



Title	動脈性濃染のない肝癌へのリピオドールの停滞に関する検討
Author(s)	東, 和義; 伊藤, 勝陽; 梶間, 敏男 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(12), p. 867-872
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19959
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

動脈性濃染のない肝癌へのリピオドールの停滯に関する検討

東 和義¹⁾ 伊藤 勝陽¹⁾ 梶間 敏男¹⁾ 辻 修一¹⁾
中西 正¹⁾ 河原 俊司¹⁾ 内藤久美子¹⁾ 福岡 治仁¹⁾
中西 敏夫²⁾ 浅原 利正³⁾ 嶋本 文雄⁴⁾

1) 広島大学医学部放射線科 2) 同第1内科
3) 同第2外科 4) 同附属病院病理部

Intratumoral LPD Deposition within Hepatocellular Carcinoma without Arterial Tumor Staining

Kazuyoshi Azuma¹⁾, Katsuhide Ito¹⁾, Toshio Kajima¹⁾,
Shuichi Tsuji¹⁾, Tadashi Nakanishi¹⁾, Shunji Kawahara¹⁾,
Kumiko Naito¹⁾, Haruhito Fukuoka¹⁾, Toshio Nakanishi²⁾,
Toshimasa Asahara³⁾ and Fumio Shimamoto⁴⁾

The dissociation of intratumoral LPD deposition and arterial tumor staining was investigated in 20 cases of hepatocellular carcinoma (HCC) without arterial tumor staining. The intratumoral deposition of LPD injected from the hepatic artery was observed in nine cases of HCC and coincided with the decrease in tumor vascular bed evaluated by photomicroscopic study and arterial portography. LPD deposition was not observed within the 11 other tumors, which were diagnosed as well differentiated HCC. Infusion angiographic CT revealed that the arterial and portal vascular beds were separated from each other. Therefore, arterial tumor staining was insufficient for accurate evaluation of the tumor vascular bed. The vascular bed in cancerous and non-cancerous tissue was accurately evaluated by the addition of the contrast enhancements from the hepatic artery and the portal vein.

Research Code No. : 514.1, 514.4

Key words : Hepatocellular carcinoma, LPD,
Vascular bed, Angiographic CT

Received Jun. 6, 1994 ; revision accepted Nov. 2, 1994

- 1) Department of Radiology, Hiroshima University, School of Medicine
- 2) The First Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine
- 3) The Second Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine
- 4) Department of Pathology, Hiroshima University Hospital

序 文

動脈性腫瘍濃染がDSA画像上で検出されない肝癌に対しても、肝動脈から動注された油性造影剤(リピオドール) Lipiodol Ultrafluid (LPD, Andre-Gélbe Laboratory, France) が長期間停滯する場合のあることはよく知られている^{1), 2)}. このような現象はLPDの停滯が動脈性腫瘍濃染に相関するという見解^{1) 4)}に矛盾する. 本論文はこの矛盾の理由を明らかにする目的で、動脈性腫瘍濃染を欠如する肝癌をLPD停滯の有無により分類し、それぞれの門脈性腫瘍濃染や病理組織学的に見た血管床および分化度を比較した. また、動脈性濃染に対する門脈血流の影響を肝動脈および門脈からの持続動注下CTにより検討した.

対象と方法

対象は1989年1月から1993年12月までの間に施行された肝動脈DSAで、動脈性腫瘍濃染がなく病理組織診断が確定された肝癌20症例20結節である.

LPD (3-5ml) と抗癌剤 (Cisplatin または Doxorubicin) の懸濁液¹⁾を、固有肝動脈あるいは左右肝動脈に挿入したカテーテルより注入し、LPDの非特異的停滯⁵⁾が消失する動注後、15-26日にCT (LPCT) を施行した. リング状あるいは塊状のLPDの腫瘍内停滯を陽性とした²⁾.

CTはImatron C 150およびGE 9800, DSAはSiemens社製 Angiostar-Polytron, 1000 VRを用いた. 全肝臓のCT scanに要した時間は18秒 (Imatron C 150) または40秒 (GE 9800) であった. スライス厚は6ないし5mmで、スライス間隔は0ないし10mmであった.

固有肝動脈DSAではIopamidol 300 (300mgI/ml, Schering) 10-12mlを毎秒2mlで注入した. 上腸間膜動脈性門脈DSAはIopamidol 300, 30mlを毎秒5mlで注入した.

