

IVRの可能性と限界

——見えない壁を越えて

企画協力：金澤 右 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学教授

非侵襲的治療の代名詞であるインターベンショナル・ラジオロジー (IVR) の重要度は近年ますます高まっています。また、IVRに関するステントをはじめとするデバイスの進歩と普及は著しく、治療精度の向上や適応疾患の広がりをもたらしています。さらに、IVRに必須のイメージガイドについても、FPDシステムやMDCTに代表される進歩と多様化を見せております。一方、IVRには、さまざまな見えない壁が立ちはだかり、課題が山積していますが、わが国の医療体制における構造上の問題もあり、乗り越えることは容易ではありません。しかし、なにより患者さんの利益のために、解決に向けての努力が求められます。そこで今回、IVRの可能性と限界を検証する特集を企画しました。適応領域に分けたIVRの最新動向を報告していただくとともに、さまざまな課題についての分析と対策についても提起していただく構成としました。IVRの真の有用性が正しく評価され普及することにより、患者さんをはじめ医療提供者などすべての人に恩恵がもたらされる日が来ることを願うものです。

**IVR
Today
2009**

IVRの
可能性と限界

I IVRの最新動向：限界への挑戦

1. Vascular IVR

1) 肝動脈塞栓術

肝細胞がん動脈塞栓術の 国際的状況

大須賀慶悟 / 東原 大樹 / 前田 登

友田 要 大阪大学医学部附属病院放射線診断科

中澤 哲郎 国立循環器病センター放射線診断部

切除不能肝細胞がん (HCC) に対する治療法として、抗がん剤と塞栓物質を用いた肝動脈化学塞栓術 (TACE) がわが国やアジアを中心に発展し、世界的な普及を遂げた。特にわが国では、マイクロカテーテルやIVR-CTを積極的に導入し、リピオドール併用による局所効果の向上や、肝障害の軽減を目的とした亜区域レベル以上の選択的なTACEの手法が次々と開発され、技術的には常に世界をリードし続けてきた^{1)~3)}。しかし、わが国からの

TACEに関する多くの成績は、対照群のない後方視的観察研究のためエビデンスレベルは低く、昨今のEBMに基づくオンコロジーの土俵で標準治療とは呼べない。一方、欧米では、TACEのエビデンスは着実に構築され、さらに球状ビーズや分子標的薬の登場により、TACEを巡る動きが盛んになってきている。

本稿では、欧米を中心とする国際的な動向を概説し、わが国の今後のTACEの方向性について考えてみたい。

欧米でのTACE

わが国では、TACEはあくまで局所療法という認識のもとに、技術的な改良を重ねて発展してきた。一方、欧米では、1990年代に生存期間をエンドポイントとする無作為比較試験 (RCT) が相次いで報告され、いずれもTACEの無治療群に対する優越性は示されなかった^{4), 5)}。これらのRCTでは、全肝単位の非選択

的 TACE が定期反復されるなど、過剰な肝障害が予後を低下させたことが推察される。

適応の明確化や技術的改良により、2002年には、TACE群・肝動脈塞栓術 (TAE) 群・対照群の3群を比較した Llovet らの RCT により TACE の延命効果が示された⁶⁾。本試験は、逐次解析法により TACE 群と対照群間に有意差が出た時点で、TAE 群と対照群間には有意差が出ないまま試験が中止された。その後、同 RCT を含むメタアナリシスでも TACE の有効性が示された⁷⁾。しかし、TACE や TAE に関する治療法の定義は、リピオドール併用の扱いを含めて報告ごとにバラツキがあり解釈に注意を要する。

TAE か TACE か

治療に関する用語の不一致は、成績比較の際に障壁となる。過去の論文では TAE と TACE の区別はあいまいで、リピオドール-抗がん剤混合液の動注 (lipiodolization) さえ、TACE と呼ばれる傾向があった。このため、『原発性肝癌取扱い規約』や米国 IVR 学会 (Society of Interventional Radiology : SIR) のガイドラインで用語の統一が図られ、リピオドールの有無にかかわらず、抗がん剤を用いずに塞栓物質単独で治療する場合は TAE、一方、抗がん剤と塞栓物質を併用する場合は TACE で、lipiodolization を含む抗がん剤溶液の動注は TAI として区別された⁸⁾。

