

多種制癌剤同時懸濁リピオドールの動注療法 —特に転移性肝癌に対する多剤併用による効果増強—

京都府立医科大学第1外科

谷口 弘毅 高橋 俊雄 沢井 清司

山口 俊晴 下間 正隆 伊藤 彰芳

京都府立医科大学付属小児疾患研究施設外科

荻田 修平 常盤 和明

INTRA-ARTERIAL INFUSION THERAPY OF MULTI-ANTICANCER AGENTS SUSPENDED IN OILY CONTRAST MEDIUM FOR PATIENTS WITH METASTATIC LIVER CANCER

Hiroki TANIGUCHI, Toshio TAKAHASHI, Kiyoshi SAWAI,
Toshiharu YAMAGUCHI, Masataka SHIMOTSUMA and Akiyoshi ITO

1st. Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

Shuhei OGITA and Kazuaki TOKIWA

Division of Surgery, Children Research Hospital,

Kyoto Prefectural University of Medicine

制癌剤を懸濁した油性造影剤リピオドール(Lipiodol)の動注療法に多剤併用療法を応用し効果増強を試みた。すなわち、5-フルオロウラシルまたはカルモフル、アドリアマイシンおよびマイトマイシンCを同時にリピオドールに懸濁し(350~1,000mg, 20~40mg, 10~30mg/5~20ml), 肝悪性腫瘍に対して動注したところ、転移性肝癌に対しては10例中7例(70.0%)に腫瘍縮小が、8例中7例(87.5%)に腫瘍マーカーの減少が認められた。本療法をさらに発展させ、種々の腫瘍に対してその腫瘍の性質に合わせて制癌剤を選べば、今後一層の効果が期待でき、将来有望と思われる。

索引用語: targeting chemotherapy, drug delivery system, 制癌剤懸濁リピオドール,
制癌剤多剤併用療法, 転移性肝癌

はじめに

癌化学療法の理想は、正常細胞には毒性を示さず、癌細胞にのみ毒性を現すような制癌剤の出現である。そこで、既存の制癌剤にできるだけ癌選択性をもたせる工夫、すなわち、制癌剤の癌組織への targeting が各方面で行われ、かなりの成果が挙げられている¹⁾。

そのうちのひとつとして、最近、肝悪性腫瘍に対して制癌剤を懸濁した油性造影剤リピオドール(Lipiodol)の肝動注が広く行われている²⁾³⁾。本法は、リピオドールを carrier として、制癌剤を選択的に癌組織に長期

間停滞させることによる targeting を目的としたもので、原発性肝癌には非常に良好な成績が得られている。しかし、転移性肝腫瘍に対する成績は満足すべきものではない⁴⁾。その原因の1つとして、転移性肝腫瘍の多くが hypovascular であることが挙げられるが、用いられる制癌剤の腫瘍感受性も重要と考えられる。そこで、われわれの教室では制癌剤の効果増強を目的とした多剤併用療法の本療法への応用を試みた。すなわち、5-フルオロウラシル(5-FU)、アドリアマイシン(ADR)、マイトマイシンC(MMC)の三者をリピオドールに同時に懸濁させた FAM-LIP を試作した。すでに報告のごとく⁵⁾⁶⁾ in vitro の実験では、リピオドールからの制癌剤の水相への移行は単独では徐放性を有

<1987年1月14日受理>別刷請求先: 谷口 弘毅
〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学第1外科

し、5-FU では24時間後約40%、ADR では24時間後約6%、MMC では24時間後約4%であった。また、この三剤を同時に懸濁した FAM-LIP からの5-FU、ADR、MMC の水相への移行はいずれも単独の場合とほぼ変わらなかった。さらに、それぞれの生物学的活性にも変化は認められなかった。

そこで、FAM-LIP およびこれ以外に種々の組合せの制癌剤をリビオドールに懸濁し、臨床応用した。そしてこれらの効果を、これまで当科において用いていたスマンクス/リビオドール (SMANCS/LPD) およびアドリアマイシン懸濁リビオドール (ADR-LIP) など単剤懸濁リビオドールの効果と比較検討したので報告する。

