

綜 説

肝細胞癌に対する経カテーテル的 動脈化学塞栓療法

今 井 豊

信州大学医学部放射線医学教室

Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma

Yutaka IMAI

Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine

Key words: hepatocellular carcinoma, transcatheter arterial chemoembolization
肝細胞癌, 経カテーテル的動脈化学塞栓療法

はじめに

肝細胞癌に対する主要な治療法のひとつとして経カテーテル的動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization) がある。本法は経皮的にカテーテルを肝細胞癌の栄養動脈またはその近位まで挿入して、抗癌剤を混入した塞栓物質を注入する治療法である。塞栓物質の注入により栄養動脈の血流は遮断され腫瘍は壊死に陥るとともに腫瘍内の抗癌剤は停滞して高い抗腫瘍効果が得られる。正常肝組織の障害が危惧されるが、肝臓の血流量は7~8割が門脈、残り2~3割が肝動脈支配とされ、肝動脈の一部が閉塞しても肝の障害は軽度とされる。一方、進行した肝細胞癌の多くは血管が豊富であり、その血流の大部分を肝動脈より受けている¹⁾。したがって本法により肝細胞癌を栄養する一部の肝動脈を塞栓しても、門脈血流が保たれているかぎり肝臓には重篤な障害は起こらない。本法は1978年山田ら²⁾により報告されて以来、カテーテルや塞栓物質に多くの改良が加えられ、現在では外科的切除の適応のない肝細胞癌に対する最も重要な治

療法となっている。本文では、まず肝細胞癌治療の特殊性と各種の治療法の現状について述べ、次いで本法の技術的内容や適応、治療成績を他の治療法と比較して述べ、最後に本法の合併症とその対策、本法の限界、今後の展望などについて述べる。

I 肝細胞癌治療の特殊性と治療法の現状

A 肝細胞癌治療の特殊性

肝細胞癌の治療内容を規制する要因として、合併する肝硬変や慢性肝炎などの肝障害の存在と肝細胞癌の門脈侵襲、多中心性発癌の問題などがある。

日本肝癌研究会の全国集計では、肝細胞癌症例の約60%に慢性肝炎、約64%に肝硬変の既往があり、手術例の組織学的検討では、66%に肝硬変、約20%に慢性肝炎、約6%に肝線維症の併存を認めており、併存肝病変をもたない肝癌は約7%にすぎない³⁾。したがって肝細胞癌の治療に際しては、その進行の程度と共に併存する肝障害の程度が考慮され治療法や治療範囲が決定されねばならない。

肝細胞癌は早期に門脈血流を介して肝内に転移することが知られており⁴⁾、各種画像診断による肝細胞癌の門脈浸潤は肝細胞癌患者の約23%に達する³⁾。また

別刷請求先: 今井 豊

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部放射線科

表1 肝細胞癌の治療法

外科的切除 ³⁾⁵⁾⁻⁷⁾
拡大肝葉, 肝葉, 区域, 亜区域, 部分
肝動脈化学塞栓術 ¹⁾⁻³⁾⁸⁾⁹⁾
固有肝, 左または右肝動脈, 区域, 亜区域
門脈塞栓術との併用
肝動脈抗癌剤注入療法 ³⁾⁻¹⁰⁾¹²⁾
単独 one shot
Reservoir 留置による注入
腫瘍内局注療法 ²⁾¹¹⁾¹³⁾⁻¹⁶⁾
エタノール, 酢酸
抗癌剤, 熱湯
全身化学療法 ³⁾¹⁶⁾
経静脈, 経口
放射線治療 ³⁾¹⁷⁾
単独
温熱療法との併用
免疫療法 ³⁾

門脈浸潤とその程度は予後に大きく影響を及ぼし¹⁾⁵⁾, 肝切除症例の予後因子の検討でも最も重要なものとされる³⁾。

肝細胞癌の診断時に同一サイズの小結節を左右両葉に多数認めたり, 根治的治療が行われたにもかかわらず年余を経て別の区域に再発することはよく経験される。前者は同時多発を, 後者は異時多発を示唆するものであり, 肝細胞癌発生における多中心発生説を支持する現象である。このために, どのような治療法を選択しても, 非治療部における再発の可能性が必ず残る。これらの理由から, 治療後の患者の超音波検査やCT検査を中心とする画像検査による追跡や腫瘍マーカーの推移のチェックなどが必要である。

B 肝細胞癌治療の現状

現在行われている治療法を表1に示す。多くの種類があるが³⁾⁶⁾⁻¹⁷⁾, 外科的切除や肝動脈化学塞栓療法, エタノール腫瘍内局注療法が主要な治療法である。第11回全国原発性肝癌追跡調査報告³⁾によると, 行われたおのおのの治療法に重複があるが, 総症例数11,379名に対する各治療法の施行率は手術が約33%, 肝動脈塞栓療法が約48%, 抗癌剤とリビオドールの注入療法(chemolipiodalization)が約51%, エタノール注入療法が約14%, 動脈内抗癌剤単独注入が約5%, 他の化学療法が約2%, その他の治療法が約3%である。その他の治療法としては, 免疫療法や放射線治療, 温熱療法, 放射線治療と温熱療法の併用などが含まれる。

肝動脈塞栓療法と chemolipiodalization の施行率はほぼ等しいが, 両者の併用症例が多く含まれているためと推定される。

II 動脈化学塞栓療法の方法

血管造影に使用するカテーテルやその操作手技の進歩により, 従来は技術的に困難であった症例や担癌区域または担癌亜区域レベルでの本法の施行が可能になった。本法においては, まず塞栓物質として抗癌剤とリビオドールとの懸濁液を肝細胞癌の栄養動脈の末梢へ注入して末梢血管の塞栓と抗腫瘍効果をねらい, その後に塞栓物質であるセラチンスポンジ細片を注入して近位血管の塞栓効果を確実にすることが多い。また, 前者の懸濁液は長期にわたり腫瘍内に停滞するのでこれをCT像などで描出して, その停滞の程度と大きさの変化から腫瘍に対する治療効果の判定をしたり, 再治療の必要性あるいはその時期の決定に利用する(図1a-d)。

