



Title	肝内門脈枝塞栓術-塞栓物質に関する実験的研究-
Author(s)	松岡, 利幸
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(5), p. 593-606
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15409
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

肝内門脈枝塞栓術

—塞栓物質に関する実験的研究—

大阪市立大学医学部放射線医学教室（主任：小野山靖人教授）

松 岡 利 幸

（昭和63年12月5日受付特別掲載）

（平成元年3月10日最終原稿受付）

Experimental Studies of Intrahepatic Portal Vein Embolization and Embolic Materials

Toshiyuki Matsuoka

Department of Radiology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. Yasuto Onoyama)

Research Code No. : 514.4

Key Words : *Portal vein embolization,
Hepatocellular carcinoma, Embolic materials*

The author has developed the intrahepatic portal vein embolization for the treatment of liver cancers. The purposes of this new method are 1) extension of indications for surgery by causing compensatory hypertrophy of non-embolized lobe, 2) prevention of dissemination of the tumor cells via the portal vein, 3) causing complete ischemic necrosis of the tumor together with arterial embolization, and 4) blockade of centripetal extension of tumor thrombus. The feasibility and safety of this method were studied experimentally.

Three kinds of materials were prepared for embolization of the portal vein; a Lipiodol-thrombin mixture (Lp-T), a Lipiodol-fibrin adhesive mixture (Lp-F), and a mixture of Lipiodol with isobutyl-2-cyanoacrylate (Lp-IBC). The portal vein was embolized in 31 dogs, 6 with Lp-T, 14 with Lp-F, and 11 with Lp-IBC. Lp-F was used 30 to 90 seconds after preparation, which had been found to be best in an in vitro study. Lp-T and Lp-IBC could be used at any time after preparation. Embolization was done safely and reliably, except in two cases of Lp-F, by use of a balloon catheter for Lp-T or Lp-F and a coaxial catheter for Lp-IBC. Follow-up portography showed recanalization in one week in the dogs embolized with Lp-T. The obstruction was maintained for two to four weeks in the dogs embolized with Lp-F, and for four weeks in all dogs embolized with Lp-IBC. Damage in the liver was slight both macroscopically and histologically. Changes in liver function and elevation of the pressure of the portal vein were transient.

The author concluded that the intrahepatic portal vein embolization was both feasible and safe when the materials tested were used, and could be an effective method for liver cancers. In clinical cases, Lp-T would be suitable for short-term occlusion, Lp-F for a moderate term, and Lp-IBC for long-term. The material should be selected with regard to the purpose.

I. 緒 言

血管カテーテル術の治療的展開は、主として経

皮的穿刺やカテーテル操作の容易な動脈系および

静脈系において近年盛んに行われ、治療学の一分

野としての地位を得つつある^{1)~3)}。一方、カテーテルの血管内への挿入が容易でない門脈系ではその発展が遅れていたが、最近、超音波装置を用いることにより安全かつ確実な経皮経肝的門脈穿刺が可能になってきた。そこで、著者は血管カテーテル術の門脈系への新たな応用として、経皮経肝肝内門脈枝塞栓術(PTPE: percutaneous transhepatic portal vein embolization)を考案し、肝癌の治療を行うことを考えた。

PTPE の治療的意義は、1) 塞栓薬の萎縮と非塞栓薬の代償性肥大による手術適応の拡大、2) 経門脈性腫瘍撒布の防止、3) 動脈塞栓術と併用し、より完全な阻血による抗腫瘍効果の発揮、4) 門脈腫瘍栓の肝門側への進展阻止の 4 点で、担癌門脈技を塞栓することにより肝癌の治療成績向上を目指すものである。今回、著者は塞栓物質としてトロンビン、フィブリノゲン糊、イソブチル-2-シアノアクリレートにそれぞれ油性造影剤リピオドール・ウルトラフルトイドを混合した三種の物質を考案、作製した。次いで、これらの物質が門脈内に注入された際の変化を血管造影上および組織学的に観察し、さらに本法の肝に及ぼす影響について基礎的検討を行い、臨床応用可能との知見を得たので報告する。

II. 研究対象および方法

1. 実験材料

1) 実験動物：雑種成熟犬(以下犬)31匹、体重8.5~21kg。

2) 血管カテーテル：① Double lumen balloon catheter 6Fr., 80cm, MARCOM International 社製(以下バルーンカテーテル)、② Long tapered TORCON BLUE CATHETER 6.5Fr., 80cm, COOK 社製(以下ロングテーパーカテーテル)、③ Infusion catheter 2.5Fr., 100cm, COOK 社製(以下2.5Fr.カテーテル)。

3) 造影剤：76% Sodium & meglumin diatrizoate 水溶液、SCHERING 社製(以下76%ウログラフィン)。

4) 塞栓物質の作製材料：トロンビン ミドリ、ミドリ十字社製(以下トロンビン)、フィブリノゲン ミドリ、ミドリ十字社製(以下フィブリノゲン)

ン), トランジロール, BAYER 社製, 0.5M CaCl₂, ミドリ十字社製, イソブチル-2-シアノアクリレート, ETHICON 社製(以下 IBC), リピオドール・ウルトラフルトイド, 小玉社製(以下リピオドール), 注射用蒸留水, ミドリ十字社製。

5) 麻酔薬: Pentobarbital sodium 注射液、大日本製薬社製(以下ネンプタール)。

6) 抗生物質: トブラマイシン、塩野義製薬社製。

2. 実験方法

1) 塞栓物質の作製

① リピオドール・トロンビン(以下 Lp-T)：トロンビン500単位を注射用蒸留水1mlに溶解し、注射器に適当量を吸引した。次に、同量のリピオドールを他の注射器に吸引後2本の注射器を三方活栓を介して接続し、トロンビン液とリピオドールを交互に注入しあい十分混和して使用した。

② リピオドール・フィブリノゲン糊(以下 Lp-F)：まず、トランジロール5ml(5万単位), 0.5M CaCl₂ 1.5ml, 注射用蒸留水12mlの混合比の溶液にトロンビンを溶解して必要な濃度のトロンビン液を作製した。次に、フィブリノゲン1gを注射用蒸留水12mlに溶解し、6.2~7%のフィブリノゲン液を作製した。注射器に適当量のフィブリノゲン液、その1/2量のリピオドール、同量のトロンビン液を吸引し注射器を激しく振盪すると、液状の混合液が次第に固形化して Lp-F ができる。この Lp-F が注入に適当な固さになったときに使用した。

③ リピオドール・イソブチル-2-シアノアクリレート(以下 Lp-IBC)：リピオドールと IBC をそれぞれ同量ずつ注射器に吸引し、Lp-T と同様に三方活栓を介して混和し使用した。

2) Lp-F の注入条件の検討：Lp-T, Lp-IBC は注射器内では固形化しないが、Lp-F は時間経過とともに固形化してゆくため注入の最適条件の検討を試みた。まず、トロンビン濃度が2単位/ml, 5 単位/ml, 10 単位/ml, 20 単位/ml, 50 単位/ml のトロンビン液2mlを調整し、次いでそれをフィブリノゲン液2ml, リピオドール1mlと混合して5mlの Lp-F を作製した。フィブリノゲン液

