

肝細胞癌におけるスマンクス/リピオドールの 肝動脈内投与後の超音波像の臨床的意義

熊本大学医学部第1外科学教室

*同 微生物学教室

**鐘紡病院

渡辺 栄二 水谷 純一 今野 俊光 平岡 武久
田代 征記 宮内 好正 前田 浩* 横山 育三**

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ULTRASONOGRAPHY AFTER THE INJECTION OF LIPIODOL, AS AN OILY ANTICANCER AGENT SMANCS, VIA THE HEPATIC ARTERY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Eiji WATANABE, Junichi MIZUTANI, Toshimitsu KONNO
Takehisa HIRAOKA, Seiki TASHIRO and Yoshimasa MIYAUCHI

Ist Dept of Surgery, Kumamoto University Medical School

Hiroshi MAEDA

Dept of Microbiology, Kumamoto University Medical School

Ikuzo YOKOYAMA

Kanebo Hospital

肝細胞癌21例に対してスマンクス/リピオドールの肝動脈内投与を行い、投与後の超音波像について検討した。① 投与後全例に斑点状、点状ないし線状の高エコーが散在性、部分的ないしびまん性にみられ、この高エコーは腹部単純X-P像、切除標本のsoftex写真でスマンクス/リピオドールの停滞部と一致していた。② 投与後低エコーまたは無エコーと変化した症例のうち、切除例の切除標本と対比した結果、低エコーまたは無エコーは出血、液状壊死と一致していた。③ 投与後ほとんどの症例が腫瘍の境界は明瞭となった。

索引用語：肝細胞癌，油性制癌剤，スマンクス/リピオドール，肝動脈内動注療法

1. はじめに

最近、われわれは主に切除不能な肝細胞癌に対して油性制癌剤であるスマンクス/リピオドール(油性リンパ管造影剤であるリピオドールに親油性高分子制癌剤スマンクスを溶かしたものを)をSeldinger法によって肝動脈内投与を行い、今野¹⁾がその臨床的有用性について報告してきた。

今回、スマンクス/リピオドール投与後の超音波像を分析し、治療効果判定に関する超音波検査の臨床的意義について検討したので報告する。

なお、リピオドールは油性リンパ管造影剤で、その主成分はケン油の脂肪酸エステルของウ化物であ

り¹⁾、肝細胞癌において肝動脈を結紮し、このリピオドールをその末梢側に投与すると、長期間、選択的に腫瘍内に停滞することは中熊²⁾により報告されている。スマンクス(smancs)は前田³⁾が開発した分子量2.5~3.5万の高分子制癌剤で、合成高分子のスチレンマレイン酸(Styrene maleic acid)と蛋白性制癌剤のネオカルチノスタチン(Neocarzinostatin)を反応させ作成したもので、可溶性となり、スマンクス/リピオドールはリピオドールに1mg/mlとなるように超音波下に懸濁可容してある。

2. 対象および方法

1981年2月より1982年12月までの1年10カ月間に

seldinger 法により肝動脈内にスマンクス/リビオドールを投与し、超音波検査で経過を追えた肝細胞癌（切除不能例15，切除例6）を対象とした。21例中8例は組織学的に、13例はAFP値、CT、血管造影などにより臨床的に肝細胞癌と診断された。対照として同期間に手術により肝に異常所見が無いこと確認された肝正常例25例を対象とした。

切除不能例15例の腫瘍の局在、形態、切除不能の理由、投与量、投与動脈は図1に示すごとくで、ほとんどの症例が左右広汎な腫瘍で占められていた。スマンクス/リビオドールを各症例に1～4回、11～98日の間隔で、1回投与量1～6mg（平均4.0mg）、総量3～14.5mg/（平均8.3mg）、腹腔動脈内、総肝動脈内、固有肝動脈内あるいは右肝動脈内に投与を行った。切除例は6例には1回2～4mg（平均3.0mg）、腹腔動脈内、総肝動脈内あるいは右肝動脈内に投与し、投与後6～44日目に肝切除術を行った（右葉切除4例、拡大右葉切除2例）。

