

原発性肝細胞癌切除例における予後規定因子

長崎大学第2外科

瀬川 徹 井沢 邦英 松元 定次 浦 一秀
江藤 敏文 元島 幸一 角田 司 土屋 涼一

1970年1月から1988年12月までに経験した原発性肝細胞癌切除例108例の遠隔成績を算出し宿主側、癌腫側、治療面からこれらの予後に影響を与える因子を検討した。108例の累積生存率は1生率67%、3生率30%、5生率28%であった。宿主側ではclinical stage IとIIの間に累積生存率に有意差を認めた。性別、HBs-Agでは生存率に差がなかった。癌腫側因子のうちstage分類ではIとII、IとIIIの間に有意差を認めたがstage IIとIIIでは差がなかった。腫瘍径では5cm以上で予後が不良であったが、2cm以下と2~5cmとの間には有意差がなかった。肝内転移と門脈腫瘍栓の有無は予後に影響を与えた。AFP値と被膜浸潤の有無は累積生存率に差がなかった。治療面では術前TAEは予後に影響を与えず、肝切除術式では肝葉切除例の累積生存率は低かった。肝切除面の癌浸潤の有無により累積生存率に差はなかった。3年以上無再発生存例、5年以上の長期生存例を検討し、長期生存の必要条件としてはclinical stage I、腫瘍径5cm以下、im0-1、vp0-1があげられた。

Key words: hepatocellular carcinoma (HCC), cumulative survival rate of HCC, prognostic factor of HCC, macroscopic stage classification of HCC, clinical stage classification of HCC

はじめに

診断技術の進歩により原発性肝細胞癌（以下肝癌）の診断は容易となりそれにともない切除症例も増加し、従来予後不良と考えられてきた本疾患の概念とは異なり長期生存例も散見されるようになり、1982年、亀田ら¹⁾は全国集計で51施設より150例の3年以上の長期生存例を報告した。しかし一方で肝癌は小型肝癌であっても高頻度に門脈腫瘍塞栓を伴うことから切除後の早期の肝内再発ならびに以前から指摘されている多中心性発癌の問題もあり遠隔成績は依然として不良である。肝癌の治療は現時点では肝切除が第一選択と考えられるが、わが国では肝癌に肝硬変を合併することが多く肝切除は肝予備能の問題から制限されることも多い。肝癌の予後規定因子としては腫瘍の大きさ、被包の有無、腫瘍の発育速度、非癌部の残存肝機能の程度などが挙げられている。本研究では肝癌切除例の遠隔成績を宿主側、癌腫側、治療面から検討し、肝癌の予後を左右すると考えられる因子を考察した。

対象と方法

1970年1月から1988年12月までの19年間に長崎大学

<1990年1月10日受理>別刷請求先：瀬川 徹
〒852 長崎市坂本町7-1 長崎大学医学部第2外科

第2外科で経験した肝癌は224例であり、そのうちの切除例108例（切除率48.2%）を対象とした。108例の内訳は男性85例、女性23例であり平均年齢は56歳であった。また88例（81.5%）に肝硬変を合併していた。検討項目は宿主側因子として性別、HBs-Ag、clinical stage、癌腫側因子としては術前のalpha-fetoprotein (AFP) 値、stage、腫瘍径、被膜浸潤 (fc-inf)、肝内転移 (im)、門脈腫瘍塞栓 (vp)、治療面からは術前 transcatheter arterial embolization (TAE) 施行の有無、肝切除術式、肝切除面における癌浸潤 (TW) の有無などにつき検討した。さらに3年以上無再発例および5年以上の長期生存例についても検討した。なお累積生存率はKaplan-Meier法にて算出し、有意差検定はgeneralized-Wilcoxonにより5%以下を有意差ありと判定した。

成績

108例の肝切除術式 (Table 1) は拡大右葉切除1例、右葉切除15例、左葉切除2例、区域切除14例、亜区域切除27例、部分切除49例であり、また108例の累積生存率は1年生率 (1生率) 67%、3生率30%、5生率28%であった (Fig. 1)。

