



# Transcatheter Arterial Embolization for Advanced Tumor Thrombus with Marked Arterioportal or Arteriovenous Shunt complicating Hepatocellular Carcinoma

伊崎, 健太

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2966

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002966>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 116 】

氏 名・(本 籍) 伊崎 健太 ( 京都府 )  
博士の専攻分野の名称 博士 (医学)  
学 位 記 番 号 博い第1576号  
学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当  
学位授与の 日 付 平成16年3月31日

【 学位論文題目 】

Transcatheter Arterial Embolization for Advanced Tumor  
Thrombus with Marked Arterioportal of Arteriovenous  
Shunt complicating Hepatocellular Carcinoma  
(著名な動門脈シャント・動静脈シャントを伴う腫瘍塞栓を  
有する肝細胞癌に対する動脈塞栓術)

審 査 委 員

主 査 教 授 黒田 嘉和  
教 授 横崎 宏  
教 授 坂本 憲弘

## 【はじめに】

肝細胞癌（HCC）は、門脈および肝静脈浸潤の傾向が高いとされる。さらに、腫瘍塞栓の存在は肝内転移や肺転移をもたらす予後に起因する。また、動門脈シャント（A-P shunt）の存在は門脈圧亢進症による著しい肝機能悪化および静脈瘤破裂など患者の生命予後にかかわる問題である。

一方、肝切除不能例の HCC に対するリピオドールと抗癌剤の懸濁液を使用した経カテーテル療法（TACE）の効果は現在まで多数報告されているが、著明な A-P shunt あるいは動静脈シャント（A-V shunt）を有する HCC の場合、リピオドールを使用することは肝梗塞や肝機能悪化、肺梗塞を誘発し通常 TACE の適応とはならない。このような理由から、著明なシャントを伴った腫瘍塞栓を有する HCC に対しては効果および安全性が確立された治療法はない。

そこで今回我々は、著明なシャントを伴った腫瘍塞栓を有する HCC に対して GIA を用いた経カテーテル肝動脈塞栓術（GIA-TAE）あるいは GIA-TAE と放射線療法の併用療法を施行し、効果と安全性について評価したので報告する。

## 【対象／方法】

【対象】1998年12月から2001年11月まで、著明なシャントを伴った門脈腫瘍塞栓（PVTT）あるいは肝静脈腫瘍塞栓（HVTT）を有する20例のHCC

患者。その内訳は、Vp3が7例とVp2が8例でVv3が3例とVv2が2例である（表1）。

【塞栓方法】GIA-TAEの塞栓物質は2.0mm角のゼラチンスポンジ細片を、2mlの造影剤と20mgのEpirubicinで溶解した物質を使用した。マイクロカテーテルを腫瘍塞栓の栄養血管である肝動脈2次分枝あるいは3次分枝まで挿入し、ゼラチンスポンジ1/2から1枚相当の塞栓物質を用い栄養血管が消失するまで塞栓した。

【放射線療法】GIA-TAE10-14日後から照射野を腫瘍塞栓に局限し1回2Gyで計60Gy照射した。

【治療効果判定】腫瘍塞栓および主腫瘍の1次効果は治療の約1ヶ月後に造影CTを施行し、日本肝癌研究会の「肝臓治療直接効果判定基準（表2）」に基づき50%以上の腫瘍サイズ縮小または腫瘍壊死を有効と定義した。シャントの血行動態の変化は経過観察中に血管造影が施行できた13人において評価した。肝機能の評価は治療前と約1ヶ月後のChild-PughスコアをMann-Whitneyテストで評価し、P値0.05以下を有意差とした。平均生存期間および累積生存率はGIA-TAE終了後から死亡日までの日数をKaplan-Meier法で算出した。

## 【結果】

PVTTを有する15例中10例がGIA-TAE単独、5例がGIA-TAEと放射線

療法の併用療法を施行した。HVTT を有する 5 例では 4 例で GIA-TAE 単独、1 例が GIA-TAE と放射線療法の併用療法を施行した。

#### 【腫瘍塞栓に対する一次効果】

表 3. に腫瘍塞栓に対する一次効果を示す。PVTT のうち GIA-TAE は 7 例 (70%) で有効で併用療法では 4 例 (80%) で有効であった。PVTT 全体では 11 例 (73%) で有効であった。

