

原発性肝癌に対する無水エタノールを用いた 術前門脈塞栓術の評価と予後の検討

北海道大学医学部第1外科, 同 放射線科*

中川 隆公 松下 通明 神山 俊哉
倉内 宣明 嶋村 剛 佐藤 直樹
中島 保明 清水 匡* 藤堂 省

【はじめに】原発性肝癌に対する手術適応の拡大のため術前門脈塞栓術が行われている。今回は無水エタノールを塞栓物質として使用し、その効果と肝切除後の予後について検討した。【方法】1990年4月より99年10月までの間に、1 期的肝右葉切除の適応基準を満たさず術前門脈塞栓術(PVE)後に肝右葉切除以上の右葉系切除を施行した原発性肝癌14例(肝細胞癌12例, 胆管細胞癌1例, 混合型肝癌1例)を対象とした。検討項目はPVEによる血液生化学検査値と肝容積の変化, ならびに同時期のPVEを行わずに右葉切除を施行した肝細胞癌63例を対照とし長期予後を検討した。【結果】無水エタノールの投与量は10~35mlで, 20ml以上投与した5例中2例で, 血小板値が前値に比べて半数以下へ減少した。残存予定肝体積は前値 $354 \pm 25\text{cm}^3$ より, PVE 2週間後 $495 \pm 33\text{cm}^3$ (対前値 $145 \pm 12\%$)となった($p < 0.0005$)。これに伴い, 有効肝切除率は $67.9 \pm 2.4\%$ からPVE 2週間後に $54.1 \pm 2.8\%$ と有意に減少した。PVE後に肝切除を施行したHCC 12例の累積生存率は1, 3, 5年の順に100, 50, 50%であり, 同時期のPVE非施行肝切除症例63例の78, 53, 42%とほぼ同等であった。【考察】無水エタノールを用いた術前PVEは安全に施行可能で残存肝体積増加の点から有効であった。術前PVEによる肝切除率の減少は, 原発性肝癌患者の肝切除適応を拡大し, その治療成績の向上に寄与すると考えられた。

はじめに

肝に対する部分的門脈結紮による結紮葉の萎縮と非結紮葉の肥大という現象は, すでに1920年に実験的に確認されている¹⁾。一方, 臨床的にも部分的門脈結紮後の肝切除が報告され²⁾, 門脈血の遮断が肝切除の適応拡大に効果があることが認められている。その後, interventional radiology の手技の向上に伴い, 塞栓物質を用いた, 門脈塞栓術(portal vein embolization: 以下, PVE と略記)が報告され, 肝胆道系悪性腫瘍の術前療法として多くの症例にPVEが行われている^{3,4)}。PVEの方法としては経皮経肝的に行う方法であるpercutaneous transhepatic portal embolization(以下, PTPE と略記)と, 右下腹部小切開により回結腸静脈にアプローチする方法がある。塞栓物質としてfibrin glue, lipiodol, spongelなどを単独または混合物として用いた報告が多い³⁾⁻⁵⁾。通常は塞栓物質として gel-

form powder やフィブリン糊などが用いられている。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PVEを実験的⁶⁾および臨床的⁷⁾に行ってきた。無水エタノールを用いたPVEはエタノールの投与量により塞栓葉の萎縮と非塞栓葉の肥大の率が変化するという特徴を持つ。つまり, エタノールを大量に投与すると塞栓葉の壊死が広範囲にみられ, その萎縮が進み, 対称的に非塞栓葉の肥大率は大きくなる⁷⁾。組織学的変化としては, 既報⁷⁾で述べたごとく, 塞栓葉と非塞栓葉に以下のような変化を認める。塞栓葉には肝細胞の壊死像と偽胆管の増生, 組織内出血がみられる。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, 劇症肝炎の組織像に類似している。それに対して, 非塞栓葉の肝細胞は腫大し, 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を示す。これは, 劇症肝炎の場合にみられる再生肝細胞の組織像の特徴に一致する。

エタノールの投与量の増加に伴い, 過剰な組織反応

が進むと血小板の減少などを来す。過度の血小板減少などの合併症を来さず、術後肝不全を予防しうる十分な残肝体積増加が得られる至適エタノール投与量を算出する必要がある。

