

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 ( $41.1 \pm 17.6$  vs.  $53.2 \pm 12.8$  days). The mean duration between the onset of bile leakage and the initiation of ENBD was  $25.8 \pm 13.2$  days, and that between the initiation of ENBD and the cessation of bile leakage was  $15.3 \pm 6.9$  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 ( $15.3 \pm 6.9$  vs.  $25.8 \pm 13.2$  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 efectúa un estudio retrospectivo para valorar la eficacia del drenaje nasobiliar endoscópico (ENBD) como tratamiento de la fístula 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, fístula 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 ( $15.5 \pm 6.9$  frente a  $25.8 \pm 13.2$  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, Goulimaris 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 鳶原 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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>で定めている腹

水，血清ビリルビン値，血清アルブミン値，ICGR<sub>15</sub>(%)，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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>による肝亜区域切除術，Takasakiら<sup>5)</sup>による肝門部グリソン一括処理による肝切除術，Yamaokaら<sup>6)</sup>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

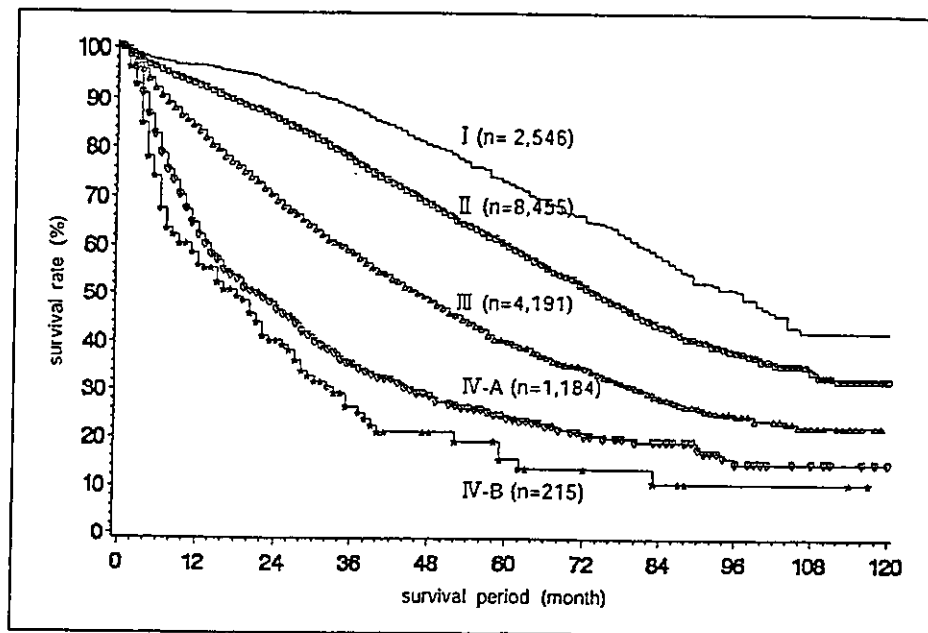


図1 第15回全国原発性肝癌追跡調査(1988~1999年)による肝細胞癌肝切除症例: Stage別累積生存曲線(文献1から引用)

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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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。ICGR<sub>15</sub>でみるとICGR<sub>15</sub>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<sup>9)</sup>。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。

#### ■ 図 ■

### 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<sup>10)</sup>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、Imamura<sup>11)</sup>らは系統的切除が非系統的切除と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<sup>12)</sup>。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。

#### ■ 図 ■

### 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<sup>1)</sup>では、肝切除全例の1年、3年、5年生存率はそれぞれ

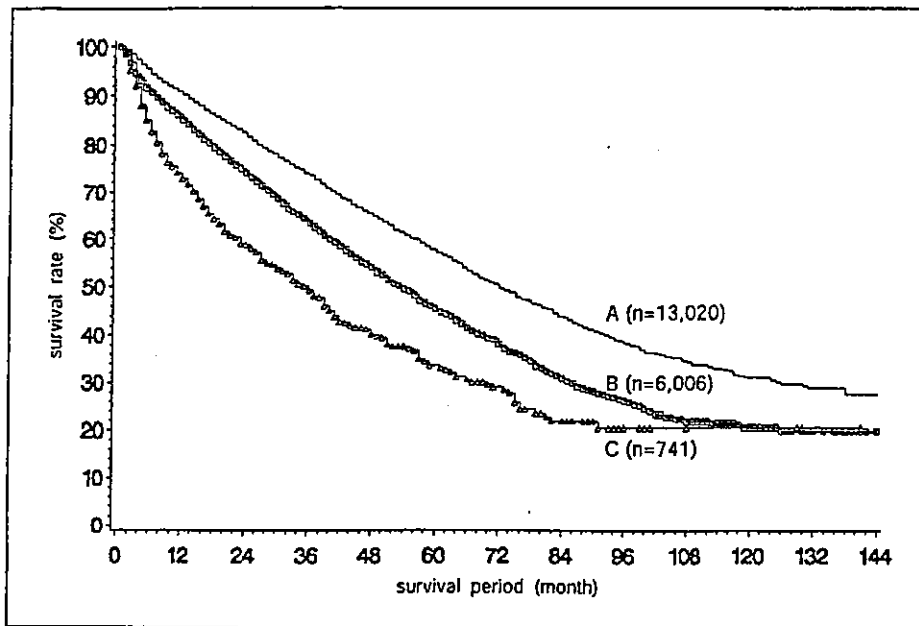


図2 第15回全国原発性肝癌追跡調査(1988~1999年)による肝細胞癌肝切除症例：肝障害度別累積生存曲線(文献1から引用)

87.4%, 69.0%, 52.3%であり、肉眼的進行度別累積5年生存率はStage I : 72.6% (n=2,546), Stage II : 59.9% (n=8,455), Stage III : 40.2% (n=4,191), Stage IV-A : 24.2% (n=1,184), Stage IV-B : 13.6% (n=215)であった(図1)。

また、肝障害度別の5年生存率は肝障害度A : 57.2% (n=13,020), 肝障害度別B : 45.5% (n=6,006), 肝障害度C : 33.6% (n=741)であり(図2)、肉眼的進行度、肝障害の進行に伴い生存率が低下した。しかし、HBsAg陽性例とHCV陽性例との比較では5年生存率はそれぞれ54.1%, 53.7%で差は認めていない。

#### 1. 小肝癌に対する外科切除の予後

日本肝癌研究会では、2000年に5cm以下の肝細胞癌の初回治療として肝切除、PEI、TAEが行われた症例について治療法別の予後を、腫瘍径2cm以下と2~5cm、腫瘍個数を1個、2個、3個以上に分けて障害度別に比較検討している<sup>13)</sup>。この報告では調査対象症例が1988年から1996年の新規登録症例のためMCTは検討対象から除かれている。

Stage Iに相当する単発・2cm以下の血管侵襲

を伴わない肝細胞癌では、肝障害度Aで肝切除(5年生存率: 71.5%), PEI(5年生存率: 54.2%), TAE(5年生存率: 31.3%)の順に予後が良好であり、肝障害度Bでは肝切除(5年生存率: 54.7%)はTAEに比較し予後は良好であるがPEIと差は認められず、肝障害度Cでは治療法による予後の差は認められなかった。また、腫瘍数2個以上では治療法(TAEは検討対象外)による差はなかったとしている。

