

多発肝内転移を伴う進行肝細胞癌に対して減量手術を含めた 集学的治療が奏功した一例

佐藤太祐*, 八木孝仁, 貞森 裕, 榎田祐三
藤原俊義

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

Significance of reduction surgery in multidisciplinary treatment of advanced hepatocellular carcinoma with multiple intrahepatic metastases : A case report

Daisuke Satoh*, Takahito Yagi, Hiroshi Sadamori, Yuzou Umeda,
Toshiyoshi Fujiwara

Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8550, Japan

We report a case of advanced HCC with multiple intrahepatic metastases who obtained long-term survival by reductive hepatic resection as part of a multidisciplinary treatment. The patient was a 75-year-old man who had HCC, 13.5 cm in diameter in the right lobe of the liver with multiple intrahepatic metastases around the main tumor and 7 intrahepatic metastases in the left lobe of the liver. The large main tumor and intrahepatic metastases around the main tumor were initially resected by right lobectomy as reduction surgery. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with epirubicin for intrahepatic metastases in the remnant liver was started 1 month after initial hepatectomy and repeated every 3 months. Twelve months after initial hepatectomy, lung metastases appeared, so we started systemic chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin (CDDP). In addition, we changed epirubicin to CDDP for TACE. Despite this combination therapy, 20 months after the initial hepatectomy, the lung metastases showed an increase in size. We decided to discontinue systemic chemotherapy and administer sorafenib. The patient was alive without progression of intrahepatic metastasis and lung metastasis more than 26 months after the initial hepatectomy.

キーワード：進行肝細胞癌 (advanced hepatocellular carcinoma), 減量手術 (reduction surgery),
肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial chemoembolization : TACE), ソラフェニブ (sorafenib),
集学的治療 (multidisciplinary treatment)

緒 言

両葉に多発肝内転移を伴う巨大肝細胞癌に対して肝動脈塞栓療法や肝動注療法などの内科的治療のみでは病勢の制御は困難であり、その予後は非常に厳しいのが現状である。今回、我々は減量手術として主腫瘍の切除を行い、残肝の肝内転移に対しては肝動脈塞栓療法などの集学的治療を行うことにより長期生存を得られた一症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：75歳，男性。

現病歴：腰椎圧迫骨折の入院時に偶然肝腫瘍を指摘され、精査の結果、C型慢性肝炎を背景とする肝細胞癌と診断された。

既往歴：7歳頃、咽頭ジフテリアに対する気管切開術。

血液生化学所見：PT 108%，T.Bil 0.49mg/dl，ICG_{R15} 27.2%，Alb 3.7g/dl，肝障害度B，Child-Pugh score 6点，Grade Aであった。HCV抗体陽性でありHCV RNA定性検査では陽性であったがHCV RNA量は5.0KIU/ml未満であった。AFP 3.8ng/mlと正常値であったがPIVKA-IIは43,574m AU/mlと異常高値を示していた。

胸部および腹部造影CT所見：肝右葉を占拠する長径13.5 cmの巨大な肝細胞癌を認めた。主腫瘍の周囲には多数の肝内転移を認め、さらに内側区域に5カ所、外側区域に2カ所の肝内転移を認めた。中肝静脈本幹は腫瘍と近接しており浸潤が疑われた。門脈腫瘍栓は伴っておらず、肺転移および腹腔内リンパ節転移は認めなかった(図1)。

