

門脈侵襲または Child C 肝硬変を有する肝細胞癌に対する リピオドール-マイトマイシン懸濁液反復動注療法の 肝機能への影響と治療効果

筑波大学臨床医学系外科

足立 信也 深尾 立 石川 詔雄 岩崎 洋治

同 内科

田 中 直 見 大 菅 俊 明

同 放射線科

齋 田 幸 久 倉 本 憲 明

**THE INFLUENCE ON LIVER FUNCTION AND THERAPEUTICAL
EVALUATION OF LIPIODOL MITOMYCIN EMULSION INFUSION
THERAPY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH PORTAL
VEIN INVASION OR SEVERE LIVER CIRRHOSIS**

**Shinya ADACHI, Katashi FUKAO, Akio ISHIKAWA
and Yoji IWASAKI**

Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Naomi TANAKA and Toshiaki OSUGA

Department of Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Yukihisa SAIDA Und Kenmei KURAMOTO

Department of Radiology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

門脈3次分枝以上に癌侵襲のみられる肝硬変併存肝癌15例と、Child C肝硬変を併存する肝癌8例、さらにChild C肝硬変を併存し門脈侵襲も認められる7例、計30例を対象として、経肝動脈的リピオドール-マイトマイシン懸濁液動注療法(LM-TAI)の効果と安全性について検討した。LM-TAI施行後、血液生化学的諸検査値は一過性に異常値を示すが、この傾向は門脈侵襲例においてより強く認められた。LM-TAIを反復した例でもこれらの異常値は1~4週間以内にはほぼ前値に復した。腫瘍の縮小が24例にみられ、2年累積生存率は門脈侵襲症例群で55.0%、Child C肝硬変群では50.0%、重複群では14.3%であった。

索引用語：Child C肝硬変併存肝癌，肝癌門脈内腫瘍栓，リピオドール-マイトマイシン懸濁液反復動注療法

緒 言

肝硬変に併存した原発性肝癌に対する治療法として、手術可能な症例に対しては系統的亜区域切除術をはじめとする肝切除術¹⁾が、手術不能例には肝動脈塞栓術²⁾(transcatheter arterial embolization, TAE)

などが主流となっている。しかし、適応範囲の広いTAEでさえ、腫瘍の占拠する範囲³⁾や肝機能障害⁴⁾により適応外とされる症例も多い。

一方、肝癌の腫瘍血管の特性に基づいたtargeting chemotherapyであるリピオドールを担体とした抗癌剤動注療法⁵⁾⁶⁾の効果と安全性はすでに報告されており、われわれの経験でも、重篤な合併症もなく、反復施行が容易であり、患者の状態にあわせたきめ細かな

<1989年4月12日受理>別刷請求先：足立 信也

〒303 水海道市新井本町13-3 きぬ医師会病院外科

実施法が選択できた⁷⁾。

治療困難な肝癌とされる症例には、癌が高度に進展した例と、併存する肝硬変が高度な例がある。そのような症例に対するリピオドール-マイトマイシン懸濁液動注療法 (Lipiodol Mitomycin transcatheter arterial infusion therapy, 以下 LM-TAI と略す) の安全性と効果を検討する目的で、癌の進展により門脈への侵襲を来した症候群と、肝予備能の低下した Child C 肝硬変を併存する症候群を対象として検討した。本報告では特に LM-TAI を反復施行した際の肝機能の短期的変化と、1年および2年後の長期的変化を治療前値と比較し、LM-TAI の安全性を検討した。また、門脈侵襲部位の所見の変化を中心に LM-TAI の効果を検討した。

対象症例ならびに方法

1984年8月から1987年7月までの3年間に、原発性肝癌に対して LM-TAI を施行した症例は88例で、このうち74例 (84.1%) が肝硬変を併存していた。この74例中血管造影検査により、本幹~3次分枝内に門脈侵襲がみられた症例は24例 (32.4%) であった。このうち遠隔転移を認めた2例を除外し、22症例を対象とした。さらに肝硬変併存肝癌74例中、Child C の肝硬変を併存していた15症例 (20.3%) も検討対象とした。このうち7例は門脈侵襲のみられた重複症例のため、全体で門脈侵襲群15例、Child C 肝硬変群8例、Child C 肝硬変併存門脈侵襲群 (重複群) 7例、計30症例を対象とした。

