

腎癌肝転移に対する SMANCS/Lipiodol 動注療法の経験

梅田 俊¹, 伊藤 敬一¹, 高橋 英二¹, 木村 文宏¹
住友 誠¹, 加地 辰美², 早川 正道¹, 浅野 友彦¹

¹防衛医科大学校泌尿器科学講座, ²防衛医科大学校放射線科学講座

CLINICAL EXPERIENCE OF TREATMENT OF LIVER METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA TREATED WITH SMANCS/LIPIODOL THERAPY

Shun UMEDA¹, Keiichi ITO¹, Eiji TAKAHASHI¹, Fumihiro KIMURA¹,
Makoto SUMITOMO¹, Tatsumi KAJI², Masamichi HAYAKAWA¹ and Tomohiko ASANO¹

¹The Department of Urology, National Defense Medical College

²The Department of Radiology, National Defense Medical College

The treatment for metastatic renal cell carcinoma (RCC) has changed dramatically after the beginning of molecular-targeted therapies. However, the treatment for liver metastasis is still difficult in patients with metastatic RCC. We treated liver metastases (8 target lesions) of RCC with styrene-maleic acid neocarzinostatin (SMANCS)/Lipiodol therapy. At the treatment procedure, a catheter was inserted at the femoral artery (Seldinger's method), a microcatheter was selectively inserted into the branch of hepatic artery which fed the liver metastasis, and then SMANCS/Lipiodol was infused. We treated 1, 2 and 1 patient 4, 2, and 1 time, respectively. One lesion treated with SMANCS/Lipiodol was further treated by radiofrequency ablation 13 days later. Of 6 metastatic lesions which could be followed up for more than 6 months after the treatment, one had partial response for 4 months and 4 had stable disease for more than 6 months. Four of the 6 lesions shrunk after SMANCS/Lipiodol treatment. Two of 4 patients survived more than 18 months after the first SMANCS/Lipiodol therapy. In all 9 SMANCS/Lipiodol treatments, grade 1 liver dysfunction (44.4%), ascites (11.1%) and fatigue (11.1%) occurred after the treatments. These adverse events were all improved by conservative treatments. SMANCS/Lipiodol therapy can be a treatment option as local treatment for liver metastasis of RCC.

(Hinyokika Kiyo 56 : 543-549, 2010)

Key words : Renal cell carcinoma, Liver metastasis, SMANCS, Lipiodol, Embolization

緒 言

転移性腎癌に対する治療は interferon (以下 IFN) や interleukin-2 (以下 IL-2) などのサイトカイン療法が主として行われて来たが¹, その奏効率は10~20%と満足のものではない¹⁾。IFN や IL-2 の投与が奏効する症例の多くは転移巣が肺やリンパ節に限定される症例であり, 肝, 骨, 脳転移に対する有効性は低い。肝転移を伴う症例は転移性腎癌症例の中で特に予後不良とされ²⁾, 腎癌肝転移に対する有効な治療法の報告は少ない。最近, sunitinib や sorafenib などの分子標的薬による治療が可能となり, 転移性腎癌に対する治療が大きく変化した。Sunitinib や sorafenib は肝転移に対しても縮小効果が期待できる。しかしこれらの薬剤の投与による無増悪期間は長いとはいえず, 無増悪期間の中央値は1年未満である^{3,4)}。孤立性肝転移に対しては肝切除が予後を改善する可能性があるが⁵⁾, 外

科的切除を適用できる症例は少ない。最近, 腎癌肝転移の治療法としてラジオ波焼灼 (RFA) が報告されており^{6,7)}, 転移の数が少なく, 特に 3 cm 以下の肝転移に対しては有効な局所治療となりうる。当院においても腎癌肝転移に対して積極的に RFA を行っているが, 肝内に転移が多発する場合や 3 cm 以上の肝転移では RFA による局所制御は難しい。今回われわれは, 肝転移を有する腎癌 4 症例に対して高分子抗癌剤であるジノスタチンスチマラマー (以下 SMANCS) と油性動脈塞栓物質の Lipiodol (LPD) を併用した動注療法 (以下 SMANCS/LPD 療法) を行ったのでその経験について報告する。

対 象 と 方 法

当院において2002年1月以降に SMANCS/LPD を用い動脈塞栓術を行った腎癌肝転移症例 (4 例) を対象とした。症例の背景を Table 1 に示した。男性 3

Table 1. Clinical characteristics and results in RCC patients with liver metastasis who were treated with SMANCS/Lipiodol

