

肝細胞癌に対する内視鏡的経鼻胆管ドレナージによる 胆管クーリング下マイクロ波凝固療法の経験

熊本大学第2外科, 熊本大学第3内科*

別府 透 山本謙一郎 広田 昌彦 山口 康雄
比企 裕 松田 貞士 石河 隆敏 前田 誠士*
藤山 重俊* 小川 道雄

内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(endoscopic naso-biliary drainage: ENBD)による胆管クーリング下経皮的マイクロ波凝固療法(PMCT)を試行した。症例は60歳の女性。後区域グリソン鞘に近接した20×17mmの高分化型肝細胞癌を認めた。C型肝硬変を合併しており、臨床病期はII期であった。ENBDチューブから冷却した生理食塩水の注入と吸引を繰り返すことにより胆管をクーリングした。1.6mmの深部針で60W, 30秒凝固の条件で5回のPMCTを試行した。術後に一過性の高アミラーゼ血症を認めたが、保存的に治癒した。治療後の造影CTでは血管損傷を認めることなく、腫瘍は周囲肝組織を含めて直径30mmの造影効果のない低吸収域となった。胆管についてはMRCPで経過観察を行っているが、狭窄や拡張を認めていない。術後半の現在、無再発生存中である。本法は肝内グリソン鞘に近接した肝細胞癌治療における新しい選択肢となりうる。

はじめに

マイクロ波凝固療法(以下, MCT と略記)はその根治性と安全性のバランスのよさから肝細胞癌治療の中心的存在となりつつある^{1)~6)}。適応が広いことがMCTの特徴であるが、グリソン鞘にごく近接した肝細胞癌は治療による胆管損傷の可能性がある、MCTの適応外とされている³⁾⁷⁾。そのような症例に対するMCTの適応拡大のために、われわれは開腹下胆管クーリング法を開発して、報告した⁸⁾。しかし、開腹による手技は肝機能不良例が多く、再発が高率にみられ反復治療が必要な肝細胞癌ではデメリットともなりうる。

そこで、われわれは内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(以下, ENBD と略記)による胆管クーリング下に経皮的MCT(以下, PMCT と略記)を行うという新しい治療法(以下, 本法と略記)を考案した。右後枝グリソン鞘に近接した肝細胞癌例に本法を施行し、良好な成績を得たので報告する。

症 例

患者: 60歳, 女性

<1999年9月22日受理> 別刷請求先: 別府 透
〒860 8556 熊本市本荘1-1-1 熊本大学医学部第2外科

主訴: 肝細胞癌の治療目的

家族歴: 母親が胃癌で死亡。兄と姉がC型肝炎。

生活歴: 飲酒, 喫煙歴なし。輸血歴なし。

既往歴: 昭和62年より甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモン剤服用中。平成5年3月に特発性血小板減少症にて開腹下脾臓摘出術を施行された。

現病歴: 昭和58年よりC型慢性肝炎で加療されていた。平成10年6月当院第3内科の腹部超音波検査で肝S₆に肝腫瘍を指摘され、超音波ガイド下の肝生検で高分化型肝細胞癌と診断された。同年8月25日に肝動脈化学塞栓療法(以下, TACE と略記)目的で血管造影が行われたが、腫瘍濃染がはっきりしないため、同年9月8日にPMCT目的で当科入院となった。

入院時現症: 身長151cm, 体重49kg。栄養状態良好で腹水や浮腫を認めなかった。腹部は平坦, 軟で肝や腫瘍を触知しなかった。

入院時検査所見: 血液検査では, RBC 331万/μl, Hb 10.8g/dl, Ht 31.1%, 血小板8.6万/μl と軽度の貧血と血小板低下を認めた。T-P 7.4g/dl, albumin 3.3g/dl, T-Bil 1.2mg/dl, GOT 40U/l, GPT 38U/l, Ch-E 76U/l, ICG(K 値0.08, R₁₅: 29.2%)と肝障害を認めた。PT 15.2秒(61%)で腹水を認めないことより臨床病期IIであった。B型肝炎関連ではHBs抗原は陰性でHBs