とトロンビン液を混合後10秒, 30秒, 60秒, 90秒, 120秒, 240秒で各 Lp-F の性状, バルーンカテーテルの通過の可否について検討した。

3) 門脈カテーテル術：犬31匹に対し, ネンプタール注射液0.25mg/kgの静脈内投与による全身麻酔を行い, 開腹下に上腸間膜靜脈末梢枝をcut down して血管カテーテルを挿入し, 肝内門脈枝内に進めた。使用したカテーテルはバルーンカテーテル, あるいはロングテーパーカテーテルである。

4) 門脈造影法：血管カテーテルを門脈本幹に留置して体重当たり0.5mlの76%ウログラフィンを2秒間に手圧注入し, 正側面各5枚を毎秒1枚, 計4秒間に門脈枝の連続撮影を行った。撮影は31匹全例に, 門脈枝塞栓前および塞栓直後に行った。31匹の内訳はLp-T群が6匹, Lp-F群が14匹, Lp-IBC群が11匹であった。また, 1週後(Lp-T群3匹), 2週後(Lp-T群1匹, Lp-F群4匹, Lp-IBC群3匹), 4週後(Lp-F群4匹, Lp-IBC群3匹)にも再度撮影を行った。

5) 肝内門脈枝への塞栓物質の注入方法：

① Lp-T: X線透視下でバルーンカテーテルを選択的に門脈左枝に進め, まず50%グルコース液4mlを注入した。続いてバルーンを十分膨張させて血流を遮断し, X線透視下で徐々にLp-Tを注入した。Lp-Tが門脈枝内腔に充満すれば注入を中止し, その後1分間バルーンを膨張させたままにした。

② Lp-F: Lp-Tの場合と同様バルーンカテーテルを門脈左枝に進め, バルーンによる血流遮断下にLp-Fを注入し, 門脈枝内腔に充満させた。注入中止後1分間はバルーンを膨張させたままにした。

③ Lp-IBC: ロングテーパーカテーテルとその内腔に2.5Fr.カテーテルを挿入する二重管法を用いた。門脈左枝に進めたロングテーパーカテーテル先端より約1cm先まで2.5Fr.カテーテルを出し, 5%グルコース液で内腔を洗い流した後, X線透視下でLp-IBCが末梢からカテーテル先端部分に逆流してくるまで, 徐々にLp-IBCを注入した。

以上いずれの場合においても, 塞栓物質注入後抗生物質を筋肉内投与した。

6) 肝機能および門脈圧の測定：門脈枝塞栓術施行前後の血清 glutamate oxalacetate transaminase (GOT) 値, cholinesterase (ChE) 値, total bilirubin (T. Bil) 値を, 本法施行後2, 4週目で塞栓状態が保たれ肝機能検査値を頻回に測定できた6匹(LP-F群3匹, LP-IBC群3匹)で測定し, その変動を検討した。また, 門脈本幹内にカテーテルを留置し, 塞栓前, 塞栓直後および再造影時に門脈圧を測定してその変動を6匹(LP-F群3匹, LP-IBC群3匹)で検討した。

7) 組織標本の作製：犬23匹をネンプタール注射液0.25mg/kg静脈内投与による全身麻酔下に開腹し, 下大静脈切断により屠殺した。直ちに肝を摘出し, 10%ホルマリン溶液により固定した。各検体から5~7個の小組織片を採取し, ヘマトキシリン・エオジン染色(以下HE染色)および鍍銀を行い, また一部にPTAH染色, Weigert弾性線維染色を併せて行い, 塞栓物質を中心に塞栓局所の門脈内腔, 門脈壁およびその周囲組織の変化を検討した。その内訳はLp-T群6匹, Lp-F群9匹, Lp-IBC群8匹である。さらに, 塞栓直後, 2週後および4週後の血管造影で閉塞状態を保っていたもののうちそれぞれ3匹, 5匹, 5匹の計13匹では肝実質の変化についても検討した。

III. 研究成績

1. Lp-Fの注入条件の検討 (Table 1)

Lp-Fの固形化の程度を以下の3段階に分類し検討した。すなわち, ほとんど固形化しておらず水様であるものを“liquid”, 粘稠で傾斜面でも流れないものを“soft”, ゼラチン状に固まった状態を“hard”とした。また, カテーテル通過性は注射器をバルーンカテーテルに接続し手圧でLp-Fを注入した場合, 抵抗なく注入可能であれば“easy”, 抵抗があるが注入可能であれば“difficult”, 手圧では注入不能な場合を“impossible”とした。

トロンビン濃度2単位/mlでは, 240秒後にLp-Fは“hard”的状態になったが, カテーテルの通過は可能であった。Lp-Fが“hard”的状態になりかつカテーテル通過が可能であったのは, トロン

Table 1 Changes in Lp-F with various thrombin concentrations

Condition of Lp-F	Seconds after preparation		10		30		60		90		120		240	
	Concentration (U/ml)	In jection	State	In jection	State	In jection	State	In jection	State	In jection	State	In jection	State	In jection
2	easy	liquid	easy	liquid	easy	soft	easy	soft	easy	soft	difficult	—	difficult	hard
5	easy	soft	easy	soft	difficult	hard	difficult	hard	impossible	—	—	—	—	—
10	easy	soft	difficult	hard	impossible	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20	difficult	hard	impossible	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	impossible	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

ピン 5 単位/ml では60秒と90秒、10単位/ml では30秒、20単位/ml では10秒であり、50単位/ml では10秒後に既に“impossible”であった。

なお、“hard”の状態の Lp-F の性状は肉眼的にはいずれのトロンビン濃度においても同様であった。以下の実験ではトロンビン濃度を 5 単位/ml とし、混合後30秒から60秒の間で注入し、遅くとも90秒以内に注入を終えることにした。

2. 塞栓手技および塞栓成功率の検討 (Table 2)

塞栓術を施行した31匹において、塞栓物質ごとに塞栓術前後の血管造影像を比較検討するとともに、塞栓の進行状況を観察した。

Lp-T を用いた 6 匹は全例で塞栓直後の造影で末梢側が全く造影されず、塞栓目的の門脈枝の完全閉塞に成功した(Fig. 1a, b)。Lp-F では14匹中12匹で成功したが(Fig. 2a), 2 匹は塞栓直後の造影で末梢枝の一部が造影され、塞栓目的の門脈枝の不完全閉塞に終わった。不成功例は Lp-F の注入量が不十分であった1匹、およびバルーンの膨脹が不十分で注入途中にバルーンが肝門側へ戻ったため注入を中止し、結果的に注入量不足になった1匹であった。なお、Lp-F はバルーンにわずかに接着するが、バルーン収縮後注意深くカテーテルを抜去すれば、Lp-F がカテーテルに付着していくことはなかった。また Lp-IBC では11匹全例で塞栓に成功した(Fig. 3a)。しかし、2 匹で Lp-IBC がカテーテルに残留して閉塞をおこし、抜去後カテーテル先端部に Lp-IBC が付着しているのが観

Table 2 Rates of successful portal vein occlusion immediately after embolization evaluated by angiography

