<短 報>

ミリプラチン動注化学療法を併用したラジオ波凝固療法

今井 則博*	池田 健次	瀬古 裕也	原 祐
大野 敦司	松本 直樹	川村 祐介	保坂 哲也
小林 正宏	斎藤 聡	瀬崎ひとみ	芥田 憲夫
鈴木 文孝	鈴木 義之	荒瀬 康司	熊田 博光

緒言：これまでに肝細胞癌に対するラジオ波凝固療法（以下 RFA）の壊死巣の拡大のため、肝動脈バルーン閉塞併用、肝動脈化学塞栓術併用での RFA が開発されている。腫瘍、非腫瘍部の動脈血流を遮断する事により、血流による冷却効果を減弱し、より大きな壊死巣が得られるとされている^{1)~3)}。

第三世代白金製剤であるミリプラチンは肝動注により、腫瘍へのリピオドールの滞留と共に抗腫瘍効果を示すため、RFA 前に併用する事により、局所において腫瘍の残存する可能性を減らし、局所再発率を減少できうと考えられる。またリピオドールの動注により、動脈血流が一時的に遮断される為、血流による冷却効果が減弱し、より大きな壊死巣が得られると考えられる。

今回我々は、肝細胞癌に対してミリプラチン肝動注を併用し RFA を施行した症例を対象として、院内研究審査委員会での承認を受け、Retrospective にその有効性を検討した。

対象と方法：2010 年 1 月より 2012 年 1 月の間、当院にて肝細胞癌に対してミリプラチン肝動注を併用し RFA を施行した 11 例（男性 6 例、女性 5 例）を対象とした。年齢（中央値）は 77 歳（59-84 歳）、Child-Pugh は 5 点：10 例、6 点：1 例、Stage I：1 例、Stage II：8 例、Stage III：2 例、腫瘍径（中央値）は 24 mm（14-43 mm）、腫瘍数は単発 8 例、多発 3 例、55%（6 例/11 例）は再治療例であった。全症例において十分なインフォームドコンセント、書面での同意の元、ミリプラチン肝動注を併用し RFA を施行した。

治療方法として、血管造影にて標的病変の栄養血管を同定し、マイクロカテーテルを挿入、超音波ガイド下に RFA 電極を穿刺後、マイクロカテーテルよりミリプラチンを動注し、栄養血管での動脈血流の停滞が得られていることが確認出来る時点までミリプラチン動注を施行した。動注直後より RFA 凝固を施行した（Fig.）。

ミリプラチン投与量（中央値）は 60 mg（20-60 mg）、リピオドール投与量（中央値）は 3 ml（1-3 ml）であった。RFA 電極には展開針を用いた。Boston Scientific 社 LeVeen Super slim ニードル® 3.0 cm 3 例、Angio Dynamics 社 RITA Starburst® model 70（3 cm）6 例、model 90（5 cm）2 例であり、凝固方法として LeVeen 針は 4 段階展開にて、RITA 針は model 70 では 2 段階展開、model 90 では 4 段階展開にて凝固を施行した。治療効果として治療 1 週間後のダイナミック CT において壊死巣を評価し、以後 3-4 カ月毎に局所再発、他部位再発の評価を行った。

結果：（1）全症例において一回の RFA にて標的病変に対しての十分な margin を伴う類円形の壊死巣が得られた（Table）。壊死巣の最大直径中央値は 42 mm（35-80 mm）であり、最小直径中央値は 34 mm（32-60 mm）であった。電極の最大展開直径と比較し最大直径で 1.4 倍（中央値）、最小直径で 1.1 倍（中央値）の壊死巣拡大が得られた。また腫瘍へのリピオドール沈着により margin の評価が容易であった。

（2）治療後の観察期間（中央値）は 12 カ月（3-25）であり、観察期間中に RFA 部位の局所再発を認めなかった。11 例中 3 例に他部位での再発を認めたが、RFA 部位と同亜区域での再発は認められなかった。

（3）全症例において重篤な副作用を認めず、追加治療、入院期間の延長を要する腹水増加、肝不全を認めなかった。治療前、治療 1 月後の Child-Pugh スコアにも変化を認めなかった。また再治療のため血管造影を

虎の門病院肝臓センター

*Corresponding author: norihiro.imai@gmail.com

\$ 利益相反申告 熊田博光、池田健次⇒大日本住友製薬（株）

<受付日2012年3月13日><採択日2012年4月5日>

Fig. Patient No. 10

Immediately after transcatheter arterial chemotherapy using miriplatin 60 mg/lipiodol 3 ml from right hepatic artery, we performed radiofrequency ablation using RITA starburst model 90 (5 cm). (A, B) The greatest long-axis and short-axis dimensions of the area coagulated after the combination therapy were 80 mm and 60 mm, respectively. (C, D)

行った3例では動脈狭窄、動脈閉塞、動脈門脈シャント形成、肝葉萎縮などの血管障害を認めなかった。

考察：RFAは、経皮的・局所麻酔下の非侵襲治療であり、治療においては標的病変の全周囲に5mm以上の安全域を確保する事が望ましいとされている。実臨床においては1回のRFAでは十分な壊死巣が得られず、追加治療が必要になる症例が少なくない。その原因と

