

## 報 告

シスプラチンの動注用粉末製剤（アイエーコール®）を用いた肝動脈化学塞栓療法が  
著効した肝細胞癌の1例

東京女子医科大学消化器外科

タカハシ	ユタカ	カタギリ	サトシ	コテラ	ヨシヒト	アリイズミ	シュンイチ	カトウ	タカアキ
高橋	豊	片桐	聡	小寺	由人	有泉	俊一	加藤	孝章
ノグチ	タケハル	オカノ	ユウスケ	タカサキ	ジュン	キタガワ	コウイチ	ヤマモト	マサカズ
野口	岳春	岡野	雄介	高崎	淳	北川	光一	山本	雅一

(受理 平成21年4月9日)

A Case of Hepatocellular Carcinoma Successfully Treated by Transarterial Chemoembolization  
Using Cisplatin (CDDP) Powder

Yutaka TAKAHASHI, Satoshi KATAGIRI, Yoshihito KOTERA, Shun-ichi ARIIZUMI,  
Takaaki KATOH, Takeharu NOGUCHI, Yusuke OKANO, Jun TAKASAKI,  
Koichi KITAGAWA and Masakazu YAMAMOTO

Department of Surgery, Institute of Gastroenterology,  
Tokyo Women's Medical University

There has been no established treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Actually, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and transcatheter arterial infusion chemotherapy (TAI) are standard therapy for unresectable HCC. It has been reported that TACE and TAI are effective for unresectable HCC. The patient was a 70-year-old man with multiple intrahepatic metastasis of HCC after radiofrequency ablation therapy (RFA). He was followed up for delete hepatitis for 50 years. He underwent RFA twice for HCC in 2007 at another hospital. After RFA, a metastatic mediastinal lymph node was detected on a CT scan. After he was referred to the Department of Thoracic Surgery in our hospital, he underwent lymph node resection. After the resection, multiple intrahepatic metastases and abdominal and cervical lymph node metastases from HCC were detected on a CT scan, and he was referred to our institute in July 2007. We performed TACE using a CDDP powder (IA-call®) 2 times, after which the intrahepatic metastatic tumors disappeared. However, abdominal and cervical lymph node metastases remained, for which he has been undergoing systemic chemotherapy using TS-1 and CDDP.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, taransarterial chemoembolization, CDDP powder

## はじめに

切除不能な肝細胞癌（HCC）に対する治療法は確立されたものはなく予後不良である。しかし現実的には肝動脈化学塞栓療法（TACE）、肝動注化学療法（TAI）が標準的な治療となっており、著効例の報告や高い奏効率の方向がある。その中でCDDP動注用製剤（アイエーコール®）のHCCに対する後期第二相試験における奏効率は33.8%と、単剤として高い有効性を示している<sup>1)</sup>。今回我々はシスプラチンの動注用粉末製剤であるアイエーコール®を用いた肝動

脈化学塞栓療法が著効した肝細胞癌の1例を経験したので報告する。

## 症 例

**患者：**70歳，男性。

**既往症：**特記すべきことなし。

**家族歴：**特記すべきことなし。

**現病歴：**50年前より肝炎を指摘。2007年1月肝S5にφ1.7cmの肝細胞癌を指摘され他医にてラジオ波焼灼術を施行。2007年9月S5(前回ラジオ波焼灼術とは別の部分)にφ1.5cmの肝細胞癌の再発を認

め再度ラジオ波焼灼術を施行した。2007年11月縦郭内リンパ節腫大を指摘され当院呼吸器外科で開胸リンパ節摘出術を施行した。2008年7月腹部造影CTで多発肝内再発を認め肝動脈化学塞栓療法目的で当科入院となった。

