原 著

抗癌剤動注と局所温熱併用の肝癌縮小効果

東京女子医科大学腎センター外科・医工学治療部

阿 岸 鉄 三 木 原 健 本 田 宏
中 沢 速 和 寺 岡 慧 沢之上 昌 平

植え込み型カテーテルシステムである vascular access device からの選択的抗癌剤動注と RF 波発信による局所温熱の併用により22名の手術不能肝癌患者を治療した結果を報告した。

MR 以上77.2%, PR 以上45.5%という癌縮小効果が得られた。

さらに、この治療法導入初期に活性炭血液灌流下に抗癌剤大量動注を行った症例では、MR 以上83.3%, PR 以上50.0%という高い有効性が得られた。

重篤な合併症は認められなかった。

高濃度抗癌剤動注と局所温熱の相乗効果を期待できる方法と考えられ、積極的な適用が勧められる。

索引用語：抗癌剤動注，局所温熱，制癌効果

はじめに

悪性腫瘍に対する治療成績は、近年向上しつつあるのは事実であるが、成績向上の要因としては治療法そのものより各種診断技術の進歩によって早期診断が可能となり、手術的治療の早期開始ができるようになったことが指摘される。一方、手術的治療の時期をこえた癌・再発癌に対する従来の方法による治療成績は相変わらず極めて悪く、MR 以上の癌縮小効果が得られるのは、たかだか症例の20%程度というのが一般的である。

これに対して、最近では、いわゆる集学的治療 (multidisciplinary treatment) が行われるようになっている。集学的という用語が医学の中での外科学・内科学・薬理学・放射線医学などの総合を意味するのか、医学以外の工学・理学などの応用を意味するのか不明確であるが、ここでは、その両方を含むものとして用いることとする。

一方、疾患として異常を持つ臓器・組織に対して選択的に治療を行うことの優位性から標的治療 (targeted treatment) が考えられ、各種の手段が案出されている¹⁾。

ここでは、両者の考えをとりいれた植え込み型カ

テーテルからの肝動脈内への抗癌剤注入療法と RF 波放射による局所温熱療法との併用効果について報告する。

方 法

1. 患者

治療の対象となったのは、他医によって手術的治療の段階を越えたと判断され紹介されてきた22名の肝癌患者である。内訳は、原発性肝癌7名(17歳から74歳、平均52.5歳)・転移性肝癌15名(27歳から75歳、平均55.8歳)である。

2. 手段・治療機器

1) 動注療法：動注療法は、植え込み型カテーテルシステムである vascular access device (Vascular Access Port, Norfolk 社, U.S.A., Catheter Access, ニプロ医工, 大阪, または Infusaid, 東機質, 東京) を通じて、経皮的穿刺によって行った²⁾³⁾。

Vascular access device の植え込みは、初期にはシステム全体を手術的に、例えば肝動脈に対して開腹下に直接的にカテーテルを挿入し、リザーバを皮下組織内に留置するような方法によったが、最近では Seldinger 法に準じてカテーテルを目的とする肝動脈内に経皮的操作によって挿入・留置し、vascular access device のリザーバの部分のみを手術的に皮下組織内に植え込んで接続する方法を採用している⁴⁾。リザー

バ周辺皮下組織の手術操作による変化が修復される術後1週間目位から実際に抗癌剤注入を開始する。

Vascular Access Port および Catheter Access は、元来 one shot 用の薬物注入口として作られたものであるが、携帯型の小型ポンプと経皮的穿刺針によって連結すると、Infusaid 同様、薬剤の持続的注入口としても使用できる。

抗癌剤の動注は、原則的に局所温熱下に行った。

抗癌剤としては、通常の one shot には、主として 6~10mg の mitomycin C, 50mg の adriamycin または 50mg の cisplatin を、持続動注には、主として 250 mg/日の 5-fluorouracil を用いた、one shot 動注の場合には、ほかに 150~300mg/日の 5-fluorouracil, 3.0g/日の crestin などの服用を併用した。

また、この治療の導入期には、患者の全身状態が許せば 1.0~1.5mg/kg の mitomycin C, あるいは 100~150mg の adriamycin の one shot 動注を積極的に行ったが、この場合には末梢循環血中の抗癌剤を急速に除去するため、活性炭吸着筒による吸着剤血液灌流を3時間同時に行った⁵⁾⁶⁾。

2) 局所温熱：初期には ThermoTech 2000 (International Institute for Medical Science, U.S.A.) を、中期以降は Novatherm (Internova, 東京) を用いている。これらの装置は、一対の applicator の間に 13.56 MHz の RF 波を発信し、局所深部温度を 42~43℃ まで加熱させることが報告されている⁷⁾⁸⁾。

この治療は、治療導入の初期のみ入院中に行い、以後は外来的に行うことを原則としたので、温度センサー穿刺による腫瘍内温度測定は毎回行わず、いろいろな状況が整ったときに行った温度測定時の加温条件をくりかえすこととした。

