腎癌に対する経カテーテル動脈閉塞術に関する研究

第1編 経カテーテル動脈閉塞術の適応と臨床的効果について

広島大学医学部泌尿器科学教室 中 野 博
(主任: 仁平寛巳教授)

STUDY ON TRANSCATHETER EMBOLIZATION FOR RENAL CARCINOMA

1st Report—Application and Clinical Effect of Transcatheter Embolization

Hiroshi Nakano

Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University

(Director: Prof. H. Nihira)

Twenty-one (21) patients with renal carcinoma were treated with transcatheter embolization of the renal artery (hereafter referred to as embolization). Twelve of them underwent embolization as preoperative treatment for nephrectomy and the remaining 9 patients as conservative treatment because of unsuitability for operation. After clinical research for the merits of embolization, the following results were obtained.

1. Effect of embolization as preoperative treatment in patients expecting nephrectomy

a. Nephrectomy

Embolization facilitated the performance of nephrectomy since it induced ischemia, atrophy and fibrosis of the vein on the surface of the tumor and also an atrophic contraction of the tumor. The mean volume of blood loss during operation was 475 ml and the mean operation time was 2 hours and 35 minutes.

b. Pathological findings

It was difficult to find viable tumorous cells on the tumor macroscopically 24 hours after embolization but it was possible to microscopically detect clusters of tumorous cells here and there on the tumor at that time. In all the patients nephrectomized three days or more after embolization, much lymphocyte infiltration and fibrous capsule formation were observed on the growing point of the tumor.

c. Prognosis

All 7 patients who were without distant metastasis of tumor before embolization survived for 9 to 32 months after embolization with a mean of 18.7 months without distant metastasis. Of five patients who had had distant metastasis of tumor before embolization, one died 2 months after embolization and four survived for 2 to 26 months after embolization, with a mean of 13.2 months.

2. Effect of embolization as conservative treatment in patients unsuitable for nephrectomy

Symptomatic relief due to embolization was obtained: hemostasis against hematuria, mitigation or disappearance of pain, reduction of abdominal mass, and mitigation or disappearance of fever and hypertension. In combination with immunotherapy and hormone therapy, the embolization was clinically useful in 7 of the 9 patients. All of them had cancer in the terminal stages with a wide range of distant metastases or obstruction of the vena cava inferior, but 5 of them survived for more than 1 year.

3. Material for embolization

Re-canalization of the renal artery was observed in 3 patients in whom a gelatine sponge was used over a long period as material for the embolization. Therefore, when a gelatine sponge is used for embolization performed as a conservative treatment for renal carcinoma, alternate renal arteriography and embolization every a few months seems to be necessary. It is desirable to use a more permanent obstructive material than gelatine sponge, e.g. 1-isobutyl-2-cyanoacrylate. This material is appropriate for the

purpose because an obstructive effect is obtained with a small amount, even thin arterial branches are obstructed without any trouble and there is little tissue reaction on the obstructed site.

4. Local administration of anticancer drugs through embolization

In patients undergoing embolization with a gelatin sponge containing a high concentration of adriamycin, the drug soon disappeared from peripheral blood, but it was retained longer in the tumor tissue.

5. Clinical course after embolization

a. Side effects commonly encountered after embolization are flank pain, fever and hypertension which are transient and readily controllable by symptomatic treatment. When these symptoms continue for a long period, there is a high possibility of imperfect artery obstruction, re-canalization of the renal artery or progress of the primary disease.

b. Blood and blood-chemistry changes after embolization are described as follows.

- 1) RBC and hemoglobin level decreased significantly from 1 week after embolization and anemia continued for 3 to 4 months.
- 2) Platelet counts increased significantly 3 weeks to 1 month after embolization.
- 3) WBC increased significantly immediately after embolization but returned to the previous level 1 week later.
- 4) Blood sedimentation rate (BSR) rose significantly 1 week after embolization but there were no marked changes thereafter.
- 5) Serum transaminase increased significantly immediately after embolization for 1 week but returned to the previous level 2 weeks later.
- 6) Serum LDH rose significantly immediately after embolization for 1 week but returned to the previous level 2 weeks later.
- 7) Serum alkaline phosphatase increased significantly 1 week after embolization for 1 week but returned to the previous level 2 months later.
- 8) Serum total protein decreased significantly 1 week after embolization but returned to the previous level 2 weeks later.

In patients undergoing nephrectomy within 1 to 5 weeks after embolization, the above changes mostly returned to normal in the lapse of 1 month after nephrectomy.

The above results suggest that blood and blood-chemical changes after embolization are due to the influence of some unknown substance emitted from the obstructed kidneys.

6. Complications

As serious complications, oliguric renal failure was observed in 1 patient with severe renal dysfunction. The patient was treated by artificial dialysis prepared beforehand. At the time of the second embolization, acute renal failure was prevented by minimum use of the contrast medium and sufficient transfusion therapy. From this fact it is considered that acute renal failure at the time of the first embolization was not due to the embolization itself but due to the inappropriate control of the patient. Besides this complication, X-ray findings for transient partial pulmonary infarction without clinical symptoms were observed in another patient.

要旨：腎癌患者21名を対象として経カテーテル的腎動脈閉塞術(閉塞術と略記)を計24回施行し、この中で12例は腎摘除術に対する術前処置として、9例は手術不適当と判断された症例の保存的治療として行つたものである。この閉塞術に関する臨床的研究により以下の成績を得た。1) 腎摘除術前処置および腎摘除術の適応とならない症例に対する保存的治療として閉塞術は有用である、かつ良好な予後が期待できる。2) 閉塞物質として gelatin sponge を使用した場合は長期観察例において腎動脈の再開通を3例に認めた。恒久的閉塞の目的のためには1-isobutyl-2-cyanoacrylateは好適な閉塞物質である。3) 抗癌剤の局所的投与として gelatin sponge に adriamycin を含ませて閉塞術を施行すれば、adriamycin は静脈内投与よりも腫瘍組織中で長期間にわたり高濃度に維持される。4) 閉塞術後に側腹部の疼痛、発熱、高血圧などが一過性に出現するが、これらの症状は対症的治療により調節できる。そして症状が長期間持続する場合は、不完全な動脈閉塞、腎動脈の再開通、原疾患の進行などの可能性が高い。5) 閉塞術後の種々の血液および血液生化学的変動は閉塞腎から放出された

未知の物質による影響が関与していると推定される。6) 重篤な合併症としては高度腎機能障害を合併した症例において閉塞術後に乏尿性腎不全が発生した。その他には臨床症状を伴わない一過性の部分的肺硬塞のX線所見を1回認めた。

緒 言

腎癌の治療としては手術のみが治癒の可能性を有する。しかしながら手術に伴う大量の出血の問題、あるいは診断時の広汎な浸潤、転移などのために手術が不適当、ないしは手術をしても予後が不良であるなどの点が指摘されている¹⁾。以前は Hand と Broders (1932年)²⁾の報告にあるごとく腎摘除術後の5年生存率は23%、手術に伴う死亡率は12%と不良な結果であった。その後 Gerota's fascia を含めた摘除と局所リンパ節清掃術を併用した radical nephrectomy などが施行されるようになり、Skinner ら (1971年)³⁾の報告では309例の根治的腎摘除術後の5年生存率44%および10年生存率33%で、手術に伴う死亡率は5%と改善した。しかし腎癌は初診時にはすでに25~50%の症例に転移を合併していると言われ⁴⁾、初診時から転移を有する症例の平均生存期間は約4カ月で1年後に生存していたものはおよそ10%であった^{5) 6)}。このような転移合併例はどんな治療をしても82%は1年以内に死亡して5年以上の生存例はなく⁷⁾、あるいは腎摘除術をして2年以上の生存例はない⁸⁾などと報告されているように、転移合併例の予後は極めて不良である。したがって腎癌の治療は手術だけでなく、他の治療法との組合せが必要となる。

現在のところ腎癌に対する治療法で手術以外の方法としては以下にあげるものがある。まず放射線療法は手術前、あるいは後に併用して手術単独例よりも予後が改善するという報告があるが^{9) 10)}、反対に手術後の併用は予後を悪くする¹¹⁾とか、また術前の併用では腎床部における再発という残存腫瘍の頻度を減少はさせても5年予後を改善するまでには至っていないとも報告されている⁹⁾。化学療法剤では単独で有効性が認められたものは hydroxyurea, dibromodulcitol および vinblastine などがあるが^{9) 12)}、これらの有効率は21~28%である。ホルモン療法としてプロゲステロン製剤が使用されているが、有効率は他覚的にはわずかに15%にすぎないとされる¹³⁾。このように腎癌に対する治療法としては、手術以外に十分に効果的なものはないといえる。

腎癌ではまれではあるが原発巣の摘除術後に転移巣の自然退縮がみられることがある^{13) 14)}。また転移巣の非常に緩徐な進展ないし退縮傾向、原発巣の完全な除去から

非常に長期間を経過した後の遠隔転移巣の出現、あるいは原発巣の長期にわたる進行停止などの症例が報告されて、腎癌は腫瘍免疫との関連が深い疾患と考えられている¹⁴⁾。したがって宿主免疫機構を考慮に入れた治療法が今後の腎癌の治療に重要性を持つものと予想される。

経カテーテル動脈閉塞術 transcatheter embolization (以下閉塞術と略記)は Seldinger 法による血管造影の手技を応用したもので、動脈内に挿入した血管カテーテルから種々の物質を注入して目標とする動脈の閉塞を行う方法である。Lalli ら (1969年)¹⁵⁾の動物実験に始まり、臨床的応用は Wholey ら (1970年)¹⁶⁾の balloon catheter 法が初めてである。その後は閉塞物質として凝血塊^{17) ~ 20)}、皮下脂肪²¹⁾、筋肉組織^{22) ~ 26)}などが使用されたが、最も広く用いられるようになったのは gelatin sponge^{18) 20) 27) ~ 35)}であり、最近恒久的閉塞物質として種々の製品が開発されつつある。

閉塞術は通常の方法では止血が困難な部位からの出血の制禦を治療目的として始められ、消化管¹⁸⁾、腎^{16) 18) 26)}、子宮¹⁸⁾、膀胱^{18) 36)}などの主として悪性腫瘍からの出血に応用された。とくに腎内動脈系は吻合がない終動脈 endartery により構成されるという解剖学的特徴から、閉塞術の対象臓器としては腎が最も多い。腎癌に対する閉塞術は腎摘除術の術前処置^{23) ~ 25) 29) 33) 37)}、あるいは種々の条件で腎摘除術の施行が適応されない腎癌に対する保存的治療として施行され^{18) 26) 36) 38)}、腫瘍組織の壊死をもたらして免疫機構への何らかの関与が推定されている²⁹⁾。

著者は1975~1978年の4年間に閉塞術を施行した腎癌患者21例に関して種々の臨床的検討を行うとともに、動物実験により本法の有用性を追究した。第1編においては本法の適応と臨床的效果を検討した結果を述べる。

対象と方法

1975~1978年の間に治療を行つた腎癌患者21名を対象とし、これらに対して閉塞術を24回施行した。患者は男子14名、女子7名で、年齢は38~87歳にわたり、平均年齢は58.2歳であった。そのうち12例は腎摘除術に対する術前処置として、また他の9例は手術が不適当と判断されて保存的治療としてそれぞれ閉塞術を施行した。

方法は Seldinger 法による選択的腎血管造影を行つた

Fig. 1 Transcatheter embolization by gelatin sponge in a case N-1 with right renal carcinoma. A: Study before gelatin sponge injection reveals highly vascular tumor in mid pole of right kidney. B: Arteriogram after gelatin sponge injection demonstrates cutoff and occlusion of all of branches of main renal artery of right kidney.

