<原 著>

肝細胞癌に対する透視下造影剤混合エタノール注入療法

—腫瘍超音波像と腫瘍造影像の対比検討—

込山 賢次 武隈 吉房 猫橋 俊文
 阿部 俊夫 里井 重仁 金崎 章
 宇井 忠公 森本 晋 田中 照二*

要 旨：54症例76結節(腫瘍径10～81mm)の肝癌に、透視下造影剤混合エタノール注入療法を213回施行して、造影剤混合エタノール(CME)を注入中腫瘍 US 像が腫瘍内部のエタノールの動態を正確に反映しているかを腫瘍造影像と対比検討した。腫瘍造影像は腫瘍内部の CME の量的変動や注入範囲をよく反映した。腫瘍 US 像は注入開始より 1 回注入量の1/4量までの間に、均一像(118回)と不均一像(95回)の 2 型に変化した。しかし213回中144回は1/4量から注入終了まで、残り69回は1/2もしくは3/4量から注入終了まで腫瘍 US 像の変化は停止した。注入終了時の腫瘍 US 像も均一像と不均一像の 2 型となったが、径の大きな腫瘍ほど不均一像となる傾向にあるため($p < 0.001$)、未注入領域を残すこと無く腫瘍全体に CME が注入されたか否かを、注入終了時の腫瘍 US 像の型で区別することは出来なかった。以上の成績から、腫瘍 US 像の観察だけで腫瘍内部のエタノールの動態を正確に把握することは困難であった。

索引用語： 肝細胞癌 エタノール注入療法 透視下造影剤混合エタノール注入療法
 腫瘍超音波像 エタノール動態

緒 言

肝細胞癌(以下、肝癌)に対するエタノール注入療法¹⁾は超音波診断装置(ultrasonic diagnostic equipment, 以下 US)の観察下にエタノールを注入する方法であり、同方法は内科的治療法の一つとして広く普及している。しかし US 画面上の腫瘍像(以下腫瘍 US 像)の観察だけで、腫瘍内部のエタノールの量的変動や注入範囲の変化を、術者がどの程度正確に把握できるのか正しい評価がなされていない。われわれは、エタノール注入療法を施行している他の多くの研究者らの考え方²⁾(腫瘍 US 像はエタノールを注入中変化しており、この変化は腫瘍内部のエタノール動態を反映している)に疑問を感じ、われわれの考案した透視下造影剤混合エタノール注入療法³⁾を施行して、腫瘍造影像と対比しながら腫瘍 US 像を観察した。その結果、エタノールを注入中の腫瘍 US 像の変化は腫瘍内部の

エタノールの動態を正確に反映していない、との結論が得られたため報告する。

対 象

肝癌患者54症例の、腫瘍径10mm から81mm(平均27 mm)までの肝癌に対して、本法を253回施行し、造影剤混合エタノール(CME)の1回注入量が2ml以上であった213回を対象とした。残りの40回は CME の注入量が少なく注入が瞬時に終了するが多かったため対象から除外した。

方 法

既報³⁾のごとく、水溶性造影剤(ヨードを370mg/ml含有の Iopamidol)と無水エタノールを3対7で混合した混合液(contrast medium-mixed ethanol, CME)を作製し、US 観察下に18G もしくは21G の PTC 針を腫瘍内に穿刺して、CME を X 線透視および US の同時観察下に、腫瘍径に応じて0.5ml/～2ml/秒の速度で

Kenji KOMIYAMA, Yoshifusa TAKEKUMA, Toshifumi MEKOHASHI, Toshio ABE, Jujin SATOI, Akira KANESAKI, Tadahiro UI, Susumu MORIMOTO, Teruji TANAKA*

*東京慈恵会医科大学第三病院内科学第1講座

<受付日1994年5月18日>

Fig. 1 Two types of US image during the CME* injection into the HCC nodule
Left panel ; uniform echo, Right panel ; patchy echo. *contrast medium-mixed ethanol