一方、2cm以上5cm未満の単発腫瘍ではどの肝障害度においてもPEIに比較し肝切除の予後が良好であり、2個以上になると肝障害度A、Cでは差は認められなかったが、肝障害度Bでは肝切除が良好であったと報告している。最近の内科的局所療法は局所制御能の優位性からRFAが積極的に行われているが、追跡期間が短いため肝切除と長期成績を比較するまでには至っていない。

#### 2. 進行肝細胞癌に対する外科切除の予後

5cm以上の肝細胞癌について関ら<sup>14)</sup>の多施設調査では、単発肝細胞癌の58%(307/527例)に肝切除が施行されているが、内科的局所療法はわずか2%(10/527例)の症例に施行されているにすぎ

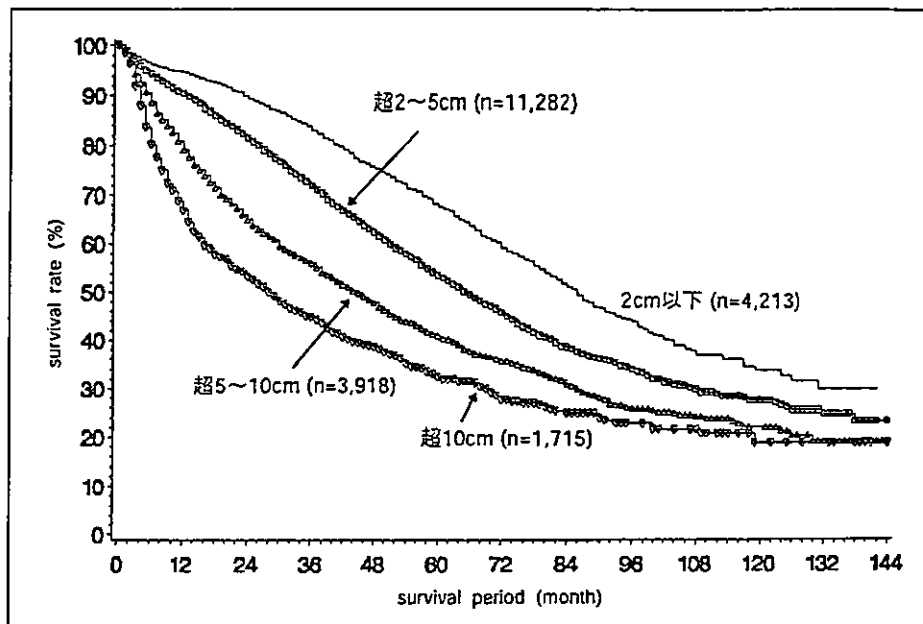


図3 第15回全国原発性肝癌追跡調査(1988~1999年)による肝細胞癌肝切除症例: 最大腫瘍径別累積生存曲線(文献1から引用)

ない。これは一般的に内科的局所療法では5 cm以上の腫瘍を完全壊死させることが困難であり、適応外としている施設が多いためと考えられる。図3に第15回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>1)</sup>による肝切除症例における腫瘍径別生存率を示した。最大腫瘍径5~10 cm, 10 cm超の肝切除の5年生存率はおおの40.7%, 32.3%であった。

進行肝細胞癌のもう一つの要素として脈管侵襲がある。筆者らは門脈・肝静脈腫瘍栓肝癌切除例で少ないながらも長期生存例を得ている。門脈腫瘍栓の進展度については門脈一次分枝までであっても本幹まで進展していても生存率に差を認めていない<sup>8)</sup>。Ohkuboら<sup>15)</sup>は二次分枝までの門脈腫瘍栓切除例の5年生存率は23.9%, Minagawaら<sup>16)</sup>は術前TAEが有効であった二次分枝までの門脈腫瘍栓切除例の5年生存率は42%と報告している。また, Sakonら<sup>17)</sup>はインターフェロンアルファ(INF- $\alpha$ ) + 5-FU, Fukudaら<sup>18)</sup>はCDDP + 5-FUの動注化学療法と肝切除を併用した集学的治療法の有用性を報告している。

一方, 肝静脈腫瘍栓症例では, 腫瘍栓が肝静脈にとどまるものについては長期生存例が得られて

いるが, 下大静脈にまで至ると予後はきわめて不良であり, 下大静脈腫瘍栓合併症例に対する外科治療の位置づけは現在のところ症状改善のための姑息療法である。また, “Icteric HCC” と呼称される胆管腫瘍栓症例はきわめて予後不良とされてきたが, このような症例も減黄術が有効で, 肝機能が改善すれば切除により長期生存例が得られている<sup>19)</sup>。

#### ■ 術後合併症, 手術死亡

術後合併症の発症率は低くはないが, 多くは胸水貯留, 腹水貯留, 胆汁漏や腹腔内感染などであり, 術後肝不全などの重篤な合併症は回避できるようになった。手術死亡は年々減少しており, 日本肝癌研究会追跡調査報告では1980~1981年は7.9% (49/619例)<sup>20)</sup>であったものが, 1988~1989年では3.0% (66/2,180例)<sup>21)</sup>, 1998~1999年では0.9% (49/5,217例)<sup>1)</sup>と著明に減少している。

#### ■ 術後の再発予防対策

肝細胞癌の肝切除後の5年再発率は約80%と報告されており, 予後改善のためには再発予防対

策がきわめて重要である。これまでランダム化比較試験において再発予防対策としてインターフェロンアルファ (INF- $\alpha$ )<sup>22)</sup>, 免疫療法<sup>23)</sup>, 非環式レチノイド<sup>24)</sup>などが有効と報告されている。今後、大規模な比較試験の結果が期待される。

#### ■ ■ ■

#### おわりに

術前の肝機能評価に基づく手術適応と術式の選択, 手術手技の改善, 術後管理の向上により, 肝細胞癌の外科的治療は安全に行えるようになってきた。単発肝細胞癌の成績は良好で, 積極的な外科治療が望まれる。脈管侵襲症例では肝切除と術前・術後の補助療法を合わせた集学的治療が重要である。

