

# 論文要旨

## Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization

門脈塞栓術後の塞栓肝葉内の原発性肝腫瘍の増大率の加速

林 完勇

### 【序論および目的】

門脈塞栓術 (PVE) は拡大肝切除後の肝不全のハイリスク患者に対する術前の処置として有用であり、現在広く行われるようになってきている。しかし、塞栓肝葉に存在する腫瘍の増殖への PVE の影響については明らかにされていない。過去に PVE 後に塞栓肝葉の大腸癌肝転移が増大し、非塞栓肝葉の腫瘍の増大が同肝実質の増大より速かったとする報告がある。しかし、PVE が塞栓肝葉に存在する腫瘍の増大を加速するという事は示されておらず、PVE 前後の腫瘍の増大率の変化について報告したものも見られない。一方で PVE 後の腫瘍の増大が肝切除に影響を与えたとの報告はないものの、肝細胞癌 (HCC) においては腫瘍の増大を抑える目的に化学塞栓療法を行うと記載した報告も多くみられている。本研究の目的は原発性肝腫瘍の増大率に対する PVE の影響を評価することである。

### 【対象と方法】

1995年2月から2006年1月までに319例の原発性肝腫瘍{HCC}と腫瘍形成型の胆管細胞癌(CCC)の肝切除が施行された。同期間にPVEを施行された41症例のうち、原発性肝腫瘍例の肝切除術前にPVEが施行された例は17例であり、9症例は発見時のCTが使用できなかったことから除外し、HCC6例、CCC2例の8症例(男性6,女性2;平均70歳)を検討対象とした。腫瘍は全例で右葉に存在し、術前の化学療法等はいずれも施行されていなかった。

PVEは様々な肝機能評価と残肝容積により決定された。6例でtransileocolic PVEが、2例でtranshepatic PVEが施行されたが、その選択については腫瘍の局在、サイズおよび残肝を障害しないようにという観点からおこなわれた。Transileocolic PVEでは透視下に5Fr. JB1カテーテルを回結腸静脈から門脈へと挿入し、Transhepatic PVEは超音波ガイド下に右もしくは左門脈を穿刺し、5Fr. サイドワインダー型のカテーテルを挿入し、いずれも門脈造影で門脈血流の状態と解剖を評価し、その後、透視ガイド下に切除予定の肝の門脈の枝を塞栓した。塞栓物質はgelatin sponge (Gelfoam) と iodized oil (Lipiodol) を混合して用いた。多くはgelatin sponge 3-4枚と3-4mlのiodized oilが使用された。門脈塞栓後の門脈造影にて右門脈が完全に閉塞していることを確認して手技を終了した。

肝および肝腫瘍の容積はCTを用いて行った。全例で腫瘍発見時、門脈塞栓前、門脈塞栓後の3時期のCTが利用できた。発見時のCTは様々な施設で異なる条件で撮影されていたことからNIH(National Institute of Health)の提供する画像解析ソフトであるNIH imageを用いた。腫瘍と肝実質の容積測定を行うのに5症例では単純CTを、3例では造影CTを用いた。単純CTを用いたのは発見時のCTが単純CTであったためである。これらの単純CTにおいても腫瘍は大きく、境界が明瞭であったことからトレース可能であった。造影CTは非塞栓肝葉の増大と門脈の再開通の有無の評価の目的に門脈塞栓の前後で全例施行された。腫瘍と左葉、右葉のトレースはS.H.が行い、それぞれのvolumeは計算された面積とスライス厚の積で得られた。左葉と右葉は右、中肝静脈、鎌状靭帯、胆嚢床、下大静脈にて分けた。1例のPVE前のCTでは腫瘍全体は含まれていたが、全肝を含んでいなかったため、この症例ではPVE前の肝実質の容積は測定できなかった。門脈塞栓から塞栓後の評価のCTまでの期間は14-21日の幅であった。

