



Title	肝悪性腫瘍に対する Adriamycin/Mitomycin C Oil Suspension (ADMOS) 動注後の肝膿瘍形成について
Author(s)	井上, 裕喜; 堀, 晃; 佐竹, 光夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(2), p. 155-163
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/19043">https://hdl.handle.net/11094/19043</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 肝悪性腫瘍に対する Adriamycin/Mitomycin C Oil Suspension （ADMOS）動注後の肝膿瘍形成について

鹿児島大学医学部放射線医学教室

井上 裕喜 堀 晃 佐竹 光夫  
鐘撞 一郎 上野 和人 西田 博利  
池田 耕治 小林 尚志 中條 政敬

（平成3年3月15日受付）

（平成3年6月4日最終原稿受付）

### Liver Abscess Formation after Treatment of Liver Cancer by Arterial Injection Using Adriamycin/Mitomycin C Oil Suspension (ADMOS)

Hiroki Inoue, Akira Hori, Mitsuo Satake, Ichiro Kanetsuki, Kazuto Ueno, Hirotohi Nishida,  
Koji Ikeda, Hisashi Kobayashi and Masayuki Nakajo  
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

---

Research Code No. : 514.4, 620.9

---

Key Words : *Complication, Liver Abscess, Chemoembolization,  
Lipiodol*

---

Of 210 patients with hepatocellular carcinoma (n=135), metastatic liver cancer (n=71) and cholangiocarcinoma (n=4) who were underwent intraarterial infusion of adriamycin and/or mitomycin C oil suspension (ADMOS) and cisplatin, and both regimens, pyogenic liver abscess occurred in seven (3.3%). The percentages of abscess formation in the respective types of liver cancer were 0.8, 7.0 and 25%. These differences among the three types of liver cancer were attributed to the volume of the tumor vascular beds to be embolized, which might determine the relative amount or regional Lipiodol retention in the tumor and normal liver tissue. Four of seven patients with hepatic abscess had received the intraarterial infusion of ADMOS, and their angiographic findings showed sequential decreases in the vascular beds of the tumor in comparison with those of previous infusion procedures; all had hypovascular liver tumors angiographically. We have never experienced this complication in other treatments such as embolization of the hepatic arteries and intraarterial infusion of water-soluble anticancer drugs alone. These results suggest that the most important factor leading to abscess formation is the ischemic destruction of the intrahepatic ducts secondary to occlusion of the peribiliary arterial plexus by Lipiodol and/or the direct effects of anticancer drugs on these vessels. To avoid this complication, the volume of Lipiodol used for intraarterial infusion therapy should be carefully determined, especially when the patient has hypovascular tumors of the liver and a history of multiple previous intraarterial infusion procedures of anticancer drug. The use of ADMOS should be avoided in patients with hypovascular tumors of the liver such as secondary deposits and cholangiocarcinoma.

## はじめに

手術不能な肝腫瘍に対してあるいは手術前後の adjuvant therapy の一法として、Lipiodol (LIP) を使用した経カテーテル的治療は現在多くの施設でおこなわれ、その有用性についての報告も多い。当科においても独自に作成した Adriamycin/Mitomycin C oil suspension (ADMOS) と、Cisplatin (CDDP) の組合せにより原発性肝癌や転移性肝癌の治療を行い比較的良好的な成績を収め報告<sup>5)~7)</sup>してきた。

しかし一方で LIP を使用したため惹起されたと考えられる合併症の報告<sup>8)~11)</sup>もなされており、その有用性ととも危険性にも留意すべきであると思われる。

われわれは本法導入以来7例の肝膿瘍を経験したので成因及び防止するための動注・塞栓方法を中心に考察し報告する。

## 検討対象及び項目

1982年から1989年までの7年間に ADMOS 動注と ADMOS と CDDP の併用動注(CDDP/ADMOS)のいずれか、または両者を施行した肝悪性腫瘍210例のなかで、これらの動注が原因で肝膿瘍を併発したと考えられた7例を対象に、その成因について疾患別、治療法別に検討を加えた。

動注方法としては、セルジンガー法にて固有肝動脈より末梢側へ4~6Frのカテーテルを挿入し担癌区域であることを確認した後、ADMOSを1ml/1~2分の速さで注入した。ADMOSがカテーテル先端より over flow する直前を動注終了とした。ADMOSはすでに報告したごとく<sup>5)6)</sup>、LIPにあらかじめ aluminium monostearate を混和した10mlのoilに、動注直前 Mitomycin C(MMC) 0~20mg および Adriamycin (ADR) 0~40mg の一種以上を加えたものを使用した。CDDP/ADMOSでは、この前後に CDDP 50~200mg を約5mg/分で同じ部位から動注した。動注後には Gelfoam などを使用した肝動脈塞栓術は施行しなかった。なお、初期の例で経カテーテル的治療を繰り返し行った症例では、1例に外照射40Gyを、8例に肝腫瘍破裂時に MMC を混入した Gelfoam 細片(1~3mm角)にて肝動脈塞栓術を施行

