

Experimental Study on the Hepatic Artery Embolization Therapy for Hepatic Tumors

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7702

肝癌に対する肝動脈塞栓療法の基礎的研究

—特に塞栓部位の差異による効果と安全性の比較検討—

金沢大学医学部放射線医学教室 (主任: 高島 力教授)

河 村 勲

(昭和59年1月18日受付)

本研究の目的は、肝癌に対する種々の肝動脈塞栓療法の効果の差異を実験的に明らかにすることである。代表的塞栓法として、固有肝動脈結紮による近位塞栓法(以下結紮群と略)、Gelfoam powder(99.3% gelatin)による中間位塞栓法(以下GFP群と略)およびabsolute ethanolによる末梢位塞栓法(以下Etha群と略)の3方法を採用した。これらを、ラットに3'-methyl-4-dimethyl-aminobenzene(以下DABと略)投与によって誘発された肝腫瘍とウサギに経門脈性に移植されたVX2肝腫瘍に対して施行し、塞栓術後の肝内血管系の変化、抗腫瘍効果および非腫瘍部に与える障害について比較検討した。ラット結紮群では肝内血管系に変化はなく、また肝実質障害も認めず、軽度の腫瘍壊死増加を認めた。GFP群では広範な肝内動脈の閉塞を認め、肝内peribiliary plexusの拡張、肝門部動脈→門脈短絡の増加、閉塞末梢部での門脈→動脈短絡といった種々の肝内側副路の増加を認め、高度の腫瘍壊死を認めたが、肝実質障害は軽度であった。Etha群における変化はGFP群と同様であったが、肝内側副路形成はより不良で、肝実質障害はやや強度であった。ウサギではすべての群で広範な肝内動脈閉塞が認められ、肝内側副路形成は不良で、肝実質障害は強度であった。特にEtha群でこれらの変化は強かった。VX2肝腫瘍に対する各塞栓術の抗腫瘍効果はEtha群で最も著明であったが、DAB肝腫瘍に比し、GFP群およびEtha群で腫瘍壊死の程度は低かった。以上よりGFPによる肝動脈塞栓術(中間位塞栓法)が抗腫瘍効果が大きく、肝実質障害が比較的少ない点で最も妥当な方法と考えられた。ただし、動物の種類および腫瘍の違いによって塞栓術の効果には大きな差異がみられ、これらの実験的研究の臨床応用に際しては注意が必要であると考えられた。absolute ethanolは注入量や方法の検討で有用な塞栓物質となりうると考えられた。

Key words Transcatheter arterial embolization, Experimental hepatic tumor, Absolute ethanol

肝癌に対する経カテーテル性動脈塞栓療法(Transcatheter arterial embolization, 以下TAEと略)は1974年にDoyonら¹⁾によって最初に報告され、その後Wallaceらのグループによって多数の症例に施行され²⁾³⁾⁴⁾、TAEの肝癌治療法としての効果と安全性が確認された。我が国では1978年の山田らの報告⁵⁾が最初で、その後急速に普及し、多くの症例が集積されてい

る。特に我が国に多い肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, 以下HCCと略)に対してのTAEの効果は著しく、またその肝硬変合併例における安全性が確認されるにおよんで、切除不能HCCに対する最も有効な治療法としての地位が確立している⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

このようにTAE療法はすでに一般的な治療法として広く施行されているが、その普及が極めて急速で

Experimental Study on the Hepatic Artery Embolization Therapy for Hepatic Tumors: With Special Reference to Differences of Effects among Proximal, Intermediate and Peripheral Embolization Procedures. **Isao Kawamura**, Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University.

あったのに対し、その基礎的研究は十分行われているとは言いがたい。これまで報告された基礎的研究としては、動物正常肝に対する TAE の影響に関するものや^{9)~15)}、実験肝癌に対する TAE の効果に関するものがいくつかあるが⁹⁾¹⁶⁾、いずれも単独の塞栓物質で腫瘍の壊死の程度や正常肝の変化を調べたものである。特に TAE 療法の効果と安全性を左右する最も重要な因子である塞栓物質¹⁷⁾は、肝癌に対しては Goldstein ら³⁾の報告以来 Gelfoam 細片とその類似物質が使用されているが、その効果と安全性を他の塞栓物質（あるいは方法）と同一実験系で比較した報告は殆どない¹⁰⁾。

著者は、肝癌に対する Gelfoam による TAE 療法の抗腫瘍効果と非腫瘍部に与える影響を、より近位塞栓物質および末梢位塞栓物質での TAE 療法と同一実験系で比較したので報告する。

対象および方法

I. 実験材料

1. 実験動物

動物は体重約 150 g の Wister 系ラット雄、および体重約 2.5 kg 日本白色種家兎を使用し、以下、それぞれラットおよびウサギとする。

2. 実験腫瘍

1) 原発性肝腫瘍

ラットに発癌剤として、3'-methyl-4-dimethylaminobenzene (以下 DAB と略) を基礎食に 0.06% の割合に混じて 20 週間飼育し、原発性肝腫瘍を発生させ DAB 肝群とした。

DAB 肝腫瘍の分類は表 1 に示すごとく Bannasch ら¹⁸⁾によるものに従った。これまでの分類は報告者によって異っており統一されていない。これまで一般的

に使用されている分類を Bannasch ら¹⁸⁾の分類にあてはめると、肝細胞癌は III (A), (B), (C) に、胆管細胞癌は III (D) に相当する。また、結節性肥大、肥大性結節と言われているものは、II の Neoplastic nodules (以下 NN と略) に相当する。また胆管のう腫は IV の cholangiofibrosis (以下 Cho と略) に相当する。

2) 転移性肝腫瘍

ウサギに VX2 腫瘍¹⁹⁾を末梢門脈より注入し転移性肝腫瘍を発生させ VX2 肝群とした。

作製方法は、ウサギ大腿筋内へ移植後 3 週間目の腫瘍を摘出し、切開を加えて液状内容物を流出させた後、新鮮な腫瘍部を採取する。採取した腫瘍をシャーレ内で細切しドロドロの状態にまでする。これに phosphate buffer saline (以下 PBS と略) 液約 10 ml を加え攪拌した後、茶こしにガーゼ 2 枚をのせ通過させ濾液を遠沈 (1000 rpm, 10 分間) し上澄を捨てる。これを PBS で適当に稀釈し 1 ml 中に細胞数約 1×10^6 個を含むように調節した。ウサギにネブタール (ペントバルビタール 50 mg/ml) 1 ml/kg 静注による全身麻酔を行い、開腹後に大腸腸間膜静脈より VX2 腫瘍細胞浮遊液 0.5 ml (細胞数約 0.5×10^6 個) を移入した。

II. 肝動脈塞栓方法

近位塞栓方法として血行動態的に同等と考えられる固有肝動脈結紮を行った。また中間位肝動脈塞栓方法として Gelfoam® powder (Upjohn 社製, 99.3% gelatin, 以下 GFP と略) を、末梢位塞栓方法として absolute ethanol (以下 Etha と略) を使用した。なお GFP 粒子の大きさは乾燥時で 65% が 0.12~0.2 mm 大で、GFP による塞栓術は人における Gelfoam 細片による塞栓術に相当すると考えられる。

Table 1. Recommended classification of specific hepatocellular lesions in rats

I. Foci of cellular alteration
A. Clear cell foci
B. Eosinophilic or ground glass foci
C. Basophilic foci
D. Mixed cell foci
II. Neoplastic nodules
III. Hepatocellular carcinoma
A. Well differentiated
B. Moderately differentiated
C. Poorly differentiated
D. With glandular and/or papillary formation
IV. Cholangiofibrosis

(by Bannasch P.: Cancer Research 35: 3214-3223, 1975)

1. ラット

エーテル吸入による全身麻酔下に開腹し固有肝動脈結紮を行った。同様の開腹により、胃十二指腸動脈より27 G注射針を逆行性に固有肝動脈に挿入し、GFPまたはEthaによる塞栓術を施行した。いずれも固有肝動脈の血流が完全にみられなくなった時点まで塞栓終了とした。使用量はGFP約0.25 mg, Etha約0.1 mlであった。

2. ウサギ

ネプタールによる全身麻酔下で開腹し固有肝動脈結紮を行った。またGFPおよびEthaによる塞栓術はTAEの手技で行った。すなわちネプタールによる全身麻酔を行い、背臥位で右鼠径部を切開して股動脈も剝離露出しカテーテルを股動脈に挿入した。次に透視下でカテーテルを固有肝動脈に挿入し、造影を行った後に塞栓物質を注入した。透視下で固有肝動脈血流がみられなくなった時点で塞栓を終了した。使用量はGFP約0.5 mg, Etha約0.15 mlであった(図1)。

III. Microangiogram および実体顕微鏡観察方法

1. Microangiography 標本作製方法

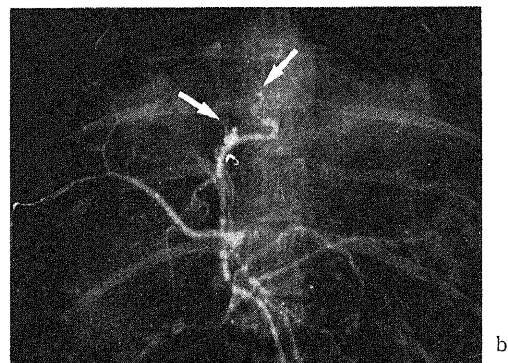
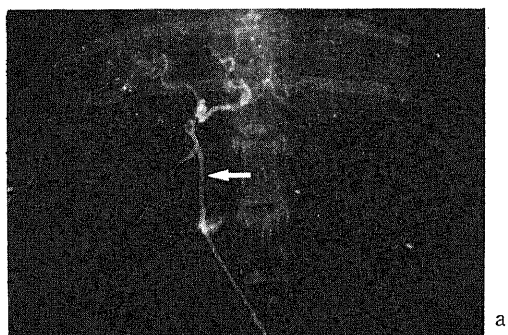


Fig.1. Angiography in normal rabbit (arterial phase).

a. Proper hepatic artery is visualized (arrow).

b. The intrahepatic arteries are occluded immediately after the embolization with Gelfoam powder (arrows).

