<症例報告>

開腹下マイクロウェーブ焼灼術が奏功した肝硬変併存

Stage IV-A 肝細胞癌の 1 症例

松田 政徳 浅川 真巳 鈴木 哲也
長堀 薫 藤井 秀樹 松本 由朗*

要 旨：症例は76歳，女性．近医で肝硬変の診断で経過観察中，肝外側区域に肝細胞癌(Tu-1)の発生を指摘された．肝予備能不良のため，肝動脈塞栓療法およびエタノール注入療法をうけたが腫瘍の縮小が認められず，血中 AFP 値が上昇，前区域にも腫瘍 (Tu-2) が出現したため，当科入院となった．入院時血液検査では臨床病期はIIで肝予備能は不良であった．HCV 抗体陽性で，血中 AFP 値は1,620ng/ml であった．術前の画像診断で，外側区域に直径3.8cm と前区域に直径2.0cm の肝細胞癌が存在し，Stage IV-A と診断された．1995年 7 月11日開腹し，超音波ガイド下に両腫瘍のマイクロウェーブ焼灼術 (MCT) と胆嚢摘出術を施行した．腫瘍生検で Tu-1は低分化肝細胞癌で Tu-2は高分化から中分化肝細胞癌と診断され，多中心性発癌が示唆された．術後の血管造影で腫瘍濃染像の消失と，血中 AFP が36ng/ml へと著明な低下をみた．退院後は外来にて動脈内注入療法を実施しているが術後10カ月現在 AFP の上昇なく，画像上も再発の兆候は認めない．肝切除の適応外で，TAE や PEIT の効果が不十分な Stage IV-A 症例でも MCT による局所療法により complete response が得られるものと考え報告した．

索引用語： Stage IV-A 肝細胞癌 マイクロウェーブ焼灼術 多中心性発癌
アルファフェトプロテイン

はじめに

肝細胞癌の根治療法は肝切除術であるが，肝動脈塞栓療法 (TAE)，エタノール注入療法 (PEIT) も極めて有効な治療法であることが明らかにされている．しかし，肝予備力，全身状態，腫瘍血管の解剖学的特性，腫瘍径，腫瘍の局在や癌細胞の組織学的所見などから，これらの治療法の適応外であったり，良好な効果が得られない症例もある．このような症例の中にはマイクロウェーブ焼灼術 (MCT) が著効を示す症例のあることが報告されている^{1,2)}．今回著者らは，TAE, PEIT にては治療効果が不十分であったため，開腹下に MCT を施行し著効が得られ，10カ月後の現在無再発生存中の Stage IV-A³⁾肝細胞癌症例を経験したので報告する．

症 例

患者：76歳，女性．

現病歴：1980年より肝機能異常を指摘され，肝硬変症にて近医で経過観察されていた．1993年11月，腹部超音波検査 (AUS) で肝臓内に腫瘤を指摘され，精査の結果，肝外側区域の S3に2.0cm の腫瘤を 1 個認め，肝細胞癌と診断された．肝予備能が不良であったため，1993年12月と1995年 3 月に 2 回の TAE および1994年 3，4，7，12月に 4 回の PEIT による治療を受けた．しかし，画像診断上腫瘍の縮小には至らず，血中 AFP 値も腫瘍発見時の65ng/ml から次第に上昇，1994年の 7 月 PEIT 前には200ng/ml，同年12月には730ng/ml，4 回の PEIT 終了後の1995年 2 月には1,100ng/ml，5 月には1,300ng/ml と治療にもかかわらず上昇し (Fig. 1)，前区域にも腫瘤が出現したため，

Masanori MATSUDA, Masami ASAKAWA, Tetsuya SUZUKI, Kaoru NAGAHORI, Hideki Fujii and Yoshiro Matsumoto*

*山梨医科大学第 1 外科

<受付日1996年 7 月23日>

Fig. 1 Serial changes of alpha-fetoprotein levels before and after the operation.

Table Laboratory data on admission.

TP	7.6 g/dl	WBC	3,100 / μ l
Alb	3.3 g/dl	RBC	348 $\times 10^4$ / μ l
Ch-E	80 IU/l	Hb	11.0 g/dl
T. Chol	142 mg/dl	Hct	34.7 %
ZTT	24.7 KU	PLT	10.2 $\times 10^4$ / μ l
TTT	16.2 KU	PT%	55.0 %
LDH	203 IU/l	HBsAg	(-)
AST	87 IU/l	anti-HBs	(-)
ALT	54 IU/l	anti-HCV	>4096
T-Bil	1.4 mg/dl	AFP	1,620 ng/ml
D-bil	0.5 mg/dl	PIVKA-II	<0.06 AU/ml
ALP	372 IU/l	ICGR15	33.6 %
LAP	53 IU/l		
γ -GTP	85 IU/l

Fig. 2 Abdominal ultrasonography showed a mosaic-pattern tumor, 3.8 cm in diameter, in the lateral segments of the liver.

