

Original Article

Outcomes and predictors of microvascular invasion of solitary hepatocellular carcinoma

Fumitoshi Hirokawa, Michihiro Hayashi, Yoshiharu Miyamoto, Mitsuhiro Asakuma, Tetsunosuke Shimizu, Koji Komeda, Yoshihiro Inoue and Kazuhisa Uchiyama

Department of General and Gastroenterological Surgery, Osaka Medical College, Takatsuki, Japan

Aim: Microvascular invasion (MVI) is an important risk factor for early recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC), but preoperative prediction of MVI is difficult.

Methods: A retrospective review was undertaken on 167 patients with primary solitary HCC who underwent initial hepatectomy. Independent predictors of MVI were identified, and factors affecting disease-free survival in patients with MVI were clarified.

Results: Of the 167 patients, 20 patients (12%) had MVI. Recurrence rates of HCC after hepatectomy in MVI patients were significantly worse than in patients without MVI ($P < 0.0361$). Univariate analysis revealed that positive L3-AFP, PIVKA-II ≥ 150 mAU/mL and tumor size ≥ 3 cm preoperatively were associated with positive MVI. On multivariate

analysis, independent predictors of MVI were PIVKA-II ≥ 150 mAU/mL (odds ratio [OR], 5.19; 95% confidence interval [95% CI], 1.44–24.87; $P = 0.0109$) and positive L3-AFP (OR, 3.47; 95% CI, 1.19–10.75; $P = 0.0229$). Among the MVI-positive group, the 1-, 2- and 3-year disease-free survival rates were 78%, 58%, and 58% in patients with surgical margin (SM) ≥ 10 mm and 38%, 29%, and 29% in those with SM < 10 mm, respectively ($P = 0.0263$).

Conclusions: Patients with PIVKA-II ≥ 150 mAU/mL and positive L3-AFP on preoperative examination are at high risk for MVI.

Key words: AFP-L3, HCC, microvascular invasion, PIVKA-II

INTRODUCTION

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) is associated with a high rate (70%) of recurrence^{1,2} even after curative hepatectomy. The two main factors contributing to this phenomenon are multicentric recurrence and intrahepatic recurrence through the vascular route. With respect to multicentric recurrence, many studies have indicated that suppressing hepatic fibrosis with interferon or other treatments can prevent recurrence for more than 2 years postoperatively.³ As far as intrahepatic recurrence is concerned, recurrence was seen within 2 years postoperatively in many cases.^{4,5}

In order to achieve better outcomes, it is important to prevent intrahepatic recurrence after hepatectomy for HCC; however, there is currently no standard protocol to achieve this purpose. Several studies have suggested

that macro- and/or microvascular invasion are uniformly associated with poor survival,^{6–11} but even microvascular invasion (MVI) is associated with increased risk leading to early recurrence of HCC after curative hepatectomy.^{6,12–14} Although macroscopic vascular invasion is relatively easily detected before treatment for HCC, it is often difficult to detect microvascular invasion, such as portal venous, hepatic vein and/or bile duct infiltration, prior to treatment, even using advanced imaging modalities that are applied for staging evaluation. Therefore, it is important to predict the presence of MVI as early and precisely as possible before hepatectomy.

The aim of this study was to identify preoperative predictors of MVI and to clarify the factors affecting disease-free survival of HCC patients with MVI.

METHODS

Patients

FROM APRIL 2000 to June 2010, 179 curative hepatectomies for solitary HCC were performed at Osaka Medical College Hospital. Of these 179 patients, 12

Correspondence: Dr Fumitoshi Hirokawa, Department of General and Gastroenterological Surgery, Osaka Medical College, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki City, Osaka 569-8686, Japan. Email: sw122@poh.osaka-med.ac.jp
Received 15 April 2013; revision 25 June 2013; accepted 1 July 2013.

patients with macroscopic vascular invasion were excluded from this study. Further, 20 patients had microvascular invasion (MVI positive group), and the remaining 147 patients did not have micro- or macrovascular (portal or/and hepatic vein) invasion (MVI negative group). Thus, 167 patients who underwent curative resection for solitary HCC were analyzed in this study. The medical records of 167 patients were reviewed through May 2012. The median follow-up period in this series was 46 months.

Surgical indication and procedure

The criteria for liver resection included undetectable/controllable (by diuretics) ascites and serum total bilirubin level less than 2.0 mg/dL. The resection volume was decided based on Makuuchi's criteria.¹⁵ The details of the surgical procedure have been reported previously.¹⁶ An ultrasonic dissector (SonoSurg system; Olympus, Tokyo, Japan) was used for parenchymal transection, and small vessels were coagulated using the VIO soft-coagulation system (VIO 300D; ERBE Elektromedizin, Tübingen, Germany). Vascular channels were ligated using a synthetic absorption string or clips. Liver inflow was occluded before liver resection in major hepatectomy, but the methods of occlusion varied (Pringle maneuver, selective hemihepatic vascular occlusion, or none) in minor hepatectomy. The abdominal cavity was irrigated with 4 L of warm saline. A drain was not inserted.

Patient follow-up

After discharge, the patients were followed-up at 2 months after surgery and then every 1–2 months. All patients were screened for the tumor marker, alpha-fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA II) every 1–2 months and underwent abdominal ultrasonography or enhanced computed tomography (CT) every 3–4 months. If recurrence was suspected, the lesion was confirmed by hepatic angiography, enhanced magnetic resonance imaging (MRI), a lung CT and/or a bone scintigram. After detecting recurrence, appropriate therapeutic modalities were administered, and the same surveillance was performed.

Data collection

To identify factors for detecting MVI preoperatively and to investigate clinicopathologic factors related to the postoperative disease-free survival of HCC patients with MVI, 37 variables were assessed for each patient. Preoperative factors included patient age, gender, preoperative

transcatheter arterial chemoembolization (TACE), hepatitis B virus, hepatitis C virus, use of antiviral therapy, history of rupture, diabetes mellitus, body mass index (BMI), American Society of Anesthesiologists (ASA), Child–Pugh classification, serum albumin, total bilirubin (TB), prothrombin time (PT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), platelet count, ICG R15, collagen type IV, and hyaluronic acid (HA). Tumor-related factors included AFP, PIVKA-II, fucosylated AFP (L3-AFP), and tumor size. Surgical factors included resected liver volume, blood transfusion, resection procedure, surgical time, surgical bleeding, and surgical margin. Surgical margin was defined by the macroscopically measured distance between the tumor and the cut end of the liver. MVI was defined as microscopic tumor invasion identified in portal or hepatic vein of the surrounding liver tissue, which was contiguous to the tumor.¹⁷ Intrahepatic micrometastasis (im) was defined as satellite micronodules in the surrounding liver tissue, isolated from the main tumor, according to the General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer (5th Edition, revised version, Liver Cancer Study Group of Japan).¹⁸ The other invasive gross type, extent of tumor differentiation, tumor capsule invasion (fc-inf), and background liver histology were pathologically diagnosed in accordance with the Liver Cancer Study Group of Japan by two special pathologists, too. Curative resection was defined as an operation in which all tumors were removed macroscopically and in which there was no residual tumor in the remnant liver or abdominal cavity after clinical and ultrasonographic examination.

In this study, cut-off value of tumor size was set to 3 cm because the indication of Radio Frequency Ablation (RFA) in our institution was ≤ 3 cm in tumor size and cut-off value of PIVKA-II was obtained from a receiver operating characteristic (ROC) curve and Youden index (AUC = 0.8027, specificity = 0.6593, sensitivity = 0.8421).

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as medians. Continuous variables were compared using Student's *t*-test. Statistical comparisons between the two groups were made using the χ^2 test, Fisher's exact test, and the Mann–Whitney *U*-test for nonparametric data. Factors that were found to be significant on univariate analysis were also subjected to multivariate logistic regression analysis to determine adjusted odds ratios. Overall survival rates were calculated by the Kaplan–Meier method using the log-rank test to analyze differences. All analyses were

performed using the JMP version 9.0 software package (SAS Institute, Cary, NC, USA) on Mac OS X. Values of $P < 0.05$ were considered significant.

RESULTS

MEAN AGE OF the 167 patients (129 males, 38 females) in this study was 67 years (range, 33 to 83 years), and median duration of follow-up after hepatectomy was 46 months (2 to 12 years). Of the 167 patients, 20 patients (12%) had microvascular invasion (MVI).

In this study, the cut-off value for tumor size was set to 3 cm according to our institutional criteria for indication of Radio Frequency Ablation (RFA) therapy. On the other hand, with respect to PIVKA-II, the cut-off value for PIVKA-II (≥ 150) was obtained using receiver operating characteristic (ROC) curve and Youden index (AUC = 0.8027, specificity = 0.6593, sensitivity = 0.8421; Fig. 1)

The clinical characteristics of the 167 patients with solitary HCC are summarized in Table 1. The MVI posi-

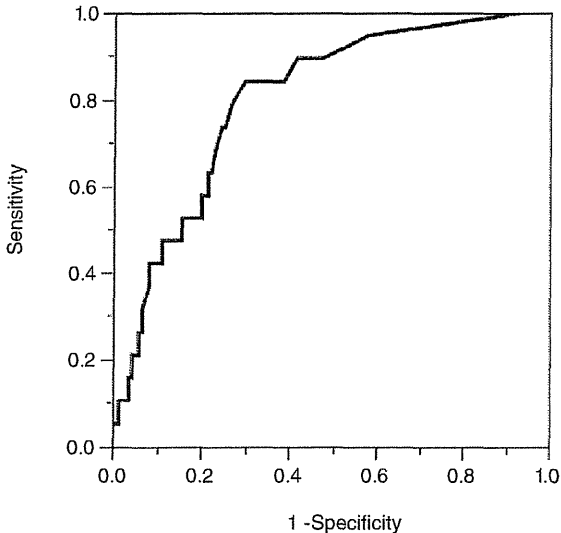


Figure 1 The receiver operating characteristic (ROC) curve of protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II). We analyzed PIVKA-II and the presence of microvascular invasion using a ROC curve and Youden index (area under the curve [AUC] = 0.8027). The PIVKA-II ≥ 150 mAU/mL was suggested to be the best cut-off value for predicting the presence of microvascular invasion (specificity = 0.6593, sensitivity = 0.8421).

tive group maintained better background liver function than the MVI negative group in terms of serum albumin level and Child–Pugh classification. With respect to preoperative tumor-related factors, univariate analysis revealed that positive L3-AFP ($P = 0.0001$), PIVKA-II ≥ 150 mAU/mL ($P < 0.0001$) and tumor size ≥ 3 cm ($P = 0.0013$) were associated with positive MVI. Concerning surgical factors, such as surgical time, surgical bleeding, intraoperative transfusion rate, and surgical margin, there was no significant difference between the two groups. Concerning pathological factors, the MVI positive group showed features of advanced tumor more frequently, such as positive fc-inf (80 vs. 43%; $P = 0.0032$), intrahepatic metastasis (40 vs. 8%; $P = 0.0005$), and invasive gross type (60 vs. 29%; $P = 0.0091$) when compared with the MVI negative group. Multivariate analysis of preoperative factors showed that independent predictors of positive MVI were PIVKA-II ≥ 150 mAU/mL (odds ratio [OR], 95% confidence interval [95% CI], sensitivity, specificity and global accuracy; 5.19, 1.44–24.87, 0.85, 0.68, and 0.7, respectively) and positive L3-AFP (odds ratio, 95% CI, sensitivity, specificity and global accuracy; 3.47, 1.19–10.75, 0.65, and 0.77, respectively) (Table 2).

