

肝動注リザーバー療法 に関するガイドライン ドラフト版 (パブリックコメント/公聴会用資料)

日本 IVR 学会, リザーバー研究会 編

原稿取り纏め：草稿 第 0.1 版 2018 年 4 月 29 日

米虫/上嶋で読み合わせチェック済：草稿 第 0.2 版 2018 年 5 月 18 日

評価委員の指摘対応。一部を総論に移動。6/1 打ち合わせ用：草稿第 0.3 版 2018 年 5 月 28 日

6/1 の読み合わせチェックに対応：草稿第 0.4 版 2018 年 6 月 16 日

作成委員・評価委員の内容チェック・承認が終了：草稿第 0.5 版 2018 年 7 月 9 日

細かい文言の修正。日本 IVR 学会ガイドラインの内容チェック用：草稿第 0.51 版 2018 年 7 月 9 日

荒井保明先生、ガイドライン委員からの指摘対応。利益相反の記載：草稿 0.6 版 2018 年 8 月 3 日

関係者で最終チェック。誤字・脱字、語句の修正。：草稿 0.7 版 2018 年 8 月 7 日

パブリックコメント/公聴会用資料：草稿 0.71 版 2018 年 8 月 7 日

肝動注リザーバー療法に関するガイドライン 2018

作成委員会

委員長

米虫 敦（関西医科大学総合医療センター 放射線科）

副委員長

上嶋 一臣（近畿大学医学部 消化器内科）

委員

新槇 剛（静岡県立静岡がんセンター IVR 科）

岩本 英希（久留米大学医学部 消化器内科 / 岩本内科医院）

小尾 俊太郎（帝京大学ちば総合医療センター 内科）

佐藤 洋造（愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR 部）

田中 利洋（奈良県立医科大学 放射線科・IVR センター）

松枝 清（がん研有明病院 画像診断部）

森口 理久（京都府立医科大学 消化器内科）

評価委員会

稲葉 吉隆（愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR 部）

齋藤 博哉（札幌東徳洲会病院 画像・IVR センター）

曽根 美雪（国立がん研究センター中央病院 放射線診断科）

日本 IVR 学会 ガイドライン委員会 委員長

山上 卓士（高知大学医学部 放射線科）

リザーバー研究会 代表世話人

稲葉 吉隆（愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR 部）

はじめに

日本 IVR 学会においては、わが国の IVR 治療の発展と普及を目的として、治療の適応や実施に際して適正な管理体制が求められている。このような背景の下、日本 IVR 学会では、わが国で行われている IVR 治療の標準化を見据えて、実践的なガイドライン作成に着手している。今回、日本 IVR 学会のガイドライン委員会およびリザーバー研究会の共同プロジェクトとして、肝動注リザーバー療法に関するガイドラインの作成に着手した。

肝動注リザーバー療法は現状ではエビデンスが乏しく、十分なエビデンスに支持された診療ガイドラインにおける推奨レベルは低い。しかしながら、従来のガイドラインに示されている標準的治療のみでは、肝腫瘍に対する実臨床で治療法の選択に苦慮する状況が存在する。そのような状況下において、可能性のある治療選択肢について患者と相談しながら模索するのは臨床医の責務である。肝動注リザーバー療法は治療選択肢の 1 つとなり得るが、現時点における肝動注リザーバー療法の適切な施行について総合的な知見を示した文献は乏しい。

これらの状況を踏まえて、肝動注リザーバー療法という特殊性の高い治療法について、専門家集団が可能な限り客観的な指標を提示することが必要だと考え本ガイドラインを作成した。本ガイドラインにより、肝動注リザーバー療法に関する理解が深まることで、本邦での IVR 治療の標準化と安全性の向上の一助となれば幸いである。

最後になるが、本ガイドラインを作成するにあたり、日本 IVR 学会前理事長・リザーバー研究会前代表世話人の荒井保明先生より多大な助言をいただいた。また、肝臓診療ガイドライン 2017 年版（日本肝臓学会編）で作成された多数の構造化抄録を、本ガイドライン作成の参考資料として使用することを、肝臓診療ガイドライン改訂委員会委員長の國土典宏先生、日本肝臓学会理事長の竹原徹郎先生に快諾いただいた。これらの数々のご配慮とご協力に深謝いたします。

2018 年〇月〇日

肝動注リザーバー療法に関するガイドライン 2018

作成委員会 委員長 米虫 敦

本書を利用するにあたって

(1) 本書の目的

肝動注リザーバー療法において、現時点でコンセンサスが得られた適正な診療を示すこと。

(2) 経緯

日本 IVR 学会では、2009 年にガイドライン委員会が組織され、活動を開始した。IVR 学会で作成するガイドラインの方向性は、'実地臨床において、IVR 医が手技を実施する上での指針を提供すること'とした。各疾患ないしは臓器の基幹学会で作成するガイドラインの内容を、IVR 治療の実際を示すことで補完する'実践的ガイドライン'ないしは'手技のガイドライン'と位置づけられる。

本ガイドラインは、日本 IVR 学会のガイドライン委員会およびリザーバー研究会の共同プロジェクトとして、作成された。本ガイドラインは、日本 IVR 学会会員およびリザーバー研究会会員のベネフィットとなることを主眼とするとともに、医師が肝動注リザーバー療法の施行を視野に入れる際、または実際に施行する場合にも参考にできることを目的としている。

(3) 本書の浸透により期待される効果

肝動注リザーバー療法が必要とされた際に適正かつ安全な治療が確保されること、医療従事者ならびに患者の相互理解が助長されることが挙げられる。

(4) 本書の対象

肝動注リザーバー療法を、実際に施行する医療従事者を本書の対象とした。

(5) 責任の帰属

本ガイドラインの記載内容に関する責任は日本 IVR 学会理事会、リザーバー研究会世話人会ならびに日本 IVR 学会ガイドライン委員会に帰属する。ただし、臨床現場における手技の選択や保険適応外の塞栓物質、薬剤の使用などについては、必要に応じて施設の長、および倫理委員会の承認を経て、十分なインフォームド Consent の上、患者を担当する医師が責任を持つものとする。

本ガイドラインは、個々の医師の判断や手技を規制するわけではなく、現時点での一般的なコンセンサスを示すものであり、最終的な臨床判断は患者を直接担当する医師の裁量権に委ねられる。

(6) 文献収集

エビデンスの少ない分野であるため、個々の CQ 毎では無く、全体として検索を行った。

2017 年 10 月 24 日に PubMed により検索式: "intra-arterial chemotherapy" or "hepatic arterial infusion" Filters: Clinical Trial; Abstract"によって、653 件の文献が抽出された。

上記の文献に加えて、担当委員においてハンドサーチを行い重要文献について追加して一次スクリーニングを行った。加えて、日本肝臓学会の御厚意を受け、肝臓診療ガイドライン 2017 年版の参考文献リストおよび構造化抄録を参照させていただいた。また、日本語文献検索も適宜行った。

最終的に 97 件の文献を、本ガイドラインに採用した。

(7) エビデンス総体の強さと推奨

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2014 に従い以下の通りに定めた。

エビデンス総体の総括 A ; 強い、B ; 中、C ; 弱い、D ; とても弱い

推奨の強さ 1 ; 強い、2 ; 弱い

なお、エビデンスレベルの高い論文が存在せず、客観的な評価が困難な Clinical Question に関しては担当委員による協議の上推奨を決定した。

(8) 改訂

ガイドラインは恒常的なものでなく、新しい研究結果に基づき定期的に内容を見直す必要がある。本ガイドラインも 3 年をめぐりに見直し、改訂作業を行う予定である。

(9) 公開

本ガイドラインは日本 IVR 学会およびリザーバー研究会のホームページにて公開する。

(10) 利益相反

本ガイドラインの作成委員、評価委員および、その配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者と肝動注リザーバー療法および関連疾患に関与する企業との間の経済的関係につき、以下の基準について各委員より利益相反状況の申告を書面で得た。

1. 企業・法人組織や営利を目的とした団体の役員、顧問職、社員などについては、1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円を超える場合。
2. エクイティの保有については、1 つの企業についての 1 年間の株による利益（配当、売却益の総和）が 100 万円を超える場合、あるいは当該全エクイティの 5%以上を所有する場合。
3. 企業・組織や営利を目的とした団体からの特許権使用料については、1 つの特許権使用料が年間 100 万円を超える場合。
4. 企業・組織や営利を目的とした団体から、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）や、パンフレットなどの執筆に対して支払われた原稿料については、1 つの企業・肝動注リザーバー療法に関するガイドライン 草稿 0.71 版

団体からの年間のこれらの合計が 100 万円を超える場合。

5. 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する臨床研究（治験）に代表者として参加している場合。
6. 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究費（受託研究、共同研究、寄付金など）については、1 つの企業・団体から支払われた総額が年間 200 万円を超える場合。
7. 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄付金については、1 つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間 200 万円を超える場合。
8. 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄付講座に申告者らが所属している場合。
9. その他の報酬（研究とは直接無関係な旅行、贈答品など）については、1 つの企業・組織や営利を目的とした団体から受けた報酬が年間 5 万円以上の場合。

