

後のQOL調査結果の評価は70例という限られた症例数で行い、また再発骨折を除外したために選択的バイアスがかかった可能性もある。今後は大規模調査による検討が必要と考える。

まとめ

骨粗鬆症性圧迫骨折に対するPVPは安全に施行でき、またPVP前と比較してPVP後の値は有意に改善した。また時間の経過とともにPVPによるQOL改善が大きくなるという結果を得て、除痛やQOL改善に寄与することが分かった。

【文献】

- 1) Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al : Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 11 : 556-561, 2000.
- 2) Takizawa K, Yoshimatsu M, Nakajima Y, et al : Development of a new support method for transpedicular punctures of the vertebral body. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30 : 757-760, 2007.
- 3) Sakaino S, Takizawa K, Yoshimatsu M, et al : Percutaneous vertebroplasty performed by the isocenter puncture method. *Radiation Medicine* 26 : 70-75, 2008.
- 4) Bite S, Green J, Hsiao A, et al : Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 51 : 1037-1044, 1998.
- 5) Ware JE, Kosinski M, Wada S, et al : Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 51 : 1045-1053, 1998.
- 6) Suzukamo Y, Fukuhara S : Manual of SF-36v2 Japanese version. Institute for Health Outcomes & Process Evaluation Research, Tokyo, 2004.
- 7) 紺野慎一, 鈴嶋よしみ, 福原俊一, 他 : Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ) 日本語版の作成と文化的適合. *整形外科* 54 : 958-963, 2003.
- 8) Roland M, Morris R : A study of the natural history of back pain. Part 1 : development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine* 8 : 141-144, 1983.
- 9) Suzukamo Y, Fukuhara S, Kikuchi S, et al : Validation of the Japanese Version of the Roland-Morris Disability Questionnaire. *J Orthop Sci* 8 : 543-548, 2003.
- 10) Fujiwara A, Kobayashi N, Saiki K, et al : Association of the Japanese Orthopaedic Association score with the Oswestry Disability Index, Roland-Morris Disability Questionnaire, and Short-Form 36. *Spine* 28 : 1601-1607, 2003.
- 11) Nakamura M, Miyamoto K, Shimizu K : Validation of the Japanese version of the Roland-Morris Disability Questionnaire for Japanese patients with lumbar spinal diseases. *Spine* 28 : 2414-2418, 2003.
- 12) 福原俊一 : RDQ (Roland-Morris Disability Questionnaire) 日本語版マニュアル, 医療文化社, 東京, 2004.
- 13) Ross PD, Fujiwara S, Huang C, et al : Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol* : 1171-1177, 1995.
- 14) 福田文雄, 大塚弘剛, 益本真太郎, 他 : 治療開始時期の違いによる骨粗鬆症性椎体骨折の予後-疼痛・椎体変形・偽関節の推移. *別冊整形外科* 50 : 117-119, 2006.
- 15) Hashidate H, Kamimura M, Nakagawa H, et al : Pseudoarthrosis of vertebral fracture : radiographic and characteristic clinical features and natural history. *J Orthop Sci* 11 : 28-33, 2006.
- 16) 種市 洋, 金田清志, 小熊忠教, 他 : 骨粗鬆症性椎体圧潰 (偽関節) 発生のリスクファクター解析. *臨整外* 37 : 437-442, 2002.
- 17) Wu CT, Lee SC, Lee ST, et al : Classification of symptomatic osteoporotic compression fractures of the thoracic and lumbar spine. *J Clin Neurosci* 13 : 31-38, 2006.
- 18) Heggeness MH : Spine fracture with neurological deficit in osteoporosis. *Osteoporos Int* 3 : 215-221, 1993.
- 19) Gill T, Feinstein AR : A critical appraisal of the quality-of-life measurements. *JAMA* 272 : 619-626, 1994.
- 20) Diamond TH, Bryant C, Browne L, et al : Clinical outcomes after acute osteoporotic vertebral fractures : a 2-year non-randomised trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Med J Aust* 184 : 113-117, 2006.
- 21) Zoarski GH, Snow P, Oran WJ, et al : Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fractures : Quantitative prospective evaluation of long-term outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 13 : 139-148, 2002.
- 22) Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, et al : Improvement in respiratory function by percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiol* 49 : 638-643, 2008.
- 23) Trout AT, Kallmes DF, Gray LA, et al : Evaluation of Vertebroplasty with a Validated Outcome Measure : The Roland-Morris Disability Questionnaire. *Am J Neuroradiol* 26 : 2652-2657, 2005.
- 24) 田中 清 : QOLからみた骨粗鬆症の疾患特性. *Osteoporosis Japan* 13 : 911-914, 2005.
- 25) Huskisson EC : Measurement of pain. *Lancet* 2 : 1128-1131, 1974.
- 26) Nussbaum DA, Gailloud P, Murphy K : A review of complications associated with vertebroplasty and kyphoplasty as reported to the Food and Drug Administration medical device related web site. *J Vasc Interv Radiol* 15 : 1185-1192, 2004.
- 27) FDA Public Health Web Notification : Update May 7, 2004, Complications Related to the Use of Bone Cement and Bone Void Fillers in Treating Compression Fractures of the Spine. <http://www.fda.gov/cdrh/safety/bonecement.html>

特集

転移性骨腫瘍の基礎と臨床

骨転移に対する IVR 治療

—経皮的骨形成術や経皮的ラジオ波焼灼術を中心に—

小林 健*1

Interventional Radiological Therapy for Bone Metastasis: Kobayashi T*1 (*1Department of Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital)

The main purpose of therapy for bone metastasis is a pain relief. Hitherto, NSAIDs and opioids have been the mainstays of pharmacological therapy, with radiotherapy administered if unresponsive to these agents. Recently, two therapeutic options against bone pain are developing in interventional radiology field. One is a percutaneous cementoplasty, another is a percutaneous radiofrequency ablation therapy (RFA). Although both mechanisms are different, both clinical benefits are same at the points of providing a rapid pain-relieving effect and treated safely by interventional radiologist. I introduce these new therapeutic modalities and mention the current status of these.

Key word: Percutaneous vertebroplasty, Percutaneous cementoplasty, Percutaneous radiofrequency ablation, Bone metastasis, Interventional radiology

Jpn J Cancer Clin 54(8): 663~668, 2008

はじめに

悪性腫瘍の骨転移はさまざまな悪性腫瘍で生じ、骨転移による疼痛や病的骨折は予後の制限があるがん患者にとって日常生活を著しく制限させるものである。そのため早期に疼痛を緩和することが望まれる。一般的に骨転移の疼痛緩和には腫瘍によってはホルモン治療や化学療法が、最近ではビフォスフォネート製剤が奏効すると言われているが、治療抵抗性のものも多く対症療法の主流はオピオイドやNSAIDsを中心とした薬物療法であり、薬物療法に抵抗する場合には放射線治療が用いられているのが現状である¹⁾。状況が許せば手術療法が選択されるが、多くは進行した原発巣を抱えており適応となる症例は決して多くはな

い。

従来骨転移の疼痛緩和に標準治療として用いられている放射線治療はきわめて低侵襲に治療が施行できる利点がある。しかし、疼痛緩和までに2~6週間程度の時間がかかること、疼痛の完全寛解率が18~61%と決して高くはないこと^{2~4)}、再発部位には追加治療が難しいことから、新しい即効性のある確実性の高い疼痛緩和療法が望まれていた。

IVR手技を用いた疼痛緩和治療としては従来から肝細胞癌や甲状腺癌などの多血性転移に対して血管塞栓術が行われていたが、最近、種々の治療用の穿刺針を経皮的に病変に穿刺して行う治療法が発展、普及しつつある。中でも、椎体転移に対する経皮的骨形成術や腫瘍形成型の骨転移に対する経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)がその治療効果の即効性の点から注目を浴びている。

本稿ではこれらの新しいIVR手技を利用した骨転移に対する疼痛緩和治療を紹介し、その適

*1 石川県立中央病院放射線科診療部長

応、治療効果、合併症、保険診療への現状について述べる。

1. 経皮的骨形成術

悪性腫瘍の骨転移により生じる疼痛緩和、骨の強度増強のため、経皮的に骨セメントを注入する治療法を経皮的骨形成術と呼ぶ。本治療法は1984年にフランスで最初の臨床経験がなされ⁵⁾、1990年代後半になって欧州や米国で盛んに行われるようになった⁶⁾。日本では1997年から治療経験が報告され^{7,8)}徐々に普及してきている。本治療は加重領域に骨転移が生じた場合に有効な治療となるものであり、主な治療対象が椎体(胸椎や腰椎)や仙骨となるため、経皮的椎体形成術(percutaneous vertebroplasty; PVP)や経皮的骨盤形成術(percutaneous sacroplasty)とも呼ばれている。

1) 治療の概念

悪性腫瘍の骨転移による疼痛の機序は必ずしも解明されていないが、主な機序として転移腫瘍や腫瘍が産生する各種サイトカインにより骨の脆弱性が亢進し、些細な加重変動や体位変換で微細な骨折が罹患骨内で繰り返されることが主要な機序として考えられている⁹⁾。そこで、罹患骨に経皮的にアクリル性骨セメント製剤(PMMA)を局所麻酔下に注入すればPMMAによる骨強度の補強により、微細な骨折が予防され疼痛が緩和されることが期待される。また、PMMAは硬化する際に70度前後の発熱を一過性に生じるため発熱による抗腫瘍効果や疼痛伝達機序の障害が期待され、また、PMMAが持つ局所の化学毒性も同様な機序を示すと考えられる。本治療ではこれらが相乗的に働いて骨転移痛を緩和すると考えられている。

2) 適応と禁忌

椎体など加重がかかる骨における悪性腫瘍の転移が原因で強い疼痛や椎体不安定性からの神経障害を主訴としている症例が適応となる。ただし、急性期の感染症例、出血傾向症例、重篤な心疾患症例、椎体後面が破壊され脊柱管狭窄を呈している症例は禁忌とされている。治療部位の決定には

画像診断が重要な役割を果たす。画像診断では罹患部のX線写真やCTを基本とするが、腫瘍と脊柱管の関係を見る上ではMRIのT1強調像や脂肪抑制T2強調像が有用であり、可能な限り術前に撮影することが好ましい。

本治療の適応最終決定は本治療を熟知したIVR治療医とともに関係各診療科(整形外科、麻酔科、主治医)の合議で決定することが大切で、新しい治療である点をふまえて患者への十分な説明と同意の上治療を施行するようしなければならない。

