

肝癌の局注療法 — エタノールおよび酢酸注入療法の検討 —

山本晋一郎, 大元 謙治, 山本 亮輔*, 井手口清治, 高取 敬子,
三井 康裕, 島原 将精, 大海 庸世, 井口 泰孝

1987年10月から1994年4月までの6年半の間にエタノール注入療法 (PEIT) を行った肝細胞癌198例 (559回) について検討した。また, 酢酸注入療法 (PAIT) による治療経験をあわせて報告した。PEIT 後1年以内の生存者は26例中23例 (88.4%) と良好であった。PEIT 後2年~3年の間では30例中17例 (56.6%) 生存していた。径10 mm 以内のHCC 9例に対してPEIT を施行したが, 局所再発は1例のみ (11.1%) で, 小肝癌ではUS上ほぼ消失したと思われるものもあった。酢酸注入を行ったものは4例 (15回) のみであるが, 転移性肝癌の縮小を認めた。また, PEIT が無効であったHCC 例において, AFPの著明な低下とCT上強い壊死効果がみられた。PEIT 無効例に対するPAITの有効性については今後検討する予定である。

(平成6年10月8日採用)

US-guided Intratumoral Injection—Usefulness of Percutaneous Ethanol or Acetic Acid Injection for Hepatocellular Carcinoma

Shinichiro Yamamoto, Kenji Ohmoto, Ryosuke Yamamoto*,
Seiji Ideguchi, Keiko Takatori, Yasuhiro Mitsui, Masakiyo Shimabara,
Tsuneyo Ohumi and Yasutaka Iguchi

Between October 1987 and April 1994 we performed percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) on 198 cases (599 times) with hepatocellular carcinoma (HCC). We also carried out percutaneous acetic acid injection therapy (PAIT) for liver cancer. The one-year survival rate in HCC receiving PEIT was 88.4% (23/26). The survival rate between two and three years after PEIT was 56.6% (17/30). In patients with small HCC of less than 10 mm in diameter, local recurrence was noted in only one out of nine cases with PEIT, and several cases with small liver cancers experienced diminishment of the tumor after PEIT. PAIT was useful in decreasing the size of the tumor in a metastatic colon cancer case. In a case of HCC in which PEIT had little effect, treatment with PAIT resulted in a marked decrease in alpha-fetoprotein and complete necrosis of the tumor. Thus, PAIT seems to be becoming a promising therapy for HCC. However, a large scale study is necessary for further examination. (Accepted on October 8, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20(4): 247-252, 1994

Key Words ① HCC ② PEIT ③ PAIT ④ Survival rate

川崎医科大学 内科消化器部門 I
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Gastroenterology I, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-01 Japan
Department of Family Practice

* 同 地域医療学

はじめに

肝細胞癌 (HCC) に対する治療法としてエタノール局注療法 (percutaneous ethanol injection therapy: PEIT) が日常臨床上確立された方法として認められている。われわれも1987年以来 PEIT を導入し、1994年4月までに184例の HCC に対し559回施行してきた。PEIT において問題となるのは以下の点であると思われる。すなわち、(1) PEIT のみによる完全壊死の有無、(2) 肝表面や横隔膜ドーム下にある HCC に対する穿刺法、(3) 径 3 cm 以上の HCC に対する適応、(4) PEIT に伴う合併症、(5) 他の治療法、肝動脈塞栓術 (TAE) との併用の有効性、(6) 酢酸注入法との効果の違いなどである。これらの問題点に対し、諸種の工夫を行ってきたが、今回はとくに治療効果および新しくエタノールの代わりに酢酸を用いる方法¹⁾の経験についてもあわせて報告する。

対象と方法

対象は1987年10月から1994年4月までの間に PEIT を施行した198例の HCC (559回) である。また1993年9月より酢酸注入療法 (Percutaneous acetic acid injection therapy: PAIT) を行った HCC 2例転移性肝癌2例(計15回)についても検討した。方法は Table 1 に示すようエタノールは99.5%エタノールに局麻薬あるいはリビオドールを混入して使用した。酢酸は最終濃度 20%酢酸濃度のものを用いた。穿刺は主として 22G

Table 1. Methods of percutaneous injection of ethanol or acetic acid under US-guidance in hepatocellular carcinoma (HCC) therapy.

