

切除不能転移性肝癌に対する塞栓癌化学療法の臨床評価

千葉大学医学部第1外科

藤本 茂 遠藤 文夫 セレスタ ラマ ドーザー
宮崎 勝 高橋 修 志村 賢範 菅沢 寛健
河田 滋 栗原 正利 太田 正保 十川 康弘
奥井 勝二

CLINICAL APPRAISAL OF CHEMOEMBOLIZATION FOR INOPERABLE METASTATIC HEPATIC CANCER

Shigeru FUJIMOTO, Fumio ENDOH, Ram Dhoj SHRESTHA,
Masaru MIYAZAKI, Osamu TAKAHASHI, Takanori SHIMURA,
Hirotake SUGASAWA, Shigemi KAWATA, Masatoshi KURIHARA,
Masayasu OHTA, Yasuhiro TOGAWA, and Katsuji OKUI
The First Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

mitomycin C (MMC) 5%を含有する直径 $45 \pm 8 \mu\text{m}$ の小球体を用いた標的指向塞栓癌化学療法を切除不能転移性肝癌12例に対して施行し、同時期に行った持続肝動注10例と比較検討した。MMC小球体群と持続肝動注群の背景因子には有意差はなく、MMC小球体の総投与量は $12.5 \pm 11.1 \text{mg}$ (MMCとして)、持続肝動注群はMMC $32.9 \pm 17.8 \text{mg}$ 、5-FU $14.7 \pm 8.0 \text{g}$ を投与した。腫瘤縮小率と血中CEAの下降は両群間に有意の差は認められなかった。生存率の検定ではMMC小球体群の方がGeneralized Wilcoxon testにおいて $z=8.302$, $p=0.0040$, Cox-Mantel testにおいても $z=6.957$, $p=0.0084$ において優れており、両群を構成する胃癌、大腸癌の比較においても同様にMMC小球体が有用であった。MMC小球体の副作用が一過性に認められた。

索引用語：塞栓癌化学療法，切除不能肝癌，制癌剤含有小球体

結 言

切除不能肝悪性腫瘍に対して肝動注癌化学療法が有効であることは周知の事実である。著者らは大腸に原発巣を有する転移性肝癌症例に対する肝動注療法を度々報告しており^{1)~6)}、特に肝動注療法によって大腸癌肝転移症例の4例が5年以上生存していることを報告している⁷⁾。肝動注療法が切除不能肝癌に対しての有力な治療法であることは勿論であるが、動注した薬剤は急速に肝静脈へと流入してしまうので癌組織と薬剤の接触時間が十分でないという欠点を有しており、これを時間依存性薬剤である弗化ビリミジンの持続投与により解決してきた¹⁾³⁾⁴⁾⁷⁾。しかしながら、濃度依存

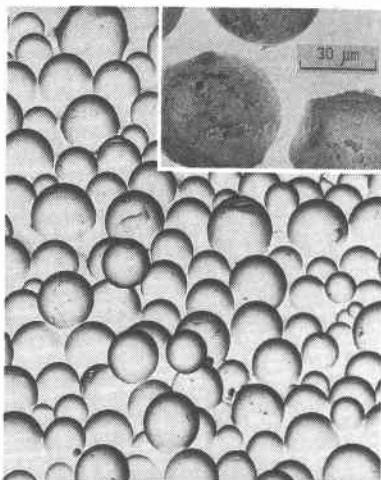
性薬剤であるneocarzinostatin, mitomycin C, adriamycinなどを高濃度かつ長時間作用させることが出来れば、より大きな制癌効果が得られるはずであるという考えの下に、著者らはmitomycin C (MMC)の小球体を用いた塞栓化学療法の基礎的検討より臨床投与の安全性を確認^{8)~11)}し、次いで切除不能消化器癌肝転移症例に対しての治療を行っており、今日までの経験症例について同時期に行った持続肝動注症例と対比して報告する。

