

Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver
after portal vein embolization

(門脈塞栓術における予定残肝増大の予測因子に関する検討)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：大塚将之教授)

藤野 真史

背景: 腫瘍により門脈が閉塞した場合に、閉塞していない門脈領域の肝臓が肥大することは古くから知られていたが、幕内らはこれを応用し、切除予定の肝臓の門脈を塞栓することにより予定残肝量を増大させ、十分な残肝容積を確保した状態で肝切除を行うことで、肝容積の不足による肝不全を予防する方法を報告した。門脈塞栓術を施行することにより、予定残肝の全肝容積に対する比率は 8.6~10.8%増大し、大量肝切除や障害肝の肝切除後の重篤な合併症・肝不全死を減少させ、在院日数の短縮が得られることが報告されている。

門脈塞栓術に関する臨床研究において、retrospective study による観察研究は多く報告されているが、randomized controlled study によるエビデンスレベルの高い報告はなく、いまだ臨床的に検討すべき課題が多い状況である。また、門脈塞栓術を施行しても、残肝容積が不足する症例が存在するとともに、門脈塞栓術後に肝容積の増大に関わる臨床的な因子および増大率の予測についての報告も少なく、さらに増大した肝組織の機能評価方法などについても今後の課題である。

目的・方法: 本研究は、門脈塞栓術後の予定残肝容量の増大を予測する臨床的、液性因子を明らかにするとともに、門脈塞栓術後の残肝容量増大を予測する方法を確立することを目的とした。門脈塞栓術の適応となる予定残肝率は、正常肝では 35%未満、慢性肝炎などの障害肝や黄疸肝では 40%未満の症例に対して、術前に門脈塞栓術を施行した。門脈塞栓術は、硬膜外+腰椎麻酔下に小開腹し、回結腸静脈経由で行い、予定切除葉の門脈枝を塞栓した。塞栓前後で門脈圧を計測した。また、門脈塞栓前と、術後2週間目に 0.5mm 厚にてマルチスライス CT 検査を行った。これを元画像としてワークステーション(SYNAPSE VINCENT; FUJIFILM. Medical Co., Ltd, Tokyo, Japan)を用いて肝臓の 3D 構築を行い、門脈支配領域ごとに非塞栓領域肝容積(non-embolized liver volume: NELV)、塞栓領域肝容積(embolized liver volume: ELV)、全肝容積 (total liver volume: TLV)を計測した。非塞栓領域増大率(hypertrophy ratio of NELV: HR)は以下の式にて算出した。HR=門脈塞栓後 NELV(cm³) / 門脈塞栓前 NELV(cm³)。肝容積は体格に比例するため、各種肝容積を標準肝容積(standard liver volume: SLV)で以下のように除し、標準化(standardized)した。Standardized NELV (s-NELV)=NELV(cm³) / SLV(cm³), standardized TLV(s-TLV)=TLV(cm³) / SLV(cm³)。SLV は以下の式にて算出した。SLV(cm³)=体表面積(body surface area: BSA)×706.2+2.4。BSA は以下の式にて算出した

$$BSA(m^2)=\sqrt{\frac{Ht(cm)\times Wt(kg)}{3600}}。$$

さらに門脈塞栓前と術後 1, 3, 5, 7, 10, 14 日目に血液サンプルを採取し、臨床病理学的因子および臨床検査値の測定を行った。臨床的因子は、年齢、性別、各種肝容積、術前化学療法の有無、ウイルス性肝炎の有無、減黄処置の有無を評価した。臨床検査因子は、white blood cell count(WBC), platelet count(Plt), C-reactive protein(CRP), total bilirubin(T-Bil), aspartate transaminase(AST), alanine aminotransferase(ALT), gamma-glutamyl

transpeptidase(γ -GTP), lactate dehydrogenase(LDH)を測定した。ICGR15(indocyanine green retention rate at 15 minutes)は門脈塞栓前に血清 T-Bil 値が 5mg/dl 以下の症例に対して測定した。さらに、ELISA 法により血清中 interleukin-6(IL-6), vascular endothelial growth factor(VEGF), hepatocyte growth factor(HGF), transforming growth factor beta-1(TGF β -1), insulin-like growth factor-1(IGF-1)を測定した。