SIR のガイドラインでは、TACE と TAE を直接比較した RCT が無いこと、および最適な抗がん剤が依然不明であることを踏まえ、現時点で TACE と TAE の優劣には言及困難としている。また、前述の RCT はゼラチンスポンジを用いた成績であり、後述の新たな球状ビーズであれば、結果が異なる可能性もある。TACE における抗がん剤付加を疑問視した米国メモリアル・スローン・ケタリング癌センターの Brown らは、微小 PVA (polyvinyl alcohol) 単独による TAE を報告し、TACE に対峙して抗がん剤を併用しない“bland embolization (b-TAE)”という概念が生まれた⁹⁾。

塞栓物質を巡る動き

1990年代後半以降、欧米ではアクリル系ポリマーのトリスアクリル・ゼラチン球状粒子 (Embosphere : Biosphere Medical 社) に続いて、球状 PVA (Bead Block : 英国 Biocompatibles 社)、薬剤溶出能を持たせた球状 PVA (DC-Bead : Biocompatibles 社)、われわれのグループが開発にかかわってきた高吸水性ポリマー (SAP) (HepaSphere : Biosphere Medical 社)、そして最近では、特殊フッ素コーティングを施したアクリル系ハイドロゲル (Embozene : 米国 Celonova 社) など、いわゆる“球状ビーズ”が次々と登場し、塞栓物質の主流となっていった¹⁰⁾。

不整形のゼラチンスポンジや PVA と比べて、均一な粒子径を持つ球形のビーズは、より末梢側の均等なレベルで腫瘍に限局した、いわば標的塞栓をかなえるものである。しかし、一様にビーズと言っても、弾性や硬性などの特性はおおの異なるため、同じ感覚で扱おうと不十分な塞栓効果につながる恐れもある。一部の球状ビーズは、厚生労働省でも早期導入検討品目に指定され、わが国への導入が待たれるが、球状ビーズの詳細については他稿に譲る。

薬剤溶出性ビーズの登場

欧米では、薬剤溶出性ビーズ (drug-eluting beads : DEB) に大きな注目が集まっている。DEB は、球状特有の標的塞栓性に加えて、高用量薬剤を腫瘍内で持続的に放出することにより全身副作用の低減が期待できる。現在、前述の DC-Bead と HepaSphere の2剤があるが、特に DC-Bead は、含有ドキシソルピシン極量を 150mg としながらも、1か月以上に及ぶ徐放性のため全身毒性は問題ないとしている。

企業主導の PRECISION 試験では、バルセロナ・グループの Varela らにより第 I / II 相 (PRECISION II) が報告され、奏効率は RECIST 規準で 44%、EASL 規準で 67% と良好だが、肝膿瘍による治療関連死 1 例が含まれた¹¹⁾。ま

た、血中濃度曲線下面積 (AUC) や最高血中濃度 (Cmax) などの薬物動態指標を用いてリピオドール-TACE (Lip-TACE) と比較すると、DEB とリピオドールの徐放性に歴然と差があることが示された。大型あるいは多発 HCC 約 200 例を対象に、従来の conventional TACE (c-TACE) と DEB を比較した第 II 相 RCT (PRECISION V) では、奏効率は c-TACE 群 44%、DEB 群 52% ($p = 0.11$) で、DEB 群の方が高い傾向を示すものの有意差はなかった。肝機能不良例や再発例など進行例に限ると、DEB 群で有意に奏効率は高いとしているが、プロトコルに事前規定された解析ではなく解釈には注意を要する¹²⁾。しかし、欧米では、Lip-TACE は徐放性に乏しく、副作用も多い治療としていつの間にか過去の治療と化してしまい、十分な比較検討を待つ前に DEB-TACE が今後の標準治療と見なされつつある感がある。

分子標的治療薬の導入

分子標的治療薬であるソラフェニブは、腫瘍細胞の増殖自体を阻害するとともに、腫瘍の血管内皮細胞における血管新生シグナル伝達を阻害する。進行期 HCC 約 600 例を対象にした欧米多施設の大規模第 III 相 RCT (SHARP 試験) では、中間解析の時点で中央生存期間が投薬群 10.7 か月、対照群 7.9 か月と有意に延長したため、試験は早期に中止され、ソラフェニブは進行期 HCC の標準薬として承認された¹³⁾。

TACE による低酸素化が局所の血管新生促進を誘発するため、必然的に TACE と血管新生を阻害するソラフェニブの併用療法の有効性に大きな関心が集まっている。TACE 単独時よりも無増悪期間の延長に期待が持たれているが、現時点では RCT の結果は得られておらず、併用の意義は未確立である¹⁴⁾。

ステージングとエンドポイント

肝障害度と腫瘍進行度を組み合わせた JIS スコアや CLIP 分類などの統合ス