

新しい 領域

進行肝細胞癌に対する治療



永野 浩昭*
左近 賢人
門田 守人

大阪大学大学院医学系研究科
病態制御外科学 助手

*ながの ひろあき

略 歴

- 1986年 岡山大学医学部 卒業
大阪大学附属病院 研修医(第二外科)
- 1987年 大阪府立成人病センター外科 レジデント
- 1992年 大阪大学附属病院 医員(第二外科)
- 1994年 ハーバード大学(Brigham and Women's 病院 外科)
研究員
- 1997年 大阪大学医学部 助手(第二外科)
- 1999年 大阪大学大学院 助手(病態制御外科学)

【要約】 ①腫瘍径5cm以上, ②多発腫瘍, ③遠隔転移, ④門脈内腫瘍栓を認める, などの進行肝癌においては既存の内科的治療が全く効を示さず, 予後向上のためには, 肝切除, 肝移植などの外科的治療やIFN併用化学療法を含めた集学的治療が不可欠である。

●はじめに

肝細胞癌は, 比較的肝機能が保持されている間は無症状で経過するが, 放置すれば次第に増大, 転移するという悪性腫瘍としての性格も合わせ持つため, 初発時に進行癌として発見される症例も少なくない。早期癌に対しては, 経皮的アルコール注入療法(PEIT)¹⁾, マイクロ波凝固療法(MCT)^{2) 3)}, ラジオ波焼灼療法(RFA)^{4) 5)}などのいくつかの比較的低侵襲で有効な内科的局所療法があるものの, 進行癌においてはこれら内科的治療が全く効を示さず, 進行肝癌の予後向上のためには, 肝切除などの外科的治療を含めた集学的治療が不可欠である。

本稿では, ①腫瘍径5cm以上, ②多発腫瘍, ③遠隔転移, ④門脈内腫瘍栓を認める, 肝細胞癌を進行肝癌とし, これらに対する, 肝切除, 肝移植を含めた治療成績について概説する。

●5cm以上の肝細胞癌に対する治療⁶⁾

2001年12月末までに, 当科において肝切除を施行した肝細胞癌症例(旧規約による絶対非治癒切除術を除く)394例における腫瘍径(cm, 2未満, 2~5, 5~10, 10以上)別での5年生存率は82, 64, 42, 41%で, 5cmを境に有意差を認めた($p<0.01$)。さらに, これらの切除例において遺残再発症例危険群⁷⁾の予測を目的とし, 肝切除後2年以内残肝再発危険因子について, COXの比例ハザードモデルによる多変量, 単変量解析をもちいて, 各種臨床病理学的諸因子について検討したところ, 腫瘍径5cm以上が独立した危険因子であった($p<0.02$)。したがって腫瘍径が5cm以上の症例については残肝再発を十分に念頭に置く必要がある。最近われわれは, この補助療法の一つとして, 術前TAE(肝動脈塞栓療法)が有効ではないかと考えている。というのは, 5cm以上の肝切除症例で, 術前TAE施行例($n=57$)と非施行例($n=25$)の無再発生存率を比較したところ, 施行例のほうが予後良好($p=0.0367$)であった。そしてその機序については, 腫瘍径の増大にともない, 手術操作による癌細胞の血中散布の可能性が高くなるのではないかと考えている。その根拠の一つとして, 術前TAE

施行例と非施行例で、realtime-RT-PCR法 (Light Cycler) を用いたAFPのmRNAの半定量化による癌細胞の検出頻度⁹⁾について比較したところ、術前TAE非施行症例で多く認められ、再発頻度や術後遠隔転移に関係することが示された。以上の結果より、5cm以上の肝細胞癌切除症例においては、術前TAEの施行により予後の改善をはかれる可能性があるのではないかと推察している。

④ 多発肝癌に対する外科治療と成績

多発肝癌に対する治療成績は、仮に肝切除を施行しても良好とはいえない^{9) 10)}。これら両葉多発肝癌の肝切除術後には、肝切除術後の治療、再発予防と再発後治療が必要となる。また、このような多発肝癌は、基本的にはTAEがその治療選択肢であるため、多発肝癌に対してTAEの有効性に増強するための工夫が必要であり、以下のような外科的補助療法もある。

腫瘍径の小さな多発病変については、TAEにより比較的治療効果は得られるにせよ、10cmを超えるような巨大肝細胞癌では、もはやMCT, RFA, TAEなどの内科的治療効果はほとんどない。したがって多発肝癌症例の中で、TAEが有効ではないような巨大進行肝癌に対して外科的に切除することはそれだけでも十分に意義があると考えられる。ただし、この場合の外科治療はあくまでも、TAEを軸とした内科的治療も不可欠であることを念頭に置いた、集学的治療の一環である。このような外科的補助療法としては、少数の転移結節をともなう大型膨張性発育肝癌や多中心性発育例、反復TAE後の無効結節などに対する外科的補助療法としての減量肝切除¹¹⁾や、TAE無効病巣に対する寄生栄養動脈としての側副血行路遮断術¹²⁾などがある。また、最近では、進行多発肝細胞癌に対して、減量肝切除術と経皮的肝灌流療法 (PIHP) の合併療法¹³⁾により良好な成績を上げているとの報告もある。

⑤ 遠隔転移をともなう肝細胞癌

現時点では、肝外転移巣のある肝癌に対する有効な治療法はない。術前の微小な転移を確定診断し得ず肝切除を行い、術後に転移が明らかになる場合も少なくない。しかしながら、その予後を決定する肝不全を防ぐための肝切除、肺

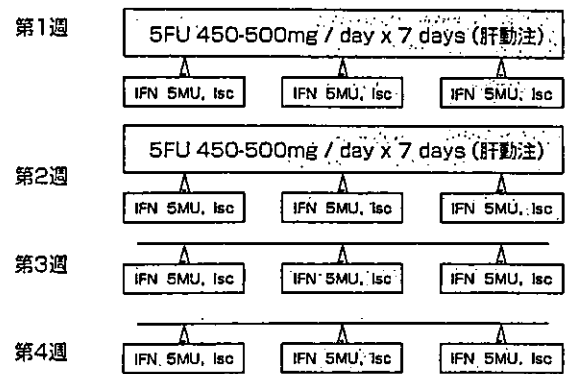


図1 IFN併用化学療法のプロトコール

転移巣の切除、骨転移巣への放射線治療などの、palliative治療によるQOLの向上の可能性も検討していく必要がある。また、肝切除、肺転移巣切除、副腎摘出により長期生存を来した報告¹⁴⁾もあり、症例によっては遠隔転移があっても外科治療の適応となる症例も存在する。しかしながら、ほとんどの症例が全身病となっているため、何よりも化学療法を含めた有効な全身治療の確立が必要であることはいうまでもない。

⑥ 門脈内腫瘍栓をともなう進行肝細胞癌に対するIFN併用化学療法を機軸にした集学的治療

手術不能の大腸癌患者に、IFNと5-FUの併用療法が治療効果 (76%の有効率) を認めたとの報告¹⁵⁾以降、種々の臓器で本療法が試みられてきた。肝細胞癌に対しても、AFP値の低い肝癌症例での有効性の報告¹⁶⁾や進行肝細胞癌に対する5-FUとIFNに加えCisplatin, Methotrexateを併用し、46.7%の有効性を認めたとの報告¹⁷⁾、または、同様にCisplatin, Doxorubicinを併用し、36例の手術不能患者の内9人が手術可能となり術後再発もなかったと報告¹⁸⁾がある。これらの知見をふまえ、既存の治療法では十分な治療効果の期待できない高度進行肝細胞癌症例に対して、われわれはIFN α と5-FUを併用した治療法を1997年より行い、極めて良好な結果を得ている¹⁹⁻²¹⁾。

当科における本療法の対象は、門脈一次分枝または本幹侵襲 (Vp3以上) を伴う高度進行肝細胞癌症例で、全肝多発病変をともなう症例や耐

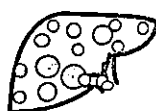
表1 IFN併用化学療法の適応

肝細胞癌		
	門脈内腫瘍栓 肝外転移	VP3以上 なし
年齢	70歳未満	
肝機能	AST	<100
	ALT	<100
	T.Bil	正常(閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板	80,000以上
腎機能	血清Cr	<1.5
PS	0, 1	

術が不可能と思われる切除不能症例では、セルディンガー法にて肝動注カテーテルを挿入する。肝切除可能例であれば、肝切除術後の補助療法として、術中にカテーテルを留置する。治療薬剤は、5-FUは500mg/日、2週間投与・2週間休薬を1クールとして持続動注する。同時にIFN-αを 5×10^6 単位/回、3回/週、4週間を1クールとして皮下投与する[図1]。

また、副作用や抗癌剤動注による肝障害を考慮し、70歳未満、T.Bilが正常、GOT、GPTがともに100未満などを適応としている[表1]。

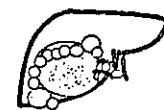
現在までの治療成績については以下に述べるとおりである。Poonら⁹⁾の統計によればVp3以上の進行肝癌の生存期間中央値は集学的治療を行っても6か月であった。現在までに、門脈内腫瘍栓をとともう進行肝細胞癌53例に対してIFN併用化学療法を施行してきた。これらIFN併用化学療法の施行例を、病変の局在により、門脈内腫瘍栓に全肝多発病変をとともう症例(1群)、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍をとともう症例(2群)、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と対側葉の多発病変をとともう症例(3群)の3型に分類した。1群についてはIFN併用化学療法を53例に施行し49%の奏功率をえた[図2-A]。2群については肉眼的な根治肝切除術(旧取り扱い規約:根治度B)と術後補助療法としてのIFN併用化学療法を3クール、10例に対して施行した。これらの症例の1年生存率、3年生存率はそれぞれ100%、74%であった[図2-B]。これに対して同一ステージで同様の肝切除術を施行し、術後にIFN併用化学



IFN併用化学療法

治療効果	症例数	1年生存率	2年生存率
CR/PR	n=26	94%	36%
SD/PD	n=27	8%	0%

図2-A 切除不能症例(1群)でのIFN併用化学療法の治療成績



肝切除+IFN併用化学療法

	症例数	1年生存率	3年生存率
IFN併用化学療法併用群	n=10	100%	74%
IFN併用化学療法非併用群(対照群)	n=15	41%	22%

図2-B 切除症例(2群)での補助療法としてのIFN併用化学療法の治療成績

療法を施行しなかった15例の成績は、それぞれ41%、22%であった。3群においては、減量肝切除(主腫瘍の切除と門脈内腫瘍栓の摘出)と術後に対側葉の残存肝病変に対するIFN併用化学療法を19例に施行した。現在観察期間は短いものの、4例において残存肝病巣のCRを得た。今後の治療成績が期待される。