全30症例の年齢、性、Child 分類、腫瘍の型と占拠する範囲⁸⁾、LM-TAI の回数、入院時の α -fetoprotein (AFP) 値、ならびに予後を表1に要約した。年齢は43歳から76歳で平均60.8歳、男女比は26:4であった。Child 分類ではA群7例、B群8例、C群15例であった。全症例中切除術を施行した症例はなく、放射線治療を併用した症例が1例 (表1の症例12) あるが他は全例 LM-TAI 単独治療例である。門脈侵襲の診断は経上腸間膜動脈門脈造影により、門脈腫瘍栓、病的な動脈門脈シャント (A-P shunt), thread & streaks sign⁹⁾ を陽性所見¹⁰⁾ とし、その分枝の最も中枢側¹¹⁾ を記載した。門脈内腫瘍栓3例、1次分枝侵襲6例、2次分枝侵襲2例、3次分枝侵襲11例であった。腫瘍型は結節型12例、塊状型14例、びまん型4例であり、占拠範囲は区域内5例、1葉内10例、両葉におよぶもの15例であった。Seldinger 法により経上腸間膜動脈門脈造影、肝動脈造影を施行した後、固有肝動脈より末梢の肝動

表1 対象症例

症例	年齢	性	門脈侵襲部位	Child分類	腫瘍の型	占拠範囲	L-TAI (回)	AFP (ng/ml)	予後
1	52	男	本幹	A	塊状型	両葉	1	1327	22月 癌死
2	52	男	本幹	B	結節型	両葉	1	20354	1月 出血死
3	43	男	本幹	C	塊状型	右葉	1	45200	15月 癌死
4	65	男	左1次	A	塊状型	両葉	6	8141	28月 癌死
5	59	男	右1次	A	結節型	右葉	2	5191	25月 癌死
6	63	男	左右1次	A	塊状型	両葉	2	107	10月 癌死
7	76	男	左右1次	A	塊状型	両葉	2	(-)	6月 癌死
8	71	男	右1次	B	塊状型	右葉	3	58510	40月 癌死
9	62	女	右2次	C	結節型	両葉	2	380	7月 肝不全死
10	62	女	右2次	C	結節型	両葉	2	2300	6月 肝不全死
11	55	男	右2次	C	塊状型	右葉	1	82	8月 肝不全死
12	67	男	右3次	A	結節型	両葉	3	5499	12月 癌死
13	64	男	右3次	A	塊状型	右葉	5	(-)	18月 癌死
14	62	男	右3次	B	塊状型	前区域	6	2802	25月 癌死
15	55	男	左3次	B	塊状型	両葉	3	(-)	12月 癌死
16	71	男	右3次	B	びまん型	両葉	4	1173	25月 癌死
17	54	男	右3次	B	結節型	両葉	3	155	10月 癌死
18	61	男	右3次	B	びまん型	両葉	4	179	17月 出血死
19	55	男	右3次	B	結節型	両葉	4	1651	17月 出血死
20	50	男	右3次	C	塊状型	右葉	1	50	11月 出血死
21	67	女	右3次	C	塊状型	後区域	2	33	20月 肝不全死
22	55	男	右3次	C	結節型	右葉	5	9732	37月 癌死
23	70	男	-	C	結節型	前区域	1	(-)	29月 癌死
24	67	女	-	C	結節型	右葉	1	577	2月 肝不全死
25	61	男	-	C	塊状型	右葉	1	(-)	6月 癌死
26	59	男	-	C	びまん型	両葉	2	119	25月 肝不全死
27	58	男	-	C	塊状型	右葉	2	(-)	9月 癌死
28	69	女	-	C	結節型	前区域	3	1800	26月 肝不全死
29	51	男	-	C	びまん型	両葉	3	(-)	15月 癌死
30	68	男	-	C	塊状型	後区域	4	(-)	22月 癌死

1 - 1 正常範囲内

脈内にカテーテルを挿入し、LM-TAI を施行した。懸濁液の注入量は腫瘍径やリピオドールの停滞の程度などを考慮して決定し、反復時期については AFP 値の推移や computed tomography (CT) の所見を参考にした⁷⁾。1症例あたり平均2.7回、のべ83回の LM-TAI を施行し、1回あたりの平均注入量はリピオドール 10.7±6.1ml, mitomycin C (MMC) 9.5±3.7mg であった。LM-TAI の施行回数は1回8例、2回8例、3回6例、4回4例、5回2例、6回2例であった。

肝機能の評価は LM-TAI 後2~3日、1週間、2週間、3週間、4週間目の glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), lactic dehydrogenase (LDH), アルブミン (ALB), 総ビリルビン (T. BIL), コリンエステラーゼ (CHE), 総コレステロール (CHO) を測定し、それぞれ LM-TAI 前値と比較し t 検定にて有意差を検討した。

抗腫瘍効果については血管造影上の門脈侵襲部位の変化と AFP 値の推移、CT による腫瘍径の変化、Kaplan-Meier 法による累積生存率について検討した。組織学的所見については剖検例が2例のみであり、症例数が不十分なため本報告では検討しなかった。

