



Title	リピ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
Author(s)	佐藤, 守男; 岸, 和史; 塩山, 靖和 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(2), p. 107-113
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20694
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

リピ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

和歌山県立医科大学放射線科

佐藤 守男	岸 和史	塩山 靖和	津田 正洋
寺田 正樹	白井信太郎	田中 宏昭	中谷 和郎
園村 哲郎	前田 美保	大門 幹子	浜地 順子
川端 衛	山田 龍作		

（昭和63年11月24日受付）

（平成元年7月21日最終原稿受付）

Effects of Experimental Hepatic Artery Embolization with Lipiodol and Gelatin Sponge on Liver Tissue

Morio Sato, Kazushi Kishi, Yasukazu Shioyama, Masahiro Tsuda, Masaki Terada,
Hiroaki Tanaka, Kazuo Nakatani, Tetsuo Sonomura, Miho Maeda,
Mikiko Daimon, Junko Hamachi, Mamoru Kawabata
and Ryusaku Yamada

Department of Radiology, Wakayama Medical College

Research Code No. : 514.4

Key Words : Embolization, Embolic material, Hepatoma

The effect of hepatic artery embolization with Lipiodol (Lp) and Gelatin sponge particles (GSP) on liver tissue was evaluated in 17 dogs embolized with GSP, 12 dogs with Lp and 19 dogs with Lp + GSP. Survival rate and extent of liver damage were used as evaluation criteria. None of the dogs with GSP died during the 4 week period, two exhibited small liver infarctions. Of the dogs with 0.2 to 5 ml/kg Lp, two dogs with 4 ml/kg or 5 ml/kg Lp died of cardiac failure. Gross liver examination did not show any liver infarction. Eight of the 19 dogs with Lp + GSP died of liver failure. Gross examination of the surviving dogs demonstrated infarction in 9 of the 11 livers with 100% incidence in those with 0.2 ml/kg or 0.5 ml/kg Lp. Liver infarction increased in size with the increase of Lp volume. In combination with Lp + GSP, the Lp volume should be less than 0.1 ml/kg.

はじめに

肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術¹⁾²⁾は、現時点で最も有効な保存的治療法であるとの評価をうけている。当初、塞栓物質としてゼラチンスポンジ細片が用いられ、最近ではリピオドールとゼラチンスポンジ細片の併用³⁾⁴⁾が普及しつつある。リピオドールとゼラチンスポンジ細片併用群での腫瘍壊死効果の報告は多数認められる⁵⁾⁶⁾が、非癌部肝組織への影響や安全性についての基礎的な検討の報

告は極めて少ない⁷⁾。リピオドールとゼラチンスポンジの肝動脈内注入後の肝組織に及ぼす影響を検討することは、その臨床応用を進める者にとって重要なことと考えられる。

そこでわれわれは、イヌ肝動脈内に注入する塞栓物質の種類により、ゼラチンスポンジ細片群、リピオドール群、リピオドール+ゼラチンスポンジ細片併用群の3群に区分し、術後経過とイヌ肝組織に及ぼす影響を病理組織学的に検討し、若干