平成23年5月6日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775

E-mail：ddds4863@gmail.com

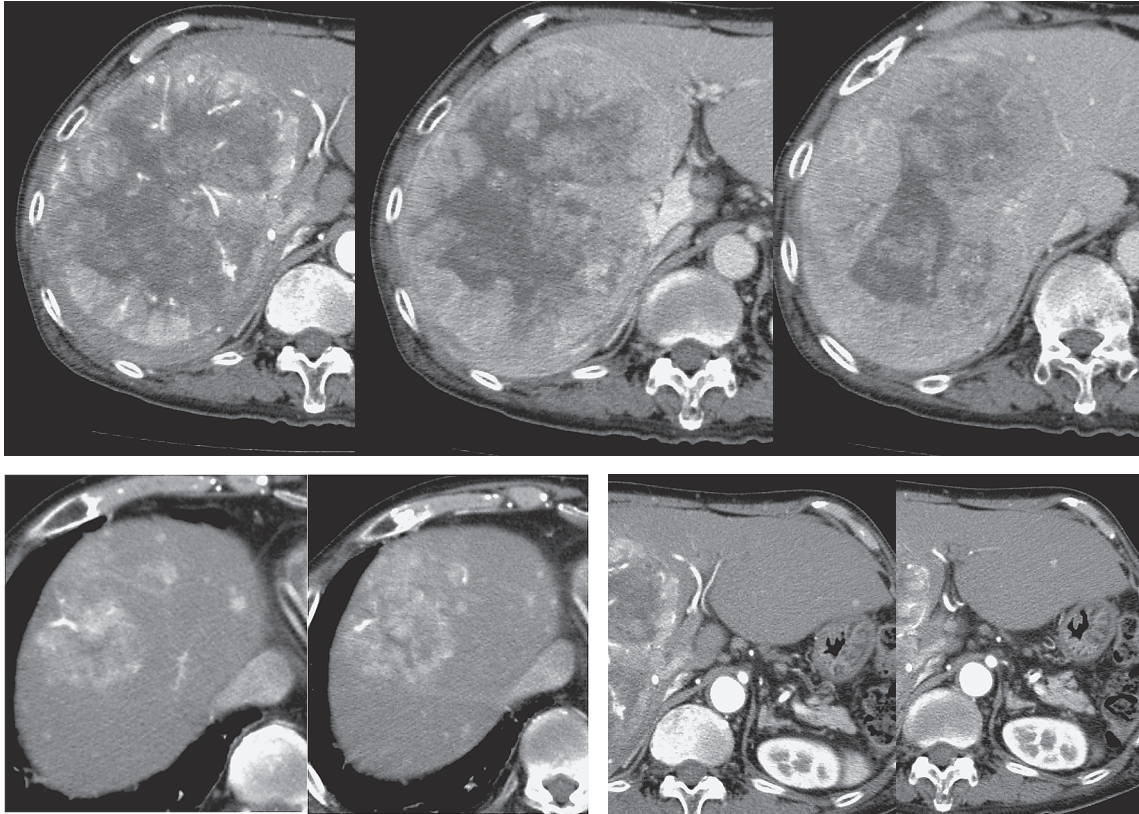


図1 CT所見
右葉を占拠する長径13.5cmの巨大な肝細胞癌を認めた。中肝静脈本幹への浸潤が疑われた。
内側区域に5カ所、外側区域に2カ所の肝内転移を認めた。

肝 GSA シンチ所見：肝右葉は大部分が腫瘍に占拠されており，右葉切除した場合の機能的肝切除率は12.0%であった。

手術所見：逆L字切開にて開腹した。肝切離は anterior approachにて中肝静脈本幹の末梢側は切離する lineで行い，中肝静脈本幹の中枢側は温存する形で肝右葉切除を行った。切除肝重量は1,350g，手術時間は4時間55分，出血量は430mlであった(図2)。

病理組織学的検査所見：moderately differentiated hepatocellular carcinoma, 単純結節周囲増殖型 H4 Fc (+) Fc-inf (+) Sf (+) S1 Vp1 Vv2 A0 B0 IM3 CH(C) A2F2 との結果であり最終診断は T4 N0 M0 Stage IV A となった。

