

Title	肝腫瘍に対する熱湯局注療法-臨床例からみた評価-
Author(s)	本田, 伸行; 郭, 啓勇; 打田, 日出夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(7), p. 781-789
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20371
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

肝腫瘍に対する熱湯局注療法

—臨床例からみた評価—

- 1) 済生会御所病院放射線科
- 2) 奈良医大放射線科・腫瘍放射線科
- 3) 同第II病理

本田 伸行¹⁾ 郭 啓勇²⁾ 打田日出夫²⁾ 西田 博利²⁾
平井都始子²⁾ 大石 元²⁾ 日浅 義雄³⁾

(平成4年7月20日受付)

(平成4年11月11日最終原稿受付)

Percutaneous Hot Water Injection Therapy (PHoT) for Hepatic Tumors: A Clinical Study

Nobuyuki Honda¹⁾, Quiyong Guo²⁾, Hideo Uchida²⁾, Hirotohi Nishida²⁾,
Toshiko Hirai²⁾, Hajime Ohishi²⁾ and Yoshio Hiasa³⁾

- 1) Department of Radiology, Saiseikai Gose Hospital
- 2) Department of Radiology and Oncoradiology, Nara Medical University
- 3) The Second Department of Pathology, Nara Medical University

Research Code No. : 514.9

Key words : Hepatoma, Percutaneous intervention, Hot water, Ethanol

Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) has become widely used in the treatment of HCC. However, the indications for this method are limited by the toxicity of ethanol itself. Against this background, the authors turned their attention to the heat coagulation necrosis effect induced by boiled physiological saline (hot water) and devised percutaneous hot water injection therapy (PHoT) as a new local treatment method.

PHoT was performed a total of 41 times in 13 patients (16 nodules) with HCCs measuring ≤ 3 cm. Changes in AFP values, CT findings, angiographic findings before and after treatment, and histopathological findings of needle biopsy or resected specimen were investigated. AFP values decreased in all of the seven patients who initially showed high values. On CT, all lesions receiving PHoT became hypodense, with this change thought to indicate necrosis. Disappearance of the tumor stain was confirmed in the four patients in whom follow-up angiography was performed. In the six patients in whom needle biopsy was performed, disappearance and scarring of tumor cells were observed, while in the one patient in whom the tumor was resected, complete necrosis of the tumor was confirmed. PHoT, despite a small number of punctures, shows good anti-tumor effects, and has promise not only as a curative local treatment method for small HCCs but also in combination with TAE for large HCCs.

はじめに

肝細胞癌の治療法の一つとして超音波ガイド下エタノール局注療法 (Percutaneous Ethanol Injection Therapy: 以下 PEIT) が普及してきた¹⁾⁻⁶⁾。しかし、エタノール自体の毒性のため、1回につき使用できるエタノールの量は限られている。このため本療法の適応となる腫瘍は比較的小さなものとされており、しかも根治的効果を得るためには繰り返しエタノールの局注を行わねばならない。そこで著者らは、沸騰した生理的食塩水 (以下、熱湯) による熱凝固壊死効果に注目し、新たな局所治療法としての熱湯局注療法 (Percutaneous Hot water Injection Therapy: 以下 PHoT) を考案した。これまで動物実験を通じて、熱湯がエタノールに匹敵する腫瘍壊死効果のあることを病理組織学的に実証してきた^{11), 12)}。また、この成果に基づき PHoT の臨床応用を開始して3年近く経過し、良好な成績が得られつつある。本稿では、3 cm 以下の肝細胞癌例についての治療成績を分析し、本療法の臨床的評価を明確にする。

対 象

1990年6月から1992年10月までに、各種画像診断あるいは超音波ガイド下針生検で確診された3 cm 以下の肝細胞癌で、PHoTのみで治療を行った13症例、16結節を対象とした。腫瘍径は10 mm 以下3結節、11 mm ~ 20 mm 7結節、21 mm 以上30 mm 以下6結節である (Table 1)。このなかには PHoT 施行後の経過観察中に非治療部に再発がみられたため、再発部位にも本療法を行った1例が含まれている。