CTHA (肝動脈造影下CT) は、固有肝動脈に置いたカテーテルからIopamidol 150を毎秒0.8-1.0mlで40秒間注入し、注入開始後20秒からscanを開始した.

CTAP (門脈造影下CT) は、上腸間膜動脈に置いたカテーテルからIopamidol 150を毎秒1.5-2mlで40秒間注入し、注入

開始後30秒からscanを開始した。腫瘍の門脈性濃染の評価はCTAP画像上で行い、肝癌が非癌部と同じ吸収値を持つ場合をgrade 1、軽度到低吸収である場合をgrade 2、高度到低吸収で増強効果がほとんどない場合をgrade 3と判定した。また、DSA画像上で、肝癌部の門脈性濃染が顕著に減弱した場合もgrade 3と判定したが、門脈DSA画像上に肝癌を検出できない場合は判定不能(ND)とした。

肝癌の組織学的分化度は、肝癌取扱い規約に準じた⁶⁾。病理組織学的診断は、LPD注入前に採取した生検標本(16症例)と手術標本(19症例)とを用いて行った。LPDの停滞が陰性であるA型肝癌(11症例)は、いずれも生検と手術の両方がなされた。LPDの停滞が陽性であるB型肝癌(9症例)では、生検(5症例)と手術(8症例)とがなされた。手術標本のみが得られたB型肝癌4症例では、LPD停滞による腫瘍壊死部分が10-50%に見られたが、このような場合には、壊死のない部分を病理組織学的に診断した。動脈門脈短絡などの生検による合併症は認めなかったため、肝癌の血行動態が生検により変化し、LPD停滞をも変化させたという可能性は少ないと思われた。

血管床の評価は、顕微鏡下に400倍に拡大したHE染色標本を用いて行った。肝癌血管床が非癌部血管床と同程度の面積である場合をgrade 1、軽度到低減弱した場合をgrade 2、著しく減弱した場合をgrade 3と判定した。

硬変肝(9症例)における肝動脈、および門脈性濃染の相互関係を調べる目的で、持続動注下にCTHAとCTAPのdynamic scan(D-CTHA, D-CTAP)を施行した(Fig.3)。Imatron c 150を用いて、0.05秒のscanを2秒ごとに20回、連続的に繰り返した。D-CTHAでは注入開始と同時にscanを開始し、D-CTAPでは注入開始10秒後からscanを開始した。Iopamidol 150をD-CTHAでは毎秒0.8ml、D-CTAPでは毎秒1.5mlでそれぞれ40秒間、持続的に注入した。2カ所のカテーテル挿入口をもつイントロデューサー(メディキット社製 Dual Sheath Az型, 7F)を用いることにより、1カ所の右大腿動脈穿刺で、2本の3Fカテーテルをそれぞれ固有肝動脈と

上腸間膜動脈に挿入し、D-CTHAとD-CTAPを併用することが可能であった。まず最初に固有肝動脈へストレート型カテーテルの留置を行った後、U字型に曲げたカテーテルを上腸間膜動脈に留置した。カテーテル2本の留置に要する所要時間はほとんどの場合30分以内であった。

体重2kgの雄性白色家兎を用いて、肝実質の動脈性濃染に対する門脈血流の影響を検討した(Fig.4)。耳静脈にネンブタール150mgを注射した後、開腹し肝門部にて肝動脈と門脈にカニューレ(24および18G)を挿入した。門脈からヘパリン1mlを注入した後、下大静脈にもカニューレ(16G)を挿入し、肝臓とこれらの血管を一塊として摘出した。摘出肝の肝動脈からIopamidol 30を毎秒0.1mlの一定速度で持続的に注入した。これと同時に、門脈から生理的食塩水を持続的に注入した(毎秒0, 0.1, 0.2および0.4ml)。これらの注入開始後、CT scanを20秒ごとに繰り返し平衡時の濃染を測定した。

結 果

動脈性腫瘍濃染のない肝癌の腫瘍内LPD停滞は、病理組織学的分化度と相関を示した(Table 1)。LPDの停滞が陰性であるA型肝癌(11症例)は、すべて高分化肝癌の像を示し、その血管床は非癌部と同程度のもの(G1)が2症例、軽度減弱したもの(G2)が9症例であった(Fig.1)。逆に、LPD停滞が陽性であるB型肝癌(9症例)では、組織学的分化度が低く(中分化型4症例、低分化型5症例)、血管床にも著しい減少(G3, 9症例)が見られた(Fig.2)。