HVTT のうち GIA-TAE は 3 例 (75%) で有効で併用療法では 1 例 (100%) で有効であった。HVTT 全体では 4 例 (80%) で有効であった。

#### 【腫瘍塞栓に関連する主腫瘍に対する一次効果】

表 4. に主腫瘍に対する一次効果を示す。PVTT のうち GIA-TAE は 7 例 (70%) で有効で併用療法では 1 例 (20%) で有効であった。PVTT 全体では 8 例 (53%) で有効であった。

HVTT のうち GIA-TAE は 3 例 (75%) で有効で併用療法では 0 例 (0%) で有効であった。HVTT 全体では 3 例 (60%) で有効であった。

#### 【血行動態の変化】

直後でシャントの消失が 12 例 (60%) で見られ、シャントの改善が 8 人 (40%) で見られた。シャントが消失した内訳は PVTT 例では 15 例中 8 例 (53%) で、HVTT 例では 5 例中 4 例 (80%) であった。

1 ヶ月後に DSA が可能であった 13 例では 7 例 (53%) でシャントの閉塞が

維持できた。内訳は 9 例の PVTT のうち 4 例 (53%) と 4 例の HVTT のうち 3 例 (75%) であった。この 7 例は全例でリピオドールを用いた TACE が可能であった。

#### 【肝機能の変化】

GIA-TAE 前の Child-Pugh スコアは平均  $7.2 \pm 1.3$  点で、治療後の Child-Pugh スコアは平均  $7.6 \pm 2.1$  点であった。治療前後では明らかな有意差は見られなかった ( $p$  値=0.84) (図 4.)。

利尿剤に反応しない腹水の減少は、9 人中 2 人において見られた (22%)。

#### 【累積生存率】

全体での平均生存期間は 9.6 ヶ月で、1 年、2 年、3 年累積生存率は、24.1%、9.0%、9.0% であった。PVTT 15 例の平均生存期間は、8.7 ヶ月であり、1 年および 2 年累積生存率は、15.6% および 7.8% であった。GIA-TAE のみ施行した 10 例の平均生存期間は 9.5 ヶ月で、1 年、2 年、3 年累積生存率は、26.7%、13.3%、13.3% であった。GIA-TAE と放射線療法の併用療法を施行した 5 例の平均生存期間は 7.1 ヶ月で、1 年累積生存率は 0% であった。HVTT 5 例の平均生存期間は 7.1 ヶ月であり、1 年累積生存率は 50% であった。(図 1.)。

#### 【合併症】

全例で熱発および軽度の上腹部痛を、1 例で嘔気を、別の 1 例で汎血球減少を認めたが全て対処療法で改善した。膿瘍や敗血症などの重篤な合併症は

見られなかった。また、HVTT 例では腫瘍塞栓逸脱による肺塞栓や呼吸困難、肺転移はみられなかった。

#### 【考察】

HCC は肝内の血管、特に門脈および肝静脈に浸潤する傾向がある。また、腫瘍塞栓の存在は肝内転移や肺転移をもたらす患者の予後に起因する。さらに、A-P shunt の存在は門脈圧亢進症による肝機能低下および静脈瘤破裂など生命予後にかかわる問題である。しかし、このような症例では治療による副作用が懸念され、積極的な治療ではなく動注療法やリザーバー療法が選択されることが多いため、患者の生命予後および治療効果は十分なものではない。これに対し、近年、スチールコイルやゼラチンスポンジのみを使用した塞栓術の報告が散見される。しかし、これらの方法はシャントの血行動態改善には有効であるが、抗癌剤を使用しないため抗腫瘍効果は乏しいと考えられる。さらに、スチールコイルはその径に限界があり、腫瘍塞栓の栄養血管やシャントのより末梢側を塞栓することが困難で中枢側にシャントへの側副路の発達を促す危険性がある。一方、GIA は、腫瘍塞栓およびシャントのより近位側を塞栓し、さらにシャントの閉塞のみならず抗腫瘍効果も持ち合わせている。また、スチールコイルと比較し、安価で手技の煩雑さが無いといった利点も兼ね備えている。腫瘍塞栓を有する HCC に対する PEIT に関しては症例報告が散見されるもののまとまった報告はなく、ラジオ波焼灼療法に関して

