

特集 6

## 進行, 肝機能不良肝細胞癌に対するマイクロ ウェーブ凝固壊死療法の治療成績

横浜市立大学第2外科

長堀 薫 田中 邦哉 郷 克己 遠藤 格  
関戸 仁 渡会 伸治 嶋田 紘

進行, または肝機能不良肝細胞癌32例にマイクロウェーブ凝固壊死療法 (MCT) を行い, その意義を検討した. 非切除の理由は肝予備能不良14例, 過量肝切除となるもの15例, 腎不全2例, 高齢1例であった. 臨床病期はI, II, III が2例, 16例, 14例, Stage はI, II, III, IV-A が2例, 6例, 8例, 16例, 平均腫瘍径は3.2cm, 平均焼灼腫瘍数は2.5個であった. 原発例が13例, 再発例が19例であった. 経皮経肝的23例(経皮群)開腹下に9例(開腹群)行った. 1年と3年累積生存率は46.5%と37.2%, 臨床病期, Stage 間で有意差はなく, 腫瘍径3cm以下, 腫瘍個数2個以下, 異時性多中心性発癌例は生存率が良好であった ( $p < 0.05$ ). 術死, 在院死や出血, 膿瘍はなかった. 食事の開始時期は経皮群で有意に早期であった. MCT は高度肝硬変例でも重篤な合併症なく安全に施行しえ経皮的施行法では高い術後 QOL を維持できた. 治療効果の良好例は腫瘍径3cm以下, 腫瘍個数2個以下であった.

Key words : microwave coagulation therapy, hepatocellular carcinoma, severe liver dysfunction

### はじめに

肝細胞癌(以下, 肝癌)症例では併存する肝機能障害のため, 治療方法の選択に難渋することが多い<sup>1)</sup>. 肝障害が軽度の場合は肝切除が治療の第1選択となるが, 高度肝硬変例, 全肝多発結節例では肝切除は適応となりにくく, 選択肢は限定せざるをえない<sup>1)~4)</sup>.

今回, 切除不適応例に対し, マイクロウェーブ凝固壊死療法(以下, MCT)を施行し<sup>4)5)</sup>, その治療効果と問題点について検討した

### 対象と方法

後述する理由で肝切除不可能と考えられた32症例に対してMCTを施行した. 1. 肝予備能不良14例: 血清T. Bil 値, 2.0mg/dl以上. ICG R<sub>15</sub>値, 40%以上, 臨床病期III, のいずれかに該当するもの. 2. 過量肝切除となるもの15例: 肝予備能は1. の範疇にはいらないが過量肝切除. 3. 他臓器疾患合併2例. いずれも腎不全例. 4. 高齢(79歳)1例.

症例の男女比は23:9, 平均年齢は63.3±7.1歳であった. 臨床病期はI, II, IIIがおのおの2例(6%), 16例(50%), 14例(44%)であった. Stage はI, II, III, IV-A が2例(6%), 6例(19%), 8例(25%), 16例(50%)であった. 腫瘍径は1.5から最大7.5cmまで平均3.2cm, 焼灼腫瘍数は1個から7個まで平均2.5個であった (Table 1).

32例中, 原発例が13例, 再発例が19例でその初回治療法は肝切除13例, PEIT 6例であった. MCT は経皮経肝的に23例(経皮群), 開腹下に9例(開腹群)行った. 経皮群のうち, 22例はエコー下に施行し, エコーで腫瘍の描出ができなかった1例はCT下に施行した. また, 2例は腹腔鏡補助下に, 2例は胸腔鏡補助下に行った. 経皮群と開腹群との間で, 術後の食事開始時期, 鎮痛剤の使用量について比較した.