注入した。

CME を注入中は、腫瘍 US 像をソノプリンターに、腫瘍造影像を Xp フィルムに、0.5もしくは1ml 注入毎に記録した。CME の注入は腫瘍外漏出が発生するまで、もしくは腫瘍全体が造影されるまで行い、その量を1回注入量とした。そして注入開始(以下0量)、1回注入量の1/4、1/2、3/4の量(以下1/4量、1/2量、3/4量)を注入中、および注入終了時の腫瘍 US 像と腫瘍造影像を対比検討した。

腫瘍 US 像の分類

腫瘍 US 像は、CME の注入によって腫瘍全体の輝度が上昇して、ほぼ均一のエコーレベルになった型と、高エコー部と低エコー部が混在する型の2型に分類された。以下本文ではそれぞれ均一エコー像、不均一エコー像と称した (Fig. 1)。

成績

1. CME 注入中の腫瘍造影像の変化様式

対象213回すべて、CME を注入開始後腫瘍内部は造影され、注入量の増加とともに造影範囲は拡大し、腫瘍と周囲とのコントラストは増強した。この腫瘍造影における変化様式は、後述する腫瘍 US 像における変化様式と異なり、CME の量的変動や注入範囲をよく反映した。

2. CME 注入中の腫瘍 US 像の変化様式

対象213回すべて、注入を開始してから1/4量を注入するまでに、すなわち0量から1/4量の間に、腫瘍 US 像は不均一エコー像(95回)もしくは均一エコー像(118

回)を呈した。

0量から1/4量の間に不均一エコー像を呈した95回中47回は、1/4量から注入終了まで腫瘍 US 像に変化はみられなかった。残りの95回中48回は、1/4量から1/2量ないし3/4量の間、腫瘍 US 像に変化がみられた。その間、48回中43回は、高エコー部の範囲の拡大や腫瘍全体のエコーレベルの上昇がみられ、48回中5回は、反対に腫瘍内高エコー部の範囲の縮小や腫瘍全体のエコーレベルの低下がみられた (Fig. 2)。

0量から1/4量の間に均一エコー像を呈した118回中97回は、1/4量から注入終了まで腫瘍 US 像に変化はみられなかった。残りの118回中21回は、1/4量から1/2量ないし3/4量の間、腫瘍 US 像に変化がみられた。その間、21回中7回は、腫瘍全体のエコーレベルがさらに上昇し、反対に21回中14回は、腫瘍全体のエコーレベルの低下や腫瘍内に低エコー部の出現がみられた (Fig. 2)。なお穿刺針の太さの違いはこれらの変化様式に影響しなかった。

結局、対象213回中144回は、1/4量から注入終了までの間、CME が注入されているにもかかわらず腫瘍 US 像の変化は停止した。残りの69回においても、1/2量ないし3/4量から注入終了までの間、腫瘍像の変化は停止した (Fig. 3)。

3. CME の注入終了時に観察された腫瘍 US 像の型と、腫瘍の大きさとの関連性

対象の76結節は3から6回のCMEの注入が行われたが、1回注入量が最も多量であった回の注入終了時

Fig. 2 Changes of US images in 213 FCM-PEITs (76 HCC nodules, 54 cases)

entire volume; maximum amount administered without any CME leakage out of the HCC nodule

Fig. 3 Relationship between change of US image and CME volume during injection of the CME into the HCC nodule

の腫瘍 US 像の型と、腫瘍径の関連性について検討した。76結節すべて、CME の注入終了時、透視観察下では腫瘍全体が造影されていたが、同時に観察された腫瘍 US 像では、23結節は不均一エコー像を、53結節は均一エコー像を呈した。そこで各型の腫瘍の大きさを調査したところ、不均一エコー像を呈した23結節の平均腫瘍径は 35.7 ± 19.9 mm (mean $\pm$ SD)、均一エコー像を呈した53結節のそれは 22.8 ± 9.6 mm であり、両群間に有意差 ($p < 0.001$) がみられた (Fig. 4)。

Fig. 4 Relationship between size of HCC nodule and type of US image in 76 HCC nodules when injected maximum CME amount

