

# 原発性肝癌に対する新しい内科的アプローチ

— 3例の塞栓療法例を中心に —

小林 光 樹, 増 田 幸 久, 中 山 晴 夫  
 桜 田 弘 之, 千 田 信 之, 大 谷 清  
 堀 川 良 史, 佐 藤 弘 房, 田 熊 淑 男  
 長 島 道 夫, 篠 田 晋, 遠 藤 文 朗  
 富 岡 洋, 杉 山 正 春, 伊 藤 明 一  
 国 分 勝, 鈴 木 彦 之, 丹 野 三 男  
 小野寺 博 義\*, 及 川 正 道\*, 後 藤 由 夫\*

## Abstract

An echoguided aspiration cytology was carried out to get the confident diagnosis in 10 patients; 8 were hepatocellular carcinomas, others were cavernous hemangioma of the liver and chronic pancreatitis. The hepatic tumors were punctured by 21 or 22G needles under the echo-guide. There were no significant side effects in this method. Then, transcatheter arterial embolization was made upon the 3 patients of hepatocellular carcinoma. Spongel® as an embolic material was cut into small pieces and infused with contrast medium and MMC. The procedure was carried out under fluoroscopic control to avoid the reflux of embolic material. The treatment produced no significant ill effects and resulted in complete devascularization of hepatocellular carcinoma in two of the three patients.

## はじめに

肝細胞癌は最も予後不良な悪性腫瘍の一つであり、その原因として早期発見ひいては早期治療が困難であること、肝硬変を合併する例が多いこと、発生母地が単一の臓器で生命維持に不可欠な代謝を行なっていることなどがあり、外科的治療法の適応となる症例は稀である。全国集計では肝細胞癌の切除率は9%と報告されている<sup>1)</sup>。従って手術不能例に対する治療法の重要さが強調されている。最近血管カテーテル術を治療に応用する試みが盛んになっている。肝細胞癌に対してもその栄養血管である肝動脈に、超選択的にカテーテルを挿入し、抗癌剤を滲み込ませた塞栓物質を注入する transcatheter arterial embolization (以下塞栓術)が試みられており好成績を挙げつつある。また腹部超音波検査(以下US)の普及とともに腹部

の腫瘍性病変に対するUS下吸引細胞診が容易かつ安全に行なわれるようになっておりその正診率は高く、腹部腫瘍の確定診断およびそれに基づく治療方針の決定に大きく貢献している。つまり、肝細胞癌に対し、これまで転帰を不良としていた要因を克服し、これまで治療不能と思われていた症例に対しても治療の行なえる範囲が拡大されており、予後に少なからず影響を与えるものと思われる。我々が経験した肝細胞癌中、塞栓術を行な得た3例に若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例1: 60才男性。

主訴: 眩暈。

既往歴: 20~25才マラリア

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和55年7月吐血し十二指腸潰瘍として治療を受けたが、12月に再度吐血し当科を紹介され入院した。内視鏡にて食道静脈瘤と出血性

仙台市立病院内科

\* 東北大学医学部第三内科

表 1. 入院時検査成績 (症例 1)

1. 血液		5. 肝機能検査		6. その他	
RBC	426×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	総ビリルビン	0.77 mg/dl	HBsAg	(-)
Hb	13.7 g/dl	GOT	29 U	HBsAb	(-)
Ht	42.0%	GPT	29 U	HBcAb	(-)
WBC	8.2×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Al-P	10.7 U	HBeAg	(-)
血液像	正常	LAP	123 IU	HBeAb	(-)
		γ-GTP	128 mU/ml	出血時間	1'30"
2. 尿検査	正常	Ch-E	4.99 IU	トロンボテスト	37%
		LDH	227 U	PT	90%
3. 電解質	正常	ZTT	15.2 U	APTT	33.1"
4. 総蛋白	6.4 g/dl	NH <sub>3</sub>	67 mg/dl	Fibrinogen	235 mg/dl
Alb.	3.1 g/dl			α-FP	5 ng/ml
BUN	10.0 mg/dl			BSR	4 mm/h
Pcr	0.86 mg/dl				
Pu <sub>A</sub>	4.5 mg/dl				

びらん性胃炎と診断され、昭和 56 年 1 月脾摘と胃上部離断術を受け 5 月に退院した。以後当科外来で follow-up していたが、昭和 57 年 1 月眩暈と悪心が出現し入院となった。なお術中の肝生検にて肝硬変と診断されている。