Case (age, gender) ^φ	Pathology (primary lesion)	Presentation of liver metastasis after RNx (months)	Solitary/multiple	Maximal sizes of liver metastasis (cm)	CRP levels before S/L (ng/ml)	Response (periods)	Prognosis ^{##} (months)
1 (66, M)	Clear cell type G2>1, pT1b	165	multiple	Lesion 1*: 8.4 Lesion 2*: 2.3	<0.3	SD (7 months) SD (7 months)	9
2 (77, M)	Clear cell type G2>3, pT3b	32	multiple	Lesion 1**: 2.1 Lesion 2**: 2.0 Lesion 3**: 1.5	<0.3	PR (4 months) SD (7 months) PD	24
3 (45, F)	Conventional type> spindle cell type G3, pT3a, pN2	22	solitary	Lesion 1: 11.7	24.6	SD (1 month)	2
4 (61, M)	Clear cell type G3>2, pT4, M1	1	solitary	Lesion 1: 2.2 Lesion 2#: 10.9	<0.3 0.6	SD (15 months) SD (1 month)	19

RNx: radical nephrectomy, S/L: SMANCS/Lipiodol therapy. ^φ Age at initial presentation of liver metastasis. * These lesions were treated 2 times by SMANCS/Lipiodol, ** These lesions were treated 4 times by SMANCS/Lipiodol. # A new lesion which was presented 14 months after the first SMANCS/Lipiodol treatment, ## Living periods after the first SMANCS/Lipiodol treatment for liver metastasis.

例, 女性 1 例で, 年齢は43歳から77歳であった. 次に SMANCS/LPD 療法の方法について述べる. 局所麻酔下に右大腿動脈を穿刺しカテーテルを挿入し, さらに肝動脈にアプローチした (Seldinger 法). 造影 CT で肝転移を描出した後, 選択的に肝転移を栄養する血管にマイクロカテーテルを挿入し, 動脈塞栓物質である Lipiodol (6 ml) に SMANCS (6 mg) を懸濁させた液を腫瘍血管内へ注入した. 高分子結合型薬剤である SMANCS は油性造影剤である Lipiodol に長時間安定に保持され, 徐放しつつ数日から数カ月間にわたり薬効を発揮する⁸⁾. 現在 SMANCS の保険適応は肝細胞癌のみで転移性肝癌に対する適応はない. 本治療の施行前に, すべての患者に対し塞栓術の説明とともに SMANCS の使用の説明を行い同意を得た. 症例 1 では, 1 回目 5 mg, 2 回目 4 mg の SMANCS を用いたが, 症例 2 以降はすべての病変に 6 mg の SMANCS を投与した. 4 例中 1 例 (症例 4) では, 孤立性肝転移に対して SMANCS/LPD 動注療法をまず行い, 約 2 週間後に同部位に対して経皮的 RFA を行った. 4

症例の動注後の転移巣 (8 標的病変) の変化, 予後 (Table 1) および有害事象について検討した. 肝転移巣の治療効果は RECIST (response evaluation criteria in solid tumor) を用いて評価した. また有害事象の評価は, CTCAE v3.0 を用い評価した.

症 例

症例 1: 52歳, 男性. 1988年に左腎癌に対し根治的腎摘除術を施行した. 病理診断は clear cell type, G2, pT1b であった. 2000年10月に肺転移を認め, 左肺上葉切除後に IL-2 吸入と IFNα の皮下投与を開始した. 2001年には臍頭部転移の切除, 対側腎転移に対する核出術と自家腎移植を施行した. その後 2 つの肝転移 (8.4 × 5.5, 2.3 × 2.0 cm) を認め, 2002年10月に SMANCS/LPD 動注療法を施行した (Fig. 1A). CT で SMANCS/LPD の貯留が不十分であったため初回投与から40日目に追加投与を行った. この時はトランスアミナーゼ値が軽度上昇した. 加療開始後 4 カ月目に肝転移はそれぞれ 7.8 × 3.7 cm (Fig. 1B), 2.0 × 1.8 cm

