

原発性肝がんに対する シスプラチン・リピオドール療法時の有害事象調査

宮澤憲治^{1a)}, 世古口典子¹, 岩本卓也¹, 村木優一¹, 田中秀明²,
岩佐元雄², 山門享一郎³, 竹田 寛³, 竹井謙之², 奥田真弘^{*1}
三重大学医学部附属病院薬剤部¹, 同消化器・肝臓内科², 同放射線治療科³

Adverse Events due to Cisplatin-Lipiodol[®] Ultra-Fluide Suspension in Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma

Kenji Miyazawa^{1a)}, Noriko Sekoguchi¹, Takuya Iwamoto¹, Yuichi Muraki¹,
Hideaki Tanaka², Motoh Iwasa², Kouichiro Yamakado³,
Kan Takeda³, Yoshiyuki Takei² and Masahiro Okuda^{*1}

Department of Pharmacy¹, Gastroenterology and Hepatology², Radiology³,
Mie University Hospital

{ Received December 27, 2007 }
{ Accepted May 12, 2008 }

Transcatheter arterial embolization (TAE) and transcatheter arterial infusion (TAI) using cisplatin suspended in Lipiodol[®] Ultra-Fluide (Cisplatin/Lipiodol) are considered to be useful tumor-targeting therapies for hepatocellular carcinoma. However, little information is available on adverse events due to injection of Cisplatin/Lipiodol because the combined use of Lipiodol and Cisplatin has not been approved by the Japanese government yet. Upon investigating the frequency and time of onset of adverse events following injection of Cisplatin/Lipiodol in 16 in-patients at Mie University Hospital, the frequency of the subjective symptoms of stomachache including epigastrium ache (75.0%), nausea or vomiting (50.0%), fever (50.0%), and gastric region discomfort (37.5%) was observed to be high. Further, leucocytes and neutrophils increased 2 days after injection ($p < 0.001$) and the onset of thrombocytopenia was much earlier than that following injection of Cisplatin alone. Severe adverse events defined as grade 3 or 4 in the Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3.0 (JCOG/JSCO version, National Cancer Institute) were observed in 12 patients. These results suggest that great caution should be exercised with respect to adverse events occurring during Cisplatin/Lipiodol therapy.

Key words cisplatin, lipiodol, hepatocellular carcinoma, adverse events, thrombocytopenia

緒 言

ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル製剤であるリピオドールウルトラフルイド[®](ゲルベジヤパン(株)以下、リピオドールと略す)は、肝動脈内に投与することにより、肝細胞がんを選択的に集積することが知られている。リピオドールに各種抗がん剤を懸濁し肝細胞がんを選択的に作用させるターゲティング療法として、肝動脈動注療法(transcatheter arterial infusion: TAI)や肝動脈

塞栓療法(transcatheter arterial embolization: TAE)があり、わが国の診療ガイドラインにて推奨され広く臨床使用されている¹⁾。しかし、リピオドールを懸濁用液としたがん化学療法のなかで保険適応の承認を受けている抗がん剤は、ジノスタチンスチマラマー(スマンクス[®], アステラス製薬(株))のみであり、他の抗がん剤を組み合わせた場合には未だ保険適応となっていない²⁾。

動注用アイエーコール[®](日本化薬(株))は、粉末のシスプラチン(以下、シスプラチンと略す)製剤であり、種々の施設でシスプラチンをリピオドールに懸濁した(シス

* 三重県津市江戸橋2 174; 2 174, Edobashi, Tsu-shi, Mie, 514 8507 Japan

a 現) 国立病院機構名古屋医療センター薬剤科(愛知県名古屋市中区三の丸4 1 1; 4 1 1, Sannnomaru, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi, 460 0001 Japan)

プラチン/リピオドール)TAI や TAE が行われている。しかし、保険適応外の使用であるために有害事象に関する情報が乏しいことから、適確な有害事象管理ができていないのが現状である。本研究では、シスプラチン/リピオドールを肝動脈内投与された原発性肝臓がん患者の有害事象の発現頻度と時期についてレトロスペクティブに調査・検討した。

