

肝細胞癌に対する加温ミリプラチンとゼラチンスポンジによる経カテーテル的化学塞栓療法の治療成績

平嶋 昇 岩瀬弘明 島田昌明 田中優作 宇仁田 慧 水田りな子 後藤百子
浦田 登 加藤文一朗 江崎正哉 喜田裕一 久野剛史 龍華庸光 桶屋将之

IRYO Vol. 69 No. 4 (181-186) 2015

要 旨

目的：ミリプラチン（ミリプラ[®]）は肝細胞癌に対するヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（リピオドール[®]）を担体として肝動脈内に投与が初めて認められたプラチナ製剤で徐放性の性質から治療効果の向上が期待されている。しかし、ミリプラチン/ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは粘稠度が高いために肝細胞癌を栄養する末梢血管に流入しにくいという報告が散見される。手術不能の肝細胞癌症例に対し、粘稠度を下げるためにミリプラチンを加温後に経カテーテル的に動注し、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル停滞率を上げるためにゼラチンスポンジで塞栓を追加して治療を行った（miriplatin transcatheter arterial chemoembolization：M-TACE）のでその治療成績を報告する。方法：M-TACEの方法はヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルにミリプラチンを懸濁し50℃に加温して動注し、続いてゼラチンスポンジで塞栓した。M-TACEは可能な限り3-4カ月ごとに繰り返した。治療効果判定は治療後3カ月後の造影CTを用いて日本肝癌研究会の肝癌治療効果判定基準に従った。結果：初発肝細胞癌患者40人に対しM-TACEを施行した。M-TACEで治療した全40例の治療効果はcomplete response（CR）11例（27.5%）、partial response（PR）7例（17.5%）、stable disease（SD）18例（45%）、progressive disease（PD）4例（10%）であった。奏効率は45.0%であった。生存率は1年87.0%、2年57.9%、3年20.5%であった。効果別にみるとCR PR SDの各々とPDとの間で有意差を認めた（ $p=0.013$ ）。Grade 3以上の副作用は認められず、腎機能障害も認められなかった。結論：M-TACEは安全性が高く、奏効率はミリプラチン単独動注より向上した。M-TACEは手術不能の肝細胞癌に対する有用な治療法となりうると考えられた。

キーワード 肝細胞癌, 経カテーテル的塞栓療法（TACE）, ミリプラチン

国立病院機構名古屋医療センター

別刷請求先：平嶋 昇 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科 〒737-0023 名古屋市中区三の丸4-1-1

e-mail: hirasima@nnh.hosp.go.jp

（平成26年7月28日受付，平成26年11月21日受理）

Effects of Transcatheter Arterial Chemoembolization using Heated Miriplatin and Gelatin Sponge for Hepatocellular Carcinoma

Noboru Hirashima, Hiroaki Iwase, Masaaki Shimada, Yusaku Tanaka, Kei Unita, Rinako Mizuta, Momoko Goto, Noboru Urata, Bunichiro Kato, Masaya Esaki, Yuichi Kida, Tsuyoshi Kuno, Yoshimitsu Ryuge and Masayuki Okeya, NHO Nagoya Medical Center

（Received Jul. 28, 2014, Accepted Nov. 21, 2015）

Key Words: hepatocellular carcinoma, TACE, miriplatin

はじめに

肝細胞癌に対する手術、局所療法以外の治療法には経カテーテル的化学塞栓療法 Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) がある。TACE は、化学療法剤にマイトマイシン C、エピルビシン、シスプラチンなどが使われ、これらをヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (リピオドール[®]) に混合して動注後にゼラチンスポンジで塞栓して行われる治療であるが奏効率は30-40%である^{1)~4)}。2009年12月から肝細胞癌に対しミリプラチン (ミリプラ[®]) の肝動注療法が保険適応となった。ミリプラチンは肝細胞癌に対するヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを担体として肝動脈内に投与が初めて認められたプラチナ製剤^{5)~7)}で徐放性の性質から治療効果の向上が期待されている。一方、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁されたミリプラチンは粘稠度が高く、加温して粘稠度を下げる方法も試されている⁸⁾。われわれは手術および局所療法不能の肝細胞癌症例に対し、粘稠度を下げるために加温したミリプラチンを経カテーテル的に動注後、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル停滞率を上げるためにゼラチンスポンジで塞栓して治療を行った (Miriplatin-TACE : M-TACE) のでその治療成績を報告する。

