

## 肝細胞癌に対する術前経皮経肝門脈枝塞栓術とその意義

大阪市立大学医学部第2外科教室

木下 博明 酒井 克治 広橋 一裕  
街 保敏 井川 澄人 山崎 修  
鄭 徳豪 福嶋 康臣 久保 正二  
同 放射線医学教室  
松岡 利幸 中塚 春樹 中村 健治

### PRE-OPERATIVE PORTAL VEIN EMBOLIZATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Hiroaki KINOSHITA, Katsuji SAKAI, Kazuhiro HIROHASHI,  
Yasutoshi TSUJI, Sumito IGAWA, Osamu YAMAZAKI,  
Noritaka TEI, Yasutomi FUKUSHIMA and Shoji KUBO

Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School  
Toshiyuki MATSUOKA, Haruki NAKATSUKA and Kenji NAKAMURA  
Department of Radiology, Osaka City University Medical School

肝細胞癌の元凶ともいえる門脈内腫瘍栓の対策として経皮経肝門脈枝塞栓術 (percutaneous transhepatic portal vein embolization 以下 PTPE) を考案し、それを肝細胞癌17症例の術前に行ったのでその手技と成績を報告した。PTPE 後門脈圧の亢進と多少の肝機能障害の出現をみたが、PTPE は動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization 以下 TAE) に比べ安全であった。また切除標本の塞栓状態と組織学的所見からみて塞栓物質としてリピオドール混入フィブリン糊が現在最も適していると考えられた。肝切除前に行われる PTPE は TAE の抗腫瘍効果を増強させ、肝内転移の防止や肝切除後の肝再生ひいては手術適応の拡大にも有用であると考えられた。

索引用語：肝細胞癌，門脈内腫瘍栓，Percutaneous transhepatic portography，リピオドール混入フィブリン糊，経皮経肝門脈枝塞栓術

近年、肝細胞癌（以下肝癌）の high risk group に対する  $\alpha$ -Fetoprotein（以下 AFP）値の定期的な測定および各種画像診断法の励行により比較的小さな肝癌が容易に診断されるに至った。しかしこれら小型肝癌といえども高率に門脈内腫瘍栓を合併しており<sup>1)</sup>、しかも門脈内腫瘍栓を伴った症例の予後は非合併例に比べ明らかに不良である<sup>2)</sup>。一方肝癌に対する有効性が一般に認められている肝動脈塞栓術（以下 TAE）<sup>3)</sup>でさえ門脈内腫瘍栓に対して効果がほとんどみられないのが現況<sup>4)</sup>である。したがって肝癌の元凶ともいえる

門脈内腫瘍栓に対して何らかの対策を講じることが肝癌患者の予後向上に必要である。そこで著者らは、経皮経肝門脈造影 (percutaneous transhepatic portogram 以下 PTP) の手技を応用した経皮経肝門脈枝塞栓術 (percutaneous transhepatic portal vein embolization 以下 PTPE) を考案<sup>5)</sup>、肝癌に対する集学的治療の一つとして肝切除前に試みているので、その手技と成績を報告する。

