腎癌に対する術前 Transcatheter Embolization

— 自験症例の検討と文献的考察 —

秋田大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 土田正義教授)

加	藤	哲	郎
桑	原	正	明
三	浦	邦	夫
石	川		清
根	本	良	介

PREOPERATIVE TRANSCATHETER EMBOLIZATION FOR RENAL CELL
CARCINOMA: CASE REPORTS AND REVIEW OF LITERATURETetsuro Kato, Masaaki Kuwahara, Kunio Miura, Kiyoshi Ishikawa and
Ryosuke Nemoto

Department of Urology, Akita University School of Medicine

Transcatheter embolization using Gelform pledgets were carried out in 4 patients with kidney cancer before radical nephrectomy. Angiography following embolization revealed a remarkable decrease of renal blood flow, which was confirmed by surgical findings as well. Blood loss during surgery was less than 500 ml in the submitted cases except for one in which injury of the ovarian vein led to massive hemorrhage, an preoperative reduction of tumor vascularity made the surgery technically more expedient. Severe pain on the infarcted kidney region was present in one case, but no other complications were detected. Histological findings of surgical specimens which presented minimum changes were discussed.

Reviewing literature it is also indicated that transcatheter embolization promises an effective therapeutic maneuver for the uncontrollable massive hemorrhage and the in situ operation in inoperable cases.

緒 言

Seldinger¹⁾が開発した percutaneous arterial catheterization は本来血管造影を目的として発展してきたが、近年に至りこれが治療にも応用されるようになった。すなわち選択的に動脈に挿入したカテーテルから血管収縮剤を直接注入して局所の虚血をもたらしたり (arterial pharmacotherapy), あるいは患者組織や異物を注入して人工的な塞栓をおこして (transcatheter embolization), 出血や腫瘍を保存的に治療しようとするものである。このような試みはすでに1960年代に開始されたが、最近数年間に多数の報告がみられるようになった。泌尿器科領域においては腎動静脈瘻や腎出血, また悪性高血圧の治療に本法を用いた報告が散見される。これらの症例はいずれも従来の保存的療法に反応しないため手術の適応と考えられたものであつたが, embolization によつてほぼ

満足できる治療効果が得られている。悪性腫瘍に対しては本法が試みられているが、この場合は出血に対する対症療法と手術のやり易さを目的とした術前処置とに主眼がおかれる。腎癌の根治手術では術中出血の対策に腐心するのが常であるが、あらかじめ腎血流量を減少させておけば出血も少なく、さらに手術操作も容易になると思われる。その意味で transcatheter embolization は腎癌の手術適応を拡大し、また術中合併症も少なくなると期待される。

Transcatheter embolization は従来主に放射線科領域で盛んに行われてきたが、外科医の関心は比較的薄かつた。とくに本邦においては未開の分野といつてよいが、内科的療法と外科的療法の接点を埋める療法として、今後様々な観点から論ぜられると考える。著者らは最近当科であつかつた腎癌に対して術前に本法を施行したが、

その成績を報告するとともに文献的考察を加えて本法の有用性を検討してみたい。

方 法

Seldinger 法に従い局所麻酔の下に単経動脈から経皮的にカテーテルを患側腎動脈に挿入した。前処置としてホリゾン10mg と硫酸アトロピン0.5mg を術前30分に投与し、カテーテルは KIFA 社 Red (外径 F 6.6) を使用した。ついで Gelform [スポンゼル(止血用ゼラチン), 山之内製薬 Co.] を平均 2 mm^3 に細切し、これを生食で2倍に稀釈した造影剤に浮遊させた。血管造影で確認した腫瘍支配動脈内に、Gelform 浮游液を注射器で透視下に静かに注入した。Embolization の状況は透視下で観察することもできるが、連続撮影像によつて再確認してからカテーテルを抜去した。なお、embolization は手術前日または手術直前に行なつた。

症例ならびに成績

1976年1月から10月までに当科に入院した腎癌4例に術前 transcatheter embolization を腎全摘術に併用した。症例は全て腎被膜に浸潤が及ぶ進度 T₃ の腎癌であつた。

