症 例

動注及び塞栓療法により長期生存し得た進行肝細胞癌の1例

群馬大学第1外科（主任：長町幸雄教授）

小 板 橋 宏 飯 島 俊 秀 小 暮 公 孝
塩 島 正 之 大 隅 雅 夫 児 嶋 高 寛
加 藤 良 二 石 崎 政 利 長 町 幸 雄

切除不能肝癌に対し、抗癌剤 one-shot 動注、Transcatheter Arterial Embolization (TAE)、抗癌剤混入リビオドール併用による経カテーテル治療を行い、長期生存し得た1例を経験した。症例は70歳、女性。高度肝硬変を合併した肝右葉多結節型肝癌で、切除不能と診断した。昭和59年11月より抗癌剤(MMC, 5FU)動注療法開始し、以後約2年間にTAE(Gelfoam powder)及びSMANCS Lipiodol動注も含めて、計6回にわたる経カテーテル治療施行。3年6ヵ月後の現在なお生存中である。各治療前後の腫瘍の大きさ、形態変化、AFP値、血液生化学的变化などを中心に検討した。

索引用語：切除不能肝癌，経カテーテル治療，TAE

はじめに

近年、肝細胞癌（以下肝癌とする。）はAFP値測定や各種画像診断技術の進歩により比較的容易に発見されつつある。しかし、依然として進行肝癌で発見される例が多い。このような切除不能肝癌にはTranscatheter arterial embolization (TAE)を主とした経カテーテル療法^{1)~4)}が有効であり、長期生存例⁵⁾も報告されている。当教室でも切除不能肝癌に対し、同様の治療を行い好成績をあげた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：70歳、女性、医師。

主訴：肝機能異常の精査。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：60歳、単純子宮全摘術（子宮筋腫）。輸血歴はない。

現病歴：昭和54年、検診にて肝機能異常を指摘されたが、自覚症状なく放置した。昭和59年9月近医受診。肝機能異常とともに高アンモニア血症指摘。同年11月13日精査目的にて当科に入院した。

現症：身長154cm、体重47kg。

血圧132/70、脈拍72整。貧血及び黄疸なし。肝脾腫なし。腹水なし。

表1 入院時検査所見

赤血球数	: 466 万	Fbg	: 268
白血球数	: 4600	PT	: 15.4 "
血色素量	: 13.4 g/dl	APTT	: 61.8 "
ヘマトクリット	: 34 %	FDP	: 10 ↓
血小板数	: 10.5 万	出血時間	: 5 分
T. Bil	: 1.2 mg/dl	アンモニア	: 126
GOT	: 183 IU/l	ICG	: 33 %
GPT	: 122 IU/l	CEA	: 2.2 ng/ml
LDH	: 537 IU/l	AFP	: 253 ng/ml
ALP	: 410 IU/l	ヘパラスチン	: 39 %
γ-GTP	: 47 IU/l	HBsAg	: (—)
ChE	: 4.3	HBsAb	: (—)
TTT	: 5.0	T.P	: 8.2 g/dl
ZTT	: 18.9	Alb	: 51.7 %
B.S	: 71 mg/dl	γ-gl	: 31.8 %
T. Chol	: 128	*75 g OGTT	: DM pattern(—)

入院時検査所見：表1に示す如く、肝機能検査でGOT 183IU/l（正常値10～27）、GPT 122IU/l（正常値6～34）、LDH 537IU/l（正常値230～420）、ALP 410IU/l（正常値75～220）と胆道系酵素が異常高値を示し、さらにICG（15分値）33%、γ-gl 31.8%、アンモニア126μg/dl、AFP 253ng/mlとそれぞれ高値を示した。

経過及び治療

第1回目の入院（昭和59年11月13日）時に施行した

1988年10月26日受付 1989年3月14日採用

Fig. I 入院時 CT, AG

検査所見より肝硬変に合併した肝癌を疑い、さらに各種画像検査施行した。

腹部超音波検査(以下 US とする)では S₈ に halo を伴う径 6.1×5.1cm の echogenic mass および S₆ に halo を伴う径 2.6×2.2cm の echogenic mass を認めた。

腹部 CT スキャン(以下 CT とする)では S₈ に U.S 所見と同大の low density mass を認め、contrast enhancement (CE) にて central necrosis を伴う heterogeneous mass と診断し (Fig. I-1)。さらに、S₆ に S₈ の約 1/2 大の ill defined low density mass (daughter nodule) も認めた (Fig. I-2)。以上の画像検査より、肝硬変合併右葉肝癌と診断した。また多結節型で、高アンモニア血症もあり、腹水も出現してきたため切除不能と診断した。