研究方法

1. MMC 小球体

emulsion 重合法を用いて、MMCを5%の割合で含むヒト血清albumin溶液において、平均直径 \pm 標準偏差 $45 \pm 8 \mu\text{m}$ (以下すべて \pm 標準偏差を示す)のMMC小球体を作成する(図1)¹¹⁾。MMC小球体の固形安定

図1 MMC 小球体の拡大図



化は高温あるいは glutaraldehyde による蛋白変性により行い¹¹⁾, 小球体の直径は emulsion 重合法の段階において添加する界面活性剤の hydrophil-lipophil-balance value によって決定した¹¹⁾. MMC 小球体内の MMC 含有量は約 5% である.

2. 対象症例と治療

MMC 小球体による塞栓化学療法を胃癌 6 例, 大腸癌 6 例の計 12 例に対して行い, 内 5 例は異時性 (原発巣摘除後 17.8 ± 8.7 月) に肝転移を発見し, 残りの 7 例は同時性肝転移の症例である. MMC 小球体投与の 12 例中同時性肝転移の 7 例は原発巣切除時に固有肝動脈内に infusion tube を挿入固定, 胆嚢摘除術を行い, 異時性の 5 例に対しては infusion tube を大腿動脈より逆行性に腹腔動脈に挿入し, 次いで固有肝動脈の胆嚢動脈の分岐部より肝側にまで tube の先端を進めた.

一方, 持続肝動注療法を同時期に行った肝転移を有する大腸癌は 6 例, 胃癌 4 例であり, 全例が開腹術により infusion tube を固有肝動脈内に挿入固定し胆嚢摘除を行っている. 10 例中 9 例が同時性肝転移であり, 大腸癌の 1 例が原発巣摘除後 14 月後に発見した異時性である.

両群の背景因子としての年齢は MMC 小球体投与群 58.3 ± 14.2 歳, 持続性動注群 63.7 ± 8.3 歳, H 因子はそれぞれ 2.7 ± 0.5 , 2.8 ± 0.4 , 投与前における血中 CEA 値はそれぞれ 60.4 ± 73.4 ng/ml, 21.8 ± 18.1 ng/ml であり, 年齢, H 因子, CEA とともに両群間に有意差を認めない. 肝以外の切除不能転移巣は MMC 小球体群の大腸癌 1/6 例に肺転移, 胃癌の 2/6 例に皮膚, 脊椎

転移, 2/6 例に術中横行結腸間膜に癌浸潤の残存を認め, 1/6 例に N_{16} への転移とその周囲への浸潤があり完全郭清は不可能であった. 一方, 持続肝動注群は大腸癌 1/6 例が両側肺転移, 1/6 例が十二指腸と後腹膜への直接浸潤を有し, 胃癌 4 例の肝以外の病変は相対治療切除であり, 肝以外の転移巣についても両群間に大きな差は認められなかった.

MMC 小球体の平均投与量は 12.5 ± 11.1 mg (MMC として) であり, 大腿動脈より逆行性に行う場合は MMC 小球体を通常 1 回 5 mg (MMC として) 注入した後 tube は抜去した. 持続肝動注群の投与薬剤は MMC と 5-FU であり, それぞれ 32.9 ± 17.8 mg, 14.7 ± 8.0 g を 3.4 ± 2.1 月の治療期間において投与した.

3. 治療効果の判定

治療効果は腫瘤縮小, 血中 CEA の経過ならびに生存期間によって判定した. 腫瘤縮小の判定は CT scan, echography によって測定しうる肝内腫瘤の体積の合計の増減によった. 両群間における腫瘤縮小率は Chi 二乗検定, 血中 CEA の増減は Student t 検定, 生存期間の判定には Chi 二乗検定と Generalized Wilcoxon test (G-WC test)¹²⁾, Cox-Mantel test (C-M test)¹³⁾¹⁴⁾ を用いた. 腫瘤縮小は著効 (complete response: CR) 100% 縮小, 有効 (partial response: PR) 50% 以上 100% 未満の縮小, やや有効 (minor response: MR) 25% 以上 50% 未満の縮小, 不変 (no change: NC) 25% 以内の縮小より 25% 以内の増大, 進行 (progression disease: PD) 25% 以上の増大¹⁵⁾, によって分類した.

