

4. Horwich, A. L. Inherited hepatic enzyme defects as candidates for liver-directed gene therapy. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **168**: 185, 1991.
5. Goins, W. F., Wolfe, D., Krisky, D. M., *et al.* Delivery using herpes simplex virus: An overview. *Methods Mol. Biol.* **246**: 257, 2004.
6. Kafri, T. Gene delivery by lentivirus vectors an overview. *Methods Mol. Biol.* **246**: 367, 2004.
7. Buning, H., Nicklin, S. A., Perabo, L., Hallek, M., and Baker, A. H. AAV-based gene transfer. *Curr. Opin. Mol. Ther.* **5**: 367, 2003.
8. Herweijer, H., Zhang, G., Subbotin, V. M., Budker, V., Williams, P., and Wolff, J. A. Time course of gene expression after plasmid DNA gene transfer to the liver. *J. Gene. Med.* **3**: 280, 2001.
9. Smyth Templeton, N. Liposomal delivery of nucleic acids in vivo. *DNA Cell. Biol.* **21**: 857, 2002.
10. Kaneda, Y., Iwai, K., and Uchida, T. Increased expression of DNA cointroduced with nuclear protein in adult rat liver. *Science* **243**: 375, 1989.
11. Kato, K., Nakanishi, M., Kaneda, Y., Uchida, T., and Okada, Y. Expression of hepatitis B virus surface antigen in adult rat liver. Co-introduction of DNA and nuclear protein by a simplified liposome method. *J. Biol. Chem.* **266**: 3361, 1991.
12. Hirano, T., Fujimoto, J., Ueki, T., *et al.* Persistent gene expression in rat liver in vivo by repetitive transfections using HVJ-liposome. *Gene Ther.* **5**: 459, 1998.
13. Arnone, M. I., Dmochowski, I. J., and Gache, C. Using reporter genes to study cis-regulatory elements. *Methods Cell. Biol.* **74**: 621, 2004.
14. Kawashita, Y., Ohtsuru, A., Kaneda, Y., *et al.* Regression of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo by radiosensitizing suicide gene therapy under the inducible and spatial control of radiation. *Hum. Gene. Ther.* **10**: 1509, 1999.
15. Kawashita, Y., Ohtsuru, A., Fujioka, H., *et al.* Safe and efficient gene transfer into porcine hepatocytes using Sendai virus-cationic liposomes for bioartificial liver support. *Artif. Organs.* **24**: 932-938, 2000.
16. Bradford, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* **72**: 248, 1976.
17. Ponder, K. P., Dunbar, R. P., Wilson, D. R., Darlington, G. J., and Woo, S. L. Evaluation of relative promoter strength in primary hepatocytes using optimized lipofection. *Hum. Gene. Ther.* **2**: 41, 1991.
18. Herweijer, H., and Wolff, J. A. Progress and prospects: Naked DNA gene transfer and therapy. *Gene. Ther.* **10**: 453, 2003.
19. Chowdhury, J. R., Grossman, M., Gupta, S., Chowdhury, N. R., Baker, J. R., Jr., and Wilson, J. M. Long-term improvement of hypercholesterolemia after ex vivo gene therapy in LDLR-deficient rabbits. *Science* **254**: 1802, 1991.
20. Ilan, Y., Droguett, G., Chowdhury, N. R., *et al.* Insertion of the adenoviral E3 region into a recombinant viral vector prevents antiviral humoral and cellular immune responses and permits long-term gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**: 2587, 1997.
21. Kaneda, Y. Development of a novel fusogenic viral liposome system (HVJ-liposomes) and its applications to the treatment of acquired diseases. *Mol. Membr. Biol.* **16**: 119, 1999.
22. Yin, Z. Y., Wang, X. M., Yu, R. X., *et al.* Total vascular exclusion technique for resection of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* **9**: 2194, 2003.
23. Torzilli, G., Makuuchi, M., Midorikawa, Y., *et al.* Liver resection without total vascular exclusion: Hazardous or beneficial? An analysis of our experience. *Ann. Surg.* **233**: 167, 2001.
24. Habib, N., Zografos, G., Dalla Serra, G., Greco, L., and Bean, A. Liver resection with total vascular exclusion for malignant tumours. *Br. J. Surg.* **81**: 1181, 1994.
25. Emond, J., Wachs, M. E., Renz, J. F., *et al.* Total vascular exclusion for major hepatectomy in patients with abnormal liver parenchyma. *Arch. Surg.* **130**: 824, 1995.
26. Moussa, M. E., Sarraf, C. E., Uemoto, S., Sawada, H., and Habib, N. A. Effect of total hepatic vascular exclusion during liver resection on hepatic ultrastructure. *Liver Transpl. Surg.* **2**: 461, 1996.
27. Berney, T., Mentha, G., and Morel, P. Total vascular exclusion of the liver for the resection of lesions in contact with the vena cava or the hepatic veins. *Br. J. Surg.* **85**: 485, 1998.
28. Evans, P. M., Vogt, D. P., Mayes, J. T., 3rd, Henderson, J. M., and Walsh, R. M. Liver resection using total vascular exclusion. *Surgery* **124**: 807, 1998.
29. Man, K., Fan, S. T., Ng, I. O., Lo, C. M., Liu, C. L., and Wong, J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann. Surg.* **226**: 704, 1997.
30. Smyrniotis, V. E., Kostopanagiotou, G. G., Contis, J. C., *et al.* Selective hepatic vascular exclusion versus Pringle maneuver in major liver resections: Prospective study. *World J. Surg.* **27**: 765, 2003.

2. 部分切除*

江口 晋 兼松隆之**

〔要旨〕 高度の肝硬変を伴う肝細胞癌(HCC)に対する低侵襲術式としての部分切除術について概説した。適応としては①肝硬変が高度なために肝予備能が低下し、肝癌の解剖学的切除に耐術できない症例、②肝縁および肝表面に存在する被膜を伴う小肝癌などが考えられる。とくに肝予備能が低下している症例では、部分切除とその他の切除では5年生存率はとくに有意差を認めなかった。また、他の治療法との比較でも、肝予備能が低下している症例でも可能ならば部分切除を施行することで予後を改善させうることが示唆された。

はじめに

肝癌は肝硬変を母地とする多中心性発癌も多く、また背景肝不全が致命的になることもあり、「深達度が浅い小病変なら長期予後は良好である」という一般的な癌治療の概念は適応しない。肝癌の治療として、癌の根治を期するあまりに障害肝を併存した肝癌に対しても広範囲切除にこだわり、術後肝不全も少なくなかった。1980年代のはじめごろまで肝切除後の肝不全発生率は約10%を超えていた。そこで筆者らは、高度肝障害を有する肝癌例に対する縮小手術を提唱した¹⁾。すなわち、高度肝障害(Child-Pugh B～C、肝障

害度B～C)を有する肝硬変合併肝癌に対しては、悪性腫瘍に対する従来の外科治療原則とは別の立場で腫瘍のみを摘出し、非癌部肝組織を可及的に温存する術式—縮小手術, limited resectionが容認されるのではないかと考えたのである。ここでいう縮小手術とは、腫瘍の核出に主眼を置いたので、肝硬変併存肝癌に対する外科治療概念であり、最低1cmのマージンを確保した肝部分切除が一般的である。

そこで本稿では、肝部分切除の概論およびその肝細胞癌(HCC)に対する治療効果、とくに患者生存率などに対するアウトカムをEBM(evidence based-medicine)的に検証していきたい。

I. 肝部分切除の定義

肝腫瘍辺縁より肝実質を1cm程度つける小範囲肝切除を肝部分切除(limited resection)と呼び、肝葉、区域、亜区域切除などの系統的切除を除く肝切除を総称している。腫瘍が肝辺縁に浅く存在

キーワード：肝細胞癌，部分切除，解剖学的切除，肝硬変

* Limited hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis

** S. Eguchi, T. Kanematsu(教授)：長崎大学大学院移植・消化器外科。

する場合の肝部分切除を楔状切除(wedge resection)と呼ぶこともある。また腫瘍被膜ぎりぎりでの切除を核出術(enucleation)として区別している。腫瘍を含めた支配門脈領域を系統的に切除する系統的亜区域切除に対し、肝部分切除は腫瘍支配門脈域と無関係な非解剖学的小範囲肝切除である。第16回日本肝癌研究会追跡調査ではHCC切除例($n=5,003$)において部分切除は33.1%($n=1,645$)に、亜区域切除は22.5%($n=1,127$)に行われていた²⁾。

II. 肝部分切除の適応

HCCでは安全な切除範囲が背景肝疾患の重症度により自ずから規定されているという特徴がある。肝部分切除の適応としては①肝硬変が高度なために肝予備能が低下し、肝癌の解剖学的切除に耐術できない症例、②肝縁および肝表面に存在する被膜を伴う小肝癌などが考えられる。また、腫瘍が複数の別区域に存在する場合や、別亜区域の境界部に腫瘍が存在する場合は、肝部分切除の適応となることがある。

III. 肝部分切除での肝予備能検査

筆者らはICG15分停滞率(ICGR₁₅)およびアジアロ肝シンチでのLHL15を肝予備能評価に用いている。加えて一般的な血清Alb値、Bil値などを用いた肝障害度およびChild-Pugh分類などを用い耐術可能かを客観的に評価する。また治療法、手術術式選択はICGR₁₅値、T-Bil値、プロトロンビン時間、術中門脈圧により決定している。幕内らの基準によると、系統的亜区域切除が不可能な肝機能の症例、すなわちT-Bilが正常でICGR₁₅値が30%以上の症例、T-Bilが1.0 mg/dl以上の症例が肝部分切除の対象となる³⁾。肝機能がこの基準より良好であっても、系統的切除が不可能な複数個の切除の場合も部分切除の適応となりえる。