A カテーテルおよびその操作手技の進歩

1 カテーテルの細径化

肝細胞癌の塞栓療法では, カテーテルの先端を腹腔動脈より脾臓や胃, 十二指腸, 脾臓, 胆嚢など他臓器へ分枝する血管を越えて, 腫瘍の栄養血管の近くまで進めて, 肝臓の非癌部をできるだけ温存できる位置で塞栓物質の注入を行うことが望ましい。したがって, 本法に使用されるカテーテルの外径は細径化の方向にあり, かつての7.0~6.5French (F) サイズから現在では5Fが汎用されるようになった。また細径カテーテルの使用により単径部における動脈穿刺部の血腫形成や再出血などの頻度は過去と比べて激減した¹⁸⁾。

2 カテーテルの選択的挿入が困難な場合への対応

動脈硬化や過去の血管造影, 塞栓術などによる腹腔動脈や総肝動脈の狭窄によりカテーテルを目的部位に進めることができないことがある。これに対しては, バルーン付きカテーテルを総肝動脈まで進め, ここでバルーンを拡張させて腹腔動脈から総肝動脈およびこれより肝臓側への血行を一時的に遮断する。この時にバルーンより末梢では胃十二指腸動脈經由の求肝性の血流が生じるので, この時点でカテーテルから塞栓物質を注入することにより塞栓療法が可能になる¹⁹⁾。あるいは, カテーテルの進行を妨げている血管狭窄部の拡張術を行った後にカテーテルを進め塞栓療法を行う方法²⁰⁾も行われている。しかし, これらの方法でも腹腔動脈や総肝動脈の閉塞, 著しい屈曲や急峻な分岐角

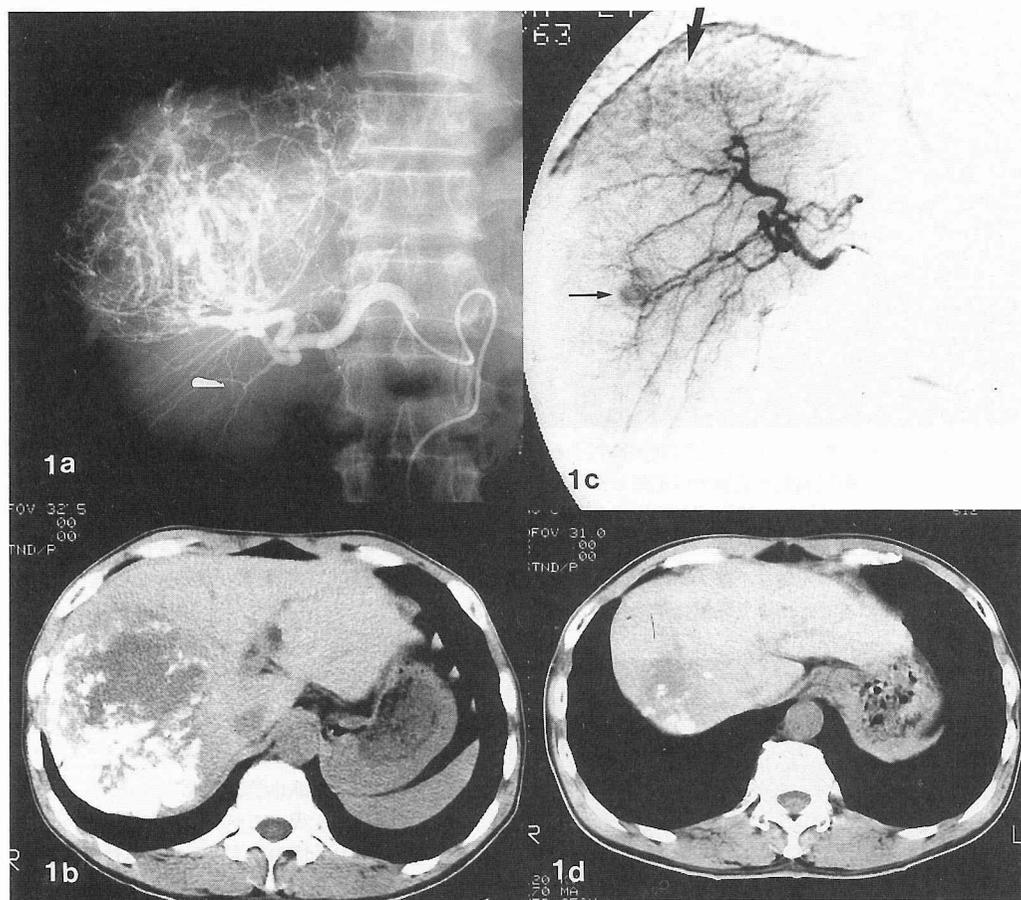


図1 肝細胞癌に対する動脈化学塞栓療法

- a : 右肝動脈造影で肝右葉前区域を中心に最大径15cmに及ぶ血管に富む腫瘤を認める。右肝動脈よりシスプラチン (50mg) 結晶のリビオドール懸濁液 (5 ml) を注入後、セラチンスポンジ細片で塞栓した。
- b : 化学塞栓療法後2週後の単純CT像である。腫瘍内に濃厚なリビオドールの集積を認める。腫瘍の腹側部分は壊死により濃度が低下している。
- c : 初回の動脈化学塞栓術後3年の血管造影 (DSA) 像である。この間に初回と同様の治療が2回行われた。腫瘍の染りは著しく縮小して軽微である (大矢印)。しかし、後下区に小さな腫瘍濃染像を認める (小矢印)。新病巣であり、4回目の化学塞栓療法が行われ、患者は初回治療より4年後の現在、通常の生活をされている。
- d : 4回目の化学塞栓療法後2月の単純CT像である。横隔膜直下の腫瘍の縮小は著明であり、もはや図1bと同一レベルのスライスでは腫瘍を認めない。