成 績

A. 肝機能の変化

1. 門脈侵襲群の諸検査値の変化

LM-TAI 前後における諸検査値の変動を LM-TAI

表2 門脈侵襲群の諸検査値の変化

	GOT IU/l	GPT IU/l	LDH IU/l	T-BIL mg/dl	ALB g/dl	CHE ΔpH	CHO mg/dl
1 回目 前値	88±41	48±38	388±451	1.2±0.4	3.4±0.5	0.44±0.22	137±41
2~3日後 前値	↑↑	↑	↑	↑	↑↓	↑	↑
1 週後	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑	↑
2 週後	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑	↑
3 週後	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑	↑
2 回目 前値	71±21	51±27	418±77	1.1±0.1	3.3±0.3	0.35±0.21	147±43
2~3日後 前値	(-)	(-)	(-)	(↑)	(-)	(-)	(-)
1 週後	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓
2 週後	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑↓	↑↓
3 週後	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑↓	↑↓
3 回目 前値	71±22	40±51	335±21	1.1±0.1	3.4±0.3	0.43±0.27	144±21
2~3日後 前値	(-)	(-)	(-)	(↑)	(-)	(-)	(-)
1 週後	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓
2 週後	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑↓	↑↓
3 週後	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑↓	↑↓

有意差あり
↑↑ p<0.01
↑ p<0.05

有意差なし
(-)

の回数別に分けて表2にまとめた。

1) LM-TAI 1 回目

1 回目の平均注入量はリピオドール13.0±7.5ml, MMC 10.6±3.3mgであった。GOT, GPT, LDH 値はLM-TAI 2~3日後にそれぞれ236±186IU/l (前値80±41), 149±135IU/l(前値48±30), 1,551±1,537 IU/l (前値580±451)と前値に比較して有意に上昇した。しかし1週後にはそれぞれ64±35, 51±33, 580±444IU/lと前値との間に有意差を認めない。ALB 値はLM-TAI 2~3日後に3.4±0.5, 1週後に3.3±0.4g/dl(前値3.6±0.5)とともに前値に比べて有意に低下したが2週以後は前値との間に有意差を認めなかった。CHE 値はLM-TAI 1週後, 2週後にそれぞれ0.35±0.24, 0.29±0.19 ΔpH (前値0.44±0.22)と有意に低下したが, 3週後には有意差が認められなくなった。CHO 値はLM-TAI 1週後にのみ136±39mg/dl(前値157±43)と有意な低下が認められた。T. BIL 値はLM-TAI の前後で有意な変化を認めなかった。

2) LM-TAI 2 回目

LM-TAI 2 回目の前値を LM-TAI 初回施行前の各検査値と比較すると T. BIL 値のみ0.9±0.3mg/dl と治療前値より有意に低下していた。GOT, GPT, LDH, ALB, CHE ならびに CHO の値には有意差を認めなかった。2 回目の平均注入量はリピオドール11.3±6.9 ml, MMC 8.8±4.5mgであった。2 回目 LM-TAI 後の GOT, GPT, LDH, T. BIL 値は2~3日後に, それぞれ146±86IU/l(前値70±32), 110±69IU/l(前値51±37), 679±229IU/l(前値420±77), 1.4±0.4mg/dl と上昇し, 有意差が認められた。しかし1週以後は有意差を認めなかった。ALB, CHO 値は2週後まで有意な低下が続き, 2週目の値はそれぞれ3.1±0.5g/dl (前値3.5±0.5), 128±36mg/dl(前値147±40)であっ

表3 Child C 肝硬変群の諸検査値の変化

	GOT IU/l	GPT IU/l	LDH IU/l	T-BIL mg/dl	ALB g/dl	CHE ΔpH	CHO mg/dl
1 回目 前値	51±28	27±12	511±158	1.7±0.7	3.4±0.5	0.33±0.13	134±41
2~3日後 前値	↑	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑
1 週後	↑	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑
2 週後	↑	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑
2 回目 前値	47±17	28±18	318±111	1.4±0.7	3.1±0.7	0.37±0.16	141±51
2~3日後 前値	(-)	(-)	(-)	(↑)	(-)	(-)	(-)
1 週後	↑	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑
2 週後	↑	↑	↑	↑	↑	↑↓	↑

有意差あり
↑↑ p<0.01
↑ p<0.05

有意差なし
(-)

