

下大静脈内に連続する腫瘍栓を伴う 肝細胞癌に対する肝右葉切除術

Hepatic right lobectomy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava.

永野 浩昭*
Hiroaki Nagano

丸橋 繁**
Shigeru Marubashi

宮本 敦史**
Atsushi Miyamoto

武田 裕**
Yutaka Takeda

小林 省吾**
Shogo Kobayashi

梅下 浩司**
Koji Umeshita

堂野 恵三*
Keizo Dono

門田 守人***
Morito Monden

●要旨●「下大静脈内に腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝右葉切除術」についてその一般的手技と応用などについて概説する。このような症例においては、術前・術中の画像診断による腫瘍進展度診断とともに、十分な血管処理を施行するにたりの視野の展開と血管の剝離が重要である。また、下大静脈切除における体外循環については、肝上部下大静脈を十分に剝離した後、腹腔内より心嚢を切開しその進展度について確認後、鉗子による右心房から胸腔内下大静脈の遮断が可能か否かによって判断する。

● key words : 肝右葉切除術, 肝細胞癌, 腫瘍栓, 下大静脈

はじめに

肝臓は周辺に門脈、下大静脈などの大血管が存在し、腫瘍の部位と大きさなど、その進展形式によってはこれら大血管合併切除術が必要になる。その手技については、原発巣の性状、進展度によって方法や対策が異なる。そのなかで腫瘍栓が肝静脈から下大静脈、さらには右心房内までに及ぶような肝細胞癌は、肺塞栓や心不全などの致死的な合併症を引き起こす可能性が高い。このような症例に対する効果的な治療法の一つに外科手術があるが、必ずしも安全に施行できるとはいえない。本稿においては、「下大静脈内に腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝右葉切除術」についてその一般的手技と応用などについて概説する。

基本となる重要な手順

下大静脈内に腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝右葉切除術の手術術式の概要について述べる。ただし、下

大静脈内腫瘍栓を伴う肝細胞癌症例の肝切除術に際しては、下大静脈内腫瘍栓の先端部位（頭側・尾側）と腫瘍栓を形成する静脈の種類によって異なる。この基本術式については、症例数としてもっとも多いと考えられる、肝右葉の肝細胞癌が右肝静脈より下大静脈内に腫瘍栓を形成し、その先端は肝上部下大静脈内にとどまる症例について述べることにする。

(1) 術前の画像診断により腫瘍栓の先端部位についての十分な診断を施行する。手術創については、基本的に術後の回復を考慮し手術侵襲をできるだけ少なくするためには、最初から開胸はせずに開腹手術のみで下大静脈内腫瘍栓の摘出を試みる。まず、上腹部正中切開に高位横切開（逆T字切開）を加えて開腹する。

しかしながら、後述するように腫瘍栓の進展度によっては、開胸、胸骨縦切開を必要とする症例もある（図1）。

(2) 開腹後、術中エコー¹⁾を施行する。肝内の腫瘍の位置、下大静脈内腫瘍栓の位置について確認する（図2）。

(3) ついで、胆嚢摘出術を施行する。

(4) 肝門部処理については、門脈内腫瘍栓を伴わない症例では、グリソン鞘一括処理²⁾を用いる。肝右葉切除術を施行するにあたり、肝門部処理により肝十二指腸間膜（全肝）および右葉にテーピング後は、肝切

* 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学講師

** 同教室 *** 同教授

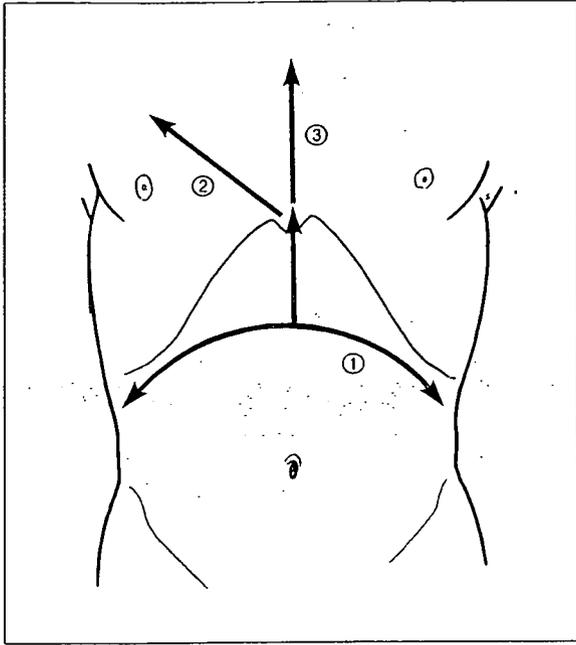


図1、開創に関する模式図

①高位横切開+上腹部正中切開，②開胸，③胸骨縦切開。基本的には，①の開腹創で手術に臨むが，症例によっては，②：開胸，③：胸骨縦切開を要する症例もある

離終了まで肝右葉の血流は遮断しつづけたままで，以下の処理を施行する（図3）。

(5) 全例において Kocher の授動術を施行し，下大静脈前面を露出し腫瘍栓尾側末端部位の確認を行い，下大静脈の血流遮断を施行するにあたり，視野と遮断部位が不十分でないようにする（図4）。

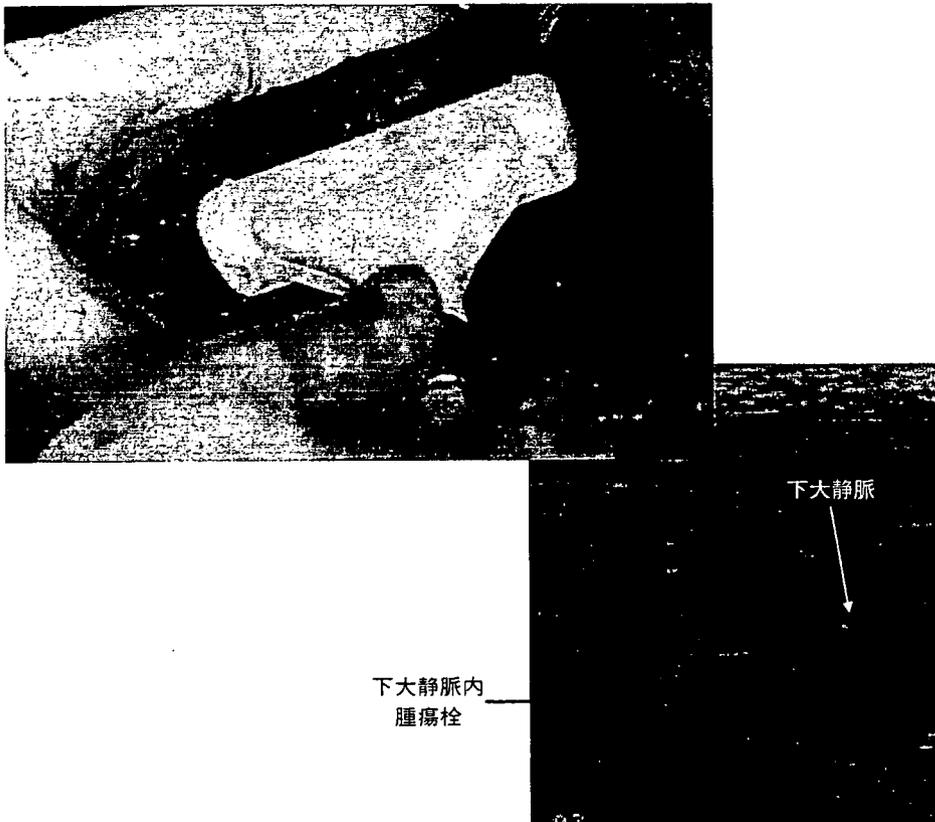
(6) 肝右葉を脱転する。この際に，肝右葉側を十分に下大静脈より剥離しその前面を露出することが重要である。したがって，短肝静脈については，下大静脈前面にあるものは可能な限り結紮切離する。

