

肝細胞癌の予後からみた治療法の評価

愛知医科大学第1外科

河合 庸仁	山本 貞博	竹重 言人	荒川 敏之
黒田 博文	鬼頭 正人	鈴木 寛路	長谷川 誠
田中 信臣	田中 一正	小出 龍郎	石川 昌

AN EVALUATION OF TREATMENTS FROM THEIR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Yoji KAWAI, Sadahiro YAMAMOTO, Kotohito TAKESHIGE,
Toshiyuki ARAKAWA, Hirofumi KURODA, Masato KITO,
Hiromichi SUZUKI, Makoto HASEGAWA, Nobuomi TANAKA,
Kazumasa TANAKA, Tatsuro KOIDE and Sakae ISHIKAWA

Department of Surgery, Aichi Medical University

肝細胞癌164症例の背景因子、治療法別の累積生存率を比較検討した。病期の分布は Stage I : 11例, Stage II : 39例, Stage III : 41例, Stage IV : 73例であった。3年生存率は Stage I, II では肝硬変併存肝切除群 : 13%, 硬変非併存肝切除群 : 63%, 肝動脈塞栓療法群 : 53%であり, Stage III, IV では肝硬変併存肝切除群 : 0%, 硬変非併存肝切除群 : 22%, 肝動脈塞栓療法群 : 20%であった。3年以上生存した症例は被膜があり、高分化型で、脈管侵襲や肝内転移を持たない特徴があった。食道静脈瘤出血の既往がある症例では直達手術、硬化療法の併施が予後の改善に有用であった。

索引用語 : 肝細胞癌, 肝切除, 肝動脈塞栓術, α -fetoprotein, 血清 α -fetoprotein の doubling time

I. はじめに

肝切除術は系統的切除法や術後管理の進歩によって区域切除、肝葉切除から、さらに三区域切除に至る拡大切除も可能になった。一方、画像診断法、腫瘍マーカー検査の進歩は肝細胞癌、とくに早期症例の診断を容易にした¹⁾²⁾。しかし、わが国の特徴として肝硬変併存肝癌の頻度が高く、肝硬変症に対する治療法の進歩もあって、高度の肝障害を持つ肝細胞癌症例が増加しており、個々の症例での肝機能予備力を的確に把握しながら適切な術式を選択する必要性が高まっている³⁾。高度肝障害例には今日まで縮小肝切除手術による治療が目指されてきたが⁴⁾⁵⁾、手術適用の困難な症例も多く、これらに対しては肝動脈塞栓療法(transcatheter arterial embolization, TAE)、肝動脈の結紮挿管(hepatic arterial ligation, HAL)と制癌剤動注(arte-

rial infusion, AI)によって保存的な延命策が検討されてきた⁶⁾⁷⁾。さらに、肝硬変併存肝癌症例では、食道静脈瘤を伴う頻度が高く、その致命的大出血が予後に大きな影響を及ぼすため、肝癌治療と同時に選択すべき静脈瘤直達手術や内視鏡的硬化療法(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)の意義が注目されている⁸⁾。

ここでは、教室の肝細胞癌症例の治療成績を検討し、肝癌の病期、併存肝硬変の程度および食道静脈瘤の有無、および、それぞれの治療法別にみた生存率を比較し、各症例の病態に応じた適切な治療法選択の手掛かりを求めた。

II. 材料と方法

1976年4月から1987年2月までの10年10ヵ月間に教室で治療した肝細胞癌164例を検討した。肝癌の病期は、切除例では手術所見を中心とし、非切除例では画像診断を主体に原発性肝癌取扱い規約⁹⁾に準じて分類した。治療法選択の基準は、wedged hepatic vein

<1988年2月10日受理> 別刷請求先: 河合 庸仁
〒480-11 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21
愛知医科大学第1外科

pressure(WHVP)300mmH₂O 以下, hepaplastin test (HPT) 50%以上, indocyanine green (ICG) 排泄試験の血中15分停滞率(R₁₅) 30%以下, 血中消失率(K) 0.06min⁻¹以上, 残存肝最大除去率(maximal removal rate, Rmax)0.4mg/kg/min 以上の条件を満たす症例には原則として肝切除を選択し, 条件を満たさぬ症例は保存的療法を選択し, とくに1982年以後は, 粉末ゼルフォーム(日本アップジョン)を塞栓物質としたTAEまたはHALを加えた。