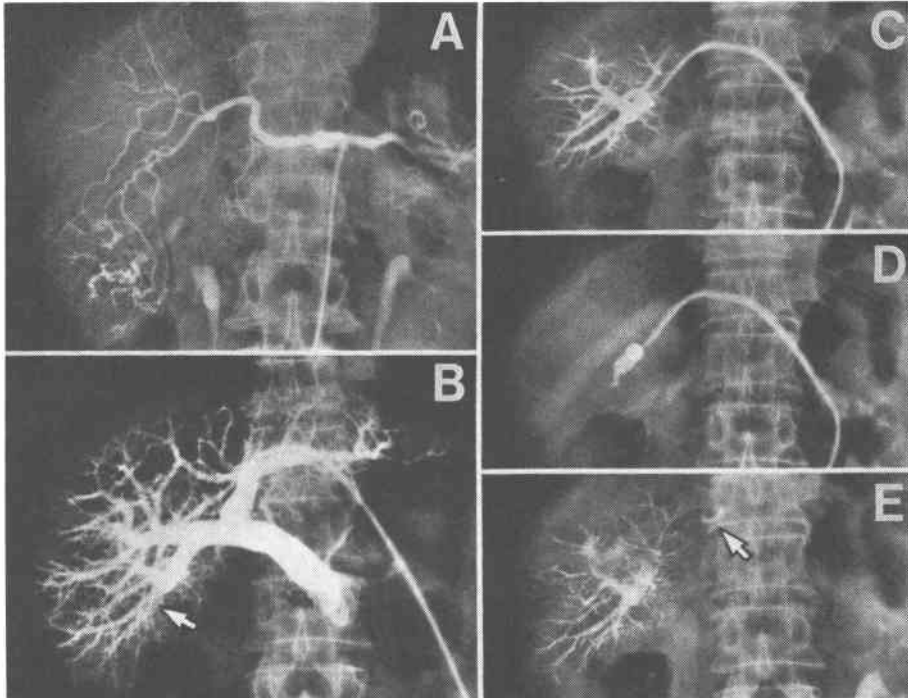
#### I. 対 象

対象は肝切除予定の肝癌17例である。その性別は男16例、女1例、年齢は50~72歳（平均60.8歳）であった。主腫瘍の占拠区域は原発性肝癌取扱い規約によると前区域7例、後区域6例、外側区域3例、内側区域

<1985年1月19日>別刷請求先：木下 博明  
〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部第2外科

図1 経皮経肝門脈枝塞栓術の手技

A, 65歳, 男の総肝動脈造影像: 右肝動脈後下枝が腫瘍の主な栄養動脈である, B, 同一症例の PTP 像: 腫瘍の栄養動脈に対応した門脈後下枝が矢印の部で閉塞されている, C, 門脈後枝の選択的造影像, D, 門脈後枝内に挿入された double lumen balloon catheter からリビオドール混合フィブリン糊が注入されている, E, PTPE 終了後の腹部単純写真: 塞栓された門脈後枝と肝穿刺孔を閉塞したゼルフォルム綿 (矢印) がみられる.



1例で, 13例にはあらかじめ TAE が施されていた.

II. 門脈枝塞栓術の手技と検索方法

まず超音波誘導下に非癌部門脈枝を選択的に穿刺し, Seldinger 法に準じて, 8F. catheter introducer (USCI 社製) を右または左の第 1 次分枝内に留置する. つぎにその内腔を通じて門脈造影用カテーテル (Kifa 社製) を門脈本幹内に進め, 正側面で PTP を行う. それにより肝内門脈枝の分岐形態<sup>9)</sup>ならびに門脈内腫瘍栓の有無<sup>7)</sup>を診断したのち, 切除予定の区域門脈枝内に 6F. double lumen balloon catheter (マルコム社製) を挿入, balloon を膨張させたのち, 塞栓物質を注入する. 塞栓終了後再び PTP を行い, 肝実質内の introducer 穿刺孔にゼルフォルム綿をつめ, 腹腔内出血を防止した(図 1). この PTPE は肝切除予定日より約 2 週間前に行われた. また, 塞栓物質として初めの 5 例には 2mm 角のスポンゼルが, 次の 2 例には 50% ブドウ糖とトロンビンが, 最近の 9 例にはフィブリン糊

表 1 腫瘍の占拠区域と PTPE 施行門脈枝

腫瘍の占拠区域	PTPE 施行門脈枝
前区域 (7)	右第 1 次分枝 (1)
	右第 2 次分枝 (3)
	右第 3 次分枝 (9)
後区域 (6)	
外側区域 (3)	左第 1 次分枝 (4)
内側区域 (1)	

( ) は症例数

とリビオドールの混合液 (以下 LP-fibrin 糊) が用いられ, 門脈 1 次分枝 (5 例), 2 次分枝 (3 例) および 3 次分枝 (9 例) がそれぞれ塞栓された (表 1). これら症例の PTPE 施行後臨床像ならびに切除肝を肉眼的および組織学的に検討した. なおフィブリン糊は 6.4% フィブリノーゲン液と 5 単位/ml トロンビン液を等量混合して作成された.

