

大腿の症例の場合も短時間ではよい結果でも長期になって再発してくるような可能性はないでしょうか？

吉村 先生の言われているとおり長期で見ますと残っている血管が拡張してくるということがあります。ただ我々のところにまず回ってくる症例は手術的な治療が難しい症例が多いものですから、まず塞栓術で治療するという事情があります。もちろん切除を前提とした塞栓術というものも回ってきますし、そうでない困難であるという症例も回ってきます。そうした症例は先ほど先生が言われたような経過になるわけですが、要するにずっと付き合うといえますか、ある程度血管造影でいい結果が

得られた時点で終了し、太くなってきたらその時点で塞栓追加すると言う、何回かに分けてやると言う考え方でやっています。そういった意味では根治はできない、おっしゃるように大きくなってなっています。更に全然効かない症例もあります。非常に大きくて手術もできないという症例ですので、そういった症例については検討が必要なのではないかと思います。

司会 先生どうもありがとうございました。それでは次に「肝細胞癌に対する IVR 治療について」第三内科の渡辺雅史先生よろしくお願ひします。

4) 肝細胞癌に対する Vascular IVR の進歩

新潟大学医学部保健学科検査技術科学専攻

渡辺 雅史

新潟大学医学部第三内科（主任：朝倉 均教授）

市田 隆文

Progress of Vascular IVR for Hepatocellular Carcinoma

Masashi WATANABE

Department of Medical Technology,

School of Health Sciences,

Faculty of Medicine, Niigata University

Takafumi ICHIDA

Third Department of Internal Medicine,

Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Hitoshi ASAKURA)

Technical innovation and development of devices and imaging machine have brought recent advances of IVR. Transcatheter arterial embolization (TAE) and percutaneous procedures such as percutaneous ethanol injection therapy (PEIT), percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT) and radiofrequency ablation (RFA) play a major

Reprint requests to: Masashi WATANABE,
Department of Medical Technology,
School of Health Sciences,
Faculty of Medicine, Niigata University
Niigata City, 951-8518 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8518 新潟市旭町通2番町
新潟大学医学部保健学科検査技術科学専攻
渡辺 雅史

role in IVR for hepatocellular carcinoma (HCC). In performing TAE for HCCs, the localization of the tumor and feeding arteries can be detected precisely by selective hepatic arteriography. TAE was performed by injecting a emulsion of Lipiodol containing epirubicin and cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) followed by gelatin sponge particles with the coaxial method using microcatheters. The 1-, 2-, and 3-year survival values obtained for Segmental Lipiodol-TAE group (100%, 96%, and 70%, respectively) were higher than those found for Lipiodol-TAE group. Segmental Lipiodol-TAE improved the prognosis of the patients with liver cirrhosis associated with HCCs.

Key words: IVR, TAE, Hepatocellular Carcinoma

インターベンショナルラジオロジー, 肝動脈塞栓術, 肝細胞癌

はじめに

今日, IVR (interventional radiology) は低い侵襲性と優れた治療成績でさまざまな医療分野における重要性が増してきている. 肝細胞癌の治療においては, vascular IVR として肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization: TAE) や動注化学療法 (chemo-lipiodolization) が, また non-vascular IVR として経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy: PEIT) やマイクロ波凝固療法 (percutaneous microwave coagulation therapy: PMCT), ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) などが次々と開発され, 非手術的治療法の成績向上に寄与してきたが, これらの治療法の目覚しい進歩と普及には, 診断装置の性能向上や精度の高い診断方法の開発, そして新しい治療器具や Device の研究・開発が不可欠である.

vascular IVR の分野では, DSA の普及に加え柔軟性や選択性が非常に高いマイクロカテーテルシステムが登場したことで肝細胞癌に対する TAE は新たな局面を迎え, 超選択的に Lipiodol (Lp)-TAE を行うことが可能となり, 肝切除や PEIT に匹敵する局所制御能と累積生存率が得られるようになってきた^{1) 2)}.

I. わが国の肝細胞癌の特徴

献血者に対する B 型および C 型肝炎ウイルスのスクリーニングが徹底して行われるようになり, 将来的には輸血を発端とする肝細胞癌の発生は激減すると考えられているが, 現状では日本における肝癌での死亡者数は年間 3 万人に達しており, 悪性新生物による死亡統計の順位では男性で 3 位, 女性では 4 位で増加傾向にある³⁾.

背景因子としては C 型肝炎ウイルス感染者が約 75%, B 型肝炎ウイルス感染者が約 17% を占めており⁴⁾, 発癌のハイリスクグループが非常に明確な癌である. したがって, これらのグループに対して厳重な follow up を行うことにより早期の肝細胞癌も多数診断されているが, 肝予備能が不良であったり両葉多発性のため手術適応とならない症例も多く, IVR は肝細胞癌の治療における重要な選択肢の一つである.