図1 肝細胞癌切除不能例15例の概要

症例	腫瘍の局在、形態	切除不能の理由	投与量(mg)、投与動脈
① A. U ♂ 62	 結節型	肺転移、左右広汎	2.6, 6 CA
② J. S ♂ 48	 塊状型	ICG Rmax 値	6, 6 RHA
③ S. K ♂ 75	 ひまん型	左右広汎	1, 2 CHA
④ K. M ♂ 59	 塊状型	左右広汎	4, 4 CHA
⑤ M. Y ♂ 60	 ひまん型	左右広汎	4, 4, 4 CA, CHA
⑥ T. S ♂ 49	 ひまん型	肺転移、左右広汎	3, 6 CHA
⑦ T. H ♂ 63	 結節型	ICG Rmax 値	4, 4 PHA, RHA
⑧ N. T ♂ 53	 結節型	左右広汎	4, 4 RHA, CA
⑨ M. T ♂ 65	 塊状型	ICG Rmax 値	4, 4 CA, CHA
⑩ M. K ♂ 59	 塊状型	左右広汎	5 CHA
⑪ K. I ♂ 63	 結節型	左右広汎	4 CA
⑫ N. O ♂ 57	 ひまん型	左右広汎	4, 4, 4, 2.5 PHA
⑬ T. H ♂ 67	 ひまん型	左右広汎	4, 4 CHA
⑭ K. F ♂ 48	 塊状型	ICG Rmax 値	4, 4 CHA
⑮ T. I ♂ 68	 塊状型	肺転移	3 CA

CA 腹腔動脈, CHA 総肝動脈, PHA 固有肝動脈, RHA 右肝動脈

超音波診断装置は電子リニア走査型（アロカ SSD 220, 256, 周波数3.5MHz）を用いた。

スマンクス/リビオドール投与後の超音波検査は、切除不能例15例では、投与後1～38日目（平均11.2日目）に行い、そのうち1例は1回投与後から307日目までの観察が可能であった。切除例6例では投与後4～33日目（平均12.5日目）に超音波検査を行い、検査後1～15日目（平均10.7日目）に肝切除術を行った。

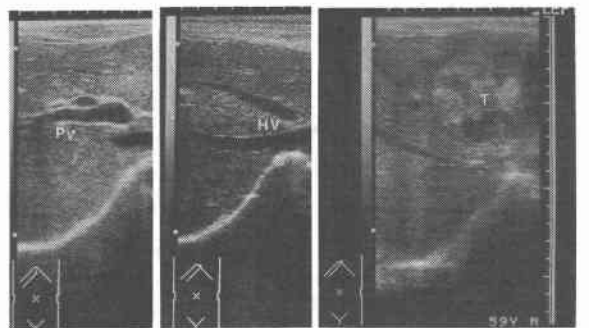
超音波像の分析は主に内部エコーの状態について検討し、切除不能例では超音波像と同じ期日に撮影された腹部単純X-P像、切除例6例では切除標本のsoftex写真、断面所見と対比した。なお、多発腫瘍については主病巣、びまん型を示す腫瘍については最も明瞭に腫瘍が検出できた超音波像について検討した。また、切除例については、超音波像の断面像と切除標本の切り出しが異なるため（CTの断面像に近似する切除標本の切り出し方）、超音波像と切除標本が比較的近似すると推測される部位を選んで対比を行った。

各症例の超音波診断装置の条件はほぼ一定になるようにし、走査法、体位もほぼ一定とした。

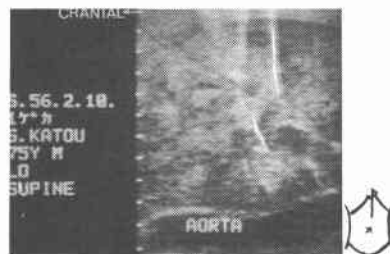
3. 結果

(1) 肝正常例および投与前肝細胞癌症例の超音波像

図2 肝正常例および投与前肝細胞癌症例の超音波像
(A) 肝正常例 (B) 肝細胞癌症例



(C) 肝細胞癌症例 PV 門脈, HV 肝静脈, T 腫瘍



肝正常例の超音波像は図2(A)に示すごとく、門脈、肝静脈が明瞭に検出される感度で、小点状または小線状のエコーがびまん性、均一に検出された。スマンクス/リビオドール投与前の超音波像は図2(B)に示すごとく、境界が明瞭な結節状の腫瘍として検出されるものと図2(C)に示すごとく、境界が明瞭な結節状の腫瘍として検出されないのがみられたが、いずれも内部エコーには非腫瘍部または正常例に比べ、低エコー、同エコーあるいは高エコーが混在していた。

