

## Two Cases of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus in the Main Trunk Who Survived for a Prolonged Period with Multimodal Therapies

Kazuhide TAKATA, Hidetoshi NAKANE, Shuichi UEDA,  
Keiji YOKOYAMA, Daisuke MORIHARA, Shinya NISHIZAWA,  
Akira ANAN, Yasuaki TAKEYAMA, Makoto IRIE,  
Kaoru IWATA, Satoshi SHAKADO, Tetsuro SOHDA  
and Shotaro SAKISAKA

*Department of Gastroenterology and Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

**Abstract :** We report two cases who survived for a prolonged period in spite of having an advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombus in the main trunk (Vp IV). The cases were a 38-year-old man and a 49-year-old woman. Both the patients were hepatitis B virus (HBV) carriers. A computed tomography revealed the existence of advanced HCC with Vp . We started lamivudine, an anti-HBV drug, and following treatment with several anti-cancer therapies using cisplatin, 5-FU, interferon, radiation and hepatic arterial embolization by degradable starch microspheres. We speculate that the prolonged survival in the two cases was due to young age, maintained liver function and multimodal therapies.

**Key Words :** Hepatocellular carcinoma, Portal vein tumor thrombus, Long survival, Multimodal therapies

### 集学的治療により長期生存できた門脈本幹の腫瘍塞栓を伴う 巨大肝細胞癌の2例

高田 和英	中根 英敏	上田 秀一
横山 圭二	森原 大輔	西澤 新也
阿南 章	竹山 康章	入江 真
岩田 郁	釈迦堂 敏	早田 哲郎
	向坂彰太郎	

福岡大学医学部消化器内科

**要旨 :** 門脈本幹の腫瘍塞栓をともなう進行肝癌に対し、様々な治療を駆使して QOL を保ちながら長期生存させることができた症例を経験した。症例 1 は38歳の男性で、症例 2 は49歳の女性。いずれも B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアで、ラミブジンを開始後、シスプラチン (CDDP)・5-FU, CDDP・ロイコポリン・5-FU, インターフェロン・5-FU, 放射線療法と DSM による肝動脈塞栓術などを用いて治療した。2 症例とも若く、かつ HBV に対し核酸アナログが投与され肝予備能が保たれた点が重要であったと考えられた。

**キーワード :** 肝細胞癌, 門脈腫瘍塞栓, 長期生存, 集学的治療

## はじめに

肝細胞癌（HCC）に対する診断，治療は進歩し，予後も改善されてきた．しかし，未だに進行癌で発見されるHCC 症例も散見され，これらの予後はきわめて不良である<sup>1,2)</sup>．進行 HCC は門脈塞栓を来しやすく，このような門脈塞栓を伴う巨大 HCC の場合の予後は，2.5カ月以内と報告されている<sup>3)</sup>．今回われわれは，診断時にすでに門脈本幹の腫瘍塞栓を伴う巨大な HCC に対し，複数の治療を駆使する事により，QOL を保ちながら2年以上の長期生存が得られた2 症例を経験したので報告する．

## 症 例 1

患者：38歳，男性

主訴：心窩部痛

既往歴：19歳時に HBV キャリアを指摘された．

家族歴：母が HBV キャリア，弟が HBV・HCV キャリア

現病歴：以前より HBV キャリアであることを指摘されていたが，放置していた．2003年3月7日突然の心窩部痛のため近医を受診．肝腫瘍を指摘され当科を紹介された．

入院時現症：身長 173.4cm，体重 76.0kg．体温 36.4℃，血圧 120/60mmHg，脈拍70/分・整．貧血，黄疸なし．右肋骨弓下に肝を 4cm 触知し，同部位に圧痛も認められた．腹膜刺激症状なし．

入院時血液検査所見：(表1) 肝胆道系酵素の上昇を認められたが，肝予備能は Child-Pugh 分類 A であった．腫瘍マーカーは，AFP，PIVKA-II とともに著明に上昇していた．

