

Title	肝細胞癌に対する動脈塞栓療法 of 臨床的研究-各種塞栓剤による治療効果並びに肝予備能に及ぼす影響-
Author(s)	長谷川, 正和; 佐古, 正雄; 広田, 省三
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(3), p. 328-341
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16956">https://hdl.handle.net/11094/16956</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

肝細胞癌に対する動脈塞栓療法の臨床的研究  
—各種塞栓剤による治療効果並びに肝予備能に及ぼす影響—

神戸大学医学部放射線医学教室（主任：河野通雄教授）

長谷川正和 佐古 正雄 広田 省三

（昭和62年11月26日受付特別掲載）

（昭和63年1月7日最終原稿受付）

Clinical Studies on Transcatheter Arterial Embolization  
for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma  
—Analysis of Different Embolic Materials for the  
Therapeutic Effect and Hepatic Function Reserve—

Masakazu Hasegawa, Masao Sako, Shozo Hirota  
Department of Radiology, Kobe University School of Medicine  
(Director: Prof. Michio Kono)

---

Research Code No. : 514.4

---

Key Words : Hepatoma, Embolization, Ferromagnetic  
particle, Lipiodol

---

Long-term results of transcatheter arterial embolization (TAE) to 167 patients with hepatocellular carcinoma were studied to define an optimal use of the occlusive agents. The analysis was made not only for the therapeutic effect on the tumor but also for adverse effect upon hepatic function reserve. Embolic materials used were ferropolysaccharide suspension (FPS) of iron sponge microspheres in viscous polysaccharide solution, gelatin sponge cubes (GS), and GS with combination of Lipiodol (LP-GS). Therapeutic effect was evaluated comparing with survival rate and tumor characteristics on CT and angiograms, such as tumor-extent (H1~H4), portal patency (Vp0~Vp3), intrahepatic metastases (IM0~IM3), tumor types, degree of tumor-vascularity (+~卍), and the stages of hepatoma.

Result :① The survival rate of FPS group was highest in each stage when compared with those of GS and LP-GS group, especially in stage III. FPS effect was predominant on hepatomas with the tumor characteristics of Vp1・2, IM1・2, and (+) vascularity. ② Collateral formation after TAE was noted 47%(GS), 38%(LP-GS), and 15%(FPS), respectively. ③ Histopathologic examination after TAE observed in 17 resected specimens revealed more than 90% tumor necrosis in FPS and LP-GS groups, while GS showed poor effect only up to 30%. The definitive effect of FPS on intra-hepatic metastases was also verified histologically, even on small nodules less than 10mm in diameter. ④ The hepatic function reserve evaluated upon 56 patients by Hepaplastin test and ICGR<sub>max</sub> decreased in 48% of LP-GS group, but in 17% and 16% of FPS and GS group, respectively.

In conclusion, FPS is beneficial, especially to the hepatoma with moderate tumor vascularity and to intrahepatic metastases. One of the disadvantages of FPS is the need for a superselective catheterization to avoid gall bladder infarction. If catheterization of target vessels is not

successful, FPS must be foregone in favor of LP-GS, so far as the patient's hepatic function reserve permits.

## I. 緒言

近年, Transcatheter arterial embolization(以下TAEと略す)は, その良好な治療成績と相まって肝細胞癌に対する保存的治療法としての地位を確立した<sup>1)</sup>. またTAEの普及に伴い, 塞栓に用いる塞栓剤にも新しい工夫や開発がなされている現況である<sup>2)~7)</sup>.

肝癌に対するTAEの治療効果, 予後をより一層向上させるためには, 腫瘍に対する梗塞効果が強く, 且つ非癌部肝実質には障害を与えないことが必要で, 特に高率に肝硬変を合併する肝癌の治療に際して, 肝機能を十分温存させることは予後を向上させるうえに必須の条件と思われる. しかし, これまでは主として腫瘍梗塞のみが注目され, 塞栓剤による肝実質への影響等についての報告は少ない. そこで我々はこれら両面からみた各種塞栓剤の客観的評価を行い, 肝癌治療に対するTAEの最適な塞栓方法につき検討を加えた.

## II. 対象並びに方法

### A. 塞栓剤と塞栓方法

対象は昭和55年4月より昭和61年12月までに肝細胞癌と診断され, 動脈塞栓療法を受けた167例で, 性別は男性145例, 女性22例であり, 年齢は33歳から79歳(平均60.3歳)であった. これらの症例は生検または剖検で病理組織学的に肝細胞癌と診断されたもの(43例)及び血清 $\alpha$ -fetoprotein値の上昇や典型的な血管造影所見から臨床的に診断されたものである.

#### 1) Ferropolysaccharide (以下FPS)群

FPSは平均直径 $30\mu\text{m}$ の多孔性の鉄微粒子(Iron sponge: 和光純薬製)1gを粘稠な高分子多糖類溶液(dextran 40: 14%, sodium carboxymethylcellulose: 2%を生理食塩水に溶解)10mlに混和振盪した懸濁液である. なお本剤は日本薬局方の無菌及び発熱物質試験で陰性であることを確認したものである. 塞栓術はカテーテルを腫瘍近傍まで挿入した後, イメージインテンシファイアを患者の寝台から50cm以上離し, 患者の病巣

部に最も近い体表面に0.3Tの稀土類コバルト永久磁石をセットした後, FPSを注入するFerromagnetic microembolization (以下FME)である. 10分後磁石を除去しテスト造影により塞栓状態を観察し, 必要に応じ同様の方法で反復塞栓を行った. FPSの注入量は1~26ml(平均4.2ml)で, 併用制癌剤はマイトマイシンC0~16mg(平均8mg)である. 本法では鉄微粒子が胆嚢動脈内へ流入した場合, 永続的な塞栓による胆嚢梗塞が危惧されるため, 病巣が右葉にある場合には原則としてカテーテル先端を胆嚢動脈より末梢まで進めた. また左葉の場合はカテーテルを選択的に左肝動脈に挿入した.

#### 2) Gelatin sponge (以下GS)群

GS(日本アップジョン社製ゼルフォーム: 1枚 $2\times 6\text{cm}$ )は1~2mm角の細片にし, マイトマイシンC6~20mg(平均10mg)と共に少量の生理食塩水と造影剤を混和して用いた. 注入量はGS板で0.5~2枚であった. カテーテルは原則として目的動脈の末梢まで挿入したが, 先端が胆嚢動脈より末梢へ進まない例でも用いた.

#### 3) リピオドール併用GS (以下LP-GS)群

マイトマイシンC 10mg及びアドリアマイシン20mgを60%ウログラフィン1~3ml(平均1.3ml)に溶解した後, 油性造影剤リピオドール(Andre-Gelbe Lab.製)3~10ml(平均5.1ml)と用手にて振盪・混和して作成した混合液(リピオドール径 $5\sim 10\mu\text{m}$ )を動注した後, 更にGSの項で述べたと同様に1~2mm角のGS細片を用いた塞栓を行った. カテーテルは目的動脈の末梢まで挿入する事を原則としたが, カテーテル先端が胆嚢動脈より中枢にあった場合でも注入を行った.