対象および方法

対象は昭和59年10月より当科で経験した切除不能の肝悪性腫瘍患者のうち、制癌剤懸濁リビオドール動注後2カ月以上経過した症例36例で、年齢は38歳から78歳(平均59.3歳)、男27例女9例であった。これらの患者に対し、計48回(原発性肝癌14回、転移性肝腫瘍34回)の動注をセルディングー法または開腹時に留置したカテーテルにより施行した。用いた制癌剤は表1の

表1 使用した制癌剤

[SMANCS/LPD] SMANCS 1mg/Lipiodol 1ml
(熊本大学第1外科より供与された。)

| | |
|------------|---|
| (ADR-LIP) | ADR : 6— 30mg Lipiodol : 3— 10ml |
| (FAM-LIP) | 5-FU : 500—1000mg ADR : 20— 40mg MMC : 10— 30mg Lipiodol : 5— 20ml |
| (F'AM-LIP) | HCFU : 350— 500mg ADR : 20— 40mg MMC : 10— 20mg Lipiodol : 5— 10ml |

表2 SMANCS/LPD 肝動注症例

| NO. | 年 | 性 | 原疾患 | 注入動脈 | 投与量 | 腫瘍縮小率 | 腫瘍マ-3-(ng/ml) |
|-----|----|---|--------|-------|--------|----------|----------------|
| 1 | 66 | 男 | 胃癌 | 総肝動脈 | 4.0 ml | 計測できず | CEA: 29.2→? |
| 2 | 69 | 女 | 胃癌 | 総肝動脈 | 4.0 ml | -16.69 % | CEA: 15.2→32.6 |
| 3 | 69 | 女 | 胃癌 | 固有肝動脈 | 4.5 ml | -2.94 % | CEA: 32.6→37.7 |
| 4 | 69 | 男 | 胃癌 | 総肝動脈 | 4.0 ml | 計測できず | CEA: ? →500↑ |
| 5 | 48 | 男 | 胃平滑筋肉腫 | 固有肝動脈 | 6.0 ml | 3.43 % | 上昇なし |
| 6 | 38 | 女 | S状結腸癌 | 固有肝動脈 | 2.5 ml | -350.4 % | CEA: 7.6→ 5.5 |
| 7 | 38 | 女 | S状結腸癌 | 総肝動脈 | 4.0 ml | -5.17 % | CEA: 5.5→17.2 |
| 8 | 60 | 女 | 直腸癌 | 総肝動脈 | 1.0 ml | -151.2 % | CEA: 30.4→68.0 |
| 9 | 44 | 女 | 乳頭部癌 | 総肝動脈 | 4.0 ml | -53.31 % | CEA: 4.3→ 8.4 |
| 10 | 70 | 女 | 原発性肝癌 | 固有肝動脈 | 3.0 ml | -12.00 % | AFP: 17.2→30.5 |

表3 ADR-LIP 肝動注症例

| NO. | 年 | 性 | 原疾患 | 注入動脈 | 投与量 | 腫瘍縮小率 | 腫瘍マ-3-(ng/ml) |
|-----|----|---|-------|-------|-----------|-----------|----------------|
| 1 | 68 | 男 | 胃癌 | 総肝動脈 | 10mg/ 5ml | -123.00 % | CEA: 1500→? |
| 2 | 71 | 男 | 胃癌 | 総肝動脈 | 30mg/ 8ml | 12.43 % | CEA: 4500→320↑ |
| 3 | 58 | 男 | 上行結腸癌 | 総肝動脈 | 6mg/ 3ml | -16.93 % | CEA: 12.0→19.1 |
| 4 | 49 | 男 | 横行結腸癌 | 固有肝動脈 | 20mg/ 7ml | 10.52 % | 上昇なし |
| 5 | 71 | 女 | S状結腸癌 | 総肝動脈 | 20mg/ 5ml | 35.99 % | CEA: 4.8→81↑ |
| 6 | 55 | 男 | 直腸癌 | 固有肝動脈 | 8mg/ 4ml | -32.80 % | CEA: 20.8→12.1 |
| 7 | 58 | 男 | 直腸癌 | 固有肝動脈 | 20mg/ 7ml | 42.12 % | 上昇なし |
| 8 | 78 | 男 | 原発不明癌 | 固有肝動脈 | 20mg/ 7ml | 計測できず | 不明 |
| 9 | 71 | 男 | 原発不明癌 | 総肝動脈 | 20mg/10ml | 2.49 % | CEA: 3.8→ 3.3 |
| 10 | 70 | 男 | 原発性肝癌 | 固有肝動脈 | 20mg/ 7ml | 1.17 % | AFP: 63.7→30.0 |
| 11 | 58 | 男 | 原発性肝癌 | 総肝動脈 | 20mg/ 7ml | -40.12 % | AFP: 67.0→35.5 |

