

特集 3

術前肝機能と肝切除量の原発性肝細胞癌術後長期遠隔成績への影響

東京女子医科大学消化器病センター外科

次田 正 高崎 健 鈴木 隆文 大坪 毅人
小林 秀規 福田 千文 竹並 和之 片桐 聡

手術治療を行った単発の原発性肝細胞癌534例を対象として術後10年間の生存曲線、無再発生存曲線を生存分析パラメトリックモデルへ当てはめた。3年 5年 10年の生存率、無再発生存率はそれぞれ76 60 34%、46 32 16%であった。ワイブルモデルあるいは対数ロジスティックモデルが生存曲線、無再発生存曲線をよく説明することが明らかとなった。生存曲線に影響を及ぼす有意な因子は術前 ICG R15値と腫瘍径であり、術前 ICG R15値が低値で、腫瘍径の小さなものほど良好な生存率が期待された。無再発生存曲線については術前 ICG R15値、腫瘍径、切除区域であり、術前 ICG R15値が低値、腫瘍径の小さなもの、切除区域の大きな症例ほど長期の無再発が期待される結果となった。切除域の拡大は無再発期間の延長に繋がるが、長期の生存には切除域の拡大は影響せず、肝機能が良好であることがむしろ重要であり、切除と肝機能温存のバランスを取ることの重要性が再確認された。

Key words : hepatocellular carcinoma, survival curve, parametric model

緒 言

一般の癌に対する外科治療後の遠隔成績は手術により癌腫が完全に切り取れたかが問題であり、再発やそれに伴う癌死は潜在的な遺残があることが前提となる。肝は心要最低限は残さねばならぬ必須の臓器であることと、慢性肝炎、肝硬変症という発生母地が存在することから、肝癌においては遺残による再発に加えて、多中心性再発と呼ばれる2次発癌が患者の予後を悪化させる要因となっている。内科医の中には外科治療を肝癌治療のオプションとして考えようとしないう風潮¹⁾もあるが、目の前の肝癌患者をどうにか治療しようとするならば、手術治療抜きにして治療法を選択することは出来ない。むしろ、この両者の再発を念頭に置いてすべてのオプションを活用し、それぞれに有効な治療計画を立てる必要がある。すなわち、遺残再発は主腫瘍に対する治療法の選択や治療範囲の設定により規定される治療的な問題であり、一方の多中心再発は肝炎の沈静化や抗肝炎ウイルス療法による予防医学的な側面を持っているのでそれぞれへの対策が遠隔成績

を改善する^{2,3)}。手術治療を主とした肝癌治療が一定の成績を上げていることは諸家により報告されている^{4,5)}が、外科治療を選択するにあたっての懸念は、術後合併症やそれに基づく術死、耐術後は肝切除による肝機能の低下に代表される。これらはいずれも ICG 排泄試験と CT volumetry とで切除後の肝機能を計算し、安全域の中で切除を計画することでほぼ解決を見た^{6,7)}。それ以上の肝癌の長期治療成績を見る場合、肝切除術後の再発が避けがたいとするならば、結果的にはあれ長期にわたって QOL を維持することに繋がるのは、有効な再発治療が続けられる条件にほかならない。本稿では、腫瘍側の因子と宿主側の因子とを独立変量とし、生存率、無再発生存率を従属変数としてパラメトリック生存分析を行い、これらに影響する因子を検討した。

対象と方法

1985年から1996年(12年間)に手術を施行した単発の原発性肝細胞癌のうち絶対非治癒切除例を除外した550例中の耐術例534例を検討対象とした。用語ならびにその用法については原発性肝細胞癌取扱い規約第3版⁸⁾に従った。術式の選択は、従来から行っているように TW を確保して切除可能な系統切除とした。

患者側の因子として年齢、性別、術前血清アルブミン値、術前プロトロンビン時間、術前血清ビリルビン

* 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: 次田 正
〒162 8666 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器病センター外科

