

肝細胞癌術後の早期残肝再発防止策としての 肝動注化学療法の効果について

香川医科大学第1外科

前場 隆志 田中 聰 脇 正志
平田 陽一 近石 恵三 大森 吾朗
若林 久男 岡田 節雄 唐澤 幸彦

肝細胞癌切除後の早期残肝再発を防止する目的で、肝切除とともに皮下埋没式肝動注カテーテルを用いて、2週間隔の mitomycin C (MMC) と4か月間隔の MMC, doxorubicin (ADM), lipiodol による術後1年間の肝動注化学療法を施行した。過去6年間の肝細胞癌切除例58例のうち、手術直接死亡例と肝臓病死例を除いた46例を、肝切除のみの群(A群)25例と術後肝動注化学療法併用群(B群)21例に分類し検討した。両群間の背景因子には追跡期間以外に差を認めなかった。B群は術後2年以内に7例が再発し、うち6例が残肝再発で再発状況にA群との差はみられなかった。累積無再発生存率はA群で1年76%、2年76%、3年58%、B群で1年83%、2年52%、3年52%と両群間に有意差はなく、また累積生存率においても同様の結果であった。肝切除後1年間の間欠的肝動注癌化学療法の併用によっても、早期残肝再発を防止することはできなかった。

Key words: hepatic resection for hepatocellular carcinoma, prevention for recurrence of remnant liver, hepatic arterial infusion chemotherapy, chemolipiodolization, implanted infusion port system

はじめに

近年の肝細胞癌の切除率および治療成績は、早期発見と手術適応の拡大によって着実に向上しつつある。しかしながら術後再発とくに残肝再発は、治療切除例においても異時性多中心性発癌も含めて決して少ないとはいえず^{1)~5)}、有効な再発予防策の確立が今後の課題と思われる。現在当科では、その対策の1つとして、肝切除とともに皮下埋没式カテーテルを用い、主として Mitomycin C (MMC) による術後1年間にわたる肝動注癌化学療法を試みているが、この方法が、再発とくに術後早期残肝再発の防止策として有効であるか否かについて検討を加えた。

対象および方法

1. 対象

1984年1月から1989年12月までに当科で切除した肝細胞癌58例のうち、手術直接死亡例および肝臓病死例12例を除いた46例を対象とし、この46例を肝切除術の

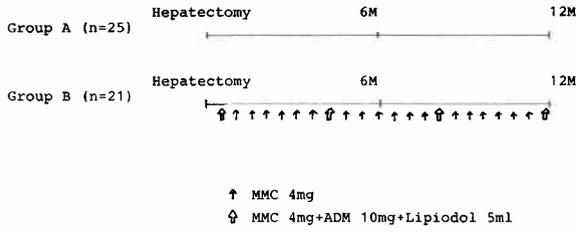
みの群(以下A群)25例と肝切除術後に肝動注化学療法を併用した群(以下B群)21例に分け、historical studyにより検討した。

2. 方法

A群は肝切除術のみを施行し、術後には再発時を除いて癌化学療法や transcatheteric arterial embolization (以下TAE)などの治療は行っていない。B群は肝切除とともに胆嚢を摘出し、同時に皮下埋没式動注用カテーテル(vascular access device: Nipro CAS-215)を胃十二指腸動脈内に留置し、右胃動脈および上十二指腸動脈は結紮切離した。肝動注化学療法は、MMC, doxorubicin hydrochloride (ADM) および lipiodol を用い、術後2週間隔の肝動注化学療法と4か月間隔の chemolipiodolization を1年間にわたって施行した(Fig. 1)。

また、この肝動注化学療法の再発防止効果についての評価は、両群間の背景因子、再発状況、累積生存率および累積無再発生存率を比較することにより行った。両群間の比較検討はt検定、chi-square test および Cox-Mantel test によった。なお、対象例の臨床的

Fig. 1 Treatment protocol for HCC in group A and group B



ならびに病理学的事項は原発性肝癌取扱い規約⁶⁾に従って記載した。

結 果

1. 背景因子

A群, B群の背景因子を, 年齢, 性別, 術前TAE併用の有無, 肝切除範囲(Hr), 肉眼的進行程度(Stage), 病理学的事項および組織学的根治度について比較すると, Stageと根治度にやや偏りがみられたものの, 統計学的な有意差はみられなかった (Table 1).