委員は全て「肝動注リザーバー療法のガイドライン 2018」の内容に関して、肝動注リザーバー療法の専門家として、科学のおよび医学的公正さと妥当性を担保し、肝動注リザーバー療法の診療レベルの向上、対象患者の健康寿命の延長・QOL の向上を旨として執筆・編集作業を行った。

ガイドライン作成委員より申告された企業名は下記の通りである（2017 年 4 月 1 日～2018 年 3 月 31 日まで）。企業名は 2018 年 7 月時点での名称とした。なお、中立の立場にある出版社や団体は含まない。

1. 報酬額：なし
2. 株式の利益：なし
3. 特許使用料：なし
4. 講演料・原稿料：エーザイ株式会社、バイエル薬品株式会社
5. 治験代表者：ファイザー株式会社、アストラゼネカ株式会社
6. 研究費：キヤノンメディカルシステムズ株式会社
7. 奨学寄付金：なし
8. 寄付口座に所属：なし
9. 旅行・贈答品などの受領：なし

総論:肝動注リザーバー療法とは何か？

(米虫)

リザーバーは、カテーテルを体内に留置して行う医療行為を、患者の QOL を損なうことなく、安全かつ簡便に繰り返し施行するために開発されたもので、

①体内に留置されたカテーテルと接続することにより、長期にカテーテルシステム全体を体内に埋没させることができる。

②器具自体にカテーテル内腔と交通する内室を有し、皮下に埋没後、経皮的にこの内室を穿刺することでカテーテルを介する薬剤の注入あるいは体腔液の回収が繰り返しできる。

③器具自体に持続注入、持続排液などのポンプ機能を持たない。

という条件を全て満たす医療器具と定義される(1)。リザーバーは、米国および日本で別々に開発され、ともに1982年に論文上に報告された(2-4)。

肝動注リザーバー療法とは、動脈内に留置されたカテーテルをリザーバーと接続してカテーテルシステム全体を体内に埋没させることにより、経皮的にリザーバーを穿刺することで、カテーテルを介して経動脈的に肝臓内の標的病変に薬剤を到達させる治療法である。本治療に用いられる器具に対する「リザーバー」という呼称は、1982年の荒井らの論文(2)に端を発したもので、基本的には日本に限られた呼称である。欧米における本器具の一般的な呼称は「ポート(port)」である。

なお、広義のリザーバー療法として、「System-I」と呼ばれる埋め込み式カテーテルシステムが報告されている(5)。System-Iは、留置カテーテル内にマイクロカテーテルを挿入し、マイクロカテーテルを任意の血管に誘導した上で薬剤や塞栓物質を投与する事が可能な埋め込み式カテーテルシステムである。

参考文献

- 1) リザーバー研究会編：リザーバーの概念、リザーバー療法、荒井保明 著、南江堂、東京、2003、p1-5.
- 2) 荒井 保明, 上村 伯人, 陶山 匡一郎, 皮下埋め込み式リザーバー開発による動注化学療法の簡便化 進行消化器癌を対象として, 癌と化学療法, 9 巻, 1838-1843, 1982.
- 3) Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, Liepman M, Doan K, Cozzi E., Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment., Surgery. 1982; 92:706-12.
- 4) Gyves J, Ensminger W, Niederhuber J, Liepman M, Cozzi E, Doan K, Dakhil S, Wheeler R., Totally implanted system for intravenous chemotherapy in patients with cancer., Am J Med. 1982; 73:841-5.
- 5) Itano O, Itano S, Nagamatsu H, Tsutsui R, Deguchi A, Inoue M, Nakatsuka S., Intermittent transcatheter therapy through a new indwelling catheter system for patients with hepatocellular carcinoma., Jpn J Radiol. 2014 ;32:670-675.

総論:肝細胞がんに対する肝動注リザーバー療法の治療成績は？

(岩本)

肝動注リザーバー療法の代表的なレジメンとして、①インターフェロン併用 5-FU 持続動注療法、②Low dose FP 療法、③New FP 療法 が挙げられる。また、④ソラフェニブ併用の肝動注リザーバー療法の治療成績も報告されている。

①インターフェロン併用 5-FU 持続動注

インターフェロン併用 5-FU 持続動注は 2002 年以降報告されている(1-9)。症例数は 8 例から 116 例、門脈腫瘍栓の割合は 25%から 100%である。全体の奏効率 19.4%から 63%、全生存期間 (OS) は 4 か月から 17.6 か月である。

Obi らは門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞がん 116 例に対して本レジメンを使用し、奏効率 52%、OS 6.9 か月と報告しており、無治療の historical control と比べ優れた治療成績であった(5)。加えて、Yamashita らによる報告ではインターフェロン、5-FU 持続動注にシスプラチンを追加する意義があるかどうかを検討するランダム化比較試験を 114 例の進行肝細胞がん(門脈腫瘍栓割合 27.5%)に対して行った。インターフェロン、5-FU 持続動注にシスプラチンを加える事で奏効率 45.6%、OS 17.6 か月と 3 剤併用がインターフェロン、5-FU 持続動注に比べ、有意に治療成績を向上する事を示した(7)。

②Low dose FP 療法

Low dose FP 療法は 1999 年以降に報告されている (10-16)。症例数は 31 例から 114 例で、門脈腫瘍栓の割合は、26.4%から 100%である。全体の治療成績は奏効率が 24.5%から 71%、OS は 9.4 か月から 15.9 か月である。

Niizeki らの報告では門脈腫瘍栓を認める進行肝細胞がん 71 例の後ろ向き解析で、奏効率 35%、OS 10.2 か月を報告している。いずれの報告も未治療もしくは他治療との比較した報告では無いため、エビデンスレベルの高い報告は無い(15)。

③New FP 療法

New FP 療法は Nagamatsu らが考案したシスプラチン粉末をリピオドールに混和し、投与後、5-FU を持続動注するレジメンである(17,18)。New FP 療法の報告はこれまで 3 報あり、Nakano 及び Niizeki らによるソラフェニブと New FP 療法を比較した非ランダム化前向き比較試験の報告がある(19)。ランダム化では無いがソラフェニブと head to head で前向きに比較した報告は本研究が唯一である。遠隔転移の無い脈管浸潤を有する肝細胞がんに対して、ソラフェニブ 20 例、New FP 療法 44 例の比較で、両群間の患者及び腫瘍背景に統計学的な有意差は認めていない。各々の治療の生存期間中央値はソラフェニブで 13 か月、New FP 療法で 25 か月と New FP 療法で有意な予後延長効果を示している($p=0.0131$)。奏効率はソラフェニブで 10%に対し、New FP 療法では 71%と有意な抗腫瘍効果を認めた。

④ソラフェニブ併用の肝動注リザーバー療法

Kudo らの報告において、進行肝細胞がん(門脈腫瘍栓 69.5%)に対して、ソラフェニブ単独とソラフェニブ併肝動注リザーバー療法に関するガイドライン 草稿 0.71 版

用の肝動注リザーバー療法の前向き無作為比較試験が報告されている (20)。症例数は Low dose FP 療法併用が 102 例、ソラフェニブ単独が 103 例であり、奏効率はソラフェニブ併用の肝動注リザーバー療法で 36%、ソラフェニブ単独で 18%と奏効率においては有意差が見られたが、OS に関してはソラフェニブ併用の肝動注リザーバー療法 11.8 か月、ソラフェニブ単独 11.5 か月と有意差を認めなかった。本試験のサブ解析では、高度脈管侵襲症例 (Vp4) に限って比較すると、OS は、ソラフェニブ単独では 6.5 か月に対して、ソラフェニブ併用の肝動注リザーバー療法では 11.4 か月 (HR 0.493 [95% CI 0.240–1.014]; $p=0.050$) であり、肝動注リザーバー療法の OS に対する上乗せ効果が示唆された。

参考文献

- 1) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K. Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology*. 2002; 62 Suppl 1: 69-73.
- 2) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al. Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer*. 2002; 94: 435-42.
- 3) Ota H, Nagano H, Sakon M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer*. 2005; 93: 557-64.
- 4) Enjoji M, Morizono S, Kotoh K, et al. Re-evaluation of antitumor effects of combination chemotherapy with interferon-alpha and 5-fluorouracil for advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 5685-7.
- 5) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer*. 2006; 106: 1990-7.
- 6) Nagano H, Wada H, Kobayashi S, et al. Long-term outcome of combined interferon- α and 5-fluorouracil treatment for advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis. *Oncology*. 2011; 80: 63-9.
- 7) Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, et al. Randomized, phase II study comparing interferon combined with hepatic arterial infusion of fluorouracil plus cisplatin and fluorouracil alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2011; 81: 281-90.
- 8) Monden M, Sakon M, Sakata Y, Ueda Y, Hashimura E, Group FR. 5-fluorouracil arterial infusion + interferon therapy for highly advanced hepatocellular carcinoma: A multicenter, randomized, phase II study. *Hepatol Res*. 2012; 42: 150-65.
- 9) Wu J, Huang WJ, Wang HY, Wang YF, Peng BG, Zhou Q. Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with subcutaneous injection of pegylated interferon alpha-2b in treating unresectable hepatocellular

carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Med Oncol*. 2015; 32: 65.