表4 FAM-LIP 肝動注症例

| NO. | 年 | 性 | 原疾患 | 注入動脈 | 投与量 | | 腫瘍縮小率 | 腫瘍マ-3-(ng/ml) |
|-----|----|---|-------|-------|--|--|----------|------------------|
| | | | | | 5-FU (HCFU), ADR, MMC / Lipiodol (mg/ml) | | | |
| 1 | 45 | 男 | 胃癌 | 固有肝動脈 | 1000, 40, 20 / 10 | | 30.01 % | CEA: 4.9→ 3.2 |
| 2 | 54 | 男 | 胃癌 | 固有肝動脈 | 1000, 40, 20 / 10 | | 11.16 % | CEA: 7.0→ 1.9 |
| 3 | 67 | 男 | 胃癌 | 固有肝動脈 | 500, 20, 10 / 5 | | 13.74 % | CEA: 3.2→ 3.1 |
| 4 | 54 | 男 | 胃癌 | 固有肝動脈 | 350, 28, 14 / 3.5 | | 45.70 % | 上昇なし |
| 5 | 54 | 男 | 胃癌 | 固有肝動脈 | 1000, 40, 20 / 10 | | 31.95 % | AFP: 283→ 203 |
| 6 | 51 | 男 | S状結腸癌 | 総肝動脈 | 500, 40, 20 / 10 | | -20.48 % | CEA: 7.3→10.6 |
| 7 | 66 | 男 | 直腸癌 | 固有肝動脈 | 1000, 40, 20 / 10 | | 6.31 % | CEA: 31.6→23.5 |
| 8 | 58 | 男 | 直腸癌 | 固有肝動脈 | 1000, 40, 30 / 10 | | -1.26 % | CEA: 7.6→ 6.4 |
| 9 | 73 | 男 | 直腸癌 | 総肝動脈 | 1000, 40, 20 / 10 | | 計測できず | CEA: 44.8→23.3 |
| 10 | 44 | 女 | 乳頭部癌 | 総肝動脈 | 1000, 20, 10 / 10 | | -293.3 % | CEA: 5.4→ 3.3 |
| 11 | 44 | 男 | 原発性肝癌 | 右肝動脈 | 1000, 40, 20 / 20 | | 14.35 % | 不明 |
| 12 | 44 | 男 | 原発性肝癌 | 固有肝動脈 | 1000, 40, 20 / 20 | | 32.27 % | AFP: 65000→27000 |
| 13 | 69 | 男 | 原発性肝癌 | 腹動脈 | 500, 20, 10 / 5 | | 5.53 % | AFP: 22000→27500 |
| 14 | 74 | 男 | 原発性肝癌 | 固有肝動脈 | 1000, 40, 20 / 10 | | 計測できず | 不明 |
| 15 | 59 | 男 | 原発性肝癌 | 総肝動脈 | 1000, 40, 20 / 10 | | 20.80 % | 不明 |

とおりで、その内訳は表2~4のごとくであった。これらの症例について、肝の computed tomography (以下CT) 像における腫瘍最大描出スライス面での腫瘍面積を計測し、動注前後の面積比より腫瘍縮小率を求めた〔腫瘍縮小率=(動注前の腫瘍面積-動注後の腫瘍面積)/(動注前の腫瘍面積)×100%〕。次に動注前後における腫瘍マ-3の変化によっても効果を判定した。また、副作用についても検討を加えた。さらにFAM-LIP 動注後の各制癌剤の血中濃度を測定した。なお、ADR-LIP、FAM-LIP、F'AM-LIP (FAM-LIP の5-FUをHCFUに代えたもの) はいずれもリビオドールに各制癌剤を原末のまま超音波下に懸濁させて作成した。

