



Title	肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的臨床的検討
Author(s)	佐藤, 守男; 山田, 龍作
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(8), p. 977-1005
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15913
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治療法の基礎的臨床的検討

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）

佐 藤 守 男*

和歌山県立医科大学放線医学教室（主任：山田龍作教授）

山 田 龍 作

（昭和57年9月30日受付）

（昭和57年11月24日最終原稿受付）

Experimental and Clinical Studies on the Hepatic Artery Embolization for Treatment of Hepatoma

Morio Satoh

Department of Radiology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. Yasuto Onoyama)

Ryusaku Yamada

Department of Radiology, Wakayama Medical College

(Dierctor: Prof. Ryusaku Yamada)

Research Cord No.: 514.4

Key Words: Embolization, Hepatoma, Cancer iherapy

In our method of hepatic artery embolization, a catheter is inserted superselectively into the feeding artery of tumor, then the embolic materials, minute fragments of gelatin sponge soaked in antineoplastic solution are infused through the catheter. This method is recently becoming a very effective therapy for patients with hepatoma. The author carried out experimental studies in 25 dogs and clinical studies in 100 patients with hepatoma treated by this method in order to estimate the therapeutic effect, safety, indication and prognostic factors of this therapy.

I. Therapeutic effect

1) A total of 100 cases of hepatoma were subjected to hepatic artery embolization, and the 1-year, 2-year and 3-year cumulative survival rates were 44%, 29% and 15%, respectively. The 1-year survival rate was far higher than the corresponding rate (28%) of surgery.

2) According to Karnofsky's criteria, the therapeutic effect of hepatic artery embolization was rated as 0-B or better in 95% of the total cases and as 1-B or better in 77%. The latter rate was far better than the rate (17%) of conventional chemotherapy for hepatoma.

3) In the autopsied or resected cases the tumor tissue fell into extensive coagulation necrosis without any ischemic changes in the surrounding liver parenchyma. The histologic examination revealed granulation tissue formation in the region surrounding the necrotic tumor cells.

II. Side effect

1) Histologic studies following the embolization of the canine hepatic artery with minute fragments of gelatin sponge revealed that these emboli did not reach either sinusoids or hepatic veins and almost

* 現 和歌山県立医科大学

stayed within hepatic arterial branches larger than 50μ in internal diameter causing secondary thrombosis there, and were organized and absorbed within a month.

2) Macroscopic observation of the liver tissue specimens disclosed small foci of infarction only in 2 of 25 dogs subjected to embolization. These lesions, however, did not lead to fatal damage. In remaining 23 dogs, there were no macroscopic abnormalities. Histologically, vacuolar degeneration of the liver cells occasionally occurred in some dogs, though the change was mild and reversible.

3) Human livers which were autopsied or resected after the embolization therapy, were examined histologically with the following results: a) In 3 cases with main portal vein occlusion due to tumor thrombi not only tumor tissue but also surrounding hepatic tissue was affected by extensive necrosis. b) In 4 cases with occlusion in secondary or lesser order branches of portal vein, no necrotic lesion was detected in the liver parenchyma.

III. Factors influencing upon prognosis

The prognosis of patient with hepatoma treated by arterial embolization therapy was better in the former types of the following than in the latter classified in various ways: 1) a tumor showing an expansive growth type vs one showing a mixed type, 2) a tumor extension of 50% or less vs a greater extension, 3) one feeding artery vs two feeding arteries, 4) AFP levels of 10^4 ng/ml or less vs higher levels, 5) mild tumor invasion into the portal vein vs severe invasion, 6) postoperative disappearance of tumor vessels being complete vs that being incomplete, and 7) decrease of AFP levels after embolization being satisfactory vs that being unsatisfactory.

In conclusion, hepatic artery embolization can be performed safely in the treatment of hepatoma aside from main portal vein occlusion due to tumor invasion or thrombi and it is considered to be an excellent therapeutic means, though its curative effect may be more or less influenced by several factors as described above.

緒 言

肝細胞癌は本邦をはじめとする東南アジアおよび南アフリカに高頻度に発生する悪性腫瘍である。本邦での肝細胞癌による死亡数は悪性腫瘍の中で、男性では胃癌、肺癌に続く第3位、女性では第4位であるが、男女共に年々増加の傾向にある^{1,2)}。その治療法の現況をみると、外科的肝切除療法は、肝細胞癌と診断された患者のわずか10%前後に施行されているにすぎない^{3,4)}。切除率の低い原因として肝臓が血流の豊富な单一臓器で、生命維持に不可欠な代謝を司るため全摘出が困難なこと、又、診断時腫瘍が既に広範に進展していることが多いこと、高頻度に肝硬変を合併することなどがあげられる^{3,4)}。

次に肝切除不能肝細胞癌に対する治療成績についてみると、肝癌研究会の全国集計では^{3,4)}、肝動脈結紮術の1年生存率7%，抗癌剤投与（肝動脈内、門脈内、末梢静脈内、経口的）の1年生存率5%といずれも低く、満足すべき成績をあげるに

至っていない。

著者は共同研究者とともに肝細胞癌に対して腫瘍組織の栄養動脈内に挿入した血管カテーテルを介して、抗癌剤を滲み込ませたゼラチンスponジを注入することにより、腫瘍組織の阻血効果に加えて薬剤の抗腫瘍効果をも期待できるのではないかという想定のもとに動脈塞栓療法を行い、その有効性について報告^{5)~9)}してきた。しかし、本法の安全性が十分に基礎的に検討されたものとはいせず、又臨床的にも本法の治療効果、適応ならびに限界等についてはなお系統的に十分検討されたとはいえない。今回著者はこのような点を明らかにするため、まず実験的に犬肝動脈内にゼラチンスponジを注入し、本法が正常肝組織に及ぼす影響を組織学的に検討した。次いで臨床的に本療法を施行した肝細胞癌患者100例での治療成績を分析し、術前後の血管造影所見、 α -fetoprotein（以下AFP）値等の予後に関係する因子を検討した。さらに本法施行後の血清生化学的変動その他の副作用

用について検討すると共に剖検15例、肝切除5例の肝を病理組織学的に検索した。その結果本法の安全性、治療効果、適応と限界につき有用な知見を得たので報告する。

研究対象と方法

A) 実験的研究

1) 実験材料 (Table 1)

- ・犬25頭……体重12~18kg 雄19頭、雌6頭
- ・血管カテーテル……Formocath 7630 (Becton Dickinson 社製) 外径0.048inch、内径0.037inch
- ・造影剤76%、Methylglucamine diatrizoate 水溶液 (76%ウログラフィン、シェーリング社製)
- ・塞栓物質……ゼラチンスponジ (Spongel, 山之内製薬社製)
- ・麻酔薬……ペントバルビタールナトリウム注射液 (ネンプタール、大日本製薬株式会社製)
- ・抗生素質……セフメタゾールナトリウム (セフメタゾン、三共株式会社製)

2) 実験方法

a) 血管造影法

犬にペントバルビタール注射液25mg/kgの静脈内投与による全身麻酔を行い、大腿部をイソジン液で消毒後、無菌的に大腿動脈を切開露出する。血管カテーテルを大腿動脈からX線透視下にて総肝動脈に挿入し、76%ウログラフィン5mlを3秒間で手圧注入、Elema-Schönander X ray film changerを用いて毎秒2枚、3秒間連続撮影を行った。血管造影はゼラチンスponジ注入前、注入直後、屠殺直前に行った。

b) ゼラチンスponジの動脈内注入

約1mm角に刻んだゼラチンスponジに抗生素質、造影剤を滲みこませ、血管カテーテルを通じてX線透視下に固有肝動脈内に血流がほぼ完全に遮断されるまで注入した。術後、抗生素質(セ

Table 1 Number of dogs

Days after embolization	Immediately after	Two days after	One week after	Two weeks after	Four weeks after
Total	25	5	5	5	5

フメタゾン50mg/kg)を筋肉内投与した。

c) 実験群の区分

犬、25頭をゼラチンスponジ細片注入後屠殺までの期間により5群に分けた。すなわち直後5頭、2日後5頭、1週後5頭、2週後5頭、4週後5頭の計25頭である。

d) 組織標本の作製

実験動物をネンプタール注射液50mg/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5~10個の小組織片を採取して作製した切片についてヘマトキシリン、エオジン染色(以下HE染色)及びWeigertの弾性線維染色を行い、又、一部にズダンIII染色、PAS染色を併せて行い検討した。

B) 臨床的研究

1. 研究対象 (Table 2)

対象は昭和52年6月より昭和56年7月までの4年2カ月間に動脈塞栓療法を行い、昭和56年8月31日まで観察し得た肝細胞癌患者100例である。この中には本療法前後で化学療法が施行された症例を含んでいるが、本療法後肝切除や肝動脈結紮術を施行された症例は含まれていない。性別は男性86名、女性14名で年齢分布では50歳台と60歳台が多く全体の67%を占めた。肝細胞癌の診断は病理組織学的検査、AFP、血管造影によりなされたが、その内訳は、病理組織学的検査によるもの33例(剖検26例、肝生検5例、細胞診2例)、 AFP高値(1000ng/ml以上)と血管造影によるもの42例、血管造影のみによるもの25例である。

これら100例の肝細胞癌患者に計337回の血管造

Table 2 Age and sex distribution of cases

Age	Sex		Total
	male	female	
0~9	0	0	0
10~19	0	0	0
20~29	1	0	1
30~39	1	0	1
40~49	15	1	16
50~59	31	6	37
60~69	26	4	30
70~79	12	3	15
Total	86	14	100

影を行い、その196回で腫瘍組織栄養動脈の塞栓術を行った。

2. 方法

a) 腹腔動脈造影法および血管拡張剤併用上腸間膜動脈経由門脈造影法（以下動脈性門脈造影）

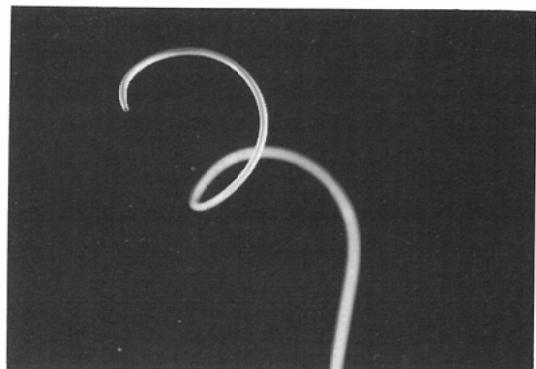
Seldinger 法で経皮的に大腿動脈から血管カテーテル (PERT 6.5 french red Cook 社製) を挿入し、腹腔動脈造影ならびに動脈性門脈造影を行い、腫瘍の部位、拡がり、腫瘍栄養動脈、門脈腫瘍浸潤の有無を同定する。腹腔動脈造影は76% ウログラフィン40mlを8 ml/secで、動脈性門脈造影はプロスタグラニンE₁ 40μgを上腸間膜動脈内投与後1分以内に76%ウログラフィン50mlを8~10ml/secの速度で自動注入し、Elema-Schönander X ray film changerにより連続撮影した。腹腔動脈造影では毎秒2枚で2秒間、次に毎秒1枚で3秒間、次に2秒1枚で10秒間の計12枚14.5秒間、動脈性門脈造影では2秒1枚で計13枚、26秒間の連続撮影を行った。

b) 超選択的血管カテーテル法および肝動脈内ゼラチソスポンジ注入 (Fig. 1-a, b)

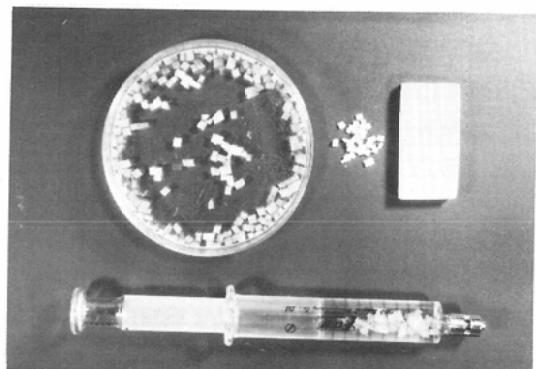
上記の造影1~4週後に血管カテーテル (Formocath 7644, Becton-Dickinson 社製内径0.055 inch, 外径0.075inch) を熱湯でらせん型に加工し (spiral catheter) (Fig.1-a), 肿瘍組織栄養動脈に挿入した。この spiral catheter のみで通常、総肝動脈までの送入が可能で、次に super selecter wire もしくは deflector wireなどを用いて肝動脈分枝へ超選択的にカテーテルを挿入した。塞栓物質としてゼラチソスpong (山之内社製 Spong-gel) を約1~2 mm 角の細片に刻み、造影剤と抗癌剤 (Mitomycin C 10mg または Adriamycin 20mg) を滲み込ませて使用した (Fig. 1-b)。X線透視下に塞栓物質が逆流しないよう注意しながら、肝動脈分枝に挿入した血管カテーテルを通じてこれを注入した。

c) 生存率およびKarnofsky抗腫瘍効果判定基準¹⁰⁾による検討

肝細胞癌100例の初回本療法後より昭和56年8月31日までの累積生存率を生命表理論¹¹⁾を用いて計算した。治療効果については Karnofsky 抗腫



1-a Spiral catheter



1-b Gelatin sponge pieces soaked in anticancer drug and contrast medium

Fig. 1 Spiral catheter and gelatin sponge pieces

瘍効果判定基準を用いて検討した。Karnofsky 抗腫瘍効果判定基準の他覚的所見として本療法前後の血管造影、Computed Tomography(以下 CT)、AFP 値を用いた。

d) 血管造影による検討

100例の術前血管像での腫瘍の拡がり方、腫瘍占拠率、腫瘍栄養動脈の数、門脈腫瘍浸潤の程度と予後との関係を検討した。さらに術後血管造影(最短10日、最長383日)を施行できた71例について腫瘍血管の消失の程度と予後について検討した。

e) AFP 値による検討

術前 AFP 値が測定された90例で術前 AFP 値と予後について検討を行った。又、術前 AFP 値 400ng/ml 以上で術後、 AFP 値の変動を追求できた49例で術後 AFP 値の変動と予後の関係、 AFP 値の下降の程度と術後血管造影での腫瘍血管消失

の程度との相関についても検討した。

f) 肝機能検査成績に及ぼす影響

本療法前後の血清 Glutamate oxalacetate transaminase (GOT) 値, Glutamate pyruvate transaminase (GPT) 値, Lactic dehydrogenase (LDH) 値, Cholinesterase (ChE) 値, Albumin 値を測定し, その変動について検討した。又, 本療法前の動脈性門脈造影で腫瘍浸潤が門脈本幹もしくは一次分枝に認められた群と腫瘍浸潤が2次分枝以降にしか認められなかった群の2群に区分し, 本療法後の血清 GOT 値, GPT 値, LDH 値, ChE 値, Albumin 値の変動について比較した。

C) 切除肝, 剖検肝の病理組織学的検討

1) 研究材料 (Table 3)

