



Radiology誌に、門脈系interventionの最新の知見がまとめられたレビューが掲載された。門脈塞栓術 (Portal vein embolization : PVE)をはじめ、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡作成術 (Transjuglar intrahepatic portosystemic shunt : TIPS)、欧米では最近漸く注目され始めたバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (Balloon occluded retrograde transvenous obliteration : B-RTO)、臨床ではまだなじみの薄い臍島細胞移植についても記載されている。誌面の都合で、本稿ではPVEに関するレビューの部分のみを紹介する。

【REVIEWS AND COMMENTARY】

Madoff DC, Gaba RC, Weber CN, Clark TW, Saad WE.

Portal Venous Interventions: State of the Art.
Radiology. 2016 Feb; 278 (2) : 333-353

Portal Vein Embolization (PVE)

肝切除術において、残肝容積 (future liver remnant : FLR) は術後肝機能障害に関連する合併症の最も重要な予測因子の一つである。PVEは、広範囲肝切除術前に門脈の血流改変によってFLRを増大させる手法として確立され、従来はFLRが小さいために外科切除が非適応とされていた患者でも、PVEにより術後の肝機能改善や、術前の肝予備能向上が期待できるようになった。

Indications for PVE

PVEの適応判断では、肝機能、肝容積、切除範囲設定の複雑さ (右葉切除か、拡大右葉切除かの選択が難しい場合、等) といった様々な要因を考慮する。肝容積は患者の体格に依存しているため、FLRを標準化して評価するべきという考えから、VautheyらはFLRを機能的総肝容積 (total estimated functioning liver volume : TELV = $-794.41 + 1267.28 \times (\text{体表面積})$) で除した値をstandardized FLR (sFLR) と規定した。

Healthy liver

正常肝では、sFLRが20%未満の場合に術後合併症のリスクが上昇することが多くの研究で示されている。この結果を踏まえ、2013年のthe National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインでは、sFLR=20%を最低閾値とし、これを下回る場合にはPVEを考慮することを推奨している。

Shindohらは、PVE後に算出したFLR測定値を、PVE後からの期間 (週数) で割った値をkinetic growth rate (KGR) と定義し、PVE後に肝右葉切除または拡大肝右葉切除を行った107名の患者の術後肝不全発生率および死亡率と、KGR、sFLR、容積増大率 (degree of hypertrophy : $DH = \text{PVE前後のsFLRの割合}(\%)$ の差) との相関を比較した結果、3つの指標のうちKGRが最も正確な予測因子だったと報告している。また、術後肝不全の発生予測はKGRのカットオフ値を2.0%としたときに最も正診率が高く (81%)、感度は100%、特異度は71%だった。

Diseased liver

肝疾患を有する場合、肝再生の速度や肝予備能は低下する。De Meijerらのメタアナリシスでは、30%以上の脂肪肝を有する患者は、脂肪肝が無い患者と比較して、有意に術後合併症発生率や死亡率が高かった。肝硬変の患者においても同様の報告がされていることから、脂肪肝、化学療法後、代償性肝硬変といったリスクファクターを有する患者では、sFLRのカットオフ値をより高く設定する必要がある。

Cirrhosis

代償性肝硬変 (Child-Pugh class Aなど) の患者では、sFLR $\geq 40\%$ が推奨される。Shirabeらは肝葉切除を行った代償性肝硬変患者80名のうち、残肝が250ml/m² (sFLR $< 40\%$ に相当) だった患者7名全員が術後肝不全を生じたと報告している。また、Fargesらが行った前向き試験でも、慢性肝障害を有する28名の患者では、PVEを行った群の方が行わなかった群と比較して優位に合併症が少なかった。

Chemotherapy

PVE後に肝腫瘍の増大速度が上昇し、肝切除ができなくなる場合がある。二段階肝切除を予定した場合、初回手術後の病変進行により、2回目の手術を受けられない患者が20%程度あるという報告がある。PVEから肝切除までの期間に腫瘍をコントロールするために術前補助化学療法を行うこともあるが、化学療法による肝機能悪化や、抗腫瘍効果が不確定であることが問題になる。

化学療法が肝臓に与える影響として、オキサリプラチンによる類洞拡張と、イリノテカンによる脂肪性肝炎が報告されている。Vautheyらは脂肪性肝炎の発症と肝切除術後90日での死亡率上昇との関連性 (14.7% vs 1.6% ; $P = .001$) を指摘している。また、Shindohら

は大腸癌肝転移に対して術前化学療法後に手術を施行された患者の術前のFLRを検証し、長期間(>12週)の化学療法と、sFLR \leq 30%が肝不全発症の予測因子だった(オッズ比:5.4(P=.004), 6.3(P=.019))と報告している。一方、FLR>30%では死亡例は無く、術後肝不全を発症したのは2名のみだったことから、特に長期間の化学療法を行った患者では、sFLR>30%をカットオフ値とするのが良いだろうと考察している。

化学療法がPVE後のFLR増大に及ぼす影響について、Zorziらは大腸癌肝転移を有する患者で、術前化学療法を行った43名と、行わなかった22名との比較で、PVE後4週目のFLR増大に有意な差は無かったと報告している。しかしBealらの15名の検証では、化学療法後の患者のFLR増大率が低かった(P=.016)と報告している。

PVE後の化学療法が病変の進行に及ぼす影響については、Muratoreらは初回手術後に化学療法を行っても、2回目の手術前まで病変進行を抑えることは保証されないと報告している。Fischerらのコホート調査でも、Muratoreらの報告と同様に、化学療法施行群と非施行群で、最終的に予定通り肝切除が施行された割合に有意差は無かった。しかし、施行群の方が病変の増大率が有意に低く(RECIST, 18.9% vs 34.2%; P=.03)、かつ肝切除施行の有無に関わらず有意に全生存期間の延長を認めた(5年生存率:49% vs 24%; P=.006)ことは重要な結果である。

