



Title	肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術：選択的治療の意義
Author(s)	我那霸, 文清; 児山, 健; 貞岡, 俊一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2005, 65(3), p. 240-247
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15453
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術：選択的治療の意義

我那覇文清 児山 健 貞岡 俊一
山田 哲久 兼平 千裕 福田 国彦

東京慈恵会医科大学放射線医学講座

Transcatheter Arterial Embolization of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Does selective treatment improve outcome?

Fumikiyo Ganaha, Ken Koyama,
Shunichi Sadaoka, Tetsuhisa Yamada,
Chihiro Kanehira, and Kunihiko Fukuda

Purpose: To evaluate whether selective transcatheter arterial embolization (TAE) contributes to preservation of liver function and improves local control and survival in patients with hepatocellular carcinoma.

Materials and Methods: One hundred patients with hepatocellular carcinoma who underwent single or multiple TAE were retrospectively analyzed. The incidence of deterioration of liver function caused by TAE was compared between patients with Child class A disease and those having Child B/C disease. The correlation between extent of embolization and incidence of deterioration of liver function was analyzed. In addition, factors affecting deterioration of liver function after TAE were determined. Recurrence-free and overall survival rate were calculated using the Kaplan-Meier method. A Cox proportional hazard model was used to analyze prognostic factors affecting recurrence-free and overall survival.

Results: The incidence of deterioration of liver function in the Child B/C group (47%) was significantly higher than that in the Child A group (21%). Pretreatment Child-Pugh classification and extent of embolization were significant factors in the deterioration of liver function after TAE. Recurrence-free survival rates at 1, 2, and 3 years were 38%, 19%, and 8%, respectively. Overall survival rates at 1, 3, 5, and 7 years were 89%, 59%, 22%, and 22%, respectively. Findings of multivariate analyses of prognostic factors showed that tumor size and selectivity of TAE were significant for recurrence-free survival and the initial Child-Pugh classification was the most important factor for overall survival.

Conclusion: Selective TAE improves local control and avoids damage to nontumorous liver tissue. The selective technique appears to be associated with a favorable outcome.

Research Code No.: 514.9

Key words: Hepatocellular carcinoma, Transcatheter arterial embolization, Multivariate analysis

Received Jan. 24, 2005; revision accepted Mar. 17, 2005

Department of Radiology, Jikei University School of Medicine

別刷請求先

〒105-8461 東京都港区西新橋3-19-18

東京慈恵会医科大学放射線医学講座

我那覇文清

はじめに

肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization, 以下TAE)は切除不能肝癌の治療において中心的な役割を果たしてきた。近年ではマイクロカテーテルの普及や撮影装置の改良により超選択的なカテーテル挿入が可能になり、区域性あるいは亜区域性TAEの高い治療効果が示されてきた¹⁾⁻⁴⁾。しかし、これらの報告は小型肝細胞癌や腫瘍数の限られた非進行例のみを対象としたものであり、大型肝細胞癌や多発例など進行例をも対象に含めた選択的TAEの治療成績についてはいまだ十分な検討がなされていない。すなわち、進行例であってもできるだけ選択的に治療を行うのが抗腫瘍効果の面からも非癌部肝組織の温存の面からも優れており、予後をも向上させると考えている術者も多いが、その根拠となるデータは意外に少ない。

一方、最近の局所焼灼療法の発達は注目すべきものがあり、腫瘍径と腫瘍数が限られていれば、その治療成績は概してTAEより優れている⁵⁾。従ってTAEの果たす役割が重要なのは、局所療法や手術療法の非適応例あるいは再発例であり、それらの多くはいわゆる進行例である。

前述のように進行例であってもなるべく選択的に行うTAE(選択的TAE)が従来の肝動脈近位からのTAE(非選択的TAE)より優れるというエビデンスは不十分と思われる。それを科学的に示すには2者を比較するランダム化試験が必要かもしれないが、それは現実的ではなく、したがって、進行例をも含めた母集団での選択的TAEの治療成績を過去の非選択的TAEの成績と比較するのが妥当であろう。

今回われわれは、TAE単独で治療された連続100症例を対象として、再発率、生存率およびTAEが肝機能に与える負の影響を検討した。この研究の目的は、選択的TAEが局所制御や生存の向上に寄与しているのか、あるいは肝機能温存にどれほど意義があるのかを検討することである。

対象と方法

1. 対象

1995年6月から2000年3月までに東京慈恵会医科大学附

属病院放射線科でTAEを行った新鮮肝癌患者を症例台帳の順に検討した。TAEを行った新鮮肝癌患者は178例あったが、後述する理由からTAE単独での治療成績を検討するのに不適切と思われた78例を除外したので、対象は100例である。除外理由として最も多かったのは他治療法との併用で46例あり、その内訳は初療時あるいは再発時に局所療法を併用したものが39例(経皮的エタノール注入33例、マイクロ波凝固療法4例およびラジオ波焼灼術2例)、TAE後に外科切除が行われたものが7例であった。またSMANCSを使用した19例も治療内容が異なると考え除外した。さらに新鮮破裂の8例と著明なAP shuntを有した5例も非定型的なTAEが行われており、除外した。

