

lowed by selective angiography of each iliac artery (Figs. 1a,2a). In all cases, extravasation was confirmed by selective angiography at the hemorrhagic site in the EIA (Figs. 1c,2b), while irregularities were only recognized at this site on the initial aortography. The hemorrhage, which was unilateral in all cases, originated from the right EIA in three patients and the left EIA in two. In the four patients in whom abscesses were confirmed, hemorrhage was seen at the EIA close to where it crossed the tube inserted to drain the abscess. In addition, pseudoaneurysm in the ipsilateral or contralateral IIA was noted in one case each. In another case, the ipsilateral IIA had been ligated at the time of tumor resection surgery.

#### Embolization Technique

The extent of EIA embolization was planned to encompass the distal and proximal sides of the hemorrhagic portion, including the irregular portion presumed to be weakened by spread of infection. To ensure that embolization did not extend more distal than the branching site of the inferior epigastric artery and deep iliac circumflex artery, both of which can become collateral pathways to the femoral artery, a 5-F balloon catheter (Clinical Supply, Gifu, Japan) was inserted from the ipsilateral femoral artery at a site proximal to the branching point of the inferior epigastric artery and deep iliac circumflex artery as far as the distal edge of the site to be embolized (Figs. 1b,2b). Also, a 5-F angiographic catheter (Clinical Supply) inserted via the contralateral femoral artery was advanced to just short of the balloon catheter placed at the distal edge of the hemorrhage site. While reconfirming the location of the hemorrhage site and catheter tip, the balloon was expanded and blood flow was interrupted. Then, from the catheter inserted via the contralateral femoral artery, 0.035-inch Gianturco stainless-steel coils (Cook, Bloomington, IN) selected according to the size of the vessel diameter were rapidly inserted within the vessel from the distal to proximal end of the hemorrhage site, thereby embolizing this portion (Figs. 1d,2c). In cases in which a pseudoaneurysm was noted in the IIA, it

was embolized as well. After completion of the embolization procedure, aortography was performed to check the circulation into the femoral artery (Figs. 1e,2d,2e).

#### Evaluation

To evaluate retrospectively the technical results of this method of embolization of the EIA, the hemostasis success rate and presence or absence of distal coil migration were determined. In addition, opacification of the femoral artery on the embolized side was assessed by aortography performed immediately after the procedure. As indicators of the postembolization course, the presence or absence of recurrent hemorrhage, leg ischemic symptoms, and intermittent claudication, as well as the outcome, were investigated in the patient's chart review.

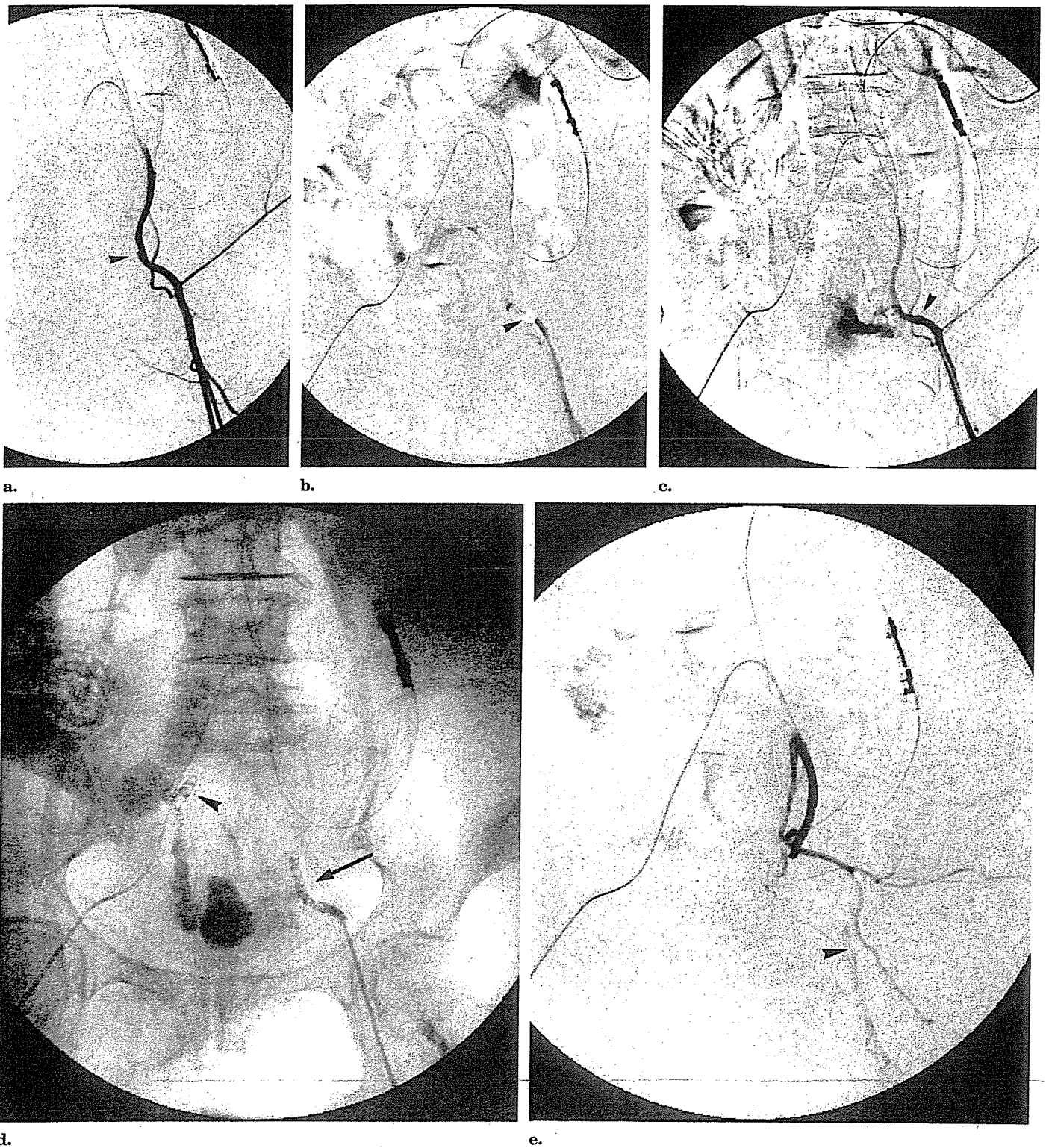
#### RESULTS

The hemostasis success rate achieved with our method was 100%. Even in the three patients manifesting symptoms of shock, maintenance of blood pressure was achieved immediately after embolization. A mean of nine metallic coils were used per patient (range, 4–14), and distal migration of the coils was prevented by use of the balloon in all cases. The femoral artery on the embolized side was relatively well visualized on aortography immediately after embolization, mainly via collateral pathways in the region supplied by the ipsilateral IIA, except in the case in which the ipsilateral IIA was embolized at the same time, in which delayed visualization of the femoral artery on the embolized side was noted. Regarding the outcome, one patient whose course was complicated by sepsis died of multiple organ failure the day after the embolization. None of the other patients developed recurrent hemorrhage during the follow-up period of 3 months to 15 years. In the four followed cases, a drain was placed, but after hemostasis was achieved by embolization, the abscess also showed improvement and the drain was removed. In a single patient in whom the ipsilateral IIA was also embolized, a femoro-femoral arterial bypass was created 5 months after the procedure because of