本療法後死亡して剖検を受けた15例と肝切除が行われた5例の肝細胞癌患者の肝について病理組織学的検討を行った。その内訳は男性14例, 女性6例, 剖検肝切除の別, 本療法後から肝摘出までの期間は Table 3 の如くである。これらの症例で術前血管像の腫瘍の拡がり方との対比並びに本療法の腫瘍組織及び非癌剖肝組織に及ぼす影響について検討した。

2) 組織標本の作製

肝切除, 剖検例の摘出肝を10% ホルマリン水で固定後, 全割切片を作製し, 血管造影像との対比で本療法を行った領域の腫瘍部, 非癌部肝組織を肉眼的に観察した。厚さ2~3 cmの全割切片の1つを5~40個の小切片にし, パラフィン標本をつくり, すべてにHE染色, Weigertの弾性線維染色を行い, 一部にズダンIII染色, PAS染色, 膜原線維染色を行い観察した。

研究成績

A) 正常犬におけるゼラチンスポンジの肝動脈内注入

1) 血管造影による検討 (Table 4)

血管造影を行った犬は11頭で, ゼラチンスポンジ注入前の造影を11回 (Fig. 2-a). 注入直後の造影を11回, 2日後3回, 1週後4回, 4週後4回, 計33回施行した。固有肝動脈本幹および分枝の各々につき, 内腔の閉塞, 血行の再開, 狹隘化, 辺縁不整等について検討した。注入直後では全例,

Table 3 The liver obtained at autopsy or surgical resection

No.	Sex	Age	Days after embolization
1	♀	26 yrs	* 14 days
2	♂	71	18
3	♂	50	19
4	♂	54	25
5	♂	64	49
6	♀	62	* 57
7	♂	57	* 73
8	♂	62	83
9	♀	52	* 83
10	♀	73	106
11	♂	54	106
12	♂	52	154
13	♀	59	155
14	♀	59	* 187
15	♂	70	362
16	♂	54	473
17	♂	47	806
18	♂	51	906
19	♂	67	1045
20	♂	70	1073

* surgically resected

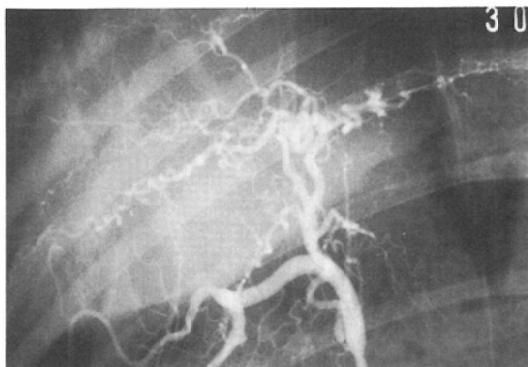
Table 4 Findings of follow-up arteriography after injection of gelatin sponge pieces into the hepatic artery of dogs

		Immediately after	Two days after	One week after	Four weeks after
Stem of proper hepatic a	obstruction recanalization stenosis	11 0 0	0 3 3	0 4 1	0 4 0
Peripheral branches of proper hepatic a	obstruction of all branches recanalization obstruction of some branches stenosis irregularity	11 0 0 0 0	2 1 1 1 1	0 4 4 4 4	0 4 1 3 3

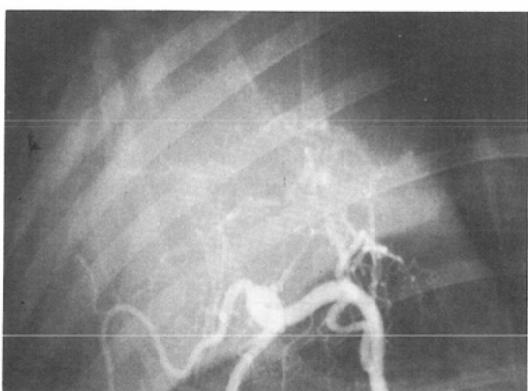
固有肝動脈及びその分枝の閉塞 (Fig. 2-b) が認められた。2日後には3例のすべてに固有肝動脈本幹の再描出と狭隘化をみたが, 分枝については2例でなお全閉塞が残った。1週後では分枝の全閉塞例はなく, 再描出した分枝の壁不整, 狹隘化が認められた (Fig. 2-c)。4週後では分枝の再描出がみられたが, 狹隘化の残存する傾向が認められた (Fig. 3)。

2) 肉眼的検討

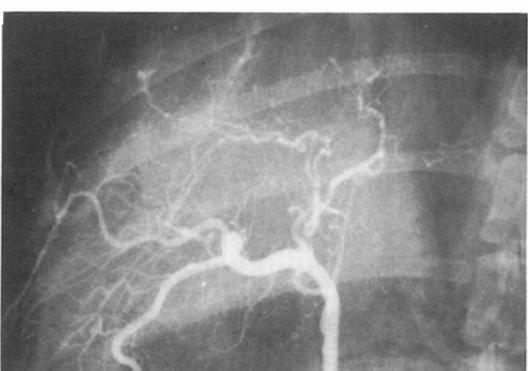
犬肝動脈塞栓後, 25頭中23頭では肝に肉眼的異常所見は認められなかった。異常が認められた2頭は, 肝動脈塞栓後2日, 1週の各1頭で, 2日後の例では3.5×3.0×2.1cm大の暗赤色 (Fig.



2-a Before embolization, common hepatic arteriography



2-b Immediately after embolization, the proper hepatic artery is completely occluded.



2-c One week later, rt. hepatic artery is recanalized with narrowing or irregularity of the lumen.

Fig. 2 Injection of gelatin sponge pieces into proper hepatic artery of dog



Fig. 3 Four weeks later, a recanalization of the artery occurred almost completely.

4), 1週後の例では $4.1 \times 3.5 \times 2.2\text{cm}$ 大の黄褐色の梗塞巣が認められた。梗塞巣は周辺肝組織と明瞭な境をなし、境界部には幅 1~3 mm の充血帯が認められた。

3) 組織学的検討

a) ゼラチンスponジの存在の有無と部位 (Table 5)

注入されたゼラチンスponジは肝動脈系の内腔もしくは壁在性に存在し、HE 染色、Weigert の弾性線維染色でそれぞれ青紫色、赤紫色に濃染する網目状物質として認められた。ゼラチンスponジの存在部位を動脈内径 50μ 未満群、 $50\sim 100\mu$ 群、 100μ 以上群の 3 群に区分して検討した。ゼラチンスponジは主として内径 50μ 以上の肝動脈枝に存在した。直後、2日、1週では多数の肝動脈枝にゼラチンスponジがみられたのに対し、2週以後

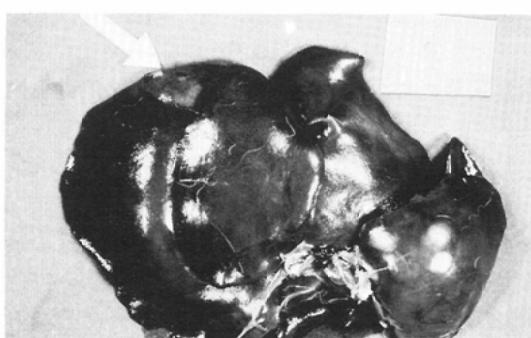


Fig. 4 Autopsy specimen of dog liver reveals a small area of infarction (arrow).

Table 5 Location of gelatin sponge pieces in the hepatic artery of dogs

Days after embolization	Location of gelatin sponge pieces					
	Total	Sinusoids	Size of hepatic artery (in diameter)			
			<20μ	20~50μ	50~100μ	100μ<
Immediately after	17	0	0	2	5	10
Two days	10	0	0	2	4	4
One week	9	0	0	2	3	4
Two weeks	2	0	0	0	1	1
Four weeks	1	0	0	1	0	0
Total	39	0	0	7	13	19

では著減した。ゼラチントンボンジが認められた最大の血管内径は450μ, 最小は20μであった。小葉間動脈、頸洞、肝静脈系の内腔にはゼラチントンボンジは認められなかった。

b) 肝内動脈系の壁および内腔の変化 (Table 6) ゼラチントンボンジ存在部の肝内動脈の内腔及び壁の変化を検討すると、直後群ではゼラチントンボンジとその周囲の赤血球の存在が主で一部に好中球を中心とする細胞集積が認められた (Fig. 5)。

2ヶ月後群ではゼラチントンボンジ周囲の好中球の集積、血漿停滞(血栓形成)が主な変化であった (Fig. 6)。ゼラチントンボンジが認められない一部の動脈枝にも血栓が形成されていた。1週後群ではゼラチントンボンジを中心とした血栓をとりまいて、あるいはその内部への内皮細胞の到達、侵入、線維芽細胞の増生、血栓ないし血漿成分の減少が認められた (Fig. 7)。又、ゼラチントンボンジが認められない一部の動脈枝にも同様の変化が認められた。2週後群、4週後群ではゼラチントンボンジは増殖した内膜に埋没された状態で観察され (Fig.

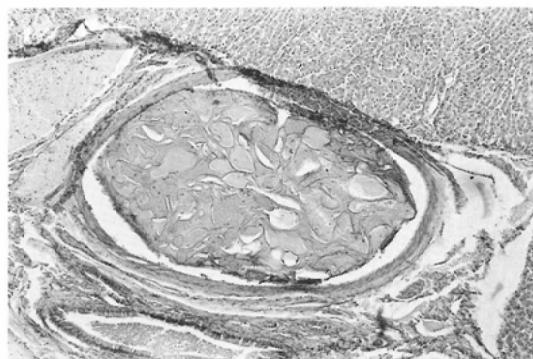


Fig. 5 Gelatin sponge pieces showing reticular shaped are noted in the hepatic artery immediately after embolization. (H & E) ×40

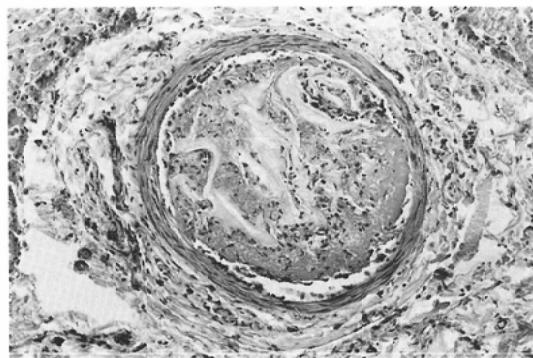


Fig. 6 Two days later, accumulation of neutrophils and thrombus formation are noted around gelatin sponges. (H & E) ×100

8), その数は著減した。ゼラチントンボンジがもはや認められなくなった肝動脈枝には内膜の細胞性及び線維性肥厚並びに血栓器質化後の再疎通の所見が多數認められた (Fig. 9)。

Table 6 Histological changes of the hepatic artery with gelatin sponge pieces

Days after embolization	Total number of the vessels	Accumulation of erythrocytes	Accumulation of neutrophils	Formation of thrombi	Infiltration of endothelial cells into thrombi	Proliferation of fibroblasts into thrombi	Fibrous thickening of intima	Resorption by organization
Immediately after	17 (17)	17 (17)	8 (8)	0	0	0	0	0
Two days	21 (10)	0	19 (10)	21 (10)	1 (1)	0	0	0
One week	12 (9)	0	1 (1)	11 (9)	12 (9)	11 (9)	0	0
Two weeks	4 (2)	0	0	0	0	4 (2)	1 (1)	2
Four weeks	5	0	0	0	0	1	5	5

() gelatin sponges visible

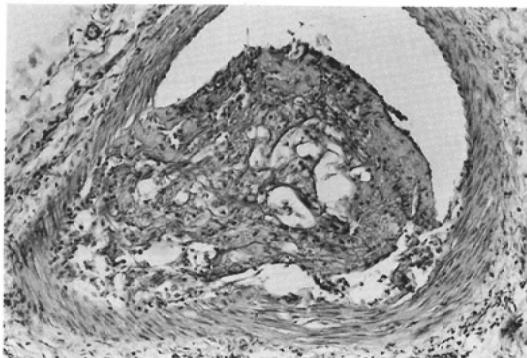


Fig. 7 One week later, growth of endothelial cells and fibroblasts into thrombus secondary to gelatin sponge embolization are noted. (H & E) $\times 100$

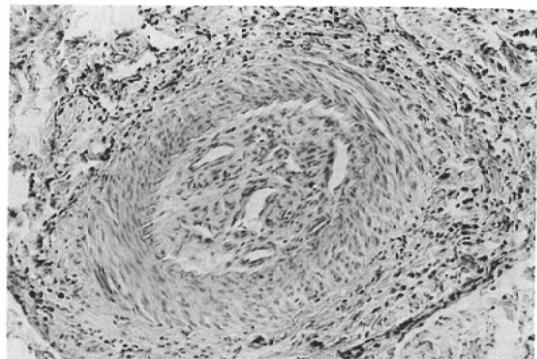


Fig. 9 Four weeks later, organization of the thrombus with fibrous tissue is accompanied by disappearance of gelatin sponge.