度、時に解剖学的な血管分岐の変異などのある症例では塞栓療法の施行が困難である。また、進行した肝癌では栄養動脈は複数のことが多い。このように従来のカテーテル単独で目的部位まで挿入できない場合にはその内腔を通して2.2~3.0Fのマイクロカテーテルをさらに末梢まで送り込む方法が開発された²¹⁾。この方

法は径の異なる2本のカテーテルを同軸性に重ねて使用するもので、二重管法あるいはCoaxial methodと呼ばれる。本来の支配血管が完全に閉塞している症例では、側副路内をマイクロカテーテルを進めることにより塞栓療法が可能となる。たとえば、腹腔動脈根部の完全閉塞例では上腸間膜動脈から分岐する下脛十二指

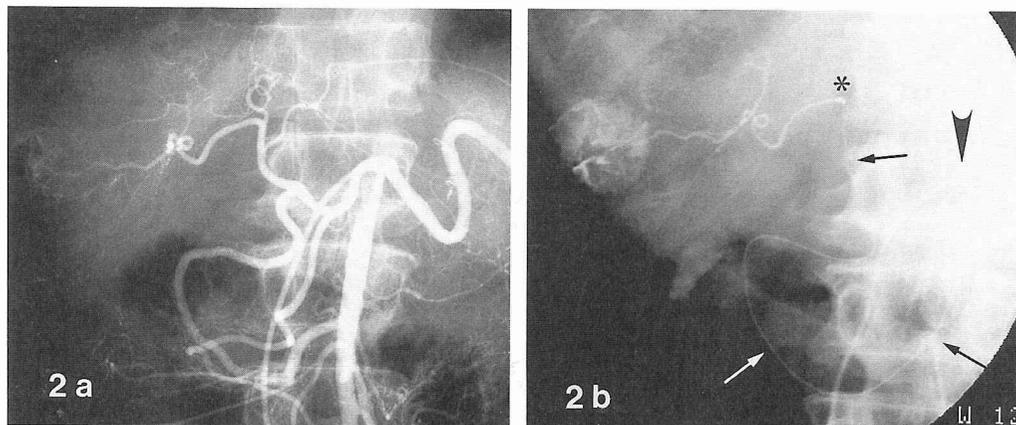


図2 腹腔動脈根部の完全閉塞例に対する二重管法による側副路からの動脈化学塞栓療法
 a : 上腸間膜動脈造影では拡張した下脛十二指腸動脈から臍頭部アーケードを経て逆行性に総肝動脈や脾動脈が造影される。
 b : 上腸間膜動脈に置いたカテーテル (矢頭) 内にマイクロカテーテル (矢印) を挿入してその先端を下脛十二指腸動脈から臍頭部アーケードを経て右肝動脈 (*印) まで進めることにより動脈化学塞栓療法が可能になった。

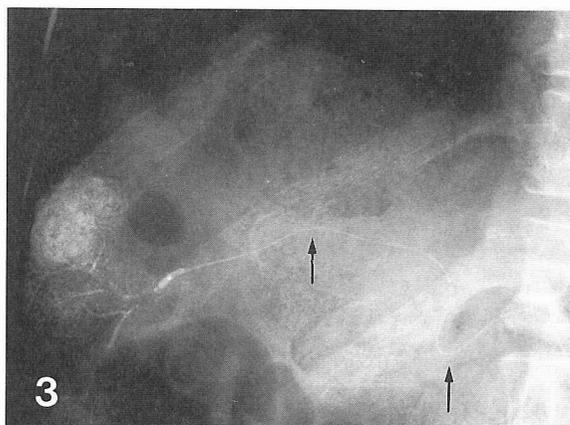


図3 亜区域動脈化学塞栓術

二重管法を用いてマイクロカテーテル (矢印) 先端を右肝動脈の後下区域枝の末梢まで進め、同部でシスプラチン結晶のリビオドール懸濁液を注入中の像である。腫瘍が濃染されてきている。

腸動脈から臍頭部アーケードを経て固有肝動脈までマイクロカテーテルを進め本法を行う (図2 a, b)。

3 区域塞栓術 (Segmental TAE) または亜区域塞栓 (Subsegmental TAE)

マイクロカテーテルを用いた二重管法は、カテーテル径が細いことと使用するガイドワイヤの先端の角度をその場で加工できることから、肝動脈の区域枝や亜区域枝への超選択的なカテーテルの挿入を可能にした (図3)。担癌区域あるいは亜区域、時に亜々区域動脈レベルでの動脈塞栓術は区域塞栓術や亜区域塞栓術と呼ばれる⁸⁾²²⁾。本法により、病巣内の単位容積あたりの抗癌剤濃度の増強が得られ、さらに従来の葉単位

での動脈化学塞栓術による正常肝組織の障害を軽減することができる。したがって、高度の肝機能障害があり従来は動脈化学塞栓術の適応からはずされていた症例にも本法の施行が可能になり、本法の適応がさらに拡大されつつある。

B 塞栓物質

塞栓物質としては、ゼラチンスポンジの細片・粉末やリビオドールあるいはその両者が汎用される。ゼラチンスポンジ細片は比較的近位での塞栓に適し、抗癌剤水溶液と混和して用いることが多い。これに対して、ゼラチンスポンジ粉末やリビオドールは、末梢での塞栓に適し、抗癌剤との懸濁液として用いることが多い。