入院時身体所見：脈拍 70/分、整。血圧 126-70 mmHg。結膜に貧血、黄染なく、心・肺も異常なし。腹部で肝を 3 横指触知し硬く、肝縁は鈍化しており、圧痛を伴った。神経学的所見は正常であった。

入院時検査成績：表 1 に示す如く肝機能検査で Al-P, LAP, γ-GTP の上昇と低 Albumin 血症を認めたが、他の検査は正常であった。HBsAg, HBsAb とともに陰性、α-FP も 5 ng/ml と正常範囲内であった。

腹部超音波検査：肝右葉外側下面に halo を伴った high echo level の mass を認めた。mass の内部 echo の irregularity は強く、US 上認められる mass は 1 個だけであった。肝細胞癌を強く疑わせる所見であった (図 1)。

肝シンチでは mass に一致して cold area が認められた (図 2)。

腹部 CT 検査では肝右葉外側を中心とした円形の比較的大きな mass を認め、angiografin® 点滴静注による造影ではほぼ均等な濃染像が得られ周囲肝実質との境界は不明瞭となった (図 3, 4)。この

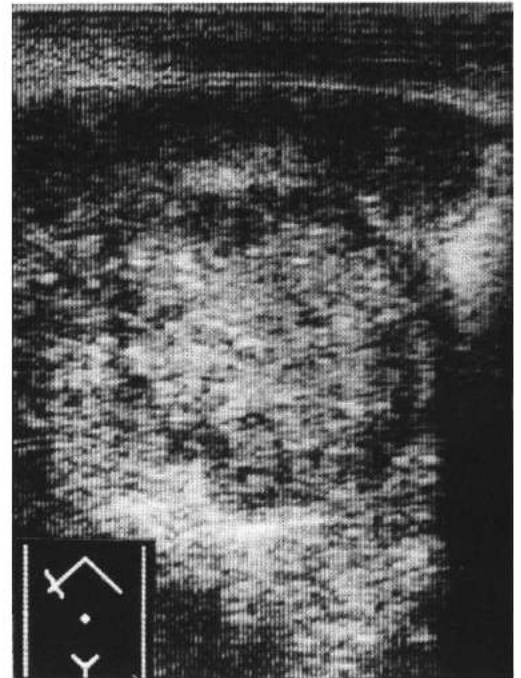


図 1. 術前の腹部超音波断層像

ため前回入院時 (1981 年 1 月) の腹部 CT と比較検討したが、1 年前の時点では CT 上 mass は認められなかった (図 5)。

超選択的肝動脈造影所見：肝右葉の上部を除くほぼ全体に細かな腫瘍血管があり、一部静脈系と思われる血管も認められたが、early pooling など

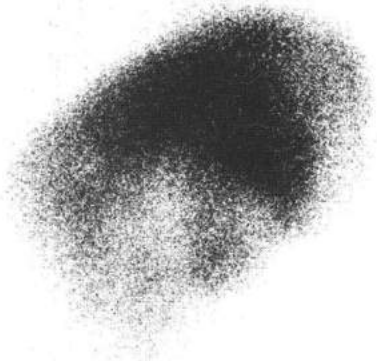


図2. 肝シンチ

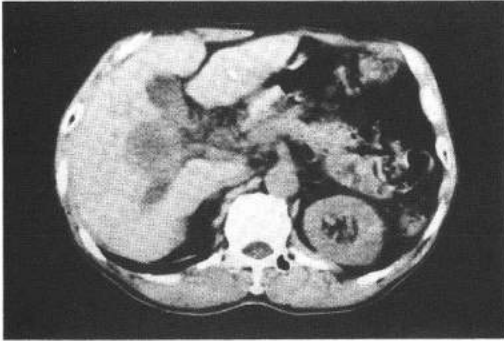


図3. CT

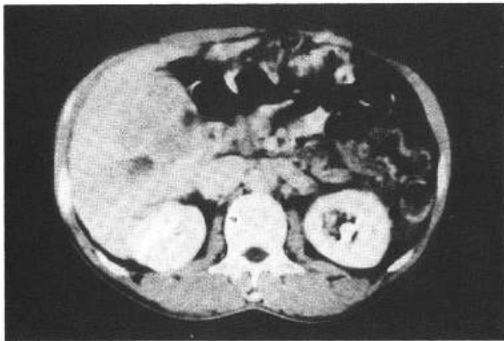


図4. CT