初回治療時およびMCT施行時に全例で肝生検を行い, 以下のごとく異時性多中心性発癌(MC)の診断を行った. 1. 組織学的に原発巣, または再発巣が高分化型肝癌であるもの, 2. 分子生物学的にはHBV-DNAの組み込みパターンが異なるもの, p53遺伝子の変異が異なるもの, または原発巣のみで変異がみられるものとし, 上記のいずれかに該当した場合をMCとし

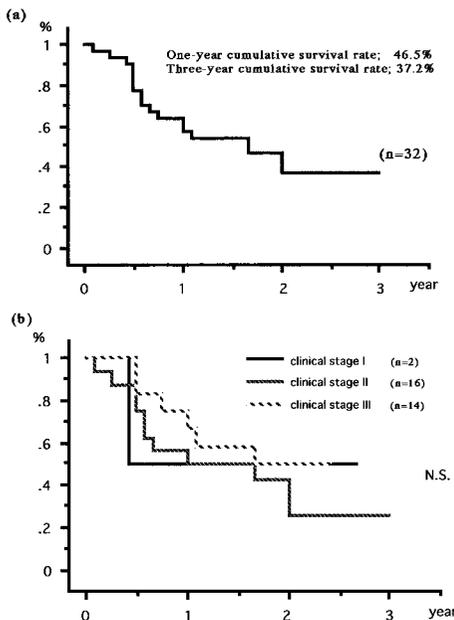
\*第52回日消外会総会シンポ1・長期予後とQOLからみた肝細胞癌の治療

<1999年1月27日受理> 別刷請求先: 長堀 薫  
〒232 0024 横浜市南区浦舟町3 46 横浜市立大学  
浦舟病院第2外科

Table 1 Clinical features of 32 patients

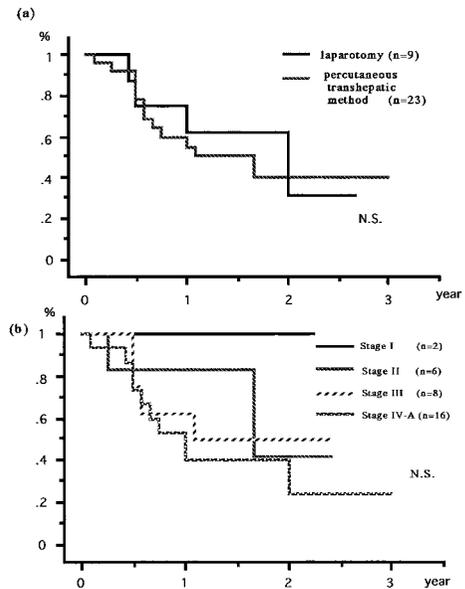
Clinical stage		
I		2
II		16
III		14
Stage		
I		2
II		6
III		8
IV-A		16
Tumor size average 3.2( 1.5 - 7.5 )cm		
< 2		6
2 - 3		14
3 - 5		10
5 <		2
Number of the tumor average 2.5( 1 - 7 )		
1		7
2		11
3		11
4 <		3

Fig. 1 Survival curves of patients ( a ); cumulative overall survival ( b ); clinical stage I, II and III



た。これ以外を肝内転移 (IM) とした。  
 集計した数字の有意差検定は t 検定, logrank 検定, cox's proportional hazard model により行い, 危険率5%以下を有意差ありとした。

Fig. 2 Survival curves of patients ( a ); operative procedure, laparotomy and percutaneous transhepatic method ( b ); stage I, II, III and IV-A



結 果

1. 累積生存率  
 全体の生存率: 1年と3年累積生存率は46.5%と37.2%であった (Fig. 1).
2. 再発形式と死因  
 32例中, 無再発生存は7例で, 他病死2例, 肝不全死4例にいずれも再発を認めなかった。再発19例中, 局所再発が4例, 全肝多発再発が13例, 単発再発が2例であり, このうち2例, 11例, 0例が癌死している。
3. 各因子別の生存率
  - 1) 臨床病期別の生存率  
 臨床病期 I (n=2), II (n=16), III (n=14) の間で有意差は認めなかった (Fig. 1).
  - 2) MTC の施行法別の生存率  
 経皮群 (n=23) と開腹群 (n=9) の間に有意差は認めなかった (Fig. 2).
  - 3) Stage 別の生存率  
 Stage I (n=2) が2年生存率100%と良好な成績であったが, Stage I, II (n=6), III (n=8), IV-A (n=16) のいずれの間にも有意差はなかった (Fig. 2).
  - 4) 腫瘍径別の生存率  
 腫瘍径3cm 以下の群 (n=20) は3cm より大きい群 (n=12) と比べて有意に生存率が良好であった (p<