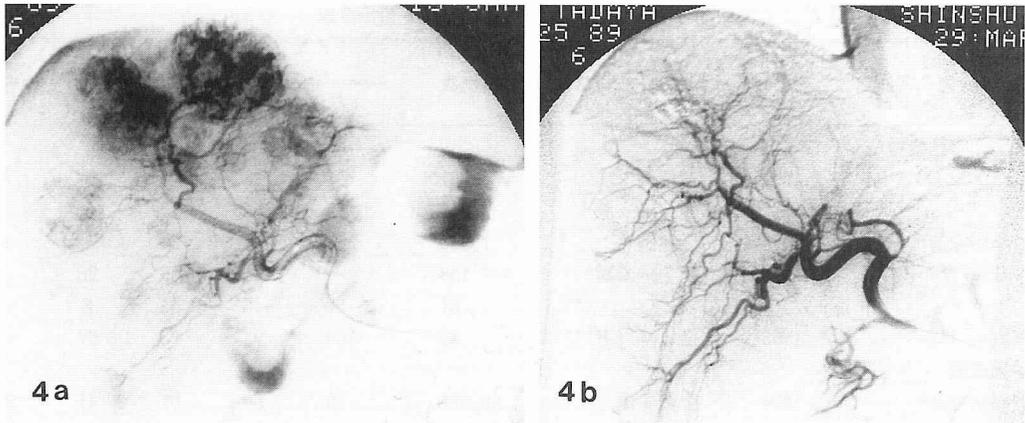


図4 手術後の再発に対する動脈化学塞栓療法

- a : 左葉外側区域切除後の DSA 像であり、残肝のすべての区域に多発性の腫瘍濃染像を認める。固有肝動脈よりシスプラチン (50mg) 結晶のリビオドール懸濁液 (5 ml) を注入後、ゼラチンスポンジ細片で塞栓した。
- b : 動脈化学塞栓療法 3 月後の DSA 像である。腫瘍濃染像はほぼ消失している。

抗癌剤としてはマイトマイシン C やアドリアマイシン²³⁾およびその誘導体、シスプラチン²⁴⁾、スマンクス²⁵⁾等が使われる。われわれは、当院薬剤部の協力により作製されたシスプラチン結晶のリビオドール懸濁液を動注した後にゼラチンスポンジ細片で塞栓する方法をおもに用いている。他の塞栓物質としてはアイバロン粒子や金属コイル、馬鈴薯デンプン²⁶⁾、高分子多糖類に鉄微粒子を付着させたもの²⁷⁾、抗癌剤封入マイクロカプセル²⁸⁾、高吸収性ポリマー²⁹⁾などの報告があるが一般的ではない。

III 動脈化学塞栓療法および他の治療法の適応

A 動脈化学塞栓療法の適応

本法は門脈および肝動脈による肝臓の二重血流支配を利用した治療法であるために、その施行に際して門脈内への腫瘍浸潤の有無と程度は最も注意すべき項目となる。肝機能と門脈浸潤の程度により本法の適応は以下のごとくになる。

門脈本幹に腫瘍栓があり門脈血流が完全に途絶している症例は適応にならない¹²⁾。

門脈本幹に腫瘍栓があってもその周辺に多数の側副路 (cavernous transformation とよばれる) がある場合や門脈の 2 次分枝に腫瘍栓がある場合は肝機能特に血清総ビリルビン値を考慮して、リビオドールと抗癌剤の懸濁液のみの注入にとどめる。

門脈の 3 次分岐により末梢の腫瘍栓がある場合や門脈内に腫瘍栓がない場合は、血清総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以上でない限り、リビオドールと抗癌剤の懸濁液およびゼラチンスポンジ細片の両者を用いた化学塞栓療法の適応となる³⁰⁾。

以上の条件を満たすものは、進行した手術不能例や手術後の残肝再発例 (図 4 a, b)、エタノール局注不能例、肝機能低下例などのすべてが適応となる。

このように本法は肝細胞癌に対する局所治療法の中では最も適応範囲が広い。

B 他の治療法の適応

1 肝切除の適応⁶⁾

併存する肝障害の程度と腫瘍の進展範囲により適応が決められる。肝障害は腹水がないかあっても制御可能なもの、血清総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以下であることが必須条件であり、この場合ビリルビン値が 1.5mg/dl を越える時は核出術、1.5mg/dl 以下で 1.0mg/dl を越える時は部分切除が選択される。ビリルビン値が 1.0mg/dl 以下の正常範囲にあるときは indocyanine green 15 分停滯値 (ICGR15) により、40~50% では核出術、30~40% で部分切除、20~30% で亜区域、10~20% で右葉 1 区域または左葉切除、10% 以下は右葉切除や拡大右葉切除が選択可能となる。腫瘍の進展範囲については主腫瘍と肝内転移が 2 区域以上の領域にわたって存在する拡散多発型は切除不能であり、同一サイズの腫瘍が肝内に多発する多中心多発型も核出

表2 肝細胞癌に対する治療法と治療成績

報告者	報告年	対象内容	症例数	生存率 (%)				
				1年	2年	3年	4年	5年
動脈化学塞栓療法								
Yamada ほか ³¹⁾	1992	進行例	1,061	51	28	13	8	6
		径5 cm未満	66	72	55	47	—	—
肝癌研究会 ³⁾	1994	全症例	7,633	55	32	20	—	8
Nakao ほか ³²⁾	1994	径7 cm未満*	158	89	65	36	26	—
		**	61	66	46	31	8	—
Matsui ほか ²²⁾	1993	径4 cm以下***	82	100	92	78	67	—
手術成績								
肝癌研究会 ³⁾	1994	全切除例	9,099	80	68	57	41	26
		治癒切除	3,515	86	76	67	48	33
		非治癒切除	2,525	74	59	47	34	19
Kawasaki ほか ⁷⁾	1992	径5 cm以下	87	86	78	49	45	40
Arii, Tobe ³³⁾	1992	径2 cm以下	347	87	82	75	—	61
経皮的エタノール注入								
Ebara ほか ¹¹⁾	1992	径3 cm以下	112	94	84	63	49	39
肝癌研究会 ³⁾	1994	同上	562	87	64	53	—	—
酢酸注入								
大西ほか ¹³⁾	1993	径3 cm以下	48	91	84	81	61	—
one shot 動注								
伊坪, 亀田 ¹²⁾	1988	進行例	62	27	27	22	0	0
肝癌研究会 ³⁾	1994	進行例	6,809	17	6	3	0	0
全身化学療法								
岡田ほか ¹⁶⁾	1992	進行例	70	23	3	0	0	0