症例1. 55歳, 男子。2年前肉眼的血尿があつたが放置しており、最近左側腹部の腫脹と疼痛を訴えて来院した。入院後のX線学的検査により肺転移を伴う左腎癌と診断した。腎部疼痛と消化管の圧迫症状が高度のため腎摘術を予定し、手術2時間前に transcatheter embolization を施行した。Embolization 前の腎動脈造影で異常血管増生、動静脈短絡ならびに不規則な濃染像を伴う腎腺癌に特有な所見が得られた(図1-a)。静脈相では斑点状の腫瘍濃染像と腎被膜をとりまく副行路が上極部に明らかにみられた(図2-a)。40コの Gelform 切片を注入すると、動脈相で腫瘍支配血管の血流遮断が明確に観察され(図1-b)、静脈相でも腫瘍濃染像が淡く境界が不明瞭になり、また腎被膜副行路は造影されなかつた(図2-b)。上腹部斜切開法で手術を行なつたが、進度 T₃ の腎癌に通常みられる被膜血管の怒張は全くなり、腎の剝離は極めて容易に行われた(図3)。出血量は360ml、手術時間は2時間30分であり、術後経過も良好であつた。摘出標本の重量は470g で、断面には微少な新しい出血巣が点在していたが、楔形の梗塞性変化はみられなかつた(図4)。組織学的には主に明細胞型の腎腺癌で出血と浮腫を伴う新鮮な梗塞性変化が小血管を中心にして存在し、腫瘍細胞の変性も認められた(図5)。しかし病巣は極めて小型のものが散在するのみで、全体としてはまだ

健全な組織が大部分を占めた。

症例2. 49歳, 女子。坐骨腫瘍の手術を当院整形外科で行い、組織診で腎腺癌の転移と診断され当科に転科した。異常血管増生を伴う巨大な左腎腫瘍が大動脈を右方に圧排しているのが大動脈造影で認められた(図6-a)。これに対して手術前日に transcatheter embolization を施行したが、約60コの Gelform 切片を注入した結果腎血流の著明な減少をみた(図6-b)。患者は embolization 1時間後から左腎部の激痛を訴え、鎮痛剤も奏効しない状態であつたが、疼痛は腎摘後に消失した。経腹式に腎全摘を行い、手術時間は3時間30分、出血量は441ml、摘出標本重量は1,200g であつた。この症例も前例と同じく腎被膜血管の怒張はみられず、被膜にまで浸潤が及ぶ巨大な腎癌ではあつたが、予想外に円滑に手術を終了することができた。標本の肉眼的ならびに組織学的所見は前例とほぼ同様であつた。

症例3. 66歳, 男子。肉眼的血尿を主訴として来院し、左腎中極を占める進度 T₃ の腎癌と診断した。術前日に Gelform 切片40コによる Transcatheter embolization を施行したが、疼痛や発熱等の副作用はみられなかつた。経腹式腎全摘術を施行し、手術時間2時間15分、出血量475ml、摘出標本重量485g、術後経過も良好であつた。手術時の肉眼的所見と組織学的所見は前例の通りであつた。

症例4. 45歳, 女子。左腎下極を中心として発生した進度 T₃ の腎癌に対し、手術2時間前に Gelform 切片50コを注入して transcatheter embolization を施行した。Embolization の効果は前述の3症例と同様であつたが、腎基部の剝離時に卵巣静脈を損傷したため、出血量は1500ml となつた。手術時間3時間、摘出標本重量は390g であつた。

以上4症例のうち embolization の副作用は症例2の局所疼痛のみであつた。文献上みられる発熱や消化器症状は経験せず、また術後のX線検査でも肺塞栓の所見はなく、その他の遠隔部塞栓もみられなかつた。

考 按

経脈管療法の1つとして消化管出血に対する vasopressin の選択的動脈注入療法が盛んに行われた時期があつた²⁾³⁾⁴⁾。しかし毛細管出血はこの方法に比較的好く奏効するが、大きな血管からの出血には無効なことが判明し、大勢は transcatheter embolization に移行してきた⁵⁾。1931年 Brooks⁶⁾ は直視下に血管内に異物を注入して carotid-cavernous fistula の治療を試み、これが

