

肝細胞癌切除療法の遠隔成績と問題点

東京大学第1外科

長尾 桓 河野 信博 長島 郁雄 森岡 恭彦

LONG-TERM RESULTS OF HEPATECTOMY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Takeshi NAGAO, Nobuhiro KAWANO, Ikuo NAGASHIMA
and Yasuhiko MORIOKA

First Surgical Department, The University of Tokyo

1963~1986年の東京大学第1外科における肝細胞癌切除例118例を対象として、その遠隔成績、長期予後決定因子、癌再発の問題について検討した。切除例の生存率は1年80.5%、3年45.2%、5年30.9%であった。長期予後は、肝硬変の併存など非癌部の病態よりむしろ腫瘍径、腫瘍数、被膜など癌そのものの病態により決定された。長期予後を悪くしている最大の原因は癌の再発であり、再発の予防、治療が今後の課題である。再発症例の検討結果からみれば、残存肝予備力の許す限り広範な肝切除を行うことが再発予防のために有効であると考えられた。

索引用語：肝細胞癌、肝細胞癌の長期予後決定因子、肝細胞癌術後再発

I. はじめに

近年の診断学の進歩は目覚しく、臨床病期以前の肝細胞癌が診断される機会は急増している。また一方で ultrasonic surgical aspirator, microwave tissue coagulator など新しい手術機器の肝臓外科への導入が計られ、肝切除の安全性は著しく高まり、何れの施設でもその手術成績は飛躍的に向上した。しかし他の一般外科手術に比べると肝切除はまだまだ危険の多い手術であり、また肝細胞癌切除後の遠隔成績は他の消化器癌に比べて決して満足すべきものでないのが現状である。

われわれの施設では1963年以来現在まで20余年にわたり肝細胞癌の外科的治療を積極的に行っており、数多くの臨床経験を有する。本稿ではこれら肝細胞癌切除例を対象とし、その遠隔成績、予後決定因子を検討するとともに今後に残された問題点を明らかにし、肝細胞癌切除成績の向上に資せんとした。

II. 方 法

1963~1986年の年度別肝細胞癌切除例数および切除術式の内訳を図1に示す。全体で118例の肝切除が行われたが、年度別にみると1980年前後より急増傾向にあり、とくに小範囲肝切除の増加が著しいことがわかる。これは肝癌診断法の進歩に伴い肝硬変を併存する小型肝細胞癌の診断される機会の増えたことを反映している。なお広範囲肝切除とは肝葉切除以上の切除であり、小範囲肝切除とは区域切除以下の切除である。図2は118例の年齢分布と肝硬変併存の有無を示したものであるが、50歳台、60歳台に頻度が高く、全体の肝硬変併存率は79.7%であった。

1. 遠隔成績決定因子

切除例118例のうち入院死亡例を除いた97例に関して、その遠隔成績に影響を及ぼした因子の検討を生存率曲線の比較により行った。検討した項目は肝硬変の有無、Risk Score、ICG-Rmax、術前AFP値、腫瘍径、腫瘍数、被膜の有無、術前TAE、切除術式である。また退院後死亡例の死亡原因についても調査した。

2. 肝細胞癌の切除後再発

退院後死亡の最大の原因は癌再発死であったことより、再発例の検討を行った。対象は1980~1985年の肝

※第30回日消外会総会シンポジウム1：遠隔成績から見た消化器外科治療の問題点と対策

<1987年10月22日受理>別刷請求先：長尾 桓
〒113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部第1外科

図1 肝細胞癌切除例の年度別推移

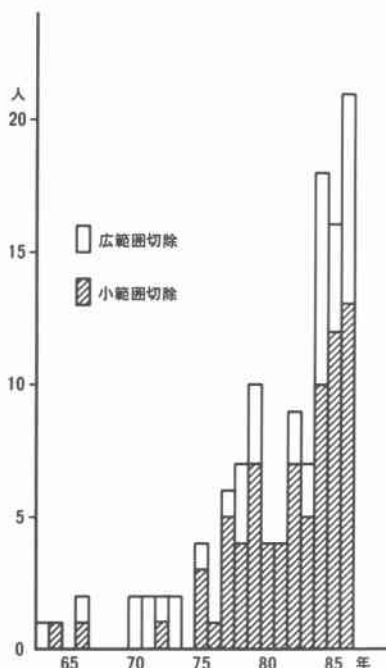
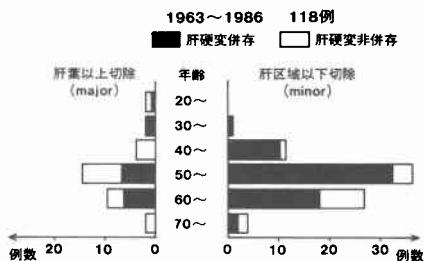