後に、下記の方法で閉塞術を施行した。

1. Gelatin sponge による閉塞術: 2~3mm 角の大きさに切断した gelatin sponge (Gelfoam®: アップジョン社, SpongeI®: 山之内製薬) をヘパリン生食水内に浮遊させ、10ml の注射筒に吸引して、患側腎動脈内に深

く挿入した Cook Green (PERT 7.2) のカテーテルを通して手でゆつくり注入した。さらにヘパリン生食水でカテーテル内に残った gelatin sponge を腎動脈内へ押し流し、X線透視下に造影剤を少量注入して腎動脈系の閉塞状態を確認しながら、必要に応じて gelatin sponge を追加注入した。通常1回の閉塞術で0.7×2×6cm 大の gelatin sponge 片を約1枚必要とした (Fig. 1)。本法を症例 N-1~N-11 および P-1~P-9 の計20例に対して21回施行した。また症例 P-1 では硫酸バリウムを含んだ silicone ball (直径1~1.3mm) 10コを同時に注入した。また本法を施行した症例中11例には adriamycin (Adriacin®: 協和発酵) 10~20mg を gelatin sponge に含ませ、他の1例 (症例 P-9) には OK-432 (Picibanil®: 中外製薬) 10K.E. を含ませて、これらの薬剤を含んだ gelatin sponge を閉塞物質として注入した。

2. Cyanoacrylate による閉塞術: 組織接着剤である 1-isobutyl-2-cyanoacrylate (ETHICON, Bucryrat®: ETHICON GMBH) 0.5ml をツベルクリン注射器に吸引し、患側腎動脈内に挿入した B-D 7,666 (RPX 071) のカテーテルの中へより細いカテーテル (B-D 7,636, RPX 045) を通して2重とし (double catheter 法と称す) (Fig. 2)、この細いカテーテルから 1-isobutyl-2-cy-

Fig. 2 Double lumen catheter for transcatheter embolization by isobutyl-2-cyanoacrylate. A small catheter is introduced through a large catheter.

anoacrylate を急速に注入した (Fig. 3)。それに引き続いて直ちにヘパリン生食水10ml を注入し、カテーテル内腔の 1-isobutyl-2-cyanoacrylate を押し流した。また動脈の蛇行が強い症例においては double catheter 法を用いず、Cook Green (PERT 7.2) のみを使用して直接 cyanoacrylate を注入した。このカテーテルから本法を

Fig. 3 Transcatheter embolization by isobutyl-2-cyanoacrylate in case N-12 with left renal carcinoma.
A : Study before cyanoacrylate injection reveals moderately vascular tumor in upper pole of left kidney. B : Arteriogram after cyanoacrylate injection demonstrates cutoff and occlusion of artery in normal lower pole region as well as to upper pole tumor.

4例に4回(症例 N-11, N-12, P-3 および P-9)施行した。ただし症例 N-11は gelatin sponge を最初に注入し、引き続き本法を行つた。症例 P-3 および P-9 は初回に gelatin sponge の閉塞術を行い、その後閉塞部の再開通を認めて2回目の閉塞術時に本法を用いた。

以上2種類の方法のいずれかで腎動脈の閉塞後に腎摘除術を施行するか、またはそのままにして免疫賦活剤、ホルモン剤、抗癌剤などによる治療と組合せ、経過を観察した。

Adriamycin を含ませた gelatin sponge で閉塞術を施行後に腎摘除術をした症例では adriamycin の組織内濃度を蛍光分析法³⁹⁾で測定した。ただし濃度の換算は血清中濃度は各患者の blank 血清を対照とし、また組織内濃度は adriamycin を含まない gelatin sponge で閉塞術をした症例の腎実質および腫瘍組織を対照とした。

また閉塞術前、後における血液生化学値の変動を末梢血液中の赤血球数(正常値: $400 \sim 624 \times 10^4/\text{mm}^3$)、ヘモグロビン値(正常値: $12 \sim 18\text{g/dl}$)、血小板数(正常値: $13 \sim 35 \times 10^4/\text{mm}^3$)、白血球数(正常値: $5 \sim 10 \times 10^3/\text{mm}^3$)、血沈値(正常値: 20mm/hour 以下)、血清 LDH (正常

値: $240 \sim 530\text{Wroblewski unit/ml}$)、血清アルカリフォスファターゼ(正常値: $5 \sim 12\text{K.A.u/dl}$)、血清 GOT (正常値: $8 \sim 40\text{unit/ml}$)、血清 GPT (正常値: $0 \sim 40\text{unit/ml}$)について検討した。

推計学的検定は Student t テストを用いたが、等分散でない場合には F 検定により検討した。

結 果

1. 腎摘除術の前処置として閉塞術を施行した症例 (Table 1)

a. 腎摘除術時の所見

12例(平均年齢57歳)に対して閉塞術後3時間~34日後に腎摘除術を施行した。3例は腹部正中切開により経腹膜的に、他の9例は腰部斜切開により腹膜外的に、perifascial nephrectomy を施行した。また7例にリンパ節清掃術を併せて施行した。12例中11例は T3⁴⁰⁾以上の進展した浸潤癌であつたが、全例とも腫瘍周囲の血流減少が見られ、手術操作は容易であつた。術中出血量は平均475ml であつたが、術中の脾損傷により1,600ml 出血した1例を除けば平均373ml で、手術時間は平均2時間35分であつた。閉塞後3日以内に腎摘除術をした

Table 1 Treatment results of transcatheter embolization and surgery in patients with renal cancer

Case No. (T.N.M. classification)	Age (yr)	Sex	Period after embolization until surgery	Materials for embolization	Removed specimen		Therapy after nephrectomy	Survival in months after embolization
					Werght (gm)	Max. diameter of tumor (cm)		
N- 1 (T 3 N 4 + M 1 d V 1)	55	M	3 hours	Gelatin	435	10	Chemotherapy & immunotherapy	Dead, 2 mo. with disease
N- 2 (T 3 N 0 - M 0 V 1)	64	M	12 days	Gelatin	430	7	Hormone therapy & immunotherapy	Alive, 32 mo. without disease
N- 3 (T 3 N 0 - M 1 b V 0)	72	F	25 days	Gelatin	220	6	Hormone therapy	Alive, 26 mo. without disease
N- 4 (T 3 N 0 - M 0 V 0)	43	M	22 days	Gelatin	110	4.5	Hormone therapy & immunotherapy	Alive, 23 mo. without disease
N- 5* (T 3 N X M 0 V 0)	53	M	1 day	Gelatin	300	5.5	Hormone therapy	Alive, 22 mo. without disease
N- 6* (T 3 N 2 - M 1 c V 0)	64	F	15 days	Gelatin	795	13	Chemotherapy → Hormone therapy	Alive, 22 mo. with disease
N- 7* (T 3 N 1 - M 0 V 0)	43	M	21 days	Gelatin	440	7.6		Alive, 20 mo. without disease
N- 8* (T 3 N 0 + M 0 V 0)	73	M	30 days	Gelatin	176	4		Alive, 15 mo. without disease
N- 9* (T 2 N X M 0 V 0)	38	F	13 days	Gelatin	250	5	Chemotherapy & immunotherapy	Alive, 10 mo. without disease
N- 10 (T 3 N 2 + M 0 d V 0)	56	F	34 days	Gelatin	550	10.5	Chemotherapy	Alive, 9 mo. without disease
N- 11* (T 3 N 3 + M 1 d V 0)	61	M	20 days	Gelatin + IBC **	655	9.5	Chemotherapy & immunotherapy → Hormone therapy	Alive, 8 mo. with disease
N- 12 (T 4 N X M 1 c V 1)	63	M	3 days	IBC	400	8.5	Chemotherapy & immunotherapy	Alive, 8 mo. with disease

* Case in that we used gelatin sponge including adriamycin for transcatheter embolization.

** IBC : isobutyl- 2 - cyanoacrylate.

Fig. 4 Removed kidney after transcatheter embolization. A : Sagittal section of kidney removed 3 hours after embolization in case N-1. B : Saggital section of kidney removed 25 days after embolization in case N-3.

症例に比べ、12日以後に腎摘除術をした症例では腎周囲の炎症性変化によると思われる癒着がより強く認められたが、腫瘍表面の静脈系は線維化をきたし、腫瘍も縮小し手術の支障にはならなかった。

b. 摘出標本所見

摘出腎の平均重量 397g, 腫瘍の平均最大径 7.6cm で

あつた。閉塞術の3時間後に腎摘除術を施行した症例 N-1 では摘出腎の剖面で見ると (Fig. 4-A), 淡黄色から黄褐色を呈する腫瘍部が腎の約3/4を占めて、この腫瘍部の全域にわたって赤色から黒褐色の出血巣が散在して認められた。腎実質部は暗赤色でうつ血状を呈したが、皮髄の境界は明らかに認められた。閉塞術の25日後に腎

摘除術を施行した症例 N-3 では摘出腎の断面で見ると (Fig. 4-B), 腎の約1/2を占める腫瘍部は淡黄色から灰色を示してほとんど壊死状を呈し, 線維化の部分が多くみられた. 腎実質部も淡褐色で萎縮状であり, 皮髄の境界は不鮮明であつた.

腫瘍の病理学的所見における閉塞術の影響を検討するため, 血流遮断効果として肉眼的に残存した viable な腫瘍部の割合, 悪性腫瘍に対する発育進展阻止反応^{(41) (42)}として腫瘍発育先端部におけるリンパ球浸潤と腫瘍細胞周囲の線維性被膜をとりあげ, これらの程度を以下の基準により分類した.

1) 摘出標本断面の腫瘍部において肉眼的に viable な腫瘍が占める割合により, 以下のごとく3段階に分類した.

Viable な腫瘍部を認め難いもの: (-)

少量であるが明らかに viable な腫瘍部を認めるもの: (+)

Viable な腫瘍部を腫瘍部の1/3以上に認めるもの: (++)

2) リンパ球浸潤の程度については松田らの方法⁽⁴²⁾に準じて判定し, 腫瘍組織内, 腫瘍被膜部および被膜外の3部位におけるリンパ球浸潤の程度により, 以下のごとく点数を数えた.

0点: リンパ球浸潤がほとんど認められない.

1点: 散在性に軽度のリンパ球浸潤を認める.

2点: 散在性に中等度のリンパ球浸潤を認める.

Table 2. Pathological findings of removed specimens after transcatheter embolization

Case No.	Viable tumor on gross appearance	Microscopic findings in the peripheral region of tumor	
		Cellular infiltration	Fibrous capsule
N- 1	++	+	—~+
N- 2	—	++	++
N- 3	—	++	+~++
N- 4	—	++	++
N- 5	—	+	++~+++
N- 6	—	++	++~+++
N- 7	—	++	++~+++
N- 8	—	++	+~++
N- 9	—	++	++~+++
N- 10	—	++	+++
N- 11	—	++	++
N- 12	—	++	++

3点: 腫瘍を取り囲むようなリンパ球浸潤あるいはリンパ小節の形成を認める.

そして各部位の点数を合計したものが0点のものではリンパ球浸潤なし (-), 1~2点をリンパ球浸潤軽度 (+), 3点以上をリンパ球浸潤高度 (++) と分類した.

3) 線維性被膜の形成程度については腫瘍発育の先端部において検討し, 形成なし, 軽度形成, 中等度形成, 高度形成をそれぞれ (-), (+), (++) , (+++) と表示した.

以上の分類基準により症例毎に検討した結果を表2に示した.

Fig. 5 Microscopic appearance of the peripheral region of tumor of the kidney removed 3 hours (A) or 12 days (B) after transcatheter embolization in patients with renal cancer. A: Mild cellular infiltration (+) and mild fibrous capsule of tumor (+) in case N-1. H & E, reduced from $\times 40$. B: Marked cellular infiltration (+++) and moderate fibrous capsule of tumor (++) in case N-2. H & E, reduced from $\times 40$.

各症例について組織所見の判定は材料採取が厳密に行われていないのであるが、腫瘍組織の代表的な部分より得られた組織片を可能な限り多くの部分を調べた。

閉塞術の24時間以後に腎摘除術を施行した症例は、全例において摘出腎断面の腫瘍部は出血、壊死、線維化などの変化を示して肉眼的には viable な腫瘍部分は認め

難かつた。しかし顕微鏡的に観察すると、全例ともに腫瘍部の所々に viable な腫瘍細胞集団の残存が認められた。リンパ球の浸潤程度については、閉塞術後24時間以内に腎摘除術を施行した2例では軽度の浸潤(+)であったが (Fig. 5-A), 残りの10例はすべて高度のリンパ球浸潤(++)を認めた (Fig. 5-B)。

Fig. 6 Chest and femoral bone X-ray films in case N-6. Five months after right radical nephrectomy revealing aggravated metastasis during chemotherapy in right hilar and both lower fields of lung (A) and left femur (B). Nineteen months after surgery demonstrating almost total regression (C & D) of all metastasis during hormonal therapy.