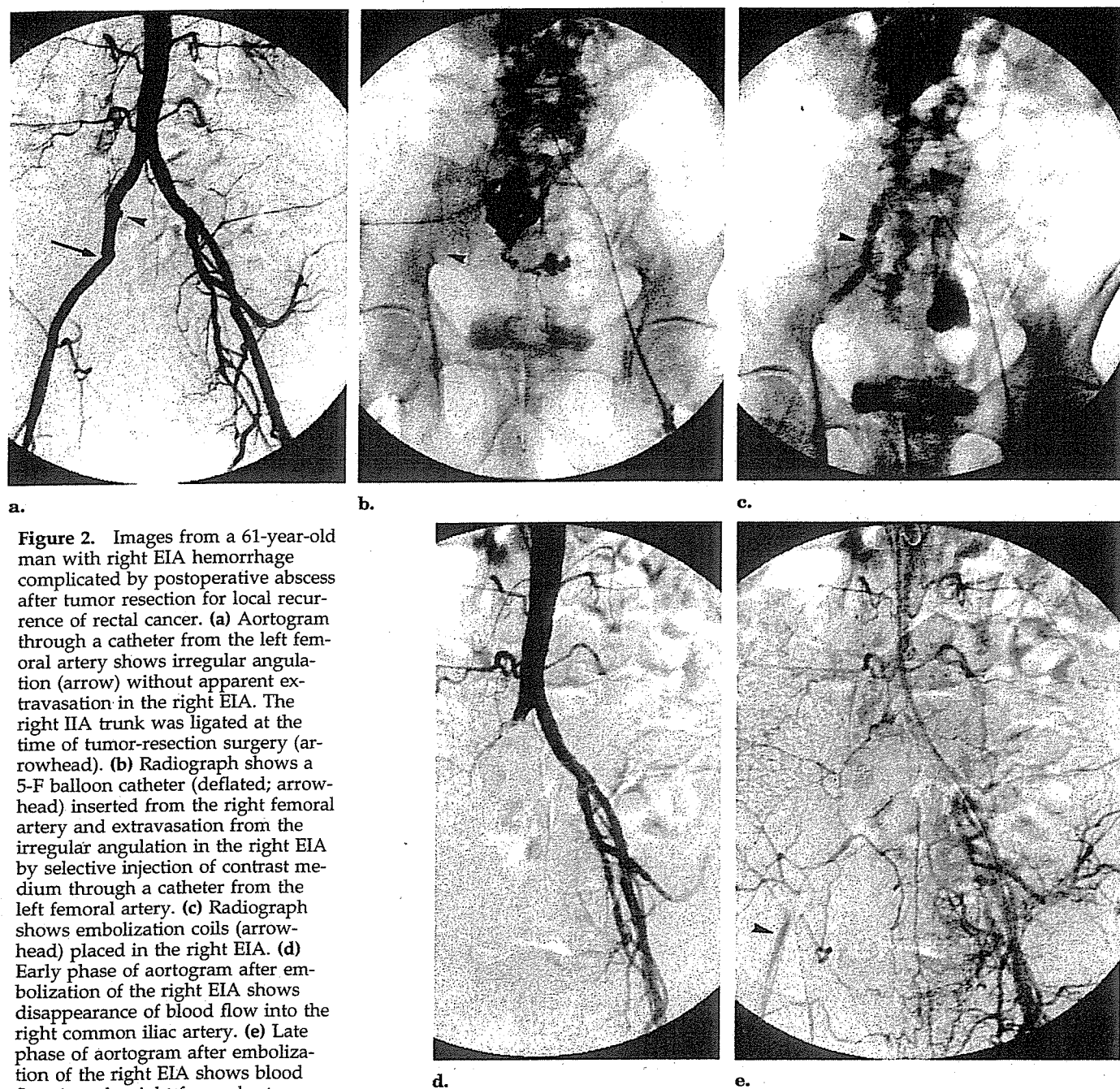
intermittent claudication. None of the other three patients required bypass construction, with one patient engaging in normal daily activities during the 8-year period until cancer recurrence. In the two other patients, cancer recurrence soon after the embolization led to interference with daily activities, even though ambulation remained possible.

#### DISCUSSION

Arterial hemorrhage is associated with the rapid development of shock, requiring emergency hemostasis to save life in many cases (6). For arterial hemorrhage in the pelvis, numerous reports have described embolization for traumatic hemorrhage in the region supplied by the IIA (7). This method involving angiographic technique can achieve minimally invasive, reliable, and swift hemostasis. For hemorrhage in the region supplied by the EIA, surgical ligation has been reported (10), but it is difficult to perform in cases complicated by tumor infiltration or postoperative infection with abscess formation, and in such cases, hemostasis is achieved by transcatheter arterial embolization (3–5,8,9). However, with embolization of the common iliac artery or EIA, there is concern about inducing ischemia in the lower extremities, with this causing many physicians to hesitate before considering this procedure. However, in practice, the creation of an external anatomic arterial bypass immediately after embolization or ligation has also been described (11). Conversely, even after embolization or ligation, it has been reported that limb loss does not necessarily occur and bypass construction is not immediately necessary, with blood from collateral pathways surmised to flow to the distal side as in the case of embolization of the IIA (3,8,10). This suggests that, with embolization of the proximal side of the hemorrhage site alone, there may be retrograde blood flow to the hemorrhage site via collateral pathways from the distal side, making it imperative that the distal side also be embolized (2,12). However, at this time, if embolization coils unintentionally migrate to the distal side, the inflow via the collateral pathways needed to maintain blood flow to the legs will likely be impeded (5,8,9). With this in mind,



**Figure 1.** Images from a 65-year-old woman with left EIA hemorrhage complicated by postoperative abscess after total pelvic exenteration for local recurrence of rectal cancer. (a) Left EIA arteriogram through a catheter from the right femoral artery shows irregular dilation (arrowhead) without apparent extravasation in the distal portion of the left EIA. (b) A 5-F balloon catheter (arrowhead) inserted from the left femoral artery at a portion proximal to the origin of the left inferior epigastric artery is shown. (c) Left EIA arteriogram under balloon occlusion incompletely shows extravasation from the left EIA (arrowhead). (d) Radiograph shows embolization coils (arrow) placed in the left EIA. The right IIA was also embolized by coils (arrowhead). (e) Left common iliac arteriogram after embolization of the left EIA shows disappearance of extravasation from the left EIA and blood flow into the left femoral artery (arrowhead) via collaterals from branches of the left IIA.



**Figure 2.** Images from a 61-year-old man with right EIA hemorrhage complicated by postoperative abscess after tumor resection for local recurrence of rectal cancer. (a) Aortogram through a catheter from the left femoral artery shows irregular angulation (arrow) without apparent extravasation in the right EIA. The right IIA trunk was ligated at the time of tumor-resection surgery (arrowhead). (b) Radiograph shows a 5-F balloon catheter (deflated; arrowhead) inserted from the right femoral artery and extravasation from the irregular angulation in the right EIA by selective injection of contrast medium through a catheter from the left femoral artery. (c) Radiograph shows embolization coils (arrowhead) placed in the right EIA. (d) Early phase of aortogram after embolization of the right EIA shows disappearance of blood flow into the right common iliac artery. (e) Late phase of aortogram after embolization of the right EIA shows blood flow into the right femoral artery (arrowhead) via collaterals from distal branches of the right IIA.

we adopted a method to treat hemorrhage of the EIA trunk in which, to preserve the inferior epigastric and iliac circumflex arteries, which branch from the distal portion of the EIA and can become collateral pathways, the hemorrhage site was completely embolized from the distal to the proximal end with coils while blood flow was controlled at the proximal side of their

branching points with a balloon catheter, completely preventing coil migration. Because manipulation of a 5-F catheter in the EIA is relatively easy, we performed embolization with use of 0.035-inch coils, which have a proven embolization effect.

Problems associated with this embolization method include the need for bilateral femoral artery punctures

and aggravation of hemorrhage resulting from the increase in proximal-side pressure induced by the blocking of the distal side of the hemorrhage site by the balloon. Even if hemostasis is transiently achieved, recurrent hemorrhage can occur. Some reports described placement of 0.035-inch coils from the balloon catheter while blocking the proximal side and controlling

the hemorrhage with the balloon (5,9,13), which, although possible with a single puncture, requires movement of the balloon catheter, which enhances the risk of balloon rupture. In addition, the location of the distal-side coils becomes uncertain. For these reasons, because we preferred to know the location of the distal-side coils, we elected to place the coils with the catheter from the proximal side as quickly as possible after blocking the distal side of the hemorrhage site with the balloon and fixing the balloon. Because we intended to perform embolization with use of 0.035-inch coils, we did not place microcoils via a coaxial microcatheter from a balloon catheter.

Embolization by this method was undertaken in a total of five patients in whom hemorrhage from the EIA trunk occurred. All these patients had pelvic malignancies after surgery alone or combined with radiation therapy, after which they developed infection leading to formation of an abscess cavity or fistula, resulting in arterial hemorrhage. It was surmised that, in the four cases in which a drain was placed, the mechanical stress induced by contact of the drain with the EIA that had already been weakened by infection may have been the factor triggering hemorrhage. Consequently, in all these cases, hemostasis was attained without coil migration. Moreover, the inferior epigastric and deep iliac circumflex arteries were preserved, with blood flow to the femoral artery on the embolized side maintained via collateral pathways from the IIA system. One patient died of multiple organ failure induced by sepsis on the day after embolization. The remaining four patients did not develop recurrence of hemorrhage. In one patient, a femorofemoral arterial bypass was created 5 months after the procedure because of intermittent claudication, whereas in the other three patients, no bypasses were constructed. Differences in lower limb ischemic symptoms, especially intermittent claudication, were seen according to various lifestyle factors and ambulatory status. At least it could be stated that lower limb ischemia did not occur soon after embolization. Ac-

cordingly, the decision whether a bypass should be created can be deferred until some later date when the patient's general state has improved (3,13). In particular, in cases of bypass creation complicated by infection, spread of the infection to the graft has been described (10), suggesting that such bypass creation soon after embolization should be discouraged. Conversely, the use of stent-grafts to treat arterial hemorrhage was reported recently (14). Although such stent-grafts can achieve blood flow maintenance and hemostasis, in the presence of an active infectious focus, there is concern about spread of the infection to the graft (9,15). Perforation is an additional risk because the vessel wall is extensively weakened. In addition, in Japan, the availability of stent-grafts is not yet adequate, and their use in emergency treatment is not always feasible. Given the present situation and the issues of emergency applicability and reliability, we consider it safest to isolate the hemorrhagic portion by embolization, particularly in cases in which arterial hemorrhage is associated with active infection.

