

進行肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法

福岡大学医学部放射線医学教室

岡崎 正敏

肝細胞癌 (HCC) に対する経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法 (THCE) は、①腫瘍を栄養する動脈を塞栓することによる腫瘍の阻血効果、②目的領域に作用する抗癌剤の化学療法効果の2つの意図をもって施行されるものである。本邦では THCE は HCC の集学的治療の中心的役割を果たしているにもかかわらず、門脈内に腫瘍塞栓を有する症例 [Vp(+)] などの進行した HCC に対する THCE の適応は明確ではない。著者は Vp (+) 症例に対しても肝切除術前・術中・術後の管理に準じた THCE 前後の管理下に、進行 HCC に対しても積極的に THCE を施行してきた。その安全性も確認できている。本稿では、進行 HCC に対する THCE の適応、取り組み方を中心に著者の THCE 経験を述べる。

Key words: hepatocellular carcinoma, transcatheter hepatic arterial chemoembolization, portal vein tumor thrombus

I. はじめに

近年、 α -fetoprotein (以下、AFP) に代表される tumor marker の普及、各種画像診断法の進歩などにより肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: 以下、HCC) の早期発見も可能となり、予後の向上も著しいものがある¹⁾。HCC の病理組織診断基準も変わってきており、動脈血のみならず、門脈血も腫瘍を栄養している高分化型 HCC (early HCC: 以下、e-HCC) の概念が確立されつつある²⁾。e-HCC は従来の病理診断基準では HCC と診断されなかったもので、最も早期の HCC と考えられるものである。この新しい e-HCC の診断基準の出現とほぼ時を同じくして、経皮的エタノール注入 (percutaneous ethanol injection: 以下、PEI) 療法が導入され、肝切除と優劣つけがたい成績も散見される³⁾⁴⁾。PEI の出現により、肝切除術や経カテーテル治療の評価が低下した感もあるが、対象となる HCC の病態が異なることは明白である。すなわち、PEI の対象の大部分は e-HCC もしくは e-HCC と古典的 HCC の混在したいわゆる e-advanced HCC であり、肝切除や経カテーテル治療のそれは中分化型から低分化型のいわゆる古典的 HCC が大部分である。現在、HCC (特に古典的 HCC) に対する最も根治的治療

法は肝切除術であるが⁵⁾、手術適応の判定基準は、残肝予備能、腫瘍進展度および占拠部位などのほか、術者の技術に負うところも多く、各施設により著しく異なるようである。したがって、“切除不能 HCC” の定義も一定したものがない。これらのいわゆる切除不能 HCC の集学的治療の中心的役割を果たすものは肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter hepatic arterial chemoembolization: 以下、THCE) である。本稿では著者の約1,400症例の HCC に対する THCE 経験をもとに進行 HCC に対する THCE の実際と問題点について述べる。

II. HCC に対する THCE が施行された背景とその歴史

肝臓は他臓器と異なり動脈と門脈の2種の栄養血管が存在する。肝組織の約75%は門脈血が、残りの25%は動脈血に栄養されている⁶⁾。一方、HCC の大部分はそのほとんどが動脈血で栄養されているものといわれてきた⁷⁾。したがって、経動脈性に HCC を栄養する動脈を塞栓し、腫瘍を阻血壊死に陥らせても、非腫瘍部肝組織には門脈血が流入し、同部は壊死に陥らず肝機能は温存可能であろうという理論背景をもとに同法が施行されるようになった⁷⁾。

HCC に対し、肝動脈塞栓術を初めて施行したのは1974年 Doyon ら⁸⁾である。HCC の多い本邦では1977年に Yamada ら⁷⁾により導入され、Uchida ら⁹⁾放射線科医の努力により種々の工夫がなされ今日に至ってい

*第26回・肝細胞癌の治療

<1995年6月14日受理>別刷請求先: 岡崎 正敏
〒814-80福岡市城南区七隈7-45-1 福岡大学医学部放射線医学教室

る。

本邦で最も多くの施設で施行されている THCE 法は、①造影剤に溶解した抗癌剤と Lipiodol の混合液 (emulsion) を HCC を栄養する動脈枝に注入後、②ゼルフォーム細片 (もしくは抗癌剤とゼルフォーム細片の混合液) を栄養動脈内に注入する方法である。①により HCC 内に貯留した Lipiodol emulsion から放出された抗癌剤の化学療法効果と②による塞栓物質による阻血効果を加味した化学塞栓療法という概念でとらえられている⁹⁾¹⁰⁾。

