



原発性肝癌(以下HCC)の治療法としては、切除術を始めとしてTAE (TACE), RFA, PEIT, 持続動注などが主な治療法であるが、今回本邦では認可されていないTheraSphererという、放射化したマイクロスフェアを使用した余り馴染みのない切除不能原発性肝癌に対する血管内・組織内照射の論文を紹介したい。

TheraSphererは、Yttrium90 (以下90Y) で作製されたマイクロスフェアで、1999年にFDAにより医療材料として認可された。それ自体は無毒であるが、生体内では分解されない。平均サイズは直径15~35 $\mu$ mで、純粋な $\beta$ -emitterであり、半減期は64.1時間、組織中の飛程は平均約2.5mm(最大10mm)、90Y 1GBqで組織1kg 毎に対して50Gy照射される。一般的には、経カテーテル的に肝動脈に動注して治療を行う。

今回、90YがTheraSphereという商品になる前の治療成績と、商品化された後の治療成績とリスクファクター、ならびにYttrium 90で作製されたマイクロスフェアではないが、同じようなサイズの微小球が動脈注入後に臓器内でどのような状態を呈しているのかを検討した動物実験の論文を紹介したいと思う。

### 1. Lau WY, et al : Selective Internal Radiation Therapy for Nonresectable Hepatocellular Carcinoma with Intraarterial Infusion of <sup>90</sup> Yttrium Microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:583-592, 1998.

はじめに：HCCは香港において男性では2番目、女性では7番目に多い癌である。予後は平均3ヵ月と不良で、90%が切除不能で発見される。抗癌剤の効果はあまり期待できず、RCTによる予後の改善を示すデータはない。TAEやTACEは腫瘍に対する局所効果は良好であるが、こちらもRCTがなく生存への寄与は不明である。外照射は、HCCに対しては120Gyが必要である

とされているが、全肝の耐用線量は30Gyであり根治治療とはならない。それに対し、大腸癌からの転移性肝癌に対して選択的に使用して高線量を腫瘍に照射し、肝実質に対しては低線量で抑えられるということで使用されていた、放射化された90YをHCCに対して使用しselective internal radiation (SIR) を施行した。

方法・手段：対象は1992年10月から1995年12月に治療を施行された切除不能HCC 71例。性別は男性：62例、女性：9例。年齢は24~85歳(平均55歳)。切除不能の定義は、(a) 肝外転移が見られる症例、(b) 多発症例、(c) 肝機能不良症例(例えばChild C等)。治療の適応としては特に年齢制限はなく、(a) 遠隔転移がないこと、(b) Karnofsky PS > 70%, (c) 肝機能は不良ではなく、総ビリルビン < 2.94 mg/dl、(d) 門脈、肝動脈、肝静脈、下大静脈への浸潤がないことなどが挙げられる。あらかじめ肝動脈を選択して<sup>99m</sup>Tc-MAAを動注し、肺へのshunt量と腫瘍/正常肝比を測定し、肺へのシャント量15%未満、腫瘍/正常肝比2以上で腫瘍内に壊死が存在しない症例に対して治療を施行。また、胃十二指腸動脈のシャント量が5%を超える場合や肝臓への血流が複雑な場合には治療は施行しない。90Yの使用量は、HCCのサイズと肝容量を参考にして、1.0あるいは1.5GBq単位で使用した。腫瘍の効果判定はAFPの測定、US・CTで行った。

結果：SIRが初回治療の症例は51例、残りの20例は術後再発症例。65例(91.5%)はHBsキャリアで、43例(60.1%)は肝硬変症例。腫瘍サイズは1.0~22.6cm(平均8.5cm)。AFPが500ng/mlを超える症例(619~809700ng/dl)が24例であった。副作用は、12例に腹部膨満感、嘔気・嘔吐、10例にlow-grade feverがみられたが、59例では副作用は認められなかった。骨髄抑制や放射線肺炎、肝機能障害といった重篤な副作用は認められなかった。1回の治療での90Yの使用量は0.8~5.0GBq(平均3GBq)であった。15例には繰り返し治療を施行した。それぞれの治療の間隔は2.5~25.4ヵ月(平均5.2ヵ月)であった。90Yの総使用量は、10例が2回の治療で4.5~9.0GBq、4例が3回で4.5~13.0GBq、1例が5回で9.7GBqであった。肺、腫瘍、肝臓のそれぞれの平均概算線量は、治療1回症例：5.6Gy, 225Gy, 52Gy, 2回症例：13Gy, 482Gy, 119Gy, 3回症例：13.4Gy, 578Gy, 116Gy, 5回症例：13Gy, 1580Gy, 324Gyであった。効果判定としては、AFPは100ng/ml以上の症例46例全例で低下しており、41例(89%)は50%以上の低下がみられた。さらにその内の10例は正常化していた。CTでは、治療後の最初の2ヵ月では大きな変化は見られないが、4~10ヵ月後に変化が出現しCR症例は見られなかったが、PR症例は19例(26.7%)に見られた。PDは6例、新たな病巣が出現したのは3

