< 症例報告 >

下大静脈内腫瘍栓を有する進行肝癌に対する
リザーバー動注化学療法－4 症例の検討－

小関 至 佐々木 茂 高橋 大賀 田賀 理子
長谷川公子 高木 秀安 堀内 志奈 西村 進
安達 靖代 金戸 宏行 伊東 文生¹⁾ 小井戸一光²⁾
今井 浩三¹⁾

要 旨：下大静脈内腫瘍栓を有する進行肝癌における診断と内科治療について報告する。4 症例の内訳は男性 3 人、女性 1 人で平均年齢は 63.5 歳であった。患者因子としては症例 1, 2, 3 は臨床病期が I, 症例 4 のみが II であった。腫瘍因子としては肉眼型はいずれも結節型で症例 3 を除き単発例であった。診断においては特に下大静脈血管内超音波検査により正確な下大静脈内腫瘍栓の存在とその進展度の評価が可能であった。治療は症例 1, 2 でリザーバー動注化学療法単独、症例 3, 4 でリザーバー動注化学療法および放射線療法を施行した。奏効率は 50% で、平均生存期間は 15.3 カ月であった。従来より下大静脈内腫瘍栓を有する進行肝癌の予後は極めて不良とされているが、リザーバー動注化学療法により生存期間の延長を期待し得る可能性が得られ報告する。

索引用語： 肝細胞癌 下大静脈腫瘍栓 リザーバー動注化学療法 放射線療法
血管内超音波検査

はじめに

下大静脈(inferior vena cava: IVC)内に腫瘍栓を有する肝細胞癌(hepatocellular carcinoma: HCC)では、積極的に根治術を目指し手術を施行する報告も散見されるが、その生存期間は 1 年以内に終わることが多く、積極的手術については統一した見解が得られていない。内科的には姑息的に肝動脈塞栓療法(transcatheter arterial embolization: TAE)などが行われているが、満足すべき成績が得られていない。最近、我々は腫瘍栓が IVC 内まで進展した 4 症例を経験し

たので、その診断と治療について報告する。

対象と方法

対象：1997 年より 2000 年までの間に当科にて IVC 内に腫瘍栓を有する HCC と診断され、以下の方法で治療が行われた 4 症例を対象とした。

方法：

1. リザーバー動注化学療法 (hepatic arterial infusion chemotherapy: HAIC)

カテーテルの留置は、大腿動脈あるいは左鎖骨下経由で、投げ込み法で行った。胃十二指腸動脈、右胃動

The Effect of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy to Tumor Thrombosis in the Hepatic Vein of Advanced Hepatocellular Carcinoma

Itaru OZEKI, Shigeru SASAKI, Taiga TAKAHASHI, Masako TAGA, Kimiko HASEGAWA, Hideyasu TAKAGI, Shina HORIUCHI, Susumu NISHIMURA, Yasuyo ADACHI, Hiroyuki KANETO, Fumio ITOH¹⁾, Kazumitsu KOITO²⁾, Kohzoh IMAI¹⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University

²⁾First Department of Radiology, Sapporo Medical University

¹⁾札幌医科大学第 1 内科, ²⁾同 放射線科

< 受付日 2001 年 4 月 16 日 >

脈をコイルにて塞栓後、大きめの側口をつけて、側口部で屈曲が可能となったカテーテルを先端が胃十二指腸動脈内に、屈曲部が胃十二指腸動脈と固有肝動脈の分岐部に位置するように留置した。尚、リザーバーシステムを留置直後とその1週間後にポートを介して造影を行い、DSAとCTAを施行し、腫瘍栓を含めた肝実質への良好な造影剤のperfusionを治療に先立って確認した。また、エコー下で腫瘍栓が描出可能な症例ではCO₂をポートから注入し、perfusionの再確認を行った。HAICにおける薬剤および投与方法は、5-FU 250 mg/24時間+CDDP 10 mg/30分を5日連日投与2日休薬、4週間を1クールとし、1から2クール終了後、外来において5-FU 1000 mg/5時間+CDDP 10 mg/30分を週1回で可及的に繰り返した。

