胸腔鏡下および開胸下マイクロ波凝固壊死療法 が有効であった TAE 抵抗性肝細胞癌再発症例

内山 哲之, 鈴木 正徳, 福原 賢治, 力山 敏樹,
松野 正紀, 濱 光*, 松橋 俊樹*, 石橋 忠司*

A case performed effectually thoracoscopic and open thoracotomic microwave coagulo-necrotic therapy for TAE resistant type of hepatocellular carcinoma recurrence

Tetsuyuki Uchiyama, Masanori Suzuki, Kenji Fukuhara, Toshiki Rikiyama,
Seiki Matsuno, Hikaru Hama*, Toshiki Matsuhashi* and Tadashi Ishibashi*

Abstract

Recurrent lesion of hepatocellular carcinoma (HCC-R) just below the diaphragm which resists to transcatheter hepatic arterial embolization therapy (TAE) is also difficult to perform percutaneous ethanol injection therapy (PEI) according to its anatomical relationship. Recently, we have performed thoracoscopic and open thoracotomic microwave coagulo-necrotic therapy (MCN) on this type of HCC-R and successfully suppressed the proliferation of the tumor.

The case was 62 years old man being HBV carrier. In June 1992, subsegmentectomy of the liver (S6) was performed for the HCC with liver cirrhosis. In August 1993, HCC-R was pointed out on S7, however, the resection of this lesion was considered to be impossible because of inadequate hepatic functional reserve. Therefore, TAE was performed and the control of tumorous proliferation was found to be incomplete. The third TAE performed in July 1994 was failed because its feeding right hepatic artery, which branched from superior mesenteric artery, was occluded by preceding TAE. In August 1994, after the identification of tumor-occupied lesion by the CT imaging, thoracoscopic MCN was performed for this intractable recurrent tumor. Preoperative intrathoracic 3-D reconstruction image produced by helical CT scan was useful for detection of infra-diaphragmatic tumorous location. However, an additional damage due to MCN may be induced on the right cardiac atrium and inferior vena cava which is neighboring the tumor, and thus the control of the tumor was still incomplete. In December 1994, another new HCC-R lesion was found near the previous treated part on S7, and open thoracotomic MCN therapy was performed again in June 1995. The follow-up CT image showed an adequate control of this tumor after three weeks of this operation.

MCN is very useful in treating unresectable HCC, and it is suggested the possibility making up defects between surgical hepatic resection and other interventional therapy.

Key words : micro coagulo-necrotic therapy, hepatocellular carcinoma, transcatheter hepatic arterial embolization therapy, helical CT

東北大学医学部 第1外科 〒980-77 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1
同 放射線科*

The First Department of Surgery, Department of Radiology*, Tohoku University, School of Medicine
Address : 1-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai City, Miyagi, 980-77, Japan

はじめに

切除不能肝細胞癌には肝動脈塞栓術 (trans-catheter arterial embolization therapy ; TAE) や経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy ; PEI) を中心として、種々の集学的療法が試みられているが、これらの modality がすべての病態に対応するわけではなく、その適応限界も存在する¹⁾。特に TAE の効果は支配動脈枝の開存性に左右され、TAE 抵抗性に陥った場合の処置には難渋しているのが現状であろう。とりわけ肝右葉の萎縮の強い本邦の肝硬変合併例における横隔膜直下の病巣は、その解剖学的位置関係から PEI の施行も困難な場合が多い。

今回、構隔膜 dome 直下の TAE 抵抗性肝癌再発症例に対して、電磁波による直接障害を応用したマイクロ波凝固壊死療法 (microwave coagulo-necrotic therapy ; MCN) の複数回施行により腫瘍増殖を抑制できた症例を経験した。この際、腫瘍存在部位の同定や穿刺方法などについて若干の臨床的知見を得たのであわせて報告する。

