スマンクス/リピオドール動注療法の個別化対応と注意点

— 肝腫瘍血管の異常とその他の臓器腫瘍別投与に対する考察 —

特集 テイラーメイドメディスンと DDS

犬塚貴雄^{*1)}, 永光彰典^{*2)}, 川筋道雄^{*1)}

Personalized targeting cancer chemotherapy with SMANCS/lipiodol and the points of this therapy

Targeting cancer chemotherapy with SMANCS/Lipiodol for hepatocellular carcinoma has been used for more than 20 years. We believe it is important to reconfirm the characteristics of SMANCS/Lipiodol, and refine the method of administration and management of adverse effects in order to achieve satisfactory outcome.

In this report, we reveal some clinical cases not only HCC but also other malignant solid tumors through our experience of 20 years. We experienced great many patients who received the arterially targeted cancer chemotherapy with SMANCS/Lipiodol for 20 years, so we would like to introduce various cases of different kinds of cancers and organic features when we perform arterial administration of SMANCS/Lipiodol.

Takao Inutsuka^{*1)}, Akinori Nagamitsu^{*2)}, Michio Kawasuji^{*1)}

key words : hepatocellular carcinoma, metastatic cancer, targeting cancer chemotherapy, SMANCS(styrene maleic acid neocarzinostatin), lipiodol, arterial administration

【要旨】スマンクス/リピオドール動注療法が肝細胞癌の治療に用いられるようになり、約20年が経過した^{1,2)}。スマンクス/リピオドールの性質、あるいは動注化学療法の特徴を再確認することにより、個々の患者の個別性に対応し、かつ、さらなるスマンクス/リピオドールの治療効果があげられると考えられる。

本論文では筆者らが、これまで20年近く行ってきたスマンクス/リピオドール動注療法の経験を踏まえて紹介するとともに、その他の各種固型悪性腫瘍に対する固有の問題点などについて述べたい。

スマンクス/リピオドール動注療法が肝細胞癌の治療に用いられるようになり、約20年が経過し、肝細胞癌に対するターゲティング癌化学療法の一つとして広く用いられている。しかし、スマンクス/リピオドール製剤の特殊性をよく理解していないことにより、副作用や合併症への対応が不適切となる例や、十分な治療効果が得られていない例が少なくない。肝癌への動注療法を行ってきて痛感することは、ヒトにそれぞれ顔、皮膚の色、体格、性格の違いがあ

るように、癌にも実にさまざまな個性があるという事実である。

肝癌一つをとってみても、原因ウイルス(B型肝炎、C型肝炎)、肝硬変の程度あるいは肝癌の大きさ、拡がりなど症例によって癌の性格は多様である。“癌の個性”を無視し、最近の画一的な治療方針に流され、患者各個人に対しても画一的でstereotypeな治療を行い、薬剤投与量の過不足が起こり、治療効果が不十分であったり、不必要な副作用・合併症を引き起こしたりしているものと考えられる。

スマンクス/リピオドールの動注療法においては、算出体表面積に比例して薬剤を投与するようなsystemicな投与方法とは異なり、それぞれの症例に応じて注入動脈、注入速度、投与量、投与間隔など工夫を要する。外科手術も、一定の手術術式はあるが、外科医は術中、癌の個性に対しさまざまな創意工夫をし手術を行なっている。油性制癌剤動注療法は、いわば外科手術的癌化学療法といえる。スマンクス/リピオドールの性質、あるいは動注化学療法の特徴を再確認することにより、さらなるスマンクス/リピ

^{*1)} First Department of Surgery, Kumamoto University School of Medicine 熊本大学医学部第一外科学教室

^{*2)} Kumamoto Junkankika Hospital 熊本循環器科病院

オドールの治療効果があげられると考えられる。事実、筆者らは肝細胞癌だけではなく、その他の固型悪性腫瘍に対しても、スマンクス/リピオドールを投与し、良好な結果を得てきた。