#### 4) 術後経過観察と再塞栓術

上記各群とも術後更に1~2週間入院させて全身状態の観察並びに血液生化学的検査を行い, 症状や検査値の回復を確認し退院させた. 退院後は外来で, CTや腫瘍マーカーを参考に経過を観察し, 必要に応じ再塞栓を行うこととした. なお, 今回

検討した期間中（6年8カ月間）での塞栓回数はFPS群50例では平均2.7回、GS群50例では平均2.3回、LP-GS群50例では平均1.7回であった。

**B. 腫瘍因子の分析方法**

塞栓術による治療成績の評価は腫瘍の発育様式・占拠範囲をはじめ、門脈浸潤の程度等、病巣の拡がりとの関連の下に論じるべきであろう。そこで我々は塞栓術前の血管造影及びCT所見から、原発性肝癌取扱い規約<sup>8)</sup>に準じて腫瘍因子を以下の如く分析した。即ち、主腫瘍の拡がりを表すH因子、門脈浸潤の程度を表すVp因子、肝内転移の程度を表すIM因子、腫瘍血管増生の程度(Vascularity)をTab.1の如く分類した。また、腫瘍型は規約<sup>8)</sup>及び中島の分類<sup>9)</sup>に準じ、圧排性に発育し被膜を有する単発性のものを単結節型(single nodular)、多発性のものを多発結節型(multinodular)、境界が一部不明瞭あるいは肝内転移が存在するものを単結節周囲増殖型(single

nodule with peripheral proliferation)、また周囲肝組織との境界が全周にわたり不鮮明なものを塊状型(massive infiltration)とした。更に規約<sup>8)</sup>に従いTab.2の如く病期分類を行った。

**C. 治療成績の検討方法**

1) 塞栓効果

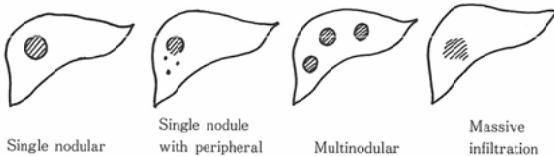
1cm以下の娘結節に対する効果判定や、塞栓動脈の再開通及び側副路形成は血管造影で評価し、塞栓効果の判定は塞栓術から1~7カ月後(平均2.6カ月後)に血管造影を行い得た91例(FPS群33例、GS群34例、LP-GS群24例)について検討した。腫瘍に対する一次効果の評価は塞栓前の腫瘍濃染像から長径と短径の積を求め、同様の方法で求めた術後造影での縮小率が50%以上をPartial Response (PR)、25~50%のものをMinor Response (MR)、25%以下のものをNo Change (NC)とした。なお多発結節型の評価は、すべての腫瘤につき同様に計測しその平均値を算定した。また、塞栓術後に出現する肝内外からの側副路形成の頻度についても検討した。

2) 予後

予後の検討は昭和62年9月20日の時点で生死を確認し得た非切除例150例を対象とした。なお、死因については剖検により明らかに他病死(脳出血等)と判明したものは除外し、肝不全や食道静脈瘤破裂による死亡例は含めた。その内訳はFPS群50例、GS群50例、LP-GS群50例で、背景因子はTab.3に示す如く年齢・術前肝機能(Child分類)の分布は各群間に偏りはみられない。なおこの中

Table 1 Angiographic classification of hepatocellular carcinoma, as the tumor factors

1. TUMOR TYPES :



- 2. TUMOR-EXTENT : H<sub>0</sub>-H<sub>4</sub> (No. of involved segments)
- 3. PORTAL VEIN INVOLVEMENT : V<sub>p0</sub>-V<sub>p3</sub> (3rd order; to main trunk)
- 4. INTRAHEPATIC METASTASES : IM<sub>0</sub>-IM<sub>3</sub> (No. of segments)
- 5. TUMOR VASCULARITY : (+)-(#)

Table 2 Staging of hepatocellular carcinoma

Stage	T	N	M
I	T1: single nodule(<2cmφ), vascular involvement (-)	N0	M0
II	T2: single nodule(<2cmφ), vascular involvement (+) : multiple nodules(<2cmφ), one lobe : single nodule(>2cmφ), vascular involvement (-)	N0	M0
III	T3: single nodule(>2cmφ), vascular involvement (+) : multiple nodules(>2cmφ), one lobe T1-3	N0 N1	M0 M0
IV-A	T4: multiple nodules, >two lobes : vascular involvement of 1st order branch	N0-1	M0
IV-B	T1-4	N0-1	M1

(Liver Cancer Study Group of Japan, 1987)

Table 3 Summary of unresected cases

Factor	Embolitic material	FPS (n=50)	GS (n=50)	LP-GS (n=50)
Age	~49	9	8	8
	50~64	29	27	28
	65~	12	15	14
Liver function (Child)	A	14	18	16
	B	24	25	23
	C	12	7	11
Tumor size (cm)	~4.9	24	19	18
	5.0~9.9	18	20	23
	10~	8	11	9
Tumor type	Single nodular	10	8	6
	Single nodule with peri. proliferation	24	29	25
	Multinodular	10	8	11
	Massive infiltration	6	5	8
Stage	I	0	0	0
	II	10	9	9
	III	22	24	28
	IV-A	18	17	13

には経過中に初回とは異なった塞栓剤によりTAEを施行した症例は含まれていない。また出血の危険が高いと判断された食道静脈瘤合併例に対しては、予め内視鏡的硬化療法を行った後にTAEを施行することを原則とした。

生存率は癌治療学会生存率算出規約<sup>10)</sup>に従い病期及び腫瘍因子(H因子, Vp因子, IM因子, Vascularity及び腫瘍型)毎にKaplan-Meier法により算出した。有意差の検定は一般化Wilcoxon検定を用い、危険率5%をもって有意と判定した。また一次効果と予後との関連についても分析した。

#### D. 病理学的検討方法

対象は切除例16例, 剖検例1例の計17例である。その内訳はFPS 4例, FPSとGSの併用4例, GS 2例, リピオドール単独1例, LP-GS 6例である。なお切除例はTAE後平均37日で手術を行い、剖検1例はTAE後15日目に脳出血で死亡した例である。

検討項目は主腫瘍壊死率、娘結節への効果、被膜形成の有無、被膜外浸潤への効果及び非腫瘍部の組織学的変化の有無である。壊死率は腫瘍の最大断面の面積と、同面でのviable cellの検出でき

なかった面積との比率により算出した。また、被膜は腫瘍と非腫瘍部の境界に存在する結合織で腫瘍の全周にみられる場合を(+), 一部欠損しているものを(±), 存在しない場合を(-)とした。

#### E. 塞栓前後の肝予備能の検討方法

TAE前後に肝予備能を測定しえた56例を対象として、TAEが肝予備能に及ぼす影響につき検討した。肝予備能の評価にはICGRmax及びヘパラスチンテストを用い、いずれかの値がTAE3~4週後に前値の80%以下に低下した例を悪化群とした。そして悪化群及び不変化群につき塞栓因子、腫瘍因子、宿主側因子の観点から分析した。なお肝予備能のGrade分類は水本の分類<sup>11)</sup>に従った。

### III. 結 果

#### A. 治療成績

##### 1) 塞栓効果

一次効果のうち有効(PR)はFPS群で18/33例(55%), GS群で17/34例(50%), LP-GS群で8/24例(33%)にみられた。また無効(NC)はFPS群で8/33例(24%), GS群で11/34例(32%), LP-GS群で10/24例(42%)であった(Tab. 4)。初回TAE後の側副路形成はFPS群で33例中5例(15%),

