

表 1 患者背景 (n=12)

性別	男性7例、女性5例		
年齢	平均±SD/70.9±5.0歳 範囲/61~75歳		
試験開始までのソラフェニブ投与期間	平均±SD/8.6±5.7カ月 範囲/1.5~16.5カ月		
ソラフェニブの投与量		試験開始時	12週後
	100 mg	1例	1例
	200 mg	8例	6例
	300 mg	0例	1例
	400 mg	1例	3例
	600 mg	2例	1例
	平均±SD	275.0±165.8 mg	283.3±140.4 mg

スファターゼ、 γ -GTP、総ビリルビン、クレアチニン、アルブミン、アミラーゼ、CRP、腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II)、および Hemoglobin、白血球数、血小板数を調査した。統計処理は、Wilcoxon 符号順位検定または対応のある t 検定で実施した。

II. 結 果

試験開始までのソラフェニブ投与期間は平均 8.6±5.7 カ月 (1.5~16.5 カ月)、試験開始時のソラフェニブの投与量は平均 275.0±165.8 mg (100~600 mg) であった。試験開始後のソラフェニブの投与量は一時的な増減はあるものの概ね維持できていた (表 1)。自覚所見については人參養榮湯併用により食欲の改善および排便の正常化などが認められたが、いずれも有意な変化はみられなかった。その他、手足症候群の症状や出血の有無、精神症状については試験開始時の有症状率はあまり高くなく、また程度も軽度であり、試験期間中は改善および悪化の有意な変化なく推移していた。血液生化学検査においては人參養榮湯投与前、投与開始後 4、8、12 週において AST はそれぞれ 54±22 IU/L、40±14 IU/L、48±20 IU/L、43±23 IU/L、ALT はそれぞれ 43±22 IU/L、28±12 IU/L、34±22 IU/L、37±32 IU/L であり、AST の 4 週後、

ALT の 4、8 週後で有意に低下した (図 1, 2)。また、血小板数は $9.3\pm 3.2\times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $11.1\pm 8.2\times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $8.4\pm 3.2\times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $13.3\pm 7.4\times 10^3/\mu\text{L}$ と推移し、血小板数減少から 12 週後には正常範囲まで有意に回復した (図 3)。Hemoglobin およびクレアチニンは一過性に有意な変動がみられたが、いずれも正常範囲内での変化であった。その他の項目においても有意な変化は認められなかった。

III. 考 察

ソラフェニブ投与中の肝細胞癌患者に人參養榮湯を併用することで血清 AST、ALT や血小板数の有意な改善が得られた。人參養榮湯は 12 の生薬からなる気血相補の漢方薬で、今回対象とした肝細胞癌患者のような消耗の著しい慢性疾患に適した方剤である。肝疾患の領域において人參養榮湯は、ウイルス性肝炎患者における全身倦怠感や食欲不振の改善²⁾、ウイルス量の減少・消失や AST、ALT の改善³⁾、肝硬変症に伴う血小板減少⁴⁾の改善などがすでに報告されている。また、薬理作用としても、一酸化窒素など細胞障害因子の産生抑制を介すると推定される自己免疫性炎症の抑制、肝線維化抑制、血小板を含む造血促進が報告されており⁵⁾、今回の結果を裏付けるものと考えられた。倦怠感

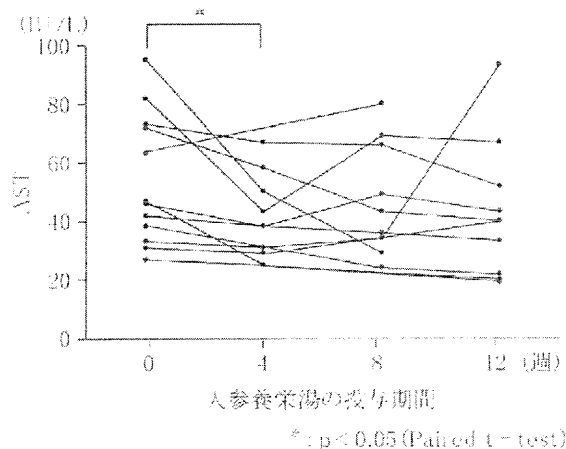


図1 ソラフェニブ投与患者における人參養榮湯投与後のASTの推移
*: p < 0.05 (Paired t-test)

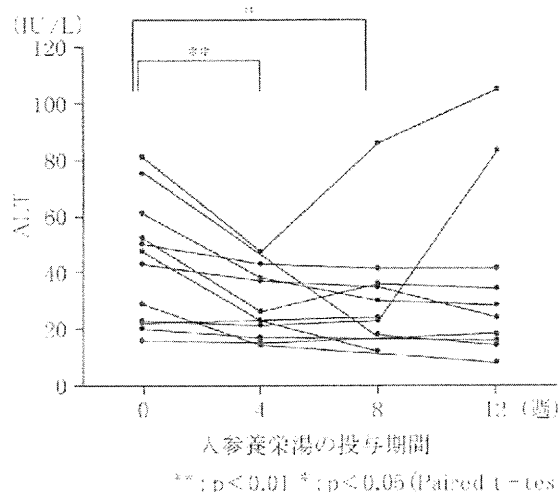


図2 ソラフェニブ投与患者における人參養榮湯投与後のALTの推移
***: p < 0.01 * : p < 0.05 (Paired t-test)

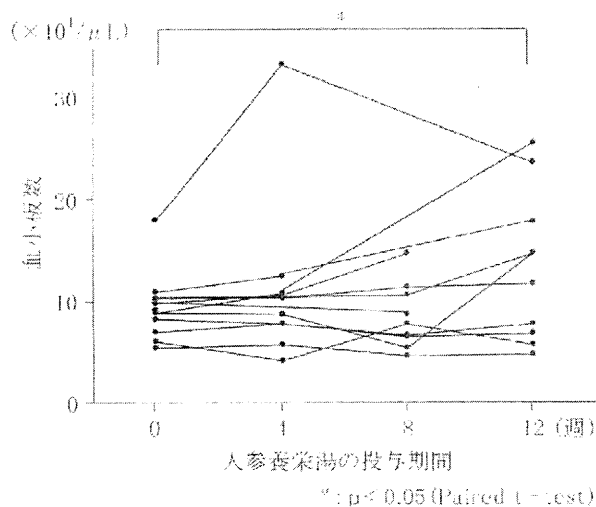


図3 ソラフェニブ投与患者における人參養榮湯投与後の血小板数の推移
*: p < 0.05 (Paired t-test)

や食欲不振などの自覚所見は改善傾向が認められたが、有意な差は示さなかった。これはソラフェニブを継続投与しているため自覚症状の増悪は防いでも、有意な改善までに至らなかったものと考えられた。肝細胞癌では障害肝合併による肝予備能低下や血小板減少を起こしやすく、ソラフェニブによる副作用の中でも肝機能悪化や血小板数低下は特に注意が必要であり、

人參養榮湯の併用の意義が伺える。またソラフェニブによる副作用は投与初期に起こりやすきとされ、人參養榮湯を早期から併用することで、副作用の発現を抑制し、ソラフェニブの継続投与が可能となり、結果として進行肝細胞癌患者の生存期間の延長への寄与が期待できるものと考えられる。

文 献

- 金子周一, 古瀬純司, 上藤正俊 他: 肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針 2010 年度版. 肝臓 52(8): 532-551, 2011.
- 古屋 実, 丁 宗誠: C 型慢性肝炎の全身倦怠感・食欲不振の改善に対する人參養榮湯の効果. JAMA<日本語版>別冊: 48-49, 1996.
- 丁 宗誠, 小泉久仁弥, 花輪壽彦: C 型慢性肝炎に対する人參養榮湯の効果. 和漢医薬学雑誌 11: 428-429, 1994.
- 岩田 郁, 上村精一郎, 司城博志 他: 肝硬変症に対する人參養榮湯の投与—特に血小板減少への効果について—. 臨床と研究 72(3): 214-218, 1995.
- 川喜多卓也: 漢方薬の免疫薬理作用—慢性疾患の改善作用の主要機序として—. 日薬理誌 132: 276-279, 2008.

