

図 2

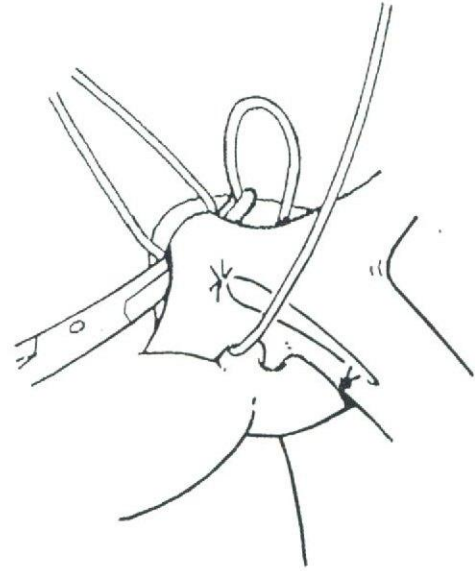


図 3

後の肝門操作が容易である。胆嚢管には造影チューブを挿入し、胆道走行を術中造影で確認する。術前に胆道評価ができている場合は省略する。肝門操作はグリソン鞘一括処理法と脈管を各々露出するコントロール法があるが、肝細胞癌では肝門リンパ節が発達し、術後に大量のリンパ漏をきたす場合があることと、主としてリンパ節郭清を行わないことから、われわれは原則としてグリソン鞘一括処理を行っている。血管走行の変異や転移性肝癌でリンパ節郭清が必要な場合は、当該脈管を露出し確認している。

グリソン鞘一括処理はまず、長柄のクーパー穿刀を用いて肝門の結合織を肝十二指腸間膜側につけるように肝実質より剝離する。同部から直角鉗子や強彎のケリー鉗子を用いてグリソン鞘の encircle にかかる。尾状葉枝の損傷に留意し、同様の操作を右尾状葉枝分岐後のグリソン鞘右枝背側から行い、グリソン鞘右枝をテーピングする。Rouviere 溝を目安とし前・後区域のテーピングを行う。

まず後区域グリソンから行い、前区域は後区域テーピングの後、同じ場所から右枝のテープを引き抜くいわゆる“引き算”のやりかたでテーピングを行うと容易である(図3、4)。

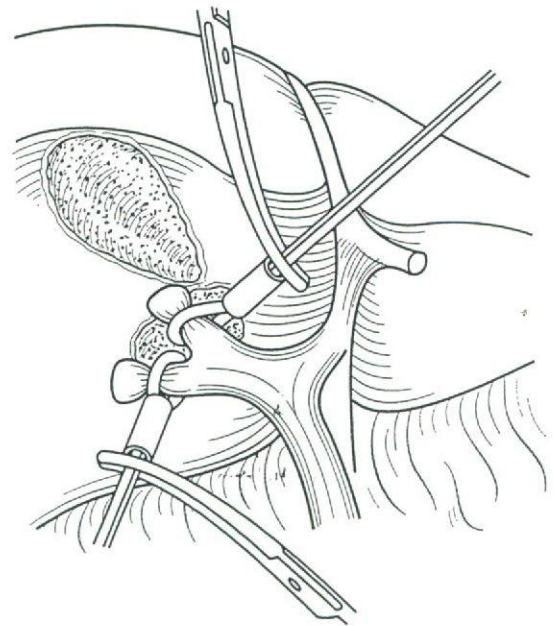


図 4

#### 4 肝脱転

後区域枝を阻血し右葉の脱転を行う。これは肝細胞癌が経門脈的に散布されやすいという特徴を有しているため、まず所属領域の流入血行を遮断して“もみだし”を予防するという考え方に基づく。三角間膜・冠状間膜を電気メスで肝付着部付近で切離する(図5)。この時、間膜横隔面をリス

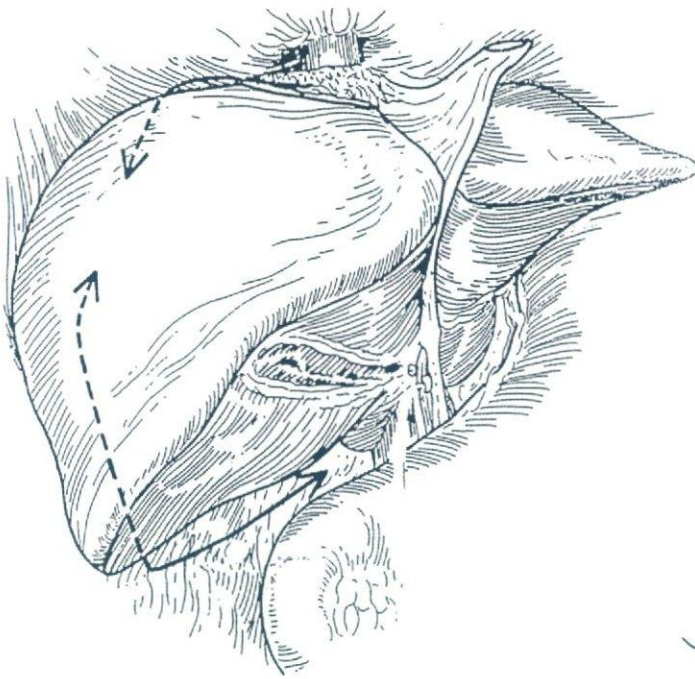


図 5

(新手術アトラス、消化器外科1995年6月臨時増刊、へるす出版より引用)

右肝静脈根部のテーピング

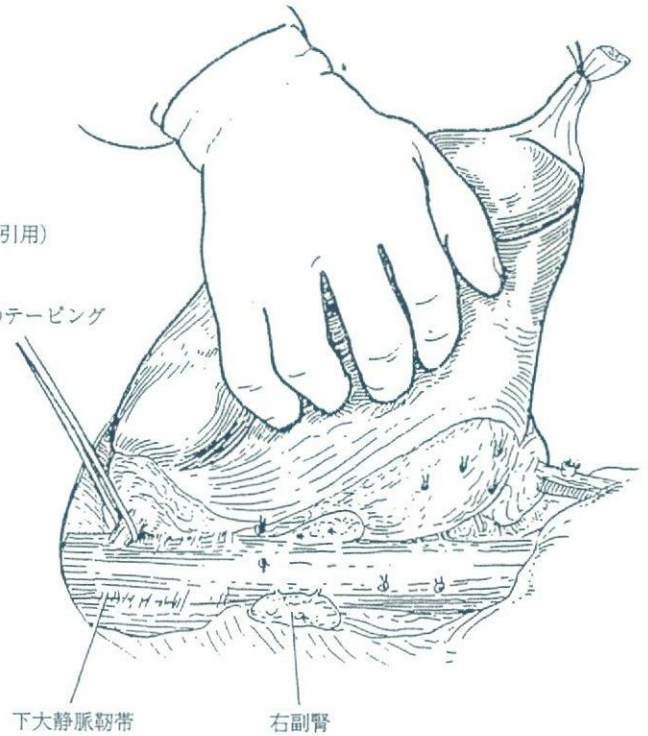


図 6

(新手術アトラス、消化器外科1995年6月臨時増刊、へるす出版より引用)

ター鉗子などで挟み、カウンタートラクションをかけると肝被膜からの切離が容易である。この操作と並行して正中から中・左肝静脈幹と右肝静脈根部間を露出しておく。

脱転の次のポイントは副腎である。肝炎や動脈塞栓術を受けている場合は副腎が肝臓に強固に癒着している場合があり、ここを損傷すると止血に難渋する場合が少なくない。癒着が強い場合は副腎周囲を十分に剝離し一部組織を結紮し切除するとよい。下大静脈が同定されたら短肝静脈を丹念

に結紮切離していく。結紮糸が滑脱する場合も少なくないため下大静脈側は刺通結紮を行っている。この操作中、発達した短肝静脈(右下肝静脈)を認める場合は、この血管が後区域をドレナージすることが多く、この時は右肝静脈が小さい場合があることに留意しておく<sup>6)</sup>。短肝静脈処理後、出血に備え右肝静脈にテーピングする(図6)。

## 5 肝切離

後区域グリソンを遮断し、出現した変色域を確



認する。超音波で腫瘍の位置・断端までの距離を確認後、変色域と合致するようであればその境界を電気メスでマーキングする。肝実質は超音波破碎装置(CUSA)で実質を破碎し、脈管は一定以上の大きさのものは切除側へモクリップ、残肝側3-0または4-0絹糸で結紮する。小さい脈管は電気メスや生食滴下可能なイリゲーションバイポーラーにて凝固する。なお、施設によっては実質破碎はペアン鉗子を用いたcrush methodも汎用されている。

## 6 切除範囲

切除線は変色域から右肝静脈根部のに直線的に設定し、これにより切離面が最小となる。末梢で肝静脈枝を同定し、右肝静脈根部付近が断断面に露出するように切離を進める。肝静脈分枝から出血を認める場合があり、適宜、縫合閉鎖していく。静脈分枝が引き抜かれたり、避けたりして同定しにくい場合は出血点にいったんサージセル™などの止血剤を充填し、出血部を比較的高位に脱転挙上し出血量を減少させたいうで、周囲の視野を確保し縫合閉鎖するのがよい。止血シートである