#### 文 献

- 1) 日本肝癌研究会：第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998-1999)。日本肝癌研究会事務局, 2002
- 2) 日本肝癌研究会：臨床・病理原発性肝癌取扱い規約, 第4版。金原出版, 2000
- 3) Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, et al : Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99 m-galactosyl human serum albumin (99 mTc-GSA) liver scintigraphy. *Hepatology* 25 : 426-429, 1997
- 4) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S : Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 161 : 346-350, 1985
- 5) Takasaki K, Kobayashi S, Tanaka S, et al : Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonian sheath code transection at the hepatic hilus. *Int Surg* 75 : 73-77, 1990
- 6) Yamaoka Y, Ozawa K, Tanaka A, et al : New devices for harvesting a hepatic graft from a living donor. *Transplantation* 52 : 157-60, 1991
- 7) 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* 23 : 1032-1037, 1999
- 8) Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, et al : Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis : proposal as a standard therapy. *Ann Surg* 227 : 433-439, 1998
- 9) Imamura H, Shimada R, Kubota M, et al : Preoperative portal vein embolization : an audit of 84 patients. *Hepatology* 29 : 1099-1105, 1999
- 10) Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, et al : Prognostic factors, after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 65 : 1104-1110, 1990
- 11) Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, et al : Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 86 : 1032-1038, 1999
- 12) Okada S, Shimada K, Yamamoto J, et al : Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 106 : 1618-1624, 1994
- 13) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al : Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas : a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32 : 1224-1229, 2000
- 14) 関 寿人, 大崎往夫, 春日井博志, 他 : 多施設 (18施設) 調査に基づく単発肝細胞癌の治療成績の現状。肝臓 41 : 169-182, 2000
- 15) Ohkubo T, Yamamoto J, Sugawara Y, et al : Surgical results for hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein tumor thrombosis. *J Am Coll Surg* 191 : 657-660, 2000
- 16) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al : Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg* 233 : 379-384, 2001
- 17) 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
- 18) Fukuda S, Okuda K, Imamura M, et al : Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus : report of 19 cases. *Surgery* 131 : 300-310, 2002
- 19) Satoh S, Ikai I, Honda G, et al : Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi. *Surgery* 128 : 779-783, 2000
- 20) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第6報—。肝臓 26 : 254-262, 1985
- 21) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第10報—。肝臓 34 : 805-813, 1993
- 22) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al : Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 89 : 418-422, 2002
- 23) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, poly-prenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 334 : 1561-1567, 1996
- 24) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomised trial. *Lancet* 356 : 802-807, 2000

(IKAI Iwao, et al 京都大学大学院医学研究科消化器外科 : ☎ 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)



## 外科治療

猪飼伊和夫<sup>\*1</sup>・新田隆士<sup>\*2</sup>・田浦康二郎<sup>\*2</sup>・藤井英明<sup>\*2</sup>  
上杉毅彦<sup>\*2</sup>・波多野悦朗<sup>\*2</sup>・鳶原康行<sup>\*3</sup>

### abstract

肝癌に対する肝切除は腫瘍の局所制御能の観点からみると最も優れている。小肝癌で切除範囲にかかわらず治癒切除が可能な症例においては、術前肝機能評価に重点を置いて術式を決定する必要がある。進行肝癌では、術前の肝機能評価に加えて腫瘍による要因を考慮に入れて肝切除の適応および術式を決定する。第15回全国原発性肝癌追跡調査報告によると1998～1999年の手術施行率は29.2%、肝切除全例の5年生存率は52.3%、手術死亡は0.9%であり、肝切除は安全に行えるようになり治療成績も向上してきた。しかし、再発率はきわめて高く、術後の全身化学療法の有効性は低い。今後術後の多中心性再発予防に対するインターフェロン療法や肝内転移に対する局所化学療法などによる対策が重要な課題である。また、進行肝癌における肝切除を中心とした集学的治療法の確立が望まれる。

### I はじめに

肝細胞癌（肝癌）に対する肝切除は腫瘍の局所制御能の観点からみると最も優れているが、経皮的局所療法や肝動脈塞栓療法（TAE）と比較し侵襲は大きく、肝機能障害の程度によっては手術適応とならないことも多い。手術適応は肝機能と腫瘍の進行度によって決定される。

### II 肝機能評価

肝障害を伴う肝癌外科治療の適応決定において、術前肝機能評価がきわめて重要である。小肝癌で切除範囲にかかわらず治癒切除が可能な場合には術前肝機能評価に重点を置いて適応と術式を決定する必

要がある。本邦では肝機能評価法として原発性肝癌取扱い規約<sup>1)</sup>の肝障害度分類を用いている場合が多い。一般的には肝障害度Cは緊急症例を除き外科治療の適応外であり、軽度または中等度までの肝障害である肝障害度A、Bが手術適応となる。Midorikawara<sup>2)</sup>は肝障害度分類に用いられる因子のなかで腹水、血清ビリルビン値、ICG R<sub>15</sub>の3項目に重点を置いた肝切除の術式選択を提唱している。この基準は腫瘍による残肝機能への影響が考慮されていないため小肝癌の場合には有用であるが、腫瘍径が大きい場合には必ずしもこの基準にのっとる必要はない。

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肝切除の適応の拡大が図られている。図1に提示した症例は肝S8を主座とする径約10cmの肝癌症例で、全肝容積1,747cm<sup>3</sup>、肝外側区域容積282cm<sup>3</sup>であり、単純計算すると肝右三区域切除時の全肝容積に対す

\*1 京都大学大学院医学研究科消化器外科 講師

\*2 同

\*3 同 助教授

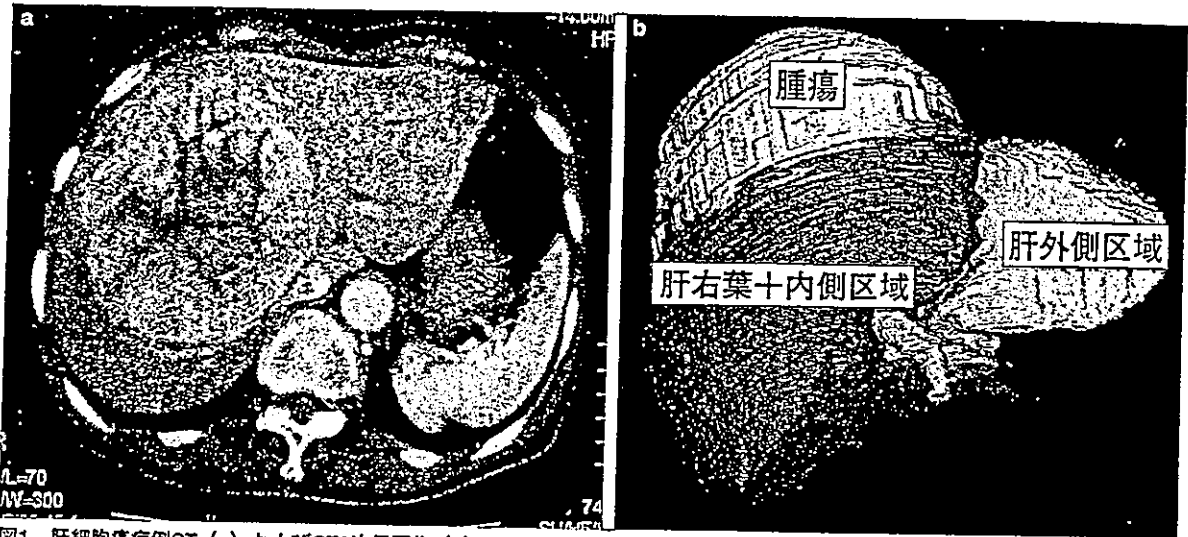


図1 肝細胞癌症例CT (a) およびCT3次元画像 (b)  
 CT画像から全肝容積1,747cm<sup>3</sup>、肝外側区域容積282cm<sup>3</sup>、腫瘍容積927cm<sup>3</sup>と算出された。肝右三区域切除時の全肝容積に対する残肝容積の割合は16%となり、全肝容積から腫瘍容積を除いた機能的全肝容積に対する残肝容積の割合は34%であった。