術後経過：術後経過は良好で術後17日目に退院した。術後3ヵ月目に残肝に遺残している肝内転移に対して，塩酸エピルピシンによる肝動脈塞栓療法(TACE)を行った。以後，3ヵ月に1回の頻度でTACEを繰り返したが，術後12ヵ月目に肺転移を来たしさらにPIVKA-IIの再上昇を認めた。そのため，シスプラチン(CDDP)によるTACEに変更するとともに5-フルオロシル(5-FU)とCDDPによる全身化学療法を導入し，TACEと全身化学療法を交互に施

行した。しかし，全身化学療法を2回行った時点の術後20ヵ月目の画像にて肝内転移は変化を認めなかったが，肺転移が増大傾向を認めたため，全身化学療法を中止しソラフェニブを導入した。現在，術後26ヵ月が経過しているが，肺転移，肝内転移ともに増悪を認めず，外来通院中である(図3)。

考 察

多発肝内転移を伴う巨大肝細胞癌に対しては肝動注化学療法やTACEのみでは病勢のコントロールが困難な場合も多い。切除不能進行肝細胞癌に対するlow dose FP(5-FU+CDDP)療法¹⁻³⁾の治療成績に関しては奏効率40~50%，生存期間中央値6~12ヵ月と報告されている。また，切除不能進行肝細胞癌に対するTACEの治療効果に関する検討ではLladó Lらが主腫瘍が全肝の50%を超える容積を占拠する場合をTACE後の予後不良因子として挙げており，そのような症例に対してはTACEによる予後延長効果は期待できないと述べている⁴⁾。

多発肝内転移を伴う巨大肝細胞癌に対する減量手術については諸家によってその有効性が報告されている⁵⁻⁷⁾。

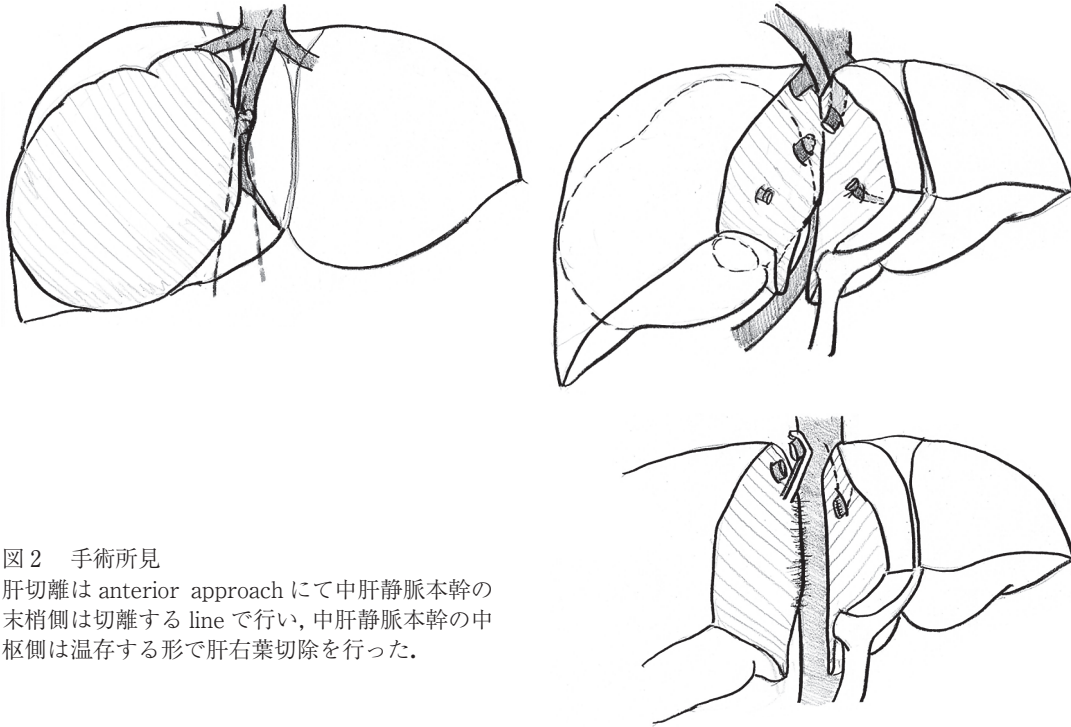


図2 手術所見
肝切離は anterior approach にて中肝静脈本幹の末梢側は切離する line で行い，中肝静脈本幹の中枢側は温存する形で肝右葉切除を行った。