今回筆者らは、肝細胞癌を中心に各種固型悪性腫瘍に対するスマンクス/リピオドール動注療法の実際を紹介するとともに、おのおのの悪性腫瘍固有の問題点などについて述べてい。

スマンクス/リピオドールによる動注化学療法の実際

1. 動脈内投与方法

筆者らは、反復して行う本法であるため患者の協力が得られるよう手術時間を短縮し、またカテーテルの留置時間を短縮するため、術者と習熟し息の合った助手の二人で行っている。さらに、繰り返し穿刺される大腿動脈の開存性(patency)を保つため sheath は用いず Seldinger 法にてカテーテル挿入を行っている。カテーテルは COOK 社製および TERUMO 社製 RH, RC 1, RC 2 type を主として用い、マイクロカテーテルは、Boston Scientific 社製 Renegade HI-FLO, Clinical Supply 社製 Sniper 2 High Flow を主として用いている。

まず、血管造影を行って、腫瘍新生血管像、腫瘍濃染像の存在と、その栄養動脈の確認を行い、そのあとにこの栄養動脈内に油性制癌剤が流入するように、この栄養動脈より中枢側からスマンクス/リピオドールの動脈内投与を行う。これまで対象となった 484 例に対し 2,066 回の動注を行った。そのカテーテル先端の投与動脈留置部位の内訳は腹腔動脈 206 回、総肝動脈 348 回、固有肝動脈 1,092 回、右または左肝動脈 420 回であった(図 1)。

本法においては、動脈の開存性(patency)を保つことが重要であり、そのため、カテーテルの血管内留置時間はできる限り 15 分以内で血管造影と薬物注入を終了させている。カテーテルによる損傷や痙攣(spasm)を回避するためには、超選択的注入は避け、より中枢側(上流)で適量(たとえば 0.5~1.0 ml)を頻回に繰り返したほうが、カテーテルの留置時間も短時間ですみ、阻血、血管の狭小化および閉

図 1 本報の肝癌症例における動注施行動脈部別回数の内訳

筆者らの症例におけるカテーテル先端の留置部位で、固有肝動脈(PHA)が最も多い。肝硬変が高度の場合を除いて、超選択的投与は行わないほうがよいと考える。

CA: 腹腔動脈, CHA: 総肝動脈, PHA: 固有肝動脈
RHA: 右肝動脈, MHA: 中肝動脈, LHA: 左肝動脈

塞や塞栓を起こさない。

また、リピオドールの肝動脈内投与後 CT では 2~3 mm 程度の肝癌小結節にもリピオドールの選択的停滞が起こることがわかっている。Child C の肝硬変症例を除けば、通常の血管造影では診断できない小病巣の診断と治療をかねる目的で少なくとも、初回投与時にはなるべく固有肝動脈から肝全体にスマンクス/リピオドールの投与を行うことにしている。右肝動脈が上腸管動脈より分岐する例では右肝動脈内へ挿管し注入する。肝外転移巣に対しては、それぞれの feeding artery への投与を行う。

2. 投与量

注入量は、動脈の開存性(patency)を保ち、繰り返し行わなければならない本法においては重要な要素である。肝細胞癌の場合、腫瘍の最大断面面積当たりのスマンクスの投与量と組織所見の対比で、腫瘍の完全壊死あるいは広範囲壊死をきたすためには腫瘍最大断面面積 1 cm² 当たりスマンクス 0.26 mg 以上の投与が必要である³⁾。

たとえば、腫瘍最大径 3 cm であれば約 1.8 mg 以上、腫瘍最大径 5 cm であれば約 5.1 mg 以上必要ということになる。スマンクス/リピオドールの 1 回投