一方、原発性肝癌に対して、PVE 後肝切除を行った症例の予後について数例の報告⁹⁾がされているが、無水エタノールを用いて PVE を系統的に行った症例の長期予後についての報告はいまだない。そこで、術前に PVE を施行後、肝切除を行った原発性肝癌を対象に、血液生化学検査値の変動および切除後残存予定である肝体積の変化より、至適無水エタノールの投与量を検討するとともに、術前 PVE 併用肝切除後の予後を、同時期に PVE を併用せずに肝切除を行った症例と比較検討した。

対象と方法

1990年4月1日より1999年10月31日までの9年7か月間に教室で経験した原発性肝癌初回切除例のうち、術前門脈右枝に対する PVE 後に肝切除を行った14症例を対象とした。肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: 以下、HCC と略記) 12例、胆管細胞癌 (cholangiocellular carcinoma: 以下、CCC と略記) 1例、HCC と CCC の混合型が 1例であった (Table 1)。いずれも臨床病期は I であったが、Stage IV-B 2例 (14.3%)、IV-A 6例 (42.9%) と高度進行例が多く、Stage III 以上の進行例が 85.7% を占めていた。長期予後の検討に関し

ては、HCC 症例と CCC 症例とでは予後が異なるため、HCC 症例のみを対象とし、混合型を含めた 2 例の CCC 症例に関しては検討から除外した。また、同時期に術前 PVE を行わずに、右葉切除以上の肝切除を行った HCC 症例 63 例を、累積生存率、無再発生存率を検討する上での対照とした (Table 2)。術前 PVE の適応基準は ICC_R15 と有効肝切除率を主な判断項目とし、血清総ビリルビン値、プロトロンビン時間、アルブミン値、コリンエステラーゼ値を参考項目としている。具体的には、有効肝切除率が 70% 以上、もしくは、ICC_R15 が 15 から 20% で 2 区域切除が必要な症例を PVE 併用肝切除の対象としている。

術前 PVE の方法は HCC 症例の場合、まず chemoliodolization による動注化学療法を行い、その 2 週間後に PVE を行った。方法の詳細は既報^{7,8)}のごとくであるが、エコーガイド下に門脈枝を穿刺後、カテーテルを門脈本幹まで挿入し、造影で門脈の走行を確認した。その後、前区域枝または後区域枝までカテーテルを進め balloon occlusion により塞栓枝の血流を遮断しつつ無水エタノールを注入した。門脈圧が 25cmH₂O 以下の場合、さらに残りの門脈枝を塞栓し、門脈右枝全体の塞栓を完了した。最近では、温存すべき非塞栓葉への影響を最小限に抑えるために、カテーテルに改良を加え、塞栓側肝葉からカテーテルを挿入し、塞栓側を造影後、エタノールを注入している。無水エタノール

Table 1 Demographics of the patients treated with preoperative portal vein embolization

	Disease	Age	Sex	HBsAg	HCV-Ab	Underlying disease	ERP (%)	ICG _R 15 (%)	Tumor stage	Ethanol used (ml)	Operation
1	HCC	39	M	+	-	CH	77.1	2.1	I	25	Right lobectomy
2	HCC	66	M	-	-	fibrosis	65.3	18.0	II	25	Right lobectomy
3	HCC	65	M	-	+	CH	58.6	26.5	III	11	Right lobectomy
4	HCC	40	M	+	-	CH	69.4	9.0	III	12	Right lobectomy
5	HCC	68	F	-	-	LC	70.0	15.7	III	20	EPS
6	HCC	72	M	-	-	CH	68.5	11.5	III	8	ERL
7	HCC	68	M	-	+	CH	61.3	18.9	IVA	12	ERL
8	HCC	43	M	+	-	CH	71.5	7.8	IVA	20	Right lobectomy
9	HCC	55	M	+	-	LC	72.7	7.5	IVA	35	Right lobectomy
10	HCC	64	M	-	+	fibrosis	61.2	23.2	IVA	9.5	ERL
11	HCC	59	M	+	-	CH	68.7	10.6	IVA	11	RT + C
12	HCC	69	F	-	-	fibrosis	50.6	21.3	IVB	5.7	ERL
13	HCC & CCC	66	M	-	-	normal	83.2	3.3	IVB	16	RT + PC
14	CCC	64	M	-	-	normal	74.3	5.5	IVA	6	RT + C

HCC, hepatocellular carcinoma; CCC, cholangiocellular carcinoma; M, male; F, female; CH, chronic hepatitis;

LC, liver cirrhosis; ERR, essential resection rate; ICG_R15, indocyanine green retention rate 15 minutes after injection;