(2) 投与後肝細胞癌症例の超音波像

投与直後の観察が可能であった5例の超音波像をブラウン管上のvisual像でみたところ、投与前にはまったくみられなかった“星のごとく光り輝く”点状のエコーがみられたため、投与後の内部エコーの検討にあたって、まず、この高エコーに着目し超音波像を分析した。

a. 投与後の高エコーについて

切除不能例15例の投与後の高エコーについて分析し、腹部単純X-P像と対比した。図3は右葉全域に塊状型の腫瘍がみられた症例の投与前のCT像、腹腔動脈造影での動脈相で、同部にlow density area、腫瘍血管像がみられる。図4(A)は同症例の投与前の超音波像、図4(B)はスマンクス/リビオドール4mg、腹腔動脈内投与後1日目の超音波像で、投与後、矢印の部

図3 投与前のCTおよび血管造影像

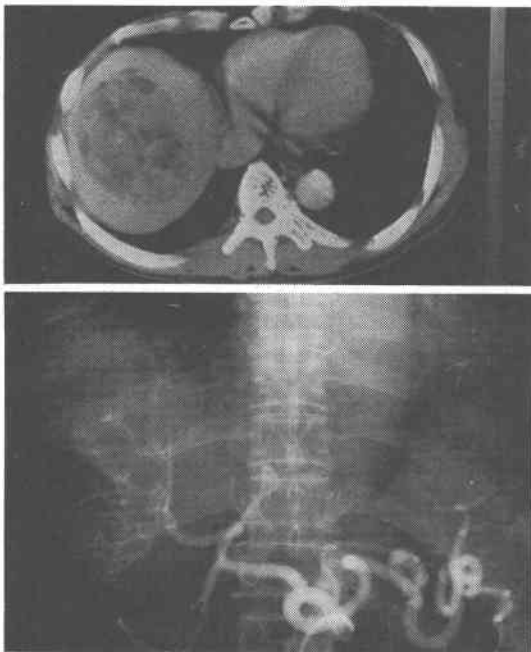
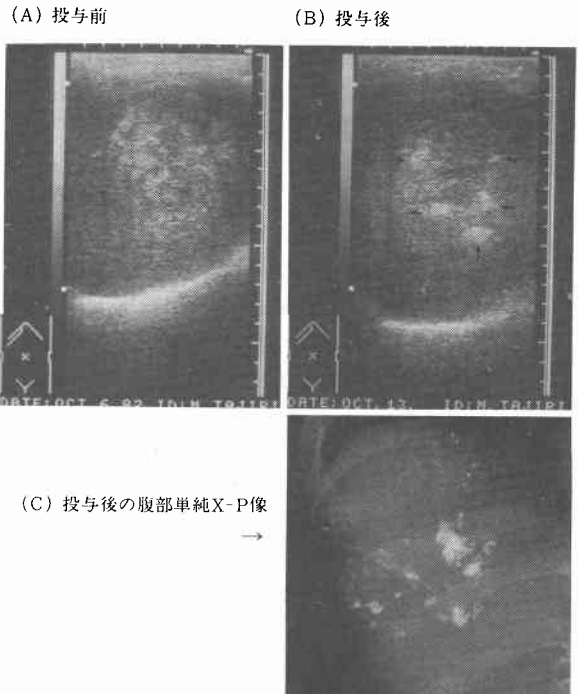