対象：当科における肝胆道系悪性腫瘍症例のうち、2014 年 6 月から 2016 年 5 月にかけて門脈塞栓術を予定した 66 例を対象とした。開腹後に腹膜播種が確認された 3 例と、重篤な肝硬変と診断された 1 例を除く 62 例に対し、門脈塞栓術を施行した。塞栓した門脈枝が 1 区域以下であった 7 例と、2 週間後の CT 検査が行われなかった 3 例を除き、52 例について解析を行った。52 例のうち、門脈塞栓術後に根治的な肝切除術を行った症例は 41 例であり、肝左 3 区域切除術を行った症例は 13 例、肝右 3 区域切除術 2 例、右肝切除術 26 例であった。十分な肝容積が得られなかった 5 例、腫瘍の進行 1 例、全身状態不良 1 例、最終的に良性疾患の診断となった 1 例の計 8 例は開腹手術が施行されなかった。肝切除は行わず、胆管切除のみの姑息的な縮小手術を行った症例は 2 例であり、局所進行にて切除不能と判断し、試験開腹のみとなった症例は 1 例であった。門脈塞栓術後に開腹手術を行うまでの待機期間の平均は 50 ± 52 日(18–274 日)であった。門脈塞栓術後 28 日以内に根治的手術を行った症例は 22 例であり、29 日以降に手術を行った症例は 20 例であった。(Fig. 1).

結果：52 例の患者背景は、平均年齢 69 ± 10 歳(39–82)、男性 34 例、女性 18 例であった。疾患は肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC)5 例(10%)、肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma: ECC)25 例(48%)、胆嚢癌(gallbladder carcinoma: GBC)7 例(14%)、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma: HCC)6 例(11%)、転移性肝癌(metastatic adenocarcinoma)6 例(11%)で、その他の疾患が 3 例(6%)であった。減黄処置は閉塞性黄疸を有した 34 例に対し施行された。塞栓枝は門脈前区域枝と門脈後区域枝を塞栓した症例が 35 例、門脈左枝と門脈前区域枝を塞栓した症例が 17 例であった。門脈塞栓術前から、術後 14 日以内に胆管炎を起こした症例を 9 例に認めた。門脈塞栓術前から術後 14 日以内に術前化学療法を施行した症例は 13 例であった(Table 1)。門脈塞栓術は全例重篤な合併症なく施行された。再塞栓を要する再疎通も認めなかった。門脈塞栓前後での門脈圧の変化は、門脈塞栓術前後で 15.0 ± 3.4 cmH₂O から 21.3 ± 3.8 cmH₂O と 6.5 ± 2.8 cmH₂O 上昇し、有意な上昇を認めた。(p<0.0001)。非塞栓領域肝容積(NELV)は門脈塞栓術前後で、 497 ± 124 cm³から 624 ± 125 cm³と 14 日で 127 ± 94 cm³増加し、有意な肝容積の増大を認めた(p<0.0001)。非塞栓領域肝容積比(%NELV=NELV / TLV $\times$ 100)は門脈塞栓術前後で、 $39.6 \pm 7.1\%$ から $50.1 \pm 8.3\%$ と 14 日で $10.5 \pm 5.0\%$ 増加し、有意な肝容積比の増大を認めた(p<0.0001)(Fig 1)。非塞栓領域増大率(HR)の平均値は、 1.28 ± 0.20 (中央値 1.30, 0.85–1.70)であった。HR と肝容積の相関を最小 2 乗法による単回帰分析にて解析した結果、s-TLV と s-NELV が HR に対して有意な逆相関を認めた(p=0.0015, p<0.0001)(Fig. 2)。門脈塞栓術後早期に残肝容積の増大を予測する目的で、臨床的因子、肝容積因子、臨床検査因子と、非