III. 結 果

1) 門脈枝塞栓術後の臨床経過

PTPE直後の門脈圧は14例中13例で上昇したが、その上昇幅は門脈1次分枝の塞栓の1例を除き50mm H<sub>2</sub>O以内であった(図2)。

PTPE後発熱11例、腹痛8例、腹部異和感2例がみられたが、いずれも3~5日後に軽快した。また17例中10例の白血球数は前値に比べて上昇したが、その多くは一過性であった(図3)。さらにGOTおよびGPT値も17例中8例および9例で上昇したが、PTPE10日前後で前値に復した(図4 a, b)。なおGOTおよびGPT値が300IU以上に上昇した2例は、いずれもTAE後に行われたfollow up angiographyで塞栓動脈に再開通のみられなかった症例である。門脈枝の塞

栓状態はスポンゼルあるいはトロンビン使用例では超音波検査によって観察せざるをえないが、Lp-fibrin 糊使用例では腹部単純X線写真で容易に観察された(図5)。なおPTPE後肝切除までに2カ月間を要した症

図2 PTPE施行前後の門脈圧の変化

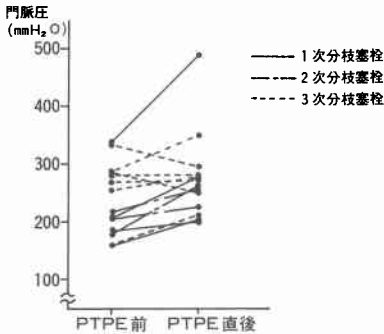


図3 PTPE施行前後における肝細胞癌症例の白血球数の変動

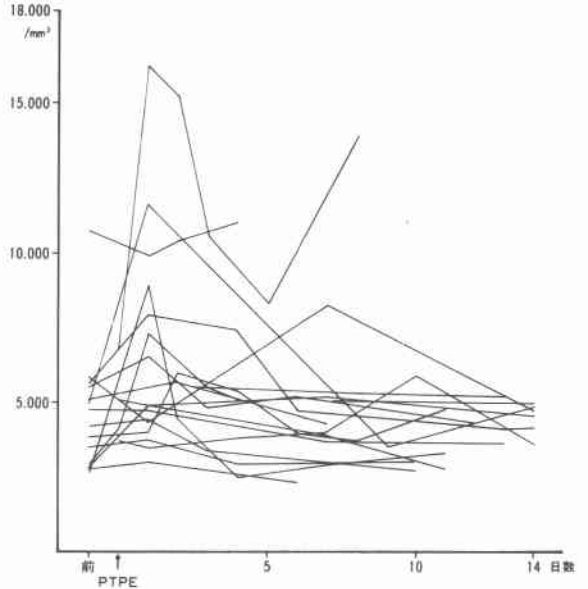
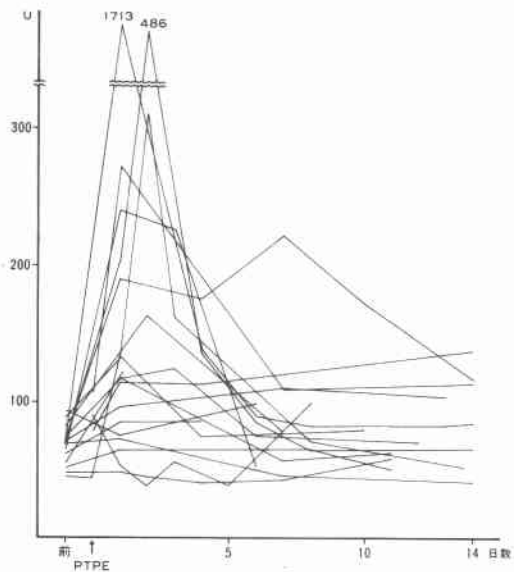


