

小肝細胞癌に対するエタノール注入療法

久留米大学第2内科

田 中 正 俊

1984年1月から1989年6月までに当科に入院して初回治療にエタノール注入療法を行った小肝細胞癌151例を、同時期に入院治療した肝小切除術63例、肝動脈塞栓術168例と予後を中心に比較検討した。エタノール注入療法は肝機能良好な腫瘍径20mm以下の症例の5年、7年生存率はそれぞれ61%、22%であり、肝切除例(5年生存率62%、7年生存率28%)と同等であった。腫瘍径21~30mmの症例では、肝動脈塞栓術治療症例より明らかに良好な予後が得られたが、肝切除症例には劣っていた。さらに5年以上の長期生存例45例の検討から、治療後の再発癌の早期診断、早期治療が長期生存に重要な因子であることが示唆された。

Key words: percutaneous ethanol injection, small hepatocellular carcinoma, prognosis

はじめに

肝細胞癌(HCG)の診断と治療はこの10年間で大きく変化した感がある。1つには腹部超音波検査(US)でひろいあげた肝内占拠性病変に対し腫瘍生検¹⁾を行うHCCの診断を施行するようになって以来、腫瘍径20mm以下の細小肝癌が数多く診断されるようになった。教室におけるHCCの新患入院においても年々小さなHCC患者が増加し、現在では入院患者の半数以上が腫瘍径20mm以下のHCC患者である。その数多くの早期肝細胞癌の切除例の経験からHCCの進展様式における病理学的背景が、しだいに明らかになりつつある。この病理学的背景を基礎にして、治療方針の決定にはHCCの生物学的特性、すなわち、1)慢性肝病変の合併、2)肝癌の多中心性発生、3)脱分化、4)血管侵襲について常に留意しながら治療法を選択することが必要とされる。

もう1つの話題はエタノール注入療法(percutaneous ethanol injection therapy: PEIT)である。1983年の最初の報告²⁾以来、教室においても1984年からPEITを多数のHCCに対して施行し、症例によっては肝切除と同等の治療効果が得られる治療法として確立したといえる^{3,4)}。現在のところ切除不能な小肝細胞癌、あるいは結節型再発肝細胞癌の治療には最も適切な治療法の1つであろう。

エタノール注入療法(PEIT)の実際⁵⁾

PEIT前に血管確保を行い、10分前にペンタゾシン15mg、硫酸アトロピン0.5mgの混筋注を前処置として行う。神経質な患者に対しては、前日にマイナートランキライザーの処方を行うこともある。PEITに用いる機具は肝実質の麻酔用およびエタノール注入用に用いる22GのPTC針(通常15cm、深部用20cm)、50cmの延長チューブ(容量2ml)、純エタノールアンプル、麻酔用0.5%および2%カルボカインあるいはキシロカインである。PEITに用いる超音波プローブはHCCを明瞭に描出することはもちろんであるが、穿刺針、特に先端部を明瞭に描出できる装置であることが必要である。この目的から、教室では通常5MHzメカニカルセクター型プローブを用いている。これは、このプローブがHCCと穿刺針の視認性に最も優れていたからである。また最近では針先の視認性を高める目的でPTC針の内針にラセン状に切り込みを入れた針を症例によっては用いている。

まず22ゲージPTC針で肝被膜下1~3cmの肝実質部位を0.5%カルボカイン3ml程度で麻酔する。このときに針先のずれ具合を確認することも重要である。麻酔終了後22ゲージPTC針を用いて、エタノールを注入するが、注入する純エタノールは、2%カルボカインで希釈して90%濃度で使用している。これによりエタノール注入時の痛みを軽減できる。エタノール注入は、腫瘍内に穿刺針の針先が到達した後、まず0.5ml程度注入し、エタノールが腫瘍外、ことに胆管と思われ