る残肝容積の割合は16%であるが、全肝容積から腫瘍容積927cm<sup>3</sup>を除いた機能的全肝容積に対する残肝容積の割合は34%となり、肝右三区域切除術が安全に施行可能であった。また、Yamamotoら<sup>3)</sup>はKICGと、残肝容積と機能的全肝容積の比から術式を選択するのがよいとしている。

### III 肝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すでに本邦から多くの報告がなされている。代表的な手術術式として、Makuuchiら<sup>4)</sup>による担癌門脈領域の切除を行う肝亜区域切除術、Takasakiら<sup>5)</sup>による担癌区域の肝流入血行遮断を行う肝門部グリソン一括処理による肝切除術、Yamaokaら<sup>6)</sup>による肝流入血行非遮断肝切除術などが挙げられる。その他にも間欠的全肝血行遮断(Pringle氏法)の有用性や多くの手術術式に関する報告がなされており、肝切除の術式はほぼ確立されたと考えられる。

肝切除適応の拡大のために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を行っている施設もある。Imamuraら<sup>7)</sup>は門脈右枝の塞栓により肝左葉容積は137%に増大したと報告している。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が必要である。同様の考え方は門脈腫瘍栓を伴う症例について拡大できる。われわれは血管侵襲症例(Vp3またはVv2以上)の90%以上に肝葉以上の切除を施行しており、ICG R<sub>15</sub>別にみるとICG R<sub>15</sub>が15%以上の症例は約40%、25%以上は約20%を占めている<sup>8)</sup>。これは腫瘍栓により血流の途絶した領域の肝機能が低下していることによる。このように進行肝癌では術前肝機能評価に加えて、術式の工夫や血行動態の変化を考慮して適応の拡大が諮られている。

第15回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>9)</sup>によると1998~1999年の手術施行率は29.2%であり、手術死亡は0.9%であった。

### IV 手術成績

第15回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>9)</sup>では肝切除全例の5年生存率は52.3%であった。肉眼的進行度別5年生存率はStage I : 72.6%、Stage II : 59.9%、Stage III : 40.2%、Stage IV-A : 24.2%、Stage IV-B : 13.6%であり(図2)、また、肝障害度別の5年生存率は肝障害度A : 57.2%、肝障害度B : 45.5%、肝障害度C : 33.6%であった。肉眼的進行度、肝障害

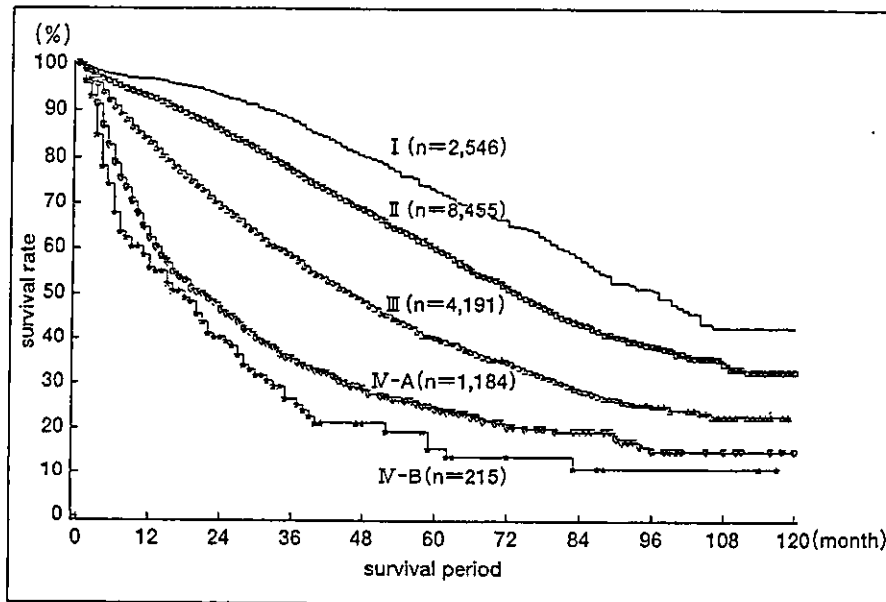


図2 第15回全国原発性肝癌追跡調査(1988-1999)による肝細胞癌肝切除症例Stage別累積生存曲線(文献9)から引用

度の進行に伴い生存率が低下している。

### 1) 小肝癌

Ariiら<sup>10)</sup>によるとStage I肝癌では肝障害度Aで肝切除5年生存率：71.5%であり、これは経皮的エタノール注入療法(5年生存率：54.2%)、TAE(5年生存率：31.3%)に比較して良好である。最近では局所療法としてラジオ波焼灼療法(RFA)が積極的に行われているが、追跡期間が短いためまだ長期成績を肝切除と比較するまでには至っていない。今後は小肝癌に対する治療選択のために肝切除とRFAの治療成績の比較が課題である。

### 2) 進行肝癌

腫瘍径の大きい場合、肝癌は経皮的局所療法の適応ではない。関ら<sup>11)</sup>は単発肝癌の多施設調査では、5cm以上の肝癌について58%に肝切除が施行されているが、局所療法はわずか2%の症例に施行されているにすぎないと報告している。第15回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>9)</sup>では最大腫瘍径5~10cm、10cm超の肝切除の5年生存率はおおの40.7%、32.3%であった。

進行肝癌のもう一つの要素として脈管侵襲がある。門脈腫瘍栓合併肝癌はTAEや肝移植の適応外である。われわれは門脈・肝静脈腫瘍栓肝癌切除例で長期生存例を得ており(5年生存率：7.7%)<sup>8)</sup>、腫瘍栓の進展度については門脈一次分枝までであっても

本幹まで進展していても生存率に差を認めていない。

## V 今後の課題

### 1) 小肝癌

肝癌の再発率はきわめて高く、5年で約80%である。前記のようにStage Iにおいても5年生存率は71.5%である。それ以後も生存率は低下し10年生存率は43.0%と報告されており、他の悪性疾患のStage Iに比較すると決して良好とはいえない。したがって予後改善のためには再発予防対策がきわめて重要な課題である。

術後早期再発は肝内転移と多中心性発生の混合であり、後期は多中心性発生が主となると考えられる。これまで再発予防として術後全身化学療法が試みられてきた。肝機能良好例では有用であったとの報告がみられるが、逆に肝機能を悪化させ予後が不良となったとの報告もあり、一定の見解を得るには至っていない。化学療法以外には術後の二次発癌予防として無作為比較試験でインターフェロン(IFN)- $\alpha$ <sup>12)</sup>、免疫療法<sup>13)</sup>、非環式レチノイド<sup>14)</sup>などが有効と報告されている。IFN療法はC型肝炎からの発癌抑制効果が報告されており<sup>15)</sup>、再発予防にも効果が期待される。しかし、前記の無作為比較試験は少数例の