IV. 手術手技

当科では、基本的には超音波外科吸引装置(CUSA)、電気メス、結紮、血管クリップを用い

て部分切除を施行している。とくに肝硬変が高度な症例ではマイクロターゼを用いてまずHCC周囲を焼灼した後に、CUSAを用いた肝切除を施行することもあるが、最近ではダイセクティングシーラー(Tissue Link社)を用い、部分切除を行うこともある。肝門操作では必要ならGlisson一括処理を行い、個別処理に伴う術後の腹水や出血などの危険性を減ずる。肝表面の腫瘍やS₃、S₆の辺縁に突出する腫瘍では、腹腔鏡下肝部分切除術も可能である。術中超音波検査にて腫瘍の性状、解剖学的な脈管との位置関係の把握、他病変の有無を検査する。その後、術中超音波検査(US)にて腫瘍の辺縁から1~2 cm離して電気メスにより切離線をつける。このさい、肝静脈の走行や結紮すべきGlissonの位置を把握しておく。Inflow controlが必要な場合は、Glisson一括処理にて左枝、右前区、右後区のテーピングを行いプラスチックチューブをターニケットにて選択的に25分遮断、5分開放を繰り返して行い、血流解除前に肝離断面にオキシセル綿をあて、乾ガーゼをはさんで圧迫止血し解除する。この間に腫瘍と離断面との位置関係をUSでよく観察し、腫瘍が露出しないように注意する。どの深さで腫瘍の背面に離断面をかえていくのかもUSで観察し決定する。肝切離終了後、ターニケットをはずし血流を再開し、離断面の出血をチェックする。

V. 肝部分切除のさいのマージン

部分切除を施行するさいには、腫瘍とのマージンを確保するように努め、局所再発を可及的に防止することが重要である。TakanoらはHCCに対する肝切除300例を解析し、cancer-free marginが1 cm以上と1 cm未満で有意な無再発生存率の差を認めている⁴⁾。このように肝部分切除のときは、最低1cmのマージンをとって切除をすすめることが提唱される。とくにマージンが問題となる部分切除105例で1 cm以上のマージンが確保できたのは75%($n=75$)であり⁴⁾、他の切除と比し、十分にマージンを確保するよう術中超音波検査などで確認する必要がある。

VI. 肝予備能別の肝部分切除の意義とエビデンス

日本肝癌研究会の第16回全国調査では、肝切除後の予後に関与する因子の一つとして肝障害度があげられている (hazard ratio 1.26, 95% CI 1.17~1.35, $p=0.0001$). そこで今回は、肝障害度(国際的にはChild-Pughスコア)別とし、患者肝障害度を併せたうえで、肝部分切除の意義をEBM的に検証してみる。

1. Child-Pugh AのHCC患者

肝予備能が比較的保たれている患者でのHCCは、もちろん肝切除のよい適応となる。さまざまな理由で種々の術式が選択されるが、この患者群での部分切除(非解剖学的切除)と解剖学的切除のアウトカム比較は以前より報告されている。

1999年Nagasueらは肝硬変のない患者(Child A)で10 cm以下のHCCに対し、拡大切除($n=25$, 2亜区域以上切除)と部分切除($n=33$, 亜区域切除5例も含む)のアウトカムをretrospectiveに比較した。患者生存率、無再発生存率に術式別では有意差を認めていない⁵⁾。この論文のlevel of evidenceは2b(ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究), subtypeは5:対象者数が100人未満, 平均(あるいはメディアン)追跡期間が5年以上, 脱落率10%未満で, recommendationはgrade B(行うようすすめられる)であった。

2002年RegimbeauらはChild-Pugh Aの肝硬変患者で4 cm以下のHCCに対し、治癒切除として最低1 cmのマージンをとった部分切除($n=34$)と解剖学的切除($n=30$)のアウトカムをretrospectiveに比較した。術後1ヵ月のmortality(6% vs 7%)とmorbidity(35% vs 45%)に有意差を認めなかった⁶⁾。5年, 8年患者生存率はそれぞれ(35% vs 54%), (6% vs 45%)と解剖学的切除群で有意に良好であった。また5年, 8年無再発生存率はそれぞれ(26% vs 45%), (0% vs 21%)と解剖学的切除群で有意に良好であった。部分切除群では有意に局所再発が多かった。この論文はlevel of evidenceは2b(ランダム割付を伴わない

過去のコントロールを伴うコホート研究), subtypeは5:対象者数が100人未満, 平均(あるいはメディアン)追跡期間が5年以上, 脱落率10%未満で, recommendationはgrade B(行うようすすめられる)であった。

2004年HasegawaらはChild-Pugh A, B(83%がChild-Pugh A)の単発HCCに対し、解剖学的切除と非解剖学的切除のアウトカムの比較をretrospectiveに行った。5年患者生存率と無再発生存率は解剖学的切除群で有意に良好であった(各66% vs 35%, 34% vs 16%)⁷⁾。多変量解析で解剖学的切除が有意な予後因子であった。この論文はlevel of evidenceは2b, subtypeは2:対象者数が中程度(100人以上200人未満), 平均(あるいはメディアン)追跡期間が5年以上, 脱落率10%未満で, recommendationはgrade Bである。この論文では各群で患者背景に有意差があり, とくにvascular invasion, Child-Pughスコアは多変量解析にて術式よりも強力な予後因子となっている。

2. Child-Pugh B~CのHCC患者

肝予備能別が低下している患者(大部分は肝硬変患者)での肝切除では、前述したように拡大切除は不可能である。1980年代にわれわれは肝硬変患者でのHCCに対する部分切除と通常切除のアウトカムを比較した。小HCCに対する肝切除で, limited 37例 vs major 13例をretrospectiveに比較すると, 患者生存率はそれぞれlimited: majorで1年79.9%:78.7%, 3年60.3%:67.5%, 5年32.6%:22.5%であった(有意差なし)。Mortality rateはlimited: majorで10.8%:15.4%であった。つまり, 肝予備能の低下した患者ではそれだけで予後が不良であるため, limited resectionで十分癌治療の意義があると結論づけた。本論文はlevel of evidenceは2b, subtypeは6:対象者数が100人未満, 平均(あるいはメディアン)追跡期間が5年未満, 脱落率10%未満で, recommendationはgrade B(行うようすすめられる)であった。その後は, 肝予備能検査の進歩とともに低肝予備能患者では外科切除が可能であるなら, 自ずと肝部分切除が選択されており, ran-

domized studyはありえない。また、ヨーロッパ(たとえばオランダ)などでは肝硬変の患者のHCCは切除の適応とはならない。最近、まず肝切除を行いその後再発した時点で肝移植を行う2期的な肝移植(salvage liver transplantation)の意義が取り沙汰されている⁸⁾。肝機能のよい患者には切除は通常の解剖学的切除でよいと考えられるが、肝予備能の低下している患者には、もし外科治療が可能であるなら部分切除で対応し、再発があった時点や、もしくは肝不全が進行した場合には肝移植を考慮するといった流れも考えられる。

VII. 他の治療法との比較

日本肝癌研究会の第16回全国調査をみると、肝障害度(liver damage:LD)別の外科切除後5年生存率はLD-Aで52.5%($n=15,718$), LD-Bで41.2%($n=6,884$), LD-Cで33.3%($n=713$)であり、LD-Cの症例にはほとんど部分切除が施行されていると推測される。そこでLD-Cの症例において他の治療と部分切除を比較すると、local ablation therapyでの5年生存率が22.5%($n=1,665$), 肝動脈塞栓療法(TAE)での5年生存率が7.6%($n=2,500$)であることから、LD-Cなどの肝予備能不良例においても肝部分切除を施行することにより、予後が十分に改善されることが明らかとなった。

おわりに

高度の肝硬変を伴うHCCに対する低侵襲術式としての部分切除術について概説した。肝硬変が高度なために肝予備能が低下し、肝癌を解剖学的切除に耐術できない症例、または肝縁や肝表面に存在する被膜を伴う小肝癌などが適応と考えられる。部分切除を施行するさいには、腫瘍とのマー

ジンを確保するように努め、局所再発を可及的防止することが重要である。

◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T et al : Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. *Ann Surg* 199 ; 51-56, 1984
- 2) Ikai I, Arii S, Kojiro M et al : Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 101 : 796-802, 2004
- 3) Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T et al : Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 9 : 298-304, 1993
- 4) Takano S, Oishi S, Kono S et al : Retrospective analysis of type of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 87 : 65-70, 2000
- 5) Nagasue N, Yamanoi A, el-Assal ON et al : Major compared with limited hepatic resection for hepatocellular carcinoma without underlying cirrhosis ; a retrospective analysis. *Eur J Surg* 165 : 638-646, 1999
- 6) Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O et al : Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 131 : 311-317, 2002
- 7) Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H et al : Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 242 : 252-259, 2005
- 8) Poon RT, Fan ST : Is primary resection and salvage transplantation for hepatocellular carcinoma a reasonable strategy ? *Ann Surg* 240 : 925-928, 2004

*

*

*

多発性進行肝細胞癌に対する手術戦略

江口 晋* 兼松 隆之*²

はじめに

肝細胞癌（HCC）が多発した場合の外科治療は適応が狭く、とくにウイルス性肝硬変などにより肝機能障害を併存する場合は、拡大切除は困難である。もちろん肝予備能が良好な場合は拡大切除で治癒切除が可能であり、また減量手術の有用性も報告されている¹⁾²⁾。また、破裂出血の制御のために外科切除が選択されることもある。そこで本稿では、肝予備能、腫瘍局在別に高度進行多発 HCC に対する外科治療手技について概説する。

