

肝癌自然破裂例における肝動脈塞栓術の有用性について

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

肝腫瘍自然破裂による腹腔内出血の誘因, ならびに緊急肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization: TAE) 療法の有用性について検討した。対象は、肝腫瘍破裂 TAE 療法群 9 例, 肝腫瘍破裂 TAE 非療法群 14 例, 肝腫瘍非破裂 TAE 施行群 61 例である。肝腫瘍破裂群は非破裂群に比べ, 腫瘍占拠率で E₃ 以上, 門脈浸潤で一次分子以上の塞栓例, 腫瘍形態では塊状型が多かった。以上より腫瘍の血管浸潤の有無が腫瘍破裂を来す重要な因子であることが明らかになった。しかし, 各種肝機能検査においては, 有意差が認められなかった。一方, 肝腫瘍破裂症例の生存日数においては TAE 非施行群では平均 16.4±20.5 日に対し, TAE 施行群では平均 111±96.2 日と有意な延命効果を認め, 肝癌破裂に対する TAE 療法の有用性が示唆された。 (昭和63年9月3日採用)

Efficacy of Transcatheter Arterial Embolization in Spontaneous Rupture of Liver Cancer

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

The usefulness of transcatheter arterial embolization (TAE) in spontaneous rupture of liver cancer was examined. Eighty-four cases of liver cancer were divided into three groups; 9 cases of spontaneous rupture treated by TAE, 14 cases of spontaneous rupture without TAE, and 61 cases of non-ruptured liver cancer treated by TAE.

In rupture cases, the larger size of the tumor and tumor embolus of the portal vein were significantly noted more often than in non-rupture cases. Liver function tests, however, did not reveal any significant difference between the rupture group and the non-rupture group. These findings seem to suggest that the main cause of rupture in liver cancer is closely related to the vascular invasion of the tumor.

The mean survival time in TAE-treated rupture cases was 111 days, while in untreated rupture cases, it was 16.4 days. Emergency TAE in rupture of liver

川崎医科大学 内科消化器 I 部門
〒701-01 倉敷市松島 577

Division of Gastroenterology I, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-01 Japan

* 同 地域医療学

Department of Family Practice

cancer seemed to be useful for the prolongation of survival time. (Accepted on September 3, 1988) *Kawasaki Igakkaishi* 14(4): 602-607, 1988

Key Words ① Transcatheter arterial embolization(TAE) ② Liver cancer
③ Rupture

はじめに

肝腫瘍自然破裂による腹腔内出血は本邦においてはまれな病態ではなく、当院消化器内科における原発性肝癌 100 例の検討¹⁾では肝不全、消化器管出血につき死因の第 3 位 (21.2%) を占めている。今回、われわれは、肝腫瘍の予後に大きく関与する本病態について、肝腫瘍破裂群および非破裂群における原疾患、各種肝機能、腫瘍占拠率、門脈内腫瘍浸潤、腫瘍形態を比較し、腫瘍破裂の誘因について検討するとともに、その治療法として、肝腫瘍破裂群に対する肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization: TAE) の有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1) 調査対象

1973年12月より1986年5月までに川崎医科大学附属病院内科消化器 I 部門にて経験した肝腫瘍自然破裂による腹腔内出血は 23 例であった。このうち、当科にて TAE 療法を始めた1982年4月より1986年5月までの約4年間に経験した9例全例に対し緊急 TAE 療法を施行した。また同期間にわれわれは、この9例を含め70例の肝腫瘍に対し TAE 療法を経験している。今回、この70症例を対象とし肝腫瘍破裂群および非破裂群の比較を行った。内訳は、肝細胞癌 59 例 (84.3%)、胆管細胞癌 2 例 (2.9%)、転移性肝癌 9 例 (12.8%) であり、70 例の平均年齢は 58.1 歳、男性 62 例、女性 8 例であった (Table 1)。一方、肝腫瘍破裂群に対する緊急 TAE 療法の有用性についての検討には、1982年4月以前に経験した 14 例を TAE 非施行群、それ以降の TAE 施行 9 例を TAE 施行群として用いた。

