

肝細胞癌の肝静脈内腫瘍栓に対する lipiodol 併用 動注化学塞栓療法の効果 —肝切除例 2 例の検討—

大阪府立成人病センター外科

三好 康雄 佐々木 洋 今岡 真義 柴田 高
安田 直史 和田 尚 永野 浩昭 石川 治
古河 洋 岩永 剛

今回われわれは、肝静脈内腫瘍栓を有する肝細胞癌 2 症例に対し、術前に経動脈的 lipiodol transcatheter arterial chemoembolization (LPD-TAE) を施行し、切除標本にてその効果を組織学的に検討した。その結果、症例 1 においては LPD-TAE は著効を奏し、腫瘍栓は完全壊死に陥っていたが、症例 2 では大部分において viable (腫瘍細胞が生存可能でかつ増殖しようと判断される状態) であった。両者の差は以下の点であった。1. 組織像において症例 1 は比較的分化度が高く、充実性に増殖していたのに対し、症例 2 では異型度が強く、豊富な血洞(類洞様血液腔)を有していた。2. 血管造影像では、症例 2 においてのみ thread and streaks sign が認められた。以上より、血管造影時、thread and streaks sign が存在すれば、LPD-TAE の効果が低いこともありうるので、治療効果を推測する際に考慮すべきであると考えられた。

Key words: hepatocellular carcinoma, tumor embolus in the hepatic vein, transcatheter arterial embolization

はじめに

われわれは、肝細胞癌 (HCC) に対する治療法として、lipiodol (LPD) と adriamycin (ADM) の懸濁液を動注後、gelfoam による塞栓を併用する方法¹⁾、さらには LPD と cisplatin (CDDP)、gelfoam を用いた動注化学塞栓療法 (リピオドール、シスプラチンサンドウィッチ療法) を行ってきた^{2,3)}。その結果、切除後再発の原因であると同時に LPD を併用しない動注塞栓療法 (TAE) では無効とされていた、小肝内転移巣や門脈内腫瘍栓に対しても効果を認めてきたことを報告してきた^{2,3)}。

一方、HCC において肝静脈内腫瘍栓を認めることは比較的まれで、特に、肝切除の対象となる症例でこれを認めることは極めて少ない。したがって、LPD を併用した TAE (LPD-TAE) の肝静脈内腫瘍栓に対する効果を組織学的に検討しえた報告は見あたらない。

今回われわれは、LPD-TAE 施行後肝切除を行った症例の中で、右肝静脈内に腫瘍栓を伴っていた症例を 2 例経験した。これら 2 症例について、肝静脈内腫瘍栓に対する LPD-TAE の制癌効果を組織学的に検討した。

症例 1

患者：53歳，女性。

主訴：右季肋部痛。

家族歴：妹に慢性肝疾患あり。

既往歴：25歳，子宮外妊娠手術。51歳，肝機能障害を指摘された。輸血歴 (-)。

現病歴：昭和58年9月右季肋部痛が出現したため他院受診し、血液検査を施行したところ血清 α -fetoprotein (AFP) 値の上昇が発見され、精査目的にて当科紹介となった。

現症：腹部平坦，軟，肝・脾触知せず，腫瘤・腹水認めず，静脈怒張・くも状血管腫・手掌紅斑いずれも認めず。

血液検査成績：HBs 抗原陽性，HBe 抗原陰性であ

<1989年12月13日受理> 別刷請求先：三好 康雄
〒537 大阪市東成区中道1-3-3 大阪府立成人病センター外科

り, GOT 82u/l, GPT 62u/l, Alb 3.3g/dl, TB 0.5 mg/dl, ヘパプラスチンテスト68%, ICG15分値26.6%と肝機能障害が認められた。また, 血清 AFP 値は 33,519ng/ml と著明な上昇を呈していた。