● 肝移植

肝細胞癌に対する生体肝移植の適応については、移植肝提供者のリスクとレシピエント予後予測困難性から、コンセンサスの得られた基準はない。また、欧米と異なり、わが国の肝細胞癌の基礎疾患はウイルス性肝硬変で、HBV、HCVの再発がレシピエントの予後を大きく左右することも見逃せない事実である。その一方で、仮に腫瘍のstageは低くとも、きわめて肝機能が不良な症例でミラノ基準²²⁾に合致する症例は、肝移植の良い適応であるとも考えられる。また、進行肝細胞癌であっても、十分なInformed Consentを条件とし、その再発予防対策、再発予測対策を施行し得れば、生体肝移植は肝細胞癌の治療成績の向上のために寄与する可能性が十分にあるとも考えられる。そこで、われわれは、これらの事実と現在までの肝細胞癌の治療成績を念頭に置き、肝細胞癌症例に対する適応基準を、肝機能不良で肝移植以外の有効な治療法がない

症例や、肝移植以外の方法においては制御不可能な肝細胞癌症例とし、腫瘍の個数や大きさだけではその適応除外とはせず、肺転移、骨転移、リンパ節転移などの肝外病変がないことを条件とし、肝細胞癌治療として移植手術を施行してきた。

現在までに、肝機能不良で肝移植以外の有効な治療法がない症例や、肝移植以外の方法においては、制御不可能な肝細胞癌13症例に対して移植手術を施行してきた。13例中10例がミラノ基準を逸脱していたが、観察期間(3~30か月)は短いものの、全例生存中である。

● おわりに

外科手技、診断、術後管理などの医療レベルの向上や、蓄積されたデータに基づく集学的治療により、以前は治療困難であった進行肝癌に対しても、われわれは着実に前進を遂げていると言える。例えば、外科的に腫瘍を切除するあるいは腫瘍の大部分を摘出する減量肝切除にインターフェロン/5FUを組み合わせた集学的治療や、肝移植による進行肝癌の治療が、大いなる可能性を秘めた今後の検討課題のひとつである。

参考文献

- 1) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 他: 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 24 : 920, 1983
- 2) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al : Percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer 74 : 817-825, 1994
- 3) Shibata T, Murakami T, Ogata N, et al : Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with primary and metastatic hepatic tumors during interruption of hepatic blood flow. Cancer 88 : 302-311, 2001
- 4) 椎名秀一郎, 寺谷卓馬, 浜村啓介, 他: 経皮的ラジオ波焼灼療法. 日本臨牀 59 : 592-595, 2001
- 5) Rossi S, Di Stani M, Buscarini E, et al : Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. Am J Roentgenol 167 : 759-768, 1996
- 6) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人他: 多様化する肝癌治療②外科手術の展開. Frontiers in Gastroenterology 8 : 125-132, 2003
- 7) Sakon M, Nagano H, Nakamori S, et al : Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy : analysis based on tumor hemodynamics. Arch Surg 137 : 94-99, 2002
- 8) Miyamoto A, Nagano H, Sakon M, et al : Clinical application of quantitative analysis for detection of hematogenous spread of hepatocellular carcinoma by real-time PCR. Int J Oncol 18 (3) : 527-532, 2001
- 9) Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al : Prognosis after hepatic resection for Stage IVa hepatocellular carcinoma. Ann Surg 237 : 376-383, 2003
- 10) 丸橋 繁, 永野浩昭, 門田守人, 他: StageIV肝癌に対する治療. 外科治療 89 (8) : 176-180, 2003
- 11) 山中潤一, 山中若樹, 田中恒雄, 他: 肝細胞癌に対する減量肝切除術の適応と意義. 日本外科学会雑誌 101 : 383, 2000
- 12) Sasaki Y, Imaoka S, Shibata T, et al : Decollateralization with silicone rubber sheeting for advanced hepatocellular carcinoma ; a primary report. Surgery 108 : 840-846, 1990
- 13) 具 英成, 岩崎 武, 富永正寛, 他: 進行多発肝細胞癌に対する減量肝切除術と経皮的肝灌流療法(PIHP)の合併療法による新治療体系の確立. 消化器科 37 : 419-426, 2003
- 14) Sasaki Y, Imaoka S, Shibata T, et al : Successful surgical management of pulmonary and adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma. Eur J Surg Oncol 17 : 84-90, 1991
- 15) Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, et al : Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon : an active regimen against advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 7 : 1769-1775, 1989
- 16) Patt YZ, Yoffe B, Charnsangavej C, et al : Low serum alpha-fetoprotein level in patients with hepatocellular carcinoma as a predictor of response to 5-FU and interferon-alpha-2b. Cancer 72 : 2574-2582, 1993
- 17) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, et al : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. Oncology 55 : 39-47, 1998
- 18) Leung TW, Patt YZ, Lau WY, et al : Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 5 : 1676-1681, 1999
- 19) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al : Combined Intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-a therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. Cancer 94 : 435-442, 2002
- 20) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝癌一進行肝癌の治療. 肝胆膵 43 : 945-949, 2001
- 21) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人, 他: 特集 肝癌の診断と臨床. IFN併用動注化学療法. 日本臨牀 59 : 748-752, 2001
- 22) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 334 : 693-699, 1996

高度進行肝細胞癌に対する IFN- α /5-FU併用動注化学療法

太田英夫*¹・永野浩昭*¹・左近賢人*²・門田守人*³

abstract

門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌は予後不良の病態であり、現段階ではコンセンサスの得られた治療法は存在しない。最近われわれは、門脈本幹や門脈一次分枝に至る門脈内腫瘍栓 (Vp3-4) や全肝多発病変 (IM3) を伴う高度進行肝細胞癌を対象として、インターフェロン (interferon: IFN)- α /5-FU併用動注化学療法を施行し、その有効性について報告してきた。治療法の実際は5-FU (300mg/m², 5日間持続投与) の肝動注化学療法にIFN- α (500万単位, 週3回投与) の皮下注射を併用する。治療成績については以下のとおりである。

門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌82例に対してIFN- α /5-FU併用動注化学療法を施行してきた。これらの施行例を、病変の局在に応じて、門脈内腫瘍栓に全肝多発病変を伴う症例 (1群)、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍を伴う症例 (2群)、門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と対側葉の多発病変を伴う症例 (3群) の3型に分類した。1群に対してIFN- α /5-FU併用動注化学療法を53例に施行し、49%の奏効率を得た。2群に対しては肉眼的根治肝切除施行後、術後補助療法としてIFN- α /5-FU併用動注化学療法を10例に施行し、1年生存率、3年生存率はそれぞれ100%、74%であった。3群に対しては片葉の主腫瘍と門脈内腫瘍栓を含めた肝切除を施行後、術後補助療法として19例に施行した。3群では4例において残肝病巣のCRを得た。

本療法の抗腫瘍効果はIFN受容体を介した直接的効果、血管新生抑制効果、免疫担当細胞による間接的効果が考えられているが、さらなる作用機序の解明が必要である。

I はじめに

肝細胞癌に対しては手術、経カテーテル肝動脈塞栓療法 (TAE)、経皮的エタノール注入療法 (PEI)、ラジオ波焼灼術 (RFA) やマイクロ波凝固療法 (MCT) などの局所療法が奏効するが、その一方で、高率に残肝再発をきたすという特徴があり、局所療法を繰り返さざるをえない。このような症例においては、治療効果が継続する段階は生命予後的に問題

ないが、治療の反復に伴い、ほとんどの症例において、最終的に門脈内腫瘍栓やびまん性多発病変などの治療抵抗性の病態に陥り、きわめて予後不良となる。特に門脈内腫瘍栓が門脈一次分枝や門脈本幹に及ぶ (Vp3-4) 高度進行肝細胞癌症例では、ほとんどの症例が1年以内に死亡する¹⁾。このような症例は、原発性肝癌取扱い規約 (第4版)²⁾ においては、肉眼的な病巣の完全摘出を施行しても、治癒度Cに分類される。さらに各種局所療法は奏効せず、高度進行肝細胞癌症例に対する有効な治療法がまだ確立していない。最近われわれは高度進行肝細胞癌症

*1 大阪大学大学院病態制御外科

*2 同 助教授

*3 同 教授

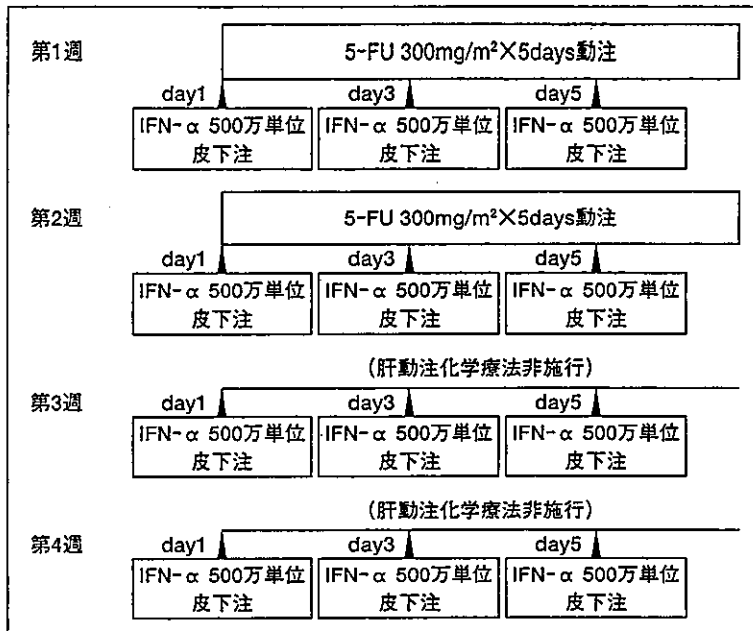


図1
IFN-α/5-FU併用動注化学療法のプロトコール
肝動脈内留置カテーテルより5-FUを300mg/m²、5日間持続注入、2週間投与・2週間休薬の4週間を1クールとして持続動注を行う。これと同時にIFN-αを500万単位/回、3回/週、4週間を1クールとして皮下投与する。