図 2 注入速度による配分比の変化

緩徐注入時には分枝の太いほうへ血流比よりも多く流入する傾向がある。注入速度を調整して投与する。完全塞栓(樹枝状)にならないよう注意する。

与量は通常 3~8 ml, 平均 4 ml 程度で、投与後 5~7 日目の CT でみて腫瘍内がリピオドールで 100%に充満される腫瘍停滞度分類⁴⁾ grade IV を目指す。ただし巨大腫瘍は 1 回だけで腫瘍停滞度分類 grade IV にするのではなく、3~5 週の間隔をおき 2~3 回でしだいに grade IV になるよう投与したほうが、動脈の開存性(patency)を保つためにはよい。また、スマンクスは 1 mg/ml リピオドールの濃度を用いているが、それ以上の高濃度の場合や、腫瘍径 7~8 cm 以上の場合、一度にかつ急激に grade IV になると rupture を起こすおそれがあるので注意を要する。

3. 注入速度

油性制癌剤は、ゆっくり注入すると注入部より末梢の太い血管のほうに流入しやすい点を考慮し、注入部より末梢で太い血管と細い血管の分岐がある際に、太い血管から腫瘍が栄養されているときには、ゆっくり注入し、逆に細い血管から腫瘍が栄養されている小さな肝癌には、急速注入するとよい(図 2)⁵⁾。

4. 投与間隔

腫瘍部を油性制癌剤で充満した状態を保つと数カ月以内には確実な腫瘍縮小が認められるが、不十分な停滞(たとえば grade I~II)であると、腫瘍増大が認められる。不十分な停滞は、投与量不足、wash out による停滞量低下、投与動脈の不適(aberrant feeding artery 以外への流入)[別に tumor feeding artery がある]、投与スピードの不適切などに起因

表 1 術前術後管理プロトコール

前日	抗ヒスタミン剤(ポララミン復効錠 [®])経口投与
当日朝	抗ヒスタミン剤(ポララミン注 [®])筋注 ナゼア [®] (0.3 mg)筋注 硫酸アトロピン [®] (25~50 mg)筋注 ペンタジン [®] (15 mg)筋注
動注直前	ステロイド静注 (水溶性ヒドロコルチゾン [®] 500 mg iv)
ショック発生時対応	
①	下肢挙上
②	昇圧剤(エホチール [®] 3~5 mg iv)
③	ステロイド静注 (水溶性ヒドロコルチゾン [®] 500 mg iv)追加
④	抗ヒスタミン剤筋注または静注
術後発熱時	
	インダシン [®] 坐薬, ボルタレン [®] 坐薬
嘔気、嘔吐時	
	ナゼア [®] 筋注, ナゼア OD 錠 [®] (0.1 mg)またはプリンペラン [®] 静注

する。投与後 CT でみて腫瘍内がリピオドールで充満されるまでは 3~5 週の間隔で再投与し、腫瘍停滞度分類⁴⁾ grade IV (100%) 達成後は 1~3 カ月の割合で CT 検査を行い、wash out などにより grade 低下した際はさらに追加投与を行い、CT によるリピオドールの腫瘍停滞度分類 grade IV (100%) の維持を基本方針として反復投与する⁶⁾。

5. 治療終了の目安

腫瘍サイズが治療開始時の 10% 以下になった時点、または造影 CT にて腫瘍の周囲が造影されなくなった時点の治療終了の目安とし、腫瘍マーカー、造影剤 CT (enhanced CT)、超音波検査で経過観察する⁷⁾。

6. 副作用対策

スマンクスは、高分子製剤であるため、ときにアナフィラキシーショックが認められることがあり、この際に顔面、前胸部の紅潮と血圧低下が動注直後に認められる⁸⁾。対策として、好ましくはブリックテストを予め行う。前日に抗ヒスタミン剤(d-chlorpheniramin maleate, ポララミン復効錠 6 mg)を経口投与し、当日朝、抗ヒスタミン剤(d-chlorpheniramin maleate, ポララミン注 5 mg)を筋注し、スマンクス/リピオドール動注直前にステロイド(hydrocortisone sodium phosphate, 水溶性ヒド

図 3 Aberrant feeding artery の発生 scheme

肝細胞癌における feeding artery の異常例(図 3C 参照)として, ① 内胸動脈, ② 肋間動脈, ③ 下横隔膜動脈, ④ 左胃動脈, ⑤ 副腎動脈, ⑥ 大網動脈などがある。