Embolic material	Lp-T	Lp-F	Lp-IBC
Success rate	6/6(100%)	12/14(86%)	11/11(100%)

察された。

各塞栓物質の塞栓状況を透視下において観察した。いずれの物質でも末梢側から門脈枝内腔に充満して閉塞が生じ、塞栓物質の注入量に応じて門脈枝に一致した樹枝状の拡がりを示した。

3. 血管造影による閉塞持続期間の検討 (Table 3)

塞栓術施行後 1 週、2 週、4 週目で再度門脈造影を行い、各塞栓物質ごとに塞栓門脈枝の造影の有無を検討し、閉塞持続期間から以下の 3 段階に分類した。すなわち、塞栓された門脈枝が塞栓直後と同様に全く造影されないものを complete occlusion、ほとんどの門脈枝が閉塞しており、一部の末梢門脈枝のみ造影されるものを incomplete occlusion、ほとんどの門脈枝が造影されるものを recanalization とした。検討対象は塞栓直後に塞栓門脈枝が全く造影されなかった例のみとし、直後に末梢門脈枝が造影された例は除外した。

Lp-T 群は 4 匹で、そのうち 1 週群は 3 匹、2 週群は 1 匹であった。いずれの群も単純 X 線写真上で Lp-T 量が減少し、造影像で recanalization で

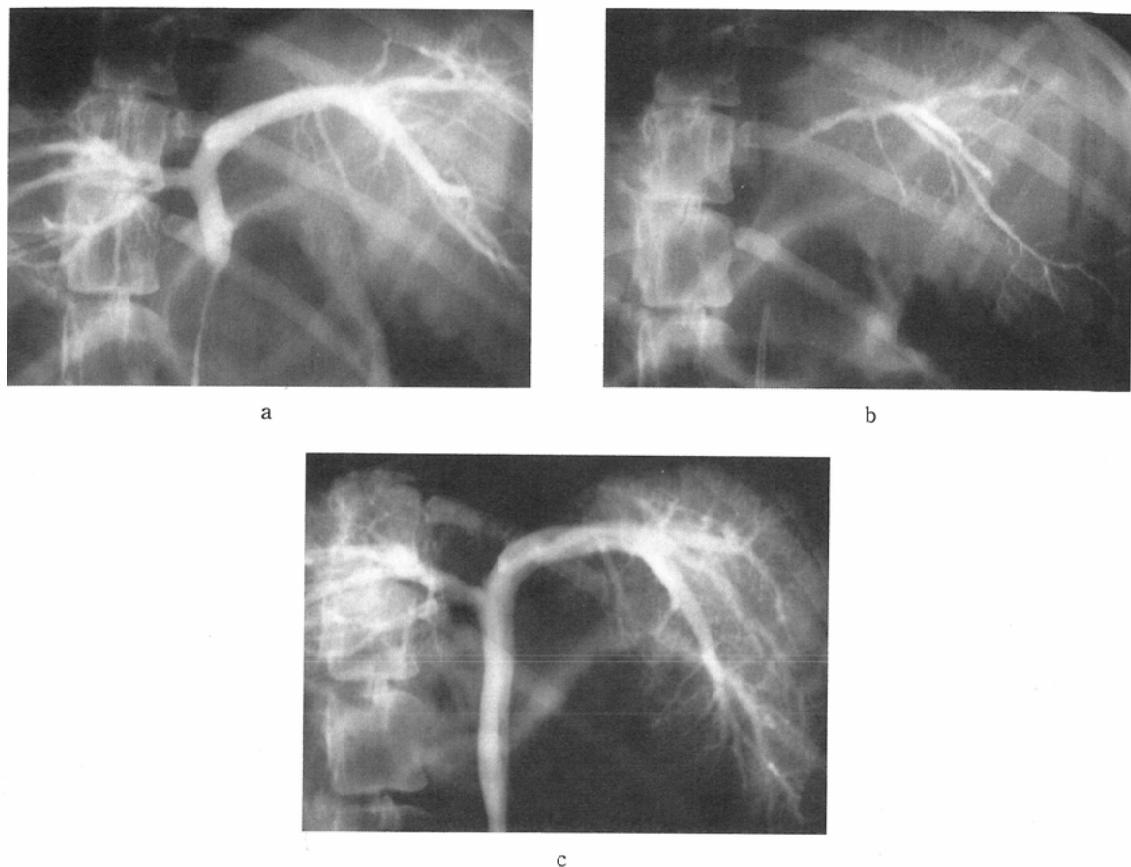


Fig. 1 Embolization with Lp-T (case 4)

(a) Portograph before embolization. (b) Plain film obtained immediately after embolization. The left branch was embolized and Lp-T has spread out into a tree-shape. (c) Portograph one week after embolization. The mass of Lp-T has become smaller and revisualization of branches of the portal vein is seen.

Table 3 Evaluation of duration of occlusion of the portal vein by angiography

Periods after embolization		1 week			2 week			4 week		
		Embolic material	Complete occlusion	Incomplete occlusion	Recanalization	Complete occlusion	Incomplete occlusion	Recanalization	Complete occlusion	Incomplete occlusion
Lp-T	—	0	0	3	0	0	1	—	—	—
Lp-F	—	—	—	—	3	1	0	1	1	2
Lp-IBC	—	—	—	—	3	0	0	3	0	0

あった (Fig. 1c).

Lp-F 群は 8 匹で、2 週群 4 匹、4 週群 4 匹であつた。2 週群では単純 X 線写真上全例で Lp-F

の残存量が多く、造影像で 3 匹は complete occlusion (Fig. 2b)，1 匹が incomplete occlusion を示した。しかし、4 週群では全例 Lp-F の減少が著

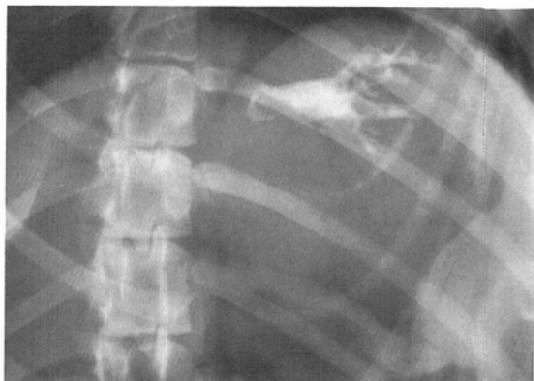


a

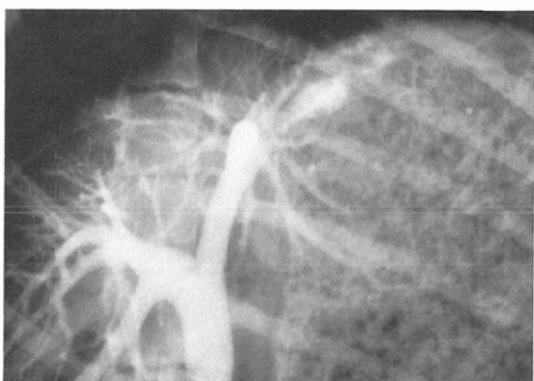


b

Fig. 2 Embolization with Lp-F (case 9)
 (a) Plain film obtained immediately after embolization. The left branch was embolized and Lp-F has spread out into a tree-shape. (b) Portograph two weeks after embolization. Occlusion is still persistent, although the mass of Lp-F has become slightly smaller.



a



b

Fig. 3 Embolization with Lp-IBC (case 23)
 (a) Plain film obtained immediately after embolization. The left branch was embolized. (b) Portograph four weeks after embolization. The mass of Lp-IBC is unchanged and occlusion is still persistent.