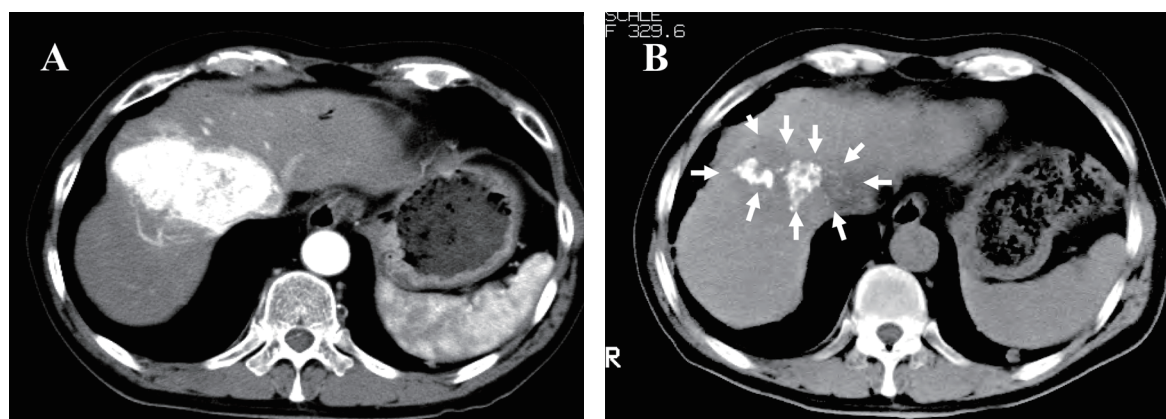


Fig. 1. A: Abdominal CT scan before SMANCS/Lipiodol treatment in Case 1. CT showed a highly enhanced liver metastasis (8.4 × 5.5 cm). B: CT scan which was performed 4 months after the SMANCS/Lipiodol treatment. The liver metastasis shrunk slightly (7.8 × 3.7 cm).

Table 2. Changes in maximal sizes of liver metastases in Case 2 after SMANCS/Lipiodol

Lesions	Sizes of primary lesions (cm)*	months after the first SMANCS/Lipiodol treatment						
		3M**	4M	7M	9M	15M [#]	19M ^φ	23M
Lesion 1	2.1	1.9	1.1	1.3	2	1.8	2.1	1.7
Lesion 2	2	2.3	1.8	1.9	2.5	2.8	2.9	4
Lesion 3	1.5	2.5	2.2	3.5	4.1	4.8	9.8	10

* Time of first SMANCS/Lipiodol treatment, ** Time of the second treatment. [#] 5 months after the 3rd treatment, ^φ 4 months after the 4th treatment.

と軽度縮小し SD (stable disease) と判定された。また 7 カ月後の CT も SD の判定であった。肝転移の増大は認めなかったが、2003年 7 月、転移巣 (肺、骨、脾、対側腎) の増大と、癌性胸膜炎、呼吸不全で死亡した。

症例 2 : 74 歳, 男性。2000 年, 左腎癌に対し根治的腎摘除術を施行した。病理診断は clear cell type, G2 > G3, pT3b であった。2002 年 9 月, 局所再発に対し腫瘍摘出術 (脾合併摘除, 脾, 胃部分切除) を施行し, その後 IFNa を開始した。2003 年 5 月, 3 カ所の肝転移 (2.1 × 1.9, 2.0 × 1.6, 1.5 × 1.3 cm) を認め, SMANCS/LPD 療法を施行した。同年 8 月, 3 病変中 2 つが増大し, 2 回目の SMANCS/LPD 療法を施行した。その 1 カ月後には 3 つの転移巣はすべて縮小した (Table 2)。12 月の CT では 1 病変が再び増大したため, IFNa を IL2 に変更した。2004 年 2 月には 3 病変すべて増大し, 3 月に 3 回目の SMANCS/LPD 療法を施行した。同年 12 月には 1 病変 (lesion 3) が著明に増大し, さらに新病変も出現したため, 4 回目の SMANCS/LPD 療法を施行した。治療後に腹水の貯留 (grade 2) を認めたが, 利尿剤や肝庇護剤などの内科的治療を行い約 2 週間で改善した。その後は 3 病変とも著明な増大を認めなかったが (2005 年 4 月の CT で確認), 5 月に新病変による胆道閉塞のため肝不全となり死亡した。