TAEおよびPEITによる治療の限界と判断され1995年6月、外科的治療の目的で当科を紹介され入院した。

既往歴：25歳時に肺結核の診断で右肺の気胸療法を受けた。輸血歴はない。

入院後現症：身長157cm、体重49kg。全身状態はやや不良。眼球結膜に黄染は認めないが眼瞼結膜に貧血を認めた。胸部には異常所見は認めない。腹部はやや膨満し腹水貯留を認めた。

入院時検査成績 (Table)：貧血および血小板、白血球の減少を認めた。アルブミン、コリンエステラーゼの低下、トランスアミナーゼの上昇、胆道系酵素の上昇、プロトンピン活性の低下を認めた。ICG 15分値の上昇を認め、腹水の所見もあわせて臨床病期³⁾はIIであった。HCV抗体陽性で、血中AFP値は1,620ng/mlと上昇し、PIVKA-IIは0.06AU/ml以下であった。

腹部超音波検査 (AUS)：肝外側区域に直径3.8cm

の内部エコーがモザイク状の腫瘤像を認めた (Fig. 2)。前区域 (S8) の内側区域 (S4) との境界付近にも、境界が不明瞭な直径2.0cmの hypo-echoic な領域が存在した。

腹部 CT 検査：肝臓は凹凸不整で肝硬変の所見を呈していた。肝周囲に少量の腹水が存在した。外側区域の S3に直径3.8cmの境界不明瞭な低吸収域を認め、内部は不均一にエンハンスされた。また、外側区域に直径2.5cmの嚢胞を認めた (Fig. 3a)。

腹部 Magnetic Resonance Image (MRI)検査：外側区域 (S3) の腫瘤は T1強調像で low intensity で、一部 high intensity な部分の混在した境界不明瞭な腫瘤として、T2強調像では不均一な high intensity な腫瘤として描出された (Fig. 4a)。また CT 検査では描出されなかったが前区域の内側区域との境界付近に、直径2.0cmの境界が比較的明瞭な、T1, T2強調像で high intensity を呈する腫瘤が存在した (Fig. 4b)。これ以

Fig. 3 a : Computed tomography before the operation showed well-enhanced tumor in the lateral segments of the liver. Arrow head indicates the cyst. b : Two weeks after the laparoscopic microwave coagulation therapy, the main tumor became low density area and showed no enhancement.

Fig. 4 Abdominal MRI examination. a : T2-weighted image showed high-intensity area, 3.8 cm in diameter, in the lateral segment of the liver. b : T1-weighted image revealed another high-intensity area, 2.0 cm in diameter, in the anterior segment of the liver.

外にも肝内に多発性の low intensity spots が多発していたが、腫瘍と再生結節との鑑別は困難であった。

腹部血管造影検査：左肝動脈の外側区域枝によって栄養される領域に腫瘍濃染像を認めた (Fig. 5a)。内側区域、前区域には明らかな腫瘍濃染像は認めなかった。以上の所見から、肝内多発の肝細胞癌で Stage IV-A、臨床病期が II であり、高齢であることから、肝切除は適応とならず、TAE や PEIT の効果も不十分であったこと、また経皮的な超音波検査では腫瘍が十分には描出されなかったこと、術後の効果的な肝動脈内抗癌剤注入療法のために胆嚢摘出術が必要であったことから、開腹し、術中超音波ガイド下のマイクロウェーブ焼灼術と胆嚢摘出術を行うこととした。

手術所見：1995年7月11日、全身麻酔下に上腹部正中切開で開腹した。肝臓は著明な肝硬変の所見を呈し

ており、腹腔内に中等量の腹水の貯留を認めた。術中超音波検査では、肝外側区域に術前診断されていた直径3.8cmの内部エコーがモザイク状の腫瘍像を認めた (Tu-1)。前区域の内側区域との境界付近には、直径2.0cmの hypo-echoic な腫瘍 (Tu-2) が存在した。これ以外にこれら2つの腫瘍に挟まれた内側区域に、術前は明らかではなかった直径0.9cmの hypo-echoic な腫瘍 (Tu-3) が存在した。これらの比較的大きい腫瘍以外に、直径0.5cm以下の hypo-echoic な腫瘍が散在性に多数存在したが、再生結節と判断した。Tu-1, 2, 3からそれぞれ針生検を実施した。続いて、マイクロターゼによって60W45秒の焼灼を深部焼灼可能なボール型電極を用いて、深部から浅部に向かって引き抜きながら Tu-1に対して24回、Tu-2には7回、Tu-3には3回の焼灼を実施した。腫瘍が辺縁も含め十分焼灼

Fig. 5 a : Celiac angiography before the operation showed a tumor stain supplied by the left hepatic artery. b : One month after the MTC, the tumor stain became avascular area.