例、遠隔転移を来したのは3例であった。予後は、平均生存期間9.4ヵ月(1.8～46.4ヵ月)、2年生存率20%であった。死因の32例は残存腫瘍あるいは再発腫瘍であった。4例は骨転移、4例は肺転移、3例は肝不全、4例は食道静脈瘤、1例は胆嚢炎からの敗血症で死亡した。SIR後に切除術を施行した症例は4例で、うち2例は組織学的にCRを呈していた。従って、画像ではCR症例は得られなかったが、組織学的にはCR症例が存在していたことになる。Viable cellが残存していた症例では、壊死の中に部分的に残存していた症例と、腫瘍の辺縁に残存していた症例がみられた。また、腫瘍の周辺には多数の90Y(一部破損した)をみとめたが、壊死部には少数の90Yしかみられなかった。

**結論：**90Yは非切除HCCの治療において有用であった。今後は、90Yと抗癌剤の動注とのRCTを予定している。また、治療による肺と正常肝に対するダメージには問題はみられなかった。今後、画像や腫瘍マーカーで残存や再発が疑われる場合には、繰り返し治療する必要が示唆された。

## 2. James EG, et al : Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Intrahepatic Yttrium 90 Microspheres : A Risk - Stratification Analysis. J Vasc Interv Radiol 16 : 195-203, 2005.

**はじめに・目的：**HCCは、アメリカではまだ稀な悪性疾患ではあるが、年間100万人以上が罹患している。また、C型肝炎の罹患率が上昇するのに伴いHCCの罹患率も上昇している。また、約90%がin operableな状況で発見されているにもかかわらず、スタンダードな治療法のガイドラインが示されておらず、焼灼術やTAE, TACEなどの治療が個々に施行されているのが現状である。また、発熱や腹痛、嘔気・嘔吐などの軽度な副作用から、胆管炎、肝膿瘍、肝機能不全などの重篤な副作用を来して死に至ることもある。その成績は、平均生存率8ヵ月、1年生存率28%とかんばしくない。今回Humanitarian Device Exemption (HDE)にて、HCC121例(初期症例35例、多施設からの集積症例86例)に対する、TheraSphererの副作用を中心とした治療成績が検討された。

**対象・方法：**多施設から登録されたretrospectiveおよびprospective studyの非切除進行HCC 121例(治療前はHCCの診断であったが、最終的にHCCであった症例が3例含まれる)。年齢は、65歳以上：59例、65歳未満：62例。男性：93例、女性：28例。白人：85例、東洋人：18例、その他：18例。病変の存在部位は両葉：67例、右葉：46例、左葉：8例。腫瘍の肝臓を占拠する範囲が50%以上：28例、50%未満：82例。肝機能はchildA：86例、B：21例、C：1例。線量は、1986年か

らの1st studyでは、50～100Gy、1992年からの2nd studyでは100Gy、2000年からの3rd studyでは150Gyを上限に設定された。1st studyでは、肝臓全体に治療が施行された。2nd studyからは病的に優位な区域を最初に治療し、その治療の結果にて残存腫瘍に対して治療を施行、その後はできるだけ治療を繰り返した。手技の注意点としては、右肝動脈治療時には胆嚢動脈を越えたところで施行。また、右胃動脈、胃十二指腸動脈を越せなければ、それぞれの動脈を事前に塞栓して治療を施行。また、治療終了時に<sup>99m</sup>Tc-MAAを治療血管から動注し、側副血行路の有無や肺へのshunt量を確認し、それに基づき肺への照射線量の推量を行った。データの収集は2003年10月に終了し、全例最低3ヵ月の経過観察を行った。

**結果：**121例中治療後3ヵ月以内に死亡したのは22例(18%)であった。その内1例は、1回目の治療後47日目に2回目の治療を行ったが、その他は1回目の治療後に死亡した。25例(21%)は重篤な副作用で死亡した。3ヵ月以内に死亡した症例の分析で、ハイリスクとして考えられるものを肝臓に起因するものと肝臓以外に起因するものとに分類すると、肝臓に起因するものでは①腫瘍が浸潤性である、②腫瘍がBulkyである、③腫瘍の占拠範囲が50%以上である、④AST or ALT > 5×ULN, albumin < 3g/dl, Bilirubin ≥ 2mg/dl。肝臓に起因しないものは、①病理学的に真のHCCであったかどうか、②肺への照射線量 > 30Gy, 等である。カプランマイヤーの分析によるローリスク症例の平均生存期間は466日、ハイリスク症例は108日であった。

**結論：**アメリカではHCC症例の50～60%が腫瘍の悪化で死亡する。また、肝硬変症例の40～50%が肝機能障害で死亡する。その比率を考慮すると、HCCの治療の必要性が問題になるが、腫瘍の悪化がlife-threateningの点で非常に重要になることから治療の必要性が生じる。従って、肝硬変の悪化のリスクとHCCの治療のメリットを天秤にかけて治療しなければならない。HCCに対する、TACEとsupportive careのRCTでは、TACE群で治療後2ヵ月以内の死亡が14%であったという報告もあることから、治療の適応については慎重を要する。今回の報告で、TheraSphere治療におけるハイリスクが明確となったことから、今後はこのデータが参考になると思われる。

## 3. Araki N, et al : Evaluation of Glass Microspheres for Intra - Arterial Radiotherapy in Animal Kidneys. Int J Radiation Oncology Biol Phys 49 : 459-463, 2001.