I. 多発性進行肝細胞癌の定義

原発性肝癌取扱い規約第4版ではT因子の分類として、①大きさ：2 cm，②個数：単発か否か，③脈管侵襲，漿膜浸潤の有無が挙げられており、多発性進行肝細胞癌の定義としては、大きさ2 cm以上のHCCが片葉もしくは両葉に多発しているもの（T2以上）と考えられる。しかし、本特集のテーマである高度進行肝癌を考えた場合、T4（上の3つすべてがあてはまるもの）の症例を指すのではないだろうか。

* Susumu EGUCHI 長崎大学移植・消化器外科

*² Takayuki KANEMATSU 同外科 教授

key words：多発進行肝癌，肝切除，肝移植

そこで本稿では、この定義（T4）に従った多発性進行 HCC に対する外科治療について述べる。

日本肝癌研究会の第16回全国追跡調査では、切除例の12.1%（n=2,988）が3個以上の多発例であり（大きさは限定せず）、その5年生存率は30.9%と2個以内のHCCに比べて不良である。さらに、肉眼的肝内高度進行T4 Stage IVA HCCの治癒切除後1, 3, 5年生存率は62.1, 34.7, 24.4%と不良である³⁾。

実際にはT4であるといえども、多発性進行HCCに対する外科治療は背景肝の肝機能、片葉多発か両葉多発かで手術適応、術式が規定される⁴⁾。外科治療としては肝切除（拡大切除、部分切除）、焼灼術（RFA, MCT）、肝移植などが考えられ、上述した因子で、選択もしくは組み合わせで治療を行うことになる。

II. 肝予備能が良好な場合

1. 片葉多発進行肝癌

HCCが多発であっても片葉に局在し、肝予備能が保たれている場合はもちろん拡大肝切除で治癒切除が可能となりうる。

2. 両葉多発進行肝癌

進行HCCが両葉に多発しているが、肝予備能が保たれている場合には数カ所の切除や切除とRFAなどとの組み合わせで治療可能となる。



図 1 両葉多発進行肝癌，46 歳，B 型肝炎陽性。S3 HCC の破裂で来院。S6，7 にも下大静脈内進展 HCC を認めた。

切除には複数の解剖学的切除や複数の部分切除が考慮される。もしくは main tumor のみを減量切除し，残りを TAE などで制御する方法もある”。図 1 では B 型肝炎陽性の 46 歳，男性で，外側区域の破裂 HCC と右後区域の下大静脈内腫瘍栓を伴う HCC を合併している。アジアロ肝シンチの LHL15 も 0.91 と肝予備能が良好であったため，左右の解剖学的切除を施行した。まず，定型的左外側区域切除を施行したのち，右後区域切除+下大静脈内腫瘍栓摘出術を行った（図 2a～d）。

III. 肝予備能が不良の場合

1. 片葉多発進行肝癌

肝予備能が不良なため区域切除や葉切除など

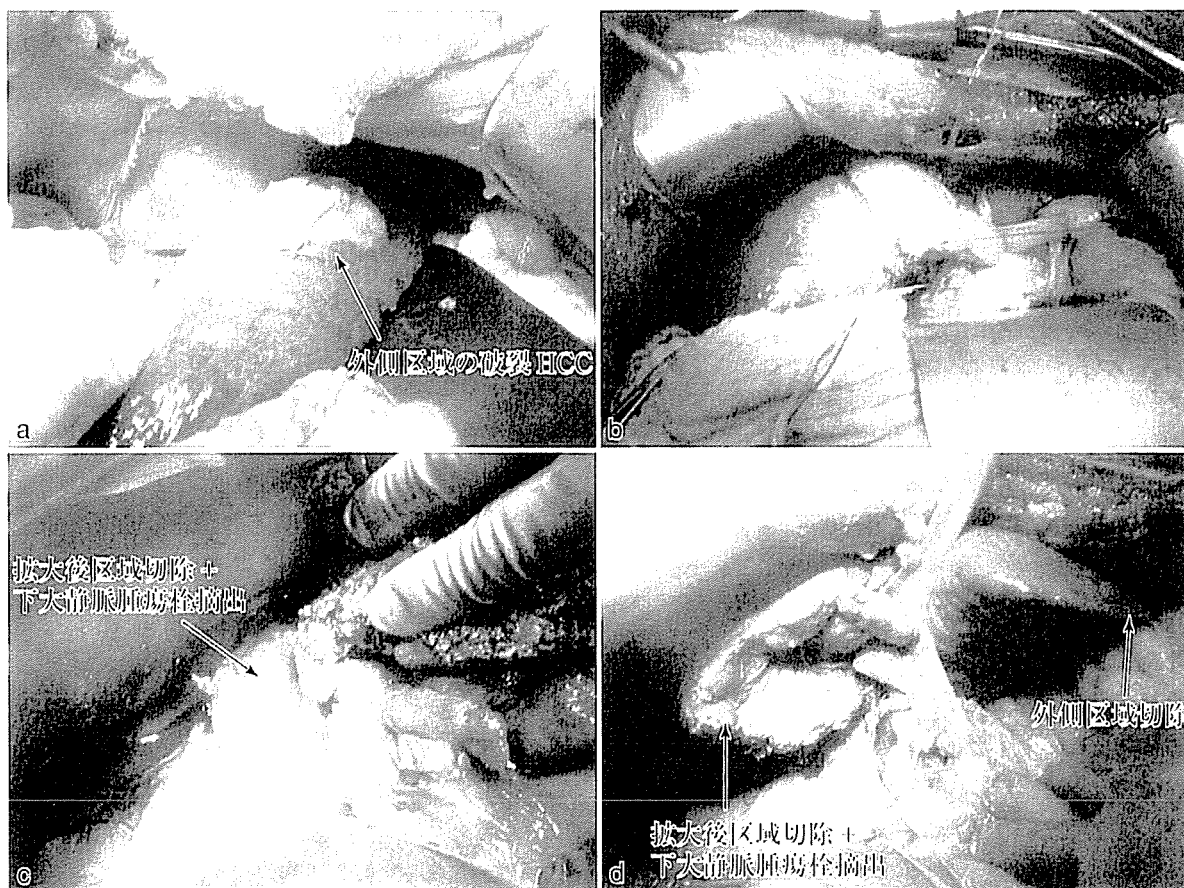


図 2

- a) S3 に破裂 HCC を認めた。 b) 定型的な外側区域切除
- c) d) S6，7 の IVC 内進展 HCC に対して，拡大後区域切除+下大静脈内腫瘍栓摘出術を施行

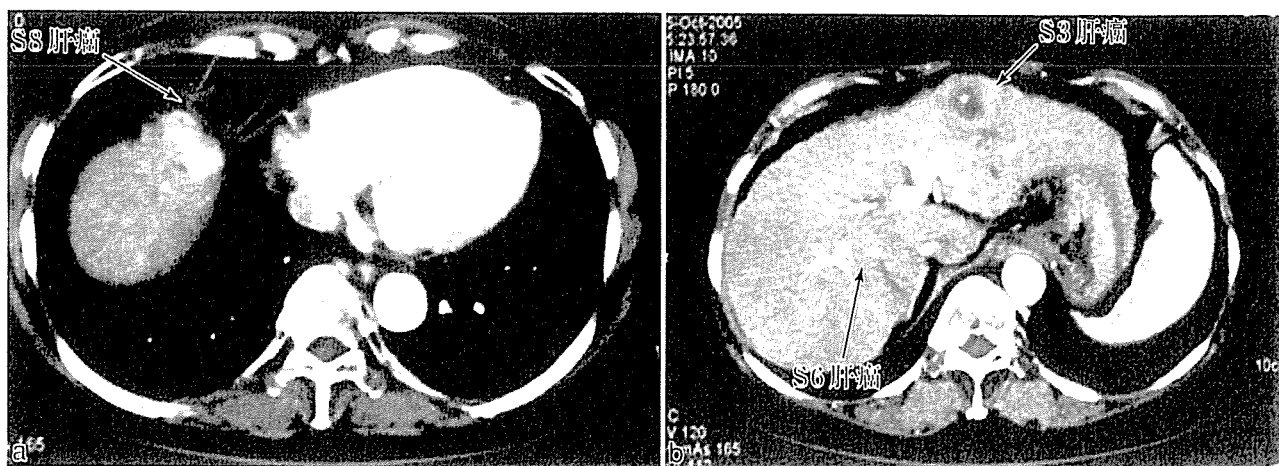


図3 C型肝硬変に発生した両葉多発HCC症例。S3 HCCは vascularity 低く TAE 不可

の解剖学的切除が不可能な場合、HCCの制御のため、limited resection（部分切除やenucleation）を数カ所、もしくはlimited resectionとRFAなどの局所療法との組み合わせを行うことがある⁹⁾。また、ミラノ基準内（3個以内、最大径3 cm以内）なら肝移植も保険診療内で施行可能であり、再発率も5年で15%以下と良好な成績が期待できる⁶⁾。

手術手技：

Glisson一括処理でプラスチックテープを掛け、ターニケットを締めることにより、いつでも片葉、区域の阻血を可能とする。ただし、将来、肝移植（salvage liver transplantation）を考慮しているならば、肝門部はnon-touchとすることも⁷⁾。その後、最小限肝授動を行い術中エコーで病変部位を同定後、limited resection（部分切除やenucleation）をdissecting sealerを用いたり、また切離線をマイクロウェーブで焼灼したのちにCUSAを用いて行う。さらには、開腹RFA、MCTを併用することで、多発腫瘍の制御を行うこともある。