超音波検査, computed tomography (CT) 検査: 超音波検査では, 肝右葉内に高エコー域と低エコー域が不均一に混在し, びまん性に広がっていた。CT 検査では, 肝右葉全体に低吸収域が広がっており, enhance 後は多発小結節性の低吸収域が明瞭となった。多発小結節性の HCC が想像された。

血管造影検査: 総肝動脈での造影で, 右葉上部に境界不明瞭な腫瘍濃染像と, その周囲に多数の娘結節を認めた。また, 上腸間膜動脈性門脈造影では, 前上区と後上区の門脈枝は造影されなかった。以上より, 右葉内に多発性の娘結節を伴う塊状型の HCC と診断し, 昭和58年11月16日, ADM 30mg, LPD 20ml, Gelfoam にて LPD-TAE を施行した。

術前経過: TAE 後1か月目の LPD-CT にて右葉全域に LPD の集積した結節を多数認めた。2か月目の昭和59年1月17日に再び肝動脈造影を施行したところ, LPD 集積像はかなり縮小するも, 右葉内へ新たな腫瘍陰影が認められたため, 再度固有肝動脈より ADM 20mg, LPD 10mg を注入した。その直後より胃潰瘍の発症による消化管出血が起こったが, 保存的療法により治癒した。初回 TAE 後4か月目の CT およ

び血管造影にて, 左葉内に明らかな腫瘍陰影を認めなかったため, 昭和59年3月22日, 肝右葉切除術の予定で開腹した。

手術所見: 肝は表面顆粒状で肝硬変像を呈し, 右葉の委縮を認めた。S8からS7にかけて境界不鮮明な腫瘍が存在し, 一部横隔膜と癒着していた。主腫瘍周囲に多数の転移巣を認め, さらに肝外側区域にも小転移巣を1個認めた。左葉側にも転移巣が認められたことから根治性はなかったが, 肝右葉切除と, S3の部分切除を施行した。

切除標本: 切除肝は430g, 主腫瘍は9.5×5.0cm で, 多結節が融合した像を示し, 大小の転移巣が右葉ほぼ全域に認められた (Fig. 1A)。肉眼的には大部分の腫瘍結節は黄色脂肪変性し, 壊死に陥っていると判断された。なお, 右肝静脈には腫瘍栓が形成されていた。

Fig. 1B は固定標本の軟線像である。腫瘍結節に一致して, LPD が集積している。また, 肝静脈内腫瘍栓の部分にも, LPD が集積している。

組織像: 大部分の腫瘍結節は, 壊死に陥っているが, 一部で viable な部分が認められ, この部位においては, 腫瘍結節は被膜を形成し, 充実性の増殖を呈している。そして, 腫瘍巣間の間隙, つまり類洞様の血液腔 (以下血洞) は, ほとんど認められなかった。個々の腫瘍細胞は比較的好くそろっていて, 細胞質は淡染し, 中等度の核異型と N/C 比を有しており, Edmond-

Fig. 1 Macroscopic appearance (A, C) and soft X-ray photograph (B, D), in case 1 (A, B) and 2 (C, D). Arrows show tumor embolus in the right hepatic vein. Lipiodol is deposited in all areas of it in case 1 (B), but partial in case 2 (D).

