

無水エタノールを用いた術前経皮経肝門脈塞栓術 5 例の経験

北海道大学医学部第 1 外科

中川 隆公	宇根 良衛	小笠原和宏	三澤 一仁
神山 俊哉	嶋村 剛	秦 庸壮	羽田 力
中島 保明	松下 通明	佐藤 直樹	内野 純一

1990年4月より93年9月までの間に、5症例に対して無水エタノールを用いた経皮経肝門脈塞栓術 (PTPE)を行った。いずれも肝右葉に腫瘍が存在し、門脈右枝に対して PTPE を行い、その後、右葉切除を行った。非塞栓葉である左葉の体積は前値 $348.4 \pm 120.3 \text{cm}^3$ より、2週後 $563.0 \pm 149.6 \text{cm}^3$ 、4週後 $675.0 \pm 173.1 \text{cm}^3$ に増加した。右葉は $912.0 \pm 329.6 \text{cm}^3$ から2週後 $841.0 \pm 261.9 \text{cm}^3$ 、4週後 $668.0 \pm 350.1 \text{cm}^3$ に減少した。無水エタノールを20ml用いた症例では、肝壊死範囲が広く、ALTの上昇が著明であり、塞栓葉は $57 \pm 23\%$ に縮小し、非塞栓葉は $249 \pm 80\%$ に増大した。病理組織学的にはH-E染色で塞栓部の細胞が強い好酸性を示すのに対して、非塞栓部の細胞は分泌顆粒が増加し明るくみえ、細胞は腫大し、再生肝の特徴を呈していた。PTPEは術前に残存予定肝体積を増加させ肝癌切除例にとって有効な方法と考えられた。

Key words: percutaneous transhepatic portal embolization, hepatocellular carcinoma, dehydrated ethanol

はじめに

肝細胞癌の手術成績の向上のためには、手術適応の拡大と術後肝不全などの合併症を減少させることが重要である。これを目的として、術前の経皮経肝門脈塞栓術；percutaneous transhepatic portal embolization (以下、PTPE と略記)が行われるようになってきた¹⁾²⁾。これにより切除肝体積を減少させ、残存予定の非塞栓肝区域の肥大化を促し切除率を低下させることを目的としている。

教室では、無水エタノールの殺細胞能に注目し、単なる塞栓効果のみならず抗腫瘍効果も期待して、無水エタノールを用いた PTPE を実験的および臨床的に検討してきた。今回は本法により肝切除を施行した5症例について、PTPE後の肝体積の変化と臨床病理学的特徴についての検討結果およびその有効性について報告する。

対 象

1990年4月1日より1993年9月30日までに教室で経験した肝細胞癌切除患者は119症例であるが、このうち肝右葉に腫瘍が存在し、門脈右枝に対し、PTPEを行

Table 1 Characteristics of 5 patients who underwent PTPE

	1	2	3	4	5
age	66	68	43	40	54
sex	M	M	M	M	M
hepatitis virus	C	C	B	B	B
clinical stage	III	IVA	IVA	II	IVA
liver disease	LC	CH	CH	CH	LC
ICGR15 (%)	26.5	26	7.8	2.1	7.5
ethanol (ml)	11	12	20	25	35

B; HBsAg (+), C; HCV-Ab (+)

CH; chronic hepatitis, LC; liver cirrhosis

いその後肝切除を行った5症例を対象とした。5例中4例には右葉切除を1例には拡大右葉切除を行った (Table 1)。エタノールの流入量により、20ml未満を small dose 群 (SD 群; 2例)、20ml以上を large dose 群 (LD 群; 3例)とした。

PTPEの適応は教室の切除基準³⁾の限界値に近い例とした。いずれの症例も PTPE 後、5~6週で肝切除を行った。

方 法

PTPE 群の治療: PTPEを行う前に、まず、lipiodol 3~10ml と epirubicin 20~60mg の懸濁液により肝動

<1995年4月5日受理>別刷請求先: 中川 隆公
〒060 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学部第1外科教室

注を行い、その2週間後PTPEを行った。無水エタノールは10~35ml用いた。PTPE施行中およびその後には、無水エタノール注入による循環動態の変化などは認められず、酩酊などの血中アルコール濃度の急上昇を示す症状は出現しなかった。