タココンブ®による被覆も報告されている。右肝静脈に合流するV6, V7が同定されたらこれを右肝静脈流入部まで露出し、右肝静脈右縁沿いに切離を続ける。後区域は術者左手に切除側が保持されているため、助手は曲のクーパ剪刀やツッペルなどで残肝側を展開し術野の確保につとめる。

## 7 断端の確認

後区域グリソン鞘は実質切離が中程まで進んだら切離面の展開のため処理するが、結紮だけでは糸の逸脱が生じやすいため刺通結紮を行うことが重要である。われわれは脈管断端に5-0 Prolen糸による連続縫合を追加している。切除が完了すると断断面には右肝静脈が露出された形となる(図7)。後区域切除では切離面が比較的広く、出血や胆汁漏が生じやすいため入念な確認が必要である。まず切除後直ちにガーゼ数枚で断端を5分ほど圧迫し出血部を縫合あるいはアルゴンビーム凝固装置で止血する。続いて、温生理食塩水を20~30 ml注射器から断端にフラッシュし止血が良好かどうかを再度確認する。その後、生食で湿らせたガーゼを断端に軽く2~3分あて黄色の着色

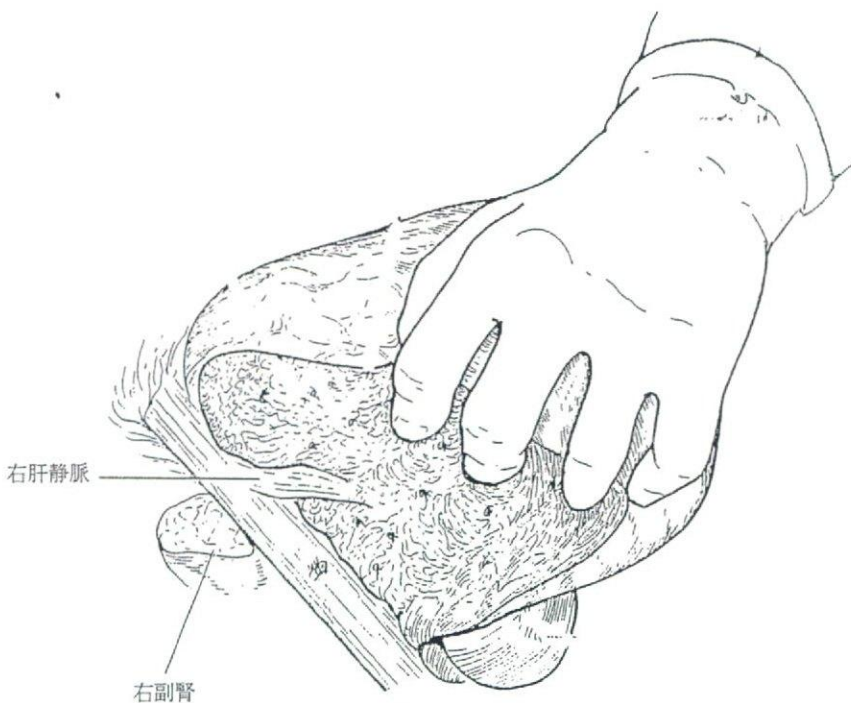


図 7

(新手術アトラス, 消化器外科1995年6月臨時増刊, へるす出版より引用)

の有無を確認する。胆汁漏れの部位がわかりにくいときは胆嚢管に挿入したチューブより生理食塩水・ICG 試薬・メチレンブルーなどを注入し漏出部位を同定する。胆管側面の小孔である場合には、胆管を閉塞させないように留意し、縫合は6-0の吸収糸で最小限の範囲に糸針をかけるようにする。

## 8 閉 腹

ガーゼ・手術器具の数の確認を開始しつつもう一度、腹腔内を洗浄し、断端に向けてドレーンを挿入する。ドレーンはpenroseであれば複数、閉鎖式の場合はデュッブル型や大きめのflat型低圧吸引ドレーン(J-Vac™)を用いている。ドレーンは右季肋下切開であれば創より頭側から体外に誘導する(図8)。こうすると直線的でかつ腸管などの影響をうけにくいいため位置異常が生じにくい。閉腹は無傷針の吸収糸1号を用いて腹膜・腹直筋後鞘とその移行筋膜を縫合する。原則として筋肉にはかけていない。いったん、腹腔が閉鎖されたら生理食塩水洗浄を行い、第2層の筋膜(腹

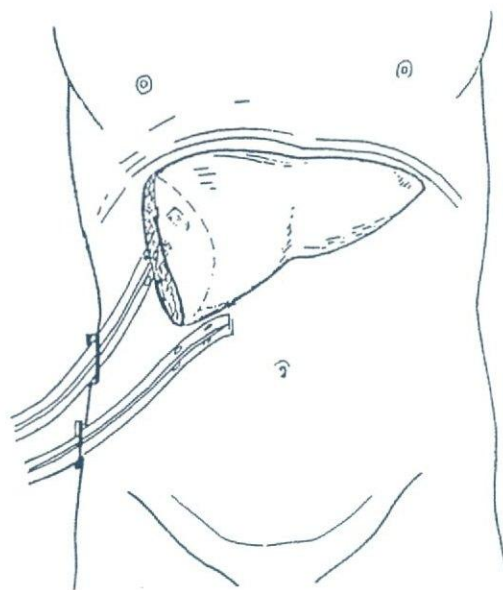


図 8

(幕内雅敏, 高山忠利編: 肝臓外科の要点と盲点, 文光堂より引用)

直筋前鞘)を縫合閉鎖後、もう一度洗浄を行う。皮下を数針縫合し、通常はskin staplerやナイロン糸で皮膚を閉鎖する。終刀後、X線撮影を行い腹腔内の異物がないことを再確認している。

## 文 献

- 1) 蒲原行雄, 兼松隆之: 肝臓がん. 癌と化学療法 27: 987-992, 2000.
- 2) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約(第4版), 金原出版, 2000.
- 3) Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M: Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grade in single HCC. Liver 7: 18-26, 1987.
- 4) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al: Formulation and

application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1: 431-435, 1991.

- 5) 兼松隆之, 東 尚, 古井純一郎ほか: 縮小肝切除術. 消化器外科 21: 455-462, 1998.
- 6) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, et al: The inferior right hepatic vein: ultrasonic demonstration. Radiology 148: 213-217, 1983.

第104回日本外科学会記念号  
特集：外科学への新たなる挑戦

## 2. 臓器保存の現況と展望

蒲原行雄 兼松隆之

臨床雑誌「外科」第66巻 第4号〔2004年4月〕別冊

南 江 堂



特集 外科学への新たな挑戦

## 2. 臓器保存の現況と展望\*

蒲原行雄 兼松隆之\*\*

〔要旨〕 移植成績を決定する大きな因子は免疫反応と保存された臓器の状態であり、後者においては摘出から生体挿入までの(冷)保存や再灌流後の組織・細胞障害の克服が重要である。近年の研究の進歩により保存液・保存法の改良、さらに再灌流障害では臓器単位から細胞レベルでのシグナルの機構が少しずつ解明されており、新たな対策が検討されている。また、生体環境を考慮した新しい概念も導入されつつあり、臓器保存・保護は新たな局面を迎えている。

### はじめに

近年の技術や機器の発達により切除法や臓器移植はその適応を拡大している。安定した成績を得るためには、切除や移植のさいに生ずる虚血再灌流障害や細胞死の病態解明と克服が重要である。最近の分子生物学や遺伝子レベルの研究の成果により臓器障害の機序が少しずつ解明されつつあり、臓器移植のみならず臓器障害を伴う外科手術における臓器保存および臓器保護は新たな局面を迎えている。

### I. 臓器保存の現状

臓器保存法は①代謝抑制保存と②代謝維持保存の両者に大別される<sup>1)</sup>。

キーワード：臓器保存，保存液，再灌流障害

\* Current status and prospect of organ preservation

\*\* Y. Kamohara, T. Kanematsu(教授)：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座移植・消化器外科。

### 1. 代謝抑制保存法

低温保存・表面冷却・単純冷却(灌流+表面冷却)法などがある。表面冷却は角膜・血球・骨髄細胞などに用いられ、一般的な実質臓器保存は単純冷却によって行われている。単純冷却は、血管から灌流により臓器内面を冷却することに加え血液を wash out し移植後の血栓形成などの臓器循環不全を防ぐ目的も兼ねている。今日の移植は、免疫抑制薬の開発に加え単純冷却法における保存液の開発により一定の成績を示すにいたっている。臨床で用いられる代表的な保存液は細胞外液型の Euro-Collins 液および細胞内液型の University of Wisconsin(UW)液である。これらは組織浮腫を防止するための高分子物質添加による高浸透圧維持、アシドーシス発生防止、グルタチオンなどによる再灌流後の活性酸素による細胞障害防止、ATP補給のためのアデノシンの添加がおもな特徴である<sup>2)</sup>。

