

- and tacrolimus. *Hepatology* 54 : 20-27, 2011
- 18) Werner CR, Egetemeyr DP, Lauer UM et al :  
Telaprevir-based triple therapy in liver transplant  
patients with hepatitis C virus: a 12-week pilot study  
providing safety and efficacy data. *Liver Transpl*  
18 : 1464-1470, 2012
- 19) Coilly A, Roche B, Dumortier J et al : Safety and  
Efficacy of Protease Inhibitors to Treat Hepatitis C  
After Liver Transplantation, a Multicenter  
Experience. *J Hepatol pii: S0168-8278 : 00613-2,*  
2013 [Epub ahead of print]

\* \* \*

## 肝疾患に対する外科治療 肝細胞癌に対する治療法

折茂 達也    神山 俊哉    横尾 英樹    柿坂 達彦  
若山 顕治    敦賀 陽介    蒲池 浩文    武富 紹信

### 要 旨

肝細胞癌における治療の中心は手術，肝動脈塞栓療法，穿刺局所療法であり，それに加え近年急速に発達した分子標的薬が重要な位置を占める。肝細胞癌に対する内科的治療である肝動脈塞栓療法，穿刺局所療法は肝予備能が低下している症例にも適応でき，良好な腫瘍制御能をもつが，最も効果的な局所制御能をもつ治療法は肝切除である。肝予備能が良好な肝細胞癌症例には解剖学的切除が有効であり，また近年手術の低侵襲化の方向として腹腔鏡下肝切除が急速な普及をみせている。ミラノ基準を満たす症例の肝移植は良好な成績であるが，さらに肝移植の適応基準を拡大する機運が高まっている。分子標的薬であるソラフェニブは肝細胞癌に対し生存期間，無増悪期間を改善することを示したはじめての薬剤であり，現在ソラフェニブ以外にも多数の分子標的薬の開発が行われ，新たな薬剤の登場によってより有効な治療体系が構築されることが期待される。

Key Words：肝細胞癌，肝動脈塞栓療法，穿刺局所療法，肝切除，肝移植

### はじめに

癌の3大治療法は手術，化学療法，放射線療法であるが，肝細胞癌の治療法はこれとは異なる様相を呈する。肝細胞癌における3大治療法は手術，肝動脈塞栓療法，穿刺局所療法であり，それに加え近年急速に発達した分子標的薬が重要な位置を占める。Evidence based medicine (EBM) の手法を用いて作成された肝癌診療ガイドラインの初版は2005年2月に刊行され，2009年にはその改訂版が出版されており，わが国初の科学的根拠に基づく診療ガイドラインとして高い評価を受け，肝癌診療の現場で広く利用されている。このガイドラインでは肝細胞癌の治療に関するアルゴリズム

ムを，肝障害度・腫瘍数・腫瘍径の3因子を基に設定しているが，手術療法，局所療法，塞栓療法，肝移植など複数の有力な治療法の中から，癌の進行度だけでなく肝障害度を考慮して個々の患者にとっての最善の治療が提示されている。本稿ではこれらの肝細胞癌の治療について概説する。

### 肝動脈塞栓療法

肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization: TAE) は1983年 Yamada らによって開発された，肝細胞癌が肝動脈血流依存の腫瘍であることを利用した治療法である<sup>1)</sup>。一般的には抗癌剤を併用した肝動脈化学塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization: TACE) が行われることが多い。肝細胞癌はほぼ肝動脈依存性であるが，非癌部肝組織は20-30%の肝動脈

と70-80%の門脈血流の二重支配を受けている。肝細胞癌は肝硬変などの障害肝を背景に多発することが多く、肝予備能の制約上から手術可能例は限定される。そのような症例に肝動脈依存の肝細胞癌に選択的壊死をもたらすTAEはよい適応である。近年ではマイクロカテーテルを用いた区域塞栓術や亜区域塞栓術が主流となり、より少ない副作用で高い治療効果が得られるようになった<sup>2)</sup>。もう一つの経カテーテル治療として肝動注化学療法があり高い抗腫瘍効果が期待できるため、TACEの適応とならない進行肝細胞癌に対して広く行われている。しかし生存率改善に寄与するエビデンスは現在のところ得られていないため、標準治療としては確立していない。

### 穿刺局所療法

肝細胞癌に対する穿刺局所療法としては、経皮的エタノール局注療法 (percutaneous ethanol injection: PEI)、マイクロウェーブ凝固療法 (microwave coagulation therapy: MCT)、ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) がある。PEIは1990年Ebaraらにより報告され、小型肝細胞癌に対し高い局所制御能を持つことから当時の内科的治療の中心的役割を担った<sup>3)</sup>。しかし肝細胞癌は内部が heterogeneous で内部に隔壁を有することも多く、壊死の確実性にかけることが問題であった。1994年SekiらはMCTを報告し<sup>4)</sup>、熱凝固により壊死効果は確実となったが、一回の凝固範囲が狭く2450MHzの高周波による強力な凝固作用による胆管障害が問題であった。一方欧米では1990年代前半RFAが開発され<sup>5)</sup>、460MHzの比較的低い高周波で緩やかに熱凝固させることが特徴で、比較的広い範囲の確実な凝固壊死をもたらすことから本邦にも導入され、その高い局所制御能と安全性から2000年代に入り急速な広がりを見せた。PEIとRFAを比較したRCTのメタアナリシスでは5つのうち4つのRCTでRFAが有意に優れた生存率を上げ、1つでは同等であった<sup>6)</sup>。またRFAの方が再発率も低く抗腫瘍効果も高いと報告されており、現在はRFAが穿刺局所療法の中心的役割を担っている。

RFAは高い局所制御能をもつ反面、特徴的な再発形式として門脈腫瘍栓を伴う急速な進展形式をとる場合があり、これは肝切除後ではほとんどみられない再発形式である。さらに不十分な焼灼が腫瘍細胞の悪性を増すとの報告がみられており<sup>7,8)</sup>、注意を要する。

現在本邦で、内科および外科が共同して3cm以下、3個以内の肝細胞癌を対象とした肝切除とRFAの全国多施設RCT (SURF試験) が行われており、その結果が待たれる。

### 肝 切 除

癌に対する最も確実な治療法は外科的切除であり、肝細胞癌においても同様である。肝切除には門脈支配領域を系統的に切除する解剖学的切除と非解剖学的切除 (部分切除) がある。肝細胞癌の転移様式として経門脈的な肝内転移が多いため、主腫瘍のみならずその微小転移巣を一括切除する解剖学的切除はより確実な手術法と考えられ、肝予備能が良好な症例には積極的に適応されてきた<sup>9)</sup>。本邦の全国原発性肝癌追跡調査報告の検討では、2-5cmの単発肝細胞癌に対しては解剖学的切除が非解剖学的切除に比べ有効であるとの報告がなされている<sup>10)</sup>。当科の検討でもミラノ基準内の肝細胞癌に対しては、解剖学的切除は予後の改善に寄与していた<sup>11)</sup>。

肝細胞癌の多くは障害肝を背景に発生するため、肝細胞癌に対する肝切除の特殊性として背景肝の肝予備能の評価が必須である。本邦ではICG負荷試験が肝予備能の評価として一般的で、ICG検査値を勧案したいわゆる幕内基準がその高い安全性から広く用いられている。当科でもICG検査値を肝予備能の評価として活用し、一部幕内基準から逸脱した症例の手術も行っているが、8年間で793例中1例 (0.1%) の死亡例を認めるのみである<sup>12)</sup>。一方、欧米ではビリルビン値と門脈圧が肝切除の評価項目として用いられている<sup>13)</sup>。

肝切除における術前診断として、診断機器の進歩とともに3次元シミュレーションが臨床に導入されるようになり、より正確な術前シミュレーションが可能になった。3次元画像ソフトを用いることで、肝臓の脈管と腫瘍の位置関係を立体イメージとして描出でき、さらに門脈支配肝領域、肝静脈還流領域、切除予定肝容積などが具体的に算出できる。そのため術前に腫瘍との位置関係から処理すべき門脈、肝静脈を想定し、肝機能に応じた最適な肝切除を術前にシミュレーションできるようになった<sup>14,15)</sup>。

近年肝切除に対しても腹腔鏡手術が導入され、その低侵襲性が評価され急速に普及してきている<sup>16,17)</sup>。当初は部分切除、外側区切除など限定された肝切除のみ

に適応されていたが、最近は右葉切除、左葉切除などのいわゆる major hepatectomy にも応用されるようになった<sup>18)</sup>。今後も手術器具の進歩、手術術式の改良によりますます発展することが期待される分野である。

### 肝 移 植

肝細胞癌に対する肝移植は、癌の摘出に加えその発生源である障害肝も同時に治療できることから理想的な治療法である。Mazzaferro らはミラノ基準（5 cm 以下単発、または 3 cm 以下 3 個以下）を満たす症例での肝細胞癌に対する肝移植の成績を報告し、4 年生存率 75%、4 年無再発生存率 83% と良好であったことから、以降ミラノ基準が肝細胞癌に対する肝移植の世界的な基準となった<sup>19)</sup>。しかし現在では画像診断の進歩に伴いより小さな病変まで診断可能となり、さらに生体肝移植が主流の日本では肝移植が第一選択ではないため、他治療後に再発を繰り返した後に肝移植が選択されることが多いことなど、ミラノ基準発表当時とは肝細胞癌を取り巻く状況が大きく異なっている。そのためわが国では、独自の基準を設けミラノ基準外の症例にも肝移植を拡大している施設がほとんどである。本邦からは「5 cm 以下、5 個以下」<sup>20)</sup>、「5 cm 以下、10 個以下、PIVKA-II 値 400 mAU/ml 以下」<sup>21)</sup>、「5 cm 未満もしくは PIVKA-II 値 300 mAU/ml 未満」<sup>22)</sup>などの基準が報告されている。一方海外ではカナダから腫瘍容積と AFP 値を組み合わせた基準<sup>23)</sup>や、最近フランスからミラノ基準に AFP 値を加えた新しい基準<sup>24)</sup>が報告された。このようにミラノ基準以外の多くの基準では AFP や PIVKA-II などの腫瘍マーカーを診断基準のなかに含めている。ミラノ基準は優れた基準であるが、ミラノ基準外の症例でも肝移植により良好な成績が期待できる症例が存在することは事実であり、肝移植適応を見直す機運が高まっている。

