

肝細胞癌と肝動脈

島根医科大学第一外科 中 瀬 明

(1) はじめに

昭和61年12月、土屋涼一教授が主催された第21回日本肝臓学会西部会で本庄一夫先生は“肝臓外科の回顧—特に肝動脈遮断について”と題する特別講演をされた。おそらく学会での最後の御講演ではないかと思われる。

1957年4月、私が研究室に帰った当時、先生は肝硬変に伴う腹水の外科的治療の一環として、肝動脈遮断に関する実験的研究をすすめられていた。私もそのグループに属したが、1958年に腹水に対する最初の肝動脈遮断を施行されている。また、腹水に対する本法の適応に先立ち、1955年に胆管細胞癌症例に対し固有肝動脈結紮術を施行し、患者は術後21日目に退院したが、その後の予後は不詳である。その後、一連の臨床的実験的研究を重ねられて、先生は肝動脈遮断術を臨床に適用し得ることを明らかにされた。切除不能原発性肝癌や転移性肝癌に対する肝動脈遮断術はその後約10年を経過して急速に普及して今日に至っている。とくに肝細胞癌のほとんどはきわめて豊富な動脈血流によって栄養されることから、現在、肝動脈遮断術に限らず肝動脈を介する種々な治療法が開発されている。ここでは肝細胞癌と肝動脈に関する教室の若干の知見を述べ、御批判を得たい。

(2) ヒト肝細胞癌細胞の Prostaglandin E_2 (PGE_2) 産生能について

1978年教室の野原らによって樹立された AFP 産生ヒト肝細胞癌の無血清下培養細胞 HH2-6 株の培養上清中の PGE_2 を測定すると培養2日後、 4.5 ± 3.0 pg/ml の値を示し、以後培養12日まで漸増することが判明した。この培養細胞株は既知成分のみよりなる無血清培地で培養可能な細胞であるからその培養上清の分析によって、すでに AFP, albumin, transferin, fibronectin, collagen 等を産生することが明らかにされているが、今回 PGE_2 産生能を有することが示された。そこで in vivo の実験系としてヒト肝細胞癌ヌードマウス継代移植株を用い移植後1～5週間にわたり腫瘍組織および担癌ヌードマウス血漿 PGE_2 を測定したところ移植後1, 2週とくに移植2週後では血漿 PGE_2 値は 832 ± 547 pg/ml, 腫瘍組織 PGE_2 値は 11.8 ± 5 .

5 ng/g.w.t と有意に高く、また組織 PGE_2 の変化と血漿 PGE_2 値の変化が相関を示すことより、肝細胞癌が PGE_2 を産生し、一部血中に移行するものと考えられた。

(3) ノードマウス継代移植ヒト肝細胞癌の腫瘍増殖曲線に及ぼす外因性 PGE_2 投与の影響

ヒト肝細胞癌の細片をノードマウスの背部皮下に移植すると継代可能な肝細胞癌株を樹立することができ、継代によってほぼ一定の増殖曲線を得ることが可能となる。この際、移植3日後の体積と等しくなるに要する日数を潜伏期(latent time)として求めると、対照群の 14.6 ± 2.2 日に比し、移植当日より10日間にわたり PGE_2 10 μg 連日投与群のそれは 7.5 ± 6.8 日と有意に短縮し、5例中2例においては移植後直ちに腫瘍体積が増加し、潜伏期の消失がみられた。一方、プロスタグランジン合成阻害剤であるインドメサシン 4 mg/kg/体重を移植当日より連日投与すると対照群の潜伏期 13.1 ± 2.6 日に比し、投与群は 20.9 ± 5.5 日と有意に延長し、また移植1～2週後における腫瘍組織および血漿 PGE_2 の上昇が有意に抑制され、移植早期における肝細胞癌の発育に対する PGE_2 の関与が強く示唆された。