* * *

肝臓外科手術におけるERASプロトコルの導入

Introduction of the ERAS protocol in liver surgery

海堀昌樹／松井康輔／石崎守彦／権 雅憲

SUMMARY

結腸開腹切除術を対象に作成されたERASプロトコルは、現在では多くの術式が対象となっているが、肝臓外科手術においてはほとんど検討されていない。今回、関西医科大学附属枚方病院消化器外科の肝切除術にERASプロトコルを導入し、これまでの周術期管理を再検証した。検証項目は1. 入院前の十分な情報提供と努力目標の確認、2. 退院基準の明確化、3. 術前腸管前処置の廃止、4. 術前後の絶飲食の廃止、5. ドレーン廃止、6. 術後経鼻胃管チューブ留置の排除、7. 尿道カテーテル使用期間の短縮であった。パイロット試験を行った結果、肝切除術においても結腸切除術と同様にERASプロトコルが安全に導入可能であった。

KEY WORDS

- 肝癌
- 障害肝
- 肝切除術
- ERASプロトコル
- 合併症軽減

I

はじめに

近年、北欧諸国においてEvidence-Based Medicine (EBM) を基に作成された術後回復能力強化プログラムは、Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) プロトコルといわれ¹⁾、当初は結腸開腹切除術を対象に作成されたプロトコルであった。現在では多くの術式が対象となっているが²⁾⁻⁵⁾、肝臓外科手術におけるERASプロトコルに関してはほとんど検討されていない。そこで今回、われわれはこれまで行ってきた肝切除術における周術期管理を再検証し、肝切除手術における施設間共通のERASプロトコルを作成し、パイロット試験を試行した。

II

対象と方法

関西医科大学附属枚方病院消化器外科でERASプロトコルを導入した2011年4～9月までの肝切除症例43例を対象とした。男性23例/女性20例、平均年齢71歳(60～88歳)、肝細胞癌31例/転移性肝癌11例/良性肝腫瘍1例、術前Child-Pugh分類クラスA42例/クラスB1例、平均血清アルブミン値4.4g/dl(2.7～4.9)、総ビリルビン値0.8g/dl(0.2～1.7)、プロトロンビン時間88%(67～109)、インドシアニン・グリーン(ICG)15分停滞率14.1%(2.1～37.6)であった。手術術式は亜区域切除以上の系統的切除32例/部分切除11例であり、平均手術時間289分(141～427)、平均出血量658ml(237～1,920)であった。摘出標本からの病理組織学的検討では、腫瘍数1個30例/2個7例/3個以上6例、平均腫瘍径4.0cm(1.0～14.0)、非腫瘍部背景肝は肝硬変12例/慢

性肝炎18例/正常肝14例であった。これまで当科で行われてきた肝切除術における周術期管理項目と結腸開腹切除術のERASプロトコルを比較検討したところ、肝切除術において再検証しなければならない項目は7項目存在した(図1)。それぞれの7項目に関して、従来法との相違、および達成率を検討した。

III

結果

1. 術前カウンセリング

従来は外来診察において約1時間の手術説明を行い、入院後、手術前には患者家族への説明がほとんどであった。ERASプロトコル導入後は外来での患者および家族への説明は約2時間をかけ、さらに手術前にも患者と家族へ1時間の説明を行った。内容は、手術だけでなく術後経過における注意点、努力目標などについて詳細に説明した。術前カウンセリングの達成率は100%であった。

2. 退院基準の明確化

これまでは個々の主治医の判断により退院を決定していたが、ERASプロトコル導入後は以下の4項目を満たす退院基準を作成した。①固形食の摂取が可能で輸液を必要としない(もしくは入院時と同じレベルに達している)、②経口鎮痛薬のみで疼痛コントロールが良好、③独歩が可能(もしくは運動機能が入院前と同じレベルまで改善している)、④患者自身の退院に対する自発的意思がある、とした退院基準の達成率は100%であった。

3. 術前腸管前処置の廃止

従来は下剤2種類を日中および就寝前に服用していたが、ERASプロトコール導入後は術前の脱水傾向や電解質異常改善目的のため、下剤2種類を廃止した。下剤廃止後も手術中に残便による腸管拡張が問題となるような症例は経験せず、術前腸管前処置廃止の達成率は100%であった。

4. 術前後の長時間絶飲食の廃止

従来は手術前日の夕食以降は絶食、麻酔導入11時間前から絶飲としていたが、ERASプロトコール導入後は前日21時以降絶食、麻酔導入3時間前より絶飲とした。長時間の絶飲食による術中術後のインスリン抵抗性を改善するため、手術前日夜から当日朝6時までに炭水化物含有飲料水を1,000~1,500ml服用させ、また、肝硬変併存患者には当日朝にBCAA製剤を服用するよう指導した。そして、手術翌日の夕食より5分粥で食事を再開した。食事摂取量のばらつきは存在したが、術前後の絶飲食回避の達成率は100%であった。

5. ドレイン廃止

従来は術後出血のモニタリング、胆汁瘻の検出・ドレナージ、腹水貯留による腹圧上昇の改善などを目的として、閉鎖式ドレインを約70%の症例に挿入していた。術後ドレインの平均抜去日は3.8日であった。ERASプロトコール導入後は43例全例にドレインを挿入しなかった。また、肝切除術後の胆汁瘻に対して、われわれは赤外観察カメラシステム(PDE、浜松ホトニクス社製)を用いた胆汁瘻試験を確立し⁶⁾、最近では術後胆汁瘻を経験していない(表1)。しかし、肝細胞癌に対する拡大右葉切除および門脈本幹腫

瘍塞栓摘出術を施行した1例は、腹水貯留による呼吸障害をきたしたため、術後15日目に腹水穿刺を行った。

6. 経鼻胃管チューブ不使用もしくは手術当日抜去

従来は全例に留置し、術後1~2日目に抜去していた。ERASプロトコール導入後は43例中37例に術中挿入し、手術終了時に抜去できたものが34例であった。

逸脱例は術後挿管管理が必要1例、術後覚醒が不十分2例であり、達成率は93%であった。

7. 尿道カテーテル早期抜去

従来は術後3~4日目で、確実な歩行が可能となる段階で抜去していたが、ERASプロトコール導入後は目標抜去日を術後翌日に設定した。しかし、翌日に抜去できた症例は43例中22例(51%)で

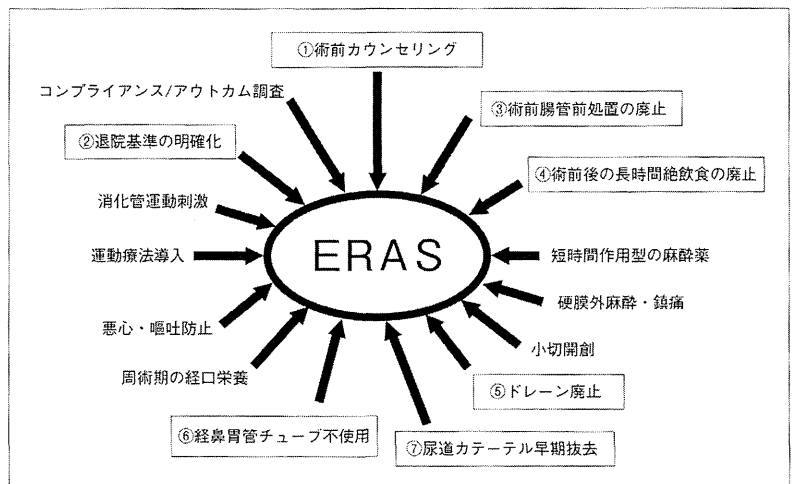


図1. 肝臓外科手術のERASプロトコール

表1. ドレイン留置の意義

合併症	意義	実際
後出血	インフォメーションドレイン	・術後の厳重な観察により診断可能 →術後ICU管理(vital sign, 血算測定) →実際には後出血の経験なし →ドレイン挿入部からの出血を経験
胆汁瘻	胆汁瘻の発見	・赤外観察カメラシステム(PDE)を用いた切除後胆汁瘻試験の確立 ・遅発性胆汁瘻の発生時期にはドレインは抜去されている ・ドレイン逆行性感染の可能性
腹水(難治性)	腹水貯留の改善(腹圧上昇の軽減)	・ドレイン留置群のほうが腹水貯留が多いとの報告がある ・アルブミン製剤や利尿剤による対応 ・術後に経皮的穿刺が可能

あり、平均抜去日は術後2.6日となった。この原因として、当科では術後疼痛コントロールを硬膜外麻酔もしくはフェンタニルの静注を使用しているため、創部痛による離床困難により抜去が遅れる傾向にあるものと考えられた。

その他、術死・入院死はなく、術後合併症は43例中2例（腹水貯留、肺炎）であった。

IV

肝臓外科手術ERASプロトコル導入における今後の課題

肝切除術周術期管理において、外科医のこれまでの慣習的な考え方により、患者は手術前日の早くから絶飲食を強いられ、術後の食事開始も早くて2～3日目であった。今回、絶飲食期間の著明な短縮、ドレーン廃止、経鼻胃管チューブおよび尿道カテーテルの早期抜去などが、われわれのパイロット試験により安全に

施行できる可能性が示唆された。

今回の検討では、原発性肝細胞癌および大腸癌からの転移性肝癌などの背景肝が、肝硬変から正常肝まで含まれており、一律にこのプロトコルが肝切除術全例に導入できるかは不明である。今後、症例数を増やしたさらなる検討が必要であり、またアウトカム検証として術後合併症の発生、入院期間短縮や入院コスト削減、QOL改善効果などを従来の周術期管理と比較検討することも必要であると考えられた。

REFERENCES

- 1) Kehlet H: Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 371: 791-793, 2008
- 2) Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, et al: The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 29: 434-440, 2010
- 3) Arsalani-Zadeh R, Elfadl D, Yassin N, et al: Evidence-based review of enhancing

postoperative recovery after breast surgery. *Br J Surg* 98: 181-196, 2011

- 4) Yamada T, Hayashi T, Cho H, et al: Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer* 15: 34-41, 2012
- 5) Hendry PO, van Dam RM, Bukkems SF, et al: Randomized clinical trial of laxatives and oral nutritional supplements within an enhanced recovery after surgery protocol following liver resection. *Br J Surg* 97: 1198-1206, 2010
- 6) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al: Intraoperative indocyanine green fluorescent imaging for prevention of bile leakage after hepatic resection. *Surgery* 150: 91-98, 2011