されたことを超音波を用いて確認した。術後の残存肝への動脈内注入療法を考慮し胆嚢摘出術を行った。出血量は200ccで、手術時間は200分であった。

生検標本病理所見：Tu-1は索状配列を示さない低分化な肝細胞癌で間質の線維化が高度であった (Fig. 6a)。Tu-2は高分化から中分化な肝細胞癌 (Fig. 6b) で、両腫瘍に組織学的な差異を認めた。Tu-3は悪性所見なく再生結節と診断した。非癌部は肝硬変の所見を呈していた。

術後経過：手術後数日間37℃台の発熱を認めたが、その後は解熱した。術後数週間、遷延性の腹水の貯留を認めたが、利尿剤の投与により保存的に軽快した。

その他手術による合併症はなく、第2病日より経口摂取が可能であった。術後3週目の血中AFP値は36ng/mlと著明に低下した (Fig. 1)。術後2週目のCT検査では、焼灼部位は著明な低吸収域となった。外側区域の焼灼部位に接していた門脈臍部には焼灼の変化は認めなかった (Fig. 3b)。術後1カ月目の腹部血管造影検査では、外側区域枝に認められた腫瘍濃染像は完全に消失しており、焼灼部位は無血管領域となっていた (Fig. 5b)。血管造影時、肝動脈内に、動脈注入用のポート付きカテーテルを留置した。これを用いて、アドリアマイシン10mg/週の動脈内注入療法を外来にて実施しているが、術後10カ月現在、血中AFP値の上昇は認

Fig. 6 a: Histological examination of the needle biopsy sample from the bigger tumor in the lateral segment revealed poorly differentiated hepatocellular carcinoma (HCC) with fibrotic tissue. b: The tumor in the anterior segment showed well to moderately differentiated HCC.

められず (Fig. 1), 画像診断上も再発の兆候はない。

考 察

著者らは、肝切除の適応とならない poor risk で、TAE や PEIT も有効でなかった患者に開腹下に MCT を行い、良好な結果を得た。術前 TAE, PEIT 等の治療が行われているが、腫瘍細胞の血行分布、組織学的特性及び薬剤感受性の変化、間質の線維化などのために、その効果が得られなかったものと推定される。MCT はこのような解剖学的、組織学的変化、薬剤感受性の変化に拘わらず低侵襲で腫瘍の完全壊死が期待できる局所療法である¹⁾。さらに経皮的^{4,5)}あるいは腹腔鏡^{2,6)}や胸腔鏡⁷⁾を用いて MCT を行い良好な結果を得たとする報告もある。本症例は、肝予備力が低下し、高齢であることから、肝切除は適応とならず、TAE や PEIT の効果も不十分であったことまた、経皮的な超音波検査では腫瘍が十分には描出されなかったこと、胆嚢摘出術が必要であったことから開腹下に腫瘍を焼

灼することを選択した。肝表面に置いた術中超音波プローブで経皮的には描出不十分であった腫瘍も全体が描出でき、深部電極を用いて正確に焼灼位置を決め操作を行うことによって腫瘍の背側が門脈臍部に近かったにも拘わらず血管にほとんど影響を与えずに十分な腫瘍の焼灼が可能であった。また、経皮的な MCT では、焼灼部位から電極刺入側の肝実質は、腫瘍焼灼後 hyper echoic となり超音波による観察は困難となるが、開腹下の焼灼では超音波プローブを電極の刺入部と反対側に置くことにより焼灼範囲を正確に同定できることは開腹下の MCT の利点と考える。また、焼灼前に複数のガイド針を挿入する、多ガイド針挿入法 (multiple guiding needles insertion method) が大きな腫瘍の完全焼灼に有効と考え実施している。