結 果

SMANCS/LPDを動注したものは表2のごとく、胃癌肝転移に対し3例4回、胃平滑筋肉腫肝転移に対し1例1回、大腸癌肝転移に対し2例3回、十二指腸乳頭部癌肝転移に対し1例1回、原発性肝癌に対し1例1回、計10回(男:女=4:4、平均年齢58.0歳)であった。先に報告のごとく⁴⁾、転移性肝腫瘍に対する

SMANCS/LPDの転移性肝腫瘍に対する効果は良くなく、原発性肝癌症例を含め8回中7回に腫瘍面積増大が、7回中6回に腫瘍マーカーの増加が認められた。

ADR-LIP動注症例は表3のごとくで、胃癌肝転移に対し2例2回、大腸癌肝転移に対し5例5回、原発不明癌肝転移に対し2例2回、原発性肝癌に対し2例2回計11回(男:女=10:1, 平均年齢64.3歳)であった。腫瘍面積減少は10回中6回に認められ、また腫瘍マーカーの減少は6回中4回に認められた。

FAM-LIPまたはFAM-LIP動注症例は表4のごとくで、胃癌肝転移に対し4例5回、大腸癌肝転移に対し4例4回、十二指腸乳頭部癌肝転移に対し1例1回、原発性肝癌に対し4例5回計15回(男:女=14:1, 平均年齢57.3歳)であった。腫瘍面積縮小は13回中10回に認められ、転移性肝癌症例に限っても、10回中7回に認められた。腫瘍マーカーの減少は10回中8回に認められ、転移性肝癌症例では8回中7回に認められた。また、転移性肝癌のうちでも、大腸癌にくらべ、胃癌症例に有効な傾向が認められた。

以上の成績をまとめると図1~4のごとくであった。CT像における腫瘍縮小率で比較すると(図1), 縮小したものは、SMANCS/LPD, ADR-LIPおよびFAM-LIPでそれぞれ12.5%, 60.0%, 75.0%で、カイ2乗検定を行うことにより $p < 0.025$ で有意差が認められた。また、SMANCS/LPD, ADR-LIP間に $p <$

図1 各制癌剤懸濁リポドール動注の効果(1)
(CT像における腫瘍描出最大スライス面での腫瘍面積の比較)

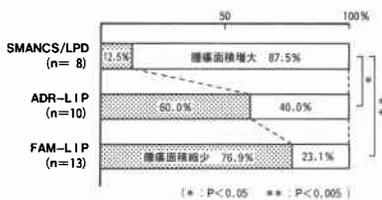


図2 転移性肝癌に対する各制癌剤懸濁リポドール動注の効果(1)
(CT像における腫瘍描出最大スライス面での腫瘍面積の比較)

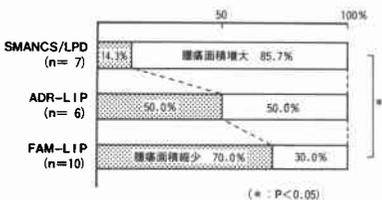


図3 各制癌剤懸濁リポドール動注の効果(2)
(CEAまたはAFP値の比較)

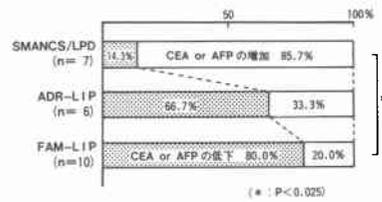
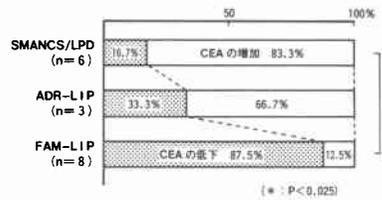


図4 転移性肝癌に対する各制癌剤懸濁リポドール動注の効果(2)
(CEA値の比較)



