

Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma with Shunts

loon catheter for occlusion of the middle hepatic vein. Transcatheter arterial chemoembolization was performed with occlusion of the two hepatic veins (Fig. 1C), and it achieved a good accumulation of iodized oil in the hepatocellular carcinoma. At that same time, we also performed superselective transcatheter arterial chemoembolization for the bone metastases of the right ribs.

One month later, we tried to perform transcatheter arterial chemoembolization again to treat residual hepatocellular carcinoma. Selective proper hepatic arteriography revealed the absence of the intratumoral arteriohepatic vein shunts (Fig. 1D), and transcatheter arterial chemoembolization was performed without occlusion of the hepatic veins.

The patient was invited to come to our outpatient clinic for follow-up once a month. CT of the abdomen was performed every month for 3 months and then once every 3 months or when clinically indicated. When we identified regrowth of the tumor, transcatheter arterial chemoembolization was performed again considering the systemic conditions. After 1 year, conventional transcatheter arterial chemoembolization was performed a fourth time. The patient was alive 21 months after the first transcatheter arterial chemoembolization with hepatic venous occlusion.

Discussion

Development of hepatic arteriovenous shunts is one of the main impediments for successful transcatheter arterial chemoembolization therapy because anticancer drugs or mixtures of iodized oil and anticancer drugs easily go through the shunts. In patients with a significant arteriovenous shunt, transcatheter arterial chemoembolization sometimes causes liver dysfunction because of extensive embolization of the portal veins or causes pulmonary embolism, especially in patients with arteriohepatic vein shunts [3–5]. Therefore, conventional transcatheter ar-

terial chemoembolization is not effective and is harmful for patients with these shunts.

Although radiofrequency ablation is a useful treatment for small liver tumors, we could not perform radiofrequency ablation because our patient had a huge hepatocellular carcinoma with significant intratumoral arteriohepatic vein shunts. To overcome such a disadvantage, we tried to perform transcatheter arterial chemoembolization of the feeding arteries under occlusion of the right hepatic vein as a draining vein, which angiography and CT revealed. However, selective proper hepatic arteriography under occlusion of the right hepatic vein revealed that the middle hepatic vein was another draining vein, a finding that angiography did not show without hepatic vein occlusion. This phenomenon was not surprising because hepatic venovenous anastomoses usually exist in the liver [6–7] and the middle hepatic vein played a role in draining blood into the systemic circulation through the tumor and the right hepatic vein was occluded by a balloon catheter. Therefore, transcatheter arterial chemoembolization was performed under occlusion of the two hepatic veins: the right and middle hepatic veins. Using this temporary-occlusion procedure, we obtained good accumulation of iodized oil in the hepatocellular carcinoma. Surprisingly, hepatic arteriography after transcatheter arterial chemoembolization showed the absence of intratumoral arteriohepatic vein shunts. Consequently, we performed conventional transcatheter arterial chemoembolization five times and obtained good control of tumor growth. The reason for the disappearance of the intratumoral arteriohepatic vein shunts was that enough embolization was achieved not only of the tumor but also of portions of the intratumoral arteriohepatic vein shunts by means of balloon occlusion

of the two hepatic veins that were the draining veins of the tumor.

In conclusion, we performed transcatheter arterial chemoembolization using temporary occlusion of two hepatic veins for treatment of a patient with a huge hepatocellular carcinoma with significant intratumoral arteriohepatic vein shunts. Disappearance of the shunts and good tumor growth control were achieved with this method, and it may be a useful therapy for patients with liver tumors with significant intratumoral arteriohepatic vein shunts.

References

1. Okuda K, Musha H, Yamasaki T, et al. Angiographic demonstration of intrahepatic arterioportal anastomoses in hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1977;122:53–58
2. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T, Kubota M. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994;89:184–188
3. Bledin AG, Kantarjian HM, Kim EE, et al. ^{99m}Tc-labeled macroaggregated albumin in intrahepatic arterial chemotherapy. *AJR* 1982;139:711–715
4. Ziessman HA, Thrall JH, Yang PJ, et al. Hepatic arterial perfusion scintigraphy with Tc-99m-MAA: use of a totally implanted drug delivery system. *Radiology* 1984;152:167–172
5. Lai C, Wu P, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479–483
6. Murata S, Itai Y, Asato M, et al. Effect of temporary occlusion of the hepatic vein on dual blood supply in the liver: evaluation with spiral CT. *Radiology* 1995;197:351–356
7. Kanazawa S, Yasui K, Doke T, Mitogawa Y, Hiraki Y. Hepatic arteriography in patients with hepatocellular carcinoma: change in findings caused by balloon occlusion of tumor-draining hepatic veins. *AJR* 1995;165:1415–1419