Table 1 Laboratory data on admission

| | | | |
|---------------|-----------------------------|-----------------|--------------------------|
| WBC | 4,500 / μ l | NH ₃ | 46 μ g/dl |
| RBC | 331 $\times 10^4$ / μ l | ICG | K : 0.08 |
| Hb | 10.8 g/dl | | R ₁₅ : 29.2% |
| Ht | 31.1 % | | |
| Plt | 8.6 $\times 10^4$ / μ l | PT | 15.2s (61%) |
| | | APTT | 35.9s (78%) |
| T-P | 7.4 g/dl | HBs Ag | (-) |
| Alb | 3.3 g/dl | HBs Ab | (+) |
| T-Bil | 1.2 mg/dl | HBc Ab | (+) |
| D-Bil | 0.4 mg/dl | HCV Ab | (+) |
| GOT | 40 u/l | | |
| GPT | 38 u/l | | |
| LDH | 364 u/l | AFP | 56.6 ng/ml |
| ALP | 228 u/l | | (L ₃ : 3.9%) |
| LAP | 63 u/l | PIVKA II | 16 mAU/ml |
| γ -GTP | 19 u/l | CA19-9 | 27.8 U/ml |
| ChE | 76 u/l | CEA | 1.3 ng/ml |
| BUN | 9.6 mg/dl | | |
| Cr | 0.48 mg/dl | | |

Fig. 1 Ultrasonography demonstrated a high echogenic tumor, 20 \times 17 mm in size, with halo, which located adjacent to the Glisson capsule of the posterior segment in the liver.



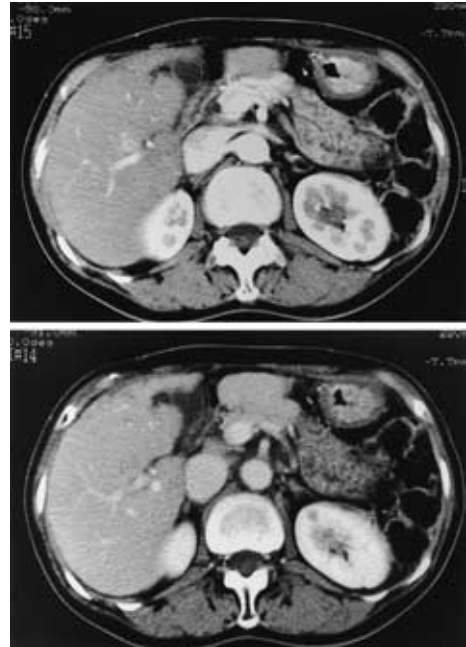
抗体と HBC 抗体が陽性, C 型肝炎関連では HCV 抗体が陽性であった。腫瘍マーカーとしては AFP が 56.6 ng/ml と軽度上昇を認めたが, L₃ 分画は 3.9% と正常範囲であった。PIVKA II も 16 mAU/ml と正常であった (Table 1)。

腹部超音波検査: 腫瘍は 20 \times 17 mm で, S₆ グリソン鞘に接した halo を伴う, 高エコー腫瘍として描出された (Fig. 1)。

腹部 computed tomography(以下, CT と略記): S₆

Fig. 2 Hepatic arterial phase enhancement of the tumor at CT imaging was noted. Subsequently, the contrast medium in the tumor was washed out in the portal phase.

upper : arterial phase, bottom : portal phase



グリソン鞘に近接する動脈相で enhance され, 門脈相で wash out される腫瘍を認めた (Fig. 2)。

腹部 magnetic resonance imaging(以下, MRI と略記): 腫瘍は T1 強調像で低信号, T2 強調像で高信号を呈し, dynamic study で造影効果を認めた。

