

切除不能消化器癌に対する動注化学療法の 長期的予後と合併症について

石川 正志¹⁾ 湯浅 康弘¹⁾ 滝沢 宏光¹⁾ 石倉 久嗣¹⁾
 一森 敏弘¹⁾ 沖津 宏¹⁾ 木村 秀¹⁾ 阪田 章聖¹⁾
 池山 鎮夫²⁾ 谷 勇人²⁾ 大西 範夫²⁾ 城野 良三²⁾

1) 徳島赤十字病院 消化器外科

2) 徳島赤十字病院 放射線科

要 旨

動脈内にリザーバーカテを留置し、化学療法を行う治療の長期的な予後と合併症についての報告は少ない。(対象と方法) 動注化学療法を行った消化器癌症例45例。内訳はHCC10例、大腸癌からの転移性肝癌15例、胃癌、大腸癌による腹膜播種20例である。肝癌症例には肝動脈に、腹膜播種症例には大動脈内にリザーバーカテを留置し、low dose CDDP, 5FU, アイソボリンを用いた化学療法を主に外来で行った。肝動脈に留置したカテは頸部から4例、そけい部から17例、開腹時4例挿入した。予後および合併症について比較検討した。(成績) 肝癌症例および腹膜播種症例の1年生存率はそれぞれ64%, 32%で2年生存率は36%, 15%であった。合併症は11例にみられ、うち6例(TIA, 皮膚色素沈着, 腸管の潰瘍, 肝障害)がカテ挿入後1カ月以内に、5例(肝動脈閉塞, 肝動脈瘤, 敗血症, カテの閉塞, 創感染)が6カ月以降の晩期にみられた。カテの挿入経路別では頸部からの1例にTIAがみられた他は特徴的なものはみられなかった。(結語) 肝動脈内にリザーバーカテを長期留置し化学療法を行うと、動脈の閉塞や動脈瘤がみられやすいと思われる。また頸部よりカテを挿入するとTIAの引き金となりやすい。その対策として現在当科では、カテをあまり奥にまで留置しないことやそけい部からのアプローチを選択している。

キーワード：動注化学療法、切除不能消化器癌、予後、副作用

はじめに

消化器癌に対する根治的療法は切除が原則である。しかし肝転移や腹膜播種を来した進行症例や再発症例も依然として多い。これら症例では再切除を行うことが可能な症例も少なく、外制的切除療法の限界を感じることもしばしばである。しかしながら、これら切除不能消化器癌に対する化学療法の効果は、現在でも満足できる成績とはいえない。最近腹部に腫瘍が限局した症例に対し、抗癌剤の組織到達性を高めかつ副作用を軽減する目的で、選択的あるいは、亜選択的動注化学療法を行う試みがあり、一部で全身化学療法より良好な成績を収めている報告がみられる^{1), 2)}。しかし動注療法の有効性については、効果はあるものの生存期間の延長とは相関しないという報告もあり、また長期的な副作用についてもあまり報告されていない³⁾。今

回、われわれは切除不能消化器癌の肝転移症例に肝動注療法を、また腹膜播種症例に大動脈からの亜選択的動注療法を主に外来にて行い、胆癌患者のQOLや化学療法の有効性を長期的に観察し、その有用性と注意点について報告する。

対象および方法

今回、対象としたのは国立高知病院および徳島赤十字病院における切除不能消化器癌45例である。病巣が肝臓に限局した25例には肝動注療法を、リンパ節転移や腹膜播種等で腹腔内に限局していた20例には大動脈内動注療法を行った。カテーテルの挿入部位は肝動注群で鎖骨下動脈経路が4例、大腿動脈経路が17例、開腹下が4例であった。大動脈内動注群は鎖骨下動脈経路が8例、大腿動脈経路が12例であった。肝動注群では主に右胃動脈にコイルを挿入した後、胃十二指腸動

脈にカテーテルを挿入し、コイリングした後、開口部を総肝動脈においた。また大動脈動注群ではカテーテルの先端を第9胸椎に留置した。

肝動注群25例の内訳は肝細胞癌10例、転移性肝癌15例（胃癌7例、大動癌8例）で男性18例、女性7例平均年齢は66.5±7.5歳である。このうち肝切除後の症例は12例であった。大動脈動注群20例の内訳は胃癌7例（術後再発6例）、大腸癌13例（術後再発例13例）で男性10例、女性10例、平均年齢67.2±12.3歳であった。