全身麻酔下で開腹し、門脈幹および腹部大動脈から腹腔動脈起始部にカテーテルを挿入し、門脈側カテーテルのみから生食を注入しながら下大静脈を切開開放、また腹部大動脈側カテーテルからも脱血させた。続いて胸部大動脈を結紮した後、腹部大動脈側カテーテルから生食を注入し肝内血液を流出させた。次に門脈側カテーテルよりバリウム(50%micropaque・5%ゼラチン組成液)を肝表面が全体にバリウムで変色するまで注入した。次に動脈側カテーテルより赤色色素(5%カルミン・5%ゼラチン組成液)を胃壁末梢動脈が色素により変色するまで注入した。注入後、肝門部で肝動脈および門脈を含めた肝十二指腸靭帯を結紮した後、肝を剔出し10%ホルマリン溶液内に静置させ2~3日間冷蔵庫(4°C)に放置し造影剤の固化および標本固定を行った。次に剔出肝を各葉に分離し、それぞれの連続切片(ラットは2 mm厚, ウサギは5 mm厚)を作製した。

2. 門脈 microangiogram の作製

連続切片をSoftex Type CBMWにて撮影した。撮影条件は24 KVP, 2 mA, 15秒, 距離60 cmでKODAK X-OMAT TL Filmを使用した。

3. 実体顕微鏡観察方法

X線撮影後、薄切標本よりサリチル酸メチルで透明標本作製し実体顕微鏡(オリンパス製, model SZ-Tr)にて観察した。

IV. 組織標本作製

薄切標本よりHematoxylin-Eosin染色による組織標本作製し観察した。

V. 動物実験

1. 実験肝腫瘍の支配血管の検討

無処置のDAB肝群およびVX2肝群にmicroangiographyを行い門脈microangiogram, 実体顕微鏡観察および組織学的検討で肝腫瘍の支配血管を調べた。

対象はDAB肝群5匹結節数41個, またVX2肝群2匹結節数102個である。

2. 肝動脈結紮およびGFP, Ethaによる塞栓術の効果について

ラット, ウサギの正常群に加えてラットDAB肝群, ウサギVX2肝群の4群に肝動脈結紮(以下結紮群と略)およびGFP, Ethaによる塞栓術(以下GFP群, Etha群と略)を施行した。

1) 塞栓術後の肝内血管系の変化に関する検討

対象はラット結紮群6匹(正常群のみ), GFP群17匹(正常群9匹, DAB肝群8匹), Etha群15匹(正常群8匹, DAB肝群7匹)であり, またウサギ結紮群5匹(正常群2匹, VX2肝群3匹), GFP群10匹(正

常群 4 匹, VX2 肝群 6 匹), Etha 群 11 匹 (正常群 3 匹, VX2 肝群 8 匹) である。塞栓術直後から 30 日の間で屠殺し, 肝内動脈閉塞の有無および側副路について門脈 microangiogram, 実体顕微鏡観察および組織学的検査を行った。また対照として無処置群正常ラット 2 匹, ウサギ 2 匹に microangiography を行い同様に観察した。

2) 肝腫瘍に対する抗腫瘍効果の検討

DAB 肝群および VX2 肝群に対し肝動脈結紮と GFP, Etha による塞栓術を施行し, 直後から 30 日の間に屠殺し, 腫瘍径と腫瘍壊死の程度を組織学的に検討しそれぞれの無処置群のそれと比較した。

対象結節はラット 105 個, ウサギ 317 個で, 内訳はラット無処置群 41 個, 結紮群 16 個, GFP 群 29 個, Etha 群 19 個で, ウサギ無処置群 102 個, 結紮群 9 個, GFP 群 101 個, Etha 群 105 個である。

3) 非腫瘍部に与える影響の検討

ラット結紮群 11 匹 (正常群 6 匹, DAB 肝群 5 匹), GFP 群 14 匹 (正常群 6 匹, DAB 肝群 8 匹), Etha 群 12 匹 (正常群 5 匹, DAB 肝群 7 匹) で, ウサギ結紮群 5 匹 (正常群 2 匹, VX2 肝群 3 匹), GFP 群 6 匹 (VX2 肝群のみ), Etha 群 8 匹 (VX2 肝群のみ) を対象とし

て非腫瘍部における変化を組織学的に検討した。

成 績

I. 実験肝腫瘍の支配血管

支配血管パターンを 4 型に分類した。

I 型: 動脈支配のみ; 腫瘍内部は動脈側からの赤色素のみで, 門脈側からのバリウムは認めないもの。

II 型: 動脈支配+腫瘍辺縁部門脈支配; 腫瘍内部は動脈からの赤色素を認めるのに加えて腫瘍辺縁部には門脈側からのバリウムを認めるもの。

III 型: 混合型; 腫瘍内部に動脈側からの赤色素と門脈側からのバリウムが混在するもの。

IV 型: 門脈支配のみ; 腫瘍内部に門脈側からのバリウムのみ認めるもの。

判定方法は, まず肉眼的に腫瘍を確認し, 次に門脈 microangiogram により腫瘍内のバリウムの有無をみる。また, 実体顕微鏡下で動脈側からの赤色素および門脈側からのバリウムの分布をみる。腫瘍辺縁部でバリウムが腫瘍内に入り込んでいるように見えるものは, 組織学的に腫瘍の辺縁におけるバリウムの有無を確認した。また, すべての腫瘍について組織標本を作製し組織診断を行った。

Table 2. Correlation between the blood supply and the size of induced liver tumors in rats

Size of tumor (mm) \ Pattern of blood supply	I	II	III	IV
≤ 2				
2 < - ≤ 4		○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○	
4 < - ≤ 6		○ ○ ○ △ ○ ○ △	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	
6 < - ≤ 8		○ ○ △ ○ △	○	
8 < - ≤ 10		○ ○	○	
10 < - ≤ 12		○ △ △ ○ △ △*	○ ○	

○ : Neoplastic nodule

△ : Hepatocellular carcinoma

△* : Mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma

Type I : Supplied with blood exclusively from hepatic artery

Type II : Supplied with blood mainly from hepatic artery, but from portal vein in the marginal parts of the tumor

Type III : Supplied with blood from both hepatic artery and portal vein

Type IV : Supplied with blood exclusively from portal vein

1. DAB肝群(表2)

41個の結節について支配血管を検討した。内訳はHCC 8個, NN 33個である。HCCは8個すべてII型を示した(図2)。NNではII型とIII型(図3)がほぼ同数に認められた。この対象群には胆管細胞癌およびChoは認められなかったため、今回の実験の対象から除外した。

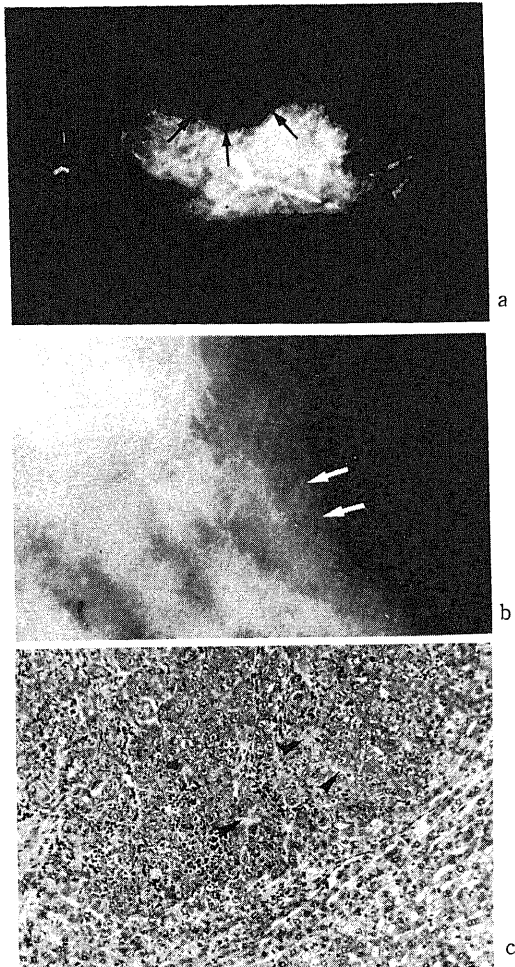


Fig. 2. Hepatocellular carcinoma (HCC) of rat, Type II.

- Portal microangiogram shows a HCC nodule as a round portal perfusion defect (arrows).
- Photogram of microstereoscopy of the same tumor as Fig. 2a. Barium injected via portal vein is seen in the marginal parts of the tumor (arrows).
- Histological picture of HCC. HCC is shown in the upper left half of the picture and nontumorous liver tissue in the lower right. Barium is seen in the marginal parts of the tumor (arrowheads). $\times 50$.

2. VX2肝群

102個の結節について支配血管を検討した。腫瘍径0.25 mm~3 mmですべてI型であった。ただし2 mm大以下の結節では実体顕微鏡下で赤色にみえる腫瘍でも、組織学的には赤色素を確認できない場合が多かった(図4)。

II. 肝動脈結紮およびGFP, Ethaによる塞栓術の

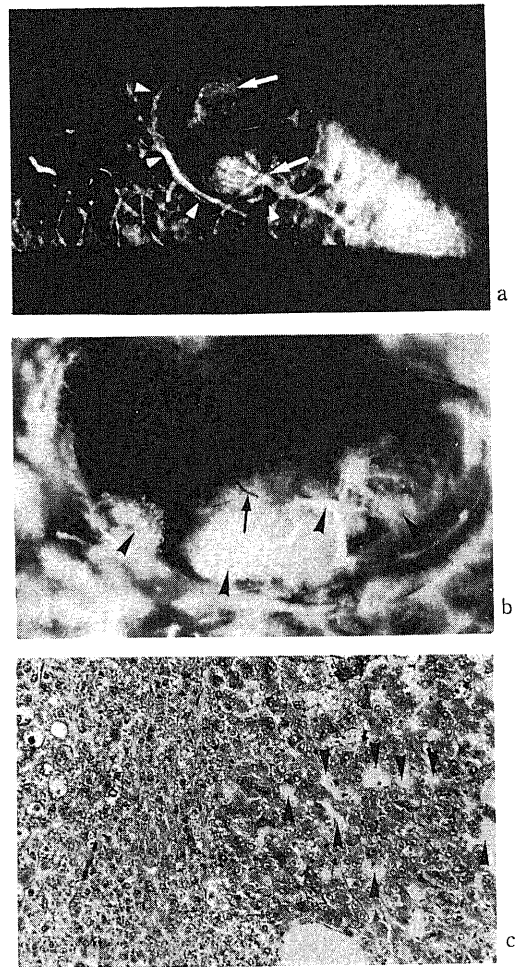


Fig. 3. Neoplastic nodule (NN) of rat, Type III.

- Portal microangiogram shows sinusoid-like spaces and portal veins filled with barium (arrows) within the tumor (arrowheads).
- Photogram of microstereoscopy. Barium in sinusoid-like spaces and portal veins (arrowheads) and red dye in artery (shown as black in the picture, arrow) are seen within the tumor.
- Histological picture of NN. NN is shown in the right half of picture. Barium is seen with the sinusoid-like spaces of the nodule (arrowheads). $\times 50$.

効果

1. 塞栓術後の肝内血管系の変化について

1) 正常脈管像および判定方法

無処置ラット、ウサギとも固有肝動脈は各葉の栄養枝それぞれ1本ずつに分枝する。実体顕微鏡下での測定で固有肝動脈より数えて2~3次分枝の径は、ラットでは約100 μ 、ウサギでは約200 μ である。また肝動脈および門脈は肝実質内に入れば両者はそれぞれ並行して走り2分法によって分枝する。門脈は分枝ごとにその太さを減じ、特に末梢部においてはそれが著明で比較的急激に細くなるが、肝動脈枝はそれ程著明では

なく徐々に細くなる。肝動脈枝はグリソン鞘内で多くの細枝を出し門脈壁への栄養血管および胆管周囲の血管網を形成する。前者は後者に比べ疎で、両者は密に連絡しており相互の鑑別は困難である。一般的にこれらは一括して胆管周囲血管網(Peribiliary plexus, 以下PbPと略)と呼ばれる。これは実体顕微鏡下では血管網全体の外径が約50 μ レベルまではラット、ウサギとも観察される(図5)。また門脈側からのバリウムはSinusoid内に均一に充満され、動脈側からの赤色色素は小葉辺縁帯に僅かに散見される(図6)。

判定方法として、肝動脈閉塞の有無は実体顕微鏡下で行った。すなわち固有肝動脈から数えて4次分枝以内で赤色色素が途絶し、その末梢に血栓の確認できる場合を閉塞とした。4次分枝以降では正常例でも恒常的に赤色色素がみられるとは限らず、したがって閉塞か技術的な理由によるものかの判定が困難なためである。塞栓術施行時、固有肝動脈の血流がみられなくなった時点に塞栓終了としていることより、末梢まで赤色色素を認めた場合を再疎通とした。側副路の門脈-動脈短絡(以下P→A shuntと略)は組織学的に末梢部肝動脈内にバリウムを認めた場合に、また動脈-門脈

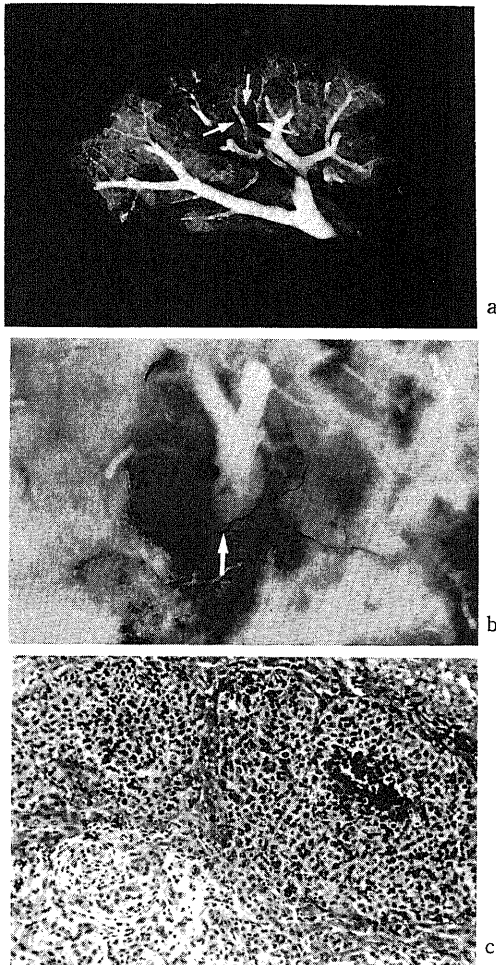


Fig. 4. VX2 carcinoma of rabbit, Type I.