しかし腫瘍組織と固有腎組織との境界部の線維性被膜については閉塞術後短時間で腎摘除術を施行した症例 N-1 は形成なし、ないしは軽度形成 ((-)~(+)) (Fig. 5-A) であったが、N-5 は高度形成 (卅) であった。ただし前者は high grade の悪性度を示し、後者のそれは low grade であった。また閉塞術より3日以後に腎摘除術を施行した症例での線維性被膜は軽度形成 (+) から高度形成 (卅) までを認めたが (Fig. 5-B)、悪性度は N-11 を除き他は全て low~medium grade であった。High grade であった N-11 は中等度形成 (卅) を示していた

c. 腎摘除術後の治療と予後

閉塞術前に遠隔転移を認めなかった7例は全例生存中で、閉塞術後9~32カ月、平均18.7カ月の生存を得ており、現在までに遠隔転移巣を発生した例はない。これらの症例では腎摘除術後は adriamycin による化学療法、OK-432や PSK などの免疫療法、progesterone によるホルモン療法などを単独あるいは組合せて、短期間の治療を行ったり、または全く無治療のものもある。

他の5例は閉塞術前から遠隔転移巣を合併しており、閉塞術後2~26カ月、平均13.2カ月の生存を得ている。そのうち1例は閉塞術後2カ月で癌死したが、他の4例は現在も生存中である。これらの症例では腎摘除術後は

adriamycin, mitomycin C, 5-fluorouracil, cytosine arabinoside, actinomycin D などによる化学療法を単独あるいは他の治療と組合せた4例では自、他覚的に効果はなく転移巣の進行を認めたので、化学療法を中止、あるいは progesterone によるホルモン療法に変更した。この結果は1例 (N-1) は癌化したが、2例 (N-11, N-12) に転移巣の進行停止を得た。他の1例 (N-1) は化学療法 (adriamycin 10mg/日、4日間連続、2週間から3週間休薬を1クールとして4クール施行) 中に肺および大腿骨の転移巣の悪化を認めたが、progesterone に変更した後には転移巣の明らかな退縮を認めた (Fig. 6)。また腎摘除術後の短期間 progesterone と OK-432 によるホルモンおよび免疫療法を行い、その後は無治療で経過観察中の1例 (N-3) は現在まで自。他覚的異常はなく、肝転移巣の進行傾向は認められていない。

2. 保存的治療として閉塞術を施行した症例 (Table 3)

9例 (平均年齢60歳) に対し閉塞術を施行した後、腎摘除術を行わずに免疫、ホルモンおよび化学療法などを組合せた保存的治療を施行した。これらの症例はいずれも進行癌で、広範囲の遠隔転移、下大静脈の閉塞、あるいは重篤な心筋障害の合併などの理由で手術を行わずに経過をみたものである。

Table 3. Treatment results of palliative transcatheter embolization in patients with renal cancer

Case No. (T. N. M. classification)	Age (yr)	Sex	Histological examination	Materials for embolization	Therapy after embolization	Clinical effects (Karnofsky's criteria)	Survial in months after embolization
P- 1 (T 3 N 2 M 1 dV 2)	58	M	autopsy	Gelatin & silicone ball	Chemotherapy & immunotherapy → Immunotherapy & hormone therapy	1 - A	Dead, 16mo. with disease
P- 2 (T 1 N 2 M 1 dV 0)	60	M	biopsy of metastasis	Gelatin	Immunotherapy & hormone therapy	1 - B	Dead, 6mo. with disease
P- 3 (T 3 NX M 0 V 2)	53	M	biopsy of kidney	Gelatin →IBC **	Hormone therapy	1 - C	Alive, 34mo. with disease
P- 4 (T 4 NX M 1 dV 0)	53	F		Gelatin	Immunotherapy & hormone therapy	0 - O	Dead, 1.5mo. with disease
P- 5* (T 3 NX M 1 dV 1)	54	F	biopsy of kidney	Gelatin	Hormone therapy	0 - O	Dead, 2.5mo. with disease
P- 6* (T 4 N 2 M 0 V 1)	87	M		Gelatin →Gelatin	Hormone therapy	1 - C	Dead, 18mo. with disease
P- 7* (T 3 NX M 1 cV 0)	57	F	biopsy of metastasis	Gelatin	Chemotherapy & irradiation → Removal of metastasis ***	1 - C	Alive, 14mo. with disease
P- 8* (T 3 NX M 1 cV 0)	63	M		Gelatin	Hormone therapy	1 - B	Alive, 14mo. with disease
P- 9 (T 4 N 2 M 1 cV 2)	52	M		Gelatin →IBC	Immunotherapy	1 - A	Alive, 10mo. with disease

* Case in that we used gelatin sponge including adriamycin for transcatheter embolization.
** IBC : isobutyl- 2 - cyanoacrylate
*** Amputation of left lower extremity after radiation therapy

Fig. 7 Aortogram 1 year after embolization by gelatin sponge reveals re-canalization of left renal artery, narrower than right one, and tumor vessels of the left kidney in case P-6.

Karnofsky's criteria⁴³⁾ による効果判定では1-A以上の効果を9例中7例(約78%)に認めた。すなわち局所浸潤のみで遠隔転移が見られなかつた2例は閉塞術後18~34カ月、平均26カ月の生存を得ている。その中の1例(P-6)はgelatin spongeによる閉塞術の1年後には血管造影で腎動脈の完全な再開通を認めたもので(Fig. 7), 2回目の閉塞術をgelatin spongeを用いて施行したが、最初の閉塞術後18カ月に癌死した。残りの1例(P-3)はgelatin spongeによる閉塞術後30カ月までは自、他覚的に経過良好であつた。しかしそれ以後肺転移の出現、腹部腫瘍の再増大、発熱、下血をきたし、血管造影により腎動脈の部分的再開通や側副血行の発達を認めた。また腎腫瘍と下行結腸の間に瘻孔形成を認めたので、2回目の閉塞術をcyanoacrylateを用いて再開通した腎動脈に対し施行した。現在下血と発熱は改善して経過観察中であるが、2回目の閉塞術の3カ月後に施行した腹部大動脈造影では再開通は認められていない。これら2例はいずれも閉塞術後はprogesteroneによるホルモン療法を併用した。

閉塞術前より遠隔転移を認めていた他の7例は閉塞術後1.5~16カ月、平均9.1カ月の生存を得ており、このうち3例が現在生存中である。閉塞術後は自、他覚的症状に改善が全く見られず、転移巣の急速な進行をきたした2例(P-4, P-5)は、いずれも多発性の転移巣の1つとして肝転移を有していた。一方肝には転移巣を認められなかつた他の5例では閉塞術後に自、他覚的改善が認められ、転移巣の急速な進行は見られなかつた。しかし閉塞術後にadriamycin, mitomycin C, 5-fluorouracil,

cytosine arabinoside などによる化学療法単独、あるいは他の療法と組合せて治療を続けていた2例(P-1, P-7)は、3カ月後には転移巣の明らかな進行を認めたので化学療法を中止した。その後はprogesteroneとPSKによるホルモン、免疫療法(P-1)、あるいは転移巣の切除(P-7)を行い良好な経過を得た。化学療法は全く施行せずにprogesterone, PSK, OK-432などによるホルモンあるいは免疫療法を組合せて治療した3例(P-2, P-8, P-9)は、遠隔転移は長期間にわたり進行停止の状態を認めた。この3例中6カ月後に死亡した1例(P-2)は閉塞術前より合併していた心不全による死亡である。

3. 閉塞物質に関する検討

a. Gelatin sponge を使用した場合

腎摘除術を施行した全症例で腎動脈主幹部および分岐部は硬く触診され、その内腔は暗赤色の物質で閉塞されていた。このような動脈閉塞の所見は、連続切片で見ると径0.5mm位までの血管に認められた。閉塞術の3時間後に腎摘除術をした症例N-1では腎動脈分岐部内腔は閉塞物質で完全に閉塞され、血管周囲には好中球の浸潤を伴う急性炎症像を呈していた(Fig. 8-A)。この閉塞物質はヘマトキシリン、エオジン染色でエオジンに染まる均一無構造な物質で、これはPTAH染色では褐色に染まりgelatinと見なされた。他方閉塞術の12日後に腎摘除術を施行した症例N-2では腎動脈分岐部内腔には前述のようなgelatinは認められず、PTAH染色で青色に染まるフィブリンで閉塞され、血管周囲に強い慢性炎症反応を伴っていた(Fig. 8-B)。また閉塞術の21日後に腎摘除術を施行した症例N-7では、腎動脈の分枝の末梢部においてフィブリンを認める血管とgelatinを認める血管との両者の所見を認めた。閉塞術の16カ月後に癌死した症例P-1の腎動脈分枝の内腔は再開通の所見を呈し(Fig. 8-C)、患腎は正常腎の大きさで剖面では腎のほとんどが腫瘍のみで占められ、その大半は壊死に陥っていた。この腫瘍組織は腎被膜で被包化されており、周囲臓器への浸潤は認めなかつた(Fig. 9)。

b. 1-isobutyl-2-cyanoacrylate を使用した場合

Cyanoacrylateを注入した症例N-12では腎摘除術に際して腎動脈主幹部の中核側に拍動を触知した。摘出腎の腎動脈分枝の内腔は肉眼的にはgelatin spongeと同様に暗赤色の閉塞物質が充満していたが、顕微鏡的にはヘマトキシリン、エオジンに染まらない無色の不定構造を示す閉塞物質が見られ、これらの物質が小さい動脈の

Fig. 8 Microscopic appearance of renal artery after transcatheter embolization. A : Cross section of renal artery 3 hours after embolization by gelatin sponge in case N-1. Arrows indicate gelatin sponge. H & E, reduced from $\times 20$. B : Cross section of renal artery 12 days after embolization by gelatin sponge in case N-2. Fibrin instead of gelatin is there in the artery. H & E, reduced from $\times 20$. C : Cross section of renal artery 16 months after embolization by gelatin sponge in case P-1. Re-canalization occurred. H & E, reduced from $\times 20$. D : Arrows indicate 1-isobutyl-2-cyanoacrylate in the branches of renal artery 3 days after embolization in case N-12. H & E, reduced from $\times 40$.

内腔にまで認められた (Fig. 8-D の矢印で示す).

4. Adriamycin の血中および組織内濃度

閉塞術に際して gelatin sponge に adriamycin 10~20 mg を含ませて注入し, その後24時間から種々の時期に腎摘除術を施行した6例において血中および腎癌の組織内濃度を測定した. 腎摘除術時には末梢血液中の adriamycin は全例とも測定限界以下であつたが, 腫瘍組織中にはばらつきはあるが長期間にわたり高濃度に検出された. すなわち adriamycin 20mg を gelatin sponge に含ませて閉塞術を施行した場合の腎腫瘍組織には24時間後に腎を摘除した症例 N-5では $8.54\mu\text{g/g}$, 3週後に腎を摘除した症例 N-7では $3.35\sim 12.39\mu\text{g/g}$ の高い adriamycin 濃度を認めた (Table 4). これらの濃度は閉塞術

Fig. 9 Sagittal section of right kidney 16 months after transcatheter embolization by gelatin sponge in case P-1.

Table 4. Serum and tissue concentration of adriamycin after embolization of renal artery of tumorous kidney by gelatin sponge mingled with the solution of adriamycin in this series of patients with renal cancer

Case No.	Administered dose of adriamycin (mg)	Days after embolization	Concentration of adriamycin ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g. tissue wt.}$)				
			Peripheral blood	Cortex	Medulla	Tumor tissue	
						Vivid	Necrotic
N- 3	10	25	0	0.33	0.46	0.16	
N- 5	20	1	0	21.14	53.55	8.54	
N- 6	10	15	0	0.16		1.18	0.23
N- 7	20	21	0	1.06		12.39	3.35
N- 8	20	30	0	2.06	9.07	0.93	
N- 11	20	20	0	2.98	5.50	1.20	0.93

Table 5. Serum and tissue concentration of adriamycin after intravenous administration of adriamycin in other series of patients with renal cancer

Case	Administered dose of adriamycin (mg)	Hours after dosing	Concentration of adriamycin ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g. tissue wt.}$)				
			Peripheral blood	Cortex	Medulla	Tumor tissue	
						Vivid	Necrotic
S.M.	10	2	0.01	4.84	3.61	0.82	1.04
M.O.	60	2	0.23	6.78	8.42	5.85	0.41
I.F.	10	1	0.05	1.27	0.38	0.31	0.31

Table 6. Frequency of clinical features after transcatheter embolization in patients with renal cancer

Clinical features	Time after transcatheter embolization			
	Before	2 weeks	4 weeks	2 months
Flank pain	7/21*	3/16	1/11	1 ¹⁾ /8
Gross hematuria	16/21	0/16	0/11	0/8
Abdominal tumor	12/21	6/16	2/11	0/8
Fever ($> 38^{\circ}\text{C}$)	4/21	3/16	0/11	1 ²⁾ /8
Hypertension (diastolic pressure exceeding 100mmHg)	5/21	1/16	0/11	1 ³⁾ /8

* No. of cases showing clinical features/
No. of cases with renal cancer after
transcatheter embolization

1) : Case No. P- 1, 2) : Case No. P- 5,
3) : Case No. P- 6

をしないで adriamycin 10~60mg を末梢静脈より投与した他の腎癌患者で、投与後1~2時間後に腎を摘除した症例の腫瘍組織内の adriamycin 濃度 (Table 5) と比較しても高値であつた。

5. 臨床症状の推移

腎癌の閉塞術後に出現する一過性の副作用は側腹部の疼痛、発熱および高血圧などであるが、これらの症状は数日内に消失した。自験例21例について、自、他覚症状に関して初回の閉塞術前後における推移を検討した (Table 6)。閉塞術の副作用である側腹部疼痛、発熱、