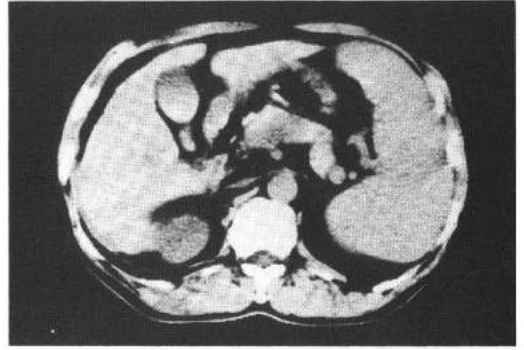


図5. 1年前のCT。肝内に Mass lesion は認められない。

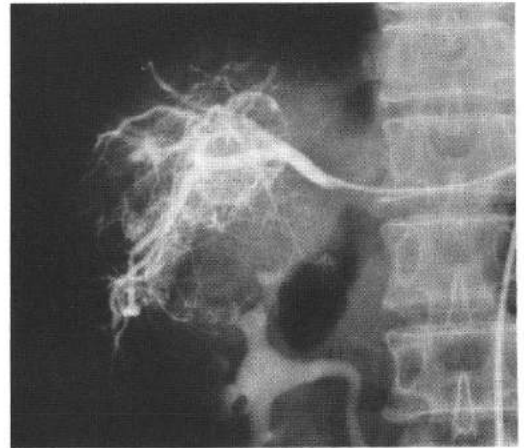


図6. 術前の超選択的肝動脈造影

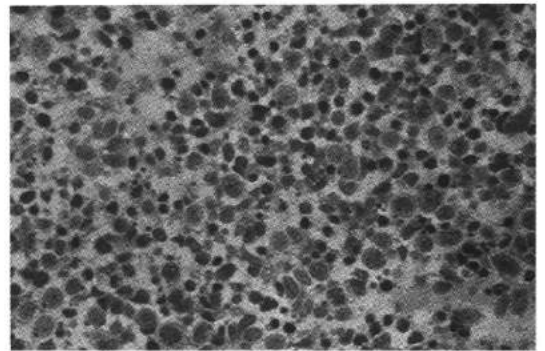


図7. Echo-guided aspiration cytology. Pap 染色

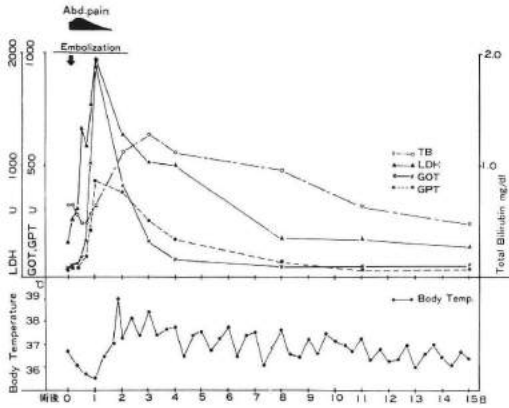


図8. 術後経過（症例1）

肝細胞癌に特有の所見なく、血管に富む転移性肝癌も否定できなかった（図6）。しかし引き続いて行なわれた胃X線および大腸X線検査では転移性肝癌の原発巣は証明できず、US下吸引細胞診により最終診断、治療方針の決定を行なうこととした。US下吸引細胞診は右肋骨弓下走査下に21Gの穿刺針にて行ない、図7のように異型性の強い大型の核と淡く染まる胞体をもった肝細胞癌で、細胞異型度からはEdmondson分類のIII~IV型に相当するものと思われた。

以上より肝硬変に併発した肝細胞癌と診断したが、肝予備能の面より切除不能であり東北大学第3内科で塞栓術が行なわれた。術前のUSおよび経動脈的門脈造影にて門脈本幹の腫瘍血管・浸潤がないことを確認し、胆嚢動脈より末梢の右肝動脈にオキシセル綿®とMMC 10 mgを造影剤に溶かしたものを注入し塞栓を行なった。術直後の造影では腫瘍血管は消失していた。図8に術後14日間の経過を示したが、塞栓直後より右季肋部痛を生じ、また翌日より発熱をみたがいずれも一過性で鎮痛剤・解熱剤が効果的であった。術後の肝機能はGOT, GPT, LDHが術翌朝（塞栓より約18時間後）をpeakに上昇した。GOTとGPTを比較するとGOTにより強い上昇反応があり、LDHの上昇も強くこれら逸脱酵素は腫瘍細胞由来であることが示唆された。これら酵素反応も一過性であった。術後のUSでは腫瘍内部のechoのirregularityが強まり、周囲肝組織との境界も