は著明なシャントによる「ラジエータ効果」や「クーリング現象」のため十分に効果が発揮されないと考えられる。手術例では、Minagawa らが術前 TAE と腫瘍塞栓切除術の集学的治療にて良好な結果を報告しているが、原発巣が 2 個以下で門脈本幹の閉塞がなく ICG15 分停滞率が 20%以下など厳しい条件の下で施行されている。今回の症例において ICG15 分停滞率は 20 例中 15 例が 20%以上で、手術の施行は困難であった。

一方で、PVTT を有する HCC に対する積極的治療は、肝梗塞の危険性が有り、適応は慎重に考慮されるべきである。Yamada らや Chung らは PVTT を有する HCC 患者に対し TACE を施行し、肝不全や敗血症での死亡例が散見され、6 ヶ月以上の生存は一例も見られなかったと報告しており、PVTT を有する症例での塞栓術が難しいことが示唆される。しかし、今回の報告では重篤な合併症は見られず治療前後の肝機能に有意差は見られなかった。これは、我々が門脈本幹あるいは門脈左右両枝閉塞例を GIA-TAE 適応から除外し慎重を期したためと考える。

血行動態の変化については、Clerk らのゼラチンスポンジでの塞栓や Ngan らの lipiodol-TAE での塞栓より有用であり、Furuse らのスチールコイルで塞栓した報告と同等の結果が得られた。さらに今回はシャントが消失した全例でリビオドールを使用した TACE を追加して施行することが可能であった。

累積生存率については、Chung らのシスプラチン動注と全身インターフェ

ロン療法の組み合わせを施行した報告や諏訪らが SMANCS-Lipiodol 動注を施行した報告よりも良好で、Furuse らや Ueno らの報告と同等な結果が得られた。

著明な A-V shunt を伴った HVTT を有する HCC については、塞栓物質が大循環に流出する可能性があり A-V shunt を伴った PVTT 症例よりも問題点が多いと考えられるが、今回の報告では重篤な合併症はみられず十分な累積生存率が得られた。これらの症例のまとまった報告はないため比較検討はできず、今回の報告では症例数が少ないものの、今後 GIA-TAE は考慮させるべき治療法と考える。

【結論】

著明な shunt を伴った門脈腫瘍塞栓あるいは肝静脈腫瘍塞栓を有する進行した肝細胞癌に対し、GIA-TAE あるいは GIA-TAE と放射線療法の併用療法は効果的で安全に施行しうる治療法である。また、シャントの閉塞が得られればリピオドールを用いた追加治療を安全に施行できることが期待される。

症例	年 齢		性 別	肝 炎	腫瘍径		部位	形態	C-P	
	性	年			Vp	Vv			(cm)	Score
1	60	F	HCV-Ab	Vp3	3.0	両葉	瀰漫型	8B		
2	65	M	Alcohol	Vp2	4.0	片葉	塊状型	8B		
3	74	M	HCV-Ab	Vp3	8.0	片葉	瀰漫型	8B		
4	48	M	HCV-Ab	Vp2	8.0	両葉	多結節癒合型	10C		
5	72	F	Alcohol	Vp2	8.5	片葉	瀰漫型	7B		
6	51	M	HCV-Ab	Vp2	11.5	両葉	瀰漫型	9B		
7	72	F	HCV-Ab	Vp1	4.0	両葉	多結節型	7B		
8	62	M	HCV-Ab	Vp2	4.5	片葉	塊状型	7B		
9	58	M	HBs-Ag	Vp3	12.5	両葉	多結節型	6A		
10	55	M	HCV-Ab	Vp2	8.0	片葉	塊状型	8B		
11	72	M	HBs-Ag		Vv3 5.0	片葉	塊状型	5A		
12	66	M	HCV-Ab		Vv3 9.0	片葉	塊状型	7B		
13	62	M	HCV-Ab		Vv3 13.0	両葉	多結節型	6A		
14	62	F	HCV-Ab		Vv2 4.5	片葉	塊状型	7B		

