

肝動脈塞栓術50例の検討

川崎医科大学 消化器内科, 総合臨床医学Ⅲ*

大元 謙治, 山本晋一郎, 福嶋 啓祐*
井手口清治, 山本 亮輔, 古城 研二
大海 庸世, 日野 一成, 平野 寛

(昭和60年12月27日受付)

Transcatheter Arterial Embolization — Experience of 50 Cases —

Kenji Ohmoto, Shinichiro Yamamoto
Keisuke Fukushima,* Seiji Ideguchi
Ryosuke Yamamoto, Kenji Kojoh
Tsuneyo Ohumi, Kazunari Hino
and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology, Department of
Medicine and Department of Family Practice
Kawasaki Medical School

(Accepted on December 27, 1985)

当科においては、1982年1月から1985年11月までに、血管造影を176回施行した。この内、肝動脈塞栓術(TAE)を、肝癌50例に対して施行し、その累積生存率は、1年で44%、2年で42%と、著明な延命効果を認めた。TAE施行肝癌例の予後と有意に関係がある要因は、Child分類、GOT/GPT比、GOT、LDH、ICG、Alb、Bil(T)、CRP、AFP、ChE、被膜形成の有無、癌占拠率、門脈腫瘍塞栓であった。

We experienced 176 cases of angiography between January 1982 and November 1985. Transcatheter arterial embolization (TAE) was performed for 50 cases of hepatic tumor. The cumulative survival rate for these cases with TAE was 44% after one year and 42% after two years, which was clearly better than the rates when other therapeutic methods were employed. The prognosis of TAE closely correlated with the following factors: Child's classification, the GOT/GPT ratio, GOT, LDH, ICG, Alb, Bil (T), CRP, AFP, ChE, capsular formation, extension of the tumor, and tumor thrombi in the portal vein.

Key Words ① Transcatheter arterial embolization (TAE) ② Prognosis

はじめに

肝癌に対する治療としては、従来より抗癌剤の経口投与、静注、one shot 動注^{1),2)} 持続動注^{3),4)} 等が行われてきたが、その治療成績は

極めて悲観的であった。近年、肝動脈塞栓術⁵⁾ (以下 transcatheter arterial embolization: TAE と略す) が肝癌の画期的な治療法として注目されており、我々も1982年1月以来この方法を肝癌治療に応用し、すでに70例以上の経

験をもっている。今回、TAE の治療効果、予後、合併症等につき1985年7月までに施行した50例に対して、若干の臨床的検討を加えたので報告する。

対 象

1982年1月より1985年11月までの血管造影回数176回で、対象は **Table 1** に示す様に肝疾患145回(肝細胞癌108回、胆管細胞癌6回、

Table 1. Cases of angiography (1982.1-1985.11)

1) 肝疾患	145
肝細胞癌	108 (肝破裂6)
胆管細胞癌	6
転移性肝癌	5
その他	26
2) 脾疾患	17
脾癌	14 (肝転移4)
その他	3
3) 胆嚢癌	6
4) 脾機能亢進症	6
5) 消化管出血	2

転移性肝癌5回、その他26回)、脾疾患17回(脾癌14回、その他3回)、胆嚢癌6回、脾機能亢進症6回、消化管出血2回であった。TAEは、1982年1月より1985年7月までで50例に対して61回施行し、対象は、

Table 2 に示すように男性45例、女性5例、年齢は14歳から76歳までで平均58.1歳であった。疾患は、肝細胞癌41例、胆管細胞癌2例、転移性肝癌7例であり、原発性肝癌のうち肝硬変合併は34例79%で、HBs抗原陽性は13例30%であった。肝癌の腹腔内破裂に対する緊急TAEは5例に施行した。

方 法

血管造影は、大腿動脈よりSeldinger法⁶⁾にてカテーテルを腹腔動脈に挿入し、ガイドワ

Table 2. Cases of transcatheter arterial embolization (1982. 1-1985. 7)