0.05で、SMANCS/LPD, FAM-LIP間に $p < 0.005$ で有意差が認められた。転移性肝癌症例については図2のとおりで、縮小したものはSMANCS/LPD, ADR-LIPおよびFAM-LIPでそれぞれ14.3%, 50.0%, 66.7%で、SMANCS/LPD, FAM-LIP間に $p < 0.05$ で有意差が認められた。

動注前後における腫瘍マーカーの変化は図3のごとくで、低下したものはSMANCS/LPD, ADR-LIPおよびFAM-LIPでそれぞれ14.3%, 66.7%, 77.8%で $p < 0.05$ で有意差が認められた。また、SMANCS/LPD, FAM-LIP間には $p < 0.025$ で有意差が認められた。転移性肝癌については図4のとおりで、低下したものはSMANCS/LPD, ADR-LIPおよびFAM-LIPでそれぞれ16.7%, 33.3%, 85.7%で、 $p < 0.05$ で有意差が認められた。また、SMANCS/LPD, FAM-LIP間に $p < 0.025$ で有意差が認められた。

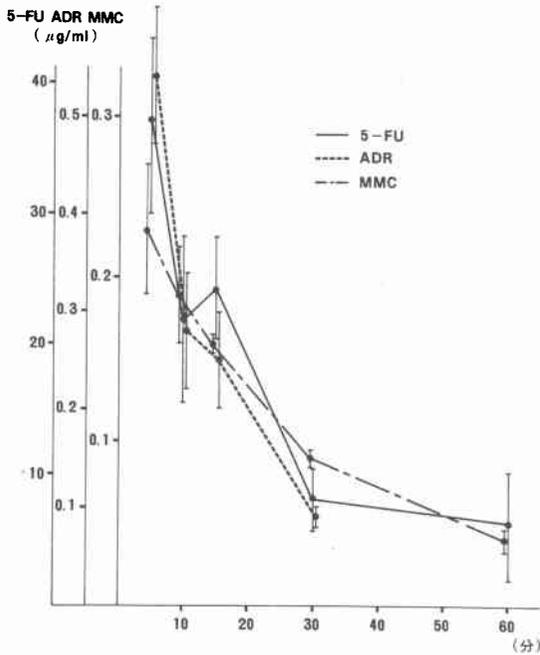
SMANCS/LPD, ADR-LIP及びFAM-LIP動注における副作用では、重篤なものはなく、発熱、全身倦怠、嘔気嘔吐、食欲不振、GOT・GPTの上昇(動注前よりGOT, GPTのいずれか一方でも100以上上昇したもの)が主なもので、その内訳は表5のとおりであった。いずれの群にも有意差は認められなかった。また、骨髄抑制はいずれの症例でも認められなかった。

さらに、FAM-LIP動注後の各制癌剤の血中濃度は図5のような結果であった。5-FU 1,000mg投与後の血中濃度は、5分後で $37.25 \pm 7.21 \mu\text{g/ml}$, 10分後で $21.78 \pm 6.34 \mu\text{g/ml}$, 15分後で $24.25 \pm 3.99 \mu\text{g/ml}$, 30分

表5 SMANCS/LPD, ADR-LIP および FAM-LIP 動注の副作用の比較

| | 発熱 | 全身倦怠 | 嘔気嘔吐 | 食欲不振 | GOT, GPT 上昇 |
|------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| SMANCS/LPD | 7/7 (100%) | 4/8 (50.0%) | 4/8 (50.0%) | 5/8 (62.5%) | 1/8 (12.5%) |
| ADR-LIP | 6/9 (66.7%) | 7/10 (70.0%) | 5/10 (50.0%) | 3/10 (30.0%) | 2/7 (28.6%) |
| FAM-LIP | 12/13 (92.3%) | 9/12 (75.0%) | 6/13 (46.1%) | 6/11 (54.5%) | 6/16 (37.5%) |

図5 FAM-LIP 肝動注後の各制癌剤の血漿中濃度 (5-FU : 1,000mg, ADR : 40mg, MMC : 20mg/リビオドール10ml)