GIA-TAE 単独療法

症例	年 齢		性 別	肝 炎	腫瘍径		部位	形態	C-P	
	性	年			Vp	Vv			(cm)	score
15	66	M	HCV-Ab	Vp3	5.0	片葉	塊状型	8B	2 門照射	
16	64	F	HCV-Ab	Vp3	5.0	両葉	塊状型	9B	2 門照射	
17	70	F	HCV-Ab	Vp3	5.0	片葉	塊状型	6A	2 門照射	
18	55	M	HBs-Ag	Vp3	9.0	片葉	塊状型	5A	4 門照射	
19	59	M	HCV-Ab	Vp2	8.5	両葉	塊状型	6A	4 門照射	
20	57	M	HBs-Ag		Vv2 3.0	両葉	多結節型	6A	4 門照射	

GIA-TAE および放射線併用療法

表1. 患者背景

Vp: 門脈腫瘍塞栓 Vv: 肝静脈腫瘍塞栓 C-P score: Child-Pugh score

腫瘍壊死効果

TN 5	100% 腫瘍壊死
TN 4	50%-99% 腫瘍壊死
TN 3	25%-49% 腫瘍壊死
TN 2	-24% 腫瘍壊死
TN 1	腫瘍壊死は見られない

腫瘍縮小効果

TR 5	100% 腫瘍縮小
TR 4	50%-99% 腫瘍縮小
TR 3	25%-49% 腫瘍縮小
TR 2	-24% 腫瘍縮小
TR 1	25%以上の腫瘍増大

腫瘍効果

TE 5	TN 5 あるいは TR 5
TE 4	TN 4 あるいは TR 4
TE 3	TN 3 あるいは TR 3
TE 2	TN 2 かつ TR 2
TE 1	腫瘍壊死に関わらず25%以上の腫瘍増大

表2. 肝臓治療直接効果判定基準 (日本肝癌研究会)

PVTT (15例) TE 4以上; 11例 (73%)

TE	5	4	3	2	1
全体 (15例)	2	9	1	1	2
GIA-TAE (10例)	2	5	1	1	1
GIA-TAE + RT (5例)	0	4	0	0	1

表3-a. 門脈腫瘍塞栓に対する1次効果

HVTT (5例) TE 4以上; 4例 (80%)

TE	5	4	3	2	1
全体 (5例)	3	1	0	1	0
GIA-TAE (4例)	2	1	0	1	0
GIA-TAE + RT (1例)	1	0	0	0	0

表3-b. 肝静脈腫瘍塞栓に対する1次効果

PVTT (15例) TE 4以上; 8例 (53%)

TE	5	4	3	2	1
全体 (15例)	2	6	3	2	2
GIA-TAE (10例)	2	5	0	2	1
GIA-TAE + RT (5例)	0	1	3	0	1

表4-a. 門脈腫瘍塞栓に関する主腫瘍に対する1次効果

HVTT (5例) TE4以上; 3例 (60%)

TE	5	4	3	2	1
全体 (5例)	1	2	1	1	0
GIA-TAE (4例)	1	2	0	1	0
GIA-TAE + RT (1例)	0	0	1	0	0

