

特 集

肝癌の外科的治療

—肝移植も含めて—

獨協医科大学 第二外科学

窪田 敬一

要 旨 肝癌は障害肝に発生することが多いため、腫瘍条件と肝機能を考慮して手術適応を決める必要がある。腫瘍数が3個以内の症例を適応とするが、腫瘍数の診断にはCTAPが最も有用である。実際、腹水の有無、総ビリルビン値、補正ICG15分値に基づき手術適応、術式を決定する。最終的にはCT volumetryを行い、非癌部肝実質切除量を計測し、術式の妥当性を判断し、必要あれば門脈右枝塞栓術を施行する。手術は解剖学的切除（葉切、区域切除、系統的亜区域切除）を可及的に施行するようにし、術中輸液量および一回換気量の減量、肝下部大静脈遮断などを併用して出血量を減らす努力を行うことで、平均出血量 714.4 ± 743.8 mlで、輸血率は5%であった。また、術後1ヶ月以内の死亡例はない。今後、生体肝移植のオプションも加わり、肝癌に対する外科的治療は飛躍的に発展するものと考えられる。

Key Words : 肝癌, 肝切除, 肝移植, 系統的肝亜区域切除, 門脈塞栓術

1. はじめに

肝癌（肝細胞癌）はB型、C型肝炎に罹患した障害肝に発生することが多いため、腫瘍条件と肝機能を考慮して治療法を選択しなくてはならない。現在、治療法として、肝切除、ラジオ波焼灼術またはエタノール注入療法、肝動脈塞栓術、化学療法、などがあるが、肝切除によってのみ確実に腫瘍を取り除くことができる。したがって、腫瘍条件と肝機能のバランスを考え、手術適応を的確に見極めることが治療成績を向上させることに繋がる。本稿では肝癌に対する肝移植も含めた外科的治療について当科の現況を含めて述べる。

2. 術式選択基準

当科では幕内基準^{1,2)}に則り術式を選択しているが、なるべく腫瘍数が3個以内の症例を手術適応としている(図1)。

1) 腹水

まず腹水の有無を検索する。腹水がある場合、手術の適応はない。しかし、利尿剤により腹水が消失したら手術適応となる。

2) 血清総ビリルビン値

血清総ビリルビン値が2.0 mg/dl以上の場合、手術適応はない。1.1~1.9 mg/dlの場合、値に応じて部分切除ないし核出術を行う。1.0 mg/dl以下で正常の場合は補

正ICG15分値 (ICGR15) に応じて術式を選択する。

3) ICG15

ICGR15が10%未満、すなわち、肝機能が正常な場合、あらゆる術式が施行可能である。しかし、10%以上の場合、その値に応じて施行できる術式が制限されてくる。通常、肝右葉切除はICGR15が10%未満の症例に適応されるが、門脈塞栓術 (PE) を施行することによりICGR15が20%未満の症例にまで適応を拡大することが可能である。系統的肝亜区域切除はICGR15が30%未満の症例にまで施行可能である。ICGR15に基づいて大体決定するが、最終的にはCT画像に基づいて算出した非癌部肝実質切除量を考慮して切除術式を決定する³⁾。

3. 質および数の診断

肝癌の場合、肝内転移、多中心性発生が問題となるため、質的診断に加えて主病変の他に小病変がいくつあるか数的診断が重要である。当科では腹部超音波検査、ヘリカルダイナミックCT、腹部血管造影、CT during arterial-portography (CTAP)、リピオドールCT、術中超音波 (IOUS)、のうちの検査が最も診断能が高いか prospective, randomized studyを行った。

89症例の切除標本で確認された128結節の各種診断法による正診率を検討したところ、表1に示すごとく術中超音波が98.4%と最も正診率が高かった。次いで、CTAPの96.9%であった、lipiodol CTは77.4%と最も低