患者の年齢は35~82歳(平均64.3歳)、男女比は85:15例であった。背景肝病変は、C型肝炎74例、B型肝炎11例、B型およびC型肝炎が2例であり、非B非Cは13例であった。15例は明らかなアルコール常習飲酒者であった。Child-Pugh分類はAが79例、Bが17例、Cが4例であった。肝癌の診断は、dynamic CT/MRIあるいはドップラエコーなどの画像所見と血中AFPまたはPIVKA II値の上昇とにより臨床的になされたが、一部には針生検による病理組織診断も行われた。

初回治療時の各腫瘍因子をTable 1に示す。腫瘍数は1個が59例、2個が24例、3個が7例、4個以上が10例であった。主腫瘍の最大径は、10~80mm(平均31mm)で、20mm以下が27例、21~40mmまでが56例、41mm以上が17例であった。術前の画像診断や初回TAE時のdigital subtraction angiography(以下DSA)で20例に門脈侵襲を認め、Vp1が14例、Vp2が6例であった。初診時に肝外転移を有したものではなく、原発性肝癌取扱い規約第4版⁶⁾による進行度はstage Iが19例、stage IIが36例、stage IIIが33例、stage IV Aが12例であった。取扱い規約の肉眼分類に準じた画像上の主腫瘍の形態は、単純結節型が77例、小結節境界不明瞭型が11例、単純結節周囲増殖型が8例、浸潤型が3例、多結節融合型が1例であった。

食道胃静脈瘤の合併は高頻度にみられたが、出血のリスクがあるものはTAEの前に経内視鏡的治療でコントロールされた。

2. TAEの方法

まず、DSAにて腹腔動脈造影および経動脈性門脈造影を行い、栄養動脈の同定、腫瘍濃染像および門脈の開存性を確認した。次にマイクロカテーテルを可能な限り栄養動脈のみに挿入し、薬剤の注入とゼラチンスポンジ細片による塞栓を行った。薬剤は、epirubicinを10mg/mlの濃度で造影剤に溶き、これと同量のlipiodolをパンピング法により混和したものを用いた。薬剤の注入量は腫瘍の大きさや血流の多寡に応じて適宜決定したが、肝機能が良い症例であっても1回のTAEでの最大使用量はepirubicin 70mg/lipiodol 7mlを超えないようにした。薬剤の注入に続き塞栓を行ったが、塞栓物質はゼラチンスポンジ1mm細片を造影剤とパン

Table 1 Pretreatment tumor characteristics of 100 patients

	No. of cases
No. of tumors	
1	59
2	24
3	7
4 or more	10
Tumor size of the main tumor (mm)	
20 or less	27
21~40	56
41 or more	17
Portal invasion	
No	80
Subsegmental branch	14
Segmental branch	6
Extrahepatic metastasis	none
Tumor stage*	
I	19
II	36
III	33
IVA	12

*Tumor stage by the Liver Cancer Study Group of Japan⁵⁾

ピング法により混和したものを用い、栄養動脈の血流が完全に途絶するまで緩徐に注入した。塞栓後肝動脈造影を行い、腫瘍濃染の残存を認めた場合は他の栄養動脈を同定し、治療を追加した。最後にCTでlipiodolの腫瘍への集積を確認し、手技を終了した。

術後は数日間抗生素を投与し、熱や疼痛には対症的治療を行った。肝予備能の悪いものや塞栓が広域に及んだ場合は、適宜アルブミンや凍結血漿も投与した。退院後は3カ月ごとに画像診断と腫瘍マーカーによる経過観察が行われた。

3. TAEの選択性に関する評価

100症例に対して行われたすべての治療セッションについて、TAEの選択性を検討した。TAEの選択性は、塞栓が行われたレベルを亜区域、区域、葉および全肝の4つに分類して評価した。複数箇所の治療を行ったことも多かったが、この場合はより広いレベルをそのセッションにおける塞栓レベルとした。例えば、右葉全体およびS2のTAEを行ったとすると、そのセッションのTAEの選択性は葉レベルとした。また、同じレベルのTAEを複数箇所で行ったものもあったが、この場合はその数も調べた。

4. 塞栓範囲と肝機能低下との相関に関する統計解析

TAEが肝機能に与える負の影響を評価するために以下の検討を行った。まず、術前の肝予備能がChild-Pugh分類でAであった群(Child A群)とBまたはCであった群(Child B+C群)とで、TAE後に生じた肝機能低下の発生率を比べた。