図 4

a. PTPE施行前後における肝細胞癌症例のGOT値の変動



b. PTPE施行前後における肝細胞癌症例のGPT値の変動

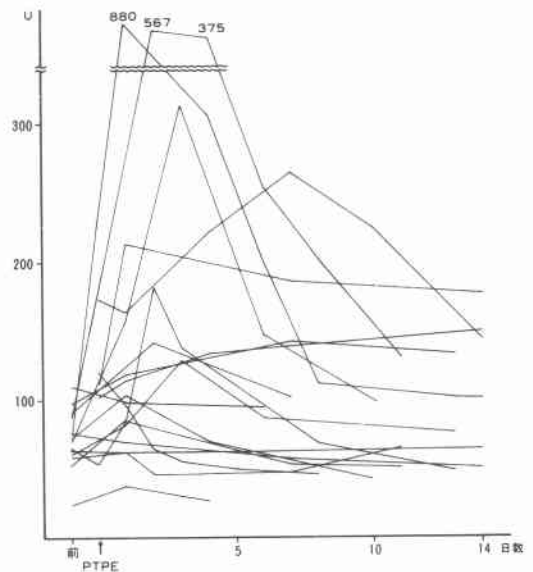
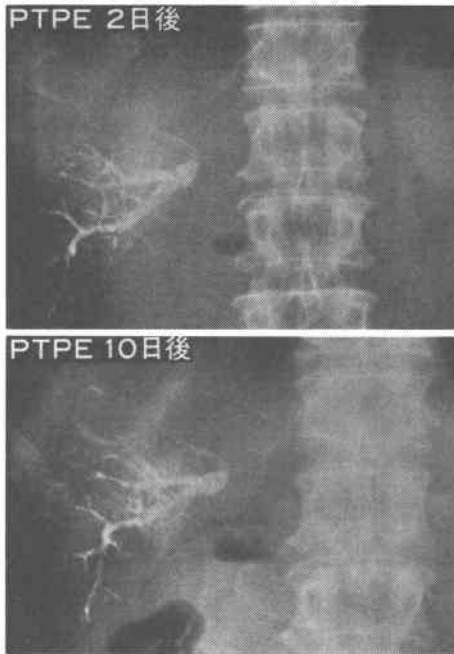


図5 門脈右後枝内に注入されたリポドール混合フィブリン糊の経日的変化: リポドール混合フィブリン糊の塞栓状態は腹部単純写真で容易に観察される。



例(67歳, 男)のCT像をその前後で比較すると, PTPE後約40日間でPTPE非施行肝区域の体積は40%増加していた(図6)。

#### 2) 門脈枝塞栓術施行肝区域の肉眼的および組織学的所見

開腹時における塞栓肝区域の外観は塞栓物質, とくに門脈枝の塞栓状態により異なった。すなわちスポンゼル使用の5例とトロンビン使用の1例では門脈枝の塞栓が不完全であったためか, 塞栓肝区域に異常が認められなかった。しかし, トロンビン使用の1例とLp-fibrin糊使用の9例におけるPTPE施行肝区域は非施行区域に比べ暗赤色調を呈した。とくにTAE後の肝動脈造影で, 塞栓動脈に再開通のみられなかった2例では暗赤色調の肝表面に黄白色の部分の散在していた。

つぎにPTPE施行肝区域を癌部および非癌部に分けて病理組織学的に検索した結果, 17例中9例の主腫瘍と娘結節6個のうち4個が完全壊死に陥っていた。しかしPTPE単独の4例に限れば, 動注療法を併用した1例を除いた3例の主腫瘍内にviable areaがみられた。また被膜外浸潤のみられた2例のうち1例に,

表2 PTPE施行肝細胞癌17例の病理組織学的所見

主腫瘍の完全壊死	9/17 (52.9)
娘結節の完全壊死	4/6 (66.7)
被膜部浸潤への抗腫瘍効果	2/5 (40.0)
被膜外浸潤への抗腫瘍効果	1/2 (50.0)
門脈内腫瘍栓への抗腫瘍効果	2/2 (100.0)

分母は検索症例数  
分子は有所見症例数  
( )はパーセント

また門脈内腫瘍栓のみられた2例中2例に腫瘍細胞の壊死が確かめられた(表2)。一方非癌部では肝細胞の萎縮と類洞の拡張が10例に(図7), また類洞内への赤血球の充満および炎症細胞の浸潤が11例に観察された。さらに肝動脈枝に再開通のみられなかった8例には梗塞巣が散在し, その部の肝細胞が壊死に陥っていた。

#### IV. 考 察

肝癌に対するTAEの抗腫瘍効果は広く認められており, 肝切除不能肝癌のみならず切除可能例に対してもTAEが積極的に行われている。しかしTAE併用肝切除症例を集計した厚生省がん研究助成金による肝癌研究班の報告によると, TAEは主腫瘍に対してかなりの抗腫瘍効果(有効率55.2%)をもたらすが, 娘結節に対しては168個中61個(36%)に有効であったにすぎず, 門脈内腫瘍栓に対しての効果はほとんど認められていない。したがって肝癌の元凶ともいえる門脈内腫瘍栓に対して何らかの対策が必要である。

