2. 古くて新しい，高濃度抗がん剤を局所に届け，回収する骨盤内がん治療
── NIPPの開発と保険適用への道

小野澤志郎 杏林大学放射線医学講座

骨盤内には膀胱，直腸，子宮など，排泄，生殖，性機能を含む，生活の質に深くかかわる臓器が集中している。骨盤内がんの治療では，腫瘍を制御することに加え，可能なかぎり臓器とその機能を保つことが重要な課題となる。一方，局所進行例や再発例では，手術，放射線治療，全身薬物療法を組み合わせても，治療が難しい場合がある。抗がん剤を腫瘍局所へ高濃度に届けようとすれば，全身への薬剤曝露と有害事象が制約となる。

この課題に対し，われわれは，閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法（negative-balance isolated pelvic perfusion：NIPP）を開発してきた。NIPPは，骨盤循環を一時的に隔離し，抗がん剤を骨盤内へ灌流した後に回収する局所療法である。そのねらいは，骨盤内の薬物曝露を高めながら，全身への漏出を抑えることにある。本稿では，NIPPの着想と原理，これまでの公開エビデンス，専用医療機器の開発，保険適用に向けた課題，そして，社会とともに治療を育てる取り組みについて概説する。

NIPP開発の背景

がん薬物療法では，薬剤が腫瘍へ到達する濃度と時間が治療効果に関係する。しかし，全身投与では，腎，骨髄，神経，消化管など正常臓器への曝露も避けられず，投与可能量に上限が生じる。動注化学療法は，標的領域へ薬剤を直接投与できるが，流入した薬剤は静脈を介して全身循環へ移行するため，局所濃度の上昇と全身毒性の軽減を完全に両立できるとは限らない。

そこで考案されたのが，骨盤を一時的な閉鎖循環領域とし，その中で薬剤を灌流する方法である。従来のisolated pelvic perfusion（IPP）は，大動脈，下大静脈をバルーンカテーテルで閉塞し，動脈側に注入する血液量と，静脈側から回収する血液量を等量にする方法であった。しかしながら，この方法では骨盤内から全身循環へ比較的容易に薬剤が漏出するという問題があった。すなわち，大動脈以外の側副血行路を介して骨盤内に流れ込む血流は，最終的に骨盤内の静脈圧を上昇させ，骨盤内の静脈圧が全身循環側より高くなれば，静脈側の側副血行路を通じて薬剤が流出しうるからである。また，治療終了後に骨盤内に残った薬剤をどのように処理するかも課題であった。

NIPPは，この2つの問題に対応するため，流出量を流入量より多く設定するnegative balanceと，治療後の薬剤回収・除去を組み合わせた。骨盤内へ薬剤を「届ける」だけではなく，隔離領域に「とどめ」，治療後に「回収する」。この3段階がNIPPの基本思想である。NIPPは，単なる薬剤投与法ではなく，バルーンカテーテル，体外循環回路，送脱血ポンプ，流量・圧管理，薬剤回収を統合した治療システムとしてとらえる必要がある。

NIPPの原理と手技

NIPPでは，大動脈分岐部と下大静脈合流部にバルーンカテーテルを留置し，骨盤へ流入・流出する大血管を一時的に遮断する。両側大腿部にはタニケットを用いて血流の遮断を行う。両側の大腿動静脈に挿入したアクセスカニューレを体外循環回路に接続した後，全身循環から独立させた骨盤循環内に抗がん剤を灌流する。静脈からの流出流量を，動脈からの流入流量よりわずかに大きく設定することで，骨盤内を相対的な低圧状態に保ち，骨盤内から全身循環へ向かう薬剤漏出を抑制する。治療後には，隔離循環内に残存する薬剤を回収・除去してから，通常の血流を再開する（**図1**）。

ブタを用いた前臨床研究では，流出量を流入量と同量にした場合と比べ，流出量を5%または10%多くすると，骨盤内のプラチナ濃度を維持したまま，全身静脈血中のプラチナ濃度が低下した[1]。別のブタモデルでは，NIPPによる骨盤内のプラチナ最高血中濃度と濃度時間曲線下面積が全身投与群より高く，

〈0913-8919/26/￥300/論文/JCOPY〉