The median disease-free survival was significantly shorter in the MVI positive group than the MVI negative group (432 vs. 760 days; $P = 0.0243$; Table 1). Recurrence rates at 1, 2, and 3 years after hepatectomy in the MVI positive group were 44%, 59%, and 59%, respectively, and were significantly worse than those (29%, 40%, and 48%) in the MVI negative group ($P = 0.0361$; Fig. 2).

Figure 3 shows the disease-free survival curve stratified according to surgical margin (SM) ≥ 10 mm or < 10 mm in the MVI negative group. The 1-, 2- and 3-year disease-free survival rates in patients with SM < 10 mm were similar to those with SM ≥ 10 mm in the MVI negative group.

In contrast, in the MVI positive group, the 1-, 2- and 3-year disease free survival rates in patients with SM ≥ 10 mm (mean \pm SD: 13.2 ± 4.37 mm) were significantly better than those of patients SM < 10 mm (mean \pm SD: 2.2 ± 2.35 mm) (78%, 58%, and 58% vs. 38%, 29%, and 29%, respectively, $P = 0.0263$; Fig. 4).

DISCUSSION

THE PRESENT STUDY demonstrated that the presence of MVI is a significant risk factor affecting disease-free survival of patients with solitary HCC after curative hepatectomy. Therefore, it is important to

Table 1 Comparison of clinical characteristics with and without microvascular invasion (MVI) after curative hepatectomy in solitary hepatocellular carcinoma (HCC) patients

Factors	MVI positive (<i>n</i> = 20)	MVI negative (<i>n</i> = 147)	<i>P</i> -value
Background characteristics			
Gender (Male/Female)†	17/3	112/35	0.5704
Age (years)	66 (33–78)	68 (49–83)	0.2503
Preoperative TACE (yes)‡	6 (30%)	61 (42%)	0.4665
Viral infection (yes)‡	17 (85%)	126 (86%)	1.0000
HCV infection‡	10 (50%)	84 (57%)	0.6333
Antivirus therapy‡	6 (30%)	31 (21%)	0.3928
Rupture (yes)‡	1 (5%)	6 (4%)	0.5977
Child–Pugh B‡	2 (10%)	28 (19%)	0.5342
Diabetes mellitus‡	4 (20%)	35 (24%)	1.0000
Body mass index‡	21 (17–27)	22 (17–32)	0.1978
ASA (≥3)‡	2 (10%)	16 (11%)	1.0000
Albumin (g/dL)	4.3 (3.4–4.8)	4.0 (1.8–4.8)	0.0525
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.4–1.2)	0.7 (0.2–6.0)	0.2474
Prothrombin time (%)	97 (87–131)	90 (36–125)	0.0941
AST (IU/L)	43 (16–222)	38 (10–174)‡	0.5339
ALT (IU/L)	40 (8–257)	36 (8–209)	0.3417
Platelet (×10 ⁴ /μL)	20.1 (9.5–51)	14.6 (2.9–78)‡	0.1538
ICG R15 (%)	12.4 (4.0–28)	16.3 (2.2–50)	0.4652
Collagen type IV (ng/mL)	198 (112–343)	169 (73–477)	0.3778
HA (ng/mL)	80 (9–493)	119 (9–740)‡	0.1804
Tumor related factors			
AFP (ng/mL)	121 (2–33 241)	13 (2–18 514)	0.2310
L3 (positive)‡	13 (65%)	31 (21%)	0.0001
PIVKA-II (mAU/mL)	1 080 (21–37 100)	47 (1–40 200)	0.0002
≥150‡	17 (85%)	47 (32%)	<0.0001
Tumor size (cm)	4.6 (1.5–21)	3 (1.0–12)	0.0075
≥3‡	18 (90%)	75 (51%)	0.0013
Surgical factors			
Anatomical resection‡	13 (65%)	64 (44%)	0.0941
Surgical time (min)	335 (195–930)	290 (120–860)	0.3388
Surgical bleeding (mL)	675 (40–5 845)	493 (30–4 540)	0.0557
Surgical margin (mm)	8 (0–20)	5 (0–30)	0.5012
Blood transfusion‡	7 (35%)	30 (20%)	0.1555
Resected liver volume (g)	226 (55–1 560)	110 (10–900)	0.0817
Pathological factors			
Poorly differentiated‡	2 (10%)	6 (4%)	0.2780
Fc-inf‡	16 (80%)	61 (43%)	0.0032
Intrahepatic metastasis‡	8 (40%)	12 (8%)	0.0005
Invasive gross type‡	12 (60%)	42 (29%)	0.0091
Pathological cirrhosis‡	6 (30%)	59 (40%)	0.4683
Disease-free survival (days)	432 (63–2 890)	760 (54–6 550)	0.0243

Median with range, unless specified.

†Number of patients.

‡Data are no. (%) of patients.

AFP, alpha-fetoprotein; ALT, aspartate aminotransferase; ASA, American Society of Anesthesiologists; AST, alanine aminotransferase; Fc-inf, Infiltration into capsular formation; HA, hyaluronic acid; ICG R15, indocyanine green retention rate at 15 minutes; invasive gross type, single nodular type with extranodular growth or confluent multinodular type; L3, *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; PIVKA-II, protein-induced vitamin K absence-II; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

Table 2 Predictors of microvascular invasion by preoperative factors in solitary hepatocellular carcinoma (HCC) patients

Factors	Multivariate	Odds ratio	95% CI
PIVKA-II ≥ 150 (mAU/mL)	0.0109	5.19	1.44–24.87
L3: positive	0.0229	3.47	1.19–10.75
Tumor size ≥ 3 cm	0.0616		

CI, confidence interval; L3, *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; PIVKA-II, Protein-induced vitamin K absence-II.

Figure 2 Recurrence curves of patients with microvascular invasion (MVI) ($n = 20$) and without MVI ($n = 147$) in solitary hepatocellular carcinoma (HCC). Recurrence rates at 1, 2, and 3 years after hepatectomy in the MVI positive group were significantly worse than those in the MVI negative group (44%, 59%, and 59%, vs. 29%, 40%, and 48%, respectively, $P = 0.0361$). —, MVI (+) ($n = 20$); ---, MVI (-) ($n = 147$).

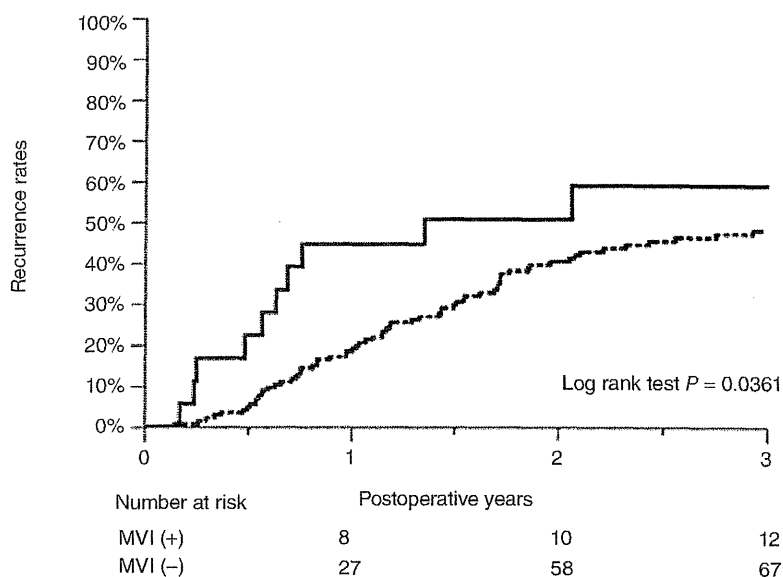
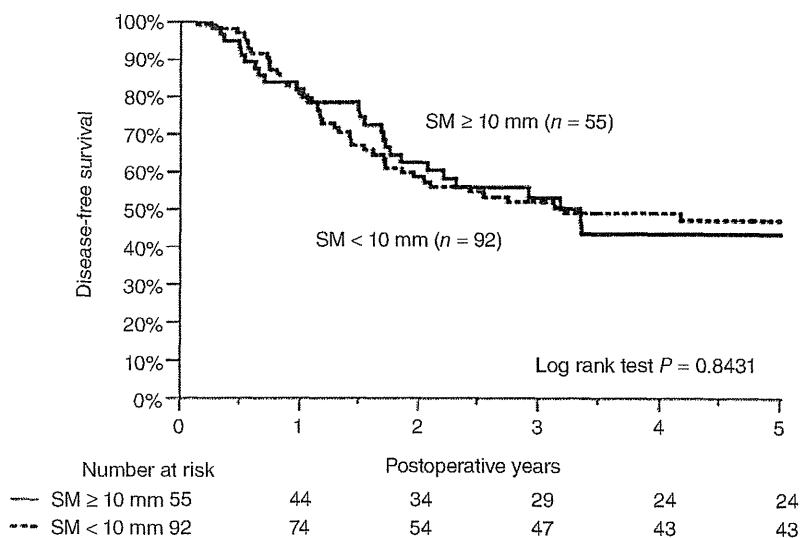


Figure 3 Disease free survival curves of patients without microvascular invasion (MVI) in solitary hepatocellular carcinoma (HCC) with surgical margin (SM) ≥ 10 mm ($n = 55$) and surgical margin (SM) < 10 mm ($n = 92$). There is no disease free survival impact of surgical margin for MVI negative group in solitary HCC. —, SM ≥ 10 mm; ---, SM < 10 mm.