In conclusion, despite concern about inducing lower extremity ischemia, transcatheter arterial embolization for EIA hemorrhage can be used without hesitation to reliably embolize an adequate portion of the affected vessel, with a balloon catheter used to prevent distal migration of coils and largely preserve branches with the potential to become collateral pathways to the femoral artery. In addition, because lower extremity ischemia does not develop rapidly after embolization, decisions regarding the necessity of arterial bypass creation can be deferred until after the patient's general state has stabilized.

#### References

- Goldstein HM, Medellin H, Ben-Menachem Y, Wallace S. Transcatheter arterial embolization in the management of bleeding in the cancer patient. *Radiology* 1975; 115:603-608.
- Ring EJ, Oleaga JA, Frieman D, Husted JW, Waltman AC Jr, Baum S. Pitfalls in the angiographic management of hemorrhage: hemodynamic considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1977; 129:1007-1013.
- Matsunaga N, Hayashi K, Aikawa H, et al. Transcatheter arterial embolization for perforation of the external iliac artery. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkaï Zasshi* 1987; 47:1287-1292.
- Hirakata R, Hasuo K, Yasumori K, Yoshida K, Masuda K. Arterioenteric fistulae: diagnosis and treatment by angiography. *Clin Radiol* 1991; 43:328-330.
- de Baere T, Ousehal A, Kuoch V, Sapoval M, Lagrange C, Roche A. Endovascular management of bleeding iliac artery pseudoaneurysms complicating radiation therapy for pelvic malignancies. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:349-353.
- Itoh S, Isomura T, Satake M, et al. Transarterial therapy for postoperative hemorrhage in malignant diseases: a multicenter clinical study. *J Jpn Soc Angiogr Interv Radiol* 1998; 13:405-411.
- Matalon TS, Athanasoulis CA, Margolies MN, et al. Hemorrhage with pelvic fractures: efficacy of transcatheter embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1979; 133:859-864.
- Husted J, Dempsey D. Angiographic management of arteriocolic fistulae. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1986; 9:158-160.
- Lukens ML, Cardella JF, Fox PS. Progressive arteriocolic fistulization following pelvic irradiation. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6:615-618.
- Blohme I, Brynner H. Emergency ligation of the external iliac artery. *Ann Surg* 1985; 201:505-510.
- Hindmarsh JR. Common iliac-ileal conduit fistula. *Br J Urol* 1977; 49:508.
- Heaston DK, Mineau DE, Brown BJ, Miller FJ Jr. Transcatheter arterial embolization for control of persistent massive puerperal hemorrhage after bilateral surgical hypogastric artery ligation. *AJR Am J Roentgenol* 1979; 133:152-154.
- Wholey MH, Stockdale R, Hung TK. A percutaneous balloon catheter for the immediate control of hemorrhage. *Radiology* 1970; 95:65-71.
- Lee KH, Park JH, Chung JW, Han JK, Shin SJ, Kang HS. Vascular complications in lumbar spinal surgery: percutaneous endovascular treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23:65-69.
- Sheeran SR, Gestring ML, Murphy TP, Slaiby JM. Endovascular graft-related iliac artery infection. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:877-882.





## 緩和医療における狭窄対策

荒井 保明\* 稲葉 吉隆\*  
山浦 秀和\* 佐藤 洋造\*

Key words : インターベンショナル・ラジオロジー, メタリック・ステント, 悪性狭窄

### 要旨

インターベンショナル・ラジオロジー技術の導入により、消化器癌に伴う消化管、胆管、気管、血管などの管腔臓器の狭窄の解除、新たな管腔臓器の吻合、QOLを損なわないドレーンジルトの作成が可能である。これらの技術は多くは新しいもので、未だ標準的治療法とはなっていないが、わずかな侵襲で劇的な症状改善をもたらすものであり、緩和ケアに大きく役立つ可能性をもつ。これらの技術が緩和医療において有効に活用されるためには、緩和医療に携わる医師のインターベンショナル・ラジオロジーに対する理解が不可欠である。

なった段階における緩和医療は、ともすれば症状を抑えるための薬物療法に頼られがちであるが、当然のことながら管腔臓器の狭窄に伴う症状は、その狭窄を解除できれば改善する。すなわち、癌そのものを制御できなくとも、管腔臓器の狭窄という異常な病態を解除することにより症状の劇的な改善を望むことができる。

インターベンショナル・ラジオロジーは1980年代より始まった画像誘導下に行う経皮的治療行為であるが、メタリック・ステントの登場により管腔臓器を内側から拵げ、これを維持することが可能となった。これにより、インターベンショナル・ラジオロジーは管腔臓器の狭窄に対する重要な治療法の一つとなり、癌末期の症状改善に大きな役割を担うに至っている。本稿では、進行消化器癌に対する緩和医療におけるインターベンショナル・ラジオロジーによる治療の現状を紹介する。

### はじめに

血管、気管、消化管、胆管、尿管と、およそ人体は管腔臓器の集合体と言える。このため、無秩序に拵がり制御不能となった癌が人の生命を奪うまでの過程では、ほとんどすべての場合において、この管腔臓器の機能不全、すなわち管腔臓器の狭窄、閉塞といった状況が生じる。癌に対する抗癌治療が不能と

\*愛知県がんセンター放射線診断部  
(〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1-1)

## I. インターベンショナル・ラジオロジーとは

インターベンショナル・ラジオロジー (interventional radiology) は従来、画像診断に用いられていた装置や器具を用いて、画像誘導下に外科的に身体を開くことなく治療を行うものである。interventional radiology の語源は、Margulis が 1967 年に提唱した interventional diagnostic radiology<sup>1)</sup> に由来しており、現在のような体系づけと interventional radiology という言葉の紹介は、1976 年に Wallace が『Cancer』に載せた総説<sup>2)</sup>に始まる。日本語訳として普及したものがないため、インターベンショナル・ラジオロジーあるいは略して IVR, IR と呼称される場合が多い(以下、本稿では IVR と略す)。その特長は何と云っても外科治療に比べ侵襲の少ない点であり、このため QOL が重視される癌治療での活用範囲が広く、とくに積極的緩和医療(active palliation)<sup>3)</sup>において重要な役割を担うに至っている。

## II. 管腔臓器狭窄に対する IVR

管腔臓器狭窄に対する IVR は、大きく三つに分けることができる。

第一はメタリック・ステント留置による狭窄部の物理的拡張である。管腔臓器には必ず内部を移動する気体、液体あるいは半固形物が存在するが、狭窄部の物理的拡張によりその移動が生理的な状態に戻れば、自ずと狭窄に伴う症状は改善する。

第二は、完全に離断してしまった状況下における管腔構造の造設であり、IVR によって可能となった新しい領域の治療である。

第三は、新しいドレナージ・ルートの開拓であり、原理は従来のドレナージと同じであるが、これをより QOL を損なわずに行おうとするものである。これらを以下に順を追って紹介する。

## III. 狭窄の解除

管腔臓器狭窄の解除には、おもにメタリック・ステントが用いられる。メタリック・ステントには種々の形態があるが、基本構造は細径のカテーテルを通して患部に誘導・留置され、患部を押し拡げるものである(図 1)。メタリック・ステントはそれ自身に拡張力をもつもの(self expandable type)とバルーンにより拡張させるもの(balloon expandable type)、金属の網目のみで構成されているもの(bare stent)、薄い膜に覆われているもの(covered stent)に大別され、それぞれの目的や部位により使い分けられる。消化器癌における具体的な使用部位は、以下のようなものである。

