原 著

非寄生虫性肝嚢胞に対するエコーガイド下炭酸ガスおよび 塩酸ミノサイクリン注入療法の検討

熊本地域医療センター外科

稲 吉 厚 高 森 啓 史 澤 田 俊 彦 村 本 一 浩
藤 田 学 有 田 哲 正 八 木 泰 志 池 田 恒 紀

われわれは、最近の3年間に、非寄生虫性肝嚢胞15例に対して、エコーガイド下穿刺による炭酸ガスおよび塩酸ミノサイクリン注入療法を施行した。炭酸ガスのみ注入した肝嚢胞の3例中2例は50%以上の縮小率が得られたが、嚢胞径が18cm以上あった1例には無効であった。塩酸ミノサイクリンのみ注入した肝嚢胞の4例中3例は50%以上の縮小率が得られたが、嚢胞径が10cm以上あった1例のみ50%未満の縮小率であった。また、炭酸ガスと塩酸ミノサイクリンの両者を注入した肝嚢胞8例のうち嚢胞径が10cm以上の2例を含む7例で50%以上の縮小率が得られた。また本法において、重篤な合併症はなく、安全な治療法であると考えられた。以上の結果から、エコーガイド下の炭酸ガスおよび塩酸ミノサイクリン注入療法は、肝嚢胞の治療に対し、エタノール注入療法と同様に有効であり、特に両者の併用療法は、両者の効果が期待できる事からより有効であると考えられた。

索引用語：肝嚢胞，エコーガイド下穿刺，炭酸ガス，塩酸ミノサイクリン，嚢胞内注入療法

はじめに

肝嚢胞は、通常は無症状であるが、時には巨大嚢胞となり、様々な症状を呈する事がある。肝嚢胞の治療においては、従来の手術療法に変わって、最近ではエコーガイド下穿刺による無水エタノール注入療法が行われるようになり、本法の有用性に関しては、これまで多数の報告がある。今回われわれは、エコーガイド下穿刺による、炭酸ガスおよび塩酸ミノサイクリン注入療法を施行し、その有用性について retrospective に検討したので報告する。

対象と方法

対象は、最近の3年間に当院で経験した非寄生虫性肝嚢胞のうち、臨床的に肝嚢胞に起因すると考えられる何らかの症状を有するか嚢胞径が5cm以上ある肝嚢胞の15例である。性別は、女性が13例、男性が2例であり、年齢は、35歳から80歳までであった。これら肝嚢胞症例の治療法に対する選択は、初期には炭酸ガス注入療法を施行したが、無効例を経験したため、その後は、塩酸ミノサイクリン注入療法および炭酸ガス

と塩酸ミノサイクリンの併用療法を施行し、retrospective に下記の3群に分類し有効性を検討した。

A 群：炭酸ガス注入群	3 例
B 群：塩酸ミノサイクリン注入群	4 例
C 群：炭酸ガスおよび塩酸ミノサイクリン注入群	8 例

方法は、まずエコーガイド下に、21G 穿刺用エラスト針または18G チバニードルにて肝嚢胞を穿刺し、0.028~0.032インチのガイドワイヤーを用いて5.5~7.0Fr. のビッグテールカテーテルを挿入した。肝嚢胞内容を吸引排除し、嚢胞内容液の一部を細胞診と腫瘍マーカーである AFP, CEA, CA19-9 の測定に提出した。次に、イオタラム酸（コンレイ）により嚢胞造影を施行し、血管、胆管、遊離腹腔内と交通がない事を確認した。造影剤を排液後、A 群では、炭酸ガスを嚢胞排液量の約50%を目安に注入した。また B 群では、塩酸ミノサイクリン100mg を生食水10ml で溶解し、100~200mg 注入した。C 群では、塩酸ミノサイクリンを B 群と同様100~200mg 注入し、その15分後に嚢胞排液量の約50%の炭酸ガスを注入した。また、炭酸ガス注入量の上限は、A 群、C 群とも300ml とし、そ