EPS, extended posterior segmentectomy; ERL, extended right lobectomy; RT, right trisegmentectomy;

C, caudate lobectomy; PC, partial caudate lobectomy

Table 2 Demographics of the patients with hepatocellular carcinoma

Characteristic		with PVE n = 12	without PVE n = 63	P value
Age	Average Range	59 39 72	55 18 74	0.2189
Sex	M : F	10 : 2	52 : 11	0.9488
HBsAg(%)	positive	41.7	47.6	0.7523
HCV-Ab(%)	positive	25.0	30.6	0.6990
underlying disease(%)	none chronic hepatitis fibrosis liver cirrhosis	0.0 58.3 25.0 16.7	25.8 40.3 17.7 16.1	0.2497
PPL(cm ³)	Average Range	354 207 520	494 149 880	0.0009
ERR(%)	Average Range	68.0 50.6 83.2	57.2 22.5 84.4	0.0023
ICGR15(%)	Average Range	14.3 2.1 26.5	11.5 1.4 36.7	0.2276
Stage(%)	I II III IVA IVB	8.3 8.3 33.3 41.7 8.3	1.6 23.8 36.5 36.5 1.6	0.4877

PVE, portal vein embolization ; PPL, presumptive preserved liver, ERR, essential resection rate ; ICGR15, indocyanine green retention rate 15 minutes after injection.

Continuous variables were compared with the use of Student's t-test. Categorical variables were compared with the use of chi-square test.

ルの注入量は、10から35ml (15.4±2.3ml)であった。初期の1例のみ右下腹部小開腹による経回結腸静脈経路によるアプローチで、門脈塞栓術を施行した。

血液生化学検査として、白血球・赤血球・血小板数、serum alanine aminotransferase (以下、s-ALTと略記)、血清総ビリルビン値をPVE前、PVE後1・3・5・7日目、以後は1週毎に測定した。無水エタノールの投与により血小板が前値と比べてどのように低下するかを検討するために、各症例のPVE後の血小板の最小値とPVE前値との比を血小板減少比とし、検討した。

肝体積の測定は、PVE前、PVE後2、4週に腹部dynamic computed tomography(以下、CTと略記)を施行し、これを用いたvolumetryによって行った。測定項目は全肝、切除予定肝、および非切除部となる残肝の体積と、腫瘍体積、塞栓後の壊死部分の体積を測定した。なお、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。有効肝切除率(Essen-

tial Resection Rate: 以下、ERRと略記)を既報^{8,10)}のごとく、以下の計算式を用いて算出した。

$$ERR = \frac{\text{切除予定肝体積} - (\text{腫瘍} + \text{壊死部分体積})}{\text{全肝体積} - (\text{腫瘍} + \text{壊死部分体積})}$$

また、PVEを他院で行った後に当科に転院した1症例に関してはプロトコール通りのCT測定が行われなかったため、体積の検討対象から除外した。

PVE非施行の対照群63例については術前のCT画像を用い、同様の方法で有効肝切除率、残存肝体積を算出した。

退院後は外来にて腫瘍マーカーなどによる血液検査を3か月ごと、胸部単純写真および腹部超音波検査、CT、magnetic resonance imagingを3~6か月ごとに行い、再発の兆候がある症例については適宜検査を追加した。外来に来院しない症例は電話調査で予後の確認を行った。

連続変数は平均値±標準誤差で表し、t検定を用いて平均値の差を検討した。カテゴリー変数は、カイニ

乗検定を用いて比較した。累積生存率および無再発生存率は Kaplan-Meier 法で求め、Log-rank 法で検定を行った。危険率5%未満を統計学的に有意とした。

結 果

血液生化学検査：白血球・赤血球数はほぼ一定値で推移した。血小板数は前値 $18.2 \pm 1.8 \times 10^4/\text{dl}$ から、PVE 後1日目に最低値の $15.3 \pm 11.0 \times 10^4/\text{dl}$ まで減少したが、7日目にはほぼ前値に復した (Fig. 1)。血清総ビリルビン値は14例中1例(症例5)のみ最高3.0mg/dlまで上昇したが、その他の症例はすべて正常範囲内であった。s-ALT は前値 $30 \pm 4\text{IU/l}$ から、PVE 後1日目に $741 \pm 889\text{IU/l}$ ($p < 0.05$ 対前値)と最高値を示し、14日目には $50 \pm 6\text{IU/l}$ ($p < 0.05$)と低下し、21日目には $32 \pm 4\text{IU/l}$ と前値に復した (Fig. 1)。

