

<特集「消化器がん 診断・治療の進歩①」>

肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法の現状と今後の展望

宮 山 士 朗*

福井県済生会病院放射線科

Transcatheter Arterial Chemoembolization
for Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future

Shiro Miyayama

Department of Diagnostic Radiology FukuikenSaiseikai Hospital

抄 録

肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) は切除不能な肝細胞癌 (肝癌) に対し, 世界中で最も行われている治療法である。しかし肝癌は TACE 後に高頻度に再発し, 動脈塞栓時の腫瘍への門脈からの供血が腫瘍残存の主因の一つと考えられている。超選択的 TACE (亜々区域枝より末梢からの TACE) は, 相対的に多量の塞栓物質を少し圧入することで, 動脈だけでなく門脈も塞栓し, 腫瘍と周囲肝実質の壊死を生じさせる治療法であり, 手技中に門脈が高度に描出される例では良好な局所効果が得られる。選択的 TACE は 5 cm を超える限局した腫瘍に対しても有効であるが, 高率に肝外側副路からの TACE が必要となる。効果的な TACE を行うには, CT やコーンビーム CT を用いた塞栓域のモニタリングが重要である。また分子標的薬と TACE の併用により治療効果の増強が期待され, 近々導入が予定されている球状塞栓物質は腫瘍血管を選択的に塞栓できる利点がある。今後は症例に応じて, 最適な治療方法を選択する必要がある。

キーワード: 肝細胞癌, 肝動脈化学塞栓療法 (TACE), コーンビーム CT, 分子標的薬, 球状塞栓物質。

Abstract

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma has become the most common therapeutic option for inoperable HCC world-wide. However, HCC frequently recurs after TACE. One important cause of tumor tissue survival following TACE is thought to be portal venous supply to tumors when the hepatic artery is embolized. Ultraslective TACE (TACE at the most distal portion of the subsegmental artery of the hepatic artery) has therapeutic effects that are sufficient to induce necrosis of non-tumorous liver parenchyma, because a relatively large amount of embolic materials is injected with slight force not only into the artery, but also into the portal vein. Excellent local control can be achieved in tumors with marked portal vein visualization. Selective TACE is also effective for localized tumors larger than 5 cm in diameter, although TACE through extrahepatic collaterals is frequently necessary. To perform effective TACE, intraprocedural monitoring of the

平成24年4月25日受付

*連絡先 宮山士朗 〒918-8503 福井市和田中町舟橋7-1

E-mail: s-miyayama@fukui.saiseikai.or.jp

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

embolized area is necessary using CT or cone-beam CT. The combination of TACE and an antiangiogenic agent may be promising to enhance the therapeutic effects. The microsphere is also an attractive agent to facilitate the selective embolization of tumor vessels. We should select the most effective treatment strategy according to the individual conditions in the future.

Key Words: Hepatocellular carcinoma Transcatheter arterial chemoembolization (TACE), Cone-beam CT, Antiangiogenic agent, Microsphere.

はじめに

肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) は, Yamada ら¹⁾ の報告以来, 手術不能な肝細胞癌 (肝癌) に対する有効な治療法として, 世界中に広く普及した. 本邦では塞栓物質としてリピオドールと抗癌剤の混合液とゼラチンスポンジ細片を使用するのが一般的である²⁾. 近年, 欧米では球状塞栓物質や β 線を放出する Y-90 microsphere などの新しい塞栓物質が使用されはじめ^{3,4)}, 本邦でも球状塞栓物質が近々認可される予定である. 本稿では現在われわれが積極的に取り組んでいる超選択的 TACE を中心に, TACE の現状と今後の展望につき解説する.

肝癌治療における TACE の役割

TACE は手術不能な肝癌に対し, 単独あるいはラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: RFA) に先行して施行される. 特に手術や RFA 後の再発病変に対する治療では, TACE は中心的な役割を担っており, TACE の治療成績が肝癌患者の予後を左右しているといっても過言ではない.

TACE の治療方針としては, 限局した腫瘍に対しては局所 ablation 効果に, 進行例では抗癌剤の drug delivery system としての役割に主眼を置く. 肝癌診療ガイドラインでは, TACE は腫瘍個数が 2, 3 個で腫瘍径が 3 cm 以上, あるいは 4 個以上の症例に推奨されているが⁵⁾, これは TACE の局所効果が RFA に比べて劣るといふ科学的根拠に基づいている. しかし本邦の RFA の成績では, 全例あるいは 2 cm 以上の腫瘍では TACE が併用されているものが多い^{6,7)}. 一

方海外からの報告では, 平均腫瘍径 2.4 cm の中分化肝癌での RFA 単独治療後の局所再発率は 36% と⁸⁾, 後述する超選択的 TACE の成績と大差がなく⁹⁾, 本邦では RFA が過大評価されている感も否めない.

