

肝細胞癌切除例の予後と術後肝局所療法の有効性

金沢大学第2外科

泉 良平 清水 康一 渡辺 俊雄
藪下 和久 堀地 肇 北林 一男
谷 卓 桐山 正人 宮崎 逸夫

肝細胞癌に対する肝切除術の根治性を検討する目的で、肝切除術を施行した肝細胞癌89例中術死、肝不全による入院死および姑息切除例を除いた73例で、肝癌取扱い規約に基づいた組織学的肝癌進展度と肝切除術式で術後無再発生存率を検討した。また、直死9例を除いた肝切除術80例で、術後に施行した肝動脈内注入化学療法やリピオドール注入、TAEによる術後肝局所療法施行13例の予後を非施行67例と比較検討した。術後無再発生存率が有意に良好な因子として腫瘍径2cm以下、被膜浸潤陰影、門脈侵襲陰性、肝内転移陰性、切除断端陰性があげられるが、肝切除術式、被膜形成の有無、肝静脈侵襲の有無では予後との間には有意な関連性が認められなかった。術後肝局所療法施行例では、3年生存率が83.3%と良好であり、非施行例の3年生存率49.3%に比べ有意に良好な生存率がえられ、肝切除後の adjuvant therapy としての本方法の有効性が示唆された。

Key words: hepatocellular cancer, disease free survival after hepatectomy, postoperative regional chemotherapy, transcatheter arterial embolization

はじめに

肝細胞癌に対する肝切除術は、術前の肝予備能検査による手術適応の決定や手術法などの向上により今や安全な術式となり、手術例が増加しつつある。しかし、肝切除術後早期の肝内再発を中心とした再発が多く認められ、肝細胞癌の外科治療上の大きな問題となっている。

肝細胞癌では transcatheter arterial embolization (以下 TAE)¹⁾ やエタノール注入療法²⁾ などの非観血的治療でも有効な成績がえられており、治療法としての肝切除術の意義を検討する必要がある。さらに、再発予防のための術後化学療法についても検討する必要があると考えられる。

肝細胞癌例における肝切除術の根治性を検討する目的で、肝切除術式および腫瘍の進展度別に予後を検討し、さらに動注化学療法、TAEによる術後合併療法の効果について検討した。

対象と方法

金沢大学第2外科において昭和63年8月までに切除術を行った肝細胞癌89例を対象とした。うち、術死お

よび肝不全にて入院死した13例と姑息切除術を施行した3例を除いた73例で、肝癌取扱い規約³⁾に基づいた腫瘍の進展度と肝切除術式とで無再発生存率を検討した。腫瘍の進展度は組織学的診断に基づいて行った。根治性を検討する目的であるため、非治癒切除術の範囲にはいる門脈2次分枝より中枢に腫瘍塞栓を認める例(Vp 2以上)や、肝静脈本幹や下大静脈内に腫瘍塞栓を認める例(Vv 2以上)、肝内転移が2区域以上に認められる例(IM 2以上)についてはそれぞれの項目での検討から除外して検討した。

また、直死9例を除いた80例の肝切除例で、術後に bolus 動注による化学療法(4例)、動注化学療法にリピオドール動注追加療法(2例)、動注化学療法、リピオドール動注にゲルフォームによる TAE 併用療法(7例)を施行した術後肝局所療法例(13例)の累積生存率を、肝局所療法非施行例(67例)と比較検討した。肝局所療法は術後1月から2月以内に行った。

累積生存率の検定は Kaplan-Meier 法にて行った。さらに生存曲線の検定には generalized Wilcoxon test を、また統計学的検討には χ^2 検定を用いた。

成 績

腫瘍の進展度と生存率との関連を検討した。腫瘍径が2cm以下の症例(n=21)では、3年生存率は56.7%

<1989年10月11日受理>別刷請求先: 泉 良平
〒920 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部第2外科

と良好であるのに対し、2cmから5cm以下の症例(n=28)では3年生存率は21.9%であって、5cmをこえる症例(n=24)と同じ生存率を示し、腫瘍径が2cm以下の症例では腫瘍径が2cm以上の症例に比べて有意に(p<0.05)良好な生存曲線を示した(Fig. 1).