10) Okuda K, Tanaka M, Shibata J, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy with continuous low dose administration of cisplatin and 5-fluorouracil for multiple recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment. *Oncol Rep*. 1999; 6: 587-91.

11) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer*. 2002; 95: 588-95.

12) Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol*. 2005; 40: 70-8.

13) Kanayama M, Nagai H, Sumino Y. Influence of the etiology of liver cirrhosis on the response to combined intra-arterial chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009; 64: 109-14.

14) Ueshima K, Kudo M, Takita M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2010; 78 Suppl 1: 148-53.

15) Niizeki T, Sumie S, Torimura T, et al. Serum vascular endothelial growth factor as a predictor of response and survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 686-95.

16) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, et al. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer*. 2013; 109: 1904-7.

17) Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, et al. Intra-arterial therapy with cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 543-50.

18) Nagamatsu H, Sumie S, Niizeki T, et al. Hepatic arterial infusion chemoembolization therapy for advanced hepatocellular carcinoma: multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 77: 243-50.

19) Nakano M, Niizeki T, Nagamatsu H, et al. Clinical effects and safety of intra-arterial infusion therapy of cisplatin suspension in lipiodol combined with 5-fluorouracil versus sorafenib, for advanced hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion without extra-hepatic spread: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol*. 2017; 7: 1013-20.

20) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;3(6):424-432.

総論:転移性肝腫瘍に対する肝動注リザーバー療法の治療成績は？

(田中)

Kemeny らが 2006 年に FUDR 肝動注リザーバー療法 vs 5-FU+ロイコボリン全身化学療法のランダム化比較試験を行い、奏効率 (47%vs24%)、全生存期間(OS)(24.4 か月 vs20 か月)と肝動注リザーバー療法が全身化学療法を上回る結果を示した(1)。本邦からは第 II 相試験の結果のみで、Weekly High dose 5-FU 療法により奏効率 52-83%, OS 18.6-26 か月と報告されている(2-4)。国内外含めて、肝動注リザーバー療法と現在の標準的治療である FOLFOX, FOLFIRI 療法とのランダム化比較試験は行われていない。肝動注リザーバー療法と全身化学療法の併用では、本邦で行われた第 I/II 相試験において 5-FU 動注とイリノテカン静注の併用で奏効率 72%、OS 49.8 か月という報告がある(5)。後ろ向きの検討では、FOLFOX, FOLFIRI 療法不応後の 5-FU 肝動注の奏効率は 18.2%、無増悪生存期間(PFS)と OS はそれぞれ 2.8 か月、6.7 か月と報告されている(6)。

胃がん肝転移に対する FEM 動注の第 II 相試験では奏効率 55.6%, 生存期間中央値 10.5 か月という報告がある(7)。また、S1 不応後の FEM レジメンで奏効率 42.9%, OS 12.7 か月と報告されている(8)。

乳がん肝転移に対する肝動注リザーバー療法は、FEM レジメンで奏効率 81%との報告がある(9)。近年の全身化学療法不応後の治療としてマイトマイシン/5FU などの治療レジメンで肝動注リザーバー療法を行い奏効率 20%が得られ、OS 12 ヶ月がえられたという報告がある(10)。

膵がん肝転移においては 5-FU 肝動注で、奏効率 44.4%との報告がある(11)。

参考文献

- 1) Kemeny N, Niedzwiecki D, Hollis DR. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). J Clin Oncol 2006; 24: 1395-1403.
- 2) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y, Ariyoshi Y. Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 40: 526-530.
- 3) Arai Y, et al. Weekly 5 hour hepatic arterial infusion of high dose 5-FU for unresectable liver metastases from colorectal cancer in patients without extra-hepatic lesions. Proc ASCO 17: 285a, 1998.
- 4) 熊田 卓 他、大腸癌肝転移に対する大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続動注療法—他施設共同研究—. 日癌治療会誌 28: 1449, 1993.
- 5) Arai Y, Ohtsu A, Sato Y. Phase I/II study of radiologic hepatic arterial infusion of fluorouracil plus systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Trial 0208-DI. J Vasc Interv Radiol. 2012 Oct;23(10):1261-7.
- 6) Nishiofuku H, Tanaka T, Aramaki T, Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for patients with liver metastases from colorectal cancer refractory to standard systemic chemotherapy: a multicenter, retrospective analysis. Clin Colorectal Cancer. 2010 Dec;9(5):305-10.

- 7) Kumada T, Arai Y, Itoh K, Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer. *Oncology*. 1999 Oct;57(3):216-23
- 8) Seki H, Ohi H, Ozaki T, Yabusaki H Hepatic arterial infusion chemotherapy using fluorouracil, epirubicin, and mitomycin C for patients with liver metastases from gastric cancer after treatment failure of systemic S-1 plus cisplatin. *Acta Radiol*. 2016 Jul;57(7):781-8.
- 9) Arai Y, Sone Y, Inaba Y, Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;33 Suppl:S142-4
- 10) Tewes M, Peis MW, Bogner S, Hepatic arterial infusion chemotherapy for extensive liver metastases of breast cancer: efficacy, safety and prognostic parameters. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Oct;143(10):2131-2141.
- 11) Hashimoto A, Nishiofuku H, Tanaka T, Safety and optimal management of hepatic arterial infusion chemotherapy after pancreatectomy for pancreatobiliary cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Apr;198(4):923-30.

総論:肝動注リザーバー療法の合併症とその対処方法は？

(佐藤)

肝動注リザーバー療法の合併症は、リザーバーシステムに起因するものと、注入された薬剤に起因するものに大別される (1)。

リザーバーシステムに起因

留置カテーテルの逸脱、血栓などによる閉塞、カテーテルキンク、感染、フィブリンシース形成、ポート反転、留置血管の狭窄・閉塞などが挙げられる (2-4)。カテーテル逸脱に関しては、肝臓以外の動脈に薬剤が溢流しなければ、多少の位置移動は許容される。留置血管の障害としては、肝動脈狭窄・閉塞以外にも挿入血管（大腿動脈や鎖骨下動脈など）の閉塞や仮性動脈瘤の形成などの報告がある (5, 6)。また比較的稀だが重篤な合併症として、鎖骨下動脈経路で留置した際の脳梗塞が挙げられる (2, 3)。

対処方法

多くの場合システムの抜去や交換などの観血的処置が必要となることが多い。留置血管の狭窄・閉塞に関しては、総肝動脈～固有肝動脈など比較的中枢側の肝動脈への障害に対して金属ステント留置で対処した報告もあるが、多くの場合は長期間の抗がん剤治療に伴う肝動脈の全体的な障害であり、治療の中止（休止）を検討すべきである (7, 8)。フィブリンシース形成では、フローチェックで一見カテーテル側孔周囲の動脈狭窄をきたしたように描出されるが、血管造影を行うと肝動脈は問題なく開通しており、カテーテルの再留置で対処できる (4)。

脳梗塞に関しては、椎骨動脈系領域の障害であり小脳梗塞の症状をきたすが、経験的には症状は比較的軽いことが多く、抗血小板剤などの保存的治療で治療継続が可能なこともある。

注入された薬剤に起因

抗がん剤による肝動脈への血管障害、肝実質や胆道系への障害、消化管への流入による消化管潰瘍以外に、抗がん剤の全身循環に伴う消化器症状や骨髄抑制などがある (9-17)。肝実質や胆道系への障害に関しては、胆道再建の既往がある症例では、肝膿瘍や胆汁瘻のリスクが高いとされており注意が必要である。

対処方法

抗がん剤による肝動脈への血管障害に対しては、動注薬剤内にヒドロコルチゾンなどのステロイドを混注することである程度予防可能である (18)。

消化管への溢流による消化管潰瘍では、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬で症状改善が期待できるが、フローチェックで右胃動脈の再開通など明らかな消化管への血流を認めた際には血流改変を追加すべきである (19)。