表1 入院時検査成績

血算	ALP	1,096IU/l	
WBC	6,000/μl	GTP 366IU/l	
Hb	13.1g/dl	TC 292mg/dl	
PLT	15.9万/μl	ZTT 10.1KU	
凝固	ICG 試験 (15分値)	24.0%	
PT	86%	ウイルスマーカー	
生化学	HBs-Ag (+)	2,200.0IU/ml	
TP	7.3g/dl	HBe-Ag (+)	20.8COI
Alb	4.4g/dl	HBe-Ab (+)	1.0COI
T-Bil	1.2mg/dl	HBV核酸PCR	7.31logコピー/ml
D-Bil	0.3mg/dl	HCV-Ab (-)	
AST	191IU/l	腫瘍マーカー	
ALT	146IU/l	AFP	21,160ng/ml
LDH	105IU/l	L3分画	3.5%
		PIVKA-II	45,194mAU/ml
		CEA	2.6ng/ml

入院時画像所見：腹部 CT では，肝右葉の大部分を占める境界不明瞭な巨大な肝細胞癌を認めた．また，門脈本幹と下大静脈内に腫瘍塞栓を伴っており，肝細胞癌の stage - A と診断した(図1)．入院時上部消化管内視鏡では，red color sign を伴う食道静脈瘤を認めた(図2)．

臨床経過：初診時より B 型慢性肝炎に対してラミブジンの投与を開始した．肝切除術の併用も考慮したが，希望されなかったため，肝動注リザーバーを留置し，シスプラチン・5-FU 併用療法，さらに IFN-α・5-FU 併用療法など，効果を見ながらいくつかのレジメンで動注化学療法を行った．その後，カルボプラチンを用いた全身化学療法を施行．それと平行して，Degradable starch microspheres を用いた肝動脈塞栓化学療法 (DSM-TACE) を9回行った．これらの治療により，QOL は保たれ，腫瘍マーカーも一時的には比較的抑制されていたが，腫瘍の消失には至らず，経過中に肺転移が出現した．最終的には食道静脈瘤の破裂により，初診から24カ月後に死亡した(図3)．

## 症 例 2

患者：49歳，女性．

主訴：心窩部不快感

既往歴：25歳出産時，HBV キャリアを指摘された．

家族歴：父が脳梗塞，母が食道癌，兄が HBV 陽性肝細胞癌

現病歴：以前より HBV キャリアであることを指摘されていたが，放置していた．2005年12月17日，心窩部の不快感で近医を受診した際に，肝腫瘍を指摘され当科を紹介された．

入院時現症：身長 159.0cm，体重 51.0kg．体温36.6℃，血圧 132/58mmHg，脈拍 88/min・整．貧血なし，黄疸あり．右肋骨弓下に肝を 2cm 触知し，同部位に圧

表2 入院時検査成績

血算	ALP	721IU/l	
WBC	5,800/μl	GTP 589IU/l	
Hb	13.0g/dl	TC 292mg/dl	
PLT	22.9万/μl	ZTT 25.3KU	
凝固	ウイルスマーカー		
PT	93%	HBs-Ag (+)	250<1IU/ml
生化学	HBe-Ab (+)	3.7 COI	
TP	8.2g/dl	HBe-Ab (+)	0.2 COI
Alb	4.1g/dl	HBV 核酸 PCR	7.5logコピー/ml
T-Bil	3.2mg/dl	HCV-Ab (-)	
D-Bil	1.4mg/dl	腫瘍マーカー	
AST	336IU/l	AFP	81,100.0ng/ml
ALT	212IU/l	L3分画	14.8%
LDH	226IU/l	PIVKA-II	10,892mAU/ml