2. 両葉多発進行肝癌

a) 肝切除

肝予備能が不良な場合、HCC両葉多発の場合、基本的には外科治療の適応になることは少なく、TAEを第一選択治療としている。しか

し、肝表面にある腫瘍の破裂出血の制御や、TAEなどの治療で制御不可の病変が存在する場合、肝予備能に応じて肝部分切除や局所療法（RFAなど）を行うこともある。

手術手技：

図3は62歳、女性、C型肝硬変でフォロー中、両葉多発HCCを指摘された。TAE治療が行われたが、外側区域のHCCは vascularity が低く、TAEで制御不能であった。そこで、肝外側区域部分切除と開腹RFAを施行した（図4a～d）。肝門部にはできるかぎり手を付けないが、必要ならGlisson一括処理でプラスチックテープを掛け、ターニケットを締めることにより、いつでも片葉、区域の阻血を可能とする。その後、enucleationのような形でdissecting sealerを用いたり、または切離線をMTC焼灼したあとにCUSAを用い部分切除を行う。さらには開腹RFAを併用することで、腫瘍の制御を行うこともある。

b) 肝移植

一般的には、肝予備能が不良（肝硬変）の両葉多発進行肝癌に対しては、外科治療の適応と考えられる。肝臓移植に関しては、前述のように、ミラノ基準内（3個以内、最大径3 cm以内）なら保険診療内で施行可能であり、再発率も低い。しかし、ミラノ基準外であれば保険適応はなく、医学的にも再発率が高く絶対移植適

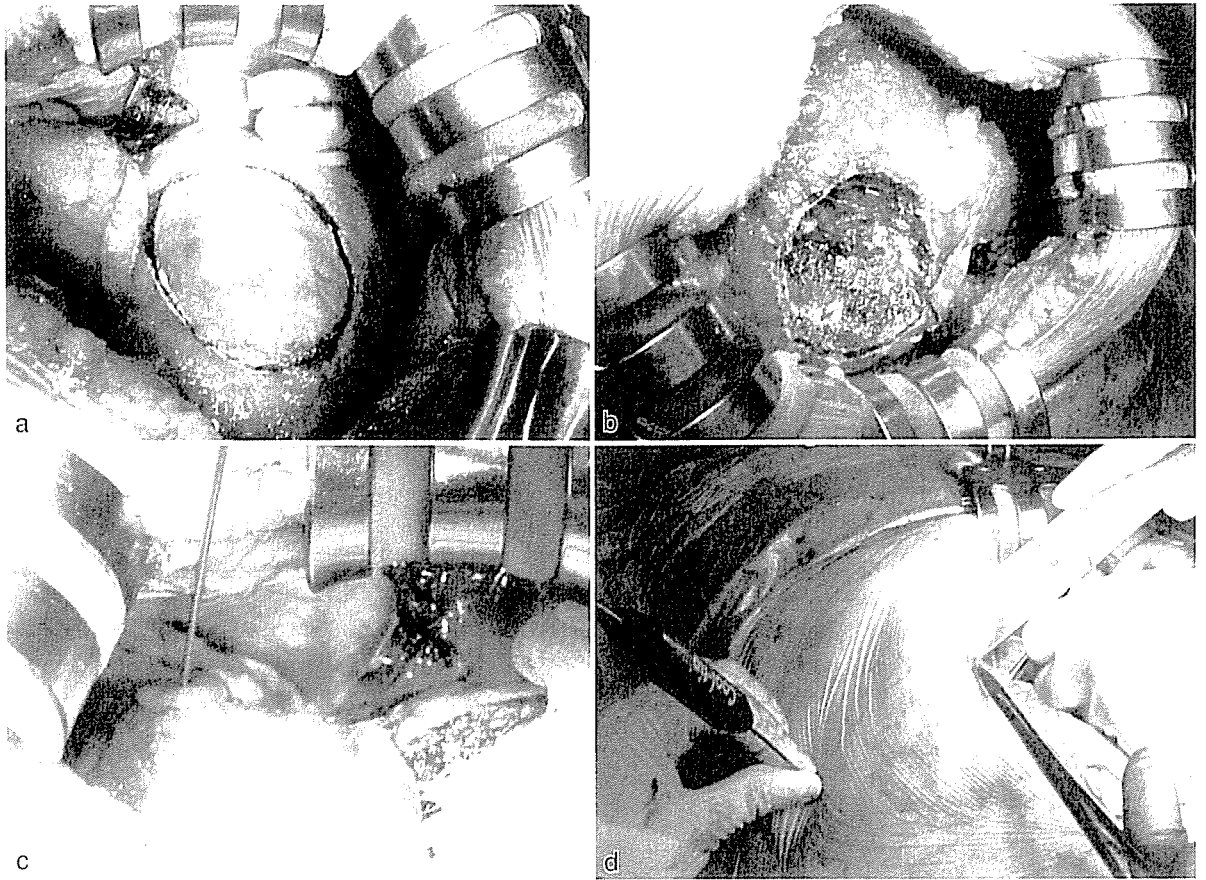
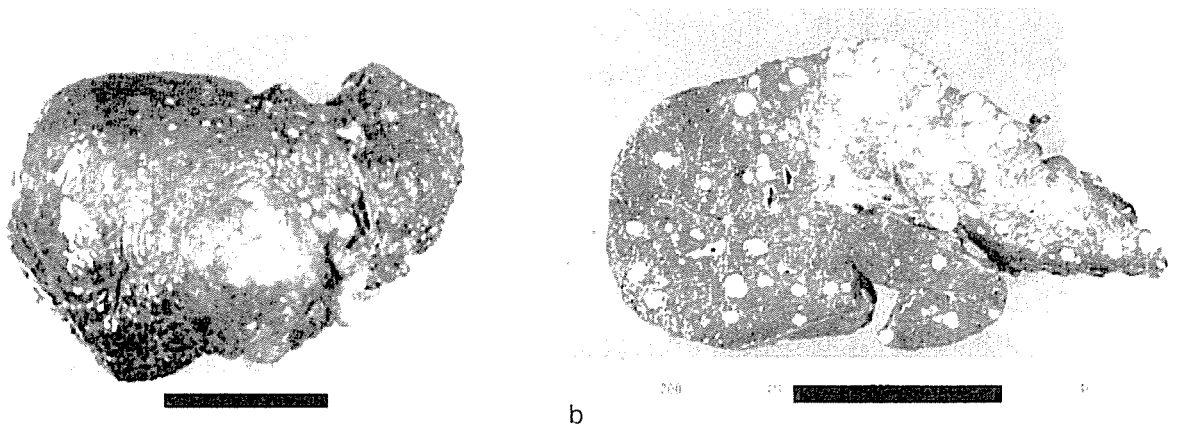


図 4

a) 外側区域の HCC に対し部分切除 b) dissecting sealer を用い、マージンを確保し、肝部分切除を施行
c) S8 の HCC に対し直視下 RFA d) S6 の HCC に対し経皮 RFA



a

b

図 5

a) 摘出全肝標本
b) 全肝断面の肉眼像。両葉多発肝癌を認める。



図 6
 a) 両葉多発進行 HCC ミラノ基準外 b) 肝門操作先行 c) 門脈下大静脈吻合
 d) 無肝期。右肝静脈は部分クランプしている。 e) 右肝グラフトを用いた implantation を施行

応からは外れると考えられる。しかし、遠隔転移、HCCの大血管への浸潤がない患者で、ほかに治療法がまったくありえない場合、またドナーの自発的な意思がある場合、生体肝移植の絶対非適応とはいいいにくく、なかには長期生存

可能な症例も存在する⁸⁾。そのような場合は、本邦では自費診療とはなるが、肝移植のみが唯一可能性のある治療となりうる。

手術手技：

本症例は 57 歳男性、S4 を主体とした高度進

行多発HCCである(摘出標本:図5)。術前画像により遠隔転移, HCCの大血管浸潤がないことを,十分に確認する。

(1) ドナー搬入前にレシピエントを開腹し, 腹水, 腹腔内洗浄液などを細胞診断に提出し, 腹膜播種のないことを確認する。また, 肝門部リンパ節を迅速病理診断に提出し, 陰性であることを確認する。この時点でドナーを搬入し, 生体肝移植を開始する。また, この時期に当科では抗癌薬の静注を行っている(図6a)。

(2) HCCの脱転操作による播種を避けるために, 肝の脱転に先立ち, 肝門部操作を行う(図6b)。我々は胆管, 動脈を切離し, Kocherの授動を行い, 門脈・下大静脈吻合を作製し, 脱転前に肝腫瘍へのinflowの完全遮断を先行している(図6c)。

(3) 次に, 肝授動を行い, 肝全摘出に備える。この際, 静脈バイパスを用い, TVEを行い, 肝授動に伴う腫瘍の播種を防止するのも一法である(図6d)。

(4) 肝を全摘し, グラフト搬入後, implantationを開始する(図6e)。

おわりに

以上, 肝予備能と腫瘍の局在別に, 高度進行HCCに対する手術手技を概説した。本稿に示したように, 患者の肝予備能に応じ, 各種手術手技を用い, 患者治療を行うことで, 高度進行多発HCCに対する予後の改善, または破裂出血などの制御によるQOLの改善を行うことが

可能となると考えられた。

文 献

- 1) Inoue K et al : Volume reduction surgery for advanced hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 130 : 362-366, 2004
- 2) Liu CL et al : Hepatic resection for bilobar hepatocellular carcinoma : is it justified? Arch Surg 138 : 100-104, 2003
- 3) Ikai I et al : Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. Hepatol Res. 2005 Jul 14 (e-pub ahead of print)
- 4) Poon RT et al : Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocellular carcinoma : a need for reclassification. Ann Surg 237 : 376-383, 2003
- 5) Kanematsu T et al : Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. Ann Surg 199 : 51-56, 1984
- 6) Mazzaferro V et al : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 334 : 693-699, 1996
- 7) Poon RT et al : Is primary resection and salvage transplantation for hepatocellular carcinoma a reasonable strategy? Ann Surg 240 : 925-958, 2004
- 8) Todo S et al : Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma : experience in Japan. Ann Surg 240 : 451-459, 2004