超選択的 TACE

超選択的 TACE (ultraselective TACE; 亜々区域枝より末梢レベルでの TACE) は, 限局した領域での動脈門脈同時塞栓を目指す方法であり, 長径 6 cm 以下, 5 個以下の腫瘍が適応となる. 手技の特徴として, 1) マイクロカテーテルを亜々区域枝より末梢まで挿入, 2) リピオドール抗癌剤混合液を塞栓領域の門脈枝が描出されるまで緩徐に注入, 3) 0.2~0.5 mm に破碎したゼラチンスポンジ細片で栄養血管を完全に塞栓, などがある^{9,10)}.

腫瘍辺縁部の高分化な部分や被膜外浸潤部は, 動脈と門脈の両方から栄養を受ける. また通常は導出血管となっている腫瘍近傍の門脈枝が, 動脈血流遮断時に栄養血管として働くとの報告もあり¹¹⁾, 単に動脈血流にのせて塞栓物質を注入する (受動的注入) だけでは, これらの病変に対する治療効果は乏しい.

動脈から注入されたりピオドールの一部は, 胆管周囲動脈叢などの既存の動脈門脈吻合や腫瘍の導出血管を通過して門脈内に流入し, 門脈血流を停滞させる^{12,13)}. 末梢に進めたカテーテルから少し圧をかけながら緩徐にリピオドールを注入すると (能動的注入), 腫瘍血洞内への流入量が増加するだけでなく, 周囲の門脈枝内への流入量も増加する. この際リピオドールの一部は動脈動脈吻合も通過する. 続いて腫瘍の栄養血管を小さなゼラチンスポンジで塞栓するこ

とで、動脈門脈同時塞栓が可能となり、腫瘍と周囲肝実質を含めた壊死が生じる。しかしリピオドールは腫瘍に対する阻血効果を増強すると同時に肝実質も障害するため、必要最小限の領域に注入するように努める。

TACE 中の門脈描出と局所効果との関係

2001年8月から2006年12月の間に治療された Child-Pugh A あるいは B, 腫瘍因子 T3 以下 (T1/T2/T3=42/97/37), 最大腫瘍径 6 cm 以下 (平均 2.7 cm), 腫瘍個数 5 個以下 (平均 1.7 個) の 176 例での累積生存率は、1年 97%, 3年 82%, 5年 55%, 7年 34% であり (図 1), 経過中に 118 例が死亡したが、その内訳は癌死 70 例, 肝不全 16 例, 消化管出血 6 例, 他病死 22 例であった。

手技中の門脈描出の程度と局所効果の関係をみるために、超選択的 TACE を施行した 5 cm 以下の 292 結節で、スポット撮影での塞栓時の門脈枝の描出の程度を、なし (Grade 0), 腫瘍周囲に描出 (Grade 1), 塞栓域ほぼ全体あるいは塞栓域を超えた描出 (Grade 2) の 3 段階に分類し、局所再発率を検討した。Grade 2 は 138 結節

(47%), Grade 1 は 122 結節 (42%), Grade 0 は 32 結節 (11%) に認められ、Grade 0 の中には空気塞栓などの技術的失敗例が含まれていた。Grade 1, 2 での 5 年局所再発率はそれぞれ 19%, 43% であったが、Grade 0 では 3 年で 74% と高率に再発を認めた (図 2)¹⁰⁾。また大部分の Grade 2 症例では、経過中に肝梗塞と思われる腫瘍近傍肝実質の低吸収域化と萎縮を認めた (図 3)。

実際、TACE 後に切除した腫瘍の組織標本では、Grade 2 の全 5 結節で腫瘍周囲に巨視的な肝壊死巣が確認された¹⁴⁾。小肝癌では門脈側まで十分にリピオドールが注入できれば RFA に匹敵する局所効果が得られるが、門脈描出の程度をコントロールできない症例が存在することが本法の弱点である⁹⁾。

中～大型肝癌に対する治療成績

2000年3月から2008年7月の間に治療された Child-Pugh A あるいは B, Vp0, Vv0, B0, 最大腫瘍径 5 cm 以上 (平均 7.7 cm), 腫瘍個数 3 個以下 (平均 1.3 個) の 30 例での累積生存率は、1年 82%, 3年 74%, 6年 33% であった¹⁵⁾。経