参考文献

1) リザーバー研究会編：各領域における技術・肝動注化学療法、リザーバー療法、荒井保明 著、南江堂、東京、2003、p60-72

- 2) Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, Matsueda K, Aramaki T, Takeuchi Y, Kichikawa K. Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Jan;14(1):63-8.
- 3) Matsumoto T, Yamagami T, Yoshimatsu R, Morishita H, Kitamura N, Sato O, Hasebe T. Hepatic arterial infusion chemotherapy by the fixed-catheter-tip method: retrospective comparison of percutaneous left subclavian and femoral port-catheter system implantation. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jan;202(1):211-5.
- 4) Yamagami T, Matsumoto T, Yoshimatsu R, Nishimura T. Dysfunction of a port-catheter system percutaneously implanted for hepatic arterial infusion chemotherapy due to a fibrin sheath. *Clin J Gastroenterol*. 2009 Feb;2(1):47-50.
- 5) Imai R, Ito K, Ishigami N, Oba N, Nakajima N. Occlusion of the left superficial femoral artery during hepatic arterial infusion of chemotherapy for liver metastases from colon cancer 18 months after the implantation of a port system: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2002 Feb;32(2):68-70.
- 6) Kobayashi Y, Hamano T, Kunii Y, Koide M. A case of rupture of the right femoral artery pseudo aneurysm occurring in the site of a port for hepatic arterial infusion. [Article in Japanese] *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010 Aug;37(8):1615-6.
- 7) Yamagami T1, Iida S, Kato T, Takegi H, Nishimura T. Percutaneous transluminal angioplasty for hepatic arterial occlusion following hepatic arterial infusion chemotherapy. *Australas Radiol*. 2006 Feb;50(1):82-6.
- 8) Tanaka T, Inaba Y, Arai Y, Matsueda K, Aramaki T, Dendo S. Case report: Hepatic arterial occlusion following infusion catheter placement: recanalization using the Palmaz stent. *Br J Radiol*. 2001 May;74(881):448-51.
- 9) Arai Y, Sone Y, Inaba Y, Ariyoshi Y, Kido C. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;33 Suppl:S142-4.
- 10) Nishiofuku H, Tanaka T, Aramaki T, Boku N, Inaba Y, Sato Y, Matsuoka M, Otsuji T, Arai Y, Kichikawa K. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for patients with liver metastases from colorectal cancer refractory to standard systemic chemotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2010 Dec;9(5):305-10.
- 11) Sato Y, Inaba Y, Ura T, Nishiofuku H, Yamaura H, Kato M, Takahari D, Tanaka T, Muro K. Outcomes of a Phase I/II Trial of Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin Combined with Intravenous 5-Fluorouracil and L-Leucovorin in Patients with Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer After Systemic Chemotherapy Failure. *J Gastrointest Cancer*. 2017 Jan 6. doi: 10.1007/s12029-016-9915-4. [Epub ahead of print]
- 12) Barnett KT, Malafa MP. Complications of hepatic artery infusion: a review of 4580 reported cases.

Int J Gastrointest Cancer. 2001;30:147-60.

13) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y, Ariyoshi Y. Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1997;40(6):526-30.

14) Kemeny MM, Battifora H, Blayney DW, Cecchi G, Goldberg DA, Leong LA, et al. Sclerosing cholangitis after continuous hepatic artery infusion of FUDR. Ann Surg 1985;202:176-81.

15) Kato Y, Matsubara K, Akiyama Y, Hattori H, Hirata A, Suzuki F, Ohtaka H, Kato A, Sugiura Y, Kitajima M. Chemotherapy-induced sclerosing cholangitis as a rare indication for resection: report of a case. Surg Today. 2009;39(10):905-8.

16) Ravizza D, Fazio N, Fiori G, Crosta C, Orsi F, Grasso R, Medici M, Ferretti G, de Braud F. Iatrogenic gastroduodenal ulcers during hepatic intra-arterial chemotherapy. Hepatogastroenterology. 2003 Jan-Feb;50(49):49-53.

17) Arai Y, Endo T, Sone Y, Tohyama N, Inaba Y, Kohno S, Ariyoshi Y, Kido C. Management of patients with unresectable liver metastases from colorectal and gastric cancer employing an implantable port system. Cancer Chemother Pharmacol. 1992;31 Suppl:S99-102.

18) Kemeny N, Seiter K, Niedzwiecki D, et al. A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer 1992;69:327-34.

19) 佐藤洋造、稲葉吉隆、山浦秀和、林 孝行、嶋本 裕、西尾福英之、荒井保明. WHF 療法における微小肝外流出動脈の影響. 第 29 回リザーバー研究会抄録、p62.

CQ1：肝動注リザーバー療法が適応となるのはどのような病態か？

CQ1-1：肝細胞がん

(森口)

【回答】

一般に肝動注リザーバー療法の対象となる腫瘍状況は、多発あるいは脈管侵襲あり、とされている。しかしながら、実臨床においては、肝予備能の問題や、肝外転移があっても脈管侵襲や肝内病変の状況によっては肝動注リザーバー療法が選択されることもある。

推奨度：2, エビデンスレベル：C

【解説】

一般に肝動注リザーバー療法の対象となる腫瘍状況は、多発あるいは脈管侵襲あり、とされている。しかしながら、実臨床においては、肝予備能の問題や、肝外転移があっても脈管侵襲や肝内病変の状況によっては肝動注リザーバー療法が選択されることもある。肝動注リザーバー療法の適応となる病態につき、腫瘍因子、肝予備能、臨床背景などに分けて記述する。

腫瘍径/腫瘍個数・分布

肝細胞がんに対する肝動注リザーバー療法において、最大腫瘍径 5cm 以上では、有意に病勢が進行しやすく予後が不良であるという報告(1)があるが、一方で、10cm 以上であっても無増悪生存期間（PFS）に差がないという報告(2-4)も見られる。しかしながら、PFS に差がないという報告の多くは肝動注リザーバー療法単独の成績ではなく、また、腫瘍径の増大は、薬剤の分布不良や薬剤の腫瘍内局所濃度不足を生じる可能性があり、腫瘍径の大きな症例の適応については、慎重に検討する必要がある。

肝動注リザーバー療法の対象の多くが肝両葉多発の症例であるが、腫瘍の分布が両葉の症例は片葉の症例に比し奏効割合が低く（片葉 vs 両葉:奏効/非奏効; 18/0 vs 26/7, $p=0.042$ ）、予後も不良（片葉 vs 両葉;ハザード比 2.56[1.01-6.48], $p=0.048$ ）であるという、リピオドール使用下の肝動注リザーバー療法の成績が報告(3)されているが、言及できるほどの十分な報告はない。

腫瘍量（腫瘍占拠率・腫瘍体積）

肝細胞がんに対する肝動注リザーバー療法において、腫瘍体積 $\geq 400\text{mm}^3$ の症例は全生存期間（OS）が不良（ハザード比 2.520[1.252-5.072], $p=0.01$ ）という報告がみられるが、PFS・奏効率などについての言及はない(5)。

肝臓に対する腫瘍占拠率 $\geq 50\%$ の症例では、肝内病変に対する肝動注リザーバー療法の奏効率が悪く、OS に影響するという報告(4)がみられる。しかしながら、腫瘍占拠率 $\geq 50\%$ は、単変量解析で腫瘍の増悪、肝動注リ

ザーバー療法の奏効率に影響を与えるものの、多変量解析では有意な因子として抽出されないという報告(1,6)もみられ、肝臓に対する腫瘍占拠率による肝動注リザーバー療法の効果・適応を言及することは難しい。

腫瘍肉眼型

肝動注リザーバー療法に於いて、肉眼型と治療効果に有意な相関はない(結節型 vs 浸潤型: 奏効/非奏効; 31/4 vs 13/3, $p=0.664$) という報告(3)がされているが、リピオドール使用下の成績であり、抗がん剤単独の動注療法での一定した見解はない。また、結節型と非結節型に対する肝動注リザーバー療法の治療成績として、単変量解析では有意 ($p=0.024$) であるものの多変量解析では OS に差がない(記載なし) という報告(1)があるが、直接抗腫瘍効果との関係については言及されていない。

脈管浸潤

門脈腫瘍栓 (Vp) 症例

ソラフェニブに対する Low dose FP 療法の上乗せ効果を評価する第 III 相試験 (SILIUS trial) は全体として主要評価項目を達成することはできなかったが、サブ解析にて高度門脈腫瘍栓 (Vp4) では、肝動注リザーバー療法の上乗せ効果が示唆された(7)。ソラフェニブに対する肝動注リザーバー療法 (オキサリプラチン + 5FU + ロイコボリン) の上乗せ効果を評価する第 II 相試験では、Vp3/4 症例において上乗せ効果が示唆されている(2)。

また、後方視的検討であるが、ソラフェニブに比し比較的良好な成績が報告されており(1,8,9)、Vp 症例に対する肝動注リザーバー療法の有用性が示唆されている。

静脈腫瘍栓 (Vv) 症例

肝動注リザーバー療法 + 放射線治療では肝内病変の奏効が予後に寄与 (奏効 vs 非奏効: ハザード比; 2.968[1.108-7.951], $p=0.030$) し、肝動注リザーバー療法の肝内病変の奏効率を規定する因子として多変量解析で腫瘍占拠率 (上述)、HCV Ab (オッズ比; 16.886[1.969-144.774], $p=0.010$) という報告 (4)があるが、Vv 症例に対する肝動注リザーバー療法の有用性について一定の見解はない。

肝動脈化学塞栓術 (TACE) 不応症例は？

TACE 不応(2010 JSH コンセンサス)症例に対し、プロペンシティスコアをマッチしたソラフェニブと肝動注リザーバー療法の成績は、肝動注リザーバー療法に比しソラフェニブが有意に良好で、肝動注リザーバー療法はあまり有用ではない可能性が報告されている(10)。

肝機能は？

Child-Pugh B 症例に対する肝動注リザーバー療法は、安全に施行でき一定の効果がみられるが、Child-Pugh 9 点では奏効率は低く (6,11)、OS も不良 (6) と報告されている。また、肝動注リザーバー療法導入時に Child-

