日消外会誌　32（4）：1059～1063，1999年

特集 4

背景肝因子にもとづく肝細胞癌手術例の遠隔期の病態と QOL

鹿児島大学医学部第 1 外科
上野　信一　　田辺　　元　　塗木　健介　　吉留　伸郎
木原　研二　　前村　　誠　　愛甲　　孝

背景肝病変にもとづく肝細胞癌手術203例の遠隔期の病態と QOL についての検討を行い，以下の結論を得た．①肝細胞癌切除例の QOL は，術後 1 年を過ぎるとおおむね良好であるが，初回手術時・再発時の Informed consent は重要である．②再発症例は，無再発期間が 1 年以内あるいは再発治療中の場合にとくに QOL が低下する．③Normal-CPH 症例の比較的良好な予後・QOL に対し，CAH 症例は早期からの易再発性と，再発・肝炎治療による社会的，精神的機能の低下が問題である．また，LC 症例も易再発性であるが，約50%は多中心性発生であり，さらに，術後高度合併症発生例で重篤な長期 PS 低下がみられる．以上のことから，長期予後・QOL を考慮した HCC の外科的治療戦略として，Normal-CPH 症例は根治性を重視した肝切除，CAH 症例は無再発期間を延長するための効果的な肝障害増悪防止・再発予防治療，さらに，LC 症例は初回・再発時の治療法選択がとくに重要と考えられた．

Key words： hepatocellular carcinoma, quality of life after hepatectomy, multi-centric occurrence

はじめに

癌治療法の多くは腫瘍側および治療側因子を基本にその模索がなされるが，本邦における肝細胞癌（hepatocellular carcinoma；以下，HCC と略記）の場合，その80%以上は B 型・C 型の慢性肝疾患を基盤に発生するため[1]，宿主・背景肝因子に対しても十分な考慮が必要である．すなわち，その治療方針の決定には，HCC の進展状況だけでなく，非癌部の機能，慢性肝疾患の自然史とそれに付随する HCC の発生・再発の問題，さらに，全治療経過を通じての quality of life（以下，QOL と略記）といった観点を含めたアプローチが必要となる．種々の HCC 治療が唱えられる今日，外科医は少なくとも外科治療に関するこれらの問題について総合的に認識しておく必要があると考えられる．

今回，長期予後・QOL を考慮した HCC の外科的治療戦略を考察すべく，背景肝因子とくに非癌部肝病変にもとづく HCC 手術例の遠隔期の病態と QOL について検討を行った．

＊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：上野　信一
〒890-0075　鹿児島市桜ケ丘 8 －35－ 1　鹿児島大学医学部第 1 外科

対象と方法

1980年から1997年までの17年間に経験した HCC 切除260例中，相対非治癒切除以上の耐術例で，術後 1 年以上経過した203例を対象とした．その無再発生存率は術後 3 年までの急峻な低下カーブとその後の緩やかなカーブの 2 相からなることより，とくに術後 1，3 および 5 年をエンドポイントに，背景肝因子別にその病態・QOL について検討した．背景肝因子は各症例の非癌部肝組織所見を hepatitis activity index score[2]（以下，HAI と略記）により定量化し，3 群すなわち L 群（HAI 0-5：normal-chronic persistent hepatitis，（CPH），M 群（HAI 6-9：chronic aggressive hepatis, CAH）さらに，H 群（HAI≧10：liver cirrhosis, LC）に分類した．また，各症例の QOL については，当科独自のアンケート用紙[3]（主成分分析により，項目の妥当性を確認）を用いた 2 回（94年，98年）の調査結果を解析し，また，QL-index を用いた医師によるインタビュー結果も併せて検討した．アンケート調査の内容は身体的機能（食欲，食事量，performance status（PS），腹満感），社会的機能（仕事・家事，家族協力，つきあい），精神的機能（睡眠，精神面），身体的感覚（体調，創痛，倦怠感），および病名把握状況に関する16項目よりなり，アンケートの記入は可能な限り患者本人に依

Fig. 1　Disease free survival rate and recurrent pattern including multi-centric occurrence(MO), MO-suspected and other types of recurrence in each groups. ■：the incidence of MO, ■：the incidence of MO-suspected.