かいほり・まさき
関西医科大学外科学講座講師
まつい・こうすけ
関西医科大学外科学講座助教
いしざき・もりひこ
関西医科大学外科学講座助教
こん・まさのり
関西医科大学外科学講座教授

肝臓外科手術における ERAS プロトコール

結腸開腹切除術を対象に作成された早期回復プログラム (enhanced recovery after surgery : ERAS) プロトコールは、現在では多くの術式が対象となっているが、肝臓外科手術においてはほとんど検討されていない。今回、当科の肝切除術に ERAS プロトコールを導入し、これまでの周術期管理を再検証した。

検証項目は、①入院前の十分な情報提供と努力目標の確認、②退院基準明確化、③術前腸管前処置廃止、④術前後の絶飲食廃止、⑤ドレーン廃止、⑥術後経鼻胃管チューブ留置排除、⑦尿道カテーテル使用期間短縮であった。パイロット試験を行った結果、肝切除術においても結腸切除と同様に ERAS プロトコールが安全に導入可能であった。

近年、北欧諸国において EBM を基に作成された術後回復能力強化プログラムは ERAS プロトコールと言われている¹⁾。当初は結腸開腹切除術を対象に作成されたプロトコールであり、現在では多くの術式が対象となっているが²⁻⁵⁾、肝臓外科手術における ERAS プロトコールに関してはほとんど検討されていない。

今回、これまで筆者らが行ってきた肝切除術における周術期管理を再検証し、肝切除術における施設間共通の ERAS プロトコールの作成を行いたいと考えている。

ERAS プロトコールの対象と方法

当科で ERAS プロトコールを導入した 2011 年 4 月より 9 月までの肝切除症例 43 例を対象とした。対象患者：男性 23 例、女性 20 例、平均年齢：71 (60～88) 歳、疾

患：肝細胞癌 31 例、転移性肝癌 11 例、良性肝腫瘍 1 例、術前 Child-Pugh 分類：クラス A 42 例/クラス B 1 例、平均血清アルブミン値：4.4 (2.7～4.9) g/dL、総ビリルビン値：0.8 (0.2～1.7) g/dL、プロトロンビン時間：88 (67～109)%、ICG15 分停滞率：14.1 (2.1～37.6) % であった。

手術術式は亜区域切除以上の系統的切除 32 例、部分切除 11 例であり、平均手術時間：289 (141～427) 分、平均出血量：658 (237～1,920) mL であった。摘出標本よりの病理組織学的検討では、腫瘍数は 1 個 30 例、2 個 7 例、3 個以上 6 例、平均腫瘍径は 4.0 cm (1.0～14.0)、非腫瘍部背景肝は肝硬変 12 例、慢性肝炎 18 例、正常肝 14 例であった。

これまで当科で行われてきた肝切除術における周術期管理項目と結腸開腹切除術の ERAS プロトコールを比較検討したところ、肝切除術において再検証しなければならない項目は 7 項目存在した (図)。それぞれの 7 項目に関して、従来法との違いおよび達成率を検討した。

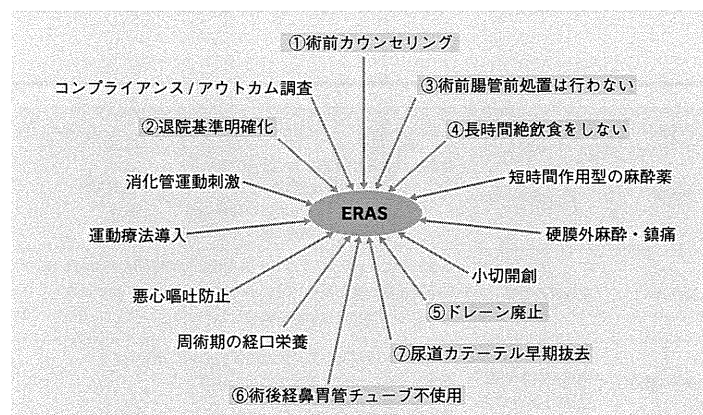


図 肝切除術における ERAS プロトコール

ERASプロトコール導入の結果

再検討すべき7項目に関する結果は以下の通りである。

1. 術前カウンセリング

従来は外来診察において手術説明(約1時間)を行い、入院後手術前には患者の家族への説明がほとんどであった。

ERASプロトコール導入後は、外来での患者本人および家族への説明(約2時間)、さらに入院後手術前に患者本人と家族へ説明(約1時間)を行った。内容は手術説明だけでなく術後経過における注意点や努力目標などについて詳細に説明した。達成率は100%であった。

2. 退院基準明確化

これまでは主治医個々の判断によって退院を決定していたが、ERASプロトコール導入後は以下の4項目をすべて合致する基準とした。①固形食の摂取が可能で輸液を必要としない(もしくは入院時と同じレベルに達している)、②経口鎮痛薬のみで疼痛コントロールが良好、③独歩が可能(もしくは運動機能が入院前と同じレベルまで改善している)、④患者自

身の退院に対する自発的意思がある。達成率は100%であった。

3. 術前腸管前処置の廃止

従来は下剤2種類を日中および就寝前に服用していたが、ERASプロトコール導入後は、術前の脱水傾向や電解質異常改善目的のため下剤2種類を廃止した。下剤廃止後、手術中に残便による腸管拡張が問題となるような症例は経験しなかった。達成率は100%であった。

4. 術前後の長時間絶飲食の廃止

従来は、手術前日夕食以降は絶食し、麻酔導入11時間前より絶食としていた。

ERASプロトコール導入後は、前日21時以降絶食、麻酔導入3時間前より絶食とした。長時間絶飲食による術中術後のインスリン抵抗性改善目的のため、手術当日朝6時までに炭水化物含有飲料水を、前日夜より1,000~1,500mL服用、また肝硬変併存患者には当日朝にBCAA製剤を服用するよう指導している。食事再開は手術翌日夕食より五分粥開始としている。食事量のばらつきは存在するが、これら術前術後の長時間絶飲食回避達成率は100%であった。

5. ドレーンの廃止

従来は、術後出血のモニタリング、胆汁瘻の検出・ドレナージ、腹水貯留による腹圧上昇の改善などを目的として、閉鎖式ドレーンを約70%の症例に挿入していた。平均術後ドレーン抜去日は3.8日であった。

ERASプロトコール導入後は43例全例にドレーンは挿入しなかった。肝切除術後の胆汁瘻に対して、最近筆者らは赤外観察カメラシステム(PDE)を用いた胆汁瘻試験を確立し⁶⁾、最近では術後胆汁瘻を経験していない(表)。しかし1例(肝細胞癌に対する拡大右葉切除および門脈本幹腫瘍栓摘出術)は、術後の著明な腹水貯留による呼吸障害にて術後15日目に腹水穿刺を行った。

術後出血を防止するために、シート状組織接着剤(タコシール[®])を用いて確実に閉鎖しておくことは重要である(写真)。また、PDEを用いて胆汁瘻が確認できた箇所にもタコシールを貼付することもある。

6. 経鼻胃管チューブ不使用 もしくは手術当日抜去

従来は全例に留置し、術後1~2日目に抜去していた。

ERASプロトコール導入後は43例中37例に術中挿入し、手術終了時に抜去できたものが34例であった。逸脱例は、術後挿管管理が必要1例、術後覚醒が不十分2例であり、達成率は93%であった。

7. 尿道カテーテル早期抜去

従来は術後3~4日目に歩行がしっかり可能となる段階で抜去していたが、ERASプロトコール導入後は目標抜去日を手術翌日に設定していたが、43例中抜去できた

合併症	意義	実際
後出血	Information drain	<ul style="list-style-type: none"> ●術後の厳重な観察により診断可能 →術後ICU管理(バイタルサイン、血算測定) →実際には後出血の経験なし →ドレーン挿入部よりの出血を経験
胆汁瘻	胆汁瘻の発見	<ul style="list-style-type: none"> ●赤外観察カメラシステム(PDE)を用いた切除後胆汁瘻試験の確立 ●遅発性胆汁瘻の発生時期にはドレーンは抜去されている ●ドレーン逆行性感染の可能性
腹水(難治性)	腹水貯留の改善 (腹圧上昇の軽減)	<ul style="list-style-type: none"> ●ドレーン留置群の方が腹水貯留が多いとの報告がある ●アルブミン製剤や利尿薬による対応 ●術後に経皮的穿刺が可能

表 ドレーン留置の意義





写真 肝癌肝右葉切除術
①切除後の肝断面における静脈性出血部位の同定
②静脈性出血部位へのタコシールの貼付

症例は22例(51%)であり、平均術後2.6日であった。この原因として、当院では術後疼痛コントロールに硬膜外麻酔もしくはiv-Fentanylを使用しているが、やはり創部痛による離床困難を原因に抜去が遅れる傾向にあるものと考えられた。