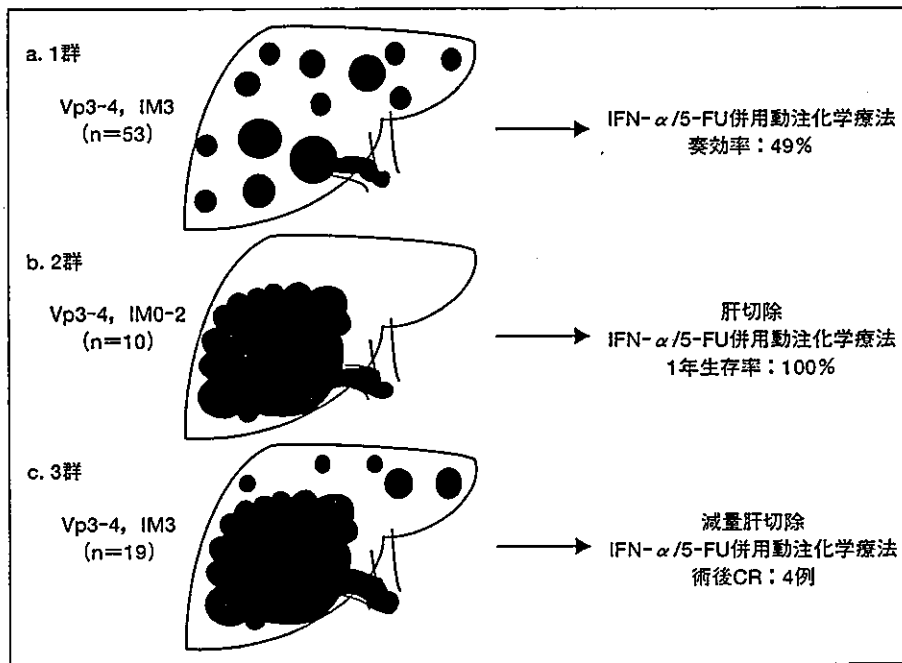


図2
IFN-α/5-FU併用動注化学療法の治療成績

それぞれ100%、74%であった(図2b)。これに対して同一ステージで同様の肝切除術を施行し、術後にIFN-α/5-FU併用動注化学療法を施行しなかった15例の成績は、それぞれ41%、22%であった。3群においては、減量肝切除(片葉の主腫瘍の切除と門脈内腫瘍栓の摘出)と術後に対側葉の残存肝病変に対するIFN-α/5-FU併用動注化学療法を19例に施

行した。現在観察期間は短いものの、4例において残存肝病変のCRを得た。今後の治療成績が期待される。



図3 IFN- α /5-FU併用動注化学療法著効例
a: 治療前CT像, b: 治療前門脈造影, c: 2クール施行後CT像

【文献22】より引用

V 症例呈示 (切除不能症例)

症例は67歳, 女性, C型肝炎ウイルス陽性, 肝前区域に径約6cmの主腫瘍があり, 多数の肝内転移および肝前区域から右門脈本幹に至る門脈内腫瘍栓を伴っていた (図3a, b)。

肝機能不良であったため手術適応外と判断しIFN- α /5-FU併用動注化学療法を施行した。1クール施行後, 腫瘍マーカーは α -フェトプロテイン (AFP) が191ng/mLから17ng/mLへ, protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) が448mAu/mLから40mAu/mLへと著明に低下し, 陰転化した。2クール施行後のCT上, 主腫瘍と門脈内腫瘍栓は完全に消失した (図3c)。IFN- α /5-FU併用動注化学療法に伴う副作用は認められず, 以後12クールにわたり治療を外来で継続できた。治療開始後2年4カ月後に多発肺転移のために最終的に癌死したが, 十分な生存期間の延長が得られたと考えている。

VI IFN- α /5-FU併用動注化学療法の基礎的検討

IFN- α の抗腫瘍効果は, IFN受容体 (IFN- α/β 受容体: IFNAR) を介した細胞障害作用⁸⁾, 細胞周期遅延作用⁹⁾, 癌抗原の発現上昇⁹⁾などの直接効果と免疫担当細胞の活性化^{10)~12)}による抗腫瘍効果の増強, 血管新生抑制作用による腫瘍増殖抑制効果などの間接作用に大別できる。この他に, *in vitro*の検討でIFN- α と5-FUとの併用により増殖抑制作用

が相加されているとの報告も多い。腫瘍細胞のapoptosisの増加¹³⁾, cell cycleの遅延¹⁴⁾に加えて, IFN- α による5-FUの中間代謝物質である5-fluoro-2'-deoxyuridine 5-monophosphate (FdUMP) の細胞内濃度の上昇効果¹⁵⁾, thymidylate synthetase (TS) 阻害率の上昇効果¹⁶⁾, dihydropyrimidine (DPD) 活性の抑制による5-FU代謝遅延などがその機序として報告されている。

現在われわれは, 高度進行肝細胞癌に対するIFN- α /5-FU併用動注化学療法の作用機序について, ①直接的抗腫瘍効果②血管新生抑制効果③宿主免疫賦活作用——の3つの機序が強く関与している可能性があると考えている (図4)。

①については, 肝癌細胞株を用いた細胞増殖抑制効果について検討したところ, IFN- α と5-FUの併用による増殖抑制効果の増強, 細胞周期の遅延作用 (G0/G1期での細胞蓄積) および細胞周期関連タンパク (p27Kip1: cdk inhibitor) の発現の変化を確認した¹⁷⁾。TakaokaらはIFN- α を投与するとIFN受容体を介してp53のタンパク量が増加することを報告している¹⁸⁾。これより5-FUの治療効果予測にも有効なp53の変異の有無がキープポイントとなる可能性が考えられる。しかし, 一方Yanoらは, p53変異を認めた肝癌細胞株に対する細胞増殖抑制試験でもIFN- α による抗腫瘍効果を認めた¹⁹⁾, ²⁰⁾と報告しており, 現段階では一定の見解は得られていない。

また, IFN受容体 (IFNAR2) とIFN- α /5-FU併用動注化学療法の効果については, その発現の強弱に関与していることを肝細胞癌臨床を用いた実験において報告した¹⁷⁾。当科ではIFN受容体の発現がIFN- α /5-FU併用動注化学療法の効果予測に有用であるかについて臨床的に検討中である。

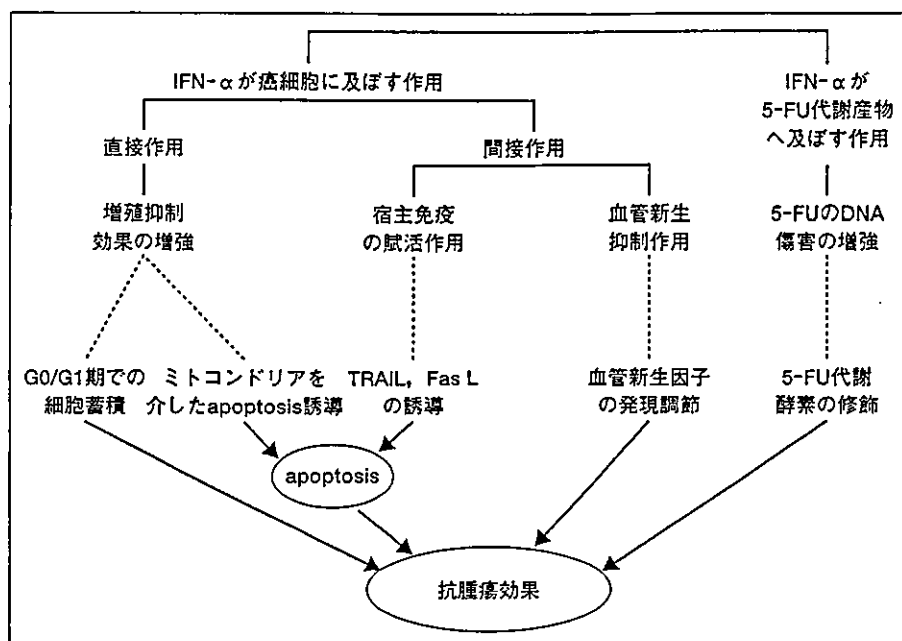


図4
IFN-α/5-FU併用動注化学療法
の作用機序
IFN-α/5-FU併用動注化学療法
の効果はIFN-αの抗腫瘍効果と5-
FUの抗腫瘍効果が相加されて生じ
る。IFN-αの効果はIFN受容体
を介する直接作用と宿主免疫の賦活
作用、血管新生抑制作用などの間
接作用に大別できる。

次に②については、先の肝細胞癌細胞増殖抑制実験で用いた培養液中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の発現量を測定したところ、IFN-αと5-FUの併用によりその発現が減弱することを確認した²¹⁾。この血管新生抑制効果について、さらにヌードマウスを用いた動物実験の系において検討中である。

最後に③についてであるが、現在われわれは、tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand (TRAIL) やFas/Fasリガント (Fas L) を介した免疫賦活作用による肝細胞癌に対する抗腫瘍効果について検討中である。まず、前者についてであるが、*in vitro*において、肝細胞癌株にTRAILの受容体が、リンパ球にTRAILが発現しており、それぞれの活性がIFN-αと5-FUによって調節を受けることを確認している。また、IFN-α/5-FU併用動注化学療法を施行した高度進行肝細胞癌(Vp4, IM3)症例の治療前後の末梢血単核球中のTRAIL mRNAを比較検討したところ、治療有効群ではTRAILの発現が治療前に比べて1.5~2.5倍に増加していたが、治療無効群では増加していないことがわかった²²⁾。

以上より、本療法の抗腫瘍効果の機序については、IFN受容体を介した直接的抗腫瘍効果に加えて、血管新生抑制効果や、免疫賦活系を介した腫瘍監視機

構などが関与している可能性があると考えている。

VII おわりに

門脈内腫瘍栓を伴う難治性の高度進行肝細胞癌症例に対する治療法として、既存の治療法とは異なる新たな治療法が望まれるが、IFN-α/5-FU併用動注化学療法は新たな選択肢として期待される場所である。本療法のさらなる症例の蓄積と作用機序の解明により、より一層の治療成績の向上が期待できると信じたい。