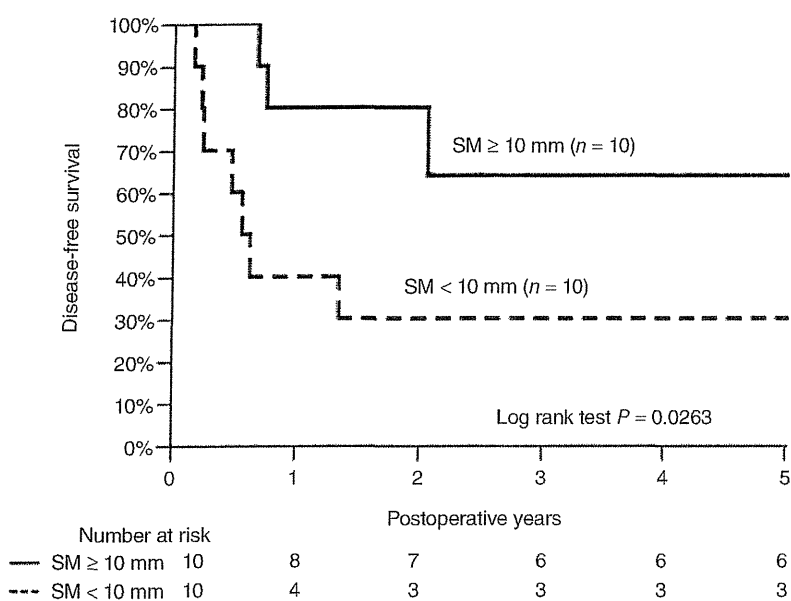


Figure 4 Disease free survival curves of patients with microvascular invasion (MVI) in solitary hepatocellular carcinoma (HCC) with surgical margin (SM) ≥ 10 mm ($n = 10$) and surgical margin < 10 mm ($n = 10$). The disease free survival curve of surgical margin ≥ 10 mm group is significantly better than that of surgical margin < 10 mm group for MVI positive group in solitary HCC. (78%, 58%, and 58% vs. 38%, 29%, and 29%, respectively, $P = 0.0214$). —, SM ≥ 10 mm; - - -, SM < 10 mm.

predict the presence of MVI prior to treatment, such as hepatectomy. However, since MVI is a microscopic finding, preoperative diagnosis is often impossible. Thus, the purpose of this study was: (i) to predict the presence of MVI preoperatively, to help facilitate treatment decisions; and (ii) to optimize the surgical approach and perioperative management for patients with MVI.

Several studies have reported that HCC patients with macro- and/or microvascular invasion have unfavorable prognoses.⁶⁻¹¹ The presence of macroscopic vascular invasion is detected relatively easily using routine imaging examination before treatment; in contrast, due to its histopathological nature, it is difficult to diagnose MVI even with the latest imaging procedures, such as ultrasonography, CT and MRI. Moreover, the presence of microvascular invasion is consistently reported as a risk factor for early recurrence.^{6,12-14}

Some studies have reported that preoperative predictors of MVI included large tumor size, multiple tumor number, poor differentiation, invasive gross type, age (≤ 65 years) and high level of PIVKA-II.¹⁹ But there was no correlation among most factors aforementioned in the present study because patients who were concomitant with a multiple number and/or macroscopic vascular invasion were excluded. The present study demonstrated that PIVKA-II (≥ 150 mAU/mL), positivity of L3-AFP and tumor size (≥ 3 cm) were significant risk

factors for MVI by univariate analysis, among which the former two were identified as independent risk factors on the multivariate analysis. Many studies have reported that PIVKA-II and L3-AFP reflect unfavorable biological behavior and a worse histological grade of tumors, such as poor differentiation, tendency for rapid growth, early invasion, and intrahepatic micrometastasis.²⁰ Koike *et al.*²¹ demonstrated that PIVKA-II was more specific than AFP in terms of predicting portal vein invasion in a prospective study. With respect to the significance of L3-AFP, Zang *et al.*²² classified patients after curative partial hepatectomy into three groups according to changes in pre/postoperative L3-AFP. Success of AFP-L3 conversion to negativity was an indicator for successful treatment of HCC but failure of AFP-L3 conversion to negativity or further elevation of AFP-L3 was a warning sign and was significantly correlated with tumor recurrence, particularly for distant metastases. The high specificity of AFP-L3 positivity makes it a desirable marker for patient follow-up after therapy.

Recent studies have reported that preoperative CT-imaging and diffusion-weighted MRI can be used to detect intrahepatic micrometastasis,²³ MVI,²³⁻²⁵ and poor differentiation of HCC.^{24,26} Thus, in the future, tumor malignancy will likely be diagnosed more accurately by combining preoperative imaging and tumor markers.

Anatomical resection or partial hepatic resection with a wide tumor margin is recommended to eradicate MVI.²⁷

Anatomical resection can, in theory, ideally eradicate MVI confined to tumor-bearing portal tributaries. Unexpectedly, anatomical resection in this series was not shown to impact disease-free survival in patients with solitary HCC. However, the disease-free survival rate associated with SM ≥ 10 mm was significantly better than that associated with SM < 10 mm in MVI-positive patients. Nakashima *et al.*²⁸ reported that the distance from intrahepatic micrometastasis to the tumor margin was 10 mm or shorter in 118 (79.2%) of 149 HCC of size ≤ 3 cm. Therefore, hepatectomy with a wide tumor margin of ≥ 10 cm is recommended for local control of MVI, as MVI was associated with intrahepatic micrometastasis in approximately 40% of cases in this study.

The results from several recent studies, including randomized controlled trials or meta-analysis, have led to the consideration of RFA as an effective alternative to resection in patients with smaller HCCs. Although there were only a few cases with MVI in patients with solitary HCC ≤ 3 cm in this study, Yamashita *et al.*²⁹ reported that even the tumor size ≤ 2 cm was accompanied by MVI in up to 29% in their cases. Thus, ablation therapy should be decided by considering not only the tumor size and the number, but also the tumor status, especially with reference to MVI. However, since this was a single-institution study, more data must be accumulated from a multi-center study in the future.

Our results suggest that PIVKA-II ≥ 150 mAU/mL and positive L3-AFP are useful and reliable parameters of the presence of microvascular invasion of solitary HCC.

REFERENCES

- Xu Z, Murata K, Arai A, Hirokawa T. Band-broadening suppressed effect in long turned geometry channel and high-sensitive analysis of DNA sample by using floating electrokinetic supercharging on a microchip. *Biomicrofluidics* 2010; 4: 14108.
- Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M *et al.* Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003; 237: 536-43.
- Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K *et al.* Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 963-7.
- Mutoh T, ed. *General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus*, 7th edn. Tokyo: Kanehara, 2006.
- Portier G, Elias D, Bouche O *et al.* Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AUROC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4976-82.
- Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 500-7.
- Cha C, Fong Y, Jamagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 753-8.
- Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 102: 462-8.
- Nagano Y, Shimada H, Takeda K *et al.* Predictive factors of microvascular invasion in recurrences after resection of hepatocellular carcinoma larger than 5 cm. *World J Surg* 2008; 32: 2218-22.
- Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K *et al.* Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1375-82.
- Tsai TJ, Chau GY, Lui WY *et al.* Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2000; 127: 603-8.
- Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E *et al.* Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-7.
- Kim BW, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Risk factors for immediate post-operative fatal recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 99-104.
- Kim BK, Han KH, Park YN *et al.* Prediction of microvascular invasion before curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2008; 97: 246-52.
- Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T *et al.* Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 298-304.
- Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y *et al.* A novel method using the VIO soft-coagulation system for liver resection. *Surgery* 2011; 149: 438-44.
- Rodriguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 325-39.
- Japan LCSGO. *General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer*, 5th edn. Tokyo: Kanehara, 2008. (In Japanese.)
- Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M *et al.* Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection. *World J Surg* 2010; 34: 1034-8.

- 20 Saito Y, Shimada M, Utsunomiya T *et al.* Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy using preoperative Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein. *Hepatol Res* 2012; 42: 887–94.
- 21 Koike Y, Shiratori Y, Sato S *et al.* Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001; 91: 561–9.
- 22 Zhang XF, Lai EC, Kang XY *et al.* Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein as a marker of prognosis and a monitor of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative liver resection. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2218–23.
- 23 Ariizumi S, Kitagawa K, Kotera Y *et al.* A non-smooth tumor margin in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging predicts microscopic portal vein invasion, intrahepatic metastasis, and early recurrence after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 575–85.
- 24 Witjes CD, Willemsen FE, Verheij J *et al.* Histological differentiation grade and microvascular invasion of hepatocellular carcinoma predicted by dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 647–7.
- 25 Chou CT, Chen RC, Lee CW, Ko CJ, Wu HK, Chen YL. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma by pre-operative CT imaging. *Br J Radiol* 2012; 85: 778–83.
- 26 Nakanishi M, Chuma M, Hige S *et al.* Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1302–9.
- 27 Ueno S, Kubo F, Sakoda M *et al.* Efficacy of anatomic resection vs nonanatomic resection for small nodular hepatocellular carcinoma based on gross classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 493–500.
- 28 Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* 2003; 26: 142–7.
- 29 Yamashita Y, Tsujita E, Takeishi K *et al.* Predictors for microinvasion of small hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2027–34.