なお、当科における肝切除術による術死・入院死はなく、術後合併症は43例中2例(腹水貯留、肺炎)であった。

肝臓外科手術 ERASプロトコル導入における今後の課題

肝切除術周術期管理において、外科医のこれまでの慣習的な考え方により、患者は手術前日の早くから絶飲食を強いられ、術後も食事開始は早くして2～3日目であっ

た。今回の筆者らのパイロット試験により、絶飲食期間の著明な短縮、ドレーン廃止、経鼻胃管チューブおよび尿道カテーテルの早期抜去などが安全に施行できる可能性が示唆された。

今回の検討には原発性肝細胞癌および大腸癌転移性肝癌などの背景肝が肝硬変から正常肝まで含まれており、一律にこのプロトコ

ルが肝切除術全例に導入できるかは不明である。今後、症例数を増やしたさらなる検討が必要である。またアウトカム検証として術後合併症発生、入院期間短縮や入院コスト削減、QOL改善効果などを従来の周術期管理と比較検討することも必要であると考えられた。

●参考文献

- 1) Kehlet H: Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 371(9615): 791-793, 2008
- 2) Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, et al : The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 29(4): 434-440, 2010
- 3) Arsalani-Zadeh R, ElFadi D, Yassin N, et al : Evidence-based review of enhancing postoperative recovery after breast surgery. *Br J Surg* 98(2): 181-196, 2011
- 4) Yamada T, Hayashi T, Cho H, et al : Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer* 15(1): 34-41, 2012
- 5) Hendry PO, van Dam RM, Bukkems SF, et al : Randomized clinical trial of laxatives and oral nutritional supplements within an enhanced recovery after surgery protocol following liver resection. *Br J Surg* 97(8): 1198-1206, 2010
- 6) Kalbiri M, Ishizaki M, Matsui K, et al : Intraoperative indocyanine green fluorescent imaging for prevention of bile leakage after hepatic resection. *Surgery* 150(1): 91-98, 2011



大腸癌肝転移に対する肝切除術を考慮した術前化学療法

関西医科大学外科学講座

海堀 昌樹 岩本 慈能 石崎 守彦 松井 康輔
 岡崎 智 神原 達也 井上健太郎 徳原 克治
 吉岡 和彦 権 雅憲

内容要旨

大腸癌肝転移に対する術前化学療法 (NAC) は、1) 切除可能肝転移に対する術前化学療法、2) 初回切除不能肝転移に対して化学療法が奏効し切除可能となった場合に大別される。切除可能肝転移に対するNACの安全性は現在のところ確立されておらず、抗癌剤による肝障害などの副作用発現に関する検討、抗腫瘍効果の精密な判定、切除のタイミングなどを考慮した治療戦略の確立が重要である。最近の新規抗癌剤ならびに分子標的治療薬の飛躍的な進歩により、初回切除不能肝転移に対して、化学療法により肝転移をdown-gradeし、肝切除にconvertする治療戦略が報告されている。化学療法により切除可能となった症例の生存率は、診断時に切除可能であった症例とほぼ同等で、有効な治療戦略と考えられる。初回切除不能肝転移に対して化学療法が奏効して切除可能となった場合は、肝切除を第一に考慮すべきである。

索引用語：大腸癌肝転移，術前化学療法，肝切除術

はじめに

大腸癌の初回診断時の肝転移有病率は約10%、治癒切除後再発の40%は肝再発とされ¹⁾、大腸癌死亡例の剖検で70%に肝転移を認めたとする報告がある²⁾。また切除不能肝転移症例の生存期間は5年生存率0~2.5%³⁾、生存期間中央値20カ月前後と依然予後不良である⁴⁾。このように大腸癌肝転移は大腸癌患者の予後を規定する因子であるが、肝転移切除により生存期間の延長だけでなく治癒も期待できることが多数報告されている^{5)~7)}。近年では、新規抗癌剤や分子標的治療薬の出現により、切除不能進行再発大腸癌の生存期間も延長し、こうした進歩に伴い大腸癌肝転移に対する治療戦略も多様化しているのが現状である^{8)~10)}。

本稿では、大腸癌肝転移に対する術前化学療法 (NAC) について、大腸癌治療ガイドライン2010年版 (ガイドライン)¹⁾を中心に概説し、自験例の成績も併せて紹介する。

肝転移の治療方針

ガイドライン¹⁾によれば、肝転移の治療方針は下記のごとく記載されている (**Fig. 1**)。①肝転移の治療は肝切除、全身化学療法、肝動注療法および熱凝固療法に大別できる。②根治切除可能な肝転移には肝切除が推奨される。③肝切除術には系統的切除と部分 (非系統的) 切除がある。また肝切除の適応基準は、①耐術可能。②原発巣が制御されているか、制御可能。③肝転移巣を遺残なく切除可能。④肝外転移がないか、制御可能。⑤十分な残肝機能となっている。しかし、上記の基準の①、③は十分なコンセンサスがなく、施設によって適応が異なるのが現状である。肝転移に対するNACは、**Fig. 1**に示す1) 切除可能症例に対する場合と、2) 切除不能症例に対して化学療法

第36回日本外科系連合学会学術集会シンポジウム6

連絡先 海堀昌樹

〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1

関西医科大学付属枚方病院

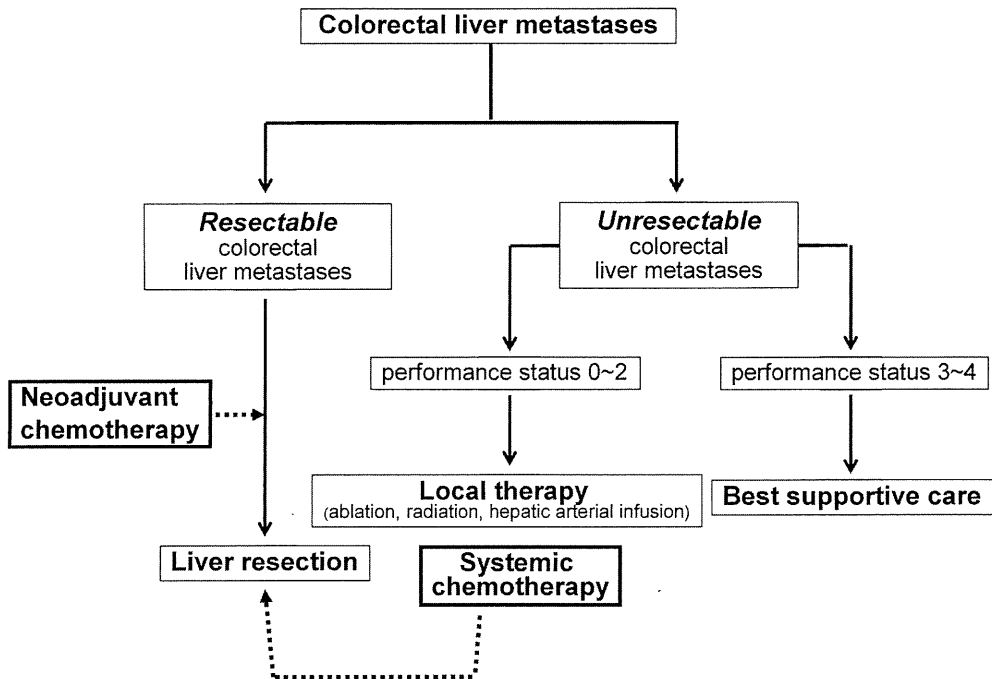


Fig. 1 Treatment strategy for colorectal liver metastases. Quotation and reorganization from Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer.

が奏効し切除可能となった場合の2種類に分類される。

1) 切除可能肝転移に対するNAC

ガイドライン¹⁾では、切除可能肝転移に対するNACの安全性は確立されておらず、適正に計画された臨床試験として実施すべきと記載され、推奨カテゴリーBとなっている。NACの目的は、①down staging、②腫瘍縮小に伴う肝切除量減少による合併症回避、切除率向上、切除断端の確保、③微小転移巣の早期治療、④化学療法の奏効性判定などとされ、問題点として非奏効例が病状進行により切除不能となるリスクや抗癌剤による肝障害や周術期合併症などが挙げられている¹⁾。NAC奏効例の予後は良好とされているが¹¹⁾¹²⁾、最近根治切除可能な大腸癌肝転移364例を対象に、無作為化比較試験(RCT)として術前・術後のFOLFOX4療法+手術と手術単独を比較するEORTC 40983 (EPOC) 試験が行われた。FOLFOX群の3年無増悪生存率は有意に良好(36.2% vs 28.1%)で、化学療法が生存期間の延長に寄与する可能性が示唆された¹³⁾。本試験のFOLFOX4療法の完遂率は

71.3%、重篤な有害事象はなく、手術施行率、切除率は両群とも同等であったが、FOLFOX群は手術合併症が高く、安全性に関する課題が残された。

NACの有害事象として注意すべきことは、とくにCPT-11, L-OHPによる肝障害である¹⁴⁾。CPT-11ベースのFOLFILIではyellow liverといわれる脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)が、L-OHPベースのFOLFOXではblue liverとよばれる類洞拡張(sinusoidal obstruction syndrome; SOS)が肝毒性として報告されている。とくに前者では肝切除後90日以内の死亡率が高率となるため¹⁵⁾、肝切除を考慮した場合はFOLFOXを選択すべきであろう。また、L-OHPベースのレジメンではbevacizumabを併用すると肝障害の発現率、重症度が改善するとの報告¹⁶⁾があり、切除可能肝転移に対するNACとしては、現時点ではFOLFOX+ bevacizumabが推奨される。