1. 宿主側因子

1) 性別

Table 1 Hepatocellular carcinoma (resected cases)
2nd Dept Surg. Nagasaki Univ.
(Jan. 1970-Dec. 1988)

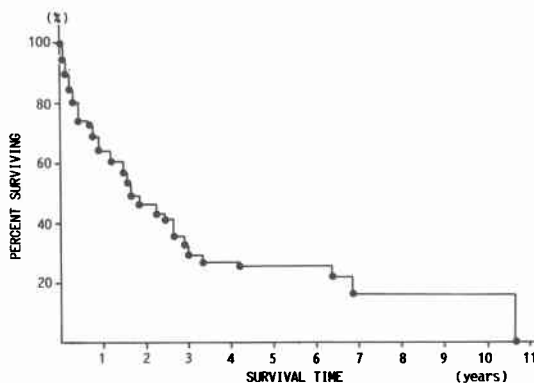
Surgical procedures	No. of Cases	with L.C.
Extended right lobectomy	1	1
Right lobectomy	15	8
Left lobectomy	2	0
Segmentectomy	14	8
Subsegmentectomy	27	23
Partial hepatectomy	49	48
Total	108	88 (81.5%)

L.C. : liver cirrhosis

Sex : Men 85. Women 23

Age : 15-76. Mean 56
(yrs)

Fig. 1 Cumulative survival rate of resected cases for hepatocellular carcinoma



男性85例, 女性23例の累積生存率は各々1生率64%, 65%, 3生率34%, 26%, 5生率27%, 22%であり性別による累積生存率には差を認めなかった(**Fig. 2**).

2) HBs-Ag

HBs-Ag 測定症例中 HBs-Ag 陽性は41例, 陰性は63例であり, 両群間の累積生存率に差を認めなかった(**Fig. 3**).

3) Clinical Stage

肝癌取扱い規約²⁾により clinical stage 分類をおこなうと, clinical stage I 75例, II 20例, III 1例, 不明12例と stage I が78.1%を占めていた. Clinical stage I の累積生存率は1生率71%, 3生率42%, 5生率39%であったが, stage II の累積生存率は1生率59%, 3生率0%であり両群間には危険率1%以下で有意差を認めた(**Fig. 4**).

Fig. 2 Cumulative survival rate of resected cases according to sex

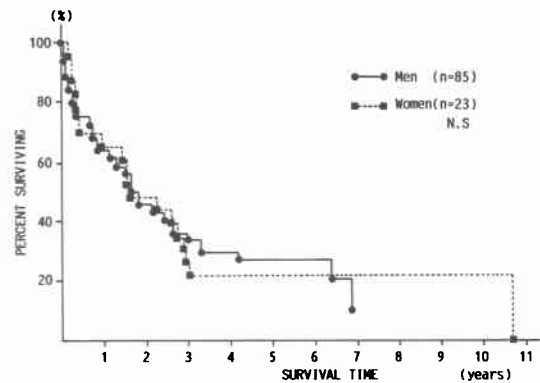


Fig. 3 Cumulative survival rate of resected cases according to hepatitis B-antigen (HBs-Ag)

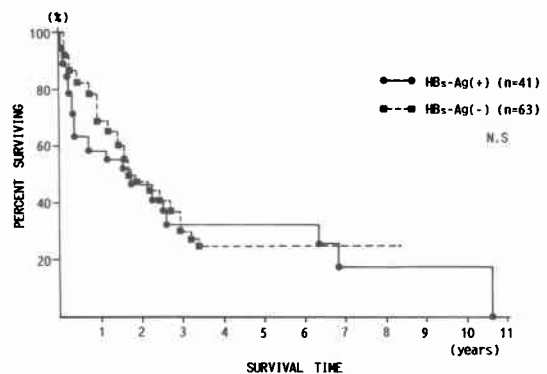
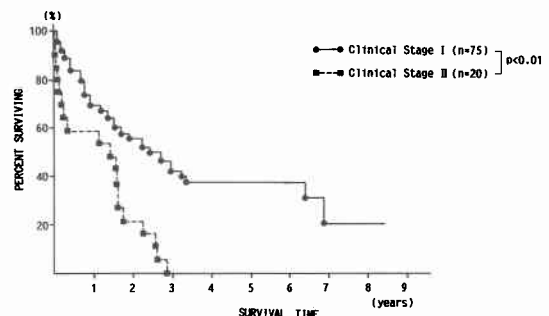