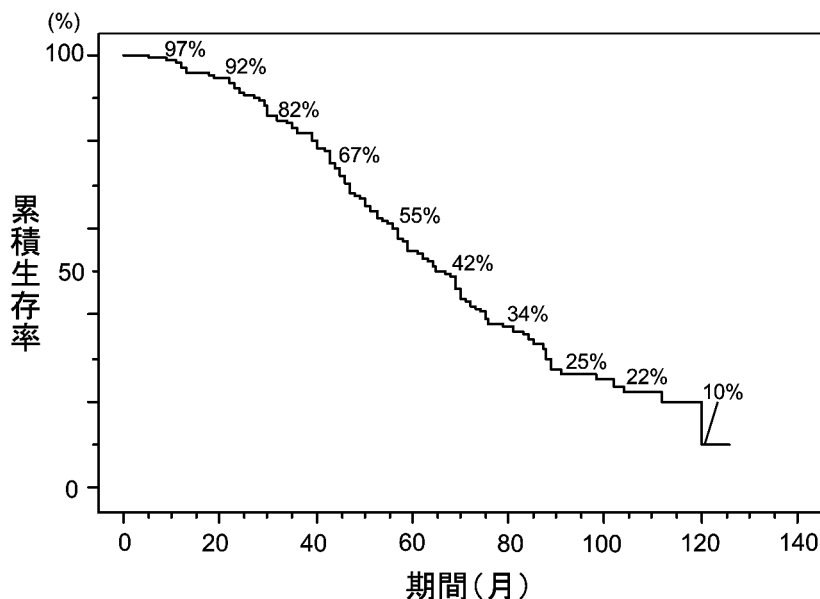


図 1 Superselective TACE で治療した 176 例での累積生存率

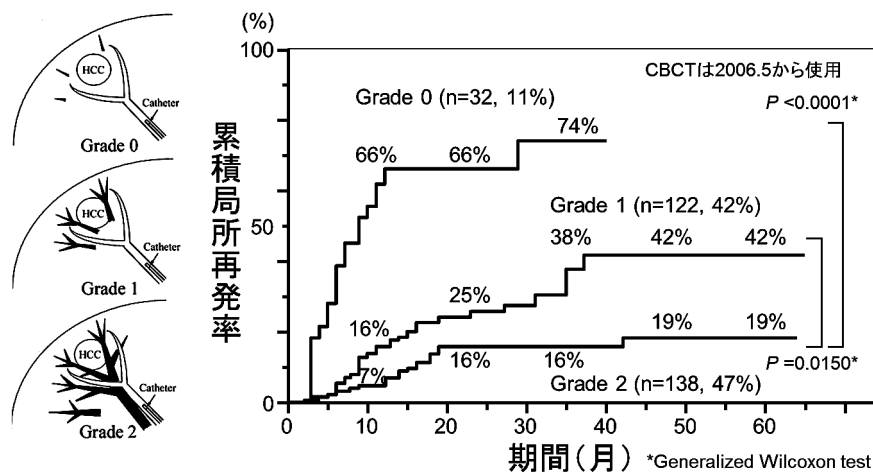


図2 TACE中の門脈描出の程度と局所再発との関係(文献9,10より許可を得て改変し掲載)

過中, 肝外側副路経由の TACE が 21 例 (70%) で必要となり, 14 例 (47%) では初回 TACE 時に肝外側副路からの供血がすでに認められた。また 3 例では壊死になった腫瘍や胆汁瘻への感染により, 経皮的ドレナージを要した。特に大型の腫瘍の場合 (当施設では 6 cm 以上), 一期的に塞栓すると腫瘍崩壊症候群を生じるリスクがあるため, 分割 TACE を計画する必要がある (図 4)。

手技中のコーンビーム CT の有用性

Sasaki らの検討では¹⁶⁾, 5 cm 以下の肝癌の 46% に微小転移巣を認め, 腫瘍径が 2.5 cm 未満のものでは, 低分化な 1 例を除いて主腫瘍から 5 mm 以内に存在していた。このことより, 治療安全域としては 2.5 cm 未満の腫瘍では最低 5 mm, それ以上のものでは最低 1 cm とするのが妥当であり, これは肝動脈造影下 CT でのコロナ濃染域に一致すると考えられる。