3) 治療手技

治療には精度の高いX線透視装置やCT、CT透視装置が用いられる。CTと透視を組み合わせて使用される場合も多い。それぞれ利点と欠点があるが、治療に使用する針や骨セメントがよく見える精度の高い装置を用いることが大切で、施設状況により使用できる最適な装置を用いればよい。患者は機器の寝台に腹臥位になり、局所麻酔下に施行される。骨セメント注入には11~14Gの骨生検針が使用される。穿刺経路としては経椎弓経路が推奨されている。X線透視下またはCT透視下に骨生検針を刺入していくのであるが、この際誘導画像の画面を慎重に観察しながら針を進めることで脊柱管内への誤穿刺や椎体を貫く穿刺が行われないように十分に注意する。

注入可能な状態となった時点で骨セメント製剤を調整する。PMMAは粉末と液体で別々に分かれており、これを混和することで注入可能なペースト状になるが、このペースト状の状態が持続する時間は温度に依存する。ある程度の作業時間を確保するためには低温で保管したものを使用しなければならない。調合されたPMMAは手動的または専用注入器で椎体に注入する。この際、セメントが椎体以外に漏出しないか、最大限の注意を払うことが肝要である。可能な限り複数の術者で確認することが好ましい。骨外への漏出は決してまればならないが、脊柱管内への漏出や静脈内への漏出は脊髄損傷や肺梗塞といった重篤な合併症を引き起こすため発見した場合には即座に注入を中止する。通常、CT透視を用いた場合にはPMMAはよく視認できるが、X線透視ではその

ままでは視認性が悪く滅菌バリウムを30%程度まで混和することが推奨されている。PMMA注量と治療効果には関連が乏しいとされており過量の注入をさけることが合併症を低く抑えるコツと言われている⁶⁾。

4) 治療成績と合併症

これまでに報告された欧米からの報告では、椎体転移や骨盤骨転移で治療成績が報告されている。いずれも症例数が少ない retrospective な結果であるが60~80%台の有効率が報告されている^{10~12)}。また、国内でも80例126椎体の治療経験から67%の著効率、28%の有効率(併せて95%の奏効率)が報告されている¹³⁾(図1)。いずれの報告でも治療後1~3日で疼痛緩和が得られるとされており即効性が高く治療部の疼痛再発率も低い。疼痛の治療に伴う合併症としてはセメント製剤の骨外漏出にともなう肺塞栓症や脊髄障害など重篤な合併症が報告されているが、致命的な合併症の頻度は1%以下と報告されている。椎体周囲や椎間板へのセメント漏出についてはしばしば経験されるが、症状の出現につながることはほとんどない。治療適応の遵守と治療時にセメント製剤の漏出に最大限の注意を払うことで重篤な合併症はほとんど回避されると期待できる。

5) 保険治療への現状

これまで本治療を検討した prospective study はなく、報告は retrospective なもののみでありそのエビデンスレベルは低いといわざるを得なかった。そこで、われわれは安全性と有効性を prospective に検討するため、2003年より日本IVR放射線腫瘍研究グループ(JIVROSG)にて前向き多施設共同研究(JIVROSG0202-PVP I/II)を行った。2006年に成績が開示された¹⁴⁾が、これによると治療効果は、著効61%、有効9%で合わせた有効率は70%(95%信頼区間54~83%)であった。治療効果出現は中央値1日、平均2.4日と即効性が証明された(図2)。安全性の点では手技との関連性のあるものとして、抜針時の止血可能な出血1例、手技との関連性が否定できない有害事象が1例(grade 2)報告されたのみであった。

この結果や複数の施設で高度先進医療として行

われた治療結果を基に、厚生労働省では悪性腫瘍に対する経皮的骨形成術を早期導入が必要な診療技術と認定し、近々、治療施設が限定される可能性があるが保険収載になることが見込まれている。

2. 骨転移に対する経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)

RFAは目的とする組織内に経皮的に電極針を穿刺し、その電極針の先端で誘電加温による熱を発生させて目的組織を凝固壊死させる治療法である。本法の肝腫瘍への臨床応用はすでに開始され良好な治療成績が報告されている。骨病変への応用としては類骨腫に対する治療法として注目を集めている¹⁵⁾が、骨転移の疼痛緩和に対しても有効であるという報告が散見されている¹⁶⁾。

1) 治療の概念

骨転移の疼痛の機序として腫瘍による機械的な圧迫や腫瘍が産生する痛み刺激物質が関与していると考えられており、腫瘍自体をRFAにて凝固壊死させることで腫瘍の増大を抑制し痛み刺激物質の産生が低下し疼痛が緩和されることが主因であると考えられている。それ以外にも温熱による疼痛伝達経路の破壊も疼痛緩和に寄与していると考えられる。本治療は骨転移なかでも腫瘍を形成する骨転移の疼痛緩和治療法として期待されている。

2) 適応と禁忌

骨転移の中でも肩甲骨や肋骨、腸骨、長管骨の骨転移や椎体への転移でも転移が腫瘍を形成している場合には適応となる。RFAによる温度伝達について、骨は他の組織より熱伝導が高いため周囲臓器の熱傷には注意が必要であり、隣接して温熱に弱い重要臓器がある場合には禁忌である。また、ペースメーカー使用者も禁忌となる。使用するRFA機器は15~17Gと比較的太いRFA針を使用するため、補正しがたい出血傾向がある場合にも施行できない。

3) 治療手技

治療には病変と針が視認可能となる画像誘導装置を用いて行う。骨病変に対して施行する場合に

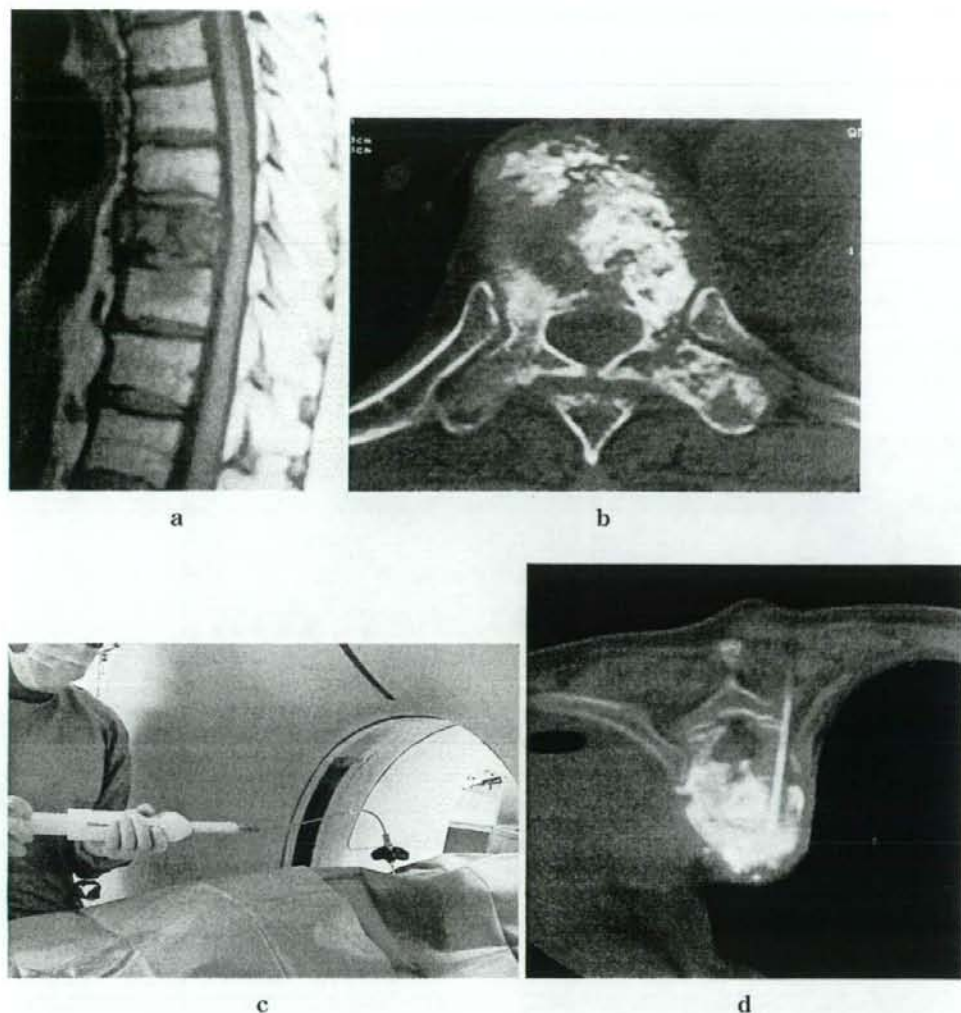


図1

- a: MRI T1 強調像矢状断像。70歳，女性。肺腺癌術後，胸椎に骨転移を認める。疼痛の程度はVAS値で8/10であり強い疼痛のため歩行ができなかった。
- b: 骨セメント注入針を刺入した時点のCT画像。CT透視下にてPVP施行した。患者の最も安定する体位で腹臥位に近い状態でCT透視のもとで経椎弓的に13Gの骨セメント注入針を椎体中央まで進めた。
- c: CT透視下に骨セメントを注入。Osteojectという骨セメント専用注入器を用いてCT透視で寝台を動かしながら骨セメントの漏出に留意しつつ骨セメントを4ml注入した。
- d: 4mlの骨セメントが注入された時点のCT画像。骨セメントは椎体に均一に分布している。骨外セメント漏出は認めない。治療翌日には改善傾向が出現し3日後には消失し歩行も可能となった。

は一般的にはX線透視やCT, CT透視を組み合わせる用いられることが多いが，腫瘍が超音波で観察できる場合には超音波ガイド下でも施行可能である。

治療には単針型と展開型のRFA針がある。それぞれに利点と欠点があり，病変の大きさ，治療

部位，腫瘍の状態，周囲重要臓器との関係で選択する。

局所麻酔下に針が目的の部位に達した時点で，通電を開始して焼灼を開始する。焼灼には5～12分程度かかるが，適正加温が得られた場合や針周囲の熱伝導性が一定の値に達した時点で手技を終

