

Title	ラット肝腫瘍に対する肝動脈塞栓術の基礎的検討
Author(s)	松尾, 尚樹; 葛城, 正己; 吉川, 公彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(4), p. 550-556
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20420">https://hdl.handle.net/11094/20420</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## ラット肝腫瘍に対する肝動脈塞栓術の基礎的検討

奈良県立医科大学放射線医学教室（主任：打田日出夫教授）

松尾 尚樹 葛城 正己 吉川 公彦 吉村 均  
 吉岡 哲也 上田 潤 村田 敏彦 尾辻 秀章  
 福住 明夫 大上 庄一 大石 元 打田日出夫

奈良県立医科大学腫瘍病理学教室（主任：小西陽一教授）

高橋 精一 小西 陽一

（昭和57年5月17日受付）

（昭和57年6月21日最終原稿受付）

## Basic Study of Hepatic Arterial Embolization Therapy in Rat Liver Tumors

Naoki Matuo, Masami Katuragi, Kimihiko Kichikawa, Hitoshi Yoshimura,  
 Tetsuya Yoshioka, Jun Ueda, Toshihiko Murata, Hideaki Otuji,  
 Akio Fukuzumi, Shoichi Ohue, Hajime Ohishi,  
 and Hideo Uchida

Department of Radiology, Nara Medical University  
 (Director: Prof. H. Uchida)

Seiichi Takahashi and Yohichi Konishi

Department of Oncologic Pathology, Cancer Center, Nara Medical University  
 (Director: Prof. Y. Konishi)

---

 Research Code No.: 514.4
 

---

 Key words: Arterial embolization therapy, Hepatocellular carcinoma, Experiment
 

---

1) For the purpose of evaluating the effect of and clarifying the problems involved in transcatheter hepatic arterial embolization therapy for liver tumor, hepatocellular carcinoma was experimentally induced in male Wistar rats with 3'-Me-DAB and 3'-CH<sub>2</sub>OH-DAB, and the pathohistological changes by hepatic arterial embolization performed 6 months after experimental induction of a lesion were analyzed.

2) The technique of hepatic angiography was established and success in hepatic arterial embolization was obtained in 19 cases. Hepatic repeat angiography and embolization were successful in 4 cases of these.

3) Nine of 19 cases performed hepatic arterial embolization showed histological evidences of hepatocellular carcinoma. Tumor vessels and tumor stain which closely resembled a human pattern were observed angiographically in all these 9 cases.

4) In 4 cases which survived for more than 2 days after hepatic arterial embolization, necrotic areas of various degrees existed in the tumor region, which supported the usefulness of hepatic arterial embolization therapy.

5) In some cases, congestion and bleeding occurred in the normal liver tissue after embolization indicating fatty change, localized cell degeneration and intrahepatic circulatory dysfunction. However, these changes were considered as reversible.

## 緒言

肝悪性腫瘍に対する Transcatheter arterial

 embolization の有用性は、周知の事実であり、臨床的応用に関する報告も増えつつあるか<sup>1)~3)</sup>、基

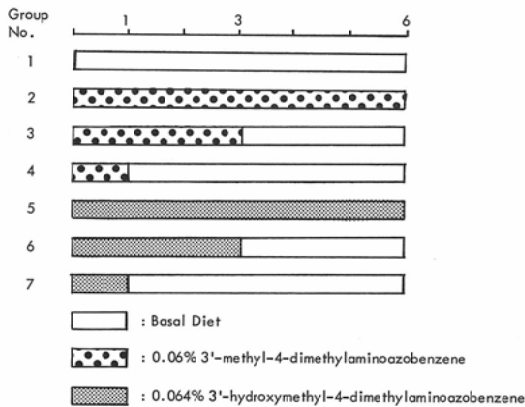
礎的研究は少ない<sup>4)~7)</sup>。本法の肝腫瘍に対する効果ならびに問題点を解明する目的で、実験的研究としてラットの肝癌を作製し、肝動脈塞栓術後の組織学的検索により塞栓効果を検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象は、約200gのwistar系雄ラットを使用して肝癌作製実験を行なった後に、肝動脈塞栓術に成功した19例である。

