

W 2-9 肝細胞癌切除後症例に対するEPI lipiodol HCO-60 emulsionを用いた予防的chemolipiodolization

富山医科薬科大学第2外科

霜田光義, 坂東 正, 長田拓哉, 山岸文範, 白崎功, 坂本 隆, 藤巻雅夫

[目的] 肝細胞癌切除後の残肝再発は高率であり, 長期生存を得るためには術後の再発をできる限り早期に発見して治療することと, 多中心性発癌を含めた再発に対する対策が必要である. 当科では1990年よりUS, CTに加えてdigital subtraction angiography (DSA)を積極的に取り入れており, 術後再発の早期発見に努めるとともに, 肝細胞癌切除後再発の減少と予後の向上を目的として, DSAで再発巣がdetectされなくても予防的にchemolipiodolization (che-lip)を行うことを原則としている. また, 多中心性発癌を考慮し, 術後2年以上の遠隔期にもDSA施行時には予防的che-lipを行っている. 薬剤としては, 注射可溶化剤として最も汎用されている界面活性剤であるポリリジン硬化ヒマシ油60 (HCO-60)を用いて調整した徐放性に優れるepirubicin (EPI) lipiodol HCO-60 emulsionを主として用いている. 今回, 肝細胞癌切除後症例に対する予防的 che-lipの有用性を明らかにすることを目的に検討した.

[対象と方法] 1979年から1996年8月までの肝細胞癌切除症例は64例で, このうち絶対非治癒切除例, 術後3カ月以内再発例, 術後1年未満の症例を除く39例を対象とした. 対象の性別は男性33例, 女性6例, 年齢は31歳~74歳, 平均58.1歳であった. stageは, I; 7例, II; 21例, III; 8例, IV-A; 3例で, 切除術式はHr0; 12例, Hrs; 4例, Hr1; 12例, Hr2; 10例, Hr3; 1例であった. 対象を予防的 che-lipを行ったA群17例と行わなかったB群22例にわけ, その背景因子と治療状況, 累積生存率について検討した. 検討した背景因子は年齢, 臨床病期, 肝機能, 背景肝組織, 腫瘍個数, 肝内転移, 血管侵襲, 被膜形成, 腫瘍最大径, stage, 切除術式, TW, 出血量である.

[結果] A群の平均年齢は61.8歳, B群は55.2歳でA群が有意に高齢であった. また, A群では1991年以後の症例が76.5%を占めたのに対しB群では31.8%にすぎず, 時代背景は異なっていたが, 他の背景因子には差を認めなかった. 予防che-lipの平均施行回数はA群1.8±1.0回, B群0回で, 再発確認後の治療的che-lipを含めたche-lipの平均総施行回数はA群2.5±1.8回, B群1.5±1.8回であった. A群では再発は8例, 47.1%に認められ, B群では20例90.1%に認められた. 無再発累積3年生存率はA群52.3%, B群15.0%でA群が有意に良好であった. また累積3年および5年生存率もそれぞれA群; 100%, 90.9%, B群; 36.9%, 29.5%とA群が有意に良好であり, 肝細胞癌切除後症例に対する予防的なche-lipの有用性が示唆された.

W 2-10 制癌剤耐性克服療法としてのVerapamil併用制癌剤肝動脈内注入療法の基礎的、臨床的検討

千葉大学第1外科, 平和病院外科*

○加藤厚, 宮崎勝, 海保隆, 下田司*, 高西喜一郎, 伊藤博, 中川宏治, 安蒜聡, 清水宏明, 笹田和裕, 塩原正之, 清水善明, 吉留博之, 尾本秀之, 中村俊太, 奥野厚志, 貫井裕次, 野沢聡志, 吉富秀幸, 河木潤, 草塩公彦, 古谷成慈, 中島伸之

制癌剤耐性機構の一つに, 細胞膜で制癌剤排出に関与するP-glycoprotein (P-gp)及びこれを遺伝子レベルでコードする多剤耐性遺伝子 (MDR)の関与が報告されている. VerapamilはP-gpによる腫瘍細胞からの制癌剤排出機構を抑制することにより薬剤耐性を克服し, 制癌剤の抗腫瘍効果を増強すると考えられている. 消化器癌化学療法にあたり制癌剤の効果を高めるために他の薬剤をmodulatorとして用いるさまざまな方法が検討されている. そこで我々は制癌剤の肝動注時にmodulatorとしてVerapamilを併用することにより, 全身循環系への影響を惹起することなく腫瘍局所における制癌剤濃度を高めうると考え, その効果及び安全性を基礎的、臨床的に検討した. [方法]modulatorとしてVerapamil (VER), 制癌剤はAdriamycin (ADM)を用いた. (基礎的検討) Wister系雄性ラットの肝にWalker256 carcinosarcoma, 1×10^6 cellを移植, 移植9日目より6日間持続肝動注を施行, 1群: VER (1.5mg/kg/day), 2群: ADM (0.6mg/kg/day), 3群ADM+VERの3群を設け腫瘍重量, 腫瘍内ADM濃度を測定した. (臨床的検討) 切除不能転移性肝癌8例に対し開腹下に肝動脈カニューレを施行し, 右あるいは左肝動脈をクランプ, 片葉阻血下にVER15mgを10分間で肝動注しクランプ解除後ADM40mgを動注した. 血中VER, ADM濃度を測定, 動注前後左右両葉より腫瘍組織を採取し組織内ADM濃度を測定, 腫瘍組織のP-gpの免疫組織染色及びNorthern blot法によるMDR-1 mRNAの発現を検討した. [結果] (基礎) 移植後15日目の腫瘍重量を見るとADR+VER群は他の2群に比し有為に腫瘍増殖を抑制し腫瘍内ADM濃度も有為に高値を示した. (臨床) VER肝動注後の末梢血VER濃度は最高で肝動注直後 85.2 ± 46.2 ng/mlであり以後漸減し, 血圧, 心拍, 心電図の変化も軽微で安全に施行しえた. 腫瘍内ADM濃度はVER肝動注葉で 4.85 ± 2.66 μ g/g, 非動注葉で 3.56 ± 1.88 μ g/gとVER動注葉で増加傾向を認めた. P-gp及びMDR-1 mRNAの発現の強い症例で腫瘍内ADM濃度の有為な増加が見られた. 術中動注の前後において, MDR-1 mRNA発現の誘導は認められなかった. [結論]肝癌に対する制癌剤肝動注時にVerapamilを併用することにより抗腫瘍効果の増強が見られることが基礎的に確認されまた臨床的にも制癌剤効果増強効果が期待された.