腹部血管造影 X 線検査: 静脈相で腫瘍に一致して濃い濃染像を認めた。門脈像に異常を認めなかった。

以上より, 右後区域グリソン鞘に近接した Stage I 肝細胞癌と診断した。単純な PMCT では胆管損傷の危険が高いと判断し, 本法を行う方針とした。

胆管クーリング下 PMCT: 内視鏡下に 7Fr の ENBD チューブ (ENBD-7-NAG MEDICO'S Hirata) の先端を左胆管内に留置した。本チューブは 9 個の側孔を有しており, 透視下に造影剤の注入と吸引が極めて速やかにできることから, 十分な胆管クーリングが可能と判断した (Fig. 3)。胆管造影時に膵管は造影されなかった。最初に, 20ml の約 4 倍に冷却した造影剤入りの生理食塩水 (以下, 冷生食と略記) を胆管内に注入した。PMCT 中には 5 秒間に 1 回の割合で冷生食の吸入, 注

Fig. 3 Endoscopic nasobiliary drainage(ENBD) tube (Fr. #7) was located in the left biliary tract. Under fluoroscopic control, the irrigation test was performed with contrast medium before biliary cooling irrigation with cold saline.
upper : injection, bottom : suction



Fig. 4 The hepatic tumor was detected as a high echogenic area due to bubble induced by MCT immediately after the therapy.



Fig. 5 Contrast-enhanced CT images showed an unenhanced area (30 mm in size) at the therapeutic site on postoperative day 8.



引を行った。吸引している時間はなるべく短かくし、胆管ができるだけ冷生食で満たされるようにした。PMCTは体外エコー下に14Gの絶縁針を腫瘍直上まで誘導し、内筒を抜去後に1.6mmの深部電極を腫瘍中心の底部まで穿刺した。引き続き60W、30秒、同時通電解離ありの条件でのPMCTを5回施行した。PMCT後のエコー像を示す(Fig. 4)。腫瘍全体は発生したバブルにより高エコーとなった。同時に施行したドプラーエコーでは凝固部の血流を認めず、門脈後区域枝の血流は十分に温存されていた。術後7日目のヘリカルCT動脈相にて腫瘍の一部に造影効果を認めた。腫瘍全体はS₆とS₇グリソン鞘の分枝部にあったが、残存が疑われた部分はS₆グリソン鞘の末梢部であったため、胆管クーリングを行わずにPMCTを行った。腹部エコーで、腫瘍全体は高エコーであったが同部分はやや低エコーであったため同定可能であった。初回治療時には60W、30秒の条件でPMCTを施行したが、そのために凝固巣形成が不十分となった可能性があったた

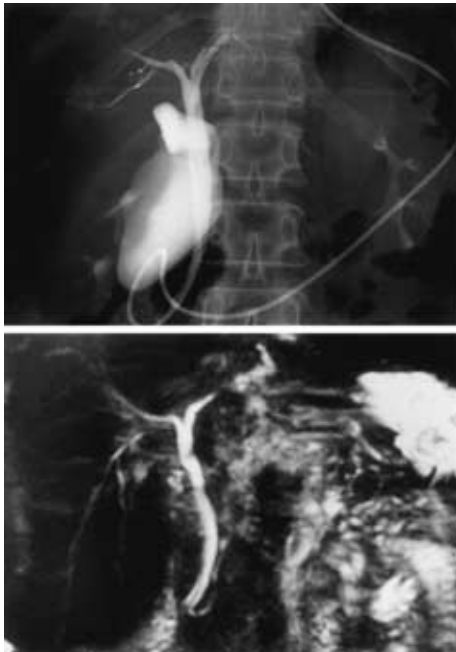
め、60W、60秒の条件で2回のPMCTを追加した。28日目のCTでは腫瘍部は周囲肝組織を含めて直径30mmの造影効果のない低吸収域となった(Fig. 5)。術後1日目のENBD造影、20日目のMRIによる胆管像で、後区域胆管の描出は良好で胆管狭窄や胆管拡張を認めなかった(Fig. 6)。

術後経過：急性膵炎の予防のために、ウリナスタチン15万単位/日を治療前から投与したが、膵アミラーゼは術後1,938U/Lに上昇した。臨床的にはごく軽度の背部痛と2日間の38以上の発熱を認めたのみで、白血球、CRPともに正常範囲を推移した。膵アミラーゼも術後4日目には正常に復した。術後2日目より飲水を、4日目より食事を開始した。その後特に問題なく経過