発癌実験の方法と発癌剤の種類はTable 1に示す。すなわち、発癌剤として、0.06% 3'-Me-DAB (3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene) と 0.064% 3'-CH<sub>2</sub>OH-DAB (3'-hydroxymethyl-4-dimethylaminoazobenzene) の2種類を用い、投与方法の組み合わせにより7群に分け、発癌実験開始6カ月後に血管造影を施行したラットについて検討した。

Table 1 Experimental Design. Periods (months)



ラットの腹腔動脈造影は、まず、ネプタール(ペントバルビタール50mg/ml) 0.5ml/kgの腹腔内投与ならびにエーテルの吸入による全身麻酔を行ない、背臥位で右鼠径部を切開して股動脈を剝離露出し、カテーテルを股動脈に挿入した。次に右側臥位にして、透視下でカテーテルを腹腔動脈または肝動脈に挿入して造影を行なった後に塞栓術を施行した。カテーテルは、2.0F Radiopaque polyethylene catheter (OD/ID=0.67/0.45) を、ガイドワイヤーは、径約0.3mmのものを使用し

た。腹腔動脈造影は造影剤約0.5mlを、肝動脈造影は約0.3mlを手圧で注入した。塞栓物質はgel-foam粉末を造影剤1mlに1mgの割合で混合したものを0.1ml用いた。X線撮影は、焦点0.1×0.1mmのX線管球(KXO-8Type, 東芝製)を使用し、2倍拡大で塞栓術前と後の2回にわたり、それぞれ動脈相と静脈相を得るため2枚連続撮影を行なった。塞栓術施行後の経過のための血管造影は、塞栓術後7日目に対側左股動脈より行ない4例に成功した。全例に対して、肉眼的観察後、腫瘍と非腫瘍部の切片を作製し、Hematoxylin-Eosin染色で組織学的検索を行なった。

II. 結果

1) 実験的肝癌発生状況

実験開始後6カ月時における44例の各群の肝癌発生状況は、Table 2に示した通りである。3カ月以上の発癌剤投与群である第2, 3, 5, 6群の27例中23例に肝癌が発生し、これらのうち第3群を除けば肝癌発生率は100%であった。一方他群では肝癌の発生はみられなかった。肝癌の発生したラット肝では、巨大な塊状の腫瘍と多数の小結節を認め(Fig. 1a)、組織学的検索では、肝細胞癌の特徴像を示し、結節性肥大も伴っていた。非腫

Table 2 Tumor Incidence and Histology in Rat Liver Treated with 3'-Me-DAB and 3'-CH<sub>2</sub>OH-DAB

Groups	Liver cancer incidence at 6M (%)	Histological changes	
		Hyperplastic nodule	Hepatoma
1	0/3 (0)	-	-
2	9/9 (100)	+~++	+
3	3/7 (43)	±~+	-~+
4	0/8 (0)	-	-
5	6/6 (100)	++	+
6	5/5 (100)	+	+
7	0/6 (0)	-	-

- : negative, ± : slightly positive, + : positive, ++ : strongly positive

瘍部の組織学的検索では、3カ月以上の発癌剤投与群に肝硬変の所見が認められた。

2) 血管造影と肝動脈塞栓術の成績

44例中23例に血管造影を、そのうち19例に肝動脈塞栓術を行なった。塞栓術に成功した19例のうち、肝癌が発生していたのは、第2群が3例、第3群が3例、第5群が2例、第6群が1例の合計