### 1. 大静脈狭窄(図 2)

肺癌による上大静脈症候群と同様の病態として肝部下大静脈の狭窄が挙げられる。これは通常、肝腫瘍の増大により下大静脈が肝背

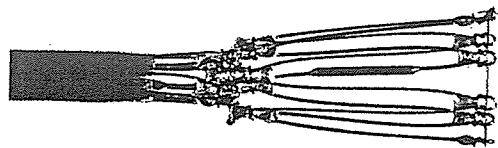


図1 メタリック・ステント

細いカテーテルを介して挿入することにより留置部位で拡がり、管腔臓器の内腔を大きく維持できる点が特徴である。種々の形のものがあ  
り、膜で覆われたものもある。

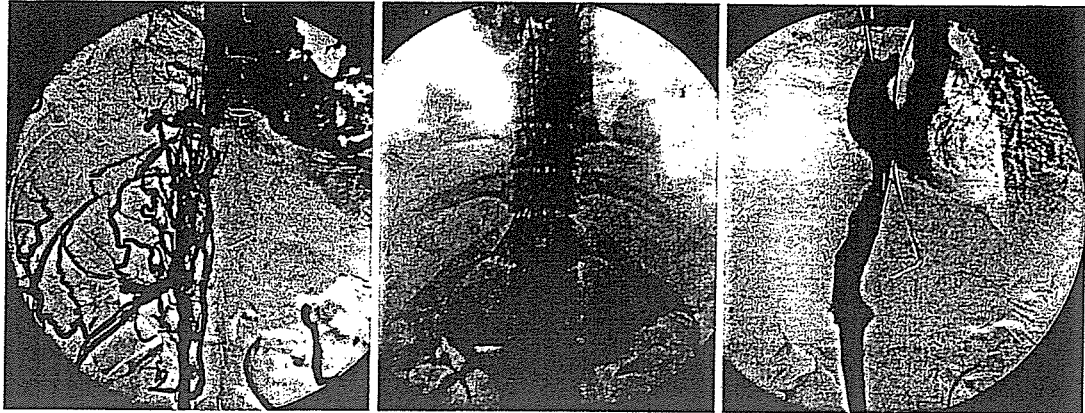


図2 下大静脈狭窄に対する治療

2a|2b|2c

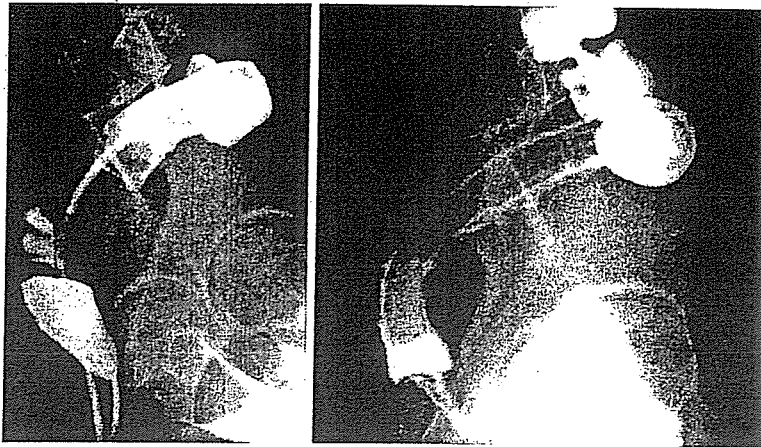
- a : 肝腫瘍により下大静脈が圧迫された状態。下大静脈は描出されず、多数の側副血行路が描出されている。この状態では腹水の貯留や下肢の浮腫が必発である。しばしば利尿剤やアルブミン製剤の投与が行われるが、患者は口渴を訴えるものの症状は改善しない。
- b : 下大静脈の狭窄部に留置されたメタリック・ステント。
- c : 側副血行路は消失し、下大静脈を介して右房への良好な還流が描出されている。腹水、下肢の浮腫などの症状は速やかに改善し、数日後には消失する場合が多い。

側を通過する部位で圧迫され狭窄するものである。結果として下半身の血液の右房への還流が抑制され、下肢の浮腫や腹水といった症状をきたす。しばしば利尿剤などの投与が行われるが、口渴が増強し、時には循環動態まで不安定になるものの、下半身の浮腫や腹水は一向に改善しない。このような状況は消化器癌患者の末期、とくに肝腫瘍が存在する患者にしばしば出現する病態であり、決してまれなものではない。確定診断は下大静脈造影による下大静脈の狭小化と側副血行路出現の確認による。メタリック・ステントの留置は下大静脈造影に連続して行うことが可能で、決して難しい手技ではない。なおメタリック・ステントの留置により循環動態は劇的に改善するが、急速な心還流量の増加が起これ一過性の心不全に陥る可能性があるため、留置直後には循環動態の慎重な観察が必要である。

厚生省がん研究助成金(荒井班)による共同研究<sup>4)~7)</sup>では、上大静脈症候群を含む106症例に対するメタリック・ステントの技術的成功率は100%、合併症としては血栓形成9例、ステントの移動2例、破損1例、一過性の胸部圧迫感7例がみられたが重篤なものはなく、明らかな臨床症状の改善が84%で得られている。ただし、血管内腔への腫瘍浸潤がある場合には症状改善率は63%とやや不良である。消化器癌患者におけるこの種の下大静脈狭窄は通常、抗癌治療が無効となった末期に出現し患者のQOLを著しく低下させるものであるが、メタリック・ステントによる治療は唯一これを生理的な状態に戻す治療法であり、その高い安全性、有効性からも採られるべき治療法と言える。

## 2. 消化管狭窄

メタリック・ステントによる治療が広く行



3a|3b

図3 直腸狭窄に対するメタリック・ステントによる治療

広範な転移を有し予後きわめて不良であるため、人工肛門造設が躊躇された症例。

- a : 直腸は強度の狭窄を示し、容易にイレウス状態となるため、かろうじて液体摂取のみが許容される状態であった。
- b : メタリック・ステントの留置によりほぼ正常の直腸内腔が得られ、低残渣食の摂取が可能となった。

われているが蠕動運動があるためステントの位置がずれやすく、またステントによる圧排により粘膜面のびらんや潰瘍形成、さらには穿孔など種々の合併症を惹起する危険性がある。もっとも一般的に行われているのは食道の狭窄あるいは食道-胃・空腸吻合部の狭窄に対する治療であり、多くの場合、粘膜面の保護と腫瘍の内腔への進展を防止するため、あるいは気管との瘻孔の閉鎖を目的として covered stent が用いられる。

183例(上部消化管179例, 下部消化管4例, 気道との瘻孔合併48例を含む)を対象とした厚生省がん研究助成金(荒井班)による共同研究<sup>4)~7)</sup>では、技術的成功率97%、臨床症状の改善が84%にみられている。このうち食道ならびに食道-胃・空腸吻合部狭窄の173例では、42%で普通食摂取が可能となり、40%が中心静脈栄養管理から離脱している。また、瘻孔合併例の89%で瘻孔の閉鎖が得られている。一方、合併症としては、ステントの移動が17%にみられ、うち2例では移動による腸閉塞と穿孔のため開腹手術が行われている。また、瘻孔形成9%、出血5%、気道圧迫1%などの重篤な合併症もみられ、全体としては8%の症例の死因においてステ

ント留置との関連性が推測された。このように、消化管狭窄に対するメタリック・ステントによる拡張術は、癌末期患者の経口摂取を可能にできる点で大きな魅力がある反面、未だ重篤な合併症を十分に回避しうる器材や技術が確立していない。よって、施行するにあたっては事前の十分な検討と情報の開示を徹底する必要がある。下部消化管、とくに経肛門的にアプローチ可能な下行結腸から直腸の狭窄に対するメタリック・ステント留置も、術前の臨床症状ならびに病態の改善、あるいは予後不良症例における人工肛門造設回避の目的で行われており、後者については現在臨床試験が進行中である(図3)。

### 3. 胆道狭窄

メタリック・ステントによる治療がもっとも汎用されている領域である。ステントの挿入にあたっては、経皮経肝胆管ドレナージ(PTCD)ルートを介して挿入する方法と内視鏡的に逆行性に挿入する方法がある。胆道狭窄の治療におけるメタリック・ステントの最大の利点は、ワイヤー間隙があるため側枝を閉塞することがなく、肝門部胆管癌のように複数の胆管枝に狭窄がある場合にも、対処で



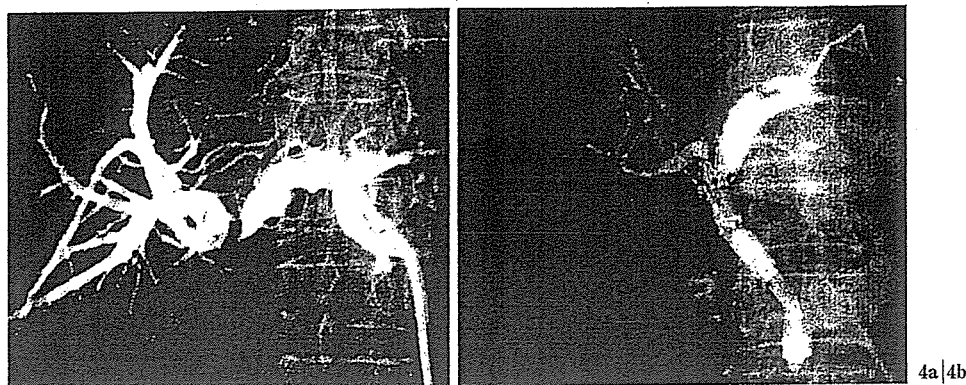


図4 複数の胆管狭窄に対するメタリック・ステントによる内瘻化  
メタリック・ステントの最大の利点は、チューブ・ステントと異なり側枝を閉塞しない点にある。複数の胆管狭窄を有す肝門部胆管癌症例に対しても、複数のステントを挿入して組み合わせることで完全な内瘻化が可能である。



図5 気道狭窄に対するメタリック・ステントによる治療  
a：右主気管支はかろうじて開存しているが強い狭窄を示しており、患者は呼吸困難感が強い。  
b：狭窄部へのメタリック・ステントの留置により右主気管支径は増大し、喀痰の排出とともに呼吸困難感はほぼ消失した。

きる点にある(図4)。

398例を対象とした厚生省がん研究助成金(荒井班)による共同研究<sup>4)~7)</sup>では、複数本の胆管枝が狭窄しているいわゆる「分離型」の127例全例を含む90%の症例にメタリック・ステントが使用され、技術的成功率100%、重篤な合併症はなく、90%の症例で外瘻チューブが抜去され、累積開存期間は6カ月74%、1年55%、2年32%であった。また近年、総胆管レベルの狭窄に対するカバード・ステントによる開存率の向上が海外より報告