一方、肝癌の門脈性濃染の程度もAおよびB型肝癌の間で著しい相違を示した(Table 2)。A型肝癌の門脈性濃染は強く、G1(4症例)またはG2(3症例)であったが、B型肝癌ではほとんど欠如しており、G3(6症例)を示した(Fig.2)。

肝実質の濃染はD-CTHA、D-CTAPいずれの場合においても経時的に直線的に上昇した後、20秒前後で平衡に達し、動注の持続時間だけ平衡濃染が持続した。上腸間膜動

Table 1 Pathological features of HCC without arterial tumor staining

LPD	Type of	Tumor Differentiation			Vascular Bed		
		WD	MD	PD	G1	G2	G3
Depo.	HCC						
—	A	11	0	0	2	9	0
+	B	0	4	5	0	0	9

Tumor differentiation was classified as well, moderate or poor (WD, MD or PD).
Tumor vascular bed was classified as grade 1-3 (G1-3).

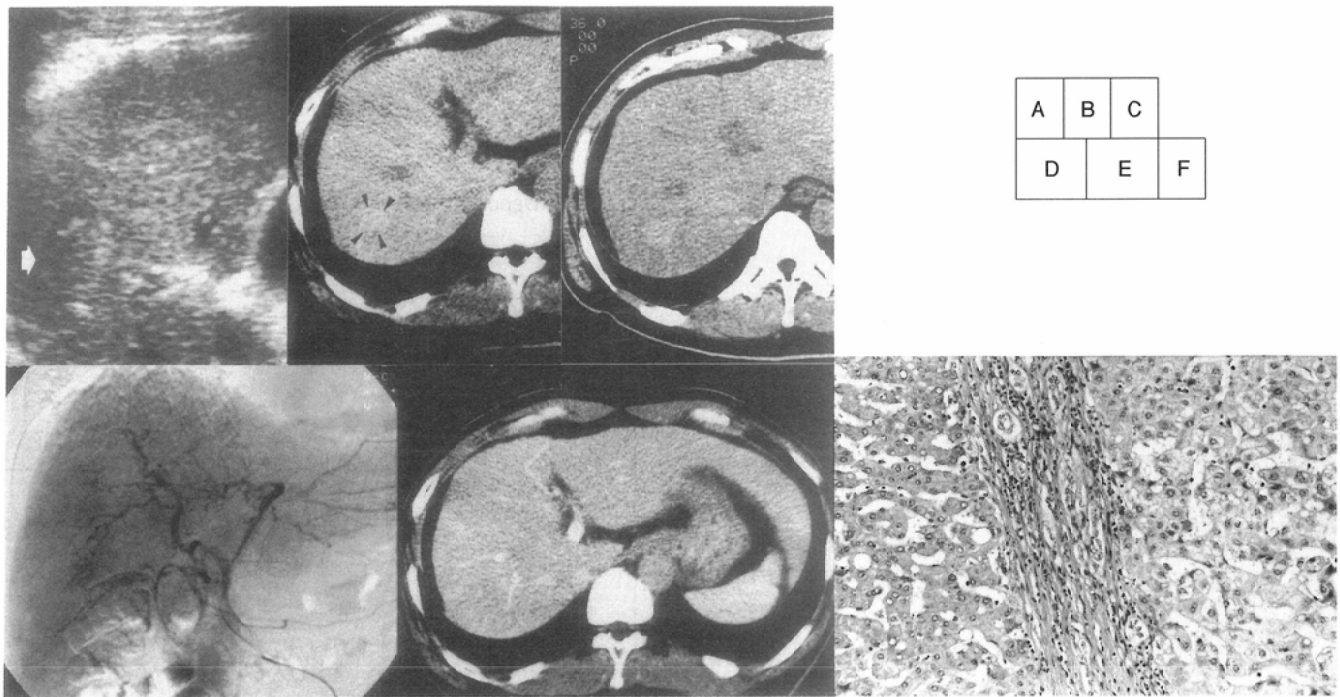


Fig.1 HCC, type A. HCC was detected on US ((A), arrow) and precontrast CT ((B), arrows). Intratumoral LPD deposition was negative on LPCT (C). The tumor was not detected on DSA from the hepatic artery (D) or CTAP (E). A photomicrograph of a surgically resected specimen ((F), HE staining) revealed little difference in the vascular bed between well differentiated HCC (left side) and non-cancerous liver tissue (right side).