II. TAE の理論と適応

肝臓は肝動脈と門脈による二重の血流支配を受けており, それらの割合は 1 : 3 とされている. 一方, 古典的肝細胞癌ではその血流支配は正常肝組織と大きく異なりほぼ 100% が肝動脈より栄養を受けている. TAE 療法はこのような特異的血行支配を利用して癌の栄養動脈を塞栓することにより, 選択的に肝細胞癌を阻血壊死させる治療法である. 現在では, 油性造影剤 Lipiodol の肝癌結節に対する集積性を利用し, 抗癌剤混入 Lipiodol 乳濁液を注入した後に, スポンゼルで肝動脈を塞栓する Lp-TAE が一般的に行われている. Lp-TAE を行うことにより, 抗癌剤の肝細胞癌病巣への選択的集積性とその徐放効果ならびに微細な腫瘍栄養血管の塞栓効果が得られる.

Lp-TAE が適応となるのは動脈血流の豊富な古典的肝細胞癌であり, 肝予備能が悪く肝切除が困難な症例や多発性で PEIT が適応とならない症例に対して第一選択となる. 最近では動脈血流が豊富であっても大きさが 3 cm 以下の結節で安全に穿刺できる部位にあれば, より根治性の高い PMCT や RFA を第一選択にすることが多くなってきている. 全国的にみても, 日本肝癌

研究会の統計による治療法選択の状況によれば^{4)~6)}, PEIT や PMCT などの経皮的治療が選択される割合が増加し, 肝切除や TAE などは少しずつ減少する傾向にある。

一方, 再発例では繰り返し治療を行ううちに, 肝切除や経皮的治療などの追加治療を行うことが困難となるため, TAE が集学的治療の中心的役割を果たし, その重要性が高くなる。

TAE の禁忌としては, 門脈本幹閉塞例, 高度黄疸例 (T.bil > 3 mg), 難治性腹水例, 著明な動・静脈, 動・門脈短絡例などがあげられる。

Ⅲ. Segmental Lp-TAE の方法

非常に柔軟性の高いマイクロカテーテルシステムを用いた二重カテーテル法を駆使することで, 容易に肝臓の亜区域枝を選択的に造影することができるようになり, 従来では肝予備能が悪く TAE の適応とならなかった症例にも, 腫瘍の存在する区域のみを選択的に塞栓する Segmental Lp-TAE を行うことが可能となった。さらにその末梢の分枝領域を超選択的に塞栓する Subsegmental Lp-TAE は, 抗癌剤混入 Lipiodol を圧入することにより Lipiodol が腫瘍周囲の sinusoid や peribiliary plexus を介して門脈側まで溢れて, 癌部とともに担癌亜区域の非癌部も梗塞することを狙ったもので, 内科的な亜区域切除術を目的としている (図 1)。

超選択的な治療を行うには, 腫瘍の栄養動脈が亜区域枝の 1 本のみか複数存在するのか, あるいは他の区域枝や肝外動脈の関与がないかを正確に判断することが重要である。最近では, 肝動脈造影下 CT や二酸化炭素のマイクロバブルを肝動脈に注入して超音波で vascularity を判定する CO₂ 動注 US angiography など, 動脈血流の有無を非常に鋭敏に検出する方法が開発されており, 従来からの DSA だけでは腫瘍濃染の判断に迷う症例に対し応用されている。

抗癌剤としては一般的に塩酸エピルビシン (ファルモルビシン), マイトマイシン C, シスプラチンなどが使用される。当科ではファルモルビシン (60mg), シスプラチン (80mg) と Lipiodol (6 ml) を phosphatidyl choline のもとに薬理学的に安定な乳濁液 (CDDP-epirubicin-lipiodolemulsion: CELE) としてあらかじめ調整し, 使用している⁷⁾。腎機能不良例に対しては, 血管造影中に適宜ファルモルビシン単独で Lipiodol との乳濁液を作製している。

一方, スポンゼルなどで塞栓せず, Lipiodol と抗癌剤の乳濁液を動注する方法を Chemo-lipiodolization とよび, 肝機能がきわめて悪く TAE が適応とならない症例や, 両葉多発例などに繰り返し行っている。

