小肝細胞癌に対する 経皮的エタノール注入療法 (PEI)

江原 正明, 福田 浩之, 吉川 正治, 杉浦 信之, 税所 宏光

Percutaneous ethanol injection (PEI) in the treatment of small hepatocellular carcinoma (HCC)

Masaaki Ebara, Hiroyuki Fukuda, Masaharu Yoshikawa,
Nobuyuki Sugiura and Hiromitsu Saisho

Abstract

Percutaneous ethanol injection (PEI) was applied to 258 lesions in 205 patients with hepatocellular carcinomas 3 cm or less in diameter (small HCC) between Aug. 1983 and Aug. 1995. In 118 (95.9%) main lesions of 123 HCC patients who underwent a contrast enhanced CT before and after PEI, CT showed HCC lesions changed to avascular ones both early and late phases that indicating complete necrosis. The 1-, 3-, 5-, and 7-year survival rates after PEI were 97.4%, 67.2%, 47.3% and 24.5% respectively. Recurrence occurred in hepatic areas different from the original lesion in 24.4% in one year and 64.3% in three years after PEI. For such recurrence PEI alone was then repeated in 51.7% of 120 patients. Because of anti-tumor therapeutic effect, minimal damage to the liver, PEI might be considered as a viable alternative to surgery for most patients with small HCC.

Key words : hepatocellular carcinoma (HCC), PEI, ethanol injection,
treatment, ultrasound

千葉大学第1内科 〒260 千葉市中央区亥鼻1-8-1
First Department of Medicine, Chiba University
Address : 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chia City, 260, Japan

はじめに

肝硬変、慢性肝炎などの慢性肝疾患患者に対しては、主として超音波検査による定期的経過観察が行われている。われわれの施設では、肝硬変患者より肝細胞癌が年間約7%の頻度で発生されている。また、その際に検出された肝細胞癌75例の腫瘍径（主腫瘍）は1.5 cm以下が31%、1.6～2 cmが32%と、2 cm以下が63%を占めている。このような早期診断例の増加に伴い根治的治療が期待されるが、肝細胞癌は、たとえ早期診断されても肝硬変による高度肝障害あるいは多発病巣が多い（主腫瘍径2 cm以下の肝細胞癌症例においても約40%は多発）ために外科的切除は適応の面でかなりの制約がみられる。さらに、肝細胞癌は多中心性発生を示すことが多く、手術で腫瘍が完全に切除された後でも、短期間に残肝再発が高率に出現しており、根治性に乏しい特徴がある。従来、非手術的治療法として経カテーテル肝動脈塞栓療法（TAE）が広く普及しているが、TAEは血流に乏しい腫瘍あるいは被膜および被膜外浸潤に対しては壊死効果が不十分とされ、抗腫瘍効果に難点がある。また、少なからぬ肝障害をきたすため適応についても制約がみられる。

I. 経皮的エタノール注入療法（PEI）

早期診断された肝細胞癌に対して広く適応となりうる治療法として、われわれは超音波映像下穿刺¹⁾を応用した経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection ; PEI）を開発した。以来約13年間に、多くの小肝細胞癌症例に応用し、その有用性を報告してきたが²⁾³⁾、現在では国内外の多くの施設で行われている^{4)～7)}。日本肝癌研究会の全国集計（1992～1993）⁸⁾によると肝細胞癌の初回治療のうち19.3%に本法が選択されており、今後早期診断例の増加に伴いさらに多くの症例に応用されと考えられる。

PEIは小肝細胞癌に対して単独療法として行われるばかりでなく、比較的進行した例や初回治療後の非治療部再発病巣に対してもTAEとの併用療法として普及している。ここでは、自験例におけるPEI後の抗

腫瘍効果を示し、また、長期予後を腫瘍径、腫瘍数および肝障害などの予後に影響を及ぼす因子別に生存率を示した。

1. PEIの適応基準

一般に、肝細胞癌に対する治療法は腫瘍径、腫瘍数、血管浸潤の有無などの腫瘍の進展度および肝障害度より決定している。PEI単独で治療する場合には、超音波で腫瘍全体が描出される肝細胞癌で最大径3 cm以下、3病巣以内であることを必要条件としている。径が3 cmを超える腫瘍あるいは上記条件を満たしても径3 cmに近い腫瘍が2病巣以上の症例では、PEI単独では腫瘍壊死効果の範囲が限られるため、肝障害の程度に応じて適宜TAEとの併用療法を行っている。手技的には、病巣が超音波で描出される限りどこに存在しても施行可能である。肝表面に突出している病巣、胆嚢に接する病巣に対しても施行している。

