

症例報告

高度門脈腫瘍栓を伴う切除不能な大型肝細胞癌に対し門脈結紮・ラジオ波凝固療法・3次元原体照射による併用療法が著効した1例

熊本大学大学院消化器外科学

平島浩太郎 別府 透 石河 隆敏 堀野 敬
小森 宏之 増田 稔郎 林 洋光 岡部 弘尚
広田 昌彦 馬場 秀夫

症例は82歳の男性で、C型肝硬変、肝細胞癌の診断で、他院にて平成15年より計4回の肝動脈化学塞栓療法の治療歴がある。平成17年8月より急速なAFPの上昇(8月98.8ng/ml, 9月1,627ng/ml, 10月11,679ng/ml, 11月199,880ng/ml)を認めた。同年12月のCTにて門脈右枝に充満した腫瘍栓を伴う径6cmの肝細胞癌を認め、当科入院となった。肝機能(ICG-R15:29.0%)、非癌部肝切除率74%、年齢などから切除は不能と判断し、開腹による門脈結紮術とラジオ波凝固療法および、門脈腫瘍栓に対する術後3次元原体照射(総線量45Gy)を施行した。経過観察中にS6, S8に径1cm大の再発を認め、経皮的ラジオ波凝固療法を施行した。術後2年が経過した現在、AFPは正常、tumor freeで外来通院中である。切除不能な門脈腫瘍栓を有する大型肝細胞癌に対する、新しい治療選択肢に成りうると考え報告した。

はじめに

高度の門脈腫瘍栓を有する肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; 以下, HCC)の大部分は切除不能であり、肝動注療法や放射線療法などの適応となることが多い¹⁾。今回、我々は門脈腫瘍栓(portal vein tumor thrombus; 以下, PVTT)を伴う切除不能大型HCCに対して、開腹時に門脈結紮術とラジオ波凝固療法(radio-frequency-ablation; 以下, RFA)を併施し、さらに術後放射線療法を追加することで、極めて経過良好な1例を経験した。この治療方針は門脈腫瘍栓を伴う切除不能HCCの選択肢の一つと成りうると考え報告した。

症 例

患者: 82歳, 男性

主訴: なし

既往歴: 十数年前よりC型肝硬変、平成15年よりHCCの診断にて4回の肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization; 以

下, TACE)の施行歴あり。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成17年8月より急速にAFPの上昇(8月98.8ng/ml, 9月1,627ng/ml, 10月11,679ng/ml, 11月199,880ng/ml)を認めた。同年12月のCTにて肝S5中心に、門脈腫瘍栓(Vp3)を伴う径6cmのHCCと、肝S4に径1cmの衛星結節を2か所認め、精査加療目的に当科紹介入院となった。

入院時現症: 身長169cm, 体重62.3kg, BMI 21.8, 体温36.2℃, 脈拍63回/分, 血圧139/89mmHg。貧血, 黄疸なし。腹部平坦・軟であった。

入院時検査所見: 血液生化学検査で、血小板は $8.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低値であり、AST 99U/l, ALT 39U/lと軽度の肝障害を認めた。腫瘍マーカーは、AFP 24,686.8ng/mlと上昇を認めた。肝炎ウイルスマーカーでは、HCV抗体陽性であった(Table 1)。

肝機能検査: ICG-R15は29.0%, アシアロ肝シンチ(99mTc-GSA)のLHL15は0.92, HH15は0.57であった。肝障害度はAであった²⁾。

<2008年5月21日受理>別刷請求先: 平島浩太郎
〒860-8556 熊本市本荘1-1-1 熊本大学大学院消化器外科学

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	3,600 / μ l	PT	96 %
RBC	415×10^4 / μ l	APTT	91 %
Hb	13.9 g/dl	AFP	24,686.8 ng/ml
Hct	39.8 %	PIVKA-2	18 mAU/l
Plt	8.3×10^4 / μ l	AFP-L3%	9.7
		CEA	1.1 ng/ml
AST	99 U/l	CA19-9	15.5 U/ml
ALT	39 U/l	ICG-R15	29.0 %
T-Bil	1.2 mg/dl	99m-Tc-GSA	
ALP	334 U/l	HH15	0.57
LAP	46 U/l	LHL15	0.92
γ -GTP	42 U/l	HBs-Ag	(-)
TP	6.8 g/dl	HCV-Ab	(+)
Alb	3.9 g/dl		
LDH	170 U/l		
CRP	< 0.05 mg/dl		
Glu	91 mg/dl		