方 法

1. 使用器具

穿刺針として、初期の頃は Chiba needle を使用していたが、最近では 21 G PEIT needle を用いている¹³⁾。現在市販されている PEIT needle には、針先近くに3つの側孔があり、局注薬剤の良好な拡散が得られる。このほか、局所麻酔用に5 ml のディスポの注射器と23 G のカテラン針、生理的食塩水を沸騰させるピッチャーおよび電気焔炉あるいはガス焔炉、熱湯注入に用いる20 ml のガラス製注射器、以上が使用する器具の全てである。

Table 1 Cases with hepatocellular carcinoma treated by PHoT

Case NO.	Age (Yr)	Sex	Tumor diameter (mm)	Location	Frequency of PHoT	Volume of hot water (ml)			
						I st	II nd	III rd	Total
1	62	M	20	S-5	3	22	8	19	49
2	52	M	25	S-4	3	18	15	10	43
			10	S-3	2	10	9	—	19
3	57	F	20	S-6	2	10	10	—	20
4*	60	M	30	S-7	3	25	30	15	70
5	57	M	10	S-8	2	15	15	—	30
6	55	M	22	S-4	3	15	15	15	45
7*	60	M	8	S-7	2	25	25	—	50
8	50	M	12	S-8	2	25	25	—	50
9	71	M	12	S-8	2	30	25	—	55
10	78	M	25	S-7	2	30	10	—	40
11	59	M	22	S-5	3	30	20	15	65
			25	S-2	3	20	15	10	45
12	78	M	15	S-4	3	20	15	15	50
			15	S-7	3	20	15	15	50
13	70	F	18	S-8	3	15	15	15	45

*same patient

2. 手 技

通常の肝生検などの場合と同様に、穿刺部位を中心として皮膚消毒を行い、刺入部から肝表面まで1%キシロカインを用いて局所麻酔を行う。次いで、超音波ガイド下で経皮経肝的に腫瘍を穿刺し、1%キシロカイン2~3 mlの局注に続いて熱湯を腫瘍内に局注する。この際、注射器から誤ってこぼれた熱湯が直接患者の皮膚にかからないように、被布からの露出部位にもガーゼをあてておく。1回の療法での腫瘍の穿刺回数は1~2回で、熱湯の局注量の目安としては、超音波画像上で腫瘍全域が高エコー化する量とした。しかし、必ずしも局注部全体が高エコー化するとは限らないため、1度の穿刺で局注する熱湯量の上限を20 mlとしている。治療後少なくとも1時間はベッド上安静を守らせ、繰り返し行う場合は1週間の間隔をあけた。

3. 効果判定

1週後のCT撮影を全例に行い、腫瘍およびその周辺肝実質が低濃度化しておれば治療終了とした。もし、低濃度域が不十分であれば再度PHoTを施行した。また、腫瘍マーカーの推移、PHoT前後での血管造影像の変化(4例)、針生検(6例)あるいは切除標本(1例)による病理組織学的変化についても検討した。

結 果

結果の概略をTable 2に示した。

1. 熱湯局注量と治療回数

3 cm以下の肝細胞癌を対象とした今回の分析例における1回のPHoTでの熱湯局注量は、8~30 ml(平均18 ml)であった。また、1週間の間隔をあけて2~3回PHoTを行い、局注した熱湯の総量は1腫瘍につき19~70 ml(平均45 ml)であった。

2. CT像の変化

熱湯局注1週後のCTでは、13例16結節全てで局注部位に一致した低濃度化がみられた。その後、6カ月以上を経過したものでは、この壊死を反映すると考えられる低濃度域の縮小と共に、限局した肝実質の萎縮性変化がみられた。