(7) 肝右葉脱転後，右肝静脈，左・中間静脈共通幹を同定し十分に剥離した後，それぞれをテーピングする（図5）。

(8) Belghiti の hanging maneuver³⁾を応用し，下大静脈前面にペンローズドレーンを挿入し，肝切離のメルクマールとする（図6）。

(9) CUSA，モノポーラ型電気メスを用いて中肝静脈の右側で肝切離⁴⁾を施行する。

(10) 肝右葉のグリソン鞘を一括に，結紮切離する。



下大静脈内
腫瘍栓

下大静脈

図2 術中US
下大静脈内に充満する腫瘍栓が示されている



肝右葉・テーピング

全肝血流遮断用・テーピング

図3 グリソン鞘一括処理による肝門部血流遮断
肝右葉側は、肝切離終了まで遮断する

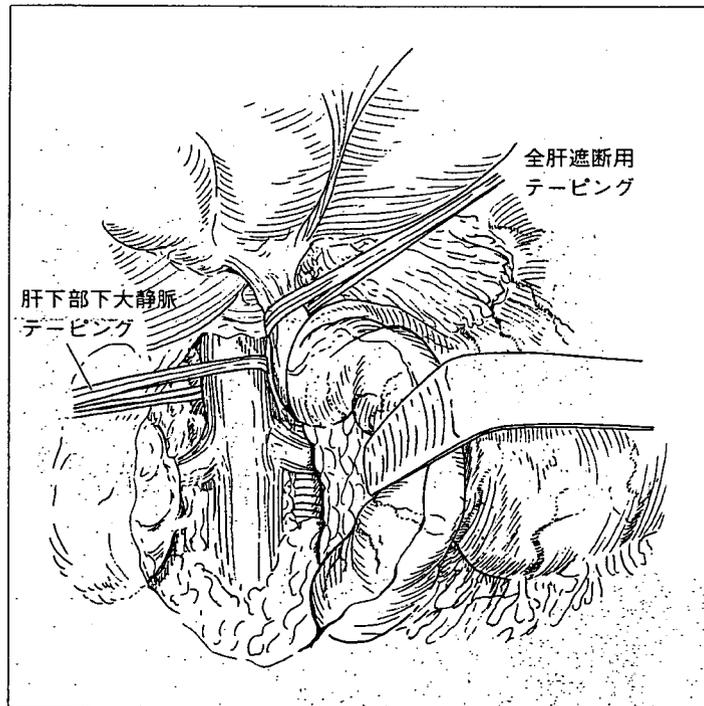


図4 Kocherの授動術の模式図
肝下部下大静脈を十分に露出し、腫瘍栓の尾側先端部位を
確認後テーピングを施行する

右グリソン鞘の切離断端は結紮縫合閉鎖する。

(11) この時点で肝右葉は右肝静脈のみで連続していることになる。したがって、右肝静脈を切離して腫瘍栓を摘出することで肝切除術は終了する。まず、肝上部下大静脈にテーピングする。ついで、肝下部下大静脈に腎静脈の頭側でテーピングする。さらに右肝静脈

と左・中肝静脈共通幹のテーピングについて確認する。

(12) 肝上部下大静脈、肝下部下大静脈、左・中肝静脈共通幹の血流遮断を施行しうる血管鉗子(図7)をそれぞれに準備する。

(13) 一般的に腫瘍栓は下大静脈内では周辺の血管壁

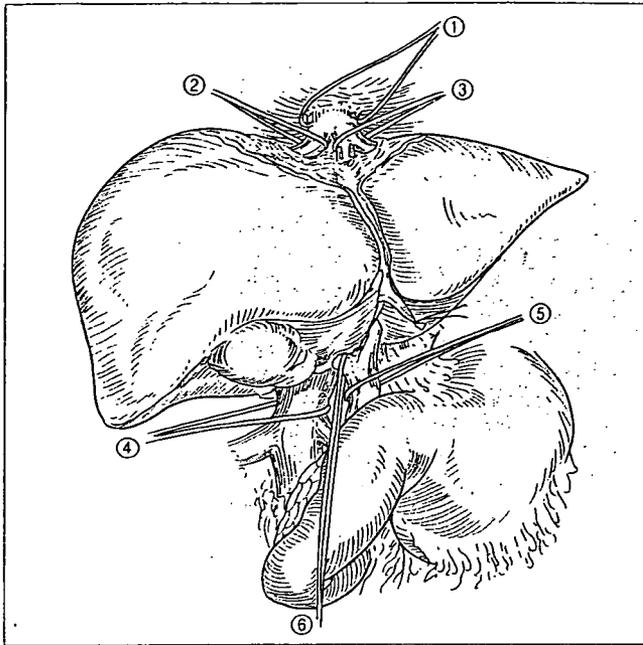


図5 肝切離前の肝外での各血管のテーピングの模式図
 ①肝上部下大静脈, ②右肝静脈, ③左・中肝静脈, ④肝下部下大静脈, ⑤肝門部 (全肝遮断), ⑥右肝門部, にそれぞれ肝外でテーピングする



ペンローズドレイン

図6
 Dr. Belghiti の liver hanging maneuver を modify し, 肝部下大静脈前面にペンローズドレインを挿入している

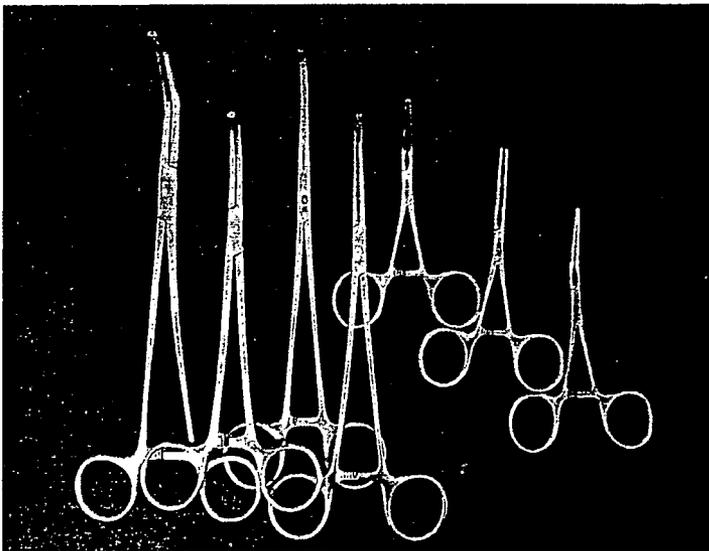


図7 血管鉗子

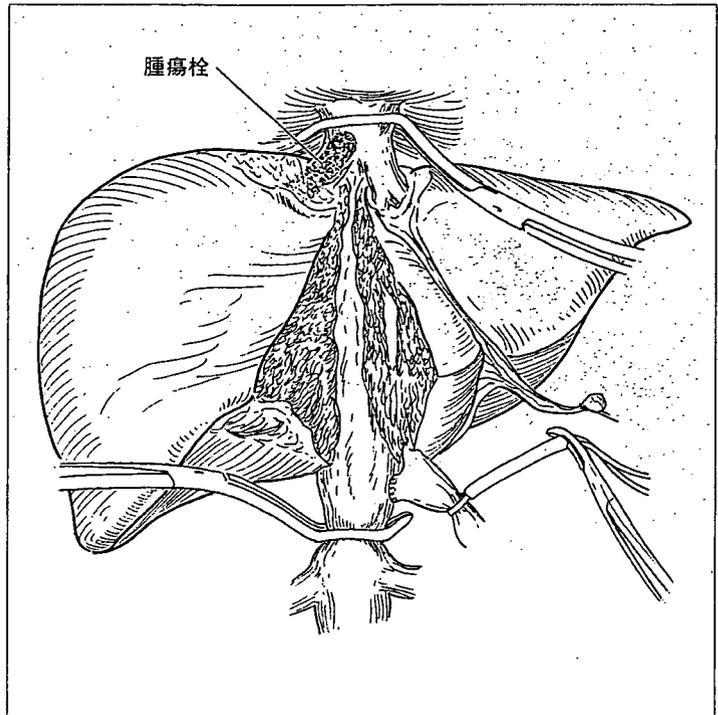


図8 肝切離が終了し下大静脈内腫瘍栓摘出直前の模式図
肝門部血流遮断と肝上部・肝下部下大静脈の血流が完全に遮断されている (THVE)



図9 下大静脈内腫瘍栓摘出直後の肝部下大静脈下大静脈の欠損部位が大きくなければこのまま一次縫合閉鎖を施行する

に浸潤しておらず、ほとんどの症例では血管内を浮遊している状態である。したがって、右肝静脈のみで肝右葉が下大静脈と連続している状況であれば、肝右葉を足側に牽引することにより、腫瘍栓は横隔膜より腹腔内に存在する状況となる。

(14) この時点で、肝門部の全肝血流遮断をした後に、肝上部下大静脈、肝下部下大静脈をそれぞれ血管鉗子

を用いて血流遮断を施行 (図8) し、右肝静脈を切開し肝右葉とともに下大静脈内腫瘍栓を摘出する (図9)。

(15) 下大静脈内をヘパリン加生理食塩水を用いて十分に洗浄した後、5-0の非吸収性モノフィラメント糸を用いて連続縫合により一次縫合閉鎖を行い、腫瘍栓を伴う肝細胞癌の肝右葉切除術を終了する (図10)。



図10 下大静脈内腫瘍栓摘出を伴う肝右葉切除術の終了時写真

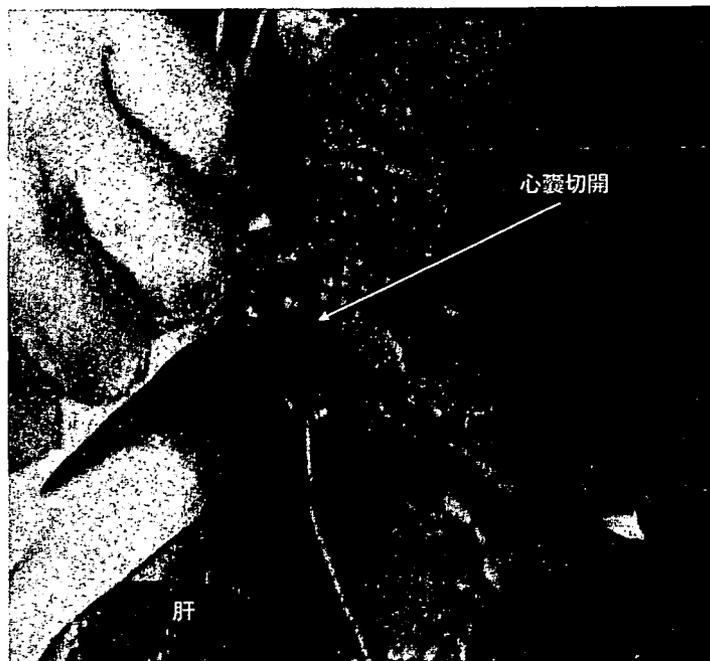


図11 開腹創からの心嚢切開による胸腔内下大静脈から右心房にいたる腫瘍栓先端部位の確認

操作が困難な際の応用的手法

1. 腹腔内心嚢切開による腫瘍栓の存在部位の確認 (図11)

