



Title	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-
Author(s)	山田, 龍作; 佐藤, 守男; 中塚, 春樹 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1981, 41(8), p. 742-750
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18482
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60例に対する抗癌剤併用 transcatheter arterial embolization —血管像による検討—

大阪市立大学医学部放射線医学教室

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	

(昭和55年11月17日受付)

Transcatheter hepatic artery embolization in 60 patients with
hepatocellular carcinoma
—Studies on Angiographic Features—

Ryusaku Yamada, Morio Sato, Haruki Nakatsuka, Kenji Nakamura,
Ipppei Shibakiri, Michinao Itami, Nobuyuki Kobayashi,
Sumio Takashima, Kazuo Minakuchi,
Shinji Yamaguchi and
Yasuto Onoyama

Department of Radiology, Osaka City University Medical School

Research Cord No.: 514.4

Key Words: Hepatoma, Embolization, Angiography, Cancer therapy, Hepatic artery

In 60 patients with unresectable hepatocellular carcinoma, the authors performed transcatheter arterial embolization (hereinafter abbreviated as embolization), in which the feeding artery of tumor is superselectively catheterized under fluoroscopic control and occluded with the injection of Gelating Sponge particles soaked in Mitomycin C or Adriamycin Solution.

The longest survivals are over 3 years and 1 month. The one year survival rate in this series was 43% which is far better than the rate (28%) of surgery. The changes of AFP value after embolization were followed up in 24 of 30 cases which had a high AFP value more than 400 ng/ml before embolization. The AFP value in 20 of 24 cases decreased remarkably immediately after embolization. Although the value was observed to have a tendency of rise again in some cases one or two months later, the repeated embolization could keep the value low.

*現和歌山県立医科大学放射線科 Department of Radiology, Wakayama Medical College

Follow-up angiography usually revealed the remarkable decrease or disappearance of tumor vessels. The degree of the disappearance of tumor vessels was high in the survivals more than one year, while the degree was unfavorable in the cases of death within 3 months.

Subsequently, a study was made on the relationship of the angiographic findings before embolization to the prognosis. The tumors were divided into three types, according to the angiographic findings in reference to Eggel's macroscopic classification of primary hepatoma; diffuse type, nodular type, and massive type. In the cases with nodular type, the degree of the disappearance of tumor vessels was high and the prognosis was favorable.

The most important angiographic finding in respect to the indication of this therapy is tumor embolus in the portal vein. The occlusion of the main portal vein due to tumor extension was seen in 4 of 7 cases of death within one month after embolization. These cases were considered to be contraindicative.

In view of these results, it is concluded that embolization is an excellent conservative therapy for unresectable hepatoma and should be widely employed in the clinical field.

はじめに

1980年の国民衛生の動向「部位別悪性新生物訂正死亡率」¹⁾によると、日本における肝細胞癌の頻度は、胃癌、肺癌に次いで第3位で、年々発生数は増加の傾向にある。しかし、肝細胞癌の外科的治療法である肝切除術が適用されるのは、日本肝癌研究会の報告²⁾³⁾によれば肝細胞癌症例のわずかに10%前後にすぎない。診断時にすでに局所進展高度(43.4%)であったり、高度肝硬変の合併(27.7%)などのため²⁾に依然として切除不能例が大部分を占めるのが現状である。一方、これら切除不能例に対する治療法としては、化学療法(動脈内、門脈内、末梢静脈、経口的)、肝動脈結紮術、門脈結紮術などが行なわれてきたが、その治療成績は不良で、一年以内に95.2%が死亡すると報告されている²⁾。以上のごとく肝細胞癌は最も予後不良の悪性腫瘍の一つである。

著者らは、これら切除不能とされる肝細胞癌患者に対し、腫瘍の栄養動脈内に抗癌剤を滲み込ませたゼラチンスポンジ小片を注入し、阻血による腫瘍壊死と薬剤による抗腫瘍効果を同時に期待する transcatheter hepatic artery embolization(以下embolization)を施行し、その治療成績について詳細な検討を行った。今回はとくにその治療成績を血管造影の上から検討し、本法の有用性について

