

原発性肝癌に対する肝動脈塞栓術併用肝切除の検討

国立長崎中央病院外科, *同 病理

古川 正人 中田 俊則 山田 隆平 酒井 敦
伊藤新一郎 瀬戸口正幸 前田 滋 千葉 憲哉
八十川要平 永田 寿礼 藤井 秀治*

COMBINATION THERAPY BY TRANSCATHETER ARTERIAL EMBOLIZATION AND HEPATIC RESECTION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Masato FURUKAWA, Toshinori NAKATA, Ryuhei YAMADA,
Tutomu SAKAI, Shinichiro ITO, Masayuki SETOGUCHI,
Shigeru MAEDA, Kenya CHIBA, Yohei YASOGAWA,
Toshinori NAGATA and Hideharu HUIII*

Department of Surgery and Department of Pathology*,
National Nagasaki-Chuo Hospital

原発性肝細胞癌10例に対して、TAE 併用肝切除を行った。手術死亡2例を除く8例中5例が2年を経過して生存中であるが、3例が再発死亡した。TAEの有効性をみるために、TAE後早期に他病死した2例の剖検例を加えた12例の肝を組織学的に検索した。TAEにて主腫瘍の中心部には強い壊死がみられたが、被膜外浸潤、門脈内腫瘍栓、娘結節には効き難かった。しかし、塞栓物質を細くしてより末梢まで塞栓したり、徐放性の抗癌剤を用いた chemo-embolization を行ったり、さらに、TAEの回数を増した例には有効例がみられた。したがって、TAE 併用肝切除による肝癌の治療成績の向上には、TAEの方法や塞栓物質の改良が必要であると考えられた。

索引用語：原発性肝細胞癌，肝硬変併存肝癌，肝動脈塞栓術，肝動脈塞栓術併用肝切除

I. はじめに

最近の肝臓外科の進歩は目ざましく、肝切除そのものは、術式や術前術後管理も確立され安全に行われるようになってきたが、本邦における原発性肝癌では、その大部分に肝硬変が併存している¹⁾ために、定型的な肝葉切除では、術後の肝不全による死亡も少なくなく、また、遠隔成績も満足すべき状態ではない。

一方、切除不能肝癌に対して行われている肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization 以下 TAE と略す) が、著明な延命効果を挙げていること²⁾はよく知られており、われわれは、肝切除にさきだつてこの TAE を行えば、肝癌細胞の viability が低下し、あるい

は、壊死に陥り、術中の癌細胞の散布が防止され、より根治的な肝切除が行えるのではないかと考え、原発性肝癌治療成績の向上をめざして、昭和56年より TAE 併用肝切除を施行してきた。

今回は、われわれの施設における、これまでの原発性肝癌切除例の手術成績を報告するとともに、少数例ではあるが TAE 後に切除した肝癌の病理組織学的検討より、肝癌に対する TAE の有用性について考察を加えて報告する。

II. 対 象

昭和46年1月より昭和60年6月までに、われわれの施設で切除した原発性肝癌は31例で、このうち肝細胞癌は28例、胆管細胞癌が3例で、男性21例、女性10例と男性に多かった。肝硬変併存例は31例中21例67.7%で、胆管細胞癌に併存例はなく、いずれも肝細胞癌に

併存していた(表1)。

なお、TAEの有効性の検討のためには、TAE併用肝切除例10例と、TAE後短期間で他病死した2例(脳内出血1例、脳梗塞1例)の剖検例の肝組織を用いた。

III. 成 績

1. 肝硬変の併存と手術死亡

肝細胞癌28例中肝硬変の併存は21例75%で、手術死亡の6例(肝不全5例、食道静脈瘤破裂1例)はすべて肝硬変併存例であり、肝硬変併存肝癌の手術死亡率は21例中6例28.6%であった。