3. AFPの推移

AFPが高値を示した7例は、いずれも治療後AFP値が低下した(Case 1, 6, 8, 9, 10, 11, 12)。

4. 血管造影像の変化

PHoT前後で血管造影を行うことのできた4例では、いずれも腫瘍濃染の完全消失が確認された(Case 5, 6, 8, 11)。

5. 病理組織学的変化

PHoT後に腫瘍部の針生検を行った6例では、

Table 2 Results of PHoT

Case No.	AFP levels (ng/ml)	Tumor stain on Angiogram	Final needle biopsy	Outcome	Recurrence
1	53 → 28	ND	negative	2 Y 4 M, alive	(-)
2	WNL	ND	ND	2 Y 1 M, alive	(-)
3	WNL	ND	negative	1 Y 8 M, alive	(-)
4*	WNL	ND	negative	1 Y 5 M, alive	(-)**
5	WNL	disappeared	negative	1 Y 2 M, alive	(-)
6	350 → 27	disappeared	100% necrosis***	8 M, alive	(-)
7*	WNL	ND	ND	7 M, alive	(-)
8	49 → 21	disappeared	ND	7 M, alive	(-)
9	202 → 10	ND	ND	6 M, died of liver failure	
10	287 → 52	ND	ND	5 M, died of another disease	
11	87 → 16	disappeared	negative	3 M, alive	(-)
12	147 → 40	ND	ND	3 M, alive	(-)
13	WNL	ND	negative	2 M, alive	(-)

WNL=within normal limits ND=not done (as of '92.10)

*same patient **recurrence in non treated area ***resected specimen

いずれも腫瘍細胞の消失と瘢痕化がみられた (Case 1, 3, 4, 5, 11, 13)。肝切除術を行った Case 6 の病理組織所見では、腫瘍部および腫瘍被膜は完全壊死に陥っていた。

6. 予 後

対象とした肝細胞癌 16 結節は、いずれも腫瘍の増大などの再燃の徴候なく経過している。高度の肝硬変から肝不全で死亡した 1 例 (Case 9) と他病死した 1 例 (Case 10) とを除き全例が生存中で、既に 2 年以上経過観察中の症例も 2 例存在する。

7. 合併症

局注に伴う痛みは、以前に行っていた PEIT に比して明らかに軽度であった。肝機能の変化は軽微であり、重篤な副作用はみられていない。肝の末梢で小肝梗塞の合併が 1 例にみられたが、これは 20 ml の熱湯を 1 度の穿刺で局注した症例である (Case 10)。

症 例

・ Case 1 62 歳, 男性

S-5 に 20 mm の肝腫瘤があり、針生検によって肝細胞癌の診断が得られたため、腫瘍内に熱湯 22 ml を局注した (Fig. 1(A))。20 日後に行っ

た針生検では、ごく一部に腫瘍細胞の残存が疑われたため、さらに 1 週間の間隔をあけて PHoT を 2 回 (熱湯 8 ml と 19 ml) 施行した。その後、再度行った針生検では腫瘍細胞の消失と、瘢痕化が確認された (Fig. 1(B))。本例は、初回の治療から 2 年 4 カ月経過しているが、再発の兆候なく順調に経過している。

・ Case 3 57 歳, 女性

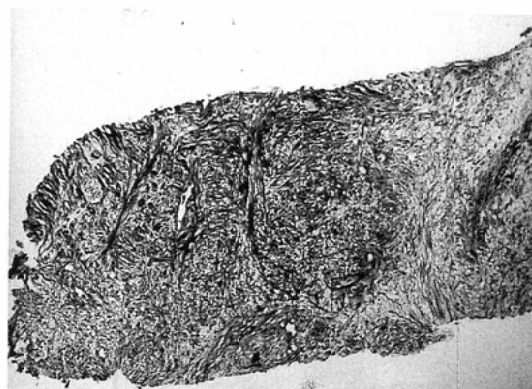
S-6 に 20 mm の肝腫瘍がみられ (Fig. 2(A)) 生検で肝細胞癌と確認された。本例に対しては、1 週間の間隔をあけて PHoT を 2 回行い、熱湯総量 20 ml を腫瘍内に局注した。1 週後の CT 像では熱湯局注部に一致した低濃度化がみられ、腫瘍およびその周辺肝組織まで壊死に陥っていることが推測された (Fig. 2(B))。1 年後の CT では腫瘍の縮小と周辺肝実質の萎縮がみられている (Fig. 2(C))。