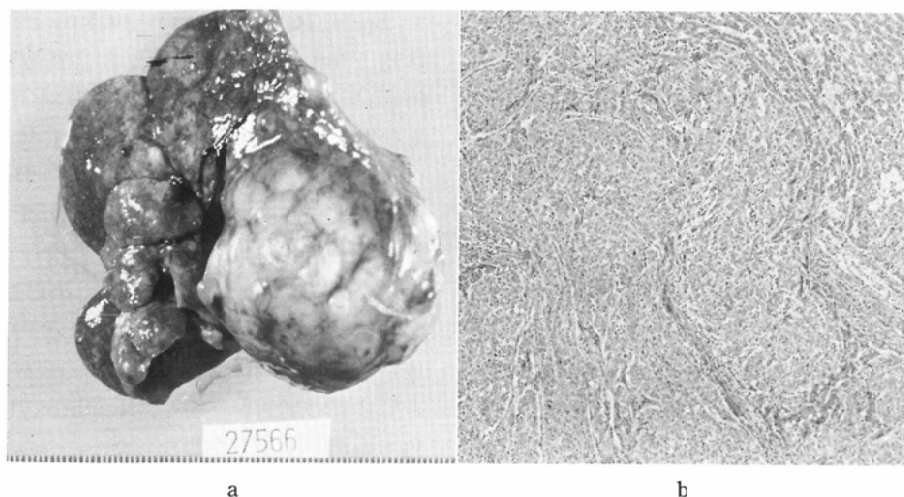


Fig. 1 Macroscopic and Microscopic views of the liver in a non-embolized rat. a) Macroscopic view : Numerous nodules are seen. b) Microscopic view : Typical appearance of hepatocellular carcinoma is seen (H & E  $\times 40$ ).

Table 3 Details of Experiments for Hepatic Arterial Embolization\*

	Groups	No. of rats received angiography and embolization	No. of rats received repeat angiography and embolization	Survival time after embolization
Hepatoma	2	3	0	2, 2, 5 hrs
	3	3	1	2, 2, 15 days
	5	2	0	1, 4 hrs
	6	1	1	7 days
Non-Hepatoma	1	3	1	3, 4, 7 days
	4	3	1	1 hrs. 1, 12 days
	7	4	0	1, 5 hrs. 1.5, 2 days

\* Angiography and embolization were performed at 6 months after the beginning of experiments.

9例であった。塞栓術施行後の生存期間は、最短が1時間、最長が15日間であり、平均3日間であった。19例中7日以上生存した4例は、1回目の塞栓術後7日目に、対側左股動脈より再度の血管造影ならびに塞栓術に成功した。これらの4例中肝癌が発生していた2例は、2回目の塞栓術施行後1日目と8日目に死亡した。他の肝癌が発生していなかった2例は、2回目の塞栓術施行後1日目と5日目に死亡した (Table 3)。

第1群の発癌剤非投与群における正常ラットの腹腔動脈造影の動脈相では、総肝動脈から各葉

へ分布する肝動脈が分岐し、静脈相でも各葉へ分布する門脈が鮮明に描出された (Fig. 2a, 2b)。ラットに発生した肝癌の血管造影像は、人と類似しており、9例中全例に豊富な腫瘍血管と腫瘍濃染を認めた (Fig. 3a, 3b)。肝動脈塞栓術直後の血管造影像は、肝動脈分枝が閉塞され腫瘍血管と濃染は消失していた (Fig. 3c)。2回目の血管造影を施行した4例のうち、肝癌1例を含む3例では、肝動脈は完全に再開通しており、肝癌が発生していた1例では、腫瘍血管および腫瘍濃染を認めた。他の肝癌が発生していた1例では、十分な造影が

