

放射線照射後に切除した門脈本幹に腫瘍塞栓を伴った肝細胞癌 3 例

北海道大学第1外科

嶋村 剛 中島 保明 佐藤 直樹 松岡 伸一
 三澤 一仁 神山 俊哉 長淵 英介 今 裕史
 川村 秀樹 津田 一郎 宇根 良衛 内野 純一

門脈本幹に腫瘍塞栓を合併する肝細胞癌 3 例において、腫瘍塞栓に対し放射線照射を施行し、腫瘍塞栓の縮小後に肝切除を行った。症例は39歳の女性、57歳の男性、38歳の男性で、術前に腫瘍塞栓に対し30.0~34.5Gyの放射線照射を施行した。全例で腫瘍塞栓の門脈1次分枝までの退縮を認め、おのおの右3区域切除、拡大右葉切除、右葉切除を定型的に行った。病理組織学的変化では、全例に腫瘍塞栓の変性、壊死が高度に認められ、術中操作による経門脈性播種の危険性を低下させると考えられた。術前放射線照射を併用しなかったVp₃切除症例の平均生存期間が診断より7.5か月、術後無再発期間の平均が1.7か月であったのに対し、これら術前放射線照射を併用した肝切除症例では、おのおの13.3か月、5.3か月と有意に延長しており、術前放射線照射併用肝切除術の有効性が示唆された。

Key words: hepatocellular carcinoma, portal tumor thrombus, hepatectomy after radiation therapy

はじめに

肝細胞癌は門脈に腫瘍塞栓を高率に合併するが門脈本幹、1次分枝に腫瘍塞栓をもつ症例(以下Vp₃症例)の予後は不良である。外科的には、Vp₃症例に対して、肝切除とともに腫瘍塞栓除去術を行うのが一般的である。門脈腫瘍塞栓の縮小と経門脈の腫瘍細胞播種を予防するなどの目的で、放射線照射を行った後に肝切除を施行した報告は少ない¹⁾。今回3例のVp₃症例において放射線照射併用肝切除術を施行したので報告する。

症 例 (Table 1)

症例1: 39歳, 女性。

主訴: 上腹部痛, 腹部膨隆。

現病歴: 1985年6月主訴出現。近医受診し、血管造影にて切除不能Vp₃肝細胞癌と診断。8月12日肝動脈、門脈カニューレション術施行。術後アドリアマイシン(ADR)の動注を施行したが、著明な抗腫瘍効果を認めず10月2日当科転科。

入院時現症: 腹部は軽度膨隆し、腹水を認めた。右季肋下に肝を7cm触知した。

入院時検査所見: ヘモグロビン(Hb) 10.5g/dl, 総蛋白(TP) 5.9g/dl, アルブミン(Alb) 3.0g/dl, 総

Table 1 Operated cases treated with preoperative radiation therapy

Case	Site*	Operation	Survival period(D.F.I)**(Month)	Prognosis
1. 38 M	RPV	R L	6M (1M)	T D
2. 52 M	RPV	R L	6M (2M)	T D
3. 49 M	RPV	Extended R L	11M (2M)	T D
4. 42 M	RPV	R L	7M (3M)	T D
5. 54 M	TR	PS with thrombectomy	7M (1M)	T D
6. 61 M	TR	LS with thrombectomy	8M (1M)	T D
7. 60 M	TR	Extended L L with thrombectomy	3M (0M)	Died (H F)
8. 39 F	TR	RTS after radiation	16M (5M)	T D
9. 57 M	TR	Extended R L after radiation	12M (5M)	Alive
10. 38 M	TR	R L after radiation	10M (6M)	Alive

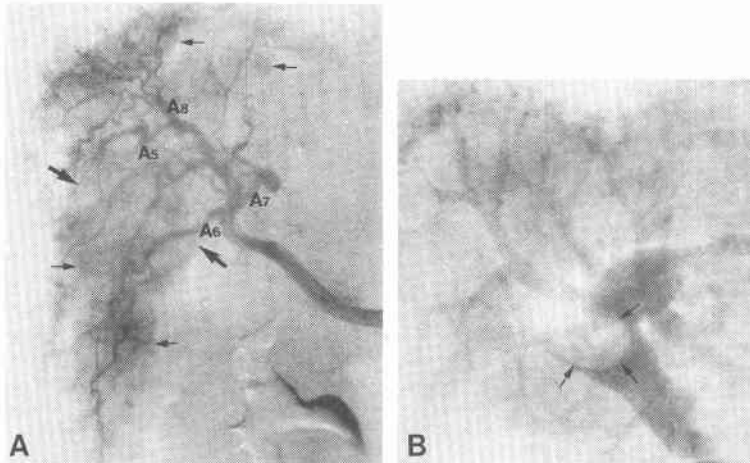
* Site of tumor thrombus RL: Right Lobectomy RTS: Right Trisegmentectomy
 # Disease free interval PS: Posterior Segmentectomy TD: Tumor Death
 RPV: Right Portal Vein LS: Lateral Segmentectomy HF: Hepatic Failure
 TR: Trunk of Portal Vein LL: Left Lobectomy