### 分子標的薬

肝細胞癌の治療は前述の TACE, RFA, 肝切除、肝移植が中心に行われ、全身化学療法はほとんど行われていなかった。しかし進行肝細胞癌に対し、分子標的薬であるソラフェニブとプラセボを比較したランダム化比較試験（SHARP 試験）が欧米を中心に行われ 2008 年に報告された<sup>25)</sup>。ソラフェニブはセリンスレオニンキナーゼである RAF と VEGF-R, PDGF-R などのチロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼインヒ

ビターである。ソラフェニブ群の全生存期間中央値（MST）、無増悪期間（TTP）はそれぞれ 10.7 カ月、5.5 カ月であり、プラセボ群のそれぞれ 7.9 カ月、2.8 カ月に比べ有意に良好であった。ソラフェニブ群に抗腫瘍効果はほとんど認められなかった（奏功割合：2.3%）が、病勢制御割合はソラフェニブ群で 43%、プラセボ群で 32% でありソラフェニブ群で有意に良好であった。SHARP 試験と同様なランダム化比較試験（Asia-Pacific 試験）が日本を除くアジア諸国で行われ、ソラフェニブ群はプラセボ群に対し全生存期間と無増悪期間において有意な延長が認められた<sup>26)</sup>。ソラフェニブは生存期間、無増悪期間を改善することを示したはじめての薬剤であり、欧米に次いで 2009 年 5 月にわが国でも切除不能肝細胞癌を適応として認可された。現在ソラフェニブ以外にも多数の分子標的薬の開発が行われており、今後の展開が期待されている。

### 結 語

肝細胞癌の治療の 3 本の柱は肝動脈塞栓療法、穿刺局所療法、手術であり、それに加えソラフェニブが重要な位置を占める。ソラフェニブの登場後、肝細胞癌の治療体系に変革をもたらしており、今後も新たな薬剤の登場によってより有効な治療体系が構築されることが期待される。

### 文 献

- 1) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983 Aug; 148(2): 397-401
- 2) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993 Jul; 188(1): 79-83
- 3) Ebara M, Ohto M, Sugiura N, et al. Percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Study of 95 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1990 Nov-Dec; 5(6): 616-626
- 4) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994 Aug 1; 74(3): 817-825
- 5) Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995 May-Jun; 1(1): 73-81

- 6) Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009 Feb ; 104(2) : 514-524
- 7) Obara K, Matsumoto N, Okamoto M, et al. Insufficient radiofrequency ablation therapy may induce further malignant transformation of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2008 Mar ; 2(1):116-123.
- 8) Yoshida S, Kornek M, Ikenaga N, et al. Sub-lethal heat treatment promotes epithelial-mesenchymal transition and enhances the malignant potential of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013 May 31. [Epub ahead of print]
- 9) Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005 Aug ; 242(2) : 252-259
- 10) Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* 2008 Apr ; 143(4) : 469-475
- 11) Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al. The impact of anatomical resection for hepatocellular carcinoma that meets the Milan criteria. *J Surg Oncol* 2010 Jan 1 ; 101(1) : 54-60
- 12) Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al. Perioperative management of hepatic resection toward zero mortality and morbidity: analysis of 793 consecutive cases in a single institution. *J Am Coll Surg* 2010 Oct ; 211(4) : 443-449
- 13) Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011 Mar ; 53(3) : 1020-1022
- 14) Kamiyama T, Nakagawa T, Nakanishi K, et al. Preoperative evaluation of hepatic vasculature by three-dimensional computed tomography in patients undergoing hepatectomy. *World J Surg* 2006 Mar ; 30(3) : 400-409
- 15) Radtke A, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, et al. Computer-assisted surgery planning for complex liver resections: when is it helpful? A single-center experience over an 8-year period. *Ann Surg* 2010 Nov ; 252(5) : 876-883
- 16) Kamiyama T, Kurauchi N, Nakagawa T, et al. Laparoscopic hepatectomy with the hook blade of ultrasonic coagulating shears and bipolar cautery with a saline irrigation system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005 ; 12(1) : 49-54
- 17) Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2, 804 patients. *Ann Surg* 2009 Nov ; 250(5) : 831-841
- 18) Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009 Nov ; 250(5) : 825-830
- 19) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 Mar 14 ; 334(11) : 693-699
- 20) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* 2007 ; 25(4) : 310-312
- 21) Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007 Dec ; 13(12) : 1637-1644
- 22) Taketomi A, Sanefuji K, Soejima Y, et al. Impact of des-gamma-carboxy prothrombin and tumor size on the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Transplantation* 2009 Feb 27 ; 87(4) : 531-537
- 23) Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009 Mar ; 49(3) : 832-838
- 24) Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012 Oct ; 143(4) : 986-994
- 25) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 Jul 24 ; 359(4) : 378-390
- 26) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 Jan ; 10(1) : 25-34

## Summary

### Treatment for hepatocellular carcinoma

Tatsuya ORIMO, Toshiya KAMIYAMA  
 Hideki YOKOO, Tatsuhiko KAKISAKA  
 Kenji WAKAYAMA, Yousuke TSURUGA  
 Hirofumi KAMACHI, Akinobu TAKETOMI

Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine

The main treatments for hepatocellular carcinoma (HCC) are transcatheter arterial embolization (TAE), radiofrequency ablation (RFA), liver resection and liver transplantation. In addition, molecular targeted therapy has recently come to occupy an important position in HCC treatment. Liver resection provides the most effective local control when hepatic functional reserve is sufficient, whereas TAE and RFA also provide local control and can be adapted to patients whose hepatic functional reserve has declined. If patients with HCC have a good hepatic functional reserve, anatomical resection is more effective than non-anatomical resection. Laparoscopic liver resection

has spread rapidly in recent years as a less invasive form of surgery. Liver transplantation for HCC that meets the Milan criteria has a good outcome, but the momentum to expand the indication for liver transplantation is further increased. Sorafenib is the first molecular targeted drug that shows a survival benefit in terms of overall survival and time to progression. New drugs are being actively investigated for the treatment of HCC and the development of new treatment systems is highly anticipated.

Key words: hepatocellular carcinoma, TAE, RFA, hepatectomy, liver transplantation

## 2. 虫垂炎の診断

## — 病理・画像診断\*

下國達志  
本間重紀高橋典彦  
崎浜秀康皆川のぞみ  
西田 睦

武富紹信\*\*

〔要旨〕急性虫垂炎の画像診断として、腹部超音波検査とCT検査が汎用されている。超音波検査は非侵襲的で簡便でありながら、虫垂炎の各病期を反映した虫垂壁の詳細な層構造を描出することができる。一方、CT検査は回盲部を中心とした腹腔内全体の状況を、客観的かつ広範囲に描出することができる。それぞれの検査の利点・問題点を把握しつつこれらを最大限に活用し、個々の症例に最適の治療を選択することが肝要である。

## はじめに

急性虫垂炎は、緊急手術の判断が求められる外科的疾患としてもっとも頻度が高い。典型的な虫垂炎であれば、虫垂炎を反映する各種の理学所見<sup>1)</sup>や血液検査での炎症反応上昇をもって診断が可能である。しかしながら、カタル性虫垂炎など保存的治療が可能な症例での虫垂切除や、小児例・妊娠例・高齢者などの典型的理学所見を示さない症例での診断の遅れによる症状重篤化<sup>2,3)</sup>など、これらの所見だけでは対応できない場合も少なくはない。急性虫垂炎においても画像診断による病態評価および適切な治療戦略の決定が求められる。本稿では、虫垂炎を客観的に診断・治療するために必要な虫垂炎の病理所見および画像所見を供覧する。

## I. 虫垂炎の病理所見

虫垂炎の発症機序として、①糞石やリンパ濾胞<sup>4)</sup>などによる虫垂内腔の閉塞により虫垂内腔圧・静脈圧の上昇から虫垂壁の虚血が生じ、そこに細菌が侵入し壊死・穿孔を生じるという説、②細菌・ウイルスによる腸管感染により虫垂の粘膜潰瘍が生じ、そこに細菌が侵入し壊死・穿孔を生じるという説がある<sup>5)</sup>。虫垂内腔圧が減少すれば炎症は可逆的で自然に軽快する可能性がある<sup>6)</sup>が、圧上昇が持続すると循環障害が進行することで虫垂壁の梗塞・穿孔を生じるとされている。

こうした発症機序をふまえて、本邦では急性虫垂炎を病理学的分類に穿孔した場合は加えて以下のように分類している<sup>7)</sup>。

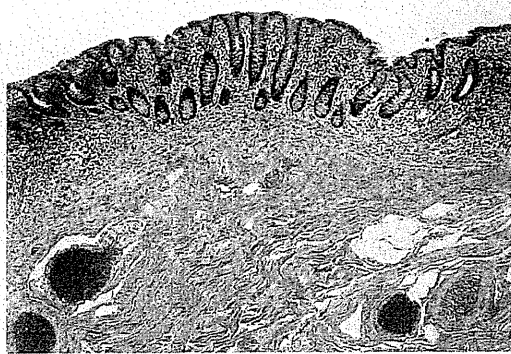
## 1. カタル性 (catarrhal appendicitis) [図1a]