されており、現在本邦でも covered stent と bare stent のランダム化比較試験が進行中である。なお、メタリック・ステント留置後に外科手術が行われる場合には、ステントの存在がきわめて重大な障害となるため、その適応決定に際しては予め外科医との十分なディスカッションが必要である。

#### 4. 気道狭窄(図5)

消化器癌患者において気道狭窄が問題となるのは食道癌に多く、その他の癌の場合にも

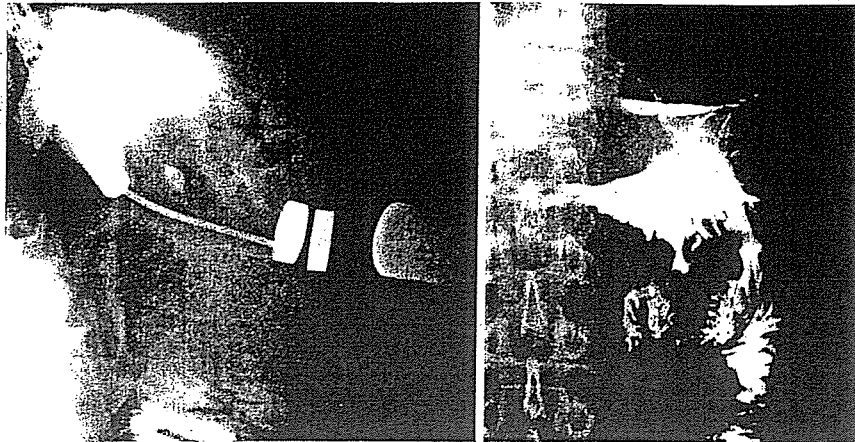


図6 磁石圧迫吻合術  
 幽門狭窄の症例に対し、胃体部と空腸に磁石が挿入され、磁力により両者が圧迫されている(磁石の間に胃壁と空腸壁が挟まっている)。2週間前後で間隙の組織は脱落し、吻合が完成する。  
 (聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 山内栄五郎先生のご好意による)

肺門部リンパ節転移による気道狭窄がまれではあるが存在する。対象となるのは狭窄部が気管，左右主気管支レベルで末梢肺の機能が維持されている症例である。

89例(肺癌49例，食道癌21例，他19例)を対象とした厚生省がん研究助成金(荒井班)<sup>4)~7)</sup>による共同研究では，その75%が気管あるいは両側気管支病変を有す重篤な呼吸困難の症例であったが，技術的成功率100%，合併症としては咳嗽，喀痰の排出困難3例，異物感・胸痛4例，血痰・軽度出血2例，発熱1例，ステントの逸脱1例がみられたが重篤なものはなく，明らかな臨床症状の改善が83%で得られている。うち60%の症例ではHugh-Jones分類で2段階以上の改善が得られ，治療前人工呼吸器が使用されていた7例全例が呼吸器管理から離脱し，さらに術前酸素吸入を要した29例中17例が酸素吸入不要となっている。言うまでもなく呼吸困難は患者にとってもっとも辛い症状の一つであり，気道狭窄に対するメタリック・ステント留置は消化器癌患者においても積極的に活用すべき治療法の一つとして認識されるべきである。

#### IV. 管腔構造の造設

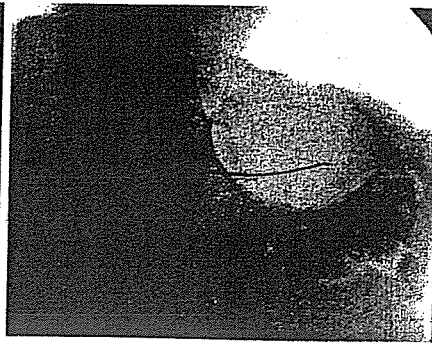
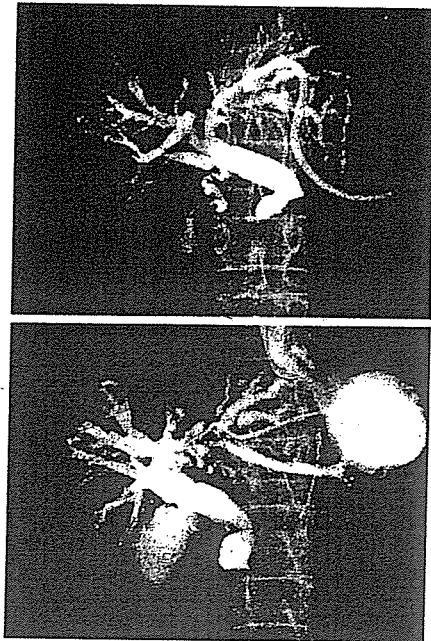
管腔臓器の連続性がなくなってしまう場合，あるいは元々存在しない場合に管腔を意図的に作り，内容物の移動を可能にしようとするものである。未だ評価は十分でないが，IVRの手法を用いることにより可能となる場合があり，今後普及する可能性をもつ。以下に具体例を示す。

##### 1. 磁石圧迫吻合術

本邦の山内らにより開発された画期的な方法<sup>8)</sup>であり，磁石相互の吸引力により別々の管腔臓器を長時間圧迫した状態におくことで，間隙の組織がapoptosisを起こし，最終的に吻合が形成されるというものである。未だ一般診療の段階には至っていないが，消化管-消化管，胆管-消化管については開発者ら<sup>9)</sup>がきわめて良好な結果を報告している(図6)。

##### 2. 胆管-胃・空腸，膵管-空腸，尿管-膀胱などの交通路造設(図7)

外科的に吻合された部位の離断や外科操作により生じた管腔臓器の離断などの場合に，



7a 7b  
7c

図7 胆管-胃交通路の作成

- a : 胃癌術後(Biloth II法再建)の閉塞性黄疸症例。PTCDにて減黄はなされたが、すでに十二指腸はリンパ節による圧排で内腔がなく内瘻化のルートがなかった。
- b : このため、B3末梢を穿破して胃に至るルートを作成。
- c : ルートにメタリック・ステントを留置して胃への内瘻化ルートを作成した。

新たなルートを造設するものであり、画像誘導下の穿刺や血管撮影技術を用いたルートの作成と、これを維持するためのメタリック・ステントやチューブ・ステントの留置により行われる。

### 3. 門脈-静脈, 肝膿瘍-胆管交通路造設

本来、まったく交通路のない部分に新たな交通路を設けることにより、病態あるいは内容物の動態を変化させるものである。門脈-静脈シャント造設は門脈圧亢進症に対する治療に用いられ、すでにTIPS(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)として広く普及している。また、肝膿瘍-胆管交通路の造設は、膿瘍の内容物を胆管に排泄するルートを作ることにより膿瘍ドレナージチューブを抜去可能とするものである。

### 4. 腹水還流路造設

管腔構造の造設と言えるかは微妙であり、

単にチューブを留置することにより腹水を中心静脈に還流し、腹水の減少と循環血液量の維持をはかるものである。腹腔内に留置したチューブを皮下トネルを介して鎖骨下静脈あるいは頸静脈から中心静脈まで挿入留置する方法(デンバー・シャント)が一般的であるが、最近では頸静脈から肝静脈を介し、肝末梢を穿破して腹腔内に至るルートにカテーテルを留置する方法も開発され臨床試験が行われている。

## V. ドレナージチューブ挿入ルートの工夫

残念ながら、あらゆる努力をしても最終的には管腔臓器の開存を維持できない状況に陥ることは少なくない。管腔臓器への貯留物を体外に排除しようとするればチューブの留置が必要であり、これが増えればいわゆるスパゲッティ症候群となる。なかでも、もっとも

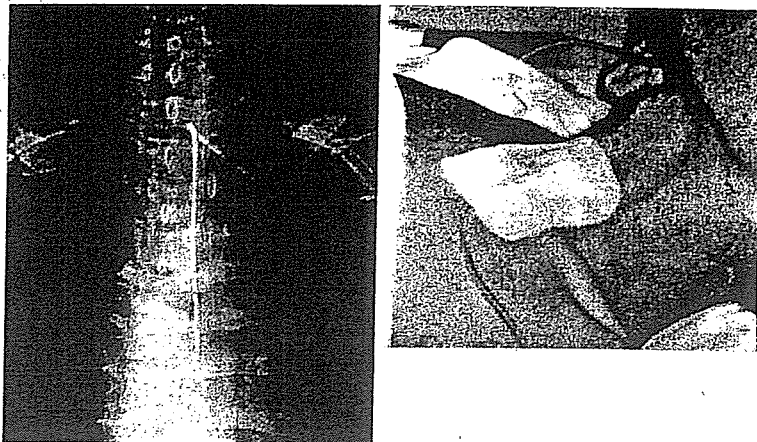


図8 経皮的経頸部食道胃管挿入術  
胃管は頸部より挿入されているため、患者は経鼻胃管の苦痛から開放される。柔らかなチューブを用いることにより挿入部の違和感もほとんどなく、ドレナージはされるが飲水も可能である。

忌み嫌われるのが経鼻的に留置されたチューブ、いわゆる胃管やイレウス・チューブである。末期の消化器癌症例にこの種のチューブが必要となった場合、通常「抜去する見込みのないチューブ」であり、最後まで患者を苦しめる原因となる。この状況の改善に大きく寄与しているのが本邦の大石らが開発した経皮的経頸部食道胃管挿入術<sup>9)</sup>である。