近年フラットパネル搭載型血管撮影装置を用いたコーンビーム CT (cone-beam CT: CBCT) 技術が急速に進展し, 我々は 2006 年 5 月より TACE に導入した。最新の CBCT の画質は通常の CT にはまだ及ばないものかなり向上し, また被曝が少ないという利点がある。TACE における CBCT の役割は, 肝細胞性結節性病変の

存在診断と質的診断, 栄養血管の同定, 塞栓範囲のモニタリングなどである¹⁷⁾。特に末梢レベルにカテーテルを進めれば進むほど, 塞栓域のモニタリングの重要性が増す。現在我々の使用しているプロトタイプの CBCT のスキャン時間は 5.2 秒で, 最短 4 秒間隔での連続撮影が可能であり, 肝癌の特徴であるコロナ濃染を高率に描出できる。また血管造影で腫瘍濃染を認めない小肝癌に対しても, CBCT 支援下に超選択的 TACE が可能である。さらに TACE 支援ソフトは栄養血管の同定や working view の決定に有用であり, 手技時間が短縮される。CBCT の併用で, 診断と治療精度の向上, エンドポイントの明確化, 非標的領域塞栓の回避が可能となる (図 5)。

TACE 不応例の存在

肝癌診療マニュアル第 2 版で¹⁸⁾, 肝内病変においては, 1) TACE を適切に施行したにも関わらず, 直後 (ただし 1 ヶ月以後) の CT にてリピオドールの沈着が不良 (50% 以下) の場合が 2 回以上続く, 2) TACE 施行直後 (ただし 1 ヶ月以後) の CT にて, すぐに新病変が多数出現する場合が 2 回以上続く, ものが TACE 不応と定義された。従来 TACE の効果は阻血が主であり, 抗癌剤の役割は少ないと考えられてい