症例 3 : 43 歳, 女性。2003 年 7 月, 左腎癌 (N2, M0) に対し根治的腎摘除術, 傍大動脈リンパ節郭清を施行した。病理診断は conventional > spindle cell type, G3, pT3a であった。2004 年 3 月, 肺転移と傍大動脈リンパ節転移が出現し, IFNa 投与と IL-2 の吸入を開始した。同年 6 月から肺転移巣に対し RFA を 7 回施行した。2005 年 1 月, 傍大動脈リンパ節転移の増大に対し放射線照射 (計 50 Gy) を施行した。同年 5 月, 5 cm 大の肝転移巣が出現し, BAY43-9006 (sorafenib) の投与を開始した。同年 9 月の CT で肝転移が増大し (8.9 × 8.0 cm), BAY43-9006 を中止した。中止後 10 日目の CT で肝転移巣の急激な増大 (11.7 × 8.9 cm) を認め, 同年 10 月に SMANCS/LPD 療法を施行した。1 カ月後の CT で肝転移の大きさにほとんど変化はなかったが, 12 月に呼吸不全のため死亡した。

症例 4 : 61 歳, 男性。2004 年 2 月, 右腎癌 (N0, M1) に対し根治的腎摘除術, 下大静脈内腫瘍塞栓除去術を施行した。病理診断は clear cell type, G3 > G2, pT4 (肝浸潤) であった。術後, 肺転移に対し IFNa の投与と IL-2 の吸入を開始した。術後 15 日目の CT で 2.2 cm 大の肝転移巣の出現を認め, 同年 4 月に SMANCS/LPD 療法を施行した。さらに 13 日後に同病変に対して RFA を施行した。動注療法後に軽度の AST, ALT の上昇を認めた。治療後, 肝転移巣は縮小傾向であったが, 2005 年 5 月に新たな 11 cm 大の肝転移が出現し, 再度 SMANCS/LPD 療法を施行した。施行後に AST, ALT の上昇と倦怠感を認めたが, 肝庇護剤の投与で 14 日目に正常化した。35 日後の CT で肝転移は NC であったが, リンパ節転移の左主気管支への浸潤による無気肺, 高 Ca 血症などにより全身状態が徐々に悪化し, 同年 10 月に呼吸不全のため死亡した。

治療効果 : 4 症例の治療成績を Table 1 に示した。6 カ月以上経過が観察できた 6 病変中 1 病変 (他の 2 病変は観察期間が短く除外した) において 4 カ月間の PR を認め, 4 病変において半年以上の SD の効果を認めた。特に症例 2 では, 多発性肝転移に対し SMANCS/LPD 動注療法を繰り返し行うことで, 治療開始後 24 カ月間 (肝転移出現から 26 カ月間) 生存した。症例 2 の肝転移出現時の 3 つの評価病変の大きさの推移を Table 2 に示した。Lesion 1 と 2 に関しては, 約 2 年の経過で比較的良好にコントロールされていた。Lesion 3 が徐々に増大し局所コントロールが困難であった。しかし, 増大がやや緩徐となった期間もあり, SMANCS/LPD 療法が腫瘍の増殖を抑制していた可能性はある。症例 3 と 4 において最大径 10 cm を超える転移巣に対し本療法を行ったが, 2 例とも縮小効果はえられなかった。肝転移が径 10 cm を超えてからの生存期間は, それぞれ 1 カ月 (症例 3), 5 カ月 (症例 4) であり, 治療後比較的早期に死亡した。また肝転移巣のコントロールが比較的良好であった症例 1, 2, 4 (lesion 1) においては, SMANCS/LPD 療法を行う前の CRP 値がいずれも 0.3 ng/dl 未満であり, 肝転移巣が比較的 slow growing であった可能性がある。

有害事象：計9回のSMANCS/LPD療法後において、4回(44.4%)にAST, ALTの上昇(すべてgrade 1)を認めたが、いずれも肝底護剤などの内科的治療で3週間以内に正常化した。症例2において、4回目のSMANCS/LPD療法後に腹水(grade 2)を認めたが利尿剤などの内科的治療により2週間で軽快した。症例4の2回目の治療後にgrade 2の倦怠感(肝機能低下を伴う)を認めた。白血球減少や血小板減少を認めた症例はなかった。

考 察

SMANCSは本邦で前田らが開発した世界で最初の高分子制癌剤⁹⁾で、1995年に肝細胞癌治療薬として保険適応となった。SMANCSは、蛋白質性の抗腫瘍性抗生物質ネオカルチノスタチンに、疎水性高分子スチレン、無水マレイン酸共重合体を共有結合させ疎水性を高めた抗癌剤である。分子量約15,000という高分子製剤で、動脈内投与後、腫瘍血管の透過性の亢進によって腫瘍局所へ到達するというドラッグデリバリーシステムを利用した薬剤である。Lipiodol中のSMANCSは高分子であるため腫瘍局所に数週にわたり持続的に保持され、徐放しつつ比較的長い期間効果を発揮する。主に肝細胞癌に対する治療に使用されるが^{10,11)}、転移性肝癌に用いられた報告も散見される^{12,13)}。腎癌肝転移に対して用いられた報告も少ないながら散見される^{14,15)}。栗田らは、腎癌の孤立性肝転移に対して2回のSMANCS/LPD動注療法と水性SMANCSの静注を行った後に肝部分切除を行い、切除標本にviableな腎癌細胞の残存を認めなかった症例を報告している¹⁴⁾。この報告は、腎癌肝転移症例においてもSMANCS/LPDが著効を示す症例が存在することを示唆している。