肝内結石症診療の現況

肝内結石症に対する外科治療

内山 和久¹⁾

要約：肝内結石症に対する外科治療の現況と術後合併症，長期合併症としては結石遺残と再発結石についてまとめた。再発や癌合併の多い肝内結石症に対する外科的療法としては，片葉型に対しては肝切除術が標準治療となり，われわれの施設における遺残結石率も肝切除例に限ると3.1%である。しかし，多くは胆道感染を伴うため肝切除術後の合併症は手術部位感染（Surgical site infection：SSI）が33%と肝癌，転移性肝癌の肝切除術後に比較すると多い。これは胆汁中細菌感染が85%と多いことに起因すると考えられる。

肝内結石手術後の結石再発率は22.7%であり，肝切除術後は13.6%と少なかった。しかし肝切除術後の再発部位は内側区域が多く，L型（左葉限局型）に対しては外側区域切除で結石が除去可能でも，内側区域に胆汁うっ滞が残る懸念のある場合はB4も切除する左葉切除の選択により，再発結石を予防できる可能性があると考えられた。

Key words：肝切除術，手術部位感染，遺残再発結石，肝内胆管癌

はじめに

肝内結石症は難治性疾患であるが，最近の画像診断の向上により，肝内結石症の部位別・質的診断能力は飛躍的に向上した。医療技術の進歩も著しく，肝切除などの手術療法のみならずpercutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy（PTCSL）やperoral cholangioscope（POCS）などの非観血的治療法も確立した。とくに遺残・再発の多い両葉型にはまずはこれら内科的治療を試みるべきとされる¹⁾。

肝内結石症に対する外科治療後の最大の合併症は結石遺残と再発結石であり，いずれも25%前後存在する²⁾。これらを改善するには，肝内結石症の複雑な病態を正確に診断し，その個々の病型に最も適した治療法を最初から実行することが肝要である。

I. 片葉型肝内結石症の外科治療

1983年から2012年の30年間に経験した胆石症は2,873例で，そのうち胆嚢結石症が80.1%を占め，総胆管結石が16.4%，肝内結石症は101例で3.5%であった。肝内結石例で外科治療を施行したのは93例で8例がPTCSLであった。平均治療年齢は，胆嚢結石で51歳，総胆管結石症では67歳と高齢者が多い傾向にあったが，肝内結石症では平均56歳と比較的若く，男女差はなかった。

外科治療を行った肝内結石症例91例に対する病型別治療法を検討すると，肝切除術はL型（左葉限局型）に37/42例（88.1%）と圧倒的に多く適応されており，近年では遺残結石がないと判断できれば，LR型（両葉型）にも積極的に適応している（表1）。

肝内結石症に対する肝切除術の最大の利点は，切除対象の肝内に充満している結石のすべてとともにその病変肝の病的胆管（胆管癌を含めて）を一塊として除去できるため，結石の再発の可能性が少ないことにある。とくにL型の肝内結石症は，結石と病的胆管が同時に除去できる肝左葉切除，または外側区域切除のよい適応と考えられる³⁾。さらに肝内結石症には胆管癌

Surgical Treatment for Hepatolithiasis
Kazuhisa Uchiyama

1) 大阪医科大学一般・消化器外科（〒569-8686 高槻市大学町2-7）

表 1 肝内結石の存在部位別手術治療法

治療法	結石の存在部位		
	L (左葉限局)	LR (両葉)	R (右葉限局)
肝切除 (n=42)	37*	3	2
胆管消化管吻合 (n=37)	4	25**	8
胆管切石・ドレナージ (n=12)	2	7	3
	42	35	13

*P<0.01 vs 他治療法, **P<0.01 vs L または R 型の結石症例数

表 2 外科治療後の結石存在部位別の遺残結石

治療法	遺残結石の存在部位		
	L (左葉)	LR (両葉)	R (右葉)
肝切除	1/42 (3.1)*	0	1
胆管消化管吻合	18/37 (48.6)	4	13
胆管切石・ドレナージ	3/12 (25.0)	1	1
	22/93 (23.7)	5 (12.0)	15 (42.9)

() 遺残結石症例の割合%

*P<0.01 vs 他の治療法における遺残結石症例数

表 3 術後短期合併症

	肝切除術 (n=42)	胆管消化管吻合 (n=37)	胆管切石・ドレナージ (n=12)
死亡	0	0	0
肝不全	0	0	0
腎不全	0	0	0
肝機能障害	4	3	3
胆汁漏	3	2	2
創感染 (SSI ; superficial or deep)	7	5	2
腹腔内膿瘍 (SSI ; organ/space)	7	4	3
腸閉塞	0	2	0
呼吸器感染	2	0	0
尿路感染	1	1	0
その他	1*	1**	1***
計 (合併症例数)	12 (28.6%)	13 (35.1%)	5 (41.7%)

*敗血症, **脳血管障害, ***急性肺炎

の合併が4~7%と多く⁴⁾, 今回も91例中5例(5.5%)に合併し, その根治治療は肝切除術のみである。

II. 両葉 (IR) 型肝内結石症の外科治療

LR型肝内結石症に対しては, 約20年までは術中可及的に碎石後, 結石が遺残した場合は自然落下を期待した胆管空腸吻合術が多かった。また, 総胆管結石症の延長ともいえる「積み上げ型肝内結石症」に対しては, 従来は胆管切開切石術を選択していた(表1)。

遺残結石は22/93(23.7%)に認められた(表2)。とくにLR型のみに限ると15/35(42.9%)と非常に高率である。術式別には前述の理由から胆管消化管吻合術が13/25(52%)と高かった。そのため, PTCSLやPOCSなど内科的治療法が進歩した現在, 難治度の高

いLR型肝内結石症に対しては, poly surgeryを避けるためにもまずは保存的治療を考慮する¹⁾。PTCSLの碎石法も従来は機械的碎石や電気水圧による破砕法を用いていたが, Dye laserやHolmium YAG laser適応されてからは, 結石破砕効果が格段に上がった²⁾。一方, 片葉型に多く適応される肝切除術の結石遺残は両葉型の1例(3.1%)のみであり, 内科的処置にてまず片葉型とした後, 肝切除を施行するのが理想的と考えられる。

III. 術後短期合併症

術後合併症の種類と頻度を示す(表3)。いずれの治療も重篤なものは無く, 軽症例を含めると術後肝障害, 胆汁漏出, 創感染などが主なものであった。一般

表 4 肝切除術後の Surgical site infections (SSIs) と遠隔感染症

	肝内結石症 ^{a)} (n=42)	原発性肝癌 ^{b)} (n=147)	転移性肝癌 ^{c)} (n=52)	P-value a) vs b), a) vs c), b) vs c)
手術部位感染 (SSIs)				
Superficial or deep incisional SSIs	7 (16.7%)	8 (5.4%)	3 (5.8%)	P=0.02, N. D, N. D
Organ/space SSIs	7 (16.7%)	12 (8.2%)	2 (3.8%)	P=0.04, N. D, N. D
遠隔感染症				
呼吸器感染症	2 (4.8%)	9 (6.1%)	2 (5.8%)	N. D, N. D, N. D
尿路感染症	1 (2.3%)	3 (2.0%)	1 (1.9%)	N. D, N. D, N. D
カテーテル感染症	1 (2.3%)	7 (4.7%)	2 (3.8%)	N. D, N. D, N. D

表 5 胆汁中の細菌検出率

	肝内結石症 (n=39)	原発性肝癌 (n=54)	転移性肝癌 (n=28)
菌の検出症例数 (%)	33 (84.6%)*	4 (7.4%)	2 (7.1%)
複数菌感染症例数 (%)	20 (60.6%)*	0	0

* P<0.001 vs 肝細胞癌 or 転移性肝癌

に肝内結石症例の胆汁感染率は80%以上とされ⁵⁾、通常の肝胆道癌の手術に比較して膿瘍形成や創感染など感染性合併症が多かった。合併症症例数の術式別検討では肝切除術は28.6%と、侵襲の低い胆管消化管吻合術(35.1%)や胆管切石・ドレナージ術(41.7%)に比較してむしろ低率であった。時代的背景はやや異なるが、合併症の多かった1例を除いた肝切除の術後入院期間を平均すると14.3日で、胆管空腸吻合術後に比較して約5.3日も短期間であった。

術後の重大な合併症に手術部位感染(surgical site infections: SSIs)がある。表4に肝切除術後のSSIと遠隔感染症を示す。SSIは通常Superficial, Deep, Organ/Spaceの3部位にわけて定義されるが、ここではSuperficialとDeepを創感染としてまとめて示した。多少の前後はあるが、ほぼ同時期に施行された原発性肝癌や転移性肝癌の肝切除術後SSI発生率と比較した。肝内結石症の創感染は16.7%と原発性肝癌のそれと比較して有意に高く、同様に腹腔内感染(Organ/Space SSI)も同様に高率だった。しかし、呼吸器感染、尿路感染、カテーテル感染などの遠隔感染症には有意な差はなかった。

この原因を検索するために各疾患の胆汁中細菌検出率を調査した(表5)。肝内結石症の胆汁中からは84.6%と高い細菌検出率を認め、SSIの高い原因と考えられた⁶⁾。またグラム陰性桿菌と嫌気性菌などの複数菌感染が多いことも特徴的であった。

実際に肝切除を施行した肝内結石症における胆汁中細菌とSSIの起因为菌を検索すると、10例中8例で胆汁

中から検出された細菌がSSIの起因为菌と一致した(表6)。

IV. 治療後の再発結石

外科でPTCSLを施行した8例を含めて、手術時に遺残結石のなかった66例を長期経過観察した。再発例は15例(22.7%)で、術式別再発率は肝切除術後が13.6%と最も低く、PTCSLは50%と高かった。また再発までの期間は、PTCSLは全例5年以内に再発しており、逆に肝切除後は5年以降に再発が認められた(表7)。胆管消化管吻合や胆管切石・ドレナージ術も5年以内と早期に結石の再発をみとめたが、PTCSLを含めて再発が早いのは、たとえ完全砕石できても胆管構築は不変で、胆汁うっ滞部位に変化しないことが一因と考えられる⁷⁾。

肝切除術後の術式別再発部位を検討すると、外側区域切除術で18例中4例に再発が認められ、再発部位はB4に3例B6に1例であった。後者は胆管が左肝管に合流するという奇形を伴っていた。一方、左葉切除には再発例は無かった。今回のL型に対する肝切除術後の結石再発の結果から考察すると、外側区域に結石のある症例には内側区域にも胆汁うっ滞などの病変がある可能性が示唆され⁷⁾、肝切除が安全に施行できる現在、L型肝内結石症に対しては左葉切除がより根治的と考えられる(表8)。

肝切除術の適応とならないLR型肝内結石症に対して、われわれは従来、肝管空腸吻合術を用いてきた。しかし、遺残結石が多く、poly surgeryを避けるため

表 6 肝内結石症の肝切除例における胆汁中検出菌と SSI の起因菌

	肝切除術式	術中採取した胆汁中細菌	SSI の起因菌	Type of SSI*
1	61 F Left hepatectomy	<i>E. coli</i> , <i>Bacteroides sp.</i>	<i>E. coli</i>	O
2	51 M Left hepatectomy	<i>Enterococcus sp.</i> , <i>Klebsiella sp.</i>	<i>Enterococcus sp.</i> , MRSA	O
3	42 M Lateral sectionectomy	<i>Klebsiella sp.</i> , <i>Bacteroides sp.</i>	<i>Klebsiella sp.</i>	O
4	54 M Lateral sectionectomy	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter sp.</i> , MSSA	O
5	65 F Right hepatectomy	<i>Enterococcus sp.</i> , <i>Klebsiella sp.</i>	<i>Enterococcus sp.</i> , <i>Klebsiella sp.</i>	O
6	46 F Lateral sectionectomy	<i>Enterococcus sp.</i> , <i>E. coli</i>	<i>Enterococcus sp.</i>	S
7	55 F Lateral sectionectomy	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> , <i>S. epidermidis</i>	S
8	67 F Right hepatectomy	<i>Serratia sp.</i>	<i>Pseudomonas sp.</i>	S
9	72 M Left hepatectomy	<i>E. coli</i> , <i>Bacteroides sp.</i>	<i>E. coli</i>	S
10	69 F Left hepatectomy	<i>Pseudomonas sp.</i>	<i>Pseudomonas sp.</i>	S