対象と方法

対象 (Table 1) は、名古屋医療センター消化器科で2009年12月から2013年11月に説明文書の内容に同意が得られ、M-TACE だけで治療を行った門脈腫瘍塞栓、遠隔転移をともしない手術不能の初発肝細胞癌患者40人である。年齢は71 (53-85) 歳、男性24例、女性16例である。全例肝硬変を合併し、Child A26例、B13例、C1例であった。肝障害の原因はB型肝炎ウイルス (HB) が2例、C型肝炎ウイルス (HC) が25例、非B非C (NBNC) が13例であった。肝細胞癌の最大腫瘍径は30 (15-100) mm、単発19例、多発18例、塊状型3例であった。肝細胞癌のStageは I : II : III : IV A の順に9例 : 17例 : 12例 : 2例であった。ミリプラチンの溶解法は原法に従いヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル3 ml にミリプラチン60 mg を懸濁し50℃に加温して動注し、一回の最高投与量は120 mg とした。TACE は選択的に担癌区域までマイクロカテーテルを選択し、腫瘍径1 cm に対し1 ml 動注を目安とし、続い

Table1 Characteristics of the patients in this study

Characteristics	
Numbers of patients	40
Age*	71 (53-85)
Male:Female	24 : 16
Child A:B:C	26 : 13 : 1
Viral marker (HB:HC:NBNC)	2 : 25 : 13
AFP* (ng/ml)	22 (2-93858)
PIVKA II * (IU/ml)	161 (10-75000)
Maximum tumor size* (mm)	30 (15-100)
Soritary : Multiple : Massive type	19 : 18 : 3
Stage (I : II : III : IV A)	9:17:12:2
Numbers of therapy	
1:2:3:4:5:6:7:8:9:10	9:8:3:5:6:2:1:1:2:2
Dose of miriplatin* (mg)	60 (20-120)

*median (minimum-maximum)

HB: Hepatitis B virus, HC: Hepatitis C virus, NBNC: non B non C

てゼラチンスポンジ1 mm 径で塞栓する方法で全40例に行った。マイクロカテーテルは先端径1.8-2.1 Fr で、バルーン付きカテーテルは使用していない。治療効果判定は治療後3カ月後の造影CTを用いて日本肝癌研究会の肝癌治療効果判定基準⁹⁾に従い、腫瘍最大断面でのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル沈着部位を完全壊死と判断し、壊死率100%を complete response (CR)、壊死50%以上を partial response (PR)、腫瘍の25%以上の増大を progressive disease (PD)、それ以外を stable disease (SD) と定義して分類した。M-TACE は同意が得られれば、原則的に3-4カ月ごとに繰り返した。安全性の評価はJCOGの有害事象安全評価基準に従って判定した。生存期間は初回治療から死亡時または最終診察日までとし、Kaplan-Meier法で生存曲線を計算しLog-rank testで有意差検定を行った。

結 果

1. 治療効果

M-TACE の治療内訳を Table 1 に示す。ミリプラチンの一回使用量は60 (20-120) mg であった。M-TACE 1回のみで治療した9症例の治療効果は

Table 2 Therapeutic effects of Miriplatin TACE

			CR	PR	SD	PD	
TACE only once	n=9	a	1	2	4	2	
TACE repeated over twice	n=31	first effect	b	5	8	10	8
		maximum effect	c	10	5	14	2
First effect	n=40	a+b		6	10	14	10
		%		15	25	35	25
Maximum effect	n=40	a+c		11	7	18	4
		%		27.5	17.5	45	10

Response rate on first therapy CR+PR:16/40=40.0%

Maximum response rate CR+PR:18/40=45.0%

CR: complete response, PR:partial response, SD:stable disease

PD:progressive disease

CR 1 例 (11.1%), PR 2 例 (22.2%), SD 4 例 (44.5%), PD 2 例 (22.2%) であった。2 回以上行った31例の初回効果は CR 5 例 (16.2%), PR 8 例 (25.8%), SD 10 例 (32.2%), PD 8 例 (25.8%) であったが, 最大効果でみると CR 10 例 (32.2%), PR 5 例 (16.1%), SD 14 例 (45.2%), PD 2 例 (6.5%) となり PR PD が減少して CR と SD が増加した。1 回のみと 2 回以上を合わせた全40例では, 初回効果は CR 6 例 (15%), PR 10 例 (25%), SD 14 例 (35%), PD 10 例 (25%) であった。最大効果は CR 11 例 (27.5%), PR 7 例 (17.5%), SD 18 例 (45%), PD 4 例 (10%) であった。奏効率は初回で40.0%, 最大で45.0%であった (Table 2)。