参考文献

- 1) 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会・編。進行印刷出版。京都。2002
- 2) 原発性肝癌取扱い規約(第4版)。日本肝癌研究会・編。金原出版。東京。2001
- 3) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al: Combined intraarterial fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94: 435~442, 2002
- 4) Chung YH, Song IH, Song BC, et al: Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 88: 1986~1991, 2000

- 5) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, et al : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon- alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55 : 39~47, 1998
- 6) Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al : Prognosis after hepatic resection for Stage IVA hepatocellular carcinoma : a need for reclassification. *Ann Surg* 237 : 376~383, 2003
- 7) 永野浩昭, 左近賢人, 堂野恵三・他 : 多様化する肝癌治療法② 外科手術の展開. *Frontiers in Gastroenterology* 8 : 37~44, 2003
- 8) Kimchi A : Cytokine triggered molecular pathways that control cell cycle arrest. *J Cell Biochem* 50 : 1~9, 1992
- 9) Guadagni F, Schlom J, Johnston WW, et al : Selective interferon-induced enhancement of tumor-associated antigens on a spectrum of freshly isolated human adenocarcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 81 : 502~512, 1989
- 10) Ortaldo JR, Mantovani A, Hobbs D, et al : Effects of several species of human leukocyte interferon on cytotoxic activity of NK cells and monocytes. *Int J Cancer* 31 : 285~289, 1983
- 11) Uno K, Shimizu S, Ido M, et al : Direct and indirect effects of interferon on *in vivo* murine tumor cell growth. *Cancer Res* 45 : 1320~1327, 1985
- 12) Brinkmann V, Geiger T, Alkan S, et al : Interferon alpha increases the frequency of interferon gamma-producing human CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 178 : 1655~1663, 1993
- 13) Horowitz RW, Heerdt BG, Hu X, et al : Combination therapy with 5-fluorouracil and IFN-alpha2a induces a nonrandom increase in DNA fragments of less than 3 megabases in HT29 colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 3 : 1317~1322, 1997
- 14) Wadler S, Schwartz EL : Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies : a review. *Cancer Res* 50 : 3473~3486, 1990
- 15) Schwartz EL, Hoffman M, O'Connor CJ, et al : Stimulation of 5-fluorouracil metabolic activation by interferon-alpha in human colon carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 182 : 1232~1239, 1992
- 16) 池田直樹, ト部 健, 種井政信・他 : ヒト肝細胞癌由来培養細胞株PLC/PRF/5の増殖に対するInterferon, 5-Fluorouracilの併用効果の検討. *日癌学会誌* 29 : 790~794, 1994
- 17) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, et al : Augmentation of anti-tumor activity of 5-FU by IFN- α is associated with up-regulation of p27^{Kip1} in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6 : 2881~2890, 2000
- 18) Takaoka A, Hayakawa S, Yanai H, et al : Integration of interferon- α/β signaling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. *Nature* 424 : 516~523, 2003
- 19) Yano H, Iemura A, Fukuda K, et al : Establishment of two distinct hepatocellular carcinoma cell lines from a single nodule showing clonal dedifferentiation of cancer cells. *Hepatology* 18 : 320~327, 1993
- 20) Yano H, Iemura A, Haramaki M, et al : Interferon alfa receptor expression and growth inhibition by interferon alfa in human liver cancer cell lines. *Hepatology* 29 : 1708~1717, 1999
- 21) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人 : 肝癌—進行肝癌の治療. *肝胆膵* 43 : 945~949, 2001
- 22) 山本為義, 永野浩昭, 左近賢人・他 : 肝細胞癌—進行癌のIFN併用化学療法. *肝胆膵* 45 : 1053~1061, 2002

動 注

大須賀慶悟*¹ 村上 卓道*¹ 中田 早紀*¹ 友田 要*¹ 永野 浩昭*²
門田 守人*² 中村 仁信*²

[*Jpn J Cancer Chemother* 31(13):2114-2117, December, 2004]

Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy (HAIC): Keigo Osuga*¹, Takamichi Murakami*¹, Saki Nakata*¹, Kaname Tomoda*¹, Hiroaki Nagano*¹, Morito Monden*² and Hironobu Nakamura*² (*¹Dept. of Radiology, *²Dept. of Surgical and Clinical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine)

Summary

Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) has been often selected as a therapeutic option for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with intrahepatic metastases or portal vein thrombosis, which is not eligible for hepatic resection, tumor ablation, or embolization. Among various regimens, HAIC, consisting of 5-fluorouracil (5-FU) in combination with either low-doses of cisplatin (CDDP) or interferon- α has been reported to improve the response rates for advanced HCC. As both regimens require the use of an implanted port-catheter system, maintaining the patency of hepatic arteries is an important factor for the intrahepatic drug distribution and the efficacy of HAIC. Recently, a new product, CDDP powder has been also developed for intraarterial use, which adds a new option to HAIC. However, the long-term outcome or the survival benefit remains unclear with HAIC, and it may be significantly affected by liver function and cirrhosis. None of the regimens have been proved to be the standard for HAIC, and prospective multi-center clinical studies with standardized protocol are needed in the future. Key words: Hepatocellular carcinoma, Hepatic arterial infusion chemotherapy, Address request for reprints to: Dr. Takamichi Murakami, Dept. of Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

要旨 肝内多発や門脈浸潤を伴うような進行肝細胞癌においては、手術・PEIT・ラジオ波凝固療法・TAEなど既存の局所療法では奏効が期待できないため、しばしば動注化学療法が選択される。動注化学療法は、様々なレジメの工夫により奏効率の向上が図られてきたが、5-FUをkey drugとしたlow-dose FP療法やIFN併用療法など多剤併用の持続動注による高い奏効率が現在注目されている。いずれも皮下埋込式のリザーバーの使用を前提としており、良好な効果を得るには肝内薬剤分布や血管開存性も重要な要件である。最近、新たにone-shot動注用CDDP製剤も登場し、動注化学療法の選択肢がさらに広がっていくものと思われる。しかし、動注化学療法の長期成績については併存する肝硬変の関与も大きく、いまだ延命効果への寄与に関する客観的データは示されていない。いずれのレジメも標準的治療と評価される段階には至っておらず、今後は厳密なプロトコールによる大規模な臨床試験による評価が必要である。

はじめに

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) は、近年の画像診断や腫瘍マーカーによるスクリーニングの進歩により早期発見・早期治療が可能となってきた。しかし、腫瘍進行度や肝予備能により肝切除や肝移植など手術が選択される症例は約30%にとどまり、その一方、治療後

の肝内再発率は約30%と高い¹⁾。切除不能例や再発例では、TAE・PEIT・ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) など経皮的治療が反復され、特に少数個・小型HCCでは良好な治療効果が得られる。しかし、びまん性多発・門脈浸潤など高度進行状態に移行し、これら既存の治療法の継続が困難になると治療選択は化学療法が主体となる場合が多い。そもそもHCCは抗癌剤低

*² 大阪大学大学院医学系研究科・病態制御外科

別刷請求先: 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 *¹ 大阪大学大学院医学系研究科・医用制御工学講座画像応用治療分野 (放射線医学)

村上 卓道

0385-0684/04/¥500/論文/JCLS

表 1 HCC に対する動注化学療法の主な成績

薬剤	報告者 (年)	症例数	奏効率	備考
単剤				
DDP-H (動注用 CDDP)	後期II相試験	80	34%	
CDDP	Carr (2002)	26	42%	
EPI	永末 (1986)	53	15%	
SMANCS	田口 (1991)	167	36%	
多剤併用				
5-FU/CDDP	永松 (2001)	45	53%	
5-FU/CDDP	Ando (2002)	48	48%	Vp 2~4
5-FU/CDDP/ADM	木田 (2003)	9	44%	Vp 2~4
5-FU/IFN	Sakon (2000)	8	63%	Vp 3~4
5-FU/IFN	永野 (2003)	40	48%	Vp 3~4

ADM: doxorubicin, EPI: epirubicin, CDDP: cisplatin

感受性で、肝硬変合併による肝障害の問題も無視できず、少なくとも全身化学療法の果たす役割は低いと考えられる。その反面、HCC は進行期でも比較的肝内に病変がとどまることから、高い局所濃度が得られる肝動注による予後改善に期待がもたれ、種々のレジメが模索されているが、投与量や投与方法について一定の見解はない。本稿では、本邦において最近注目されている動注薬剤やレジメの動向について述べる。

I. 投薬方法

進行期に多い中・低分化型 HCC は、通常肝動脈に栄養される多血性腫瘍であり、動注により病変への高い薬剤濃度分布が図れる。投薬方法は大きく分けて、one-shot 動注および皮下埋込式リザーバーによる持続動注がある。one-shot 動注は、血管造影手技により抗癌剤の単回投与の反復を行うもので、その都度入院を繰り返す必要がある。一方、リザーバーによる持続動注では、外来でも簡単に抗癌剤の持続・反復投与が行える。IVR による経皮的留置技術やポート・カテーテルなどの留置器具の進歩は目覚しく、良好な肝内薬剤分布や血管開存性の向上に寄与している。留置方法は大腿動脈あるいは左鎖骨下動脈経路で、側孔付カテーテルを肝動脈末梢（肝末梢固定法）や胃十二指腸動脈（GDA コイル法）に先端固定留置し、消化管・脾保護のため適宜コイル塞栓により血流改変を加える方法が一般化しており、カテーテル逸脱や閉塞などのトラブルも減少した²⁾。

II. 動注における薬剤選択

One-shot 動注では濃度依存性の高い epirubicin, MMC や CDDP などが適している。最近、肝動注用 CDDP 製剤が新たに保険認可されたが、その詳細は後述する。一方、リザーバー動注では時間依存性の高い 5-FU を key drug として cisplatin (CDDP), leucovorin, イ

ンターフェロン (interferon: IFN) などを biochemical modulator として用いる傾向が強い。腫瘍への選択性や薬剤濃度維持など効果増強を図るため、抗癌剤担体としての油性造影剤 Lipiodol や、一時的塞栓物質である微小澱粉球 (スフレックス) を併用する方法もある。しかし、同時に抗癌剤の肝内停滞により非癌部肝組織への障害も高まるため、併用の可否は肝予備能に依存する。また、いずれも塞栓効果を有するため X 線透視下でオーバーフローしないことを確認しながらの注入が原則である。特にリザーバーからの Lipiodol の使用は、カテーテル材質の合成樹脂の破損の原因となるので注意が必要である。Lipiodol との懸濁を前提とした油溶性抗癌剤 SMANCS は、単剤動注としては 35.9% と高い奏効率³⁾が得られている。しかし、血管閉塞や肝萎縮などの合併症の頻度が高いため、その使用は限られているのが現状である。投与量を制限したり、区域レベル以下の選択的投与を行うなどの対策が必要である。