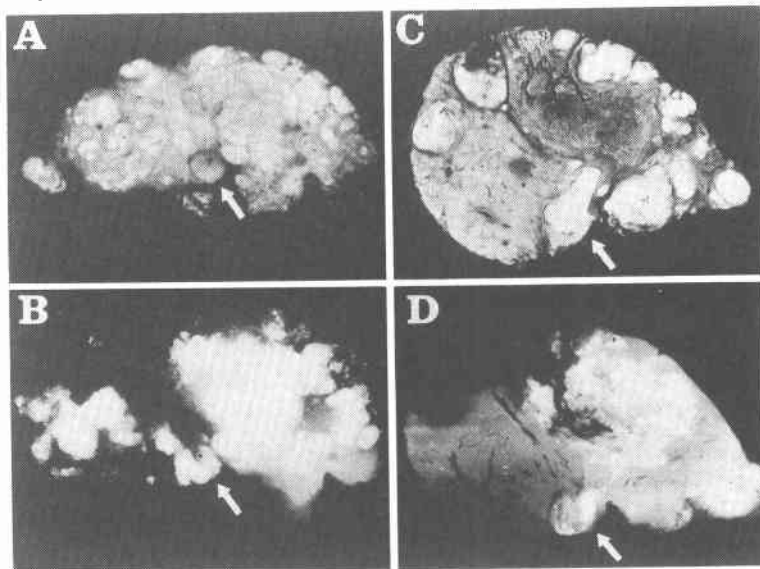
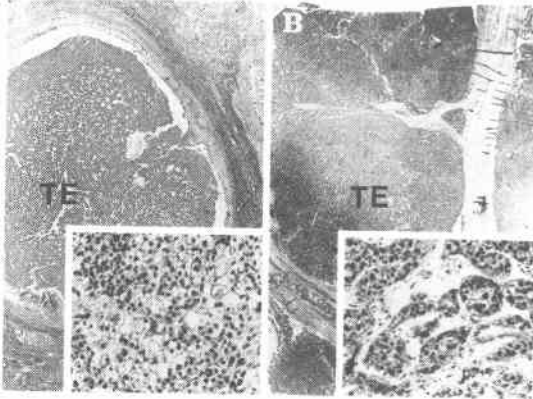


Fig. 2 Microscopic findings in case 1 (A) and 2 (B). Tumor embolus in the right hepatic vein (TE) is completely necrosed in case 1 but most parts is viable in case 2 (HE, $\times 10$). Solid type Edmondson grade II hepatocellular carcinoma is seen in daughter nodules in case 1 and sinusoidal type Edmondson grade III hepatocellular carcinoma in tumor embolus and daughter nodules in case 2 (HE, $\times 200$).



son II型の肝細胞癌であった。肝静脈内腫瘍栓の部分は完全壊死に陥っており、viableな腫瘍細胞は認められなかった (**Fig. 2A**)。

症例 2

患者：46歳，男性。

主訴：右季肋部痛。

家族歴：母，兄が肝癌にて死亡。姉が肝硬変にて死亡。

既往歴：特記すべきことなし。輸血歴（－）。

現病歴：昭和61年4月右季肋部痛が出現し，他院にて精査を行ったところ，肝細胞癌と診断され，5月9日LPD-TAEを施行した。手術目的にて当科紹介となった。

現症：腹部・平坦，軟，腹水なし，肝・正中～右季肋部にかけて1横指触知す，弾性，硬で同部に圧痛あり，静脈怒張，くも状血管腫認めず，手掌紅斑あり。

入院時検査成績：HBs抗原陽性，HBs抗体陰性，HBe抗原陰性，HBe抗体陽性であったが，GOT 39u/l，GPT 35u/l，TB 0.6mg/dl，プロトロンビン時間97%，ヘパラスチン時間83%，ICG 15分値8.2%と肝機能検査はすべて正常範囲内であった。また，血清AFP値は54ng/mlと，やや高値を呈していた。

超音波検査，CT検査：超音波検査では，肝右葉後区を中心に，7cm径で低エコー域の腫瘍像が認められ，内部構造はモザイク状であった。なお腫瘍から連続性

に下大静脈に向かって右肝静脈内に腫瘍栓が認められた。CT検査でも超音波検査と同様に，肝右葉後区から連続性に右肝静脈に一致してspace occupying lesion (SOL)が認められ，造影剤によって同部はenhanceを受けた。エコー，CTからは，右肝静脈内腫瘍栓を伴う塊状型の肝細胞癌が疑われた。