高血圧などの症状はまた腎癌の臨床症状でもあつて、閉塞術の施行前からこれらの症状を呈する症例がある。腰部や側腹部の疼痛は閉塞術前には21例中7例と1/3の症例に認めていたが、4週後には9例中1例に認めたのみであつた。閉塞術を受けた腎側の側腹部痛は閉塞術直後から30分後位より発生し、かなり激しい疼痛が2～3日間続くこともあるが、その後は鈍痛となつて閉塞術後の数日から1週間位持続する。しかしこれらの疼痛は鎮痛剤、鎮静剤などの投与で軽減、消失し、容易にコントロールできる一過性のものであつた。そしてこの疼痛は閉塞された腎動脈の支配領域に健常な腎組織が多いほど強く起ると思われた。閉塞術後から発生し、2カ月以後にも腰部から殿部へかけて疼痛が続いた1例(P-1)は、椎骨への転移巣による疼痛であつた。

肉眼的血尿は閉塞術前には21例中16例と大半の症例に認められたが、2週後には全例に認められなくなつた。時に顕微鏡的血尿を認めることがあるが、肉眼的血尿を再発した症例は1例(P-8)のみで、この症例は閉塞術の9カ月後から間歇的血尿を認めているもので、腎動脈の再開通が疑われた。正常腎以上に大きく、かつ硬く触診された腹部腫瘍は閉塞術前には21例中12例と過半数の症例に認められていた。しかし1週後位からこれらの腫瘍は触診上はつきりとした軟化、縮小の傾向を認め、4週後には11例中2例に腫瘍感を触知するにすぎなかつた。また腫瘍の軟化、縮小の後に再び増大した症例は、触診上は30カ月後に認めた1例(P-3)のみである。38℃以上の発熱を呈した症例は閉塞術前には21例中4例に認めたが、この発熱症例を含めて閉塞術の4週後には全例に発熱を認めなかつた。閉塞術に伴つて発生する38℃前後の発熱は全例に見られ、閉塞術の翌日から数日間持続した。これに対しては閉塞術中より開始して1週間続けた感染予防としての抗菌剤の全身的投与のみで、他には特別な処置を必要とせず下熱した。閉塞術の2カ月後に発熱を生じた症例P-5は脳転移による中枢性の発熱と考えられたが、剖検はできなかつた。

拡張期血圧が100mmHg以上の高血圧は閉塞術前には21例中5例に認めていた。閉塞術直後から2～3日後までは疼痛のためと思われる一過性の高血圧を8例に認めたが疼痛の軽減とともに消失し、閉塞術前より高血圧を呈していた症例も含めて4週後には高血圧を認めた症例はない。しかし2カ月後に高血圧を発生した症例P-6は、1年後の再度の血管造影により閉塞した腎動脈の再開通および腫瘍血管を認めた。この時の安静時末梢血レ

Table 7. Activity of plasma renin of peripheral blood after transcatheter embolization in patients with renal cancer

Case No.	Days after transcatheter embolization	Blood pressure (mmHg)	Activity of plasma renin * (ng/ml/hr)
P-6**	pre	180/100	1.1
	1	220/110	1.7
	4	140/80	1.0
P-9	pre	110/60	0.9
	13	98/60	0.4
N-7	pre	130/100	2.3
	1	160/90	1.4
	12	110/80	0.8
N-8	pre	150/70	0.5
	3	180/100	1.1
N-9	pre	130/80	1.9
	7	100/70	0.7

* Normal range: 0.5–2.0 ng/ml/hr

** Before and after second transcatheter embolization

ニン活性は1.1 ng/ml/hrで、2回目の閉塞術後に血圧は正常化した。そしてこの閉塞術の1日および4日後の末梢血レニン活性はそれぞれ1.7, 1.0 ng/ml/hrと正常範囲内の変動であつた。他の4症例について閉塞術前後の安静時末梢血レニン活性では1例に閉塞術前より高値を認め、同時に高血圧も見られた。閉塞術後は血圧の下降と共に末梢血レニン活性の正常化を認めた。他の症例においても血圧の変動と平行して末梢血レニン活性の値が変動するように思われたが、これらの変動はすべて正常範囲内で閉塞術後に高値を示したものはなかつた(Table 7)。

6. 血液および血清生化学的検査成績における推移

a. 赤血球数とヘモグロビン値

末梢血液中の赤血球とヘモグロビン値は閉塞術前値はそれぞれ $406 \pm 73 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、(平均値 $\pm$ 標準偏差値、以下同様) $11.8 \pm 2.3 \text{ g/dl}$ であつたがそれらに比して閉塞術の1週後にはそれぞれ $349 \pm 58 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、 $9.5 \pm 2.0 \text{ g/dl}$ といずれも有意の低下($P < 0.05$)を示した。この低下した状態は2週後 $359 \pm 62 \times 10^4/\text{mm}^3$ ($P < 0.05$)、 $10.2 \pm 1.9 \text{ g/dl}$ ($p < 0.05$)、1カ月後 $335 \pm 72 \times 10^4/\text{mm}^3$ ($p < 0.05$)、 $9.9 \pm 2.1 \text{ g/dl}$ ($p < 0.1$)とその後も持続し、閉塞術のみで経過をみると3～4カ月後になつても回復しない。しかしその中で閉塞術後5週以内に腎摘除術を施行した症例では手術の1カ月後には赤血球数およびヘモグロビン

Fig. 10 The RBC in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and following nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of RBC and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the lower border of normal value of RBC.

Fig. 11 The hemoglobin level in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of hemoglobin level and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the lower border of normal value of the level.

値はそれぞれ $400 \pm 46 \times 10^4/\text{mm}^3$, $11.7 \pm 1.6\text{g/dl}$ といずれも閉塞術前の値に復し、入院時より貧血を呈した症例も正常値に復帰した (Fig. 10, 11). さらに赤血球数とヘモグロビン値を閉塞術前に貧血がない13症例 (RBC: $400 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上, ならびにヘモグロビン値: 12g/dl 以上の場合) と, 貧血を伴った8症例の2群に分けて検討を行った. 貧血がない群では閉塞術前には RBC は $454 \pm 31 \times 10^4/\text{mm}^3$ ヘモグロビン値は $13.5 \pm 0.9\text{g/dl}$ であつたが, 閉塞術の2週後にはそれぞれ $399 \pm 45 \times 10^4/\text{mm}^3$, $11.5 \pm 1.5\text{g/dl}$ といずれも有意な低下 (それぞれ $p <$

Fig. 12 The relationship between treatment and RBC in patients with renal cancer, with anemia (○) and without anemia (●) prior to embolization. Horizontal bars indicate the mean value of RBC and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the lower border of normal value of RBC.

Fig. 13 The relationship between treatment and hemoglobin level in patients with renal cancer, with anemia (○) and without anemia (●) prior to embolization. Horizontal bars indicate the mean value of hemoglobin level and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the lower border of normal value of the level.

0.05 , $p < 0.01$) をきたした. しかし貧血を伴った群では閉塞術前には RBC は $327 \pm 47 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン値は $9.2 \pm 1.1\text{g/dl}$ であつたが閉塞術の2週後にはそれぞれ $313 \pm 46 \times 10^4/\text{mm}^3$, $8.7 \pm 1.1\text{g/dl}$ であり, この変動は推計学的には有意な低下ではない. このように貧血がない群での RBC およびヘモグロビン値の低下が著明で

あつたが、閉塞術の2週後における RBC およびヘモグロビン値はいずれも貧血がない群の方が貧血を伴った群よりも有意に高い (いずれも $p<0.01$) 値を維持していた (Fig. 12, 13).

b. 血小板数

閉塞術のみで経過をみると、末梢血液中の血小板数は閉塞術前値 $23.5 \pm 9.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ に比し閉塞術の3週後は $47.0 \pm 22.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ および1ヵ月後は $34.1 \pm 9.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ と増加し、いずれもその値の分散に有意差 (それぞれ $p<0.01$, $p<0.05$) を認めた。しかし3週後には5例中4例が増加、1例は不変であり、1ヵ月後には6例中4例が増加し、2例が低下していたことから、血小板数は閉塞術後1ヵ月以内は増加する場合が多いと考えられた。この症例の中で閉塞術後5週以内に腎摘除術を行つた症例では腎摘除術の1ヵ月後には $27.7 \pm 11.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、3ヵ月以降では $19.7 \pm 3.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ となり、閉塞術前値と比較して有意な変動ではなかつた (Fig. 14).

Fig. 14 The platelet counts in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and following nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of platelet counts and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted lines indicate the normal range of the counts.

c. 白血球数

末梢血液中の白血球数は閉塞術前には $7,157 \pm 2,067/\text{mm}^3$ であつた。閉塞術後1日目には $18,113 \pm 4,963/\text{mm}^3$ と明らかに増加し、前値と比較するとその値の分散に有意差 ($p<0.01$) を認めた。これら1日目の8症例は全

Fig. 15 White blood count in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and following nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of white blood count and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the upper border of normal value of white blood count.

て前値は正常値であつたが閉塞術後は全例で増加し、かつそのうち7例は異常高値となつた。すなわち閉塞術の翌日は白血球数は著明に増加するといえる。しかし1週後および2週後にはそれぞれ $7,511 \pm 2,352$, $8,800 \pm 3,063/\text{mm}^3$ と前値に比して差はなくなつた。その中で閉塞術後5週以内に腎摘除術を行つた症例では手術後3ヵ月以降には $6,960 \pm 1,709/\text{mm}^3$ であり、前値と比較して有意な変動ではなかつた (Fig. 15).

d. 血沈 (1時間値)

閉塞術のみで経過をみると、血沈値は閉塞術前値 $66 \pm 50\text{mm}$ に比して術後1週後には $130 \pm 34.9\text{mm}$ と有意の亢進 ($p<0.01$) を認めた。しかしこの1週後の5症例中4例は閉塞術前より貧血が見られ、血沈値は著明に亢進していた。このため閉塞術前の血沈値を貧血を認めていた8例と認めなかつた11例とで比較すると、それぞれ $107 \pm 42\text{mm}/1\text{時間}$, $36 \pm 30\text{mm}/1\text{時間}$ であり、貧血がある症例で有意に亢進 ($p<0.01$) していた。いずれにしてもその後の長期間におよぶ観察で血沈値の異常な亢進を示した症例はなく、また逆に著明な改善を認めた症例もない。しかしその中で閉塞術後5週以内に腎摘除術を施行した症例では血沈値は手術の1ヵ月後には $29 \pm$

Fig. 16 The blood sedimentation rate in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and following nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of blood sedimentation rate and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the upper border of normal value of the rate.

22mm と有意な改善 ($p < 0.05$) を示し、3 カ月以上経過すると 18.4 ± 13.4 mm を示したがその値の分散に有意差 ($p > 0.05$) を認めた。この3 カ月以上経過した5 例中4 例は閉塞術前値より改善し、他の1 例も正常範囲内の値であつたので、血沈値は腎摘除術後に改善すると言える (Fig. 16)。

e. 血清酵素 (GOT, GPT, LDH およびアルカリフォスファターゼについて)

1) 血清 GOT : 閉塞術のみで経過をみると、閉塞術前値 27.1 ± 18.6 unit/ml に比して術後翌日は 58.5 ± 24.0 unit/ml および1 週後には 40.6 ± 9.4 unit/ml といずれも有意な上昇 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$) を示したが、2 週後には 30.9 ± 10.8 unit/ml と差はなくなつていた。その中で閉塞術後5 週以内に腎摘除術を行つた症例では手術の1 カ月後には 44.8 ± 19.2 unit/ml と再び有意な上昇 ($p < 0.05$) を示し、これは麻酔や手術の影響と考えられる。手術の3 カ月以降には 15.8 ± 3.7 unit/ml と逆に下降したが分散に有意差 ($p < 0.01$) を認めた。すなわち3 カ月後の5 例は全例とも正常範囲であつたが、これらの症例は閉塞術前にも正常値を示していたので症例のかたよりのためと考える (Fig. 17)。

2) 血清 GPT : 閉塞術のみで経過をみると、閉塞術前値 19.4 ± 17.4 unit/ml に比して閉塞術の翌日は 40.5 ± 27.8 unit/ml および1 週後には 37.3 ± 17.1 unit/ml といずれも有意な上昇 (いずれも $p < 0.05$) を示したが、2 週後には 25.0 ± 14.3 unit/ml と差はなく、その中で閉塞

Fig. 17 The serum GOT in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and following nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of serum GOT and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the upper border of normal value of serum GOT.

Fig. 18 The serum GPT in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and following nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of serum GPT and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the upper border of normal value of serum GPT.