* : Lipiodol 併用あり, ** : Lipiodol 併用なし, *** : Segmental TAE

や部分切除となることが多い。

2 エタノール注入療法の適応¹¹⁾

腫瘍径が3 cm以下で腫瘍数は3病変以下であることや病変が超音波検査で描出できること、多量の腹水や重篤な出血傾向がないこと、血清総ビリルビン値が3.0mg/dl以下であること、アルコール過敏症がないことなどが単独治療の適応条件となる。腫瘍の径と数による制限のために比較的早い時期の肝細胞癌に用いられる。

3 One shot 肝動注の適応

血清総ビリルビン値が5.0mg/dl以下で、制御不能な腹水がないこと、肝性脳症がないこと、著明な白血球減少や血小板減少がないことなどがあげられる¹²⁾。

4 皮下埋め込み式動注ポートからの間歇的動注療法の適応

門脈本幹や一次分枝内に及ぶ高度の門脈内浸潤例や高度の肝機能低下やびまん型腫瘍のため化学塞栓療法

が不能な例などに試みられている¹⁰⁾。

5 酢酸、熱湯の腫瘍内局注療法の適応

エタノール注入療法と同様である¹³⁾¹⁵⁾。

6 抗癌剤の局注の適応

動脈化学塞栓療法と組み合わせて行われている¹⁴⁾。

7 全身化学療法の適応

局所療法が適応にならない例に行われる¹⁶⁾。

8 放射線治療は一次分枝内に及ぶ高度の門脈内浸潤例または動脈化学塞栓術やエタノール注入療法後の再発例などに試みられている¹⁷⁾。

9 温熱療法は動脈化学塞栓術や放射線治療、抗癌剤との併用で試みられている。

IV 動脈化学塞栓療法の治療成績と他の治療法の治療成績との比較

おもな治療法の累積生存率よりみた治療成績を表2に示す。

表3 肝癌の動脈塞栓療法にともなう合併症

軽度の合併症
発熱、腹痛、嘔気、嘔吐
部分的脾梗塞 ³⁴⁾
中等度の合併症
胆嚢壊死 ³⁵⁾
胃・十二指腸のびらん、潰瘍 ³⁶⁾
急性膵炎 ³⁷⁾
高度の合併症
肝外胆管壊死 ³⁸⁾
biloma あるいは bile lake ³⁹⁾⁴⁰⁾
肝膿瘍 ⁴¹⁾⁴²⁾
肝不全 ⁴³⁾
腎不全 ⁴³⁾
肺水腫 ⁴⁴⁾ 、急性間質性肺炎 ⁴⁵⁾
中枢神経系の虚血 ⁴⁶⁾⁴⁷⁾

A 動脈化学塞栓療法の治療成績

本法による治療の予後因子は腫瘍径や腫瘍の進展の程度、腹水や総ビリルビン値などの肝機能とされる³¹⁾。腫瘍の進展度にはその個数、占拠区域数、被膜の有無、被膜浸潤、門脈などへの血管浸潤の有無と程度、肝内転移などが含まれる。これらの多数の因子が複雑に絡みあうために、治療成績は単純に比較できない。Yamada ら³¹⁾は1977年より1989年までの切除不能肝癌1,061例の生存率を1年51%、2年28%、3年13%、4年8%、5年6%と報告しているが、同じ対象で腫瘍径を5cm以下の66例に限ると、1年生存率72%、2年55%、3年47%と上昇する。Nakao ら³²⁾は、腫瘍径7cm未満を対象に抗癌剤のリピオドール懸濁液とセラチンスポンジの両者を用いた134例と抗癌剤混入セラチンスポンジのみの48例の治療成績の比較を行い、前者では1年89%、2年65%、3年36%、4年26%であり、後者では1年66%、2年46%、3年31%、4年8%と両者間に統計学的有意差を認め前者が優れることを報告した。一方、Matsui ら²²⁾は腫瘍径4cm以下の82例の亜区域塞栓術の治療成績を1年100%、2年92%、3年78%、4年67%と報告している。これらのデータは抗癌剤のリピオドール懸濁液とセラチンスポンジの両者を用いた化学塞栓術の有用性と小型肝癌に対する亜区域塞栓術の有効性を示している。

B 他の治療法の治療成績との比較

適応の項で述べたごとく、治療法により扱う肝細胞癌の進行の程度、肝機能の障害の程度が異なるために治療成績の単純な比較やその優劣の解析は困難である。

しかし、治療切除が可能な症例の手術成績や小型肝癌に対する各種治療の成績は一般に優れる³¹⁾¹⁾³⁾³³⁾。

V 合併症とその対策

表3に現在までに文献的に報告のあった化学塞栓療法後のおもな合併症を示す。合併症に基づく症状やこれに要する治療の程度より便宜的に軽度から中程度、高度に分類した。軽度の合併症のうち、一過性の発熱や腹痛、嘔気・嘔吐などは比較的よく認めるが、対症療法で容易に対処できる。予め患者にこれらの合併症と治療内容を説明することは重要であり、次回からの塞栓療法における患者の協力が得られやすくなる。部分的脾梗塞は、最近を経験しないが、固有肝動脈からの塞栓療法施行中に塞栓物質が逆流して生じる。経過とともに縮小治癒するので特に治療の必要はない³⁴⁾。

中等度の合併症は過去においては時々、現在でもまれに認められる^{35)~37)}。これらはカテーテル先端の位置が不適切な位置での塞栓術や適切であっても術中に塞栓物質が逆流することにより生じる。これらの多くは内科的治療により対処できる。胆嚢壊死についてはGelfoam粉末を使用した塞栓術で頻度が高く、その使用の危険性が指摘されている³⁵⁾。

