日消外会誌　27（10）：2322～2326，1994年

特集13

肝細胞癌肝切除後再発例に対する経皮的HVI・DHP大量肝動注療法を軸とした治療の工夫—再発形式からみたTAE療法との比較—

神戸大学第1外科
富永　正寛　　具　　英成　　斎藤　洋一

肝細胞癌切除後の再発形式別にTAE（肝動脈塞栓術）とHVI・DHP（肝静脈分離・活性炭吸着）大量肝動注の有効性を比較した．治療法別にA群：TAE（n=32）およびB群：HVI・DHP（n=10）に分け成績を比較した．再発形式はIMの性状によりI型：片葉3個未満，II型：片葉3個以上，III型：両葉3個未満，IV型：両葉3個以上に分類した．肉眼的進行度および臨床病期はA群に比べB群に進行例が多かった．PR以上の有効例はA群；I型50%，II型11%，III型25%，IV型22%に対しB群；II型67%，IV型71%とII，IV型ではB群はA群に比べより有効であった（$p<0.05$）．緩解期間および生存期間はII型ではともに差を認めなかったが，IV型では緩解期間はB群で有意に延長し（$p<0.05$），生存期間もB群で延長傾向を示した．以上より，肝細胞癌切除後の多発再発例では，HVI・DHPはTAEに比べ明らかに高い有効性を示し，再発形式に応じた治療法の選択が重要と考えられた．

Key words: hepatocellular carcinoma, transcatheter arterial embolization, hepatic venous isolation, direct hemoperfusion

緒　言

肝細胞癌切除後再発例では，肝動脈塞栓療法（TAE）[1)2)]をはじめリザーバー動注[3)]やエタノール局注療法（PEIT）[4)]などが主として選択されてきたが，その有効性は必ずしも十分明らかとなっていない．著者らはこれまで肝静脈分離・活性炭吸着（以下HVI・DHP）を併用した新しい大量肝動注療法を考案し[5)]，すでに切除不能肝癌の治療に導入しその成績を報告してきた[6)7)]．今回，肝細胞癌切除後再発例において再発形式からみた経皮的HVI・DHP大量肝動注療法とTAE療法の治療成績を比較した．

対象と方法

1．対象

HVI・DHPを臨床導入した最近5年間における肝細胞癌切除後再発例について治療法別に以下の2群に分け治療成績を比較検討した．

A群：TAE療法（n=32）

B群：経皮的HVI・DHP大量肝動注療法（n=10）

2．治療プロトコール

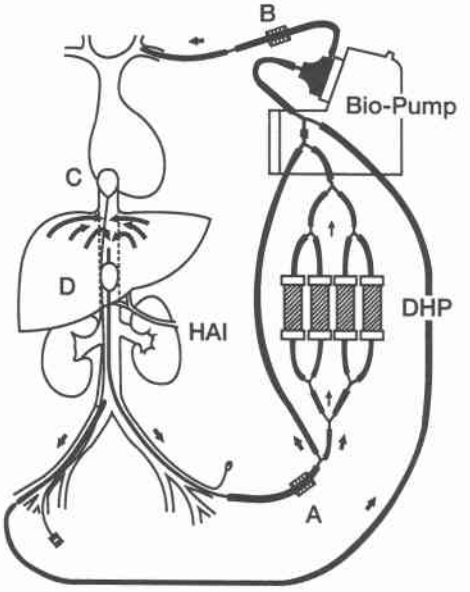
A群ではadriamycin（10～20mg）または，farmorubicin（20～40mg），mitomycin C（10mg）とともに塞栓剤としてlipiodol（3～4ml）およびgelfoamを併用し，原則として半年に1回の割合でTAEを1.8±0.6回施行した．一方，B群ではadriamycin（100～150 mg/m²）の大量肝動注後4例では2.8±0.7回のリザーバー少量間歇動注を追加した．

経皮的HVI・DHP法はすでに報告したDouble-Balloon Techniqueによった（**Fig. 1**）．Adriamycinの5～10分間の肝動脈内投与に際しHVI・DHPを約20分間併施し，肝静脈分離下で薬剤を吸着除去した．