今回われわれは4例の腎細胞癌肝転移症例(8病変)に対してSMANCS/LPD動注療法を施行した。6カ月以上経過観察が可能であった6病変中1例でPR、4病変で6カ月以上のSDをみとめ、さらに6病変中4病変に一時的な腫瘍の縮小を認めた。また症例2では多発肝転移に対してSMANCS/LPD療法を繰り返すことで、肝転移巣の増大を抑制できた可能性があり、肝転移出現後26カ月間生存した。その一方で、長径10cmを超える肝転移巣に対し本治療を施行した2例(症例3, 4)では、増大を抑制した可能性はあるが、その後の生存期間は短かった。このように大きい肝転移を有する状況では腫瘍体積も大きく、また全身状態が低下していることが多いため、本治療による劇的な治療効果を期待するのは難しいかもしれない。一方、症例2のように多発性でも肝転移の腫瘍径が比較的小さい状況で本治療を開始すれば、肝転移がコントロールされている期間を長くできる可能性が

ある。また、本治療の施行直前のCRP値を検討すると(Table 1)、比較的肝転移巣のコントロールが良好であった症例1, 2, 4(lesion 1)では本療法施行前のCRP値が0.3未満であった。代表的なacute phase reactantであるCRPの低値が、肝転移巣が比較的slow growingであることを反映していると仮定すれば、CRPが上昇していない生体側の状況においては本治療を施行する意義があるかもしれない。さらにはCRPをはじめとするacute phase reactantのレベルは本治療の効果を予測する因子となりうるかもしれない。

抗腫瘍効果に加えてSMANCS/LPD療法のもう1つの利点は、SMANCS/LPDが腫瘍内に停滞するため、動注療法後にCTで腫瘍部の広がり鮮明になる点である。症例4においてはLesion 1に対してSMANCS/LPD療法を行い、さらに約2週後にRFAで追加治療した。RFAに際してSMANCS/LPDの停滞により肝転移巣の辺縁が鮮明に描出され、焼灼範囲が明確になった(Fig. 2C)。このSMANCS/LPDとRFAを併用した病変は生存期間中(18カ月間)に増大を認めず、完全にコントロールできた。この病変は術前では指摘できなかったが術後早期に出現し、肝転移増大のスピードが速い印象を受けた。このためSMANCS/LPDの単独療法では局所コントロールが難しいと考え、さらにRFAを追加した。結果的に生存期間を通じて良好にコントロールできた。

SMANCS/LPD療法の最近の進歩として、永光らは肝細胞癌や転移性肝癌症例に対して、一酸化窒素発生薬(ニトロール)をカテーテル先端より制癌剤と同時に投与し、さらにアンジオテンシンIIを経静脈的に注入する昇圧療法を併用することで腫瘍局所への血流を増強させ、ターゲティングとデリバリーを向上させた報告をしている¹³⁾。このように他の薬剤と併用することで、さらにSMANCS/LPD療法の有効性を高めることができる可能性がある。

SMANCS/LPD動注療法の副作用として肝不全、急性腎不全、消化管出血や潰瘍、アナフィラキシーショックなどが報告されている。今回の4症例では重篤な副作用を認めず、比較的 safely に施行することが可能であった。計9回の動注療法中、4回においてgrade 1のトランスアミナーゼの上昇を認め、1回に腹水の貯留を認めた。腹水を認めた症例2は、4回目の動注療法後に起こった副作用であったが、利尿剤や肝底護剤の投与などで保存的に軽快した。この症例は、当初から認めていた3つの肝転移巣の増大に加え、新病変も多発性に出現し転移巣の肝臓内での占拠範囲が増加した状況であり、治療前からトータルビリルビンが上昇(2.6 mg/dl)し、コリンエステラーゼも低値(94 U/l)であったこと、治療後のトランスアミ