かつてHonjo<sup>8)</sup>は肝癌に対する門脈枝結紮術を考案, これを肝切除適応外の肝癌20例に試みている。その結果, 硬変併存肝癌3例の平均生存期間は4.5カ月であったが, 肝切除を併用した4例の平均生存期間は21.5カ月であったと報告し, 門脈枝結紮術の抗腫瘍機序として病巣辺縁部における門脈血途絶の直接効果と術3週ごろより漸進的に進行する担癌肝葉への動脈血流量の減少などを推定している。しかし, 門脈枝結紮術には回復を必要とし, また主腫瘍や門脈内腫瘍栓に対する組織学的な効果判定もなされていない。そこで著者らはここ数年來, 門脈内腫瘍栓の診断<sup>9)</sup>ならびに担癌門脈枝の同定<sup>9)</sup>を目的として行ってきたPTPの手技を応用して, 肝癌に対してPTPEを試みた。その結果カテーテルを比較的容易かつ安全に目標とする肝内門脈枝に挿入することが出来た。ところが門脈枝塞栓術を有効かつ安全に施行するにはTAEに比べて, 2, 3の問題点が生じた。まず第1点として腫瘍の流出

図6 肝細胞癌症例(69歳, 男)のPTP像とCT像

A. PTP像: 門脈右後枝が腫瘍のため完全に閉塞されている。B. PTPE後のPTP像: 50%ブドウ糖とトロンピンを用いて門脈右枝が塞栓されている。C. PTPE施行前CT像。D. PTPE施行40日後のCT像: 左外側区域はPTPE施行前に比し著明に肥大している。

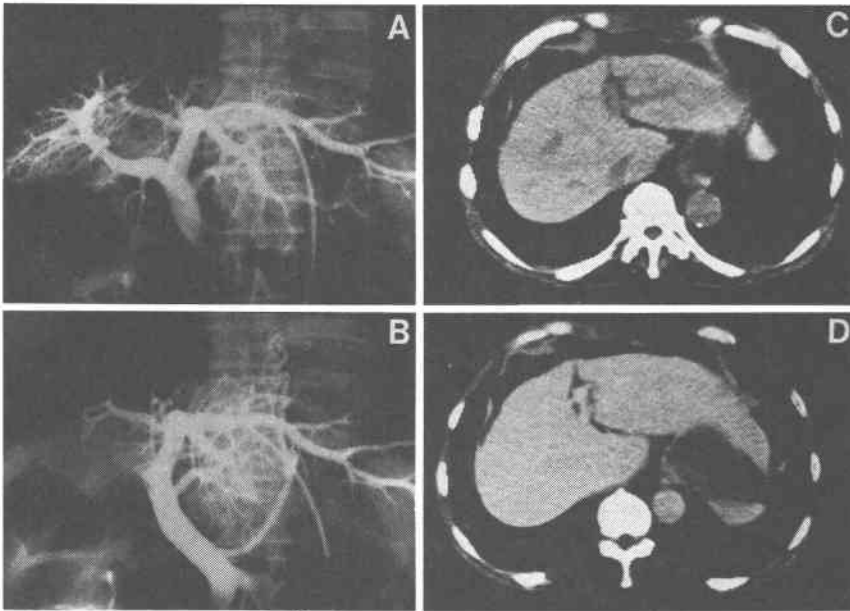
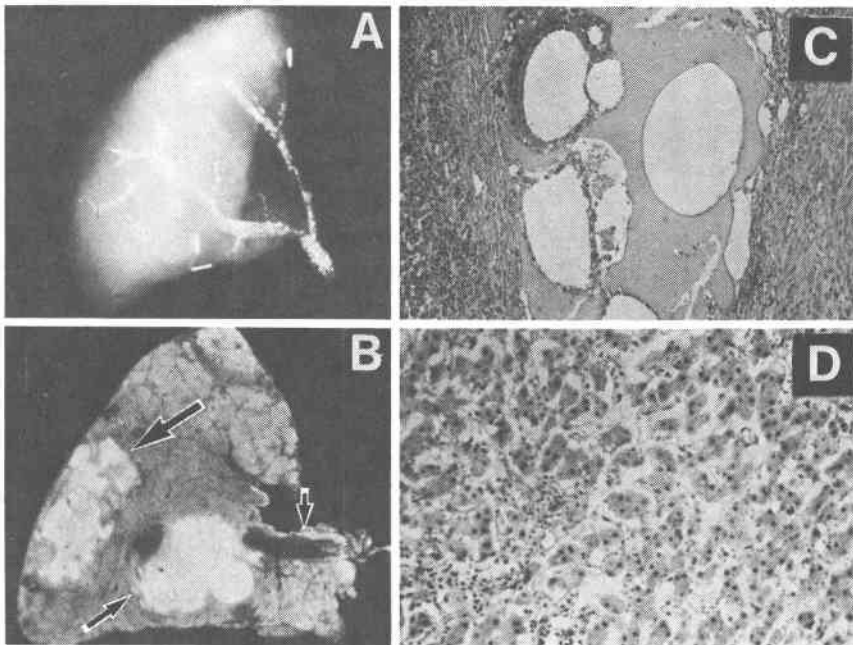