両群の背景因子を比較するとA群では臨床病期のstage I：11例，II：21例，肉眼的進行度はstage I：4例，II：7例，III：8例，IV：13例および$ICGR_{15}$値は平均21.6%であった．一方，B群では臨床病期のstage I：2例，II：8例，肉眼的進行度はstage III：1例，IV：9例および$ICGR_{15}$値は平均22.8%であり有意差はなかったが肝機能，stageともB群に進行例が多

＊第43回日消外会総会シンポ1（2）・再発，浸潤形式からみた消化器癌に対する治療の工夫—肝胆膵
＜1994年7月6日受理＞別刷請求先：具　　英成
〒650　神戸市中央区楠町7－5－2　神戸大学医学部第1外科

Fig. 1 Schema of high dose intraarterial chemotherapy using direct hemoperfusion under hepatic venous isolation (HVI・DHP)



A : Hepatic blood flowmeter
B : Total bypass blood flowmeter
C : Balloon in suprahepatic IVC
D : Balloon in retrohepatic IVC
HAI : Hepatic arterial infusion
DHP : Direct hemoperfusion

Table 1 Background factors

Factor	Group A (n=32)	Group B (n=10)
Age	63±8	57±7
Sex (Male : Female)	27 : 5	9 : 1
Liver function		
GPT (IU/L)	47±18	70±11
T-Bil (mg/dl)	1.1±0.3	1.0±0.4
Alb (g/dl)	3.3±0.3	3.1±0.4
ICGR15 (%)	21.6±4.5	22.8±5.8
Clinical stage		
stage I	11	2
II	21	8
Macroscopic stage		
stage I	4	0
II	7	0
III	8	1
IV	13	9

かった (**Table 1**).

3. 再発形式および治療効果の判定

再発形式は肝内再発巣の個数および分布形態により

Table 2 Comparison of tumor response with TAE and HVI・DHP

		TypeI	TypeII	TypeIII	TypeIV
Group A	no. of patients	10	9	4	9
	CR+PR	5 (50.0%)	1(11.1%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)
Group B	no. of patients	0	3	0	7
	CR+PR		2(66.7%)		5 (71.4%)

NS　P<0.05

I型：片葉内3個未満, II型：片葉内3個以上, III型：両葉3個未満, IV型：両葉3個以上の4型に分類した. 治療効果はCT, エコーおよび血管造影所見をもとに日本癌治療学会の固形癌化学療法の効果判定基準[8]に基づいて判定した.

4. 緩解期間および生存期間

治療後AFPやPIVKAIIの腫瘍マーカーが治療前値に復するまでの期間を緩解期間とし, 緩解期間および生存期間を比較した.

なお, 統計学的処理にはStudent's t-testを用い危険率5%以下をもって有意と判定し, 平均値はmean±SDで示した.

成　績

1. 再発形式別にみた抗腫瘍効果の比較

PRおよびCRの有効例はA群ではI型；10例中5例 (50%), II型；9例中1例 (11%), III型；4例中1例 (25%), IV型；9例中2例 (22%) であった. 一方, B群ではII型；3例中2例(67%), IV型；7例中5例 (71%) であった (**Table 2**). 以上よりTAEはI型では有効であったが, II型は有意差を認めないがHVI・DHP法がより有効な傾向を示し, IV型ではTAEに比べHVI・DHP法が有意に高い有効率を示した ($p<0.05$).

2. 緩解期間および生存期間

平均緩解期間はA群においてはI型；5.5月, II型：4.1月, III型：2.8月, IV型：2.6月であり, B群ではII型：6.0月, IV型：5.6月であった. II型では両群間で有意差を認めなかったが, IV型ではB群がA群に比べ有意に長かった ($p<0.05$), (**Table 3a**). つぎに平均生存期間はA群でI型：29.7月, II型：17.2月, III型：12.5月, IV型：13.1月に対し, B群ではII型：17.5月, IV型：16.5月であった. IIおよびIV型ともに有意差は認めなかったが, IV型ではB群でA群より延長傾向がみられた (**Table 3b**).

Table 3 Response duration and survival time after treatment

(a) Response duration (mon.)