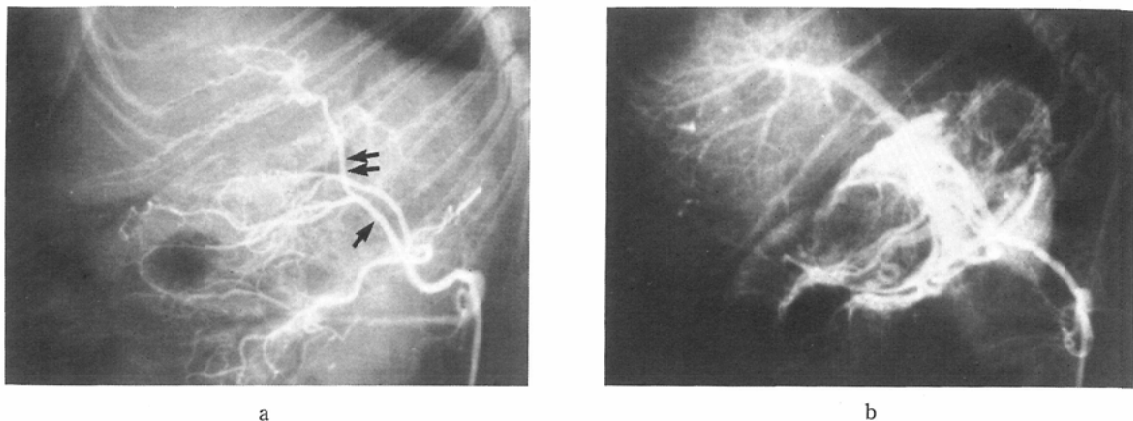


Fig. 2 Celiac angiograms of a normal rat (lateral projection). a) Arterial phase: The common hepatic artery (↗) and the hepatic artery (⇐) are visualized. b) Venous phase: The portal vein is clearly visualized.

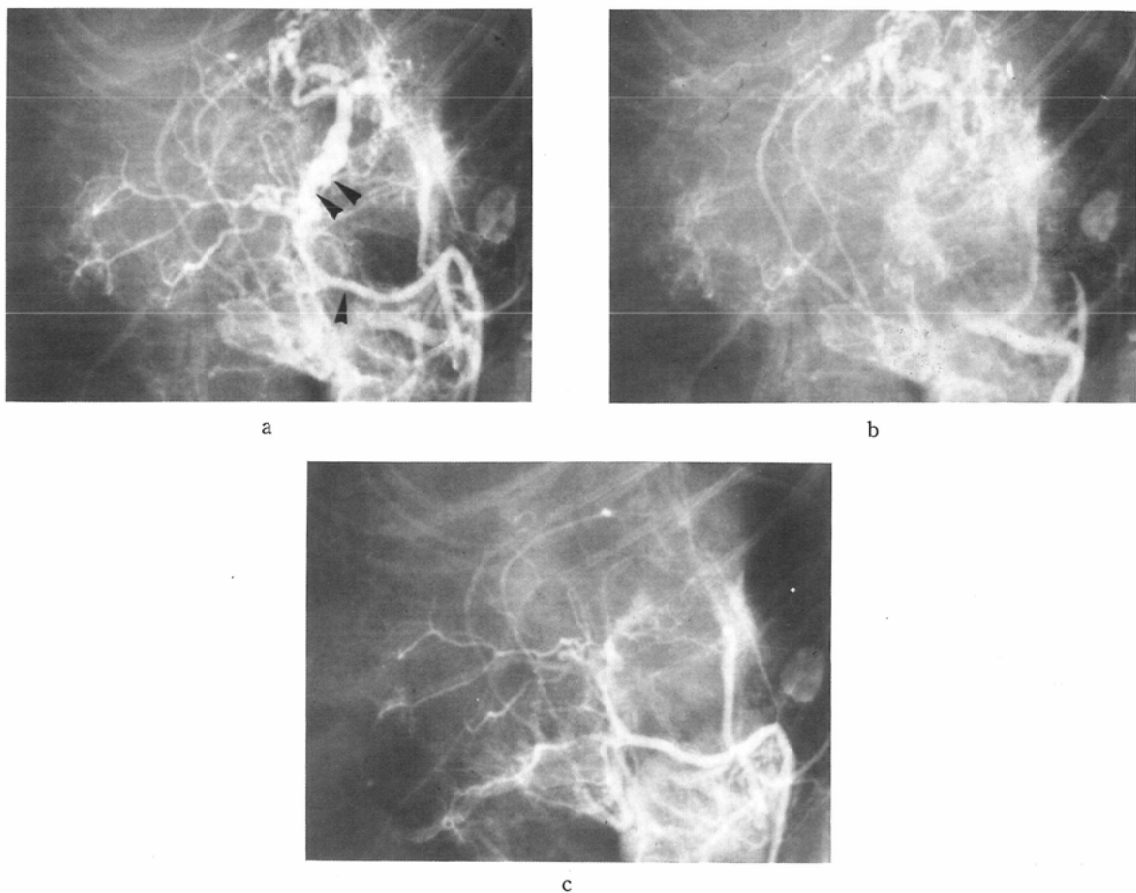


Fig. 3 Celiac angiograms before and after embolization for hepatoma. a) Celiac angiogram before embolization (arterial phase): The common hepatic artery (▲) and hepatic branches (▲) are dilated associating with numerous tumor vessels. b) (venous phase): Numerous tumor vessels and tumor stain are visualized. c) Celiac angiogram immediately after embolization: The hepatic arteries are occluded and tumor vessels no longer exist.