Ⅳ. Segmental Lp-TAE の成績

当科で肝細胞癌に対して TAE を行った症例全体の 1 年, 3 年, 5 年累積生存率はそれぞれ 70%, 32%, 6% であったが, Segmental Lp-TAE を施行可能であった症例の累積生存率は 1 年 100%, 2 年 96%, 3 年 70%, 4 年 70% と非常に良好であった。松井ら⁸⁾ の Subsegmental Lp-TAE を行った径 4 cm 以下の肝細胞癌症例の累積生存率は 1 年 100%, 2 年 92%, 3 年 78%, 4 年 67% であり, 肝切除や PEIT に匹敵する治療成績である。

また, Segmental Lp-TAE を施行した症例における主腫瘍の累積無再発率は, 1 年 78%, 2 年, 3 年, 4 年 44% であり, 2 年間局所再発が無かった症例ではそれ以降の再発は認められなかった。打田ら⁹⁾ も Segmental Lp-TAE 後の CT にて Lipiodol が腫瘍内に均一に集積した群では, 1 年の累積無再発率が 81~87%, 2 年 66% であるのに対し, 一部集積の欠損が認められた群では 1 年の累積無再発率 49%, 2 年 20%, 3 年 0% であったと報告している。したがって, Segmental Lp-TAE で良好な局所制御を得るためには, 腫瘍全体への均一な Lipiodol の集積をいかにして得るかが問題となる。

Ⅴ. 問題点と対策

TAE が最も効果的なのは被膜を持った動脈血流の豊富な結節型腫瘍であり, 完全壊死も期待できる。しかし, 動脈血流の豊富な肝細胞癌でも TAE 後に切除した症例の組織学的検討から被膜内外浸潤, 被膜直下や小さな肝内転移巣に対しては壊死効果が不十分であることが知られている。この理由としては, これらの病巣が周囲非癌部組織の類洞や被膜, 隔壁内の門脈血流と接しているためであると考えられている。これらの問題点に対しては, 前述した Subsegmental Lp-TAE や TAE・PEIT 併用療法などを積極的に取り入れている。

TAE・PEIT 併用療法は TAE で残存した癌を PEIT で壊死させる方法である。最近, 筆者らは TAE 後の画像診断で明らかな癌の残存を認めなくとも, より根治性を高める目的で, Lipiodol-PEIT を追加している。大きな肝細胞癌に対しては併用することによって