炎症が粘膜に限局した状態。粘膜に軽度の好中球浸潤を認め、びらん・潰瘍などを伴う状態。虫

キーワード：虫垂炎診断，病理組織所見，腹部超音波検査，腹部CT検査

\* The diagnosis of acute appendicitis ; histopathological findings and imaging study

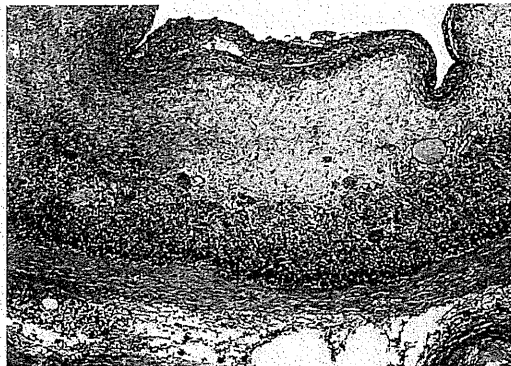
\*\* T. Shimokuni, N. Takahashi (講師), N. Minagawa, S. Homma, H. Sakihama (消化器外科 I), M. Nishida (副部長) (超音波センター), A. Taketomi (教授) (消化器外科 I) : 北海道大学.



a. カタル性. 粘膜に局限した好中球浸潤を伴う.



b. 蜂窩織炎性. 壁全層にわたり好中球浸潤を伴う. 壁構造は保たれている.



c. 壊疽性. 好中球浸潤に血行障害や静脈炎が合併し, 壁構造が消失, 脆弱化した状態である.



d. 穿孔性. 中央に虫垂壁全層の断裂を認める.

図1. 虫垂炎の病理組織像(HE染色, 中拡大像)

垂内腔に好中球やフィブリンの滲出を認める.

2. 蜂窩織炎性 (phlegmonous appendicitis) [図1b]

虫垂壁全層にわたり好中球浸潤を認める. この段階ではまだ虫垂壁の構造は保たれている.

3. 壊疽性 (gangrenous appendicitis) [図1c]

壁全層の好中球浸潤に血行障害や血栓性静脈炎などを合併することで, 虫垂壁構造が消失し薄く脆弱化した状態. 一部に壊死を認める.

4. 穿孔性 (perforative appendicitis) [図1d]

虫垂壁に穿孔部が認められるもの. 虫垂壁の大部分は壊疽性虫垂炎の所見と一致する. 壁周囲に膿瘍腔を認める.

II. 虫垂炎の画像所見

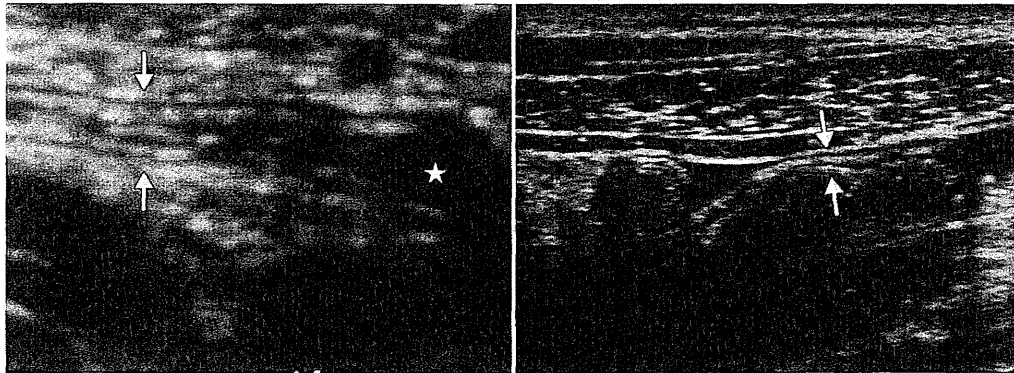
腹部単純X線像では糞石の存在を確認できるこ

とがあるが, その頻度は5%程度である<sup>6)</sup>. また下部消化管内視鏡検査や barium 検査では, 虫垂については診断困難な場合が多い. さらにMRIでは腸管の蠕動運動により小病変の評価が困難である. 虫垂炎の診断に現在汎用されている検査は腹部超音波検査とCT検査である.

1. 腹部超音波検査

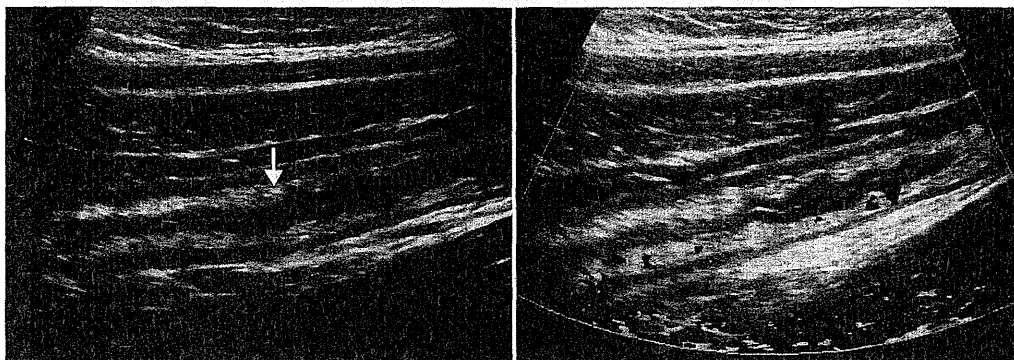
1981年にDeutschら<sup>7)</sup>, 1986年にPuylaert<sup>8)</sup>が虫垂炎診断における超音波検査の有用性を報告して以来, 本検査は急速に広がり, 現在は虫垂炎診断の中心的役割をはたしている. 2004年Terasawaraらは, 小児例を除いたsystematic reviewで, 急性虫垂炎に関する超音波検査の感度・特異度が86%・81%との結果を報告している<sup>9)</sup>. さらに2006年Doriaらは, メタアナリシスの結果として小児例での超音波検査の感度・特異度が88%・





a. 正常虫垂。矢印間が虫垂短軸(2.4 mm), 星印は盲端部である。

b. 症例1. 16歳, 男性, カタル性. 長軸像. 虫垂径7.2 mmである. 虫垂壁の層構造が保たれており(矢印間), 第3層(粘膜下層)の軽度肥厚を認める. 内部に便汁が貯留している。



c. 症例2. 22歳, 男性. 蜂窩織炎性. 長軸像. 虫垂径9.2 mmである. 第3層(矢印)の肥厚が明瞭である。

d. 症例2. 長軸像. カラー Doppler で虫垂壁血流欠損はない。

図2. 虫垂炎の超音波像(1)

94%, 大人でのそれらが83%・93%と報告している<sup>10)</sup>. 検査機器の発達, 検査技術の啓蒙に伴い, これらの数値は年々上昇傾向にあり, 近年では小児例において感度・特異度が94%・98%との報告例もある<sup>2)</sup>.

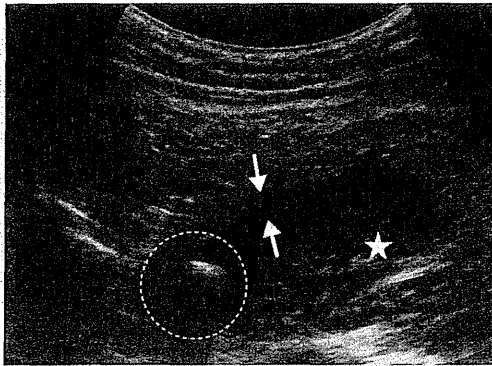
超音波検査を実施する際には, ①患者が一番痛がる部位(圧痛の最強点)と超音波検査での虫垂同定部が一致し, 圧迫しても虫垂の管腔が潰れないこと, ②虫垂が回盲部に連絡することを確認し粘膜下層を全長にわたり観察すること, ③初回超音波検査で虫垂炎を否定した場合でも, 検査を繰り返し偽陰性である可能性を念頭におくことが重要であることに十分留意する必要がある<sup>1,2,12)</sup>.

超音波検査上, 虫垂はほかの消化管と同じく5

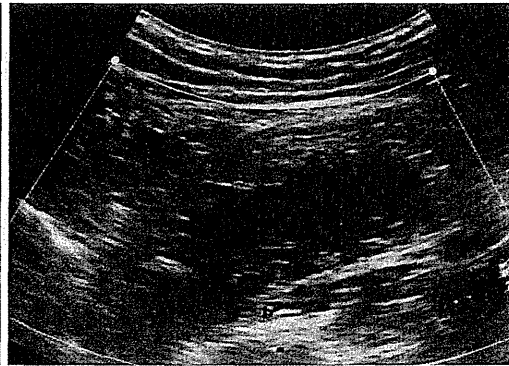
層に識別され, 内腔側から第1層[境界エコー+粘膜層(高エコー)], 第2層[粘膜層+粘膜筋板+リンパ濾胞(低エコー)], 第3層[リンパ濾胞を除く粘膜下組織(高エコー)], 第4層[固有筋層(低エコー)], 第5層[漿膜+境界エコー(高エコー)]の順に並ぶ(図2a). 診断に際しては特に第3層の所見が重視され, それに基づいた病期分類が提示されている. 虫垂炎各病期における超音波画像所見は以下のとおりである[当院使用装置: Aplio XV/XG, 使用探触子: 3.5/6 MHz コンベックス型, 7.5/8/12 MHz リニア型(ともに東芝社)].