Aberrant feeding artery の例として, (A) 副腎動脈からの栄養血管 (矢印), (B) 上腸間膜動脈 (矢印) からの側副血行による栄養血管を提示した。

などにて本治療法の適否を検討すべきである。

総ビリルビン 3.5 mg/dl 以上で Child C 症例, また消化管への流入動脈を共有しているものには, スマンクス/リピオドール動注療法は適応外としている。A-P shunt は従来の TAE (gelform などによる動脈塞栓療法) では完全な血流途絶をきたすため禁忌であるが, スマンクス/リピオドール動注療法では, ごく末梢の一時的な塞栓効果なのでなんら障害なく投与可能で, スマンクス/リピオドール投与 2~4 カ月後の比較的早い時期に A-P shunt の消失する例が多い。

腫瘍血管の異常

カテーテル操作の未熟, 留置カテーテルの長時間留置, 薬剤の種類 (gelform など) や投与量過剰によって, 肝動脈領域に動脈狭窄, 狭小化または閉塞などが起こると, aberrant feeding artery への流入が起こる (図 3)。

ロコートン 500 mg) を静注する。アナフィラキシーショック時には, 抗ヒスタミン剤 (同上) 静注, 昇圧剤 (etilefrine hydrochloride, エホチール 3~5 mg を 1~2 回), ステロイド剤 (同上) 静注で処置すると, 全例アナフィラキシーショックから回復しており, 重篤な合併症とはなっていない (表 1)。

7. 適応と禁忌

肝細胞癌がほかの癌と大きく違うところは, 多くの場合肝硬変があることであり, 特にび慢性, 多発性症例は肝硬変について考慮し治療しなければならない。ICG R_{max}, Child 分類, コリンエステラーゼ

図 4 同一腫瘍で異なる栄養血管を有する肝細胞癌症例
(A)腹腔動脈(C. A.)と(B)上腸間膜動脈からの栄養血管を有する巨大肝細胞癌
巨大腫瘍では複数の栄養血管があることを念頭に置くべきである。
C. A.: 腹腔動脈, S. M. A.: 上腸間膜動脈

図 5 大腸癌からの転移性肝癌症例
同一症例における(A)正常血圧下動注後CTと(B)昇圧下(angiotensin II)動注後CT像
昇圧下注入により腫瘍辺縁部により厚い ring 状の lipiodol の濃染(牧分類⁹⁾IV-B)を認める。昇圧下投与の有効性がよくわかる。

また、投与量不足と思われたものが、double feeding artery であることもあるため腫瘍部無血管野か否かつねに念頭に置くことが大切である(図4)。

各臓器固型悪性腫瘍に対する動注療法と問題点

1. 肝細胞癌

肝細胞癌の栄養血管は一般的に hypervascular であり、動注療法に最も適した疾患の一つといえる。そのため、本療法が有効なことが多く、長期生存例も経験するようになった。しかし、肝細胞癌がほか

の癌と大きく違うところは、ほとんどのものに肝硬変が基礎にあることであり、癌と肝硬変と患者の三者の状態を考えた、いわゆる三位一体の治療が最も重要である。前述の ICG R_{max}, Child 分類, コリンエステラーゼなどに注意して適応を検討すべきである。

筆者らは肝硬変の肝庇護として、鈴木ら⁹⁾によって開発、試行された angiotensin II を利用した昇圧療法を行っている。腫瘍新生血管と正常血管との血管収縮剤(昇圧剤) angiotensin II に対する反応性の差を利用した、腫瘍内制癌剤高配分法を利用して

図 6 胆管細胞癌症例

(A) 油性制癌剤初回動注後 3 日目 CT 像

(B) 腫瘍は消失し、4 年後でも再発は認められない。

図 7 胃肉腫(leiomyosarcoma)胃全摘後の転移性肺癌症例

(A) 油性制癌剤初回動注後 3 日目 CT 像

(B) 初回動注 6 カ月後 CT 像

栄養血管は右気管支動脈で、 $a \rightarrow a^*$ (軽度増大)、 $b \rightarrow b^*$ (著明な縮小)と変化した。左肺野へは注入していない。