Fig. 4 Cumulative survival rate of resected cases according to clinical stage classification



2. 癌腫側因子

1) 血中 AFP 値

術前の血中 AFP 値を20ng/ml 以下の低値群, 20~200ng/ml の中等度上昇群, 200ng/ml 以上の高値群に分けると, 低値群24例, 中等度上昇群29例, 高値

Fig. 5 Cumulative survival rate of resected cases according to serum AFP levels before the treatment

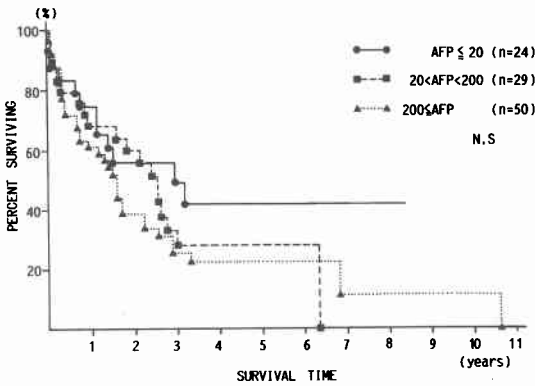
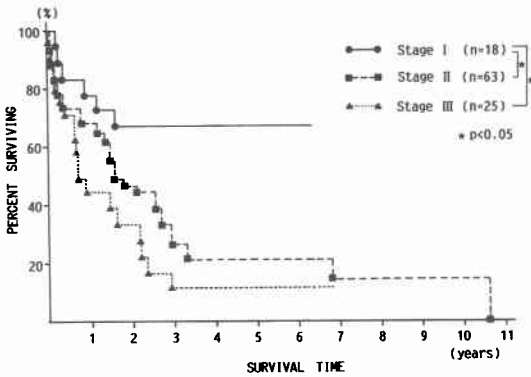


Fig. 6 Cumulative survival rate of resected cases according to macroscopic stage classification



群50例，不明5例であった。各群の累積生存率ではAFP低値群が高値群に比べ高い傾向にあったが、3群間には有意差を認めなかった（Fig. 5）。

2) 肉眼的 Stage 分類

肉眼的進行程度のカテゴリでは stage I 18例，stage II 63例，stage III 25例，stage IV-A 2例であり，stage II が58.3%と最も多くIV-A は1.8%であった。Stage IV-A を除く各群の生存曲線を Fig. 6 に示した。累積生存率は stage I では1生率77%，3生率68%，5生率68%，stage II では1生率69%，3生率26%，5生率21%，stage III では1生率45%，3生率12%，5生率12%であり，stage I, II群間および stage I, III群間に有意差を認めた。なお stage IV-A では2年以上の生存例はなく予後はきわめて不良であった。

3) 腫瘍径

肝癌の腫瘍径を2cm 以下，2～5cm，5cm 以上の3

Fig. 7 Cumulative survival rate of resected cases according to tumor size

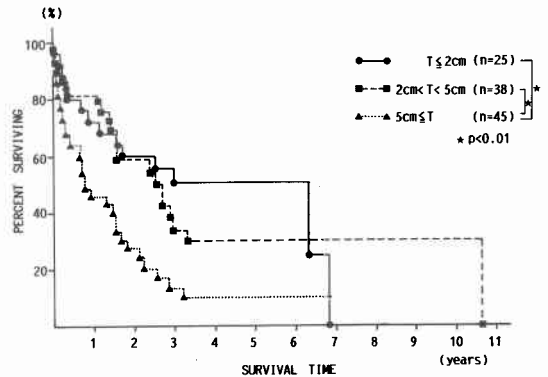
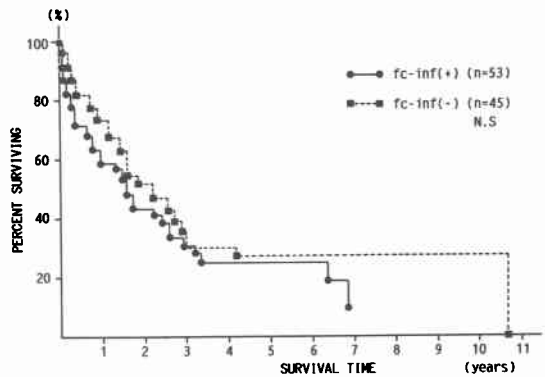