#### a) カタル性

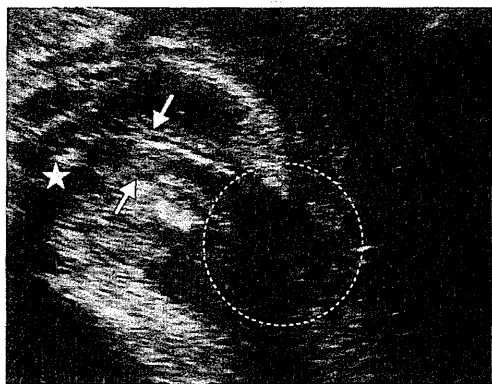
虫垂の腫大(短軸径6~8 mm), 虫垂壁の構造が保たれており, 第3層(粘膜下層)の軽度肥厚を



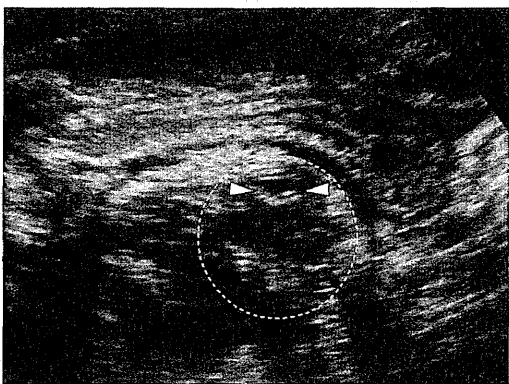
a. 症例3. 21歳, 男性. 壊疽性. 長軸像. 虫垂径15.9 mmである. 壁の層構造が消失している(矢印間). 内部に便汁(星印)と虫垂口側に糞石(円内)を認める.



b. 症例3. 長軸像. カラー Dopplerで虫垂壁血流の著しい減少を認める.



c. 症例4. 11歳, 女児. 穿孔性. 長軸像. 虫垂径8.9 mmである(矢印間). 虫垂口側内部に糞石(星印)がある. 盲端部で壁の消失と周囲液体の貯留がある(円内).



d. 症例4. 短軸像(矢頭間). 背側周囲の液体貯留がある(円内).

図3. 虫垂炎の超音波像(2)

認める(図2b).

b) 蜂窩織炎性

虫垂の腫大(短軸径8 mm以上), 第3層の肥厚が明瞭である. 虫垂壁血流欠損はない. 回盲部浮腫やリンパ節腫大を認める場合が多い(図2c, d).

c) 壊疽性

虫垂の腫大(短軸径10 mm以上), 虫垂壁構造が不整である. 壁の不連続性や粘膜下層消失を認めることがある. 虫垂壁血流は減少している.(膿性)腹水を伴うことがある(図3a, b).

d) 穿孔性

虫垂の腫大(短軸径10 mm以上であるが, 穿孔により正常径を示すものがある), 穿孔部位で虫

垂の層構造が全層性に消失し, 周囲に膿瘍貯留がある(図3c, d). イレウスの出現を伴う場合もある.

特に蜂窩織炎性と壊疽性の鑑別において, Bモードでの形態学的診断では不十分な場合があり, その際は虫垂壁内の血流の有無から2者を判別する(図2d, 3b). 血流評価に関しては, ドプラ法(カラー Doppler法/パワー Doppler法)もしくは造影剤投与での評価があげられる. 前者は特に深部病変での感度が低下するものの, 非侵襲的評価が可能である<sup>13)</sup>. 造影剤はドプラ法での評価と比較して血流の有無がより正確に評価できる一方<sup>14)</sup>で, 現時点では虫垂炎に対する保険適用がない点

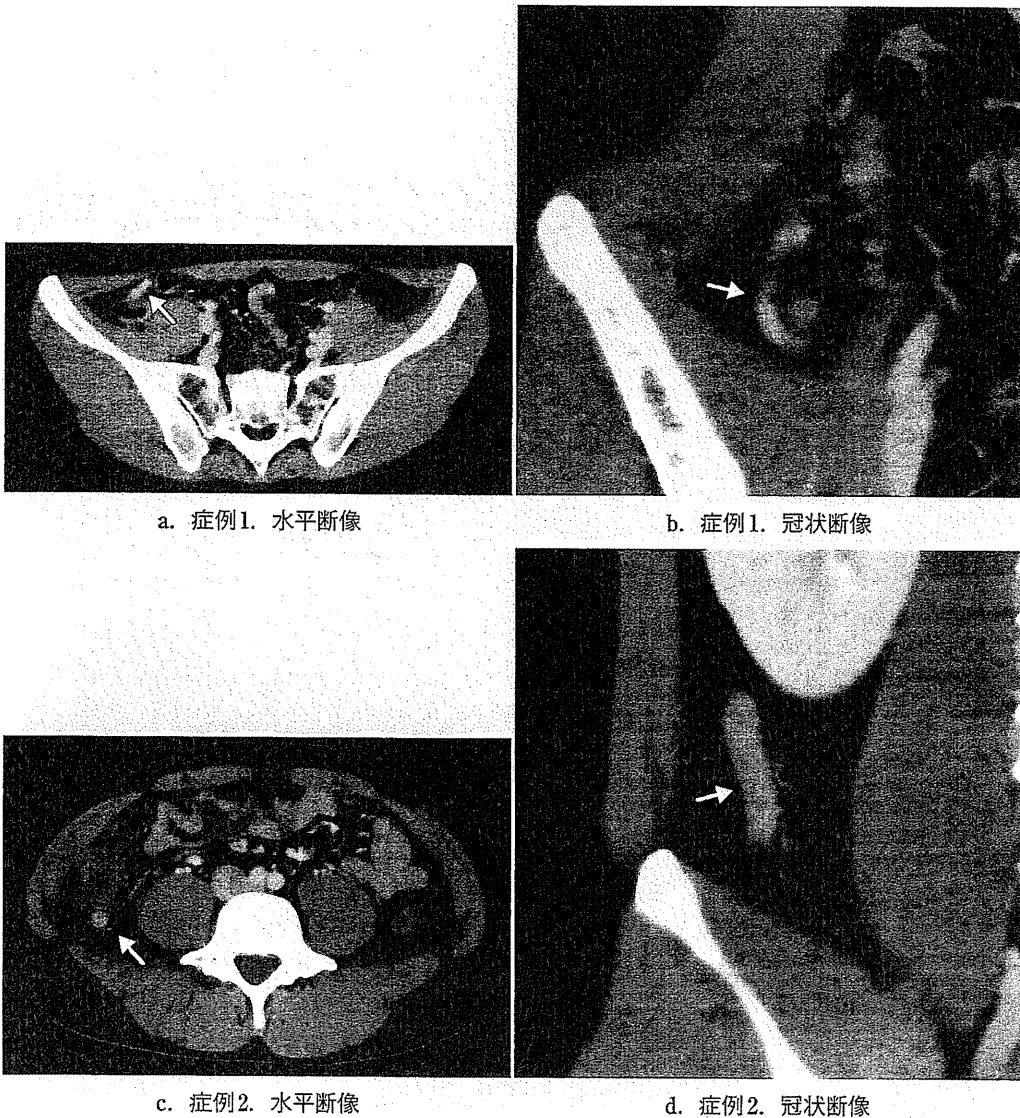


図4. 虫垂炎のCT (1)

- a, b. 虫垂内腔径最大6 mm, 壁造影効果の増強を認める(矢印).  
 c, d. 虫垂内腔径最大9.2 mm, 虫垂壁最大4.0 mm, 壁造影効果の増強, 虫垂周囲の脂肪織の毛羽立ち・濃度上昇を認める(矢印).

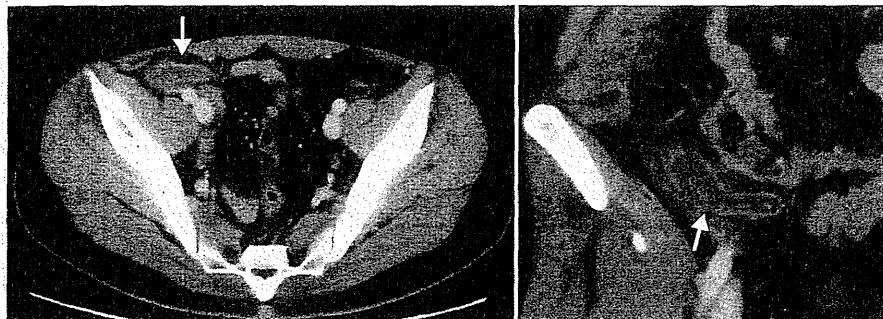
と、造影剤使用による患者への侵襲性増大の問題点があげられる。

虫垂炎診断における超音波検査の利点として、以下の点があげられる。

1) 非侵襲性・簡便性：放射線被曝がなく小児例、妊娠例、高齢者にも安全であり、虫垂炎の画像診断で最初に実施可能な検査といえる。また、初回超音波検査で虫垂炎を否定した場合でも、検

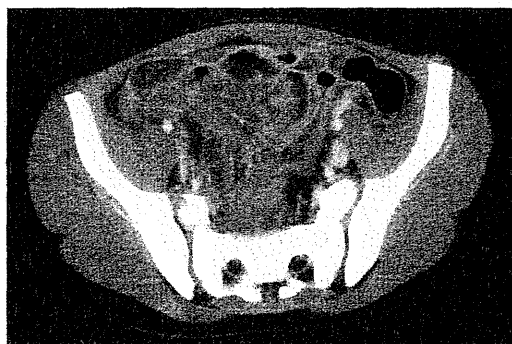
者、検査のタイミング、装置の設定条件、腹壁の圧迫方法、患者体位/体格などによる偽陰性の可能性を念頭におき、繰り返し検査を施行することが簡単にできる<sup>2)</sup>。

2) 虫垂炎の病期診断に有用：一般的にカタル性は絶飲食・抗生物質投与による保存的治療を、蜂窩織炎性以上の症例は手術治療が選択される。超音波検査で虫垂壁の形態および血流動態を観察

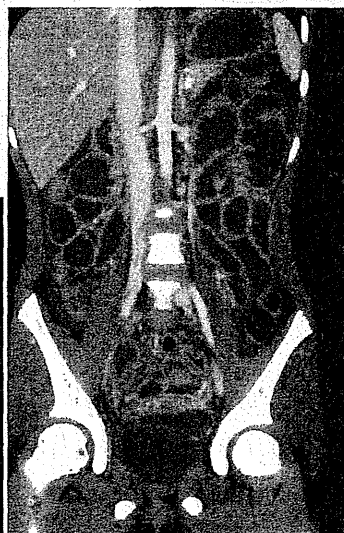


a. 症例3. 水平断像

b. 症例3. 冠状断像



c. 症例4. 水平断像



d. 症例4. 冠状断像

図5. 虫垂炎のCT (2)

a, b. 虫垂内腔径最大19 mm, 虫垂壁最大3 mm, 虫垂周囲の脂肪織の毛羽立ち・濃度上昇, 内部での液体貯留を認める (矢印).

c, d. 破裂した虫垂尾側の右骨盤腔内に被包化した液体を認め, 膿瘍の所見である. 腹膜の肥厚, Morison窩への腹水貯留, 腸管麻痺を認める.

