



Title	Implantable port經由CO ₂ US-肝動注化学療法における薬剤分布と効果判定-
Author(s)	平井, 都始子; 大石, 元; 郭, 啓勇 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(5), p. 511-519
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18477
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Implantable port 經由 CO₂US

—肝動注化学療法における薬剤分布と効果判定—

1) 奈良県立医科大学腫瘍放射線科

2) 奈良県立医科大学放射線科

3) 奈良県立奈良病院放射線科

平井都始子 ¹⁾	大石 元 ¹⁾	郭 啓勇 ²⁾	阪口 昇二 ²⁾
今井 照彦 ²⁾	大道 里奈 ²⁾	阪口 浩 ²⁾	永野 徳忠 ³⁾
吉岡 哲也 ³⁾	松尾 尚樹 ²⁾	打田日出夫 ²⁾	

(平成 4 年 7 月 1 日受付)

(平成 4 年 9 月 9 日最終原稿受付)

CO₂US via an Implantable Port

—Drug Distribution in Intraarterial Chemotherapy for Hepatic Tumors and Evaluation of Effect—

Toshiko Hirai¹⁾, Hajime Ohishi¹⁾, Qiyong Guo²⁾, Syoji Sakaguchi²⁾,
Teruhiko Imai²⁾, Rina Ohmichi²⁾, Hiroshi Sakaguchi²⁾,
Noritada Nagano³⁾, Tetsuya Yoshioka³⁾, Naoki Matsuo²⁾,
and Hideo Uchida²⁾

1) Department of oncoradiology, Nara Medical University

2) Department of radiology, Nara Medical University

3) Department of radiology, Kenritsu Nara Hospital

Research Code No.: 514.2

Key words: Implantable port, Malignant liver tumor, Ultrasonography,
Carbon dioxide, Chemotherapy

The distribution of blood flow was determined from the distribution of CO₂ by US performed during the infusion of CO₂ microbubbles via an implantable port (IP-CO₂US) in intraarterial chemotherapy for hepatic tumor, and the usefulness of this method in determining tumor vascularity and evaluating the effects of therapy was investigated. A total of 16 patients, 12 of whom had metastatic liver tumor, two hepatocellular carcinoma, one gall bladder carcinoma, and one cholangiocellular carcinoma were studied.

The enhanced areas in the liver in 16 patients in whom IP-CO₂US was performed a total of 24 times were consistent in all cases with the enhanced areas demonstrated by IP-RI angiography performed a total of 10 times within 10 days, and were also consistent with one exception with the enhanced areas demonstrated by IP-CTA performed 14 times. The tumor detection rate was markedly higher with IP-CO₂US than with plain US or IP-DSA, and was similar to that of IP-

CTA. Evaluation of the vascularity of individual nodules by IP-CO₂US surpassed that by IP-DSA, and was similar to that of IP-CTA.

It was demonstrated that blood flow distribution (intrahepatic drug distribution) can be equally well grasped with IP-CO₂US, which is a simple and convenient method, as with IP-RI angiography. It was also suggested that IP-CO₂US is useful in the evaluation of tumor vascularity and the effect of therapy.

はじめに

手術不可能な肝悪性腫瘍に対し, implantable port (以下 IP と略す) を用いた動注化学療法が広く施行されるようになり有効な治療成績も報告されている^{1)~3)}. 動注化学療法の目的は局所に高濃度の薬剤を分布させ, 抗腫瘍効果の増強と副作用の軽減を図ることにあり, 薬剤分布状態や, 腫瘍の vascularity を正確に把握することは治療効果の予測や効果判定ならびに経過観察に重要である. 現状ではこの目的のために動注 IP からの RI, CTA, DSA が行われているが, 被爆の問題や造影剤の使用, コストなどの点から頻回の経過観察に適した検査法とは言えない. 一方, 小肝腫瘍の質的診断に際して肝動脈より CO₂ microbubbles を注入しながら US を施行する US angiography (Enhanced US, アンギオエコー法) が臨床応用され高い評価が得られている^{4)~6)}. そこで IP 経由に CO₂ microbubbles を注入しながら US を施行する IP-CO₂US の肝動注化学療法における CO₂ 分布からみた血流分布 (薬剤分布状態) と, 腫瘍の vascularity の把握ならびに治療効果判定に対する有用性を明確にする目的で IP-RI アンジオ, IP-CTA, IP-DSA と対比した.