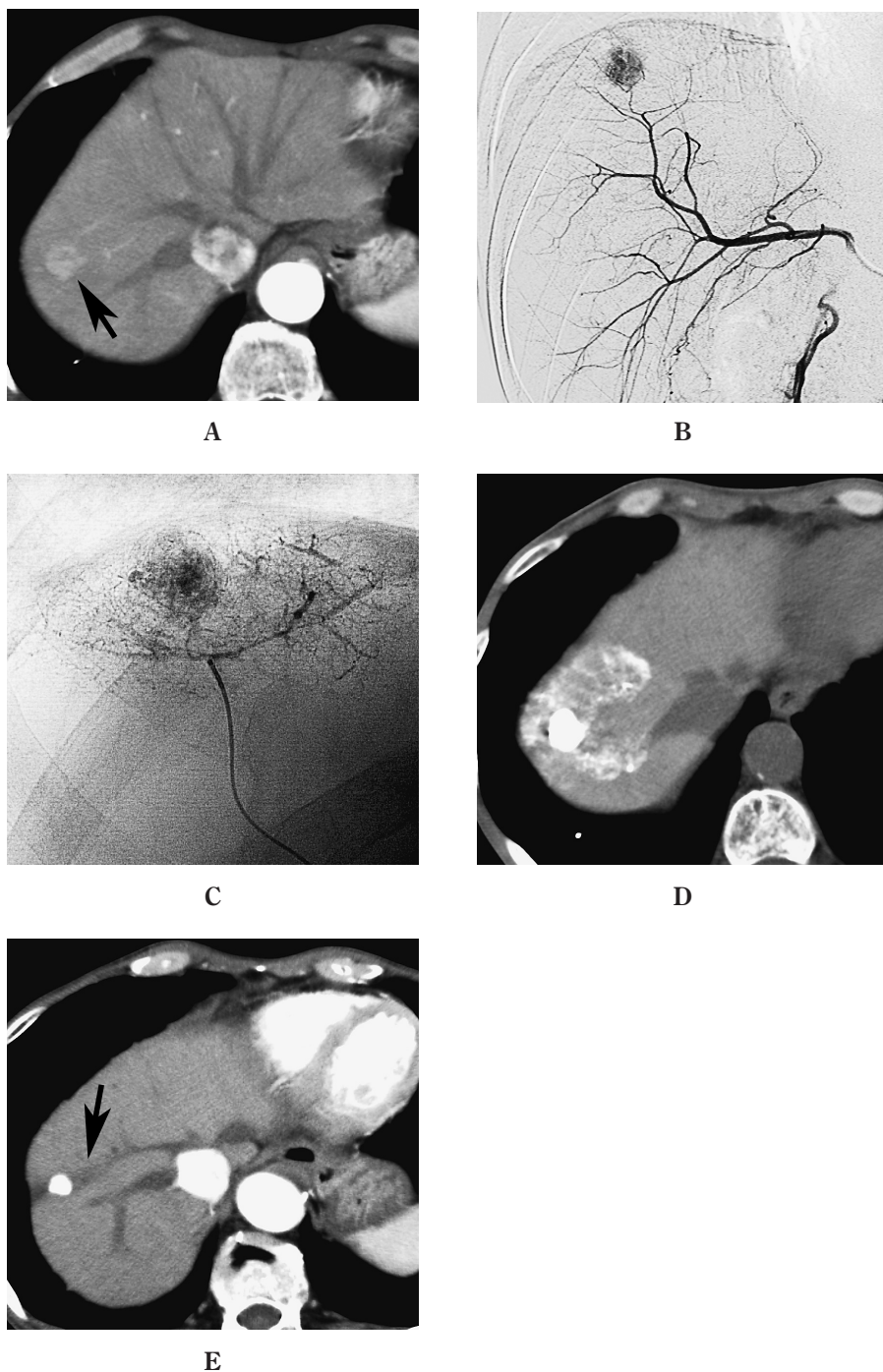


図3 小肝癌に対する超選択的 TACE

A. CTにて右前上区域に20 mm 大の肝癌を認める(矢印). B. 右肝動脈造影では腫瘍は右前上区域枝の1枝から栄養されている. C. 栄養血管を選択し TACE を施行した. 塞栓時には門脈枝が高度に描出されている (Grade 2). D. 1週間後の CT では腫瘍に高濃度のリビオドールが集積している. E. 6年4ヵ月後の CT で再発を認めず, 周囲に肝梗塞と思われる低吸収域を認める (矢印).