2. 放射線療法(radiation therapy: RT)

Linac X線照射装置を用いた外部照射法で総線量50 Gy、1回線量2 Gyの分割照射(1日1回、週5回法)で施行した。

効果判定

固形癌化学療法直接効果判定基準¹⁾に基づいて評価した。ただし、HAICでは治療が連続して行われるために治療開始3カ月後の画像所見を参照して評価を行った。

症 例

症例1: 64歳、男性。

現病歴: 1997年7月、右季肋部痛を主訴に当科入院。腹部CTにおいて径16 cmの腫瘍性病変を認め、生検の結果、HCCと診断した。TAEを2回施行するも、腫瘍の縮小は全く得られなかった。同年11月より両側下腿浮腫が出現し、IVC造影において腫瘍によるIVCへの圧排が認められ、IVC内にステントを挿入し、1998年1月よりHAICを開始した。同年2月、IVC造影においてIVCへのHCCの浸潤を認めたが、HAIC2クール終了後より、急速に主病巣および腫瘍栓の縮小が得られ、治療効果は有効と診断した。その後、画像上、肝内の腫瘍は完全に消失し、経過中に再燃は認められなかったが、1999年2月肺転移を認め、10月肺転移巣の増大により死亡した。診断後の生存期間は26カ月であった(図1, 2, 9a, 表1, 4)。

症例2: 61歳、女性。

現病歴: 1994年、近医においてC型慢性肝炎と診断された。1999年8月、腹部CTでS8に径3 cmの腫瘍性病変を認め、当科紹介入院となった。肝動脈造

図1 (症例1)腹部造影CT像。a: 1997年11月、b: 1998年4月、a: 肝右葉を中心に径16 cmの巨大な腫瘍を認める。b: HAIC2クール終了後、HCCは急激に縮小した。

図2 (症例1)下大静脈造影。a: 1997年11月(ステント挿入前)、b: 1998年11月(ステント挿入後)、a: HCCによる下大静脈への卵円形の圧排像を認める。b: Z-stentを用いてステント留置を施行した。側副血行路は消失し、下大静脈の再開通を認める。

表 1 入院時検査成績

		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
WBC	(/ μ l)	5800	4700	5300	4500
RBC	($\times 10^4$ / μ l)	441	389	406	326
Hb	(g/dl)	12.8	12.4	13.6	11.2
Plt	($\times 10^4$ / μ l)	33.2	13	8.6	6.3
T-bil	(mg/dl)	1.1	0.5	0.9	0.5
AST	(IU/l)	86	139	85	44
ALT	(IU/l)	57	75	95	30
LDH	(IU/l)	719	366	427	302
ALP	(IU/l)	355	312	336	527
TP	(g/dl)	5.9	8.5	7.0	6.2
Alb	(g/dl)	3.6	3.8	4.2	2.9
PT	(%)	72.8	63.5	60.4	48.7
HBs Ag/Ab		－/－	－/－	－/－	－/+
HCV Ab		－	+	+	+
ICG R ₁₅	(%)	21.6	8.2	8.1	55.2
臨床病期		I	I	I	II
腫瘍肉眼型		結節型, 単発	結節型, 単発	結節型, 多発	結節型, 単発

図 3 (症例 2) 肝動脈造影. a : DSA, b : CTA, a : S8 に tumor stain を認め、さらに S8 HCC と連続する thread and streaks sign を認める (黒矢印). b : 中肝静脈より下大静脈へ進展する腫瘍栓を認める (白矢印).