Table 1 Background factors of cases in group A and group B

	Sex		Age	Preop. TAE (+)	Hepatic resection (Hr)					Stage			
	Male	Female			0	S	1	2	3	I	II	III	IV-A
Group A (n=25)	21	4	62±10 y	8	9	3	4	6	3	2	10	10	3
Group B (n=21)	15	6	59±10 y	9	8	2	3	5	3	0	12	6	3
Statistical significance*	NS		NS	NS	NS					NS			

Pathohistological findings

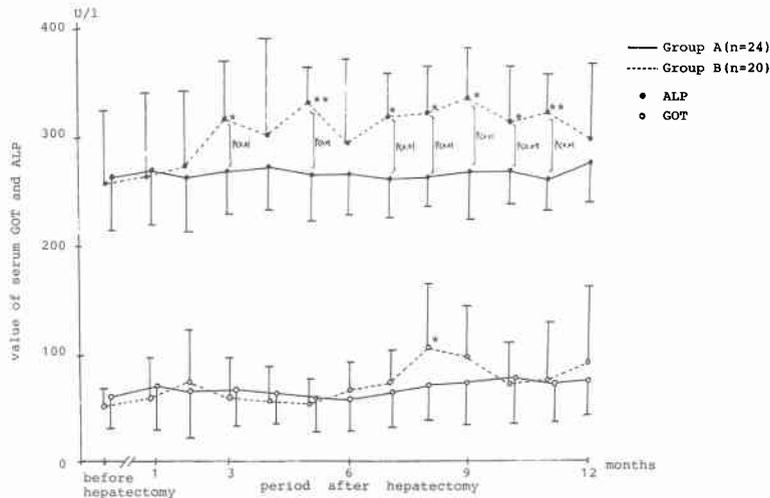
eg	ig	fc (+)	fc-inf (+)	vp				im				tw (+)	Radicality			
				0	1	2	3	0	1	2	3		AC	RC	RNC	ANC
24	1	23	18/23	15	6	2	2	18	4	2	1	7	2	15	8	0
20	1	17	13/17	12	5	2	2	15	4	1	1	5	0	16	5	0
NS	NS	NS	NS	NS				NS				NS	NS			

Group A : Hepatectomy only

Group B : Hepatectomy and hepatic arterial infusion chemotherapy

* chi-square test

Fig. 2 Postoperative changes in serum GOT and ALP



*P<0.05, **P<0.01 compared to preoperative value

術後追跡期間は、A群は平均33.1±19.4か月、B群は平均17.1±9.4か月と有意差がみられた (p<0.01)。

2. 術後肝機能の推移

A群、B群の術後1年間における肝機能の推移を、GOT、alkaline phosphatase (ALP) でみると、GOTは両群とも有意の変動はみられなかったが、ALPは、B群で術後3か月以降において、術前値およびA群との比較において有意の上昇が認められた (Fig. 2)。

3. 再発の様相

肝切除後の再発の時期をみると、A群では25例中11例が再発し、その初発時期は3か月から44か月 (平均18.4±14.9か月)で、そのうち5例が肝癌死した。B群では21例中7例が再発し、初発時期は6か月から22か月 (平均11.7±4.7か月)で、そのうち2例が肝癌死し、再発時期に関して両群間に有意差はみられなかった。

再発の部位は、残肝のみ12例 (A群：8例、B群：4例)、遠隔転移のみ2例 (A群：1例、B群：1例)、残肝兼遠隔転移4例 (A群：2例、B群：2例)と両群ともに残肝再発が大部分を占めた。残肝再発例の再発区域は、術後1年以内再発例では、肝切離面に接した隣接区域再発がA群で5例中全例、B群で5例中4例とともに大部分を占め、しかも多発病巣再発がA群で5例中4例、B群で5例中3例と多い傾向にあり、再発状況においても両群間に差を認めなかった (Fig. 3)。