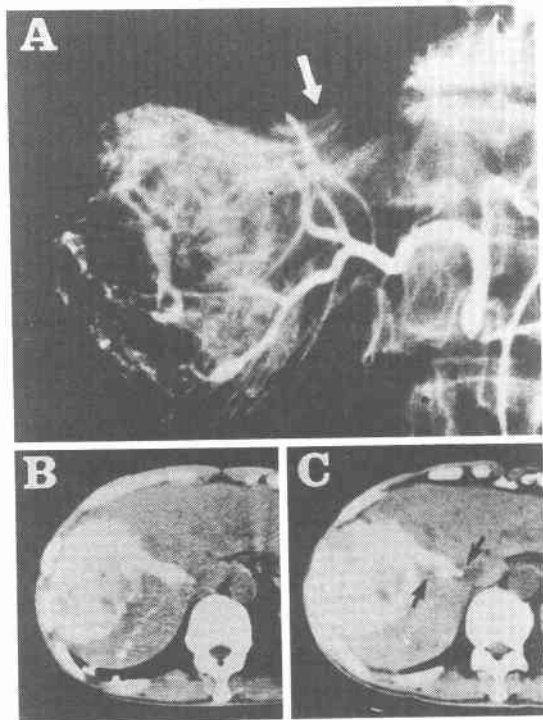
血管造影検査：固有肝動脈における造影では，右肝動脈のほぼ全域に巨大なhypervascularな腫瘍濃染像が認められ，同時に，腫瘍から下大静脈に向かって延びるthread and streaks signも認められた (**Fig. 3A**)。門脈相では，右の門脈が圧排されているが，明らかな欠損像は認められなかった。したがって，右肝静脈内腫瘍栓を伴う塊状型の肝細胞癌と診断し，血管造影施行時の昭和61年5月9日にADM 30mg，LPD 30ml，SpongelにてLPD-TAEを施行した。

Fig. 3Bは，TAE施行後27日目のLPD-CTであるが，腫瘍と右肝静脈内腫瘍栓に一致してLPDが集積していた。その後，次第に血清AFP値の上昇を認めるようになり，TAE施行後41日目には54ng/ml，同52日目には217ng/mlとなった。同52日目にLPD-CTを施行したところ，腫瘍栓の内部と下大静脈側に新たにLPDの抜けた低吸収域の出現が認められた (**Fig. 3C**)。また，同51日目，突然左側の胸痛が生じ，胸部X線像にて，肺梗塞と診断された。喀痰細胞診にて肝細胞癌と思われる腫瘍細胞が認められたことから，肝静脈内腫瘍栓から飛んだ腫瘍細胞による肺梗塞と思われた。肺転移があるため根治性は望みがたなかったが，新たな肺梗塞の発生を防ぐため，肝右葉切除術と肝静脈内腫瘍栓摘出術の予定にて昭和61年7月22日手術を施行した。

手術所見：肝は平滑，軟で，肉眼上肝硬変は認められなかった。肝右葉上部に巨大な腫瘍と，その周囲に多数の娘結節を認め，一部は横隔膜に直接浸潤していた。そのため，肝右葉切除と横隔膜の合併切除術を施行した。なお，右肝静脈内には，腫瘍栓が存在していたが，下大静脈内には進展していなかった。

切除標本：切除肝は860gで，主腫瘍は8.0 \times 7.5cmであった。**Fig. 1C**は，固定標本の割面像(横断面)であるが，主腫瘍は軟化し，海綿状で壊死に陥っていると思われた。しかし，周囲には多数の娘結節が認められ，この部分は充実性の腫瘍で，viableと思われた。また，右肝静脈内には，腫瘍栓が認められ，この腫瘍栓の主腫瘍側と，下大静脈側は軟化壊死に陥っていたが，残りの大部分はviableと思われた。**Fig. 1D**は割

Fig. 3 Angiographic appearance shows hypervascular tumor stain in the area of right hepatic artery. Especially, thread and streaks sign (arrow) is recognized in case 2 (A). Computed tomography is performed 27 days (B) and 52 days (C) after transcatheter arterial chemoembolization in case 2. New low density areas are appeared (C, arrows).