胆管細胞癌には、肝硬変の併存はなく、手術死亡もみられなかった(表1)。

2. 手術術式と手術成績

胆管細胞癌3例を除く原発性肝細胞癌28例の手術術式をみると、肝二区域切除9例、一区域切除8例、亜区域ないし部分切除11例である。

これを肝硬変併存の有無で分けてみると、肝硬変併存例では、肝二区域切除では6例中2例、一区域切除では7例中4例に手術死亡が認められたが、亜区域ないしは部分切除を行った8例には手術死亡が認められなかった。一方、肝硬変非併存例では、一～二区域切除4例、亜区域ないしは部分切除を3例に行ったが、手術死亡は1例も認めなかった(表2)。

3. 術前TAEと手術成績

原発性肝細胞癌切除例28例中、術前TAEを行ったのは10例であるが、手術死亡は、TAE(-)群で18例

中4例、TAE(+)群で10例中2例と差は認めなかった。肝硬変併存例は15例と6例で手術死亡はそれぞれ22.2%、20.0%であった。

さらに、手術術式でみると、術前TAE(-)群では、肝一区域切除6例、二区域切除6例、亜区域ないしは部分切除6例であり、術前TAE(+)群ではそれぞれ3例、2例、5例であるが、手術死亡はいずれも肝硬変併存例の肝一～二区域切除例に認められた(表3)。

4. 術後生存期間

術後の生存期間をTAEの有無でみると、術前TAE非施行例では、ほとんどの症例が6カ月以内に再発死亡したが、4年以上生存した例が4例みられ、そのうちの2例は、6年4カ月後、7年後に肝不全にて死亡し、残る2例が生存中である。一方、術前TAE施行例では、やや術後の生存期間が延長したようにみえたが、いまだ長期生存例を得る段階ではなく、生存例が5例みられるものの、いずれも2年未満の症例であり、3例は再発にて8カ月、18カ月、24カ月で死亡した(図1)。

5. TAE併用肝切除症例

対象症例はTAE併用肝切除症例10例とTAE後短期間で死亡した2例の剖検例(症例11、12)である(表

表1 原発性肝癌切除症例
国立長崎中央病院外科

(昭46.1.~昭60.6.)

	男	女	計
肝細胞癌	19(3)例	9(3)例	28(6)例
肝硬変(+)	12(3)	9(3)	21(6)
肝硬変(-)	7(0)	0	7(0)
胆管細胞癌	2(0)	1(0)	3(0)
肝硬変(+)	0	0	0
肝硬変(-)	2(0)	1(0)	3(0)
計	21(3)	10(3)	31(6)

() : 手術死亡例

表2 原発性肝癌切除術式(除:胆管細胞癌)

	肝硬変(+)	肝硬変(-)	計
肝二区域切除	6(2)	3(0)	9(2)
一区域切除	7(4)	1(0)	8(4)
亜区域・ (部分)切除	8(0)	3(0)	11(0)
計	21(6)	7(0)	28(6)

() : 手術死亡例

表3 原発性肝細胞癌切除術式

	術前TAE(-)		術前TAE(+)		計
	肝硬変(+)	肝硬変(-)	肝硬変(+)	肝硬変(-)	
肝二区域切除	4(1)	2(0)	2(1)	1(0)	9(2)
一区域切除	5(3)	1(0)	2(1)	(0)	8(4)
亜区域 (部分)切除	6(0)		2(0)	3(0)	11(0)
計	15(4)	3(0)	6(2)	4(0)	28(6)
	18(4)		10(2)		

() : 手術死亡例

図1 原発性肝癌切除症例 術後生存期間
国立長崎中央病院外科 (S. 47. 1~S. 60. 6)

