

肝細胞性肝癌の治療における外科の役割

兵庫医科大学第1外科

岡本 英三 山中 若樹 藤元 治朗

1973年より1989年末までに教室で経験した肝細胞癌外科治療例589例(内肝切除例408例)を対象に肝癌治療における切除を軸とした集学的治療の役割につき検討を加えた。治癒切除例の5生率は60%、非治癒切除は6%、また肝動脈結紮例のそれは9%であったことから、外科は第一に治癒切除を目的にしなければならない。とくにVp(-)、IM(-)、5cm以下、TW(-)の5生率は91%であることからこれらの条件がそろえば切除の絶対適応となる。また、Vp、IM因子について切除予後に影響を及ぼすのは腫瘍のDNA ploidy patternであり、これがdiploid型であれば進行肝癌で非治癒切除(減量手術)に終わっても良好な予後を示すことが判明した。したがって進行肝癌では術前の腫瘍生検材料から測定したDNA ploidyを参考に切除適応の決定が可能である。つまり治癒期待度とDNA ploidyが外科の役割を左右する重要な因子である。

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatic resection, nuclear DNA content

教室における肝癌治療を振り返ってみると1980年代初期は専ら切除か肝動脈結紮(HAL)が行われていたにすぎなかったがその後肝動脈塞栓術(TAE)が普及し、またここ数年は小肝癌にエタノール注入(PEIT)を行う機会が増してきた。このように多彩な治療法が自在に選択できるようになった現在、外科のみならず関連各科ともそれぞれ治療の役割をしっかりと認識し役割分担することが重要となっている。今回如何なる場合に外科の役割があるかということ、および再発治療の現況について報告する。

対象・方法

1973年から1989年末までの肝細胞癌(HCC)に対する外科治療の内訳をTable 1に示す。切除例のcurabilityの判定は既報のごとく肉眼的に完全切除されたVp 0~1, IM 0~1, S 0~1, Hr number ≥ IM numberのものを治癒切除例, その他を非治癒切除に分類。治癒切除例中Vp 0, IM 0, 5cm以下, TW(-)のものを絶対治癒切除例とした。また生物学的悪性度の指標となる核DNA ploidy量の検索は1973年から1988年までの切除例212例を対象に行った。方法はパラフィンブロックよりHedley法に準じて細胞単離し

Table 1 Surgical experiences for hepatocellular carcinoma

	Apr. 1973-1980	1981-1989	Total
Hx	56	328	384
Re-Hx	0	5	5
Hx+HAL	2	17	19
HAL	33	99	132 (A: 88)
HAC	14	11	25
O-Et	0	4	4
Others	6	14	20
	111	478	589

Hx: hepatectomy HAL: hepatic arterial ligation
HAC: hepatic arterial cannulation

EPICS-V flow cytometerにて核DNA量を測定し、得られたヒストグラムからdiploid pattern (DP)とaneuploid pattern (AP)に分類した²⁾。212例中164例(77%)が評価可能であり、これらのCV値は平均5.6であった。

成績

I. 予後からみた切除適応

1. 治癒別切除予後

1981年以降の治癒切除例の5年生存率(Fig.1)は60%、非治癒切除のそれは6%と、治癒切除例の予後は良好であった。治癒切除例のうち肝癌取り扱い規約にあるVp(-)、IM(-)、TW(-)、腫瘍径5cm以

*第35回日消外学会総会シンポ2・肝細胞癌の治療
<1990年5月8日受理>別刷請求先: 岡本 英三
〒663 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学第1外科

Fig. 1 Overall prognosis comparing curative resection vs. noncurative resection vs. hepatic arterial ligation (HAL) for hepatocellular carcinoma. The patients with desired conditions can achieve a 5-year survival of 91%.