することで, これらを判別することが可能となる. カタル性虫垂炎の診断のもと保存的治療の方針とした症例に対しては, その後の治療経過を追うことも可能である.

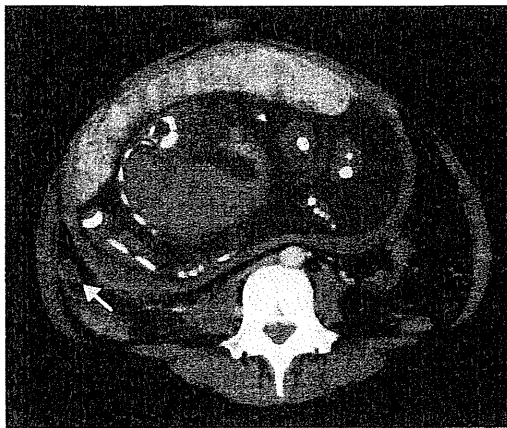
一方, 超音波検査の問題点としては以下の点があげられる.

1) 虫垂描出が症例により困難: 虫垂炎の超音波検査に関する感度, 特異度は前述の結果となっているが<sup>9, 10)</sup>, 実際は検者の技量や患者条件(肥満例・腸管ガス貯留例・小児や妊婦などの虫垂の位置が非定型的な症例)によって検査が不十分となる可能性がある<sup>11)</sup>.

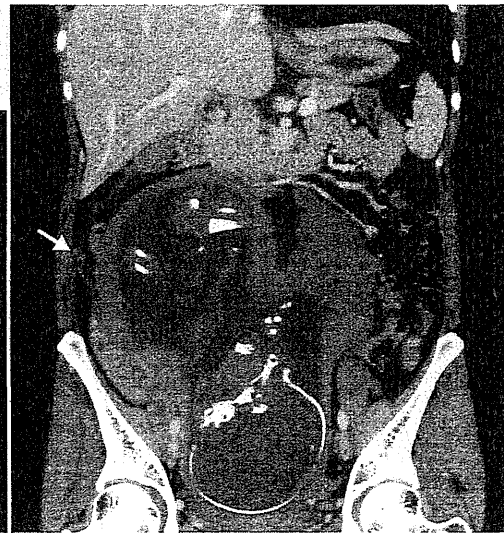
2) 腹部の広範囲な評価が困難: たとえば, 汎発性腹膜炎を合併した虫垂炎は広範囲にわたり膿瘍を形成し, 腸管麻痺を呈していることが多い. また妊娠例に対しては, 病変切除と並行して子宮の徹底した保護に注意を要する. 術式の決定にあたっては, 虫垂や回盲部の炎症の程度, ドレナージすべき膿瘍の範囲, 腸管や子宮などの周辺臓器の状況把握が重要である<sup>12)</sup>. 超音波検査でこれら全体を俯瞰的に評価することは現時点ではむずかしい.

## 2. CT検査

先述の Terasawa らの systematic review<sup>9)</sup>で,



a. 症例5. 35歳, 女性. 妊娠31週. 壊疽性.  
水平断像



b. 症例5. 冠状断像

図6. 虫垂炎のCT (3)

虫垂内腔径最大10 mm, 虫垂壁最大4 mm, 虫垂周囲の脂肪織の毛羽立ち・濃度上昇, 内部での液体貯留を認める(矢印). 妊娠状態の子宮により, 虫垂が右上方背側に移動している.

急性虫垂炎に関するCT検査の感度・特異度が94%・95%といずれも超音波検査を上回る結果から, CT検査が虫垂炎診断において有意に正確であると結論されている。さらにDoriaらのメタアナリシス<sup>10)</sup>でも, 小児例でのCT検査の感度・特異度が94%・95%, 大人でのそれらが94%・94%と, 特に感度におけるCT検査の優越性が報告されている。

虫垂炎の典型的なCT所見として, ①虫垂内腔径6 mm以上, ②虫垂壁肥厚2 mm以上, ③壁造影効果の増強, ④虫垂周囲の脂肪織の毛羽立ち・濃度上昇, ⑤糞石(石灰化)の存在, ⑥内部での液体貯留などの所見があげられる<sup>4, 12, 15)</sup>(図4, 図5a, b)。その他の所見として, ターゲットサイン(肥厚した虫垂壁内に粘膜下層の浮腫が同心円状の低吸収のリングとして層状にみられる像)や, 周囲腸管壁の反応性肥厚, 虫垂周囲の液体貯留, 限局した腹膜炎による近傍の壁側腹膜の肥厚と濃染などがある(図5c, d)。また, 虫垂炎の合併症として膿瘍形成による腸管麻痺(図5d), 腸間膜静脈血栓<sup>16)</sup>などが起こることがあり, それらの所見がみられることがある。また multidetector-row CTでの multi-planner reformation (MPR) による冠

状断像や矢状断像により, 内臓脂肪の極端に少ない症例や盲腸背側に回り込んだ虫垂など, 通常の横断像では判別しにくかった虫垂の全体像が把握しやすい状態となっている<sup>12, 17)</sup>(図4b, d, 5b)。

虫垂炎診断におけるCTの最大の利点は, 客観的に再現性のある広範囲な画像が得られることである。局所的には超音波検査で描出することのできなかった虫垂の描出, 虫垂炎以外の腹腔内疾患の鑑別が可能となる。また腹腔内全体像の把握が可能となり, 開腹手術/腹腔鏡手術の選択や, 妊娠例の子宮(図6)など術中注意を払うべき周辺臓器の認識などが可能となる<sup>3, 11, 18)</sup>。

その一方で, CT検査の問題点として以下の点があげられる。

1) カタル性虫垂炎の診断能の低さ: カタル性ではCT検査で虫垂管腔の軽度腫大や壁の肥厚しか所見が得られないことがある<sup>12)</sup>(図4a, b)。また虫垂腫大さえ不明瞭な場合があることなど, 超音波検査以上の所見が得られない場合がある<sup>13)</sup>。CT検査で「虫垂が確認できない」ことは虫垂炎の否定にはならず, 注意を要する。

2) 放射線被曝: 特に妊娠例での胎児被曝に留意する必要がある。放射線被曝の胎児への確定的

影響である外表・内臓奇形は妊娠2～8週，精神遅滞は8～25週に発症し，各々の線量閾値は100～200 mGy，120～200 mGyとされている<sup>19)</sup>。一方，通常のCT検査で起こる平均被曝線量は25 mGyとされており，100 mGy以下の胎児被曝を妊娠中絶の理由としてはならないとされている<sup>19)</sup>。妊娠例では虫垂が従来の位置とは異なる位置に移動し(図6)，圧痛点が不明確となり超音波検査での診断が困難となる。また，診断の遅れにより虫垂が穿孔し腹膜炎を合併した場合，20%で胎児死亡が起こるとの報告がある<sup>20)</sup>。これらから，穿孔以前に正確な診断および早期治療を行うために，十分なインフォームド・コンセントを得たうえでCT検査を行うことは適応範囲内と考えられる<sup>21)</sup>。

3) 造影剤使用：虫垂炎の状態や周辺臓器の理解のためには単純CTの情報だけでは不十分であり，可能な限り造影CT検査を施行すべきである<sup>1)</sup>。しかしながら経静脈造影剤に関しては，投与によるアレルギー反応ばかりでなく，悪心・嘔吐・掻痒感などの軽微なものから，呼吸困難・血圧低下・急性腎不全などの重篤なものまでさまざまな副作用が報告されている<sup>22)</sup>。特に造影剤での副作用歴を有する症例，小児例，妊娠例，高齢者に対しては，症状発症時の重篤化を憂慮し慎重な投与を検討しなければならない。緊急事態に対応できる救急処置の準備，検査前の十分な補液や前投薬の投与，また造影剤投与に関する十分なインフォームド・コンセントのもと検査が行われるべきである<sup>22, 23)</sup>。

### おわりに

虫垂炎の各病期での病理所見，画像診断に汎用されている超音波検査，CT検査における基本的事項，画像所見を供覧した，超音波検査およびCT検査の利点・問題点を把握しつつこれらを最大限に活用し，個々の症例に最適の治療を選択することが肝要である。

### ◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 加藤英治：病期のはなし—急性虫垂炎。検と技40：382-387, 2012
- 2) 齋藤 武，菱木知郎，照井慶太ほか：小児虫垂炎における超音波検査の有用性。日腹部救急医学会誌29：39-45, 2009
- 3) 河辺哲哉，長田久人，新保宗史ほか：妊婦急性腹症

