

Stage IV 肝細胞癌に対する肝切除術の意義

大阪府立成人病センター外科

岩本 伸一 佐々木 洋 今岡 真義 榎谷 誠三
大橋 一朗 石川 治 古河 洋 亀山 雅男
甲 利幸 小山 博記 岩永 剛

1990年12月31日末までの当センターにおける肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) に対する肝切除術施行例は291例でそのうち Stage IV 症例は38例であった。これら38例についてその予後からみた肝切除術の適応と意義について考察した。Stage IV 全症例の5年生存率は19%で、Stage I, II, III に比べ有意に不良であった。しかしながら相対非治癒 (relative noncurative, RN) 切除症例17例の5年生存率は40%と他 Stage の絶対非治癒 (absolute noncurative, AN) 切除を除いた症例の5生率と有意差はなかった。これらの症例は Stage IV の絶対非治癒 (AN) 切除例に比べ腫瘍因子において有意に良好であった。特に腫瘍数が2個で多中心性発癌の可能性が考えられた症例に対する切除成績は極めて良好であった。これより Stage IV 症例であっても RN の手術可能な場合は施行すべきであると考えられた。一方、AN 症例については2年以上生存例はなく手術適応になるとはいえ難いが、手術後に transcatheter arterial embolization (TAE) を主体とした集学的治療を施行することを前提とした補助的外科療法としての意義を見いだしうる可能性が考えられた。

Key words: Stage IV hepatocellular carcinoma, multicentric tumor of hepatocellular carcinoma, absolute noncurative hepatectomy, relative noncurative hepatectomy, TAE for Stage IV hepatocellular carcinoma

はじめに

最近の画像診断の進歩とともに肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) の早期発見が可能になり、その治療成績は向上しつつあるが、いまなお肝両葉に病変を有する、あるいは門脈第1次分枝に癌浸潤を有する Stage IV¹⁾ 症例の頻度は高い。Stage IV HCC の切除成績はきわめて不良であり、大部分は手術適応となりにくく、肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization; TAE) を中心とする内科的治療を選択せざるをえない。しかしながら5年生存率(5生率)が0~19%²⁾³⁾と報告されており、一部の症例ではあるが肝切除術が第1選択の治療方法となりうる症例が存在するものと思われる。そこで、当科における Stage IV HCC 症例について、切除後の長期生存例を検討し、Stage IV 症例に対する肝切除術の意義と適応について考察した。

対象と方法

1990年12月31日までの当科における手術関連死例、再切除例を除いた HCC 切除例数は291例であった。その Stage 別内訳は Stage I 44例 (15%)、Stage II 166例 (57%)、Stage III 43例 (15%)、Stage IV 38例 (13%) であり、このうち Stage IV 38例を対象に以下の検討を行った。

1. Stage IV の累積生存率を他の Stage と比較検討した。

2. Stage IV 症例を相対非治癒 (relative noncurative; RN) 切除例 (A群, n=17) と絶対非治癒 (absolute noncurative: AN) 切除例 (B群, n=21) に分類し、両者間の背景因子、遠隔成績を比較検討した。

3. A群を Stage II, III の AN 切除を除く切除症例と遠隔成績を比較検討した。

4. A群を腫瘍個数別に腫瘍数2個以内のもの (C群, n=8) と3個以上のもの (D群, n=9) に分類し背景因子および生存期間の比較を行った。

5. B群を VP 因子について VP (+) 症例 (E群,

<1992年4月1日受理>別刷請求先: 岩本 伸一
〒537 大阪市東成区中道1-3-3 大阪府立成人病センター外科

n=11)とVP(-)症例(F群, n=10)に分け, その背景因子と生存期間の比較を行った。

2群間の有意差検定にはT-検定, χ^2 検定を用いた。累積生存率はKaplan-Meier法を用い, 生存曲線間の検定はgeneralized-wilcoxon testにより $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

成 績

1. Stage別生存率

各Stageの生存曲線を示した。Stageが進むにつれて遠隔成績が不良となり, Stage II, III間に有意な差を認めなかったもの, 他Stage間にはおのおの有意な差を認めた。Stage IVの5年生存率は19%とStage I, II, IIIの5年生存率86%, 46%, 33%に比べ有意に不良であった(Fig. 1)。