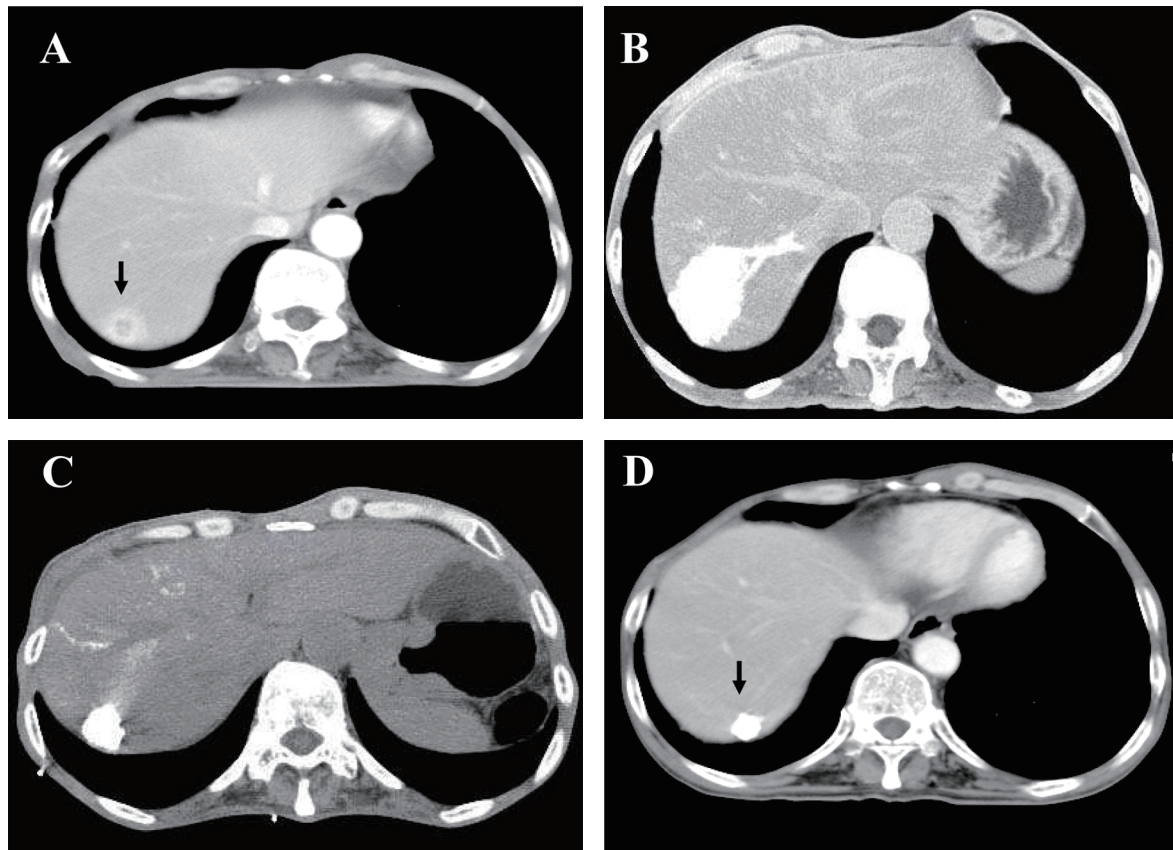


Fig. 2 A: A solitary liver metastasis (2.2×2.2 cm) was found 15 days after nephrectomy. B: CT at SMANCS/Lipiodol therapy. SMANCS/Lipiodol was infused the branch of hepatic artery which fed liver metastasis. C: CT 13 days after the SMANCS/Lipiodol therapy. By Lipiodol accumulation the margin of liver metastasis was clear. D: CT 14 months after the first SMANCS/Lipiodol therapy. The lesion was still well controlled.

ナーゼの上昇がなかったことから、肝臓の予備能が低下した状態であったと考えられる。このような状況で、高度に多発する肝転移に対し SMANCS/LPD を広い範囲で投与したために起こった合併症と推察された。複数回投与が可能であるのも SMANCS/LPD 療法の利点といえる。症例 1, 2 において、いずれも 1 回目では十分な効果がえられず 2 回目の SMANCS/LPD の投与後に転移巣の縮小を認めている。1 回で大量の SMANCS/LPD を用いるのではなく、1 回 6 mg の SMANCS を上限として用い、投与量が十分でない場合は日時を変えて追加投与することで副作用を軽減でき、さらに効果も高められる可能性がある。

