

肝癌における肝切除後の早期肝動脈造影所見の検討

順天堂大学第2外科

平出 康隆 児島 邦明 蔡 鴻飛 西村 泰彦
奥山 耕一 中西 亮 榛沢 隆 木下 栄一
深沢 正樹 別府 倫兄 二川 俊二 杉浦 光雄

CLINICAL STUDY ON HEPATIC ANGIOGRAPHY AFTER HEPATECTOMY IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Yasutaka HIRAIDE, Kuniaki KOJIMA, Kohhi SAI,
Yasuhiko NISHIMURA, Kohichi OKUYAMA, Ryou NAKANISHI,
Takashi HANZAWA, Eiichi KINOSHITA, Masaki FUKAZAWA,
Michie BEPPU, Shunnji FUTAGAWA and Mitsuo SUGIURA
The 2nd Department of Surgery, Juntendo University, School of Medicine

肝細胞癌の集学的治療として、肝切除例に対し術後早期（第4～9週）に、再度肝動脈造影を施行し、腫瘍濃染像を認めた症例に対し、transarterial embolization（以下TAE）を施行し、予後の向上を計った。肝切除49例中31例に術後肝動脈造影を施行し、8例26%に腫瘍濃染像を認めた。組織学的因子の検討より、腫瘍径2cm以上、血管侵襲・肝内転移陽性例、非治癒切除、stage II以上に多い傾向を認めた。集学的治療として同時にTAE、lipiodol TAEを施行した。腫瘍濃染像を認めた8例の3年生存率36%であった。肝切除後早期に再発をみる例もあり、術後早期の肝動脈造影による残存肝の検索と、早期治療が必要と思われた。

索引用語：肝細胞癌の集学的治療，肝切除術後肝動脈造影，肝細胞癌再発，再発肝細胞癌の治療

はじめに

各種画像診断の進歩と、原発性肝細胞癌（以下肝癌）発生の高危険群としての、肝硬変症を中心とした慢性肝疾患例の経過観察の充実により、肝癌の診断、および肝切除例が増加している。

一方、肝癌の80%以上に肝硬変の併存がみられるため、細小肝癌のような早期肝癌の発見がなされても、癌手術療法の基本である、根治性のある広範切除、治癒切除が必ずしも可能でなく、肝機能上縮小手術が余儀なくされる場合が多いのが現状である。

山崎ら¹⁾は、肝癌の治療法について、肝切除と肝動脈塞栓術などによる、有効な集学的治療体系の確立が必要だとしている。本稿では、肝切除例において、治癒切除が施行されたにもかかわらず、術後早期に再発を

経験したりする現状に対し、残存肝病変の検索として、肝動脈造影の施行により、肝切除術後早期の再発例、遺残例、多中心性発癌などを診断し、同時に治療をかねてlipiodol-chemoembolizationを施行することにより肝切除例の予後を向上させる集学的治療を目的としている。以下、肝切除例に対し、術後早期、入院中に肝動脈造影を施行した症例について検討を加えた。

対象と方法

昭和54年9月より、63年3月までに当科に入院した原発性肝癌158例中、49例に肝切除術を施行した。肝切除例では40例・82%が肝硬変併存例であった。肝切除49例中31例に、術後第31病日より第67病日の、肝切除後退院前に再度肝動脈造影を施行した。男43例、女6例、37歳より72歳まで平均58歳である。術後肝動脈造影と各種術前画像診断との比較検討を行い、術後残存肝に腫瘍濃染像を認めた症例に対し、transarterial embolization（以下TAE）lipiodol chemoemboliza-

<1988年11月2日受理> 別刷請求先：平出 康隆

〒113 文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部第2外科

表1 術後腫瘍濃染像陽性例の術式, TAE, AFPの変化

症例	術式	最大径 (cm)	TAE		AFP**		臨床病期
			術前	術後	術前	術後	
1	60歳 女	HrO (A)*	3.0	+	+	8200→200	I
2	72歳 男	HrO (L)	4.0	+	+	43→7	III
3	56歳 男	HrO (A-P)	5.0	+	+	660→5	I
4	58歳 女	HrS (A)	6.0	+	+	6800→1681	II
5	54歳 男	Hr1 (L)	3.5	+	+	2→2	II
6	58歳 男	Hr2 (A-P)	2.6	-	-	780→19	II
7	63歳 男	Hr2 (A-P)	6.5	+	-	7→8	I
8	61歳 男	Ext-Hr2 (L-M)	5.7	-	-	27→1	I