体積の測定：肝体積および脾体積はPTPE前、PTPE後2週、4週および肝切除4週後にCTを施行し、X-plan(Ushikata 360i)を用いて、肝左葉、右葉、腫瘍、右葉壊死部分の体積および有効肝切除率を測定した⁴⁾。また、全肝体積より腫瘍体積と壊死部分体積をのぞいた部分の体積を有効肝実質体積とし、その検討を加えた。造影CTで造影剤を取り込まない低吸収域となる部分を壊死部分とした。

血液生化学的検査：白血球・赤血球・血小板数、ALT、血清総ビリルビン値、PT・HPTを前値および、PTPE後1・3・5・7日目、以後1週ごとに測定した。

病理組織学的検討：PTPEによる塞栓葉の非腫瘍部と手術時の左葉生検部分の非腫瘍部をH-E染色により検索した。

結 果

体積の変化：PTPE群では、左葉の体積は前値348.4±120.3cm³より、2週後563.0±149.6cm³(前値比171±54%)、4週後675.0±173.1cm³(前値比209±80%)に増加し、術4週後には754.8±162.6cm³(前値比237±98%)となった。右葉は912.0±329.5cm³から2週後841.0±261.9cm³(前値比93±8%)、4週後668.0±350.1cm³(前値比71±14%)に減少した(Fig. 1)。有効肝切除率は69.2±7.0%から、2週後52.0±8.0%、4週後41.8±13.1%に減少した。

有効肝実質体積の変化：PTPE群において、有効肝実質体積の変化をみると、5症例ともPTPE前値の

15%以内の変化に留まり、変化率の平均は2週後4.9±5.8%、4週後4.8±6.1%であり、PTPE後の有効肝実質体積はほぼ一定に保たれた(Fig. 2a)。

エタノールの注入量による体積の変化をみると、前値を100としてPTPE 4週後には、SD群では右葉の有効肝実質体積は74±18%に縮小し、左葉が147±21%と増加した。それに対して、LD群では、肝右葉の萎縮、および、肝左葉体積の増加が大きく、それぞれ、57±23%に縮小し、249±80%に増大した(Fig. 2bc)。

血液生化学検査：白血球・赤血球数はほぼ一定値で経過したが、血小板数はPTPE後2日に最低値をとり、前値を1として比をとると、0.5±0.14と半数になったが、14日にはほぼ前値に復した(Fig. 3)。血清総ビリルビン値は5例中1例(症例5)のみ最高3.0mg/dlまで上昇したが、その他すべて正常範囲内であった。ALTはPTPE後1日が、1,348±1,258IU/dlと最高値をとり、3週には前値に復した(Fig. 4)。SD群と、LD群でALTの変化をみると、SD群がALTの

Fig. 2 Changes of effective liver volume after PTPE

a : all cases, bc : in relation to ethanol dose. L ; left lobe, R : right lobe, T ; tumor, N ; necrosis

