

## エタノール大量局注による肝細胞癌治療法の検討

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

肝細胞癌 15 例に対し, エタノール大量局注を行い検討を加えた. 局注量は 1 回 10 ml~35 ml (平均 15.5 ml) 使用した. 副作用は一過性の血圧低下, 血圧上昇および発熱がみられたが, 重篤な副作用は認めなかった. 肝動脈塞栓術 (TAE) による治療で不十分な壊死に対して PEIT を追加することにより完全な凝固壊死がえられることが生検組織から確認された. 腫瘍径 5 cm 以上の肝細胞癌に対しては TAE と PEIT を併用する方法が有効であると思われた. (平成 2 年 4 月 6 日採用)

### Percutaneous Ethanol Injection for Hepatocellular Carcinoma

#### — Use of Large Volumes of Ethanol —

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

Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) for 15 cases of hepatocellular carcinoma (HCC) was investigated using large volumes of ethanol (more than 10 ml/one time injection). From 10 to 35 ml (mean 15.5 ml) of ethanol was used for a single injection. Side effects included transient decrease or increase in blood pressure and high fever, but there were no severe side effects. Insufficient necrosis of tumors by TAE (transcatheter arterial embolization) could be successfully treated by combined use with PEIT. This has been demonstrated histopathologically by tumor biopsy or autopsy. Therefore HCC of more than 5 cm in diameter should be treated by the combined use of TAE and PEIT. (Accepted on April 6, 1990) *Kawasaki Igakkaishi* 16(1):23-28, 1990

**Key Words** ① PEIT ② Large volumes of ethanol ③ HCC

#### はじめに

肝癌に対するエタノール局注療法 (PEIT) において, 通常 1 回局注量としては 5~6 ml までのことが多い. 今回われわれは 1 回注入量が 10 ml を超える大量局注例 15 例について臨床効果および副作用の面から検討した.

比較的大きな肝癌に対するエタノール大量局注の妥当性についても考察を加えて報告する.

#### 対象と方法

対象は 15 例の肝細胞癌で 1 回局注量が 10 ml 以上使用した. 男性 12 例, 女性 3 例で年齢は

47歳から85歳(平均61.6歳)であった。腫瘍の大きさは30×29mmから150×120mmと大小種々で径5cm以上のものは13例中8例(53.3%)と比較的腫瘍径の大きいものが多かった。1回局注量は10mlから35ml(平均15.5ml)、局注回数1~8回(平均3.5回)で局注総量は10mlから107ml(平均41.8ml)であった。PEITは22G PTC針を使用し、超音波映像下に穿刺を行った。エタノールは99.5%のものを使用した。

## 結 果

### 1. 治療効果および副作用

症例の内訳は **Table 1** に示している。15例中 PEIT 前後の肝生検を行い、組織学的に検討したものは10例ある。全症例において PEIT により確実な凝固壊死効果を認めたが5cm以上の腫瘍については残存癌細胞を認めた。副作用は一過性であったが、血圧低下(80 mmHg以下)を4例に、血圧上昇(180 mmHg以上)を3例に認めた。また1回局注量35ml注入した例では40.2°Cの高熱が PEIT 後にみられた。予後としては15例中7例(46.6%)は PEIT 後6か月以内に死亡したが残り8例は生存中である。

### 2. 症 例

上記症例中1回局注量が最大25mlで、合計107ml局注を行った症例10と1回局注量として35mlの超大量局注を行った症例13を呈示する。

症例10: 55歳 男性

昭和47年に肝機能異常を指摘されたことがあるがその後は放置していた。平成元年7月腹部膨満を自覚し近医にてCTを施行され、肝右葉の腫瘍を指摘され7月19日入院した。肝右葉全体を占める腫瘍がみられ AFP は17000 ng/mlであった。8月2日肝動脈塞栓術(TAE)を施行し、AFPは5700 ng/mlまで低下した。しかしながらCT上、十分な壊死がみられなかったため PEIT を5回施行し、合計107mlのエタノールを局注した。

PEIT 後も AFP の再上昇を認めたが (**Fig. 1**), CT上、腫瘍中心部は PEIT により強い low density に変化し (**Fig. 2**), PEIT 前後の生検像でも凝固壊死がみられた (**Fig. 3**)。本症例は9月30日に退院し外来治療中であるが、その後のCT像でも PEIT を施行した肝右葉の腫瘍は縮小している。しかしながら肝左葉や肋骨への転移がみられ、AFPは35000 ng/mlと増悪