図4 投与前の超音波像および投与後の超音波像と腹
限単純X-P像～投与後の高エコーについて～



に斑点状の高エコーがみられ、図4(C)の腹部単純X-P像でのスマンクス/リビオドールの停滞部とほぼ一致している。図5は右葉全域に塊状型の腫瘍がみられた症例の投与前の右肝動脈造影での動脈相で、同部に腫瘍血管像がみられる。図6(A)は同症例の投与前の超音波像、図6(B)はスマンクス/リビオドール6mg、右肝動脈内投与後7日目の超音波像で、投与後、太矢印の部に点状ないし線状の高エコーがみられ、図6(C)の腹部単純X-P像でのスマンクス/リビオドールの停滞部とほぼ一致している。図7(A)(B)はスマンクス/リビオドール4mg、固有肝動脈内投与前、投与後38日目の超音波像で、(A)の投与前では胆嚢(G)の下方、矢印の部に境界があまり明瞭でない腫瘍がみられる。(B)の投与後の超音波像では、投与前に比べ、探触子の角度、装置のダイナミックレンズ⁴⁾がやや異なるが、境界明瞭な二つの腫瘍がみられ、斑点状、点状ないし線状の高エコーがみられる。図7(C)はスマンクス/リビオドール4mg、固有肝動脈内投与後14日目の超音波像で、境界が不明瞭な、正常例と対比して⁵⁾のみみられる腫瘍がみられる。図7(D)は2回目4mg、3回目4mg、固有肝動脈内投与が行われ、3回目投与後24日目の超音波像で、境界は明瞭で、腫瘍内に点状の

図5 投与前の血管造影像

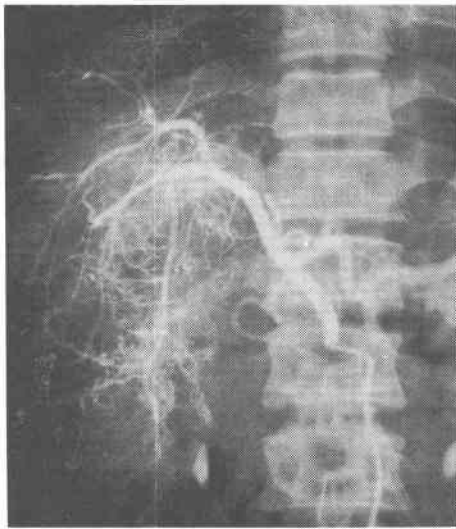
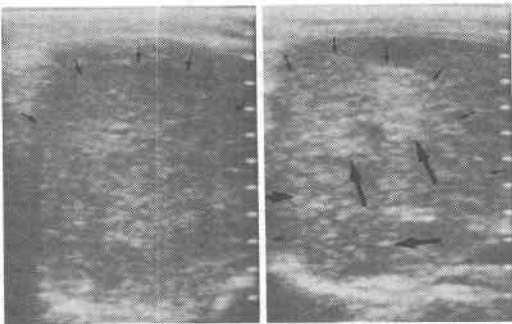


図6 投与前の超音波像および投与後の超音波像と腹部単純 X-P 像～投与後の高エコーについて～

(A) 投与前 (B) 投与後



(C) 投与後の腹部単純 X-P 像

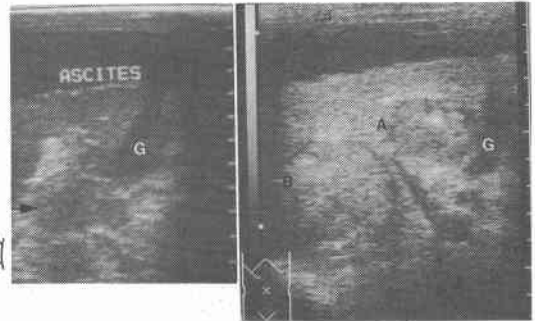


(矢印に囲まれた部分が超音波像の走査部位と考えられる)

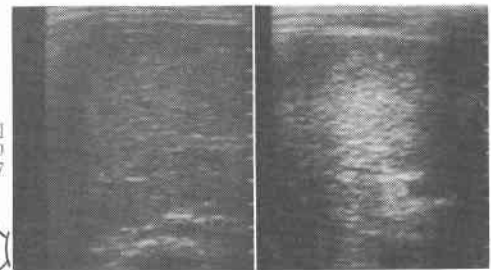


図7 投与前後の超音波像, および1回目, 3回目投与後の超音波像～投与後の高エコーについて～

(A) 投与前 (B) 投与後



(C) 1回目投与後 (D) 3回目投与後



症例 T.H 363



症例 N.O 357



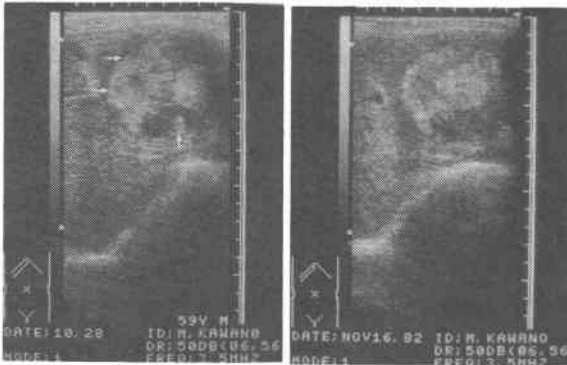
高エコーがみられる。図7(B), 図7(D)の高エコーは腹部単純 X-P 像の停滞部とほぼ一致した所見であった。

