

## 肝癌に対する外科的治療

京都大学第2外科

小澤 和 恵 嵐 原 康 行

肝癌に対する著者らの方針は拡大手術であり、根治性が期待できる場合にはそれを可及的に向上させるために、1区域付加切除を心がけている。また、門脈腫瘍栓合併例など、根治性はない場合にも、腫瘍栓を除去し、肝切除を行い、術後のTAEを行って延命を求める。こうした拡大手術には、的確な肝予備能を把握することが求められ、著者らはそのためにミトコンドリア機能を血中ケトン体比によって測定している。肝切除は血中ケトン体比を低下させ、術後それが遷延すれば重篤な合併症を引き起こす。後中の血中ケトン体比を低下させる大きな因子の一つに門脈うっ滞があり、それを回避する目的でバイオポンプ®が非常に有用である。

**Key words:** hepatocellular carcinoma, liver mitochondria, hepatectomy

### 1. 拡大肝切除術とその意義

肝細胞癌の治療は内科領域、外科領域ともに近年著しい向上をみている。基本はあくまでも外科的切除であるが、肝内多発例、あるいは機能的制約による切除不能例に対しての transcatheter arterial embolization (TAE) やエタノール注入療法などでも、長期生存が報告されるようになってきた。こうした中で、外科的治療の意義および方向付けを再度考慮する必要があると思われる。

著者らは、肝細胞癌に対する外科的治療の方針を、切除可能例に対してより根治性を向上させるために、あるいは根治切除不能例に対しては可及的長期の延命を目的として、常に拡大手術の立場で臨んできた。前者に対しては、従来区域切除で充分と考えられる症例でも、門脈領域を考慮した1区域付加切除を機能的予備力の許す限り行うことにしている。また、後者は、門脈、肝静脈腫瘍栓例、下大静脈腫瘍栓や直接浸潤例に対するもので、根治切除の期待できない末期の症例に対してでも可能な限り切除して、しかる後にTAEなどの集学的治療にもってゆき延命をはかるものである。しかし、肝癌症例の多くは何らかの肝機能障害を合併しており、この様な拡大切除を行うには、常に的確な肝機能的予備力の把握と切除に伴う病態の理解な

しでは成功しない。著者らは、この問題に対して従来より肝ミトコンドリア機能の解析により、切除限界の極限に挑戦してきたが、以下それを裏付ける Redox 理論と具体的切除例について述べたい。

### 2. 肝切除術における手術侵襲と肝ミトコンドリア機能—Redox 理論の導入

ミトコンドリアはいうまでもなくエネルギー(ATP)産生を中心であり、ミトコンドリアが障害されれば当然細胞内のエネルギーが涸渇して種々の代謝が障害されてくる。肝臓においては、ミトコンドリアの活性(酸化還元状態、 $NAD^+/NADH$ )は、アセト酢酸と $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の比であるケトン体比によって把握することができ<sup>1)</sup>、しかもそれが肝のエネルギー状態を示すエネルギーチャージ $[(ATP+1/2ADP)/(ATP+ADP+AMP)]$ と関連することが知られている<sup>2)</sup>。しかも肝組織のケトン体比は、動脈血中ケトン体比と平行することより、動脈血におけるケトン体比(AKBR)を測定することによって肝ミトコンドリアの酸化還元状態(Redox Potential)を知ることができる。これを著者らは Redox 理論と称し、1980年頃より多くの臨床肝切除例に応用して肝切除の病態のみならず、ショック、多臓器不全、術後栄養代謝、さらに最近では肝移植の病態解析を行っている<sup>3)~7)</sup>。AKBRは健常人では1.0以上に保たれており、肝障害者、肝切除後では低下し、硬変合併肝癌の術後では0.4以下の危険域まで低下することもある。

術後の AKBR の低下の要因は術前より存在する肝

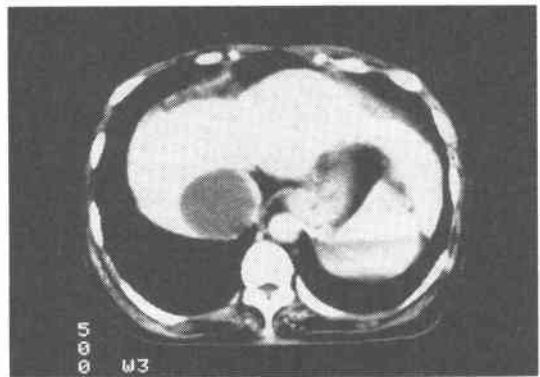
\* 第35回日消外学会総シンポジウム・肝細胞癌の治療  
<1990年7月10日受理> 別刷請求先: 小澤 和恵  
〒606 京都市左京区聖護院河原町54 京都大学医学部第2外科