薬剤の投与スケジュールは1回量5FU 500mg, CDDP 10mg, アイソボソン125mgを3～4時間かけて入院中に2～3回/週 of スケジュールで3～4kw行い、以後は外来で可能な限り1回/週で継続した。なお副作用のため薬剤の投与量、投与回数は患者の状態をみて考慮した。なお肝動注群25例では今回の治療より前治療として15例また大動脈動注群20例では16例に経口の5FU剤が投与されていた。治療効果の判定は固形癌直接効果判定基準に従った。

成 績

肝動注群および大動脈動注群のそれぞれの症例の治療成績を表1、表2に示した。抗癌剤の治療効果の判定では、肝動注群25例のうちPR10例、NC7例、PD8例で有効率は40%であった（表3）。大動脈動注群ではCR1例、PR8例、NC3例、PD8例で有効率は45%であった。化学療法開始後の生存率は肝動注群で1年64%2年36%であり、大動脈動注群で1年32%2年15%であった（図1）。

副作用は全症例中白血球減少8例（18%）血小板減少7例（16%）発熱3例（7%）食欲不振6例（13%）消化器不定愁訴7例（16%）であったが、いずれも軽微であり、化学療法を一時中止することによってすみやかに回復した（表3）。副作用のため化学療法中止を余儀なくされた症例はなかった。動注カテーテル留置に伴う合併症としては十二指腸潰瘍の発生およびポート部の創感染がそれぞれ2例、TIA、皮膚の色素

表1 肝動注群の内訳

	疾患	年齢	性	カテーテル挿入部位	予後	合併症	発現時期	動注の効果
1	HCC	61	M	鎖骨下 A	15カ月死	TIA	1 カ月	PR
2	HCC	74	M	鎖骨下 A	2 カ月死			PD
3	肝転移	74	M	鎖骨下 A	28カ月死	肝動脈閉塞 肝動脈瘤	8 カ月 9 カ月	PR
4	肝転移	74	M	大腿 A	36カ月死	敗血症	32カ月	NC
5	肝転移	74	F	大腿 A	7 カ月生	十二指腸潰瘍	1 カ月	PR
6	肝転移	72	M	開腹	27カ月生			PR
7	肝転移	80	F	大腿 A	7 カ月生			PR
8	肝転移	72	F	大腿 A	3 カ月生			NC
9	肝転移	68	M	大腿 A	4 カ月生	十二指腸潰瘍	1 カ月	NC
10	肝転移	66	M	大腿 A	5 カ月生			NC
11	肝転移	65	M	大腿 A	24カ月生			PR
12	肝転移	73	M	大腿 A	6 カ月死			PD
13	肝転移	74	M	大腿 A	10カ月生			PD
14	HCC	53	F	大腿 A	8 カ月生			PR
15	肝転移	56	M	大腿 A	8 カ月生			PR
16	HCC	66	M	大腿 A	12カ月生			PD
17	HCC	65	M	大腿 A	11カ月生	カテ閉塞	11カ月	PR
18	HCC	63	M	鎖骨下 A	7 カ月生	創感染	6 カ月	PR
19	肝転移	60	M	大腿 A	13カ月生			PD
20	HCC	73	M	大腿 A	4 カ月生			PD
21	肝転移	62	F	大腿 A	2 カ月生			PD
22	HCC	68	M	大腿 A	5 カ月生			PD
23	肝転移	56	F	開腹	12カ月生			NC
24	肝転移	54	M	開腹	2 カ月生			NC
25	肝転移	59	F	開腹	8 カ月生			NC

沈着，肝障害，肝動脈閉塞，肝動脈瘤，敗血症がそれぞれ1例みられた。（表4）またカテーテルの閉塞は10カ月目と11カ月目に2例みられた。これらの合併症がみられた症例はいずれも症状は軽微であったが肝動注群の症例6（74歳男性）では難治性の十二指腸潰瘍がみられ，リザーバーカテーテルよりの造影で十二指腸が造影されたため，上部消化管内視鏡検査を行ったところ，カテーテルが十二指腸に穿通しており内視鏡的に抜去した（図2）。その後潰瘍はすみやかに治癒した。