Fig. 1 Relationship between tumor size and resected segment

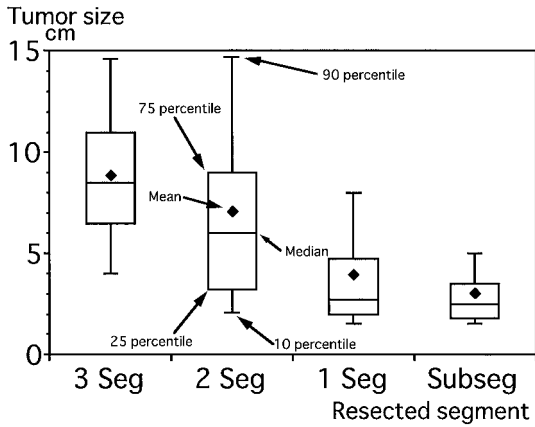
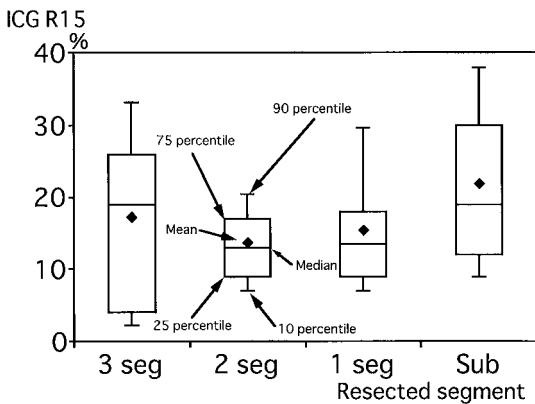


Fig. 2 Relationship between preoperative ICG R15 and resected segment



値, 術前 ICG R15 値, 術後 ICG R15 値. 腫瘍の因子として腫瘍径, vp, vv. 治療の因子として切除区域を变量として各パラメトリックモデル (指数, 対数正規, 対数ロジスティック, ワイブルモデル) への当てはめを行った. 解析は Power Macintosh 上で動作する統計解析プログラム StatView version 4.5 と Survival Tools for StatView (Abacus Concepts Inc. Berkeley, CA, USA) を使用し, 有意水準 $p=0.05$ とした.

結 果

550 症例中, 在院死亡 16 例を除いた 534 症例 (在院死亡率: 2.9%) について以下の結果を得た.

1. 背景因子

性別は男性 442 人 (83%), 女性 92 人 (17%), 年齢はそれぞれ 60.6 ± 8.5 歳, 64.1 ± 7.4 歳, 全体で 61.2 ± 8.4 歳

Fig. 3 Survival and disease-free survival curve of the all cases

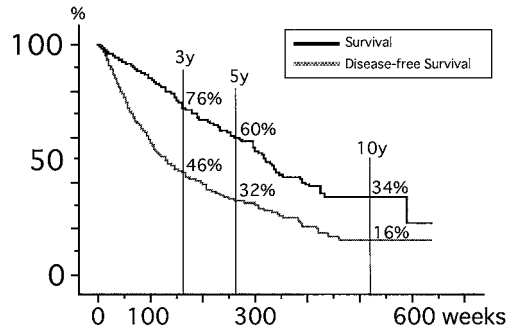


Fig. 4a Quantile plot for disease-free survival curve using Weibull model

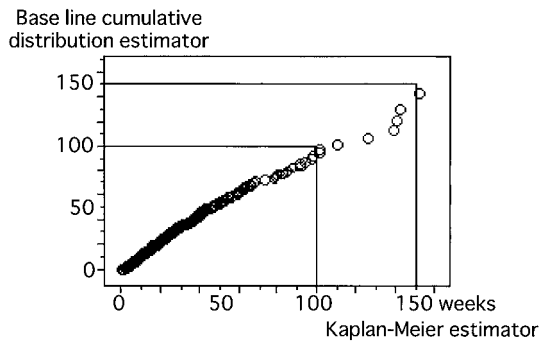
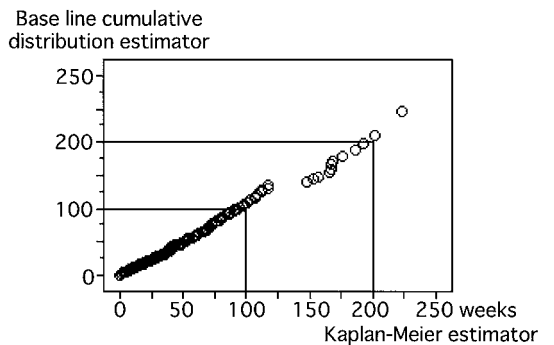


