

## 症例報告

## 術前減黄に難渋した巨大な肝細胞癌の1例

阪田 麻裕	大場 範行	朽久保順平	伊達 数馬
佐藤 智仁	花岡 優子	芳賀 真	木内 亮太
川守田啓介	佐藤 真輔	渡辺 昌也	大端 考
常泉 道子	高木 正和	中上 和彦	伊関 丈治*

### A case of huge hepatocellular carcinoma which was difficult to improve preoperative obstructive jaundice

Mayu Sakata, Noriyuki Oba, Junpei Tochikubo, Kazuma Date, Tomohito Sato, Yuko Hanaoka, Makoto Haga, Ryota Kiuchi, Keisuke Kawamorita, Shinsuke Sato, Masaya Watanabe, Kou Ohata, Michiko Tsuneizumi, Masakazu Takagi, Kazuhiko Nakagami and Joji Iseki\*

\*Dept. of Surgery, Shizuoka General Hospital, Shizuoka, Japan

**Summary** : A 30's man was admitted to our hospital for icterus and a huge liver tumor. Laboratory data showed positive HBs antigen and elevation of the level of total bilirubin (T-Bil), transaminase and PIVKA-II. Dynamic CT showed a huge tumor of 14 cm in diameter in the both medial and anterior segments. The extrahepatic bile duct was markedly pressed by the tumor and intrahepatic bile ducts were dilated. We diagnosed the tumor as hepatocellular carcinoma and planned operation after decreasing the serum T-Bil level by percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD). However, 2 weeks after PTBD, the serum T-Bil level didn't decrease enough. We performed transileocolic portal embolization (TIPE) of the right main portal branch and let him take drained bile. At last, the serum T-Bil level decreased to 2.1 mg/dl and right trisegmentectomy and hepaticojejunostomy were performed. Two years after operation, he is survived and undergoes radiotherapy for lung metastasis. Jaundice caused by biliary tumor thrombi or oppression of bile duct by huge tumor is rarely identified in HCC patients treated operatively. We should report the significance of PTBD and the timing of operation for such a case.

**Key words** : hepatocellular carcinoma, obstructive jaundice

[Liver Cancer 16(2) : 127-132, 2010]

#### はじめに

胆管内腫瘍栓や巨大で胆管を圧迫することにより黄疸を伴うような肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) では、減黄後に肝切除を行うことが望ましいといわれている<sup>1-3)</sup>。今回われわれは、

\* 静岡県立総合病院・外科

術前減黄に難渋した巨大な HCC の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

## I. 症 例

患者：30代、男性。

主訴：黄疸、心窩部不快感。

既往歴：18歳時肝炎。

家族歴：祖父：胃痛、父：大腸癌。

輸血歴：なし。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：2008年4月黄疸、心窩部に不快感があり、当院紹介初診された。肝に巨大腫瘍を認め、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 164 cm、体重 58 kg。眼球結膜に黄疸あり。腹部に心窩部痛があり、腫大した肝を触知した。

入院時血液検査(Table 1)：黄疸および肝胆道系酵素の上昇を認めた。HBs 抗原は陽性で、腫瘍マーカーは PIVKA-II 1,325,400 mAU/ml と著明に上昇していた。

腹部超音波検査(Fig.1)：肝 S4 を中心に前区域にも及ぶ 13.5 cm 大の境界明瞭な低エコー結節を認めた。内部は nodule in nodule で、血流シグナルはわずかに認めるのみであった。この結節より末梢の肝内胆管は拡張していた。

胸部、腹部 CT(Fig. 2)：腹部 dynamic CT で前区域、肝 S4 に 14 cm 大の境界明瞭な巨大腫瘍を

認めた。造影早期に内部濃染し、後期で wash out され、周囲被膜と内部隔壁の濃染を認め、モザイクパターンを呈していた。内部に造影効果を伴わない部分があり、壊死と考えられた。肝内胆管も腫瘍に圧排され、拡張していた。また、胸部 CT では右肺 S8 末梢に 4 mm 大、右肺 S9 に 6 mm 大の結節を認め、肺転移が疑われた。

