症 例

門脈本幹に腫瘍栓を呈した進行肝細胞癌に対する Carboplatin (CBDCA) 肝動脈内注入療法が 著効を示し切除可能となった1例

藤田保健衛生大学消化器外科 (主任: 青木春夫教授)

小 森 義 之 島 津 元 秀 杉 岡 篤 鳥 居 和 之
長谷川 潔 安 田 有 祐 木 村 彰 良 菅 谷 宏
蓮 見 昭 武 青 木 春 夫

岩倉病院

水 上 哲 秀

Carboplatin (CBDCA) は cisplatin (CDDP) の誘導体で cisplatin とほぼ同等の抗腫瘍作用を有し、副作用は cisplatin よりも軽度と言われている。今回門脈本幹の腫瘍栓を呈した進行肝細胞癌に対して CBDCA の肝動注を施行し、著効例を経験したので報告する。

症例は59歳、男性で、1990年6月の初回入院時に切除不能の肝細胞癌の診断で血管造影時に ADM・MMC・LPD の肝動注およびスポンゼル細片による TAE を施行したが3ヵ月後には腫瘍の増大および門脈本幹の腫瘍栓を認めたため、CBDCA の肝動注を施行した。CBDCA の肝動注により、最高21,000ng/ml であった AFP 値は2回の CBDCA の肝動注後正常化し、1991年3月の CT では肝右葉の主腫瘍は縮小し、左葉の娘結節は消失した。血管造影上も腫瘍は縮小、濃染の程度も低下し、門脈本幹の腫瘍栓の消失を認め、CBDCA が有効であったと考えられた。1991年7月における画像診断でも同様の所見であったため、切除可能と考え1991年9月に肝右葉切除および S₂ の部分切除を施行した。切除標本の病理組織学的検索では、肝右葉の腫瘍は95%以上が線維組織に置換され、一部に clear cell type の肝細胞癌を認めるのみであった。また門脈腫瘍栓は器質化し内腔は再開通していた。術後経過は順調で、術後8ヵ月の現在再発の徴なく生存中である。

索引用語: 肝細胞癌, カルボプラチン, 肝動脈注入療法

結 言

Carboplatin (CBDCA) は cisplatin (CDDP) の誘導体で、cisplatin とほぼ同等の抗腫瘍効果を有し、副作用は cisplatin よりも軽度と言われている^{1)~3)}。門脈本幹に腫瘍栓を呈した進行肝細胞癌に対して CBDCA の肝動脈内注入療法が著効を示し、切除し得た症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 59歳, 男性。

主訴: 体重減少。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 輸血歴, 飲酒歴なし。

現病歴: 3年前(1987年)に検診で肝機能障害を指摘されたが放置していた。1990年4月頃より口渇・体重減少を訴え近医を受診し、肝機能障害、糖尿病および肝腫瘍を指摘され、1990年6月当科紹介入院となった。

入院時現症: 体格、栄養状態中等度、貧血・黄疸は認めず、腹部は正中で肝を3横指触知した以外は、異常所見なし。

入院時検査: 肝機能障害を認め、腫瘍マーカーは AFP 3,700ng/ml, CA19-9 120U/ml と高値を示し、

1992年8月17日受付 1993年3月13日採用

表 1 入院時検査成績

(末梢血)		(生化学)	
WBC	3600 / μ l	T.P.	8.5 g/dl
RBC	411×10^4 / μ l	Alb	3.5 g/dl
Ht	39.3 %	ZTT	12.9 Unit
Hb	13.3 g/dl	TTT	2.9 Unit
Plate	51×10^4 / μ l	T.Bil	0.6 mg/dl
(凝固系)		D.Bil	0.2 mg/dl
PT	96 %	GOT	78 mU/ml
APTT	30.2 sec.	GPT	79 mU/ml
トロンボテスト	69 %	LDH	120 mU/ml
ヘパリスチンテスト	64 %	ALP	72 mU/ml
γ-グロブリン	214 mg/dl	Ch-E	1500 mU/ml
(腫瘍マーカー)		γ-GTP	329 mU/ml
AFP	3700 ng/ml	LAP	50 mU/ml
CEA	2.3 ng/ml	Amy	50 Unit
CA-19-9	120 U/ml	NH ₄	42 μ g/dl
TPA	190 U/ml	FBS	340 mg/dl
γ-グロブリン	200 ng/ml	HBs-Ag	(-)
PIVKA II	0.1 AU/ml	HBs-Ab	(-)
		HCV-Ab	(+)