対象および方法

1. 対象

2006年2月8日から2007年2月8日の期間中、三重大学医学部附属病院消化器・肝臓内科または放射線治療科にてシスプラチン/リピオドールを用いた TAI または TAE を施行された成人患者 22 名を対象とした。なお、シスプラチン/リピオドールの投与に際しては、対象患者すべてに対して文書による同意が得られており、本研究は三重大学倫理委員会の承認(No.863)を受けた。有害事象の評価が困難と考えられた他の抗がん剤との併用の症例(2例)、転移性肝がん(3例)および肺転移の症例(1例)は除外した。解析の対象とした 16 名の患者背景を表 1 に示す。対象患者は男性 13 名、女性 3 名であり、平均年齢は 69.7 ± 5.8 歳であった。シスプラチン/リピオドールの患者 1 名あたりの平均投与回数は 1.9 回であった。シスプラチン/リピオドール懸濁液の調製は、バイアルにリピオドール 10 mL 入れ懸濁させ、シスプラチンの投与量が 65 mg/m^2 となるように経カテーテル投与したが、肝動脈の状態によっては、投与量が減少する場合があり、シスプラチン投与量の中央値は 100 mg(30-100 mg)であった。

2. シスプラチン/リピオドールによる有害事象の調査

自覚症状および血液学的検査値の調査が可能であった 16 名(総投与回数 31 回)におけるシスプラチン/リピオドール投与後 15 日間に発症した有害事象について、診

表 1. 対象患者の背景

患者数	16 名 (男性 13 名、女性 3 名)
年齢*	69.7 ± 5.8 歳
解析症例数(総投与回数)	31 回
一人あたりの平均投与回数*	1.93 ± 0.93 回
シスプラチン投与量†	100 mg (30-100 mg)
C型肝硬変有り	14 名
前化学療法歴有り	10 名

*平均 ± 標準偏差

†中央値(範囲)

療録および看護記録を用いてレトロスペクティブに調査した。調査項目は、自覚症状として腹痛(心窩部痛も含む)、発熱、悪心・嘔吐、胃部不快感、食欲不振、浮腫、悪寒、掻痒感、背部痛、倦怠感、末梢神経障害、吃逆、発汗、顔面紅潮、口内炎、下痢および肩痛、血液学的検査値として血清アルブミン値、血清クレアチニン値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、グルタミルトランスペプチダーゼ(GTP)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、総ビリルビン値、ヘモグロビン値、白血球数、好中球数および血小板数とした。

3. シスプラチン/リピオドール投与後の血液学的検査値の経日的変化

血液学的検査値は、投与前日あるいは投与当日、投与 2 日後、投与 4 日後、投与 7 日後、投与 10 日後、投与 14 日後の 6 点を用いた。ただし、投与前日または当日に測定されていない場合は、投与前の 5 日以内の測定値を使用し、投与 2, 4, 7, 10, 14 日後に測定されていなかった場合は、それぞれ、投与 3, 5, 8, 11, 15 日後の測定値を用いた。血液学的検査値の経日的な変化は、シスプラチン/リピオドール投与後の検査値の中央値を算出し投与前日の検査値(中央値)と比較した。また、有害事象の重篤度は、有害事象共通用語規準 v 3.0(JCOG/JSCO 版、日本臨床腫瘍研究グループ)のグレード分類に従って評価し、グレード 3 およびグレード 4 の発現頻度を集計した。血液学的検査値の経日的変化は、統計解析ソフト InStat(GraphPad Software 社)を用いて、Kruskal-Wallis test を行った後、Dunn's Multiple Comparisons test を行い、危険率 5% 未満($p < 0.05$)を統計学的に有意とした。

結 果

1. シスプラチン/リピオドール投与後に発現した自覚症状のある有害事象

シスプラチン/リピオドール投与後に発現した自覚症状のある有害事象について調査した結果を表 2 に示す。頻度の高かった有害事象は、腹痛(心窩部痛を含む)(12 名, 75.0%)、発熱(8 名, 50.0%)、悪心・嘔吐(8 名, 50.0%)および胃部不快感(6 名, 37.5%)であった。また、頻度の高かった有害事象の発現時期は投与後 6 日以内の発症が全体の 50.4% であり、特に、投与 2 日以内の発症が 26.0% と高頻度であった。

2. シスプラチン/リピオドール投与後の血液学的検査値の経日的変化

シスプラチン/リピオドール投与後の血液学的検査値の変動を表 3、図 1 に示す。血清アルブミン値、血清ク

レアチニン値, GTP, ALP およびヘモグロビン値に有意な変化は認められなかった. AST, ALT および総ビリルビン値は, 投与前と比較して投与2-4日後に有意に上昇していたが, 投与7日後には投与前に近いレベル

に回復していた. 白血球数(図1A)および好中球数(図1B)は, 投与2日後に上昇が認められたが($p < 0.001$), 投与4日後から7日後にかけて回復していた. 血小板数(図1C)は, 投与後4日($p < 0.01$)から7日($p < 0.05$)にかけて有意に減少したが, その後徐々に回復し, 投与10日後および14日後には投与前に近いレベルに回復した.