**入院時現症：**身長162cm，体重45kg，腹部平坦，軟。腹水なし。眼球結膜黄疸なし。眼瞼結膜貧血なし。

**入院時血液生化学検査所見：**PT 95.1%，T-bil 0.6 mg/dl，Alb 4.2g/dlでChild-Pugh分類でA。AFP 14ng/ml，AFP-L3 10.6%，PIVKA-2 97mAU/mlと腫瘍マーカーの上昇を認めた。ウイルスマーカーはHBsAg（-），HCVAb（+）であった（表）。

**治療前腹部造影CT：**2008年7月，肝前区域を中心に辺縁が不整な結節が両葉に多発を認めた。多発腫瘍は動脈相で濃染し，平衡相で低吸収域となった（図1）。

表 入院時血液生化学検査

WBC	4,750 /mm <sup>3</sup>	TP	7.0 g/dl
RBC	407×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb	4.2 g/dl
Hb	13.2 g/dl	AST	84 IU/L
Plt	8.7×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	ALT	90 IU/L
PT	95.1 %	LDH	211 IU/L
AFP	14 ng/ml	ALP	216 IU/L
AFP-L3	10.6 %	T-bil	0.6 mg/dl
PIVKA-2	97 mAU/ml	ChE	175 U/L
HbsAg	(-)	BUN	12.9 mg/dl
HCVAb	(+)	Cr	0.77 mg/dl
		CRP	0.30 mg/dl

**初回 TACE：**2008年7月，腹部造影CTと同様に肝前区域を中心に腫瘍濃染の多発を両葉に認めた。右肝動脈よりアドリアシン 20mg+リピオドール 4 ml+ジェルパート 10mgでTACEを施行した（図2）。

**2回目 TACE：**2008年9月，前回治療後も肝右葉に腫瘍濃染像の多発が残っていた。右肝動脈よりCDDP（アイエーコール<sup>®</sup>）30mg+リピオドール 4 ml+ジェルパート 10mgでTACEを施行した（図3）。

**3回目 TACE：**2008年11月，外側区域枝よりCDDP（アイエーコール<sup>®</sup>）24mg+リピオドール 3 ml+ジェルパート 10mg，中肝動脈よりCDDP（アイエーコール<sup>®</sup>）16mg+リピオドール 2ml+ジェルパート 5mgでTACEを施行した。TACE施行後の造影で両葉の腫瘍濃染像は認めなかった（図4）。

**3回目 TACE 後腹部造影CT：**2009年1月，S8，外側区域を中心に肝右葉にリピオドールの停滞を認めた。残肝内に明らかな viable lesion は認めない。総肝動脈周囲のリンパ節がφ28mm大に腫大していた（図5）。

**治療経過まとめ：**1回目のTACEはドキシソルビシン（アドリアシン<sup>®</sup>）を使用した。治療後のCTではリピオドール停滞部分以外の腫瘍の縮小効果はほとんど認められなかった。2回目のTACE施行前の血管造影像でも治療した肝右葉の腫瘍の濃染像は残っており抗癌剤をCDDP（アイエーコール<sup>®</sup>）に変更した。治療後のCT検査で肝内の腫瘍はほぼ消失