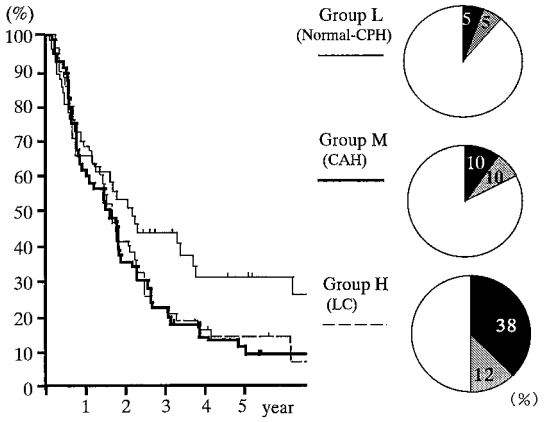
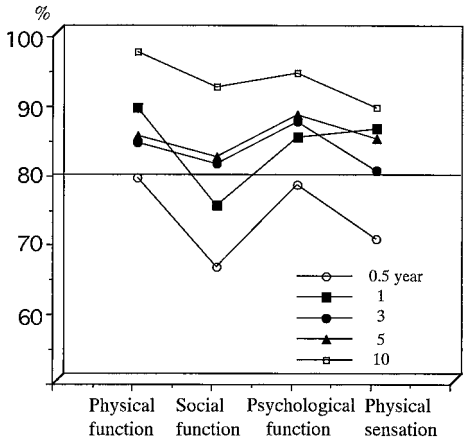


Fig. 2　Changes in the indices of the quality of life after hepatectomy.



頼し，記入不能例はインタビューを行った．

連続変数の測定値は（平均値±標準偏差）で表し，統計学的処理は，Mann-Whiteney U 検定にて行った．また，生存率の解析は，Kapalan-Meiyer 法で行い，logrank test にて比較検討した．さらに，アンケート項目と臨床事項や他の QOL 指標との関連は X^2検定を用いて解析した．すべての解析結果は，危険率 5 %未満を有意とした．

結　果

1．対象症例の臨床的事項

203症例の内訳は，男性163例，女性40例で，手術時年齢は21～80歳平均61.2歳であった．背景肝組織（L, M,H）別の腫瘍進行度に明らかな差異は認められなかったが，肝切除量を比較すると L 群87%，M 群59%が 1 区域以上であるのに対し，H 群の75%は 1 区域未満の肝切除が行われていた．

また，2 回のアンケート調査の回答症例はのべ111症例(男性87症例，女性24症例，手術時平均60.0歳)で，回答率は平均93%であった．術後年数は 1 ～ 3 年65例，3 ～ 5 年30例，5 年以上16例である．

2．肝切除後遠隔期成績

1）無再発生存率および累積生存率

各群の 3 および 5 年無再発生存率は，L 群：45, 36%，M 群：23, 10%，H 群：24, 20%で，L 群が他の 2 群より明らかに良好であった．また，3 および 5 年累積生存率は，L 群：65, 47%，M 群：60, 41%，H 群：55, 38%で，HAI score の上昇に伴い低下傾向がみられた（**Fig. 1**）．

2）再発形式

再発腫瘍内に組織学的に初期の高分化癌もしくは辺縁に境界病変を認めるものを“異時性多中心性発生”とし[4]，また，画像的に再発腫瘍内に高分化な部分(例えば明らかな腫瘍濃染がみられず，門脈血流が存在する)が示唆される場合や経時的に境界病変から HCC への進展が確認された場合を“異時性多中心性発生疑い”と定義した上で，各群の再発形式を比較すると，L 群5～10%，M 群10～20%，H 群38～50%が異時性多中心性発生（multi-centric occurrence；以下，MO と略記）と考えられた．