術前の画像診断により、下大静脈内腫瘍栓の頭側・尾側の先端部位の詳細については十分に確認し開腹手術に臨むが、最終的には術中エコーにて確認する。腫瘍栓が胸腔内に及び右心房にまで到達している可能性がある症例については、開腹後に腹腔内より心嚢を切開し直視下に腫瘍栓の先端部位を確認する。また、経

食道エコーによる心房内腫瘍栓の先端部位の確認が有用なこともある。

2. 腫瘍栓の存在部位による開創法

上記の方法により腫瘍栓先端部位を確認し、右心房内にまで腫瘍栓が到達していた場合には、開創法を変更することがある。腫瘍栓が右心房の近くまで進展しており下大静脈を胸腔内で血流遮断する必要がある症例では開胸を、腫瘍栓摘出のために体外循環を必要とする症例では胸骨縦切開が必要になる。

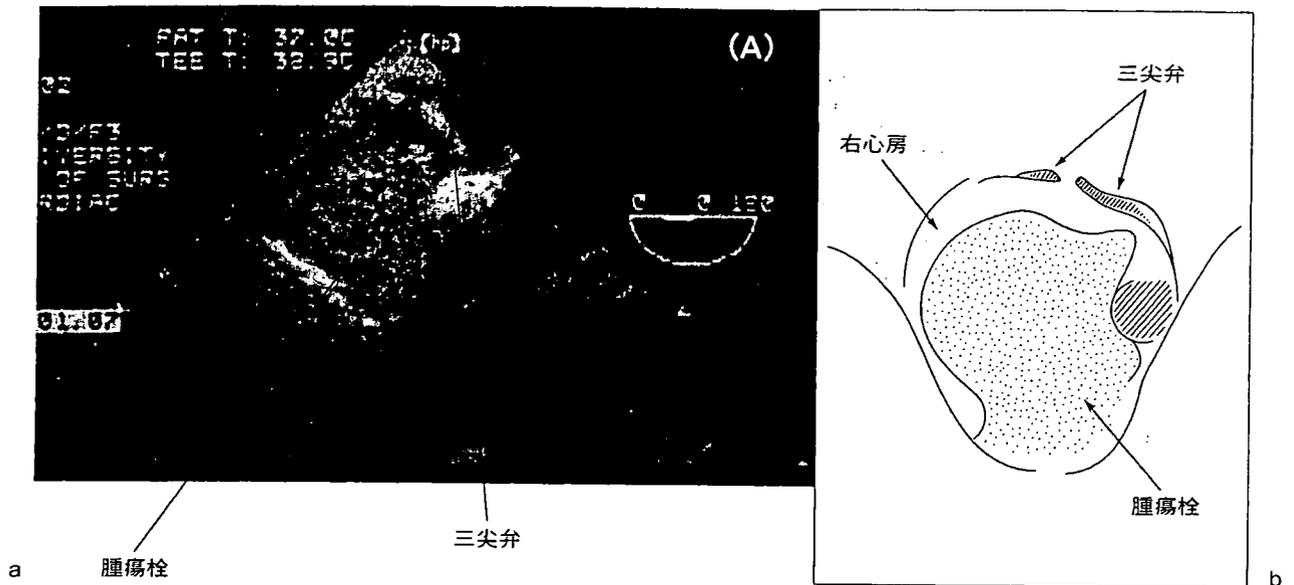


図12 右心房内腫瘍栓のエコー像 (a) と模式図 (b)

腫瘍栓と三尖弁輪との関係が描出されている。この三尖弁輪を損傷することなく血管鉗子をかけることができれば、体外循環は必要としない

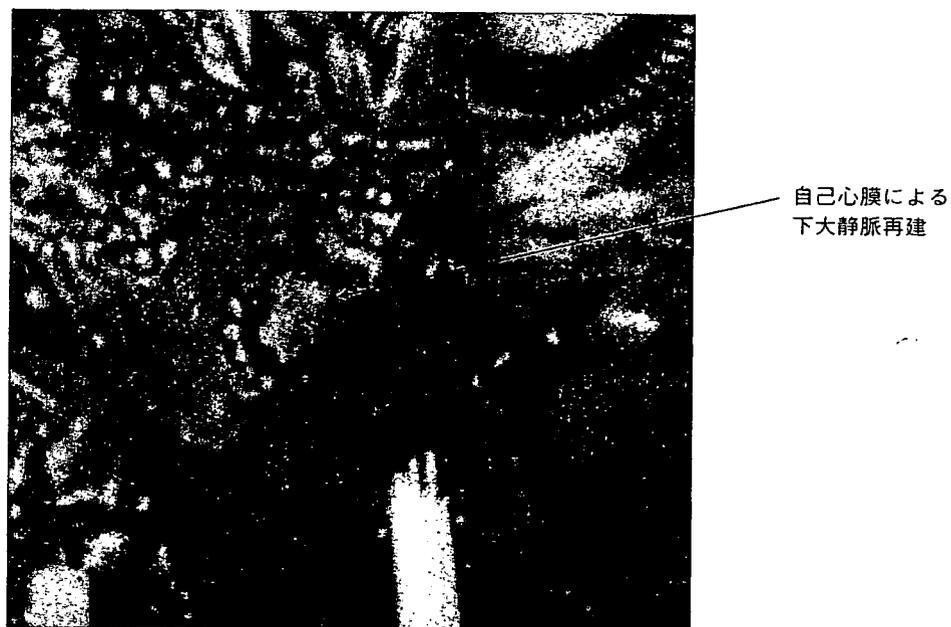


図13 自己心膜を用いた下大静脈再建

3. 腫瘍栓の存在部位による体外循環使用の有無

下大静脈切除における体外循環は、肝上部下大静脈を十分に剝離した後、腹腔内より心嚢を切開し術中エコーを用いてその進展度について確認した後、鉗子による右心房から胸腔内下大静脈の遮断が可能か否かによって判断する。教室では、腫瘍栓が三尖弁輪の手前で血管鉗子を右心房にかけることが可能であれば、人工心肺による体外循環は必要ないと考えている (図

12)。また、下大静脈内腫瘍栓の摘出に際して、肝門部、肝上部下大静脈、肝下部下大静脈をそれぞれ血管鉗子を用いて血流遮断を施行した際 (THVE) に、全身の循環動態の変動がなければ、V-V bypass など必要ないと考えている。

現在までに、人工心肺を必要とした症例が1例あったが、V-V bypass を単独で必要とした症例はなかった。

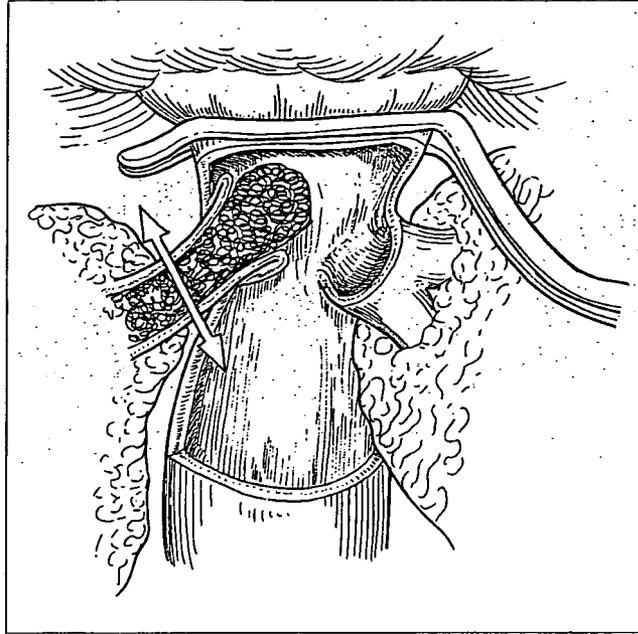


図14

右肝静脈より下大静脈内に進展する腫瘍栓摘出の際の右肝静脈切開部位。できるだけ、肝側で切開することが重要。腫瘍栓は浸潤傾向がないため摘出については問題ない

合併症発生を少しでも回避するための 注意点

1. 下大静脈の十分な露出

大血管切除を伴う肝切除では、十分な血管露出を心がける。切除する血管を十分に剝離し、種々の血管鉗子を利用し血管のみを処理することが何よりも出血と合併症の軽減のためには肝要である。

2. 再建血管

下大静脈の再建については、ゴアテックス® シート、リング付きゴアテックス®, 牛心膜などを用いるが、いずれも異物であり、症例によっては、自己心膜 (図13) も有用である。

