

## 閉鎖循環下抗癌剤灌流療法の開発と臨床評価

村田 智<sup>1</sup> 田島 廣之<sup>1</sup> 隈崎 達夫<sup>1</sup> 大井 良之<sup>2</sup> 近藤 幸尋<sup>3</sup>  
阿部 豊<sup>1</sup> 駒田 康成<sup>1</sup> 古川 一博<sup>1</sup> パスカル ニゲマン<sup>1</sup>  
宮下 次廣<sup>1</sup> 高崎 秀明<sup>4</sup> 木全 亮二<sup>3</sup>

日本医科大学 <sup>1</sup>放射線医学教室, <sup>2</sup>麻酔科学教室, <sup>3</sup>泌尿器科学教室, <sup>4</sup>外科学第1教室

### Development and Clinical Assessment of Isolated Pelvic Perfusion

Satoru Murata<sup>1</sup>, Hiroyuki Tajima<sup>1</sup>, Tatsuo Kumazaki<sup>1</sup>, Yoshiyuki Oi<sup>2</sup>, Yukihiro Kondo<sup>3</sup>,  
Yutaka Abe<sup>1</sup>, Yasushige Komada<sup>1</sup>, Kazuhiro Furukawa<sup>1</sup>, Pascal Niggemann<sup>1</sup>,  
Tsuguhiko Miyashita<sup>1</sup>, Hideaki Takasaki<sup>4</sup> and Ryoji Kimata<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, <sup>3</sup>Department of Urology,  
<sup>4</sup>Department of 1<sup>st</sup> Surgery, Nippon Medical School

#### はじめに

骨盤内進行性悪性腫瘍および骨盤内再発症例に対しては全身化学療法や動脈内注入療法が広く行われている。これらの方法では投与された抗癌剤が静脈から全身へと循環するため、副作用の点から投与量を自ずと少なくせざるを得ない。殆どの抗癌剤は投与量と治療効果が相関するため、治療効果を上げるためには第1に投与量を増加させ、第2に投与時間を増加させるのが理想である。これらの問題点を克服するために、「閉鎖循環下骨盤内抗癌剤灌流療法 (Isolated Pelvic Perfusion)」が考案された。この療法は放射線科的処置 (血管造影の技術) と外科的処置により大動脈、下大静脈をバルーンカテーテルを用いて一時的に閉塞し、同時にタニケットにより下肢の血流を一時的に遮断し、骨盤部の血流を遮断して同部に抗癌剤を注入し、吸引し、骨盤内の抗癌剤濃度を高く保ち骨盤外への抗癌剤の漏出を出来る限り抑える方法である。

#### 閉鎖循環下骨盤内抗癌剤灌流療法の歴史と問題点

閉鎖循環下骨盤内抗癌剤灌流療法は、1958年にGreech<sup>1</sup>が通常の全身化学療法より高濃度の抗癌剤を患部に注入できるとして、その原型となる灌流療法を報告したことに始まる。ところがこの灌流療法は欧米の一部の cancer center で行われている<sup>2-5</sup>だけで、一般には普及しなかった。その理由として、この方法には

2つの大きな欠点が存在するためである。一つは骨盤内には発達した側副血行路が存在するため灌流10分程度で約40%の抗癌剤が全身系へ漏出してしまふ。二つ目は灌流療法終了後に骨盤内に存在する抗癌剤を除去する手段がないため最終的には全投与量の抗癌剤が全身系へ流入するため通常量の抗癌剤しか使用できないことである。

#### ハイテクリサーチセンターでの新法

そこで、日本医科大学放射線医学教室では、発達した側副血行路への抗癌剤の漏出を防ぐため骨盤内の静脈圧を骨盤外の静脈圧より低く設定することで対応し (Fig. 1) また、治療終了後直ちに閉鎖循環下で骨盤内の抗癌剤を透析装置にて除去するという方法をとっている。本法では抗癌剤が全身系へ漏出する割合は灌流30分で20%以下という結果を得ており、骨盤内進行性悪性腫瘍に対する化学療法の中で最良の治療方法と考えている。