Fig. 8 Cumulative survival rate of resected cases according to histological tumor invasion to the tumor capsule (fc-inf)



群に分けると，腫瘍径2cm 以下は25例，2～5cm38例，5cm 以上45例であった。各群の5生率は2cm 以下では52%，2～5cm では31%，5cm 以上では10%であり，2cm 以下と2～5cm との間には累積生存率に有意差はなかったが，腫瘍径が5cm 以上では累積生存率が低下し他の2群との間に有意差が認められた（Fig. 7）。したがって腫瘍径が5cm 以上の肝癌では切除できても長期生存は困難であると思われた。

4) 被膜浸潤 (fc-inf)

教室における肝癌切除例の組織学的検索では被膜形成を91%と大部分の症例で認めた。したがって組織学的に fc-inf 因子について検討した。fc-inf (+) は53例で fc-inf (-) は45例であった。累積生存率は fc-inf (-) 群で高い傾向があったが両群間に有意差を認めなかった（Fig. 8）。

5) 肝内転移 (im)

Fig. 9 Cumulative survival rate of resected cases according to histological intrahepatic metastasis (im)

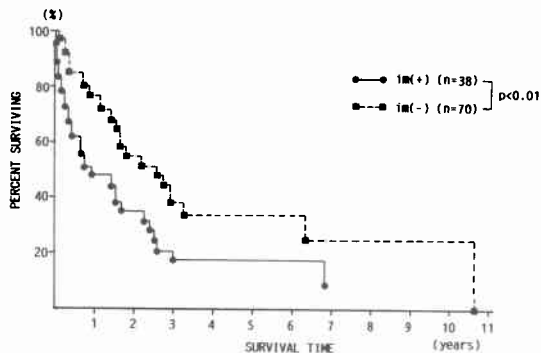


Fig. 10 Cumulative survival rate of resected cases according to histological portal vein involvement (vp)

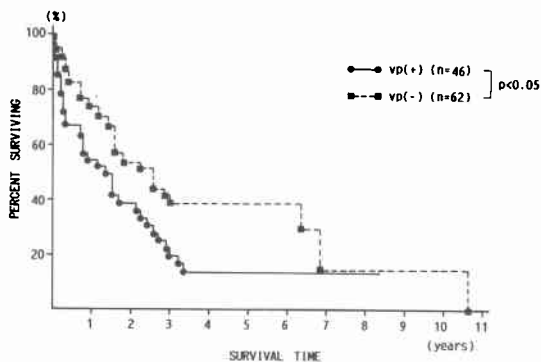


Fig. 11 Cumulative survival rate of resected cases according to preoperative transcatheter arterial embolization (TAE)

