

特集15

高齢者肝細胞癌症例に対する拡大肝切除術の限界と対策

大阪市立大学第2外科

久保 正二 木下 博明 広橋 一裕 田中 宏
 塚本 忠司 首藤 太一 奥田 豊一 金沢 景繁
 三上 慎一 坂田 親治

高齢者肝細胞癌に対する拡大肝切除の限界と対策を検討するため、肝切除施行肝癌391例のうち70歳以上を高年齢者（34例）、75歳以上を超高年齢者（7例）と定義、これらを他の非高年齢者（357例）と対比した。非高年齢者群の術死、在院死は13例4%であったが、高年齢者群では6例15%であった(p<0.005)。非高年齢者群における2区域以上切除例での術死、在院死は87例中2例2%であったが、高年齢者群では7例中4例57%であった(p<0.0005)。超高年齢者群では区域切除以上3例全例が術死した。65歳以上の右2区域切除例のうち術前経皮経肝門脈枝塞栓術(PTPE)非施行14例中5例36%は術死、在院死したが、PTPE施行7例では1例にすぎなかった。肝癌において70歳以上を高年齢者、75歳以上を超高年齢者とする定義は妥当であった。高年齢者に対する拡大切除の適応決定には注意を要し、術前PTPEの併用によりその成績を向上しようと考えられた。

Key words: hepatocellular carcinoma in aged patients, preoperative portal vein embolization, major hepatectomy, operative death

はじめに

近年、手術手技や術後管理の改善により肝細胞癌(以下、肝癌)に対する肝切除術の成績が向上した。その際、肝細胞癌の多中心性発癌などの点から手術術式の選択が問題となっているが、現在までの成績によると腫瘍断端(TW)を保持し、占拠肝領域を一括切除する拡大手術が肝要である¹⁾。しかし肝切除量が増大することにより術後肝不全などの術後合併症の頻度が上昇し、特に高年齢者に対する拡大切除の限界とその対策が課題となっている。そこで当科における現在までの肝切除の成績からその現状と問題点や対策について検討した。

対策と方法

当科で肝切除が施行された肝癌症例のうち絶対的非治癒切除例を除く391例を対象とした。このうち70歳以上を高年齢者（34例）、特に75歳以上を超高年齢者（7例）と定義した。なお高年齢者群は男性27例、女性7例、超

高年齢者群は全例男性、非高年齢者群は男性291例、女性66例であった。これら症例の臨床像、切除術式、病理学的所見および術死、在院死を含む予後を比較検討した。また右2区域以上切除の行われた65歳以上症例は21例で、このうち7例には術前経皮経肝門脈枝塞栓術(PTPE)²⁾が施された(PTPE併用群)ため、この21例の成績から術前PTPEの意義について検討した。なおPTPEは基本的にICG 15分値が15%以上であった症例に対し行われた。

結果

併存肝疾患の程度を比較するため各群のICG 15分値(表1)と臨床病期(表2)をみると、高齢

Table 1 15-minutes indocyanine green retention test (ICGR 15) in the comparing groups

Groups(n)	No. of patients(%)				
	ICGR15(%)				
	-10.0	10.1-20.0	20.1-30.0	30.1-40.0	40.1-
Aged(34)	9(26)	15(44)	8(24)	2(6)	
Non-aged(354)*	70(20)	153(43)	91(26)	32(9)	8(2)

*Except three patients who were intolerant to indocyanine green

*第47回日消外会総会シンポ2・高齢者癌手術における拡大切除の限界

<1996年6月12日受理>別刷請求先:久保 正二

〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部第2外科

Table 2 Clinical stage in the comparing groups

Groups(n)	No. of patients(%)		
	Clinical stage		
	I	II	III
Aged(34)	20(59)	14(41)	
Non-aged(354)*	256(72)	96(27)	2(1)