の有用な知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は、健全な雑種成犬48頭(雄35頭, 雌13頭, 体重9~15kg)である。Pentobarbital (50mg/kg)の静脈内投与により全身麻酔を行なった。無菌操作で大腿動脈を剥離後結紮し、5Frenchの血管カテーテル (Formocath 7630, 内径0.037inch Becton Dickinson 社製) を挿入した。このカテーテルに0.025inchガイドワイヤー (ゴールドスリム東レ社製) を併用し、選択的にイヌ肝動脈に挿入した。カテーテルを通じて塞栓物質を注入した。その種類と頭数は Table 1 に示す如くである。すなわち、①17頭:ゼラチンスポンジ(Spongegel, 山之内製薬)細片群, ②12頭:リピオドール(ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル, 仏ゲルベ社)群 (2頭:0.2mg/kg, 3頭:0.5ml/kg, 1頭:1ml/kg, 1頭:2ml/kg, 2頭:3ml/kg, 1頭:4ml/kg, 2頭:5ml/kg)③19頭:リピオドール+ゼラチンスポンジ併用群 (5頭:0.1ml/kg リピオドール+ゼラチンスポンジ, 7頭:0.2ml/kg リピオドール+ゼラチンスポンジ, 7頭0.5ml/kg リピオドール+ゼラチンスポンジ)の3群である。第1群, 3群では、ゼラチンスポンジを約1mm角に刻み水溶性ヨード造影剤 (イオパミロン370, 日本シェーリング) とともに注入した。注入終了後、血管造影を行い肝動脈の塞栓されていることを確認した。第2群では、腹部単純撮影を行ない肝内のリピオドール分布を観察した。全例に術中および術後に抗生物質 cetmenoxime (ベストコール, 武田薬品)20mg/kg の筋注を行った。

これら3群で塞栓術後の影響を検討するために、屠殺までの生存期間、および摘出肝の肉眼的組織学的検討を行なった。大多数の犬は一週後、屠殺した。なお、第1群では長期の影響を検討する目的で2週後、4週後(各5頭)まで経過観察を行ない屠殺した。リピオドール群とリピオドール+ゼラチンスポンジ併用群では、早期の影響を検討する目的で一頭と三頭、それぞれ3日後に屠殺した。屠殺後、肝、腎、肺を摘出し肉眼的検討を行なった。10%ホルマリン溶液により固定し、1カ月後、各検体3~4個の小組織片を採取し、

Table 1 Materials and Methods

Emboic Materials	Number of Dogs
Gelatin sponge particles (GSP)	17
Lipiodol (Lp)	12
0.2 ml/kg	2
0.5 ml/kg	3
1.0 ml/kg	1
2.0 ml/kg	1
3.0 ml/kg	2
4.0 ml/kg	1
5.0 ml/kg	2
Lp+GSP	19
Lp (0.1 ml/kg)+GSP	5
Lp (0.2 ml/kg)+GSP	7
Lp (0.5 ml/kg)+GSP	7
Total	48

作製した全切片について HE 染色を、一部にズダンIII染色を行い、組織学的に検討した。

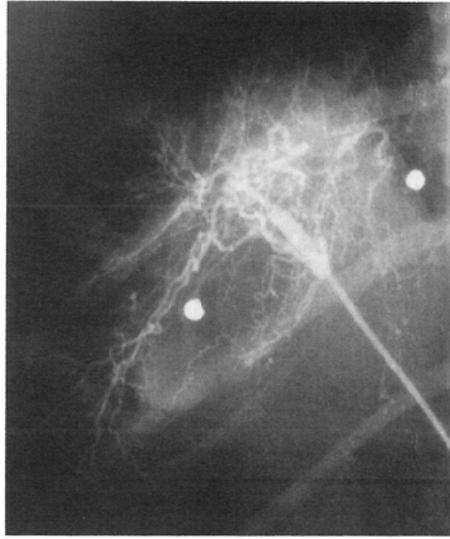
結果

1. リピオドールの分布 (Fig. 1)

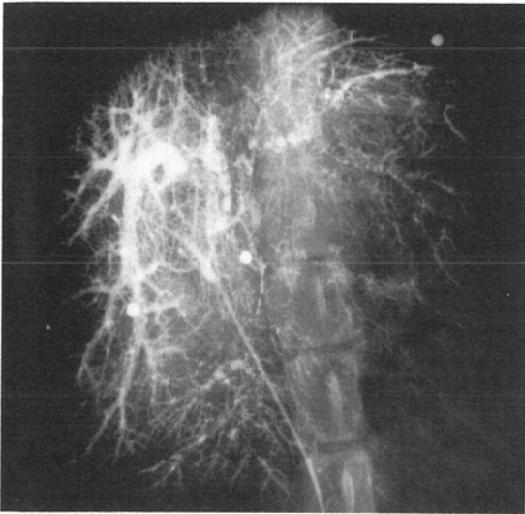
腹部単純 X 線撮影で肝動脈内に注入されたリピオドールの分布を検討した。0.1ml/kg, と0.2ml/kg のリピオドール量の注入では、肝動脈枝のみが描出された。0.5ml/kg のリピオドール注入では、肝動脈枝のみならず門脈枝が描出された。リピオドール量の増加に伴い、門脈枝の描出が明瞭となり2ml/kg のリピオドール注入では門脈一次分枝が描出された。