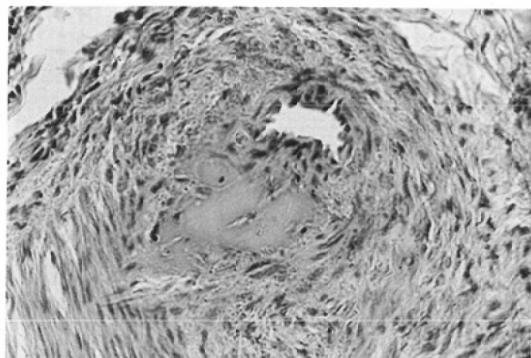


Fig. 8 Two weeks later, gelatin sponge is covered with endothelium. (H & E) $\times 100$

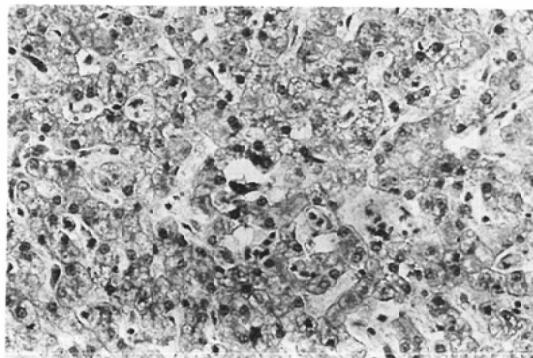


Fig. 10 Two days later, vacuole formation of the liver cells is noted at the central zone. (H & E) $\times 200$

c) 肝実質の変化 (Table 7)

25頭中肉眼的に梗塞巣が認められた2頭ではその局所の組織学的变化として肝実質及び間質の広範な凝固壊死が認められた。一部にグリソン鞘のみの残存する部位がみられた。凝固壊死巣周辺より内部に多数の多形核白血球を中心とする細胞浸潤が認められた。

他の23頭の組織学的検討では、肝実質の壊死巣を認めることはできなかった。この23頭の肝実質の組織学的变化を検討すると肝動脈塞栓直後では5例中1例にグリソン鞘内細胞浸潤が認められたのみで、特に異常な組織学的所見はみられなかつた。2日後群と1週後群では各4頭中1頭では異常所見は認められず、各3頭に肝細胞の胞体内空泡形成とその腫大が認められた(Fig. 10)。その他

2日後群と1週後群の各2頭の一部の領域では中心静脈近傍の肝細胞に好酸性変性、細胞核の濃縮及び融解の所見が認められたが、2週後以降ではこの様な所見は認められなかつた。又、2週後では5頭中2頭では異常は認められず、他3頭の中心帯の肝細胞を中心として空泡形成が認められたが、それに伴う腫大はその1頭に認められたのみであった。さらに4週後群では5頭中4頭ではもはや異常は認められず(Fig. 11)，わずかに1頭で肝小葉中心帶の肝細胞に空泡形成が認められたにすぎなかつた。

肝細胞以外の変化として肝小葉中心帶に毛細胆管内胆汁うっ滞及び胆汁色素の細胞内浸潤が、2日後群、1週後群の各4頭に、2週後群では2頭に認められた。又、2日後群に星細胞内好酸性小

Table 7 Histological changes in the liver of dogs after arterial infusion of gelatin sponge pieces

Days after embolization	Number of dogs	Hepatic cells							Infiltration of polymorphonuclears	Formation of granulation tissue	Stagnation of bile in bile canaliculi	Acidophilic bodies in Kupffer cells
		Swelling	Vacuole formation	Eosinophilic degeneration	Fatty degeneration	Pyknosis and karyosis	Focal necrosis	Massive necrosis				
Immediately after	1	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
	9	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	25	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
Two days	6	+	+	±	-	±	-	-	±	-	+	+
	13	±	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	14	-	-	±	±	±	+	+	+	-	±	-
	18	±	+	-		-	-	-	+	-	±	-
	20	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
One week	3	-	-	±	±	-	-	-	-	-	+	-
	4	±	+	±	±	±	-	-	-	-	+	-
	5	-	-	-		-	-	-	-	-	+	-
	11	+	+	-	-	±	-	-	-	-	+	-
	12	-	-	-	±	±	+	+	+	-	-	-
Two weeks	2	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	-	±	-		-	-	-	-	-	±	-
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	+	+	-		-	-	-	-	-	+	-
	19	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
Four weeks	16	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
	17	-	-	-		-	-	-	-	-	±	-
	21	-	-	-		-	-	-	-	+	-	-
	22	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
	23	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-

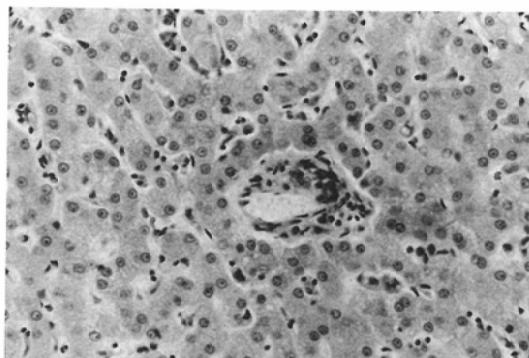


Fig. 11 Four weeks later, no significant findings are observed. (H & E)×200

体を認めた例があった。

B) 臨床成績

1) 生存率からみた治療成績

a) 肝細胞癌100例の累積生存率

肝細胞癌100例の本療法施行後の累積生存率は

Fig. 12の如くで3ヵ月生存率81%, 6ヵ月生存率61%, 1年生存率44%, 2年生存率29%, 3年生存率15%であった。

b) 腫瘍浸潤による門脈本幹閉塞例を適応外と判断した前後の各群の生存率

本療法開始後2年間24例(A群)では何ら適応

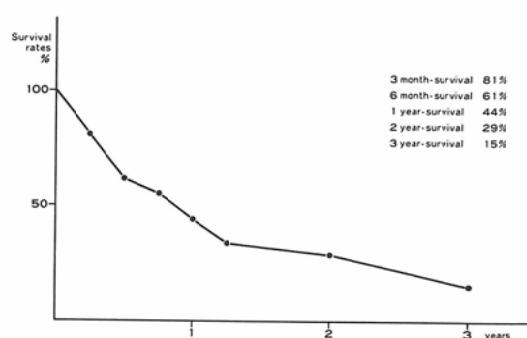


Fig. 12 Survival terms after embolization

を考えずに全ての肝細胞癌症例に本療法が施行されたが、後半の2年2ヵ月間76例(B群)では腫瘍浸潤による門脈本幹閉塞例は適応外とし、門脈本幹開存例のみに本療法が施行されてきた。そこで両者の累積生存率を比較するとFig.13の如くである。A群の1年生存率は38%，B群の1年生存率は46%とB群の方が高率であった。

2) Karnofsky 抗腫瘍効果判定基準からみた治療成績

a) 全症例の検討

本療法前後で抗腫瘍効果の他覚的所見の指標として AFP 値、CT、血管造影所見を選んだ。これらのうち少なくともいずれかで本療法の効果を評価し得たのは86例であった(Table 8)。0-B以上82例(95%)、1-B以上66例(77%)であった。

b) 術後経過からみた検討

術後早期死亡(1ヵ月未満死亡)、予後不良群(1ヵ月以上6ヵ月未満死亡群)、予後良好群(1年以上6ヵ月未満死亡群)

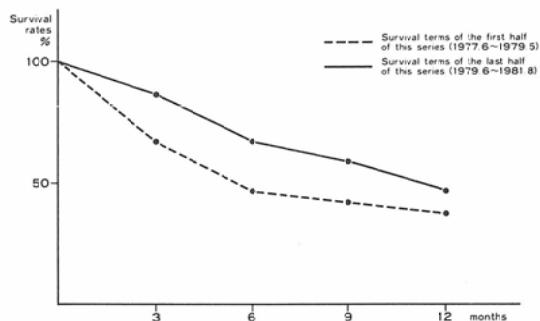


Fig. 13 Survival tems of the first half and the last of this series.

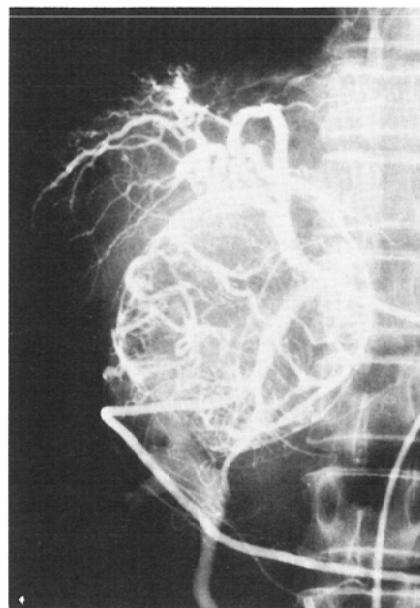
Table 8 Therapeutic effects of embolization evaluated on Karnofsky's criteria

Karnofsky's classification	Total
O-O	4
O-A	0
O-B	1
O-C	6
1-A	9
1-B	58
1-C	8
Total	86

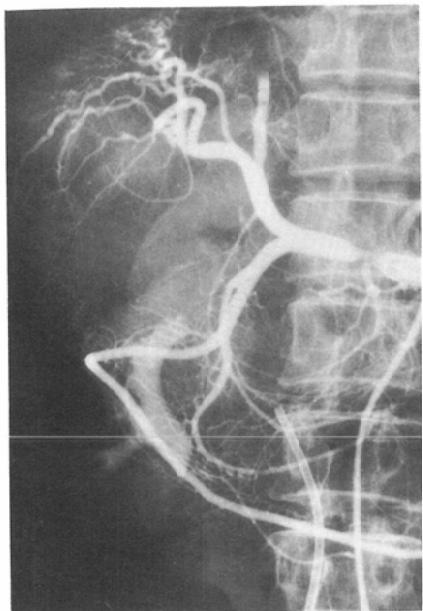
Table 9 Correlation of the effects and prognosis

Karnofsky's criteria	Total	Dead within 1 month	Dead from 1 to 6 months	Dead from 12 to 23 months	Alive more than 2 years
0-O	4	4	0	0	0
0-A	0	0	0	0	0
0-B	1	0	1	0	0
0-C	5	3	2	0	0
1-A	4	0	4	0	0
1-B	24	0	18	6	0
1-C	8	0	0	1	7
Total	46	7	25	7	7

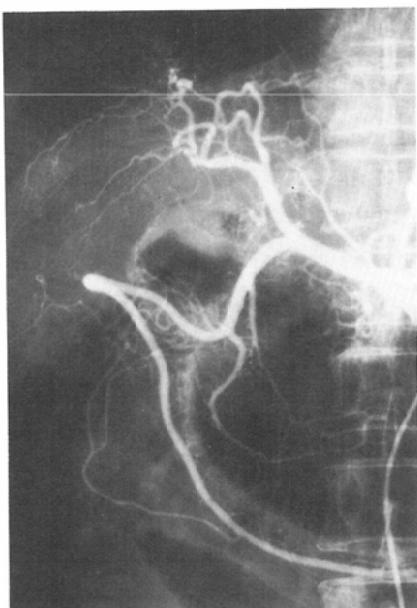
上2年未満死亡群)、長期生存群(2年以上生存群)の4群に区分し検討した(Table 9)。術前後で抗腫瘍効果を他覚的に評価し得たのはそれぞれ7例中7例、35例中25例、7例中7例、8例中7例であった。術後早期死亡群では0-O 4例(59%)、0-C 3例(41%)であった。予後不良群では0-C 1例(4%)、0-C 2例(8%)、1-A 4例(16例)、1-B 18例(72%)、予後良好群では1-B 6例(86%)、1-C 1例(14%)、長期生存群では1-C 7例(100%)であった。予後良好群、長期生存群ではそれぞれ1-B、1-Cの占



a. Before embolization, common hepatic arteriography reveals an expansive type tumor supplied by the middle hepatic artery (single feeder) in the quadrate lobe.



b. Immediately after embolization, common hepatic arteriography shows a complete occlusion of the middle hepatic artery.



c. Thirteen months after embolization, only tumor vessels are completely and selectively disappeared.

Fig. 14 A 51-year-old man with an expansive type hepatoma had been alive for two years and six months since the first embolization.

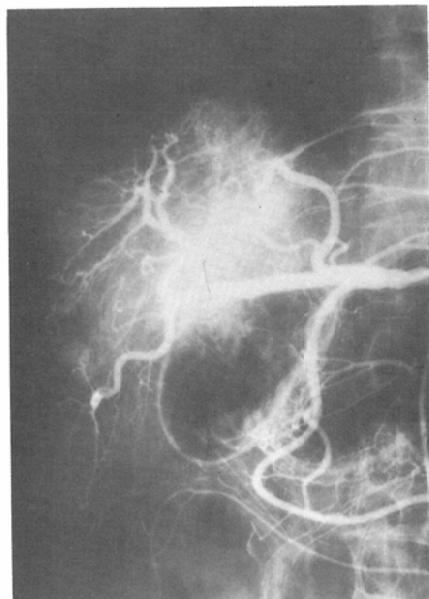
める割合が高かった。

3) 予後に及ぼす因子の検討

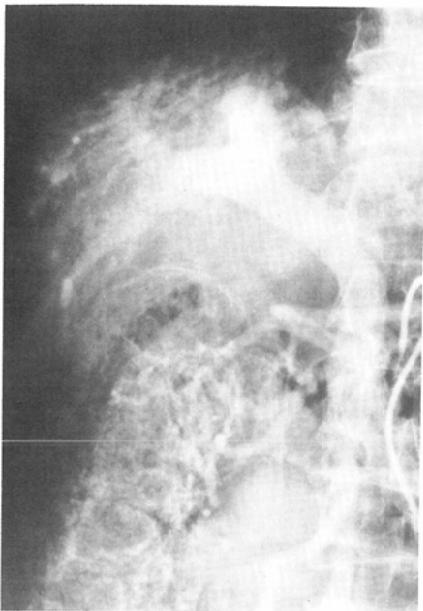
a) 血管造影による検討

① 肝腫瘍の拡がり方（腫瘍型）

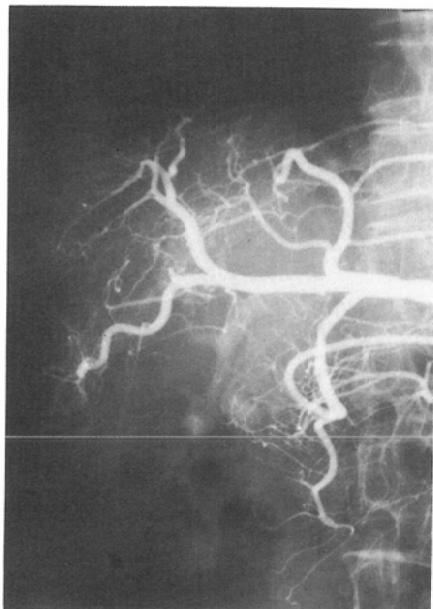
本療法を施行した肝細胞癌100例での腫瘍の拡がり方を術前血管造影所見によって3型に区分した。すなわち、1. 圧排型：膨張性圧排性の発育がみられ、腫瘍濃染の境界が周辺肝組織と明瞭なもの、本型では2個以上の多発性癌結節ないし娘結節の併存がしばしば認められる。2. 浸潤型：びまん性、浸潤性に発育し、周辺肝組織との境界が不明瞭なもの、3混合型：浸潤型領域の中に圧排型領域が混在しているもの。この分類によると圧排型54例、浸潤型27例、混合型19例であった。これら3型で型別に術後血管像での腫瘍血管消失の程度並びに累積生存率について検討した。各型で術後血管造影を施行し得たのはそれぞれ41例、17例、13例であった。各型の腫瘍血管消失の程度は圧排型（Fig. 14）では腫瘍血管の消失の程度が顕著で、次いで浸潤型（Fig. 15）で、混合型（Fig. 16）では腫瘍血管消失の程度が不良であった。各腫瘍の拡がり方と累積生存率はFig. 17の如くで、1年生



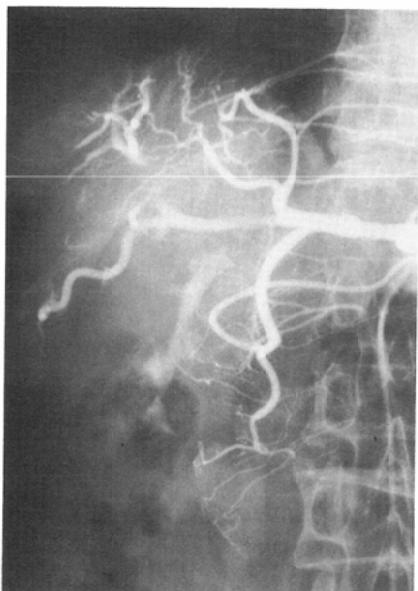
a. Before embolization, an infiltratively extended tumor supplied by the right hepatic artery is noted (single feeder) in the right lobe.



b. Arterial portography shows no significant change.



d. Three months after embolization, almost selective disappearance of the tumor vessels is noted.



c. Immediately after embolization, common hepatic arteriography shows an occlusion of the right hepatic artery.

