



肝臓に対する肝動脈・肝静脈・門脈の経カテーテル的 血流遮断下抗癌剤局所灌流動注療法に関する基礎 的・臨床的研究 : 2血管, 3血管閉塞時の血行動態・ 薬剤分布の検討

松本, 真一
廣田, 省三
佐古, 正雄
河野, 通雄

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 58(4):147-157

(Issue Date)

1998-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00177392>



肝臓に対する肝動脈・肝静脈・門脈の経カテーテル的血流遮断下 抗癌剤局所灌流動注療法に関する基礎的・臨床的研究

－ 2 血管， 3 血管閉塞時の血行動態・薬剤分布の検討－

松本 真一，廣田 省三，佐古 正雄*，河野 通雄**

神戸大学医学部附属病院中央放射線部

*神戸大学医学部附属病院医療情報部

**神戸大学医学部放射線医学講座

(平成9年12月9日受付)

要 約

【目的】

肝臓の抗腫瘍効果を向上させる手段として肝静脈・門脈の二つあるいは肝動脈を含めたすべての血管を経皮経カテーテル的に閉塞した状態で行う動注療法を考案し，血行動態と抗癌剤局所濃度について基礎的・臨床的に検討した。

【対象および方法】

A) 基礎的検討 家兎6羽を用い，血管閉塞方法の違いによる組織内アドリアマイシン（以下，ADM）濃度を各群間で比較検討した。また，家兎の肝腫瘍モデル4羽を用い，癌部，非癌部の組織内 ADM 濃度を比較した。

B) 臨床的検討 肝細胞癌2例に対し，種々の血管閉塞状態で動脈造影下 CT を施行し造影効果を比較した。また，腫瘍栓による門脈閉塞を伴う高度進行肝細胞癌2例に対して，肝動脈・肝静脈閉塞下の動注療法を行い，末梢血および肝静脈血中 ADM 濃度を経時的に測定した。

【結 果】

A) 基礎的検討 動注開始と同時に肝静脈を閉塞し，動注終了直後に門脈を閉塞した場合に組織内 ADM 濃度が高くなる傾向が認められた。門脈あるいは肝静脈の閉塞を行った場合は非癌部の ADM 濃度が上昇する傾向が認められた。

B) 臨床的検討 癌部の造影効果は，肝動脈閉塞時に造影剤注入終了後持続した。門脈が閉塞している場合には，癌部，非癌部ともに肝動脈閉塞時には造影効果が持続した。肝静脈血 ADM 濃度は，動注開始直後より高値を示した。

【結 論】

抗癌剤の局所濃度を高め，全身の副作用を軽減させる方法として，肝動脈・肝静脈・門脈の3血管を閉塞した状態での抗癌剤動注の有用性が示唆された。

I. 緒 言

手術不能進行肝臓に対するインターベンショナルラジオロジーとして肝動脈塞栓術（以下，TAE）は広く一般に普及している。しかし，肝予備能の低下した肝内多発癌症例では広範な TAE は困難であり，門脈本幹・一次分枝が腫瘍栓によって閉塞した症例では TAE の適応とならない。このような TAE 困難例に対しては，抗癌剤動注療法が選択されるが，肝臓の抗癌剤に対する感受性が高くないため満足すべき効果は得られていないのが現状である¹⁾。従来より，抗腫瘍効果を向上させる手段として抗癌剤の局所濃度を高めるためのさまざまな工夫がなされているが²⁾⁻⁷⁾，抗癌剤の全身への溢流による副作用のためにその投与量は制限される。そこで，我々は，抗癌剤の局所濃度を高めると共に全身への溢流を軽減する目的で，肝の主な血管である肝静脈・門脈の二つあるいは肝動脈を含めたすべての血管を経皮経カテーテル的にバルーンカテーテルで閉塞し，血流を遮断した状態で行う動注療法を考案した。3血管を完全に閉塞し動注を行えば，閉鎖回路による肝局所灌流動注療法の簡易システムにもなりうる。本法施行時の血行動態と抗癌剤局所濃度について基礎的に検討し，また，臨床例について動脈造影下 CT (CT arteriography, 以下，CTA) および抗癌剤血中濃度を解析し，その有用性について検討し知見を得たので報告する。

【キーワード】肝細胞癌，動注療法，肝動脈，門脈，肝静脈

II. 基礎的検討

抗癌剤を肝動脈内に注入し、肝内局所濃度を高めるためには、肝静脈、門脈のいずれかあるいは両方を動注とのタイミングを考慮し、いつ閉塞すれば最も有効か、すなわち最適な閉塞法につき、まず検討する必要がある。この結果を踏まえ、ついで肝腫瘍モデルを用い抗癌剤局所濃度を測定した。

A) 肝静脈・門脈の閉塞方法と肝組織内抗癌剤濃度の実験的検討

1) 対象および方法

対象は、正常日本白色家兎6羽（体重約3kg）である。閉塞方法の違いによって、家兎6羽を以下の3群に分類した。①動注開始と同時に肝静脈と門脈の両方を閉塞する群（肝静脈門脈同時閉塞群）2羽、②動注開始と同時に肝静脈を閉塞し、動注終了直後に門脈を閉塞する群（肝静脈門脈異時閉塞群）2羽、③動注開始と同時に肝静脈を閉塞し、門脈の閉塞は行わない群（肝静脈閉塞群）2羽。

実験手技は、ペントバルビタール25mg/kgの静脈麻酔下に、右鼠径部を切開し、右大腿動脈より3フレンチサイズカテーテルを総肝動脈まで挿入した。同時に、右大腿静脈より4フレンチサイズバルーンカテーテル（バルーン径10mm）を挿入し、肝静脈までカテーテル先端を進めた。次に、腹部正中切開にて、回結腸静脈を露出した後、4フレンチサイズバルーンカテーテル（バルーン径10mm）を挿入し肝静脈に対応する肝葉の門脈枝に留置した。肝静脈、門脈の閉塞はこのバルーンを膨張させる方法で行った。動注は、いずれの群もアドリアマイシン（以下、ADM）3mg/kgを10分間で行った。動注終了後閉塞を30分間継続した後、直ちにペントバルビタール500mg/bodyの静脈内投与により屠殺し、摘出した肝の閉塞を行った肝葉より3カ所ずつ1cm角の組織片を採取し、液体窒素により凍結保存した後、高速液体クロマトグラフィー法にて組織内ADM濃度を測定した。また、閉塞方法の違いによる組織内ADM濃度を各群間で比較検討した。検討方法には、Student t検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