て報告する。

対象と方法

I 対象 昭和52年6月より昭和55年8月までの間に当放射線科において embolization を施行した肝細胞癌患者計60例である。これらの症例は剖検、生検、試験開腹、腹腔鏡で組織学的に確認されたものの他、血管造影と同時期に行なった α -fetoprotein (AFP) 値の上昇とにより臨床的に診断されたものを含んでいる(Table 1)。

II 手技 embolization の方法は、既に報告してきたごとく⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ Seldinger 法により、まず腹腔動脈造影を行い、腫瘍の発生部位、腫瘍の拡がり、腫瘍栄養動脈を同定し、プロスタグラムデ

Table 1 Age and sex distribution of cases

Age	Sex		Total
	man	female	
0—9	1	0	1
10—19	0	0	0
20—29	0	1	1
30—39	1	0	1
40—49	10	0	10
50—59	17	3	20
60—69	17	1	18
70—79	8	1	9
Total	54	6	60

イン E₁ 40μg を併用した上腸間膜動脈造影の静脈相である動脈性門脈造影により門脈腫瘍塞栓の有無を検索する。次にカテーテルを腫瘍栄養動脈（固有肝動脈より以遠の分枝）に超選択的に挿入し、造影剤（76% Urografin）と抗癌剤（Mitomycin 10mg or Adriamycin 20mg）を滲み込ませた Gelatin Sponge (Spongel, Gelfoam) の小片（一片 1~2mm 大角）をX線透視下に逆流せぬよう厳重な注意を払いながら注入する。

III 検討の方法 まず各症例の ① embolization 後の生存期間、② AFP 値の変動を検討した。次に、embolization 後 3 ヶ月以内死亡例と一年以上生存例の 2 群を選び出し、両群をそれぞれ以下の項目について検討した。③ 術前血管像：腫瘍の形状、腫瘍占拠率、腫瘍血管の性状、腫瘍血管の多寡に区分し検討した。なお腫瘍の形

状については Eggel の原発性肝癌の肉眼的分類⁹⁾を参考に著者らは血管造影所見から腫瘍の形状をびまん型、結節型、塊状型の 3 型に分類した。すなわち、びまん型は腫瘍の形状をとらずに境界不鮮明で浸潤性発育を呈するもの、結節型は境界明瞭で腫瘍が 1 個ないし複数個認めるもの、塊状型は腫瘍形成がみられるが境界不鮮明なものとした。腫瘍占拠率：肝臓全体の腫瘍の占める面積の割合を血管造影所見で 50% 以上と 50% 以下の 2 群に区分した。腫瘍血管の性状について、動脈相後期にみられる腫瘍血管の性状を粗大と微細に区分した。腫瘍血管の多寡については、腫瘍血管の増生密度 (+), (++) (±) の 3 段階に区分した。④ 術後血管像については、embolization 後 2 ~ 5 週の follow up angiography で腫瘍血管の消失、減少、軽度減少の 3 段階に区分して検討した。⑤ 門脈腫瘍浸潤の有無は embolization 前

