

# リピオドール併用肝動脈塞栓術の非癌部肝機能に及ぼす影響 —肝エネルギー代謝面を中心として—

奈良県立医科大学第1外科

吉川 高志 深井 泰俊 畑 芳樹 堀田 敦夫  
桜井 隆久 堀川 巳清 松本 宗明 福岡 敏幸  
吉田 英晃 白鳥 常男

同 放射線科

大石 元 打田 日出夫

## THE INFLUENCE OF TRANSCATHETER ARTERIAL EMBOLIZATION USING LIPIODOL ON NON CANCEROUS HEPATIC FUNCTION —WITH SPECIAL REFERENCE OF HEPATIC ENERGY STATUS—

Takashi YOSHIKAWA, Yasutoshi FUKAI, Yoshiki HATA,  
Atsuo HOTTA, Takahisa SAKURAI, Muneaki MATSUMOTO,  
Toshiyuki FUKUOKA, Hideaki YOSHIDA and Tsuneo SHIRATORI

First Department of Surgery, Nara Medical University

Hajime OOISHI and Hideo UCHIDA

Department of Radiology, Nara Medical University

リピオドール併用肝動脈塞栓術（以下 Lp-TAE）が非腫瘍部のエネルギー代謝に及ぼす影響を検討するために、Lp-TAE を施行した13症例を対象として、肝硬変（以下 LC）の有無により2群に分け検討した。一般肝機能は、LC（-）、LC（+）群ともに Lp-TAE 後4週以内に前値に回復した。ICGR<sub>15</sub>、ICGK 値は、LC（-）、LC（+）群ともに Lp-TAE 後有意の変動を示さなかった。Lipid emulsion test からみた phagocytic index は、LC（-）、LC（+）群ともに Lp-TAE 後高値を示すが、2週目には前値に復しその後漸減して4週目でも低値を示す傾向にあった。動脈血中ケトン体比は、LC（-）群では、Lp-TAE 後一過性の低下を示すが4週目には前値に復しているのに対し、LC（+）群では4週目でも有意の低値を示し、肝エネルギー代謝面での影響の残存が示唆された。

索引用語：リピオドール併用肝動脈塞栓術，肝動脈塞栓術後肝機能，動脈血中ケトン体比，  
肝エネルギー代謝，肝切除

### はじめに

肝癌の根本的治療方法としては、肝切除が唯一のものであることは論を待たないが、その治療成績はいまだ満足すべきものではない。現在、この治療成績の向上をめざして、肝癌に対して集学的治療が行われ、その一環として肝切除前に肝動脈塞栓術（以下 TAE）が行われている<sup>1)2)</sup>。

この TAE の抗腫瘍効果の基本は腫瘍組織を阻血することにある。加えて、同時に注入される抗癌剤の作用にある。

しかし、この TAE は非腫瘍部にも影響を及ぼすことが予想されるが、それに関する報告の多くは一般肝機能面での検討にとどまっており、エネルギー代謝面での検討はほとんどなされていない<sup>3)~5)</sup>。そこで、今回、著者らは、当施設で施行したリピオドール併用 TAE（以下 Lp-TAE）症例を、Lp-TAE の影響が大であると考えられる門脈血流の低下している肝硬変の併

存の有無により2群に分けて、エネルギー代謝面での影響を中心に検討を加えた結果、若干の知見を得たので報告する。

対象症例および検討方法

対象症例はLp-TAEを施行した13例で、肝硬変(以下LC)併存の有無により2群に分けた。各群の症例数は、LC(-)群6例、LC(+ )群7例である。なお、LCの判定は、超音波検査、computed tomography(以下CT)および血液検査により行った。各群のLp-TAE前の肝機能は表1のごとくである。

Lp-TAEの方法には両群の間に差はなく、注入はすべて固有肝動脈から行われており、注入量もAdriamycin 40mg, Mitomycin C 10mg, Lipiodol 6~8 ml, gelfoam 1枚であった。