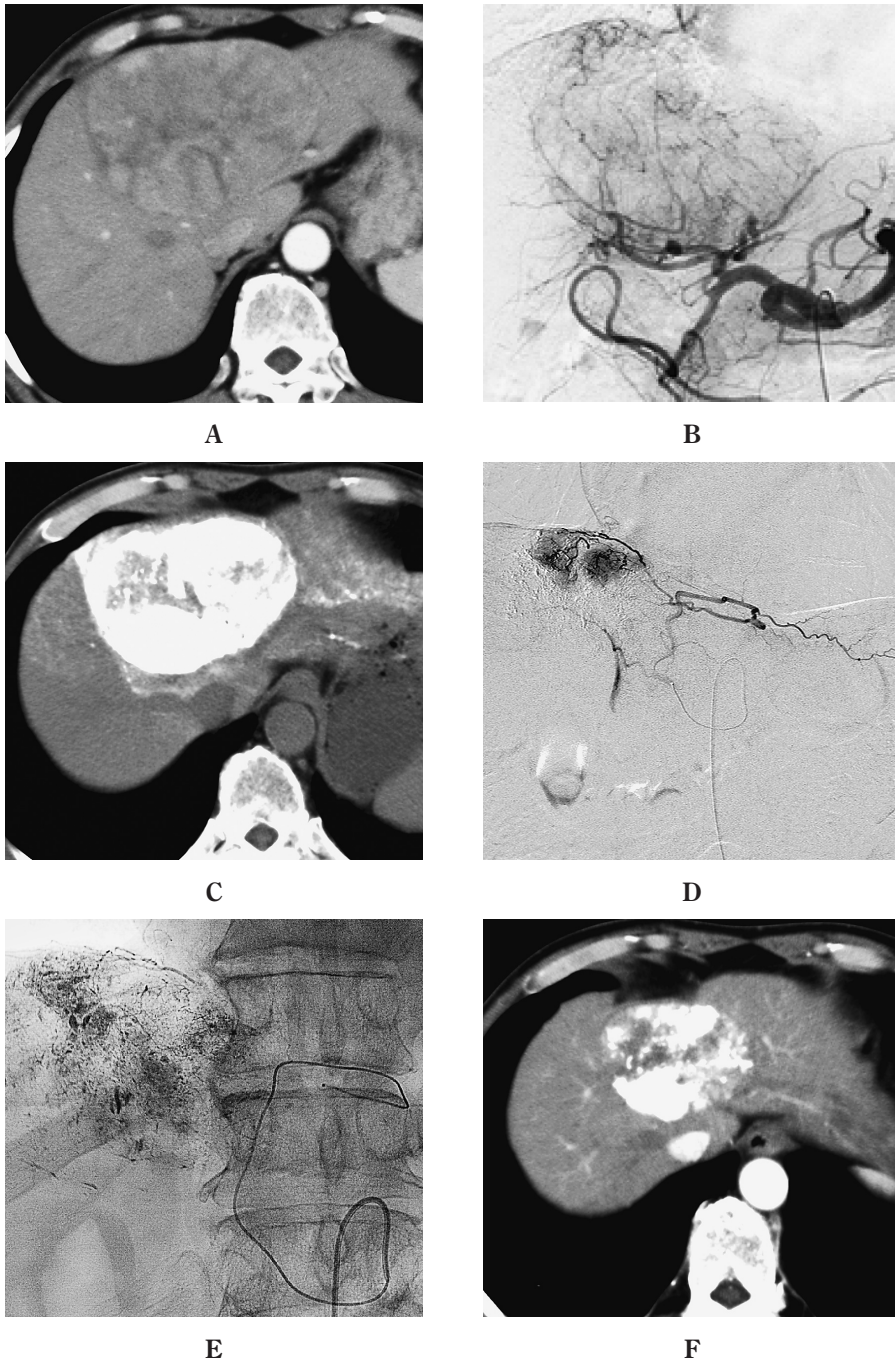


図4 大型肝癌に対する選択的 TACE

A. CTにて両葉にまたがる長径116mm大の腫瘍を認める。B. 腹腔動脈造影では腫瘍は右前枝、中肝動脈、左葉外側区域枝から主に栄養されており、また両側下横隔動脈からも部分的に栄養されていた。C. 1ヵ月間隔で3回の分割TACEを施行した。腫瘍には高濃度にリビオドールが集積している。D. 9ヵ月後に再発を認め、左下横隔動脈や肝動脈分枝からの腫瘍濃染を認めた。E. 左下横隔動脈を含めて追加TACEを施行した。F. 初回治療より1年7ヵ月後のCTでは腫瘍は75mmに縮小し、明らかな再発を認めない。