Table 4 Primary effect

primary effect	FPS (n=33)		GS (n=34)		LP-GS (n=24)	
	cases	%	cases	%	cases	%
Partial Response	18	55	17	50	8	33
Minor Response	7	21	6	18	6	25
No Change	8	24	11	32	10	42

GS群で34例中16例(47%), LP-GS群で24例中9例(38%)にみられた。FPS群でNCであった8例中4例は再塞栓術により、その後の評価ではPRとなったが、3例は側副路形成のため塞栓術が行えず以後は動注療法のみで終わった。またGS群でNCであった11例中9例、LP-GS群でNCであった10例中5例は側副路形成のため再塞栓術は行えなかった。

2) 生存率

各群の生存率はFPS群で1年70%, 2年40%,

3年22%, 4年14%, 5年7%, GS群で1年52%, 2年18%, 3年10%, 4年5%, 5年5%, LP-GS群で1年51%, 2年32% (以後は打切例のため算出できなかった)であり、FPS群で優れた傾向がみられたが有意差はなかった (Fig. 1)。病期毎に

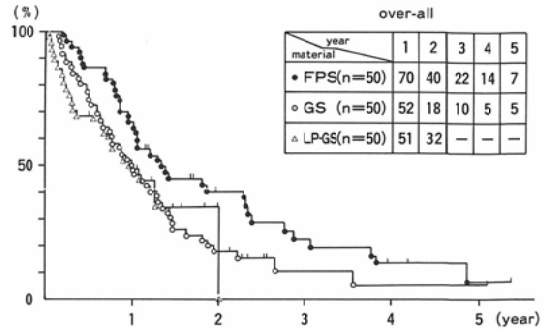
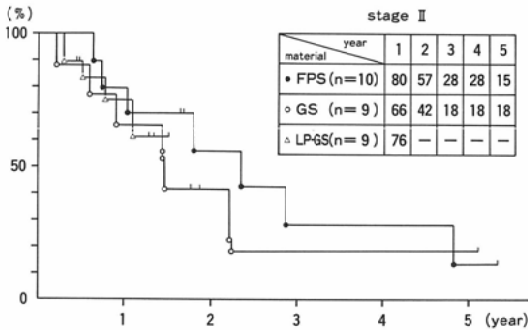
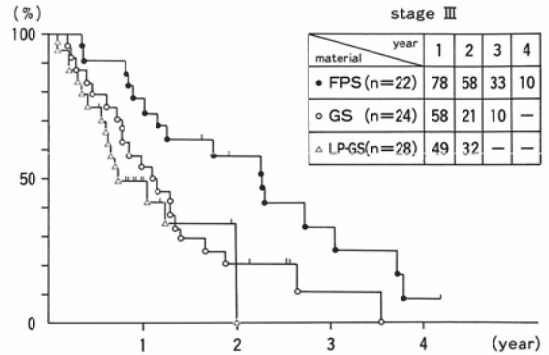


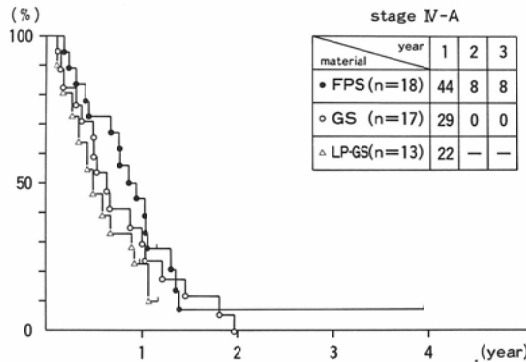
Fig. 1 Cumulative survival rates in patients with hepatocellular carcinoma of different embolic materials (over-all).



2a



2b



2c

Fig. 2 Cumulative survival rates in patients with hepatocellular carcinoma of different stages.(a) stage II (b) stage III (c) stage IV-A

比較すると、stage IV では各群の生存率に差はみられなかったが、stage II 及びIIIではFPS群が優れた傾向がみられ、特にstage IIIの2年でFPS群がGS群に比べ有意に優れていた。LP-GS群は2年生存率でGS群に比べ優れた傾向がみられた (Fig. 2)。

腫瘍因子別にみた生存率を Tab. 5 に示す。いずれの群も H 因子、Vp 因子、IM 因子の進行に伴い予後は不良となった。しかし、Vp<sub>1,2</sub>、IM<sub>1,2</sub>、Vascularity (+)、腫瘍型の単結節周囲増殖型及び塊状型でFPS群が他に比べ優れた傾向がみられた。

また、FPS 群及びGS 群でみた一次効果と予後との関連を Fig. 3 に示す。即ちFPS 群では一次効果が不良な例でも予後は必ずしも不良ではなかったのに対し、GS 群では一次効果が良好な場合のみが良好で、一次効果が不良な例では予後は極端に不良となった。

**B. 病理学的検討 (Tab. 6)**

FPS 群、LP-GS 群は90%以上の主腫瘍壊死率を示した。一方、GS 群及びリビオドール単独例ではいずれも主腫瘍壊死率は30%以下と低値を示した。また被膜外浸潤 (fc-inf) のみられた3例に対してはFPS、LP-GS ともに無効であった。肝内転

Table 5 Relations between survival rate (%) and tumor factors

Tumor factor	Survived years	FPS			GS			LP-GS				
		(n)	1y.	2y.	3y.	(n)	1y.	2y.	3y.	(n)	1y.	2y.
Tumor-extent	H1	(30)	77	54	26	(23)	60	22	18	(19)	63	42
	H2	(12)	50	32	32	(17)	52	23	0	(27)	47	30
	H3	(8)	50	0	0	(10)	30	0	0	(4)	25	—
Portal vein involvement	Vp0	(28)	75	49	23	(16)	62	31	25	(23)	78	56
	Vp1	(7)	71	—	—	(18)	44	17	8	(7)	28	—
	Vp2	(6)	67	32	32	(12)	58	8	—	(12)	25	—
	Vp3	(9)	33	17	17	(4)	0	0	0	(8)	12	—
Intrahepatic metastasis	IM0	(21)	52	40	24	(17)	70	35	35	(24)	58	38
	IM1	(10)	90	58	35	(13)	53	22	8	(6)	67	32
	IM2	(8)	88	75	40	(9)	56	0	0	(12)	42	42
	IM3	(11)	45	0	0	(11)	27	0	0	(8)	37	—
Tumor vascularity	(+)	(10)	90	76	38	(10)	70	40	—	(9)	88	59
	(++)	(21)	76	46	21	(23)	60	22	11	(28)	38	26
	(##)	(19)	41	12	12	(17)	30	0	0	(13)	52	—
Tumor type	Single nodular	(10)	70	48	24	(8)	75	38	38	(6)	100	—
	Single nodule with peri. proliferation	(24)	66	42	20	(29)	62	13	7	(25)	47	20
	multinodular	(10)	60	30	30	(8)	62	38	—	(11)	50	—
	Massive infiltration	(6)	67	33	17	(5)	40	20	0	(8)	25	—

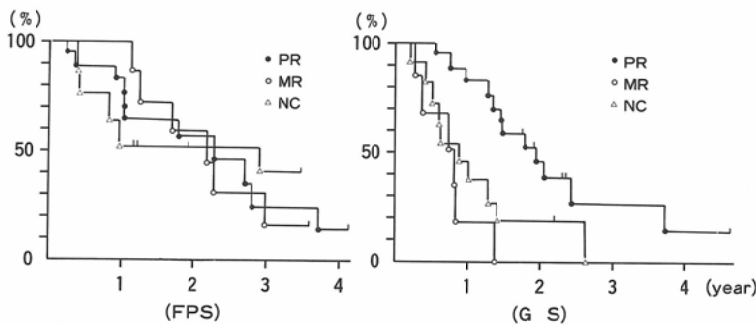


Fig. 3 Relationship between primary effect and survival rates.