切除不能例15例の投与後の高エコー分布の内訳は図4(B)のごとく、腫瘍内に散在性に斑点状の高エコーを認めたもの6例、図6(B)のごとく、腫瘍内に部分的に線状の高エコーを認めたもの7例、図7(B)のごとく、斑点状と線状の高エコーを2つの腫瘍に別々に認めたもの1例、図7(D)のごとく、点状ないし線状の高エコーを腫瘍内にびまん性に認めたもの1例であった。このように投与後、斑点状、点状ないし線状の高エコーが散在性、部分的ないしびまん性に各症例にみられたが、図7(D)に示した1例を除き、高エコーの分布と腫瘍の大きさ、投与動脈、投与量、投与後の超音波検査期日との間に一定の関係を見出すことはできなかった。

b. 投与後の低エコーまたは無エコーについて

切除不能例15例中、投与後18～307日までの期間に経時的観察が可能で、投与前の高エコーまたは同エコーが投与後低エコーまたは無エコーと変化した症例について検討した。図8(A)(B)はスマンクス/リビオドール5mg, 総肝動脈内投与前, 投与後18日目の超音波像

図8 投与前後の超音波像～投与後の低エコー部について～



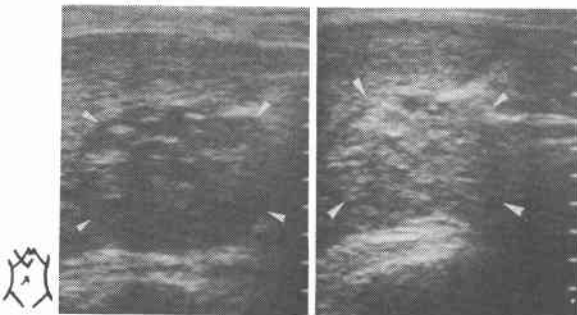
で、投与前の高エコー（矢印）が、投与後低エコーと変化したのがみられる。このように投与後低エコーまたは無エコーと変化がみられたのは切除不能例15例中4例で、4例の投与総量は4～8 mg、投与後の超音波像の観察期間は18～45日目であった。投与総量、投与後の超音波像の観察期間、腫瘍の大きさ、投与動脈などの低エコーまたは無エコーと変化した4例と変化しなかった11例とに明らかな差異はみられなかった。なお、切除不能例で投与総量が10.5, 14mg、投与後観察期間が208, 307日可能であった2例の1回目投与後208, 307日目の超音波像は、各回投与後の超音波像と対比して経時的に高エコーが増加する傾向にあった。

c. 投与後の腫瘍の大きさについて

次に投与前後の腫瘍の境界が明瞭であった症例の投与後の腫瘍の大きさについて検討した。図9(A)(B)はスマンクス/リピオドール、投与前、1回目4mg、腹腔動脈内、2回目、3回目各4 mg、総肝動脈内投与し、3回目投与後4日目（1回目投与後54日目）の超音波像で、超音波計測上、投与後、腫瘍の縮少傾向がみら

図9 投与前後の超音波像～腫瘍の大きさについて～

(A) 投与前 (B) 投与後



れた。なお、切除不能例15例中、投与前後の境界が明瞭であったものは12例あったが、図9の症例を除いて、超音波計測上、明らかな腫瘍の縮少傾向がみられた症例はなかった。切除不能例15例中、投与前境界が不明瞭であった3例のうち、2例が投与後境界は明瞭となった。

d. 投与後の内部エコーと切除標本との対比について

スマンクス/リピオドール投与後の超音波像の内部エコーの変化が腫瘍内のいかなる性状変化を反映しているかを検討するために投与後の超音波像と切除標本のsoftex写真、切除標本剖面所見と対比した。