した症例があるが、次回動注時までの間に肝膿瘍をみた症例はないため、これらの症例も210例の中に加えた。

これらの症例について、肝膿瘍発生の原因を考察する目的で、1) 疾患別の肝膿瘍発生の頻度、2) 肝膿瘍発生群と非発生群との各疾患別の抗癌剤と LIP の平均投与量の比較、3) 各疾患別の経カテーテル的治療の回数と肝膿瘍発生との関連について検討した。また肝膿瘍発生群に関しては、抗癌剤の総投与量と平均投与量、治療前の胆道系酵素の上昇の有無などを明らかにし、治療法と転帰についてもまとめた。また血管造影像については、動注前の tumor vascularity・複数回投与例での tumor vascularity の変化と非癌部の動脈の変化を検討した。腫瘍・膿瘍の局在は CT 所見にて示した。

## 結 果

1) 原発性肝癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC)、転移性肝癌 (Metastatic liver cancer, Meta)、胆管細胞癌 (Cholangiocarcinoma, CC) はそれぞれ135例、71例、4例であり (Table 1)。計383回 (平均1.8回) の経カテーテル的治療が施行されている (Table 2)。

以上の症例中、肝膿瘍の発生を HCC に1例 (0.8%)、Meta に5例 (7.0%)、CC に1例 (25%) の計7例 (3.3%) に経験した (Table 1)。すなわち、疾患別の頻度としては、CC、Meta、HCC の順に多かった。

2) LIP と抗癌剤の平均投与量を比較してみると (Table 3)、HCC では、肝膿瘍症例の方が非発生症例の平均投与量よりすべてに下回っていた。

Table 1 Frequency of Abscess Formation in Each Liver Cancer treated by Arterial Chemoembolization

Diagnosis	Number of abscess case	Total case	Frequency (percentage)
Hepatocellular carcinoma	1	135	0.8
Metastatic liver cancer	5	71	7.0
Cholangiocarcinoma	1	4	25.0
Total	7	210	3.3

Table 2 Number of Regimen of Injected Drugs to Liver Cancer

diagnosis	Number of case	ADMOS	CDDP/ADMOS	CDDP	Total	Mean number of Injection
Hepatocellular carcinoma	135	130	94	40	264	2.0
Metastatic liver cancer	71	44	57	4	105	1.4
Cholangiocarcinoma	4	1	4	1	6	1.5
Total	210	175	155	45	375	1.8

Table 3 Comparison of Mean Doses of Drugs and Mean Volumes of Lipiodol Injected to Liver with Each Cancer between Abscess Cases and Non-Abscess Case

Case*	Diagnosis	Number of Injection	ADR (mg)	MMC (mg)	LIP (ml)	CDDP (mg)
1. 42M	HCC	8	4.4	2.9	1.3	75
Non-abscess case with HCC		2.0	28.4	25.8	8.4	190.5
2. 72F	Meta(Lung)	1	10	4	4	150
3. 59F	Meta(Thymus)	1	8	8	4	150
4. 62M	Meta(G.B.)	2	25	15	3	125
5. 61F	Meta(Colon)	1	20	10	5	—
6. 70M	Meta(Colon)	7	6.1	4.7	2.2	86
Non-abscess case with Meta		1.4	24.9	17.5	8.1	87.0
7. 64F	CC	3	4.7	4.7	1.3	133
Non-abscess case with CC		1.5	8.8	2.6	2.6	125.0

\*Same case number with table 4, 5

Metaにおいては、LIPの量は全例肝膿瘍症例の方が非発症例の平均投与量より下回っていたが、ADRでは1例(case 4)、CDDPでは3例(case 2, 3, 4)が逆の結果であった。CCの肝膿瘍症例ではLIP・ADRは非発症例の平均投与量より下回っていたが、MMC・CDDPは上回っていた。

すなわち、抗癌剤の含有量では肝膿瘍症例が非発症例の平均投与量より多い症例もあったが、LIPの投与量は全例で少ないという結果であった。

3) 各疾患別の経カテーテル的治療の回数と肝膿瘍発生との関連については、Table 2に非発症例群の治療方法別の回数、Table 3に肝膿瘍症例と非発症例群の平均投与回数の比較を示したが、両群に明らかな差は指摘できないと思われた。