HCV 抗体は陽性であった (表 1)。

臨床経過：1990年6月初回入院時のCTでは肝右葉および左葉に多発する low density area を認め (図 1)、血管造影では肝右葉 S₇ を中心とする主腫瘍の濃染像と肝内転移と思われる多数の小結節状濃染像を認めた。切除不能の肝細胞癌と診断し、血管造影時にアドリアマイシン (ADM) 30mg, マイトマイシン C (MMC) 10mg, Lipiodol (LPD) 6ml の肝動脈内注入

図 1 初回入院時(1990年6月)腹部 CT 検査所見：肝右葉を占拠する主腫瘍および左葉の肝内転移を認め、切除不能の肝細胞癌と診断した。

(肝動注) およびスポンゼル細片による動脈塞栓療法 (TAE) を施行した。AFP 値は肝動注後にわずかな低下を示したがその後再上昇した (図 2)。1990年9月のCTでは、肝右葉の腫瘍の増大および門脈右枝から門脈本幹に及ぶ腫瘍栓を認め、腹腔動脈造影では、肝右葉を中心とした巨大な腫瘍濃染像ならびに左右門脈1次分枝から門脈本幹の腫瘍栓の濃染像および thread and streak sign を認め、上腸間膜動脈造影の静脈相では、肝外門脈の途絶、脾静脈への逆流、多数の遠肝性側副血行路を認めた (図 3)。以上の所見より、初回肝動注・TAE の効果はなく、門脈本幹に腫瘍栓を認めたことから再度の TAE は適応はないものと判断し、主要薬剤を CBDCA に変更して CBDCA 150mg, MMC

図 2 AFP の推移

(B)

図3 1990年9月の血管造影所見：(A)腹腔動脈造影では肝右葉を中心とした腫瘍濃染像および左右門脈1次分枝から門脈本幹の腫瘍栓の濃染像および thread and streak sign を認めた。(B)上腸間膜動脈の静脈相では、門脈は肝外で途絶、脾静脈への逆流、側副血行路を認めた。

8mg, LPD 8ml の肝動注のみを施行した。その後 AFP 値は急速に低下し、1990年12月に再度 CBDCA 50mg の追加動注後、1991年1月には正常化した。

図4 1991年3月のCT検査所見：肝右葉の腫瘍は縮小し、左葉の腫瘍は消失した。

(B)

図5 1991年7月の血管造影所見：(A)腹腔動脈造影では肝右葉の腫瘍は縮小し、腫瘍濃染の程度も低下した。(B)上腸間膜動脈の静脈相では、門脈腫瘍栓は消失し再開通を認めた。

CBDCA を用いた肝動注後 6 カ月目の 1991 年 3 月の CT では肝右葉の腫瘍は縮小し、左葉の娘結節は消失していた(図 4)。血管造影では門脈本幹および左枝の開存が確認された。この時点で手術を考慮したが、患者の了解が得られず CBDCA 150mg の追加動注後経過観察とした。1991 年 7 月の CT・MRI では同年 3 月の所見とほぼ同様で、腹腔動脈造影では、肝右葉の腫瘍はさらに縮小するとともに濃染の程度も低下し、上腸間膜動脈造影の静脈相では門脈本幹の腫瘍栓は消失していた(図 5)。しかし同年 8 月の AFP 値は再び上昇し、また患者の同意が得られたため、1991 年 9 月に手術を施行した。

手術所見：肝右葉は萎縮し、左葉の腫大を認め、右葉の腫瘍部肝表面は萎縮、陥凹し、白色調を呈していた。また左葉 S₂ の背側面に直径約 1cm の腫瘤を認め肝内転移と判断した。手術は肝右葉切除、S₂ 部分切除、胆嚢摘除術を施行した。肝右葉切除の際、断端に一部腫瘍の露出を認めたが、術中迅速病理検査の結果、線維化のみで腫瘍細胞は認めなかった。また門脈右枝の切離断端の内腔は開存していたが、側壁に索状の肥厚を認め、腫瘍栓の残存が疑われた。術中迅速病理検査では腫瘍細胞は認めず器質化した血栓との診断であったため門脈の追加切除は施行しなかった。なお合併する食道静脈瘤に対して胃上部血管郭清を併施した(図 6)。肝癌取扱い規約上は、H3, M-APL, 塊状型, Ig, Fc(-), Sf(-), S1, N(-), Vp2, Vv0, B0, IM2, P0, Z2, T4, N0, M0, Stage IV-A で相対非治癒切除であった。