診断は、腹部超音波検査、腹部 CT、血管造影ならびに生化学的診断にて行い、一部の症例

には細胞診を併用した。また、腫瘍占拠率、門脈内腫瘍浸潤、腫瘍形態等はでき得るかぎり剖検による所見を用いたが、一部生前の画像診断により判定した。

2) TAE

TAE は大腿動脈より Seldinger 法にて施行した。1~2 mm 角のゼラチンスポンジを用いて、可能なかぎり総肝動脈より末梢にて塞栓した。肝腫瘍破裂群に対する緊急 TAE も同様に施行したが、塞栓動脈は塞栓術前に施行した肝動脈造影にて、extravasation 確認例ではその feeding artery を、未確認例では腫瘍濃染の feeding artery を塞栓動脈とし超選択的に施行した。なお、一部の症例には TAE 前に抗癌剤 (Doxorubicin, Micomycin C, 5-Fluorouracil) および Lipiodol® 等の動脈内注入を併用した。

統計学的検定には、肝腫瘍破裂 TAE 施行群が 9 例と少ないため Wilcoxon 検定を用いて処理した。

結 果

1) 原疾患

Table 1 に 70 例の原疾患を示す。70 例中肝腫瘍自然破裂例は 9 例認められ 12.9% を占めていた。原疾患としては、非破裂群では肝細胞

Table 1. Comparison of underlying diseases between rupture and non-rupture group of liver tumor

原疾患	肝腫瘍 非破裂群	肝腫瘍 破裂群	計
肝細胞癌	51	8	59 (84.3)
胆管細胞癌	2	0	2 (2.9)
転移性肝癌	8	1	9 (12.8)
計	61 (87.1)	9 (12.9)	70

(百分率)

癌 51 例 (83.6%)、転移性肝癌 8 例 (13.1%)、胆管細胞癌 2 例 (3.3%) であるのに対し、破裂群では肝細胞癌 8 例 (88.9%)、転移性肝癌 1 例 (11.1%) であり胆管細胞癌は認められなかった。

2) 各種肝機能検査値の比較

Table 2 に肝腫瘍破裂群、非破裂群での総ビリルビン、ALP、 γ -GTP、ChE、Alb、LDH、GOT/GPT 比 (De Ritis 比)、ICGR₁₅、 γ -glob 値の比較を示す。いずれの検査値においても統計的に有意差は認められなかったが、LDH、GOT/GPT 比、ICGR₁₅ において破裂群でやや高値の傾向を認めた。

3) 腫瘍占拠率、門脈内腫瘍浸潤、腫瘍形態の比較

Table 3 に各群における腫瘍占拠率、門脈内腫瘍浸潤、腫瘍形態の比較を示す。腫瘍占拠率では、破裂群において E₄ が 3 例 (33%)、E₃ 以上を含めると 5 例 (55.2%) と高いのに比べ、非破裂群では E₄ は 9 例 (14.8%)、E₃ 以上でも 16 例 (26.1%) と占拠率は低い傾向を得た。門脈内腫瘍浸潤においても門脈本幹の閉塞は破裂群 2 例 (22.2%)、非破裂群 9 例 (14.1%) であり、一次分枝以上の閉塞では破裂群 7 例 (77.9%)、非破裂群 24 例 (38.7%) と明らかに破裂群に門脈内腫瘍浸潤の強い結果を得た。一方、肉眼的腫瘍形態では、非破裂群においては結節型 36 例 (59.0%)、塊状型 24 例 (39.3%)、びまん型 1 例 (1.7%) であった。これに対し破裂群では、全例結節型、塊状型

で占められ、中でも塊状型は 8 例 (88.9%) と非破裂群より明らかに多い傾向を認めた。

4) 肝腫瘍自然破裂に対する緊急 TAE 療法

Table 2. Comparison of several liver function tests between rupture and non-rupture group of liver tumor