被膜形成例(n=60)における被膜浸潤の有無では、被膜浸潤陰性例(n=37)では3年生存率は56.7%であるのに、被膜浸潤陽性例(n=23)では3年生存率は24.2%であって、有意に(p<0.05)不良な生存曲線を示した(Fig. 2)。しかし被膜形成の有無では生存曲線には有意差は認められなかった。

Fig. 1 Disease free survival curves of patients undergoing hepatectomy for hepatocellular cancer. The survival of patients with small tumor which is less than 2cm in diameter is significantly better (p<0.05) than that of patients with larger tumor (T; tumor size)

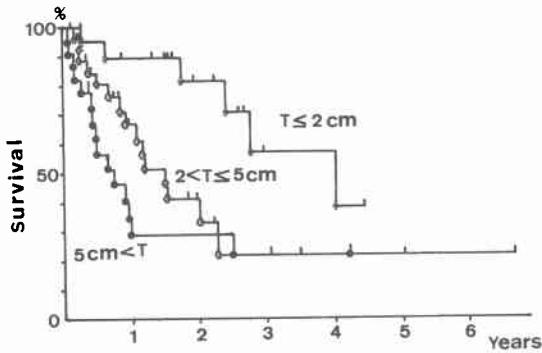
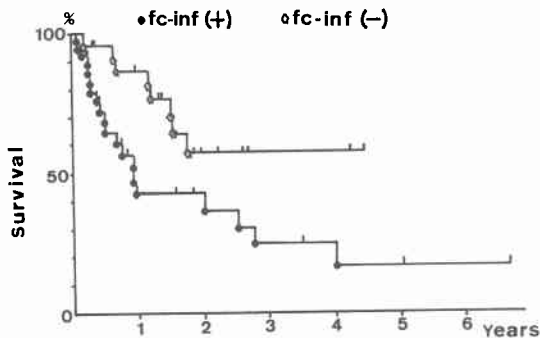


Fig. 2 Disease free survival curves of patients undergoing hepatectomy for hepatocellular cancer. The survival of patients with negative capsular infiltration is significantly (p<0.05) better than that of patients with positive capsular infiltration.



血管侵襲のうち門脈侵襲での検討では、侵襲のないvp0(n=45)では、5年生存率は43.6%と良好であるのに対し、vp1(n=18)では3年生存率が10.8%であって、両者間には有意差(p<0.05)が認められた(Fig. 3)。しかし、肝静脈侵襲の有無では生存曲線には有意差は認められなかった。

また、肝内転移のみられないim0(n=43)では、5年生存率は36.3%であり、in1(n=14)の3年生存率11.9%に対し有意に(p<0.05)良好な生存曲線が得られた(Fig. 4)。

肝切除術式での無再発生存率での検討では、3年生存率が、Hr0(n=18)では79.5%、HrS(n=30)では22.9%、Hr1(n=10)では35%、Hr2(n=15)で

Fig. 3 Disease free survival curves of patients undergoing hepatectomy for hepatocellular cancer. The survival of patients with negative portal vein invasion is significantly (p<0.05) better than that of patients with positive portal vein invasion.

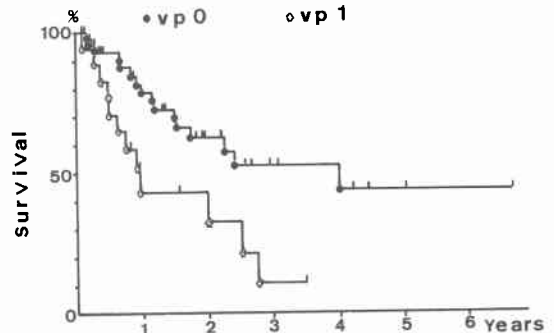


Fig. 4 Disease free survival curves of patients undergoing hepatectomy for hepatocellular cancer. The survival of patients with negative intrahepatic metastasis is significantly (p<0.05) better than that of patients with positive metastasis.