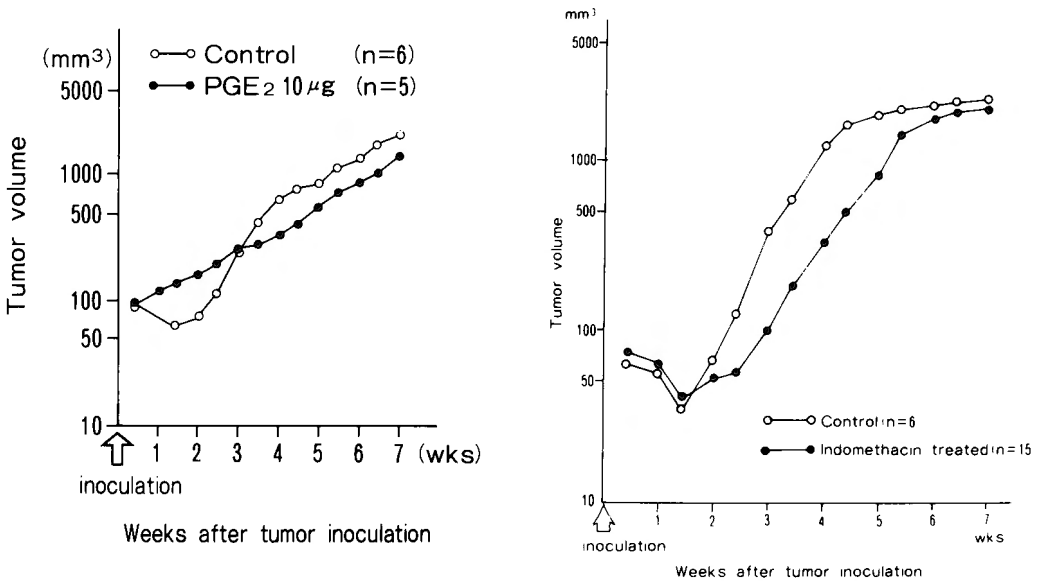


図 1. Weeks after tumor inoculation

(4) ノードマウス継代移植ヒト肝細胞癌の腫瘍栄養血管と PGE_2

ヒト肝細胞癌をノードマウス皮下に移植すると、移植腫瘍は組織学的に腫瘍細胞集合巣 (nest) を形成しながら一層の内皮細胞よりなる類洞様血管に境される sinusoidal pattern を示して発育し、また腫瘍栄養血管はノードマウスの腫瘍周辺の皮下および腹膜側より発育して、腫瘍周囲の結合織性被膜内に多血管性に分布した。また、この腫瘍栄養血管の新生は移植後 1 週、腫瘍がいまだ潜伏期にある時期にすでに認められ、図 2 は移植 1 週後の走査電顕であるが移植腫瘍を取り囲み血管網の発育がみられる。この移植後 1 ～ 2 週間は腫瘍組織 PGE_2 が有意に高値を示す時期に一致し、肝細胞癌細胞が産生する PGE_2 が腫瘍栄養血管の新生に関与しているのではないかと想定された。移植後インドメサシンを投与すると腫瘍細胞集合巣 (nest) が大きくなり、類洞様血管は粗大となり、結合織性被膜内の腫瘍栄養血管が減少したが外因性 PGE_2 投与によって逆の傾向が認められた。