・ Case 6 55 歳, 男性

S-4 の約 22 mm の肝細胞癌に対して、1 週間の間隔をあけて PHoT を 3 回、それぞれ熱湯 15 ml ずつで総量 45 ml を腫瘍内に局注した (Fig. 3(A)(B))。治療終了 9 日後に行った血管造影では、治療前に認められた腫瘍濃染の消失がみられ (Fig. 3(C)(D))、AFP も 350 ng/ml から 27 ng/ml



(A)



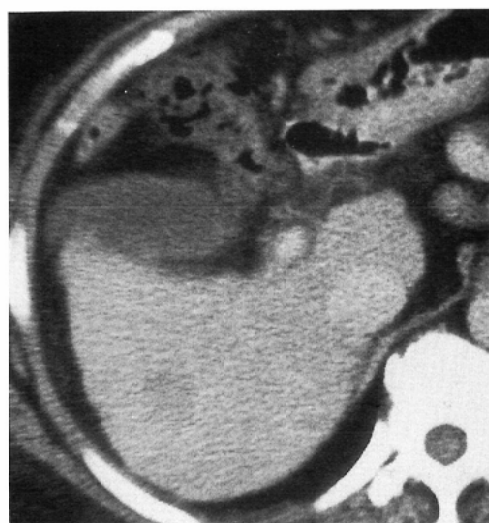
(B)

Fig. 1 Case 1. 62-year-old man

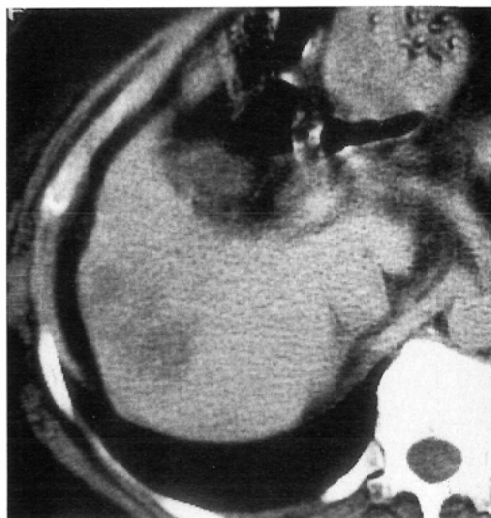
PHoT was performed three times at one-week intervals, with 22, 8, and 19 ml of hot water injection into the tumor respectively (total 49 ml).

(A): Ultrasonogram of the tumor in S5 before PHoT.

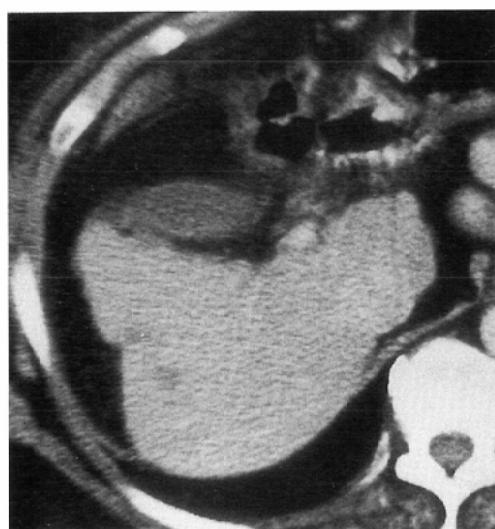
(B): Histological findings of the needle biopsy specimen after the therapy. Disappearance and scarring of tumor cells were observed.



(A)



(B)



(C)

Fig. 2 Case 3. 57-year-old woman

PHoT was performed twice at one-week intervals, with a total volume of 20 ml hot water injected into the tumor.

- (A): Computed tomogram before PHoT shows an approximately 20 mm faint low density area in S 6. HCC was confirmed by needle biopsy.
- (B): One week after the therapy. The lesion receiving PHoT became hypodense, with this change thought to indicate necrosis.
- (C): One year after the therapy. Local atrophy of the tumor and surrounding subsegment is observed, but no signs of HCC recurrence are evident.

mlに低下した。本例は、治療終了16日後に外科的に腫瘍切除術を行い、病理組織学的に腫瘍ならびに腫瘍辺縁から2~3mmの範囲の周辺非癌部まで完全壊死に陥っていることが確認された (Fig. 3(E))。

・Case 10 78歳, 男性.