図2 肝細胞癌切除例の年齢分布



細胞癌切除例58例である(図3)。1979年以前の症例は外来における経過観察や検査が不十分であり、また1986年の症例は経過観察期間が短かいため除外した。調査対象とした症例は、最低でも1カ月に1回腫瘍マーカーと超音波検査による再発チェックを受けている症例である。

図3に示すように初回手術54例中現在までに癌の再発が明らかとなったのは23例(43%)であり、そのうち経過の詳細が判明している19例について症例の内訳、手術より再発までの期間、原発巣と再発巣の位置関係などを検討した。

3. 統計学的処理

生存率曲線の算出はKaplan-Meier法で行い、各群

図3 肝細胞癌切除後再発例の検討

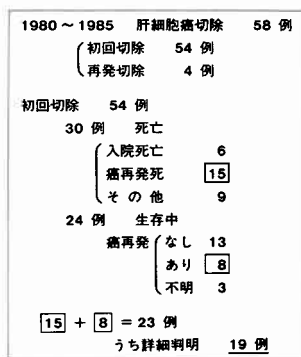
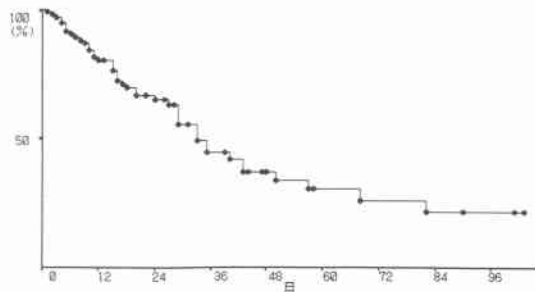


図4 肝細胞癌切除後退院例の累積生存率 (1963~1986年, 97症例)



の生存率曲線の有意差の検定にはgeneralized Wilcoxon testを用いた。危険率5%以下を有意差と判定した。

III. 成績

1. 遠隔成績決定因子

入院死亡例を除いた退院例全体の生存率曲線を図4に示す。1年生存率80.5%、3年生存率45.2%、5年生存率30.9%であり、胃癌、大腸癌など他の消化器癌に比べて不良であった。

肝硬変併存の有無による検討では、遠隔成績に差がみられなかった。また肝硬変に関連した因子としてRisk Score, ICG-Rmaxについても検討したが、やはり生存率曲線に差はみられず、非癌部の肝の病態は遠隔成績に大きな影響を与えないという結果であった。

術前AFP値による検討では、200ng/ml以下の症例は200ng/mlを超える症例より有意に良好な生存率曲線を示した(図5)。

癌そのものに関連した因子として、腫瘍径、腫瘍数、被膜の有無による遠隔成績の違いを検討したが、これらはすべて生存率曲線に有意の差がみられ、退院後の

図5 術前 AFP 値と遠隔成績

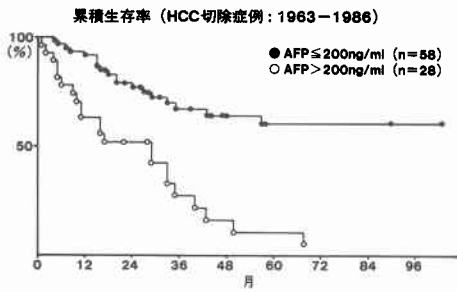


図8 被膜形成の有無と遠隔成績

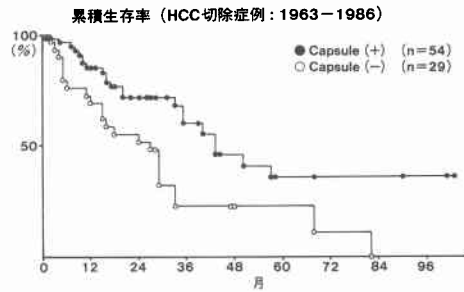


図6 腫瘍径と遠隔成績

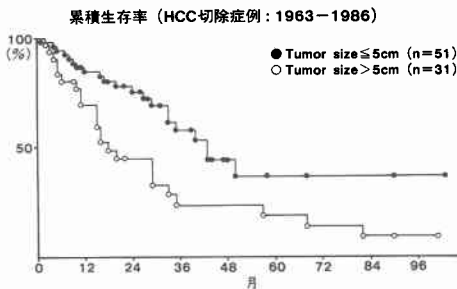


図9 肝切除後5年以内死亡例の内訳 (手術死亡例を除く)

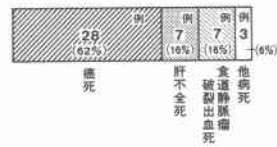


図7 腫瘍数と遠隔成績

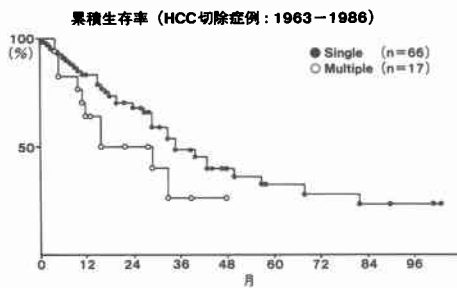


図10 肝細胞癌切除後再発例の内訳

男:女	17:2
肝硬変併存	12例 (63%)
原発巣	
内臓型	結節型 15例
塊状型	4例
腫瘍径	≥ 10 cm 5例
5 ~ 10 cm	3例
< 5 cm	11例
被膜	あり 13例
なし	6例
再発部位	
残存肝	17例
肺	1例
骨	1例
切除から再発までの期間	
1年以内	13例
1 ~ 2年	5例
2年以上	1例

