

## 原 著

# 原発性肝癌の新治療法：油性リンパ管造影剤 リピオドールと親油性高分子制癌剤 スマンクスの肝動脈内投与と その臨床成績

今野 俊光<sup>\*1</sup> 前田 浩<sup>\*2</sup> 横山 育三<sup>\*1,3</sup> 岩井 順<sup>\*1</sup>  
緒方 賢治<sup>\*1</sup> 田代 征記<sup>\*1</sup> 上村 邦紀<sup>\*1</sup> 持永 瑞恵<sup>\*1</sup>  
渡辺 栄二<sup>\*1</sup> 中熊健一朗<sup>\*1</sup> 森永 哲夫<sup>\*2</sup> 宮内 好正<sup>\*1</sup>

**要旨** 本新治療法においては、画像診断と化学療法上の次の二点に関して、これまでの治療法にはない有用性があることが本研究で証明された。まず第一点は抗癌剤の溶剤であるリピオドール（リンパ管造影剤（がほぼ選択的腫瘍局所に集積すること。そのため単純撮影、CT、超音波像等により、腫瘍が明瞭正確に把握・定量できること。第二点は、このリピオドールの選択的な腫瘍集積性によって油性高分子制癌剤スマンクス(smancs)が腫瘍細胞のみに集積するので腫瘍のみを選択的に殺傷する。そのため他の正常臓器・細胞には副作用はないことである。

今回、高度進行肝癌で切除不能例を22例、その他の肝癌を12例、合計34例について本治療法を施行した。これら症例において、 $\alpha$ -フェトプロテインの低下をみた症例は86%腫瘍サイズの縮小をみた症例は95%で、この成績は本化学療法の有効性を示している。生存期間についてみると、同様の対象群の症例の平均生存期間は2.3カ月であるのに比し、本研究症例では、在来の治療法より大巾な延命をみとめた。

薬物は1回あたり3～4mgを3～4mlのリピオドール溶液として、3～4週おきに動注した。多くの症例の投与量は総量で3～9mgであった。薬物の生物活性は投与後2～3週後でも腫瘍内、周縁部にみとめた。

副作用の主たるものは一過性の発熱(38～39°C)、投与直後の腹部疼痛であったが、造血機能、肝機能の障害、アナフィラキシーはなかった。軽度の白血球増加が約2/3の症例に認められた。

〔癌と化学療法 9(11), 2005-2015, 1982.〕

## はじめに

現在、肝細胞癌の治療としては外科的切除が最も有効であると考えられている。近年、残存肝機能検査の徹底等<sup>1)</sup>により比較的安全に肝切除が行えるようになり、その切除率も上昇してきている<sup>2)</sup>。しかしながら大半を占める切除不能例については肝動脈結紮術、動脈内挿管による持続的化学療法、

one shot動注療法等が広く行われ、われわれも過去15年間に35例について、それらの施行を経験しているが、10年後の現在生存中の1例の症例を除いて<sup>3)</sup>、ほとんどの症例では、その抗腫瘍効果は一時的で、長期延命は望み難い<sup>4)</sup>。さらに、門脈閉塞の無い例において腫瘍占居率が50%以下の症例を主なる対象とする transcatheter arterial embolization が最近肝癌に対しても行われ、比較的良好な成績が報告されている<sup>5-7)</sup>。

一方、われわれは肝動脈を結紮し、その末梢側に油性造影剤、リピオドールを投与すると、その

\*1 熊本大学医学部・第一外科学教室

\*2 熊本大学医学部・微生物学教室

\*3 現、鐘紡病院

ものが、選択的に腫瘍内に停滞する事を明らかにし<sup>8)</sup>、さらにわれわれは、実験例、臨床例で非結紮肝動脈内にリピオドールの投与を行い、腫瘍内にリピオドールが選択的に長くとどまる事を確認するとともに、臨床的には1回、数mlのリピオドール投与はなんらの合併症を誘発することなく安全に投与可能であることを確認している。

そこで、癌化学療法上の手技として、このリピオドールの腫瘍内蓄積性に着目し、原発性肝癌を対象とした治療法の開発をめざし、今回、34症例について後述のごとく有効性の高い成績を得たので報告する。

### 材料と方法

**〔薬 剤〕** 抗癌剤としてはリピオドールに可溶で肝癌が感受性を有する制癌剤としてスマンクスに着目した。スマンクスは前田ら<sup>9)</sup>が、本来、抗リンパ行性転移剤として数年前より開発した分子量約2.5~3.5万の高分子制癌剤で、静注でも極めて高いリンパ行性を示し<sup>10,11)</sup>、実験的リンパ節転移のモデルで有意に高いリンパ転移抑制を示したものである<sup>10)</sup>。このものは、アセトン、ピリジンなどいくつかの有機溶媒に可溶であると同時に、重そう水、生理食塩水など水にも可溶である。スマンクス(SMANCS)は合成高分子のスチレンマレイン酸(M. wt. 約2000)の1酸無水物(SMA)と蛋白性制癌剤neocarzinostatin(NCS)を反応させ作成する。反応によりSMAはアミド結合でさらに、エステル結合を介してNCSに結合していると推定されている。今回使用したスマンクスは1分子あたり、数分子のSMAを含み、推定分子量は約3.5万のものである。スマンクスはリピオドールに1mg/mlとなるように超音波下に懸濁可溶化したものを、当微生物学教室にて調製し(以下スマンクス/リピオドール)、動注用として使用した。リピオドールは油性リンパ造影剤の市販品(フランス André-Gelbe Laboratory 製、小玉株式会社より入手)で、その主成分はケシ油の脂肪酸エステルのヨウ化物であり、ヨウ素含量は約38% (w/w) である。このものの門脈系からの注入における安全性は報告されており、肝障害も認められてはいない<sup>12)</sup>。

