

腫瘍進行度と肝機能の両者からみた 肝細胞癌に対する最適治療の選択

大阪府立成人病センター外科, 同 消化器内科*

佐々木 洋 今岡 真義 山田 晃正 石川 治
大東 弘明 古河 洋 甲 利幸 平塚 正弘
亀山 雅男 安田 卓司 村田 幸平 中野 博史
春日井博志*

1997年12月までの HCC 症例のうち, 肝切除 (A) 654例, PEIT (B) 109例, TAE (C) 701例を対象として, HCC に対する治療戦略を癌の進行度と肝機能の両面から検討した. St I をさらに臨床病期 (CS) 別にわけ, 5・10生率を比較した. CS I では, A ; 67%・50% に比べ, B ; 46%・0% (A : B ; NS), CS II では, A ; 61%, 10%, B ; 47%・35%, C ; 27%・0% (A : C, B : C ; p<0.05 A : B ; NS) であった. St II では, 5・10生率は, A ; 57%・33%, B ; 0%・0%, C ; 19%・0% (A : B, C ; p<0.0001) で, A 群が他群に比べ, 有意に良好であった. St III では, CS I・II とともに, A 群は C 群に比べ, 有意に良好な 5 生率を示したが 10 生率では差をみなかった. St IV の PEIT 適応例 (3cm 以下, 3 個例) の 5 生率の比較では, A ; 53%, B ; 66%, C ; 26% で, 有意差はなかった. 比較的肝機能良好例においては, St I・II・III は, 肝切除がよい. 特に, St II の臨床病期 I は肝切除の最適病態である. St IV の 3cm 以下, 3 個の症例では, PEIT でもよい.

Key words : indication of hepatic resection for hepatocellular carcinoma, tumor stage and clinical stage of hepatocellular carcinoma, choice of treatment for hepatocellular carcinoma

はじめに

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma ; HCC) 発生の高危険群である慢性肝疾患患者の定期的追跡や, ハイテクノロジーを駆使した画像診断の進歩は早期発見を可能にし, 小 HCC の切除率は著明に上昇した. また, 術前肝機能の評価や, 肝内解剖の理解が正確になり, 手術手技や術後管理が向上した結果, 手術関連死亡率は著しく低下し, 切除後生存率はめざましく上昇した. しかしながら, 根治度の尺度となる再発率は, ほとんど低下せず, 依然として高いままである. 特に, C 型肝炎由来の HCC において, 多中心性発癌が高頻度にみられることが認められるようになって以来, 肝切除の意義が一部の内科医によって, 疑問視されるように

なっている. 実際, HCC は, ①多中心性発癌による再度発癌のため, 根治性に限界があること, ②手術治癒度が, 併存する肝機能障害によって制限されること, ③他種癌に比べ, 比較的有効な内科的治療があること, という特殊性のために, 必ずしも肝切除が第 1 選択の治療とは断定しがたい面がある. したがって, 治療法の選択にあたっては, 癌の進行度と肝機能の両面から病態を把握し, 最適な治療法を選択する必要がある¹⁾. そこで当院における過去の HCC 治療例を対象として, HCC に対する治療戦略を, 腫瘍側と肝機能側の両面から, retrospective に検討した.

対象と方法

1997年末までの大阪府立成人病センターにおける HCC 症例は, 1,683例で, その治療別内訳は, 肝切除 (OPE) 654例 (40%)【根治例 (Radical ope, R-ope) n=564 (86%), 姑息例 (Palliative ope, P-ope) (n=62, 9%), 手術関連死および不明例 (n=28%, 4%)】, 肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization ther-

* 第52回日消外会総会シンポ 1・長期予後と QOL からみた肝細胞癌の治療

< 1999年 1月27日受理 > 別刷請求先: 佐々木 洋
〒537 8511 大阪市東成区中道 1 3 3 大阪府立成人病センター外科

Table 1 Comparison of background factors among radical ope., palliative ope., TAE and PEIT