また、原疾患はLC(-)群が転移性肝癌症例であるのに対し、LC(+ )群は原発性肝癌症例である。なお、腫瘍の占拠率は、両群ともE<sub>1</sub>-E<sub>2</sub>の症例である。

測定項目はTotal Bilirubin, Direct Bilirubin(ミハエルソン変法), s-GOT, s-GPT, LDH(UV-RATE法), Albumin(ビューレット法), ch-E(酵素法), Hepaplastin test, ICGR<sub>15</sub>, ICGK, Lipid emulsion test(Kimらの方法<sup>6)</sup>), 動脈血中ケトン体比(以下AKBR, Williamsonらの方法<sup>7)</sup>)で、Lp-TAE前、およびLp-TAE後1, 3, 7, 14, 21, 28日目に測定した。

成績

1) Total Bilirubin および Direct Bilirubin

Total Bilirubin 値はLp-TAE後上昇し、LC(-)群では1日目に、LC(+ )群では3日目に、おのおの最高値1.16±0.19mg/dl(p<0.05), 2.15±0.22mg/dl(p<0.05)を示すが、両群とも2週目には前値に回復している。

Direct Bilirubin 値も同様の経過を示し、Lp-TAE後上昇し、LC(-)群、LC(+ )群とも、3日目におのおの最高値0.55±0.15mg/dl, 1.2±0.12mg/dl(p<0.05)を示すが、2週目には前値に回復している。

2) sGOT, sGPT, LDH

sGOT 値はLC(-)群、LC(+ )群ともLp-TAE後上昇し、1日目におのおの最高値513.5±144.4IU/l(p<0.05), 245.3±72.3IU/l(p<0.1)を示すが、1週目には前値に回復している。

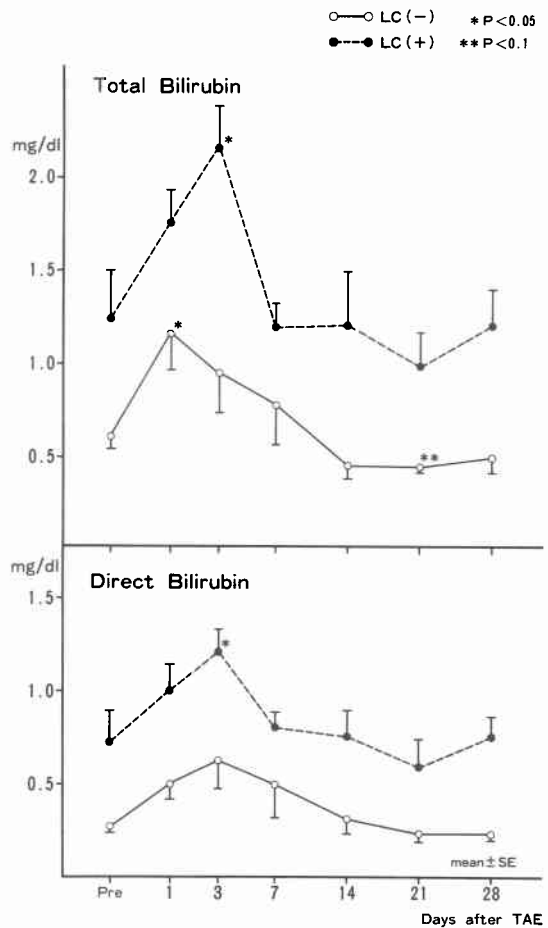
sGPT 値はLp-TAE後上昇し、LC(-)群では1日目に、LC(+ )群では3日目におのおの最高値234.5±63.1IU/l(p<0.05), 146±57.5IU/lを示すが、両群とも2週目にはほぼ前値に回復している。