- a. Portal microangiogram shows a VX2 tumor as a round portal perfusion defect (arrows).
- b. Photogram of microstereoscopy. Artery filled with red dye (shown as black in the picture, arrow) and no vessels filled with barium are seen within the tumor.
- c. Histological picture of VX2 carcinoma. No barium is seen in the tumor. $\times 50$.



Fig. 5. Photogram of microstereoscopy in normal rabbit shows typical pattern of distribution of hepatic artery (large arrow), portal vein (small arrow) and peribiliary plexus (arrowhead).



Fig. 6. Photogram of microstereoscopy in normal rabbit. Red dye (shown as black in the picture, arrowheads) is seen in the sinusoids of parts of the lobule.

短絡(以下A→P shuntと略)は宮里¹³⁾の判定方法と同様に、先に門脈側から注入されたバリウム内に赤色色素を認め、また近位部から赤色色素の混入をみない場合である。すなわち近位部からすでに赤色色素が混入している場合は、腸管の血管系を介している可能性が大きいので除外した。P→A shuntは正常群では認められないが、A→P shuntおよびPbPは正常群でも認められる。したがって、これらの定量的な判定は困難で、その都度無処置群の典型例とと比較しそれぞれの増加あるいは拡張を判断した。

2. ラット (表3A)

Table 3A. Effects of the embolization procedures on intrahepatic vasculature in rats

Findings		Group (No. of rats)	Ligation (6)		GFP (17)		Etha (15)	
			I (0)	II (6)	I (3)	II (14)	I (3)	II (12)
Occlusion within 4th order branch of hepatic artery			0	0	3	10	3	8
No occlusion			0	6	0	4	0	4
Intrahepatic collateral pathways	P→A shunt		0	0	3	9	0	3
	Increased A→P shunt		0	0	0	6	1	4
	Dilated PbP		0	6*	3	9	0	3

Table 3B. Effects of the embolization procedures on intrahepatic vasculature in rabbits

Findings		Group (No. of rats)	Ligation (5)		GFP (10)		Etha (11)	
			I (0)	II (5)	I (4)	II (6)	I (3)	II (8)
Occlusion within 4th order branch of hepatic artery			0	5	4	3	3	8
No occlusion			0	0	0	3	0	0
Intrahepatic collateral pathways	P→A shunt		0	0	0	1	0	0
	Increased A→P shunt		0	0	1	0	1	0
	Dilated PbP		0	3*	3	0	2	0

Ligation : Ligation of proper hepatic artery

GFP : Arterial embolization with Gelfoam powder

Etha : Arterial embolization with absolute ethanol

P→A shunt : Porto-arterial shunt in peripheral area

A→P shunt : Arterio-portal shunt in hepatic hilus

PbP : Peribiliary plexus

I : Examined immediately after the embolization procedure

II : Examined more than 2 days after the embolization procedure

* : Dilation of PbP in the hepatoduodenal ligament

1) 結紮群

肝動脈結紮2日後に屠殺したもの4匹、30日後2匹で、対象は正常群のみである。肝内動脈はすべて末梢まで赤色色素を認め再疎通のあることを示した。また全例肝十二指腸靭帯内においてPbPの拡張を認めたことは、結紮部周辺のPbPを介して肝内血行が再建されていることを意味する。

2) GFP群

GFPによる塞栓術直後に屠殺したもの3匹、2日後1匹、3日後8匹、7日後3匹、9日後1匹、30日後1匹で、対象は正常群9匹、DAB肝群8匹である。塞

栓直後の3匹にはいずれも肝内動脈の閉塞を認め、全例にすでに末梢部にP→A shuntの出現と肝内PbPの拡張を認めた。塞栓後2日以降で検索した14匹では10匹に肝内動脈の閉塞が認められ(図7)、残り4匹には再疎通を認めた。再疎通は3日後に検索した例ですでに認められた。GFPは組織学的に50~150 μ のレベルで認められた(図8)。正常群とDAB肝群の間には以上の点で差異はなかった。

3) Etha 群

Ethaによる塞栓術直後に屠殺したもの3匹、3日後4匹、5日後1匹、7日後3匹、14日後1匹、30日後3匹で、対象は正常群8匹、DAB肝群7匹である。塞栓直後に屠殺し検索した3匹にはいずれも肝内動脈の閉塞を認め1例のみA→P shuntの増加を認めた。塞栓後2日以降で検索した12匹では8匹に肝内動脈の



Fig. 7. Photogram of microstereoscopy 3 days after the embolization with Gelfoam powder in normal rat. Peribiliary plexus (arrowhead) is well developed due to thrombosed hepatic artery (arrows) after the embolization.

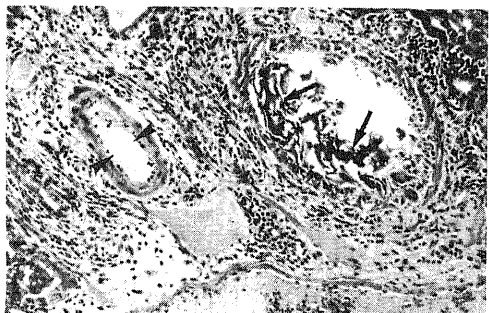


Fig. 8. Histological picture of the liver 3 days after the embolization with Gelfoam powder in normal rat. $\times 50$. Inflammatory cells are accumulated around occluded hepatic artery and portal tract. Angiitis is seen in hepatic arterial wall occluded by Gelfoam powder (arrow) (right half).

Barium injected via portal vein fills the cavity of one of the peripheral hepatic arteries (arrow-heads) (left half).

閉塞が認められ、残り4匹には再疎通を認めた。再疎通はすべて7日以降の例であった。さらに末梢部P→A shuntは3匹に、A→P shuntの増加は4匹に、PbPの拡張は3匹に認められた。正常群とDAB肝群との間には以上の点で差異はなかった。

3. ウサギ (表3B)

1) 結紮群

肝動脈結紮2日後に屠殺したもの3匹、7日後2匹で、対象は正常群2匹、VX2肝群3匹である。全例に肝内動脈の閉塞を認めるが再疎通は明らかでなかった。3匹に肝十二指腸靱帯内でPbPの拡張を認めた(図9)。正常群とVX2肝群の間には以上の点で差異はなかった。

2) GFP 群

GFPによるTAE直後に屠殺したもの4匹、7日後6匹で、対象は正常群4匹、VX2肝群6匹である。塞栓直後に屠殺し検索した4匹には全例に肝内動脈の閉塞を認め、3匹にすでにPbPの拡張を認めた。塞栓後2日以降で検索した6匹では1匹にP→A shuntを認めた。正常群とVX2肝群の間には差異はなかった。

3) Etha 群

EthaによるTAE直後に屠殺したもの3匹、2日後5匹、7日後3匹で、対象は正常群3匹、VX2肝群8匹である。塞栓直後に屠殺し検索した3匹には全例に肝内動脈の閉塞を認め、2匹にすでにPbPの拡張を認めた。塞栓後2日以降で検索した8匹では全例に肝内動脈の閉塞を認めたが、明瞭な側副路は認められなかった。

III. 肝腫瘍に対する抗腫瘍効果

1. ラット

結節の大きさと腫瘍壊死の程度を関係を表4に示し



Fig. 9. Photogram of microstereoscopy 2 days after the ligation of proper hepatic artery in normal rabbit. Hepatic artery (white arrows) is thrombosed and peribiliary plexus (black arrows) in hepatoduodenal ligament is well developed.

Table 4. Correlation between the degree of necrosis and the size of the induced liver tumors in rats

A. Control group

Size of tumor (mm) \ Degree of necrosis of tumor(%)	0	~20	~40	~60	~80	~100
≤ 2						
2 < - ≤ 4	○ ○ ○ ○					
4 < - ≤ 6	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ △ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ △ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ △					
6 < - ≤ 8	○ ○ ○ ○ △ ○ ○ ○ ○ △					
8 < - ≤ 10	○ ○ ○ ○ ○					
10 < - ≤ 12	○ ○ ○ ○ △ ○ ○ ○ ○ △ ○ ○ ○ ○ △		△			
12 < - ≤ 14						
14 < - ≤ 16						
16 < - ≤ 20						
20 < - ≤ 30						

B. Ligation group

Size of tumor (mm) \ Degree of necrosis of tumor(%)	0	~20	~40	~60	~80	~100
≤ 2	△					
2 < - ≤ 4	○ ○					
4 < - ≤ 6	○ ○ △					
6 < - ≤ 8	○ ○ △ ○ ○ △ ○ ○ △		△			
8 < - ≤ 10	○ ○ △		△			
10 < - ≤ 12						
12 < - ≤ 14	△					
14 < - ≤ 16	△					
16 < - ≤ 20		△				
20 < - ≤ 30						

C. GFP group

Size of tumor (mm) \ Degree of necrosis of tumor (%)	0	~20	~40	~60	~80	~100
≦ 2	○					
2 < - ≦ 4	○ ○ ○ ○ ○ ○					□ □ □ □ □ □
4 < - ≦ 6	○ ○ ○ ○			○	○	△ □ □ □
6 < - ≦ 8	○					○
8 < - ≦ 10						△ □
10 < - ≦ 12						△
12 < - ≦ 14						□
14 < - ≦ 16						○ □
16 < - ≦ 20				○		△ □
20 < - ≦ 30				△		□

D. Etha. group

Size of tumor (mm) \ Degree of necrosis of tumor (%)	0	~20	~40	~60	~80	~100
≦ 2	○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○				□
2 < - ≦ 4	△		○			○ ○ ○ ○ ○ ○
4 < - ≦ 6						○ △ ○ ○
6 < - ≦ 8						○ ○
8 < - ≦ 10				△		□
10 < - ≦ 12						
12 < - ≦ 14						
14 < - ≦ 16						△
16 < - ≦ 20						
20 < - ≦ 30						

○ : Neoplastic nodule
 △ : Hepatocellular carcinoma
 □ : Tumor of unknown origin because of complete necrosis
 Ligation : Ligation of proper hepatic artery
 GFP : Arterial embolization with Gelfoam powder
 Etha. : Arterial embolization with absolute ethanol