図1-a 左腎動脈造影動脈相(症例1).異常血管増生と動静脈短絡を伴う腎腺癌に特有の腫瘍陰影が、左腎中下極にみられる。

図2-a 左腎動脈造影静脈相(症例1).斑点状の腫瘍濃染像があり、腎被膜に浸潤が及んだ進度T₃の腫瘍像が明らかである。上極部の腎周囲に太い静脈が発達している。

図1-b Embolization 直後の左腎動脈造影動脈相(症例1).腎内の中小動脈の血流阻害がみられ、とくに腫瘍部で顕著である。

図2-b Embolization 直後の左腎動脈造影静脈相(症例1).腫瘍陰影は淡くなり、腎周囲の静脈もほとんど造影されなくなった。

図3 症例1の手術所見。腎被膜の血管は虚血のため細くなっている。腎門部の遮断はまだ行なっていない。

図4 摘出標本(症例1)。Embolization によると思われる新鮮な梗塞が散在するが、肉眼的には目立たない。

図5 組織所見(症例1)。腫瘍細胞の膨化あるいは空胞化と、出血を伴う新しい梗塞性所見がある。しかし病巣は微小なものが散在するだけである。

図6-a 大動脈造影動脈相(症例2)。左腎の巨大な腫瘍により、大動脈が右側に圧排されている。摘出標本重量は1,200gであった。

図6-b Embolization 直後の左腎動脈造影動脈相(症例2)。腎内血管の塞栓が明瞭にみられ、腫瘍血管像は描出されない。

embolization の始りとされる。しかし著者らが調べた限りでは文献上に transcatheter embolization の報告が頻繁にみられるのは1965年以降であり、当初は主に頭頸部の動静脈瘤や血管腫の治療に本法が用いられた^{7)~10)}。ついで胃・十二指腸出血や脾腫の保存的療法に応用され^{11)~14)}、また骨盤外傷後の出血¹⁵⁾¹⁶⁾や四肢・躯幹の血管異常¹⁷⁾にも用いられるようになった。悪性腫瘍に関しては婦人科臓器ならびに消化管からの大量出血が embolization によつて止血されることが示された¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。泌尿器領域においてはまず腎生検に起因する腎動静脈瘻と、外傷や術後の腎出血に transcatheter embolization が用いられた^{21)~26)}。これらの症例はいずれも腎摘または腎部分切除術の適応とされたものだが、embolization によつて出血は完全に停止し、腎機能もよく保持され、また高血圧の併発もなかつたと報告された。また TUR や生検後の前立腺出血が本法に奏効した報告もみられる²⁷⁾。一方 poor risk の腎不全患者に本法を適用し、いわゆる in situ nephrectomy によつて悪性高血圧の改善に成功したという報告がある²⁴⁾²⁸⁾²⁹⁾が、すでに100名近い症例に embolization による in situ nephrectomy が施行されたと推定される²⁹⁾。

腎癌に対する embolization は Lang (1971)³⁰⁾ が radioactive gold を選択的に腫瘍に注入して、病巣の梗塞と放射線療法を試みたのが恐らく最初の報告とみなされる。ついで Almgård ら³¹⁾は19例の腎癌に患者の大腿四頭筋から採取した筋肉片 (meat ball) を腎動脈に注入した。このうち腎摘を行つた9例では広範な腫瘍壊死を認め、また手術不能例の中には自・他覚的症狀の改善をみたものがあつた。Turner ら³²⁾は ferromagnetic silicone を注入し、これを体外の磁場で silicone の腎外流出を防止する方法を考案した。Goldstein ら³³⁾は Gelform で embolization を行つたが、その後さらに特殊な steel coil を考案してより強い効果が得られるようにした。この方法によつて彼らは38例の腎癌に embolization を施行した²⁴⁾。また Bücheler ら³⁴⁾は7例、Bergreen ら²⁸⁾は14例の腎癌に Gelform による embolization を行つた。すなわちここに集計しただけでも80例にのぼる腎癌に transcatheter embolization が試みられているが、Almgård ら³¹⁾の例を除く大部分の場合に腎血流量の低下を期待した術前処置として採用されている。自験例にもみたように transcatheter embolization による腎血流量の減少は X線学的所見でも、また手術所見でも明らかに認められ