Fig. 4 b Quantile plot for survival curve using Weibull model



(平均 \pm 標準偏差) であった. いわゆる進展因子は単発例のみであるので脈管侵襲となるが, 門脈侵襲については vp0 : 81%, vp1 : 13%, vp2 : 5%, vp3 : 1% であった. 肝静脈侵襲は vv0 : 96%, vv1 : 3%, vv2 : 1%, vv3 : 0% であった.

腫瘍径と切除区域の関係を示 Fig. 1 の Box graph に示

Table 1 Coefficients of covariates when disease-free survival rate is applied to Weibull model.

Preoperative ICGR 15	< 10%	10 ~ 20	20 ~ 30	40%
Coefficient	0.625	0.422	0.247	base
Tumor diameter	< 2cm	2 ~ 4	4 ~ 6	6cm
Coefficient	0.996	0.677	0.580	base
Excision volume	3 segments	2 segments	1 segments	< subsegment
Coefficient	1.733	0.467	0.188	base

Table 2 Coefficients of covariates when survival rate is applied to Weibull model.

Preoperative ICGR 15	< 10%	10 ~ 20	20 ~ 30	40%
Coefficient	1.290	0.674	0.324	base
Tumor diameter	< 2cm	2 ~ 4	4 ~ 6	6cm
Coefficient	1.157	0.639	0.800	base

した。腫瘍径の大きなものほど切除量が大きくなっている。腫瘍径が小さくて切除区域が2区域以上のもは腫瘍が肝門近くや区域にまたがって存在していた症例である。Fig. 2は術前 ICG R15と切除区域との関係だが、ICG R15の高い症例では小範囲の切除になることが多いが、3区域切除の症例では腫瘍径の大きいものから小さなものまであり、肝機能のばらつきが大きかった。

2. 生存率，無再発生存率

Fig. 3に示すように3年 5年 10年の生存率 無再発生存率はそれぞれ76 60 34%，46 32 16%であった。

3. 生存解析パラメトリックモデルへの当てはめ

術前 ICG R15値，腫瘍径，切除区域，年齢，性別，術前アルブミン値，術前プロトロンビン値，術前総ビリルビン値，術後 ICG R15値を共変量として各パラメトリックモデルに当てはめ，ステップワイズ法にて有意水準に達しない共変量を除外した。術前アルブミン値，術前プロトロンビン値，術前総ビリルビン値は他の共変量と共線性（相関性）が認められ，これらのモデルの共変量として採用されなかった。それぞれのモデルについて当てはめが良好であるかどうか後述の分位点プロットを見てワイブルモデルまたは対数ロジス

ティックモデルが，適していると判断した。このうちワイブルモデルを Fig. 4に示す。最終的に無再発生存率に対しては術前 ICG R15値，腫瘍径，切除区域が，生存率に対しては術前 ICG R15値，腫瘍径が有意な共変量となった。それぞれの共変量の各水準に対する回帰係数を Table 1 2に示す。これらのモデルでは回帰係数が正であれば生存時間の増加に反映される。すなわち，たとえば，Table 1では無再発生存率をワイブルモデルに当てはめているが術前 ICG R15値，腫瘍径，切除区域量が有意な共変量として残り，ICG R15値では40%以上を基準にした場合10%以下では回帰係数が0.625，10~20%では0.422，20~30%で0.247といずれも正であり，その値から ICG R15値が低いほど良好な生存率が期待されるということになる。同様に解釈すると無再発生存率に関してはワイブルモデル（Table 1）対数ロジスティックモデルどちらでも ICG R15で表される術前肝機能が良好で腫瘍径が小さく切除区域量が大きいものほど期待される無再発期間が長いということになる。一方，生存率については有意な共変量は術前 ICG R15値と腫瘍径となり，ワイブルモデル（Table 2）対数ロジスティックモデルどちらでも術前肝機能が良好で腫瘍径が小さいものほど長期生存が期待されるということになる。