対 象

対象は IP-CO₂US を施行した転移性肝癌 12 例 (大腸癌 5 例, 乳癌 2 例, 胃癌 1 例, 食道癌 1 例, 肺癌 1 例, 膀胱癌 1 例, 原発巣不明 1 例), 肝細胞癌 2 例, 胆嚢癌 1 例, 胆管癌 1 例の 16 例である. これらの症例に対し IP-CO₂US を計 24 回, IP-CO₂US 施行 10 日前後に IP-DSA を 14 回, IP-RI アンジオを 10 回, IP-CTA を 14 回施行した.

方 法

通常の US (PUS) によりカテーテルの先端と

腫瘍の性状を観察後に IP-CO₂US を施行した. IP-CO₂US は自家血 1 ml を生理食塩水 2 ml ならびに CO₂ 5 ml を十分 pumping し, 0.2-0.3 ml/sec の速さで手圧で注入しながらリアルタイムで造影される領域と腫瘍の造影様式を注入後約 15 分まで観察し, 同時に VTR に収録した. これらの成績を同時期に施行した IP-RI アンジオ, IP-CTA, IP-DSA と対比した. なお, IP-RI アンジオは 99 mTc-HSA-D 740 mBq を同じ速さで手圧で注入し, 1 フレーム 2 秒で 32 秒間のデータを収集した. IP-CTA は 0.3 ml/sec で造影剤を注入しながら全肝を slice 厚, 間隔ともに 1 cm で撮影した.

検討方法

1. 血流分布 (薬剤分布): IP-CO₂US により造影された領域と IP-RI アンジオ, IP-CTA により造影された領域を対比した. 造影された領域は, 全肝濃染, 全肝と脾, 右葉のみ, 左葉のみ濃染に分類し各検査法ごとに判定した.
2. 腫瘍検出率: び慢性肝細胞癌 2 例, 胆嚢癌 1 例, 胆門部胆管癌 1 例を除く 12 例に対して同一症例における PUS, IP-CO₂US, IP-CTA, IP-DSA による腫瘍検出能を対比した.
3. Vascularity の評価: IP-DSA から判定した腫瘍の vascularity の多寡と IP-CTA 濃染様式と IP-CO₂US 造影様式の対比から, IP-CO₂US による腫瘍の vascularity の評価を検討した. IP-DSA による vascularity の多寡は 3 段階に分類し, 腫瘍血管の中等度から豊富な群を (++) , 軽度の群を (+) , 著しく乏しい群を (-) とした. IP-CO₂US と IP-CTA の造影様式は全体濃染, リング状濃染, 濃染 (-) に分類した. IP-DSA と IP-CO₂US の比較では, IP-CO₂US のリング状濃染を 3 cm 以上の大きな腫瘍で辺縁部の

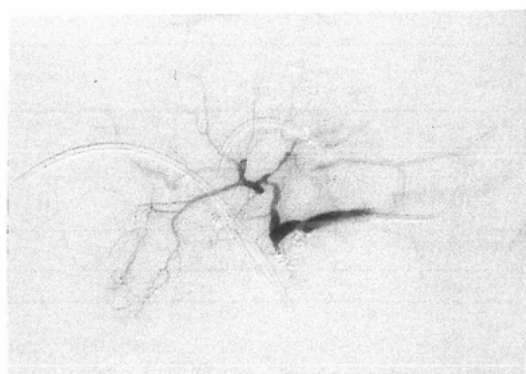
造影される部分が厚さ 5 mm 以下のものを薄いリング状濃染, それ以上のものを厚いリング状濃染に区別した。

4. 経過観察: IP 留置後, IP-CO₂US により経過を追えた 5 症例について腫瘍径と腫瘍造影様式の推移を観察した。

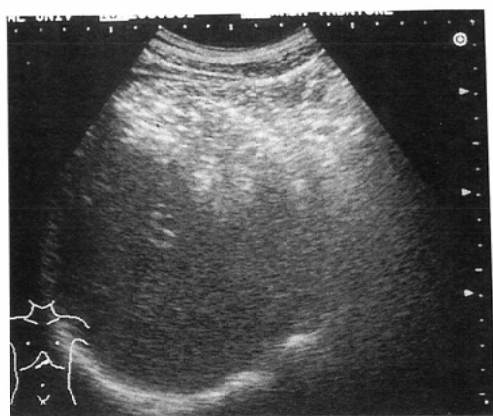
結 果

1. 血流分布 (薬剤分布): IP-CO₂US を施行した 16 症例 24 回における肝造影領域は, 同時期に施行できた 10 回の IP-RI アンジオによる造影領域と全例において一致し, 14 回の IP-CTA による造影領域とは 1 回を除き全て一致していた

