

<短 報>

古典的肝細胞癌に対する 5-fluorouracil 含浸マイクロスフィアの 安全性・有効性

宇賀 公宣^{1)*} 久 修明²⁾ 久 直史²⁾

緒言：近年、古典的肝細胞癌に対する血管内治療において抗癌剤を含浸させたマイクロスフィアの使用が選択肢の一つになり、Drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE) と呼ばれている¹⁾。マイクロスフィアに含浸する薬剤としてはエピルピシンやシスプラチン (CDDP) が一般的に用いられる。一方、本邦では進行症例でしばしば肝動注療法が行われる。この際の key drug は 5-fluorouracil (5FU) であることが多い。当施設では古典的肝細胞癌に対する key drug を 5FU と考え治療を行ってきた。当施設における 5FU 含浸ヘパスフィア® (HEP) の治療経験を報告する。

対象：2015 年 1 月以降 7 月末までに当院にて 5FU 含浸 HEP で加療を行った古典的肝細胞癌症例の内、いわゆるばらまき型の対象となる多発例は除外し、血管内治療で腫瘍制御を狙えると判断した 20 例を報告対象とした。古典的肝細胞癌の診断は画像診断で行った。造影 CT・造影 MRI・造影エコーを用い、典型的な画像所見(動脈相で濃染し、門脈・平衡相で wash out を示す)を呈した結節を古典的肝細胞癌と診断した。全症例、切除または経皮的局所治療に関しては併存疾患や全身状態から適応外と判断された症例である。治療は亜区域枝もしくは区域枝から行われた。肝外血管からの治療例は含まれていない。5FU 含浸 HEP の調整・投与方法は下記の 4 通り。最適な投与方法は定まっておらず、学会・研究会で提唱された方法を参照に継時的に A→B→C→D と変更した。一部で 10% NaCl 添加による HEP 膨潤抑制の工夫が報告されておりこれを取り入れた²⁾³⁾。HEP の凝集による近位塞栓を防ぐための工夫として 10 倍希釈での投与も報告されており、これも取り入れた。HEP は 50-100 μm を 1 バイアル 25 mg

使用。A : 5FU 250 mg/5 ml, 非イオン性造影剤 (CM) 5 ml, HEP 25 mg, B : 5FU 400 mg/8 ml, CM 2 ml, HEP 25 mg, C : 5FU 300 mg/6 ml, CM 2 ml, 10% NaCl 2 ml, HEP 25 mg, D : C を投与直前に 10 倍希釈し投与。治療効果は modified RECIST を用いて治療後 1 カ月に肝内病変について判定した。治療効果について Fishers' exact test を用いて検討を行った。

結果：古典的肝細胞癌は全症例 1-2 個, 8-41 (median 14.5) mm, 17 例 (85%) が後期高齢者で Child-Pugh grade A も 17 例 (85%) であった (Table 1)。全例、過去に治療歴を有していた。3 例は肝外転移を合併していたが、化学療法が許容される全身状態ではなく肝内病変の制御を目的として血管内治療を行った。治療後の経過は全例良好で副作用は軽微であった。治療後の有害事象である血球減少・発熱・腹痛・嘔気・嘔吐・肝不全に関して、CTCAE v4 における Grade 2 以上の有害事象は認められなかった。平均入院期間は 6 日間で、全例クリニカルパスを順守した。治療効果 (CR : PR : SD : PD)・奏効率 (CR+PR rate) は A ; 0/1/3/0, 25%, B ; 0/1/5/0, 16.7%, C ; 1/1/2/0, 50%, D ; 1/2/3/0, 50% であった。10% NaCl 非添加群 (A, B) では奏効率 20%, 添加群では 50% と統計学的有意差は認められなかったが 10% NaCl 添加群で良好な成績が認められた (Table 2)。

考察：本邦では HCV キャリアの高齢化に伴い古典的肝細胞癌症例も高齢化し、併存疾患を持つ症例や抗凝固剤内服中の症例は明らかに増加している。よって、低侵襲である血管内治療は今後も重要な治療手段である。しかし、古典的肝細胞癌に対する血管内治療において最適な薬剤は明らかではない。エピルピシンは比較的安全に使用可能だが、CDDP は補液負荷が腎機能の面から必要となる。高齢者・全身状態不良例への補液負荷は心不全・肺水腫・低 Na 血症などの risk を伴う場合もある。HEP を用いた DEB TACE においては 5

1) 図南病院内科

2) 図南病院放射線科

*Corresponding author: uka_tonan@hisakai.or.jp

<受付日2015年11月6日><採択日2016年2月26日>

Table 1 Profile of 20 HCC patients treated with 5-fluorouracil loaded microspheres

Age (years) ^a	83 (60-89)
Sex (male/female)	14/6
Etiology (HBV/HCV/others)	0/15/5
Tumor size (mm)	14.5 (8-41)
Tumor number (1/2)	17/3
Child-Pugh grade (A/B)	17/3
AFP (ng/ml) ^a	130.9 (2-2483)
DCP (mAU/ml) ^a	40.5 (12-37600)
Extrahepatic metastases (without/with)	17/3
lung	3

^aData are expressed as medians and ranges.

HBV; hepatitis B virus, HCV; hepatitis C virus, AFP; alpha-feto-protein, DCP; Des- γ -carboxy prothrombin.