これらについて肝癌の病期, 肝硬変の有無と程度, 食道静脈瘤の有無と程度, および選択した治療法ごとにみた累積生存率をKaplan-Meier法により算出し, その差は標準誤差に基づく方法およびCox-Mantel法により検定した。さらに, 3年以上の長期生存例では, その特徴を検索し, また, 術前の α -fetoprotein(APF)の上昇が記録された症例では, そのdoubling time (AFP-T2)を算出し, 30日以下と30日を超えるものの2群に分けて生存率を比較した。肝硬変併存例では, 食道静脈瘤に対する治療の有無とそれが予後に及ぼす影響も検討した。

III. 成績

肝細胞癌164例中, 肝硬変併存例は130例(79%)を占め, 硬変非併存例は34例(21%)に過ぎなかった。

病期の分布はStage I: 11例(7%), Stage II: 39例(24%), Stage III: 41例(25%), Stage IV: 73例(45%)であった。

治療は表1のごとく肝切除術を49例(30%)に適用し, 肝切除適応基準外の115例には, HALとTAEの併施例10例(6%)を含めた44例(27%)にTAEを, 11例(7%)にHALを行ったほか, AIを7例(4%), 放射線療法を3例(2%), 全身化学療法を1例(1%)に適用した。残りの49例(30%)は対症的管理にとどまった。

治療法別の累積生存率は図1のごとく, 肝切除群で3年32±8%, 5年17±7%, HAL群(TAE併施を含む)で3年27±14%, TAE群(HAL併施を除く)で3年14±7%で, いずれもCox-Mantel法の危険率1%以下で対症療法群よりも高かった。

表2には累積生存率を症例群ごとにまとめて示したが, Stage I, IIの症例における治療法別の3年生存率は, 肝切除群が39±11%(mean±SE, p<0.01), TAE群(HAL併施を含む)が53±12%(p<0.01)であったが, 対症療法群では3年生存例はなかった。Stage I, IIの肝切除群の内, 肝硬変併存例の3年生存率は13±

表1 肝細胞癌164例の病期と治療

肝硬変併存	130例(79%)	肝切除(+TAE), (+HX)	TAE (HAL+TAE)	HAL	対症療法	その他
Stage I	9	1	—	5	—	3
Stage II	29	18 (2)	(1)	5 (3)	2	3 1
Stage III	36	5	—	19 (4)	2	6 4
Stage IV	56	4 (1)	—	13 (2)	7	29 3
肝硬変非併存	34例(21%)					
Stage I	2	2	—	—	—	—
Stage II	10	10 (1)	(2)	—	—	—
Stage III	5	2	—	1 (1)	—	1 1
Stage IV	17	7 (2)	—	1	—	7 2

(+TAE):術後TAEを追加, (+HX):再切除, HAL:肝動脈結紮, (HAL+TAE):HAL後TAEを追加

図1 肝細胞癌の治療法別生存率

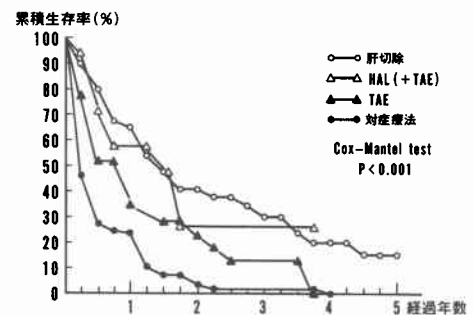


表2 肝細胞癌累積生存率(% , m±sem, 1976年8月～1987年2月, 164例)

症例群	症例数	1年	2年	3年	4年	5年
肝切除	49	66±8	42±8	32±8	21±7	17±7
(stage I+II)	31	81±76	49±10	39±11	22±9	22±9
(stage I+II, LC)	19	68±12	27±14	13±12	0	
(stage I+II, non-LC)	12	100	73±13	63±15	42±16	42±16
(stage III+IV)	18	40±14	32±13	21±12	21±12	0
(stage III+IV, LC)	9	25±20	0			
(stage III+IV, non-LC)	9	44±17	33±16	22±14	22±14	0
TAE	34	36±9	24±8	14±7	0	
TAE (HAL+TAEを含む)	44	45±8	27±8	20±7	0	
(stage I+II)	10	79±13	79±13	53±12	32±10	0
(stage III+IV)	34	37±9	13±7	13±7	0	
HAL (HAL+TAEを含む)	21	59±12	27±14	27±14	0	
対症療法	49	24±6	4±3	2±2	0	