術後5 週以内に腎摘除術を行つた症例では手術の1 カ月後には 31.4 ± 15.8 unit/ml と上昇し、3 カ月以降には 13.8 ± 9.9 unit/ml と下降したが閉塞術前値と比較して推計学的に有意な変動ではなかつた (Fig. 18)。なお血清 GOT および GPT の閉塞術前ないし術後の値について遠隔転移巢の有無により2 群に分けて検討したが、差は

見られなかった。

3) 血清 LDH: 閉塞術のみで経過をみると, 閉塞術前値 509 ± 158 Wroblewski unit/ml (以下 unit/ml と略記) に比して閉塞術の翌日から 2 週後までは $2,115 \pm 1,841$, $1,123 \pm 374$, 733 ± 264 unit/ml といずれも上昇したが, いずれの時期との比較も分散に有意差 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$) を認めた。しかし翌日は全例, 1 週後には 11 例中 10 例, 2 週後には 13 例中 8 例が正常値を越え, かつ閉塞術前値を上回っていた。他方 2 週後に前値より低下していた 5 例のうち, 4 例は異常高値から正常化したものであった。1 カ月後は 352 ± 106 unit/ml と閉塞術前値に比較して低下したが, 推計学的には分散に有意差 ($p < 0.01$) を認めた。すなわち 7 例中 2 例のみが正常値を越え, かつ前値より上昇していたが他の 5 例は前値より低値となり, 前値が異常高値であった 3 例を含めて全例が正常範囲内であった。以上の経過から閉塞術後に上昇する血清 LDH は閉塞術後 2 週から 1 カ月後の間に下降するといえる。その中で閉塞術後 5 週以内に腎摘除術を行った症例では閉塞術前値と比較して手術の 1 カ月後には 456 ± 153 unit/ml と有意な変動はなかったが, 3 カ月後には 313 ± 51 unit/ml と下降し, その値の分散に有意差 ($p < 0.01$) を認めた。すなわち 3 カ月後の 7 症例はすべて正常値を示し, そのうち 5 例は前値が異常高値を示した 2 例も含めて前値よりも低下していた。このことから腎摘除術後は血清 LDH の正常化が促進されるといえる (Fig. 19)。なお血清 LDH の閉塞術前後における値について, 遠隔転移巢の有無により 2 群に分けて検討したが差はなかった。

4) 血清アルカリフォスファターゼ: 閉塞術のみで経過をみると, 閉塞術前値 9.9 ± 5.9 K.A.u/dl に比して閉塞術の翌日は 10.8 ± 7.3 K.A.u/dl と差はないが, 1 週後および 2 週後にはそれぞれ 17.1 ± 13.0 , 18.4 ± 14.0 K.A.u/dl と分散に有意差 (いずれも $p < 0.05$) を認めた。しかし 1 週後には 12 例中 6 例, 2 週後には 11 例中 5 例がいずれも前値よりも明らかに上昇しており, かつ異常高値を呈していたことから, 血清アルカリフォスファターゼは閉塞術の 1 ~ 2 週後には上昇する場合が多いと考えられた。しかし閉塞術の 2 カ月後には 9.7 ± 4.3 K.A.u/dl と有意な変動は認めなかった。その中で閉塞術後 5 週以内に腎摘除術を施行した症例では手術後 1 カ月および 3 カ月ではそれぞれ 9.2 ± 2.9 , 9.1 ± 2.2 K.A.u/dl であり, ほとんどの症例は正常値を示したが, 閉塞術前値に比してその値の分散に有意差 (いずれも $p < 0.05$) を認め, こ

Fig. 19 The serum LDH in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and following nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of serum LDH and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the upper border of normal value of serum LDH.

れは腎摘除術を施行した症例ではすべて前値も正常であったので腎摘除術の影響は不明である (Fig. 20)。

なお血清アルカリフォスファターゼの変動を遠隔転移巢を合併した 12 症例と転移巢を認めなかった 9 症例の 2 群に分けて検討すると, 閉塞術前には転移巢を合併した場合には 11.9 ± 7.0 K.A.u/dl, 認めなかった場合には 7.7 ± 2.3 K.A.u/dl であった。また閉塞術後にはその値は前者が 24.5 ± 17.1 K.A.u/dl, 後者が 11.1 ± 1.9 K.A.u/dl であった。これらの各群の値は推計学的には転移巢の有無で比較すると, 閉塞術の前およびその 2 週後のいずれも分散に有意差 (いずれも $p < 0.01$) を認め, 閉塞術の前後で比較すると転移巢を合併した群では分散に有意差 ($p < 0.05$) を認めたが転移巢を認めない群では等分散であった。したがって転移巢を認めない群では平均値で比較すると閉塞術前より閉塞術の 2 週後には有意な上昇 ($p < 0.01$) が見られた。しかしその平均値は正常値の範囲を越えるものではなかった (Fig. 21)。

f. 血清総蛋白量

血清総蛋白量は閉塞術のみで経過をみると, 閉塞術前値 7.1 ± 0.6 g/dl に比して術後 1 週後には 6.1 ± 0.5 g/dl と有意の低下 ($p < 0.01$) が起るが, 2 週後には 7.1 ± 0.5 g/dl と回復していた。その中で閉塞術後 5 週以内に腎摘

Fig. 20 The serum alkaline phosphatase in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and following nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of serum alkaline phosphatase and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the upper border of normal value of serum alkaline phosphatase.

Fig. 21 The relationship between treatment and serum alkaline phosphatase in patients with renal cancer, with distant metastasis (●) and without distant metastasis (○) prior to embolization. Horizontal bars indicate the mean value of serum alkaline phosphatase and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted line indicates the upper border of normal value of serum alkaline phosphatase.

除術を行つた症例では手術後1ヵ月および3ヵ月以降ではそれぞれ 7.0 ± 0.6 , 7.2 ± 0.5 g/dl となり、いずれも有意な変動ではなかつた (Fig. 22). なお閉塞術前および

Fig. 22 The serum total protein in patients with renal cancer, prior to and following transcatheter embolization of renal artery of tumorous kidney and following nephrectomy. Horizontal bars indicate the mean value of serum total protein and vertical bars indicate the standard deviation. Dotted lines indicate the normal range of serum total protein.

後の値について、遠隔転移巢の有無により2群に分けて検討したが有意な差は認めなかつた。

7. 合併症

腎癌の閉塞術に必然的に伴う一過性の副作用(側腹部痛, 発熱, 高血圧など)を除外すると, 自験例では24回の閉塞術後に合併症を2回(約8.3%)認めた. その第1は症例 P-3における初回の gelatin sponge による閉

Fig. 23 Tomographic cut of the left middle lung field, 12cm from the back, reveals a small pulmonary infarction (arrow).

塞術後の乏尿性腎不全である。この症例は閉塞術前より血清クレアチニン2.4mg/dl, BUN 49mg/dl, PSP 試験の15分値7.5%と高度の腎機能障害を認めたもので、閉塞術前からあらかじめ準備していた透析療法により閉塞術の2ヵ月後には腎機能は閉塞術前に回復した。しかし30ヵ月後に施行した2回目の閉塞術に際して、十分な輸液による脱水の予防と使用造影剤量を150mlと少量に抑えたために、前回のごとき乏尿性急性腎不全の発生を予防することができた。したがって初回の閉塞術後の急性腎不全の原因は閉塞術そのものではなく、同時に行つた血管撮影に使用した多量の造影剤と輸液量の不足などの点に誘因であつたものと反省された。第2の合併症は肺硬塞であるが、これは症例 P-6において初回の gelatin sponge による閉塞術3日後の胸部X線像に偶然見られた小さな肺硬塞の所見である (Fig. 23)。この症例は肺硬塞の臨床症状は全くなしに経過し、2ヵ月後の胸部X線像ではこの所見は消失していた。

考 案

文献上で治療を目的とした血管閉塞術の歴史をさかのぼると、Brooks(1931年)⁴⁴⁾による脳内動静脈瘻に対する筋肉片の内頸動脈への注入があげられる。しかしこれは手術的に直視下に施行されたものであつた。Lalli ら(1969年)¹⁵⁾は Seldinger が開発した血管撮影法を応用して、治療目的として血管カテーテルによる腎および肺に対する血管閉塞術の動物実験を初めて行つた。この方法を臨床的に応用したのは Wholey ら (1970年)¹⁶⁾が初めて、彼らは選択的に balloon catheter を動脈内に挿入し、balloon を膨張させることにより食道静脈瘤、脾臓、脳動脈瘤、腎癌などからの出血をコントロールした。以来今日に至るまでに閉塞術に関する報告が多数ある。

1. 閉塞術の適応について

閉塞術の治療目的は大別すると下記のごとく分類される。

a. 保存的療法では止血困難な出血の治療

止血剤、圧迫などの通常の保存的治療では止血が困難な出血に対する処置で例えば消化管からの出血¹⁶⁾²⁰⁾、とくに消化管の悪性腫瘍からの出血¹⁸⁾。また腎¹⁶⁾²⁶⁾、膀胱¹⁸⁾³⁶⁾、子宮¹⁸⁾などの悪性腫瘍からの出血などである。また良性疾患の出血として骨盤骨折などによる骨盤部の出血¹⁹⁾、鼻出血³⁵⁾、腎、脾の破裂による出血¹⁶⁾、嚢胞腎³⁴⁾、腎アンギオミオリポーマ³²⁾、腎動脈瘤²²⁾、および腎動静脈瘻¹⁷⁾などからの腎出血、放射性膀胱炎³⁰⁾、前立

腺あるいは前立腺床からの出血³¹⁾などがあげられる。

b. 手術的操作が困難な部位の血管異常部の閉鎖

手術が非常に困難な部位にある場合の主として血管などの異常であり、例えば動脈と静脈との間の異常交通を閉鎖する目的で、これには脳⁴⁵⁾や脊髄の動静脈瘻⁴⁶⁾があり、また腎や脳の動脈瘤の閉鎖があげられる。その他には縦隔洞にある副甲状腺々腫による機能亢進症に対して、機能停止を目的として施行された場合もある²⁷⁾。

c. 手術の操作を容易にする目的

腫瘍を生じた臓器の摘除、あるいは腫瘍部の部分切除など手術の前処置としてあらかじめ腫瘍の支配領域の動脈を閉塞し、これにより腫瘍の縮小と腫瘍周囲の増生した血管系の血流遮断をもたらす、手術時間の短縮や手術時の出血量減少などを目的とする場合である。下肢の骨腫瘍²⁸⁾に対して行なわれたこともあるが、主として腎癌^{23)~25)29)33)37)}、あるいは肝癌¹⁸⁾⁴⁷⁾などに対して施行される。また balloon catheter による閉塞術で腎の in situ surgery への応用もされている²⁵⁾。

4) 手術の適応とならない腫瘍に対する対症療法的な処置

進行した悪性腫瘍で周囲の臓器に浸潤した症例、あるいは他に重篤な合併症があつて患者自身が手術に耐えられないと判断された場合など、手術の適応とならない悪性腫瘍に対する対症療法的な治療を目的とし腎¹⁶⁾²⁶⁾³⁶⁾³⁸⁾、膀胱⁴⁸⁾、肝¹⁸⁾⁴⁷⁾などの癌がこの対象となる。その他には衰弱患者の脾機能亢進症¹⁸⁾、大量蛋白尿⁴⁹⁾⁵⁰⁾に対して施行された場合があげられる。

以上のごとく本法は各種の疾患の治療として施行されているが、この中で最も多く経験例が報告されているのは腎癌に対する治療である。これは腎が多くの場合1本の腎動脈により血流を受け、かつ動脈分枝間には吻合がないという解剖学的特徴を有するのでこの治療法に最も適した臓器だからである。

2. 腎癌に対する治療効果

腎癌に対して腎動脈の閉塞術を行つた場合の治療効果を大別すると以下の4つに分けられる。

a. 血尿に対する止血効果

腎癌症例で止血例や輸血などの治療に反応せず高度の血尿が持続する場合は、失血に対する緊急手術として腎摘除術が必要となる。この場合に腎動脈の閉塞術により血尿を止め、患者の全身状態の改善をはかり計画された予定手術として腎摘除術を施行することが可能となる。また種々の条件で腎摘除術の適応とならない患者の場合