*Except three patients who were intolerant to indocyanine green

Table 3 Stage of the hepatocellular carcinoma in the comparing groups

Groups(n)	No. of patients(%)			
	Stage			
	I	II	III	IV
Aged(34)	5(15)	19(56)	10(29)	
Non-aged(357)	67(19)	182(51)	78(22)	30(8)

Table 4 Operative methods in the comparing groups

Groups(n)	No. of patients(%)			
	Operative methods			
	Bi-segmentectomy	Segmentectomy	Sub-segmentectomy	Partial resection
Aged(34)	7(21)	7(21)	5(15)*	25(73)**
Non-aged(357)	87(24)	53(15)	140(39)	77(22)

*p<0.01, compared to non-aged group

**p<0.001, compared to non-aged group

者群と非高齢者群との間に差はみられなかった。しかし非高齢者群では ICG 15分値40%以上や臨床病期3期の症例がみられた。なお超高齢者群では ICG 15分値が全例20%以下であり、7例中6例が臨床病期I期であった。

癌進行度についても両群とも Stage II が最も多く、ついで Stage III, Stage I の順であり、両群間に差はみられなかった (Table 3)。

手術術式をみると、高齢者群には部分切除が、非高齢者群には亜区域切除が多くみられたが、1区域切除以上の術式の頻度に差はみられなかった (Table 4)。その結果高齢者群では非高齢者群に比較し、相対的非治癒切除例がやや多く、絶対的治癒切除例がやや少なかった。

主腫瘍径でみると、高齢者群では非高齢者群に比較し主腫瘍径2.0cm以下の症例が少なかった。一方、非高齢者群には主腫瘍径10.0cm以上の症例がみられた

Table 5 Diameter of the main tumors in the comparing groups

Groups(n)	No. of patients(%)			
	Diameter of main tumor(cm)			
	-2.0	2.1-5.0	5.1-10.0	10.0-
Aged(34)	6(18)	20(59)	8(23)	
Non-aged(357)	94(26)	187(52)	60(17)	16(5)

Table 6 Grade of differentiation of the main tumor in the comparing groups

Groups(n)	No. of patients(%)			
	Grade of differentiation			
	Well	Moderately	Poorly	Unknown
Aged(34)	1(3)	17(61)	10(36)	6
Non-aged(357)	23(8)	149(54)	103(38)	82

Table 7 Hospital death in the comparing groups

Groups(n)	No. of patients(%)		
	Death within 30 days	Death after 30 days	Total
Aged(34)	5(15)	1(3)	6(18)*
Non-aged(357)	9(3)	4(1)	13(4)

*p<0.005, compared to non-aged group

(Table 5)。ついで主腫瘍の分化度をみると、両群とも中分化型肝癌が多く、ついで低分化型、高分化型の順であったが、両群間で分化度の頻度に差はみられなかった (Table 6)。なお超高齢者群では高分化型肝癌はみられなかった。また門脈侵襲や肝内転移巣の頻度はいずれも高齢者群に比較し、非高齢者群でやや高値であった。

非高齢者群での術死および在院死は357例中13例4%であったが、高齢者群における術死および在院死は34例中6例15%であった (Table 7, p<0.005)。非高齢者群における2区域以上切除例での術死および在院死は87例中2例2%であったが、高齢者群では7例中4例57%であった (p<0.0005)。特に超高齢者群7例では区域切除以上の3例全例が術死した (Table 8)。

つぎに術死および在院死例を除く症例での両群の無再発生存率および累積生存率に差はみられなかった。

さらに右2区域以上切除の行われた65歳以上21例の予後をみると、PTPE併用群がPTPE非併用群に比較し、ICG 15分値が高値であったが、術死および在院死

Table 8 Operative methods and hospital death in the comparing groups

Groups(n)	No. of hospital death/ No. of operative patients(%)		
	Operative methods		
	Bi-segmen- tectomy	Segmen- tectomy	Subsegmen- tectomy and partial resection
Aged(34)	4/7 (57)*	1/17(15)	1/20 (5)
75 years old or more(7)	2/2(100)	1/1(100)	0/4(0)
Non-Aged(357)	2/87(2)	1/53(2)	10/217(5)

*p<0.0005, compared to non-aged group

Table 9 Preoperative portal vein embolization (PTPE) and hospital death after liver resection in the elderly patients*

Groups(n)	No. of patients(%)		
	Depth within 30 days	Depth after 30 days	Total
with PTPE(7)	1(14)	0	1(14)
without PTPE(14)	2(14)	3(21)	5(36)

*65 years old or more.