4) 肝膿瘍発生症例のまとめを、Table 4, 5に示した。

動注前の胆道系酵素については4例で異常が認められたがいずれも軽度であった(Table 4)。治

療としては抗生剤が全例に投与され、2例ではエコー下にドレナージが施行された。このうち転移性肝癌の1例(case 5)では動注療法の効果が不十分との理由で手術が施行された。抗生剤のみで治療された5例中3例が死亡し、2例は敗血症が死因と診断された。剖検例(case 2, 7)及びドレナージ例(case 4, 5)では、全例で肝膿瘍内に胆汁が証明された。またドレナージ直後の膿瘍造影にて胆管と考えられる索状影が2例ともに認められた(Fig. 2)。

膿瘍を形成する直前の血管造影像の評価では腫瘍血管に乏しい症例が多く、複数回の動注施行例では、第1回目の動注前と比較して全例で腫瘍血管床・肝血管床の両者ともに減少したと思われる所見を呈していた(Table 5)。

肝膿瘍の発生部位としては腫瘍自体または周囲に発生した症例が1例、腫瘍とは離れた部位に発生した症例が5例、両部位に発生した症例が1例であった。肝膿瘍は全例動注された血管の領域に

Table 4 Patient List of Abscess Formation after Arterial Chemoembolization

Case No.	Diagnosis* <sup>1</sup> (Origin)	Number of injection	Total volume (mean)				Elevation* <sup>2</sup> of lavo data	Therapy* <sup>3</sup>	Outcome (Source)
			ADR (mg)	MMC (mg)	LP (ml)	CDDP (mg)			
1. 42M	HCC	8 (mean)	35 4.4	23 2.9	10 1.3	600 75)	-	AB	41day cure
2. 72F	Meta(Lung)	1	10	4	4	150	+	AB	83day dead (Brain meta)
3. 59F	Meta(Thymus)	1	8	8	4	150	+	AB	52day dead (Sepsis)
4. 62M	Meta(G.B.)	2 (mean)	50 25	30 15	6 3	250 125)	+	DO	27day cure
5. 61F	Meta(Colon)	1	20	10	5	-	-	DO	34day cure
6. 70M	Meta(Colon)	7 (mean)	43 6.1	33 4.7	15 2.2	600 86)	+	AB	28day cure
7. 64F	CC	3 (mean)	14 4.7	14 4.7	4 1.3	400 133)	-	AB	65day dead (Sepsis)

\*1/HCC: Hepatocellular carcinoma

Meta: Metastatic liver cancer (GB: Gall bladder)

CC: Cholangiocarcinoma

\*2/-: All values of LAP, ALP and  $\gamma$ -GTP are above normal limit+: One or two of LAP, ALP and  $\gamma$ -GTP are above normal limit++: All values of LAP, ALP and  $\gamma$ -GTP are above normal limit

\*3/AB: Antibiotics, DO: Drainage and/or operation

Table 5 Radiological Findings of Patients with Abscess Formation

Before Abscess Formation								
No*	Location of Tumor	Angiographic Findings				Artery* <sup>3</sup> of Injection	Abscess	
		Tumor Vascularity		Decrease of Hepatic Vascular bed* <sup>2</sup>	Location* <sup>4</sup>		Number	Size* <sup>5</sup> (cm)
		Before* <sup>1</sup>	Immediately Before					
1.	S <sup>6</sup> , S <sup>7</sup>	rich	hypo	exist	RHA	S <sup>7</sup> A	Multiple	1-7
2.	S <sup>5</sup>	(single course)	hypo	-	RHA	S <sup>5</sup> - <sup>8</sup> P	Multiple	1-2
3.	S <sup>3</sup> , S <sup>4</sup> , S <sup>5</sup>	(single course)	hypo	-	RHA	S <sup>2</sup> - <sup>8</sup> P	Multiple	1-3
4.	S <sup>4</sup>	hypo	avascular	exist	RHA	S <sup>8</sup> P	1	6
5.	S <sup>2</sup> - <sup>3</sup>	(single course)	avascular	-	LHA	S <sup>1</sup> S <sup>4</sup> O	3	2-4
6.	S <sup>6</sup> , S <sup>7</sup>	hypo	avascular	exist	RHA	S <sup>7</sup> A, S <sup>5</sup> O	2	5-7
7.	S <sup>4</sup> , S <sup>5</sup> , S <sup>8</sup>	hypo	avascular	exist	SA(Ant)	S <sup>8</sup> P	1	5

\* /Same case number with Table 3, 4

\*1/Before first injection of patients with multiple therapy

\*2/Comparison of diameter and number of vessels between before first injection

\*3/RHA: Right hepatic artery. LHA: Left hepatic artery.