Pugh B であっても、奏効すれば Child-Pugh A に改善する症例も存在する (11)。

ソラフェニブ（分子標的薬） 病勢進行後は？

ソラフェニブ治療後の肝動注リザーバー療法の成績は、奏効割合 29.6%、OS 7.6 か月と比較的良好であり、Child-Pugh B 症例でも施行可能と報告されている (12)。しかしながら、病勢進行時点で Child-Pugh A の症例であれば、レゴラフェニブやレンバチニブなども候補となり得るため、慎重な判断が必要である。

レンバチニブ治療後やレゴラフェニブ治療後の肝動注リザーバー療法の成績については、まとまった報告はない。

肝外病変を有する症例は？

肝動注リザーバー療法において、肝外病変は OS の独立予後因子として抽出されないという報告(1)や、Vp(+) 症例では肝外病変の有無で予後が変わらない (median OS:EHS(-)/(+); 8 か月/5 か月, $p=0.201$) との報告 (5)もあり、肝外病変があっても状況により肝動注リザーバー療法が有用な可能性が示唆される。

しかしながら、肝動注リザーバー療法の肝外病変に対する効果は期待しがたく、肝外病変が病勢進行に関する有意な因子として抽出される (ハザード比; 1.748[1.153-2.646], $p=0.008$) という報告(1)や、OS に影響するという報告 (EHS(-) vs (+); ハザード比 0.543[0.356-0.829], $p=0.0046$) (11)もあり、肝外病変を有する症例に対する肝動注リザーバー療法の適応は慎重に検討すべきである。

背景肝疾患は？

背景肝疾患による肝動注リザーバー療法の効果については、HCV Ab(+)で比較的良好という報告 (肝内病変奏効: HCV Ab(+) vs (-); オッズ比 16.886[1.969-144.774], $p=0.010$) (奏効: HCV Ab(+) vs (-); オッズ比 2.436[1.315-4.531], $p=0.005$) が散見される (4,6)。一方で効果に有意な差はないという報告もあり、一定の見解があるとは言えない。

腫瘍マーカーは？

肝動注リザーバー療法施行例において、AFP (<1000 ng/mL vs ≥ 1000 :ハザード比; 1.948[1.463-2.593], $p<0.0001$) (6)や PIVKA-II (<40 mAU/mL vs ≥ 40 :ハザード比; 3.121[1.177-8.274], $p=0.022$) (5)が OS に関与するという報告も見られるが、一方で、OS には関与しないという報告 (3,4,8,9,11)もみられる。また、肝動注リザーバー療法の奏効に AFP (6,9)、PIVKA-II (6)は関与しないという報告もあり、腫瘍マーカーで肝動注リザーバー療法の適応となる病態を言及することは困難である。

参考文献

1) Fukubayashi K, Tanaka M, Izumi K, Watanabe T, Fujie S, Kawasaki T, Yoshimaru Y, Tateyama M,

Setoyama H, Naoe H, Kikuchi K, Sasaki Y. Evaluation of sorafenib treatment and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a comparative study using the propensity score matching method. *Cancer Med*. 2015 Aug;4(8):1214-23.

2) He MK, Zou RH, Li QJ, Zhou ZG, Shen JX, Zhang YF, Yu ZS, Xu L, Shi M. Phase II Study of Sorafenib Combined with Concurrent Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, 5-Fluorouracil and Leucovorin for Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Major Portal Vein Thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018 Jan 11. doi: 10.1007/s00270-017-1874-z. [Epub ahead of print]

3) Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, Yoshida H, Iwamoto H, Sumie S, Torimura T, Sata M. Intra-arterial therapy with cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(4):543-50.

4) Murakami E, Aikata H, Miyaki D, Nagaoki Y, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kimura T, Kenjo M, Nagata Y, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Chayama K. Hepatic arterial infusion chemotherapy using 5-fluorouracil and systemic interferon- α for advanced hepatocellular carcinoma in combination with or without three-dimensional conformal radiotherapy to venous tumor thrombosis in hepatic vein or inferior vena cava. *Hepatol Res*. 2012 May;42(5):442-53.

5) Song DS, Bae SH, Song MJ, Lee SW, Kim HY, Lee YJ, Oh JS, Chun HJ, Lee HG, Choi JY, Yoon SK. Hepatic arterial infusion chemotherapy in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 7;19(29):4679-88.

6) Miyaki D, Aikata H, Honda Y, Naeshiro N, Nakahara T, Tanaka M, Nagaoki Y, Kawaoka T, Takaki S, Waki K, Hiramatsu A, Takahashi S, Ishikawa M, Kakizawa H, Awai K, Chayama K. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh classification. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec;27(12):1850-7.

7) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;3(6):424-432.

8) Moriguchi M, Aramaki T, Nishiofuku H, Sato R, Asakura K, Yamaguchi K, Tanaka T, Endo M, Itoh Y. Sorafenib versus Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy as Initial Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Advanced Portal Vein Tumor Thrombosis. *Liver Cancer*. 2017 Nov;6(4):275-286.

9) Song DS, Song MJ, Bae SH, Chung WJ, Jang JY, Kim YS, Lee SH, Park JY, Yim HJ, Cho SB, Park SY, Yang JM. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):445-54.

10) Hatooka M, Kawaoka T, Aikata H, Morio K, Kobayashi T, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y,

Murakami E, Waki K, Honda Y, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Nonaka M, Hyogo H, Aisaka Y, Chayama K. Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Anticancer Res.* 2016 Jul;36(7):3523-9.

11) Terashima T, Yamashita T, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Response to chemotherapy improves hepatic reserve for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *Cancer Sci.* 2016 Sep;107(9):1263-9.

12) Terashima T, Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Kitahara M, Nakagawa H, Kagaya T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Feasibility and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib. *Hepatol Res.* 2014 Nov;44(12):1179-85.

CQ1：肝動注リザーバー療法が適応となるのはどのような病態か？

CQ1-2：転移性肝がん

(新槇)

【回答】

転移性肝がんにおいて肝動注リザーバー療法が適応となる病態は、肝臓に転移巣を有し、かつ、肝病変が予後を規定すると考えられ、全身化学療法不応あるいは不適、もしくは予後規定因子となる肝転移に対する全身化学療法の効果が不十分な場合などが挙げられる。

推奨度：2, エビデンスレベル：D

【解説】

肝動注リザーバー療法においては、肝外病変の有無が予後を左右する(1,2,3)。すなわち原発巣を含めた肝外病変は無いことが望ましいが、一方で全身化学療法不応あるいは不適、もしくは予後規定因子となる肝転移に対する全身化学療法の効果が不十分な場合など、肝外病変との比較において肝内病変が生命予後に大きく影響を与えると考えられる場合には肝動注リザーバー療法が施行されることがある。肝動注単独でなく全身化学療法との併用が考慮される場合もある。

また、特に大腸がん症例において肝転移を予防する目的での肝動注リザーバー療法では、その有用性が証明されなかったとする報告(4)や、肝転移出現リスクは低減するが生存期間には明らかな差は認めなかったとする報告(5)がある。全身化学療法抵抗性の症例に対する肝動注リザーバー療法も行われているが、その有用性については明確ではない(6,7,8)。

参考文献

- 1) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y, Ariyoshi Y. Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother pharmacol.* 1997; 40(6): 526-30.
- 2) Arai Y, Aoyama T, Inaba Y, Okabe H, Ihaya T, Kichikawa K, Ohashi Y, Sakamoto J, Oba K, Saji S. Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015; 11(1): 41-8.
- 3) Kemeny N, Niedzwiecki D, Hollis DR. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24: 1395-1403.
- 4) Kusano M, Honda M, Okabayashi K, Akimaru K, Kino S, Tsuji Y, Watanabe M, Suzuki S, Yoshikawa T, Sakamoto J, Oba K, Saji S. Randomized phase III study comparing hepatic arterial infusion with

systemic chemotherapy after curative resection for liver metastasis of colorectal carcinoma: JFMC 29-0003. J Cancer Res Ther. 2017; 13(1): 84-90.

5) Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Yasuda S, Tajima T, Makuuchi H, Saito T, Maruyama C. Prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy for the prevention of liver metastasis in patients with colon carcinoma. Cancer. 2004; 100(3): 590-7

6) Bouchahda M, Adam R, Giacchetti S, Castaing D, Brezault-Bonnet C, Hauteville D, Innominate PF, Focan C, Machover D, Levi F. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. Cancer. 2009; 115(21): 4990-9.

7) Nishiofuku H, Tanaka T, Aramaki T, Boku N, Inaba Y, Sato Y, Matsuoka M, Otsuji T, Arai Y, Kichikawa K. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for patients with liver metastases from colorectal cancer refractory to standard systemic chemotherapy: a multicenter, retrospective analysis. Clin Colorectal Cancer. 2010; 9(5): 305-10.