- (1) 使用薬品
 - PEIT
 - A) 99.5%エタノール
 - B) 10%キシロカイン A : B = 9 : 1
 - C) リビオドール A : B : C = 9 : 0.5 : 0.5
 - PAIT
 - A) 無水酢酸
 - B) 生食水 A : B = 1 : 4
- (2) 穿刺針
 - 21G 22G PTC 針
 - 21G ペイントニードル (側孔付)
 - 21, 22G スポットニードル (側孔付)
- (3) 超音波下穿刺法
 - 横河 RT 2800 3.5MHz セクター型探触子
 - アダプターを用いない穿刺法

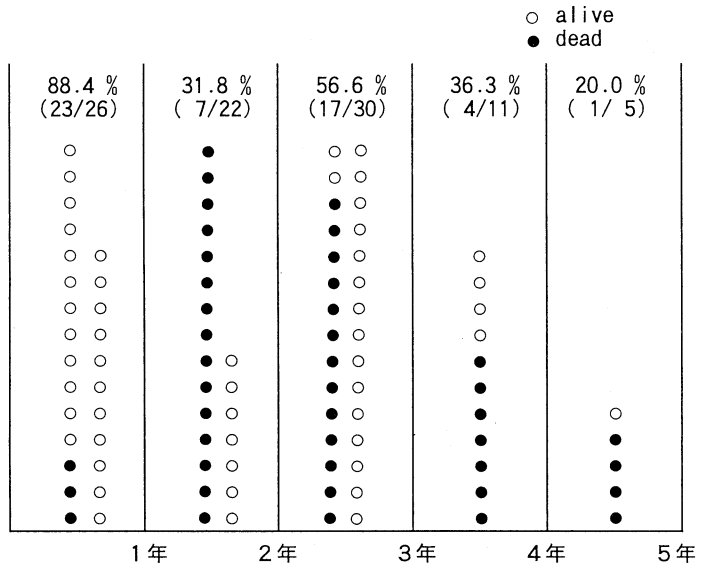


Fig. 1. Survival rates in 94 cases of HCC treated by PEIT.

Table 2. PEIT cases of HCC of less than 10 mm in diameter. Local recurrence was noted in only one case.

症例	腫瘍径	エタノール注入量	観察期間	再発
1. K.O. 57 M	S ₅ 9×8 mm	6.5 ml	1年6月	(+)
2. T.N. 74 M	S ₅ 10×9 mm	3.0 ml	1年5月	(-)
3. S.S. 60 M	S ₃ 10×10 mm	5.0 ml	1年3月	(-)
4. M.W. 65 F	S ₅ 10×10 mm	3.0 ml	1年	(-)
5. K.N. 60 M	S ₅ 9×8 mm	3.0 ml	1年	(-)
6. T.U. 58 M	S ₂ 8×7 mm	6.5 ml	10月	(-)
7. M.K. 66 M	S ₂ 9×7 mm	2.5 ml	6年	(-)
8. M.K. 56 M	S ₅ 9×9 mm	6.0 ml	3月	(-)
9. T.N. 57 M	S ₅ 10×9 mm	1.0 ml	3月	(-)

PTC 針を用いエコーガイド下に施行した。

成 績

1. PEIT による予後

94例の HCC について PEIT 後の生存および死亡までの期間を1年ごとの経過で観察した(Fig. 1)。1年以内の生存者は88.4%(23/26)と良好であり2年以内を除き経年的に徐々に低下した。3年以内の生存は56.6%(17/30)、5年以内の生存は20.0%(1/5)であった。2年以内の生存率が31.8%(7/22)と悪いのはPEIT開始初期において、径3cm以上の進行癌が多く含まれていることと関連があると思われる。

2. 径1cm以内のHCCに対するPEIT

PEIT開始後6年半の間に発見しえた径1cm以内のHCCでPEIT治療を行ったものは9例認められる(Table 2)、エタノール注入回数は平均1.9回、総投与量は平均4.05mlであった。観察期間は3カ月から1年6カ月(平均10.6カ月)と比較的短かいが局所再発を認めたものは9例中1例(11.1%)であった。PEITにより画像上ほぼ消失したと思われる1例を呈示する。症例は56歳男性でHCV抗体陽性の慢性肝炎として経過観察中にS₈に径9mm大の低エコーを示す小結節(Fig. 2左)を認めた。21G sure cut 針による生検でHCCと確診し(Fig. 3)、PEITを2回計6mlのエタノール局注を行った。Figure 2右図はPEIT後3カ月のUS像を示す。腫瘍は高エコーとなり腫瘍径は縮小し瘢痕様に変化した。