PHA: Proper hepatic artery. SA (Ant)/Anterior segmental artery of right lobe

\*4/P: Peripheral part of liver. A: Around and/or within tumorous part. O: Other segment of tumor

\*5/Longitudinal diameter on CT

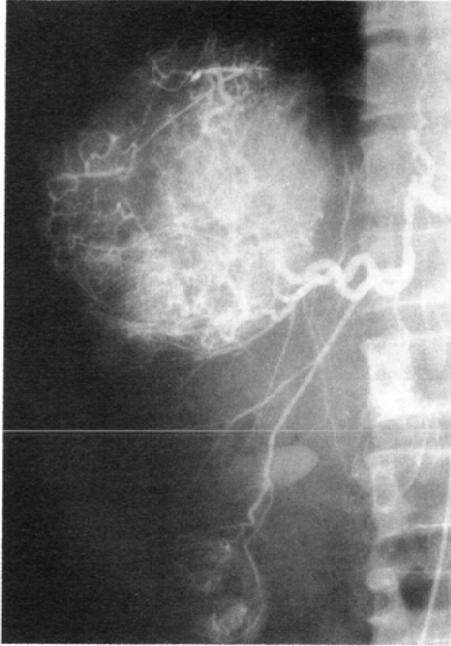
存在していた (Table 5).

## 症例供覧

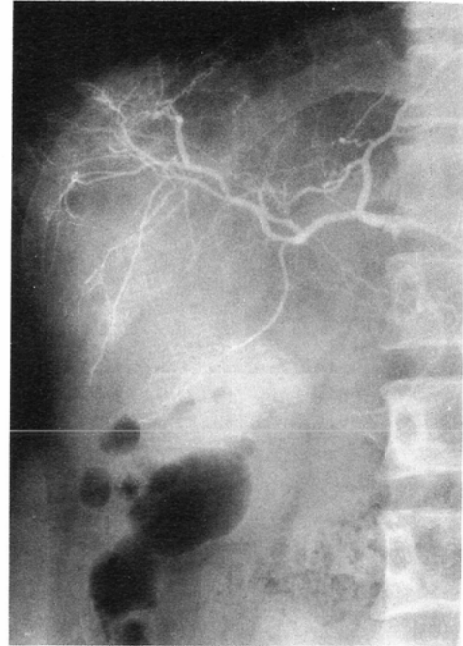
症例1) 46歳, 男性 (原発性肝癌).

3年前より原発性肝癌に対し, 計7回の動注療

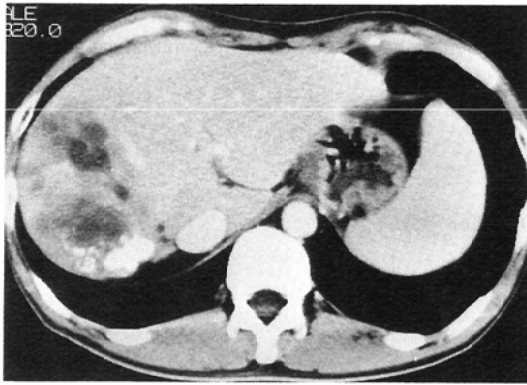
法 (CDDP 4回・ADMOS 3回, 総投与量 CDDP 500mg・ADR 28mg・MMC 20mg・LIP 9ml) 及び外照射40Gyを施行された. この内容としては, 診断後2カ月の間にCDDP 2回, ADMOS 2回



(a)



(b)



(c)

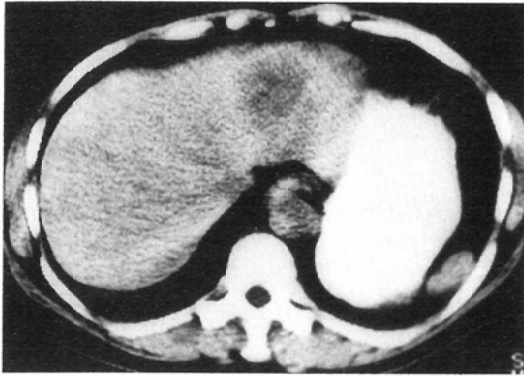
Fig. 1 A 42 years old male with hepatocellular carcinoma (case 1).

a) Arterial phase of right hepatic arteriogram before first injection of Adriamycin/Mitomycin C oil suspension (ADMOS). Two tumors were demonstrated with quite rich vascularization in the posterior segment of the liver. b) Arterial phase of proper hepatic arteriogram immediately before abscess formation (8th injection). Definite tumor were undetectable. Both tumor and liver vascularity were decreased by plural therapies. c) CT taken 6 days after 8th injection of CDDP/ADMOS (ADR 5mg, MMC 3mg, CDDP 100mg, LIP 1ml). Heterogeneous accumulation of Lipiodol was seen in the tumor. Multiple low density areas were also demonstrated, suggesting liver abscess.