### 2. 代謝維持保存法

低温下で組織代謝を抑制する一方で、臓器灌流



表1. 単純冷却保存と低温灌流保存

	単純冷却保存	低温灌流保存
保存手技	単純浸漬のみ	複雑である
保存時間	限界がある	単純冷却より長い
設備	冷却維持のみ (クールボックス)	高度な設備を要する (酸素化, 圧センサー, 灌流ポンプ)
移動	容易である	むずかしい
コスト	低い	高い

によって酸素や栄養を供給する方法で臓器本来の循環形態を温存したものである。しかし、設定温度、酸素化、組織分圧の面でいまだ一定の見解が得られていない。もっとも生体に近い方法で保存する常温灌流法も試みられ臓器障害が少ないと報告されているが、酸素供給の方法が問題であり、酸素運搬の担体として希釈血液・人工血液、人工心肺などが候補となったが、至適投与量やコスト面での問題が残る<sup>3)</sup>。表1に単純冷却法と灌流保存法の比較を示す。

### 3. 凍結保存

骨髄・血球細胞、生殖細胞、皮膚、血管などで行われている。凍結保存の問題点は、細胞内の氷晶形成や細胞内液濃縮による高張障害であり、これを予防するための凍結阻害薬である dimethylsulfoxide (DMSO) や glycerol などの併用が一般的である。一方、実質臓器では、構成細胞が単一ではなく細胞ごとに至適温度設定が異なるため研究段階にある。

## II. 臓器保存の問題点

### 1. 温虚血障害

温阻血障害は血流停止に引き続く代謝維持機構の破綻による自己障害(融解)反応である。この虚血状態はこの後に続く臓器障害の準備状態となり、臓器がどの状態において保存され再灌流されるかが重要である。

### 2. 冷保存障害

低温による組織障害であり保存法によって異なる。凍結による障害は前項で述べたように細胞死の問題がある。

### 3. 再灌流障害

もっとも多い臓器障害の成因である。障害準備状態におかれた臓器に血流が再開されることにより生じる。発生機序として活性酸素の発生、Caの細胞内への流入、細胞膜リン脂質代謝障害およびミトコンドリアのATP合成障害があげられ、最終的には細胞膜の障害、血管内皮細胞障害による攣縮、微小血栓形成による微小循環障害へ進展する。

上述の3点は臓器保存の宿命的な問題点であり、克服法がさまざまな手法で探求されてきた。

## III. 臓器保護研究の進歩

臓器保存のポイント①donation時点での工夫、②保存法、③再灌流障害抑制に大別される。

### 1. Donation と ischemic preconditioning

肝温虚血障害のさい、短時間の虚血前処置が後の侵襲に耐性を誘導すると報告され、心臓外科や生体肝移植においては ischemic preconditioning が導入され、術後障害の減少という結果が得られている<sup>4,5)</sup>。Ischemic preconditioning の臓器障害軽減機構として、障害の主体であるサイトカイン産生に参与する nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) の活性化の抑制が示唆されている。この観点から NF- $\kappa$ B の DNA 結合部位に類似したデコイを投与し、あらかじめ反応性を低下させておく方法も検討されている<sup>6)</sup>。また、障害耐性に参与する分子シャペロンである heat shock protein (HSP) を誘導する薬物の開発も行われ、臨床で用いられる胃粘膜防御因子製剤 teprenone は胃のみならず多臓器にも HSP を誘導することが報告されている<sup>7)</sup>。

### 2. 保存法

実際の移植にさいしては UW 液を主体とした単純冷却(浸漬)保存法が確立しているが、活性酸素の発生抑制のため superoxide dismutase (SOD) や allopurinol など種々の活性酸素除去薬の添加や緩衝液にヒスチジンをういた細胞内環境の改善(リン酸保持)が検討されている<sup>8)</sup>。エネルギー基質としては、ATP のほかにアスパラギン酸の添加や肝移植領域ではストレス保護作用物質を添加した保存液が開発中である<sup>9)</sup>。

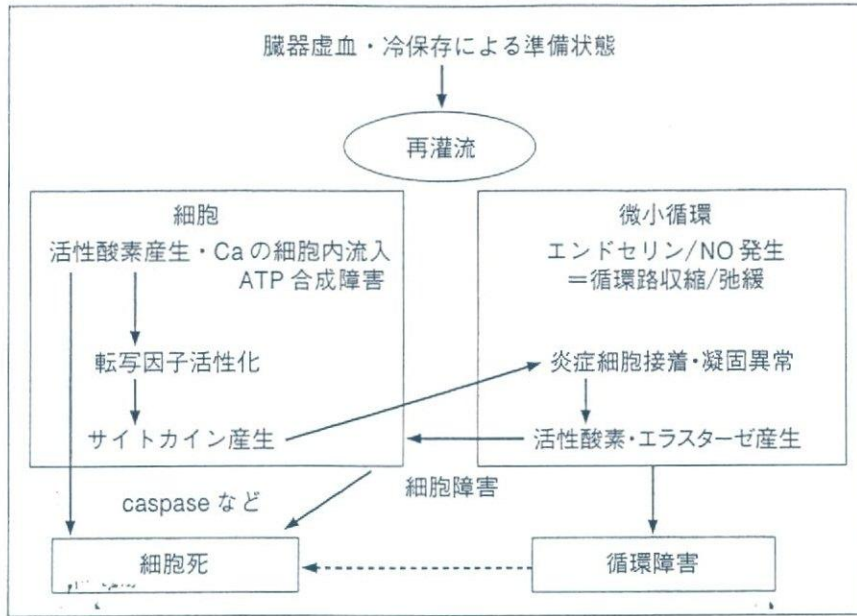


図1. 虚血再灌流障害の機構

### 3. 再灌流障害

もっとも多くの研究がこの領域でなされており、保存より引き続き活性酸素による細胞障害、微小循環障害、細胞死が再灌流後の主要な病態である(図1)。

#### a) 活性酸素

活性酸素の産生源としてはキサンチンオキシダーゼ、ミトコンドリア、NADPHオキシダーゼなどの由来が知られており、これらの阻害作用を有する allopurinol, pentoxifyllin などが検討されている。産生細胞としては活性化マクロファージや組織浸潤した好中球が重要視されており、マクロファージ系に親和性のあるSODの選択的投与や好中球の接着阻害のための蛋白分解酵素(エラスターゼ)阻害薬投与による部分的抑制が得られている。一方、細胞内部に発生した活性酸素は転写因子NF- $\kappa$ Bや activator protein 1(AP-1)を介して炎症性サイトカインTNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ およびICAM-1などの接着因子を誘導することが明らかとなり細胞内シグナル伝達とのリンクが推定されている<sup>10,11)</sup>。

#### b) 微小循環障害

血管内皮障害と血管作働性物質であるNOとエンドセリンの制御が注目されている。血管収縮作

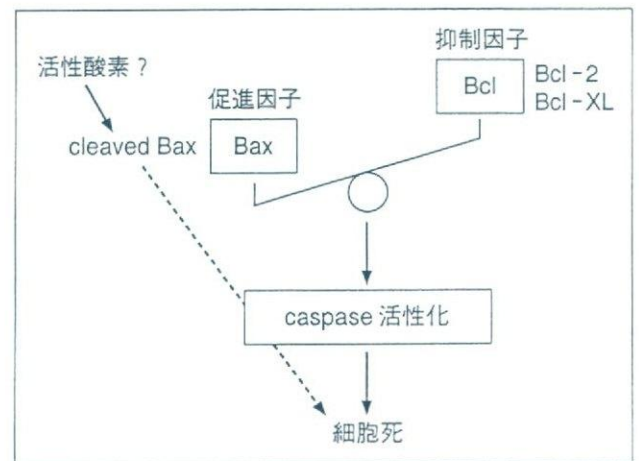


図2. 細胞死の調節因子

働薬であるエンドセリンの拮抗薬や弛緩作用を有するNOの供与により微小循環制御が試みられている。NOは活性酸素と反応し強力なラジカルを産生することから、NO合成阻害とNO供与のどちらが有用かの見解は一定ではない<sup>12)</sup>。続発する炎症反応と好中球の接着は、サイトカインなどの細胞作働性物質の相互作用によって惹起され微小循環障害を増悪させる。この段階の抑制としては、蛋白分解酵素阻害薬・抗凝固療法が行われてきたが、いったん発生した障害を停止させることは困



表2. 冬眠誘導物質アナログの効果(温虚血再灌流モデル)

ラット92%温虚血再灌流モデルに冬眠誘導物質アナログD-Ala2-Leu5 enkephalin (DADLE)を投与後2時間の評価

	投与群	非投与群
血清 ALT (IU/l)	334.0 ± 51.6*	496.6 ± 206.0
肝組織中 MDA (nmol/mg · protein)	0.31 ± 0.19**	0.58 ± 0.16

ALT : alaninetransferase, MDA : malonyldialdehyde, \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

