

肝動脈塞栓術(TAE)の治療効果について—病理組織学的側面から—

山本晋一郎, 大元 謙治, 井手口清治, 山本 亮輔, 高取 敬子, 大海 庸世,
日野 一成, 平野 寛

肝細胞癌の治療法として肝動脈塞栓術 (TAE) が普及して以来10年を過ぎた。われわれも過去7年間に200例近くのTAEを経験し諸種の観点から検討し報告してきた。本論文ではTAE施行後の肝癌組織について検索し、TAEの効果と限界について考察を加えた。TAEの塞栓効果は肝癌の形態とくに被包型か否かによるといわれているが、腫瘍血管内のゼラチンスポンジの塞栓状態にも関連する可能性のあることを示した。リピオドール単独のみ動注した場合の壊死効果とTAEにリピオドールを併用した場合のそれを対比し、リピオドール単独では壊死効果を認めないことも、病理組織学的検討から明らかにした。一般にリピオドールと抗癌剤の懸濁液の動注はゼラチンスポンジ併用の有無にかかわらず有効であるとされているが、抗癌剤がリピオドールからどのように遊出して肝癌の壊死をもたらすかの詳細は必ずしも明らかでなく、これらの動態について病理組織学的裏付けが検討されるべきであろうと考えられる。

(平成元年3月30日採用)

Therapeutic Effect of Transcatheter Arterial Embolization (TAE) —Pathological Aspects of Resected Specimens—

Shinichiro Yamamoto, Kenji Ohmoto, Seiji Ideguchi, Ryosuke Yamamoto,
Keiko Takatori, Tsuneyo Ohumi, Kazunari Hino and Yutaka Hirano

More than ten years have passed since transcatheter arterial embolization (TAE) came into common use as an effective method of hepatocellular carcinoma (HCC) therapy. We have experienced almost 200 cases of TAE for HCC and published several papers concerning TAE from various standpoints. In this report we described the histopathological aspects of TAE-treated liver tumors and gave some consideration to the effect and limitations of TAE. Although the embolization effect of TAE is said to be related to the form of HCC (encapsulated or not), we also found that a difference in the embolized state of gelatin sponge within the tumor vessel might decide the TAE effect. Comparison of Lipiodol infusion alone and Lip-TAE was done using resected specimens of the liver. Histopathologically, there was no necrosis in the specimens following treatment with Lipiodol alone. It is widely accepted that intraarterial infusion of Lipiodol-anticancer drug emulsion with or without gelatin sponge has a good necrotic

effect on HCC. However, the precise mechanism of the release of the anticancer drug from the Lipiodol emulsion has not yet been completely clarified and pathological evidence should be collected and studied. (Accepted on March 30, 1989)

Kawasaki Igakkaiishi 15(2): 209-216, 1989

Key Words ① TAE ② Pathological examination ③ Lipiodol

はじめに

肝癌とくに肝細胞癌は最近の画像診断の発達により3 cm以下の小肝癌が多数発見されるようになった。また肝癌に対する治療は外科的切除が最も望ましいが、多くの場合合併する肝硬変の程度により小肝癌といえども必ずしも切除可能とは限らない。1978年山田ら¹⁾により開発された肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: TAE)は切除不能肝癌に対する画期的治療法としてわが国で急速に普及しはじめ、当科にても昭和57年(1982年)1月よりTAE療法に着手した。TAE療法については数多くの報告があり適応、禁忌、治療成績、合併症等が詳細に検討されてきた。今回著者らは

過去7年間のTAEの経験をふりかえり、肝癌治療におけるTAEの位置づけ、切除組織の検討からみたTAEの効果、限界等について、TAEに関連したわれわれの報告²⁾⁻¹⁴⁾をもとに私見も交じえて展望してみたい。

I. ゼラチンスポンジによるTAE

まず腹腔動脈造影を行い腫瘍の部位、拡がり、門脈浸潤の有無を確認し、カテーテルを固有肝動脈からさらに腫瘍近くの動脈まですすめゼラチンスポンジの細片やパウダーと抗癌剤(アドリアマイシン(ADM) 10~30 mg, マイトマ