2) 結果

各群の組織内ADM濃度の平均値（±標準誤差）は、肝静脈門脈同時閉塞群5.257（±0.514）（以下、単位は 10^3 ng/g ）、肝静脈門脈異時閉塞群7.655（±1.520）、肝静脈閉塞群6.258（±1.023）であった（図1）。統計学的には有意差は認められないが、動注開始と同時に肝静脈を閉塞し、動注終了直後に門脈を閉塞する異時閉塞群の組織内ADM濃度が高くなる傾

向が認められた。

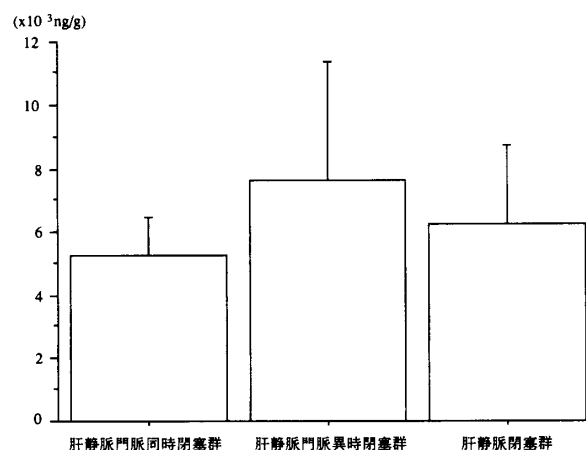


図1 血管閉塞法別肝組織内 ADM 濃度

B) VX2腫瘍の肝腫瘍モデルにおける、肝静脈・門脈閉塞下抗癌剤動注の癌部・非癌部の組織内抗癌剤濃度の検討

1) 対象および方法

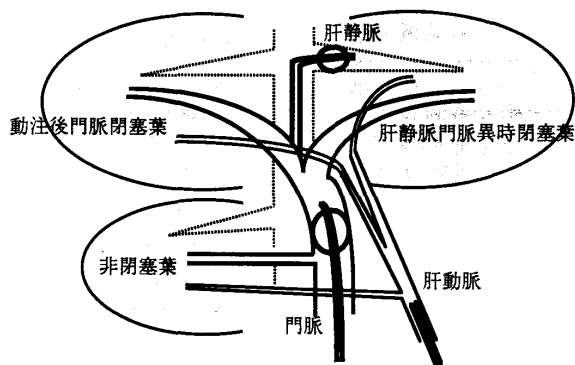
対象は、正常日本白色家兎4羽（体重約3kg）を用い、実験1）と同様の方法で静脈麻酔を行い、腹部正中切開にて、回腸静脈を露出し21ゲージ針にて穿刺、家兎VX2腫瘍細胞浮遊液（細胞数 10^7 個/ml）を0.3ml注入した後閉腹し、肝腫瘍モデルを作成した。4週後に、実験1）と同様の方法で、肝動脈・肝静脈・門脈内へカテーテルを挿入した。閉塞方法は、実験1）で肝組織内ADM濃度が最も高くなる傾向を示した肝静脈門脈異時閉塞法を用いた（図2A, B）。動注は、ADM3mg/kgを10分間で行い、閉塞は、動注終了後30分間継続した。その後、直ちに屠殺し、肝静脈と門脈の両方を閉塞した肝葉（肝静脈門脈異時閉塞葉）、動注終了直後に門脈のみ閉塞した肝葉（動注後門脈閉塞葉）、門脈・肝静脈の閉塞を行わなかった肝葉（非閉塞葉）の癌部・非癌部より各々3カ所ずつ1cm角の組織片を採取し、液体窒素により凍結保存した後、高速液体クロマトグラフィー法にて癌部・非癌部ADM濃度を測定した。さらに、閉塞方法の違いによる癌部・非癌部ADM濃度比を各群間で比較検討した。検討方法には、Student t検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

2) 結果

各葉の癌部・非癌部ADM濃度の平均値（±標準誤差）は、肝静脈門脈異時閉塞葉の癌部7.518（±1.716）（以下、単位は 10^3 ng/g ）、非癌部8.914（±1.793）、動注後門脈閉塞葉の癌部6.240（±1.925）、非癌部10.54（±1.613）、非閉塞葉の癌部11.40（±



A 肝動脈，門脈，肝静脈内にカテーテルが挿入されている。肝動脈造影で肝内には腫瘍血管の増生を認める。



B 血管閉塞の模式図

図2 家兎肝腫瘍モデルにおける血管閉塞

2.791), 非癌部7.337 (± 0.924) であった (図3)。統計学的にはいずれの群間にも有意差は認められないが，癌部の ADM 濃度は，非閉塞葉で最も高く，門脈あるいは肝静脈の閉塞を行った場合は非癌部の ADM 濃度が上昇する傾向が認められた。

また，癌部・非癌部 ADM 濃度比の比較検討では，肝静脈門脈異時閉塞葉1.155 (± 0.172)，動注後門脈閉塞葉0.627 (± 0.173)，非閉塞葉1.537 (± 0.173) で

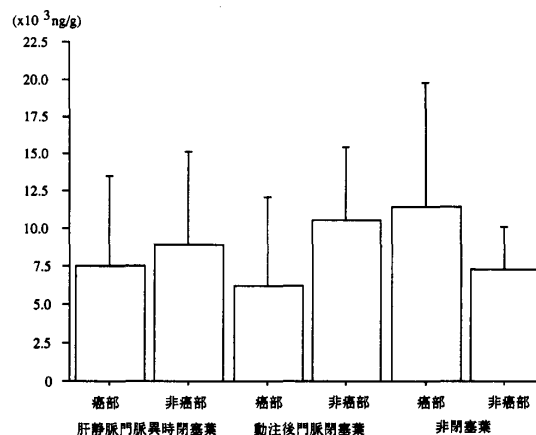


図3 血管閉塞法別癌部・非癌部 ADM 濃度

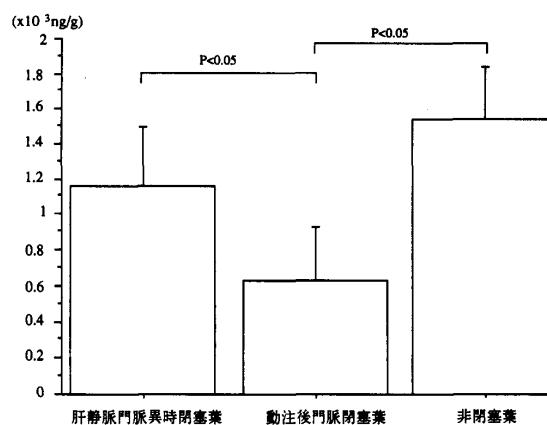


図4 血管閉塞法別癌部・非癌部 ADM 濃度比

あり (図4)，肝静脈門脈異時閉塞葉の癌部・非癌部 ADM 濃度比は，動注後門脈閉塞葉よりは有意に高値であった。しかし，非閉塞葉と比較するとやや低値であったが，統計学的には有意差は認められなかった。