* 肝癌取扱い規約 ** ng/dl

表2 術後腫瘍濃染像陽性例の組織学的因子

症例	stage	T	N	M	vp	fc-int	im	Edmondson*
1	III	3	0	0	1	+	1	II
2	NA	4	0	0	0	-	2	?
3	II	2	0	0	0	+	0	I
4	III	3	0	0	1	+	1	III
5	II	2	0	0	0	(-)	0	II
6	III	3	0	0	1	+	2	I~III
7	III	3	0	0	1	+	2	II~IV
8	VB	4	0	1	2	+	3	II

* 肝癌取扱い規約

tionを施行した。

術後早期肝動脈造影は、肝機能の安定、腹水消失、全身状態の改善例に施行した。未施行18例は、片腎・腎機能低下1例、肝機能障害遷延6例、術死および入院中死亡5例、検査拒否3例、その他3例であった。

以下術後肝動脈造影施行例について、原発性肝癌取扱い規約²⁾による、切除術式、進行度、血管侵襲(以下VP)被膜浸潤(以下Fc-Inf)など組織学的因子の検討と、腹部 computed tomography (以下CT)、超音波検査などの画像診断との比較、術後経過について検討を加えた。

結 果

肝切除後早期(第31病日より67病日)に、肝動脈造影を施行した31例中8例26%に、術後残存肝に腫瘍濃染像を認めた。このうち1例は、術前からの遺残病変であり、他の7例は、術前画像診断や、術中超音波検査にて、診断しえなかった症例である(表1, 2)。

1) 治癒切除と術後腫瘍濃染像

原発性肝癌取扱い規約による治癒切除は術後血管造影施行31例中10例、非治癒切除は21例であった。非治癒切除例の決定因子は T4症例5例、遠隔転移、リンパ

表3 治癒切除と術後腫瘍濃染像

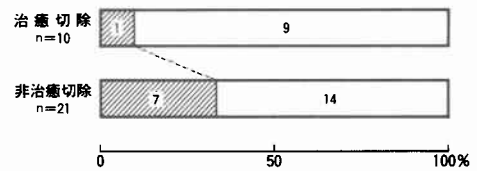
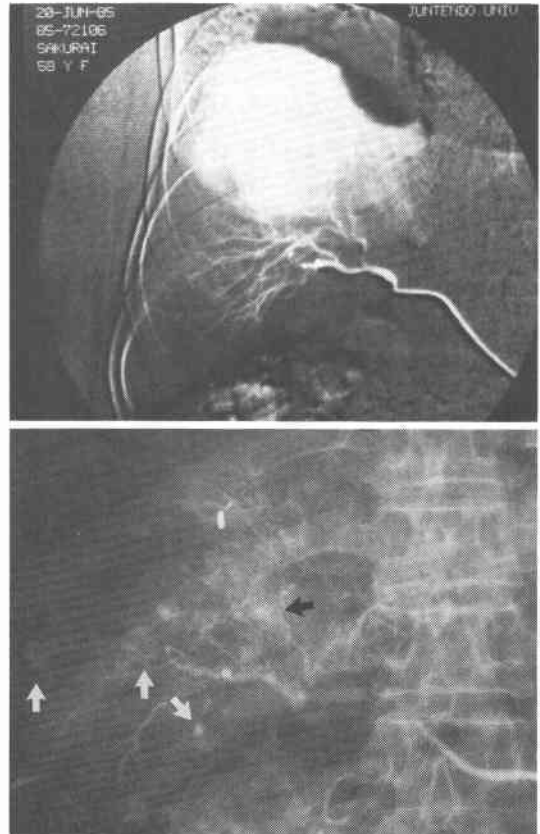