には、閉塞術が出血から生命を救う唯一の手段となる。

b. 腎摘除術に対する術前の処置としての効果

腫瘍の縮小と腫瘍周囲に増殖した血管の血流遮断という2点があげられる。Almgård と Slezak²⁴⁾ は閉塞術の8～42日後に腎摘除術を施行しているが、彼らは閉塞術から腎摘除術までの期間を長くすれば腎周囲に浮腫をきたし剝離が容易であると述べている。自験例では閉塞術後早い場合には3時間後に、また遅い場合には34日後までの種々の時期に腎摘除術を施行し、その影響を検討した。閉塞術後長期間経過すると腎周囲に浮腫というよりは周囲組織の線維化傾向をきたし、かつ腎と周囲組織との癒着も強く起るので手術に適当な時期は閉塞術より2～3週以内と思われる。そして閉塞術後2～3週すれば腫瘍は明らかに縮小するので非常に大きな腎腫瘍の場合には腫瘍の縮小により手術が容易となり、手術時間も短縮する。また腎癌では腫瘍の表面に静脈が異常に増殖し、拡張して屈曲、蛇行し網目状に覆っている。これらの静脈は血管壁が遅くてもろいので破れ易く、処理を誤まると手術中の出血量が非常に増加する。さらに腎癌は静脈系に浸潤する傾向が強く、手術で腫瘍を周囲から剝離する間に腫瘍細胞が血中に遊離して循環系に入り、後になつて遠隔転移を発症する危険が大である。したがってできるだけ早く腎の動、静脈に到達し、これらを結紮してから腎の剝離を行うのが手術の原則である。しかし症例によつては腫瘍が腎門部、すなわち腎動、静脈の方向へ発育、増大している場合にはこれらの血管系の処理のためにかなり出血することがある。腎動脈の閉塞術を術前の処置として行えば腫瘍表面に網目状に増殖した静脈系は虚脱して血流は全く消失し、時間の経過とともに線維化をきたすので、これら静脈系からの出血はほとんどない。また腎の血流が遮断されているので、手術操作により腫瘍細胞が循環系に遊離する危険もなくなると考えられる。自験例では閉塞術前に遠隔転移巣を認めなかった7例は腎摘除術後もその発生はなく、閉塞術後9～32カ月の現在異常を認めていない。

c. 腎摘除術の適応とならない症例に対する対症療法的な効果

腫瘍の縮小によつて周囲の臓器に対する圧迫が除去されるので、疼痛の軽減や消失という効果が得られる。

腫瘍に対する阻血効果および腫瘍組織と担癌宿主との間の免疫学的機序を考慮した他の治療方法としては、Helmstein ら⁵¹⁾ によりはじめられた膀胱腫瘍に対する水圧療法がある。この水圧療法後には組織学的反応として

リンパ球や形質細胞の浸潤が見られることから免疫学的反応の関与が示唆され⁵²⁾、破壊された細胞由来物質を媒体として特異的な免疫学的反応がおこることが証明されている⁵³⁾。腎癌は遠隔転移、すなわち肺に転移腫瘍の陰影を認める症例でも原発巣を除去すると肺の腫瘍陰影が縮小したり、消失した症例が報告されていて、腫瘍免疫という点から興味を持たれており¹³⁾¹⁴⁾、腎癌に対する閉塞術においても腫瘍組織の壊死を起し、免疫反応を増強する可能性が考えられる²³⁾。閉塞術後に腎摘除術を組合せて転移巣の退縮を認めた症例の報告は、著者の検索し得たところでは自験例を含めて2例⁵³⁾あることから腫瘍免疫による転移巣の縮小や消失が期待されるが、これらに関してはいまだ確実な証拠はない。

一般に人体での癌細胞の発育進展に対する阻止反応として組織学的には間質における結合組織の増殖と諸種炎症性細胞の浸潤⁴¹⁾、あるいは腫瘍細胞周囲の線維性被膜形成があげられる⁵⁴⁾。これらの間質反応が強いほど予後が良いとされ、とくにリンパ球浸潤は局所的防禦機転ないし免疫現象を表わすものとされる⁴¹⁾。閉塞術後の腎癌の組織学的反応について、自験例の検討では low grade ～medium grade の悪性度の場合に腫瘍発育先端部において強い線維性被膜形成を示す傾向があり、これは腫瘍の発育に伴つて見られる組織学的反応の影響と考えられる。リンパ球浸潤については high grade で閉塞術後3時間で腎摘除術をした症例 N-1 のみが弱く、かつ線維性被膜形成も少なく予後は不良であつた。しかし high grade でも閉塞術の20日後に腎摘除術をした症例 N-11 は強いリンパ球浸潤と良好な線維性被膜形成を認め、予後も比較的良好であつた。この場合の組織学的反応に関しては、閉塞術後の壊死組織に対する反応の影響がより強いと考えられる。したがつて閉塞術による組織学的生体反応の増強を期待するには一定時間を要し、この反応は原発巣における何らかの宿主反応を反映するものとして予後の良否と関連があるのではないかと推定される。しかし腎癌患者での免疫能検査として末梢血液の T cell の占める割合は健康人に比べ低下しているが、閉塞術によつてもその改善は得られず、腎摘除術により有意な改善が得られたといわれている⁵⁵⁾。しかしながらこの成績は閉塞術後1週間以内の短期間のもので、閉塞術が免疫能に与える影響についてはさらに長期間にわたる追究が必要であらう。

腎癌で転移巣を合併する場合には予後の改善には保存的治療のみでは1年以上の長期生存は期待できないが、

転移巣の切除や対症的腎摘除術は予後を改善するとされる⁵⁾。自験例では閉塞術を施行し保存的治療のみで経過観察をした9例は全て遠隔転移合併、あるいは下大静脈閉塞などの症例であるが、そのうち1年以上の生存を5例に得ている。これらの症例は閉塞術後にホルモン療法、免疫療法、あるいは転移巣の切除術などを併用しているので、比較的長期間の生存を得た機序については不明である。しかし全身的化学療法、放射線療法などの併用で全身状態あるいは局所病巣が好転した症例はなく、現時点では少なくとも宿主側の免疫能を含めた防禦能を低下させないか、あるいは増強をはかることが良い経過をもたらすものと思われる⁴⁸⁾。この点からみると化学療法、放射線療法のような宿主免疫能低下をきたす治療よりは progesterone などによるホルモン療法との併用が望ましいと思われる。しかしながらすでに広汎な肝転移がある場合には、これらの治療法と組合せてもその効果は期待できなかつた。

d. 閉塞術を利用した局所的化学療法の効果

Lang ら³⁶⁾は閉塞物質に放射性物質を用いて腎癌の局所的放射線療法を行い、その効果を認めているが、同様の方法で抗癌剤の局所投与による効果も期待される。すなわち閉塞術に使用する閉塞物質に抗癌剤を含ませて注入することにより、長期間にわたり腫瘍組織に抗癌剤を作用させる局所的化学療法は副作用の減少、腫瘍組織への薬剤の高濃度の到達と長期間の持続などの点を期待できる。自験例では濃度依存性である adriamycin を gelatin sponge に高濃度に含ませて局所投与を行い、adriamycin は末梢血液中からは早期に消失するのに比較して腫瘍組織中では長期間にわたり高濃度を維持することを証明した。

3. 閉塞物質について

動脈の短時間の血流遮断には balloon catheter^{16) 19) 25)} が使用されるが、閉塞術に用いる閉塞物質としては多くのものが報告されている。すなわちこれまで用いられている閉塞物質としては下記のものがあげられる。

a. 患者の自己組織

自己組織は非刺激性、非抗原性という点では長所である。凝血塊^{17) ~20)}は短期間の閉塞効果を目的とする場合に用いられたが、その効果は数時間から2~3日間であり、良性疾患の出血のコントロールに適している。この凝血塊に epsilon aminocaproic acid⁵⁶⁾ や患者の血液より採取したフィブリンにトロンビン⁵⁷⁾などの止血剤を添加したものを用いて、もつと長期間の閉塞効果が得られ

るとされている。しかしさらに長い期間にわたる閉塞効果をする場合には皮下脂肪²¹⁾、筋肉組織^{22) ~26)}、などが用いられる。しかしこれらの閉塞物質には組織採取の問題、および大きさをカテーテルの内径以下に切断しなくてはならないという操作上の繁雑さ²¹⁾などが存在する。

b. Gelatin sponge

現在最も多く使用されているのは gelatin sponge^{18) 20) 27) ~35)}である。これらの gelatin sponge は入手し易く、注入する大きさや量を自由に調整できる。これを小さく切断して生理食塩水や造影剤に混入すると膨張してゼラチン状物質となり、細いカテーテル内腔を容易に通過できる。この物質は外科手術において止血物質として広く用いられており、非刺激性、非抗原性の carbohydrate で生体内では21~45日で完全に吸収される⁵⁸⁾。しかしこの gelatin は機械的閉塞だけでなく血栓形成を助長するとされ¹⁸⁾、ラットによる実験では gelatin の吸収は時にみられたが21日後にも再開通は認めていない⁵⁹⁾。腎癌においては側副血行の発達があるので、閉塞した動脈の再開通を起し難くするためには動脈分枝のできるだけ遠位部にまで閉塞が波及することが望ましく、この目的のためには gelatin sponge は適している。

Gelatin sponge は腎摘除術の術前処置としては適当な閉塞物質であるが、長期間にわたる保存的治療においては再開通¹⁹⁾が問題となる。自験例においても第1回閉塞術後に経過を追った腎動脈造影、あるいは死亡例の剖検などにおいて、閉塞した腎動脈の再開通の所見を認めた。このような再開通の原因としては、短期間に発生するのは注入した gelatin の量が少ないか、あるいは A-V shunt を経て gelatin sponge の粒子が流出したことも考えられる⁶⁰⁾。長期間を経て発生するものでは、gelatin の完全な吸収によると推定される。以上のことから腎癌に対する閉塞術で gelatin sponge を用いる場合には腫瘍血管の末端から腎動脈の近位部にわたり、gelatin sponge の大きさを調節しながら充分な量を注入すること、また保存的治療として用いる場合には一定期間の後に再度血管造影を行い、再開通した症例では再度閉塞術を行うことなどは閉塞術の治療効果を高める。また他部位の閉塞を防ぐために balloon catheter を用いる⁶¹⁾ことは良い手段である。さらには単に血流を遮断するというだけでなく gelatin sponge に抗癌剤などを含ませて注入するというのは局所における化学療法として有用であろう。

c. 恒久的閉塞物質

Gelatin sponge で閉塞した動脈は一定期間後には再開通をきたすので¹⁸⁾, 恒久的閉塞の目的には最近 silicone 製剤^{27) 45) 62)}, stainless steel 製品^{18) 33) 46) 47)}, polyvinyl alcohol (Ivalon®)³⁷⁾, 1-isobutyl-2-cyanoacrylate^{29) 38) 49) 60)} などが使用されている。Silicone 製品の中で流動体材質のものはそれを使用する際の特殊な設備が必要なこと, A-V shunt がある場合は肺塞栓を起す可能性 などがあつて一般的でない。Silicone 製品の固形材質のものや stainless steel 製品では大きな径のカテーテルを使用しなければならず, 小さな血管は閉塞が困難と考えられる。この点で polyvinyl alcohol (Ivalon®), 1-isobutyl-2-cyanoacrylate (ETHICON, Bucryrat®) などは便利な閉塞物質であるが, 現在のところ我国では入手が困難である。

自験例の一部に用いた 1-isobutyl-2-cyanoacrylate はその物質の特徴として, 1) 低粘度度の液体で細いカテーテルで注入可能, 2) 血液と接触すると即時に固体化する, 3) 異物反応を起さない, 4) 再開通をきたさないなどの利点が述べられている³⁸⁾。他方その欠点として注入手技が煩雑で, 誤つて他部位の動脈に注入されるとその半永久的な閉塞効果のために重篤な障害となり易いと予想される。しかしながら閉塞術を行う対象疾患によつては, 目的とする臓器の限定した領域のみの閉塞術が必要となる。この場合には superselective catheterization が必要であり, 非常に細いカテーテルを用いるので注入する物質はこの内腔を容易に通過できるものではなくてはならない。その目的に適した閉塞物質として, 1-isobutyl-2-cyanoacrylate があげられる⁴⁹⁾。

自験例では腎癌 4 例に対して cyanoacrylate を用いたが, 本物質は少量で閉塞効果が得られ, 注入時にカテーテル内での血液との接触を避けるための厳重な注意を払えば gelatin sponge を用いた場合よりも短時間で閉塞術を施行でき, 注入手技はそれほど煩雑ではない。また症例数は少ないが 3 カ月後にも再開通を認めず, 1-isobutyl-2-cyanoacrylate で閉塞された血管は周囲に炎症反応はほとんど認めなかつた。

ラットによる動物実験では血管内で gelatin のような吸収はみられず⁵⁹⁾, しかも血管壁自体への作用は認めていない。しかしながら今後はこの物質の人体内での長期間にわたる閉塞効果とともに, 合併症および慢性毒性などについてもさらに多数の症例での検討を要する。