**はじめに：**近年、HCCや転移性肝腫瘍に対する、

TheraSphereに代表される新しい放射化されたマイクロスフェアによる血管内照射が注目されている。その動物実験や臨床データでは、HCCに対して有効であり肝機能への影響も少ないとされている。しかしながら、そのマイクロスフェアが組織内でどのような分布を呈し、また組織がどのような変化を来しているのかを評価した報告はない。今回、生体内で化学変化などをおこさず、影響のない微小球であるSiO<sub>2</sub>マイクロスフェア（以下SiO<sub>2</sub>）を使用して、家兎の腎臓内でどのような分布を呈し、また腎実質がどのような変化を来すのかを検討した。

**方法・手段：**体重2.5～3.2kg(平均2.9kg)の日本家兎12匹に対して、まだ放射化されていない径20～30 $\mu$ mのSiO<sub>2</sub>を100mg(約550万個)使用し、片側の腎動脈を3Fr.のマイクロカテーテルで選択し、2ccの造影剤と混点して5分以上かけてゆっくりと注入した。動注後の1日、3日、1週、8週目に3匹ずつ屠殺し、両腎、右肺を取り出して病理学的検討を行った。

**結果：**SiO<sub>2</sub>は、動注した全ての腎臓の20～30 $\mu$ mの動脈内で観察された。これらの血管は主に糸球体への輸入脚であった。1日、3日目に屠殺した家兎では、SiO<sub>2</sub>は腎皮質と皮下の小血管および中心体の太い血管内にも認められた。1週、8週目に屠殺した家兎では、小血管だけではなく線維化や壊死を来した組織内にも認められた。しかし、腎臓内の静脈系や尿細管には全く認められなかった。また、肺実質や反対側の腎実質にも認められなかった。虚血性変化はどの切片にも見られた。1日目では、腎臓の形態的な変化は見られないが、皮下の小細胞形質が消失し軽微ながら虚血変化が見られた。3日目では、腎皮膜下にはっきりとした壊死変化が認められた。1週間目では、楔上の壊死性変化を認め、8週目では壊死性変化だけではなく線維化や石灰化が認められた。

**結論：**今回の動物実験によって、家兎の腎臓内でのマイクロスフェアの分布と腎実質の塞栓効果について明らかになった。本来、放射化されたマイクロスフェアは、血管内に動注することにより内照射の効果で抗腫

瘍効果を狙うものであるが、今回のように組織内で吸収されないマイクロスフェアであれば、それ自体に塞栓効果がみられることから、腫瘍の栄養血管を選択することによって、少量の放射化されたマイクロスフェアでも十分な抗腫瘍効果が期待できるものと思われた。

**コメント：**HCCに対するTAEは、1974年にDoyonらが初めて行い、本邦ではYamadaらにより1977年に導入され、以来IVRistの絶えまない創意工夫のおかげで、TACEがHCCに対する治療の中心を担ってきた。しかし、画像の進歩や定期的な肝硬変症例の経過観察によってHCCが早期に発見されるようになり、PEITやRFAがその治療の中心を占めて来ているのが現状である。従って、TACEの適応としてはサイズの大きな腫瘍や古典的HCCに限局される傾向にあるが、PEIT・RFA前に肝血流の阻血効果を狙ったり、サイズを縮小させてから併用する場合も多くなっており、まだまだ本邦ではTACEはHCCに対する代表的な治療法である。

また、IVRistにとって最も身近な治療法であり、丹念に区域あるいは亜区域を選択してTACEを施行するのは、IVRの腕を磨くのにもってこいの治療法である。以上のことから、今回紹介した90Yがたとえ本邦で認可されたとしても、余り治療の主流にはなりえないかもしれない。また、アメリカのデータからも成績は決して良いとは言えないし、香港とアメリカのデータを比較すると、その副作用や死因にかなりの差があるのも事実である。うがった見方をすれば、欧米のがさつなIVRの手技を補うためのデバイスであるといえるのかもしれない。

しかし、本邦であれば持続肝動注を施行するような瀰漫性に浸潤した症例や多発症例には活路が見いだせるかもしれない。また、超選択的に使用すれば前述の実験データからも90Y自体に阻血効果が期待できることから、本邦独自の成績が出せるかもしれない。将来的に認可されたおりに、本邦の成績が世界のエビデンスとして通用するような成績が出せることを期待したい。