肝原発悪性腫瘍の手術

江口 晋* 兼松 隆之*²

はじめに

肝原発悪性腫瘍（肝癌）に対する外科治療の時代変遷について概説する。1970年代までは、肝硬変に合併した肝癌に対しては肝切除は適応とされなかった。しかし、手術手技の向上、関連機械の進歩、肝予備能評価の向上などにより、次第に肝切除が切除の対象となり、縮小切除、亜区域切除などが施行されるようになった。これらはすべて本邦発であり、肝臓切除手技は本邦の外科により世界が引っ張られていったといっても過言ではない。本稿ではここ30年の肝癌に対する肝切除（肝移植も含めて）の変化を示し、日本の肝臓外科医の功績を明らかにする。

I. 約 30 年前

1970年代は肝癌に対する肝切除は、葉切除などの解剖学的切除のみが治療として論じられていた。すなわち、硬変肝に発生した肝癌はそれだけで切除の適応とは考えられていなかった。当時の肝臓外科の教科書にも、図1に示すように“Resection should not be done for tu-

* Susumu EGUCHI 長崎大学移植・消化器外科

*² Takashi KANEMATSU 同外科 教授

key words : 肝細胞癌, 外科切除

mors occurring in cirrhotic livers unless it is necessary to control hemorrhage”と述べてある¹⁾。実際、1970年代は肝切除後の肝不全発生率は約10%を超えていた。

そのような時代背景のなかで、とくに正常肝を切除する際に使用する実質クランプが開発された。その代表的なものは台湾の林教授が開発した林クランプ、Longmireのクランプなどであり、それらを図2で示す²⁾。

肝実質の切離にはおもに破砕法、つまり finger fracture 法や Péan fracture 法が用いられていた。

また、この時代には現実的には腫瘍の摘出がメインの debulking 手術であることも多かった。それらの切除例における肉眼、病理学的検索の結果、肝細胞癌は門脈浸潤が多いこと、肝内転移や肝内多発が多いことなどが明らかになってきた。それらの知見をもとに1980年代の本邦において肝臓外科医が新しい術式、それらを用いた手術適応の拡大、とくに硬変肝においても根治手術の確立の時代へ移った。

II. 約 20 年前

1980年代に入り、さまざまな手術器具、および医療機器の肝臓外科への導入が始まった。それにより今までは外科手術の適応と考えられていなかった硬変肝に発生した HCC の手術が本邦の外科医により果敢に試みられるように

FOSTER AND BERMAN

SOLID LIVER TUMORS

PRIMARY EPITHELIAL CANCER IN ADULTS

101

When primary epithelial carcinoma is found in a noncirrhotic liver and when no evidence of spread beyond liver capsule is evident, it should be resected if tumor anatomy allows. Neither the size of the tumor, the presence of multiple nodules (if confined to one lobe), nor the histologic type or grade should influence the decision. Diaphragmatic invasion or peritoneal rupture does not exclude the possibility of cure, and patient age and sex have no correlation with immediate or prolonged survival. Resection should *not* be done for tumors occurring in cirrhotic livers unless it is necessary to control hemorrhage.

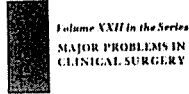


図 1 1977年に刊行された Foster と Berman による SOLID LIVER TUMOR 内の一節である。肝硬変に発生した肝癌は破裂出血以外は切除の対象ではなかった。

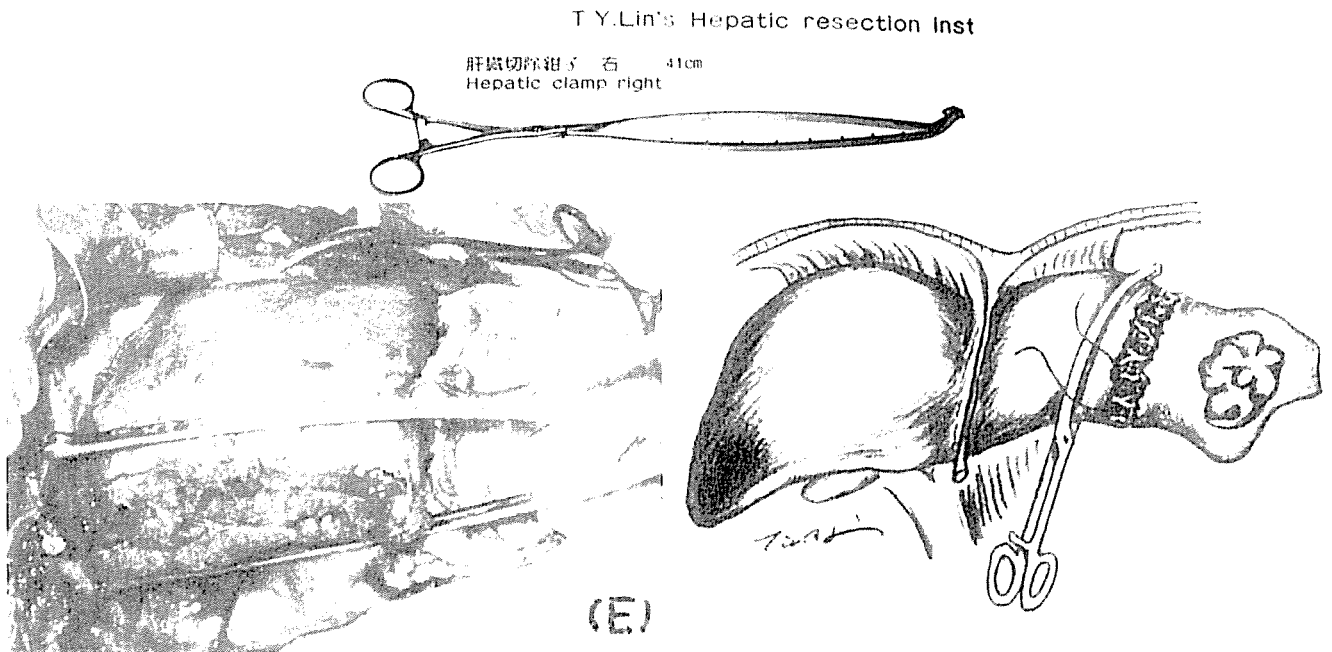


図 2 台湾の林より開発されたクランプである。おもに正常肝の切除の際に出血量を減少，手術時間短縮のために実質を一括して挟み，圧坐クランプで実質切離を行う。〔文献 2〕より転載〕

なった。とくに超音波装置（エコー）の発達により，それまでの肝の大きな区域の概念より，いわゆるクイノーの亜区域がはっきり認識できるようになった。

幕内らはこの超音波検査を肝臓外科，とくに術中に導入し（術中エコー），リアルタイムで腫瘍および周囲の脈管を評価する試みを開始した³⁾。それにより系統的亜区域切除など，縮小

かつ解剖学的切除などの新しい術式が可能となり，前に示したように HCC の経門脈的腫瘍進展を加味した治癒切除を施行できるようになった⁴⁾。図 3 に当科での最近の系統的亜区域切除の術中写真を示す。