3）非癌部肝病変の進展と HCC 再発の関係

M 群（CAH）について，術後非癌部肝病変の進展と HCC 再発の関連を検討した．各症例は，術後 1 年以内の ALT が高値(≧正常値×1.5)で揺れ動く群と，比較的低値（＜正常値×1.5）のままの 2 群に分けられ，高値群は 3 年後も多くの症例で ALT 高値を示した．この 2 群は術前の HAIscore や門脈侵襲・肝内転移などの予後因子[5]に差がないにもかかわらず，高値群で再発期間（高値群：19.4±9.0, 低値群：27.2±22.7月）が短く，さらに，3 年以内再発率（高値群85.7%（18/21），低値群46.7%（14/30）も有意に高かった（$p<0.05$）．

3．肝切除後の QOL

1）術後年数別各 QOL 指標の推移

QOL の基本的構成要素である身体的機能，社会的機能，精神的検能，身体的感覚をそれぞれ代表する食欲

Fig. 3　Comparison of 8 items in association with the quality of life in the 3 groups.

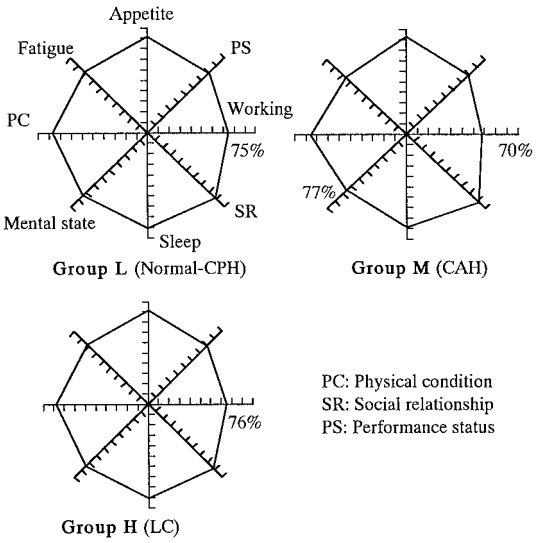
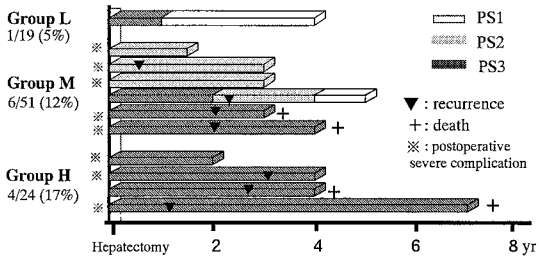


Fig. 4　Patients those impaired their performance status severely after hepatectomy.



・PS，仕事家事・つきあい，睡眠・精神面，体調・倦怠感について，それぞれ“良好である”もしくは“手術前と変わらない”と答えた場合を最高値としてスコア化（３～４段階）を行い，術後各年数別にその総得点を比率化した．各 QOL 指標において，術後３年経過例（n=27）と５年経過例（n=39）の間にはほとんど差がみられないのに対し，術後半年経過例(n=10)では，すべての指標の回復が遅れていた．一方，術後１年経過例（n=23）をみると，身体的機能，身体的感覚はほとんど術後３，５年経過例と差がなく良好であるのに対し，精神的機能の回復がやや遅れ，また，社会的機能の回復は明らかに80%以下であった（**Fig. 2**）．

2）背景肝組織別 QOL

そこで，術後１年から３年までの症例について，背景肝組織別に各 QOL 指標を詳細に比較した．各群のほとんどの QOL 項目が80%以上の回復率であるのに対し，社会的機能の１つ，仕事・家事への復帰状況は３群ともに80%以下であった．また，Ｍ群(CAH)で，他の２群より精神的低下症例が多いことも指摘された（**Fig. 3**）．

3）術後社会的・精神的機能関連因子

術後の社会的・精神的機能に関連する因子を検討すると，社会的機能低下には，他の QOL 指標のうち，食欲低下，精神面低下などが関連し，また，病状・治療把握不十分も関与していた．同様に，精神的機能低下にも病状把握が明らかに関与した．臨床的事項との関連をみると，社会的機能低下には年齢・性の他に再発治療中であることが有意な関与を示した．また，精神的機能低下にも再発との関連で無再発期間が関与し，さらに，肝炎その他の治療中であることも明らかな関与をみせた（**Table 1**）．

