

特集 5

肝細胞癌切除後残肝再発に対する繰り返し 肝切除例の遠隔成績と術後 QOL の検討

大阪市立総合医療センター消化器外科

水上 健治 高島 勉 有本 裕一
藤本 泰久 東野 正幸 奥野 匡宥

肝細胞癌(以下, HCC)切除後残肝再発に対する繰り返し肝切除例の臨床病理学的因子, 生存率, quality of life(以下, QOL)を検討した. 過去15年間に施行した HCC 切除153例中73例(48%)に残肝再発を認め18例(25%)に延べ26回の繰り返し肝切除(2回肝切除13例, 3回肝切除2例, 4回肝切除3例)を行った. 男性11例女性7例, 年齢は55~76歳(平均68歳), ICG-R15値は3~37%(平均21%), 術式は亜区域以上の切除4回, 尾状葉全切除2回, 小範囲系統的切除18回, 核出2回であった. 切除腫瘍数は1~5個(平均1.8個), 腫瘍径は0.7~4.4cm(平均2.0cm), 手術時間は240~660分(平均430分), 出血量は500~4,600g(平均1,490g), 術後在院期間は11~50日(平均26日)で耐術例は全例社会復帰し QOL は初回肝切除例と同等であった. 2回目肝切除時起算の5年生存率は67%で対象153例の1回目肝切除時起算の5年生存率50%と同等であった. HCC 切除後残肝再発に対する繰り返し肝切除は短い在院期間で良好な予後と QOL が得られた. 切除可能例には繰り返し肝切除が第1選択の治療法と思われた.

Key words: intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy, repeat liver resection, outcome and quality of life after repeat hepatectomy

I. 緒言

近年, 肝細胞癌(以下, HCC と略記)に対する percutaneous ethanol injection therapy(以下, PEIT と略記)や percutaneous microwave ablation therapy(以下, PMAT と略記)の有効性が報告され初発, 再発にかかわらず内科的治療が第1選択とされる傾向がみられる¹⁾. しかし, PEIT や PMAT 後の腫瘍近傍再発や播種性再発が問題視され, さらに, 異時性多中心性再発が従来の理解よりも高頻度であることが明らかにされるに至り^{2,3)}, 初期治療での系統的肝切除の重要性が再確認されているのも事実である^{3,4)}. 我々は HCC 切除後症例には follow up を厳重に行い再発の早期発見に努め, 残肝再発に対して切除可能例には積極的に繰り返し肝切除を行うことを基本方針としてきたので, そ

の臨床的意義について遠隔成績および術後 QOL から検討を加えた.

II. 対象と方法

1983年から1998年の過去15年間に施行した肝細胞癌切除153例(1988年7月から1993年11月に旧大阪市立城北市民病院で施行した44例, 1993年12月から1998年6月に当施設で施行した109例)を検討対象とした. 153例中, 79例に再発を認めた. 再発部位と頻度は残肝73例, 肺6例, 脳7例, 副腎6例, 骨6例, 腹膜2例であった. 残肝以外の再発で外科的切除の対象となったのは肺転移2例, 副腎転移2例, 脳転移1例であった. 一方, 残肝再発73例の25%に相当する18例に残肝再切除を施行した. 再肝切除18例中7例に残肝再々発を認め5例に残肝再々切除を施行した. 残肝再々切除5例中3例に残肝再々再発を認め3例に4回目の肝切除を施行した. この18例に施行された延べ26回の繰り返し肝切除について, 初回肝切除時の臨床病理学的因子, 繰り返し肝切除時の臨床病理学的因子を検討し, さらに, 初回肝切除術と繰り返し肝切除術の手術侵襲を手

*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: 水上 健治
〒534 0021 大阪市都島区都島本通2 53 大阪市立
総合医療センター消化器外科

Table 1 Our questionnaire to survey about post-hepatectomy QOL.

Principal Factors	Questionnaire	scor (excellent ~ poor)
Physical Ability Factor	performance status (P.S.) appetite work & job. household	0 . 1 . 2 . 3 . 4 . 0 . 1 . 2 . 0 . 1 . 2 . 3 .
Social Function Factor	family ship friend ship	0 . 1 . 2 . 0 . 1 . 2 .
Emotional State Factor	sleeping emotional status	0 . 1 . 2 . 0 . 1 . 2 .
Physical Well Being Factor	incisional pain physical well being fatigue	0 . 1 . 2 . 0 . 1 . 2 . 0 . 1 . 2 .
	happiness	0 . 1 .