腹部血管造影検査(Fig. 3)：肝 S4 に巨大な腫

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	6,100/ $\mu$ l	T-Bil	7.3 mg/dl
Hb	11.0 g/dl	D-Bil	4.7 mg/dl
Hct	33.1%	AST	190 U/l
Plt	$18.1 \times 10^4/\mu$ l	ALT	216 U/l
		LDH	260 U/l
PT	13.3 sec., 57%	ALP	2,271 U/l
PT-INR	1.43	$\gamma$ -GT	1,140 U/l
APTT	28.1 sec.	Ch-E	195 U/l
		Amy	78 U/l
BS	96 mg/dl	CRP	4.15 mg/dl
TP	8.2 g/dl		
Alb	3.8 g/dl	HBs-Ag	(+)
BUN	14 mg/dl	HCV-Ab	(-)
Cr	0.78 mg/dl		
Na	138 mEq/l	AFP	11 ng/ml
K	4.0 mEq/l	PIVKA-II	1,325,400
Cl	98 mEq/l		mAU/ml

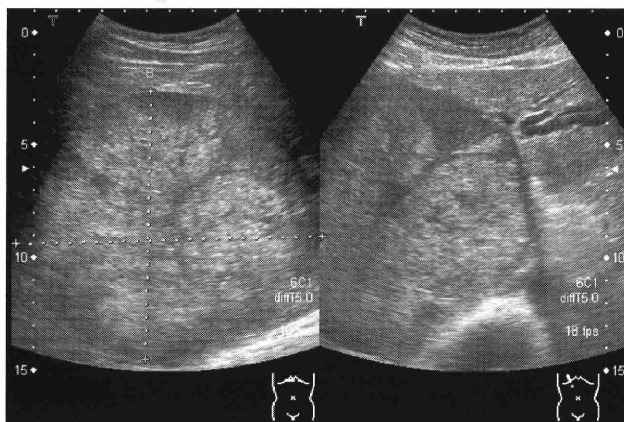
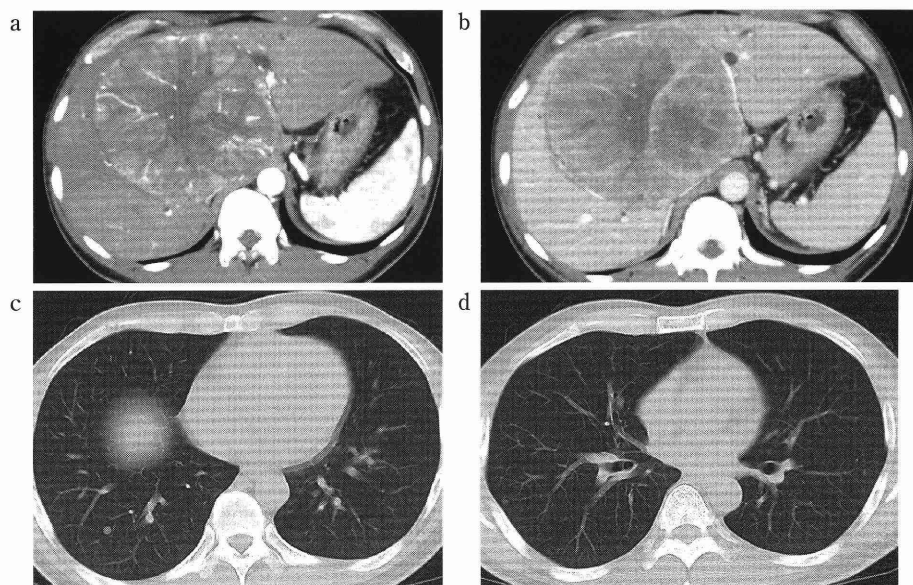
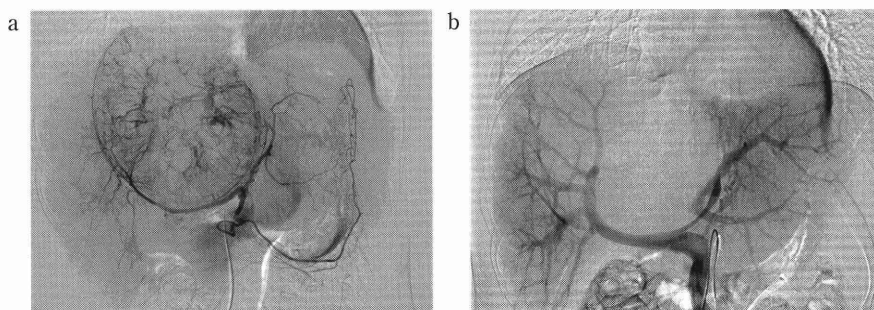


Fig. 1 Ultrasonograms show a hypoechoic mass approximately 13.5 cm in diameter in segment 4 of the liver (S4) and dilated intrahepatic bile ducts.