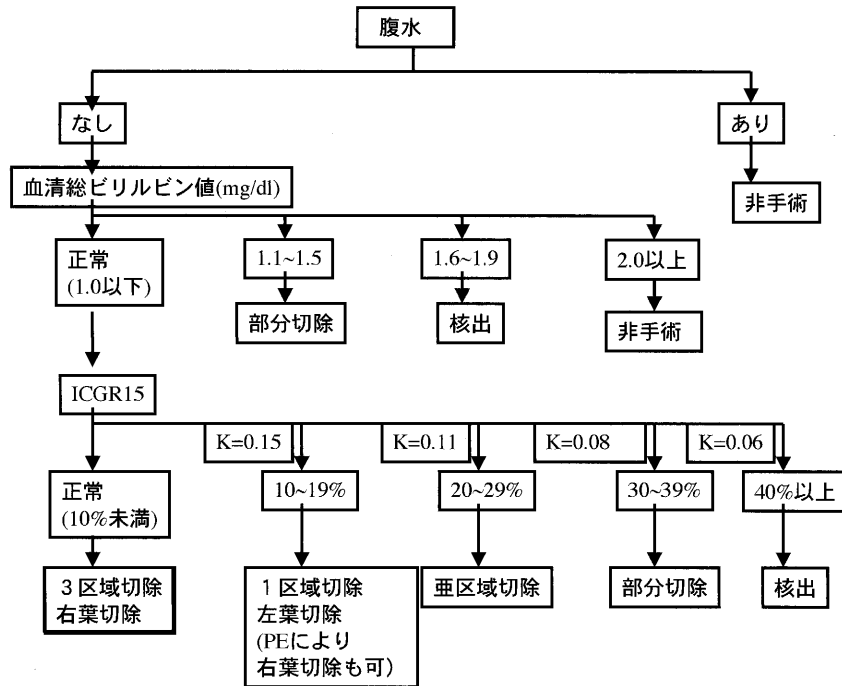


図1 肝切除術式選択基準 (文献1,2) より引用)

表1 各種画像診断法の正診率

	正診率 (89症例)	正診率 (128結節)
CTAP	92.1% a	96.9% f
Lipiodol CT	71.8% b	77.4% g
DSA	79.8% c	87.5% h
Helical CT	89.9% d	91.4% i
US	83.1% e	85.9% j
IOUS	95.5%	98.4%

a vs b, c : p < 0.05 f vs g, h, j : p < 0.05
 b vs d : p < 0.05 g vs h, i : p < 0.05

表2 各種画像診断法の大きさ別正診率

大きさ	20 mm 未満	20 mm 以上
CTAP	92.6% a	100% f
Lipiodol CT	56.6% b	93.0% g
DSA	75.9% c	97.3% h
Helical CT	79.6% d	100% i
US	69.4% e	100% j
IOUS	95.9%	100%

a vs b, c, e : p < 0.05
 b vs c, d : p < 0.05

かった。腫瘍の大きさを20 mmで分けると、20 mm 以上の場合、CTAP, Helical CT, US, IOUSの正診率は100%と高いのに反して、20 mm 未満ではIOUS 95.9%, CTAP 92.6%に対して他の検査法では正診率は80%以下であった(表2)。以上のデータをもとに、腫瘍径に関係なく存在診断に優れているのはCTAPであり、術前に血管造影, CTA, CTAPを施行して、腫瘍の質的診断, 数的診断を行い、的確に手術適応症例を決定している。

4. 外科手術

1) 手術症例数

2000.4~2005.3の間に368例の肝切除が施行され、内190例が肝癌症例であった(図2)。全例耐術し術死はなく、年々症例数は増加傾向にある。術式をみると、多種多様な術式が施行されているが、肝葉切除(右葉切除

(拡大も含む)15例、左葉切除(拡大も含む)14例)、区域切除(前区域切除5例、後区域切除7例、他11例)などに加えて、系統的亜区域切除(57例)による解剖学的切除例が多い。また、障害肝に対して肝右葉切除、左葉切除などのmajor surgeryを積極的に施行し良好な成績を得ているが、特に肝右葉切除を施行する場合、門脈右枝塞栓術(PE)を適応することにより安全に切除が可能になった。

2) 系統的亜区域切除

系統的亜区域切除は肝内転移巣がある可能性がある担瘤門脈領域を切除することを意図した術式である⁴⁾。ICGR15が30%までの症例が対象となる。手術の手順は、まず術中超音波で腫瘍と担瘤門脈枝を同定する、超音波ガイド下に担瘤門脈枝を穿刺し、インジゴカルミン5 mlを注入する、染色された領域を電気メスでマーキングす