より安全な操作のコツ

1. 肝静脈切離線

血管グラフトを使用しないためには、腫瘍栓の存在する血管のできるだけ末梢側で切離することにより、下大静脈の再建が一次縫合閉鎖で終了する (図14)。

2. 肝血流遮断

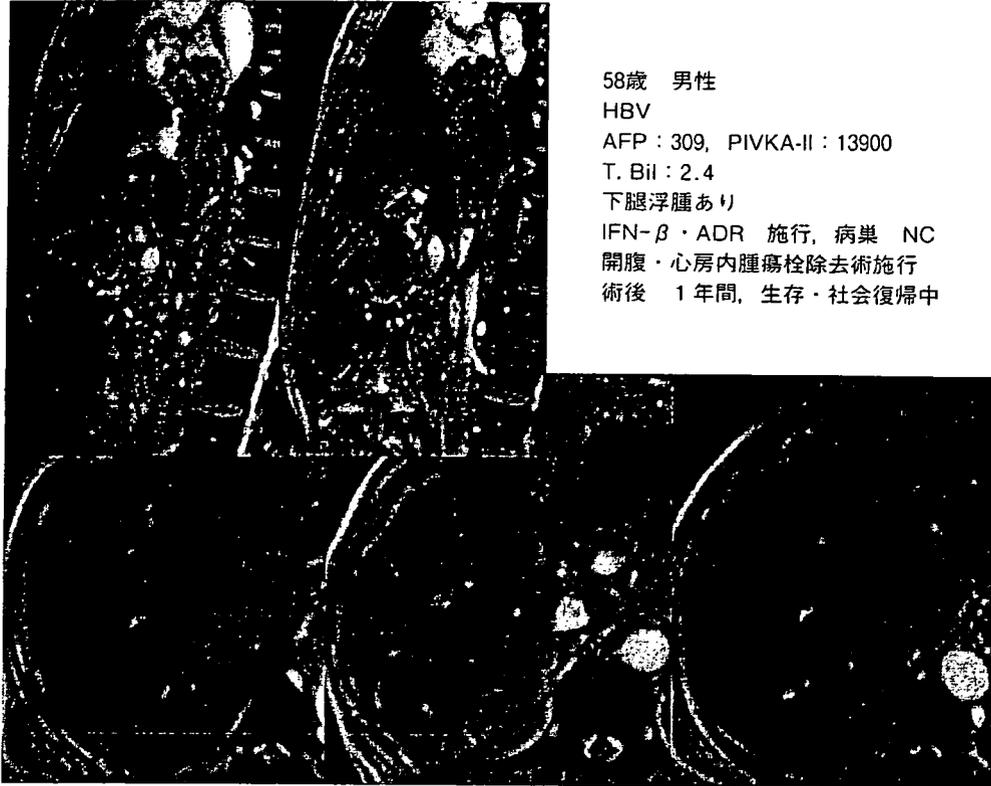
下大静脈内腫瘍栓摘出については、先述したようにTHVEが必要になるが、肝血流遮断については術後の肝虚血再灌流障害予防のためには短時間のほうが望ましい⁵⁰⁾。したがって、そのためには右肝静脈周囲の下大静脈が十分に剝離可能であれば、THVE下に腫瘍栓を摘出した後に、肝静脈頭側の肝上部下大静脈で血流遮断している血管鉗子を、肝静脈流入部足側へかけ直せば、全肝の血流遮断を解除することが可能になり肝血流遮断時間を短縮することが可能である。

途中で切除をあきらめるポイント

一般的に肝細胞癌で下大静脈内腫瘍栓を伴う手術において、切除を断念する症例としては、心房内腫瘍栓に伴う肝うっ血出現のために肝切除術を断念せざるをえなかった症例がある。症例を提示する。

<症 例>

58歳、男性。後区域の肝細胞癌で、右肝静脈より下大静脈を経て右心房内に腫瘍栓を形成していた (図15)。肝動注化学療法施行後、開腹手術を施行した。術中、肝障害度を確認するうえで、肝線維化、炎症度



58歳 男性
 HBV
 AFP : 309, PIVKA-II : 13900
 T. Bil : 2.4
 下腿浮腫あり
 IFN-β・ADR 施行, 病巣 NC
 開腹・心房内腫瘍栓除去術施行
 術後 1年間, 生存・社会復帰中

図15 右心房内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌症例
 肝うっ血が高度のため肝切離を断念し、右心房内腫瘍栓の摘出のみにとどめた

を術中迅速組織診に提出し、完成した肝硬変ではない（偽小葉の形成を認めない）ことを確認した。しかしながら、肝はうっ血肝を呈し、かなり腫大していた。肝右葉側の完全脱転を施行後、右肝静脈に肝外でテーピングした後、「拡大後区域切除を試みたが、肝うっ血が高度であったため、1回目の手術として、右房内腫瘍栓摘出術、下大静脈内腫瘍栓摘出術、右心房・下大静脈縫合、下大静脈結紮術、右後区域枝結紮術、胆嚢摘出術」にとどめた。この症例は、1年後に残存する腫瘍に対して、肝後区域切除術を施行した。

まとめ

以上、下大静脈内に腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝右葉切除術について概説した。このような症例に対する肝切除術を施行する際には、術前の画像診断、術中のUSを用いた腫瘍進展度診断とともに、十分な血管処理を施行するにたる視野の展開と血管の剥離が重要であると考えられる。

文 献

- 1) Makuuchi, M., Hasegawa, H. and Yamazaki, S. : Ultrasonically guided sub-segmentectomy. Surg. Gynecol. Obstet., 161 : 346~350, 1985.
- 2) 高崎健, 他 : グリソン鞘一括処理による新しい系統的肝切除術. 手術, 40 : 7~14, 1986.
- 3) Belghiti, J., Guevara, O. A., Noun, R., Saldinger, P. F. and Kianmanesh, R. : Liver hanging maneuver : A safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J. Am. Coll. Surg., 193 : 109~111, 2001.
- 4) 長島郁雄 : CUSA による肝切離. 肝臓外科の要点と盲点. 幕内雅敏, 他編, 文光堂, 東京, 1998, p. 120~121.
- 5) Makuuchi, M., Mori, T., Gunven, P., Yamazaki, S. and Hasegawa, H. : Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. Surg. Gynecol. Obstet., 164 : 155~158, 1987.
- 6) Wang, M., Sakon, M., Umeshita, K., Okuyama, M., Shiozaki, K., Nagano, H., Dono, K., Nakamori, S. and Monden, M. : Prednisolone suppresses ischemia-reperfusion injury of the rat liver by reducing cytokine production and calpain μ activation. J. Hepatol., 34 : 278~283, 2001.

今月のテーマ ● 肝細胞癌に対するインターフェロンの効果

肝細胞癌に対するインターフェロンの抗腫瘍効果 —臨床的検討から—

永野 浩 昭¹⁾ 左 近 賢 人²⁾ 門 田 守 人¹⁾

要旨: 肝細胞癌に対するインターフェロンの抗腫瘍効果は、報告によると IFN 単剤での肝細胞癌に対する抗腫瘍効果は否定的であるが、抗癌剤との併用療法についてはこの効果と有用性が期待される。たとえば、門脈内腫瘍栓をともなう難治性進行肝細胞癌に対しては、期待される治療法はなかったが、最近では諸家の報告とあわせ、有意な抗腫瘍効果と生存率の改善を認めることが明らかになってきている。また、その作用機序としては、p27^{Kip1}による細胞周期調節、IFNAR からのシグナル伝達の関与、TRAIL/TRAIL-receptor pathway や Fas-FasL などの免疫学的機序や抗血管新生作用などの関与が推察されている。

索引用語: 肝細胞癌, インターフェロン, 化学療法, 外科手術

はじめに

門脈内腫瘍栓などをともなうような既存治療が無効である進行肝細胞癌症例は、極めて予後不良であり、有効な治療が施されなければ、ほぼ1年以内に癌死する¹⁾。このような場合は、一般的に化学療法が選択されるが、肝細胞癌は抗癌剤の感受性が低く、その奏効率は20%以下である²⁾。また門脈内腫瘍栓をともなうような進行肝細胞癌では、たとえ肉眼的治癒切除を施行しえても、術後早期に肝内再発をきたし、外科治療成績も期待しがたい。最近、教室では、門脈内腫瘍栓 (Vp3以上) 合併進行肝細胞癌に対してインターフェロン (IFN)- α 併用 (5-FU 肝動注) 化学療法 (fluorouracil arterial infusion and interferon therapy; 以下 FAIT) を施行することにより良好な成績を得、報告してきた³⁾⁻⁶⁾。本稿では、主としてこれら IFN- α 併用 5-FU 肝動注化学療法 (FAIT) の臨床成績について概説する。

1 肝細胞癌に対する IFN 併用化学療法

Lai ら⁷⁾は、肝細胞癌に対する IFN- α 単剤投与により 31% (11/35 例) の奏効率を得たと報告しているが、その後の諸家の追試では高い有効性は確認できず、肝細胞癌に対する IFN 単剤療法による抗腫瘍効果は期待できない⁸⁾。その一方で、IFN 単剤ではなく、種々の抗癌剤との併用が試みられ、IFN- α に 5-FU や CDDP などの薬剤を併用することによる抗腫瘍効果についての報告は少なくない。Patt らは、肝細胞癌 43 症例に対する、IFN- α と 5-FU 持続静脈内投与の 25% の奏効率について⁹⁾、さらに、Urabe ら¹⁰⁾は、進行肝細胞癌症例に対し、IFN- α と 5-FU, CDDP, methotrexate の 3 剤の肝動注化学療法、leucovorin の全身投与の併用による 50% の奏効率を、また、同グループの Kaneko ら¹¹⁾はさらに、門脈内腫瘍栓をともなった肝細胞癌 29 例に対して、同一プロトコールによる 45% の奏効率について報告し

1) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学 2) 西宮市立中央病院外科
Anti-tumor effect of interferon for hepatocellular carcinoma—from the clinical consideration
Hiroaki NAGANO¹⁾, Masato SAKON²⁾ and Morito MONDEN¹⁾

1) Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, 2) Department of Surgery, Nishinomiya Municipal Hospital

た。Chungらも、IFN- α とCDDPの肝動注療法との併用で33%の奏効率を報告¹²⁾した。教室でも、術後肝内多発再発と肺、骨の肝外転移をとともなう肝細胞癌に対してIFN- α の投与とUFTの内服によりCRを得られた症例の経験¹³⁾から、1997年より既存治療の期待できない門脈内腫瘍栓をとともなう進行肝細胞癌症例に対して、IFN- α と5-FU持続肝動注化学療法を併用し、後述するような極めて良好な結果^{4)~6)}を得ている。さらに、同様のプロトコールに対する治療成績として、Obiらの100例以上の報告¹⁴⁾もある。

II FAITの対象および方法

教室での本療法の対象は、門脈一次分枝または本幹侵襲 (Vp3以上)をとともなう高度進行肝細胞癌症例であり、切除不能症例のみならず肝機能良好で肝切除可能症例においては、肉眼的治癒切除後もしくは減量肝切除後の補助療法として本療法を組み入れている。適応は、副作用や抗癌剤投与による肝障害を考慮して、70歳未満、総ビリルビン値が正常範囲内、AST、ALTがともに100IU/l未満、血小板80000/mm³以上、血清クレアチニン値が1.5mg/dl以下で、外来通院が可能なperformance statusが0、1としている (Table 1)。全肝多発病変をとともなう症例や耐術が不可能と考えられる切除不能症例では、Seldinger法にて肝動注カテーテルを挿入する。肝切除可能例では、術中にカテーテルを留置し、肝切除後の補助療法として本療法を施行している。治療スケジュールは、皮下埋め込み式動注リザーバーより5-FUを300mg/m²/dayで2週間持続投与を行い、2週間休薬を1クールとする。同時にIFN- α を500万単位/回、週3回投与、4週間を1クールとして皮下投与する (Figure 1)。

III 切除不能症例に対するFAITの治療成績

1997年から現在までに切除不能な門脈内腫瘍栓をとともなう高度進行肝細胞癌症例 (Vp3以上、IM3) 55例に対してFAITを施行した⁵⁾。治療回数は2クール以上で、効果の得られた症例には繰り返し治療を行った。治療効果は、CR: 8例、PR: 16例と、その奏効率は43.7%であり、奏効した24例の生存期間の中央値は12カ月であった。ま

Table 1. IFN- α 併用5-FU動注化学療法 (FAIT) の適応基準

肝細胞癌	門脈内腫瘍栓 肝外転移	Vp3 以上 なし
年齢		70歳未満
肝機能	AST ALT T-Bil	< 100 IU/l < 100 IU/l 正常 (閉塞性黄疸は除く)
血液検査	血小板	80000/ml 以上
腎機能	血清Cr	< 1.5 mg/dl
PS		0, 1

た、全55症例の生存率は、1、2、3、5年生存率が、それぞれ48.9%、28.8%、16.4%、16.4%であり、これらの治療成績は、既存の治療法がなくbest supportive careのみの場合ほとんどの症例が6カ月以内に死亡することと比較すると、極めて有効な治療法であると考えられる (Table 2)。副作用では、発熱、悪寒といったgrade 2以下の非血液毒性をほぼ全例に認めるが、grade 3以上の非血液毒性の副作用はなく、grade 3の血液毒性の発現率は、9/55 (16.4%)であった。治療の中断を要するような重篤な副作用をとともなう症例は極めてまれであり、全例が外来通院のみで反復治療が可能であった。

IV 肝切除術後・FAITの治療成績

肝機能良好でVp3以上の門脈内腫瘍栓をとともなう高度進行肝細胞癌症例に対して、肝切除後の治療としてFAITを45例に施行した。

1. 肉眼的根治肝切除術後の補助療法としてのFAIT⁶⁾

このうち、門脈内腫瘍栓と片葉に主腫瘍をとともない、肉眼的に癌遺残のない肝切除を施行したのちに、術後補助療法としてFAITを3クール以上施行した症例が15例であった。これらの15例の現時点での成績は、無再発生存11例 (12~53カ月)、再発生存2例 (22, 36カ月)、癌死2例 (18カ月: 肺転移, 60カ月: 残肝再発)、他病死2例 (22, 68カ月)であり、1年生存率は100%であった。これら15例の予後は、当科において

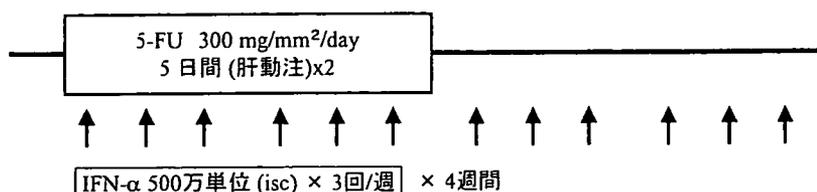


Figure 1. IFN-α 併用 5-FU 肝動注化学療法のプロトコール

Table 2. 非切除症例 55 例に対する FAIT の治療成績. 文献 5 より引用, 改変

	全例 (55 例)	有効例 (CR/PR) (24 例)	無効例 (NC/PD) (31 例)
無増悪生存期間・中央値 (月)	5.2	12	2.2
無増悪生存率 (%)			
1 年	11.3	49.3	0
2 年	3.8	20.6	0
3 年	3.8	20.6	0
累積生存期間・中央値 (月)	11.8	24.4	5.4
累積生存率 (%)			
1 年	62	82.9	13.1
2 年	28.8	54.2	0
3 年	16.4	30.9	0

肝切除のみ施行した Vp3 以上の肝細胞癌症例 15 例と比較して有意に良好であった。(Figure 2)

2. 減量肝切除術後・残肝病巣に対する FAIT¹⁵⁾

門脈内腫瘍栓に片葉の主腫瘍と全肝多発病巣をともなう 30 例に対して、減量肝切除と術後に FAIT を施行した。肝内病巣に関しては、7 例の CR を含む 10 例に効果を認め、その奏効率は 33.3% であった。CR/PR 症例 10 例の 1, 2, 3 年生存率は、それぞれ 100, 75, 37.5% であり、NC/PD 症例より有意に良好であった (Figure 3)。しかし、肝内病巣に奏効したものの肺への遠隔転移を 3 例に認めた。したがって、本療法は、肝内病巣には有効であるものの、肝外病変の制御は困難であり、今後の検討すべき課題である。

V FAIT の作用機序に関する教室での基礎的検討

FAIT の抗腫瘍効果については、臨床報告における肝細胞癌に対する IFN-α 単独もしくは 5-FU 単剤投与の治療成績を考えると、それぞれ単独で

の治療効果は乏しく、主には IFN-α と 5-FU の相加・相乗効果による抗腫瘍効果であると考えられる¹⁶⁾。教室ではその作用機序として、①増殖抑制効果の増強、②宿主免疫の賦活作用、③血管新生抑制作用、が関与していることを報告してきた。

①については、両薬剤併用による細胞周期遅延や apoptosis の誘導による増殖抑制効果について検討を行い、ヒト肝細胞癌株を用いた併用治療により、G0/G1 期での細胞集積による細胞増殖遅延と細胞周期関連蛋白である p27^{Kip1} の発現増強をともなうことを見出した¹⁷⁾。また、この増殖抑制効果はインターフェロンレセプター (IFN-α/β レセプター; IFNAR) の発現¹⁸⁾が強い細胞株で顕著に認められ、IFNAR の発現強度とシグナル伝達の重要性、特に STAT1 (signal transducer and activator of transcription) のリン酸化による活性化、apoptosis の頻度および apoptosis 関連蛋白である Bcl-2 family の発現調節に相關することを確認した^{19)~21)}。また、臨床検体を用いた検討においても、IFNAR の発現と FAIT の抗腫瘍効果