NACの施行にあたっては、前記肝障害など有害事象に関する検討、抗腫瘍効果の精密な判定、切除のタイミングや安全性などを考慮した治療戦略の確立が重要と考えられる。

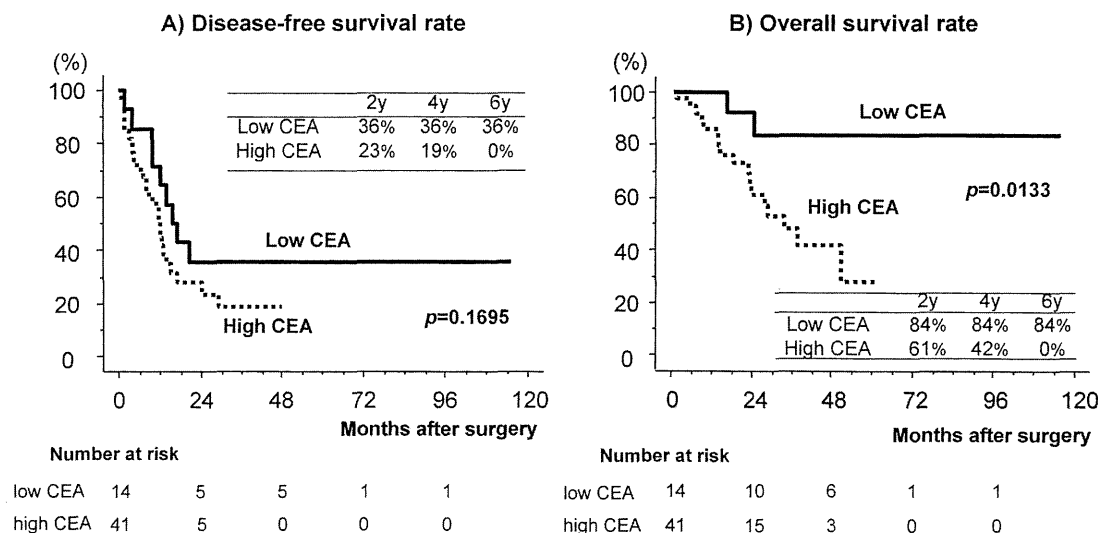


Fig. 2 Comparison of disease-free survival (A) and overall survival (B) after resection of colorectal liver metastases between patients with preoperative low CEA (unbroken lines) and high CEA levels (dotted lines). The overall survival rate was significantly ($p=0.0133$). The number of patients at risk is shown below the graph.

NACの効果判定であるが、CTやMRIなど画像診断以外に、最近血清CEA値の変動が注目されている¹⁷⁾¹⁸⁾。当科でNACを施行した55例中、化学療法終了後に血清CEA値が5 ng/ml以下の低値となった症例は14例、高値を保った症例は41例であった。これら肝切除前CEA低値群と高値群を比較すると、患者背景や手術時因子に差はなかったが、摘出標本で腫瘍個数が低値群で有意に少なく(腫瘍個数1/2/≥3:低値群8/3/3例vs高値群9/7/25例, $p=0.02$)、無再発生存率に差はなかったが(**Fig. 2A**, $p=0.1695$)、累積生存率は低値群が有意に良好であった(**Fig. 2B**, $p=0.0133$)。このことから、切除可能肝転移に対するNACの効果判定において、さらに症例の蓄積は必要であろうが、血清CEA値の変動は有用な指標と考えている。

2) 切除不能肝転移に対する化学療法

ガイドライン¹⁾では、①化学療法が奏効して切除可能となった肝転移には肝切除を考慮すべき、②切除不能肝転移に対する肝動注療法と全身化学療法の生存期間の延長効果には明らかな差は認められていないと記載され、推奨カテゴリーBとなっている。①において、切除不能と判断される肝

単独転移例に対する化学療法の有効性と安全性に関して、未だ十分なエビデンスはない^{19)~21)}。大腸癌取扱い規約第7版²²⁾に定める肝転移H₃(転移が5個以上かつ最大径が5 cmを超える)は、多くは両葉多発肝転移で初回切除不能であることに異論はないと考えるが、これに対して化学療法を施行し、down staging後に肝切除を行った症例の治療成績はこれまでほとんど示されていない。このH₃に対しては門脈塞栓や二期的肝切除²³⁾、いわゆるstaged operationが行われているが、残肝再発が多く予後不良である。Adamsら⁵⁾は、化学療法後に切除可能となった症例の5年生存率は診断時に切除可能であった症例と同等と述べているが、一方では化学療法後に切除しても当初から切除可能であった症例ほどの予後は期待できないとする報告²⁴⁾もみられる。

当科でも、初回切除不能なH₃に対してmFOLF-
OX6を中心とした化学療法を行い、down staging
を図ってから肝切除を行ったNAC症例を11例経
験している(**Table 1**)。両葉多発肝転移で初回切
除した16例と比較すると、無再発生存率、累積生
存率(**Fig. 3A, B**, 各 $p=0.4954$, $p=0.7480$)とも
差はなく、肝障害や術後合併症の発生も両群に差

Table 1 Eleven cases of H₃/grade C unresectable colorectal liver metastases

Case	Age	Gender	H factor before Ct	Grade before Ct	Ct	No. of cycles	Response to Ct	H factor after Ct	Grade after Ct
1	68	M	3	C	J-IFL	5	PR	1	A
2	52	F	3	C	J-IFL	4	PR	2	C
3	67	M	3	C	mFOLFOX6	6	PR	2	C
4	64	M	3	C	mFOLFOX6	10	PR	2	C
5	68	F	3	C	mFOLFOX6	6	PR	2	B
6	53	F	3	C	J-IFL	5	PR	2	B
7	66	M	3	C	mFOLFOX6	6	PR	1	A
8	57	M	3	C	mFOLFOX6	5	PR	2	C
9	65	F	3	C	mFOLFOX6	6	PR	2	C
10	70	M	3	C	mFOLFOX6	5	PR	2	B
11	77	M	3	C	mFOLFOX6	6	PR	2	B

Ct ; Chemotherapy, J-IFL ; Japanese modified IFL, mFOLFOX6 ; modified FOLFOX6, PR ; Partial response.

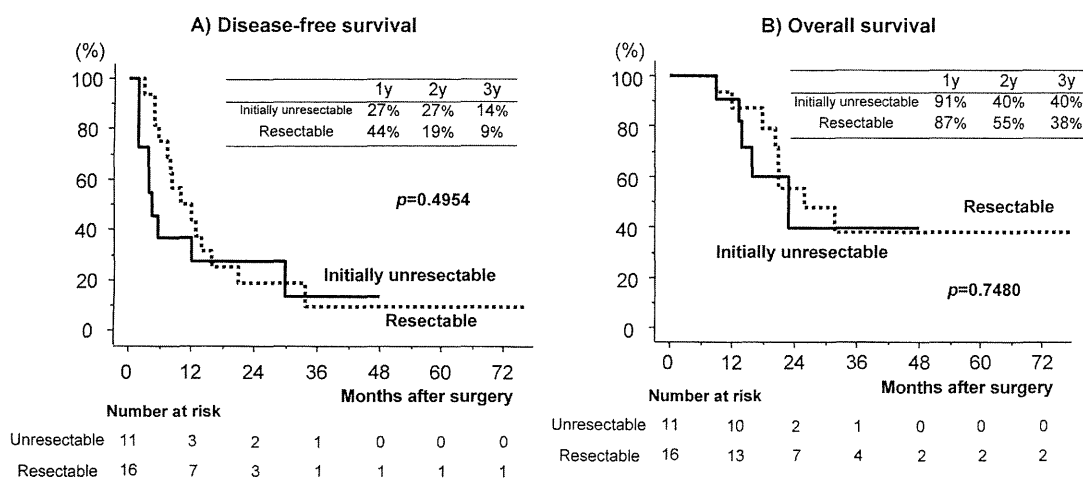


Fig. 3 Comparison of disease-free survival (A) and overall survival (B) after resection of colorectal liver metastases between patients with initially unresectable (unbroken lines) and resectable liver metastases (dotted lines). The disease-free survival and overall survival rates were not significantly ($p=0.4954$ and 0.7480). The number of patients at risk is shown below the graph.