写真1 症例6の肝動脈造影。上段：術前，下段：術後



節転移がおのおの2例、他は切除断端が10mm未満例であった。腫瘍濃染像を認めたのは、治癒切除10例中1例、非治癒切除21例中7例であった(表3)。

相対的治癒切除例で、術後濃染像を認めたのは症例4であり、右前上区域の腫瘍径6cmの肝癌で、術後8週の血管造影で、残存肝に1cm前後の多数の腫瘍濃染像を認めた1例であった(写真1)。

2) 切除術式と術後腫瘍濃染像

亜区域切除にいたらない切除(以下HrO)²⁾は11例中3例、亜区域切除(以下HrS)は6例中1例、1区域

図1 肝切除前後の血管造影所見。○術前肝癌, ●術後濃染像部位

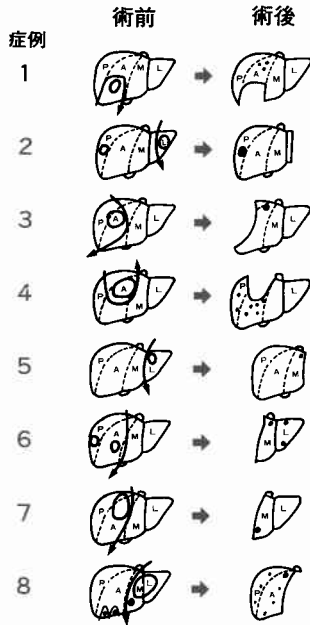
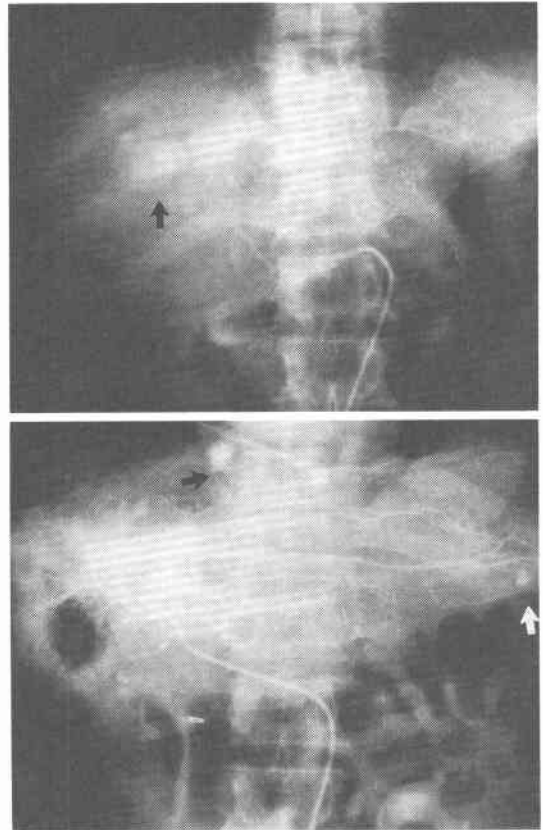


写真2 症例6の肝動脈造影。上段：術前, 下段：術後

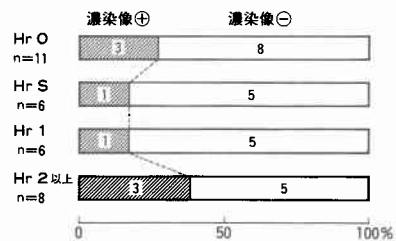


切除(以下 Hr1)は6例中1例, 2区域切除(以下 Hr2)以上では8例中3例に, 術後腫瘍濃染像と認めた(図1)。Hr2以上を施行した8例中3例に術後濃染像を認めたが, 症例6は $H_2^{2+} \cdot V_{p1} \cdot IM_2 \cdot TW (+)$ の症例で, 肝左葉に腫瘍濃染像を認めた(写真2)。症例7は $H_2 \cdot V_{p1} \cdot IM_2 \cdot TW (-)$ で, 内側区域に腫瘍濃染像を認めた。症例8は術前より, V_{v2}, IM_3 の症例で, 腰椎への転移も認められていた症例である。いずれも肝内転移陽性, 脈管侵襲のみられる非治癒切除例であった(写真3)。一方 Hr0・11例中8例は術後濃染像を認めず, この8例の経過は現在も再発を認めないもの3例であり, 術後4か月, 3年8か月, 3年4か月生存中である。5例は経過中再発を認め, 術後3年6か月で再発し, 3年10か月で死亡, 2年5か月で再発し, 2年10か月で死亡, 2年3か月で再発し, 2年7か月生存中, 2年4か月で再発し2年7か月生存中, 8か月で再発し, 1年1か月で死亡した5例であり, Hr0・11例の予後は, 2年生存率87.5%, 3年生存率70%と良好である(表4)。