THCE は古典的 HCC の極めて有効な治療として広く普及している⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。しかしながら、通常の THCE では HCC を完全壊死に陥らせることが困難なものも存在する¹¹⁾¹²⁾。特に被膜内、被膜外に存在する HCC 部や衛星結節への抗腫瘍効果は従来の THCE のみでは不完全である。その理由としては、これらの部に存在する HCC は動脈血のみならず、門脈血からも栄養を受ける前述の e-HCC と同様の血行動態を示すためである¹¹⁾¹²⁾。

III. THCE の実際

CT、超音波などの総合画像診断で HCC の進展度、局在性などを把握し、血管造影を施行する。

通常はセルジンガー法にて大腿動脈からカテーテルを挿入し、後述の動脈造影を行う。

1. 門脈造影

経上腸間膜動脈に血管拡張剤使用下に門脈を造影する。門脈内腫瘍塞栓 (portal vein tumor thrombus: 以下, PVTT) や、胃・食道静脈瘤などの側副血行路の有無の診断を行う¹³⁾。

2. 肝動脈造影

門脈造影に引き続き種々の肝動脈造影が施行される。通常は腹腔動脈、総肝動脈、固有肝動脈経由で全肝の動脈 (左, 右肝動脈) が描出される。20~30% の頻度で、左・右肝動脈もしくは、その区域枝が固有肝動脈以外の動脈 (例: 上腸間膜動脈, 胃十二指腸動脈, 左胃動脈など) から分枝する。その他、手術症例や何度も THCE を施行した症例では、左右下横隔動脈, 副腎動脈, 肋間動脈, 内胸動脈など肝外側副血行路から HCC を栄養していることもある (Fig. 1)¹⁴⁾。

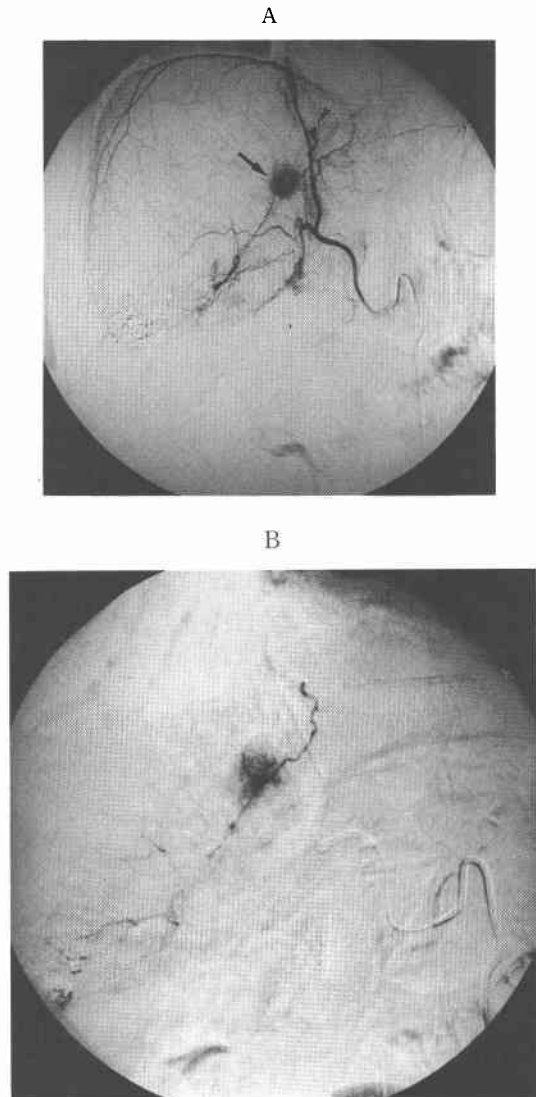
注>近年のマイクロカテーテルとガイドワイヤーの開発, 進歩は著しく、ほとんどの症例において肝内末梢の亜区域, 亜々区域枝まで超選択的カテーテル挿入 (Fig. 1) を可能ならしめている¹⁵⁾。

3. THCE

Fig. 1 One of several recurrent HCCs in the residual liver after hepatectomy, fed by the right inferior phrenic artery.

A: Right inferior phrenic arteriogram obtained at the third THCE 52 months after hepatectomy reveals tumor stain (arrow) at the adhesive portion between the diaphragm and the residual liver.

B: A microcatheter was introduced through the right inferior phrenic artery up to its branch as shown arrow head in the Fig. 1A, and THCE was performed.