図7 PTPE 施行肝区域の切除標本と組織像

A. 切除標本のソフテックス写真: 門脈枝はリビオドール混合フィブリン糊で完全に塞栓されている。B. 切除標本の断面: 大矢印は肝梗塞巣, 中矢印は完全に壊死に陥った主腫瘍, 小矢印はフィブリン糊の充満した門脈枝。C. 比較的大きなグリソン鞘の組織像(×100): 門脈枝内にフィブリン糊が充満し, そのなかにリビオドールの油滴がみられる。D. 非癌部肝組織像(×200) 肝細胞の萎縮と類洞の拡張がみられる。



脈管が門脈である<sup>9)</sup>とする意見もあることから当該門脈枝の塞栓が肺転移を促進するのではないかとの危ぐである。しかしこの問題はPTPE前にあらかじめTAEを行い腫瘍への肝動脈血流量を減少させることで解決された。つぎに第2点として門脈血流は肝動脈血流に比べ、緩徐であり、しかも腫瘍栓のある門脈枝では逆流していることも考えられる。したがって門脈内ではTAEのように血流を利用して塞栓物質を末梢側に運ぶことが出来ない。また動脈に比較して血管径の太い門脈枝を塞栓しうる物質の開発も必要であった。事実、スポンゼルやトロンピンを用いた場合、他領域の門脈枝に塞栓物質が流出しやすく、目的とする門脈枝の塞栓は不完全に終わった。そこで本来手術用接着剤として開発されたフィブリン糊に着目し、これにリビオドールを混入した。その結果PTPE施行時にはレントゲン透視下に、またPTPE後では経日時に門脈枝の塞栓状態を観察しうるようになった。またballoon catheterはLp-fibrin糊の他領域門脈枝への流出を防止するのに有用であった。

PTPE直後の門脈圧は20~140mmH<sub>2</sub>O程度上昇し、発熱および腹痛なども65%および47%にみられたが、いずれも3~5日後に軽快した。また白血球数の増加やGOT、GPT値の軽度上昇もみられたが、1例を除いていずれも2週間以内にPTPE前値に復した。すなわちTAE 2週間後には塞栓された非癌部の肝動脈枝がすでに再開通しているため、PTPEによるside effectはTAEより軽いことが判明した。

手術時におけるPTPE施行肝区域の外観は門脈枝の塞栓状態によって異なるが、Lp-fibrin糊使用例の腫瘍部は非施行域に比べて暗赤色を呈し、とくにTAE後肝動脈枝に再開通のみられなかった2例では梗塞壊死巣が散在し、癌部と非癌部の区別さえ困難であった。つぎにPTPE後の切除肝を病理組織学的にみると、TAEにPTPEを併用した群では主腫瘍および娘結節の完全壊死率がTAE単独群<sup>10)</sup>に比べ大幅に増加した。また被膜部浸潤への効果に両群間で差をみなかったが、被膜外および門脈内腫瘍栓に対する効果はTAE兼PTPE群では著明であった。これらの事実と、PTPE単独4例中3例の主腫瘍にはviable areaがみられた所見などを勘案すると、PTPEにあらかじめTAEを行うことが抗腫瘍効果を増強させる点で必要であると考えられた。しかしたとえ両者を併用してもグリソン鞘内における胆管周囲の小動脈が存在する限りすべての腫瘍細胞を壊死に陥らせることは困難であ

