

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08144

研究課題名(和文) TACE不応肝細胞癌に対する新たなTACE (RAIB-TACE)の確立

研究課題名(英文) Balloon-Occluded Trans-Arterial Chemo-Embolization Technique with Repeated Alternate Infusion of Cisplatin Solution and Gelatin (RAIB-TACE) for Hepatocellular Carcinoma

研究代表者

星合 壮大 (Hoshiai, Sodai)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：50740362

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々が開発したRAIB-TACEは、肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法(TACE)の一つで、バルーン閉塞下にシスプラチン水溶液と破砕ゼラチン粒子を注入する手法である。この手法の安全性と有効性を確認するため、多施設共同前向き試験を行った。施行した患者は43人で、重大な合併症は認められなかった。本手法を施行した後の肝機能は従来のTACEと比べると、比較的保たれていた。また、肝細胞癌の寛解率は22.0%、奏効率は73.2%であった。これらの値は従来のTACEと比較して遜色はなく、RAIB-TACEは安全で肝機能を温存し、高い奏効率を得ることができる治療法として期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術TACEは本邦で開発された優れた治療法である。一方で、TACEを繰り返すと肝機能が低下する問題点がある。また、多発や巨大肝細胞癌はTACEが有効でないことも多く、そのほかの治療も奏功しているとは言いがたい状況である。

本研究で開発したバルーン閉塞下にシスプラチン水溶液と破砕ゼラチン粒子を交互に注入するRAIB-TACEは、これまでのTACEと比較して、肝機能を温存できる傾向にあることが分かった。また、Up to 7基準外の肝細胞癌に対する治療成績が過去のTACEと比較して良好であった。すなわち、多発や巨大肝細胞癌に対して有効な治療法であると言える。

研究成果の概要(英文)：We developed a repeated alternate infusion of cisplatin and gelatin fragments under balloon-occlusion (RAIB)-TACE that combines non-oily cisplatin-based TACE and B-TACE. This technique consisted of repeated infusion of crushed gelatin particles and cisplatin solution into the hepatic artery under balloon occlusion. We believed that this technique would enable forcefully injecting the drug to the targeted area homogenously and peripherally. Since RAIB-TACE used crushed gelatin particles not to occlude portal veins, the effect on liver damage might be relatively low. A total of 43 patients with HCC from 4 medical centers were consecutively enrolled in this multi-center, prospective study. RAIB-TACE is a safe and effective to achieve high objective response rate while preserving liver function.

研究分野：放射線診断学

キーワード：肝細胞癌 TACE 肝動脈化学塞栓術

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌の治療には、外科的切除術の他、ラジオ波焼灼療法(RFA)や経皮的エタノール注入療法等の穿刺局所療法、肝動脈化学塞栓療法(TACE) 化学療法、放射線治療、肝移植などがある。これらのうち、TACE は肝障害度 A,B の手術不能でかつ穿刺局所療法の対象とならない多血性肝細胞癌に対する治療法として推奨されている。

TACE は動脈性に栄養される肝細胞癌に対して、経カテーテル的に腫瘍の栄養動脈に抗癌剤と塞栓物質を投与し、腫瘍を虚血・壊死に陥らせる方法であり、近年抗腫瘍効果の向上を目指して様々な試みがなされている。その代表が我々の研究グループで開発した B-TACE (balloon-occluded TACE) である。B-TACE は、動脈血管を一時的にバルーンで閉塞させることにより、腫瘍の末梢から流入してくる血流を遮断することにより、より腫瘍への薬剤注入率を高める手法である。

一方で TACE は抗腫瘍効果を高めるという当然の命題のほかに、肝機能温存を図ることが求められる。TACE は抗腫瘍効果を示すよい治療法であるが、肝細胞癌患者は背景に慢性肝炎や肝硬変があるため、しばしば再発や肝細胞癌の新規出現を示す特徴がある。したがって、TACE はしばしば一人の患者に繰り返し行われるが、従来の TACE では治療を繰り返していく過程で肝機能が低下することが知られている。肝機能低下例では TACE だけでなくほかの治療も行うことが出来なくなるため、肝機能の温存がもう一つの必須の課題となる。

2. 研究の目的

我々は新たな TACE の手法として、シスプラチン水溶液と破碎した多孔性ゼラチン粒をバルーン閉塞下に交互に動注を行う方法 (RAIB-TACE: repeated alternate infusion of cisplatin and gelatin fragments for balloon-occluded trans-catheter arterial chemo-embolization) を考案した。破碎の程度を上げたゼラチン粒子を使用することで、より腫瘍に近い肝細胞癌の栄養血管を一時的に塞栓し、側副路の発達を抑制することが可能となる。

切除不能肝細胞癌に対して多施設前向き研究として RAIB-TACE を行い、肝細胞癌治療の安全性を確認する。また、本手法の有効性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