難であり、むしろ予防投与的に使用されるのが現状である。

### c) 細胞死

臓器の機能を担当する細胞の死は臓器の終焉を意味し、活性酸素、サイトカイン、循環障害などの結果が細胞死と考えられている。細胞死の一面はアポトーシスであり、近年のアポトーシス研究の結果から実行分子としてのcaspaseの活性化の制御と細胞死の抑制因子であるBcl familyと促進因子であるBaxの制御が重要視されている(図2)<sup>13-15)</sup>。われわれの*in vitro*の研究では過酸化障害におけるBcl/Baxのバランス異常やBaxのcleave型による増悪が認められており、caspase阻害薬の開発に加え調節因子の制御が重要と考えている<sup>16)</sup>。細胞内シグナルの制御として遺伝子導入による研究が行われ、Bcl-2, SOD, HSP 72などの強制発現あるいはオリゴDNAによるアンチセンス療法により、細胞死改善効果が報告されている<sup>17-19)</sup>。

## IV. 今後の展望

臓器保存は生態環境により近づいたものが理想である。従来の臓器保存研究は、冷却保存と生態環境維持の一方に傾いたものである。組織・細胞レベルからの障害防止に加え、新たな視点からの臓器保存法の開発が望まれる。現段階でもいくつかの新しい発想による保存法が試みられている。

低温による代謝抑制と生体の恒常性維持を兼ね備えた自然現象である“冬眠”に着目した臓器保

存が報告された。冬眠誘導物質は脳内オピオイドが関与するといわれており、このアナログであるD-Ala2-Leu5 enkephalin (DADLE)の灌流保存への添加は臓器機能の改善に有効であり、われわれの温虚血再灌流モデルを用いた検討でも肝逸脱酵素と過酸化物質の有意な軽減効果を有することが判明し、細胞膜レベルでの作用が示唆されている(表2)<sup>20-22)</sup>。また、低温より超低温(氷温)が保存時間の延長・細胞障害の面で有利であるとの報告もあり、医用工学との連携により新たな保存技術の向上が望まれる<sup>23)</sup>。臨床応用を計画されている肝細胞増殖因子には移植臓器においても臓器保護・再生作用が認められており、将来的には臓器機能の保持から機能向上につながる保存法の開発、さらにこれを通じた障害臓器の再生などが期待される<sup>24)</sup>。

## おわりに

再生医学による細胞からの臓器新生が日常のものとなるまではまだ時間を要するものと思われる。それまでのあいだ、臓器移植は臓器不全治療の中心となる役割を担い続けなければならない。現状の方法にとどまらず、より長時間、臓器を安定かつ高機能に維持する方法の探究が必要である。

## ◆ ◆ ◆ 文献 ◆ ◆ ◆

- 1) 小崎正巳, 玉置 透: 臓器の保存と採取. 現代外科学大系—臓器移植, 和田達雄(編), 中山書店, 東京, 第12巻, p149-175, 1989
- 2) Klintmalm GB, Levy MF: Organ Procurement and Preservation, Landes Bioscience, Georgetown, p63-93, 1998
- 3) 木村哲寛, 黒澤 尋, 緒方嘉貴: 摘出肝臓を用いた高酸素親和性人工酸素運搬体(neo red cell)の酸素運搬能の評価. 人工血液 11:179-185, 2003
- 4) Nishino Y, Miura T, Miki T et al: Ischemic preconditioning activates AMPK in a PKC-dependent manner and induces GLUT4 up-regulation in the late phase of cardioprotection. Cardiovasc Res 61: 610-619, 2004
- 5) Peralta C, Serafin A, Fernandez-Zabalegui L



- et al : Liver ischemic preconditioning ; a new strategy for the prevention of ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 35 : 1800-1802, 2003
- 6) Cao CC, Ding XQ, Ou ZL et al : *In vivo* transfection of NF- $\kappa$ B decoy oligodeoxynucleotides attenuate renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Kidney Int* 65 : 834-845, 2004
  - 7) Ooie T, Takahashi N, Saikawa T et al : Single oral dose of geranylgeranylacetone induces heat-shock protein 72 and renders protection against ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Circulation* 104 : 1837-1843, 2001
  - 8) Janssen H, Janssen PH, Broelsch CE : Value of energy substrates in HTK and UW to protect human liver endothelial cells against ischemia and reperfusion injury. *Eur Surg Res* 36 : 26-32, 2004
  - 9) 鷹田泰之 : 24時間心保存法における基質添加の検討—ATP対アスパラギン酸. *低温医* 29 : 19-21, 2003
  - 10) Kamata H, Hirata H : Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal* 11 : 1-14, 1999
  - 11) Kamata H, Manabe T, Kakuta J et al : Multiple redox regulation of the cellular signaling system linked to AP-1 and NF $\kappa$ B ; effects of N-acetylcysteine and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on the receptor tyrosine kinases, the MAP kinase cascade, and I $\kappa$ B kinases. *Ann N Y Acad Sci* 973 : 419-422, 2002
  - 12) Pannen BH, Bauer M, Zhang JX et al : A time-dependent balance between endothelins and nitric oxide regulating portal resistance after endotoxin. *Am J Physiol* 271 : 1953-1961, 1996
  - 13) Yaoita H, Ogawa K, Maehara K et al : Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation* 97 : 276-281, 1998
  - 14) Lemos FB, Ijzermans JN, Zondervan PE et al : Differential expression of heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor in cadaveric and living donor kidneys after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 14 : 3278-3287, 2003
  - 15) Stoica SC, Satchithananda DK, Atkinson C et al : Heat shock protein, inducible nitric oxide synthase and apoptotic markers in the acute phase of human cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 24 : 932-939, 2003
  - 16) Tamura H, Ohtsuru A, Kamohara Y et al : Bax cleavage implicates caspase-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis of hepatocytes. *Int J Mol Med* 11 : 369-374, 2003
  - 17) Bilbao G, Contreras JL, Eckhoff DE et al : Reduction of ischemia-reperfusion injury of the liver by *in vivo* adenovirus-mediated gene transfer of the antiapoptotic Bcl-2 gene. *Ann Surg* 230 : 185-193, 1999
  - 18) Suzuki K, Sawa Y, Kagisaki K et al : Reduction in myocardial apoptosis associated with overexpression of heat shock protein 70. *Basic Res Cardiol* 95 : 397-403, 2000
  - 19) 松山昌秀 : アンチセンス tissue factor (TF)でのラット腎虚血再灌流傷害の制御. *大阪医学会誌* 52 : 45-51, 2003
  - 20) Yamanouchi K, Yanaga K, Okudaira S et al : [D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>] enkephalin (DADLE) protects liver against ischemia-reperfusion injury in the rat. *J Surg Res* 114 : 72-77, 2003
  - 21) Chien S, Oeltgen PR, Diana JN et al : Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE ([D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>]-enkephalin). *J Thorac Cardiovasc Surg* 107 : 964-967, 1994
  - 22) Wu G, Zhang F, Salley RK et al : Delta opioid extends hypothermic preservation time of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111 : 259-267, 1996
  - 23) 浅桐公男, 秋吉建二郎, 溝手博義ほか : ラット肝過冷却保存の有用性の検討. *低温医* 28 : 108, 2002
  - 24) Ninomiya M, Harada N, Shiotani S et al : Hepatocyte growth factor and transforming growth factor beta1 contribute to regeneration of small-for-size liver graft immediately after transplantation. *Transpl Int* 16 : 814-819, 2003

\*

\*

\*



診療の実際  
と  
最新のトピックス

## 肝不全に対する人工肝補助療法

かほ はらのき おお かね まつたかし  
浦原行雄\*, 兼松隆之\*

- ◆劇症肝炎は高度の肝細胞喪失に基づく症候群である。
- ◆現段階での根治的治療は肝移植である。

### はじめに

肝不全は、急激かつ広範に肝臓が障害されたことにより生じる急性肝不全とウイルス肝炎などが徐々に進行し、肝硬変に陥る慢性肝不全に大別される。慢性肝不全が緩徐な経過をとるのに対し、急性肝不全は急激に進行し時に致死性である。急性肝不全の病態は多彩で、いずれも肝細胞の大量喪失に起因する一種の症候群である<sup>1)</sup>。主たる死因は脳浮腫による脳幹死、消化管出血、感染症であり、疾患の重篤性から早急な治療の導入が必要である。

欧米では様々な原因による重症急性肝不全を fulminant hepatic failure (FHF) と総称しているが、本邦においては急性肝不全=劇症肝炎を意味することが多い。Treyらの定義と日本肝臓学会犬山シンポジウムの診断基準を表に示す(表1, 2)。この分類に従った2002年の集計報告によると、急性型53例、亜急性型64例、遅発性肝不全10例で総生存率は各々58.5%, 40.6%, 30.0%であった<sup>2)</sup>。肝移植の導入により治療成績は向上しているが、すべての症例が移植を受けられるわけではない。本邦の実情からは脳死移植は劇症肝炎には実現の可能性が低く、生体肝移植に頼らざるを得ない。教室における急性肝不全に対する移植適応外症例の理由を示す(表3)。

表1 Fulminant hepatic failure の定義

肝臓の広範な壊死、あるいは急激かつ高度な肝機能障害によって生ずる症候群であって、先行する肝疾患があつてはならず、かつ症状の出現から8週以内に肝性脳症をはじめとする肝の機能不全に基づく症状を呈するもの