Lipiodol 単独の塞栓術と比較して SMANCS/LPD に SMANCS による上乗せ効果があるかという疑問もある。切除不能の腎癌の原発巣に対する塞栓術には一定の臨床効果が認められるが¹⁶⁾、あくまで全身状態の改善や疼痛緩和を目的とした pallative な治療であり、劇的な効果は通常望めないことも事実である。腎癌は血管増生に富んだ腫瘍である場合が多く側副血行路が発達していることも、塞栓術単独で著効が望めない要因の 1 つと思われる。このため塞栓術にさらにプラス

アルファの効果を付随させることを目的として chemoembolization を行うことは 1 つの方法と思われる。腎癌に関して Lipiodol 単独と SMANCS/LPD を比較した報告はないが、肝癌の動物モデル (ウサギ) を用いた実験では、Lipiodol 単独群と比較し SMANCS/LPD 投与群において 1 週間目の肝癌の大きさに著明な有意差を認めている¹⁷⁾。

本治療を行う最大の問題点として、肝細胞癌のみに保険適応が認められており転移性肝癌に対する保険適応がないことが挙げられる。一方、SMANCS は In vitro のデータでは肝細胞癌株以外にも腎癌細胞株 (ACHN) や各種癌細胞株 (胃癌、乳癌、白血病など) に対しても増殖抑制効果を認めており、肝細胞癌以外の癌腫の治療にも応用しうる可能性が示されている¹⁸⁾。また酒本らは腎癌の原発巣 (13 腫瘍) に SMANCS/LPD 療法を臨床的に用い、4 例 (30.8%) に 20% 以上、9 例 (69.2%) に 10% 以上の縮小効果を認めている¹⁹⁾。このように基礎研究で有効性が示唆され、少ないながらも臨床効果を認めた報告があるにもかかわらず、本治療法が腎癌肝転移に対する治療法として普及しないのは、保険上の適応がないことが大きな理由であると思われる。最近、肝細胞癌の治療で

は chemoembolization を目的として新しいプラチナ製剤（ミリプラチン）が開発され保険適応となった。Lipiodol とミリプラチンを併用した治療法は、肝細胞癌に対しては SMANCS/LPD と比較し抗腫瘍効果に優れることが報告され²⁰⁾、肝細胞癌の新しい治療法として期待されている。しかし、腎癌に対しては基礎的データさえもないのが現状であり、腎癌に対する効果は未知数である。SMANCS やミリプラチンを含め、腎癌肝転移に対する chemoembolization の臨床試験を今後行っていく必要があるものと考えられる。

血管新生を阻害する分子標的薬が使用される現在において、今後は血管新生阻害剤を行いながら本治療法を併用する機会があると思われるが、塞栓術は腫瘍への血流を減少させる治療であることを考えると、治療の順序として腫瘍への血流を保つために血管新生阻害剤をまず先行させる必要があると思われる。血管新生阻害剤に抵抗し腫瘍が増大する状況において SMANCS/LPD 療法を考慮すべきと思われる。また、SMANCS/LPD を用いた病変は血管新生阻害剤の抗腫瘍効果の判定に用いられる Choi 基準²¹⁾を適用できなくなるといふ問題もある。以前は血管新生阻害剤の効果判定は RECIST が用いられることが多かったが、腫瘍の CT 値の変化も加味した Choi 基準を用いることでよりの確に予後を推定できることが示唆され²¹⁾、今後は Choi 基準が主流となる可能性がある。しかし、SMANCS/LPD 療法では、Lipiodol の停滞により CT 値が高度に上昇するため、Choi 基準による効果判定は難しく RECIST により判定しなければならないものと思われる。

腎癌の肝転移は従来のサイトカイン治療ではコントロールが難しく、また分子標的治療においても肝転移を長期間コントロールするのは多くの場合難しい。肝転移が増大すると胆道系の閉塞や肝不全の可能性があり、それ自体が生命予後に直結するため、肝転移巣に何らかの局所治療の併用することで予後の延長がえられる可能性がある。転移の数が少なく、比較的小さい肝転移に対して RFA は有用な局所治療である。しかし、肝転移巣の数が多い場合や比較的大きい肝転移には RFA を適用することは難しい。このような状況下において、SMANCS/LPD 療法の適応となる肝転移症例も依然として存在すると思われる。今後の SMANCS/LPD 療法の適応として、分子標的薬に抵抗し増大する病変で、かつ RFA が難しい症例（径 3 cm 以上の転移巣、難しい部位、転移巣の数が多い場合など）などを考慮している。また症例 4 のように、SMANCS/LPD 療法と RFA を併用することで治療効果を高めることができるかもしれない。さらに、サイトカイン療法や分子標的治療でコントロールされている肝転移巣に対して、薬剤が効果を認め比較的条件