ビリルビン(T. Bil) 0.5mg/dl, プロトロンビン時間(PT)96%, ICG15分値12.5%で、原発性肝癌取扱い規約²⁾の臨床病期はIIであった。HBs抗原陽性、AFPは255,000ng/mlであった。

入院後経過: 諸検査にて門脈本幹に腫瘍塞栓を合併した右3区域を占拠する最大径15cmの肝細胞癌と診断し、術前動注療法とLinac 10MVのX線を用い前後対向2門法により30.9Gy/6Frの放射線照射を腫瘍塞栓に対して施行した。その後、腫瘍塞栓は、門脈1次分枝に退縮し、1986年1月30日右3区域切除、左胃静

<1992年6月17日受理>別刷請求先: 嶋村 剛
 〒060 北海道札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学部第1外科

Fig. 1 (A) Right hepatic angiogram shows the hypervascular tumor in the S5 (Main tumor) (→) and the S6, S7, S8 (Daughter nodules) (←).
 (B) Portogram via supramesenteric artery shows the tumor thrombus in the right branch & main trunk of portal vein. (←)



脈からの門脈カニューレクションを施行した。切除肝重量は980g。相対的非治癒切除であった。

病理学的所見：Edmondson III型 trabecular type の肝細胞癌であった。腫瘍塞栓は、大部分が壊死に陥っていたが、部分的に腫瘍細胞の残存を認めた。

術後経過：術後経過は良好で、5-FU の門脈内投与を14日間行った。1986年3月8日退院。その後、外来にて経過を観察したが、6月4日残肝に再発を確認し、9月には両側のびまん性肺転移を認め、10月12日死亡した。無再発期間は5か月、診断より16か月の生存であった。

症例2：57歳、男性。

主訴：上腹部不快感。

既往歴：1961年胃切除（輸血あり）。

現病歴：1979年より慢性肝炎の診断で加療。1990年10月、腹部超音波検査にて肝腫瘍を指摘。血管造影などの諸検査によってVp₃肝細胞癌と診断。1990年12月19日当科入院。

入院時現症：貧血、黄疸なし。腹部は平坦、軟で肝を触知せず。腹水なし。上腹部正中に手術創痕を認めた。

入院時検査所見：Hb 15.6g/dl, TP 8.2g/dl, Alb 4.2g/dl, T. Bil 0.7mg/dl, PT 88%, ICG15分値7%で臨床病期はIであった。HCV抗体陽性で、AFPは25,160ng/mlであった。

入院後経過：入院後、肝動脈造影を行い、同時にエ

ピルピシン (epi-ADR) 30mg とパラプラチン (CBDCA) 450mg を Balloon Occluded Arterial Infusion (BOAI) にて動注した (Fig. 1)。こののち門脈腫瘍塞栓に対して34.5Gy/10Fr の放射線照射を施行した。放射線照射後、門脈腫瘍塞栓は門脈本幹から1次分枝まで退縮し (Fig. 2)，1991年2月12日拡大肝右葉切除術、肝動脈カニューレクションを施行した。切除肝重量は900g。主腫瘍は3.5×3.5×3.0cm であり、このほか4個の娘結節を認めた。また門脈断端から肝側5mm の部位より門脈右枝に沿って腫瘍塞栓を認めた。相対的非治癒切除であった。

病理学的所見：Edmondson III型 solid type の肝細胞癌であった。門脈腫瘍塞栓は、その先端が完全に壊

Fig. 2 Computed Tomography (CT) (enhanced)
 (A) CT shows the tumor thrombus in the main trunk of portal vein before radiation therapy. (→)
 (B) Portal tumor thrombus diminished after radiation therapy. (→)