*第26回・肝細胞癌の治療

<1995年6月14日受理>別刷請求先:田中 正俊

〒830 久留米市旭町67 久留米大学医学部第2内科

る部位に漏出しないことを確認して、ただちに予定量(2~4ml)を注入する。注入速度は施設によって多少異なっているが、教室では患者の1回の呼吸停止でPEITを終了する関係で、エタノールを腫瘍内に圧入している。エタノールの注入部位は腫瘍径10mm前後のHCCであれば中心部で問題ないが、20mm前後になると数回に分けてエタノールを注入することになるので、必ず注入部位を記録に残し、腫瘍全体にPEITが行えるようにする。できれば同一術者が同一患者をPEITすることが望ましい。PEITの効果判定は、基本的に造影CT、ことに高速CT(ダイナミックCT)を用いて残存組織の有無を見るのが最も効果的である。

PEIT症例の背景因子と腫瘍因子

今回の検討の対象とした患者は1984年1月から1989年6月までに当科に入院したHCC患者512例のうち初回治療としてPEITを選択した151例、肝切除を選択した63例、TAEを選択した168例である。残りの症例は無治療症例や、抗癌剤のワンショット動注例である。また、長期予後の検討の対象とした症例は、それぞれの治療開始日から5年以上経過した症例についてのみである。すなわち、1989年6月30日以前に治療開始した症例で、最終観察日は1994年7月1日とした。

PEITを初回治療に選択した151例の背景因子は、男性118例、女性33例、平均年齢は 61.3 ± 8.7 歳、HBs抗原陽性19例(12.6%)であった。臨床病期は1期36例、2期95例、3期20例である。さらに腫瘍因子では、平均腫瘍径 19.5 ± 8.7 mmで、20mm以下91例(単発53例、多発38例)、21mm~30mm以下45例(単発21例、多発24例)、31mm以上15例(単発8例、多発7例)、血清AFP値は 217 ± 768 (4~7,500)ng/mlであった。腫瘍生検診断による分化度は高分化型HCC 50例、中分化型HCC 78例、低分化型HCC 15例である。11例は腫瘍生検診断を導入する以前の初期の症例で分化度は不明であった。

PEIT症例の予後

腫瘍径別にみたPEIT症例の生存率は腫瘍径20mm以下91例、21mm~30mm以下45例、31mm以上15例で、5生存率はそれぞれ46%、28%、28%、7年生存率は24%、24%、0%であった。20mm以下と21~30mmとの間に有意差はないものの5年生存率では20mm以下の群が良好な傾向が認められた(Fig. 1)。一方、肝切除例63例の5年、7年生存率はそれぞれ20mm以下で62%、29%、21mm以上で45%、27%であった(Fig. 2)。教室の症例で初回治療に肝切除を選択した

Fig. 1 Survival rate of patients with small hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection. Comparison of tumor size.

—: HCC less than 20mm (n=91), —: HCC between 21mm to 30mm (n=45),: HCC larger than 31mm (n=15)

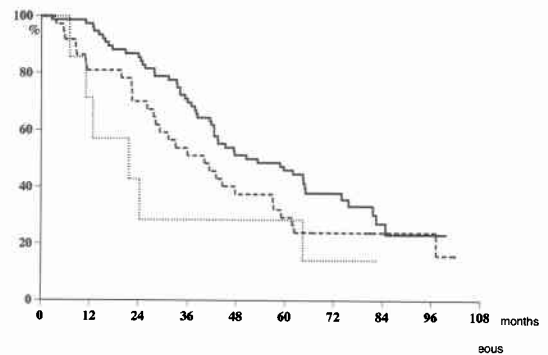
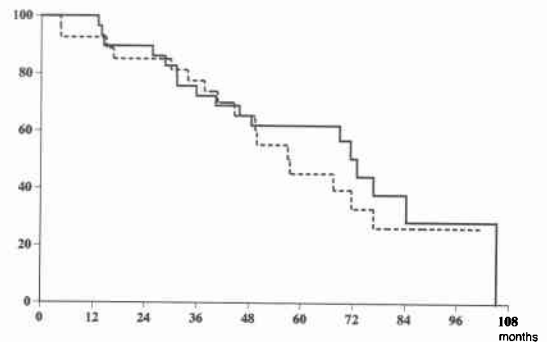


Fig. 2 Survival rate of patients with small hepatocellular carcinoma treated by hepatic resection. Comparison of tumor size. —: HCC less than 20mm (n=29), —: HCC >20mm (n=27).