LC:肝硬変合併, non-LC:硬変非合併, HAL:肝動脈結紮, HAL+TAE:HAL後TAEを追加

12%であったのに比較して硬変非併存例は63±15%(p<0.05)と良好であった(Cox-Mantel p<0.01)。

Stage III, IVの症例における3年生存率は, 肝切除群が21±12%, TAE群(HAL併施を含む)は13±7%であったが, 対症療法群は2±2%に過ぎなかった(Cox-Mantel p<0.01)。Stage III, IVの肝切除群のうち肝硬変併存例に2年以上の生存例はなかったが, 硬変非併存例の3年生存率は22±14%(ns)であった。

表3に3年以上の長期生存14例の病期, 生存期間および肝硬変併存の有無と治療法, 組織学的異型度, 被

表3 原発性肝癌長期生存例(3年以上, 14例)

肝硬変	病期	治療法	生存期間(年・月)	異型度	被膜	門脈浸潤	肝内転移	被膜浸潤
—	II	Hr2	3.7 死	II	+	Vp ₁	IM ₀	—
—	I	Hr2	8.10 生	II	+	Vp ₀	IM ₀	—
—	II	Hr2+TAE	8.4 生	II	+	Vp ₀	IM ₀	+
—	III	Hr0	3.5 死	II+III	+	Vp ₀	IM ₀	+
—	II	Hr2+HrS	7.0 死	II	+	Vp ₀	IM ₀	—
+	IV	对症管理	3.10 死	II	—	不明	IM ₃	不明
—	IV	Hr2	4.4 死	II	+	Vp ₃	IM ₃	—
—	II	Hr2	4.10 生	胎児型	+	Vp ₀	IM ₀	+
+	II	Hr1	3.4 死	II	+	Vp ₀	IM ₁	—
+	I	TAE	3.8 死	不明	+	(Vp ₀)	IM ₁	不明
—	III	Hr2	3.9 生	I+II	+	Vp ₀	IM ₀	—
+	II	TAE+HAL	3.7 死	不明	+	(Vp ₀)	IM ₁	不明
+	I	TAE	3.5 生	不明	+	(Vp ₀)	IM ₀	不明
+	III	HAL+TAE	3.3 生	不明	+	(Vp ₀)	IM ₂	不明

膜の有無, 門脈浸潤, 肝内転移の程度, 被膜浸潤の有無を示した。8例がhepatoblastoma 1例を含む硬変非併存例で, すべて肝切除術が適用され, Stage I: 1例, Stage II: 5例, Stage IIIおよびIV: 各1例で, 3例は3年9カ月から8年10カ月経過し, 再発の徴候はなく, 1例は腫瘍再発にTAEを加え8年4カ月の経過で生存中である。残る4例は3年5カ月から7年後に再発で死亡した。

肝硬変併存の6例中, 肝切除術の適用は左外側区域を切除したStage IIの1例のみで, この症例は3年4カ月後, 再発で死亡した。TAEを適用した4例のうち, Stage IとIIIの2例は3年5カ月および3年3カ月の経過で再発巣を有しながらTAEの反復下に生存し, Stage IとIIの2例が3年8カ月および3年7カ月で再発死亡した。残る1例は開腹時にびまん型のStage IVの進行癌を示しながら腫瘍の自然消退を経て再燃し, 3年6カ月で癌死した。

長期生存肝癌の形態的特徴は, 肉眼的に13例は被膜を持つ結節型で, 1例のみが浸潤型で被膜を欠いていた。組織学的には診断の得られた10例中7例がEdmondson II型, 1例がEdmondson I+IIの高分化型肝細胞癌であり, 1例のみがII+IIIであり, 残る1例は胎児型のhepatoblastomaであった。被膜浸潤は肝切除の9例中3例にあり, 門脈浸潤は手術または画像診断で判定可能であった13例中11例が陰性(Vp₀)であった。肝内転移のない症例(IM₀)が8例と過半を占めたが, 転移が1区域内にとどまる3例(IM₁), 2区域内(IM₂)の1例のはかに担癌状態で長期の経過を示したIM₃症例を2例含んでいた。