Table 6 Resected cases with TAE (\* : autopsy case)

No.	age sex	embolic materials	anticancer drugs (mg)	intervals (days)	tumor size (mm)	fc	necrotic rate(%)	im, fc-inf
1	60M	FPS	—	52	38×35	+	95	/
2	53M	FPS	—	45	43×40	+	100	/
3	74M	FPS	MMC10	32	28×22	+	100	/
4	65M	FPS	—	30	52×46	+	95	/
5*	79M	① GS for main ② FPS for IM	MMC10 —	①104 ② 15	36×32 5~10	±	95 100	im+ : total necrosis
6	60M	FPS+GS	MMC 6	34	30×26	+	100	/
7	46M	FPS+GS	MMC 3	37	50×40	+	100	/
8	56M	FPS+GS	MMC10+ADM20	33	40×30	+	95	fc-inf+ : no effect
9	53M	GS	MMC10	38	38×33	—	30	/
10	66M	GS	MMC10	59	43×42	±	10	/
11	64M	LP	MMC10+ADM20	41	36×32	+	30	/
12	54M	LP+GS	ADM40	33	40×32	+	95	fc-inf+ : no effect
13	51M	LP+GS	MMC10+ADM20	36	20×15	+	90	/
14	66M	LP+GS	MMC10+ADM20	34	35×30	+	100	/
15	55M	LP+GS	MMC10+ADM20	24	20×18	+	100	/
16	45M	LP+GS	MMC10+ADM20	32	55×55	+	90	fc-inf+ : no effect
17	65M	LP+GS	MMC10+ADM20	26	35×30	+	100	im+ : no effect

Table 7 Change of hepatic function reserve by TAE

factor	decreased case/total	%
total	17/56	30
embolic material		
FPS	2/12	17
GS	3/19	16
LP-GS	12/25	48
embolized lobe		
one lobe	8/32	25
>two lobes	9/24	38
stage of hepatoma		
I	0/ 0	—
II	4/14	29
III	8/26	31
IV	5/16	31
hepatic function reserve of pre-TAE (Grade)		
I	1/ 1	—
II	6/19	32
III	7/22	32
IV	3/13	23
V	0/ 0	—

移巣に対しては、FPSで剖検1例において径5~10mmの10結節すべて完全壊死に陥っていた。しかし、LP-GS群では径18mmの転移巣のみられた1手術例で、リビオドールが集積しているにもかかわらず無効であった。なお、いずれの症例も非癌部肝組織に変性や壊死等の障害は認められなかった。

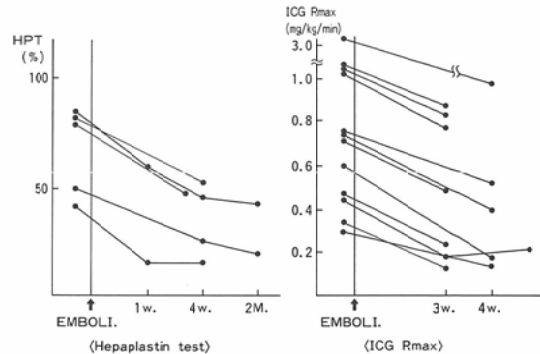
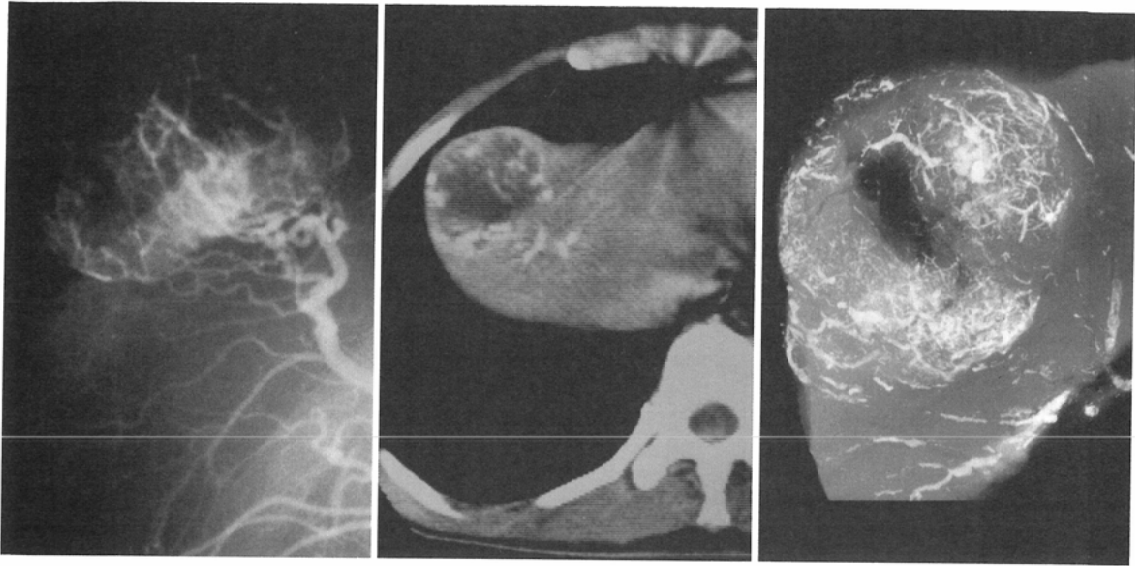


Fig. 4 Cases with decreased hepatic function reserve after TAE.

### C. 塞栓前後の肝予備能の変化 (Tab. 7)

TAE後、肝予備能は56例中17例(30%)で悪化した。その程度はFig. 4に示す如く、前値の25~70%であった。なお、これらの例では一般肝機能検査値はTAE後1カ月以内にほぼ前値に回復していた。塞栓剤毎にみるとFPS 17%、GS 16%、LP-GS 48%とLP-GS群で特に悪化例が多かった。塞栓範囲との比較では、肝を部分的に塞栓した場合(25%)に比べ、左右肝動脈を同時に塞栓した場合(38%)の方が悪化例が多かった。しかし、この他に検討した肝癌の病期の進行度、術前





5a 5b 5c  
 Fig. 5 (a) Preliminary angiography reveals hepatoma in anterosuperior segment of the right lobe. Embolization with 4ml of FPS. (b) CT taken 1 month after the embolization shows aggregated iron particles as high-density striated or spotted pattern. No abnormal density to suspect liver infarction is noted. (c) Low-kV soft-tissue examination of specimen resected after ferromagnetic microembolization: note wide-spread occlusion of tumor vessels with aggregated iron particles. Histologic examination confirmed necrosis throughout the lesion.