症例における生存率の特徴は5年、7年生存率ともに腫瘍径による差がなかった。また21mm以上の症例での5年生存率はPEIT群より良好であるが、7年生存率では差が認められなかった。これは後述するように長期生存例の検討から、PEIT症例、肝切除症例のいずれにおいても7年生存率は初回の癌の治療効果によるよりも、再発癌(あるいは再度発癌?)の経過に生存率が左右されるためではないかと考えている。

さらにPEIT症例では予備能の不良な症例が少なからず含まれるので治療開始日での血清アルブミン値で予後を検討するとFig. 3のごとく、血清アルブミン値3.0g/dl未満の症例は他の2群に比較して有意に予後不良である。つぎに肝切除症例と比較するために、腫瘍径20mm以下、血清アルブミン値3.5g/dl以上の

Fig. 3 Survival rate of patients with small hepatocellular carcinoma less than 3cm treated by percutaneous ethanol injection. Comparison of different serum albumin levels.

— : serum albumin level >3.5mg/dl (n=46), - - : serum albumin level 3.0~3.4mg/dl (n=47), : serum albumin level <3.0mg/dl (n=20)

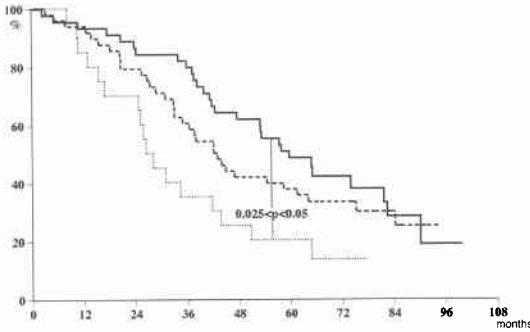
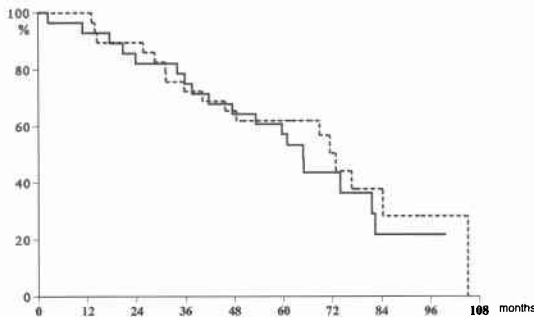


Fig. 4 Survival rate of patients with hepatocellular carcinoma less than 20mm in a diameter. Comparison between percutaneous ethanol injection and hepatic resection. — : percutaneous ethanol injection with serum albumin levels >3.5 mg/dl (n=28), — : hepatic resection (n=29).



28例(単発19例, 多発9例)を20mm以下の肝切除例と比較すると5年, 7年生存率はPEIT群61%, 22%, 肝切除群62%, 28%と差を認めなかった(Fig. 4)。以上の結果から腫瘍径20mm以下のHCC症例においてはPEITが確実に施行できれば, 単発であれ多発の症例であれ肝切除と同等の成績になるものと思われる。もちろん肝予備能の低下した腫瘍径20mm以下の症例にはPEITが第1選択であろう。

腫瘍径21~30mm以下のPEIT症例の5年生存率は28%と決して満足できるものではない。しかし, これを腫瘍径30mm以下で血清アルブミン値3.5g/dl以上の予備能のよいTAE症例と比較すると, 5年, 7年

Fig. 5 Survival rate of patients with small hepatocellular carcinoma among 21 to 30mm in a diameter. Comparison between percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization.

— : percutaneous ethanol injection (n=55), — : transcatheter arterial embolization (n=75).