(Trey & Davidson : Prog Liver Dis 3 : 282-298, 1970)

表2 劇症肝炎診断基準

劇症肝炎とは肝炎のうち症状発現後8週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すものとする。そのうちには発病後10日以内に脳症が発現する急性型とそれ以後に発現する亜急性型がある。

(犬山シンポジウム1981)

表3 劇症肝炎移植断念理由

ドナー側	レシピエント側
血液型不適合	感染症の存在
高度脂肪肝(30%以上)	悪性腫瘍(血液疾患)の併存
肝機能障害	脳死状態
肝生検での炎症細胞浸潤	

患者側の因子だけではなく生体ドナーの問題などの様々な制約が存在し、移植に至らずして亡くなる場合も少なくない。そのため、移植を待つ間や病的肝臓の回復を待つ間、全身状態を安定させる架け橋“bridging therapy”としての人工肝補助療法は極めて重要なものとなっている。

本稿では、重症急性肝不全に対する現行の人工肝

[key words] 劇症肝炎, 人工肝補助療法, ハイブリッド型人工肝

\*長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科学

- ◆劇症肝炎の場合、原因除去に対する治療と肝補助療法を並行させることが重要。
- ◆移植を考慮する場合、人工肝補助療法を開始後再評価を行う。
- ◆現状の人工肝補助療法の主眼は解毒と肝産生物質の供給である。

表4 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン(日本肝不全研究会より)

- 
- I. 脳症出現時に次の5項目のうち2項目を満たす場合は死亡として肝移植の登録を行う
- (1) 年齢45歳以上
  - (2) 初発症状から脳症発現まで11日以上(亜急性型)
  - (3) プロトロンビン時間10%以下
  - (4) 血清総ビリルビン濃度18mg/dl以上
  - (5) 直接/間接ビリルビン(D/T)比0.67以上
- II. 治療開始(脳症発現から5日後における予後再予測)
- (1) 脳症がI度以内に覚醒あるいは昏睡度でII度以上の改善
  - (2) プロトロンビン時間が50%以上に改善
- 以上の2項目のうち、認められる項目数が  
 2:生存と再予測して肝移植の登録を取り消す  
 0/1:死亡と再予測して肝移植の登録を継続する
- 

補助療法と我々が開発中のハイブリッド型人工肝臓に関する知見について述べる。

#### 人工肝補助療法の治療適応

治療対象は急性肝不全症例全例に及ぶが、広義的には慢性肝障害の急性増悪(acute on chronic)や術後肝不全なども含まれる。人工肝補助療法の治療開始は重篤化する以前が望ましいため、劇症化の予後予測式が各施設・研究班により独自に検討されているが、治療開始の早期決定は困難である。一般には日本急性肝不全研究会の移植を考慮すべき時点で人工肝臓補助療法の導入する人が多い(表4)。急性肝不全で導入する人が多い。治療の方針としては、①肝炎ウイルスなどの原疾患の治療による肝崩壊抑制、②昏睡惹起物質を含む有害物質の除去、③凝固因子などの肝産生物質の補給、と理想的には④障害肝再生促進効果が挙げられる。このうち、現在の人工肝補助装置が代行しうるのは上記②、③である。原因を除去することが最大の根治的治療であるが、荒

廃した肝臓の回復までの間の肝補助療法は生命維持のためには必須の“対症療法”であると考えられる。

#### 人工肝補助療法の特徴

人工肝補助療法は、血液浄化法を基礎とした機械的人工肝と、肝細胞を組み込むハイブリッド型人工肝に分けられる。

##### 1. 機械的人工肝(血液浄化法)

###### a) 特徴

###### i) 血液灌流-吸着療法

活性炭を用いた吸着療法は欧米を中心に使用されてきたが、有害物質の除去に限界があり、現在ではビリルビン吸着や敗血症に対する polymixin B を固定化したエンドトキシン吸着などの選択的吸着目的として多く施行される<sup>3)</sup>。

###### ii) 血漿交換療法

血漿交換の肝不全への導入は1970年代と比較的早かったが、欧米では肝移植が確立したこともあり積極的導入には至らなかった。本邦や一部の国にお



- ◆血漿交換の物質除去効果は高くない。むしろ安定した血漿の補給法である。
- ◆血液濾過透析は中分子領域の除去に優れる。
- ◆人工肝補助療法の開始と並行して肝移植が必要となる可能性を説明する。

いては、肝移植の未発達さと高性能血漿分離膜の開発も伴い1980年から1990年前半の代表的な肝補助療法として施行されてきた。血漿交換は、有害物質の除去効率の後述する血液濾過透析に比べると低く、効率をあげるため短時間で大量の血漿投与を行うと電解質や浸透圧変化などから肺水腫を生じる。この合併症の発生を抑えるためには、緩徐な血漿交換が必要となるため、解毒よりも凝固因子などの肝産生物質補充としての意義が大きいものと思われる<sup>4)</sup>。

### iii) 血液濾過透析

人工透析技術の進歩に伴って肝不全へも応用されるようになった。今日、最も施行されることの多い人工肝補助療法である。使用される Polyacrylonitrile (PAN), Polymethylmethacrylate (PMMA) 膜は肝不全時に発生する脳症(脳浮腫)の推定原因物質である中分子(分子量 5000 以下)領域やサイトカイン・ストームと呼ばれる SIRS(systemic inflammatory response syndrome)の中心をなす炎症性サイトカインの除去に優れ、比較的耐用も良好である。肝不全下では循環動態が変動しやすいため、持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration; CHDF)が用いられることが一般的である。除去効率を向上させるため、平澤らは high flow dialysate continuous hemodiafiltration (HFCHDF)の有用性を提唱している。本法の施行により、血中のコロイド浸透圧を高く保つことで脳浮腫の指標である頭蓋内圧を低下させ、昏睡進展の防止あるいは覚醒効果を有することが報告されている<sup>5)</sup>。持続的ではないが、与芝らも高容量の濾過透析の有効性を報告しており、循環動態が許す範囲での高流量・置換を推奨している<sup>6)</sup>。これら濾過透析法では、蛋白喪失は避けられず、血漿交換と併用されることが多いが、血漿交換の水分貯留や

電解質異常などの合併症も同時に是正可能である。

### b) 治療の実際

当院では重症急性肝不全症例が搬入されると肝臓内科・集中治療部・移植外科が合同で治療を担当するシステムをとっている。意識状態・血液生化学検査・画像診断による肝萎縮の状態を確認後、治療方針を決定し、前述のような移植を考慮すべき病態であれば直ちに人工肝補助療法を導入する。人工肝補助療法施行にあたっては、ダブルルーメンカテーテルを鎖骨下または大腿静脈に留置し送返血に用い、抗凝固薬としてはメシル酸ナファモスタットを使用している。標準療法として血漿交換(40~50 U)と CHDF(置換液:20~40 l)を併用し、毎回血漿・置換液量を調整する。現在のところ HFCHDF や高流量 HDF は施行していない。治療評価の主眼は意識(昏睡)状態においているが、脳症や呼吸状態により軽度の鎮静を要する場合があります。鎮静薬によって状態が修飾され効果判定が困難となりやすいため注意を要する。脳症が進行した場合、ドナーが存在すれば速やかに肝移植へと移行することが必要であり、我々は入室後、病状のインフォームドコンセントの後、集中治療と並行して移植のための評価を開始している。

### c) 新しい血液浄化システム

アルブミン透析システム:大部分の物質が血液中アルブミンに結合していることを利用した血液浄化法であり、透析液(Scavenger)としてアルブミン添加液を用いるシステムである。single-pass albumin dialysis (SPAD) と molecular adsorbent recirculating system が開発され、ともに臨床使用が開始され有効性が報告されているが、その作用機序については未だ検索中である<sup>7, 8)</sup>。SPAD と MARS の灌流実験での除去効率はほぼ同等と報告されている。欧米で

- ◆新しい血液浄化法としてアルブミン添加透析が開発された。
- ◆ハイブリッド型人工肝臓は医用機器と細胞・組織の組合せである。
- ◆人工肝臓は細胞を封入したバイオリアクターにより機能を発現する。

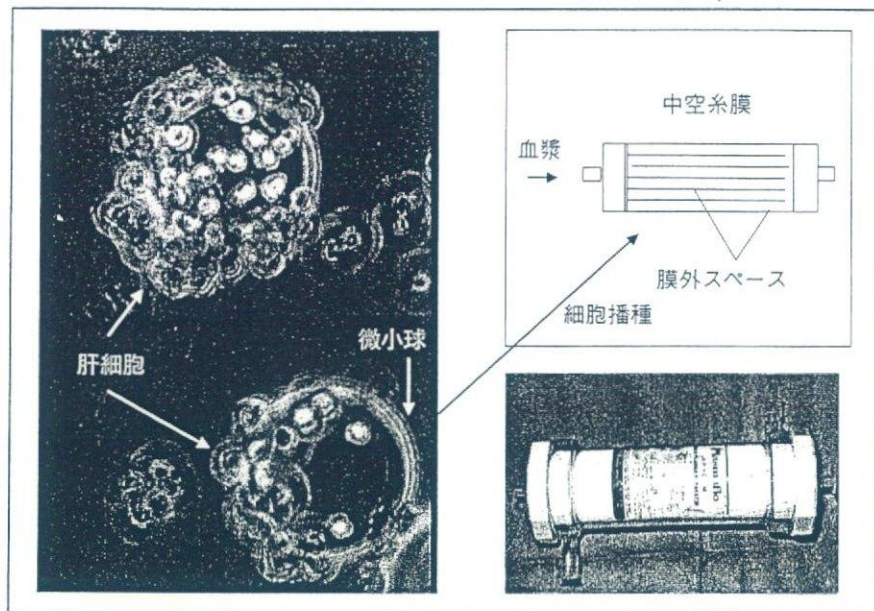


図1 人工肝臓  
(肝細胞+バイオリアクター)