4. 閉塞術後の臨床的経過

a. 副作用

自験例では閉塞術の主な副作用は程度の差はあるが側腹部の疼痛, 体温の上昇, 血圧の上昇などが多くの場合に認められた。その他には鼓腸などの消化器症状³³⁾も報告されている。これらの症状は他の報告^{29) 33) 63)}と同様に一過性のもので, 多くの場合は対症的治療で容易にコントロールできた。他方それらの症状は腎癌の臨床症状でもあり, 閉塞術後に長期間にわたりこれらの症状が続く場合には腎癌自体により発生している症状, すなわち閉塞術の失敗あるいは腎動脈再開通, さらに癌の進展などが予想された。そのような閉塞術の失敗や腎動脈の再開通時には血中レニン活性の上昇による腎血管性高血圧の発生が危惧されるが, 自験例ではむしろ閉塞術後はレニン活性は低下しており, 閉塞術そのものより高血圧を発症したと思われる症例はない。このことは腎癌以外の腎疾患に対して行なわれた閉塞術の場合にも認められている⁵⁰⁾。

b. 血液および血清生化学的検査成績の推移

閉塞術により血清中の LDH, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼなど酵素の増加, 総蛋白量の低下, 末梢血液中の赤血球数およびヘモグロビン値の低下, 血小板数, 白血球数の増加など血液生化学値の異常所見を認めた。これら酵素系^{29) 63) 64)}, 白血球数²⁹⁾およびヘモグロビン値⁶³⁾については同様な変動が報告されている。ところで腎の良性疾患における腎動脈閉塞時にみられる血液生化学値の変動としては末梢白血球数, 血清中の LDH, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼなどの増加が認められている⁶⁵⁾。これに対して腎癌患者の場合は肝機能検査成績の異常, すなわち A/G 比の低下, α_2 -グロブリンやアルカリフォスファターゼの増加, プロトロンビン時間の延長などが肝転移がない症例にも見られ⁶⁶⁾, これは肝に対する toxic substance により引き起こされる可逆性肝機能障害の結果と推論されている。自験例の検討では腎癌の閉塞術による白血球数, 血中酵素系および総蛋白量の変動は腎動脈閉塞に伴う変動と腎癌自体の影響の両者が考えられるが大半が一過性のものであり, 約 1 カ月の経過で前値あるいは正常値に復した。これらの変動は腎および腎癌組織の崩壊により一時的に血中へ放出される未知の物質, あるいは toxic substance などによる肝などの臓器への影響と考えられた。しかし末梢血液中の赤血球数およびヘモグロビン値の減少は長期間持続し, 1 カ月位の経過では前値あるいは正常値に復しない貧血が認められた。この変動の原因として Marx ら⁶³⁾の言う壊死部への出血, あるいはエリスロポエチン産生

障害などが考えられる。しかし閉塞術後の貧血傾向は、術前から貧血を伴った群に比較して貧血がない群でより強く出現した。この現象は胃癌組織中の催貧血因子⁶⁷⁾と類似の因子の存在を仮定すれば説明が容易となる。すなわち閉塞術後の腎癌組織から放出された催貧血因子による赤血球の破壊のため貧血をきたすが、この場合に術前から貧血を伴った群ではすでに催貧血因子の影響下にあるので比較的抵抗が強い赤血球が大部分を占めるために閉塞術の影響が少ないと解釈するものである。また血小板数の増加の機序は不明であるが腫瘍からの遊離説があつて、それによる血液凝固能の亢進が危惧され、静脈血栓症の合併などの報告がある⁶⁸⁾。

5. 合併症

自験例では閉塞術による死亡例はないが、文献的には151回の閉塞術における死亡率は3.3%と報告されている⁶⁹⁾。これまでに報告された閉塞術時の合併症は、遠隔部の塞栓症として下肢の壊疽⁶¹⁾、脊髄動脈の塞栓による不全麻痺⁶⁹⁾、大腿動脈の塞栓⁶⁹⁾、A-V shunt を通しての肺塞栓⁶⁹⁾、対側腎動脈の塞栓事故⁶⁹⁾などが報告されている。また大量の造影剤使用が原因とされる急性腎不全¹⁸⁾、凝固能の亢進によると思われる静脈血栓症⁶³⁾、腫瘍の壊死部感染による腎膿瘍¹⁹⁾²⁰⁾などが重篤なものである。

閉塞術による合併症の予防のために必要な注意事項として以下の事があげられている⁶⁹⁾。まず重篤な合併症が発生しやすいので閉塞術が禁忌となるのは、(1) 短い腎動脈の症例、(2) 反対側腎機能の低下症例、(3) 血栓症合併の症例、(4) 診断用血管造影に引き続いての施行、(5) 尿路感染症合併例、(6) 巨大な血管に富む腫瘍の症例などである。そして合併症の予防方法として balloon catheter との併用、対側腎機能の測定、無菌的操作および抗生剤の局所的、全身的使用、血栓症の予防として若干のヘパリン化などが勧められている。自験例ではほとんどの場合に診断用血管造影に引き続いて閉塞術を施行したが、使用する造影剤の総量は200ml以下とし、閉塞術中より抗生剤の全身の投与を行つた。閉塞術前に対側腎機能の高度障害合併例に対しては、あらかじめ準備した人工透析によつて閉塞術後の乏尿性急性腎不全から回復せしめた。そしてこの症例に2回目の閉塞術を施行した際は、造影剤の使用量を最少限に抑えるとともに十分な輸液療法により急性腎不全の発生を予防することができた。このように閉塞術は血管造影そのものが禁忌でない限り、注意深い患者管理により安全に行えるものである。また閉塞物質や閉塞方法の開発、工

夫が今後とも望まれるが、それとともに血管造影法も含めて閉塞術の習熟も合併症を少なくする重要な点である。

結 論

腎癌患者21名を対象として経カテーテル的腎動脈閉塞術（閉塞術と略記）を計24回施行し、この中で12例は腎摘除術に対する術前処置として、9例は手術不相当と判断された症例の保存的治療として行つたものである。この閉塞術に関する臨床的研究により以下の成績を得た。

1. 閉塞術の腎摘除術前処置としての効果

a. 腎摘除術への影響：閉塞術は腫瘍部表面静脈系の虚血、萎縮、線維化、および腫瘍の縮小などにより腎摘除術の操作が容易となり、術中出血量は平均475ml、手術時間は平均2時間35分であつた。

b. 病理学的所見への影響：閉塞術の24時間以後では腫瘍部は肉眼的には viable な腫瘍部分は認め難くなるが、顕微鏡的には全例とも腫瘍部の所々に腫瘍細胞集団の残存を認めた。3日目以降に腎摘除術を施行した症例では全例に腫瘍発育先端部に良好なリンパ球の浸潤と線維性被膜の形成を認めた。

c. 予後への影響：閉塞術前に遠隔転移を認めなかつた7例は閉塞術後9～32ヵ月、平均18.7ヵ月の生存を得、全例が現在生存中であり、かつ遠隔転移を発生していない。閉塞術前から遠隔転移を合併していた5例は閉塞術後2～26ヵ月、平均13.2ヵ月の生存を得、このうち4例が現在生存中である。

2. 腎摘除術の適応とならない症例に対する閉塞術の保存的治療としての効果

対症療法は効果として血尿に対する止血、疼痛の軽減や消失、腹部腫瘤の縮小、発熱および高血圧の軽減、消失などが得られ、他の免疫療法、ホルモン療法などと組合せた治療により9例中7例に臨床上有用な効果を得た。これらの症例は全て広範囲の遠隔転移や下大静脈の閉塞などを認めた末期癌であつたが、閉塞術後1年以上の生存を5例に得ている。

3. 閉塞物質に関する検討

Gelatin sponge を使用した場合は長期観察例において腎動脈の再開通を3例に認めた。したがって腎癌に対する保存的治療としての閉塞術に gelatin sponge を使用する場合には、数ヵ月毎の腎動脈撮影と閉塞術のくりかえし施行が必要と考える。この目的のためには恒久的閉塞物質の使用が望ましく、1-isobutyl-2-cyanoacrylate は

少量で閉塞効果が得られ、細い動脈分枝の閉塞にも支障はなく、かつ閉塞部位における組織反応が少ないなどの点から好適な閉塞物質である。

4. 閉塞術を利用した抗癌剤の局所的投与

Gelatin sponge に adriamycin を高濃度に含ませて閉塞術を施行した症例では、adriamycin は末梢血清中からは早期に消失するのに比較して腫瘍組織中では長期間にわたり高濃度に維持された。

5. 閉塞術後の臨床経過

a. 閉塞術後に発生する共通した副作用として側腹膜の疼痛、発熱、高血圧などが一過性に出現するが、これらの症状は対症的治療により容易に調節できる。そして症状が長期間持続する場合は、不完全な動脈閉塞、腎動脈の再開通、あるいは原疾患の進行などの可能性が高い。

b. 閉塞術後の血液および血液生化学的変動を列記すると以下のごとくなる。

(1) 血中赤血球数およびヘモグロビン値の有意の減少が閉塞術の1週後からみられ、このような貧血は3～4ヵ月持続する。

(2) 血中血小板数の有意の増加を閉塞術の3週～1ヵ月後に認めた。

(3) 血中白血球数の有意の増加が閉塞術直後に発生し、1週後には前値に回復した。

(4) 血沈の有意の亢進を閉塞術の1週後に認めたが、その後の長期間の観察では著明な変動はみられない。

(5) 血清トランスアミナーゼの有意の上昇が閉塞術直後より発生し、1週後まで持続し、2週後には前値に回復した。

(6) 血清 LDH の有意の上昇が閉塞術直後から発生し、1週後まで持続し、2週後には前値に回復した。

(7) 血清アルカリフォスファターゼの有意の上昇が1週後より発生して2週後まで持続するが、2ヵ月後には前値に回復した。

(8) 血清総蛋白の有意の減少が閉塞術の1週後にみられたが、2週後には回復した。

上記の変動は閉塞術後1～5週以内に腎摘除術を施行した症例では術後1ヵ月を経過すれば大略正常値に復帰した。

以上の結果から閉塞術後の種々の血液および血液生化学的変動は、閉塞腎から放出された未知の物質による影響が関与していることが推定された。

6. 合併症

重篤な合併症としては高度腎機能障害を合併した症例に閉塞術後に乏尿性腎不全が発生したが、これはあらかじめ準備した人工透析によつて回復した。しかしこの症例に施行した2回目の閉塞術においては造影剤の最小限の使用と十分な輸液療法により急性腎不全を予防し得たことから、第1回目の急性腎不全は閉塞術が原因ではなく、同時に使用した造影剤の量および患者管理などに問題があつたものと考ええる。その他には臨床症状を伴わない一過性の部分的肺硬塞のX線所見を1回認めた。

本論文の要旨は第66回日本泌尿器科学会総会（横浜）、第67回日本泌尿器科学会総会（東京）、および第21回日本腎臓学会総会（岡山）において発表した。

稿を終るにあたり、終始御指導、御校閲を賜った恩師仁平寛巳教授に深甚なる謝意を捧げます。また貴重なる症例を提供して頂いた松山日赤病院泌尿器科、白石恒雄博士、県立広島病院泌尿器科、溝口勝博士ならびに広島日赤病院泌尿器科、平田弘博士に心より感謝いたします。

種々の御協力を頂いた広大放射線科、伊藤勝陽先生、第2病理学教室西田俊博先生ならびに泌尿器科教室員各位に深く感謝します。

文 献

- 1) 増田富士男, 佐々木忠正, 菱沼秀雄, 荒井由和, 小路 良, 陳 瑞昌, 町田豊平: 転移を有する腎細胞癌の治療。泌尿紀要, **23**, 135—140, 1977.
- 2) Hand, J.R. and Broders, A.C.: Carcinoma of the kidney: The degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. *J. Urol.*, **28**, 199—216, 1932.
- 3) Skinner, D.J., Colvin, R.B., Vermillion, C.D., Pfister, R.C. and Leadbetter, W.: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. *Cancer*, **28**, 1165—1177, 1971.
- 4) Carter, S.K. and Wasserman, T.H.: The chemotherapy of urologic cancer. *Cancer*, **36**, 729—747, 1975.
- 5) DeKernion, J.B., Ramming, K.P. and Smith, R.B.: The natural history of metastatic renal carcinoma—a computer analysis. *J. Urol.*, **120**, 148—152, 1978.
- 6) Skinner, D.G. and DeKernion, J.B.: Clinical manifestations and treatment of renal parenchymal tumors. In *Genitourinary Cancer* (Skinner, D.G. and DeKernion, J.B., eds.) pp. 107—133, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1978.
- 7) Katz, S.A. and Davis, J.E.: Renal adenocarcinoma: Prognostics and treatment reflected by