S-7の25mmの肝細胞癌 (Fig. 4(A)) に対し、1週間の間隔をあけてPHoTを2回行い、それぞれ熱湯30mlと10mlで総量40mlを腫瘍内に局注した。1週間後のCTでは、低濃度化は

非腫瘍部にまでおよんでおり、腫瘍を含む周辺肝実質が十分壊死に陥ったものと考えられた (Fig. 4(C))。本例では、局注部の末梢に小肝梗塞と考えられる低濃度域の出現がみられた (Fig. 4(D))。AFPは287ng/mlから52ng/mlまで低下した。

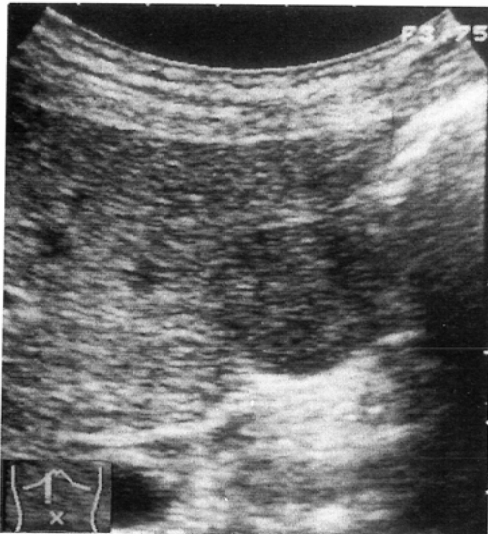
考 案

超音波穿刺術の進歩とともに、小肝細胞癌の経皮経肝的穿刺が容易かつ安全に行えるようにな

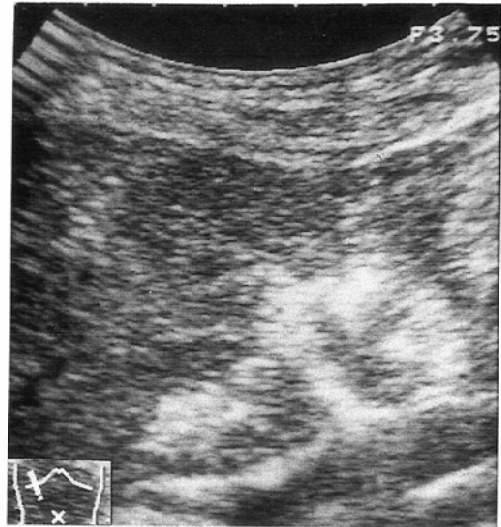
り、種々の薬剤の局注療法が試みられている^{7)~10)}。特に PEIT は、エタノールの蛋白凝固、脱水作用による壊死効果を目的に考案された治療法であり¹⁾、その簡便さと速効性によって急速に普及してきた。今回、新たに著者らの考案した PHoT は、熱した生理的食塩水の局注による腫瘍の熱凝固壊死を狙った局所治療法であり、肝腫

瘍の発育形式や被膜浸潤の有無にかかわらず、局注部位に選択的な壊死効果が得られる。また、熱湯は冷めてしまえば生理的食塩水であり、エタノールの毒性に起因する障害について危惧する必要はない。

PEIT では、1 回に局注できるエタノールの量は通常 2~8 ml と少ないため、腫瘍を完全に壊死



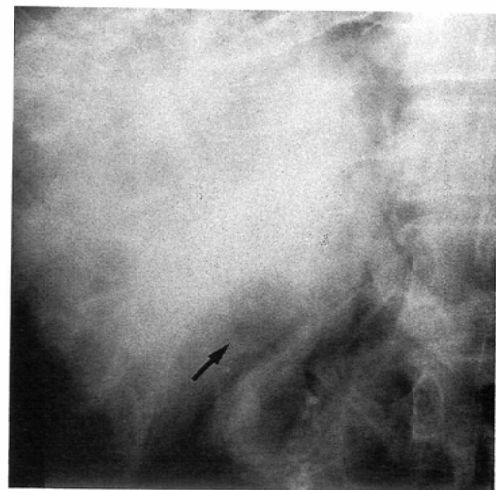
(A) Ultrasonogram before PHoT: A hypoechoic tumor about 22 mm in diameter was seen in S 4.