	radical ope (a)	palliative ope (b)	TAE (c)	PEIT (d)	statistical significance
Age(Yr)	61 ± 8.2	61 ± 8.6	63 ± 8.0	65 ± 7.3	a : c, d, b : c, d, c : d
Sex(M/F)	434/130	54/8	564/137	76/32	b : d, c : d
HBs-Ag(+ / -)	90/473 (16/84)	11/51 (18/82)	79/621 (11/89)	6/101 (6/94)	a ; c, d, b : d
T. biliubin(mg/dl)	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.7	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.6	a : c, d, b : c, d, c : d
ICG (%)	19 ± 9.5	18 ± 8.0	29 ± 14	32 ± 14	a : c, d, b : c, d, c : d
Clinical stage(I / II / III)	384/172/4 (69/31/1)	34/14/0 (71/29/0)	285/362/54 (41/52/8)	45/49/14 (42/45/13)	a : c, d, b : c, d, c : d
AFP(ng/ml)	970 ± 3,000	2,200 ± 5,800	1,200 ± 3,500	150 ± 580	a : b, d, b : d, c : d
Tumor size(cm)	3.7 ± 2.8	7.4 ± 4.9	5.0 ± 3.4	1.8 ± 0.70	a : b, c, d, b : c, d, c : d
No. of tumors	1.3 ± 0.43	1.9 ± 0.28	3.3 ± 2.0	1.5 ± 0.90	a : b, c, d, b : c, d, c : d
Stage(I / II / III / IV)	127/309/81/42 (23/55/14/8)	0/4/12/46 (0/6/19/74)	33/91/60/517 (5/13/9/74)	57/24/3/24 (53/22/3/22)	a : b, c, d, b : c, d, c : d

Parenthesis shows percentags.

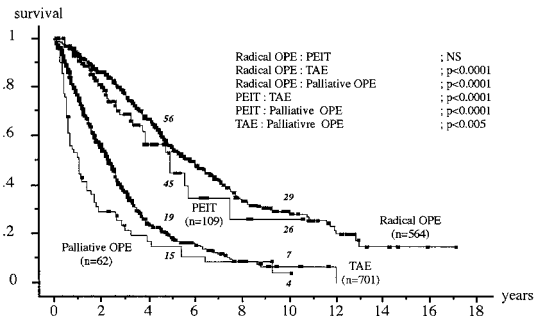
apy, TAE); 701例(42%), エコーガイド下腫瘍内エタノール局注療法(percutaneous transhepatic ethanol injection therapy, PEIT); 109例(6%), 肝動脈内制癌剤注入療法(IA) 63例(4%), 無治療(NONTX) 156例(9%)であった。①治療別に生存率と背景因子を比較した。②activeに局所治療が行えた, R-ope例, TAE例, PEIT例を主な対象とし, 腫瘍進行度をそろえて, 生存率を比較した。腫瘍の進行度の指標として Stage分類を用いた。さらに, 同一 Stageの中で, 肝機能をそろえて, 3治療の生存率を比較した。肝機能の指標として, 臨床病期分類を用いた。1群の症例数が10例に充たない時は検討から除外した。③生存曲線の作成は, Kaplan-Meier法を用い, 検定は, log-rankあるいはgeneralized Wilcoxon検定を用いた。④背景因子の検討に際して, 2群間の検定は, t検定, あるいは χ^2 検定を用いた。危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

1. 治療別生存率の比較

5・10年生存率は, OPE: 50%・25%, TAE: 19%・7%, PEIT: 45%・26%, IA: 6%・0%, NONTX: 2%・0%であった。OPEとPEIT間, IAとNONTX間には差がなかったが, これら以外の群間には有意差を認めた。さらに, OPE例とR-opeとP-opeに分けて, TAE, PEITと生存率を比較した(Fig. 1)。5年・10年生存率は, R-ope: 56%・29%, P-ope: 15%・4%で, R-opeとPEIT間のみには有意差がなかったが, 他の各群間には有意差を認めた。これら4群間の背景因子の比較において(Table 1), 各群間に大きな差を認め

Fig. 1 Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by hepatic resections(radical and palliative operations), trans catheter arterial embolization (TAE) and percutaneous transhepatic ethanol injection therapy (PEIT).