	Type I	Type II	Type III	Type IV	Total
Group A	5.5±3.1	4.1±2.3] NS	2.8±2.2	2.6±2.0] p<0.05	3.9±2.7] NS
Group B	—	6.0±2.1	—	5.6±2.5	5.7±2.3

(b) Survival time (mon.)

	Type I	Type II	Type III	Type IV	Total
Group A	29.7±7.8	17.2±5.9] NS	12.5±5.5	13.1±6.3] NS	19.3±6.7] NS
Group B	—	17.5±4.1	—	16.5±5.8	16.8±5.2

Table 4 Side effects

Side effects	Group A	Group B	
Leucopenia (≦2000/mm³)	12.5%	50.0%	p<0.05
Thrombocytopenia (≦5×10⁴/mm³)	9.4%	40.0%	p<0.05
Alopecia	9.4%	40.0%	p<0.05
Fever (>37.5°C)	75.0%	40.0%	p<0.05
Gastrointestinal problems	15.6%	20.0%	NS

3. 副作用

白血球減少（2,000/mm³以下），血小板減少（5万/mm³以下）および脱毛はいずれもB群に，他方発熱(37.5°C以上)はA群に有意に多かったが，消化器症状には差がなかった(**Table 4**)．またB群では肝動脈カテーテルの逸脱による壊死性膵炎を1例認めた．

4. 症例提示

症例1：68歳，男性（TAE無効例）

S1およびS5・6部分切除後両葉に多発再発巣を認めTAEを行った．5か月後のDSAでは前回の腫瘍には効果なく，加えて多数の肝内転移巣の出現を認めた(**Fig. 2**)．

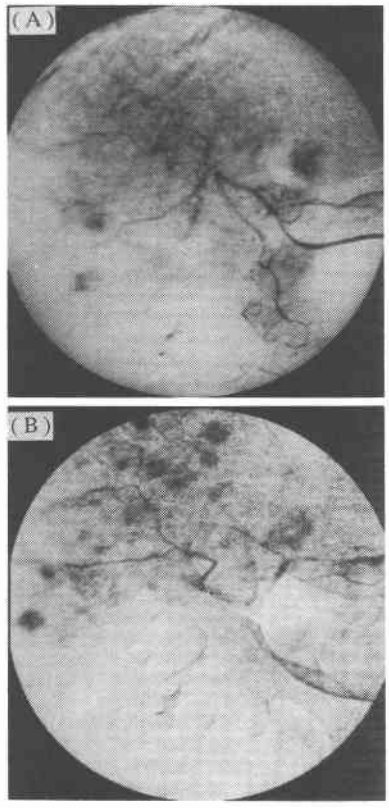
症例2：55歳，男性（HVI・DHP有効例）

外側区域切除後残肝に直径2～3cmの肝内転移巣を多数認め，HVI・DHPを行った．3か月後のDSAで腫瘍濃染像の著しい減少を認め，AFPは412から30 ng/mlまで低下した(**Fig. 3**)．

症例3：64歳，男性（HVI・DHP有効例）

S7亜区域切除後，CT上S4に直径3cmのisodensityに近い再発巣を認めた．HVI・DHP後3か月のCTで同腫瘍は縮小傾向とともに均一なlow densityを呈し，壊死による液状変化と考えられた(**Fig. 4**)．

Fig. 2 Digital subtraction angiographic findings in a patient with multiple bilobar tumors of the liver treated by TAE. Intrahepatic metastases rapidly increased in number even after TAE. (A) befer and (B) after the treatment.



考　察

TAEは本邦においては1978年山田ら[1]の報告以来，切除不能肝細胞癌の治療法として広く普及するに至っている[2]．その後切除不能例に対する治療法としてPEITが開発され[4]，3cm以下の小肝細胞癌に対し有

Fig. 3 Digital subtraction angiographic findings in a patient with multiple tumors in the right lobe treated by HVI・DHP. Note that multiple tumor stains almost completely disappeared after treatment. (A) befor and (B) after treatment.