影において S8 の主病巣から thread and streaks sign が認められ、血管造影下 CT (CT during hepatic arteriography : CTA) および超音波映像下血管造影法 (US-angiography : USAG) にて中肝静脈から IVC へ進展する濃染する腫瘍栓が確認された。S8 の主病巣に対して TAE を施行後、HAIC を施行した。効果判定では有効と診断した。2001 年 4 月、肝内に明らかな再発病巣を認めず、また、IVC 内の著明に縮小した腫瘍栓は CO₂ 動注により造影されないため

に、器質化したものと判断し、HAIC を中止した。現在診断後 24 カ月経過し無再発生存中である (図 3, 4, 9b, 表 1, 4)。

症例 3 : 68 歳, 男性。

現病歴 : 1983 年より C 型慢性肝炎の診断で当科へ通院していた。1998 年 2 月, S6, S7, S8 に HCC を認め、TAE を施行した。1999 年 11 月, S3 に再発を認め、再入院となった。肝動脈造影において、1998 年治療部位の S7 の病巣から IVC へ注ぐ著明な A-V

図4 (症例2)USAG. a:治療前, b:治療開始3ヵ月後, c:治療開始17ヵ月後, a:下大静脈内へ進展する腫瘍栓を認める(黒矢印). b:下大静脈内の腫瘍栓は退縮傾向であるが, 中肝静脈内に残存を認める(白矢印). c:器質化した腫瘍栓を認める(白矢頭).

shunt を認めた. IVC 造影では IVC 右壁に陰影欠損像を認め, 腫瘍栓の存在が示唆されたが, 前治療に関連した A-V shunt の可能性を考慮し, 下大静脈血管内超音波検査 (intracaval endovascular ultrasound: ICEUS) を施行した. ICEUS において腫瘍栓が疑わ

図5 (症例3)CTA. a:治療前, b:治療開始3ヵ月後, a:右肝静脈へ注ぎ込む A-V shunt を認める(黒矢印). S7病巣は明らかな腫瘍濃染像を示さず, viability は不明. b:A-V shunt の消失は認められない(白矢印). 肝は著明に萎縮し, 腹水を認める.

れ, ICEUS 下の USAG にて, 同部位は濃染を示し腫瘍栓と診断した. S7 の病変に対し TAE を施行したが, 肺への合併症が憂慮されたために, 2000 年 1 月より RT を行い, その後, HAIC を開始した. しかし, 同年 4 月, 肝機能障害, 腹水, 急激な肝萎縮を来し, HAIC を中止した. 効果判定では不変であった. 6 月に肺転移が認められ, 7 月脳出血のため死亡した (図 5, 6, 9c, 表 1, 4).

症例 4: 61 歳, 男性.

現病歴: 1992 年より近医にて C 型肝硬変と診断された. 1999 年 4 月, S4 に径 5 cm の一部肝外性に発育する腫瘍性病変を認め, 当科紹介入院となった. ICEUS および USAG にて IVC 浸潤が認められ, さらに B2, B3 の拡張を認めた. TAE を施行するも効果は認められず, 同年 6 月より HAIC を施行した

図6 (症例3)ICEUS. ICEUS下のUSAGにて濃染する腫瘍栓が明瞭に描出された(黒矢印).

図7 (症例4)CTA. S4に一部肝外性に発育するHCCを認める. HCCによる肝内胆管の圧排に伴い, B2, B3の拡張を認める.

が、拡張胆管の軽快は認められず、さらに主病巣であるHCCの発育形態も考慮し、RTを併用した。効果判定は不変であった。難治性の腹水の出現と低蛋白血症のため、9月よりHAICを中止した。肝不全により同年12月死亡した(図7, 9d, 表1, 4)。

考 察

HCCは脈管侵襲の頻度の高い腫瘍であるが、肝静脈進展は門脈内進展と比較して少ない^{2~5)}。文献的には肝静脈からIVCへ進展するHCCは、剖検中1~10%^{2,3,6)}と報告されており、生前の診断例はさらに低頻度であることが予想される。今回、提示した4症例はIVCまでの進展例であり、一次分枝以上への門脈進展は認められなかったが、桑尾ら⁷⁾は剖検例61例の検討において門脈腫瘍栓静脈腫瘍栓併存例が22例に対して静脈腫瘍栓単独例が1例と報告しており、臨床的にも静脈腫瘍栓のみを有するHCCは比較的稀であると考えられる。

