原 著

非寄生虫性肝嚢胞に対するエコーガイド下の 塩酸ミノサイクリンと炭酸ガス 1 回注入療法

熊本地域医療センター外科

稲 吉 厚 坂 本 快 郎 徳 永 伸 也 村 本 一 浩
中 村 匡 彦 守 安 真 佐 也 有 田 哲 正 八 木 泰 志

最近の 6 年間に経験した、非寄生虫性肝嚢胞症例のうち、エコーガイド下に塩酸ミノサイクリンの単独 1 回注入例 6 例と塩酸ミノサイクリンと炭酸ガスの併用 1 回注入例 8 例において、1 年以上経過観察を施行し、治療効果を比較検討した。その結果、塩酸ミノサイクリン単独群では 6 例中 4 例で 80% 以上の縮小率が得られたが、他の 2 例では 70% 以下の縮小率であった。しかし、塩酸ミノサイクリンと炭酸ガス併用群では、全例で 90% 以上の縮小率が得られたことから、1 回注入療法で十分であり、低侵襲で短期間の治療が可能であると考えられた。また、併用療法後の経過観察によると、経過とともに肝嚢胞は徐々に縮小し、ほぼ 1 年後には著明な嚢胞縮小が得られたことから、効果判定は 1 年経過後にすべきであり、早期の再注入は避けるべきであると考えられた。

索引用語：非寄生虫性肝嚢胞，エコーガイド下穿刺，塩酸ミノサイクリン，炭酸ガス

結 言

非寄生虫性肝嚢胞に対する、塩酸ミノサイクリン注入療法の有用性はすでに認められている。われわれは今回、塩酸ミノサイクリンと炭酸ガスの両者を併用した 1 回のみの注入療法の有効性を検討するために、塩酸ミノサイクリン単独 1 回注入例との治療効果を、比較検討したので報告する。

対象と方法

対象は、最近の 6 年間に経験した、臨床的に何らかの症状を有するか嚢胞径が 5 cm 以上ある非寄生虫性肝嚢胞のうち、塩酸ミノサイクリンのみを 1 回注入し治療した 6 例（以下単独群）と、塩酸ミノサイクリンと炭酸ガスの両者を 1 回のみ注入し治療した 8 例（以下併用群）である。この際、単独群と併用群の選択は無作為に行った。これら 14 例はいずれも 1 年以上経過観察が可能であった症例であり、両群の 1 回注入療法の有効性を比較検討した。方法は、エコーガイド下に肝嚢胞を穿刺し、5～5.5Fr. のピグテールカテーテルを挿入した後、嚢胞造影を行い、嚢胞腔と血管、胆

管との交通がなく、腹腔内への漏出が無いことを確認した。また、嚢胞内容の細胞診と腫瘍マーカーである AFP、CEA、CA19-9 の測定を行った。塩酸ミノサイクリンは 100mg を生食水 10ml に溶解し、嚢胞径により 100～300mg 注入した。併用群における炭酸ガスは、塩酸ミノサイクリン注入 15 分後に嚢胞排液量の約 50% を注入し、上限は 300ml とした。単独群では塩酸ミノサイクリン注入 15 分後に、また併用群では炭酸ガス注入 5 分後にカテーテルを抜去した。治療効果はエコー上の嚢胞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。

$$\text{縮小率} = \frac{(\text{治療前の積}) - (\text{治療後の積})}{(\text{治療前の積})} \times 100 (\%)$$

結 果

(1) 肝嚢胞内塩酸ミノサイクリン単独注入療法施行例 6 例（単独群）の検討（表 1）

年齢は 45 歳から 81 歳までで、全例女性であった。また嚢胞存在部位は、肝右葉 4 例、肝左葉 2 例であった。嚢胞内容の腫瘍マーカーは、CEA または CA19-9 のみの上昇を各 2 例に認め、CEA と CA19-9 の両方の上昇を 1 例に認めた。嚢胞径は 5.3cm から 14.2cm までであり、塩酸ミノサイクリンを嚢胞径により 100mg から 300mg 注入した。また観察期間は 1 年から 2 年の