1) 男性	45例	女性	5例	14-76歳	(58.1歳)
2) 肝細胞癌	41例	}	計	50例	(61回)
胆管細胞癌	2例				
転移性肝癌	7例				
3) 原発性肝癌					
肝硬変合併	34例				(79%)
非合併	9例				(21%)
HBs抗原陽性	13例				(30%)
陰性	30例				(70%)
(e抗原陽性)	10例				

イヤーを用いて肝動脈分枝へ誘導し、選択的な肝動脈造影および塞栓物質等の注入を行った。門脈枝の検討は、prostaglandin E1^{7),8)}を併用した上腸間膜動脈造影の静脈相にて行った。TAEは、抗癌剤(mitomycin C 20 mg, adriamycin 30 mg, 5-fluorouracil 250 mg)および一部lipiodol 3-20 mlを動注後1-2 mm角ゼラチンスポンジにて塞栓した。

結 果

Figure 1 に示すように、血管造影回数は、年々増加しており、特にTAEの施行回数が急増している。これは、血管造影技術の進歩によ

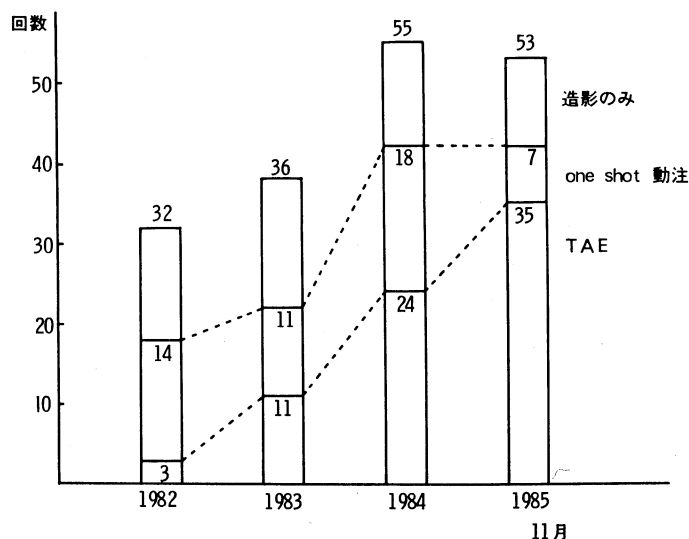


Fig. 1. Number of angiography with TAE (1982. 1-1985. 11)

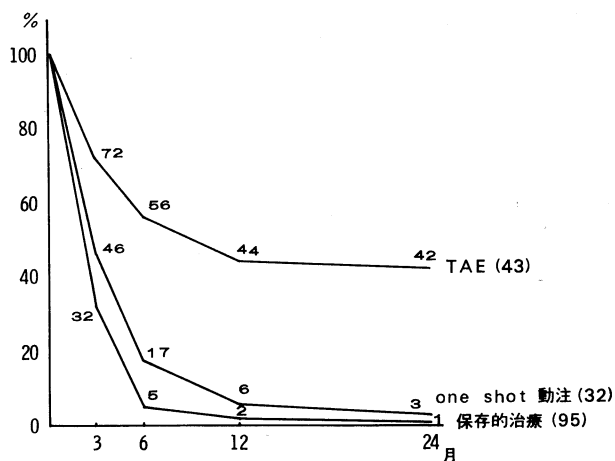


Fig. 2. Cumulative survival rate of cases with TAE, intra-arterial infusion therapy and conservative therapy

り超選択的なカテーテル挿入が可能となったことや最近の画像診断の進歩により肝癌の発見率が向上したためと考えられた。

原発性肝癌の累積生存率は、Figure 2に示すように、従来の対症療法および抗癌剤全身投与等の保存的治療例95例と one shot 動注例32例と TAE 例43例について示した。各々の3か月生存率は、32%、40%、72%、6か月生存率は、5%、17%、56%、12か月生存率は、1%、3%、42%、であり TAE 施行例での著明な延命効果を認めた。

Table 3. Differences of clinical features between short survival and long survival after TAE