HCC に対する動注療法の主な成績を表 1 に示す。単剤および多剤併用いずれも奏効率に大きな幅があり、一概に比較は難しい。現状では単剤動注よりもリザーバー動注による多剤併用療法の成績が若干良好の印象があるが、どの組み合わせが最も効果的か、また本当に多剤併用が単剤に比し優れているかは対象症例の腫瘍進行度や宿主背景の不統一性もあり、後方視的に比較評価することは難しい。ましてや動注療法の延命効果については、対照群との無作為比較試験でしか実証し得ないが、本邦で施行するのは極めて困難な状況である。様々なレジメが試みられるなか、リザーバー動注による low-dose FP 療法および 5-FU/IFN 併用療法の成績が注目されている。また最近、新たに one-shot 動注用の CDDP 製剤が保険認可され、その有用性に期待がもたれる。

III. Low-dose FP 療法

5-FU を effector (key drug), 少量 CDDP を modulator としてリザーバーより併用投与する方法である。5-FU の抗腫瘍効果の機序の一つとして、細胞内代謝産物 FdUMP によるチミジン合成酵素 (TS) 阻害にて DNA 合成が阻害される。一方、CDDP は腫瘍細胞膜に作用しメチオニンの細胞内への移送が阻害する。その結果、細胞内メチオニンプールが減少し細胞内でメチオニン合成酵素が誘導される。それにカップリングする葉酸系代謝が亢進し 5, 10-CH₂-FH₄が増加するため 5-FU の効果が増強する。また、CDDP は蛋白結合型の total platin の状態で血中に長期存在しながら modulator 作用を発揮する。投与方法は、CDDP 10 mg/1 時間および 5-FU 250 mg/5 時間の 5 日間連続投与 2 日間休薬を 4 週間施行し 1 クールとし、これを反復する。low-dose FP 療法の治療成績は総じて良好で、進行 HCC (n=45) において奏効率 53.3%, 1 年生存率 84%⁴⁾, Vp 2 以上の門脈腫瘍栓を伴う HCC (n=48) において奏効率 48%, 1 年生存率 45%⁹⁾などが報告されている。また、進行 HCC に対して low-dose FP 療法をベースにした多剤併用の有効性も示唆されている。たとえば、low-dose FP 療法に leucovorin を加えた場合の奏効率 (n=9) は 56% で、low-dose FP 療法 (n=10) の 20% に比べて有意に高い⁹⁾。当施設では Vp 2 以上の門脈浸潤を伴う多発進行 HCC (n=9) において、low-dose FP 療法に doxorubicin を加えた FAP 療法を行うことにより、CR 1 例を含む奏効率 44% を得ている⁷⁾。

IV. IFN 併用 5-FU 動注化学療法

IFN が抗癌薬の作用を修飾することが報告され、各種抗癌薬の全身あるいは動注療法との併用が試みられている。IFN- α 単剤でも抗腫瘍効果として細胞障害、細胞周期遅延、癌抗原の発現上昇、NK 細胞・マクロファージ・T 細胞系活性化などの作用が報告されているが、肝細胞癌に対する単剤での有効性は疑問視されている⁸⁾。当施設では 1997 年より、既存の治療法で奏効が期待できない高度門脈浸潤 HCC (Vp 3/4) を対象に IFN- α /5-FU 併用療法を行い、初期成績として奏効率 63% (n=8) を報告している⁹⁾。この IFN- α /5-FU 併用療法の作用機序については、① IFN 受容体を介した直接的抗腫瘍効果、② 免疫担当細胞を介した間接的抗腫瘍効果、③ 血管新生抑制効果、などの関与が考えられている。現在のプロトコルでは、5-FU は 500 mg/日の 5 日間投与・2 日間休薬を 2 週間施行、2 週間休薬を 1 クールとして持続動注する。同時に IFN- α を 5 \times 10⁶ 単位/回、3 回/週、4 週間を

1 クールとして皮下投与する。また、副作用や動注による肝障害を考慮して、適応条件を 70 歳未満、T-Bil 正常、GOT・GPT 100 IU/l 未満、血小板数 8 \times 10⁴/mm³以上、血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以下、PS (0,1) としている。門脈内腫瘍栓に全肝多発病変を伴う最近の症例 (n=40) では奏効率 47.5%, 1 年生存率 50% を得ている¹⁰⁾。

V. 動注用 CDDP 製剤

CDDP は泌尿生殖器系癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、神経芽細胞腫、食道癌、胃癌などに対する点滴静注用抗癌剤として既承認の白金錯体化合物である。CDDP は癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成とそれに引き続く癌細胞分裂を阻害することにより、殺細胞効果を発揮し、その抗腫瘍効果は濃度依存性である。肝細胞癌に対する CDDP の感受性も注目され、国内では静注療法¹¹⁾における奏効率 9%、動注療法¹²⁾における奏効率 19% が報告されており、局所投与である動注療法のほうが優れた傾向を示している。しかし、従来の点滴静注用製剤の肝動脈内投与は、保険適応外使用である上、低濃度 (0.5 mg/ml)・大容量のため注入時間を要し、肝動注療法には適さないという問題もあった。そこで、濃度依存性による殺細胞効果を高め、かつ注入時間の短縮を図るべく、より高濃度 (約 1.5 mg/ml)・少量に調整可能な微粉末化 CDDP 製剤 (動注用アイエーコール・日本化薬株) が肝動注用として開発され、2004 年 7 月に保険適応に認可された。本剤開発時の後期第 II 相臨床試験では、至適用量 65 mg/m²での one-shot 反復動注の奏効率は 33.8% であった。単剤動注の成績としては TACE で最頻用される epirubicin の奏効率 15.1% を大きく上回っており¹³⁾、動注用 CDDP は高い有効性が期待できるが、30% 台の奏効率自体は臨床的に十分とはいえず、さらなる投与法の工夫が必要と思われる。これまでも静注用製剤を施設独自に粉末化して Lipiodol 混合液を作製したり¹⁴⁾、ゼラチン・スポンジを用いて塞栓術と併用するなど報告されている¹⁵⁾が、投与方法や至適投与量について一定の見解はない。また、リザーバー・システムからの少量連続投与については、現在 1 本 100 mg のバイアル製剤しかないため必ずしも適さない。

まとめ

現在、肝内多発や門脈浸潤を伴う進行 HCC が肝動注療法の主な対象と考えられるが、その適応は肝予備能や全身状態に左右される。最近では 5-FU を key drug とした low-dose FP 療法や IFN 併用療法が高く注目されているが、いずれもリザーバーの使用が前提で、良好な肝内薬剤分布や血管開存性が重要な要件である。また、新

たな動注用 CDDP 製剤の登場も、動注の適応を広げる可能性がある。一方、動注の長期成績は併存する肝硬変の関与も大きいため、延命に寄与したデータは得られておらず、いずれのレジメも標準的治療と評価される段階には至っていない。今後も多様化が予想される動注療法の真価を得るには、科学的な臨床試験による検証が必要と考えられる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会: 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2000-2001).
- 2) Yamagami T, Kato T, Iida S, *et al*: Value of transcatheter arterial embolization with coils and n-butyl cyanoacrylate for long-term hepatic arterial infusion chemotherapy. *Radiology* 230(3): 792-802, 2004.
- 3) 田口鐵男, 斉藤達雄, 太田 潤・他: YM 881 (ジノスタチンステマラマー) 油性懸濁液の肝動注における第II相試験. *癌と化学療法* 18(10): 1665-1675, 2001.
- 4) 永松洋明, 板野 哲, 佐田通夫: Low dose FP (5 FU + CDDP) 肝動注化学療法. *日本臨床* 59(増刊号 6): 619-623, 2001.
- 5) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, *et al*: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 95 (3): 588-595, 2002.
- 6) Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, *et al*: Novel arterial infusion chemotherapy using cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 23: 7-17, 2002
- 7) 太田英夫, 永野浩昭, 左近賢人・他: 5-FU, CDDP, Adriamycin の3剤併用動注化学療法により CR が得られた進行肝細胞癌 (Vp 4, Vv 3, IM 3) の1例. *癌と化学療法* 30(11): 1673-1677, 2003.
- 8) Llovet JM, Sala M, Castells L, *et al*: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31(1): 54-58, 2000.
- 9) Sakon M, Nagano H, Dono K, *et al*: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94: 435-442, 2002.
- 10) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝癌. *癌と化学療法* 30(12): 1895-1900, 2003.
- 11) 岡田周市: 肝細胞癌に対する化学療法. *日本臨床* 59(増刊号 6): 645-649, 2001.
- 12) 市田隆文, 紺田健彦, 柴田 貢・他: 肝腫瘍に対する CDDP (シスプラチン) 大量動注 one-shot 療法の検討. *日消病会誌* 79: 1800, 1982.
- 13) 永末直文, 由芽宏文, 久保保彦・他: 切除不能肝細胞癌の治療における Epirubicin 肝動脈内投与の結果. *癌と化学療法* 13(9): 2786-2792, 1986.
- 14) Yamamoto K, Shimizu T and Narabayashi I: Intraarterial infusion chemotherapy with lipiodol-CDDP suspension for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 23: 26-39, 2000.
- 15) Carr BI: Hepatic artery chemoembolization for advanced stage HCC: experience of 650 patients. *Hepatology* 49: 79-86, 2002.



Effectiveness of Endoscopic Nasobiliary Drainage for Postoperative Bile Leakage after Hepatic Resection

Hiroaki Terajima, M.D., Ph.D., Iwao Ikai, M.D., Ph.D., Etsuro Hatano, M.D., Ph.D., Takehiko Uesugi, M.D., Ph.D., Yuzo Yamamoto, M.D., Ph.D., Yasuyuki Shimahara, M.D., Ph.D., Yoshio Yamaoka, M.D., Ph.D.