は濾過透析は肝不全には一般に適応されていないが、本邦での使用にあたっては、これらとの比較試験が必要と思われる。

## 2. ハイブリッド型人工肝

1990年代後半より登場したこのシステムは“機械的”な吸着・濾過および肝産生物質の供給を肝細胞そのものに委ねるという考え方に基づくものである。血液浄化システムを基本に“濾過透析”部に肝細胞を組み込んだ装置(=バイオリアクター)が挿入される。ハイブリッド型人工肝臓はバイオリアクターという灌流装置と細胞から構成されており、我々のハイブリッド型人工肝臓は中空糸膜カラム内へ微小球に接着させた肝細胞を封入するシステムをとっている<sup>9)</sup>(図1)。

### i) バイオリアクター

簡便な機器として中空糸膜の膜外スペースを利用

した膜型血漿分離器や白血球吸着カラムに肝細胞を trap させた回路と対流を利用した灌流効率の良い radial flow 型が開発されている<sup>10)</sup>。取り扱いの簡便さでは中空糸膜が有利だが、radial flow 型は培養槽を兼ねた一体型バイオリアクターとして有用である。

### ii) 細胞源

細胞種としては、初代培養肝細胞や株化細胞の両者が用いられる。初代培養の細胞源としては食用として飼育された無菌ブタが当初計画されたが、Zoonosisの観点から発見されたブタ内因性レトロウイルス(porcine endogenous retrovirus; PERV)感染の危険性が指摘され再検討されるようになった<sup>11)</sup>。異種細胞からのZoonosisは異種免疫反応抑制と表裏一体をなしており、ヒトに順応させるための免疫抑制としての補体の抑制や糖鎖抗原の knockout は PERV 排除機構をも抑制してしまうため、細胞源は



- ◆ハイブリッド型人工肝臓の細胞源は初代肝細胞、株化細胞が使用される。
- ◆異種細胞の場合、人畜共通感染症に注意する必要がある。
- ◆肝細胞を用いた場合、代謝能力に優れた効果が期待される。

ヒト由来細胞株・肝細胞へとシフトしている<sup>12)</sup>。ヒト株化細胞(cell line)としては肝芽腫細胞株が肝特異的機能の発現が保たれていることから、HepG2株やこの亜種のC3A株が用いられている。機能的発現の面では他の細胞に劣るものの、供給面ではこれら株化細胞は安定しているため、遺伝子導入などにより高機能を有する細胞株の樹立が必要である。ヒト初代肝細胞は、そのままでは長期培養が困難なため、三高らのSmall Hepatocyteをはじめとする自律増殖性の高い細胞群(progenitor cell)の使用や不死化遺伝子(SV40大型T抗原)を導入した後にこれを不活化する手法を用いる試みが行われているが、実験の域を超えていない<sup>13, 14)</sup>。現状からは、大量使用可能なほどヒト肝細胞が入手されないため、切除組織などから細胞を増殖させた後に凍結保存しておくバンキングシステムの開発が望まれる。ハイブリッド型の前にそびえる最も大きな壁がこの細胞の問題である。

### iii) 臨床応用

SussmanのELAD(extracorporeal liver assist device)、DemetriouのBAL(bioartificial liver)、GerlachのALS(artificial liver support)が臨床に応用された代表例である。いずれも昏睡からの覚醒をはじめとする良好な肝機能補助効果が示されており、とくにDemetriouらは移植への繋ぎのみならず自然回復までの生命維持にも成功している<sup>15)</sup>。これらの装置は残念ながら多施設間のrandomized trialでは従来の治療と格段の差を示すには至っていない。我々は、肝不全モデルを用いて基礎的にハイブリッド型を他の血液浄化法と比較検討し、特徴の解明を試みた。比較治療実験からは、肝細胞を用いた人工肝臓は血漿交換に比しアンモニア・芳香族アミノ酸の

選択的除去をはじめとする有害物質除去に優れていたが、pH・電解質保持という点ではCHDFが優れていたため、濾過透析を併せたハイブリッド型人工肝臓がより効果的であると考えている<sup>16)</sup>。これらの結果に基づき、新システムをヒト肝細胞を用いる回路とともに現在計画中である。

### 今後の展望

人工肝補助装置に望まれることは、選択的な物質除去と良好な肝産生物質の供給である。血液濾過透析によって一定範囲の分子量の物質は機械的に除去されることが明らかであるが、この除去は選択制をもつものではない。また、サイトカイン除去効果は濾過透析でも肝細胞・肝細胞株を用いた場合でも認められているが、肝細胞を用いた場合は不全肝が転写因子レベルで変動していることが実験的に確認されている<sup>17)</sup>。このことは、血液浄化で取り除けない高分子量の可溶性レセプターなどの物質が選択的に除去されている可能性を示唆するものであり、孔サイズではない生体反応を反映した膜の開発が望まれる。

現行の血液濾過透析では、血液中の蛋白、成長因子なども除去されてしまうため、他方で十分な補充療法を必要としてしまうという問題が生じる。ヒト由来の蛋白を供給するシステムは、現在のところ血液製剤しかなく、安定的な肝産生物質供給システムが切望される。肝細胞を用いることへの期待はこの点にもあるが、現在までに作製されたシステムでは*ex vivo*で強力な蛋白合成能を示したものはない。これは、サイトカインストームともいえる肝不全血中の様々な影響を細胞が受け、機能発現を減弱させることも一因と考えられ、実際に肝不全血漿を灌流すると肝細胞機能の低下が確認された<sup>18)</sup>。したがっ



- ◆機械的人工肝補助療法では、安定した肝由来蛋白供給が重要課題。
- ◆ハイブリッド型は細胞が肝不全の血中諸因子に反応する可能性がある。
- ◆今後の発展のためには再生医学との連携が重要である。

て、外的刺激に対し安定的な細胞の作製や人工肝回路本体と切り離し、培養システムから肝産生物質のみを供給するシステムが望まれる。これらの達成には、幹細胞から肝細胞への変換や遺伝子による変換が必要と考えられる。

## おわりに

本稿で紹介した人工肝補助療法は、移植を凌駕するほどの治療効果を示すには至っていないが、少なくとも安定した状態で移植に繋ぐ効果は確認されている。病態のさらなる解明と医用工学・細胞培養技術の進歩により、“補助”ではない真の人工肝が登場する日も遠くはないと思われる。究極的には自己細胞による臓器創生であろうが、それまでの過渡期において人工肝は肝移植に続く次の時代の主役であると思われる。

## 文 献

- 1) Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C et al : Fulminant hepatic failure : Summary of a workshop. *Hepatology* 21 : 240-252, 1995
- 2) 日本肝不全研究会 劇症肝炎全国調査票集計結果 2002年, 日本肝不全研究会 2004年報告
- 3) Uriu K, Osajima A, Hiroshige K et al : Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymixin B immortalized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patient with septic shock. *Am J Kidney Dis* 39 : 937-947, 2002
- 4) De Silvestro G, Marson P, Brandolese R et al : A single institution's experience (1982-1999) with plasma-exchange therapy in patients with fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 23 : 454-461, 2000
- 5) 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏 他 : 人工肝補助療法の現状と将来の展望. *肝胆膵* 42 : 485-495, 2001
- 6) Yoshida M, Sekiyama K, Iwamura Y et al : Development of reliable artificial liver support (ALS)—plasma exchange and high performance membrane. *Dig Dis Sci* 38 : 469-476, 1993