成 績

1. 腫瘤縮小効果

MMC 小球体群と持続動注群の腫瘍効果はそれぞれ CR 0/12, 0/10, PR 7/12 (58.3%), 4/10 (40%), MR 3/12 (25%), 2/10 (20%) である. PR+MR は MMC 小球体群 83.3%, 持続動注群 60% であり, MMC 小球体群の方が 23.3% 優れている. しかし, これら 2 治療群の CR, PR, MR, NC, PD の百分率を比較すると $\chi^2 = 4.2044$ であるので $p < 0.4$ であり, これらの治療群間の腫瘤縮小効果に有意差は認められない (表 1).

2. 血中 CEA の変動

動注療法開始前の CEA 値の平均は MMC 小球体群 60.4 ± 73.4 ng/ml, 持続動注群 28.1 ± 20.9 ng/ml であり再群間の CEA 値の差の検定は $p < 0.3$ において有意ではない. 治療終了後における CEA 値の平均はそれぞれ 17.5 ± 21.1 ng/ml, 14.4 ± 12.9 ng/ml である. MMC 小球体群は投与後 CEA 値の下降の傾向 ($p <$

表1 MMC 小球体群と持続肝動注群の腫瘍縮小効果の比較

	CR	PR	MR	NC	PD	計
MMC 小球体群	0/12	7/12	3/12	2/12	0/12	12例
持続動注群	0/10	4/10	2/10	1/10	3/10	10例

0.1)を示したが、持続投与群は投与前後における差の検定では $p < 0.2$ であり下降の傾向は認められない。

3. 生存期間

MMC 小球体を投与した12例の平均生存期間は 14.1 ± 9.1 月(内1例は現在生存中)であり、大腸癌6例 18.2 ± 11.2 月, 胃癌6例 10.0 ± 3.0 月である.. 一方, 持続動注の10例の平均は 7.2 ± 2.5 月(大腸癌6例: 8.2 ± 2.8 月, 胃癌4例: 5.8 ± 0.8 月)である(図2). MMC 小球体群と持続動注群の生存期間は前者が $p = 0.04$ において有意に延長しており, 胃癌症例における両治療群の生存期間の差も MMC 小球体群が $p = 0.04$ において有意に延長しているが, 大腸癌では生存期間に10月の差があるが $p = 0.08$ であり有意延長とは言えない. 大腸癌の場合は生存中の症例があるために両群の生存率を non-parametric test である G-WC test ならびに C-M test によって検定した.

non-parametric test による検定を図3に示す. G-WC test による MMC 小球体群と持続動注群の生存曲線の検定では $z = 8.302$, $p = 0.0040$ において MMC 小球体群の生存率が優れており, C-M test によっても $z = 6.957$, $p = 0.0084$ が得られた. 大腸癌症例6例ずつの検定では, G-WC test により $z = 3.939$, $p = 0.0472$, C-M test により $z = 3.732$, $p = 0.0534$ をもって MMC 小球体群の生存率が優れている. さらに, 胃癌の場合も G-WC test, C-M test によってそれぞれ $z = 6.463$ ($p = 0.0110$), $z = 7.236$ ($p = 0.0071$) をもって MMC 小球体群の方が有意に優れている.