**〔対象患者〕** 1981年2月より1982年3月迄の間に熊本大学第1外科および関連病院にて原発性肝細胞癌と診断された34症例を対象とした。34例の内訳は切除可能例7例、切除不能例22例と肝切除後残存肝に再発をみた5例で、この5例中2例は再切除された。切除不能例における切除不能となった主な理由は表1に示したごとく、肝内広汎な癌の進展によるものが大部分であった。34例中、18例は組織学的に、他の16例は血管造影像、 AFP値、CT、超音波検査等により、臨床的に肝細胞癌と診断された。肝硬変の合併は34例中27例に認められた。

### 投与方法

Seldinger法により上記のスマンクス/リピオドール液を1回投与あたり1~12ml、主として3~4mlを34症例に対し、75回の動脈内投与を行った。投与部位と回数は腹腔動脈内14回、総肝動脈内28回、固有肝動脈内12回と左右肝動脈またはその末梢21回の計75回であった。投与間隔は3~8週の症例が大部分であった。治療効果の判定には血管造影、CT、超音波検査、腹部単純X線写真と AFP値の測定を行った。切除可能例に対しては術前2週から2カ月前に通常1回のみの投与で、投与量は2~5mgであった。これら症例においては切除後病理学的検索を行うとともに、一部の症例ではスマンクスの生物活性を測定した。

### スマンクスの生物活性

ネオカルチノスタチンと同様にスマンクスの抗癌作用は抗菌作用と平行することがわかっているので、スマンクス/リピオドール投与後切除例の切除標本を用いて、グラム陽性菌のSarcina luteaを用いる既報<sup>13)</sup>の方法によった。今回は肝癌切除切片よりコルクボーラーを用いて一定サイズの切片を作成し、それを感受性用寒天平板に直接はりつけてアッセイを行う方法、さらにその切除片のホモゲネートを用いる方法の何れかで測定した。

### 結果および成績

スマンクス/リピオドールは極く少量ずつ注入

表1 スマンクス/リビオドール投与症例の内訳、第1群 切除不能肝癌22例

症例(No) 性、年令	局在、大きさ	肝硬変 の有無	肝癌の* TYPE	切除不能の主な 理	各回 投与量 (mg)
A. K. (1) 70才、女		+	M	左右広汎	2, 2, 4
T. A. (2) 48才、女		+	D	左右広汎	1, 2, 6
S. K. (3) 75才、男		+	D	左右広汎	1, 2
A. U. (4) 62才、男		+	N	左右広汎 肺転移	6, 6, 6, 4
K. T. (5) 77才、男		+	M	左右広汎	6, 12
D. T. (6) 63才、男		+	D	左右広汎	3, 8, 7
Y. K. (7) 46才、男		+	D	左右広汎	5, 12, 6 4, 4
Y. K. (8) 39才、男		-	M	左右広汎	8, 10, 5
S. H. (9) 39才、女		+	D	左右広汎	6, 6
I. H. (10) 58才、男		+	M	ICG Rmax 値	3, 5, 4, 6
M. S. (11) 54才、男		+	M	ICG Rmax 値	4, 4
M. Y. (12) 60才、男		+	D	左右広汎	4, 4
A. S. (13) 52才、男		+	M	胸壁、肋骨浸潤 第4腰椎転移	5, 4, 4
Y. K. (14) 73才、男		+	M	ICG Rmax 値	4, 4, 6
T. H. (15) 63才、男		+	N	ICG Rmax 値	4, 4
I. N. (16) 69才、男		+	N	左右広汎	4, 4
N. T. (17) 53才、男		+	N	左右広汎	4, 4
T. H. (18) 67才、男		+	D	左右広汎	4, 4
K. O. (19) 57才、男		+	D	左右広汎	4, 4
K. M. (20) 59才、男		+	M	左右広汎	4, 4
K. U. (21) 75才、男		+	M	心不全	2, 2
T. N. (22) 47才、女		-	M	肺転移	4, 4

\*M; massive type  
N; nodular type  
D; diffuse type

第2群 肝切除後再発肝癌 5例  
(再切除可能2例、再切除不能例3例)