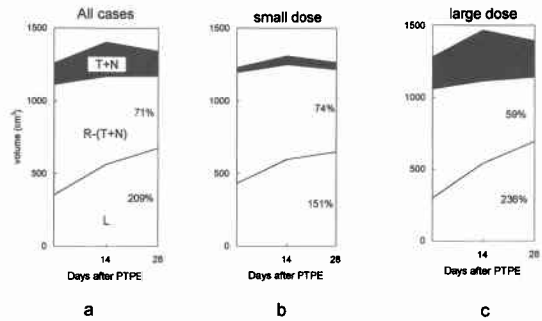


Fig. 3 Blood platelet counts after PTPE

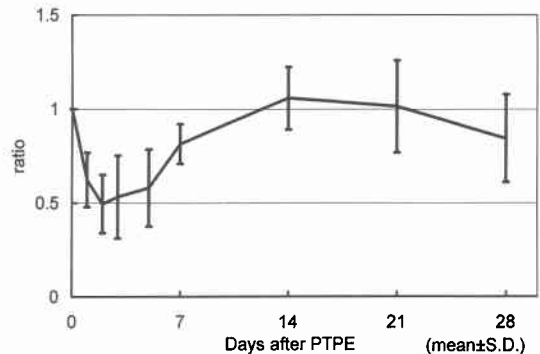


Fig. 1 Volume changes of liver lobes after PTPE

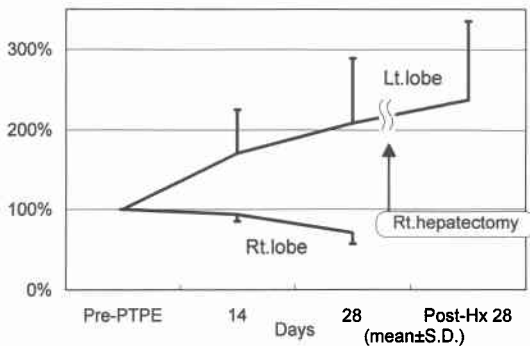


Fig. 4 Levels of ALT after PTPE

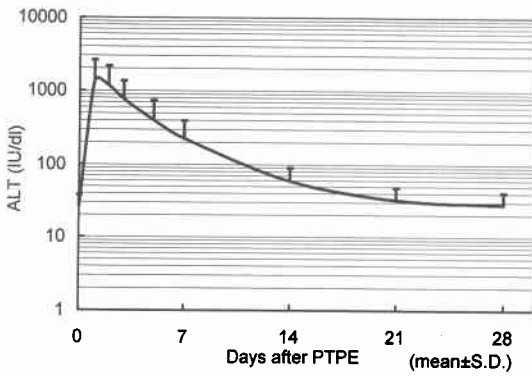
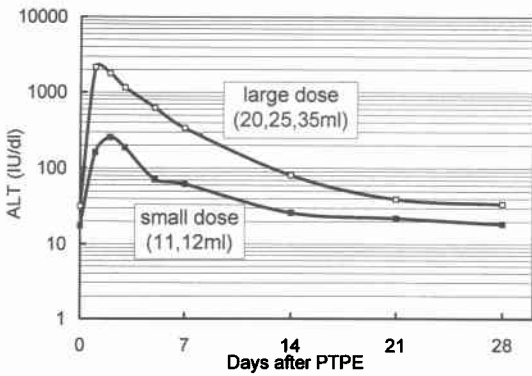


Fig. 5 Levels of ALT after PTPE in relation to ethanol doses



最大値が2日の255±169IU/dlであったのに対して、LD群では1日に2,140±902IU/dlまで上昇した(Fig. 5)。PTは全経過を通じて正常範囲内で推移し、HPTはPTPE後1日目のみ5例中2例(症例3・5)で、正常範囲以下(それぞれ57, 46%)となったが、それ以外はすべて正常範囲内で経過した。

病理組織学的特徴：H-E染色で塞栓部の肝細胞が強い好酸性を示すのにたいして、非塞栓部の肝細胞は細胞質内の分泌顆粒が増加し明るくみえた。また、細胞は腫大し、細胞間腔も小さくなり、類洞を圧排し、敷石状に密に連なっている所見であった。

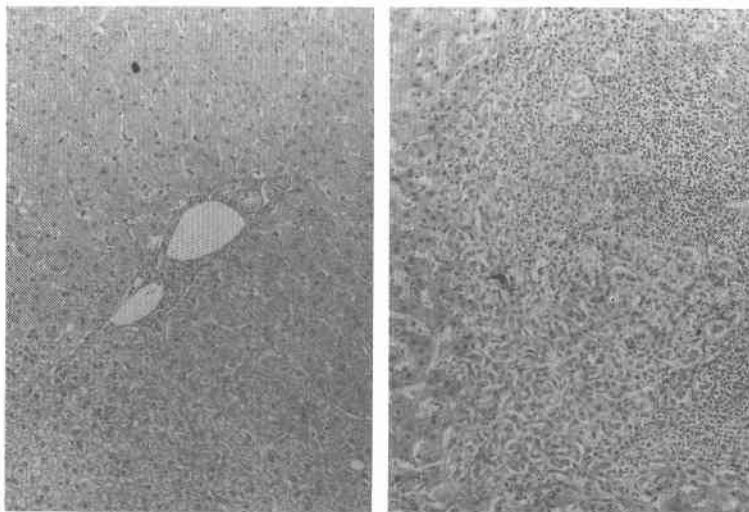
塞栓部にみられる組織学的変化として肝細胞の壊死像と偽胆管の増生、組織内出血がみられた。グリソン鞘周囲ではリンパ球細胞の浸潤と線維化が著明であった(Fig. 6)。