4）術後 HCC 再発と各 QOL 指標の関係

術後再発と各 QOL 指標の関係をみると，再発の有無すなわち再発を経験したかどうかは，各 QOL 指標に明らかな関与を示さなかった．しかし，再発を有した症例の中で，再発までの期間が１年以内であると精

Table 1　Factors associated with impaired social and psychological functions (P value)

	Items in other function of QOL		Clinical factors	
Social function	Appetite	(0.001)	Age at hepatectomy	(0.05)
	Mental state	(0.01)	Sex	(0.08)
	Social relationship	(0.03)	Treatment for recurrence	(0.01)
	Understanding of disease	(0.02)		
	Understanding of therapy	(0.01)		
Psychological function	Working	(0.01)	Disease free survival period	(0.03)
	Appetite	(0.04)	Treatment for hepatitis or other disease	(0.05)
	Fatigue	(0.08)		
	Understanding of disease	(0.03)		

Table 2　The prognosis and the quality of life, and the surgical strategies for the patients with hepatocellular carcinoma based on the noncancerous liver region

	Prognosis and quality of life	Strategy
Normal-CPH	Relative better	High curability in initial surgery
CAH	Early high incidence of recurrence Impaired social and/or psychological functions lead by therapies for recurrence or hepatitis	Therapies to prolong disease free period
LC	High incidence of MO Prolonged PS deterioration in patients with postoperative severe complication	Selection of treatment based on accurate estimation of liver function

CPH : chronic persistent hepatitis, CAH : chronic aggresive hepatitis, LC : liver cirrhosis, MO : multicentric occurrence, PS : performance status

神的機能が明らかに低下し(p<0.05)，また，再発治療中の症例で社会的機能の各因子が低下し（仕事・家事 p=0.007, つきあい p=0.01), さらに, 病状説明に不満を持つ症例が有意に増える（p<0.05）ことが判明した.

5）肝炎その他の治療状況と QOL

次に QOL 低下に関連が認められた肝炎その他の治療状況について検討を行った．遠隔時に最も頻度の高いのは再発治療（55%）で，定期的な肝庇護療法を含む肝炎治療も32%に行われていた．さらに，静脈瘤・消化管出血（５%）やイレウス（４%）に対する治療なども行われていた. 肝炎治療頻度を各群別にみると, M 群（CAH）36%，H 群（LC）25%，L 群９%と M 群で最も高かった.

6）遠隔時 peformance status（PS）低下例の検討

遠隔時 PS 低下例についても検討を加えた．全例術前は PS 0-1であったが, 術後１年以降も PS 2-3の状態が続いた症例が L, M, H 群それぞれ5, 12, 17%にみられた．H 群（LC）は回復することなく PS3のまま２ないし７年経過しており，このような症例の40%は，アンケート時に“幸せではない”と答えていた．さらに，術後高度合併症発生例と長期 PS 低下例の間で有意な相関が認められた（p<0.05)(**Fig. 4**).

考　察

今回の検討から，HCC 切除例の術後 QOL 推移の特徴として，①術後１年を過ぎると，身体的機能，身体的感覚は極めて良好であり, さらに術後３年以降では, Schipper ら[6]の定義するすべての機能が良好であること，②したがって HCC 切除例の QOL は，その多くが初回治療後の十分な社会的機能の回復，とくに仕事・家事への復帰状況により決定すること，③社会的機能の回復が不十分な時期（とくに術後１年以内）に再発を来すと，その後の予後にかかわらず精神的機能の低下を引き起こしやすいこと，④また，術後１年以降では，再発もしくは肝炎その他の治療中の場合に社会的・精神的機能が低下することが判明した. HCC 切除例においては，相当な肝予備能低下例でなければ手術による脱落症状は認められず，また，初回切除後の再発頻度は極めて高いものの，遠隔転移がなければかなり末期まで身体的な状況は損なわれにくいという特徴をよく反映した結果であると思われる．一方，発症年齢が比較的若くしかも再発頻度の高い癌であるが故に[1]，術後の十分な（術前と変わらない）社会的機能の獲得が肝要と考えられ，この達成・自信がその後の再発，肝炎治療において重要と思われる．さらに，全治療経過を通じての良好な QOL のためには，初回・再発時の Informed consent の重要性も指摘された. HCC の治療的側面に加えて，病気に対する患者の理解度，さらに，先に述べたような QOL の特徴に対する医療側の把握度の重要性を反映したものと考えられる.