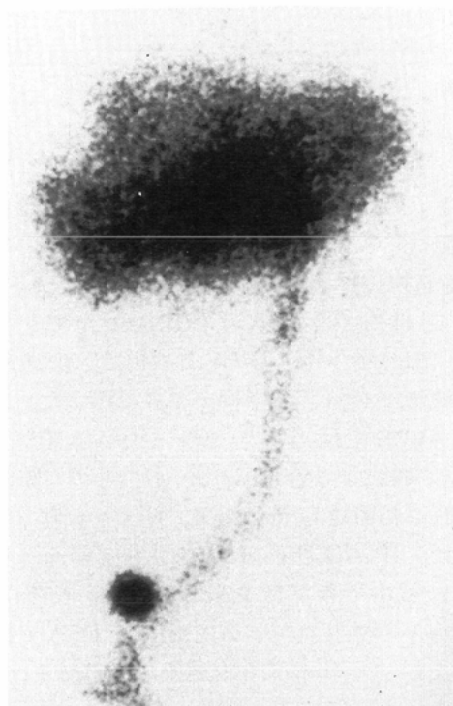
(Tab. 1, Fig. 1) . IP-CO₂US と IP-RI アンジオで全肝が造影された 1 例において同日施行された IP-CTA では右葉のみが造影された。1 例において IP-CO₂US と IP-RI アンジオで脾臓が



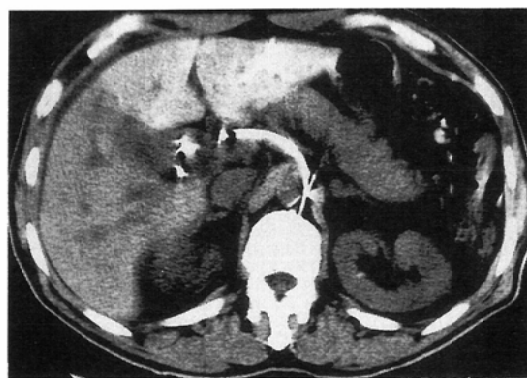
(A)



(B)



(C)



(D)

Fig. 1 Case 1 : Advanced gall bladder carcinoma

Since the right hepatic artery arose from the superior mesenteric artery it was embolized with a coil. After embolized right hepatic artery, the catheter tip was placed in the left hepatic artery, and the IP implanted. In this case, immediately after implanted, changing the blood flow was not success. (A) IP-DSA immediately after placement, (B) IP-CO₂US performed the next day, (C) IP-RI angiography performed one week after placement. (D) IP-CTA one week after placement shows enhancement of only the left lobe in every method.

Table 1 Comparison of the blood flow distribution among CO₂US, RI and CTA

Enhanced area	CO ₂ US (n=24)	RI (n=10)	CTA (n=14)
Whole liver	20	7/7	11/12*
Whole liver & Spleen	1	1/1	
Right lobe	2	1/1	1/1
Left lobe	1	1/1	1/1

* one case : Only right lobe was enhanced.

造影されたが、血管造影でカテーテル先端部が総肝動脈まで抜去していたのが確認できた。

2. 腫瘍検出率: IP-CO₂US で検出できた 65 結節中 18 結節 (27.6%) は PUS で検出できなかった (Fig. 2). IP-CO₂US で検出できた 36 結節中 5 結節が IP-CTA で検出できなかった。逆に IP-CO₂US で検出できなかった 2 結節が IP-CTA で検出できた (Fig. 3, 4). この 2 結節はいずれも結節径 1 cm 以下で、肝ドーム直下に存在した。IP-CO₂US では濃染された結節として明瞭に検出できた 52 結節中 14 結節 (27%) は IP-DSA で検出できなかった。IP-DSA で検出できなかった 14 結節中 9 結節は結節径 1 cm 以下であった (Fig. 5). すなわち、IP-CO₂US による腫瘍検出率は PUS, IP-DSA よりはるかに高率で、IP-CTA とほぼ同等であった。

3. Vascularity の評価: PUS で bull's eye pat-

Comparison between Tumor Detectability, P-US Findings and Enhanced Patterns by CO₂US

(n=65)					
CO ₂ US	Whole enhancement	Rim-enhancement Thick	Rim-enhancement Thin	Enhancement (-)	Not detected
P-US					
Bull's eye	1	16	3		
Hyperechoic	4(2)	1		2(1)	
Hypoechoic	7(5)	5			
Not detected	10(6)	8			

Tumor size 1cm > ()