存率は圧排型55%, 浸潤型43%, 混合型10%であった。混合型は不良の転帰をとる傾向がみられた。

② 肝癌占拠率

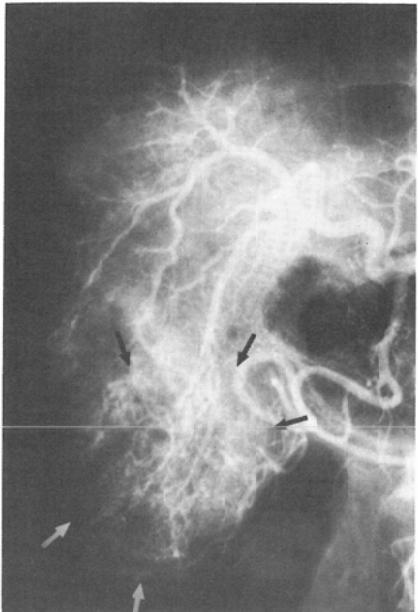
術前血管像で腫瘍血管野面積と肝全体の面積と

Fig. 15 A 54-year-old man with an infiltrative type hepatoma had been alive for one year and three months since the first embolization.

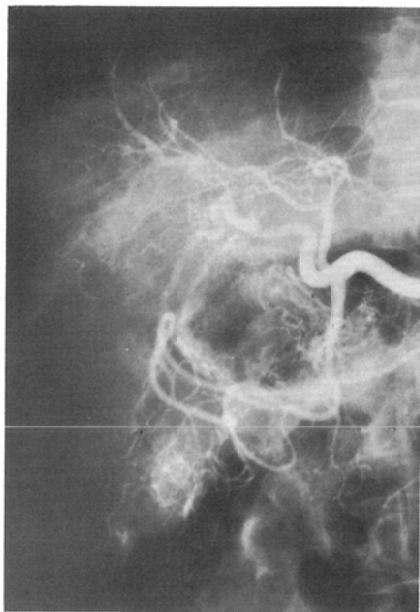
の比率で腫瘍占拠率を算出し、腫瘍占拠率を25%以下, 25~50%, 50~75%, 75%以上の4段階に区分した。腫瘍占拠率25%以下群14例, 25~50%群36例, 50~75%群35例, 75%以上群15例であった。これら4群で術後血管造影を施行し、腫瘍血管消失の程度を検討し得たのはそれぞれ9例, 29例, 25例, 8例であった。腫瘍占拠率が高くなるにつれ、術後腫瘍血管消失の程度は不良でこれら4群の累積生存率はFig. 18の如くで、1年生存率は腫瘍占拠率25%以下群52%, 25~50%群74%, 50~75%群27%, 75%以上群0%であった。腫瘍占拠率25~50%群が最も予後良好で75%以上群では1年以上の生存者はみられなかった。

③ 肝癌栄養動脈の数

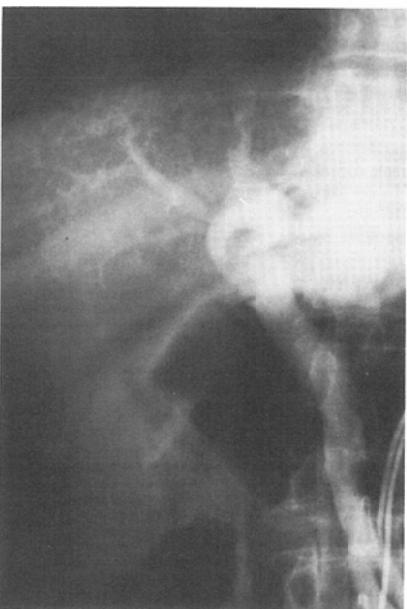
腫瘍栄養動脈については次の様な基準で検討した。すなわち固有肝動脈は肝内で右肝動脈、左肝動脈の2本に分岐するが、これら2本の1本のみで腫瘍組織が血液供給をうけている場合を単独栄養動脈群とし、左右肝動脈の両者あるいは肝外臓



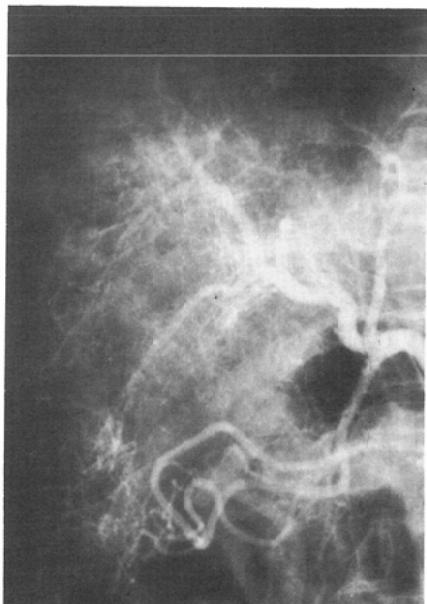
a. Before embolization, common hepatic arteriography shows an expansive and infiltrative tumor in the right lobe which is supplied by the right hepatic artery and the gastroepiploic artery. (multiple feeding arteries)



c. Immediately after embolization, common hepatic arteriography shows an occlusion of the right hepatic artery.



b. Arterial portography shows an occlusion of 1st order branch of the portal vein.



d. Two months after embolization, slight decrease of the tumor vessels is noted.

Fig. 16 A 57-year-old man who had a mixed type hepatoma, had been alive for three months since the first embolization.

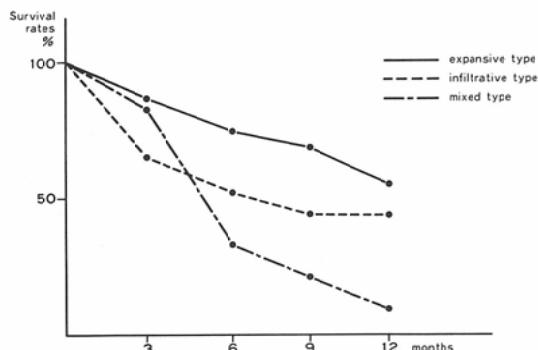


Fig. 17 Relationship between types of tumor and prognosis.

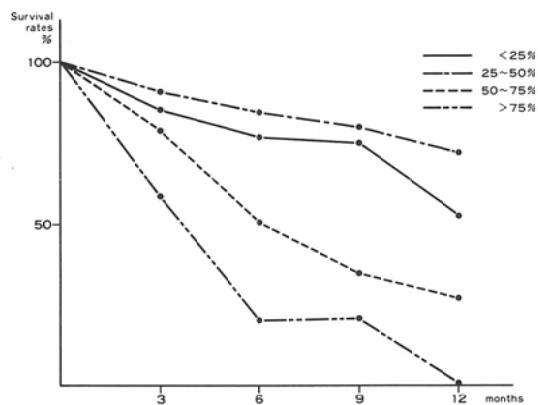


Fig. 18 Relationship between tumor occupying rate and prognosis.

器からの側副血行路¹²⁾から血液供給をうけている場合を複数栄養動脈群とした。単独栄養動脈群34例、複数栄養動脈群46例、判定不能20例であった。腫瘍栄養動脈の単独、複数と腫瘍占拠率との関連はTable 10の如くで複数栄養動脈群の腫瘍占拠率は単独栄養動脈群のそれに比べて高い傾向にあった。この2群と術後血管像での腫瘍血管消失の程度を検討すると単独栄養動脈群では腫瘍血管消失の程度が顕著(Fig. 14, 15)であるのに対し、複数栄養動脈群では腫瘍血管の消失が不良(Fig. 16)であった。1年生存率は単独栄養動脈群80%、複数栄養動脈群13%と、単独栄養動脈群に予後良好の経過をたどる傾向が認められた(Fig. 19)。

④ 術後血管像による検討

術後血管造影を施行し得たのは71例で、腫瘍血

Table 10 Correlation between tumor extension and number of the feeding arteries

Rate of the tumor occupation	No. of feeding arteries		Total
	single	double	
≤ 25%	13	0	13
25~50%	15	10	25
50~75%	9	21	30
≥ 75%	0	13	13
Total	37	44	81

管消失群17例、50%以上減少群38例、50%以下減少群16例であった。各群の1年生存率は消失群74%、50%以上減少群48%、50%以下減少群14%で、3群間に明瞭な差がみられ、術後血管像で腫瘍血管の消失の顕著な例ほど予後良好であった(Fig. 20)。

⑤ 門脈腫瘍浸潤の程度

本療法前に動脈性門脈造影を行い門脈像を検討できたのは87例で、門脈本幹腫瘍浸潤11例(閉塞7例、狭窄4例)、一次分枝閉塞16例、二次分枝閉塞29例、三次分枝以降32例であった。これら4群の累積生存率を検討するとFig. 21の如くで、1年生存率は本幹腫瘍浸潤群0%、一次分枝閉塞群21%、二次分枝閉塞群44%、三次分枝以降群59%であった。

逆に症例を予後別に分けて、その各々の門脈腫瘍浸潤について検討するとTable 11の如くである。予後良好群(1年以上2年未満死亡群)、長期生存群(2年以上生存群)では門脈二次分枝以降

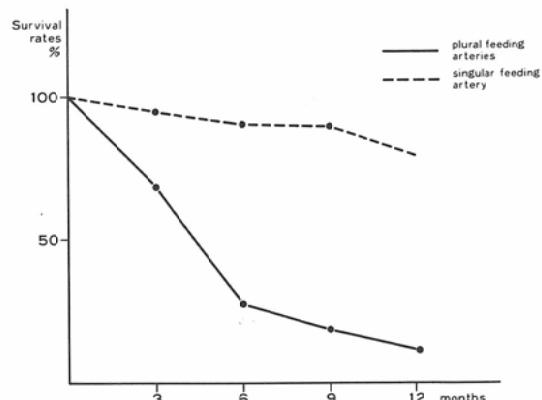


Fig. 19 Relationship between the number of feeding arteries of tumor and prognosis.

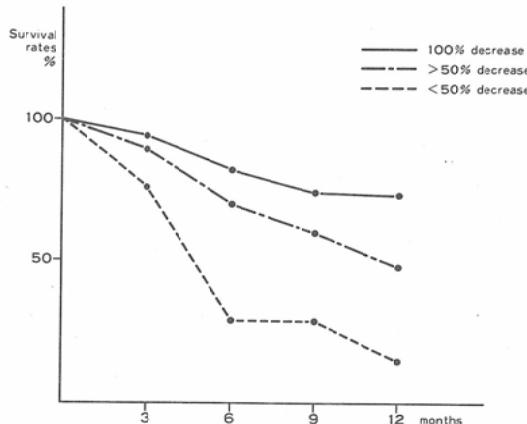


Fig. 20 Relationship between diminution of tumor vessels on follow-up angiogram and prognosis.

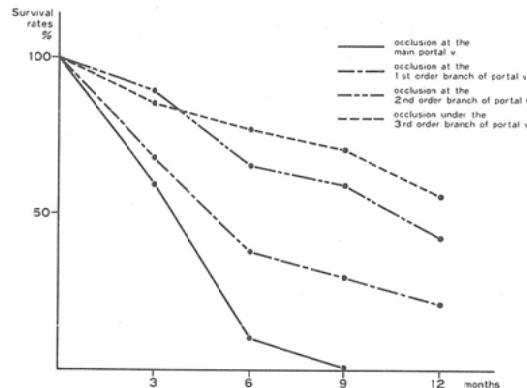


Fig. 21 Occlusion of the portal veins and prognosis

の閉塞症例が17例中15例(79%)であったのに対し、予後不良群(1カ月以上6カ月未満死亡群)では門脈本幹または一次分枝に腫瘍浸潤が認められた症例は29例中14例(48%)であった。早期死亡群(1カ月未満死亡)では7例中4例に腫瘍浸潤による門脈本幹閉塞が認められ、これらの例はいずれも本療法後肝不全で死亡した。

b) AFP 値に関する検討

① 術前 AFP 値

術前 AFP 値を検討し得たのは90例で、① 400 ng/ml 以下群33例、② 401~9999 ng/ml 群34例、③ 10000~99999 ng/ml 群14例、④ 100000 ng/ml 以上群9例であった。これら4群の累積生存率は Fig. 22 の如くで、1年生存率は①群48%、②群

Table 11 Relationship between tumor invasion into portal vein and prognosis

Obstruction of portal vein	No. of cases	Dead within 1 month	Dead from 1 to 6 months	Dead from 12 to 23 months	Alive more than 2 years
main portal v.	9	5	4	0	0
1st order branch	12	0	10	1	1
2nd order branch	14	2	6	5	1
negative	17	0	9	2	6
Total	52	7	29	8	8

60%、③群16%、④群18%であった。すなわち、②群が最も予後良好で術前 AFP 値が10000ng/ml 以上の③群、④群は予後不良であった。

② 術後 AFP 値の変動

術前 AFP 値400ng/ml 以上の症例は57例でそのうち本療法後追跡調査可能であったのは49例であった。術前の AFP 値を100%とし、術後10%未満にまで下降した群(A群26例)、10%以上であった群(B群23例)の累積生存率を検討すると Fig. 23 の如くで、1年生存率はA群66%、B群19%であった。すなわち、本療法後、 AFP 値が術前値の10%未満に低下したものは予後良好であった。

c) AFP 値の下降の程度と腫瘍血管消失の程度。

術前 AFP 値400ng/ml 以上で本療法後追跡調査し得、かつ術後血管像で腫瘍血管の消失の程度を観察し得た34例で検討した。術後 AFP 値下降の程度を10%未満、10%以上90%未満、90%以上、

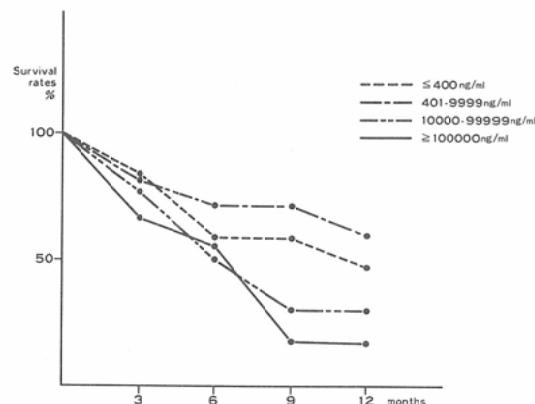


Fig. 22 α -fetoprotein levels before embolization and prognosis

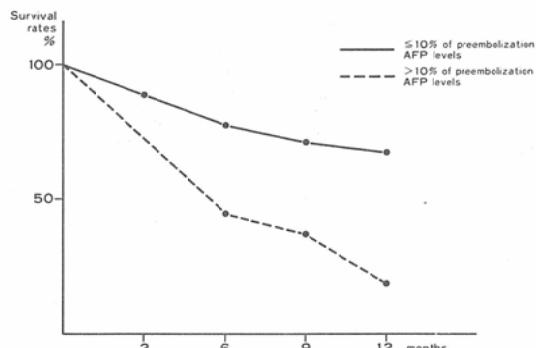


Fig. 23 The decrease of α -fetoprotein value after embolization and prognosis

腫瘍血管消失の程度を消失, 50%以上減少, 50%以下減少のそれぞれ3段階に区分して検討した。その結果はTable 12の如くで AFP値下降の程度と腫瘍血管消失の程度は互いに正の相関関係にあった。