腹部US：肝S5に肝外に突出する径6cm大、haloを伴い、内部はモザイクパターンを呈するHCCを認めた。門脈右枝から左右分岐部直前まで径2.3cm大の腫瘍栓を認めた。門脈右枝末梢への血流は保たれていた (Fig. 1)。

腹部CT：肝右葉S5を中心に径6cmのHCCが肝下面に突出していた。また、門脈右枝に陰影欠損像を認め、Vp3と診断した²⁾。また、S4にも径1cm大の衛星結節を2個認めた。S4、S6にTACE後の影響と思われるリピオドールの集積を認めた (Fig. 2)。

腹部MRI：S5下端に径6cmのmassを認め、SPIOの取り込みは認めずHCCが疑われた。門脈右枝内にPVTTを認めた。S4にも径1.7cmのSPIO取り込み不良部位を2か所認め同様にHCCが疑われた。

以上の検査所見より、HCC (Stage IV-A, 最大腫瘍径6cm, 3個, Vp3)の診断に至った²⁾。治療方針として、右肝切除術とRFAの施行は非癌部肝切除率74%と高く、肝機能や年齢からは危険性が高く施行困難と判断した。また、経皮経肝門脈塞栓術 (percutaneous transhepatic portal embolization; 以下, PTPE)の施行は、バルーンカテーテルの留置が困難であり、不可能と判断した。放射線療法、肝動注療法、全身化学療法はおのおの

Fig. 1 Portal Venous Tumor Thrombus (PVTT) was existed in right portal vein (Vp3) at abdominal US image.

