

肝癌に対するエタノール局注療法

山本晋一郎, 斎藤 逸郎, 和田あゆみ, 高取 敬子, 井手口清治, 山本 亮輔,
大元 謙治, 大海 庸世, 日野 一成, 平野 寛

肝癌 10例に対して超音波誘導下に腫瘍内エタノール局注を行い, 注入前後でのNK活性やリンパ球サブセットの変動を検討した. 局注前 $28.6 \pm 14.1\%$ であったNK活性は1日後 $15.7 \pm 9.8\%$ と有意の低下を示し, 1週間には $28.2 \pm 18.2\%$ と回復した. リンパ球サブセットはOKT4が1日後に増加, OKT8は減少し, 4/8比は局注前 1.8 ± 0.8 から 2.4 ± 0.9 と有意に増加し, 1週間も 2.2 ± 1.1 と増加したままであった. 局注後組織学的検討を加えた症例を呈示し, 現在までに報告された局注の治療効果について若干の文献的考察を加えた. (昭和63年8月19日採用)

Evaluation of US-Guided Percutaneous Ethanol Injection to Liver Cancer

Shinichiro Yamamoto, Itsuro Saito, Ayumi Wada, Keiko Takatori,
Seiji Ideguchi, Ryosuke Yamamoto, Kenji Ohmoto, Tsuneyo Ohumi,
Kazunari Hino and Yutaka Hirano

Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) under ultrasonic guidance was performed in 10 patients with liver cancer, and its influence on the host immune response, natural killer (NK) activity and T cell subsets of the peripheral blood was examined. NK activity decreased significantly from 28.6% to 15.7% on the day following PEIT, and recovered to 28.2% on the seventh day. As for T cell subsets, OKT 4 increased and OKT 8 decreased after PEIT and the resulting 4/8 ratio increased from 1.8 to 2.4 on the day following PEIT and remained as high as 2.1 even one week after PEIT. Histological pictures of liver cancer were demonstrated and the therapeutic efficacy of PEIT was discussed with regard to literature on the subject. (Accepted on August 19, 1988) *Kawasaki Igakkaishi* 14(4): 586-593, 1988

Key Words ① Ethanol ② US-guided injection ③ Liver cancer
④ NK activity ⑤ T cell subsets

はじめに

肝癌に対する治療法の一つとして無水エタノールを超音波ガイド下に肝腫瘍内へ直接注入する方法 (percutaneous ethanol injection therapy: PEIT) が杉浦ら¹⁾により1983年をはじめて報告された。その後1985年以来PEITに関する報告が徐々に増加し、従来広く行われている肝動脈塞栓術 (TAE: transcatheter arterial embolization) とともに、新しい肝癌の治療法として注目されてきた。われわれも本法を1987年に導入し、その基礎的検討に関してはすでに報告している。²⁾ 今回、主として肝細胞癌を対象に PEIT を行い、免疫学的な側面から PEIT による変化を検討した。また、現在までに報告されている文献について若干の考察を加えた。

対象と方法

対象は10例の肝癌 (原発性肝細胞癌9例、転移性肝癌1例) である。PEITは22G PTC針を使用し超音波映像下に穿刺を行った。無水エタノールは、1回1~5ml使用し3~6回穿刺をくりかえした。前処置として血管確保を行い、止血剤を混入した点滴を施行する。また、施行10分前にベンタジン15mgと硫酸アトロピン0.5mgの筋注を行った。超音波装置は横河のRT2000あるいはRT3600を用いた。免疫学的検査としては、白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセットおよびNK活性をPEIT前、1日後、7日後に分けて測定した。リンパ球サブセットはOKTシリーズ (OKT3, 4, 8) を、NK活性はK562細胞をtarget cellとする⁵¹Cr release assayによる% cytotoxicityを求めた。有意差検定はWilcoxon法によった。