(B) The lesion changed into an echogenic one immediately after the injection of hot water.



(C) Hepatic angiogram before the therapy: A tumor stain was clearly seen.



(D) Follow-up angiogram nine days after the therapy showed complete disappearance of the tumor stain.

Fig. 3 Case 6. 55-year-old man

PHoT was performed three times at one-week intervals, with 15 ml hot water injected into the tumor each time (total 45 ml).

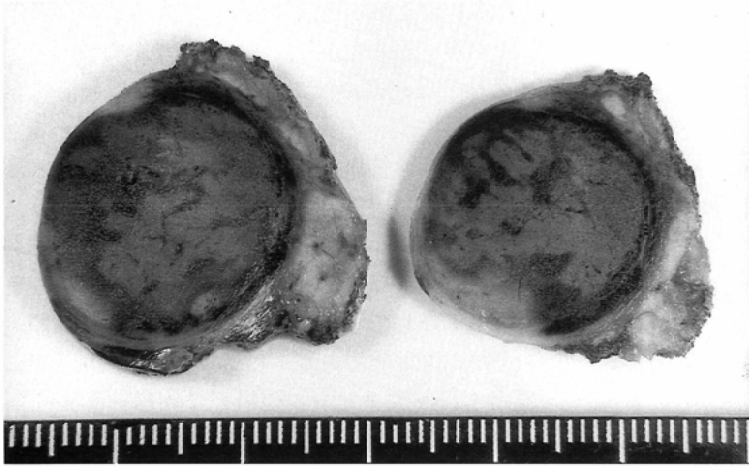
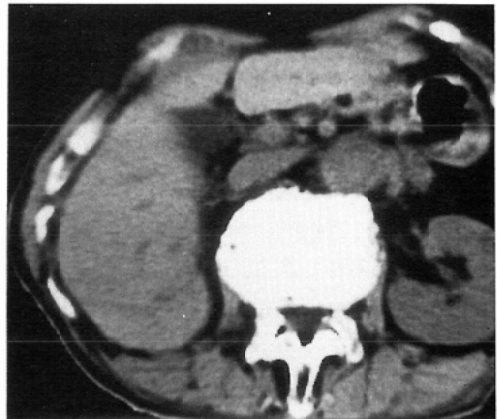
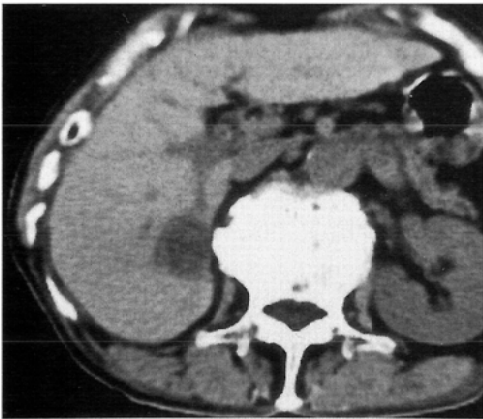
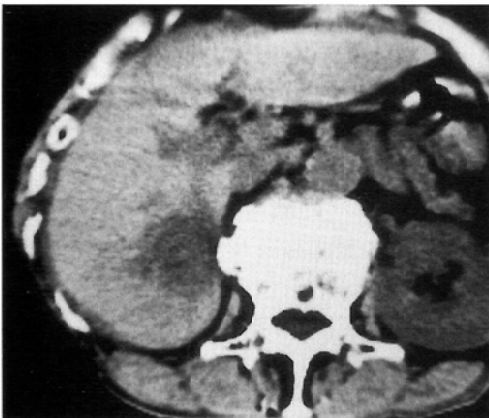


Fig. 3
(E) Cut surface of the resected specimen shows complete necrosis of the tumor and surrounded parenchyma.