2. Stage IVにおけるRN切除症例とAN切除症例の比較

A群(n=17)とB群(n=21)の間で背景因子(Table 1)と生存曲線を比較した。肝機能に関して両群間に差はなかったが, 腫瘍因子として腫瘍径(最大腫瘍径), 腫瘍数, VP因子の有無いずれにおいてもA群はB群に比べ有意に良好であった。生存率においてA群の5年生存率は40%であったが, B群では2年生存例はなく両群間に有意差を認めた(Fig. 2)。

3. Stage IV RN切除症例の生存率とStage II, IIIの相対治癒(relative curative; RC)切除症例, RN切除症例の生存率の比較

Stage IV RN切除症例とStage II, IIIのRC+RN症例(Stage II RC 41例, RN 120例計161例, Stage III RC 8例, RN 28例計36例)の生存率を比較した。

Fig. 1 Comparison of cumulative survival curve after hepatectomy among HCC patients in Stage I, II, III and IV.

① Stage I (n=44), ② Stage II (n=166), ③ Stage III (n=43), ④ Stage IV (n=38), generalized wilcoxon test: ① to ②, ① to ③, ① to ④, ② to ④, ③ to ④: $p < 0.05$, ② to ③: n.s

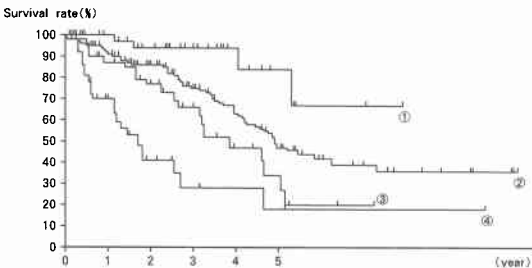


Table 1 Comparison of background factors and statistical analysis between relative noncurative and absolute noncurative resection in stage IV HCC

Factors	RN (n=17)	AN (n=21)	P-value
Age (yr)	63.4±5.0	58.1±9.4	$p < 0.05$
Sex (Male/Female)	15/2	19/2	n, s
HBs-Ag (+) (%)	12%	19%	n, s
Liver cirrhosis (yes) (%)	65%	76%	n, s
ICG-R 15 (%)	19.4±7.6	16.3±5.7	n, s
Serum albumin (g/dl)	3.8±0.38	3.8±0.43	n, s
Hepaplastin test (%)	75±13.2	75±24.5	n, s
Total bilirubin (mg/dl)	0.65±0.16	0.69±0.28	n, s
Clinical Stage I (%)	100%	100%	n, s
Serum α -fetoprotein (ng/ml)			
0-20	7	5	n, s
21-200	5	2	
201-2000	1	9	
2001-	4	5	
Size of maximum tumor (cm)	4.5±2.5	9.7±4.3	$p < 0.01$
VP (-) (%)	82	43	$p < 0.05$
Number of tumors (%)			
- 2	59	14	$p < 0.05$
3-5	41	43	
6-	0	43	
Hr			
0	8	5	$p < 0.05$
S	2	0	
1	4	5	
2 or more	3	11	
Bleeding volume (ml)	1614±1152	4257±3939	$p < 0.05$
Operation time (min)	280±71.2	336±133.4	$p < 0.05$
Blood infusion (ml)	711±960	2919±3098	$p < 0.05$

RN : relative noncurative resection
AN : absolute noncurative resection

Fig. 2 Comparison of Cumulative survival curve after hepatectomy between patients with Stage IV HCC absolute noncurative and relative noncurative.

① RN : relative noncurative resection (n=17), ② AN : absolute noncurative resection (n=21), generalized Wilcoxon test : RN to AN $p < 0.05$

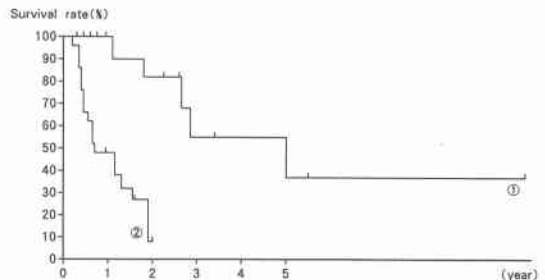


Fig. 3 Comparison of cumulative survival curve after hepatectomy among HCC patients who had hepatic resections except for absolute noncurative ones in Stage II, III, and IV.