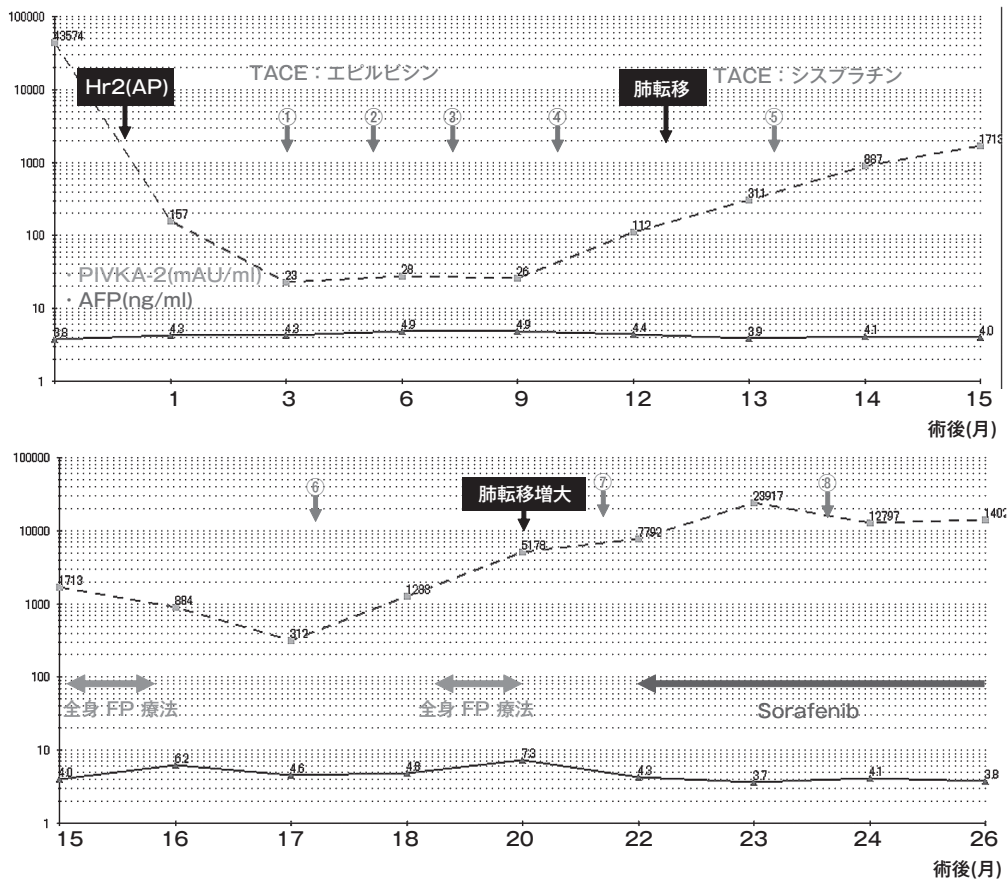


図3 臨床経過

本症例では主腫瘍が全肝容積の50%以上を占めておりTACEのみによる治療のみでは病勢のコントロールは困難と考えられた。一方、肝予備能は良好であり門脈腫瘍栓は認められなかった。肝右葉切除した場合の術前シミュレーションでは機能的肝切除率は12.0%に過ぎず、右葉切除後の残肝予備能は十分保たれると判断された。減量手術としての右葉切除が安全に施行可能であり、またその効果が期待できたため、まず右葉切除を施行し、その後残肝の肝内転移に対してTACEを行っていく方針とした。