Fig. 6 Neither cholangiogram with ENBD tube nor MR-cholangiography demonstrated the stricture or dilatation of biliary tree in the posterior segment of the liver after MCT.

upper : cholangiogram with ENBD tube on postoperative day one.

bottom : MR-cholangiography on day 20



し、術後20日目に軽快退院となった。術後半年の現在、再発なく生存中である。

考 察

グリソン鞘にごく近接した肝細胞癌は治療上の制約が多い。すなわち肝切除では広範囲切除を必要とする場合が多く、経皮的エタノール注入療法においても脈管内にエタノールが流入しやすいため合併症をきたしやすい。TACE には脈管損傷の危険性はないが、この部位の腫瘍は複数の feeder から豊富な血流を受ける場合が多く根治的治療が難しい。一方、MCTにおいても、胆管損傷の危険性が報告されている¹⁷⁾。その理由としては肝動脈や門脈には血液による冷却作用があるが、胆管は径が細く、胆汁の流れも緩徐なため、マイクロ波により発生した熱による損傷をきたしやすいことがあげられる。肝外胆管の損傷は胆汁瘻を、肝内胆管の損傷は胆管狭窄をきたす。特に前者は MCT 後の重篤な合併症の1つであり、発症すると難治性となり、

患者の quality of life を著しく低下させる⁷⁾。後者は肝予備能低下例では肝不全の引き金になりうる。

以上の観点から、われわれはグリソン鞘に近接した肝細胞癌に対する MCT の際の胆管損傷を回避するために、開腹下の胆管クーリング法を開発した⁸⁾。しかし、この方法は全身麻酔下の開腹操作が必要であり、一度開腹を行うと癒着のために再発時の治療法の選択に制約が生じる。そこで、ENBD チューブの留置を行い、冷生食で胆管クーリングを行うという新しい方法を考案した。本法によりグリソン鞘に近接した症例でも開腹の必要なく安全な PMCT が可能となる。

ENBD チューブを腫瘍に近接した胆管内に留置するかどうかについてはまだ一定の見解をみていない。腫瘍に近接した胆管を通過させれば確実なクーリングが可能となり、チューブをしばらく留置しておけば胆管ステントとなるメリットがある。ただし、MCT により発生した熱のためにチューブが変性する危険性がある。一方、腫瘍近接胆管を通過させなければ、冷却効率は落ちるがチューブ変性の心配はない。安全性を考慮して、われわれは対側胆管内への ENBD チューブ留置法を採用した。また造影剤入りの冷生食20mL で胆管と胆嚢が充満され、5mL の出し入れで肝内胆管の充満と吸引が可能であった。その結果、胆管を損傷することなく直径3cm という十分な凝固範囲が得られた。

本法による副作用としては、冷生食の腸管内流入による気分不良や下痢、胆道内圧の上昇によるショックや肝障害、胆汁の膵管内逆流による急性膵炎、などが予想された。7Fr の ENBD チューブを使用したが生胆管から十二指腸への造影剤の流出を全く認めなかった。また、胆管クーリングによる痛みや血圧低下を認めず、胆道内圧の上昇は軽微であったと推測される。術後トランスアミナーゼは65U/L までしか増加せず、肝障害も軽度であった。急性膵炎を回避するために胆管造影で膵管の描出がないことを確認し、ウリナスタチンを治療前から投与したが、血中アミラーゼは軽度上昇した。しかし、臨床的にはごく軽い背部痛と2日間の38 以上の発熱を認めたのみで、膵アミラーゼも術後4日目には正常に復した。ENBD チューブの留置による膵管内圧の上昇が疑われたため、より細径の ENBD チューブの使用が推奨される。この点については今後症例を積み重ね、検討する予定である。加えて胆管のみの確実なクーリングのために、バルーン付きの ENBD チューブを作製中である。

MCT は小型肝細胞癌では肝切除に匹敵する局所コ

ントロール能を有している⁹⁾。すなわち、MCTの適応を拡大することは、肝細胞癌の治療成績の向上に直結する。グリソン鞘に近接した肝細胞癌は他の治療による根治が難しく、肝細胞癌治療のネックとなっていた。われわれの考案した胆管クーリング法はMCTの適応を広げ、肝細胞癌の治療成績の向上に寄与すると考えられる。