単報であり、標準治療とするためには今後これらの報告に基づいた大規模な比較試験による検討が必要であると考えられる。

## 2) 進行肝癌

進行肝癌の治療成績の改善を目指してこれまで術前TAEが試みられてきた。腫瘍壊死や縮小効果により進行肝癌で切除率を向上させる可能性はあるが、予後改善効果は少ないと報告されている。また、脈管侵襲を伴う肝癌は肝切除にて長期生存例は得られているものの決して良好な成績とはいえない。Minagawaら<sup>16)</sup>は術前TAEが有効であった二次分枝までの門脈腫瘍栓切除例の5年生存率は42%で、無効例の生存率はきわめて不良であり、外科治療の適応決定に有用であると報告している。

最近では、脈管侵襲進行肝癌に対する肝動脈注入化学療法が注目されており、Andoら<sup>17)</sup>は低用量シスプラチン+フルオロウラシル (5-FU) の有効性を、Sakonら<sup>18)</sup>はIFN併用5-FU持続動注により高い奏効率と少数例ながらも腫瘍の消失例を報告している。今後このような肝動脈注入化学療法プロトコルを用いた術後再発予防や、切除不能肝癌のdown stagingによる肝切除の適応拡大が期待される。今後、予後改善のためには肝切除を中心とした集学的治療法の確立が必要である。

## VI おわりに

肝癌の外科的治療は比較的安全に行えるようになり、治療成績も向上してきた。今後は小肝癌、進行肝癌ともに再発予防対策が重要な課題である。

### 参考文献

- 1) 日本肝癌研究会：臨床・病理原発性肝癌取扱い規約，第4版，金原出版，東京，2000
- 2) Midorikawa Y, Kubota K, Takayama T, et al : A comparative study of postoperative complications after hepatectomy in patients with and without chronic liver disease. *Surgery* 126 : 484-491, 1999
- 3) 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* 23 : 1032-

- 1037, 1999
- 4) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S : Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 161 : 346-350, 1985
- 5) Takasaki K, Kobayashi S, Tanaka S, et al : Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonean sheath code transection at the hepatic hilus. *Int Surg* 75 : 73-77, 1990
- 6) Yamaoka Y, Ozawa K, Tanaka A, et al : New devices for harvesting a hepatic graft from a living donor. *Transplantation* 52 : 157-160, 1991
- 7) Imamura H, Shimada R, Kubota M, et al : Preoperative portal vein embolization : an audit of 84 patients. *Hepatology* 29 : 1099-1105, 1999
- 8) Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, et al : Surgical intervention for patients with stage N-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis : proposal as a standard therapy. *Ann Surg* 227 : 433-439, 1998
- 9) 日本肝癌研究会：第15回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1998-1999), 日本肝癌研究会事務局, 京都, 2002
- 10) Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al : Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas : a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32 : 1224-1229, 2000
- 11) 関 寿人, 大崎往夫, 春日井博志・他：多施設 (18施設) 調査に基づく原発性肝細胞癌の治療成績の現状. *肝臓* 41 : 169-182, 2000
- 12) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al : Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 89 (4) : 418-422, 2002
- 13) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomised trial. *Lancet* 356 : 802-807, 2000
- 14) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polypropionic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 334 : 1561-1567, 1996
- 15) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 131 (3) : 174-181, 1999
- 16) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al : Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg* 233 : 379-384, 2001
- 17) 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
- 18) 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

## 2. 肝静脈・下大静脈腫瘍栓合併肝細胞癌\*

猪飼伊和夫  
上杉毅彦

田浦康二郎  
波多野悦朗

藤井英明  
鳶原康行\*\*

【要旨】肝静脈腫瘍栓は門脈腫瘍栓より少なく、肝切除時に肝静脈腫瘍栓が認められた症例は5.5%、下大静脈まで腫瘍栓が進展した症例はわずかに0.5%である。また門脈腫瘍栓を合併することが多い。下大静脈腫瘍栓症例は腫瘍栓の存在部位により手術術式が変わるため、術前診断がきわめて重要である。再発は肝内転移がもっとも頻度が高いが、遠隔転移も少なくない。肝静脈腫瘍栓の予後は不良で、肝内転移および遠隔転移に対する治療法の確立が望まれる。

### はじめに

肝細胞癌は進行すると門脈や肝静脈・下大静脈、胆管に腫瘍栓を伴うことが特徴である。肝静脈腫瘍栓の頻度は門脈腫瘍栓より少なく、第15回全国原発性肝癌追跡調査によると画像診断で肉眼的に肝静脈に腫瘍栓が認められた症例(V<sub>V<sub>1-3</sub></sub>)は5.4%であった<sup>1)</sup>。また、全肝切除例の中で肝静脈腫瘍栓陽性例は5.5%であり、肝静脈本幹に腫瘍栓を認めた症例(V<sub>V<sub>2</sub></sub>)は1.9%、下大静脈まで腫瘍栓が進展した症例(V<sub>V<sub>3</sub></sub>)はわずかに0.5%であったと報告されている。通常、下大静脈腫瘍栓症例は手術適応外とされることが多いが、非手術症例

の予後はきわめて不良である。われわれはこのような肝静脈・下大静脈腫瘍栓症例に対して予後の改善を目指して外科的切除を含めた集学的治療を施行してきた<sup>2,3)</sup>。

本稿では、肝静脈・下大静脈腫瘍栓合併肝細胞癌について述べる。

### I. 肝静脈・下大静脈腫瘍栓と手術術式

肝静脈腫瘍栓はおもにCT・MRIなどから診断可能であるが、短肝静脈腫瘍栓は下大静脈にまで進展しない限り術前診断は困難である。腫瘍栓が肝静脈内にとどまるV<sub>V<sub>2</sub></sub>までの症例では、たとえ腫瘍栓が肝静脈根部まで達していても、肝右葉切除や肝拡大左葉切除などの術式で腫瘍とともに肝静脈を切除することにより腫瘍栓を合併切除することが可能である。しかし、腫瘍栓が肝静脈・短肝静脈から下大静脈や右心房に進展した症例においては定型的肝切除術で腫瘍栓を切除することはできない。また、腫瘍栓の先進部により術式が大きくかわるため、通常の画像診断に加えてCT・

キーワード：肝細胞癌，肝静脈，下大静脈，腫瘍栓

\* Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the hepatic vein and the inferior vena cava

\*\* I. Ikai (講師), K. Taura, H. Fujii, T. Uesugi, E. Hatano, Y. Shimahara (助教授): 京都大学大学院医学研究科消化器外科.



図1. 症例1. 46歳, 男  
肝後区域を主座とする混合型肝癌で, 切除標本において組織学的に下大静脈に直接浸潤を認める.

MRIの冠状断画像や心臓USなどを用いて腫瘍栓の存在部位を正確に診断する必要がある.