I. 症 例

患 者 : 62歳, 男性。

主 訴 : 無症候性肝腫瘍の精査・加療。

特記事項 : 輸血歴, 海外渡航歴, 飲酒歴なし。

既往歴 : 1976年より B 型慢性肝炎として近医において治療を受けていた。

現病歴 : 1992年 6 月 26 日, 当科において S 6 の肝硬変合併・肝細胞癌に対して肝亜区域切除術を施行したが, 1993年 8 月に S 7 および S 5 に再発を認めたため, 同年 10 月, TAE と PEI を試みコントロールは良好であった (図 1 A, B)。1994年 3 月, S 7 病巣の再燃が確認され, 再 TAE を施行したが, 横隔膜直下の病巣のコントロールは不良であった。この病巣の治療目的に, 同年 8 月入院となった。

入院時理学的所見 : 手掌紅班や胸・腹部にクモ状血管腫が観察されるも腹水貯留は認められなかった。

図 1. A : TAE 時の超選択的右肝動脈造影像 ; 右肝動脈は上腸間膜動脈から replace されており, A 7 に支配される多血性の腫瘍を認める
B : TAE 後 2 週間の follow up CT 像 ; S 7 の直径 58mm と 30×20mm の 2 病巣は grade IV の状態でリビオドールの貯留を認めた。
C : S 7 腫瘍再燃時の MRI 像 ; Gd-DTPA 投与時の T1 強調画像を矢状断で検討している。背側の小病巣は無信号。より腹側の主病巣では頭側に信号強度の高い領域が増大し, コントロール不良と考えられた。

表 1. 入院時臨床検査成績

WBC	4,800/ $\mu\ell$	GOT	137 IU/ ℓ
RBC	435 $\times$ 104/ $\mu\ell$	GPT	109 IU/ ℓ
Hb	45.0%	LDH	430 IU/ ℓ
Plt	82,000/ $\mu\ell$	TP	7.1 g/d ℓ
T-Bil	0.9mg/d ℓ	Alb	2.9 g/d ℓ
D-Bil	0.3mg/d ℓ	PT	85.0%
ALP	141 IU/ ℓ	HPT	60.0%
LAP	97 IU/ ℓ	ICGR15	31.5%
γ -GTP	129 IU/ ℓ	K-ICG	0.075

図 2. 各種血管造影像

A : 右肝動脈造影 ; 超選択的に右肝動脈に 5 Fr. アンスロン・チューブ(Toray)を挿入し, 再 TAE を試みたが, lipiodol の貯留は健常な後区域に認められるのみであった。

B : 超選択的左肝動脈造影像

C : 超選択的左胃動脈造影像

D : 大動脈造影像

いずれも S 7 のコントロール不良な腫瘍存在部への血流支配はなく, 肋間動脈および下横隔動脈の介在も確認されなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査では、T-Bil は0.9mg/dl と正常範囲内であったが、Plt 82,000/ μ l、Alb 2.9 g/dl、HPT 60.0%と低値で、ICGR 15は31.5%であり、臨床病期は stage II に相当した。また GOT 137 IU/l、GPT 109 IU/l と軽度の肝機能障害を認めた（表1）。

MRI 所見：S 7 病巣の横隔膜側では腫瘍増殖の制御が不良であり、造影MRI（T1WI）では同部が高信号を呈し、viable であることが示唆された（図1C）。

腹部血管造影所見：上腸管膜動脈より分枝する右肝動脈よりTAEを施行したが、リピオドールの貯留は制御不十分な病巣には移行せず、後区域の健常な部分にのみ認めた（図2A）。さらに、左肝動脈造影（図2B）、左胃動脈の超選択的造影（図2C）を施行したが、制御不十分な横隔膜直下の病巣への血流支配の同定は困難であった。また他の栄養血管、特に下横隔動脈による新たな血流支配形成を検討するため大動脈造影（図2D）も施行したが、その同定は不能であった。

胸腔鏡下マイクロ波凝固壊死療法：1994年8月29日TAEにて制御困難と判断し、病巣のコントロールを目的とした胸腔鏡下MCN（thoraco-MCN）を施行した。その治療器具は、すべて日本商事社製を使用した。