表1 13症例のLp-TAE前肝機能

症例数	肝 機 能					
	Total Bilirubin (mg/dl)	Albumin (g/dl)	ch - E (ΔPH)	Hepaplastin test (%)	ICGK	
LC (-)	6	0.61±0.07	4.03±0.10	0.59±0.04	99.6±9.3	0.218±0.012
LC (+)	7	1.24±0.25	3.44±0.16	0.35±0.05	48.5±6.2	0.075±0.009

LC=Liverrcirrhosis (mean±SE)

図1 Lp-TAE後のTotal Bilirubin, Direct Bilirubin値の変動

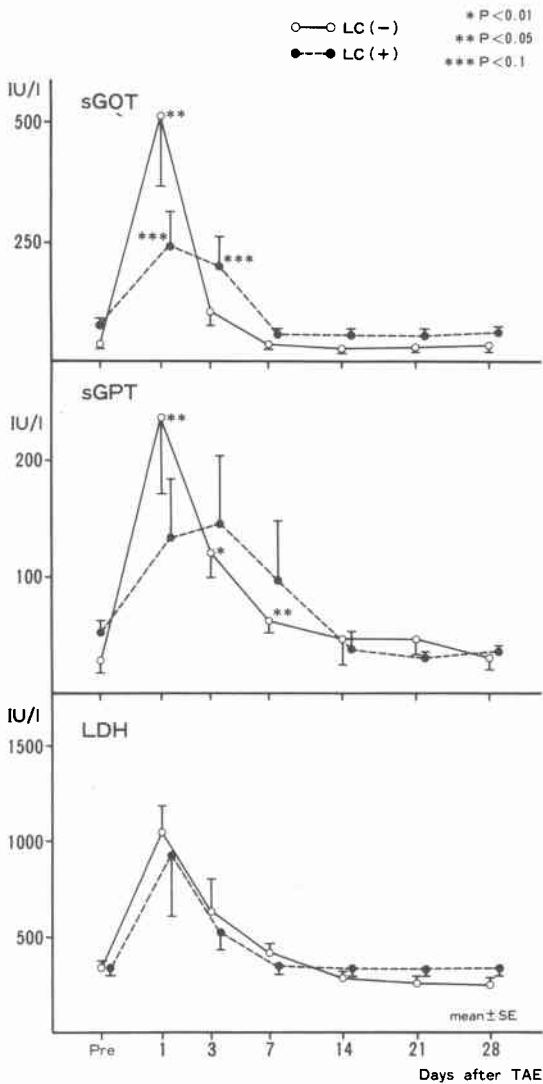


LDH 値はLC(-)群、LC(+ )群ともLp-TAE後上昇し、1日目におのおの最高値1,022.8±201.4IU/l, 930.7±323.5IU/lを示すが、1週目には前値に回復している(図2)。