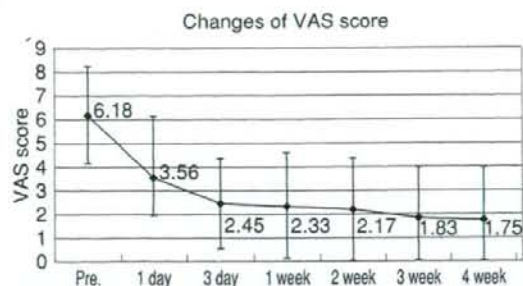


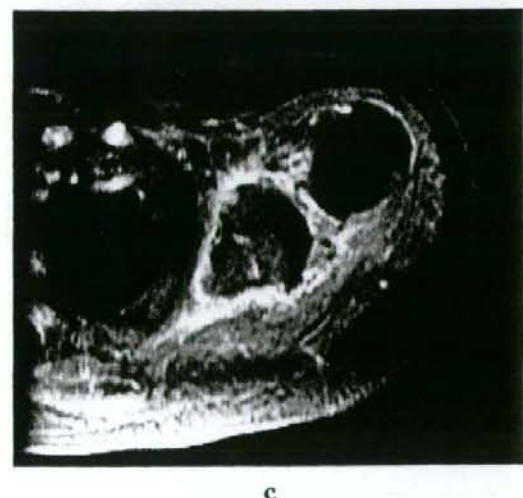
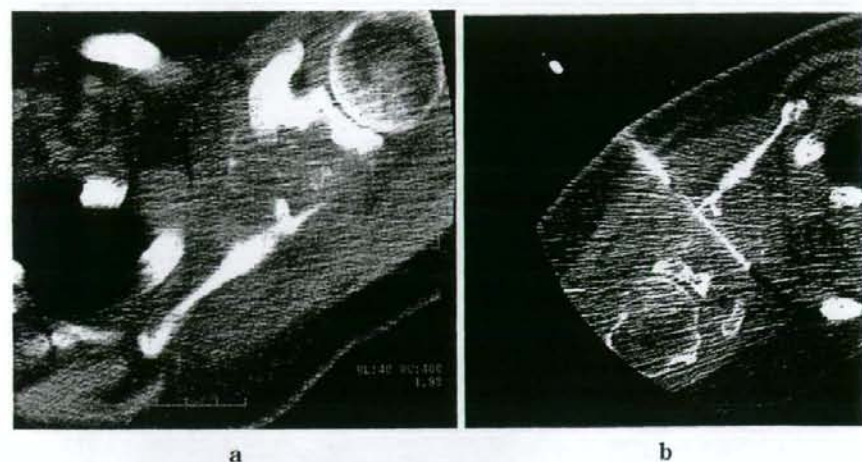
図2 経皮的椎体形成術治療前後での疼痛 (VAS 値) の変化

了し、穿刺経路にも焼灼を加えて抜針する。腫瘍が大きく複数回の焼灼を必要とする場合もある。

疼痛緩和が目的で周囲に熱傷による障害が危惧される臓器がある場合には腫瘍内に焼灼範囲を限定しても治療効果は得られると言われている。

4) 治療成績と合併症

欧米からの比較的まとまった報告¹⁶⁾によれば、治療された43例中、41例(95%)に何らかの臨床的に有効な疼痛の緩和が得られたとされている。報告によれば合併症は、皮膚の熱傷、仙骨



【RFA 前後の VAS SCORE の経過】



図3

- a: 治療前, 左肩甲骨 CT. 53 歳, 女性, 肺癌. CT では左肩甲骨の骨破壊を伴う 5 cm 大の腫瘍形成 (矢印) を認めた.
- b: RFA 針刺入後の CT. 単針型の CoolTip 針 (矢印) を用いて CT ガイド下に腫瘍中心部を穿刺して, 2 穿刺位置を変えて各 2 回の合計 4 回の RFA を行った.
- c: 治療後の造影 MRI. 腫瘍の中心部は造影されなくなり (矢印), 凝固壊死に陥っている.
- d: 患者の治療前後の疼痛 (VAS 値) の変化. 治療直後より疼痛の改善を認め 1 週間でほとんど疼痛がなくなり, 1 カ月後には消失した.

病変での腸管や膀胱への一過性障害、治療部の骨折が各1例に認められたのみであった。われわれも肩甲骨の転移による強い疼痛を訴えていた患者で施行した症例で、治療後、7日目に疼痛がほとんど消失した症例を経験している(図3)。

5) 保険診療への現状

現在、骨転移の疼痛緩和に対するRFA治療については厚生労働省は臨床使用試験を行って、本治療の安全性と有効性を検討する予定となっている。この結果によっては本治療も保険診療として認可される可能性がある。

最後に

今回、骨転移の疼痛緩和に対する新しいIVR治療である経皮的骨形成術とRFA治療を紹介した。これまで薬物療法にて制御の難しかった骨転移疼痛に対しては放射線治療以外に有効な治療法がなく、より即効性があり確実性の高い治療法の出現が望まれていた。これらの新しいIVR治療にはいずれも高い治療効果と安全性が認められてきており、即効性の点からは放射線治療に取って代わる可能性もある有望な骨転移治療といえるであろう。

文 献

- 1) Mercadante S, Fulfaro F: Management of painful bone metastases. *Curr Opin Oncology* 19: 308-314, 2007
- 2) Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al: Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97: 798-804, 2005
- 3) Tong D, Gillick L, Hendrickson FR, et al: The palliation symptomatic osseous metastases; final results of the study by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 50: 893-899, 1982
- 4) Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al:

The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases; a global analysis of the Dutch bone metastasis study. *Radiation Oncol* 52: 101-109, 1999

- 5) Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al: Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 33: 166-168, 1987
- 6) Cotton A, Boutry N, Cortet B, et al: Percutaneous vertebroplasty; state of art. *Radiographics* 18: 11-323, 1998
- 7) 馬場康貴, 大久保幸一, 濱田健司・他: 転移性溶骨性骨腫瘍に対する経皮的椎体形成術(経皮的骨セメント局注療法)の1経験例. *日医放会誌* 57: 880-882, 1997
- 8) 小林 健, 高仲 強, 松井 修・他: CT透視を用いた経皮的椎体形成術の有用性. *IVR会誌* 14: 343-348, 1999
- 9) 表 圭一: 骨がん疼痛モデルとそれにもとづく新たな知見. *緩和医療学* 7: 351-358, 2005
- 10) Li AF, Li KC, Chang FY, et al: Preliminary report of transpedicle augments vertebroplasty in painful vertebral tumors. *Spine* 31: E805-812, 2006
- 11) Murphy KJ, Deramond H: Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. *Neuroimaging Clin N Am* 10: 535-545, 2000
- 12) Jensen ME, Kallmes DE: Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J* 8: 194-206, 2002
- 13) 小林 健: CT透視法を利用した骨転移に対する経皮的椎体形成術. *IVR会誌* 21: 197-200, 2006
- 14) Arai Y, Kobayashi T, Takeuchi Y, et al: Phase I/II study of percutaneous vertebroplasty (PVP) for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF) JIVROSG-0202. *ASCO* 25: 522s, 2007
- 15) Barei DP, Moreau G, Scarborough MT, et al: Percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 373: 115-124, 2000
- 16) Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al: Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone; a multicenter study. *J Clin Oncol* 22: 300-306, 2004

整形外科領域のIVR

2. 椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術

金沢大学医学部 放射線科, 石川県立中央病院 放射線科¹⁾, 金沢大学医学部 整形外科²⁾, 同麻酔科蘇生科³⁾
香田 渉, 小林 健¹⁾, 高仲 強, 松井 修, 川原範夫²⁾
村上英樹²⁾, 出村 諭²⁾, 山田圭輔³⁾, 武川治水³⁾

Department of Radiology and Orthopaedic Surgery¹⁾, Anesthesiology and Intensive Care Medicine²⁾,
Kanazawa University School of Medicine

Wataru Koda, Tsuyoshi Takanaka, Osamu Matsui, Norio Kawahara¹⁾
Hideki Murakami¹⁾, Satoru Demura¹⁾, Keisuke Yamada²⁾, Chisui Mukawa³⁾
Department of Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital
Takeshi Kobayashi

Abstract

Percutaneous Vertebroplasty for Painful Spinal Tumors

Percutaneous vertebroplasty is a minimally invasive, therapeutic procedure for painful spinal tumors. This technique involves percutaneous injection of bone cement, most commonly polymethylmethacrylate (PMMA), into affected vertebral bodies under radiological guidance from CT scanning or fluoroscopy and provides marked and rapid pain relief in a high percentage of patients with vertebral column neoplasms. While the overall risk is relatively low, potential complications include damage to nerve roots or the spinal cord, with radiculopathy or paralysis, leakage of material into the epidural or paravertebral spaces and passage of material into the venous system with embolization to the pulmonary vasculature. Appropriate patient selection for percutaneous vertebroplasty and continuous monitoring of blood pressure and oxygen saturation during this procedure are essential for effectiveness and safety. We described the practical aspects of percutaneous vertebroplasty for spinal tumors, such as its indications, techniques, especially under CT-fluoroscopic guidance, and effects.

はじめに

脊椎は転移性骨腫瘍の好発部位として知られている。これは骨を脆弱化し、しばしば病的骨折を引き起こす。特に荷重の影響を受けやすい胸腰椎では骨性疼痛が強く体動時の痛みは激烈である。こうした疼痛は麻薬性鎮痛薬を用いても十分な除痛が得られないことも多く、患者の日常生活を制限する原因となっている。したがって、このような腫瘍に起因する骨性疼痛を軽減することは、進行癌患者のQOLを向上する上で極めて重要な課題といえる。

経皮的椎体形成術(percutaneous vertebroplasty: PVP)はこうした患者に対する非常に有効な治療オプションの一つといえるが、その施行にあたっては適応

を十分に吟味し適切な治療対象を選択することも重要である。

本総説では、椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の適応、手技、臨床成績などについて概説するとともに、椎体腫瘍の治療における本治療法の位置付けを明らかにするため、椎体腫瘍に対する外科的治療戦略についても簡単に述べる。

経皮的椎体形成術の歴史

経皮的椎体形成術は、1984年にフランスで最初に臨床応用された¹⁾。これは血管腫に対して施行されたものであるが、以後、転移性骨腫瘍をはじめとする有痛性悪性腫瘍にも応用されるようになり、1990年代になって欧米を中心に普及した。本邦でも1997年に馬場ら²⁾により、肺癌の腰椎転移に対する治療が初めて報告された。金沢大学医学部附属病院でも1997年より本治療の臨床応用を開始し、CT透視を利用した方法を積極的にいき、その優れた除痛効果を確認している³⁾。

Key words

- Percutaneous vertebroplasty (PVP)
- Spinal tumor
- CT fluoroscopic guidance
- Pain relief

椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の除痛機序

本治療法の除痛機序については、骨セメントの注入により骨の安定性が增強することがあげられる⁴⁾が、骨セメントの注入量と除痛効果には相関がないことも報告されており^{4,5)}、単一の機序によるものではないと考えられている。骨セメントの重合熱や化学毒性による腫瘍効果や発痛物質の抑制効果などの可能性も示唆されているが明らかではない⁶⁾。

なお、椎体形成術は骨性疼痛には有効だが、腫瘍が神経根や馬尾を直接圧迫することによって生じる神経障害性疼痛には無効である⁷⁾ことは認識しておく必要がある。

椎体腫瘍に対する外科的治療戦略と成績

以前の椎体腫瘍に対する搔掻などの手術は不完全切除や局所再発の頻度が高かったが、脊椎全摘術では局所再発が少なく良好な結果が報告されている。金沢大学医学部附属病院整形外科では腫瘍脊椎骨全摘術 (total en bloc spondylectomy: TES) を行っており、これは当院整形外科で開発された腫瘍脊椎骨全体を一塊で切除する画期的な方法⁸⁾で非常に良好な治療成績をおさめている。

転移性椎体腫瘍に対して当院整形外科では予後のスコア化に基づいた外科戦略を策定しており、臨床的にも非常にわかりやすいガイドラインとなっている (Fig.1)。ECOG performance status testで3以下もしくは

はKarnofsky performance scaleで30%以上の患者を対象とし、スコア法は予後に最も影響を与えようと考えられる3つの因子、すなわち(1)原発腫瘍の悪性度、(2)他臓器転移、(3)骨転移より構成され、2~10点の予後スコアを求める。このスコアと予後に基づいて患者の治療目標を設定し、それに沿って腫瘍の広がりなどから最も適切かつ実効可能な手術法を選択している⁹⁾。

予後スコアが2~4点と低いものに対して行ったTESでは、2年生存率66.6%、5年生存率46.6%という非常に良好な結果が得られているほか⁸⁾、TESを施行したもののうち95%では局所再発がみられず、再発したものでも再発までには平均22.1ヵ月を要している。術後の神経障害はほぼ皆無であり、術前に麻痺がみられた32例中23例で症状の改善を認めている。また、手術治療では骨性疼痛のみならず神経障害性疼痛も改善させることができる点も重要である。

椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の現時点での適応

経皮的椎体形成術による抗腫瘍効果については不明確、不確実であり、腫瘍増大に伴う将来的な圧迫骨折や脊髄神経障害の可能性が懸念される。前項で述べたように椎体腫瘍に対する外科手術の成績は良好であるため、特に長期の生命予後が期待される症例では、まず外科治療について検討する必要がある。当院では前述の治療戦略に基づき、6ヵ月以上の生命予後が期待できる症例に対しては手術を積極的に行い、経皮的椎体形成術は中長期の予後が期待できず手術適応がない

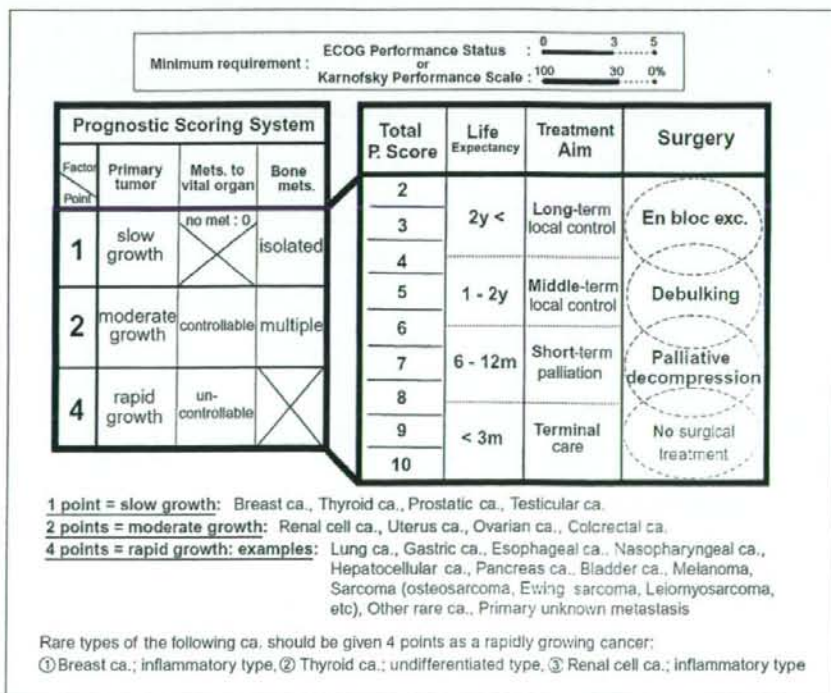


Fig.1 Surgical strategy for spinal metastases (used with permission from ref. 8.)

症例を対象とすることが多い⁷⁾。ただし、予後のスコア化に基づく治療戦略はあくまでもガイドラインであり、最終的な治療法の決定には患者および家族の意志を尊重しているのもちろんである。また、外科手術の適応については施設によって様々な方針があるので、当院の方針が全ての施設に当てはまるわけではない。

経皮的椎体形成術は、胸椎および腰椎の椎体腫瘍で腫瘍による骨脆弱性に起因する強い疼痛を有し、外科手術の適応がないものが対象となる (Table 1)。頸椎

Table 1 Indications for percutaneous vertebroplasty for vertebral tumor

適格条件

- 1 悪性腫瘍の転移や原発性腫瘍による胸椎、腰椎の病変である。
- 2 1による疼痛が強く、日常生活の行動に制限を生じている。
- 3 主要臓器(骨髄、心、肝、肺、腎など)の機能が保たれている。
- 4 Performance status (ECOG) : 3以下
- 5 4週間以上の生存が見込める。
- 6 年齢20歳以上である。

除外条件

- 1 補正しきれない出血傾向がある。
- 2 感染症を併発している。
- 3 薬物による維持療法が必要な心不全を伴っている。
- 4 骨病変に活動性炎症(結核性椎体炎、感染性椎体炎など)の疑いがある。
- 5 椎体後面の著しい破壊や脊髄の圧迫がみられる(脊柱管の前後径が2/3以上に保たれ、脊髄と腫瘍の間に画像上脳脊髄液が存在する場合は可)。
- 6 1回の治療で対象とする病変が4椎体以上存在する。
- 7 薬物あるいは理学的処置を施しても治療体位が保持できない。
- 8 高度な薬物アレルギー歴を有する。
- 9 妊娠もしくは妊娠している可能性がある。

は技術的困難性・危険性などのため、一般的には対象としない。椎体腫瘍では骨性疼痛のほかに神経障害性疼痛を併発していることも多いが、こうした疼痛に対しては経皮的椎体形成術では効果が期待できない。したがって、術前にCT/MRIにより腫瘍と神経の関係を詳細に評価し、神経障害性疼痛を除外あるいは患者に説明しないと期待するような治療効果は得られない⁸⁾。また、治療対象とするには、主要臓器の機能が保持されていること、ECOG performance status testで3以下、4週間以上の生存が見込めることも必要である。

補正しがたい出血傾向、感染症の併発、薬物による維持療法が必要な心不全を有する患者は、骨セメントの毒性や手技上の合併症予防の観点から適応外としている。骨病変に活動性炎症(結核性椎体炎、感染性椎体炎など)の疑いがある患者も適応外である。多椎体に腫瘍がある症例に遭遇することは多いが、1回の治療で対象とする病変が4椎体以上ある場合も慎重を期す必要があり、我々の施設では1回に3椎体までとしている。椎体の扁平化が進んでいる場合には技術的に困難となるが、そのみでは適応外とはしていない。

腫瘍により椎体後面が破壊されている症例では脊柱管内へのセメント漏出による脊髄・馬尾神経障害の発生が危惧される。しかし、これまでの我々の経験では骨外へのセメント漏出は骨皮質破壊部からの直接漏出ではなく椎体静脈を介した漏出が多い⁹⁾。椎体後面の軽度の破壊が直ちに脊柱管内へのセメント漏出に結びつくとは言えず、実際、多くの椎体後面破壊例で合併症なく経皮的椎体形成術が施行されてきた。脊柱管にセメントの漏れを許容できないような狭窄が存在するのかどうかという判断とセメントを漏出させない注入法および漏出時の早期検出が重要である。前者について今のところ確立した判断基準はないが、脊柱管の前後径が正常の2/3～3/4以上に保たれており、脊髄と腫瘍の間に画像上脳脊髄液の存在が確認できる場合は除外しなくてもよいだろうとされている。



Fig.2 Materials and devices for percutaneous vertebroplasty

- a : Polymethylmethacrylate (PMMA) cement, bowl for preparation of bone cement, and I-I device for needle folder.
b : Needle for injection of bone cement, and Osteoject bone cement delivery system.

手技とその注意点—CT透視を用いた方法

椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の手技は、基本的には圧迫骨折に対するものと大きな相違はない。ここでは我々が実践してきたCT透視を用いた方法について簡単に述べる (Fig.2, 3)。

① 輸液製剤で静脈路を確保し、心電図、自動血圧計、パルスオキシメータを装着する。罹患骨周囲の皮膚上にマーカーを貼付してCT撮影を行い、この画像

をもとに穿刺部位と経路を決定する。穿刺経路は経椎弓根のアプローチを基本とする。CTの撮像断面は穿刺経路の断面と一致していることが望ましいので、事前に患者の体位やガントリー角度の調整 (側面スカウト像などを参考に) を行うと良い。

② 消毒、局所麻酔を行う。CT透視で針先を確認しながら穿刺部骨膜まで十分に麻酔する。穿刺時は、術者被曝軽減のため、I-IデバイスなどのCT透視用穿刺針保持器具を用いて針を保持し、CT透視はquick-

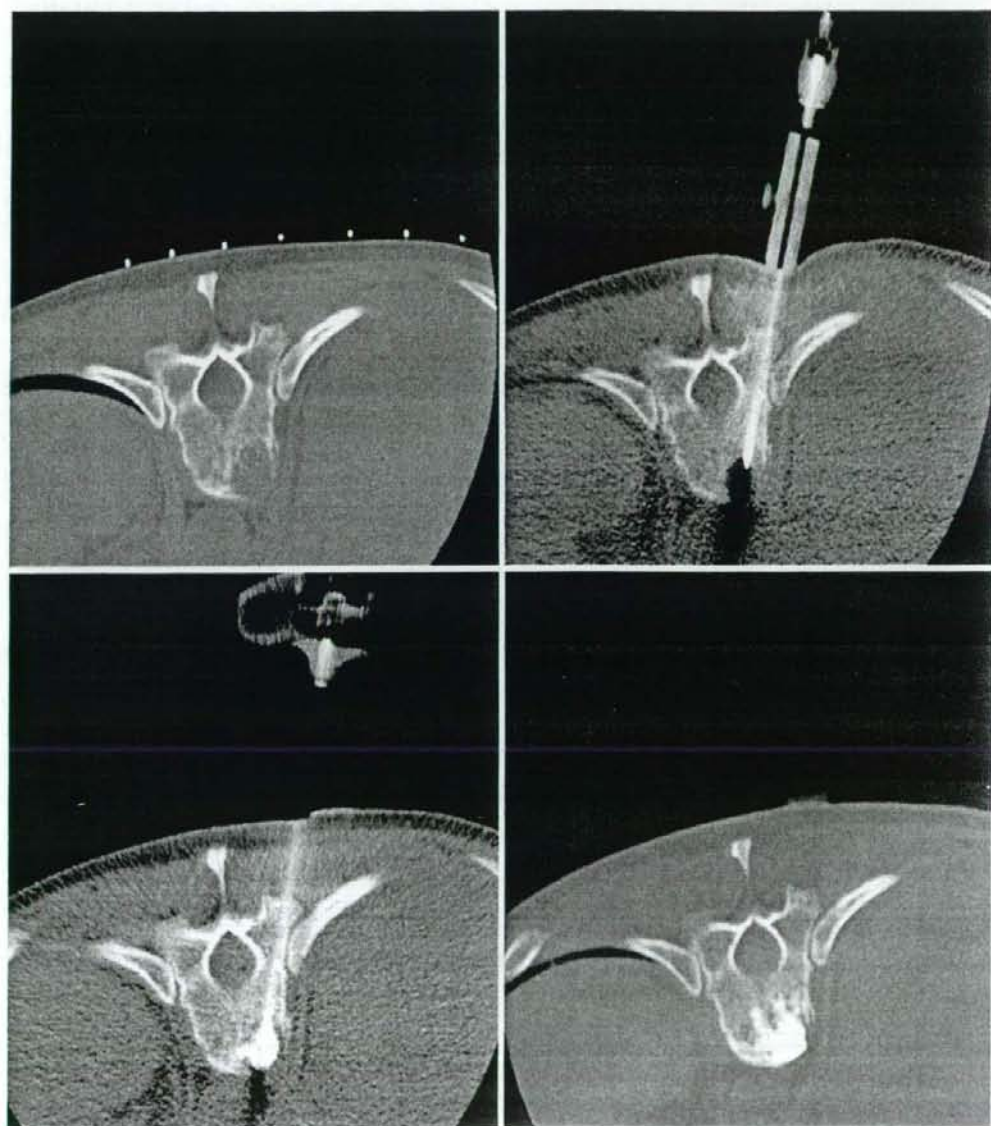


Fig.3 The technique of percutaneous vertebroplasty under CT-fluoroscopic guidance

a : The CT image of the affected vertebra putting CT marker on patient's skin.

b : The injection needle was placed in the vertebral body via its pedicle.

c : Bone cement was manually injected into the affected vertebral body under CT-fluoroscopic observation.

d : The CT image after bone cement injection.

| | |
|---|---|
| a | b |
| c | d |

check法を用いる。CT画像のみに頼らず、患者に違和感や電撃痛などがないか常に確認しながら行うことも大切である。穿刺部皮膚はメスで小切開し、小型ペアンで鈍的に剥離する。

- ③ I-Iデバイスでセメント注入針を保持し、CT透視下（quick-check法）に経路に沿って進める。我々は13G OsteoSite 針（Cook社製）を用い、手動的に刺入している。骨内に針が進んでからでは穿刺方向の変更は困難であるため、骨皮質に針先を十分に固定したところで経路を最終確認する。椎弓根に針を進めていくときは患者に電撃痛がないか常に確認しながら行い、電撃痛を訴える場合にはCT透視面では問題なく見えても針が椎弓根をはずれている可能性が高いので、針を抜いて穿刺経路や断面を変更して手技を繰り返す。針が椎弓根を過ぎた後は、基本的には椎体の前方1/3～1/4の部位まで注入針を進める。腫瘍の部位や大きさによって針先の位置は変わってくるが、針先が椎体後方にあると骨セメントが脊柱管に漏出しやすいため注意する必要がある。我々の施設では椎体造影は原則として行っていない。

- ④ 骨セメントの調製を行う。我々はアクリル性骨セメント製剤であるOsteobond（Zimmer社製）を使用している。粉末のポリマーと液体のモノマーを混ぜ合わせると1～2分間程度で入手注入可能な硬度となり、数分間は注入可能な硬度を保つ。硬化時間は温度に影響されるため、水水などで冷却しながら使用すれば注入可能時間を延ばすことができる。CT透視を用いる場合は、骨セメント製剤単独でも良好に視認できるため、バリウム製剤の添加は行っていない。骨セメントを骨セメント注入器Osteoject（Integra社製）にセットし、注入針と接続すれば注入の準備が完了する。

- ⑤ CT透視下に骨セメントを注入する。CT断面を頭尾方向に動かしながらreal-time法による透視を行い、ゆっくり注入する。この際、骨セメントの分布する領域を網羅するようにCT断面を移動させる必要がある。脊柱管内や骨外に骨セメントの漏出が確認された場合には直ちに注入を止める。静脈内への漏出を認めた場合にはいったん注入を停止し、20～30秒ほど待つことで硬化が進み、追加注入してもそれ以降の静脈内への漏出を防ぐことができる場合がある。骨セメントの漏出がない場合には十分に骨セメントが分布したと判断した時点で注入を止める。骨セメント注入中は加圧による疼痛を生じるので、患者には前もって説明しておく。また、注入中は患者の血圧と酸素分圧を常に監視し、患者に異変がないか十分に観察しながら行うことが大切である。

- ⑥ セメント注入針を抜き、セメントの分布をCTで確認する。セメント注入直後に慌てて抜針すると、穿刺経路に沿ってセメントがリークするので、残った骨セメントが十分に硬化したのを確認してから抜針する。

- ⑦ 患者は背臥位で術後2時間の安静とする。

CT透視を用いて行う利点は、針と椎体の関係を瞬時に明確に確認できること、骨セメントの視認性が良いためセメント製剤にバリウム製剤を添加する必要がないこと、少量のセメント漏出を早期に検出できることがあげられる。我々は、CT透視により脊柱管内への骨セメントの漏れを最小限にとどめることができ、脊髄神経障害の発生を回避することができた症例も経験している¹⁰。

骨セメントの注入量は病変と椎体の大きさによって変化するものであるが、我々は胸腰椎での予定注入量を通常4～5ml程度以下に設定している。必要以上に圧を高めて注入すると脊柱管内漏出などの合併症をまねく危険性がある。注入セメントが少量でも効果はあらわれるので、入れすぎないように心がけた方がよい。

手技中は患者のモニタリングを欠かさず、緊急時にはすぐに適切な処置が行える体制を整えておく必要があり、我々は全例で麻酔科医による患者管理のもとに手技を行っている。本治療には麻酔科医および整形外科医との連携が必須であることを特に強調しておきたい。

椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の臨床成績

経皮的椎体形成術の疼痛緩和効果について、文献的には60～70%の有効率との報告が多い^{11,12}。骨粗鬆症による圧迫骨折と比較して効果は若干低下するとされている¹³が、その疼痛緩和効果は非常に高く、効果発現までの時間も多くは24時間以内、遅くとも3日以内と即効性もある。合併症については、同時に7、11椎体を全身麻酔下で治療した2例の死亡例¹⁴、骨セメントや骨髄脂肪による肺動脈塞栓¹⁵、脊柱管内の骨セメント漏出による脊髄神経障害などが報告されているが、このような重篤な合併症は稀である。合併症の頻度は骨粗鬆症の場合よりもやや高く、転移性骨腫瘍では約10%という報告がある¹⁶。

本療法の安全性と有効性についての前向きな臨床試験は世界的にも報告がなかったが、ようやく本邦で日本腫瘍IVRグループによる多施設共同第I/II相臨床試験（JIVROSG-0202）が椎体病巣をもつ33症例を対象に行われ、2007年6月に結果が発表された¹⁶。手技遂行率100%で治療に関連するGrade 3以上の有害事象はなく、術後1週間目のVAS値で評価された臨床的有効性は著効61%、有効12%、無効27%、治療効果出現までの期間が平均2.4日、中央値1日というものであった。この試験結果により、一定の安全性と有効性が示されたと考えられる。

椎体腫瘍の治療における経皮的椎体形成術の位置付け

椎体腫瘍の疼痛緩和治療において本治療法は一つの有効なオプションではあるが、現時点で中心的な位置を占めるものとは言えない。外科治療の適応がある病変についてはこれに取って代わって行うべき治療とは言えず、外科治療の適応がない症例、すなわち中長期

予後が期待できない症例に対する疼痛緩和治療と位置付けられる。こうした症例に対しては、現在、放射線治療が最も一般的な治療法として認知されている。疼痛緩和の観点のみで議論すれば、椎体形成術は放射線治療と同等以上の効果が期待され、効果発現までの期間は短い。したがって、生命予後が短い患者、疼痛が極めて強い患者、早期の除痛が望まれる患者などでは、本治療法が特に有効であろうと思われる。また、放射線治療で効果が得られない症例や放射線治療後の疼痛再発例に対しても本治療は効果があることがわかっており、こうした患者も良い適応になる。

今後の展望

現在、本治療法は保険診療として認可されていないが、高い疼痛緩和効果と即効性は明らかであり、早期の認可が強く望まれている。近い将来、椎体腫瘍による疼痛緩和の有力な治療法として普及していくことが予想される。これまで行われてきた麻薬を中心とした薬物療法や放射線療法とは相補的に施行されていくものと思われ、本治療法単独の治療だけではなく放射線治療などと組み合わせた治療も考えられる。例えば、本治療を先行して疼痛を軽減させた上で抗腫瘍治療として放射線治療を追加するということが可能であり、我々の検討では本治療法単独よりも放射線治療を組み合わせた群で疼痛の再発率が低い傾向にあることを認めている。こうした他の治療法との併用療法の検討や本治療法の中長期的な成績を明らかにしていくことで、椎体腫瘍の治療における本治療法の適応が拡大していく可能性もある。

本治療法は我々がこれまでに習得してきたCT透視などの技術を駆使することにより、安全かつ効果的に施行できる治療であるが、その一方で不用意に行くと重篤な合併症を引き起こしかねない治療でもある。今後、より安全で有効な治療法の確立とともにその普及を図ることも必要であると思われる。

【文献】

- Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al : Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie*. 33 : 166-168, 1987.
- 馬場康貴，大久保幸一，濱田健司，他：転移性溶骨性骨腫瘍に対する経皮的椎体形成術（経皮的骨セメント局注療法）の1経験例。日医放会誌 57 : 880-882, 1997.
- 小林 健，高仲 強，松井 修，他：CT透視を用いた経皮的椎体形成術の有用性。IVR会誌 14 : 343-348, 1999.
- 小林 健，高仲 強，松井 修：経皮的椎体形成術における治療効果に影響を与える因子の検討。臨放 46 : 1477-1482, 2001.
- Cotten A, Dewatre F, Cortet B, et al : Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma ; Effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 200 : 525-530, 1996.
- Provenzano MJ, Murphy KP, Riley LH 3rd : Bone cements ; Review of their physicochemical and biochemical properties in percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 25 : 1286-1290, 2004.
- 山田圭輔，山本 健，小林 健，他：転移性椎体腫瘍に対する手術療法と経皮的椎体形成術。ペインクリニック 27 : 997-1003, 2006.
- Tomita K, Kawahara N, Murakami H, et al : Total en bloc spondylectomy for spinal tumors : improvement of the technique and its associated basic background. *J Orthop Sci* 11 : 3-12, 2006.
- Yamada K, Matsumoto Y, Kita M, et al : Long-term pain relief effects of four patients undergoing percutaneous vertebroplasty for metastatic vertebral tumor. *J Anesth* 18 : 292-295, 2004.
- 山田圭輔，松本禎久，武川治水，他：経皮的椎体形成術中の脊柱管内へのセメント漏出をCT透視により早期に発見できた1症例。ペインクリニック 27 : 891-893, 2006.
- Weill A, Chiras J, Simon JM, et al : Spinal metastases : indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 199 : 241-247, 1996.
- Cotton A, Boutry N, Cortet B, et al : Percutaneous vertebroplasty : State of the art. *RadioGraphics* 18 : 311-320, 1998.
- Murphy KJ, Deramond H : Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. *Neuroimaging Clin N Am* 10 : 535-545, 2000.
- Padovani B, Kasriel O, Brunner P, et al : Pulmonary embolism caused by acrylic cement : a rare complication of percutaneous vertebroplasty. *AJNR* 20 : 375-377, 1999.
- Chiras J, Depriester C, Weill A, et al : Percutaneous vertebral surgery. Technique and indication. *J Neuroradiol* 24 : 45-59, 1997.
- Arai Y, Kobayashi T, Takeuchi Y, et al : Phase I/II study of percutaneous vertebroplasty (PVP) for painful malignant vertebral compression fracture (PMVCF) JIVROSG-0202. *Proc. ASCO Vol25, No18S* : 522s, 2007.

整形外科領域のIVR

■ 3. 骨粗鬆症性圧迫骨折に対する経皮的椎体形成術： 本邦の現況

関西医科大学 放射線科学教室, 金沢大学医学部附属病院 放射線科¹⁾, 石川県立中央病院 整形外科²⁾, 同放射線科³⁾
京都ルネス病院 放射線科⁴⁾, 聖マリアンナ医科大学 放射線医学教室⁵⁾, 久留米大学 医学部 放射線科⁶⁾
中国労災病院 放射線科⁷⁾, 聖路加国際病院 放射線科⁸⁾
米虫 敦, 谷川 昇, 香田 渉¹⁾, 安竹秀俊²⁾, 小林 健³⁾, 下山恵司⁴⁾
滝澤謙治⁵⁾, 田中法瑞⁶⁾, 内藤 晃⁷⁾, 沼口雄治⁸⁾, 小林信雄⁸⁾, 澤田 敏

Department of Radiology, Kansai Medical University
Atsushi Komemushi, Noboru Tanigawa, Satoshi Sawada

Department of Radiology, Kanazawa University

Wataru Koda

Department of Orthopaedic Surgery and Radiology¹⁾, Ishikawa Prefectural Central Hospital

Hidetoshi Yasutake, Takeshi Kobayashi¹⁾

Department of Radiology, Kyoto Renaiss Hospital

Keiji Shimoyama

Department of Radiology, St. Marianna University School of Medicine

Kenji Takizawa

Department of Radiology, Kurume University School of Medicine

Norimitsu Tanaka

Department of Radiology, Chugoku Rousai Hospital

Akira Naito

Department of Radiology, St. Luke's International Hospital

Yuji Numaguchi, Nobuo Kobayashi

Abstract

The Present State of Percutaneous Vertebroplasty in Japan

We surveyed the present state of percutaneous vertebroplasty in Japan by a using questionnaire method. Eight representative institutions and 658 procedures of percutaneous vertebroplasty in Japan were investigated about indications, preprocedural examinations, techniques, postprocedural care, emergency support and others. The present state of percutaneous vertebroplasty in Japan was clarified.

1997年に本邦において経皮的椎体形成術が施行されて以来¹⁾, 本法は圧迫骨折の疼痛緩和への劇的な効果を背景に, 現在に至るまで急速に認知されてきた。しかしながら, 骨粗鬆症性圧迫骨折に対する本法の適応について現在明確な基準が存在せず, 各施設が独自に判断を行っている。欧米で経皮的椎体形成術は一般に透視ガイド下に施行されることが多いが, 本邦における経皮的椎体形成術の特徴はIVR-CTの普及を背景としてCT或いはCTと透視の併用で施行する施設が多い点である。今回, 本邦において経皮的椎体形成術を施行している代表的な施設にアンケート調査を行

い, 適応, 術前検査, 手技の実際, 術後の経過観察, 他科との協力体制など, 日本における骨粗鬆症性圧迫骨折に対する経皮的椎体形成術の現状を報告する。

対象と方法

本邦において経皮的椎体形成術を施行している代表的な8施設の実施状況をアンケート調査した。アンケート調査を行った施設は, 石川県立中央病院 整形外科, 放射線科, 金沢大学医学部附属病院 放射線科, 関西医科大学 放射線科学教室, 京都ルネス病院 放射線科, 久留米大学 医学部 放射線科, 聖マリアンナ医科大学 放射線医学教室, 聖路加国際病院 放射線科, 中国労災病院 放射線科である。

調査内容は, 2006年に施行した経皮的椎体形成術の件数, 原因疾患の内訳, 骨粗鬆症性圧迫骨折の急性期に対する適応, 骨粗鬆症性圧迫骨折の亜急性期-慢

Key words

- Percutaneous vertebroplasty
- Osteoporosis
- Vertebral compression fracture

急性期の適応、術前検査、前投薬、1回のセッションで治療する最多椎体数、手技時の画像ガイド、使用セメントおよびバリウム添加の有無、術後処置と安静、入院期間、退院後の経過観察、他科との関わり方、患者さんが経皮的椎体形成術を知る手段である。アンケートはワードプロセッサのファイルとして作成され、電子メールによって各施設担当者に配信された。各施設担当者によってワードプロセッサのファイルに追記する方法でアンケートは回答され、電子メールにて回収された。

結果と考察

8施設中8施設(100%)からアンケートの回収が可能であった。2006年に施行した経皮的椎体形成術の件数は合計658件(3~256件/施設)であり、原因疾患の内訳は骨粗鬆症が593件(90.1%)、悪性腫瘍が65件(9.9%)、外傷/その他が0件(0%)であった。アンケートの結果をTable 1に示す。

骨粗鬆症性圧迫骨折の急性期について、原則として適応としない施設は4施設、疼痛やMRIでの信号変化

Table 1 The Results of Questionnaires

| | | | |
|--------------------------|------|----------------------|-----|
| 2006年に施行した椎体形成術 | | 658件(3~256/施設) | |
| 原因疾患の内訳 | | | |
| 骨粗鬆症 | 593件 | 90.1% | |
| 悪性腫瘍 | 65件 | 9.9% | |
| 外傷/その他 | なし | | |
| 適応：骨粗鬆症性圧迫骨折の急性期 | | 骨セメント | |
| 原則として適応無し | 4施設 | PMMA系骨セメント | 8施設 |
| 適応とする | 4施設 | Osteobond | 4施設 |
| 適応：骨粗鬆症性圧迫骨折の亜急性期/慢性期 | | Surgical Simplex | 3施設 |
| 適応とする | 8施設 | Cranioplastic | 1施設 |
| 術前検査 | | PMMA以外 | 0施設 |
| 脊椎MRI | 8施設 | 骨セメントへのバリウム添加 | |
| 脊椎単純写真 | 8施設 | バリウム添加あり | 5施設 |
| 血液検査 | 8施設 | バリウム添加なし | 3施設 |
| 脊椎CT | 6施設 | CT透視+X線透視 | 1施設 |
| 胸部単純写真 | 5施設 | バイブレーションX線透視 | 2施設 |
| 心電図 | 4施設 | 術後処置/安静 | |
| 骨密度 | 3施設 | すぐに歩行可(軟性コルセット) | 1施設 |
| 骨シンチ | 1施設 | 2時間安静 | 5施設 |
| 呼吸機能 | 1施設 | 3時間安静 | 1施設 |
| 前投薬 | | 4時間後体位変換可, 8時間後歩行可 | 1施設 |
| ボルタレン坐薬 | | 入院期間 | |
| アタラックスP | 2施設 | 1泊2日 | 1施設 |
| アタラックスP, ペンタジン | 2施設 | 2泊3日 | 1施設 |
| アタラックスP, 硫酸アトロピン | 2施設 | 4~5日 | 4施設 |
| アタラックスP, 硫酸アトロピン, 塩酸モルヒネ | 1施設 | 6~7日 | 2施設 |
| 1回のセッションで治療する最多椎体数 | | 経過観察 | |
| 1椎体 | 1施設 | 定期的な受診なし, 疼痛再発時に受診 | 1施設 |
| 3椎体 | 3施設 | 定期的な受診による経過観察 | 7施設 |
| 4椎体 | 3施設 | 他科との関わり/協力体制 | |
| 5椎体 | 1施設 | 関連科の協力の下に放射線科で施行 | |
| 手技時の画像ガイド | | 整形外科で施行 | |
| CT+X線透視 | 4施設 | 整形外科で入院 | |
| CT透視あり | 1施設 | 麻酔科で術中管理 | |
| CT透視なし | 3施設 | 患者さんほどのように椎体形成術を知るか? | |
| X線透視のみ | 4施設 | 主に口コミ, インターネット, マスコミ | |
| バイブレーション | 3施設 | 主に整形外科より紹介 | |
| シングルブレーション | 1施設 | | |

を参考に適応とする施設は4施設であった。骨粗鬆症性圧迫骨折の亜急性期～慢性期については、8施設全てが適応としていた。適応決定には、疼痛、MRIでの信号変化、偽関節形成、クレフトの存在、不安定性を参考としていた。