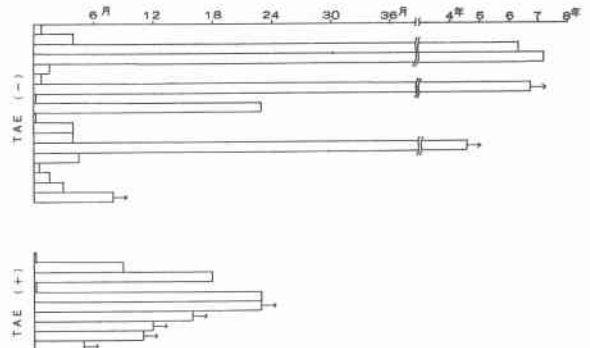


表4 TAE併用肝切除症例
国立長崎中央病院外科

症例	年齢	性	腫瘍		T A E		
			数、位置 ^{*)}	大きさ	物質	回数	日数
1	65	女	S-PA	10×7 cm	細粒	1	51日
2	43	男	S-PA	9×7	細片	1	36
3	34	男	S-L	1×1	細片	1	34
4	33	男	M-AP	9×7, 1×1	MMC-mic	2	45
5	66	男	S-P	3×3	細片	1	36
6	60	男	S-A	3×3	細片	1	42
7	59	男	M-LM	2×2, 1×1	Ivaron	2	273
8	53	男	S-P	1.5×1.6	細粒	1	58
9	43	女	S-P	2×1	細片	1	45
10	53	男	S-A	2×2.5	細片	1	48

11	57	男	M-PALM		細粒	2	80
12	64	男	M-PL		細粒	1	61

*S:単発, M:多発, L:外側区域, M:内側区域, A:前区域, P:後区域¹⁰⁾

表5 TAEによる腫瘍抑制効果

	主腫瘍				腫瘍栓		癌細胞 浸潤	非癌性 血管腫 増生	肝硬変
	中心部	被膜下	被膜内	被膜外	門脈	肝動脈			
1	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)				乙
2	(+)	(-)	(-)	(-)					乙
3	(+)	(+)	(+)			(+)(?)			甲
4	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)		(-)		なし
5	(+)	(+)	(+)						なし
6	(+)	(+)	(+)						なし
7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)				乙
8	(-)	(-)	(-)	(-)		(+)(?)			乙
9	(+)	(+)	(-)	(-)					乙
10	(+)	(+)	(-)	(-)					なし
11	(+)	(+)					(+)		アルコール性
12	(+)	(+)	(+)	(+)					乙

(+):著効 90%以上 (+):著効 60~90% (-):無効 50%以下

4). 年齢は33~65歳, 平均52.4歳であり, 男10例, 女2例であった。切除例の腫瘍は, 単発性8例, 多発性2例で, 大きさは, 直径5cm以下が7例, 5cm以上が3例であった。TAEの塞栓物質は, スポンゼル細粒4例, 細片6例, MMC-microcapsule 1例, アイパロン1例である。TAE回数は1~2回, TAEより手術までの期間は34日より最長273日であった。

6. TAE併用肝切除例の病理組織学的所見

TAEによる抑制効果を, 壊死率90%以上を著効, 50~90%を有効, 50%以下を無効として示した。なお, 壊死率は腫瘍の最大断面のほか2~3の断面にて壊死の範囲を算出した。主腫瘍の中心部は12例中7例が90%以上の壊死率を示したが, 症例7, 8は50%以下であった。通常, われわれはTAE後約1カ月を経てから肝切除を行っているが, 症例7はアイパロンによるTAE後9カ月を経過して切除したもので, 側副動脈の発達を考えられ, 症例8はTAE後の術直前の血管造影にて, 腫瘍の膿染像が認められTAEが不十分で

あったものである。一方, 腫瘍の被膜外浸潤は7例に認められたが, 6例ではTAEの効果は認められなかった。門脈内腫瘍栓は3例中2例が無効であり, 肝静脈内腫瘍栓のみられた2例には, わずかのviable cellを残して壊死が認められたが, 1例の主腫瘍の壊死はほとんど認められなかった。娘結節は2例に認められたが1例に著効を示した(表5)。

IV. 考察

原発性肝癌の治療は, 現在でも遠隔転移のない場合には肝切除が第一に選択されるべき治療法であるが, 本邦における肝癌には肝硬変が併存することが多く¹⁾, 肝切除後の死亡率も肝硬変(-)群の11%に対して肝硬変(+)群では23%と高率である²⁾。われわれの切除例でも, 肝硬変(-)群では部分切除ではもとより, 二区域切除でも手術死亡例はみられず, 肝硬変が併存しない症例では, いずれの術式を選んでも安全に肝切除は可能であるが, 肝硬変(+)群では部分切除8例には手術死亡が認められなかったものの, 一~二区域切除では13例中6例46.2%に手術死亡がみられた。これらのことは肝硬変併存肝癌症例では肝の切除量を少なくすることが手術成績向上の一因であることを示すものであろう。