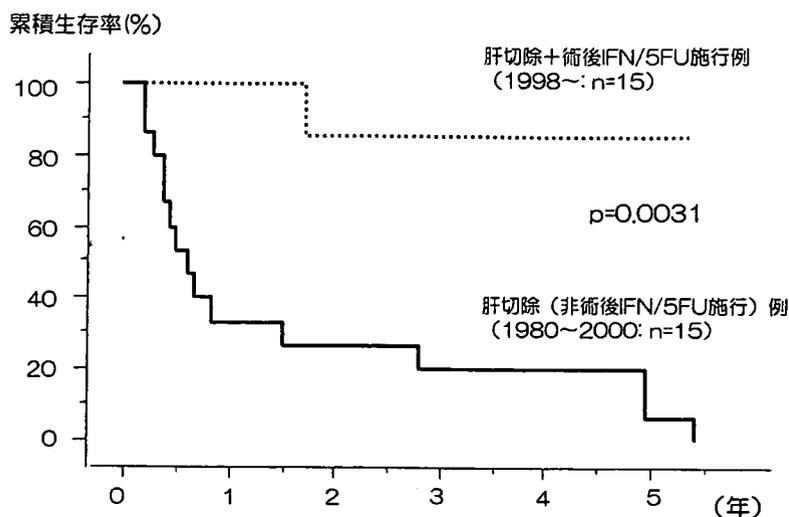


Figure 2. 根治肝切除症例（根治B）に対する術後補助化学療法としてのFAITの累積生存率. 文献6より引用, 改変

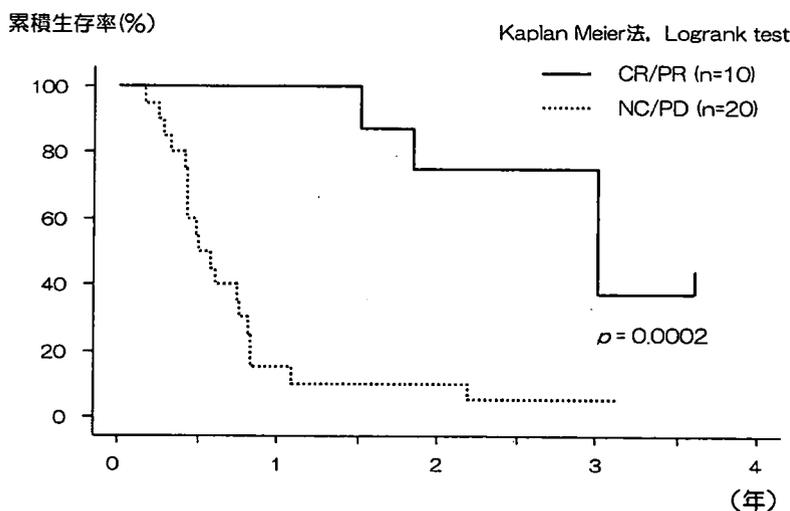


Figure 3. 減量肝切除症例（根治C）に対する術後補助化学療法としてのFAITの累積生存率

との相関についても確認した⁵⁾²²⁾.

次に、②のIFN-αによる宿主免疫作用として、IFN-α投与により進行肝細胞癌患者の末梢血中の単核球にTRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand) mRNAの発現が誘導され、*in vitro*においても同様にIFN-α添加によってTRAIL mRNAの発現を確認した。さらに末梢血単核球の肝細胞癌株に対する細胞障害活性は、末梢血単核球にIFN-αの前刺激を加えるこ

とにより有意に増加し、TRAIL中和抗体によってその活性は阻害されること²³⁾から、その一部はTRAILを介していると考えられる。また、Fas-FasLの関与についても報告している²⁴⁾。

最後に③の血管新生抑制作用については、ヌードマウスをもちいたモデルにより、MVDやVEGF, Ang-1, Ang-2, の各種血管新生因子の発現強度の関与について報告した²⁵⁾。

また、最近では、これら *in vitro* の検討に加え

て、PCR-array法による網羅的遺伝子解析の施行²⁶⁾による、FAITの治療前効果予測の可能性についても報告した。

おわりに

IFN- α /5-FU併用化学療法 (FAIT) は高度進行肝細胞癌に対して、極めて有効な治療法であるとともに、進行肝細胞癌に対する集学的治療の一基軸として、肝切除や肝移植などの外科治療と組み合わせることにより、その治療成績の飛躍的な向上が期待できる。しかし、無効例が約半数存在すること、肝外病変の制御は困難であることなどが問題点であり、これらの克服のためには、さらなる作用機序の解明による本療法の効果増強を可能とする分子の同定などの考慮も視野に入れる必要がある。

文 献

- 1) Poon RT, Fan ST, Tsang FH, et al: Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from surgeon's perspective. *Ann Surg* 235: 466-486: 2002
- 2) Bruix J, Llovet JM: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 519-524: 2002
- 3) Nowak AK, Chow PKH, Findlay M: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer* 40: 1474-1484: 2004
- 4) 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
- 5) Ota H, Nagano H, Sakon M, et al: Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type I interferon receptor expression. *Br J Cancer* 93: 557-564: 2005
- 6) Nagano H, Sakon M, Eguchi H, et al: Hepatic resection followed by IFN- α and 5-FU for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal branch. *Hepatogastroenterology* 2007 (in press)
- 7) Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al: Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 17: 389-394: 1993
- 8) Llovet JM, Sala M, Castells L, et al: Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31: 54-58: 2000
- 9) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al: Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 21: 421-427: 2003
- 10) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, et al: Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55: 39-47: 1998
- 11) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K: Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 62: 69-73: 2002
- 12) Chung YH, Song IH, Song BC, et al: Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 88: 1986-1991: 2000
- 13) Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M, et al: Case report: advanced hepatocellular carcinoma with distant metastases, successfully treated by a combination therapy of alpha-interferon and oral tegafur/uracil. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 1447-1451: 2000
- 14) Obi S, Yoshida H, Tonoue R, et al: Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 106: 1990-1997: 2006
- 15) 永野浩昭, 宮本敦史, 和田浩志, 他: 門脈内腫瘍栓と多発肝内転移をともなう進行癌に対する減量肝切除術とIFN併用化学療法—preliminary study—. *癌と化学療法* 33: 1848-1851: 2006
- 16) Damdinsuren B, Nagano H, Sakon M, et al: Interferon-beta is more potent than interferon-alpha in inhibition of human hepatocellular carcinoma cell growth when used alone and in combination with anticancer drugs. *Ann Surg Oncol* 10: 1184-1190: 2003
- 17) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, et al: Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon alpha is associated with up-regulation of p27Kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 6: 2881-2890: 2000

- 18) Kondo M, Nagano H, Sakon M, et al : Expression of interferon alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 17 ; 83-88 : 2000
- 19) Kondo M, Nagano H, Wada H, et al : Combination of IFN-alpha and 5-fluorouracil induces apoptosis through IFN-alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 11 ; 1277-1286 : 2005
- 20) Damdinsuren B, Nagano H, Wada H, et al : Stronger growth-inhibitory effect of interferon (IFN)- β compared to IFN- α is mediated by IFN signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 30 ; 201-208 : 2007
- 21) Damdinsuren B, Nagano H, Wada H, et al : Interferon alpha receptors are important for antiproliferative effect of interferon- α against human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatol Res* 37 ; 77-83 : 2007
- 22) Ota H, Nagano H, Doki Y, et al : Expression of type I interferon receptor as a predictor of clinical response to interferon-alpha therapy of gastrointestinal cancers. *Oncol Rep* 16 ; 249-255 : 2006
- 23) Yamamoto T, Nagano H, Sakon M, et al : Partial contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/TRAIL receptor pathway to antitumor effects of interferon-alpha/5-fluorouracil against Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 10 ; 7884-7895 : 2004
- 24) Nakamura M, Nagano H, Sakon M, et al : Role of Fas/FasL pathway in combination therapy with interferon-alpha and fluorouracil against hepatocellular carcinoma *in vitro*. *J Hepatology* 46 ; 77-88 : 2007
- 25) Wada H, Nagano H, Yamamoto H, et al : Combination therapy of interferon-alpha and 5-fluorouracil inhibits tumor angiogenesis in human hepatocellular carcinoma cells by regulating vascular endothelial growth factor and angiopoietins. *Oncol Rep* 2007 (in press)
- 26) Kurokawa Y, Matoba R, Nagano H, et al : Molecular prediction of response to 5-fluorouracil and interferon- α combination chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 10 ; 6029-6038 : 2004

(論文受領, 平成 19 年 3 月 28 日)
受理, 平成 19 年 4 月 16 日)

症 例

門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌の1切除例

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学, 大阪市立大学大学院医学研究科診断病理学*

太田 英夫 永野 浩昭 梅下 浩司
若狭 研一* 門田 守人

症例は52歳, 男性. 1999年2月, 門脈内腫瘍栓を伴う進行肝癌に対し, 肝前区域切除, S4, S7部分切除術, 門脈内腫瘍栓摘出および肝動脈内挿管術を施行した. 術後組織学的診断は, 混合型肝癌 (Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma) で, vp4, b1, im1, t4, n0, m0, stage IV-Aであった. インターフェロン受容体 (IFN-R) の発現は, 肝細胞癌成分で陽性, 胆管細胞癌で陰性であった. 術後2カ月目より IFN 併用動注化学療法を施行したが, 術後8カ月目に CA19-9の再上昇と腹部 CT より, 残肝多発再発が指摘されたため, 再発巣に対し, IFN 併用化学療法から, 三剤併用の動注化学療法に変更したところ, PIVKA-II の上昇も認め, 最終的に癌死した. 本症例の術後経過と病理像より, IFN 併用化学療法の治療効果と IFN-R の発現との相関に関する興味深い知見を得た.

索引用語: 混合型肝癌, インターフェロン, 化学療法

緒 言

混合型肝癌 (Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma) は肝内に肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma; 以下, HCC と略記) と胆管細胞癌 (Cholangiocellular Carcinoma; 以下, CCC と略記) が共存する腫瘍で, 比較的稀な疾患である. この混合型肝癌の治療については, 胆管細胞癌に対する治療と同様に, 手術のほかには, 化学療法などを含めて他に有効な治療法は確立していない. 今回われわれは門脈内腫瘍栓を伴う混合型肝癌に対して肉眼的治癒切除を施行し, 術後5-fluorouracil (以下, 5FU と略記) の肝動注とインターフェロン (interferon; 以下, IFN と略記) の皮下投与 (以下, IFN 併用化学療法と略記) を施行したが, 肝内多発再発をきたし, 最終的に術後2年で癌死した症例を経験した. この症例の術後経過と病理像より, IFN 併用化学療法の有効性と適応について示唆に富む所見を得たので報告する.