① Stage II, ② Stage III, ③ Stage IV, generalized wilcoxon test : ① to ②, ① to ③, ② to ③ : n.s

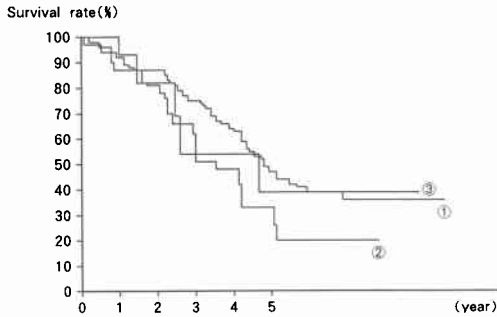


Table 2 Comparison of background factors and statistical analysis between group C and D in stage IV patients with relative noncurative resection

Factors	Group C (n=8)	Group D (n=9)	P-value
Age (yr)	63.0±6.0	63.7±4.3	n, s
Sex (Male/Female)	8/0	7/2	n, s
HBs-Ag (+) (%)	14.3	12.5	n, s
ICG-R 15 (%)	17.5±3.2	20.5±10.3	n, s
Serum albumin (g/dl)	3.9±0.44	3.7±0.30	n, s
Hepaplastin test (%)	79±17.6	72±7.4	n, s
Total bilirubin (mg/dl)	0.68±0.15	0.62±0.16	n, s
Clinical Stage I (%)	100	100	n, s
VP (+) (%)	37.5	33.3	n, s
Serum α -fetoprotein (ng/ml)			
0-20	3	4	n, s
21-200	3	2	
201-2000	2	1	
2001-	0	2	
Size of maximum tumor (cm)	2.93±3.4	3.66±1.1	n, s
Hr 0	2	6	n, s
S	2	0	
1	1	3	
2 or more	3	0	
Bleeding volume (ml)	1378±871	1825±1372	n, s
Operation time (min)	283±78.6	277±68.7	n, s
Blood infusion (ml)	462±630	932±1174	n, s

Group C : Patients whose number of tumors are ≤2

Group D : Patients whose number of tumors are 3<

Stage II, III, IV における各症例の5年生存率はおのおの46%, 32%, 40%で3者間に差を認めなかった (Fig. 3).

4. Stage IV RN 切除症例における長期生存因子の

Table 3 Comparison of background factors and statistical analysis between VP factor (+) and (-) in stage IV HCC with absolute noncurative resection

Factors	Group E (n=11)	Group F (n=10)	P-value
Age (yr)	55.1±10.5	60.7±7.2	n, s
Sex (Male/Female)	1/10	1/9	n, s
HBs-Ag (+) (%)	37.5	10	n, s
ICG-R 15 (%)	14.1±5.1	18.6±5.4	n, s
Serum albumin (g/dl)	3.9±0.37	3.8±0.50	n, s
Hepaplastin test (%)	76±12.6	74±33.9	n, s
Total bilirubin (mg/dl)	0.66±0.21	0.72±0.35	n, s
Clinical Stage I (%)	100	100	n, s
Serum α -fetoprotein (ng/ml)			
-20	0	5	n, s
21-200	1	1	
201-2000	6	3	
2001-	4	1	
Size of maximum tumor (cm)	6.72±6.8	8.60±4.9	n, s
Hr 0	1	4	n, s
S	0	0	
1	2	3	
2 or more	8	3	
Bleeding volume (ml)	4625±3156	3853±4802	n, s
Operation time (min)	365±105	303±157	n, s
Blood infusion (ml)	3327±2443	2470±3776	n, s

Group E : VPfactor (+) in absolute noncurative

Group F : VPfactor (-) in absolute noncurative

検討

Stage IV RN 切除症例を腫瘍数において2個以内のもの (C群, n=9) と3個以上のもの (D群, n=8) において生存期間を比較すると, C群9例中生存例7例, D群8例中生存例4例で, 50%生存期間においてC群4年6か月, D群2年7か月と差が認められた。背景因子については年齢, 性, 肝機能, 腫瘍因子, 手術因子等に差は認められなかった (Table 2)。