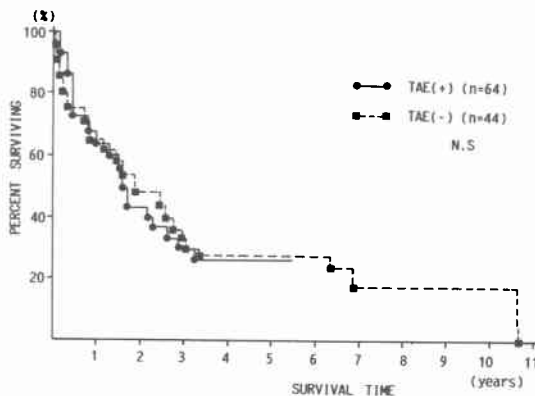
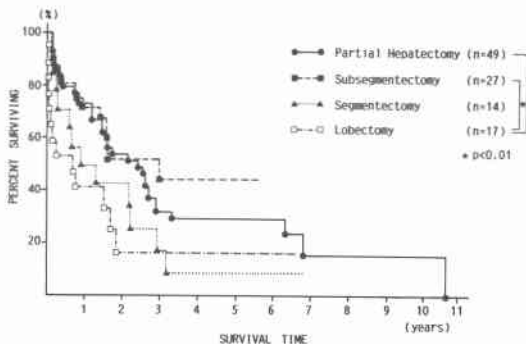


Fig. 12 Cumulative survival rate of resected cases according to operative procedure



組織学的に im 因子について検討すると、im(+)例は38例、im(-)は70例であった。両群の累積生存率の比較ではim(-)群が危険率1%以下で有意に良好であった (Fig. 9)。

6) 門脈腫瘍塞栓 (vp)

同様に vp 因子の検討では vp(+)群が vp(-)群に比べ有意に累積生存率が低値であった (Fig. 10)。

3. 治療法における因子

1) 術前 TAE

術前の TAE が肝切除後の予後に及ぼす影響について検討した。術前 TAE 施行例64例と非施行例44例の累積生存率 (Fig. 11) では、1 生率、3 生率、5 生率ともに両群間で差がなく肝癌切除例における術前 TAE の有用性は認められなかった。

2) 肝切除術式

肝切除術式別では肝部分切除、亜区域切除に比べ肝

葉切除での累積生存率は不良であった (Fig. 12)。

3) 肝切離面における癌浸潤 (TW)

切除標本で肉眼的 TW 因子について検討した。TW (+)例は49例(45.4%)であった。累積生存率では TW (-)群に長期生存例が多い傾向であったが、両群間では有意差を認めなかった (Fig. 13)。

4. 長期生存例 (Table 2)

1) 3年以上無再発例

肝癌における外科治療の目標としては長期生存は言うまでもないが無再発生存率を高めることにあると考えられる。したがって教室における3年以上無再発生存例について検討した。術後3年以上経過症例(79例)のうち16例(20.3%)が無再発例であった。16例の肉眼的 stage 分類では stage I が8例、stage II が8例であり、術式は部分切除10例、亜区域切除5例、右葉切除1例と比較的小範囲切除が多かった。腫瘍の占拠部

Fig. 13 Cumulative survival rate of resected cases according to macroscopic tumor invasion to the resected cut stump (TW)

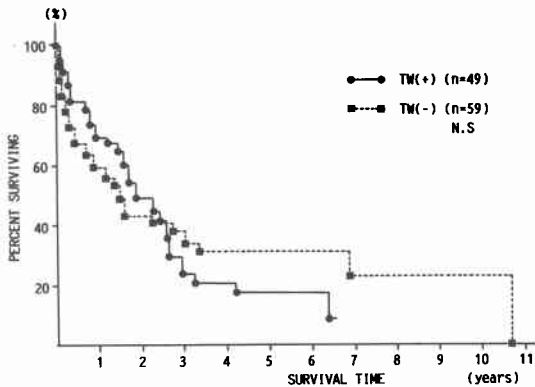


Table 2 Clinical and pathological features of long-term survivors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma

	No recurrent cases more than 3 years	Survival cases more than 5 years
Averaged age (years)	55 (36-69)	50 (34-65)
Sex (men : women)	12 : 4	11 : 4
HBs-Ag(+)	8	9
(-)	8	6
Location (Couinaud)		
S3	—	2
S4	2	1
S5	4	4
S6	6	6
S7	2	1
S8	2	1
AFP ≤ 20 ng/ml	5	3
20-200 ng/ml	4	4
≥ 200 ng/ml	6	7
Tumor size (cm)	2.4 ± 1.2	2.8 ± 1.9
fc (+)	13	12
(-)	3	3
fc-inf(+)	6	6
(-)	7	6
im (+)	2	5
(-)	14	10
vp (+)	2	4
(-)	14	11
TW (+)	5	5
(-)	11	10
Operative procedure		
Partial hepatectomy	10	9
Subsegmentectomy	5	4
Segmentectomy	—	1
Lobectomy	1	1