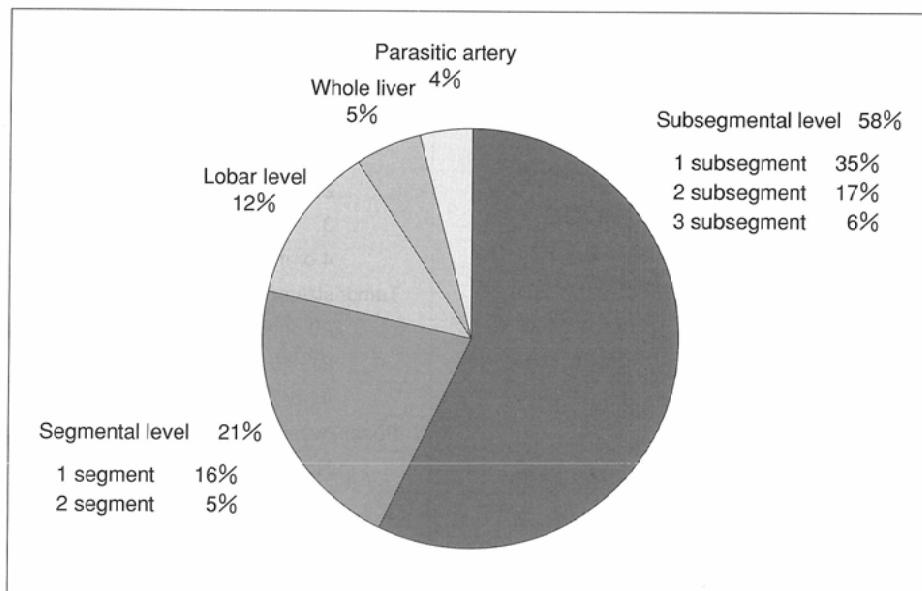


Fig. 1 Selectivity of transcatheter arterial embolization (TAE) in 312 treatment sessions.

肝機能低下は、術後のChild-Pughスコアが術前より上昇したものと定義した。また、術後のChild-Pughスコアは、TAE後の入院期間中に最も肝機能が悪化したときのスコアで評価した。

次に、全治療セッションについて、塞栓の範囲と肝機能低下の発生率の相関を検討した。肝機能低下は上と同様にChild-Pughスコアを用いたが、塞栓範囲は定量的に評価できるように0~8点の塞栓スコアを考案し、各治療セッションにおける塞栓範囲を評価した。これは1亜区域のTAEを1点として計算するもので、例えば3亜区域に多発する肝癌に対して、それぞれの亜区域枝にマイクロカテーテルを挿入してTAEを行ったときは3点と算出した。また、epirubicin/lipiodol emulsionの動注のみでゼラチンスponジでの塞栓を行わなかったものもあった。この場合は塞栓を加えた通常のTAEと比べ、肝へのダメージは軽いと考えられるものの、lipiodolによる肝機能への悪影響⁷⁾も無視できないことから、便宜的に半分のスコアとして加算した。例えば、右前区域の主腫瘍と左葉に多発する娘結節があり、前者に対しA5とA8からTAEを行い、後者には左肝動脈からepirubicin/lipiodol emulsionの動注のみを行った場合は、前者が2亜区域のTAEで2点、後者は4亜区域の動注で2点と算出し、この例での塞栓スコアは合計4点とした。なお、寄生動脈から行ったTAEは、非癌部肝組織への直接的な影響は少ないと考え0点として扱った。

さらに肝機能悪化の予測因子を変量効果ロジスティック回帰による多変量解析で検討した。

5. 再発と生存に関する統計解析

Kaplan-Meier法を用いて無再発生存率および全生存率を算出した。生存期間は初回TAEを行った日を起算日としてイベント(再発・死亡)発生日または最終診察日までとし、

イベント未発生のまま最終診察日を迎えた症例を打ち切り例とした。

再発は、3カ月ごとに行われた3相dynamic CTを主体とした画像診断と血中AFPまたはPIVKA II値の上昇によって判定された。治療部位およびその辺縁に再発所見を認めたものを同所再発、治療部位から離れたところで新しく発生したものを異所再発として、再発形式を調べた。

無再発生存率および全生存率について、年齢・性別・初療時Child-Pugh分類・主腫瘍径・腫瘍数・門脈浸潤度・TAEの選択性の各因子について単変量および多変量解析を行い、予後因子を検討した。単変量解析はlog-rank testを、多変量解析はCox比例ハザードモデルを用い、有意水準5%をもって有意とした。