3) 肝癌進行度と術後腫瘍濃染像

stage IIは10例中2例, stage IIIは18例中4例, stage IVは2例中2例に濃染像を認め, stageが進むにつれ高頻度であった。

表4 肝切除術式と術後濃染像



術後腫瘍濃染像を認めなかった症例の経過において, その後に再発を認めたものは, stage II, IIIに集中しており, stage I症例では, 現在1例の再発も認めていない(表5)。

4) 組織学的因子と術後腫瘍濃染像

被膜浸潤 (fc-inf), 門脈侵襲 (vp), 切除断端 (tw), 肝内転移 (im) について検討を加えると表のごとく, 各因子ともに, 統計学的な有意差は認めないが, vp 因

写真3 症例7の肝動脈造影. 上段:術前, 下段:術後門脈相

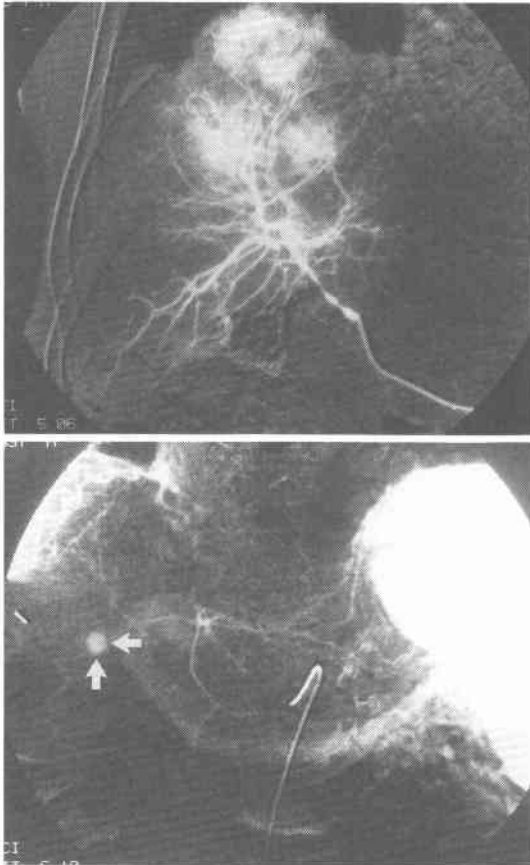


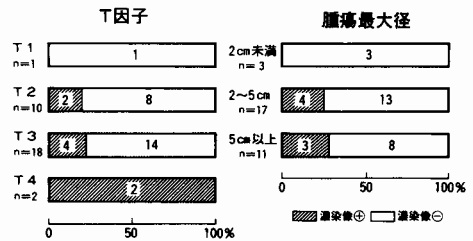
表6 各組織学的因子と術後腫瘍濃染像

a) 肝内転移(im)			c) 被膜浸潤(fc-inf)			
	濃染像⊕	濃染像⊖	計	濃染像⊕	濃染像⊖	計
+	6	14	20	6	10	16
-	2	9	11	2	13	15

b) 切除断端(tw)			d) 門脈浸潤(vp)			
	濃染像⊕	濃染像⊖	計	濃染像⊕	濃染像⊖	計
+	5	10	15	5	7	12
-	3	13	16	3	16	19

