 以下の有意差があった。すなわち、注入直後より 3 分後までは、流出する ADR 量は PR が最も少なく、NC, PD になるに従い増加した (図 2)。とくに PD の

図 2 ADR 動注後の末梢血 ADR 濃度の推移 PR, NC, PD になるに従って末梢血への ADR 量が多い。



1 症例は大量の ADR が流出し、この症例は明かな arteriovenous shunt をみとめた。

4) Ang II 併用による T1/2 の変化

動注化学療法の効果を増大させるためには、T1/2 を延長させることにより注入した薬剤の腫瘍内停滞時間を長らしめ、同時に末梢血への薬剤の流出を減少せしめることが 1 つの方法と考えられる。しかし、現在ではそのような薬剤はみあたらない。

そこで、少しでも腫瘍内への薬剤到達量を増加させることにより、抗腫瘍効果をあげるべく Ang II の併用を試みた。その結果、Ang II 注入前の T/C は 2.01 ± 1.19 であったが、Ang II 併用により 7.92 ± 7.46 すなわち注入前の 3.33 ± 0.97 倍に上昇した。このように Ang II 使用によって T/C の上昇が得られることは判明したが、同時に T1/2 におよぼす影響についても検討を加えた。

その結果、7 例中 5 例は Ang II 併用によって、86 ± 11.9 秒であった T1/2 が 128 ± 18.9 秒に延長した (P < 0.01)。この延長を示した 5 例のうち 3 例に PR の症例が得られ、残りの 2 例は NC であった。一方、PD の 2 例は Ang II 併用によっても T1/2 の延長をみとめなかった症例であった (図 3)。

III) 免疫動注化学療法の抗腫瘍効果

OK-432 腫瘍内注入あるいは Ang II 併用 ADR 動注化学療法を施行した群 8 例、ADR 単独動注化学療法群 9 例、ADR 以外の他剤使用群 6 例との間の抗腫瘍効果について比較検討した (図 4)。

免疫動注化学療法群は PR が 8 例中 5 例 (62.5%)、

図3 Ang II併用による薬剤の腫瘍内停滞時間の変化 (¹³³Xeを用いた測定結果による)

Ang II併用により7例中5例延長した。延長した5例にPDはなかったが、延長しなかった2例はPDであった。

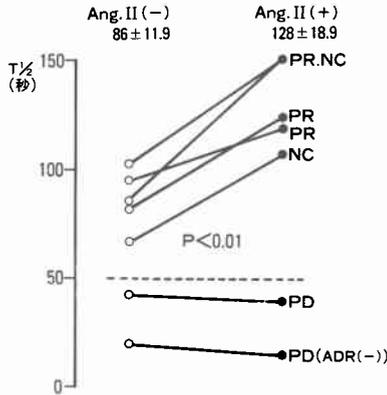


図4 各種動注化学療法と効果の比較。

OK-432局注+ADR: Ang II併用免疫動注化学療法群 免疫動注化学療法によってPRが増加した。

効果 使用薬剤	PR	NC	PD
OK-432局注 + ADR	5/8 (62.5%)	2/8 (25%)	1/8 (12.5%)
ADR	4/9 (44%)	3/9 (33.3%)	2/9 (22.7%)
ADR(-)	2/6 (33.3%)	1/6 (16.7%)	3/6 (50%)

NC 8例中2例 (25%), PD 8例中1例 (12.5%)であったが、ADR単独群はPR 9例中4例(44%), NC 9例中3例 (33.3%), PD 9例中2例 (22.7%)であり、OK-432腫瘍内注入、Ang II併用により明かにPRの症例が増加した。ADR以外の他剤群は最も効果が低かった。

IV) 免疫動注化学療法と遠隔成績

Kaplan-Meier法によって算出した24例の累積生存率は6カ月71%, 1年45%, 2年28%, 3年14%であった。

これをPR, NC, PDの群に分けて比較すると、当然のことながらPDが最も悪く、全例7カ月以内に死亡した。NCは6カ月67%, 1年17%で1例が20カ月現在生存中である。一方、PRの症例は前2者に比べて明かに生存率がよく、6カ月81%, 1年81%, 2年40%, 3年20%であり、最長は40カ月現在生存中である。