は PTPE 非併用群14例中5例36%であったのに対し、PTPE 併用群では7例中1例にすぎなかった (Table 9)。このことから PTPE は高齢者群での拡大切除の成績を向上しようと考えられた。

考 察

近年、高齢者に対して積極的に外科治療が行われるに伴い、肝癌においても高齢者に対して積極的に治療が行われるようになってきている。本邦における肝癌の約90%がB型あるいはC型肝炎関連肝癌であることから、他の消化器癌と異なり80歳以上の初発肝癌の頻度は極めて少ない³⁾。肝癌は50歳台あるいは60歳台が多く、一般的に65歳あるいは70歳以上が高齢者として扱われている^{3)~7)}。

一般的な肝機能検査であるビリルビン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼなどは加齢による影響を受けないとされている⁶⁾⁸⁾。しかし高齢化に伴い ICGRmax は低下すると報告され³⁾、またアミノ酸やアルブミンなどの種々の蛋白合成能も低下し⁹⁾¹⁰⁾、rapid turnover proteinである凝固因子や lecithin cholesterol asyltransferase (LCAT) も高齢者で低値であったと報告されている⁵⁾⁹⁾。さらに肝の代謝機能とミトコ

ンドリアは70歳以上では若年者に比較し数では62%の減少、面積では42%増加し¹¹⁾、肝ミクロゾーム機能も70歳台では20歳台に比較し約2/3に低下している¹²⁾。当科では従来より肝切除の適応や術式決定に際し、ICG 15分値を最も重視してきたこと¹³⁾もあり、高齢者群と非高齢者群での ICG 15分値に差はみられず、超高齢者群では全例20%以下であった。臨床病期においても超高齢者群では7例中6例が1期であり、超高齢者では肝機能が良好であった症例が選択されていた。

主腫瘍径では高齢者群と非高齢者群との間に差はみられなかった。しかし非高齢者群では径10.0cm以上の大型肝癌がみられ、これらの多くはB型肝炎関連肝癌であり、その発癌機序から高齢者では大型肝癌が少なかったものと思われる。高齢者での肝癌組織の分化度について一定の傾向はみられないが、高齢者群では非高齢者群に比較し、高分化型肝癌が少なく、なかでも超高齢者では高分化型肝癌はみられなかった。しかしこれは高齢者の特徴というよりも高齢者群では小肝癌の比率が小さかったためではないかと考えられる。生物学的悪性度の指標となる DNA ploidy pattern についても悪性度が強いとされる aneuploidy が高齢者で高率であるとする報告⁶⁾と低率であるとする報告⁴⁾があり、一定の傾向は示されていない。

高齢者肝癌に対する肝切除においても基本的に非高齢者群に対する治療方針でよいとする報告⁵⁾¹⁴⁾と高齢者群でも肝切除は比較的安全に行えるものの、拡大切除では危険性が高まるので症例の選択は慎重であるべきとの報告¹⁵⁾がみられる。当科において非高齢者群では2区域以上切除87例中術死、在院死は2例にすぎなかったが、高齢者群では2区域切除7例中4例、1区域切除7例中1例が術死あるいは在院死し、特に超高齢者群では1区域以上切除の3例全例が術死した。またこれらのほとんどが肝不全が原因であった。すなわち肝癌に対する肝切除、特に拡大切除に際しては術後の肝不全、言い換えれば肝切除後の肝再生が問題となる。実験的に老ラットでは若いラットに比較し、肝切除後のDNA合成や肝細胞分裂で緩徐であり、その正常化が遅いといわれている¹⁶⁾¹⁷⁾。臨床例においても肝切除後のCT像による体積変化率から高齢者の残存肝の再生肥大は非高齢者に比較し遅延すると報告されている³⁾。たしかに当科で行ったPTPE²⁾後においてもCT像による肝体積の増加は65歳以上では65歳未満に比較し、約半分であった。一方、肝細胞培養において、肝細胞分裂に傾く際、蛋白合成などの本来の肝機能が