当科の1983年12月以降の肝癌取扱い規約³⁾による Stage IV-A 症例は50例で、肝予備力の点からみて、切除可能と考えられたものは積極的に腫瘍を切除し、摘出困難な症例は MCT を用いて治療を行ってきた。肝切除群は33例で、MCT 群は17例(うち7例は肝切除併施例)で、累積生存率は MCT 群で1年73%, 2年41%, 3年14%で、肝切除群はそれぞれ、61%, 38%, 23%であり、50%生存期間は MCT 群が17カ月、肝切除群が19カ月で両群に有意差を認めなかった。しかし本症例のごとく MCT のみで Stage IV-A の進行肝細胞癌症例で complete response が得られることはまれで、この1例のみであった。この症例では2つの腫瘍(Tu-1, Tu-2)の組織学的所見が、針生検での診断ではあるが異なっており、小さな Tu-2 は Tu-1 に比較してかなり高分化であり、肝内転移というよりも多中心性発生が示唆される症例^{3,8)}と考える。MCT による局所療法で著明な効果が得られた背景には、このように両者が多中心性に発癌しそれぞれが明らかな肝内転移を持たなかったという腫瘍の存在様式が関係しているものと考えた。さらに本症例が長期にわたり再発を起こしていない背景には、MCT による局所療法に加えて、肝臓全体に対する術後の動脈内注入療法の効果も加わっているものと考えられる。

肝切除の適応外で、TAE や PEIT の効果が不十分な Stage IV-A 症例でも腫瘍の存在様式によっては MCT による局所療法により complete response が得られるものと考えられ、示唆に富む症例であると考え報告した。

文 献

- 1) 板倉 淳, 長堀 薫, 山本正之, 他: マイクロウェ

- ーブ焼灼熱が治療適応と考えられた臨床病期 II 硬化型肝細胞癌の 1 例. 肝臓 37 : 491—495, 1995
- 2) Watanabe Y, Sato M, Abe Y, et al : Laparoscopic microwave coagulo-necrotic therapy for hepatocellular carcinoma : A feasible study of an alternative option for poor-risk patients. J Laparoendoscop Surg 5 : 169—175, 1995
- 3) 日本肝癌研究会編 : 原発性肝癌取扱い規約 (第 3 版). 金原出版, 東京, 1992
- 4) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al : Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer 74 : 817—825, 1994
- 5) Murakami R, Yoshimatsu S, Yamashita Y, et al : Treatment of hepatocellular carcinoma : Value of percutaneous microwave coagulation. AJR 164 : 1159—1164, 1995
- 6) 佐藤英博, 才津秀樹, 吉田 正, 他 : 腹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. 肝臓 33 : 478—482, 1992
- 7) 田中秀一郎, 才津秀樹, 吉田 正, 他 : 胸腔鏡下マイクロ波凝固壊死療法が有用であった肝細胞癌切除後再発の 1 例. 日臨外医会誌 55 : 2366—2371, 1994
- 8) 松田政徳, 山本正之, 茂垣雅俊, 他 : 多中心性発癌肝細胞癌症例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 25 : 799—806, 1992

Successful treatment for Stage IV-A hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis by laparotomic microwave coagulonecrotic therapy —Report of a case—

Masanori MATSUDA, Masami ASAKAWA, Tetsuya SUZUKI,
Kaoru NAGAHORI, Hideki FUJII and Yoshiro MATSUMOTO*

A 76-year-old woman was admitted to our institute for further examination and treatment of her hepatic tumors. Previously, she developed a tumor in the lateral segment of the liver and underwent transcatheter arterial embolization therapy and percutaneous trans hepatic ethanol injection therapy for several times. But the effects of these therapy were not sufficient, and AFP levels were continuously elevated and another tumor became apparent in the anterior segment. Laboratory data on admission revealed liver dysfunction consistent with liver cirrhosis with hepatitis C virus infection and her clinical stage was II. Alpha-fetoprotein (AFP) level was 1620 ng/ml. Imaging diagnosis showed two tumors, 3.8 cm in diameter in the lateral segment and 2.0 cm in diameter in the anterior segment of the liver. She underwent laparotomic microwave coagulonecrotic therapy (MCT) and cholecystectomy. Histological examination of the needle biopsy samples from the bigger tumor revealed poorly differentiated hepatocellular carcinoma (HCC), and the smaller one revealed well to moderately differentiated HCC. We speculated that the two HCCs had independent origins (multicentric occurrence). Post operative imaging study showed complete remission of the tumors and her AFP level dropped to 36 ng/ml. She showed no recurrence for 10 months after the operation.

* First Department of Surgery, Yamanashi Medical University, Yamanashi (Yamanashi)