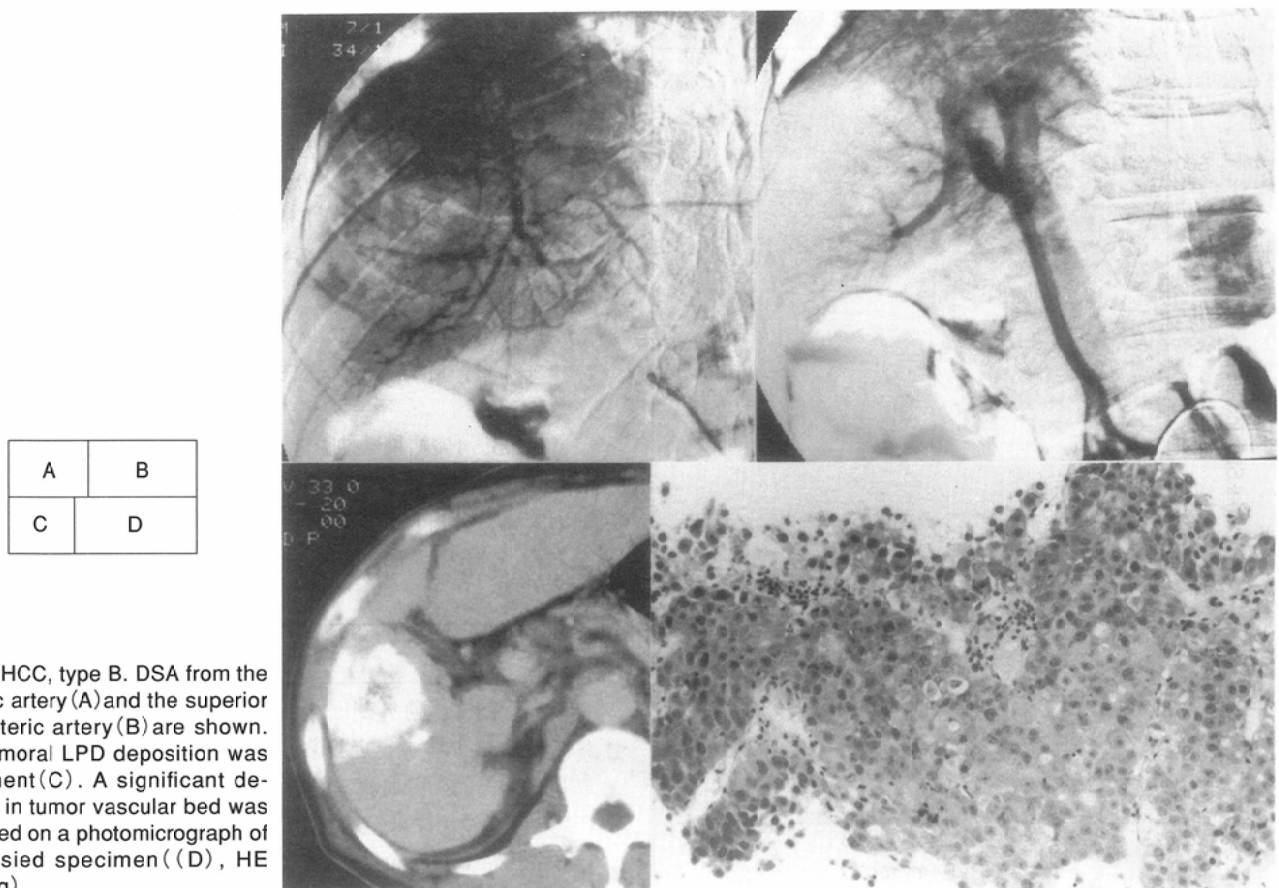


Fig.2 HCC, type B. DSA from the hepatic artery (A) and the superior mesenteric artery (B) are shown. Intratumoral LPD deposition was prominent (C). A significant decrease in tumor vascular bed was observed on a photomicrograph of a biopsied specimen ((D), HE staining).