た、病理組織学的に NN と診断されたものを○、HCC と診断したものを△として表示した。また肝表面から突出あるいは肝実質内で完全に球状をなし腫瘍と判断できるもので、完全壊死のため組織診断の不能である結節を unknown origin (以下 UO と略) とし○印で表示した。なお腫瘍壊死の程度の判定は、腫瘍の中心を通る切片標本における全腫瘍面に対する壊死面積の割合を%で表わした。

1) 無処置群 (表 4 A)

NN は 33 個あり大きさは 2~12 mm 大と様々で腫瘍壊死は認められなかった。HCC は 8 個あり大きさは 4~12 mm 大で、12 mm 大の 1 個に 10% の壊死を認めた。

2) 結紮群 (表 4 B)

NN は 5 個で腫瘍壊死は認められなかった。HCC は 11 個で 3 個に 10~30% の腫瘍壊死を認めた。

3) GFP 群 (表 4 C)

腫瘍壊死は NN で 13 個中 5 個あり (図 10)、その内 80% 以上の壊死を示したものは 2 個であった。HCC は 5 個すべてに壊死を認め、その内 80% 以上の壊死を示したものは 4 個であった (図 11)。UO は 11 個認めた。腫瘍壊死を認めなかった結節の支配血管パターンは NN 1 個が II 型、7 個が III 型であった。

4) Etha 群 (表 4 D)

腫瘍壊死は NN で 13 個中 10 個に認められ、その内 80% 以上の壊死を示したものは 7 個であった (図 12)。HCC では 4 個中 3 個に認め、その内 80% 以上の壊死を示したものは 2 個であった (図 13)。

UO は 2 個であった。腫瘍壊死を認めなかった結節の支配血管パターンは NN 3 個が III 型で、HCC 1 個が III 型であった。

2. ウサギ

結節の大きさと腫瘍壊死の程度を表 5 に示した。なお、腫瘍壊死の程度の判定はラットと同様に行った。

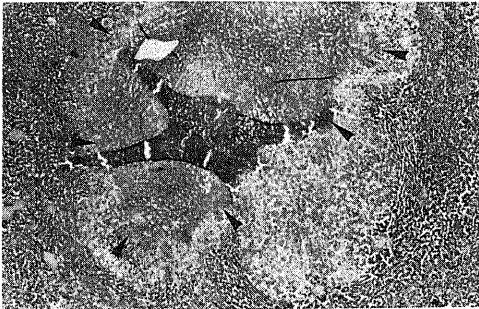


Fig. 10. Histological picture of neoplastic nodule in rat 7 days after the embolization with Gelfoam powder. Moderate degree of necrosis about 50% of the entire tumor is seen (arrowheads). $\times 10$.

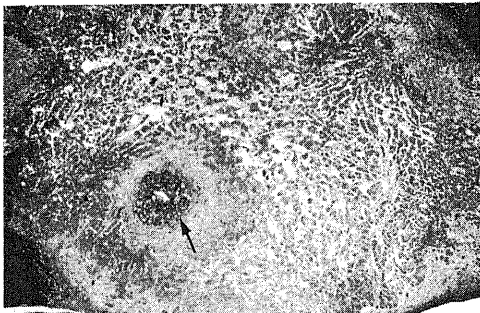


Fig. 11. Histological picture of hepatocellular carcinoma in rat 7 days after the embolization with Gelfoam powder. Massive necrosis about 90% of the entire tumor is seen. Small focus of the remaining viable tumor is seen around non-occluded vessels surrounded by the massive necrosis of the tumor (arrow). $\times 5$.

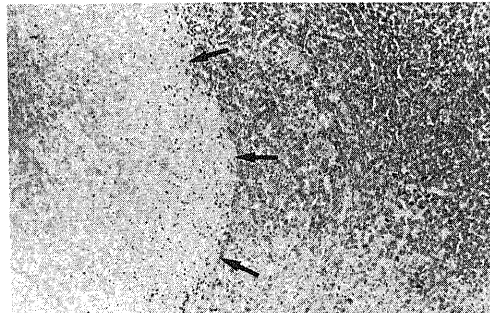


Fig. 12. Histological picture of neoplastic nodule in rat 3 days after the embolization with absolute ethanol (0.1ml). Massive necrosis about 90% of the entire tumor is seen (arrows). $\times 25$.



Fig. 13. Histological picture of hepatocellular carcinoma in rat 3 days after the embolization with absolute ethanol (0.1ml). Massive necrosis about 90% of the entire tumor is seen (arrows). $\times 10$.

た。

1) 無処置群 (表 5 A)

VX2 腫瘍は 102 個中 29 個 28%に 5~10%程度の腫瘍壊死を認めた (図 14)。

2) 結紮群 (表 5 B)

腫瘍壊死は 9 個中 5 個 56%に認められた。壊死の程度は 10~40%であった (図 15)。

3) GFP 群 (表 5 C)

腫瘍壊死は 101 個中 66 個 65%に認められた。壊死の程度は 50%以下が 66 個中 62 個 94%で、残り 6%は

50%以上の壊死を示した (図 16)。

4) Etha 群 (表 5 D)

腫瘍壊死は 105 個中 82 個 78%に認められた。壊死の程度は 50%以下が 82 個中 63 個 77%で、残り 23%が 50%以上の壊死を示した (図 17)。

IV. 非腫瘍部に与える影響

1. ラット

表 6 に示すごとく、組織学的に 6 項目について各処置群を比較した。なお、散在性壊死の程度は全肝から無作為に数個組織標本作製し、標本全体に対する壊

Table 5. Correlation between the degree of necrosis and the size of the VX2 carcinoma of the liver in rabbits transplanted via portal vein

A. Control group						
Degree of necrosis of tumor (%)	0	~20	~40	~60	~80	~100
Size of tumor (mm) ≤ 1	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○	○	○		
1 < - ≤ 2	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○				
2 < - ≤ 3		○				
3 < - ≤ 4						
4 < - ≤ 5						
5 < - ≤ 10						
B. Ligation group						
Degree of necrosis of tumor (%)	0	~20	~40	~60	~80	~100
Size of tumor (mm) ≤ 1	○ ○	○	○			
1 < - ≤ 2						
2 < - ≤ 3						
3 < - ≤ 4						
4 < - ≤ 5						
5 < - ≤ 10						

管増生を、30日後の3匹にはグリソン鞘内に軽度炎症細胞浸潤のみを認めた。なお再疎通を認めた例でも組織学的に散在性凝固壊死を認めた。

ラット塞栓術後2日目までに死亡した例がGFP群

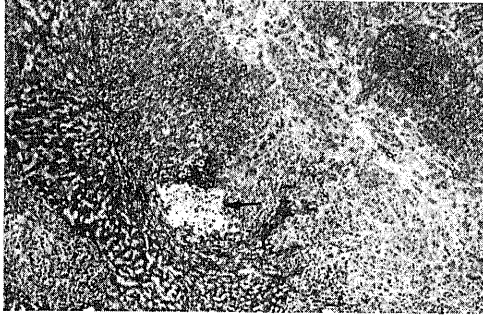


Fig. 14. Histological picture of VX2 carcinoma transplanted in rabbit liver without the embolization procedures. The tumor is shown in the right two third of the photogram. Necrosis about 5% of the entire tumor is seen in the marginal part of the tumor (arrow). $\times 20$.

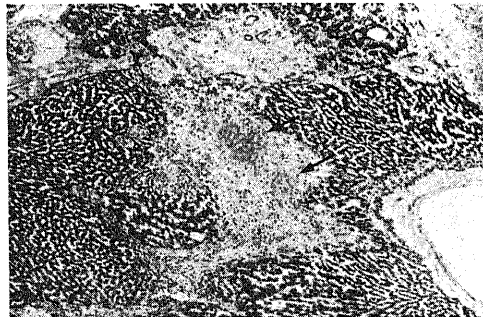


Fig. 15. Histological picture of VX2 carcinoma in rabbit 2 days after the ligation of proper hepatic artery. Necrosis about 40% of the entire tumor is seen (arrows). $\times 20$.

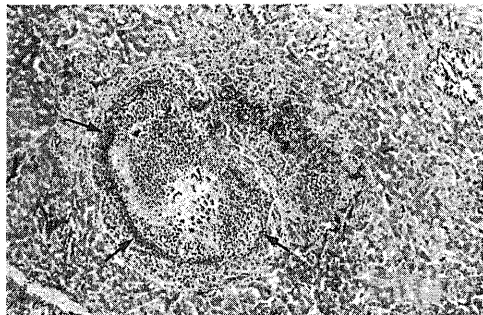


Fig. 16. Histological picture of VX2 carcinoma in rabbit 7 days after the embolization with Gelfoam powder. Massive necrosis about 80% of the entire tumor is seen (arrows). $\times 25$.

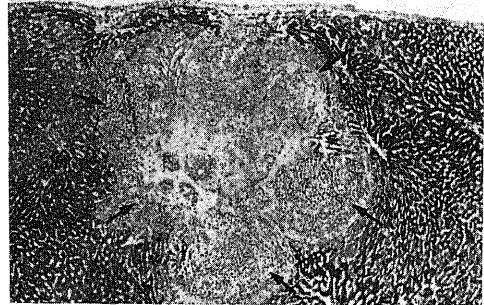


Fig. 17. Histological picture of VX2 carcinoma in rabbit 3 days after the embolization with absolute ethanol (0.15ml). Massive necrosis about 90% of the entire tumor is seen (arrows). $\times 20$.

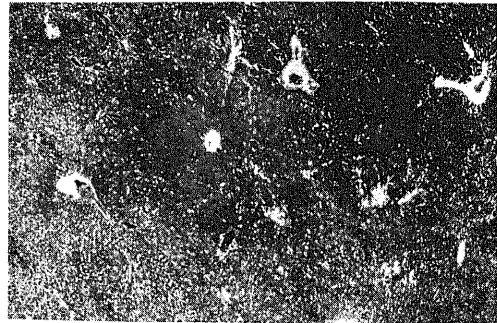


Fig. 18. Histological picture of the rat 3 days after embolization with Gelfoam powder. Scattered areas of focal coagulation necrosis are seen in the liver. $\times 10$.

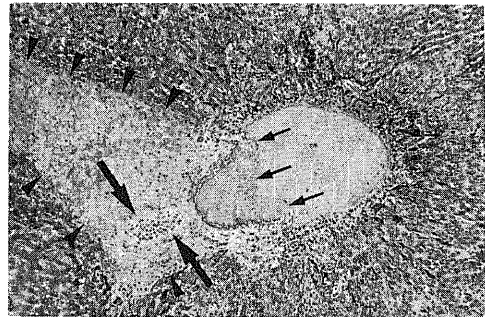


Fig. 19. Histological picture of the liver in DAB rat 3 days after the embolization with absolute ethanol. Hepatic artery is occluded with accumulation of inflammatory cells (large arrow). Portal vein is partly thrombosed (small arrow). Necrosis is seen in the portal tract around hepatic artery and in the marginal part of the lobule contiguous to the necrotic area of the portal tract (arrowheads). $\times 25$.
DAB rat : rat fed by 3'-methyl-4-dimethyl-amino-benzene.