- のCT。断層映像研究会誌38：31-36, 2011
- 4) 千須和寿直，田内克典，大森敏弘ほか：急性虫垂炎の診断における腹部CT検査による虫垂径測定の有効性。日臨外会誌69：2462-2467, 2008
- 5) 上野 滋，平川 均，松田博光：虫垂炎の自然経過に関する一考察—超音波検査で虫垂炎と診断された非手術症例の検討。日腹部救急医学会誌29：47-52, 2009
- 6) Park NA, Schroepel TJ：Update on imaging for acute appendicitis. Surg Clin N Am 91：141-154, 2011
- 7) Deutsch A, Leopold RG：Ultrasonic demonstration of the inflamed appendix；case report. Radiology 140：163-164, 1981
- 8) Puylaert JB：Acute appendicitis；US evaluation using graded compression. Radiology 158：355-360, 1986
- 9) Terasawa T, Blackmore CC, Bent S et al：Systematic review：computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. Ann Intern Med 141：537-546, 2004
- 10) Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ et al：US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults?；a meta-analysis. Radiology 241：83-94, 2006
- 11) 平崎憲範，李 慶文，永仮邦彦：急性虫垂炎。外科74：366-370, 2012
- 12) 原富由香：虫垂炎の画像診断—エコーとCTのポイントとコツを教えてください。レジデントノート13：2031-2038, 2011
- 13) 志関孝夫，鎌形正一郎，広部誠一ほか：超音波所見による小児急性虫垂炎の手術適応—特にパワードプラー法の有用性について。日小外会誌42：16-22, 2006
- 14) 武藤 充，鎌形正一郎，広部誠一ほか：造影超音波検査による虫垂壁微小血流評価の試み—小児の不可逆的な虫垂炎症を術前画像評価できるか？日小外会誌45：34-41, 2009
- 15) 市川太郎：腹部—小腸・大腸・直腸。Medicina 46：294-303, 2009
- 16) Yeon SC, Sun YM, Sun HJ et al：Septic thrombophlebitis of the porto-mesenteric veins as a complication of acute appendicitis. World J Gastroenterol 14：4580-4582, 2008
- 17) 星野伸晃，長谷川洋，坂本英至ほか：Multidetector CTによる虫垂炎診断—単純・造影の診断能と位置づけ。日臨外会誌71：1951-1958, 2010
- 18) 瀧井麻美子，大谷 博，中村哲生ほか：妊娠18週での急性虫垂炎に対し腹腔鏡下虫垂切除術を施行した1例。日消外会誌44：1018-1023, 2011
- 19) ICRP：Pregnancy and medical radiation, ICRP publication 84. Ann ICRP 30：1-43, 2000
- 20) Melnick DM, Wahl WL, Dalton VK：Management of general surgical problems in the pregnant patient. Am J Surg 187：170-180, 2004
- 21) 日本放射線科専門医会・医会(JCR)画像診断ガイドライン2003。<http://www.jcr.or.jp/guideline/



mokuji.html > [Accessed February 28 2013]  
22) 早川克己, 鳴海善文, 林 宏光ほか: 造影剤添付文書の「禁忌」について考える. 臨画像 23: 96-102, 2007

23) 鳴海善文, 早川克己, 林 宏光ほか: 高齢者・小児・妊婦・授乳婦に投与する際の留意点. 臨画像 23: 1452-1457, 2007

## お知らせ

### ◆ SR講習会第10回リーダーシップコース

会 期: 2013年7月24日(水)～27日(土)  
会 場: 東京慈恵会医科大学附属第三病院(東京都狛江市和泉本町4-11-1)  
主 催: 日本大腸肛門病学会, 日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会, 日本看護協会  
後 援: 日本泌尿器科学会  
講習会目標: ストーマリハビリテーションの分野でリーダーシップを発揮できるようになるために, ストーマリハビリテーションの理念, ならびにストーマリハビリテーション学の高度な知識・技能・態度を習得する

受講料: 40,000円

受講資格(定員: 約70名)

1. 看護師で次の講習会のいずれかを受講している者(ストーマリハビリテーション講習会基礎コース, 同上級コース, 同実践コース, 同理論コース, 北海道・東北・福島・北関東・群馬・栃木・埼玉・東関東・東京・神奈川・岐阜を含む東海・北越・甲信・北信越・関西・中四国・九州のストーマリハビリテーション講習会)
2. ETおよび皮膚・排泄ケア認定看護師の資格をもつ者
3. 医師

講習内容: 学習と技能評価, 上皮, 排泄, ストーマ関連用品, 人間, リハビリテーション, ケア, 社会, 性学, 医療連携などについてグループワークを中心とした講義

応募方法と必要書類

1. 下記①～④の事項を明記した申込書(A4, ワープロ使用)  
①氏名(ふりがな), ②所属施設名および所属部署, その郵便番号, 住所, 電話・FAX番号(申し込み後の施設変更は不採用となりますのでご了承ください), ③ストーマケアの経験年数, ④受講した講習会名とその年度\*, ETの場合はスクール名と修了年度\*, 皮膚・排泄ケア認定看護師の場合は修了年度\*(\*それぞれ修了証書のコピーをA4に縮小し同封のこと), 医師は泌尿器科, 外科系の別と経験年数を記載
2. 修了証書のコピー(A4サイズ)
3. 所属長の署名捺印がある推薦状(特別な書式はありません)
4. 返信用葉書(所属施設住所記載のもの)

宛 先: ☎243-0121 厚木市七沢516

神奈川県リハビリテーション病院外科

ストーマリハビリテーション講習会実行委員会事務局 三浦英一郎

応募締切: 2013年5月10日(金)

採否は選考委員会で決定し, 郵送でお知らせいたします

問 合 先

1. 神奈川県リハビリテーション病院外科・三浦英一郎または皮膚・排泄ケア認定看護師・長堀エミ(TEL: 046-249-2503/FAX: 046-249-2502)
2. 国立病院機構西埼玉中央病院・池内健二(srjimukyoku@me.com)

特集/肝炎から肝硬変・肝癌まで

肝癌の治療

肝 切 除

武 富 紹 信

はじめに

肝細胞癌に対しては、肝切除、ラジオ波焼灼、肝動注化学療法、全身化学療法、肝移植など様々な治療が行われている。肝切除は局所コントロール能には優れるものの、侵襲の大きさが課題である。安全に肝切除を行うため周術期管理が進歩し、3D-CTをふくめた術前シミュレーションが開発され、術死亡率は1%を下回るようになった。さらに、近年では腹腔鏡手術も導入され、安全かつ低侵襲な治療法へと変遷している。

厚生労働省診療ガイドライン支援事業により「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班」が組織され、2005年に肝がんに対する治療ガイドラインがまとめられた(図1)。このガイドラインによれば肝切除は肝機能良好例の単発もしくは3個までの症例に推奨されている。しかし、肝機能や腫瘍の局在によっては、例えこのアルゴリズムでは非適応の症例であっても肝切除が第一選択となる症例もある。また、3cm以下の小型肝細胞癌については本邦ではラジオ波焼灼治療が多く施行されて

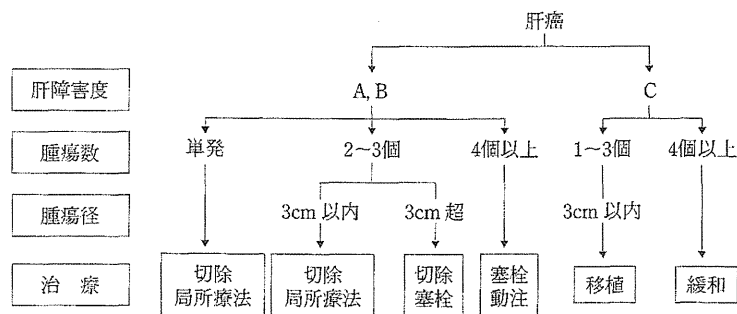
いるが、局所再発を考慮した場合肝機能が許せば肝切除を第一選択とすべきであるという報告もあり、まだ結論が得られていない。

今回、肝細胞癌に対する肝切除の今後に向けた課題を明らかにする目的で、肝細胞癌に対する肝切除の現状を検討した。

I. 肝切除の短期成績

1. 肝切除後の主な合併症

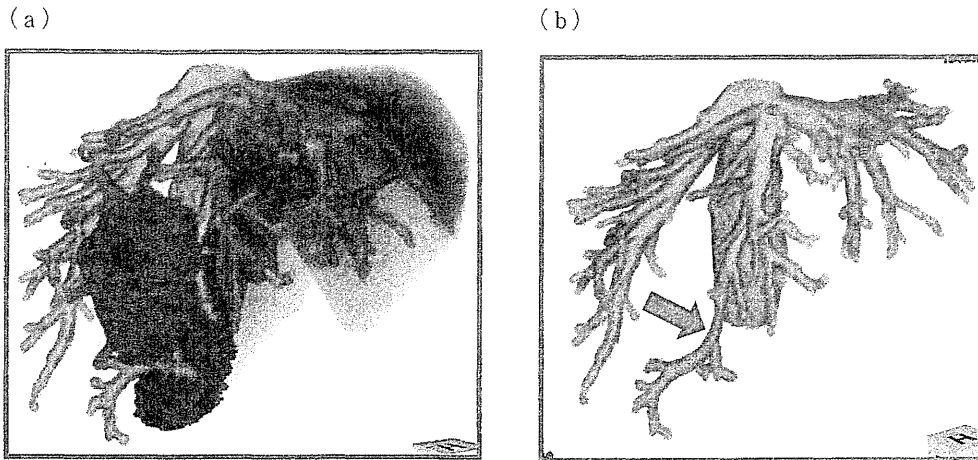
肝切除後の主な合併症としては肝不全、胆汁漏、腹水貯留、肺合併症などが挙げられる。肝不全は術後感染症と並び肝切除術後の最も危惧すべき合併症のひとつであるが、術後肝不全の発生率は近年激減している<sup>1)</sup>。その一方で、一度発生すれば術後死亡の原因となるため注意が必要である。術中大量出血による肝循環不全や大量輸血などがその誘因となり、肝性脳症や高ビリルビン血症、難治性腹水、出血傾向を引き起こす。治療は栄養管理と肝再生を待つ間の持続緩徐式血液濾過や血漿交換療法があるが、その成績は芳しくない。胆汁漏は肝切離断端から腹腔内に胆汁が漏れ出る状態であり、しばしば腹腔内膿瘍の原因となる。軽度な胆汁漏の場合、