無水エタノール投与量と血小板減少比との関連をみると、無水エタノール投与量が10mlを超えると、血小板は対数関数的に減少し ($R^2=0.7095$, $p < 0.0001$)、20mlを超えると50%以上の減少が認められたが (Fig. 2)、明らかな出血傾向を示す症例はなかった。

PVE 後 s-ALT 値が最高値となった1日目の値は、無水エタノールの投与量に比例して増加し、1次相関を示した ($R^2=0.7739$, $p < 0.0001$, Fig. 3)。

肝体積の変化：残存予定の肝体積は前値 $354 \pm 25\text{cm}^3$ より、PVE 2週間後 $495 \pm 33\text{cm}^3$ (前値比 $145 \pm 12\%$, $n=13$, $p < 0.0005$)、4週間後 $595 \pm 53\text{cm}^3$ (前値比 $171 \pm 25\%$, $n=9$, $p < 0.01$)と有意に増大し、切除予定の肝体積は前値の $939 \pm 64\text{cm}^3$ から2週間後 $846 \pm 61\text{cm}^3$ (前値比 $92 \pm 6\%$)、4週間後 $760 \pm 119\text{cm}^3$ (前値比 $82 \pm 12\%$)に減少した。有効肝切除率は、術前の $67.9 \pm 2.4\%$ から、PVE 後2週で $54.1 \pm 2.8\%$ ($p < 0.0001$)と有意に減

Fig. 1 Changes in the platelet count and s-ALT level after portal vein embolization.

‡ $p < 0.01$ for the comparison with the initial value.

† $p < 0.05$ for the comparison with the initial value.

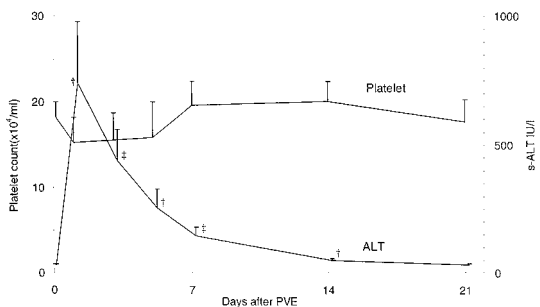


Fig. 2 Relation between the platelet reduction ratio and the amount of dehydrated ethanol injected. Line represents the logarithmic regression. $R^2=0.7095$, $p < 0.0001$.

Platelet reduction ratio; the ratio of the post-PVE minimal platelet count to the initial value.

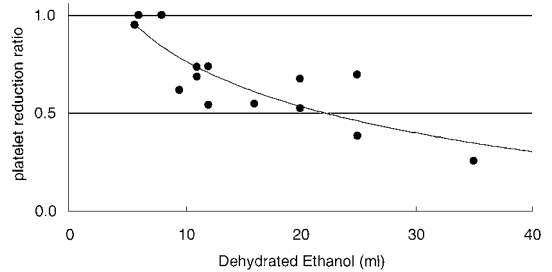
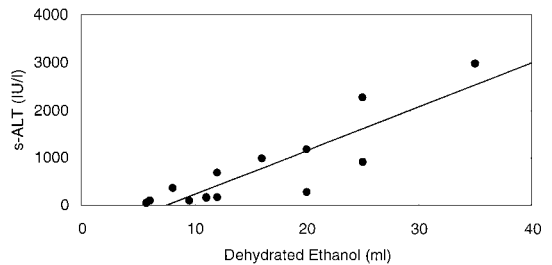


Fig. 3 Relation between s-ALT level in the first day after PVE and the amount of dehydrated ethanol injected. $R^2=0.7739$, $p < 0.0001$



少し、4週間後には $45.7 \pm 3.6\%$ ($p < 0.01$)とさらに減少した (Fig. 4)。

残存予定肝体積 (presumptive preserved liver volume: 以下、PPL と略記) の変化とエタノールの注入量および PVE 後1日目の s-ALT との関係を検討した。エタノール注入量が増えると体積増加率が高くなる傾向がみられた ($p=0.0508$) が、エタノールを20ml以上投与しても体積増加がほとんど認められない症例もあった (Fig. 5A)。