※ 各肝癌組織学的因子陽性例

表7 T因子, 腫瘍径と術後腫瘍濃染像



T因子では, T1では1例も認めず, T2では10例中2例, T3では18例中4例, T4は2例中2例に濃染像を認めた。

腫瘍径とT因子より検討すると, 術後濃染像を認めるのは, 腫瘍径2cm以上, T2以上の症例であった(表7)。

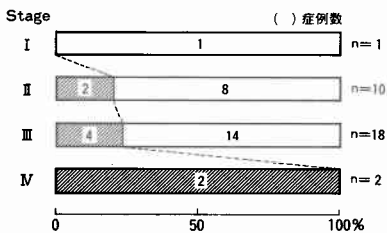
6) 術後血管造影前後の肝機能の変化

先に述べたごとく, 術後血管造影施行は, 肝切除後全身状態の改善, 腹水消失, 肝機能の安定後に施行しており, 肝切除術後血管造影施行前と, 検査2週間後の肝機能変化はGOT, GPT, T-Bil, プロトロンビン時間において, 有意な変化はみられず, 術後血管造影後に肝機能低下が遷延した症例は認めなかった(表8)。

7) 術後腫瘍濃染像陽性例の治療と予後

術後血管造影にて濃染像を認めた症例については, 早期治療としてTAEを施行した。昭和60年12以降は, lipiodolを同時に注入している。症例1・2はおのおのTAEを3回くり返し1年11か月, 2年6か月で死亡している。症例3はTAEを2回施行, S2・S8に病変を認めるものの術後3年5か月生存中である。症例4は, TAEは1回のみで, 術後8か月死亡。症例5はlipiodol TAEにて, 術後3年7か月生存中である(写真4)。

表5 肝癌進行度と術後濃染像

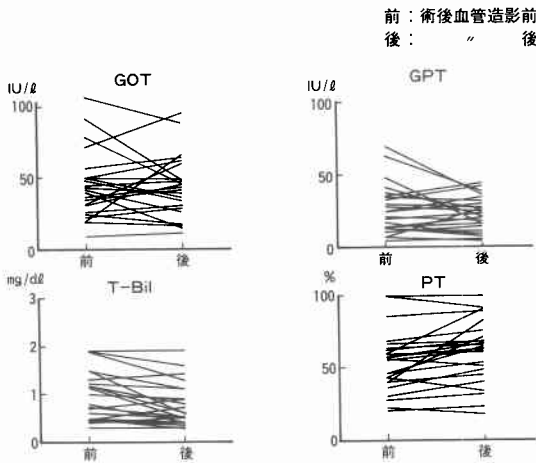


子, im因子の陽性例に, 術後腫瘍濃染が多い傾向であった(表6)。

5) 腫瘍径, T因子と術後腫瘍濃染像

腫瘍径2cm未満の微小肝癌8例中3例に術後肝動脈造影を施行したが, 濃染像は1例も認めなかった。2cm以上5cm未満の17例では4例に, 5cm以上では11例中3例に濃染像を認めた。

表8 術後血管造影前後の肝機能



症例6は肝動脈カニューレションを施行したが、術後6か月で脳出血にて死亡する。症例7は、TAEを試みたが、カテーテルを挿入できず、制癌剤の全身投与のみ施行し、術後11か月生存中である。症例8は術前より、腰椎などへの遠隔転移もあり、術後11か月で死亡した。

8) 術後腫瘍濃染像陰性例の経過

術後血管造影にて、腫瘍濃染像を認めなかった23例中、再発を認めたのは12例である。再発診断時期は、術後6か月から3年6か月と、平均18か月である。退院後は、 α -fetoprotein (以下AFP) 測定は毎月1回、超音波検査は3か月に1度、腹部CTは6か月に1度としており、超音波、CT、AFPに異常所見を認めた症例については、腹部血管造影を施行している。再発診断能は、腹部CT72%、超音波検査85%であった。再発例における治療は、TAE11例、アルコール局所注入3例、再切除1例である。

9) 腹部CT、超音波検査との比較

術後肝動脈造影にて濃染像を認めた症例について、腹部CT、超音波検査と血管造影所見を比べると、残存肝に腫瘍を認めたのは、超音波検査では2例25%、腹部CTでは3例38%であった。術後血管造影にて濃染像を認めなかった症例において、その後の経過で再発を認めたのは12例であるが、診断能は腹部CT72%、超音波検査85%と高率であった。