表2. シスプラチン/リピオドール投与後に発症した自覚症状のある有害事象(対象患者16名)

項目	患者数(人)	発現率(%)
腹痛(心窩部痛を含む)	12	75.0
発熱	8	50.0
悪心・嘔吐	8	50.0
胃部不快感	6	37.5
食欲不振	3	18.8
浮腫	2	12.5
悪寒	2	12.5
掻痒感	2	12.5
背部痛	2	12.5
倦怠感	2	12.5
末梢神経障害	1	6.3
吃逆	1	6.3
発汗	1	6.3
顔面紅潮	1	6.3
口内炎	1	6.3
下痢	1	6.3
肩痛	1	6.3

3. シスプラチン/リピオドール投与後の血液学的検査値異常の重篤度分類

血液学的検査値異常のうち, グレード3またはグレード4の有害事象のデータを表4に示す. グレード3またはグレード4の有害事象はシスプラチン/リピオドール投与患者16名のうち12名(75.0%)に認められ, グレード3の有害事象としてAST上昇(7名, 43.8%), ALT上昇(4名, 25.0%), GTP上昇(4名, 25.0%)および血小板減少(4名, 25.0%)が認められた. また, グレード4の有害事象として血小板減少(2名, 12.5%)が認められた.

考 察

リピオドールの保険適応はリンパ管および卵管の造影であるが, 腫瘍特異的に長時間集積されることが見出されて以来, 抗がん剤の輸送担体として用いられている³⁻⁶⁾. シスプラチン/リピオドールは, シスプラチン単独投与と比較して, 肝がんモデルラットの腫瘍部におい

表3. シスプラチン/リピオドール投与後の血液学的検査値の経日的変化

検査項目	day -1 or day 1	day 2	day 4	day 7	day 10	day 14
血清アルブミン値 (g/dL)	3.35 (2.2-4.2) (n=30)	3.1 (2.1-3.7) (n=20)	2.95 (2.2-3.8) (n=16)	2.95 (2.1-3.7) (n=14)	3.1 (2.1-3.3) (n=4)	2.8 (2.6-3.3) (n=5)
血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.70 (0.57-1.10) (n=28)	0.70 (0.50-1.20) (n=20)	0.70 (0.50-1.50) (n=16)	0.79 (0.53-2.20) (n=11)	0.69 (0.60-2.10) (n=4)	0.79 (0.60-1.50) (n=4)
AST (IU/l)	52.5 (23-119) (n=30)	81.5* (33-301) (n=22)	139** (49-400) (n=16)	77 (40-122) (n=14)	50 (44-84) (n=4)	46 (39-54) (n=5)
ALT (IU/l)	32.5 (11-85) (n=30)	44 (16-223) (n=20)	109** (27-662) (n=16)	50 (20-209) (n=14)	37.5 (18-47) (n=4)	27 (22-52) (n=5)
γ -GTP (IU/l)	110 (19-842) (n=30)	90 (41-346) (n=15)	111 (20-659) (n=16)	73 (20-285) (n=14)	99 (19-248) (n=4)	92 (49-364) (n=5)
ALP (U/l)	407 (139-1022) (n=30)	356 (133-868) (n=22)	363 (128-849) (n=15)	365 (139-980) (n=14)	425 (276-770) (n=4)	330 (234-678) (n=5)
総ビリルビン値 (mg/dL)	0.8 (0.3-2.3) (n=30)	1.1 (0.6-1.9) (n=22)	1.6** (0.8-3.7) (n=16)	1.25 (0.5-2.6) (n=14)	1.0 (0.8-2.8) (n=4)	1.0 (0.5-2.4) (n=5)
ヘモグロビン値 (g/dL)	12.0 (7.7-15.1) (n=31)	11.9 (8.6-14.5) (n=22)	11.0 (8.7-13.2) (n=17)	10.7 (8.0-12.5) (n=17)	10.8 (9.3-12.2) (n=4)	9.4 (7.7-12.1) (n=5)