選択的腹腔動脈造影動脈相では、S₈ に径 6×5cm の hypervascular tumor を、S₆ に径 3×2cm の 2 個の daughter nodules を認めた (Fig. I-3)。また経上腸間膜動脈性門脈造影では明らかな Portal Hypertension (Spleno-renal shunt formation) を認めた (Fig. I-4)。以上より、第 1 回目の経カテーテル治療—one shot 動注療法 (proper hepatic artery より MMC 10mg, 5Fu 1,000mg) を施行した。

US にて腫瘍縮小傾向認めぬ為、2 週間後に第 2 回目の血管造影 (AG) を行い、TAE を施行した。初回の one shot 動注と同じ抗癌剤を混じた、Gelfoam particle を用い、right hepatic artery の第二分枝までを塞栓した。

TAE 後の US と CT にて、S₈ の Main tumor の縮

Fig. II MMC 10mg 動注前後の AG

Fig. III SMANCS/Lipiodol 動注後 CT

小と明らかな necrotic change を認めた。

昭和 60 年 3 月 11 日 AFP 値再上昇の為、TAE 目的に

て第2回目入院した。

第3回目のAGを行い、MMC 10mgとGelfoam particleを用いて前回と同様にTAEを施行した。これらの処置後、AFP値の著明な低下を伴って腫瘍の縮小を認めた。昭和60年7月12日高アンモニア血症にて第3回目の入院。

CTにてMain tumorの増大とdaughter nodulesの増加を認めたが、肝性脳症の危険性もあるため経カテーテル治療せず、対症療法だけに止めた。その後全身状態良好となったが、AFP値の再上昇を認めたため、TAEの目的にて昭和60年12月2日第4回目入院。

第4回目のAGにて肝右葉のdaughter nodules数の増加を認めたため、one shot動注(proper hepatic arteryよりMMC 10mg)を施行した(Fig. II-1)。

処置後のAGではdaughter nodulesは明らかに減少した(Fig. II-2)。

昭和61年3月20日第5回目の入院。第5回目のAG下、proper hepatic arteryよりSMANCS/Lipiodol約8ml動注した。7日後のCTにてtumor部はGrade IV(牧の分類)を示した(Fig. III-1, 2)。SMANCS/Lipiodol動注後、約1カ月のCTでGrade IIIとLipiodolの停滞率が低下したため、治療目的で同年8月25日第6回目の入院とし、再度SMANCS/Lipiodolを約4ml動注した。昭和62年に入り、黄疸、腹水、両下肢浮腫、高アンモニア血症などが発現したが、これらの軽減が認められないため、経カテーテル治療は断念し、これらの対症療法とimmunochemotherapyを現在も行っている。

表 II 経時的变化

① AG₄ (MMC 10mg 動注) 以後著明な低下を示している。

② AG₅以後、増加傾向あり。

③ GOT, GPT共に平行して、100前後で変動し、AG₄以後 GOTの一過性上昇を認める。

④ AG₄以後、アンモニアの一過性上昇認めるが、ICGの変動は少ない。

尚、経過中のAFP、T・Bil、GOT、GPT、アンモニア、ICG値の経時的変化は表II(①, ②, ③, ④)の如くである。

考 察

われわれの教室では切除不能肝癌に対し、集学的治療として主としてone shot 動注療法⁹⁾、TAE、全身化学療法を施行している。この中で最も有効な治療はTAE⁷⁾⁸⁾である。しかし、この治療の適応⁹⁾が問題であり、門脈本幹閉塞例や腫瘍占拠率が高い例、さらに高度肝硬変合併例で明らかな黄疸・腹水・高アンモニア血症を呈する例にはTAEは禁忌とし、one shot 動注療法を行っている。

one shot 動注に用いる抗癌剤は5FU[®]、MMC[®]であるが、最近では薬剤耐性の点も考慮し、ADM[®](アドリアマイシン)、CDDP[®](シスプラチン)を併用している。TAEの塞栓物質としてはGelfoamを用いた。また食道静脈瘤合併例に対しては術前に内視鏡的硬化療法を行っている。切除不能肝癌の長期予後に関する報告は少ないが、松尾らのTAEによる長期生存例の検討¹⁰⁾によると、形態学的に径5cm以下の結節型で、腫瘍占拠率が20%以下の症例が長期生存傾向にあり、娘結節の存在は必ずしも予後を左右しないとしている。しかし、実際にはこのような症例は少なく、肝硬変合併例も多い為、予後は極めて悪い。