分位点プロット (Fig. 4a, b) において横軸に示した Kaplan-Meier 推定値と縦軸のベースライン累積分布関数からの推定値がプロットされた点は勾配 1 の直線に近くっており、これらの回帰モデルが観察生存データのモデルとして適切であることを示している。

考 察

通常の腫瘍に対する治療成績は腫瘍の進行度に大きく影響され、また、その視点から論じられることが多い。一方、肝癌については初めに述べた特殊性があり、長期の QOL について論ずるには抗腫瘍効果のみならず、治療による肝機能低下も考慮する必要があることは容易に理解されることである。本稿ではパラメトリックモデルへの当てはめを試みたが、生存分析では Cox の比例ハザードモデルが比較的良好に用いられてきた^{9)~11)}。比例ハザードモデルは生存曲線の型に規定されない利点がある反面、生存曲線のいずれの時期においてもある因子を持つ場合と持たない場合のハザード比が一定であるという前提がある。肝癌手術後の経過を考えると仮に多中心性肝癌発生の危険率が常に一定であるとしても、術後 2, 3 年は遺残再発の可能性が高い時期であるから、全期間を通じてそれぞれの因子に対するハザード比が一定であるとは論理的に無理がある。一方、本稿で試みた 4 つのパラメトリックモデルにおいて、指数モデルではハザード関数は一定、対数正規モデルでは時間とともに最大値まで増加して再び 0 に向かって減少、対数ロジスティックモデルでは常に増加して最大値に至り、ワイブルモデルでは時間とともに増加、減少、または一定という特徴を有している。結果で述べたように分位点プロットで評価すると対数ロジスティックモデルあるいはワイブルモデルが適当と考えられ、統計学的に評価しても再発や癌死のハザードは経時的に変化することが示されたことになる。しかし、ハザード関数そのものが経時的に変化していく要因については宿主内での肝炎ウイルスの消長やそれに伴う肝炎、宿主の免疫状態などの面からの検討も今後必要になるであろう。

Chiu ら¹²⁾は単発多発症例の単変量ごとの解析で腫瘍径、静脈侵襲、多発の有無、 α -fetoprotein、慢性活動性肝炎の存在が無再発生存、生存率に有意な因子であると報告している。Cox の比例ハザードモデルで多変量を解析した Lise ら⁹⁾のデータも多結節の症例を含んでいるが、無再発生存、生存率に有意な因子は Child 分類、TW であるとし、結節数は無再発生存にのみ関与する因子であると報告している。本稿においては単

発例のみを検討対象としたことで比較的わかりやすい結果となったと言えるだろう。Child 分類や臨床病期分類のための肝機能の項目はいずれもある程度互いに相関するものであり、この中で機能的肝容積と理論的にも相関する ICG R15 値が有意な共変量として選択され、同様に進行度の指標として腫瘍径が生存率、無再発生存率のいずれにも共通の共変量となった。無再発生存率についてはさらに切除区域量大きいほど無再発期間が長くなる結果であり、病理学的単発例においても腫瘍周辺の潜在的肝内転移を広めの切除域で切除する意義があると解釈されよう。しかし、Fig. 1 に示されているように初めの術式の選択においてむやみに拡大しているわけではなく、直径 2cm 以下の症例で 2 区域以上の切除がなされているのは肝門部の脈管に近い症例、肝静脈本幹に接しているもの、区域の境界にあるといった一部の症例であり、決して実施可能な最大限の切除という意味合いではない。生存率のモデルでは切除量は共変量として採用されないことからもいたずらに拡大するよりも肝機能を温存して再発した場合に次の治療ができる余地を残しておくのが得策である。むしろ、単発例であっても潜在的な肝内転移病巣の存在を念頭において、その腫瘍だけを切除する部分切除ではなく“そこそこ”の拡大切除となる亜区域、区域単位の系統切除を行うことにより肝内転移の治療にもなっていることこそが外科切除の利点として強調されるべきであろう。

