

【背景と目的】肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術 (TACE) は、切除不能肝細胞癌に対する標準治療である。TACE において使用されるアントラサイクリン系抗癌剤や白金系抗癌剤は血管障害性を有しており、反復投与によって肝動脈閉塞を生じることが、長期的な TACE の治療効果を制限している。これに対して新しい白金製剤であるミリプラチンの血管障害性は低く、TACE に適した薬剤と考えられる。しかし既報では他薬剤と比較して治療効果が劣っているとされており、原因としてミリプラチンの粘性の高さが指摘されている。本研究では加温により粘性が低下する現象に着目し、加温ミリプラチンを用いた TACE の有効性・安全性に関して、常温ミリプラチンとの比較検討を行った。

【対象と方法】一区域に一病変のみを有し、境界明瞭な富血性結節を有する症例を対象とし、選択的な塞栓が困難な症例や動静脈シャントを有する症例、対象病変への薬剤の分布が不完全な症例は除外した。80 症例、117 結節に対して後方視的検討を行った。各結節の長径と短径の積の術前後における変化率を求め、4 段階に分類する Treatment effect (TE) を用いて治療効果を評価した。奏功率と病勢制御率についても比較を行った。また抗癌剤の使用歴に基づいて、症例をエピルビシン/シスプラチン群、常温ミリプラチン群、及び加温ミリプラチン群に分け、血管障害の程度を 5 段階に分類し、比較を行った。有害事象に関しては、トランスアミナーゼ、総ビリルビン、血算、自覚症状(発熱、嘔気)について、CTCAE ver4.0 を用いて評価した。

【結果】TACE 施行歴及び術前の血管障害を有する結節は常温群に有意に多かった ($P = 0.038, 0.037$, Fisher's exact test)。それ以外の背景因子に有意差は認めなかった。TE 及び奏功率は加温群において有意に高かった ($P = 0.017, 0.0042$, Mann-Whitney *U*-test)。病勢制御率に有意差は認めなかったが、加温群において高い傾向にあった(常温群: 40.0% vs 加温群: 49.4%, $P = 0.059$, Mann-Whitney *U*-test)。奏功率に関してロジスティック回帰分析を施行したところ、加温ミリプラチン使用のみが有意な影響を有していた ($P = 0.0028$, オッズ比: 12.35, 95%信頼区間 2.90-90.0)。また TACE 施行歴や術前の血管障害の有無の、加温ミリプラチン使用に対する交互作用を検討する目的で、two-way ANOVA test を行ったが、有意な影響は認めなかった ($P = 0.24, 0.38$)。重篤な血管障害(肝動脈狭窄や閉塞)は、エピルビシン/シスプラチン群で 27.9%、常温ミリプラチン群で 6.7%、加温ミリプラチン群で 0% に認められた。術後のトランスアミナーゼの上昇に関しては、加温群において有意に CTCAE grade が高かったが (AST: $P = 0.0083$, ALT: $P = 0.0068$)、一時的な上昇に留まり、ほぼ全ての症例で一ヶ月以内に正常化した。肝膿瘍、肝梗塞、胆汁漏等の重篤な合併症は認めなかった。

【考察】術後の重篤な血管障害の頻度は、ミリプラチンのほうがエピルビシンやシスプラチンと比較して少なく、反復投与に適した薬剤であることが確認された。ミリプラチンが高粘性であるために、腫瘍への薬剤集積が不十分となることが従来の課題であったが、加温によって粘性を低下させることにより、治療効果の改善が認められた。有害事象に関しては、加温群においてより高度のトランスアミナーゼ上昇が認められたが、一時的な変化であった。重篤な合併症は認めなかった。

【結論】加温ミリプラチンを用いた TACE の有効性及び安全性が示された。