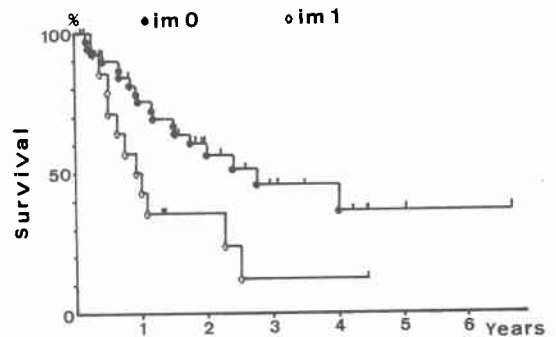


Fig. 5 Disease free survival curves of patients undergoing hepatectomy for hepatocellular cancer. No significant differences is noted between survivals of patients according to the methods of hepatectomy. (Hr 0 : partial hepatectomy, Hr S : subsegmentectomy, Hr 1 : segmentectomy, Hr 2 : hemihepatectomy)

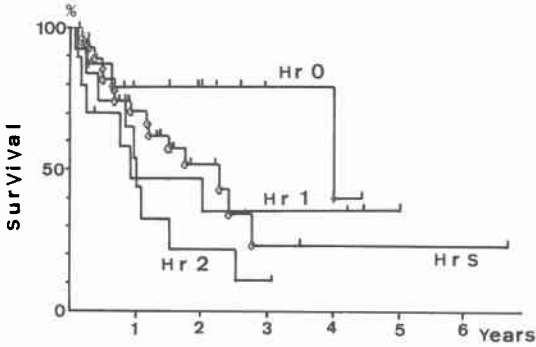
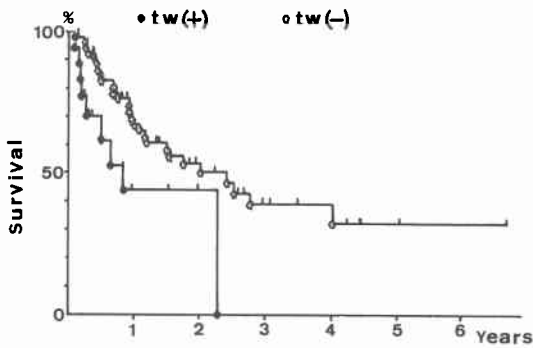


Fig. 6 Disease free survival curves of patients undergoing hepatectomy for hepatocellular cancer. The survival of patients with negative cancer involvement in liver stump is significantly ($p < 0.05$) better than that of patients with positive involvement.



は10.9%であり、肝切除量による生存曲線には有意の差は認められなかった(Fig. 5)。一方、肝切除術における切除断端陽性(n=18)と陰性例(n=55)とでの検討では、陽性例では3年生存率は0%と不良であるのに対し、陰性例では5年生存率は32%と良好であり、陽性例に比べて有意に($p < 0.01$)良好な生存曲線を示した(Fig. 6)。

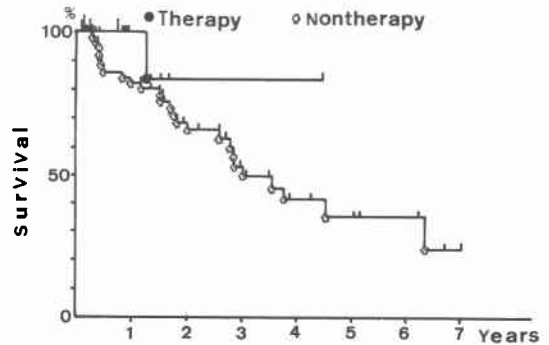
術後の adjuvant therapy として施行した動注療法を中心とした肝局所療法施行例の予後を累積生存率で非施行例とで検討した。術後局所療法施行時の血管造影で再発が2例に認められたため、累積生存率で検討

Table 1 Numbers of patients who received postoperative regional chemotherapy

Therapy	Stage			
	1	2	3	4
IHAC	1	2	1	
IHAC+Lip			2	
IHAC+Lip+TAE		2	2	3
Nontherapy	12	23	20	12

IHAC : Intra-hepato-arterial infusion chemotherapy
Lip : Intra-hepato-arterial injection of lipiodol
TAE : Transcatheter arterial embolization

Fig. 7 Survival curves of patients undergoing hepatectomy for hepatocellular cancer. The 3-year and 4-year survival rates of patients who received postoperative regional chemotherapy is significantly ($p < 0.05$) better than that of patients without the therapy.