**Fig. 2** Abdominal dynamic CT show a huge tumor in medial and anterior segments of the liver is enhanced with a central low density area in early phase CT scan (a), and is washed out in delayed phase CT scan (b). The tumor is 14 cm in diameter. Chest CT scans show nodules in the right lower lobe (c, d).



**Fig. 3** Abdominal angiogram shows a tumor stain in S4 (a). Superior mesenteric arterioportogram shows the left branch of the portal vein is compressed by the tumor (b).



**Fig. 4**  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA depicts a huge defect in the left lobe of the liver.

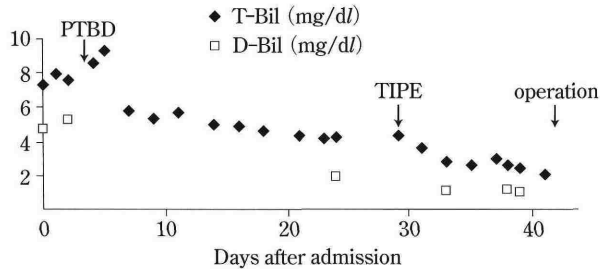


Fig. 5 The change of serum T-Bil and D-Bil levels before operation.

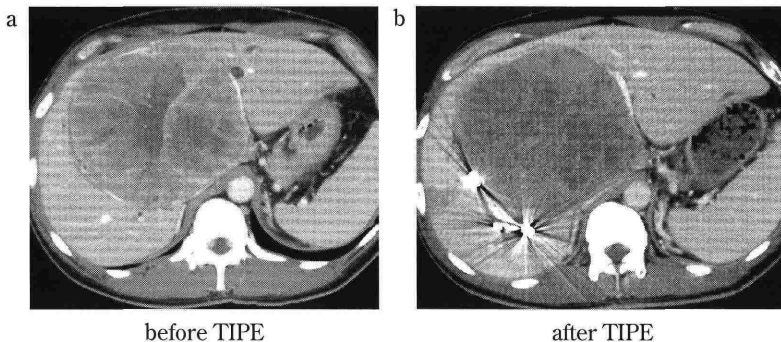


Fig. 6 CT 10 days after TIPE showed no change of the volume of the left lobe of the liver.

瘍濃染を認めた。門脈は圧排されていたが、腫瘍栓に明らかな浸潤は認めなかった。腫瘍は CT hepatic arterio-graphy (CTHA) で high, CT arterio- portography (CTAP) で low を呈した。

アジアロシンチグラフィ ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) (Fig. 4) : 右葉前区域に大きな cold defect を認めた。HH 0.61, LHL 0.94 と肝機能は比較的保たれていた。

以上より、PIVKA-II の上昇や B 型肝炎もあり、画像所見より HCC と診断し、肺転移はあるものの、肝病変の制御が重要と考え、減黄後に切除を予定した。経皮経肝の胆管ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD) を行い、B3 よりドレナージを開始した。2週間経過するも減黄不十分であり、T-Bil 4 mg/dl 台が続いた。右門脈塞栓術 (transileocolic portal embolization: TIPE)、胆汁内服を開始後、黄疸は改善し、T-Bil が 2.1 mg/dl まで低下した (Fig. 5)。

TIPE 後 10 日目の腹部 CT (Fig. 6) : 肝左葉の volume は変化しないものの、肝右三区域切除での

残肝容積は約 40% であった。

2008 年 6 月肝右三区域切除、左肝管空腸吻合術を施行した。

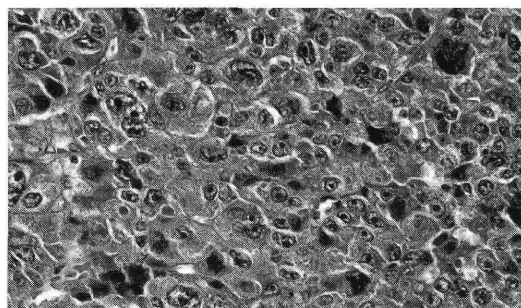
手術所見：逆 T 字型切開で右開胸開腹、中等量の腹水を認めた。腫瘍は肝 S4 から前区域に存在し、肝門部のグリソン脈管系を圧排していた。右葉脈管を結紮切離後、腫瘍と臍部脈管を可及的に剝離した後、左肝管を切離、中・右肝静脈を根部で結紮切離し、左尾状葉の一部を温存して肝右三区域切除を施行した。残肝の胆管造影で B2, B3 が良好に造影されることを確認し、左肝管空腸吻合術を施行した。手術時間は 11 時間 53 分、出血量は 5,805 ml であった。