に7匹, Etha群に6匹みられた。剖検にて全例に胃前庭部小彎または十二指腸小彎の壊死がみられ穿孔し腹腔内に食物残渣を認めた。肝には肉眼的には著明な壊死は認められなかった。

2) ウサギ

各処置群と肝壊死の程度を表7に示した。肝壊死の判定は, macro所見にて全肝に対する変色部の割合を%で表した。

各処置群とも肝組織の壊死の程度はラットに比べて高く(20~80%), またGFP群, 結紮群, Etha群の順

に壊死の程度が高くなった。

Microangiography 施行前に死亡した例がウサギでも27匹中8匹あった。結紮群1匹, GFP群4匹, Etha群3匹である。剖検で6匹に全肝に対して60~90%の広範な壊死を認め, その内3匹に肝内および門脈内にgasを認めた(図20)。残り2匹は肝壊死は10%程度だが, ラットと同様に十二指腸の穿孔を認めた。

考 察

一般に悪性腫瘍に対するTAE療法の効果と担癌組

Table 6. Histological changes seen in nontumorous area of the liver in rats after 3 type of embolization procedures

Group	Ligation		GFP			Etha			
	Days after embolization	with in 7 days	30 days	with in 7 days	7-14 days	30 days	with in 7 days	7-14 days	30 days
	No. of rats	9	2	12	1	1	8	1	3
No changes		1	2	0	0	0	0	0	0
Atrophy of hepatocyte		3	0	3	0	0	0	0	0
Focal coagulation necrosis		0	0	9	0	0	8	0	0
Angiitis of hepatic artery		0	0	9	0	0	2	1	0
Ductular and ductal proliferation or cholangitis		5	0	10	1	1	7	1	0
Infiltration of inflammatory cells in portal tracts		0	0	0	0	1	0	0	3

Ligation: Ligation of proper hepatic artery
 GFP: Arterial embolization with Gelfoam powder
 Etha: Arterial embolization with absolute ethanol

Table 7. The degree of necrosis in nontumorous area of the liver in rabbits after 3 type of embolization procedures

Group (No. of rabbits)	Necrosis (%)					
	0	~20	~40	~60	~80	~100
Ligation (5)	0	0	3	2(1)*	0	0
GFP (6)	0	5(1)*	0	0(2)*	1	0(1)*
Etha (8)	0	1(1)*	2	5	0	0(2)*

* Death before microangiographic study
 Ligation: Arterial embolization with Gelfoam powder
 Etha: Arterial embolization with absolute ethanol

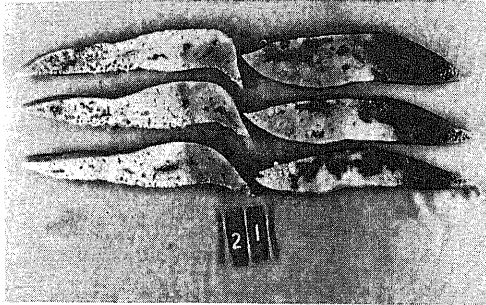


Fig. 20. Sliced specimen of the liver in the rabbit which was dead 1 day after the embolization with absolute ethanol. Necrosis is seen in the entire liver with gas formation.

織に対する安全性を決定する最も重要な因子は塞栓物質(あるいは部位)である。肝癌に対する TAE 療法においては、先に述べたごとく Gelfoam 細片あるいはその類似物質がこれまで最も一般的に使用されてきた。そして、これらの塞栓物質の抗腫瘍効果と安全性はすでに多くの臨床例で確認されている²³⁾⁴⁾。しかしながら Gelfoam 細片による TAE がより末梢位塞栓法やより近位塞栓法に比し、どのような差異があるかを同一実験系で明確にした報告はない。この点を明らかにすることは、今後、肝癌に対する TAE 療法をより効果的に行うために極めて重要である。

肝動脈の近位塞栓法としては、金属コイル⁵⁾²¹⁾、detachable balloon, cyanoacrylate 等^{22)~24)}を用いる方法や肝門部肝動脈結紮法^{25)~27)}がある。本研究では手技上の理由で肝動脈結紮法を近位塞栓法として採用した。末梢位塞栓法としては、種々の microcapsule を用いる方法、silicone 液²⁴⁾²⁸⁾³¹⁾、Ivalon particles 等^{29)~31)}の微粒子を用いる方法などが報告されているが、本研究では Etha による塞栓法を採用した。Etha については Ellman ら³²⁾の報告以来強力な末梢塞栓物質として、主として腎腫瘍に対する TAE 療法に使用され効果をあげている^{33)~36)}。肝については小林ら³⁷⁾の正常肝に対する障害について簡単な報告があるのみで、肝癌に対する TAE 療法として使用された臨床的および実験的報告はない。したがって、Etha の肝癌 TAE 療法における有用性の検討をも同時に本研究の目的とした。

以下項目別に考察する。

1. 実験肝腫瘍の支配血管について

肝動脈塞栓術の基礎となる実験肝癌の支配血管について、著者の成績をこれまでの報告と比較し考察する。

今回の実験では DAB で生じる肝腫瘍の組織学的分類は Bannasch ら¹⁸⁾によった(表 1)。HCC は主として

肝動脈で栄養され、門脈枝は腫瘍辺縁部に流入するのが確かめられた。NN は約半数が HCC と同じ支配血管パターンを示し、他の半数では門脈枝は腫瘍ほぼ全域に明瞭に分布し、肝動脈からの栄養との優劣がつけ難かった。DAB による肝腫瘍の支配血管に関する研究はこれまでに多数報告されている^{38)~43)}。特に松村ら³⁸⁾や Nilsson ら³⁹⁾によって詳細に報告されており、HCC に対して門脈枝の栄養は肝動脈と同等かそれ以上であるとしている。しかし両者の報告には NN (あるいは肥大性結節)という概念が導入されておらず、したがって NN と HCC が混同されていると考えられる。1968 年後藤⁴⁰⁾は結節性肥大という概念を導入し、はじめてその支配血管について報告した。後藤⁴⁰⁾によれば HCC は主として肝動脈で栄養され、門脈が関与する場合もあり、NN では門脈および肝動脈の流入は認めなかったとしている。国藤⁴¹⁾も、HCC では肝動脈および門脈より注入した造影剤の腫瘍内貯留または門脈の枯枝状分布がみられたと報告している。大石⁴²⁾は肝動脈の microangiogram での検討で HCC は拡張した栄養血管を有し、NN ではやや拡張した血管が結節に向い、その分枝は結節を取り囲むように広がり、結節内部では血管の乏しいものから中等度の血管増生を有するものが存在したと報告しているが、門脈支配については記載はない。以上のごとく DAB にてラットに誘発される HCC は主として肝動脈支配であり、門脈枝の関与については報告者によって程度の差異はあるものの少なからず関与があると考えてよい。ただし、著者の成績では門脈から注入したバリウムは腫瘍の辺縁部に主に流入していた。NN についてはこれまで報告が少なく、またその成績も異っている。肝動脈支配については著者の成績と大石⁴²⁾の報告はほぼ一致する。門脈の関与については後藤⁴⁰⁾の成績と異なるが、HCC に比しより明瞭な関与を認めた。一方、臨床例の HCC では、Bierman ら⁴⁴⁾、三宅ら⁴⁵⁾の報告以来ほぼ 100% 肝動脈支配と考えられてきたが、本庄ら⁴⁶⁾は辺縁部での門脈の関与を指摘し、また最近、柳⁴⁷⁾は HCC の肝内発育様式を sinusoidal type, replacing type, encapsulated type に分類し、sinusoidal type では動脈よりもむしろ門脈支配優位の可能性があり、replacing type では腫瘍辺縁部で門脈血の関与がみられると報告している。著者の観察した DAB による HCC は組織像も透明標本による観察像もこの replacing type と極めて類似した所見であった。

ウサギ肝の VX2 移植腫瘍の支配血管は今回の実験ではすべて動脈支配のみが確認された。これまで報告されている肝 VX2 腫瘍の血管像については直接肝穿針移植法⁴⁸⁾⁴⁹⁾によるものが多く、これらの厳密な比較

は困難である。Breedisら⁴⁸⁾は、経門脈性移植法による VX2 肝腫瘍に対し india ink を門脈および動脈に注入し、100%肝動脈から血液供給を受けていると報告している。Breedisら⁴⁸⁾の成績は著者と一致するが、松村³⁸⁾および久崎⁵⁰⁾はラットの経門脈性移植肝癌に対して色素注入法および microangiogram を施行し、きわめて初期には肝動脈と門脈の両経路より栄養されるが、その発育とともに次第に動脈系が優位となり、門脈系は内部から辺縁部に押しやられていくと報告している。臨床例の転移性肝癌では、Biermanら⁴⁴⁾、三宅ら⁴⁵⁾は純動脈栄養であるとしているが、Breedis⁴⁸⁾は一部の症例で門脈血の関与をも認めている。以上のごとく、今回の実験の対象としたウサギ VX2 経門脈性移植腫瘍は純動脈性支配と考えるが、他の報告や臨床例でみられた門脈血の辺縁部への関与の可能性は厳密には否定が難しい。

2. 塞栓術後の肝内血管系の変化について

動脈塞栓（閉塞）後にその血行を維持するために生体においては種々の修復機転が働くことはよく知られている。そして、それが塞栓術の安全性と抗腫瘍効果に大きな影響を与えることは十分予想されることである。この観点より今回の実験では、肝動脈結紮と GFP および Etha による塞栓術後の肝内動脈閉塞の有無および側副路について調べた。ラットについては結紮では結紮部周辺肝十二指腸靭帯内の PbP の拡張による側副路を認めた以外は肝内動脈は正常と変らなかったのに対し、GFP と Etha による塞栓術では 70~80%に肝内動脈の閉塞を認め、同時に塞栓術直後より肝内 PbP の拡張、肝門部 A→P shunt の増加、閉塞部末梢の P→A shunt の出現による肝内血行の変化がみられた。GFP と Etha では前者で P→A shunt の出現および PbP の拡張がより著明であった。この差異は Etha がより末梢微細血管を閉塞するために P→A shunt が形成されにくいこと、また PbP そのものを直接障害するためによるかと考える。肝内動脈に閉塞の認められなかったいわゆる再疎通例は、GFP および Etha による塞栓術のいずれにも少数例ながら認められた。これらは特に塞栓術後 1 週間以上経過した例に多く、GFP では一部 3 日後にすでに認めた。これらによる血管閉塞は必ずしも非可逆的な変化ではないことが示唆された。ウサギでは肝動脈結紮で肝内動脈に広範な閉塞を認め、またいずれの塞栓術においても肝内側副路の形成が不良であった。すなわち、同一の塞栓術でもその側副路形成や再疎通には動物の種類によって相違が認められた。したがって動物実験による塞栓術の結果を人間に適用する場合には常にこの事実を念頭に置く必要がある。

肝動脈結紮後の肝動脈側副路に関する報告は主として臨床例における血管造影像で多くなされている^{27)51)~53)}。臨床例では、種々の肝外側副路が形成されるが、肝内血管系には明瞭な変化は生じないようである。肝外側副路としては副肝動脈、横隔膜下動脈、大網動脈、肝十二指腸靭帯内の PbP を通るものなどが知られている²⁷⁾⁵³⁾。今回の実験ではラットおよびウサギ双方ともに結紮部周辺の PbP を介しての側副路が認められ、ラットではほぼ完全に肝内動脈は再建されていたが、ウサギでは肝内動脈に広範に血栓を認め、再疎通は示さなかった。