3. PAIT による治療効果

PAITを施行した例は少数でありPEITとの治療効果の比較はできないが症例を2例示す。1例目は55歳女性の結腸癌の肝転移例である。S₈に22×21mmの高エコーを示す腫瘍を認め20%酢酸を2ml局注した。Figure 4はPAIT前後のUS像である。腫瘍はFigure 4右に示すようにPAIT後1カ月目には明らかな腫瘍の縮小が認められた。

Figure 5はPAIT前後の腫瘍生検像を示す。

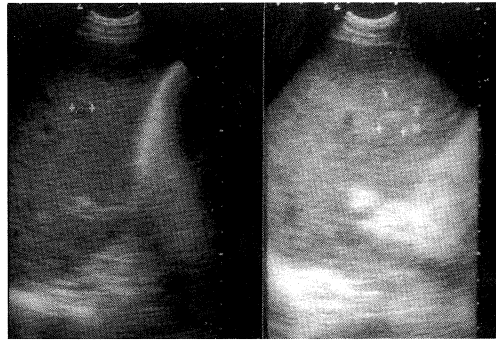


Fig. 2. US changes in small HCC of 9 mm in diameter after PEIT. left: before PEIT, right: three months after PEIT

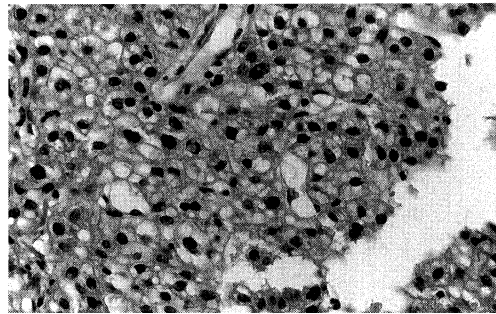


Fig. 3. Needle biopsy specimen from a hypoechoic mass in the case in Fig. 2 showing moderately differentiated HCC.

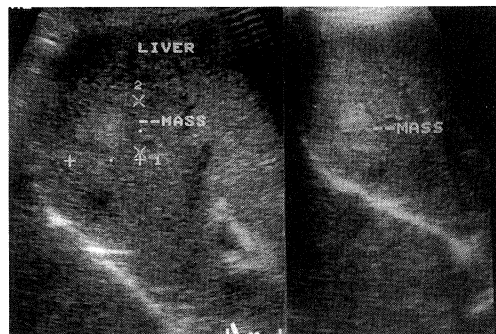


Fig. 4. US changes in metastatic liver cancer after PAIT. left: before PAIT, right: one month after PAIT. The hyperechoic tumor decreased in size after PAIT.

PAIT後、腫瘍細胞は凝固壊死に陥っていた。次にPEIT無効例に対してPAIT治療により有効であったと思われる例を呈示する。症例は64

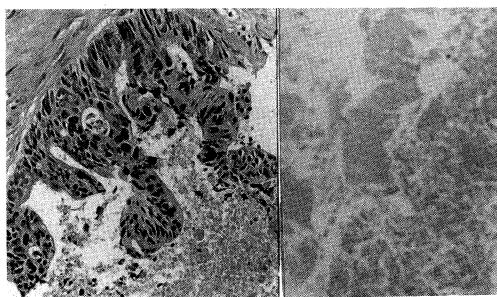


Fig. 5. Needle biopsy of the case in Fig. 4 before and after PAIT. Complete necrosis was noted after PAIT.

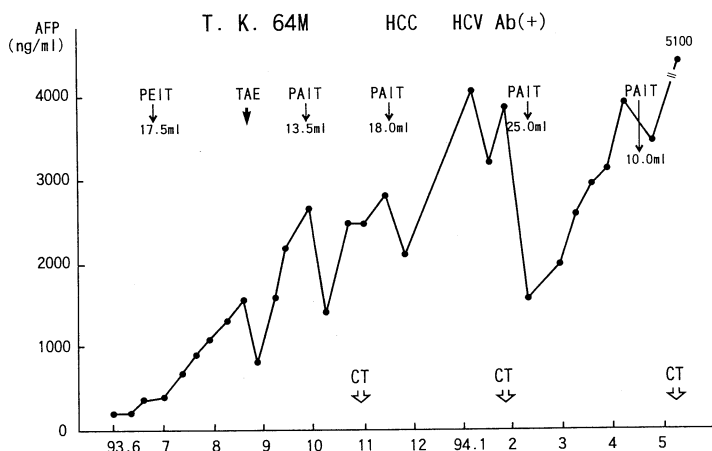


Fig. 6. A case of HCC with PEIT and PAIT. Significant decreases in serum AFP levels were noted after PAIT.