再発後の治療法は、再肝切除を2例に、TAEを11例に、エタノール注入療法 (PEIT) を2例に行い、残り

の3例は全身状態不良のため、積極的な治療は行っていない。その結果、再発後の累積生存率は、A群で1年72%、2年61%、3年49%、B群で1年58%、2年58%であった (Fig. 4)。

4. 肝切除後の生存率

肝切除後の累積無再発生存率は、A群では1年76%、2年76%、3年58%であり、B群では1年83%、2年52%、3年52%で、術後1年以内ではB群がやや良好、1年以降ではA群がやや良好という傾向があったが、統計学的には有意差はみられなかった (Fig. 5)。

累積生存率は、A群では1年92%、2年82%、3年77%であり、B群では1年100%、2年81%、3年81%と累積生存率においても両群間に有意差はみられなかった (Fig. 6)。

Fig. 4 Cumulative survival rates after recurrence of HCC (Kaplan-Meier)
—Group A (n=11), ---Group B (n=7)

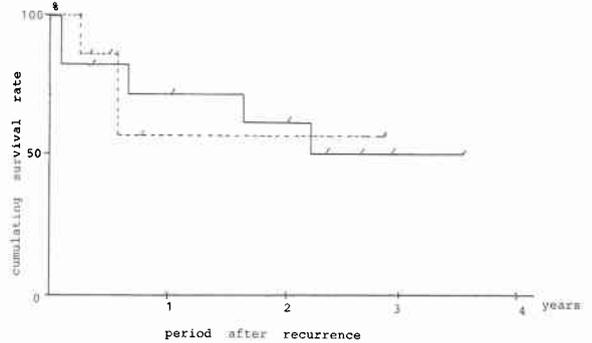


Fig. 5 Cumulative disease-free survival rates after hepatectomy (Kaplan-Meier). Difference between group A and B was not significant using Cox-Mantel test.
—Group A (n=25), ---Group B (n=21)

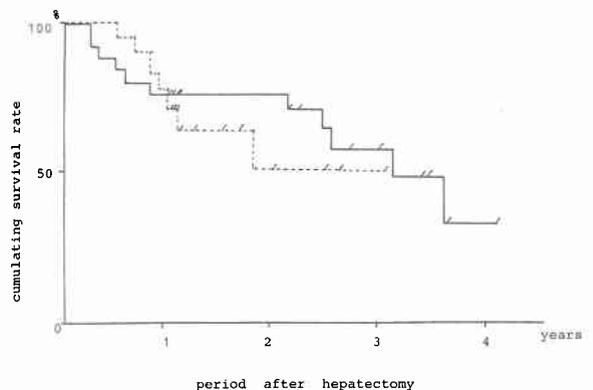


Fig. 3 Time and site of recurrence of HCC in the remnant liver after hepatectomy

- : recurrence at the adjacent segment, ○ : recurrence at the remote segment, * : multiple recurrent lesions

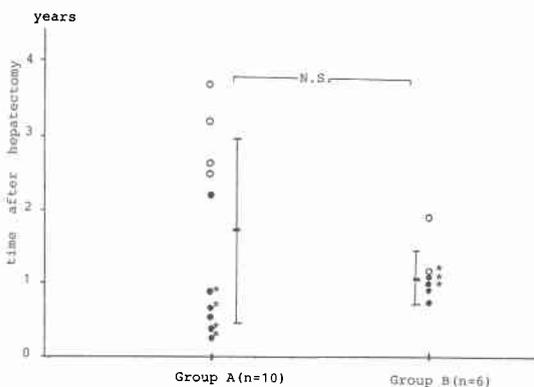
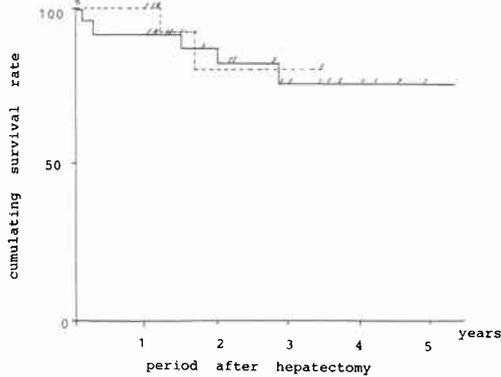