抗癌剤灌流療法の 基礎研究と臨床応用

日本医科大学放射線医学教室*1 / ME部*2 / 泌尿器科学*4 / 第一外科学*5 / 東京大学胃食道外科学*3
日本大学歯学部麻酔科学*6 / 国立がんセンター中央病院放射線科*7

村田 智*1 / 田島廣行*1 / 隈崎達夫*1 / 阿部 豊*1
小野沢志郎*1 / 小野 等*2 / 日下生玄一*3 / 木全亮二*4
近藤幸尋*4 / 高崎秀明*5 / 大井良之*6 / 佐竹光男*7

はじめに

骨盤内悪性腫瘍および骨盤内術後再発症例に対する治療は、外科的切除療法・放射線治療・化学療法を組み合わせた集学的治療を中心として治療成績の向上を目指している。しかし、骨盤内進行癌においては根治的治療を代表する外科的治療は、その対象症例がほとんどいないのが現実である。また、放射線治療や化学療法は様々な照射方法改良・開発、多くの薬剤およびその投与方法が試みられてきているが根治的治療効果が達成されているとは言い難い。

化学療法においては、抗癌剤新薬が日進月歩で開発され、その有効性が高くなって来てはいるが劇的な効果を示すものはまだ開発されていない。また、全身化学療法以外に局所への動脈内抗癌剤注入療法等の投与方法も考案されたが、何れも動脈から投与した抗癌剤は静脈へ流れ全身へと循環するため、副作用の問題から通常の抗癌剤量しか用いることが出来ず、一時的に抗癌剤濃度が軽度上昇するにすぎない。このため治療効果を飛躍的に高めることは非常に困難である。しかし、ほとんどの進行癌患者はこの抗癌剤治療に頼らなければならず、抗癌剤治療の改良と発展が望まれている。

現在ある抗癌剤もこれから開発される新薬も、その多くが抗癌剤濃度と治療効果に相関関係が期待されるため、有効性を高めるためには既存の投与方法には限界があり、これから脱皮して新しい抗癌剤治療システムを考案する必要がある。我々は難治性癌である骨盤内進行癌、進行肝癌等に対して抗癌剤の治療効果を最大限に高め、姑息的治療から根治的治療へと導く新しいDrug delivery system (DDS) の開発と臨床応用を目指している。

現在Pilot studyとして施行している閉鎖循環を用いた骨盤内DDSは難治性骨盤内進行癌の新たな治療選択枝を提供し、癌によって引き起こされた病態の改善とさらに根治的な治療成績が望める。また、閉鎖循環を用いたDDSは低侵襲で効率的な治療法を提供することが可能となり、癌治療のための新技術の開発として治療学的意義はきわめて高い。

Negative in-out flow 閉鎖循環下 抗癌剤灌流療法の原理

1958年、Greech らが外科的に動静脈を一時的に閉塞して抗癌剤を灌流するという局所灌流療法の概念を発表(Annals of Surgery)し、1959年、