5. Stage IV AN 切除症例におけるVP因子⁴⁾の有無と生存率

Stage IV AN 切除症例をVP因子についてVP(+)(E群, n=11)とVP(-)(F群, n=10)に分けその生存期間を比較した。50%生存期間において, VP(-)症例1年3か月, VP(+)⁷か月と差が認められた。背景因子については年齢, 性, 肝機能, VP因子以外の腫瘍因子, 手術因子などに差は認められなかった (Table 3)。

考察

今回の検討において, Stage IV 症例のなかでも相対非治癒切除⁵⁾のなされた症例の5年生存率は40%であ

り絶対非治癒症例の0%に比べ有意に良好であった。また、当センター内科における1981年から1989年までのStage IV症例に対するTAE症例186例の5年生存率は21%であり、RN切除が行えれば手術適応は十分あるものと思われる。RN切除が可能であった症例は、AN切除例に比べStage IVの中でも腫瘍進行度が有意に低く、良好な背景因子をもつselected caseにおいてRN切除が可能になり、Stage II, IIIの相対治癒、相対非治癒と変わらない治癒成績が得られるということになる。しかしながらStage IVでRN切除がなされた症例の中には規約上はStage IVになるが、実際上、非常に進行した癌とはいえない難い症例が含まれている。すなわち多中心性発癌⁹⁾と考えられる症例である。そこで、RN症例を仮に腫瘍数2個以内のもの(C群, n=9)と3個以上のもの(D群, n=8)に分類しその生存期間を比較すると、50%生存期間において前者は後者に比べ長期生存が得られた。多中心性発癌の根拠を腫瘍個数のみに求めることには無理があるが、少なくともStage IVにおいて2個の単結節型の腫瘍を肉眼的に切除しえた症例に関してはある程度の生存が期待しえると考えられる。とくに、1. 肝両葉に病変を有し、2. 単結節型で、3. ほぼ同大の、4. 2病変という条件に限ってみるとC群には9例中6例あり、それらの3年生存率100%と明らかに他のものより良好であり外科的に切除すべきものであると考えられる。また、多中心性発癌と考え難い症例においても、術後再発に対し、TAEなど集学的治療を繰り返した結果10年以上生存している症例も存在することから、RN切除が可能でかつ術後集学的治療を継続しうる肝機能良好症例に限っては、積極的に手術を試みることは有意義であると思われる。以上よりStage IV症例に対するRN切除の適応としては、1. Stage IVのなかでも腫瘍進行度の低いこと、中でも多中心性発癌が示唆される少数個の癌結節をもつ症例であること、2. 肝機能良好であること、があげられよう。

一方、相対非治癒切除に比べて明らかに予後の悪かった絶対非治癒切除症例においては全例2年以上生存例はなく、これらの成績はTAE症例の成績に比べても悪い。桐山ら⁸⁾はStage IV症例において、VP0, VP1症例の切除例は非切除例に比べ有意に良好でVP2, VP3症例には切除例、非切除例とのあいだに予後に差を認めなかったと報告している。われわれの検討においてもVP(-)例はVP(+)例に比べ有意に予後良好で、VP(-)はAN切除の中では比較的長期