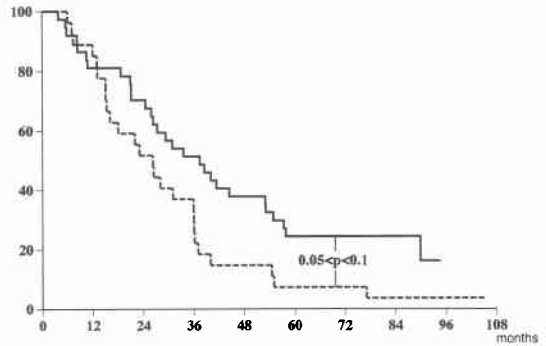
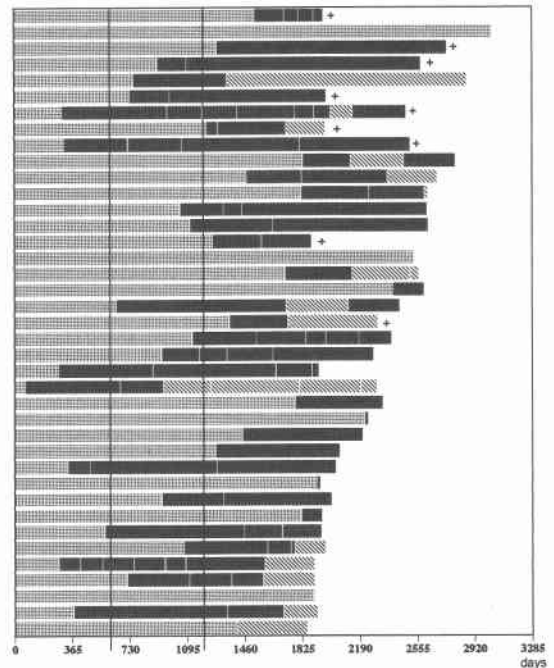


Fig. 6 Mode of recurrence of patients with HCC who survived over 5 years after percutaneous ethanol injection. ■ : disease free period of patients after initial percutaneous ethanol injection, ■ : period re-treated by percutaneous ethanol injection, ▨ : period re-treated by another medical treatment.



生存率は PEIT 症例では28%, 24%であるのに対し, TAE 症例 (27例) では 8%, 4%と PEIT 症例の方が良好な予後である (Fig. 5). この結果から腫瘍径 21~30mm 以下の症例は肝切除, PEIT, TAE の順に治療選択すべきものと考えられる. 腫瘍径21mm 以上の HCC 症例では, 病理学的にみても中分化型肝癌で定型的な進行癌の頻度が増加すること, あるいは血管侵襲の頻度が増加することが知られており, 主腫瘍に対してマイクロウェーブによる焼却術⁶⁾や TAE を併用して治療効果を高めていく方法⁷⁾や, その他の治療の併用による集学的治療が必要ではないかと考えられる.

長期生存例の検討

今回検討した PEIT 症例151例中, 5年以上生存したのは45例 (生存中33例, 死亡12例) で, 無再発症例は3例であった. この45例中で再発様式を含めて全経過が明らかになっている症例は39例である (Fig. 6). これらの症例の再治療は36例中35例が PEIT を再発治療として選択されていた. すなわち全症例において結節型小肝細胞癌として再発癌が診断されている. さらに再発治療までの期間は $1,125 \pm 600$ 日 ($n=36$), 血清アルブミン値は 3.4 ± 0.5 mg/dl ($n=45$) と肝予備能がよい症例というだけでなく長期間にわたって寛解している症例が多いことがわかる. また再発癌の病理所見が明らかになっている24例中13例が高分化型 HCC であった. かりに高分化型 HCC が転移をしないと仮定するならば長期生存例45例中, 初発癌が高分化型 HCC であったのは24例で, 再発癌が高分化型 HCC であったのは13例 (内6例は初発癌も高分化型 HCC) で, 初発癌あるいは再発癌が高分化型 HCC であった症例は30例 (67%) となり, 約7割の症例に多中心性発生が示唆された. この長期生存例を PEIT 後3年以内に死亡した症例48例と比較すると短期死亡例においては再発治療までの期間は 340 ± 244 日 ($n=25$), 血清アルブミン値は 3.1 ± 0.4 mg/dl ($n=48$) と肝予備能が悪いだけでなく寛解期間も有意 ($p < 0.001$) に短かった. また再治療の選択に関しても25例中 PEIT が選択されたのは20例で, 他の5例には TAE が選択されていた. その原因の1つには癌自体の悪性度が高かったことも関与していると思われるが, 治療後の定期的なフォローアップがなされず再発癌が, すでに進行癌で診断された症例が含まれており定期的なフォローアップ