切除標本肉眼所見 (Fig. 7) : 切除標本の腫瘍径は 17.5×12×10 cm、重量は 1,860 g であった。大型の結節性腫瘍で、中央が広範囲に壊死に陥った黄白色充実性腫瘍であった。

病理組織学的所見 (Fig. 8) : 中分化型成分を伴う低分化 HCC と診断された。脱分化巣の一部に



**Fig. 7** The cut surface of the tumor shows a single nodular lesion consisting of internal necrotic tissues. The tumor was 17.5×12×10 cm in diameter.



**Fig. 8** Histology of the liver tumor shows poorly differentiated HCC with moderately differentiated component.

は hepatoblastoma 様の像もみられた。癌は周囲の直接浸潤に加え、多数の門脈末梢枝に血管侵襲を起こしていた。また、肝門部の大型血管にも腫瘍塞栓を認め、漿膜露出を起こし、切除縁にも多量の露出をみた。非癌部肝は F2 相当の慢性活動性肝炎の像を呈し、胆汁うっ滞の影響が強かった。poorly differentiated HCC : compact > thick trabecular type : Ed. grade III, Locus : S4, simple nodular type with extranodular growth, ts : 17.5×12×10 cm, pT3, sN0, cM1, H2, St-M, ig, fc(+), fc-inf(+), sf(+), s1, Vp2, Vv1, Va3, b0, im0, p0, sm(+), CH, Stage IVB であった。

**術後経過**：術後経過は良好で、術後 17 日目に退院となった。外来で経過観察中、2009 年 1 月（術後 6 か月）に閉塞性黄疸（T-Bil 6.9 mg/dl, D-Bil 5.2 mg/dl）を来し入院、肝門部再発による胆管狭窄と診断し、B3 より PTBD 後に胆管ステントを留置した。減黄後、肝切離面に放射線治療（48 Gy/24 Fr）を行い、partial response (PR) を得ることができた。局所再発のコントロールが良好のため、2010 年 1 月より多発肺転移に対し、定位放射線治療を開始した。その途中、腹部リンパ節に転移再発を認め、2010 年 4 月にリンパ節切除術を施行した。今後、肺転移の治療を再開予定である。

## II. 考 察

閉塞性黄疸を伴う HCC は Lin らにより icteric type hepatoma と命名され<sup>4)</sup>、その閉塞パターンは Lau らにより、① type 1 (胆管内増殖型)、② type 2

(嵌頓型)、③ type 3 (圧排型) に分類された<sup>5)</sup>。当初、type 3 では切除不可能とされたが、近年、肝葉切除および肝外胆管切除により根治例の報告も散見されるようになってきた<sup>6,7)</sup>。また、本症例のように他臓器転移を伴うような巨大な HCC では、肝外転移を伴っていても肝病変を制御することが重要と思われる。しかし、閉塞性黄疸は肝臓のみならず多臓器に障害を生じることから周術期管理上問題となり、適切なドレナージによる減黄処置が必要である。特に肝切除を安全に施行するために、術前の減黄処置は必須である。

本邦では、肝切除の適応に幕内基準<sup>8)</sup>が用いられている。この基準では、T-Bil 2.0 mg/dl 未満が肝切除の適応とされている。本症例ではアシアロシン造影、ICG 試験より肝機能は良好で、明らかな閉塞性の機転が黄疸の起こる原因と思われた。しかし、閉塞性黄疸でもこの基準が当てはまるかなどの統一した見解はなく、T-Bil 4.0 mg/dl 時の ID-Bil が 2.0 mg/dl 以上であり、決して安全な肝機能ではない。肝不全に陥った場合、移植以外の治療がないことを考えると慎重にならざるを得なかった。