症 例 1

腫瘍径20mmの結節に対して、CMEを2mlずつ2回に分けて4ml注入した。USでは0.5ml注入中に均一エコー像となり、2mlを注入するまで腫瘍内部のエコーレベルは上昇した。しかしその後は注入終了まで腫瘍 US 像の変化は停止した。すなわち腫瘍 US 像の変化は0量から1/2量までであった。しかし透視では2mlを注入中に、透視画面上腫瘍下部にCMEの未注入領域が観察されたため、穿刺針を一旦抜き、未注入領域を再穿刺して2mlの追加注入を行い、腫瘍全体がCMEで造影された (Fig. 5)。

症 例 2

腫瘍径53mmの結節にCMEを20ml注入した。腫瘍 US 像は、5mlを注入中に不均一エコー像となり、10ml注入中に高エコー部の範囲は腫瘍上部まで拡大した。しかし10mlから15mlにかけて腫瘍中央部のエコーレベルは低下し、その後は注入終了まで、すなわち3/4量から注入終了までの間、腫瘍 US 像の変化は停止した。透視では注入量が10mlまで腫瘍の左側上部への流入は無く、10mlから20mlにかけて同部位へのCMEの流入が観察された。また注入量の増加に伴い、腫瘍とその周囲とのコントラストも明瞭となった (Fig. 6)。

考 察

肝癌に対してエタノールを注入後、治療効果を検討

Fig. 5 4ml of CME was injected into a HCC nodule, 20mm i.d., and the US image was compared with the X-ray finding under the fluoroscope. Although CME spread into the upper area of the nodule until 2ml of CME, inflow into the lower part was not observed in fluoroscope. Therefore a needle was re-punctured into the lower area and the remaining 2ml of the CME was injected. The US image became uniform echo till 0.5ml of CME, and high echo area in the nodule extended until 2ml of CME. But the US image did not change from 2ml to 4ml injection of CME despite CME inflow into the lower side in fluoroscope observation.

Fig. 6 20ml of CME was injected into a HCC nodule, 53mm i.d.. Although CME did not spread into the right upper area of the nodule until 10ml of CME, inflow into the area was detected in 10ml to 20ml of CME injection in fluoroscope. In US image, high echo revealed at the center of the nodule in 3ml to 5ml of CME injection in the nodule. This high echo extended from the center to the upper part of the nodule until 10ml CME injection. Brightness of the high echo decrease through 10ml to 15ml of CME, and the US image did not change until the end of the injection.

する目的で、数日から数カ月経過後の腫瘍 US 像を観察した報告は多い⁴⁻⁷⁾。しかしエタノールによる十分な治療効果を得るためには、術者は腫瘍内部に未注入領域の残存がないか、エタノールが量的に不十分ではないかなどを、注入終了後ではなく注入中に正確に把握する必要がある。しかし注入中の腫瘍 US 像の変化が腫瘍内部のエタノールの量的変動や注入範囲を正確に反映しているか、詳細に検討した報告は無かった。

以前われわれはエタノールを注入中に腫瘍全体が均

一に高輝度エコーを呈する場合は、この腫瘍 US 像は腫瘍全体に十分にエタノールが行き渡ったとの指標であろうと報告してきた⁸⁾。しかし Fig. 2 で明らかなように、均一エコー像を呈した結節は、腫瘍全体に CME が十分量注入される以前にこの像を呈していた。症例 1 においても、透視画面上の腫瘍下部に CME の未注入領域の残存がありながら、腫瘍 US 像は均一エコー像を呈しており、CME を注入中に出現する均一エコー像は、必ずしもエタノールが腫瘍全体に十分量行

き渡った時の指標とはならなかった。この報告がなされた背景として、当時われわれは1回の呼吸停止中に、エタノールを2ml/以上/秒の速度で急速に注入していたため、注入初期に出現した像を注入終了時の像であると誤認していた可能性が考えられた。

腫瘍造影像では、対象213回すべてにおいて、CMEを注入中造影範囲が拡大し、腫瘍と周囲とのコントラストが増強するなどの変化が観察されたが(成績1.)、腫瘍US像では、対象213回すべて、CMEの注入途中から注入終了まで像に変化がみられなかった(成績2.)。これはエタノールを十分量注入するにあたって、何mlまで注入を続けるべきか、術者は腫瘍US像の変化から判断することができないことを示している。また注入終了時の腫瘍US像も均一像と不均一像に分れており、USでは、術者がCMEを腫瘍全体に十分量注入したと断定できる腫瘍像を呈さなかった。注入終了時に腫瘍US像が均一像となるか不均一像となるかの差異は、腫瘍内部にCMEが十分量注入されたか否かを反映したものではなく、成績3.より、この差異は単に腫瘍の大きさが関与しているに過ぎないことが示唆された。