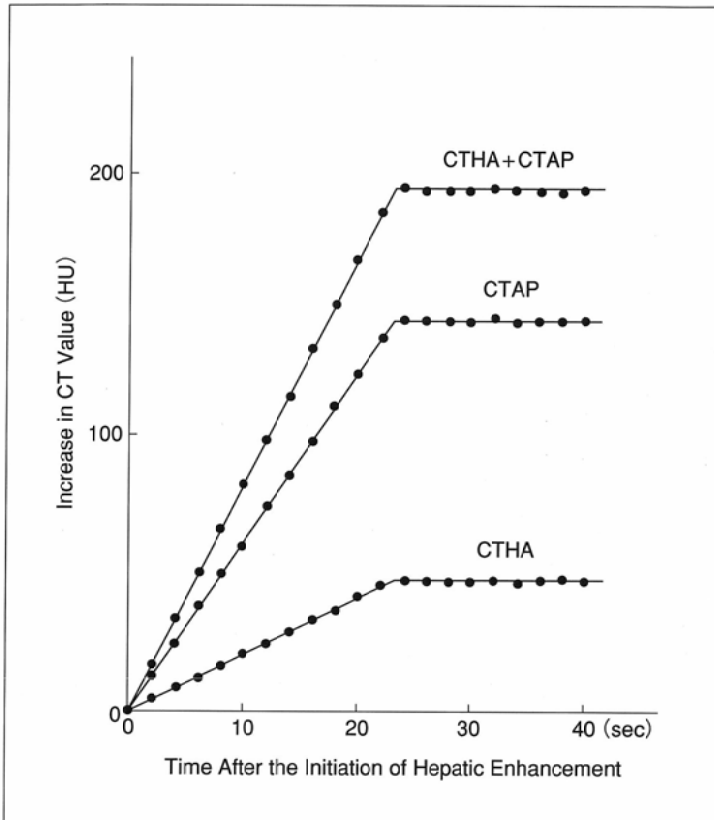


Table 2 Evaluation of Portal Venous Vascular Bed

LPD	HCC	Grade of PVVB			
		G1	G2	G3	ND
Depo.	Type				
—	A	4	3	0	4
+	B	0	0	6	3

PVVB : Portal Venous Vascular Bed ND : not determined

Fig.3 Hepatic Enhancement on Infusion Angio-CT

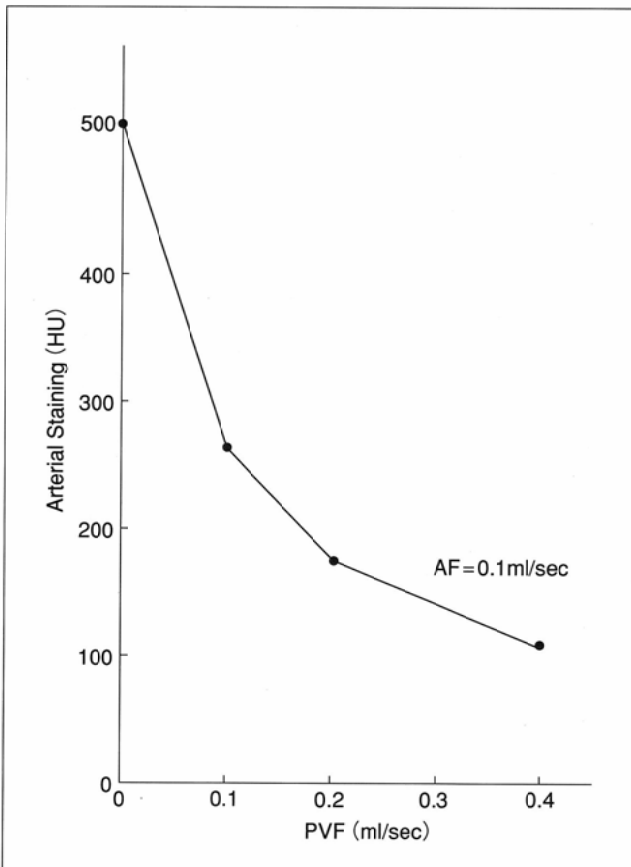


Fig.4 Effect of PVF on Arterial Staining

脈からの動注開始後、肝実質の増強が開始するまでには10秒を要したため、上腸間膜動脈の動注開始より10秒遅れて肝動脈の動注を開始し、肝動脈および門脈を同時に造影すると(CTHA + CTAP)、肝実質の濃染はCTHAとCTAPのそれぞれの濃染を加えた値に一致した(Fig.3)。これらの事実は、CTHAとCTAPにより造影される血管床は互いに分離しており(動脈性血管床と門脈性血管床)、それぞれの血管床は、CTHAとCTAPによる平衡濃染の値により示されることを示唆した。