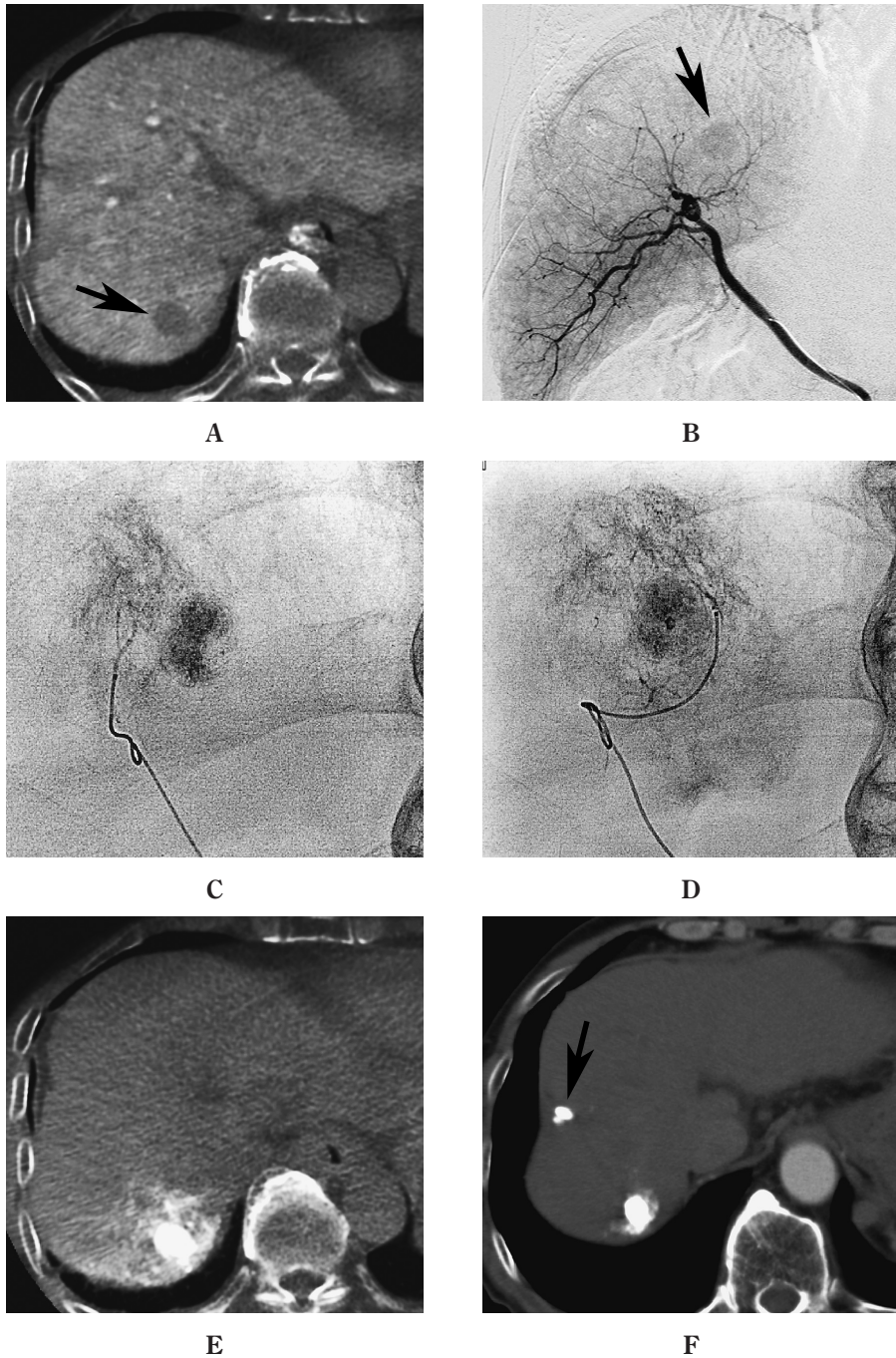


図5 超選択的 TACE と CBCT の併用

A. CBCTでの経動脈性門脈造影下 CT で右後上区域に 15 mm 大の肝癌を認める (矢印). B. 右肝動脈造影では右後上区域枝より栄養される腫瘍を認める (矢印). C, D. 2 本の栄養血管から超選択的 TACE を施行した. E. TACE 後の CBCT 上, 腫瘍は十分な安全域をもって塞栓されている. F. 2 ヶ月後の CT では腫瘍と周囲肝実質に高濃度にリピオドールが集積し, 明らかな再発を認めない (Window/Level を変更し表示). 矢印は 4 年 8 ヶ月前に超選択的 TACE で治療した小肝癌を示す.

たが、近年になって抗癌剤の種類により治療成績に差があることが明らかとなってきた¹⁹⁾²⁰⁾。従ってTACE不応例の中には薬剤不応例が含まれる可能性がある。また経験的に末梢レベルでのTACEの方が局所効果に優れるため、TACE後早期に再発する症例では、使用薬剤の変更、より末梢へのカテーテル挿入、肝外側副路を検索するなどの工夫を行う必要があり、それでも効果が乏しい場合には、肝動注や分子標的薬などの他の治療法を検討する。

将来展望

TACE後には血中の血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)が増加するが、TACE不応例では治療前よりVEGFが高値で治療後の上昇も著しいことが知られている²¹⁾。治療効果を高めるために分子標的薬とTACEの組み合わせが注目を集めているが、現時点では効果的な併用方法は定まっていない。また薬剤溶出性ビーズ(drug-eluting bead:

DEB)には当初言われたほどの治療成績でのadvantageはないようであるが²²⁾、球形で粒子径が均一であるため目的とした径の血管を正確に塞栓でき、薬剤の徐放効果にも優れる。今後は、小型で数の少ない腫瘍ではリピオドールを用いた超選択的TACE、中～大型で数も多い腫瘍ではDEB-TACE、高齢者や巨大な腫瘍では抗癌剤を併用しないbland TAEと、症例に応じた塞栓物質や塞栓強度の使い分けが必要となるであろう。

おわりに

TACEは本邦で開発された世界に誇れる優れた治療技術であり、肝画像診断法とともに進歩してきた。超選択的TACEやCBCT技術の導入により、小肝癌や限局性病変に対する治療成績は向上したが、進行例やTACE不応例については、あまり改善は得られていない。分子標的薬の併用や球状塞栓物質の導入による治療成績の向上に期待したい。

文 献

- 1) Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148: 397-401.
- 2) Satake M, Uchida H, Arai Y, Anai H, Sakaguchi H, Nagata T, Yamane T, Kichikawa K, Osaki Y, Okazaki M, Higashihara H, Nakamura H, Osuga K, Nakao N, Hirota S. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with Lipiodol to treat hepatocellular carcinoma: survey results from the TACE study group of Japan. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 756-761.
- 3) Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, Leppard SW, Wolfenden LC, Palmer RR, Stratford PW. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 335-342.
- 4) Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind JE. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: S223-S229.
- 5) 日本肝臓学会編. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2009年度版. 東京:金原出版, 2009; 12-13.
- 6) Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Shiraki K, Fuke H, Uemoto S, Takeda K. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; 247: 260-266.
- 7) Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103: 1201-1209.
- 8) Kim SH, Lim HK, Choi D, Lee WJ, Kim SH, Kim MJ, Kim CK, Jeon YH, Lee JM, Rhim H. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: effect of histologic grade on therapeutic results. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: S327-S333.
- 9) Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, Ryu Y, Kaito K, Ozaki K, Takeda T, Yoneda N, Notsumata K, Toya D, Tanaka N, Mitsui T. Ultrasensitive transcatheter arterial chemoembolization with a 2-F tip microcatheter.