位では Couinaud 分類で S6が6例, S5が4例と肝切除時脱転操作が少なくすむ部位が多い傾向であった。

また16例の平均腫瘍径は2.4cmであり, fc(+)は81%, fc-inf (+)は38%, im (+)は13%, vp (+)は13%であった。なお im, vp 陽性例はいずれも im1, vp1であった。

2) 5年以上生存例

初回手術後5年以上経過例(62例)のうち15例(24.2%)が5年以上の生存例であった。15例のうち8例に再発を認め、肝癌再発の治療として4例に再切除、4例にTAEを施行した。最長生存期間は10年7か月であり、本症例は再発に対して再、再々切除を行った症例である。

考 察

日本肝癌研究会では1965年以来、本邦における原発性肝癌の追跡調査を行っており、最近の報告³⁾では原発性肝癌切除例の累積生存率は1生率67.1%, 3生率39.6%, 5生率28.5%であった。浜崎ら³⁾の報告では肝細胞癌切除例で1生率66%, 3生率31%, 4生率26%であり、我々の結果でもほぼ同様であった。このように肝癌は切除例であっても、その遠隔成績はいまだ満足できるものではない。本研究では肝癌切除後の予後に影響を与える因子について宿主側、癌腫側および治療の面から、遠隔成績を中心に retrospective に検討した。

最近、肝癌が男性に多いことから sex hormone の関与が注目されてきた。Nagasue ら⁵⁾は137例の肝癌切除例で5生率は女性52%, 男性19%であり長期生存例は女性に有意に多く、さらに androgen receptor (AR) を測定し、AR (-) 例がAR (+) 例と比べ有意に5生率が良好であったと報告した。しかし今回の検討では性別により遠隔成績に差を認めなかった。なお肝癌の発癌と sex hormone の関連性が報告されており、これが明らかになると治療面での応用に期待が持てると考えられる。さらに HB-virus の関与につき検討した。HBs-Ag 陽性の有無により累積生存率に差を認めなかったが、教室例で肝切除後の肝内再発例を検討した結果6か月以内の早期の再発例では HBe-Ag 陽性例の頻度が高かった⁶⁾。非癌部肝機能の程度を clinical stage で評価した。Clinical stage I と II の間には肝切除後の累積生存率に有意差を認めた。これは肝機能が良好な症例では肝切除が安全に施行され術後の肝不全などの早期死亡が少ないことに加え、再発時の治療も再切除を含め積極的に行われた結果と考えられた。

癌腫側因子として術前 AFP 値、肉眼的 stage、腫瘍径、fc-inf, im, vp の各因子について検討した。Nagao

ら⁷⁾は AFP が200ng/ml を越える症例では200ng/ml 以下の症例に比べ予後不良であったと報告した。われわれは AFP を3段階に分類し累積生存率を算出したが各群間には有意差を認めなかった。Stage 別では stage IV は予後不良であり2年以上の生存例はなく、さらに切除症例数も少なく今回は検討できなかった。Stage-I はII, III に比べ予後良好であったが、II, III 間では遠隔成績に差を認めず、予後判定の指標としては不適当と思われる。今後さらに他の因子を組み合わせた多角的検討が Stage 分類として必要と考えられた。腫瘍径では腫瘍が増大するにつれて予後不良となり5cm 以上の症例では他群に比べ有意に遠隔成績が悪かったが、腫瘍径2cm と2~5cm との間には有意差を認めなかった。肝癌研究会の集計⁸⁾でも腫瘍径2cm 未満と2~5cm では生存率に差はなく、腫瘍径5cm 以下であることが切除肝癌長期生存の必要条件であると考えられた。腫瘍径が予後に影響を与えることは他の報告でも認められており、これは肝癌は腫瘍径が5cm 以上を増大すると高率に脈管浸潤をともない進行癌となることを如実に物語っている。Hsu ら⁹⁾は肝癌切除例の予後は癌腫の浸潤性の有無によって決定されると述べた。すなわち腫瘍径5cm 以下の非浸潤型の4生率は84.6%であったが、浸潤型では41%であったとし、また5cm 以上では非浸潤型の4生率が90%に対し、浸潤型では21%であったと報告した。fc-inf は予後に影響を与えるとの報告も多いが、われわれの症例では fc-inf (+) 群と fc-inf (-) 群との間には遠隔成績に差を認めなかった。さらに fc-inf (+) は長期生存例でも少なからず認めておりましたが fc-inf 因子が予後を決定する重要な因子となるとは考えられなかった。im, vp 因子は遠隔成績と相関を認め予後を左右するものであると考えられた。これは従来より肝癌は早期より門脈を介して肝内転移を来すことが知られており、再発例では高率に im, vp が陽性であった。再発の機転としては肝切除時肝の脱転操作により癌細胞の門脈内逆流現象との関連も考えられており予防対策が必要である。