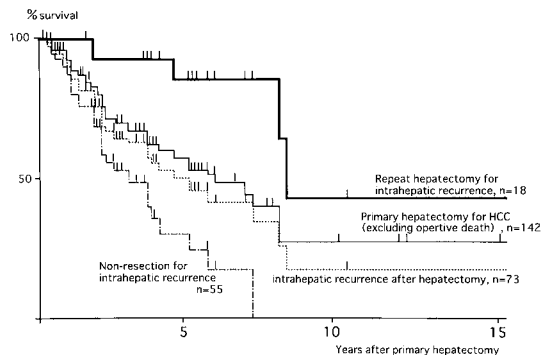
術時間，術中出血量，術後在院期間で比較検討した．また，残肝再発繰り返し肝切除例と非再切除例の累積生存率を Kaplan-Meier 法で算出し比較検討した．さらに，術後 QOL についてアンケート調査を実施し，回答の得られた初回肝切除後無再発生存36例と繰り返し肝切除10例の術後 QOL を比較検討した．QOL の調査内容は Schipper ら⁵⁾の定義する QOL の 4 大要素である身体的機能，社会的機能，精神的機能，身体感覚について，鹿児島大学，塗木ら⁶⁾の考案によるアンケート項目を一部改変して作製した (Table 1) . 統計学的処理は χ^2 検定，独立した 2 群間の検定は t 検定または Mann-Whitney's U test，累積生存率の有意差検定は一般化 Wilcoxon 検定を用い有意水準は $p < 0.05$ とした．

III . 結 果

対象肝切除施行153例中手術直接死亡を除く142例，残肝再発73例，残肝再発繰り返し肝切除施行18例，残肝再発非切除55例の初回肝切除時起算累積生存率をそれぞれ Fig. 1 に示した．肝切除耐術142例の 5 年生存率は53.7%，肝切除後残肝再発73例の 5 年生存率は46.4%でほとんど差はなく，両生存率曲線はほぼ同じ推移を示している．一方，残肝再発非切除例の予後は不良で 8 年以上の生存は得られていないが，繰り返し肝切除例の予後は良好で残肝再発例の 8 年以上生存は繰り返し肝切除例であった．

次に，繰り返し肝切除例の初回肝切除時臨床病理学的背景因子を Table 2 に示した．HCV 抗体陽性が15例と大半を占め，ICG-R15値は平均15%，clinical stage I : 14例，clinical stage II : 4例と肝機能良好例が多かった．肝切除術式は区域切除に満たない小範囲切除が12例と比較的多く，区域以上の切除は 6 例であった．切除腫瘍の組織学的分化度は高分化型は 1 結節のみ

Fig. 1 Cumulative survival rate of 142 patients excluding operative death after primary hepatectomy for HCC and 73 patients of intrahepatic recurrence consisting of 18 patients who underwent repeat hepatectomy and 55 patients without repeat hepatectomy.



で，大半は中分化型以下の低分化な HCC であった．肉眼的進行度は Stage I が 3 例，Stage II が 7 例，Stage III が 5 例，Stage IV-A が 3 例と各 Stage にほぼ均等にみられた．繰り返し肝切除時の臨床病理学的因子を Table 3 に示した．前回手術から繰り返し肝切除までの期間が24か月以内の手術は13回，24か月より長期は13回と同頻度であった．ICG-R15値は平均21%，clinical stage I での手術15回，clinical stage II での手術11回と繰り返し肝切除時も肝機能は比較的良好に保たれていた．approach は開腹22回，開胸開腹 4 回，肝切除術式は尾状葉全切除 2 回，亜区域以上の切除 4 回，小範囲系統的切除18回，核出 2 回であった．腫瘍の組織学的分化度は高分化型16結節，中分化型24結節，低分化型 7 結節で初回手術に比べ高分化型が多かった．肉眼的

Table 2 Clinicopathological background factors of repeat hepatectomy patients at the first hepatectomy.