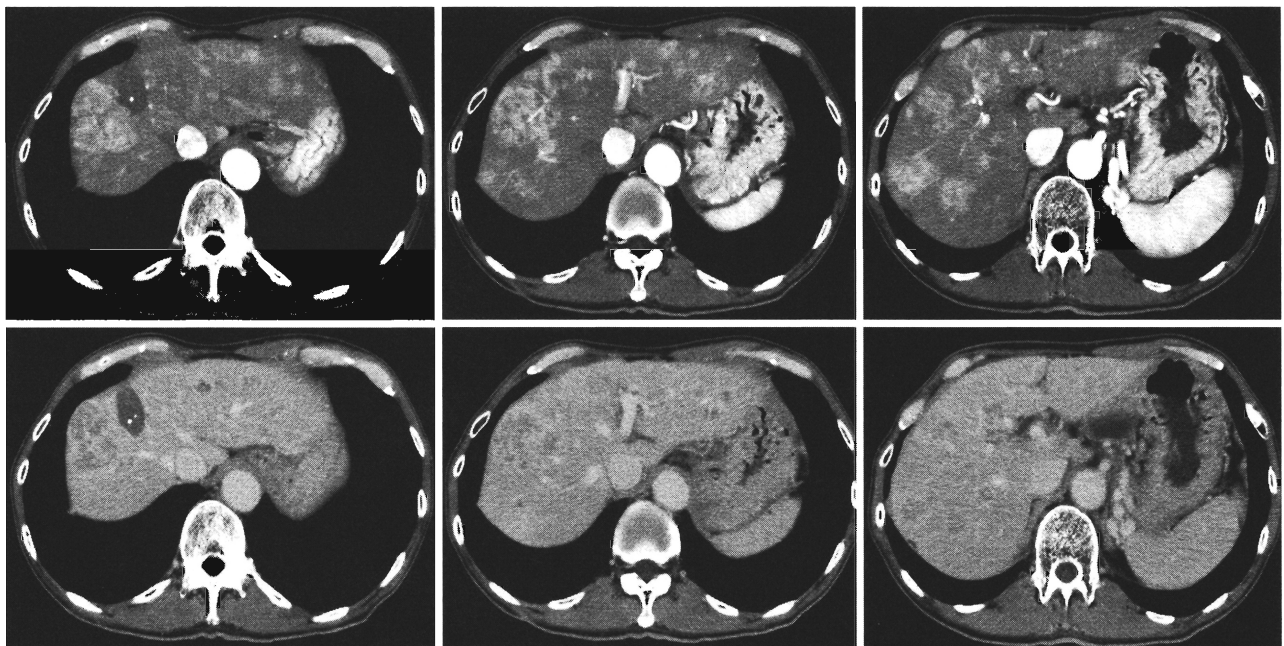


図1 肝内再発（治療前）CT  
上段：動脈相，下段：平衡相。viable lesion は認めない。

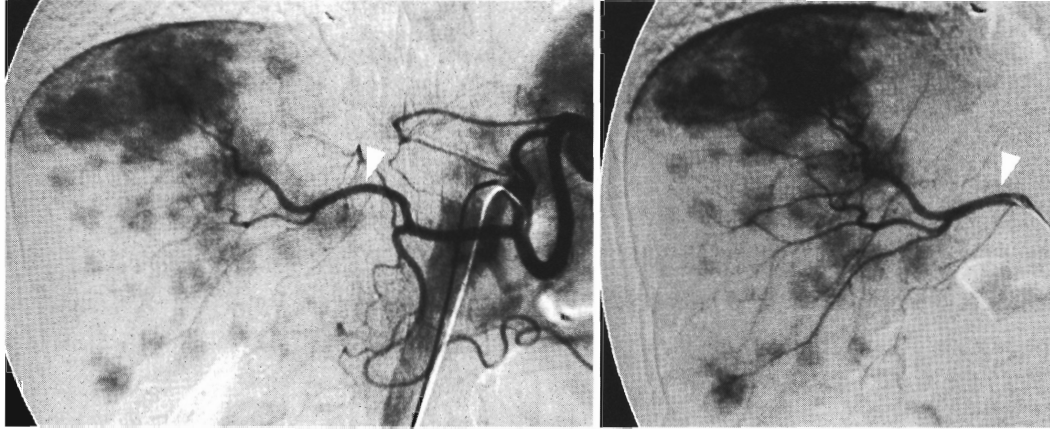


図2 TACE 1回目

△右肝動脈よりアドリアシン® 20mg + リピオドール 4ml + ジェルパート 10mg で TACE 施行した。

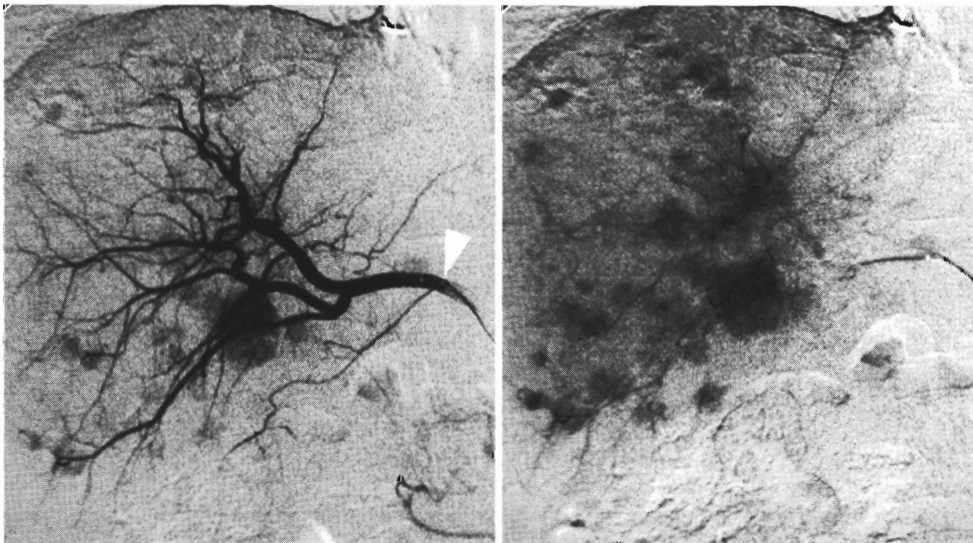


図3 TACE 2回目 (左: 造影早期, 右: 造影後期)

前回治療後も肝右葉に腫瘍濃染像の多発が残る。△より CDDP (アイエーコール®) 30mg + リピオドール 4ml + ジェルパート 10mg で TACE を施行した。

した。腫瘍マーカーの PIVKA-II は腫瘍の消失とともに減少して低値となっている。肝内の腫瘍は消失しているが総肝動脈周囲のリンパ節が腫大しており頸部リンパ節腫大も認めることから 2009 年 1 月より全身化学療法 TS-1/CDDP 療法を施行した (図 6)。

#### 考 察

HCC では治療切除後においても再発する症例が多く、一般的には切除後の再発率は、5 年で 65~80% とされている<sup>2)~4)</sup>。術後、肝内転移再発は両葉に多発した状態で発見されることも多く、再手術やラジオ波焼灼術等の局所治療の対象外にならない症例も多い。本症例のようにラジオ波焼灼術後の再発も腫瘍散布と言われる両葉に多発の状態で見ることが

ありラジオ波焼灼術の適応においても問題となっている。両葉に多発した切除不能な HCC に対する治療や抑止を目的とした有効な方法は肝癌治療ガイドライン<sup>5)</sup>では TACE が推奨されているが、未だエビデンスのある確立されたものはない<sup>6)7)</sup>。その中で TACE の他、肝動注用ポートを使用した動注化学療法 of low-dose FP (5-fluorouracil + CDDP) 療法やインターフェロン 5FU (5-fluorouracil) 療法が広く認知されている。TACE においては使用する抗癌剤の種類が施設によって多様であり、肝癌治療ガイドラインでも「現在は症例により抗癌剤の感受性が異なる感もある。特定できる薬剤は見いだせない。」とされている。当院ではドキソルビシンを中心に TACE