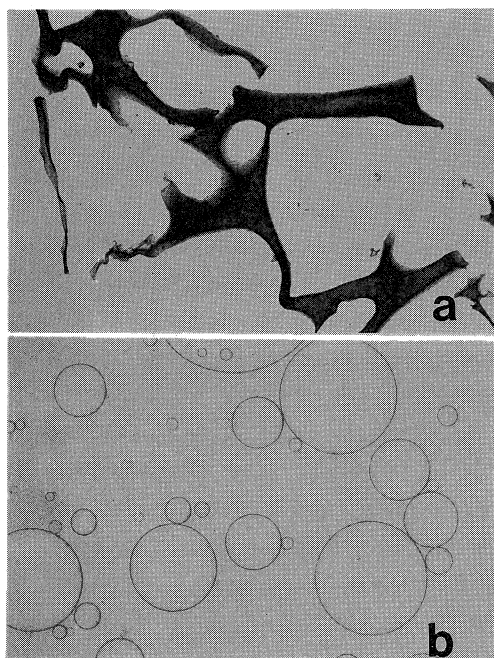


Fig. 1. Light microscopic observation of gelatin sponge (a) and Lipiodol emulsion (b). a. Hematoxylin ($\times 200$), b. Azocarmine G ($\times 100$).

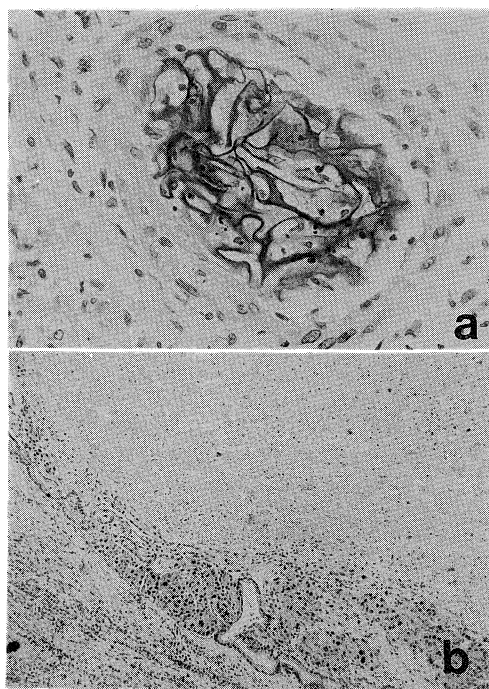


Fig. 2 a. Gelatin sponge embolized in the artery of the liver, which obstructs arterial lumen (HE, $\times 200$). b. Extensive necrosis of the liver tumor by TAE. Some viable tumor cell still remain subcapsularly (HE, $\times 100$).

インシン C(MMC) 10~20 mg) を造影剤とともに注入する。Figure 1a はゼラチンスポンジのパウダーを示す。Figure 1b は後述するリピオドール懸濁液の光顕像である。腫瘍血管内のゼラチンスポンジは Figure 2a に示すように赤血球とともに血栓形成され、血管内腔を塞ぎ腫瘍への血流を途絶させる。TAE 後2週目の肝癌組織像を Figure 2b に示す。腫瘍中心部は完全な壊死に陥っており TAE の阻血効果が強力であることが確認された。しかしごくわずかであるが腫瘍の被膜下には残存癌細胞がみられ TAE のみで 100% 壊死をもたらすことは容易でないことがわかる。Figure 3 は TAE を施行し腫瘍の縮小がみられた例の CT 像である。本症例は 47 歳男性の肝細胞癌例で、昭和57年12月24日入院し肝右葉の大部分を占める 16×13 cm 大の肝癌 (Fig. 3a) が認められ、昭和58年1月20日 MMC 20 mg, ADM 30 mg, 5Fu 250 mg とゼラチンスポンジにて TAE を施行した。Figure 3b は TAE 後9ヵ月後の10月7日の CT 像で腫瘍は 13×6 cm に縮小し、