3) Albumin, ch-E, Hepaplastin test

血清Albumin 値はLC(-)群では、Lp-TAE後徐々に低下傾向を示し、2週目で最低値3.78±0.26g/dlを

図2 Lp-TAE後のsGOT, sGPT, LDHの変動

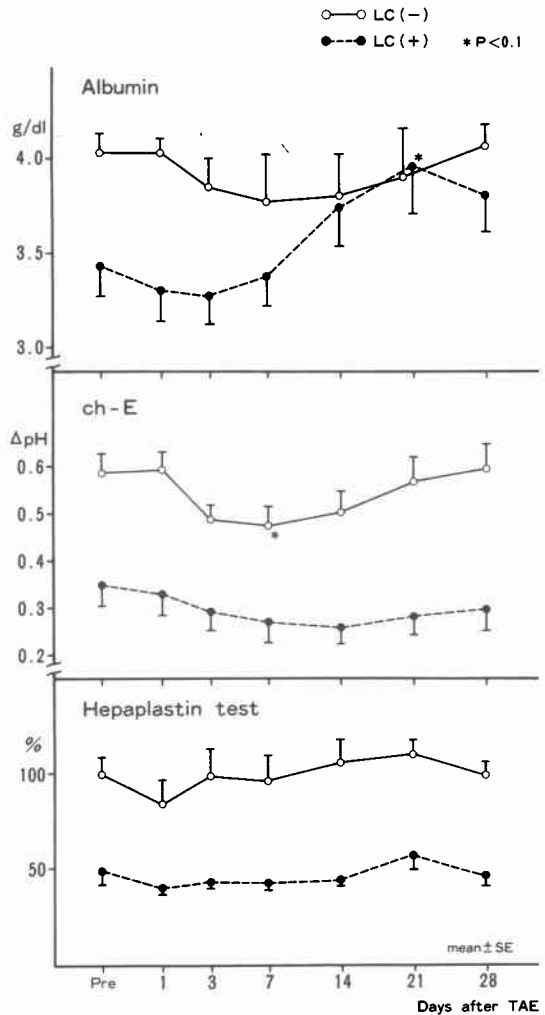


示し、4週目で前値に回復する傾向を得たが、有意の変動ではない。LC(+)群では、Lp-TAE後低下傾向を示し3日目に最低値 $3.28 \pm 0.15 \text{g/dl}$ を示し、以後漸増して3週目には $3.95 \pm 0.24 \text{g/dl}$ と有意の高値 ( $p < 0.1$ )を示した。

ch-E値は、LC(-)群、LC(+)群ともLp-TAE後低下傾向を示し、LC(-)群では1週目に、LC(+)群では2週目に、おのおの最低値 $0.475 \pm 0.043 \Delta \text{pH}$  ( $p < 0.1$ )、 $0.261 \pm 0.035 \Delta \text{pH}$ を示すが、4週目には前値に回復している。

Hepaplastin testは、LC(-)群、LC(+)群ともLp-TAE後一過性の低下傾向を示し、おのおの1日目

図3 Lp-TAE後のAlbumin, ch-E, Hepaplastin test値の変動



に $84.3 \pm 29.9\%$ 、 $40.5 \pm 8.6\%$ を示すが、3日目には前値に回復している。しかし、この変動は有意のものではない(図3)。

4) ICGR<sub>15</sub>, ICGK

ICGR<sub>15</sub>値はLC(-)群ではLp-TAE後4週目までほとんど変動を示さない。LC(+)群ではLp-TAE後やや低下傾向を示し、3日目に最低値 $27.0 \pm 2.6\%$ を示し、1週目には前値に回復しているが有意の変動ではない。