た。CHE 値は1週後に0.31±0.20 ΔpH (前値0.35±0.22)と有意な低下がみられた。

3) LM-TAI 3 回目

LM-TAI 3 回目の前値も2回目と同様に T. BIL 値のみ0.9±0.3mg/dlと初回前値より低下しており, 有意差が認められた。3 回目の平均注入量はリピオドール10.5±3.5ml, MMC 9.7±2.0mgであった。LM-TAI 3 回目施行後では GOT, GPT, LDH 値に有意な変化は認められなかった。T. BIL 値は2~3日後に1.8±0.9mg/dlと上昇し, CHO 値は2~3日後に112±38mg/dl(前値144±39)と低下した。ともに有意差が認められた。ALB, CHE 値はどちらも LM-TAI 後2週までは有意に低下し, 2週目の値はそれぞれ2.9±0.4g/dl (前値3.4±0.6), 0.20±0.14 ΔpH (前値0.4±0.27)であった。いずれも3週目には有意差がなかった。

2. Child C 肝硬変群の諸検査値の変化

1) LM-TAI 1 回目

平均注入量はリピオドール11.1±7.2ml, MMC 9.9±2.2mgであった。前値と比較して有意差の認められた検査値はLM-TAI 1 週後の CHE 値のみで0.26±0.11 ΔpH (前値0.33±0.13)と低下していた。

2) LM-TAI 2 回目

LM-TAI 2 回目の前値はすべて初回前値と比較し, 有意差を認めなかった。2 回目の平均注入量はリピオドール6.9±2.9ml, MMC 6.5±3.4mgであった。LM-TAI 2 回目施行後に有意差の認められた検査値は2~3日後の CHE 値のみで0.32±0.16 ΔpH (前値0.37±0.16)と低下していた(表3)。

3. 重複群の諸検査値の変化

LM-TAI 1 回目の平均注入量はリピオドール13.4±9.7ml, MMC 10.0±2.6mgであった。前値と比較して GOT, GPT, LDH, ALB 値では有意差はみられなかった。T. BIL 値はLM-TAI 2~3日後に3.6±1.7mg/dl(前値1.5±0.8)と有意な上昇がみられ

表4 重複群の諸検査値の変化

	GOT IU/l	GPT IU/l	LDH IU/l	T-BIL mg/dl	ALB g/dl	CHE ΔpH	CHO mg/dl
前値	121±50	37±9	383±108	1.1±0.4	3.2±0.7	0.38±0.17	129±43
2~3日後	—	—	—	—	—	—	—
1週後	—	—	—	—	—	—	—
2週後	—	—	—	—	—	—	—
3週後	—	—	—	—	—	—	—
4週後	—	—	—	—	—	—	—

有意差あり
↓ ↓ p<0.11
↑ ↑ p<0.45

有意差なし
(—)

表5 初回 LM-TAI 1年後, 2年後の変化

期 値	GOT IU/l	GPT IU/l	LDH IU/l	BIL mg/dl	ALB g/dl	CHE ΔPH	CHO mg/dl
	(78.2±48.3)	(38.8±25.9)	(427.3±111.1)	(1.32±0.44)	(3.54±0.57)	(0.41±0.18)	(150.9±58.9)
1年後	87.7±22.7	32.8±17.3	464.8±100.1	1.22±0.87	3.21±0.64 * 門脈侵襲群 3.38±0.59 Child C群 3.12±0.71	0.35±0.10	145.3±22.5
2年後	70.7±27.3	33.2±9.2	460.9±132.8	2.48±1.05	3.37±0.52 *	0.24±0.12	127.8±56.1

有意差あり
** P<0.01
* P<0.05

た。CHE値はLM-TAI 2~3日後には有意差が認められなかったがLM-TAI 1週後から3週後までは有意に低下し、3週後は0.24±0.12 ΔpH(前値0.38±0.17)であった。CHO値はLM-TAI 2~3日後から2週後まで有意な低下があり、LM-TAI 2週後の値は94±40mg/dl(前値129±43)であった(表4)。

4. 1年後, 2年後の諸検査値の変化

LM-TAIの施行回数とは無関係に初回のLM-TAI後1年, 2年目の肝機能を治療前値と比較してみた。なお比較検討できた症例は1年後13例(門脈侵襲群7例, Child C肝硬変群4例, 重複群2例)2年後6例(門脈侵襲群3例, Child C肝硬変群2例, 重複群1例)であった。各群ごとの有意差は検討できないので、全体でみると1年後のALB値のみ有意に低下し、3.21±0.64g/dl(前値3.54±0.57)となったが、Child C肝硬変群では有意差がなく、門脈侵襲群にのみ有意差を認めた(表5)。

B. 抗腫瘍効果

1. AFP値の推移

30症例中、血清AFP値が陽性(200ng/ml以上)であった症例は15例であった(表1)。このうちLM-TAI後1か月で死亡した1例を除き、LM-TAI 1か月後のAFP値は14例中12例(85.7%)において低下した。上昇のみられた2例中1例は、LM-TAI施行1か月以降から低下をはじめ、6か月後には治療前値の18%と