腫瘍内およびその周囲肝組織に局限して通常1回あたり3 ml以内のエタノールを注入するため、肝機能に及ぼす影響は比較的少なく、難治性の腹水、高度黄疸など重篤な肝不全例を除いた大多数の症例に適応となりうる。手術あるいはTAEよりも明らかに侵襲が少なく、肝障害度からの適応が広い特長がある。

現時点では、腫瘍径3 cm以下の腫瘍については多くのデータより局所制御率が高いことが示されており、PEIの有用性はほぼ確立されている。近年、外国で腫瘍径3 cmを超えた腫瘍に対するPEIの著効例が報告され⁹⁾、その後本邦においても一部の施設より報告されている。しかし、PEI単独ではエタノールの注入量・注入回数が多くなり、副作用、治療効率の面で問題が残されている。さらに、腫瘍径が大きくなると腫瘍結節周囲への腫瘍浸潤の頻度、程度は増し、完全壊死を得ることは困難と考えられる。今までのところ、多数例の長期経過に基づいて副作用、合併症、治療部の局所再発率、生存率などの成績は明らかにされていない。

2. 小肝細胞癌に対する PEI の治療成績

1) PEI 施行症例

1995年8月までに PEI を施行した症例の内訳を示す。対象は205例、258病巣であり、平均年齢は59歳であった。1症例あたりの腫瘍数は、単発病巣77.6%、2病巣19.0%、3病巣3.4%であった。腫瘍径は、1 cm以下 3.4%、1.1~2 cm 58.5%、2.1~3 cm 38.0%であった。全例の肝障害度(Child 分類)は、A 57.6%、B 26.3%、C 16.1%であった。なお、PEI 後の経過期間は3年以上が68.3%、6年以上が43.9%を占めている。

2) 合併症および肝機能に及ぼす影響

PEI 施行直後の合併症として、一過性発熱47.8%、鎮痛剤を要するような疼痛12.2%、GPT 上昇(1.5倍以上) 31.2%、比較的に門脈内の血栓1.0%、胸水1.5%がみられたが、治療に伴う重篤な合併症はなかった。

また、PEI後にどの程度肝機能低下をきたすかについて治療前と治療後6ヵ月の血清総ビリルビン値とアルブミン値を比較したところ、有意差はなかった。Child C 例のうち18.8%に血清総ビリルビン値1 mg/dl 以上の上昇がみられた。Child C 例では、必要以上の広範囲な壊死をきたさないようエタノール注入量を含めた手技上の配慮が特に必要である。

3) 抗腫瘍効果と治療効果判定⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

PEI は腫瘍の完全壊死を目的とした治療法であり、治療効果判定を特に厳密に行う必要がある。従来、悪性腫瘍の治療効果は腫瘍縮小率を基準として判定されていた。しかし、PEI を行った肝細胞癌は治療直後に完全壊死となるにもかかわらず、腫瘍の境界が不明瞭になったり、腫瘍縮小の乏しい例が多い。腫瘍縮小率は完全壊死率とは一致せず、壊死効果率で評価した方が実用的で、かつ有用性が高い。造影 CT (急速静注法) は治療により出現した壊死部を明瞭に描出することが可能なため、現時点では治療効果判定に最も有用な検査である⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾。

造影 CT の方法は、まず、単純 CT により全肝を撮影し、ついで造影剤(iohexol など) 100ml を経静脈

的に毎秒2.5mlで注入し、30秒後より1 cm間隔、スライス厚10mmでテーブル移動しながら、造影 CT の早期像を腫瘍全体が含まれるように連続撮影し、造影剤注入後3分から全肝の CT 後期像を撮影した。最近の症例ではなるべくヘリカル CT 装置を用いて全肝の早期像、後期像を得ている。

治療前における腫瘍の造影所見には、早期濃染像を示す場合(Type I)と、早期濃染を示さず後期低濃度域として描出される場合(Type II)、あるいは全く描出されない場合(Type III)の3つがある。