	3か月以内死亡 13例	3か月以上生存 30例
年齢	55.4±14.4	56.7±8.5
男 : 女	12 : 1	27 : 3
肝硬変合併	10例(76.9%)	24例(80%)
HBs抗原陽性	4例(30.8%)	9例(30%)
Child分類 A : B : C	1 : 3 : 9	15 : 9 : 6
Eggel分類 N : M : D	1 : 11 : 1	17 : 13 : 0
占拠率 E ₁ : E ₂ : E ₃ : E ₄	1 : 1 : 3 : 8	11 : 6 : 2 : 11
腫瘍濃染 ± : + : ++	0 : 7 : 6	2 : 12 : 16
門脈腫瘍塞栓 本幹 : 1次 : 2次 : なし	9 : 2 : 2 : 0	3 : 8 : 7 : 12
A-P shunt	8例(61.5%)	8例(26.7%)

Table 3は、TAE 施行原発性肝癌例での生存3か月内外の臨床像および腫瘍形態を示した。年齢、男女比、肝硬変合併率、HBs抗原陽性率に差を認めない。Child分類では、A、Bに比しCの予後は悪い。腫瘍形態では被膜形成の乏しい塊状型や占拠率の高い例では、予後は悪かったが、占拠率が高くても被膜形成のある結節型には予後良好の症例が見られた。腫瘍濃染像の程度では有意差は認めなかった。門脈腫瘍塞栓では、本幹から一次分枝まで浸潤している例の予後は悪く、A-P shuntも併存する傾向にあった。

Table 4は、生存3か月内外での検査成績を示した。3か月以内死亡例ほど肝機能の悪化傾向を認めたが、有意差を示したものは、GOT/GPT比およびLDHであった。特にGOT/GPT比3以上のものに門脈腫瘍塞栓の合併頻度が高い傾向を認めた。

Table 4. Differences of laboratory data between short survival and long survival after TAE

	3か月以内死亡	3か月以上生存
γ-glob. (%)	29.4±12.9	25.8±9.2
ICG (%)	33.3±21.2	21.1±16.0
Alb (mg/dl)	3.25±0.57	3.58±0.51
pla. (×10 ⁴ /μl)	15.6±8.6	16.5±13.5
GOT (IU/l)	102.9±83.2	61.3±77.5
GPT (IU/l)	49.8±38.1	47.4±32.4
GOT/GPT	2.12±1.05	1.24±0.56**
Bil(T) (mg/dl)	2.82±3.19	0.91±0.55*
LDH (IU/l)	201±78	115±29***
CRP (mg/dl)	2.02±2.69	1.68±3.06
AFP (ng/ml)	165,641±270,436	29,568±54,496
ChE (IU/l)	124±55	162±46*
Chol (mg/dl)	156±45	155±33
HPT (%)	64.8±21.2	77.0±20.4
WBC (/μl)	7700±3426	5687±2032*

* P<0.1, ** P<0.05, *** P<0.01

Tables 5, 6は、検査成績と生存日数を示した。有意差を示したものは、ICG, Alb, GOT, GOT/GPT比, Bil(T), LDH, CRP, AFP, ChEであった。

Table 5. The relation between laboratory data and survival days

		平均生存日数
γ-glob. (%)	20未満	328 ± 318
	20以上	156 ± 143
ICG (%)	20未満	277 ± 251
	20以上	131 ± 135
Alb (mg/dl)	3.0未満	62 ± 58
	3.0以上	234 ± 219
Pla. (×10 ⁴ /μl)	10未満	145 ± 140
	10以上	231 ± 237
GOT (IU/l)	50未満	300 ± 228
	50以上	116 ± 152
GPT (IU/l)	50未満	229 ± 226
	50以上	161 ± 173
GOT/GPT	1.5未満	290 ± 226
	1.5以上	90 ± 116
Bil(T) (mg/dl)	2.0未満	244 ± 212
	2.0以上	41 ± 44