Ⅲ. 臨床的検討

門脈，肝静脈の2血管閉塞状態での抗癌剤動注療法は実験的にも安全に施行でき，40分以内の肝動脈・門脈片葉阻血の安全性はすでに報告されている⁸⁾。そこで，臨床例において，肝動脈，門脈，肝静脈の3血管閉塞状態での動注を行うに際して，まず，血管閉塞状態での血行動態の変化を，CTA を用いて造影剤の分布を解析し検討した。次に，動注抗癌剤の肝静脈および末梢血中濃度を経時的に測定し，3血管閉塞状態での動注の有用性を検討した。ただし，門脈閉塞の方法は現在，経皮経肝的あるいは開腹下経回結腸静脈的なアプローチが施行されているが，きわめて侵襲的であるため腫瘍栓によってすでに門脈が閉塞している場合を門脈閉塞状態とした。

A) CTA を用いた血行動態の検討

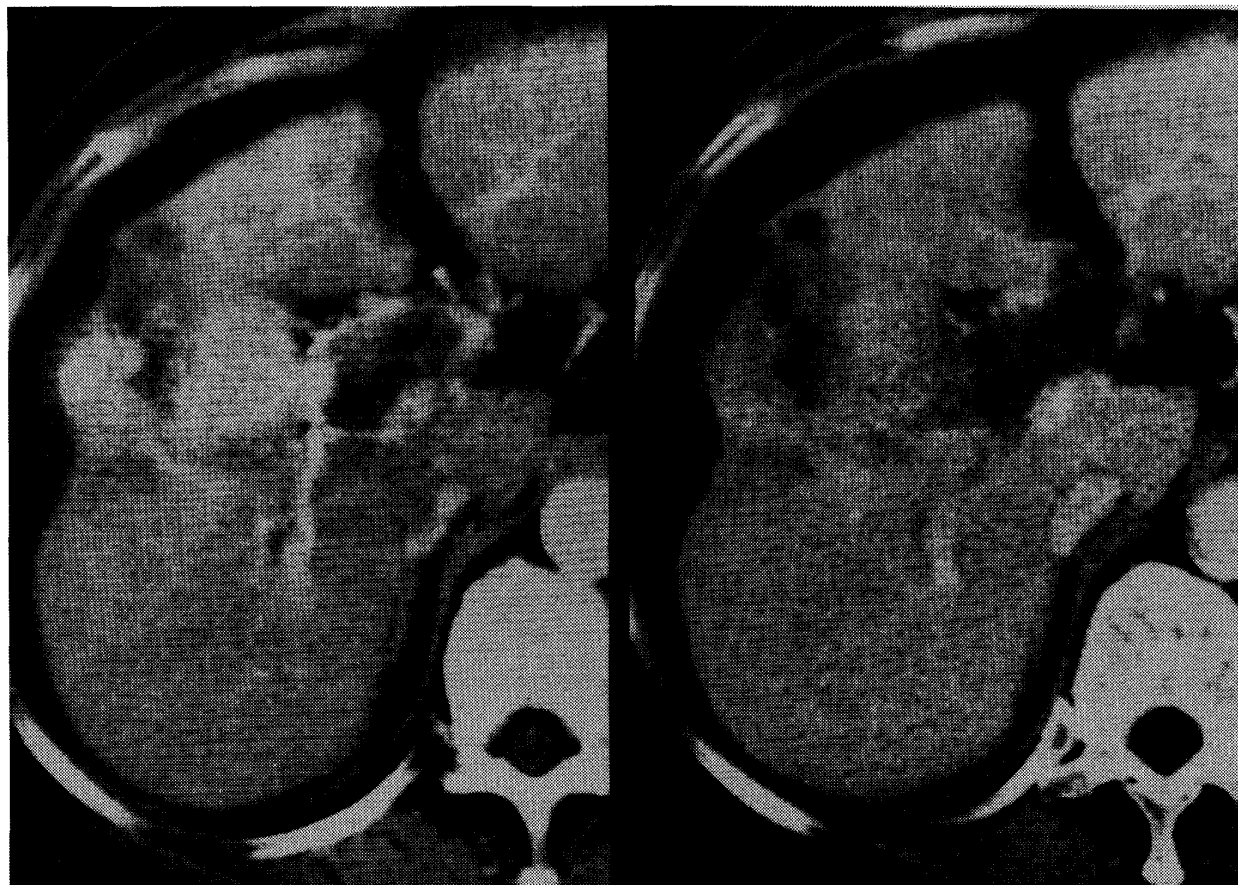


図5 門脈内腫瘍栓を有する塊状型肝細胞癌

主腫瘍は内側区域から前区域にかけて存在し門脈本幹内には腫瘍栓を認める。

1) 対象および方法

腫瘍栓によって門脈が閉塞した1例(図5)を含む肝細胞癌2例に対し、動注治療を前提に患者のインフォームドコンセントを得た後、Seldinger法によって、先ず、大腿静脈より6フレンチサイズバルーンカテーテル(バルーン径20mm)を右肝静脈に挿入した。次いで、右大腿動脈より5フレンチサイズバルーンカテーテル(バルーン径10mm)を右肝動脈まで挿入した。カテーテル挿入後、①2血管の閉塞を行わない状態、②肝静脈のみ閉塞した状態、③肝動脈のみ閉塞した状態、④2血管を閉塞した状態でCTAを施行した。造影は、3倍希釈したIopamidol 300(イオパミロン[®], 日本シェーリング, 大阪)を2ml/秒で総量8-10mlを右肝動脈に留意したカテーテルより注入した。腫瘍を含む同一横断面のCT画像を、1例は造影開始直後、20秒後、60秒後より各々10秒間撮影し、もう1例は造影開始直後、40秒後、80秒後より各々20秒間撮影した。得られたCT画像の癌部・非癌部に関心領域(ROI)を設定し、造影剤注入前のCT値を0として、その変化を経時的にプロットした。得られた時間-濃度曲線を解析し造影剤の動態を分析するとともに、一定時間内の組織内薬剤分布の指標として癌部