図10(A)は切除例のスマンクス/リピオドール4 mg、腹腔動脈内投与後22日目の超音波像で、右葉後区域の腫瘍内に点状ないし線状の高エコーがみられる。図10(B)は超音波検査後2日目に肝切除を行った切除標本のsoftex写真で、超音波像と左右が逆になっているが、高エコーとsoftex写真のスマンクス/リピオ

図10 投与後の超音波像と切除標本のsoftex写真～高エコーについて～

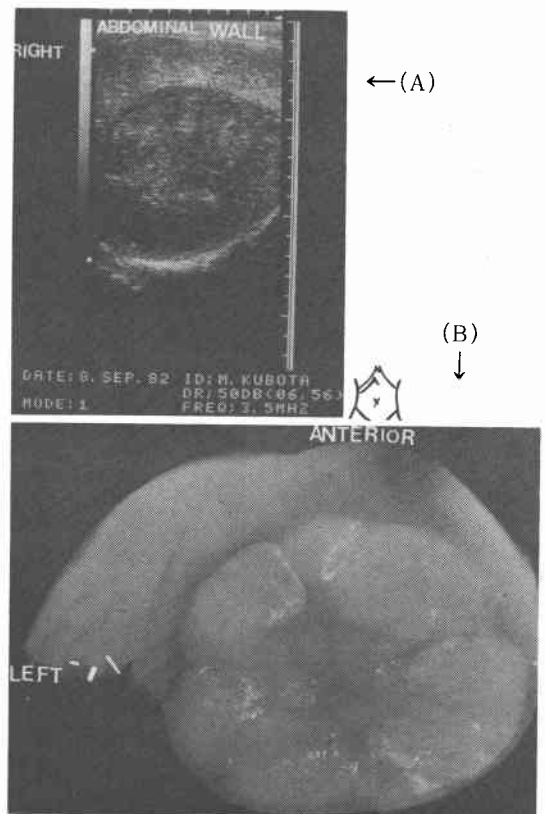
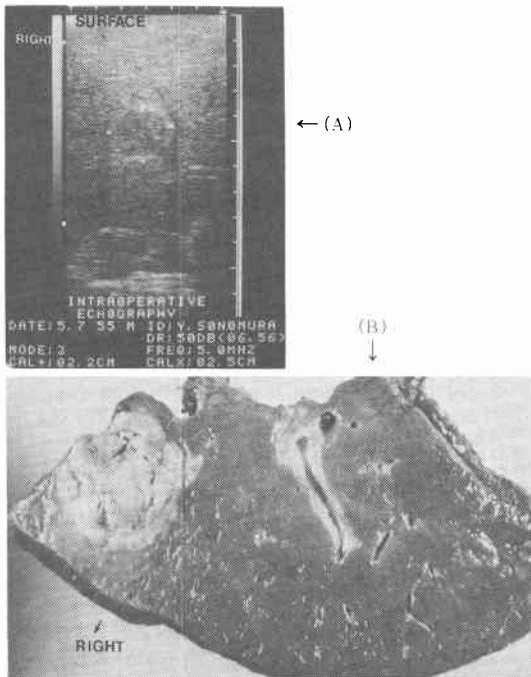


図11 投与後の超音波像と切除標本の剖面所見～低エコーについて～



ドールの停滞部の比較的一致した所見がみられる。

図11(A)は切除例のスマンクス/リビオドール 4 mg, 総肝動脈内投与後43日目の術中エコーによる超音波像で(術中専用探触子, UST-582T, 5MHz 使用), 右葉上前区域に腫瘍がみられ, 腫瘍内に低エコーがみられる。図11(B)は同症例の切除標本の剖面所見で, 低エコーにはほぼ一致する部位に出血, 壊死巣がみられる。切除例 6 例中, 超音波像と切除標本の剖面所見の対比の検索が可能であった 4 例中 3 例に低エコーまたは無エコーを認め, 同部に一致して出血, 壊死巣がみられた。

4. 考 察

切除不能な肝細胞癌の治療法として, 最近 Transcatheter arterial embolization が行われるようになり⁵⁾⁶⁾, その効果判定として主に血管造影, CT の有用性が報告されている⁷⁾⁸⁾。