2. 術後経過の検討

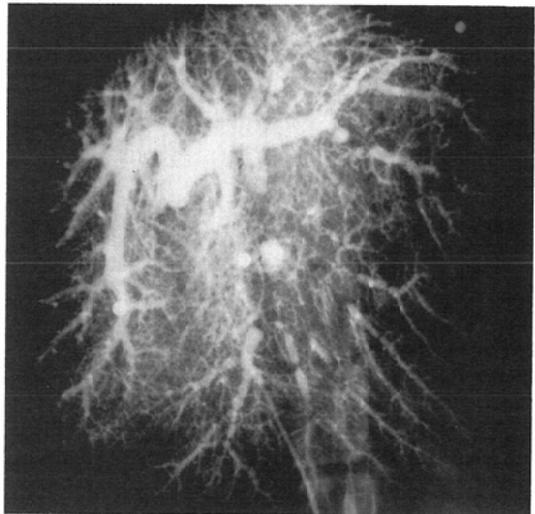
肝動脈塞栓後の術後経過を検討すると Table 2 に示す如くである。ゼラチンスポンジ細片群では、肝動脈塞栓後、1週、2週、4週で屠殺した。経過観察中に死亡したイヌは認められなかった。リピオドール群とリピオドール+ゼラチンスポンジ併用群では、塞栓物質注入後1週以内にそれぞれ2頭(16%), 8頭(42%)が死亡した。リピオドール群で死亡した2頭のリピオドール注入量は4ml/kg, 5ml/kg で、術後、翌日、5日後に心不全で死亡した。リピオドールとゼラチンスポンジ併用群で死亡した8頭の内訳は、0.2ml/kg のリピオドール併用3頭, 0.5ml/kg のリピオドール併用5頭であった。併用リピオドール量の増加に伴



a



b



c

Fig. 1 Abdominal X ray films of a dog injected with 2ml/kg Lp. Films were taken immediately after, 0.2ml/kg Lp (a), 1ml/kg Lp (b) and 2ml/kg Lp (c). (a) Hepatic artery branches are seen. (b, c) Not only hepatic artery branches but also portal branches are seen. The 1st order portal vein is seen (c) after 2ml/kg Lp injection.

い、死亡するイヌが増加した。これらのイヌには、腹水、黄疸が認められ、肝不全で死亡した。

3. 肉眼的検討

肉眼的検討での肝梗塞の頻度は Table 3 に示す如くである。ゼラチンスポンジ細片群では17頭中2頭(12%)で小梗塞巣がみられた。0.2~5ml/

kgのリピオドール群10頭の摘出肝には梗塞巣はみられなかった。リピオドール+ゼラチンスポンジ併用群では、11頭中9頭(82%)に梗塞巣を認めた。0.2ml/kg, 0.5ml/kg併用の7例では、全例に梗塞巣を認め、併用リピオドール量の増加に伴い梗塞巣が増大する傾向を認めた。リピオドール

ル0.5ml/kg 併用の2例では肝全体の約1/2に梗塞巣を認めた(Fig. 2). また, 上述の3群で, 摘出肺, 腎を観察したが肉眼的に特記すべき異常は認められなかった.