明で、血管造影上 1 匝が complete occlusion、他の 1 匝が incomplete occlusion であったのに対し、残り 2 匝は recanalization であった。

Lp-IBC 群は 6 匝で、2 週群 3 匝、4 週群 3 匝であった。全例で単純 X 線写真上 Lp-IBC 量の減少ではなく塞栓直後と同様の拡がりを示しており、造影像像でもすべてが complete occlusion を示した (Fig. 3b)。

4. 肝の肉眼的検討

犬 23 匝を塞栓直後、1 週、2 週、4 週後に屠殺し、塞栓を行った肝門部門脈内での各塞栓物質の

性状を肉眼的に観察した。

Lp-T 群では直後群で赤色血栓が門脈内腔に充満していたが、門脈壁との剥離は容易であった。1 週群および 2 週群では内腔に血栓残存量は少なく、内腔の閉塞例はみられなかった。

Lp-F 群では、ほとんど赤色調をまじえることのないゼラチン様物質が門脈内腔にみられ、直後群および 2 週群、4 週群で閉塞状態を保っていた例においては塞栓物質が門脈内腔に充満していた。しかし、門脈壁とは付着していないか、付着している場合でもその程度および範囲は軽度で、用手的剥離が容易であった。開通例では、塞栓物質が

内腔に充満している例はみられなかった。

Lp-IBC 群では、部分的に赤色調を混じた硬いスponジ様物質が門脈内腔にみられた。直後群、2週後および4週群の全例で塞栓物質が内腔に充満しており、門脈壁との付着が強く用手的剥離は困難であった。

次に、屠殺直前の血管造影で塞栓状態が保たれていた13匹について肝の変化を観察した(Table 4)。13匹中、直後群の3匹には肉眼的に異常所見は認められなかつたが、2週群の5匹と4週群の5匹には塞栓葉の萎縮と非塞栓葉の肥大が認められた(Fig. 4)。2週群に比し4週群では萎縮、肥大ともその程度が強い傾向にあった。また、2週群の3匹、4週群の4匹に塞栓葉のうっ血が認められた。しかし、13匹全例で肉眼的には梗塞像は

認められなかつた。

5. 肝の組織学的検討

1) 塞栓局所の変化 (Table 5)

犬23匹について、塞栓局所の門脈内腔、門脈壁およびその周囲組織の変化を組織学的に検討した。門脈内腔の閉塞は注入物質そのもの、注入物質に接して形成された血栓およびそれらが器質化された肉芽組織によるものであった。内腔の完全閉塞を+、不完全閉塞を+、内腔にそれらの物質が少量残存しているものを±とし、門脈内腔に残存が認められないものを-とした。また、門脈壁との付着は残存している物質が門脈壁とほぼ全周で接している場合を+、一部分で接している場合を±、接している部分がない場合を-とした。

① Lp-T 注入群

門脈内腔にはリピオドール滴を含む赤色血栓の形成がみられ、直後群の2匹ではともに内腔に充満していた。しかし、1週群3匹および2週群1匹では一部残存するか消失しており、門脈壁とも遊離している場合が多かった。1週群および2週群には、残存する血栓に大食細胞の動員を伴う肉芽組織による器質化が認められたが、その範囲はごく限られ、ほとんどは器質化されないままの状態であった。門脈壁およびその周囲組織には、明らかな変化は認められなかつた。

② Lp-F 注入群

門脈内腔にHE染色で比較的均質な淡紅色に染色される線維素塊が認められ、線維素塊内部にはリピオドール滴が散在し、赤血球が混在している例もみられた。直後群1匹では門脈内腔は線維素塊によりほぼ閉塞され(Fig. 5a)，また血管造影で閉塞状態が保たれていた2週群の4匹中3匹、および4週群の2匹でも器質化を伴う線維素塊が内腔にほぼ充満していた(Fig. 5b)。しかし、血管造影で開通のみられた4週群の2匹では、器質化を伴う線維素塊は少量が残存するかあるいは全く認められず、内腔の充満程度は不十分であった(Fig. 5c)。残存する線維素塊は辺縁部で大食細胞の浸潤、類上皮細胞と紡錘形細胞の増生、膠原線維の増殖を伴う器質化がみられた。2週群の1匹と4週群の1匹では注入物質が完全に器質化さ

Table 4 Macroscopic findings of the liver

Periods after embolization	Immediate	2 weeks	4 weeks
No. of dogs	3	5	5
Atrophy of embolized lobe	0	5	5
Congestion of embolized lobe	0	3	4
Infarction of embolized lobe	0	0	0
Hypertrophy of non-embolized lobe	0	5	5

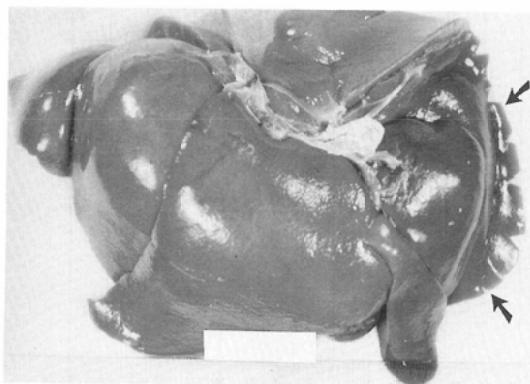


Fig. 4 Macroscopic view of liver of dog (four weeks after embolization, case 23). The embolized lobes (left side) are atrophic and dark red in color (indicated with arrows). The non-embolized lobes are hypertrophic.

Table 5 Histological changes of embolic materials and surrounding tissues

Embo-lic material	Periods after embolization	Case number	Changes of embolic materials						Changes of portal veins and surrounding tissues					
			Persistence of embolus	Infiltration of neutrophils	Mobilization of macro-phages	Proliferation of epithelioid cells	Fibrosis	Granulo-matous changes	Obstruction of portal vein	Adhesion to venous walls	Infiltration of neutrophils	Mobilization of macro-phages	Infiltration of lymphocytes	Giant cellular reactions
Immediate		1	+	-	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-
Lp-T	1 week	2	+	-	-	-	-	-	++	+	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4	+	-	+	-	-	-	±	-	-	-	-	-
	2 weeks	5	+	-	+	-	-	-	+	±	-	-	-	-
		6	+	-	+	-	-	-	±	-	-	-	-	-
		7	+	-	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-
		8	+	+	++	+	+	+	±	±	+	+	+	-
	2 weeks	9	-	-	-	+	+	-	++	+	-	+	+	-
		10	+	-	+	-	++	-	+	+	-	+	+	-
Lp-F		11	-	-	++	+	+	++	-	+	+	+	+	-
		12	+	-	+	-	-	-	±	±	-	-	-	-
		13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4 weeks	14	-	-	++	+	+	++	-	+	±	-	+	-
		15	+	-	+	-	+	++	-	+	±	-	-	-
		16	+	-	-	-	-	-	++	+	-	-	-	-
		17	+	+	+	+	+	-	++	+	+	+	+	-
	2 weeks	18	+	-	+	+	+	+	++	+	-	-	-	-
		19	+	+	++	+	++	-	++	+	+	+	+	-
Lp-HC		20	+	-	+	-	+	+	++	+	-	-	-	-
		21	+	-	+	+	+	+	++	+	-	-	-	-
	4 weeks	22	+	-	-	-	+	+	++	+	-	-	-	-
		23	+	-	+	+	+	+	++	+	-	+	+	-