して壊死範囲の予測が難しく、不整形で小さな壊死範囲となってしまうことが考えられている。一度のRFAで、丸く大きな壊死巣が得られると、在院日数・経済的負担の軽減につながり、身体的侵襲の増加にともなう個人の苦痛が減少すると考えられる。

ミリプラチンは脂溶性白金製剤として白金成分の徐放性と共に、全身循環への移行が微量である事が示されており、血管障害の副作用を認めず、投与による重

Table Profiles of patients treated with transcatheter arterial infusion chemotherapy using Miriplatin and radiofrequency ablation

Patient No.	Gender	Age (years)	Site	Size (mm)	RFA Device	Miriplatin dosage (mg/ml)	Injection artery	Child-Pugh score (before/after)	Diameter of necrotic area (mm)	Local recurrence (month)	Same subsegment recurrence (month)	Other recurrence (month)
1	Male	59	S3	21	Super slim 30	40/2	PHA	5/5	35*32	—	—	—
2	Male	60	S8	14	Super slim 30	60/3	RHA	5/5	39*33	—	—	—
3	Female	74	S4	22	Super slim 30	60/3	RHA	5/5	36*30	—	—	+
4	Male	81	S8	28	RITA Model 70	60/3	RHA	5/5	44*38	—	—	—
5	Female	84	S8	25	RITA Model 70	40/2	RHA	5/5	42*38	—	—	+
6	Male	65	S6	20	RITA Model 70	60/3	RHA	5/5	38*34	—	—	—
7	Female	77	S8	24	RITA Model 70	20/1	RHA	5/5	42*32	—	—	—
8	Female	75	S8	25	RITA Model 70	60/3	RHA	5/5	45*44	—	—	—
9	Male	78	S6	22	RITA Model 70	24/1.2	RHA	5/5	50*34	—	—	—
10	Female	80	S8	43	RITA Model 90	60/3	RHA	5/5	80*60	—	—	+
11	Male	82	S7	35	RITA Model 90	60/3	RHA	6/6	58*48	—	—	—

Super slim 30; Boston Scientific LeVeen Super slim needle® 3.0 cm

RITA Model 70, Model 90; Angio Dynamics RITA Starburst needle® model 70 (3.0 cm), model 90 (5 cm)

Child-Pugh score were measured before and 1 month after combination therapy.

篤な副作用は少ないとされているが⁴⁾⁵⁾、局所治療との併用効果についての報告はない。今回の検討において、凝固域は類円形に最大直径で約 1.4 倍、最小直径で約 1.1 倍の凝固域拡大が得られており、ミリプラチン動注による動脈血流の遮断効果と考えられた。治療効果の評価においては、腫瘍へのリピオドール貯留により、壊死範囲と腫瘍の境界が明瞭となり、術後の安全域の評価が容易となると考えられる。また観察期間中に同亜区域内の再発を認めず、ミリプラチン動注により微小な娘結節への抗腫瘍効果が得られる可能性が示唆された。

RFA にミリプラチン肝動注を併用する事により、一回の治療で良好な壊死範囲が得られ、局所治療効果を高め再発を減らす事ができると考えられる。

索引用語：ミリプラチン、肝細胞癌、ラジオ波凝固療法

文献：1) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, et al. Cancer 2002; 95: 2353—2360 2) De Baere T, Bessoud B, Dromain C, et al. Am J Roentgenol 2002; 178: 53—59 3) Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. Liver Int 2007; 27 (3): 353—359 4) Okusaka T, Okada S, Nakanishi T, et al. New Drugs 2004; 22: 169—176 5) Imai N, Ikeda K, Seko Y, et al. Oncology 2011; 80: 188—194

英文要旨

Combination therapy with transcatheter arterial infusion chemotherapy using miriplatin and percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma

Norihiro Imai*, Kenji Ikeda, Yuya Seko, Tasuku Hara, Atsushi Ohno, Naoki Matsumoto, Yusuke Kawamura, Tetsuya Hosaka, Masahiro Kobayashi, Satoshi Saitoh, Hitomi Sezaki, Norio Akuta, Fumitaka Suzuki, Yoshiyuki Suzuki, Yasuji Arase, Hiromitsu Kumada

Miriplatin is a platinum complex developed to treat hepatocellular carcinoma (HCC) via administration into the hepatic artery as a sustained-release suspension in iodized oil. We retrospectively evaluated the efficacy of combination therapy with transcatheter arterial infusion chemotherapy using miriplatin and percutaneous radiofrequency ablation for HCC in 11 patients. Immediately after transcatheter arterial infusion chemotherapy using miriplatin, we performed radiofrequency ablation. The greatest long-axis and short-axis dimensions of the area coagulated after combination therapy were 42 mm (35-80 mm) and 34 mm (32-60 mm), respectively. During follow-up (median 12 months), there was no recurrence from the same subsegment. No serious adverse events were observed. These results suggested that using the combination therapy, it is possible to finish one treatment session for patient with HCC.

Key words: miriplatin, hepatocellular carcinoma, radiofrequency ablation

Kanzo 2012; 53: 351—354

Department of Hepatology, Toranomon Hospital

*Corresponding author: norihiro.imai@gmail.com