考 察

転移性肝癌に対する治療としての肝切除が可能となる症例は最も切除率の高い大腸癌でも全体の25～30%に過ぎない⁴⁾。消化器癌の治療切除後初発再発臓器は約30～50%が肝といわれており，転移性肝癌の治療は予後改善の観点から重要である。転移性肝癌に対する化学療法は1) 投与経路 2) 投与薬剤 3) 投与時間の3つの要素から分類される。抗癌剤の腫瘍局所への動

表2 大動脈動注群の内訳

	疾患	年齢	性	カテーテル挿入部位	予後	合併症	発現時期	動注の効果
1	大腸癌	74	M	大腿 A	20カ月死	皮膚色素沈着 カテーテル閉塞	1カ月	PR
2	大腸癌	78	F	鎖骨下 A	3カ月死			PD
3	大腸癌	82	F	鎖骨下 A	10カ月死			NC
4	大腸癌	84	M	大腿 A	11カ月死			PR
5	大腸癌	69	M	大腿 A	15カ月生			PR
6	大腸癌	74	F	大腿 A	13カ月生			PR
7	大腸癌	73	F	大腿 A	7カ月生			PD
8	胃癌	59	M	鎖骨下 A	12カ月死			PR
9	胃癌	58	F	鎖骨下 A	7カ月死			NC
10	胃癌	64	F	鎖骨下 A	3カ月死			PD
11	胃癌	72	M	鎖骨下 A	16カ月死	PR		
12	胃癌	36	F	鎖骨下 A	1カ月死	PD		
13	胃癌	74	M	鎖骨下 A	10カ月死	NC		
14	胃癌	72	M	大腿 A	3カ月生	PD		
15	胃癌	72	M	大腿 A	5カ月死	PD		
16	大腸癌	56	M	大腿 A	12カ月生	CR		
17	胃癌	55	M	大腿 A	10カ月死	PD		
18	大腸癌	58	F	大腿 A	30カ月生	創感染	1カ月	PR
19	胃癌	47	F	大腿 A	9カ月死			PD
20	大腸癌	83	F	大腿 A	9カ月生	肝障害	2カ月	PR

表3 動注症例の奏効率と副作用

1) 動注化学療法の有効率

	CR	PR	NC	PD	CR+PR
肝動注群	0	10	7	8	10(40%)
大動脈群	1	8	3	8	9(45%)
計	1	18	10	16	19(42%)

2) 副作用

白血球減少	8例 (18%)
血小板減少	7例 (16%)
発熱	3例 (7%)
食欲不振	6例 (13%)
消化器症状	7例 (16%)

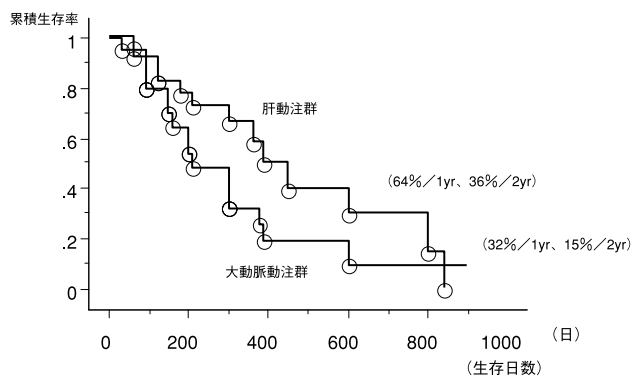


図1 肝動注群と大動脈動注群の累積生存率

脈内注入療法の利点は、1) 腫瘍組織へ高濃度の薬剤の注入が可能である。2) 投与量に比し全身の静脈血中薬剤濃度が低くなり副作用も軽減する等である⁵⁾。特に肝においては転移性肝癌といえども腫瘍の周囲組織においては動脈血の流入を受けており、また多くの抗癌剤が肝で代謝されたり胆汁内へ排泄されるため、全身での薬剤の影響を軽減することが可能である⁶⁾。さらに肝は主に肝動脈と門脈の二つの大きな流入路で支配されているため動注療法に適した臓器といえる。また動注療法は全身投与療法に比べ副作用が少ないため患者のQOLを良好に保つことが可能でコンプライアンスがよいため長期の投与が可能であると言われていいる。費用対効果の点からも全身投与療法に比べより少ない薬剤量で良好な治療効果が得られると報告されている⁸⁾。しかし重要なことは肝動注療法と全身静脈投与療法との randomized control study がほとんど存在しないことである。