いずれの場合でも治療による壊死部は不染低濃度域として描出されるため、治療前の腫瘍部がより広範囲な不染低濃度域に変化した所見をもって完全壊死所見(壊死効果100%)とする。ただし、Type IIIでは、治療前の超音波による腫瘍径を上回る不染低濃度域が出現した場合とした。

PEI 施行前後で CT を行い、1年以上経過観察をした140例176病巣の治療効果判定を示す。176病巣中171病巣において治療後3ヵ月以内の CT で完全壊死所見が得られた。Type I の5病巣において不完全壊死部がみられ、4例に追加治療が行われた。最終的に壊死効果100%と判定し、かつ1年以上の後に CT による経過観察を行った例における治療部再発は3例(2.1%)であった。すなわち、治療後3ヵ月以内の造影 CT を用いた治療効果判定にて完全壊死と判定された治療部は、97.9%が長期にわたって持続し治療部再発がみられていない。

4) PEI の手技上の注意点

PEI は腫瘍の組織型、血行動態にかかわらず、腫瘍径3 cm以下では完全壊死が可能な治療法である。したがって、腫瘍全体にくまなくエタノールが注入されるように穿刺計画を立て、注入後は急速静注法による造影 CT による治療効果判定を必ず行う必要がある。そして、局所に腫瘍残存がみられる場合には PEI を追加する。さらに、1年に2回の CT および4~6回の US にて治療部の効果判定とともに非治療部の再発病巣の早期発見を行うべきである。このように適切な治療、治療効果判定、再発に対する監視、治療など長期

の診療体制を敷くことが重要である。

5) PEI 後の生存率と死因

PEI 後の生存率 (Kaplan-Meier 法) は 1 年 96.8%, 3 年 67.2%, 5 年 47.3%, 7 年 24.5% である。1995 年 8 月までの最長生存は 10 年 9 ヶ月で、5 年以上生存した例は 40 名、うち 19 名は生存中である。生存率に影響する因子について多変量解析を行うと肝障害度が最大の因子であった。肝障害度別の生存率では Child A

群および B 群は有意差がなかったが、両群とも C 群に比しそれぞれ有意に優れ ($p < 0.001$)、その生存率は 3 年 75.6%, 79.0%, 5 年 63.3%, 41.3%, 7 年 36.1%, 22.5% であった (図 1)。また、主腫瘍径別に生存率を比較すると、小腫瘍ほど生存率は良好であったが、有意差はみられなかった。腫瘍径 2 cm 以下の肝細胞癌における生存率をさまざまな因子別に算出した (表 1)。同じ腫瘍径といっても肝障害重症度、腫

図 1. PEI を施行した小肝細胞癌症例の生存率—Child 分類別の検討—
(1983.8~1995.8)

表 1. 腫瘍径 2 cm 以下の肝細胞癌に対する PEI 後の生存率 (1983.8~1995.8)

	例数	生存率 (%)										p
		1 年	2 年	3 年	4 年	5 年	6 年	7 年	8 年	9 年	10 年	
全例	127	97.5	84.9	69.6	60.7	54.8	39.1	25.6				
Child A	71	100	93.5	80.2	77.8	75.0	45.4	32.4				a
Child B	34	96.9	93.5	78.9	58.2	43.9	43.9	27.5	20.6	13.7	13.7	b
Child C	22	90.0	45.0	22.5	15.0	15.0	7.5	7.5	7.5			a, b
多発	27	100	83.2	78.9	58.4	42.6	17.0	17.0				
単発	100	96.8	85.4	67.4	61.2	57.5	44.8	26.4	17.6	8.8	8.8	
Child A	56	100	93.6	79.0	79.0	79.0	55.2	36.8				d
ICG15R<15%	17	100	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3	92.3				
ICG15R>15%	37	100	93.7	75.9	75.9	75.9	36.9					
Child B	27	96.0	91.6	73.0	58.4	47.2	47.2	27.0	20.2	13.5	13.5	e
Child C	17	88.2	52.9	26.5	17.6	17.6	8.8	8.8	8.8			d, e
径 0~15mm	48	97.8	83.8	68.1	57.1	53.0	30.9	30.9	15.5	15.5		
16~20mm	79	97.3	85.5	70.7	62.9	56.0	24.5	24.5	18.4	6.1	6.1	