肝静脈およびIVC内に腫瘍栓を有するHCCの存在を示唆する重要な所見として、従来より、腹部血管造影におけるthread and streaks sign⁸⁾が指摘されてきた。このsignは造影剤が血管壁と腫瘍栓の間隙を流出する、あるいは腫瘍栓内部の微細な血管構築を反映したものと捉えることができる。しかし、このsignが認められない症例やshuntを合併するものではその存在および進展度診断に苦慮することもあり。今回提示した症例1, 2では腫瘍栓が比較的大きく明瞭でありIVC造影を中心とする諸検査にて腫瘍栓は明瞭に描出されたが、症例3においては主腫瘍が不明

瞭であり前治療であるTAEに伴うA-V shuntの可能性も示唆された。IVC造影ではIVC右壁に陰影欠損を認めるも、shuntに伴う造影剤の流出を見ている可能性が否定できず、CTAにおいても右肝静脈は造影剤で充満された状態で明らかな腫瘍栓は認められなかった。腹部USでは肝における可視範囲が狭く、IVCの描出は困難であり、MRIも施行したが、腫瘍栓の診断には至らなかった。ICEUS下のUSAGにて明瞭に濃染した腫瘍栓が描出され、IVC腫瘍栓を有するHCCの診断に至った。症例4ではthread and streaks signは認められず、IVC造影、MRIにおいて腫瘍栓の描出は困難であり、USAGおよびICEUSにて診断した。Kanekoらは、IVCへの腫瘍浸潤に関して、ICEUSの正診率はCTの66.7%、IVC造影の77.3%、USの66.7%と比べて96.7%と高率であったとし、ICEUSの有用性を指摘している⁹⁾。我々は、さらに、CO₂動注を組み合わせることで明瞭に腫瘍栓が描出されることを確認したが、HCCによるIVCへの進展が疑われる症例においては試みるべき検査と言える。自験例4例における画像診断のまとめを表2に示した。

近年、高度進行肝癌に対する外科治療の進歩により、IVCおよび右心房進展例においても肝切除の報告が散見されるようになった^{10~12)}。一方で、外科治療にも限界があり、その侵襲性と切除後の予後が問題であり、HCCの治療としては手術適応から除外すべきとする意見もある¹³⁾。内科治療としては、TAEを中心とする治療が試みられてきたが、満足な成績は得

表 2 画像診断のまとめ

	存在診断	進展度診断	内部血流の評価	治療の効果判定
症例 1	IVC 造影, CTA	CTA	CTA	CTA
症例 2	IVC 造影, 肝動脈造影, MRA, USAG, CTA	CTA, USAG	CTA, USAG	CTA, USAG, MRA
症例 3	IVC 造影, 肝動脈造影	ICEUS	ICEUS	CTA
症例 4	USAG, ICEUS	USAG, ICEUS	USAG, ICEUS	USAG

IVC : Inferior vena cava CTA : CT during hepatic arteriography MRA : MR angiography
USAG : UA angiography ICEUS : Intracaval endovascular ultrasound

図 8 当科における HAIC の治療成績 (自験例 4 例と Stage IV a 症例 (36 例) の累積生存率)

られていない。また、TAE は急激な腫瘍組織の壊死を来し、肺動脈腫瘍塞栓を併発する可能性もあり^{14,15)}、また、thread and streaks sign は A-P shunt と捉えると、リピオドールのみならず塞栓物質が IVC-肺動脈経由に肺に流出する恐れがある。また、thread and streaks sign が認められた IVC 進展例では TAE の効果が低いとする報告¹⁶⁾もあり、動注療法そのものの工夫が必要とされてきた。

HAIC は局所動注化学療法であり、選択的に肝動脈より繰り返し抗癌剤を動注することが可能であり、進行肝癌に対して理に適った治療法と言える。実際に門脈腫瘍栓を伴う HCC では HAIC の有用性が報告がされており^{17,18)}、今回、我々は IVC への進展が認められた HCC 4 症例に対して HAIC を施行した。4 症例における奏効率は 50% で診断後の平均生存期間は 15.3 カ月であった。表 3、図 8 に当科において施行された Stage IVa 症例に対する HAIC の治療成績を、今回提示した Vv3 症例 4 例と比較して示すが、生存率、奏効率、平均生存期間ともに遜色のない成績を示した。個々の症例について考察を加えると、症例 1 においては、診断時すでに右葉の大部分が HCC により