*O : organ/space SSI, S : superficial or deep SSI

表 7 治療後の再発結石

治療法		治療後再発までの期間				
		～1年	～2年	～5年	～10年	10年以上
肝切除	5/36 (13.6)*	0	0	1	3	1
胆管消化管吻合	4/14 (28.5)	1	2	1	0	0
胆管切石・ドレナージ	2/8 (25.0)	0	1	1	0	0
PTCSL	4/8 (50.0)	2	1	1	0	0
	15/66 (22.7)	3	4	4	3	1

*P=0.021 vs PTCSL

表 8 肝切除後の術式別再発部位

術式	症例数	再発症例数	再発部位
外側区域切除	18	4*	B 4 (3例) B 6 (1例)
左葉切除**	16	0	
右葉切除	2	1	B4
	36	5	

*P=0.045 vs 左葉切除, **拡大左葉切除 2例を含む

肝切除術後の再発部位は B4 が多く、L 型に対しては外側区域切除で結石が除去できても、B4 に胆汁うっ滞が残る可能性がある場合、左葉切除を選択すべきと考える。

参考文献

- 1) 田妻 進：肝内結石症診断治療ワーキング。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 24 年度肝内結石症に関する調査研究報告書。161-164, 2013.
- 2) Uchiyama K, Onishi H, Tani M, et al : Indication and procedure for treatment of hepatolithiasis. Arch Surg 137 : 149-153, 2002.
- 3) 内山和久, 山上裕機：肝内結石症に対する手術 遺残・再発結石予防のための治療法の選択. 外科 70 : 950-954, 2008.
- 4) 内山和久, 山上裕機：肝内結石症における胆管上皮の異常. 肝胆膵 55 : 415-422, 2007.
- 5) 内山和久, 山上裕機, 川井 学：肝内結石症と胆汁感染. 胆と膵 28 : 491-495, 2007.
- 6) Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, et al : Risk factors for postoperative infectious complications after hepatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci 18 : 67-73, 2011.
- 7) Uchiyama K, Kawai M, Ueno M, et al : Reducing residual and recurrent stones by hepatectomy for hepatolithiasis. J Gastrointest Surg 11 : 626-630, 2007.

にも前述のようにまずは PTCSL, POCS などを試みるべきである。しかし、その再発結石率は 50% と非常に多く、また高率に肝内胆管癌を合併することから、内視鏡的治療時には胆管壁の硬化や色調異常、拡張や狭窄などは炎症性か癌性か、胆管の biopsy などによって十分に判別しておく必要があると考える。

おわりに

肝内結石症に対する手術術式は、片葉型に対する肝切除術が基本となる。両葉型に対しては、従来は胆管消化管吻合が多く施行されていたが、遺残結石や再発結石が多く、poly surgery をきたしかねない。まずは PTCSL や POCS などの内視鏡的治療が推奨される。しかし、この場合は常に胆管癌合併に留意すべきである。

単孔式腹腔鏡下肝外側区域切除術

Single port lateral sectionectomy of the liver

朝隈 光弘
Mitsuhiro Asakuma

井上 善博
Yoshihiro Inoue

米田 浩二
Koji Komeda

廣川 文鋭
Fumitoshi Hirokawa

宮本 好晴
Yoshiharu Miyamoto

林 道廣
Michihiro Hayashi

内山 和久
Kazuhisa Uchiyama

■大阪医科大学一般・消化器外科

(イラスト/レオン佐久間)

● key words : 単孔式, 腹腔鏡下手術, 肝切除, 外側区域, 門脈臍部

□ はじめに

腹腔鏡下肝切除術は1995年の報告以来症例数が蓄積され、腹腔鏡下肝外側区域切除術、腹腔鏡下肝部分切除術は2010年に保険収載となり、施設によっては標準術式となってきている^{1)~3)}。腹腔鏡下肝外側区域切除は1996年にKanekoら、Azagraらにより報告され⁴⁾⁵⁾、その解剖学的単純さから安全性が認められ、保険適応となった最初の系統的腹腔鏡下肝切除術である。

一方、NOTESの発想から展開してきた単孔式腹腔鏡下手術は新たな低侵襲手術として発展し、さまざまな手術に適応されてきている。まずは胆嚢摘出術から適応され、その妥当性と安全性が示されつつある⁶⁾⁷⁾。単孔式腹腔鏡下手術の難しさは、左右の術者ポートと術野で作る三角(triangular formationと呼ばれる)が失われることである。しかしながら、もう1つの原則である、coaxial set up (モニター、術野、カメラポート、術者を一直線上に並べるともともともeye-hand coordinationがよくなるという原則)に関しては、単孔式腹腔鏡下手術においても実現可能である。腹腔鏡下肝外側区域切除術

は幸い、臍から術野が一直線で、切離面も平面である。coaxial set upの面からは比較的単孔式手術に向いている手術といえる。

最初の単孔式肝外側区域切除術の報告はKing's College HospitalのPatelらが2011年に報告している⁸⁾。われわれは2009年より単孔式手術を開始し、肝外側区域切除もこれまで8例に行ってきたのでその手技の実際を解説する。

□ 術式の選択

疾患や肝予備能などの開腹の肝外側区域切除の適応に加え、従来型の腹腔鏡下肝外側区域切除でも同様であるが、S2とS3のGlissonは自動縫合器による一括処理で行うため、病変部から門脈臍部までの距離は最低でも1cmはあることが必要である。また、左肝静脈根部も自動縫合器で処理するため、同部にも接していないことが望ましい。

単孔式腹腔鏡下肝外側区域切除術は確立された手術ではないため、特有の適応に関しては試行錯誤している段階であるが、現時点では正常肝に限るべきではないかと考えている。triangular formationがないため、牽引、展開に限界があり、軟らかい

正常肝であれば1カ所の把持である程度肝を動かすことができるが、硬変肝では把持も困難であるばかりか、少し動かして術野をコントロールすることも容易ではなくなるためである。さらに、不意の出血に対する対応はやはり従来型の腹腔鏡下肝外側区域切除に比較して困難であるため、現時点では正常肝であるほうが望ましいと考えている。

□ 術前準備

術前検査、術前準備はとくに単孔式手術に特有のことは行っていない。手術前日のシャワー入浴、オリーブオイルによる臍処置(臍垢の除去)を十分に行っておく。当科では腹腔鏡下肝切除術のクリニカルパスがあり、単孔式肝切除術においても同パスを使用している。