結果

1. 末梢血リンパ球の変動

Figure 1は、末梢血白血球およびリンパ球の変動を示す。白血球数はPEIT前 $4130 \pm 1317/\text{mm}^3$ 、1日後 $4360 \pm 1665/\text{mm}^3$ と増加傾向を示し、1週後には $4200 \pm 1941/\text{mm}^3$ とほぼ

前値の値にもどった。リンパ球数はPEIT前 $1167 \pm 477/\text{mm}^3$ に対し1日後では $957 \pm 519/\text{mm}^3$ と有意の減少を示し、7日後には $1129 \pm 494/\text{mm}^3$ とほぼ前値まで回復がみられた。

2. NK活性およびリンパ球サブセットの変動

Table 1は、PEIT前後のNK活性およびOKTシリーズの10例の平均値を示す。NK活

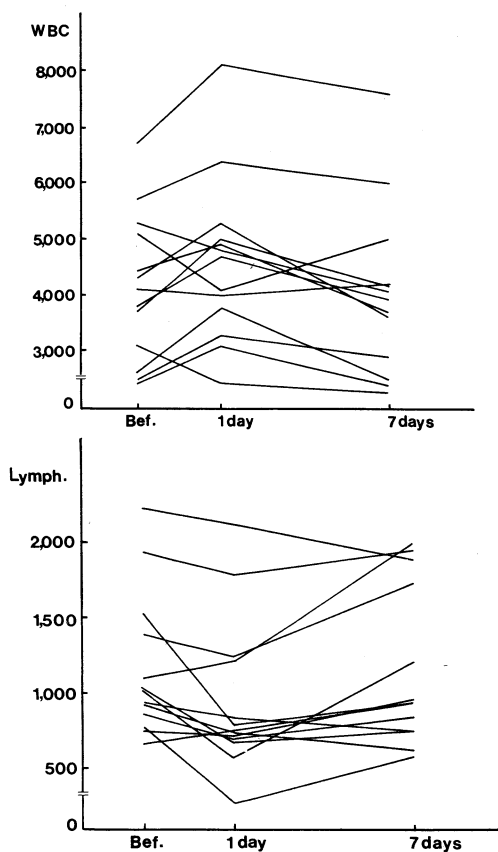


Fig. 1. Changes of peripheral WBC and lymphocyte by PEIT

Table 1. Influence of PEIT on peripheral blood NK activity and T cell subsets

	before	1 day after PEIT	7 days after PEIT
NK	28.6 ± 14.1	15.7 ± 9.8**	28.2 ± 18.2
OKT3	69.2 ± 11.7	71.7 ± 11.1	73.4 ± 11.7**
OKT4	44.9 ± 8.8	50.4 ± 6.7**	49.4 ± 8.6**
OKT8	27.5 ± 9.6	23.6 ± 7.8	24.9 ± 7.4
4/8	1.8 ± 0.8	2.4 ± 0.9**	2.2 ± 1.1*