図2aはAFP-T₂が算出可能であった64例について累積生存率を比較して示したものであるが, 30日以下の群では1年生存率26±7%で2年9±6%であったの

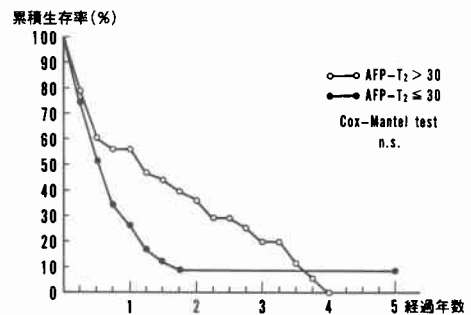
図2a AFP-T₂からみた生存率

図2b Stage II肝切除例の予後

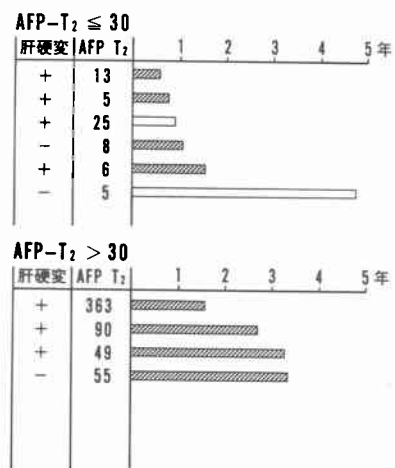


図2c Stage IV 対症療法例の予後

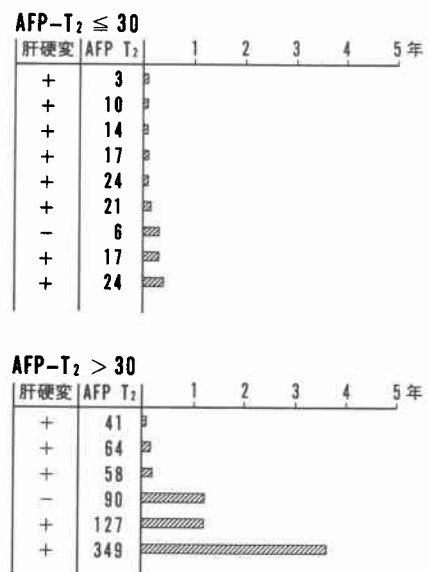


図 3a 食道静脈瘤治療の有無と生存率

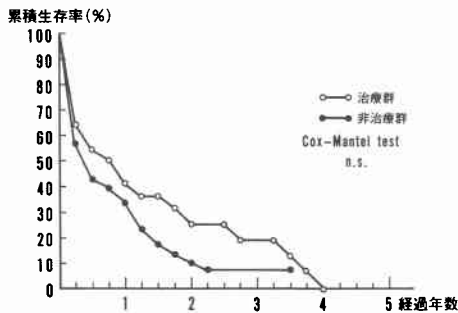
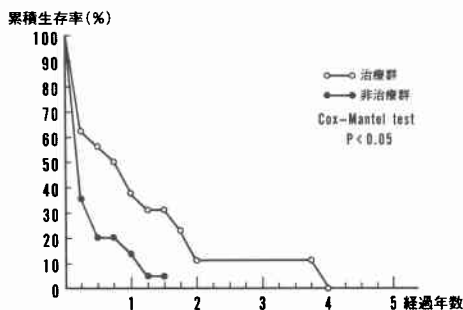


図 3b 食道静脈瘤出血例の治療の有無と生存率



に対し、30日を超える群の生存率は1年 $56 \pm 9\%$ ($p < 0.05$), 2年 $36 \pm 9\%$ ($p < 0.01$)と明らかな差を認めた。

図 2b は Stage II で肝切除を加えた各症例の予後を示し、AFP-T2が30日以下の6症例の内2例は58カ月および11カ月生存中であるが、4例は7カ月から19カ月に再発死亡した。一方、30日を超えた4症例は、すでにすべて再発死亡したが、19カ月から41カ月の経過であった。図 2c は Stage IV で対症療法にとどまった13症例を示し、AFP-T2が30日以下の8症例は全例7カ月以内に死亡したが、30日を超える5症例では、3例が3カ月以内に死亡したとはいえ、2例は42カ月、15カ月の長期生存後死亡した。Stage IV の対症療法群では、AFP-T2 (X) は死亡までの経過月数 (Y) との間に危険率0.5%以下、相関係数0.96、回帰式 $Y = 0.12 \times -0.55$ で示される関連性が知られた。