表1 肝嚢胞内注入療法を施行した各群の症例の内訳および治療後の経過

群	年齢・性	存在部位	腫瘍マーカー(嚢胞内容)			嚢胞径(cm)		観察期間(月)
			AFP ↑	CEA ↑	CA19-9 ↑	治療前	治療後	
A	① 77・男	左葉	—	+	+	9.7×8.5	3.2×2.0	3
	② 54・女	右葉	—	+	—	6.3×4.9	3.8×2.7	13
	③ 62・女	右葉	—	+	+	18.3×16.6	16.3×16.3	10
B	① 51・女	左葉	—	—	+	5.0×3.5	1.7×1.3	2
	② 58・女	右葉	—	—	+	6.7×6.2	3.8×3.7	13
	③ 57・女	右葉	—	+	+	13.8×13.6	10.5×9.5	3
	④ 57・女	右葉	—	—	+	6.0×5.8	3.6×3.0	6
C	① 80・女	右葉	—	+	+	8.3×6.0	6.4×5.6	7
	② 64・女	右葉	—	+	+	8.3×8.2	2.7×2.5	26
	③ 70・女	右葉	—	—	+	12.8×9.5	8.3×4.8	5
	④ 72・女	右葉	—	—	+	9.3×8.7	嚢胞腔消失	12
	⑤ 46・女	右葉				8.1×6.5	1.7×1.6	14
	⑥ 35・女	右葉	—	+	+	11.0×11.0	4.6×3.9	10
	⑦ 69・男	右葉	—	+	+	9.0×8.2	5.295.0	6
	⑧ 73・女	右葉	—	—	+	9.0×8.4	5.6×3.4	8

れ以上の注入は行わなかった。塩酸ミノサイクリン注入時に疼痛を伴うため、注入前に1%キシロカイン5~10mlを注入した。全例ともエコー検査で経過観察し、嚢胞縮小率を腫瘍縮小率に準じて、エコー上の嚢胞像の最大断面における長径とそれに直交する最大径の積を求め以下の式より算出した。縮小率(%)={ (治療前の積) - (治療後の積) } ÷ (治療前の積) × 100。また、注入療法は1回のみとしたが、B群の1例のみ2回施行した。

超音波装置は、アロカ SSD650, アロカ SSD 650CL, アロカ SSD 2000 を使用し、探触子は、3.5MHz と5 MHz を使用した。

結 果

今回検討した非寄生性肝嚢胞15例の内訳を表1に示す。肝嚢胞の存在部位は、右葉13例、左葉2例であり、嚢胞径は、5cm 以上10cm 未満が11例、10cm 以上が4例であった。嚢胞内容の細胞診では、全例において悪性所見は認めなかった。嚢胞液中の腫瘍マーカーは14例で測定され、まずCEAは14例中8例で高値であり、そのうち6例が100ng/ml 以上であった。CA19-9は、14例中13例と大部分が高値であったが、10,000U/ml 以上が6例と約半数を占めた。しかし、AFPの上昇は全例に認めなかった。

次に、A, B, C 各群の治療の有用性を比較するために、嚢胞の縮小率を検討した(表2)。まずA群では、50%以上の縮小率を3例中2例に認めたが、1例は

表2 肝嚢胞内注入療法を施行した各群別の嚢胞縮小率の比較

群	嚢胞縮小率(%)			計
	50 ≤, 100 >	25 ≤, 50 >	25 >	
A	2	0	1	3
B	3	1	0	4
C	7	1	0	8

18.3×16.6cmの巨大嚢胞であり、一時は嚢胞の縮小を認めたものの再膨張を認め、12.5%の縮小率しか得られなかった。B群では、4例中3例で50%以上の縮小率が得られたが、他の1例は2回の注入療法を施行したものの、46.9%の縮小率であった。C群では、8例中7例が50%以上の縮小率を示し、1例のみ28%の縮小率であった。しかし、縮小率においてA, B, Cの各群間に統計学的有意差は認めなかった。

また、本法における合併症を検討したところ、全体で6例に認められた。その内訳は、A群では腹痛が1例、B群では腹痛と軽度の血圧低下が各1例、C群では発熱が2例と軽度の血圧低下が1例であり、いずれも重篤なものではなかった(表3)。

次に、今回の治療が有効であった3症例を示す。症例1は、77歳の男性で腹部超音波像において肝左葉に9.7×8.5cmの嚢胞像を認めた(図1a)。嚢胞内容を排液後150mlの炭酸ガスを注入した。炭酸ガス注入直後