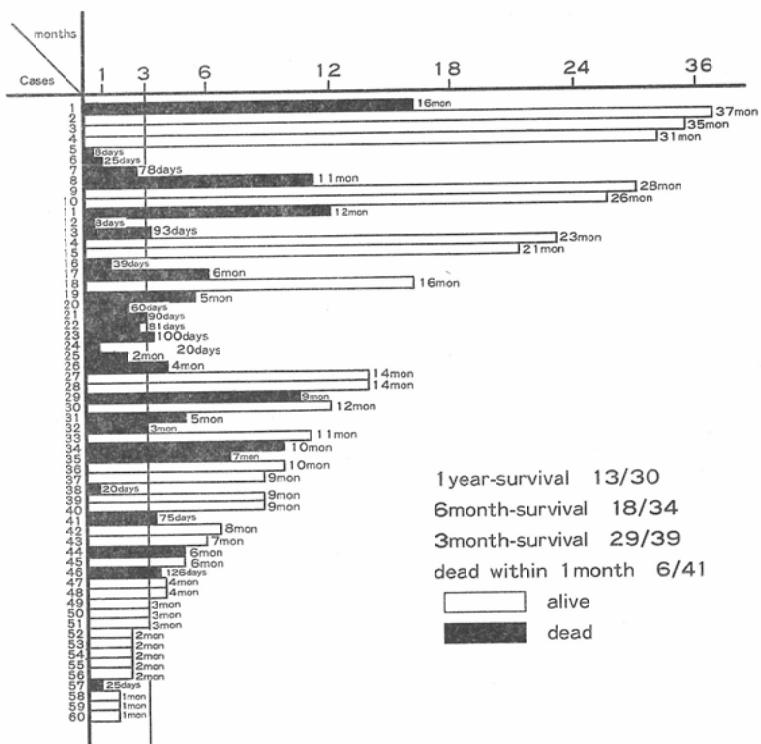


Fig. 1 Survival terms after embolization therapy. Osaka City Univ. Hospital (1977. 6~1980. 8)

の経上腸間膜動脈性門脈造影で門脈腫瘍浸潤をその部位により、門脈本幹、一次分枝、二次分枝、三次分枝末梢もしくは軽度で同定困難なものの4段階に区分して検討した。

結 果

① 生存期間の検討 (Fig. 1)

昭和52年6月から昭和55年8月までの3年2ヶ月の間に embolization を行った肝細胞癌60例の生存期間をその施行順に示すと Fig. 2 のごとくである。最長生存例は、3年1ヶ月で、embolization 施行後1年以上経過した肝細胞癌患者は30例でその中で生存例は13例であった（1年生存率43%）。又、同様に embolization 施行後6ヶ月以上経過した（昭和52年6月～昭和55年2年月）のは45例でその中で生存例は26例（6ヶ月生存率58%）であった。3ヶ月生存率は同様の検討で51例中39例、76%であった。一方、1ヶ月以内死亡例は6例で10%であった。

② AFP 値の変動

embolization 前 AFP 値が高値 (400ng/ml 以上) を呈したのは36例で経時的に AFP 値の変動を追求し得たのは24例であった。術前値を100とし、術後の AFP 値の変動を観察すると Fig. 2 に示す通りである。尚、これら症例には、この期

間に再び embolization を施行した症例を含んでいる。AFP 値は24例中20例に著減を示し、10日～20日で20例全例30%以下の低値となった。embolization 後1～2ヶ月で再上昇の傾向を示す例を認めたが、再度の embolization により、術前より低値を維持し得た。

③ 術前血管像と予後 (Table 2)

術前血管像と予後との関連を知るため、術後1年以上生存群13例と3ヶ月以内死亡群12例の術前血管像を比較した。その結果は Table 2 の通りである。1年以上生存群では、腫瘍の形状は、13例中結節型6例(46%)、塊状型3例(23%)、びまん型4例(30%)で、腫瘍占拠率は、50%以下が8例、50%以上が5例で、腫瘍血管の性状は、粗大9例、微細4例で、腫瘍血管の多寡は(+)7例、(+)5例、(±)1例であった。一方、3ヶ月以内死亡群12例では、腫瘍の形状は、結節型2例(17%)、塊状型6例(50%)、びまん型4例(33%)で、腫瘍占拠率は、50%以下が2例で、50%以上は10例で、腫瘍血管の性状は、粗大4例、微細8例で、腫瘍血管の多寡は、(+)3例、(+)7例、(±)2例であった。以上のごとく、術前血管像で結節型で、粗大豊富な腫瘍血管を示す例ほど予後が良好で、逆に塊状型で微細