した。なお、術後療法施行例と非施行例との stage の分布には有意差は認められなかった(Table 1)。肝局所療法施行例での3年生存率は83.3%であるのに対し非施行例での3年生存率は49.3%であり、3年および4年生存率で有意に($p < 0.05$)局所療法施行例が良好であった(Fig. 7)。

考 察

肝細胞癌に対する肝切除術後には54%⁴⁾から63%⁶⁾の頻度で再発がみられ、細小肝癌でも約25%⁷⁾に再発が認められる。しかし、肝硬変を併存することが多い肝細胞癌では、肝切除量を大きくして根治性を求めることは残肝機能との関連から不可能である。したがって、肝切除術による根治性を腫瘍の進展度や肝切除術式について検討することが、肝細胞癌の治療としての肝切除術の意義を明確にする上で重要である。

さらに肝細胞癌では、腫瘍径が小さくても血管侵襲

を併い、すでに進行癌の様相を呈する例⁹⁾や、一方では腫瘍径が大きくても被膜浸潤がみられず長期生存する例がみられる。したがって、腫瘍の進展度を術後に十分に検討し、術後の補助化学療法を行うことは、再発の予防のみならず予後の改善に果たす意義は高いと考えられる。

肝細胞癌での腫瘍の進展度と無再発生存率との関連とを検討したところ、腫瘍径が2cm以下のものでは50%以上の3年無再発生存率が得られ、また被膜浸潤のない例や門脈腫瘍浸潤、肝内転移のみられない症例での無再発生存率はこれらの因子が陽性のものに比較して有意に良好であった。しかし、肝切除量との間には無再発生存率との間には関連は認められなかったが、組織学的な切除断端については有意差が認められた。

再発に関連する因子として、腫瘍径⁶⁾、被膜浸潤⁹⁾、門脈腫瘍浸潤¹⁰⁾、肝内転移⁵⁾が報告されており、今回の検討とほぼ同様の傾向が認められる。特に門脈浸潤、肝内転移陽性例では3年以内にほとんど全例が再発しており、これらの因子が陽性のものでは再発の頻度が高いといえる。

今回の検討では切除肝容量と無再発生存率との間には関連は認められなかった。幕内ら¹¹⁾は切除肝容量と予後との関連について同様の報告を行っており、肝硬変併存肝癌に対する小範囲の肝切除術には治療としての意義があるといえる。しかし、切除断端(TW)については久保ら⁷⁾は細小肝癌での検討より断端陽性例では再発が多いことを報告しており、われわれの報告と同様の結果であった。したがって、肝切除術後の長期の無再発生存を期するためにはTW陰性の肝切除術を目指す必要があると考えられる。一方、岡本ら¹²⁾はTW陽性でも比較的予後が良いことから、TWを陰性にすることは予後の改善には望ましいが、症例によってはTW陽性の肝切除術もやむをえないとしている。

さて、今回の検討で、肝切除術後に肝動脈内への化学療法剤注入やリビオドール注入、TAE併用による肝局所療法施行例では非施行例に比べ有意に累積生存率が有効であったことより、本療法の術後のadjuvant therapyとしての有効性が示唆された。再発肝細胞癌に対するTAEの治療効果については、予後に関する有効性についての報告¹³⁾がみられるが、術後のTAE療法についての詳細な報告ははまだみられない。TAEには、塞栓物質のみを使用する方法、化学療法剤やリビオドールを併用する方法があるが、山崎ら¹⁴⁾はTAE

併用肝切除例の検討から化学療法剤を併用するべきであると報告している。また、鴻巣ら¹⁵⁾は同様の検討から、塞栓物質であるゼラチンスポンジを用いたTAEが最も有効であったが、リビオドールと化学療法剤併用による方法でも主腫瘍の約半数に50%以上の壊死が認められたとしている。

今回施行した術後肝局所療法では、血管造影検査にて再発が疑われた場合には肝機能が許すかぎりリビオドール、化学療法剤を併用したTAEを施行し、再発の危険性がない場合にはリビオドールと化学療法剤の注入あるいは化学療法剤の注入のみにとどめた。リビオドール注入によって肝内への新たな転移巣が早期に診断できる利点もあり、再発予防のみならず術後早期に再発巣が小さな時点からの治療が可能となり、予後の改善に有効に影響したものと考えられる。今回の検討では局所療法施行例が非施行例に比べ症例数が少ないことから、今後、さらにprospective randomized trialなどを行って本療法の有効性について検討する必要があると考えられる。