結 果

1. TAEの選択性

100症例に対し、のべ312回、1例につき1~10回(平均3.12回)のTAEが施行されていた。手技に関連した重篤な合併症は無かったが、ガイドワイヤー操作による右肝動脈枝の内膜損傷により、十分な治療ができなかつたものが1例あり、手技的成功率は99.7%であった。なお、この症例は1カ月後に再度TAEにより治療された。

全治療セッション(n=312)でのTAEの選択性をFig. 1に示す。亜区域レベルが58%(1亜区域35%, 2亜区域17%, 3亜区域6%)で、区域レベルが21%(1区域16%, 2区域5%), 葉レベルが12%, 全肝レベルが5%であり、下横隔動脈や肋間動脈、大網動脈など寄生動脈のみの塞栓で治療が完了したセッションも4%あった。すなわち、全治療セッションの約8割が亜区域または区域レベルでの治療であり、おおむね選択性の高い治療が実際に行われていた。

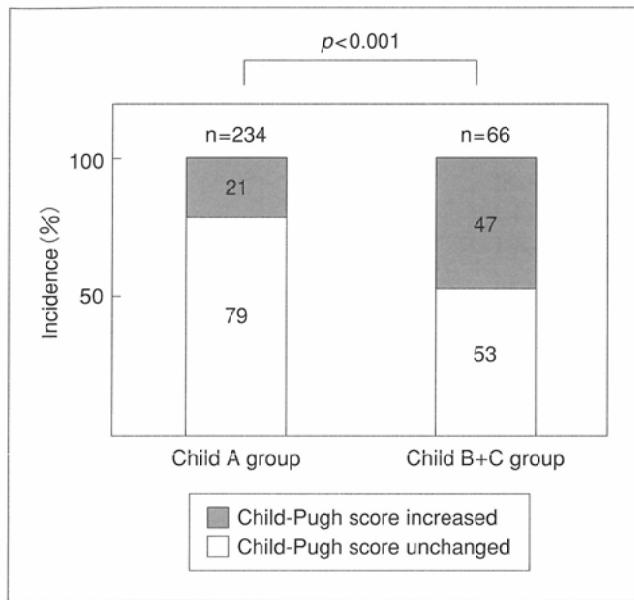


Fig. 2 Deterioration of liver function caused by TAE in Child A and B+C groups. The rate of increase in the Child-Pugh score after TAE was significantly higher in the Child B+C group.

2. 塞栓範囲と肝機能低下の相関

全治療セッションは312回であったが、そのうち寄生動脈のTAEのみで治療が完了した12回については非癌部肝組織への影響は少なく、肝機能低下の評価に含めるのは不適切と思われたので除外し、300回の治療セッションについて検討を行った。

Child A群(n=234)とChild B+C群(n=66)とでTAEによるChild-Pughスコア悪化の発生率はそれぞれ21%および47%であり、両群に明らかな有意差がみられた(Fig. 2)。また、両群で肝機能悪化を半数に発生させる塞栓スコアをロジスティック回帰分析で推定した。肝機能悪化の50%発生は、Child A群では塞栓スコア5.1点、Child B+C群では2.2点であった(Fig. 3)。すなわちChild A群ではおよそ5亜区域のTAEで半数にChild-Pughスコアの悪化が予測され、Child B+C群ではおよそ2亜区域のみで半数にスコアの悪化が予測される。

さらに、多変量解析で求めた肝機能悪化の予測因子は、術前Child-Pugh分類と塞栓範囲が有意であった(Table 2)。

3. 無再発生存率

初回TAE時に過大侵襲を避けるため意図的に未治療部を残したもののが6例あり、また治療時は全腫瘍に対するTAEが完了したと判断したが術後すぐに未治療部残存が判明したもののが3例あった。これら不完全治療の9例は再発率の検討からは除外し、91例で無再発生存率を算出した。

無再発生存率は1年38%，2年19%，3年8%であり、再発は比較的早期から高率にみられた(Fig. 4)。再発形式は同所再発が42例(54%)、異所再発が12例(15%)、両者が24例(31%)であり、85%がTAEを行った部位に関連する再発であった。

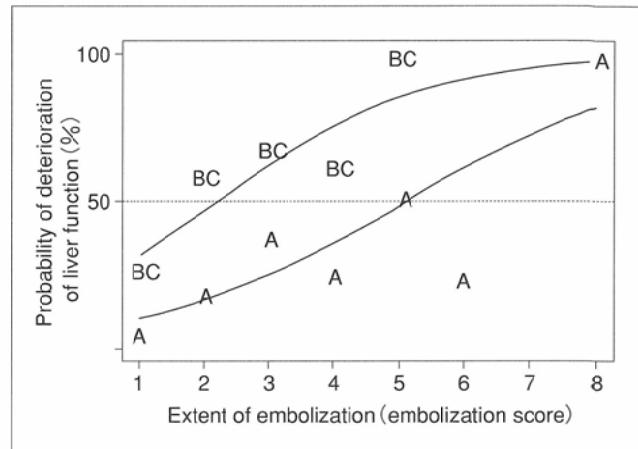


Fig. 3 Deterioration of liver function according to extent of embolization in Child A and B+C groups. Lines represent logistic regression curves.