表 3 当科における HAIC の治療成績 (奏効率、1・2・3 年生存率、平均生存期間)

	奏効率	1 年	2 年	3 年	平均生存期間
I :	43%	52%	38%	28%	14.2 カ月
II :	50%	50%	50%	-	15.3 カ月

I は 1997 年より当科において施行された Stage IV a 症例 (内訳は両葉多発が 18 例、Vp3 が 10 例、両葉多発 + Vp3 が 8 例) を示す。II は自験例 4 例を示す。

占拠された状態であり、TAE を 2 回施行するも腫瘍の縮小は全く得られなかった。しかし、IVC にステントを挿入し、2 次性の Budd-Chiari 症候群の解除を行い、その後施行した HAIC が奏功した。26 カ月の生存期間が得られ、HAIC を中心とする集学的治療が奏功した 1 例と考えられた。症例 2 は主病変に対して TAE 後、HAIC を施行した。現在も外来において HAIC を継続しているが、長期にわたる HAIC により腫瘍の再燃は認められず、現在、無再発生存中である。少数例の検討ではあるが、症例 1, 2 では HCC に対して初回治療であり、主病巣の肉眼形態が結節型で単発例であり、臨床病期が I と肝予備能も保たれていたことが長期生存に結びついたものと考えられる。症例 3, 4 では RT を併用したが長期生存は得られなかった。症例 3 では著明な A-V shunt の存在より、抗癌剤と腫瘍栓の接触が稀薄なためにその治療効果が得られづらいと考え、RT を施行したが、腫瘍栓に効果は得られず、その後に radiation hepatitis と考えられる急激な肝萎縮を来し、HAIC を中止した。症例 4 は HCC が肝外性に発育する形態を示し、治療による

図 9 a 臨床経過のまとめ(症例 1 : 1999 年 2 月, 肺転移の所見を認め, HAIC を中止した)

図 9 b 臨床経過のまとめ(症例 2 : 2000 年 4 月, 画像上, HCC の再燃を認めず, また, 腫瘍栓も器質化していると判断し, HAIC を中止した. 無再発で生存中である. なお, AFP 値は一貫して正常値を示した)

図 9 c 臨床経過のまとめ(症例 3 : 2000 年 4 月, Radiation hepatitis による急激な肝機能の悪化のため, HAIC を中止した)

図 9 d 臨床経過のまとめ(症例 4 : 2000 年 9 月, 肝機能の悪化のため, HAIC を中止した)

表 4 臨床経過のまとめ(効果判定, 生存月数, 死因)

	効果判定	生存月数	死因
症例 1	PR	26 カ月	肺転移
症例 2	PR	24 カ月	生存中
症例 3	NC	5 カ月	肺転移
症例 4	NC	6 カ月	肝不全

PR : Partial Response NC : No Change

HCC 破裂の可能性と肝内胆管拡張の解除を目的に RT を施行した。腫瘍マーカーの低下を認めたものの、画像上、効果は不変であり、診断 6 カ月後死亡した。剖検は未施行であり、死亡時の正確な肝の状態は把握できなかったが、これらの症例では HAIC を併用した RT に残肝予備能が耐えられなかった可能性が強い。これまでに RT の有用性を示す報告も散見される^{19,20)}が、少なくとも自験例の 2 例については有用性は得られず、HAIC との併用においては、その適応および放射線総線量を慎重に検討する必要があると考えられた(表 4)。

最終的な死因は症例 1 は肺転移、症例 3 は他病死、症例 4 は肝不全であった(図 9 a~d, 表 4)。症例 1 は肝内病変は完全にコントロールされていたにもかかわらず、肺転移を来した。症例 3, 4 では、十分な HAIC を施行したとは言い難いが、経過中、主病巣および腫瘍栓の明らかな増大は認めなかった。症例 1 および 3 では肺転移を認めており、特に症例 1 では