文 献

- 1) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治ほか: 肝細胞癌に対する transcatheter arterial embolization の有用性と肝機能に及ぼす影響. 日消病会誌 78: 214-221, 1981
- 2) 大藤正雄, 杉浦信之, 江原正明ほか: 腫瘍内アルコール注入療法ならびに放射線療法による肝癌の治療. 癌と化療 13: 1625-1634, 1986
- 3) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約. 金原出版, 東京, 1987
- 4) 泉 良平, 小林弘信, 谷屋隆雄ほか: 肝細胞癌再発例の検討. 日消外会誌 21: 831-835, 1988
- 5) 山本 宏, 山本義一, 竜 崇正ほか: 肝細胞癌切除例の残肝再発に関する検討. 日消外会誌 22: 72-78, 1989
- 6) 山本雅一: 肝細胞癌の肝内進展様式と切除後残肝再発との関連性に関する研究. 日消外会誌 22: 205-211, 1989
- 7) 久保正二, 酒井克治, 木下博明ほか: 細小肝細胞癌切除例の検討. 日消外会誌 21: 1243-1247, 1988
- 8) 木南義男, 宮崎逸夫, 泉 良平: 肝硬変併存肝細胞癌に対する肝切除術の意義. 日消外会誌 18: 1659-1663, 1985
- 9) 清松和光, 中島 収, 杉原茂孝ほか: 肝細胞癌の病理学的研究—径3cm以下の切除小肝癌の形態と再発に関する検討. 肝臓 30: 332-337, 1989
- 10) 佐々木誠, 井沢邦英, 土屋涼一: 肝細胞癌手術後の follow up. 外科治療 60: 418-425, 1989
- 11) 幕内雅敏, 高山忠利, 山崎 晋ほか: 肝硬変合併肝

- 癌治療の Strategy. 外科診療 29 : 1530—1536, 1988
- 12) 岡本英三, 山中若樹 : 肝細胞癌の手術適応と術式. 消外 11 : 573—581, 1988
- 13) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治ほか : 手術後再発肝細胞癌に対する transcatheter arterial embolization. 肝臓 23 : 1211—1215, 1982
- 14) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏 : TAE 療法とその応用. 臨外 39 : 955—959, 1984
- 15) 鴻巣 寛, 弘中 武, 園山輝久ほか : 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と予後に及ぼす影響. 日消外会誌 21 : 1054—1060, 1988

Prognosis of Patients with Hepatocellular Cancer following Hepatectomy and the Effectiveness of Postoperative Regional Chemotherapy

Ryohei Izumi, Kohichi Shimizu, Toshio Watanabe, Kazuhisa Yabushita, Hajime Horichi,
Kazuo Kitabayashi, Takashi Tani, Masato Kiriyama and Itsuo Miyazaki
Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University

Eighty nine patients with hepatocellular cancer underwent hepatectomy, including nine patients with operative deaths and six with hospital deaths. The postoperative disease free cumulative survival rates for the 73 patients who did not die in the hospital were calculated according to the mode of cancer invasion, which was diagnosed histologically and the method of hepatectomy to determine whether or not complete cure was achieved by hepatectomy. Staging was performed by the general rules of primary liver cancer of the Japanese Liver Cancer Study Group. Thirteen of the patients, who did not succumb to operative death were treated by postoperative intra-hepato-arterial infusion chemotherapy and/or transcatheter arterial embolization with Lipiodol and Gelfoam. The cumulative survival rate for patients who received postoperative regional chemotherapy (n=13) was compared with that of patients who did not receive the therapy (n=67). The significantly good prognostic factors in patients who underwent hepatectomy were a small tumor (less than 2 cm in diameter) and absence of capsule invasion, absence of portal invasion, absence of intrahepatic metastasis and absence of cancer involvement of the liver stump. No significance was found concerning the method of hepatectomy, capsule formation and hepatic vein invasion. Cumulative 3-year survival rates were 83.3% and 49.3% for patients treated by postoperative regional chemotherapy and those who did not receive regional chemotherapy. This difference is significant, suggesting that postoperative regional chemotherapy is effective for prolonging the survival of patients who undergo hepatectomy.

Reprint requests: Ryohei Izumi Department of Surgery, II, School of Medicine, Kanazawa University
13-1 Takara-machi, Kanazawa, 920 JAPAN