た。すなわち, 根治肝切除例は, 腫瘍進行度, 肝機能ともに良好例が多かった。PEIT例は, 肝機能不良例が多いが, 肝切除例よりさらに, 腫瘍径が小さく, 腫瘍進行度の低い症例に施行されていた。TAEはOPE例に比べ肝機能は不良であり, OPE・PEITの両群に比べ, 進行した多発HCCに施行されていた。

2. Stage IにおけるR-ope, TAE, PEITの生存率の比較

Stage Iの中で, R-ope(OPE), TAE, PEITの生存率を比較した。5・10生率は, OPEでは70%・38%, TAEでは43%・29%, PEITでは, 51%・40%で, OPEはPEIT・TAEに比べ, 有意に良好な生存率を示したが, PEIT・TAE間には差を認めなかった。さらに, Stage I症例を, 肝機能良好(臨床病期I)群と肝機能

Fig. 2 left ; Survival of stage I HCC patients in clinical stage I who had OPE and PEIT. right ; Survival of stage I HCC patients in clinical stage (II+III) who had OPE, TAE and PEIT.

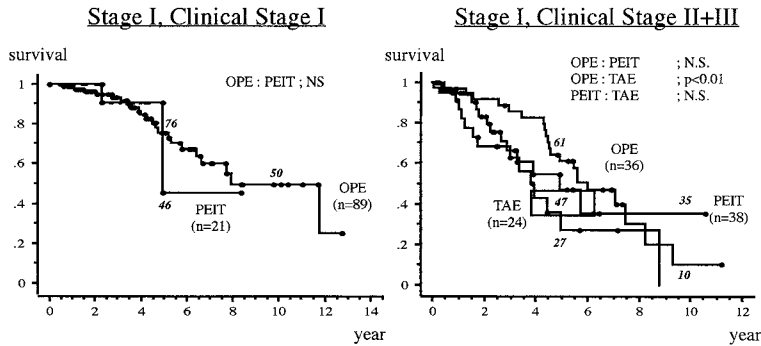
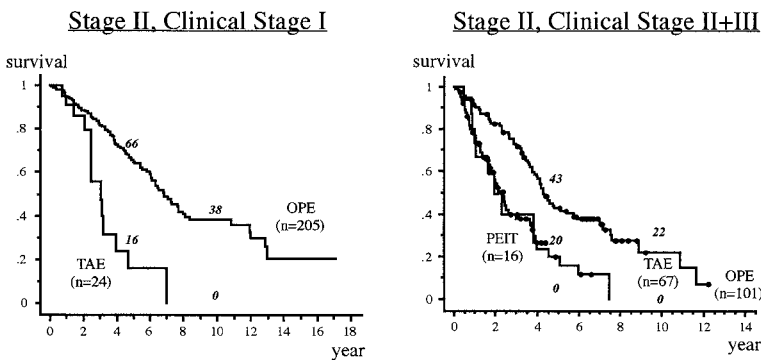


Fig. 3 left ; Survival of stage II HCC patients in clinical stage I who had OPE and TAE. right ; Survival of stage II HCC patients in clinical stage (II+III) who had OPE, TAE and PEIT.



不良(臨床病期 IIあるいは III)群に分け、各群において、3治療の生存率を比較した(Fig. 2)。Stage Iの中の臨床病期 I群において、OPE例の5・10生率は76%・50%、PEIT例のそれは、46%・0%で、OPE例が良好な傾向を示すも、両群間に有意差を認めなかった。臨床病期 IIあるいは IIIの群での5・10生率は、OPE例では61%・10%、TAE例では、27%・0%、PEIT例では47%・35%で、OPE:TAE間には有意差を認めたものの、他の群間には、差を認めなかった。

3. Stage IIにおけるR-ope,TAE,PEITの生存率の比較

Stage IIにおける5・10生率は、R-ope(OPE)例では、57%・33%であるのに比べ、TAE例では、19%・0%、PEIT例では5年生存例すらなかった。OPE例の生存率は、TAE・PEIT例に比べ、著明に良好であった(p<0.001)。さらに、肝機能別に、各治療の生存率を比

較した(Fig. 3)。Stage IIの中の臨床病期 I群では、OPE例の5・10生率は、66%・38%であるのに比べ、TAE例では、16%・0%と、その差はさらに大きくなった。一方、臨床病期(II+III)群では、OPEの5・10生率43%・22%は、TAEの20%・0%、PEITの0%・0%に比べ、有意に良好ではあるものの、臨床病期 Iにおける差よりも小さかった。