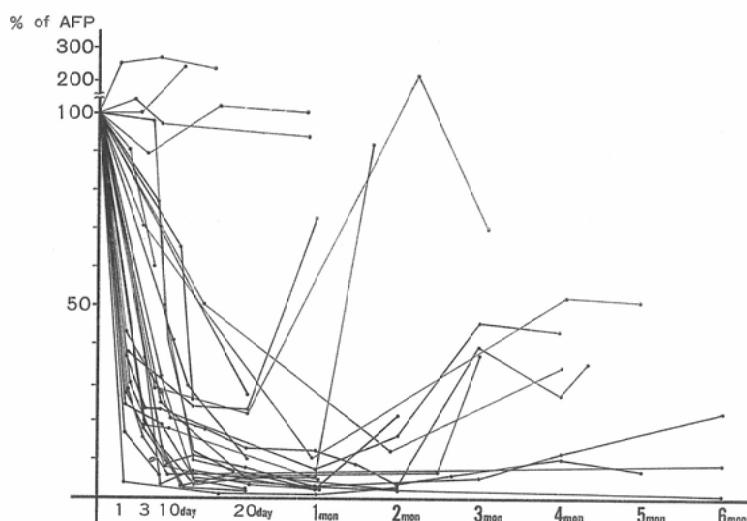


Fig. 2 Changes in AFP value after embolization

Table 2 Relationship between preoperative angiographic findings and prognosis

Arteriograms Course	Types of tumor			Local extension of tumor		Tumor vessels		Vascularity of tumor			Total
	diffuse type	massive type	nodular type	less than 50%	more than 50%	coarse	fine	+	+	++	
Dead within 3 months	4	6	2	2	10	4	8	2	7	3	12
Alive more than one year	4	3	6	8	5	9	4	1	5	7	13

Table 3 Relationship between findings of follow-up angiography and prognosis

Course	To-tal	Diminution of tumor vessels on follow up angiogram.		
		disappearance	distinct decrease	slight decrease
Dead within 3 months	10	0	6	4
Alive more than 1 year	11	7	4	0

Table 4 Tumor invasion into portal vein and prognosis after embolization

Obstruction of portal vein	No of cases	Dead within 1 month	Dead within 3 months	Alive more than 1 year
Main portal v	5	4	1	0
1st order branch	6	2	3	1
2nd order branch	10	1	2	7
Negative	5	0	0	5
Total	26	7	6	13

な腫瘍血管を示す例に予後不良の傾向を認めた。

④ 術後血管像と予後 (Table 3)

embolization 後, follow up angiography を施行し得たのは, 1 年以上生存群13例中11例, 3 ケ年以内死亡群12例中10例であった。ほぼ全例に腫瘍血管の消失, 減少, 軽度減少を認めたがその程度を検討すると Table 3 に示す通りである。1 年以上生存群では, 11例中腫瘍血管の消失7例, 減少4例, 軽度減少0であった。一方, 3 ケ月以内死亡群では10例中腫瘍血管の消失0, 減少6例, 軽度減少4例であった。1 年以上生存群に腫瘍血

管の消失の程度の強いものが多くみられた。

⑤ 門脈内腫瘍浸潤と予後 (Table 4)

embolization 後 1 ケ年以内死亡7例, 1 ~ 3 ケ月死亡6例, 1 年以上生存群13例と門脈腫瘍浸潤の検討は, Table 4 の通りである。1 ケ年以内死亡群7例の死因は, 肝不全4例, 肝腎症候群3例であった。その7例中4例に門脈本幹に腫瘍浸潤による狭窄, 閉塞を認めた。1 ~ 3 ケ月死亡6例では, 腫瘍浸潤が門脈本幹に1例, 一次分枝3例, 二次分枝2例であった。1 年以上生存群では, 13例中腫瘍浸潤が門脈本幹には認められず, 一次分枝1例, 二次分枝7例, 三次分枝末梢5例であった。