表6 CTによる治療効果の判定

	有 効	有効ののち進行	不 変	進 行	不 明
門脈侵襲群	3	5	4	1	2
Child C肝硬変群	2	2	3		1
重 複 群	2		3	2	
計	7	7	10	3	3

なった。他の1例は3か月後に2回目、8か月後に3回目のLM-TAIを施行し、その後AFP値が低下をはじめ、12か月後には治療前値の15%となった。1か月で死亡した1例もLM-TAI後1週でAFP値が治療前値の47%まで低下していた。したがって、AFP値陽性例においては全例でAFP値が低下した。平均では1か月後で治療前値の18.1%、2か月後で12.8%、3か月後では9.9%と低下を続けた。

2. CTによる治療効果の判定

肝癌化学療法判定基準(案)を参考にして治療効果を判定すると腫瘍の消失(著効)0例、腫瘍縮小率50%以上(有効)14例(46.7%)、腫瘍縮小率50%未満(不変)10例(33.3%)、腫瘍25%以上の増大または新病変の出現(進行)3例(10%)であり、有効率46.7%であった。しかし、有効14例中7例は、長期間有効の期間を保った後に進行となった症例であり、有効の期間は門脈侵襲群5例がそれぞれ、10, 11, 13, 21, 22か月、Child C肝硬変群2例では5か月, 6か月であった。不変10例では全例において腫瘍の縮小を認めた(表6)。

3. 門脈侵襲部位の変化

門脈3次分枝以上に癌侵襲のみられた症例に対してLM-TAIを施行した後、経上腸間膜動脈門脈造影により経過を観察できた症例は12例(表1の症例4, 6, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22)である。これら12例の初回LM-TAI前の門脈造影像を所見別にみると、陰影欠損(門脈腫瘍栓)6例、A-P shunt 8例、門脈腫瘍栓とA-P shuntを認めるもの2例であった。LM-TAIにより、陰影欠損症例6例中、2例が門脈腫瘍栓の縮小により末梢の門脈枝の造影が可能になったが、不変が2例、増悪が2例であった。A-P shunt 8例中では、不変が3例、shunt消失が4例、shunt部位に腫瘍栓が出現した症例が1例であった。Shuntの消失した4例中、2例には他の部位に新たなA-P shuntを認めるようになった(表7)。

表7 門脈侵襲部位の変化

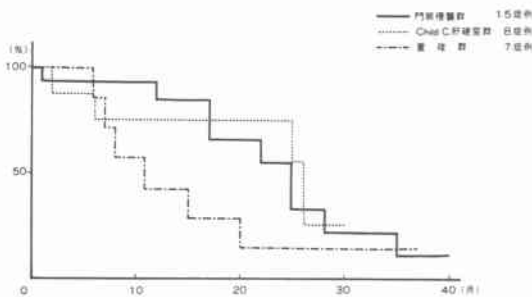
症例	① 前回の画像	② 変化	③ ②になった時 要した回数	④ その後の変化
4	閉塞	造影可能	8か月後 3回	13か月後左1次造影欠損
5	造影欠損	造影可能	5か月後 1回	10か月後右2次造影欠損
12	A-Pshunt	消失	5か月後 2回	5か月後右3次A-Pshunt 9か月で消失
13	A-Pshunt, 造影欠損	不変		
14	A-Pshunt, 造影欠損	増悪		18か月後本幹造影欠損
15	閉塞	増悪		11か月後本幹造影欠損
16	A-Pshunt	消失	5か月後 1回	
17	A-Pshunt	消失	3か月後 3回	
18	A-Pshunt	増悪		8か月後右3次A-Pshunt 7か月後左2次, 13か月後 本幹閉塞
19	A-Pshunt, 造影欠損	不変		
21	A-Pshunt	不変		
22	A-Pshunt	消失	5か月後 1回	

表8 LM-TAI後の副作用と合併症

	症例数 (%)	回数 (%)
発熱	23 (91.7)	46 (55.4)
腹痛	7 (23.3)	11 (12.2)
肝性昏睡	6 (20.0)	7 (8.4)
AGML	4 (13.3)	4 (4.8)
嘔吐	3 (10.0)	3 (3.6)
腹水	3 (10.0)	3 (3.6)
ARDS	1 (3.3)	1 (1.2)
肺塞栓	1 (3.3)	1 (1.2)
食道静脈瘤の再発	1 (3.3)	1 (1.2)