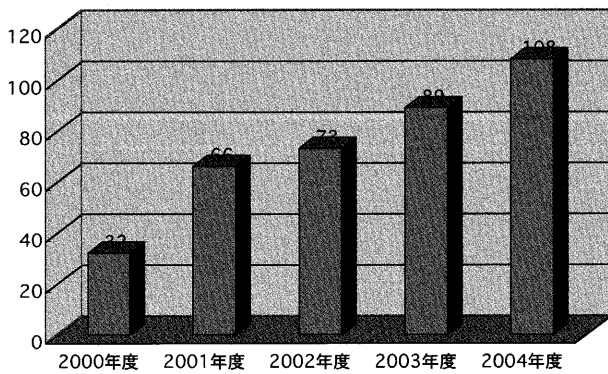


図2 年次別肝癌手術症例数



図3 Segment 8のマーキング

Segment 8への門脈枝を穿枝しインジゴカルミンを注入することにより担瘤門脈枝が支配する領域が染色され明確にすることができる。

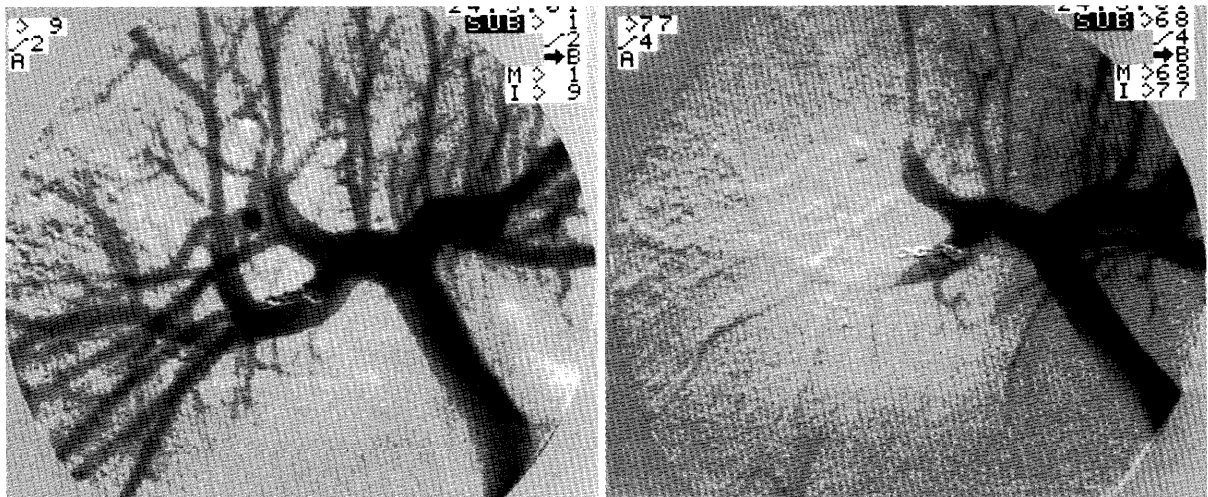


図4 門脈右枝塞栓術前後の門脈像

門脈塞栓後は右枝が前区域、後区域で塞栓されている。

る(図3), から構成される. この一連の操作により解剖学的切除が可能となる. この術式は57例に対して施行された.

4) 門脈塞栓術

PEは切除予定の肝葉の門脈枝を充填剤(トロンピン末, ゼルフォーム, 抗生物質, 造影剤)で塞栓することにより萎縮させ, 残存予定領域の再生肥大を図ることにより切除の安全性を増すことを意図した手技である⁵⁾. 通常, 切除領域が大きい肝右葉切除に適応になる. PEの適応基準は, i) ICGR15が10%未満(肝機能正常)で非癌部肝実質切除量が60%以上の場合, ii) ICGR15が10%~20%で非癌部肝実質切除量が40%~60%の場合, である³⁾. PEを施行することにより元来肝機能正常例にしか適応できなかった肝右葉切除を肝機能障害

例にも適応できるようになった. 肝癌例では, まず肝動脈塞栓術を施行し腫瘍内のA-Pシャントを潰した後に, PEを施行する(図4). 手技として, 経回結腸静脈ルートと経肝的ルートがあるが, 易操作性の理由から前者を選択している. 今まで54例に施行し, 平均10%の残存予定領域の再生肥大が得られ, 肝切除を施行した全例が耐術した.

5) インターフェロン+化学療法

Stage IV-A, IV-Bなどの高度進行肝癌で肝機能よりみて切除の適応がない例に対して, インターフェロンと5-Fu持続静注による抗癌剤投与を併施することにより, 癌を縮小化させ切除することが可能になる場合がある(表3). 実際, 当科でも肝右葉を占め門脈腫瘍栓が門脈左枝に至り切除不能な症例に施行したところ門脈腫瘍栓

表3 IFN- α 併用5-FU肝動注療法レジメン

第1週：[5FU 500 mg/日×5日連続肝動注・2日休薬]

[IFN α 500万 IU/回×3日 (月・水・金)]