- survival. *Urology*, **10**, 10—11, 1977.
- 8) Middleton, R.G.: Surgery for metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, **97**, 973—977, 1967.
 - 9) Cox, C.E., Lacy, S.S., Montgomery, W.G. and Boyce, W.H.: Renal adenocarcinoma: 28-year review with emphasis on rationale and feasibility of preoperative radiotherapy. *J. Urol.*, **104**, 53—61, 1970.
 - 10) Riches, S.E.: The place of radiotherapy in the management of parenchymal carcinoma of the kidney. *J. Urol.*, **95**, 313—317, 1966.
 - 11) Finney, R.: The value of radiotherapy in the treatment of hypernephroma—a clinical trial. *Brit. J. Urol.*, **45**, 258—269, 1973.
 - 12) Hrushesky, W.J.: What's old and new in advanced renal cell carcinoma of the kidney. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, **18**, 318, 1977.
 - 13) Bloom, H.J.G.: Hormone-induced and spontaneous regression of metastatic renal cancer. *Cancer*, **32**, 1066—1071, 1973.
 - 14) Goodwin, W.E., Mims, M.M., Kaufman, J.J., Cokett, A.T.K. and Martin, D.C.: Under what circumstances does "regression" of hypernephroma occur* In *Renal Neoplasia* (King, J.S., ed.), pp. 13—39, Little, Brown & Co., Boston, 1967.
 - 15) Lalli, A.F., Peterson, N. and Bookstein, J.J.: Roentgen-guided infarctions of kidneys and lungs. A potential therapeutic technic. *Work in Progress*, **93**, 434—435, 1969.
 - 16) Wholey, M.H., Stockdale, R. and Hung, T.K.: A percutaneous balloon catheter for the immediate control of hemorrhage. *Radiology*, **95**, 65—71, 1970.
 - 17) Bookstein, J.J. and Goldstein, H.M.: Successful management of postbiopsy arteriovenous fistula with selective arterial embolization. *Radiology*, **109**, 535—536, 1973.
 - 18) Goldstein, H.M., Wallace, S., Anderson, J.H., Bree, R.L. and Gianturco, C.: Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology*, **120**, 539—545, 1976.
 - 19) Ring, E.J., Athanasoulis, C., Waltman, A.C., Margolies, M.N. and Baum, S.: Arteriographic management of hemorrhage following pelvic fracture. *Radiology*, **109**, 65—70, 1973.
 - 20) Rösch, J., Dotter, C.T. and Brown, M.J.: Selective arterial embolization. A new method for control of gastrointestinal bleeding. *Radiology*, **102**, 303—306, 1972.
 - 21) Rizk, G.K., Atallah, N.K. and Bridi, G.I.: Renal arteriovenous fistula treated by catheter embolization. *Brit. J. Radiol.*, **46**, 222—224, 1973.
 - 22) Almgcrd, L.E. and Fernström, I.: Embolic occlusion of an intrarenal aneurysm: A case report. *Brit. J. Urol.*, **45**, 485—486, 1973.
 - 23) Almgcrd, L.E., Fernström, I., Haverling, M. and Ljungquist, A.: Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Brit. J. Urol.*, **45**, 474—479, 1973.
 - 24) Almgcrd, L.E. and Sleazak, P.: Treatment of renal adenocarcinoma by embolization. A follow-up of 38 cases. *Eur. Urol.*, **3**, 279—281, 1977.
 - 25) Eisenberger, F., Marx, F.J. and Schmiedt, E.: Die transfemorale kanülierung der Nierengefäße. Diagnostisch-therapeutische Anwendungsmöglichkeiten bei urologischen Erkrankungen. *Urologe A*, **16**, 1—5, 1971.
 - 26) Pouliadis, G.P. and Schmucki, O.: Katheter-embolisation eines blutenden inoperablen hypernephromas. *Schweiz. Med. Wschr.*, **107**, 22—25, 1977.
 - 27) Doppman, J.L., Marx, St, J., Spiegel, A.M., Mallette, L.E., Wolfe, D.R., Aurbach, G.D. and Geelhoed, G.: Treatment of hyperparathyroidism by percutaneous embolization of mediastinal adenoma. *Radiology*, **115**, 37—42, 1975.
 - 28) Feldman, F., Casarella, W.J., Dick, H.M. and Hollander, B.A.: Selective intraarterial embolization of bone tumors. *Amer. J. Roentgenol.*, **123**, 130—139, 1975.
 - 29) Giuliani, L., Carmignani, G., Belgrano, E. and Puppo, P.: Therapeutic embolization of renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, **3**, 197—201, 1977.
 - 30) Just, H.A. and Hooshman, I.: Transcatheter angiographic control of bleeding. *Urology*, **11**, 629—632, 1978.
 - 31) Mitchell, M.E., Waltman, A.C., Athanasoulis, C.A., Kerr, W.S. and Dretler, S.P.: Control of massive prostatic bleeding with angiographic technique. *J. Urol.*, **115**, 692—695, 1976.
 - 32) Moorhead, J.D., Fritzsche, P. and Hadley, H.L.: Management of hemorrhage secondary to renal angiomyolipoma with selective arterial embolization. *J. Urol.*, **117**, 122—123, 1977.
 - 33) 中尾宣夫, 杉木光三郎, 稲本一夫, 桜井 昂, 折田日出夫, 中村仁信: 腎細胞癌における経カテーテル動脈塞栓術. *尿管学*, **17**, 547—553, 1977.
 - 34) 小路良, 増田富士男, 佐々木忠平, 谷野 誠, 陳 瑞昌, 町田豊平, 宮地隆郎, 熊谷頼明: 多発性嚢胞腎に対する Transcatheter Embolization の経験. *臨泌*, **32**, 345—349, 1978.

- 35) Sokoloff, J., Wickbom, I., McDonald, D., Brahme, F., Goergen, T.G. and Goldberger, L.E.: Therapeutic percutaneous embolization in intractable epistaxis. *Radiology*, **111**, 285—287, 1974.
- 36) Lang, E.K.: Superselective arterial catheterization as a vehicle for delivery radioactive infarct particles to tumors. *Radiology*, **98**, 391—399, 1971.
- 37) Porstman, von W., Münster, W., Futh, M., Krebs, W. und Schwozer, A.: Die präoperative Embolisierung der Arteria renalis bei Nie entumoren. *Zschr. Urol.*, **70**, 165—170, 1977.
- 38) Sullivan, M., Rösch, J. and Hodges, C.V.: Angiographic infarction of a large hypernephroma with a tissue adhesive for control of hematuria. *J. Urol.*, **118**, 863—864, 1977.
- 39) Rosso, R., Ravazzoni, C., Esposito, M., Sala, R. and Santi, L.: Plasma and urinary levels of adriamycin in man. *Europ. J. Cancer*, **8**, 455—459, 1972.
- 40) Wallace, D.M., Chisholm, G.D. and Hendry, W.F.: T.N.M. classification for urological tumors (U.I.C.C.)—1974. *Brit. J. Urol.*, **47**, 1—12, 1975.
- 41) 遠城寺宗知: 担癌体における間葉反応, 腫瘍免疫学 (遠城寺宗知監修), pp. 289—294, 朝倉書店, 東京, 1974.
- 42) 松田 稔, 長船匡男, 古武敏彦, 園田孝夫: 腎細胞癌, 発育形式およびリンパ球浸潤の意義について. *日泌尿会誌*, **67**, 1064—1069, 1976.
- 43) Karnofsky, D.A.: Meaningful clinical classification of therapeutic response to anticancer drugs. *Clin. Pharm. Ther.*, **2**, 709—712, 1961.
- 44) Brooks, B.: Discussion of Noland and Taylor. *Trans. Sth. Surg. Ass.*, **43**, 176—177, 1931.
- 45) Kricheff, I.I., Madayag, M. and Braunstein, P.: Transfemoral catheter embolization of cerebral and posterior fossa arteriovenous malformations. *Radiology*, **103**, 107—111, 1972.
- 46) Doppman, J.L., DiChiro, G. and Ommaya, A.K.: Percutaneous embolization of spinal cord arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.*, **34**, 48—55, 1971.
- 47) Wallace, S., Gianturco, C., Anderson, J.H., Goldstein, H.M., Davis, L.J. and Bree, R.L.: Therapeutic vascular occlusion utilizing steel coil technique: Clinical applications. *Amer. J. Roentgenol.*, **127**, 381—387, 1976.
- 48) 中野 博: 腎癌および膀胱癌に対する Transcatheter embolization. *臨泌*, **33**, 1091—1093, 1979.
- 49) Dotter, C.T., Goldman, M.L. and Rösch, J.: Instant selective arterial occlusion with isobutyl-2-cyanoacrylate. *Radiology*, **114**, 227—230, 1975.
- 50) Henrich, W.L., Goldman, M.L., Dotter, Ch, T., Rösch, J. and Bennet, W.M.: Therapeutic renal arterial occlusion for elimination of proteinuria “medical nephrectomy”. *Arch. Intern. Med.*, **136**, 840—842, 1976.
- 51) Helmstein, K.: Treatment of bladder carcinoma by a hydrostatic pressure technique. *Brit. J. Urol.*, **44**, 434—450, 1972.
- 52) Bubenik, J., Perlman, P., Helmstein, K. and Moberger, G.: Immune response to urinary bladder tumors in man. *Int. J. Cancer*, **5**, 39—46, 1970.
- 53) Mohr, S.J. and Whitesel, J.A.: Spontaneous regression of renal cell carcinoma metastasis after preoperative embolization of primary tumor and subsequent nephrectomy. *Urology*, **14**, 5—8, 1979.
- 54) 大北健逸, 松村陽右, 荒木 徹, 片山泰弘: 上部尿路腫瘍の臨床統計的観察, 特に予後を中心として. *西日泌尿*, **31**, 343—354, 1969.
- 55) Carmignani, G., Belgrano, E., Puppo, P. and Cornaglia, P.: T and B lymphocyte levels in renal cancer patients: Influence of preoperative transcatheter embolization and radical nephrectomy. *J. Urol.*, **118**, 941—943, 1977.
- 56) Arkell, D.G., Paule Cotter, K., Fitz-Patrick, J.D. and Shaw, R.E.: Pre-operative arterial embolization in renal carcinoma. *Brit. J. Urol.*, **50**, 469—473, 1978.
- 57) Flamm, J., Sapik, H. und Glantschnig, W.: Behandlung maligner Nierentumoren durch selektive Embolisierung der Arteria renalis. *Urologe A*, **18**, 79—85, 1979.
- 58) Light, R.U. and Prentice, H.R.: Surgical investigation of a new absorbable sponge from gelatin for use in hemostasis. *J. Neurosurg.*, **2**, 435—445, 1945.
- 59) Carmignani, G., Belgrano, E., Martorana, G. and Puppo, P.: Clots, oxycel, gelfoam, barium, and cyanoacrylates in transcatheter embolization of rat kidney. *Invest. Urol.*, **16**, 9—13, 1978.
- 60) Goldin, A.R., Barnes, D.R. and Jacobson, I.: Percutaneous infarction of renal tumors. Comparison between gelatin sponge embolization and cyanoacrylate occlusion. *Urology*, **11**, 197—199, 1978.
- 61) Woodside, J., Schwarz, H. and Bergreen, P.: Peripheral embolization complicating bilateral renal infarction with gelfoam. *Am. J. oenl-3 R*

- genol., **26**, 1033—1034, 1976.
- 62) Turner, R.D., Rand, R.W., Benston, J.R. and Mosso, J.A.: Ferromagnetic silicone necrosis of hypernephroma by selective vascular occlusion to the tumor: A new technique. *J. Urol.*, **113**, 455—459, 1975.
- 63) Marx, F.J., Eisenberger, F. und Bassermann, R.: Komplikationen nach transfemorale Nierentumorembolisation. Übersicht und eigene Erfahrungen. *Urologe A*, **17**, 79—84, 1978.
- 64) 小路 良, 町田豊平, 増田富士男, 佐々木正, 陳 瑞昌, 岡崎武二郎, 田代和也: 腎癌に対する Transcatheter Embolization —第2報— 血清酵素活性および Isoenzyme Pattern の変動. *日泌尿会誌*, **70**, 207—213, 1979.
- 65) Lessman, R.K., Johnson, S.F., Coburn, J.W. and Kaufman, J.J.: Renal artery embolism. Clinical features and long-term follow-up of 17 cases. *Ann. Int. Med.*, **89**, 477—482, 1978.
- 66) Boxer, R.J., Waisman, J., Lieber, M.M., Mampaso, F.M. and Skinner, D.G.: Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J. Urol.*, **119**, 468—471, 1978.
- 67) 大内清太: 教室における消化器外科の歩みと癌性貧血の発生機序 (会長講演), 第12回日本消化器学会総会, 1978.
- 68) McCarron, D.A., Rubin, R.J., Barnes, B.A., Harrington, J.T. and Millan, V.G.: Distal embolization complicating therapeutic renal infarction. *New. Engl. J. Med.*, **294**, 1406—1407, 1976.
- 69) Buzelin, J.M., Bourdon, J., Mitard, D., Buzelin, F., Auvigne, J.: L'embolisation de l'artère rénale. Etude expérimentale. Application au traitement des cancers du rein. *J. D'urologie et Néphrologie*, **80**, 541—553, 1974.

(1980年1月28日受付)