* P<0.1, ** P<0.05, *** P<0.01

Table 6. The relation between laboratory data and survival days

		平均生存日数
LDH (IU/l)	150未満	260 ± 227
	150以上	70 ± 96
CRP (mg/dl)	1.0未満	270 ± 235
	1.0以上	76 ± 89
AFP (ng/ml)	10,000未満	308 ± 221
	10,000以上	129 ± 172
ChE (IU/l)	100未満	94 ± 124
	100以上	237 ± 222
Chol (mg/dl)	130未満	175 ± 182
	130以上	217 ± 222
HPT (%)	70未満	140 ± 166
	70以上	278 ± 234
WBC (/μl)	6,000未満	186 ± 151
	6,000以上	220 ± 250

* p<0.1, ** P<0.05, *** P<0.01

Table 7 は、TAE による合併症を示した。消化管出血は7例に認められ、この内2例が食道静脈瘤破裂であった。脾梗塞や脾炎や胆嚢梗塞は、疼痛が遷延する傾向を認めたが予後には関係しなかった。ゼラチンスポンジパウダーを使用していた当時は、これらの合併症が頻発したが、現在は、1-2 mm 角のゼラチンスポンジを使用しており、超選択的なカテーテルの挿入も可能となったため合併症の頻度は著減して

Table 7. Complications of TAE

消化管出血	7例
脾梗塞	6例
脾炎	5例
胆のう梗塞	5例
肝梗塞	1例
ヨードアレルギー	1例

いる。その他、肝梗塞やヨードアレルギーを認めたが対症療法のみにて軽快した。

TAE 効果の判定には、alpha fetoprotein (AFP と略す) の上昇例においては、その低下にて follow up が可能である。**Figure 3** に示すように、著効例では、約1か月まで低下を認める。また当科においては、超音波検査および CT 検査にて follow up しており、AFP の低下を示さない例や形態診断にて壊死効果や縮小効果の乏しい症例には、再 TAE を施行している。

Table 8 は、TAE 後死亡例25例の死因を示した。消化管出血は、非常に予後が悪く、たとえ止血し得ても、ひき続き肝不全となり死亡した

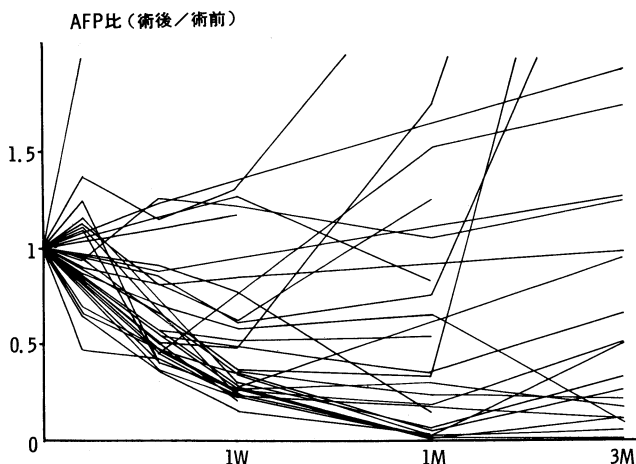
**Fig. 3.** Changes of AFP after TAE

Table 8. Cause of death after TAE

肝不全(含, 消化管出血)	18例 (72%)
呼吸不全(含, 肺転移)	4例 (16%)
腹腔内出血	2例 (8%)
その他(敗血症)	1例 (4%)
計	25例 (100%)

Table 9. TAE cases of intra-abdominal bleeding by the rupture of hepatic tumor

症例	診断	生存日数(日)	死因
二〇 49F	HCC	328	呼吸不全
越〇 32F	Meta LC	132	肝不全
岡 59M	HCC	26	肝不全
行〇 14F	HCC	51	再破裂
西〇 70M	HCC	16	腹膜播種

症例が18例72%あった。肺転移を来し呼吸不全で死亡した症例が4例16%あった。TAEの効果があり原発巣の縮小を来しても、遠隔転移の出現、増悪にて再発する症例が増加傾向にある。TAE後肝癌破裂による腹腔内出血にて死亡した症例が、2例8%あった。最近では、肝癌破裂5例に対して緊急TAEを施行しており、Table 9に示すように、全例止血に成功し生存日数は16日-328日平均111日で著明な延命効果を認めている。従来、肝癌破裂の予後は極めて悪く平均約2週間と報告⁹⁾されており、緊急TAEは試みられるべき治療法と考えられた。その他、敗血症を1例認めているが、抗生剤の動注を併用し、数日間の全身投与も行っており膿瘍形成等の合併は認めていない。