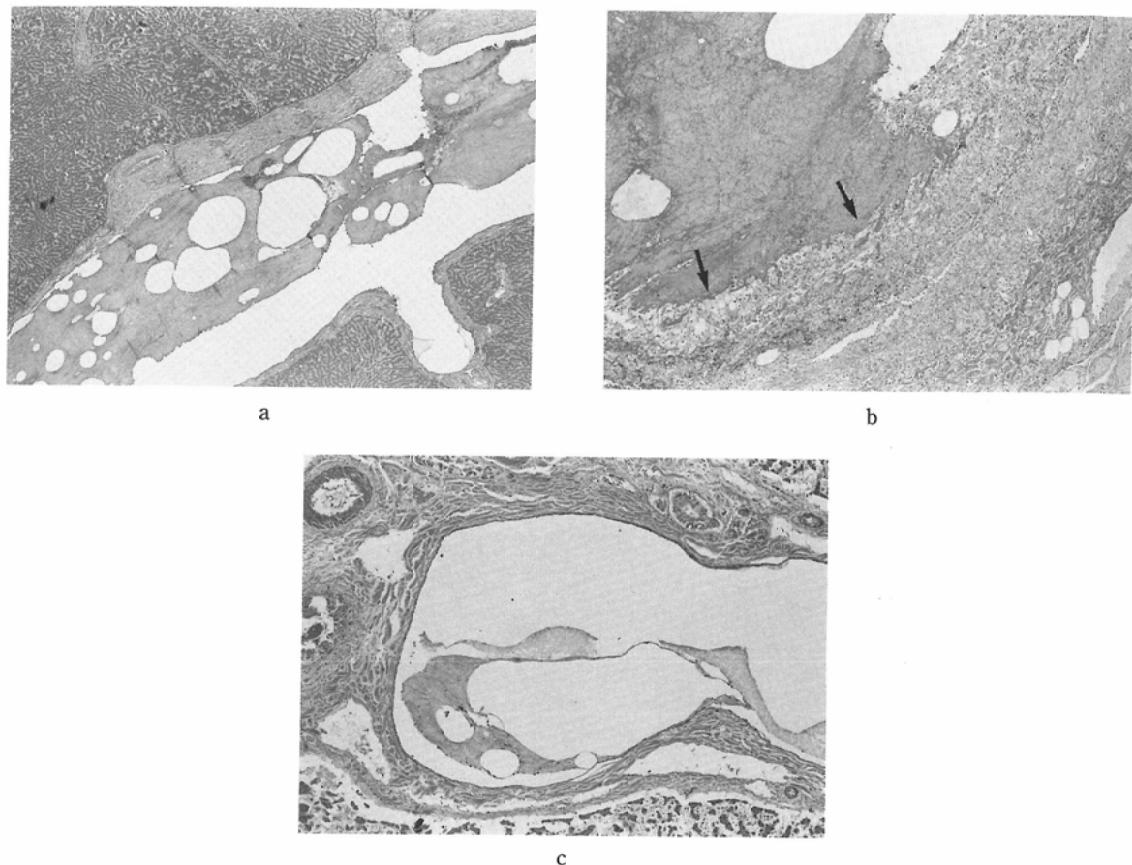


Fig. 5 Histological view of embolized areas with Lp-F

(a) Immediately after embolization (case 7). Fibin mingled with small spheres of Lipiodol is seen in the portal vein. (H & E, $\times 80$). (b) Two weeks after embolization (case 11). The peripheral part of thrombosed material including spheres of Lipiodol has become organized (arrows). (H & E, $\times 200$). (c) Four weeks after embolization (case 12). Only a small amount of Lp-F remains in the portal vein. Hepatic cells are atrophic. (H & E, $\times 200$)

れ、肉芽組織に置き代わっていた。また、2週群の2匹に肉芽腫性変化を認めた。門脈壁およびその周囲組織には2週群および4週群に大食細胞とリンパ球の浸潤をみる例があったが、壁構造の破壊は認められなかった。しかし、注入物質の器質化、門脈壁およびその周囲組織の変化とも各個体間の差が大きく、2週群と4週群に明らかな差はみられなかった。

③ Lp-IBC 注入群

門脈内腔にHE染色で染色されない網目状の構造物が充満しており、辺縁および内部に赤色血

栓の形成が認められた(Fig. 6a)。この血栓を混じえた構造物は直後群、2週群および4週群の全例で門脈壁とほぼ全周で付着しており、Lp-F注入群と比較して充満度が高かった。2週群(Fig. 6b)および4週群(Fig. 6c)には辺縁から血栓の器質化がみられたが、網目状構造物は器質化を受けていなかった。器質化局所では2週群に好中球、大食細胞の浸潤が目立ったが、4週群には細胞浸潤は目立たず、むしろ膠原線維の増殖が主であった。