□ 手術手技

1. 使用する機材

すべての機材には現行通常に使用可能な腹腔鏡用機材を使用しており、とくに単孔式腹腔鏡下手術に特有の機材は必要ない。

単孔式手術用ポートには手袋法を用いている。詳細は他稿に譲るが、

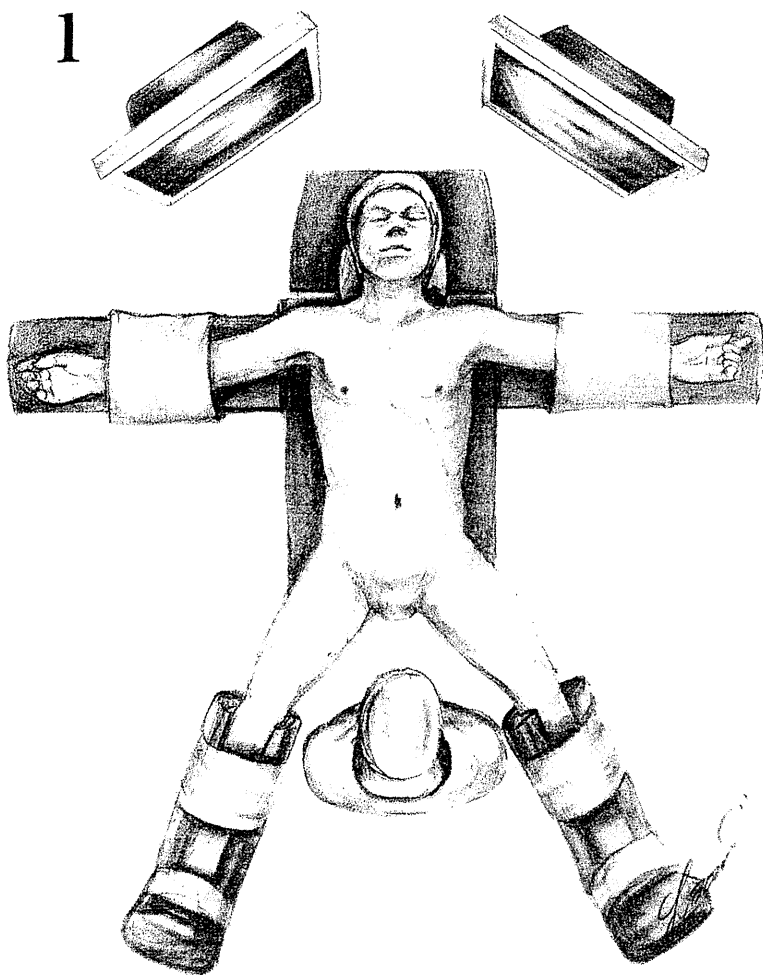


図1 体位と手術室の配置

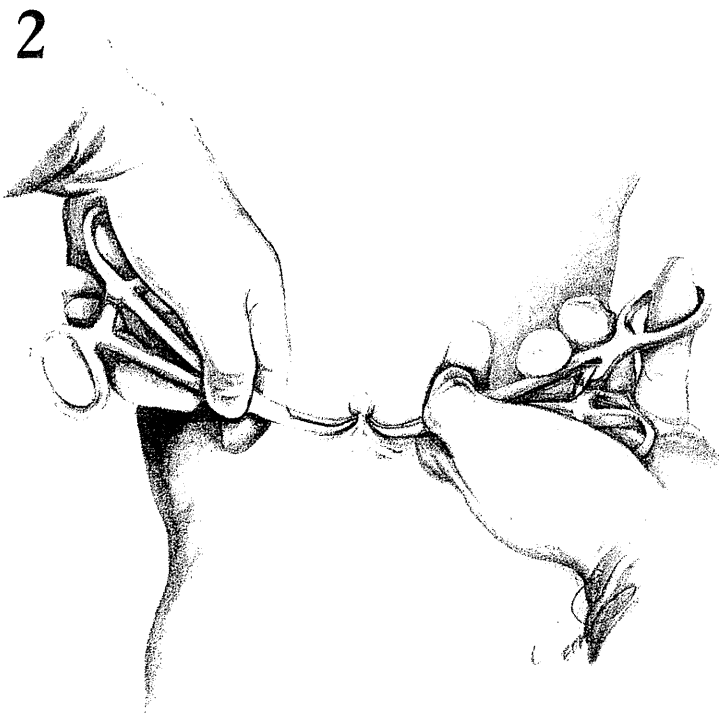


図2 臍の完全脱転

臍は完全に脱転し、切開前に機械的に洗浄と消毒を行う

アレキシス® ウンドリトラクター XSサイズ, LiNa ポート, パウダーフリー手術用手袋5.5サイズで完成する非常に簡便かつ安価な方法である⁹⁾。

triangular formation の欠如を補う目的で、カメラにはオリンパスの先端フレキシブルカメラ (LFT TYPE VP) を使用している。また、肝実質切離に超音波凝固切開装置 (LCS), 止血にはソフト凝固 (ともに5mm デバイス), 10mm デバイスとしては、自動縫合器, 腹腔鏡用超音波, 標本回収バッグを用いるが、ともに使用する時間は短く、手袋の空いている環指の先端を切って直接挿入している。わざわざ10mm ポートをつけると、干渉して邪魔なばかりである。

2. 体位とセッティング

体位は開脚位を用いる。coaxial set upの利点を最大限に生かすため、術者は脚間に立ち、モニターは頭側左右に2台置いている。カメラをもつ第1助手は基本的には患者右側に立つが、左側でも問題はとくにない(図1)。

3. ポート造設

臍を完全に脱転する。この際、垢などの付着物は機械的に完全に除去した後、再度消毒を行ってから皮膚切開を行っている(図2)。症例により臍の深さに個体差はあるが、必ず完全に脱転し機械的に洗浄と消毒をしてから行うことが術後の創感染を防ぐと考えている。そのうえで臍をいわゆる縦切りとしている。

3

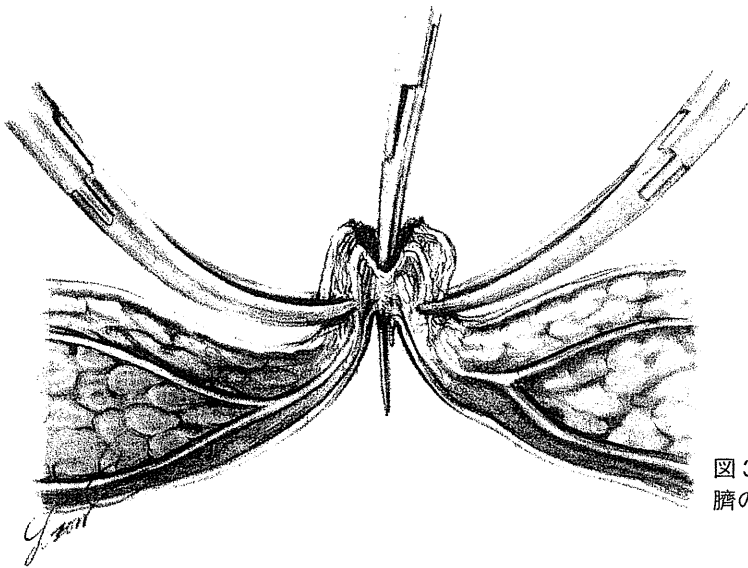


図3 臍の欠損孔
臍の頂点の直下には必ず筋膜の欠損孔が存在する

4

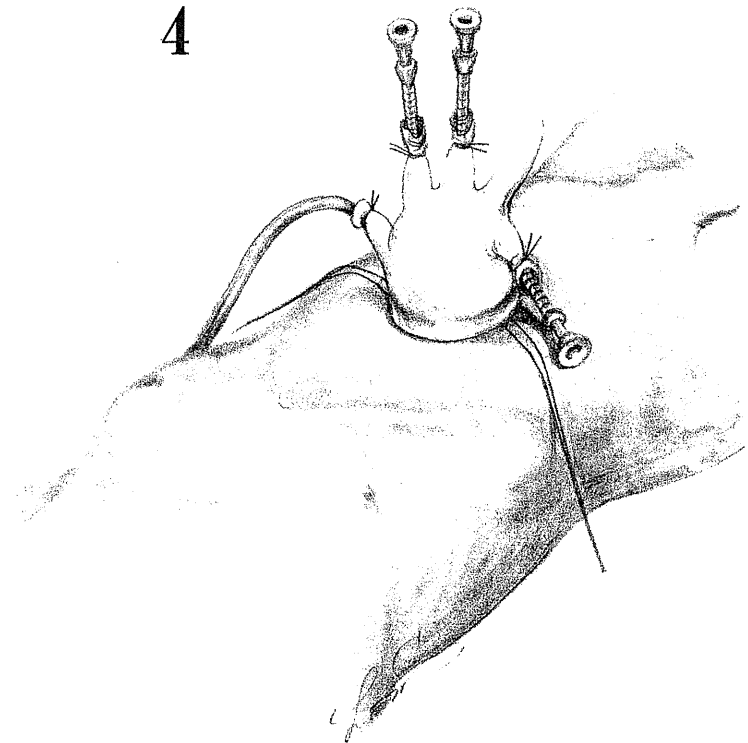


図4 手袋法の外観

創長は約1.5cmとし、皮下組織の剝離などはいっさい行わず、筋膜の欠損孔を利用して腹腔内に到達しアレキシス® ウンドリトラクターのXSサイズをかけて創を拡張する(図3)。すると約2.5cm×2.0cm程度の楕円形のエントリーホールが完成する。同孔は各デバイスの支点とし

て働く必要があるため、大きければよいということではなく、最大でも10mmデバイス1本、5mmデバイス2本、(ほとんどの場面では5mmデバイス3本を使用)を使用する本術式では、この程度のエントリーホールのサイズが最適である。アレキシス® ウンドリトラクターにノン

パウダーの手術用手袋5.5サイズを装着し、拇指から送気用チューブ、示指、中指、小指にLiNaポートを装着しポートが完成する(図4)。

5

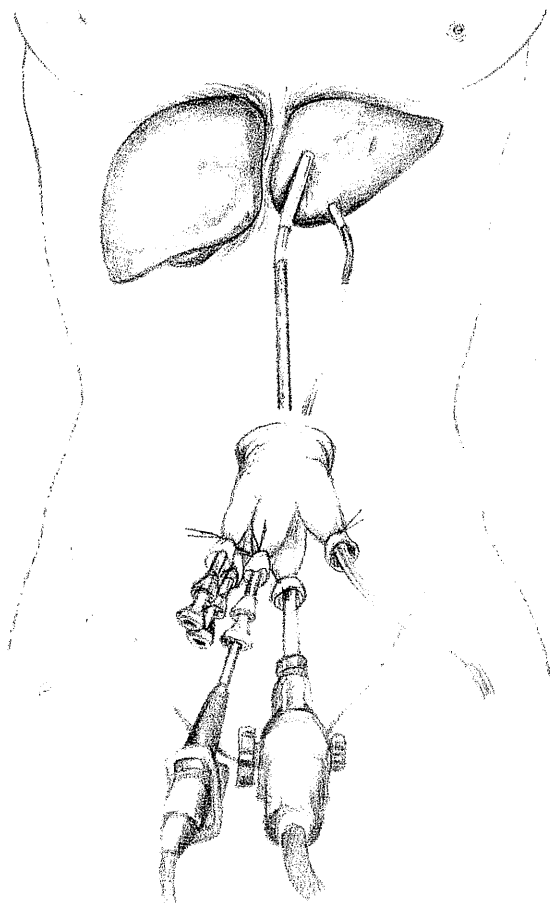


図5 超音波検査（外観）

まずは腹腔鏡用超音波検査を施行する。図に示すごとく空いている環指から直接挿入している

4. 腹腔鏡用超音波検査と肝円索の吊り上げ

まず、腹腔鏡用超音波検査を行う。10mm デバイスであるため手袋用ポートの環指の先端を切り、直接挿入し絹糸で一時固定し使用する。検索は通常の肝切除とくに変わりはないが、全肝の検索後に、病変部と門脈臍部、Glisson、左肝静脈根部との位置関係を再確認しておく（図5）。

2-0直針のProline™糸を心窩部やや患者右側から直接刺入し、肝円索を吊り上げる。状況に応じて吊り下ろした状態にもなるように、あえて結紮固定はせず、モスキート鉗子で糸を固定しておく。少し右側から牽引することで、切離ラインの視野が良好となる。

5. 肝実質離断

肝鎌状間膜左側約0.5cmのところから肝離断を超音波凝固切開装置（LCS）を使用し開始する（図6）。

6

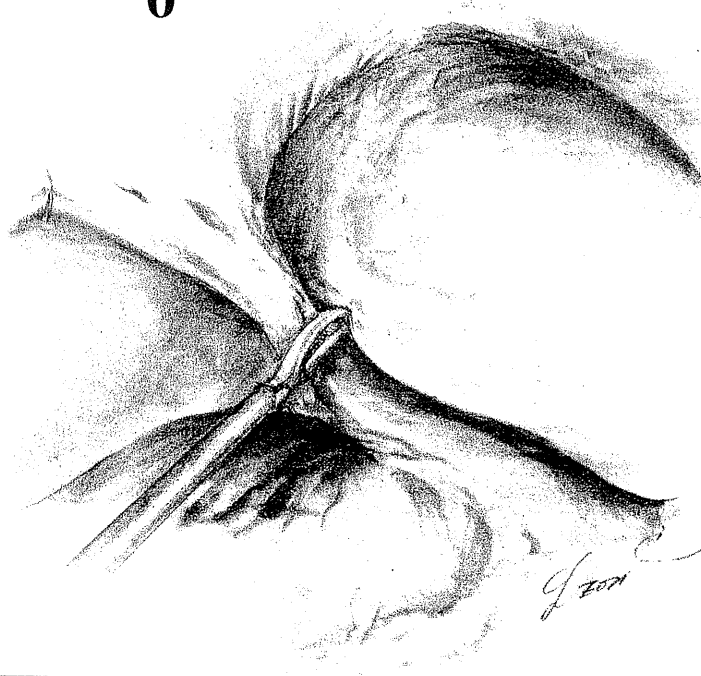


図6 切離開始場面

肝鎌状間膜附着部から切離を開始する

7

肝外側区域の離断面、とくに G2, G3の Glisson 枝に到達するまでの腹側には重要な脈管は存在せず, LCS で十分に安全に実質切離が可能である。また, 離断面は臍から直線的にアプローチ可能であるため, そのまま LCS の面と肝切離面が一致する点において部分切除よりも容易である。Pringle 法は行わない。止血をより強固にするために, LCS はできるだけゆっくりと閉鎖するように心がけている。それでもみられる肝離断面からの oozing に対しては滴下型のモノポーラソフト凝固システムを使用し, 適宜止血する (図 7)。コストを度外視すれば, Tissue Link™ (センチュリーメディカル社) を併用することで止血は強力になる。この段階では肝円索, 肝鎌状間膜は離断せず残しておくことで, 牽引の役割が期待できる。この段階の実質離断は後の自動縫合器での離断に備えて肝実質を薄くしておく操作といえる。