#### 対象と方法

対象：1999年12月から2001年9月までに閉鎖循環下骨盤内抗癌剤灌流療法を施行した18例の患者 (直腸癌再発、進行性膀胱癌、進行性子宮癌)。

方法：本治療に際し、患者は全身麻酔下で施行される。

1) 両側大腿部にタニケットを巻き解除した状態にしておく。

2) 左右の大腿動脈に側孔と太いサイドアームの付いた9 Fr. シースと6 Fr. シースを挿入し、5 Fr. バルーンカテーテル (径30 mm) をバルーンが大動脈

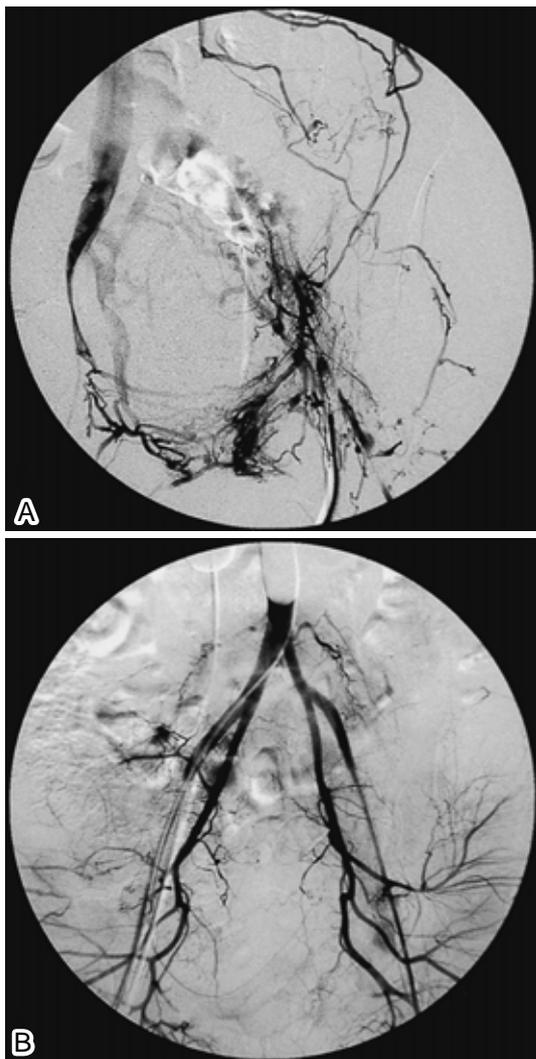


Fig. 1 56歳女性（直腸癌再発）  
 Aは左大腿静脈造影，Bは骨盤内閉鎖循環下での骨盤血管造影（20秒後）  
 再発腫瘍の侵潤により左外腸骨静脈は完全閉塞となり側副血行路を介して静脈血が大下静脈へと流入する（A）。しかし（B）では側副血行路が描出されない。

分岐部直上に位置するように挿入する。また、左右の大腿静脈から9 Fr. シースと5 Fr. シースを挿入し、6 Fr. バルーンカテーテル（径40 mm）をバルーンが大下静脈内総腸骨合流部直上に位置するように挿入する。

3) タニケットを加圧し下肢への血流を一時的に遮断する。2本のバルーンカテーテルを膨張させ大動脈を閉塞する。この時動脈、静脈の順に閉塞する。続いて、注入速度5 ml/sec、総量50 mlにて血管造影を施行し、側副血行路等の最終確認を行う。造影後直ちにバルーンおよびタニケットを解除する。  
 局所灌流