8) Cercek A, Boucher TM, Gluskin JS, Aguilo A, Chou JF, Connell LC, Capanu M, Reidy-Lagunes D, D'Angelica M, Kemeny NE. Response rate of hepatic arterial infusion pump therapy in patients with metastatic colorectal cancer liver metastases refractory to all standard chemotherapy. J Surg Oncol. 2016; 114(6): 655-663.

CQ2:肝動注リザーバー療法では、どのようなレジメンを用いるのが良いか？

CQ2-1：肝細胞がん

(小尾)

【回答】

シスプラチンおよび 5-FU を用いたレジメンが推奨される。

推奨度：1, エビデンスレベル：C

【解説】

肝動注リザーバー療法のレジメンとしてドキソルビシン, エピルビシン, マイトマイシン C, 5-FU, ジノスタチンシチマラマー, シスプラチン, ミリプラチン, オキサリプラチンなどの単剤や併用によるレジメンが多数報告されてきた。現時点での肝細胞がんに対するレジメンについて記述する。

インターフェロン併用 5FU 動注化学療法

インターフェロン併用 5FU 動注化学療法の既報(1)において、奏効率は 26.7%から 52%, OS は 8.4 か月から 11.8 か月であった。インターフェロン併用 5FU 動注化学療法の成績をヒストリカルコントロールと比較した報告(2)では、生存率の有意な改善がみられた(1 年生存率 34% vs. 15%, 2 年生存率 18% vs. 5% $p<0.01$)。インターフェロン併用 5FU 動注化学療法にシスプラチンの上乗せ効果を検討した第Ⅱ相試験(3)では、奏効率が 45.6% vs. 24.6% ($p=0.030$), PFS は 6.5 か月 vs. 3.3 か月 ($p=0.0048$) であり、インターフェロン併用 5FU 動注化学療法にシスプラチンを上乗せした群で有意に、奏効率と PFS を改善させた。しかしインターフェロン併用 5FU 動注化学療法とベストサルベージ治療(シスプラチン動注化学療法もしくは Low-dose FP 療法)を比較する第Ⅱ相試験(4)において、奏効率は 26.7% vs. 25.8%でありインターフェロン併用 5FU 動注化学療法の優越性を証明できなかった。

Low dose FP 療法

シスプラチン肝動注化学療法の既報(1)において、奏効率は 8%から 86%, 全生存期間中央値は 6 から 33 か月であった。日本肝癌研究会のデータベースに登録された初発肝細胞がん症例においてプロペンシティスコアを用いてマッチさせた解析(5)では、ベストサポータティブケアに比較して Low dose FP 療法では予後が良好(ハザード比: 0.60, $p<0.0001$)であり、4 結節以上、または門脈腫瘍栓症例でも同様に Low dose FP 療法で予後が良好であった。ソラフェニブと肝動注リザーバー療法(主に Low-dose FP 療法)の比較試験として、プロペンシティスコアを用いてマッチさせた解析(6)では、PFS と OS に有意差を認めなかった。後ろ向き試験(7)では、Low dose FP 療法で奏効率は良いものの(30.9% vs. 4.8%) OS では有意差を認めなかった。しかしこのコホ

ートにおいて、門脈腫瘍浸潤がある症例で調整すると Low-dose FP 群で有意に全生存期間が延長した（14 か月 vs. 7 か月, $p=0.005$ ）。門脈腫瘍浸潤と TACE 繰り返し状態に注目して、ソラフェニブと Low-dose FP 療法を比較した後ろ向き試験(8)において、TACE 繰り返し状態になっていない門脈腫瘍浸潤症例では、全生存期間中央値 13 か月 vs. 6 か月で有意に Low-dose FP 療法が予後を改善したが、逆に門脈腫瘍浸潤がない TACE 繰り返し状態の症例では、OS が 8 か月 vs. 20 か月で有意に Low-dose FP 群で予後不良だった。門脈腫瘍浸潤症例におけるソラフェニブと Low-dose FP 療法を比較した後ろ向き試験(9)では、OS が 309 日 vs. 120 日で有意に Low-dose FP 群が予後を改善した。ソラフェニブに対する Low dose FP 療法の上乗せ効果を検証する無作為比較試験(SILIUS trial)(10)の結果、PFS は 5.3 か月 vs. 3.5 か月 ($p=0.004$) であったが、OS は 11.8 か月 vs. 11.5 か月($p=0.955$)であり有意差を認めなかった。しかし Vp4 症例においては OS が 11.4 か月 vs. 6.5 か月 ($p=0.050$)であり Low dose FP 療法の上乗せ効果が示唆された。

New FP 療法

Nakano 及び Niizeki らによるソラフェニブと New FP 療法を比較した非ランダム化前向き比較試験が報告されている(11)。ランダム化では無いがソラフェニブと head to head で前向きに比較した報告は本研究が唯一である。遠隔転移の無い脈管浸潤を有する肝細胞がんに対して、ソラフェニブ 20 例、New FP 療法 44 例の比較で、両群間の患者及び腫瘍背景に統計学的な有意差は認めていない。OS はソラフェニブで 13 か月、New FP 療法で 25 か月と New FP 療法で有意な予後延長効果を示している($p=0.0131$)。奏効率はソラフェニブで 10%に対し、New FP 療法では 71%と有意な抗腫瘍効果を認めた。

他

進行肝細胞がんに対する 5FU+ミトキサントロン+シスプラチン併用肝動注化学療法の第 I / II 相試験(12)が行われた。奏効率は 25%, PFS は 7.0 か月、OS は 11.3 か月であった。Grade3/4 の有害事象は好中球減少 39%, 白血球減少 36%, AST 上昇 22%であった。FOLFOX 肝動注化学療法とソラフェニブの後ろ向き比較試験(13)では PFS が 7.1 か月 vs. 3.3 か月 ($p<0.001$), OS が 14.5 か月 vs. 7.0 か月($p<0.001$) であり、FOLFOX 肝動注化学療法が有意に予後を改善した。mFOLFOX 肝動注化学療法と TACE の第 II 相試験(14)において、病勢制御率は 83.8% vs. 52.5% ($p=0.004$) PFS は 5.87 か月 vs. 3.6 か月 ($p=0.015$) であり mFOLFOX 肝動注化学療法が有意に改善した。Grade 3/4 の有害事象は 13 vs. 27 ($p=0.007$) であり、mFOLFOX 肝動注化学療法群で有意に低かった。門脈腫瘍浸潤症例に対するソラフェニブ併用 FOLFOX 肝動注化学療法の第 II 相試験(15)が行われ、奏効率は 40%, 病勢制御率は 77.1%だった。PFS は 6.7 か月、OS は 13.2 か月だった。

参考文献

- 1) Ikeda M, Morizane C, Ueno M, Okusaka T, Ishii H, Furuse J. Chemotherapy for hepatocellular

carcinoma: current status and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;48(2):103-114.

2) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, Tateishi R, Teratani T, Shiina S, Omata M. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer*. 2006 May 1;106(9):1990-7.

3) Yamashita T, Arai K, Sunagozaka H, Ueda T, Terashima T, Yamashita T, Mizukoshi E, Sakai A, Nakamoto Y, Honda M, Kaneko S. Randomized, phase II study comparing interferon combined with hepatic arterial infusion of fluorouracil plus cisplatin and fluorouracil alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2011;81(5-6):281-90.

4) Monden M, Sakon M, Sakata Y, Ueda Y, Hashimura E; FAIT Research Group. 5-fluorouracil arterial infusion + interferon therapy for highly advanced hepatocellular carcinoma: A multicenter, randomized, phase II study. *Hepatol Res*. 2012 Feb;42(2):150-65.

5) Nouse K, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Nakashima O, Takayama T, Matsui O, Matsuyama Y, Yamamoto K; Liver Cancer Study Group of Japan. Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Br J Cancer*. 2013 Oct 1;109(7):1904-7.

6) Fukubayashi K, Tanaka M, Izumi K, Watanabe T, Fujie S, Kawasaki T, Yoshimaru Y, Tateyama M, Setoyama H, Naoe H, Kikuchi K, Sasaki Y. Evaluation of sorafenib treatment and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a comparative study using the propensity score matching method. *Cancer Med*. 2015 Aug;4(8):1214-23.

7) Kawaoka T, Aikata H, Hyogo H, Morio R, Morio K, Hatooka M, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Miyaki D, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Waki K, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Chayama K. Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib monotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis*. 2015 Sep;16(9):505-12.

8) Kodama K, Kawaoka T, Aikata H, Uchikawa S, Inagaki Y, Hatooka M, Morio K, Nakahara T, Murakami E, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Masaki K, Honda Y, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Nonaka M, Hyogo H, Aisaka Y, Chayama K. Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembolization refractory status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr 12.

9) Moriguchi M, Aramaki T, Nishiofuku H, Sato R, Asakura K, Yamaguchi K, Tanaka T, Endo M, Itoh Y. Sorafenib versus Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy as Initial Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Advanced Portal Vein Tumor Thrombosis. *Liver Cancer*. 2017 Nov;6(4):275-286.

10) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic

arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;3(6):424-432.