6. Glisson 一括処理

ある程度実質切離を行ってから, 自動縫合器 (Echelon White カートリッジを使用) を用いた Glisson 一括処理を行う。S3の Glisson から処理を行うが, 必ずしも Glisson 枝の全周露出は必要ではない。むしろある程度周囲に肝実質があるほうが無駄な胆管損傷や, 動門脈枝からの出血などを回避できると考える。しかし, 門脈臍部をステイプリングしてしまうことは避けるべきであり, 門脈臍部と S3, S2の Glisson 枝との位置関係に十分な注意を払う。自動縫合器の背側の歯の刺入部がとくに視野を取りにくいので, そこに鉗子を通し少し持ち上げることでシミュレーションを行っておく。この空間は小網に覆われた Spiegel 葉前面と

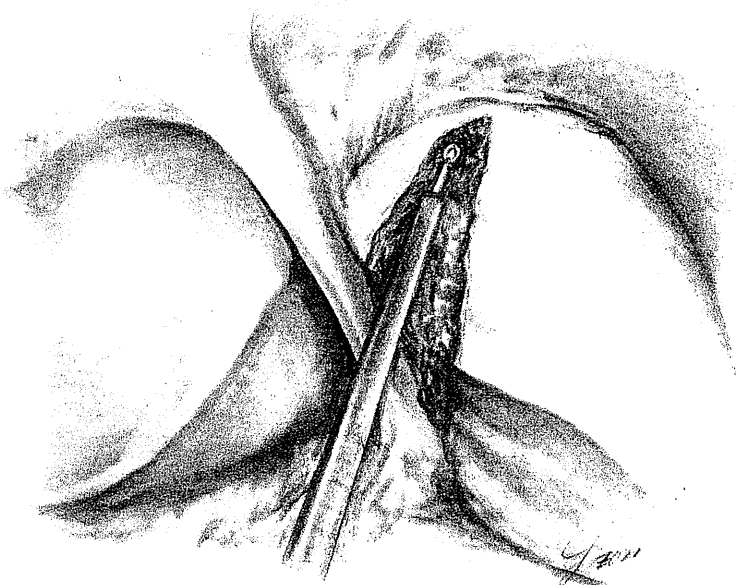


図 7 切離面止血

8

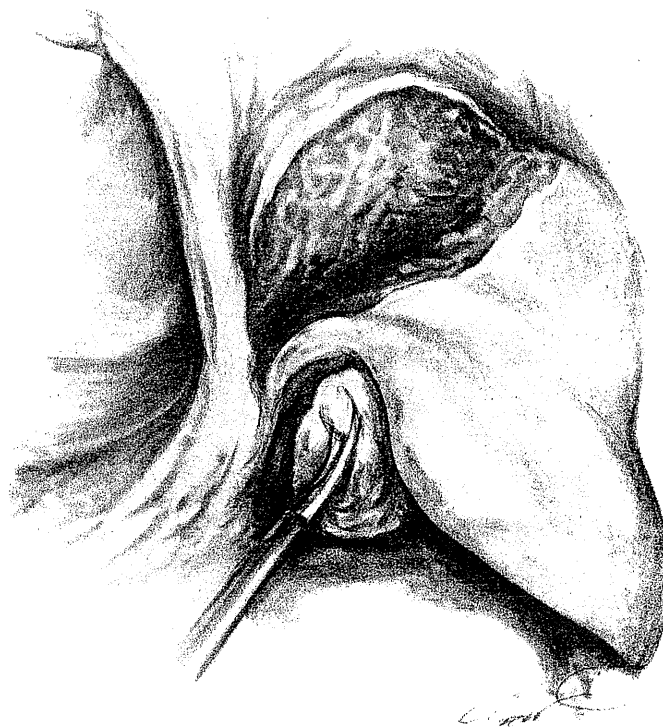
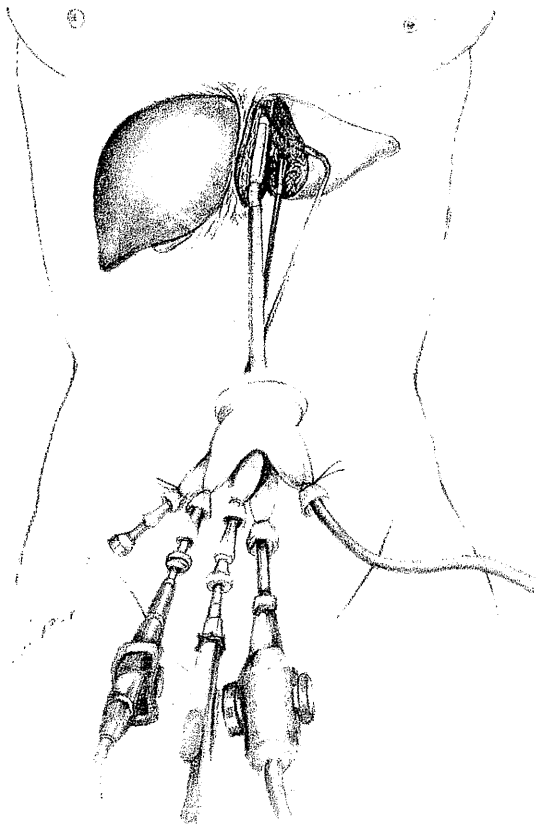


図 8 S3 Glisson 処理の準備

十分に実質が薄くなった時点で自動縫合器の背側の歯が通る空間を確認しておく

9a



9b

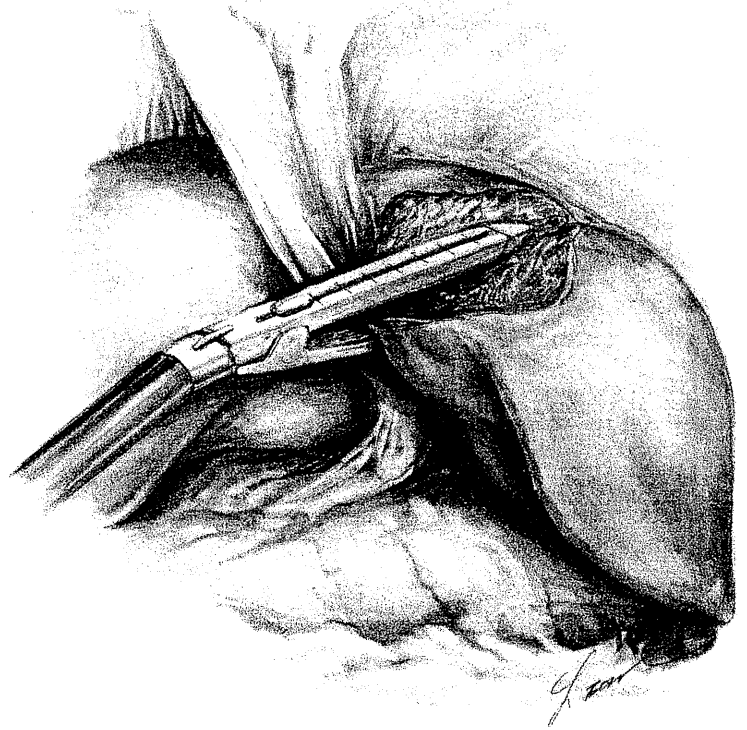
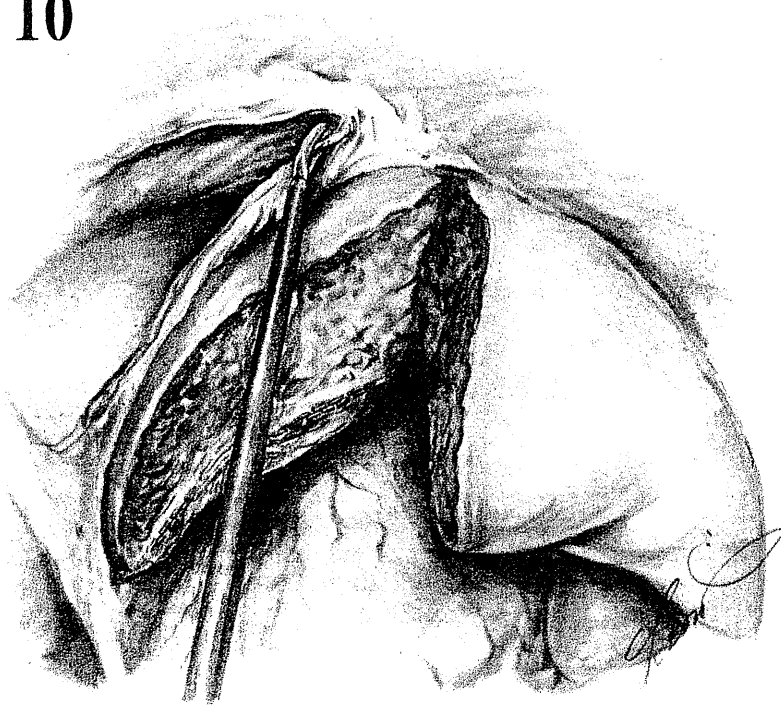