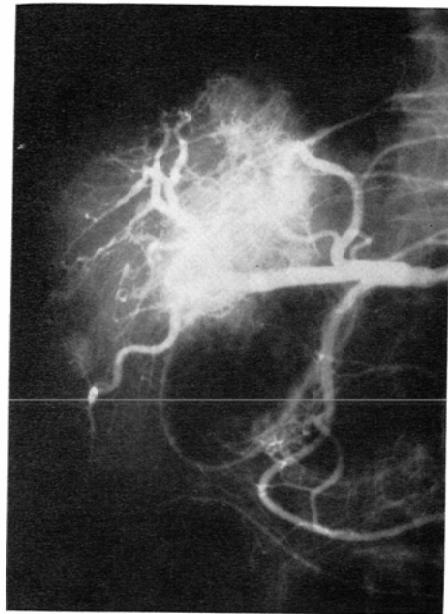
症 例

本法により治療を行った肝細胞癌60例のうち, 術前血管像で腫瘍の形状がびまん型, 結節型, 塊状型を示した各代表例をその術後血管像と共に呈示する。

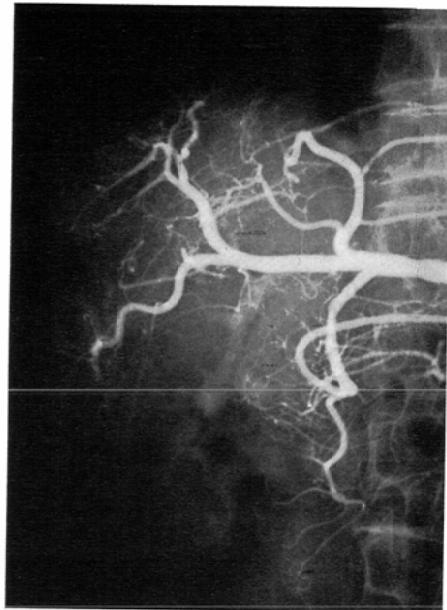
症例27 54歳 男性 びまん型 (Fig. 3)

肝硬変で萎縮した肝右葉から左葉内側を占める腫瘍で (Fig. 3-a), びまん型の浸潤性発育の像を呈する。総肝動脈造影動脈相後期において微細な腫瘍血管の増生がみられ, 毛細管相で境界不鮮明な腫瘍濃染を認めた。右肝動脈2回, 左肝動脈1回, 計3回の embolization を施行した。1 回目 embolization 後3ヶ月の造影 (Fig. 3-b) で右肝動脈は狭小化するも再疎通し, 腫瘍血管, 腫瘍濃染の選択的消失を認めた。AFP 値は術前 312200 ng/ml であったが, 3 回目 embolization 後には 65.6ng/ml にまで低下した。術後14ヶ月の現在も AFP 値 70 ng/ml 前後で健在である。

症例30 65歳 男性 結節型 (Fig. 4)



A



B

Fig. 3

- A. Before embolization, common hepatic arteriography reveals a diffusely extended tumor in the right hepatic lobe.
- B. Three months after embolization, almost selective disappearance of the tumor vessels and stain is noted.

Case No. 27. A 54-year-old man who had a diffuse type hepatoma showed a marked decrease of AFP value from 31220ng/ml to 65.6ng/ml. He has been alive for 14 months since the first embolization.

肝右葉に大小多数の結節を認める腫瘍である。腫瘍血管は粗大豊富で、腫瘍濃染の境界は明瞭であった (Fig. 4-a)。右肝動脈 embolization 後74日目の造影で腫瘍血管の選択的消失を認めた (Fig. 4-b)。術前 AFP 値は 1960ng/ml であったが、3ヶ月後には 6.6ng/ml に低下し、12ヶ月後の現在も AFP 値 50ng/ml 前後を維持し、元気に生存中である。

症例14 55歳 男性 塊状型 (Fig. 5)

肝右葉全体を占める塊状型の腫瘍で、粗大豊富な腫瘍血管の増生を認めた (Fig. 5-a)。境界は不鮮明で、周辺に小指頭大の肝内転移巣がみられた。右肝動脈 embolization 後26日目の造影 (Fig. 5-b) で著明な腫瘍血管の消失を認めた。術前 AFP 値は 1006ng/ml であったが、術後53日には AFP 値 29.3ng/ml にまで低下し、術後23ヶ月後

の現在も AFP 値 50ng/ml 前後で健在である。

考 察

肝癌研究会の報告によれば³⁾、肝細胞癌の肝切除による外科的治療成績は、術後肝不全、出血、術後肝炎などの合併により極めて不満足なもので、術後1年生存率は、わずかに28%で、1ヶ月以内死亡は16%とされている。

しかるに著者らの肝細胞癌60例に対して行った embolization の成績では、1年生存率は embolization 後1年以上経過した30例中13例 (43 %)、1ヶ月以内死亡率は6例 (10%) であった。これは外科的治療の1年生存率 (28%) をはるかに上回るものである。このように embolization が肝細胞癌に対して良好な治療効果を発揮する理由としては、まず、肝臓が肝動脈と門脈の二重の血流支配をうけるのにたいして、肝細胞癌がほと