る。PTPEは肝切除時門脈枝からの出血量を著明に減少させるが、区域グリソン鞘を切断する際、胆管周囲の小動脈からの出血がしばしば観察され、これらが残存腫瘍の栄養動脈となる可能性があるからである。なおPTPEが肝内転移の防止に有用であるか否かは多数例の遠隔成績から解決される課題であるが、担癌門脈枝がPTPEによって完全に塞栓されれば、理論的には経門脈性の肝内転移が防止されると考えられる。したがってPTPEは肝切除の術前補助療法のみならずTAEとともに非切除例に対する内科的療法の一つとして意義あるものと考えられる。

ところで1920年Rous and Larimore<sup>11)</sup>はウサギの門脈枝を結紮したところ、結紮門脈枝の肝葉が萎縮し、非結紮肝葉が再生肥大する事実を報告した。その後小沢<sup>12)</sup>らも肝ミトコンドリア代謝に及ぼす門脈枝結紮の効果について検討している。さらに最近著者ら<sup>13)</sup>は、Wistar系ラット肝の約70%を支配する門脈枝を結紮したところ非結紮肝葉のポリアミン代謝やDNAの合成が促進するとの成績をえている。事実PTPE後肝切除に約2カ月を要した症例についてPTPE前後のCT像を比較すると、PTPE非施行肝区域の体積はPTPE後明らかに増加していた。したがってPTPEは肝切除後の肝再生を術前に惹起させ、手術適応の拡大にも有用なことが示唆された。

## V. 結 語

肝細胞癌に対して新たに開発したPTPEの手技とその成績を報告した。本法はPTPEの手技を用いて切除予定の肝内門脈枝をあらかじめ塞栓するもので、TAEの約4週間後に行うと、その副作用は一般に、TAEよりも少なかった。肝切除標本の門脈枝塞栓状態からみて本法に用いる塞栓物質としてリビオドール混入フィブリン糊が最も適していた。本法は、切除標本の組織学的所見からみてTAEの抗腫瘍効果を増強させ、また肝切除後の肝再生に有利であることが示唆された。

本論文の要旨は第24回日本消化器外科学会において発表した。なお本研究の一部は昭和59年度厚生省がん研究助成金(総合研究)によった。

## 文 献

- 1) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏: 細小肝癌の臨床病理学的分析と、それにもとづく新しい概念の切除法—27切除例の検討—。肝臓 22: 1714—1724, 1981
- 2) 山本祐夫, 貫野 徹: 肝癌と肝硬変の診断—病期・病型分類。現代医療 16: 2313—2316, 1984

- 3) Yamada R, Sato M, Kawabata H et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397-401, 1983
- 4) 長谷川博: 門脈内腫瘍栓を重視した系統的区域・亜区域切除ならびに embolization 併用肝切除の検討. 昭和57年度厚生省がん研究助成金による研究報告集, 国立がんセンター運営部企画室, 1983, p353-358
- 5) 木下博明, 酒井克治, 広橋一裕ほか: 肝細胞癌に対する経皮経肝門脈枝塞栓術. *肝臓* 25: 1504, 1984
- 6) 木下博明, 井上直, 山崎修ほか: PTPによる肝内門脈枝分岐形態の解析. *画像診断* 3: 821-827, 1983
- 7) 木下博明, 井上直, 井川澄人ほか: 経皮経肝門脈造影(PTP)による原発性肝癌の門脈内腫瘍栓の診断. *肝臓* 23: 953, 1982
- 8) Honjo I, Suzuki T, Ozawa K et al: Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg* 130: 296-302, 1975
- 9) 岡本英三, 豊坂昭弘, 山中若樹ほか: 肝葉切除術をめぐる諸問題. *日外会誌* 84: 908-911, 1983
- 10) 広橋一裕, 酒井克治, 木下博明ほか: 肝動脈塞栓療法後肝切除施行肝細胞癌症例の臨床的ならびに病理組織学的研究. *日外会誌* 86: 555-564, 1985
- 11) Rous P, Larimore LD: Relation of the portal blood to liver maintenance: A demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J Exp Med* 31: 609-632, 1920
- 12) Ozawa K, Takasan H, Kitamura O et al: Effect of ligation of portal vein on liver mitochondrial metabolism. *J Biochem* 70: 755-764, 1971
- 13) 久保正二, 松井勲, 大谷周造ほか: 門脈枝結紮ラットにおけるポリアミン代謝の変動. *肝臓* 25: 1500, 1984