Fig.4では、動脈血流量に変化がなくても門脈血流量が低下すると、肝実質の動脈性平衡濃染が増強することが示された。

Fig.3, 4の結果は動脈性濃染により肝血管床を評価することはできず、動脈性および門脈性の平衡濃染を加算することにより、肝血管床の評価がはじめて可能になることを示した。

考 察

血管内を移動する^{1), 3), 7)-9)}LPD粒子¹⁰⁾の流出速度は、病変の性質によらず一定であるため、肝癌へのLPDの長期停滞は、腫瘍内動脈血流量の増加(動脈性腫瘍濃染)に比例する¹⁾⁻⁴⁾というのが従来の見解である。このような観点から、本報B型肝癌(Fig.2)を見ると、LPDの腫瘍内停滞に見合うだけの動脈性腫瘍濃染が存在しないばかりでなく、むしろ動脈性腫瘍濃染は非癌部よりも減弱している。このような動脈性

腫瘍濃染と、LPDの腫瘍内停滞の解離^{2), 11)}を、動脈性腫瘍濃染に対するDSAの検出能の不良²⁾によって説明することはできず、解離の理由は、血行動態や病理組織学的な観点から本質的に追究されなければならない。

血洞の狭小化が粒子として挙動するLPDの流出速度を低下させる要因となることは容易に推測することができる。また、肝癌からのLPDの流出速度は、非癌部からの流出速度よりも遅いという観察も報告されている⁹⁾。仮に、LPD粒子の流出速度が病変の性質によらず一定であるならば、動脈性腫瘍濃染とLPDの腫瘍内停滞が解離することはない。また、LPDの停滞と組織学的血管床の狭小化が相関することがTable 1により示されたことから、動脈性腫瘍濃染のない肝癌に対するLPDの停滞は、血洞の狭小化に起因すると考えられる。

肝癌血洞を短絡して走行する少数の腫瘍血管が存在する場合には、血流量が豊富でも動脈性腫瘍濃染が増強しない可能性がある。B型肝炎がこのような構造をもつのであれば、B型肝炎に停滞するLPDは、LPDの流入増加に起因すると考えることができる。このような構造をもつ肝癌では、腫瘍血管の増生や導出静脈などが画像上に描出されると思われるが、B型肝炎にこのような所見はなかった。したがって、B型肝炎の腫瘍内動脈血流量が豊富であるという可能性は低いと考えられる。

粒子状造影剤CO₂ microbubble¹²⁾を肝動脈から注入するCO₂ USでは、高分化肝癌の動脈性腫瘍濃染の検出能が、肝動脈DSAよりも優れていると報告されている¹³⁾。CO₂粒子が遷延性に腫瘍内に停滞する傾向¹⁴⁾は、LPD粒子が狭小化した肝癌血洞内に遷延性に停滞することと似通っている。高分化肝癌血洞は、3次元的に不規則な走行を示すことが報告されているが¹⁵⁾、CO₂粒子は、そのような構造変化に対し、水溶性造影剤よりも敏感に反応して停滞するのかもしれない。CO₂粒子の大きさにより、このような性質が変化することも推測される。

肝癌組織に存在する血管床には、血管壁を有するいわゆる動脈性腫瘍血管のほかに、一層の血管内皮により構成される血洞とが存在する。血洞は非癌部における類洞に相当するもので、動脈性濃染は両者の内部に存在する造影剤濃度を示している。動脈性腫瘍血管よりも血洞の占める割合が圧倒的に多いことが、病理組織学的にも明らかであることから、動脈性腫瘍濃染は、主として血洞や類洞の大きさにより左右されると考えられる。したがって、肝癌の平衡濃染の値をもって血管床の大きさとすることが可能である。一方、腫瘍内動脈血流の大きさは、動脈性腫瘍濃染の時間-濃度曲線の傾斜に比例するとされている^{16), 17)}。