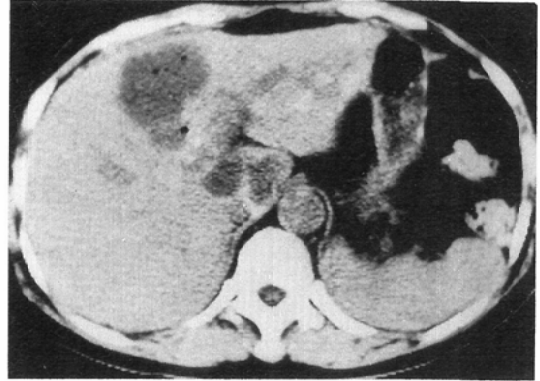
が施行された後、3カ月目より鉛ブロックで右腎を遮蔽し、肝右葉に10MV Linac X-ray、対向2門で、週5回、総線量40Gyの外照射が行われた。この後約8カ月毎にCDDP、ADMOS動注にて治療を繰り返していたが、AFP値の再上昇(入院時59.1ng/ml)を認めたため、8回目の動注療法を行った(CDDP/ADMOS)。8回目動注前の生化学検査ではGOT 22Ka.u (正常値8~40)、GPT 11

Ka.u (5~35)、ALP 6.8K.A.U (2.7~12)、LAP 145G.R.U (70~200)、 $\gamma$ -GTP 12mu/ml (0~50)と正常であった。

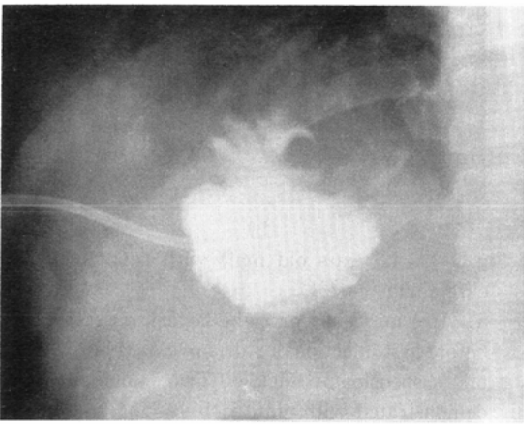
8回目の血管造影像では、初回 (Fig. 1a) と比較して、腫瘍部の vascularity は著明に減少し、また正常部の血管径も狭小化している (Fig. 1b)。右肝動脈より、CDDP 100mg・ADMOS 1ml・ADR 5mg・MMC 3mg を動注した。



(a)



(b)



(c)

Fig. 2 A 61 years old female with liver metastases originated from colorectal cancer (case 5).

a) CT taken before ADMOS injection. Metastatic liver tumor was detected as a low density area with appoximately 4cm diameter in the left lateral segment. b) CT taken 16 days after ADMOS injection. Lipiodol accumulated at the margin of the tumor. New low density areas with gas formation were also detected in the caudal lobe and medial segment of left lobe. c) Drainage-gramy showed pineapple-like opacification considered to be dilated bile ducts communicated with abscess.

動注後、39℃前後の発熱と胆道系酵素の上昇をみとめ、6日目のCT像でLIPの集積部位周辺および右葉後区域を中心に瀰漫性に低吸収域が出現し (Fig. 1c)、肝膿瘍と診断した。

体外より穿刺ドレナージを試みるも吸引不可能なため、抗生剤投与を行ったところ、投与41日目より解熱し生化学検査も正常化した。

症例5) 61歳、女性 (大腸癌の肝転移)。

大腸癌の切除術後、徐々にCEAが上昇し10カ月後のCTにて、左葉外側区域に肝転移を指摘され、左肝動脈よりADMOS 5ml (ADR 22mg, MMC 10mg)を動注した。血管造影上、腫瘍はavascularであり、非癌部の肝動脈は非常に細く、肝血管床も少ないと思われた。

動注後14日頃より39℃台の発熱があり、CTでも左葉動注領域に新しい低吸収域を認めたため、

肝膿瘍と診断し、超音波ガイド経皮的ドレナージを施行した (Fig. 2a, b)。膿瘍造影では、胆道と考えられる索状構造が描出され (Fig. 3c)、内容物には緑色の胆汁が含まれており、グラム陰性桿菌が証明された。