	肝腫瘍破裂群 (n=9)	肝腫瘍非破裂群 (n=61)
Bil(T) (mg/dl)	1.58±1.20	1.41±1.78
ALP (IU/l)	143.67±59.02	153.33±150.43
γ -GTP (IU/l)	78.11±54.09	98.42±94.84
ChE (IU/dl)	133.22±59.63	156.89±72.74
Alb (g/dl)	3.39±0.94	3.45±0.58
LDH (IU/l)	171.67±62.65	133.25±61.27
GOT/GPT	2.06±1.46	1.39±0.64
ICGR ₁₅ (%)	33.67±22.63	26.11±17.54
γ -glob (%)	27.92±14.37	28.96±11.74

Table 3. Comparison of tumor occupying ratio, invasion in the portal vein and macroscopic form of the tumor, between rupture and non-rupture group

	肝腫瘍破裂群 (n=9)	肝腫瘍非破裂群 (n=61)
占拠率 E ₁ :E ₂ :E ₃ :E ₄	0:4:2:3 (0:44:22.2:33)	22:23:7:9 (36.1:37.3:11.3:14.8)
門脈内腫瘍浸潤 本幹:一次分枝:二次分枝:なし	2:5:0:2 (22.2:55.6:0:22.2)	9:15:12:25 (14.1:24.6:19.7:41)
腫瘍形態 結節:塊状:びまん	1:8:0 (11.1:88.9:0)	36:24:1 (59.0:39.3:1.7)

(百分率)

Table 4. Summary of 9 patients treated with emergency TAE therapy for intraperitoneal bleeding due to rupture of liver tumor

症例	年齢・性	原疾患	出血時 shock 状態	腹水性状 (腹水の Ht)	生存期間 (日)	死因 (合併症)
1	49 F	HCC, LC	(+)	血性 (N. E.)	328	呼吸不全 (肺転移)
2	52 M	HCC, LC	(+)	血性 (12.5%)	166	肝不全
3	32 F	meta LC	(+)	血性 (22%)	132	肝不全
4	67 M	HCC, LC	(+)	血性 (N. E.)	124	肝不全
5	48 M	HCC, LC	(-)	血性 (35%)	103	生存中
6	44 M	HCC	(-)	血性 (22%)	53	肝不全
7	14 F	HCC	(-)	血性 (10%)	51	再出血
8	59 M	HCC, LC	(+)	血性 (N. E.)	26	肝不全
9	70 M	HCC, LC	(+)	血性 (22%)	16	腹膜播腫

HCC: 肝細胞癌 LC: 肝硬変症 meta LC: 転移性肝癌
N. E.: not examined

Table 4 に肝腫瘍破裂に対し緊急 TAE 療法を施行した 9 例を呈示する。9 例中 6 例 (75%) に肝硬変症の合併を認め、転移性肝癌 1 例は胸腺腫よりの肝転移であった。全例診断に際し血性腹水を試験穿刺にて確認している。緊急 TAE 療法後の生存期間は最短 16 日より最長 328 日、平均 111 ± 96.2 日であった。死因は、肝不全 6 例 (66.7%)、肺転移や腹腔播種による全身状態の悪化のためが各 1 例であり、再破裂による出血死は 1 例のみ、TAE 療法後 50 日目であった。

肝腫瘍破裂 TAE 施行群、肝腫瘍破裂 TAE 非施行群、非破裂群それぞれの生存率の比較を

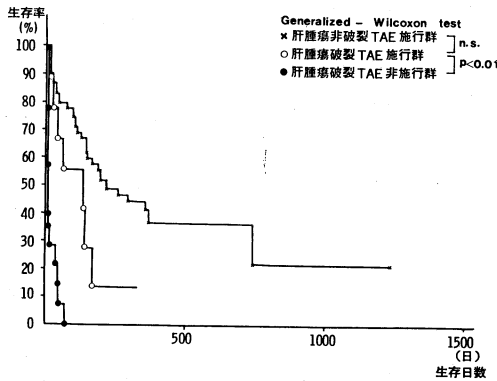


Fig. 1. Survival curves from time of diagnosis or after TAE therapy (Kaplan-Meier's method, Generalized Wilcoxon test)