4) 肝機能に及ぼす影響

a) 本療法前後の GOT 値, GPT 値, LDH 値の変動

本療法前の GOT 値の平均 (mean \pm S.D.) は 127 ± 101 単位 ($n=71$), GPT 値は 84 ± 58 単位 ($n=75$), LDH 値は 378 ± 173 単位 ($n=72$) であった。術後 1 ~ 3 日後の最高値の平均は GOT 値 759 ± 917 単位 ($n=65$), GPT 値 265 ± 241 単位 ($n=65$), LDH 値 1368 ± 1591 単位 ($n=54$) と上昇したが、術後 7 ~ 10 日の最高値は GOT 値 133 ± 133 単位 ($n=70$), GPT 値 103 ± 88 単位 ($n=71$), LDH 値 461 ± 247 単位 ($n=64$) であった。術前値と 1 ~ 3 日後の最高値の間には GOT, GPT, LDH 共に有意に高値 (各々 $p < 0.001$) を認めた。一方、術前値と 7 ~ 10 日後の値には GOT, GPT, LDH 共に

Table 12 Correlation between the decrease of α -fetoprotein and the diminution of tumor vessels after embolization

		Diminution of tumor vessels		
		poor	moderate	distinct
Decrease of α -fetoprotein value	poor	2	0	0
	moderate	3	7	2
	distinct	2	7	11

有意の差は認められなかった。

b) 本療法後の血清 ChE 値, Albumin 値の変動

本療法前の ChE 値は 0.45 ± 0.23 ($n=76$), Albumin 値は 3.6 ± 0.49 g/dl ($n=74$) であった。術後 1 ~ 2 週の ChE 値は 0.31 ± 0.17 単位 ($n=73$), Albumin 値は 3.1 ± 0.47 g/dl ($n=69$) と低下傾向を示したが、術後 4 ~ 6 週では ChE 値は 0.36 ± 0.21 単位 ($n=54$), Albumin 値は 3.4 ± 0.55 g/dl ($n=56$) であった。ChE 値, Albumin 値共に術前値と術後 1 ~ 2 週の最低値の間に有意差 (共に $p < 0.001$) がみられたが、術後 4 ~ 6 週には術前値に復する傾向が認められた。

c) 門脈内腫瘍浸潤の程度と血清 GOT 値, GPT 値, LDH 値の変動 (Fig. 24)

術前の動脈性門脈造影で腫瘍浸潤による門脈本幹狭窄, 閉塞群と一次分枝閉塞群 (A群), 二次分枝以降の閉塞群 (B群) の 2 群に区分し、各々の本療法前後の血清酵素レベルの変動を検討した。術前 GOT 値は、A群 165 ± 116 単位 ($n=23$), B群 114 ± 89 単位 ($n=57$), GPT 値は、A群 75 ± 30 単位 ($n=21$), B群 83 ± 52 単位 ($n=52$), LDH 値は、A群 408 ± 144 単位 ($n=21$), B群 370 ± 182 単位 ($n=51$) で、A, B両群の術前 GOT, GPT, LDH 値には有意の差はみられなかった。本療法後 1 ~ 3 日の GOT, GPT, LDH 値の最高値を A群, B群で比較すると、GOT 値は A群 1804 ± 1066 単位 ($n=16$), B群 419 ± 518 単位 ($n=50$), GPT 値は A群 533 ± 296 単位 ($n=15$), B群 186 ± 150 単位 ($n=47$), LDH 値は A群 $2,485 \pm 2,219$ 単位 ($n=14$), B群 $978 \pm 1,051$ 単位 ($n=40$) と両群間に有意の差 (いずれも $p < 0.001$) を認めた。本療法後 7 ~ 10 日の A群, B群の GOT, GPT, LDH 値は GOT 値は A群 185 ± 212 単位 ($n=19$), B群 112 ± 82 単位 ($n=54$), GPT 値は A群 123 ± 87 単位 ($n=19$), B群 95 ± 88 単位 ($n=52$), LDH 値は A群 615 ± 313 単位 ($n=18$), B群 392 ± 175 ($n=45$) で、GOT, GPT 値には有意差を認めなかつたが、LDH 値については有意差 ($p < 0.01$) を認めた。

d) 門脈腫瘍浸潤の程度と血清 ChE 値と Al-

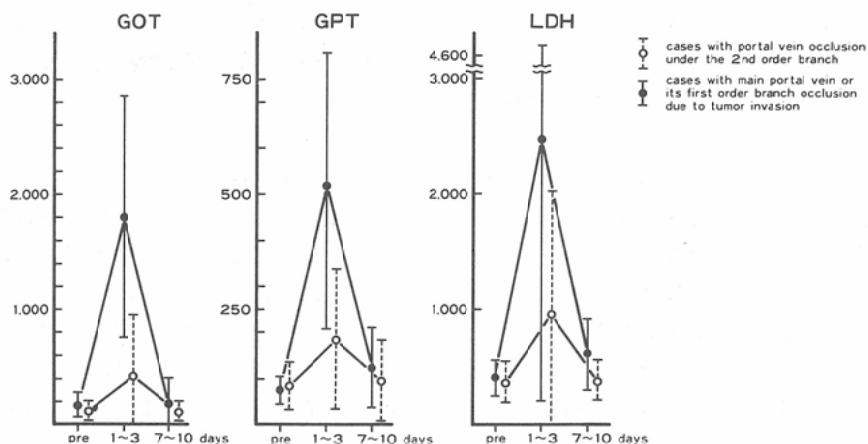


Fig. 24 Changes in SGOT, SGPT and S-LDH after embolization

bumin 値の変動 (Fig. 25)

血清 ChE 値は術前 A 群 0.48 ± 0.26 単位 ($n=21$), B 群 0.44 ± 0.22 単位 ($n=54$), 本療法後 1 ~ 2 週の最低値は A 群 0.28 ± 0.16 単位 ($n=18$), B 群 0.32 ± 0.17 単位 ($n=54$), 本療法後 4 ~ 6 週では A 群 0.32 ± 0.15 単位 ($n=14$), B 群 0.38 ± 0.29 単位 ($n=39$) であった。血清 ChE 値は、術

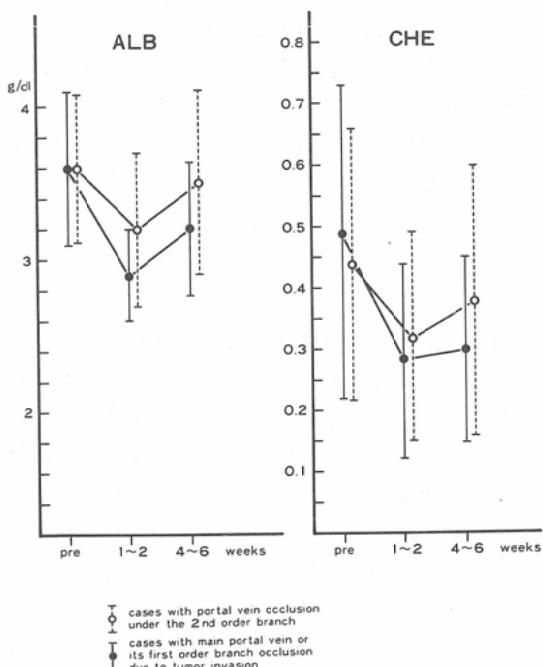


Fig. 25 Changes in serum albumin and cholinesterase levels after embolization

前値、本療法後 1 ~ 2 週の最低値、4 ~ 6 週値の 3 者共両群間に有意の差を認めなかった。一方、血清 Albumin 値は術前 A 群 3.6 ± 0.5 g/dl ($n=17$), B 群 3.6 ± 0.45 g/dl ($n=51$), 本療法後 1 ~ 2 週の最低値は A 群 2.9 ± 0.3 g/dl ($n=16$), B 群 3.2 ± 0.49 g/dl ($n=53$), 本療法後 4 ~ 6 週では A 群 3.2 ± 0.43 g/dl ($n=13$), B 群 3.5 ± 0.6 g/dl ($n=42$) であった。血清 Albumin 値は A, B 両群で、術前値には有意差を認めなかつたが、本療法後 1 ~ 2 週の最低値、4 ~ 6 週値に有意の差を認めた。

5) 副作用

a) 全症例の検討 (Table 13)

副作用を術後追跡検討し得たのは 91 例であった。本療法後の副作用としては、発熱、腹痛、腹部不快（腹部膨満）感、腹水増強がみられた。発熱と腹水増強は医療従事者の他覚的所見に、腹痛と腹部不快感は患者の自覚的愁訴に依った。37°C 以上の発熱 88 例 (97%) 平均持続日数 11.4 日、腹痛 54 例 (60%) 平均持続日数 2.8 日、腹部不快感 33

Table 13 Side effects (91 cases)

		Average duration (days)
Fever	88 (97%)	11.4
Abdominal pain	54 (60%)	2.8
Fullness of abdomen	33 (36%)	2.6
Temporary increase of ascites	18 (20%)	7.3

例(36%)平均持続日数2.6日、腹水増強18例(20%)平均持続日数7.3日であった。

b) 腹痛と胆囊動脈閉塞の有無との関係(Table 14)

胆囊動脈は肝動脈より分枝するため、本療法後、胆囊動脈を閉塞させる可能性がある。そこで、本療法前、直後の造影で胆囊動脈を同定し、その閉塞の有無を検討し、さらに本療法後の腹痛との関係について比較検討した。胆囊動脈を同定し得た症例は73例で、本療法後胆囊動脈の閉塞を認めたのは16例でその14例(88%)に術後腹痛をみた。しかし、胆囊動脈開存例57例中31例(54%)にも腹痛をみた。

6) 術後早期死亡群(1カ月未満死亡群)、予後不良群の死因(Table 15)

本療法後6カ月未満死亡者は34例で、術後早期死亡群7例、予後不良群27例であった。術後早期死亡群の死因は、肝不全4例、腎不全3例であった。予後不良群の死因は、肝不全14例、消化管出血7例、腹腔内出血3例、その他3例(敗血症1

Table 14 Relationship between abdominal pain and cystic artery occlusion after embolization

	Cystic artery		Total
	patent	occluded	
Abdominal pain	-	26	2
	+	31	14
Total	57	16	73

Table 15 Cause of death in the patients with poor prognosis

Cause of death	Dead within one month	Dead from 2 to 6 months
Hepatic failure	4	14
Renal failure	3	0
Esophago-gastrointestinal bleeding	0	7
Tumor rupture with peritoneal bleeding	0	3
Others	0	3
sepsis	0	1
brain metastases	0	1
cardiac failure	0	1
Total	7	27

例、脳転移1例、心不全1例)であった。

C) 剖検、肝切除18例における病理組織学的検討

1. 腫瘍組織に及ぼす影響

a) 肉眼的検討

肉眼分類は腫瘍組織を取り囲む被膜の有無¹³⁾で行った。すなわち1) 被膜形成型:周辺肝組織との間に被膜形成がみられ、境界が明瞭で、しばしば2個以上の癌結節あるいは周辺に娘結節が認められるもの、2) 非被膜形成型:周辺肝組織との間に被膜が認められず境界が不明瞭なもの、3) 混合型:非被膜形成型領域の中に被膜形成型領域が混在しているもの、の3型に区分した。

今回対象とした20例の本療法前の血管像による腫瘍の拡がり方の分類では、圧排型8例、浸潤型8例、混合型4例であった。一方、肝(剖検15例、手術5例)の肉眼分類では被膜形成型5例、非被膜形成型8例、混合型7例であった(Table 16)。20例中17例の腫瘍の拡がり方は、術前血管像と肉眼分類では、圧排型は被膜形成型に、浸潤型は非被膜形成型に、混合型は混合型に、それぞれ対応していた。しかし、他3例は共に術前血管像では圧排型で、肝摘出時の肉眼分類では混合型であった。この3例は本療法後806日、906日、1073日の長期経過例で本療法後の術後血管像で圧排型から混合型への移行が確認されている。特に本療法後1073日を経過した例では、腫瘍の発育増殖が著しく、血管造影との対比によっても本療法の対象となった腫瘍組織を同定することは困難であった。

b) 組織学的検討

組織学的検討は本療法の対象となった肝動脈の領域内にある腫瘍組織について行った。本療法後長期を経て加療域腫瘍組織の同定が困難であった症例20を除く19例を対象とした。加療域腫瘍組織には凝固壊死の所見を認めたが、その程度は様々であった。壊死巣周辺では特徴ある所見が認められた。すなわち、加療域腫瘍組織壊死巣に対する組織反応を観察すると、本療法後49日、57日、73日、83日の4例(肉眼分類で被膜形成型3例、混合型1例)では、被膜壁の壊死側から187日の非被膜形成型の1例では残存する間質から、それぞれ

Table 16 Effects of arterial embolization on tumor tissue

NO.	Days after embolization	Type of tumor		Histologic classification (by Edmonson)	Coagulative necrosis	Histologic change -			
		Angiographic classification	Macroscopic classification			Infiltration of histiocytes and giant cells	Proliferation of capillaries and giant cells	Hyaline degeneration of connective tissue	Calcification
1	14	expansive t.	pseudocapsular t.	II < III	+	-	-	-	-
2	18	infiltrative t.	non-pseudocapsular t.	III > IV	+	-	-	-	-
3	19	infiltrative t.	non-pseudocapsular t.	III	+	-	-	-	-
4	25	infiltrative t.	non-pseudocapsular t.	II < III	+	-	-	-	-
5	49	mixed t.	mixed t.	II < III > IV	+	+	+	-	-
6	57	expansive t.	pseudocapsular t.	IV	+	+	+	-	-
7	73	expansive t.	pseudocapsular t.	III	+	+	+	-	-
8	83	infiltrative t.	non-pseudocapsular t.	III > IV	+	+	+	-	-
9	83	expansive t.	pseudocapsular t.	I < II	+	-	+	-	-
10	106	mixed t.	mixed t.	III < IV	+	-	+	-	-
11	106	infiltrative t.	non-pseudocapsular t.	II < III	+	-	+	-	-
12	154	mixed t.	mixed t.	III	+	-	+	-	-
13	155	mixed t.	mixed t.	I < II	+	-	+	-	-
14	187	infiltrative t.	non-pseudocapsular t.	III	+	+	+	+	-
15	362	expansive t.	pseudocapsular t.	II < III > IV	+	-	-	+	+
16	473	infiltrative t.	non-pseudocapsular t.	III	+	-	+	+	-
17	806	expansive t.	mixed t.	II < III	+	-	-	+	+
18	906	expansive t.	mixed t.	III > IV	+	-	-	+	+
19	1045	infiltrative t.	mixed t.	III	+	-	-	+	+
20	1073	expansive t.	mixed t.	III					