PVE 後2週目で体積増加がほとんど認められなかったこの症例は、非塞栓葉の増加を期待して、PVE 後6週目まで経過を追ったが非塞栓葉の体積増加はみられなかった。しかし、ICG_{R15}が PVE 前より低下したため、右葉切除の予定から拡大後区域切除に変更し肝切除を行った。術中所見では塞栓葉の肝右葉と非塞栓葉の肝左葉には色調の変化がみられたが、それぞれ萎縮や肥大といった変化は肉眼的にも認めなかった。こ

の症例で、肝体積の変化が起こらなかった理由は不明である。この症例の術後経過は順調で、残存した前区域の一部も門脈血流低下に伴う合併症を来たすといふことはなかった。

s-ALT と残存予定肝体積との関係では、 $R^2=0.614$, $p=0.0015$ で、有意な1次相関を認め、s-ALT が高値をとるほどPPLが増加した (Fig. 5B)。

術後成績：術式からみた治癒度を検討すると、14例中3例が、絶対的非治癒切除となった。PVE後の手術待機中に、残肝予定域に肝内転移が出現し、右葉切除後にその転移部に術中エタノール注入を行った症例

(No. 6), 同じく手術待機中に両側肺転移が出現し、肝切除を行ったものの絶対的非治癒切除となった症例 (No. 14), CCC例で術後の病理所見で断端陽性と診断され、放射線療法 (腔内照射および対外照射) と化学療法を追加した症例 (No. 13) である (Table 3)。その他の11例では、絶対的治癒切除が1例、相対的治癒切除が3例、相対的非治癒切除が7例であった。

肝切除術後合併症として、胆汁瘻、肝切除断端部の膿瘍、胆管炎をおのおの1例、計3例 (21.4%) に認めたが、いずれも軽快し、手術関連死、在院死はなく、術後16から108日目、平均45日で全例退院した。術後肝不全は認めなかった。一方、同時期のPVE非施行例63例中、2例 (3.0%) が術後肝不全により死亡した。この2例は、いずれも術直後より肝不全兆候を来たし、持続的血液濾過透析などの積極的肝補助療法にもかかわらず、高ビリルビン血症が増悪し、術後23日目と28日目に多臓器不全で死亡した。これらの症例の術前CTで計測したERR, PPLは、おのおの67.0%と337cm³, 68.8%と370cm³であった。これらの値は、PVE症例のPVE前PPLの平均値である354±25cm³に相当した。

絶対的非治癒切除を除いた11例中6例に再発を認めた。初回再発形式は5例が残肝再発, 1例が肺転移再発であった。6例中3例に肝または肺再発病変に対する切除術が述べ4回行われ、いずれも再切除後、生存中である。死亡例は4例でいずれも癌死であった。

PVE併用肝切除HCC 12例の累積生存率は1, 3, 5

Fig. 4 Changes in the level volume

PPL, presumptive preserved liver; PRL, presumptive resected liver; ERR, essential resection rate † ($p < 0.0001$) ‡ ($p < 0.0005$) § ($p < 0.01$) indicate statistic significance against the pre-PVE values. †† ($p < 0.05$) is statistic significance against the values at two weeks after PVE.

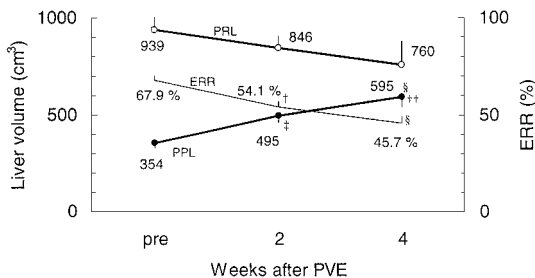


Fig. 5 A; Correlation between the percent ratio of the presumptive preserved liver volume before PVE to two weeks after PVE and the amount of the dehydrated ethanol injected. $R^2=0.304$, $p=0.0508$. B; Relation between the volume increasing ratio in the presumptive preserved liver and s-ALT in the first day after PVE. $R^2=0.614$, $p=0.0015$