4. 症例報告

図4は MMC 小球体5mg を動注した大腸癌(64歳, 男性)症例であり, 投与41月後の現在再発の徴なく生存中である. 図4のAは投与前の肝CT像であり左葉全体はほぼ転移巣によって占められており, 右葉にも多く転移巣を認めた. 図4のBは MMC 小球体投与7日後のCT像であり, 左葉の転移巣は185%に増大しており, 右葉に散在する転移巣には著者は認められない. しかし, MMC 小球体動注12月後のCT像(図4のC)

図2 MMC 小球体群と持続肝動注群の生存期間の比較

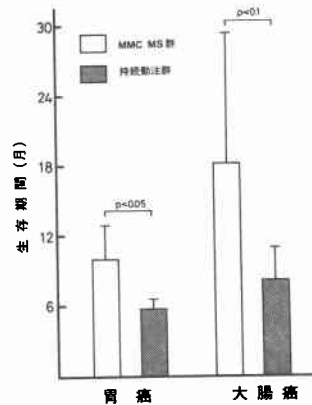
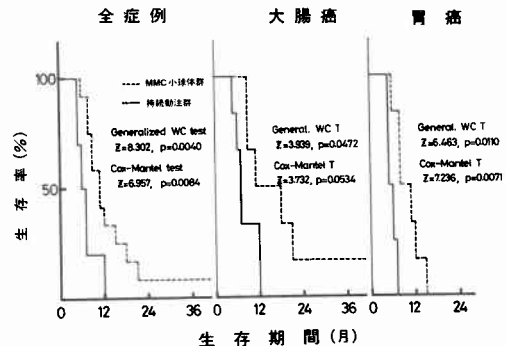


図3 Generalized Wilcoxon test と Cox-Mantel test による生存率の検討



では左葉の転移巣全体は壊死に陥り, その大きさは投与前の15%に縮小している. 右葉の転移巣は略消失している.

5. 副作用

MMC 小球体を投与した12例全例に投与後1~2日間の悪心, 食思不振, 右上腹部不快感が認められ, 2~3日間の発熱が10/12例(83.3%)に認められた. 大きな肝内腫瘍を持つ症例に発熱期間の延長が認められた. GOT, GPT が投与1~3日後に, 総ビリルビン, ALP が投与3~5日後に最高値を示す変動が見られたが, 前者は投与2~3週後に, 後者は4週後に投与前値より低い正常範囲内に下降した(図5).

考 察

肝悪性腫瘍が主に肝動脈によって支配されていることは1954年 Breedisら¹⁶⁾により報告され, さらに Ackerman¹⁷⁾も同様の報告を行っているが, この理由によって肝動脈内動注療法が行われ, 全身投与に比べ

図4 肝CT像におけるMMC小球体塞栓化学療法の効果。A:治療前, B:MMC小球体塞栓化療後7日, C:治療後12月

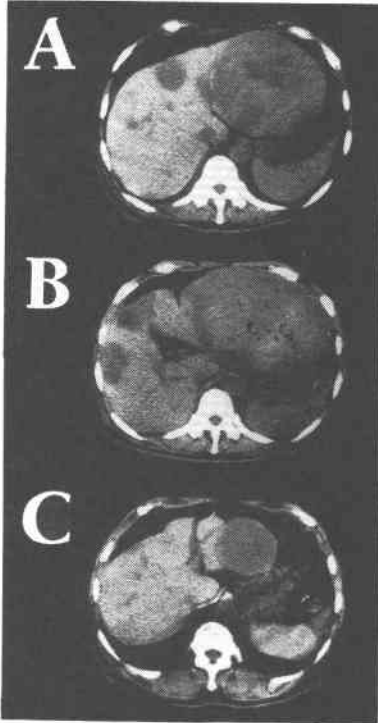
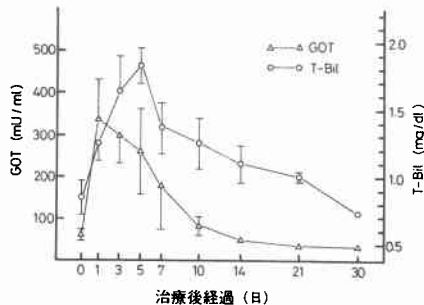