考 察

血管造影は、技術や器具の進歩、改良により超選択的血管造影が可能となり、また薬剤を併用した薬理的血管造影^{7),8)}が工夫され、診断価値も向上している。悪性腫瘍の治療に対して、抗癌剤のone shot 動注療法、持続動注療法、動脈塞栓療法に應用されている。肝癌に対する肝動脈塞栓術は、本邦では、1979年に山田ら⁵⁾により紹介され広く普及し、現在も新しい塞栓物質等^{10),11)}の開発が進められている。

当科においては、1982年1月から血管造影を

176回施行し、TAEもほぼ同時期から行っており、1985年7月までに肝癌50例に対して61回施行している。治療法別の肝癌の予後は、従来の保存的治療やone shot 動注療法に比較して、TAE療法は、著明な延命効果を示している。また、他の施設¹²⁾と比較しても良好な成績を得ている。

TAE施行肝癌例の予後に及ぼす因子の検討は数施設^{13)~15)}より報告されている。今回の我々の検討では、臨床所見ではChild分類が重要であり、検査成績では、GOT/GPT比、LDH、ICG、Alb、GOT、Bil(T)、CRP、AFP、ChEに、予後との関連性を認めた。腫瘍形態においては、癌の被膜形成の有無、癌占拠率、門脈腫瘍塞栓の有無が、予後に関連していると考えられた。以上より、術前に、全身状態の改善、Albの補給、一般的肝底護療法等にて検査成績の改善を待った後にTAE療法を施行すべきであろうと考えられた。また、門脈腫瘍塞栓に関しては、本幹閉塞例は、TAEの禁忌であるが、さらに門脈1次分枝まで腫瘍塞栓が及んでいる症例も予後は悪く、むしろ、これらには、one shot 動注等にて治療し塞栓状態が改善した後にTAEを施行すべきであると思われた。近年、各種画像診断にて肝癌の発見率が上昇しているが、すでに癌占拠率が高く、門脈腫瘍塞栓が存在する症例が多く認められている。今後は、超音波検査によるスクリーニングの充実や肝硬変患者に対する3-6か月毎の定期検診等により早期発見の努力が必要であろう。

TAE後の合併症¹⁶⁾で、致命的なものは、消化管出血であるが、H2-receptor拮抗剤を併用するようになってから激減している。食道静脈瘤に対しては、高度のものは術前に、内視鏡的硬化術による治療を施行しておく必要があると考える。

TAEによる肝癌の治療効果は、広く認められるところとなったが、被膜下の残存腫瘍、娘結節、門脈塞栓には十分な効果がなく、遠隔転移に対しては全く無力である。これらに対して、当科では、抗癌剤とlipiodolの併用動注^{10),11)}や免疫療法(OK-432の局注療法等)^{17),18)}の追

加療法を施行している。TAE 単独より有効性は認められるが、未だ十分満足し得る結果は得られておらず、さらに新しい抗癌剤や塞栓物質等の開発が望まれるところである。

結 語

1) 1982年1月より1985年11月までで血管造影を176回施行した。この内、肝動脈塞栓術は50例に対して61回施行し臨床的検討を加えた。

2) TAE 施行肝癌例の累積生存率は、3か

月72%、6か月56%、12か月44%、24か月42%であり著明な延命効果を認めた。

3) TAE 施行肝癌例の予後を規定する因子は、Child 分類、GOT/GPT 比、GOT、LDH、ICG、Alb、Bil (T)、CRP、AFP、ChE、被膜形成の有無、癌占拠率、門脈腫瘍塞栓であった。

4) 肝癌の予後向上のために、多角的な検討による治療法の選択、TAE 前後の消化管出血の予防、全身免疫療法等の追加治療が必要であり、各種画像診断による早期発見の努力が重要であろうと考えられた。