温度療法は、通常週 1~2 回、1~3 時間行うこと

とした。

結 果

多くの患者で温熱療法の開始後に肝臓の位置に相当する右上腹部の圧迫・腫脹感の軽快などの臨床的に好ましい効果が得られた。典型的な場合には、初回の温熱療法時から加温されている局所が心地よく、2~3 日の間に局所に明らかに軽くなる感じが現われる。しかし、導入期に大量動注を行ったような患者では、4~5 日中に右上腹部を中心として全身に拡がる 38~39℃ の発熱がある。腫瘍の壊死とその後の吸収による発熱と考えられる。この時期が過ぎると、緩解期になる。

しかし、患者の自覚症状では効果の評価が難しいので、computerized tomography による治療標的とした腫瘍の大きさ(長径×短径)の変化で評価した結果を報告することとする(表1, 図1, 図2)。

この併用療法によって MR 以上(MR+PR+CR)の効果が得られたのは、22例中17例(77.2%)に達した。PR 以上 (PR+CR) にしよると22例中10例(45.5%)に効果が得られた。

特に、導入初期に抗癌剤の大量動注と活性炭の血液灌流とを併用した群では、MR 以上が18例中15例(83.3%)、PR 以上で18例中9例(50.0%)という高い有効性が得られた。

一方、大量動注を行わずに治療を開始した群では、MR 以上が4例中2例(50.0%)、PR 以上では4例中1例(25.0%)にとどまった。

生化学的パラメーターでは、転移性肝癌における CEA 値の変動が腫瘍の大きさの変化とよく相関する傾向があり、腫瘍の縮小が著明な場合には CEA 値は降下し、腫瘍サイズの増大が再び認められるようになると、CEA 値は著しく上昇する傾向が認められた。

表1 肝癌に対する局所温熱と抗癌剤投与との併用療法の効果

	CR	PR	MR	NC	PD	NE	総計
局所温熱のみ			1	7			8
局所温熱+常用量静注		1		11	1	4	17
局所温熱+間欠的常用量動注		1		1			2
局所温熱+持続的常用量動注			1	1			2
局所温熱+大量動注+間欠的常用量動注	1	4	4	2	1		12
局所温熱+大量動注+持続的常用量動注		4	2				6
総 計	1	9	7	4	1		22

11-19-85

F.M. 64 y.o. female
Hepatoma

12-3-85

← Bolus
11-19-85

1-8-86

図1 患者のCT像の典型的变化(1): 11-19-85に行われた大量動注を主体とする温熱化学療法によって、右葉腹側部の大きな腫瘍は著明に減少し、右葉背側部の腫瘍はCT上指摘できなくなった。

考 察

植え込み型カテーテルの使用は、欧米ではここ数年間に爆発的に増えて来つつある。すでに、ヨーロッパでは6社から、アメリカでは5社から vascular access device が発売されている。しかし、欧米ではこの vascular access device は採血と輸液の目的で静脈内に留置使用されることが多く、抗癌剤などの動注に使用されるのは20%程度とされている。わが国では、現在の所、ほとんどが抗癌剤動注を目的として植え込まれているようである。

Vascular access device からの抗癌剤選択的動注とRF波による局所温熱とは、全く別のグループの医師たちによって治療して行われているのが現状であり、局所加温下に抗癌剤の大量動注と活性炭血液灌流とを組み合わせた報告はこれまでにない。

この方法による臨床の有効度は、先に述べたように導入期に大量動注を行った場合には、MR 以上で83.3%, PR 以上で50.0%という高率であった。大量動注を行わずに、通常量動注だけで治療した場合を含めても、MR 以上で77.2%, PR 以上で45.5%という有効度が得られた。進行肝癌に対する従来の治療法による有効度が、20%程度であることからこの方法の臨床的有用性を強調することができる⁹⁾¹⁰⁾。なお、われわれの経験でも局所温熱療法のみでは、MR 以上の有効性が認められたのは8例中1例(12.5%)、局所温熱に抗癌剤静注を併用した場合で、MR 以上の有効性が認められたのは17例中1例(5.9%)であったので、選択的動注療法の有用性が確認された。

ここで報告した方法は、いくつかの手段を組み合わせたものであり、そのおのおのは安全性の高い医療手

図2 患者のCT像の典型的变化(2): 転移性の多発性腫瘍は6-20-85に行われた大量動注を主体とする温熱化学療法によって次第に縮小し、8-31-85にはCT上確認できなくなった。

段としてほぼ確立されたものばかりであるといえるが、可能性のある問題点について考えてみる。

1. vascular access device からの動注

カテーテルの肝動脈内への挿入・留置は最近では、第一選択としてSeldinger法に準じて行っている。患者に対する侵襲が、手術法に比べてはるかに軽微であるからである。