の肝予備能とは明らかな関係はみられなかった。

#### D. 症例

##### 症例1：FPS 塞栓後切除例 (Fig. 5)

53歳男性。塞栓術前の血管造影では肝右葉前上区に豊富な腫瘍血管をもつ径4cmの肝細胞癌を認めた (Fig. 5-a)。これに対して右肝動脈よりFPS4mlを注入した。1ヵ月後の血管造影では腫瘍血管は消失し、CTでは腫瘍部に一致して鉄粒子が樹枝状に認められた。非腫瘍部の壊死像はみられない (Fig. 5-b)。TAE45日後に肝右葉切除術が行われた。摘出肝の軟線撮影では腫瘍血管内に鉄粒子が凝集塞栓し、樹枝状にみられ (Fig. 5-c)、組織学的には完全に壊死に陥っていた。

##### 症例2：FPS 塞栓例 (Fig. 6)

51歳男性。塞栓術前の血管造影では肝右葉後区に腫瘍血管の増生をもつ径約4cmの肝細胞癌を認めた (Fig. 6-a)。これに対して右肝動脈よりFPS3mlを注入した。7ヵ月後の血管造影では再

び腫瘍血管の増生が認められた (Fig. 6-b) ため、FPS 4ml で再塞栓を行った。その6ヵ月後の血管造影では腫瘍血管は消失し (Fig. 6-c)。42ヵ月後の現在なお生存中である。

##### 症例3：GS, FPS 塞栓後剖検例 (Fig. 7)

79歳男性。肝左葉外側区の径約4cmの肝細胞癌に対しGSでTAEを施行したが、3ヵ月後に径5~10mmの肝内転移巣が多数出現したため (Fig. 7-a)、左肝動脈よりFPS 3mlを注入した。直後の造影では腫瘍濃染像は消失した (Fig. 7-b)。その15日後に脳出血で頓死したために剖検を行ったところ、主腫瘍の一部に肝細胞癌が残存していたが、肝内転移巣はすべて壊死に陥っていた (Fig. 7-c)。

##### 症例4：GS 塞栓例 (Fig. 8)

40歳男性。塞栓術前の血管造影像では肝右葉後区に微細な腫瘍血管の増生を伴った塊状型の肝細胞癌を認めた (Fig. 8-a)。GSによるTAE 6ヵ月

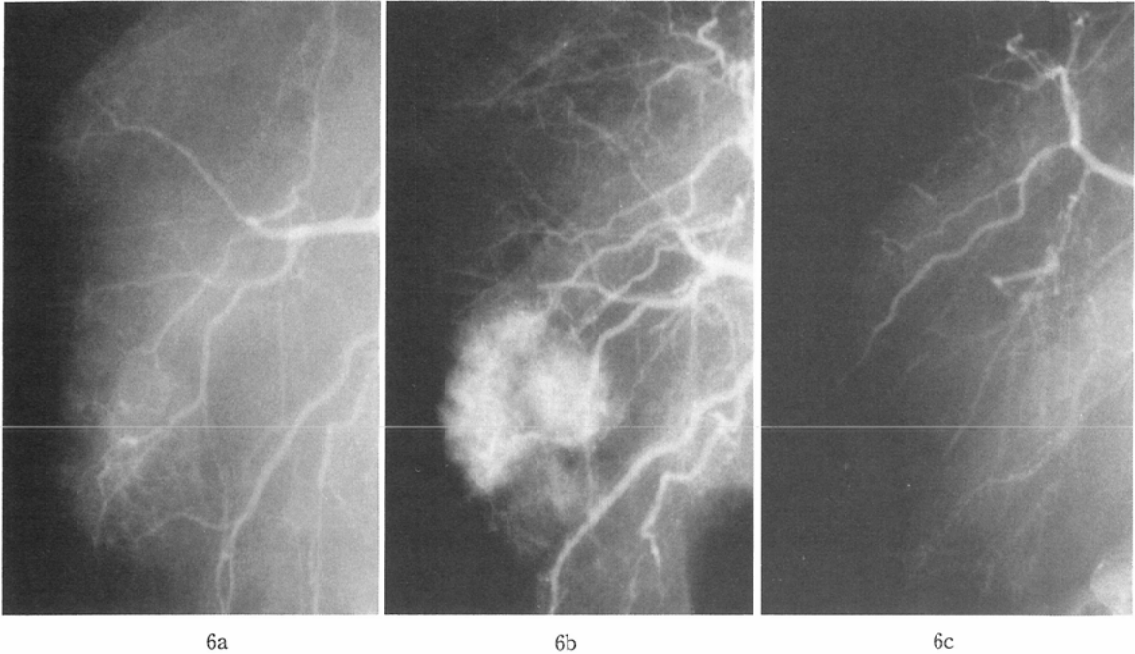


Fig. 6 (a) Preliminary angiography reveals hepatoma with ill-defined margin in posterior segment of right lobe. Embolization with 3ml of FPS. (b) Follow-up angiography performed 7 months after the embolization showed enlargement of the tumor. Repeat-embolization with 4ml of FPS was done. (c) Angiogram 6 months later reveals complete disappearance of tumor vessels and stain. The patient is still living over 3 years and 6 months.

後の血管造影では右肝動脈は起始部より閉塞し、胆管周囲動脈叢及び左肝動脈より微細な側副路を形成していた (Fig. 8-b)。このため再塞栓は不可能となり、15カ月後に死亡した。

#### 症例5：LP-GS 塞栓後切除例 (Fig. 9)

65歳男性。塞栓術前の血管造影では肝右葉後区に豊富な腫瘍血管をもつ径約3cmの肝細胞癌を認めた (Fig. 9-a)。また、毛細管相で前上区に径約2cmの転移巣を認めた。これに対し右肝動脈よりアドリアマイシン20mg、マイトマイシンC 10mgを混和したリピオドール6mlを注入した後、GS細片で塞栓した。21日後のCT像ではS<sup>6</sup>及びS<sup>8</sup>にリピオドールの集積がみられた (Fig. 9-b)。TAE26日後に肝右葉切除術が行われた。S<sup>6</sup>の主腫瘍は完全に壊死に陥っていたが、S<sup>8</sup>の転移巣は壊死像は全く認めず、viableな癌細胞がみられた (Fig. 9-c)。

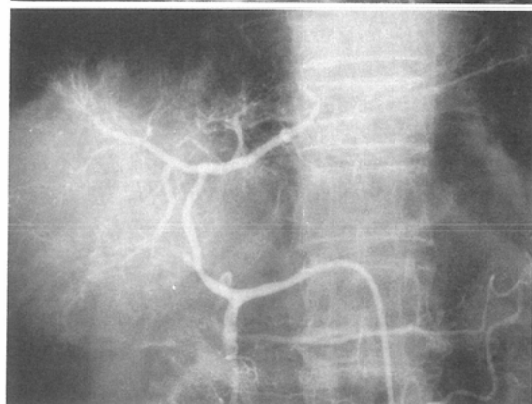
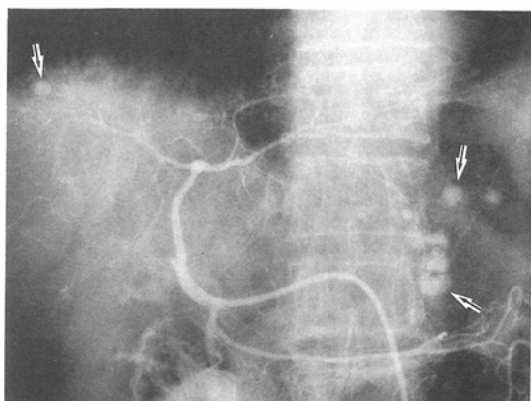
## IV. 考 察