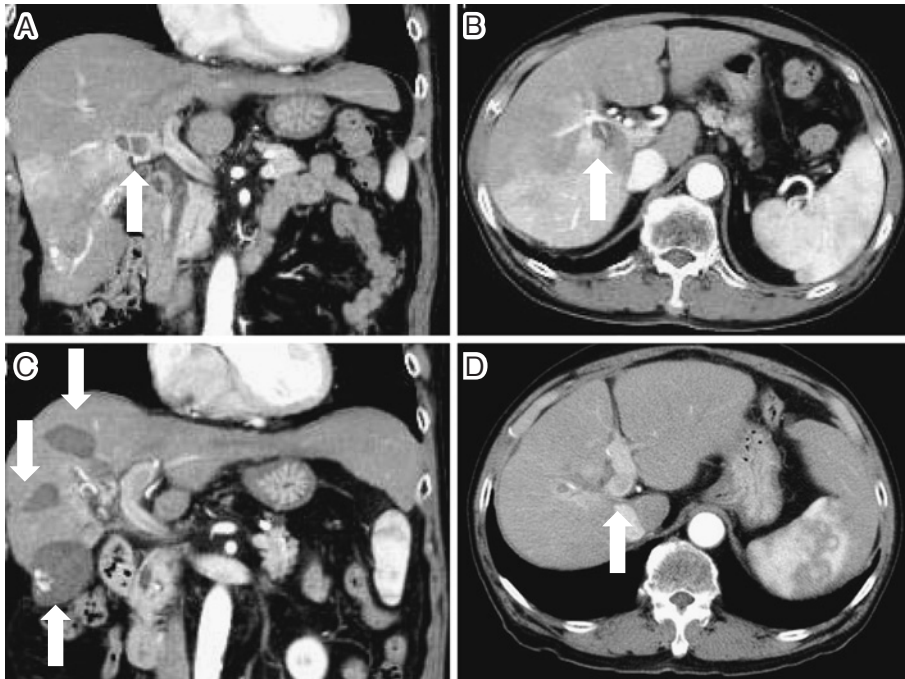


単独では治療効果が不確実と考えられた。そこで、我々は開腹による門脈右枝結紮術, RFAを施行し、術後にPVTTに対し放射線療法を施行する方針とした。

手術所見：第9肋間への逆L字切開にて開腹した。術中USにてS5に径6.5×5cmのHCCを、S4に径1.5cmと径1cmのsatellite lesionを認めた。また、右門脈後区域枝から門脈の左右分岐部近傍まで達するPVTTを認めた。門脈本幹、門脈左枝にテーピングし、血管鉗子でPVTTを門脈右枝の末梢側へ誘導し、門脈右枝を同定後、2-0 vicrylにて2重結紮した (Fig. 3)。その後、S5のHCCに対しRITA針 (Model 90)にて合計44分のRFAを施行し、S4の2か所のHCCに対しcool-tipを用いて、おのおの5分間のRFAを施行した。術後のリザーバー留置による肝動注化学療法の可能性を考慮し、右胃動脈と胃前庭部から十二指腸球部へ流入する血管を結紮し、血流変更を施行した。手術時間は4時間52分、出血量は約100gで、血液製剤は投与しなかった。

術後経過：術後に門脈圧亢進症による腹水、腸管浮腫を認めたが、アルブミン、利尿剤の投与により次第に軽快し、術後21日目に自宅退院となっ

Fig. 2 (A, B : preoperative enhanced CT) HCC (S5) and PVTT were slightly enhanced, however details were unclear because of abnormal vascular flow (arrow). (C : enhanced CT, 24 months after) RFA-treated lesions were revealed as unenhanced area (arrow). (D : enhanced CT, 48 months after) PVTT was not enhanced (arrow).



た。術後1か月よりPVTTに対し3次元原体照射を開始した(4門照射, 3Gy/日, 総線量45Gy予定)。経過中に白血球減少, 食欲低下を認め、内服薬にて対処し軽快した。その他に大きな有害事象はなく, 予定通り放射線療法を終了した。外来通院中にAFPは次第に低下し, 正常化した(Fig. 4)。術後6か月後にS5のRFA部位右側に径1.5cm大のnew lesionを認め, 経皮的RFAを施行した。同様に術後15か月後にはS8に径1cm, 20か月後にはS5に径1cmのnew lesionを認め, おのおの経皮的RFAを施行した。術後2年が経過した現在, AFPは正常, tumor freeで元気に外来通院中である。

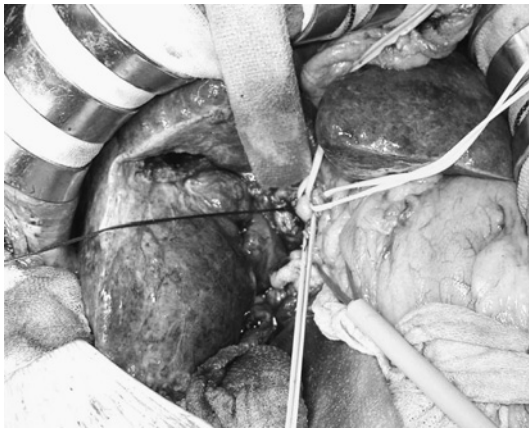
考 察

HCCは経門脈的に転移することが知られており, またPVTTの頻度は臨床例では約40%³⁾, 手術例では16%, 剖検例では72%と高率である⁴⁾。一方, Vp3を伴うHCCは手術例の3.4%, 剖検例

の24.1%に認める⁴⁾。その中で肝切除可能であったVp3症例の1年生存率は50.3%と低率であった⁴⁾。PVTTがない場合が24.4か月であるのに対し, PVTTを伴うHCCの自然予後は極めて悪く, 無治療の場合は2.7か月にすぎなかった⁵⁾。

今回, 我々が1983年から2007年までの医学中央雑誌にて「門脈腫瘍栓」をキーワードとして検索すると22例の報告が見られるが, 「門脈結紮」をキーワードに追加すると報告は認めなかった。PubMedでは「ligation of portal vein」「tumor thrombus」をキーワードとして検索すると11例の報告が見られる。PVTTを有するHCCに対し, これまでにさまざまな治療が行われている⁶⁾⁷⁾。Vp陽性HCC48症例(Vp2:14例, Vp3~4:34例)におけるlow dose FPによる肝動注化学療法の比較的良好な累積生存率が報告されており, その中では1年45%, 3年25%, 5年11%と報告されている⁸⁾。Vp3以上のHCC症例に対するインター

Fig. 3 Liver cirrhosis is an early stage was observed. After taping of each portal vein branch, since that right portal vein was ligated.