症 例

患者: 52歳, 男性.

2006年8月22日受付 2006年11月13日採用
(所属施設住所)
〒565-0871 吹田市山田丘2-2, E-2

主訴: 肝腫瘍の精査, 治療.

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1996年11月腹部超音波検査で肝 S5に2cmの占拠性病変を認めたが放置していた. 1998年10月の検診で同部位が8cmに増大し, 造影 CT 検査で門脈内腫瘍栓を認めたため, 1999年1月当科入院となった.

入院時現症: 特記すべきことなし.

初発入院時血液検査 (表1): 血液検査上軽度の貧血 (Hb 12.7g/dl, Ht 39.2%) と軽度の肝機能障害 (AST 32U/l, ALT 40U/l) を認めた. それ以外に特記すべき異常値はなかった. ウイルスマーカーは, HBsAg 陽性, HCVAb は陰性であった. 腫瘍マーカーは, CA19-9のみが1,218mAU/ml と上昇していた. 肝障害度 I¹⁾, Child-Pugh 分類は A であった.

腹部造影 CT 検査 (図1 a): S8-4に7cmの早期濃染像を示す腫瘍を認めた.

腹部 MRI 検査 (図1 b): S8/5に7cmの淡く濃染される腫瘍と, 前区域支配領域に相当する区域性濃染像を認めた. 他に S4, S7に肝内転移を疑う病変を認めた.

腹部血管造影検査 (図1 c): 固有肝動脈造影像において S8/5の7cmの tumor stain と門脈造影像で右門脈本幹の欠損像を認めた. 以上より, 門脈内腫瘍栓を

表 1 入院時検査所見

末梢血検査		生化学検査		肝炎ウイルス検査	
RBC	420×10 ⁴ /ml	AST	32 U/l	HBs-Ag	(+)
Hb	12.7 g/dl	ALT	40 U/l	HBe-Ag	(-)
Ht	39.2 %	ALP	155 U/l	HCV-Ab	(-)
WBC	8970 /ml	γ-GTP	178 U/l	腫瘍マーカー	
Platelet	195×10 ³ /ml	LAP	49 U/l	AFP	<5 ng/ml
凝固検査		LDH	229 U/l	PIVKA-II	<65 U/ml
PT	71 %	Ch-E	3281 U/ml	CEA	<5 ng/ml
APTT	31 sec	T-chol	175 mg/dl	CA19-9	1218 mAU/ml
HPT	76 %	T-Bil	1.1 mg/dl	ICG-R15	7 %
Fibrinogen	516 mg/dl	TP	6.8 g/dl		
尿検査		Albumin	3.6 g/dl		
: 特記すべき所見なし		BUN	12 mg/dl		
		Creatinine	1.1 mg/dl		
		Na	146 meq/l		
		K	4.2 mec/l		
		Cl	108 mec/l		

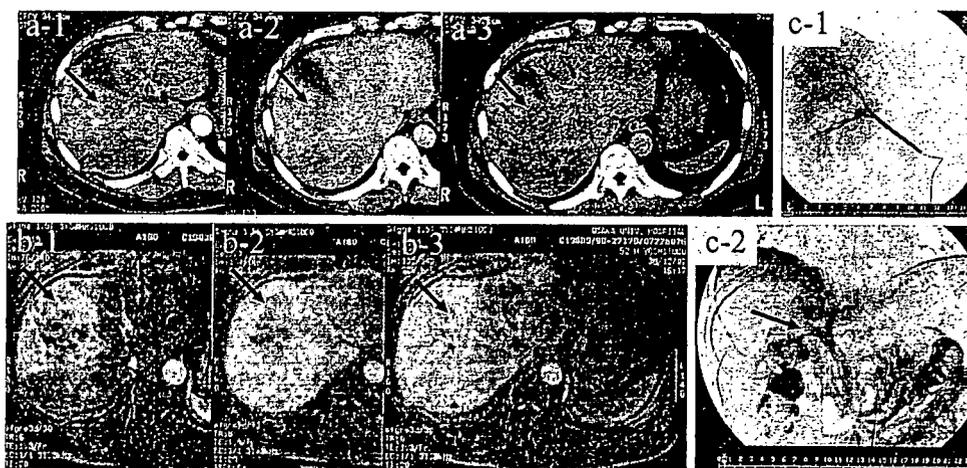


図 1 入院時画像検査

- a 腹部造影 CT 検査 ((a-1) 動脈相 (a-2) 門脈相 (a-3) 平衡相): 肝 S8-4 に 7 cm の early enhanced lesion を認めた。
- b 腹部造影 MRI 検査 ((b-1) 動脈相 (b-2) 門脈相 (b-3) 平衡相): 右門脈本幹に至る腫瘍栓と肝 S8-4 に 7 cm の early enhanced lesion を認め、その周辺に肝内転移巣を認めた。
- c 腹部血管造影検査: 肝動脈造影で肝 S8 に腫瘍濃染像を認めた (c-1)。また、門脈造影で右門脈本幹より末梢での欠損像を認めた (c-2)。

伴う HCC で、CA19-9 の上昇に加えて造影 CT および造影 MRI 検査での早期濃染の程度が軽度であるため、CCC の成分が内部に混在する混合型肝癌と診断し、1999年2月2日に前区域切除術および S4, S7 部分切除術、胆嚢摘出術、門脈内腫瘍栓摘出術、門脈形成術、肝動脈内挿管術、インフューザーポート皮下埋め込み術を施行した。

切除標本肉眼所見 (図 2): 主腫瘍は最大径 6.9 cm, Eg, Fc(-), Fc-inf(-), Sf(-) の塊状型で、存在範囲は H2 であった。脈管侵襲は Vp3, Vv0; B0, IM1, T4N0 M0, Stage IV-A¹⁾ であった。

切除標本病理所見 (図 3): 主腫瘍は混合型肝癌 (Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma, mixed type) で、その大部分は HCC 成分で

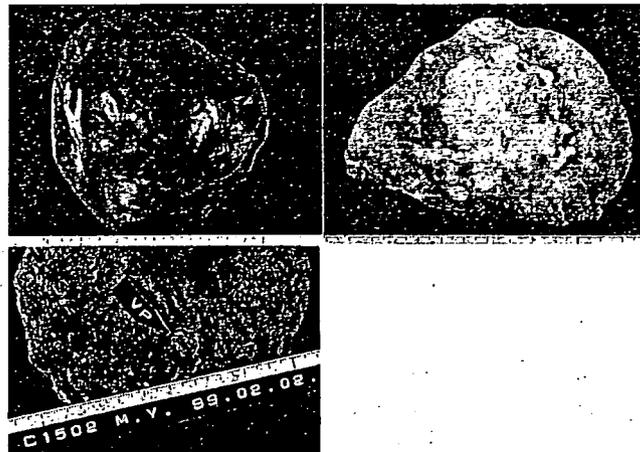


図2 切除標本の肉眼的所見 ((a, b) 新鮮標本, (c) 固定標本): 右門脈本幹に至る腫瘍栓を伴った6.9cmの塊状型の腫瘍を認めた (Eg, Fc(-), Fc-inf(-), Sf(-), H2, Vp3, Vv0, B0, IM1, T4N0M0, Stage IV-A).

a	c
b	

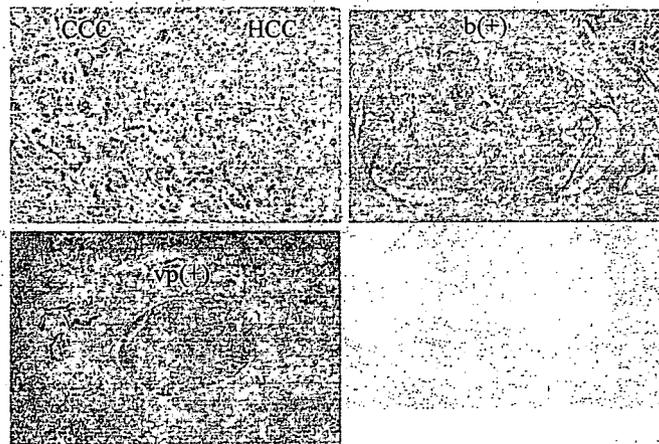


図3 切除標本の組織学的所見 ((a) 主腫瘍 (HE 染色, ×40) (b) 門脈内腫瘍栓 (HE 染色, ×40) (c) 胆管内腫瘍栓 (HE 染色, ×40)): 主腫瘍は mixed type の混合型肝癌で, 大部分は HCC 成分で占められていたが, 一部に CCC 成分を認めた (vp+, b+, fc-, sf-, s0, vp3, im1, b1, t4n0m0, stage IV-A). 非腫瘍部は慢性非活動性肝炎を示した.

a	c
b	

占められていたが、一部 CCC 成分が存在していた。病理組織学的に fc-, sf-, s0, vp3, im1, b1, t4n0m0, stage IV-A¹⁾で、vp(+), b(+)の部位は HCC であった。非腫瘍部は慢性非活動性肝炎であった。主腫瘍の IFN レセプター (以下 IFN-R) の免疫組織学的染色²⁾により、HCC 部分は陽性 (図 4 a, b), CCC 部分は陰性であった (図 4 c, d)。また、門脈内腫瘍栓や胆