LPDの停滞や病理組織像の著しく異なったA、およびB型肝炎を、動脈性腫瘍濃染により鑑別することができない理由は、血管床が動脈性および門脈性に分離して造影されるためであると考えられる(Fig.3, 4)。すなわち、AおよびB型肝炎で、著しく異なっている門脈血流の有無を動脈性腫瘍濃染により推測することができないのである。肝癌血管

床を臨床的に評価することは、LPDの停滞や肝癌分化度を予測あるいは診断する上で有用であると考えられる(Table 1)。肝動脈造影により肝病変の血管床を評価するためには、門脈血流を停止させた上で、肝動脈を造影する必要があると思われる(Fig.4)。臨床的には、肝動脈および門脈造影を別々に行い、それぞれの濃染を加算すれば血管床の評価が可能であることが、Fig.3で理論的に示されている。このような肝癌血管床の計測法の妥当性は、Table 1, 2により臨床的にも示された。すなわち、A型肝炎には、B型肝炎と同程度の動脈性血管床のほかに、B型肝炎には存在しない門脈性血管床が加わり、広がっていることが病理組織学的所見と一致している。

肝実質の門脈血流が停止すると、動脈血流量の代償性増加により動脈性濃染が増強すると報告されている¹⁸⁾。しかしながら、このような肝実質の動脈性濃染の増強には、動脈血流量の代償性増加が必ずしも必要ではないことをFig.4は示している。

肝硬変に伴う結節性病変の腫瘍内門脈血流の変化により、組織学的悪性度の評価が可能であると報告¹⁹⁾⁻²¹⁾されているが、Fig.1のように、腫瘍内門脈血流に変化がない結節性病変を高分化肝癌と判断することは、必ずしも容易ではなかった。Fig.3, 4の結果から考えると、この報告は類洞の動脈および門脈への分離比が、癌化の進行とともに変化すると言い換えることができる。この分離比が変化する病理学的要因としては、癌化に伴う血管新生や癌被膜の形成、門脈腫瘍塞栓などのほかに、血洞の狭小化に伴う血流抵抗の増加などがあげられる。Fig.4の結果から考えて、肝病変の血管床の分離比を正確に評価するには、動脈門脈血流比を生理的条件下に保つような検査法の工夫が必要である。3Fカテーテルからの低速注入では、ほぼ生理的状态での観察が可能であると思われる。

肝実質や肝癌の平衡濃染への到達時間には症例ごとにかんがりの相違が見られたが、肝動注開始後30秒までには完了した(多くは20秒前後)。60秒後には再循環による大動脈の増強が出現するので、平衡濃染の計測に適した時間は30秒程度である。これは高速あるいは超高速CTで全肝をscanすることが可能な時間である。

Fig.2のような低分化型肝癌は新生血管に乏しく、この肝癌の増殖は血管新生に対して非依存的であると思われる。一般に肝癌の腫瘍内血流は、2相性に変化し動脈性血管新生による低酸素状態の改善が契機となって急激な増殖が始まると考えられている²²⁾⁻²⁴⁾。近年、血管新生の制御による腫瘍の制御²⁵⁾⁻²⁷⁾が盛んに検討されているが、肝癌における血管新生と腫瘍増殖の関係や、その制御方法などはさらに検討を要する課題である。