治療面における術前 TAE の併用は肝切除例においては予後の改善にはならないと考えられており⁹⁾、今回の検討でも遠隔成績に影響を与えなかった。肝切除術式に関しては小澤ら¹⁰⁾は治療成績の向上には小型肝癌であっても拡大手術が必要であるとの考えから積極的に拡大手術を行い良好な成績を上げている。しかし肝硬変合併肝癌では肝広範切除は術後の肝不全を含め

た合併症が多いこと、さらに拡大手術と縮小手術で予後に差を認めなかったとの結果から縮小手術を行っている施設もみられる¹¹⁾。われわれの術式別の累積生存率からは肝葉切除がむしろ肝部分切除、亜区域切除より予後不良であったが、これは肝葉切除に術後早期死亡例が多くこれらは ICGRmax を含めた肝予備能の導入以前の症例であり肝予備能の評価に問題があったことと、また広範切除の場合は肝癌の進行例が多く stage が高いことから術式の影響に関しては単純に比較することはできないと考えられた。TW 因子に関しては当然のことながら TW (-) が望ましい。他施設でも TW は予後規定因子としている報告¹²⁾が多いが、TW が術後生存率に影響を与えないとの報告¹³⁾もある。肝癌に肝硬変を併存する場合、小型肝癌であっても癌腫が肝の内部に存在する場合は肝切除量が多くなり術後に肝不全を併発したり、主幹門脈または下大静脈近傍に癌腫が存在する場合はやむを得ず TW (+) となることが多い。教室では肝硬変合併肝癌の肝部分切除に際しては癌腫から1cm 離れた部位を micro-wave tissue coagulator で焼灼し CUSA を用いて壊死組織を吸引する方法を採用している。したがって切除標本では肝切離断端が癌腫辺縁から1cm 未満のことも多くなる。それゆえに切除肝では TW (+) であっても実際には癌腫から1cm 以上離れた残存肝切離面であり、したがって TW (+) 群と TW (-) 群で遠隔成績に差を認めなかった可能性が高いと考えられた。

今回、3年以上の無再発生存例および5年以上の長期生存例について検討したが、5年以上の長期生存例15例中11例(73.3%)が3年以上の無再発例であった。肝癌切除例の転帰⁹⁾では死因の第1位は再発死であり、したがって遠隔成績向上のためにはいかにして無再発生存率を高めるかにあると思われる。長期生存には fc-inf (+) は特に予後不良因子とは考えられなかった。さらに、im (+), vp (+) であっても im1以下, vp1以下であると3年以上無再発生存は可能であり、im1以下, vp1以下が長期生存の必要条件と考えられた。しかし一方では肝細胞癌は小型肝癌であっても切除後に高頻度で再発を来し早期癌とはなりえないといわれている。したがって再発後の治療が重要であり、再発例でも再切除を含めた積極的治療で長期生存は可能となる¹⁴⁾。Zhou ら¹⁵⁾は19例の10年以上の長期生存例を経験し、早期診断と根治的切除即ち門脈腫瘍塞栓を含めた癌腫の完全摘除の重要性を強調した。また再発