Table 2 Response

		Response rate
A	CR 0 PR 1 SD 3 PD 0	25%
B	CR 0 PR 1 SD 5 PD 0	16.7%
C	CR 1 PR 1 SD 2 PD 0	50%
D	CR 1 PR 2 SD 3 PD 0	50%
A+B	CR 0 PR 2 SD 8 PD 0	20%
C+D	CR 2 PR 3 SD 5 PD 0	50%

P = 0.35 (Fishers' exact test)

CR; complete response, PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease.

FU を含浸投与することができる。5FU 同様非電荷の薬剤である CDDP を HEP に含浸させた報告がある^{3,4)}。Ikeda らは 10% NaCl 添加により HEP の膨潤抑制が起こる事と CDDP 含浸 HEP における CDDP の徐放性を報告している³⁾。Maeda らは、塞栓 1 週間後の組織から、腫瘍部、腫瘍周辺肝実質、腫瘍から 1 cm 以上離れた肝実質におけるプラチナ濃度を測定している⁴⁾。CDDP 動注後に HEP で塞栓する場合と CDDP 含浸 HEP での DEB-TACE について比較し、CDDP 含浸 HEP における腫瘍部のプラチナ濃度が最も高かったと報告した。通常 CDDP 含浸 HEP において CDDP は HEP から 30 分程度で放出されるにも関わらず²⁾、1 週間後の腫瘍部のプラチナ濃度が高かったことから、塞栓により腫瘍部の血流低下に起因する徐放速度の変化が示唆される。これらの報告から、5FU 含浸 HEP で塞栓後の腫瘍部 5FU 濃度が非腫瘍部位よりも高くなる可能性はある。

今回は対象を絞った報告を行ったが、ばらまき型も含めた 100 例以上からの経験では 5FU 含浸 HEP は極めて安全に投与可能であった。低侵襲治療が望まれる状況では、安全に投与可能な薬剤の選択肢が増えることは好ましい。統計学的有意差は認められなかったが、投与方法に関しては、10% NaCl を用いることが推奨されると思われる。生理食塩水と CM を 1 : 1 で混合した溶液では HEP は 4-5 倍に膨潤する²⁾。10% NaCl と CM を 1 : 4 で混合した溶液では HEP の膨潤抑制が生じ、2 倍の直径になる。10% NaCl を用い膨潤抑制した HEP の塞栓深度が治療効果に影響したものと思われた。一方、治療効果については今後の検討が必要である。肝動注療法では key drug となる 5FU だが、その効果は時間依存性と考えられている⁵⁾。DEB TACE においても 5FU の徐放効果は期待されるが、当施設の投与方法でどの程度効果が発揮されるのかについては未知数である。少数例ではあるが、我々の実感ではエビルピシン含浸 HEP と 5FU 含浸 HEP は同程度の奏効率の印象である。将来的に 5FU 含浸 HEP の有効性が確認されたならば、今後の古典的肝細胞癌診療において治療選択肢が増える事になる。血管内治療における抗癌剤変更が有効であった症例を、我々は実臨床で時に経験する。安全性の高い治療選択肢の追加は、高齢化した症例の多いわが国の現状にとって朗報となるかもしれない。今後症例を蓄積し、他薬剤との比較も含めて更なる検討を行うことが必要と思われる。

結語：古典的肝細胞癌に対する 5FU 含浸 HEP は安

全に施行できた。治療効果に関しては今後の検討が必要と思われる。

索引用語 : DEB TACE, 5FU, 古典的肝細胞癌

文献 : 1) Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41—52 2) 高橋正秀, 前田 登, 南 哲弥, 他. *日本インターベンショナルラジオロジー学会雑誌* 2015 ; 30 : 4—43 3) Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. *International journal of Drug Delivery Technology* 2015; 5: 59—64 4) Maeda N, Osuga K, Shimazu K, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 397—404 5) Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. *J Gastroenterol* 2007; 42: 845—853

本論文内容に関連する著者の利益相反 : なし

英文要旨

Safety and effectiveness of 5-fluorouracil loaded microsphere for classical hepatocellular carcinoma

Kiminori Uka¹⁾*, Nobuaki Hisa²⁾, Naofumi Hisa²⁾

Aim: We assessed the safety and effectiveness of drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE) with 5-fluorouracil (5FU) loaded HepaSphere for classical hepatocellular carcinoma (HCC).

Regimen: A: 5FU 250 mg/5 ml, non-ionic contrast medium (CM) 5 ml, HepaSphere 25 mg, B: 5FU 400 mg/8 ml, CM 2 ml, HepaSphere 25 mg, C: 5FU 300 mg/6 ml, CM 2 ml, 10% NaCl 2 ml, HepaSphere 25 mg, D: The regimen C is diluted from 10 times.

Results: There was no CTCAE Grade 2–5 adverse reaction. The response (CR/PR/SD/PD, CR + PR rate) was as follows; A; 0/1/3/0, 25%, B; 0/1/5/0, 16.7%, C; 1/1/2/0, 50%, D; 1/2/3/0, 50%.

Conclusion: DEB TACE with 5FU loaded HepaSphere for classical HCC is safe. It seems to be more favorable with well-tolerated and effective method uses 10% NaCl.

Key words: DEB TACE, 5FU, classical hepatocellular carcinoma

Kanzo 2016; 57: 190—192

1) Department of Internal Medicine, Tonan Hospital

2) Department of Radiology, Tonan Hospital

*Corresponding author: uka_tonan@hisakai.or.jp