障害の他に、肝切除術中にあることを十分に認識しなければならない (Fig. 1)<sup>8)</sup>。それは、肝切除術自体が肝血流遮断、肝門部脈管剝離、肝葉の脱転など、肝血流を低下させる操作の連続であるからである。これらの操作により肝が阻血状態になるわけであり、いわばショック肝と同様の病態とみなすことができる。またうっ滞した門脈血の再流入は、エンドトキシン、フリーラジカルその他種々の代謝負荷によって阻血自体よりも悪影響を及ぼすことも判明している<sup>9)</sup>。肝切除術中のAKBRの低下 (<0.4) 時間と、術後の合併症、臓器不全との関係を、硬変合併肝癌についてみると Fig. 2のごとくである。すなわち、AKBRの低下時間が1時間を超過すると、腹水、黄疸、DICといった種々の合併症より多臓器不全に至り死亡する症例が多くなる。したがって、肝切除術における手術侵襲を軽減するには、術中のAKBRを低下させない工夫をすることが最も重要である。Table 1にそれらの工夫をまと

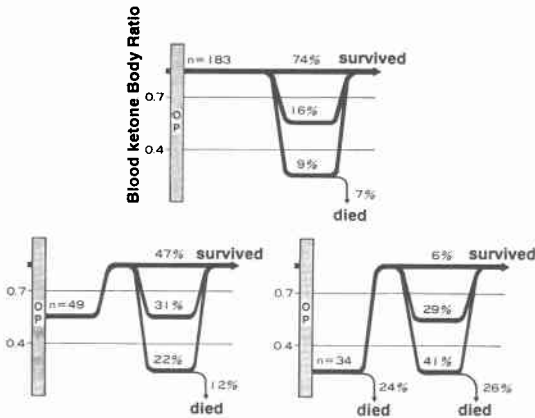
**Table 1** Methods or procedures to avoid the decrease in the AKBR during hepatectomy

1. Simplification of dissection in the hepatic hilum
  - a. Approach to the transvers-umbilical portion in left portal branch
  - b. Hepatic vascular clamp in Glisson sheath
2. Avoidance of hepatic lobes rotation
  - a. Resection of S<sub>7</sub>, S<sub>8</sub> by thoracotomy
  - b. Anterior approach to S<sub>4</sub>-resection in right lobectomy or right trisegmentectomy
3. Application of Bio-pump® to avoid portal or IVC congestion

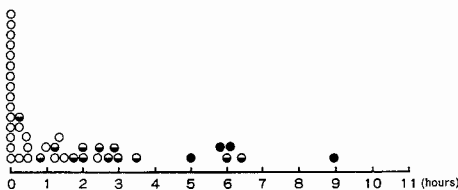
**Fig. 3** Case 1: Hepatocellular carcinoma with cirrhosis (65y. o. F). The tumor infiltrated tightly to the IVC



**Fig. 1** Decrease in blood ketone body ratio by hepatectomy and postoperative course.



**Fig. 2** Relationship between postoperative complication and duration of the decreased (<0.4) intraoperative blood ketone body ratio  
○: without postoperative complication, ●: with postoperative complication, ●: died of multiple organ failure



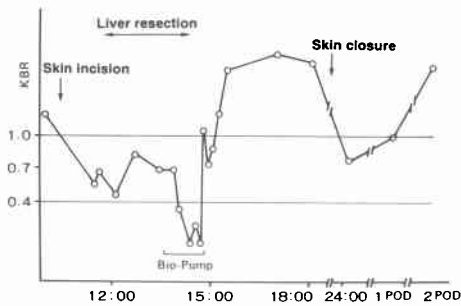
めてみたが、特に最近では、肝移植時に用いられるバイオポンプ®の導入により、門脈うっ滞を回避し、術中の循環状態を安定させて大きな成果をあげている。こうした試みによって術中侵襲を軽減することが可能になり、肝機能的予備力の極限の手術、あるいはそれに関連して手術適応が拡大されてきている。

3. バイオポンプ®を利用した肝切除例

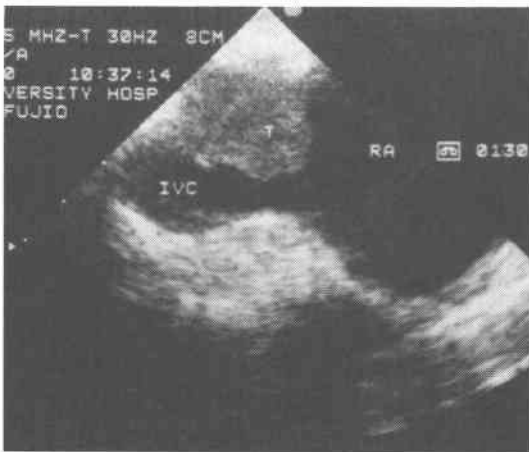
従来の基準では手術適応外であり、バイオポンプの導入によって安全に切除しえた症例を提示する。