** p<0.01 * p<0.05

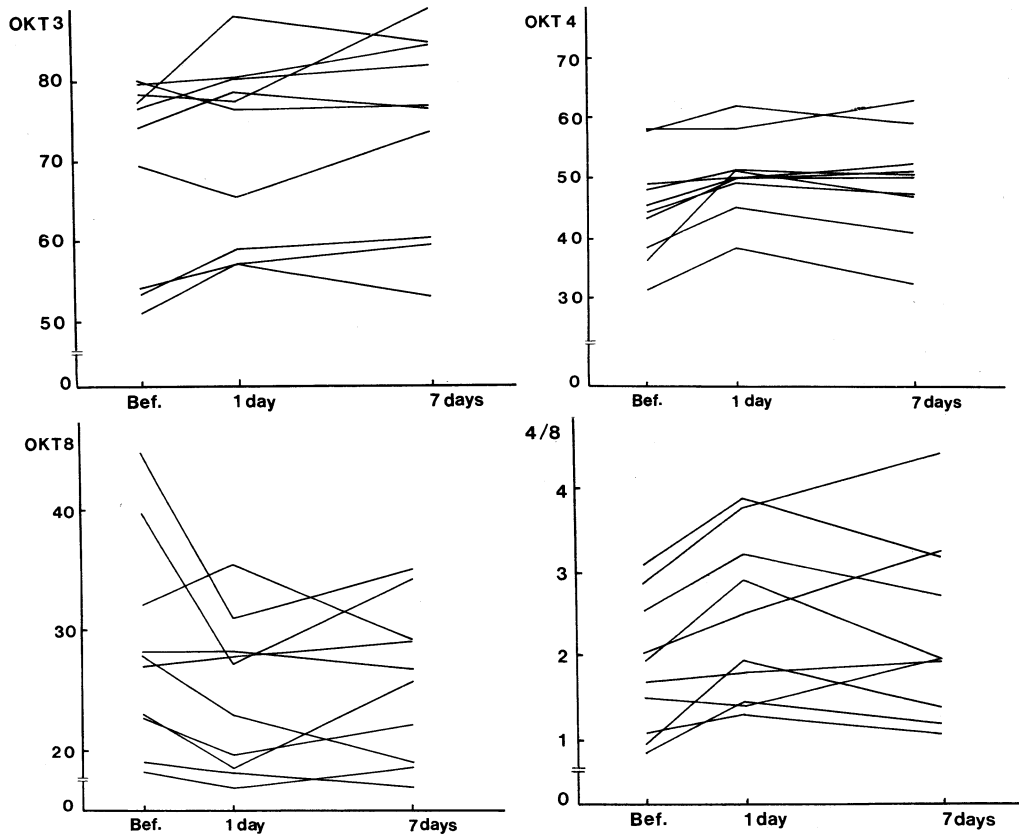


Fig. 2. Changes of peripheral blood NK activity and T cell subsets after PEIT

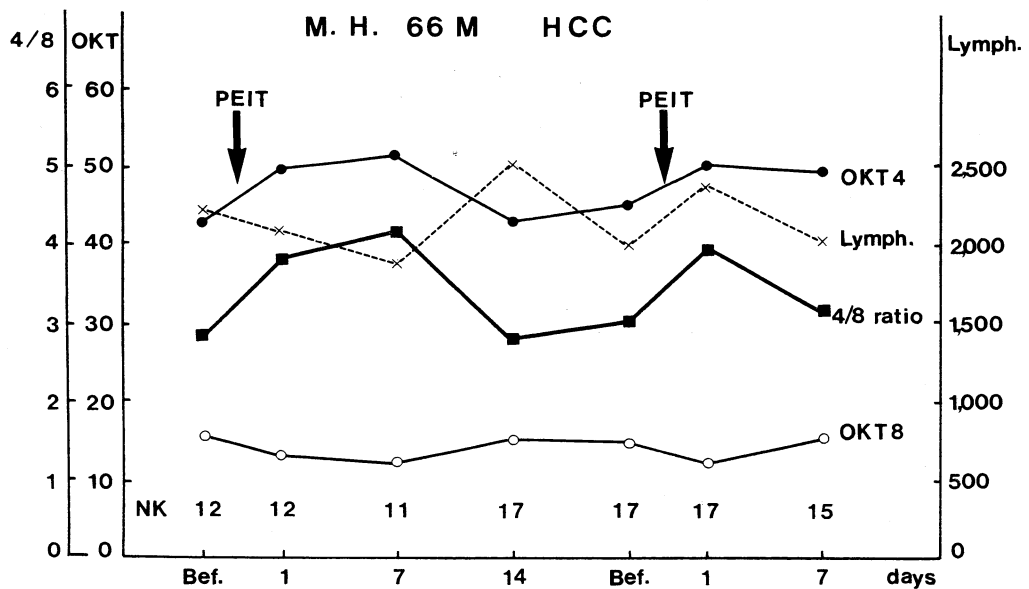


Fig. 3. Serial changes of NK activity and T cell subsets by repeated PEIT

性は PEIT 前 28.6% から 1 日後は 15.7% と有意の減少がみられた。1 週後は 28.2% と前値に回復がみられた。リンパ球サブセットでは OKT 3 は PEIT 後徐々に増加し、7 日後では前値と比較して有意の増加を示した。OKT 4 は PEIT 前 44.9% から、1 日後には 50.4% と有意の増加を示し、7 日後でも 49.4% と増加を示したままであった。一方、OKT 8 は PEIT 前 27.5% から 1 日後 23.6% と低下傾向を示したが有意差は認められなかった。7 日後も 24.9% と低値のままであった。上記の結果 4/8 比は PEIT 前 1.8 から 1 日後 2.4 と有意の増加を示し、7 日後も 2.2 と有意に増加したままであった。Figure 2 はこれらの結果を図示したものである。Figure 3 は PEIT をくりかえした 66 歳、男性の HCC 例での NK 活性およびリンパ球サブセットの変動を示したものである。