肝切除が可能となった。本症例は TAE により腫瘍の著明な縮小がみられ、その後再発をくりかえしたが平成元年1月17日死亡まで6年以上の長期生存が可能であった。TAE の治療効果は肝癌への栄養血管を、ゼラチンスポンジにより塞栓し肝癌を虚血にせしめ壊死に陥らせることであるが、注入されたゼラチンスポンジの動態については十分な検討がなされているとは言い難い。われわれはこの点について TAE 後死亡した例について連続切片法を用いて腫瘍血管内のゼラチンスポンジの形態的变化を検討した。^{2),4)} Figure 4 と 5 はおのおの別の症例の血管内のゼラチンスポンジを示す。Figure 4 で

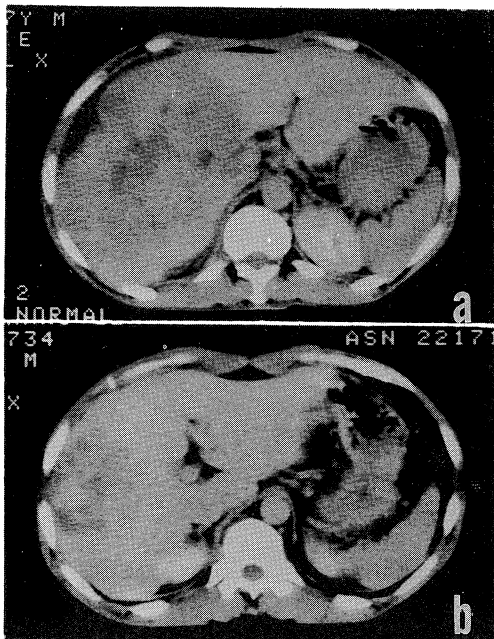


Fig. 3 a. A large tumor locates in the right lobe before TAE. b. CT scan 9 months after TAE. The liver tumor became markedly reduced in size.

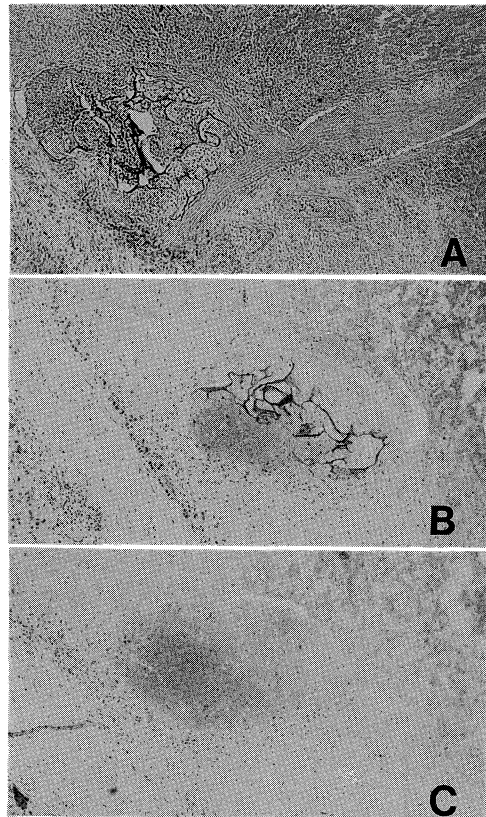


Fig. 4. Serial section of tumor vessel after TAE. Main vessel was obstructed by dense embolus containing gelatin sponge, fibrin and red blood cell and only fibrin obstructed the peripheral artery (A) and even without gelatin sponge fibrin thrombus continues to the periphery (C) (HE, ×100).