10) 肝切除例の累積生存率

術後肝動脈造影施行について、Kaplan-Meier法による累積生存率をみると、腫瘍濃染陽性例では、1年以内死亡2例、2生率75%、3生率30%であり、最長

写真4 症例5の肝動脈造影。上段：術前、下段：術後

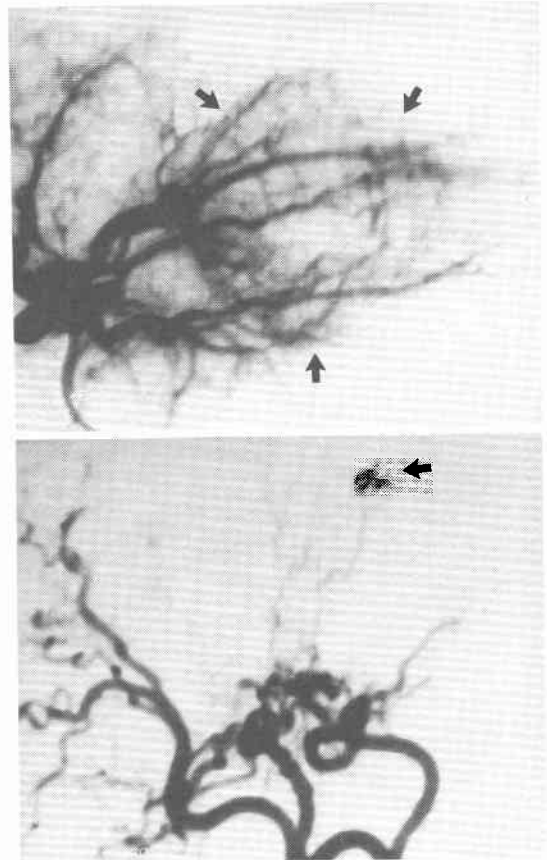
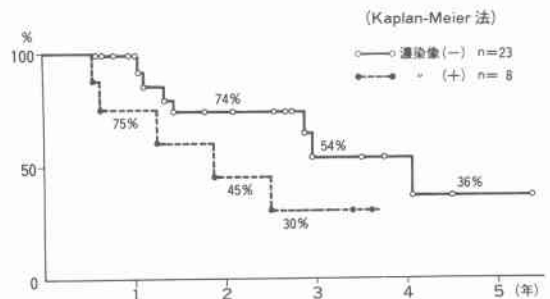


表9 肝切除後の累積生存率 (耐術例)



3年9か月生存中である。一方腫瘍濃染陰性例では2生率74%、3生率、4生率は53.7%、5生率35.8%であった。肝切除49例の全体では3生率40%、4生率、5生率27%であった(表9)。

考 察

教室では、昭和54年9月より、肝癌の集学的治療として、術前TAEにより主腫瘍の発育防止をはかり、肝切除後には、肝機能安定、全身状態の改善後に、残存肝病変の検索と、その早期治療を目的とした、肝血管造影を術後早期、退院前に施行している。

術後肝血管造影にて、腫瘍濃染像を認めたものに対し、肝癌再発、遺残病変、多中心性発癌として、同時にTAEを施行している。昭和60年12月以後は、lipiodol-chemoembolizationを施行しており、予後の向上を計っている。

肝切除49例中31例に術後、第31病日より、第67病日に血管造影を施行し、8例26%に、残存肝に腫瘍濃染像を認めた。術前よりの遺残病変と思われる1例をのぞき、他の7例は術前画像診断、術中超音波検査にて診断しえなかったものである。

Nagasue⁹⁾も、原発性肝癌、転移性肝癌の肝切除例に対し術後血管造影を施行し、17例中6例35%に残存肝に病変を認めており、術中操作による播種、再発、術前の診断ミスだったとしている。Bengmark⁴⁾は、肝切除後の血管造影では血管径の変化、切除断端の変化があり、読影がむずかしいとしており、Karp⁵⁾は、残存肝の腫瘍濃染像は新生血管をとまなう腫瘍か、新生血管をとまなわない再生結節か、どちらかとしている。入江⁶⁾によると、12例の剖検例よりみた肝癌切除例において、術後60日前後までに死亡した9例中、肝内再発をみたものは2例あったとしている。