管内腫瘍栓の部分は陽性であった (図 5)。

術後経過 (図 6): 術後 2 カ月より IFN 併用化学療法 (5FU, 持続肝動注: 300mg/m²/日・5日間・2週間投与 2 週間休薬, IFN α , 皮下投与: 500万単位/日・週 3 回・4 週間投与)³⁾を 3 クール施行した。IFN 併用化学療法施行中、CA19-9は術後 4 カ月から再上昇し、術後 8 カ月で S7に再発を疑う ring enhancement

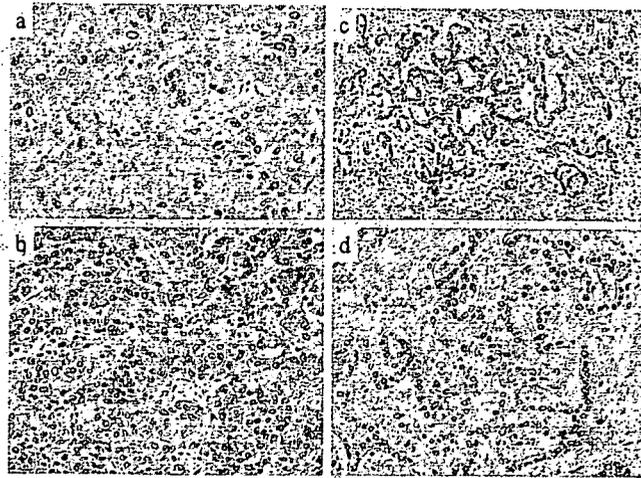


図4 切除標本の免疫組織学的所見1 ((a, b)HCC部分, (c, d)CCC部分, (a, c)HE染色, ×200, (b, d)IFN-Rの免疫組織染色, ×200): HCC成分で陽性, CCC成分で陰性を示した。

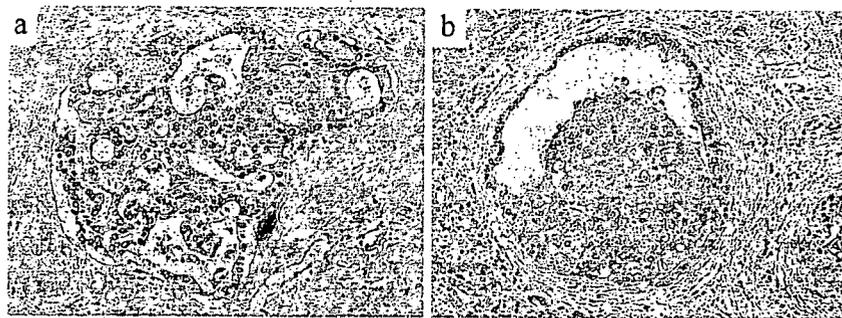


図5 切除標本の免疫組織学的所見2 ((a)門脈内腫瘍栓, ×100, (b)胆管内腫瘍栓, ×100): IFN-Rは腫瘍栓で陽性を示した。

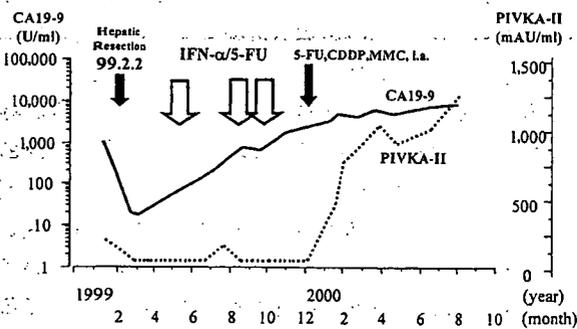


図6 術後経過: 術後2カ月目よりIFN併用動注化学療法を3クール施行した。施工中, CA19-9は術後4カ月目から再上昇し, 術後8カ月目に再発病巣も認めため, 術後10カ月目より5-FU, CDDP, MMCの動注化学療法に変更したところ, CA19-9の再上昇の他に, PIVKA-IIの上昇も認めた。

lesion を認めた(図7-a, b); HCC成分の再発かCCC成分の再発かを判定することは, 極めて困難ではあるが, 腫瘍マーカーの上昇とも併せて推察するに, 混合型肝癌中, CCCの成分が主体で起きた再発である可能性が示唆された。治療経過よりこの再発にはIFN併用化学療法が無効であったと判断し, 術後10カ月目より5-FU, CDDP, MMCの動注化学療法に変更した。以後外来通院での動注化学療法を継続したがCA19-9の上昇とともに, 正常範囲内であったPIVKA-IIの上昇を認め, 術後1年目には, 再発巣は画像上増悪し(図7c), 術後2年経過した時点で最終的に癌死した。

考 察

混合型肝癌は原発性肝癌のうちHCCとCCCの両者が併存する腫瘍で, 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告⁴⁾によると, 19,920例中119例(0.60%)と非常に

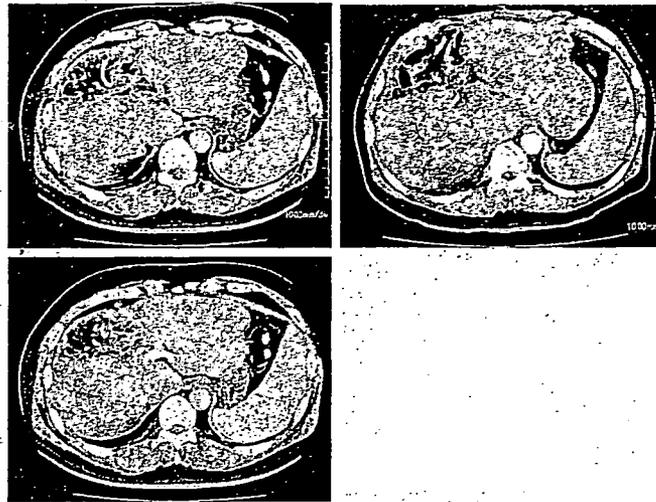


図7 術後経過中における腹部 CT 検査 ((a) 術後8カ月 CT 検査, 動脈相, (b) 術後8カ月 CT 検査, 門脈相, (c) 術後1年目 CT 検査, 動脈相): 術後8カ月目の腹部 CT 検査で新たに肝 S7に CCC 成分の再発を疑う ring enhanced lesion を認めた (a, b). また, 術後1年目の腹部 CT 検査では, 多発した ring enhanced lesions の他に, 新たに HCC 成分の再発を疑う early enhanced lesion を認めた (c).

a	c
b	

稀である。また画像診断上101例中12例 (11.9%) で Vp3以上の門脈内腫瘍栓が認められ, 101例中10例 (9.9%) で胆管内腫瘍栓が認められたと報告している。またその治療成績は HCC, CCC, 混合型肝癌に対する肝切除症例の5年生存率が各々54.6%, 20.3%, 30.3%であったと報告している。さらに同調査では, 5年生存率で混合型肝癌の治療成績は CCC とほとんど変わらないとされている。混合型肝癌の組織学的な分類については, Allen ら⁹⁾のそれぞれが他部位に独立して発生する double cancer と, 1つの腫瘍内で HCC と CCC の部分が境界明瞭に存在する combined type, 1つの腫瘍内で HCC と CCC が境界不明瞭に密接に組み合わさって混在し同一部位から発生する mixed type の3型が用いられる。このうち, Mixed type の場合, 術前診断は困難であることが多い⁹⁾⁷⁾。本症例の術前診断では MRI, CT 等の造影画像において, 主腫瘍の腫瘍濃染が軽度で, 典型的な肝細胞癌の所見ではないことに加え, CA19-9の上昇があったことで, mixed type の混合型肝癌と診断し, 肝切除を施行した。術後切除標本の病理診断においても, mixed type と一致した。

次に, 本症例は門脈右本幹に腫瘍栓を伴う混合型肝

癌術後の再発予防を目的とし, 補助療法としての IFN 併用化学療法を施行した。一般的に, 混合型肝癌の肝内再発率は第16回全国原発性肝癌追跡調査報告⁴⁾によると, 47.4% (76例中36例) で, 肝外再発様式はリンパ節再発9例 (23.7%), 骨再発7例 (18.4%), 肺再発3例 (7.9%), 腹膜再発2例 (5.3%), 脳再発1例 (2.6%), その他の部位での再発2例 (5.3%) であり, さらに本症例は, 門脈右本幹に腫瘍栓を認めたため, 特に残肝再発の可能性が極めて高いと考えた。

近年, IFN と種々の抗癌剤を併用し, 進行肝細胞癌に対する抗腫瘍効果を認めたという報告がある^{8)~11)}。最近では, 肝癌診療ガイドライン (2005年度版) においてもとりあげられ, その可能性と有用性が期待される (肝癌診療ガイドライン)¹²⁾。当科においても, 門脈内腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌に対してこの IFN 併用化学療法を積極的に応用し, その有効性について報告してきた³⁾¹³⁾。切除不能例での効果については, 肝内病巣に関して約50%の症例において有効であり, その1年生存率は, 門脈内腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌であるにもかかわらず, 63%と良好であった¹³⁾。さらに, Vp3以上の HCC 切除術後の補助療法 (n=15) としての有効性について, その1年生存率は100%と良