AGML: 急性胃粘膜病変
ARDS: 成人型呼吸窘迫症候群

図1 肝硬変併存肝細胞癌特に腫瘍門脈侵襲群, Child C肝硬変併存群ならびにChild C肝硬変併存門脈侵襲群の累積生存率 (Kaplan-Meier法)



4. 累積生存率

門脈侵襲群15症例とChild C肝硬変群8症例, 重複群7症例の累積生存率をKaplan-Meier法にて算出した。1年生存率は門脈侵襲群84.8%, Child C肝硬変群75.0%, 重複群42.8%であり, 2年生存率は門脈侵襲群55.0%, Child C肝硬変群50.0%, 重複群14.3%であった(図1)。

C. 副作用と合併症について

30例に対するのべ83回のLM-TAI施行後の副作用と合併症について検討した。

発熱は46回(55.4%)に, 平均5.2±4.6日間持続し, 門脈侵襲群では5.6±4.4日, Child C肝硬変群では3.3±2.6日, 重複群では5.7±6.6日間であった。

腹痛は11回(13.3%)にみられ, 平均2.4±3.9日間続いた。しかし2週間続いた1例を除くと1日以内が8回, 2日以内が2回であった。

嘔吐はLM-TAIの当日のみ3例, 3回(3.6%)にみられた。

LM-TAI後に急性胃粘膜病変が胃内視鏡にて確認された症例は4例(4.8%)であり, 門脈侵襲群2例, 重複群2例であった。

肝性昏睡は6例中7回にみられ, 軽い失見当識を呈したのが1回(1.2%), 軽度の羽ばたき振戦を呈したのが5回(6.0%), 傾眠傾向を呈したのが1回(1.2%)であった。3例が門脈侵襲群, 2例が重複群, 1例がChild C肝硬変群であった。

治療前には消退していた腹水がLM-TAI後に出現したのは3例(3.6%)であり, 門脈侵襲群が2例, Child C肝硬変群が1例であった。

他に3回目のLM-TAI後2週目に成人呼吸窮迫症候群を併発し, 2か月後に死の転帰をとった1例(表1の症例15)と, 1回目のLM-TAI2日後に肺塞栓を起こしたが3週間で軽快し, 4週目に退院した1例(表1の症例11), 門脈本幹内腫瘍栓症例で食道静脈瘤硬化療法後にLM-TAIを施行し, 1週後に再びstage IIIの食道静脈瘤を呈した症例(表1の症例3)がある。LM-TAI後29日で死亡した症例(表1の症例2)は, LM-TAI後6日目に吐血した。内視鏡検査では胃噴門直下の線状潰瘍と出血性胃炎を認めた。消化管出血後から肝不全となり死亡したが, 潰瘍発生部位とLM-TAIの関係は明らかではなかった(表8)。

考 察

切除不能肝癌症例に対して, TAE²⁾やリビオドールを混ぜたリビオドール-TAEは確かに著明な腫瘍縮小効果をもち, その症例の生存率を向上させている¹²⁾。しかし, 治療後直接死と思われる症例や十分な延命効果が得られなかったと思われる症例も多い²⁾¹²⁾。その原因には, 腫瘍がTAEの適応以上に進展している場合と, 肝予備能が不十分でTAEの適応がない場合とがあると考えられる³⁾⁴⁾¹³⁾。本報告では門脈侵襲群, Child C肝硬変群を対象を限定し, 切除不能な肝硬変併存肝癌症例に対して施行してきたLM-TAI療法の効果と安全性について検討を加えた。

LM-TAI後の肝機能の変化について検討したとこ

ろ、GOT、GPT、LDH 値など肝細胞障害時に逸脱する酵素や、肝臓の代謝能をあらわす T. BIL 値は門脈侵襲群、Child C 肝硬変群、重複群ともきわめて短期間、一過性に上昇した。ところが ALB、CHE、CHO 値など肝臓の合成能をあらわす諸検査値は門脈侵襲群においてほぼ2週間後まで低値が続いた。Child C 肝硬変群では CHE、CHO 値が約2週間低下するが有意差が認められたのは CHE 値のみであった。重複群では CHE、CHO 値の低下する期間が LM-TAI 3週間後と有意に長い。このような諸検査値の変化は LM-TAI の反復によっても増強されることなく、LM-TAI 2回目、3回目とも同程度の変動を示した。Child C 肝硬変群の諸検査値の変化は比較的軽度であった。