a, b, c, d : $p < 0.001$, e : $p < 0.01$

瘍数など別の予後因子によって生存率は大きく異なる。Child A 群の細小肝癌（腫瘍径 2 cm 以下，単発が 56 症例）における生存率は 3 年 79.0%，5 年 79.0%，7 年 36.8% と良好であり，さらに ICG 15 分値が 15% 未満 17 例では生存率は 3 年 92.3%，5 年 92.3%，7 年 92.3% ときわめて良好であった。

1995 年 8 月現在，94 例が死亡し，死因は肝硬変に基づく肝不全死 43 例（45.7%），静脈瘤出血死 7 例（7.4%），癌死 36 例（38.3%），他病死 8 例（8.5%）であった。Child 別に死因を比較すると，肝障害の軽度な方が癌死が多く，高度の方が肝不全死が多い傾向がみられている。ただし癌死とは，死亡時，癌が肝全体の 50% 以上の体積を示すかあるいは門脈本幹ないし 1 次分枝，下大静脈に腫瘍塞栓がみられた場合，腫瘍破裂，あるいは遠隔転移が直接の死因となった場合とした。

6) PEI 後の肝内非治療部再発

PEI 後の治療部以外からの肝内再発病巣は 120 例（58.5%）にみられ，その累積再発率は，1 年 24.4%，3 年 64.3%，5 年 83.8% と高率であった。多変量解析により肝内非治療部再発に影響する因子について検討すると，治療前の病巣数（多発/単発），腫瘍径（2 ～ 3 cm / 2 cm 以下）が有意差のみられる因子であった。すなわち，多発群は単発群に比べ，また，腫瘍径 2 ～ 3 cm の群は 2 cm 以下の群に比べ，再発率は有意に高かった。初回治療後，はじめて検出された再発病巣の存在部位についてみると，初回治療後と異なる区域（他区域）59.2%，初回治療部と同じ区域（同区域）25.8% および両区域 15.0% であった。同じ腫瘍径の肝細胞癌に対する切除後の残肝再発率と比較し有意差はみられておらず，また，治療部とは離れた部位に再発が多いことより，治療後の再発病巣は肝内転移というよりは多中心性発生によるものが多いことを示唆している。なお，再発病巣の腫瘍径は 2 cm 以下 71.7%，2.1 ～ 3 cm 20.0% および 3 cm 以上 8.3% と，再発病巣は高率に早期発見されている。

7) 非治療部再発に対する治療

非治療部の再発病巣に対する治療成績は生存率に大きな影響を及ぼす。したがって，PEI 後は頻回（2 ヶ

月に 1 回程度）に超音波を行い，かつ適宜（6 ヶ月に 1 回程度）造影 CT を追加し，治療部のみならず非治療部の再発病巣の早期診断に努める。そして，再発病巣に対してはなるべく早急に再び PEI を行える治療体制をとる必要がある。初回再発病巣 98 例に対する治療内容についてみると，PEI 62 例（51.7%），TAE 17 例（14.2%），TAE+PEI 14 例（11.7%），動注化学療法 7 例（5.8%），その他 7 例（5.8%），肝障害高度あるいは全身状態不良のため再治療不可能 9 例（7.5%），未治療 4 例（3.3%）であった。約半数に再び PEI を施行しえたが，再発病巣は多発であることが多く，また，再発ごとに病巣数が増すために PEI のような局所療法では限界がみられ，TAE を主体とした治療に替えざるを得ない。再発病巣に対してどのような治療を行うかによっても予後は左右されるが，基本的には再発病変に対しても早期発見によりなるべく腫瘍が進展しないうちに抗腫瘍効果の確実な治療を行うことが重要と思われる。