そこでわれわれは, 肝切除前にTAEを施行することで, 腫瘍の発育進展を阻止し, さらに, 術中の癌細胞散布を阻止できれば, 非癌部肝組織の切除量を減じても, 癌の切除療法としての根治性が高められるのではないかと考え, 昭和56年よりTAE併用肝切除を施行してきた。山崎らは⁴⁾このTAE併用肝切除の遠隔成績をTAE非施行例と比較し, 現時点では両群に有意差はなかったと述べている。われわれの肝切除後の生存期間をみても, TAE(-)群の多くが6カ月以内に再発死亡しているのに対しTAE(+)群では術後の生存期間をやや延長させたように思われたが, 3例が再発にて術後8カ月, 18カ月, 24カ月にそれぞれ死亡しており, 必ずしも再発の防止はできていないようである。

われわれは, TAEの有効性を検討するために, TAE後肝切除を施行した10例とTAE後早期に他病死亡した2例の剖検例で肝の組織学的検討を行ったが, 主腫瘍の中心部に対する効果は認められても, 被膜内腫瘍組織, 被膜外浸潤部, 門脈内腫瘍栓, 娘結節には, 他の報告にもみられるごとく⁵⁾⁶⁾, 効き難く, viableな癌細胞が残存し, 再発の一因となるのであろうと考えられた。

しかしながら、個々の症例をみると、TAEの有効性を示唆するものがある。

症例12では被膜外浸潤部の壊死がみられたが(写真1)、本例では塞栓物質として Spongel Powder を用いており、より末梢まで塞栓されたものと考えられた。症例4では、門脈内腫瘍栓の壊死がみられたが(写真2)、本例では、われわれが独自に開発した徐放性の MMC-microcapsule⁹⁾を塞栓物質として chemo-embolization を行っている。症例11では、娘結節も90%以上の壊死を示したが(写真3, 4)、本例では Spongel Powder による TAE を2回施行している。