ドレナージ施行3日後にはほぼ解熱したが、転移巣の治療効果が不良と診断され、動注後34日目に肝左葉切除術が施行された。

#### 考 察

肝腫瘍にたいする経カテーテル的治療法は、山田ら<sup>12)</sup>の報告を契機に本邦でも多施設で施行改良されている。今野ら<sup>13)</sup>は、LIPが肝腫瘍に長期間停滞し、microembolizationとdrug deliveryの役割を担う事を指摘し、これ以来LIPを使用したchemoembolizationの有用性の報告がなされている。

われわれの施設においても、肝腫瘍に対する経カテーテル的治療法として、MMC/ADR 動注、MMC 含有 Gelfoam 細片による動脈塞栓術の経験を経て、近年は、独自に開発した ADMOS<sup>5)6)</sup>と CDDP を併用動注する方法を施行し、症例を重ねてきた。これに伴い、以前は経験しなかった肝腫瘍の発生が7例に認められたため、この成因について検討を行った。

肝腫瘍にたいする経カテーテル的治療法の合併症としての肝腫瘍の報告は以前よりみられるが、近年の報告<sup>9)~11)14)</sup>では大部分の症例において LIP が用いられている。LIP を使用しない塞栓術における肝腫瘍の頻度を明らかにした文献は探し得なかったが、われわれの経験では、ADMOS の導入以前に Gelfoam 1~3mm 角細片のみで肝動脈塞栓術が行われた HCC 29例(塞栓術計63回)・Meta 22例(27回)には肝腫瘍の発生をみとらず、肝腫瘍の発生頻度の上昇には LIP の関与が強く疑われる。

本報告中の肝腫瘍発生症例において、肝腫瘍内の胆汁貯留(case 2, 4, 5, 7)や腫瘍造影下の胆管系の描出(Case 4, 5)など、腫瘍と胆管系との交通を示唆する所見が認められることから、本法における肝腫瘍の要因の第一として胆道系の破壊が考えられる。LIP の安全性や危険性についての研究は未だ不十分であり、肝癌に対する至適投与量<sup>15)16)</sup>や肝内微小循環に関する検討<sup>17)18)</sup>が行われている現況であるが、胆道系にたいする LIP の影響としては、Kan ら<sup>18)</sup>が肝動脈内に投与された LIP は即時に peribiliary plexus (PBP) を通過し門脈内へ注入するという結果を、microvital scopy を用い実験的に観察し報告していることより、LIP の停滞による PBP の阻血効果および停滞した LIP から徐放される抗癌剤の作用による胆管系の破壊が、肝腫瘍発生の最も重要な原因と推察される。

出町<sup>19)</sup>は、鋳型走査電子顕微鏡法を用いて塞栓術後の PBP の障害についての詳細な検討を様々な塞栓物質別におこない、抗癌剤を使用しない塞栓術においても PBP の障害が起こり得ることを明らかにしている。しかし、この検討において微

小な塞栓物質ほど PBP の障害がより強い事は示唆しているものの胆管の破壊については言及していない。更に抗癌剤を追加した場合に単なる阻血よりも PBP の障害の程度が増強されるかどうかについても明らかではない。我々は肝動脈塞栓術を施行する際には、塞栓物質として1~3mm 角の Gelfoam を使用しているが、PBP の血管径は10~100 $\mu$ m 前後とされており、碎片化しない限りこのサイズの Gelfoam が直接 PBP 内に流入停滞する事は不可能である。一方 LIP は20 $\mu$ m 前後の血管内に認められたとの報告<sup>2)</sup>があり、また液状のため PBP 内に容易に流入停滞する事は充分考えられる。勿論 Gelfoam powder などの微粒子塞栓物質でも流入可能と考えられるが、さらに ADMOS では ADR/MMC の混和により粘度が上昇しているため PBP 内での停滞が長く持続することが予想され、抗癌剤と LIP による阻血が胆管系の破壊をより助長すると推察される。LIP を担体とした動注薬剤では、混和方法や混和される抗癌剤の量の多寡により粘度が異なってくるが、ADMOS と比較して粘度の低い oil in water type の emulsion<sup>20)</sup>や水溶性抗癌剤の動注に際しても、動注直後に肝動脈塞栓術を追加することで、動注量や塞栓血管の径と程度によっては、PBP 内でのこれらの薬剤の長期停滞をきたす可能性もありうる。肝動脈塞栓術の追加や粘度の違いにより、肝腫瘍の発生頻度の差が実際に認められるか否かについては、今後の他施設の報告と比較して評価すべきであり、今後実験的にも確認したいと考えている。また、ethanol などの組織破壊性の強い液体性の塞栓物質の使用時には、短時間の流入によっても PBP の破壊は必発と思われ、投与方法とともに薬剤の選択にも厳重な注意が必要であると思われる。

