

# SPHEREX

## UP-TO-DATE

### 対談

出席者：  
高安幸生氏（たかやすクリニック院長）  
板野 哲氏（久留米大学医学部第二内科講師）



## 肝臓治療における DSM療法の有用性

### 肝臓におけるDSMの臨床

**高安** 本日は、肝臓治療における Degradable Starch Microspheres (以下DSM [商品名：スフェレックス]) の有用性について、お話を伺いたいと思います。DSMの適応は転移性肝癌ですが、実際には肝細胞癌でよく使われています。まず、肝細胞癌におけるDSMの臨床について、先生の印象をお聞かせください。

**板野** 以前からわれわれは、リザーバーを用いてのlow dose FP療法という、シスプラチンとフルオロウラシル (5-FU) をlow doseで間歇肝動注する治療法を行っておりました。ですが、1つのレジメンでは奏効率がどんなに高くても40~50%ですから、約半分の無効例が存在します。そこで、DSMを2nd-lineで用いるところから始めました。主に肝細胞癌に対して行っています。

**高安** 肝細胞癌に関しては、手術療法、アブレーション、肝動脈塞栓術 (TAE) という3つの標準的治療法がありますが、本日の話題はそれらが適応でないケースですね。low dose FPからDSMを2nd-lineで用いるレジメンを簡単に紹介していただけませんか。

**板野** リビオドールは用いずに、DSMとマイトマイシンC (MMC) を併用します。MMCは、肝機能が良い症例の場合8mg、肝機能の悪い症例は4mg。具体的に言いますと、Child Aが8mg、Child Bは6mg、Child Cは適応から外れますが、治療する場合は4mgです。

併用するDSMの量は、腫瘍のsizeとvascularityや担瘤領域の範囲によって異なりますが、基本的には初回が300mg、それを隔週で続けます。施行する度にDSM動注の有用性を判定し、ある程度肝機能や患者のQOLやPSが保たれているならば継続するという方針です。

**高安** MMCの累積総投与量は50mg/m<sup>2</sup>くらいが限度といわれますが、先生は最大でどのくらいお使いになりますか。

**板野** 私の投与方法では8回前後が限界のように感じますので、やはり50mg/m<sup>2</sup>でしょうか。そのくらいで、腫瘍マーカーが下がったとしても横ばいになってきますので、それ以上は動注をしても残存腫瘍には感受性がないということだと思います。さらに継続投与しても逆に再燃して来たり、胆道系酵素が上がってきて腹水が溜まりやすくなる症例がありますので、治療は継続しづらくなります。

**高安** ということは、隔週ですから、ほぼ半年間のレジメンですね。先生の場合はlow dose FPの2nd-lineということですので、1st-line治療の影響で肝細胞癌としてはかなり血管像が変化していると思います。したがって本治療の対象はvascularityが低いケースが多くなるのでしょうか。

**板野** はい。low dose FPを半年以上行いますと、vascularityが低下するばかりでなく、血管も流れが悪くなりますので、透視下ではDSMの300mgでも十分な塞栓を形成することが多いと思います。



また、頻回に行うことが基本方針ですので、造影してあまり詰まっていなくても300mgで切り上げて、2週後に再度行います。

**高安** 肝細胞癌の動注症例という意味では、low dose FPが1st-lineで、2nd-lineにDSMの隔週が入るという理解でよろしいですね。

**板野** 2年くらい前にまとめたデータなのですが、肝細胞癌の18例にMMCとDSMを2nd-lineで隔週投与しました。平均総投与量はMMCが41mg/body、DSMは1,911mg。CRは得られませんでした。PRが8例ありましたので、この時点では44.4%の成績でした。