Table 5. Survival period from time of diagnosis or after TAE therapy

	肝動脈塞栓術施行群		肝動脈塞栓術非施行群	
	症例数	生存期間 (最短-最長)	症例数	生存期間 (最短-最長)
竹川	2	43 (35-51)	9	18.8 (1-82)
伊吹	3	49 (1-116)	13	12.2 (1-35)
川口	4	74.8 (2-149)	1	12
平井	11	91.7 (1-273)	31	13.4 (1-52)
当院	9	111 (16-328)	14	16.4 (1-63)
合計・平均	29 (人)	87.6 (日)	68 (人)	14.72 (日)

Kaplan-Meier 法ならびに一般化 Wilcoxon 検定を用いて検討した。**Figure 1** に生存率曲線を示す。肝腫瘍破裂 TAE 施行群、非施行群の比較では、1% 以下の危険率で、明らかに緊急 TAE 療法による延命が認められた。一方、TAE 施行群での破裂群と非破裂群の比較では、統計学的有意差は認められなかったが、破裂群での予後が悪い傾向を認めた。

Table 5 に 4 施設の文献報告を加え腫瘍破裂 TAE 施行群と非施行群における生存日数の比較を示した。^{2)~5)} 自験例では、TAE 施行群平均 111 ± 96.2 日に対し TAE 非施行群では 1 日から最長 63 日、平均 16.4 ± 20.5 日と、TAE 施行群に明らかな延命を認め、両者の間には 5% 以下の危険率で有意差を認めた。これは、他 4 施設での TAE 施行群 43~91.7 日、非施行群 12~18.8 日に比較しても良好な成績と考えられた。

考 察

肝腫瘍破裂による腹腔内出血は、本邦を含めアジア、アフリカ地域において肝細胞癌を中心にしてしばしば認められ、⁶⁾ 宮崎ら⁷⁾ によると原発性肝癌の 0.8~20.8% に認められている。本症の発生機序について下山、⁶⁾ 吉川ら⁸⁾ は、原疾患に血管系への浸潤が強く、肝静脈、門脈への腫瘍塞栓を起こしやすい肝細胞癌がほとんどを

占めることより、腫瘍内の著明な新生血管増生とともに、門脈に腫瘍塞栓を形成することによる血流減少や、腫瘍からの流出血管である肝静脈への浸潤による腫瘍内圧の上昇に伴った腫瘍自体の壊死、破裂による出血、また腫瘍周辺での圧排、伸展と、血管浸潤による Glisson 鞘の血管破裂による非癌部からの出血を考えている。自験例においても、腫瘍塞栓による門脈一次分枝以上の閉塞は破裂群 7 例 (77.9%)、非破裂群 24 例 (38.7%) と明らかに破裂群に門脈内腫瘍浸潤の強い結果を得、腫瘍破裂の一因に腫瘍の血管浸潤とそれに伴うタンポナーデ効果の存在が示唆された。腫瘍形態について

は、単塊状型、多発結節型に多いとの報告を認める^{6),8),9)} 自験例でも塊状型が最も多く、さらに腫瘍占拠率において破裂群ではE₃以上が多いことから、このような状況では腫瘍の血管浸潤が強いため、腫瘍破裂の誘因になったと考えられる。このように腫瘍の血管浸潤の有無が肝癌破裂を来す重要な因子であることが明らかとなった。その一方、小宅ら⁹⁾は4~6 cm大の孤立性、結節型肝細胞癌の破裂例5例を報告している。この場合すべて肝表面よりの肝外突出型であり、腫瘍破裂の誘因として単に占拠率の問題だけではなく、表在型のようにその存在部位についても注意が必要である。これに対し、生化学的な各種肝機能検査からの検討では、破裂群と非破裂群の間に明らかな差は認められなかった。