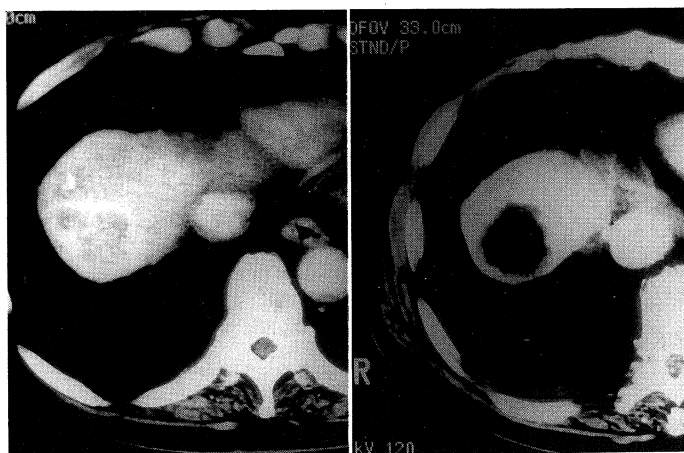


Fig. 7. CT of the tumor before (left) and after (right) PAIT. Complete necrosis was noted on the site of infection of 20% acetic acid.

歳男性で1992年5月にS₈のHCCと診断しPEITをくりかえしていた。Figure 6は93年6月以降のAFPの推移を示す。93年6月25日にPEITによりエタノール17.5ml注入したにもかかわらずAFPは378 ng/mlから421 ng/mlとむしろ増加した。8月23日TAEを施行しAFPは1600 ng/mlから810 ng/mlとわずかに低下したが9月13日には2200 ng/mlと上昇がみられた。以後9月30日、12月6日とPAITを施行しTAEと同程度のAFPの低下がみられた。とくに94年1月25日のPAITでは25 mlの酢酸注入を行ないAFPは4100 ng/mlから1600 ng/mlへと著明な低下がみられた。

Figure 7はPAIT前後のCT像でPAIT後腫瘍は著明なlow densityを示した。2月20日以降AFPは漸増しているがPAIT部以外に腫瘍の進展がみられたためと考えられる。

考 察

1987年10月以来、肝癌に対するエタノール局注法を導入して以来、諸種の検討や工夫を行ってきた^{2)~11)}。今回の対象が腫瘍径の大きなものも含まれているため3年以上生存中の患者が少ない。腫瘍径3 cm以内のHCCに対するPEIT後の生存率は千葉大グループ¹²⁾では1年、2年、3年、5年生存率は93.9%、84.3%、63.0%、39.2%と報告している。また久留米大グループの成績¹³⁾では、2年86.6%、3年73.3%、5年48.4%となっている。全国原発性肝癌追跡調査¹⁴⁾(1990—

1991)によれば PEIT を行った562例を対象とした成績として、1年、2年、3年生存率は各々87.0%、63.9%、53.2%であった。さらに肝動脈塞栓療法 (TAE) と PEIT 併用例925例の分析¹⁴⁾では、その1年、2年、3年生存率は各々、89.6%、71.1%、53.0%と PEIT 単独の成績と大きな差はみられなかった。因みに肝切除9099例の1、2、3、5年生存率は各々80.3%、68.0%、57.5%、40.8%と報告されている¹⁴⁾。PEIT は肝切除の成績にはわずか及ばないものの3 cm 以内の HCC に対する治療成績は肝切除に匹敵するものと考えられている¹²⁾¹³⁾。PEIT による完全壊死は小さい被包型の HCC に対しては十分可能であると思えるが癌結節の周囲に増殖したものやいくつかの結節が癒合した例では PEIT 後も癌の残存がみられることはしばしば経験される。これに対して椎名ら¹⁵⁾は被膜近傍に対し2-3回 PEIT を追加する方法を推奨している。一方エタノールの代りに強い蛋白凝固作用をもつ酢酸を局注する方法が大西ら¹⁾により報告されている。ラット肝による局注実験のデータでは20%以上の濃度の酢酸は同量の無水エタノールを局注する場合より壊死部の範囲が有意に広いと報告し、臨床例においても酢酸注入療法 (PAIT) が PEIT より有効であると主張している¹⁾。PAIT に関する他施設のデータ