図5 MMC小球体による治療後のGOT, 総ビリルビンの変動



て優れた成績をあげてきた¹³⁾⁷⁾¹⁸⁾。肝動注療法の長所は肝悪性腫瘍組織内の薬剤濃度を選択的に高めることにあるが、注入された薬剤は肝細胞によって代謝分解されると同時に、肝静脈より大循環に入ることによって稀釈排泄されるので、全身に対する副作用が少ないことも大きな利点である。すなわち、薬剤の肝内濃度と肝外濃度の差異を利用したものである。

一方、制癌剤は低濃度を長時間作用させた方が効果

のある「時間依存性薬剤」と、比較的高濃度を作用させた方が腫瘍効果のあがる「濃度依存性薬剤」に分類され、前者には多くの代謝拮抗剤と vinca alkaloid などが含まれ、後者にはいわゆる radiomimetic drug であるアルキル化剤, MMC などの薬剤が含まれている。しかし、後者の濃度依存性薬剤をより長時間作用させれば、より優れた効果が得られるはずであるが、その場合宿主の消化管、造血臓器などの細胞回転の早い組織にもその効果が及ぶために施行不可能である。これを解決する方法としては通常の肝動注療法とは異なった肝内外の薬剤濃度に変える必要がある。

albumin を drug carrier とした MMC 小球体は標的指向性癌化学療法であり、その直径が約 $50\mu\text{m}$ であるために肝動脈内への注入によって細動脈に塞栓を形成し、標的腫瘍の血管床に長時間にわたって高濃度の MMC を流入させる⁹⁾¹⁰⁾。小球体よりの MMC の放出機構は血中の protease により小球体を構成する albumin が分解されると同時に MMC が放出されることが主である^{9)~11)}。すなわち、持続肝動注療法が肝全体の薬剤濃度を上昇させるのに対して、MMC 小球体による療法は小球体の塞栓部位である細動脈より標的腫瘍迄の血管床における MMC 濃度の上昇、換言すれば肝内の標的腫瘍と言う小範囲の部分の濃度を上昇させることが特徴である^{9)~11)}。これは持続動注群の MMC の平均投与量が 33mg であるのに対して、MMC 小球体群のそれが 12.5mg に表れており、MMC 小球体によって得られる高濃度の MMC の範囲が限られていることを示唆するものと言える。さらに、MMC 小球体 5mg (MMC として) の投与によって図4のような著明な腫瘍縮小を認めており、また、特に図4のBにおいて腫瘍組織の壊死に由来すると推定される組織内のガス像が投与1週間後に左葉に認められている。これらは従来の持続動注においては見られなかった現象であり、MMC 小球体がラットの肝細動脈内において“aggregate”を作ることはすでに報告しているが⁹⁾¹¹⁾。細動脈内での aggregation によって一層阻血効果が著明になり、阻血自体による殺細胞効果と低酸素状態における MMC の殺細胞効果の増強¹⁹⁾などが相加されたものと推定している。

本稿の持続動注群の平均生存期間は 7.2 ± 2.5 月と比較的短期間であるが、Cady ら¹⁸⁾は大きな肝転移巣を有する大腸癌症例に対する 5-FUDR の持続肝動注による生存期間は 8.0 月と報告しており、差を認めない。この持続動注群と MMC 小球体群の生存期間の比較

は図2のように判定されるが、治療後現在迄の全期間を通じての両群の生存曲線の差を non-parametric test で検討した方が、これら2つの治療法の効果の差がより明らかになる。non-parametric test である G-WC test, C-M test によれば両群間の差はそれぞれ $p=0.0040$, $p=0.0084$ であり、また、大腸癌、胃癌に分けた場合においても有意差と言える(図3)。一方、腫瘍縮小効果から見ると両群の縮小率の検定では MMC 小球体群の方に有意縮小が多いとは言えないが、制癌療法の最終評価が生存期間の延長にあることは言を待たない。

MMC 小球体は腫瘍組織に対して指向性を持たないので、注入した MMC 小球体によって正常肝組織も障害を受ける。正常肝組織は肝動脈と門脈により二重の支配を受けているので、その障害は癌組織より軽度である。図5は MMC 小球体による正常肝組織への障害度を表している。GOT と総ビリルビンの上昇は MMC 小球体による肝組織の壊死に起因するものであり、塞栓化学療法には不可避の副作用である。