4. 組織学的検討 (Table 4)

摘出肝の組織学的検討の結果は Table 4 に示す如くである. 組織学的所見として肝細胞の核濃縮, 好酸性変性, 巣状あるいは広範な凝固壊死がみられた. ゼラチンスポンジ細片群では, 肉眼的に梗塞巣をみた2例では, その領域に一致して組

織学的にも肝細胞の広範な凝固壊死とその周辺肝細胞に変性がみられた. 壊死巣周囲に多核白血球の浸潤, 肉芽組織の形成がみられた. 肉眼的に異常をみなかった15頭の摘出肝の検討で, 組織学的に特記すべき異常はみられなかった. リビオドール群の検討では, 類洞内あるいは門脈内に多数の空泡が存在した(Fig. 3). ズダンIII染色でこれら空泡は赤染され, 注入したリビオドールと考えられた. これら空泡周囲には肝細胞壊死や炎症細胞の浸潤は観察されなかった. リビオドール+ゼラ

Table 2 The survival progress of dogs after hepatic arterial embolization

	Day	Number of dogs		
		GSP	Lp	Lp+GSP
Expired within 6 days	1	0	1 (4.0 ml/kg)	0
	2	0	0	1 (0.5 ml/kg)
	3	0	0	2 (0.2 ml/kg) (0.5 ml/kg)
	4	0	0	3 (0.2 ml/kg) (0.5 ml/kg)
	5	0	1 (5.0 ml/kg)	0
	6	0	0	2 (0.5 ml/kg)
Sacrificed	3	0	1 (5.0 ml/kg)	3 (0.2 ml/kg) (0.5 ml/kg)
	7	7	9	8
			2(0.2 ml/kg) 3(0.5 ml/kg)	4(0.2 ml/kg)
			1(1.0 ml/kg)	3(0.2 ml/kg)
			1(2.0 ml/kg)	1(0.5 ml/kg)
			2(3.0 ml/kg)	
	14	5		
	28	5		
Total		17	12	19

Table 3 Incidence of infarction in the dog liver after Lp and/or GSP embolization

Embolic Materials	Number of Animals	Degree of Liver Infarction			Incidence of Infarction
		0	+	++	
GSP	17	15	2	0	12%
Lp	10	10	0	0	0%
0.2 ml/kg Lp	2	2	0	0	
0.5 ml/kg Lp	3	3	0	0	
1.0 ml/kg Lp	1	1	0	0	
2.0 ml/kg Lp	1	1	0	0	
3.0 ml/kg Lp	2	2	0	0	
5.0 ml/kg Lp	1	1	0	0	
Lp+GSP	11	2	5	1	82%
0.1 ml/kg Lp+GSP	4	2	2	0	50%
0.2 ml/kg Lp+GSP	5	0	3	2	100%
0.5 ml/kg Lp+GSP	2	0	0	2	100%

Note: 0 = no change, + = small infarction, ++ = large infarction

Table 4 Histological changes in the canine liver after embolization with GSP, Lp and Lp+GSP

Embolic materials	Degeneration		Necrosis	
	Eosinophilic	Pyknosis Karyolysis	Focal	Massive
GSP				
17 dogs	12%	12%	12%	12%
Lp (0.2-5 ml/kg)				
10 dogs		0%	0%	
Lp+GSP				
0.1 ml/kg Lp+GSP				
4 dogs	50%	50%	50%	50%
0.2 ml/kg Lp+GSP				
3 dogs	100%	100%	100%	100%
0.5 ml/kg Lp+GSP				
2 dogs	100%	100%	100%	100%