第3群 肝癌、肝切除術前症例7例

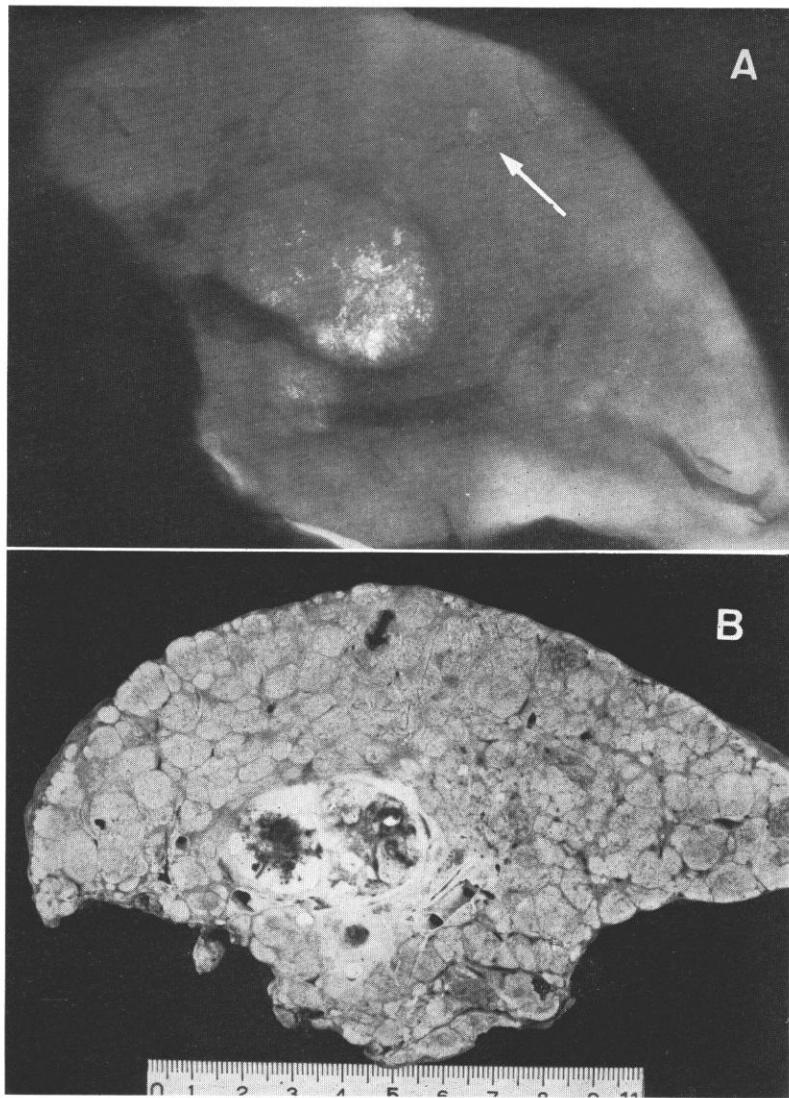


図 1 肝癌切除標本によるリピオドールの腫瘍集積性の検討

- A. 切除肝標本の Softex 写真、リピオドールは肝癌部のみに選択的に滞留している（白色部）。直径約 4 mm の大きさの娘結節にもリピオドールの明瞭な滞留が認められる（白矢印）
- B. 切除標本の剖面肉眼所見、中央やや下部に腫瘍部が認められる。黒矢印は娘結節であるが肉眼ではほとんど認め難いものである

すると、動脈内を球状形態をとりながら、すばやく血管内を移動する様子が透視下に観察された。腹腔動脈から投与した例では肝動脈領域以外にも脾動脈、胃十二指腸動脈領域等へも流入しているリピオドールが認められた。それゆえリピオドールは投与直後の単純写真では腫瘍血管以外にも極く少量認められる部もあったが、24時間後の写真

では腫瘍部以外には全く認められなくなった。一方、リピオドールは腫瘍部には明瞭に残っており、massive type 肝癌では投与後 1 年 3 カ月でも停滞しているのが認められた。またリピオドールは 4 mm の大きさの娘結節にも明瞭に停滞し(図 1)，この選択的停滞のため CT、超音波、腹部単純写真上、腫瘍の存在、境界ともに明瞭化した(図 2)。