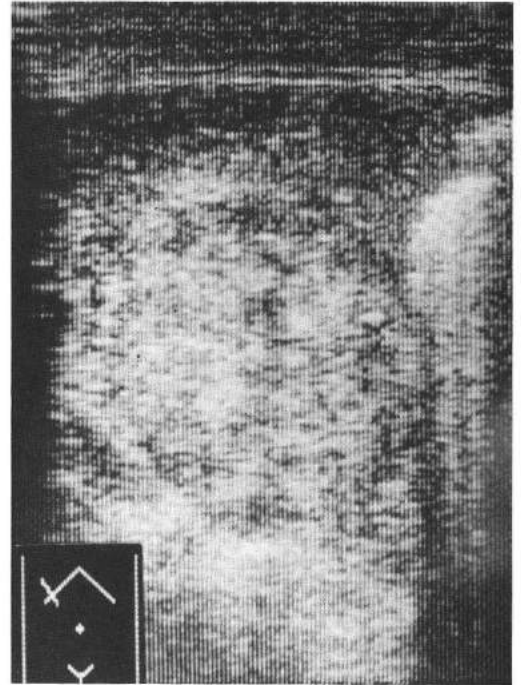


図9. 術後の腹部超音波断層像

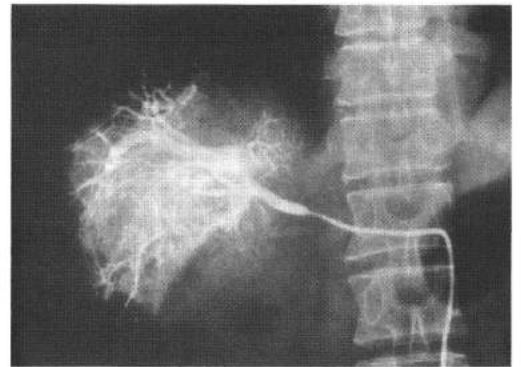


図10. 塞栓術後1ヶ月後に行われた超選択的肝動脈造影

不明瞭となってきた（図9）。

術後35日目に再度右肝動脈造影を行なったが、塞栓前の腫瘍血管の下半分は消失していたのに対し、上部と外側に発育が見られた（図10）。しかし全身状態不良のため再度の塞栓術は断念しMMC 10 mgを注入、以後抗癌剤の全身投与を行なった。

症例2：50才男性。

家族歴：特記すべきことなし。

現往歴：15年前胃切除（胃癌）

表 2. 入院時検査成績 (症例 2)

1. 血液		5. 肝機能検査		6. その他	
RBC	139×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	総ビリルビン	1.03 mg/dl	HBsAg	(-)
Hb	14.1 g/dl	GOT	106 U	HBsAb	(-)
Ht	42.0%	GPT	124 U	HBcAb	(-)
WBC	4400/mm <sup>3</sup>	Al-P	10.5 U	HBeAg	(-)
血液像	正常	LAP	116 IU	HBeAb	(-)
		γ-GTP	160 mU/ml	出血時間	1.0"
2. 尿検査	正常	ChE	3.11 IU	トロンボ・テスト	100%
		LDH	367 U	PT	70%
3. 電解質	正常	ZTT	19.3 U	PTT	36.0"
		NH <sub>3</sub>	41 mg/dl	Fibrinogen	135 mg/dl
4. 総蛋白	7.4 g/dl			α-FP	144 ng/ml
Alb	3.6 g/dl			BSR	16 mm/h
BUN	19 mg/dl				
Pcr	1.08 mg/dl				
PuA	6.8 mg/dl				

現病歴：10年前より慢性肝炎として経過観察されていたが (GOT, GPTともに100前後, ZTT16~17), 昭和57年6月α-FP 162 ng/mlと高くUSで肝門部のmass様所見を疑い入院となった。