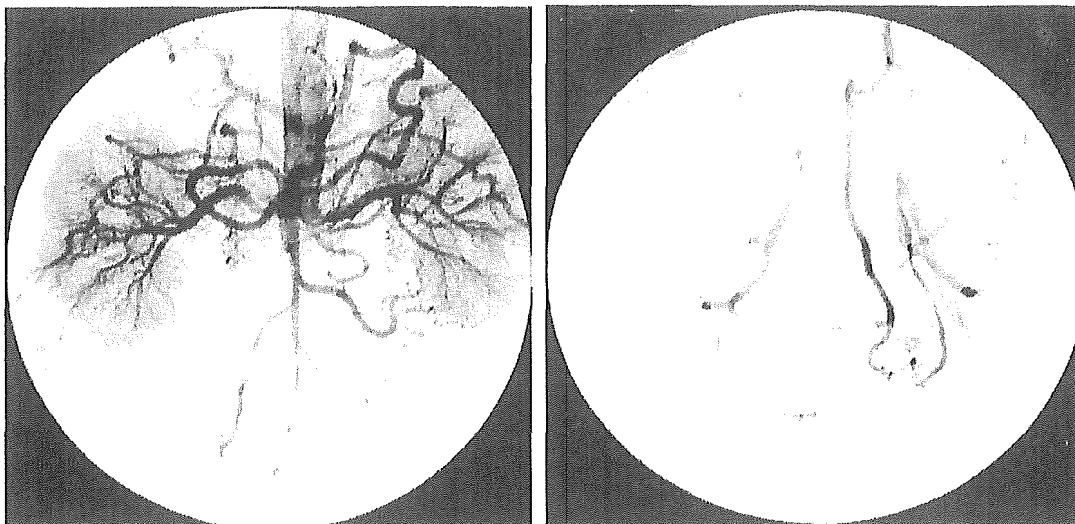


図1 Leriche Syndrome
大動脈が閉塞しても側副血行路により骨盤内に血液が流れる。

Austinらが手術不能な進行性骨盤内悪性腫瘍に対し、外科的開腹術を伴う骨盤内灌流療法(IPP: Isolated Pelvic Perfusion)を発表(New England Journal of Medicine)した。その後、このIPPは欧米のがんセンターを中心に行われるようになったが大きな問題点があり、この20年間は一部のがんセンターを除きほとんど行われていないのが現状である。その問題点とは二つあり、①閉鎖循環下でも容易に抗癌剤が骨盤外へ漏出する ②療後の抗癌剤除去の方法がない ということである。このため使用できる抗癌剤量は通常量とならざるを得ず、治療効果も自ずと限られてしまう。

IPPでは抗癌剤が容易に骨盤外へ漏出する理由

図1で示すように、腹部大動脈が閉塞しても側副路を介して血液は骨盤内に流入する。このため骨盤内に抗癌剤を注入すれば骨盤内への流入量は骨盤内注入量+側副路を介して骨盤内に流入する血液量となる。一方、図2で示すように下大静脈が閉塞しても発達した骨盤内側副血行路により容易に血液が骨盤外へと漏出することがわかる。すなわちIPPでは骨盤内注入量と骨盤外吸引量が等