(科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインより引用)

図 1 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン





(a) 腫瘍(赤)と脈管(肝静脈)を同時に抽出。さらに右葉切除を想定し残肝量を算出している。  
 (b) 中肝静脈末梢が腫瘍により圧排されているのが明瞭に描出されている(矢印)。脈管の切離予定や再建計画に有用である。

図 2 3D-CT を用いた術前シミュレーション

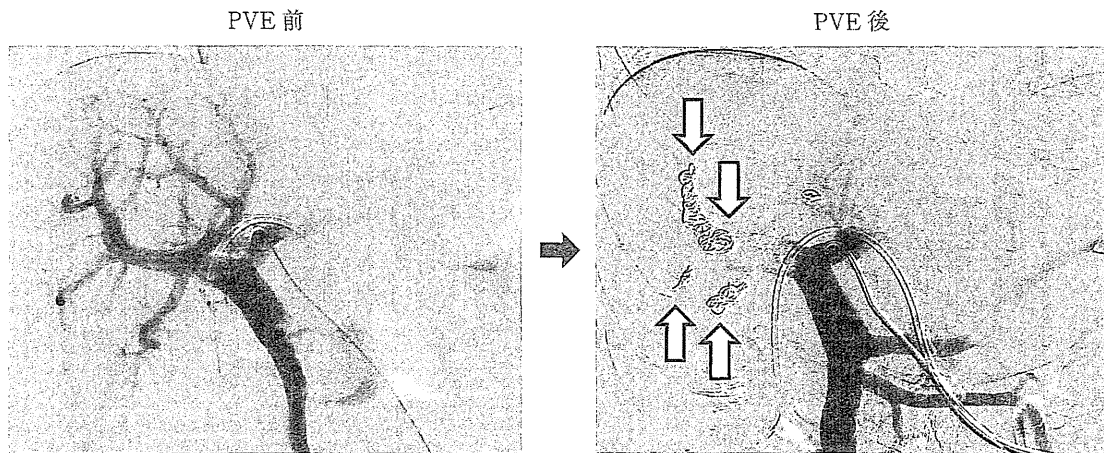
経過観察もしくは短期間のドレナージで軽快するが、太い胆管からの漏れは長期間のドレナージや内視鏡的逆行性胆管ドレナージ術や再手術による修復が必要となる場合があり、長期入院の要因となる。腹水・浮腫も頻度の高い機能障害の一つであり、術後一過性もしくは遷延性の肝機能障害に伴い腹腔内や皮下に水が貯留する状態であり、通常利尿剤の投与およびアルブミン製剤などの投与で軽快することが多い。肝硬変症例や肝不全発症例では難治性となり胸腔もしくは腹腔ドレナージを行う必要がある。対象患者の高齢化に伴い、肺合併症の頻度も増加している。肝切除術ではしばしば肋弓下切開や開胸を併用するため、創痛で深呼吸や排痰が困難な場合がある。また、横隔膜への手術操作、術後肝機能障害に伴う胸水の貯留により肺合併症の頻度が高くなる。積極的な疼痛コントロールにより、深呼吸や排痰、早期離床を促すことが重要であり、また、口腔内の清潔を保つことにより術後肺炎の発生率は減少するとされている。

## 2. 術後短期成績

肝細胞癌に対する肝切除の対象患者や術式の選択が厳格化され、また、術前肝機能検査や手術方法の工夫、術後管理の進歩などによりその短期成績は向上している。最近の進歩としては3D-CTによる術前シミュレーションの進歩が挙げられる(図2)。Itohらは300例の生体肝移植ドナーにおいて術前3D-CTを用いた肝容積

評価を行い、予測肝切除量と実肝切除量の平均誤差は13.4%であり、300例全例において予定通りの移植手術遂行可能であったことを報告している<sup>2)</sup>。Wangらは、3D-CTを用いた肝細胞癌周囲の栄養血管の走行に注目し、綿密な肝切除シミュレーションを行うことで局所再発を抑制可能となることを報告している<sup>3)</sup>。

より安全に肝切除を行うための工夫として最近用いられているのが術前門脈塞栓療法(PVE)である(図3)。担癌葉の門脈枝を塞栓物質で閉塞せしめ、残存肝容量を増大させたのち肝切除を行う方法であり、主に拡大肝葉切除が必要な胆管癌に対する肝切除に使用されてきたが、肝細胞癌症例にも応用されている。Sakuharaらは143例のPVEを施行し、平均残肝容積は34.9%から45.7%に増大し、計画的肝切除完遂率は83.9%であったと報告している<sup>4)</sup>。PVE後の合併症としては38℃以上の発熱を31.1%の症例に認めたほか、気胸1.3%、肝内血腫1.3%に発生したものの、重篤な合併症の発生は認めなかった。また計画的肝切除後の死亡率は1.7%であったと報告している。Siriwardanaらは、術前PVEを施行した54例の肝細胞癌症例を検討した<sup>5)</sup>。術前PVEにより残肝容量は平均23%から34%に増大し、34例(63%)に根治切除が可能であった。さらに同時期に施行したPVEを施行していない肝切除症例とマッチドケースコントロールスタディを行い術後成績を比較したところ、術後合併症、遠隔再発率、肝内再発率、



切除予定の門脈右枝がコイルおよびエタノールにて塞栓され、門脈左枝への血流が増加している。

図 3 術前門脈塞栓術の実際

術後生存率などいずれにおいても両群間に有意差は認められず、肝細胞癌肝切除症例で残肝容量が不足するようなケースでのPVEの有用性を提唱している。

Imamuraらは、8年間にわたる連続した1,056例の肝切除において死亡率ゼロを達成したことを報告している<sup>6)</sup>。そのうち肝細胞癌は532例あり、再手術や放射線学的IVR治療が必要な重篤な合併症の発生率は3%と低率であった。合併症発生の危険因子として出血1,000ml以上、総ビリルビン値1.0mg/dl以上、手術時間6時間以上を報告している。

## II. 肝切除後の長期成績

Shirabeらは、C型肝炎を有する肝細胞癌の肝切除後の長期成績を治療時期別に報告している<sup>7)</sup>。1990～1999年に肝切除を施行した221例(前期群)と2000～2006年に肝切除を行った102例(後期群)を比較したところ、前期群の5年生存率は54.9%であったのに対し、後期群は70.3%と著明に改善していた(図4)。多変量解析の結果、肝機能、術中輸血の減少、周術期のHCVに対するIFN療法、再発肝細胞癌に対する局所療法の各因子が予後改善に寄与していたことを報告した。第18回全国原発性肝癌追跡調査報告によれば、1994年から2005年までに登録された101,977例の全生存率は1年79.1%、3年55.0%、5年37.9%、7年26.7%、10年16.5%であった<sup>8)</sup>。この報告で特筆すべき結果は、治療時期別の生存率の上昇であり、1978～1985年

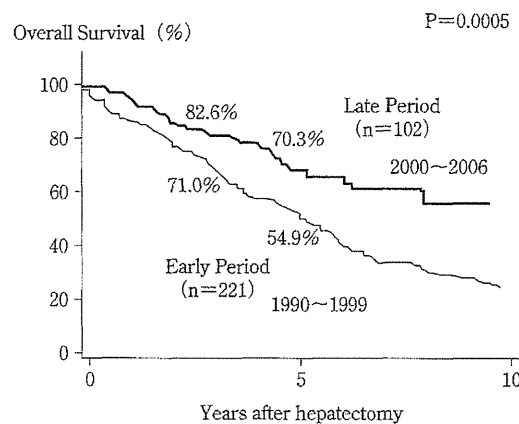


図 4 年代別の肝切除後生存率の比較 (文献7より引用)

(n=7,852)の5年累積生存率は9.5%であったが、1986～1995年(n=51,719)26.8%、1996～2005年(n=88,590)39.3%と予後が顕著に改善していたことである。治療は手術(肝切除+肝移植)が31.7%、局所療法が30.6%、肝動脈塞栓療法が31.7%に施行されていた。肝切除例25,066例の1年生存率88.2%、3年69.5%、5年54.2%、7年42.0%、10年29.0%であり、他の治療法より良好な成績が報告されている。これらの結果から、肝細胞癌に対する肝切除後の長期成績は改善しており、肝細胞癌に対するより有効な治療法として確立したと考えられる。

先述した全国追跡調査報告による治療法別の肝障害度をみると肝切除群では肝障害度Aの割合が74.5%とほかの治療法に比較し良好であり、このことが治療後の予後に影響していると考えられる。3cm以下の小型肝細胞癌に対す

る治療法の選択はガイドラインでも明示されておらず、現在でも明らかなエビデンスは示されていない。Hasegawaらは、小型肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼 (RFA) およびエタノール注入 (PEI) 療法の治療成績を明らかにする目的で、3 cm以下の肝細胞癌を有する Child-Pugh A もしくは B の12,968例の患者を対象とし、その治療成績の検討を行った<sup>9)</sup>。この報告によれば、5年全生存率は肝切除群 (n=5,361) 71.1%, RFA群 (5,548例) 61.1%, PEI群 (2,059例) 56.3%であり、5年再発率は肝切除群63.8%, RFA群71.7%, PEI群76.9%であった。また多変量解析の結果、生存および再発いずれにおいても肝切除はRFAおよびPEIに比較し、有意な独立予後良好因子であったと報告している。しかし、これらは本邦からの大規模な多施設共同研究の成果ではあるものの、後方視的研究である。小型肝細胞癌の治療法についての無作為化試験 (RCT) の報告は少ない。Chenらは5 cm以下の単発肝細胞癌180例に対する肝切除とRFA焼灼術のRCTの結果を報告している<sup>10)</sup>。4年全生存率は肝切除群64.0%, RFA群67.9%, 4年無再発生存率は肝切除群51.6%, RFA群46.4%といずれも有意差を認めなかったと報告している。一方、Huangらは230例のミラノ基準内の肝細胞癌患者におけるRCTを行い、5年全生存率は肝切除群75.7%, RFA群54.8%, 5年無再発生存率は肝切除群51.3%, RFA群28.7%と有意に肝切除群が予後良好であったことを報告した<sup>11)</sup>。現在、本邦における小型肝細胞癌に対する肝切除 vs RFA焼灼治療のRCT (SURF trial) が実施されており、今後の結果に注目したい。