4. Stage IIIにおけるR-ope,TAE,PEITの生存率の比較

Stage IIIではPEIT例の症例数が10以下のため、検討から除外した。R-ope(OPE)例の5・10生率は、41%・11%であるのに比べ、TAE例では、14%・6%で、OPE例の生存率が有意に良好であった。さらに、肝機能別にみると(Fig. 4)、臨床病期 I群では、5・10生率は、OPE;39%・11%、TAE;21%・5%、臨床病期(II+III)群での5・10生率は、OPE;45%・10%、

Fig. 4 left ; Survival of stage III HCC patients in clinical stage I who had OPE and TAE. right ; Survival of stage III HCC patients in clinical stage (II+III) who had OPE and TAE.

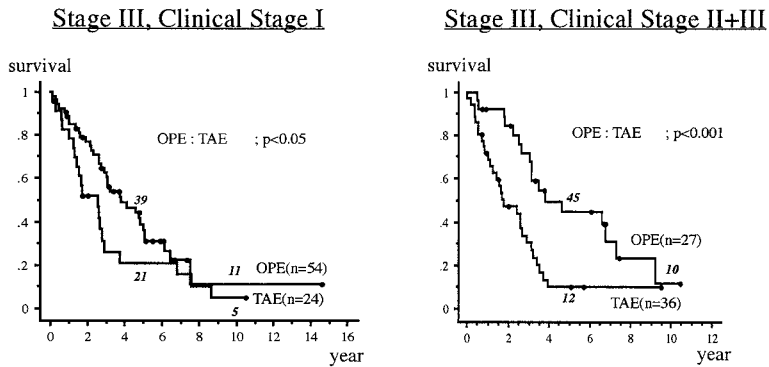


Fig. 5 Survival of stage IV HCC patients who had radical ope., paliative ope., TAE and PEIT. radical ope : PEIT ; NS, radical ope : TAE ; $p<0.005$, radical ope : paliative ope ; $p<0.0001$, PEIT : TAE ; $p<0.0005$, PEIT : paliative ope ; $p<0.0001$, TAE : paliative ope ; $p<0.0001$.

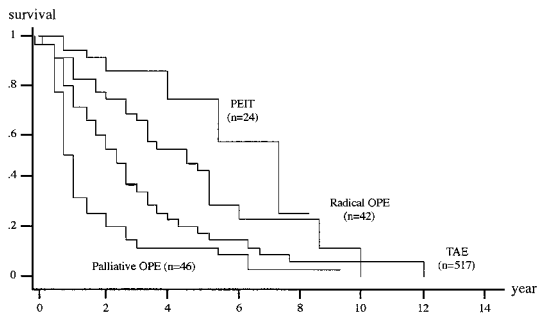
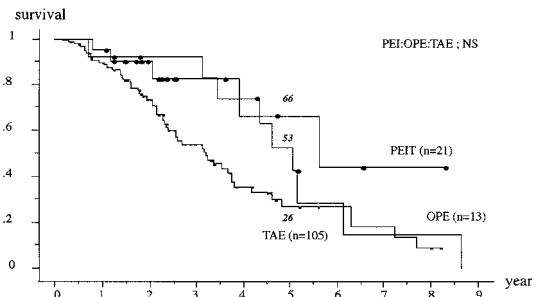


Fig. 6 Survival of stage IV HCC patients who had 3 or less tumors with less than 3 cm in size tread by OPE, TAE and PEIT.



R-ope , TAE , PEIT 間の生存率を比較した(Fig. 6) . 5 生率は , PEIT ; 66% , OPE ; 53% , TAE ; 26% で , PEIT がもっとも良好な傾向を示したが , 3 群間に有意差はなかった .

考 察

各治療間の単純な比較では , R-ope と PEIT がほぼ同様の成績で , TAE , P-ope は前 2 者に比べると不良ということになる . しかしながら , Table 1 に示したように , これら群間の腫瘍進行度 , 肝機能の背景は非常に異なっており , 背景因子を考慮することなしに , 治療の優劣を比較することは非常に危険である . 過去に行われてきた治療は , 治療選択の時点で何らかのバイアスがかかっているため , 腫瘍進行度と肝機能を厳密にそろえることには限界があるが , 今回の検討では , できる限り背景をそろえるために , Stage と臨床病期を一定にして比較検討を行った . その結果 , Stage II

TAE : 12%・0% で , とともに OPE が TAE に比べ , 有意に良好であったが , 10 生率では明らかな差はなかった .