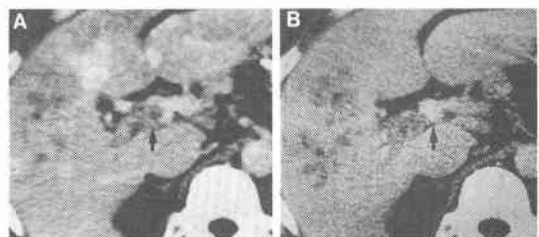
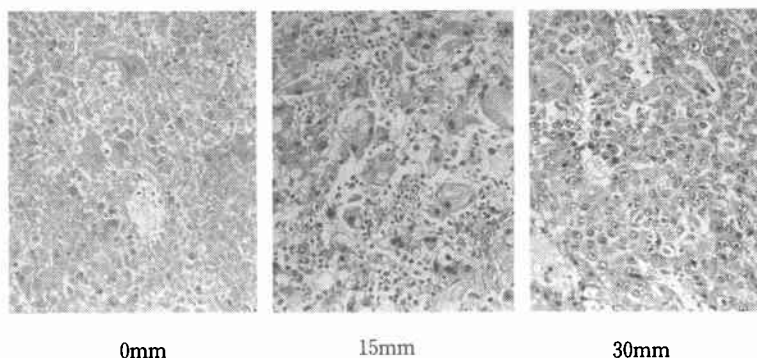


Fig. 3 Pathological findings show the complete necrosis at the tip of portal tumor thrombus (0mm), the degeneration at 15mm from the tip (15mm), and the viable tumor cells at 30mm from the tip (30mm). (H-E stain $\times 100$)



死に陥り、これより15mm肝側の部位では細胞の膨化等の変性が強く、さらに15mm肝側の部位はviabilityの高い腫瘍細胞で構成されていた (Fig. 3)。

術後経過：術後経過は良好で、留置したリザーバーよりビラルピシン (THP-ADR) を用い動注化学療法を施行した。1991年3月16日退院。その後、外来でepi-ADRを用い動注化学療法を施行しつつ経過を観察していたが、1991年7月1日腹部超音波検査にて肝左葉に再発を確認した。無再発生存期間は5か月であった。再発確認後TAEを施行、現在入院加療中である。

症例3：38歳、男性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：1972年より1975年まで急性肝炎の診断にて入院加療。その後、慢性肝炎と診断。

現病歴：1975年より慢性肝炎の診断にて定期的に経過観察。1990年11月より主訴出現。12月1日腹部超音波検査にて肝腫瘍を指摘。12月13日血管造影によりVp₃肝細胞癌と診断。1991年1月18日当科入院。

入院時現症：貧血、黄疸なし。腹部は平坦、軟で肝を触知せず。

入院時検査所見：Hb 13.4g/dl, TP 7.1g/dl, Alb 4.4g/dl, T.Bil 0.6mg/dl, PT 101%, ICG15分値3.0%であり、臨床病期はIであった。HBs抗原陽性。AFPは5,004ng/mlであった。

入院後経過：入院後、腫瘍塞栓に対し30.0Gy/10Frの放射線照射を施行した。腫瘍塞栓の門脈1次分枝への退縮を認め、1991年2月19日手術を施行した。肝右葉切除を予定したが、門脈右枝の結紮切離後、門脈左枝の狭窄が生じた。これに対して、狭窄部を切除し門脈端々吻合を行ったが、温阻血時間が103分と長時間に

及んだため、右肝動脈、右肝管の結紮切離を行ったりうえて、2期的に肝切除することとした。

3月5日肝右葉切除術施行。切除肝重量は480g。相対的非治癒切除であった。

病理学的所見：Edmondson III型 trabecular typeの肝細胞癌であった。腫瘍塞栓は、門脈1次分枝内の部分が80%壊死に陥り、断端は100%壊死に陥っていた。

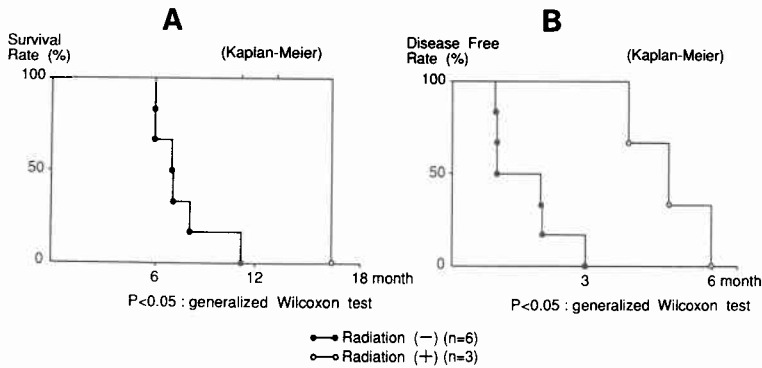
術後経過：術後経過は良好で、門脈左枝の血流改善の目的でウロキナーゼの全身投与を行った。5月7日退院。外来にて経過観察していたが、1991年9月9日残肝に再発を確認した。無再発生存期間は6か月であった。再発確認後TAEを施行、現在入院中である。