Department of Gastroenterological Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, 606-8507 Kyoto, Japan

Published Online: August 3, 2004

Abstract. The effectiveness of endoscopic nasobiliary drainage (ENBD) for postoperative bile leakage after hepatic resection was investigated retrospectively. Between 1997 and 2002 a series of 486 hepatectomies without biliary reconstruction were performed. Bile leakage was divided into two categories. Type A was defined as bile leakage communicating with the main bile tree fistulographically or endoscopic cholangiographically, and type B was bile leakage without such a patency of bile flow. Bile leakage developed in 31 patients (6.4%) (types A/B = 16/15). Type A frequently occurred at the major Glisson's sheath. In contrast, most type B cases occurred at the peripheral bile duct at the cut surface of the liver. Among the type A patients, 10 of 11 were effectively treated with ENBD. For the type B patients, 12 of 15 patients were successfully treated with intraabdominal drainage via surgical drains inserted during the operation or percutaneous tubes newly inserted for biliary fluid collection. ENBD was effective in two of three type B patients. The duration of bile leakage significantly shortened after initiation of ENBD in type A patients (15.3 ± 6.9 vs. 25.8 ± 13.2 days, $p < 0.05$). The classification based on communication with the main bile tree is useful for determining therapeutic strategy. Type A leakage has a good indication for ENBD, whereas type B can be treated with intraabdominal drainage in most cases, although ENBD may be effective in some intractable type B cases. It is preferable to initiate ENBD as early as possible to shorten the duration of bile leakage and the subsequent hospital stay.

Despite recent advances in liver surgery, bile leakage still is a common cause of major morbidity after hepatic resection, with an incidence of 4% to 17% [1-5]. Postoperative bile leakage results in prolongation of the hospital stay. Furthermore, bile retention in the dead space after hepatic resection sometimes leads to the development of the intraperitoneal septic complications that are known to be a cause of postoperative liver failure and death. Therefore it is necessary to provide an effective therapeutic modality for bile leakage that can be instituted early after its onset.

Endoscopic treatments have been reported to be effective for intractable bile leakage after cholecystectomy [6, 7], liver transplantation [8, 9], liver injury [10], and hepatectomy [11-14]. Endoscopic treatments consist of endoscopic sphincterotomy, endo-

scopic biliary stenting, and endoscopic nasobiliary drainage (ENBD). In this study, we clarify the therapeutic effect of ENBD on persistent bile leakage after hepatic resection.

Patients and Methods

A total of 544 patients underwent hepatic resection in the Department of Gastroenterological Surgery at Kyoto University Hospital from April 1997 to December 2002. Those with hepatectomies plus biliary reconstruction were excluded from the study. The remaining 486 patients were retrospectively reviewed. Altogether, 44 of them underwent repeated hepatectomy. The indications for hepatic resection and the incidence of postoperative bile leakage are shown in Table 1.

Surgical Techniques

Tumors were resected anatomically in principle, and the type of hepatectomy was determined by the assessment of preoperative liver function, functional residual liver volume, location of the tumor, number of tumors, and adjacent major hepatic vessels. Prior to hepatic parenchymal transection, hepatic blood inflow into the resected segments was occluded by the standard controlled method or Glisson's pedicle transection method. The hepatic parenchyma was transected using the Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA) System 200 Console (Valley Lab, Boulder, CO, USA) and bipolar cautery equipped with a water dripping system as described previously [15]. Bile exsorption at the cut surface or at the stump of the Glisson's sheath was repaired with Prolene 6-0 sutures. Thereafter, diluted indigo carmine was injected through the cystic duct as a bile leak test to exclude occult bile leakage. Intraoperative cholangiography was usually performed to confirm the integrity of the bile duct. A transcystic duct tube (C-tube) or a retrograde transhepatic biliary drainage (RTBD) tube was placed prophylactically in selected patients with major bile exsorption repaired during the operation. Fibrin glue or sheet was applied to the raw surface of the liver to prevent bile leakage when deemed necessary by the opera-

Correspondence to: Hiroaki Terajima, M.D., Ph.D., e-mail: terajima@kcgh.gr.jp

Table 1. Indication for hepatic resection and incidence of postoperative bile leakage.

Indication for resection	No. of patients	No. with bile leakage
Malignant neoplasia	463	28 (6.0%)
Hepatocellular carcinoma	351	21 (6.0%)
Cholangiocellular carcinoma	18	0
Metastatic liver cancer	88	7 (8.0%)
Others ^a	6	0
Benign lesions	23	3 (13.0%)
Liver cyst	7	2 (28.6%)
Hemangioma	4	1 (25.0%)
Others ^b	12	0
Total	486	31 (6.4%)

^aOther malignant neoplasia consisted of biliary cystadenocarcinoma ($n = 3$), hepatic hilar cholangiocarcinoma ($n = 2$), and gallbladder cancer.

^bOther benign lesions consisted of a dysplastic nodule ($n = 5$), focal nodular hyperplasia ($n = 2$), intrahepatic cholelithiasis ($n = 2$), MALToma, angiomyolipoma, and adrenal adenoma.

tor. Surgical drainage tubes were removed when the discharge was serous and not biliary, usually between the fifth and seventh postoperative days.

Definitions

Bile leakage was diagnosed based on the following postoperative findings: (1) continuous biliary discharge from drainage tubes irrespective of its bilirubin concentration; or (2) delayed biliary fluid collection (biloma) at the cut surface of the liver, with the patient having clinical symptoms such as fever, pleural effusion, or an elevated serum C-reactive protein (CRP) level after removing the drainage tubes. This fluid collection was usually detected by ultrasonography or computed tomography (CT) and confirmed by percutaneous puncture, drainage, or both. Bile leakage that ceased spontaneously within 1 week from the onset was excluded from this study. The onset of leakage was defined as the date on which biliary discharge from drainage tubes or any clinical symptom associated with bile leakage was detected.

Bile leakage was divided into two categories. Type A was bile leakage recognized to have communication with the main bile tree (seen by fistulography) or to have extravasation of contrast medium, as seen by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Type B was bile leakage without such communication with the main bile tree.

ENBD

A XEMEX ENBD tube (Zeon Medical, Tokyo, Japan) was inserted. The ENBD tube was placed peripheral to the leakage site if possible, principally to avoid displacement. Sphincterotomy was not performed in our ENBD cases.

Statistical Analysis

All data were expressed as the mean \pm standard deviation. The incidence of bile leakage was statistically analyzed by the χ^2 test or Fisher's exact test. The durations of bile leakage before and after initiation of ENBD in the type A patients were analyzed with the paired t -test. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Table 2. Incidence of postoperative bile leakage for each type of hepatectomy.

Operation	No. of patients	No. with bile leakage	Type A/B
Left trisectionectomy	8	3 (37.5%)*	1/2
Central bisectionectomy	13	4 (30.8%)*	2/2
Right anterior sectionectomy	20	4 (20.0%)*	4/0
Left hepatectomy	74	5 (6.8%)	2/3
Right trisectionectomy	15	1 (6.7%)	1/0
Right hepatectomy	123	8 (6.5%)	3/5
Right posterior sectionectomy	41	2 (4.9%)	1/1
Segmentectomy	27	1 (3.7%)	0/1
Partial hepatectomy	133	3 (2.3%)	2/1
Left lateral sectionectomy	24	0	
Left medial sectionectomy	8	0	
Total	486	31 (6.4%)	16/15

* $p < 0.05$, compared with partial hepatectomy.

Results

Incidence

Postoperative bile leakage occurred in 31 of 486 patients (6.4%), 16 of whom were allocated to type A and 15 to type B. The incidence of bile leakage was not significantly different between malignant and benign diseases [28/463 (6.0%) vs. 3/23 (13.0%), respectively] (Table 1) and between primary hepatectomy and repeat hepatectomy [28/442 (6.3%) vs. 3/44 (8.6%), respectively]. The incidences of bile leakage for the various types of hepatectomy are shown in Table 2. The terminology of hepatic anatomy and resections is based on the liver terminology guidelines of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association [16]. Bile leakage after left trisectionectomy, central bisectionectomy, or right anterior sectionectomy was observed in 11 patients. Their incidences were significantly higher than that for nonanatomic partial hepatectomy ($p < 0.05$). Type A bile leakage occurred more frequently than type B bile leakage in these 11 patients (7/11 vs. 4/11 for types A and B, respectively).

Leakage Site

The types of bile leakage and the sites of leakage are shown in Table 3. More than half of type A bile leakage occurred at the major Glisson's sheath (a first- or second-order biliary branch). In contrast, no type B leakage occurred at the major Glisson's sheath.

Treatments for Bile Leakage

Two type A patients were successfully treated with interventional therapy alone using a surgical drainage tube (Table 4). In two patients, biliary decompression tubes placed prophylactically during the operation were effective; one was a T-tube for a bile duct injury after hepatic hilar lymph node dissection and the other was a C-tube placed after repair of major bile exsorption at the stump of the left hepatic duct. In the other 12 patients, bile leakage was persistent; 11 patients were treated with ENBD. Subsequently, bile leakage healed without any additional therapeutic modalities. The other patient was treated with percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) because ENBD failed. Twelve patients with type B leakage were treated successfully with interventional therapy us-

Table 3. Types of bile leakage and site of leakage detected by contrast study.

Site of bile leakage	Type A (n = 16)	Type B (n = 15)	Total
First- or second-order biliary branch (at the major Glisson's sheath)	9	0	9
Peripheral intrahepatic bile duct (at the cut surface of the liver)	7	10	17
Not identified	0	5	5

Table 4. Therapeutic procedures for bile leakage.

Procedure	Type A (n = 16)	Type B (n = 15)	Total
ENBD	11	3	14
Surgical drainage tube	2	8	10
Percutaneous drainage	0	4	4
T-tube drainage	1	0	1
C-tube drainage	1	0	1
PTBD	1	0	1

ENBD: endoscopic nasobiliary drainage; PTBD: percutaneous transhepatic biliary drainage.

ing a surgical drainage tube or a percutaneous drainage tube newly inserted for biliary fluid collection. In the other three patients with persistent intractable bile leakage, ENBD was tried tentatively and was effective in two patients. The overall success rate of ENBD was 85.7% (12/14).

Effectiveness of ENBD

The effectiveness of ENBD was assessed for type A leakage. The duration of bile leakage in 10 patients effectively treated with ENBD tended to be shorter than that in 5 patients treated with therapeutic modalities other than ENBD (41.1 ± 17.6 vs. 53.2 ± 12.8 days). The mean duration between the onset of bile leakage and the initiation of ENBD was 25.8 ± 13.2 days, and that between the initiation of ENBD and the cessation of bile leakage was 15.3 ± 6.9 days in these 10 patients. The duration of bile leakage was significantly shortened after introduction of ENBD ($p < 0.05$).