図3. ヘリカルCT像

ヘリカルCT内視法画像。右側の胸郭映像を削除した平面に黒いリピオドール沈着部として腫瘍が認められる。腫瘍に隣接する横隔膜は隆起し、その表面に横隔動静脈に相当する血管が走行し、ニードル穿刺部位の決定には重要であった。

凝固電極は30mmニードルを使用した。

ヘリカルCT所見：これに先だちヘリカルCTを施行した。1mmピッチ再構成を115スライスに実施し、胸郭映像を削除することで、CT内視法画像を得た。その矢状断画像は後述する胸腔鏡下のイメージに類似しており、腫瘍存在部近傍の横隔膜の隆起と、その表面を走行する血管系の相互関係がその穿刺部位の決定には重要であった（図3）。

第2回手術手技：全身麻酔下に体位は左側臥位とし、中腋下線上第5肋間、前腋下線上第4肋間、後腋下線上第6肋間の計3カ所に直径12mmのトロッカーを挿入した。分離肺換気下に右肺を虚脱させ右横隔膜を胸腔鏡下に観察した。術中USと前述したヘリカルCT内視法所見を参考にして、30mmニードル電極を用いて穿刺、出力80Wで45秒の凝固と15秒の解離という条件設定で10カ所にMCNを施行した（図4）。

図4. 胸腔鏡下MCN

横隔膜を切開することなく、直径30mmニードル電極を用いて穿刺、出力80Wで45秒の凝固と15秒の解離という条件設定で10カ所にMCNを施行した。

図 5. Thoraco-MCN 施行後の follow up CT 像

- A : Thoraco-MCN 施行 2 週間後; 腫瘍の右半分は低吸収域となり制御は良好であったが, 下大静脈および右心房に近接した内側半分の制御は不十分であった。
 B : 4 ヶ月後; 内側の制御不良部の増大傾向が認められた。
 C : 4 ヶ月後; 造影 CT では腫瘍内側の造影強化と径 2 cm の新たな肝内転移巣が低吸収領域として出現している。
 D : 開胸下 MCN 3 週後の CT 像; S 7 病変と新たな肝内転移巣いずれも低吸収領域となっている。

癒着防止を目的として, 穿刺部位を中心にニプロ・フィブリンカテーテルを用いてペリプラスト® 3 ml の散布を行った。

Thoraco-MCN 施行後の臨床経過: 術直後の CT では, 穿刺部位を中心に低吸収領域が確認でき (図 5 A), 凝固壊死に陥っていることが示唆されたが, 約 4 ヶ月後の CT では, 胸腔鏡下にてアプローチ困難であった右心房に近接する病巣が依然として viable であり (図 5 B), また S 7 領域に別個の新たな肝内転移巣が低吸収領域として出現した (図 5 C)。

開胸下 MCN: Thoraco-MCN においては, port による針状電極の穿刺角度の制限からコントロール困難な領域の残存を招いたことを反省して, 1995 年 6 月 8 日

second look として開胸下に十分な視野を得たうえで, 再度 MCN を施行することとした。

第 3 回手術手技: 全身麻酔下に右第 5 肋間で前側方開胸し視野を得た。懸念された胸腔鏡下手術による癒着は軽度で, 右肺下葉と横隔膜との間に線維性の癒着は存在するものの, その剥離は容易であった。術中 US を丹念に行い, 不均一な低エコー吸収領域として認められる 2 つの病変部を検索同定したうえで, 横隔膜面に高周波メスでマーキングを施した。今回は屈曲型の 30mm ニードルを使用し, 90W で 60 秒の凝固と 15 秒の解離という条件設定で両病変に計 14 ヶ所の MCN を施行した。

開胸下 MCN 後の CT 所見: 3 週後の CT では, コン

コントロール不良であったS7病変と新たな肝内転移巣がいずれも低吸収領域となっており、十分な凝固壊死効果が得られたものと判断した(図5D)。

開胸下MCN後の臨床経過:術後有意な肝機能障害を認めず、また懸念された横隔膜の傷害および膿瘍形成や膿胸も併発することなく1週間で胸腔ドレーンを抜去し、約3週間で退院となった。1996年4月現在再発の兆候なく、経過観察中である。