術後肝動脈造影にて、腫瘍濃染像を認めた症例について、原発性肝癌取扱い規約により検討を加えてみると、組織学的因子において、いずれも有意差は認めなかったが、Vp因子陽性、腫瘍径2cm以上の症例に、腫瘍濃染像が多い傾向を認めた。肉眼的進行度ではStage I・0%、Stage II・20%、Stage III22%、Stage IV・100%と、Stageの進行とともに、濃染像を高頻度に認め、進行度のTNM因子を考慮すると、N・M因子は、ほとんど関与せず、T因子により、Stageが決定されていた。T因子では、先に述べたごとく、腫瘍径2cm未満で、血管侵襲のないStage I症例では、術後腫瘍濃染像を認めておらず、Vp因子を中心とした血管侵襲がT因子、ひいてはStageを決定しており、肝癌における血管侵襲と術後腫瘍濃染像との関連が示唆される。山谷⁷⁾も肝切除後の再発にとって門脈腫瘍栓や、娘結筋の存在が重大な因子の1つであるとしている。山本⁸⁾は、肝癌再発例の検討で、切除例のうち

約半数が術後2年以内に再発をきたし、その80%に、被膜形成がなく、被膜浸潤、肝内転移などの予後不良因子を認めたとしている。

術後腫瘍濃染像を認めた8例において、2区域切除のように、切除範囲が拡大されれば、残存肝病変も切除できたと思われるのは、症例1、3、4、5の4例があるが、肝硬変例であり、Hr2の手術は不可能であったと思われる。一方、2区域切除8例中3例、治癒切除10例中1例に、腫瘍濃染像を認めており広範切除、治癒切除が必ずしも術後早期の再発を防ぐものではないと思われる。縮小手術において、Hr0の11例中3例に術後濃染像を認めているが、Stage I症例で術後3年4か月、再発を認めず生存中の症例もあり、縮小手術でも長期生存、治癒切除の可能性があり、術前において、肝癌の悪性度などが十分に把握できない現状では、肝癌は積極的に手術すべきと思われる。非手術療法としての、TAE、アルコール注入⁹⁾といった治療は、TAEが浸潤型、門脈内腫瘍栓、娘結筋には効果がなく¹⁰⁾、いきづまってきたが、lipiodolが今野¹¹⁾によって娘結筋、肝内転移巣への効果が認められる¹²⁾¹³⁾にいたって、SMANCS¹¹⁾、サンドイッチ療法¹⁴⁾などの改善がなされ、lipiodol-chemoembolizationのみでも、報告によっては手術症例を上回る成績をあげており、肝切除術後の補助療法として有用と思われる。

残存肝病変の検索は、術後早期では解剖学的位置の変化、腸管、切除断端の変化などにより、診断能が腹部CT検査38%、超音波検査25%と低下していた。そこで、手術療法との集学的治療として診断と治療をかねた、術後、早期の肝動脈造影による残存肝の検索を行い、腫瘍濃染像を認めた症例について、lipiodol-chemoembolization、TAEを同時に施行すべきと思われる。

術後腫瘍濃染像は術中散布、術後再発、術前画像診断不能例、多中心性発癌¹⁵⁾などの可能性を含む。山本¹⁶⁾も、肝切除後早期に再発増大した症例があり、肝再生と関連したメカニズムがあるのではとしており、術後早期の治療が必要であるとしている。術後再発は腫瘍のdoubling time (DT)¹⁷⁾¹⁸⁾から、rapid growing tumor (DT ≤ 3か月)の症例もあり、術前からの遺残例だけでなく、血管造影施行時期が術後4週から10週という期間を考慮すると、rapid growing tumorのようなtypeに属する可能性もあり、肝癌の悪性度、増殖速度より、術後早期の再発例も存在すると思われる。水戸¹⁹⁾は、肝切除後、残存肝に2か月以内に再発をき

たした2症例を経験し、診断不能な遺残病変、明らかな取り残し、手術操作による脈管内播腫、多中心性発癌の3つの機序を考えており、Nagasueら³⁾は、肝切除例の35%、入江ら⁶⁾も22%に残存肝に癌を認めているように、肝切除後の残存肝の検索は重要と思われる。