入院時身体所見：理学的検査で異常なし。

入院時検査所見：表2に示すように肝機能障害, 低Albumin血症を認めた。HBsAg, HBsAbは陰性で, α-FPは144 ng/mlと高値で肝細胞癌を疑わせた。

US所見：肝右葉の肝門部近くに32×14 mm程度のhaloをもったhigh echo levelのmassがあり肝細胞癌と思われた。同時に肝右葉の外側下方にもより小さいdaughter lesionが見られた。肝シンチでは2個のcold areaとして認められた。肝硬変を合併した肝細胞癌と考えられたが, 肝予備能および肝門部近くにあること, 娘結節をもつことなどから切除不能で, 塞栓術の適応となる症例と思われた。最終診断をつけるためUS下吸引細胞診を行ない肝細胞癌と診断された。続いて行なわれた超選択的右肝動脈造影で予想された通りに腫瘍血管をもった肝細胞癌であり, 前述の2個の他に横隔膜直下の右葉にも小さな腫瘍を認め, 計3個の腫瘍結節が認められた(図11)。このため直ちに右肝動脈に塞栓術を行なった。



図 11.

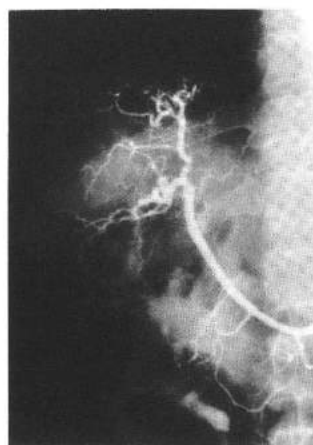


図 12.

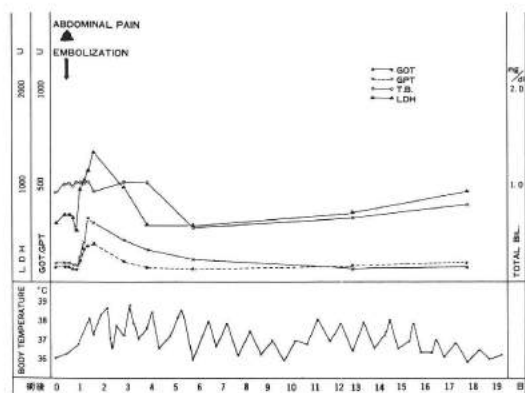


図 13. 術後経過 (症例 2)

術後、腹痛・発熱が生じたが一過性であり鎮痛解熱剤でコントロール可能であった。術後の肝機能は同様に GOT, GPT, LDH が 16 時間後を peak に上昇が見られたが、一過性であり 10 日で術前のレベルに回復した (図 13)。

術後の US では mass は内部 echo を失ない、一見 cyst を思わせる一様に low echo level の mass として認められた。

術後 29 日目に再度右肝動脈造影を行なったが図 12 に示す通り、腫瘍血管は見られず塞栓療法は著効を示したが、一部に tumor stain 様所見がみられたので少量で塞栓を再度行なった。

症例 3: 77 才男性。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 10 年前, 前立腺肥大症にて手術。

現病歴: 昭和 56 年 12 月より某病院にて肝硬変として治療を受けていた。(α-FP 高値のため肝細胞癌の可能性を指摘されている) 昭和 57 年 7 月 29 日旅行中に下肢脱力感のため歩行不能となり当院救急室を受診し入院となった。

入院時身体所見: 腹部に肝を 2 横指触知する他は黄疸等認められず。

入院時検査所見: 表 3 に示す如く肝機能障害, 低 Albumin 血症あり, また赤血球  $386 \text{ 万}/\text{mm}^3$ , 白血球  $4,700/\text{mm}^3$ , 血小板  $2.5 \text{ 万}/\text{mm}^3$  と脾機能亢進を認めた。HBsAg, HBsAb は陰性であったが, HBcAb (+) であった。α-FP は  $386 \text{ ng}/\text{ml}$  と増加していた。

初回の US, 腹部 CT では肝内 mass を認められず, α-FP を再検したところ  $1130 \text{ ng}/\text{ml}$  と著増しており肝細胞癌の存在を強く疑い選択的腹腔動脈造影を施行した。肝右葉外側縁に腫瘍血管が認められ肝細胞癌と思われた。再度 US, CT を行ない同部に mass を認めた。US では mass は肝表面に突出するように存在し大きさは  $23 \times 17 \text{ mm}$  で halo をもった high echo level mass として認められた (図 14)。US 下吸引細胞診を施行し肝細胞