を認めなかった。化学療法の奏効率と切除率は相関するとも報告されており²⁵⁾、この結果は化学療法により肝転移がdown-gradeされ、切除不能症例が切除可能になったためと推察される。切除不能肝転移に対する化学療法の意義を示す成績と考えられ、化学療法が奏効して切除可能となった場合は、肝切除を第一に考慮すべきであろう。他方、残肝再発や肝外再発が減少するか、肝転移症例の生存率が向上するかなどは現段階では不明で、さらに症例数を増やしての検討が必要である。また、初回切除不能肝転移症例および両葉多発肝転移初回切除症例とも術後生存率は決して満足できる結

果ではない。今後は術前化学療法に加え、術後も残肝再発予防として全身化学療法を繰り返し施行する必要があると考えられる。

②において、切除不能肝転移に対する肝動注療法は肝転移巣に対する奏効率は高いが、生存期間への効果は明らかではない²⁶⁾。CALGB-9481試験は、大規模RCTとして肝動注療法が奏効率、生存期間ともに全身化学療法(5-Fu+LV静注療法)を上回る成績を示したが²⁷⁾、その後に報告されたメタアナリシスでは、肝動注療法は全身化学療法よりも肝転移巣に対する奏効率は高いが、生存率への効果は認められないとする成績であった²⁸⁾。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン。2010年版，金原出版，東京，2010
- 2) Pestana C, Reitemeier RJ, Moertel CG, et al : The natural history of carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 108 : 826-829, 1964
- 3) Ruan DT, Warren RS : Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol* 32 : 85-94, 2005
- 4) Steele G Jr, Ravikumar TS : Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg* 210 : 127-138, 1989
- 5) Adam R, Lucidi V, Bismuth H : Hepatic colorectal metastases : methods of improving respectability. *Surg Clin N Am* 84 : 659-671, 2004
- 6) Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al : Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer : a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 94 : 982-999, 2006
- 7) Pawlik TM, Choti MA : Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 11 : 1057-1077, 2007
- 8) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350 : 2335-2342, 2004
- 9) Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al : Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer : a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26 : 2013-2019, 2008
- 10) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al : Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360 : 1408-1417, 2009
- 11) Adam R, Pascal G, Gastaing D, et al : Tumor progression while on chemotherapy : a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 240 : 1052-1061, 2004
- 12) Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al : Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 90 : 963-969, 2003
- 13) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al : Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) : a randomised controlled trial. *Lancet* 22 : 1007-1016, 2008
- 14) Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al : Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer : a cautionary note. *J Clin Oncol* 23 : 9073-9078, 2005
- 15) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al : Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 24 : 2065-2072, 2006
- 16) Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al : Medical research council's colorectal cancer study group; European organization for research and treatment of cancer colorectal cancer study group : Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases : a multicentre randomised trial. *Lancet* 361 : 368-373, 2003
- 17) de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al : Tumor marker evolution : comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 17 : 1010-1023, 2010
- 18) Oussoultzoglou E, Rosso E, Fuchshuber P, et al : Erioperative carcinoembryonic antigen measurements to predict curability after liver resection for colorectal metastases. A prospective study. *Arch Surg* 143 : 1150-1158, 2008
- 19) Goldberg R, Sargent D, Morton R, et al : A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 : 23-30, 2004
- 20) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al : FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 22 : 229-237, 2004
- 21) Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al : Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer : experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 16 : 425-429, 2005
- 22) 大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。第7版補訂版。金原出版，東京，2009
- 23) Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al : Two-stage hepatectomy : A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 232 : 777-785,

- 2000
- 24) Adam R, Delvart V, Pascal G, et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240:644-657, 2004
- 25) Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16:1311-1319, 2005
- 26) Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:252-258, 1996
- 27) Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al: Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 24:1395-1403, 2006
- 28) Mocellin S, Pilati P, Lise M, et al: Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J Clin Oncol* 25:5649-5654, 2007

Hepatic Resection After Neoadjuvant Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases

Masaki Kaibori, Yoshinori Iwamoto, Morihiko Ishizaki, Kosuke Matsui, Satoshi Okazaki, Tatsuya Kanbara, Kentaro Inoue, Katsuji Tokuhara, Kazuhiko Yoshioka and A-Hon Kwon

Department of Surgery, Hirakata Hospital, Kansai Medical University

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colorectal liver metastases (CRLM) is divided into two patterns; 1) NAC for resectable CRLM, 2) systemic chemotherapy for initially unresectable CRLM. The indications and safety for NAC for resectable CRLM are still undefined. The adverse and anti-tumor effects from NAC, and the timing of liver resection for resectable CRLM after NAC is required to be determined. Recent progress in chemotherapy and molecular target agents has made it possible to surgically treat initially unresectable CRLM. The disease-free and overall survival after resection of CRLM between patients with initially unresectable and resectable liver metastases were not significantly. It is recommended that liver resection is the first-line treatment in which initially unresectable CRLM has changed to resectable due to systemic chemotherapy.

Key words: colorectal liver metastases, neoadjuvant chemotherapy, liver resection

術中肝腫瘍同定困難例に対する ICG 蛍光肝臓手術ナビゲーション

海堀 昌樹^{*1} 坂口 達馬^{*1} 松井 康輔^{*1} 石崎 守彦^{*1} 中竹 利知^{*1}
 松島 英之^{*1} 津田 匠^{*1} 吉田 和正^{*2} 奥野 雅史^{*2} 和田 譲二^{*3}
 権 雅憲^{*1}

(*Jpn J Cancer Chemother* 39(12): 1978-1981, November, 2012)

Clinical Applications of Indocyanine Green-Fluorescent Imaging to Liver Surgery: Masaki Kaibori^{*1}, Tatsuma Sakaguchi^{*1}, Kosuke Matsui^{*1}, Morihiko Ishizaki^{*1}, Richi Nakatake^{*1}, Hideyuki Matsushima^{*1}, Takumi Tsuda^{*1}, Kazumasa Yoshida^{*2}, Masashi Okuno^{*2}, Jouji Wada^{*3} and A-Hon Kwon^{*1} (^{*1}Dept. of Surgery, Kansai Medical University, ^{*2}Kokuhoukai Yoshida Hospital, ^{*3}Jinwakai Wada Hospital)

Summary

Background: Intravenous injection of the indocyanine green (ICG) reagent was performed as a liver function test 1 to 2 weeks prior to surgery. ICG fluorescent imaging was performed using the Photodynamic Eye (PDE) infrared camera (Hamamatsu Photonics k. k., Shizuoka, Japan). Methods: Intravenous injection of the ICG reagent was performed as a liver function test 1 to 2 weeks before surgery. ICG fluorescent imaging was performed using the PDE infrared camera. Results: ICG fluorescent imaging was useful for liver surgical navigation as follows: three cases of recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) after transcatheter arterial chemoembolization or thermal ablation therapy; three cases of colorectal metastatic liver tumors after chemotherapy as conversion therapy; two cases of intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC); and two cases of surface HCC that were not detected by preoperative computed tomography (CT) scan. In the ICC cases, although dilatation of the bile duct could be detected, the tumor margins were ambiguous by ultrasonography (US). ICG fluorescent imaging clearly described the dilatation of the bile duct including the tumor. Conclusions: ICG fluorescent imaging was useful for liver surgical navigation including selection of the mode of hepatic resection. Key words: ICG fluorescent imaging, Hepatic resection, Liver surgical navigation

要旨 はじめに: indocyanine green (ICG) 蛍光法は術中の肝区域染色や胆道造影の他、ICG 試薬の術前投与によって肝腫瘍に ICG が取り込まれる特性より、微小な肝癌を術中に特定するのに有用とされる。今回、最近 2 年間に当科で経験した術中視触診および腹部エコー (US) において、腫瘍の同定が困難であった肝腫瘍症例を ICG 蛍光法により腫瘍部位特定が可能であった数例を経験したので報告する。方法: 全例手術 1~2 週間前に肝機能検査として ICG 試薬の静脈内注射を行った。カメラは Photodynamic Eye (PDE) 赤外線カメラ (浜松ホトニクス社) を使用した。結果: transcatheter arterial chemoembolization (TACE) および局所凝固療法治療後の再発肝細胞癌症例 3 例、大腸癌術後化学療法奏効後の転移性肝癌症例 3 例、肝内胆管細胞癌 2 例、術前 CT 検査で指摘されなかった肝表面存在肝癌症例 2 例が、腫瘍同定および切除ライン決定において ICG 蛍光法が有用であった。TACE 治療後の再発肝細胞癌症例においては、視触診および US において再発肝癌部位の切除ライン決定は困難であったが、PDE カメラ使用により肝表面腫瘍の蛍光発色が明瞭に描出された。しかし実質切除中においては、前治療による癒痕組織にも蛍光発色が認められた。化学療法後転移性肝癌では、化学療法により転移巣が縮小しても PDE カメラ使用により明確に腫瘍部位特定は可能であったが、腫瘍壊死もしくは腫瘍細胞残存の術中の質的診断は不可能であった。胆管細胞癌においては、US で胆管拡張は確認できるが腫瘍辺縁が不明瞭であった。PDE カメラ使用により、腫瘍を含めた胆管拡張部に蛍光発色が明瞭に描出された。術前 CT 検査で指摘されなかった肝表面存在肝癌症例においても、腫瘍の同定に ICG 蛍光法が有用であった。考察: 肝癌に対する前治療後の術中視触診および US において腫瘍同定困難な症例に対して、PDE 赤外線カメラを用いた ICG 蛍光法により腫瘍部位は明瞭な蛍光発色を呈した。胆管細胞癌における報告はこれまで少ないが、ICG 蛍光法による腫瘍描出機序としては、胆汁うっ滞を来すことにより担癌肝区域として描出される。同手法は切除術式の選択を含めた肝臓手術ナビゲーションとして有用であった。