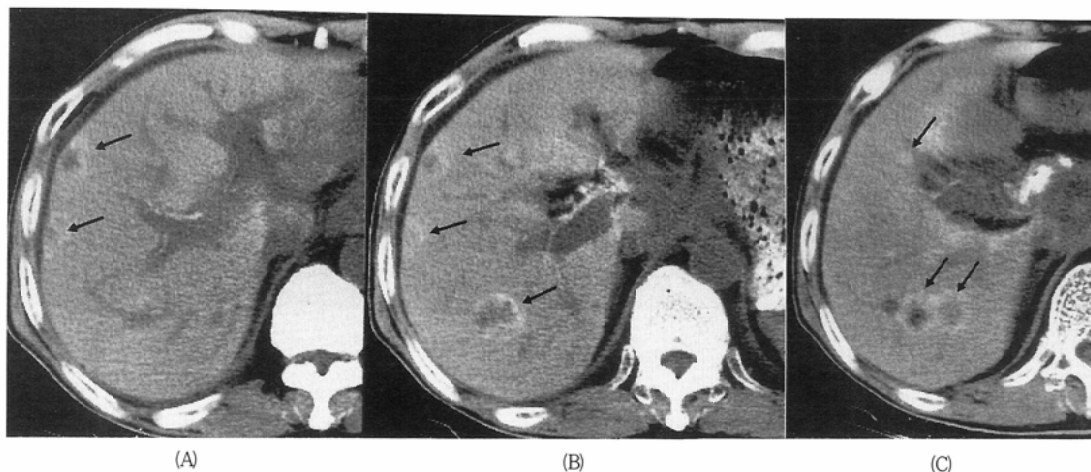
Fig. 2 Comparison between tumor detectability, PUS findings and enhanced patterns by CO₂US (n=65)Comparison between Tumor Detectability and Enhanced Patterns by CTA and CO₂US (n=36)

CTA	CO ₂ US	Whole enhancement	Rim-enhancement	Enhancement (-)	Not detected
Whole enhancement					
		3(2)			1(1)
Rim-enhancement					
		5	21		1(1)
Enhancement (-)					
Not detected		4(2)	1		

Tumor size 1cm > ()

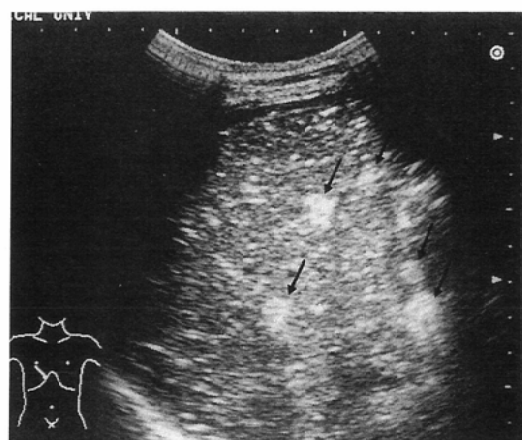
Fig. 3 Comparison between tumor detectability, and enhanced patterns by CTA and CO₂US (n=36)

ternを呈した 26 結節中 25 結節 (96%) が IP-CO₂US でリング状濃染を示し、均一 hyper-



(A)~(C) IP-CTA; six ring-like stained nodules (arrows) are visualized in the whole liver.

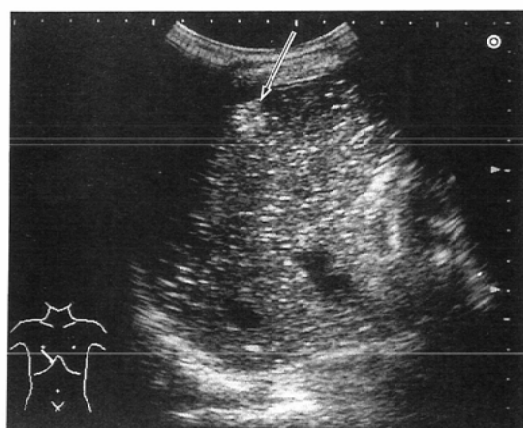
Fig. 4 Case 2: Metastatic liver tumor (esophageal carcinoma)



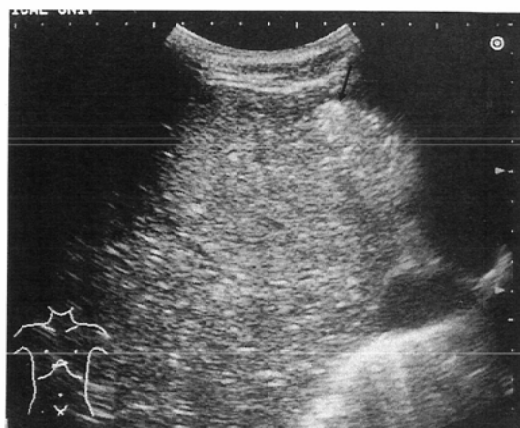
(D)



