

肝細胞癌に対する動注用アイエーコール®を用いた術前 肝動注化学療法が肝切除の周術期に与える影響

大橋 優智・若井 俊文・Korita V. Pavel

坂田 純・白井 良夫・畠山 勝義

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・
一般外科学分野（第一外科）

味岡 洋一

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・
診断病理学分野（第一病理）

Influence of Preoperative Hepatic Arterial Cisplatin Infusion Chemotherapy on Perioperative Course in Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma

Masanori OHASHI, Toshifumi WAKAI, Korita V. PAVEL,

Jun SAKATA, Yoshio SHIRAI and Katsuyoshi HATAKEYAMA

*Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Yoichi AJIOKA

*Division of Molecular and Diagnostic Pathology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

【目的】肝細胞癌に対する動注用アイエーコール®を用いた術前肝動注化学療法が肝切除の周術期に与える影響および抗腫瘍効果を明らかにする。

【対象・方法】動注用アイエーコール®を用いた術前肝動注化学療法が施行された肝細胞癌症例 16 例を対象とした。肝動注化学療法前後および肝切除前までの血液生化学的検査値の推移を比較検討した。抗癌剤効果判定規準（RECIST ガイドライン）に準じて抗腫瘍効果を判定した。腫瘍の最大断面における腫瘍壊死率を組織学的に算出し、標的病変の抗癌剤効果判定と比較検討した。

【結果】肝動注化学療法から肝切除までの待機期間は、30 日から 114 日（中央値 53 日）であった。肝動注化学療法後に一過性の肝機能障害（AST、ALT の上昇）、低 Alb 血症、高ビリルビ

Reprint requests to: Masanori OHASHI
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科
学分野（第一外科） 大橋 優智

ン血症を認めたが、肝切除前には改善した。Creの上昇、血小板数の減少は肝切除前まで認めたが、肝予備能(ICG K値)は比較的保たれており、全例予定していた肝切除術式が実施可能であった。術後合併症は、3例(創感染2例、胆汁漏1例)に認めたが、肝動注化学療法に関連した合併症は認めなかった。肝切除前の標的病変の抗癌剤効果判定は、部分奏効(PR)が4例、12例が安定(SD)であり、奏効率は25%であった。組織学的腫瘍壊死率は0~100%(中央値81%)であった。組織学的に腫瘍壊死率100%が得られたのは3例であり、腫瘍壊死率0%は3例であった。組織学的腫瘍壊死率と化療前腫瘍径($r = -0.102$; $P = 0.706$)および動注用アイエーコール[®]投与量($r = -0.160$; $P = 0.555$)との間に相関関係は認められなかった。RECIST判定と組織学的腫瘍壊死率との間に相関関係は認められなかった($r = 0.394$; $P = 0.131$)。

【結論】肝細胞癌に対する動注用アイエーコール[®]を用いた術前肝動注化学療法は、肝切除の周術期に与える影響は少なく、肝切除は安全に実施可能である。抗腫瘍効果判定では、組織学的腫瘍壊死効果は高いが、RECIST判定での奏効率は低く、RECIST判定は腫瘍壊死効果を過小評価する可能性がある。

キーワード：肝細胞癌、肝動注化学療法、抗腫瘍効果、肝切除、周術期

緒 言

腫瘍内薬剤濃度を高め、抗腫瘍効果増強を期待する肝動注化学療法は、全身投与に比較して抗腫瘍効果が高いことが報告されている¹⁾。動注用アイエーコール[®](日本化薬(株))は、シスプラチン(CDDP)を動脈内投与に適した微粉末にした新規剤型の抗悪性腫瘍剤であり、静注用CDDPと同様に癌細胞内DNA鎖と結合し、DNA合成とそれに続く癌細胞分裂を阻害することで殺細胞効果を示す。本剤の調整濃度(1.5mg/ml)は静注用CDDP(0.5mg/ml)と比較して高いことから、CDDPの濃度依存性殺細胞効果が高まることが期待される。