^{*1} 関西医科大学附属枚方病院・外科

^{*2} 毅峰会吉田病院

^{*3} 仁和会和田病院

はじめに

indocyanine green (ICG) 蛍光法は、ICGの特異的な動態により血流、肝実質、胆道への経時的分布をとおして多彩な情報を得ることができる。また、系統的肝切除時の肝臓区域の同定¹⁾や、胆嚢癌手術での胆嚢静脈灌流域の同定²⁾にも応用されてきた。さらに最近では、肝切除後最も合併症の発生頻度の高い術後胆汁漏を抑制するための術中胆汁漏試験におけるICG蛍光法の有用性も報告されている³⁾。今回われわれは、術前術中検査では検出できなかった腫瘍を術中にICG蛍光法により同定することが可能であった肝腫瘍症例について報告する。

I. 対象と方法

対象は2009~2011年の2年間に当科で肝切除を行った症例のうち、transcatheter arterial chemoembolization (TACE) および局所凝固療法治療後の再発肝細胞癌症例3例、大腸癌術後化学療法奏効後の転移性肝癌症例3例、肝内胆管細胞癌2例、術前CT検査で指摘されなかった肝表面存在肝癌症例2例の合計10例が、腫瘍の同定にICG蛍光法が有用であった。全例、手術1~2週間前に肝機能検査としてICG試薬の静脈内注射を行った。カメラはPhotodynamic Eye (PDE) 赤外線カメラ(浜松ホトニクス社)を使用した。各症例における開腹後および肝脱転後の肝実質切離前、切除後残存肝の観察のための合計3回において、術前より指摘されていた腫瘍の部位同定および残存肝の遺残腫瘍の検出のため、PDE赤外線カメラを使用した。

II. 結果

1. TACE治療後の再発肝細胞癌症例

患者: 80歳, 男性。
主訴: 体重減少。

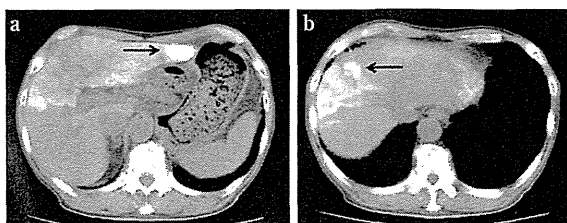


Fig. 1 Preoperative imaging in a 80-year-old man who underwent hepatectomy for HCC.
a: Abdominal CT shows two liver tumors (arrows) in the segment 4/8 and segment 2 was treated by transcatheter arterial chemoembolization.
b: An accumulation of lipiodol for tumor in segment 4/8 was not enough.

既往歴: 32歳時に虫垂切除。75歳時から前立腺肥大症を指摘された。

現病歴: 近医を受診し肝機能異常、HCV抗体陽性を指摘された。US・CT検査にて肝腫瘍を認め、精査加療目的で当院内科入院。手術2か月前に、肝細胞癌2か所に対してTACEを行った。治療後、CT検査にてS4/8腫瘍へのリピオドール集積不良のため、肝切除目的で当科紹介となった。

入院時現症: 身長152cm, 体重49kg。腹部平坦・軟、肝腎脾を触知せず。

血液検査: Alb 3.3g/dL, AST 47U/L, ALT 44U/L, T-Bil 0.3mg/dL, ICG R₁₅ 3.1%, AFP 6.3ng/mL, PIVKA-II 10mAU/mL。

腹部造影CT検査: TACE施行1週間後CT検査を示す(Fig. 1)。S2腫瘍はリピオドール集積良好, S4/8腫瘍へのリピオドール集積不良であった。

手術所見: S4/8腫瘍は術中視触診・USにて同定困難であったが、PDEカメラで蛍光発色が明瞭に描出された(Fig. 2)。手術術式は肝S2, S4/8部分切除術, 手術時間4時間36分, 出血量600mLであった。腫瘍摘出後の断面におけるICG蛍光発色を示す(Fig. 3)。

病理組織学的所見: S4/8は、15mm結節、高分化型肝細胞癌、40%程度が凝固壊死を認めた。S2は、20mm結節、肝細胞癌、完全凝固壊死であった。

術後経過: 合併症を認めず、術後14日目に軽快退院。現在術後8か月、再発を認めず。

2. 肝内胆管癌症例

患者: 57歳, 女性。
主訴: 右側腹部痛。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 近医で施行されたUS検査において肝S2に8mm大の低エコー域および末梢胆管拡張を指摘され、精

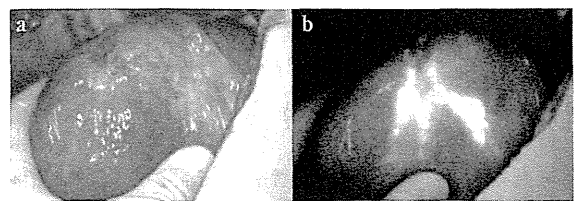


Fig. 2 Indocyanine green fluorescence imaging in a 80-year-old man who underwent hepatectomy for HCC.
a: Margin of tumor was not detected clearly using intraoperative US.
b: White lesion on the surface of the liver corresponding to margin of tumor including liver infraction by TACE.

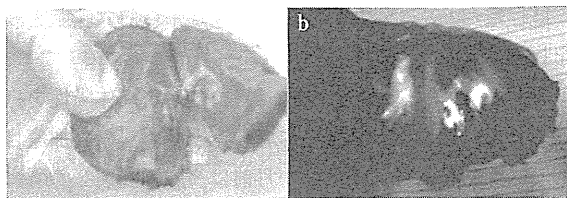


Fig. 3 Indocyanine green fluorescence imaging in a 80-year-old man who underwent hepatectomy for HCC.
a: A photograph of primary nodule in the liver slice.
b: Postoperative ICG fluorescence imaging shows bright signal at primary nodule.

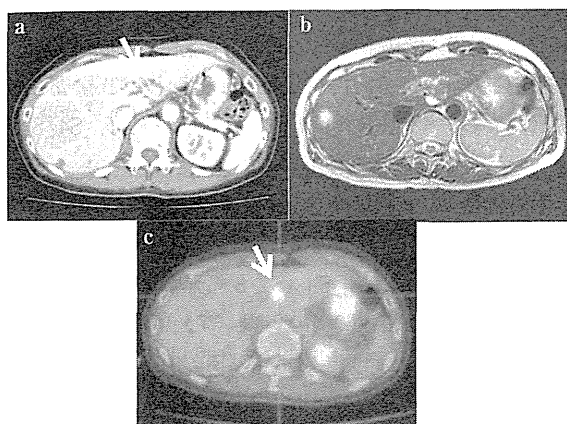


Fig. 4 Imaging in a 57-year-old woman who underwent hepatectomy for cholangiocellular carcinoma.
a: Abdominal CT shows a dilatation of bile duct (arrow) but not detected tumor.
b: MRI shows liver tumor was not detected.
c: PET shows nodular accumulation (arrow) in the portal umbilical portion.

査加療目的で当科紹介となった。

入院時現症: 身長 158 cm, 体重 48 kg。腹部は平坦・軟で, 肝腎脾を触知せず。

血液検査: HBs 抗原陰性, HCV 抗体陰性, Alb 4.3 g/dL, AST 14 U/L, ALT 9 U/L, T-Bil 0.6 mg/dL, ICG R₁₅ 9.6%, AFP 5.5 ng/mL, PIVKA-II 4.4 mAU/mL, CA19-9 26.5 U/mL。

腹部 CT 検査: 左肝管分岐本幹に約 2 cm の不均一濃染部を認め, それより末梢の胆管拡張を認めたが, 腫瘤像は指摘できなかった (Fig. 4a)。

腹部 MRI 検査: T2 強調像で肝左葉に不均一な高信号域を認めたが, 腫瘤像は指摘できなかった (Fig. 4b)。

PET 検査: 肝外側区に腫瘤状の集積 (SUVmax 3.7) を認めた (Fig. 4c)。

手術所見: 視触診, 術中 US でも腫瘤を認めなかったが, PDE で外側区域に蛍光発色を確認した (Fig. 5)。肝

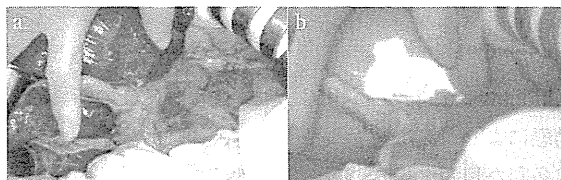


Fig. 5 Indocyanine green fluorescence imaging in a 57-year-old woman who underwent hepatectomy for cholangiocellular carcinoma.
a: A tumor was not detected using intraoperative US.
b: White lesion on the surface of the liver corresponding to pooling of bile by cholangiocellular carcinoma.

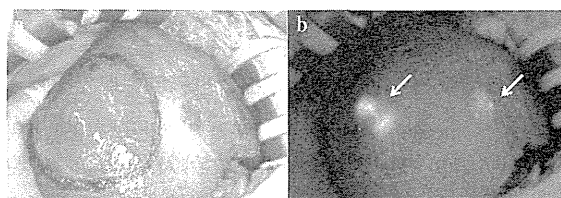


Fig. 6 Indocyanine green fluorescence imaging in a 69-year-old woman who underwent hepatectomy for HCC.
a: HCC in the segment 5 was not detected preoperatively.
b: Intraoperative ICG fluorescence imaging shows bright signals in the two primary HCC nodules (arrows).