がほとんどないため、PEIT より優れているか否かの評価は今後の問題であるが、われわれは4例について PAIT を施行した。Figure 4 に転移性肝癌、Figure 6 に HCC 例に対する PAIT の効果を示したように PEIT 同様の強力な壊死効果があると思われた。とくに Figure 7 に示した HCC 例は PEIT 無効例に PAIT を追加し明らかな AFP の低下と CT 上の強い壊死効果が確認された。US 上両者の違いを観察した結果、PAIT では酢酸注入5日後にも腫瘍内に高エコーが残存していた。薬液の残留がエタノールより酢酸の方が長いとの印象があった。今後症例を増やして検討する予定である。

結 語

肝細胞癌に対する局注療法としてエタノール (PEIT) および酢酸 (PAIT) を用いる方法を各々198例 (559回)、4例 (15回) 施行しその治療経験を述べた。いずれも小肝癌に対して極めて有効と思われ肝内のいずれの部位の HCC に対しても応用可能と思われた。

本論文の要旨は第61回日本消化器病学会中国四国支部例会シンポジウム「消化器病学最近の進歩(1)」において発表した。

文 献

- 1) 大西久仁彦, 陳 信義, 伊藤 進: 主腫瘍径1~3 cm の肝細胞癌に対する経皮的酢酸注入療法. 肝臓 34: 504-516, 1993
- 2) 山本晋一郎, 高取敬子, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 肝癌に対するエタノール局注療法 (PEIT) における NK 活性およびリンパ球サブセットの変化—レンチナン局注併用の意義—. 癌と化学療法 16: 3291-3294, 1989
- 3) 山本晋一郎, 高取敬子, 大元謙治, 山本亮輔, 井手口清治, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 肝細胞癌のエタノール局注療法における MRI. 臨床画像 6: 78-82, 1990
- 4) 山本晋一郎, 大元謙治, 高取敬子, 井手口清治, 山本亮輔, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: リピオドール混合エタノール局注療法 (Lip-PEIT) —肝癌における検討—. 臨床画像 6: 86-89, 1990
- 5) 山本晋一郎, 高取敬子, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛, 清水道生: 肝癌に対するエタノール局注の病理組織学的変化—ラット肝癌および臨床例での検討—. 肝胆膵 22: 827-833, 1991
- 6) 山本晋一郎, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 高取敬子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: エタノール局

- 注(PEIT)とTAEにより腫瘍の消失がみられた径7cmの肝細胞癌の1例. 現代医療 23:1500-1503, 1991
- 7) 山本晋一郎, 大元謙治, 井手口清治, 高取敬子, 山本亮輔, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 肝癌に対するエタノール局注療法(PEIT) —MRIによる壊死の判定—. 臨床放射線 36:665-670, 1991
 - 8) 山本晋一郎, 井手口清治, 大元謙治, 山本亮輔, 高取敬子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: エタノール局注療法により減黄効果がみられた胆嚢癌の1例. 腹部画像診断 11:737-740, 1991
 - 9) 山本晋一郎, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 高取敬子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: エタノール注入療法(PEIT)における肝梗塞合併例の検討. 腹部画像診断 12:678-682, 1992
 - 10) 山本晋一郎, 山本亮輔, 大元謙治, 井手口清治, 三井康裕, 島原将精, 井口泰孝, 大海庸世, 日野一成, 高取敬子, 平野 寛: エタノール注入療法後に胆汁性嚢胞を生じた肝細胞癌の1例. 腹部画像診断 13:879-881, 1993
 - 11) 山本晋一郎, 山本亮輔, 井手口清治, 高取敬子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 肝表面およびドーム下に存在するHCCに対するPEIT時穿刺法の工夫. 日超医論文集 62:305-306, 1993
 - 12) Ebara M, Kita K, Yoshikawa M, Ohto M: Percutaneous ethanol injection for patients with small hepatocellular carcinoma. In Primary Liver Cancer in Japan, ed. by Tobe, T. Tokyo, Springer-Verlag. 1992, pp 291-300
 - 13) Tanikawa K, Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma. In Primary Liver Cancer in Japan, ed. by Tobe, T. Tokyo, Springer-Verlag. 1992, pp 327-334
 - 14) 日本肝癌研究会: 第11回原発性肝癌追跡調査報告(1990-1991). 東京, 日本肝癌研究会事務局 1994
 - 15) 椎名秀一朗, 丹波泰郎: 肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法. 日消誌 91:821-828, 1994