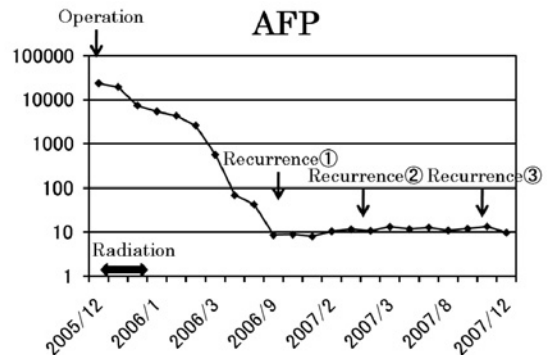


フェロン (interferon; 以下, IFN) 投与と 5-FU の肝動脈内投与を組み合わせた IFN 併用化学療法の有用性が報告されている。対象は Vp3 以上の肉眼的門脈内腫瘍栓を伴う高度進行 HCC 23 症例で、奏効率は 53%, 1 年生存率は 52% であった⁹⁾。その後、彼らは INF- α と 5-FU の直接的抗腫瘍効果、血管新生抑制、免疫細胞を介した間接的腫瘍効果が関与し、IFN- α /type2 interferon receptor (以下, IFNAR) の発現が関与すると報告している¹⁰⁾。最近、我々は HCC の PVTT に対する 3 次元原体照射の有用性を報告した¹¹⁾。奏効率は 44.7% と良好で、median survival は 9.6 か月、1 年生存率は 39.4% であり、今後期待できる治療になりうると考えている。このように、新しい治療法の導入や、集学的治療により予後の改善が報告されているが、それでも長期間の生存や tumor free での生存は難しい¹²⁾。

当科では開腹 RFA の適応として、「腫瘍径 5cm 以下、肝門部脈管近接例は除外」としている¹³⁾。本症例は肝切除および RFA の適応外であり、また TACE 無効例であった。

一般に、PTPE は肝切除率の低下や、経門脈的転移の防止に有用¹⁴⁾である。本症例では左右門脈分岐部近傍まで PVTT が進展していたために、バルーンカテーテルの挿入が不可能であり、PTPE は適応外であった。門脈結紮術において PVTT

Fig. 4 Changes in serum AFP levels and therapeutic process.



の門脈内への鉗子での誘導により、門脈の遮断が可能となり、PVTT の左門脈および門脈本幹への進展を予防可能となった。本症例においても術後再発は門脈結紮を行った部位以外に出現しておらず、肝内転移抑制効果が示唆された。

RFA では腫瘍内圧が亢進するため、PVTT 陽性例への RFA は禁忌と考えられているが、本症例は Vp3 陽性にもかかわらず、門脈結紮術により RFA が可能となり、経過中に対側葉である左肝への転移を認めなかった。我々はすでに、PVTT 陽性例への RFA における門脈遮断の意義を報告している¹⁵⁾。さらに、門脈血の遮断により門脈の cooling effect が消失するため RFA による腫瘍内温度が上昇し、効果がより確実になったと予想される。本症例の主腫瘍は 6cm と大型であったが、術後 2 年間治療部位再発を認めていない。

本症例で特筆すべき点は、①肝機能不良 (ICG-R15 29%), ②高齢 (80 歳超), ③ Vp3 (PTPE 不能), ④大型 (5cm 超), ⑤先行治療あり (多数回の TACE), ⑥切除不能、の治療困難で予後不良が予想された HCC が術後 2 年経過した現在、tumor free で元気に日常生活を送られていることである。切除不能と判断されると、非手術療法が繰り返されるといふ現在の傾向に対し適切な手術療法を加えた治療方針が有用であることが示された。手技的な門脈結紮術と RFA に加えて、術後に門脈腫瘍栓に対して 3 次元原体照射を行う本集学的治療法は、切除不能門脈浸潤陽性 HCC に対し