#### <経皮的経頸部食道胃管挿入術(PTEG)> (図8)

経鼻的に頸部食道に挿入した非破裂型バルーンカテーテルのバルーンを標的に、局所麻酔下に頸部食道内で拡張したバルーンを穿刺してルートを確認し、その後順次ルートを拡張して胃管を挿入するものである。一般に留置されるチューブも柔らかいため、頸静脈から挿入された中心静脈カテーテルと同様に患者の違和感は小さい。患者にとっては経鼻チューブの煩わしさから開放されるだけでなく、飲水も可能になるため、QOL向上に著しい効果がある。すでに一部の施設で多数例に施行されているが、現在放射線科領域での臨床試験も進行中である。

#### おわりに

IVRは癌患者のケア、とくに管腔臓器狭窄を伴った消化器癌患者の症状の緩和にきわめて有力な手段となるものであるが、現在のところ、画像装置や器具・手技の標準化、臨床試験による科学的評価、あるいは保険診療における扱いなどクリアすべき問題点も多い。しかし、もっとも重大な問題は、「癌患者の症状緩和にIVRがこのように役立つこと」が広く知られていない点である。これは、IVRが放射線科というこれまであまり患者を受け持つことのなかった部署で行われていることも一因であろう。しかし、すでに依頼さえあれば、この領域を専門とする相当数の放射線科医が対応可能な状況にあり、このような患者がIVRの恩恵を被ることができるか否かは、正に患者に接している医師がIVRを思いつくか否かにかかっている。どんなに優れた治療法があろうとも、それが臨床で利用されなければ宝の持ち腐れである。複雑なIVRのすべてを知っていただく必要はまったくないが、消化器疾患を扱う医師の方々にはぜひともIVRをいつも頭の隅に置

いておいていただき、目の前の患者が窮した状況になった時、IVRで何かできないかを思い出し、そして専門医に相談していただきたいと思う。本稿が、より多くの癌患者にIVRが利用され、患者にとってよりよい時間を得るための契機となれば幸いである。

#### 文 献

- 1) Margulis, A.R. : Interventional Diagnostic radiology—A subspeciality. Am. J. Roentgenol. 99 ; 761-762, 1967
- 2) Wallace, S. : Interventional radiology. Cancer 37 ; 517-531, 1976
- 3) Adam, A. and Hemingway, A.P. : Interventional radiology. Doyle, D., Hanks, G.W.C. and MacDonald, N.(eds.) : Oxford Textbook of Palliative Medicine(2nd edition). Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 239-248, 1998
- 4) 荒井保明 : 6-30 Interventional Radiology の手技を用いた治療法の有効性に関する研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告集 平成6年度. 国立がんセンター, 東京, 459-463, 1994
- 5) 荒井保明 : 6-30 Interventional Radiology の手技を用いた治療法の有効性に関する研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告集 平成7年度. 国立がんセンター, 東京, 242-247, 1995
- 6) 荒井保明 : 8-26 Interventional radiology の手技を用いた治療法の有効性についての研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告書 平成8年度. 国立がんセンター, 東京, 422-426, 1996
- 7) 荒井保明 : 8-26 Interventional radiology の手技を用いた治療法の有効性についての研究. 厚

生省がん研究助成金による研究報告書 平成9年度. 国立がんセンター, 東京, 1996

- 8) 山内栄五郎, 熊野玲子, 池田隆久 : 磁石圧迫吻合術(山内法). 組織培養工学 28 ; 16-19, 2002
- 9) Oishi, H., Murata, J. and Kameoka, S. : Percutaneous transesophageal gastric-tube drainage—Development of the balloon catheter and future prospects. Nippon Geka Gakkaï Zasshi 99 ; 275, 1998

#### Summary

#### Interventional Radiology for Malignant Stenosis in Palliative Care

Yasuaki Arai\*, Yoshitaka Inaba\*,  
Hidekazu Yamaura\* and Yozo Sato\*

Interventional radiology techniques can release malignant stenosis of alimentary tract, biliary tract, bronchial tract and inferior vena cava in advanced gastrointestinal cancer patients. Additionally, they can create new tracts between tube organs and limited distress drainage routes. Dramatic improvements in symptoms can be achieved by the treatment using interventional radiology with minimal invasion. Thus, interventional radiology will have an important role in palliative care for gastrointestinal cancer patients. For wider use of interventional radiology in palliative care, this treatment should be understood by all physicians working in this field.

**Key words** : interventional radiology, metallic stent, malignant stenosis

\*Department of Diagnostic & Interventional Radiology, Aichi Cancer Center, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi 464-8681, Japan



特集 消化器癌の遠隔転移をどうするか

5

消化器癌肝転移に対する動注化学療法

荒井 保明\*

Key words : 肝転移, 肝動注化学療法, 大腸癌, 胃癌

要旨

肝動注化学療法は消化器癌に対する全身的薬物療法の効果が不十分な時代には肝転移に対する有望な治療法と考えられていたが、生存期間延長における効果は立証されなかった。よって、全身的薬物療法が急速に進歩し、標準的治療が確立しつつある現在、肝動注化学療法の活用は、全身的薬物療法で対処困難な状況に限られるべきである。ただし、種々の臨床試験結果の解釈には肝動注化学療法の技術についての正しい理解が必要である。今後、全身的薬物療法の限界が示され肝転移が再び重要な問題となった場合には、肝動注化学療法の再評価が改めて必要となるかもしれない。

る。このような治療体系の大きな変貌のなかで、「古い治療法」である肝動注化学療法をどのように捉え、扱うかは、とくにこの治療法を好んで用いてきた本邦の消化器医にとって重要な問題である。この問題を解決する鍵は、肝動注化学療法という治療に対する正しい理解、従来の経験に固執しないエビデンス重視の姿勢、ならびにエビデンスに対する適切な解釈であると考えられる。本稿では、このような観点から、消化器癌肝転移に対する肝動注化学療法の捉え方を述べる。

はじめに

肝動注化学療法は、すでに50年以上の歴史をもつ「古い治療法」である。そして、消化器癌に対する全身化学療法の効果は甚だ不十分であった時代には、「目に見えて肝転移が縮小する」という効果から大きな期待をもたれていた。しかし、この10年間に、消化器癌肝転移の大部分を占める大腸癌、胃癌に対する全身的薬物療法は劇的に進歩し、現在も進歩しつつあ

I. 肝動注化学療法についての理解

この項のポイント

- 技術的要件として、①至適薬剤分布の確保、②反復施行するための技術、③薬剤分布の評価と維持が重要
- 臨床試験の解釈では、どのような技術で行われたかに留意する。

1. 理論

動注化学療法は、動脈という特殊な投与経路を用いた化学療法である。その薬理学的有利性は局所薬剤濃度の上昇による効果の増強(increased local concentration without first pass effect)と注入された薬剤の全身循環への

\*国立がんセンター中央病院放射線診断部  
(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)

逸脱低下による副作用の軽減(first pass effect)の二点から説明されており、理論的には確立した治療法である。肝動注化学療法でもっとも頻繁に用いられる5-fluorouracil(5-FU)の場合、静注投与に比べての有利性は約40倍とされている<sup>1)</sup>。

## 2. 技 術

上述した動注化学療法の理論的有利性を実際に示すためには、技術的に以下の3点が満たされる必要がある。

第一点は、「至適薬剤分布の確保」、すなわち投与された薬剤が肝のすべての病巣に到達し、肝以外の隣接臓器に流入しない薬剤分布の確保である。

第二点は、「至適薬剤分布による投与を反復するための技術」である。肝動脈への薬剤投与を反復するためにはカテーテルの留置が必須であり、さらに肝動脈閉塞やカテーテル移動といったトラブルなく治療を継続するための技術も必要である。カテーテル留置法については欧米と本邦で大きな相違があり、欧米では開腹下での外科的カテーテル留置が、本邦では interventional radiology (IVR) 技術を用いた経皮的カテーテル留置<sup>2),3)</sup>が標準となっている(図1)。

第三点は、「薬剤分布の評価と維持」である。肝転移病巣への血液供給にはしばしば種々の寄生動脈が関与してくる<sup>4)~6)</sup>。このため、肝動注化学療法の施行中には定期的に薬剤分布の評価が必要であり、さらに必要があればこれを修正する技術も要求される。本邦では留置カテーテルからの造影下CT(CTA)による評価ならびに血管撮影手技による修正の必要性が広く認識されている(図2)。ちなみに、これらの技術の実行性については、Yamagamiらは93例に対し97%で肝動注が開始できたことを<sup>7)</sup>、



図1 至適薬剤分布を獲得するために種々の血流改変を行い経皮的に留置されたカテーテル

本邦では標準的な手法となっている。これに対し、欧米では開腹術下の留置が一般的であり、肝動注化学療法に関する欧米のエビデンスを本邦に外挿するうえで考慮しなくてはならない大きな違いの一つである。



図2 留置カテーテルからの造影CT(CTA)