と非癌部の時間-濃度曲線下面積($HU \times sec$)を求め、癌部・非癌部の曲線下面積比を比較した。

2) 結果

門脈腫瘍栓を有さない症例の癌部のCT値は造影剤注入開始直後より急速に上昇した。肝動脈を閉塞した場合の造影効果は、肝静脈閉塞の有無にかかわらず造影剤注入終了後も持続した。非癌部のCT値は、いずれの場合も癌部の15%から29%程度の上昇であったが、肝静脈閉塞状態では造影剤注入終了後も造影効果は持続した(図6A, B, C, D)。癌部・非癌部の曲線下面積比は、肝動脈のみ閉塞した場合が2.225で最も高く、肝動脈・肝静脈閉塞1.787, 肝静脈のみ閉塞1.363, 非閉塞1.33の順であった。門脈が腫瘍栓で閉塞している症例では、癌部のCT値は造影剤注入開始直後より急速に上昇した。肝動脈を閉塞した場合の造影効果は、肝静脈閉塞の有無にかかわらず造影剤注入終了後も持続した。非癌部のCT値も、肝動脈閉塞時には癌部の36%から62%まで上昇し、造影効果は造影剤注入終了後も持続した(図7A, B, C, D)。癌部・非癌部の曲線下面積比は、肝動脈・肝静脈を閉塞した場合すなわち3血管閉塞状態が1.763で最も高く、肝静脈のみ閉塞1.189, 肝動脈のみ閉塞1.097, 非閉塞0.942の順

