DSMによる動注化学塞栓療法

特集 がんの動注・局所治療

浅原新吾^{*1)}，猪狩功遺^{*2)}

Transcatheter arterial chemoembolization using degradable starch microspheres

Administering DSM through hepatic artery causes blood stasis for about one hour. DSM induces drug uptake in the tumor area, and moreover, DSM increases tumor-to-normal drug concentration ratio in the liver. Because of these characteristics, DSM has gotten the insurance adaptation for the local treatment of metastatic liver cancer in Japan.

We have treated various hepatic malignancies with transcatheter arterial chemoembolization using DSM (DSM-TACE). Response rate for liver metastasis of gastric cancer, liver metastasis of neuroendocrine carcinoma and liver metastasis and inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma were 62.5%, 70.0% and 52.9%, respectively. Median survival times (MSTs) were 36.1 months, 28.4 months and 15.4 months, respectively. And MSTs of inoperable stage IV HCC was 23.0 months for responder and 5.8 months for non-responder, respectively. There was no liver injury related death.

In conclusion, DSM-TACE was found to be a relatively safe and effective treatment for inoperable hepatic malignancies.

Degradable starch microspheres (DSM) は、肝動脈から投与した場合、約1時間血流を停滞させる。この間、DSMと一緒に投与された薬剤の腫瘍への集積は、たんなる動注の場合よりも増大し、さらに周囲正常肝組織への集積の数倍になる。これらの特性から、転移性肝がんに対して有効性が確認され、現在 DSM は転移性肝がん治療に保険適応となっている。筆者らの検討では肝細胞がん、特に血管浸潤などを伴う進行肝細胞がんに対しても有効であることがわかった。塞栓効果が一過性であることから、治療後の肝機能障害は軽度であり、肝機能障害の強い肝悪性腫瘍の治療に、これまでの動脈化学塞栓療法より安心して施行することが出来る。

Shingo Asahara^{*1)}, Takaaki Ikari^{*2)}

key words : DSM, DSM-TACE, metastatic liver tumor, HCC

DSM

Degradable starch microspheres (DSM) は、部分的に加水分解したバレイショデンプンをエピクロルヒドリンで架橋重合した白色の球状粒子で、1985年にカナダにおいて医療器具として承認され、その後ドイツ、スペインなど諸外国で承認されたものである。

本邦では、DSM は一般名：微小デンプン球、販売名：スフレックスで、ファルマシア・アップジョン社が1994年に転移性肝がん治療において、マイトマイシン C (MMC) との併用を目的に“医療

用具”として輸入承認を取得した。その後、ヤクルト本社がその販売権を買い取り、1998年に特定保険医療材料の抗悪性腫瘍剤注入用肝動脈塞栓材として、材料価格基準収載に載った。

スフレックス1バイアル中には5 mLの白色懸濁液が入っており、その中に300 mgのDSMが含まれている。DSMの平均粒子径は約45 μm で、血清中の α -アミラーゼによる分解され、その半減期は約30分である。

DSM-TACE

DSMを併用した動注化学塞栓療法 (DSM-TACE) に関する第I相臨床試験によって、DSM肝動注時の肝動脈塞栓時間が約1時間と、一過性のも

^{*1)} Department of Internal Medicine, Chiba Tokushukai Hospital
千葉徳洲会病院内科

^{*2)} Department of Gastroenterology, Cancer Institute Ariake
Hospital 癌研有明病院消化器内科

図1 手術不能 stage IV (Vp_{3,4}) 肝細胞がん (Vp₃ vs Vp₄)

図2 手術不能 stage IV (Vp_{3,4}) 肝細胞がん
(治療有効群 vs 治療無効群)

のであることがわかった¹⁾。

DSM 投与により一過性に肝動脈が閉塞されると、DSM と一緒に投与された薬剤の腫瘍への集積は DSM を併用しなかった場合よりも増大し^{2,3)}、さらに腫瘍への薬剤の取り込みが周囲正常肝組織への取り込みの数倍にまで達する^{4,5)}。

MMC は以前から最も頻繁に DSM と併用して使用されているが⁶⁾、その理由は、① MMC の局所抽出率は低いが血管閉塞により二次的に抽出率が高くなる²⁾、② MMC の抗腫瘍効果は血管閉塞による低酸素環境で増大する⁷⁾、③ MMC は DSM と一緒に投与されると全身の被ばくが静脈内投与にくらべて約 30% 軽減される⁶⁾、など、たんなる動注時よりも多くのメリットがあるためである。

MMC と同様に、doxorubicin は DSM と同時投与されることにより、腫瘍とその周囲の正常肝組織との薬剤濃度比が上昇する特性を持っており⁴⁾、さらに doxorubicin, epirubicin などのアンスラサイクリン系薬剤は、DSM と併用することにより全身への被ばくが軽減する⁸⁾。よって epirubicin を含め、アンスラサイクリン系の薬剤も DSM-TACE に適した薬剤の一種であるといえる。