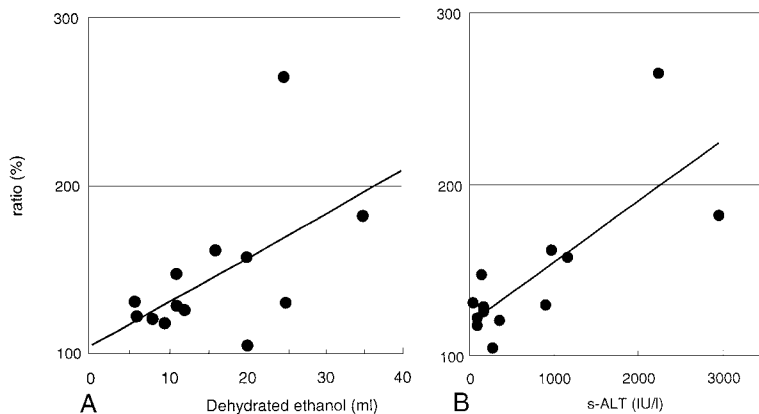
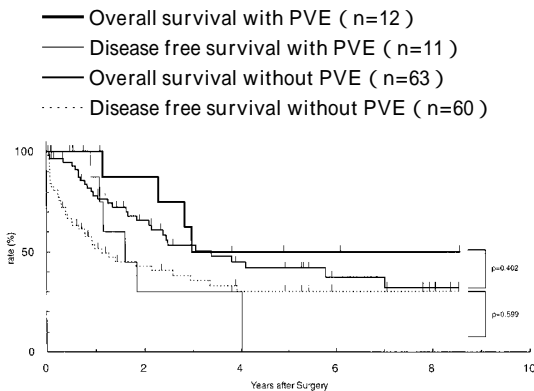


Table 3 Postoperative complications and Outcome

	Postoperative complication	Recurrence site	Therapy for recurrence	Outcome after PVE	
1	bile leakage	no recurrence		3Y10M	alive
2		Liver	Partial hepatectomy	5Y1M	alive
3		Liver	TACL, PEI	3Y1M	death
4		Lung, Lung	Partial pulmonary resection twice	8Y8M	alive
5		Liver	Partial hepatectomy	6Y3M	alive
6	cholangitis	no recurrence		6M	alive
7		Liver	TACL, PEI	2Y11M	death
8		Liver	TACL, PEI	2Y4M	death
9		non-curative		1Y2M	death
10		no recurrence		1Y2M	alive
11	intraabdominal abscess	no recurrence		7M	alive
12		non-curative		2M	alive
13		no recurrence		10M	alive
14		non-curative		5M	alive

TACL ; transarterial chemolipiodolization. PEI ; percutaneous ethanol injection.

Fig. 6 Overall survival and disease free survival curves. Log-rank test was used to calculate the P values.



年でそれぞれ100, 50, 50%であった。また、絶対的根治切除を除いた10例の無再発生存率はおおの、87.5, 30, 0%であった。一方、PVE 非併用例では、累積生存率が1, 3, 5年で順に78.3, 53.4, 42.0%であり、無再発生存率は51.7, 35.8, 30.5%であった。両群間には統計学的には差を認めなかった (Fig. 6)。

考 察

PVE の際の塞栓物質として gelfoam powder やフィブリン糊などが用いられているが⁽³⁾⁻⁵⁾、教室では無水エタノールの強い凝固作用と殺細胞作用に着目し、門脈塞栓作用のみではなく、微小な Vp 因子や門脈近傍の IM 因子に対する抗腫瘍効果を期待して、無水エタノールを用いてきた^{7,8,11)}。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大きな違いは PVE 後の s-ALT の上昇程度である。すなわち、PVE 後の s-ALT の最大値はフィブリン糊を用いた場合平均 $286 \pm 489 \text{IU}^{12)}$ であるのに対して、無水エタノールを用いた本検討では、s-ALT の最大値が $741 \pm 889 \text{IU}$ と高値であった。また、s-ALT の最大値は、無水エタノールの投与量を増加させると、それに比例して増加した。その理由に無水エタノールは粘性の低い液体であるため、大量に門脈内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り、壊死量に比例して s-ALT が増加するためと考えられる。

最近の画像診断装置の進歩により門脈造影時に塞栓予定域の門脈血管内容積を測定することが可能となっている。血管造影像より容積測定が可能な装置 (GE 社製 Advantx ACT, Advantage Workstation Ver. 3.1) が導入されたのは最近のため、PVE 時に門脈血管内容積の測定を行った症例は 2 例であるが、右葉の門脈血管内容積は約 10ml であり、無水エタノールの投与量が 10ml を越えると肝実質内への漏出が増加してくると思われる。血小板値の変化でもエタノール投与量が 10ml を越えると、減少が認められている。エタノールの投与量を増やし、広範な肝細胞壊死を起こすと残存予定肝体積の増加には有利に作用するが、血小板の過大な減少を来す危険性がある。適度な肝細胞壊死を来す量でのエタノール投与が、予定残肝体積の増加、微小 Vp ならびに門脈周囲の微小 IM に対する抗腫瘍効果をもたらす、血小板減少などの過剰な全身反応を回避するのに重要である。この点で、血小板値が