II. 考 察

本邦の肝細胞癌はその83.5%が肝硬変または慢性肝炎を基礎疾患として有しているため²⁾、その治療戦略は基礎疾患の延長上にあり、たとえ腫瘍の占拠部位から考えて切除可能な場合においても肝予備能が不良な場合には切除療法を断念し低侵襲性の各種治療法にゆだねることも多い。

当施設における肝硬変合併肝癌に対する現行の手術適応は総ビリルビンが2.0mg/dl以下、血清アルブミン濃度が3.5 g/dl以上でかつ腹水の貯留を伴わないchild A症例で、肝血流量を反映するICG色素排泄試験でR15が40%以下、K-ICG 0.08以上を満たし、かつ肝の蛋白合成能の指標とされるプロトンビン時間が60%以上で、血小板が5万/mm³以上と血液凝固能に大きな異常がないものとしているが、この基準に準拠すると著者らに紹介された肝細胞癌症例の7割程度は切除不能となる³⁾。さらに、切除例の40%は術後3年以内に残肝再発を併発する³⁾。

著者らは切除不能例および再発例を中心に、主にTAEやPEIなど低侵襲性の治療を種極的に実施し、腫瘍増殖の制御にこころがけてきた。一方、症例の集積に伴い低侵襲性の各治療法にも限界があることが判明してきた。TAEにおいては3回以上反復すると肝動脈は狭窄・閉塞を起こし、高率に肝動脈以外の側副血行路が肝臓および肝癌の流入血管となる⁴⁾。これらの多くは下横隔膜動脈であることが多く、挿管できればTAEは継続可能だが、横隔膜下膿瘍・横隔膜破裂などの合併症発生の報告もあり、通常のTAEほどには安全とはいえない。さらに類洞を置換性に増殖する

びまん型もしくは塊状型を呈する形態においては、腫瘍は門脈血に栄養される頻度が増し動脈血の依存性を減ずるため、もはやTAEの適応とはならないものも本症例をはじめとして存在するのも事実である。

また、PEIは腫瘍血管の多寡に影響されない有効な方法であるが、施行者の技術に依存性で、かつ肝表面に存在する腫瘍では、破裂、腹腔内出血の危険性が増し、さらに通常、腫瘍径に依存する治療法と考えられており、2 cm以上の腫瘍では無効例も増加する。

今回、われわれがTAE無効に陥った残肝再発肝細胞癌症例に実施したMCNは腫瘍を医療用電磁波であるマイクロ波にて物理的に障害させる方法で、肝細胞癌に対する新しい治療法として近年注目されているものである。

MCNは肝切除時の出血制御のために田伏らによって開発された⁵⁾マイクロ波メス(microwave tissue coagulator)を用いて腫瘍を直接熱凝固させる試みで、才津ら¹⁾⁶⁾⁻⁹⁾は開胸・開腹下に、また関ら¹⁰⁾は超音波ガイド下経皮的治療に応用している。また、鏡視下手術の普及により腹腔鏡もしくは胸腔鏡下における手技が確立されつつあり¹¹⁾、制癌剤感受性や腫瘍血管の多寡に影響されない局所治療として位置づけられている。

才津ら¹⁾⁻⁶⁾⁹⁾はその適応を、肝予備能の低下により肝切除を敢行した際には術後肝不全に陥る危険性が高く術後管理に難渋することが危惧される症例、切除を予定して開腹した際に、術中超音波検査で主癌結節以外に新たな癌結節や腺腫様過形成病変が多数発見された場合としている。

MCNの治療成績については、才津ら¹⁾は5 cm以下の肝細胞癌79例の遠隔成績を報告しているが、1年、3年、5年累積生存率はそれぞれ96%、72%、28%としている。これは第11回全国原発性肝癌追跡調査報告¹²⁾における肝切除9,099例の1年、3年、5年累積生存率である80.3%、57.5%、40.8%と比較したうえで、さらにMCN施行症例の背景をも考慮するとき、驚愕に値する良好な成績といえる。これらの実績をふまえて、才津らは相対的非治療切除の一部と絶対非治療切除が予想される症例でのMCNの施行を推奨してい