低下することが示されている¹⁸⁾。すなわち高齢者に対する大量肝切除後は肝再生が遅延する上に、本来の肝機能が回復しないという両面から肝不全に陥りやすく、いったん肝不全になると高齢者における肺、腎機能低下も加わって容易に多臓器不全が引き起こされると考えられる。

高齢者群の長期予後を見ると、非高齢者群に比較し絶対的治癒切除例や相対的治癒切除例がやや少なく、相対的非治癒切除例がやや多かったのにもかかわらず、無再発生存率、累積生存率ともに両群間に差はみられなかった。したがって術後早期の肝不全などの合併症をのりきれば、高齢者においても非高齢者と同等の予後が期待される。そこで高齢者に対する拡大切除においては術後肝不全を回避する対策が必要となる。その際、高齢者では一般に心肺機能障害、糖尿病や高血圧などの合併症への対処やAKBRを指標とした栄養基質の選択⁴⁾などがもとより大切であるが、前述した肝切除後肝再生への術前からの対策が必要である。当科では従来より肝癌に対する手術適応拡大の方策として術前PTPEを施行してきた²⁾。70歳以上のPTPE併用右2区域以上切除症例が少ないため、65歳以上で検討してみると、PTPE併用群のICG 15分値はPTPE非併用群に比較し高値であったのにもかかわらず、PTPE非併用群14例では術死2例、在院死3例であったが、PTPE併用群7例では術死1例にすぎず、しかもその症例はPTPEの効果を過信したPTPE施行開始当初の症例であった。実験的に肝切除術前門脈枝塞栓術はあらかじめ非塞栓塞の肝再生を引き起こし、肝切除後の肝再生を軽減する¹⁹⁾。すなわち門脈枝塞栓術非併用例に比較し、肝切除後の肝再生を二分轄する作用がある。その結果、肝切除後のALT、総ビリルビン値などの上昇が抑制され、アンチトロンビンIII値の低下が軽減する²⁰⁾。また高齢者では術後の門脈血中エンドトキシンが高値であったとの報告もある⁷⁾が、肝切除前門脈枝塞栓術により網内系機能も温存され、エンドトキシン静注による肝不全死も減少させることが可能であった²⁰⁾。したがって高齢者に対して拡大切除が必要な場合、術前PTPEを併用することによりその術後成績を向上しうると考えられる。

文 献

- 1) 木下博明, 首藤太一, 広橋一裕ほか: 臨床病理からみた小肝細胞癌の治療方針. 消外 18: 421-428, 1995
- 2) Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al:

- Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. World J Surg 10: 803-808, 1986
- 3) 内野純一, 中島保明, 宇根良衛ほか: 加齢と肝臓外科. 肝・胆・膵 16: 809-815, 1988
 - 4) 亥埜恵一, 山岡義生, 高安 隆: 高齢者の肝癌に対する肝切除例の検討. 日消外会誌 24: 2136-2142, 1991
 - 5) 兼松隆之: 高齢者の肝疾患に対する外科治療. 日老医会誌 31: 29-32, 1994
 - 6) 山中若樹, 岡本英三, 市川信隆: 高齢者手術をめぐる諸問題. 肝癌. 外科治療 72: 46-53, 1995
 - 7) 古井純一郎, 藤岡ひかる, 東 尚ほか: 高齢者肝胆膵癌に対する外科治療. 臨外 50: 1007-1011, 1995
 - 8) 青地 晟: 消化器の加齢の背景. 消化器科 16: 1-9, 1992
 - 9) Gambert SR, Csuka ME, Duthie EH Jr et al: Interpretation of laboratory results in the elderly. I. A clinician's guide to hemotologic and hepatorenal function tests. Portgrad Med 72: 147-152, 1982
 - 10) 勝沼英字, 新 弘一, 田村彰彦ほか: 老人肝, 代謝. Geriat Med 21: 1726-1734, 1983
 - 11) 深沢俊男, 竹越国夫: 消化器官の加齢変化一肝. Geriat Med 19: 683-688, 1981
 - 12) 磯野可一, 坂本昭雄: 高齢者のリスクアセスメントと術前管理. 臨外 50: 983-989, 1995
 - 13) 木下博明, 広橋一裕, 久保正二: 肝障害の程度からみた肝切除術の限界. 外科 52: 665-669, 1990
 - 14) Nagasue N, Chang YC, Takemoto Y et al: Liver resection in the aged (seventy years or older) with hepatocellular carcinoma. Surgery 113: 148-154, 1993
 - 15) Fortner JG, Lincer RM: Hepatic resection in the elderly. Ann Surg 211: 141-145, 1990
 - 16) Bucher NLR, Swaffield MN, DiTroia JF: The influence of age upon the incorporation of thymidine-2-¹⁴C into the DNA of regenerating rat liver. Cancer Res 24: 509-512, 1964
 - 17) Sclapiro H, Hotta SS, Outten WE et al: The effect of aging on rat regeneration. Experientia 38: 1075-1076, 1982
 - 18) Nakamura K, Yoshimoto K, Nakayama Y et al: Reciprocal modulation of growth and differentiated functions of mature rat hepatocytes in primary culture by cell-cell contact and cell membranes. Proc Natl Acad Sci USA 80: 7229-7233, 1983
 - 19) Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K et al: Extension of surgical indication for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization.

World J Surg 17 : 109—115, 1993

20) Tanaka H, Kinoshita H, Hirohashi K et al :
Increased safety by two-stage hepatectomy

with preoperative portal vein embolization in
rats. J Surg Res 57 : 687—692, 1994

Indication and Limitation of Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in the Aged Patients

Shoji Kubo, Hiroaki Kinoshita, Kazuhiro Hirohashi, Hiromu Tanaka,
Tadashi Tsukamoto, Taichi Shuto, Toyokazu Okuda, Akishige Kanazawa,
Shinichi Mikami and Chikaharu Sakata
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Three hundred ninety-three patients who underwent liver resection for hepatocellular carcinoma were divided into two groups according to age; an aged group, 70 years old or more ($n=34$) and a non-aged group, less than 70 years old ($n=357$). There were no significant differences in the results of a 15-min indocyanine green retention test, clinical stage, stage, operative methods, and clinicopathological findings including the diameter, the grade of differentiation of the main tumor and the incidence of portal thrombi and intrahepatic metastases between the two groups. The rate of hospital death in the non-aged group was 4% and that in the aged group was 15%. For the patients who underwent bi-segmentectomy, the hospital death rate in the non-aged group was 2% and that in the aged group was 57%. In three patients who were 75 years old or more and who underwent bisegmentectomy or segmentectomy, the rate was 100%. There were no differences in the survival rate and tumor-free survival rate between the two groups. In the patients who were 65 years old or more and who underwent bisegmentectomy, the rate of operative and hospital deaths among the patients who underwent percutaneous transhepatic portal vein embolization (PTPE) preoperatively was 14%. The rate was 36% for the patients without PTPE. Major hepatectomy is risky for aged patients. Preoperative PTPE is useful for improvement of the outcome after major hepatectomy for aged patients.

Reprint requests: Shoji Kubo Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545 JAPAN