図 6 手術所見：H3, M-APL, 塊状型, Ig, Fc(-), Sf(-), S1, N(-), Vp2, Vv0, B0, IM2, P0, Z2, T4, N0, M0, Stage IV-A で肝右葉切除および S2 部分切除を施行した。

病理組織学的所見：非癌部は肝硬変の像を呈していた。右葉 S₇ の主腫瘍は 95% 以上が線維組織に置換され、腫瘍辺縁部に約 5mm 径の clear cell type の viable な肝細胞癌を認めるのみであった。また、門脈右枝の腫瘍栓は器質化し、腫瘍細胞を認めなかった(図 7)。

術後経過：術後は合併症なく順調に経過し、約 1 カ月目の血管造影で再発は認めず、予防的に CBDCA 150mg の追加肝動注を施行し退院となった。術後 10 カ月の現在(1992 年 7 月)、AFP も正常で画像診断上も再発の徴を認めず、元気に社会復帰している。

なお、この間 CBDCA の副作用と思われる肝・腎機能障害などは認めなかった。

考 察

近年、肝細胞癌は各種画像診断の進歩と普及とともに、比較的早期に発見される症例が増えてきたが、

(A)

(B)

図 7 切除標本：(A) 右葉の腫瘍は 95% 以上線維化を認め、矢印の部位に約 5mm の viable tumor を認めるのみであった。(B) 門脈右枝の断端は開存しており、腫瘍栓は器質化し腫瘍細胞は認めなかった。

依然として高度に進行した切除不能の症例も多く、また慢性肝炎・肝硬変の合併による肝予備能の制限、多中心性発癌などの問題があり手術適応となる症例は限られている。しかし各種局所治療法が開発され、切除不能例や切除後の再発例に対する治療成績の向上がみられている。肝癌の局所治療としては、抗癌剤の肝動注、TAE、経皮的エタノール注入療法などがあり、広く施行されている。

肝細胞癌に対する肝動注に使用される抗癌剤として、MMC、ADM、CDDPなどが、単独あるいは併用して投与され、さらにLPDとの懸濁液の投与やTAEの併施などさまざまな方法が行われている^{4)~6)}が、本症例のように肝動注療法単独で抗癌剤の抗腫瘍効果が組織学的に確認された報告は少ない。

Carboplatin (CBDCA) はCDDPと同様に白金製剤で、CDDPとほぼ同等の抗腫瘍効果を有し、腎障害などの副作用が軽度とされているので^{1)~3)}、最近教室では、各種肝腫瘍に対してCBDCAの肝動注を試みている。

Harrap¹⁾の報告によると、CBDCAの全身投与の効果をCDDPと比較すると約4~10倍量で同等の抗腫瘍効果を呈し、腎および肝の正常細胞の障害はより少ないとされているが、CBDCAの肝動注の報告はほとんど認めない。CBDCAはCDDPに比しほぼ同様の抗腫瘍効果と、非癌部肝組織への障害が少ないことから、肝腫瘍に対し選択性が高い薬剤と考えられた。また薬剤濃度に関してCDDPが1mg/mlであるのに対してCBDCAは15mg/mlと濃度が高いため投与液量が少なくてよいため、肝動注に適した有用な薬剤と考えて使用した。

本症例は、初回の血管造影時にMMC、ADMとLPDの懸濁液の肝動注とTAEを追加施行したが、腫瘍の増大ならびに門脈腫瘍栓が出現して効果が得られなかったため、投与薬剤をCBDCAに変更したところ著効を示し、高値を示していたAFPは正常化した。画像診断上も肝右葉の腫瘍は縮小し左葉の腫瘍はCT上消失し、肝癌化学療法判定基準(案)⁷⁾によるPRと判定した。またCBDCAの肝動注により門脈腫瘍栓も縮

小し門脈本幹の再開通も認めたため切除可能の状態となった。切除肝の病理学的検索においても、肝右葉の腫瘍は95%以上線維化しており、門脈腫瘍栓も器質化して腫瘍細胞は認めず、CBDCAの肝動注の著明な効果が病理組織学的にも証明された。