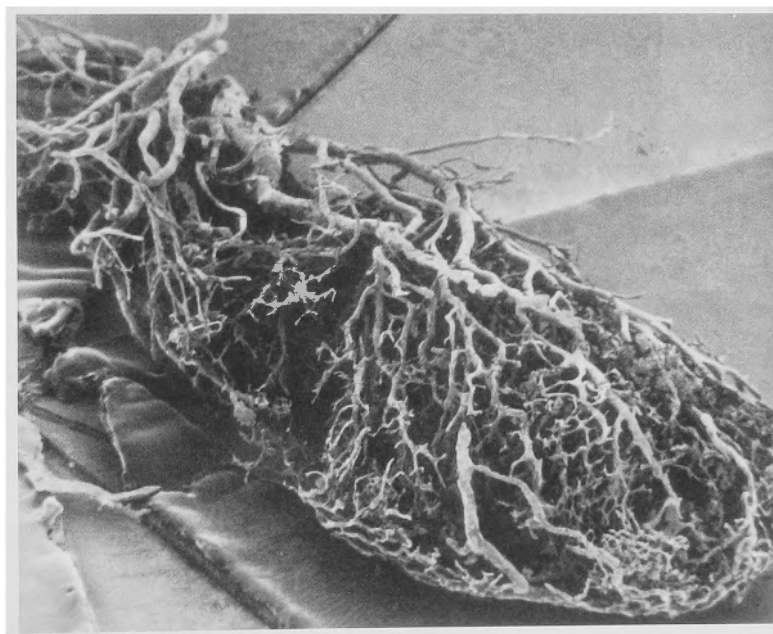


図 2 移植後 1 週 × 26

(5) 切除不能肝癌に対する間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法について

切除不能肝癌に対する治療法は近年、種々の方法が開発され、それぞれその有効

性が報告されている．われわれは肝細胞癌のほとんどが多血管性であることより，経動脈性に最も合理的な制癌剤投与を行うとともに，一方，その発育に強い動脈血供給を求める肝細胞癌の生物学的特性から，担癌肝葉の脱動脈化によって制癌剤投与後の腫瘍の再燃を抑制し，化学療法の効果を経隔成績の向上に結びつける目的で本法を考案し施行してきた．本法ではまず右胃大網動脈よりそのほとんどの症例において固有肝動脈内に double lumen balloon catheter (Swan Ganz) を挿入固定するが，その際，腫瘍支配動脈の一本化を図ることが重要である．腫瘍栄養血管として左胃動脈，下横隔膜動脈が関与しておればこれを切離する．右肝動脈が上腸間膜動脈より分岐する際はしばしばこれを結紮切離する．腫瘍が左右いずれかの肝葉にある時も，それぞれの動脈枝に挿入すると肝動脈枝遮断後，常に他葉からの動脈血流入がみられるため，このような症例においてもできるだけ固有肝動脈内に挿入固定する．術後約 1 週間の回復期を待って制癌剤投与を開始する．制癌剤投与は 1 週 2 回の MMC 6～8 mg バルーン拡張下 one shot 投与とバルーン非拡張下の 5-Fu 250 mg/day とウロキナーゼ 6,000 u/day の infusion pump による持続投与である．すなわち MMC や adriamycin などの濃度依存性制癌剤を遮断下に one shot 投与し，これに時間依存性制癌剤の持続投与を併用する．制癌剤投与によって抗肝機能障害や骨髄障害が出現すれば投与を中止し，回復を待って再開する．回復し難いときや挿入カテーテルよりの肝動脈造影や CT によって拡張腫瘍効果が確認された場合，塞栓