- ter for small hepatocellular carcinomas: relationship between tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 365-376.
- 10) 宮山士朗. TAE. 臨放 2009; 54: 380-390.
 - 11) Ekelund L, Lin G, Jeppsson B. Blood supply of experimental liver tumors after intraarterial embolization with Gelfoam powder and absolute ethanol. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1984; 7: 234-239.
 - 12) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Iodized oil in the portal vein after arterial embolization. *Radiology* 1988; 167: 415-417.
 - 13) Terayama N, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Sanada J, Ueda K, Kadoya M, Kawamori Y. Accumulation of iodized oil within the non-neoplastic liver adjacent to hepatocellular carcinoma via the drainage routes of the tumor after transcatheter arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24: 383-387.
 - 14) Miyayama S, Mitsui T, Zen Y, Sudo Y, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sanada T, Notsumata K, Tanaka N, Matsui O. Histopathological findings after ultraselective transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2009; 39: 374-381.
 - 15) Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, Nakashima Y, Notsumata K, Toya D, Tanaka N, Mitsui T, Matsui O. Chemoembolization for the treatment of large hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 1226-1234.
 - 16) Sasaki A, Kai S, Iwashita Y, Hirano S, Ohta M, Kitano S. Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 299-306.
 - 17) Miyayama S, Yamashiro M, Hattori Y, Orito N, Matsui K, Tsuji K, Yoshida M, Matsui O. Efficacy of cone-beam computed tomography during transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2011; 29: 371-377.
 - 18) 日本肝臓学会編. 肝癌診療マニュアル第2版. 東京: 医学書院, 2010; 118-120.
 - 19) Yodono H, Matsuo K, Shinohara A. A retrospective comparative study of epirubicin-Lipiodol emulsion and cisplatin-Lipiodol suspension for use with transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 277-282.
 - 20) Miyayama S, Yamashiro M, Shibata Y, Hashimoto M, Yoshida M, Tsuji K, Toshima F, Matsui O. Comparison of local control effects of superselective transcatheter arterial chemoembolization using epirubicin plus mitomycin C and miriplatin for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 263-270.
 - 21) Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A, Girardi L, Cillo U, Burra P, Giacomini A, Farinati F. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 914-921.
 - 22) Sacco R, Bargellini I, Bertini M, Bozzi E, Romano A, Petruzzi P, Tumino E, Ginanni B, Federici G, Cioni R, Metrangola S, Bertoni M, Bresci G, Parisi G, Altomare E, Capria A, Bartolozzi C. Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1545-1552.

著者プロフィール



宮山 士朗 Shiro Miyayama

所属・職：福井県済生会病院放射線科・主任部長

略 歴：1986年3月 鳥取大学医学部卒業

1986年4月 金沢大学医学部放射線科入局

1988年4月 福井県済生会病院放射線科医員

1989年4月 富山赤十字病院放射線科医員

1990年4月 加賀中央病院放射線科医長心得

1991年4月 金沢大学医学部放射線科医員

1993年4月 金沢大学医学部放射線科助手

1994年4月 福井県済生会病院放射線科医長

2009年9月～現職

専門分野：腹部画像診断, Interventional Radiology

- 主な業績：1. Miyayama S, et al. Arterial blood supply to the posterior aspect of segment IV of the liver from the caudate branch: demonstration at CT after iodized oil injection. *Radiology* 2005; 237: 1110-1114.
2. Miyayama S, et al. Extrahepatic blood supply to hepatocellular carcinoma: angiographic demonstration and transcatheter arterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 39-48.
3. Miyayama S, et al. Iodized oil accumulation in the hypovascular tumor portion of early-stage hepatocellular carcinoma after ultraselectivetranscatheter arterial chemoembolization. *Hepatol Int* 2007; 1: 451-459.
4. Miyayama S, et al. Use of a catheter with a large side hole for selective catheterization of the inferior phrenic artery. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 497-499.