このように免疫動注化学療法を施行し、PRの症例を増加させることにより、切除不能肝細胞癌といえども長期生存が得られるようになる。

考 察

切除不能肝細胞癌に対して、動脈塞栓療法⁶⁾、動注化学療法、OK-432腫瘍内注入療法⁴⁾、経口あるいは経静脈制癌剤投与療法などの治療法が試みられているが、最近動脈塞栓療法が脚光をあび、良好な抗腫瘍効果をあげつつある。

この動脈塞栓療法は肝細胞癌が肝動脈にて栄養を受けていることに着目した治療法で、動脈を塞栓にて血流を絶つことによって癌への栄養を絶ちきるのが目的で、誠に合理的な治療法といえる。しかし、この治療法にも弱点があり、細小癌(娘結節)が動脈と門脈の2重支配を受けていることから、動脈塞栓のみでは癌を根治的に死滅化させえないことや⁷⁻⁹⁾、また門脈内腫瘍栓に対しても効果に乏しい⁹⁾¹⁰⁾。さらに動脈の塞栓術が実施できない寄生動脈が発生すると無力になる。

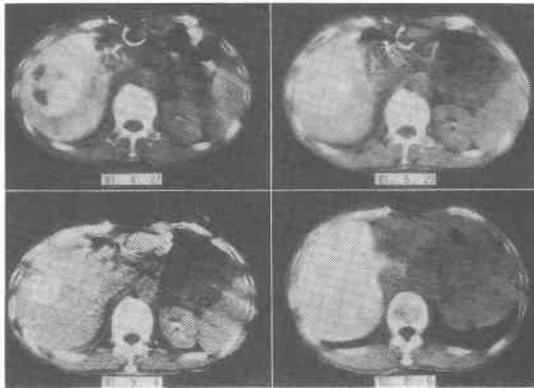
そこで、腫瘍を栄養する動脈より制癌剤を注入し癌を制御できれば、有力な治療法となる。われわれは切除不能と判断した肝細胞癌に対し、動注化学療法を施行してきたが、動注化学療法を施行するにあたって、1) 薬剤が腫瘍に対して感受性の高いこと、2) その薬剤が腫瘍には効率よく到達するが、非腫瘍部ではできるだけ少量であること。この2点が重要な要素である。われわれは、この2点の中で後者について研究を行い本論文に報告した。

腫瘍と非腫瘍部での血流分布は腫瘍部で多いことをすでに報告した³⁾。また、この分布は体位によって著しく異なることも知った³⁾。そこで、適当な体位で肝動脈内に挿入したチューブより制癌剤を注入すれば、腫瘍部により多く到達するという結果になる。しかし、Ang IIを併用すれば選択的により多くの薬剤を腫瘍に到達させることが可能である¹¹⁾。

実際、Ang II併用動注化学療法によってPRの症例を増加させることができた。しかし、この効果増強の原因は腫瘍部に、より多くの薬剤を到達させたことのみでなく、薬剤の腫瘍内停滞時間を延長させたことが大きな要素となっていることが推察できた(図3)。しかし、Ang II併用による腫瘍内停滞時間すなわちT1/2の延長は、血流動態の観点から考えると矛盾を感じる結果である。Ang IIを使用すれば腫瘍内への血流が増加する。その結果は“洗い流し”が増大するためT1/

図5 免疫動注化学療法が著効した1例

CT画像上、OK-432 35KE 腫瘍内注入により壊死化し、その後 ADR の動注化学療法を追加してほとんど腫瘍をみとめなくなった。



2は減少する筈である。しかし、本研究においては¹³³Xeを用いたT1/2の測定において延長するという結果を得た。この原因の詳細は現在不明であるが、肝の血流が動脈と門脈の2重支配を受けていること、および肝細胞癌への流入路が動脈で流出路が門脈であることが1つの原因になっているのかもしれない。いずれにしてもAng IIを用いT1/2が延長した症例にPDがなかったことを考えると、T1/2の延長すなわち腫瘍内での薬剤停滞時間の延長が、動注化学療法の効果発現に多大の影響をもたらしたものと考えられる。