壊死に陥った腫瘍実質に向かって異物巨細胞、組織球、線維芽細胞が増生侵入する所見が認められた(Fig. 26)。本療法後57日、73日、83日の被膜形成型の3例で肉芽組織の形成が特に顕著であった(Fig. 27)。一方、本療法後100日以降の10例中9例では、もはや異物巨細胞、組織球等の細胞は認められず、増殖した毛細血管結合織がなお認められるというのが主な所見で特に非被膜形成型の場合では壊死に陥った腫瘍実質の結合織による置換の

著しい領域も散見された(Fig. 28)。

本療法後360日以上の長期経過の5例では増殖した線維性結合織の硝子化が認められ(Fig. 29)。特に被膜形成型2例、混合型1例の3例では、被膜は著明に肥厚し、その壊死側は辺縁不整となっていた。又、被膜形成型の本療法後362日の1例、混合型の806日、960日の2例、浸潤型の1045日の1例計4例に硝子化した結合織の一部に石灰化が認められた(Fig. 29)。しかし、被膜形成型では隔

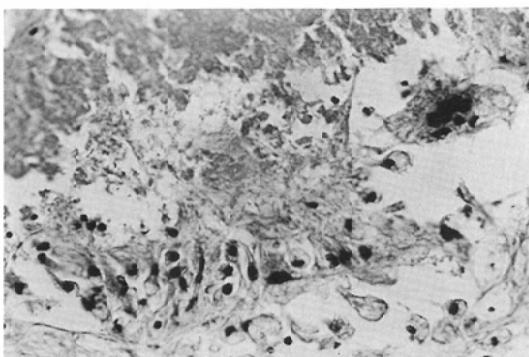


Fig. 26 Infiltration of foreign body giant cells and histiocytes in the necrotic tumor tissue is observed (H & E)×400

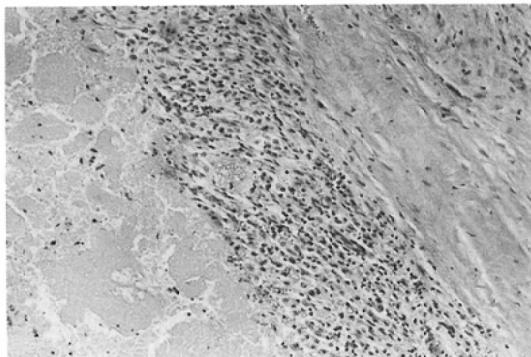


Fig. 27 Proliferation of the granulation tissue into the necrotic area of the tumor is observed and located inside of the capsule. (H & E)×40

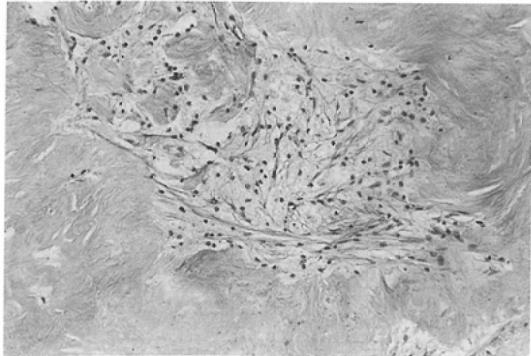


Fig. 28 Necrotic area of tumor is completely replaced by granulation tissue. (H & E) $\times 100$

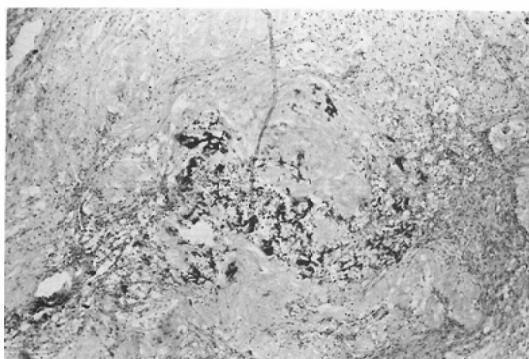


Fig. 29 Calcification is noted in hyalinized connective tissue. (H & E) $\times 100$

壁が、非被膜形成型では間質が、それぞれ壞死に陥っている壞死巣内部ではこの様な所見は認められなかった(Fig. 30)。その他、本療法後1カ月以内の4例（その2例では非癌部肝組織にも広範な壞死が認められた）では腫瘍組織壞死巣周辺に前述した所見は認められなかった。又、非加療域腫瘍組織の検討で、しばしば腫瘍組織の中心部に続発する壞死巣が認められたがそのような壞死巣周辺では肉芽組織の形成等の異物の処理機転の像は認められなかった。

次にこれら19例を術前血管像により、圧排型、浸潤型、混合型に分け、各型の壞死化傾向を組織学的に観察し、本療法の治療効果を検討した。術前血管像で圧排型の6例全例で加療域腫瘍組織は、それを取り囲む被膜直下まで壞死に陥り、被膜と壞死に陥った腫瘍組織の間には腫瘍細胞の残存が全く認められないという所見を得た。しかし、

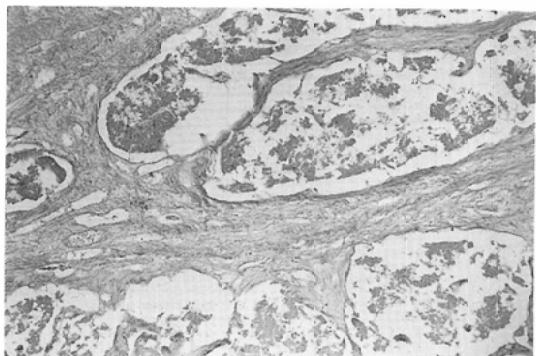


Fig. 30 There is no formation of the granular tissue in the necrotic tumor cells and the necrotic stroma. (H & E) $\times 40$

6例中4例では被膜内及び隔壁で細分化された領域の一部に腫瘍組織の残存が認められた(Fig. 31)。又、3例では加療域主腫瘍組織周辺の娘結節内に腫瘍組織の残存が認められた。又、6例全例で被膜内の隔壁の壞死が認められたが、残存腫瘍組織を取り囲む隔壁には壞死は認められなかつた。又、本療法後360日の例では、加療域腫瘍組織の壞死巣周辺の腫瘍組織の増殖が軽微であったの

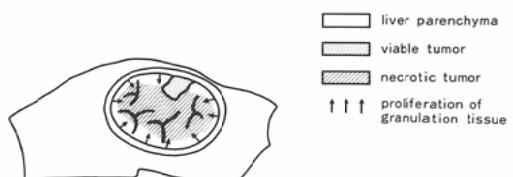
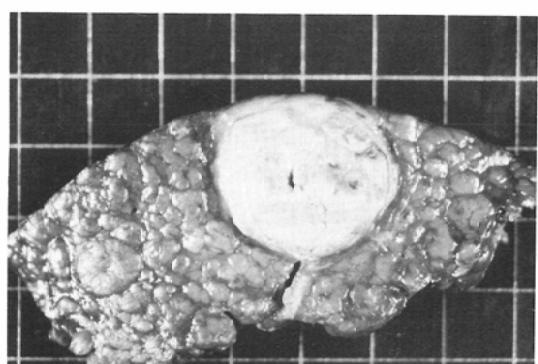


Fig. 31 Almost complete necrosis of tumor tissue is observed except for small foci of viable tumor tissue in the fibrous septum. Extensive granulation tissue is formed into the necrotic tumor tissue from the capsule.

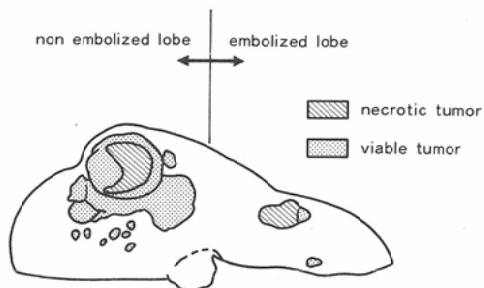
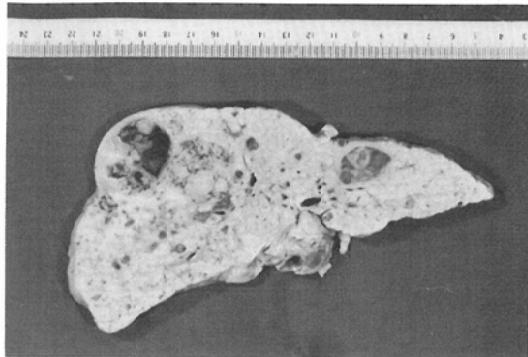
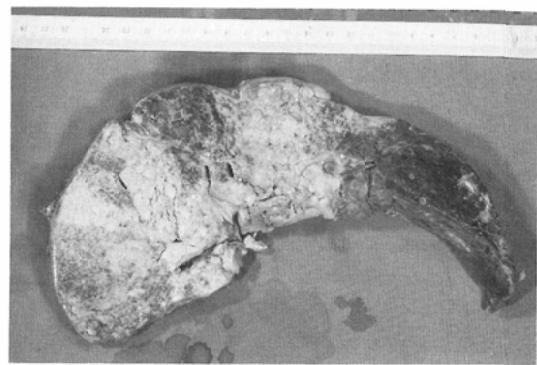


Fig. 32 A case of 70-year-old man autopsied 362 days after embolization. The development of tumor tissue in the embolized lobe is lesser than in the non-embolized lobe.

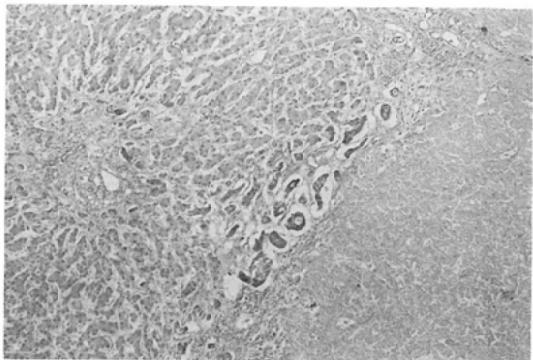
に対し、非加療域では腫瘍組織の増殖が顕著であった (Fig. 32).

次に術前血管像での浸潤型 8 例の壞死化傾向について述べる。8 例全例に加療域腫瘍組織に壞死が認められたが、症例によりその程度は様々であった。本療法後早期の 18 日後、及び 19 日後の 2 例について組織学的に観察すると壞死は腫瘍組織全体に広範に及んでいるが、非癌部肝組織と相接する領域に腫瘍組織の残存を認めた (Fig. 33-A, B)。一方、本療法後、106 日、187 日、473 日、1045 日の 4 例では、加療域腫瘍組織の壞死巣は認められたものの、その周囲では腫瘍組織の著明な発育増殖がみられた (Fig. 34)。他の 2 例では加療域腫瘍組織全体の壞死化傾向を把握することはできなかった。

又、術前血管像で混合型の 4 例では被膜形成領域、非被膜形成領域のいずれの領域の腫瘍組織も凝固壊死に陥っていたが、特に被膜型領域での壞死化が非被膜型領域より強い傾向が認められた。



a. Unencapsulated type of hepatoma



b. Viable tumor tissue is observed at the boundary between liver parenchyma and necrotic tumor (H & E) $\times 40$

Fig. 33 A 50-year-old man with hepatoma autopsied 19 days after embolization

混合型 4 例は本療法後 49 日、106 日、154 日、155 日を経過しており、非被膜型領域では壞死巣周辺の腫瘍組織の発育増殖が顕著であった。

門脈本幹に腫瘍組織の浸入増殖をきたした 3 例（術前血管像で浸潤型 2 例、混合型 1 例）を検討すると血管造影上では 3 例共に thread and streak sign を伴う腫瘍塞栓による門脈本幹の閉塞が認められた。門脈本幹に侵入した腫瘍組織には広範な壞死が認められた (Fig. 35)。しかし、門脈内腫瘍塞栓の最外層に位置する腫瘍細胞群は壞死に陥らず残存したままであった。

2. 非癌部肝組織に及ぼす影響 (Table 17)

非癌部肝組織に及ぼす影響の組織学的検討は 19 例中本療法後長期経過の 362 日、473 日、806 日、906 日、1073 日の 5 例を除く 14 例について行った。こ

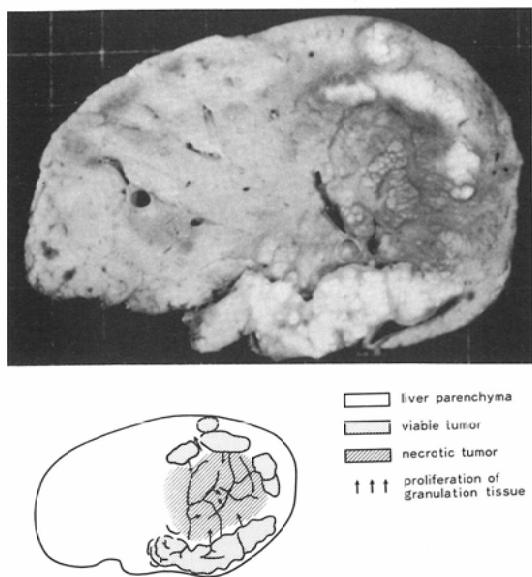


Fig. 34 A case of unencapsulated type of hepatoma was resected surgically 187 days after embolization. Diagrammatic representation of the resected specimen shows regrowing of tumor at the boundary part of necrotic tumor due to embolization.