(A)(B) : Computed tomogram before PHoT A hypodense solitary tumor was seen in S 7 (A).



(C)(D) : One week after the therapy
CT scan showed a markedly hypodense area including the tumor (C). Small liver infarction was observed in S 6 (D).

Fig. 4 Case 10. 78-year-old man

PHoT was performed twice at one-week intervals, with 30 and 10 ml of hot water into the tumor (total 40 ml).

に陥らせるためには繰り返し PEIT を行う必要がある。しかも、その都度局注部位を変えて、エタノールを腫瘍全域に拡散させなければならない。頻回の穿刺によって、胆管損傷や A-P shunt などの合併症の頻度も増加するものと予想される。一方 PHoT では、1 回の治療における熱湯の局注量は、今回の分析例では 8~30 ml (平均 18 ml) と多量であるため、厳密に局注部位を変えてなくても腫瘍全域に分布させることができる。ラットの実験肝癌を用いた検討から、熱湯局注およびエタノール局注ともに、壊死巣と正常肝実質との境界には、局注 1 週間後には既に壊死巣を被包するように被膜形成がみられるのに対して、壊死巣と残存する腫瘍巣との境界には、線維芽細胞の増生がほとんどみられないことを既に報告してきた¹¹⁾。このことから、1 回の治療で十分な壊死効果が得られない場合には、1 週間以上の間隔をあけて PHoT を繰り返せば、腫瘍周辺の正常肝実質への熱湯の拡散はこの線維性被膜の層によって妨げられ、選択的に熱湯が腫瘍部を中心に分布するものと期待できる。

著者らは、治療効果判定のため、PHoT 施行 1 週後の CT 撮影をルーチン化している。局注 1 週後の CT でみられる低濃度域は、造影 CT や生検所見の検討から、壊死を反映した変化と考えられ、腫瘍とその周辺非癌部まで低濃度化することを治療終了の指標としている。PHoT 後の超音波像の変化については、局注直後では、micro-bubble の発生によると考えられる高エコー化のみられる頻度が高いが、30 分もすればこの高エコーは消失し、局注前の超音波像に戻る。その後、凝固壊死を主とした病理組織学的変化と相関して、経過とともにエコーレベルの上昇するものや不変なもの、また、前者のエコーレベルの上昇例についても、辺縁に優位なものや全体に不均一にエコーレベルが上昇するものなどがあり、今のところ一定の傾向はみいだし難い。超音波検査による治療効果判定には、今後、カラー Doppler 法なども加味した検討が望まれるが、現状では、CT による画像の変化が客観的な治療効果判定に最も適していると考えている。

PEIT および PHoT のいずれでも、1 回の局注量が多くなると血管内にも局注薬剤が流出し、この様子は超音波像でリアルタイムに確認できる。特に、エタノールが血管内に流出し始めると患者は強い血管痛を訴え、さらに注入を続ければ血管は閉塞し^{14),15)}、重篤な肝梗塞を惹起したり、急性アルコール中毒の危険性がある。また、穿刺針の抜去後、局注されたエタノールの一部が穿刺ルートを介して肝外に流出することによる腹膜刺激の疼痛も著明である。熱湯の場合も、血管内に流出すればエタノールの場合と同様に疼痛を訴え、血管閉塞を引き起こし得るが、その程度は軽く、熱湯局注に先立って 1%キシロカインを少量局注することで、疼痛はさらに軽減できる。穿刺針抜去時には既に温度がある程度低下しているため、肝外漏出に起因する腹膜刺激症状は皆無に近い。