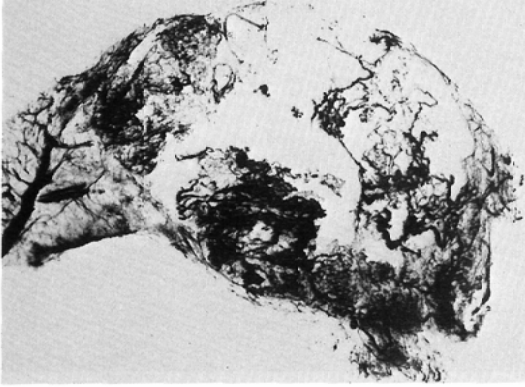


Fig. 4 Microangiogram taken 7 days after embolization : An avascular area surrounded by numerous tumor vessels is recognized.

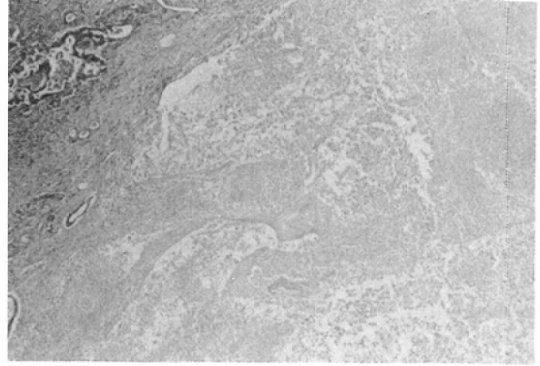
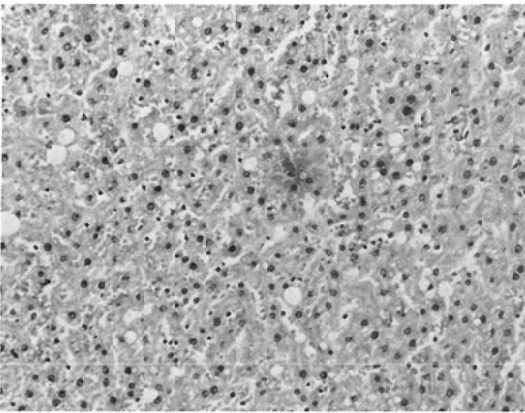
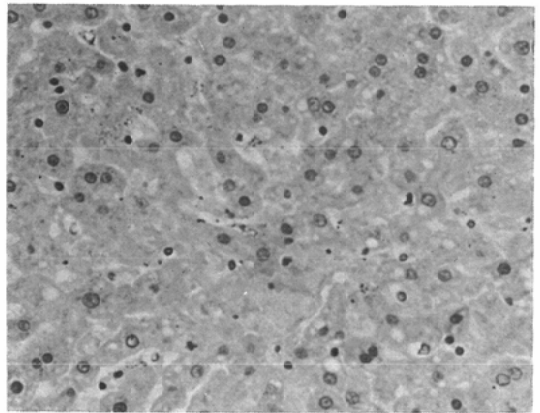


Fig. 5 Microscopic appearance after embolization (the area with hepatoma): Necrosis in the hepatocellular carcinoma is noted (H & E  $\times 40$ ).



a



b

Fig. 6 Microscopic appearance after embolization (the area without hepatoma).

- a) Fatty changes with congestion and bleeding are visualized (H & E  $\times 100$ ).
- b) Focal necrosis with fatty change is observed (H & E  $\times 150$ ).

