

肝細胞癌切除後再発症例に対する集学的治療法の検討

京都大学第2外科

牧 淳彦 高安 隆 森 敬一郎
 眞原 康行 山岡 義生 小澤 和恵

STUDIES ON MULTIDISCIPLINARY THERAPY FOR RECURRENT HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER HEPATIC RESECTION

Atsuhiko MAKI, Takashi, TAKAYASU, Keiichiro MORI,
Yasuyuki SHIMAHARA, Yoshio YAMAOKA and Kazue OZAWA
Second Department of Surgery, Kyoto University Faculty of Medicine

過去3年間に経験した切除後再発肝癌24例の、再発形式、各種治療法、予後について検討した。残肝再発17例、肺転移3例、骨転移3例、腹腔内、腎臓、リンパ節転移各1例で再発後平均生存期間は10.2か月であった。残肝再発に対しては肝動脈塞栓術およびエタノール注入が9例に、再切除が4例に行われた。保存的療法群は再発後平均8.4か月生存している。再切除例の内3例はおのおの9、10、14か月生存中である。肺転移は3例とも切除され8か月以上生存している。骨転移に対しては切除が2例に放射線療法が1例に行われ症状の改善を認めた。腎転移例は切除後2か月目に死亡した。肝癌の治療成績向上のためには拡大手術とともに、再発に対しても集学的治療を行うことが必要である。

索引用語：肝細胞癌、肝細胞癌再発、transcatheter arterial embolization、肝細胞癌遠隔転移、肝細胞癌再切除

1. はじめに

画像診断の進歩や、慢性肝疾患に対するフォローアップの普及により肝細胞癌はより早期に発見され、治癒切除が可能な症例も増加しつつあるが、いまだに再発率は30%から70%にのぼると報告されている^{1)~3)}。われわれは肝細胞癌切除後は1か月ごとのalpha fetoprotein (以下AFP)測定、3か月ごとの超音波検査を行うことにより、再発の早期発見に努めており、非治癒切除症例に対しては術後3か月目に肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: 以下TAE)を追加して再発の予防に努めている⁴⁾。残肝再発に対しては、chemoembolization, TAE, エタノール注入(percutaneous ethanol injection therapy: 以下PEIT)などを組み合わせて行いが、局在、単発性で、肝予備能が良好であれば再切除に踏み切る。他臓器転移についても、可能なかぎり切除を行う方針である。今回は肝細胞癌切除後再発および転移症例に対して

行った各種集学的治療法の成績について検討した。

2. 対 象

昭和60年1月より63年1月までの間に京都大学第2外科で施行された肝切除は284例で、このうち肝細胞癌は158例(うち再切除4例)であった。今回はそのうち絶対的非治癒切除症例を除外し、生存中の症例にあっては初回手術後6か月以上の詳細な臨床経過、治療内容および予後の判明しているもの、また再発死亡症例にあってはその全経過が詳細に判明しているものを抽出した。その結果治癒切除52例、相対的非治癒切除17例の計69例が対象となった。

3. 再発までの期間と部位

対象となった69例中再発および転移を認めたものは計24例であった。臓器別では肝臓17例、肺3例、骨3例、腎臓、リンパ節、腹腔内各1例であった(表1)。

1) 残肝再発

再発発見までの期間は残肝再発では平均8.9か月(1~43か月)であった。再発のタイプ別にみると断端再発1例(7.1%)、単発または2~3個までのもの2例(14.3%)、残肝全体に多発するもの10例(64.3%)、

表1 肝細胞癌切除後再発症例

肝臓	17例
肺	3例
骨	3例
腎臓	1例
腹腔内	1例
リンパ節	1例
計	24例(重複あり)

表2 残肝再発の形式

断端再発	1例(7.1%)
単発(一2, 3個)	2例(14.3%)
多発	9例(64.3%)
瀰漫	2例(14.3%)
不明	3例
計	17例

表3 肝外転移

転移部位	転移形式	再発時期
肺転移	右×4, 左×2	2か月
	右×2	13か月
	右×1	21か月
骨転移	L ₄ 椎体	8か月
	右膝関節内	9か月
	右10, 11肋骨	21か月
腹腔内転移	大網内の径約8cmの腫瘍	29か月
腎転移	左腎	50か月
リンパ節	大動脈周囲	15か月