て新たな治療法になりうると思われる。

文 献

- 1) Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K : Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* **62** : 69—73, 2002
- 2) 日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約. 第4版. 金原出版, 東京, 2000
- 3) Fong Y, Sun RL, Jarnagin W : An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* **229** : 790—799, 1999
- 4) 日本肝癌研究会：第16回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000-2001). 日本肝癌研究会事務局, 京都, 2004
- 5) Llovet JM, Bustamante J, Castells A et al : Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma : rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* **29** : 62—67, 1999
- 6) Cormier JN, Thomas KT, Chari RS et al : Management of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* **10** : 761—780, 2006
- 7) Blum HE : Treatment of hepatocellular carcinoma Best practice & research. *Clin Gastroenterol* **19** : 129—145, 2005
- 8) Ando E, Tanaka M, Yamashita F et al : Hepatic arterial infusion Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer* **95** : 588—595, 2002
- 9) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人：肝細胞癌に対する新治療法の開発研究—インターフェロンとフルオロウラシルの併用を中心に—。日臨 **60** : 2237—2244, 2002
- 10) Ota H, Nagano H, Sakon M et al : Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil ; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer* **93** : 557—564, 2005
- 11) Toya R, Murakami R, Baba Y et al : Conformal radiation therapy for portal vein tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* **84** : 266—271, 2007
- 12) 皆川正己, 幕内雅敏：門脈腫瘍栓を伴う肝癌の外科治療. 外科 **64** : 1288—1293, 2002
- 13) Beppu T, Ishiko T, Sugiyama S et al : Radiofrequency Ablation (RFA) and Microwave Coagulation Therapy (MCT) for Hepatocellular Carcinoma. 癌と化療 **31** : 22—24, 2005
- 14) 岡部和利, 別府 透, 増田稔郎ほか：肝細胞癌非切除例における経皮経肝門脈塞栓術の転移抑制効果. 癌と化療 **33** : 1811—1813, 2006
- 15) 土居浩一, 別府 透, 石河隆敏ほか：門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する門脈塞栓術併用局所凝固療法. 癌と化療 **30** : 1702—1705, 2003

A Case of Huge Hepatocellular Carcinoma with Extensive Portal Vein Tumor Thrombus, Successfully Treated with Multi-Model Therapy Including Ligation of Right Portal Vein, Radiofrequency-Ablation, and Postoperative Three-Dimensional Conformal Radiotherapy

Koutaro Hirashima, Toru Beppu, Takatoshi Ishiko, Kei Horino,
Hiroyuki Komori, Toshiro Masuda, Hiromitsu Hayashi, Hirohisa Okabe,
Masahiko Hirota and Hideo Baba

Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

We report a case of hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombus (PVTT) successfully treated with multimodel therapy. A 82-year-old man with HCC who had undergone transcatheter arterial chemoembolization (TACE) 4 times and admitted for rapidly elevated AFP was found in abdominal computed tomography (CT) to have HCC (S5) 6cm in diameter with PVTT (Vp3) and two satellites (S4). When the high resection rate and poor liver function ruled out right hepatectomy, we conducted intraoperative ligation of the right portal vein and radiofrequency ablation (RFA) and three-dimensional postoperative conformal radiotherapy (total : 45Gy). HCC recurred in the right liver alone at 6, 15, and 20 months after surgery. Percutaneous RFA was achieved for all of these lesions. Two years postoperatively, AFP remains within a normal range and the patient is doing very well without recurrences. Operative portal ligation combined with RFA and three-dimensional postoperative conformal radiotherapy is thus quite useful in treating unresectable HCC with PVTT (Vp3).

Key words : ligation of right portal vein, portal vein tumor thrombus (PVTT), three-dimensional conformal radiotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 41 : 2035—2040, 2008]

Reprint requests : Koutaro Hirashima Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University
1-1-1 Honjo, Kumamoto, 860-8556 JAPAN

Accepted : May 21, 2008