Fig. 6 Cumulative survival rates after hepatectomy (Kaplan-Meier). Difference between group A and B was not significant using Cox-Mantel test.

—Group A (n=25), ---Group B (n=21)



また、最大腫瘍径が5cm以下とそれ以上のもの、再発・多発病巣あるいは門脈腫瘍塞栓 (vp) の有無についても、累積生存率と累積無再発生存率を両群間で比較したが、同様に有意差はみられなかった (Fig. 7, 8).

考 察

肝細胞癌に対する肝切除療法の目的は、長期無再発生存を期待しうる点にある。しかし現状は異時性多中

心性発癌も含めて、山崎ら⁷⁾は254例中145例(57%)に、山本ら⁸⁾は112例中64例(57%)に、山本ら³⁾は95例中51例(54%)に、井沢ら²⁾は69例中31例(45%)に、牧ら⁹⁾は69例中24例(35%)に再発を認めたと報告しており、当科でも肝臓病死亡率を除いた46例中18例(39%)に再発を認めている。すなわち現時点では、肝細胞癌切除例のおよそ半数は再発を来すと考えざるをえず、なんらかの再発防止策を講ずる必要がある。

肝切除後再発例についての報告をみると、再発形式としては、残肝再発が大部分を占め、そのうち術後1~2年以内の再発例では、肝切離面に隣接した同肝葉に多いことが報告されており⁴⁾⁵⁾⁸⁾、これら術後早期再発例の中には、主腫瘍周辺の娘結節や門脈腫瘍栓の遺残あるいは手術操作による“揉みだし”に起因する可能性があることが推察されている²⁾。このことから手術時における再発防止策としては、肝予備能の許容範囲内における最大の肝切除術、あるいは肝細胞癌の進展形式にもとづいた系統的亜区域切除を選択する必要がある。系統的亜区域切除の意義について、山崎ら⁹⁾は、系統的亜区域切除症例117例と非系統的部分切除症例179例との術後生存率の比較では有意差はみられず、潜在的な肝内転移は、この範囲を越えて拡散している可能性があると述べているが、累積無再発生存率での比較検討がさらに必要であると、系統的亜区域切除

Fig. 7 Cumulative survival rates after hepatectomy for HCC, with respect to size (a) and number (b) of the primary tumor and presence of portal invasion (c)

(—Group A, ---Group B)