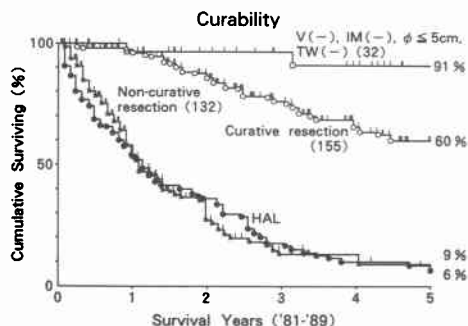
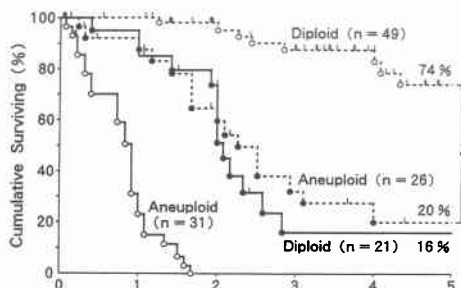


Fig. 2 Prognosis by different nuclear DNA ploidy patterns (1981~1989). The patients with diploid patterns show much better survival than those with aneuploid ones in both curative (dotted line) and noncurative resection group (solid line).



下の症例をわれわれは絶対治癒切除例に分類しているが、これらの5生率は91%であった。一方非治癒切除の5生率はHALの予後9%と同程度であった。

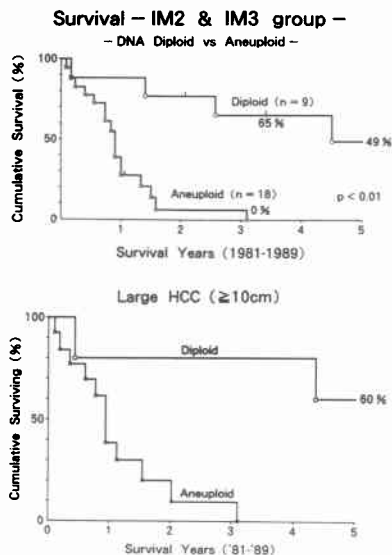
2. DNA ploidy 別予後

1) 治癒度別

DNA ploidy の判別可能症例21例中 DP は51% (83/212), AP は49% (81/212) を占めていた。治癒度別にそれらの予後を比較すると治癒切除の DP は74%と良好であるが AP では20%と有意 ($p < 0.01$) に不良であり、非治癒切除の DP と同程度の成績であった (Fig. 2)。

また早期再発死亡例(術後1年以内)のうち DNA 分析の可能であった15例につき DNA ploidy ついてみると、例外なく全例 AP であった。

Fig. 3 Prognosis by different nuclear DNA ploidy patterns in the patients with hepatocellular carcinoma at an advanced stage.



2) 進行肝癌

腫瘍径が10cm以上の大型肝癌あるいはIM 2~3の高度肝内転移の症例を進行肝癌としてDNA別に予後を比較した (Fig. 3)。大型肝癌ではAPの5生率は0%であったが、DPのそれは60%と5cm以下肝癌のAPより良好であった。IM 2~3の進行肝癌についても同様の結果が得られた。これらの成績から進行癌といえどもDNA ploidy がDPであれば切除適応は十分あると考えられ、腫瘍生検材料からDNA ploidy の分析が可能であるか否かの検討を行った。その結果21G生検材料からDNA量の分析が可能であることが証明された (Fig. 4)。また新鮮材料であれば分析に要する時間は約50分であることもわかった。

3. DNA ploidy の切除予後に対する重み

切除予後に影響を及ぼすであろう各種予後因子 (Table 2) の重みをCox比例ハザードモデルにて解析すると脈管侵襲、肝内転移、核DNA量の3因子が統計学的に有意な予後決定因子として認識された。

II. 再発肝癌治療

1. 再発肝癌治療の変遷

1981年以降1988年末までの治癒切除耐術例137例中1989年末の時点での残肝再発例は72例 (52%) であった。この内再切除は3例 (4.1%)、TAE単独は30例 (41%)、PEIT単独は16例 (22%)、TAE+PEITは9

Fig. 4 Determination of nuclear DNA ploidy pattern can be made using a needle biopsy specimen (21G) of the tumor before surgery.