後で $8.10 \pm 2.24 \mu\text{g/ml}$, 1時間後で $6.14 \pm 4.14 \mu\text{g/ml}$ であった。また、ADR 40mg 投与後の血中濃度は、5分後で $0.54 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$, 10分後で $0.28 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$, 15分後で $0.25 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$, 30分後で $0.09 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ であった。さらに、MMC 20mg 投与後の血中濃度は、5分後で $0.23 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$, 10分後で $0.19 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$, 15分後で $0.16 \pm 0.004 \mu\text{g/ml}$, 30分後で $0.09 \pm 0.005 \mu\text{g/ml}$, 1時間後で $0.04 \pm 0.007 \mu\text{g/ml}$ であった。すなわち、いずれの制癌剤も動注直後から有効血中濃度が低く、FAM-LIP は *in vitro* でも徐放性を有していることが示唆された。

<シスプラチンを加えた制癌剤懸濁リビオドール>

以上のように、FAM-LIP または FAM-LIP の動注療法が有効であることが判明したので、原発腫瘍の種

類により多剤併用療法に用いられる制癌剤の組合わせを変えて、新たにシスプラチン(CDDP)を加えた制癌剤懸濁リビオドールを動注した。その結果、さらに良好な成績が得られたのでその症例を紹介する。

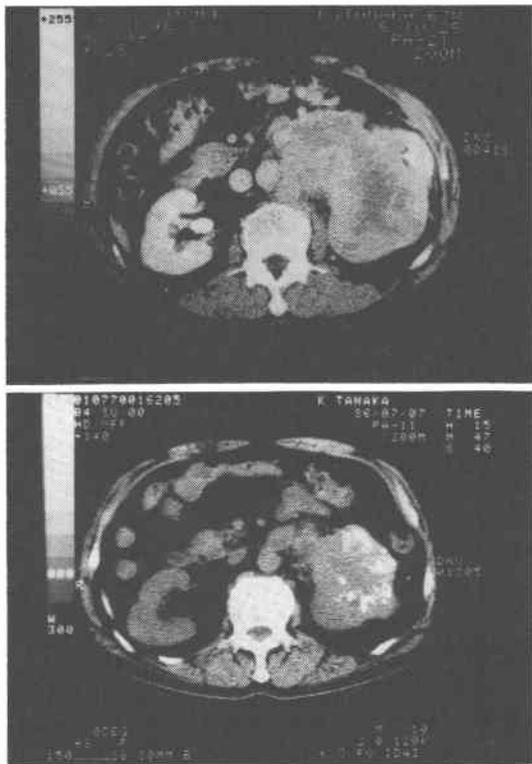
(症例1. AFP 産生胃癌肝転移症例)

症例1は76歳の女性で、AFP産生胃癌で胃亜全摘術を受けたが術後8カ月目に肝転移を来した症例であるが、切除不能のため、CDDP100mg, ADR 40mg, MMC 10mgを原末のまま同時に、5mlのリビオドールに懸濁し(CAM-LIP)、セルディンガー法にて固有肝動脈より動注した。CT像における腫瘍面積縮小率は、22.2%で、AFPは動注前値12,530ng/mlから動注後126ng/mlと著明に減少した。動注前後のGOT・GPT値、白血球数、血小板数の変化は、GOT 22→144KU, GPT 8→86KU, 白血球数6,100→4,900/mm³, 血小板数18.2万→2.1万/mm³であり、これらはいずれも一過性で、動注後2週目には正常に復した。BUN・クレアチニン値には異常は認められなかった。動注後6カ月経過した現在生存中である。

(症例2. 左腎平滑筋肉腫症例)