門脈壁およびその周囲組織には2週群に大食細胞やリンパ球の浸潤がみられ、好中球の浸潤も認

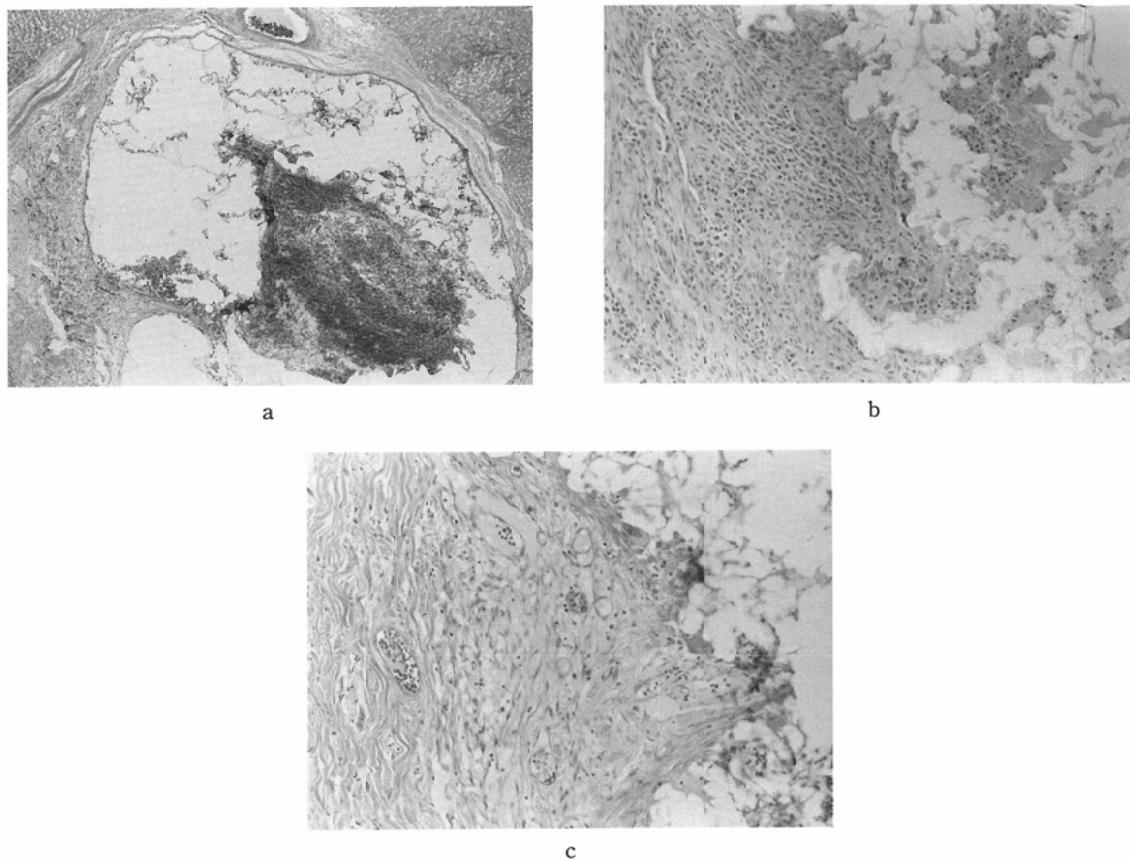


Fig. 6 Histological view of embolized areas with Lp-IBC

(a) Immediately after embolization (case 16). A poorly stained mesh-like structure accompanied with thrombosed material is seen in the portal vein. (H & E, $\times 80$).
 (b) Two weeks after embolization (case 17). The thrombus is organized. Cell infiltrations in walls of the portal vein branches and surrounding tissue are notable. (H & E, $\times 400$).
 (c) Four weeks after embolization (case 23). The mesh-like structure is still persistent. Collagen fibers are increased in number in organizing tissue as well as in surrounding tissue. (H & E, $\times 400$)

められたが、4週群には細胞浸潤はほとんど認められなかった。壁構造の破壊はいずれの例でも認められなかつた。

2) 肝小葉の変化 (Table 6)
 屠殺直前の血管造影で塞栓門脈枝が閉塞状態にあった13匹について、塞栓領域の肝小葉の変化を

Table 6 Histological findings of the embolized lobe

Periods after embolization	No. of dogs	Hepatic cells					Congestion of sinuses	Edema of Disse's space
		Atrophy	Fatty degeneration	Dissociation of cell cords	Coagulation necrosis			
Immediate	3	0	0	0	0	0	0	0
2 weeks	5	3	1	2	1	4	0	
4 weeks	5	3	3	1	0	5	2	

組織学的に検索した。

直後群の3匹には組織学的異常所見は認められなかった。2週群の5匹中3匹、および4週群の5匹中3匹に肝細胞の萎縮が認められ、脂肪変性、細胞索の配列の乱れがみられる例がそれぞれ2週群で1匹と3匹、4週群で3匹と1匹あった。2週群の1匹にのみ部分的な凝固壊死が認められた。また2週群、4週群のほぼ全例に類洞の拡張とうっ血がみられ、4週群の2匹にDisse腔の浮腫が認められた。2週群と4週群との間に組織学的に明らかな差はみられなかった。

6. 塞栓前後の肝機能および門脈圧の変動

門脈枝塞栓術施行前後に頻回に血液生化学的検査を行い、かつ屠殺直前の血管造影で塞栓門脈枝の閉塞が確認された6匹について、GOT値、ChE値、T.Bil値を測定した。

GOT値(Fig. 7a)は術後2～3日目に軽度上昇するが、1週目には術前値近くまで回復するパ

ターンを全例で示し、その変化は一過性であった。ChE値、T.Bil値の変動は軽微で、本法の明らかな影響は認められなかった(Fig. 7b, c)。門脈圧は塞栓直後に平均6.3cmH₂O上昇し、その後術前値には回復しないものの低下する傾向にあった(Fig. 7d)。

IV. 考 察

肝癌の治療法として門脈血流を遮断することは既に試みられており、実験的にはKrausら⁴⁾やHirono⁵⁾が門脈枝結紮術を、佐野⁶⁾が肝門部門脈を注射針で穿刺して塞栓物質を注入するという方法を報告している。また臨床的には本庄ら⁷⁾が門脈枝結紮術を行っているが、開腹操作を必要とする上に肝門部門脈枝の閉塞しかできず広く普及するまでには至っていない。これに対し、著者らの開発したPTPEは非外科的手技で侵襲が少なく、またカテーテル操作により比較的容易に肝内門脈枝の選択的な血流遮断を行うことが可能である。

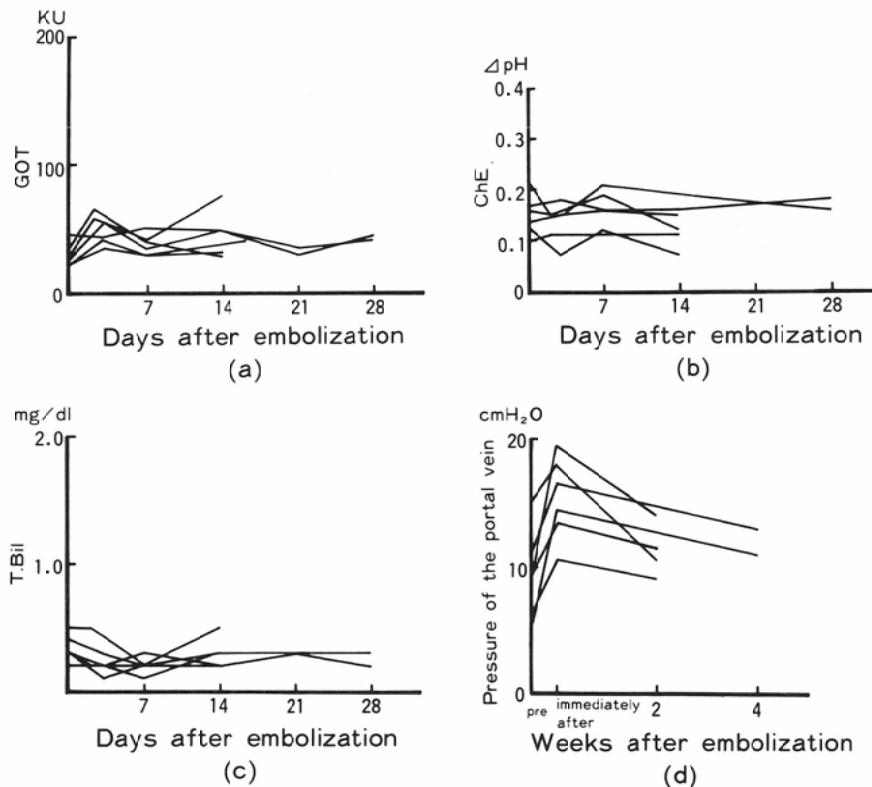


Fig. 7 Changes in GOT, ChE, T. Bil, and pressure of the portal vein after embolization