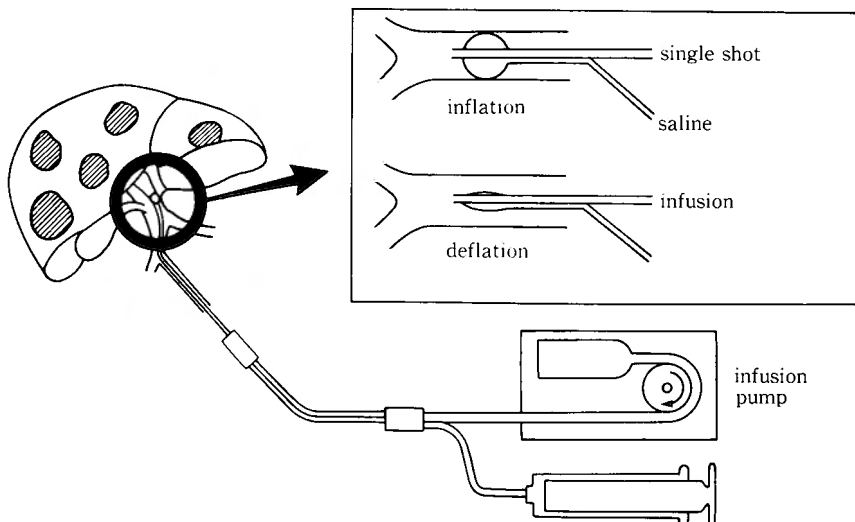


図 3. 間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法

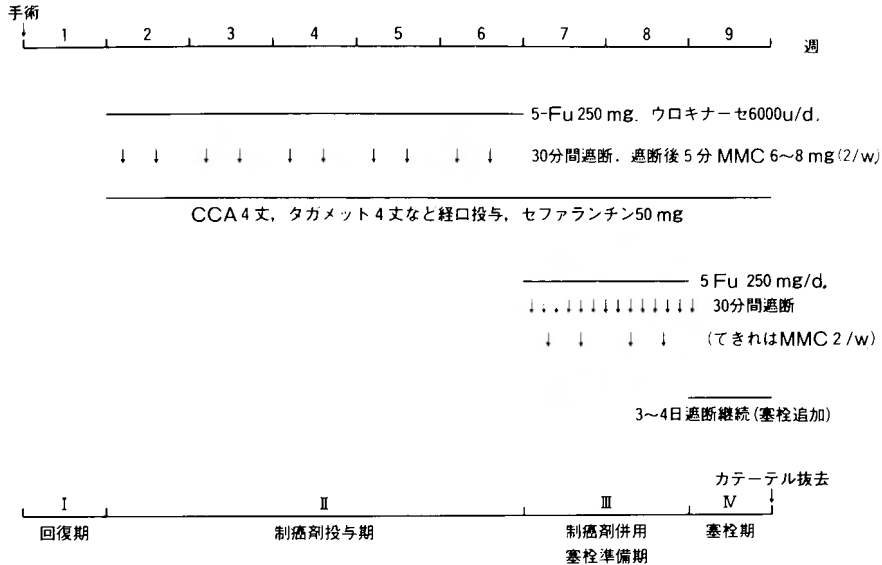


図 4. 間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法

期に移る。塞栓期ではウロキナーゼを中止し、30分間の動脈遮断を連日、数日間行い、最終段階ではバルーン拡張を3～4日持続して腫瘍栄養血管の血栓形成による充填的閉塞を図りバルーンを抜去する。抜去に際し完全な動脈閉塞が得られていない時は塞栓物質を追加する。このような動脈の充填的塞栓では動脈遮断後の側副血行路の発育がきわめて希弱であり、再開通のないことが長期的な経過観察で判明している。

(6) 肝動脈遮断下（バルーン拡張）制癌剤投与の有用性とは非遮断下（バルーン収縮）投与併用の必要性

挿入カテーテルのバルーンを拡張すると、末梢側肝動脈圧は 40 mmHg 以下に低下し、末梢側肝動脈血流はきわめて緩和となる。また、挿入カテーテルを用い Tc 99m-MAA 肝血流シンチグラフィを行うと肝細胞癌は肝癌肝組織の約3.3倍の動脈血流量を有するが、バルーン拡張下ではその比が約8.5倍に上昇することが判明するとともに動脈血流が緩和となることが量的に示された。したがって肝動脈遮断下の制癌剤投与では制癌剤をより腫瘍選択的に、高濃度かつ長い時間、腫瘍に灌流させることができると想定され、このことは血中制癌剤濃度の測定によっても裏付けられている。一方、動脈遮断下の制癌剤投与では制癌剤の腫瘍内分布域が狭小化

し、腫瘍周辺域への制癌剤流入が減少することや複数動脈支配域へ流入しえなくなることも判明し、動脈遮断下投与の欠点と非遮断下投与併用の必要性が明らかとなった。

(7) 臨床成績

切除不能肝細胞癌23例（stage II：2例，III：2例，IV：19例）に本法を施行した。Karnofsky criteria による抗腫瘍効果は 0-0 1例，1-A 3例，1-B 19例で著効率は82.6%，唯一の無効例は乏血管性のびまん性肝癌であった。累積生存率は1年56.8%，2年6.9%で術後1ヵ月内の死亡例はない。