経過に大きな影響を与える因子であることが判明した。すなわち腫瘍径5cm以下の例、単結節の例、また被膜を有する例は、何れもそれ以外の症例より予後良好であった(図6, 7, 8)。

このほか術前 TAE を行った症例は行わなかった症例より予後良好の傾向を示したが、有意の差ではなかった。切除術式による遠隔成績の差は認められなかった。

図9は肝切除後無事退院したが5年以内に死亡した45症例の死亡原因の内訳であるが、癌死が62%を占め長期遠隔成績不良の主因と考えられた。

2. 肝細胞癌の切除後再発

再発19例の内訳は図10のごとくであり、腫瘍径5cm

未満の症例や被膜を有する症例など臨床上比較的早期かつ予後良好と推定される例にも再発がしばしば生じることを示している。また再発部位は残存肝がほとんどであり、期間も術後1年以内が多くを占めることがわかる。

図11は腫瘍径および被膜の有無と再発までの期間の関係を示したものであるが、腫瘍径5cmを超える症例は術後早期に再発がみられた。

図12は残存肝再発例について、原発巣と再発巣の位置関係を肝区域より示したものである。これによると原発巣と同一または隣接する区域に再発する症例と遠隔区域に再発する症例があり、再発形式に2通りの傾

図11 腫瘍径と再発までの期間

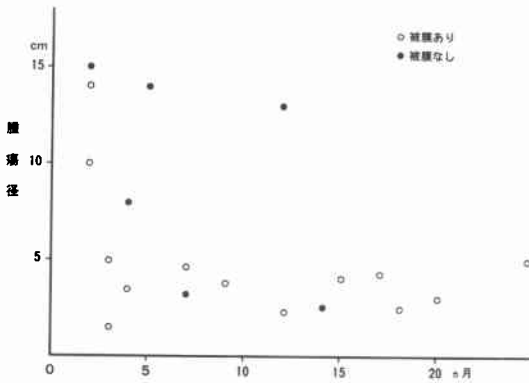


図12 原発巣と再発巣の位置関係

再発	原 発	lat. seg.	med. seg.	ant. seg.	post. seg.
lat. seg.				2	4
med. seg.			1	1	
ant. seg.			2	4	1
post. seg.			1		

向が推定された。

IV. 考察とまとめ

はじめて肝切除が行われてからすでに100年以上を経過するが、この間さまざまな進歩が肝細胞癌の診断、治療面でなされてきた。肝切除以外の治療法も、TAEをはじめ数多く開発施行され、それぞれ良好な成績を収めつつあるが、いまだ切除に勝る治療法は存在しない。かつて切除療法の最大の問題は高率に発生する術後合併症、手術死亡であったが¹⁾、術前術後管理法や手

術手技の進歩により現在克服された観があり、いずれの施設でも手術死亡率は数%以下となった。しかし退院後の長期遠隔成績はまだまだ満足すべきものでなく多くの問題を残している²⁾。

今回の検討によると肝細胞癌の長期予後を決定するのは、肝硬変の有無など非癌部の病態ではなく、腫瘍径、腫瘍数、被膜の有無など腫瘍そのものに関連した因子であった。これは退院後死亡例の62%は癌死である事実と一致する成績である。癌の再発を予防し、また再発した癌に対し有効に対応することが、他の消化器癌と同じく肝細胞癌でも重要な課題である。

肝細胞癌の再発の病態に関しては、経門脈性肝内転移、多中心性発癌の問題など今後解明されなければならない点も多いが、臨床的には図12に示したように再発例の半数以上は原発巣と同一または隣接した区域に、残りは遠く離れた区域に再発する。したがって初回手術時に隣接する肝区域を担癌肝区域とともに切除することにより、かなりの再発を予防または遅延させることが可能である。すなわち残存肝予備力の許す限り広範な肝切除を行う努力が要求される。また腫瘍径、腫瘍数、被膜の有無など腫瘍の病態より将来再発の可能性が強く示唆される症例に対しては、手術後に再発予防のための強力な付加療法を行うことが重要である。

文 献

- 1) Nagao T, Inoue S, Mizuta T et al: One hundred hepatic resections: Indications and operative results. Ann Surg 202 : 42-49, 1985
- 2) Nagao T, Inoue S, Goto S et al: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma: Clinical features and long-term prognosis. Ann Surg 205 : 3-40, 1987