本法の治療的意義は緒言で述べたごとく4点が挙げられるが、臨床応用の際には治療目的に応じた塞栓手技や塞栓物質を選択する必要がある。そこで、著者は門脈枝塞栓術の手技の確立と本法の安全性を確認する目的で基礎的検討を行った。

1. 塞栓物質および塞栓手技の検討

門脈枝塞栓術に適した塞栓物質の条件として、①血管カテーテルを通して注入可能である、②radioopacityを有する、③末梢側のみならず肝門側門脈枝をも充分塞栓し得る、④血流を利用せずとも塞栓が可能である、の4点が挙げられる。動脈塞栓術で頻用されているゼラチンスポンジ細片は血流にのせて末梢側を塞栓する物質であり、肝門側が充分に塞栓される前に逆流の危険が生じるため、本法の塞栓物質としては適切でなかった。そこで、著者はこれらの条件を満たす可能性のある物質としてLp-T, Lp-F⁸⁾, Lp-IBC⁹⁾を作製し、各塞栓物質の生体内における変化およびその適応について検討を行った。その結果いずれの物質を用いても門脈枝は塞栓され、抗腫瘍効果を目的に本法と動脈塞栓術を併用して行えば、肝癌を完全に阻血性壊死に陥らせることが可能と考えられた¹⁰⁾。以下、各塞栓物質ごとに検討を加える。

1) Tp-T

トロンビンを血管塞栓術に用いる試みとしては、Lunderquistら¹¹⁾による食道静脈瘤の治療の報告がある。著者は、本物質にradioopacityを与えるため油性造影剤リピオドールを加えたLp-Tを作製し、またバルーンカテーテルを用いて血流遮断下にLp-Tを注入する方法を考案、実行したところ、全例で逆流なく確実に肝門部門脈枝の塞栓を行うことができた。

Lp-Tで塞栓された血管は本研究では1週後に既に再開通がみられたが、Lunderquistら¹²⁾も食道静脈瘤の塞栓例で16例中13例に再開通がみられたと報告している。しかし、中尾ら¹³⁾は2日後に再開通した例がある一方、24カ月後にも閉塞していた例があると報告しており、その結果は必ずしも一致をみていない。トロンビンによる塞栓は形成された血栓によるもので、個々の血管内で血栓溶解の機転と血栓の器質化機転の反応に差があるた

め、閉塞期間が異なる結果になったと考えられた。著者の成績で比較的早期に再開通がみられたのは、血栓の器質化に時間を要する太い肝門部門脈枝の塞栓を行ったため、溶解作用が先行したものと考えられる。したがって、Lp-Tは短期間の門脈血流遮断に適した塞栓物質と言える。

2) Lp-F

フィブリン糊は手術用接着剤として末梢神経¹⁴⁾や微小血管¹⁵⁾の吻合に使用されている生体物質で、フィブリノゲン液とトロンビン液を混合して作製される。本材を血管塞栓物質として用いるため著者らはリピオドールを混合したLp-Fを開発した。さらに、逆流の防止と門脈枝内に塞栓物質を充満させるため、Lp-Fの注入にはLp-Tと同じくバルーンカテーテルを使用した。

フィブリン糊はトロンビン濃度により粘稠度を調整できる物質で、トロンビン濃度が高い程粘稠になってゆく速度が速い¹⁶⁾。今回の検討結果より、フィブリノゲン液と5単位/mlのトロンビン液を混合後30~60秒の間にLp-Fの注入を開始し、90秒以内に注入を終了するのが適当で、注入の際にバルーンを充分膨張させ、完全な閉塞下で充分な量のLp-Fを圧入することが塞栓成功の要点と考えられた。

Lp-Fで塞栓された血管の閉塞持続期間は、本実験では2週後には4匹中complete occlusionが3例、incomplete occlusionが1例と全例でほぼ閉塞状態が保たれ、4週後には半数の例で閉塞状態が続いている。しかし、伊藤ら¹⁷⁾は犬肝動脈にフィブリノゲン液とトロンビン液を同時注入したところ、平均24時間で再開通がみられたと報告している。生体物質であるフィブリン糊は時間経過とともに溶解されるが、バルーンカテーテルを用いた著者の方法では密度の高いフィブリン塊ができ、溶解に時間がかかったためと考えられる。

一方、犬肝の70%を切除した場合残存肝重量は2週後に術前の80%に、4週後にはほぼ術前値に回復すると報告されており¹⁸⁾、Lp-Fを用いた門脈枝塞栓術は非塞栓葉の代償性肥大を生じさせるに十分な閉塞持続期間が得られると考えられる。したがって、本法を切除術前処置として行えば、肝

硬変の程度にもよるが残肝予備能の向上による手術適応の拡大が期待できる。さらに、肝細胞癌の肝内転移は門脈を介しておこると考えられており¹⁹⁾、担癌門脈枝を塞栓しておくことで切除術中の操作による腫瘍撒布を防止できる可能性がある。

3) Lp-IBC

IBCは液状の瞬間接着剤で、注入時に血管カテーテルに接着したり閉塞をおこすことがあるため二重管法による注入が行われることが多く、著者もその方法を用いた。本材は永久的な塞栓効果をもつとされ、既に脊髄動静脈奇形²⁰⁾や食道靜脈瘤²¹⁾の塞栓に使用されている。また、radioopacityを得るためIBCとリビオドールを混合したが(Lp-IBC)、木村ら²²⁾はリビオドールの割合が多い程反応時間が延長すると報告している。著者の検討結果では、1:1の比で混合したLp-IBCを用いれば血管カテーテル先端からわずかの距離を流れた後、肝門側に向かって門脈が塞栓された。したがって、その混合比が門脈塞栓術に用いるに最も適切と考えられ、塞栓を行った11匹全例で目的門脈枝の塞栓に成功した。

閉塞持続期間に関する検討では、全例注入4週後も塞栓状態が持続していた。組織学的観察では、門脈内腔は網目状に残存するIBCとその間の血栓が器質化された肉芽組織で完全に充満されていた。IBCは溶解や器質化されることがない合成物質であるため、諸家の報告²¹⁾にみられるように閉塞状態はさらに長期間続くものと予測される。Lp-IBCは他の塞栓物質と比べ塞栓能力が高く閉塞持続期間が半永久的であることから、Lp-F同様切除術前措置としての塞栓術に適するとともに、末梢門脈枝内にある腫瘍栓の肝門側への進展を阻止する目的にも用い得る可能性があると考えられた。しかし、注入2週後では門脈壁およびその周囲組織の炎症反応が他の物質と比較して強い傾向にあり、また逆流を生じる危険性も高く、その使用には細心の注意が必要と考えられる。

2. 安全性の検討

門脈枝塞栓術が肝組織に及ぼす影響を明らかにすることは臨床応用に際して極めて重要で、結紮

実験では幾つかの報告がなされている。DeWeeseら²³⁾は犬の門脈枝結紮を行い、門脈血流の遮断では結紮葉の萎縮が認められるのみで壞死は生じないことを報告している。本実験においても塞栓葉は肉眼的には萎縮とうっ血を示すのみで、組織学的にも2週群の1匹に限局した凝固壊死巣を認めたものの、大部分の例では肝細胞の萎縮と類洞の拡張、うっ血が認められる程度であった。また、Kozaka²⁴⁾は正常家兔、実験肝硬変家兔、および腸管菌を感染させた胆管炎家兔に対し肝の80%領域に流入する門脈枝を結紮したが、危険な随伴症状は認められずその影響はきわめて軽微であったと報告している。