瀰慢性のもの2例(14.3%)、不明3例であり、厳密な経過観察にもかかわらず、再発発見時すでに多発しているものが多くみられた(表2)。

2) 肝外転移

肺転移：3例に術後肺転移を認めた。発見の時期は2か月、13か月、21か月であった。3例のうち片側が2例、両側が1例ありいずれも限局性で厳密な経過観察によって肺全体に進展する前に発見可能であった。

骨転移：骨転移は第4腰椎、膝関節、10, 11肋骨に各1例ずつ認められた。発見までには8か月、9か月、21か月と比較的長期経過していた(表3)。

その他：腹腔内転移は術後2年5か月後に大網内の径約8cmの腫瘍として発見された。腎転移は4年2か月を経て発見された。また大動脈周囲のリンパ節転移は手術後1年3か月後にAFPの上昇を契機に mag-

表4 再発肝癌に対する治療

再発部位	治療内容	症例数
残肝再発	TAE (or chemoembolization)	6
	TAE+PEIT	3
	TAE+PEIT+再切除	3
	再切除	1
	追加治療無し	2
肺転移	右肺部分切除	2
	両側肺部分切除	1
骨転移	右10, 11肋骨切除	1
	Radiation+L ₄ 切除	1
	右膝関節 Radiation	1
腹腔内転移	腫瘍摘出	1
腎転移	腎摘出	1

netic resonance imaging で確認された。

4. 再発に対する治療とその予後

再発発見後の平均生存期間は10.2±6.6か月で、再発後6か月以内に死亡した症例が6例あった一方、6例が1年以上生存している。特に18か月以上生存した3例はいずれも保存的療法に加えて再切除を施行し得た症例であった(図1)。

1) 残肝再発：残肝再発に対してTAEの行われたのは9例であった。施行回数は1回から3回まで平均2回であった。これらの内3例には2回から6回のPEITが追加された(表4)。TAEおよびPEITの行われた症例の再発後平均生存期間は8.4か月で6か月以内に死亡したものはなかった。

残肝再発症例の内4例に再切除が行われた(表5)。このうち症例1は超音波で、症例2, 3, 4はAFPの再上昇から再発が示唆された。症例1, 2, 4は再発発見後TAEやPEITを繰り返し、これら保存的療法が困難になった後再切除が行われた。これに対し症例3は初回手術の後3か月後にAFPの上昇を機に発見された再発巣を一次的に切除した。再切除後は症例3が十二指腸潰瘍からの出血を契機に多臓器障害に陥り死亡したが、他の症例はそれぞれ術後9, 10, 14か月現在生存中である。