表4-b. 肝静脈腫瘍塞栓に関する主腫瘍に対する1次効果

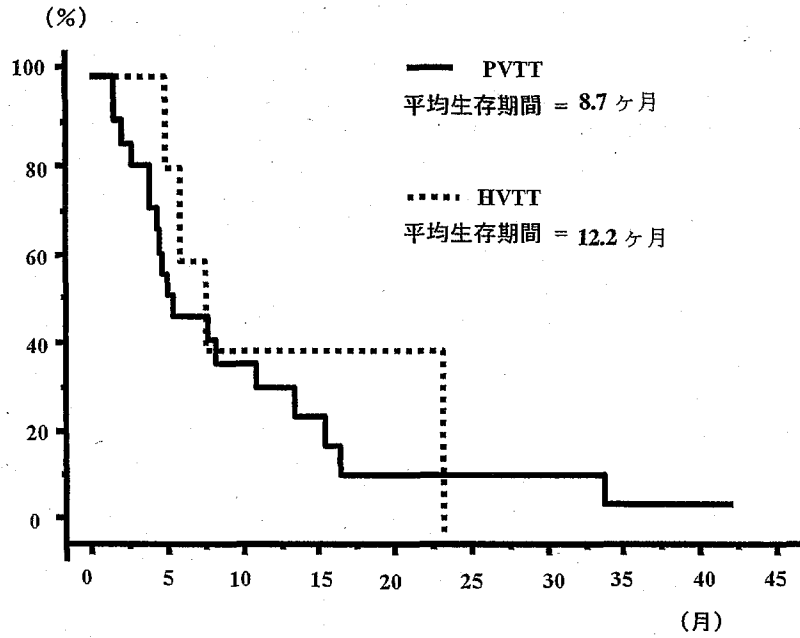


図1-a. 平均生存期間および累積生存率 (PVTTとHVTT別)

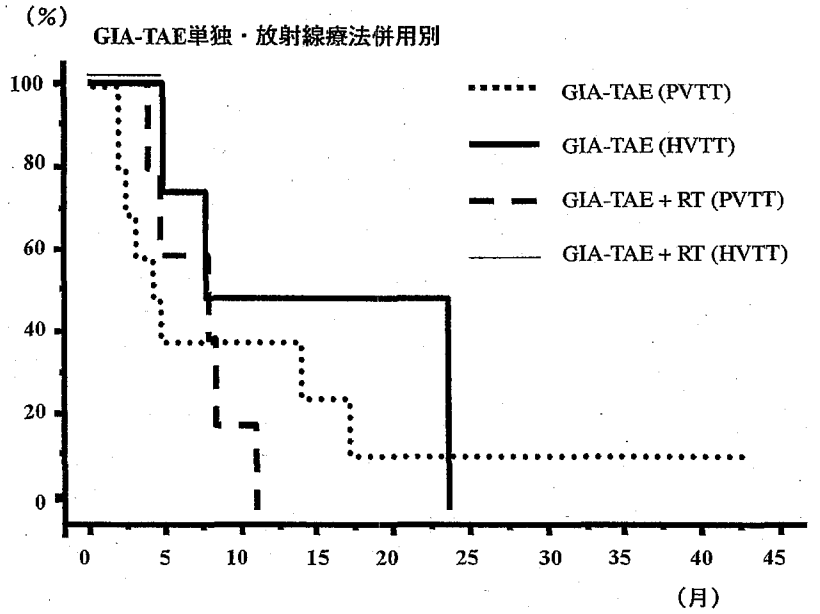


図1-b. 累積生存率 (PVTTとHVTTの各々治療別)

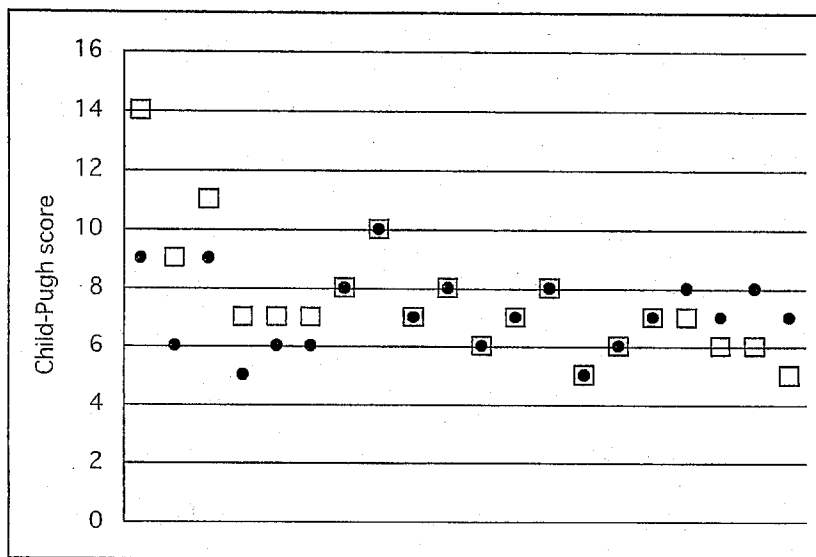


図 4. 治療前後の Child-Pugh score の推移 (●; 治療前 □; 治療後)