肝硬変併存肝細胞癌130例のうち食道静脈瘤を伴った症例は60例 (46%) で、23例 (38%) に胃上部切除術を典型とする静脈瘤直達手術で治療したが、このうち12例は静脈瘤治療後の追跡中に肝癌を発症したものであった。食道静脈瘤出血の既往が明らかな33例 (25%) では17例 (52%) に治療を加えたが、このうち

10例が静脈瘤治療後の肝癌発症例であった。食道静脈瘤未出血例を含めた門脈圧亢進症併存例では、静脈瘤を治療しなかった群の1年生存率が $31 \pm 8\%$ 、治療した群が $38 \pm 11\%$ で差は明かではなかった (図 3a)。しかし、出血歴のある静脈瘤併存例では、治療しなかった群の1年生存率が $14 \pm 9\%$ であったのに比べて、治療した群では $40 \pm 13\%$ ($p < 0.01$) と有意の差を生じた (図 3b, Cox-Mantel $p < 0.05$)。

IV. 考 察

肝癌、とくに肝細胞癌の治療として根治的には肝切除によるほかはないが、手術適応判断として肝機能予備力と病期の把握が重要であり³⁾¹⁰⁾、個々の症例の病態に応じて、中等度ないし高度の肝硬変併存例ではTAEなどの保存的療法を選択せざるをえない¹¹⁾。治療成績を支配する因子として形態的に被膜の有無や被膜外浸潤、脈管侵襲、娘結節などが重視され¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾、画像診断法の進歩はこれらの形態特徴の描出を可能とし、治療法選択に当たり重要な役割を果たすに至った¹⁵⁾。

1976年以来教室では、肝切除適応基準を定め、根治的切除を最終目標としながら、病態に応じて各種の治療法を編成し、延命効果を上げてきた。病期、治療法別の累積生存率を詳細に検討すると、Stage I, II の症例では、肝切除により生存率の改善が明かであり、とくに肝硬変を併存しない例では改善が顕著で、TAEによる生存率改善の傾向も認めたが、硬変併存例では肝切除後に早期に再発を生じやすかった。進行したStage III およびIVの症例でも肝切除、TAEによる予後の改善傾向があり、とくに硬変非併存例の中には肝切除後の長期生存例も見られ、積極的な手術適用の意義がある。

3年以上の長期生存例の臨床的特徴を検討すると、その多くは肝切除例であり、その主体は硬変非併存例で、その中に少数ながらStage III, IV の症例を含んでいたことが注目される。一方、肝硬変併存例では、Stage I, II の早期に限られ、これに肝切除またはTAEを積極的に適用した症例であった。また、3年以上長期生存例の病理学的特徴は、1) 腫瘍は被膜を持ち、2) 組織学的には高分化型のGrade II までで、3) 脈管侵襲がなく、4) 肝内転移もないことが挙げられる。例外的な少数例で、対症療法に終始しながらも長期の経過をたどることがあり、特異な腫瘍増殖状態を有する症例の存在を示唆した。

肝細胞癌の増殖状態を数量的に把握し、治療後の経過を予測する試みが続けられてきたが¹⁶⁾、臨床適用上

の困難があり、精度に問題があった。AFPの経時的測定は臨床診断および治療後の追跡に不可欠であり、その反復測定で得られるAFP-T2は、腫瘍の増殖速度を反映するものとされている¹⁷⁾。私どもの成績では、AFP-T2が30日未満の群に比べて30日を超える群では、担癌生存期間と相関する明らかに長い経過期間をとらえており、AFP-T2が各種治療後の予後を判断する重要資料と考えている。

肝硬変併存例に高率にみられる門脈圧亢進症、とくに食道静脈瘤出血の対策も、肝細胞癌治療上の問題点であったが⁸⁾、食道静脈瘤直達手術を中心にした治療の併用によって、とくに吐血の既往がある症例で延命効果が明らかであった。