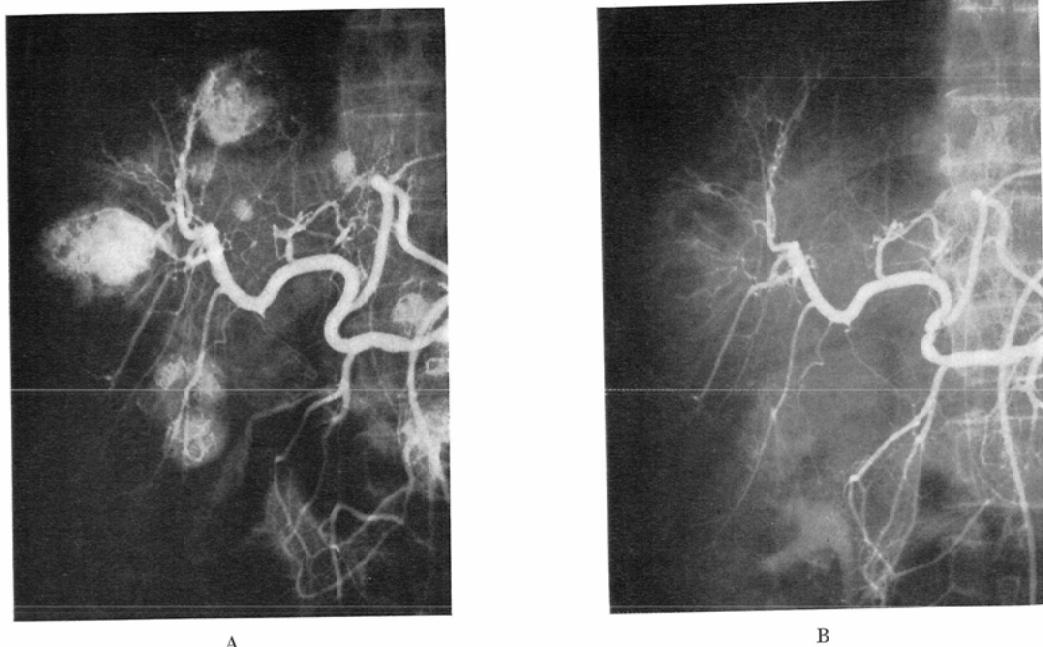


Fig. 4

- A. Before embolization, celiac angiography shows several hypervascular tumors in the both hepatic lobes.
 B. Seventy-two days later selective disappearance of the tumor vessels and stain is noted.
 Case No. 30. A 65-year-old man who had a multinodular type hepatoma showed a marked decrease of AFP value from 1960ng/ml to 6.6ng/ml at the 210th day after embolization. He has been alive for 12 months since the first embolization.

んど100%肝動脈のみから栄養されるため¹⁰⁾、阻血の影響が癌組織により強く及ぶことと、肝細胞癌自身が阻血に対し感受性が高いという腫瘍側の特異性によるところが多い。その上本法では、抗癌剤が局所により高濃度に、またより長時間作用するといった化学療法の立場からの利点も加味されるためと考えられる。しかし、embolization と同様に従来から、阻血による治療効果を期待し行なわれた外科的肝動脈結紮術の成績は不良で、一年生存率は7%にしかすぎない³⁾。この両者の治療成績の相違が何に由来するものであるかを考えると、肝動脈結紮では、結紮部より末梢部動脈内腔は開存したままであるので、術直後より側副血行路を介して容易に血流が再開し得る。しかし、embolization では末梢より中枢側へ順次閉塞され、その上腫瘍血管自身もびまん性に塞栓される

ため、その腫瘍に対する阻血はより完全で、持続し得る。これに反し、固有肝動脈結紮術はわれわれの経験でも、又 Kehler ら¹¹⁾の報告でも結紮後4時間の動脈造影においてすでに側副血行路形成がみられ、血流が保存され、肝内動脈枝が造影されたと述べており、肝動脈結紮の阻血効果が不充分であることは明らかである。