11) Nakano M, Niizeki T, Nagamatsu H, et al. Clinical effects and safety of intra-arterial infusion therapy of cisplatin suspension in lipiodol combined with 5-fluorouracil versus sorafenib, for advanced hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion without extra-hepatic spread: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol*. 2017; 7: 1013-20.

12) Ikeda M, Okusaka T, Sato Y, Furuse J, Mitsunaga S, Ueno H, Morizane C, Inaba Y, Kobayashi T, Arai Y. A Phase I/II trial of continuous hepatic intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Jun 1;47(6):512-519.

13) Lyu N, Kong Y, Mu L, Lin Y, Li J, Liu Y, Zhang Z, Zheng L, Deng H, Li S, Xie Q, Guo R, Shi M, Xu L, Cai X, Wu P, Zhao M. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin vs. sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Feb 20. pii: S0168-8278(18)30125-9.

14) He MK, Le Y, Li QJ, Yu ZS, Li SH, Wei W, Guo RP, Shi M. Hepatic artery infusion chemotherapy using mFOLFOX versus transarterial chemoembolization for massive unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective non-randomized study. *Chin J Cancer*. 2017 Oct 23;36(1):83.

15) He MK, Zou RH, Li QJ, Zhou ZG, Shen JX, Zhang YF, Yu ZS, Xu L, Shi M. Phase II Study of Sorafenib Combined with Concurrent Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, 5-Fluorouracil and Leucovorin for Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Major Portal Vein Thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018 May;41(5):734-743.

CQ2:肝動注リザーバー療法では、どのようなレジメンを用いるのが良いか？

CQ2-2：転移性肝がん

(新槇)

【回答】

転移性肝がんにおいて、大腸がんでは Weekly High Dose 5-FU 療法あるいは Weekly High Dose 5-FU 療法とイリノテカン全身投与の併用療法が奨められるが、その他のがんでは推奨に足るデータが無い。

大腸がん 推奨度：1,エビデンスレベル：C

その他のがん 推奨度：2,エビデンスレベル：D

【解説】

転移性肝がんの中でも肝動注リザーバー療法が行われているのは、原発巣別にみると大腸がんが多く、その他に胃がん、乳がん、膵がん、胆道がん（胆嚢がん/ファーター乳頭部がんを含む）等の報告がある。

大腸がんを原発巣とする場合には、海外では FUDR が用いられることが多く(1,2)、他方、本邦においては Weekly high dose 5-FU 療法をはじめとする 5-FU を用いた報告が多い。Weekly high dose 5-FU 療法は第 I / II 相臨床試験で奏効率 78%、生存期間中央値 25.8 か月（肝外病変なし／あり：25.9 か月／17.3 か月）と報告されており(3)、同じレジメンの後ろ向き研究でも同様の報告がある。またイリノテカンの全身投与との併用も試みられており、Weekly high dose 5-FU 療法とイリノテカン全身投与の併用療法は同じく第 I / II 相臨床試験で奏効率 72%、生存期間中央値 49.8 か月と報告されている(4)。このほかイリノテカンやオキサリプラチンを動注薬剤の一部として用いる試みも行われている(5,6)。

胃がんでは 5-FU をベースとしたレジメン((5-FU 単独動注(7)、5-FU+エピルビシン+マイトマイシン C(FEM 療法) (8)、5-FU+シスプラチン (FP 療法) (9))、乳がんでは 5-FU+エピルビシン+マイトマイシン C (FEM 療法) (10)、膵がんならびに胆道がんでは 5-FU をベースとしたレジメン (5FU 肝動注+ゲムシタビン全身投与(11)) やゲムシタビン肝動注と全身化学療法の併用療法(12)が行われることがある。

参考文献

- 1) Lorenz M, Muller HH. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J clin Oncol. 2000; 18(2): 243-54.
- 2) Kemeny N, Niedzwiecki D, Hollis DR. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers

(CALGB 9481). J Clin Oncol 2006; 24: 1395-1403.

3) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y, Ariyoshi Y. Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. Cancer Chemother pharmacol. 1997; 40(6): 526-30.

4) Ayai Y, Ohtsu A, Sato Y, Aramaki T, Kato K, Hamada M, Muro K, Yamada Y, Inaba Y, Shimada Y, Boku N, Takeuchi Y, Morita S, Satake M. Phase I/II study of radiologic hepatic arterial infusion of fluorouracil plus systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Trial 0208-DI. J Vasc Interv Radiol. 2012; 23(10): 1261-7.

5) Fiorentini G, Rossi S, Dentico P, Bernardeschi P, Calcinai A, Bonechi F, Cantore M, Guadagni S, De Simone M. Irinotecan hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer: Phase II clinical study. Tumori 2003; 89(4): 382-4.

6) Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gemelin E, Lasser P, Hussein F, Quenet F, Viret F, Jacob JH, Boijoe V, Elias D, Delperro JR, Lubinski M; gastrointestinal group of the Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of gastrointestinal group of the Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. J Clin Oncol. 2005; 23(22): 4881-7.

7) Ojima H, Ootake S, Yokobori T, Mochida Y, Hosouchi Y, Nishida Y, Kuwano H. Treatment of liver metastasis from gastric carcinoma. World J Surg Oncol. 2007; 21; 5:70.

8) Kumada T, Arai Y, Itoh K, Takayasu Y, Nakamura K, Ariyoshi Y, Tajima K. Phase II study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer. Oncology. 1999; 57(3): 216-23.

9) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Mori Y, Tonouchi H, Kusunoki M, Kida H, Takeda K. Prospective study of arterial infusion chemotherapy followed by radiofrequency ablation for the treatment of liver metastasis of gastric cancer. J Vasc Interv Radiol. 2005; 16(12): 1747-51.

10) Arai Y, Sone Y, Inaba Y, Ariyoshi Y, Kido C. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1994; 33 Suppl: S142-2.

11) Hashimoto A, Nishiofuku H, Tanaka T, Sho M, Anai H, Nakajima Y, Kichikawa K. Safety and optimal management of hepatic arterial infusion chemotherapy after pancreatectomy for pancreatobiliary cancer. AJR Am J Roentgenol. 2012; 198(4): 923-30.

12) Tajima H, Kitagawa H, Tsukada T, Okamoto K, Nakamura S, Sakai S, Makino I, Furukawa H, Hayashi H, Oyama K, Inokuchi M, Nakagawara H, Ninomiya I, Fushida S, Fujimura T, Ohta T, Koda W, Minami T, Ryu Y, Sanada J, Gabata T, Matsui O, Sai Y. Hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil or oral S-1 improves the prognosis of patients with postoperative liver metastases from pancreatic cancer. Mol Clin Oncol. 2013; 1(5): 869-874.

CQ3：肝動注リザーバーシステムの留置は、どのように行うのが良いか？

(田中)

【回答】

抗血栓性コーティングされた側孔付カテーテルを先端固定法で留置するテクニックが推奨される。

推奨度：1, エビデンレベル：C

【解説】

IVR 技術を用いた経皮的肝動注リザーバーシステム留置は開腹下留置と比較して低侵襲であり、かつ肝動脈開存率やカテーテル移動頻度は遜色ない成績が示されている (1)。経皮的留置の方法として、抗血栓性コーティングされた側孔付カテーテルを先端固定法で留置するテクニックが推奨されている(2,3)。カテーテル挿入のためのアプローチ血管として鎖骨下動脈および下腹壁動脈は留置カテーテルの走行が関節を介さないため、カテーテル移動を防止するという点で理想的であるとされている(3)。大腿動脈アプローチは簡便であり広く用いられている (4)。カテーテル先端は胃十二指腸動脈に挿入し、金属コイルなどで先端固定を行う「胃十二指腸動脈(GDA)固定法」が最も一般的である(2)。カテーテル先端を肝動脈末梢分枝に挿入し、側孔を固有肝動脈に位置させる「肝動脈末梢固定法」も有用な方法である(5)。

参考文献

- 1) 荒井保明 IVR における肝動注化学療法の基本手技 臨床放射線 38 1497-1508 1993
- 2) Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. J Vasc Interv Radiol. 2003 Jan;14(1):63-8.
- 3) Arai Y, Takeuchi Y, Inaba Y., Percutaneous catheter placement for hepatic arterial infusion chemotherapy. Tech Vasc Interv Radiol. 2007 Mar;10(1):30-7.
- 4) Tajima T, Yoshimitsu K, Kuroiwa T, Percutaneous femoral catheter placement for long-term chemotherapy infusions: preliminary technical results. AJR Am J Roentgenol. 2005 Mar;184(3):906-14
- 5) Irie T. Intraarterial chemotherapy of liver metastases: implantation of a microcatheter-port system with use of modified fixed catheter tip technique. J Vasc Interv Radiol. 2001 Oct;12(10):1215-8.