GFP による TAE 後の肝内血行路の変化については、Cho らの実験的⁵⁴⁾⁵⁵⁾および臨床的報告⁵⁵⁾がある。ウサギに対する GFP による塞栓直後の microfil 注入による実体顕微鏡観察で、GFP は 50 μ~150 μ レベルの細動脈を閉塞し、肝内動脈は capsular artery, PbP, あるいは門脈の vasa vasorum を通じての再建が認められたと報告している。また臨床例においても、特に PbP の側副路としての重要性を強調している。著者の実験でも肝内 PbP の拡張は GFP による塞栓術直後にすでに認められ、ラット、ウサギ双方ともに塞栓術後の肝内動脈側副路として重要な役割を担っているものと考えられた。A→P shunt の増加については正常でもある程度認められるため客観的評価が困難であったが、GFP による塞栓術後に増加する印象をうけた。この現象については、これまで実験的報告はないが、Booksteinら⁵⁴⁾は臨床例で、starch microspheres による一時的塞栓後の肝動脈造影で一過性の A→P shunt を認めたという興味ある報告をしている。P→A shunt とは肝動脈内に門脈から注入したバリウムを組織標本で認めた場合であるが、一般的には McCusky⁵⁶⁾の報告のごとく、peri- and intrasinusoidal sphincter の働きで P→A shunt は起らないとされており、今回の実験でも無処置例ではこの現象は認めなかったが、塞栓術後では特にラットにおいては 17 匹中 12 匹と高率に P→A shunt を認め、また塞栓術直後にもすでに出現することが確かめられた。これまでの報告ではわずかに Ackermanら⁵⁷⁾が肝動脈結紮後のラットで P→A shunt の出現可能性を示唆しているのみである。P→A shunt に関するこの現象は TAE の効果を考える上で極めて興味深く、今後の詳細な検討が必要であろう。ウサギにおいてはラットに比し、これら肝内側副路形成は極めて不良であった。Gel-foam による塞栓術後の閉塞動脈の再疎通については、実験的臨床的にすでに確認されており⁷¹⁾⁵⁸⁾、今回の実験でも塞栓術後 3 日以降に検索した例で再疎通を認めた。

Etha による塞栓術についての報告は小林ら³⁷⁾の報告があるのみで、肝内血管系の変化についての記載はない。Etha による塞栓機序は i) 凝固系の賦活化を伴う intimal damage, ii) spasm の惹起による blood flow の緩徐化, iii) 血液成分, 蛋白の変性崩壊とその downstream embolization, iv) 細動脈から細胞レベルの toxic effect などが考えられている。Buchta ら⁵⁹⁾の最近の報告は特に iv) の機序を重視しており、血管閉塞を来す thrombosis はこれらの 2 次的変化であるとしている。しかしながら Etha による esophageal varices の閉塞などの事実⁶⁰⁾は、i) あるいは ii) の機序を示唆すると考えられる。いずれにしても、Etha による塞栓機序は毛細管レベルから近位肝動脈まで広範に作用するものと考えられ、したがって、GFP に比し、PbP の拡張や P → A shunt の出現などはより起りにくいものと考えられる。再疎通については十分に注入された場合は腎などでは皆無と報告されている³⁷⁾。今回の実験における注入量ではラット 15 匹中 4 匹に再疎通を認めたが、厳密にこれが再疎通であるか、当初より血栓形成を来さなかったものかは判定できない。

3. 肝腫瘍に対する抗腫瘍効果について

ラット DAB 肝腫瘍の無処置群では NN および HCC に腫瘍壊死は殆ど認めなかったのに比し、塞栓術施行群では何らかの腫瘍壊死を認めた。ただし結紮群では腫瘍壊死の程度は少なく HCC 結節の約 30% に 10~30% の壊死を認めたのみで、NN では壊死は認めなかった。これに対し GFP および Etha 群では NN, HCC ともに著明な腫瘍壊死を認めた。完全壊死のため由来組織を確定できない腫瘍も多くみられ、これらを含めると GFP 群は 29 個中 18 個 62% に、Etha 群では 19 個中 11 個 58% に 80% 以上の腫瘍壊死を認めた。すなわち GFP と Etha はほぼ同等の抗腫瘍効果を有していると考えられた。GFP, Etha 群いずれにおいても、NN に比し HCC でより壊死の度合いが大きく、壊死を示さなかった結節は NN で腫瘍径が小さく、支配血管パターンでは III 型すなわち門脈と肝動脈支配の混在するものがほとんどを占めた。すなわち腫瘍径が小さく門脈の関与の度合いの大きい腫瘍ほど肝動脈塞栓術の効果が少ない傾向がみられた。

ウサギ VX2 肝腫瘍でも塞栓術の効果が認められた。すなわち無処置群では腫瘍壊死を認める結節は全体の 28% にみられたのに対し、結紮群では 56%, GFP 群では 65%, Etha 群では 78% と増加した。VX2 腫瘍は元来壊死傾向の強い腫瘍で、その点を考慮すれば GFP および Etha による塞栓術の効果はラットの DAB 肝腫瘍に比し弱いといえる。特に GFP では 60% 以上の高度の腫瘍壊死を呈するものは極めて小数为

あった。VX2 腫瘍については Etha の方が GFP より強い抗腫瘍効果を示した。

DAB 肝腫瘍に対する肝動脈結紮については Nilsson ら²⁵⁾や吉岡⁶¹⁾の報告がある。Nilsson ら²⁵⁾は著者と同様に HCC で腫瘍壊死の増加を認めているが、吉岡⁶¹⁾は抗腫瘍効果を認めなかったとしている。移植肝癌については Hirono⁶²⁾や Carlsson ら⁶³⁾の報告がある。前者は抗腫瘍効果を認めなかったとしているが、後者は一時的な腫瘍の成長の休止を認めている。臨床例でも Nilsson⁶⁴⁾、葛西ら⁶⁵⁾、岡本ら⁶⁶⁾の報告があり、ある程度の抗腫瘍効果を認めている。Gelfoam による TAE の効果についてはすでに多数の臨床例が集積され、その抗腫瘍効果は著明である。特に今回の成績と同様に転移性肝癌⁹⁾に比し HCC でその効果は大きく⁹⁾、なかでも、いわゆる encapsulated type では TAE 療法後の切除例で完全壊死例が多数報告されている⁹⁾。encapsulated type は門脈血の関与のほとんどみられない type⁴⁷⁾で、臨床例においても門脈支配の少ない腫瘍で、より TAE の抗腫瘍効果の強いことが示されている。GFP による TAE の実験的研究は DAB による HCC については松尾ら⁹⁾、移植肝癌については Stigsson ら¹⁰⁾によって報告され、両者とも明瞭な抗腫瘍効果を認めたと報告している。Etha による肝癌の TAE 療法についてはこれまで実験的および臨床的報告は全くなく、著者の結果が唯一のものである。

4. 非腫瘍部に与える影響について

ラットの結紮群では肝細胞の軽度萎縮や細胆管胆管増生といった組織学的変化を認めたのみであったのに対し、GFP 群と Etha 群では肝動脈の動脈炎や散在性凝固壊死を認めた。ただし壊死はいずれも全肝に対し 5% 以下で肝の障害による致死例はなく、また 1 週間以上で屠殺した例ではこれらの所見の修復が認められた。GFP に比し Etha の方が壊死の度合いが強く、また壊死はグリソン鞘を中心に肝小葉辺縁帯に広がるパターンをとり、一部では門脈内血栓形成を認めた。このようなグリソン鞘の壊死は GFP では認められず、Etha による非腫瘍部の障害はより強いものと考えられた。以上の変化は、正常肝と肝硬変類似肝と考えられる DAB 肝にも同じ程度で認められた。このことはすでに臨床例で経験的に確認されているごとく、肝硬変例でも TAE 療法は特に非肝硬変例と安全性で大きな差異がないことの傍証となろう。GFP および Etha による塞栓術後 2 日以内に死亡したラットはいずれも胃ないし十二指腸の穿孔によるもので、肝に広範な壊死を認めたものはなかった。この事実は臨床的に重要で、塞栓物質の肝以外への流入、特に腸管の血管系への流入は避けるべきである。

ウサギではいずれの塞栓術にも高度の肝障害(肝壊死)を認めた。高度の肝壊死のために死亡した例(非耐術例)は20~30%認められた。Ethaによる障害がより高度であった。先の肝内側副路形成がウサギで不良であったのと同様に、ラットに比し塞栓術の非腫瘍部に対する障害は極めて強度であり、動物の種類による差異が示唆された。ウサギでもGFPおよびEthaによるTAEで十二指腸穿孔による死亡例がみられた。

ラットに対する肝動脈結紮後の非腫瘍部の組織学的変化についてはNilssonら²⁵⁾、吉岡⁶¹⁾、Hirono⁶²⁾の報告がある。Hirono⁶²⁾は著者の成績と同様に軽度の肝細胞の変性の所見を認めたとしているが、他の2者は全く変化を認めなかったとしている。ウサギにおける肝動脈結紮術では、Imamuraら⁶⁷⁾は約30%に肝壊死による死亡例を認めており、著者の成績と同様にラットに比し、肝動脈結紮による肝障害は強度であった。臨床例では本庄⁶⁸⁾、Moriら²⁶⁾、岡本ら⁶⁶⁾の報告のごとく組織学的変化は軽度で可逆的である。ラットに対するGFPによる塞栓術の肝障害については、松尾ら⁹⁾、Ekelundら¹⁰⁾、Stigssonら¹⁶⁾によって報告されており、いずれも非腫瘍部に肝壊死を認めたとしているが、著者の成績と同様にその程度は軽く、肝壊死による致死例は認めていない。さらに松尾ら⁹⁾は著者と同様に正常肝とDAB肝でこれらの変化に差異はなかったと報告している。ウサギにおいてGFPによる塞栓術後の肝障害を組織学的に調べた報告はないが、Burgenerら¹¹⁾はGFPとほぼ同じsizeのmicrosphereを用いて塞栓術を施行し、十分塞栓されれば肝実質障害を認めると報告している。Choら¹²⁾、佐藤ら⁷⁾は犬に対してGelfoamによる塞栓術を施行し、小数例に小硬塞巢を認めたのみと報告している。GFPとほぼ同じsizeのIvalon particlesを用いたChuangら¹³⁾の犬に対する実験でも同様の成績が報告されている。臨床例では佐藤ら⁷⁾のGelfoam細片を用いたTAEでは門脈塞栓が存在しない場合、非腫瘍部に壊死を認めなかったとしているが、Clouseら⁶⁹⁾のGFPを用いた報告では、非腫瘍部に小硬塞巢の散布を認めている。一方、GelfoamによるTAE後一過性に肝細胞壊死を示す肝酵素の上昇を認めること⁶⁷⁾は、臨床例でも常に観察される場所であり、組織学的に確認されない場合でもある程度の肝細胞壊死をきたすものと推測される。Ethaによる肝塞栓術の肝障害については、わずかに小林ら³⁷⁾の報告があるのみで、犬の固有肝動脈に0.2~0.4 ml/kgのEthaを注入し塞栓術を施行したが全例死亡したとしている。しかし組織学的変化については記載はない。Doppmanら¹⁴⁾は猿において、末梢毛細管閉塞物質であるsilicone液による肝動脈塞栓術を施行し、強い

肝障害と胆管のischemic changeによるcystic changeを認めたと報告しているが、この変化はEthaでみられたグリソン鞘の壊死と類似した変化と推測される。

TAE療法においては、目的とする臓器以外への塞栓物質の流入はしばしば重篤な合併症をもたらす。肝に対するTAEでは特に胃や十二指腸の血管系への塞栓物質の流入は潰瘍形成や穿孔の危険がある⁷⁰⁾。Gelfoam細片による臨床例ではこれらの頻度は低いが⁷¹⁾、EthaではCoxら³⁴⁾の報告のごとく重篤な腸管硬塞を来す。著者の成績でもGFP、Ethaともに腸管の血管系への逆流による穿孔を認めており、臨床例ではballoon catheter等の使用で極力肝以外の血管系への流入を避ける必要がある。胆のう動脈の塞栓は肝のTAEでは避けることができず、Kurodaら⁷¹⁾はGelfoam細片およびGFPを使用したTAE後の肝切除例で高頻度に胆のう硬塞を認めたと報告している。しかしながらKurodaら⁷¹⁾の報告やYamada⁶⁾の報告でも一般に保存的に治療可能な程度であり、穿孔例は認めていない。今回の実験では組織学的検討は施行しなかったものの胆のう穿孔例は認めなかった。ただしKurodaら⁷¹⁾の報告ではGelfoam細片に比し、GFPでより強い胆のう硬塞を認めており、今回の実験で使用した量では穿孔例はなかったもののGFPとEthaによるTAE後の胆のう硬塞は肝動脈結紮やGelfoam細片によるTAEに比しより大きいものと考えられる。