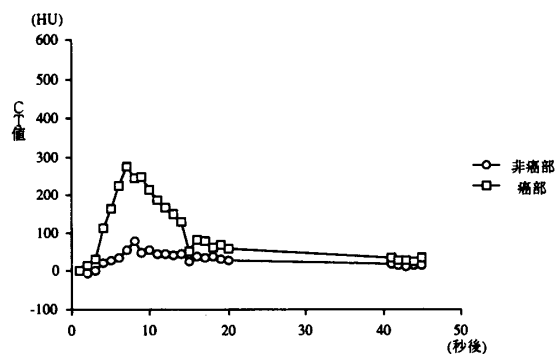


図 6 A

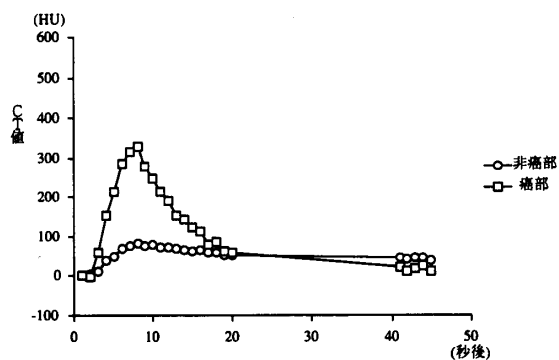


図 6 B

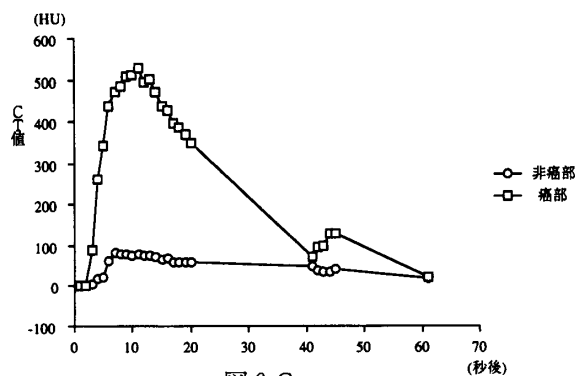


図 6 C

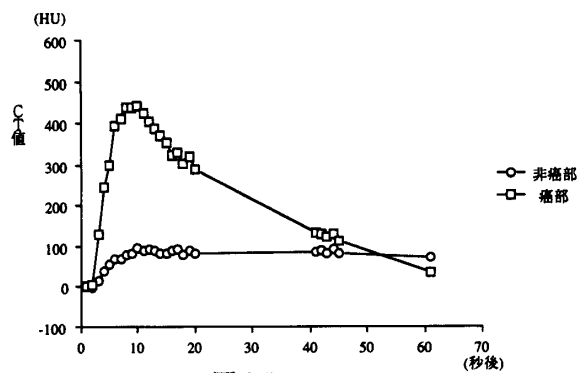


図 6 D

図 6 門脈が開存した肝細胞癌の時間-濃度曲線

- A 肝動脈・肝静脈非閉塞 B 肝静脈のみ閉塞
C 肝動脈のみ閉塞 D 肝動脈・肝静脈閉塞

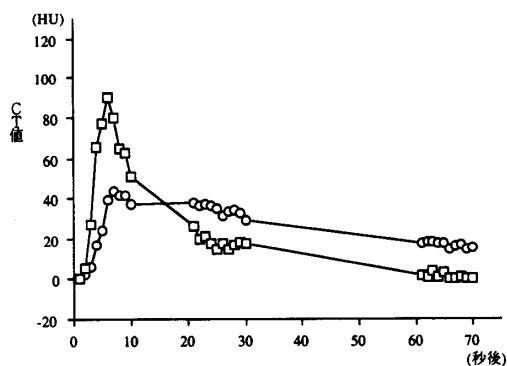


図 7 A

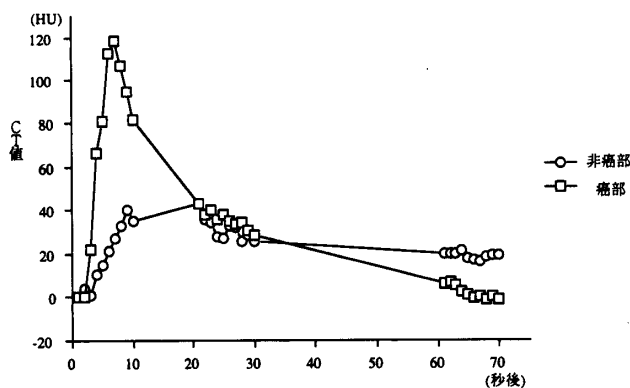


図 7 B

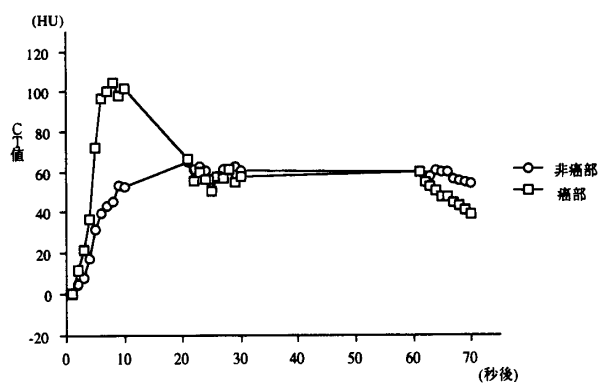


図 7 C

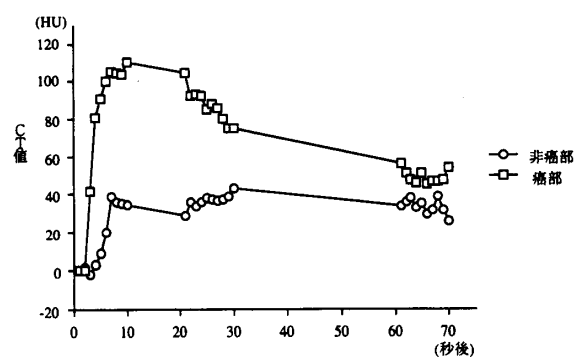


図 7 D

図 7 門脈が閉塞した肝細胞癌の時間-濃度曲線

- A 肝動脈・肝静脈非閉塞 B 肝静脈のみ閉塞
C 肝動脈のみ閉塞 D 肝動脈・肝静脈閉塞

であった。

B) 血中 ADM 濃度の測定

1) 対象および方法

腫瘍栓による門脈閉塞を伴う高度進行肝細胞癌 2 例に対して、肝動脈・肝静脈閉塞下の動注療法を行った。この場合、すでに門脈が閉塞しており 3 血管閉塞による肝局所灌流動注療法と考えることができる (図 8)。動注は、ADM 50mg/body を 10 分間で注入し、閉塞は、動注開始直後より、症例 1 では 40 分間、症例 2 では 30 分間継続した。

肝動脈・肝静脈閉塞中の末梢血および肝静脈血中 ADM 濃度を経時的に測定した。また、症例 2 では、肝静脈非閉塞・肝動脈閉塞下での ADM 50mg 動注における末梢血 ADM 濃度と比較検討した。

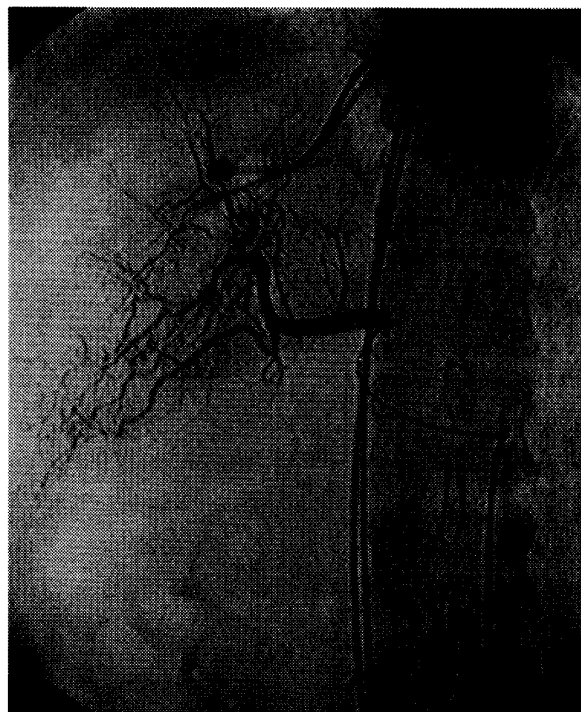


図 8 図 5 と同一症例の肝動脈造影
右肝動脈および右肝静脈内にバルーンカテーテルが挿入されている。

2) 結果

症例 1 の肝静脈血 ADM 濃度は、動注開始 5 分後 7.00 (以下、単位は 10^3 ng/ml)、10 分後 6.25、20 分後 0.91、30 分後 0.32、40 分後 0.12 であった。末梢血 ADM 濃度は、10 分後 0.89、20 分後 0.45、30 分後 0.15、40 分後 0.07 であった (図 9)。症例 2 の肝静脈・末梢血 ADM 濃度は、それぞれ動注開始 5 分後 8.84、0.45、10 分後 14.1、0.71、15 分後 4.55、0.56、20 分後 1.61、0.31、25 分後 0.81、0.18、30 分後 0.54、0.11 であり、(図 10)、一カ月前に施行した肝静脈を閉塞しない状態での動注時の末梢血 ADM 濃度は、動注開始 5 分後

0.26、10 分後 0.53、15 分後 0.45、20 分後 0.34、25 分後 0.29、30 分後 0.15 であった (図 10)。肝静脈血 ADM 濃度は、動注開始直後より高値を示し、動注終了直後に最高値となったが、末梢血 ADM 濃度は、肝静脈閉塞の有無に関わらず低値であった。

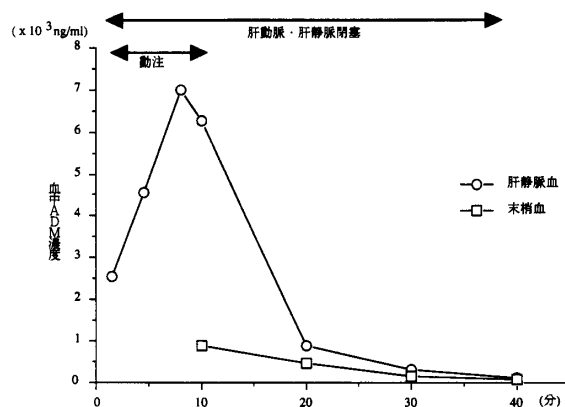


図 9 肝静脈・末梢血中 ADM 濃度 (症例 1)

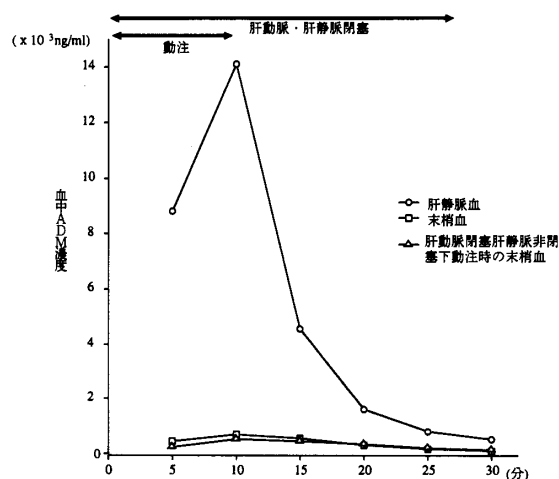


図 10 肝静脈・末梢血中 ADM 濃度 (症例 2)

IV. 考 察

手術不能進行肝癌に対する抗癌剤動注療法の抗腫瘍効果を向上させることを目的として、抗癌剤の局所濃度を高める種々の工夫、すなわちリポソーム²⁾、マイクロカプセル³⁾、DSM (degradable starch microspheres)⁴⁾、リポドール⁵⁾等の各種微小担体を用いた動注が行われてきた。血液による抗癌剤の希釈を軽減する目的で肝動脈閉塞下に動注する方法⁶⁾や、リザーバーポートを用いた持続あるいは間歇的反復動注⁷⁾なども行われている。