症例1 (65歳の女性、肝細胞癌)は肝硬変を合併し、右葉の巨大な腫瘍が下大静脈に浸潤していた症例であるが (Fig. 3)、バイオポンプ®を使用して、total hepatic vascular exclusionにより、右葉切除および下大静脈合併部分切除を施行した。切除標本はZ<sub>2</sub>(肝癌取扱規約)と思われる肝硬変であった。この症例における術中のAKBRは Fig. 4のごとく、完全血行遮断が約50分あり、その間は低下するものの、血流再開と

**Fig. 4** Changes in intraoperative blood ketone body ratio in the case 1.



**Fig. 5** Case2: Hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in IVC (41y. o. M). Finding of endoscopic ultrasonography. The tumor thrombus is located adjacent to right atrium.



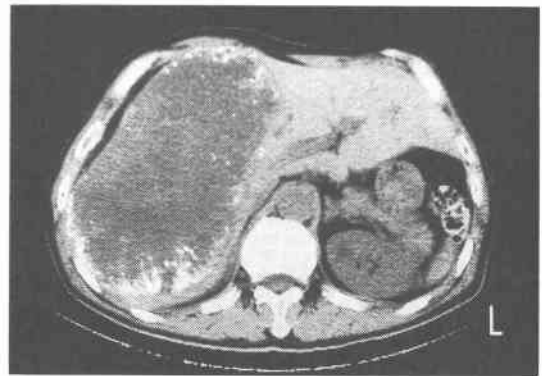
もに AKBR は直ちに上昇し、術後も AKBR は高値に保たれた。本症例は、術後約 1 週間に、食道静脈瘤より軽度の出血をみたが、硬化療法で容易に止血されて無事退院した。

症例 2 (42 歳の男性、肝細胞癌) は、左葉を占拠する腫瘍が、左肝静脈に浸潤して腫瘍栓を形成し、下大静脈に入って右心房直前まで伸びていた症例である (Fig. 5)。胸骨を縦切開して縦隔に入り、右心房ぎりぎりのところで鉗子をかけて下大静脈を遮断し、同様に total hepatic vascular exclusion を行いながらバイオポンプ®をまわした。この間、下大静脈を切開して腫瘍栓を摘出し、左肝静脈を切離したあと下大静脈を単純縫合にて閉鎖し、左葉を切除した。本症例も、症例 1 と同様、肝血流再開後の AKBR は直ちに 1.0 以上に回復して、術後経過は良好で特に合併症を認めなかった。

症例 3 (57 歳の男性、転移性肝癌) は、3 年前に結腸癌の手術をしたが、Fig. 6~8 にみられるごとく肝右葉に転移して巨大な腫瘍となり、下大静脈を強く圧迫していた症例である。本症例は、肝切離が total hepatic vascular exclusion によっても容易でなく長時間の肝阻血が予想されたため、肝の冷却灌流を行いながら施行した。本症例も術中の AKBR の低下は、バイオポンプ®使用中のみであり、血流再開後には回復し、術後経過は極めて順調であった (Fig. 9)。

このように、バイオポンプ®を使用した肝切除術の最大の利点は門脈うっ滞を回避することであり、術中の AKBR の低下は肝阻血の間のみであり、血流再開と同時に速やかに回復することが多い。術中の AKBR

**Fig. 6** Case3: Metastatic liver cancer (57y. o. M). The right hepatic lobe is entirely occupied with a huge tumor.



**Fig. 7** Finding of hepatic arteriography of the case 3.

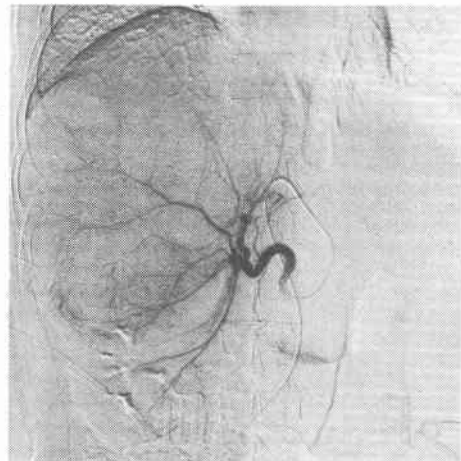
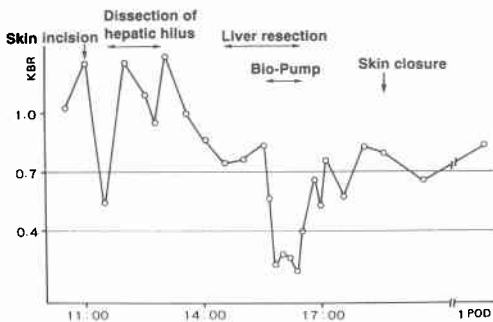


Fig. 8 Finding of MRI of the case 3.