5 . Stage IV における R-ope , P-ope , TAE PEIT の生存率の比較

Stage IV では , OPE (R-ope+P-ope) 42 例 , PEIT 24 例に比べ , TAE は 517 例と大部分が TAE 症例であった . これらの生存曲線は , PEIT がもっとも良好で , 続いて R-ope , TAE , P-ope となった (Fig. 5) . PEIT と R-ope の間には , 有意差がなかったが , その他の群間には有意差を認めた . Stage IV の中で , PEIT の適応となっている腫瘍数 3 個以下 , 腫瘍径 3cm 以下の症例を R-ope 群 , TAE 群より選択し , この背景下で

・IIIにおいては、肝切除の可能な肝機能の範囲内では、肝機能の良悪にかかわらず、肝切除例の成績が他の治療法に比べ良好であった。特に、Stage IIでは、2cmを越える単発例が大部分を占めており、この病態のHCCは、肝切除に比べ局所制御効果の劣るPEIT (PEITの治療効果を腫瘍径別にみると、2cmを越える腫瘍は、2cm以下の腫瘍に比べ、再発率が高い²⁾)やTAEではcontrolし難く、肝切除の最大の適応病態であろう¹⁾。その中でも、肝機能良好例、すなわち肝硬変非合併例では、周囲の微少進展巣を含めた広範囲切除が可能な上に、多中心性発癌のpotentialも小さく、再度発癌の頻度も低い³⁾ため、最大の根治性を期待しうる絶対適応病態と考えられる¹⁾。実際、今回の検討においても、Stage IIかつ臨床病期I群における肝切除例の遠隔成績は、対照のTAE群に比べ、極めて良好であった。

Stage IIIにおいても、肝切除の生存率はTAEに比べ有意に良好であり、肝切除の優越性が認められたが、Stage IIにおける肝切除の成績と異なり、5年後以降下降傾向を示し、10生率ではTAEとほとんど差がなくなった。したがって、Stage IIIにおける肝切除の意義は、10年といった長期予後の点において、Stage IIほどではない。

Stage IのHCCに対する肝切除の成績は、Stage II以上のHCCに対する切除成績よりも良好であり、Stage Iの段階で肝切除ができれば、良好な予後を期待しうる。実際、今回の検討でも、Stage I症例の5・10生率は、70%・38%で、臨床病期I症例に限ると、76%・50%と極めて良好な成績となっている。さらに、Stage Iの中でも、PEIT例の大部分を占める高分化肝癌に対する切除成績はさらに良好であることが報告されている⁴⁾。ただ、この病態はPEITでもかなりcontrol可能であることは確かであり、我々の検討においても、臨床病期別にみたPEITの長期予後は、切除成績より劣るとはいうものの、有意差は見い出せなかった。PEITを積極的に行っている千葉大学第1内科における3cm以下HCC 147例の5年生存率は40.7%⁵⁾、久留米大学第2内科における小HCCの5生率は46.7%と報告されている⁶⁾。PEITが肝切除に比べ、根治性が高いということはないが、より簡便でかつ、非侵襲的な治療法であることは確かであり、肝機能の不良な症例にも施行できるメリットは大きい。単純に3cm以下HCCの肝切除例の遠隔成績(5生率50%前後)に比較すると不良ではあるが、肝切除例はほとんどがCSI

であるのに対し、千葉大学のPEIT例の中には、CS IIが36.7%、CS IIIが14.3%も含まれていることを考慮すると良好な成績である⁵⁾。Stage I、CSIという良好な背景下では(n=36)、5生率81.2%であり、さらに、このうちICG R 15<15%に限ると(n=12)、5生率90.0%という驚異的な数字の報告もある⁵⁾。しかしながら、PEIT例の背景因子を腫瘍側からみると、血管造影上、腫瘍濃染像を示さず、病理学的には、周囲への進展巣の軽微な高分化型肝癌の多い傾向にある。2施設での5年累積再発率をみると、おのおの86.9%・96.1%と肝切除例に比べ不良であり、根治性を考えるとやはり肝切除の方が優れている。