表 3. 入院時検査成績 (症例 3)

1. 血液		5. 肝機能検査		6. その他	
RBC	$386 \times 10^4/\text{mm}^3$	総ビリルビン	1.27 mg/dl	HBsAg	(-)
Hb	12.5 g/dl	GOT	44 U	HBsAb	(-)
Ht	37.1%	GPT	36 U	HBcAb	(+)
WBC	$4700/\text{mm}^3$	Al-P	10.0 U	HBeAg	(-)
血液像	正常	LAP	70 IU	HBeAb	(-)
		γ-GTP	30 mU/ml		
2. 尿検査	正常	ChE	1.88 IU	トロンボ・テスト	56.0%
		LDH	323 U	PT	100%
3. 電解質	正常	ZTT	24.6 U	PTT	35.6"
				Fibrinogen	290 mg/dl
4. 総蛋白	6.9 g/dl			ヘパプラスチン・テスト	63%
Alb	3.1 g/dl			α-FP	386 ng/ml
BUN	12 mg/dl			BSR	45 mm/h
Pcr	0.77 mg/dl				
PuA	5.6 mg/dl				



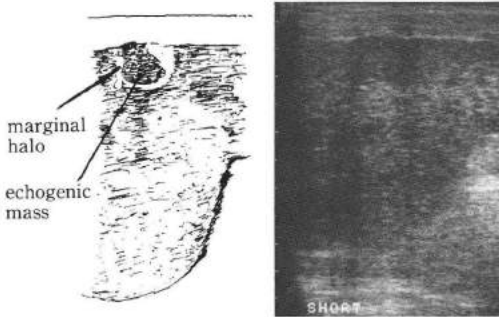


図14. 腹部超音波（症例3）肝表面に突出するように mass が認められる。

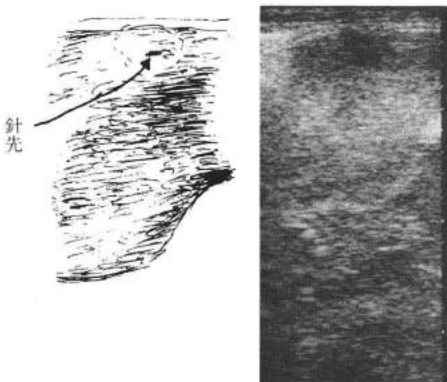


図15. 超音波下吸引細胞診（症例3）腫瘍内に細胞診の針先が認められる。

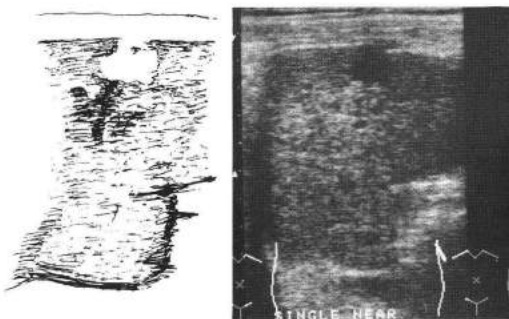


図16. 塞栓術2週後の超音波断層像（症例3）mass は一様に hypoechoic の cystic な pattern を呈した。

癌で Edmondson III 型（一部 IV 型に近い）に相当するものと診断された（図15）。肝予備能は、ICG-Rmax 1.2 と比較的良好であり<sup>13)</sup>、small liver cancer (P 2.3 cm—腹部 US) であったが<sup>2)</sup>、高齢であり本人及び家族の手術承諾を得られなかったため塞栓術を行なった。塞栓術は経動脈的に門脈造影を行ない門脈本幹の腫瘍血栓のないことを確認の上、固有肝動脈より塞栓術を施行した。術直後の肝動脈造影では腫瘍血管は全て消失していた。術後軽度の心窩部痛を訴えたが6時間後には鎮痛し、発熱は見られなかった。術後の肝機能は塞栓4時間後を peak として、LDH の上昇が見られたが、GOT、GPT の上昇は軽度であった。術後の US・CT では内部の echo、density が全体に low になり嚢胞状に認められた（図16）。術後34日目に行なった肝動脈造影では異常所見はみられず、腫瘍は完全に消失していた。