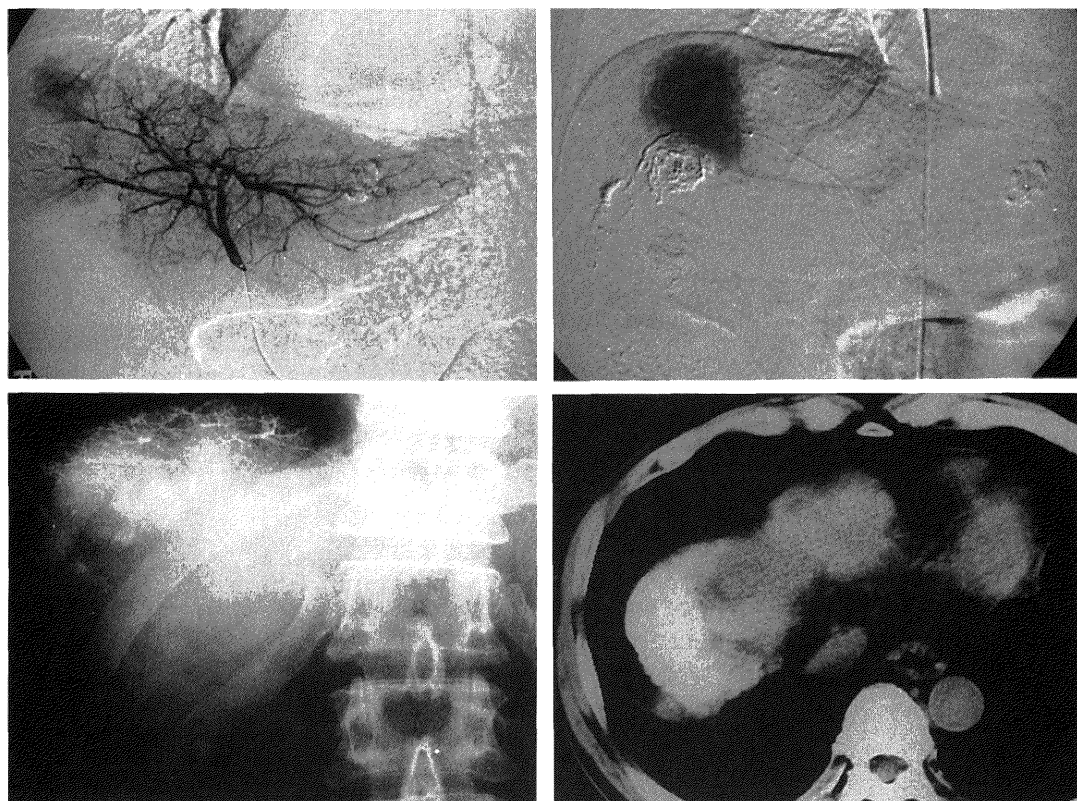


図1 Subsegmental Lp-TAE

a	b
c	d

- a : 固有肝動脈造影. 左葉内側区域 (S4) に腫瘍濃染が認められる. 右葉は前回の TAE により萎縮している.
- b : A4 の栄養動脈の超選択的造影. ここから Subsegmental Lp-TAE を施行した.
- c : TAE 後の腹部単純 X 線写真. 腫瘍と周囲の門脈枝に Lipiodol が集積している.
- d : Lipiodol-CT. 腫瘍と周囲肝実質に Lipiodol が十分に集積している.

PEIT 単独治療より結節内のエタノールの広がりの方が良好で大量注入が可能であり, 注入回数を減らすことができる.

また, 肝細胞癌は肝表面に (特に bare area に接して) 存在したり肝外性に発育した場合, あるいは肝切除後断端近傍からの再発では, 肝外動脈を巻き込んでしばしば豊富な側副血行路を発達させる. 特に, TAE を繰り返し行い肝動脈が狭小化している症例では, 右の下横隔動脈や胆管周囲動脈が栄養血管として関与することが高頻度である. これらの側副路に対しては, マイクロカテーテルやバルーンカテーテルを用いることで癌部を集中的に治療することが可能である (図2).

VI. 副作用と合併症

副作用としては発熱, 腹痛, 嘔吐などが多くの患者に認められる. 肝機能の一時的悪化もしばしば見られ, ビリルビンの上昇, 腹水や肝性脳症が出現することがある. また, TAE 後の食道静脈瘤の悪化や破裂が報告されており, F2, RCsign (+) 以上の場合は静脈瘤の治療を先行させるべきである. TAE の手技上の合併症としては, 胆嚢動脈や胃・十二指腸への動脈に塞栓物質が流れたときに起こる急性胆嚢炎や, 胃・十二指腸潰瘍があげられる. 特に副左胃動脈が左肝動脈から分岐する変異が約14%存在し¹⁰⁾, 左外側枝と誤認しやすいため注意が必要である.

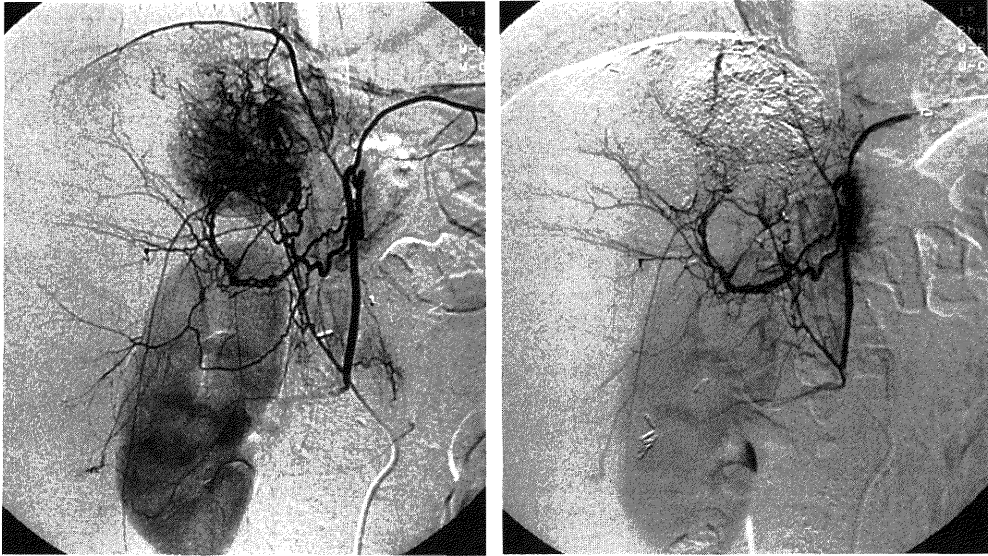


図2 右下横隔動脈からの Lp-TAE

- a | b
- a : 下横隔動脈造影. 右下横隔動脈に栄養される肝細胞癌を認める. さらにマイクロカテーテルを進めて, 栄養動脈のみに Lp-TAE を施行した.
- b : Lp-TAE 後の下横隔動脈造影. 腫瘍濃染は消失している.