腫瘍栓が腹部下大静脈にとどまる場合には肝上・下部下大静脈および肝十二指腸靱帯を確保し, 全肝血行遮断することにより腫瘍栓を摘出できる. われわれは1980年代には静-静脈(V-V)バイパスを用い全肝血行遮断下に下大静脈を切開し腫瘍栓を摘出していた<sup>9)</sup>. しかし, 腫瘍栓は下大静脈の静脈壁と線維性に癒着することはあるが血管内膜に浸潤することはまれで, 血管合併切除の必要性は低く, 腫瘍栓のみを摘出可能であり全肝血行遮断の時間も短時間で終了することが明らかとなった. そこで1991年以降は, 下大静脈を一時的に遮断し血圧が80 mmHg以下に低下する場合には, 輸液により血圧が維持されるまで循環血液量を増加させた後にV-Vバイパスを用いず単純全肝血行遮断のみで腫瘍栓を摘出している. 腫瘍栓が胸部下大静脈・右心房に進展する場合には胸骨を縦切開し右心房下部にて血行遮断を行う必要がある. さらに三尖弁下端より頭側に腫瘍栓が進展する場合には血行遮断することは困難で, 人工心肺を用いた開心術下に腫瘍栓を摘出しなければならない. このような手術は侵襲度が飛躍的に大きくなり, さらに人工心肺を用いる場合には抗凝固薬の大量投与を必要とするため術後出血の危険性も高い. このように下大静脈腫瘍栓の存在部

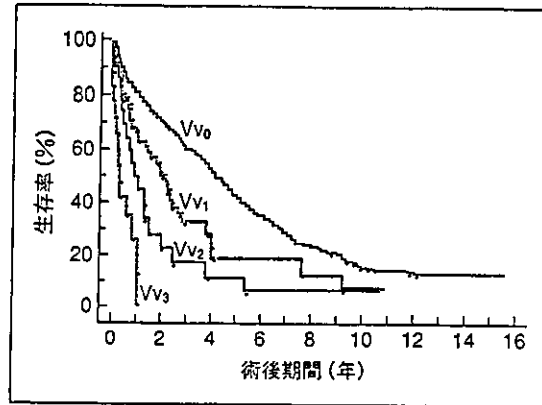


図2. 当科におけるStage IV-Bを除いた初回手術例の肝静脈腫瘍栓の治療成績(1985～2001年)【文献3より引用】  
5年生存率: V<sub>0</sub>: 43% (n=747), V<sub>1</sub>: 19% (n=57), V<sub>2</sub>: 11% (n=23), V<sub>3</sub>: 0% (n=18).

位による手術選択がきわめて重要である.

通常, 肝細胞癌は膨張性発育をするため, 画像診断で下大静脈を圧排するような所見が認められても下大静脈に直接浸潤することはまれであり, 後腹膜より肝を脱離し尾側より順に短肝静脈を処理することにより肝実質と肝部下大静脈を剝離することが可能である. しかし, 低分化型肝細胞癌や混合型肝癌で腺癌の特質をもつ場合にはまれに下大静脈浸潤することがある. 症例1は肝後区域を主座とする混合型肝癌で肝右葉切除および下大静脈合併切除を施行し, 切除標本において組織学的に下大静脈に直接浸潤を認めた症例である(図1). このような場合には下大静脈合併切除および人工血管や自家静脈による再建が必要となることがある. また, 肝静脈流入部下大静脈に浸潤をきたすような症例では ante situm 法による肝静脈下大静脈合併切除が必要になることもある<sup>9)</sup>.

## II. 治療成績からみた手術適応

当科における1985～2001年のStage IV-Bを除いた初回手術例の肝静脈腫瘍栓の治療成績を図2に示す. 5年生存率はV<sub>0</sub>: 43%, V<sub>1</sub>: 19%, V<sub>2</sub>: 11%, V<sub>3</sub>: 0%であった. V<sub>2</sub>症例においては長期生存例が得られているものの, V<sub>3</sub>症例



a. 肝S8を主座とする肝細胞癌で中肝静脈から右心房にいたる腫瘍栓および大量の腹水を認める。

b. 低用量CDDP+5-FUによる肝動脈注入化学療法後、下大静脈腫瘍栓は縮小し腹水は消失

図3. 症例2. 55歳, 男

では2002年までの症例を含めても最長生存例は2.2年であり、決して満足できる成績ではない。しかし下大静脈腫瘍栓を放置すると、下大静脈閉塞により肝機能障害や下肢の著明な浮腫・腹水のため予後はきわめて不良で、QOLも著しく損なわれる。

図3に示す症例は55歳、男性(症例2)で、肝S8を主座とする肝細胞癌で中肝静脈から右心房にいたる腫瘍栓および肝部下大静脈に2次血栓を認めた。初診時は肝機能良好であった。しかし、10日後の入院時には大量の腹水、下腿浮腫による体重増加と肝機能の急激な悪化を認め、低用量CDDP+5-FUによる肝動脈注入化学療法を施行した。腫瘍マーカーの低下とともに腫瘍栓の縮小により肝機能は改善し腹水浮腫も消失した(表1)。しかし、休薬期間中に腫瘍マーカーが再上昇し、血管造影にて右下横隔膜動脈から腫瘍栓への栄養血管を認めたため下横隔膜動脈から塞栓療法を施行した。肝動脈注入化学療法による治療は限界と考えられ、肝左3区域切除および人工心肺下に右房の腫瘍栓を摘出した。術後経過は良好で、低用量CDDP+5-FUを用いた肝動脈注入化学療法を再度施行し、術後38日目に軽快退院した。

表1. 症例2. 低用量CDDP+5-FU肝動脈注入化学療法前後の変化

	動注前		動注後
	初診時	入院時	
体重(kg)	67.0	72.3	65.0
腹水	なし	あり	なし
下腿浮腫	なし	著明	なし
T-Bil(mg/dl)	1.4	1.8*	0.9
Alb(g/dl)	3.8	3.1	4.0
ICG-R15(%)	—	46	16
PT(%)	66	48	74
PLT( $\times 10^3/\mu l$ )	132	85	128

\*: T-Bilは入院後2.8mg/dlまで上昇した

現在、術後5ヵ月経過し肝内に再発はないものの肺転移を認め、低用量CDDP+5-FUの全身化学療法を施行している。

Vv<sub>2</sub>以上の肝静脈腫瘍栓症例を再発形式から検討すると、60%以上の症例では肝内再発をきたしている。これは45%の症例にVp<sub>3</sub>以上の門脈腫瘍栓を合併していることが関連していると考えられる。したがって、まず肝内再発に対する対策が必要である。最近、高度脈管侵襲進行肝癌に対す

る肝動脈注入化学療法が注目されており、Fukudaらは低用量CDDP+5-FUの有効性を<sup>6)</sup>、SakonらはIFN併用5-FU持続動注により高い奏効率と少数例ながらも腫瘍の消失例を報告している<sup>7)</sup>。われわれも、これらの報告の中から低用量CDDP+5-FUを用いた肝動脈注入化学療法を施行しており、最近では予防的肝動脈注入化学療法により肝内再発に対してはある程度対応が可能になったとも考えられる。しかしながら、約28%の症例は肺転移をきたしており、さらに肺以外にも骨、副腎、脳、リンパ節への遠隔転移も少なくなく長期生存例はわずかである。遠隔転移に対する治療法として全身化学療法があげられる。これまで全身化学療法については肝機能良好例では有用であったとの報告がみられるが<sup>8)</sup>、逆に肝機能を悪化させ予後が不良となったとの報告もあり<sup>9,10)</sup>、肝細胞癌において遠隔転移に対する治療はいまだ確立されたプロトコルはない。したがって、今後遠隔転移に対する全身化学療法の確立が必要である。