Average age \pm S.D.(range)	(n = 18)	64 \pm 5 year (54 ~ 71year)
Gender (male : female)		11 : 7
Type of hepatitis virus (HCV : HB : unknown)		15 : 2 : 1
Average value of ICG-R15 \pm S.D.(n = 16)		15 \pm 6% (range) (5 ~ 27%)
clinical stage(I : II)	(n = 18)	14 : 4
Type of liver resection : partial resection		5
subsegmentectomy		7
segmentectomy		4
lobectomy		2
Gross classification of HCC :		
single nodular type		11
Multinodular type		7
Average size of HCC nodule \pm S.D.(n = 18)		2.9 \pm 0.9cm (range) (1.3 ~ 5.0cm)
Average number of HCCs \pm S.D.(n = 18)		1.6 \pm 0.8 (range) (1 ~ 3)
TW(+ : -)	(n = 16)	5 : 11
Histological differentiation of HCC nodule (n = 27)		
well : moderately : poorly : mixed		1 : 20 : 5 : 1
Grade of combined liver cirrhosis (Z0 : Z1 : Z2)		3 : 6 : 9
Grade of portal vein invasion (n = 16)		
Vp0 : Vp1 : Vp2 : Vp3		14 : 2 : 0 : 0
Grade of intrahepatic metastasis (n = 18)		
IM0 : IM1 : IM2 : IM3		13 : 3 : 2 : 0
Stage(I : II : III : IV-A : IV-B)	(n = 18)	3 : 7 : 5 : 3 : 0

Table 3 Clinicopathological factors of repeat hepatectomy patients on repeat hepatectomy.

Average age \pm S.D.	(n = 26)	68 \pm 5 year (range) (55 ~ 77year)
Number of times of repeat hepatectomy (n = 26)		
once : twice : thrice		13 : 2 : 3
Period from the previous hepatectomy (n = 26)		
24 month : > 24 month		13 : 13
Location of intrahepatic recurrence (n = 26)		
same segment of primary lesion : other segment		9 : 17
Average value of ICG-R15 \pm S.D. (n = 23)		21 \pm 9% (range) (3 ~ 7%)
clinical stage(I : II)		15 : 11
Approach(abdominal : thoraco-abdominal)		22 : 4
Type of liver resection :		
total caudatelectomy		2
more than subsegmentectomy		4
systematic partial resection		18
enucleation		2
Gross classification of HCC :		
single nodular type		17
Multinodular type		9
Average size of HCC nodule \pm S.D. (n = 38)		1.7 \pm 0.9 cm (range) (0.4 ~ 4.4cm)
Average number of HCCs \pm S.D. (n = 26)		1.7 \pm 1.0 (range) (1 ~ 5)
Histological differentiation of HCC nodule (n = 37)		
well : moderately : poorly		16 : 24 : 7
Stage(I : II : III : IV-A : IV-B)	(n = 26)	6 : 11 : 3 : 6 : 0

進行度は Stage I の手術 6 回, Stage II が 11 回, Stage III が 3 回, Stage IV-A が 6 回と各 Stage にわたっていた。次に, 初回肝切除術と繰り返し肝切除術の手術侵襲を比較検討する目的で手術時間, 術中出血量, 術後在院期間を box plots で示した(Fig. 2)。手術時間と術中出血量では両群間に差は認めないが, 術後在院期間では繰り返し肝切除例のほうが平均日数が 26 日と短かった。次に, HCC 切除後残肝再発に対し繰り返し肝切除施行 18 例の 2 回目切除時起算の生存率曲線と非再切除 55 例の再発時起算の生存率曲線, さらに, 対象肝切除全例 153 例の初回肝切除時起算の生存率曲線(手術直接死を含む)を Fig. 3 に示した。繰り返し肝切除例の 2 年生存率 88%, 5 年生存率 67%, 9 年生存率 33%, 非再切除例の 2 年生存率 35%, 3 年生存率 33% で現在非切除例には再発後 5 年以上の生存は得ていない。また, 繰り返し肝切除例の 2 回目肝切除時起算の生存率曲線と対象全肝切除例 153 例の初回肝切除時起算の生存率

曲線を比較するとほぼ 10 年間は同等の推移を示していた。次に, 術後 QOL についてのアンケート調査結果を 4 大要素に分けて各項目別に初回肝切除 36 例と繰り返し肝切除 10 例を対比してパーセント表示の横棒グラフで示した(Fig. 4)。

身体的機能, 社会的機能, 精神的機能では繰り返し肝切除例がやや良好な傾向が見られ, 身体感覚では創痛の項目で繰り返し肝切除例がやや劣る傾向が見られたが, 他の項目では差は見られず, いずれの項目も統計学的有意差は認めなかった。

IV. 考 察

HCC は他臓器の悪性腫瘍に比べ内科的治療の有効性が高いこと, 高率に肝機能障害を合併することから, 近年外科的治療の限界が強調され集学的治療に偏る傾向にあった¹⁷⁾。

しかし HCC は初期治療を誤ると腫瘍の局所制御の機会を逸し全身疾患に進展することも事実である。

Fig. 2 Comparison of perioperative clinical parameters between first hepatectomy and repeat hepatectomy.