は腫瘍血管内は赤血球およびフィブリンとゼラチンスポンジが、密な血栓を形成し血管を塞栓している。さらに末梢血管内はフィブリン血栓のみが伸びて、腫瘍血管を完全に閉塞している (**Fig. 4A**)。ゼラチンスポンジのみられない末梢部腫瘍血管内も血栓の形成 (**Fig. 4C**) が認められる。しかし一方ではゼラチンスポンジのみが血管内にあるもののフィブリンや赤血球の集簇はみられず不完全な塞栓状態をとっている場合 (**Fig. 5**) もあり、このような状況では血流の阻止効果は十分といえず TAE による壊死効果は **Figure 4** の場合と比して不十分となると考えられる。TAE は被包型の肝細胞癌には著

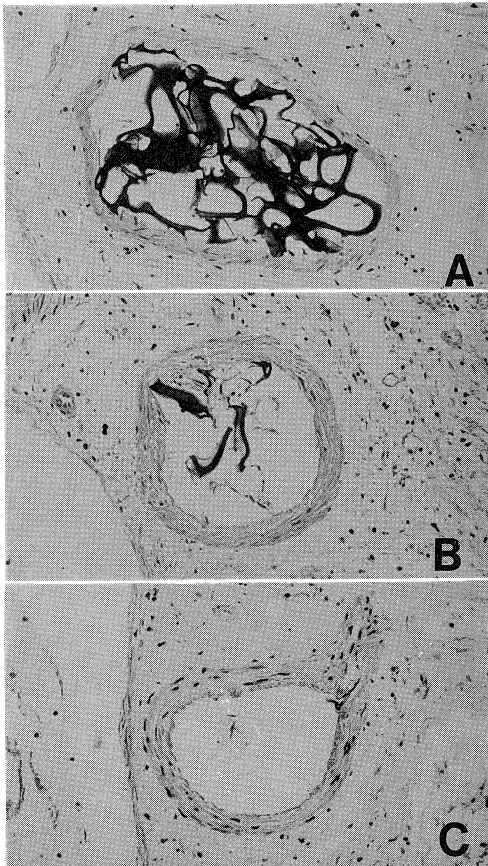


Fig. 5. Serial section of embolized artery. Dense gelatin sponge aggregate are noted in the artery (**A**). No fibrin thrombus was accompanied to the periphery (**B, C**), which induced little embolization effects (HE, $\times 100$).

効を示し被膜のない腫瘍や被膜外へ浸潤した部分には無効であることがよく知られている。しかし被包型の肝癌であっても TAE の治療効果に差があることをよく経験するがその一つの原因として上記に示したようなゼラチンスポンジの塞栓状態の違いも一因と考えられるのではないかと思われる。

II. リピオドールを併用した油性塞栓化学療法

ゼラチンスポンジと抗癌剤を用いて塞栓を行う TAE が急速に普及する一方で 1982 年今野

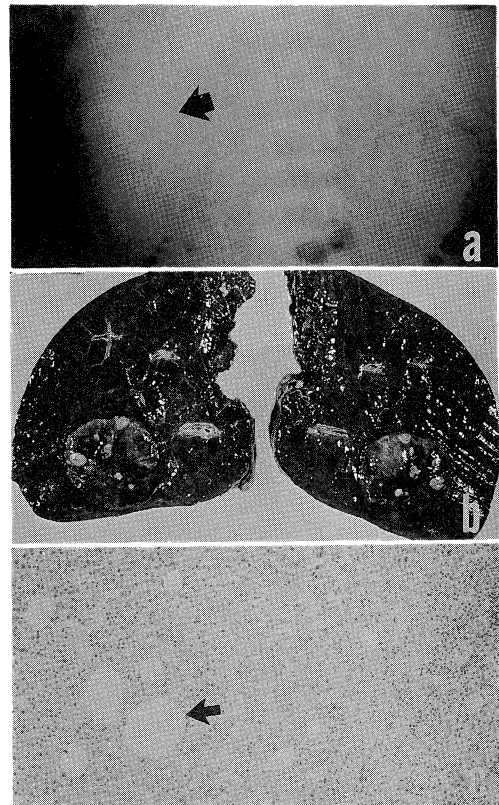


Fig. 6. A 20-year-old HCC infused by Lipiodol 5 ml alone.