黄疸が遷延する場合でも手術に踏み切るか、カテーテル治療や放射線治療を先行するか、慎重に判断しなければならないと思われた。

## おわりに

術前減黄に難渋した巨大な HCC の 1 例を経験したので報告した。

## 文 献

- 1) 中村典明, 野口典男, 落合高德・他: 高度閉塞性黄疸で発症した胆管内発育型肝細胞癌の1切除例. *Liver Cancer* **12**(2): 172-177, 2006.
- 2) 窪田敬一, 幕内雅敏, 多田敬一郎・他: 当科における閉塞性黄疸合併肝細胞癌例の検討: 胆道ドレナージ+肝動脈塞栓術の意義について. *Liver Cancer* **4**(1): 1-6, 1998.
- 3) 大竹 晋, 山本雅一, 藤井美智子・他: 肝硬変併存 icteric type hepatoma 減黄後肝切除の一例. 日外会誌 **101**: 237-240, 2000.
- 4) Lin TY, Chen KM, Chen YR, et al: Icteric type hepatoma. *Med. Chir. Dig.* **4**: 267-270, 1975.
- 5) Lau W, Leung K, Leung TW, et al: A logical approach to hepatocellular carcinoma presenting with jaundice. *Ann. Surg.* **225**: 281-285, 1997.
- 6) 森本芳和, 藤井 眞, 三方彰喜・他: 長期生存がえられた icteric type hepatocellular carcinoma の1例. 日臨外会誌 **66**: 3029-3033, 2005.
- 7) 山本雅一, 高橋 豊, 佐藤浩之・他: 肝門部胆管への直接浸潤により閉塞性黄疸を呈した肝細胞癌の1症例. 肝胆膵 **47**: 813-818, 2003.
- 8) 幕内雅敏, 高山忠利, 山崎 晋・他: 肝硬変合併肝癌治療の Strategy. 外科診療 **29**: 1530-1536, 1987.

## 〔質疑応答〕

池田(座長)：内科の単純な考えからいくと、ICGが10%もないぐらいでビリルビンが高いだけという、肝機能はそれほど悪くないと考えます。閉塞や腫瘍の mass effect によって何かが起こっている、ビリルビンなどはそれほど気にせず手術をしてはいけないうかと思ってしまうのですが、外科の先生のご意見はいかがでしょう。

山本(東京女子医科大学)：確かに一般的にはビリルビン 2 mg/dl 以下で切除したほうがメジャーな肝切除はよいということですが、肝門部の病変の場合、肝門部胆管癌にしてもドレナージがなかなかうまくいきません。黄疸が 2 mg/dl 以上で手術している症例も結構あるので、画像やその他のデータからみると、十分安全にできるのではないかと思います。

われわれの施設ではドレナージした胆汁の濃度をみて、それで残肝の機能を予測して切除を行っています。そういう方法もありますので、参考にしていただければと思います。

有井(東京医科歯科大学)：われわれ外科医もそうですが、内科の先生方は特に誤解のないようお願いしたいのですが、閉塞性機転のビリルビン上昇というのはまったく違います。慢性肝障害、肝実質性黄疸で 2 mg/dl というのは幕内基準で正しいのですが、いわゆる 2 mg/dl でこういう閉塞性機転が考えられる場合、この患者の ICG は良好ですから、ほとんど問題ないと考えてよいと思います。

それともう一つ間違っていないのは、いわゆる体質性黄疸です。Dubin-Johnson 症候群や溶血性黄疸など、ああいうもので 2 mg/dl を超えているものもまったく肝機能に障害のない 2 mg/dl なので、その時は直接型ビリルビン、抱合型ビリルビンを測定すればすぐにわかります。総ビリルビンが 2 mg/dl であって、直接型ビリルビン、抱合型ビリルビンが 0.1 ということはまったく問題ありません。ですから、あの基準をうのみにして 2 mg/dl というのを機械的に考えてはいけないうかと思ひます。

池田：この患者はビリルビンが 7 mg/dl か 8 mg/dl ぐらいで、初回の画像診断ではほとんど胆管拡張はないですね。

演者(阪田)：このスライドの写真では拡張していませんが、左葉に関しては胆管拡張はあります。

池田：他の画像ではあるのですか。

演者：はい。

伊東(伊東クリニック)：肝右三区域切除の前に門脈塞栓術を行ったのは、黄疸がいちばんの心配の種だったのでしょうか。

演者：その日はちょうど手術の予定を組んでいた日で、もう少し減黄したいこともありましたが、そこで切除を行わず塞栓して、左葉のボリュームが少しでも大きくなればよいかなと思ひ、施行しました。

伊東：結果的に肝臓が太らなかつたのは、逆に肝臓の状態がよかつたからですね。しかし、門脈塞栓術でトラブルやオベの日程がずれてしまつたりすることもあるので、内科の主治医としてはいろいろ行わず、取れるものは早く取つてほしいという気持ちで外科に頼むケースが多いのではないかなと思ひますが。