Discussion

Bile leakage is a major complication after liver surgery. It debases the quality of the postoperative course, resulting in hospital death in some cases. The frequency of bile leakage after hepatic resection varies among centers. In this study, the incidence of bile leakage was 6.4% in a large series of more than 450 hepatectomy cases during approximately 6 years.

Left trisectionectomy, central bisectionectomy, and right anterior sectionectomy had a significantly high incidence of bile leakage in our study. The surgical characteristics common to these three hepatectomies are a broad cut surface of the hepatic parenchyma, exposing the major Glisson's sheath and the hepatic hilum, and cut and closure of the right anterior bile duct branch. These surgical procedures are thought to be at high risk for postoperative bile leakage.

Lo et al. [1] reported that left-sided major hepatectomy was an independent risk factor for the development of postoperative bile

leakage because of the risk of damaging the caudate lobe branches and, not frequently, the right posterior sector branch draining into the left hepatic duct. We experienced no bile leakage associated with such an anatomic variation of the right posterior branch. However, the possibility of an unrecognized division of the caudate lobe branches and subsequent bile leakage cannot be excluded. When high risk hepatectomies as described above are performed, more meticulous surgical procedures are preferred, such as ligation of the small caudate lobe branches around the hepatic hilum. Use of an intraoperative bile leak test is also recommended for visualizing the point of bile exsorption, although no advantage of decreasing the postoperative bile leakage was demonstrated in a randomized trial [2].

There are several causative factors for bile leakage after hepatic resection. First, more than half of all postoperative bile leakage occurs at a peripheral intrahepatic bile duct. This type of bile leakage may represent parenchymal leaks from the transected duct at the cut surface that was overlooked during the operation, or it may result from sloughing of necrotic tissue from the cut surface. The condition of the cut surface is dependent on the tool used for hepatectomy. There are many instruments that can be used for hepatic parenchymal transection, such as CUSA, clamp crushing, bipolar scissors, microwave tissue coagulation, and the Harmonic Scalpel. Takayama et al. [17] reported that ultrasonic dissection caused more frequent postoperative morbidity than did the clamp crushing method, but that it was not significant. However, their study did not refer to the frequency of bile leakage in particular. A high incidence of bile leakage using microwave cauterization was previously reported [18], but there is no prospective randomized controlled study comparing the effect of different surgical techniques on the frequency of postoperative bile leakage.

Second, there are many opportunities to cause occult damage to Glisson's sheath with any of the tools used during hepatectomy. Bile duct injury due to these surgical procedures is often unrecognized during the operation and leads to postoperative bile leakage.

Third, incomplete closure of the major Glisson's sheath leads to significant bile leakage at the stump. Furthermore, when ligation or suture of the resected Glisson's sheath is too close to the bifurcation, a stenotic change can occur on the side of the preserved Glisson's sheath, resulting in bile leakage at the distal site. Surgeons must pay close attention to closure of the major Glisson's sheath, especially during left trisectionectomy, central bisectionectomy, and right anterior sectionectomy. Intraparenchymal division of the right anterior sector branch at the secondary biliary radicle is preferable when the tumor is not located adjacent at the bifurcation of the right main Glisson's branch.

Fourth, ischemic damage to the bile duct system can occur in the case of hepatectomy with hilar lymph node dissection, leading to delayed bile leakage. Periductal blood flow must be preserved during hilar lymph node dissection.

Opioid analgesics are usually administered postoperatively and may cause spasm of the sphincter of Oddi and subsequent transient elevation of intrabiliary pressure. As intrabiliary pressure is reduced through the initiation of oral intake and by cessation of these analgesics, minor bile leakage with the patency of the bile outflow may heal spontaneously. This type of leakage was excluded from the definition of postoperative bile leakage in the current study.

Type A leakage frequently occurred at the major Glisson's sheath (a first- or second-order biliary branch), and the amount of the subsequent discharge tended to be large. Spontaneous healing

is difficult with this type of major bile leakage, even with patent bile flow from the leakage site to the main bile duct and the duodenum. Some biliary decompression procedures may be required and effective. On the other hand, no leakage occurred at the major Glisson's sheath with type B. Type B leakage usually occurred at the peripheral bile duct at the cut surface and was treated successfully with interventional drainage therapy using surgical drains or ultrasonography-guided percutaneous tubes for fluid collection.

Endoscopic procedures such as sphincterotomy, biliary stenting, and ENBD are usually applied for intractable biliary decompression [11–14], but there has been no proof of which procedure is most effective in the management of bile leakage. Biliary stenting facilitates prograde bile flow into the duodenum, thereby avoiding bile loss and the subsequent depletion of electrolytes. Furthermore, internal drainage by stenting can be tolerated without discomfort in the nasopharynx for a longer period than ENBD. ENBD is uncomfortable for some patients (although usually well tolerated in our cases) and has a risk of displacement. However, ENBD provides visual confirmation of biliary decompression, enables repeat cholangiography, and allows gravity-assisted effective drainage of bile. Therefore ENBD has been applied as the first therapeutic strategy for biliary decompression in our hospital. Even with type B leakage, in which there was no communication between the leakage site and the main bile tree, two cases were successfully treated with ENBD. The contrast study cannot always detect communication between the leakage site and the main bile duct because the high intrabiliary pressure that results from contrast medium injection is contraindicated. ENBD may be tried tentatively as the alternative treatment even for type B cases when a large amount of biliary discharge from the surgical drainage tube persists for a long time.

The current study showed that ENBD significantly shortened the duration of bile leakage. The initiation of ENBD was delayed in our cases for several reasons: (1) temporal improvement or cessation of bile leakage and prolonged percutaneous drainage therapy for biloma detected later; (2) effective drainage through the RTBD tube or the C-tube placed intraoperatively at an early stage of bile leakage; and (3) difficulty obtaining informed consent. However, retrospectively we believe that the therapeutic modality could have been changed earlier from interventional drainage to ENBD in some cases. Therefore it is preferable to initiate ENBD as soon as possible, approximately 7 to 10 days after the onset of bile leakage during which time biliary fistula formation is accomplished. There is also a good possibility of shortening the hospital stay by early initiation of ENBD.

Conclusions

The hepatectomy during which the cut surface is broad, the anterior Glisson's sheath is exposed, or both, places the patient at high risk for postoperative bile leakage. Intraparenchymal division of the Glisson's sheath at the more distal site is preferred. Classifying bile leakage based on whether there is communication between the leakage site and the main bile tree is useful for determining the therapeutic strategy. Type A bile leakage occurs at the major Glisson's sheath at high frequency, but it can be effectively treated with ENBD. Most cases of type B leakage occur in the peripheral small bile duct at the cut surface and can be treated by interventional therapy with surgical drainage or percutaneous drainage. ENBD is effective in some intractable type B cases. The duration of the bile leakage and the subsequent hospital stay can be shortened by early initiation of ENBD.

Résumé. On a évalué rétrospectivement, l'efficacité du drainage nasobiliaire endoscopique (DNBE) pour traiter les fuites biliaires postopératoires après résection hépatique. Entre 1997 et 2002, on a réalisé 486 hépatectomies sans reconstruction biliaire. Les fuites biliaires postopératoires ont été divisées en deux groupes: le type A comprenait les cas où existait une communication entre l'arbre biliaire principal mise en évidence par fistulographie et par CPRE, alors que le type B comprenait des cas de fuites biliaires sans communication. Une fuite biliaire s'est développée chez 31 patients (6,4%) (Type A/B = 16/15). Les fuites de type A se sont développées plus fréquemment au niveau de la gaine de Glisson. En revanche, la plupart des cas de fuites de type B se sont produites au niveau des voies biliaires périphériques, sectionnées en surface du foie. Dans les cas de lésions du type A, 10 des 11 patients ont été traités avec succès par DNBE. Chez les patients porteurs de lésion de type B, 12 des 15 patients ont été traités avec succès grâce au drainage intra-abdominal inséré soit au moment de l'opération soit en percutanée. On a réalisé un DNBE chez 2 des 3 patients dans les types B. La durée de la fuite biliaire a été significativement plus courte après DNBE chez les patients du type A (15.3 ± 6.9 vs. 25.8 ± 13.2 jours, $p < 0.05$). La classification basée sur la communication avec l'arbre biliaire est utile pour déterminer la stratégie thérapeutique. Les communications de type A sont une bonne indication du DNBE. Les fuites du type B peuvent être traitées le plus souvent par drainage abdominal. Le DNBE peut être efficace en cas d'inefficacité de drainage abdominal dans quelques cas de type B. On préfère commencer par le DNBE aussi tôt que possible pour raccourcir la durée de la fuite biliaire et de la durée du séjour hospitalier.

Resumen. Se efectuó un estudio retrospectivo para valorar la eficacia del drenaje nasobiliar endoscópico (ENBD) como tratamiento de la fistula biliar postoperatoria tras resección hepática. Entre 1997 y 2002 se realizaron 486 hepatectomías sin reconstrucción biliar. Las fugas biliares se dividieron en dos categorías: tipo A, fistula biliar en comunicación con el árbol biliar principal, constatada por fistulografía o colangiografía endoscópica y tipo B fuga biliar sin evidente comunicación con el árbol biliar. Fugas biliares se produjeron en 31 pacientes (6,4%) (tipo A/B = 16/15). El tipo A se observó más frecuentemente a nivel de las estructuras glissonianas. Por el contrario, la mayoría de las fugas tipo B correspondieron a lesiones de conductos periféricos seccionados en la superficie hepática. En 10 de 11 pacientes del tipo A el tratamiento con ENBD fue eficaz. En 12 de 15 pacientes del tipo B el tratamiento eficaz fue el drenaje intraabdominal a través de los tubos colocados durante la operación o insertados percutáneamente para vaciar la colección de bilis. El ENBD solo fue eficaz en 2 de 3 pacientes del tipo B. Al iniciar el ENBD en pacientes tipo A se acortó significativamente la duración de la fuga (15.5 ± 6.9 frente a 25.8 ± 13.2 días $p < 0.05$). La clasificación en los tipos A y B basada en la comunicación o no con el árbol biliar principal es muy útil para determinar la actitud terapéutica. Las fugas tipo A, constituyen una excelente indicación para el ENBD. Sin embargo, las fugas tipo B pueden tratarse con éxito en la mayoría de los casos, mediante drenes intraabdominales; en algunos casos, resistentes a dicho tratamiento, el ENBD puede ser eficaz en fugas del tipo B. Es fundamental iniciar el tratamiento con el ENBD tan pronto como sea posible pues acorta la duración de la fuga y por tanto la estancia hospitalaria.