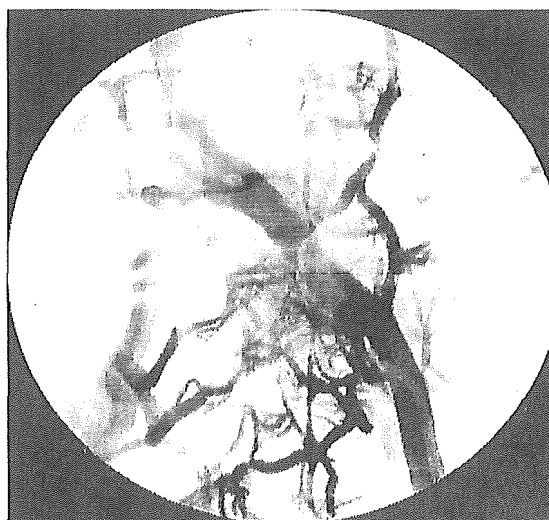


図2 下大静脈血栓症
下大静脈が閉塞しても側副血行路により骨盤外に血液が流れる。

しいため、側副路を介して骨盤内に流入する血液量の分だけ少なくとも骨盤外へ漏出することになる。これがIPPでは抗癌剤が容易に骨盤外へ漏出する理由である。

以上をまとめると単位時間あたりの骨盤外漏出量は、おおむね
「骨盤外漏出量=骨盤内注入量+側副路を介して骨盤内に流入する血液量-骨盤外吸引量」
となる。

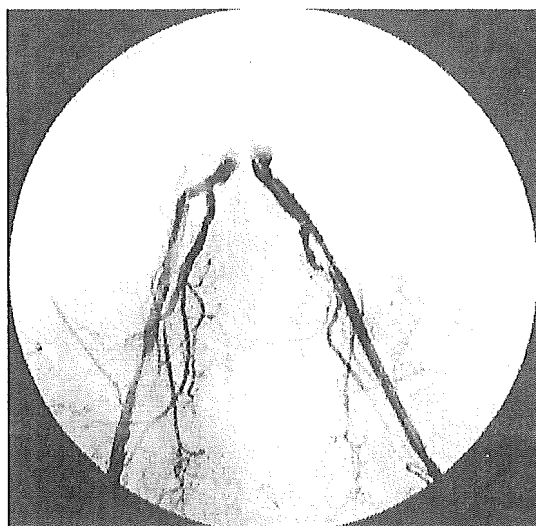


図3 NIPP下骨盤動脈造影(注入20秒後)
総腸骨静脈への造影剤の流入を認めない。

我々は、IPPでは容易に骨盤外へ抗癌剤が漏出する理由から、発達した骨盤内側副血行路への抗癌剤の漏出を防ぐために、骨盤内注入量よりも骨盤外吸引量を多く設定し骨盤内静脈圧を可能な限り骨盤外の静脈圧より低くすることを念頭に置き至適な注入・吸引量差を決定するためにブタを用いて動物実験を繰り返してきた。その結果、体重40kgのブタで吸引量を注入量より15ml/min多くすることで抗癌剤の骨盤外漏出量を約4分の1に、また30ml/min多くすることで約10分の1に減少させることが可能であった(論文投稿中)。次に、治療終了後の骨盤内抗癌剤を除去する方法として、治療後直ちに閉鎖循環下で骨盤内に停滞する抗癌剤を血液浄化装置を用いて除去することとした。これらの方法を用いることにより、難治性骨盤内進行性悪性腫瘍に対する閉鎖循環下抗癌剤灌流療法システムが完成した。この治療システムは化学療法の中で最大の治療効果を得られる治療方法と考えている。この治療システムをNegative Balanced Isolated Pelvic Perfusion (NIPP)と名付けた。

臨床におけるNIPP

対象：1999年12月から2003年3月までに閉鎖

循環下骨盤内抗癌剤灌流療法を施行した41例のstage III b以上の患者(直腸癌再発、進行性膀胱癌、進行性子宮頸癌等)。

実際の方法：本治療に際し、患者は全身麻酔下で管理される。

- 1) 両側大腿部にタニケットを巻き解除した状態にしておく。
 - 2) 左右の大腿動静脈に2本の9Fr.シースと2本の6Fr.シースを挿入し、ヘパリン投与後(120U/kg)2本のバルーンカテーテルを大動脈分岐部直上と下大静脈内総腸骨合流部直上に位置するように挿入する。
 - 3) タニケットを加圧し下肢への血流を一時的に遮断する。2本のバルーンカテーテルを膨張させ大動静脈を閉塞する。このとき必ず血管造影を施行し骨盤外へのanastomosesの有無をチェックする(図3)。
 - 4) タニケット、2本のバルーンカテーテルを解除させる。
 - 5) カテーテルおよびシースと心肺循環装置(ポンプ)をチューブで繋ぎ灌流システムを作成する。
 - 6) バルーンを膨張させる。遮断後ポンプを用いて抗癌剤を注入、吸引し、これを30分間連続して行う。治療中は補液(輸血を含む)を30ml/min以上で投与する。抗癌剤灌流療法後、骨盤内の抗癌剤を除去するために血液浄化装置を用いて灌流し(約50分)、バルーンおよびタニケットを解除する。
- 以上が簡単なNIPP手技である。

疾患と抗癌剤

- 1) 抗癌剤はプラチナ製剤を主体とした。
 - ①プラチナ製剤の基本投与量は200mg/m²とし、最大で300mg/bodyまで。
 - ②腎機能障害(24h C.Cr.<60)のある患者はその程度に合わせて減量。
 - ③癌の進展が広範囲に広がる症例では体表面積に関わらず、最大で300mg/bodyまで使用。
- 2) 疾患と抗癌剤
 - ①子宮頸癌：
Nedaplatin；250-300mg(150-220mg/m²)