正常肝組織への投与量を抑えることによって肝硬変を保護し、効率よく腫瘍内へ投与する方法である(図 5)。

また、ステロイドの術後投与や PGE 1, ミラクリッド投与など肝切除術後管理に準じた肝庇護療法の検討も今後検討すべき点であろう。

2. 転移性肝癌

食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌や平滑筋肉腫からの転移に対し行っているが、前述した昇圧療法を併用して行くと、腫瘍辺縁部により厚く ring 状に停滞し腫瘍増大抑制効果をより発揮するようになった(図

5)。また、最近筆者らはリピオドール F をリピオドールウルトラフルイド(UF)に添加してやや粘度をあげた剤型を用い、これが有効であった症例を多く経験している。

3. 肝内胆管癌

転移性肝癌に似て腫瘍新生血管は少ないが、前述した昇圧療法を併用して行くと、縮小延命例や消失例を経験している(図 6)。

また、リピオドール F と他の油性化制癌剤を併用し著効した例も経験している¹⁰⁾。

図 8 脾癌と転移性肝癌症例

- (A) 油性制癌剤初回動注後 3 日目 CT 像 (中央上部矢印は転移性肝癌)
 (B) 5 カ月後原発巣 (左中央部は脾癌) の変化は乏しいが、追加投与にて縮小傾向にあり、また肝移巣は著明縮小を認め、現在治療開始後 11 カ月経過している。腫瘍部は矢印にて示した。

図 9 肝癌副腎転移例

- (A) 初回血管造影動脈相
 (B) 初回動注 3 日後の CT 像
 (C) 10 カ月後の CT 像

左副腎に転移巣を認め油性制癌剤動注 (3 回) 後 10 カ月で腫瘍縮小が認められた。初回動注後 8 年半、副腎動注後 7 年半生存した。腫瘍部は矢印にて示した。

4. 肺 癌

原発性肺癌、転移性肺癌いずれに対しても、気管支動脈からスマンクス/リピオドール (1 mg/ml) 0.5~1.0 ml を投与する。これによる著効例も経験した (図 7)。ただし、気管支動脈からはときに spinal artery が分枝しており、この場合は油性制癌剤投与は脊髄麻痺を起こすため禁忌である。また、spinal

artery があると疑われるときは水性スマンクスに加えて、MMC、ADRなどを投与している。胸壁の腫瘍へは、肋間動脈や腋窩動脈からの栄養血管が存在することがあり、その場合それらにも投与している。ただし難治性の皮膚潰瘍を生じる場合があり注意を要する。

5. 脾 癌

脾癌は消化器癌のなかでも予後が最も悪いものの一つである。同時性あるいは異時性の肝転移が予後

図 10 胃癌術後癌性腹膜炎の油性制癌剤腹腔内注入例
(A) 腹水吸引後同量の温生食で腹腔内洗浄(体位変換)後 SMANCS/Lipiodol (1 mg/ml) 1 ml を腹腔内注入した。(注入前 CT 像：黒灰色部は腹水貯留)
(B) 1 カ月後 CT 像、腹膜に Lipiodol の停滞と腹水の減少を認めた。
(C) 2 カ月後 CT 像、腹水の再貯留を認めない。(矢印は SMANCS/Lipiodol)。多くの癌性胸・腹膜炎症例では SMANCS/Lipiodol (1 mg/ml) 1~2 ml 注入で著明な改善がみられる。

を悪くしていると考えられる。脾動脈、脾頭部への動脈に注入し著効した例を経験した(図 8)。ただし胃十二指腸動脈への流入は避けたほうがよい。

6. 肝細胞癌の肝外転移

肝細胞癌の肝外転移は、長期生存例の増加に伴って多くなってきた。特に、肺転移、脳転移、骨転移、副腎転移、リンパ節転移などがみられ、脳転移を除く、各転移巣に対しても本動注療法は有効で、確実な腫瘍縮小効果が認められている(図 9)。また、癌性胸膜炎や癌性腹膜炎には、スマンクス/リピオドール (1 mg/ml) 1 ml を、胸腔内や腹腔内に注入し^{11,12)}、胸、腹水が消失した症例も経験している(図 10)。