本症は結節型であるが、高度肝硬変を合併し、腫瘍占拠率も20%をはるかに越えていたが、本症に対し、約2年間で計6回の経カテーテル治療を施行し、3年6ヵ月後の現在生存している。腫瘍縮小並びにAFP値の著明な低下が認められたのはTAEでなく、第4回目のMMC 10mg one shot 動注療法を契機とし、その後新しく導入されたSMANCS/Lipiodol 動注¹¹⁾¹²⁾の結果であったことは興味深い。本症の長期生存理由として考えられることは以下の如くである。

① TAEは決して無理をせずに、mild(肝動脈第二分枝まで塞栓する程度)に施行したこと。

② TAEは肝不全の徴候がなければ、3ヵ月ぐらいの間隔で頻回に施行したこと。

③ 複数回のTAEにても、明らかな側副血行路を生じなかったこと。

④ 食道静脈瘤の合併がなかったこと。

⑤ 肝硬変症に対する内科的治療を徹底して行ったこと。

又本症は患者が医師で、肝硬変症に対する治療方針を十分理解し、食事療法・入院・通院治療に積極的に協力し、十分なfollow upが可能であったことも予後と無関係ではなかった点を付言する。

ま と め

切除不能肝癌に対し、動注および塞栓療法により、長期生存し得た1例を報告した。本症の詳細な臨床経過、長期生存し得た理由につき若干の検討を加えた。

本論文の要旨は、第24回日本肝癌研究会において発表された。

文 献

- 1) Goldstein HM, et al: Transcatheter occlusion of abdominal tumors. Radiology 120: 539—545, 1976
- 2) 山田龍作, 中村健治: Transcatheter arterial embolization, 日臨 40: 183—190, 1982
- 3) 山田龍作: 今日のTAE療法, 日臨外医会誌 39: 939—942, 1984
- 4) 飯島俊秀, 桜井慶一, 児島高寛他: 肝塞栓術後の肝機能変動と合併症, 北関東医 33: 337—345, 1983
- 5) 亀田治男: 肝細胞癌—長期生存例の検討, 第一版, 中外医学社, 東京, 1983, p109—141
- 6) 谷川久一, 平井賢治, 川副良治他: 肝細胞癌に対するone shot療法とTAE療法の比較, 癌と化療 12: 1930—1937, 1985
- 7) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治: 肝癌に対する経カテーテル療法—抗癌剤動注とembolization, 臨放線 28: 19—25, 1983
- 8) 山田龍作, 佐藤守男, 中塚春樹: 肝細胞癌60例に対する抗癌剤作用Transcatheter arterial embolization—血管像による検討一, 日医放線会誌 41: 742—750, 1981
- 9) 中尾宣夫, 三浦行矣, 高安幸生他: 肝機能からみた肝癌動注塞栓術の適応の検討, 日消誌 81: 1995—1999, 1984
- 10) 松尾尚樹, 大石 元, 仲川房幸他: 肝動脈塞栓術(TAE)による長期生存肝細胞癌の検討, 日消誌 88: 1176—1186, 1986
- 11) 牧祥二郎, 今野俊光, 岩井 顕他: 肝癌に対するSMANCS/Lipiodol動注療法—特にそのCT像の検討一, 癌と化療 13: 1603—1610, 1986
- 12) 飯島俊秀, 児島高寛, 小坂橋 宏他: 肝癌の新しい治療—SMANCS/LipiodolによるTargeting Chemotherapy一, 北関東医 36: 367—371, 1986

A LONG SURVIVED CASE OF UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA
AFTER ONE-SHOT CHEMOTHERAPY AND TRANSCATHETER
ARTERIAL EMBOLIZATION

Hiroshi KOITABASHI, Toshihide IJIMA, Kimitaka KOGURE, Masao OHSUMI, Takahiro KOJIMA,
Ryoji KATO, Masatoshi ISHIZAKI and Yukio NAGAMACHI
First Department of Surgery, Gunma University School of Medicine
(Director: Prof. Yukio NAGAMACHI)

We report a case of advanced liver cirrhosis with unresectable hepatoma for which one-shot chemotherapy and transcatheter arterial embolization resulted in a successful long survival.

A 70-year-old woman was diagnosed to have unresectable hepatocellular carcinoma by clinical examinations such as angiography and serum α -fetoprotein (AFP) assay in October 1984. She was treated with intra-arterial one-shot injection of 5-FU® and Mitomycin C® for the first time in December 1984 and hereafter within 2 years, repeated TAE using mainly gelfoam powder® and so-called SMANCS/Lipiodol therapy were performed periodically. Treatment was well tolerated. She has been well during these treatments. A combination of intra-arterial injection of anticancer drugs and transcatheter arterial embolization is an effective treatment in the management of unresectable hepatocellular carcinoma.