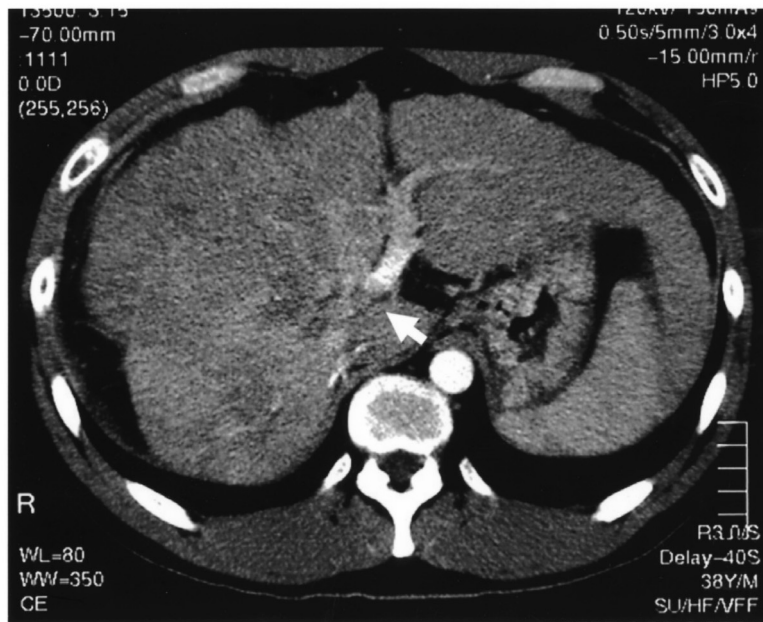


図1 症例1の腹部造影 CT  
肝右葉のほとんどを占める巨大な肝細胞癌を認める．門脈本幹には腫瘍塞栓を伴っている（矢印）．

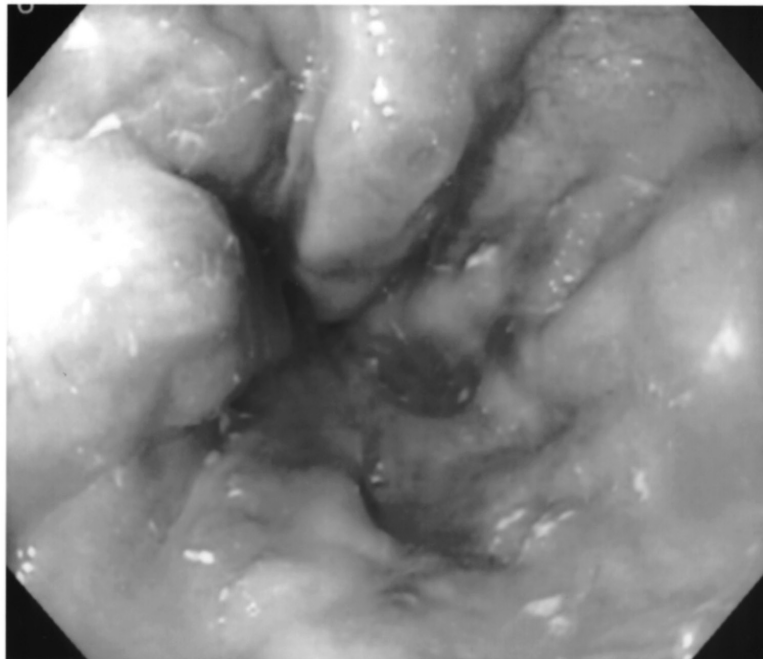


図2 症例1の上部消化管内視鏡検査にて食道静脈瘤を認める．

痛あり．腹膜刺激症状なし．

入院時検査所見：（表2）肝胆道系酵素の上昇を認めた．肝予備能はChild-Pugh分類Aであった．腫瘍マーカーは，AFP，PIVKA-IIともに著明に上昇していた．

入院時画像所見：胸腹部CTでは肝右葉の巨大な肝細胞癌の他，左葉にも多数の結節を認めた．門脈本幹の腫瘍塞栓と肺転移を伴っており，肝細胞癌 stage -B と診断した（図4）．上部消化管内視鏡では，red color sign を伴う食道静脈瘤を認めた（図5）．

臨床経過：初診時よりラミブジンを開始．肝切除術は希望されなかったため，肝動注リザーバーからのシスプラチン投与を開始した．

入院時画像所見：胸腹部CTでは肝右葉の巨大な肝細胞癌の他，左葉にも多数の結節を認めた．門脈本幹の腫瘍塞栓と肺転移を伴っており，肝細胞癌 stage -B と診断した（図4）．上部消化管内視鏡では，red color sign を伴う食道静脈瘤を認めた（図5）．