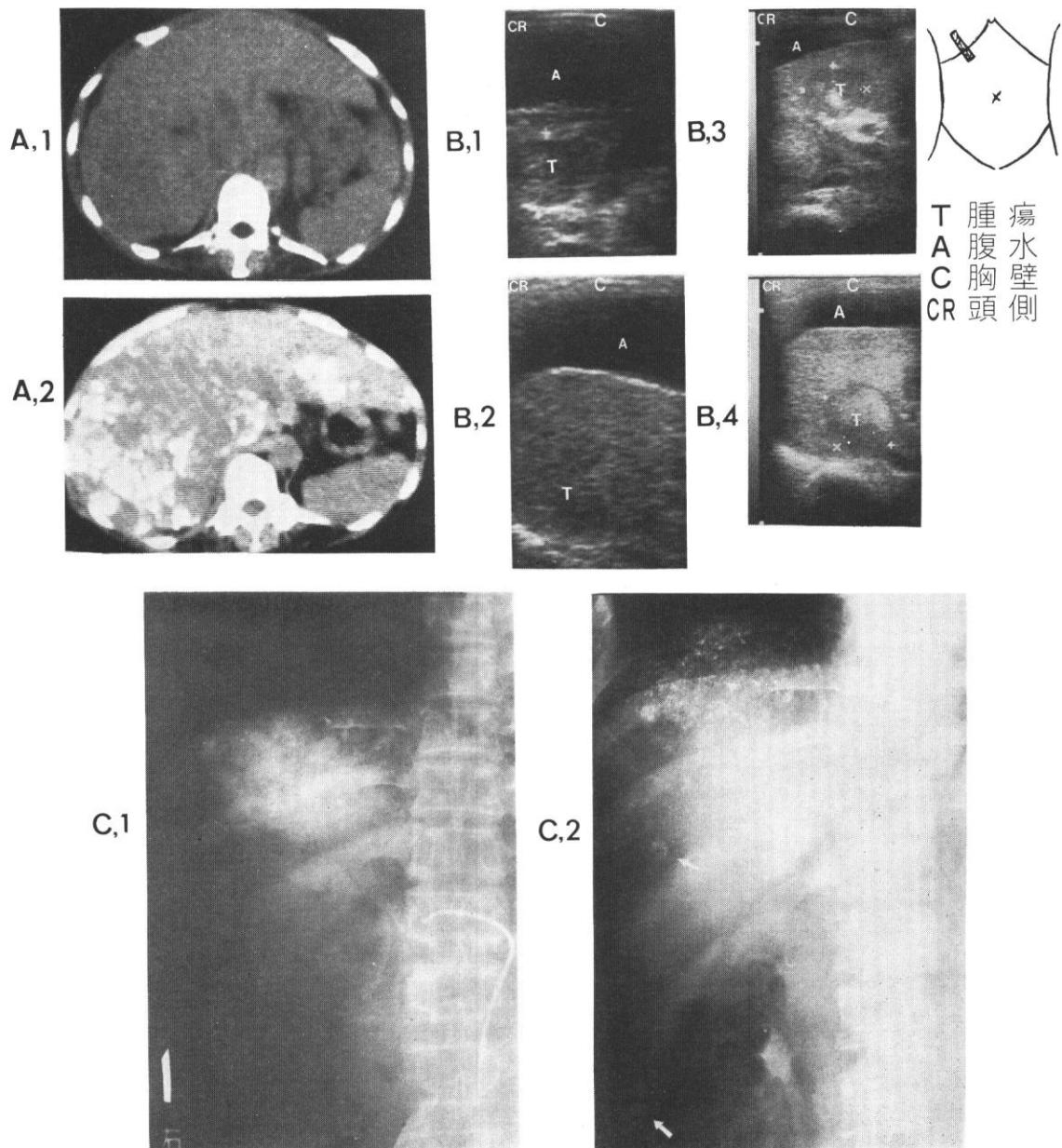


図2 リピオドール動注による画像診断の鮮銳化

- スマンクス／リピオドール投与前後のCT像。投与前(A, 1) low densityとして認められる腫瘍部は投与後(A, 2)には鮮明なhigh density areaとlow density areasとの混在として認められる
- スマンクス／リピオドール投与前後の超音波像。投与前(B, 1, 2)に比して注入後(B, 3, 4, 投与後53日)は腫瘍は明瞭となり高エコーと低エコーが混在し、縮小傾向がみられる
- スマンクス／リピオドール投与前の固有肝動脈造影毛細管相と投与後の腹部単純X線写真。固有肝動脈造影の毛細管相(C, 1)では腫瘍濃染像は明瞭であるが娘結節は診断できないが、投与後の腹部単純写真(C, 2)では娘結節(直径約7mm)も明瞭に描出されている

表 2 スマンクス／リビオ ドール動脈内投与後肝切除例における切除肝組織内生物学的活性 ( $\mu\text{g/g tissue}^*$ )

症 例	術前投与量	投与動脈名	投与から肝切除までの期間	腫瘍部*	腫瘍近接の非腫瘍部	腫瘍から遠く離れた非腫瘍部	測定試料調製法
K.S. 35才 男	2mg	総肝動脈	14日	(>0.5)	10.0	—	ホモゲナ化ド
S.Y. 33才 男	2mg	右肝動脈分枝	13日	(>0.1)	7.0	—	ホモゲナ化ド
N.A. 53才 男	2mg	腹腔動脈	13日	(>0 )	0.5	—	ホモゲナ化ド
S.F. 51才 男	5mg	総肝動脈	11日	(>0.3)	0.86	0	ホモゲナ化ド
M.K. 62才 男	4mg	総肝動脈	15日	0.94	1.06	0	固型切片
M.K. 54才 男	4mg	総肝動脈	22日	5.4	1.06	0	固型切片

\* スマンクス相当力値

\*\* M.K. 例以外の腫瘍組織試料は壞死状態で軟化したものであり、( ) 内値は不正確である。

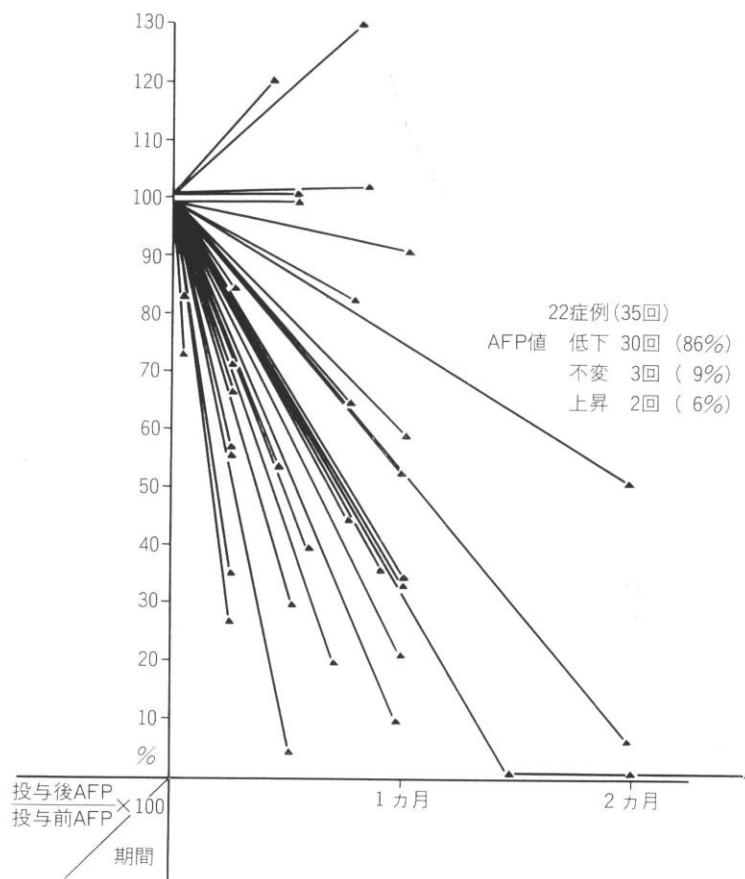


図 3 スマンクス／リビオ ドール投与後における  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) 値の変動。投与前を100%としたときの投与後の値 (%)