今回われわれが目にしたのは1) 切除不能肝癌に対する肝動注療法の効果と副作用および合併症2) 腹腔

内に限局した消化器癌の再発切除不能例に対する大動脈内注入療法の効果であった。われわれの成績では切除不能肝癌に対する奏効率は40%とますますの優れた直接効果を示した。荒井らの報告⁹⁾では奏効率は83%で1年、3年生存率はそれぞれ47%、25%と報告されている。われわれの対象症例にはHCC、胃癌および大腸癌からの転移症例が含まれており直接成績を比較することには無理がある。しかしながら全身化学療法を行った報告に比べて、われわれの成績は良好であった。切除不能肝転移症例を対象とした4編の randomized control study(RCT)ではいずれも5FUが使用され、奏効率は肝動注群で全身投与群より有意に良好であったとの報告がみられる^{10),11),12),13)}。しかしながら、生存率については肝動注療法は寄与するという報告と寄与しないという報告に分かれる。これは一つには全身化学療法で効果がなかったため肝動注療法に移行したいいわゆる cross over の問題がある。また肝転移病巣を肝動注療法である程度抑えられても他臓器に転移が生じることもあげられる。Kemenyら¹⁴⁾は全身化学療法に肝動注を併用した群と全身投与のみ行った群とのRCTにて前者が有意に生存率が良かったと報告している。

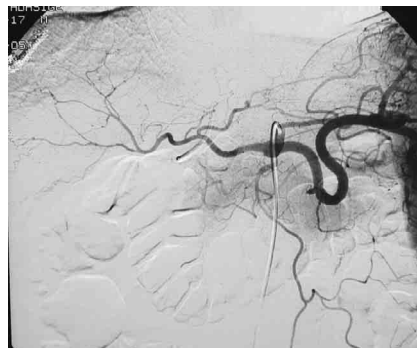
一方亜選択的動注療法として進行再発あるいは切除不能胃癌、大腸癌に対して大動脈内動注療法の試みもみられている。北村ら¹⁵⁾は切除不能胃癌46例に対し大動脈内動注療法を行い奏効率は28%であったと報告している。また同様の薬剤を全身静脈内投与した群の奏効率は19%と低値であった。また小坂ら¹⁶⁾も125例の切除不

表4 動注療法の合併症のまとめ

合併症	症例数	発現時期	原因
十二指腸潰瘍	2例	1,7カ月	血管処理不十分, カテ穿通
TIA	1例	1カ月	鎖骨下動脈アプローチ
皮膚色素沈着	1例	1カ月	カテ先不良
肝障害	1例	2カ月	薬剤性
創感染	2例	1,6カ月	消毒不十分?
肝動脈閉塞	1例	8カ月	カテ先位置不良
肝動脈瘤	1例	9カ月	カテ先位置不良
敗血症	1例	32カ月	不明
カテの閉塞	2例	10,11カ月	不明



a) リザーバー造影：十二指腸が造影された



b) 腹腔動脈造影：胃十二指腸動脈は造影されなかった



c) カテーテルは十二指腸内腔にまで穿通しており、胃内視鏡にてカテーテルを抜去した

図2 症例6 肝転移症例で胃十二指腸動脈よりカテを挿入し、7カ月後に十二指腸に穿通したため内視鏡で抜去

能の胃癌において大動脈注入群の奏効率は31%であったのに対し、全身静脈内投与群の奏効率は20%にすぎなかった。また石原ら¹⁷⁾も切除不能胃癌症例に対し、5FU, ロイコボリンの全身投与と CDDP, etoposide の選択的動注療法を併用した療法において原発巣に50%, リンパ節転移に50%, 肝転移に25%, 腹膜転移に33%の response を認めている。また Tc-MAA を用いた動注カテーテルからの RI の腹腔内分布の観察では63%の Tc-MAA が腹腔内に存在した。一方宮崎ら¹⁸⁾は薬剤の投与経路別に抗癌剤の血中濃度を測定し、同量の5FUを投与した場合、肝静脈血中濃度は全身静脈投与、大動脈投与、腹腔動脈=1:1.2:6.8であると報告している。またその時の末梢静脈での血中濃度は、末梢静脈>大動脈>腹腔動脈の順に低下しており、薬剤濃度の点からは腹腔動脈よりの投与が最も望ましいと述べている。