- a.** Plain film after Lipiodolization. HCC (arrow) is visible as radio-opaque mass.
- b.** Resected liver 20 days after Lipiodolization.
- c.** There was no necrosis of the tumor. Lipiodol droplets are noted in the sinusoidal space (arrow) (HE, $\times 200$).

ら¹⁵⁾により油性抗癌剤 SMANCS (styrene maleic anhydride copolymer + neocarcinostatin) をリピオドール (Lp) に溶かし腫瘍への栄養血管に動注する方法が開発された。ついでアドリマイシン (ADM) と Lp 懸濁液の動注療法が考案され,¹⁶⁾ 1985年頃より, Lp + ADM + ゼラチンスポンジを用いる Lp-TAE 法¹⁷⁾ が一般によく用いられるようになった。Lp の肝癌組織内の動態を病理組織学的に検討を行った。神野ら¹⁸⁾の報告によれば, 注入された Lp は HCC の血洞, 細動脈に存在し, Lp の粘稠な物理学的特性により, 溶出除去されず選択的に腫瘍内に停滞するとしている。停滞した Lp 内に懸濁液として含まれる ADM が徐放

性を示し, 長期間にわたり, 局所的な抗癌効果を示すと考えられている。Lp を用いた TAE および Lp 単独注入の場合の比較を自験例で示す。症例は20歳男性で慢性腎不全のため透析を受けていたが肝機能異常と超音波検査にて肝腫瘍を疑われて入院した。HBs 抗原 (+) AFP 5400 ng/ml で肝右葉後下区域に 3.5 cm 大の腫瘍を認め血管造影を施行, Lp 5 ml の動注を行った。腫瘍は単純腹部レ線 (Fig. 6a) で円形の腫瘍像が認められた。Lp 動注後20日目に肝右葉切除を受けた。Figure 6b はその切除標本の剖面で, 腫瘍は 33×33×29 mm であった。

腫瘍の組織像 (Fig. 6c) では肝癌は完全に viable tumor によって占められ壊死は全くみられなかった。Lp 滴が腫瘍内に認められるのみであった (矢印)。この病例では Lp のみの塞栓術で壊死は全くみられなかったことを示している。次の症例は 57 歳男性で腰痛のためたまたま肝機能検査を受け異常を指摘され CT にて肝右葉内の腫瘍を発見された。HBS 抗原陰性であったが, AFP 120 ng/ml であった。本症例は Lp 4 ml + ADM 10 mg + ゼラチンスポンジを用いて Lp-TAE が施行された。TAE 後33日目に肝切除を施行された。Figure 7a は Lp-TAE 後の CT 像で腫瘍に一致して均一な高吸収域 (矢印) を認める。Figure 7b は切除された肝の剖面を示す。腫瘍は組織学的に完全壊死を示し (Fig. 7c), 被膜下にも viable tumor cell は認めなかった。この症例では Lp 注入と TAE を併用し完全壊死を認めた。

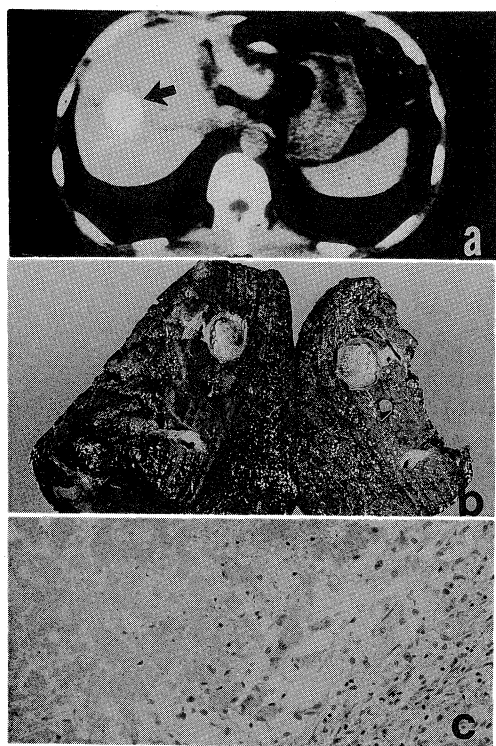


Fig. 7. A 57-year-old HCC was embolized with gelatin sponge, 4 ml of Lipiodol, 10 mg of adriamycin.