2. 生存率 (Figure 1)

M-TACE を行った40例の生存率は, 1 年87.0%, 2 年57.9%, 3 年20.5%であった。最大効果で分けると CR PR SD の3群間では差を認めなかったが, CR PR SD の各々と PD との間で有意差を認めた ($p=0.013$)。

3. 副作用 (Table 3)

副作用は Grade 1 の AST 上昇12例 (30%), ALT 上昇12例 (30%), 総ビリルビン上昇5 例 (12.5%), 発熱15例 (37.5%), 腹痛7 例 (4.7%), Grade 2 の AST 上昇3 例 (7.5%), ALT 上昇4 例 (10%), 総ビリルビン上昇2 例 (5%), 発熱6 例 (15%) であった。Grade 3 以上の副作用は認められなかった。腎機能障害は認められなかった。

考 案

ミリプラチンはシスプラチン (CDDP) の誘導体であるが, 側鎖のミリスチン酸が疎水性であるためヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルとの親和性が高く, 肝細胞癌に動注したヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルが沈着すると, 腫瘍局所に長期停留して徐放される性質から抗腫瘍効果の向上が期待されている⁵⁾⁻⁷⁾。一方, ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁されたミリプラチンは粘稠度が高く, 腫瘍内に均一に注入されないため, 期待された抗腫瘍効果が上がらないという報告が散見される¹⁰⁾¹¹⁾。ミリプラチン/ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル懸濁液を加温することで粘稠度を下げる方法も試みられている¹²⁾¹³⁾。Imai らは M-TACE の奏効率は室温では44.3%であったが, 加温すると71.1%に改善したと報告している¹⁴⁾。われわれは, Imai らと同方法でヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル 3 ml にミリプラチン60 mg を懸濁し50°Cに加温後に動注し, ゼラチンスポンジで塞栓を行い TACE を施行した。

高粘稠性のため腫瘍内に入らない以外に, ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル沈着が不良となる原因としては, 腫瘍内からの早期消失も考えられる。そこで, CT での腫瘍最大面積あたりのヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル沈着率を総合計148回の M-TACE 終了後1 週間と3 カ月の CT で比較してみた。沈着率は, 1 週間後は80% (0-100%) だったが3 カ月後は40% (0-100%) に減少していた (表 4 a)。われわれは, 沈着率の低下を防止することを