る。Smith ら³⁵⁾は大量出血が予測されるため手術不能と思われた巨大な後腹膜 hemoangiopericytoma に対して本法を試みた結果、全摘術が可能となつた例を報告した。自験例でも1200gの腎癌摘除術が440mlの出血量で終了することが出来た。このように術中出血量が少なく、手術操作が容易であることは、腫瘍栓子の腎外流出を最小限に抑える意味でも好ましいことと考える。

著者らは腎の虚血効果を目的として術前に embolization を行ない、ほぼ満足できる結果を得た。しかし摘出標本の組織学的検査では梗塞性変化は極めて微少であり、血管像や手術所見とは合致しなかつた。しかし Kelly ら³⁶⁾は embolization 直後の血流阻害がたとえ軽度であつても時間の経過とともに効果はより明瞭になり、組織学的には最初は酸素要求の多い尿管上皮が、ついでネフロン全体が変性に陥いと述べている。これはヒトよりも線維素溶解能の発達している犬を対象とし、血餅を注入した実験成績である。また Mc Carron ら²⁹⁾は in situ nephrectomy を施行した腎不全患者の剖検例で、Gelform embolization 10ヵ月後に腎内小血管とネフロンの完全な線維化を観察することができた。Almgård ら³¹⁾も embolization 10日ないし42日後の摘出腎に、肉眼的にも明らかな大小の梗塞を認めた。従つて embolization の効果が機能的にも組織学的にも固定されるにはある程度の期間が必要であり、自験例のような embolization 直後の組織所見に基づいて embolization の効果に評価を下すことは妥当ではない。In situ nephrectomy を試みる場合には、以上の点と後述の合併症を考慮しながら慎重に embolization を施行する必要がある。

Embolization の注入物質には患者自身の組織または異物が用いられる。前者のうち一般的なのは血餅であり¹³⁾¹⁵⁾²³⁾²⁶⁾、そのほか脂肪²¹⁾や筋肉⁹⁾³¹⁾が使われた例もある。後者では著者らも使用した Gelform が最もよく使用される⁸⁾²⁰⁾²²⁾³⁴⁾³⁵⁾。これは元来止血用素材として開発され、異物反応がなく組織内吸収の良好な物質であり³⁷⁾、実用上の簡便性もある。Silicone³⁸⁾³⁹⁾、isobutyl 2-cyanoacrylate⁴⁰⁾、radioactive gold³⁰⁾あるいは balloon catheter¹⁵⁾⁴¹⁾も使われるが、一般的ではない。また ferromagnetic silicone⁴²⁾³²⁾と steel coil²⁴⁾にはより完全な embolization が期待され、かつ合併症も少ないとされるが、特殊な装置や器具を要する点が難点である。恐らく balloon catheter と Gelform の組み合わせがより一般的で完全な方法と考えられ、今後著者らもこの方法を

検討する予定である。

人工的な塞栓を起す transcatheter embolization には、当然のことながら種々の合併症ないしは副作用が予想される。最も危険な合併症は遠隔部の塞栓であるが、従来この類の報告は全くといってよいほど報告されていなかった。しかし最近にいたり Woodside ら⁴³⁾は両下肢塞栓を、また Mc Carron ら²⁹⁾は腰仙髄動脈塞栓による下肢麻痺を報告した。これら2症例はともに腎不全患者であり、in situ nephrectomy を目的とした embolization を行つたものである。Lalli ら⁴⁴⁾は Sephadex を大量に犬腎動脈に注入した場合に、Sephadex が大動脈に逆流することがあると述べている。腎血流量の低下している腎不全症例では、注入素材の逆流がとくに起りやすいことは容易に想像される。このような症例に対しては、前述したように balloon catheter を使用する等の工夫が必要である。Wallace ら²⁰⁾は38例の腎癌に計42回の embolization を行い、急性腎不全2例(1例死亡)と腎膿瘍1例(死亡)を経験した。このうち急性腎不全例の剖検所見は、大量に使用した造影剤によると思われる急性尿細管壊死であつた。腎癌では腎血流量が増大しているので注入物質の逆流の危険は少ないと考えられ、これまで遠隔部塞栓の合併例の報告はみられない。自験例では常に透視下に embolization を行つたが、Gelform の逆流は全くみられなかつた。腎癌や動静脈瘻のように動静脈短絡がある疾患では肺塞栓の危険もあろうが、文献上の報告は見当たらない。著者らも自験例において詳細に経過を観察したが、肺塞栓の自他覚的徴候は全くみられなかつた。