CQ4:肝動注リザーバー留置後の管理はどのようにおこなうべきか？

(松枝)

【回答】

① リザーバー穿刺時の皮膚消毒には、0.5%を超えるクロルヘキシジナルコール製剤の使用が推奨される。

推奨度：1, エビデンスレベル：B

② リザーバーを穿刺する場合の針は、ノンコアリングニードルの使用が推奨される。

推奨度：1, エビデンスレベル：C

③ 肝動注リザーバーからの薬剤投与後には、システムの閉塞を予防する処置を施すことが推奨される。

推奨度：1, エビデンスレベル：C

④ 肝動注リザーバーからの薬剤分布をフローチェックによって適宜評価することが推奨される。

推奨度：1, エビデンスレベル：C

【解説】

① リザーバー穿刺時の皮膚消毒には、0.5%を超えるクロルヘキシジナルコール製剤の使用が推奨される。血管アクセスデバイス穿刺部位の皮膚消毒については、中心静脈カテーテルおよび末梢動脈カテーテル挿入部ならびにドレッシング交換時の皮膚消毒に、0.5%をこえるクロルヘキシジナルコール製剤を使用する、クロルヘキシジンが使用できない場合として、ポピヨノール、70%アルコール製剤を用いることが推奨されている(1)。

② リザーバーを穿刺する場合の針は、ノンコアリングニードルの使用が推奨される。

通常シリコンでできているセプタムを削り取る(コアリング)を防止するため、ノンコアリングニードル(ヒューバー針とも呼ばれる)を用いるべきである(2)。各種リザーバー製品の添付文書には穿刺耐用回数が掲載されているが、これはノンコアリングニードルでリザーバーを穿刺した場合の数値である。

③ 肝動注リザーバーからの薬剤投与後には、システムの閉塞を予防する処置を施すことが推奨される。

肝動注リザーバーのシステムは血管内と交通しているので、血液の逆流によるシステムの閉塞を予防するために、抗凝固薬であるヘパリンによるシステムの充填(ヘパリンナトリウム注(1000単位/1mL)をポートおよびカテーテル内容量に合わせて注入する(3)、あるいはヘパリン加生食を用いてシステムをフラッシュする(4))が一般的に行われている。

④ 肝動注リザーバーからの薬剤分布をフローチェックによって適宜評価することが推奨される。

肝動注リザーバーから投与される薬剤分布は、リザーバーから注入した造影剤分布を観察することによって評価することができる(5,6)。システムや肝動脈の開存性を確認し、造影剤分布を確認する一連の検査はフローチェックと呼ばれ、DSAとCT angiographyを組み合わせで行われることが多い。フローチェックによって、薬剤

の肝外分布や肝内分布の異常が確認された場合には、必要に応じて再血流改変を行い薬剤分布の適正化を図る(7)。

参考文献：

- 1) Miller DL,O'Grady NP. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections: Recommendations Relevant to Interventional Radiology for Venous Catheter Placement and Maintenance. J Vasc Interv Radiol. 2012 August ; 23(8): 997-1007.
- 2)リザーバー研究会編:リザーバー周辺の扱いとメンテナンス、リザーバー療法, 稲葉吉隆 著、南江堂, 2003. 87-90.
- 3) Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, et al. Radiologic placement of side-hole catheter with tip fixation for hepatic arterial infusion chemotherapy. J Vasc Interv Radiol. 2003 14:63-68.
- 4) Deschamps F,Rao P,Teritehau C,et al. Percutaneous femoral implantation of an arterial port catheter for intraarterial chemotherapy: feasibility and predictive factors of long-term functionality. J Vasc Interv Radiol. 2010 21:1681-1688.
- 5) Miller DL,Carrasquillo JA,Luts RJ,et al. Hepatic perfusion during hepatic arterial Infusion chemotherapy: evaluation with perfusion CT and perfusion scintigraphy. J Comput Assist Tomogr 13:958-964,1989
- 6) Seki H,Kimura M,Kamura T,et al. Hepatic perfusion abnormalities during treatment with hepatic arterial infusion chemotherapy:value of CT arteriography using implantable system. J Comput Assist Tomogr 20:343-348,1996.
- 7) Arai Y, Takeuchi Y,Inaba Y,et al. Percutaneous catheter placement for hepatic arterial infusion chemotherapy. Tech Vasc Interv Radiol. 10:30-37,2007.

CQ5:肝動注リザーバー療法を中止するべきなのはどのような病態か？

(佐藤)

【回答】

病勢進行や肝動脈高度狭窄・閉塞をきたした状況では中止すべきである。また奏効例では、完全奏効が一定期間維持されている場合は中止（休止）が考慮される。

推奨度：1, エビデンスレベル：D

【解説】

明らかな病勢進行を認めた状況で治療を中止するのは当然であるが、肝動注リザーバー療法の適応となる症例の多くは、原発性・転移性肝がんともに病勢が比較的進行しており、他に導入可能な全身化学療法などが残されている場合には、軽度の病勢進行でも治療変更を検討する。

肝動脈閉塞をきたした症例では治療継続は不可能であり、高度狭窄例では他の合併症をきたす可能性が高いため治療中止を考慮する(1, 2)。

また肝動注リザーバー療法が奏効し、画像上で完全奏効が得られた症例では、その後一定期間治療を継続したのちに、治療中止（休止）が検討される。長期にわたる治療継続は肝動脈閉塞をきたすリスクがあるためであるが、早期の治療中止は病変の再増大を招く可能性がある(3)。大腸がんの全身化学療法で、画像上で完全奏効が得られていても多くの症例は病理学的には生存部分が見られるとの報告もあり、明確な継続期間の設定は困難であるが、治療間隔を延ばしながら半年程度で治療中止を検討するといった対応が、おおよそのコンセンサスと考えられる(3, 4)。

参考文献

- 1) Seki H, Kimura M, Yoshimura N, Yamamoto S, Ozaki T, Sakai K. Hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement with an implantable port: assessment of factors affecting patency of the hepatic artery. Clin Radiol. 1999;54:221-7.
- 2) Arai Y, Takeuchi Y, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, Aramaki T, Matsueda K, Seki H. Percutaneous catheter placement for hepatic arterial infusion chemotherapy. Tech Vasc Interv Radiol. 2007 Mar;10(1):30-7.
- 3) リザーバー研究会編：応用編・治療終了の目安、リザーバー療法、荒井保明 著、南江堂、東京、2003、p175-177.
- 4) Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3939-45.

CQ6:肝細胞がんに対する肝動注リザーバー療法はどのような治療と併用可能か？

(上嶋)

【回答】

肝動注リザーバー療法は分子標的薬との併用が可能である。

推奨度：2, エビデンスレベル：C

【解説】

肝細胞がんに対する肝動注リザーバー療法は、門脈浸潤を有する高度進行例、TACE 不応の多発例に適応される。これらの症例では分子標的治療が選択されることも多い(1-3)。

肝動注リザーバー療法は腫瘍縮小効果が高いものの、生存期間延長効果は確認されていない。一方で、ソラフェニブは、生存期間延長効果が確認されているものの、腫瘍縮小効果に乏しい。Kudo らは、肝動注リザーバー療法の生存期間延長効果を証明するため、ソラフェニブとソラフェニブ+Low dose FP 療法を比較する第 III 相臨床試験を行った(4, 5)。その結果、ソラフェニブ群 11.5 か月 (95% CI : 8.2-14.8)、ソラフェニブ+Low dose FP 療法群 11.8 か月 (95%CI : 9.1-14.5) であり統計学的に有意差は認められなかった。(HR:1.009、95% CI: 0.743-1.371, p=0.955) 安全性については特に大きな問題はみられなかった。サブ解析において、層別因子である Vp 別にみると、Vp4 において、ソラフェニブ群 6.5 か月 (95% CI: 4.5-8.4)、ソラフェニブ+Low dose FP 療法群 11.4 か月 (95% CI : 7.0-15.9) であり、統計学的に有意差はなかったものの (HR: 0.493、95% CI: 0.240-1.014、p=0.050)、肝動注リザーバー療法の OS に対する上乗せ効果が示唆された。今後、本試験のような大規模な第 III 相試験を行うことは現実的に不可能であり、Vp4 症例に対する上乗せ効果を証明することは難しいが、実臨床においては十分に施行可能な治療法であると考えられる。

レンバチニブは奏効率が高く、OS においてソラフェニブに対して非劣性を証明した薬剤であり(3)、肝動注リザーバー療法の対象となる局所進行肝細胞がんに対する強力な治療オプションとなる。しかしながら、レンバチニブの第 III 相試験では Vp4 および肝内腫瘍占拠率 50%以上の症例については除外されており、これらの腫瘍条件に対して効果、および安全性は確認されていない。従って、Vp4 に対してはレンバチニブの使用は現時点では控えたほうが無難であると思われる。このような状態に対してより高い効果を期待するうえで、ソラフェニブと肝動注リザーバー療法の併用療法が有効である可能性がある。

参考文献

- 1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. The New England journal of medicine. 2008;359(4):378-90.
- 2) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-

blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2017;389(10064):56-66.

3) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2018;391(10126):1163-73.

4) Ueshima K, Kudo M, Tanaka M, Kumada T, Chung H, Hagiwara S, et al. Phase I/II Study of Sorafenib in Combination with Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Using Low-Dose Cisplatin and 5-Fluorouracil. *Liver cancer*. 2015;4(4):263-73.

5) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;3(6):424-432.