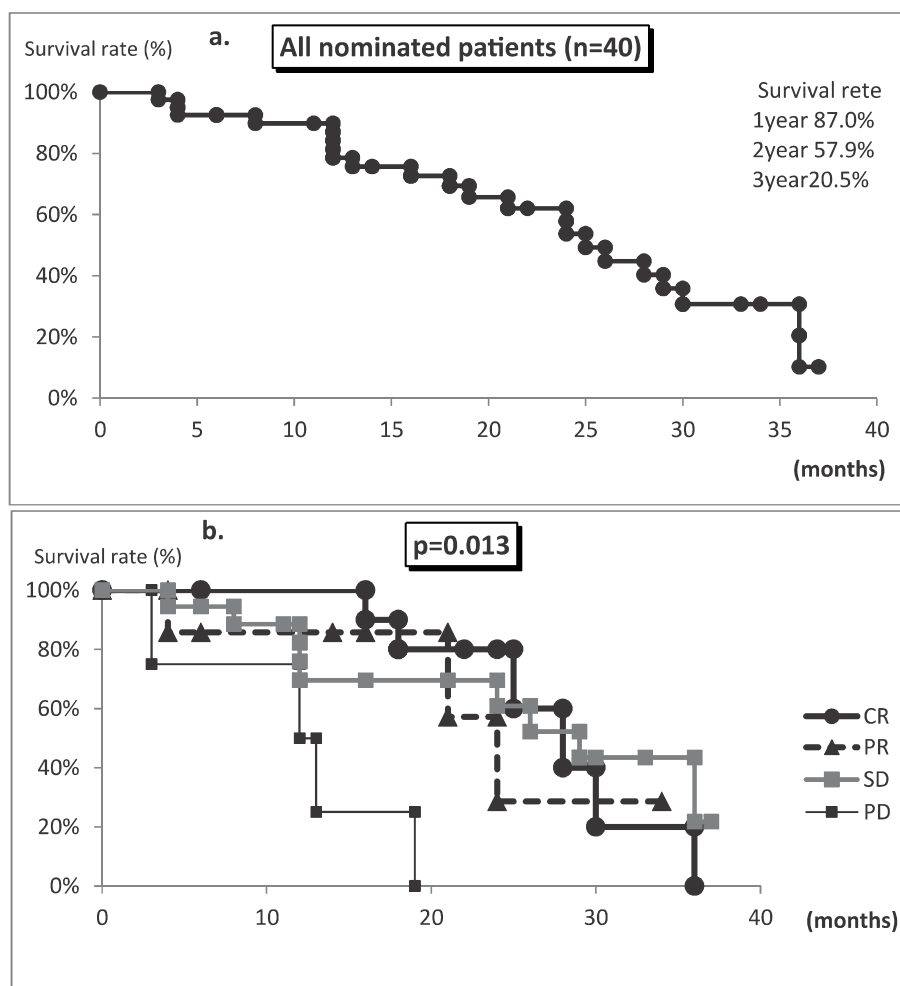


Figure 1 The cumulative survival rate

Figure 1a The 1-, 2- and 3-year survival rate were 87%, 57.9% and 20.5%, respectively.

Figure 1b Significant difference was noted in the survival rate between CR/PR/SD and PD (p=0.013).

Table 3 Toxicity

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Aspartate aminotransferase increased	12 (30%)	3 (7.5%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	12 (30%)	4 (10%)	0	0
Total bilirubin increased	5 (12.5%)	2 (5%)	0	0
Fever	15 (37.5%)	6 (15%)	0	0
Abdominal pain	7 (4.7%)	0	0	0

目的としてミリプラチン動注後にゼラチンスポンジによる塞栓を追加した。2回以上繰り返しM-TACEを行った31例の初回の沈着率は、1週間後60% (0-100%) 3カ月後40% (0-100%)であったが、2回目以降では1週間後80% (0-100%) 3カ月後50% (0-100%)に改善した (Table 4 b)。繰り返して塞栓を追加することにより、ヨード化ケ

シ油脂脂肪酸エチルエステルの腫瘍内からの早期消失を防止することができ、沈着率が上昇したと考えられた。奏効率は、初回治療後では42.0%であったが、繰り返しM-TACE後の最大奏効率は48.3%であった。CRが27.5%に増えたがPRは17.7%に減少したため、奏効率の上乗せは6.3%であった (Table 2)。しかし、今井らの報告ではミリプラチン単独

Table 4 Lipiodol accumulation (%)* after Miriplatin-TACE

		1 week	3 months
a. Total 148 Miriplatin-TACE		80 (0-100)	40 (0-100)
b. 31 patients repeated Miriplatin-TACE over twice	First accumulation	60 (0-100)	40 (0-100)
	Maximum accumulation	80 (0-100)	50 (0-100)

*median (minimum-maximum)

動注の奏効率は33%であった¹⁴⁾。ゼラチンスポンジによる塞栓を追加することでわれわれのM-TACEは奏効率45.0%とミリプラチン単独動注の奏効率を上回った。

1997年、われわれは肝細胞癌に対しヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル-zinostatin stimalamer (スマンクス[®])を動注後にTACEを行った(SMANCS-TAE)¹⁵⁾。CRは初回60%であったが、SMANCS-TAEを繰り返すことで80%に向上した。ミリプラチンはヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに溶解後に手指振蕩で懸濁するが、スマンクス[®]は超音波でヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルに懸濁した。両者のCR率の違いは、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルからの徐放性に違いがあったことと抗腫瘍効果の強さの違いに起因する可能性も考えられる。しかし、スマンクス[®]は血管障害が強く治療を繰り返すうちに肝動脈が閉塞する例が認められ、アナフィラキシーショックで死亡例も報告されたため、現在は生産中止となっている。M-TACEでは肝動脈閉塞、ショックなどの重篤な副作用は認められなかった(Table 3)。

M-TACEは安全性が高く、奏効率はミリプラチン単独動注の過去の報告より向上した。M-TACEは手術不能の肝細胞癌に対する有用な治療法となりうると考えられた。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Llovet JM, Real MI, Montaña X et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
- 2) Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. Transar-

terial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systemic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25.