Table 4 Histological Findings on the Liver after Hepatic Arterial Embolization

Groups	Incidence of Hepatocellular Carcinoma	Necrosis in Carcinoma	Non-tumor area					
			Portal thrombosis	Congestion and bleeding	Kupfer cell proliferation	Fatty change	Necrosis	
Hepatoma	2	3/3	$\pm \sim ++$	-	+	$\pm$	+	+
	3	3/3	$-\sim +$	$-\sim +$	$-\sim +$	$-\sim +$	+	+
	5	2/2	$\pm \sim ++$	-	-	-	$+\sim ++$	-
	6	1/1	++	-	+	-	+	-
Non-Hepatoma	1	0/3	-	+	+	+	$\pm \sim +$	$\pm$
	4	0/3	-	$-\sim +$	$\pm \sim ++$	$-\sim +$	$+\sim ++$	$\pm$
	7	0/4	-	$-\sim +$	+	-	$-\sim +$	-

得られず判定不能であった。塞栓術7日後のmicroangiogramでは、壊死部に一致した無血管領域ならびに周囲に腫瘍を示唆する豊富な腫瘍血管を認めた(Fig. 4)。

### 3) 病理組織学的検索

Hematoxylin-Eosin 染色による組織学的検索による結果をTable 4に示したが、塞栓術施行例の腫瘍内には、種々の程度の壊死巣を認め、特に塞栓術施行2日以上生存した4例では、塞栓術非施行例に比較して、より広範囲な壊死巣を認めた(Fig. 5)。脂肪変性と限局的な細胞変性および肝内循環障害を示唆する充血、出血などを認めた症例も含まれていた(Fig. 6a, 6b)。さらに腫瘍部、非腫瘍部ともに血管の一部には、塞栓物質と考えられる異物像が確認された。

## III. 考 察

最近、経カテーテル的動脈塞栓術は、各種悪性疾患に対する治療法として積極的に行なわれているが<sup>1)~3)</sup>、基礎的研究は少ない<sup>4)~7)</sup>、筆者らは、すでに確立されたラットにおける実験的肝癌作製方法を用いて<sup>8)9)</sup>、肝腫瘍に対する肝動脈塞栓術の効果ならびに問題点を解明する目的で、実験的肝癌に肝動脈塞栓術を行なった。

ラットにおける経カテーテル的血管造影の手技は、EkelundとOlinらにより報告されているが<sup>4)5)10)11)</sup>、筆者らも、独自の方法によるラットの肝動脈造影の方法をほぼ確立することができた。塞栓術後の組織学的変化に関しては、StigssonとEkelundらは<sup>4)5)</sup>、Spongostan粉末によるラットの肝動脈塞栓術では、塞栓術非施行群よりも塞栓術施行群に、より広範囲な腫瘍内の壊死巣を認めたと報告しているが、我々のgelfoam粉末による肝動脈塞栓術でも同様に、塞栓術施行群に種々の程度の壊死巣を、塞栓術非施行群よりも広範囲に、また腫瘍の中央部により強く認めた。この事実は、肝動脈塞栓術の有効性を示唆している。Vlahosらは<sup>7)</sup>、実験的研究により組織学的にgelfoamを確認しており、筆者らも血管の一部に塞栓物質と考えられる異物像を認めたことは、腫瘍組織内の広範囲な壊死巣が塞栓術による効果であることを裏づけている。Burgenerらは<sup>6)</sup>、正常ラビットの肝

動脈塞栓術で、肝動脈血流の減少と肝実質障害を認めたことを報告し、さらにStigssonとEkelundらは<sup>4)</sup>、正常ラットにおける塞栓術でも組織学的に肝組織に壊死巣を認めたが、肝実質の障害に比べて腫瘍組織の障害の方が著しく高度であることを報告している。今回の成績でも、非腫瘍部において脂肪変性と細胞変性(壊死)および肝内循環障害を示唆する出血や充血などを認めており、腫瘍部に近い非腫瘍部に顕著であった。しかし、これらの変化は、発癌剤投与群での肝硬変合併例と非合併例との間に差異は認めなかった。また第1群の発癌剤非投与群でも同様の所見が認められたことから、肝動脈塞栓術による障害と考えられるが、肝に対する致死的障害はみられず、可逆性であると推察される。塞栓術による侵襲や進行肝癌などのため、塞栓術後の生存期間が短かく、長期観察はできなかったが、今後、経時的な検討が必要であり、実験を行なっている。