症例2は67歳の男性、切除不能の左腎腫瘍のため、肺転移、皮膚転移を来した症例であるが、皮膚転移巣の切除により腎平滑筋肉腫と判明した。この症例に対してCA-LIPの動注を行った。原発巣に対し、第1回目CDDP 200mg, ADR 60mgを12mlのリビオドールに懸濁し、左腎動脈よりセルディンガー法にて動注した。さらに、第2回目はCDDP 100mg, ADR 40mgを10mlのリビオドールに、第3回目はCDDP 75mg, ADR 40mgを10mlのリビオドールに懸濁し動注した。この間、全身的にはサイクロフォスファミドを100mg/day 連日服用させた。その結果、通常化学療法に抵抗性を示す腫瘍であるにもかかわらず、左腹部全体に小児頭大に触知した腫瘍は触知不能となり、肺転移巣の増大も認められておらず、また、新しい皮膚転移巣も出現していない。CT像における腫瘍面積縮小率は66.3%であった(図6)。なお、この症例においては、初回動注時にpancytopenia (赤血球数251万/mm³, 白血球数2,000/mm³, 血小板数11.4万/mm³), BUN, クレアチニン値の増加 (BUN 43mg/dl, Crea 3.6mg/dl), 2回目動注時にもpancytopenia (赤血球数226万/mm³, 白血球数1,400/mm³, 血小板数14.4万/mm³), を来したが、いずれも保存的に回復した。現在、治療開始後約1年経過しているが元気に外来通院加療中である。

図6 症例2の治療前(上段)および後(下段)における腹部CT像。治療前小児頭大に触知した左腎平滑筋肉腫は、CA-LIPを3回動注することにより触知不能となった。腹部CT上では66.3%の腫瘍縮小が認められた。



(症例3・4, 小児肝芽腫症例)

症例3は2歳, 男児。肺転移巣を有する小児肝芽腫症例で, 全麻開腹下に胃十二指腸動脈より固有肝動脈にcatheterizationを施し, 術後FAC-LIPの肝動注を行った。すなわち, 1回目制癌剤は, 5-FU 75mg, THP-ADR 6mg, CDDP 135mgで0.9mlのリポドールに懸濁し動注した。また, 2, 3回目には5-FU 200mg, THP-ADR 20mg, CDDP 30mgを5mlのリポドールに懸濁し用いた。その結果, 動注前値700,000ng/mlであったAFPは180,000ng/mlとなった。なお, この症例では, 特記すべき副作用は認められなかった。

症例4は0歳, 男児。切除困難な肝芽腫症例で, 同様に全麻開腹下にcatheterizationし, FAC-LIP (5-FU 190mg, THP-ADR 15mg, CDDP 34mg/リポドール2ml)の肝動注を2回行った。その結果, 動注前700,000ng/mlであったAFPは約40日で640ng/mlとなり, 肋弓下8横指触知した肝は3横指触知するのみ

となった。この間, 副作用は出現しなかった。初回動注後54日目に拡大肝右葉切除を施行したところ, 腫瘍は完全壊死に陥っていた。

考 察

これまで, 消化器癌の肝転移は予後不良として積極的治療が行われなかった。しかし, 近年各種診断機器の進歩により, 比較的早期に転移性肝癌が発見され, 肝切除が行われている⁷⁾。なかでも大腸癌の孤立性の小転移巣に対しては肝切除が有効であるというのが定説になっている⁸⁾。ところが, 切除不能の転移性肝癌(特に胃癌肝転移)の予後は不良で, 肝動脈結紮術, 肝動脈塞栓術, 制癌剤肝動脈注入療法, 温熱化学療法, 免疫療法などが集学的に行われているが, 満足すべき治療法はない⁹⁾¹⁰⁾。

一方, drug delivery systemによるtargeting chemotherapyの1つとして制癌剤を懸濁した油性造影剤リポドールの肝動注が原発性肝癌に対して広く行われ, 非常に有効な成績が得られている²⁾³⁾。しかし, 転移性肝癌に対する本療法の成績は満足すべきものではない⁴⁾。その原因の1つは, 原発性肝癌がhypervascularな腫瘍であるのに対し, 多くの転移性肝癌がhypovascularであるという点である。もう1つの原因として, 用いられる制癌剤の腫瘍感受性が重要と考えられる。

そこでわれわれは本法に多剤併用療法を導入し, 効果増強を図った。

まず, リポドールに5-FU, ADR, MMCを同時に懸濁したFAM-LIPを臨床応用した。これは, 従来より胃癌に対して行われている, いわゆるFAM療法¹¹⁾に準じたものである。その結果, 胃癌肝転移に対しては比較的好成績であった。多くの症例で, 5-FUまたはHCFUを500~1,000mg, ADRを40mg, MMCを20mg, これらを同時にリポドールに懸濁して投与したが, それぞれ単独静注した場合ほどの骨髄抑制などの副作用は出現せず, 投与量を増加させることは可能と思われた。