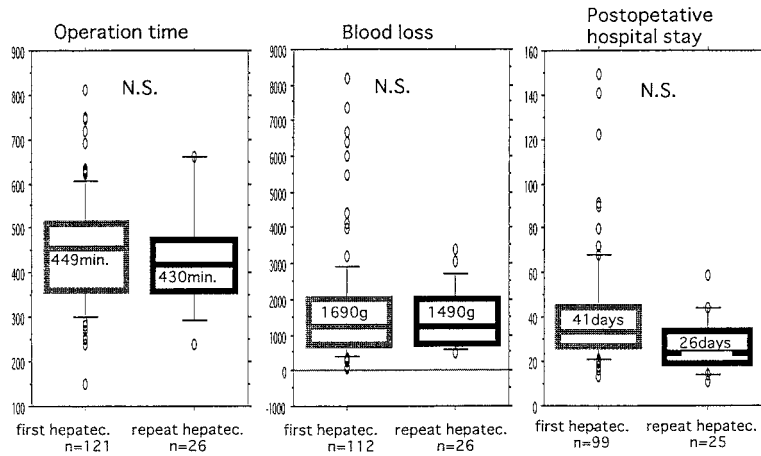
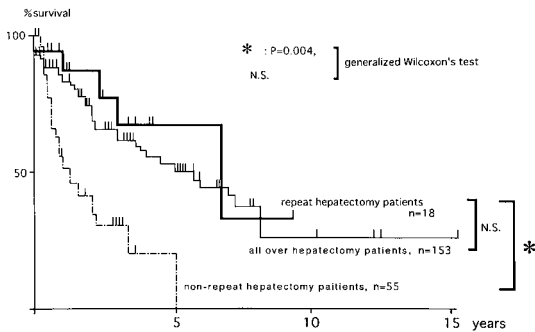


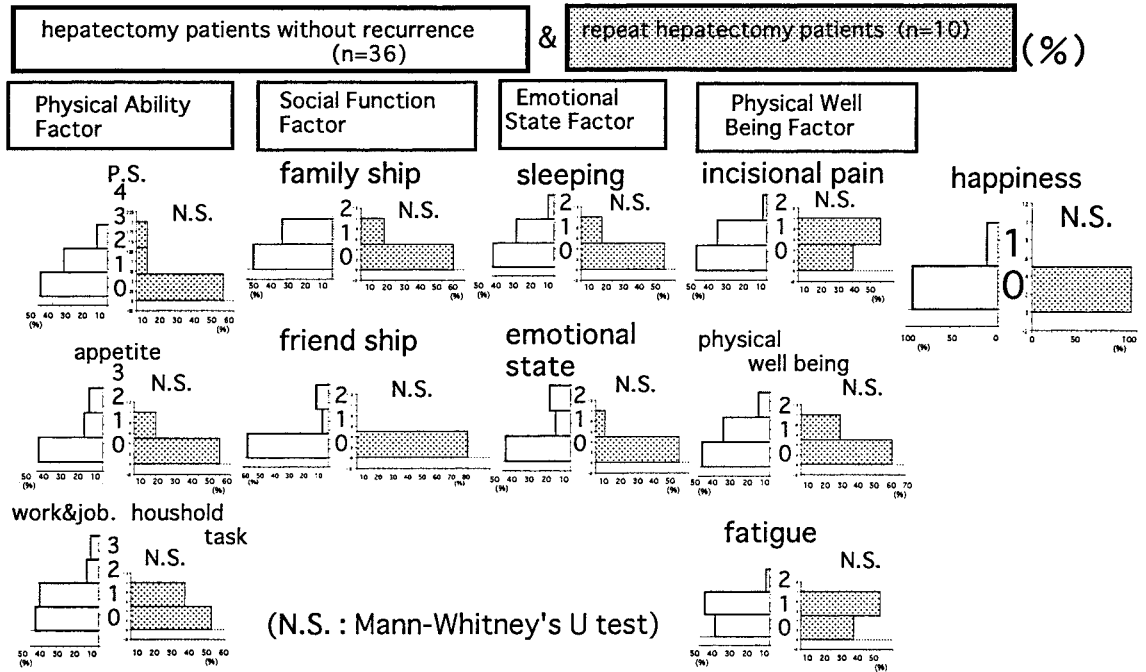
Fig. 3 Cumulative survival rate of repeat hepatectomy patients and non-repeat hepatectomy patients after recognizing recurrence of HCC and all over hepatectomy patients including operative death after primary hepatectomy.