面標本の軟線像であるが、主腫瘍と肝静脈内腫瘍栓の、壊死に陥っている部分にLPDの集積が認められた。

組織像：主腫瘍は、完全壊死に陥っているが、周囲には、多数の娘結節と門脈内腫瘍栓が認められ、この部分は viable であった。娘結節は被膜に乏しく、浸潤性に発育している。個々の腫瘍細胞は異型性が強く、核の大きさも不同で、N/C比は増大し、Giant cellも認められ、Edmondson III型の肝細胞癌であった(Fig. 2B)。腫瘍栓を取り囲んで、筋層構造を有する静脈壁がみられ、これが肝静脈内腫瘍栓であると確認された。この腫瘍栓は、主腫瘍側と、下大静脈側の両端の部分が壊死に陥っているものの、その間の部分は viable であり、娘結節の部分と同じEdmondson III型の肝細胞癌であった。腫瘍栓および娘結節ともに腫瘍は非常に豊富に血洞を有していた。非癌部肝組織は、線維化を伴っていたものの、肝硬変は認められなかった。

考 察

HCCに対するLPD-TAEの効果は、門脈内腫瘍栓と肝静脈内腫瘍栓に対しては、無効であるとする報告が多い⁹⁾。しかし、門脈内腫瘍栓に対しては、経動脈的LPD-TAEが有効であった症例も報告されているものの⁹⁾、肝静脈内腫瘍栓に対しては、実際にその効果を組織学的に検討しえた報告はほとんどみられず、まして、それが有効であった症例は皆無に等しい。今回われわれは、肝静脈内腫瘍栓を有する2症例に対し、経動脈的にLPD-TAEを施行し、摘出標本にてその効果を組織学的に検討した。その結果、症例1においてLPD-TAEは著効を呈し、腫瘍栓は完全壊死に陥っていた。一般には、肝静脈内腫瘍栓は門脈内腫瘍栓と同様、大部分は動脈血によって供血されるとされている^{6)~8)}。したがって、経動脈的に施行するLPD-TAEもその効果が期待されるが、実際に効果が認められることは少ない。以下、このような肝静脈内腫瘍栓に対するTAEの効果に及ぼす腫瘍側の因子に関して、検討を行った。まず、組織像においては症例1は異型度が弱く、大部分がEdmondson II型の細胞集団からなるが、症例2は異型度が強く、大部分がEdmondson III型の細胞集団からなっていた。また腫瘍構築において、症例1では血洞はほとんど有さないのに対し、症例2では非常に豊富な血洞を有していた。肝静脈内腫瘍栓に対する効果がこれら組織学的な差によるものかどうかは、さらに症例の積み重ねが必要と思われる。次に血管造影上の差は、肝静脈内腫瘍栓がthread and streaks signを有するかどうかにもみられた。Thread and streaks signとは、奥田らによって報告されたもので⁹⁾、それは肝動脈造影によって動脈相から毛細管相における早期の段階で認められる門脈の走行に一致した線条陰影である。これは、門脈内部へ鑄型状に進入発育している腫瘍栓の内部、あるいは周囲を縦方向に走っている血管腔の造影所見といわれている¹⁰⁾。このように本来thread and streaks signとは、門脈内腫瘍栓に対して用いられている所見であるが、肝静脈内腫瘍栓が存在する場合においても門脈内腫瘍栓の場合とほぼ同様の所見が認められているので¹¹⁾、ここでは肝静脈内腫瘍栓に対してもthread and streaks signを用いた。すなわち、肝静脈内腫瘍栓におけるthread and streaks signとは、この腫瘍栓内部、あるいは腫瘍栓と静脈壁の間隙を通し、動脈血が直接静脈血へ移行する過程、いわゆる動静脈シャントを表している可能性が想像される。肝静脈腫瘍栓に対する経動脈的TAEの文献報

告例を検討してみると, thread and streaks sign の認められなかった1例では臨床的に効果が認められたが¹²⁾, thread and streaks sign の認められた2例に対しては, いずれも TAE の効果は認められず⁴⁾, 自験例と同様の傾向にあった.