考 察

肝細胞癌は高頻度に門脈に侵襲する特徴を有している。原発性肝癌追跡調査第9報⁹⁾によると手術例、剖検例のおのおの14.4%、66.2%に門脈腫瘍塞栓を合併し、Vp₃症例は、おのおの3.0%、42.7%であった。当科におけるVp₃症例は全体の9.8%であり、その平均生存期間は診断より6.6か月と極めて不良である。

原発性肝癌取扱い規約でも、そのStage分類は脈管侵襲に大きく依存し、残肝再発につながるとされる門脈内腫瘍細胞のコントロールは、主腫瘍の切除と同時に予後向上のための重要な課題である。しかし、Vp₃症例では、一般に主腫瘍の大きなものが多く、腫瘍塞栓の治療よりも主腫瘍そのものの治療に苦慮する 경우가多く、保存的治療にゆだねられることも多い。保存的治療では、TAEが主腫瘍のみならず腫瘍塞栓にも有効であったとする報告¹⁾や門脈腫瘍塞栓が選択的門脈枝塞栓術の効果を示し、TAEによって主腫瘍、門脈腫

Fig. 4 Survival Curve (A) and Disease Free Curve (B)



瘍塞栓の両者の縮小が得られたとする報告⁵⁾もある。しかし、門脈本幹に腫瘍塞栓が存在し側副血行路のない症例では、TAEは一般的に禁忌⁶⁾とされている。また、門脈腫瘍塞栓はその大部分が動脈支配であるものの、一部分では門脈血の関与も指摘され、TAEは主腫瘍には効果があるが、門脈腫瘍塞栓や門脈血が主要な栄養血管となっている被膜外浸潤に対しては効果が乏しいことが明らかとなっており⁷⁾⁸⁾、TAE単独での治療には限界があると考えられる。門脈腫瘍塞栓の栄養血管として門脈血が関与しているという臨床的事実⁹⁾¹⁰⁾から門脈内抗癌剤投与の有効性が示唆されるが、Vp₃症例に施行された報告¹⁰⁾¹¹⁾は少ない。

一方、保存的治療ではなく、主腫瘍の局在や肝予備能から肝切除が可能な症例に対する腫瘍塞栓の取り扱いに言及した報告は少ない。今回、われわれはVp₃症例の門脈腫瘍塞栓に対し30.0~34.5Gyの術前放射線照射後に肝切除術を施行した。肝癌に対する放射線療法は、一般的に効果が乏しいとされている¹²⁾。しかし、長島ら¹³⁾は、胆管内腫瘍塞栓を含む脈管内腫瘍塞栓に対し放射線照射を行い画像上、全例に腫瘍塞栓の縮小と40%に完全壊死が得られたとし腫瘍塞栓に対する放射線照射の有効性を報告している。また、主腫瘍、腫瘍塞栓に対する小範囲での30~50Gyの放射線照射で大きな副作用もなく良好な治療効果をあげているとする報告¹⁴⁾もある。

放射線線量に関しては、Ingoldら¹⁵⁾が、照射後肝炎に関する報告のなかで肝臓に対する放射線照射の安全域は30~35Gyであり、小範囲の照射では、55Gy程度まで可能であろうとしている。われわれは、腫瘍塞栓に局限した30.0~34.5Gyの照射により大きな副作用もなく、画像上、腫瘍塞栓の門脈1次分枝への縮小を

Table 2 Operated cases

	Case 1	Case 2	Case 3
HBsAg/HCVAb	(+)(-)	(-)(+)	(+)(-)
AFP(ng/ml)	255000	25160	5004
Site of main tumor	H ₂ -APM	H ₂ -PA	H ₂ -PA
Site of tumor thrombus	Trunk	Trunk	Trunk
Preoperative radiation (Gy)	30.9	34.5	30.0
Operation	Right trisegmentectomy	Extended right lobectomy	Right lobectomy
Prognosis (month)	Tumor Death (16)	Alive (12)	Alive (10)

認め、病理組織学的にも完全壊死を含む効果を確認した。これらの事実は、術中操作によるViabilityの高い腫瘍細胞の経門脈性播種を防止すると同時に、門脈血流の遮断をとともう腫瘍塞栓除去術を併施しない肝切除が可能であることを示している。同時期の術前に放射線照射を施行しなかったVp₃肝切除7例(Table 2)(術後肝不全死1例を除く)の無再発期間が1.7か月、平均生存期間が7.5か月であったのに対し、これら放射線照射併用肝切除例では、おのおの5.3か月、13.3か月であり有意に延長していた(Fig. 4)。