Table 2 Multivariate analysis of deterioration of liver function after TAE(n=300)

Factor	Odds ratio	p
Age	1.020	0.318
Gender	0.804	0.598
Child-Pugh classification	1.627	<0.001
Embolization score	1.697	<0.001

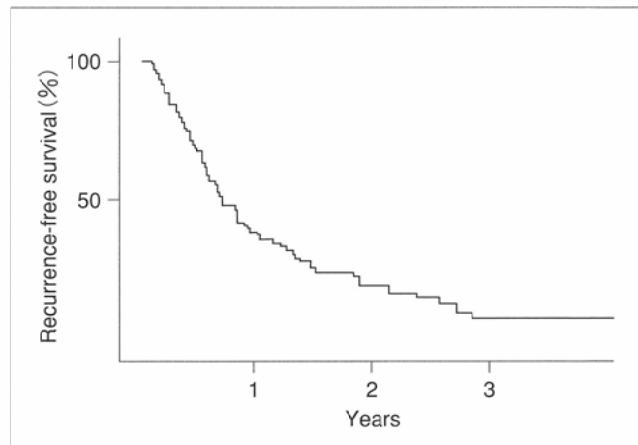


Fig. 4 Recurrence-free survival curve after first TAE in 91 patients.

再発した78例(86%)で、初回TAEから再発確認までの期間は28～1,059日(中央値：283日)であった。13例(14%)が再発なく経過観察中であるが、うち9例が1年以上、3例が2年以上経過している。なお、再発例の大多数ではTAEによる再治療が行われたが、高齢・治療拒否・肝不全により治療が行われなかつたものが4例あった。

単変量解析では、すべての腫瘍因子、すなわち主腫瘍径、腫瘍数、門脈浸潤のいずれもが再発に有意に相関しており、またTAEの選択性も有意であった。一方、多変量解析の結果、腫瘍因子では主腫瘍径のみが有意であり、また

Table 3 Prognostic factors affecting recurrence-free survival (n=91)

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	p	Hazard ratio	p	
Age	0.085	1.27	0.130	
Gender	0.439	1.28	0.230	
Child-Pugh classification	0.434	1.67	0.084	
Tumor size	<0.001	2.27	0.002	
Tumor number	<0.001	1.19	0.220	
Portal invasion	<0.001	1.74	0.075	
Selectivity of TAE	<0.001	1.61	0.025	

TAEの選択性も重要な再発予測因子であった(Table 3).

4. 全生存率

観察期間82～2,618日(中央値：856日)で、全生存率は1年89%，3年59%，5年22%，7年22%であった(Fig. 5)。

死亡は50例で、そのうち36例は腫瘍進行による肝不全死または癌死であり、1～9回(平均3.7回)のTAEの後に死亡した。TAEに関連して病態が悪化し肝不全または腎不全により死亡したものが全312回の治療のうち7例(2.2%)あり、TAEから死亡までの期間は36～115日(平均82.8日)であった。これら7例中3例がChild Cであったが、その3例に行われたTAEの塞栓スコアは1ないし3点とごく限られた範囲の治療であった。ほかには肝癌破裂による死亡が2例、他病死が5例あった。

生存に関する単変量解析では、初療時のChild-Pugh分類、腫瘍数および門脈浸潤が有意に予後と相關したが、多変量解析で有意であったものは初療時のChild-Pugh分類のみであった(Table 4)。

考 察

1. TAEのsurvival benefitについて

TAEのsurvival benefitについて非治療群をコントロールとした無作為化比較対照試験は1990年代に4つ行われているが⁸⁾⁻¹¹⁾、いずれもTAEによる有意な生存期間の延長は認めないとする意外な結論であった。しかし、これらの報告でのTAEの手法は、本邦の専門家からみると疑問に思われる点が多くあった。まず、本邦では再発や残存に対し必要に応じて再治療を行うのに対し、その報告例では再発残存の有無にかかわらず数カ月おきにTAEを繰り返すというプロトコールで、治療のコンセプトが大きく異なっていた。また方法もゼラチンスポンジによる塞栓を行っていないもの⁹⁾、抗癌剤を使わずゼラチンスポンジによる塞栓のみが行われたもの¹¹⁾、lipiodolが使われなかったもの⁸⁾など、本邦で一般的に行われているTAEとは相当な違いがあり、さらに選択性に関しては固有肝動脈か左右の肝動脈レベルでのTAEであり我が国での選択的な手技とはかけ離れたものであった。