以上、項目別に考察したが、近位塞栓(肝動脈結紮)、中間位塞栓(GFPによる塞栓)および末梢位塞栓(Ethaによる塞栓)のTAE療法としての有用性あるいは実用性という点ではGFPによる塞栓術が最も優れていると考えられた。すなわち、抗腫瘍効果が大きく、非腫瘍部への障害が比較的少ないからである。これに対し近位部塞栓法は安全性に優れるものの抗腫瘍効果は少なく、逆に末梢位塞栓法は抗腫瘍効果はより強いものの、同時に非腫瘍部の障害も強く、安全性に問題があった。すなわち、臨床における肝癌に対するTAE療法としてGelfoam細片(あるいはGFP)を使用することは現時点では極めて妥当であると考えられた。ただしEthaによる塞栓は今回の実験における使用量では小林ら³⁷⁾の報告程強い肝障害は来さず、その使用し易さと強力な抗腫瘍効果より使用量を配慮すれば、今後有望な塞栓物質となりうると考える。今後の詳細な安全性の検討や、局所的注入のための手技の開発が望まれるところである。

結 論

ラットに3'-methyl-4-dimethyl-aminobenzene

(DAB) を投与し発生させた肝腫瘍とウサギに経門脈性に移植した VX2 肝腫瘍に対して、肝動脈の近位塞栓法 (固有肝動脈結紮; 結紮群), 中間位塞栓法 (Gelfoam Powder ラット 0.25 mg, ウサギ 0.5 mg 使用; GFP 群) および末梢位塞栓法 (absolute ethanol ラット 0.1 ml, ウサギ 0.15 ml 使用; Etha 群) を施行し、各塞栓術による肝内血管系の変化、抗腫瘍効果と非腫瘍部に与える影響について比較し以下の結果を得た。なお、塞栓術の基礎となる実験肝腫瘍の支配血管についても同時に検討した。

1. 実験肝腫瘍の支配血管について

1) DAB 肝腫瘍では、neoplastic nodules (NN) は肝動脈と門脈の両者が同程度に支配するもの (III型) が半数で残り半数は肝動脈が主体で、辺縁に門脈の支配 (II 型) を認めた。Hepatocellular carcinomas (HCC) はすべて II 型であった。

2) VX2 肝腫瘍はすべて肝動脈支配 (I 型) であった。

2. 塞栓術後の肝内血管系の変化について

1) ラットの結紮群では肝血行は完全に再建され肝内血管系に異常は認めなかった。GFP 群および Etha 群では肝動脈の閉塞を認めたが、一部で再疎通がみられた。肝内側副路として peribiliary plexus (PbP) の拡張、肝門部 arterio-portal shunt (A→P shunt), 末梢部 porto-arterial shunt (P→A shunt) の出現がみられ、特に GFP 群で著明であった。これらの変化は DAB 肝と正常肝で差異はなかった。

2) ウサギではすべての塞栓術で高度の肝内動脈の閉塞が認められ、肝内側副路形成も不良であった。

3) 同一の塞栓法でも動物の種類によって肝内血管系の変化に差異がみられた。

4) GFP あるいは Etha による塞栓術後の P→A shunt の出現は新しい知見である。塞栓術後の効果との関係に興味深く、今後の詳細な検討が必要である。

3. 抗腫瘍効果について

1) ラットでは結紮群で HCC に軽度の腫瘍壊死の増加を認め、GFP 群および Etha 群では 60% 前後の腫瘍に 80% 以上の腫瘍壊死を認めた。

2) ラット GFP 群および Etha 群で腫瘍壊死を示さなかった腫瘍は殆どが支配血管パターン III 型で、門脈支配の程度の大い腫瘍では塞栓術の抗腫瘍効果が少ない傾向がみられた。

3) ウサギでは無処置群に比し結紮群, GFP 群, Etha 群の順で腫瘍壊死の度合が大きかった。

4) DAB 肝腫瘍 (原発性) の方が VX2 肝腫瘍 (転移性) に比し塞栓術による壊死の出現が著明で、完全壊死例も多数認められた。

4. 非腫瘍部に与える影響について

1) ラットでは結紮群で肝壊死は認めなかったのに対し、GFP 群では 75% に、Etha 群では全例に全肝に対して 5% 以下の壊死を認めた。肝壊死による致死例はなかった。DAB 肝と正常肝で差異はなかった。

2) ウサギではすべての群で肝壊死の度合は強く、その程度は全肝に対し 20~100% であった。各群で肝壊死による致死例を認めた。特に Etha 群で肝障害が強かった。

3) ラット, ウサギともに GFP 群, Etha 群で腸管穿孔による死亡例が認められた。すなわち、これらによる塞栓術では、塞栓物質の逆流のないように細心の注意が必要であると考えられた。

以上の結果より次の事項が示唆された。

1. 臨床例で肝動脈塞栓術に Gerfoam 細片 (あるいは GFP) を使用することは極めて妥当である。すなわち抗腫瘍効果が大きく、肝障害が比較的少ないからである。

2. Etha は抗腫瘍効果が大きく、注入量や注入法の検討によって今後有力な塞栓物質となりうる可能性がある。

3. 肝動脈塞栓術の実験的研究の比較や臨床応用には動物の種類による差異を念頭におく必要がある。

4. 肝硬変類似肝である DAB 肝と正常肝で塞栓術による障害の程度に差異はなく、肝硬変例でも塞栓術が特に禁忌とはならないことの傍証となると考えられた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御校閲を賜りました恩師高島力教授に心からの謝意を表します。また終始、直接の御指導、御協力を賜りました金沢大学医学部放射線医学教室、松井修助教授、並びに病理学第 2 講座、太田五六教授、中沼安二講師、さらに放射線医学教室の諸先生方に深謝します。

(本研究は、一部文部省科学研究費・奨励研究 (A) 58770776 号によったことを感謝致します。)

文 献

1) Doyon, D., Mouzon, A., Jourde, A. M., Regensberg, C. & Frileux, C.: L'embolisation arterielle hepatique dans les tumours malignes du foie. Ann. Radiol., 17, 593-603 (1974).

2) Wallace, S.: Interventional radiology. Cancer, 37, 517-531 (1976).

3) Goldstein, H. M., Wallace, S., Anderson, J. H., Bree, R. L. & Gianturco, C.: Transcatheter occlusion of abdominal tumors. Radiology, 120, 539-545 (1976).

- 4) **Chuang, V. P. & Wallace, S.** : Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology*, **140**, 51-58 (1981).
- 5) 山田龍作・中塚春樹・中村健治・水口和夫・山口真司・佐藤守男・宮本 武・玉木正男: 各種悪性腫瘍に対する transcatheter arterial embolization therapy の経験. *脈管学*, **18**, 563-571 (1978).
- 6) **Yamada, R., Sato, M., Kawabata, M., Nakatsuka, H., Nakamura, K. & Takashima, S.** : Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*, **148**, 397-401 (1983).
- 7) 佐藤守男・山田龍作: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的臨床的検討. *日本医学放射線学会雑誌*, **43**, 977-1005 (1983).
- 8) **Nakamura, H., Tanaka, T., Hori, S., Yoshida, H., Kuroda, C., Okumura, J. & Sakurai, M.** : Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: Assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology*, **147**, 401-405 (1983).
- 9) 松尾尚樹・葛城正己・吉川公彦・吉村 均・吉岡哲也・上田 潤・村田敏彦・尾辻秀章・福住明夫・大上庄一・大石 元・打田日出夫: ラット肝腫瘍に対する動脈塞栓術の基礎的検討. *日本医学放射線学会雑誌*, **43**, 550-556 (1983).
- 10) **Ekelund, L., Stigsson, L., Jonsson, N. & Sjögren, H. O.** : Transcatheter arterial embolization of normal livers and experimental hepatic tumors in the rat. *Acta Radiol. Diagn.*, **18**, 641-651 (1977).
- 11) **Burgener, F. A. & Göthlin, J. H.** : Angiographic, microangiographic and hemodynamic evaluation of hepatic artery embolization in the rabbit. *Invest. Radiol.*, **13**, 306-312 (1978).
- 12) **Cho, K. J., Reuter, S. R. & Schmidt, R.** : Effects of experimental hepatic artery embolization on hepatic function. *AJR*, **127**, 563-567 (1976).
- 13) **Chuang, V. P., Tsai, C. C., Soo, C. S., Wright, K., Wallace, S. & Charnsangavej, C.** : Experimental canine hepatic artery embolization with polyvinyl alcohol foam particles. *Radiology*, **145**, 21-25 (1982).
- 14) **Doppman, J. L., Girton, M. & Kahn, E. R.** : Proximal versus peripheral hepatic artery embolization: Experimental study in monkeys. *Radiology*, **128**, 577-588 (1978).
- 15) **Doppman, J. L., Dunnick, N. R., Girton, M., Fauci, A. S. & Popovsky, M. A.** : Bile duct cysts secondary to liver infarcts: Report of cases and experimental production by small vessel hepatic artery occlusion. *Radiology*, **130**, 1-5 (1979).
- 16) **Stigsson, L., Ekelund, L., Jonsson, N. & Sjögren, H. O.** : Transcatheter arterial embolization of experimental hepatic tumors in the rat. *Acta Radiol. Diagn.*, **20**, 422-432 (1979).
- 17) **Athanasoulis, C. A., Pfister, R. C., Greene, R. E. & Roberson, G. H.** : *Interventional Radiology*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1982.
- 18) **Bannasch, P., Becker, F. F., Busey, W., Farber, E., Firminger, H. I., Garner, F. M., Gössner, W., Laqueur, G. L., Moodie, C. A., Popper, H., Reuber, M., Schauer, A., Snell, K. C., Squire, R. A., Sternberg, S., Stewart, H. L., Standberg, J. D., Voelker, R. W., Willigan, D. A. & Zurcher, C.** : Report of a workshop on classification of specific hepatocellular lesions in rats. *Cancer Research*, **35**, 3214-3223 (1975).
- 19) **Ito, Y., Kimura, I. & Miyake, T.** : Comparative studies on pathogenesis of two strains of transplantable carcinoma of rabbits, Vx2 and Vx7. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **18**, 1106-1111 (1968).
- 20) 宮里 昂: 肝血管系の形態学的研究II, 実験的門脈枝結紮例の肝血管系樹脂鑄型標本に就いて. *山口医学*, **7**, 393-404 (1958).
- 21) 大石 元・大上庄一・葛城正己・松尾尚樹・吉川公彦・村田敏彦・細木靖弘・打田日出夫: 肝細胞癌塞栓術後の経時的血管造影の検討—側副血行路を中心に— . *臨床放射線*, **27**, 1235-1241 (1982).
- 22) **Dotter, C. T., Goldman, M. L., & Rösch, J.** : Instant selective occlusion with isobutyl 2-cyanoacrylate. *Radiology*, **114**, 227-230 (1975).
- 23) **Goldman, M. L., Freeny, P. C., Tallman, J. M., Galambos, J. T., Bradley, E. L., Salam, A., Oen, K.T., Gordon, I. J. & Mennemeyer, R.** : Transcatheter vascular occlusion therapy with isobutyl 2-cyanoacrylate (bucrylate) for control of massive upper-gastrointestinal bleeding. *Radiology*, **129**, 41-49 (1978).
- 24) **Miller, F. J., Rankin, R. S. & Gliedman, J. B.** : Experimental internal iliac artery embolization: Evaluation of low viscosity silicone rubber, isobutyl 2-cyanoacrylate, and carbon microspheres. *Radiology*, **129**, 51-58 (1978).