Kruskal-Wallis test/ Dunn's Multiple Comparisons test

*: $p < 0.05$ vs day -1 or day 1 ** : $p < 0.001$ vs day -1 or day

中央値(範囲) (n: 解析症例数)

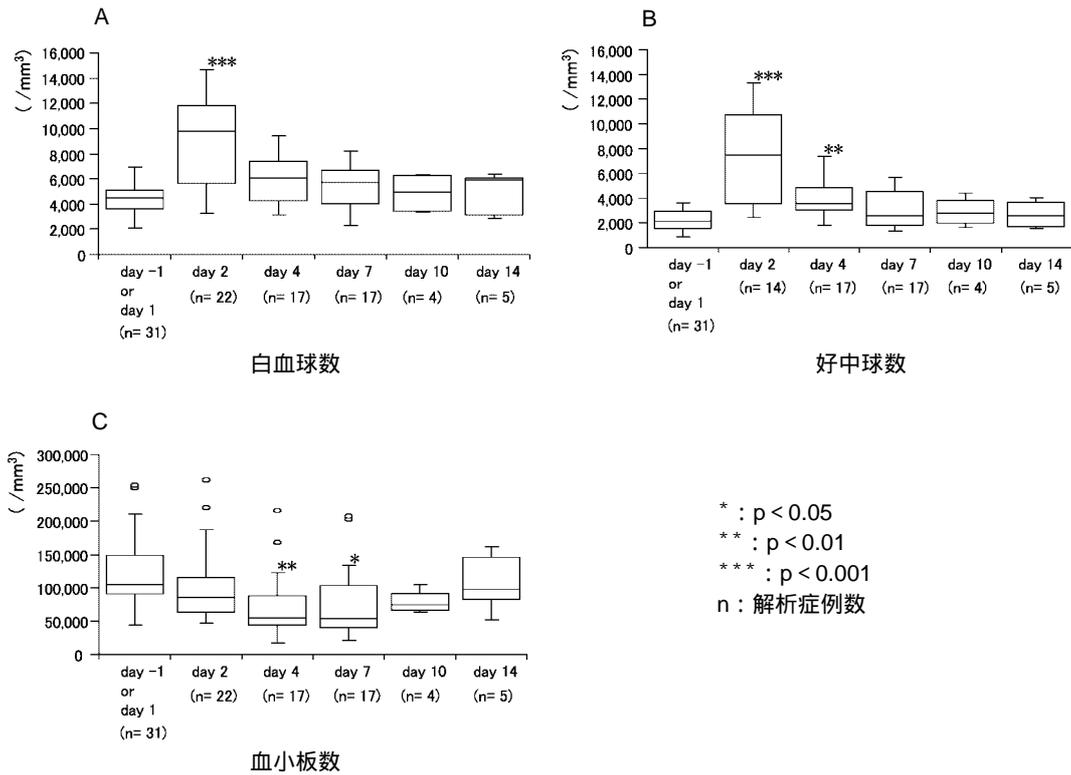


図1. シスプラチン/リピオドール投与後の白血球数, 好中球数, 血小板数の経日的変化
箱ひげ図の各ボックスはデータの50%を囲み, 変数の中央値をラインで示している. ボックスの上下は変数母集団の±25%の限界, 上下間のラインは許容範囲内にある最小値と最大値を示している. また, この範囲外にある値を個々の点で示している.

表4. シスプラチン/リピオドール投与後のグレード3または4の血液学的検査値異常

有害事象*	グレード3	グレード4
	患者数(%)	
血清アルブミン減少	0 (0%)	0 (0%)
血清クレアチニン上昇	0 (0%)	0 (0%)
AST上昇	7 (43.8%)	0 (0%)
ALT上昇	4 (25.0%)	0 (0%)
γ-GTP上昇	4 (25.0%)	0 (0%)
ALP上昇	0 (0%)	0 (0%)
総ビリルビン上昇	0 (0%)	0 (0%)
ヘモグロビン減少	0 (0%)	0 (0%)
白血球減少	0 (0%)	0 (0%)
好中球減少	0 (0%)	0 (0%)
血小板減少	4 (25.0%)	2 (12.5%)

*有害事象の重篤度は, JCOG/JSCO版有害事象共通用語規準 v 3.0のグレード分類を参照した.