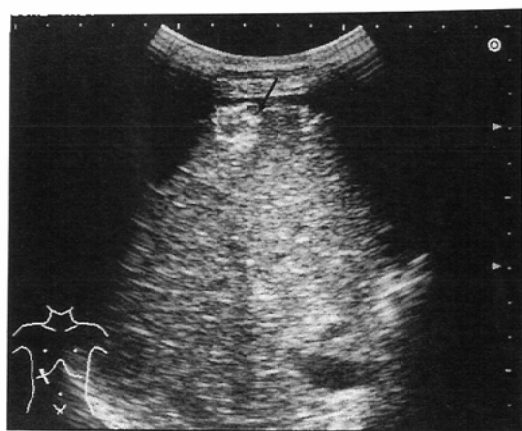
(G)



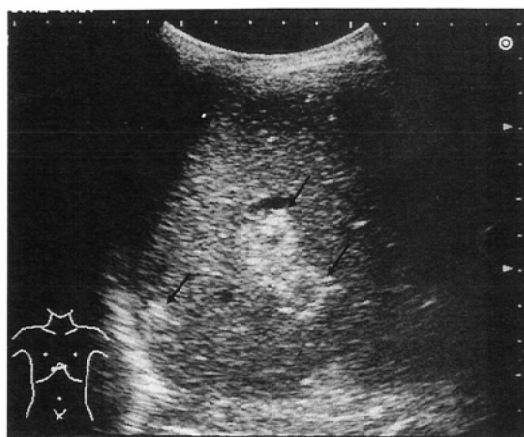
(E)



(H)



(F)



(I)

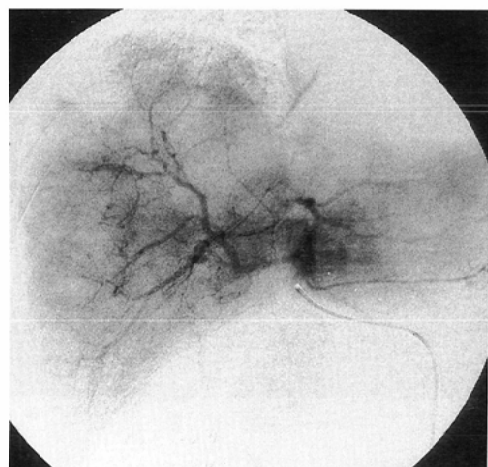
Fig. 4 (D)~(I) IP-CO₂US; eleven entirely or ring-like stained nodules (arrows) are visualized in the whole liver. The number of nodules detected with IP-CO₂US was higher than that with CTA.

Comparison between Tumor Detectability,
Enhanced Patterns and Tumor Vascularity
- DSA, CO₂US- (n=52)

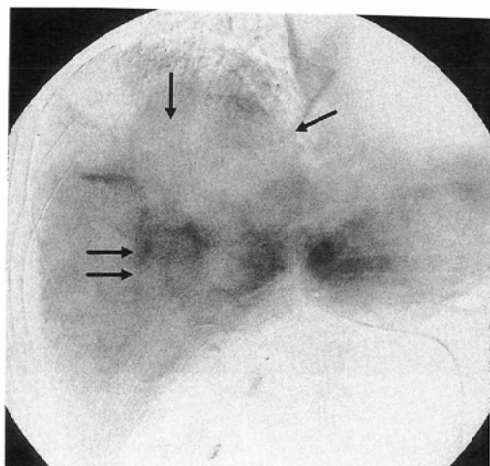
CO ₂ US \ DSA	Whole enhancement	Rim-enhancement Thick	Rim-enhancement Thin	Enhancement (-)	Not detected
(++)	7(1)	19			
(+)	2	6	3		
(-)				1	
Not detected	12(9)	2			

++ : hyper-moderate vascular Tumor size 1cm > ()
+ : hypovascular
- : avascular

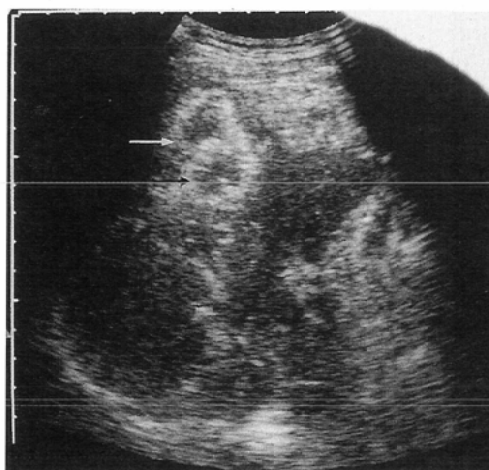
Fig. 5 Comparison between tumor detectability, enhanced patterns and tumor vascularity—DSA, CO₂US— (n=52)