次いで、出来るだけ HCC の近傍までカテーテルを挿入し、HCC 部のみを前述の方法で THCE すること

を原則とする。

IV. THCE 前チェックポイント¹⁶⁾¹⁷⁾

肝切除術に準じた術前のチェックを行う。THCE 施行時のクリティカルポイントになる点のみを述べる。

1) 心肺機能(心電図異常, 低酸素血症に対する THCE は慎重に行う), 2) 一般採血(白血球 $2,000/\text{mm}^3$ 以上, 血小板 $3\text{万}/\text{mm}^3$ 以上なら THCE 可能), 3) 腎機能検査(血液透析下でも THCE は可能), 4) 耐糖能チェック, 5) 消化管検査(特に食道静脈瘤の検査), 6) 肝機能生化学検査, 7) 各種画像診断法による総合画像診断: 特に PVTT の有無と程度および腫瘍の位置(肝表面からの深さ, 区域)の診断。

V. THCE 適応の立て方

THCE 適応はいまだ確立されたものはない。各施設により異なるようである。しかしながら, THCE の術前, 術中, 術後の管理を厳重に行っている施設では, 自ずとその適応範囲は広がっている¹⁰⁾¹⁶⁾。著者らの THCE の適応は, 肝細胞癌破裂症例に対する救急 THCE¹⁰⁾と待機的 THCE, および PVTT の有無により異なる¹⁶⁾。

HCC を THCE する際, 最も重要視している事項は化学塞栓する動脈の支配領域に非癌部肝組織がどの程度含まれるかである。すなわち, THCE により障害をうける非癌部肝組織の量および程度と後述する肝機能, 全身状態の関係で決定される。肝切除適応および術式決定時の残肝予備能とまったく同様の考え方である。著者らは肝切除量の約2.5倍~3倍までは THCE 可能であると考えている。したがって, THCE 施行の際には HCC の大きさよりも以下のごとき事項が重要となる。

① HCC が血流豊富か否か; 血流豊富であれば, 化学塞栓物質は腫瘍組織へ選択的に流入し, 非癌部肝組織内へのその流入は減少する。②腫瘍の栄養血管が肝動脈の末梢枝からでているのか, 中枢側の血管から分枝しているのか; 肝動脈の末梢側から分枝した血管支配の腫瘍であれば, 化学塞栓される非癌部肝組織の量は減少する。一方, 中枢側(肝門部に近い)から分枝した枝から栄養される腫瘍の場合は, 化学塞栓される非癌部肝組織の領域は必然的に増大する。

したがって, 血管造影診断を含めた総合画像診断による腫瘍の vascularity や区域診断が THCE の適応決定にはきわめて重要であり, 後述肝機能を含めた全身状態と照らし合わせてその strategy が決定される。

1. 待機的 THCE の適応

1) PVTT (-) 症例: a) Performance status 3 まで, b) 血清総ビリルビン値 $3.0\text{mg}/\text{dl}$ 以下

2) PVTT (+) 症例: a) 血清総ビリルビン値 $2.0\text{mg}/\text{dl}$ 以下, b) Cavernous transformation を含めた肝内門脈血流の存在, c) 胸, 腹水が control 可能。

ところで, THCE の本来の目的は切除不能 HCC の治療であった。したがって, PVTT (+) 症例は THCE の格好の対象となるべき病態である¹⁶⁾¹⁷⁾。しかしながら, PVTT (+) 症例に対する THCE は消極的で旧 V_{p_3} , V_{p_4} 症例(前者は門脈1次分枝, 後者は門脈本幹に腫瘍塞栓を有する)に対する THCE は禁忌とする説もある⁷⁾。著者らは肝切除に準じた THCE 術前, 術中, 術後管理を行いつつ PVTT (+) 症例に対しても THCE を多数(214症例)施行してきた。その結果, 長期生存例 (Fig. 2) も経験するようになり (THCE のみで5年以上生存症例8例: 旧 V_{p_4} 3例, V_{p_3} 2例, V_{p_2} 3例, その他 THCE 後肝切除5年以上生存中 V_{p_2} 症例2例), 旧 V_{p_2} , V_{p_3} , V_{p_4} の各症例間で THCE 後の予後(平均生存日数 V_{p_2} 410日, V_{p_3} 313日, V_{p_4} 401日), 危険度 [最近5か年での THCE 後1か月未満死亡 V_{p_2} 1/30 (3.3%), V_{p_3} 1/30 (3.3%), V_{p_4} 0/31 (0%)] に差は認められない。このことは PVTT (+) 症例といえども THCE 禁忌とはいえないものも多数存在することを意味している。しかしながら, V_{p_4} 症例のうち, 門脈本幹完全閉塞で cavernous transformation が認められないものに対する THCE は禁忌としている¹⁶⁾¹⁷⁾。