- 7) Sen S, Jalan R : The role of the molecular adsorbents recirculating system (MARS) in the management of liver failure. *Perfusion* 19 : S43-S48, 2004
- 8) Sauer IM, Goetz M, Steffen I et al : *In vitro* comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology* 39 : 1408-1414, 2004
- 9) Kamohara Y, Fujioka H, Kanematsu T et al : Comparative study of bioartificial liver support and plasma exchange for treatment of pigs with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* 24 : 165-170, 2000
- 10) Nagamori M, Hasumura S, Matsuura T et al : Development in bioartificial liver research : concept, performance, and application. *J Gastroenterol* 35 : 493-503, 2000
- 11) Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA : Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 3 : 282-286, 1997
- 12) Fujita F, Kamohara Y, Kanematsu T et al : Inactivation of porcine endogenous retrovirus by human serum as a function of complement activated through the classical pathway. *Hepatology Res* 26 : 106-113, 2003
- 13) Mitaka T, Mizuguchi T, Sato F et al : Growth and maturation of small hepatocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 13 : S70-S77, 1998
- 14) Kobayashi N, Fujiwara T, Westerman KA et al : Prevention of acute liver failure in rats with reversely immortalized human hepatocytes. *Science* 18 : 1258-1262, 2000
- 15) Kamohara Y, Rozga J, Demetriou AA : Artificial Liver-Review and Cedars-Sinai Experience. *J HBP Surgery* 5 : 273-285, 1998
- 16) 蒲原行雄, 兼松隆之 : バイオ人工肝における治療の現状. *肝胆膵* 42 : 497-504, 2001
- 17) Suh KS, Kamohara Y, Demetriou AA et al : Bioartificial liver treatment in rats with fulminant hepatic failure : effect on DNA binding activity of liver enriched and growth associated transcription factors. *J Surg Res* 85 : 243-250, 1999
- 18) Ito Y, Kamohara Y, Kanematsu T et al : Influence of serum from rats with fulminant hepatic failure on hepatocytes in a bioartificial liver system. *Int J Artif Organs* 27 : 303-310, 2004



特集/肝炎から肝がんまで

肝がんの治療

肝 切 除 術

蒲 原 行 雄\* 兼 松 隆 之\*\*

はじめに

本邦におけるがんによる死亡数は増加の一途をたどっている。この中で肝細胞癌は近年増加傾向を示しその制御は重要な問題である。血管塞栓術、ラジオ波凝固、切除など様々な治療法が開発・施行されている。肝癌の死亡原因としては日本肝癌研究会の最新報告によると肝細胞癌症例の癌死は56.5%であり、これは胆管細胞癌の81.4%と比べ低い数字である。一方、肝不全や消化管出血などのように肝硬変に基づく死亡が34.3%と高く、このことは肝細胞癌治療における根治性と肝機能保持という2面性を示すものである。治療別にみた総生存率は肝切除で1年:87.4%, 3年:69%, 5年:52.3%である。これに対し、エタノール注入、マイクロ波凝固壊死療法などの治療法では、3年目までの生存率はほぼ切除と同等なのに対し、5年目以後の生存率は低下している<sup>1)</sup>。これはラジオ波やマイクロ波凝固壊死療法が有効といわれる腫瘍径の小さな(2cm以下)の症例においても同様の傾向が見られている(表1)。現状では中・長期的予後の面で肝切除術は有効な治療法であり、本稿では肝細胞癌治療としての肝切除術の現状について述べる。

I. 肝予備能の評価と術式の選択

肝切除成績向上の要因の1つは肝予備能の評価

がより正確に把握できるようになり、それに応じた切除術式が確立したことである。評価法としてはChild-Pugh score, 日本肝癌研究会の障害度分類がその代表であり、障害度Bまでが一般的な肝切除術の適応とされる。近年、従来の肝癌の病期(Stage)と肝予備能を併せた新しい分類法としてCLIP(Cancer of the Liver Italian Program) scoreや本邦の肝癌研究会の病期分類をベースとしたJIS(Japan Integrated Staging) scoreが提唱され、予後からみた肝癌治療法の選択が再検討されている<sup>2)</sup>。これら分類の低score値の症例は良好な予後を示しており、局所療法として有効な外科切除の良い適応と考えられる(表2, 3)。至適切除範囲は各施設の肝予備能評価に基づき設定されているが、われわれは肝線維化を反映する門脈圧に着目し、術中に空腸静脈分枝からカテーテルを挿入、門脈圧を測定し切除範囲の評価に加えている<sup>3)</sup>。

門脈圧測定の実際 Treitz 靱帯から1m付近の空腸静脈からカットダウンの要領でカテーテルを挿入すると門脈内へ容易に到達するため、これにマンメーターを接続して開腹時、系統的切除であれば脈管遮断後に門脈圧を測定する。

門脈圧20cmH<sub>2</sub>Oを基準とし開腹時これ以上であれば切除範囲を予定より縮小し、特に25cmH<sub>2</sub>O以上では小範囲の切除にとどめている。葉切除時は主要グリソン鞘を遮断後、20cmH<sub>2</sub>Oを超える

表 1 肝細胞癌治療後生存率

	1年	2年	3年	5年	10年	
肝切除術 (腫瘍径<2cm)	87.4 (94.7)	77.8 (89.3)	69.0 (75.2)	52.3 (67.4)	27.3 (33.9)	(%)
エタノール注入+他治療 (腫瘍径1~2cm)	91.5 (95.0)	77.6 (85.3)	63.6 (72.3)	40.3 (48.6)	19.3 (28.8)	(%)

(日本肝癌研究会2004年報告より抜粋)

表 2 CLIP Score

Variables	Score		
	0	1	2
Child-Pugh Score	A	B	C
Tumor Morphology	Uninodular and extent ≤ 50% of liver	Multinodular and extent ≤ 50% of liver	Massive and extent > 50% of liver
AFP (ng/ml)	< 400	< 400	< 400
Portal vein thrombosis	No	Yes	

CLIP = Cancer of the Liver Italian program

表 3 JIS Score

Variables	Score			
	0	1	2	3
Child-Pugh Score	A	B	C	
日本肝癌研究会				
TNM 病期	I	II	III	IV

日本肝癌研究会 TNM 病期分類  
 T: 単発, 腫瘍径 2 cm 以下, 脈管侵襲より  
 T1; 3 項目合致, T2; 2 項目合致, T3; 1 項目合致, T4; 合致なし  
 M: 遠隔転移 (+: 陽性, -: 陰性), N: リンパ節転移 (1: 陽性, 0: 陰性)  
 Stage I: T1N0M0, Stage II: T2N0M0,  
 Stage III: T3N0M0,  
 Stage IV-A: T4N0M0, any T N1M0,  
 Stage IV-B: any T · N M+

JIS = Japan Integrated Staging

にはきわめて有用と考えている<sup>4)</sup>。

## II. 肝切除手術手技の工夫

肝切除術のポイントは血行の遮断・処理と実質切離に分けられ, 近年の工夫で肝切除術における出血量・輸血数とも減少している。

肝切除における血行処理は個別に脈管を処理して切離を行うコントロール法とグリソン鞘をまとめて遮断するグリソン鞘一括処理法がある。肝硬変症例ではリンパ網が発達しており肝門部の剥離によりリンパ漏が生じやすいことと手技の簡便さからわれわれは, グリソン鞘一括処理法を採用している。また, 肝脱転操作にともない病巣から腫瘍の揉みだしが生じやすいことが報告されており, 肝細胞癌においてはドレナージ経路である門脈内散布を予防する目的でグリソン鞘一括によって所属領域を遮断した後, 脱転操作を行っている<sup>5)</sup>。本法の採用によりわれわれは肝細胞癌術後再発個数の減少と無再発生存率の改善という結果を得ており, 術中散布予防に寄与するものと考えている<sup>6)</sup>。

グリソン鞘一括処理併用肝切除の手技 胆嚢を肝床よりで剥離し摘出すると前・後区域および左右分岐が確認しやすくなる。実質付着部で肝十二指腸間膜を鈍的に剥離し右尾状葉枝分岐後のグリソン右枝, ついで後区域にテーピングし引き算に要領で前区域, グリソン左枝にすすめる。切除領

場合は次のグリソン分枝を露出し遮断している。また, 肝細胞癌再発因子として非癌部の炎症所見 (grading: Knodell の分類による) に着目し特に術前データに解離がある症例では, 術中非癌部生検を行い高度炎症所見を呈する場合は, 切除範囲を 1 ランク縮小し, 侵襲を小さくするように配慮している (表 4)。近年, 肝機能を反映するアジアロシンチグラム (LHL15 値) が注目され, 特に残存肝のアシアロ値を SPECT 像などで算出し評価が試みられている。従来の評価法を凌駕するには至っていないが, 特に検査値解離例での評価

表 4 肝予備能と肝切除範囲

ICG R <sub>15</sub> (%) 門脈圧 (cmH <sub>2</sub> O)	障害度 A - B				
	< 10	10~20	20~30	30<	
	< 20	< 20	20 ≥		
	2 区域以上切除	2 区域切除	区域切除	亜区域切除	部分切除核出, 焼灼非手術療法

肝障害度と ICG・門脈圧解離例は非癌部術中肝生検 → 高度炎症の存在する場合は切除範囲を 1 ランク縮小



域を遮断し、前述のように門脈圧を測定しさらに末梢での処理が必要な場合は実質を切離し同様の操作を行う。一部亜区域枝までの同定が可能であるが、露出困難な場合は中枢側で間歇血行遮断を行い、実質切離をすすめて担癌領域のグリソン鞘処理を行う。血行遮断時間は通常、全肝遮断15分、片葉30分迄とし5分以上の開放時間を設けている。グリソン鞘一括処理の場合、はじめからグリソン鞘切離を行うわけではなく遮断後に実質切離を進め、より末梢側でのグリソン鞘処理を行うようにしている。切離前に胆道造影を行い走行を確認するため、胆道走行異常例などにも対応がしやすく損傷が少ない。断端は、脈管の逸脱が生じやすいため血管鉗子で遮断後末梢側を密な連続縫合を行い、特に動脈が同定される場合は個別に結紮や縫合を加えている。