Bradley ら⁴⁵⁾は胃動脈の embolization 後に胃壁の壊死を来し、腹膜炎を併発した例を経験して注意をうながした。同様な危険は同じ管腔臓器である膀胱についても該当する筈である。以上のような重篤な合併症は非常に稀であるが、常に念頭におく必要がある。その他の副作用として発熱、悪心嘔吐あるいは自験例にもあつた疼痛が屢々経験されるといわれる。自験例における疼痛は極めて激烈であつたが、術前処置を目的とする場合には患者の苦痛と感染の危険を防ぐためにも、手術直前に embolization を行う方がよいと考える。

Transcatheter embolization は操作が簡単で、患者の負担も少ないため poor risk の症例にも適用できる利点がある。前述のような重篤な合併症も稀にはあるが、その危険度は手術に伴うものより大きいとは言えない。すでに述べたように本法は術前処置、止血術や in situ

operation として実用化されており、また化学療法や放射線療法との組み合わせ、あるいは免疫療法の1つとして各分野で採用される可能性もある。とくに腎はその解剖学的特徴から transcatheter embolization が最も容易に、かつ効果的に行われる臓器の1つであると言えよう。Embolization に関する従来の報告はそれぞれ少数例の症例報告にすぎないが、今後多数の症例を集計して系統的な検討を加えることによつて、より客観的な評価が下されるものと期待する。

結 語

1) 進度 T₃ の腎癌4例に対して術前に Gelfomy (ゼラチン) を用いた transcatheter embolization を行つた。その結果、腎血流量の減少に伴つて術中出血量が少なく、また手術操作も容易になることが判明した。本法は有効な術前処置であり、手術の適応範囲を拡大する手段になると考えた。

2) Embolization 後に腎部激痛をみた症例があつたが、その他の合併症、副作用は経験しなかつた。

3) Transcatheter embolization の歴史的背景、方法ならびに合併症等に関する文献的考察を行つた。

4) Transcatheter embolization は手技が簡便であり、poor risk の症例にも適応し得る方法である。本法は術前処置としてだけでなく、内科的療法が奏効しない出血や手術不能症例に対する in situ operation として採用することができ、応用範囲の広い治療法であると考えた。

本稿の要旨は第41回日本泌尿器科学会東部連合地方会(札幌市、1976年10月8日)において発表した。

文 献

- 1) Seldinger, S.I.: Acta Radiol., **39**, 368, 1953.
- 2) Nusbaum, M., Buam, S., Sakiyalak, P. and Blakemore, W.S.: Surgery, **62**, 299, 1967.
- 3) Roesch, J., Gray, R.K., Grollman, J.H., Jr., Ross, G., Steckel, R.J. and Weiner, M.: Gastroenterology, **59**, 341, 1970.
- 4) Baum, S. and Musbaum, M.: Radiology, **98**, 497, 1971.
- 5) White, R.I., Jr.: J. Urol., **115**, 121, 1976.
- 6) Brooks, B.: Trans. South. Surg. Ass., **43**, 176, 1931.
- 7) Luessenhop, A.J., Kachmann, R. and Shevlin, W.: J. Neurosurg., **23**, 400, 1965.
- 8) Ishimori, S., Hattori, M., Shibata, Y., Shizawa, H. and Fujinaga, R.: J. Neurosurg., **27**, 315, 1967.