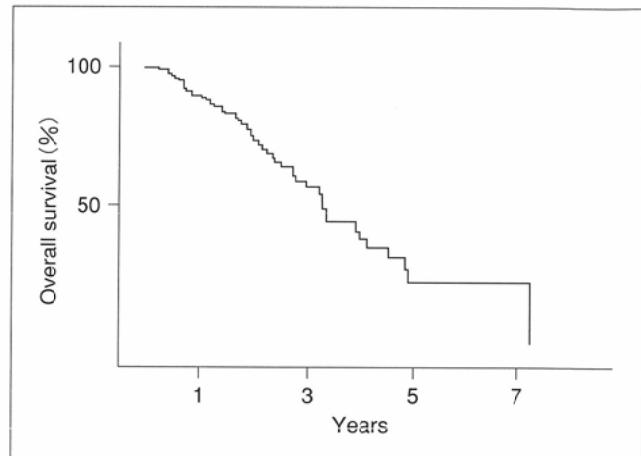


Fig. 5 Overall survival curve of 100 patients treated by single or multiple TAE.

しかし、最近2つの無作為化比較対照試験^{12), 13)}でTAEのsurvival benefitについて肯定的な結果が示され、メタ解析^{14), 15)}でも2年生存率の有意な改善が報告されるに至った。いまだ追試・検証されるべき点もあるかもしれないが、TAEのsurvival benefitは高いエビデンスレベルで示されたと考えることも可能かもしれない。今後は、局所療法との役割分担や併用療法などのいまだ検討を要する各論的な部分に焦点を当てた研究がより重要であり、臨床的意義も高いと思われる。

今回、選択的TAEがどのように優れているのかについていくつかの角度から検討を行ったが、これも過去に十分なエビデンスが示されてこなかった各論部分の一つである。なるべく選択的にTAEを行うのが抗腫瘍効果と非癌部肝組織温存の両面から好ましいと考える術者が多いにもかかわらず、これまでそれを裏付けるデータが不足していた。

2. 本研究の意義

この報告が有意義な点は、対象を非進行例に限定せず、実際にTAEが適応となる症例群全体を対象としてなるべく選択的に行った場合のTAEの成績を調べたことである。過去の非選択的TAEの報告^{16), 17)}での生存率は、1年61～70%，3年22～29%，5年5～7%と報告されているが、今回

Table 4 Prognostic factors affecting overall survival (n=100)

Factor	Univariate analysis		Hazard ratio	<i>p</i>
		<i>p</i>		
Age	0.871		1.24	0.220
Gender	0.189		1.36	0.220
Child-Pugh classification	0.005		3.84	<0.001
Tumor size	0.162		1.25	0.440
Tumor number	0.044		1.06	0.710
Portal invasion	0.013		1.81	0.100

のわれわれの治療成績は 1 年 89%， 3 年 59%， 5 年および 7 年で 22% と明らかに良好であり、 それは選択的な手技による予後の向上と考えたい。 ただしこれら非選択的 TAE の報告における治療例は 80 年代のものであり、 年代的な隔たりは大きく母集団に違いがあることや、 この間に進歩した肝硬変の内科的治療あるいは静脈瘤の内視鏡的治療の生存予後への好影響なども考慮に入れるべきであろう。

一方、 亜区域性 TAE の報告¹⁾⁻⁴⁾ では、 生存率は 1 年 89~100%， 3 年 59~78%， 5 年 30~53% と非常に良い治療成績であり、 これと比べると著者らの成績はやや劣っている。 ただしそれらの報告では対象が非進行例に限定されていた。 例えば、 松井らの報告¹⁾ では、 4cm 以下、 2 個以下、 結節型、 門脈浸潤なしの非進行肝癌を対象としているが、 われわれの症例でこの選択基準を満たすものは 100 例中 51 例で半数にすぎず、 一部の症例における治療成績と言わざるを得ない。 また、 この選択基準は経皮的エタノール注入やラジオ波焼灼術などの局所療法の適応と重複しているが、 最近の局所療法の好成績を考えれば、 これら非進行例での第一選択はむしろ局所療法と思われる。 従って TAE の役割は進行例や再発例においてより重要となり、 今回、 非進行例に限らずに TAE を施行したすべての症例群を対象として選択的 TAE の成績を検討した意義もここにある。

無再発生存率における多変量解析では、 主腫瘍径および TAE の選択性が重要な予後因子であった。 過去の解析でも腫瘍径を有意な予後因子として挙げているものは多いが¹⁸⁾⁻²⁰⁾、 選択性の高い TAE 手技も有意に局所制御を向上させることができた。