Technical Approaches for PVE

PVEは、開腹下の回結腸静脈アプローチ、または画像ガイド下の経皮経肝のアプローチのいずれかで施行され、経皮経肝アプローチがより一般的である。対側穿刺は塞栓標的門脈枝に対するカテーテル操作が容易という利点がある反面、穿刺やカテーテル操作によりFLRにダメージを与える可能性がある。同側穿刺では切除する肝葉を穿刺するため、FLRへダメージを与えることなく標的門脈枝の塞栓を行うことができる。カテーテル操作は煩雑になるが、リバースカーブ型のカテーテルを用いることで解決できる。しかし穿刺経路の選択においては、腹膜や肝内への播種を避けるために腫瘍を穿刺しないように注意が必要で、安全な穿刺経路が無い場合は対側穿刺を選択すべきである。

拡大右葉切除術の場合、左葉外側区(S2, S3)の容積増大を促進するために、内側区(S4)の門脈枝の塞栓を行うかどうかについては議論がある。S4の門脈枝へのカテーテル挿入はやや難しく、塞栓物質の溢流も報告されている。Capussottiらは、右葉のみのPVEと、右葉とS4のPVEを行った各13名の患者を比較したところ、S2・S3の容積増大に有意差を認めず(P=.40)、S4の塞栓は行わなくて良いと報告している。しかし近年では、S4の塞栓でS2・S3の容積増大が促進され、合併症の頻度は変わらないという複数の報告がある。これらの結果の乖離は、技術的側面やサンプルサイズの違いが影響しているかもしれない。

PVE in Conjunction with Transarterial Therapy

PVE後のFLR増大が不十分な場合、TAEを付加的に施行することもある。PVEによって起こるアポトーシス誘発性の細胞死に加え、TAEによる炎症や壊死が補助的に作用すると考えられ、Deneckeらは、PVEよりは効果が弱いものの、TAE単独でもFLRの増大が生じうると報告している。NaginoらとGruttadauriaらは、PVEで十分なFLR増大が得られなかった2名の患者(胆管細胞癌、大腸癌肝転移)に対し、選択的TAEを施行したところ、十分な肝容積増大が得られ、予定通りの肝切除を施行したと報告している。

Aokiらは17名のHCCの患者に対しTACEを施行、その2週間後にPVEを施行し、16名(94%)の患者で肝切除を行い、術後肝不全は生じなかったと報告している。切除肝の正常肝実質には重大な障害はなく、腫瘍には広範囲の壊死を認めたことから、慢性肝障害を背景として大きなHCCを有する患者に対しては、積極的にTACEとPVEを併用すべきと考察している。

PVE前にTACEを行うことの意義として、PVE後の腫瘍増大の抑制、A-Pシャントの塞栓(A-PシャントはPVEの効果を減弱しうる)、肝再生の促進が挙げられる。Ogataらは、HCCを有する36名の患者で、TACE-PVE併用群とPVE単独群(各18名)のFLR増大を検証したところ、TACE-PVE群の方がPVE単独群よりもFLR増大率(12% vs 8%; P=.022)、完全腫瘍壊死の頻度(83% vs 6%; P<.001)、5年無再発生存率(37% vs 19%; P=.041)において有意に高かったと報告している。

PVE with Adjuvant Stem Cell Transplantation

骨髄由来幹細胞は肝再生に作用し、障害された肝細胞の再増殖を起こす。Gehlingらは肝部分切除が骨髄由来の前駆細胞(CD133+:肝細胞への分化能を有する)の動員を誘導することを証明した。この結果を踏まえ、PVEに骨髄幹細胞の門脈内注射を付加し、FLR増大を促進する研究が行われてきた。am Eschらは、PVEと幹細胞移植を行った群(11名)とPVE単独群(11名)を比較し、PVE後14日でのFLR増大量および増大率のいずれも、PVEと幹細胞移植を行った群の方が有意に高かったと報告している。

【コメント】

PVEの適応基準について、本論文ではsFLRを標準的指標の一つとして取り上げている。本邦ではsFLRの他、FLRとICG試験(15分停滞率、K値)を組み合わせた評価も用いられている。従来ICG試験は欧米ではあまり用いられてこなかったが、近年は用いている論文も出てきた¹⁾。

適応基準は背景の肝疾患(脂肪肝、慢性肝炎など)、化学療法や胆汁うっ滞による肝障害、術式(拡大切除、臍頭十二指腸合併切除の付加)など、様々な要因を考慮する必要がある上、施設によっても適応基準が異なり(筆者の施設では原則としてICG 15分停滞率<15%、

残肝率<40%を適応としている), 議論の余地がある。

幹細胞移植はまだ臨床応用の段階ではないが, PVE後のFLR増大は個人差が大きく, 本論文でも述べられているとおり, PVEから肝切除までの待機期間に原病が進行して切除ができなくなる場合があり, 筆者も非常に残念な症例を経験している。PVE後のFLR増大をいかに短期間に促進するかは非常に大きな課題で, 今後の研究成果に期待したい。

なお, 本論文では上述の通り, TIPS, B-RTO, 臍

島細胞移植についても紹介されている。知識のアップデートはもちろん, 本邦との違いを考える上でも非常に興味深い内容である。

【参考文献】

- 1) van Lienden, K.P, et al., Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013. 36 (1) : p.25-34.