文 献

- 1) 江原正明:【肝疾患の予後】肝細胞癌の予後 経皮的エタノール注入療法; PEI 抗腫瘍効果、再発及び生存率についての検討。臨消内科 12: 1615-1622, 1997
- 2) 海老沼浩利:【C型慢性肝炎のインターフェロン療法と長期予後】C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の肝発癌に及ぼす影響。消化器科 26: 66-71, 1998
- 3) 寺田光宏:【C型慢性肝炎のインターフェロン療法と長期予後】C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法と長期予後。消化器科 26: 58-65, 1998
- 4) 有井滋樹:【肝疾患の予後】肝細胞癌の予後 肝切除。臨消内科 12: 1607-1613, 1997
- 5) Lai EC, Fan ST, Lo CM et al: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. Ann Surg 221: 291-298, 1995
- 6) 高崎 健: 肝切除術に対する残存肝機能推測法の考察。日外会誌 79: 1526-1534, 1978

- 7) 高崎 健: 肝硬変併存肝癌の切除術式の選択基準 安全性, 根治性を考慮に入れた切除範囲の調節とそれに必要な手術手技の工夫. 日消外会誌 19: 1881-1889, 1986
- 8) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1992
- 9) Lise M, Bacchetti S, Da Pian P et al: Prognostic factors affecting long term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma: results in a series of 100 Italian patients. *Cancer* 82: 1028-1036, 1998
- 10) 藤野啓一, 市倉 隆, 長谷和生ほか: 胃癌手術例における腹腔洗浄細胞診 多変量解析を用いた予後規定因子としての意義に関する検討. 日消外会誌 29: 1741-1745, 1996
- 11) Tsuchiya A, Ando Y, Kikuchi Y et al: Venous invasion as a prognostic factor in colorectal cancer. *Surg Today* 25: 950-953, 1995
- 12) Chiu ST, Chiu JH, Lui WY et al: Prognostic factors affecting long-term survival after partial hepatectomy for human hepatocellular carcinoma. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 59: 177-185, 1997

The Effects of Preoperative Liver Function and Resected Segment
on the Outcome of the Patients with Hepatocellular Carcinoma

Masashi Tsugita, Ken Takasaki, Takafumi Suzuki, Takehito Ohtsubo, Hideki Kobayashi,
Chifumi Fukuda, Kazuyuki Takenami and Satoshi Katagiri
Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

The survival and disease-free survival curve of 534 patients with solitary hepatocellular carcinoma (HCC) who underwent hepatectomy were applied to parametric survival analysis models. The 3-, 5-, 10-years survival and the 3-, 5-, 10-years disease-free survival rate of the patients were 76, 60, 34% and 46, 32, 16%, respectively. Both of the curves were well applied to Weibull and Log-logistic model. The significant coefficients which affect the survival curve were preoperative ICG R15 and tumor size. Lower ICG R15 and smaller tumor size improved survival rate. Similarly, preoperative ICG R15, tumor size and resected segment were significant coefficients for the disease-free survival curve. Lower ICG R15, smaller tumor size and larger hepatectomy prolonged disease-free period. Although, the extension of hepatectomy improves disease-free survival, better survival is obtained by better liver function rather than larger hepatectomy. It is concluded that the optimum hepatectomy preserving liver function is important for long term QOL of HCC patients.

Reprint requests: Masashi Tsugita Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8666 JAPAN