ICGK値は、LC(-)群、LC(+)群ともLp-TAE後4週目まで全く有意の変動を示さなかった(図4)。

5) Lipid emulsion test

phagocytic indexはLC(-)群ではLp-TAE後上

図4 Lp-TAE後のICGR<sub>15</sub>, ICGK値の変動

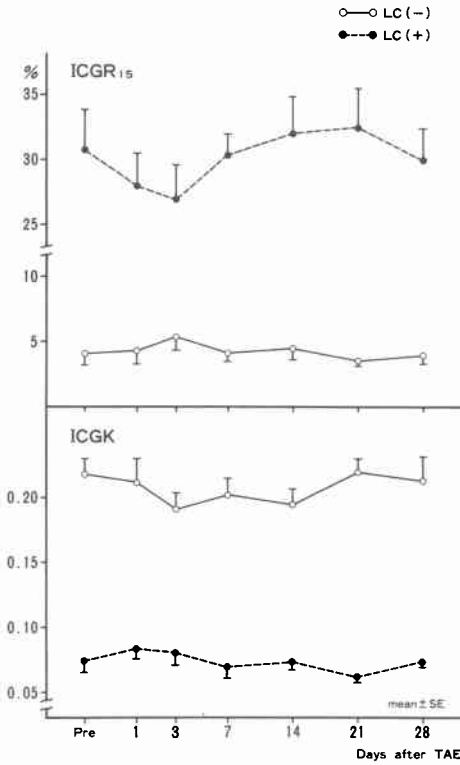
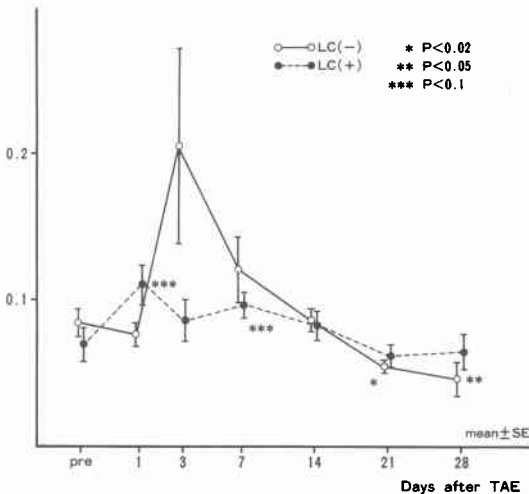
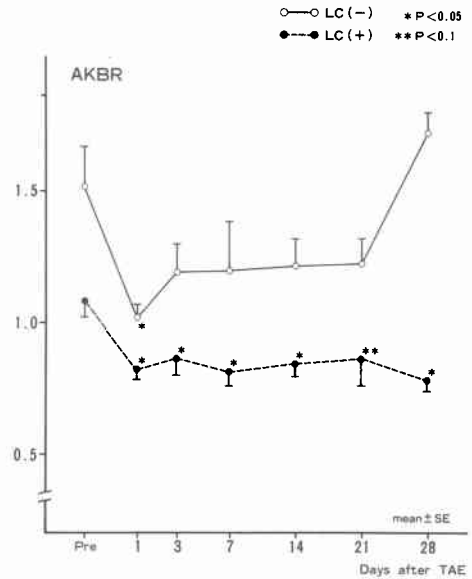


図5 Lp-TAE後のLipid emulsion test (phagocytic index) 値の変動



昇し、3日目に最高値 $0.205 \pm 0.067$ を示し、2週目には前値に回復するが有意の変動ではない。その後 phagocytic index は低下し、3、4週目には前値に比べおのの $0.055 \pm 0.010$  ( $p < 0.02$ ),  $0.047 \pm 0.013$  ( $p <$

図6 Lp-TAE後の動脈血中ケトン体比の変動



0.05) と有意の低値を示した。LC (+) 群でも phagocytic index はLp-TAE後上昇し、1日目に最高値 $0.110 \pm 0.014$  ( $p < 0.1$ )を示し、1週目でも $0.097 \pm 0.014$  ( $p < 0.1$ )と前値に比べ有意の高値を示した。2週目には前値に回復し、その後低下傾向を認めるが有意のものではない(図5)。

6) AKBR

AKBR値はLC(-)群ではLp-TAE後1日目に $1.017 \pm 0.054$  ( $p < 0.05$ )と、前値に比べ有意に低下するが、4週目には前値に回復している。一方、LC(+)群では、1日目に $0.825 \pm 0.039$  ( $p < 0.05$ )と有意に低下し、以後低値を継続し、4週目においても、 $0.718 \pm 0.039$  ( $p < 0.05$ )と前値に比べ有意の低値を示した(図6)。

考 察

現在、著者らは肝癌の集学的治療の一環として、肝切除前にLp-TAEを行っている。この術前Lp-TAEの意義としては、佐々木ら<sup>9)</sup>が述べている。1) 癌細胞の viability を低下させることにより、術中操作の際の遠隔転移を予防する。2) 根治手術が困難と思われる大きな癌腫や肝内転移(娘結節)のある症例に対して、腫瘍の縮小化や転移巣の死滅化をはかり、根治手術の適応を拡大することに加えて、術前の腫瘍進展度の把握におけるリビオドールのもつ優れた診断能が挙げられる。