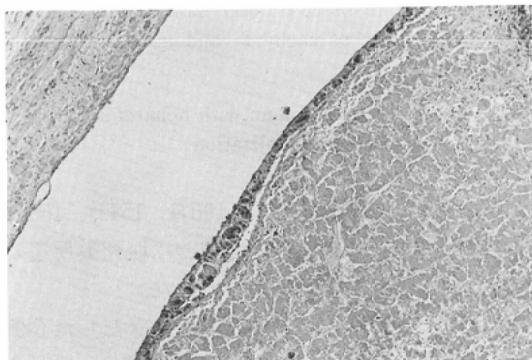


Fig. 35 Marked necrosis of tumor tissue in the portal vein is noted, but viable tumor cells line on the tumor thrombus. (H & E) $\times 40$

の14例の非癌部肝組織には11例に乙型肝硬変が認められ、他3例には肝硬変の所見は認められなかった。加療域非癌部組織にも壞死巣が認められたため、非癌部肝組織での壞死巣の広がりの程度を顕微鏡標本で検討した。すなわち壞死巣の面積が非癌部肝組織の面積の①50%以上に及ぶもの(+)、②50%未満(+)、③1%以下(±)、④

Table 17 Necrosis of the liver parenchyma after embolization correlated to the portal vein obstruction due to tumor invasion

Portal vein occlusion	No. of cases	Nagayo's criteria of liver cirrhosis	Coagulative necrosis
Occlusion of main portal vein	2	—	#
	4	B	#
	13	B	#
Stenosis of main portal vein	3	otsu	±
Occlusion of 1st order branch	1	—	±
	5	B	+
	8	B	+
	10	B	±
	11	B	+
	12	—	±
2nd or lesser order branches	6	B	—
	7	B	—
	9	B	—
	14	B	—

massive necrosis $\geq 50\%$

± moderate necrosis 1~50%

± slight necrosis $\leq 1\%$

— no necrosis

全く認められない(-)の4段階に区分し検討した。まず、術前の血管像から腫瘍浸潤による門脈閉塞の程度を知り、非癌部への本法の影響がこの程度とどの様に関連するかを検討した。本療法前の動脈性門脈造影で門脈本幹に腫瘍組織の侵入が認められたのは4例(閉塞3、狭窄1)、一次分枝閉塞6例、二次分枝閉塞2例、三次分枝以降の閉塞2例であった。門脈本幹閉塞の3例はいずれも①群に相当し、非癌部肝組織の広範な壊死が認められた(Fig. 36)。3例中2例は、固有肝動脈及び右肝動脈を塞栓し、18日、25日後に肝不全で死亡した。他の1例は肝内亜区域枝に超選択的に血管カテーテルを送入し塞栓術を施行した。この例では本療法後155日で肝不全で死亡した。門脈本幹狭窄の1例(固有肝動脈塞栓)でも壊死巣を認めたが軽度であり③群に相当した。一次分枝閉塞6例(5例右肝動脈塞栓、1例左肝動脈塞栓)にも非癌部肝組織に壊死巣を認めた。しかし、その程度は門脈本幹閉塞例に比して軽度であった。壊死巣の広がりが①群に相当するものではなく②群に相当するもの3例、③群に相当するもの3例であった。一方、二次分枝以降の閉塞4例では非癌部肝組織

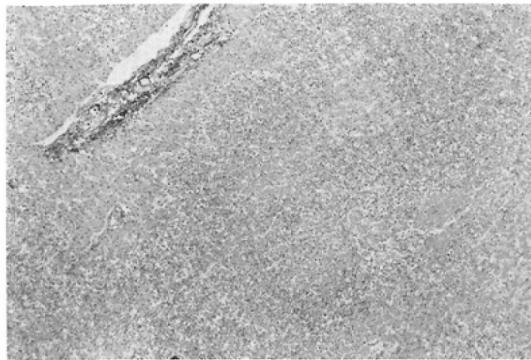


Fig. 36 After embolization, marked necrosis of the liver parenchyma occurred in the case with main portal vein obstruction. (H & E) $\times 400$

の壊死巣はみられなかった。

次に本療法施行時の肝硬変の有無と非癌部肝組織の受ける影響との関連について述べると、肝硬変が認められない3例中1例は門脈本幹閉塞例で、広範な非癌部肝組織壊死が認められ(①群に相当)，その他2例は、一次分枝閉塞例でいずれも③群に相当した。肝硬変非合併例は3例に過ぎず、関連性の有無については明らかにすることはできなかった。

考 察

Seldinger法¹⁴⁾により開発された診断用血管カテーテル術の治療応用への歴史をみるとDotterら¹⁵⁾による硬化性下肢動脈閉塞性疾患に対する血管拡張がその最初である。次に血管カテーテル内に塞栓物質を注入し目的血管を塞栓させる治療法が開発され、Doppmanら¹⁶⁾により脊髄動静脈奇形に試みられ、さらにこの塞栓療法がLangら¹⁷⁾により悪性腫瘍(腎癌)に応用されるに至る。

肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術の報告は、1974年のDoyonら¹⁸⁾の1例が最初で、1976年のGoldsteinら¹⁹⁾の3例、次いで1978年の著者ら⁵⁾の4例がある。しかし、これらの報告はいずれも試みの段階をこえておらず、著者らの1979年の15例⁶⁾、1981年の60例⁹⁾の臨床的検討がなされて始めて本療法が肝細胞癌に極めて有用な治療法であり、選択的に作用することが認識されるに至った。しかし、本療法の作用機序、安全性、治療効果、予後に及ぼす因子等がいまだ十分に検討されたとはい

い難く、今回、このような点を明らかにするため基礎的、臨床的に系統的な検討を行った。

1. 肝動脈塞栓術の安全性

本療法の安全性を確かめるため、実験的に犬25頭の肝動脈内にゼラチントンボンジを注入し、ゼラチントンボンジの注入部位、吸収機転、阻血が肝に及ぼす影響について検討した。

犬肝動脈内に注入したゼラチントンボンジの大半は内径50μ以上の内径の肝動脈枝にとどまり、小葉間動脈、類洞、肝静脈への移行は認められなかつた。すなわち、注入したゼラチントンボンジは肝外臟器に移行することなく、肝内にとどまったものと考えられる。

ゼラチントンボンジは生体内では異物として処理されることが知られており、その吸収処理機転についてはCorellら²⁰⁾が筋肉内における、中塙²¹⁾が腎動脈内におけるものについて報告しているが、今回の著者が行った犬肝動脈内での吸収機転についてもこれらの報告との間に本質的な差異はみられなかつた。すなわち、病理組織学的検討で注入2日後ではゼラチントンボンジを中心とした血栓形成がみられ、1週後には血栓内への内皮細胞の侵入、線維芽細胞の増生を認め、2週以降になると血栓は、増殖して内膜様に変化した組織内に閉じ込められた状態となり、血栓の器質化後の再疎通の所見が認められ4週後ではほぼ完全に吸収されていた。すなわちゼラチントンボンジは生体に傷害を与えることなく安全に吸収されたものと考えられる。

さらに犬血管造影所見の検討では、塞栓された肝動脈枝の血行の再開がみられたが、塞栓後1週でも肝内枝の一部の閉塞が認められた。4週後では血行の再疎通が顕著であったが、再出現した血管には、狭隘化、壁不整の所見が認められた。臨床的にも術後血管像で塞栓された動脈の血行の再開通とその末梢の肝内枝の狭隘化、壁不整をしばしば経験し、これらの変化はゼラチントンボンジを中心とした血栓の吸収機転によるものと考えられる。

一方、ゼラチントンボンジ注入による犬肝動脈塞栓後の肝組織に及ぼす影響を組織学的に検索した

報告はいまだなく、わずかに Cho ら²²⁾が主に肝機能に及ぼす影響についての報告があるのみである。今回の検討で2頭に肝小葉の貧血性梗塞巣の発生が認められたが、他23頭では肉眼的に異常なく、組織学的にも壊死巣の所見は認められなかつた。これら23頭の検討で肝動脈塞栓後2日群、7日群で肝細胞の空泡形成及び毛細胆管胆汁うつ滞が認められる例もあったが極めて軽微な変化にとどまり、4週後ではほぼ改善消失した。梗塞巣が認められた2例についてもその拡がりは肝全体からみれば一部の領域に限局しているにすぎなかつた。

以上の成績から判断すると正常犬における肝動脈塞栓術は肝組織に致命的な障害を与えることはないといえる。

臨床例でも門脈本幹の開存していた例では、肝梗塞が原因で死亡した症例は経験されず病理組織学的に確かめられた二次分枝以降の閉塞の4例でも末梢域に凝固壊死の発生は認められなかつた。一方、逆に肝細胞癌の浸潤によって門脈本幹閉塞例に本療法を行うと、剖検例の検討で3例全例に加療域非癌部肝組織に広範な壊死巣が認められた。一次分枝閉塞例では、壊死巣は認められたものの本幹閉塞例ほど広範ではなかつた。

又、血清の酵素学的変動の面からの検討²³⁾でも腫瘍浸潤による門脈本幹及び一次分枝塞栓(A群)では、二次分枝以降の閉塞群(B群)より、本療法後1~3日のGOT, GPT, LDHの上昇の程度、および1~2週の血清Albumin値の下降の程度が有意に強く、A群の非癌部肝組織の障害が大きいことを示唆している。

次に臨床経過からみても門脈血流が十分に保たれている場合には、副作用として、通常、発熱、腹痛、腹部膨満(不快)感、腹水増強が認められたものの、発熱に対しては解熱剤、腹痛に対しては鎮痛剤、腹水に対しては利尿剤、肝庇護療法²⁴⁾を行い、いずれもこれら治療に反応し、副作用は一時的であった。一方、腫瘍浸潤による門脈本幹閉塞がみられ、固有肝動脈もしくは右肝動脈が塞栓された4例では、術後1カ月以内に肝不全で死亡した。本療法後の経過の観察でも門脈本幹閉塞

例は極めて予後不良の転帰をとつた。

これらの成績は門脈血流の保持が本療法を行う上で極めて重要な因子であることを物語つている。人間、犬ではともに門脈血酸素分圧が高いと報告²⁵⁾されているので、肝動脈枝の塞栓によっても肝組織は必ずしも壊死に陥らないものと考えられ、今回の犬で得た結論は人間でも門脈血流が十分に保たれている場合にあてはまるものと考えられる。すなわち、人間の場合、肝への酸素供給量は門脈50%、肝動脈50%とされており²⁶⁾、本療法を行うにあたり、門脈の血流が十分に保持されている場合には、肝組織は壊死に陥らず主に肝動脈にのみ養われる腫瘍組織だけがほぼ選択的に壊死に陥ることになり、本療法は安全な治療法と考えられる。一方、逆に門脈血流が完全に閉ざされた場合には肝組織も広範な壊死に陥ることとなる。従って腫瘍浸潤による門脈本幹閉塞例に対しては本療法は施行されるべきでないと考えられる。

なお術後1ヶ月以内に死亡した7例中4例は上述したように肝不全で死亡したが他3例は腎不全で死亡した。腎不全については必ずしもその原因是明らかにされなかつた²⁷⁾が、3例全例に強烈な腹痛がみられ、著者は痛みによる反射性無尿から発展して腎不全に陥った可能性もあると推測している。腹痛の発生原因として、本療法直後の造影で胆囊動脈閉塞が認められた16例中14例に腹痛がみられたことから、胆囊動脈塞栓の関与が示唆された。しかし、胆囊動脈開存例57例中31例にも腹痛がみられ、腹痛の原因は胆囊動脈塞栓以外の因子の関与も考える必要がある。いずれにせよ、本療法により強烈な腹痛の生じた患者には、腎不全予防の意味からも強力な鎮痛剤投与と尿が出るまでの持続点滴、利尿剤投与が必要であると考えられる。

以上、実験的、臨床的検討から、腫瘍組織の侵入による門脈本幹閉塞例を除外し、術後管理を適切に行えば本療法は肝細胞癌に対して安全な治療法と考えられる。

2. 治療効果に関する検討

著者は共同研究者とともにすでに本療法後の血管造影での腫瘍血管の消失、血清 AFP 値の低下、

CTでの腫瘍部のlow density化等の抗腫瘍効果につき報告⁶⁾⁷⁾⁹⁾してきたが、今回の本療法後の病理組織学的検討で、上述したCT、血管造影、AFP値等の検索で予想されたように、加療域腫瘍組織に凝固壊死の所見が認められた。特記すべきことはこれらの壊死巣周辺で興味ある知見を得たことである。すなわち、本療法後2カ月以上を経過した症例を中心として被膜形成型では被膜壁の壊死巣側から、非被膜形成型では壊死巣周辺の残存した間質から、腫瘍組織壊死巣内へ異物巨細胞、組織球、線維芽細胞の侵入を伴う毛細血管、結合織の増殖が認められた。一方、本療法後長期経過例では、このような細胞はもはや認められず、壊死巣周辺に増殖した線維化組織の硝子化が認められた。これらの変化は壊死に陥った腫瘍組織を異物として処理する生体の反応と考えられた。一般に増殖の活発な腫瘍組織殊に転移巣の発育に伴いその中心部に壊死巣が発生しやすいことはよく知られている事実であり²⁸⁾、著者の検索例でもそのような像に接することが稀でなかった。しかしながらこのような壊死巣には上述のような異物の処理機転ないし修復像が示されることとはなかった。従って著者は腫瘍組織の中心部に続発する自然発生の壊死の場合には壊死巣に向かって肉芽組織の増殖等の生体の反応がおこりにくいのではないかと推測している。ところが本療法の施行に伴い腫瘍組織は非癌部肝組織と相接する領域にまで壊死に陥り、周辺肝組織から壊死巣に向かって新しく肉芽組織が形成されていた。すなわち、壊死巣の器質化にあたる像が認められた。この所見は、本療法後のCTにおけるlow density領域の経時的な縮小像とも一致する所見と考えられる。

なお、本療法の作用機序については、阻血による肝細胞癌の凝固壊死の像は上述のように確かめられ、本療法の効果が主として腫瘍組織の阻血による広範な貧血性梗塞として表現されたものと理解される。しかしながら抗癌剤の効果と考えられる癌細胞の核や細胞質の各種の崩壊過程については明らかに示されることがなかった。このような治療方法のもとで、抗癌剤が作用するか否かに関しては今後さらに検討が必要と思われる。

以上の如く本療法は腫瘍組織を広範に壊死に陥らす強力な抗腫瘍療法であることがわかったが、実際に臨床的に他の従来の治療法と比べどの程度の効果があるのかを総合的に検討した。肝細胞癌100例での本療法の治療成績をKarnofsky抗腫瘍効果判定基準に従い検討すると0-B以上95%、1-B以上77%であった。すなわち、他覚的に95%の例で腫瘍縮小が明らかであり、77%の例で腫瘍が1/2以下になったわけで本療法は極めて強力な抗腫瘍効果があるといえる。長期生存群では1-C以上100%で、腫瘍縮小効果の顕著であった症例ほど長期生存したことを示唆している。また、これらの成績は西岡ら²⁹⁾の抗癌剤肝動脈内注入による治療成績0-B以上48%、1-B以上17%をはるかに上回るもので、本療法の抗腫瘍効果が他の保存的療法より優れていることは明らかである。又、累積生存率の検討でも1年生存率44%、2年生存率29%、3年生存率15%で、1年生存率44%は、肝癌研究会の外科的肝切除の1年生存率28%をも大きく上回るものであった。

以上より、本療法は肝細胞癌に対して極めて有用な治療法と考えられた。

3. 予後に及ぼす因子

次に本療法後の予後に及ぼす影響を検討する目的で本療法前後の血管造影所見及び AFP 値を検討し、さらに剖検肝、切除肝の組織学的検討を行った。その結果、術前血管像での腫瘍の拡がり方の検討では、圧排型は浸潤型、混合型に比べて術後血管像での腫瘍血管の消失が顕著で、その結果予後も良好であった。それに対し、混合型は予後が不良であった。次に腫瘍組織の病理組織学的検討を行うと、術前血管像で圧排型は被膜形成型、浸潤型は非被膜形成型、混合型は混合型にはほぼ対応した。術前血管像で圧排型の6例で本療法後の加療域腫瘍組の組織学的検討を行うと、被膜内腫瘍はいわゆる自然発生の腫瘍中心性壊死とは異なり、中心部はもとより被膜直下の腫瘍組織まで壊死に陥り、被膜と腫瘍壞死部との間には残存腫瘍細胞がみられない所見を得た。肝細胞癌の腫瘍組織を養う腫瘍血管はもっぱら肝動脈に由来する³⁰⁾³¹⁾とされており、今回の検討でも被膜形成型