同時期に筆者らは retrospective な検討で，硬変肝内に発生した肝癌では，拡大切除せずとも縮小手術（limited resection）で十分に予後

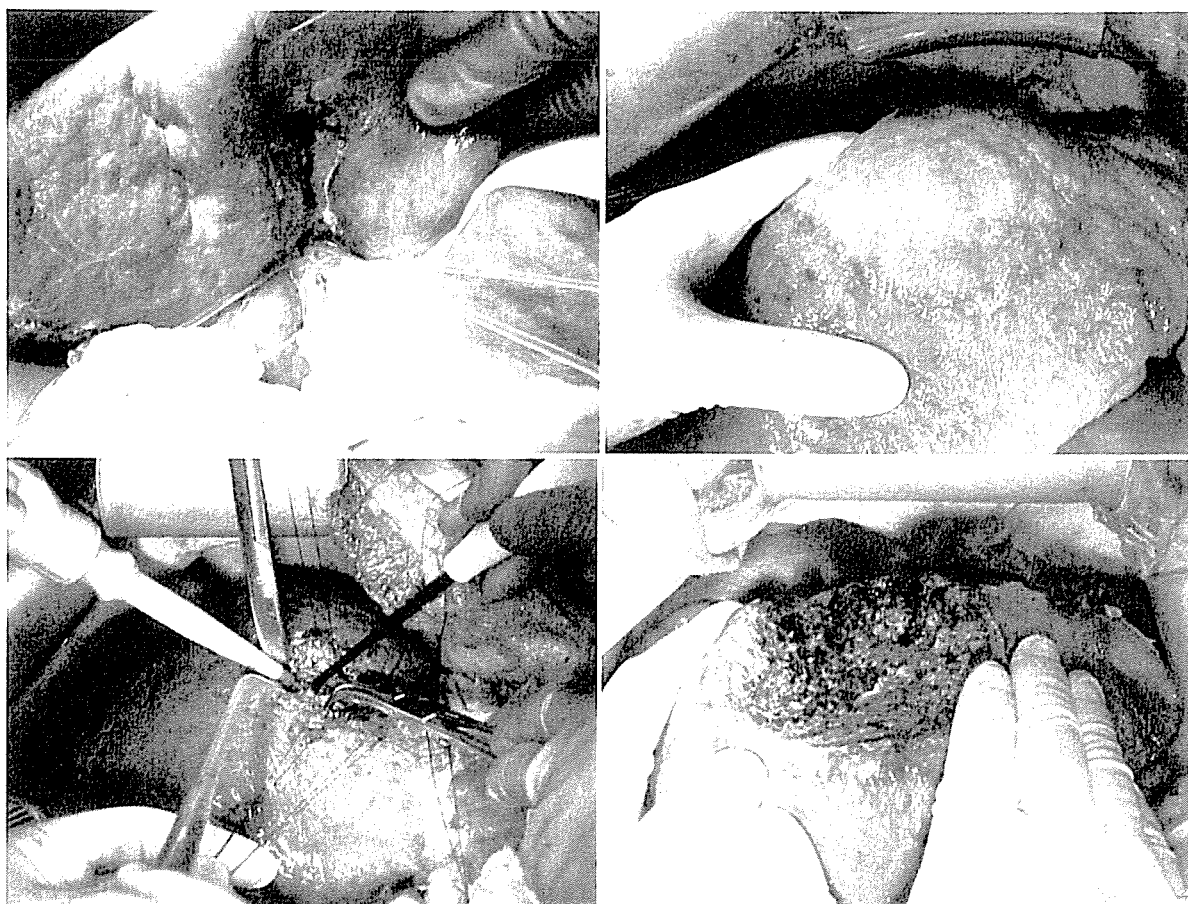
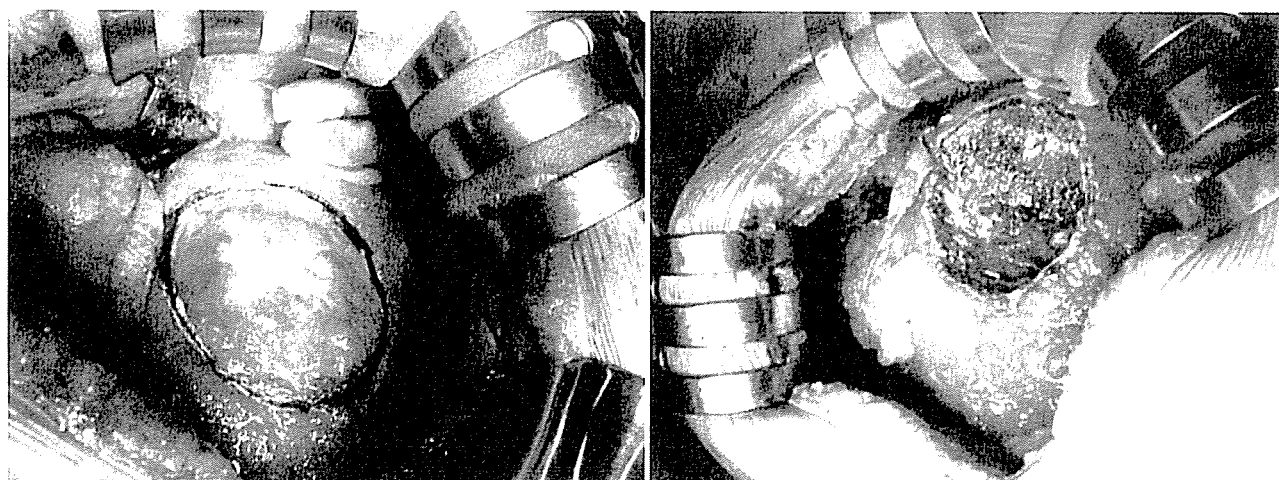


図 3 系統的亜区域切除

術中エコーを用い、色素注入法で肝亜区域を同定し、責任 Glisson を処理する。



a) 外側区域の HCC に対し部分切除

b) 外側区域の HCC に対し部分切除

図 4 硬変肝患者の肝癌に対する limited resection

肝予備能が低下している患者に対して腫瘍の摘出を目的とした術式

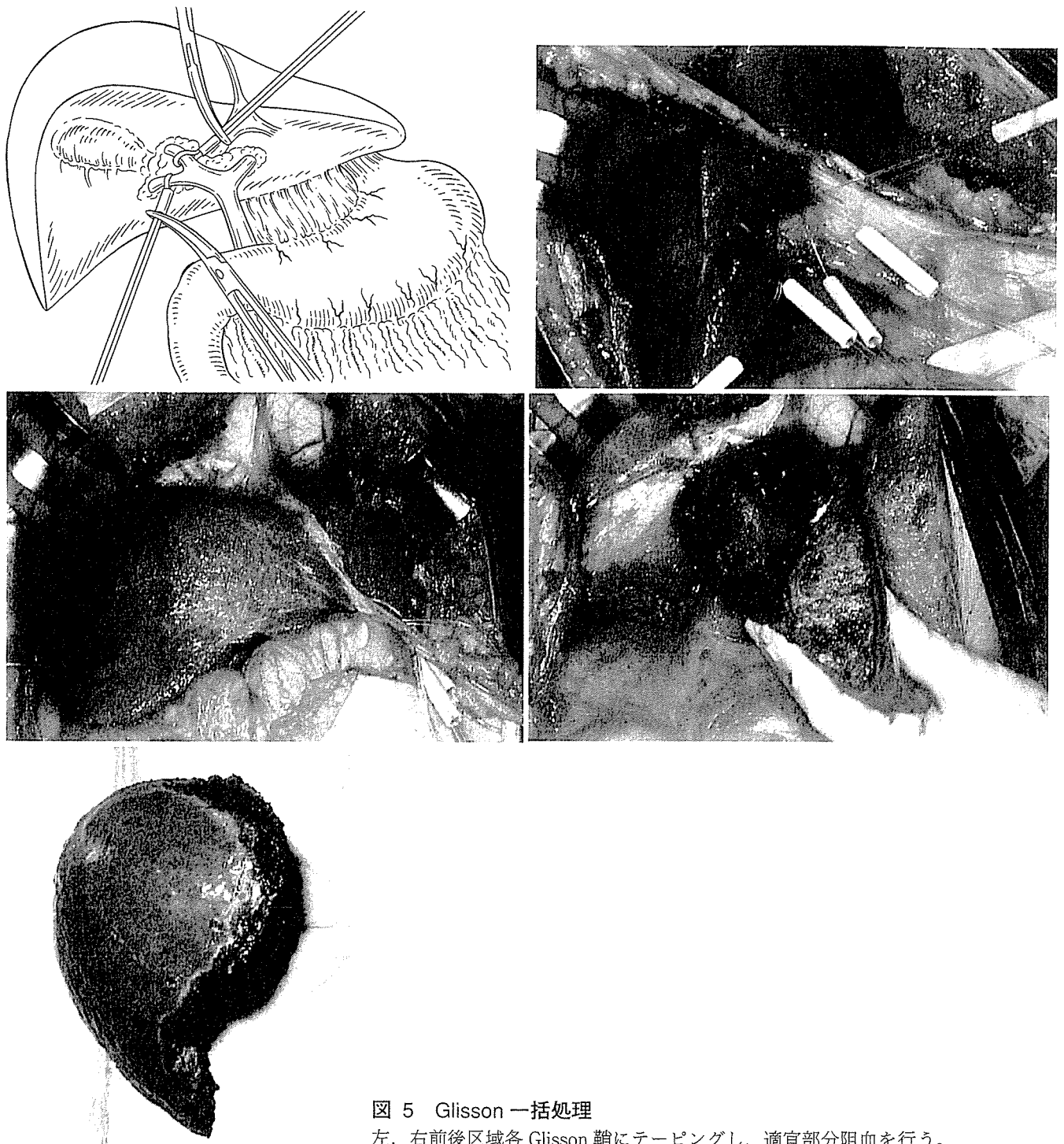
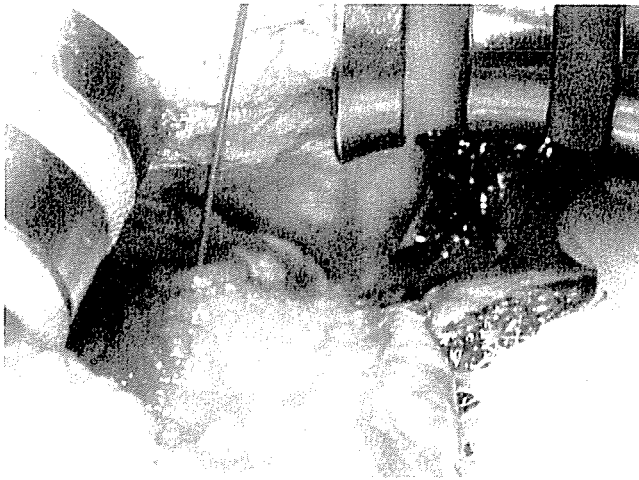


図 5 Glisson 一括処理

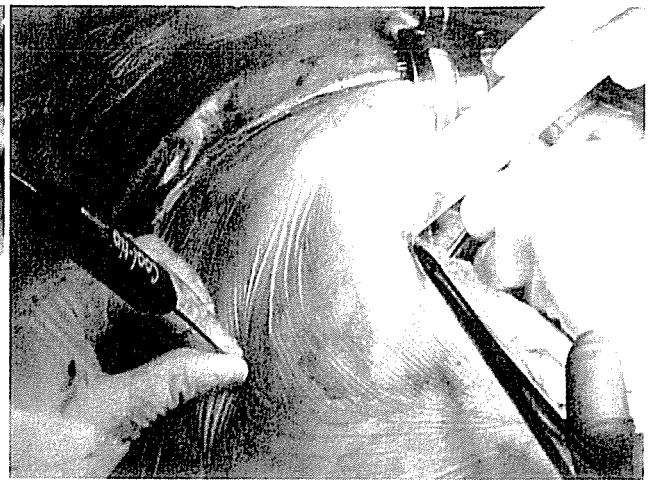
左, 右前後区域各 Glisson 鞘にテーピングし, 適宜部分阻血を行う。

を改善させることができることを示した⁵⁾。つまり高度肝障害 (Child-Pugh B-C, 肝傷害度 B-C) を有する肝硬変合併肝癌に対しては, 悪性腫瘍に対する従来の外科治療原則とは別の立場で, 腫瘍のみを摘出し, 非癌部肝組織をできるかぎり温存する術式一縮小手術, limited

resection が容認されるのではないかと考えたのである。ここでいう縮小手術とは, 腫瘍の核出に主眼をおいたもので, 肝硬変併存肝癌に対する外科治療概念であり, 最低 1 cm のマージンを確保した肝部分切除が一般的である。その実際を図 4 に示す。