多施設による第 I/IIa 相単群非盲検試験を行った。

選択基準と除外基準は以下に示す通りである。

選択基準	除外基準
1) European association for the study of liver disease (EASL) のガイドラインに則り、造影 CT または造影 MRI で肝細胞癌と診断されている。 2) 日本肝臓学会による肝細胞癌治療アルゴリズム (表 1) により肝切除、ラジオ波焼灼術の適応外で TACE を依頼されるか、同アルゴリズム上は肝切除またはラジオ波焼灼術の適応となるが、消化器内科の総合的判断で TACE を依頼されている。 3) 20 歳以上 90 歳以下である。 4) ECOG Performance Status (表 2) が 0~1 である。 5) 患者本人による同意が得られている。 6) 主治医が RAIB-TACE を行うことに同意している。 7) 治療後 3 ヶ月以上の生存が期待できる。	1) ショックを伴った肝細胞癌破裂後である。 2) 外科的胆道再建術あるいは内視鏡的胆管治療の既往がある。 3) 区域以上のレベルで腫瘍圧迫による胆道の拡張がある。拡張の定義は伴走する門脈枝よりも胆管の径が太いことである。 4) 胆道や門脈を圧迫するリンパ節転移を有する。 5) 高度の動脈-門脈シャントまたは動脈-静脈シャントがある。 6) 腎機能は eGFR が 50 未満である。 7) Child-Pugh score が 8 点以上である。 8) TACE 予定領域に、3 か月以内に TACE 既往がある。 9) 肝性脳症や重度の精神障害がある。 10) ヨード造影剤アレルギーやその他の薬剤に対する重度のアレルギーがある。 11) その他医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断する。 12) 門脈一次分枝あるいは本幹に侵襲・腫瘍栓を認める。

4. 研究成果

43人の肝細胞癌患者に対して RAIB-TACE を施行し、そのうち 41 人は 6 ヶ月後までフォローアップ可能であった。41 人中 3 人に合併症を生じた。1 人は薬剤アレルギー、1 人は腹腔動脈解離、1 人は門脈血栓であった。いずれの合併症も軽度分類され、重篤な合併症はなかった。

肝機能を示す Child-Pugh 分類では、RAIB-TACE 後に A から B に悪化した症例が 5.3%であった。Child-Pugh 分類の C に肝機能が悪化した症例はなかった。

2 ヶ月後の肝細胞癌の評価としては下表に示す通りの成績であった。

RAIB-TACE の全成績					
完全寛解	部分寛解	安定	進行	合計	奏効率
9	21	5	6	41	73.2%

また、同様に Up to 7 基準外の肝細胞癌 (最大肝細胞癌の径をセンチメートルで表した数値と肝細胞癌の個数の和が 7 を超える) に対する治療成績を後方視的に検討したところ、下表の成績が得られた。

Up-to-基準外の肝細胞癌に対する RAIB-TACE の成績					
完全寛解	部分寛解	安定	進行	合計	奏効率
5	14	1	3	23	82.6%

我々が施行した肝細胞癌に対する RAIB-TACE では、重篤な合併症はなく、安全な手法であるといえる。また、生じた合併症も通常の TACE でみられるもので、本手法に特有の有害事象はなかった。本研究では、5.3%の患者で Child-Pugh 分類の悪化があったが、過去の報告では、TACE 後の肝機能の悪化は 9-41.2%と報告されており、本手法では比較的肝機能が保たれることが分かった。治療成績も過去の TACE の成績と遜色なく、特に Up to 7 基準外の肝細胞癌では過去の報告と比較して良好であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hoshiai Sodai, Irie Toshiyuki, Mori Kensaku, Hasegawa Naoyuki, Fukuda Kuniaki, Ishige Kazunori, Mori Kouichi, Arai Hirota, Takahashi Nobuyuki, Nakajima Takahito	4. 巻 33
2. 論文標題 A Transarterial Chemoembolization of Balloon-Occluded Alternate Infusions of Cisplatin and Gelatin Particles for Hepatocellular Carcinoma: A Phase I/II Multicenter Prospective Study of Safety and Efficacy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Vascular and Interventional Radiology	6. 最初と最後の頁 169 ~ 176.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvir.2021.10.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Irie Toshiyuki, Takahashi Nobuyuki, Hoshiai Sodai	4. 巻 9
2. 論文標題 Balloon-occluded transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: History, background, and the roles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Gastrointestinal Intervention	6. 最初と最後の頁 13 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18528/ijgii190025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 星合壮大
2. 発表標題 シスプラチン溶液と破砕ゼラチン粒の繰り返し動注によるTACE: Up-to 7基準外の肝細胞癌に対する成績
3. 学会等名 第49回日本IVR学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星合壮大
2. 発表標題 シスプラチン溶液と破砕ゼラチン粒の繰り返し動注によるTACE:安全性と有効性に関する前向き試験の結果
3. 学会等名 第56回日本医学放射線学会秋季臨床大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武井 洋平; 星合 壮大; 菊地 俊介; 森 健作; 入江 敏之; 長谷川 直之; 中島 崇仁
2. 発表標題 A case of hepatocellular carcinoma in a lenvatinib-intolerant patient treated by BOAI-TACE
3. 学会等名 The 14th International Symposium of Interventional Radiology (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	入江 敏之 (Irie Toshiyuki) (40302418)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	森 健作 (Mori Kensaku) (80361343)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------