### A. 腫瘍に対する治療効果

#### 1) 一次効果

TAEによる一次効果の判定はCT、超音波断層、血管造影等の画像診断により行われているが、1cm以下の小さな肝内転移巣に対する効果や塞栓動脈の変化及び側副路形成の評価に血管造影は必須である。そこで今回術前及びfollow upの血管造影像を対比し検討を行った。腫瘍に対する一次効果の判定は、腫瘍径の測定のみにより成されているため、TAEによって内部が広範な壊死に陥っていても効果の上に反映されない問題点があり、今後これら壊死巣も考慮した効果判定法が望ましいと思われる。原発巣に対する一次効果に対して、微細血管を塞栓するFPS群が他群に比し明らかに優れた成績をもたらすものと思われたが、結果的にはLP-GS群とは明らかな差がみられたものの、GS群とはわずかな差をみたにすぎ

7a



7b



7c

Fig. 7 (a) Angiogram performed 3 months after the embolization with GS showed multiple intrahepatic metastases (5~10mm $\phi$ , arrow). Embolization with 3ml of FPS. (b) Angiogram immediately after embolization reveals complete disappearance of tumor stain. (c) The patient unfortunately died from cerebral bleeding on the 15th day after the embolization. Histologic examination confirmed necrosis throughout the lesions.

なかった。その理由として術前既に側副路形成がある場合や腫瘍が浸潤性に発育している場合には必ずしも良好な成績が得られなかった事によると思われる。

GSとリピオドールを併用することによりGS単独群よりも治療成績が向上することが期待されている<sup>6)13)</sup>が、我々の検討ではGS群を凌駕しえなかった。その原因としては、リピオドールの動注により肝血流が緩徐となり、リピオドールを病巣に滞留させるためにその直後に注入したGS細片が停滞や逆流を生じ易く、GSの注入量がGS群よりも却って減少し、腫瘍梗塞にはむしろ不利になったことが考えられる。

この様に、1回のTAEによる治療効果は異なった塞栓剤を用いても術前の側副路形成の有無や腫瘍型等の腫瘍側因子に大きく依存し、一次効果には限界があることが明らかで、予後の向上には反復してTAEを行う必要性が示されていると考えられる。

## 2) 生存率

TAEにより予後を向上させるには、TAEを繰り返し行う必要があることは諸家の報告にもみられる如くである<sup>14)15)</sup>。反復しTAEを行う場合、初回に塞栓を行った栄養動脈が温存されているか、または直後には閉塞していても反復塞栓時には再開通して、これを介して腫瘍血管が造影される場合は再塞栓術は容易で且つ治療効果も期待できる。しかし、栄養動脈が閉塞し、肝内外からの側副路が発達し、これを介して腫瘍血管が造影される場合には、これら栄養動脈へのカテーテル挿入は困難で、TAEを断念しなければならないことが少なくない。今回の術後の側副路形成の頻度をみてもGS群で47%と最も高くFPS群では15%と最も低かった。この理由としてGS細片は2~3mmレベルの比較的太い血管を塞栓し、末梢微小血管は塞栓されないために側副路が発達し易く、且つ再塞栓時に栄養動脈が比較的中枢で閉塞していることが多い。これに対しFMEのiron spongeは平均直径30 $\mu$ mと極めて微細で吸収され難い粒子であり、これが末梢の腫瘍血管を塞栓し、更に磁場内で個々の鉄粒子の磁化による粒子

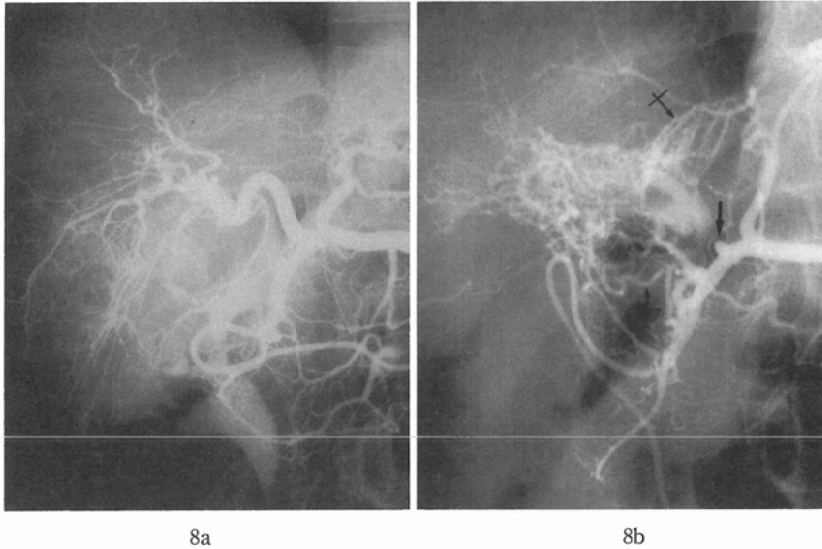


Fig. 8 (a) Preliminary angiography reveals hepatoma with ill-defined margin in posterior segment of right lobe. Embolization with GS. (b) Follow-up angiography performed 6 months after the embolization showed the obstruction of right hepatic artery (arrow) and the development of intra-hepatic and extra-hepatic collaterals (crossed arrow).

相互の凝集のため、末梢より連続的に塞栓し中枢の比較的太い栄養動脈は温存されているため、側副路の形成が少なく且つ TAE の反復が容易であると考えられる。このことは一次効果と予後との関連にも示されている通りである。即ち FPS 群は一次効果が不良な例でも塞栓後の肝動脈の狭窄や閉塞及び側副路の形成が少ないため、容易に反復塞栓術が行えるため結果として GS 群に比し予後を改善し得たものと云える。

また、腫瘍型と予後との関連で単結節周囲増殖型及び塊状型において FPS 群が比較的良好的成績を得たことは、側副路を生じ易いこれらの腫瘍に対して腫瘍内の微小血管を塞栓する事により、側副路の形成を抑制した結果と考えられる。しかし、これらの腫瘍発育先端部は類洞内発育型や置換性発育型を示すことが多く<sup>16)</sup>、これらは門脈血からの栄養も受ける<sup>17)</sup>ため被膜外浸潤とともに TAE の限界と考えられる。

次に肝内転移と予後との関連については、GS 群では IM 因子の進行と共に予後は著しく不良となっている。これに対し GS にリビオドールを併用することにより、径 1cm 以下の肝内転移巣に対