門脈塞栓前の腫瘍の増大率(TGR1),門脈塞栓後の腫瘍の増大率(TGR2),腫瘍の増大率の比(TGAR),非塞栓肝葉の増大率(NELR)は以下の式にて計算した。

TGR1= (TV2-TV1)/P1 (cm<sup>3</sup>/day)、TGR2= (TV3-TV2-TGR1xP2)/P3 (cm<sup>3</sup>/day)、TGAR= TGR2/TGR1、NELR= (NEL2-NEL1)/P3 (cm<sup>3</sup>/day) TV1=発見時の腫瘍容積 (cm<sup>3</sup>) ; TV2=PVE 前の腫瘍容積 (cm<sup>3</sup>) ; TV3=PVE 後の腫瘍容積 (cm<sup>3</sup>) ; P1= 腫瘍発見時の CT から PVE 前の CT までの期間 (days) ; P2=PVE 前の CT から PVE までの期間 (days) ; P3= PVE から PVE 後の CT までの期間 (days) ; NEL1=PVE 前の非塞栓肝葉の容積 (cm<sup>3</sup>) ; NEL2=PVE 後の非塞栓肝葉の容積 (cm<sup>3</sup>). データは中央値と範囲で示した。腫瘍の増大率の評価に Wilcoxon t test が用いられた。腫瘍と非塞栓肝葉の増大率の相関は Kendall's rank correlation を用いた。すべての統計解析は Statview 5.0 を用い、P<0.05 を有意とした。

### 【結果】

PVE の手技は全例で成功し、再開通は認めなかった。全体としては腫瘍の増大率はその中央値で塞栓前 0.59 cm<sup>3</sup>/day から塞栓後 2.37 cm<sup>3</sup>/day へと有意に増加していた (P=0.018)。TGAR の中央値は 2.16 で、HCC では 2.65、CCC では 1.00 と 1.32 であった。全例で PVE 後の左葉の代償性肥大が得られた。NELR 6.00 cm<sup>3</sup>/day であったが、TGR2 との間に相関はみられなかった。8 例中 7 例で右葉切除が施行されたが、不十分な腫大であった 1 例は TACE が施行された。

### 【考察】

本研究では PVE 前後で腫瘍の増大率は 0.59 cm<sup>3</sup>/day から 2.37 cm<sup>3</sup>/day へと有意に増加した。TGAR は 2.16 ということから塞栓後では前に比し増加率は約 2 倍であった。Kokudo らは PVE 後の塞栓肝葉の腫瘍の成長は腫瘍の悪性度、PVE に伴うサイトカインや成長因子の変化、PVE 後の血流変化の 3 つの要素でコントロールされるであろうと述べている。本研究では PVE 後 HCC は約 2 倍増加率が増したのに対し、CCC は TGAR が 1.00 と 1.32 で PVE 前と比しほとんど変化なく、門脈塞栓後の腫瘍の増大は HCC でより大きいということが示された。PVE 後は代償性の肝動脈血流の増加が起こることが知られており、腫瘍内の動脈血流の増大の差が HCC と CCC の腫瘍の増大の差に影響を与えているのではないかと考えられる。一般的に HCC は CCC より hypervascular であり、腫瘍の増大は血管新生によることが知られている。CT の動脈相での HCC の造影効果の程度は腫瘍内の腫瘍血管の数に相関することが、また、抗血管新生因子が CCC の腫瘍間質に見られ、CCC の hypovascular に役割を果たすことが知られている。従って CT-A や dynamic CT や CT arteriography では典型的には HCC は高吸収となり、CCC は辺縁増強を伴う低吸収となる。本研究の 2 例の CCC はいずれも典型的な hypovascular を示し、腫瘍増大率は PVE 前後で変化しなしかわすかな増大であった。

塞栓肝葉内の腫瘍の増大と非塞栓肝葉の肝実質の増大速度には相関が見られなかった。PVE により全門脈血流量は変化しないことが知られており、PVE 後は非塞栓肝葉へ門脈血流は再灌流する。この門脈血流の増大が非塞栓肝葉の増大を促す。一方で、腫瘍の増大は動脈血流の増大に負っている。この腫瘍と肝実質の循環支配の違いが両者の相関のなさの原因と考えられる。

HCC は経門脈的に播種することが知られているが、PVE は肝切除の際の肝内転移を抑制し、術後の予後を改善すると考えられている。Tanaka らは PVE が HCC 患者の予後を改善すると報告している。しかし、Wakabayashi らは PVE(+)と(-) 群で予後に差はなかったと報告している。従って PVE は HCC 患者の予後には影響しないが、切除不能であった肝腫瘍を安全に切除可能にする手技であるということが出来る。過去の報告では HCC の患者では PVE に先んじて PVE から肝切除の間の肝腫瘍の増大を抑える目的に TACE(化学塞栓療法)を施行したとの報告があり、これらの筆者らは TACE なしでは門脈塞栓術後 HCC の増大速度が速くなることを感じていたと思われる。我々の研究はこれが事実であることを示している。肝の再生は障害肝では正常肝より増大がゆるやかであると報告されている。もし、腫瘍の隣接する残肝予定領域へ浸潤や腫瘍破裂の危険性が危惧されていれば、PVE 前の TACE は現実的な手技と考えられる。一方、CCC は本研究において PVE 後の増大はないかわすかであり、TACE で肝腫瘍形成の可能性があり、CCC への PVE 前の TACE は推奨されないと考える。PVE 前に TACE を施行した HCC 例では PVE のみを行った CCC 例より非塞栓肝葉の増大が大きいと報告されている。TACE を併用しない場合に比べて併用した場合の肝実質障害の強いことも知られ、肝障害の強さが非塞栓肝葉の増大を促すとされている。これより、PVE 前の TACE は HCC の症例の非塞栓肝葉の増大をはかる合理的で現実的な方法と考えられる。