HCC に対する局所制御能は今なお肝切除が最も優れているとされていることから⁴⁾、我々はHCC 切除後残肝再発、再々発と言えども局所制御の重要性は初発時と同等と考え、術後 QOL を損なわない範囲の肝切除で切除可能と判断された症例には積極的に繰り返し肝切除を行ってきた。そして、残肝再発に対する繰り返し肝切除施行例と非再切除例の累積生存率の検討では、繰り返し肝切除施行例の遠隔成績が遥かに優れていた。背景因子に差があるため、生存率の比較だけで残肝再発に対する治療法の優劣を論じることは出来ないが、遠隔成績の優れた繰り返し肝切除例の背景因子を検証することは、HCC に対する外科治療を原点から見直す意味で意義あることと思われる⁸⁾。

今回の検討では繰り返し肝切除例の多くは初回肝切除時点から良好な肝予備能を有していた。さらに、初回手術での肝切除術式は肝予備能が良好に保たれていても拡大肝葉切除よりも区域以下の切除を選択する傾向がみられた³⁾。このことは再発時、繰り返し肝切除を可能にした一因とも考えられる。approach は初発、再発にかかわらず術野の展開のみを目的とした開胸は極力避けるようにし、さらに、繰り返し肝切除術では術後 QOL に配慮して皮膚切開は前回手術創上に加えることを原則としているため開腹が主体であった。繰り返し肝切除術における肝切除術式は多発腫瘍の多中心性再発の可能性および残肝機能と術後 QOL への配慮から亜区域以下の小範囲系統的切除⁴⁾が主体であった。繰り返し肝切除の部位は特に偏りなく、尾状葉下大静脈部の再発 2 例に尾状葉全切除を施行しており⁹⁾、再発部位に起因する手術適応の制約は特に設けていない。切除腫瘍数は最多 5 結節、平均 1.8 結節であり、現時点では腫瘍数が 5 結節前後であっても手術適応外とは考えていない。前回の手術から繰り返し肝切除までの期間が 24 か月以内の手術は 13 回、24 か月以降の手術は 13 回で、同一区域内再発の手術が 9 回、他区域内再発が 17 回であることから、繰り返し肝切除された約半数の再発結節は前場ら¹⁰⁾の言う肝内転移再発に分類されるものと思われた。繰り返し肝切除された再発腫瘍の組織学的分化度の検討で、高分化型の頻度が初回手術時よりも増加していたのは新たな発癌が関与したものと考えられる。近年 HCC の再発には多中心性再発が 1/3 以上関与しているとの報告が多くみられる

Fig. 4 The results of measuring the quality of life of HCC patients after hepatectomy.



が^(2,3,7,10)、自験例においてもこの傾向がみられた。手術時間と術中出血量では初回肝切除と繰り返し肝切除では差はなかったが、術後在院期間は繰り返し肝切除例が平均日数が26日と短かった。これは繰り返し肝切除例は肝予備能が良好で小範囲切除例が多く術後合併症が少なかったことを反映していると思われる。繰り返し肝切除例の2回目肝切除時起算の生存率曲線と対象全肝切除例153例の初回肝切除時起算の生存率曲線を重ね合わせてみると⁽⁸⁾、約10年間同等の推移を示していることから、残肝再発をきたしても必ずしも予後不良とは限らず、肝予備能の許す限り繰り返し肝切除を行えば、初回肝切除例に劣らぬ予後が期待されると考えられた。最後に術後 QOL では創痛の項目で繰り返し肝切除例がやや劣る傾向がみられたが、QOL の 4 大要素のいずれの項目においても初回肝切除例との間に有意差は認めなかった。この結果から残肝再発に対して肝切除を繰り返しても、必ずしも QOL が低下するものではないと考えられた。以上のことから HCC 切除後症例に対しては、第 1 に残肝再発の早期発見に努めることであり^(2,7)、第 2 に残肝再発をきたした場合には術後 QOL に配慮した範囲内で再切除の可能性を追