真島らは経験的に、PEIT の必要回数を 2 cm の肝細胞癌で 4~5 回、3 cm で 7~9 回としている⁶⁾。一方、PHoT では、腫瘍径 2 cm 以下では 2~3 回、2~3 cm でも 3~4 回で根治的な腫瘍壊死効果が期待でき、PEIT よりも少ない穿刺回数で治療できると考えられた。また、肝動脈塞栓療法 (TAE) の効果が十分期待できない被膜内外浸潤に対しても^{16),17)}、PHoT は確実な壊死効果を惹起し得ることが切除例の病理組織学的検討から示唆された。大きな肝細胞癌に対しても、TAE と PHoT を併用することでさらに治療効果を高めることができ、進行した肝細胞癌の集学的治療の 1 つとしても有用であると考えられる。

結 語

3 cm 以下の肝細胞癌 13 例、16 結節に対して、計 41 回の PHoT を行い、CT、血管造影、針生検および切除標本の病理組織学的検討から良好な治療効果が実証された。PHoT は少ない穿刺回数で良好な抗腫瘍効果があり、小肝細胞癌の根治的な局所治療法としてだけでなく、大きな肝細胞癌に対しても、TAE との併用によって良好な治療効果を発揮することが期待される。今後、有用な局所治療法の一つとして発展し得ることが示

唆された。

文 献

- 1) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 他: 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療, 肝臓, 24: 920, 1983
- 2) 藤本隆史, 真島康雄, 田中正俊, 他: 小肝細胞癌に対する経皮的超音波ガイド下エタノール局注療法の検討, 肝臓, 27: 1559-1567, 1986
- 3) Livraghi T, Festi D, Monti F, et al: US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. Radiology 161: 309-312, 1986
- 4) Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Terano A: Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. AJR 154: 947-951, 1990
- 5) 江原正明, 北 和彦, 渡辺 栄, 他: 経皮的エタノール注入療法 (PEI) による小肝細胞癌の治療—長期予後および問題点—, 臨放, 36: 541-546, 1991
- 6) 真島康雄, 谷川久一: 肝癌の治療: エタノール局注療法, medicina, 24: 1616-1618, 1987
- 7) 今岡真義, 佐々木 洋, 松井征雄, 他: 肝細胞癌に対する免疫賦活剤 (OK-432) 腫瘍内注入療法, 日癌治, 17: 1957-1962, 1982
- 8) 斉藤明子, 高崎 健, 済陽高穂, 他: 小肝細胞癌に対するアドリアマイシン含有アパタイト粒子局注の試み, 日超医論文集, 50: 745-746, 1987
- 9) 山本晋一郎, 高取敬子, 大元謙治, 他: 肝癌に対するエタノール局注療法 (PEIT) におけるNK活性およびリンパ球サブセットの変化—レンチナン局注併用の意義—, 癌と化学療法, 16: 3291-3294, 1989
- 10) 田中佳代, 山田龍作, 木村誠志, 他: 肝癌に対するTAE併用抗癌剤直達注入療法の開発とその有用性, 日本医放会誌, 52: 408-410, 1992
- 11) 本田伸行, 横井 浩, 平井都始子, 他: 肝腫瘍に対する熱湯局注療法—実験的肝癌を用いた基礎的検討—, 日超医論文集, 58: 167-168, 1991
- 12) 本田伸行, 横井 浩, 平井都始子, 他: 肝腫瘍に対する熱湯局注療法—臨床例—, 日超医論文集, 59: 171-172, 1991
- 13) 宮内聰一郎, 赤松興一, 伊藤嘉信, 他: 超音波ガイド下エタノール局注療法 (PEIT) 専用針の開発, 日超医論文集, 56: 119-120, 1990
- 14) Ellman BA, Green CE, Eigenbrodt E, et al: Renal infarction with absolute ethanol. Invest Radiol 15: 318-322, 1980
- 15) Doon O, Hester M, Brian JS, Donal PM: Hepatic infarction with absolute ethanol. Radiology 152: 627-630, 1984
- 16) 小林敏生, 大藤正雄, 炭田正俊, 他: 小肝細胞癌における肝動脈塞栓療法の治療効果に関する臨床的ならびに病理組織学的研究, 日消誌, 80: 2574-2583, 1983
- 17) 神代正道, 中島敏郎: 肝癌のTAE療法—病理からみたTAEの効果—, 臨床外科, 39: 979-985, 1984