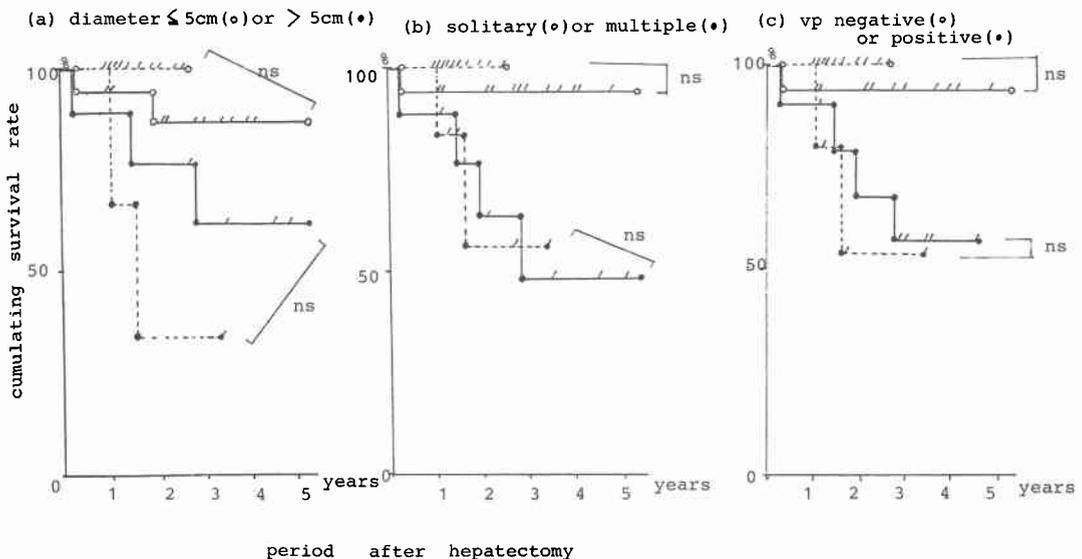
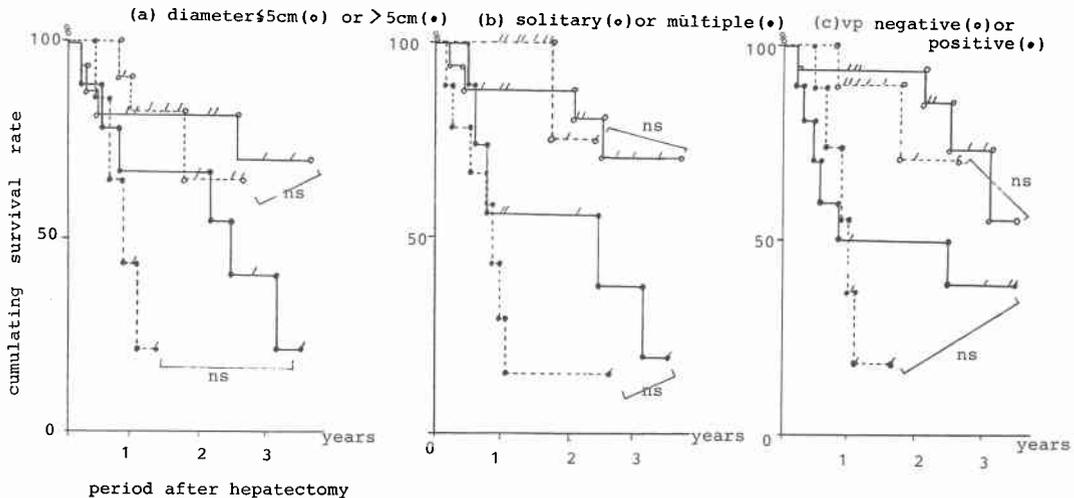


Fig. 8 Cumulative disease-free rates after hepatectomy for HCC, with respect to size (a) and number (b) of the primary tumor and presence of portal invasion (c)
(—Group A, ---Group B)



の意義を必ずしも否定していない。当科の症例では、今回の対象のうちの約1/3に肝部分切除が施行されており、早期残肝再発の一因となった可能性も否定できないが、系統的亜区域切除例が少ないため、統計学的な検討は行っていない。

一方、術後再発とくに残肝再発の防止策として有効と考えられる方法に、術後 TAE および癌化学療法、とくに局所療法を軸とした集学的治療法があげられる¹⁰⁾¹¹⁾。われわれは絶対的非治癒切除以外の症例に対して、外来においても比較的簡便に、かつ長期に反復投与可能な皮下埋没式肝動注カテーテルを用いた癌化学療法と lipiodolization を選択した。切除不能肝細胞癌に対する lipiodol を担体とした targeting 療法の有効性は、多数の施設の認めるところであり^{10)12)~14)}、藤本ら¹⁵⁾は同様のカテーテルを用いて、lipiodol に変えて degradable starch microsphere (DSM) を担体とした targeting 療法を行い、その有効性を報告している。