今回、我々は肝細胞癌に対する動注用アイエーコール[®]を用いた術前肝動注化学療法が肝切除の周術期に与える影響および抗腫瘍効果を検討した。

方 法

2007年3月から2008年12月までに新潟大学医歯学総合病院で肝細胞癌の診断で肝切除が施行された連続した59例を抽出した。同期間中に肝切除の適応と判断され、当科に紹介となった肝細

胞癌患者のうち、多発病変が疑われた症例、単発で腫瘍径3cm以上、Child-Pugh分類AまたはBの症例に限定して、動注用アイエーコール[®]を用いた術前肝動注化学療法の説明を行い、承諾を得られた患者に対して施行してきた。本研究では、動注用アイエーコール[®]を用いた術前肝動注化学療法が施行された肝細胞癌症例16例を対象とした。

対象とした患者の年齢は51歳~81歳(中央値68歳)で、男性13例、女性3例であった。HBs抗原陽性は4例、HCV抗体陽性は8例であり、13例に肝硬変を認めた。術前肝動注化学療法施行前の腫瘍側因子の評価は、個数1~10個(中央値2個)、CT検査での腫瘍径15~121mm(中央値35mm)であった。選択的血管造影下に動注用アイエーコール[®]を30mgから100mg(中央値77.5mg)用いて化療した。肝動注化学療法から肝切除までの待機期間は、30日から114日(中央値53日)であった。

肝動注化学療法前後および肝切除前までの血液生化学的検査値(血小板、血清Alb、Cre、AST、ALT、T-Bil、ICG K値、AFP、PIVKA II)の推移を比較検討した。抗癌剤効果判定規準であるResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)ガイドライン²⁾に準じて抗腫瘍効果

を判定した。腫瘍の最大断面における腫瘍壊死率を組織学的に算出し、標的病変の抗癌剤効果判定と比較検討した。

連続変数値の統計解析には、Wilcoxonの符号付き順位検定を用いた。相関関係の解析にはスピアマンの順位相関係数を用いた。すべての統計解析はWindows版SPSS 11.5J (SPSS Japan (株), 東京)を用いて行った。両側P値を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意であると判定した。血小板、血清Alb, Cre, AST, ALT, T-Bilに関しては、ひとつの因子につき2回検定をしており、両側P値が $P < 0.025$ を統計学的に有意であると判定した。

結 果

術前肝動注化学療法が肝切除周術期に与える影響

肝動注化学療法前後および肝切除前までの血液生化学的検査値の推移を図1に示す。肝動注化学療法後に一過性の肝機能障害 (AST, ALTの上昇), 低Alb血症, 高ビリルビン血症を認めたが、肝切除前には改善した。Creの上昇, 血小板数の減少は肝切除前まで認めた。肝予備能 (ICG K値)は、肝動注化学療法後は悪化するが、統計学的には有意差を認めなかった。肝動注化学療法前に血清AFP値が上昇していた11例中、化療後に血清AFP値が低下したのは8例 (うち2例は正常化)であり、3例では上昇していた。肝動注化学療法前にPIVKA II値が上昇していた13例中、化療後に低下したのは11例 (うち5例は正常化)であり、2例では上昇していた。

全例予定していた肝切除術式を実施可能であった。肝切除術式の内訳は、肝部分切除3例、肝亜区域切除3例、肝区域切除4例、肝葉切除6例、拡大肝右葉切除1例であった。術後合併症は、3例 (創感染2例, 胆汁漏1例)に認めたが、肝動注化学療法に関連した合併症は認めなかった。

RECISTによる抗癌剤効果判定

肝切除前の標的病変の抗癌剤効果判定は、部分奏効 (PR)が4例, 12例が安定 (SD)であり、奏効率は25%であった。

組織学的腫瘍壊死効果

組織学的腫瘍壊死率は0~100% (中央値81%)であった。組織学的に腫瘍壊死率100%が得られたのは3例であり、一方、腫瘍壊死率0%は3例であった。

組織学的腫瘍壊死率と化療前腫瘍径との間に相関関係は認められなかった ($r = -0.102$; $P = 0.706$; 図2)。また、組織学的腫瘍壊死率と動注用アイエーコール[®]投与量との間にも相関関係は認められなかった ($r = -0.160$; $P = 0.555$; 図3)。