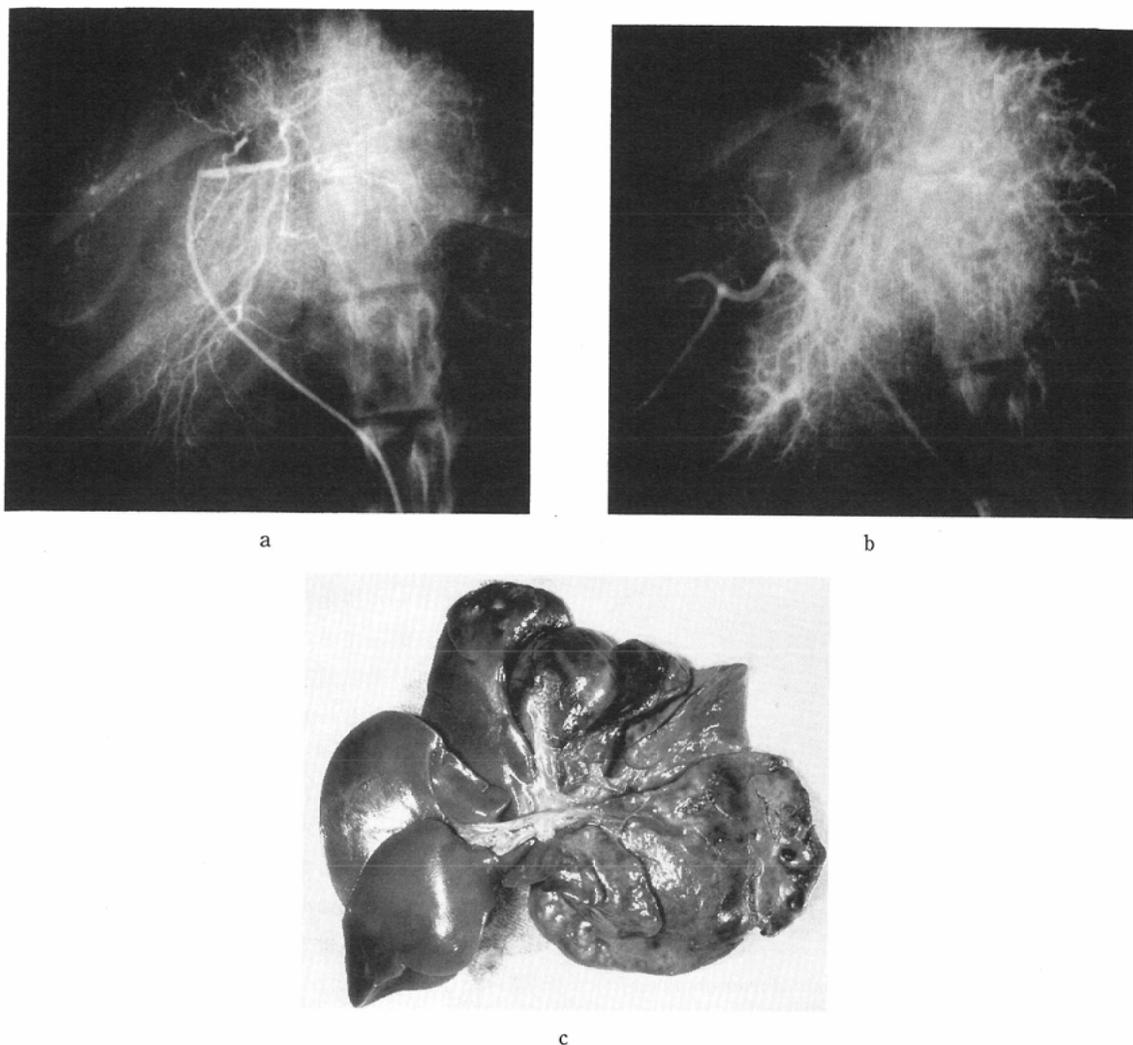


Fig. 2 a. Before embolization, left hepatic arteriography. b. Immediately after embolization with 0.5ml/kg Lp+GSP, occlusion of left hepatic artery and appearance of portal vein branches are noted. c. Sacrificed specimen of the dog liver embolized with a 5ml/kg Lp+GSP revealed a massive area of infarction.