### 【結論】

PVE は塞栓肝葉の HCC の増大速度を加速する。

(ACTA Radiologica Vol48, No7, 721-727. 2007 年 掲載)

# 論文審査の要旨

報告番号	医研第 662 号	氏名	林 完勇
審査委員	主 査	坪内 博仁	
	副 査	米澤 傑	丸山 征郎

〔Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization (門脈塞栓術後の塞栓肝葉内の原発性肝腫瘍の増大率の加速)〕

門脈塞栓術(PVE)は拡大肝切除後の肝不全のハイリスク患者に対する術前の処置として有用であり、現在広く行われるようになってきている。塞栓肝葉に存在する腫瘍の増殖への PVE の影響については明らかにされていないものの、肝細胞癌 (HCC) においては腫瘍の増大を抑える目的に化学塞栓療法を行うと記載した報告はみられる。しかし、PVE が塞栓肝葉に存在する腫瘍の増大を加速するということは示されておらず、PVE 前後の腫瘍の増大率の変化について検討した報告は見られない。本研究の目的は腫瘍の増大に対する PVE の影響を評価することである。

筆者らは、原発性肝癌への 41 例の門脈塞栓術施行例のうち、腫瘍発見時と PVE 前後の 3 回の CT が撮影されていた 8 例 (HCC6 例、胆管細胞癌(CCC)2 例) を検討している。様々な施設で撮影された CT を用いたことから CT volumetry には NIH の提供する画像解析ソフトである NIH image を用いて行っている。得られた腫瘍の体積、非塞栓肝葉の体積などから PVE 前の腫瘍の増大率(TGR1),PVE 後の腫瘍の増大率(TGR2),腫瘍の増大率の比(TGAR),非塞栓肝葉の増大率(NELR)を算出している。結果は腫瘍の増大率の中央値は PVE 前 0.59 cm<sup>3</sup>/day から PVE 後 2.37 cm<sup>3</sup>/day へと有意に増加(P=0.018)した。TGAR の中央値は 2.16 で、HCC では 2.65, CCC では 1.00 と 1.32 であった。全例で PVE 後の左葉の代償性肥大が得られた。NELR6.00 cm<sup>3</sup>/day であったが、TGR2 との間に相関はみられなかった。

これらの結果より、本研究では以下の知見が得られた。

- 1) 塞栓肝葉の原発性肝腫瘍の増大率は PVE により有意に増大する。
- 2) PVE 後の HCC は CCC に比べて腫瘍の増大率は大である。
- 3) 塞栓肝葉の肝腫瘍の増大率と非塞栓肝葉の肝実質の増大率との間には相関は認められない。

これまで、PVE 前に動脈塞栓術を施行した報告が多数あり、腫瘍の増大の加速がその根拠となっていたが、本研究はこのことを客観的に証明したものであり、PVE の際に HCC の動脈塞栓術を施行する根拠を与えたものである。

よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 <b>662</b> 号	氏名	林 完勇
審査委員	主 査	坪内 博仁	
	副 査	米澤 傑	丸山 征郎

主査および副査の3名は、平成19年11月12日、学位請求者林 完勇君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 本研究で対象となった患者の転帰はどうだったか？

(回答) 本研究では腫瘍の門脈塞栓後の腫瘍の増大率の増加の有無についてのみ検討したため、転帰については調べておらず、不明です。

質問2) 今回の症例においては、肝腫瘍の増大につながるようなサイトカインやホルモンは測定されていないのか？

(回答) 残念ながら調べられておりません。

質問3) 他の論文等ではどのように報告されているか？

(回答) 門脈塞栓に伴う腫瘍の増大にかかわるサイトカイン等の検討は知る限りはないが、非塞栓葉の増大にHGFが最も大きく関与していると考えられています。

質問4) 腫瘍の増大を検討する上でAFPの変化はみられていなかったか？

(回答) 門脈塞栓の前後でAFPを計っているものは少なく、多くは手術前に1回測定しておりました。

質問5) 腫瘍の増大が手術に問題になった例は存在したか？

(回答) 腫瘍の増大が手術時に問題となった例はありませんでした。

質問6) 門脈塞栓時に動脈塞栓術を施行することで腫瘍の増大を抑えることに意味があるように思えるがどう思うか？

(回答) 腫瘍が辺縁への浸潤傾向を示し、門脈塞栓後の非塞栓肝葉の腫大を待機している間に残存予定肝葉への浸潤で手術不能になる恐れ等がある場合には動脈塞栓術は非常にいい適応と思われます。しかし、門脈と動脈の両方を塞栓した場合には塞栓葉が梗塞に伴って発熱が遷延した例も過去にあり、症例を選択して行う必要があると考えます。