術後に、最初塩酸エピルピシンを用いたTACEを行ったが、PIVKA-IIの再上昇と肺転移を来したためCDDPによるTACEに変更するとともに5-FUとCDDPによる全身化学療法を導入し、TACEと全身化学療法を交互に施行した。TACEに関して塩酸エピルピシンからCDDPへの変更は有効であり、肝内病巣のコントロールは良好であった。肝外病変に対して全身FP療法は奏功しなかったが、ソラフェニブを併用することで病状の進行を抑えることが可能であった。

腫瘍増殖のシグナル伝達系(RAF-MEK-ERK)のセリンスレオニンキナーゼと血管新生のシグナル伝達系(VEGFR, PDGFR)の受容体型チロシンキナーゼを阻害するmultikinase inhibitorであるソラフェニブはSHARP試験およびAsia-Pacific試験の両試験においてその予後延長効果が実証されている^{8,9)}。両試験ともに切除あるいは局所療法の適応とならないか、これらの治療から脱落したperformance status (PS)が保持され(PS 0-2)、肝機能が良好(Child-Pugh A)である症例を対象として、ソラフェニブ投与群とプラセボ群に無作為に割り付けを行い、ソラフェニブ投与により統計学的に有意な生存率の改善が認められている。

減量手術後の集学的治療としてTACE、全身化学療法など可能な限り継続していくことで予後の延長効果が期待されるが、今回、本症例において全身療法であるソラフェニブと局所療法であるTACEを併用していくことで一定の治療効果が得られたことは意義があると考えられる。

今後、ソラフェニブの登場により進行肝細胞癌の治療に新たな選択肢が加わり、さらなる予後の延長効果が期待される。

結 語

肝内転移を多数伴う進行肝細胞癌であっても積極的減量手術に新規抗腫瘍薬を組み合わせた集学的治療が予後に寄

与する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Tanioka H, Tsuji A, Morita S, Horimi T, Takamatsu M, Shirasaka T, Mizushima T, Ochi K, Kiura K, Tanimoto M: Combination chemotherapy with continuous 5-fluorouracil and low-dose cisplatin infusion for advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* (2003) 20, 1891-1897.
- 2) Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, Aoyama K, Ishikawa T, Tajima K, Yokoyama Y, Takami T, Omori K, Kawaguchi K, Tsuchiya M, Terai S, et al.: Prognostic factor in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol* (2005) 40, 70-78.
- 3) Nagai H, Kanayama M, Higami K, Momiyama K, Ikoma A, Okano N, Matsumaru K, Watanabe M, Ishii K, Sumino Y, Miki K: Twenty-four hour intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, cisplatin, and leucovorin is more effective than 6-hour infusion for advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* (2007) 13, 280-284.
- 4) Gotohda N, Ishii H, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Furuse J, Yoshino M, Kinoshita T: Selection criteria for reduction hepatectomy in multiple advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* (2006) 26, 4671-4674.
- 5) Inoue K, Nakamura T, Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T, Oda T, Takahashi S, Gotohda N, Hayashi T, Nawano S: Volume reduction surgery for advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* (2004) 130, 362-366.
- 6) Wakabayashi H, Ushiyama T, Ishimura K, Izuishi K, Karasawa Y, Masaki T, Watanabe S, Kuriyama S, Maeta H: Significance of reduction surgery in multidisciplinary treatment of advanced hepatocellular carcinoma with multiple intra hepatic lesions. *J Surg Oncol* (2003) 82, 98-103.
- 7) 高尾貴史, 西田峰勝, 前田義隆, 森 尚秀, 為佐卓夫, 徳久善弘, 丹黒 章, 岡 正朗: び慢性肺転移および残肝多発転移を伴う巨大肝細胞癌症例に対する減量手術としての下大静脈合併拡大肝右葉切除術. *癌と化学療法* (2000) 27, 1947-1950.
- 8) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* (2008) 359, 378-390.
- 9) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, et al.: Efficiency and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase iii randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* (2009) 10, 25-34.