表3 肝嚢胞内注入療法の合併症

	A群	B群	C群	計
腹痛	1	1	0	2
発熱	0	0	2	2
血圧低下	0	1	1	2
計	1	2	3	6

の腹部CT像では、肝左葉の嚢胞は air density の低吸収域として検出された(図1b)。3ヵ月後の腹部超音波像では、肝嚢胞像は 3.2×2.0 cmと著明に縮小を認めた(図1c)。症例2は、72歳の女性で、腹部超音波像において、肝右葉に 9.3×8.7 cmの嚢胞像を認めた(図2a)。嚢胞内容を排液後、塩酸ミノサイクリン200mgと炭酸ガス140mlを注入した。9ヵ月後の腹部超音波像では 2.4×1.9 cmと著明な縮小を認め(図2b)、13ヵ月後には嚢胞腔は消失していた(図2c)。症例3は、64歳の女性で、腹部超音波像において、肝右葉に 8.3×8.2 cmの嚢胞像を認めた(図3a)。嚢胞内容を排液後、塩酸ミノサイクリン100mgと炭酸ガス185mlを注入した。7ヵ月後の腹部超音波像では、嚢胞像は 3.1×2.9 cmと著明に縮小し(図3b)、さらに26ヵ月後の超音波像でも 2.7×2.5 cmと縮小したままであった(図3c)。

考 察

肝嚢胞に対する硬化剤の経皮的注入療法は1976年にGoldstein¹⁾により初めて試みられ、硬化剤としてPantopaqueが使用された。また、肝嚢胞に対する経皮的無水エタノール注入療法に関しては、1983年に五月女²⁾が最初に報告している。われわれも、1984年から肝嚢胞に対する無水エタノール注入療法を開始した。この無水エタノール注入療法の有効性に関しては異論はないと思われるが、合併症を調べたところ、嘔気、嘔吐、紅潮、発熱、血圧低下、不整脈などを認めた。もともと肝嚢胞は良性疾患であり、より安全な治療法が試みられるようになってきた。1983年に伊藤³⁾により、テトラサイクリン系の抗生剤である塩酸ミノサイクリンを肝嚢胞内に注入し、有効であった症例が報告された。その後も塩酸ミノサイクリンの有用性が報告されているが、われわれも今回、塩酸ミノサイクリンのみの注入を肝嚢胞の4症例に施行したが、いずれも縮小を認め、4例中3例は50%以上の縮小率を示した。塩酸ミノサイクリンの作用機序としては、その強い酸性度により分泌細胞が破壊され、次に線維性癒着をきたし再発を防止するといわれている⁴⁾。実際に今回われわれが注入した生食水に溶解した塩酸ミノサイ

図1 a：炭酸ガス注入前の腹部超音波像。肝左葉に 9.7×8.5 cmの嚢胞像を認める。
b：炭酸ガス注入直後の腹部CT像
c：炭酸ガス注入3ヵ月後の腹部超音波像。肝左葉の嚢胞像は 3.2×2.0 cmと著明に縮小を認めた(矢印)。

図2 a: 炭酸ガス, 塩酸ミノサイクリン注入前の腹部超音波像: 肝右葉に 9.3×8.7 cmの嚢胞像を認める。
 b: 注入9ヵ月後の腹部超音波像: 嚢胞腔は著明に縮小している (矢印)。
 c: 注入13ヵ月後の腹部超音波像: 肝右葉の嚢胞腔は消失している。

クリン10mg/mlのpHを測定すると、2.26であり強酸性を示した。また、塩酸ミノサイクリン流入時の疼痛が問題であるが、キシロカイン注入により防止可能で

図3 a: 炭酸ガス, 塩酸ミノサイクリン注入前の腹部超音波像: 肝右葉に 8.3×8.2 cmの嚢胞像を認める。
 b: 注入7ヵ月後の腹部超音波像: 肝右葉の嚢胞像は 3.1×2.9 cmと著明に縮小している (矢印)。
 c: 注入26ヵ月後の腹部超音波像: 肝右葉の嚢胞は26ヵ月後も 2.7×2.5 cmと縮小したままである (矢印)。

あった。

嚢胞内への炭酸ガス注入療法の試みは1990年に黒岡ら⁵⁾が報告した腎嚢胞内への注入療法が最初である。われわれは今回、肝嚢胞の3例について炭酸ガス注入療法を施行し、3例中2例は50%以上の縮小率を示した。炭酸ガスはもともと生体に対して最も無害なガス