S8 の HCC に対し直視下 RFA
 図 6 硬変肝患者の肝癌に対する balanced surgery
 limited resection + 術中 RFA



S6 の HCC に対し術中経皮 RFA

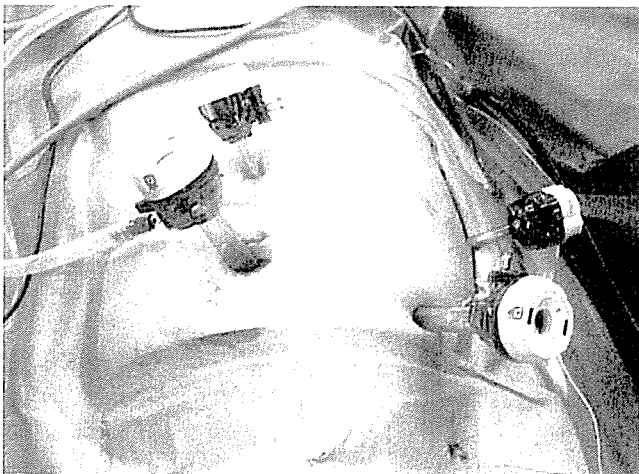
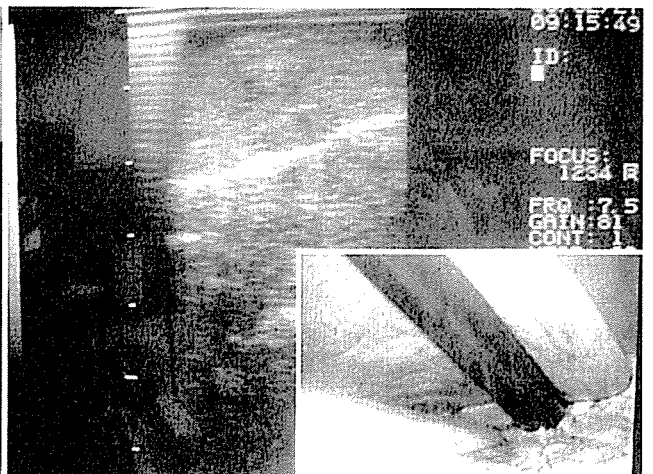


図 7 腹腔鏡下肝切除術
 鏡視下用エコープローブを用い、病変を同定する。



III. 約 10 年前

1990年代にはCUSA, microwaveなどの手術器具が開発され、手術手技がさらに簡略化し、出血量が減少し、安全に肝切除が可能となった。また、エコーなどの診断器具もさらに高性能となり、血流を評価できるエコードプラ機能も併設され、リアルタイムに肝の血行動態、腫瘍の血行動態の評価が可能となり、さらに選択的切除が可能となった。高山らの尾状葉単独切

除などの特殊な術式が報告されたのもこの時期である⁶⁾。

また、高崎らは肝門部 Glisson を大きく3つに分ける概念を発表し、肝門部の Glisson 一括処理を提唱し、肝門部個別処理に伴う煩雑さ、危険性を減じることに成功した⁷⁾ (図5に当科での Glisson 一括処理による systematized hepatectomy を示す)。

1990年代は肝細胞癌に対する Ablation の方法、器械も発達し、局所療法、焼灼療法も発展してきた。まずはエタノールで腫瘍を凝固壊死

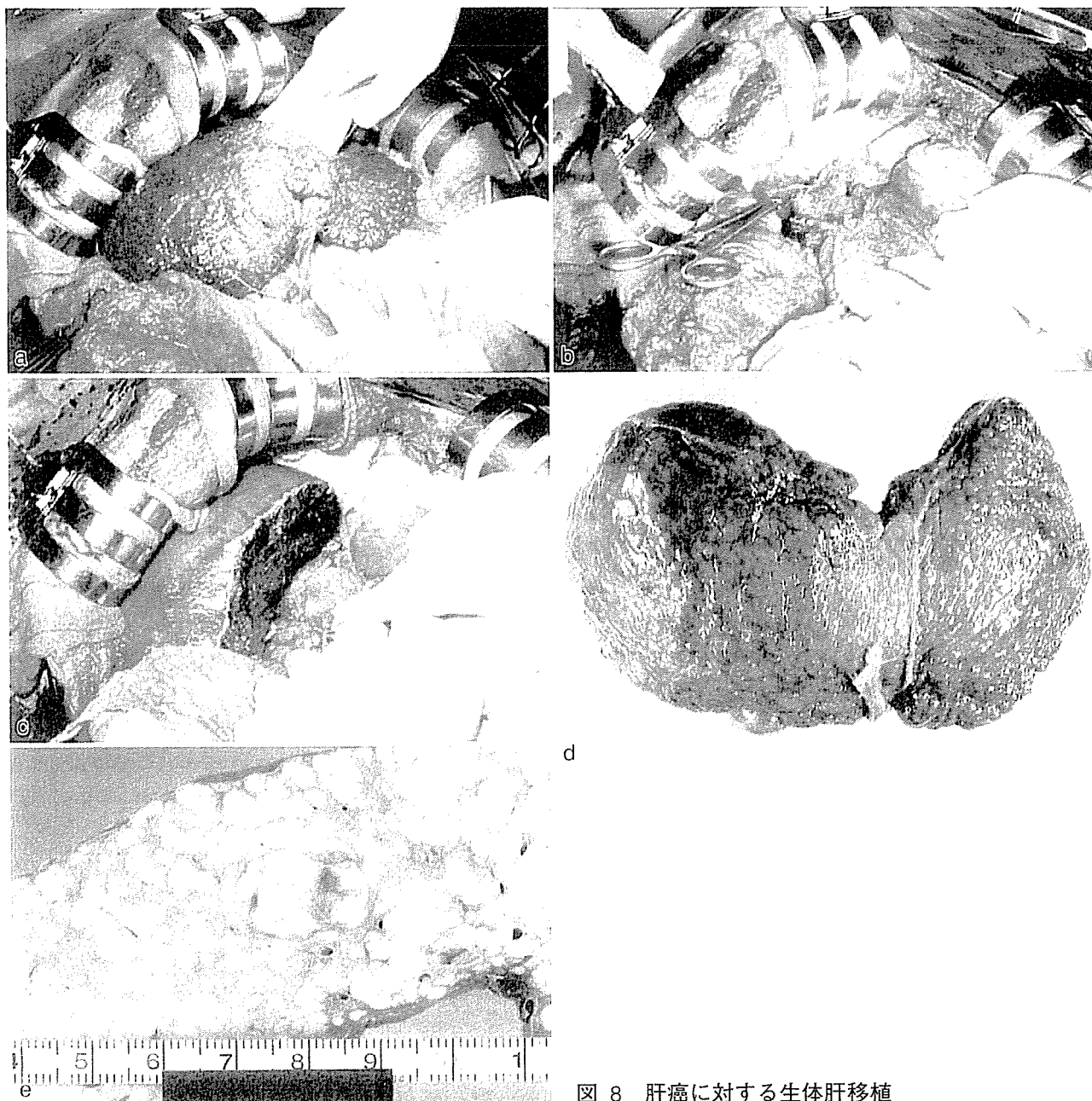


図 8 肝癌に対する生体肝移植

させる PEIT さらには microwave coagulation therapy (MCT), その後 radiofrequency ablation therapy (RFA) が登場した。これらの器械, 手技を腹腔鏡下, 直視下に行うことにより, 小肝癌ならば切除と同様な根治性を持ち, 低侵襲な手技が可能となった。また, RFA や MCT を併用することにより肝切除を安全に施行すること, いわゆる balanced surgery も可能となった (図 6)。

IV. 現 在

21 世紀に入り, 肝切除の適応, 手技は確立し, 手術死亡率, 合併症率も減少し, また, エビデンスに基づいた肝癌治療のためのガイドラインも 2005 年に刊行され, 普遍的なものになった感がある。

さらに, 内視鏡外科も他領域から開始され,

最終的には肝切除も腹腔鏡下に試みられるようになった。また、鏡下用のエコープローブなども開発され、肝表面の腫瘍に対する部分切除やS3, 6などに突出する腫瘍が腹腔鏡肝切除術のよい適応となる(図7)。

最近では、肝癌の手術として生体肝移植も保険適応(脳死肝移植も2006年に保険適応となる予定)となり、さらなる根治術が施行可能となった。現在では再発の少ないグループ、つまりミラノクライテリア内(単発5cm以内, 多発3個まで, 最大径3cm以内)のみが肝移植の保険適応となっている。このグループの患者であるならば、5年生存率が約70%と切除で問題になる肝内再発の問題が回避でき、本当の意味での根治術となりうる。本邦では依然、脳死ドナーは少なく、生体ドナー肝の右葉, 左葉を用いた部分肝移植が大多数である。図8では生体肝移植の手術写真を示す。

一方で新たな手術器具(dissecting sealer)なども続々開発され、手術のmorbidity, mortalityも以前と比べると断然低下した。しかも、最近では術前のCT, MRIによる3D構築により腫瘍と脈管の関係が客観的に評価でき、手術計画の立案が容易となった。