**高安** low dose FPにせざるを得ない進行肝癌が、2nd-lineで約40%も奏功率があつたと。

**板野** はい。この印象があつたので、今もDSMを使い続けているわけです。

**高安** MMCですが、肝細胞癌が一番困るのは肝硬変のため、血管毒性とともに骨髄抑制の問題があります。それは動注で一応クリアしていると考えてよいのでしょうか。

**板野** この18例のside effectですが、上部不快感、痛みは半数以上の症例で生じます。しかし、grade 3以上の白血球減少が認められたのは2例でした。

**高安** 骨髄抑制に関しては問題ないということですね。



高安幸生氏 (たかやすクリニック院長)

1975年、神戸大学医学部卒業。宝塚市立病院主任医長、市立芦屋病院部長、兵庫医科大学放射線医学講座助教授、ニュージャージーがん研究所clinical fellow等を歴任。2002年11月、たかやすクリニック開設。

## シスプラチンとDSMの併用

**高安** 最近、肝細胞癌に保険適応がある微粉末化シスプラチン(DDP-H)がでてきましたが、特にDSMとの併用という点で、何か考えていらっしゃいますか。

**板野** 以前から、シスプラチンこそDSMと併用する最適の薬ではないかと考えておりました。実は、同じ個体で同等量のシスプラチンを静注した場合と肝動注した場合では、末梢の血中濃度がほとんど変わりません。つまり動注しても、ほとんどがspilloverされている。にもかかわらず、シスプラチンの肝動注が肝細胞癌に良く効くのはなぜか、まだわかっていない部分があります。

しかし、spilloverされても有効性がある薬であれば、DSMで肝細胞癌の中に停滞させてやれば、今までと全く違った可能性がでてくるのではないかと期待しており、実は2004年7月16日を第1例として、現在までにDSMとDDP-Hを併用した肝細胞癌症例が47例あります。

**高安** その47例の印象はいかがですか。

**板野** まず使っている量ですが、DDP-Hが1回あたり30mg、多いときで50mgです。作り方は、1バイアル100mgの中に37℃に加熱した10ccの造影剤を混ぜ、造影剤1ccあたり10mgのDDP-H溶液を作ります。そして肝細胞癌の大きさや治療したい区域に応じてDDP-Hの量を決め、DSMはDDP-Hを含んだ造影剤に合うような量、つまり3cc・30mgのDDP-Hであればできるだけ3ccのDSMと混ぜます。あまり薄くすると透視で見えづらくなりますので、ある程度見える量で、それをbiweeklyで頻回に行うようにしています。

**高安** 成績はどの程度でしょうか。

**板野** 30mgのDDP-HとDSMの併用でしたら、3回以上治療を繰り返した症例で奏効率は約30%でした。私の場合は過去にlow dose FPを施行した症例が多いので、DDP-Hに対して感受性のある細胞がなくなっていることもあるのかもしれませんが、30mgのDDP-Hでは今のところ期待した効果がでていません。ただ、この量では副作用がほとんどでていません。悪心もありませんし、発熱や倦怠感もありません。つまり、あと30mg程度は量を増やせるのではないかと思います。最近ではDDP-Hの平均投与量を上げて50mgくらい使う症例も試みておりますが、それですともう少し奏効率が上がるのではないかと考えています。

## 転移性肝癌の治療

**高安** 続いて転移性肝癌の動注化学療法について話を進めたいと思います。まず大腸癌の肝転移に対しては、weekly high-dose



5-FU (WHF) がゴールドスタンダードと考えていいですね。これ以上に優れた治療成績のレジメンはありませんから。

WHFは素晴らしい成果をあげていると思うのですが、それでもなお長期フォロー例では肝病変の再発が多く見られます。私はそれに対する2nd-lineとしてDSMを使っていますが、先生は大腸癌に関して、局所の肝病変のコントロールに他のものを使う場合、DSMは候補にあがりますか。