今回のわれわれの検討では再発が高率であるにもかかわらず、 生命予後は比較的良好であった。 これは再発しても病変が肝内にとどまるという肝癌の生物学的特徴に拠るところも大きいが、 他方では TAE の治療法としての特徴も端的に表している。 すなわち、 TAE では完全な局所制御を得るのは困難な場合が多く比較的早く再発するが、 繰り返し治療を行っていくことにより、 生存の延長も可能であることを示している。 また逆に、 繰り返し十分な TAE を行つていけるような肝予備能の保たれた症例で長期予後が期待できるとも言え、 実際に全生存率における多変量解析の結果では初療時の Child-Pugh 分類が最も重要な因子であった。

前述のように、 肝予備能が肝癌患者の第一の予後決定因子であるとすると、 TAE では抗腫瘍効果のみならず、 非癌部肝組織の温存にも十分配慮すべきであろう。 それにはできるだけ選択的な手技が有効なのは自明のことと思われるが、 これまでにそれを裏付ける客観的なデータがなかった。 今回著者らは TAE の塞栓範囲をスコア化して定量的に評価し、 術後の肝機能低下との相関を検討した。 多変量解析で塞栓範囲が肝機能低下の発生と明らかに相關したことは、 なるべく選択的な手技により塞栓範囲を最小限に止めることができ肝機能温存の面からも有効であることを示している。 また塞栓範囲による肝機能低下の発生率の検討から、 Child A では 5 亜区域の塞栓で、 Child B または C では 2 亜区域の塞栓でその半数に Child-Pugh スコアの悪化が生じると予測されることが分かった。 後述の如く、 データの解釈には一定の限度があると思われるが、 特に肝予備能が悪い症例に TAE を行う際は多少の参考になるかもしれない。 なお、 TAE に関連した病態の悪化による死亡は全治療セッションの 2.2% にあたる 7 例にみられた。 そのうち 3 例が Child C 症例であったが、 その 3 例に行われた TAE の塞栓スコアは 1 ないし 3 点と、 ごく限られた範囲の治療であった。 それにもかかわらず TAE を契機に死亡したことは、 たとえ小範囲での治療が可能であっても Child C 症例は厳に TAE の適応からは外すべきであると思われ、 反省させられた。

以上のように、 今回の検討から選択的 TAE は局所制御および肝機能温存の両面で優れており、 多発例や大型肝癌であっても非癌部の肝組織を避けて、 なるべく栄養血管のみにカテーテルを挿入して治療を行うことは有意義であることが示された。

3. 本研究の限界

この報告にはいくつかの限界がある。 まず比較試験ではないので、 なるべく選択的に TAE を行うのが、 そうでない場合と比べて有意に予後を改善すると結論づけることは難しい。 次に、 TAE の選択性が生命予後にいかに相關するかを多変量解析での検討に含めたかったのだが、 一症例に対して行われた複数回の TAE の選択性をひとつの観測値として反映できる適切な解析法を見いだせず、 検討に加えることができなかつた。

また、本研究は後ろ向き研究であり、評価の正確さには必ずしも限界がある。例えば、TAEによる肝機能低下は術後に生じたChild-Pughスコアの上昇で評価したが、その評価時期には多少ばらつきがあり不均一性が生じた。

今回、TAEが肝機能に与える負の影響を、塞栓範囲とChild-Pughスコアの変化の相関をみるとことにより検討したが、この中にもいくつか問題点がある。

塞栓範囲の評価法として、われわれは塞栓スコアを考案し数値化を試みたが、1亜区域のTAEを1点とする単純なスコア化では塞栓範囲を正確に反映できたとは必ずしもいえない。また、ゼラチンスポンジや薬剤の使用量も加味されておらず、動注のみの場合は半分の点数としたことも強引に過ぎるという批判は免れない。これらにより導き出された結論の解釈には一定の限度があるだろう。さらに、TAEによる肝機能低下の評価は術直後の短期的なものであった。TAEは複数回行うことの多い治療法であるが、繰り返すうちにボディープローのように効いてくる肝機能や門脈圧亢進症への悪影響が懸念される。選択的な手技が長期的な肝機能温存に有効か否かを検討することがより重要と思われるが、肝硬変自体の自然史もあり、純粋な評価は難しく、この点は生存率の優劣で間接的に評価する以外に方法はないと判断した。

最後に、TAEのみでは早期再発が予想されるような症例にもしばしば遭遇する。TAEと局所療法の併用による治療成績の向上がいくつかの比較試験²¹⁾⁻²³⁾により示されており、実際、われわれの施設でもTAE後に局所療法を追加する症例も多い。本研究ではTAEの治療成績を検討することが目的であり、他治療法の併用例はあえて除外したが、現在、施設間格差の大きい併用療法の適応基準やプロトコールの標準化に焦点をあてた臨床研究も今後の課題として重要である。