肝切除後の早期肝動脈造影は、肝機能への影響も少なく、術後早期の残存肝の検索に診断能が高く、治療をかねた集学的治療として効果があると思われ、とくに腫瘍径2cm以上、T₂・stage II以上の症例には、肝切除術後の肝動脈造影が必要であると思われた。

結 語

肝癌切除49例中、31例に術後退院前に、再度肝血管造影を施行した。

- 1) 血管造影施行31例中8例26%に術後腫瘍濃染像を認め、7例は術前画像診断、術中超音波検査で診断されなかったものである。
- 2) 術後残存肝に腫瘍濃染像を認めた8例中5例にTAE, lipiodol-chemobolizationを施行した。
- 3) 術後腫瘍濃染像は、Vp因子、肝内転移陽性、腫瘍径2cm以上のT因子、進行度のすすんだ症例に多い傾向を認めた。
- 4) stage I, T₁症例には、術後腫瘍濃染像を認めなかった。
- 5) 術後腫瘍濃染像を認めた8例の2年生存率45%、3年生存率30%であり、濃染像を認めなかった23例は、4年生存率53.7%、5年生存率35.8%であった。

文 献

- 1) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏: 肝癌. 臨外 39: 173-178, 1984
- 2) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約. 第2版. 金原出版, 東京, 1987
- 3) Nagasue N, Ito K, Ogawa Y et al: Routine angiography following partial hepatectomy in patients with malignant lesions of the liver. Surg Gynecol Obstet 155: 697-704, 1982
- 4) Bengmark S, Engerilk L, Rosengren K: Angiography of the regenerating human liver after extensive resection. Surgery 65: 590-596, 1969
- 5) Karp W, Tylan V: Angiography of the regenerating liver after lobar resection. Acta Radiol Diagn 18: 571-580, 1977

- 6) 入江 宏, 森 亘: 剖検例からみた肝癌切除例. 肝・胆・膵 5: 1139-1146, 1982
- 7) 山谷和則, 弘中 武, 堀 勝文: 肝細胞癌における肝切除後再発例の検討. 日外会誌 16: 1214-1216, 1983
- 8) 山本雅一, 高崎 健: 肝細胞癌再発例の治療. 消外 11: 613-618, 1988
- 9) 杉浦信之, 高良健司, 大藤下雄ほか: 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 25: 920-923, 1984
- 10) 高橋睦正, 田村正三, 岡村 純ほか: Transcatheter embolizationによる悪性腫瘍治療の研究. 厚生省がん研究会報告書, 58年度, p158-162
- 11) Konno T, Maeda H, Iwai K et al: Effect of arterial administration of high-molecular weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: A preliminary report. Eur J Cancer Clin Oncol 19: 1053-1065, 1983
- 12) 岡村 純, 門田守人, 左近賢人ほか: 肝細胞癌の発育進展に対するchemoembolizationの効果とその限界. 外科治療 52: 295-300, 1985
- 13) 大石 元, 打田日出夫, 大上庄一: 肝細胞癌に対する抗癌剤混入lipiodol併用TAEによる診断と塞栓効果—肝切除例からみた検討—. 肝臓 27: 18-35, 1986
- 14) Okamura J: An appraisal of trans catheteral arterial embolization combined with transcatheter arterial infusion of chemotherapeutic agent for hepatic malignancies. World J Surg 6: 352-357, 1982
- 15) 奥平雅彦, 佐々木憲一: 原発性肝癌は多中心生か. 肝・胆・膵 5: 933-937, 1982
- 16) 山本正之, 長堀 薫, 藤井秀樹ほか: 肝癌に対する補助化学療法. 消外 9: 462-477, 1986
- 17) Jin CS, Juei LS, Ding SH et al: Growth rate of asymptomatic hepato cellular carcinoma and its clinical implications. Gastroenterology 89: 259-266, 1985
- 18) 江原正明, 大藤正雄, 品川 孝ほか: 長期無治療の小肝細胞癌22例における臨床所見の検討. 日消病会誌 81: 1799-1909, 1984
- 19) 水戸勉朗, 草野満夫: 肝細胞癌の治療方針生物学的悪性度からみた新たな視点. 消外 11: 563-571, 1988