## 考 按

超音波下の穿刺術は腹部臓器を細い穿刺針を用いて経皮的に直接穿刺するものであり、USにて描出できる病変ならば比較的安易かつ安全確実に行なうことができ、放射線透視下のように放射線被曝の心配もない<sup>3)</sup>。臨床的に10mmの小さな穿刺目標に対しても穿刺可能であることが報告されている<sup>4)</sup>。細い穿刺針による経皮吸引細胞診は肝・膵をはじめとする腹部臓器の良性・悪性腫瘍の鑑別に非常に有効であるが、合併症が殆んど見られないこと、診断法として false positive の所見が見られないことなどの特徴を有し、最終診断の決定とそれに基づく治療方針の決定に大きく貢献するものと思われる。大藤らは肝細胞癌30例中26例（検出率86.7%）、転移性肝癌15例中15例（100%）、膵癌34例中27例（79.4%）にUS下吸引細胞診によって悪性腫瘍細胞を検出したと報告している<sup>4)</sup>。我々は現在まで10例にUS下吸引細胞診を行ない、結果は表4に示す如くである。肝腫瘍に対する吸引細胞診施行例は9例であり、そのうち8例に肝癌細胞を証明した。肝血管腫の1例はUS上肝細胞癌と鑑別し得なかった症例であり、後に行なった肝動脈造影により血管腫であること

表 4. 本院の超音波下吸引細胞診の成績

症 例	年齢(才)	性 別	臨床診断	細胞診診断 (最 終 診 断)
1*	60	男 性	肝 細 胞 癌	肝 細 胞 癌
2	75	男 性	肝 細 胞 癌	肝 細 胞 癌
3	68	男 性	転移性肝癌	分化型腺癌 (大腸癌一原発巣切除)
4	50	男 性	肝 細 胞 癌	悪性腫瘍の疑い (肝血管腫一血管造影)
5**	50	男 性	肝 細 胞 癌	肝 細 胞 癌
6	57	男 性	肝 細 胞 癌	肝 細 胞 癌
7	51	男 性	肝 細 胞 癌	肝 細 胞 癌
8***	77	男 性	肝 細 胞 癌	肝 細 胞 癌
9	61	男 性	肝 細 胞 癌	肝 細 胞 癌
10	72	男 性	脾 癌	炎症性線維化 (腫瘤形成性脾炎一開腹脾生検)

\* 本文中の症例 1

\*\* 本文中の症例 2

\*\*\* 本文中の症例 3

を証明した。脾腫瘍に対する吸引細胞診施行は 1 例であり、細胞診診断は炎症性線維化であった。この症例は後で胆石症手術時脾の生検を行ない腫瘤形成性脾炎であったことが確認された。このように、全例において最終診断もしくは最終診断と同一の診断が得られ、非常に確実度の高い検査法であることが確認された。また全例を通じ出血や穿刺針による腫瘍細胞の撒布等の合併症は経験されておらず、安全性の高いことも確められた。問題点は、吸引細胞診は方法的に疑陽性の得られる心配はない検査法であるが、疑陰性の心配一例えば悪性腫瘍細胞が得られなかった場合である。我々の症例でも悪性所見が得られなかった case が 2 例あるが、これが真の陰性か疑陰性かを他の方法で確認する必要があると思われる。また主に手技上の問題として出血や腫瘍細胞の撒布を防ぐ意味で穿刺する際に正常組織を通して腫瘍に到達することが望ましい。

肝内腫瘍性病変に対し血管造影診断は、① 存在診断、② 質的診断、③ 局在診断および浸潤範囲の決定 (特に手術適応を考慮するに当り有効である) の 3 つの意味で有用な診断法である<sup>5)</sup>。しかし最近の US, CT の進歩と普及により ①, ② の点に関してはその重要性を失ないつつあり、特に血管造影に伴う侵襲を考慮するならば臨床的な面でその役割は変化してきていると言える。最近、さらに血管造影を治療に役立てる試みとして動脈