おわりに

肝原発悪性腫瘍(肝癌)に対する外科治療の時代変遷について概説した。以前は肝硬変に発生した肝癌の手術適応はないとされていたが、各種手術機器の進歩、手術技術の発展などによ

り侵襲を減じた肝切除が可能となってきた。それ以上に、肝臓外科黎明期に障害肝に発生した肝癌に対して、さまざまな工夫を凝らして果敢に切除の可能性を模索した肝臓外科医の先輩方に敬意を表したい。

文 献

- 1) Foster JH et al : SOLID LIVER TUMORS. Major Probl Clin Surg 22 : 1-342, 1977
- 2) Lin TY : Results in 107 hepatic lobectomies with a preliminary report on the use of a clamp to reduce blood loss. Ann Surg 177 : 413-421, 1973
- 3) Makuuchi M et al : Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. Ultrasound Med Biol 2 : 493-497, 1983
- 4) Makuuchi M et al : Ultrasonically guided subsegmentectomy. Surg Gynecol Obstet 161 : 346-50, 1985
- 5) Kanematsu T et al : Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. Ann Surg 199 : 51-56, 1984
- 6) Takayama T et al : Segmental liver resections, present and future-caudate lobe resection for liver tumors. Hepatogastroenterology 45 : 20-23, 1998
- 7) Takasaki T et al : Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonean sheath code transection at the hepatic hilus. Int Surg 75 : 73-77, 1990

8. ABO 血液型不適合生体肝移植の現況

Current status of ABO-incompatible living donor liver transplantation

1. 慶應義塾大学医学部外科
2. 慶應義塾大学医学部病理

田辺 稔¹・島津 元秀¹・星野 健¹・瀧本 康史¹・河地 茂行¹
Minoru Tanabe (講師) *Motohide Shimazu* (助教授) *Ken Hoshino* (講師) *Yasushi Fuchimoto* (講師) *Shigeyuki Kawachi* (助手)

尾原 秀明²・入江 理恵²・坂本 亨宇²・森川 康英¹・北島 政樹¹
Hideaki Ohara (助手) *Rie Irie* (助手) *Michiie Sakamoto* (教授) *Yasuhide Morikawa* (教授) *Masaki Kitajima* (教授)

Summary

ABO 血液型不適合生体肝移植では、抗ドナー血液型抗体によって肝壊死や難治性肝内胆管障害が発生する。このリスクはレシピエントの年齢が1歳以上で有意となり、特に成人症例では極めて移植後の成績が不良なため、多くの施設で成人血液型不適合生体肝移植は原則禁忌とされてきた。1998年に筆者らが考案した門脈内注入療法(門注療法)は、ABO血液型不適合成人生体肝移植の術後成績を改善する大きな手がかりとなった。その後、京都大学グループによって開発された肝動注療法とともに、グラフト肝の局所治療はわが国の ABO 血液型不適合成人生体肝移植の多くの症例に使用されるようになり、術後生存率は局所治療導入前に比べて飛躍的に向上している。最近ではさらに、抗 CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)による液性免疫の制御が試みられ、その効果が注目されるなど、ABO 血液型不適合生体肝移植はより現実的な医療として発展しつつある。

Key Words

生体肝移植, ABO 血液型不適合生体移植, 液性拒絶反応, リツキシマブ

はじめに

1989年の本邦生体部分肝移植初例から十数年が経過し、すでに全国の蓄積症例数は3,000例を超えた。また、その術後成績は欧米の脳死肝移植と比較しても良好であり、わが国でもこの医療が多くの末期肝疾患患者を救済する強力な手段として確立されたことを示している。わが国では年間2,000人以上が肝移植を必要としていると推定されているが、肝移植が実際に行われているのはこのうちの一部であり、その主たる原因としてドナー不足の問題がある。国内の脳死肝移植は年間数例行われるのみで、脳死ドナーが不足していることは言うまでもないが、生体肝移植においてもさまざまな理由で適当な臓器提供者が見つからないケースが多数認められる。臓器提供不適格の理由としては、ドナー候補者の年齢、健康状態、提供意志の有無、肝容積など多々あるが、なかでも ABO 血液型不適合はその主因に数えられる。ド

ナーとレシピエントの ABO 血液型が不適合の場合、ドナー血液型抗原に対する既存抗体が激しい液性拒絶反応を惹起するため、術後成績は極めて不良である。京都大学の江川らの報告¹⁾によると、この液性拒絶反応には2つの臨床型があり、術後1~2週で発症し1ヵ月以内で肝壊死に至る「肝壊死型」と、術後2~3ヵ月で発症し肝内胆管の広狭不整を来して胆管炎を繰り返しながら肝不全に至る「肝内胆管炎型」に分類される。これらの反応は血液型抗原に対する抗体産生能がまだ確立されない1歳以下の小児には認められないが、肝内胆管炎は1歳以上から、より激しい肝壊死は8歳以上から認められるという。これらレシピエントの年齢による反応性の違いは移植後の生存率にも反映され、レシピエントの年齢が1歳未満、1歳以上8歳未満、8歳以上16歳未満、16歳以上のそれぞれの5年生存率は、76%、68%、53%、22%と報告されている。したがって、特に術後成績

が悪い成人患者における ABO 血液型不適合生体肝移植は原則禁忌とされてきた。血液型適合生体ドナーが見つからない場合、年間数件しか行われぬ国内脳死肝移植のウェイティングリストに登録して血液型適合ドナーからの臓器提供を待ち続けるか、多額の私費を投じて海外で移植を受けるかしか道はない。したがって、さらに多くの末期肝疾患患者を救うためには、脳死体肝移植を国内で普及させる一方で、現実的には臓器提供可能な生体ドナープールを拡大させる目的で、ABO 血液型不適合生体肝移植の成功率を上げる必要がある。本稿では、ABO 血液型不適合生体肝移植の歴史と現況について述べる。

ABO 血液型不適合生体肝移植の歴史

当初、肝臓の場合は心臓や腎臓移植と異なり、免疫学的に“tolerogenic”なため、ABO 血液型の異なるドナーからでも移植が可能とされていた。しかし、1980 年代後半～1990 年代前半に行われた ABO 血液型不適合移植のトライアルでは、高率に重度急性拒絶反応が発生するとともに、肝壊死、肝動脈血栓症、難治性胆管合併などを併発し、術後経過が極めて不良であることが明らかにされた²¹⁾。ピッツバーグの Demetris らは、血液型不適合肝の病理学的所見の特徴として、類洞内皮や小動脈内皮に抗体の沈着と肝実質の出血性壊死などをあげ、この現象を「single organ DIC」と称した²²⁾。これまで血漿交換による抗体除去、カルシニューリンインヒビターやステロイド

増量、シクロフォスファミドや抗 T リンパ球抗体の併用など、あらゆる方法が試されてきたが、これらは ABO 血液型不適合生体肝移植後の拒絶反応を十分に抑制できないばかりか、重症感染症のリスクを増加させた²³⁾。時に散発的成功例が報告されるものの再現性に乏しく、特に成人例において有効な解決方法が見出されない現状があった。

歴史的にみれば、腎移植でも ABO 血液型不適合の壁が同様に存在し、先に述べた血漿交換による抗体除去、脾摘、カルシニューリンインヒビターやステロイド増量、シクロフォスファミド(またはアザチオプリン)などの併用は、むしろ拒絶に弱いとされてきた腎移植のみで効果が実証され²⁴⁾、本邦でも広く臨床的成果をあげている²⁵⁾。特に 2001 年以降の本邦 ABO 血液型不適合生体腎移植は 3 年生着率で 94% に達している²⁶⁾。小動物レベルの移植実験では、拒絶反応のコントロールは細胞性・液性にかかわらず、おおむね肝は他臓器に比較して制御しやすい。血管系に交通があり動脈・門脈の二重血行支配を受けている肝と比べると、腎の動脈系は終末動脈であり、抗体の血管内皮沈着による「single organ DIC」は腎に対して不利と考えられる²⁷⁾。しかし、臨床の場では「肝・腎逆転現象」が起こっているわけで、これは血液型抗原という特殊性を考慮しても、やや意外な結果であった。ABO 血液型不適合生体肝移植の予後の悪さの原因として胆管上皮の血液型抗原の存在を指摘する意見もあるが、腎尿細

管上皮でも同様の血液型抗原の発現がある。臨床の ABO 血液型不適合生体腎移植ではそれなりの成果が出ている抗拒絶療法が、肝移植ではその効果が不十分であり、「肝壊死」や「難治性肝内胆管障害」を引き起こす。移植時のレシピエントの年齢が 1 歳以上でこの合併症が増加し、年長児、成人の順にリスクが増加するため、成人患者では緊急避難的な場合は除き、ABO 血液型不適合生体肝移植は原則禁忌とされてきた。

門注療法の考案

1998 年に当院に訪れた原発性胆汁性肝硬変患者(52 歳、女性)は血液型適合ドナーが身内になく、ABO 血液型不適合生体肝移植を避けられない状況にあった。当時、成人患者に対する ABO 血液型不適合生体肝移植の成績は極めて悪く、門注療法はこの患者に対する生体肝移植を成功に導くために考案された。結局、この成人レシピエントは肝壊死や肝内胆管合併症はもとより、1 回の拒絶反応を来すことなく退院し、7 年以上経過した現在も低用量タクロリムスの単剤のみで良好な肝機能を維持し、通常の日常生活を謳歌している。筆者らはこの門注療法を 2002 年に論文として報告²⁸⁾するとともに、プロトコルを他施設にも提供し徐々に症例数が増加するにつれて、その有効性が認知されるようになった。2005 年日本 ABO 血液型不適合移植研究会の集計では、門注療法を行った 16 歳以上の ABO 血液型不適合生体肝移植症例の 5 年生存率は約 60% まで