我々の方法での発生頻度は、全体として210例中7例3.3%であったが疾患別の頻度では、肝細胞癌症例で0.8%、転移性肝癌で7.0%、胆管細胞癌で25.0%と症例数は異なるものの著明な差を認めた。この原因として、各肝腫瘍の腫瘍血管床や肝血管床および腫瘍内外での微小循環が関与しているものと考えられる。肝細胞癌で発生頻度が低



かった一つの理由として、肝硬変の合併が挙げられる。Doppman<sup>22)</sup>は、肝動脈塞栓術時に門脈血流減少があると肝硬変の危険性が増加することを指摘しているが、肝硬変では、動脈が狭小化していることや門脈圧亢進下にPBPが拡張していることから、PBPへの血流は動脈側よりも門脈側が優位となっていると考えられる。また再生結節周囲にperinodular arteriolar plexus<sup>23)</sup>が形成されてPBPとは別の動脈門脈吻合として機能するためPBPへの動脈系からの血液流入がさらに減少すると思われることからLIPを含めた微小塞栓物質はPBPへ入りにくく、しかもPBPの拡張<sup>17)</sup>のため擦り抜け易いと考えられる。さらに一般的に肝細胞癌はvascularityが豊富なため、LIPの腫瘍部への流入量が多くなり、相対的にPBPに流入する量は減少するものと考えられる。我々の肝細胞癌症例(Case 1)は、過去に7回の動注を繰り返し、外照射を行ったため腫瘍血管床や肝血管床が著明に減少しており、腫瘍部に流入するLIPの量が減少したうえで、PBPもかなりの損傷をうけていたために膿瘍が形成されたと考えられた。転移性肝癌や胆管細胞癌では、一般的にtumor vascularityが少ないため、肝細胞癌と比較するとPBPに流入停滞するLIPの量が多くなり肝膿瘍の頻度が高くなったものと考えられる。胆汁うっ滞は小泉ら<sup>11)</sup>も肝膿瘍発生の危険因子であると指摘しているが、特に胆管細胞癌では臨床的には黄疸を来しにくいものの、腫瘍周辺の微小胆管の閉塞は多くの症例で認められ<sup>24)</sup>生理的な胆汁の流れは阻害され易いと思われる。従って、胆管細胞癌あるいは組織型が胆管細胞癌に類似した転移性肝癌では、肝膿瘍の発生率が高いことが予想され、経カテーテル的治療施行時には適応とともに投与方法・薬剤に十分な検討が必要である。

肝膿瘍発生症例群と非発生症例群での各種抗癌剤及びLIPの平均投与量の比較では(Table 3, 5)、むしろ肝膿瘍発生症例で少ないという結果であった。当科では、ADMOS動注終了の目安として、カテーテル留置部位でのback flowがおこる寸前で動注完了としている。従ってこの結果も、肝血管床が小さい症例で肝膿瘍発生の危険性が高

い事を示唆するものと考えられる。特に複数回の投与に際しては、症例1, 4, 6, 7の如く(Table 4)、腫瘍血管床や肝血管床が徐々に減少するために肝膿瘍発生の危険性が高まることが予想され、経カテーテル的治療から他の治療法へ切り換える何らかの指標の設定が必要と思われる。初回投与症例についても、肝血管床が小さいと判断されたものに対しては、カテーテルを可及的に腫瘍近位に留置したうえで、安全量の範囲内のLIPを使用し、健常部PBPへのover flowや圧入を可能な限り回避することが肝膿瘍発生の防止策となると考えている。現在、当科ではADMOSの腫瘍内停滞率について検討中であるが、腫瘍血管床・肝血管床の正確な計算法やこれらに対する至適投与量の比率の設定などについても今後検討されるべきと思われる。現段階では胆管細胞癌や転移性肝癌に対するADMOSおよびADMOSと同程度の粘度を有する油性抗癌剤の動注は、肝膿瘍の出現頻度がかなり高いことから再検討が必要と思われる。

#### まとめ

1) Lipiodolを肝臓内へ動注した肝腫瘍210例における肝膿瘍発生率は7例3.3%であり胆管細胞癌(4例中1例, 25%)、転移性肝癌(71例中5例, 7%)、原発性肝癌(135例中1例0.8%)の順に多く認められた。

2) 肝膿瘍発生の最も重要な原因として、Peribiliary plexus内へのLipiodolの長期停滞とLipiodolから放出される抗癌剤による胆管系の破壊が考えられた。