塞栓術が試みられるようになっており、好成績が報告されている。山田らは、60 例の切除不能肝細胞癌に対し塞栓術を行ない、一年生存率 42.7% という成績を報告している<sup>6)</sup>。1979 年の日本肝癌研究会の全国集計では肝細胞癌切除率は 9% であり、切除例の一年生存率は 28% である<sup>1)</sup>。山田らの報告は切除不能例に行なった成績であり、さらに肝細胞癌は肝硬変症に合併することが多いため切除例が極めて限られることと合せれば、非常に優秀な成績と言わざるを得ない。このような塞栓術の肝細胞癌に対する有効性は、① 正常肝組織がその血流の 70-80% を門脈より、20-30% を肝動脈より得る二重血管支配であるのに対し、肝細胞癌はほぼ 100% を肝動脈より受けていること、② 肝癌細胞の方が正常実質細胞より阻血に対する感受性が高いこと、③ 塞栓物質にしみ込ませた抗癌剤による徐放性の制癌効果などによるものと考えられる<sup>7),8)</sup>。①の点に関しては、塞栓術に際しては正常肝組織に対する門脈の血流支配を確保しておく必要があり、術前に門脈本幹への腫瘍浸潤・血栓の有無を診断しておくことが大切であり、もしそれらが存在すれば塞栓術の適応とはならない。我々は US 下の門脈本幹の観察および塩酸パバペリンを用いた薬理的血管造影法による経動脈的門脈造影により、門脈本幹が正常である事を確認している。また第 2 の点について術後、塞栓された動脈は徐々に再開通するが非癌部の動脈に対



し肝細胞癌を栄養する動脈の再開通が見られないことは<sup>9)</sup>、肝癌細胞が阻血に弱く塞栓術が肝細胞癌に対し比較的特異的に効くことを物語っている<sup>10)</sup>。またこの再開通による正常部肝組織の回復は、予後を良好にしている一つの因子と思われる。塞栓術後の経過をみると腹痛・発熱が経験されたがいづれも鎮痛剤・抗炎鎮痛剤によりコントロール可能であり、しかも一過性であった。また山田らは術後の肝機能について、GOT, GPT, LDH の術後3~4日をピークとする一過性の上昇を報告している<sup>11),12)</sup>が、我々の症例ではそれらの上昇は16~18時間前後をピークとしていた。また症例3のsmall liver cancerでは、GOT, GPTの上昇は殆んど見られず、これらの逸脱酵素は腫瘍由来であることを示唆するものと思われる。我々の3症例は、症例1は塞栓術で残された肝癌細胞の大巾な増殖が見られ有効とは言えなかったが延命効果はあったと思われる。症例2は腫瘍血管の完全消失もみられ著効例と思われ、症例3は塞栓術後34日に腫瘍血管の完全消失をみた著効例である。

## 結 語

1. 切除不能の肝細胞癌3例に塞栓術を行ない、2例は著効例であった。1例は塞栓術後の再発が認められた。

2. 超音波検査下吸引細胞診を10例に行ない、全例で最終診断、もしくは最終診断と同じ結果を得た。出血・腫瘍細胞の撒布等の合併症は経験されず安全性も確認された。

## 文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第4報—, 肝臓, 20: 433, 1979.
- 2) 日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約(案), 日本臨床, 40: 15, 1982.
- 3) 富田周介他：Echo Guided Aspiration Needle Biopsy. 日本臨床, 40: 117, 1982.
- 4) 大藤正雄他：腹部の超音波による穿刺術, 臨床放射線 25: 1049, 1980.
- 5) 松井 修：特集 画像診断進歩下の腹部血管造影 肝臓, 画像診断 1: 760, 1981.
- 6) 山田龍作他：Transcatheter arterial embolization therapy. 日本臨床 40: 183, 1982.
- 7) 山田龍作他：人工塞栓術の臨床応用. 肝癌への応用, 臨床放射線 26: 41, 1981.
- 8) 奥平雅彦他：悪性腫瘍の血管構築, 脈管学 19: 229, 1979.
- 9) 菊池俊之他：切除不能肝癌に対する Transcatheter Embolization の検討, 日本癌治療学会誌 16: 248, 1981.
- 10) 荒川正一他：切除不能原発性肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法 of 病理組織学的検討, 日本消化器学会雑誌 78 臨時増刊号: 434, 1981.
- 11) 山田龍作他：肝細胞癌に対する transcatheter arterial embolization therapy の有用性と肝機能に及ぼす影響, 日本消化器学会雑誌, 78: 214, 1981.
- 12) 平山千里：肝臓病, p. 68, 朝倉書店, 東京, 1977.
- 13) 水本龍二他：肝癌, 最近の治療成績の分析とこれからの問題点, 日本臨床, 40: 203, 1982.

(昭和57年9月25日 受理)