以上の LM-TAI による肝障害は一過性で循環障害型のものである¹⁴⁾¹⁵⁾。正常肝では血流分布が門脈約75%と門脈優位であるのに対し¹⁶⁾、硬変肝では肝動脈が代償性に優位となっている¹⁷⁾。したがって肝硬変併存肝癌に対する経動脈的治療においては、肝機能を温存するために、肝動脈の血流量を維持することが大切と思われる。さらに肝癌に対する治療の際、肝動脈の血流を遮断する必要がある時には、きわめて腫瘍に近い末梢側で行うか、門脈血流が十分に保たれていることを確認して行う必要がある。このため肝動脈血流の遮断効果が強い TAE では門脈本幹、あるいは1次分枝を侵襲した原発性肝癌に対しては適応がないとされ¹⁸⁾、両葉に病変が及ぶ場合には一葉のみにとどめた方がよいとされている¹⁹⁾。一方、Sarper らの方法に準じて¹⁷⁾われわれが試みに測定した肝臓の血流シンチグラムによると、LM-TAI の前後で肝全体の血流量に対する肝動脈血流量の割合は、ほとんど変化しないという結果を得ている(未発表)。

以上の事より、わが国の原発性肝癌の約80%に肝硬変が併存すること¹²⁾を考慮すると、非癌部の機能温存をはかる targeting chemotherapy が安全で有効な治療法であると思われる。また今回検討したように LM-TAI 後1年、2年と長期間経過した症例の肝機能もほとんど変化しないことから、LM-TAI による慢性の著明な機能障害はないと考えられる。

抗腫瘍効果についてみると、SMANKS-リピオドール療法⁹⁾やリピオドール-CDCP-サンドウィッチ療法²⁰⁾は、いずれもリピオドールの腫瘍内での選択的停滞性を利用した治療法で、従来課題とされてきた癌先進部である被膜浸潤部や門脈腫瘍栓に対しても、有効であるとされている。門脈腫瘍栓も肝実質内の肝癌と

同様に動脈性腫瘍血管により栄養されているといわれる²¹⁾。リピオドールの腫瘍に対する選択的停滞性が腫瘍血管の特性そのものによるならば⁹⁾、この性質を利用した LM-TAI は門脈内腫瘍栓に対して有効なはずである。

われわれの症例では組織学的検討はないものの、AFP 値は全例低下し、CT による効果の判定では有効率46.7%、腫瘍の縮小は80%に認められた。門脈侵襲部位の血管造影像は半数の症例において改善が見られた。また延命効果についても、門脈侵襲群では門脈本幹腫瘍栓3症例中2例が1年以上生存し、1次分枝侵襲症例では6例中3例が1年以上生存し、そのうち3例が2年以上生存している。これらの成績は貫野¹³⁾、真鍋²²⁾、陶山ら²³⁾が報告している、門脈腫瘍栓を有する肝細胞癌に対する TAE 療法の成績と比較して良好な成績といえる。肝癌患者非治療群の生存率は Nagasue ら²⁴⁾によれば、肝癌100例の入院後平均生存期間は2か月であり、江原ら²⁵⁾の報告では、3cm 以下的小肝癌患者の2年生存率は50.6%、3年生存率は0%であった。また Child C 肝硬変群の生存率を、肝癌を併存しない Child C 肝硬変で食道静脈瘤硬化療法を施行した症例の予後と比較すると2年生存率まではほぼ同率であった²⁶⁾。Child C 肝硬変と門脈1次分枝以上侵襲の併存例では2例中1例が15か月生存した。

参考までに同時期に LM-TAI を施行した Child A、B 群併存肝細胞癌42症例では、LM-TAI 後肝切除した11症例の2年累積生存率は83.6%であった。肝切除が不能な31症例では2年以上生存例が12症例中8例であり、2年生存率82.5%、3年生存率41.2%であった。

以上より肝硬変併存肝癌症例において、とくに腫瘍の進展が高度である場合や併存する肝硬変が重度な症例に対して、LM-TAI 反復療法は延命効果があり、かつ安全な治療法であると考えられる。しかし、本報告では、症例数が少なく検討できなかった3年以上経過症例や LM-TAI 4回以上反復症例の中には、治療効果は良好なもの、肝予備能が明らかに悪化したと思われる症例もある。肝機能の増悪が LM-TAI 療法の長期的障害によるものか、LM-TAI の反復治療によりもたらされたものか、あるいは肝硬変そのものの自然経過であるのか、さらに長期的な経過観察と検討が必要である。

まとめ

門脈侵襲を有する肝硬変併存肝癌や Child C 群肝硬

変併存肝癌症例を対象としてLM-TAIの治療効果と肝機能に及ぼす影響について検討した。LM-TAI後、肝臓の代謝能は短期間一過性に障害され、合成能の障害はこれより約2週間遷延する。この傾向は門脈侵襲群において強い傾向にあった。しかし、LM-TAIを反復しても障害は同程度で持続期間も延長しなかった。抗腫瘍効果については30例中24例に腫瘍の縮小を認め、2年生存率は門脈侵襲群55.0%、Child C肝硬変群50.0%、重複群14.3%であった。