及し、可能な限り繰り返し肝切除を行うことが⁽¹¹⁾、良好な予後と QOL をもたらす最も有効確実な治療戦略と考えられた。

文 献

- 1) 椎名秀一郎, 今村雅俊, 小俣政男: 肝細胞癌に対する治療法の選択 内科の立場から. 消外 19: 1137-1141, 1996
- 2) 伊藤和樹, 大場範行, 室 博之: 異時性多中心性発癌を考慮した肝細胞癌の長期治療戦略. 肝胆膵 36: 237-244, 1998
- 3) 高崎 健: 肝細胞癌の外科治療成績の再検討. 消外 19: 1153-1157, 1996
- 4) 佐野圭二, 高山忠利, 幕内雅敏: 同時性多中心性発癌とその治療 外科側からみた診断と治療. 肝胆膵 36: 203-207, 1998
- 5) Schipper H, Clinch J, McMurray A et al: Measuring the Quality of Life of Cancer Patients: The Functional Living Index-Cancer: Development and Validation. J Clin Oncol 2: 472-483, 1984
- 6) 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
- 7) 別府 透, 小川道男, 大原千年ほか: 肝細胞癌に対

- する集学的治療 腫瘍因子に基づいた選択的治療を中心に . 消外 19 : 1175 1186, 1996
- 8) Nagasue N, Kohno H, Hayasi T et al : Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. Br J Surg 83 : 127 131, 1996
- 9) 水上健治,高 勉, 桧垣一行ほか : 尾状葉単独全切除術にて切除し得た肝細胞癌尾状葉下大静脈部再発の2例 . 日消外会誌 31 : 2028 2032, 1998
- 10) 前場隆志,濱本 勲,壺内泰二郎ほか : 肝細胞癌切除後の残肝内異時性発癌に関する臨床的検討 . 日臨外医会誌 55 : 2224 2228, 1994
- 11) Kakazu T, Makuuti M, Kawasaki S et al : Repeat Hepatic Resection for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. Hepatogastroenterology 40 : 337 341, 1993

Outcome and Quality of Life of Repeat Liver Resection for Intrahepatic Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy

Kenji Mizukami, Tutomu Takashima, Yuichi Arimoto, Yasuhisa Fujimoto,
Masayuki Higashino and Masahiro Okuno
Department of Gastroenterological Surgery, Osaka City General Hospital

We evaluated clinicopathological factors, survival rate and quality of life (QOL) of repeat liver resection for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. Of 153 patients who had radical hepatic resection during the past 15 years, 73 patients (48%) had intrahepatic tumor recurrence. Eighteen patients (25% of intrahepatic recurrences) received one or more hepatectomies for intrahepatic recurrence. Second, third and fourth hepatectomies were carried out on 13, two and three patients, respectively. Of these 18, there were 11 men and 7 women. Ages ranged from 55 to 76 years (mean 68 years). Their preoperative ICG-R15 values measured from 3% to 37% (mean 21%). The following operative procedures were performed more than subsegmentectomy, three, isolated entire caudate lobectomy, two, anatomical limited resection, 18, and nonanatomical wedge resection, two. The number of resected tumors per operation ranged from one to five (mean 1.8). The size of resected tumors measured from 0.7 cm to 4.4 cm (mean 2.0 cm) in diameter. Operation time was from 240 min to 660 min (mean 420 min). Blood loss volume ranged from 500 g to 4,600 g (mean 1,470 g). Postoperative hospital stay ranged from 11 days to 50 days (mean 26 days). Only one operative death occurred after a second hepatectomy due to drug induced shock, but all other patients were restored to good QOL. The 5-year survival rate after the second hepatectomy was 67% in these 18 patients, and was almost the same value in 50% of all 153 patients' 5-year survival rate after the first hepatectomy. The present study has shown that repeat hepatectomy for recurrent HCC can result in early recovery of QOL, improved long-term outcome and short hospital stay. Therefore, we think that repeat hepatectomy is the most effective procedure for resectable recurrent HCC.

Reprint requests : Kenji Mizukami Department of Gastroenterological Surgery, Osaka City General Hospital
2 53 Miyakojimahondori, Miyakojimaku, Osaka 534 0021 JAPAN