スマンクスは腫瘍部および近接した肝組織中で、スマンクス／リビオ ドール投与後 2 ~ 3 週間目でも高い生物学的活性値が認められた (表 2)。

本療法を施行した 34 例中 AFP 値が 100ng/ml 以上を示した AFP 陽性例は 22 例で、スマンクス／リビオ ドール投与前後に AFP 値が測定できた

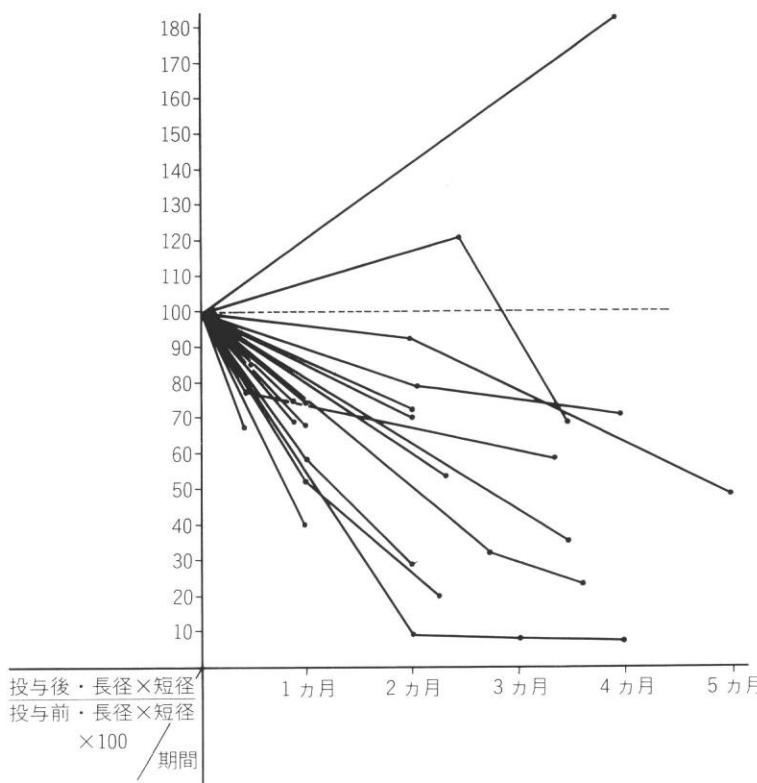


図 4 切除不能肝癌のスマンクス／リビオドール動注後の腫瘍径の変化

35回について、その変動をみると、低下したものが30回(86%)、不变3回(9%)、上昇2回(6%)であった(図3)。

肝切除後再発例3例を含む、切除不能例25例中、本療法前後における腫瘍の大きさを血管造影像、超音波像、CT像および単純X線写真等にて評価できた20例について、腫瘍径の変化を測定してみると、縮小したもの19例(95%)、増大したもの1例であった(図4)。

切除前投与例における肝切除時の肝癌の肉眼的所見は剖面で大部分の腫瘍は壊死に陥っていた。病理組織像では大部分の肝癌組織は融解壊死に陥っていたが、時折、腫瘍辺縁の被膜構造物あるいは結合組織中に膨化空胞化を呈する small cancer nest が散見された。また炎症性細胞浸潤が認められた(図5)。凍結切片のSudan III染色標本では新生血管内に存在するリビオドールは明瞭に確認できたが、壊死が起こる以前にリビオドールが血管外へ漏出していたかどうかは確認できなかった。

スマンクス／リビオドール投与例のうち、切除不能例における予後を図6に示したが、明らかにその予後は改善されたといえる。図6の対照群としては、32例の切除不能肝癌症例で在来の治療法、すなわち、肝動脈結紮術、肝動脈内挿管による5-FU、MMC等の持続的投与、あるいはone shot動注法等の治療法をうけたもので、1例の10年目生存中の症例を除いたその平均生存期間は $2.3 \pm 1.6$ ヶ月であった。

〔副作用〕 副作用は発熱が48%の症例でみられ、多くは $38^{\circ}\text{C} \sim 39^{\circ}\text{C}$ で、2~3日で解熱した。疼痛は16%の症例でみられ、心窓部から右季肋部にかけての痛みで、これら症例の大部分は投与直後から起り、20分程度で軽減、消失した。肝機能検査ではGOT、GPTの上昇が約30%の症例でみられたが、その上昇の程度は軽く、また一過性のものであった。骨髓抑制の所見はみられず、かえって白血球增多を示す症例が65%もみられた(表3)。スマンクス／リビオドール投与後の直死例