板野 私も現在の2nd-lineは、DSMとMMCの併用です。といってもフォローしている大腸癌の転移性肝癌例は5、6例ですが。

高安 どこで全身化学療法を行うかが一番大切だと思います。少なくとも局所の肝に関する再発に関して、DSMは選択すべき薬剤であると考えますが、よろしいでしょうか。

板野 はい。

高安 次に胃癌・乳癌の肝転移ですが、動注に関しては基本的にアンストラサイクリン系抗がん剤がkey drugではないかと思えます。しかも典型的な用量依存性の抗癌剤ですから肝動注に逆していますね。これにDSMを併用する方法について論じたいのですが、まず私の場合は、胃癌や乳癌の患者さんにリザーバーを埋める前に、血管造影を行います。実はそのときに、DSMを第一選択で使うのです。例えば巨大な胃癌の肝転移があったら、エビルピシンを50~60mg/body、それにDSMを併用する。

板野 そうすると、より効果が高まりますか。

高安 やはり反応が早いですね。

板野 胃癌や乳癌の場合、アンストラサイクリンをメインに使うということであれば、治療効果を増強させるためにDSMを併用するという考え方で十分だと思うのですが、回数的には最初大きく投与して、3回、4回と腫瘍が減量した後はもう少しマイルドなレジメンに移行するというのでしょうか。

高安 そうですね、実際はせいぜい2回程度で、そのままリザーバーで通常の動注のレジメンに移行します。胃癌や乳癌に関しては、大腸癌以上に全身化学療法を無視することはできませんので、その辺は十二分に局所化学療法の限界を考えて行わなければなりません。

## DSMの有害事象

高安 さて、日本でDSMの症例数が伸びない理由の1つに、怖い薬というイメージをお持ちの先生方が多いのです。確かに死亡例も報告されています。まず毒性は、急性と亜急性の大きく2つに分けられると思います。急性が一番多いのが、末梢で一気に詰まりますから、虚血による疼痛と、それが引き金になって徐脈、ショックに至るというものだと考えられますが。

板野 DSM投与中の血圧と脈拍の低下には、注意が必要だと思

います。過去に1度でも同様のことが起こった症例は、直前から硫酸アトロピン2分の1を薄めに溶かして、ゆっくり静注しながらDSMを入れます。

高安 そうですね。私も硫酸アトロピンは常にスタンバイさせています。他にワゴトニーの防止策はありますか。

板野 あまり塞栓効果を弱くしてしまうと元々の治療効果も弱めることになりますから、ステロイドもある程度投与するのですが、それがどのようにプレショックもしくはワゴトニーに有効性があるのか、まだ判明していません。

高安 私の場合は、まずミダゾラムで寝かせてしまいます。そうすると、急激な虚血による疼痛が引き金で起こるワゴトニーが防げるのではないかと。

板野 眠っていて痛みを感じなければワゴトニーも起きないのですね。

高安 はい。もちろん虚血による急性のものは別にして、この方法は有用ではないかと考えています。

それから亜急性では、まず末梢の胆管壊死ですね。それから薬剤性肝炎の問題。これは抗癌剤そのものの毒性だと思います。後者の対応はいたって簡単で、私は画像上good PRまたはCRになった場合、DSMは止めたほうがよいのではないかと思います。

板野 やはり長期間DSMを使用していると、必ずγ-GTP、ALPが上がってきますし、ビリルビン自体はそれほど上昇しないのですが、目に見えない部分で末梢の胆管が壊死したり、硬化したりしていると思いますので、long NCを目指すような長期間の



板野 哲氏 (久留米大学第二内科講師)

1986年、久留米大学医学部卒業。同第二内科、社会保険田川病院、函館亀田病院・短期出張を経て、90年に久留米大学救命救急センター、92年久留米大学第二内科血管造影グループ、97年同治療部門チーフ。2004年10月より久留米大学第二内科講師。



治療には向いていないのかも知れませんね。

高安 やはり末梢の胆管障害が最大の課題になると思うのです。DSMで治療していて、当初は問題がなく、うまく施行できていても、治療を繰り返すうちにビリルビンが上がってくる場合があります。要注意だと考えながら投与した場合、赤可動的にビリルビンが上がってしまうこともありますので、繰り返し投与の際には臨床検査値のモニタリングが必要ですね。