る¹⁾⁶⁾⁻⁹⁾が、今後、多施設における追試が望まれるところである。

今回われわれが経験した症例では、肝予備能の低下を理由としてまず胸腔鏡下の MCN を選択したが、右心房および下大静脈近傍の病巣へのアプローチは、port に起因する針状電極の穿刺角度の制限から制御が困難となった。これらの病巣に対しては二期的に開胸下 MCN を付加することで腫瘍増殖を制御しえたことになる。平安ら⁹⁾は、ドーム直下の病巣に対してはトロッカーを癌腫にほぼ直角に穿刺できる場所に留置できれば、十分に胸腔鏡下 MCN が施行できるとしているが、術中超音波検査を駆使しても鏡視下では視野の確保に限界があると考えるのが当然であろう。また本症例のように S 7 最内側に病変が位置する場合、側胸部を port の場所として選択すれば解剖学的に穿刺電極の方向が心臓に近接するため、すこぶる危険な状況となる。

このような場合、比較的侵襲度は増大するが、十分な視野を得て治療効果を上げるためにはすみやかに開胸下 MCN への移行を考慮すべきと思われた。

経横隔膜的に MCN を施行する場合、才津ら¹⁰⁾は横隔膜自体を切開して超音波検査による癌腫の同定の後に実施するのを原則としている。本症例では、二度にわたって横隔膜ごとに針状電極を腫瘍に直接穿刺したうえで MCN を施行したわけであるが、横隔膜損傷などの合併症は経験しなかった。これは、本症例が肝切除後残肝再発症例であり、肝臓と横隔膜の間に強い癒着が存在したことにも起因しようが、横隔膜自体は血流の豊富な組織であるため局所的な熱凝固に対しても十分抵抗性で、炎症性変化が拡大することなくすみやかな修復が得られたものと考えられる。

本症例では患者の肝予備能や全身状態から過大な侵襲を避け、胸腔鏡下 MCN においてもある程度治療効果は期待できると考え、first choice は胸腔鏡下 MCN を採用した。結局、下大静脈近傍の腫瘍制御の不良と新たな病巣の出現に伴い、二期的な開胸下 MCN を必要としたが、この際、懸念された前回の胸腔鏡下 MCN に伴う癒着は全く軽微なもので、剥離は

非常に容易であった。これは胸腔鏡下 MCN 時に穿刺凝固した横隔膜面に散布したフィブリン糊の癒着防止効果¹⁰⁾に起因するところが大いだが、肝細胞癌の高頻度な異時性多発性を考慮するとき、MCN も反復治療を必要とされるわけで、今回の症例のように、first choice として鏡視下 MCN、second look として開胸もしくは開腹下 MCN といった治療戦略も選択して良い方法と考える。

マイクロウェーブで凝固された肝切除断端部には高率に細菌感染が生じ、難治性膿瘍を形成するとの報告¹⁰⁾もあるが、本症例の二度にわたる MCN では膿瘍形成は経験しなかった。しかし、MCN を実施した 5 cm 以上の進行肝細胞癌 11 例では 2 例に膿瘍形成が認めたとの報告⁹⁾もあり、MCN の施行において十分注意するべき合併症と思われた。

最後に、特に胸腔鏡下 MCN では腫瘍占拠部位の判定には術中超音波検査を駆使したとしても、その解像度の低さから困難を極めることが予想される。今回用いたヘリカル CT scan による 3 次元再構成像は任意の方向に画像を回転、また右側胸部を削除することで胸腔鏡画像に類似した数種類の CT 内視像を得ることが可能で、しかも横隔膜下の腫瘍も同時に再構成されるため、病巣の存在部位は腫瘍近傍の横隔膜面の不整像および横隔膜表層を走行する血管の相互位置関係において決定することが可能であった。術前のヘリカル CT による simulation は術中超音波検査との相補的な使い分けにおいて有用な検査法と考えている。