文 献

- 1) 別府 透, 小川道雄, 松田貞士ほか: 肝癌治療におけるマイクロ波凝固療法(MCT)の位置づけ。癌と化療 25 : 1358-1361, 1998
- 2) 別府 透, 小川道雄, 大原千年ほか: 肝細胞癌に対する集学的治療 腫瘍因子に基づいた選択的治療を中心に。消外 19 : 1175-1186, 1996
- 3) 別府 透, 松田貞士, 前田健晴ほか: 肝細胞癌に対するマイクロ波凝固療法 適応拡大のための工夫点を中心に。J microw surg 18 : 67-70, 1999
- 4) 才津秀樹, 吉田晃治, 中山和道ほか: マイクロ波凝固壊死療法。消外 21 : 481-487, 1998
- 5) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T et al : Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer 74 : 817-825, 1994
- 6) Murakami R, Yoshimatsu S, Yamashita Y et al : Treatment of hepatocellular carcinoma : Value of percutaneous microwave coagulation therapy. AJR 164 : 1159-1164, 1995
- 7) Shimada S, Hirota M, Beppu T et al : Complications and management of microwave coagulation therapy for primary and metastatic liver tumors. Surg Today 28 : 1130-1137, 1998
- 8) Shimada S, Hirota M, Ohara C et al : Transcatheter cooling of intrahepatic bile duct during microwave coagulation therapy. J Hepatobiliary Pancreat Surg 4 : 291-294, 1997
- 9) 別府 透, 松田貞士, 広田昌彦ほか: 小肝細胞癌治療におけるマイクロ波凝固療法の位置づけ 肝機能に対する影響と長期予後の観点から。日消外会誌 32 : 174, 1999

A New Approach to Microwave Coagulation Therapy for Hepatocellular Carcinoma under Biliary Tract Cooling Via Endoscopic Naso-biliary Drainage Tube

Toru Beppu, Kenichiro Yamamoto, Masahiko Hirota, Yasuo Yamaguchi,
Yutaka Hiki, Teishi Matsuda, Takatoshi Isiko, Seishi Maeda*,
Shigetoshi Fujiyama* and Michio Ogawa

Departments of Surgery II and *Internal Medicine III, Kumamoto University Medical School

We devised a method of percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT) for hepatic tumor under biliary cooling via an endoscopic naso-biliary drainage (ENBD) tube. A 60-year-old woman was admitted to the Kumamoto University Hospital. She was diagnosed as having a well-differentiated hepatocellular carcinoma in size 20 × 17 mm, which was located adjacent to the Glisson capsule of the posterior segment of the liver. The patient had the further complication of liver cirrhosis related to hepatitis C virus in clinical stage II. The hepatic tumor was treated with microwave coagulation therapy via a percutaneous approach. Five microwave exposures were carried out using percutaneous monopolar electrodes (1.6 mm wide and 25 cm long). The microwave frequency utilized was 2,450 MHz with an output power of 60 W for 30 sec. Biliary tract cooling was performed by repetitive irrigation with cold saline through the ENBD tube during PMCT. Postoperative transient elevation of the patient's serum amylase level followed PMCT, but consequently returned to normal levels. Postoperative contrast-enhanced CT images showed an unenhanced area (30 mm in size) at the therapeutic site that was larger than the tumor prior to treatment. No vascular injury was encountered. Neither biliary stricture nor dilatation have been detected by magnetic resonance cholangio-pancreatography (MRCP). The patient is alive without tumor recurrence 6 months after PMCT. In conclusion, this technique is useful for preventing biliary and vascular injury during PMCT for hepatic tumors adjacent to the Glisson capsule.

Key words : percutaneous microwave coagulation therapy, endoscopic naso-biliary drainage, biliary tract cooling

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 250-254, 2000]

Reprint requests : Toru Beppu Department of Surgery II, Kumamoto University Medical School
1-1-1 Honjo, Kumamoto-shi, 860-8556 JAPAN