### DSM療法の技術論

高安 次にDSM療法の技術論についてですが、まず先ほど先生がおっしゃられたDSM溶液の作り方と同じように、私も一緒に入れる薬剤を5ccの造影剤で溶かし、そして5ccの、つまり300mgのDSMと一緒に攪拌して、それを10ccのシリンジで取って注入します。

先生のおっしゃる通り、最後まで入れずに遠切なところで止めるということですね。10ccでやっていますから正確に何mg入ったかわかりますし。

それからリザーバー技術を応用したDSM療法の、注目すべき新しい手技として、ここ数年来ずっと注目しているのが、板野先生のSystem-Iです。ここで少し解説していただけますか。

板野 System-Iは、マイクロカテーテルを経皮的に挿入可能な埋め込みリザーバーです。1999年の年末に開発したのですが、これにより外来でも、肝を分割したTAEやDSM治療が可能となりました。当初は、巨大結節を有した多結節性肝癌に代表される25%前後の動注無効例に分割TAEを加えることが目的でしたが、現在では、low dose FP療法のsecond lineに外来でDSM治療を行う際に用いることが多くなっています。最初に発表したSystem-Iは、カテーテルを肝動脈の中に入れたのですが、現在最も使用頻度の高いSystem-I2は、上臍もしくは鎖骨下動脈からアプローチしてカテーテルを大動脈内に投げ入れたものです。大動脈にあるサイドホールから、形状の付けられるワイヤーでハイフロータイプのマイクロカテーテルを肝動脈の相隣領域に挿入していくわけですが、これであれば置換型肝動脈を有した症例にも対応できます。その都度、必要な区域にのみ治療できるわけですから肝機能に与える影響も少ないですし、MMCや

DDP-IIを用いたDSM治療には非常に有用な方法と考えております。通常は留置カテーテルが大動脈内にあるわけですから、肝動脈の閉塞もめったにありません。場合によっては、下横隔動脈にも挿入し治療が加えられます。外来でCTAPもとれますし、骨髄内腫瘍に対して内腸骨動脈から動注も可能です。

高安 ある意味万能リザーバーであると。

板野 そうですね。発想はちょっと奇抜と思われるかもしれませんが、実際用いてみると案外簡単に右肝動脈や左肝動脈に入れ分けることができ、慣れてくれば1例15分前後で治療が終わりますので、十分外来で使えるものと考えております。

### DSM療法を普遍化するためには

高安 最後に、DSM療法をいかにして普遍化させるか、あるいはDSMを有効かつ安全に使用していただく方策についてはいかがでしょうか。

板野 まず、現在DSM療法があまり普及していない理由としては、先に取り上げられた有害事象以外にも、Low dose FPや通常のアンスタサイクリンを用いた間歇持続動注である程度の成績を出している施設では、侵襲的なイメージのあるDSMを新しい治療法として取り入れるのに抵抗感があるのではないかと考えられます。

また、DSMはどうしても透視下の治療になります。国立大学などでは放射線科と内科が独立している場合が多く、肝癌の多くを診ておられる内科の先生が毎回放射線科の先生にお願いしなければならないという煩雑さもあるのではないのでしょうか。

高安 そういう状況で、われわれはどうすればよいでしょうか。

板野 DSMは様々な薬と組み合わせる事が可能ですので、高い奏効率が出れば採用する施設も増えてくると思います。

高安 さらに付け加えれば、1つは現在、板野先生が中心になって進められているスタディできちんとした治療成績を示していただくこと、そしてもう1つは、怖い薬物、怖い治療法ではないということを広く認識していただくために、「精変に応じた至適投与量と、肝機能などからみた投与基準」を明らかにしていくことが重要でしょうね。

本日は貴重なお話をありがとうございました。

動脈塞栓剤〈一般名:微小デンプン球〉

保険適応

Yakult

スフェレックス®

※「警告」「禁忌」「使用上の注意」「効能・効果」「用法・用量」等の詳細につきましては製品添付文書をご参照ください。