高度の合併症はきわめてまれであるが、致命的な場合がありうる。肝外胆管壊死はGelfoam粉末を使用した塞栓術での報告がありその治療は手術を必要とする³⁸⁾。Biloma (あるいは bile lake) は肝内の胆管壁が壊死や脱落することにより胆汁が嚢胞状に貯留するものをいう。その発生機序は化学塞栓療法による末梢の肝動脈や傍胆管動脈叢の閉塞・虚血や抗癌剤の直接的化学毒性、腫瘍による近位胆管の圧排による末梢胆管圧の上昇などが関係するといわれる³⁹⁾⁴⁰⁾。これに感染をともなうと肝膿瘍が形成されるが、膿瘍は塞栓療法のために壊死した腫瘍や肝組織への感染によっても起こる⁴¹⁾⁴²⁾。Biloma や肝膿瘍に対しては経皮的ドレナージや抗生剤の投与を行う。また、胆汁うっ滞や炎症、術後、経カテーテル感染などが疑われる場合は塞栓物質中へ抗生剤を混和することが必要である⁴²⁾。肝不全は門脈本幹に腫瘍栓があり側副路がない場合や肝機能が極めて悪い例に発生するので適応の項で述べた注意が必要である。¹²⁾³⁰⁾⁴²⁾。腎不全については塞栓療法後の尿量チェックや適正な補液が必要である⁴³⁾。リピオドールとアドリアマイシンとの懸濁液の動注30分後に呼吸困難を認めた報告がある⁴⁴⁾。これは肝細胞癌の肝静脈浸潤による動静脈シャントを通じて懸濁液が

肺動脈に流れ、抗癌剤の化学毒性により肺水腫が生じたものと考えられた⁴⁴⁾。これ以外に、動注後3日より呼吸困難を生じた間質性肺炎が報告されている⁴⁵⁾。中枢神経系の障害としては、一過性の視力障害や脊髄障害の報告がある⁴⁶⁾⁴⁷⁾。前者は珪肺による胸膜肥厚のある患者に対して、肝細胞癌の栄養動脈のひとつであった右下横隔動脈にリピオドールとエビルピシンの懸濁液を動注したものであり、胸膜肥厚部の右下横隔動脈と右肺静脈のシャントを通じて後頭葉に脂肪塞栓を生じたものである⁴⁶⁾。本法施行に際してはこのようなシャントがありうることに留意すべきであり、シャントの存在が疑われる場合の塞栓療法においてはリピオドールを使用すべきでない。後者は肝細胞癌の栄養動脈のひとつであった右第10, 11肋間動脈の塞栓時に脊髄動脈へ塞栓物質が流れ脊髄障害を来したものである⁴⁷⁾。

以上の合併症はまれであるが、動脈化学塞栓術を行う医師は予め起こり得るこれらの合併症を熟知しておく必要がある。

VI 動脈化学塞栓療法の限界と今後の展望

前述したごとく、進行肝癌を栄養する血流の大部分は肝動脈に由来する。しかし、動脈化学塞栓療法後に手術を行った摘出標本を見ると、大部分が壊死しているにも関わらず被膜浸潤部や腫瘍辺縁にわずかな腫瘍残存を認めることがある。原因は腫瘍に接する門脈血

流のこれらの部位への関与とされる⁴⁸⁾。この場合、従来の治療方法では、残存部が再度増大して動脈血流が優位になった時点で動脈化学塞栓療法を繰り返すことになる。Nakaoら⁹⁾による先駆的な肝動脈門脈同時塞栓療法と最近の亜区域塞栓術を組み合わせること、あるいは、動脈化学塞栓術後の腫瘍残存部へ経皮的なエタノール局注を加えること⁴⁹⁾などが今後の発展の突破口となる可能性がある。一方、最近の画像診断法の進歩により最大径2 cm以下の細小肝癌の検出は増加傾向にあり、肝細胞癌に占める割合は12%程度を占める³⁾。細小肝癌の組織型は進行肝癌と異なり高分化なものが多い。高分化肝癌は血管造影で乏血管性であり、明瞭な腫瘍染を示さないことが多い。組織学的には腫瘍内にグリソン鞘を残し栄養血管も門脈血流が重要視されている⁵⁰⁾。このような高分化細小肝癌に対する動脈側からの化学塞栓術はその効果を期待できない。したがって、動脈造影で染まらない細小肝癌に対する現時点での治療は手術や腫瘍内局注療法が主体となる。

現行の治療法の中で、単独ですべての肝細胞癌の治療をカバーできる方法はない。動脈化学塞栓療法は前述の治療効果における限界はあるが、手術適応やエタノール局注療法の適応のない多くの進行症例に対する主要な治療法である。限界を乗り越える塞栓物質の開発や新しい方法の展開が望まれる。

文 献

- 1) Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397-401, 1983
- 2) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 水口和夫, 山口真司, 佐藤守男, 宮本 武, 玉木正夫: 各種悪性腫瘍に対する transcatheter arterial embolization の経験. *脈管学* 18: 563-571, 1978
- 3) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査—第11報—, 1994
- 4) Okamoto E, Yamanaka N, Toyosaka A, Tanaka N, Yabuki K: Current status of hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG (eds), *Neoplasm of the liver*, pp354-365, Springer-Verlag, Tokyo, 1986
- 5) 岡本英三, 山中若樹, 河村英輔: II 消化器癌の治療成績の現況 肝癌. *消化器外科* 15: 723-728, 1992
- 6) 山崎 晋, 幕内雅敏, 長谷川 博: 原発性肝癌の外科的切除術. *日本臨牀増刊 肝胆疾患 (下)* 46: 147-154, 1988
- 7) Kawasaki S, Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T: Systemic subsegmentectomy for hepatocellular carcinoma. In: Tobe T, Kameda H, Okudaira M, Ohto M, Endo Y, Mito M, Okamoto E, Tanikawa, Kojiro M (eds), *Primary liver cancer in Japan*, pp235-242, Springer-Verlag, Tokyo, 1992
- 8) Uchida H, Ohishi H, Matsuo N, Nishimine K, Ohue S, Nishimura Y, Maeda M, Yoshioka T: Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using lipiodol mixed with an anticancer drug and gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 13: 140-145, 1990