図9 S3 Glisson 処理

10

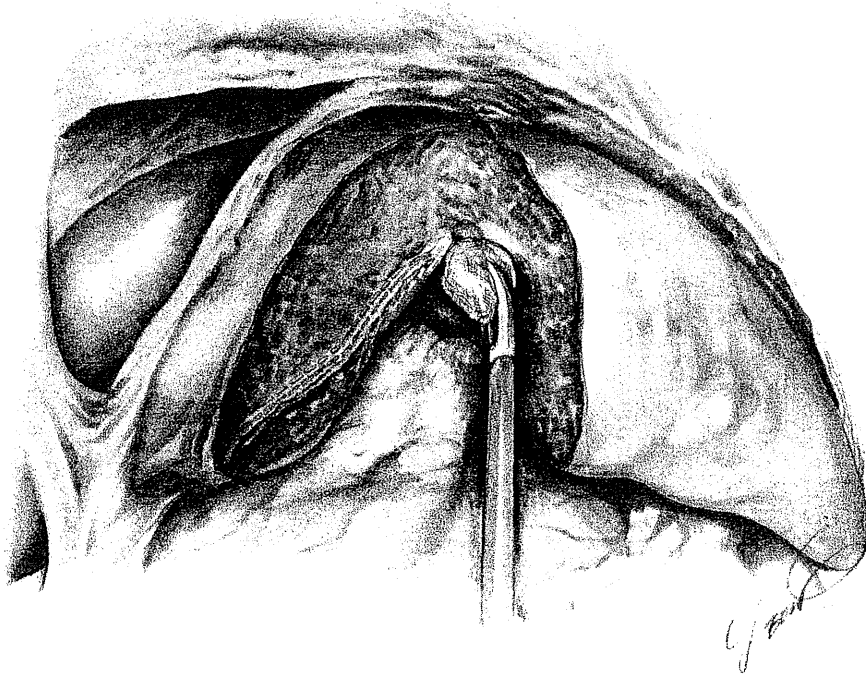
図10 肝鎌状間膜の処理
肝鎌状間膜を切離

S2, S3の Glisson 背側で形成される空間である (図8)。小網, Arantius 管の処理は必要ない。その後, 自動縫合器で S3 Glisson 枝の処理を行う (図9)。

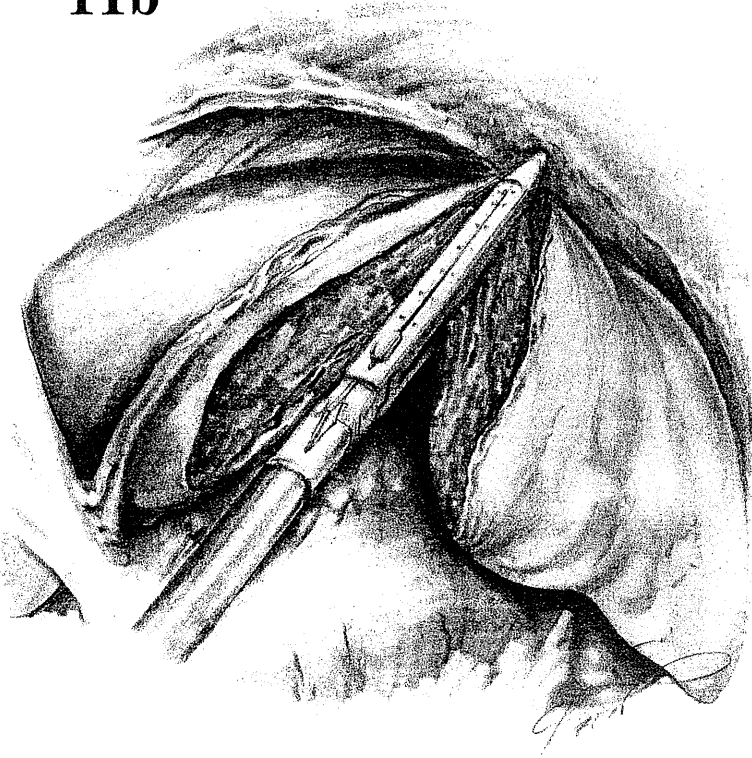
先に述べたように自動縫合器は手袋の環指を切って直接挿入している。本手術で10mmのデバイスが必要になるのは腹腔鏡用超音波, 自動縫合器, 標本回収用バッグの3種類であるが, それぞれ短時間の単回使用であり, かつ, 出し入れが頻回になるわけではないのでこれで十分である。10mm デバイスを使用しない間は, 切った環指の先端をペアン鉗子で閉鎖しておく。

S3の Glisson 処理後に肝鎌状間膜の処理を行う (図10)。肝円索は残しておいたほうが自然の牽引として使えるが, 切断しその断端を把持する方法もある。また, 肝鎌状間膜を

11a



11b



修理しなくても外側区域切除は可能であり、実際われわれもそのようなケースも経験している。その後、S2 Glisson 枝処理に備えて、また肝実質切離を加え、実質を薄くしておく。S3 Glisson 処理時と同様にS2 Glisson 処理を行う。このときも背側に鉗子を通し、シミュレーションを行ってから自動縫合器を挿入する(図11)。先端が深くなりすぎて左肝静脈根部にかからないように注意する。

自動縫合器の本体側は非常に大きく、単孔式手術においては手元での他のデバイスとの干渉が問題となることがあり、今後の改良が望まれる。干渉を避ける工夫として、先端フレキシブルのカメラを最大限に左腹側に振ることで、カメラの手元は自動縫合器の右下方に逃げることができ、手元の衝突を回避している。もう1つの5mm 把持鉗子は肝外側辺縁を軟らかく把持し、左方へ軽く牽引することで自動縫合器の挿入を助ける。

図11 S2 Glisson 処理

S3 Glisson 処理時と同様に背側の空間を確保できていることを確認する

7. 肝冠状間膜, 肝三角間膜の処理

通常の肝外側区域切除と異なり, この時点で肝冠状間膜, 肝三角間膜の処理を行う (図12)。いったん手袋を外しハーフガーゼを挿入し, 肝冠状間膜の背側, 胃と肝外側区域の間に敷いておく。間膜の切離はLCSもしくはフック型電気メスを用いて行う (図13)。肝三角間膜切離後, 肝冠状間膜の外側から左肝静脈の根部に向かって切離する。本術式特有の問題として, 患者の体格, 臍の位置, 肝外側区域の形状によってはとくに肝三角間膜の外側にデバイスが届きにくい場合があるが, これまでのところ全例そのための追加ポートを必要としたことはない。患者体位を右下に少しローリングすることで, 容易になることもある。

8. 左肝静脈の処理

当然, 個々の症例にもよるが, 左肝静脈根部の処理も静脈壁を完全に露出する必要はない。言い換えると, 腫瘍が下大静脈流入部に接するような症例は本術式の適応とすべきではないと考えている。最終の自動縫合器が挿入できる薄さになった時点で, 自動縫合器で左肝静脈を離断し, 外側区域切離を終了する。自動縫合器をファイヤリングする際に, 先端が必ず出ている, 肝静脈が縫合器に収まっていることを, フレキシブルカメラで上から見下ろすように確認している (図14)。

12

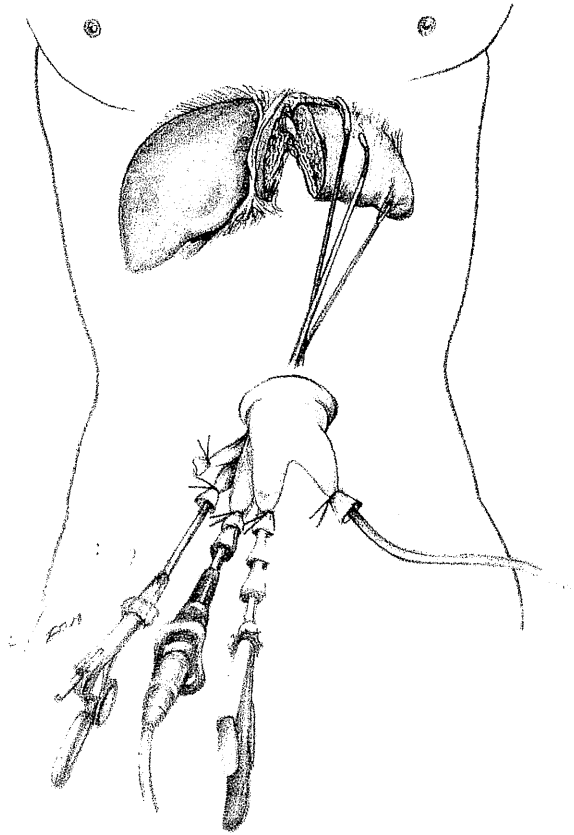


図12 肝冠状間膜, 肝三角間膜の処理

13

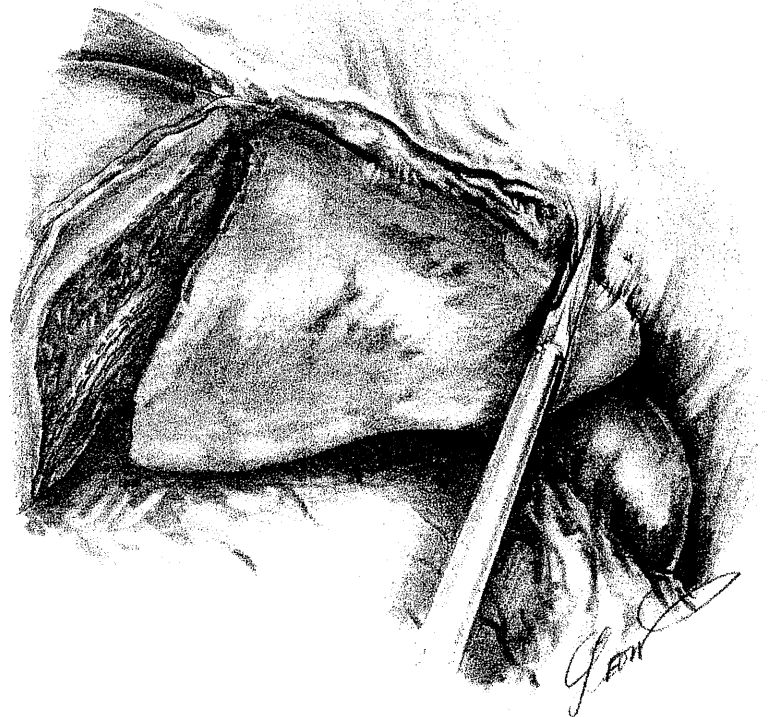


図13 肝左三角間膜から肝冠状間膜の切離