では壊死化傾向が顕著であった。しかし、3例で被膜内的一部分の隔壁内に4例で主結節周辺の娘結節内に壊死に陥っていない腫瘍組織の残存が認められた。各隔壁内および娘結節内の腫瘍組織はそれぞれ独立した栄養動脈で栄養されているとの報告³²⁾があり、圧排型に本療法を行う場合には各栄養動脈の阻血を十分に行うことが必要であると考えられた。従って治療成績向上のためには、術前血管像での腫瘍栄養動脈の詳細な読影、より細かい塞栓物質の工夫、完全な阻血が必要であると考えられる。一方、術前血管像で浸潤型であった7例中本療法後1カ月以内の早期の2例の組織学的検討では、加療域腫瘍組織の広範な壊死が認められたものの、腫瘍組織壊死巣と非癌部肝組織と接する領域には腫瘍組織の残存が認められた。さらに本療法後長期経過の3例では、いずれも器質化を示す壊死巣が見出され、それをとりまいて腫瘍組織の発育増殖が認められたが、これは術後の経過の間に腫瘍組織の発育が生じたためと考えられる。このような像は腫瘍組織中心部に続発した壊死化の過程と異なるものであることは上述した通りである。非被膜形成型の腫瘍組織が非癌部肝組織と接する領域に残存する理由として、非被膜形成型のように腫瘍が浸潤性に発育する場合には、腫瘍組織の先端部は類洞に沿うかあるいは肝細胞と置換して発育すると報告³³⁾されており、腫瘍先端部は類洞を介して肝組織同様門脈からも栄養をうける可能性が考えられる。従って非被膜形成型(血管像で浸潤型)の場合には、本療法の動脈系遮断のみでは腫瘍組織は広範な壊死に陥るものとの壞死巣周辺部までには阻血効果が及ばないものと考えられる。

次に術前血管像での腫瘍占拠率と予後との関係では、腫瘍占拠率が小さいほど予後が良いのは当然であるが、腫瘍占拠率50%以上の例でも1年以上の生存例がみられ、本法の有用性を物語っている。また25%以下群は、肝硬変の程度が極めて強い例が多かったので25~50%群より予後がやや悪い傾向となつた。

術前血管像での腫瘍栄養動脈の数と予後との関係では、単独栄養動脈群は良好で、複数栄養動脈

群では不良であった。当然のことながら複数栄養動脈群では、主栄養血行路とそれ以外の血行路を同時に塞栓させた方が、主栄養血行路のみを塞栓させた場合よりも術後血管像での腫瘍血管の消失が顕著であった。すなわち、腫瘍栄養動脈が2本以上ある場合には、1本だけを塞栓しても腫瘍組織は他の動脈から栄養されるため、効果が不良であるものと考えられる。腫瘍栄養動脈の数およびそれに対する塞栓術施行の有無は、予後並びに治療方針に影響を与えることから、術前に肝内および肝外の腫瘍栄養動脈を十分に造影することが重要であると考えられる。

次に門脈内への腫瘍組織侵入の程度と予後との検討で、三次分枝以降の閉塞群が最も予後が良好で、次いで二次分枝閉塞群、一次分枝閉塞群で門脈本幹内への腫瘍組織の侵入群(狭窄および閉塞)は最悪で1年以上生存例はみられなかった。すなわち、術前に門脈を造影しておくことは、上述のように本法の適応を決定するのに役立つだけでなく、予後を推測するのにも役立つといえる。

又、術後血管像と予後との関係では、本療法後腫瘍血管消失の程度が顕著なものほど予後良好で50%以下減少群では不良であった。

一方、術前AFP値と予後との関係では401~999ng/ml群が予後良好で、次いで400ng/ml以下群が続き、10,000~99,999ng/ml群と100,000ng/ml以上群では不良であった。又、術後の AFP 値の下降の程度と予後との関係では、術後 AFP 値が術前値の10%未満に低下した群では良好で、10%以上群では不良であった。さらに AFP 値の下降の程度は血管造影上の腫瘍血管の消失の程度とよく相関し、これらの所見は腫瘍組織の壊死を意味するもので、治療効果および予後の判定に役立つものと考えられる。

以上の成績から今回検討した術前血管像での腫瘍組織の拡がり方、腫瘍占拠率、腫瘍栄養動脈の数、門脈内への腫瘍組織侵入の程度、術後血管像での腫瘍血管消失の程度、術前 AFP 値、術後 AFP 値の変動の7項目は、法療法後の予後を知る上で極めて重要な因子であると考えられる。

結論

肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術の安全性、治療効果、予後を左右する因子を明らかにするため基礎的、臨床的検討を行った。

1. 安全性について

① ゼラチンスponジ小片注入による犬肝動脈塞栓後の組織学的検討で、ゼラチンスponジは小葉間動脈や類洞には到達せず、肝動脈枝内にとどまつた。ゼラチンスponジが塞栓となつた部位で血栓が形成され、その器質化にあたつてゼラチンスponジは吸収され、さらに器質化後の内膜肥厚による内腔の狭隘化がみられた。

② 本療法の犬正常肝に及ぼす影響の検討では25頭中2頭に小梗塞巣がみられたのみで、本療法は肝組織に致命的な傷害を与えるものではないと考えられた。

③ 本療法施行後、剖検肝、切除肝の組織学的検討でも門脈閉塞が二次分枝以降にとどまる4例では非癌部肝組織に壊死巣はみられなかつた。一方、門脈本幹閉塞例では非癌部肝組織に広範な壊死巣がみられた。

④ 臨床的な検討でも門脈本幹開存例では、通常、副作用、肝機能検査の変動とともに軽度で一過性であったが、腫瘍浸潤による門脈本幹閉塞4例では術後肝不全に陥り、1ヵ月以内に死亡した。

⑤ 胆囊動脈の塞栓症をきたした例は術後疼痛の強い例が多く、その3例では腎不全をきたし、術後の疼痛対策、腎庇護療法が必要と考えられた。

以上の成績から、本療法は門脈本幹開存例では術後管理を適切に行えば極めて安全な方法であると考えられた。

2. 治療効果について

① 本療法の治療効果を手術剖検例で病理組織学的に検討すると、加療域の腫瘍組織は凝固壊死に陥つており、周辺肝組織からこの壊死巣に対し異物処理機転が働いていた。

② 肝細胞癌患者100例に対する本療法施行後の累積生存率は、1年生存率44%、2年生存率29%、3年生存率15%と良好であった。

③ Karnofsky抗腫瘍効果判定基準による治療効果の判定でも0-B以上95%、1-B以上77%

と極めて優れていた。

以上の成績から本療法の治療効果は極めて優れたものと考えられた。

3. 予後を左右する因子

① 術前血管像で圧排型の腫瘍の拡がり方をするものは、浸潤型、混合型に比べ術後血管像で腫瘍血管の消失の程度が強く、かつ予後良好であった。病理組織学的には圧排型は被膜形成型、浸潤型は非被膜形成型に相当し、被膜形成型に壊死化傾向が強かった。

② 術前血管像で腫瘍占拠率が50%以下のものは50%以上のものより、腫瘍栄養動脈は1本のものは複数のものより、門脈腫瘍浸潤の程度が軽度なもの程予後が良好であった。

又、術前AFP値が1万ng/ml未満のものは以上のものより予後良好であった。

③ 術後血管像での腫瘍血管の消失の程度は術後の AFP 値の下降の程度とよく相関し、その程度の強いもの程予後が良好であった。

以上より、術前血管像による腫瘍の拡がり方、腫瘍占拠率、腫瘍栄養動脈の数、門脈腫瘍浸潤の程度、術後血管像での腫瘍血管の消失の程度、術前 AFP 値、術後 AFP 値の下降の程度の7項目は本療法施行後の予後を左右する因子として重要であった。

以上の成績から、門脈血流が保たれている場合には肝動脈塞栓による正常肝組織の傷害は軽微にとどまり、本法は主として肝動脈からの血流で栄養されている肝細胞癌に選択的傷害を与える比較的安全な治療法と考えられる。臨床的効果は上記7項目に左右されるものの、本法施行後の1年生存率は44%にも達して、腫瘍の浸潤と増殖によって門脈本幹が閉塞した例を除く肝細胞癌に対し本法は優れた治療法と考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜つた小野山靖人教授ならびに、病理学的な立場から御指導と御校閲を賜つ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、本研究を行うにあたり、厚生省がん研究班57-10(高橋陸正)から援助を受けた。

参考文献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向。厚生の指標, 28 : 60—62, 1981
- 2) 日本病理学会編：日本病理剖検報, 21 : 1105—1147, 1979
- 3) 石川浩一：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第3報一。肝臓, 17 : 460—465, 1976
- 4) 日本肝癌研究会：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第4報一。肝臓, 20 : 433—441, 1979
- 5) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 水口和夫, 山口真司, 佐藤守男, 宮本武, 玉木正男：各種悪性腫瘍に対するtranscatheter arterial embolization therapy の経験。脈管学, 18 : 563—571, 1978
- 6) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 玉岡紅一, 竹本和正, 水口和夫, 山口真司, 玉木正男, 門奈丈之, 山本祐夫：肝細胞癌に対するTranscatheter arterial embolization therapy—15例の経験一。肝臓, 20 : 595—603, 1979
- 7) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 伊丹道真, 小林伸行, 高島澄夫, 小田淳郎, 水口和夫, 山口真司, 小野山靖人：肝細胞癌に対するtranscatheter arterial embolization therapy—CT像からみた治療効果の評価一。日医放会誌, 41 : 15—23, 1981
- 8) Yamada, R., Nakatsuka, H., Nakamura, K., Sato, M., Itami, M., Kobayashi, N., Minakuchi, K., Onoyama, Y., Kanno, T., Monna, T. and Yamamoto, S.: Hepatic artery embolization in 32 patients with unresectable hepatoma. Osaka City Medical Journal, 26 : 81—96, 1980
- 9) 山田龍作, 佐藤守男, 中塚春樹, 中村健治, 芝切一平, 伊丹道真, 小林伸行, 高島澄夫, 水口和夫, 山口真司, 小野山靖人：肝細胞癌60例に対する抗癌剤併用transcatheter arterial embolization—血管像による検討一。日医放会誌, 41 : 742—750, 1981
- 10) Karnofsky, D.A.: Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drug. Clin. Pharmacol. Ther., 2 : 709—712, 1961
- 11) 富永祐民：治療効果の評価のための統計学シリーズ(4)生命表理論とその応用。癌と化学療法, 6 : 1175—1189, 1979
- 12) Ruzicka, F.F. Jr., Rossi, P., Abrams, R.E. and Tracht, D.G.: Anomalous and parasitic arterial blood supply in the abdomen. Radiology, 96 : 261—268, 1970
- 13) Nakashima, T. and Sakamoto, K.: A study of hepatocellular carcinoma among Japanese from the point of view of morpho-developmental pathology-gross anatomical types classified in its relation to capsule formation The Kurme Medical Journal, 24 : 43—62, 1977
- 14) Seldinger, S.I.: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. Acta Radiol., 39 : 368—376, 1958
- 15) Dotter, C.T. and Judkins, M.P.: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. Circulation, 30 : 654—670, 1964
- 16) Doppman, J.L., DiChiro, G. and Ommaya A.: Obliteration of spinal-cord arteriovenous malformation by percutaneous embolization. Lancet, 1 : 477, 1968
- 17) Lang, E.K.: Superselective arterial catheterization as a vehicle for delivering radioactive infarct particles to tumors. Radiology, 98 : 391—399, 1971
- 18) Doyon, D., Mouzon, A., Jourde, A.M., Regensberg, C. and Frileux, C.: L'embolisation arterielle hépatique dans les tumeurs malignes du foie. Ann. Radiol., 17 : 593—603, 1974
- 19) Goldstein, H.M., Wallace, S., Anderson, J.H., Bree, R.L. and Gianturco, C.: Transcatheter occlusion of abdominal tumors. Radiology, 120 : 539—545, 1976
- 20) Correll, J.T., Prentice, H.R. and Wise, E.C.: Biologic investigations of a new absorbable sponge. Surgery Gynecology and Obstetrics, 81 : 585—589, 1945
- 21) 中塚春樹：ゼラチンスポンジの動脈内注入による非観血的抗腫瘍療法に関する基礎的、臨床的検討。阪市大医誌, 28 : 191—223, 1979
- 22) Cho, K.J., Reuter, S.R. and Schmidt, R.: Effects of experimental hepatic artery embolization on hepatic function. Am. J. Roentgenol., 127 : 563—567, 1976
- 23) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 伊丹道真, 小林伸行, 玉岡紅一, 小田淳郎, 水口和夫, 小野山靖人, 貢野徹, 丸毛俊明, 門奈丈之, 山本祐夫：肝細胞癌に対するtranscatheter arterial embolization therapy の有用性と肝機能に及ぼす影響。日本消化器病学会雑誌, 78 : 214—221, 1981
- 24) 長谷川博, 山崎晋, 幕内雅敏, 島村善行：肝癌の外科的療法。代謝, 17 : 1555—1567, 1980
- 25) Popper, H. and Schaffner, F.: Liver, Structure, and Function, McGraw-Hill Book Co., New York, 1957, p. 140—141
- 26) Tygstrup, N., Winkler, K., Mellemhaard, K. and Anderassen, M.: Determination of the hepatic arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during

- surgery. J. Clin. Inv., 41 : 447—454, 1962
- 27) Kim, D.K., Penneman, R., Kallum, B., Carrillo, M., Scheiner, E. and Fortener, J.G.: Acute renal failure after ligation of the hepatic artery. Surgery, Gynecology & Obstetrics, 143: 391—394, 1976
- 28) 藤本輝夫：基礎病理学，朝倉書店，東京，1973，p. 149
- 29) 西岡幹夫，野田健一，福本陽平，児玉隆浩，沖田極，重田幸二郎，武波俊彦，菅 大三，名和田順介，藤井良子，早川幹夫，原田俊則，西本秀男，水田 実，竹本忠良：肝がんの化学療法. I. 制がん剤の肝動脈内注入による肝細胞がんの治療. 肝臓, 19 : 894—899, 1978
- 30) Breedis, C. and Young, G.: The blood supply of neoplasms in the liver. Am. J. Path., 30 : 969—977, 1954
- 31) 奥平雅彦，佐々木憲一，中 英男：悪性腫瘍の血管構築. 肝管学, 19 : 299—232, 1979
- 32) 岡部正之：原発性肝癌の病理形態学的研究. 肝細胞癌における癌結節の被膜並びに隔壁の形成機転について. 肝臓, 20 : 144—155, 1979
- 33) 中島敏郎，神代正道：肝癌の病理—肝内発育様式について—. 日本癌治療学会誌, 16 : 155, 1981