肝細胞癌に対する肝動注に際しては投与薬剤の選択が問題となる。抗癌剤の感受性試験が普及していない現在では、一般にADM、MMC、CDDP等の複数の抗癌剤の併用投与が行われているが、その実施方法は確立されていない。CBDCAはCDDPに比して副作用、肝障害が少なく、肝細胞癌に対して著効を示した症例を経験し、有用な抗癌剤と考え報告した。

なお、本報告の要旨は第53回日本臨床外科医学会総会において報告した。

文 献

- 1) Harrap KR: Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative. *Cancer Treat Rev* 12: 21-33, 1985
- 2) Siddik ZH, Jones M, Boxall FE, et al: Comparative distribution and excretion of carboplatin and cisplatin in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 21: 19-24, 1988
- 3) 下山 豊, 久保田哲朗, 井上 聡他: ヌードマウス可移植性ヒト癌株に対するcisplatinとCarboplatinの抗腫瘍効果. *癌と化療* 14: 2682-2687, 1987
- 4) 谷口弘毅, 山口俊晴, 高橋俊雄: 制癌剤(5-FU, ADM, MMC)懸濁油性造影剤リビオドールからの薬剤徐放性に関する基礎的検討. *癌と化療* 13: 255-260, 1986
- 5) 兼松隆之, 井口 潔, 古田斗志也他: リビオドール化制癌剤を用いた肝癌の選択的癌化学療法. *肝臓* 26: 472-478, 1985
- 6) 佐々木洋, 今岡真義, 岩永 剛他: 肝細胞癌に対する新しい動注化学塞栓療法ーリビオドール, シスプラスチンサンドウィッチ療法ー. *日癌治療会誌* 21: 647-654, 1986
- 7) 山本正之: 肝化学療法効果判定基準. *癌と化療* 13: 3018, 1986

INTRAHEPATIC ARTERIAL INFUSION THERAPY WITH CARBOPLATIN (CBDCA) FOR ADVANCED
HEPATOCELLULAR CARCINOMA CAUSING TUMOR THROMBUS IN THE
PORTAL TRUNK WHICH LED TO SUCCESSFUL OPERATION
—REPORT OF A CASE—

Yoshiyuki KOMORI, Motohide SHIMAZU, Atsushi SUGIOKA, Kazuyuki TORII, Kiyoshi HASEGAWA,
Yusuke YASUDA, Akiyoshi KIMURA, Hiroshi SUGENOYA,
Akitake HASUMI and Haruo AOKI

Department of Gastrointestinal Surgery, Fujita Health University, School of Medicine

Tetsuhide MIZUGAMI

Iwakura Hospital

Carboplatin (CBDCA) is a derivative of cisplatin (CDDP). It has an almost equipotent antineoplastic activity to that of CDDP with lesser adverse effects than those of CDDP. This paper describes an excellent result of intrahepatic arterial infusion therapy with CBDCA for a case of advanced hepatocellular carcinoma causing a tumor thrombus in the portal trunk.

A 59-year-old man was first diagnosed as inresectable hepatocellular carcinoma in June 1990, and underwent intrahepatic arterial infusion of ADM/MMC/LPD at angiography and TAE with sponzel slender pieces. However, 3 month later an enlargement of the tumor and tumor thrombus in the portal trunk were found and intrahepatic arterial infusion of CBDCA was carried out. After the CBDCA infusion 2 times, AFP value which elevated to 21,000 ng/ml at maximum decreased within normal range. CT conducted in March 1991 confirmed a diminished main tumor in the right lobe and disappearance of daughter nodule in the left lobe of the liver. Angiography also revealed decreases in the tumor size and degree of depth of staining, and disappearance of tumor thrombus, the efficacy of CBDCA being indicated. Repeated imaging diagnosis in July 1991 showed the same findings. The case was considered resectable and right lobectomy of the liver and partial hepatectomy (S2) were performed in September 1991. Histopathological examination of the resected specimen revealed that more than 95% portion of the tumor in the right lobe was replaced by fibrous tissue and clear cell type of hepatocellular carcinoma was only found partially. The portal tumor thrombus was organized and its lumen was patent again. Postoperative course was uneventful. There has been no recurrence, as of 8 months after operation.