一方初回手術後3か月以内に残肝再発をきたした5例のうち2例は、なんら追加治療をし得ないままに1.5, 2か月後に死亡している。

2) 肺転移：肺転移を来した3例に対して肺切除術が行われ再手術後8か月、9か月、12か月現在生存中である。

図1 肝細胞癌切除後再発症例

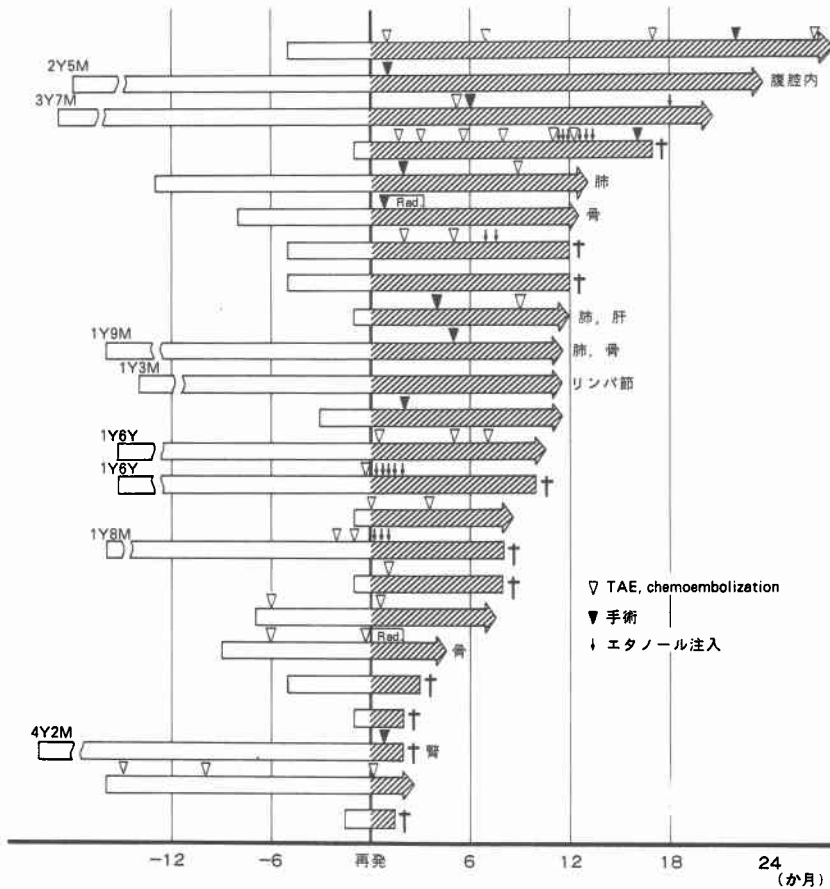


表5 再発肝癌切除症例

Case No.	年性	初回手術	再発の時期	再発後の治療	再手術(時期)	予後
1	58 F		10か月 (US)	TAE × 3	 (1年10か月)	10か月生存中 再発 ⊕
2	61 M		1か月 (US, AFP)	TAE × 6 エタノール注×6	 (1年4か月)	1か月死亡 DU出血 ↓ MOF
3	59 M		3か月 (AFP)	/	 (6か月)	9か月生存中
4	61 M		3年2か月 (AFP)	TAE × 1	 (4年1か月)	1年2か月生存中 再発 ⊕

3) 骨転移：骨転移のうち、肋骨転移に対し、肺転移とともに合併切除が行われた。再切除後9か月生存中である。また腰椎転移に対してはradiationと切除術が行われた後11か月生存中である。膝関節転移に対し

てはradiationを行い疼痛の緩解を得4か月生存中である。

4) その他：腹腔内転移に対しては再切除が行われ1年11か月生存中である。腎転移に対しては左腎摘が行われたが術後多臓器障害に陥り術後2か月で死亡した。大動脈周囲リンパ節転移に対してははまだ有効な治療が行われていない。

5. 考察

本来 limiting plate を持たない肝臓に原発する肝細胞癌は少なくとも臨床的に発見される段階ではすべて進行癌として取り扱うべきである。このためわれわれは肝ミトコンドリアよりみた肝予備能の正確な評価にもとづいて安全な切除範囲を設定するとともに、術後も metabolic intensive care を応用することによって、可能な限りの拡大手術を行ってきた^{5)~7)}。また、相対的非治癒切除症例に対しては術後早期の chemoembolization, TAE などを追加して再発を未

然に防ぐべく努めている。その結果現在まで最長3年間の経過観察期間中、69例中24例(34.8%)の症例に再発を認めた。

残肝再発のスクリーニングには定期的AFP測定、超音波検査が効率が良い、しかし微小な再発巣が多発する場合やびまん型の場合、また手術によって残存肝の変形や周囲腸管の癒着が高度の場合には超音波では検出が困難で、CTや血管造影で初めて指摘しうることもある⁹⁾。

AFP産生例においてはAFPの再上昇は再発あるいは転移の有力な手がかりであるが、解離例もあり、また終始低値のままに経過することもあるため、単独では見落としの原因になる。

また肺転移の早期発見のために定期的な胸部X線撮影が、また骨転移の発見のためには軽微な臨床症状を逃さず bone survey を行うことが重要である。

残肝再発に対する保存的療法としてはchemoembolization, TAE⁹⁾, PEIT⁹⁾などが選択される。今回保存的療法のみを行った9例は再発後平均8.4か月の生存を得ており、その有効性が示唆された。

再切除に成功した場合にはさらに良好な予後が期待される¹¹⁾が、適応となる症例はいまだ限られている。再発発見時直ちに再切除に踏み切るか、他の保存的療法がもはや困難となった状況でなお再切除に耐え得る場合にのみ再切除を行うかを、現在までの臨床経験からその優劣をつけるのは困難で、今後の臨床研究の成果が待たれる。

肺転移巣に対する切除の意義は他臓器への腫瘍の進展の程度に規定されるが、長期生存の報告もあり¹⁰⁾、単独の場合あるいは残肝再発が保存的療法によってcontrolされている場合は予後の改善に寄与するものと考えてよい。