の良いときに SMANCS/LPD 療法を行い、SD 以上にコントロールされる期間を長くすることを目指しても良いかもしれない。

結 語

腎癌肝転移巣に対して SMANCS/LPD 療法を行った 4 症例について報告した。この治療で著明な縮小を認める症例は少ないが、stable disease の状態を保つ効果は期待できる。分子標的薬や IFNa との併用において、肝転移巣の局所治療の選択肢となりうると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Motzer RJ, Bander NH and Nanus DM: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **335**: 865-875, 1996
- 2) Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **20**: 289-296, 2002
- 3) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.: TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 125-134, 2007
- 4) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 115-124, 2007
- 5) Alves A, Adam R, Majno P, et al.: Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol* **10**: 705-710, 2003
- 6) Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, et al.: Radio-frequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol* **10**: 52-58, 2003
- 7) Friedman MA, Altemus R and Wood BJ: Radio-frequency ablation in a previously irradiated liver. *J Vasc Interv Radiol* **14**: 1345-1348, 2003
- 8) Maeda H, Sawa T and Konno T: Mechanism of tumor-targeted delivery of macromolecular drugs, including the EPR effect in solid tumor and clinical overview of the prototype polymeric drug SMANCS. *J Control Release* **74**: 47-61, 2001
- 9) Maeda H, Takeshita J and Kanamaru R: A lipophilic derivative of neocarzinostatin: a polymer conjugation of an antitumor protein antibiotic. *Int J Pept Protein Res* **14**: 81-87, 1979
- 10) Abe S, Okubo Y, Ejiri Y, et al.: Focal therapeutic efficacy of transcatheter arterial infusion of styrene maleic acid neocarzinostatin for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* **35**: 28-33, 2000
- 11) Okusaka T, Okada S, Ishii H, et al.: Transarterial chemotherapy with zinostatin stimalamer for hepatocellular carcinoma. *Oncology* **55**: 276-283, 1998
- 12) Igarashi H, Ito T, Ogoshi K, et al.: Successful arterial administration therapy of SMANCS for liver metastasis of malignant insulinoma. *Pancreas* **19**: 207-

- 210, 1999
- 13) 永光彰典, 犬塚貴雄, 川筋道雄, ほか: スマンクス/リピオドール動注療法: 最近の進歩—血管作動薬併用によるターゲティングとデリバリーの増強—. *Drug Delivery System* **18**: 438-447, 2003
 - 14) 栗田 誠, 中村敏之, 加藤宣雄, ほか: 動注療法により切除可能となった腎細胞癌・肝転移. *臨泌* **45**: 861-863, 1991
 - 15) Iwai K, Maeda H and Konno T: Use of oily contrast medium for selective drug targeting to tumor: enhanced therapeutic effect and X-ray image. *Cancer Res* **44**: 2115-2121, 1984
 - 16) Onishi T, Oishi Y, Suzuki Y, et al.: Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. *BJU Int* **87**: 312-315, 2001
 - 17) 田中章平, 藤原 明, 山本 実, ほか: ジノスタチンスチララマー (YM881) の実験腫瘍に対する効果. *癌と化療* **21**: 219-226, 1994
 - 18) 沼崎洋三, 高橋浩一郎, 増田悦子, ほか: ジノスタチンスチララマー (YM881) の抗腫瘍効果—実験腫瘍にたいする In vitro および In vivo の効果—. *癌と化療* **18**: 2289-2294, 1991
 - 19) 酒本貞昭, 岩下光一, 矢野彰一, ほか: 腎腫瘍に対する親油性抗癌剤 (Styrene-maleic acid neocarcinostatin: SMANCS) の効果についての基礎的ならびに臨床的検討. *西日泌尿* **48**: 9-17, 1986
 - 20) 池田健次, 奥坂拓志, 池田公史, ほか: 脂溶性白金錯体 SM-11355 (ミリプラチン水和物) による肝動脈化学塞栓療法 塞栓材併用時の安全性と有効性について. *癌と化療* **37**: 271-275, 2010
 - 21) van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, et al.: Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Br J Cancer* **102**: 803-809, 2010

(Received on February 10, 2010)

(Accepted on June 6, 2010)