II. 小肝細胞癌に対する PEI の問題点と他治療法との controversy

PEI は肝障害度にかかわらず適応となり，腫瘍径 3 cm 以下までの腫瘍に対しては，治療後の局所再発は今までのところ数% 以下であり，生存率も切除術と差がないことより第 1 選択の治療となりうると考えられる。しかし，治療前後に造影 CT による治療効果判定を行い，CT による完全壊死所見を得てはじめて治療終了とする必要がある。完全壊死が得られない場合，すなわち，治療効果判定で完全壊死所見がみられない場合には viable な癌部を選択的に穿刺し，エタノール注入を追加する必要がある。CT で viable な癌部と判定した部位は超音波像でほぼ同定されるが，同定困難な場合もあり，この点が PEI の欠点ともいえる。この欠点を補う方法としてアンギオ CT 下に PEI を行った例も報告されている。最近，マイクロターゼによる肝細胞癌の焼灼治療が行われている。PEI と比較し，確実な腫瘍壊死効果が得られるため，穿刺回数が少なく，比較的大きな腫瘍にも有用である利点がある反面，腫

瘍からの出血など、大きな合併症があったと報告されている。この方法では穿刺針は1.6mmと太いため、PEIのように何回も目標穿刺ができない点、穿刺経路も焼灼される点が大きな欠点と考えられる。今後、PEIを凌駕する治療法となるかは上記の欠点を解決する必要があると考える。小肝細胞癌に対する治療に限り、PEIは切除術と比較し、治療後の生存率に差がなかったとする多施設の治療成績より、今後、全般的には切除術はPEIなどの非手術的な治療法によって多くの症例は置き換わると考えられる。しかし、抗腫瘍効果は切除術に優るものはないので、われわれの施設では、腫瘍径3cmに近い腫瘍、治療後の非治療部再発が少ないと考えられる非硬変肝併存例、腫瘍が肝門部大血管付近に存在する例などでは切除術を念頭においてPEIの適応を決めている。いずれにせよ、PEI、切除術にはそれぞれ長所、短所があるので各症例に応じて柔軟に治療適応を決定すべきである。

おわりに

PEIは侵襲が少なく、早期診断された大多数の小肝細胞癌あるいは初発病巣の治療後に新たに出現した再発小病巣に対し適応となり、完全壊死が期待される。しかし、PEIにも限界があり、症例によっては切除術の適応とすべきである。また、たとえ初回治療により局所制御が得られても、多くは非治療部再発がみられるため再発に対する早期診断、治療体制を敷かなければならない。

文献

- 1) Ohto M, Karasawa E, Tsuchiya Y, Kimura K, Saisho H, Ono T, Okuda K: Ultrasonically guided percutaneous contrast medium injection and aspiration biopsy using a real-time transducer. *Radiology* **136**: 171-176, 1980
- 2) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 奥田邦雄, 広岡 昇: 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
- 3) Ebara M, Ohto M, Sugiura N, Kita K, Yoshikawa M, Okuda K, Kondo F, Kondo Y: Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 95 patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **5**: 616-626, 1990
- 4) 谷川久一: 腫瘍内エタノール注入療法の進歩. *消化器外科* **14**: 1389-1395, 1991
- 5) 椎名秀一朗, 田川一海, 寺野 彰: 経皮的エタノール注入療法の実際. *内科* **68**: 1079-1083, 1991
- 6) Sheu JC, Huang GT, Chen DS, Sung JL, Yang PM, Wei TC, Lai MY, Su CT, Wu TT, Lin JT, Chuang CN: Small hepatocellular carcinoma; intra-tumor ethanol treatment using new needle and guidance systems. *Radiology* **163**: 43-48, 1987
- 7) Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, Salmi A, Torzilli G: Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* **69**: 925-929, 1992
- 8) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査一第12報一.
- 9) Redvanly R, Chezmar JL, Strauss RM, Galloway JR, Boyer TD, Bernardino ME: Malignant hepatic tumors; safety of high-dose percutaneous ethanol ablation therapy. *Radiology* **188**: 283-285, 1993
- 10) 江原正明, 北 和彦, 杉浦信之, 吉川正治, 三木 亮, 大藤正雄: 肝細胞癌に対するPEIの直接治療効果判定基準について; CTを用いた治療効果判定. *腹部画像診断* **13**: 758-765, 1993
- 11) Ebara M, Kita K, Sugiura N, Yoshikawa M, Fukuda H, Ohto M, Kondo F, Kondo Y: Therapeutic effect of percutaneous ethanol injection (PEI) on small hepatocellular carcinoma. Evaluation with CT. *Radiology* **195**: 371-377, 1995