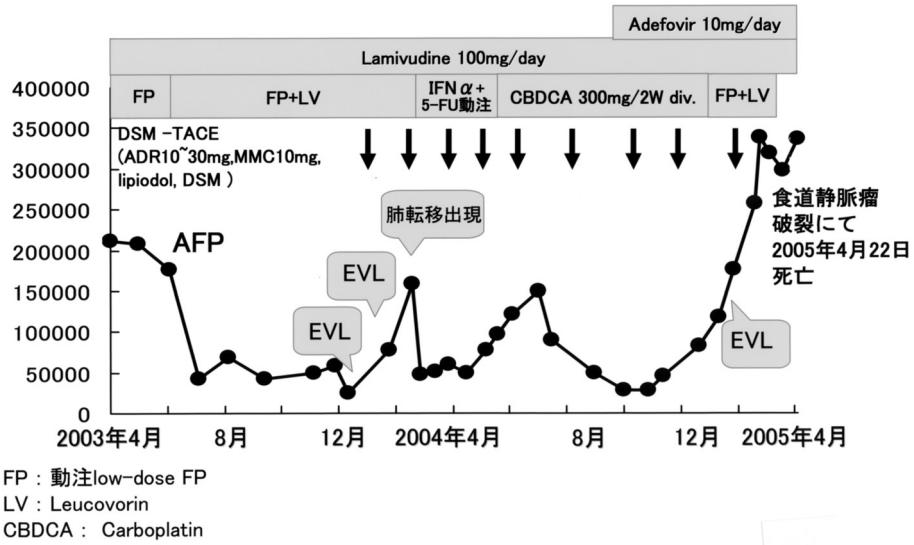


図3 症例1の経過図

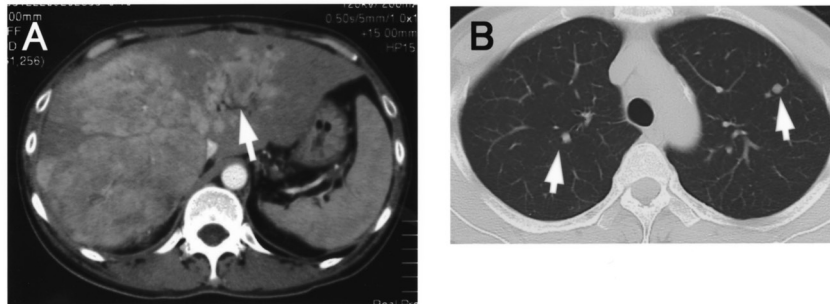


図4 症例2の胸腹部CT  
(A) 腹部造影CTにて、肝右葉の巨大な肝細胞癌を認める。(B) 胸部CTでは肺転移も認める。

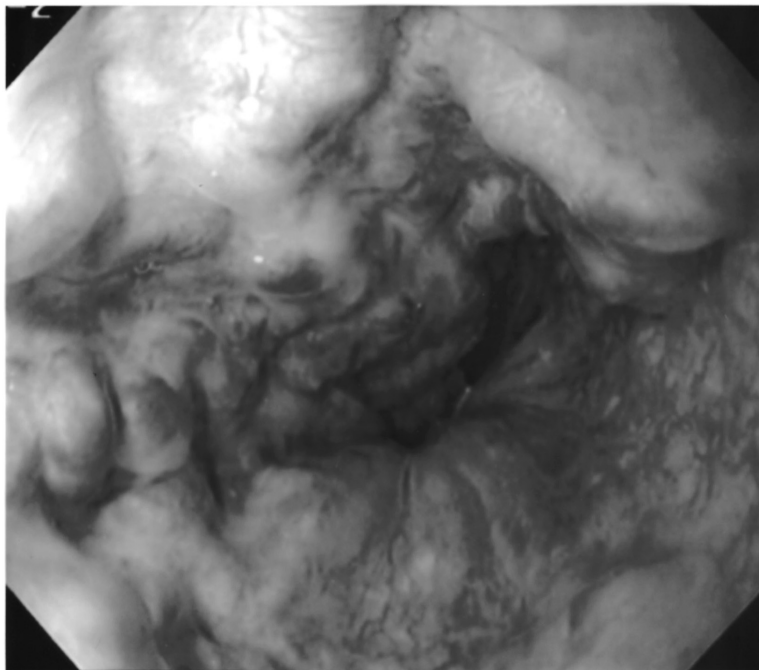


図5 症例2の上部消化管内視鏡検査にて食道静脈瘤を認める。

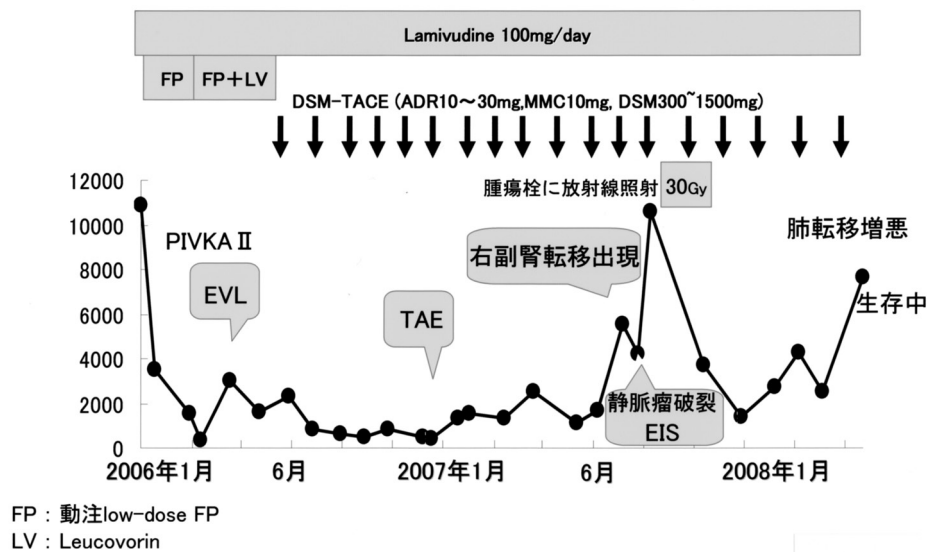


図6 症例2の経過図。

ラチン・5-FU 併用療法などの動注化学療法を施行．また，2006年5月より，外来にて4～6週に一度の肝動注リザーバーからのDSM-TACEを行った．これらに治療によりQOLを保ったまま，腫瘍マーカーは比較的抑制されていた．しかし，腫瘍の消失には至らず，発症から18カ月後には副腎転移が出現．門脈腫瘍塞栓も増大傾向となり，2007年5月に腫瘍塞栓に対する放射線照射を施行した．その後，食道静脈瘤の破裂を来し，緊急に内視鏡的硬化療法を施行した．患者は肝細胞癌の診断から30カ月以上経過した現在も生存中である（図6）．

## 考 察

門脈本幹の腫瘍塞栓を伴ったHCCに対する治療効果は期待しがたく，極めて予後不良とされている<sup>1)2)</sup>．このような症例に対して肝動脈塞栓術は禁忌であり，肝癌診療ガイドラインにおいても積極的な治療を行うエビデンスはないとされている<sup>4)</sup>．一般的に，このような患者に対しては肝動注化学療法が選択されるが，やはり満足すべき治療成績は得られていない．特に，巨大結節型のHCCに対する化学療法の効果は低いとの報告が多い<sup>5)</sup>．

門脈本幹の腫瘍塞栓を伴う巨大結節型のHCCにおいて，主病変に対する減量肝切除後に化学療法が行われた例や，DSM-TACEが奏効した例などに長期生存の報告が見られる<sup>6)7)8)</sup>．DSMは，肝動脈から投与した場合，約1時間血流を停滞させる．従って通常のスポンゼルを使ったTACEが禁忌である門脈本幹の腫瘍塞栓を伴うHCCに対しても治療が可能である．また，DSMと一緒に投与された薬剤の腫瘍への集積は，単なる動注の場合