- CT scan after Lp-TAE. Dense accumulation of Lipiodol was noted as high density mass (arrow).
- Resected liver 33 days after Lp-TAE.
- Complete necrosis of the tumor was noted and no viable tumor cell remain subcapsularly (HE, ×200).

考 察

肝細胞癌に対する TAE 療法は山田らの報告¹⁾以来10年以上の経過があり, 切除不能肝癌に対する主要な治療法として広く普及している。TAE の適応については, 塩山ら¹⁹⁾は門脈浸潤の有無を重視しており, 門脈本幹あるいは一次分枝に腫瘍浸潤のある症例は禁忌としている。また肝機能では, 血清ビリルビン 3 mg/dl 以上のもの, 難治性腹水例も TAE をしな

い。しかし腫瘍の大きさは必ずしも考慮する必要がないとしている。TAEは当初ゼラチンスポンジと抗癌剤を併用することからはじまり、次いでリピオドールを併用する方法が現在広く行われている。ゼラチンスポンジのみによるTAEの場合、注入されたゼラチンスポンジが腫瘍血管内でどのような状態で血管を塞栓しているかについては、諸

種の検討がなされている。しかし本報告に示したようにフィブリンや赤血球とゼラチンスポンジが密に血栓形成している場合と、ゼラチンスポンジのみが疎に血管を塞栓している場合がある点は、われわれの報告⁴⁾以外にはみられない。このことはTAEの治療効果を判定する場合考慮されるべき一面と考えられる。次にリピオドールの有因性については、リピオドールが腫瘍のサイノソイドにとどまり塞栓効果のみならず、同時に懸濁した抗癌剤が徐放性に効果を発揮することが知られている。今回本論文ではリピオドール単独で抗癌剤を併用しなかった場合と、リピオドール+抗癌剤+ゼラチンスポンジ3者を併用したTAEの場合について、その壊死効果を病理学的に対比検討した。²⁰⁾ 1例のみの結果ではあるがリピオドール単独では全く壊死効果がないという結果であった。同様の検討は高安ら²¹⁾によりなされており、3者併用が最も良好な壊死効果を示したと報告されている。リピオドールは肝動脈内に注入されると、類洞内から門脈への逆流が起こることが知られており抗癌剤を含むリピオドールを目的とする門脈枝に経動脈的に注入し、同時に肝区域動脈をゼラチンスポンジで塞栓する動脈門脈同時塞栓化学療法²²⁾も開発されてきた。TAE療法の応用ともいふべき肝癌の治療法としては、1988年の肝癌研究会でADM, MMC以外に、ミスプラチンの併用、¹³¹I-リピオドールの動注、CAK細胞の動注、リザーバーからの抗癌剤+

Table 1. Survival rate of HCC after TAE reported in Japan

	cases	survival rate (%)				
		1 yr	2 yrs	3 yrs	4 yrs	5 yrs
Wakayama M. S. (1989)	739	51	24	12	8	6
Kurume M. S. (1989)	237	70.1	35.5	22.8	11.6	7.5
Osaka Univ. (1988)	{TAE 104	45.2	16.3	3.8		
	{Lp-TAE 100	53.8	36.5	32.1		
Shikoku Gann (1986)	68	62	43	30		
Toranomon (1988)	140			33.5		24.2
Nara M. S. (1989)	{TAE 181			6.8		
	{LP-TAE 267			19.1		
Tokyo W. M. S. (1989)	68	56	9			
Kawasaki M. S. (1986)	43	44	42			

リピオドールの反復動注等が新しい展開として注目されている。さらに近年経皮的エタノール注入療法 (PEIT)^{23), 24)} がTAEとの組み合わせで治療効果をあげており、今後Lp-TAE+PEITという方向も検討してゆく予定である。終わりにTAEあるいはリピオドール併用TAEの治療成績を累積生存率の面から考察する。