次に embolization 後の抗腫瘍効果を AFP 値の変動と術後血管像で検討したが、術前 AFP 高値を示し、術後もその変動を follow up し得た24例中20例に AFP 値の著明な減少がみられた。これは、腫瘍組織が変性、壊死により縮小し、AFP 産生能が低下したことを見ている。embolization 1~2ヶ月後、 AFP 値が再上昇の傾向を示す例がみられたが、再度の embolization により術前より低値を維持することが可能であった。

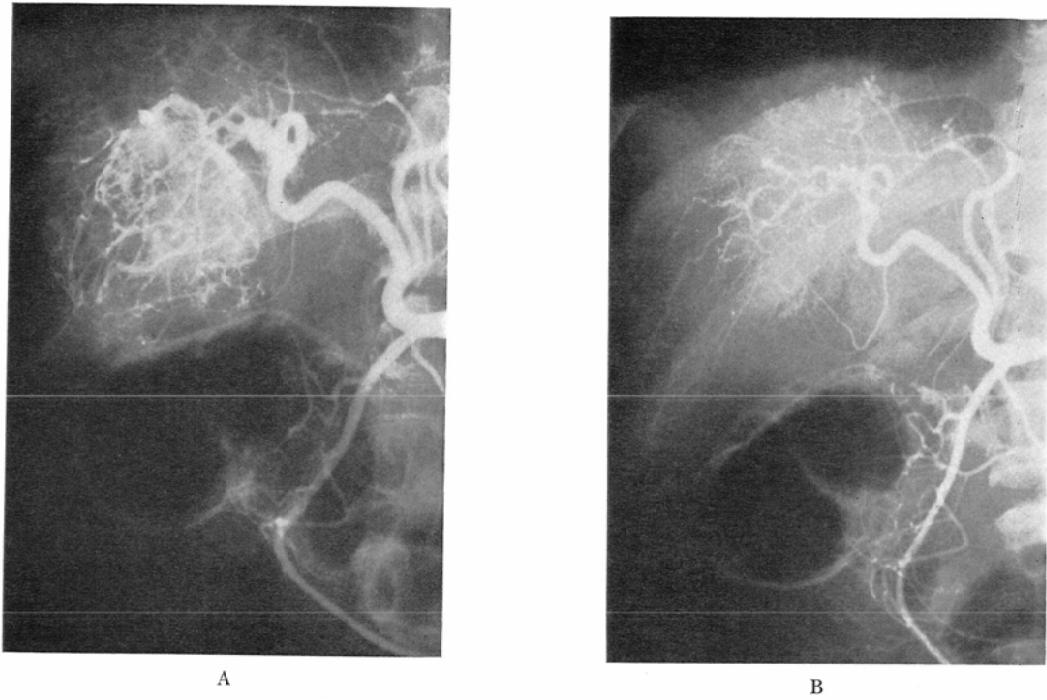


Fig. 5

- A. Before embolization, hepatic arteriography shows a large hypervascular tumor with a marked proliferation.
- B. Twenty six days after embolization, a complete disappearance of tumor vessels and stain is noted.

Cases No. 14. A 55-year-old man who had a massive type hepatoma in the right lobe showed a marked decrease of AFP value from 1006ng/ml to 29.3ng/ml at the 53th day after embolization. He has been alive for 23 months since the first embolization.

embolization 後の血管像の検討では、3ヶ月以内死亡群では、腫瘍血管の消失の程度が不良であったのに対し、一年以上生存群では11例中7例に腫瘍血管の消失の程度が高度であった。このことは、follow up angiography での腫瘍血管の消失が、腫瘍組織の消退を意味すると考えられる。embolization 後の腫瘍縮小効果を識るその他の指標として computed tomography, 超音波, ^{67}Ga シンチなどの追跡を行っているが、やはり同様の結果を得ている。

ついで術前の血管像と本法施行例の予後との関係について検討した。血管造影の上から腫瘍をびまん型、結節型、塊状型の各型に分類したが、腫瘍が結節型で粗大、豊富な腫瘍血管を有する例ほど術後の follow up の血管像で比較的腫瘍血管