しかし、いずれの方法でも、全身への副作用の点から抗癌剤投与量は制限される。そこで、我々は、大量の抗癌剤の動注により抗癌剤の局所濃度を高めると

もに、全身への薬剤の溢流を防ぎ副作用を軽減する目的で、肝静脈・門脈を閉塞した状態での動注療法を考案した。また、この方法を肝動脈閉塞下で行うと、抗癌剤肝局所灌流療法の簡易システムとなる。すなわち経皮的に挿入されたバルーンカテーテルを用いて肝動脈・肝静脈・門脈を閉塞した状態で抗癌剤の灌流による動注療法を施行し、肝静脈へ流出した抗癌剤をすべて除去する方法である。肝に対する抗癌剤肝局所灌流療法としては、具ら⁹⁾が、全肝静脈血を下大静脈に留置したバルーンカテーテルにより脱血し、体外循環により活性炭フィルターを介して抗癌剤を吸着させた後送血する方法を考案し、進行肝細胞癌に対して良好な成績を報告している。しかし、この方法では、全肝静脈血を灌流させるため全身麻酔下で体外循環を用いなくてはならず肝予備能の低下した進行肝癌に対しては侵襲が大きく、また、手技も繁雑である。それに対し、経皮的方法は肝への流入血を遮断した状態での部分的灌流であるため、灌流血流量を減少させ得るものと考えられる。

肝血流遮断時の血行動態の検討は、実験的には、micropuncture 法¹⁰⁾や laser doppler flowmetry¹¹⁾を用いて行われており、それによれば、門脈閉塞時には、肝組織内血流量は肝動脈閉塞時に比して著しく低下することが明らかにされている。このことは、正常肝での肝血流量が門脈血優位であることを考えれば当然のことである。したがって、動脈・門脈のいずれかの閉塞下で動脈から薬剤投与を行った場合、血流量の多い門脈が開存している動脈閉塞下で抗癌剤の希釈が強い。すなわち、薬剤の血液による希釈を軽減し、停滞時間を延長させるためには、門脈血流を減少させることが有用と考えられる¹²⁾。

また、肝静脈閉塞時の血行動態については、肝動脈造影による実験的¹³⁾・臨床的検討¹⁴⁾や、CTA を用いた臨床的検討¹⁵⁻¹⁷⁾が行われ、肝静脈閉塞時には、肝動脈血は低圧系の門脈に流入し、これにより門脈血の流入が妨げられ、これを代償するように肝動脈血流量が増加する。同様に、門脈閉塞時にも肝動脈血流量は有意に増加することが明らかにされている¹⁸⁾。一方、癌部と非癌部の血行動態を比較すると、癌部の新生血管には血管を拡張させる神経支配や血流調節の液性物質にも反応しないことから、肝動脈血の増加は非癌部が癌部に比べて大きく、相対的に癌部の肝動脈血流量は減少する¹⁶⁾。以上のことから、肝静脈を閉塞することで門脈血流を減少させることができるものの、正常肝組織への肝動脈血流が増加するため非癌部への薬剤分布が増す可能性がある。しかし、これらの報告は、門脈、肝静脈、肝動脈を各々単独に閉塞した場合の肝血

行動態の変化を検討したものであり、同時あるいは異時性に門脈、肝静脈、肝動脈を閉塞した場合の血行動態の変化を検討した報告はみられない。

A. 基礎的検討に関する考察

肝静脈・門脈の単独あるいは両者を同時または異時性に閉塞した時の血行動態を検討するため、抗癌剤の肝組織内濃度と薬剤分布の変化を検討した。いずれの閉塞方法でも、動注前より肝静脈は閉塞されているため、低圧系の門脈血流は減少し、門脈血による薬剤の希釈が軽減されることが推測できる。しかし、動注前より門脈を閉塞した同時閉塞の場合は、動注終了後に閉塞した異時閉塞の場合に比べ、肝組織内 ADM 濃度は低値を示す傾向が認められた。これは、肝静脈閉塞状態では、肝動脈血が低圧系の門脈内に流入するが、同時に門脈を閉塞することによってこの流入が妨げられるため薬剤が分布しないことがその一因と考えられる。

肝腫瘍モデルを用いた基礎的検討では、有意差は認められないが、非閉塞葉の癌部 ADM 濃度が最も高くなった。これは動注時には動脈血優位の癌部には高濃度の薬剤が分布し、しかも動注後は、門脈を閉塞した葉の動脈血が代償性に増加することにより非閉塞葉に流入する動脈血が減少し薬剤の希釈が遅延したためと考えられる。それに対し、非癌部では門脈が開存しているため薬剤の希釈は妨げられず癌部・非癌部 ADM 濃度比が高くなったものと考ええる。肝動脈・門脈の両方を閉塞した葉の癌部・非癌部 ADM 濃度比は非閉塞葉と有意差はなかったが、非癌部の ADM 濃度が、癌部に比してやや高くなる傾向が認められた。これは、肝静脈が閉塞されている状態で動注すると、肝動脈血は門脈経由で非癌部 sinusoid へ流入し非癌部の ADM 濃度が増加するものと考えられ、しかも動注終了後に門脈を閉塞することによって非癌部 sinusoid は鬱血状態となり高濃度に分布した薬剤が血流による希釈を受けないためと考えられる。また、門脈閉塞状態では癌部、非癌部ともに動脈血のみにより薬剤が希釈されるが、非癌部 sinusoid の血管容積は癌部血洞に比して圧倒的に大きくシャントを介して門脈域に流入する動脈血だけでは薬剤の希釈が遅延したため、動注後門脈閉塞葉の癌部・非癌部の ADM 濃度比が有意に低値を示したものと考ええる。

したがって、血管閉塞を行わない動注では、肝動脈血によってのみ栄養される癌部については高濃度の薬剤分布が得られるが、より抗腫瘍効果を向上させるため門脈血により栄養される癌辺縁部にまで高濃度の薬剤を分布させるためには門脈血による薬剤の希釈の軽減できる肝静脈・門脈閉塞下での動注が最良であると

考えられる。しかし、肝動脈の閉塞は、実験的には固有肝動脈が細径のため困難であり、動脈血による薬剤の希釈は防げず癌部の ADM 濃度が非癌部より低くなる傾向がみられた。