自験例では、まずStage IまたはIIの早期症例には、肝切除適応基準を満たせば、肝硬変併存の有無に関わらず肝切除を積極的に適用すべきことを示し、また、Stage IIIおよびIVの進行症例においても、硬変非併存例を中心に肝切除による治癒的切除を目指すべきことを示した。この際、残存肝機能または腫瘍の増殖速度に問題のある症例や肝切除後の再発症例にはTAE、HALを中心とした集学的治療を積極的に適用すべきことを指摘した。

食道静脈瘤出血の既往を持つ肝細胞癌においても積極的な肝癌治療を優先すべきであるが、静脈瘤直達手術または硬化療法の併施が延命上必須の対策であることを示した。

V. 結 語

肝細胞癌164症例を検討し、次の治療方針を得た。

1. Stage IまたはIIの肝細胞癌には可及的に肝切除を適用する。
2. Stage IIIまたはIVには硬変非併存例を中心に肝切除で治癒的切除をはかる。
3. 残存肝機能や腫瘍の増殖速度に問題のある例および再発例ではTAE、HALを選択する。
4. 食道静脈瘤の出血歴があれば積極的に直達手術、硬化療法を併施する。

この論文の要旨は第85, 86回日本外科学会総会、第48回日本臨床外科医学会総会において発表した。

文 献

- 1) 本地洋二, 斎藤明子, 小幡 裕: 肝細胞癌の早期スクリーニング方式。服部 信 編。ウイルス肝炎から肝細胞癌へ。癌と化学療法社, 東京, 1982, p301—307
- 2) 岡 博子, 栗岡成人, 金 鎬俊ほか: 肝硬変患者

- 160名の prospective study による肝細胞癌の発生に関する検討。日消病会誌 83: 2145—2150, 1986
- 3) 鈴木寛路, 河合庸仁, 竹重言人ほか: 硬変合併肝癌切除における ICG Ramx と肝組織像との相関。薬理と治療 12(Suppl. 2): 363—367, 1984
- 4) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏: 細小肝癌の臨床病理学的分析と、それにもとづく新しい概念の切除法—27切除例の検討。肝臓 22: 1714—1724, 1981
- 5) Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T et al: Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. Ann Surg 199: 51—56, 1984
- 6) Yamada R, Sato M, Kawabata M et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 148: 397—401, 1983
- 7) Konno T, Maeda H, Imai K et al: Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid liver tumors by arterially administered lipid contrast medium. Cancer 54: 2367—2374, 1984
- 8) 竹重言人, 山本貞博, 小島洋彦ほか: 肝硬変性門脈圧亢進症及び肝細胞癌合併例における肝障害の評価と手術適応。日外会誌 87: 206—210, 1986
- 9) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理—原発性肝癌取扱い規約。金原出版, 東京, 1983, p12—18
- 10) 水本龍二, 野口 孝, 中川 毅: 肝機能予備力と手術危険度の判定。特に肝切除後残存肝機能予備力の術前評価法。外科治療 39: 71—78, 1978
- 11) 新開泰司, 安藤啓次郎, 門 祐二ほか: 原発性肝癌の内科的治療の選択。肝臓 27: 1568—1577, 1986
- 12) 富岡 勉, 井沢邦英, 土屋涼一ほか: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術併用肝切除術の病理学的検討。日消外会誌 19: 1734—1742, 1986
- 13) 松尾尚樹, 大石 元, 中川房幸ほか: 肝動脈塞栓術(TAE)による長期生存肝細胞癌の検討。日消病会誌 83: 1176—1186, 1986
- 14) 高良健司, 大藤正雄, 吉川正治ほか: 肝細胞癌に対する放射線療法の治療効果に関する検討。日消病会誌 83: 1473—1482, 1986
- 15) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋ほか: 肝の術中超音波検査—特に最近の亜区域切除について—。外科治療 44: 579—586, 1981
- 16) 小沢陽一, 大藤正雄, 江原正明ほか: 長期自然経過観察にもとづく、小肝細胞癌の発育速度と進展経過、及びこれらに關与する因子についての研究。日消病会誌 83: 800—811, 1986
- 17) 高橋 豊, 磨伊正義, 秋本龍一ほか: 腫瘍マーカーを用いた肝転移巣の発育速度とその臨床的意義。日消外会誌 18: 927—931, 1985