の一つであり、今回、炭酸ガス注入療法を施行した1例は、気管支拡張症を有していたにもかかわらず、 PaCO_2 は、治療前後で48mmHgから49.2mmHgへと、ごく軽度上昇したのみであった。炭酸ガス注入療法により嚢胞が縮小する機序は、嚢胞内皮細胞の酸欠によるものだろうと考えられている⁹⁾。われわれは肝嚢胞の1例について、まず嚢胞内容液のpHを測定し次に嚢胞内容除去した後、炭酸ガスを注入し、15分後に嚢胞内残留液のpHを測定した。その結果、炭酸ガス注入前における嚢胞内容液のpHは7.334であったが、注入後のpHは6.382と低下しており、弱いながら炭酸による酸性度も嚢胞内皮細胞の変性に関与しているものと考えられた。今回、炭酸ガス注入療法を施行した1例は、嚢胞径が15cmを越える巨大嚢胞であったが、ごく軽度の縮小しか得られず炭酸ガスのみでの治療は困難と考えられた。そこで、われわれは、塩酸ミノサイクリンと炭酸ガスの両者を併用すると、より効果があるものと考え、肝嚢胞の8例について併用療法を試みた結果、嚢胞径が10cm以上の2例を含む7例で著明な嚢胞の縮小を認めた。以上の結果より、本療法は肝嚢胞の治療に有効であり、その簡便さと安全性からもエタノール注入療法に代わるべき方法になり得ると考えられた。

結 語

エコーガイド下の炭酸ガスおよび塩酸ミノサイクリン

ン注入療法は、いずれも肝嚢胞の治療に対して有効であり、特に両者の併用療法は、両法の効果が期待できることからより有効であると考えられた。

本論文の要旨は、第45回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Goldstein HM, Carlyle DR, Nelson RS: Treatment of symptomatic hepatic cyst by percutaneous instillation of pantopaque. *Am J Roentgenol* 127: 850—853, 1976
- 2) 五月女直樹, 唐沢英偉, 三木 亮他: 肝嚢胞におけるエタノール注入療法, 超音波映像下ドレナージによる。日超音波医会43回研発表会講論集: 77—78, 1983
- 3) 伊藤秀夫, 瀬戸口洋一, 山本匡介他: 塩酸ミノサイクリン注入が奏効した多発性肝嚢胞の1症例。肝・胆・膵 17: 1053—1058, 1988
- 4) 大元謙治, 山本晋一郎, 井出口清治他: 塩酸ミノサイクリン注入療法が著効を示した肝嚢胞の1例。日消病会誌 87: 273—277, 1990
- 5) 黒岡信幸, 竹治 励, 澤田葉子他: 炭酸ガスによる処置にて消失した腎嚢胞の1例。腹部画像診断 10: 711—714, 1990
- 6) 稲吉 厚, 森山周二, 田中秀明他: 肝嚢胞に対するエコーガイド下穿刺によるエタノール注入療法の評価と炭酸ガス注入療法の検討。日臨外医会誌 55: 31—37, 1994
- 7) 新井葉子, 山中恒夫: 肝嚢胞性疾患の治療, 経皮的アプローチ。腹部画像診断 12: 916—922, 1992

TREATMENT FOR NONPARASITIC LIVER CYST BY INTRACYSTIC INSTILLATIONS OF CARBON DIOXIDE AND MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE UNDER ULTRASONICALLY GUIDED PUNCTURE

Atsushi INAYOSHI, Hiroshi TAKAMORI, Toshihiko SAWADA, Kazuhiro MURAMOTO,
Manabu FUJITA, Tetsumasa ARITA, Yasushi YAGI and Tsunekazu IKEDA
Department of Surgery, Kumamoto Regional Medical Center

In a past 3-year period 15 patients with nonparasitic large cysts were treated by intracystic instillation of carbon dioxide and/or minocycline hydrochloride under ultrasonically guided puncture.

Two of three patients treated with carbon dioxide obtained a shrinkage of the cyst more than 50% in the cyst reduction rate. But the remaining cyst which was over 18 cm in diameter decreased in size by less than 25%. Three of four patients treated with minocycline hydrochloride obtained a cyst reduction rate of more than 50%. The remaining cyst decreased in size by less than 50%. Eight patients were treated with both minocycline hydrochloride and carbon dioxide, and a cyst reduction rate of more than 50% was recognized in seven of eight patients.

There were no serious complications and the safety of the method was confirmed. It is concluded that the ultrasonically guided intracystic instillation of carbon dioxide and minocycline hydrochloride is more effective than single use of either of them; and can be an alternative to the absolute ethanol injection therapy.