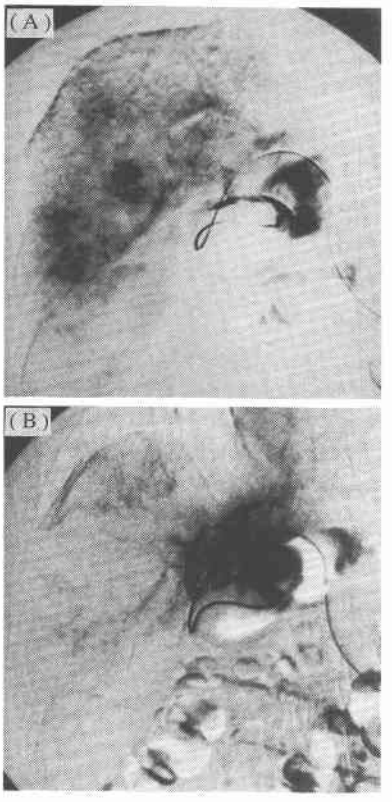
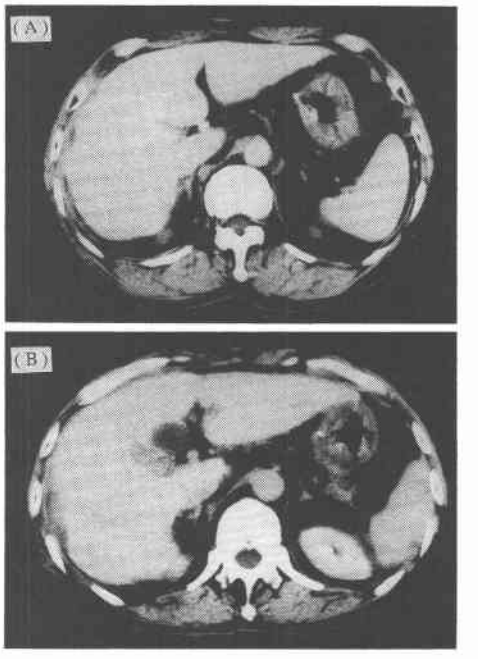


Fig. 4 Computerized tomographic findings at the liver before (A) and after (B) HVI・DHP in a patient with a main tumor in S4 subsegment and multiple satellite lesions. Note a complete cystic change of the main tumor after treatment.



効とする報告がなされてきた．これらの治療法の登場により今まで肝細胞癌切除後再発例では再切除が困難な場合，TAE や PEIT あるいはリザーバー動注[3]が主に選択されている．しかし TAE は2cm 以下の小腫瘍，被膜のない腫瘍や5cm 以上の大きな腫瘍，肝内転移巣あるいは栄養血管が多岐にわたる腫瘍などでは十分な効果が期待できないとされている[9)10)]．また PEIT も腫瘍の個数と大きさに制約があり，効果と適応についても議論の多いところである[4)]．こうした中で著者らは1989年より当施設で考案した HVI・DHP による大量肝動注療法を臨床応用し[5)]，その成績を報告してきた[6)7)]．本法ではこれまでの標準的投与量の約10倍の抗癌剤大量投与が可能であり高い抗腫瘍効果が得られている．手技的にも従来の肝循環分離局所灌流化学療法[11)]と異なりすべて経皮的操作で実施でき人工心肺や開腹下での大血管の露出・切開操作が不要な点が特徴である．現在4ルーメン特殊バルーンカテーテルを試作中でこれによりさらに手技の簡略化が可能になると考えている．また現時点での本法の適応としては，GOT≦300IU/L，総ビリルビン≦2.0mg/dl，$ICGR_{15}$ 値≦35%，血小板≧5万/mm^3を目安にしている．術後の GOT は1～2日目に200～300IU/L のピークを示した後おおむね7日以内に術前域に復し，肝機能への影響は一過性である．