しても効果が期待できることが報告されている。大石らは切除例の検討で、画像上リビオドールが集積していた部位は有効であったと述べている<sup>6)7)12)</sup>。我々の検討でも、GS 群に比べ LP-GS 群は IM<sub>1,2</sub> で生存率の改善がみられた。LP-GS 群が 2 年生存率で GS 群を上回った理由は、この肝内転移巣への有効性と側副路の形成が比較的少なかったことが反復塞栓を容易にしたためと考えられる。しかし、今回の病理組織像からリビオドールが腫瘍内に集積していたにもかかわらず無効であった肝内転移例がみられたことや、リビオドールの残存程度と腫瘍の壊死率とは必ずしも相関しないとの報告<sup>18)</sup>もあることから、リビオドールの集積のみをもって治療効果を判定することは必ずしも妥当ではないと考えられ、今後の問題点となる。一方、FPS の肝内転移巣に対する優れた一次効果は既に由利ら<sup>19)</sup>が詳細に報告しているが、今回の生存率及び病理組織からの検討からも明らかなる如く、肝内転移例における生存率を著しく改善し得た。また Vp 因子に対する効果に関しても FPS は他群に比し優れていたが、これらのことにより、stage II, III での FPS による予後の改善が

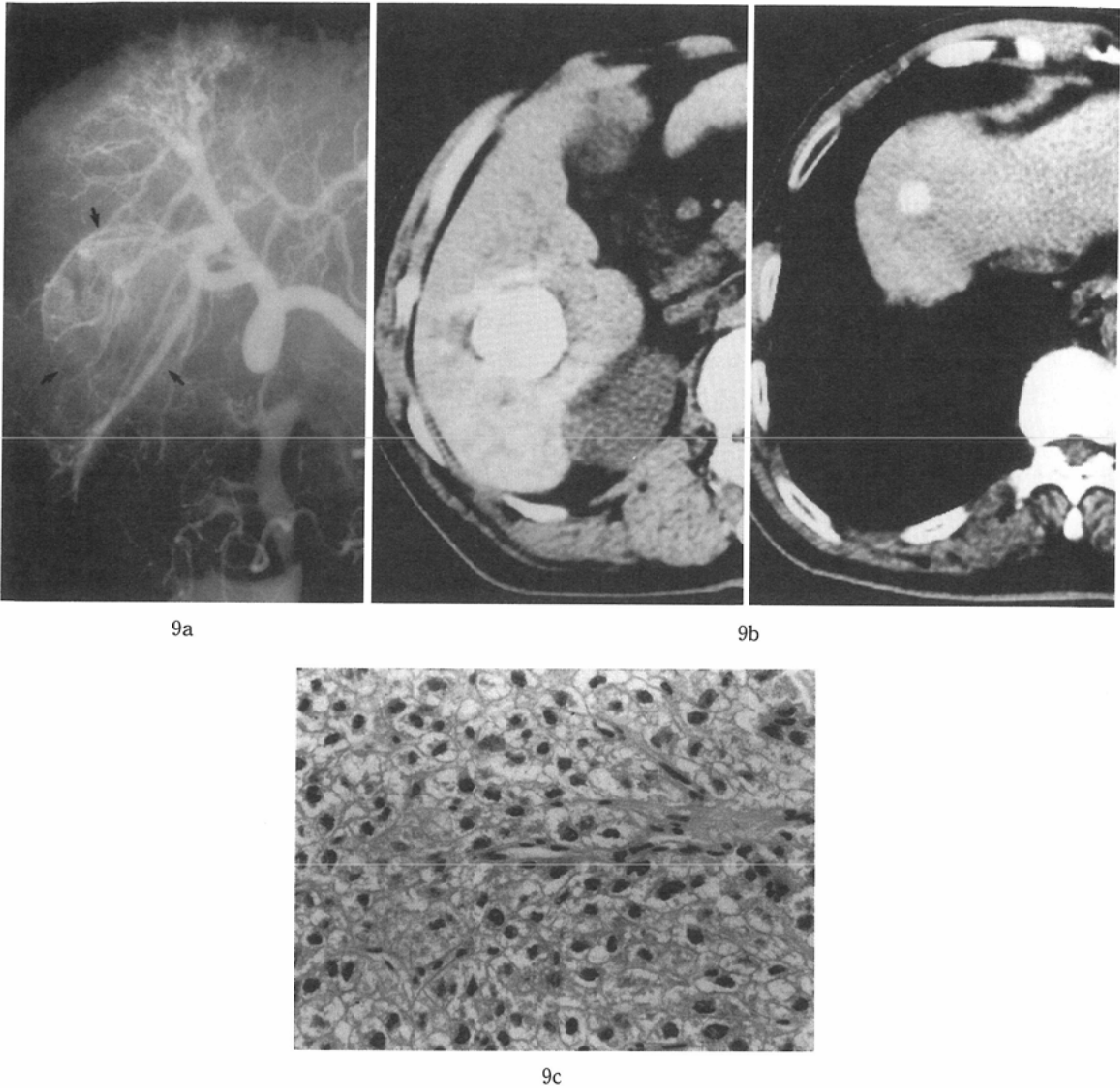


Fig. 9 (a) Preliminary angiography reveals hepatoma (arrow) in posterior segment with intrahepatic metastasis at its anterior segment. Embolization with LP-GS. (b) CT taken 21 days after the embolization shows accumulation of Lipiodol in S6 and S8. (c) Histologic examination of specimen resected 26 days after the embolization showed viable cancer cells throughout the metastatic lesion in S8.

もたらされたものと考えられる。

#### B. 肝予備能に及ぼす影響

従来何れの塞栓剤による TAE でも一般肝機能検査値は 1 ~ 2 週間後には術前値に回復し、肝機能に及ぼす影響は軽度であるとされ<sup>5)12)20)</sup>、また肝機能からみた TAE の適応についても検討されて

いる<sup>21)</sup>。しかし、肝機能予備力の評価が肝臓外科領域では重視されている<sup>11)</sup>にもかかわらず、TAE の肝予備能に及ぼす影響については十分な検討がなされていない現況である。そこで我々は肝予備能のパラメーターである ICGRmax<sup>22)</sup>及びヘパラスチンテスト<sup>23)</sup>を用いて TAE 前後の値を比較検

討したが、3群のうちLP-GS群で最も悪化例が多かった。これは山下ら<sup>24)</sup>がリピオドールを用いた実験で、非腫瘍部に壊死を生じたと述べている如くで、肝動脈より注入されたリピオドールはやがて類洞内に充満することや、また肝硬変に伴随するArterio-Portal shuntを介して非腫瘍部の末梢門脈枝に流入し、肝細胞が一過性の虚血状態にあるときに更にGSで動脈を塞栓するため、非腫瘍部が高度な阻血性障害を生じる結果と推察される。以上のことから、LP-GSによる広範なTAEは門脈側からの治療効果も期待できる反面肝予備能を悪化させる危険性が高く、高率に肝硬変を合併する肝癌の治療では不利な点と云える。従ってその適応には細心の注意が必要である。即ちTAE前に肝予備能を評価し、悪い場合(水本のGrade IV)には肝予備能を温存するためにリピオドールを併用すべきでないと考えられる。一方、FPS群及びGS群ではいずれも類洞内へ流入しない<sup>19)25)</sup>ので実験的にも非腫瘍部への障害は認められず、このため肝予備能に与える影響は比較的少なかったものと考えられる。