OKT 4 は 1 回目の PEIT 後 1 週後まで増加し 2 週目で前値にかえった。OKT 8 は 1 週後までは低下し 2 週目に前値にかえっており、OKT 4 と OKT 8 は互いに鏡像の関係を示す傾向があった。NK 活性については本症例では PEIT 直後には変化がみられず 2 週後は

やや増加傾向を示していた。

3. 症 例

PEIT を施行後、組織学的検討を行った症例を呈示する。症例は 51 歳、男性で昭和 62 年 11 月下肢の浮腫、腹水貯溜を認め入院した。入院時 Bil 2.3 mg/dl, GOT 87 IU/l, GPT 74 IU/l, Alb 2.2 g/dl, ChE 153 IU/dl, γ glb 40.0%, R_{15} ICG 51.2%, TBA 70.5 μ mol/l, HBsAg (-), AFP 18 ng/ml と高度の肝硬変がみられた。腹部超音波にて S₇ 区域に 3×4 cm 大の低エコーを示す腫瘤がみられ、CT や血管造影にて肝細胞癌が疑われた。Figure 4 は 1 月 26 日 PEIT 施行時の超音波像を示す。エタノール 5 ml 注入後の US 像でエコーレベルの上昇が注入 2 時間後にも認められ、腫瘍内にエタノールが適確に注入されている状態が確認しえた。患者はさらに 2 月 1 日にも 5 ml のエタノール局注を施行し、経過良好であったが 4 月はじめより急激な黄疸の出現がみられ、肝不全のため 5 月 1 日に死亡した。Figure 5A は PEIT 後 3 カ月後の剖検肝の腫瘍部分を示す。PEIT によるとと思われる壊死部(矢印)が、腫瘍内に認められた。Figure 5B は壊死部の組織像で、腫