- 9) Nakao N, Miura K, Takahashi H, Ohnishi M, Miura T, Okamoto E, Isikawa Y: Hepatocellular carcinoma: combined hepatic, arterial, and portal venous embolization. *Radiology* 161: 303-307, 1986
- 10) 小川隆平, 中村健治, 高田恵二, 藤本圭志, 白杵則朗, 神納敏夫, 高島澄夫, 小野山靖人, 橋本光男, 中塚春樹, 田中道代: 原発性肝癌に対する皮下埋め込み式動注ポートを用いた間歇的動注療法—本法の治療成績とその臨床的意義—. *日消誌* 91: 171-179, 1994
- 11) Ebara M, Kita K, Yoshikawa M, Sugiura N, Ohto M: Percutaneous ethanol injection for patients with small hepatocellular carcinoma. In: Tobe T, Kamada H, Okudaira M, Ohto M, Endo Y, Mito M, Okamoto E, Tanikawa, Kojiro M (eds), *Primary liver cancer in Japan*, pp291-300, Springer-Verlag, Tokyo, 1992
- 12) 伊坪真理子, 亀田治男: 原発性肝癌に対する抗癌剤動注療法. *日本臨牀増刊 肝胆疾患 (下)* 46: 155-160, 1988
- 13) 大西久仁彦, 陳 信義, 伊藤 進: 腫瘍径1~3cmの肝細胞癌に対する経皮的酢酸注入療法. *肝臓* 34: 504-516, 1993
- 14) 田中圭代, 山田龍作, 木村誠志, 西田典史, 楊 仁傑, 北 啓介, 溝端敏晴, 園村哲郎, 吉岡 久, 野村尚三, 辻 孝, 佐藤守男: 肝癌に対するTAE併用抗癌剤直達注入療法の開発とその有用性. *日本医放会誌* 52: 408-410, 1992
- 15) 本田信行, 郭 啓勇, 打田日出夫, 西田博利, 平井都始子, 大石 元, 日浅義雄: 肝腫瘍に対する熱湯局注療法—臨床例からみた評価—. *日本医放会誌* 53: 781-789, 1993
- 16) 岡田周市, 野瀬晴彦, 岡崎伸生, 吉森正喜, 青木一教: 進行多発肝細胞癌の予後因子—全身化学療法施行例における検討—. *肝臓* 33: 524-530, 1992
- 17) 野ツ俣和夫, 岡崎 篤, 横山孝典, 山崎忠男, 伊藤慎芳, 桜井幸弘, 多賀須幸男, 阿部 孝, 池上文詔, 山口和克: 進行肝細胞癌に対する放射線治療. *肝臓* 33: 611-616, 1992
- 18) 佐藤守男, 白井信太郎, 寺田正樹, 野村尚三, 津田正洋, 岸 和史, 川端 衛, 山田龍作: 血管造影とinterventional angiographyにおける5Frenchカテーテルの有用性. *臨放* 32: 771-773, 1987
- 19) 中村仁信, 橋本 勉, 大井博道, 井上賢二, 沢田 敏: 肝動脈閉塞例に対するバルーンカテーテルを用いたcollateral embolization. *臨放* 31: 761-764, 1986
- 20) 白杵則朗, 中村健治, 神納敏夫, 真鍋隆夫, 高島澄夫, 中塚春樹, 水口和夫, 小野山靖人: 腹腔動脈高度狭窄を合併した肝癌例に対するinterventional angiography—狭窄部のカテーテル挿入法. *臨放* 33: 1621-1623, 1988
- 21) Kikuchi Y, Strother CM, Boyer M: New catheter for endovascular interventional procedures. *Radiology* 165: 870-871, 1987
- 22) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, Miyayama S, Takashima T, Unoura M, Kogayashi K: Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 188: 79-83, 1993
- 23) 山田龍作, 佐藤守男, 中塚健治, 中村健治, 芝切一平, 伊丹道真, 小林伸行, 高島澄夫, 水口和夫, 山口真司, 小野山靖人: 肝細胞癌60例に対するTranscatheter arterial embolization—血管像による検討—. *日本医放会誌* 41: 742-750, 1981
- 24) 佐々木洋, 今岡真義, 岩永 剛, 三好康雄, 石川 治, 大東弘明, 春日井博志, 児島淳之介, 田中幸子, 藤田 真, 川本誠一, 石黒信吾: 肝細胞癌に対する新しい動脈化学塞栓療法—リビオドール, シスプラチンサンドウイツチ療法—. *日癌治* 21: 647-654, 1986
- 25) 今野俊光, 前田 浩, 横山育三, 岩井 顕, 緒方賢治, 田代征記, 上村邦紀, 持永瑞恵, 渡辺栄二, 中熊健一朗, 森永哲夫, 宮内好正: 原発性肝癌の新治療法: 油性リンパ管造影剤リビオドールと親油性高分子制癌剤スマンクスの肝動脈内投与とその臨床成績. *癌と化療* 9: 2005-2015, 1982
- 26) 山田哲也, 松岡利幸, 真鍋隆夫, 高島澄夫, 小林伸行, 玉岡紅一, 中島俊文, 中塚春樹, 中村健治, 水口和