4) カテーテルおよびシースと心肺循環装置（ポンプ）をチューブで繋ぎ灌流システムを作成する。

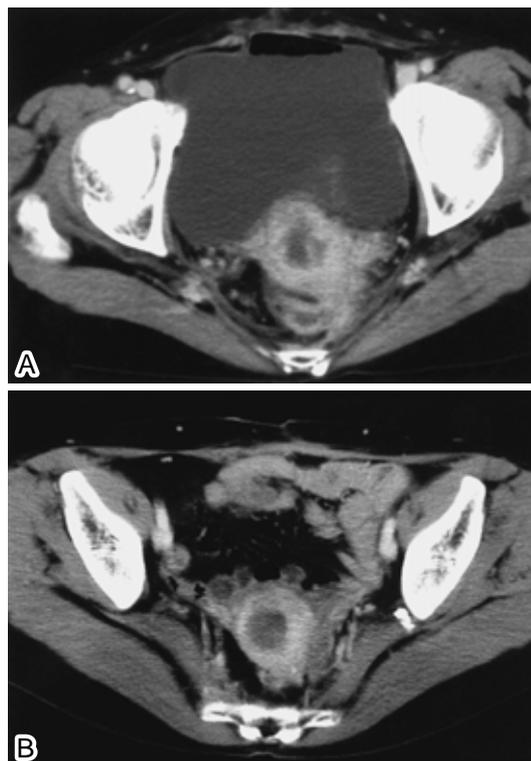


Fig. 2 58歳女性（直腸癌再発）  
 Aは治療前の造影CT，Bは治療1カ月後の造影CT  
 再発腫瘍は子宮、膣およびその周囲の軟部組織に侵潤している（A）治療1カ月後のCTでは明らかに腫瘍は縮小している（B）。

Table 1

|                                                    |                        |
|----------------------------------------------------|------------------------|
| a) Recurrent, inoperable rectal ca. & cervical ca. |                        |
| 6例（放射線治療後）                                         | NC（more than 6 months） |
| 6例                                                 | PR（2 cases）            |
|                                                    | MR（4 cases）            |
| b) Invasive bladder tumor                          | CR（2 cases）            |
|                                                    | PR & MR（3 cases）       |
| c) Recurrent urethral cancer with radiotherapy     | NC                     |

5) ヘパリン投与後（120 U/kg）バルーンを膨張させる。遮断後ポンプを用いて抗癌剤を注入、吸引し、これを30分間連続して行う。抗癌剤灌流療法後、骨盤内の抗癌剤を除去するために透析装置にて灌流する。灌流後バルーンを弛緩させ血管の閉塞を解除しカテーテルを抜去してからヘパリン拮抗薬であるプロタミンを適量投与する。

治療前、治療開始、5、10、15、20、25、30分後、バルーンを弛緩5分後に橈骨動脈より採血し、プラチナ濃度を測定する。また灌流中の回路より5、10、15、20、25、30分後の灌流液およびリザーバー内の抗癌剤の廃液を採取する。

## 結 果

### 1) 臨床症状

局所疼痛のある全ての患者 (n=11) で疼痛の減少がみられた .

CR : 5 人 (duration of 14 and 31 weeks, average 22 weeks) .

PR : 6 人 (duration of 21 and 34 weeks, average 28 weeks) .

### 2) 毒性

NIPP による副作用は Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute を用いて評価した .

leukocytopenia of Grade 3 は 2 例でみられた .しかし , leukocytopenia of Grade 4 は 1 例もみられなかった .

その他 , Grade 3 または 4 の毒性はみられなかった .

血管損傷および血栓症は 1 例もみられなかった .

### 3) Tumor response

tumor response は Table 1, Fig. 2 に示す .

## 結 語

閉鎖循環下骨盤内抗癌剤灌流療法は全身系への抗癌剤の漏出を減少させ , 末期進行癌患者でも安全に施行可能であると考えられた .

## 文 献

- 1 . Greech O, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN: Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958; 148: 616 632.
- 2 . Austen WA, Monaco AP, Richardson GS, Baker WH, Shaw RS, Raker JW: Treatments of malignant pelvic tumors by extracorporeal perfusion with chemotherapeutic agents. *N Engl J Med* 1959; 261: 1037 1045.
- 3 . Wile A, Smolir M; Hyperthermic pelvic isolation-perfusion in the treatment of refractory pelvic cancer. *Arch Surg* 1987; 122: 1321 1325.
- 4 . Turk PS, Belliveau JF, Darnowski JW, Weinberg MC, Leenen L, Wanebo HJ, et al: Isolated pelvic perfusion for unresectable cancer using a balloon occlusion technique. *Arch Surg* 1993; 128: 533 539.
- 5 . Wanebo HJ, Belliveau JF: A pharmacokinetic model and clinical pharmacology of cis-platinum, 5-fluorouracil and mitomycin-C in isolated pelvic perfusion. *Cancer Chemother & Pharmacol* 1999; 43: 427 434.