左葉切除施行。手術時間は 4 時間 48 分, 出血量 131 mL であった。

病理組織学的所見: S2 に 20×12 mm の腫瘍を認め, 中分化型の胆管細胞癌であった。腫瘍中心部には壊死を伴い, 神経周囲浸潤が著明であったが切除断端は陰性。

術後経過: 合併症を認めず, 術後 9 日目に軽快退院。現在術後 11 か月, 再発を認めず。

3. 術前 CT 検査で指摘されなかった肝表面存在肝癌症例

患者: 69 歳, 女性。

主訴: 肝腫瘍手術目的。

既往歴: 48 歳時, 子宮頸癌手術。

現病歴: 1998 年に HCV 抗体陽性を指摘され, 近医フォロー中であった。今回, US, CT 検査で肝 S6 に 2 cm 大の腫瘤を認め, 手術目的にて当科紹介となった。

入院時現症: 身長 144 cm, 体重 46 kg。腹部平坦・軟, 肝腎脾を触知せず。

血液検査: Alb 3.7 g/dL, AST 56 U/L, ALT 31 U/L, T-Bil 1.6 mg/dL, ICG R₁₅ 25%, AFP 5.3 ng/

mL, PIVKA-II 12 mAU mL。

腹部造影 CT 検査: S6 に動脈相で濃染, 平衡相で wash out される径 2.5 cm の腫瘍を認めた。

手術所見: S6 腫瘍以外に術前 CT では指摘されなかったが, 術中 PDE で蛍光発色が確認された S5 腫瘍を検出した (Fig. 6)。肝部分切除 2 か所 (S5, S6), 脾臓摘出術, 胆嚢摘出術施行。手術時間 9 時間 14 分, 出血量 1,315 mL であった。

病理組織学的所見: S5 腫瘍は 13×10×6 mm で, 小結節境界不明瞭型。高分化型肝細胞癌であった。S6 腫瘍は 27×17×13 mm で単純結節型。中分化型肝細胞癌であった。

III. 考 察

肝腫瘍に対する肝切除術において, 手術前に腹部造影 CT 検査や MRI 検査を行い腫瘍サイズ, 個数, 主腫瘍以外の腫瘍検出, また腫瘍周囲の脈管走行の確認を行うことは昨今を問わず肝臓外科医の常識である。さらに開腹後には肝全域の US 検査を行い, 腫瘍と脈管などの位置関係を再確認する。また, 術前画像検査にて検出し得なかった潜在性の腫瘍の検出を行っている。まれに開腹後の US 検査にて術前画像診断では指摘されていなかった腫瘍を同定し, 主腫瘍とともに切除する場合も少なからず存在するものと考えられる。今回われわれは, 手術前約 1 か月以内に CT もしくは MRI 検査を行い, また開腹直後に US 検査を行ったにもかかわらず腫瘍部位同定が困難であった症例に対して, PDE 赤外線カメラを用いた ICG 蛍光法を用いることにより新規の腫瘍の検出, また既存の腫瘍の辺縁不明瞭域に対して明瞭な腫瘍部位の蛍光発色を呈した症例を経験した。赤外光の生体透過距離には限界があり, ICG 蛍光法で描出できるのは肝表面より約 1~2 cm 程度までの腫瘍に限られる^{4,5)}。そのため, 術中 US 検査は肝表面に存在する小病変の描出がやや困難であることを考慮すると, ICG 蛍光法には従来の術中診断を補う役割が期待されるものと考えられる。しかしながら, 硬変肝合併肝癌では術前に投与していた

ICG 試薬が肝癌以外の多数の再生結節に取り込まれることにより, 肝癌診断の特異度が低下することも問題である。この ICG 蛍光法による肝癌が描出される機序に関しては, 現在のところ腫瘍自体への ICG の取り込みではなく, 腫瘍により圧排された非癌部肝実質に ICG が停滞し, 蛍光法ではそれらの部位に存在する ICG の胆汁排泄障害を画像化しているものと推察されている⁶⁾。また, 肝内胆管癌症例の胆汁うっ滞の描出も ICG 蛍光法では簡便であり, 胆汁うっ滞を来した担癌肝区域として肝切除ライン決定に際して有効と考えられる。

以上より, 術前画像診断では描出困難な肝表面の肝癌, 胆管癌の手術時切除ライン同定は, ICG 蛍光法を用いることにより非常に簡便・有用であり, 肝胆道系手術において今後さらなる有効性と限界についての知見が集積されることが期待される。

文 献

- 1) Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, *et al*: Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection. *World J Surg* 32(8):1763-1767, 2008.
- 2) 河地茂行, 田辺 稔, 篠田昌宏・他: LED 励起 ICG 蛍光により同定した胆嚢静脈灌流域を切除する胆嚢癌に対する拡大胆嚢摘出術の 1 例. ICG 蛍光 Navigation Surgery のすべて (草野満夫・監編). インターメディカ, 東京, 2008, pp349-354.
- 3) Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, *et al*: Intraoperative indocyanine green fluorescent imaging for prevention of bile leakage after hepatic resection. *Surgery* 150(1): 91-98, 2011.
- 4) Gotoh K, Yamada T, Ishikawa O, *et al*: A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol* 100(1): 75-79, 2009.
- 5) Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, *et al*: Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* 115(11): 2491-2504, 2009.
- 6) 石沢武彰, 万代恭嗣, 國土典宏: 胆道外科肝臓外科における ICG 蛍光法の応用. *外科* 71(9): 952-958, 2009.

本論文の要旨は第 34 回日本癌局所療法研究会において発表した。

肝がん肝切除手術における 運動療法の導入と その臨床効果

プランナー

海堀昌樹 (かいぼり・まさき)
関西医科大学外科

- 1 肝がん肝切除手術における運動療法とは？
- 2 運動療法プログラムの実際と効果

障害肝を持っている患者には栄養が重要であることはコンセンサスが得られており、読者の皆さんもすでによくご存じのことでしょう。エビデンスも豊富できっちりとした基準が示されている栄養療法に比べて、運動療法については、具体的に何をどの程度行えばよいかは確立されているとはいえません。ましてや肝切除手術前後は「安静」指示が出されることも多く、積極的に運動をすべきか否かさえ、病院によってさまざまなのではないでしょうか。

そこで今回のサブ特集では、肝切除手術前後の運動の効果についてエビデンスが蓄積されつつある関西医科大学での実績から、運動療法の実施方法と、その効果を紹介します。

消化器外科領域のプロの看護師として、新たな気付き・学びのきっかけとしていただければ幸いです。

肝がん肝切除手術における運動療法の導入とその臨床効果

1 肝がん肝切除手術における運動療法とは？

海堀昌樹 (かいぼり・まさき)¹ 宮内拓史 (みやうち・たくみ)² 松井康輔 (まつい・こうすけ)¹石崎守彦 (いしざき・もりひこ)¹ 中竹利知 (なかたけ・りち)¹ 吉内佐和子 (よしうち・さわこ)³齊田茜 (さいた・あかね)⁴ 大北沙由利 (おおきた・さゆり)⁴木村穰 (きむら・ゆたか)⁵ 権雅憲 (こん・まさのり)¹関西医科大学 ¹外科 ²健康科学センター ³管理栄養部 ⁴看護部 ⁵健康科学科

肝がん術前術後は「安静」とすべき？

◆ 脂肪肝由来の肝がん肝切除後は、肥満改善が必要

日本の肝細胞がんの約10%は肝炎ウイルス感染に依存しない非B非C型肝炎がんであり、その比率は近年増加しています。この非B非C型肝炎がんの大半は、脂肪肝由来の肝臓がんです。仮に肝臓がんに対して根治手術を行ったとしても、残存する肝臓は脂肪による慢性肝炎であり、他のウイルス性肝炎と同様に、肝がんの再発を生じやすいという状態にあります。

そのため手術後には、肥満の改善、つまりは肝臓における脂肪性肝炎の治療を最優先にしなければなりません。

◆ 運動の効果に関する近年の報告

これまで肝臓手術前に患者さんから「運動はしてもいいのですか？」との問いに対して、担当医師は「そうですね、適度な運動はしてもいいですよ。でも、手術前なのであまり激しい運動は控えてください。どちらかというと安静に

過ごしてください。また手術後、自宅ではあまり無理はせず、安静に過ごしてください」との返答がなされることが多いのではないのでしょうか。特に肝臓がんの患者では、ほとんどがウイルス性の慢性肝炎や肝硬変が存在しているため、肝臓手術前後や、手術後長期間経過していても慣習的に安静を指示している医師が多いのではないのでしょうか。

近年の食事の西欧化、自動車などの交通の発達による運動不足が、高血圧・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病や悪性腫瘍、特にがんの発症と深く関連していることが最近知られています。また生活習慣病を予防するための重要課題の一つとして、身体活動・運動を積極的に行うことでそれらの予防となることが、よく取り上げられています。

現在日本において死亡原因の約3割を占めるがんに対しても、日々の運動は非常に有効だとする報告があります。海外の報告でも、運動は▽がん患者の疲労や不安などの症状を軽減させるとする精神的作用 ▽運動により体内のイン