このような理解のもとに，非癌部肝病変別に遠隔時病態・QOL をみると, ①Normal-CPH 症例は他群より比較的良好な予後・QOL が得られる．②CAH 症例は早期からの易再発性と, 再発・肝炎治療による社会的, 精神的機能の低下が問類で，中でも ALT 高値推移例（術後半年～３年)はとくに再発率が高く，精神的機能も低下傾向にある．③LC 症例も同じく易再発性であるが，約50%は多中心性発生であり，さらに，術後合併症発生例で重篤な長期 PS 低下がみられることが判明した.

しかしながら LC 症例は PS 低下例を除くと, 著者らが予測したよりはるかに QOL は良好であった．術前から病気の特徴を把握し，また，通入院の必要性を受容している症例が多いためとも考えられるが，肝予備能低下例であってもむやみに外科手術を避けるべきで

はないことを示している．

以上の観点をふまえて，長期予後・QOL を考慮した HCC の外科的治療戦略を考察すると，Normal-CPH 症例は根治性を重視した肝切除を重視すべきであり，CAH 症例は無再発期間を延長するための方策すなわち効果的な肝障害増悪防止・再発予防治療が望まれ，また，LC 症例は正確な肝予備能評価にもとづく初回・再発時の手術を根幹とした治療法選択がとくに重要と考えられた（**Table 2**）．

文　献

1）肝癌追跡調査委員会：原発性肝癌に関する追跡調査第12報．肝臓　**38**：317―310, 1997

2）Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al：Formulation and application of anumerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology **1**：431―435, 1981

3）塗木健介，田辺　元，吉留伸郎ほか：肝切除後の quality of life に関する検討．日消外会誌　**28**：1673―1680, 1995

4）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

5）Liver Cancer Study Group of Japan：Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. Cancer **74**：2772―2280, 1994

6）Schipper H, Clinch J, McMurray A et al：Measuring the quality of life of cancer patient；the functional living index cancer, development and validation. J Clin Oncol **2**：472―483, 1984

Prognosis and Quality of Life after Hepatectomy in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Shinichi Ueno, Gen Tanabe, Kensuke Nuruki, Shinrou Yoshidome,
Kenji Kihara, Makoto Maemura and Takashi Aikuou
First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine

This study was undertaken to investigate the correlation between the prognosis and the quality of life (QOL) after hepatectomy in 203 patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC), who received curative resections between 1980 and 1997. One-hundred eleven patients who survived more than 1 year following the operation answered our original questionnaire.

The results obtained were as follows：

1) The QOL, especially physical condition, was relatively satisfactory 1 year after hepatectomy, however, informed consest at initial surgery or recurrence was important.

2) The QOL in the patients with recurrence deteriorated when the disease free period was less than 1 year, or when receiving therapy for recurrent HCC.

3) The prognosis and QOL was much better in patients with normal, that is chronic persistent hepatitis (CPH), however, in patients with chronic active hepatitis(CAH), the high incidence of early recurrence and the therapies for recurrence or for hepatitis impaired their social and/or psychological functions. Patients with liver cirrhosis (LC) also showed high recurrence rates and 50% had multi-centric occurrence. Patients with severe postoperative complications tended to develop long-term (2-7 year) impaired performances. Given these considerations, curative resection in patients with normal CPH liver was effective, however, strategies to prolong the disease free survival period in CAH patients and treatments for primary or recurrent HCC in LC patients should be selected with the most favorable prognosis and the best QOL for each patint as the goal.

Reprint requests：Shinichi Ueno　First Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-0075 JAPAN