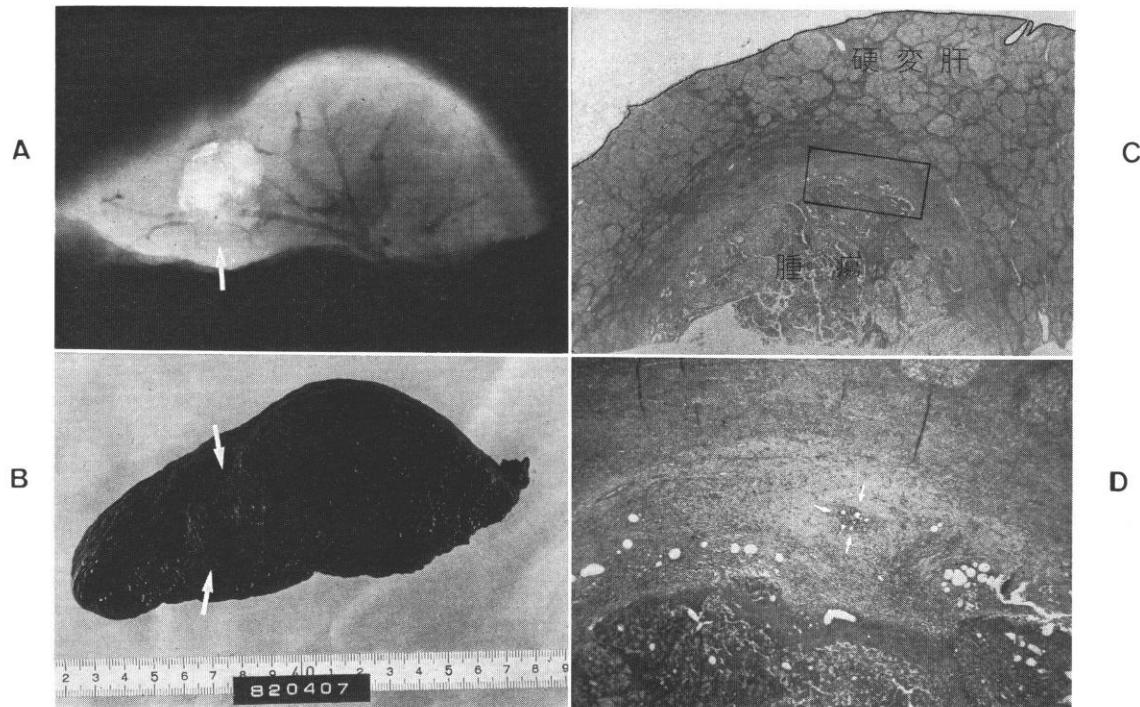


図 5 肝切除例 (M. K. 54才, 男)

- A. 切除標本の Softex 写真. 腫瘍部のみにリビオドールの滯留が認められる (矢印)
- B. 切除標本剖面の肉眼所見. Aに対応. 矢印にて腫瘍部を示している
- C. ルーペ像. 腫瘍部分は壊死に陥っている. 非癌部には肝硬変がみられる
- D. Cの枠内を拡大した組織像. 肝癌部は融解壊死に陥り, その外側辺縁には fibrous tissue の増生がみられ, その中にエオジン好性の small cancer cell nest がみられる (白矢印部). リンパ球を主体とする炎症性の細胞浸潤が辺縁部に認められる

表 3 スマンクス／リビオドール投与後の副作用：症例数/検索症例総数 (%)

1. 発熱	39/73 (53.4)	38°C ~ 39°C, 一過性
2. 疼痛	15/73 (20.5)	20分以内, 一過性
3. 肝機能		
GOT 値	上昇 20/63 (31.7)	不变 31/63 (49.2) 下降 12/63 (19.0)
GPT 値	上昇 17/63 (27.0)	不变 38/63 (60.3) 下降 8/63 (12.7)
総ビリルビン値	上昇 13/59 (22.0)	不变 42/59 (71.2) 下降 4/59 (6.8)
総蛋白	上昇 13/59 (22.0)	不变 29/59 (49.2) 下降 17/59 (28.8)
4. 白血球数	増加 32/49 (65.3)	不变 11/49 (22.4) 減少 6/49 (12.2)

はなく、また、重篤な合併症もなかった。

#### 考 按

肝癌の多くは肝硬変を合併し、しかも広汎な肝癌のひろがりのため、切除不能となる症例が多く、切除不能肝癌に対する治療法の改善が望まれている。全身的<sup>14)</sup>、または経動脈的化学療法、放射線療法<sup>15)</sup>等が行われているがその効果は未だ十分と

はいえない。また、gelfoam 等を用いた embolization も肝硬変を伴った進行癌に対しては直死例も多く、その適応にも制限がある。われわれは、このような切除不能肝癌の治療を主目的として、スマンクス／リビオドールの投与を行った。スマンクス／リビオドールは非結紮肝動脈内投与によっても腫瘍部のみに長期停滞した。