B. 臨床的検討に関する考察

臨床的には、CTA による造影効果の経時的变化を検討した。門脈腫瘍栓を有さず門脈血流が保たれている状態で肝動脈を閉塞した場合、癌部は動脈血による薬剤の希釈がないため、造影効果は造影剤注入後も持続した。時間-濃度曲線下面積比の比較においても、癌部への薬剤分布が非癌部に比して最も多く、肝動脈閉塞状態での動注が有効と考えられる。また、門脈閉塞状態で、肝動脈より造影剤を注入すると、癌部の CT 値は造影剤注入後、動脈血による希釈のため速やかに低下する。非癌部では、肝流入血が肝動脈のみであるため、造影効果は門脈血流が保たれている場合よりも高く、門脈血による希釈がないため、造影剤注入後は癌部よりも高い造影効果が持続した。時間-濃度曲線下面積比の比較においても、非癌部への薬剤分布が癌部に比して多くなった。肝動脈を閉塞した場合は、肝静脈の閉塞の有無に関わらず癌部、非癌部ともに強い造影効果が持続した。これは、肝流入血を全て遮断した状態であるための自然の帰結である。

以上の臨床的検討から、肝癌に対する動注療法の効果をより向上させるために動注薬剤を癌部のみならず門脈血流によって栄養される癌辺縁部にまで高濃度に分布させるためには、肝動脈の閉塞に門脈の閉塞を併用することが最も有効であると考えられる。

腫瘍栓によって門脈が閉塞した肝細胞癌に対し、肝動脈と肝静脈をバルーンカテーテルで閉塞し、3血管閉塞状態で ADM 動注時の血中 ADM 濃度を経時的に測定したが、末梢血濃度は、肝静脈を閉塞しない場合と有意な差はなかった。これは、ADM が組織親和性の高い薬剤であるため¹⁹⁾と考えられるが、動注開始直後より高濃度の ADM が肝静脈血中に溢流していることを考えると、大量に抗癌剤を投与する場合、副作用の軽減には肝静脈閉塞の必要性が示唆される。

また、肝阻血時間については、臨床的には60分以上の阻血に耐えうとの報告²⁰⁾もみられるが、エネルギー代謝からみた実験的検討²¹⁾では、30分以上の阻血では、阻血解除後も回復が遅延する。これは、腸管鬱血によって発生した free radical が肝に流入することによる組織障害が原因と考えられる。したがって、肝流入血管全遮断時には、門脈-下大静脈バイパス術などによる腸管鬱血の防止が必要である²²⁾。しかし、片葉肝阻血の場合は、40分以下の阻血では肝障害の程度が軽度であることが実験的にも証明されており⁸⁾、本法も同

様に肝動脈及び門脈の部分的な遮断であるため、臨床応用に際しては、40分以下の部分的阻血は安全と考えられる。

V. 結 論

1. 肝動脈・肝静脈・門脈のいずれか二つあるいはすべての血管を経皮的にバルーンカテーテルで閉塞して行う動注療法を考案し、本法施行時の血行動態と抗癌剤局所濃度について基礎的に検討し、臨床例について動脈造影下 CT および抗癌剤血中濃度を解析し、その有用性について検討した。
2. 正常家兎を用いた肝静脈・門脈の2血管閉塞の実験的検討では、動注開始と同時に肝静脈を閉塞し、動注終了直後に門脈を閉塞する異時閉塞群の肝組織内 ADM 濃度が高くなる傾向が認められた。
3. 家兎 VX 2 腫瘍の肝腫瘍モデルを用いた実験的検討では、肝静脈門脈異時閉塞葉の癌部・非癌部 ADM 濃度比は、非閉塞葉と比較すると統計学的には有意差は認められないが、非癌部への薬剤分布が増加するため低値を示す傾向が認められた。
4. 動脈造影下 CT を用いた造影剤の分布の検討では、造影剤を癌部に分布させるためには肝動脈の閉塞が有効であるが、門脈より栄養される癌辺縁部を含めて薬剤を分布させるためには門脈の閉塞の併用が有効と考えられた。
5. 肝動脈・門脈閉塞下動注において高濃度の抗癌剤が肝静脈血中に溢流しており副作用軽減には肝静脈閉塞が有効であると考えられた。
6. 肝動脈・肝静脈・門脈の3血管を閉塞した状態で抗癌剤を動注する方法は、抗癌剤の局所濃度を高め、肝局所灌流動注療法の簡易システムとなりうる可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるに当たり、終始多大なる御協力を賜りました放射線医学教室ならびに中央放射線部諸兄に心より感謝致します。

なお、本論文の要旨は第54回日本医学放射線学会総会（名古屋，1995）、第55回日本医学放射線学会総会（横浜，1996）、第56回日本医学放射線学会総会（横浜，1997）で発表した。