おわりに

TAE 抵抗性かつ PEI 困難な横隔膜直下の再発肝細胞癌の治療として、第一選択としての胸腔鏡下 MCN を施行。さらに、second look として開胸下 MCN を追加することで十分なる腫瘍増殖の制御が可能であった症例を経験した。

治療戦略として、MCN は切除術と TAE や PEI などの低侵襲性治療法との間隙を埋める治療法として位置づけられ、肝細胞癌の治療体系における有効な一選択肢として確立されることが期待できる。

なお、本論文の要旨は第7回内視鏡外科手術研究会シンポジウムおよび第14回 Microwave Surgery 研究会において発表した。

■文 献

- 1) 才津秀樹, 吉田 正, 大堂雅晴, 西尾禎一, 大神延喜, 谷脇 智, 奥田康司, 中山和道, 大石喜六, 清松和光, 野中道泰, 吉田晃治: 5 cm以下の肝細胞癌に対するマイクロ波凝固壊死療法(MCN)について. 臨外 49: 309-315, 1994
- 2) Okuda K: Primary liver cancers in Japan. Cancer 45: 2663-2669, 1980
- 3) Ouchi K, Matsubara S, Fukuhara K, Seiki M: Recurrence of hepatocellular carcinoma in the liver remnant after hepatic resection. Am J Surg 166: 270-273, 1993
- 4) 池田健次: 肝癌に対する反復肝動脈塞栓術の効果と限界. Pharm Med 12: 159-171, 1994
- 5) Tabuse K: A new operative procedure of hepatic surgery using a microwave tissue coagulator. Arch Jpn Chir 48: 160-172, 1979
- 6) 才津秀樹, 中山和道: マイクロ波による肝癌の治療. 日臨 51: 1102-1107, 1993
- 7) 才津秀樹, 馬田裕二, 谷脇 智, 奥田康司, 中山和道, 大石喜六, 吉田晃治: 5 cm以下の肝細胞癌に対してマイクロ波凝固壊死療法を行った21例の検討. 日外会誌 94: 359-365, 1993
- 8) 才津秀樹, 大堂雅晴, 西尾禎一, 谷脇 智, 奥田康司, 中山和道, 大石喜六, 吉田晃治, 野中道泰, 麻生重明, 清松和光: マイクロ波凝固壊死療法を行った腫瘍径 5 cm以上の進行肝細胞癌11例の検討. 日癌治療学会誌 30: 512-519, 1995
- 9) 平安 明, 才津秀樹, 吉田 正, 西尾禎一, 玉米 剛, 大神延喜, 中尾哲二, 下川圭介, 牟田幹久, 谷脇 智, 杉山俊治, 奥田康司, 吉田晃治, 中山和道, 大石喜六, 友田信之, 池田秀郎, 原 雅雄, 矢野洋一, 井手耕一: 胸腔鏡下マイクロ波凝固壊死療法が有用であった小肝細胞癌の1例. 日消病会誌 90: 1716-1720, 1993
- 10) 関 寿人, 国枝恒治, 佐藤正博, 加納東彦, 若林正之, 中山泰一, 城 知宏, 内山正三, 井上恭一: 大型肝細胞癌に対する局所療法; 経皮的マイクロ波凝固療法および経皮的エタノール注入併用療法. 肝臓 33: 466-472, 1992
- 11) 才津秀樹, 中山和道, 吉田 正: 小肝細胞癌に対する新しい内視鏡下治療法; 内視鏡下マイクロ波凝固壊死療法. 手術 48: 888-894, 1994
- 12) 戸部隆吉 編: 第11回全国原発性肝癌追跡調査報告(1990~1991). 京都, 日本肝癌研究会事務局, 1994
- 13) 山川達郎, 大上正裕, 鈴木正徳: 腹腔鏡・胸腔鏡下外科手術とフィブリン糊の有用性. Pharm Med 12: 121-137, 1994
- 14) 飯村 譲, 山本正之, 藤井秀樹, 柴田和成, 在原文夫, 青山英久, 松本由朗, 菅原克彦, 木村幸三郎: 肝切除術の肝切離断端の形態と排液内細菌の術後経験. 日消外会誌 21: 203-209, 1988