しかし、一方でこのLp-TAEは、西浦ら<sup>1)</sup>の術前

TAE併用例が非併用例に比べ、肝切除後に合併症や経過予後不良例が多くみられたとの報告もみられるように、非癌部肝組織にも影響を与え、術後の残肝機能の維持を困難にする可能性がある。

特に、門脈血流の低下している肝硬変症においては、その影響は大であると考えられる。すなわち、本邦の肝癌の70~80%は肝硬変を併存しており、この肝切除に際して、根治性から求められる肝切除量の増大への要求と術後の残肝機能保全の面より求められる肝切除量の縮小への要求の2つをいかに満たすかに苦慮している現状では、TAE後に肝切除を行うにあたって、肝切除の時期などに慎重な配慮が必要である。

このTAEの肝癌に対する優れた治療効果の報告は多い<sup>9)10)</sup>が、非癌部に対する影響についての報告は一般肝機能面にとどまっている<sup>3)~5)</sup>。

一般肝機能面での諸家の報告<sup>3)~5)</sup>はほぼ一致している。すなわち、Total Bilirubin値はTAE後一過性に上昇し2週以内に正常化する。GOT、GPT、LDHなどの逸脱酵素もTAE後1~3日目にピークの値をとり10日から2週以内に正常化する。Albumin、ch-Eなどの血漿蛋白も1~2週で最低値をとり3~4週で回復する。自験例のAlbumin以外の成績はLC併存の有無に関係なくこれらの成績と一致している。LC(+)群でのAlbuminの3週目の有意の高値は術後に投与されたアルブミン輸液の影響と考えられた。

また、ICG負荷試験は、肝細胞の色素摂取能を表すと同時に、肝血流量を反映するとされているが、TAEのICG負荷試験に対する影響についての報告は少ない。小澤ら<sup>2)</sup>は、多くの症例でKICGがTAE後一時的に低下するが急速に回復に向かったと報告しているが、自験例では、ICGR<sub>15</sub>およびKICGともTAE後4週間間に有意の変動を示さず、ICG検査からは肝細胞の色素摂取能および肝血流への影響をうかがい知ることができなかった。

細網内皮系(以下RES)機能面での影響をLipid emulsion testでみると、大元らの報告<sup>11)</sup>では、TAE後の合併症のない症例の場合には、phagocytic indexは有意の変動がみられなかったとしている。しかし、自験例も合併症のなかった症例であるが、phagocytic indexはLC非併存例、LC併存例ともLp-TAE後一過性に上昇しており、RES機能が一時的にenhanceされるように思われた。その後、phagocytic indexは漸減し4週目には前値より低値を示す傾向があり、RES機能は逆にやや低下する傾向にあった。

しかし、以上の成績からTAEのもたらす障害の根本である肝細胞の虚血状態を判断することは困難である。すなわち、TAEによる肝障害発生の最大の要因は肝の阻血にあり、その結果まず酸素供給の低下からくる肝のエネルギーレベル(energy charge)の減少が起こり、次いでそこから派生して種々の代謝障害が発生すると考えられるからである。このTAEによる阻血状態が解除される時期、すなわち肝血流の再疎通の時期はTAE後1~2週とされているが<sup>12)13)</sup>、阻血の影響は再疎通後も残存すると考えられ、この観点から著者らは肝のenergy chargeとよく相関するとされるAKBR<sup>14)</sup>を測定しTAEの影響を検討した。小澤ら<sup>2)</sup>のTAE後5時間までのAKBRの測定結果によれば、A、B、Cに分類された3型のうちA、Bの2型は5時間以内にAKBRの値が正常化するとしている。今回の著者らの検討では、TAE後24時間目から測定しているため比較はできないが、LC併存例ではTAE後4週目でもAKBRは、0.7以上であるがなお前値にくらべて低値であり、肝阻血の影響の残存が示唆された。このことから、LC併存例でのTAEから肝切除までの期間の決定には慎重な配慮が必要で、TAEもできるだけ選択的に行って障害の期間を短縮するとともに、抗腫瘍効果の持続する期間内に行わなければならないと考える。