次に、本症の予後は不良とされており、これまでに肝切除、肝動脈結紮術、ならびにガーゼ、オキシセル、大網によるタンポナーデや縫合など外科的治療による成績が数多く報告されている^{7),8),10)~12)}しかし、原疾患として肝硬変症の合併が多いこと、発症時における患者の全身状態の低下などの問題もありその成績は十分なものとはいえない^{4),6),7),10)~14)} 経カテーテルの止血法は、1930年 Brooks¹⁵⁾が報告して以来各分野においてその有用性が報告されている^{16),17)} 一方、肝細胞癌の治療法としてTAE療法は1970年代末より広く普及し、今日では外科的切除とともにその集学的治療の一端を担っている¹⁸⁾ 本症に対するTAE療法も、1970年代末より積極的に用いられ比較的良好な成績を得ている^{2)~5),9),14),19)~22)} 平井ら⁴⁾は、TAE

療法はその原理より肝細胞癌のように大部分が動脈より栄養される腫瘍の破裂や動脈性の出血に対しては、抗腫瘍効果のみならず止血効果も得られることで非常に合理的な方法としている。自験例においても、肝腫瘍破裂TAE施行群と非施行群では必ずしも病態が同一ではないが、生存日数、生存率曲線で他施設同様に良好な成績をおさめ、本症の緊急的な治療法としては十分に有用であり、積極的に行われるべきものと考えられた。しかしその反面、本症の誘因として高度の門脈浸潤や腫瘍占拠率が認められること、原疾患としての肝硬変症の合併など、元TAE療法にとってはrisk factorとなる因子が多いことも事実である。この点が、破裂群と非破裂群でのTAE療法後の生存率の差の一因と考えられ、その施行にあたっては、抗腫瘍効果より止血効果を目的にした超選択的カテーテル操作などの注意が必要と考えられる。

結 語

肝腫瘍破裂による腹腔内出血についてその誘因を検討するとともに、緊急TAE療法の有用性を検討し次の結果を得た。

- 1) 肝腫瘍破裂の誘因として、門脈塞栓の有無、腫瘍占拠率、腫瘍形態に反映される腫瘍の血管浸潤の有無が大きく関与していると考えられた。
- 2) 緊急TAE療法は本症に対し良好な延命効果のあることが認められた。

本論文の要旨は第22回肝癌研究会(昭和61年6月、山梨)にて発表した。

文 献

- 1) 山下佐知子, 山本晋一郎, 大海庸世, 松木吉継, 日野一成, 福嶋啓祐, 大橋勝彦, 平野 寛, 内田純一, 石原健二, 木原 彊: 当院消化器内科における原発性肝癌100例の臨床的検討. 川崎医会誌 8: 226-230, 1982
- 2) 川口新一郎, 永田一良, 池田浩三, 加来信雄, 平井賢二, 無敵剛介, 谷川久一: 肝癌自然破裂に対する内科的, 外科的治療. 救急医 8: 215-220, 1984
- 3) 伊吹泰一, 青木 茂, 石田基雄, 伊東泰昭, 関谷裕之, 杉田敏夫, 菅谷 仁, 加藤善久, 原田 尚: 肝細胞癌破裂による腹腔内出血に対する肝動脈塞栓療法. 腹部救急診療の進歩 1: 117-120, 1984
- 4) 平井賢治, 川副良治, 熊谷雅信, 山下 健, 酒井輝文, 田中正俊, 真島康雄, 阿部正秀, 谷川久一,