- 3) Chang JM, Tzeng WS, Pan HB et al. Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study. *Cancer* 1994; 74: 2449-53.
- 4) Kawai S, Okumura J, Ogawa M et al. Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison of lipiodol-transcatheter arterial embolization with and without adriamycin (first cooperative study). The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 (Suppl): S1-S6.
- 5) Maeda M, Uchida NA, Sakaki T et al. Liposoluble platinum (II) complexes with antitumor activity. *Jpn Cancer Res* 1986; 77: 523-5.
- 6) Kishimoto S, Ohtani A, Fukuda H et al. Relation between intracellular accumulation and cytotoxic activity of cis-[[((1R, 2R)-1, 2-cyclohexanediamine-N, N') bis (myristato)]-platinum (II) suspended in Lipiodol. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 683-6.
- 7) Hanada M, Baba A, Tsutsumishita Y et al. Intra-hepatic arterial administration with miriplatin suspended in an oily lymphographic agent inhibits the growth of human hepatoma cells orthotopically implanted in nude rats. *Cancer Sci* 2009; 100: 189-94.
- 8) Seko Y, Ikeda K, Kawamura Y et al. Antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with warmed miriplatin in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2013; 43: 942-9.
- 9) 日本肝癌研究会. 肝癌治療効果判定基準. *肝臓* 2010; 51, 5: 261-6.

- 10) Miyayama S, Yamashiro M, Shibata Y et al. Comparison of local control effects of superselective transcatheter arterial chemoembolization using epirubicin plus mitomycin C and miriplatin for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2012 ; 30 : 263-70.
- 11) Oguro S, Hashimoto S, Tanaka T et al. Short-term therapeutic effects of transcatheter arterial chemoembolization using miriplatin-lipiodol suspension for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2012 ; 30 : 735-42.
- 12) 高良真一, 東原秀行, 浦川博史ほか. ミリプラチンリピオドール[®]懸濁液の加温効果. *新薬と臨* 2011 ; 60 : 146-50.
- 13) Seko Y, Ikeda K, Kawamura Y et al. Antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with warmed miriplatin in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2013 ; 43 : 942-9.
- 14) Imai N, Ikeda K, Kawamura Y et al. Transcatheter arterial chemotherapy using miriplatin-lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012 ; 42 : 175-82.
- 15) Hirashima N, Sakakibara K, Itazu I et al. Zinostatin stimalamer-transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 1997 ; 24 (suppl) : 91-6.

Effects of Transcatheter Arterial Chemoembolization using Heated Miriplatin and Gelatin Sponge for Hepatocellular Carcinoma

Noboru Hirashima, Hiroaki Iwase, Masaaki Shimada, Yusaku Tanaka,
Kei Unita, Rinako Mizuta, Momoko Goto, Noboru Urata, Bunichiro Kato,
Masaya Esaki, Yuichi Kida, Tsuyoshi Kuno, Yoshimitsu Ryuge and Masayuki Okeya

Summary

Aim : Miriplatin is a slow release lipophilic platinum complex that can be suspended in lipiodol, a lipid lymphographic agent and is expected to have a superior antitumor effect for hepatocellular carcinoma (HCC). However, it has been reported high viscosity of the miriplatin / lipiodol suspension has been reported to prevent it from flowing into the peripheral artery of the HCC. In this investigation, we have tried transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for unresectable HCC using heated miriplatin to decrease its viscosity and gelatin sponge to increase its retention in the HCC. We call this method Miriplatin-TACE. **Methods** : Miriplatin was suspended in lipiodol solution and heated to 50 °C. The heated miriplatin was injected into the feeding arteries of the HCC, before these arteries were embolized with gelatin sponge. Therapeutic efficacy was examined by dynamic computed tomography 3 months after TACE according to the Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver by Liver Cancer Study Group of Japan. **Results** : A Total 40 of HCC patients who received Miriplatin-TACE for the first time were retrospectively evaluated. The complete response (CR) rate, partial response (PR) rate, stable disease (SD) rate and progressive disease (PD) rate were 27.5%, 17.5%, 45% and 10%, respectively. The 1-, 2- and 3- year survival rate were 87 %, 57.9 % and 20.5 %, respectively. Significant difference was noted in the survival rate between CR/PR/SD and PD (p=0.013). Grade 3 or more were not observed. **Conclusion** : This investigation showed miriplatin TACE was safe. It was more effective than transcatheter arterial miriplatin infusion method without embolization as reported in previous reports. It is considered that Miriplatin TACE could be useful for unresectable HCC.