Table 1は諸施設における5年生存率までの成績である。1年生存率はいずれも50%を超えるが3年生存率は30%以下が多い。TAEのみとリピオドール併用TAEの成績が2施設から出されているが、リピオドール併用の方が有意に生存期間の延長を示している結果であった。われわれの成績は1986年の発表時点のものでありこの頃ではリピオドール併用例は少なかった。しかしながら2年生存率は1年生存率とあまり変わらず40%以上の好成績を示しており他の施設の成績より良好な結果であった。ただ3年以上TAEのみで生存している例は少なくTAEのみで3年生存を得ることの困難さは各報告とも共通して認められる。

ま と め

TAE療法の治療効果解明のため注入されたゼラチンスポンジの動態やリピオドール併用時の壊死効果について病理組織学的側面から検討を加えた。当教室では過去7年間に200例近くのTAEを経験しているが、これらの詳細な治療成績については改めて検討する予定である。

リピオドールに懸濁された抗癌剤がどのような遊出状態をとって、抗腫瘍作用を及ぼしているかについての詳細は必ずしも明らかでない。またリピオドールの作用機序についてもさらに病理学的側面から検討を加える予定である。

文 献

- 1) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 水口和夫, 山口真司, 佐藤守男, 宮本 武, 玉木正男: 各種悪性腫瘍に対する transcatheter arterial embolization の経験. 脈管学 18: 563—571, 1978
- 2) 山本晋一郎, 福嶋啓祐, 日野一成, 大海庸世, 平野 寛: Transcatheter arterial embolization 後連続切片法により病理組織学的検討を行った肝細胞癌の1例. 肝臓 24: 325—330, 1983
- 3) 山本晋一郎, 福嶋啓祐, 日野一成, 大海庸世, 平野 寛, 石原健二, 木原 亶: 肝・胆道・膵癌の治療限界. 川崎医学会誌 9: 120—125, 1983
- 4) 山本晋一郎, 福嶋啓祐, 日野一成, 大海庸世, 大元謙治, 古城研二, 平野 寛: 原発性肝癌の肝動脈塞栓術による組織学的変化について. 肝臓 25: 235—240, 1984
- 5) 福嶋啓祐, 山本晋一郎, 大元謙治, 古城研二, 日野一成, 大海庸世, 長尾千代, 井手口清治, 平野 寛, 大橋勝彦: 肝動脈塞栓術後のガスエコーについて. 臨放 29: 1495—1497, 1984
- 6) 大元謙治, 山本晋一郎, 福嶋啓祐, 井手口清治, 山本亮輔, 日野一成, 大海庸世, 古城研二, 平野 寛: 肝腫瘍破裂に対する緊急 TAE 療法. 消化器科 4: 523—528, 1986
- 7) 大元謙治, 山本晋一郎, 福嶋啓祐, 井手口清治, 山本亮輔, 日野一成, 大海庸世, 古城研二, 平野 寛: 肝動脈塞栓術 (TAE) 前後の lipid emulsion test の意義. 肝臓 27: 837, 1986
- 8) 大元謙治, 山本晋一郎, 福嶋啓祐, 井手口清治, 山本亮輔, 古城研二, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 肝動脈塞栓術50例の検討. 川崎医学会誌 12: 11—17, 1986
- 9) 井手口清治, 山本晋一郎, 大元謙治, 大海庸世, 古城研二, 山本亮輔, 齊藤逸郎, 日野一成, 平野 寛, 福嶋啓祐: 脾機能亢進症に対する partial splenic embolization (PSE) 療法. 川崎医学会誌 13: 201—206, 1987
- 10) 大元謙治, 山本晋一郎, 井手口清治, 平野 寛, 福嶋啓祐, 有田清三郎: 多変量解析による肝動脈塞栓術の適応の評価. 肝胆脾 15: 263—268, 1987
- 11) 山本晋一郎, 大元謙治, 井手口清治, 日野一成, 大海庸世, 古城研二, 山本亮輔, 齊藤逸郎, 山本真理子, 和田あゆみ, 平野 寛: 肝癌手術例の臨床的検討—特に細小肝癌について. 川崎医学会誌 14: 1—6, 1988
- 12) 大元謙治, 山本晋一郎, 山本亮輔, 井手口清治, 古城研二, 齊藤逸郎, 和田あゆみ, 山本真理子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 肝細胞癌に対する OK-432 動注併用肝動脈塞栓術 (TAE) の試み—NK 活性におよぼす影響—. Biotherapy 2: 741—747, 1988
- 13) 大元謙治, 山本晋一郎, 井手口清治, 山本亮輔, 古城研二, 齊藤逸郎, 和田あゆみ, 山本真理子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛, 福嶋啓祐: 慢性肝疾患における細網内皮系機能の変化—特に肝動脈塞栓術による影響—. 消化器科 9: 569—576, 1988
- 14) 井手口清治, 山本晋一郎, 大元謙治, 高取敬子, 和田あゆみ, 齊藤逸郎, 山本亮輔, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛, 福嶋啓祐: 肝癌自然破裂例における肝動脈塞栓術の有用性について. 川崎医学会誌 14: 602—607, 1988
- 15) 今野俊光, 前田 浩, 横山育三, 岩井 顕, 緒方賢治, 田代征記, 上村邦紀, 持永瑞恵, 渡辺栄二, 中熊健一朗, 森永哲夫, 宮内好正: 原発性肝癌の新治療法—油性リンパ管造影剤リピオドールと親油性高分子制癌剤スアックスの肝動注内投与とその臨床成績. 癌と化療 9: 2005—2015, 1982
- 16) Kanematsu, T., Inokuchi, K., Sugimachi, K., Furuta, T., Sonoda, T., Tamura, S. and Hasuo, K.: Selective effects of lipiodolized antitumor agents. J. Surg. Oncol. 25: 218—226, 1984
- 17) 岡村 純, 門田守人, 左近賢人, 森 武貞, 黒田知純, 吉岡寛康, 桜井幹己, 若狭研一: 肝細胞癌の発育進展に対する chemoembolization の効果とその限界—Lipiodol chemoembolization の将来性について. 外科治療 52: 295—300, 1985