質問7) 門脈塞栓前後では肝機能の変化はどうか？

(回答) 塞栓術後は肝機能はいずれの指標もわずかに上昇しますが、手術に際して問題となるほど上昇した例はありませんでした。

質問8) 塞栓術前後の肝予備能の変化はどうか？

(回答) 肝予備能については明らかな改善があるということはないようです。

質問9) 門脈塞栓の前後でHAIスコア等で肝の非腫瘍部組織を評価した症例はなかったか？

(回答) 今回の症例で手術時に検査されたものはありましたが、門脈塞栓の前後で評価された症例はありませんでした。

質問10) 門脈塞栓後に腫瘍が増大したことは理解できたが、細胞の増殖によるもの以外に、塞栓後内部に出血や壊死を生じて急速に腫瘍が増大したと思われるものはなかったか？

(回答) 腫瘍内部に変性や出血を伴う症例はありましたが、それらの拡大が腫瘍の増大の原因であると思われるような症例はありませんでした。

質問 11) 門脈塞栓後に血液生化学データが悪化した症例は存在したか？

(回答) 今回検討した症例においては存在しませんでした。

質問 12) 手術に際しては門脈塞栓後の残存予定肝の容積を評価しながら手術のタイミングを決めるのか？

(回答) 約 2～3 週間を目安に CT で再評価を行って容積の十分な増大を確認して手術になります。十分な増大がない場合は再度 1～2 週間の間隔をおいて CT で再評価します。

質問 13) 残存予定肝の増大と門脈塞栓前の肝の線維化の程度についての関係について報告されたようなものはあるか？

(回答) 肝の線維化そのものを評価したものはありませんが、血小板の低いものにおいて増大率がよくないということを報告したものがあり、その中で血小板と肝の線維化は相関することから肝の線維化が残肝の増大率に影響しているであろうとのべていた報告はあります。

質問 14) 門脈塞栓の症例の選択については外科サイドで決めているのかもしくは手技をする側で決定しているのか？

(回答) 基本的に外科サイドで決定されています。適応と決定された症例が、その後に当科へ紹介となって塞栓術が施行されています。

質問 15) 門脈塞栓術の適応基準とはどのようなものなのか？

(回答) 慢性肝障害がある場合は 40%、正常肝であれば 25%以上の残肝があれば手術適応となるといわれており、それに加えて膵頭部切除まで想定しているか、糖尿病を持っているかなどの患者背景を考慮して塞栓術の適応が決められています。

質問 16) 門脈塞栓術後、全例で手術が可能なほどの残肝の腫大が十分に得られたのか？

(回答) 1 例は十分な残肝の増大がえられなかったことから動注塞栓療法の適応となって手術は施行されておられません。

質問 17) 胆管細胞癌では今回の報告では腫瘍の増大が乏しいとのことだが、これからは胆管癌に対しては積極的に門脈塞栓術をすべきと考えるか？

(回答) 胆管癌の腫瘍の増大率は乏しいことが示されたことから、積極的に門脈塞栓を施行する意味はあると考えます。

質問 18) 今回の結果から、肝細胞癌の症例において門脈塞栓術をする際に動脈塞栓術をすべきと積極的に勧めるべきと考えるか？

(回答) 動脈塞栓術を門脈塞栓に加えて施行することは強い肝障害を引き起こすことで膿瘍を形成するリスクや高度の肝障害に伴う発熱の遷延等も予想され、手術が遅れるリスクがあります。このため、門脈塞栓後の周囲への浸潤傾向が危惧されるような症例に限っては動脈塞栓術を勧めるべきと考えますが、そうでなければ通常通りの門脈塞栓術のみで経過をみて手術を行うほうが手術を遅らせてしまうリスク等を考慮すると望ましいのではと考えます。しかし、多くの施設で動脈塞栓術と門脈塞栓術を併用していることもまた事実であり、当院ではそのような経験が乏しいことから、外科サイドのリクエストに応じて判断することになると思われま

す。  
以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。