このスマンクス／リビオドールの腫瘍親和性の

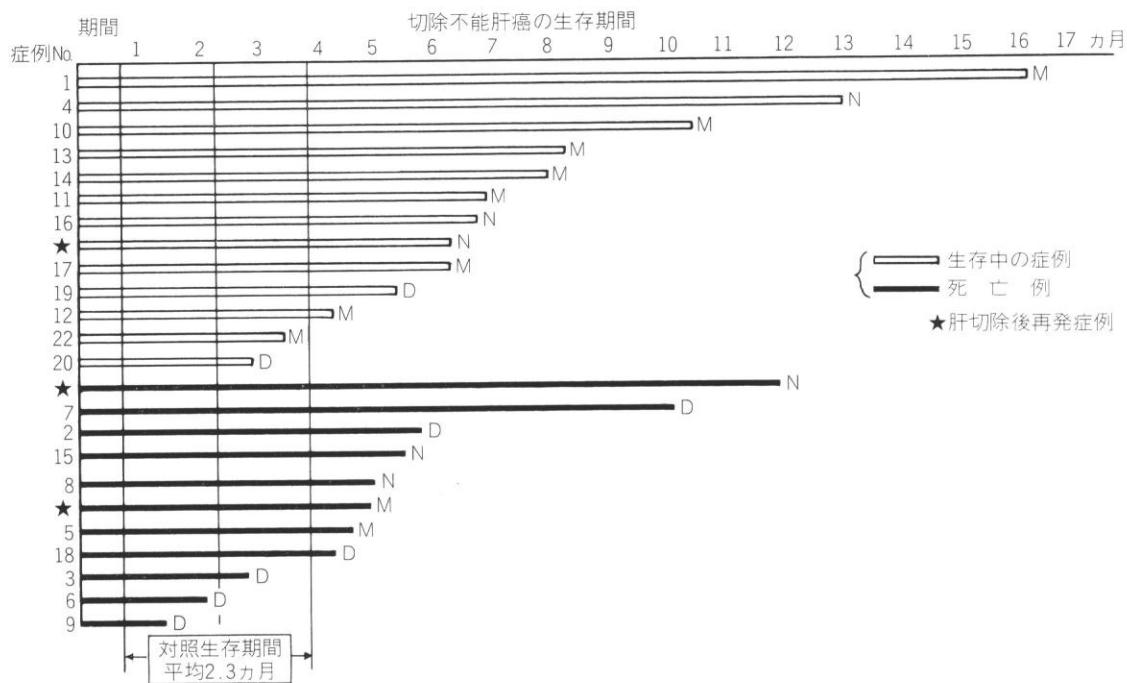


図 6 切除不能肝癌に対するスマンクス／リピオドール投与患者24例の予後。白は生存例、黒は死亡例。M, N, D は肝癌の type ; massive, nodular および diffuse type を示す。症例番号は表1参照。症例21は心不全にて死亡。★印は表1の第2群の切除後再発例で再切除不能例である

メカニズムについては、現在研究中であり、詳しくは不明であるが、少なくとも腫瘍部の新生血管の特性（例えば、血流動態あるいは血管透過性の亢進など）、および血管から漏出した高分子スマンクスおよび油の回収システム（細網内皮系等の欠如）および高分子量に起因する低拡散性と低い血行性の回収率などが考えられる。われわれは、この点に関し、前述したごとく、スマンクス<sup>11)</sup>あるいはネオカルチノスタチン<sup>12)</sup>を用いたデータから、これら高分子制癌剤は主としてリンパ系より回収されることを報告しており、今回のデータはスマンクスのリンパ系中の回収がリンパ系の未発達な腫瘍においては少なく、よく蓄積することを示唆している。

一方、スマンクスの生物活性については肝癌部につよく、さらに、リピオドールの集積が認められない腫瘍周辺肝組織でも長期にわたり、生物活性が認められた点からみて、スマンクスは腫瘍局所では、油により被覆され、長く活性を有するも

の、徐々に腫瘍外の周囲肝組織にも拡散しているものと考えられた。一方、スマンクス／リピオドールを取り込んだ組織はほとんど壊死になっており、それに伴って、スマンクスが分解・不活性化するようである。

投与量に関しては現在は3～6mgを1回量としているが、これはネオカルチノスタチンの力価に換算すると1500～3000単位に相当する。また、リピオドールの1回投与量は通常3～6mlを用いているが、今回の経験例で最大量は左右肝動脈内にそれぞれ6mlずつ、計12mlの注入を行った例があるが、この際にも胸部X線写真からはリピオドールの肺野での存在は認めなかった。X線によって臨床的にはとらえ得ないといっても、リピオドールの大量投与を行えば、肺動脈塞栓が当然起こり得るので、少量頻回投与が現時点では望ましいと考えている。Thompson ら<sup>16)</sup>による犬での毒性実験によると、静注法によるリピオドールの平均致死量 LD<sub>50</sub>は1.58ml/体重kgであったと

報告している。

投与間隔は症例により異なるが、また AFP 値の推移等も参考にしなければならないが、少なくとも 3~5 週間隔で、一治療コースとして、3 回程度の投与回数が必要ではないかと考えている。

スマンクスは高分子化合物であるため、このような間隔では 2 回目以降はアナフィラキシーが起り得る可能性を念頭におかねばならないが、2 回以上投与した 25 症例における 41 回の投与経験では、まだスマンクスによると考えられるショック症状は 1 例も経験していない。

### 結 語

リピオドールは選択的に腫瘍内新生血管内に停滞するため、それ自身で embolization の効果を有していると考えられるが、これまでの経験ではリピオドールのみでは治療上の有効性を経験していない。

スマンクス／リピオドールの動注療法の特長は①非癌部に比し、癌部に選択的にスマンクス／リピオドールが長くとどまるので必ずしも超選択的 catheterization を要せず、肝内広汎癌にも適応できた。②従来の姑息的療法に比し、重篤な副作用が少なく、腫瘍縮小、 AFP 値の低下等が著明で、また、病理所見においてもその抗腫瘍効果は著明であった。③末梢での embolization のため側副血行路形成が無く、反復投与が容易であった。④肝切除前処置として行うと、娘結節が明らかとなり、癌遺残の危険性を予防し、腫瘍細胞の viability の低下と合いまって、切除後癌再発予防が期待できる。⑤リピオドールを用いることによって CT、超音波検査、単純 X 線の何れにおいても腫瘍部の確実な把握が可能で、診断上も極めて有用であった。

以上の利点を有する本療法は、将来切除不能肝癌はもちろん、転移性肝癌、その他の固形腫瘍に対する新しい治療法となり得ると考えられる。

### 参考文献

- 1) 水本龍二、野口 孝、中川 索：肝機能予備力と手術危険度の判定。特に肝切除後残存肝機能予備力の術前評価法。外科治療 **39**(1), 71~78, 1978.
- 2) 日本肝癌研究会：第 5 回全国原発性肝癌に関する追

跡調査報告、1981.