以上の実験成績は、肝癌が動脈支配のみであり、肝動脈塞栓術が、ほぼ選択的に肝癌を壊死に落ちいらせ、かつ軽度ではあるが、正常肝組織にも影響を及ぼすことを実証したことになり、本法が臨床への応用に有効であることと適応の選択の重要性を裏づけている。

## IV. ま と め

1) 肝癌に対する肝動脈塞栓術の効果ならびに問題点を解明する目的でwistar系雄ラットを用い、3'-Me-DABと3'-CH<sub>2</sub>OH-DABによる肝癌を作製し、肝癌作製実験開始後6カ月時に肝動脈塞栓術施行後の病理学的検討を行なった。

2) ラットの肝動脈造影方法を確立し、19例は肝動脈塞栓術に、このうち4例は再血管造影と再塞栓術に成功した。

3) 塞栓術施行19例中9例に肝癌が発生しており、これらの全例に血管造影上腫瘍血管と腫瘍濃染を認め、人の肝癌と類似していた。

4) 肝癌9例中塞栓術後2日以上生存した4例には、腫瘍部に種々の程度の壊死巣を認め、肝動脈塞栓術の有効性が示唆された。

5) 塞栓術後の非腫瘍部に対する影響は、脂肪変性と限局的な細胞変性および肝内循環障害を示唆

する出血，充血などを認めた症例もあったが，可逆性であると推察された。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金（Intraarterial embolizationによる悪性腫瘍治療の研究）の援助を受けた。

#### 文 献

- 1) Goldstein, H.M., Wallace, S., Anderson, J.H., Bree, R.L. and Gianturco, C.: Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology*, 120: 539—545, 1976
- 2) 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: 肝細胞癌60例に対する抗癌剤使用 transcatheter arterial embolization—血管像による検討—, *日医放会誌*, 41: 10—18, 1981.
- 3) 大石 元, 大上庄一, 居出弘一, 吉川公彦, 村田敏彦, 尾辻秀章, 吉岡哲也, 今井幸子, 上田 潤, 葛城正巳, 福住明夫, 松尾尚樹, 細木靖弘, 打田日出夫, 小西陽一, 辻井 正: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術後のCTによる効果判定, *肝臓*, 11: 61—68, 1981
- 4) Ekelund, L., Stigsson, L., Jonsson, N. and Sjögren, H.O.: Transcatheter arterial embolization of normal livers and experimental hepatic tumors in the rat. *Acta Radiol. Diagnosis*, 18: 641—651, 1977
- 5) Stigsson, L., Ekelund, L., Jonsson, N. and Sjögren, H.O.: Transcatheter arterial embolization of experimental hepatic tumors in the rat. *Acta radiol. Diagnosis*, 20: 422—432, 1979
- 6) Burgener, F.A. and Göthlin, J.H.: Angiographic microangiographic and hemodynamic evaluation of hepatic artery embolization in the rabbit. *Investigative Radiol.*, 13: 306—312, 1978
- 7) Vlahos, B.L., Karatzas, G., Papaharalambos, N. and Pontitix, G.R.: Percutaneous arterial embolization in the kidneys of dogs. A comparative study of eight different materials. *Brit. J. Radiol.*, 53: 289—298, 1980
- 8) Mori, Y., Niwa, T., Hori, T. and Toyoshi, K.: Mutagenicity of 3'-methyl-N,N-dimethyl-4-aminoazobenzene metabolites and related compounds. *Carcinogenesis*, 1: 121—127, 1980
- 9) Farber, E.: Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetylaminofluorene, and 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res.*, 16: 142—148, 1956
- 10) Ekelund, L. and Olin, T.: Catheterization of arteries in rats. *Investigative Radiol.*, 5: 69—74, 1970
- 11) Ekelund, L., Henrikson, H., Olin, T. and Sjögren, H.O.: Angiography in hepatic cysts and tumors in the rat. *Investigative Radiol.*, 9: 396—403, 1974