の重要性が示される. この治療後の定期的なフォローアップの重要性は長期生存例45例の治療経過からみても同様である. すなわち治療後1年以内に再発した症例が6例あるが, これらの症例においては再発癌, 再再発癌を, 逐一 PEIT により治療せしめることにより5年生存が得られている. HCC の再発あるいは再度発癌に対しても早期診断, 早期治療体系の確立が重要である.

おわりに

今回, 治療後5年以上経過した症例の長期予後を検討し, 腫瘍径20mm 以下の HCC は単発, 多発にかかわらず PEIT の積極的な適応になることが示された. また肝予備能がよければ肝切除と同等の長期予後が得られるが, これには PEIT 後の定期的なフォローアップが重要である. 次に腫瘍径21mm から30mm の HCC においては肝切除, PEIT, TAE の順で治療選択を行うことが長期生存を得るために妥当な選択と考えられた. 最後に7年生存率は治療法のいかんにかかわらず, 再発癌以降の癌の治療状況に左右されることから定期的なフォローアップによる再発癌の早期診断, 早期治療体系の確立が重要である.

文 献

- 1) 真島康雄, 藤本隆史, 岩井一郎ほか: 新しいエコー下細径針組織生検法による肝細胞癌の診断とその意義. 肝臓 29: 629-636, 1988
- 2) 杉原信之, 高良健司, 大藤正雄ほか: 超音波映像下エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 24: 920, 1983
- 3) 江原正明, 北 和彦, 吉川正治ほか: 経皮的エタノール (PEI) による小肝細胞癌の治療. 癌と化療 16: 3311-3318, 1989
- 4) Livraghi T, Bolondi S, Lazzaroni S et al: Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Cancer 69: 925-929, 1992
- 5) 谷川久一, 真島康雄: 早期肝細胞癌に対するエタノール注入療法 (PRIT). 消外 16: 63-68, 1993
- 6) 才津秀樹, 吉田 正, 西尾禎一ほか: 3cm 以下の肝細胞癌に対する胸腔鏡下マイクロ波凝固壊死療法. 肝臓 33: 185, 1992
- 7) Tanaka K, Okazaki H, Nakamura S et al: Hepatocellular carcinoma: Treatment with a combination therapy of transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. Radiology 179: 713-717, 1991

Percutaneous Ethanol Injection in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma

Masatoshi Tanaka

Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

We treated 375 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) by percutaneous ethanol injection, hepatic resection and transcatheter arterial embolization between January 1984 and June 1989, and followed up those patients until July 1994. Percutaneous ethanol injection, hepatic resection and transcatheter arterial embolization were independently introduced as initial treatment in 151, 63 and 168 patients with HCC, respectively. Among patients with HCC less than 20 mm in diameter with well-preserved liver function, the survival rates after percutaneous ethanol injection and hepatic resection were 61% and 62% for 5-year survival, and 22% and 28% for 7-year survival. There was no significant difference in outcome. Among patients with HCC between 21 mm and 30 mm in diameter, however, those treated by percutaneous ethanol injection had a better outcome than those treated by transcatheter arterial embolization, but had a worse outcome than those who received hepatic resection. Investigation of patients who survived over 5 years led us to understand that early diagnosis of either a recurrence or a second new growth of HCC was an important prognostic factor after percutaneous ethanol injection.

Reprint requests: Masatoshi Tanaka Department of Medicine, Kurume University School of Medicine
67 Asahimachi, Kurume, 830 JAPAN