骨転移の頻度は肝細胞癌の3~20%と報告されている^{11)~13)}。従来、比較的予後が良好とされている骨転移で初発する症例¹²⁾を除いては、病期末に発見されることが多いため、切除の対象となることはまれで、radiationが治療の中心となってきた⁹⁾¹⁴⁾。しかし積極的な切除、術後補助療法の発達、厳密な経過観察が行なわれるようになるにつれ、再切除に耐え、quality of lifeの改善が期待されるような症例も経験するようになり、今回のシリーズでは2例に切除を行いえた。

これら遠隔転移に対する外科的アプローチの生命予後に対する評価はいまだ定まっていないが、転移巣での腫瘍の進展が比較的限局しており切除によって疼痛

の緩和や呼吸状態などの quality of life の維持向上が期待される場合には積極的に取り組むべきであろう。

肝細胞癌の予後は早期診断と拡大手術および術後療法の進歩によって近年着実に改善しつつある¹⁵⁾。また、術後のきめ細かなフォローアップにより長期生存例では肺転移、残肝再発以外に、骨転移や腹腔内転移というような、従来ならば末期にしかみられなかったような種々の転移形式が単独に出現し、これに対して加療を行う必要が生じてきた。今後肝癌の予後をさらに改善するためには、術後の経過観察に際して、残肝のみならず他臓器の転移再発に対しても早期発見に努め、有効な追加療法を行いえるかが重要な課題である。

6. まとめ

1) 肝癌切除後の残肝再発症例および遠隔転移症例に対し、各種保存的療法および再切除を行った。

2) 保存的療法では残肝再発に対してTAE, PEITが、また骨転移に対してradiationが有効であった。

3) 局在性の残肝再発に対しては再切除を、また、肺、骨、腹腔内転移などの遠隔転移に対しても外科的アプローチを試み、良好な結果を得た。

4) 肝癌切除後は厳重なフォローアップによって再発転移の早期発見に努め、発見後は速やかに各種治療法を併用することによって予後の改善が期待される。

なお本論文の要旨は第31回日本消化器外科学会総会(1988年2月、東京)にて発表した。

文 献

- 1) Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al: Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. Br J Surg 73: 434-438, 1986
- 2) 中本 実, 成瀬 勝, 柳沢 暁ほか: 肝癌に対する術前合併療法の評価. 日消外会誌 20: 2339-2345, 1987
- 3) 高安賢一, 村松幸男, 森山紀之ほか: 小型肝細胞癌97例の術後残肝再発に関する臨床放射線の検討. 日消病会誌 84: 1424-1432, 1987
- 4) 牧 淳彦, 森敬一郎, 嵐原康行ほか: 癌術後 follow up と再発時の対策. 肝細胞癌. 臨外 42: 1531-1534, 1987
- 5) Ozawa K, Aoyama H, Yasuda K et al: Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure: A redox theory. Arch Surg 118: 1245-1251, 1983
- 6) 小澤和恵: 肝臓外科における Redox 理論の提唱とそれに準じた治療対策の確立. 日外会誌 84: 753-757, 1983
- 7) 山岡義生, 小澤和恵: 肝臓外科におけるミトコンドリア機能解析の重要性. 日外会誌 88: 1097

- 1099, 1987
- 8) 中森正二, 今岡真義, 佐々木洋ほか: 肝細胞癌切除後再発例に対する transcatheter arterial embolization の評価. 肝臓 26: 1200—1206, 1985
 - 9) 藤本隆史: 小肝細胞癌に対する経皮的超音波ガイド下エタノール局所療法の基礎的, 臨床的検討. 肝臓 29: 52—59, 1988
 - 10) 荻野信夫, 中尾量保, 宮田正彦ほか: 肺転移巣切除により発見された原発巣切除後6年生存中の肝細胞癌の1例. 日消外会誌 20: 1968—1971, 1987
 - 11) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査—第7報—. 肝臓 27: 1161—1169, 1986
 - 12) Ozaki N, Yoshino M, Yosida T et al: Bone metastasis in hepatocellular carcinoma. Cancer 55: 1911—1994, 1985
 - 14) 山田俊彦, 曾我憲二, 太田宏信ほか: 骨転移を伴った肝細胞癌の臨床病理学的研究. 肝臓 27: 1550—1558, 1986
 - 15) 石山秀一, 塚本 長, 慕内雅敏: 肝切除の基本術式. 外科治療 57: 525—532, 1987
-