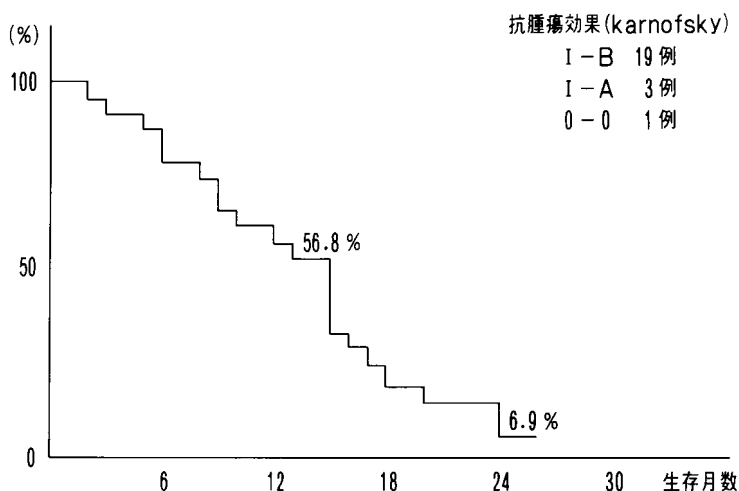


図5. 間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法（23例）における生存率（Kaplan-Meier 法）

(8) 間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法の特長

1) 開腹下に腫瘍支配動脈の一本化を図り、支配動脈内に確実に double lumen balloon catheter を挿入固定する。

2) 濃度依存性制癌剤を動脈遮断下に one shot 投与し、時間依存性制癌剤の非遮断下持続投与を併用する。

3) バルーン拡張による間欠的肝動脈遮断を繰り返し、腫瘍支配動脈を徐々に血栓化して充填の動脈塞栓を行うため高度肝機能障害例においても動脈塞栓が可能であるととも、再開通や副血行路増生を可及的に阻止することができる。したがっ

て、制癌剤の抗腫瘍効果を遠隔成績の向上に結びつけることができる。

4) 本法は開腹術，制癌剤動注，動脈塞栓を段階的かつ調節的に行うので安全であり，適応が広い．著名な A-P，A-V shunt 例，主要門脈枝閉塞例，高度肝硬変合併例においても施行することができる．

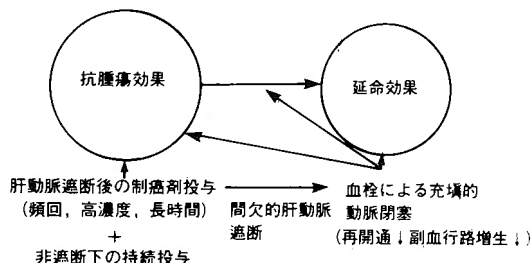


図 6. 切除不能肝癌に対する間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法の特長

切除不能肝癌に対する間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法を最初に発表したのは昭和56年2月，土屋涼一教授が主催された第17回日本消化器外科学会総会である．大雪の長崎市の風景が今なお脳裏に残っている．同年10月京都市で開催された第19回日本癌治療学会総会で本法を報告した際，“肝ガンに風船療法”として一部の全国誌に報道された．その時，記者の1人が当時関西医大の学長をされていた本庄先生にコメントを求められたところ，先生は“新しい治療法においてはそれがなぜ有効であるのか，その機序を徹底的に明らかにする必要がある”といわれた由である．不肖の弟子としていまだその解明不十分といわざるをえないが，現在までの成績を先生に御報告し，御容赦をお願いする次第であります．本日はこのような機会を与えていただき戸部教授はじめ教室の先生方に厚くお礼を申し上げます．また同じ肝動脈遮断グループでともに犬の実験を行っていた倉本信二博士に御司会の労を頂戴いたしました．厚くお礼申し上げます．