前値の2分の1以下に減少するエタノール量をみると、20mlを超えた場合であり、15ml以下の場合、血小板の急激な減少は認められなかった。すなわち、無水エタノールの投与量は15mlまで、門脈造影所見で求められる門脈血管内容積を基準とするとその約1.5倍までならば、臨床的に安全であり、肝体積増加と抗腫瘍効果の面からも至適な量と考えられる。

術後の長期成績に関しては、1期的右葉切除に比較して、PVE後右葉切除症例のほうが良好とする報告がある⁹⁾。しかし、本検討では、両者の生存率に差は認められず、われわれの方針としては、1期的右葉切除の適応基準から術後肝不全の発生が危ぐされる症例に対してのみ、PVEを行うことにしている⁸⁾。

当教室では術前PVE適応基準の主要な判断基準としてICG_{R15}と有効肝切除率を用いているため、有効肝切除率が大きな症例がPVEの対象となることになる。本検討におけるPVE施行群とPVE非施行群との背景因子の比較でも、肝予備能などは両者に差がないものの治療開始時の有効肝切除率と予定残肝体積に有意な差が見られた。術前にPVEを行わないで、肝右葉切除および拡大右葉切除を行い、術後肝不全を発生した2症例は、ICG_{R15}が12.3と7.3%で、ERRは67.0と68.8%であったため、前述のPVE適応基準からは1期的肝切除の適応症例であった。しかし、PPLは370と337cm³であり、術前にPVEを行っていれば、術後肝不全を回避できた可能性がある。今後、術前PVEの適応基準についての検討がさらに必要と考えられた。

門脈枝塞栓による非塞栓葉の門脈血流の増加と動脈血流の減少が、残肝予定である非塞栓葉の腫瘍増殖抑制効果を持つとする動物実験結果があり、PVEの術前治療としての意義が述べられている¹³⁾。しかし、臨床的には本検討および他の報告⁹⁾でも、無再発生存期間の延長は得られておらず、その効果は臨床的には認められていない。これに対し我々は、術前PVEを行うことによるメリットを以下のように考えている。もし、1期的肝切除を行うには残肝体積が不十分となるであろう症例に対してPVEを行わずに治療をするとすると、肝部分切除あるいは、transarterial chemolipiodolization (TACL) や percutaneous ethanol injection therapy (PEI) などの治療を選択することとなる。特に、右葉から内側区にかけて肝内転移を認めるといったStage IV-A症例では、その治療選択はTAEが主なものになってしまう。本邦の1988年から95年の全国調査¹⁴⁾では臨床病期IのHCCに対する肝切除後の3生

率、5生率はそれぞれ、71.1%、53.2%であるのに対して、TAEのそれは、40.7%、25.7%と報告されており、単純な比較は出来ないものの、5年生存率でみると肝切除例の方が明らかに、良好である。肝予備能の良好な症例ではPVEによって肝切除後の安全性を向上させ、その適応を拡大することができるので、結果的に非切除例が減少して肝癌の治療成績の向上に繋がると考えている。

原発性肝癌の進行例では再発率が高く、本検討でも2年での無再発生存率が約30%と低く、7割の患者が2年以内に再発を来している。このような症例に対する有効な術後補助療法の検討は今後の重要な課題である。しかしながら、再発病変でも、切除可能であれば、肝、肺を問わず積極的に切除することによりさらなる生存の延長が得られている。事実、2回の肺転移巣切除により初回肝切除後約9年生存し、社会復帰に成功している1例を経験している。このことは、PVE症例に限らず、原発性肝癌一般に共通で、肝切除後に嚴重な経過観察と再発後の積極的な治療が生命予後の延長をもたらすことに疑いはない。

以上より、無水エタノールを用いた術前PVEは、エタノールの投与量を至適容量へと調節することにより、安全かつ残存予定肝体積の十分な増大を得ることができる有効な方法であり、術後肝不全を回避することで切除適応を拡大し、原発性肝癌の治療成績向上に繋がると考えられた。