に, シスプラチン/リピオドールが他の抗がん剤と比べて, 予後が良好な可能性を示唆する報告があることから⁹⁾, TAI や TAE に広く臨床使用されている. しかしながら, シスプラチン/リピオドール動注療法の有害事象発現についての情報はきわめて乏しく, 安全に使用するためには有害事象の発現時期や重篤度を十分把握する必要がある.

本研究では, シスプラチン/リピオドールを肝動脈内投与した原発性肝臓がん患者の有害事象と発現時期についてレトロスペクティブに調査し, シスプラチン/リピオドール投与後の血小板減少は, シスプラチンを単独で動注したこれまでの報告¹⁰⁾とは重篤度および出現時期が異なることを見出した. 血小板数は, シスプラチン/リピオドール投与2日後から減少傾向が認められ, 投与後4日から7日にかけて有意に低値を示した. CTCAE V. 3.0による評価では, グレード3以上の血小板減少の発現率は37.5%であった. これまでに, シスプラチン/リピオドール懸濁溶液によるグレード3以上の血小板減少の頻度は11%と報告されているが¹¹⁾, 本研究における発現頻度はこの報告に比べ, かなり高いものであった. また, シスプラチンを単独で動注した後期第 相試験に

て約100倍以上の停滞率を認めた報告⁷⁾や, ヒトの切除組織や剖検例においても腫瘍内組織白金濃度が非腫瘍部に比べてそれぞれ42倍, 7.1倍高い報告がある⁸⁾. さ

において、65 mg/m²で投与された解析症例数 143 例の最異常値の中央値は、3 コースの平均で 65,000/mm³、最異常値への到達日数の中央値は 23 日と報告されている¹⁰⁾。本研究における投与 4 日後の血小板数の中央値は 55,000/mm³であり、また、投与 7 日後における血小板数の中央値は 54,000/mm³であった。よって、シスプラチン/リピオドールを投与した場合、シスプラチンを単独動注した場合と比較して、早い時期から高頻度で重篤な血小板減少が起こることが確認された。また、初回投与 16 例と 2 回目投与 10 例との投与前日または当日における血液学的検査値(血清アルブミン値、血清クレアチニン値、AST、ALT、GTP、ALP、総ビリルビン値、ヘモグロビン値、白血球数、好中球数、血小板数)について比較したところ、いずれも統計学的な有意差は認められなかったことから、投与 15 日後以降の検査値の変動は少ないものと考えられた。木村らは、エピルピシンとマイトマイシン C を造影剤 2~5 mL に溶解した後、リピオドールと混合して TAI を行ったところ、血小板数は 2~3 日後に有意に減少し、7 日後には投与前の値に回復したことを報告している⁵⁾。この研究結果は、早期に血小板減少が起きた本研究結果を支持しており、早期に発現する血小板減少の機序として、抗がん剤をリピオドールと混合して肝動脈内投与した早期に微小血管に内皮障害が起こり、血小板活性が亢進して血小板が多量に消費されることが考えられた。

シスプラチン/リピオドール投与後、腹痛、発熱および悪心・嘔吐の有害事象が 50% 以上の患者に認められ、リピオドールを用いた治療を施行したこれまでの報告とほぼ同様であった¹²⁾。また、シスプラチン/リピオドール投与後、AST、ALT および総ビリルビン値が一過性に上昇したが、投与 10 日後にはほぼ投与前値に回復しており、この結果についてもこれまでの報告⁵⁾と同様であった。しかし、AST および ALT ではグレード 3 の有害事象も認められたため、投与 2 日後から注意深く観察する必要があると考えられた。これまでに、シスプラチン/リピオドールの有害事象について、TAI 群より TAE 群のほうがグレード 3 以上の AST 上昇、ALT 上昇、および悪心の発現が有意に高率であることが報告されている¹¹⁾。しかしながら、本研究におけるグレード 3 以上の AST および ALT の上昇、悪心・嘔吐の発症率については、TAI 群に比べ TAE 群で高率であったものの両群間で有意差は認められなかった。また、TAI や TAE 施行後は、全身投与の場合とは異なり、白血球数や好中球数が一過性に上昇するとの報告がある⁵⁾。本研究でも白血球数や好中球数が 2 日後から一過性に上昇していた。シスプラチンはリピオドールから放出された後、正常細胞に対しても傷害を与える可能性があるため、白血球(好中球)が動員されることで一過性に上昇する可能性