第2週：[5FU 500 mg/日×5日連続肝動注・2日休薬]

[IFN α 500万 IU/回×3日 (月・水・金)]

第3週：[IFN α 500万 IU/回×3日 (月・水・金)]

第4週：[IFN α 500万 IU/回×3日 (月・水・金)]

以上の4週間を1クールとしておこない、2クール終了後に治療効果判定。SD以上であれば肝動注療法を続行。

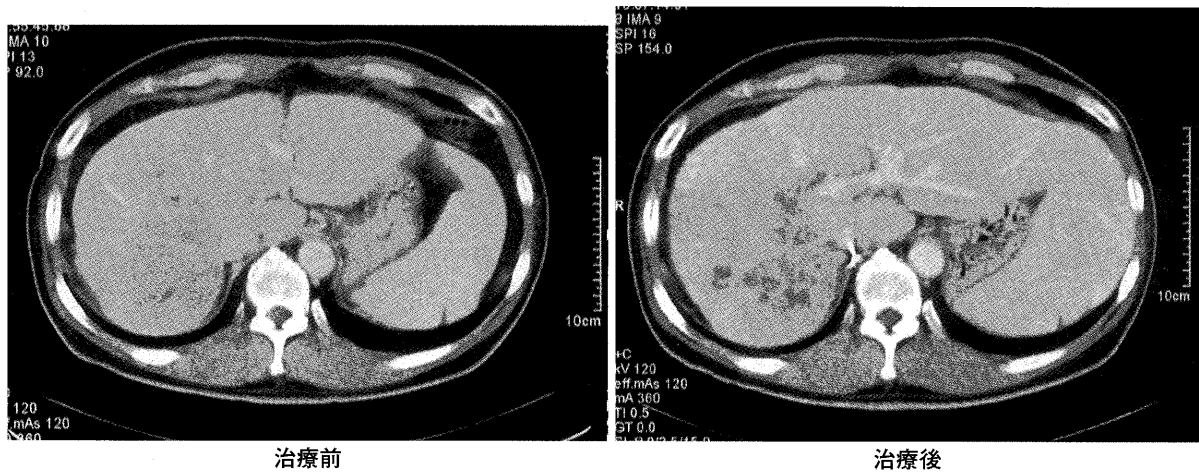


図5 インターフェロン+5-FU動注療法の効果

治療後、門脈腫瘍栓により閉塞していた門脈左枝横走部が開存した。

および腫瘍が縮小し切除することができた症例を経験した(図5)。今後、高度進行肝癌に対する有用な治療法となりうる。

6) 出血量を減らす工夫

肝切離中に出血量を減らすには中心静脈圧(CVP)を下げるのが最も重要であり、そのために以下の工夫を施行している。

i) 輸液量の調節

術中輸液量を調節することでCVPを5 cmH₂O以下に減少させることにより肝切離時の出血量を減少させることができる。実際、肝硬変例では5 ml/kg/hr、慢性肝炎または正常肝では7~8 ml/kg/hrの輸液を目安とし、麻酔医との協力のもと手術を進めることが肝要である。

ii) 1回換気量の減少

肝実質切離時には1回換気量を150~200 mlに減少させ、その分換気回数を増やすことにより著明な肝切離面からの出血の減少が得られる。二酸化炭素が蓄積傾向になるが、大きな問題は生じていない。

iii) 肝下部大静脈遮断

肝下部大静脈をテーピングし肝切離時にクランプするとCVPが低下し出血量が減少する。実際、クランプ

することによりCVPは3 cmH₂O、右肝静脈径は2.2 mm減少し、肝実質切離中の平均出血量はクランプ群170 ml、非クランプ群231 mlであった。有意差はないものの減少傾向が見られた。

iv) その他

さらに、肝実質切離開始時に筋弛緩薬の追加投与をお願いするほか、必要あればHead-up positionにしてCVPを下げる努力をしている。

7) 輸血

肝切除全体での平均出血量は714.4 ± 743.8 mlであった。術式別にみると、肝葉切除845.9 ± 689.3 ml、肝区域切除882.0 ± 555.8 mlに対して肝亜区域切除544.8 ± 549.4 mlで少なかったが、有意差は見られなかった⁶⁾。したがって、ほとんどの症例で輸血の必要はなく、輸血率は5%に過ぎなかった。

8) 成績

前述したように全例耐術しており、術後1ヶ月以内の術死はない。2000年4月から2004年11月までに施行した肝癌例の内、系統的亜区域切除を施行した51例と非系統的部分切除を施行した66例を検討すると、3年無再発生存率が各々42.3%、20.5%と系統的亜区域切除によ