考 察

木下ら¹⁾によって始められたPTPEは、肝切除症例の拡大を目的として近年多くの施設で行われるようになってきた²⁾⁵⁾。塞栓物質にはgelfoam powderやフィブリン糊など種々の物質が用いられている²⁾⁵⁾が、教室では無水エタノールを塞栓物質として用いてきた⁶⁾。無水エタノールは強い凝固作用とともに殺細胞作用をもつため微小なVP因子や門脈近傍のIM因子に対する抗腫瘍効果が期待できる⁶⁾。

他施設でのフィブリン糊やgelfoam powderを用いたPTPEでは、PTPE後2週での非塞栓葉の増加率は8.8~31.7%²⁾⁵⁾であるのに対して、無水エタノールを

Fig. 6 Left side ; residual left lobe. Right side ; embolized right lobe (H.E. ×400)



用いた本検討では平均71%であった。4週後の体積の変化をみると、5症例の平均では非塞栓葉は約2倍になり、さらにLD群においては平均で約2.5倍になった。教室での肝切除後のデータでは⁷⁾、有効肝切除率と4週後の残肝体積の関係には1次相関がみられた。本検討の5症例のPTPE前の有効肝切除率の平均値約70%と、同率の症例に対して肝切除を行った場合4週後には残存肝は2.27倍になる計算になる。このように、無水エタノールを用いた場合は肝切除後の残存肝肥大に匹敵する効果が期待できる。

無水エタノールを用いた場合と他の塞栓物質を用いた場合との違いはPTPE後のALTの上昇に大きな差がみられる。PTPE後のALTの最大値はフィブリン糊を用いた場合平均 $286 \pm 489 \text{IU}$ ⁸⁾と報告されている。それに対して非塞栓葉の肥大が大きかったLD群では、ALTの最大値が平均で $2,140 \pm 902 \text{IU}$ の高値となった。ALTの値は肝細胞の壊死量に比例すると考えられる。無水エタノールは粘性の低い液体であるため、大量に門脈に投与すると血管外へのエタノールの漏出が生じ、周囲の肝細胞壊死が起こる。血管外漏出量が多いほど肝細胞壊死が広範囲におよび、その結果著明な肝逸脱酵素の上昇がみられる。組織学的にはPTPEによりグリソン鞘周囲を中心に著明なリンパ球浸潤と肝細胞壊死を認め、重症型急性ウイルス性肝炎と類似した組織像を示す。特にエタノールの漏出の多い例では肝細胞壊死は広範囲におよび、劇症肝炎に類似している。

劇症肝炎の場合にみられる再生肝細胞の組織像について内田⁹⁾は、「大きさと形が一樣で、単核、細胞質は淡明・水腫性で、類洞をスリット状に圧排し、敷石状に集めきあっている細胞である。」と述べており、これは、PTPE後の非塞栓葉にみられる細胞の特徴と一致している。

急性肝炎では、human hepatocyte growth factor (以下、hHGFと略記)が $0.55 \pm 1.04 \text{ng/ml}$ 程度まで上昇し、さらに肝細胞壊死が広範囲に及ぶ劇症肝炎ではhHGFが $12.14 \pm 14.42 \text{ng/ml}$ にまで上昇する¹⁰⁾。PTPE後も劇症肝炎と類似した組織像を示し、非塞栓葉が劇症肝炎時の再生肝細胞の組織像と類似していることより、PTPE後もhHGFが高値となり、非塞栓葉の肥大と関連している可能性があり、今後の研究課題としたい。

塞栓葉の萎縮が進み、非塞栓葉は代償性に肥大する。本検討5例においては有効肝実質体積が一定に保たれるように推移した。肝の再生肥大においてこのような経過をたどることが事実とすると興味深い現象であり、今後症例を重ねて検討したいと思う。また、塞栓葉の萎縮と非塞栓葉の肥大に伴い、有効肝切除率は減少し、肝切除後の合併症を回避する上で有効であった。