RECIST判定と組織学的腫瘍壊死率との相関

RECIST判定でPRと判定された4例の組織学的腫瘍壊死率は、100%, 99.7%, 99%, 73.6%であった。SDと判定された12例中2例は組織学的腫瘍壊死率100%であり、1例は組織学的腫瘍壊死率99%であった。RECIST判定と組織学的腫瘍壊死率との間に相関関係は認められなかった ($r = 0.394$; $P = 0.131$)。

考 察

肝細胞癌は一般的に抗癌剤の感受性が低く、全身化学療法の奏効率は20%以下であり³⁾、併存する慢性肝炎や肝硬変などの障害肝のために十分量の抗癌剤が投与できない。あるいは薬剤性肝障害を引き起こすという問題点もある。このため、肝細胞癌に対する化学療法においては、多数のレジメンが存在するものの、標準的治療は未だ確立されていない。科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン⁴⁾においても、化学療法の適応について科学的根拠がある推奨はないとされている。

一方、肝動注化学療法は、高濃度の抗癌剤を肝細胞癌に直接投与することが可能であるとともに、全身の抗癌剤の濃度が低く抑えられるため、結果として全身への副作用の頻度は低くなるものと考えられている。Courtら⁵⁾は、CCDPを用いた化学療法において、肝動注化学療法では全身化学療法に比較して薬剤がより腫瘍に蓄積したと報告している。実際、本研究における動注用アイエ