が考えられる。さらに、GTP についてはグレード 3 の有害事象が 4 名に認められたが、要因として、本研究の対象患者では肝硬変を合併している症例が多いことが考えられた。また、グレード 3、あるいはグレード 4 の AST 上昇、ALT 上昇、GTP 上昇、血小板低下を認められた後、再度シスプラチン/リピオドールを投与された 10 名について副作用の再発率を調査したところ、10 名中 5 名(50%)で同項目のグレード 3 以上の有害事象が観察された。

本研究では、シスプラチン/リピオドールを肝動脈内投与した場合、シスプラチンを単独で動注した場合と比べて、有害事象の発現頻度および発現時期が異なることを明らかにし、特に重篤な血小板減少が早期に高頻度で出現することを示した。この点について医師、看護師に情報提供する薬剤師の役割は大きいと考えられた。また、薬剤師は薬剤管理指導業務を行う際、投与当日から 7 日目までは注意深く自覚症状および血液学的検査値を確認し、特に複数回投与時には有害事象の再発率が高いことにも留意する必要があると考えられた。

引用文献

- 1) “科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン”，科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編，金原出版，2005，pp.112-117.
- 2) 岡崎正俊，リピオドール使用の現状と TAE における功罪 本邦におけるリピオドール使用の現状と IVR 学会としての保険収載に向けた取り組み，IVR 会誌，21，69-72 (2006).
- 3) K. Ueno, N. Miyazono, H. Inoue, H. Nishida, I. Kanetsuki, M. Nakajo, Transcatheter arterial chemoembolization therapy using iodized oil for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation of three kinds of regimens and analysis of prognostic factors, *Cancer*, **88**, 1574-1581 (2000).
- 4) K. Kamada, T. Nakanishi, M. Kitamoto, H. Aikata, Y. Kawakami, K. Ito, T. Asahara, G. Kajiyama, Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, **12**, 847-854 (2001).
- 5) 木村達，大崎住夫，喜多竜一，西川浩樹，那須章洋，池田敦之，中辻正人，齋藤澄夫，西島規浩，波多野貴昭，松尾裕央，川上尚人，坂本康明，リピオドール使用の現状と TAE における功罪 リピオドールの肝動脈内投与の肝機能に与える影響についての検討 - 単独，乳化剤，TAE での比較検討 - ，IVR 会誌，21，429-435 (2006).
- 6) T. Okusaka, S. Okada, H. Ueno, M. Ikeda, R. Iwata, H. Furukawa, K. Takayasu, N. Moriyama, T. Sato, K. Sato, Transcatheter arterial embolization with zinostatin

- stimulamer for hepatocellular carcinoma, *Oncology*, **62**, 228-233 (2002).
- 7) 福島昭二, 岸本修一, 林良樹, 柴田淳治, 藤山重俊, 佐藤辰男, リピオドール中シスプラチン懸濁液(LPS)による肝細胞癌の動注化学療法, *癌と化学療法*, **16**, 3062-3065 (1989).
 - 8) J. Shibata, S. Fujiyama, T. Sato, S. Kishimoto, S. Fukushima, M. Nakano, Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma, *Cancer*, **64**, 1586-1594 (1989).
 - 9) Y. Ono, T. Yoshimasu, R. Ashikage, M. Inoue, H. Shindou, K. Fuji, Y. Araki, Y. Nishimura, Long-term results of lipiodol-transcatheter arterial embolization with cisplatin or doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma, *Am. J. Clin. Oncol.*, **23**, 564-568 (2000).
 - 10) 動注用アイエーコール, 製品情報概要, 日本化薬株式会社, 2005, p.21.
 - 11) 別府透, 増田稔郎, 高橋将史, 古賀宣勝, 土居浩一, 石河隆敏, 柴田淳治, 岸本修一, 福島昭二, 濱田哲暢, 山下康行, 佐々木裕, 馬場秀夫, シスプラチン・リピオドール懸濁液の肝細胞癌への応用 - 基礎から臨床へ -, *IVR 会誌*, **21**, 56-59 (2006).
 - 12) M. Ikeda, S. Maeda, J. Shibata, R. Muta, H. Ashihara, M. Tanaka, S. Fujiyama, K. Tomita, Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma, *Oncology*, **66**, 24-31 (2004).