- 永田一良, 川口新一郎: 肝細胞癌腹腔内破裂に対する TAE 療法の意義. 臨放線 30: 1435—1439, 1985
- 5) 竹川鉦一, 鈴木健三, 佐藤敏彦, 田中 慧, 石原照夫, 大林 明: 腹腔内出血をきたした肝細胞癌の transcatheter embolization による治療. 日独医報 24: 583—595, 1979
 - 6) 下山孝俊, 北里精司, 南 寛行, 中越 亨, 高木敏彦, 石川喜久, 石井俊世, 内田雄三, 三浦敏夫, 調 亟治, 辻 泰邦: 原発性肝癌の自然破裂について—臨床像と外科的治療を中心に—. 日臨外医学会誌 39: 780—786, 1978
 - 7) 宮崎 要, 西 純一, 上辻祥隆, 鈴木 忠, 倉光秀麿, 織畑秀夫: 腹腔内大量出血をきたした原発性肝癌破裂症例の検討. 東京女医大誌 53: 801—804, 1983
 - 8) 吉川高志, 吉田英晃, 堀田敦夫, 菊川政男, 桜井隆久, 深井泰俊, 白鳥常男, 小沢利博, 今川敦史, 八倉万之助, 小西陽一: 急性腹症型肝癌の治療経験. 日消外会誌 16: 53—57, 1983
 - 9) 小宅映土, 刈谷幹雄, 茶山一彰, 千原壮介, 高橋泰行, 内田 学, 碓野孝治, 落合英一, 秀毛寛己, 升木行雄: 肝癌破裂に対する緊急 TAE 療法. 肝臓 27: 1094—1104, 1986
 - 10) 横田順一朗, 杉本 侃: 肝癌の破裂—自験 12 症例の検討を中心に—. 救急医 8: 1673—1681, 1984
 - 11) Ong, G. B. and Taw, J. L.: Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. Br. med. J. 4: 146—149, 1972
 - 12) Chearanai, O., Plengvanit, U., Asavanich, C., Fracs, C., Damrongsak, D., Sindhvananda, K. and Boonyapisit, S.: Spontaneous rupture of primary hepatoma: Reported of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. Cancer 51: 1532—1536, 1983
 - 13) Nagasue, N. and Inokuchi, K.: Spontaneous and traumatic rupture of hepatoma. Br. J. Surg. 66: 248—250, 1979
 - 14) 井上義昭, 大東誠司, 河毛伸夫, 中井志郎, 角 重信, 増田哲彦, 小浜幸俊: 肝癌破裂の 3 例—micro-wave tissue coagulation 及び無水エタノール局注による治療法の有用性について—. 広島医 39: 563—567, 1986
 - 15) Brooks, K.: The treatment of traumatic arteriovenous fistula. South. med. J. 23: 100, 1930
 - 16) 石川 徹: Emergency angiography. 臨放線 28: 1307—1321, 1983
 - 17) 植田俊夫: 経カテーテル止血法. 救急医 8: 1353—1359, 1984
 - 18) 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, 門奈丈之, 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
 - 19) 新里仁哲, 佐藤信之, 新井義郎, 永田凱彦, 高橋睦正: 緊急肝動脈塞栓術—肝癌 および 外傷性肝破裂による腹腔内出血の治療—. 臨放線 30: 1537—1542, 1985
 - 20) 武藤晴臣, 小林誠一朗, 高橋 健, 磯部義憲: 肝腫瘍破裂例の検討. 腹部救急診療の進歩 1: 113—116, 1984
 - 21) 永田一良, 川口新一郎, 南 徹, 青木義憲, 熊谷雅信, 平井賢治, 久保保彦, 谷川久一: 緊急肝動脈塞栓術が著効した腹腔内破裂肝細胞癌の一例. 臨と研 59: 4013—4015, 1982
 - 22) 大元謙治, 山本晋一郎, 福嶋啓祐, 井手口清治, 山本亮輔, 日野一成, 大海庸世, 古城研二, 平野 寛: 肝腫瘍破裂に対する緊急 TAE 療法. 消化器科 4: 523—527, 1986