おわりに

肝細胞癌に対する vascular IVR としての Lp-TAE の進歩について示した. Segmental Lp-TAE により優れた臨床成績が得られるようになったが, 肝細胞癌はその特異的性格(背景肝疾患, 血行動態, 多中心発生, 肝内転移など)のため, 初発から再発に対する追加治療までをひとつの治療法だけで対処することは困難である. したがってそれぞれの治療法の適切な適応基準をふまえて集学的な治療を行うことで長期生存を勝ち取ることが重要である.

文 献

- 1) 渡辺雅史, 市田隆文, 佐藤知巳: 肝細胞癌に対する区域リポドール TAE 療法後の再発に関する検討. 肝胆臓, 31: 239~249, 1995.
- 2) 市田隆文, 伊藤信市, 佐藤知巳, 新井 太, 五十川修, 松井 茂, 渡辺雅史: 肝細胞癌に対する TAE 療法の進歩. 内科, 75: 193~195, 1995.
- 3) 厚生省保健医療局: 地域保険増進栄養課生活習慣病対策室監修. 生活習慣のしおり98
- 4) 日本肝癌研究会: 第14回全国原発性肝癌追跡調査報告

(1996~1997), 2000

- 5) 日本肝癌研究会: 第13回全国原発性肝癌追跡調査報告(1994~1995), 1998
- 6) 日本肝癌研究会: 第12回全国原発性肝癌追跡調査報告(1992~1993), 1996
- 7) Ichida, T., Kato, M., Hayakawa, A., Watanabe, M., Igarashi, K., Hata, K., Doya, Y., Miura M., Sato, H. and Asakura, H.: Treatment of hepatocellular carcinoma with a CDDP-epirubicin-lipiodol suspension: a pilot clinicopharmacological study, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 31: 51~54, 1992.
- 8) Matsui, O., Kadoya, M. and Yoshikawa J.: Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology, 188: 79~83, 1993.
- 9) 打田日出夫, 松尾尚樹, 西峯 潔, 阪口 浩, 大石 元: 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法. Segmental TAE. Interventional Radiology, 8: 5~13, 1993.
- 10) 中村仁信, 黒田知純, 打田日出夫: 肝血管造影における accessory left gastric artery の診断的意義. 肝臓, 21: 1140~1144, 1980.

司会 御質問ございませんでしょうか?はい,どうぞ.

吉村 肝硬変の患者さんをフォローアップしていきま
すと手術例がいいという理由は手術ができる患者さんで
すので肝硬変が進んでいないという限られた症例だと思
うのですが.

渡辺 先生のおっしゃる通りでサブセグメンタル
TAE ができるというのはやはり限られた症例という事
になってしまいます.それは動脈の走行の問題,それか
ら腫瘍の存在部位,個数,といったことで異なりますけ
ど,トータルで見た場合,サブセグメンタルができる症

例というのはだいたい1/3 くらいではないかと思いま
す.ただ多発していてもそれぞれにつきましてサブセグ
メンタルでつめるという事はできるので,肝硬変になれ
ば血管走行が多少コークスクリューで難しくなります.
正確な数字はわかりませんがだいたい全体としてはそれ
くらいになるのではないかと思います.

司会 他にになにかございますか?先生ありがとうございます.
それでは次に「頭頸部領域における血管内治療につ
いて」脳神経外科の阿部博史先生よりお願いしまし
ます.

5) 頭頸部領域における血管内治療

新潟大学脳研究所脳神経外科教室(主任:田中隆一教授)

阿部博史

Intravascular Surgery in Intracranial and Cervical Regions

Hiroshi Abe

*Department of Neurosurgery
Brain Research Institute, Niigata University
(Director: Prof. Ryuichi TANAKA)*

Intravascular surgery in intracranial and cervical regions has made a remarkable progress in this decade with advances in radiological technology such as 3D-CT and 3D-DSA, improvement of catheterization system and development of new embolic materials. Aneurysm embolization using GDC, an electrically detachable coil developed by Guglielmi, is gaining increasing acceptance as a viable alternative to surgery in the treatment of cerebral aneurysms. Transvenous embolization to promote fistula closure using mainly detachable coils and fibered coils is getting to be accepted as a first treatment of dural arteriovenous fistulas. Carotid stent placement is being applied increasingly to elderly or high risk cases as an alternative to carotid endarterectomy with development of balloon protection system.

Further advancement in this field can be expected under an adequate selection of

Reprint requests to: Hiroshi Abe
Department of Neurosurgery,
Tachikawa General Hospital
3-2-11 Kanda-machi, Nagaoka
Niigata, 940-8621, JAPAN

別刷請求先: 〒940-8621長岡市神田町3-2-11
立川総合病院脳神経外科 阿部博史