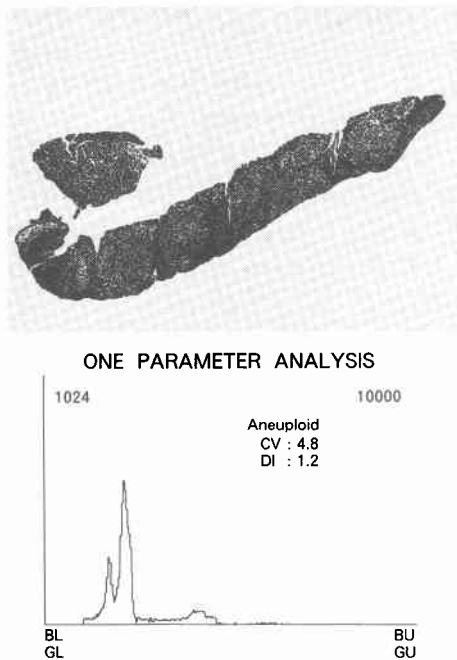


Table 2 Cox proportionate hazard modeling

Variable	Chi square	P-Value	Favorable characteristics
Sex	0.008	0.928	
Age	3.032	0.084	
HBsAg	0.021	0.883	
AFP	0.643	0.424	
Tumor size	0.078	0.780	
V factor	12.557	0.001	No vascular invasion
IM factor	8.410	0.005	No intrahepatic metastasis
DNA content	7.252	0.008	DNA diploidy

例 (13%) であった。再発症例で切除年度別に治療内容の変遷をみると以前は TAE が再発の治療の主体であったが、最近では PEIT あるいはそれに TAE が加わる頻度が増加している。

2. 再発治療の予後に及ぼす影響

1981年以降1989年末までの治癒切除再発例の再発後予後を再発治療施行例と非施行例と比較すると前者の5生率は20%、後者は2生率0%と大きな差がみられた (Fig. 5)。また治癒切除例の健存5生率は35%にす

Fig. 5 Prognosis after intrahepatic recurrence following curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Multidisciplinary therapies for recurrences can improve the post-recurrence survival.

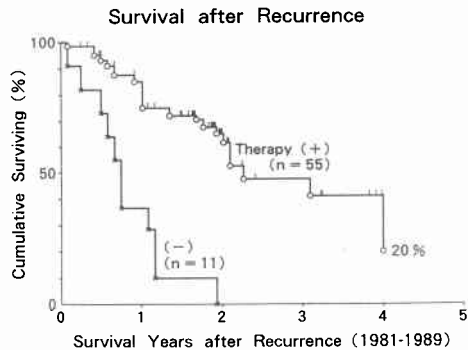


Fig. 6 Prognosis comparing cumulative survival and disease free survival. Cumulative survival after therapies for recurrences is better than disease free survival.



ぎなかったが、再発治療がなされたあとの5生率は60%であった (Fig. 6)。また現時点において PEIT 単独で再発治療が行われている症例は再発腫瘍サイズが平均2.0cm (0.7~5.0)、腫瘍結節数は平均1.8個^{1)~4)}で、それらの再発後2年生存率は80%と良好であった。

考 察

本邦における肝癌の治療の歴史を振り返ってみると、1980年頃から切除治療例が増加し始めたが、70~80%の割合で肝硬変が合併しているにもかかわらず切除の安全性に関する研究が不十分であったこと、また高リスク群に対するスクリーニングが行われていなかったため主に進行肝癌が切除対象とされていたことなどの不利が重なり、切除後の肝不全死は少なくなく、また遠隔成績もほかの消化器癌に比べて不良で