Fig. 9 Changes in intraoperative blood ketone body ratio of the case 3.

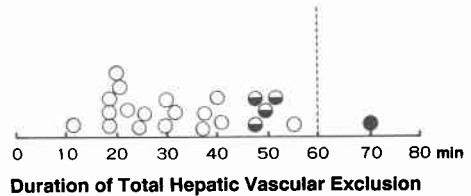


の低下時間が長くなれば、その間の肝の damage も遷延することになり術後経過に大きな影響を与えることは前述した。

Fig. 10 は、現在まで当教室で行われたバイオポンプ®使用肝切除例の、total hepatic vascular exclusionの時間と術後合併症との関係を示している。AKBRの低下時間はこの場合は、ほとんどが、完全肝血流遮断の時間と一致している。この場合の術後合併症とは、黄疸、腹水、血液凝固異常といった肝機能と関連するものであるが、40分以上でそうした合併症が頻発し、70分であった1例は、術後肝不全にて3週間で死亡した。将来的には障害肝の多い肝細胞癌に対しても、冷却灌流法を適応し、肝阻血の許容時間の延長を算ることを検討中である。

Fig. 10 Relationship between postoperative complication and duration of total hepatic vascular exclusion in hepatectomized cases in which Bio-pump® was used.

○:without postoperative complication, ●:with postoperative complication, ●:died of hepatic failure



文 献

- 1) Williamson DH, Lund P, Krebs HA: The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. *Biochem J* 103: 514-526, 1967
- 2) Ozawa K: Biological significance of mitochondrial redox potential in shock and multiple organ failure-Redox theory. *Prog Clin Biol Res* 111: 39-66, 1983
- 3) Asano M, Ozawa K, Tobe T: Postoperative prognosis as related to blood ketone body ratios in hepatectomized patients. *Eur Surg Res* 15: 302-311, 1983
- 4) Yamamoto M, Tanaka J, Ozawa K et al: Significance of acetoacetate/ $\beta$ -hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of the severity of hemorrhagic shock. *J Surg Res* 28: 124-131, 1980
- 5) Ozawa K, Aoyama H, Yasuda K et al: Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure-A redox theory. *Arch Surg* 118: 1245-1251, 1983
- 6) Shimahara Y, Kiuchi T, Yamamoto Y et al: Hepatic mitochondrial redox potential and nutritional support in liver insufficiency. Edited by Tanaka T, Okada A. *Nutritional Support in Organ Failure*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1990, p295-308
- 7) Taki Y, Gubernatis G, Ringe B et al: Significance of arterial ketone body ratio measurement in human liver transplantation. *Transplantation* 49: 535-539, 1990
- 8) Ozawa K, Shimahara Y, Wakashiro S et al: Quantitative assessment and significance of intraoperative stress in hepatectomy. *Circ Shock* 21: 326-327, 1987

- 9) Yamamoto S, Nitta N, Yamaoka Y et al: portal triad cross-clamping in dogs. *Circ Shock* 26: 193-201, 1988  
Deleterious effects of splanchnic congestion on hepatic energy metabolism following repeated

### **Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma**

Kazue Ozawa and Yasuyuki Shimahara

The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Our policy for treatment of hepatocellular carcinoma is to perform extended resection. When curability can be expected, one segment-additive resection would be ideal. Another purpose of extended resection is to enable effective multimodality therapies by the surgical approach, such as removing a tumor thrombus in the portal vein, IVC etc. Extended resection of the liver requires precise judgment of the hepatic functional capacity, and measurement of the blood ketone body ratio is very useful for this. The liver function deteriorates during hepatectomy, as expressed by a prolonged decrease in the blood ketone body ratio. One of the most helpful methods to minimize the extent and duration of the decrease in the intraoperative blood ketone body ratio is to use a Bio-Pump® by which portal congestion can be completely avoided.

**Reprint requests:** Kazue Ozawa The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine Kyoto University  
54 Kawaracho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606 JAPAN

---