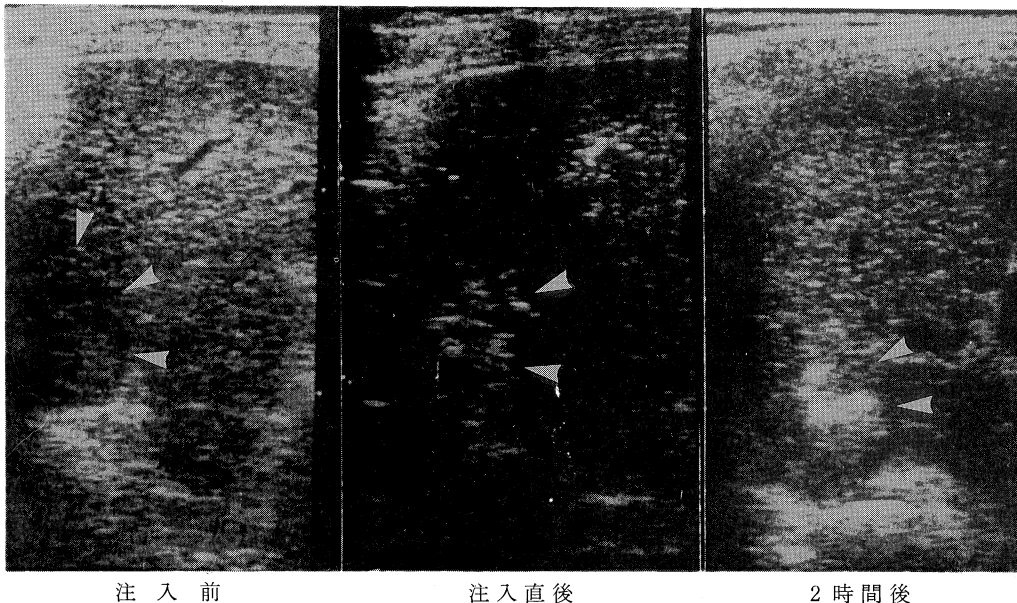


Fig. 4. Ultrasonograms during PEIT. Hypoechoic mass (arrowheads) changed to echogenic tumor after PEIT.

瘍組織は被膜下も含め完全壊死を示していた。ただ、被膜を介して存在する腫瘍組織は残存がみられた。**Figure 5C**は腫瘍周囲の血管内のうっ血および血栓様変化を示した。以上の観察からエタノールによる腫瘍の完全壊死とうっ血および血栓形成が特徴的变化と考えられた。

4. PEIT による 100%壊死率報告例

PEIT 後手術または剖検により組織学的に 100%の壊死率が確認された肝細胞癌は **Table 2** に示すように 13 例報告されている。³⁾⁻⁶⁾ これらのうち 2 cm 以下の腫瘍が 8 例 (61.5%) でエタノール使用量も 20 ml 以下である。2 cm