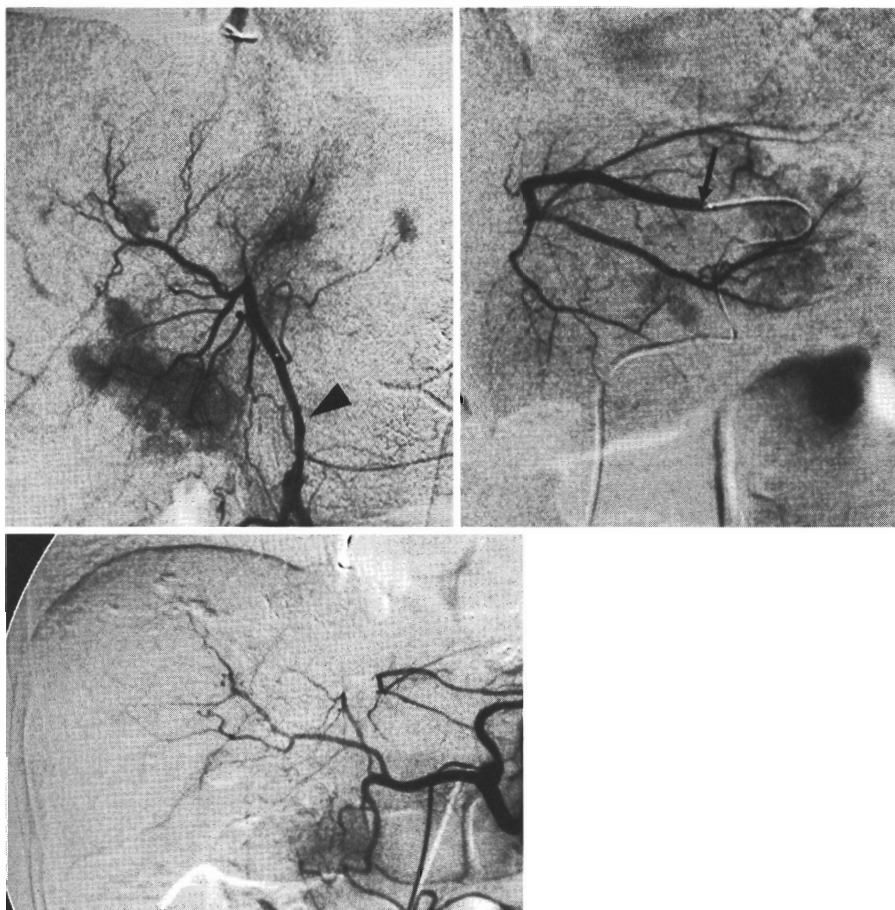


図4 TACE 3回目

↑外側区域枝より CDDP(アイエーコール®)24mg + リピオドール 3ml + ジェルパート 10mg (上段右), ▲中肝動脈より CDDP(アイエーコール®)16mg + リピオドール 2ml + ジェルパート 5mg で TACE を施行した (上段左). TACE 施行後の造影で両葉の腫瘍濃染像は認めなかった (下段).

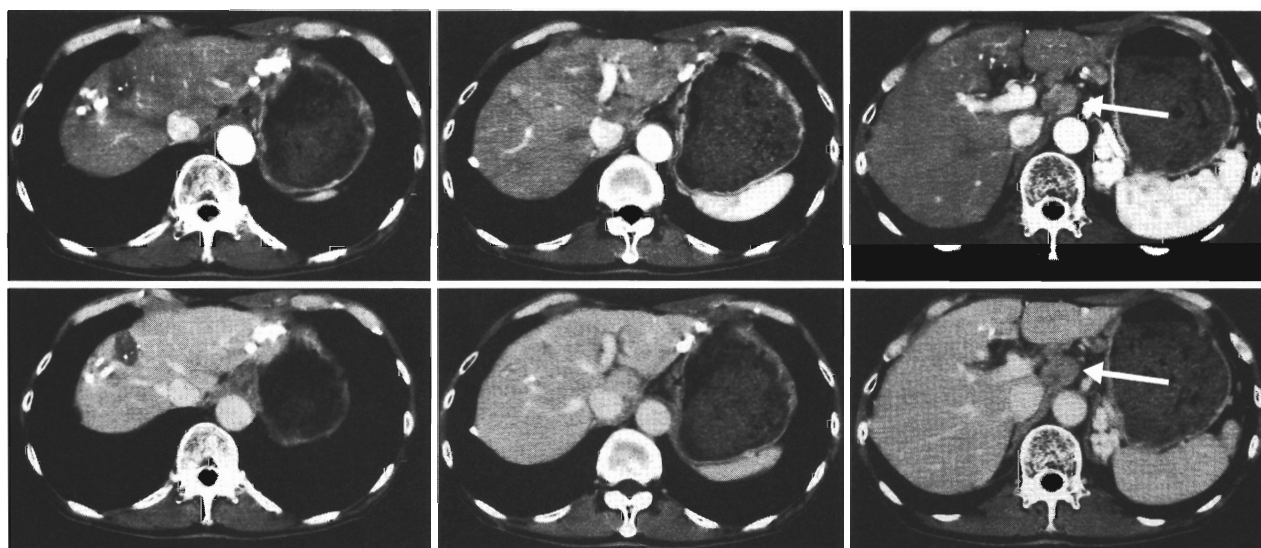


図5 腹部造影CT (3回目TACE後)

上段: 動脈相, 下段: 平衡相. S8, 外側区域を中心に肝右葉にリピオドールの沈着を認める. 残肝内に明らかな viable lesion は認めない. 合はリンパ節 (#8a) の腫大.

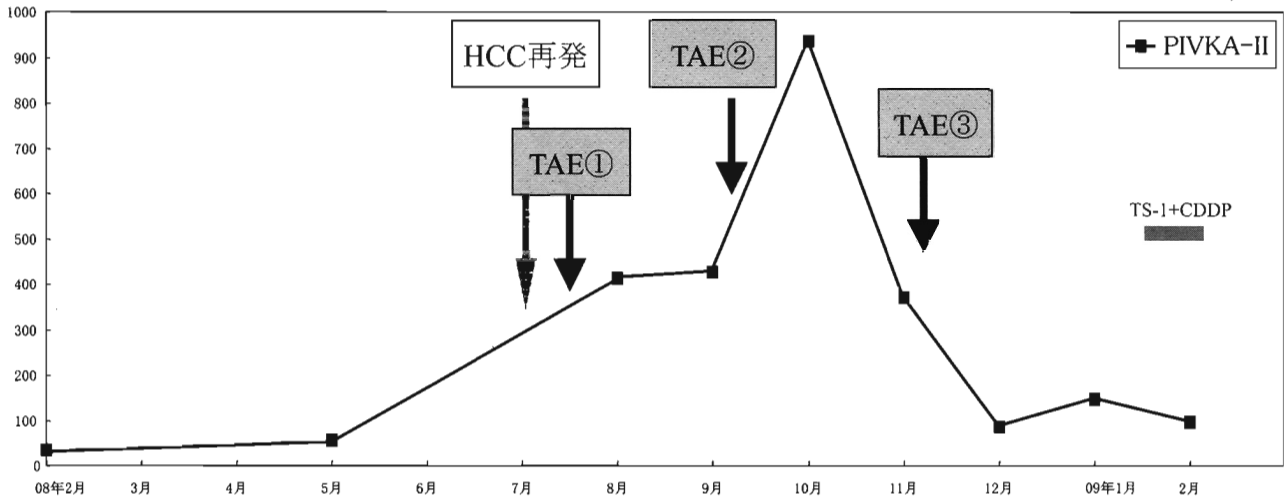


図6 治療経過とAFPの推移

を施行してきたが、最近ではCDDPの動注用粉末製剤であるアイエーコール<sup>®</sup>を用いリピオドールと混濁してTACEを行っている。アイエーコール<sup>®</sup>が2004年HCCに対する保険適応となって以来全国的にもTACEに使用する抗癌剤はCDDPが増加している傾向にある。

シスプラチン(CDDP)はDNAのプリン塩基と共有結合し、主に鎖内あるいは、二本鎖間に架橋を形成することで、DNAの複製・転写を阻害し、apoptosisの誘導を起こすとされる薬剤である<sup>8)</sup>。CDDP動注用製剤(アイエーコール<sup>®</sup>)のHCCに対する後期第二相試験における奏効率は33.8%と、単剤として高い有効性を示している<sup>1)</sup>。5FUとの併用療法としての進行症例に対する動注治療の成績では、low dose FP療法においては奏効率48%、MST 10.2ヵ月であり2剤併用療法の忍容性と有効性が報告されている。HCCの多くは慢性肝炎、肝硬変から発症し肝機能が不良であり、HCCを治療する上で残存肝予備能を保持することは重要なことである。当院でTACEに標準的に使用している塩酸ドキソルピシン(アドリアシン<sup>®</sup>)等の胆汁排泄型の抗癌剤に比べ、CDDPは腎排泄型の薬剤であるため残存肝予備能により悪影響を与えない治療法であると考えられる。

TACEの治療効果判定には肝癌治療直接効果判定基準<sup>9)</sup>が用いられ原発性肝癌取扱い規約<sup>10)</sup>にも第5版から同内容が組み込まれている。

判定の基準には直接治療効果度として腫瘍壊死効果と腫瘍縮小率が用いられ、総合評価としては腫瘍マーカーも参考所見となる。その中でTACE治療後1~3ヵ月でのCT検査所見でリピオドールの停滞している領域を壊死効果ありとするとされている。

本症例では3回のTACE治療後のCT検査では、リピオドールが停滞している部分は腫瘍の一部であり、ほとんどの部分ではリピオドールの停滞がなく腫瘍が消失している。腫瘍全体にリピオドールが停滞し壊死している状態は、その効果のほとんどがリピオドールとゼラチンスポンジ等の固形塞栓物質の塞栓効果によるものと考えられる。しかし本症例のような変化は抗癌剤による腫瘍縮小効果が大きく寄与していると考えられる。本症例のようにCDDPがHCCに効果を示すことはしばしば経験し報告例も散見される<sup>11)</sup>。今後CDDPが奏効した症例が蓄積され、CDDPに關与する腫瘍内抗癌剤関連遺伝子発現に関する治験の集積により、CDDPの効果が予測できることが期待される。

## 結 語

ラジオ波焼灼療法後の多発肝内再発にアイエーコール<sup>®</sup>を用いた肝動脈化学塞栓療法が著効した肝細胞癌の1例を経験したので報告した。

## 文 献

- 1) Yoshikawa M, Ono N, Yodono H et al: Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 38: 474-483, 2008
- 2) Makuuchi M, Takayama T, Kubota K et al: Hepatic resection for Hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 45: 1267-1274, 1998
- 3) Lau H, Fan ST, Ng I et al: Long prognosis after hepatectomy for Hepatocellular carcinoma: A survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer* 83: 2302-2311, 1998
- 4) Mazziotti A, Grazi GI, Cavallari A: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: A Western experience. *Hepatogastroenterology* 45: 12181-12187, 1998

- 5) 「肝癌治療ガイドライン 2005 年度版」, 金原出版, 東京 (2005)
- 6) **Okuda K, Tanaka M, Shibata J et al:** Hepatic arterial infusion chemotherapy with continuous low dose administration of cisplatin and 5-fluorouracil for multiple recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment. *Oncol Rep* **6** (3): 587-591, 1999
- 7) **Kohno H, Nagasue N, Hayashi T et al:** Postoperative adjuvant chemotherapy after radical hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). *Hepato-gastroenterology* **43** (12): 1405-1409, 1996
- 8) **Zwelling LA, Kohn KW:** Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat Rep* **63** (9 · 10): 1439-1444, 1979
- 9) 日本肝癌研究会 肝癌集学的治療効果判定基準作成委員会: 肝癌治療直接判定基準 2004 年改訂版. *肝臓* **45** (7): 380-385, 2004
- 10) 日本肝癌研究会: 「臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第 5 版」, (2008)
- 11) 岩下幸雄, 福澤謙吾, 伊藤心二ほか: シスプラチンの動注粉末製剤 (アイエーコール) を用いた肝動脈化学塞栓療法が著効した 1 例. *肝臓* **49** (7): 314-319, 2008