**Table 1.** Summary of 15 cases of HCC treated by large volume of ethanol

Cases	location	tumor size (mm)	max. dose (ml)	times	total vol. (ml)	side effects
1. 57 M	S <sub>6</sub>	55×38	14	8	68.2	hypotension
2. 66 F	S <sub>7</sub>	52×45	15	8	97.8	
3. 52 M	S <sub>5</sub>	30×29	10	2	13	
4. 59 F	S <sub>7</sub>	40×35	14	3	40	
5. 85 M	S <sub>4</sub>	58×50	15	2	23	hypertension
6. 66 M	S <sub>8</sub>	34×33	11	2	23	
7. 74 M	S <sub>8</sub>	43×40	10	4	30	
8. 61 M	S <sub>5</sub>	60×55	21	1	21	
9. 53 M	S <sub>4</sub>	36×35	14	3	20.5	hypotension
10. 55 M	S <sub>5</sub>	82×69	25	5	107	hypertension
11. 61 M	S <sub>7</sub>	45×41	10	1	10	hypotension
12. 64 M	S <sub>5</sub>	53×49	10	4	32	hypotension
13. 47 M	S <sub>5</sub>	150×120	35	2	55	high fever
14. 57 M	S <sub>6</sub>	56×50	15	4	47	
15. 68 F	S <sub>5</sub>	34×30	15	4	40	hypertension

している。この症例では腫瘍生検を3回実施 (Fig. 1) しているが、TAE 施行後で PEIT 施行前の第1回生検時には、ごく一部に壊死を認

めたものの大部分は viable tumor cell を示していた (Fig. 3a)。9月25日の PEIT 終了時の生検像 (Fig. 3b) ではほぼ全体が凝固壊死

に変化し、組織学的には PEIT の治療効果が確認された。

症例13：47歳 男性  
平成元年10月はじめより疲労感、および酒がまずくなったことを自覚し近医を受診した。US、CT および血管造影にて肝右葉全体の肝細胞癌と診断され10月27日入院した。10月31日血管造影を施行、A-P シャントを認めたため、アドリアマイシン100mgの動注を施行した。AFPは