HAIC により局所制御が可能であっても肝外病変の出現は抑制困難であり、HAIC 単独治療における限界と考えられる。今後、全身の化学療法を含むさらなる治療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) 小山善之, 斉藤達雄: 日本癌治療学会固形癌化学療法の臨床効果判定基準. 日癌治誌 21: 929-942, 1986
- 2) Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer 7: 462, 1954
- 3) 荒木嘉隆, 宮崎達男: 原発性肝癌-日本人肝癌の臨床統計的研究-. 日本臨床 32: 903-934, 1974
- 4) 下川 泰, 久保保彦, 有島恒明, 他: 原発性肝癌に関する研究, 第 3 報, 肝細胞癌の中島・奥田肉眼分類とその臨床病理学的特徴. 肝臓 16: 752-762, 1975
- 5) 日本肝癌研究会編: 第 14 回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会. 進行印刷出版, 京都, 2000
- 6) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌に関する追跡調査-第 7 報-. 肝臓 27: 119-127, 1986
- 7) 桑原定明: 原発性肝癌の病理形態学的研究. 肝細胞癌の肝内血管系における腫瘍血栓について. 肝臓 20: 828-838, 1979
- 8) Okuda K, Jinnouchi S, Nagasaki Y, et al: Angiographic demonstration of growth of hepatocellular carcinoma in the hepatic vein and inferior vena cava. Radiology 124: 33-36,

- 1977
- 9) Kaneko T, Nakao A, Nomoto S, et al : Intracaval endovascular ultrasonography for preoperative assessment of retrohepatic inferior vena cava infiltration by malignant hepatic tumors. *Hepatology* 24 : 1121–1127, 1996
- 10) Fujisaki M, Kurihama E, Kikuchi K, et al : Hepatocellular carcinoma with tumor thrombus extending into the right atrium : Report of a successful resection with the use of cardiopulmonary bypass. *Surgery* 109 : 214–219, 1991
- 11) 都築俊治 : 右心房に腫瘍栓を有する肝細胞癌に対して体外循環下に肝切除と腫瘍栓除去を行った 1 例. *日消外会誌* 24 : 2236–2240, 1991
- 12) 猪飼伊知夫, 山本雄造, 尾崎信弘, 他 : 体外循環を用いた下大静脈腫瘍栓合併肝切除術. *手術* 50 : 181–199, 1996
- 13) Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, et al : Surgical intervention for patients with Stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymphnode metastasis : proposal as a standard therapy. *Ann Surg* 227 : 433–439, 1998
- 14) 中村祐一, 田村厚久, 藤本秀明, 他 : 右心房内発育, 肺動脈腫瘍塞栓症, および脳転移を生前に診断し得た肝細胞癌の 1 例. *日消誌* 82 : 319–323, 1985
- 15) 尾崎正時, 宮川国久, 高野英行, 他 : 肝動脈塞栓術後に肺梗塞をきたしたと思われる肝臓の 1 例. *臨放* 34 : 165–167, 1989
- 16) 三好康雄, 佐々木洋, 今岡真義, 他 : 肝細胞癌の肝静脈腫瘍栓にたいする lipiodol 併用動注化学療法の効果－肝切除例 2 例の検討－. *日消外会誌* 23 : 1168–1172, 1990
- 17) Toyoda H, Nakano S, Kumada T, et al : The efficacy of continuous local arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin through an implanted reservoir for severe advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 52 : 295–299, 1995
- 18) Ando E, Yamashita F, Tanaka M, et al : A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 79 : 1890–1896, 1997
- 19) 吉川正治, 江原正明, 大藤正雄, 他 : 放射線療法と肝動脈腫瘍塞栓療法による肝細胞癌の治療 : 特に単独療法との比較による治療効果の検討. *日消誌* 87 : 225–234, 1990
- 20) 野ツ保和夫, 岡崎 篤, 横山孝典, 他 : 進行肝細胞癌に対する放射線療法. *肝臓* 33 : 611–616, 1992
-