結 語

1. 動脈性腫瘍濃染を欠如する肝癌に動注されたLPDの腫瘍内停滞は、肝癌の組織学的分化度とよく相関し、分化度

の低い肝癌に対してLPDは停滞した。

2. 分化度の低い肝癌における血管床の減少はLPDの肝癌からの流出を阻害すると考えられた。

3. 肝動脈や門脈によって造影される血管床は分離されており、これらの濃染を加算することにより、肝癌の組織学的血管床を評価することが可能であると思われた。

4. 肝動脈と門脈への血管床の分離比は血流比に依存し、門脈血流の減少により動脈性血管床は増加した。

5. 肝動脈および上腸間膜動脈から持続動注すると、肝実質や肝癌の濃染はそれぞれ一定時間の後に平衡値に達した。

本論文の要旨は第52および53回日本医学放射線学会総会(横浜, 神戸)において発表した。稿を終えるに際し、病理組織像の御校閲を賜った財団法人あかね会土谷病院、山本正美先生に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, et al : Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology* 154 : 25-29, 1985
- 2) 若尾文彦, 高安賢一, 村松幸男, 他 : Early HCCを含む小型肝細胞癌の画像診断; 経動脈性門脈造影下CTとリビオドールCTの比較. *日本医放会誌* 51 : 883-891, 1991
- 3) 松井 修, 高島 力, 角谷真澄, 他 : 肝癌内Lipiodol集積及び停滞機序について; Lipiodol単独動注例における検討. *日本医放会誌* 47 : 1395-1404, 1987
- 4) Yoshimatsu S, Inoue Y, Ibukuro K, et al : Hypovascular hepatocellular carcinoma undetected at angiography and CT with iodized oil. *Radiology* 171 : 343-347, 1989
- 5) Merine D, Takayasu K, Wakao F : Detection of hepatocellular carcinoma; Comparison of CT during arterial portography with CT after intraarterial injection of Iodized Oil. *Radiology* 175 : 707-710, 1990
- 6) 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約, 第3版, 日本肝癌研究会編, 1992, 金原出版, 東京
- 7) Kan Z, Ivancev K, Hägerstrand 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
- 8) Raoul JL, Bourguet P, Bretagne JF, et al : Hepatic artery injection of I-131-labeled Lipiodol. *Radiology* 168 : 541-545, 1988
- 9) Nakajo M, Kobayashi H, Shimabukuro K, et al : Biodistribution and in vivo kinetics of iodine-131 Lipiodol infused via the hepatic artery of patients with hepatic cancer. *J Nucl Med* 29 : 1066-1077, 1988
- 10) 高安賢一 : 肝臓の画像診断 : 509, 1991, 文光堂, 東京
- 11) 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
- 12) Matsuda Y, Yabuuchi I : Hepatic tumors; US contrast enhancement with CO₂ microbubbles. *Radiology* 161 : 701-705, 1986
- 13) Kudo M, Tomita S, Tochio H, et al : Small hepatocellular carcinoma; Diagnosis with US angiography with intraarterial CO₂ microbubbles. *Radiology* 182, 155-160, 1992
- 14) 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
- 15) Shimizu H, Mimoto K, Yokoyama T : Topological difference in the three-dimensional sinusoid structure between normal human liver and hepatocellular carcinoma. *Microvasc Res* 42 : 280-287, 1991
- 16) 服部英行, 三好武美, 吉川京燦, 他 : Dynamic CTによる腫瘍血流量測定. *日本医放会誌* 54 : 253-257, 1994
- 17) Miles KA, Hayball MP, Dixon AK : Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology* 188 : 405-411, 1993
- 18) Matsui O, Takashima T, Kadoya M, et al : Segmental staining on hepatic arteriography as a sign of intrahepatic portal vein obstruction. *Radiology* 152 : 601-606, 1984
- 19) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al : Benign and malignant nodules in cirrhotic livers; Distinction based on blood supply. *Radiology* 178 : 493-497, 1991
- 20) 枋尾人司, 富田周介, 工藤正俊, 他 : US angiographyで乏血性を示す肝細胞癌及びその境界病変の腫瘍発育速度; 門脈血流の有無との関連について. *超音波医学* 18 : 742-748, 1991
- 21) 工藤正俊, 富田周介, 榎田博史, 他 : 肝硬変に伴う結節性病変の腫瘍内血流動態; 癌化と血流動態との関連について. *日消誌* 88 : 1554-1565, 1991
- 22) Folkman J : Tumor angiogenesis; A possible control point in tumor growth. *Ann Intern Med* 82 : 96-100, 1975
- 23) Conway JG, Popp JA, Thurman RG : Microcirculation of hepatic nodules from diethylnitrosamine-treated rats. *Cancer Res* 45 : 3620-3625, 1985
- 24) 枋尾人司, 富田周介, 工藤正俊, 他 : 肝細胞癌の腫瘍発育速度; US Angiographyによる動脈性vascularityとの関連性について. *肝臓* 33 : 758-765, 1992
- 25) 岩口孝雄 : 血管新生とその制御. *癌と化学療法* 20 : 1-9, 1993
- 26) Tanaka NG, Sakamoto N, Inoue K, et al : Antitumor effects of an antiangiogenic polysaccharide from an anthrobacter species with or without a steroid. *Cancer Res* 49 : 6727-6730, 1989
- 27) Nakamura S, Sakurada S, Salahuddin SZ, et al : Inhibition of development of Kaposi's sarcoma-related lesions by a bacterial cell wall complex. *Science* 255 : 1437-1440, 1992