

リピオドールエマルジョン或いはサスペンションの加熱による、 肝細胞癌に対する経動脈的化学塞栓術(TACE)の 効果を検証する

黒瀬 太一¹⁾ 末岡 敬浩¹⁾ 岸田 直孝¹⁾
松浦 範明¹⁾ 小林 昌幸¹⁾ 北本 幹也²⁾

緒 言

リピオドールは油性造影剤であり、熱湯で加温することで粘度が低下し、より細い腫瘍血管に多くの量が注入可能になる。そこで、この方法をTACEに応用することを、我々は考えた。本研究は、2017年5月に、当院倫理審査委員会の承認を得た。特定企業に対する利益相反は存在しない。

対象および方法

我々は、第52回日本肝癌研究会で発表された池田ら¹⁾の方法を参考にして、ドキシソルピシン+ヨード造影剤+リピオドールのエマルジョン、或いはシスプラチン粉末+リピオドールのサスペンションを電気1人鍋にて加熱した。これを概ね加熱後30秒以内で投与することにより、肝細胞癌に対するTACEの効果を向上させることを目指した。この方法で、2016年10月から2017年2月にかけて治療した10例16病変に対し、比較対象として、2016年1月から3月に加熱せずに施行したTACE症例13例15病変を用いた。

ターゲットの不明な多発病変に対するばらまきTACE、技術的な不成功症例、治療の一部を拒否された症例、経過観察ができていない症例は除外した。

全例造影カテーテルは、3.5Fr.シェファードフック型を使用。マイクロカテーテルは3.5Fr.対応の先端Jカーブ型を使用(図1)。

ドキシソルピシンは、10mgのバイアルを造影剤1mlで溶

解し、1mlのリピオドールと混和した。必要に応じ、最大50mgまで同様に作成した。シスプラチンは、50mgのバイアルにリピオドール5.5mlを入れて混和した。

リピオドール加熱に使用した、電気一人鍋を別図に示す(図2左上)。リピオドールは滅菌環境下で耐熱シリンジに入れて加熱する(図2左下)。摂氏68度で

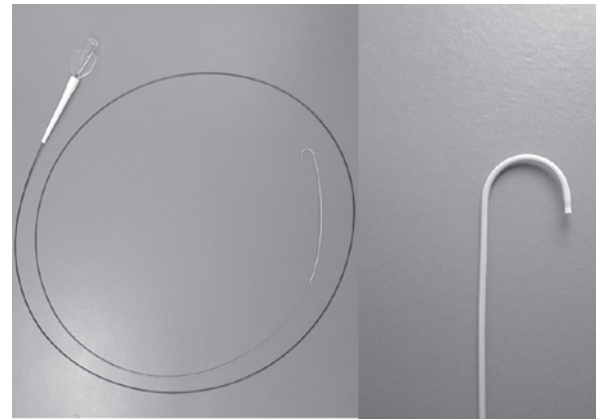


図1

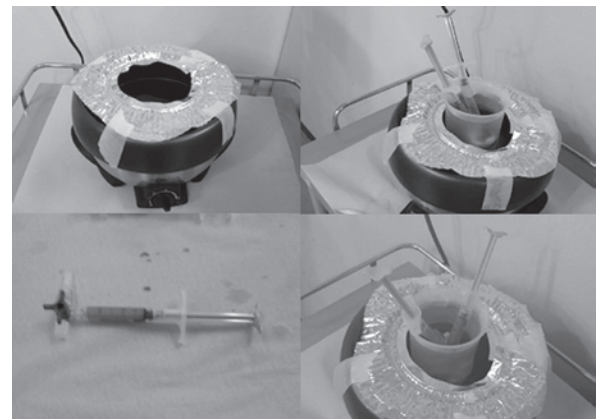


図2

1) 県立広島病院 放射線診断科

2) 県立広島病院 消化器内科

標的結節治療効果度 (Treatment Effect: TE)

標的結節治療効果度 (Treatment Effect: TE)

TE4 腫瘍壊死効果 100% または腫瘍縮小率 100%
 TE4a 腫瘍影より大きな壊死果
 TE4b 腫瘍影相当の壊死果

TE3 腫瘍壊死効果 50% 以上, 100% 未満
 または腫瘍縮小率 50% 以上, 100% 未満

TE2 TE3 および TE1 以外の効果

TE1 腫瘍が 50% 増大 (治療による壊死部分を除く)

*RECIST1.1 など 1 方向測定の場合の PD 基準である 20% の増大は、面積で換算すると 44% 増大に相当する (1.2×1.2=1.44)。実臨床で判断しやすいよう 50% の増大を TE1 とすることにした。