あった。外科側では切除安全限界に関する研究が多くの施設で行われ、また内科側ではスクリーニングの普及により治癒切除可能な小肝癌の発見に対する努力が払われた。このような時期に救いの手をさしのべるように1977年より TAE の技術が山田らにより本邦に導入され、安全性、非侵襲性、反復可能という利点を掲げ一挙に普及した。それまでわれわれが多数の切除不能肝癌に行ってきた肝動脈結紮術もその勢いに押され、いまや年間1例すら行っていない。また最近ではスクリーニングの徹底の効果が現われ2cm以下の肝癌の発見も増し、それに呼応するごとく、1982年に PEIT が開発され、それも一挙に普及した。これは癌部のみをターゲットにした治療であるので lipiodol を常用している TAE に比べさらに非侵襲的でまた簡便かつ治療費が安価であるという利点を有している。

一方外科側でも、非切除治療の開発が活発になされていた時期に切除安全性の向上に精力が注がれ³⁾⁴⁾、手術死亡は激減し、また治癒切除例が増加しその5生率は60%と他の消化器癌に匹敵するほど成績が改善した。このように肝癌治療の3本柱である切除、TAE、PEIT はそれぞれ洗練されどのようにそれらを使い分けるかがわれわれに課される問いかけになっている。

最近のわれわれの考え方の要点を述べると、安全性と根治性が期待できる場合は腫瘍のサイズを問わず切除を最優先すべきであること、進行肝癌では切除適応の決定に生物学的悪性を考慮しなければならないこと、の2点である。その根拠は治癒切除例の5生率は60%であり、またV(-)、IM(-)、5cm以下であれば91%の予後が得られるという切除成績に基づいている。5cm以下肝癌に対するTAEの成績は3生率で30%前後に過ぎない。切除治療は一度ですむがTAEは反復入院を要し生活の質はそれだけ後退する。1989年末の時点で3年間以上無再発生存した症例は42例あるがこれは1986年末までの手術死亡を含めた治癒切除112例の37%に相当する。ICGR15が15%前後以下で肝葉切除が期待できる5cm以下肝癌の5生率も84%と高い⁵⁾。このように肝機能が良好で治癒切除可能な場合は無条件的に切除の絶対適応となる。

治癒切除後も再発率は約50%であるが、再発という問題点はその他の治療も等しく負っているし、切除以外では初回治療病巣の再燃という危険がさらに加わってくる。再発の早期発見が進み、その治療が徹底してきた最近では、TAEに替わってPEITが強力な再発治療の武器となりそれでも対処できない場合はTAE

を追加するという再発治療体系が確立されている⁶⁾。治癒切除再発後の4年生存率は16%と、1980年以前の初回治療後の5生率に匹敵するほどである。また、健存5年生存率35%に比べ実際の5年生存率が60%と切除を軸とした集学的な再発治療の重要性が浮き彫りにされている。したがって治癒切除の場合は再発したとしても、その時点で治療が振り出しに戻ったと考え、そこから再び各種の治療を組合わせていけばよい。

治療の種類を問わず多中心性発生という問題が再び論議され始めたが、胃腸癌ではその頻度が10%前後であり、肝癌でもわれわれの切除例での検討では10%前後であろうということからみて90%の症例ではそれほど悲観することもない。多中心性発生が疑われた症例に対してはおのおのの結節が単結節型であれば、それぞれを多区域切除した症例の予後は極めて良好である。このような症例をIM 2~3、stage I V と取り違え切除適応外としないようにしなせねばならない。

TAEの適応は切除の安全性に疑問が残る場合、治癒切除が期待できそうもない場合に限定される。なぜなら非治癒切除の5生率はTAEのそれと同程度であり、われわれの行った肝動脈結紮術のそれとも変わらないからである。ただし5cm~10cm以上の大型肝癌では腫瘍が肝外に突出し副血行路が発達しやすいためTAEでは完全壊死が困難である。このような進行肝癌であってもDNA ploidy がdiploidであれば予想外に良好な予後が期待されることが成績で示された。一方肝癌の進行度を問わず早期再発死亡例は全例APであった。この点術前の腫瘍生検でDPかAPかの判定が可能となったので進行肝癌の手術適応の決定の極めて有用な指標となっている。早期再発死亡を回避でき逆に、diploidと診断されれば少なくとも主腫瘍を切除し腫瘍の減量を図り、残存腫瘍に集学的治療(TAE、PEIT)を加えていく積極的方法が勧められる⁶⁾。