本研究の副作用としては主として骨髄抑制や消化器症状がみられた。しかしいずれも grade 2 までの軽度のものであり、抗癌剤の投与を中止することにより、すみやかに回復し、薬剤の投与回数あるいは量を減らすことにより治療を再開することが可能であった。今回のわれわれの検討では全身化学療法群と比較していないが、大動脈投与と静脈内投与を行った群を比較した北村らの報告¹⁹⁾では、副作用の発現頻度には両者において大きな差は認めなかったが、静脈投与群では副作用の程度が強く grade 3 の副作用のため QOL の低下がみられたとしている。動注療法におけるカテーテルが原因と考えられる有害事象についてはわれわれの検討では治療開始後1~2カ月頃の早期にみられる症例と8~10カ月の晩期にみられるものがあつた。特に晩期の合併症では肝動脈の閉塞や瘤が生じたり、十二指腸への穿通もみられた。これらは特として重篤な病態に至る可能性があり、CTやカテーテルからの造影、上部内視鏡検査を定期的に行う必要があると考えられた。また鎖骨下動脈経由で挿入した症例においてTIAを経験した。鎖骨下動脈よりカテーテルを挿入した症例においてはカテーテルを抜去することが血栓等の問題から困難であり、それ以後は動脈内に留置するカテーテルのアプローチの第1選択は大動脈よりとしている。また肝動脈に留置するカテーテルの位置も重要であり、現在は胃十二指腸動脈内に留置固定したカテーテルに側穴を開けるGDA coiling法を行っているが、カテーテルの側穴が動脈壁に密着する場合

も考えられ投与する薬剤の濃度はなるべく薄めとすることが望ましいと思われる。

以上の様に動注化学療法の効果は比較的良好であり副作用も軽微であることから切除不能消化器癌に対する治療の一つのオプションとして考慮してもよい治療法と思われる。但し、長期的な予後に関してはまだまだ満足のものではなく、今後さらに改善を要すると思われる。さらに薬剤の種類、投与方法、適切な量など解決すべき問題も多い。最近ではTS-1等の経口の抗癌剤でありながらすぐれた有効性を持つ薬剤も使用されているが、当科ではTS-1を併用しながらCDDP, methotrexate, CPT-11等を動注する治療も開始しており、これらの治療効果にも今後期待している。

まとめ

現在でも切除不能な高度進行消化器癌に対して確立された有効な治療法がない以上、本法は試みてよい治療法と思われる。今後は動注療法群と全身投与群のRCTが必要と考えられる。

文献

- 1) Ohigashi H, Ishikawa O, Imaoka S et al : A new method of intra-arterial regional chemotherapy with selective drug delivery for locally advanced pancreatic cancer. Hepato-Gastroenterology 43 : 338-345, 1996
- 2) 中島聰惣, 石原 省, 太田恵一郎, 他 : 進行胃癌に対する neoadjuvant chemotherapy ; FLEP 療法の臨床効果. 消化器外科 15 : 185-191, 1992
- 3) 北村正次, 荒井邦佳, 宮下 薫 : 生存期間からみた胃癌の肝・腹膜転移に対する動注療法の許可. 癌と化学療法 8 : 1657-1660, 1990
- 4) 鈴木康司, 渡邊正志, 菊池 誠, 他 : 大腸癌肝転移切除後予防的肝動注療法の臨床的意義. 日消外会誌 33 : 169-175, 2000
- 5) 梅咲直彦, 金岡 靖, 中田真一, 他 : CDDP 動注化学療法における first pass effect に関する基礎的臨床的検討 Oncology & Chemotherapy 8 : 143-147, 1992
- 6) 熊田 卓, 桐山勢生, 曾根康博, 他 : 転移性肝癌