以上より、筆者らは、DSM-TACE に際しては、まず DSM と混和する抗がん剤は MMC を第一選択とし、DSM 投与前に epirubicin を投与するという方法を行っている。この方法で無効な場合、セカンドラインとして epirubicin のかわりに 5-FU, CDDP

を用いている。この場合、5-FU, CDDP とともに先に動注し、その後に DSM を単独注入するか、もしくは MMC と DSM 混和して注入している。なお、肝細胞がんに対して DSM-TACE を行う場合には、動注用シスプラチン製剤(アイエコール)を用い DSM と混和して投与している。

DSM-TACE と転移性肝がん

転移性肝がんに対する MMC 動注療法と DSM 併用 MMC 動注療法との比較臨床試験⁹⁾では、MMC 単独投与群の奏効率が 20.0% であるのに対し、DSM 併用群の奏効率が 54.5% と有意に高かった。また、治療後の白血球減少に関しては、DSM 併用群のほうが明らかに MMC 単独投与群よりも軽度であった。過去の第Ⅱ相試験の報告¹⁰⁾では、DSM-TACE は転移性肝がんのうち、原発巣が胃がん、大腸がんなどの症例に対して非常に高い奏効率を示している。その後、まとまった報告はないものの、胃がん¹¹⁾、肝内胆管がん¹²⁾、膵がんの肝転移¹³⁾に対して DSM-TACE が有効であったとの報告がみられる。

筆者らは、比較的血流の豊富な転移性肝がん(原発巣：胃がん、悪性神経内分泌腫瘍、肝内胆管がん)に対して DSM-TACE を行ってきた。胃がんでは奏効率 62.5%、1 年生存率 87.5%、2 年生存率 52.5%、生存期間中央値(median survival time :

図3 肝細胞がん症例(72歳, 男性)

- a : 治療前のCT. 門脈内腫瘍塞栓(↑), 腹水を認める.
- b : S5-6 はほとんど腫瘍に置き換わっている.
- c : TAE+DSM-TACE(EM)1 回後のCT. 門脈腫瘍塞栓は縮小しているが(↑), S6 の腫瘍は明らかに増大している(矢頭).
- d : S5-6 には Lipiodol の貯留があり, 腫瘍は縮小している.
- e : DSM-TACE(FP)1 回後. 門脈腫瘍塞栓は瘢痕状となり(↑), S6 の腫瘍はほぼ消失している.
- f : S5-6 の腫瘍はさらに縮小している.

MST)36.1 カ月¹⁴⁾，悪性神経内分泌腫瘍では奏効率 70.0%，MST28.4 カ月，1 年生存率，2 年生存率とも 77.8%¹⁵⁾であった。また肝内胆管がんでは，手術不能例＋術後再発例に対して奏効率 52.9%，1 年生存率 77.5%，2 年生存率 13.1%，MST15.4 カ月という成績であった¹⁶⁾。

DSM-TACE と肝細胞がん

肝細胞がんに対して，DSM 単独の塞栓術(DSM-TAE)の成績が報告されているが，それによると，腫瘍壊死効果は 20～80%となっている。血流の豊富な肝細胞がんでは，抗がん剤を用いなくてもある程度の抗腫瘍効果があるといえる。その後 DSM-TAE への抗がん剤の上乗せ効果をねらった DSM-TACE でも良好な成績が得られている¹⁷⁾。

筆者らは， V_{p_4} ， V_{v_3} で胸水，腹水，肺転移を伴う高度進行肝細胞がん症例に対し，この DSM-TACE を行い，肝病変のコントロールが可能であった症例を報告し¹⁸⁾，2 年半の生存が得られた例を経験した。この結果を踏まえて，その後 $V_{p_{3,4}}$ の門脈腫瘍塞栓を伴う進行肝細胞がん 28 例に対して，この DSM-TACE を行った。 V_{p_3} 群と V_{p_4} 群の間には有意差はみられなかったが(図 1)，無効群の MST は 5.8 カ月であるのに対し，有効群では 23.0 カ月と，有意に生存期間の延長がみられた(図 2)。

このように，転移性肝がんだけでなく，現在，保険適応はない肝細胞がんに対しても DSM-TACE は有効である。現在，進行肝細胞がんに対する治療の第一選択としてはリザーバー留置による 5-FU＋インターフェロン療法¹⁹⁾が一般的だが，DSM-TACE は，高度進行肝細胞がん症例に対しても比較的安全に施行できる治療法であると考えている。