チンスポンジ併用群では、肉眼的に梗塞巣のみられた部に一致して肝細胞の広範な凝固塊死と変性がみられ、壊死巣周辺に、多核白血球の浸潤、肉芽組織の形成がみられた (Fig. 4)。壊死巣および壊死巣周辺にリピオドールの存在が認められた。摘出された肺および腎には組織学的に特記すべき異常は認められなかった。

考 察

リピオドールとゼラチンスポンジ併用肝動脈塞

栓術の安全性を検討する目的で、イヌ肝に及ぼす影響を基礎的に検討した。ゼラチンスポンジ細片群のみでは、イヌ17頭中2頭に小梗塞巣をみたが、他15頭には異常は認められなかった。この結果は、Cho⁸⁾、著者ら⁹⁾の報告と同様の成績で、イヌ肝動脈内へのゼラチンスポンジ細片注入のイヌ肝組織に及ぼす影響は、軽微でほぼ安全であると考えられる。

リピオドール群では、リピオドール量を0.2~5

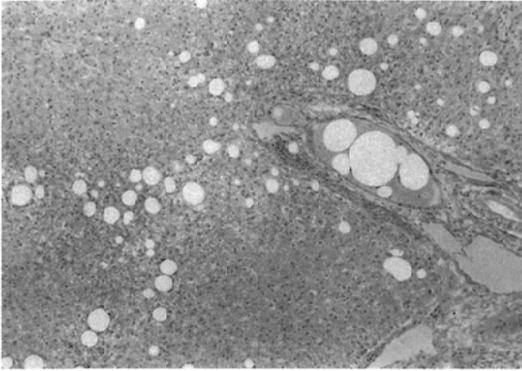


Fig. 3 Hematoxylin Eosin stained liver obtained 7 days after 0.5ml/kg Lp injection. Vacuoles thought to be Lp were seen in the sinusoids and in the portal vein branches. (Original magnification $\times 200$)

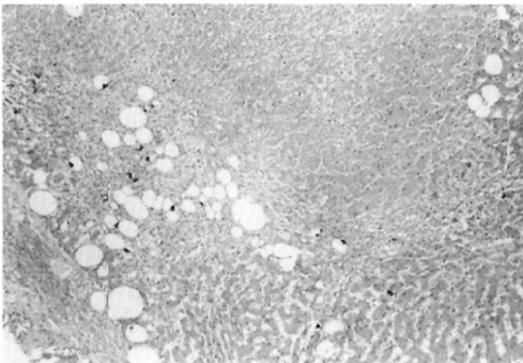


Fig. 4 Hematoxylin Eosin stained liver obtained 7 days after 0.5ml/kg Lp+GSP. Massive coagulation necrosis and vacuoles thought to be Lp were seen in the necrosis and in the necrosis margin.

ml/kgへと増量させながら注入した。リピオドール量4ml/kg, 5ml/kg注入の各一頭では1週以内に心不全で死亡した。肉眼的, 組織学的検討で, リピオドール注入により, イヌ肝には梗塞巣は認められなかった。組織学的にリピオドールと考えられた空泡の分布を検討すると, 0.2ml/kg以上のリピオドール注入1週後, 類洞と門脈内に空泡が認められた。リピオドール周辺には, 肝細胞の圧排, 変形像のみで炎症細胞や肝細胞壊死の所見は認められず, リピオドール単独による障害は転微であったといえる。川上ら¹⁰⁾は, ラットの実験で

リピオドールシスプラチン動注48時間以内の早期で肝細胞壊死が認められたと報告しているが, この肝細胞壊死の原因がシスプラチンによるものか, リピオドール注入による早期の変化なのか明らかでない。今回の実験で0.5ml/kg以上のリピオドール注入後, 肝内にみられる多量の空泡は, 肝細胞壊死脱落后, 肝細胞と空泡の置換された像をみている可能性もある。従ってリピオドールを临床上, 肝動脈内に投与する際, リピオドール量が0.2ml/kg以下にすべきであると考えられる。