今回，TAE は片葉内少数の再発巣には有効であったが，両葉多発巣には HVI・DHP 法がより有効であった．生存期間で有意差は得られなかったが，HVI・DHP 群に TAE 群に比べ進行例が多いことから，さらに背景因子を一致させた検討が必要と思われた．今後の方向性として HVI・DHP 法が有効であった症例ではさらに緩解期間を大幅に延長した長期生存を得る上で本法による反復治療やリザーバー動注などの他の治療法との併用が重要になると思われる[12)]．とくに HVI・DHP 法では従来 TAE が無効と思われた塊状型やびまん型で高い有効性が認められており，腫瘍の肉眼的性状や進展度によっては今後 TAE に代わる第1治療

選択枝となる可能性が示された．

以上肝細胞癌切除後の再発例においてTAEは片葉内少数再発巣に対しては有効であったが，両葉多発再発巣ではTAEに比べHVI・DHP法が明らかに高い有効率を示した．したがって肝切除後再発例では再発形式に応じた治療法の選択が重要と考えられた．

文　献

1) 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—15例の経験．肝臓　20：595—603，1979
2) 高安賢一，若尾文彦，森山紀之ほか：肝細胞癌の術後再発に対する肝動脈塞栓療法．腹部画像診断　12：188—192，1992
3) 三浦　健，出月康夫：切除不能肝癌に対する治療とその成績．動注化学療法．外科診療　31：835—850，1989
4) 杉浦信之，高根健司，大藤正雄ほか：超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療．肝臓　24：920，1983
5) Ku Y, Saitoh M, Nishiyama H et al: Extracorporeal removal of anticancer drugs in hepatic artery infusion. The effect of direct hemoperfusion combined with venovenous bypass. Surgery 107：273—281，1990
6) 具　英成，斎藤正樹，藤原澄夫ほか：肝細胞癌に対する新しい大量動注化学療法—肝静脈血の選択的活性炭吸着の併用．日消病会誌　87：1864—1872，1990
7) 具　英成，斎藤正樹，富永正寛ほか：肝静脈分離・活性炭吸着（HVI・DHP）による肝細胞癌に対する新しい大量肝動注療法の検討．日外会誌　92：1338—1341
8) 小山善之：固形癌化学療法直接効果判定基準．斎藤達雄 編．癌化学療法，癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発．サイエンスフォーラム，東京，1981，p28—39
9) 春日井博志，竜田　正晴，奥田　茂ほか：TAE化学療法とその限界．肝・胆・膵　25：605—611，1992
10) 松下栄紀，鵜浦雅志，小林健一：TAE化学療法と他療法の併用，エタノール局注療法。肝・胆・膵　25：621—627，1992
11) Aigner KR, Walther H, Link KH: Isolated liver perfusion with MMC/5-FÛsurgical technique, Pharmacokinetics, clinical results. Contr Oncol 29：229—246，1988
12) 泉　良平，宮崎逸夫：肝細胞癌の集学的治療．消外　11：605—612，1988

High-Dose Intraarterial Chemotherapy using HVI•DHP in the Management of Recurrent Hepatoma after Surgery with Special Reference to Patterns of Intrahepatic Metastases —Comparison with TAE—

Masahiro Tominaga, Yonson Ku and Yoichi Saitoh
First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

We compared the efficacy of high-dose intraarterial chemotherapy using direct hemoperfusion under hepatic venous isolation (HVI•DHP) and transcatheter arterial embolization (TAE) in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy with special reference to the number and distribution of intrahepatic metastases (IM). Intrahepatic recurrences were categorized into four types: type I, unilobar, no of tumors<3; type II, unilobar, no. of tumors$\geqq 3$; type III, bilobar, no. of tumors<3; type IV, bilobar, no. of tumors$\geqq 3$. Both clinical and macroscopic stages tended to be more high grade in patients treated with HVI•DHP than those given TAE. In types II and IV, HVI•DHP treated patients had significantly higher tumor response (CR + PR) rates than TAE patients ($p<0.05$). Type IV recurrence showed a longer duration of response ($p<0.05$) and longer survival time with HVI•DHP than TAE, while type II recurrence showed a similar response duration and survival time, regardless of treatment. Thus, we concluded that HVI•DHP is more effective than TAE in patients with type IV recurrence after hepatectomy and that HVI•DHP is the treatment of first choice, especially for those with multiple bilobar lesions.

Reprint requests: Yonson Ku　First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650 JAPAN