おわりに

以上のごとくスマンクス/リピオドール動注療法について肝細胞癌治療を中心に、個々の患者別の臨床上の諸問題、さらにほかの固型癌への応用上それぞれの癌に固有の注意事項を筆者らの経験に基づきまとめた。

なお、腎癌(腎動脈内投与)は腎血流が速いこともあって、リピオドール F と UF を混合したものをキャリアとして用いた群馬大学泌尿器科の良好な成績の報告がある¹³⁾。

最後にスマンクス/リピオドールを中心に油性制癌剤動注療法の開発、発展に尽力され、平成 13 年 9 月に夭逝された今野俊光博士に深く感謝し、ご冥福をお祈りする。

同博士の気迫あふれる癌征圧への心意気をわれわれも継承したい。

稿をおわるに当たり、ご協力いただきました高森薫生先生、田原敬二先生、前田 浩先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Konno T, Maeda H, Iwai K, Tashiro S, Maki S et al.: Effect of arterial administration of high molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: A preliminary report. *E J Cancer Clin Oncol* 19: 1053-1065, 1983.
- 2) Konno T, Maeda H, Iwai K, Maki S, Tashiro S et al.: Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous

- image enhancement in solid tumors by arterialy administered lipid contrast medium. *Cancer* 54 : 2367-2374, 1984.
- 3) 今野俊光, 田代征記, 前田 浩, 岩井 颯, 緒方賢二・他 : 肝臓に対する油性制癌剤動注療法. *癌と化学療法* 10 : 351-357, 1983.
 - 4) Maki S, Konno T, Maeda H : Image enhancement in computerized tomography for sensitive diagnosis of liver cancer and semiquantitation of tumor selective drug targeting with oily contrast medium. *Cancer* 56 : 751-757, 1985.
 - 5) 今野俊光 : Lipiodol をキャリアとするターゲッティング療法. *外科治療* 58 : 544-553, 1988.
 - 6) 今野俊光 : リピオドールを用いたターゲッティング療法. *臨床外科* 43 : 1723-1732, 1988.
 - 7) 今野俊光, 織田 勉, 永光彰典, 田原敬二, 山下亮一・他 : 肝細胞癌に対するターゲッティング癌化学療法. *癌と化学療法* 23 : 1392-1399, 1996.
 - 8) 今野俊光 : DDS として Lipiodol を用いた癌ターゲッティング療法. *カレントセラピー* 13 : 156-160, 1995.
 - 9) Suzuki M, Hori K, Abe I, Saito S, Sato H : A new approach to cancer chemotherapy : selective enhancement of tumor blood flow with Angiotensin II. *J Nat Cancer Inst* 67 : 663-669, 1981.
 - 10) 田原敬二, 高森薫生, 犬塚貴雄, 永光彰典, 今野俊光 : 油性制癌剤動注療法を試みた胆管細胞癌の2例. *癌の臨床* 47 : 433-437, 2001.
 - 11) Kimura M, Konno T, Oda T, Maeda H, Miyauchi Y : Intracavitary treatment of malignant ascitic carcinomatosis with oily anticancer agents in rats. *Anticancer Res* 13 : 1287-1292, 1993.
 - 12) Kimura M, Konno T, Miyamoto Y, Kojima Y, Maeda H : Pharmacokinetic advantages of macromolecular anticancer agents against peritoneal and pleural carcinomatosis. *Anticancer Res* 18 : 2547-2550, 1998.
 - 13) Tsuchiya K, Uchida T, Kobayashi M, Maeda H, Konno T et al. : Tumor-targeted chemotherapy with SMANCS in lipiodol for renal cell carcinoma : longer survival with larger size tumors. *Urology* 55 : 495-500, 2000.