一方, リピオドールとゼラチンスポンジ併用群では, リピオドールが0.2ml/kg以上の併用量で高度肝障害が認められた。19頭中0.2ml/kg, 0.5ml/kgのリピオドール併用後の8頭は死亡し, 全例に肉眼的に肝に梗塞巣を認めた。特に0.5ml/kgのリピオドール併用群では梗塞巣の拡がりが高くであった。従ってリピオドールとゼラチンスポンジ併用は, 肝動脈塞栓術において必ずしも安全な塞栓物質の組み合わせではなく, もし併用するのであれば, リピオドール量は0.1ml/kgをこえるべきでないと考えられた。

リピオドールとゼラチンスポンジ併用肝動脈塞栓術のリピオドール量に関して, 今回のイヌ肝組織における動物実験の結果は, 临床上の腫瘍血管の豊富な肝細胞癌患者に必ずしも適用されるとは限らないかもしれない。腫瘍血管の豊富な腫瘍において, 肝動脈血流は塞栓物質を非癌部肝組織より腫瘍により多く導き, リピオドールは粗大な腫瘍血管内に集積する。このため, 肝梗塞をひきおこすリピオドール量は, 腫瘍のない動物実験で得られた肝梗塞をひきおこすリピオドール量より多くなることが予測される。しかし, 肝細胞癌は同時に肝硬変を合併することが多く, 肝硬変により肝は萎縮しその容積は減少している。また肝硬変は阻血の影響をより受けやすい可能性がある。それ故動物実験で得られるよりも少ないリピオドール量で肝障害をうける可能性がある。従って, やはりリピオドールとゼラチンスポンジを併用する場合には, 併用リピオドール量を0.1ml/kg以上こえないことが賢明であると考えられる。肝硬変患者の5年生存率が約5年との報告¹¹⁾¹²⁾もあり,

単に肝細胞癌に対する抗腫瘍効果にとられるばかりでなく、非癌部肝組織への影響を配慮しつつ経カテーテル治療を行うことは大切なことであると思われる。

文 献

- 1) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 他: 肝細胞癌に対するTranscatheter arterial embolization therapy—15例の経験—, 肝臓, 20: 595—603, 1979
- 2) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with hepatoma. Radiology 148: 397—401, 1983
- 3) Oishi H, Uchida H, Yoshimura H, et al: Hepetocellular carcinoma detected by iodized oil. Radiology 154: 25—29, 1985
- 4) 大石 平, 打田日出夫, 大上庄一, 他: 肝細胞癌に対する抗原剤混入Lipiodol併用TAEによる診断と塞栓効果—肝切除例からみた検討—, 肝臓, 28: 28—35, 1986
- 5) 佐々木洋, 今岡真義, 岩永 剛, 他: 肝細胞癌に対する新しい動注化学塞栓療法—リビオドール,

シスプラチンサンドイッチ療法, 日本癌治療学会誌, 21: 647—654, 1986

- 6) 竜 崇正: リビオドール塞栓療法, Innervation, 4: 56—59, 1989
- 7) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, et al: Iodized oil in the portal vein after arterial embolization. Radiology 167: 415—417, 1988
- 8) Cho KJ, Reuter SR, Schmidt R: Effects of experimental hepatic artery embolization on hepatic function. AJR 127: 563—567, 1976
- 9) 佐藤守男, 山田龍作: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的臨床的検討, 日医放会誌, 43: 977—1004, 1983
- 10) 川上 朗, 石田 修, 鈴木庸之: シスプラチン・リビオドール動注によるラットの肝への影響, 癌と化学療法, 15: 2787—2792, 1988
- 11) 市田文弘, 川村 正: 肝硬変, 日本臨床, 41: 551—558, 1983
- 12) 平山 理, 入佐俊武, 広畑富雄: 肝硬変症の予後支配因子の分析, 最新医学, 22: 1780—1787, 1967