### C. 最適な塞栓方法

以上のことから個々の症例の腫瘍因子に応じた最適な塞栓剤を選択し、適宜組み合わせることにより治療成績の向上を図る必要がある。即ち胆嚢梗塞の危険の無い場合、特に肝内転移のみられる例やvascularityの低い例、単結節周囲増殖型及び塊状型ではFPSが有効である。しかし、広範な腫瘍で腫瘍血管が著しく太く、しかもvascularityの高い例ではFPSのみでは十分に塞栓し難いことが考えられGSとの併用が効果的であると思われる。一方カテーテル先端が胆嚢動脈よりも末梢へ進まない場合、特に肝内転移のみられる例ではLP-GSの適応であるが、塞栓範囲が肝全体に及ぶときには左右肝動脈の塞栓を二期に分け肝予備能の変化を厳重に追跡する等きめの細かい対応が必要である。またArterio-Portal shuntやArterio-Venous shuntの明らかな例、塞栓術前の肝予備能が悪い例(Grade IV)ではリピオドールを併用しないでGS単独で塞栓し肝予備能の温存を図る必要がある。

また反復塞栓の際、側副路の形成がみられた場合、可能な限り側副路の塞栓を試みるのが良く、その際にはリピオドールが有用である<sup>15)</sup>。

併用する制癌剤の効果については、諸家が報告<sup>6)7)13)</sup>している如くLP-GS群でリピオドールが制癌剤の担体として重要な役割を果たしている。一方FPS群でも多糖類(PS)の粘性により混和した制癌剤の局所滞留性が得られ<sup>26)</sup>、鉄微粒子による塞栓効果と共に制癌剤の徐放性による相乗効果が得られる。またPSが高分子化合物であることから所属リンパ節へも移行することが期待される<sup>27)</sup>。しかし、腫瘍因子が進行している場合、何れの方法でも治療成績は著しく不良であり、化学塞栓療法の限界と考えられる。

### V. 結 語

肝癌に対するTAEの治療成績及び肝予備能に及ぼす影響につき、FPS、GS、LP-GSの3群で比較し、以下の結論を得た。

1) 一次効果はFPS、GSで差が無かった。側副路の形成はGS(47%)、LP-GS(38%)で高くFPS(15%)で低かった。

2) 生存率はover-allでFPSが最も優れ、特にstage IIIで顕著であった。腫瘍因子別の分析ではIM<sub>1,2</sub>、Vp<sub>1,2</sub>、vascularity(+), 単結節周囲増殖型及び塊状型で特にFPSが優れていた。

3) 切除例での主腫瘍壊死率はFPS、LP-GS群で90%以上を示した。またFPSで肝内転移巣に対する効果が組織学的に確認された。

4) TAE後の肝予備能はLP-GS群で悪化する例が多かった(48%)。

5) 肝内転移のみられる例やvascularityの低い例では塞栓剤としてFPSを用いることが最適である。胆嚢動脈を回避できない場合はLP-GSを用いるがTAE前に肝予備能を評価し、悪い場合(Grade IV)にはリピオドールを併用しないでGS単独で塞栓し、肝予備能の温存を図る必要がある。

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました河野通雄教授に深甚の謝意を表します。また終始暖かい御援助をいただきました神戸大学放射線医学教室の諸兄に深く感謝いたします。

本論文の要旨は、第46回日本医学放射線学会総会（1987年）及び第25回日本癌治療学会総会（1987年）に於いて発表した。

#### 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) 佐古正雄, 横川修作, 坂本一夫, 他: Microembolization による悪性腫瘍の治療に関する研究, 日本医放会誌, 39: 1105—1108, 1979
- 3) 広田省三, 佐古正雄: Ferromagnetic microembolization による悪性腫瘍の治療に関する基礎的並びに臨床的研究, 日癌治, 17: 1936—1948, 1982
- 4) Sako M, Yokogawa S, Sakamoto K, et al: Transcatheter microembolization with ferropolysaccharide. A new approach to ferromagnetic embolization of tumors. A preliminary report, *Invest. Radiology* 17: 573—582, 1982
- 5) 佐古正雄, 広田省三, 森田瑞穂, 他: 肝細胞癌に対する Ferromagnetic microembolization の臨床的評価, 日癌治, 20: 1317—1326, 1985
- 6) Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, et al: Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. *Radiology* 154: 25—29, 1985
- 7) 大石 元, 打田日出夫, 大上庄一, 他: 肝細胞癌に対する抗癌剤混入 Lipiodol 併用 TAE による診断と塞栓効果—肝切除例からみた検討—, 肝臓, 27: 28—35, 1985
- 8) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理, 原発性肝癌取り扱い規約, 1987, 金原出版, 東京
- 9) 中島敏部, 神代正道: 肝癌の病理—肝内発育様式について, 日癌治, 16: 967, 1981
- 10) 日本癌治療学会・生存率算出規約, 1985, 金原出版, 東京
- 11) 水本龍二, 野口 孝: 肝機能予備力と手術危険度—肝臓外科—, 肝胆脾, 3: 887—895, 1981
- 12) 葛城正己, 大上庄一, 大石 元, 他: Lipiodol による肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術の治療効果判定, 画像医学誌, 3: 623—630, 1984
- 13) 中村仁信, 橋本 勉, 田口鐵男, 他: Transcatheter oily chemoembolization による切除不能肝細胞癌の治療, 医学のあゆみ, 137: 491—492, 1986
- 14) Chuang VP, Wallace S: Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* 140: 51—58, 1981
- 15) 松尾尚樹, 葛城正己, 吉岡哲也, 他: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術後の側副血行路塞栓術に対する検討, 脈管学, 25: 365—372, 1985
- 16) 白井文夫: 原発性肝癌の病理形態学的研究—肝内発育様式について—, 肝臓, 23: 1034—1041, 1982
- 17) 神代正道, 中島敏部: 病理からみた TAE の効果, 臨外, 39: 979—985, 1984
- 18) 松尾 汎, 岡崎正敏: 肝細胞癌の肝動脈塞栓術効果の検討—切除肝との対比—, 日本医放会誌, 45: 1220—1236, 1985
- 19) 由利秀久, 佐古正雄: Ferromagnetic microembolization による転移性肝腫瘍の治療—殊に肝癌の娘結節に対する効果—, 日癌治, 19: 50—63, 1984
- 20) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 他: 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, 日消誌, 78: 214—221, 1981
- 21) 中尾宣夫, 三浦行矣, 高安幸生, 他: 肝機能からみた肝癌動脈塞栓術の適応の検討, 日消誌, 81: 1995—1999, 1984
- 22) 小林 進, 平澤博之, 小林弘忠, 他: 肝細胞機能予備力判定法としての ICGRmax の検討—特に肝切除後合併症発生との関連において—, 肝臓, 27: 452—456, 1986
- 23) 竹田 弘, 東島哲也, 杉野盛規, 他: 肝切除術とヘパラスチンテスト, 外科診療, 21: 1715—1718, 1979
- 24) 山下康行, 中川伸生, 宮脇正行, 他: 各種剤型の抗癌剤—Lipiodol による肝動脈塞栓療法の実験的研究, 日本医放会誌, 45: 1313—1321, 1985
- 25) 高橋 修, 宮脇 勝, 遠藤文夫, 他: 肝動脈塞栓術の正常肝に及ぼす影響の病理組織学的検討, 日癌治, 21: 583—590, 1986
- 26) 佐古正雄, 清水雅史, 広田省三, 他: Polysaccharide を carrier とした抗癌剤動注療法, 日本医放会誌, 45: 1278—1280, 1985
- 27) 長谷川正和, 佐古正雄, 足立秀治, 他: Polysaccharide を carrier とした気管支動脈内抗癌剤注入療法—実験的研究, 肺癌, 26: 623—627, 1986