References

- Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Biliary complications after hepatic resection: risk factors, management, and outcome. *Arch. Surg.* 1998;133:156–161
- Ijichi M, Takayama T, Toyoda H, et al. Randomized trial of the usefulness of a bile leakage test during hepatic resection. *Arch. Surg.* 2000;135:1395–1400
- Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, et al. Bile leakage after hepatic resection. *Ann. Surg.* 2001;233:45–50
- Reed DN, Vitale GC, Wrightson WR, et al. Decreasing mortality of bile leaks after elective hepatic surgery. *Am. J. Surg.* 2003;185:316–318
- Nagano Y, Togo S, Tanaka K, et al. Risk factors and management of bile leakage after hepatic resection. *World J. Surg.* 2003;27:695–698
- Christoforidis E, Goulmaris I, Tsalis K, et al. The endoscopic management of persistent bile leakage after laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 2002;16:843–846
- De Palma GD, Galloro G, Iuliano G, et al. Leaks from laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2002;49:924–925

8. Sherman S, Shaked A, Cryer HM, et al. Endoscopic management of biliary fistulas complicating liver transplantation and other hepatobiliary operations. *Ann. Surg.* 1993;218:167-175
9. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, et al. Endoscopic treatment of post-liver transplantation biliary leaks with stent placement across the leak site. *Gastrointest. Endosc.* 2001;54:471-475
10. Sugiyama M, Atomi Y, Matsuoka T, et al. Endoscopic biliary stenting for treatment of persistent biliary fistula after blunt hepatic injury. *Gastrointest. Endosc.* 2000;51:42-44
11. Lau JY, Leung KL, Chung SC, et al. Endoscopic management of major bile leaks complicating hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Gastrointest. Endosc.* 1999;50:99-101
12. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, et al. Endoscopic biliary stenting for treatment of bile leakage after hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1579-1581
13. Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. *J. Am. Coll. Surg.* 2002;195:484-489
14. Bhattacharjya S, Puleston J, Davidson BR, et al. Outcome of early endoscopic biliary drainage in the management of bile leaks after hepatic resection. *Gastrointest. Endosc.* 2003;57:526-530
15. Yamamoto Y, Ikai I, Kume M, et al. New simple technique for hepatic parenchymal resection using a Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator and bipolar cautery equipped with a channel for water dripping. *World J. Surg.* 1999;23:1032-1037
16. Strasberg S, Belghiti J, Clavien P-A, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resection. *HPB Surg.* 2000;2:333-339
17. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch. Surg.* 2001;136:922-928
18. Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP. Major hepatic resection. *Ann. Surg.* 1983;197:375-388

肝細胞癌に対する外科切除*

京都大学大学院医学研究科消化器外科学

猪飼伊和夫 藤井 英明 上杉 毅彦 波多野悦朗 髙原 康行

* Hepatic resection for hepatocellular carcinoma

キーワード：肝細胞癌，肝切除，治療成績

要旨：肝細胞癌の治療法として肝切除は局所制御能の観点からみると最も優れている。術前の腫瘍因子と肝機能評価による適切な手術適応と術式の選択，手術手技の改善，周術期管理の向上により肝細胞癌の外科的治療は安全に行えるようになり，手術死亡は1%以下となった。第15回全国原発性肝癌追跡調査報告では肝切除全例の1年，3年，5年生存率は各々87.4%，69.0%，52.3%であり，単発腫瘍の治療成績は他の治療法と比較し良好である。また門脈腫瘍栓症例においても長期生存例が得られており，積極的な外科治療が望まれる。

■ ■ ■

はじめに

肝細胞癌の治療法として肝切除は，局所制御能の観点からみると最も優れている。しかし，肝機能障害の程度や腫瘍の占居範囲によっては肝切除の適応とならないことも多い。第15回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁾によると手術施行率は29.2%であった。

■ ■ ■

外科的切除の適応

肝細胞癌において治療の適応を決定する要因は腫瘍因子と肝機能である。術前の肝機能評価は肝切除において手術適応や術式決定のためにきわめて重要であり，腫瘍径が小さく切除範囲にかかわらず治療切除が可能な症例においては，肝機能評価に重点を置いて術式を決定する必要がある。これまで各施設において独自の肝機能評価法が報告されているが，いずれの評価法にも一長一短があり，一種類の評価法で切除後の肝機能を正確に評価することは困難である。

そこで原発性肝癌取扱い規約²⁾で定めている腹

水，血清ビリルビン値，血清アルブミン値，ICGR₁₅(%)，プロトロンビン活性値(%)の組み合わせによって分類される肝障害度分類を用いている場合が多い。肝障害度Cは腫瘍破裂などの緊急症例を除き外科的治療の適応外であり，軽度または中等度の肝障害である肝障害度A，Bが手術適応となる。さらに，肝機能評価に加えて占拠部位を考慮して手術適応を決定する必要がある。最近ではアジアロ糖蛋白レセプターシンチグラフィで肝機能と肝容積を算定する方法の有用性が報告されている³⁾。

■ ■ ■

肝細胞癌に対する手術適応の拡大の工夫

肝切除の術式については本邦から多くの報告がなされ，ほぼ確立されたと考えられる。代表的な手術術式として，Makuuchiら⁴⁾による肝亜区域切除術，Takasakiら⁵⁾による肝門部グリソン一括処理による肝切除術，Yamaokaら⁶⁾による血流非遮断肝切除術などがあげられる。

さらに近年の画像診断の進歩によりCT画像から肝容積の計測が容易となり，腫瘍径が大きい場

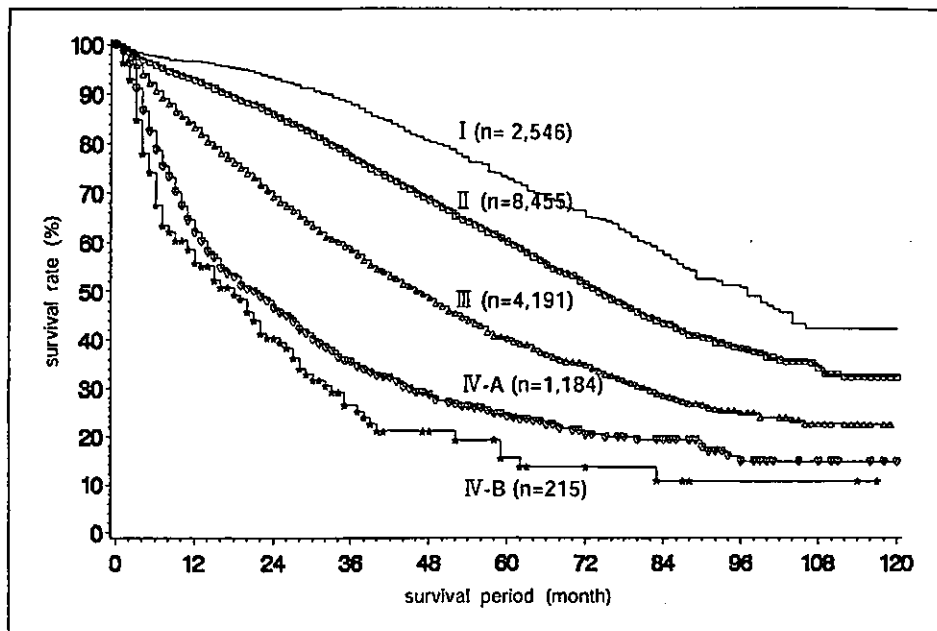


図1 第15回全国原発性肝癌追跡調査(1988~1999年)による肝細胞癌肝切除症例: Stage別累積生存曲線(文献1から引用)

合には術前の肝機能評価に加えて腫瘍容積を考慮に入れて機能的な全肝容積に対する残肝容積を算出し、肝切除の適応の拡大が図られている。Yamamotoら⁷⁾はKICGと残肝容積と全肝機能容積の比から術式を選択するのがよいとしている。

門脈腫瘍栓合併症例も積極的に肝切除が行われるようになってきた。このような症例では通常の肝機能評価法では評価が難しく、門脈血行動態の変化を考慮し肝切除の適応を決定する必要がある。筆者ら⁸⁾の施設では血管侵襲症例(Vp3またはVv2以上)の90%以上に肝葉以上の肝切除を施行している。ICGR₁₅でみるとICGR₁₅が15%以上の症例が約40%、25%以上は約20%を占めている。これは腫瘍栓により門脈血流が途絶している領域は実質的には機能していないと判断し、手術適応を拡大しているためである。また、術前に切除側門脈を塞栓し切除前に残存予定肝の再生を期待する術前門脈塞栓術により適応の拡大を行っている施設もある⁹⁾。ただし、障害肝においては正常肝と比較し非塞栓側肝臓の代償性肥大に時間を要することに注意しなければならない。黄疸例においては胆管腫瘍栓による閉塞性黄疸と肝機能障害に

起因する黄疸との鑑別が重要であり、画像診断時に胆管腫瘍栓の有無を念頭におくことが重要である。閉塞性黄疸と診断すれば減黄処置により後に再度肝機能評価を行う必要がある。

■ ■ ■ 切除術式

切除術式は解剖学的血行支配に基づいた系統的肝切除と非系統的肝切除である肝部分切除に大別できる。Yamanakaら¹⁰⁾は肝葉切除、肝区域切除または肝亜区域切除、肝部分切除の順に予後が不良となること、Imamura¹¹⁾らは系統的切除が非系統的切除に比較し無再発生存率が有意に良好なことを報告している。しかし、系統的切除と非系統的切除では再発率に差が認められなかったとの報告もある¹²⁾。一般的に肝機能が良好であれば系統的肝切除が選択されることが多いが、肝機能評価により系統的切除が困難な場合には肝部分切除が選択される。

■ ■ ■ 外科切除の治療成績

第15回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁾では、肝切除全例の1年、3年、5年生存率はそれぞれ