肝実質切離に際しては肝静脈は下大静脈圧の影響を受けやすいため、麻酔医の協力により実質切離時には中心静脈圧を低値(5 cmH<sub>2</sub>O)で維持している。切離法としては、一般的に超音波破碎装置(CUSA)やpean鉗子で破碎していく手割り法(crush method)で実質を破碎後、索状に遺残する脈管群を結紮していく方法が広く採用されている。手術手技の比較でCUSAと手割り法の差はなくほぼ同等との報告があり、術者の“慣れ”に負うところが大きい。われわれはCUSAで破碎後、残肝側を結紮し切除側はhemoclipを使用し、大きい脈管やグリソン鞘は血管鉗子で遮断後、刺通あるいは連続縫合で閉鎖し肝切除を進めている。熱凝固装置であるマイクロ波や超音波駆動メスを使用した場合、凝固壊死組織の脱落による胆汁漏およびこれに起因した感染が生じることに留意することが必要である。近年、開発されたirrigation装置つきのbipolarや電気メスは凝固組織の脱落が少なく小さい脈管を直接凝固可能であり、肝切除に導入されつつある。

### Ⅲ. 系統的肝切除と Limited Resection

肝細胞癌の特性である肝内転移と多中心性発生を考慮した場合、後者は発癌ポテンシャルの低下が重要であり、前者は主病巣から周囲組織の逸脱の制御が必要である。したがって肝内転移に対しては、潜在する微小衛星病巣を想定した可及的広範囲での切除が理想的である。切除範囲としては従来より系統的肝切除術として血行領域に応じた

肝葉切除や区域切除が施行されていたが、肝予備能により施行できない場合も多々存在した。そこで最小範囲の系統的切除として肝細胞癌の門脈逸脱を考慮した所屬門脈域を切除する亜区域切除が導入されるようになった<sup>7)</sup>。亜区域の同定には、担癌亜区域のグリソン鞘を同定し先行処理し変色域を切除する方法や色素を注入し染色域を切除する方法が行われているが、厳密な亜区域のライン決めは困難で術者により評価が異なりやすい。高山らは離断面に肝静脈を露出することで切除範囲を一定のものとし、この方法が広く採用されている<sup>8)</sup>。

一方、われわれは Limited Resection という概念を提唱し、障害肝に発生した肝細胞癌を広範に切除することにこだわらず、肝機能が十分温存可能な範囲での肝切除を行ってきた<sup>9)</sup>。本概念は、非系統的な肝部分切除や核出術と混同されがちだが、術式ではなく肝硬変併存下での肝細胞癌に対する治療指針を示すものである。したがって、切除範囲縮小という見地からの亜区域切除とも目的は合致し、limited Resectionの各論のひとつが亜区域切除ともいえる。

現在のところ、系統的切除と非系統的切除の優劣についてのコンセンサスは得られていない。Retrospectiveな検討では個々の症例の背景が施設間・施設内でも異なるため結論が導き出せていないのが実情である。

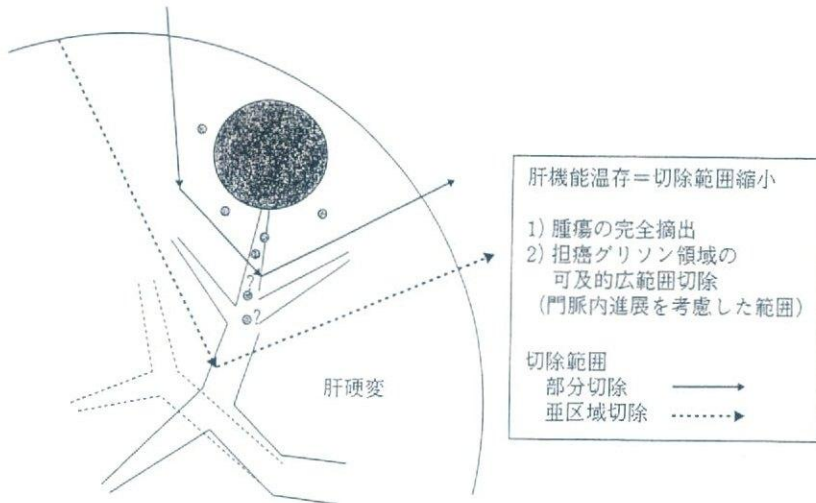
われわれは、障害肝の切除術式の選択にあたっては、1) 非癌部の予備能の許す可及的に広い範囲内で腫瘍を安全かつ確実に除去、2) 亜区域未満の切除であっても肝細胞癌の経門脈性逸脱を考慮し、担癌グリソン鞘を(亜区域グリソン分枝)を含めた切除の2点を心がけた肝切除術を施行している(表5)。

### Ⅳ. 肝切除術最近の動向

低侵襲化 肝切除における低侵襲とは、1) 開腹創の縮小、2) 肝切除範囲の縮小と残肝負荷の軽減である。1) については腹腔鏡手術手技の導入により小開腹創での肝切除が可能となった。鏡視下でのPringle法の導入、実質切離時の凝固装置の使用や肝静脈系への空気塞栓を避けるための吊り上げ法への変更など工夫がなされている<sup>10)</sup>。しかし、腫瘍の占拠部位による制約を受けやすいため、肝辺縁部あるいは外側区域の腫瘍が良い適応と考えられる。2) については、前述した縮小



表 5 肝硬変併存肝細胞癌に対する肝切除術



切除に加え、肝臓への侵襲の軽減という観点からは術前のステロイド投与や短時間の虚血負荷をかける ischemic preconditioning が試みられており、虚血再灌流障害の研究と併せ機序が徐々に解明されつつある<sup>11)</sup>。

**肝静脈温存と再建** 比較的肝機能の良好な肝臓では大量切除も可能であるが、肝右葉は全肝容積の60%以上を占めるため腫瘍の占拠部位、特に右肝静脈近傍の腫瘍ではドレナージ路である右肝静脈処理の必要性から右葉切除を余儀なくされてきた。幕内らは短肝静脈の一部が発達し後区域尾側をドレナージする症例があることを報告し、右下肝静脈存在例では右肝静脈を含めS7領域を切除しても後区域の温存が可能なが明らかとなった<sup>12)</sup>。また、中村らはこれら静脈の未発達例に対して右肝静脈を間置グラフト再建を行い機能温存を報告している<sup>13)</sup>。

**門脈塞栓療法** 大量肝切除における残存肝の限界は20~25%といわれてきたが、限界量の残存肝は感染症の合併などで肝不全を生じやすく、一定以上(35~40%)の残肝量を設定することの重要性が認識されるようになってきた。残存量が少ない場合、あらかじめ切除予定部の門脈を塞栓することで塞栓葉の萎縮と残存肝の再生を得る門脈塞栓療法が導入されている。本法を併用することで残存予定肝容積が10~15%増加し、残肝過小に起因する肝不全を回避しより安全な肝切除が可能となった<sup>14)</sup>。肝障害の少ない胆道癌や転移性肝癌で広く行われているが、中等度以上の肝障害を有する肝細胞癌での結論は出ていない。われわれは動物実験の結果から炎症性サイトカインの存在下

では肝再生が抑制されることを確認しており、門脈分枝塞栓術は中等度以上の肝障害例には施行せず、むしろ縮小切除を考慮している<sup>15)</sup>。

## V. 進行・再発肝細胞癌への対策

**高度進行肝細胞癌への挑戦** 肝癌取り扱い規約に採用されているように予後に最も影響を与える肉眼的因子は大きさ、個数、門脈腫瘍栓である。特に多発例や本幹・主要分枝の腫瘍塞栓は外科的治療の適応外となることが多く、積極的外科手術単独では限界が示唆されていた。近年、肝細胞癌に対する動注化学療法の有効性が報告され、進行肝細胞癌(特に門脈腫瘍栓例)の外科治療前後の併用療法として導入されている。肝切除前あるいは術後に5-Fu動注とインターフェロン $\alpha$ 併用療法や選択的灌流装置を用いた抗癌剤肝単灌流法の有用性も報告されており、化学療法併用下での進行肝癌に対する腫瘍減量手段としての肝切除の意義が再注目されている<sup>16)17)</sup>。

**再発対策** 肝切除後の再発例に対しては専ら動脈塞栓術(TAE)が行われてきたが、術後症例や反復例には胆道合併症が生じやすいことが指摘されている<sup>18)</sup>。われわれは、再発例に対しては状況が許す限り再肝切除や腫瘍焼灼療法を試み動脈塞栓術はこれらの不能例に施行するようになっている。また、ウイルス肝炎が背景となることが多いため癌の再発対策=ウイルス肝炎の制御という考え方も成り立つ。実際に、治癒切除前後のインターフェロン療法や肝庇護療法によるトランスアミンナーゼ安定化が再発数を減少させたとの報告もあり内科との協力体制が不可欠である<sup>19)</sup>。