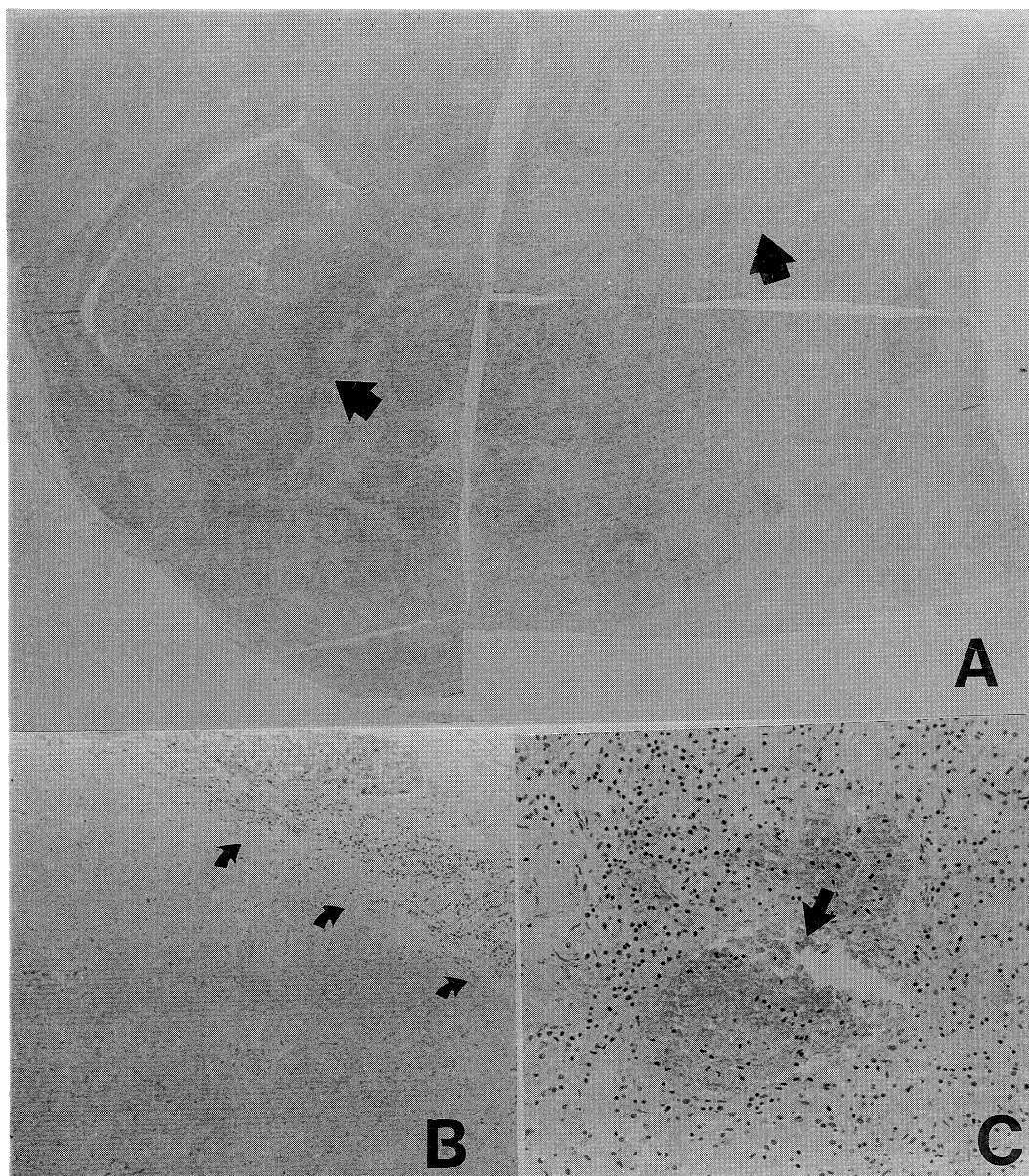


Fig. 5. Cut surface of the autopsy liver three months after PEIT. **A.** Lupe view of the tumor. Necrotic area (arrows) were seen within tumor. **B.** Histological findings of injected area showed complete necrosis and no viable cells were seen subcapsularly (arrows) (HE, $\times 100$). **C.** Thrombus formation was seen around the tumor (HE, $\times 200$).

以上の腫瘍に対しては 20 ml 以上のエタノールを使用されており、腫瘍サイズとエタノール量には並行関係がみられた。13 例中 4 例(30.7%)には TAE 療法が併用されているが、径 5 cm

近くの腫瘍でも完全壊死を示した例がある点は注目される (case 11)。2 cm 未満の細小肝癌 5 例でも 6 ml~14.5 ml(平均 8.9 ml)と約 10 ml ものエタノールによりはじめて 100%の壊死率を得られている点から、小さい腫瘍といえども比較的大量のエタノール注入が必要とされると考えられる。

Table 2. Reported cases of histologically-proven liver cancer of 100% necrosis by PEIT

cases	size (mm)	ethanol (ml)	TAE	reporter
1. 57 M	10× 8	6	-	Ohto (1985)
2. 43 M	13×10	6	-	
3. 67 M	35×30	25	-	
4. 54 M	16×20	16	-	Tagawa (1987)
5. 68 M	20	16	-	
6. 54 M	20×22	20	-	
7. 41 M	26×30	40	+	
8. 66 F	30×36	32	+	
9. 53 F	20	16	+	
10. 55 M	18×15×15	14.5	-	Yamashita (1987)
11. 65 M	47×40×45	42	+	
12. 54 M	13×14	12	-	Tanikawa (1987)
13. 60 M	11×16	6	-	

考 察

肝細胞癌に対する治療として肝動脈塞栓術 (TAE) が広く一般化されており、われわれも昭和57年以来 TAE による治療を試みてきた。しかしながら不完全な壊死効果⁷⁾や、肝不全による一般状態の悪化⁸⁾等の問題があり、TAE の術式や適応について再考すべき点も多い。1983年杉浦ら¹⁾によりエタノール局注療法が肝癌の比較侵襲性の軽い治療法として報告され、TAE に代わる、あるいは

Table 3. Collected reports about PEIT presented at Japan Ultrasonography Congress during 1985 to 1988