まとめ

肝細胞癌に対する選択的TAEの治療成績を、多発例や大型肝癌など進行例も含めた100症例で検討した。

再発は1年62%，2年81%，3年92%と高率であった。再発に関する多変量解析では主腫瘍径とともにTAEの選択性が重要な予後因子であり、選択性の高いTAEは局所制御向上に有効であることが示された。

全生存率は1年89%，3年59%，5年および7年が22%であり、非選択的TAEの報告例と比べて予後の改善がみられた。生存に関する多変量解析では、初療時のChild-Pugh分類が最も重要な予後因子であった。

TAEによるChild-Pughスコアの悪化は、Child A群に比べてChild BおよびC群で有意に多く発生した。肝機能悪化に関する多変量解析では、肝予備能とともに塞栓の範囲が重要であり、肝機能温存の面からも選択的TAEの有効性が示された。また、TAE後のChild-Pughスコアの悪化は、Child A症例では5亜区域の塞栓で、Child BまたはC症例では2亜区域の塞栓で、それぞれ約半数に生ずると予測されることが分かった。

以上により、選択的TAEは局所制御および肝機能温存の両面において有効であり、なるべく腫瘍部のみの選択的治療を行うのは有意義であると思われた。

謝 辞

本研究に多大な協力をいただいた垣久美子氏、高橋陽子氏、阿部文代氏に深く感謝いたします。また、岩田真氏、羽染秀樹氏、平松雅樹氏、山口雅嵩氏、飯高晃治氏、山下慎一氏をはじめ血管造影室スタッフの皆様にも深謝いたします。

本論文の主旨は第32回日本血管造影・IVR学会総会(2003年、神戸)において発表した。

文 献

- 1) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al: Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 188: 79–83, 1993
- 2) Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, et al: Segmental transarterial chemoembolization with lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol* 33(suppl): S60–S68, 1994
- 3) Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, et al: Targeted transarterial oily chemoembolization for small foci of hepatocellular carcinoma using a unified helical CT and angiography system: analysis of factors affecting local recurrence and survival rates. *Am J Roentgenol* 176: 681–688, 2001
- 4) Iwamoto S, Sanefuji H, Okuda K: Angiographic subsegmentectomy for the treatment of patients with small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 97: 1051–1056, 2003
- 5) Ryu M, Shimamura Y, Kinoshita T, et al: Therapeutic results of resection, transcatheter arterial embolization and percutaneous transhepatic ethanol injection in 3225 patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 27: 251–257, 1997
- 6) 日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第4版。2000, 金原出版, 東京
- 7) 高安幸生, 小竹正昌, 竹原満登里, 他：抗癌剤リビオドール・エマルジョン大量動注の功罪. *癌と化学療法* 15 : 2562–2567, 1988
- 8) Pelletier G, Roche A, Ink O, et al: A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 11: 181–184, 1990
- 9) Madden MV, Krige JE, Bailey S, et al: Randomized trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. *Gut* 34: 1598–1600, 1993
- 10) Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332: 1256–1261, 1995
- 11) Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 27: 1578–1583, 1998
- 12) Llovet JM, Real MI, Montana X, et al: Arterial embolization or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 359: 1734–1739, 2002
- 13) Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 1164–1171, 2002
- 14) Camma C, Schepis F, Orlando A, et al: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224: 47–54, 2002
- 15) Llovet JM, Bruix J: Systemic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37: 429–442, 2003
- 16) 西村幸洋, 打田日出夫, 郭 啓, 他：肝細胞癌1075例に対する肝動脈塞栓術：特に累積生存率と3年以上生存69例からみた抗癌剤混入りリビオドール併用の評価. *日癌治* 26 : 2279–2289, 1991
- 17) Nakao N, Kamino K, Miura K, et al: Transcatheter arterial embolization in hepatocellular carcinoma: a long-term follow-up. *Radiat Med* 10: 13–18, 1992
- 18) 磯村伸治, 江原正明, 大藤正雄, 他：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法の有用性：背景因子別にみた長期予後の検討. *肝臓* 32 : 604–612, 1991
- 19) 高田恵二：原発性肝細胞癌に対する経カテーテル治療の適応と選択に関する研究：多変量解析による生存期間に関わる因子及びその予後の検討. *肝臓* 35 : 496–509, 1994
- 20) Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M, et al: Unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 195: 747–752, 1995
- 21) Dohmen K, Shirahama M, Shigematsu H, et al: Transcatheter arterial chemoembolization therapy combined with percutaneous ethanol injection for unresectable large hepatocellular carcinoma: an evaluation of the local therapeutic effect and survival rate. *Hepatogastroenterology* 48: 1409–1415, 2001
- 22) Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al: Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer* 92: 1516–1524, 2001
- 23) Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, et al: Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radiofrequency effect with and without chemoembolization. *Am J Roentgenol* 181: 997–1003, 2003