肝動注化学療法の理論的有利性を実現するうえで「至適薬剤分布」を確認することも重要な点であり、本邦ではこの留置カテーテルからの造影CT(CTA)が標準的に行われている。欧米ではこのような薬剤分布の評価はほとんど行われていない。

Tanakaらは426例を対象にカテーテル留置成功率99.8%と肝動脈の1年開存率81.4%、2年開存率58.1%を<sup>3)</sup>、またSekiらは49例を対象に1年開存率78.4%<sup>8)</sup>を報告しており、本邦ではすでに標準化された技術と理解してよいと

思われる。

薬理的に示される肝動注化学療法の有利性は、このような技術があって初めて成立するものであり、この点は強く認識される必要がある。また、これらの技術の良否は治療の結果にも大きく影響するため、臨床試験の結果を解釈する場合にも、「どのような技術で行われたか」に十分留意する必要がある。

## II. 本邦における治療成績

この項のポイント

- 大腸癌肝転移で奏効率 50~80%, MST 16~26 カ月。胃癌肝転移で奏効率 50~70%, MST 10~15 カ月。
- 全身化学療法との比較試験はなく、肝動注化学療法の扱いを示すエビデンスはない。

### 1. 大腸癌肝転移

本邦では欧米で一般に用いられていた fluorodeoxy uridine (FUdR) が承認されず、また埋め込み型の持続注入ポンプの入手が困難であったため、5-FU を用いた種々の投与方法が検討された。当初は体外式ポンプを用いた持続注入が行われていたが、より簡便に施行可能な大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続肝動注化学療法 (weekly high-dose 5-FU ; WHF 肝動注療法) が Arai らにより開発され<sup>9)</sup>、以後本邦における肝動注化学療法の標準的な投与スケジュールとして用いられている。

その第 II 相試験における治療成績は、32 例において奏効率 75%、生存期間中央値 (MST) 22 カ月〔肝外病変(-)例では 25 カ月〕であった。また、続いて行われた画像上肝外病変のない 30 例を対象とした第 II 相試験では、奏効率 83%、MST 26 カ月であった<sup>10)</sup>。他方、133 例を対象に行われた Japan Hepatic Arterial Infusion Study Group (JHAISG) による多施設共同研究では、奏効率 52%、MST 16.3 カ

月〔肝外病変(-)例では 17.9 カ月〕であった<sup>11)</sup>。しかし、肝動注化学療法を全身化学療法との比較により評価しようとする試験は本邦では行われていない。このため、大腸癌肝転移に対し肝動注化学療法をどの時点で、どのように用いるべきかについてのエビデンスは得られていない。

### 2. 胃癌肝転移

胃癌肝転移を対象とした臨床試験の報告はきわめて少ない。本邦では 5-FU, epirubicin hydrochloride (EPIR), mitomycin C (MMC) の 3 剤を用いた第 II 相試験が報告されており、40 例を対象とした単一施設の試験では、奏効率 72%、MST 15 カ月 (肝外病変なし 17 カ月) が報告され<sup>12)</sup>、また 88 例を対象とする多施設共同研究では、奏効率 55.6%、MST 10.3 カ月 (肝外病変なし 15.9 カ月)<sup>13)</sup> が報告されている。しかし、全身化学療法との比較試験はなく、大腸癌の場合と同様に、胃癌肝転移に対する肝動注化学療法の扱いを示すエビデンスはない。

## III. 肝動注化学療法をめぐるエビデンスとその解釈

この項のポイント

- 施行には適切な技術が必要である。
- 肝転移に対する腫瘍縮小効果は全身化学療法に比べ高い。
- 肝外病変に対する効果はない。
- 肝外病変のない症例に対しても、1st-line 治療とする根拠はない。

### 1. 1st-line 治療としての評価

肝動注化学療法の扱いを 1st-line 治療としての観点から全身化学療法との比較において明らかにしようとする第 III 相試験は、肝外病変のない切除不能大腸癌肝転移を対象に欧米で行わ

表 大腸癌肝転移に対する肝動注(ia)対全身化学療法(iv)の比較試験結果概要

|                             | 報告年  | 症例数<br>(ia/iv) | 薬剤(ia/iv)        | 奏効率(%)<br>(ia/iv) | 生存期間中央値(月)(ia/iv)            |
|-----------------------------|------|----------------|------------------|-------------------|------------------------------|
| City of Hope <sup>14)</sup> | 1985 | 9/6            | FUDR/5-FU        | 55/20(p=0.2)      | 13.8/11.6(NS)                |
| NCCTG <sup>15)</sup>        | 1987 | 39/35          | FUDR/5-FU        | 48/21(p=0.02)     | 12.6/12.5(p=0.53)            |
| MSKCC <sup>16)</sup>        | 1987 | 46/49          | FUDR/FUDR        | 62/20(0.001)      | 17/12(p=0.4)                 |
| NCI <sup>17)</sup>          | 1989 | 32/32          | FUDR/FUDR        | 62/17(p<0.003)    | 17/12(p=0.27)                |
| NCOG <sup>18)</sup>         | 1990 | 67/76          | FUDR/FUDR        | 42/10(p=0.0001)   | 16.7/16.1(NS)                |
| France <sup>19)</sup>       | 1992 | 81/82          | FUDR/5-FU        | 49/49             | 15/11 : 2年生存率 23/13%(p<0.02) |
| UK-HAPT <sup>20)</sup>      | 1994 | 51/49          | FUDR/—(control)  |                   | 405日/226日(p=0.03)            |
| Germany <sup>22)</sup>      | 2000 | 57/57          | FU-LV/FU-LV      |                   | 18.7/17.6(NS)                |
| UK <sup>23)</sup>           | 2000 | 41/43          | FUDR+FU-LV/FU-LV |                   | 390/340日(p=0.79)             |
| UK <sup>24)</sup>           | 2003 | 145/145        | de Gramont       |                   | 14.7/14.8(NS)                |

れた。その他の癌腫では行われていない。1980年代後半よりフッ化ピリミジン系薬剤を用いた全身化学療法との比較試験が7つ行われた(表)<sup>14)~20)</sup>。米国で行われた5つの試験では、肝動注群は奏効率42~62%と全身化学療法群に比べ明らかに良好であったが、MSTは12.6~17カ月で全身化学療法群と有意差は認められなかった。また、仏、英の試験では、前者では2年生存率、後者ではMSTで、肝動注群が有意に良好であったが、対照群に無治療例が含まれていた、前者ではMSTに有意差がなかった、後者では対照群のMSTが7.5カ月と極端に短かったなどの問題があり、総合的には、「肝動注化学療法は全身化学療法との比較において予後延長に寄与しない」と判断された。これら7つの比較試験のメタ・アナリシスにおいても、奏効率では肝動注群が明らかに優れていたが、全身化学療法を受けた対照群の間には、生存期間で明らかな有意差は認められなかった<sup>21)</sup>。

さらに、2000年代に入り3つの報告がなされた。Lorenzらの168例を対象した5-FUとcalcium folinate(leucovorin; LV)の肝動注、FUDRの肝動注、5-FUとLV静注の3群の

比較試験では、MSTは5-FU/LV肝動注群で18.7カ月、FUDR肝動注群で12.7カ月、5-FU/LV静注群で17.6カ月であり、FUDR肝動注群は有意に不良で、5-FU/LV肝動注と5-FU/LV静注とでは差がなかった<sup>22)</sup>。Allen-Mershらも84例を対象としたFUDR肝動注+5-FU/LV静注と5-FU/LV静注との比較試験では、肝動注の併用が予後を改善することはないと報告し<sup>23)</sup>、さらにKerrらは、290例を対象にde Gramontレジメンをベースとする投与法の肝動注と静注との比較試験を行い、MSTは肝動注群14.7カ月、静注群14.8カ月で有意差はないと報告した<sup>24)</sup>。

## 2. 臨床試験結果の解釈

欧米で行われた1980年代後半から現在までの10の比較試験のすべてにおいて、「肝動注化学療法が全身化学療法に比し予後を延長する」という評価は一度も下されていない。これはIaのエビデンスであり、少なくとも「肝動注化学療法を切除不能大腸癌肝転移に対する1st-lineの治療として扱うエビデンスはない」と言える。反面、これらの比較試験は肝動注化学療法の劣性を証明したのではなく、肝動注化

学療法が全身化学療法に比べ「生存期間の点で劣っている」と結論するものではない。

一方、肝転移に対する腫瘍縮小効果に限るならば、肝動注化学療法は全身化学療法に比べ明らかに優れている<sup>21)</sup>。ただし、現在標準的治療となっている infusional 5-FU に irinotecan hydrochloride (CPT-11), oxaliplatin (L-OHP) を加えた全身化学療法は当時より明らかにパワーを増しており、フッ化ピリミジン系薬剤のみを用いた肝動注化学療法が「生存期間の点で劣っていない」可能性は大きくないと考えられる。