非塞栓葉の機能の点では、血清総ビリルビン値、凝固系検査値はほぼ正常範囲内で推移した。ALTの上昇は塞栓葉の肝細胞壊死によるものであり、非塞栓葉の肝細胞は壊死をきたさず蛋白合成や胆汁分泌などの働きは保たれており、ALTが高値を来したとしても肝不全などの重篤な合併症は来さなかった。

以上の検討から、無水エタノールによるPTPEは非塞栓葉の腫大を促し、肝予備能の低い症例に対する切除適応拡大に有効な方法であると思われた。

本論文の内容は第44回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 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塞栓術. 肝臓 25: 1504, 1984
- 2) 小菅智男, 幕内雅敏, 高山忠利ほか: 肝切除の安全性向上と適応拡大のための術前門脈塞栓術. 日外会誌 92: 1320-1323, 1991
- 3) 内野純一, 中島保明, 宇根良衛ほか: 肝臓の機能的予備力. 肝・胆・膵 18: 673-679, 1989
- 4) 宇根良衛, 小笠原和宏, 神山俊哉ほか: CT画像による簡便な肝容積測定法. 日外会誌 94: 702-706, 1993
- 5) 田中 宏, 木下博明, 広橋一裕ほか: 術前経皮経肝門脈塞栓術による肝切除の適応拡大と安全性の向上. 日外会誌 93: 1317-1323, 1992
- 6) 内野純一, 宇根良衛: 肝細胞癌. 消外 17: 527-533, 1994
- 7) Ogasawara K, Une Y, Nakajima Y et al: The significance of measuring liver volume using computed tomographic images before and after hepatectomy. Surg Today 25: 43-48, 1995
- 8) 木下博明, 酒井克治, 広橋一裕ほか: TAE・PTPE併用肝切除の意義とその問題点. 肝・胆・膵 18: 231-238, 1989
- 9) 内田俊和: 病理からみた劇症肝炎の発生機序. MB Gastro 1: 13-19, 1991
- 10) 武藤泰敏, 河合 忠, 佐藤俊一ほか: 肝疾患患者における血清ヒト肝細胞増殖因子(hHGF)レベル測定の臨床的意義. 肝・胆・膵 25: 541-549, 1992

Five Cases Treated by Preoperative Percutaneous Transhepatic Portal Embolization with Dehydrated Ethanol

Takahito Nakagawa, Yoshie Une, Kazuhiro Ogasawara, Kazuhito Misawa, Toshiya Kamiyama, Tsuyoshi Shimamura, Tsunetake Hata, Tsutomu Haneda, Yasuaki Nakajima, Michiaki Matsushita, Naoki Sato and Junichi Uchino
First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

For the last 4 years, we have been carrying out preoperative percutaneous transhepatic portal embolization (PTPE) with dehydrated ethanol in 5 patients who had unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). They underwent right hepatectomy after PTPE for the right portal vein. The mean volume of the left lobe had increased from 348.4 ± 120.3 to 563.0 ± 149.6 cm³ 2 weeks after PTPE, and to 675.0 ± 173.1 cm³ 4 weeks after PTPE. The mean volume of the embolized right lobe had decreased from 912.0 ± 329.6 cm³ to 841.0 ± 261.9 cm³ 2 weeks after PTPE, further to 668.0 ± 350.1 cm³ 4 weeks after PTPE. When the dose of the injected dehydrated ethanol exceeded 20 ml, the hepatic necrosis was widespread, with a concomitant increase in the serum ALT level. Four weeks after PTPE with higher dose ethanol, the volume of the right lobe had decreased to $57 \pm 23\%$, whereas, that of the left lobe had increased to $249 \pm 80\%$. Histopathologically, the cells of the embolized right lobe were eosinophilic in H-E staining, and the left lobe hepatocytes were bright and contained many secretion granules. We suggest that PTPE with dehydrated ethanol may extend the indications for liver resection for HCC because of its favorable effect on the future residual liver volume.

Reprint requests: Takahito Nakagawa First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine
N15 W7, Kita-ku, Sapporo, 060 JAPAN