Stage IVの大部分は、肝内多発転移巣を持つ進行したHCCで、TAE以外に選択の余地のない症例である。一部に存在するPEITあるいはR-opeの適応となる症例は、右葉と左葉に少数個の多中心性発生と思われる病巣を有する症例で、本質的に通常のStage IV症例とは異なる。また、P-ope症例は、TAEのみでは、制御困難と判断されたより進行した症例に施行されている。すなわち、Stage IVの幅は広く、進行例と非進行例が混在しているために、Stage IVを一括して各治療法を比較できない。そこで、PEITあるいはOPEの適応と思われる3cm以下、3個以内の背景をもつ症例に限って、3治療を比較した結果、3群間に有意差は認めないものの、PEITがもっとも良好な成績を示した。3治療の中では、PEITがもっとも低侵襲であり、治療効果と、QOLの両者のバランスを考慮すると、Stage IVの中の3cm以下、3個以内症例に対しては、PEITが第1選択治療として、薦められる。

文 献

- 1) Sasaki Y, Imaoka S, Nakano H et al : Indications for hepatectomy for hepatocellular carcinoma. What stage of the disease is the best indication for surgery? J Hepato-Bilia-Pancr Surg 5 : 14 17, 1998
- 2) 池田健次 : 肝細胞癌に対するエタノール局注療法 . 肝細胞癌の予知, 診断, 治療 . 第1版 . メディカルビュー社, 大阪, 1995, p67 83
- 3) Sasaki Y, Imaoka S, Masutani S et al : Influence of coexisting cirrhosis on long-term prognosis after surgery in patients with hepatocellular carcinoma. Surgery 112 : 515 521, 1992
- 4) Sasaki Y, Imaoka S, Ishiguro S et al : Clinical features of small hepatocellular carcinomas as assessed by histologic grades. Surgery 119 : 252 260, 1996

5) 北 和彦, 江原正明, 杉浦信之ほか: 小肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法(PEI) 長期観察に基づく抗腫瘍効果と予後の検討. 日消病会誌 91: 1949-1955, 1994

6) Tanikawa K, Majima Y: Percutaneous ethanol injection therapy for recurrent hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 40: 324-327, 1993

Choice of Appropriate Treatment for Hepatocellular Carcinoma Judged from Both Tumor and Clinical Stage

Yo Sasaki, Shingi Imaoka, Terumasa Yamada, Osamu Ishikawa, Hiroaki Ohigashi, Hiroshi Furukawa, Toshiyuki Kabuto, Masahiro Hiratsuka, Masao Kameyama, Takushi Yasuda, Kohei Murata, Hiroshi Nakano and Hiroshi Kasugai*
Departments of Surgery and Gastroenterology*,
Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

Until December, 1997, 654 HCC patients received hepatic resection (A), 109 had percutaneous transhepatic ethanol injection therapy (PEIT) (B) and 701 had transcatheter arterial embolization therapy (TAE) (C). The long-term outcomes of the patients who received the therapies were compared at the same tumor and clinical stages. Among the stage I HCC patients with clinical stage I, the 5- and 10-year survivals of A were 76% and 50%, and those of B were 46%, 0%, respectively (A to B; NS). In stage I HCC patients with clinical stage II, the 5- and 10-year survivals of A were 61%, 10%, those of B were 47%, 35%, and those of C, 27%, 0%, respectively (A to C, B to C; $p < 0.05$, A to B; NS). Of stage II patients, the 5- and 10-year survivals were 57%, 33% in A, 0%, 0% in B, 19%, 0% in C (A to B, C; $p < 0.0001$). In stage III patients with both clinical stages, although the 5-year survival of A was significantly better than B, no significant differences were recognized about 10-year survivals. In the comparison of the 5-year survivals of the stage IV patients who had 3 or less tumors with less than 3cm in size, the 5-year survivals were 53% in A, 66% in B, 26% in C, respectively (A to B to C; NS). Hepatic resection showed the better outcome than the other treatment groups in stage I, II and III patients with relatively good liver function. The patients in stage II are the most suitable for hepatic resection. In the stage IV patients with small and a few HCCs, PEIT may be recommended as the first choice therapy.

Reprints requests: Yo Sasaki, Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases
1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, 537-8511 JAPAN