しかしながら、今回の肝切除後の非担癌状態と考えられる症例に対する再発防止策としての附加的癌化学療法では、対象の大部分は慢性肝疾患を併存した症例であることから、原則として quality of life が制限されず、また高度の肝機能障害をきたさない癌化学療法が選択されることが望ましい。今回試みた肝動注化学療法は、日常生活における制限はないとはいえ、術後1年間という長期にわたる化学療法の結果、MMC 総投与量が100mg となる症例も少なくなかった。肝機能

値の推移をみる限りでは、重篤な肝細胞系酵素の上昇はみられなかったが、術後3か月以降の ALP 値が有意に上昇していた。Kemeney ら¹⁶⁾、沢田ら¹⁷⁾は肝動注に伴う重篤な合併症として硬化性胆管炎を報告している。われわれの症例では、閉塞性黄疸や胆道系の拡張を来した症例は経験していないが、ALP 値の上昇の原因として抗癌剤による胆管系の直接障害も注意すべき問題点と思われた。

今回のわれわれの肝動注化学療法では、累積無再発生存率、累積生存率および再発形式に関して有効性は得られなかった。すなわち、21例中7例に再発を認め、このうち6例が残肝再発であった。再発時期をみても7例中5例が術後1年以内に、2例が術後2年以内に再発しており、対照との間に有意差は得られておらず、少なくとも術後2年以内の早期残肝再発を予防する効果は得られなかった。残肝再発防止を目的とした手術附加療法の成績に関する他施設の報告をみると、その有効性を明らかに認めると評価したものに Shimamura ら¹⁸⁾の報告がある。彼らは、肝切除を行った最大腫瘍径5cm 以上あるいは多発例の肝細胞癌42例に、TAE が可能な埋没式肝動注カテーテルを留置し、術後3か月ごとの lipiodol TAE を施行することによって、対照群27例との control study において累積生存率に有意差を認めたとし、これに対し腫瘍径5cm 以下の単発例においては有意差を認めなかったと報告している。今回、われわれは同様に腫瘍径別、病

巣数別,あるいはvpの有無別に,対照群との間の有意差を検討したが,累積無再発生存率のいずれにおいて差はみられなかった。Shimamuraらのプロトコールは,chemolipiodolizationにTAEを附加していることがわれわれと異なっていた点を考慮に入れると,TAEの併用が残肝再発防止策として有用である可能性が示唆される。山本ら⁹⁾は予後不良因子を有する肝細胞癌切除例に,われわれと同様に肝動注ポートを植え込み,予防的chemolipiodolizationを施行しているが,20例中9例に術後6か月以内の再発を確認し,再発の診断,治療に有用としているものの,再発防止効果については明らかにしていない。また,山本ら⁹⁾,牧ら⁵⁾,平出ら¹⁰⁾は肝切除術後早期のTAEは,残肝再発の予防対策として最も有効な方法であろうと推察し,再発危険因子を有する症例に対し,積極的に術後TAEを行っていることを報告している。すなわち平出ら¹⁰⁾は術後早期の肝動脈造影上濃染像を認めた8例に対し,TAEを施行した結果,その累積2年生存率は45%,3年30%であったとし,牧ら⁵⁾は相対的非治癒切除例に対し術後早期TAEを行い,術後3年間では65%の症例に再発を認めなかったと報告している。山本ら⁹⁾は術前に肝内転移を有する症例では,術後1年以内に多発性肝再発が多いため,最近の症例には術中にTAEが可能な肝動脈カテーテルを留置する方針であると述べている。

このように肝切除後の附加療法は,肝動注化学療法を主体としたものとTAEを主体としたものが大部分であるが,いずれもその有効性を評価できるとする意見が多い。今回著者らの方法で有効性が得られなかった理由として,以下の点を考慮した。

すなわち肝部分切除例が1/3の症例に選択された点,投与した抗癌剤をMMCとADMに限った点,lipiodolのtargeting効果は少なくとも病巣径が1~2mm以上のvascularized tumorに対し有効であるとされており¹⁴⁾,再発防止という目的には不適とも考えられる点,TAEを併用しなかった点などである。