DSM-TACE の合併症

悪心，嘔吐，心窩部痛，数日間継続する発熱，血中酸素飽和度低下，肝機能障害があるが，これらはほとんどの場合軽度であり，一過性である。DSM-TACE は一種の肝動脈塞栓術であるが，塞栓が一過性のためか治療後の肝機能低下は軽度である。

図 4 腫瘍マーカーの経時的変化

初回の TAE と DSM-TACE(EM)では腫瘍マーカーの低下を認めたが，2 回目の DSM-TACE(EM)では PIVKA-II は上昇した。このため 3 回目には DSM-TACE(FP)を行い，AFP，PIVKA-II とも著明に低下した。

筆者らの $V_{p_{3,4}}$ を伴う肝細胞がん症例に対する治療経験では，DSM-TACE がきっかけとなった急激な経過の悪化はなかった。その他，DSM-TACE を繰り返すことにより，肝膿瘍，胆汁性嚢胞，胆管壊死などがみられることがある。これらは，肝動脈末梢枝の抗がん剤による狭窄や閉塞が原因と考えられている^{13,20)}。

以下に症例を 3 例呈示する。

症例 1

肝細胞がん症例：72 歳，男性

現病歴：2007 年 4 月 11 日，右側腹部痛で救急外来を受診。来院時冷汗あり，血圧 90 mmHg とプレショック状態であった。CT で肝 S6 に不整形の腫瘍と門脈内腫瘍塞栓，腹水貯留を認めた(図 3a b)。腹水試験穿刺でヘモグロビン 10 g/dL であったため，腫瘍破裂と診断し，Lipiodol とジェルパートによる TAE と，MMC，epirubicin による DSM-TACE(以下 DSM-TACE(EM))を行った。再出血はみられず，翌月には再び DSM-TACE(EM)のみを行った。門脈内腫瘍塞栓は軽度縮小し(図 3c ↑)，Lipiodol の貯留した部位は縮小した(図 3d)が，S6 の腫瘍は増大した(図 3c 矢頭)。いったん低下していた PIVKA-II も上昇したため，5-FU と CDDP を使用した DSM-TACE(以下 DSM-TACE(FP))に

図5 肝細胞がん症例(68歳, 男性)

- a : 一部に壊死を伴う肝細胞がんを認める.
- b : 当院での Lipiodol-TACE3 回後. Lipiodol の貯留はなく, 腫瘍壊死の範囲はあまり変わらない.
- c : DSM-TACE (FP)4 回後. 腫瘍はすべて壊死となっている.

図6 腫瘍マーカーの経時的変化

3 回の Lipiodol-TACE では腫瘍マーカーの低下は軽度であったが, 初回の DSM-TACE (FP) で腫瘍マーカーは著明に低下した.

変更した. これにより腫瘍, 門脈内腫瘍塞栓とも著明に縮小し(図 3ef), 腫瘍マーカーも低下した(図 4).

症例 2

肝細胞がん症例: 68 歳, 男性

現病歴: 2004 年の健診で肝腫瘍を指摘され, 某大学病院を紹介された. CT で肝右葉に肝細胞がんを認めたため(図 5a), Lipiodol-TACE を 2 回施行されたが効果がみられず, 2005 年 8 月 4 日に当院を受診. 当院でも Lipiodol-TACE を 3 回施行したが,

腫瘍の縮小はみられず(図 5b), DSM-TACE (FP) に変更し, 4 回施行した. これにより腫瘍は著明に縮小し(図 5c), 腫瘍マーカーも著明に低下した(図 6). 再発は認めるものの, 2007 年 7 月, 健在である.

症例 3

胃がん肝転移症例: 75 歳, 男性

現病歴: 他院にて胃がんを指摘され, 2000 年 4 月 15 日に噴門側胃切除術を施行された. 2000 年 7 月の CT にて多発肝転移認めた(図 7a). DSM-

図 7

胃がん肝転移症例(75 歳, 男性)

- a : 肝のほとんどを腫瘍が占めている。
- b : 1 回の DSM-TACE(FP) 後、腫瘍は著明に縮小している。
- c : DSM-TACE(FP) と肝動注をさらに 2 回後、腫瘍は瘢痕と嚢胞になっている。

TACE(FP) と肝動注により CR が得られた(図 7c)。2007 年 7 月現在も健在である。

おわりに

DSM-TACE は肝動脈の閉塞時間が短いことから治療後の合併症が通常の TAE にくらべて軽度である。転移性肝がんの場合には 1st line, 2nd line の化学療法が無効であった場合に、また肝細胞がんでは特にびまん型や高度に脈管浸潤を伴う、通常の TAE が不可能なハイリスクの進行例や、Lipiodol-TACE が無効であった症例に対してよい適応であると考ええる。