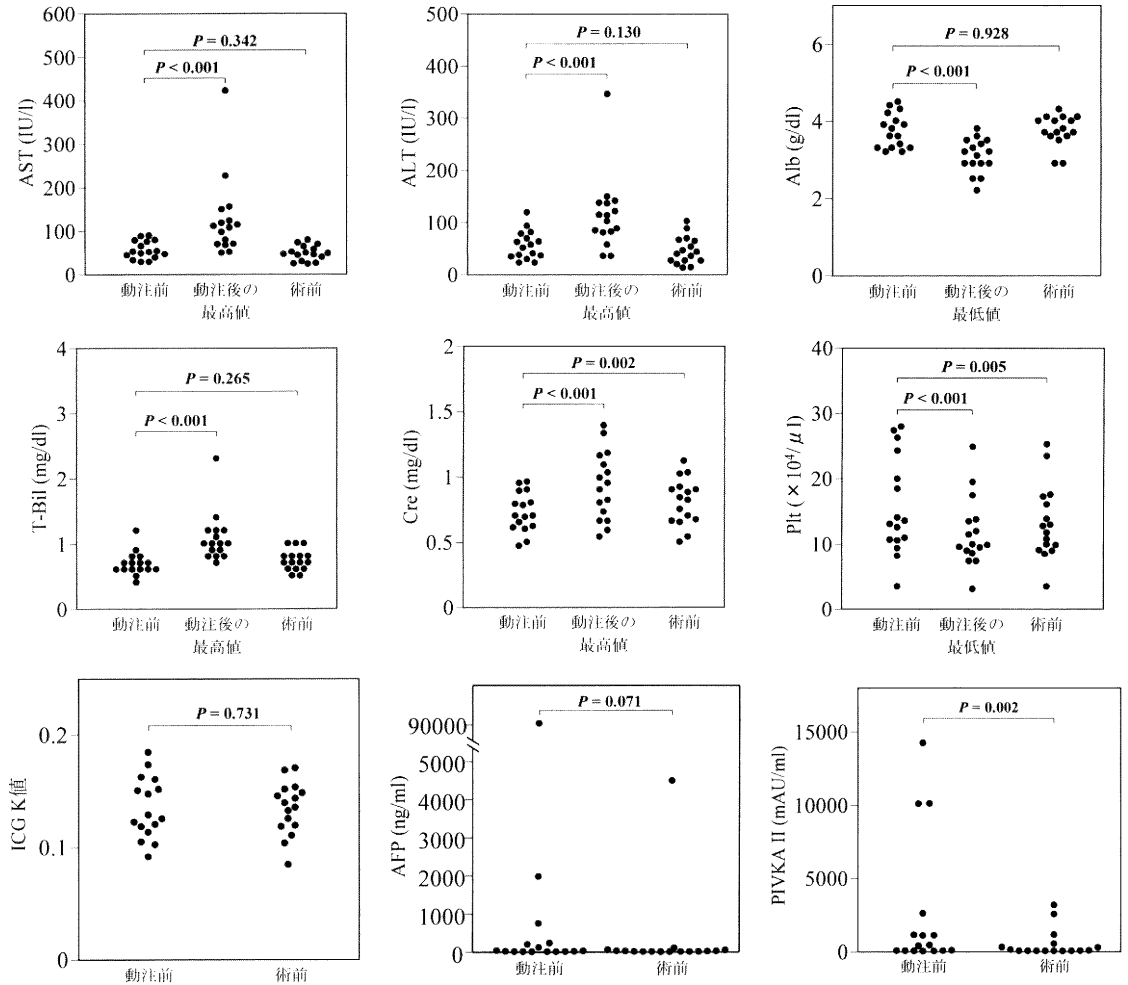


図1 肝動注化学療法前後および肝切除前までの血液生化学的検査値の推移

ーコール[®]を用いた術前肝動注化学療法は、肝切除の周術期に与える影響は少なく、肝切除は安全に実施可能であり、高い組織学的腫瘍壊死効果が得られていた。一方、組織学的腫瘍壊死率と動注用アイエーコール[®]投与量(図3)との間に相関関係は認められなかったことから、抗癌剤に対する感受性が低い腫瘍では組織学的腫瘍壊死効果が得られにくいと推測される。

Fornerら⁶⁾は、RECIST判定は組織学的CRを見逃し、組織学的PR病変を過小評価する可能性

があることを指摘している。本研究では、RECIST判定と組織学的腫瘍壊死率との間に相関関係は認められず、RECIST判定でSDと判定された12例中2例は組織学的腫瘍壊死率100%であり、1例は99%であった。以上のことから、RECIST判定は組織学的腫瘍壊死効果を過小評価する可能性があると考えられる。