文 献

- 1) 松本真一, 廣田省三, 桑田陽一郎, 長谷川義記, 富田 優, 杉本幸司, 藤田善弘, 鈴木靖史, 上田英二, 奥田謙一郎, 佐古正雄, 河野通雄: 進行肝細胞癌に対するリザーバー動注化学療法。日癌治療学会誌. 30(5): 748-753, 1995.
- 2) 熊井浩一郎, 高橋孝行, 壺内泰二郎, 吉野肇一, 石引久彌, 阿部令彦: 抗癌剤封入リポソームによる肝動注療法。癌と化学療法. 12: 1946-1948, 1985.
- 3) 杉田周次郎, 大西久仁彦, 早坂 章, 角田隆文, 田中秀雄, 中田 恒, 佐藤慎一, 陳 信義, 田辺雄一, 斉藤正明, 寺林秀隆, 波多野等, 斉藤正之, 中山隆雅, 飯田真司, 野村文夫, 奥田邦雄, 近藤洋一郎*: 細胞癌に対する各種経動脈治療法比較検討。日消誌. 83: 2375-2382, 1986.
- 4) 山田哲也, 中村健治, 松尾良一, 村田佳津子, 臼杵則朗, 神納敏夫, 椿本光男, 真鍋隆夫, 高島澄夫, 中塚春樹, 水口和夫, 小野山靖人: Degradable Starch Microsphere (DSM) 併用抗癌剤動注による悪性腫瘍の治療。癌と化学療法. 15: 2617-2620, 1988.
- 5) 長谷川正和, 小泉 正, 関谷彰子, 河野通雄: 肝細胞癌に対するSMANCS動注療法の一次効果。臨床放射線. 41(2): 223-228, 1996.
- 6) 山田龍作, 山口真司, 中塚春樹, 中村健治, 佐藤守男, 小林伸行, 高島澄夫, 三軒久義: 新しい抗癌剤投与法-Balloon catheterによる一時的動脈閉塞下抗癌剤動注療法の開発。日医放会誌. 41: 894-896, 1981.
- 7) 豊田秀徳, 中野 哲, 熊田 卓, 武田 功, 杉田恵一, 長田敏正, 桐山勢生, 須賀 真, 糸林 詠, 嶋内明美, 多賀 真: 高度進行肝細胞癌に対するリザーバーによる抗癌剤持続動注投与の検討。癌と化学療法. 20(12): 1769-1774, 1993.
- 8) 布施 明: 片葉肝阻血時の肝障害についての実験的検討-特に反復阻血の肝におよぼす影響について-。日外会誌. 90(6): 863-873, 1989.
- 9) 具 英成, 斎藤正樹, 富永正寛, 岩崎 武, 前川陽子, 志岐裕源, 斎藤洋一: 肝静脈分離・吸着(HVI・DHP)による肝細胞癌に対する新しい大量肝動注療法の検討。日本外科学会雑誌. 92(9): 1338-1341, 1991.
- 10) 古谷智規: 門脈遮断時の肝内微小循環動態の研究-micropuncture法を用いて-。秋田医学. 17: 571-580, 1990.
- 11) Sjovall, S., Svensson, H.: Effect of Hepatic Artery or Portal Vein Occlusion on Liver Tumour Blood Flow. Eur Surg Res. 23: 179-184, 1991.
- 12) 佐溝政広, 具 英成, 斎藤洋一: 上腸間膜動脈血流遮断を併用した制癌剤肝動注療法の実験的検討。日本消化器病学会誌. 91(6): 1104-1110, 1994.
- 13) Kanazawa, S., Wright, K.C., Kasi. L.P., Charnsangaveji, C., Wallace, S.: Preliminary Experimental Evaluation of Temporary Segmental Hepatic Venous Occlusion: Angiographic, Pathologic, and Scintigraphic Findings. JVIR. 4: 759-766, 1993.
- 14) 金澤 右, 道家哲也, 安井光太郎, 三谷政彦, 佐藤修平, 味本道子, 河野良寛, 木本 真, 平木祥夫: 一時的肝静脈閉塞に伴う肝動脈撮影像の変化。日本医放会誌. 52(10): 1408-1416, 1992.
- 15) Murata, S., Itai, Y., Asato, M., Kobayashi, H., Nakajima, K., Ehuchi, N., Saida, Y., Kuramoto, K., Tohno, E.: Effect of Temporary Occlusion of the Hepatic Vein on Dual Blood Supply in the Liver Evaluation with Spiral CT. Radiology. 197: 351-356, 1995.
- 16) Murata, S., Itai, Y., Satake, M., Asato, M., Kobayashi, H., Ehuchi, N., Moriyama, N.: Changes in Contrast Enhancement of Hepatocellular Carcinoma and Liver: Effect of Temporary Occlusion of a Hepatic Vein Evaluated with Spiral CT. Radiology. 202: 715-720, 1997.
- 17) 村田 智, 板井悠二, 朝戸幹雄, 小林尚志, 中島光太郎, 斎田幸久, 江口信子, 菅原信二, 倉本憲明: 一時的肝静脈閉塞に伴う肝血流二重支配の空間的・時間的変化-閉塞下肝動注・塞栓療法をめざして-。日本医放会誌. 55(3): 184-186, 1995.
- 18) 土井隆一郎, 井上一知, 小切匡史, 角昭一郎, 高折恭一, 鈴木 敏, 戸部隆吉: 臓器血行動態に関する研究-術中肝血流測定の意義-。日外会誌. 89(4): 560-567, 1988.
- 19) 具 英成, 佐溝政広, 福本 巧, 志岐裕源, 前川陽子, 岩崎 武, 富永正寛, 黒田嘉和, 斎藤洋一, 肝動注療法における殺細胞性制癌剤の肝組織摂取率の比較検討-肝静脈分離・活性炭吸着(HVI・DHP)法による再評価-。日本消化器病学会誌. 90(1): 41-48, 1993.
- 20) Huguet, C., Nordlinger, B., Galopin, J.J., Bloch, P., Gallot, D.: NORMOTHERMIC

HEPATIC VASCULAR EXCLUSION FOR EXTENSIVE HEPATECTOMY. Surgery, Gynecology and Obsterics. 147 : 689-694, 1978.

- 21) 國土泰孝, 前場隆志, 田中 聡 : ^{31}P -NMR Spectroscopy を用いた阻血肝における細胞内高エネルギーリン酸化合物代謝に関する実験的研究。日消会誌. 88(3) : 698-705, 1991.
- 22) 坂田龍彦 : 肝門部肝血行遮断時の肝循環確保に関する実験的研究 肝エネルギー代謝からみた門脈二重バイパス法における送血量安全下限域。日外会誌. 92(3) : 331-338, 1991.

HEPATIC ARTERIAL INFUSION CHEMOTHERAPY DURING
BALLOON OCCLUSION OF THE HEPATIC ARTERY, THE
HEPATIC VEIN AND THE PORTAL VEIN
— EVALUATION OF HEMODYNAMIC CHANGES DURING 2 OR 3
VESSELS OCCLUSION —

Shinichi Matsumoto, Shozo Hirota, Masao Sako*, Michio Kono**

Central Division of Radiology, *Department of Medical Information, Kobe University Hospital.

**Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

PURPOSE. To enhance the effect of anti-cancer agents and to reduce systemic toxicity, we devised a new procedure of arterial infusion chemotherapy during temporary hepatic lobe isolation by balloon occlusion of the hepatic artery, the hepatic vein, and the portal vein. The hemodynamic change during the procedure is evaluated for clinical application.

MATERIALS AND METHODS. (A) Six Japanese white rabbits had normal livers and four had multiple liver metastases of VX2 tumor. Adriamycin(ADM) of 3mg/kg was infused via the common hepatic artery during the occlusion of the hepatic vein and the portal vein, and then, all the rabbits were autopsied to examine the tissue concentration of ADM. The tissue concentrations of ADM in the normal liver parenchyma and the metastatic tumors of the isolated lobe were compared.

(B) Clinically, the hemodynamic changes during the procedure were evaluated by dynamic CT during hepatic arteriography, and the serum levels of ADM in the hepatic vein and the peripheral vein were also measured after the arterial infusion of ADM.

RESULTS. (A) The tissue concentration of ADM in the liver of the isolated lobe with occlusion of the portal vein immediately after the completion of the arterial infusion was higher than that of other lobes. But in the isolated lobe the tissue concentration of ADM in the metastatic tumors was slightly lower than that in the normal liver parenchyma.

(B) On dynamic CT during occlusion of the hepatic artery, the liver tumors were much more enhanced than liver parenchyma, but during occlusion of the hepatic artery and the portal vein, liver parenchyma was enhanced to the same level as the liver tumors. The serum level of ADM at the hepatic vein was markedly elevated, but the serum level of ADM at the peripheral vein was equal to that during the arterial infusion without occlusion of the hepatic vein.

CONCLUSION. In conclusion, the arterial infusion chemotherapy during temporary hepatic lobe isolation by balloon occlusion of the hepatic artery, the hepatic vein, and the portal vein would be effective for the enhancement of anti-cancer agents and the reduction of systemic toxicity.