例でも早期に診断し治療することが必要であると述べた。以上肝癌切除後の遠隔成績に影響を与える因子につき検討した結果, clinical stage, 肉眼的 stage, 腫瘍径, 肝内転移および門脈腫瘍栓の有無が重要であった。

文 献

- 1) 亀田治男, 今井 深, 秋庭真理子ほか: 肝細胞癌の長期生存例の検討—集計結果—。亀田治男 編, 肝細胞癌—長期生存例の検討—。中外医学社, 東京, 1983, p1—30
- 2) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理。原発性肝癌取扱い規約 (第2版)。金原出版, 東京, 1987
- 3) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—。肝臓 29: 1619—1626, 1988
- 4) 浜崎啓介, 三村 久, 佐藤四三ほか: 肝細胞癌に対する切除療法。消外 11: 1515—1520, 1988
- 5) Nagasue N, Chang YC, Hayashi T et al: Androgen receptor in hepatocellular carcinoma as a prognostic factor after hepatic resection. Ann Surg 209: 424—427, 1989
- 6) 佐々木誠, 井沢邦英, 土屋京一: 肝細胞癌手術後の follow up。外科治療 60: 418—425, 1989
- 7) Nagao T, Inoue S, Goto S et al: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Clinical features and long-term prognosis. Ann Surg 205: 33—40, 1987
- 8) Hsu HC, Wu TT, Wu MZ et al: Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. Cancer 61: 2095—2099, 1988
- 9) 広橋一裕, 酒井克治, 木下博明ほか: 肝動脈塞栓療法後肝切除施行肝細胞癌症例の臨床的ならびに病理組織学的研究。日外会誌 86: 555—565, 1985
- 10) 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法の確立。日外会誌 84: 753—757, 1983
- 11) 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
- 12) Lee CS, Sung JL, Hwang LY et al: Surgical treatment of 109 patients with symptomatic and asymptomatic hepatocellular carcinoma. Surgery 99: 481—490, 1986
- 13) 塚本賢治, 広中 武, 鴻巣 寛ほか: 肝細胞癌切除後の断端再発に関する臨床的検討。日消外会誌 22: 1093—1097, 1989
- 14) 山本雅一, 高崎 健: 肝細胞癌再発例の治療。消外 11: 613—618, 1988
- 15) Zhou XD, Tang ZU, Yu YQ et al: Long-term survivors after resection for primary liver cancer. Clinical analysis of 19 patients surviving more than ten years. Cancer 63: 2201—2206, 1989

Clinical and Pathological Prognostic Factors after Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma

Tohru Segawa, Kunihide Izawa, Teiji Matsumoto, Kazuhide Ura, Toshifumi Eto,
Koichi Motoshima, Tsukasa Tsunoda and Ryoichi Tsuchiya
The Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

Records of 108 patients with hepatocellular carcinoma treated by hepatic resection in our department from January 1970 to December 1988 were reviewed. Various clinical and pathological factors of the cases were evaluated by analysis of the cumulative survival rates to clarify the prognostic factors after hepatic resection. One-, 3- and 5-year cumulative survival rates in this series were 67, 30 and 27 per cent respectively. Factors affecting the outcome of the patients were clinical stage classification, macroscopic stage classification, tumor size, histological intrahepatic metastasis and histological portal vein involvement. A better outcome was revealed in the patients with the factors of clinical stage classification I, macroscopic stage classification I, tumor size less than 5 cm, no histological intrahepatic metastasis and no portal vein involvement in the resected specimen. However, factors such as sex, hepatitis B-antigen, serum AFP levels before the treatment, macroscopic tumor invasion to the resected cut stump, histological tumor invasion to the tumor capsule and preoperative transcatheter arterial embolization did not influence the outcome.

Reprint requests: Tohru Segawa Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine
7-1 Sakamoto-cho, Nagasaki, 852 JAPAN