- 9) Robles, C. and Carrasco-Zanini, J.: J. Neurosurg., **29**, 603, 1968.
- 10) Kricheff, I.I., Madayag, M. and Braunstein, P.: Radiology, **103**, 107, 1972.
- 11) Roesch, J., Dotter, C.T. and Brown, M.J.: Radiology, **102**, 303, 1972.
- 12) Maddison, F.E.: Invest. Radiol., **8**, 280, 1973.
- 13) White, R.I., Giargiana, F.A. and Bell, W.: J.A.M.A., **229**, 546, 1974.
- 14) Chuang, V.P. and Reuter, S.R.: Inves., Radiol., **10**, 18, 1975.
- 15) Ring, E.J., Athanasoulis, C., Waltman, A.C., Margolies, M.N. and Baum, S.: Radiology, **109**, 65, 1973.
- 16) Paster, S.B., Van Houten, F.X. and Adams, D.F.: J.A.M.A., **230**, 573, 1974.
- 17) Stanley, R.J. and Cubillo, E.: Radiology, **115**, 609, 1975.
- 18) Goldstein, H.M., Meddlin, H., Ben-Manachem, Y. and Wallace, S.: Radiology, **115**, 603, 1975.
- 19) Schwartz, P.E., Goldstein, H.M., Wallace, S. and Rutledge, F.N.: Gynecol. Oncol., **3**, 276, 1975.
- 20) Miller, F.J., Jr., Mortel, R., Mann, W.J. and Jahshan, A.E.: Am. J. Roentgenol., **126**, 1028, 1976.
- 21) Rizk, G.K., Atallah, N.K. and Bridi, G.I.: Brit. J. Radiol., **46**, 222, 1973.
- 22) Bookstein, J.J. and Goldstein, H.M.: Radiology, **109**, 535, 1973.
- 23) Meaney, T.F. and Chicatelli, P.D.: Cleveland Clin. Quat., **41**, 33, 1974.
- 24) Wallace, S., Gianturco, C., Anderson, J.H., Goldstein, H.M., Davis, L.J. and Bree, R.L.: Am. J. Roentgenol., **27**, 381, 1976.
- 25) Kalish, M., GR Greenbaum, L., Silber, S. and Goldstein, H.: J. Urol., **112**, 138, 1974.
- 26) Kaufman, S.L., Freeman, C., Busky, S.M. and White, R.I., Jr.: J. Urol., **115**, 203, 1976.
- 27) Mitchell, M.E., Waltman, A.C., Athanasoulis, C.A., Kerr, W.S., Jr. and Dretler, S.P.: J. Urol., **115**, 692, 1976.
- 28) Bergreen, P.W. and Woodside, J.: N. Engl. J. Med., **294**, 1406, 1976.
- 29) McCarron, D.A., Rubin, R.J., Barnes, B.A., Harrington, J.T. and Millan, V.G.: N. Eng. J. Med., **294**, 1406, 1976.
- 30) Lang, E.K.: Radiology, **98**, 391, 1971.
- 31) Almgård, L.E., Fernstroem, I., Haverling, M. and Ljungqvist, A.: Brit. J. Urol., **45**, 474, 1973.
- 32) Turner, R.D., Rand, R.W., Bentson, J.R. and Mosso, J.A.: J. Urol., **113**, 455, 1975.
- 33) Goldstein, H.M., Medellin, H., Beydoun, M.T., Wallace, S., Ben-Menachem, Y., Bracken, R.B. and Johnson, D.E.: Am. J. Roentgenol., **123**, 557, 1975.
- 34) Buecheler, Von E., Hupe, W., Hertel, E.U. and Klosterhalfen, H.: Fortschr. Roentgenstr., **124**, 134, 1976.
- 35) Smith, R.B., Machleder, H.I., Rand, R.W., Bentson, J. and Toubas, P.: J. Urol., **115**, 206, 1976.
- 36) Kelly, K.M., Craven, J.D., Jorgens, J. and Barenfus, M.: Invest. Radiol., **11**, 88, 1976.
- 37) Light, R.U. and Prentice, M.R.: J. Neurosurg., **2**, 435, 1945.
- 38) Doppman, J.L., Zapol, W. and Pierce, J.: Invest. Radiol., **6**, 304, 1971.
- 39) Guilford, W.B. and Scatliff, J.H.: Radiology, **119**, 549, 1976.
- 40) Dotter, C.T., Goldman, N.L. and Rosch, J.: Radiology, **114**, 227, 1975.
- 41) Serbienco, F.A.: J. Neurosurg., **41**, 125, 1974.
- 42) Mosso, J.A. and Rand, R.W.: Ann. Surg., **178**, 663, 1973.
- 43) Woodside, J., Schwarz, H. and Bergreen, P.: Am. J. Roentgenol., **126**, 1033, 1976.
- 44) Lalli, A.F., Bookstein, J.J. and Lapides, J.: Invest. Urol., **8**, 516, 1971.
- 45) Bradley, E.L. and Goldman, M.L.: Surgery, **79**, 421, 1976.

(1977年1月6日受付, 特別掲載)