文 献

- 1) 佐々木洋, 今岡真義, 中森正二ほか: 動脈塞栓を併用したリポドール・アドリアマイシン懸濁液動注による肝細胞癌の治療—主として組織学的検討からみた有効性について—. 日癌治療会誌 20: 1357—1365, 1985
- 2) 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—リポドール, 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
- 3) Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H et al: A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* 60: 1194—1203, 1987
- 4) 堀池重夫, 奥野忠雄, 羽淵義純ほか: 生前に診断し得た右心房内発育を伴った肝細胞癌の2症例. 日消病会誌 81: 1094—1098, 1984
- 5) 貫野 徹, 金鍋 俊, 栗岡成人ほか: 主要門脈塞栓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
- 6) 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栓の病理. *肝臓* 17: 517—525, 1976

- 7) 桑尾定明: 原発性肝癌の病理形態学的研究—肝細胞癌の肝内血管系における腫瘍血栓について. *肝臓* 20: 828—838, 1979
- 8) 中島敏郎, 神代正道, 杉原茂孝ほか: 原発性肝癌の病理形態学的研究—肝細胞癌における門脈, 肝静脈の腫瘍塞栓について—. *久留米医学会誌* 47: 454—467, 1984
- 9) Okuda K, Musha H, Yosida T et al: Demonstration of growing casts of hepatocellular carcinoma in the portal vein by celiac angiography—The thread and streaks sign. *Radiology* 17: 303—309, 1975
- 10) 奥田邦雄, 武者広隆, 吉田孝宣ほか: Celiac Angiography による肝細胞癌の門脈内発育の診断, ことに Thread and streaks sign について. *臨放線* 21: 765—771, 1976
- 11) Okuda K, Jinnouchi S, Nagasaki Y et al: Angiographic demonstration of growth of hepatocellular carcinoma in the hepatic vein and inferior vena cava. *Radiology* 124: 33—36, 1977
- 12) 土方英史, 渋谷明隆, 国分茂博ほか: 治療により下大静脈から右心房内へ突出した腫瘍塞栓の縮小および下大静脈内血栓の消失をみた肝細胞癌の1例. *診断と治療* 73: 1483—1486, 1985

The Effect of Transcatheter Arterial Chemo-Embolization Combined Lipiodol, to Tumor Embolus in the Hepatic Vein of Hepatocellular Carcinoma

Yasuo Miyoshi, Yo Sasaki, Shingi Imaoka, Takashi Shibata, Tadashi Yasuda,
Hisashi Wada, Hiroaki Nagano, Osamu Ishikawa,
Hiroshi Furukawa and Takeshi Iwanaga

Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka

To two cases of hepatocellular carcinoma with tumor emboli in the hepatic vein, we performed hepatectomy after Lipiodol transcatheter arterial chemo-embolization (LPD-TAE). We estimated the histological effect of LPD-TAE on these tumor emboli in the hepatic vein. The conclusion was as follows: in case 1, the tumor embolus in the right hepatic vein was completely necrosed. Daughter nodules were diagnosed histologically as solid type Edmondson grade II hepatocellular carcinoma. The angiographic appearance showed no "thread and streaks" sign in this embolus. In case 2, the effect was only partial necrosis of the tumor embolus in the right hepatic vein. Histologically, sinusoidal type Edmondson grade III hepatocellular carcinoma was found in the tumor embolus and daughter nodules. Angiographically, the "thread and streaks" sign was clearly recognized in this embolus. Then, like these cases, the existence of the angiographic "thread and streaks" sign might lead to poor effect of LPD-TAE to tumor embolus in the hepatic vein of hepatocellular carcinoma.

Reprint requests: Yasuo Miyoshi Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka
1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, 553 JAPAN