腫瘍サイズが2~3cm以下の場合には腫瘍が高分化で一般的にvascularityも少なく全肝に阻血影響を及ぼすTAEよりむしろ局所に侵襲が留まるPEITが合理的である。したがって深部に存在し切除が危険な場合はPEITが優先されるべきである。また切除後再発治療手段としても極めて有用である。初回治療例に対し切除かPEITかという議論が生じる。3cm以下肝癌の切除はその部分に関する限り完全に腫瘍は除去されるが、PEITの場合はPEIT後の切除標本をみてわかるように、壊死を免れた部分が腫瘍辺縁のどこかに存在する。また2cm以下肝癌でも切除標本でみると35%

(9/26)の割合で周囲に小さな娘結節がある。したがって PEIT は常に再燃の危険性にさらされていると考
えなければならず、安全であれば小肝癌でも非癌部を
十分含めて切除することが長期の無再発生存につな
がる。

文 献

- 1) 山中若樹, 岡本英三, 豊坂昭弘ほか: 肝細胞癌切除
効果判定基準に関する検討. 日癌治療会誌 24:
72-79, 1989
- 2) 藤元治朗, 岡本英三, 豊坂昭弘ほか: フローサイ
トメトリーによるパラフィンブロックよりの肝硬
変・肝癌の核 DNA 分析. フローサイトメトリー
8: 129-131, 1988
- 3) Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K et al: A
multiple regression equation for prediction of
post-hepatectomy liver failure. Ann Surg 200:
658-663, 1984
- 4) Okamoto E, Yamanaka N, Toyosaka A, et al:
Current status of hepatic resection in the treat-
ment of hepatocellular carcinoma. Edited by
Okuda K, Ishak K.G.: Neoplasms of the liver.
Springer-Verlag, Tokyo, 1987, p353-365
- 5) Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, et al:
Prognostic factors after hepatectomy for he-
patocellular carcinoma—a univariate and
multivariate analysis—, Cancer 65: 1104-1110,
1990
- 6) 山中若樹, 岡本英三, 豊坂昭弘ほか: 肝切除療法を
軸とした肝癌集学的治療. 肝臓 31: 134-136,
1990

A Role of Surgery in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Eizo Okamoto, Naoki Yamanaka and Ziro Fujimoto
First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

This report describes a contribution of surgical therapy in the treatment of hepatocellular carcinomas. The 589 patients who had surgical therapies during 1973 and Dec. 1989 constituted the present study. Hepatic resection should be the first option for patients with potential curability in view of the fact that the curative resection group achieved a 5 year survival rate of 60% in contrast to 6% in the non-curative group. Especially tumors with desired conditions such as no vascular invasion, no daughter lesion and a tumor size of less than 5 cm must be subjected to resection with which a 5 year survival of 91% can be expected. In terms of indication of hepatectomy for advanced cancers untreatable with non-resection therapy as embolization or ethanol injection, a biological aspect of tumor nuclear DNA content is an useful guiding factor. When tumors are determined to be a diploid DNA pattern reductive resection combined with non-resection therapy is recommended. On the contrary it is not recommended for advanced cancers with an aneuploid pattern because of very limited prognosis. Determination of DNA ploidy pattern using needle biopsy specimen has made it possible to select treatable patients prior to surgery. In conclusion resection should be indicated under the consideration of curability and tumor DNA content.

Reprint requests: Eizou Okamoto First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine
1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, 663 JAPAN