結 語

切除不能転移性肝癌12例に対して MMC 5% を含有する直径 $45\mu\text{m}$ の MMC 小球体による塞栓化学療法を行い、同時期に施行した持続肝動注10例と比較検討した。

1) 両投与群間の背景因子には有意差を認めず、MMC 小球体の投与総量 $12.5 \pm 11.1\text{mg}$ (MMC として) に対して、持続肝動注群のそれは MMC $32.9 \pm 17.8\text{mg}$, 5-FU $14.7 \pm 8.0\text{g}$ である。

2) 腫瘍縮小率と血中 CEA の下降は両群間に有意差を認めなかった。

3) Generalized Wilcoxon と Cox-Mantel test による生存率の検討では、MMC 小球体群の方がそれぞれ $p=0.0040$, $p=0.0084$ において有意に優れた成績を示した。

4) MMC 小球体による副作用が一過性に認められた。

文 献

- 1) Fujimoto S, Miyoshi T, Nomura Y et al: Intra-arterial cancer chemotherapy with combined anticancer agents. *Jpn J Surg* 3: 32-39, 1973
- 2) 藤本 茂, 赤尾建夫, 橋川征夫ほか: 肝転移を伴う大腸癌症例に対する治療上の問題点. *日消外会誌* 13: 420-425, 1980
- 3) Fujimoto S, Miyazaki M, Kitsukawa Y et al: Comparative efficacy of antitumor treatment for liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Surg* 11: 167-174, 1981
- 4) 藤本 茂, 宮崎 勝, 赤尾建夫ほか: 肝転移を伴う大腸癌の治療. *消外セミナー* 2: 217-232, 1981
- 5) 藤本 茂, 奥井勝二: 大腸癌手術と抗癌剤併用療法. *外科診療* 23: 1226-1232, 1981
- 6) 藤本 茂, 奥井勝二: 大腸癌の集学的治療. *外科診療* 27: 596-602, 1985
- 7) Fujimoto S, Miyazaki M, Kitsukawa Y et al: Long-term survivors of colorectal cancer with unresectable hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 28: 588-591, 1985
- 8) Fujimoto S, Endoh F, Kitsukawa Y et al: Continuous in vitro and in vivo release of an antitumor drug from albumin microspheres. *Experientia* 39: 913-916, 1983
- 9) 藤本 茂, 遠藤文夫, 宮崎 勝ほか: 切除不能肝癌に対する塞栓化学療法の実験的研究. *日消外会誌* 17: 736-741, 1984
- 10) Fujimoto S, Miyazaki M, Endoh F et al: Effects of intra-arterially infused biodegradable microspheres containing mitomycin C. *Cancer* 55: 522-526, 1985
- 11) Fujimoto S, Miyazaki M, Endoh F et al: Mitomycin C carrying microspheres as a novel method of drug delivery. *Cancer Drug Delivery* 2: 173-181, 1985
- 12) Gehan E: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single-censored sample. *Biometrika* 52: 203-224, 1965
- 13) Cox DR: Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 34: 187-220, 1972
- 14) Mantel N: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50: 163-170, 1966
- 15) 小山善之: 固形がん化学療法直接効果判定基準. 齊藤達雄編, 癌化学療法, 癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発, 東京, サイエンスフォーラム, 1981, p28-39
- 16) Breedis C, Young G: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 145: 979-977, 1954
- 17) Ackerman NB: The blood supply of experimental liver metastases. IV Changes in vascularity with increasing tumor growth. *Surgery* 75: 589-596, 1974
- 18) Cady B, Oberfield RA: Regional insusion chemotherapy of hepatic metastases from carcinoma of the colon. *Am J Surg* 127: 220-227, 1974
- 19) Teicher BA, Kowal CD, Kennedy KA et al: Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 41: 1096-1099, 1981