- 25) Nilsson, L. A. V. & Zettergren, L.: Effect of hepatic artery ligation on induced primary liver carcinoma in rats. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, **71**, 187-193 (1967).
- 26) Mori, W., Masuda, M. & Miyana, T.: Hepatic artery ligation and tumor necrosis in the liver. *Surgery*, **59**, 359-363 (1966).
- 27) Koehler, R. E., Korobkin, M. & Lewis, F.: Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation. *Radiology*, **117**, 49-54 (1975).
- 28) Guiford, W. B. & Scatliff, J. H.: Transcatheter embolization of spleen for control of splenic hemorrhage and in situ splenectomy: An experimental study using silicone spheres. *Radiology*, **119**, 549-553 (1976).
- 29) Tadavarthy, S. M., Moller, J. H. & Amplatz, K.: Polyvinylalcohol (ivalon)-A new embolic material. *AJR*, **125**, 609-616 (1975).
- 30) Chuang, V. P., Soo, C. S. & Wallace, S.: Ivalon embolization in abdominal neoplasms. *AJR*, **136**, 729-733 (1981).
- 31) Wright, K. C., Anderson, J. H., Gianturco, C., Wallace, S. & Chuang, V. P.: Partial splenic embolization using polyvinyl alcohol foam, dextran, polystyrene, or silicone. *Radiology*, **142**, 351-354 (1982).
- 32) Ellman, B. A., Green, C. E., Eigenbrodt, E., Gabbriott, J. C. & Curry, T. S.: Renal infarction with absolute ethanol. *Invest. Radiol.*, **15**, 318-322 (1980).
- 33) Ellman, B. A., Parkhill, B. J., Curry, T. S., Marcus, P. B., & Peters, P. C.: Ablation of renal tumors with absolute ethanol: A new technique. *Radiology*, **141**, 619-626 (1981).
- 34) Cox, G. G., Lee, K. R., Price, H. I., Gunter, K., Noble, M. J. & Mebust, W. K.: Colonic infarction following ethanol embolization of renal-cell carcinoma. *Radiology*, **145**, 343-345 (1982).
- 35) Rabe, F. E., Yune, H. Y., Richmond, B. D. & Klatt, E. C.: Renal tumor infarction with absolute ethanol. *AJR*, **139**, 1139-1144 (1982).
- 36) 内山典明・園田俊秀・小林尚志・小山隆夫・小野原信一・山口和志・篠原慎治: Absolute ethanolを使用した transcatheter embolization について. *日本医学放射線学会雑誌*, **43**, 770-776 (1983).
- 37) 小林尚志・小山隆夫・内山典明・小野原信一・園田俊秀・篠原慎治: Absolute ethanol による transcatheter arterial embolization. *日本医学放射線学会雑誌*, **42**, 317-320 (1982).
- 38) Matsumura, H.: Vascular distribution of experimental hepatomas. *日本外科宝函*, **34**, 974-996 (1965).
- 39) Nilsson, L. A. V. & Zettergren, L.: Blood supply and vascular pattern of induced primary hepatic carcinoma in rats. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, **71**, 179-186 (1967).
- 40) 後藤明彦: 実験的肝癌の microangiography について. (会)日本癌学会総会記事, 第27回総会, 193 (1968).
- 41) 国藤三郎: 実験的肝癌の血液供給に関する研究. *岐阜大学医学部紀要*, **19**, 1-42 (1971).
- 42) 大石 元: ダイコクネズミ肝癌発生過程における微細血管構築に関する X 線学的研究. *奈医誌*, **24**, 43-62 (1973).
- 43) 渡辺 裕・後藤明彦・加藤正夫・早野薫夫: 実験的肝癌における肝循環について (第2報). *肝臓*, **10**, 366 (1969).
- 44) Bierman, H. R., Byron, R. L., Kelley, K. H. & Grady, A.: Studies on the blood supply of tumors in man. III. vascular patterns of the liver by hepatic arteriography in vivo. *J. Nat. Cancer Inst.*, **12**, 107-131 (1951).
- 45) 三宅 仁・奥平雅彦・久内 徹: 血管構造よりみた肝疾患の病理. *内科*, **11**, 604-612 (1963).
- 46) 本庄一夫・鈴木 敏: 肝癌と肝血行. *外科*, **37**, 245-251 (1975).
- 47) 柳 東: 肝細胞癌の病理形態学的研究—肝細胞癌の局所発育様式と血管構築について—. *久留米医学会雑誌*, **45**, 367-381 (1982).
- 48) Breedis, C. & Young, G.: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am. J. Path.*, **30**, 969-985 (1954).
- 49) 吉弘逸男: 実験的家兎肝硬変肝葉における肝癌の発育増殖に対する門脈枝結紮の影響. *長崎医学会雑誌*, **50**, 254-265 (1975).
- 50) 久崎真行: 肝移植腫瘍の血管構築よりみた局所化学療法の意義について. *日外会誌*, **75**, 681-692 (1974).
- 51) Bengmark, S. & Rosengren, K.: Angiographic study of the collateral circulation to the liver after ligation of the hepatic artery in man. *Am. J. Surgery*, **119**, 620-624 (1970).
- 52) Redman, H. C. & Reuter, S. R.: Arterial

- collaterals in the liver hilus. *Radiology*, **94**, 575-579 (1970).
- 53) **Charnsangavej, C., Chuang, V. P., Wallace, S., Soo, C. S. & Bowers, T.** : Angiographic classification of hepatic arterial collaterals. *Radiology*, **144**, 485-494 (1982).
- 54) **Bookstein, J., Cho, K. J., Davis, G. B. & Dail, D.** : Arteriportal communications: Observations and hypotheses concerning transsinusoidal and transvasal types. *Radiology*, **142**, 581-590 (1982).
- 55) **Cho, K. J. & Lunderquist, A.** : The peribiliary vascular plexus: The microvascular architecture of the bile duct in the rabbit and clinical cases. *Radiology*, **147**, 357-364 (1983).
- 56) **McCuskey, R. S.** : A dynamic and static study of hepatic arterioles and hepatic sphincters. *Am. J. Anat.*, **119**, 455-478 (1966).
- 57) **Ackerman, N. B.** : Experimental studies on the circulatory dynamics of intrahepatic tumor blood supply. *Cancer*, **29**, 435-439 (1972).
- 58) 平井賢治: Transcatheter arterial embolization 療法の基礎的検討—正常犬における塞栓後の肝動脈, 肝機能および肝組織の変化について—, *肝臓*, **24**, 1012-1019 (1983).
- 59) **Buchta, K., Sands, J., Rosenkrantz, H. & Roche, W.** : Early mechanism of action of arterially infused alcohol U.S.P. in renal devitalization. *Radiology*, **145**, 45-48 (1982).
- 60) **Uflacker, R.** : Percutaneous transhepatic obliteration of gastroesophageal varices using absolute alcohol. *Radiology*, **146**, 621-625 (1983).
- 61) 吉岡一典: 実験肝癌に対する血液区域遮断の効果. *新潟医学会雑誌*, **93**, 684-700 (1979).
- 62) **Hirono, T.** : Effect of segmental interruption of portal venous blood supply on implanted tumor in the liver of rats. *日本外科学会誌*, **33**, 526-560 (1964).
- 63) **Carlsson, G. & Hafström, L.** : Interruption of hepatic artery supply in rats with liver tumors. *Acta Chir. Scand.*, **148**, 609-612 (1982).
- 64) **Nilsson, L. A. V.** : Therapeutic hepatic artery ligation in patients with secondary liver tumors. *Rev. Surg.*, **29**, 374-376 (1966).
- 65) 葛西洋一・水戸進郎: 進行肝癌に対する肝動脈結紮の臨床. *日本消化器病学会雑誌*, **70**, 404-405 (1973).
- 66) 岡本英三・田中信孝・山中若樹・豊坂昭弘・桑田圭司: 肝癌の姑息的治療—肝動脈結紮療法—, *肝, 胆, 膵*, **5**, 1159-1164 (1982).
- 67) **Imamura, M., Suzuki, T., Nakase, A. & Honjo, I.** : Hemodynamic changes in the liver of the rabbit after hepatic dearterialization. *Surg. Gynecol. & Obstet.*, **140**, 412-420 (1975).
- 68) 本庄一夫: 肝動脈の病態生理. 特に肝動脈遮断について, *金沢大学十全医学会雑誌*, **63**, 333-345 (1959).
- 69) **Clouse, M. E., Lee, R. G. L., Duszak, E. J., Lokich, J. J., Trey, C., Alday, M. R., Yoburn, D. C., Diamond, J., Crosson, A. W. & Costello, P.** : Peripheral hepatic artery embolization for primary and secondary hepatic neoplasms. *Radiology*, **147**, 407-411 (1983).
- 70) **Kuribayashi, S., Phillips, D. A., Harrington, D. P., Bettmann, M. A., Garnic, J. D., Come, S. E. & Levin, D. C.** : Therapeutic embolization of the gastroduodenal artery in hepatic artery infusion chemotherapy. *AJR*, **137**, 1169-1172 (1981).
- 71) **Kuroda, C., Iwasaki, M., Tanaka, T., Tokunaga, K., Hori, S., Yoshioka, H., Nakamura, H., Sakurai, M. & Okumura, J.** : Gallbladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. *Radiology*, **149**, 85-89 (1983).

Experimental Study on the Hepatic Artery Embolization Therapy for Hepatic Tumors: With Special Reference to Differences of Effects among Proximal, Intermediate and Peripheral Embolization Procedures Isao Kawamura, Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., 93, 12–35 (1984)

Key words: Transcatheter arterial embolization, Experimental hepatic tumor, Absolute ethanol

Abstract

The purpose of this study is to clarify the differences of effects among various kinds of hepatic artery embolization therapies for hepatic tumors experimentally. Three representative methods were chosen. These included the ligation of the proper hepatic artery as proximal embolization procedure (ligation group), embolization with Gelfoam powder (99.3% gelatin) as intermediate embolization procedure (GFP group) and embolization with absolute ethanol as peripheral embolization procedure (Etha. group). These embolization therapies were performed to the hepatic tumors in rats induced by 3'-methyl-4-dimethyl-aminobenzene (DAB) and VX2 hepatic tumors in rabbits transplanted via portal vein. The comparative studies were carried out on the changes of intrahepatic vascular system, the degree of tumor necrosis and the damages of the liver parenchyma induced by the embolization therapies described above. In the ligation group of rats, there was no change in the intrahepatic vascular system and the liver parenchyma and the degree of tumor necrosis was slightly increased. In the GFP group of rats, the obstruction of intrahepatic arteries with dilated peribiliary plexus, the increased arterio-portal shunt in hepatic hilus and the appearance of peripheral porto-arterial shunt were prominent and the high degree of tumor necrosis with slight damages on the liver parenchyma was observed. In the Etha. group of rats, almost the same changes as in the GFP group were observed, but the development of intrahepatic collaterals was poorer and the damages on the liver parenchyma were severer compared to those seen in the GFP group. In rabbits, all of the embolization procedures brought diffuse obstruction of intrahepatic arteries with poor formation of collaterals and severe liver damages. The increased degree of tumor necrosis was observed in all groups of rabbits, especially in the Etha. group, but its degree was lower than that seen in DAB tumors of the rats in the GFP and Etha. group. As a results, GFP was considered to be most reasonable material for the hepatic artery embolization therapy because of its strong anti-tumor effect with relatively weak damages on the liver parenchyma. But care should be taken not to directly apply the results of experimental embolization therapy to the clinical use, because they are different among species of animals and among kinds of tumors. It is possible that absolute ethanol becomes a useful embolic material under the proper method of injection with its optimal amount.