- 18) 神野健二, 森脇昭介, 徳山勝之, 湯本泰弘, 今野俊光, 前田 浩: 肝細胞癌における Lipiodol の選択的腫瘍内停滞に関する臨床的, 病理形態学的研究. 肝臓 27 : 471—478, 1986
- 19) 塩山靖和, 山田龍作: 画像診断からみた TAE の適応と効果判定, 腹部画像診断 9 : 23—29, 1989
- 20) Yamamoto, S., Ideguchi, S., Ohmoto, K., Yamamoto, R., Saitoh, I., Saitoh, A., Takatori, K., Ohumi, T., Hino, K. and Hirano, Y.: Treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter chemo-embolization using iodized oil. Kawasaki med. J. (in print).
- 21) Takayasu, K., Shima, Y., Muramatsu, Y., Moriyama, N., Yamada, T., Makuuchi, M., Hasegawa, H. and Hirohashi, S.: Hepatocellular carcinoma: Treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. Radiology 162 : 345—351, 1987
- 22) 中村仁信, 大井博道, 橋本 勉, 井上賢二, 水本正剛, 高安幸生, 沢田 敏, 門田守人: TAE の新しい工夫—肝区域性動脈門脈同時塞栓化学療法—. 肝胆膵 18 : 223—229, 1989
- 23) 江原正明, 仁平 武, 北 和彦, 吉川正治, 大藤正雄, 杉浦信之, 品川 孝: 小肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法 (PEI). 肝胆膵 18 : 215—222, 1989
- 24) 山本晋一郎, 斉藤逸郎, 和田あゆみ, 高取敬子, 井手口清治, 山本亮輔, 大元謙治, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 肝癌に対するエタノール局注療法. 川崎医学会誌 14 : 586—593, 1988