	内 容	対 象	結 果	
1985	1. 田中 (久大)	US 像経時的变化	小肝細胞癌 6 例	エコーレベルの上昇
	2. 真島 (久大)	エタノールによる門脈枝塞栓術	HCC 4 例	門脈枝の閉塞
	3. 田中 (久大)	抗癌剤動注と併用	55歳男性 HCC	腫瘍の縮小
	4. 大藤 (千大)	腫瘍内エタノール注入療法	HCC 20例	有効 13/15 (86%)
1986	5. 品川 (千大)	US 像の変化	HCC 6 例	エコーレベルの上昇
	6. 上村 (福岡大)	US 像の変化	HCC 12例	エコーレベルの上昇
	7. 田中 (久大)	腹腔内出血例	69歳女性 HCC	大網の穿刺
	8. 田中 (久大)	US 像経時的变化	HCC 25例	エコーレベルの上昇と高エコーリングの出現
	9. 藤本 (久大)	合併症の検討	HCC 45例	胆管損傷、肝梗塞、血圧低下
	10. 阪本 (大津)	US 像の変化	HCC 9 例	腫瘍径の縮小と輝度の増加
1987	11. 渡辺 (千大)	US 像の変化	HCC 22例	1カ月 high ring と low halx 6カ月で high spot
	12. 野上 (大市大)	転移性肝癌へのエタノール局注	Meta L. Ca 3 例	径 4~5 cm は無効
1988	13. 田川 (三井)	切除、剖検例	HCC 8 例	径 2.5 cm 以内は完全壊死
	14. 川野 (独協)	基礎的検討 (1)	イヌ摘出肝	高輝度エコーは針内腔の空気による
	15. 川野 (独協)	基礎的検討 (2)	麻醉犬	溶血による酸素の放出も関与
	16. 本田 (奈良大)	リビオドール混合エタノールの効果	ラットと犬	リビオドールで分布を確認しうる

TAE と併用しうる方法として注目を集めている。本法はエコーガイド化に適確な腫瘍穿刺を行う技術が必須であり、PEIT に関する報告は主として超音波医学会を中心に多くの報告がなされてきた (Table 3)。これらの報告の多くは PEIT 後の US 像の変化と腫瘍壊死効果について述べられている。すなわち PEIT 後腫瘍部は高エコーに変化し壊死がすすめば、腫瘍の縮小と高エコースポットとなる。また 2 cm 以内の腫瘍では完全壊死となる可能性が高いことを手術例で確かめている点である。今回われわれは PEIT 時の NK 活性やリンパ球サブセットの変動について検討した結果を述べた。これらの点に関しては従来全く報告されていない。PEIT 翌日には NK 活性の低下、OKT 4 の上昇、OKT 8 の低下、4/8 比の増加がみられることを報告した。NK 活性については TAE 後低下し、3~4 週後に回復するとの報告がみられる。^{9),10)} リンパ球サブセットの変動では TAE で OKT 8 の低下傾向を示しており^{11),12)} PEIT 時の変化と TAE における変化とは類似点がみられた。ただ PEIT の方が TAE より NK 活性の回復は早く、リンパ球サブセットもほぼ 1 週間以内に元にかえった。このことは PEIT の生体に与える影響が、TAE より軽度であることを示唆しているかもしれない。いずれにしても PEIT による上記のような免疫学的反応の変動がみられることが単なる壊死に対する生体反応にすぎないのか、あるいは、腫瘍細胞に対する特異免疫応答への影響があるのか興味深い点と考えられた。無水エタノールは即効性の細胞脱水固定作用のほか、血管内で動脈の攣縮

や内皮細胞の直接壊死効果により、血管の閉塞や血栓形成作用をもつことが知られている。¹³⁾ PEIT の副作用については一過性の疼痛が必発であるが、前処置等によりコントロール可能であり、大きな血管や胆管を穿刺しない限り安全な治療法と考えられる。しかしながら腫瘍内への直接注入であるため、エタノールの拡がる範囲には限界があり、特に強い線維化を伴う硬性癌に対しては注入そのものが不可能であり、肝癌の組織形態による適応についてさらに検討される必要があると考えられる。