術前肝動注化学塞栓療法の目的は、肝切除時にすでに存在する肝内微小転移や術前の画像診断により描出できない病巣の制御にあるが、その効果

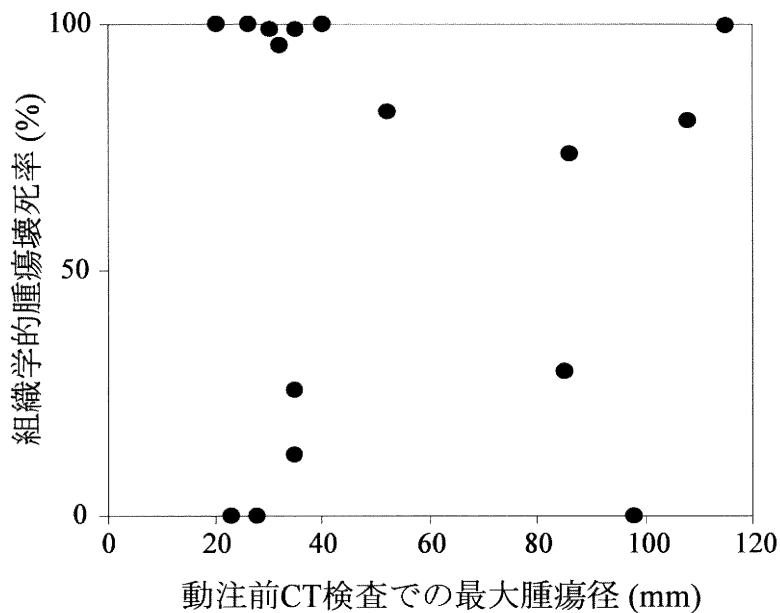


図2 動注前 CT 検査での最大腫瘍径と組織学的腫瘍壊死率との相関

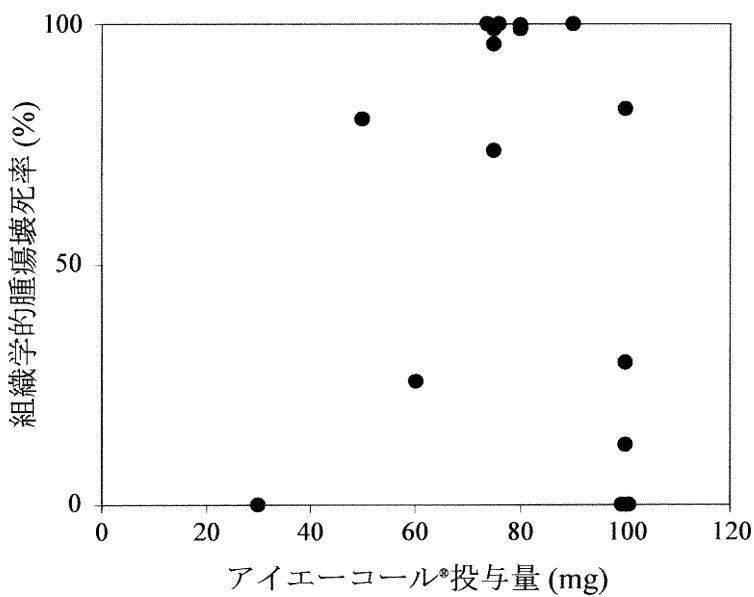


図3 アイエーコール®投与量と組織学的腫瘍壊死率との相関

に関しては一定の見解は得られていない⁷⁾。術前肝動注化学塞栓療法に関する無作為比較試験は、これまでに2つの報告があるが、術前肝動注塞栓療法に肝切除後の再発抑制および予後改善効果はないと報告されており⁸⁾⁹⁾、Wuらは、肝切除可能な肝細胞癌に対しては、術前肝動注化学塞栓療法は遠隔成績に悪影響を与えるため行うべきでないと報告している。しかし、新規剤型の抗悪性腫瘍剤である動注用アイエーコール[®]に関する遠隔成績の報告はないため、切除可能な肝細胞癌に対して予後改善効果があるのか否かを明らかにしていく必要がある。

結 語

肝細胞癌に対する動注用アイエーコール[®]を用いた術前肝動注化学療法は、肝切除の周術期に与える影響は少なく、肝切除は安全に実施可能である。抗腫瘍効果判定では、組織学的腫瘍壊死効果は高いが、RECIST判定での奏効率は低く、RECIST判定は腫瘍壊死効果を過小評価する可能性がある。

文 献

- 1) Ikeda M, Maeda S, Shibata J, Muta R, Ashihara H, Tanaka M, Fujiyama S and Tomita K: Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 66: 24 - 31, 2004.
- 2) 佐々木常雄：固形癌の新しい効果判定基準 (RECIST) ガイドラインについて。癌と化学療法 27: 2179 - 2184, 2000.
- 3) Nowak AK, Chow PK and Findlay M: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 40: 1474 - 1484, 2004.
- 4) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン。2005年版。金原出版、東京、2005.
- 5) Court WS, Order SE, Siegel JA, Johnson E, DeNittis AS, Principato R, Martz K and Zeiger LS: Remission and survival following monthly intraarterial cisplatin in nonresectable hepatoma. *Cancer Invest* 20: 613 - 625, 2002.
- 6) Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, Reig M, Bianchi L, Llovet JM and Bruix J: Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 115: 616 - 623, 2009.
- 7) Sun HC and Tang ZY: Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma - a literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 9: 635 - 640, 2003.
- 8) Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, Kakumoto Y, Saito H, Yamada R, Oosaki Y, Arai S, Okamoto E, Monden M, Ryu M, Kusano S, Kanematsu T, Ikeda K, Yamamoto M, Saoshiro T and Tsuzuki T: A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 87: 206 - 211, 1996.
- 9) Wu CC, Ho YZ, Ho WL, Wu TC, Liu TJ and P'eng FK: Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal. *Br J Surg* 82: 122 - 126, 1995.

(平成21年3月24日受付)