大場(共同演者)：われわれも大丈夫かなと思ひても、ビリルビンは 3 mg/dl 以下になると 2 点なので、それを切除後にやる予定でしたが、4 mg/dl ぐらいでまったく動きませんでした。また、患者も若く精神的にもかなりまいっていました。実際、塞栓術の前も大体 40% ぐらいありましたが、門脈塞栓術後に少し腫大するといふか、時間を稼いで後は何かしてあげたいといふ、あまり医学的でない部分もあつてやつたわけですね。ただ、外側区域はかなり腫大していたのではないかなと思ひます。それでさらに詰めても、あまり大きくなつたのではないかなと思ひます。

有井先生や山本先生に伺いますが、いきなりビリルビン 6 mg/dl や 7 mg/dl ぐらいで手術してもよいのか、それとも少し減黄して 4 mg/dl ぐらいになつたところでやつたほうがよいのでしょうか。過去の症例をみると、手術したがビリルビンが 16~17 mg/dl まで上昇したといふような報告もありますが、それでは少し辛いのではないかなと思ひました。その辺りはいかがでしょう。

山本：数多い経験はありませんが、ドレナージが非常に悪く、ビリルビンが 20 mg/dl 近くで行つた症例もあることはあります。ですから、その患者の肝機能や全身状態などで判断して、閉塞性が原因であれば、5 mg/dl でも十分できると思ひます。



大場：慢性肝疾患が存在する場合、基本的には ICG 値などをみていれば大丈夫でしょうか。

山本：そう思います。

有井：豊富な経験をされている上坂先生に伺いますが、先生の減黄の目安としてはいかがですか。

上坂(静岡県立静岡がんセンター)：山本先生はたいへん外科的な発言をされていましたが、私としては大学時代に多くの肝不全をみてきたこともあり、かなり慎重です。

この症例では写真提示がなかったので減黄の状況がわかりませんが、私の基本的なポリシーとして減黄がきちんとなされていれば、ビリルビンが 2 mg/dl 以下に下がるはずですが、減黄がきちんとなされていても 2 mg/dl 以下に下がらないということは、その残肝がもっている肝予備能が悪いということなので、基本的には 2 mg/dl 以下に下がるのを今でも待つことにしています。

ただ、この症例の場合はビリルビンが高くても、その他のデータもよいので結果的に問題ありませんでしたが、やはり慎重に判断されたほうがよいと思います。20 mg/dl でやる勇気は私にはとてもないです。

内科の先生方にも知っていただきたいことは、この辺りは外科のなかでもかなりコントラバーシャルで、欧米と日本の違いもあります。欧米では結構黄色いまま切除しているケースがありますが、日本ではかなり減黄して行っています。どちらがよいのかについては、未だにコントラバーシャルです。

もう一つ、なぜ 2 mg/dl まで待つのかというと、やはり ICG 値をしっかりみたいからです。ICG 値を知るためには黄疸が下がっていたほうがより正確なので、私は基本的に 2 mg/dl 以下になるのを待っています。

#### 講 評

そもそも肝の中央で肝門部を強く圧排している 14 cm の HCC であるので、少々厄介な切除と考えられる症例であるが、入院時の総ビリルビンが 7.3 mg/dl(直接 4.7 mg/dl)の顕性黄疸が認められた症例である。

黄疸は術後合併症につながる可能性があるとして、根治的手術を行うにあたって外科医のなかには慎重な意見も少なくない。この症例の場合には ICG 15 分値が約 10% と良好で、実際の病態は閉塞性黄疸主体であり、肝予備能が著しく低下しているわけではないとの議論であった。しかし、ビリルビン 2 mg/dl 未満という肝切除の適応基準も広く知られており、閉塞性であっても黄疸状態での手術が安全というものでもない。結果的には総ビリルビン 2.1 mg/dl までの減黄が行われた後、肝右三区域切除という大きな切除が安全に行われた上での議論がなされたわけであるが、受けもち医の側に立ってみると「ICG 15 分値がよいからやっしまえ」というわけにはいかないのが、実臨床の場であるとの実感もたれた。

直径 3 cm の腫瘍が胆管右枝を圧排している結果、ICG はよいが顕性黄疸がでているというようなケースではないだけに、「減黄不要」、「切除範囲はここまでは大丈夫」、「ICG 15 分値を指針に」というようなわかりやすい治療指針は当分でてこないような印象である。

(池田 健次)

この論文は第 41 回肝癌症例検討会(2010年5月15日)で発表された