文 献

- 1) Rous P, Larimore LD : Relation of the portal blood to liver maintenance. *J Exp Med* 31 : 609-632, 1920
- 2) Honjo I, Suzuki T, Ozawa K et al : Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg* 130 : 296-302, 1975
- 3) Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al : Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 10 : 803-808, 1986
- 4) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al : Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma : a preliminary report. *Surgery* 107 : 521-527, 1990
- 5) Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al : Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology* 21 : 434-439, 1994
- 6) Ogasawara K, Uchino J, Une Y et al : Selective portal vein embolization with absolute ethanol induces hepatic hypertrophy and makes more ex-

- tensive hepatectomy possible. *Hepatology* 23 : 338-345, 1996
- 7) 中川隆公, 宇根良衛, 小笠原和宏ほか: 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. *日消外会誌* 28 : 1838-1842, 1995
- 8) Shimamura T, Nakajima Y, Une Y et al : Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol : A clinical study. *Surgery* 121 : 135-141, 1997
- 9) 田中 宏, 木下博明, 広橋一裕ほか: 肝細胞癌に対する門脈枝塞栓術. *消外* 22 : 1597-1602, 1999
- 10) 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
- 11) 内野純一, 宇根良衛: 肝細胞癌. *消外* 17 : 527-533, 1994
- 12) 木下博明, 酒井克治, 広橋一裕ほか: TAE・PVE併用肝切除後の意義とその問題点. *肝胆膵* 18 : 231-238, 1989
- 13) 井内正裕, 石川正志, 田代征記: 門脈枝塞栓による非塞栓葉の腫瘍増殖抑制効果. *外科治療* 82 : 121-122, 2000
- 14) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査第13報. *肝臓* 40 : 288-300, 1999

Efficacy and Long-term impact of Preoperative Portal Vein Embolization with Dehydrated Ethanol in Patients with Primary Liver Cancer

Takahito Nakagawa, Michiaki Matsushita, Toshiya Kamiyama, Nobuaki Kurauchi, Tsuyoshi Shimamura, Naoki Sato, Yasuaki Nakajima, Tadashi Shimizu* and Satoru Todo

First Department of Surgery, Department of Radiology*, Hokkaido University School of Medicine

Background : Our previous data has shown that preoperative portal vein embolization (PVE) with dehydrated ethanol atrophies the embolized liver lobe and enlarges the presumptive residual liver. We assessed the efficacy of PVE with ethanol in patients with primary liver cancer and its impact on long-term outcome after hepatectomy.

Methods : We studied 14 patients who underwent PVE before operation. Of these, 12 were diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC), 1 with cholangiocellular carcinoma (CCC), and 1 with combined HCC and CCC. Standard right lobectomy or right trisegmentectomy was conducted in all patients. Laboratory data, liver volumetry before and after PVE, and prognosis were analyzed. To assess the impact of PVE on long-term outcome, 63 HCC patients treated by standard or extended right lobectomy without PVE were used as controls.

Results : The dose of injected dehydrated ethanol ranged from 10 to 35 ml (mean : 15.4 ml). Two of 5 receiving dehydrated ethanol exceeding 20 ml reduced platelet counts exceeding 50% of the initial value. The mean volume of presumptive remnant liver increased dramatically from 354 ± 25 to 495 ± 33 cm³ ($145 \pm 12\%$ vs. initial value, $p < 0.0005$) in 2 weeks after PVE, decreasing the liver resection ratio from $67.9 \pm 2.4\%$ to $54.1 \pm 2.8\%$. Cumulative survival of resected HCC patients after PVE was 100% at 1 year and 50% at 3 and 5 years. Disease-free survival was 87.5% at 1 year, 30% at 3 years, and 0% at 5 years, equivalent to those observed in patients who underwent hepatectomy without PVE.

Conclusions : These results show that preoperative PVE with dehydrated ethanol is a safe procedure that induces dramatic regulation in the presumptive residual liver, reducing the resection ratio. This is a promising strategy for improving the outcome primary liver cancer patients with by broadening the scope of those who can undergo major hepatic resection safely.

Key words : portal vein embolization, percutaneous transhepatic portal embolization, primary liver cancer, dehydrated (absolute) ethanol

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 34 : 189-196, 2001]

Reprint requests : Takahito Nakagawa First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

N-15, W-7, Kita-Ku, Sapporo, 060-8638 JAPAN