文 献

- 1) 澤 靖彦: 制癌剤の肝動脈内 one shot による肝細胞癌の治療. 肝臓 20 : 852—859, 1979
- 2) 西岡幹夫, 野田健一, 福本陽平, 児玉隆浩, 沖田 極, 重田幸二郎, 菅 大三, 名和田順介, 藤井良子, 早川幹夫, 原田俊則, 西村秀男, 水田 実, 竹本忠良: 肝癌の化学療法 I, 制癌剤の肝動脈内注入による肝細胞癌の治療. 肝臓 19 : 894—900, 1978
- 3) Reed, M. L., Vaitkevicius, V. K. and Vanghn, C. B.: The practicality of chronic hepatic artery infusion therapy of primary and metastatic hepatic malignancies. Cancer 47 : 402—409, 1981
- 4) 武藤晴臣, 高崎 健, 小林誠一郎: 原発性肝癌に対する持続動注療法の検討. 腹部画像診断 4 : 141—152, 1984
- 5) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 玉岡紅一, 竹本和正, 水口和夫, 山口真司, 玉木正男, 門奈文之, 山本祐夫: 肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization therapy—15例の経験. 肝臓 20 : 595—603, 1979
- 6) Seldinger, S. I.: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique. Acta Radiol. 39 : 368—376, 1953
- 7) Jonsson, K., Wallace, S., Jacobson, E. D., Anderson, J. H., Zornoza, J. and Granmayeh, M.: The use of prostaglandin E1 for enhanced visualization of the splanchnic circulation. Radiology 125 : 373—378, 1977
- 8) 草野正一: 薬理血管撮影—腹部非腫瘍性疾患に対する薬理学的治療. 腹部画像診断 4 : 133—140, 1984
- 9) 竹川鉦一, 鈴木謙三, 高橋元一郎, 田中 慧, 児玉龍彦, 岡本篤武: 肝癌自然破裂の診断と動脈塞栓療法. 救急医学 9 : 687—699, 1985
- 10) 多田 出, 小林迪夫: 5-FU, Lipiodol エマルジョンの動注療法に関する研究. 癌と化学療法 12 : 1938—1939, 1985
- 11) 前田 浩, 今野俊光: 油性造影剤をキャリアとした Tumor Targeted Chemotherapy. 癌と化学療法 12 : 773—782, 1985
- 12) 木村道雄, 小林敏生, 大藤正雄: 成績からみた TAE 療法の検討—現状における問題点について. 臨外 39 : 987—993, 1984
- 13) 山田龍作, 貫野 徹, 井本正己, 丸尾俊明, 門奈丈之, 山本祐夫, 小林伸行, 佐藤守男, 中村健治, 中塚春樹: 肝細胞癌に対する動脈塞栓療法施行例の予後に及ぼす因子の検討. 肝臓 22 : 1577—1582, 1981
- 14) 青山政史, 広瀬 洋, 山田隆司, 足立信幸, 宇土一道, 大島健次郎, 小林成禎: 重回帰分析による肝細胞癌の予後因子の検討—特に治療との関連について. 癌の臨床 29 : 787—791, 1983
- 15) 陶山芳一, 岩井真樹, 藤井 浩, 三好正人: TAE 施行原発性肝癌の早期死亡例における臨床的検討. 癌の臨床 29 : 787—791, 1983

- 16) 高橋睦正, 山下康行, 宮脇正行: 肝動脈塞栓療法の合併症. 日独医報 30: 76—87, 1985
- 17) 山本晋一郎, 大元謙治, 古城研二, 日野一成, 井手口清治, 長尾千代, 大海庸世, 福嶋啓祐, 平野 寛:
肝細胞癌に対する OK-432 腫瘍内投与の試み. 診療と新薬 21: 1827—1831, 1984
- 18) 山本晋一郎, 大元謙治: 肝癌における OK-432 の腫瘍内注入前後の末梢血リンパ球サブセットの変動. 癌
と化学療法 (掲載予定)