り良好な成績が得られた。

5. 肝移植

肝臓に対する肝移植は末期的肝硬変のみならず肝臓も同時に治す可能性を秘めた治療法と言える。適応基準は歴史の変遷を経て修正されてきたが、現時点では Milan criteria を主体とした基準に則って適応を決定することが多い。1996年に Mazzaferro⁷⁾ は、5 cm 以下単発、または、3 cm 以下3個以内の切除不能肝臓48例の肝移植成績をまとめ、4年生存率および4年無再発生存率は各々76%、83%であり、さらに、摘出標本で条件にあった35例と逸脱した13例の4年生存率および4年無再発生存率は各々85%と92%、50%と59%であったと報告した。以後この基準は Milan criteria と呼ばれ肝移植適応の gold standard になっている。Milan criteria は画像所見に基づいたかなり適応が限定された基準である。Milan criteria を逸脱しても、血管浸潤がなく、低分化な症例を除けば、かなり良好な成績が得られることがわかってきた。

わが国では2004年1月より Milan criteria に合致した肝臓症例に対する生体肝移植への保険適応が認められた。藤堂⁸⁾ の集計によると、1990年から2001年の間に43施設で126例の生体肝移植が肝臓症例に対して施行されており、多変量解析により、肝臓再発に対する危険因子として、腫瘍径、門脈浸潤、HCV再発予防、が同定された。Milan criteria に合致するかないかで患者生存率と無再発生存率を検討すると、合致する群では、1年74%と74%、3年74%と74%に対し、しない群では、1年78%と62%、3年54%と52%で、やはり Milan criteria に合致した症例の成績が優れていた。しかし、生体肝移植の場合、ドナーとレシピエントからインフォームドコンセントが得られれば、Milan criteria を拡大して肝臓への適応を考えてもよいのではないかと言う意見もあり、今後慎重に検討していく必要がある。

またわが国ではいきなり肝移植を施行することは少なく、一端、肝切除を施行してから、その次の治療手段として肝移植を考える場合が多いであろう。Belghiti⁹⁾

は脳死肝移植例ではあるが、肝切除後移植しても、成績は落ちないと報告しており、わが国の現状を考えると朗報であろう。

まとめ

肝臓に対する外科的治療について概略した。腫瘍条件と肝機能条件を考慮して肝切除術および肝移植というオプションの中から適切な治療法を選択していくことが重要である。

文 献

- 1) 幕内雅敏, 他: 肝硬変合併肝臓治療の Strategy. 外科診療, **29**: 1530-1536, 1987.
- 2) 窪田敬一, 北 順二: 肝細胞癌の外科的治療法の適応. Mebio, **20**: 66-70, 2003.
- 3) Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al.: Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. Hepatology, **26**: 1176-1181, 1997.
- 4) Makuuchi M, et al.: Direct injection of the dye into the portal vein. Surg Gynecol Obstet, **164**: 68-72, 1987.
- 5) Makuuchi M, et al.: Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery, **107**: 521-527, 1990.
- 6) 北 順二, 窪田敬一: 外科医のための輸血医学講座: 肝臓外科における輸血. 外科, **67**: 449-452, 2005.
- 7) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. N Engl J Med, **334**: 693-699, 1996.
- 8) 藤堂 省, 古川博之, 松下道明, 他: 生体肝移植の現状と展開. 3. 適応 2) B型肝硬変, C型肝硬変, 肝臓に対する肝移植. 日外会誌, **103**: 408-413, 2002.
- 9) Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, et al.: Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg, **238**: 885-893, 2003.

Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Keiichi Kubota

Dokkyo University School of Medicine, Mibu, Tochigi, 321 - 0293 Japan

Since most hepatocellular carcinomas (HCC) develop in the damaged liver, indication of surgery should be decided on the basis of tumor condition and liver function. At my department, in addition to presence or absence of ascites, total bilirubin level in the serum, and ICGR15, CT volumetry are employed in order to decide a surgical indication including indication of portal embolization. Anatomical resection is employed as much as possible. Intraoperative bleeding is decreased by reduction of infusion volume and tidal volume,

and infra-hepatic IVC clamping, resulting in a mean bleeding amount of 714.4 ± 743.8 ml without any postoperative mortality within one month. Now, surgical treatment for HCC is developing dramatically by employing option of living-related liver transplantation.

Key Words : Hepatocellular carcinoma, hepatic resection, liver transplantation, systematic subsegmentectomy, portal embolization