### Ⅲ. 今後の課題

#### 1. 切除後再発の予防

肝切除は他の治療よりも局所コントロールにおいて優れているとはいえ、切除後の再発率は依然として高率であるため、肝切除後肝細胞癌再発予防法の確立は我々に課せられた大きな課題である。

肝細胞癌の再発率が高いのは、肝炎ウイルスによって慢性肝炎から肝硬変へ進行した肝臓を発生母地としているからであり、初回治療でがんを消失させても肝臓にウイルスが残っている限りがんの発生は繰り返される。この観点から

肝切除後に引き続きインターフェロン (IFN) 療法を行いC型肝炎ウイルスを肝臓から駆除し、肝細胞癌再発を予防する試みが施行されている。Tanimotoらは肝細胞癌に対する肝切除後にIFN療法を施行した群と施行しなかった群で背景因子を揃えて行ったマッチドケースコントロールスタディの結果を報告している<sup>12)</sup>。IFN有り群の3年および5年生存率は100, 91.7%であり、IFNなし群の76.6, 50.6%と比較して有意に良好であった。一方、無再発生存率については両群に差を認めなかった。さらに1回目の肝細胞癌再発後の1年無再発生存率がIFN有り群48.5%, IFNなし群12.5%と有意差を認めている点は興味深く、術後IFN治療は肝細胞癌治療後にある程度経過した時期からの予後に寄与していることを示唆していると考えられる。Sakaeらは、肝切除後の肝細胞癌再発抑制を目的としたIFN療法においてはウイルス学的著効 (SVR) の達成が重要であることを報告している<sup>13)</sup>。

抗がん剤を使用した肝細胞癌再発抑制治療 (いわゆる補助化学療法) も広く試行されている。Naganoらは門脈腫瘍塞栓 Vp3-4 を伴う進行肝細胞癌の肝切除後にIFN・5-FU併用療法 (5-FU肝動注: 300mg/mm<sup>3</sup>, 5投2休, 2週間投与, IFN $\alpha$ -2b皮下注: 300万単位, 週3回, 4週間投与) を行い、IFN/5-FU併用療法群の1年生存率は100%であったのに対し、無治療群は30%と有意に生存延長に寄与したと報告している<sup>14)</sup>。

C型肝炎陽性肝細胞癌に対する根治治療後の再発抑制剤として、本邦で開発中のレチノイド核内受容体を標的分子とする経口非環式レチノイド (ペレチノイン) の第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果が2010年 ASCO で発表された。3年無再発生存率はペレチノイン600mg/日投与群43.7%, ペレチノイン300mg/日投与群24.9%, プラセボ投与群29.3%であり、600mg/日投与群の無再発生存率はプラセボ投与群を上回っていることが報告された。さらに、切除不能進行肝細胞癌に対する分子標的治療薬として2009年5月にはじめて認可されたソラフェニブの肝切除後肝細胞癌再発抑制効果を検証する第Ⅲ相試験も進行中である。今後、これら新規薬剤の肝切除後補助療法における標準治療薬としての確立が期待される。

#### 2. 腹腔鏡下肝切除

肝細胞癌に対する肝切除術の短期および長期成績は安定し、今後は低侵襲化が望まれる時代

に突入した。腹腔鏡下胆のう摘出術にはじまった腹腔鏡下手術は最近では胃、大腸などの管腔臓器にとどまらず、実質臓器にも適応が拡大しつつある。特に肝切除では平成20年から肝外側区域切除および部分切除に限ってではあるが保健取組となり、平成22年に施設基準が大幅に緩和されてからは本邦の多くの施設で行われるようになった。

第4回肝臓内視鏡外科研究会の調査報告によれば、2011年8月末までに全国113施設で2,899例の腹腔鏡下肝切除が施行されている。そのうち60%の症例が肝細胞癌であり、また52%が部分切除で、葉切除以上の major hepatectomy は8%であった。完全鏡視下が63%、腹腔鏡補助下が30%と完全鏡視下が多く、部分切除の部位別ではS6 27%、S3 21%、S5 12%、S4 12%、S2 11%、S8 10%、S7 6%、S1 0.7%と肝浅部や腹側に位置する腫瘍に対して多く施行されていた。全体の開腹移行率は2.0%、周術期死亡は2例(0.7%)、出血などの術中偶発症発生率は2.3%であった。腹腔鏡下肝切除は安全な術式として徐々に浸透しつつあり、今後RFA焼灼術と同等の侵襲度で、かつ開腹肝切除並みの局所コントロールを達成する治療として期待される。

## お わ り に

肝細胞癌における肝切除術は、肝切除の対象患者や術式の選択が厳格化され、また、術前肝機能検査や手術方法の工夫、術後管理の進歩などにより安全な術式として確立した。今後は切除後再発の予防、低侵襲手術の開発・普遍化などが課題としてあげられる。

## 文 献

- 1) Taketomi, A., Kitagawa, D., Itoh, S., Harimoto, N., Yamashita, Y., Gion, T., Shirabe, K., Shimada, M., Maehara, Y.: Trends in morbidity and mortality after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: an institute's experience with 625 patients. *J Am Coll Surg*, 204(4): 580-587, 2007 Apr.
- 2) Itoh, S., Shirabe, K., Taketomi, A., Morita, K., Harimoto, N., Tsujita, E., Sugimachi, K., Yamashita, Y., Gion, T., Maehara, Y.: Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis. *Surg Today*, 42(5): 435-440, 2012 May.
- 3) Wang, Y., Zhang, Y., Peitgen, H. O., Schenk, A., Yuan, L., Wei, G., Sun, Y.: Precise local resection for hepatocellular carcinoma based on tumor-surrounding vascular anatomy revealed by 3D analysis. *Dig Surg*, 29(2): 99-106, 2012.
- 4) Sakuhara, Y., Abo, D., Hasegawa, Y., Shimizu, T., Kamiyama, T., Hirano, S., Fukumori, D., Kawamura, T., Ito, Y. M., Tha, K. K., Shirato, H., Terae, S.: Preoperative percutaneous transhepatic portal vein embolization with ethanol injection. *AJR Am J Roentgenol*, 198(4): 914-922, 2012 Apr.
- 5) Sriwardana, R. C., Lo, C. M., Chan, S. C., Fan, S. T.: Role of portal vein embolization in hepatocellular carcinoma management and its effect on recurrence: a case-control study. *World J Surg*, 36(7): 1640-1646, 2012 Jul.
- 6) Imamura, H., Seyama, Y., Kokudo, N., Maema, A., Sugawara, Y., Sano, K., Takayama, T., Makuuchi, M.: One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*, 138(11): 1198-1206, 2003 Nov.
- 7) Shirabe, K., Takeishi, K., Taketomi, A., Uchiyama, H., Kayashima, H., Maehara, Y.: Improvement of long-term outcomes in hepatitis C virus antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy in the modern era. *World J Surg*, 35(5): 1072-1084, 2011 May.
- 8) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫, 小俣政男, 神代正道, 坂元亨宇, 高安賢一, 林紀夫, 幕内雅敏, 松山裕, 門田守人: 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005). *肝臓*, 51(8): 460-484, 2010.
- 9) Hasegawa, K., Kokudo, N., Makuuchi, S., Izumi, N., Ichida, T., Kudo, M., Ku, Y., Sakamoto, M., Nakashima, O., Matsui, O., Matsuyama, Y.: Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*, doi: pii: S0168-8278(12)00877-X, 2012 Nov 21.
- 10) Chen, M. S., Li, J. Q., Zheng, Y., Guo, R. P., Liang, H. H., Zhang, Y. Q., Lin, X. J., Lau, W. Y.: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 243(3): 321-328, 2006 Mar.
- 11) Huang, J., Yan, L., Cheng, Z., Wu, H., Du, L., Wang, J., Xu, Y., Zeng, Y.: A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg*, 252(6): 903-912, 2010 Dec.
- 12) Tanimoto, Y., Tashiro, H., Aikata, H., Amano, H., Oshita, A., Kobayashi, T., Kuroda, S., Tazawa, H., Takahashi, S., Itamoto, T., Chayama, K., Ohdan, H.: Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection. *Ann Surg Oncol*, 19(2): 418-425, 2012 Feb.
- 13) Sakae, M., Kubo, S., Takemura, S., Sakata, C., Uenishi, T., Kodai, S., Shinkawa, H., Urata, Y., Ohata, K., Kaneda, K., Nishioka, T., Nozawa, A., Suehiro, S.: Effect of interferon therapy on first and second recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 42(6): 564-573, 2012 Jun.
- 14) Nagano, H., Kobayashi, S., Marubashi, S., Wada, H., Eguchi, H., Tanemura, M., Tomimaru, Y., Umeshita, K., Doki, Y., Mori, M.: Combined IFN- $\alpha$  and 5-FU treatment as a postoperative adjuvant following surgery for hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombus. *Exp Ther Med*, 5(1): 3-10, 2013 Jan.