2000 年 1 月 12 日受付 2000 年 7 月 11 日採用

〈所属施設住所〉

〒860-0811 熊本市本荘 5-16-10

表1 エコーガイド下肝嚢胞内塩酸ミノサイクリン注入療法施行例

症例	年齢・性	存在部位	腫瘍マーカー (嚢胞内容)			塩酸ミノサイクリン注入量 (mg)	嚢 胞 径 (cm)		縮小率 (%)	観察期間 (月)
			AFP ↑	CEA ↑	CA19-9 ↑		治療前	治療後		
1.	58・F	右葉	—	—	+	200	6.7×6.2	2.1×2.0	89.9	22
2.	57・F	右葉	—	—	+	100	6.0×5.8	3.5×3.5	64.8	12
3.	48・F	右葉	—	+	—	200	14.2×12.2	5.3×3.7	88.7	24
4.	81・F	左葉	—	+	+	200	11.0×8.0	1.0×0.8	99.1	18
5.	45・F	右葉	—	+	—	300	11.4×9.7	10×7	36.7	13
6.	70・F	左葉	—	—	—	100	5.3×3.6	2.0×1.7	82.2	18

図1 エコーガイド下塩酸ミノサイクリン注入療法後の経過と縮小率

間であった。治療による嚢胞縮小率は、90%以上が1例、80%以上が3例であり、6例中4例は縮小良好であったが、他の2例は64.8%と36.7%であり縮小不良であった。さらに塩酸ミノサイクリン注入療法後の経過と縮小率の関係を検討した。その結果、5ヵ月目までは全例速やかな縮小を示し、その後は3例がそのまま緩徐な縮小を続け、他の3例は横這いまたは増大を示した(図1)。単独群の症例3は、肝右葉に存在する14.2×12.2cmの肝嚢胞で、塩酸ミノサイクリン200mgを注入した。注入1年後に嚢胞径は6.7×3.9cmと著明に縮小したが、注入2年後は、5.3×3.7cmとごく軽度の縮小をみとめたのみであった(図2a, b, c)。(2)肝嚢胞内塩酸ミノサイクリンおよび炭酸ガス注入療法施行例8例(併用群)の検討(表2)

年齢は46歳から73歳までであり、性別は、男性は1例のみで他の7例は女性であった。嚢胞は、全例が肝右葉に存在した。嚢胞内容の腫瘍マーカーを測定した

7例のうち、CA19-9のみの上昇を3例、CEAとCA19-9の両方の上昇を3例に認めた。また、嚢胞最大径は8.3cmから16.0cmまでであり、観察期間は1年2ヵ月から4年8ヵ月であった。嚢胞径により、塩酸ミノサイクリンは100mgから300mg、炭酸ガスは80mlから300mlを注入した。硬化剤注入後は嚢胞径は徐々に縮小し、1年後には、全例が75%以上の縮小を認めた。また観察期間内の嚢胞縮小率は全例90%以上であり、内腔の消失した症例も認めた(図3)。次に本治療法が有効であった症例を提示する。症例2は、肝右葉に存在する9.3×8.7cmの嚢胞で、塩酸ミノサイクリン200mgと炭酸ガス140mlを注入した。9ヵ月後には2.0×2.0cmと縮小し、2年3ヵ月後には嚢胞内腔がほぼ消失した(図4a, b, c)。

考 察

最近の画像診断の発達により、肝嚢胞は日常よくみかける疾患となった。肝嚢胞は症状に乏しく、肝機能

図2 塩酸ミノサイクリン単独注入症例（症例3）

- a. 肝右葉に14.2×12.2cmの嚢胞を認め、塩酸ミノサイクリン200mgを注入した。
 b. 治療1年後には嚢胞径は6.7×3.9cmと縮小を認めた。
 c. 治療2年後は5.3×3.7cmとごく軽度の縮小を認めたのみであった。

表2 エコーガイド下肝嚢胞内塩酸ミノサイクリンおよび炭酸ガス注入療法施行例

症例	年齢・性	存在部位	腫瘍マーカー（嚢胞内容）			塩酸ミノサイクリン注入量（mg）	炭酸ガス注入量（ml）	嚢 胞 径（cm）		縮小率（%）	観察期間（月）
			AFP↑	CEA↑	CA19-9↑			治療前	治療後		
1.	64・F	右葉	—	+	+	100	185	8.3×8.2	2.7×2.5	90.1	27
2.	72・F	右葉	—	—	+	200	140	9.3×8.7	消失	100	27
3.	46・F	右葉	/	/	/	200	90	8.1×6.5	1.4×0.8	97.9	44
4.	69・M	右葉	—	+	+	200	125	9.0×8.2	1.1×1.1	98.4	52
5.	73・F	右葉	—	—	+	200	180	11.1×8.9	2.3×1.6	96.3	56
6.	64・F	右葉	—	—	—	200	150	8.9×8.6	2.0×2.0	94.8	24
7.	66・F	右葉	—	+	+	300	300	16.0×14.0	2.8×2.7	96.6	14
8.	67・F	右葉	—	—	+	200	80	8.4×7.4	1.6×1.6	95.9	37

も異常のないことが多く、大部分は治療の対象とならない。しかし、巨大肝嚢胞や症状のある肝嚢胞に対しては、従来の手術療法に変わり、エコーガイド下穿刺による、経皮的な嚢胞内への硬化剤注入療法が主流になってきている。

肝嚢胞に対する硬化剤注入療法は、1956年に Rosenberg¹⁾が formalin を使用したのが最初であり、1976年には、Goldstein ら²⁾が pantopaque を用いて治療を行っている。その後、1983年に五月女ら³⁾が、肝嚢胞に対して、無水エタノール注入療法による良好な治療成績を報告したことにより、本療法が飛躍的に普及した。

さらに1988年に伊藤ら⁴⁾により、テトラサイクリン系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、その後も本法の有用性に関する多くの報告がなされている。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嚢胞上皮の分泌細胞が破壊され、次に線維性癒着を来し再発を防止するといわれている⁵⁾。また、生体に対して最も無害なガスの一つである、炭酸ガスの嚢胞内注入療法の試みは、1990年に黒岡ら⁶⁾が報告した腎嚢胞内への注入療法が最初である。作用機序として、嚢胞内皮細胞の酸欠と弱いながら炭酸による酸性度が嚢胞内

図3 エコーガイド下塩酸ミノサイクリンおよび炭酸ガス注入療法後の経過と縮小率

図4 塩酸ミノサイクリンと炭酸ガスの併用療病例 (症例2)

- a. 肝右葉に9.3×8.7cmの嚢胞を認め、塩酸ミノサイクリン200mgと炭酸ガス140mlを注入した。
- b. 治療9ヵ月後には2.0×2.0cmと著明に縮小した。
- c. 治療2年3ヵ月後には嚢胞内腔がほぼ消失した。

皮細胞の変性に関与しているものと考えられる⁶⁾⁷⁾。

今回、塩酸ミノサイクリン単独群と塩酸ミノサイクリンと炭酸ガスの併用群について、肝嚢胞内1回注入療法を施行し、1年以上経過観察例において効果を比較した。1回注入療法としたのは、非寄生虫性肝嚢胞は良性疾患であり、原則として患者に対し、最小限の侵襲と負担で治療すべきであると考えているためである。結果は、両群に統計学的有意差は認めなかったも

の、単独群では縮小が不十分であった症例を認めたが、併用群では、1回のみの注入により全例で90%以上の縮小が得られた。また今回の治療による合併症は、術中での一過性の軽度血圧低下2例と術後の発熱3例のみで、問題となるような重篤な合併症は経験しなかった。以上より、併用法によれば、1回注入療法で十分であり、低侵襲で短期間入院での治療が可能であると考えられた。本治療の際嚢胞内容をできるだけ吸引

して虚脱させた後、嚢胞内に硬化剤を注入するが、経過観察をしていくと、数日後には、治療に伴う反応性と考えられる嚢胞液貯溜のため嚢胞が再膨張してくる。これは、今回治療した全例において経過中に認められた所見であったが、そのまま経過観察していくと、嚢胞内溶液は徐々に吸収され、1年後には大部分の嚢胞で著明な縮小が認められた。以上の結果から、治療後早期の嚢胞の再膨張に対し、効果不十分と判断して即座に硬化剤の再注入を行う必要はなく1年間は経過観察すべきであると考えられた。また、1年経過後の長期経過観察の必要性については、併用群では1年後の再膨張は認められず、必ずしも長期観察は必要ないと思われたが、単独群では1年後の再膨張が認められた症例もあったことから、1年経過後も引き続き観察が必要であると考えられた。

結 語

1) 肝嚢胞において、塩酸ミノサイクリンのみの1回注入療法では、効果が不十分であった症例を認めたが、塩酸ミノサイクリンと炭酸ガスの併用例では、1回のみの注入療法で全例において90%以上の嚢胞縮小率が得られた。以上の結果から、併用療法によれば、1回注入療法で十分であり、低侵襲で短期間の治療が可能であると考えられた。

2) 併用療法後の経過観察によると経過とともに肝嚢胞は徐々に縮小し、ほぼ1年で著明な縮小率が得られることから、効果判定は1年経過後にすべきであり早期の再注入は避けるべきであると考えられた。

なお本論文の要旨は、第53回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Rosenberg GV: Solitary non-parasitic cyst of the liver. *Am J Surg* 56: 441—444, 1956
- 2) Goldstein HM, Carlyle DR, Nelson RS: Treatment of symptomatic hepatic cyst by percutaneous instillation of pantopaque. *Am J Roentgenol* 127: 850—853, 1976
- 3) 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。日超音波医学会43回研究発表会講論集: 77—78, 1983
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 稲吉 厚, 高森啓史, 澤田俊彦 他: 非寄生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。日臨外医学会誌 57: 1060—1064, 1996

EVALUATION OF THE TREATMENT FOR NONPARASITIC LIVER CYSTS BY ONE-TIME INTRACYSTIC INSTILLATIONS OF MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE AND CARBON DIOXIDE UNDER ULTRASONICALLY GUIDED PUNCTURE

Atsushi INAYOSHI, Yasuo SAKAMOTO, Shinya TOKUNAGA, Kazuhiro MURAMOTO,
Tadahiko NAKAMURA, Masaya MORIYASU, Tetsumasa ARITA and Yasushi YAGI

Department of Surgery, Kumamoto Regional Medical Center

In the past 6 years 14 patients with large nonparasitic liver cysts were treated by intracystic instillation of minocycline hydrochloride or/and carbon dioxide under ultrasonically guided puncture. Six patients were treated with only minocycline hydrochloride and eight patients were treated with both minocycline hydrochloride and carbon dioxide.

Four patients treated with minocycline hydrochloride experienced a shrinkage of cysts by more than 80%, but the remaining two showed a decrease in size by less than 70%. On the other hand, all eight patients treated with both minocycline hydrochloride and carbon dioxide obtained a shrinkage of cysts by more than 90%.

There were no serious complications in this series, so safety and shortening of hospital stay by this method were confirmed.

It is concluded that ultrasonically guided intracystic instillation of minocycline hydrochloride and carbon dioxide is more effective than their use singly.

The treated cysts were reducing gradually and they finally obtained obvious shrinkage of the cysts. After all, we have to avoid premature evaluation of therapeutic efficacy, and therefore, have to follow up for at least a year without repeated injections.