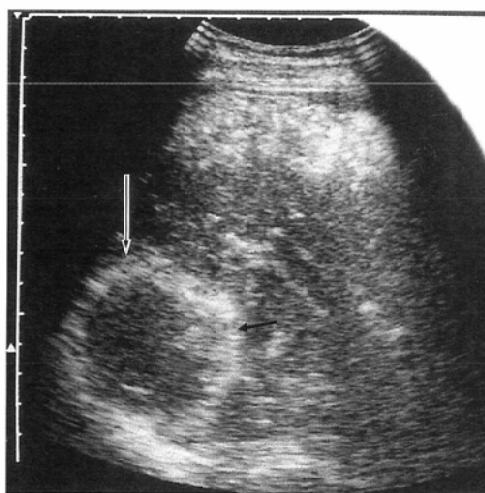
(A)



(B)



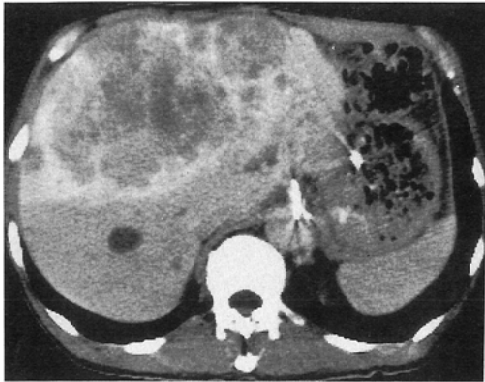
(C)



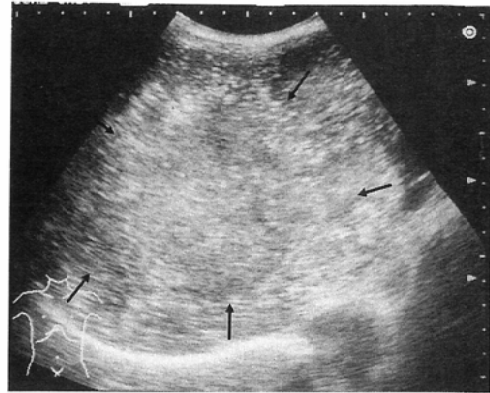
(D)

Fig. 6 Case 3 : Metastatic liver tumor (colon cancer)
(A) IP-DSA (arterial phase) (B) IP-DSA (parenchymal phase)
(C, D) IP-CO₂US

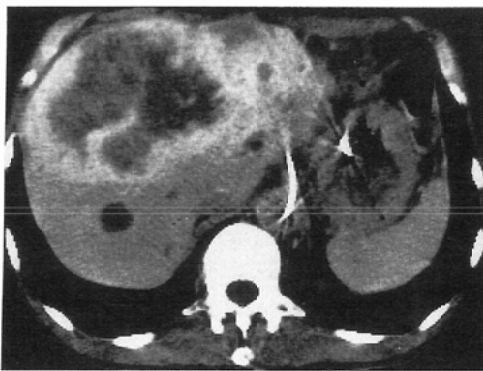
The tumor shown to be hypovascular by DSA (arrows) shows a thick ring-like stain by IP-CO₂US (arrows). IP-CO₂US facilitates sensitive evaluation of the degree of vascularity of individual tumors.



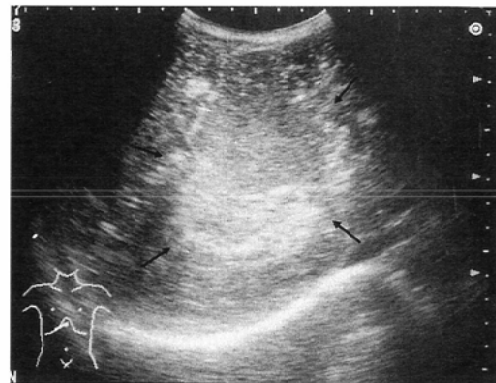
(A) IP-CTA (1991, 6, 22)



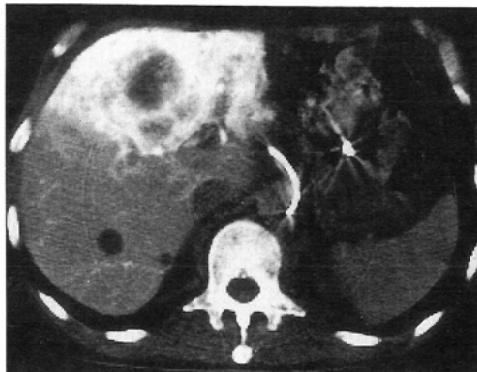
(D) IP-CO₂US (1991, 6, 22)