以上から、Vv<sub>2</sub>までの肝静脈腫瘍栓は外科的治療の適応と考えられる。しかし、下大静脈腫瘍栓症例の予後は不良で、現在のところ下大静脈・肝静脈還流障害の予防による予後の改善を目指した手術適応はあるが、肝細胞癌の根治的治療という点からは積極的な手術適応とはならないと考えられる。

#### おわりに

下大静脈腫瘍栓症例に対しては、正確な腫瘍先進部の診断に基づく術式の選択が必要である。しかし、早期再発により予後は不良で、今後遠隔転移に対する治療法の確立が急がれる。

#### ◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 日本肝癌研究会：第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998～1999)。肝臓44：157-175, 2003
- 2) Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y et al：Surgical intervention for patients with Stage IV-A hepatocellular carcinoma without

lymph node metastasis. Ann Surg 227：433-439, 1998

- 3) Ikai I, Yamamoto Y, Yamamoto N et al：Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins. Surg Oncol Clin N Am 12：65-75, 2003
- 4) Kumada K, Shimahara Y, Fukui K et al：Extended right hepatic lobectomy；combined resection of inferior vena cava and its reconstruction by EPTFE graft(Gore-Tex)；case report. Acta Chir Scand 154：481-483, 1988
- 5) Yamamoto Y, Terajima H, Ishikawa Y et al：In situ pedicle resection in left trisegmentectomy on the liver combined with reconstruction of the right hepatic vein to an inferior vena caval segment transpositioned from infrahepatic portion. J Am Coll Surg 192：137-141, 2001
- 6) Fukuda S, Okuda K, Imamura M et al：Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus；report of 19 cases. Surgery 131：300-310, 2002
- 7) 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
- 8) Yamamoto M, Arii S, Sugahara K et al：Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 83：336-340, 1996
- 9) Ono T, Yamanoi A, Nazmy El et al：Adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term prognosis in cirrhotic patients；metaanalysis of three randomized controlled trials. Cancer 91：2378-2385, 2001
- 10) Lai EC, Lo CM, Fan ST et al：Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma；a randomized controlled trial. Arch Surg 133：183-188, 1998



## 肝静脈下大静脈浸潤

玉置信行\* 波多野悦朗\* 嵐原康行\*  
前谷洋爾\*\* 中嶋安彬\*\*\* 猪飼伊和夫\*

索引用語：肝細胞癌，下大静脈浸潤，画像診断

## 1 はじめに

肝細胞癌は胆管細胞癌や転移性肝癌と異なり下大静脈に直接浸潤する例は非常に稀であり<sup>1)</sup>，肝腫瘍が下大静脈に接している場合，術前に浸潤の有無を正確に診断することは難しい。今回，下大静脈に浸潤を認め，下大静脈合併切除を要した肝細胞癌の1例を提示する。

## 2 症例

症例は56歳女性。術前検査ではHBs抗原(-)，HCV抗体(-)と感染症はなく，腫瘍マーカーはAFP 544 ng/ml，PIVKA II 42,176 mAU/mlといずれも高値を示していた。CT，MRIでは肝S1から左葉にかけて大きな不整形の腫瘍を認め，辺縁部優位に腫瘍濃染を認めるが，内部は造影されず壊死に陥っていることが示唆された。また，門脈腫瘍栓を認め，肝細胞癌と診断した。下大静脈を広範に圧排しているが，浸潤の有無につい

ては明らかではない(図1)。本症例に対し，肝左3区域切除術を施行した。下大静脈に長さ4 cm，幅1 cmの浸潤を認め，紡錘状に合併切除し(図2a)，欠損部は単純縫合閉鎖した。病理組織診断では中～低分化型肝細胞癌であり，被膜の形成はなく，合併切除した下大静脈壁内に浸潤が認められた。Elastica Van Gieson染色では，下大静脈外層から内膜直下まで広く腫瘍細胞に置き換わっている像が見られる(図2d，内膜は脱落している)。

肝細胞癌が肝静脈・下大静脈に腫瘍栓を形成することはしばしば見られるが，直接浸潤は非常に稀である。一般的に，肝細胞癌は被膜を有して膨張性発育を示すことが多く，下大静脈への浸潤が疑われても下大静脈圧排のみで剥離可能な例が多い。合併切除例の検討でも，組織診断で直接浸潤が証明されるものはさらに少ない。自験例では，1985年1月から2001年6月までの肝細胞癌切除例930例のうち下大静脈合併切除例は19例であったが，組織学的壁浸潤陽性例は6例のみで

Nobuyuki TAMAKI et al: Hepatocellular carcinoma invading to the inferior vena cava

\*京都大学医学研究科消化器外科学教室 [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54]

\*\* 同 核医学科，\*\*\*京都大学医学部附属病院病理部



a	c
b	

図1

a : 腹部造影CT動脈相, b : 同 平衡相,  
c : 腹部造影MRI T1強調. 矢状断像 (矢印: 下大静脈  
圧排部)

あった。組織型は低ないし未分化型肝細胞癌が3例、腺癌成分が混在する肝細胞癌-胆管細胞癌混合型が2例であった<sup>1)</sup>。

下大静脈は壁が薄く、弾性繊維が少ないため、わずかな外力でも変形する<sup>2)</sup>。CTや下大静脈造影で下大静脈の圧排が認められても、術前に浸潤の有無を正確に診断することは難しい。Maebaらは、CTにおいて下大静脈の半周が腫瘍により圧排されている場合や、静脈造影で下大静脈が50 mm以上にわたり圧排されている場合、collateral veinの発達が認められる場合などは下大静脈への浸潤が疑われるが、このcriteriaにあてはまった10症例のうち、4例には病理学的浸潤を認めなかったと報告している<sup>3)</sup>。また、ICEUS (intracaval endovascular ultrasonogra-

phy)を用いると、浸潤の有無を正確に予言できるとする報告もあるが<sup>4)</sup>、一般的に広行われる検査ではなく、評価は一定しない。

肝細胞癌が下大静脈壁に直接浸潤することは稀であり、術前に浸潤の有無について診断することは難しい。本例のように術前画像断で腫瘍が大きく内部が壊死に陥っている場合は、低分化肝細胞癌など浸潤傾向の強いタイプである可能性を考慮し、下大静脈浸潤念頭において治療を行う必要がある。

#### 文 献

- 1) 寺嶋宏明, 山岡義生: 肝癌における下大静脈除再建の適応と手技. 日本外科学会雑誌 1 (11) : 810-814, 2001
- 2) Okada Y, Nagino M, Kamiya J et al : Diagnosis : treatment of inferior vena caval invasion by hep