図3

2分間加温した後 (図2右上, 右下), 前述のマイクロカテーテルから, 30秒以内に注入し, 同時に湯煎しておいた後押し用のヘパリン加生理的食塩水で押し込む。適宜, 1mm角のゼラチンスポンジ細片で塞栓する。

3ヶ月後の造影CTによる治療効果判定には2015年度版の肝癌治療効果判定基準²⁾を用いた (図3)。

本研究において使用したDSA装置は, 2015年5月から稼働している, IVR-CT (ArtisQ-TA+SO MATOM Definition AS, シーメンス社製) (図4) である。

結 果

従来法による治療効果を図5に, 加温高速注入法による治療効果を図6に示す。3ヶ月後の奏功率は, TE3とTE4を有効とした場合には従来法47% (7/15), 加温高速注入法81% (13/16)であった。

TE3とTE4を有効とし, それ以外を無効として χ^2 検定を行った。結果は $p=0.0443$ と棄却率5%で有意差がみられた (図7)。

症例を呈示する

症例1 (図8-10)

68歳, 男性, child-pughは7(B), ドキソルビシン使用例。(図8: 左; 術前の肝ダイナミックCT動脈相/右; 術中のCTHA) (図9: DSA; 総肝動脈造影) (図10: 左; TACE直後の単純CT/右; 3ヶ月後の肝ダイナミックCT動脈相)

肝右葉S1に存在するHCCには3ヶ月後にもリピオドールが良好に集積しTE4と考えられた。

症例2 (図11, 12)

72歳, 男性, child-pughは6(A), ドキソルビシン使用



図4

症例	年齢	性別	Child-Pugh	長径(mm)	3ヶ月後の評価	抗癌剤
1	63	F	7(B)	37	TE3	DOX
2	86	M	5(A)	13	TE4	CDDP
3	75	M	7(B)	32	TE2	DOX
4	65	M	5(A)	67	TE2	CDDP
5	82	M	6(A)	55	TE2	DOX
6	66	M	8(B)	21	TE4	DOX
7	80	M	7(B)	30	TE2	CDDP
8	83	M	6(A)	50	TE4	DOX
9	72	M	7(B)	21	TE2	CDDP
10	73	M	5(A)	14	TE4	DOX
11	78	F	6(A)	15	TE4	DOX
				11	TE4	DOX
12	63	M	6(A)	26	TE2	CDDP
				20	TE2	CDDP
13	86	M	5(A)	40	TE2	DOX

DOX=ドキソルビシン CDDP=シスプラチン

図5

症例	年齢	性別	Child-Pugh	長径(mm)	3ヶ月後の評価	抗癌剤
21	68	M	7(B)	23	TE4	DOX
22	77	M	5(A)	14	TE4	DOX
				11	TE4	DOX
23	64	M	6(A)	43	TE4	CDDP
24	77	M	5(A)	18	TE4	DOX
				53	TE3	DOX
				72	TE3	DOX
				22	TE2	DOX
25	72	M	6(A)	17	TE4	CDDP
				17	TE4	CDDP
26	82	F	7(B)	28	TE4	DOX
27	77	F	5(A)	30	TE2	CDDP
28	82	F	5(A)	30	TE2	CDDP
29	79	M	5(A)	25	TE4	CDDP
				22	TE4	CDDP
30	62	M	5(A)	36	TE4	CDDP

図6

	有効	無効
従来法	7	8
新法	13	3

$\rho=0.0443$

図7

例。(図11:左;CTHA/右;DSA;腹腔動脈造影)(図12:3ヶ月後のDynamic CT 左:動脈相/右:平衡相)

2ヶ所のHCCを同時に治療したが, 3ヶ月後の肝ダイナミックCTではリピオドールが良好に集積しTE4と考えられた。

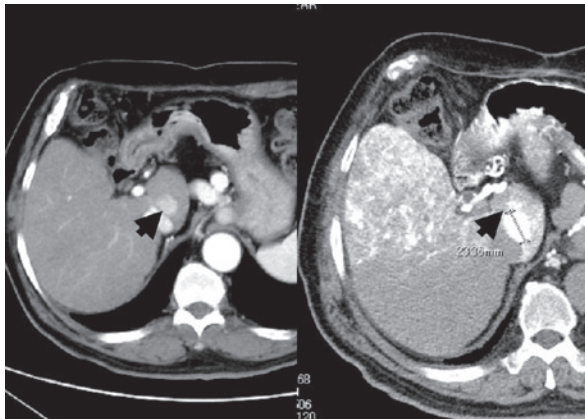


図8

症例3 (図13-15)

77歳, 男性, child-pughは5(A), シスプラチン使用例。(図13:CTHA)(図14:TACE後の単純CT)(図15:3ヶ月後のDynamic CT 動脈相)

2ヶ所のHCCを同時に治療したが, 3ヶ月後の肝ダイナミックCTではリピオドールが良好に集積するとともに, 病変は明らかに縮小し, TE4と考えられた。

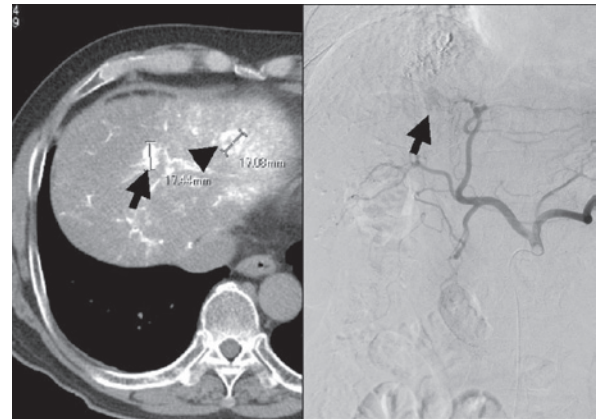


図11



図9

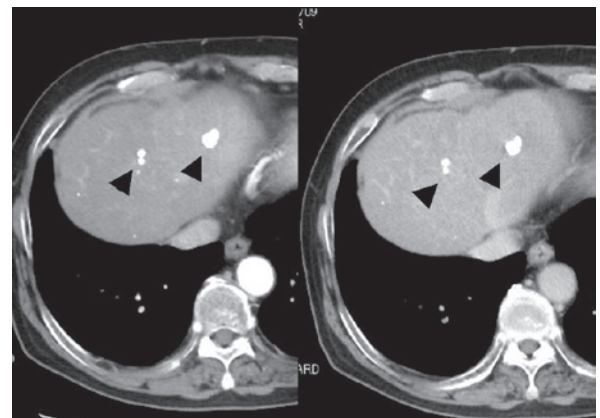


図12

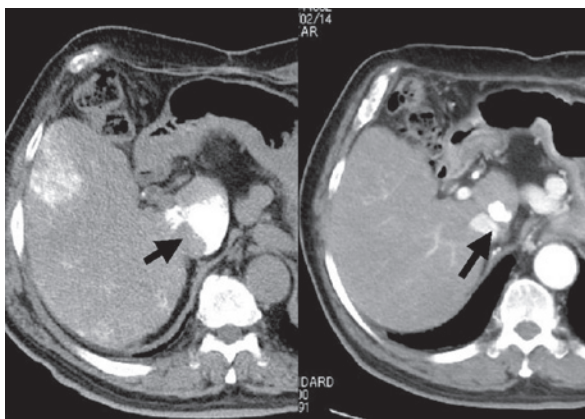


図10

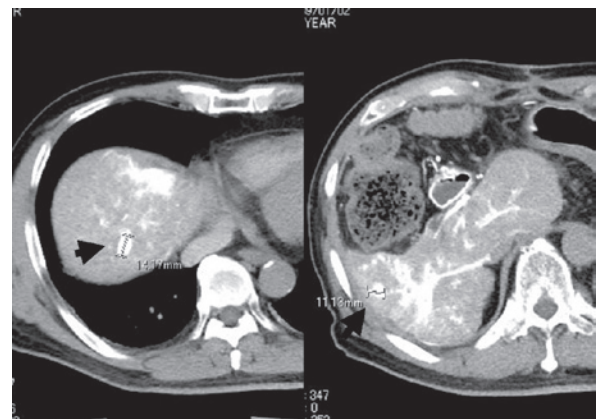


図13

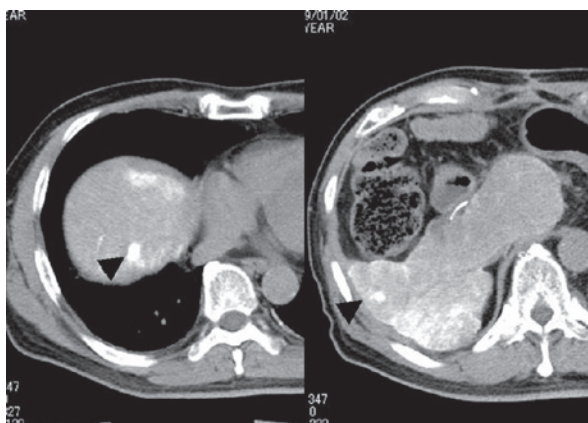


図14

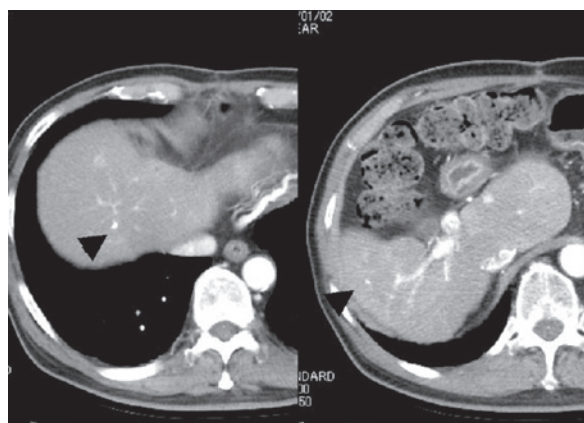


図15

考 察

リピオドールは加温によって粘度が低下し、50度に加熱すると常温に比べて約50%になることが知られている¹⁾。1990年頃には、シスプラチンは加熱することで、殺細胞性抗癌剤としての作用が増強される³⁾ことが知られていた。ドキソルビシンにはこうした現象は確認されていなかった³⁾。池田ら¹⁾の手法によると、リピオドールの加温が最も有効なのは脂溶性抗癌剤であるミリプラチンであるらしい⁴⁾。しかしこの手法は、脂溶性ではないシスプラチンやドキソルビシンを用いた場合でも、今回の検討に限っては高い奏効率を示した。

興味深いことには、加温してリピオドールを腫瘍血管に注入した場合、ある程度以上の太い門脈内には逆流が確認できない。今回は検討対象にしていなかったが、有害事象の発生についても異なる可能性がある。

結 語

リピオドールエマルジョン或いはサスペンションの加熱による、肝細胞癌に対するTACEは、治療成績を明らかに改善すると考えられた。

シスプラチンと異なり、ドキソルビシンの場合加熱することによる、抗腫瘍作用の増強は確認されていないので、リピオドールの加熱による粘度の低下がTACEに有効であることを証明するためには、ドキソルビシン使用例に絞った検討が必要と考えている。
※本論文の要旨は、第53回日本肝癌研究会にて発表した。

参考文献

- 1) Ikeda K et al. Beneficial effect of arterial embolization with warmed miriplatin for multiple hepatpcellular carcinoma: Hepatology Research 2016 E-pub, 1-9.
- 2) 工藤 正俊ほか. 肝癌治療効果判定基準 (2015年改訂版). 肝臓; 56 (3): 116-121, 2015
- 3) 水野 左敏. 加温と化学療法剤の併用効果. 消化器癌; 2: 233-239, 1992
- 4) Kora S et al. Warming effect on miriplatin-lipiodol suspension for potetial use as a chemotherapeutic agent for transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: In vitro study: Hepatology Research 2013; 43: 1100-1104

Verification of the effect of transarterial chemoembolization (TACE) on hepatocellular carcinoma upon heating a lipiodol emulsion or suspension

Taichi Kurose¹⁾, Takahiro Sueoka¹⁾, Naotaka Kishida¹⁾,
Akihisa Tamura¹⁾, Masayuki Kobayashi¹⁾, Mikiya Kitamoto²⁾

1) Department of Diagnostic Radiology, Hiroshima Prefectural Hospital

2) Department of Gastroenterology, Hiroshima Prefectural Hospital

Summary

OBJECTIVES: Lipiodol is a contrast medium consisting of oil. Its viscosity is reduced when warmed by hot water, allowing a larger amount thereof to be injected into thinner tumor blood vessels.

Subjects and Methods: With reference to the method of Ikeda et al., which was published by the 52nd Liver Cancer Study Group of Japan, we heated an emulsion of doxorubicin + iodine contrast agent + lipiodol or a suspension of cisplatin powder + lipiodol in a one-person size electric pot. By administering these preparations within approximately 30 seconds after heating, we aimed to improve the effect of TACE on hepatocellular carcinoma.

Ten subjects with 16 lesions were treated using this method. As a control group, we used 13 cases with 15 lesions in which TACE was performed from January to March 2016.

RESULTS: We compared the presence or absence of peripheral recurrence using the results of CT performed three months later. A higher response rate with a statistically significant difference was observed in the group treated with a heated lipiodol emulsion or suspension.

Conclusion: The treatment outcomes of TACE for hepatocellular carcinoma were improved upon heating a lipiodol emulsion or suspension.