さて動注化学療法に際し、Ang IIの併用がより効果を増強させることを知ったが、開腹下にて肝動脈にチューブを挿入するため、術直後より強力な動注化学療法を施行することは困難である。そこで動注化学療法が可能になるまでの期間、腫瘍の縮小を計るべくOK-432の大量腫瘍内注入を手術時に施行した。その結果、CT画像上明らかな壊死変化をみると同時に、 α FPの著明な減少をみた。同時にphytomitogenをmitogenとしたリンパ球の幼若化率も、腫瘍特異性は不明であるものの、明らかな上昇をみとめている⁴⁾。しかし、 α FPの減少は2週目までで、3週目より徐々にではあるが増加する傾向が生じる。この結果から判断すると、この時期より動注化学療法が必要になる。この動注化学療法に前述のごとくAng IIを併用し、効果増強を計ったところPRの症例を増加させることができた(図4)。いわゆる、このような一連の治療法すなわち免疫動注化学療法を行い、良好な成績をおさめつつある。

累積生存率でTAEと比較すると、TAEの累積生存率¹²⁾は6カ月61%、1年44%、2年29%、3年15%であり、われわれの成績6カ月71%、1年45%、2年28%、3年14%と略同じである。しかし、この免疫動注化学療法を積極的に行い、PRの症例が数多く得られれば、1年81%、2年40%、3年20%の累積生存率に近づくはずである。

免疫動注化学療法の1著効例を供覧するが、図5にみるようにCT画像上 viable な肝細胞癌の存在が疑わしく、動脈撮影上も腫瘍血管がみとめられない状態である。現在2年2カ月経過しているが、社会復帰し元気に生活を送っている。

まとめ

切除不能肝細胞癌に対し、1) 開腹下にてOK-432 (35~50KE) を腫瘍内に直接注入し、腫瘍の著明な壊死化と α FPの減少をみた。2) 胃十二指腸動脈より固有肝動脈あるいは右肝動脈にチューブを挿入し、このチューブより術後1カ月からADR (10~50mg/回、10~320mg/総量) を中心とした動注化学療法を施行した。3) 動注化学療法施行時にAng IIを併用し、腫瘍内への薬剤到達量を 3.32 ± 0.97 倍にあげるとともに、腫瘍内での薬剤停滞時間を約1.5倍延長させた。4) 薬剤の腫瘍内停滞時間の延長が、抗腫瘍効果の発現に重要な要素であることがわかった。

文献

- 1) 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
- 2) 効果判定基準小委員会（厚生省がん研究助成金小山班，斉藤班）：固型がん化学療法直接効果判定基準，1979
- 3) 佐々木洋，今岡真義，松井征雄ほか：肝癌における薬剤の肝内分布の推定—^{81m}Kr，¹³³Xeの肝動脈内注入による検討—。日癌治療会誌 17：745—751, 1982
- 4) 今岡真義，佐々木洋，松井征雄ほか：肝細胞癌に対する免疫賦活剤（OK-432）腫瘍内注入療法。日癌治療会誌 17：1957—1962, 1982
- 5) Rosso R, Ravazzoni C, Esposito M et al: Plasma and urinary levels of adriamycin in man. Europ J Cancer 8：455—459, 1972
- 6) 山田龍作，中塚春樹，中村健治ほか：各種悪性腫瘍に対するtranscatheter arterial embolization therapyの経験。脈管学 18：563—571, 1978
- 7) Okamura J, Horikawa S, Fujiyama T et al: An appraisal of transcatheter arterial embolization combined with transcatheter arterial infusion of chemotherapeutic agent for hepatic

- malignancies. *World J Surg* 6 : 352—357, 1982
- 8) 佐々木洋, 今岡真義, 松井征雄ほか: 肝細胞癌における術前 Transcatheter arterial embolization therapy の意義について—組織学的検討を中心に—. *日癌治療会誌* 17 : 1917—1924, 1982
 - 9) 厚生省がん研究助成金, 計画研究, 第15班: 肝癌に対する集学的治療—Embolization を併用した肝切除の検討—. *肝胆膵* 5 : 1195—1200, 1982
 - 10) 山田龍作, 佐藤守男, 中塚春樹ほか: 肝細胞癌60例に対する抗癌剤併用 transcatheter arterial embolization—血管像による検討—. *日放線会誌* 41 : 742—750, 1981
 - 11) 鈴木磨郎, 堀 勝義, 阿部郁夫ほか: Angiotensin II を利用する癌化学療法の効果増強. *癌と化療* 8 : 673—680, 1981
 - 12) 山田龍作: 肝癌の治療—とくに肝動脈塞栓療法について—. *クリニカ* 9 : 448—452, 1982
-