塞栓領域増大率(HR)との関係を、ロジスティック回帰分析を用いて単変量解析を行った。各種臨床検査値と、血清 growth factor 値、血清 cytokine 値は門脈塞栓術前と術後 1 日目の値を用いて解析した。HR の中央値 1.30 を用いて、全症例を $HR \leq 1.30$ の群と、 $HR > 1.30$ の群の 2 群に分けて解析した。その結果、s-TLV($p=0.0177$)と、s-NELV($p=0.0076$)、術後 1 日目の γ -GTP 値($p=0.0403$)、術後 1 日目の血清 IL-6 値($p=0.0027$)が HR に関与する有意な因子であった(Table 2)。このうち多重共線性を有する因子を除いた、3 因子(s-NELV, 術後 1 日目の γ -GTP 値、術後 1 日目の血清 IL-6 値)で多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、s-NELV($p=0.0170$)と術後 1 日目の血清 IL-6 値($p=0.0089$)が、門脈塞栓術後の肝増大に関与する独立した因子として抽出された(Table 3)。多変量解析の結果をもとに、肝の増大率を門脈塞栓術早期に予測する目的で、非塞栓領域増大率の予測式を導いた。その結果、 $HR = 1.597 - 0.991 * s\text{-NELV} + 0.0003 * IL\text{-}6 \text{ on day1}$ となり、HR の予測値と実測値の相関は $p < 0.0001$ と良好な相関が得られ、予測式としての有用性が示唆された(Fig. 3)。

考察: ヒトの門脈塞栓術後の増大因子の臨床報告では、予定残肝容積あるいは非塞栓領域肝容積は小さいほど、門脈塞栓術後の増大率が大きくなるということが、多数報告されている。本研究においても同様の結果であり、体格に比して十分な全肝容積または非塞栓領域肝容積を有している症例については、肝増大が抑制されることが示唆された。門脈塞栓術による肝増大と IL-6 の関係については、門脈塞栓術後の非塞栓領域の門脈圧亢進による血流増加と物理的な血管拡張が、内皮細胞からの IL-6 産生を引き起こし、さらに基礎的な実験では転写因子である STAT3 を介して門脈塞栓術後の肝増大に関与している報告がある。非塞栓領域内の門脈圧の上昇により、肝内血流の増加により類洞内皮が拡張され、その物理刺激により類洞内皮細胞から IL-6 が放出されることや、門脈塞栓術後の炎症の惹起による macrophages からの IL-6 の産生により、血中の IL-6 が増加し、hepatocyte の細胞膜上の IL-6 receptor と結合、STAT3 を介して、肝再生が促進されることが推察される。また、横山らは、胆管炎が門脈塞栓術後の肝増大を抑制すると報告している。本研究では、胆管炎の有無や、 γ -GTP、ALP、T-Bil などの胆道系酵素は増大率に関与する独立した因子とはならなかった。しかし、我々は以前高ビリルビン血症が門脈塞栓術後の肝増大に影響を与えないと報告しており、閉塞性黄疸症例に対して門脈塞栓術と減黄処置を並行して行うことが多い。本研究において、門脈塞栓術後 2 週間での予定残肝容積を予測することはでき、その時点での手術の可否についての有用な情報が得られると考えられた。手術に際して十分な肝容積を確保できなかった症例に対してどれだけ待機期間を追加すれば十分な肝容積が得られるのか、また門脈塞栓術後の増大率と術後肝不全の関係性については今後の課題である。

結語: 門脈塞栓術後の非塞栓領域の肝増大に関与する独立した因子は、s-NELV と、術後 1 日目の血清 IL-6 値であった。これらより、門脈塞栓術後の増大率の予測式を確立するとともに、これを用いて、大量肝切除に必要な肝容積が得られるかどうかを予測することで、臨床的に有用な情報をもたらすものと考えられた。