本実験では肝の約50%領域で門脈血を遮断し、それが肝機能に及ぼす影響をみた。GOT値は塞栓後2~3日目に軽度上昇したが、1週後にはほぼ術前値に回復し、ChE値、T.Bil値はその経過中にほとんど変動がみられなかった。DeWeeseら²³⁾は犬の70%領域の門脈枝を結紮し、やはり肝機能の変動はわずかであったと報告しており、広範な門脈枝塞栓術を行った場合にも、肝機能に与える影響は比較的少ないと考えられる。しかし、塞栓直後に一過性の門脈圧上昇がみられており、胃食道静脈瘤の合併例では静脈瘤破裂を誘発する危険もあるため、広範な塞栓は避けるべきと考えられる。さらに、抗腫瘍効果を目指して動脈塞栓術を併用する場合には副作用もより強くなることが予測され¹⁰⁾、適応および門脈と動脈の塞栓間隔等について個々の症例ごとに慎重に検討する必要がある。

V. 結 語

肝癌に対する新しい治療法として超音波誘導下経皮経肝門脈枝塞栓術を考案した。また、その臨床応用の可能性を明らかにするため、塞栓物質Lp-T、Lp-F、Lp-IBCを作製して実験的に肝内門脈枝塞栓術を行い、各塞栓物質の特性と安全性について検討を行った。

1) 各物質はいずれも門脈枝の塞栓が可能であるが、短期間の塞栓にはLp-T、2~4週のそれはLp-F、長期の場合にはLp-IBCが適しており、目的に応じて選択される必要があると考えられ

た。

2) 肝内門脈枝塞栓術が肝に及ぼす影響は、病理組織学的にも血液生化学的にも比較的軽微であった。

したがって、本法は検討を行った物質を用いることにより、安全に臨床応用することが可能と考えられた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った小野山靖人教授ならびに、病理学の立場から御指導と御校閲を賜った本学病理学第一教室藤本輝夫教授に深甚なる謝意を捧げます。また、本研究に際し終始御協力、御助言をいただいた中塚春樹博士、中村健治博士をはじめ放射線医学教室の諸氏に厚く御礼を申し上げます。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助金（一般研究C 61570515）により行われた。

文 献

- 1) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 148: 397-401, 1983
- 2) 川端 衛, 高島澄夫, 光実 淳, 他: 肝腫瘍に対する balloon occluded arterial infusion therapy. 癌と化学療法 11: 806-813, 1984
- 3) 大石 元, 松尾尚樹, 吉岡哲也, 他: 腎癌に対する動脈塞栓術. 日獨医報, 30: 98-112, 1985
- 4) Kraus GE, Beltran A: Effect of induced infarction on rat liver implanted with Walker carcinoma 256. AMA Arch Surg 79: 769-774, 1959
- 5) Hirono T: Effect of segmental interruption of portal venous blood supply on implanted tumor in the liver of rats. Arch Jpn Chir 33: 526-559, 1964
- 6) 佐野 博: 肝癌の治療に関する提案, 信州医誌, 18: 502-538, 1969
- 7) 本庄一夫, 鈴木 敏: 肝癌と肝血行, 外科, 37: 245-251, 1975
- 8) 松岡利幸, 中塚春樹, 小林伸行, 他: 肝細胞癌に対する門脈塞栓術の試み—Lipiodol混入fibrin糊の有用性, 日本医学会誌, 44: 1411-1412, 1984
- 9) 松岡利幸, 中塚春樹, 中村健治, 他: 肝細胞癌に対する門脈塞栓術 Isobutyl-2-cyanoacrylateによる長期塞栓, 日本医学会誌, 46: 72-74, 1986
- 10) 中尾宣夫, 三浦行矣, 河島輝明, 他: 原発性肝細胞癌に対する肝動脈および選択的区域門脈塞栓術, 肝臓, 26: 317-322, 1985
- 11) Lunderquist A, Vang J: Transhepatic catheterization and obliteration of the coronary vein in patients with portal hypertension and esophageal varices. New Engl J Med 291: 646-649, 1974
- 12) Lunderquist A, Simert G, Tylén U, et al: Follow-up of patients with portal hypertension and esophageal varices treated with percutaneous obliteration of gastric coronary vein. Radiology 122: 59-63, 1977
- 13) 中尾宣夫, 杉本光三郎, 三浦行矣, 他: 経皮経肝胃・食道靜脈瘤塞栓術—臨床的評価と問題点, 派管学, 19: 279-284, 1979
- 14) Matras H, Kuderna h: Glueing nerve anastomoses with clotting substances. I-Experimental basis. Transactions of the Sixth International Congress of Plastic and Reconstructive Surgery (ed by Masson MD), 134-136, 1976
- 15) Kletter G, Matras H, Chiari H, et al: Comparative evaluation of conventionally sutured and clot-sutured microsurgical anastomosis. Microsurgery for Stroke (ed by Schmiedek P), 149-153, Springer-Verlag, New York, 1977
- 16) Rickling B: Homologous controlled viscosity fibrin for endovascular embolization part II; catheterization technique, animal experiments. Acta Neurochir 64: 109-124, 1982
- 17) 伊藤順造, 中川久明, 佐々木英人, 他: 制癌剤封入fibrin clotの腫瘍動脈塞栓療法の実験的検討, Medical Postgraduates, 21: 447-451, 1983
- 18) 山田淳一: 肝広範切除に関する実験的研究において留意すべき2, 3の基礎的問題. II) 残存肝の再生率について(所謂再生率と純再生率との検討), 北海道医誌, 37: 687-696, 1962
- 19) 岡本英三, 豊坂昭弘: 肝細胞癌の門脈侵襲と遠隔成績, 服部 信編, ウイルス肝炎から肝細胞癌へ, 第2版, 506-519, 癌と化学療法社, 東京, 1984
- 20) Kerber CW, Cromwell LD, Sheptak PE: Intraarterial cyanoacrylate: an adjunct in the treatment of spinal/paraspinal arteriovenous malformations. AJR 103: 99-103, 1978
- 21) Lunderquist A, Börjesson B, Owman T, et al: Isobutyl 2-cyanoacrylate (Bucrylate) in obliteration of gastric coronary vein and esophageal varices. AJR 130: 1-6, 1978
- 22) 木村邦夫, 松谷正一, 渡辺 浄, 他: 経皮経肝食道靜脈瘤塞栓術における Cyanoacrylateの新使用法と意義, 肝臓, 23: 1219, 1982
- 23) DeWeese MS, Lewis C Jr: Partial hepatectomy in the dog; an experimental study. Surgery 30: 642-651, 1951
- 24) Kozaka S: Extensive hepatectomy in two stages. An experimental study. Arch Jpn Chir 32: 99-124, 1963