文 献

- 1) 田口鐵男 : PJ-203 (Degradable Starch Microspheres) の肝動脈内注入における第 I 相試験. 癌と化学療法 20 : 1817-1825, 1993.
- 2) Johansson CJ : Pharmacokinetic rationale for chemotherapeutic drugs combined with intra-arterial degradable starch microspheres (Spherex). Clin Pharmacokinet 31 : 231-240, 1996.
- 3) Lorelius LE, Benedetto AR, Blumhardt R et al. : Enhanced drug retention in VX2 tumors by use of degradable starch microspheres. Invest Radiol 19 : 212-215, 1984.
- 4) Sigurdson ER, Ridge JA, Daly JM : Intra-arterial infusion of doxorubicin with degradable starch microspheres. Improvement of hepatic tumor drug uptake. Arch Surg 121 : 1277-1281, 1986.
- 5) Thom AK, Sigurdson ER, Bitar M et al. : Regional hepatic arterial infusion of degradable starch microspheres increases fluorodeoxyuridine (FUDR) tumor uptake. Surgery 105 : 383-392, 1989.
- 6) Andersson M, Aronsen KF, Balch C et al. : Pharmacokinetics of intra-arterial mitomycin C with or without degrad-

- able starch microspheres (DSM) in the treatment of non-resectable liver cancer. *Acta Oncol* 28 : 219-222, 1989.
- 7) Kennedy KA, Rockwell S, Sartorelli AC et al. : Preferential activation of mitomycin C to cytotoxic metabolites by hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 40 : 2356-2360, 1980.
 - 8) Teder H, Nilsson B, Jonsson K : Hepatic arterial administration of doxorubicin (Adriamycin) with or without degradable starch microspheres : a pharmacokinetic study in man. (ed. Hansen H), *Anthracyclines and cancer therapy*. Amsterdam : Excerpta Medica, 1983, p166-174.
 - 9) 田口鐵男, 近藤元治, 谷川久一・他 : 転移性肝癌に対する MitomycinC 動注療法と PJ-203 (Degradable Starch Microspheres) 併用 MitomycinC 動注療法との比較臨床試験. *癌と化学療法* 20 : 2027-2035, 1993.
 - 10) 田口鐵男, 谷川久一, 佐野開三・他 : PJ-203 (Degradable starch microspheres) 併用肝動注療法の転移性肝癌に対する多施設共同第 II 相試験. *癌と化学療法* 20 : 2015-2025, 1993.
 - 11) 岸潤正典, 柳生俊夫, 山崎 誠・他 : Degradable starch microspheres 併用肝動注化学塞栓療法により腫瘍が縮小し肝切除した胃癌肝転移の 1 例. *日消外会誌* 33 : 615-619, 2000.
 - 12) 新居延高宏, 柴田 高, 福島幸男・他 : 肝切除後の肝内再発に対して Degradable Starch Microspheres 併用動注化学療法が著効した胆管細胞癌の 1 例. *癌と化学療法* 27 : 1931-1935, 2000.
 - 13) Katsumata K, Tomioka H, Sumi T et al. : Liver metastasis of pancreatic cancer managed by intra-arterial infusion chemotherapy combined with degradable starch microspheres. *Int J Clin Oncol* 8 : 110-112, 2003.
 - 14) 平澤俊明, 浅原新吾, 藤崎 聡・他 : 胃癌肝転移に対する DSM 併用動注化学療法 (DSM-TACE) の検討. *日消誌*, (in press).
 - 15) 藤崎 聡, 猪狩功遺, 亀井 明・他 : 神経内分泌腫瘍の肝病変に対する degradable starch microspheres (DSM) 併用動注化学塞栓療法 (DSM-TACE) の検討. *日消誌*, (in press).
 - 16) 浅原新吾 : 手術不能または術後再発肝内胆管癌に対する degradable starch microspheres 併用動注化学塞栓療法 (DSM-TACE). *胆道* 21 : 125-135, 2007.
 - 17) 石井 浩, 中村広志, 穴戸英樹 : 肝細胞癌に対する degradable Starch Microspheres を用いた肝動脈塞栓療法. *肝臓* 41 : 97-103, 2000.
 - 18) 浅原新吾, 猪狩功遺, 亀井 明・他 : Degradable starch microspheres (DSM) 併用肝動脈化学塞栓療法 (DSM-TACE) が著効した, 下大静脈および門脈腫瘍塞栓を伴うびまん型肝細胞癌の 1 例. *日消誌* 101 : 1332-1339, 2004.
 - 19) Obi S, Yoshida H, Toune R et al. : Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106 : 1990-1997, 2006.
 - 20) 木村 豊, 荒井邦佳, 岩崎善毅・他 : 肝動注療法が原因と考えられる肝内胆管壊死の症例. *Jpn J Cancer Chemother* 29 : 2071-2073, 2002.