欧米での経皮的椎体形成術のガイドラインでは、本法の適応を保存的治療に抵抗する有痛性の骨粗鬆症性圧迫骨折としている²⁻⁴。2006年のCIRSEのガイドラインでは3週間以上の内服治療に抵抗するものとしており²、BlueCross BlueShieldでの支払い基準においては、6週間以上の保存的治療に抵抗するものとしている³。しかしながら、受傷後急性期に積極的に経皮的椎体形成術を行う施設も存在しており⁴、現時点での急性期圧迫骨折に対する経皮的椎体形成術の適応については意見が分かれている。慢性期での適応の決定には脊椎MRIの有用性が多数報告されており、脂肪抑制T2強調像にて椎体の信号変化²⁷、椎体の造影効果²⁸、椎体内のクレフトの存在²⁹などが良い適応となる。

術前検査として、脊椎MRI、脊椎単純写真、血液検査を8施設、脊椎CTを6施設、胸部単純写真を5施設、心電図を4施設、骨密度を3施設、骨シンチを1施設、呼吸機能検査を1施設が施行していた。脊椎CTでは椎体後壁の骨折を評価することが可能で、椎体後壁の損傷を認める場合には脊柱管への骨セメント漏出のリスクが高まる³⁰。骨セメントが静脈内に漏出することによって肺塞栓をきたす事があり、術前の胸部単純写真をコントロールとして撮像することは有用である。厚生労働省よりポリメチルメタクリレート系の骨セメントの心肺機能への毒性が注意喚起されており³¹、心電図や呼吸機能検査によって重篤な心肺血管系疾患を除外することも重要である。

術前投薬に使用する薬剤は、ボルタレン坐薬（ジクロフェナクナトリウム、ノバルティスファーマ株式会社、東京）が1施設、アタラックスP（パモ酸ヒドロキシジン、ファイザー株式会社、東京）のみが2施設、アタラックスPとペンタジン（ペンタゾシン、第一三共株式会社、東京）が2施設、アタラックスPと硫酸アトロピン（硫酸アトロピン、扶桑薬品工業株式会社、大阪）が2施設、アタラックスPと硫酸アトロピンと塩酸モルヒネ（塩酸モルヒネ、武田薬品工業株式会社、大阪）が1施設であった。本調査では8施設全てが局所麻酔下に手技を施行しており、各施設によって一般的な前投薬が選択されていた。

1回のセッションで治療する最大の椎体数は、1椎体が1施設、3椎体が3施設、4椎体が3施設、5椎体が1施設であった。FDAの合併症報告を調査した報告では多椎体を一次的に治療する際に死亡や血圧低下のリスクが高く³²、1回のセッションで多椎体を治療する際には注意を要する³³。

手技時の画像ガイド方法は、CTとX線透視の併用が4施設であり、4施設中1施設がCT透視を骨セメント注入時に使用していた。3施設ではCT透視は使用せず、骨セメントの注入はX線透視下に行っていた。X

線透視のみを手技時の画像ガイドとする施設は4施設であり、3施設ではバイプレーン透視、1施設ではシングルプレーン透視を使用していた。シングルプレーン透視を使用する施設ではisocenter puncture法³⁴を使用して穿刺を行っていた。穿刺に関しては各術者、施設毎に十分に習熟した方法で穿刺を行うことが適切と考えられる。本邦においては、IVR-CTシステムが普及していることからCTとX線透視を併用する施設が比較的多い結果となった。CT室に外科用の透視装置を持ち込むことによってもCTとX線透視の併用が可能となる。骨セメントの注入に関しては、本手技の合併症の大部分が骨セメントの椎体外漏出に起因するものであり、各施設において可能な限り高性能な透視装置の使用が推奨されている³⁵。

使用する骨セメントはポリメチルメタクリレート系骨セメントを8施設全てが使用しており、骨セメントの銘柄はOsteobond (Zimmer, Indiana, U.S.A.)が4施設、Surgical Simplex (Stryker, New Jersey, U.S.A.)が3施設、Cranioplastic (Codman and Shurtleff, Massachusetts, U.S.A.)が1施設であった。骨セメントの透視下での視認性を高める目的での硫酸バリウムの添加は、X線透視下に骨セメントを注入していた7施設中5施設で硫酸バリウムの添加を行っており、7施設中2施設で硫酸バリウムの添加は行われていなかった。CT透視下で骨セメントを注入していた1施設では、硫酸バリウムの添加を行ってなかった。本邦では10%の硫酸バリウムを含有したポリメチルメタクリレート系骨セメント製剤が主に使用されており、X線透視下に骨セメントを注入する際には30%程度まで硫酸バリウムを添加して骨セメントの視認性を高めることが推奨されている³⁶。現在、本邦で使用可能な骨セメント製剤については、粘性、透視下での視認性、重合時間、生体適合性などに改善の余地がある。欧米では本法に適した骨セメント製剤が幾つか発売されており、我が国での早期の承認が期待される。現時点ではポリメチルメタクリレート系骨セメントが標準的に使用されている製剤であるが、生体適合性の高い骨セメント製剤としてリン酸カルシウム系の骨セメント製剤³⁷についても研究が進んでいる。

術後の処置および安静は、1施設で軟性コルセット着用下にすぐに歩行を許可していた。5施設で2時間安静、1施設で3時間安静としていた。1施設では4時間後体位変換可、8時間後歩行可としていた。標準的な入院期間は、1施設で1泊2日、1施設で2泊3日、4施設で4～5日、2施設で6～7日であった。退院後の経過観察として、7施設で定期的な受診による経過観察を行っており、1施設で定期的な受診は行わずに疼痛再発時に受診を指示するのみであった。本手技は迅速で確実な効果が特徴であり、保存的治療に比して早期の離床が可能である³⁸。しかしながら、術後に隣接椎体を中心とした新たな圧迫骨折の発生が指摘されている³⁹⁻⁴¹。新たな圧迫骨折の発生について、椎間板への骨セメントの漏出⁴⁰、2椎体以上の圧迫骨折の存

三、胸腰椎移行部、治療椎体と隣接椎体の距離が近い。治療椎体の高さの著明な改善¹⁰⁾、クレフト内への骨セメント分布²⁰⁾などがリスクファクターとして報告されている。新規骨折の発生が骨粗鬆症性圧迫骨折の既往歴であるか、経皮的椎体形成術の影響であるかは現時点では解明されていないが、術後には定期的な経過観察が重要である。

関連各科の協力体制については、7施設では整形外科などの関連他科との協力体制の元に放射線科で施行され、1施設では整形外科で施行されていた。また、2施設では整形外科による入院管理が行われており、3施設では麻酔科による術中管理が行われていた。患者さんが経皮的椎体形成術を最初を知る方法としては、7施設で主に口コミ、インターネット、マスコミなどの情報であり、1施設で主に整形外科医からの紹介であった。

以上に述べたように、本邦において本手技は各々の施設が独自のやり方を精練させている。しかしながら、画像ガイド下に罹患椎体を穿刺し、骨セメントを注入するという手技の本質的な部分については、おおむね一致している。片側穿刺、両側穿刺の選択、骨セメント注入終了の判断基準などに各施設の考え方が反映された手技上の論点となっているが、各施設から良好な臨床成績が報告されており^{6,8,9,21-23)}我が国においても本手技の有効性が確認されつつある。今後、本手技を新たに開始しようとする術者は、経験者の手技の見学、技術教育セミナー²⁴⁾や手技ビデオ²⁵⁾などを利用して実際の手技に習熟することが望まれる。

本邦では本手技は保険診療として承認されており、薬事法上の適応外使用に該当していた。これまでは「腫瘍性骨病変及び骨粗鬆症に伴う骨脆弱性病変に対する経皮的骨形成術」の先進医療技術名で時限的の先進医療技術として承認を受けた施設においては保険診療との併用が可能であったが、2008年3月をもってこの措置が終了するため、厚生労働医政局研究開発振興課より、「臨床的な使用確認試験」に関する検討会²⁷⁾における審議を踏まえ、あらかじめ申請のなされた施設で「臨床的な使用確認試験」を行う旨が通達された。本手技に対する「臨床的な使用確認試験」は、Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (IVROSG)において検討がなされている。2008年4月以降は「臨床的な使用確認試験」として保険診療との併用あるいは自費診療として本手技の施行を行う必要があり、限られた施設でのみの施行が可能である。本手技の早期の保険取載が望まれる。

本論文の要旨は、第36回日本IVR学会総会(2007/24-26)にて発表した。

【文献】

1) Baba Y, Ohkubo K, Hamada K, et al : Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastasis : a case

report. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 57 : 880-882, 1997.

- 2) Gangi A, Sabharwal T, Irani FG, et al : Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty. Cardiovasc Intervent Radiol 29 : 173-178, 2006.
- 3) McGraw JK, Cardella J, Barr JD, et al : Society of Interventional Radiology quality improvement guidelines for percutaneous vertebroplasty. J Vasc Interv Radiol 14 : 827-831, 2003.
- 4) 2007 ACR Practice Guideline and Technical Standards : Practice Guideline for the Performance of Percutaneous Vertebroplasty Res. 44-2005 : 193-202, 2007.
- 5) BlueCross BlueShield of North Carolina : Corporate Medical Policy Vertebroplasty and Kyphoplasty. RAD5137, 2007.
- 6) Kobayashi K, Shimoyama K, Nakamura K, et al : Percutaneous vertebroplasty immediately relieves pain of osteoporotic vertebral compression fractures and prevents prolonged immobilization of patients. Eur Radiol 15 : 360-367, 2005.
- 7) Maehara M, Tanigawa N, Ikeda K, et al : Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging after percutaneous vertebroplasty does not improve the short-term prediction of new compression fractures. Acta Radiol 47 : 817-822, 2006.
- 8) Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, et al : Percutaneous vertebroplasty : relationship between vertebral body bone marrow edema pattern on MR images and initial clinical response. Radiology 239 : 195-200, 2006.
- 9) Uemura A, Kobayashi N, Numaguchi Y, et al : Preprocedural MR imaging for percutaneous vertebroplasty : special interest in contrast enhancement. Radiat Med 25 : 325-328, 2007.
- 10) Oka M, Matsusako M, Kobayashi N, et al : Intravertebral cleft sign on fat-suppressed contrast-enhanced MR : correlation with cement distribution pattern on percutaneous vertebroplasty. Acad Radiol 12 : 992-999, 2005.
- 11) 厚生労働省 : 骨セメント使用時における重篤な健康被害について。医薬品・医療用具等安全性情報 216号, 平成17年8月25日。
- 12) Nussbaum DA, Gailloud P, Murphy K : A review of complications associated with vertebroplasty and kyphoplasty as reported to the Food and Drug Administration medical device related web site. J Vasc Interv Radiol 15 : 1185-1192, 2004.
- 13) Takizawa K, Yoshimatsu M, Nakajima Y, et al : Development of a new support method for transpedicular punctures of the vertebral body : the isocenter puncture method. Cardiovasc Intervent