ではエタノール注入中に腫瘍内部に出現する高エコーの成因は何であろうか。河野らはair混入のエタノールと生理食塩水、およびair混入の無いエタノールと生理食塩水をイヌの肝臓に注入した実験より、高エコーの成因はエタノール自身の輝度や、組織の変性壊死などではなく、airであろうと報告している⁹⁾。Fig. 7の腫瘍内部の高エコーは、15mm大の腫瘍を穿刺後、穿刺針の内針を抜去しその外筒にCMEの入ったシリンジを装着中に出現した。この高エコー発生の原因は、シリンジ装着時に腫瘍内に押し出された穿刺針外筒内の僅かなairであった。Fig. 7のように注入前の腫瘍内高エコーの出現をわれわれはしばしば経験しており、特に10mm以下の腫瘍では、シリンジ接続中に腫瘍US像が強い音響陰影を伴う均一エコー像を呈したこともあった。CMEの注入開始によって穿刺針外筒内のairはCMEとともに腫瘍内に注入されることから、われわれは注入直後より出現する腫瘍内高エコーの原因は、河野らの説と同様airであろうと考える。すなわち腫瘍US像の変化は、エタノールや造影剤自身の輝度や、その動態、あるいは腫瘍の壊死範囲などの反映ではなく、注入開始直後にエタノールとともに腫瘍内に注入される僅かなairの動態を反映している可能性がある。この説は、CME注入開始直後より腫瘍内

Fig. 7 High echo area revealed before of CME injection in the HCC nodule, 15mm i.d.. We think that this high echo was probably due to a few air in the punctured needle.

部に高エコーが出現するが、注入途中から注入終了まで腫瘍US像の変化が停止した今回の成績と矛盾しない。

超音波画像ではその性質上、液体の流入にともなう多重反射などのアーチファクトがしばしば観察される。今回の成績では対象となった213回のおよそ1/3にあたる69回において、注入量が1/4量を超過しても腫瘍US像の変化は停止せず、その変化は1/2ないし3/4量が注入されるまで継続し、1/4量から1/2量ないし3/4量間の腫瘍像の変化様式は、0量から1/4量間の一定した変化様式と異なり不規則であった。おそらくこの間の不規則な腫瘍像の変化は、腫瘍内部の様々なアーチファクトが影響していると推測された。

エタノールによる腫瘍の壊死範囲は、容量依存性が増大するため、治療効果を高めるためには、エタノールを腫瘍外に漏出させることなく、また腫瘍内部に未注入領域を残すことなく出来るだけ多量に注入しなければならない。しかしわれわれは既報にて⁹⁾、エタノールの腫瘍外漏出を、すなわち腫瘍外のエタノールの動態を、USだけで正確に把握することは困難であると報告してきた。また今回の成績より、腫瘍US像では腫瘍内部のエタノールの動態は正確に反映されないことが明らかとなった。肝癌に対するエタノール注入療法は広く普及しているにもかかわらず、注入方法は各施設がそれぞれ経験的に決定しており、腫瘍径に応じた1回注入量や注入回数の設定に関しては、必ずしも合理的に統一された基準が示されているわけではない。術者が腫瘍内外のエタノールの動態をUSだけでは正

確に把握できないことが、これらの問題が未解決のままとなっている原因と考える。以下に述べることは、US観察下で注入が行われる限り熱湯注入¹⁰⁾や酢酸注入¹¹⁾など他の薬剤注入療法にも当てはまることであるが、今後肝癌にエタノールを注入するにあたって、従来通りUS観察下だけで注入する方法が、はたして最良な方法であるのか、治療効果を高めるにあたって他に改善の余地は無いのか十分に検討する必要がある。