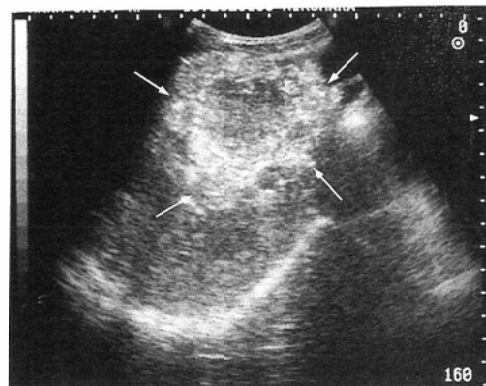
(B) IP-CTA (1991, 9, 17)



(E) IP-CO₂US (1991, 9, 17)



(C) IP-CTA (1992, 1, 29)



(F) IP-CO₂US (1992, 1, 29)

Fig. 7 Case : Metastatic liver tumor (gastric carcinoma)

Follow-up after chemotherapy ; Tumor shrinkage and decreased vascularity could be observed by IP-CO₂US. These changes correlated with the findings of CTA performed on the same day.

る濃染様式は同等であった (Fig. 3). IP-DSA で vascularity (++) であった 26 結節は, IP-CO₂US で結節全体が濃染または厚いリング状濃染を呈し, (+) であった 11 結節中 8 結節も結節全体が濃染または厚いリング状濃染を呈した (Fig. 5, 6). IP-CO₂US による結節個々の vascularity の評価は IP-DSA を凌駕し, IP-CTA とほぼ同等であった.

4. 経過観察: 数回の IP-CO₂US により経過観察できた 5 例において腫瘍の縮小と腫瘍造影域の低下 (全体濃染から辺縁濃染, 厚いリング状濃染から薄いリング状濃染への変化) が観察された (Fig. 7).

考 察

経カテーテル的に肝動脈より CO₂ microbubbles を注入する CO₂US は, 現在小肝腫瘍の検出や鑑別診断, 腫瘍に対する動脈血流の関与の有無と, 腫瘍に対する血流のとり態度の評価に非常に優れた検査法として, その有用性について多数の報告がみられている⁴⁾⁻⁶⁾. しかし, この方法は血管造影検査に引き続き施行される性質のもので, 肝悪性腫瘍の経過観察として繰り返し施行し得る検査法とはいえない. ところが IP を用いた動注化学療法中の肝悪性腫瘍においてはカテーテルが肝動脈に留置されており, IP-CO₂US を手軽に外来で反復して施行することが可能である. この様な利点から CO₂US を動注化学療法の経過観察や効果判定に応用する試みが数編報告されている^{7), 8)}. しかし, 肝内薬剤分布の把握や, 腫瘍の検出能, vascularity の診断能について厳密に他の検査法と比較し, 本法の有用性について言及した報告はみられない.

肝内薬剤分布の把握は現時点では RI を用いる方法が最も優れているとされている^{9), 10)}. この理由は, DSA や CTA では造影剤の粘度が高いために薬剤注入時と同じ流速, 注入圧で検査できないのに対して, RI では動注時と同様に注入して検査できる点にある. IP-CO₂US でも動注時と同様に注入して検査することが可能である. CO₂ は気体であり, その分布には偏りが生じると推定されるため, 薬剤分布のチェックには不適当とす

る記載もみられる⁸⁾が, 自家血と生理食塩水ならびに CO₂ を十分 pumping し注入する方法に基づいた我々の成績では, 同時期に行った IP-RI アンジオと血流分布 (薬剤分布) が完全に一致していた. また, 全肝が CO₂US で造影された症例で, 区域による造影の程度の差も認めなかった. 1 例において IP-CO₂US で脾臓の造影が観察されたが, この例では不適当な位置に留置カテーテル先端が移動していた. 同様に胃壁や脾臓領域の異常造影も IP-CO₂US により容易に捉えることが可能と考えられ, 適切なカテーテル位置と至適部位への薬剤分布の把握に優れた検査法といえる. なお, 今回の成績は手圧による one shot 動注による薬剤注入 (0.2-0.3 ml/sec) を施行した場合での薬剤分布の把握に, IP-CO₂US が優れている事実を明らかにしたものであり, 現状において広く施行されている持続注入 (少なくとも 1 ml/min 以下の速度の微量の注入) における有用性については疑問がある. 微量注入時での本法の有用性について今後の検討が必要であると考えている.