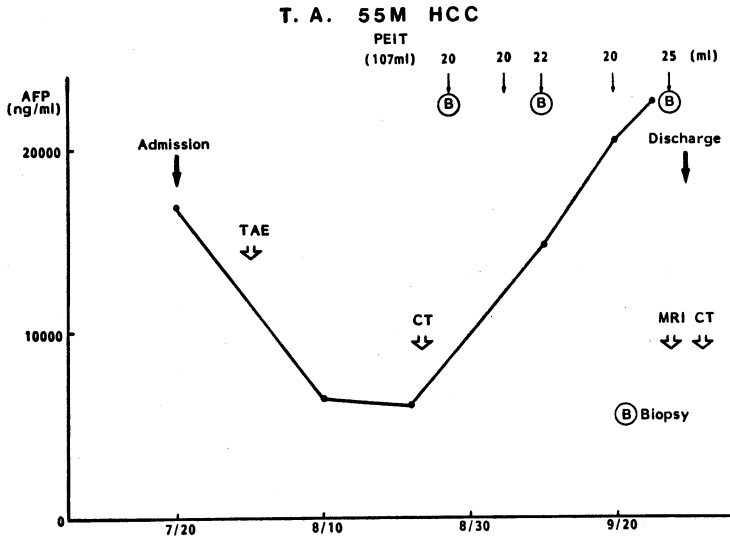


Fig. 1. Clinical course of case 10

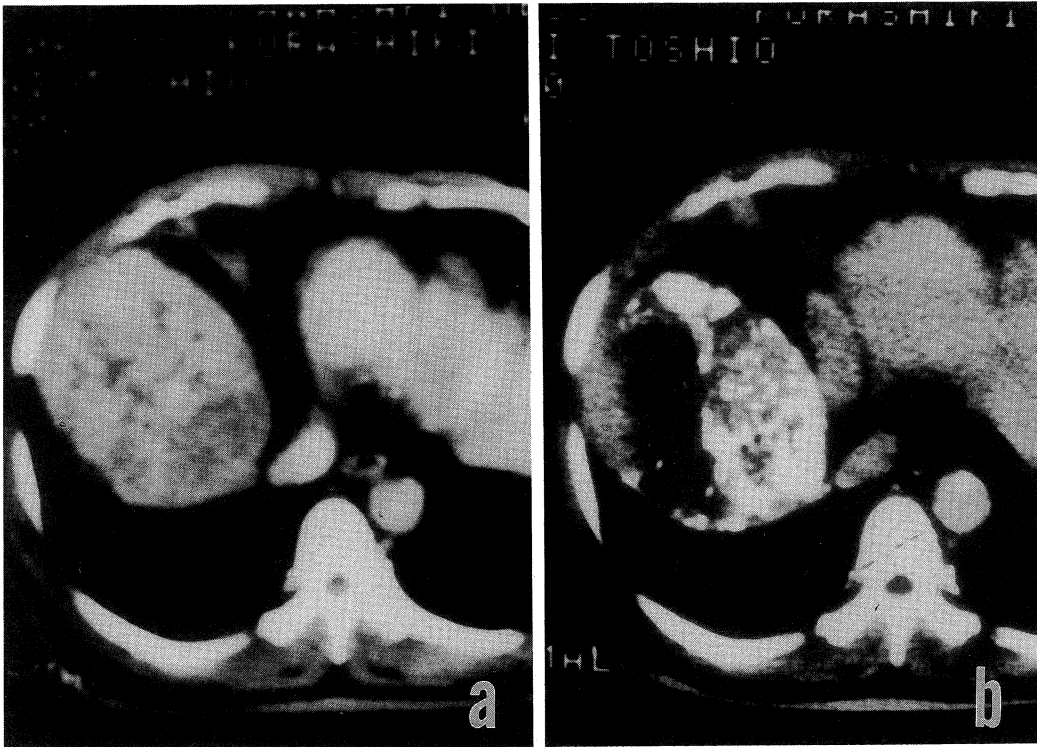
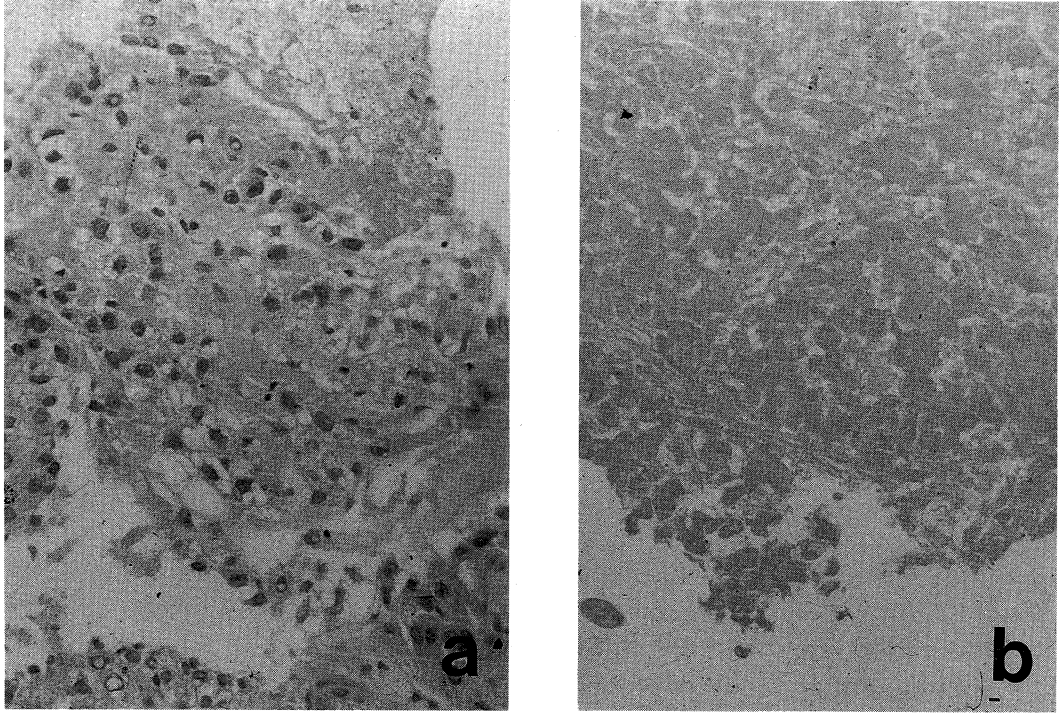


Fig. 2. CT of case 10

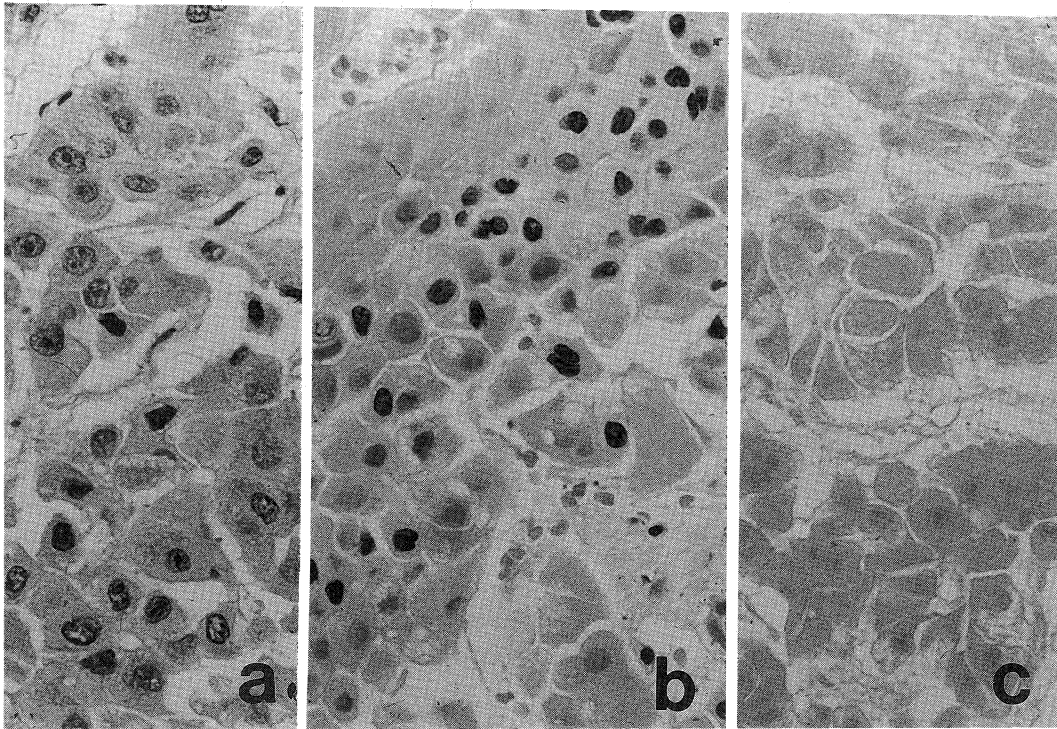
a. before PEIT      b. after PEIT



**Fig. 3.** Histological changes of tumor biopsy before PEIT (a) and after PEIT (b) in case 10 (HE  $\times 400$ )



**Fig. 4.** Plain abdominal X ray immediately after PEIT. Distribution of injected ethanol was shown (case 13)



**Fig. 5.** Various degree of necrosis was noted in autopsy liver after PEIT in case 13.  
 a. viable tumor cell b. degenerated tumor cell c. complete necrosis (HE  $\times 200$ )

入院時 4100 ng/ml で 11 月 1 日には 3600 ng/ml となった。さらに 11 月 2 日にはエタノール 20 ml および 11 月 10 日には 35 ml の局注を行った。

**Figure 4** は 11 月 2 日の PEIT 時エタノール：60%ウログラフィン＝7：3 に混じたものを局注し、腹部レ線を撮ったものである。注入されたエタノールは濃染像としてみられ腫瘍内に拡散している状態が描出されている。患者は 2 回目の PEIT 時に 40.2°C に達する発熱を認めたが対症的治療によりおさまった。本症例も PEIT 前に生検を行ったが、ごく一部に壊死を伴っているのみで大部分は viable tumor cell が残存していた。患者は 11 月 13 日吐血し翌日死亡した。剖検にて食道静脈瘤破裂による出血死と診断された。腫瘍は肝右葉を占め 19×18×20 cm で門脈内腫瘍塞栓を認めた。PEIT を施行したと思われる部分は壊死を示し黄褐色調であった。組織学的には viable な部分 (**Fig. 5a**)、変性の強い部分 (**Fig. 5b**)、および完全な

凝固壊死の部分 (**Fig. 5c**) が認められた。

## 考 察

PEIT はエタノールの確実な凝固壊死作用のために小肝細胞癌に対し、広く行われている。腫瘍サイズとしては径 3 cm 以内の肝細胞癌がもっともよい適応といわれているが、5 cm を超える大きな肝癌に対しても有用であると報告されている。<sup>1)-3)</sup> エタノール注入量についてはこれらの報告において 1 回当たり 10 ml 以下であった。今回われわれは 15 例の PEIT 例で 1 回注入量が 10 ml を超えたが副作用は軽微なものが多く、1 回 35 ml という大量局注例 (症例 13) では 40°C を超える発熱とショック状態が一過性にみられた。PEIT の合併症については Shiina ら<sup>4)</sup> は 30 例について検討し、疼痛はほぼ全例でみられ、発熱、肝機能の変動を数例認めた。また腹腔内出血を 1 例経験したとしている。谷川ら<sup>5)</sup> は 57 例について一過性の

血圧低下, GOT 上昇, 肝梗塞, 胆管損傷を少数例に認めている. 38°C の発熱は大部分の症例にみられ, 重篤な合併症として開腹を要する大網穿刺による腹腔内出血を経験したと述べている. さらに大藤ら<sup>6)</sup>は77例の PEIT 例で 38°C 以上の一過性発熱は 44% と多く, 次いで疼痛が 10% みられたと報告している.

今回のわれわれの検討では 10ml 以上の 1 回注入量にもかかわらず, 重篤な合併症はみられず血圧の変動が 20~25% の頻度でみられたにすぎない. 今回の対象のうち 15 例中 8 例 (53.3%) は腫瘍径が 5 cm を超えており, 全例 TAE あるいは抗癌剤の one shot 動注を PEIT 前に施行された. しかし TAE 後の腫瘍生検では壊死はごく一部にみられたものが多く, PEIT の追加治療により壊死の範囲が拡大したことは生検および画像診断から確認された. 経過を呈示した症例 10 および 13 は腫瘍径が極めて大きく PEIT の適応外と考えられたが PEIT 後の生検組織からエタノールの浸透範囲は明らかに凝固壊死を示していた. 退院後 CT で症例 10 の PEIT 部分は腫瘍の縮小がみられた. さらに著効例として症例 5 は TAE と PEIT の併用により 7 か月後には腫瘍はほぼ消

失していた. すなわち TAE 後の PEIT が極めて有効であったと判定しうる例で, 詳細は別に報告する予定である. 今回の検討から 5 cm 以上の肝細胞癌に対しては TAE と PEIT の併用により確実な壊死効果が期待されること, 1 回局注量が 10 ml を超えても安全に施行しうることを示唆された.

## ま と め

肝細胞癌 15 例に対し PEIT を施行し 1 回のエタノール局注量が 10 ml を超えた場合の副作用等につき検討した.

1. TAE のみで不十分な壊死も PEIT の追加により確実な凝固壊死がもたらされることが生検組織から確かめられた.
2. 副作用として血圧の変動, 発熱が 20% 程度の頻度で認められた.
3. 1 回局注量は 10 ml 以上でも安全と思われた.

本論文の要旨は第 52 回日本消化器病学会中国四国地方会 (平成元年 11 月, 岡山) にて発表した. 本研究は川崎医科大学 プロジェクト研究 II 1-206 の援助により行われた.

## 文 献

- 1) 里井重仁, 森本 晋, 込山賢次, 小川 亮, 金崎 章, 坪井良真, 宇井忠公, 間瀬 豊, 永山和男, 田中照二, 堀口正晴: 肝動脈塞栓術とエタノール局注療法の併用により著明な腫瘍壊死効果をみた進行肝細胞癌の 1 例. 日消病会誌 85: 1694-1698, 1988
- 2) 陶山芳一, 堀土雅秀, 鎮加由利, 胡井 智, 前川 平, 藤井 浩, 三好正人: エタノール注入・TAE 併用療法が著効した stage III 肝細胞癌の 1 例. 癌の臨 35: 397-403, 1989
- 3) 清水元茂, 鶴浦雅志, 小林健一, 服部 信, 泉 良平, 野々村昭孝, 松井修一: 超音波ガイド下エタノール注入療法後手術を施行した腫瘍径 7-8 cm の肝細胞癌の 2 例について. 肝臓 30: 811-818, 1989
- 4) Shiina, S., Yasuda, H., Muto, H., Tagawa, K., Unuma, T., Ibukuro, K., Inoue, Y. and Takanashi, R.: Percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms. AJR 149: 949-952, 1987
- 5) 谷川久一, 真島康雄: 腫瘍内エタノール注入療法. 消病セミナー 26: 99-113, 1987
- 6) 大藤正雄, 江原正明: 小肝細胞癌の非手術的治療. 肝臓病学の進歩 15: 41-47, 1989