超音波検査もその簡便性, 非侵襲性, 反復検査が可能などの利点を有するため, 治療効果判定の補助検査法として注目されていたが⁹⁾, 最近, 超音波診断装置が著明に進歩したため, その有用性が認められるようになってきた¹⁰⁾¹¹⁾。そこでわれわれも, 肝細胞癌に対するスマンクス/リビオドール投与後の超音波像の変化の

臨床的意義について検討を行った。

さて, スマンクス/リビオドールの肝動脈内動注療法という治療法はまったくの新しい治療法であるため¹⁾, その超音波像の検討も未知であるが, 今回は超音波工学的な音響インピーダンス (組織の密度 e と音速 c の積)¹²⁾の面からみて, 腫瘍の内部エコーの変化に焦点をしばり検討を行った。

まず, スマンクス/リビオドール投与後に腫瘍内に斑点状, 点状ないし線状の高エコーがみられたが, この高エコーは投与直後より visual 像で観察されたこと, 超音波像での高エコーと腹部単純 X-P 像, 切除標本の softex 写真での停滞部と一致していたことにより, まず間違いなく, 投与後の高エコーはこの物質の腫瘍内への停滞のためと思われた。なお, Transcatheter arterial embolization 治療後の高エコーの出現は air のためとされているが¹¹⁾, われわれのスマンクス/リビオドールを投与した症例では, CT で検討した限り air を認めたものは 1 例もなかった。このように本物質の投与後, 超音波像で高エコーとしてとらえられることは, 本物質が超音波造影剤¹²⁾とでもいべき画期的物質に相当し, 肝細胞癌の超音波診断に飛躍的向上をもたらすものと思われる。

さて, 実際臨床では超音波像の臨床的意義の一つとして, 高エコーの分布の分析から治療の投与量, その期間などの判定規準の設定が必要と思われる。投与後の高エコーの分布は斑点状, 点状ないし線状エコーが散在性, 部分的, びまん性にみられるかどうかで前述したごとく 4 つの超音波像に分けられたが, 今回の検討に関する限り, 投与量, 投与動脈, 投与後の観察期間, 腫瘍の大きさなどと高エコーの分布との間には一定の関係を見出すことはできず, 判定規準を得ることはできなかった。著者らの印象としては, 長期観察しえた切除不能例 2 例の経験より, 投与総量が多い程 (10mg 以上), 高エコーの分布は増加し, また, 腫瘍の大きさが異なるが, 投与量, 投与動脈, 超音波検査日が同一であった 2 例の経験より, 腫瘍径が小さいほど, 高エコーの分布は多くなると思っている。今一つ, 投与後の高エコーの分布には腫瘍の新生血管の状態も関与することが予測されるが, これについても今回の検討に関する限り超音波像では明らかな所見をつかむことは出来なかった。なお, スマンクス/リビオドールが何故高エコーを呈するかについては今後, 肝細胞癌腫瘍組織の音響組織学的な解明が必要であり, 現状ではその機序の詳細については不明といわざるを得ない。

今一つ超音波像での臨床的意義の一つとして重要なことは投与後の腫瘍内変化の性状を知ることであると思われるが、これについては投与後に低エコーまたは無エコーと変化した症例の切除例の切除標本と対比した結果、投与後の低エコーまたは無エコーへの変化は腫瘍内の出血、壊死組織によることがわかった。この低エコーまたは無エコーは、転移性肝癌で中心部の融解壊死に相当する部に無エコーが出現するとの報告¹³⁾と一致した所見であり、また、実験的肺炎の超音波像との対比¹⁴⁾からみても、投与後に腫瘍内に比較的液状に近い、均一な壊死組織が無エコーまたは低エコーに一致して出現したことが推測される。なお、肝細胞癌の内部エコーの変化は腫瘍の壊死の程度によって大きく変化するとされているが¹⁵⁾、われわれの検討では、凝血巣の壊死組織は高エコーを呈し、エコースポットが粗大な傾向にあった¹⁶⁾。投与後の内部エコーの変化についても投与量、投与動脈、投与後の観察期間、腫瘍の大きさなどとの関係を見いだすことはできなかった。おそらく、これらの多因子が関係するものと思われる。今後、症例を重ねて検討していきたいと思っている。