- 3) Nakakuma K., Tashiro S., Hiraoka T., Konno T. and Yokoyama I.: A non-resectable hepatoma after hepatic artery ligation combined with infusion chemotherapy—An eight-year survival—. *Jpn. J. Surg.* **11**(2), 80~83, 1981.
- 4) 三浦 健、和田達雄、灰田公彦、灰田茂生：肝癌に対する肝動脈内注入化学療法の治療現況。手術 **33**(10), 1131~1146, 1979.
- 5) Goldstein H. M., Wallace S., Anderson J. H., Bree R. L. and Gianturco C.: Transcatheter occlusion of abdominal tumor. *Radiology* **120**, 539~545, 1976.
- 6) 山田龍作、中塚春樹、中村健治、佐藤守男、玉岡紅一、作本和正、水口和夫、山口真司、玉木正男、門奈文之、山本祐夫：肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization therapy—15 例の経験—。肝臓 **20**, 595~603, 1979.
- 7) Chuang V. P. and Wallace S.: Hepatic artery embolization in treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* **140**, 51~58, 1981.
- 8) 中熊健一朗、田代征記、上村邦紀、今野俊光、田中道宣、横山育三：進行肝癌に対する肝動脈結紮術効果増強の試み—とくに結紮肝動脈内油性制癌剤注入について—。日独医報 **24**(4), 675~682, 1979.
- 9) Maeda H., Takeshita J. and Kanamaru R.: A lipophilic derivative of neocarzinostatin. A polymer conjugation of an antitumor protein antibiotic. *Int. J. Peptide Protein Res.* **14**, 81~87, 1979.
- 10) Maeda H., Takeshita J., Kanamaru R., Sato H., Khatoh J. and Sato H.: Antimetastatic and antitumor activity of a derivative of neocarzinostatin: An organic solvent and water-soluble polymer-conjugated protein. *Gann*, **70**, 601~606, 1979.
- 11) Takeshita J., Maeda H. and Kanamaru R.: In vitro mode of action, pharmacokinetics, and organ specificity of poly (maleic acid-styrene)-conjugated Neocarzinostatin, Smancs. *Gann*, **73**, 278~284, 1982.
- 12) Idezuki Y., Sugiura M., Hatano S., Kimoto S.: Hepatography for detection of small tumor mass in liver: Experiences with oily contrast medium. *Surgery* **60**(3), 566~572, 1966.
- 13) Maeda H., Takeshita J. and Yamashita A.: Lymphotropic accumulation of an antitumor antibiotic protein, Neocarzinostatin. *Europ. J. Cancer* **16**, 723~731, 1980.
- 14) 古江 尚、込田暉夫、荻野鉄人、服部隆延、古川一介、鑑江隆夫、横山 正、中尾 功：原発性肝癌の化学療法。癌と化学療法 **4**(1), 55~59, 1977.
- 15) Grady E. D.: Internal radiation therapy of hepatic cancer: *Dis. Col. & Rect.* **22**(6), 371~375, 1979.

- 16) Thompson L. K., III and Anlyan W. G. : Toxicologic study of iodinated oil following intra-lymphatic and intravenous administration into dogs. *Surg. Gynec. & Obst.* **121**, 107-111, 1965.

### Summary

USE OF A LIPID LYMPHOGRAPHIC AGENT, LIPODOL, AS A CARRIER OF HIGH MOLECULAR WEIGHT ANTITUMOR AGENT, SMANCS, FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Toshimitsu Konno\*<sup>1</sup>, Hiroshi Maeda\*<sup>2</sup>, Ikuo Yokoyma\*<sup>1,\*3</sup>, Ken Iwai\*<sup>1</sup>, Kenji Ogata\*<sup>1</sup>, Seiki Tashiro\*<sup>1</sup>, Kuninori Uemura\*<sup>1</sup>, Mizuho Mochinaga\*<sup>1</sup>, Eiji Watanabe\*<sup>1</sup>, Kenichiro Nakakuma\*<sup>1</sup>, Tetuo Morinaga\*<sup>2</sup> and Yoshimasa Miyauchi\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>First Dept. of Surgery and \*<sup>2</sup>Dept. of Microbiology Kumamoto University Medical School, Kumamoto, \*<sup>3</sup>Present Address : Kanebo Hospital, Kobe

Two advantages of the present therapeutic approach were described. Firstly, a selective deposition of lipiodol in tumor tissue was verified, thus more precise and accurate diagnosis by X-ray was possible either by

CT or plain X-ray film. Secondly, pronounced accumulation of smancs in tumor tissue was observed, which established highly effective chemotherapy of unresectable hepatoma of 22 cases and 12 other cases based on (a) decrease in  $\alpha$ -fetoprotein (86 %), (b) tumor size (95 %) and histology.

Drug was given via the hepatic artery mostly 3-4 mg in 3-4 ml of lipiodol once every 3 to 4 weeks. Most patients have experienced a total dose of 6-8 mg in two cycles, but drug activity lasted more than to 3 weeks.

Neither hematosuppression nor anaphylaxis was observed. Major side effect was transient fever (38-39°C) in about 50 % of the cases which lasted no more than one week. Other minor side effect was abdominal pain during or after arterial infusion which lasted for about 20 min. Liver function was affected very slightly if any. Mild leukocytosis was observed in 65 % of the patients.

**Key words :** Smancs, Arterial infusion, Hepatoma, Chemotherapy, Lipid lymphographic agent, Selective drug delivery

(受付 : 1982. 7. 19.)