文 献

- 1) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏: 細小肝癌の臨床病理学的分析と, それにもとづく新しい概念の切除法—27症例の検討—. 肝臓 22: 1714—1723, 1981
- 2) 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
- 3) 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臨床的検討. 日医方線会誌 43: 977—1005, 1983
- 4) 中尾宣夫, 三浦行矣, 高安幸生ほか: 肝機能からみた肝癌動脈塞栓術の適応の検討. 日消病会誌 81: 1995—1999, 1984
- 5) Miller DL, O'Leary TJ, Girton M: Distribution of iodized oil within the liver after a hepatic arterial injection. Radiology 162: 849—852, 1987
- 6) 今野俊光, 前田 浩, 横山有三ほか: 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
- 7) 足立信也, 轟 健, 石川詔雄ほか: 肝硬変合併肝癌に対するL-TAI療法. 日癌治療会誌 23: 1710—1719, 1988
- 8) 日本肝癌研究会: 臨床, 病理原発性肝癌取り扱い規約. 金原出版, 東京, 1987
- 9) Okuda K, Musha H, Yoshida T et al: Demonstration of growing casts of hepatocellular carcinoma in the portal vein by celiac angiography: The thread and streaks sign. Radiology 117: 303—309, 1975
- 10) 岡崎正敏, 森山紀之, 山田達哉: 肝癌の血管造影門脈所見の意義, 門脈所見からみた手術適応ならびに予後との関係. 日消病会誌 77: 758—767, 1980
- 11) 高安賢一, 森山紀之, 村松幸男ほか: 臨床放射線学的, 肝内門脈の脈管構築の検討とその有用性について—経皮経肝的門脈造影法を用いた肝内門脈の分岐次数及び亜区域枝の新しい命名—. 日消病会誌 81: 56—65, 1984
- 12) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に対する追跡調査—第7報—. 肝臓 27: 1161—1169, 1986
- 13) 貫野 徹, 金 鎬俊, 栗岡成人ほか: 主要門脈閉塞をきたした肝細胞癌45例の治療と予後. 日消病会誌 82: 1360—1368, 1985
- 14) 小山研二, 浅沼義博: 病態と診断. 救急医 7: 1263—1271, 1983
- 15) 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 therapyの有用性と肝機能に及ぼす影響. 日消病会誌 78: 214—221, 1981
- 16) Schenk WG Jr, McDonald JC, McDonald K et al: Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients: with related observations on hepatic flow dynamics in experimental animals. Ann Surg 156: 463—471, 1962
- 17) Sarper R, Fajman WA, Rypins EB et al: A noninvasive method for measuring portal venous/total hepatic blood flow by hepatosplenic radionuclide angiography. Radiology 141: 179—184, 1981
- 18) 中尾宣夫, 三浦行矣, 高安幸生ほか: 原発性肝細胞癌における肝動脈塞栓術の効果と予後からみた適応の検討. 肝臓 24: 1291—1297, 1983
- 19) Tani T, Taki Y, Jikko A et al: Short Term changes in blood ketone body ratios in the phase immediately after hepatic artery embolization: Their clinical significance. Am J Med Sci 291: 93—100, 1986
- 20) 佐々木洋, 今岡真義, 岩永 剛ほか: 肝細胞癌に対する新しい動注化学塞栓療法—リビオドール, シスプラチンサンドウィッチ療法—. 日癌治療会誌 21: 647—654, 1986
- 21) 倉富晋太郎: 肝細胞癌の病理形態学的研究血管構築よりみた進行性肝癌並びに血管内腫瘍塞栓の病理. 肝臓 17: 517—527, 1976
- 22) 真鍋隆夫, 中塚春樹, 椿本光男ほか: 主要門脈枝閉塞肝細胞癌症例に対する肝動脈塞栓術—適応に関する検討—. 日消病会誌 84: 2563—2571, 1987
- 23) 陶山芳一, 掘土雅秀, 頼住 一ほか: 肝細胞癌の門脈腫瘍塞栓に対する治療効果—門脈腫瘍塞栓改善例の検討—. 癌の臨 33: 35—41, 1987
- 24) Nagasue N, Yukaya H, Hamada T et al: The natural history of hepatocellular carcinoma a study of 100 untreated cases. Cancer 54: 1461—1465, 1984
- 25) 江原正明, 大藤正雄, 品川 孝ほか: 長期無治療の小肝細胞癌22例における臨床所見の検討. 日消病会誌 81: 1799—1809, 1984
- 26) 高瀬靖広: 食道静脈瘤に対する硬化療法の長期的治療効果の臨床的検討. 日消外会誌 20: 134—137, 1987