今後はこれらの点を考慮し,個々の症例の抗癌剤感受性に応じた薬剤の選択や,TAE併用の必要性,門脈内癌化学療法の再発防止効果などをさらに検討する必要があると考えている。

文 献

- 1) 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
- 2) 井沢邦英,瀬川 徹,東 尚ほか: 肝細胞癌の再発形式と対策。日消外会誌 21:2730-2737, 1988
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 牧 淳彦,高安 隆,森敬一郎ほか: 肝細胞癌切除後再発症例に対する集学的治療法の検討。日消外会誌 22:779-783, 1989
- 6) 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
- 7) 山崎 晋,幕内雅敏,長谷川博: 再発肝癌に対する外科治療。外科治療 60:497-500, 1989
- 8) 山本雅一,高崎 健: 肝細胞癌再発例の治療。消外 11:613-618, 1988
- 9) 山崎 晋,長谷川博,幕内雅敏ほか: 遠隔成績から見た肝癌に対する系統的亜区域切除の意義の検討。肝臓 31:558-564, 1990
- 10) 平出康隆,児島邦明,祭 鴻飛ほか: 肝癌における肝切除後の早期肝動脈造影所見の検討。日消外会誌 22:791-797, 1989
- 11) 藤元治朗,岡本英三,山中若樹ほか: 肝臓癌手術の補助療法。臨外 45:1759-1764, 1990
- 12) Folkman J: Tumor angiogenesis. Adv Cancer Res 19:331-359, 1974
- 13) 長島 通,竜 嵩正,向井 稔ほか: 肝悪性腫瘍に対するlipiodol adriamycin 動注療法への検討。日消外会誌 18:1664-1670, 1985
- 14) 今野俊光: 油性制癌剤動注療法一その基礎と臨床一。癌と化療 14:373-380, 1987
- 15) 藤本 茂,小池正造,遠藤文夫ほか: Degradable Starch Microsphere (DSM) の臨床応用。臨外 43:1733-1740, 1988
- 16) Kemeny N, Daly J, Oderman P et al: Hepatic artery pump infusion: toxicity and results in patients with metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2:595-600, 1984
- 17) 沢田俊夫,北條慶一,森谷宜皓: 大腸癌肝転移に対する動注化学療法への成績。癌と化療 15:2437-2442, 1988
- 18) Shimamura Y, Takenaka Y, Ishii M et al: Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 23:S87-S89, 1989

Evaluation of the Effect of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Following Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma on the Prevention of its Early Recurrence in the Remnant Liver

Takashi Maeba, Satoshi Tanaka, Masashi Waki, Yohichi Hirata, Keizoh Chikaishi,
Goroh Ohmori, Hisao Wakabayashi, Setsuo Okada and Yukihiro Karasawa
First Department of Surgery, Kagawa Medical School

In an attempt to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) in the remnant liver we gave hepatic arterial infusion chemotherapy after hepatectomy. To determine its efficacy 46 patients with HCC were divided into two groups. In group A only hepatectomy was performed, while in group B hepatic arterial infusion chemotherapy with mitomycin C was given every two weeks in addition to chemolipiodolization by mitomycin C and doxorubicin every four months, following hepatectomy for a year through an implantable port system. There was no significant difference between the two groups in the patients' background factors except for the follow-up period. In group B 7 patients had recurrences within 2 years after hepatectomy, and in 6 of them the site of recurrence was in the remnant liver. The cumulative disease-free survival rate for group A and group B, respectively, were as follows: 1 year, 76%, 83%; 2 years, 76%, 52%; 3 years, 58%, 52%. The differences in disease-free survival rate and cumulative survival rate between the 2 groups were not statistically significant. We conclude that postoperative intermittent hepatic arterial infusion chemotherapy is not effective for prevention of early recurrence of HCC in the remnant liver.

Reprint requests: Takashi Maeba First Department of Surgery, Kagawa Medical School
1750-1 Ikenobe, Mikicho, Kidagun, 761-07 JAPAN