カテーテルの開存性はよく、本田らの報告によると¹¹⁾2週から29カ月にわたる30例の追跡調査で、閉塞は3例にみられただけで、それも定期的な薬剤注入・ヘパリン加生理的食塩水の注入を行わなかった患者だけであった。血栓形成による下肢梗塞などが臨床的に

問題となったことはない。

胃十二指腸動脈内への抗癌剤注入に由来することも疑われた十二指腸潰瘍は、保存的治療により治癒した。

2. 局所温熱

局所温熱は、きわめて安全な医療である。2例において、II度の熱傷が生じたが、温熱を一時的に中断することにより数週以内に治癒した。

3. 抗癌剤大量動注と活性炭血液灌流による急速除去

白血球減少症($WBC < 3,000/mm^3$)が6例に見られ、血小板減少症($Thrombocyte < 75,000/mm^3$)が8例に見られたが経過を観察する中に数週以内に正常化した。軽度の肝機能障害($GOT, GOP > 100KU$)が3例に見られたが、保存的に対処し得た。頭髮の脱毛が、3例に起こったが数週以内に元に復した。

文 献

- 1) 桜井靖久, 金井達明, 阿岸鉄三他: 標的治療技術, BME 1: 580-627, 1987
- 2) Gyves JW, Ensminger WD, Niederhuber JE, et al: A totally implanted injection port system for blood sampling and chemotherapy administration. JAMA 251: 2538-2541, 1984
- 3) 洲上昌平, 寺岡 慧, 阿岸鉄三他: Vascular access portの使用経験, 人工臓器 14: 1045-1048, 1985
- 4) 本田 宏, 阿岸鉄三, 大場 忍他: 抗癌剤動注用植え込み型カテーテルの留置法—開腹手術か, 血管造影手技か?—, 癌と化療 14: 2359-2363, 1987
- 5) 阿岸鉄三, 山縣 淳, 奥村俊子他: 制癌剤大量投与と血液浄化法による急速除去, 臨泌 35: 249-254, 1981
- 6) Yamagata J, Agishi T, Okumura T, et al: Administration of anticancer agent in combination with hemoperfusion over charcoal. Trans Amer Soc Artif Intern Organs 27: 532-534, 1981
- 7) 光野貫一, 阿岸鉄三, 中沢速和他: 局所温熱療法装置 Thermo Tech 2000の使用経験, 癌と化療 12: 1099-1104, 1985
- 8) Mitsuno K, Agishi T, Okumura T, et al: Local hyperthermia in combination with mild general hyperthermia by injection of pyrogenic-immunopotentiating agent for cancer treatment. Hyperthermic Oncology 1984: 265-268, 1984

- 9) 中沢速和, 阿岸鉄三, 奥村俊子他: 制癌剤選択大量動注と血液吸着・局所加温併用療法の検討, 人工臓器 15: 443—446, 1986
- 10) 阿岸鉄三, 中沢速和, 寺岡 慧他: Vascular access port からの制癌剤選択的動注と局所温熱療法の併用効果, 癌と化療 13: 502—507, 1986
- 11) 本田 宏, 阿岸鉄三, 大場 忍他: 進行癌患者に対する植え込み型カテーテルを用いた抗癌剤動注療法, 日臨外会誌 49: 936—941, 1988

REDUCTION IN SIZE OF HEPATIC CARCINOMAS BY INTRAARTERIAL INFUSION OF ANTICANCER DRUGS IN COMBINATION WITH LOCAL HYPERTHERMIA

Tetsuzo AGISHI, Takeshi KIHARA, Hiroshi HONDA, Hayakazu NAKAZAWA,
Satoshi TERAOKA and Shohei FUCHINOUE

Department of Surgery and Therapeutic Engineering, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

Twenty-two patients who had been diagnosed as having inoperable hepatic carcinoma were treated with a combination of an intraarterial anticancer drug administered via an implanted vascular access device and local hyperthermia given by a 13.56 MHz radiofrequency wave.

Tumor reduction as assessed by computerized tomography was as follows: CR in one (4.5%), PR in 9 (40.9%) and MR in 7 cases (31.8%).

Eighteen of the 22 patients were specially treated with a high dose of anticancer drugs (1.0 to 1.5 mg/kg of mitomycin C or 100 to 150 mg of adriamycin) injected in a one-shot manner under charcoal hemoperfusion at an initial stage of the treatment. Tumor reduction was even more marked: CR in one (5.6%), PR in 8 (44.4%) and MR in 6 cases (33.3%). In other words, the effectiveness ratio of CR + PR was 50.0%, and that of CR + PR + MR was 83.3%. This is an extraordinarily high level of effectiveness compared with usual results of 20% to 30% for CR + PR + MR obtained by conventional regimens.

No serious complications were observed.

In conclusion, a novel multidisciplinary treatment modality applying a high-dose intraarterial anticancer drug combined with local hyperthermia resulted in unusually good tumor reduction and is worth being adopted as a treatment for inoperable cancer in other organs.