2. 肝細胞癌破裂症例に対する救急 THCE¹⁰⁾

著者らは58例の破裂症例に同法を施行している。破裂症例の臨床症状の三兆候は急激な発症の, 1) 腹痛, 2) 腹部の膨隆, 3) 貧血である。US 検査にて肝表面に存在する肝腫瘍, 腹水を確認し, US 誘導下に血性腹水を証明できれば HCC 破裂の診断はまず可能である¹⁰⁾。同病態は進行した Stage IV 以上のものが大多数で救命しえてもその予後は不良である。

血管造影所見としては, 血管外漏出像が描出される頻度は低く [8/58 (14%)], 多発病変が多いことも相まって, 出血部の同定に難渋することも多い。したがって, マイクロカテーテルが存在しなかった時代には, 固有・左・右肝動脈レベルなどの中枢側から THCE を施行することも頻々であった。

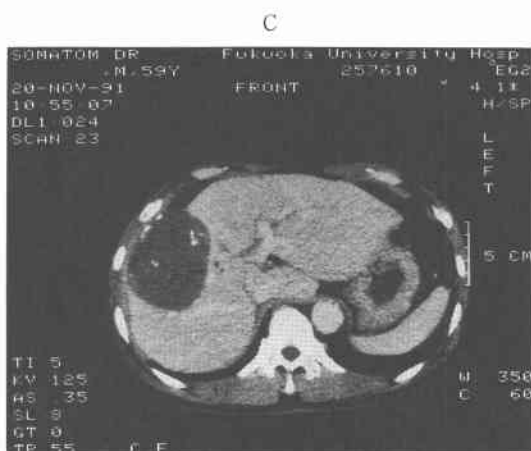
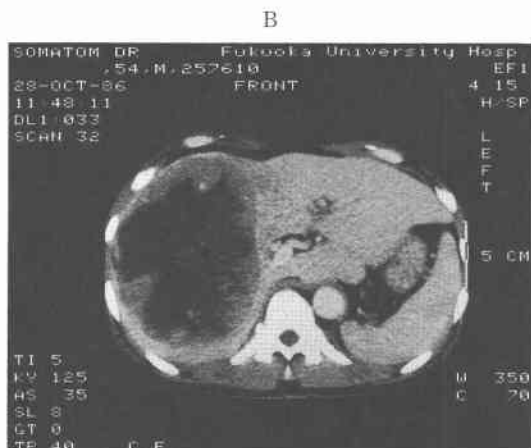
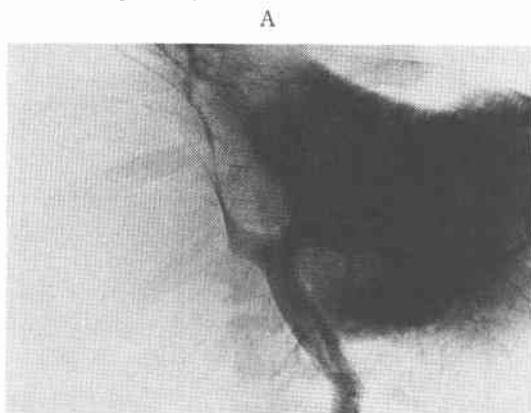
さて, HCC 破裂により腹腔内に出血を認める病態は, 腫瘍出血が被膜を破って初めて惹起されるものである。すなわち, 肝被膜に面した腫瘍(特に肝外に突

Fig. 2 Long survival case with Vp_2 following THCE.

A: Trans-superior mesenteric arterial portogram reveals non-opacification of the right first order portal vein branch.

B: CT scans obtained before THCE (28th Oct. '86) reveals a huge tumor, more than 10cm in diameter, in the right lobe.

C: Follow-up CT obtained 5 years after THCE reveals a shrunken tumor. Patient is now still surviving for 8 years and 4 months after THCE.