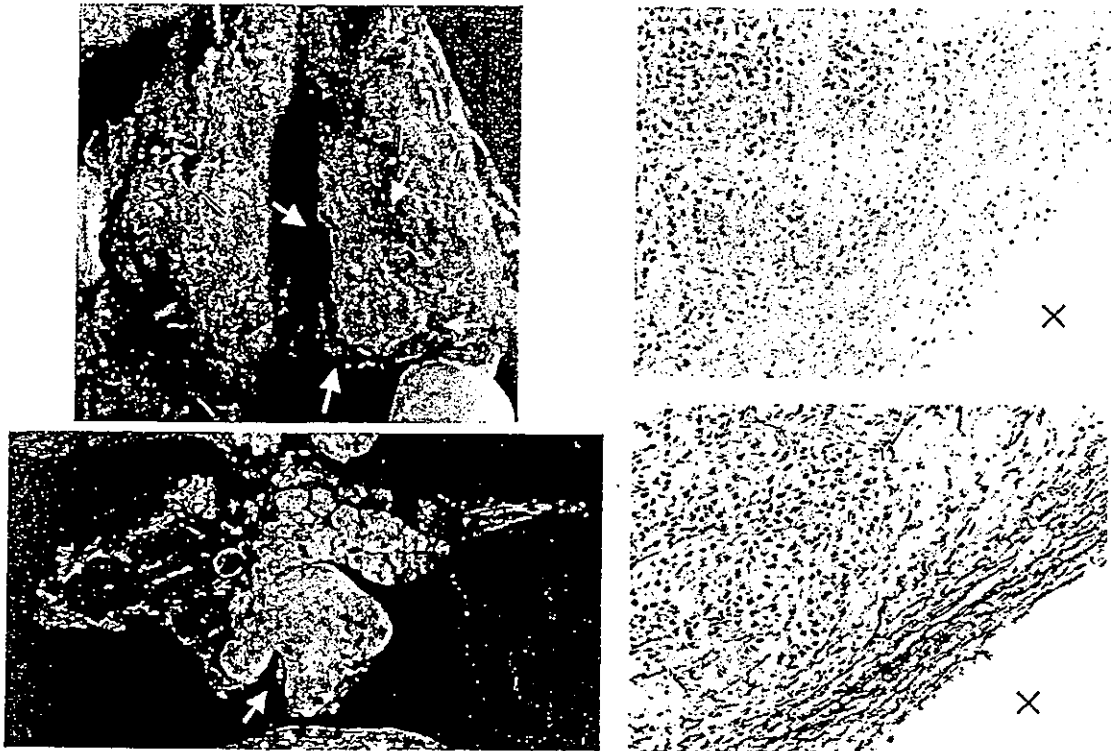


图 2

a	c
b	d

a : 标本背面 (矢印: 下大静脉合併切除部), b : 标本剖面,  
c : HE 染色 (×印: 下大静脉内腔侧), d : Elastica Van Gieson 染色

- ic cancer. World J Surg 27 : 689-694, 2003
- 3) Maeba T, Okano K, Mori S et al : Extent of pathologic invasion of the inferior vena cava in resected liver cancer compared with possible caval invasion diagnosed by preoperative images. J Hepatobiliary Pancreat Surg 7 : 299-305, 2000

- 4) Kaneko T, Nakao A, Nomoto S et al : Intracaval endovascular ultrasonography for preoperative assessment of retrohepatic inferior vena cava infiltration by malignant hepatic tumors. Hepatology 24 : 1121-1127, 1996

\* \* \*

## 進行肝癌の外科的治療の進歩

波多野 悦朗 山岡 義生<sup>1)</sup>

要旨：近年の肝細胞癌に対する内科的治療の進歩により，外科的治療の役割は進行肝細胞癌にシフトしてきている。肝切除の安全性の確立と共に，その適応は拡大されつつある。特に従来予後不良であった門脈腫瘍栓をともなう進行肝細胞癌に対して肝切除，腫瘍栓摘出を行った後，肝動脈注入化学療法を付加することにより生存期間の延長が期待される。また今後，多発症例や再発症例を中心に生体肝移植の適応が広がっていくことが予想される。同時に再発予防を目的とした術後補助療法を確立する必要がある。進行肝細胞癌に対する外科的治療の進歩と問題点について述べた。

索引用語：門脈腫瘍栓，生体肝移植，術後補助療法

### はじめに

進行肝細胞癌は肝外転移例を除けばその病態に  
応じて，1) 大型結節型肝細胞癌，2) 大血管侵襲  
をともなう肝細胞癌，3) 両葉多発，びまん型肝細胞  
癌に分類されるが，最近の外科的治療の進歩と  
問題点について述べる。

#### 1 肝切除の安全性と肝機能からみた適応拡大

肝細胞癌に対して肝切除と肝動脈塞栓療法  
(TAE) が主要な治療法であった1980年代と異なり，  
現在は肝細胞癌に対して多種多様な治療法が  
存在する。したがって外科的治療にはその安全性  
と病変の確実な切除が要求される。1990年代に  
なって，手術方法と周術期管理の進歩により肝切  
除の安全性は確立され，肝切除における手術死亡  
率は80年代前半の5%台から90年代では2%台  
となった<sup>1)</sup>。更に第15回全国原発性肝癌追跡調査  
報告によると1998年から1999年の手術死亡率は  
0.9%となり<sup>2)</sup>，熟練したスタッフによる標準的肝  
切除のリスクは一般消化器外科における消化管手  
術のリスクとさほど変わりはないといえる。

肝切除の適応と限界，「どこまで切れるのか？」  
を論ずるときこれまで幾つかの適応基準が各施設

において報告されてきた。代表的なものとして，  
ICG Rmax<sup>3)</sup>，山中らの回帰式<sup>4)</sup>，腹水とT-Bilと  
ICG-R15によるフローチャート<sup>5)</sup>，redox toler-  
ance index<sup>6)</sup>などが挙げられる。しかしながら，肝  
臓の多様な機能から明らかであるようにひとつの  
評価法で肝予備能を評価するには無理があり，そ  
れぞれの評価法にも一長一短がある。一般的に国  
際的にはChild-Pugh分類が本邦では原発性肝癌  
取扱い規約の肝障害度が肝機能評価法として用い  
られている。

近年，幕内らの提唱した腹水，血清総ビリルビ  
ン値，ICG15分値から肝切除許容量を決める非  
常にわかりやすいフローチャート(幕内基準)が，  
多くの外科雑誌に取り上げられ，急速に広まって  
きている<sup>5)</sup>。すなわち腹水陰性，総ビリルビン値2  
未満が肝切除の対象であり，ビリルビン値1.0-1.9  
の症例には部分切除か核出術を適応とし，ビリル  
ビン値が1以下ではICG15分値で切除許容量を  
決定している。ICG15分値10%未満で右葉切除以  
上を，10%台で全肝の約1/3切除に相当する左葉  
切除，区域切除を，20%台で全体の約1/6切除に  
相当する亜区域切除までを切除許容量としてい

1) 京都大学医学研究科消化器外科

Progress in surgical therapy for advanced hepatocellular carcinoma  
Etsuro HATANO and Yoshio YAMAOKA<sup>1)</sup>

1) Department of Gastroenterological Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine