

平成19年12月

# 高木康伸 学位論文審査要旨

主 査 村 脇 義 和

副主査 大 坪 健 司

同 小 川 敏 英

## 主論文

Suitable blending method of lipiodol-cisplatin in transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma: evaluation of sustained release and accumulation nature

(肝細胞癌に対する経カテーテル的動脈塞栓術におけるシスプラチンとリピオドールの至適混和法：徐放性と集積性の検討)

(著者：高木康伸、神納敏夫、謝花正信、井隼孝司、大坪健司、小川敏英)

平成20年1月 Hepato-Gastroenterology 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

**Suitable blending method of lipiodol-cisplatin in transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma: evaluation of sustained release and accumulation nature**

**(肝細胞癌に対する経カテーテル的動脈塞栓術におけるシスプラチンとリピオドールの至適混和法：徐放性と集積性の検討)**

肝細胞癌に対する経カテーテル的動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization: TAE) にシスプラチンが効果的であることは、これまで報告されてきている。しかし、市販されている製剤は溶液のみであったため、TAE使用時に粉末を生成するなどの煩雑な手技が必要であった。2004年に粉末のシスプラチンであるアイエーコールが発売され、多くの施設でシスプラチンを使用したTAEが可能となったが、現段階では投与方法が定まっていない。今回は腫瘍集積性の観点から効果的な投与方法について検討した。

## 方 法

基礎実験として、*in vivo*でのシスプラチン-リピオドール製剤の徐放性を検討した。粉末シスプラチンをリピオドールに混和したサスペンションと、それに造影剤を混和したエマルジョンについて検討した。その際に、リピオドールと造影剤比を7:3、5:5、3:7の3通り、エマルジョンの混和方法はシスプラチンを先にリピオドールと混合する方法 (サスペンション-エマルジョンと定義) と、先に造影剤と混合する方法 (エマルジョンと定義) の2通りに分け、シスプラチンの徐放性についての検討を行った。

次に臨床試験として、徐放性についての基礎実験の結果を基に徐放性を持つ投与パターン3通りを用いて、肝細胞癌に対するTAEを行った。対象は治療法としてTAEを選択された肝細胞癌患者60名で、腫瘍径が5 cm以上、腎機能異常、コントロール不良の腹水、肝性脳症のある患者は除外した。薬剤の投与パターンは封筒法によって決定した。治療に当たっては、倫理委員会の承認を得て、患者の同意も得た上で行った。治療直後および1週間後の腫瘍部と治療範囲内の肝実質のCT値を計測し、その比を腫瘍への集積性と定義した。また、同時に副作用や合併症についても検討した。

## 結 果

徐放性があるパターンはサスペンション、リピオドールと造影剤比が7:3のサスペンション-エマルジョンおよびエマルジョンだった。そのうちサスペンションにより強い徐放性が認められた、サスペンション-エマルジョンとエマルジョンに関しては、徐放性の違いはみられなかった。この3種類を用いて行ったTAEでの集積性は治療直後、1週間後ともにサスペンション-エマルジョンおよびエマルジョンがサスペンションよりも有意に高かった。サスペンション-エマルジョンとエマルジョンについては徐放性の時と同様に違いはみられなかった。尚、治療に伴い一過性の肝機能低下、血球減少、限局性の肝内胆管拡張が見られたが、肝不全などの重篤な副作用は認められなかった。

## 考 察

肝細胞癌に対するTAEにおいて、シスプラチンは優れた有効性を示すことが知られている。これまでの報告では大多数がサスペンションの形で投与されており、一部はエマルジョンとして投与されている。サスペンション-エマルジョンでの報告は検索し得た範囲内では認められなかった。しかし、有効な投与方法についての比較検討はこれまでなされていない。TAEにおいてリピオドールと抗癌剤を混和する目的は、抗癌剤を腫瘍に選択的に集積させることと、集積後に抗癌剤を徐放させることで長く効果を発揮させることの2点があるため、今回はこの2点について検討した。

基礎実験では徐放性を、臨床試験では集積性を検討したが、徐放性はサスペンションが、集積性はサスペンション-エマルジョンおよびエマルジョンが有意に優れていた。肝細胞癌に対するTAEにおいて、どちらのファクターがより重要であるかについては、徐放性は腫瘍に集積した後に問題となる要素であることから、より腫瘍に選択的に集積するサスペンション-エマルジョンおよびエマルジョンが肝細胞癌に対して効果を発揮するものと推測される。また、治療に関するその他の要素として、腫瘍以外の肝実質へのリピオドールの集積は、長期的には肝機能障害を引き起こすことが知られている。集積性の高いサスペンション-エマルジョンおよびエマルジョンであれば腫瘍周囲の肝実質への集積もより低くなるため、治療に伴う肝機能障害も低減できるものとする。治療による副作用、合併症は他の報告と同様に、一過性であり肝不全や腎不全などの重篤な症状は認められなかった。

## 結 論

肝細胞癌に対するシスプラチン-リピオドール製剤を用いたTAEでは、リピオドールと造影剤の比を7:3としたサスペンション-エマルジョンもしくはエマルジョンが適している。