3) Lipiodolを使用する動注療法に際しては、腫瘍血管床や肝血管床を慎重に評価したうえで、最適な投与方法と投与量を決定すべきであると考えられた。

4) 現段階では胆管細胞癌や転移性肝癌には、ADMOS動注療法は治療法としては不適当と思われ、抗癌剤の濃度や粘度に関しても再検討が必要と考えられた。

#### 文 献

- 1) Konno T, Maeda H, Iwai H, et al: Effect of arterial administration of high molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid

- lymphographic agent on hepatoma. A preliminary reports. *Eur J Cancer Oncol* 19: 1053-1061, 1983
- 2) Nakakuma K, Tashiro S, Hirota T, et al: Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. *Radiology* 154: 15-18, 1985
  - 3) Yumoto Y, Jinno K, Tokuyama K, et al: Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology* 154: 19-24, 1985
  - 4) Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, et al: Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. *Radiology* 154: 25-28, 1985
  - 5) Kobayashi H, Hidaka H, Kajiya Y, et al: Treatment of hepatocellular carcinoma by transarterial injection of anticancer agents or of radioactive iodized oil solution. *Acta Radiol* 27: 139-147, 1986
  - 6) Inoue H, Kobayashi H, Ito Y, et al: Treatment of liver metastases by arterial injection of Adriamycin/Mitomycin C Lipiodol suspension. *Acta Radiol* 30: 603-608, 1989
  - 7) Onohara S, Kobayashi H, Ito Y, et al: Intra-arterial cis-platinum infusion with sodium thiosulfate protection and Angiotensin II induced hypertension for treatment of hepatocellular carcinoma. *Acta Radiol* 29: 197-200, 1988
  - 8) 鮫島仁彦, 田村正三, 小玉隆男, 他: 肝細胞癌の Lipiodol Adriamycin emulsion 動注後に肺障害を来した1例, 日本医放会誌, 50: 24-28, 1990.
  - 9) 島村善行, 石井正則, 志真康夫, 他: 肝細胞癌切除症例の術前・術後のリビオドール併用肝動脈塞栓療法の功罪, 癌と化学療法, 15: 2535-2539, 1988
  - 10) 丸川太朗, 黒田知純, 細木拓野, 他: TAE後に肝膿瘍を合併した肝細胞癌の3例, 日本血管造影・Interventional Radiology 研究会雑誌, 2: 90-91, 1987
  - 11) 小泉 淳, 古寺研一, 金田 智: TAE後の合併症としての肝膿瘍, 一原因と対策一, 日本医放会誌, 50(6): 592-598, 1990
  - 12) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic arterial embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397-401, 1983
  - 13) Konno T, Maeda H, Iwai H, et al: Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer* 54: 2367-2374, 1984
  - 14) 淀野 啓, 横沢孝二, 兼平二郎, 他: 原発性肝癌に対するシスプラチン・リビオドール (CDDP・LPD) 化学塞栓療法一主として肝細胞癌について一, 癌と化学療法, 13: 3476-3482, 1986
  - 15) 佐藤守男, 岸 和史, 塩山靖和, 他: リビオドール併用肝動脈塞栓術の安全性に関する基礎的検討, 日本医放会誌, 50: 107-113, 1990
  - 16) 井上裕喜, 池田耕治, 佐竹光夫, 他: 原発性肝癌に対する Lipiodol 動注 Dynamic CT の有用性について, 日本医放会誌, 51: 179-181, 1991
  - 17) 松井 修, 出町 洋, 高島 力, 他: 原発性肝癌の IVR. A. 肝内微細血管構造と Lipiodol の動態, 画像診断, 10: 1032-1040, 1990.
  - 18) Kan Z, Ivancev K, Hagerstrand I, et al: In vivo microscopy of the liver after injection of Lipiodol into the hepatic artery and portal vein in the rat. *Acta Radiol* 30: 419-425, 1989
  - 19) 出町 洋, 実験的肝動脈塞栓術後の肝内微細血管の変化について, 鉗型走査電子顕微鏡による検討, 日本医放会誌, 48: 1391-1405, 1988
  - 20) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, et al: Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 170: 783-786, 1989
  - 21) Doppman JL, Girton ME: Bile duct scarring following ethanol embolization of hepatic artery: An experimental study in monkeys. *Radiology* 152: 621-626, 1984
  - 22) Doppman JL, Girton ME: The risk of hepatic embolization in the presence of obstructive jaundice. *Radiology* 143: 37-43, 1982
  - 23) Yamamoto T, Kobayashi T, Philip HJ: Perinodular arteriolar plexus in liver cirrhosis. Scanning electron microscopy of microvascular casts. *Liver* 4: 50-54, 1984
  - 24) Nakajima T, Kondo Y, Miyazaki M, et al: A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 19: 1228-1234, 1988