最後に投与後の効果判定の重要な事項として切除不能例での経時的な観察での腫瘍の縮小効果判定があげられる。投与後ほとんどの症例が腫瘍の境界が明瞭となるので超音波像での腫瘍計測と縮小効果判定は容易と思われたが、実際に正確に超音波像での経時的計測が可能で、その計測値がほぼ腫瘍の最大径を表わしており、腫瘍の大きさの経時的変化が判定できたのは1例のみであった。これは、一つには経時的に完全な同一部位での計測を正確に行うのは困難なこと、一つには切除不能例ではほとんどの症例が左右広汎な腫瘍のため、超音波像の断面像での腫瘍の最大径を表わすのは困難なことなどがあげられる。今後は超音波検査の特性から考えて腫瘍の計測、大きさの効果判定は有用と思われるので、計測上の一定の規準を設けて検討していきたいと思っている。

5. 結 語

① スマンクス/リビオドール投与後の高エコーは、本物質の腫瘍内への停滞によるものであり、超音波像は投与後の腫瘍内の本物質の停滞の状態を知るのに有用と思われた。

② スマンクス/リビオドール投与後の低エコーまたは無エコーへの変化は腫瘍内の出血、液状壊死によるものであり、超音波像は投与後の腫瘍内の変化を知る

のに有用と思われた。

③ スマンクス/リビオドール投与後は腫瘍の境界が明瞭となり、超音波像は投与後の経時的腫瘍計測に有用と思われた。

文 献

- 1) 今野俊光, 前田 浩, 横山育三ほか: 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
- 2) 中熊健一郎, 田代征記, 上村邦紀ほか: 進行肝癌に対する肝動脈結紮術効果増強の試み—とくに結紮肝動脈内油性制癌剤注入について—. 日独医報 24: 675-682, 1979
- 3) Maeda H, Takeshita J, Kawamaru R: A lipo"philic derivative of neocarzinostatin. A polymer conjugation of an antitumor protein antibiotic. Ant J Peptide Protein Res 14: 81-87, 1979
- 4) 和賀井敏夫: 超音波診断装置の現状と将来. 外科治療 32: 27-37, 1975
- 5) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治ほか: 手術不能肝癌に対するsuper selective arterial embolizationの経験. 日医放線会誌 39: 540-543, 1979
- 6) 貫野 徹, 門奈丈之, 丸毛俊明ほか: 肝細胞癌に対する動脈塞栓法と抗癌剤one shot動注法の治療効果の比較検討. 肝臓 23: 622-628, 1982
- 7) 大石 元, 大上庄一, 居出弘一ほか: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術後のCTによる効果判定. 肝臓 22: 1569-1576, 1981
- 8) 山田龍作, 佐藤守男, 中塚春樹ほか: 肝細胞癌60例に対する抗癌剤併用transcatheter arterial embolization—血管像による検討. 日医放線会誌 41: 742-750, 1981
- 9) Wheeler PG, Melia W, Dubbins P, et al: Non-operative arterial embolization in primary liver tumor. Br Med Journ 2: 242-244, 1979
- 10) Dubbins P, Nunnerley HB: Intra tumor gas—An ultrasound sign of tumor necrosis. Clinical Radiology 31: 711-715, 1980
- 11) 栗岡成人, 仲島信也, 岡 博子ほか: 肝動脈塞栓術による原発性肝癌の超音波像の経時的変化. 肝臓 23: 413-419, 1982
- 12) 奥島基良: がんの超音波診断への工学的アプローチ. 超音波医 2: 85-88, 1975
- 13) 井上純雄, 跡見 裕, 河野信博ほか: 原発性肝癌と転移性肝癌の超音波診断. 最新医 37: 1262-1273, 1982
- 14) 渡辺栄二, 上村邦紀, 平岡武久ほか: 肺炎および慢性肺炎の超音波断層像と組織像の対比. 超音波医 5: 173-178, 1978
- 15) 品川 孝, 大藤正雄, 木村邦夫ほか: 肝細胞癌の超音波診断—病理組織との対比による検討—. 日消病会誌 78: 150-159, 1981
- 16) 水谷純一, 渡辺栄二, 今野俊光ほか: 肝癌における肝動脈内油性制癌剤注入後のecho-patternの変化について(第2報). 日超音波医会41回発表会講論集: 225-226, 1982