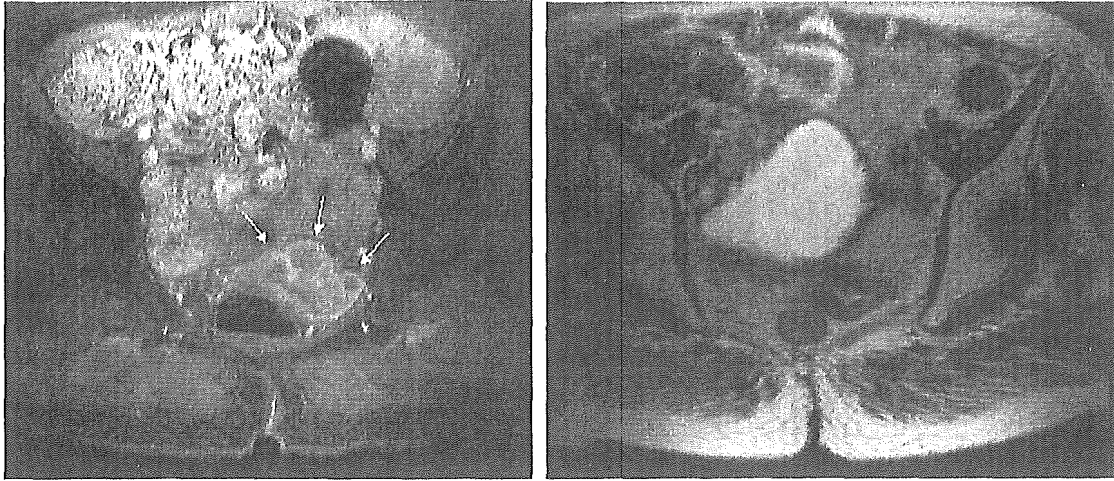


図4 子宮頸癌stageⅡb症例 (a：治療前、b：治療後)
治療後2ヵ月で腫瘍は消失している。

図4a | 図4b

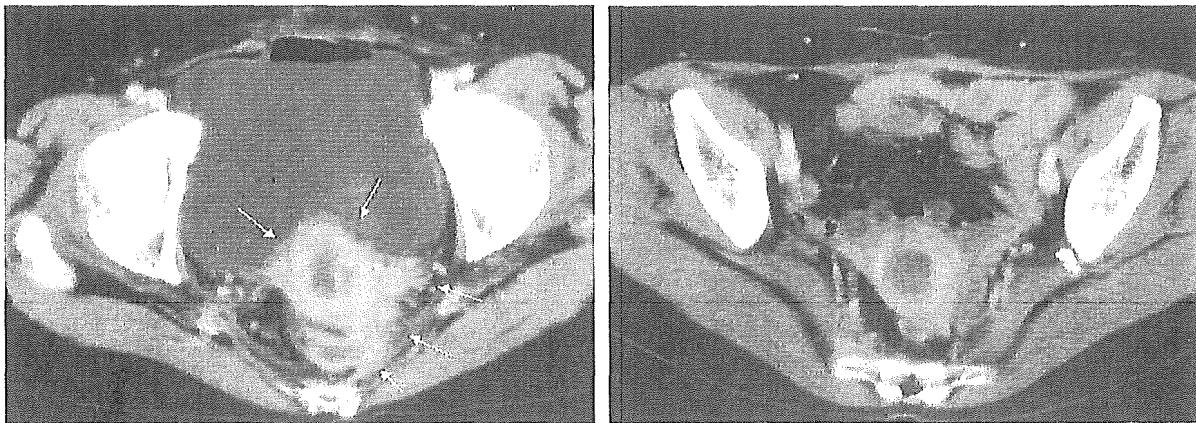


図5 直腸がん術後再発症例 (a：治療前、b：治療後)
治療後1ヵ月で著明な腫瘍縮小効果を認める。

図5a | 図5b

②浸潤性膀胱腫瘍およびその他の疾患：

CDDP；200-300mg (170-230mg/m²)

MMC；20mg

③投与方法：10分毎に3回。

結果

1) 臨床症状

局所疼痛のある全ての患者 (n = 19) で疼痛の減少がみられた。

CR：7人 (duration of 14 and 31 weeks, average 22 weeks).

PR：12人 (duration of 21 and 34 weeks, average

28 weeks).

2) 毒性

NIPPによる副作用は Common Toxicity Criteria of National Cancer Instituteを用いて評価した。

leukocytopenia of Grade 3は4例でみられた。しかし、leukocytopenia of Grade 4は1例もみられなかった。その他、Grade 3または4の毒性はみられなかった。血管損傷および血栓症は1例もみられなかった。

3) Tumor response

tumor responseはtable1に示す。
骨盤内に留まる移行上皮癌である膀胱腫瘍、扁平

上皮癌である子宮頸癌においてNIPPは根治治療となりうる。直腸癌等の腺癌においてはNIPP治療前の加療（放射線治療・化学療法）の有無に治療効果が依存する傾向がみられた。

Table1 腫瘍縮小効果(evaluated by imagings)

Recurrent, inoperable rectal ca.

13例(放射線治療後)

-NC (9cases), progression (1case), others (3cases)

6例(放射線治療歴なし)

-PR (4cases), MR (1 case), NC (1case)

Invasive bladder tumor

-CR (4cases), PR (3 cases)

Inoperable uterine cervical ca.

-CR (4cases), PR (2cases), extra (1case)

Recurrent, inoperable uterine ca.

-MR (1case), NC (2cases)

Recurrent, ovarian tumor

-CR (1case), NC (2cases)

Carcinoma of the vulva

-CR (1case)

Urethral ca.

-NC (1case)

結語

閉鎖循環下骨盤内抗癌剤灌流療法(NIPP)は、全身系への抗癌剤の漏出を減少させ、末期進行癌患者でも安全に施行可能であると考えられた。

平成16年度

厚生労働科学研究費補助金 第3次対がん総合戦略研究事業
がん治療のための革新的新技術の開発研究
総括・分担研究報告書

平成17年4月発行

主任研究者 野村 和弘

東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター中央病院 病院長