- Radiol 30 : 757-760, 2007.
- 14) Mathis JM, Barr JD, Belkoff SM et al : Percutaneous Vertebroplasty : A Developing Standard of Care for Vertebral Compression Fractures. American Journal of Neuroradiology 22 : 373-381, 2001.
 - 15) Nakano M, Hirano N, Ishihara H, et al : Calcium phosphate cement-based vertebroplasty compared with conservative treatment for osteoporotic compression fractures : a matched case-control study. J Neurosurg Spine 4 : 110-117, 2006.
 - 16) Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, et al : Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fracture : multivariate study of predictors of new vertebral body fracture. Cardiovasc Intervent Radiol 29 : 580-585, 2006.
 - 17) Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, et al : Radiological follow-up of new compression fractures following percutaneous vertebroplasty. Cardiovasc Intervent Radiol 29 : 92-96, 2006.
 - 18) Voormolen MH, Lohle PN, Juttman JR, et al : The risk of new osteoporotic vertebral compression fractures in the year after percutaneous vertebroplasty. J Vasc Interv Radiol 17 : 71-76, 2006.
 - 19) Kim SH, Kang HS, Choi JA, et al : Risk factors of new compression fractures in adjacent vertebrae after percutaneous vertebroplasty. Acta Radiol 45 : 440-445, 2004.
 - 20) Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, et al : Relationship between cement distribution pattern and new compression fracture after percutaneous vertebroplasty. AJR Am J Roentgenol 189 : 348-352, 2007.
 - 21) Kobayashi K, Takizawa K, Koyama M, et al : Unilateral transpedicular percutaneous vertebroplasty using puncture simulation. Radiat Med 24 : 187-194, 2006.
 - 22) 内藤 晃, 豊田尚之, 柿沢秀明, 他 : 脊椎疾患に対する経皮的椎体形成術. IVR会誌 18 : 151-160, 2003.
 - 23) 小林 健, 高仲 強, 眞田順一郎, 他 : 新技術CT透視を用いた経皮的椎体形成術の有用性. 臨床放射線 48 : 1440-1444, 2003.
 - 24) 田中法瑞, 安陪等思, 内山雄介, 他 : DSA・透視を用いた経皮的椎体形成術. IVR会誌 19 : 365-370, 2004.
 - 25) 上村昭博, 内藤 晃, 下山恵司, 他 : 2005日本IVR学会総会「技術教育セミナー」椎体形成術. IVR会誌 21 : 174-205, 2006.
 - 26) Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, et al : Percutaneous Vertebroplasty for Compression Fracture under IVR-CT System Guidance : Indications, Technique, Results, and Complications Presenting in an Interactive CD-ROM in HTML Format. Radiological Society of North America 90th Scientific Assembly And Annual Meeting, 2004.
 - 27) 「臨床的な使用確認試験」に関する検討会 : 07/06/07 「臨床的な使用確認試験」に関する検討会第1回議事録. 厚生労働省関係審議会議事録等 その他 (検討会, 研究会等) : 医政局. 第1回議事録.

Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy through a Port-Catheter System as Preoperative Initial Therapy in Patients with Advanced Liver Dysfunction due to Synchronous and Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer

Toshihiro Iguchi · Yasunuki Arai · Yoshitaka Inaba · Hidekazu Yamaura · Yoza Sato · Masaya Miyazaki · Hiroshi Shimamoto

Received: 5 June 2007 / Accepted: 11 September 2007 / Published online: 10 October 2007
© Springer Science+Business Media, LLC 2007

Abstract

Purpose We retrospectively evaluated the safety and efficacy of preoperative initial hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) through a port-catheter system in patients with liver dysfunction due to synchronous and unresectable liver metastases. The aim of HAIC was to improve patients' clinical condition for later surgical removal of primary colorectal cancer.

Methods Port-catheter systems were placed radiologically in 21 patients (mean age 58.6 ± 8.1 years) with liver dysfunction due to synchronous liver metastases from colorectal cancer. Initial HAIC of $1,000 \text{ mg/m}^2$ 5-fluorouracil was administered weekly as a 5 hr continuous infusion through this system. Surgical removal of the primary lesion was planned after HAIC improved the liver function.

Results Port-catheter system placement was successful in all patients without severe complications. Patients were followed up for a median of 309 days (range 51–998 days). After starting HAIC, no severe adverse events that caused drug loss and treatment postponement or suspension were observed in any of the patients. HAIC was performed a mean of 4.5 ± 3.0 times and the liver function improved in all patients. Curative ($n = 18$) or palliative ($n = 1$) surgical removal of the primary lesion was performed. The

remaining 2 patients died because extrahepatic metastases developed and their performance status worsened; thus, surgery could not be performed. The median survival times of all patients and the operated patients were 309 and 386 days, respectively.

Conclusion Initial HAIC administration is a safe and efficacious method for improving liver function prior to operative resection of primary colorectal cancer in patients with liver dysfunction due to synchronous and unresectable liver metastases.

Keywords Colorectal cancer · Hepatic arterial infusion chemotherapy · Liver metastasis · Port-catheter system

Introduction

Colorectal cancer is the fourth most commonly diagnosed malignant disease worldwide [1], and synchronous liver metastases are identified in 10–20% of cases [2]. However, the treatment protocol for patients with stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases has not been firmly established [2, 3]. In such patients, the choice of treatment strategy differs based on various factors such as liver function, the patient's condition, the urgency of operating on the primary lesion, and the institution's protocols for dealing with liver metastases and primary lesions. For the primary lesion, it is desirable that surgical removal is selected to improve the quality of life of the patients, because colorectal cancer may cause obstruction, perforation, bleeding, or pain [3]. Additionally it has been reported that stage IV patients who underwent resection of their asymptomatic primary lesions had prolonged median and 2-year survival periods compared with stage IV

T. Iguchi · Y. Inaba (✉) · H. Yamaura · Y. Sato · M. Miyazaki · H. Shimamoto
Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Nagoya, Chikusa-ku 464-8681, Japan
e-mail: 105824@aichi-cc.jp

Y. Arai
Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1, Tsukiji, Tokyo, Chuo-ku 104-0045, Japan

was inserted from the left subclavian artery and advanced to the common hepatic artery via the celiac artery. Then an indwelling catheter (Antron P-U catheter; Toray Medical, Tokyo, Japan or W spiral catheter; PIOLAX, Yokohama, Japan) with a side hole was inserted using the catheter-exchange method. The catheter tip was inserted into the deep segment of the gastroduodenal artery so that the side hole was placed into the common hepatic artery. The gastroduodenal artery around the tip of the indwelling catheter was embolized using microcoils and a mixture (1:1.5) of *n*-butyl cyanoacrylate (NBCA; Histoacryl; Braun, Melsungen, Germany) and iodized oil (Lipiodol Ultrafluide; Laboratoire Guerbet, Roissy, France) through a microcatheter inserted coaxially via the 5 Fr angiographic catheter inserted from the right femoral artery. Finally, the proximal end of the indwelling catheter was connected to a port implanted in the subcutaneous pocket created in the left chest wall.

Digital subtraction angiography and CT were performed during injection of contrast medium through the implanted port-catheter system within a few days of implantation to confirm that the catheter was not dislodged and that the entire liver was perfused adequately. Thereafter, HAIC was administered through this system: 1,000 mg/m² of 5-fluorouracil (5-FU) weekly by continuous 5 hr infusion [7]. After administration of the chemotherapeutic agent, the implanted port-catheter system was flushed and filled with 2 ml of heparin solution (1,000 IU/ml).

Statistical Analysis

The success rate and the complications of the placement of the port-catheter system were evaluated. After starting HAIC the clinical course, including improvement in liver function tests, performance of surgery, and survival were evaluated. In patients who underwent surgical removal of the primary lesion, the frequency of HAIC administration, time between the placement of the port-catheter system and surgery, details of the surgery, postoperative therapy, and survival were evaluated. The Wilcoxon signed rank test was used to compare the liver functions before surgery with those before starting HAIC. The cumulative survival rate was calculated using the Kaplan-Meier method.

A *p* value of less than .05 was considered significant.

Results

After placement of the port-catheter system, patients were followed up for a median of 309 days (range 51–998 days).

Placement of the Port-Catheter System

The radiological placement of the port-catheter system was successful in all 21 patients. During and after the procedure, there were no complications such as hematoma, subclavian or vertebral artery thrombosis, infections, hepatic artery occlusions, and catheter malfunctions.

Clinical Course after Starting HAIC

After starting HAIC, no severe adverse events that caused drug loss and treatment postponement or suspension were observed in any of the patients. HAIC was performed a mean of 4.5 ± 3.0 times (range 1–15 times) and the liver function improved in all 21 patients. In particular, the AST, ALT, LDH, ALP, and GTP levels were improved significantly (Table 1). In 19 of 21 patients, curative ($n = 18$) or palliative ($n = 1$) surgical removal of the primary lesion was performed. In the remaining 2 patients, although the liver function had improved after HAIC was administered 15 times and 5 times, respectively, extrahepatic metastases in the lung, bone or peritoneum developed rapidly and their performance status worsened. Though systemic chemotherapy was administered with or instead of HAIC afterward, they died 186 and 51 days, respectively, after the placement of port-catheter system; thus, surgery could not be performed.

Among the 19 patients who underwent surgery, HAIC was administered a mean of 3.9 ± 1.8 times (range 1–9 times), and the median period between placement of the

Table 1 Liver function before and after HAIC administration

| | | Before starting HAIC | After HAIC | <i>p</i> value |
|---------------|-------|-------------------------|---------------|----------------|
| AST (IU/l) | Mean | 110 ± 109 | 56 ± 55 | 0.0001* |
| | Range | 21–549 | 21–273 | |
| ALT (IU/l) | Mean | 59 ± 43 | 31 ± 22 | 0.0005* |
| | Range | 17–183 | 11–101 | |
| T-BIL (mg/dl) | Mean | 1.0 ± 0.5 | 1.2 ± 1.1 | 0.717 |
| | Range | 0.3–2.2 | 0.3–4.4 | |
| LDH (IU/l) | Mean | 1242 ± 1002 | 551 ± 501 | <0.0001* |
| | Range | 221–3870 | 174–2050 | |
| ALP (IU/l) | Mean | 874 ± 570 | 663 ± 526 | 0.0046* |
| | Range | 416–2660 | 124–2335 | |
| GTP (IU/l) | Mean | 393 ± 433 | 207 ± 169 | 0.0061* |
| | Range | 130–2023 | 9–602 | |

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-BIL, total bilirubin; LDH, lactate dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase; GTP, gamma-glutamyl transpeptidase; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy

*Significant at $p < 0.05$