すなわち、これらのことは TAE の方法や塞栓物質を改良すれば TAE の有効性が増強されることを示唆するものである。

肝癌の外科的治療において、肝切除量の制限はその

写真1 症例12. 病理組織所見(H.E. 3.3×). 被膜外浸潤部に壊死を認める。

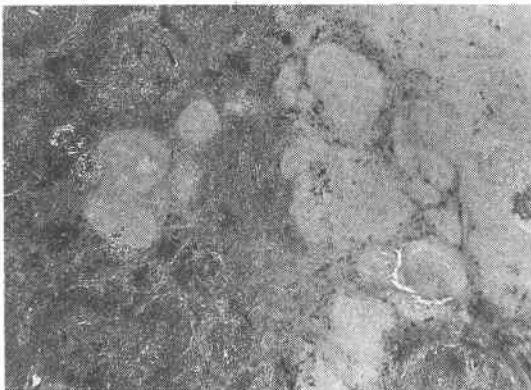


写真2 症例4. 病理組織所見(H.E. 3.3×). 門脈内腫瘍栓に壊死を認める



写真3 症例11. 剖検肝肉眼所見. 主腫瘍の完全壊死と娘結節の壊死を認める。

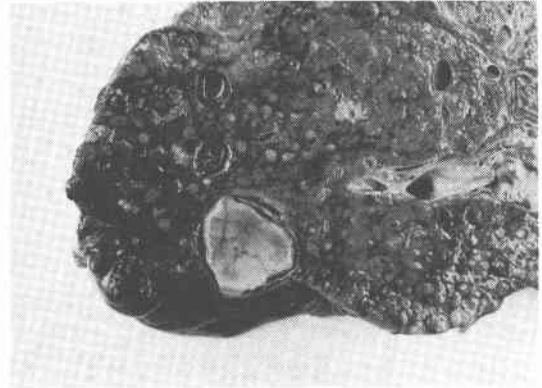
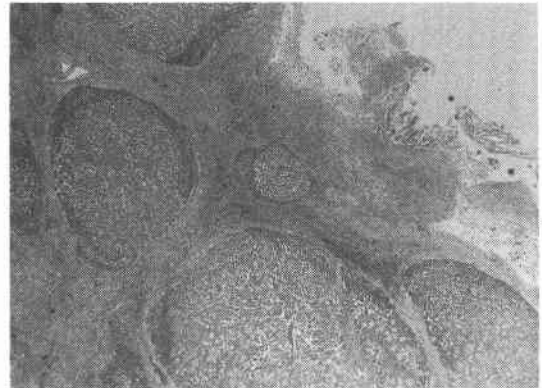


写真4 症例11. 病理組織所見(H.E. 3.3×). 娘結節の壊死を認める。



根治性とは逆行しており、術後の肝不全対策を確立して広範囲な肝切除を行うべきだとの意見もあるが⁹⁾、本邦における肝癌は肝硬変が併存していることが多いことや、たとえ小肝癌であっても高率に門脈内腫瘍塞栓がみられ⁹⁾、肝細胞癌が常に進行癌の様相を呈していることを考えると、TAEや肝切除といった単独の治療法には限界がみられ、TAEの方法や塞栓物質を改良してその効果を増強させ、さらに、肝切除の方法に工夫を加えれば、TAE併用肝切除によって、たとえ肝硬変併存肝癌であっても、肝の切除量を少なくし、かつ、根治的な治療が可能となり、肝癌の遠隔成績の向上が期待できるものと考えられた。

V. 結 語

われわれの施設における原発性肝癌の手術成績を述べるとともに、TAE併用肝切除例の組織学的所見の

検討をした。肝癌切除例における手術死亡例は、すべて肝硬変併存例の肝区域切除例であり、肝部分切除や肝硬変非併存例には認めなかったことより、肝硬変併存肝癌では、肝の切除量を少なくすることが肝切除を安全に行う一因であると考えられた。また、TAE併用肝切除にて3例の再発がみられ、必ずしも治療成績の向上は認められなかったが、TAEに際し、その回数を増し、塞栓物質を細粒にしたり、あるいはまた、MMC-microcapsuleにすることで有効例が認められた。すなわち、集学的治療であるTAEを併用した肝切除による肝癌の遠隔成績の向上には、TAEの方法、塞栓物質の改良が必要と考えられた。

本論文の要旨は、第69回日本消化器病学会総会ならびに第44回九州癌学会にて発表した。

なお、本研究は厚生省がん研究助成金(研究班59-6, 班長長谷川博)の援助によるものである。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査—第5報—。肝臓 23：675—681, 1982
- 2) 山田龍作：今日のTAE(transcatheter arterial embolization)療法。臨外 39：939—942, 1984

- 3) 菅原克彦：原発性肝癌切除成績とその向上への歩み。日外会誌 82：1127—1129, 1981
- 4) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏：TAE療法とその応用—私はこうしている—。臨外 39：955—959, 1984
- 5) 神前五郎, 岡村 純, 岡本篤武ほか：集学的治療による肝癌切除の適応。外科診療 16：1129—1134, 1984
- 6) 厚生省がん研究助成金, 計画研究第15班編：肝癌に対する集学的治療—Embolizationを併用した肝切除の検討—。肝胆脾 5：1195—1200, 1982
- 7) 伊藤新一郎, 古川正人, 中田俊則ほか：マイトマイシンC・マイクロカプセル併用 Transcatheter Hepatic Arterial Embolizationの臨床的応用に関する研究。長崎医会誌 59：25—30, 1984
- 8) 小沢和恵, 谷 友彦, 滝 吉郎ほか：肝癌の集学的療法—肝動脈塞栓兼肝切除—。外科診療 25：1127—1138, 1983
- 9) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏：細小肝癌の臨床病理的分析と、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—1722, 1981
- 10) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約。東京, 金原出版, 1983, p4—5