よりも増大するため，より高い治療効果が期待される．

さらに，最近では，インターフェロンを併用する化学療法の効果が注目されている．インターフェロンはHCCに対し抗癌作用を持つことが分かっており<sup>9)</sup>，これに5-FUなどの化学療法を加えることで門脈塞栓を伴う高度進行HCCに高い治療効果を発揮する．Sakonらの報告以来，多くの施設で試みられ，奏効した症例が多く報告されている<sup>10)</sup>．

本報告の2症例は，個々の治療は腫瘍を完全消失させるほどの効果はなかったが，さまざまな治療法を駆使して積極的に治療を行い，2年以上の長期生存を得ることができた．2症例には共通点も多い．すなわち，年齢が若かったこと，発症時の肝予備能が比較的保たれていたこと，また，DSM-TACEを繰り返すことにより経過中も肝予備能やQOLを落とすことなく治療を継続できたこと，などが挙げられる．さらに，2症例ともB型肝炎ウイルスに対して核酸アナログを使用したが，これによりB型肝炎自体による肝障害の進行を抑えることが出来たことも長期生存の一助になったと考えられた．

高度進行HCCであっても，治療によって長期生存が可能な症例は存在する．しかし，どのような症例を選択し，どのような治療を行うのかといった高度進行HCCに対する一定の治療ガイドラインはなく，やはり個々の病状をよくみながら，症例に応じた適切な治療を行なうことが重要であると考えられた．

## 結 語

集学的治療により2年以上の生存ができた門脈本幹の腫瘍塞栓を伴う巨大肝細胞癌を2例経験した．高度進行

肝細胞癌であっても、全身状態や肝予備能が保たれていれば、さまざまな治療法を駆使して積極的に治療を行うべきと思われた。

## 文 献

- 1) Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J: Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29:62-67, 1999.
- 2) Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J: Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocellular carcinoma: a need for reclassification. *Ann Surg* 237:376-383, 2003.
- 3) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators: A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 28: 751-755, 1998.
- 4) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班: 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2005年版, 金原出版株式会社(東京), 2005.
- 5) Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, Yoshimori M: Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 27: 321-324, 1997.
- 6) 木田裕之, 蓮池康徳, 福地成晃, 藤原進一, 林 伸泰, 辻江正樹, 吉田哲也, 戎井 力, 先田 功, 藤本高義, 越野 司, 泉山一隆: 門脈腫瘍栓除去術後, 残存腫瘍栓放射線療法を中心とする集学的治療が著効した肝細胞癌 (Vp 4) の1例, *癌と化学療法* 32: 1812-1814, 2005.
- 7) 浅原新吾, 猪狩功遺, 亀井 明, 佐藤栄一, 高野浩一, 藤田直哉, 清水深雪, 藤田力也: Degradable starch microspheres (DSM) 併用肝動脈化学塞栓療法 (DSM-TACE) が著効した, 下大静脈および門脈腫瘍塞栓をともなうびまん型肝細胞癌の1例, *日消誌* 101: 1332-1339, 2004.
- 8) 設楽兼司, 福成博幸, 藤森喜毅, 大槻 将, 林 哲二: Degradable Starch Microspheres (DSM) 併用肝動脈化学塞栓療法 (DSM-TACE) が著効した門脈腫瘍塞栓を伴うびまん型肝細胞癌の1例, *癌と化学療法* 33: 1807-1810, 2006.
- 9) Hisaka T, Yano H, Ogasawara S, Momosaki S, Nishida N, Takemoto Y, Kojiro S, Katafuchi Y, Kojiro M: Interferon-alpha Con 1 suppresses proliferation of liver cancer cell lines in vitro and in vivo. *J Hepatol* 41: 782-789, 2004.
- 10) Sakon M, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Yamada A, Kawata S, Imai Y, Iijima S, Monden M: Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94: 435-442, 2002.  
(平成20.10. 7受付, 20.12.11受理)