- 夫, 小野山靖人: 肝臓に対する DSM (Degradable Starch Microspheres) の肝動脈内注入療法 一第 1 報
血流遮断に必要な至適 DSM 量に関する検討一. 日本医放会誌 46: 1259-1266, 1986
- 27) 長谷川正和, 佐古正雄, 広田省三: 肝細胞癌に対する動脈塞栓療法の臨床的研究—各種塞栓剤による治療効果並びに肝予備能に及ぼす影響—. 日本医放会誌 48: 328-341, 1988
- 28) 村田佳津子, 中村健治, 椿本光男, 中塚春樹, 水口和夫, 小野山靖人, 金森隆一, 福本義信: 抗癌剤封入消失型マイクロカプセルの開発. 日本医放会誌 51: 94-96, 1991
- 29) 堀 信一, 前島宗也, 友田 要, 橋本 達, 石田 毅, 三谷 尚, 村上卓道, 中西克之, 中村仁信, 小塚隆弘: 新しい血管塞栓物質の研究 一高吸収性ポリマー・リビオドール懸濁液一. 日本医放会誌 53: 50-56, 1993
- 30) 東原秀行, 小金丸史隆, 岡崎正敏: I 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法 5. 術前・術中・術後の留意点. *IVR Intervent Radiol* 8: 24-28, 1993
- 31) Yamada R, Kishi K, Terada M, Sonomura T, Sato M: Transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. In: Tobe T, Kameda H, Okudaira M, Ohto M, Endo Y, Mito M, Okamoto E, Tanikawa, Kojiro M (eds), *Primary liver cancer in Japan*, pp259-271, Springer-Verlag, Tokyo, 1992
- 32) Nakao N, Uchida H, Kamio K, Nishimura Y, Ohishi H, Takayasu Y, Miura K: Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 17: 76-80, 1994
- 33) Arai S, Tobe T: Results of surgical treatment: follow up study by Liver Cancer Study Group of Japan. In: Tobe T, Kameda H, Okudaira M, Ohto M, Endo Y, Mito M, Okamoto E, Tanikawa, Kojiro M (eds), *Primary liver cancer in Japan*, pp259-271, Springer-Verlag, Tokyo, 1992
- 34) Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, Suzuki M, Ishikawa T, Ushio K, Matsue H, Sasagawa M, Yamada T: Splenic infarction, a complication of transcatheter hepatic arterial embolization for liver malignancies. *Radiology* 151: 371-375, 1984
- 35) Kuroda C, Iwasaki M, Tanaka T, Tokunaga K, Hori S, Yoshioka H, Nakamura H, Sakurai M, Okamura J: Gallbladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. *Radiology* 149: 85-89, 1993
- 36) 須藤利之, 石垣 宏: 肝動脈塞栓物質及び動注療法後の胃・十二指腸病変についての検討. *Gastroenterol Endosc* 29: 2717-2719, 1987
- 37) Kishimoto W, Nakao A, Takagi H, Hayakawa T: Acute pancreatitis after transcatheter arterial embolization (TAE) for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 84: 1396-1399, 1989
- 38) Makuuchi M, Sukigawa M, Kobayashi J, Yamazaki S, Hasegawa H, Moriyama N, Takayasu K, Hirohashi S: Bile duct necrosis: complication of transcatheter hepatic arterial embolization. *Radiology* 156: 331-334, 1985
- 39) 芦澤和人, 松永尚文, 麻生暢哉, 森川 実, 磯本一郎, 安心院 朗, 福田俊夫, 入江準二, 林 邦昭: 肝動注塞栓療法の合併症としての bile lake. 日本医放会誌 51: 121-126, 1991
- 40) 渡辺弘之, 毛利郁朗, 岡井 高, 澤武紀雄, 瀧川稔邦, 林 久男: 肝動脈塞栓療法後に巨大な hepatic biloma を併発し 1 年後に胆管炎, 敗血症を併発し死亡した小肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 43: 628-635, 1992
- 41) 井上裕喜, 堀 晃, 佐竹光夫, 籠撞一郎, 上野和人, 西田博利, 池田耕治, 小林尚志, 中條政敏: 肝悪性腫瘍に対する Adriamycin/Mitomycin C Oil Suspension (ADMOS) 動注後の肝膿瘍形成について. 日本医放会誌 52: 155-163, 1992
- 42) 小泉 淳, 古寺研一, 金田 智: TAE 後の合併症としての肝膿瘍 一原因と対策一. 日本医放会誌 50: 592-598, 1992
- 43) 高島澄夫, 中塚春樹, 中村健治, 小林伸行, 水口和夫, 小野山靖人, 貫野 徹, 山本祐夫, 佐藤守男, 山田

龍作：肝細胞癌に対する Trans catheter Arterial Embolization — 予後不良例の検討 —. 日消誌 80 : 1623-1630, 1983

- 44) 鮫島仁彦, 田村正三, 小玉隆男, 結城康弘, 高崎二郎, 関屋 亮, 古賀康範, 渡邊克司: 肝細胞癌の Lipiodol-Adriamycin emulsion 動注後に, 肺障害を来した 1 例. 日本医放会誌 50 : 24-28, 1990
- 45) 上田英二, 廣田省三, 小笠原正弘, 長江利幸, 藤井正彦, 土師 守, 佐古正雄, 河野通雄: リピオドール抗癌剤懸濁液動注後急性間質性肺炎を起こした 1 例. 臨放 35 : 967-970, 1990
- 46) 小俣 香, 村上隆介, 大矢 徹, 田島廣之, 隈崎達夫, 恵知欣一: 下横隔動脈の TAE 後脳内に Lipiodol の貯留を認めた肝癌の 1 例. 臨放 36 : 1187-1190, 1991
- 47) 内野 晃, 北原靖久, 大野正人: 肋間動脈内への Lipiodol 注入によって脊髄障害を起こした 1 例. 臨放 32 : 531-533, 1987.
- 48) Kita K, Itoshima T, Tsuji T: Observation of microvascular casts of human hepatocellular carcinoma by scanning electron microscopy. Gastroenterologia Japonica 26 : 319-328, 1991
- 49) Tanaka K, Okazaki H, Nakamura S, Endo O, Inoue S, Takamura Y, Sugiyama M, Ohaki Y: Hepatocellular carcinoma: treatment with a combination therapy of transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. Radiology 179 : 713-717, 1991
- 50) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakanuma Y, Unoura M, Kobayashi K, Izumi R, Ida M, Kitagawa K: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. Radiology 178 : 493-497, 1991

(6 . 6 . 17 受稿)