腫瘍の検出能については IP-CO₂US は PUS, IP-DSA を凌駕し, IP-CTA と同等またはそれ以上の成績が得られた. このことから, 他の画像診断では捉えられない病巣の経過観察も IP-CO₂US により可能となる. 腫瘍の vascularity についても IP-DSA, IP-CTA と同等またはそれ以上の成績であった. 一般に vascularity の豊富な腫瘍は vascularity の乏しいものに比べると動注化学療法の効果良好と思われるが, IP-CO₂US を施行することにより腫瘍の vascularity を判定し予後のある程度予測することも可能と思われる. さらに, 効果判定についても症例は 5 例と少ないが, 腫瘍の縮小だけでなく vascularity の変化も明瞭に捉えられ, 腫瘍の壊死や血管増生などをある程度反映していると思われる有用な検査法と考えられる.

動注化学療法中には消化器症状, 薬剤注入中の抵抗や疼痛などの症状が認められない場合にも 2~3 カ月ごとに薬剤分布と治療効果を確認することが望ましく, 上述の如き利点を有する IP-CO₂

US は定期的な検査法として最適と考えられる。

結 論

Implantable port から CO₂ microbubbles を注入しながら施行する US (IP-CO₂US) の肝動注化学療法における CO₂ 分布からみた血流分布 (薬剤分布) と、腫瘍の vascularity の把握ならびに治療効果判定に対する有用性を転移性肝癌 12 例、肝細胞癌 2 例、胆嚢癌 1 例、胆管癌 1 例の 16 例について検討した。IP-CO₂US を施行した 16 症例 24 回における肝造影領域は、同時期に施行できた 10 回の IP-RI アンジオによる造影領域と全例において一致し、14 回の IP-CTA による造影領域とは 1 回を除き全て一致していた。

IP-CO₂US による腫瘍検出率は PUS, IP-DSA よりはるかに高率で IP-CTA とほぼ同等であった。

IP-CO₂US による結節個々の vascularity の評価は IP-DSA を凌駕し IP-CTA とほぼ同等であった。

簡便な方法である IP-CO₂US においても RI と同等の血流分布 (肝内薬剤分布) を把握できることが判明した。

IP-CO₂US は腫瘍の vascularity の評価ならびに治療効果判定に有効であることが示唆された。

本論文の要旨は第 51 回日本医学放射線学会総会横浜において発表した。

文 献

- 1) Kemeny MM, Goldberg D, Beatty JD, et al: Results of a prospective randomized trial of continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. *cancer* 57: 492, 1986
- 2) Arai Y, Kido C, Endo T, et al: Hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy for liver metastasis from colon, gastric and breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 7: 102, 1988
- 3) 荒井保明, 木戸長一郎: 転移性肝癌に対する動注化学療法の現況と展望, 動注がん化学療法—基礎と臨床— (監修: 田口鉄男, 中村仁信), 癌と化学療法社, pp.324-333, 1989
- 4) Matsuda Y, Yabuuchi I: Hepatic tumors: US contrast enhancement with CO₂ microbubbles. *Radiology* 161: 701-705, 1986
- 5) Kudo M, Tomita S, Tochio H, et al: Sonography with intraarterial infusion of carbon dioxide microbubbles (Sonographic angiography): Value in differential diagnosis of hepatic tumors. *AJR* 158: 65-74, 1992
- 6) 斉藤明子, 高崎 健, 中川昌之, 他: 肝腫瘍の診断における脈管内炭酸ガス注入アンジオエコー法の応用, *肝胆膵* 15: 1129-1132, 1987
- 7) 川地俊明, 木村得次, 高木等, 他: 皮下埋め込みリザーバー症例における CO₂ 注入超音波法の有用性について, *日本超音波医学会講演論文集* (第 51 回): 501-502, 1987
- 8) 熊田卓: 薬剤分布の把握とリザーバーを用いた画像診断 CO₂US を用いて, *リザーバーによる動注化学療法の手技と実際—リザーバー研究会編—* PP.128-135, 1990
- 9) Bledin AG, Kim EE, Chuang VP, et al: Changes of arterial blood flow patterns during infusion chemotherapy, as monitored by intra-arterially injected technetium 99m macroaggregated albumin. *Br. J. Radiol.* 57: 197-203, 1984
- 10) Ensminger W, Niederhuber J, Dakhil S, et al: Totally implantable drug delivery system for hepatic arterial chemotherapy. *Cancer Treat. Rep.* 65: 393-400, 1981