術前放射線照射後の肝切除によりVp₃症例の成績向上は認められたが、現在経過観察中の2例に残肝再発を認めている。したがって長期予後改善のためには、画像上捉えられない肝内転移巣に対する治療などを含めよりいっそう効果的な集学的治療が必要である。

文 献

- 1) 伊藤美夫, 宇根良衛, 佐藤裕二ほか: 門脈本幹に腫瘍塞栓を伴う肝細胞癌の切除経験. 北海道外科誌 32: 92-95, 1987
- 2) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1987
- 3) 日本肝癌研究会編: 第9回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会事務局, 京都, 1990

- 4) 陶山芳一, 堀士雅秀, 頼住 一ほか: 肝細胞癌の門脈腫瘍塞栓に対する治療効果—門脈腫瘍塞栓改善例の検討—. 癌の臨 33: 35—41, 1987
- 5) 才津秀樹, 谷脇 智, 奥田康司ほか: 門脈内腫瘍塞栓が選択的門脈枝塞栓術 (TPE) 効果を示した肝細胞癌の1例. 肝臓 29: 1095—1099, 1988
- 6) 佐藤守男, 山田龍作: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的臨床的検討. 日医放線会誌 43: 977—1005, 1983
- 7) 佐々木洋, 今岡真義, 松井征雄ほか: 肝細胞癌における術前 Transcatheter arterial embolization therapy の意義について—組織学的検討を中心に—. J Jpn Soc Cancer Ther 17: 1917—1924, 1982
- 8) 杉原茂孝, 神代正道, 中島敏郎ほか: 原発性肝癌の病理形態学的研究—外科切除例からみた肝細胞癌の進展について—. 肝臓 27: 607—614, 1986
- 9) 竜 崇正, 山本義一, 山本 宏ほか: 肝動脈塞栓術併用肝切除例の検討. 日消外会誌 18: 60—65, 1985
- 10) 佐藤元道, 渡部祐司, 酒井 堅ほか: 門脈・肝動脈内注入化学療法と肝動脈塞栓術の併用が著効した肝癌症例. J Jpn Soc Cancer Ther 21: 1318—1324, 1986
- 11) 渡邊正志, 前田利道, 鷺沢尚宏ほか: 門脈内持続化学療法で門脈内腫瘍塞栓の改善を認めた肝細胞癌の1例. 東邦医学会誌 34: 482—487, 1988
- 12) El-Domeiri AA, Huvos AG, Goldsmith HS et al: Primary malignant tumors of the liver. Cancer 27: 7—11, 1971
- 13) 長島 通, 竜 崇正, 向井 稔ほか: 脈管内腫瘍塞栓合併肝細胞癌の治療—腫瘍塞栓に対する放射線照射の効果について—. 肝臓 28: 735—744, 1987
- 14) 高良健司, 大藤正雄, 奥田邦雄ほか: 肝細胞癌の放射線治療の効果に関する臨床的ならびに病理組織学的検討. 日消病会誌 80: 1660—1660, 1983
- 15) Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS et al: Radiation hepatitis. Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med 93: 200—208, 1965

Preoperative Radiation Therapy and Surgery in Three Patients with Hepatocellular Carcinoma with a Tumor Thrombus in the Portal Trunk

Tsuyoshi Shimamura, Yasuaki Nakajima, Naoki Sato, Shinichi Matsuoka, Kazuhito Misawa,
Toshiya Kamiyama, Eisuke Nagabuchi, Hirofumi Kon, Hideki Kawamura,
Ichirou Tsuda, Yoshie Une and Junichi Uchino
First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

Recently, we performed hepatectomies on three patients with hepatocellular carcinoma with a tumor thrombus in the portal trunk (Vp3 HCC patient) after radiation therapy (30.0~34.5 Gy) which was aimed to minimize the portal tumor thrombus. Another aim of this therapy was to decrease postoperative recurrence in the residual liver due to dissemination via the portal vein. Pathological findings in the resected specimens revealed degenerative changes in the portal tumor thrombus including complete necrosis. The mean survival period and the mean disease-free interval were, respectively 13.3 and 5.3 months in patients with preoperative radiation and 7.5 and 1.7 months in those without radiation. These differences were statistically significant, and hepatic resection following radiation therapy was proved to be effective in Vp3 HCC patients.

Reprint requests: Tsuyoshi Shimamura First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine
Kita 15 Nishi 7, Kita-ku Sapporo, 060 JAPAN