生存因子と考えられたが、そのVP(-)症例においても50%生存期間は1年3か月であり決して良好とはいえない。したがって、現時点ではAN切除の意義に関しては疑問視せざるをえない。ただ、これらAN切除症例は当院内科でのTAE症例に比べ、肝機能良好であるものの、腫瘍径の大きな症例、VP(+)の症例が有意に多く含まれていることも、TAEに比べ成績不良の一因になっていると思われる。しかし、径の大きな腫瘍や寄生栄養動脈の発達した腫瘍ではTAEのみの治療では限界があるので、AN手術ではあるとはいえTAE無効病巣を切除した後、シリコン膜で肝を被包する⁹⁾ことによって側副栄養路の発生予防した後、術後TAE¹⁰⁾を反復施行する、いわばTAEのための補助的外科療法¹¹⁾としての手術の意義を見いだしうる可能性がある。今回の検討においてVP(+)例はVP(-)例に比べ有意に成績不良で切除適応とはならないと思われる成績であったが、VP(+)例(特にVP3)はTAEにおいてもその成績が極めて不良であることからVPを含めた肝切除後、TAEを反復施行することができれば、内科的治療のみによる成績に比べ、良好な結果を望みうる可能性がある。事実、山岡ら¹²⁾は門脈本幹、1次分岐に癌浸潤を有する従来手術不能とされたVP3症例に対しいわゆる延命手術¹³⁾を施行しその前後にTAEを柱とした集学的治療を施し延命効果を得たとしている。いずれにしろ、術後TAEを中心とした治療を反復施行しうるものがAN切除の条件であると思われることから、その適応としては、肝機能良好例に限るべきであろう。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約、第2版、金原出版、東京、1987
- 2) 田中純次、戸部隆吉：肝細胞癌の集学的治療における外科手術の役割、癌と化療 13：1642-1646、1986
- 3) 山崎 晋、幕内雅敏、長谷川博：肝臓癌の手術療法の現況(1)、Karkinos 1：41-52、1988
- 4) 瀬川 徹、井沢邦英、松本定次：原発性肝細胞癌切除例における予後規定因子、日消外会誌 23：1971-1977、1990
- 5) 横井 一、水本龍二：肝細胞癌の相対非治癒切除成績とその問題点、臨外 43：1325-1330、1988
- 6) 今岡真義、佐々木洋、柴田 高ほか：多中心性発癌が強く示唆された肝細胞癌に対する肝切除後の経過、肝臓 31：99-103、1990
- 7) 末永昌宏、堀澤増雅、中尾昭公ほか：画像診断の解離した多中心性発育の原発性肝細胞癌症例の検

- 討. 肝臓 27:96-103, 1986
- 8) 桐山正人, 泉 良平, 佐与部尊和ほか: Stage IV肝細胞癌症例の治療成績. 日臨外医学会誌 52:755-759, 1991.
- 9) Sasaki Y, Imaoka S, Shibata T et al: Decolateralization with silicone rubber sheeting for advanced hepatocellular carcinoma. A preliminary report. Surgery 108:840-846, 1990
- 10) Sasaki Y, Imaoka S, Fujita M et al: Regional therapy in the management of intrahepatic recurrence after surgery for hepatoma. Ann Surg 206:40-47, 1987
- 11) 佐々木洋, 今岡真義, 柴田 高ほか: TAE無効病巣の制御を目的とした外科的補助療法. 癌と化療 16:3045-3048, 1989
- 12) 山岡義生, 小澤和恵, 亥埜恵一ほか: 肝細胞癌に対する拡大手術の意義と問題点. 日外会誌 91:1231-1233, 1990
- 13) 高安 隆, 山岡義生, 小澤和恵ほか: 進行肝癌に対する拡大手術. 胆と膵 10:167-176, 1989

The Significance of Hepatectomy for Stage IV Hepatocellular Carcinoma

Shinichi Iwamoto, Yo Sasaki, Shingi Imaoka, Seizou Masutani, Ichiro Ohashi, Osamu Ishikawa,
Hiroshi Furukawa, Masao Kameyama, Toshiyuki Kabuto,
Hiroki Koyama and Takeshi Iwanaga
Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka

We tried to determine the significance of surgery for 38 patients with Stage IV hepatocellular carcinoma (HCC) who underwent hepatic resection by the end of December 1990. Of the 38 patients, 17 had relative noncurative (RN) resections and the remaining 21 had absolute noncurative (AN) resections. The 5-year survival rate for all Stage IV patients was 19%, and the rate was significantly poorer than the rates for patients with Stage I, II and III. However the 5-year survival rate for the patients with RN resection with Stage IV was almost as good as the rates for patients with Stage II and Stage III who had relative curative and RN resections. On the other hand, no Stage IV patients with AN resection survived longer than 2 years after surgery. Tumor-related factors in the RN resection group were significantly better than those in the AN resection group. Of the RN resection cases, the outcome of the patients who seemed to have multicentric tumors was significantly better than that of the other patients. In consequence, for Stage IV HCC patients, RN resection can be recommended if it is possible. However the significance of AN resection is still unknown.

Reprint requests: Shinichi Iwamoto Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka
1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, 537 JAPAN