透視下造影剤混合エタノール注入療法は、US下に注入する従来の方法よりも正確なエタノールの注入が可能であり、われわれは肝癌にエタノールを注入する際には同方法を積極的に施行している。最近では治療開始後5年以上経過している長期生存者もみられるようになってきており、この治療成績については蓄積中である。

文 献

- 1) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 他: 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
- 2) 江原正明, 北 和彦, 杉浦信之, 他: 経皮的エタノール注入療法. 臨床画像 8: 158-164, 1992
- 3) 込山賢次, 武隈吉房, 猫橋俊文, 他: 主にエタノールの腫瘍外漏出の把握度からみた, 肝細胞癌に対する透視下造影剤混合エタノール注入療法の臨床的価値. 日消誌 91: 162-170, 1994
- 4) 田中正俊, 真島康雄, 岩井一郎, 他: 肝細胞癌 PEIT 治療後の超音波画像経時的変化. 日超医論文集 49: 729-730, 1986
- 5) 坂本善邦, 中島滋美, 内藤英二, 他: 肝細胞癌に対する超音波誘導下エタノール局注療法について一超音波像による検討一. 日超医論文集 49: 1031-1032, 1986.
- 6) 渡辺義郎, 江原正明, 大藤正雄, 他: 小肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法後の超音波所見の検討. 日超医論文集 49: 1033-1034, 1986
- 7) 平野 基, 上村精一郎, 戸原恵二, 他: 肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法 (PEI) 後の超音波所見の変化に関する検討. 日超医論文集 53: 151-152, 1988
- 8) 森本 晋, 猫橋俊文, 込山賢次, 他: 大型肝細胞癌に対する造影剤混合エタノール注入療法による腫瘍造影像の有用性について-US 像腫瘍造影像腫瘍壊死率の比較検討一. 日超医論文集 58: 157-158, 1991
- 9) 河野正樹, 龍井玲子, 旭百合子, 他: 無水エタノール局注療法に関する基礎的研究一第1報: 局注直後の超音波像を中心にして一. 日超医論文集 51: 859-860, 1987
- 10) 本田伸行, 横井 浩, 平井都始子, 他: 肝腫瘍に対する熱湯局注療法一臨床例一. 日超医論文集 59: 171-172, 1991
- 11) 大西久仁, 陳 信義, 伊藤 進: 主腫瘍径 1~3 cm の肝細胞癌に対する経皮的酢酸注入療法. 肝臓 34: 504-516, 1993

Fluoroscopic contrast medium percutaneous ethanol injection therapy (FCM-PEIT) to hepatocellular carcinoma: Comparison between ultrasound image and X-ray findings

Kenji KOMIYAMA, Yoshifusa TAKEKUMA, Toshifumi MEKOHASHI, Toshio ABE,
Jujin SATOI, Akira KANESAKI, Tadahiro UI,
Susumu MORIMOTO and Teruji TANAKA*

In order to investigate whether the ultrasound (US) images of hepatocellular carcinoma (HCC) nodules correctly reflect the kinetics of ethanol in the HCC nodules during percutaneous ethanol injection therapy (PEIT), we compared those images with the X-ray findings in fluoroscopic contrast medium PEIT (FCM-PEIT, total 213 injections in 76 HCC nodules, 10 to 81 mm i.d., 54 patients). FCM-PEIT has been previously reported from our groups as a new approach to obtain accurate kinetics of ethanol in the HCC nodule by mixing with contrast medium (Iopamidol containing 370 mg/dl iodine, vol/vol; 7/3). The X-ray findings correctly reflected to the kinetics of ethanol. The US images were divided into two types during the quarter injection of the entire volume of the contrast medium-mixed ethanol (CME): patchy ECHO (95 times) and uniform ECHO image (118 times). These US images, while, did not change during the quarter to the end (144 times) and during the half or 3/4 to the end of the CME injection (69 times), despite of the increase of the CME inflow into the HCC nodule. HCC nodules of patchy ECHO at the end of the CME injection, was significantly larger than those of uniform ECHO ($p < 0.001$). From types of the US images during CME injections, we were not able to judge whether CME was evenly injected into the whole HCC nodule. The present results suggest that the US image dose not reflect correctly to the kinetics of injected ethanol into the HCC nodule.

* Department of Internal Medicine (I), Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine (Tokyo)