の消失の程度が強く予後が良好であるとの成績を得た。しかしながら本法は塊状型、びまん型においても著効を示す例がみられ、その適応は、特殊な type に限られるべきではないと考えられた。一方、腫瘍血管の消失の程度の不良なものについて述べると、術前既に被塞栓動脈以外からの parasitic blood supply や側副血行路をみる腫瘍ほど術後腫瘍血管の消失が不良であり、阻血効果が軽度であったと考えられた。

本法の適応に関連して最も重要な血管造影所見は、門脈の腫瘍塞栓像である。Table 4 にみられるごとく、術前門脈本幹に腫瘍浸潤もしくは腫瘍塞栓のみられる例にほとんど術死と考えられる1ヶ月以内の死亡例がみられた。

そのため術前の門脈造影が必須であると考えら

れる。これは門脈血流が腫瘍により遮断されている上にさらに動脈血流を embolization により遮断したため、二重の血管支配を受けるという肝組織の利点を利用し得ず、肝不全におちいるためと考えられ、本法の適応を決める上で門脈本幹の閉塞の有無は最も重要な因子といえる。

まとめ

embolization 後の生存率、術後 AFP 値の変動と術後血管像による腫瘍縮小効果、術前血管像と予後、適応について検討し、以下の結論を得た。

1. 原発性肝細胞癌60例に embolization を行い、良好な成績を得た。

2. 治療成績は3ヶ月以上生存例51例中39例、6ヶ月以上生存例が45例中26例、1年以上生存例が30例中13例で、最長生存例は3年1ヶ月であった。

3. AFP 値は24例中20例に術後著減を示し、1～2ヶ月後に再上昇の傾向を示したが、再度の embolization により低値を維持し得た。

4. 通常、術後、腫瘍血管の選択的消失、減少がみられた。

5. 術前血管像で腫瘍が結節型で粗大、豊富な腫瘍血管を示す例ほど腫瘍血管の消失の程度が強く、予後が良好であった。

6. 1ヶ月以内死亡6例中4例に門脈本幹の腫瘍浸潤がみられ、このような例は本法の適応外と考えられた。

以上の成績により、本法は原発性肝癌の保存的療法として極めて優れたものであり、今後、本法が広く臨床的に応用されるべきものと考えられる。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金（高橋睦正班長）の援助によつた。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向、厚生の指標、27: 60—61, 1980

- 2) 石川浩一：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第3報—、肝臓、17: 460—465, 1976
- 3) 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—、肝臓、20: 433—441, 1979
- 4) 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
- 5) 山田龍作、中塚春樹、中村健治、佐藤守男、玉岡紅一、竹本和正、小林伸行、伊丹道真、小野隆男、水口和夫、山口真司、玉木正男：手術不能肝癌に対する Super-selective arterial embolization の経験、日医放誌、39: 540—543, 1979
- 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—、肝臓、20: 595—603, 1979
- 7) 山田龍作、中塚春樹、中村健治、佐藤守男、玉岡紅一、伊丹道真、小林伸行、中島秀行、水口和夫、山口真司、小野山靖人：血管カテーテル術による治療—肝細胞癌に対する Transcatheter Arterial Embolization Therapy—、日独医報、24: 573—582, 1979
- 8) 山田龍作、水口和夫、中塚春樹、中村健治、佐藤守男、伊丹道真、小野山靖人：血管塞栓術—肝腫瘍に対する栄養動脈塞栓術—、臨床外科、35: 319—324, 1980
- 9) Eggel, H.: Ueber das primäre carcinoma der Leber. Beiter Path. Anat., 30: 506—000, 1901
- 10) 奥平雅彦、佐々木憲一、中 英男：悪性腫瘍の血管構築。脈管学、19: 229—232, 1979
- 11) Koehler, R.E., Korobkin, M. and Lewis, F.: Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation. Radiology, 117: 49—54, 1975
- 12) 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：肝細胞癌に対する抗癌剤併用 transcatheter arterial embolization therapy—CT 像からみた治療効果の評価—、日医放会誌、41: 15—23, 1981