治療前後で Child-Pugh score に有意差なし (p=0.84)

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲第 1588 号	氏名	伊崎 健太
論文題目	Transcatheter Arterial Embolization for Advanced Tumor Thrombus with Marked Arterioportal of Arteriovenous Shunt complicating Hepatocellular Carcinoma  著名な動門脈シャント・動静脈シャントを伴う腫瘍塞栓を有する肝細胞癌に対する動脈塞栓術		
審査委員	主 査 黒田嘉和 副 査 横崎 亮 副 査 坂本憲広		
審査終了日	平成 16 年 2 月 24 日		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【はじめに】肝細胞癌（HCC）は、門脈および肝静脈浸潤の傾向が高いとされる。さらに、腫瘍塞栓の存在は肝内転移や肺転移をもたらす患者予後に起因する。また、動門脈シャント（A-P shunt）の存在は門脈圧亢進症による著しい肝機能悪化および静脈瘤破裂など患者の生命予後にかかわる問題である。一方、肝切除不能例の HCC に対するリピオドールと抗癌剤の懸濁液を使用した経カテーテル療法（TACE）の効果は現在まで多数報告されているが、著明な A-P shunt あるいは動静脈シャント（A-V shunt）を有する HCC の場合、リピオドールを使用することは肝梗塞や肝機能悪化、肺梗塞を誘発し通常 TACE の適応とはならない。このような理由から、著明なシャントを伴った腫瘍塞栓を有する HCC に対しては効果および安全性が確立された治療法はない。そこで今回我々は、著明なシャントを伴った腫瘍塞栓を有する HCC に対して GIA を用いた経カテーテル肝動脈塞栓術（GIA-TAE）あるいは GIA-TAE と放射線療法の併用療法を施行し、効果と安全性について評価したので報告する。

【対象／方法】対象は、門脈本幹あるいは門脈 1 次分枝まで描出される遠肝性の A-P shunt を伴う PVTT（Vp2、Vp3）を有する HCC 患者 15 例あるいは下大静脈まで描出される A-V shunt を伴った HVTT（Vv2、Vv3）を有する HCC 患者 5 例である。塞栓物質としては、ゼラチンスポンジ細片を Epirubicin と造影剤で溶解した物質（gelatin sponge cube immersed in anti-cancer agent : GIA）を使用した。放射線療法は施行可能な 6 例で追加した。治療の効果と安全性については、以下の項目を評価した。1) 腫瘍塞栓の 1 次効果 2) 主腫瘍の 1 次効果 3) A-P shunt あるいは A-V shunt の血

行動態の変化 4) Child-Pugh スコアの変化 5) Kaplan-Meier 法による累積生存率

【結果】腫瘍塞栓に対しては 20 人中 15 人の患者で、主腫瘍に対しては 11 人の患者で効果的であった。血行動態の変化については 13 例で経過観察の血管造影が施行でき shunt の消失が 7 例で見られた。治療前後で Child-Pugh スコアに有意差は見られなかった。PVTT と HVTT の治療後平均生存期間は各々 8.7 ヶ月と 12.2 ヶ月で、1 年生存率は各々 16% と 50% であった。

【結論】門脈腫瘍塞栓あるいは肝静脈腫瘍塞栓を有する進行した肝細胞癌に、経カテーテル肝動脈塞栓術（TAE）あるいは TAE と放射線療法の併用療法は効果的で安全に施行することが可能で、患者の予後に寄与できうる治療法である。

本研究は、著明なシャントを伴った腫瘍塞栓を有する肝細胞癌に対し、効果的で安全に施行することが示唆され、患者の予後に寄与できうる治療法として価値ある研究と認める。よって、本研究は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。