他方、欧米におけるこれらの臨床試験については、前述した本邦で標準化されている技術面から見ると以下の3点を指摘することができる。第一点は、肝動注のためのカテーテル留置がすべて全身麻酔下の開腹術により行われている点、第二点は、薬剤分布の評価がまったく行われていない点、第三点は肝動注化学療法の実行性が低い点である。たとえば、Kerr らの試験<sup>24)</sup>では、肝動注群の患者の37%がカテーテル留置不能や開腹術後の全身状態悪化で肝動注が開始されておらず、さらに29%では予定されていた2週間ごと6コースの治療がカテーテルトラブルのため中央値で2コースしか施行できずに静注治療に変更されている。また、カテーテル留置後の薬剤分布についての評価も行われていない。すなわち、欧米の試験における技術は本邦の状況とは大きく乖離しているといえる。

逆に、欧米<sup>25)</sup>と本邦の試験<sup>9)~13)</sup>の結果で共通しているのは、肝外病変の進展が予後を規定しているという点である。注入薬剤の全身循環への流出があるとはいえ、肝動注化学療法はあくまで肝に対する局所療法であり、「肝外病変を制御しえない」という点で肝動注化学療法に明らかな限界のあることが確認されている。

### 3. 現時点における肝動注化学療法の認識

以上より、消化器癌肝転移に対する肝動注化学療法は現時点で以下のように総括される。

- 1) 施行には適切な技術が必要である。
- 2) 肝転移に対する腫瘍縮小効果は全身化学療法に比べ高い。
- 3) 肝外病変に対する効果はない。
- 4) 肝外病変のない症例に対しても、1st-line 治療とする根拠はない。

## IV. 肝動注化学療法の扱い

この項のポイント

- 全身化学療法で対処困難な場合は許容される。
- 肝転移が切迫している場合、主たる病巣の場合は許容される可能性があるが、十分なI.C.が必要。

臨床試験で得られたエビデンスに基づくかぎり、消化器癌肝転移症例に対し肝動注化学療法の採用が許容される状況はかなり限られている。しかし、臨床現場で常に臨床試験の結果をそのまま外挿できるわけでもない。そこで、上述した肝動注化学療法の認識に基づき、肝動注化学療法の扱いに関わる具体的な状況を列挙する。

### 1. 肝転移が予後規定因子で、かつ全身化学療法が無効の場合

肝動注化学療法の採用がもっとも正当化されるのがこの状況である。ただし、「全身化学療法が無効」と判断するためには、少なくとも大腸癌の場合には本邦で可能な5-FU系薬剤ならびにCPT-11による治療が前提とされるべきである。また、胃癌の場合にも5-FU系薬剤、cisplatin (CDDP), CPT-11, Taxan系薬剤など、現時点で標準的治療に近いと考えられる治療が前提とされるべきである。なお、「無効」でなくとも、肝転移機能低下、骨髄抑制などにより標準的全身化学療法の施行が「困



難」な場合も同様と考えられる。また、このような状況下においては、肝外病変の有無は肝動注化学療法の採用に影響しない。

## 2. 肝転移が切迫した予後規定因子の場合

前述のごとく、肝外病変がなく肝転移のみの場合であっても、肝動注化学療法を1st-line治療とするエビデンスはない。反面、肝転移の程度が重度で、切迫した予後規定因子となっている症例のみを対象とした臨床試験があるわけでもない。このため、「肝転移に対する腫瘍縮小効果が全身化学療法に比べ高い」ことを根拠に、このような症例に肝動注化学療法を1st-line治療として行うことは許容される可能性がある。ただし、肝転移に対する腫瘍縮小効果が低いとはいえ、全身化学療法によっても肝転移が制御できる可能性はあるわけであり、エビデンスのない選択としての十分な説明と同意のうえで行うべきである。なお、この場合にも、肝外病変の有無は判断に影響しない。

## 3. 肝外病変の有無を問わず肝転移が主たる病巣の場合

肝転移が主たる病巣の症例に対し、肝転移ならびに肝外病変をともに制御しようとする観点から全身化学療法との併用で肝動注化学療法を行うことは許容される可能性がある。ただし、実際的な投与方法やその安全性、効果は確認されていない。このため、あくまで臨床試験、あるいはこれに準ずる試験的な治療として、十分な説明と同意の下に行われるべきである。

## 4. 肝転移が予後規定因子あるいは主たる病巣でない場合

肝転移に対する局所療法を支持する根拠は皆無であり、肝動注化学療法の適応とはならない。

## V. 実臨床において考慮すべき事項

この項のポイント

- 臨床現場では、確かな技術、画像診断の不確実性の認識、予後規定因子・肝転移の重症度の判断に注意を払うべきである。

実際の臨床現場で肝動注化学療法の適応を判断するうえでは、以下の点に注意を払うべきである。

### 1. 適切な技術で施行できるか否か

肝動注化学療法の技術は本邦ではほぼ標準化されているが、未だすべての施設で均質に行える状況ではない。よって、単なる病態としての適応だけでなく、当該施設にこれを行う技術があるか否かを慎重に見極める必要がある。この場合、カテーテル留置手技だけではなく、治療開始後の薬剤分布評価の体制が備わっているかも重要である。

### 2. 画像診断の不確実性

肝外病変の評価は通常画像診断で行われるが、部位ならびに活用する画像診断法によりその精度は著しく異なる。検出不可能な病変が存在している可能性があるという画像診断法の不確実性は常に認識されるべきである<sup>26)</sup>。

### 3. 予後規定因子、肝転移重症度についての判断

肝動注化学療法の適応判断には重要な規準であるが、ともに明確な判断規準がなく、また、これらを考慮した臨床試験もない。このため、現時点では経験的な判断に頼らざるをえないが、くれぐれも独善的な判断に陥らぬよう、協議して判断する姿勢が必要と思われる。

## おわりに

近年の消化器癌に対する全身的薬物療法の進歩には目を見張るものがある。しかし、乳癌、肺癌などの癌腫ではすでに種々の病態や進展形式に合わせた治療法が検討されているのと比べれば、消化器癌では未だ対象全体を「転移再発」といったまとめ方で捉え、標準的治療が確立、あるいは確立されつつあるにすぎない。すなわち、「肝転移」という特殊な病態についての治療法を論じる以前の段階であり、この特殊な病態に対する治療法である肝動注化学療法について結論するのは、時期尚早なのかもしれない。

「古い治療法」である肝動注化学療法の評価が時期尚早というのは奇異な印象を受けるかもしれないが、あくまでこの治療法は「薬剤の特殊な投与方法」である。全身的薬物療法の進歩により肝転移を特別扱いする必要のない状況が実現すればなんらこの治療に固執する必要はないが、逆に、全身的薬物療法が進歩した後にも肝転移が問題として残るようであれば、そこで改めてこの「薬剤の特殊な投与方法」を検討すればよいのではないと思われる。よって、肝動注化学療法は現時点では基本的にきわめて控えめに、眼前の肝転移症例に対し、ほかに適切な治療法がない場合の最終兵器の一つとして位置づけておくのが妥当であろう。

## 文献

- 1) Collins, J. : Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J. Clin. Oncol.* 2 ; 498-504, 1984
- 2) Arai, Y., Inaba, Y. and Takeuchi, Y. : Interventional techniques for hepatic arterial infusion chemotherapy. Wilfrido, R., Castaneda-Zuniga(eds.) : *Interventional Radiology*. Williams & Wilkins Pub., Baltimore, 192-205, 1997
- 3) Tanaka, T., Arai, Y., Inaba, Y., et al. : Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 14 ; 63-68, 2003
- 4) Seki, H., Kimura, M., Kamura, T., et al. : Hepatic perfusion abnormalities during treatment with hepatic arterial infusion chemotherapy : value of CT arteriography using an implantable port system. *Comput. Assist. Tomogr.* 20 ; 343-348, 1996
- 5) Seki, H., Kimura, M., Yoshimura, N., et al. : Development of extrahepatic arterial blood supply to the liver during hepatic arterial infusion chemotherapy. *Eur. Radiol.* 8 ; 1613-1618, 1998
- 6) Takeuchi, Y., Arai, Y., Inaba, Y., et al. : Extrahepatic arterial supply to the liver : observation with a unified CT and angiography system during temporary balloon occlusion of the proper hepatic artery. *Radiology* 209 ; 121-128, 1998
- 7) Yamagami, T., Iida, S., Kato, T., et al. : Using n-butyl cyanoacrylate and the fixed-catheter-tip technique in percutaneous implantation of a port-catheter system in patients undergoing repeated hepatic arterial chemotherapy. *AJR Am. J. Roentgenol.* 179 ; 1611-1617, 2002
- 8) Seki, H., Kimura, M., Yoshimura, N., et al. : Hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement with an implantable port : assessment of factors affecting patency of the hepatic artery. *Clin. Radiol.* 54 ; 221-227, 1999
- 9) Arai, Y., Inaba, Y., Takeuchi, Y., et al. : Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5-FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 40 ; 526-530, 1997
- 10) Arai, Y., Inaba, Y., Matsueda, K., et al. : Weekly 5 hour hepatic arterial infusion of high dose 5-FU for unresectable liver metastases from colorectal cancer in patients without extra-hepatic lesions. *Proc. ASCO* 17 ; 285 a, 1998