- 外科 67 : 426-433, 2005
- 7) 管 敏彦, 高橋 豊, 出口 康, 他 : 外来長期動注療法の有効性および安全性についての検討. 癌と化学療法 17 : 1648-1651, 1990
- 8) 大沼 忍, 北村正次, 荒井邦佳, 他 : 動注化学療法が著効した腹膜播種を伴う4型胃癌の1例. 癌と化学療法 26 : 975-978, 1999
- 9) 荒井保明 : 結腸がん再発の診断と治療. 癌と化学療法 25 : 333-338, 1998
- 10) Kemeny N, Daily J, Reichman B et al : Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma : A randomized trial. Ann Intern Med 107 : 459-465, 1987
- 11) Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH et al : A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-Fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. Ann Surg 206 : 685-693, 1987
- 12) Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS et al : Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal carcinoma : A randomized trial. Arch Surg 125 : 1022-1027, 1990
- 13) Rougier P, Laplanche A, Huguier M et al : Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. Ann Surg 228 : 756-764, 1998
- 14) Kemeny M, Adak S, Gray B et al : Combined-modality treatment for respectable metastatic colorectal carcinoma to the liver : Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy : An inter-group study. J Clin Oncol 20 : 1449-1505, 2000
- 15) 北村正次, 荒井邦佳, 岩崎善毅 : 進行再発胃癌に対する Sequential MTX/5-FU 動注療法の成績. 癌と化学療法 23 : 1464-1466, 1996
- 16) 小坂健夫, 土屋 健, 菅谷純一, 他 : 胃癌腹膜播種に対する動注化学療法の検討. 癌と化学療法 23 : 1467-1471, 1996
- 17) 石原 省, 中島聰惣, 太田恵一郎, 他 : 切除不能進行胃癌に著効を示した Neo-Adjuvant Chemotherapy (FLEP療法) の臨床的検討. 癌と化学療法 18 : 1748-1752, 1991
- 18) 宮崎 勝, 藤本 茂, 橘川征夫, 他 : 進行性消化器癌に対する選択的および亜選択的動注化学療法による臨床薬理学的効果の比較. 癌の臨床 27 : 1339-1343, 1981
- 19) 北村正次, 荒井邦佳, 宮下 薫, 他 : 進行・再発胃癌に対する low dose sequential MTX. 5Fu療法—大動脈投与と静脈内投与の比較検討—J Jpn Soc Cancer Ther 25 : 648-654, 1990

Long-Term Outcome and Complications Following Intraarterial Infusion Chemotherapy for unresectable Gastrointestinal Cancer

Masashi ISHIKAWA¹⁾, Yasuhiro YUASA¹⁾, Hiromitsu TAKIZAWA¹⁾, Hisashi ISHIKURA¹⁾,
Toshihiro ICHIMORI¹⁾, Hiroshi OKITSU¹⁾, Suguru KIMURA¹⁾, Akihiro SAKATA¹⁾,
Shizuo IKEYAMA²⁾, Hayato TANI²⁾, Norio OHNISHI²⁾, Ryouzou SHIRONO²⁾

1) Division of Gastroenterology, Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Radiology, Tokushima Red Cross Hospital

Few previous reports have dealt with the long-term prognosis and complications of chemotherapy using intra-arterially inserted reservoir catheters.

Subjects and Methods: Forty-five patients with gastrointestinal cancer underwent intraarterial infusion chemotherapy at our facility during the past 3 years. Breaking this figure down, there were 10 cases of HCC, 15 cases of liver cancer metastasized from stomach cancer and colon cancer, and 20 cases of peritoneal dissemination due to stomach cancer or colon cancer. A reservoir catheter was kept inserted in the hepatic artery in cases of hepatic cancer and in the aorta in cases of peritoneal dissemination. Chemotherapy, using low dose CDDP, 5FU and Isovornin, was administered to these patients, who were mainly present as outpatients. Insertion of the catheter into the hepatic artery was carried out via the neck in 4 cases, the inguinal region in 17 cases and during open surgery in 4 cases. The outcome and complications were examined comparatively.

Results: One-year survival rate was 64% for the hepatic cancer group and 32% for the peritoneal dissemination group and the two-year survival rate was 36% and 15% for the same two groups, respectively. Complications were seen in 11 cases. In 6 cases, complications (TIA, skin pigmentation, intestinal ulcer, and hepatic dysfunction) developed within one month after catheter insertion and in 5 cases, complications (obstruction of the hepatic artery, hepatic aneurysm, sepsis, catheter obstruction, and wound infection) developed during the late postoperative period after 6 months or more. No particular characteristics were observed by route of catheter insertion other than the finding of TIA in one case following catheter insertion via the neck.

Conclusion: Chemotherapy using a reservoir catheter kept inserted in the hepatic artery for prolonged periods of time is likely to cause arterial obstruction and aneurysm. Insertion of catheter via the neck is likely to trigger the onset of TIA. To avoid these complications, we now make it a rule to avoid inserting the catheter too deeply and to insert the catheter via the inguinal region.

Key words: intraarterial chemotherapy, unresectable gastrointestinal cancers, prognosis, side effect

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 11:21–27, 2006