一般的に大腸癌は化学療法に反応しがたく¹²⁾, 今回の検討でもCT上での腫瘍面積縮小率からみると胃癌にくらべ芳しくなかった。しかし, 腫瘍マーカーの変化により判定すると, ほとんどの症例で低下が認められ, 満足のいくものであった。

また, 新しい制癌剤の組合わせで行った症例も呈示したが, いずれも満足のいく結果を収めることができた。以上より, 本療法に種々の組合わせの多剤併用を

よる効果増強が図れることが示唆され、将来有望であると考えられた¹³⁾⁻¹⁵⁾。

おわりに

悪性腫瘍に対する制癌剤懸濁リピオドール動注療法の効果増強のため、多剤併用療法を本法に応用した。用いた制癌剤は5-FU (HCFU), ADR および MMC でこれらを同時に超音波下に懸濁した FAM-LIP を肝動注したところ、76.9%に腫瘍の縮小がみられ、80.0%に腫瘍マーカーの低下が認められた。さらに、転移性肝腫瘍に対しては、70.0%に腫瘍面積の縮小がみられ、87.5%に腫瘍マーカーの低下が認められ、比較的満足のいく結果が得られた。また、シスプラチンを用いたものも良好な結果を示した。今後、あらゆる種類の制癌剤の組み合わせによる効果増強が期待される。

文 献

- 1) 高橋俊雄, 山口俊晴: 特殊加工制癌剤の局所投与. 外科治療 52: 283-288, 1985
- 2) 前田 浩, 今野俊光: 油性造影剤をキャリアーとした Tumor targeted chemotherapy. 癌と化療 12: 773-782, 1985
- 3) 佐々木洋, 今岡真義, 岩永 剛ほか: 肝細胞癌に対する新しい動注化学療法. 日癌治療会誌 21: 647-754, 1986
- 4) 谷口弘毅, 高橋俊雄, 山口俊晴: 転移性肝悪性腫瘍に対する SMANCS/LPD 動注症例の検討. 京都府医大誌 94: 1147-1150, 1985
- 5) 谷口弘毅, 山口俊晴, 高橋俊雄: 制癌剤 (5-FU, ADM, MMC) 懸濁油性造影剤リピオドールからの薬剤徐放性に関する基礎的検討. 癌と化療 13: 255-260, 1986
- 6) 谷口弘毅, 高橋俊雄, 山口俊晴: 制癌剤懸濁油性造影剤に関する基礎的検討. Drug Delivery System 1: 20-25, 1986
- 7) 岡本英三: 消化器外科疾患の治療—転移性肝癌. 外科 47: 1267-1271, 1985
- 8) 浜野恭一, 由里樹生, 秋本 伸ほか: 大腸癌転移巣に対する診断と治療. 外科診療 27: 618-624, 1985
- 9) 成広 朗: 転移性肝癌に対する治療方法と予後. 日臨外医学会誌 46: 1255-1262, 1985
- 10) 奥山和明, 小野田昌一, 唐可則之ほか: 転移性肝癌に対する集学的治療. 日消外会誌 18: 2223-2226, 1985
- 11) 吉田 豊, 坂田 優: 各種悪性腫瘍の化学療法の現況—胃癌(肺癌を含む). 最新医 41: 586-593, 1986
- 12) 畠山勝義, 山本陸生, 井上雄一郎ほか: 治療法の種類とその選択—小腸・大腸癌. 日臨 42(1984年, 秋期増刊): 150-156, 1984
- 13) 山口俊晴, 谷口弘毅, 前田武昌ほか: 新しい Drug Delivery System による, 消化器癌の肝転移・癌性腹膜炎の治療. 京都医会誌 33: 53-57, 1986
- 14) 高橋俊雄, 谷口弘毅: 動注用制癌剤の剤型. 癌治療・今日と明日 8: 33-36, 1986
- 15) 高橋俊雄, 谷口弘毅: 肝癌に対するリピオドール懸濁多剤併用化学療法. 総合臨 35: 1953-1956, 1986