## 結 語

Lp-TAEを施行した症例をLCの併存により2群に分け、Lp-TAEの影響を検討し、以下の結果を得た。

1. 一般肝機能はLC(-)、LC(+)群ともにLp-TAE後4週以内に前値に回復した。
2. ICGR<sub>15</sub>、ICGK値は、Lp-TAE後有意な変動を示さなかった。
3. Lipid emulsion testからみたphagocytic indexは、LC(-)群、LC(+)群ともLp-TAE後一過性の上昇を示すが、2週目には前値に復し、その後漸減して4週目にも低値を示す傾向にあった。
4. AKBRは、LC(-)群では、Lp-TAE後一過性の低下を示すが、4週目には前値に回復した。LC(+)群では、AKBRはLp-TAE後1日目より4週目まで有意の低値を維持しており、肝エネルギー代謝に対するLp-TAEの影響の残存が示唆された。

## 文 献

- 1) 西浦三郎, 府川光之, 榊原幸雄ほか: 肝硬変合併肝癌に対する術前TAEの肝切除術に及ぼす影響. 日外会誌 87: 232, 1986

- 2) 小澤和恵, 谷 友彦, 滝 吉郎ほか: 肝癌の集学的療法—肝動脈塞栓兼肝切除—. 外科診療 25: 1127—1138, 1983
- 3) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治ほか: 肝細胞癌に対する transcatheter arterial embolization の有用性と肝機能に及ぼす影響. 日消病会誌 78: 214—221, 1981
- 4) 陶山芳一, 岩井真樹, 藤井 浩ほか: 肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization 後の凝固線溶系の変動. 癌の臨 31: 518—521, 1985
- 5) Chou KJ, Reuter SR, Schmidt R: Effect of experimental hepatic artery embolization on hepatic function. Am J Roentgenol 127: 563—567, 1976
- 6) Kim DK, Pfeifer J: Measurement of phagocytic activity of reticuloendothelial system (RES) by intralipid: Effect of C parvum treatment. Surg Fourm 28: 85—87, 1977
- 7) Williamson DH, Mellanby J, Krebs HA: Enzymic determination of D(-)- $\beta$ -hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood. Biochem J 82: 90—96, 1962
- 8) 佐々木洋, 今岡真義, 松井征雄ほか: 肝細胞癌における術前 Transcatheter arterial embolization therapy の意義について—組織学的検討を中心として—. 日癌治療会誌 17: 1917—1924, 1982
- 9) 佐藤守男, 山田龍作: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的検討. 日医放線会誌 43: 977—1005, 1983
- 10) 大石 元, 打田日出夫, 大上庄一ほか: 肝細胞癌に対する抗癌剤混入 Lipiodol 併用 TAE による診断と塞栓効果—肝切除例からみた検討—. 肝臓 27: 28—35, 1986
- 11) 大元謙治, 山本晋一郎, 福嶋啓祐ほか: 肝動脈塞栓術 (TAE) 前後の lipid emulsion test の意義. 肝臓 27: 837, 1986
- 12) 平井賢治: Transcatheter arterial embolization 療法の基礎的検討—正常犬における塞栓後の肝動脈, 肝機能および肝組織の変化について—. 肝臓 24: 1012—1020, 1983
- 13) 市田隆文, 小島 隆, 中野 護ほか: 肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization 療法の臨床病理学的検討. 第一報. 治療効果に関する研究. 肝臓 22: 1264—1275, 1981
- 14) Ukikusa M, ozawa K, Shimahara Y et al: Changes of blood keton body ratio-their significance after major hepatic resection. Arch Surg 116: 781—785, 1981