ま と め

肝癌 10 例に対しエタノール局注療法 (PEIT) を施行し、以下の結果をえた。

- 1) NK 活性は 28.6% から術後 1 日目に 15.7% と有意の低下がみられたが、1 週間には回復した。
- 2) リンパ球サブセットでは OKT 4 の有意の増加と OKT 8 の減少がみられた。
- 3) PEIT 後の病理組織変化として完全壊死と血管内のうっ血が認められた。
- 4) 壊死効果に関与するものとして、腫瘍の大きさ、場所、注入量、腫瘍内線維組織の有無等が重要と思われた。

本論文の要旨は第 49 回日本消化器病学会中国四国地方会 (昭和 63 年 6 月、岡山)、第 24 回日本肝癌研究会 (昭和 63 年 7 月、東京) および第 1 回大山シンポジウム (昭和 63 年 8 月、米子) にて発表した。なお、本研究は川崎医科大学プロジェクト研究 63-203 よりの補助によるものである。

文 献

- 1) 杉浦信之、高良健司、大藤正雄、奥田邦雄、広岡 昇：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) Ideguchi, S., Yamamoto, S., Wada, A., Saito, I., Yamamoto, R., Ohmoto, K., Ohumi, T., Hino, K. and Hirano, Y.: Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) for liver cancer-experimental study on rat hepatoma. Kawasaki med. J. (in press)
- 3) 大藤正雄、杉浦信之、江原正明、木村邦夫：肝癌のスクリーニングから治療まで—肝癌の内科的治療における超音波の役割。日超医論文集 47 : 13-14, 1985
- 4) 田川一海、武藤弘行、安田 宏、鷗沼直雄、椎名秀一朗：肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法の

効果一切除・剖検例の検討一。日超医論文集 50：743—744，1987

- 5) 山下裕一，坂本和義，黒肱敏彦，磯本浩晴，掛川暉夫，納富昌徳，角野道弘，長崎嘉和：肝細胞癌に対する超音波誘導下エタノール注入療法の検討。肝臓 28：1361—1369，1987
- 6) 谷川久一，真島康雄：アルコール注入療法，肝胆膵 15：573—581，1987
- 7) 山本晋一郎，福嶋啓祐，日野一成，大海庸世，大元謙治，古城研二，平野 寛：原発性肝癌の肝動脈塞栓術による組織学的変化について。肝臓 25：235—240，1984
- 8) 大元謙治，山本晋一郎，井手口清治，平野 寛，福嶋啓祐，有田清三郎：多変量解析による肝動脈塞栓術の適応の評価。肝胆膵 15：263—268，1987
- 9) 田中正俊：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術前後の患者末梢血 NK 活性の変化について。肝臓 28：1196—1201，1987
- 10) 大崎住夫，樋口 拓，小東克次，露岡清隆，高松正剛，清水達夫：肝細胞癌に対する動脈塞栓療法における NK 活性，LAK 活性の変動。消化器と免疫 20：253—256，1988
- 11) 山本晋一郎，大元謙治，山本亮輔，井手口清治，大海庸世，日野一成，古城研二，福嶋啓祐，平野 寛：肝癌における OK-432 腫瘍内注入前後の末梢血リンパ球サブセットの変動。癌と化療 13：1077—1078，1986
- 12) 大崎住夫，清水達夫，樋口 拓，伊達克彦，国立裕之，高松正剛：肝細胞癌に対する動脈塞栓療法における T cell subsets の検討。消化器と免疫 15：39—43，1985
- 13) 高清水一善，山中昭良，武永 強，山田昌弘，佐々部正孝，田村裕子，山本信彦，黒沢弘之進，藤本秀明，大草敏史，中村理恵子，久山 泰，岡安 勲：局所エタノール注入の正常家兎肝に与える壊死効果ならびにその経時的変化に関する検討。日消病会誌 85：886—894，1988