出した protruded type) からしか腹腔内出血は起こらないといっても過言ではない。これらの肝外突出型のHCCは頻々、右下横隔動脈などの肝外側副血路から栄養されており、肝動脈末梢枝のみならず同動脈の同時のTHCEが止血に必要なこともまれではない。

THCE法は待機的THCE法とほぼ同様であるが、病態により注入量には匙加減を加える。

救急THCEの適応についてみると自験例58例の成績では、PVTTの有無に関わらず高ビリルビン血症(総ビリルビン値3.0mg/dl以上)の有無が早期死亡と有意に相関しており、総ビリルビン値3.0mg/dlを救急THCEのcritical pointとしている。

追>HCC破裂症例の予後が悪い大きな原因の1つに腹腔内播種がある(Fig. 3)¹⁰⁾。救急THCE後3か月以上生存した症例の約3割に同所見を認めており、その予防が予後の向上につながるものと考える。

以上、進行HCCに対するTHCEの現況と限界について述べた。要約すると以下のごとくである。

1. THCEは、 $Vp(+)$ 症例に代表される進行HCCの有効な治療法であるが、1回の治療のみで根治するものではない。

2. 進行HCCの予後向上には、THCEを中心とし

Fig. 3 Follow-up CT obtained 5 months after emergent THCE for ruptured HCC reveals newly developed soft tissue mass (arrow) in the peritoneal cavity.



た集学的治療が必須である。

3. THCE 施行に際しては、非癌部肝組織の機能温存を常に考慮すべきである。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約，改訂第3版，金原出版，東京，1992
- 2) Kojiro M, Nakajima T: Pathology of hepatocellular carcinoma. Edited by Okuda K, Ishak KG. Neoplasms of the liver. Springer-Verlag, Tokyo, 1987, p81-104
- 3) Shina S, Yasuda H, Muto H et al: Percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms. AJR 149: 949-952, 1987
- 4) 杉浦信之, 高良健司, 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) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S: Ultrasonically guided subsegmentectomy. Surg Gynecol Obstet 161: 346-350, 1985
- 6) Breedis C, Young G: The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol 30: 969-985, 1954
- 7) Yamada R, Sato M, Kawabata M et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 148: 397-401, 1983
- 8) Doyon D, Mouzon A, Jourde AM et al: L'embolisation arterielle hepaticque dans les tumeurs malignes du foie. Ann Radiol 17: 593-603, 1974
- 9) Uchida H, Ohishi H, Matsuo N et al: Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using iodized oil mixed with an anticancer

- drug and gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 13: 140-145, 1990
- 10) Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru F et al: Intraperitoneal hemorrhage from hepatocellular carcinoma. Emergency chemoembolization or embolization. Radiology 180: 647-651, 1991
- 11) Takayasu K, Wakao F, Moriyama N et al: Response of early-stage hepatocellular carcinoma and borderline lesions to therapeutic arterial embolization. AJR 160: 301-306, 1993
- 12) 小金丸史隆, 岡崎正敏, 東原秀行ほか：いわゆる古典的肝細胞癌主腫瘍に対する Lipiodol 併用 THCE の抗腫瘍効果—67 切除症例をもとに。IVR 9: 61-68, 1994
- 13) 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。門脈所見から見た手術適応ならびに予後との関係。日消病会誌 77: 758-767, 1980
- 14) Okazaki M, Yamasaki S, Ono H et al: Chemoembolotherapy for recurrent hepatocellular carcinoma in the residual liver after hepatectomy. Hepatogastroenterology 40: 320-323, 1993
- 15) Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru F et al: A coaxial catheter and steerable guidewire used to embolize branches of the splanchnic arteries. AJR 155: 405-406, 1990
- 16) 東原秀行, 小金丸史隆, 岡崎正敏：術前・術中・術後の留意点。IVR 8: 24-28, 1993
- 17) 岡崎正敏, 東原秀行, 小金丸史隆ほか：古典的肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術の進歩。画像診断 15: 27-33, 1995

Transcatheter Hepatic Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma

Masatoshi Okazaki

Department of Radiology, Fukuoka University

Transcatheter hepatic arterial chemoembolization (THCE) for HCC has the dual aim of producing tumor ischemia by embolization of the arterial supply to the tumor and increasing the time that chemotherapeutic agents act on the target area. Although there is a wealth of clinical experience with THCE for HCC in Japan, the indications for THCE for advanced HCC such as HCC with portal vein tumor thrombus (PVTT) are still unclear. We performed THCE in patients with advanced HCC according to our selection criteria under pre-, intra-, and post-THCE intensive care, which have reduced the mortality associated with THCE in these patients. In this paper, we describe our experience, selection criteria and approach to THCE for patients with advanced HCC.

Reprint requests: Masatoshi Okazaki Department of Radiology, Fukuoka University
7-45-1 Nanakuma, Jyonan-ku, Fukuoka, 814-80 JAPAN