Fig. 3 Survival curves of patients ( a ); HCC in the diameter of less than 3 cm and larger than 3 cm , ( b ); HCC in the number of less than 2 and more than 3

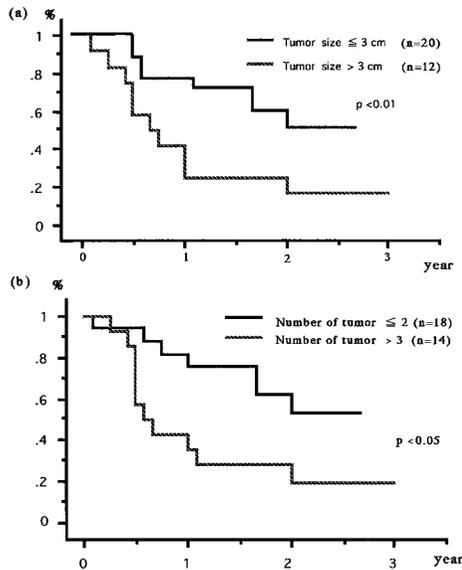
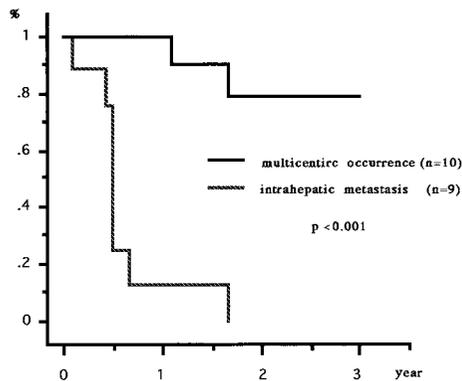


Fig. 4 Survival curves of patients with recurrent nodule, multicentric occurrence and intrahepatic metastasis



0.01 (Fig. 3).

5) 腫瘍個数別の生存率

腫瘍個数 2 個以下の群 (n=18) は 3 個以上の群 (n=14) と比べて有意に生存率が良好であった (p<0.05) (Fig. 3).

6) 原発例と再発例

原発例 (n=13) と再発例 (n=19) との間に有意差はなかった。

Table 2 Prognostic factor

Multivariate analysis by Cox's proportional hazard model

factor	Coefficients	p value
Age	- 0.15	0.75
Clinical stage	0.33	0.36
Stage	- 0.07	0.83
Tumor size	0.21	0.20
Number of the tumor	- 0.05	0.78

再発19例のうち初回治療が肝切除の13例中, MC は 10例 (77%) であった。初回治療が PEIT の 6 例中 MC は 0 例 (0%) であった。MC (n=10) と IM (n=9) とに群別すると, 前者が有意に生存率が良好であった (p < 0.001) (Fig. 4)。

4. 多変量解析

生存率に寄与する因子を Cox の比例ハザードモデルにより多変量解析した。年齢, 臨床病期, Stage, 腫瘍径, 腫瘍個数のいずれの因子も有意とはならず, 腫瘍径の p 値が 0.20 と最小であった (Table 2)。

5. 術後合併症: MTC 後に術死, 在院死や, 術後出血, 膿瘍の形成は認められなかった。発熱が 25 例, 穿刺部の火傷が 2 例, 腹水の増悪が 2 例であった。

6. 術後 QOL :

食事の開始時期: 経皮群で 1.4 日と, 開腹群の 3.0 日と比べ有意に早期であった (p<0.05)。

術後の鎮痛剤の使用法: 経皮群では鎮痛剤非使用が 23 例中 18 例 (78%), インドメサシン座薬使用が 5 例 (22%) であったが, 開腹群では全例ペンタゾシンの静注が必要であった。

performance status (PS) の変化: 術前 0, 1, 2 がおのおの 5 例 (16%), 19 例 (59%), 8 例 (25%) であり, 術後 PS1 のうち 2 例で腹水の増加があり 2 へ低下した。

考 察

肝癌治療の第 1 選択は肝切除による腫瘍の除去であるが, 併存する肝障害のため切除するには制約がある。すなわち, 黄疸例, 血清ビリルビン値 2.0mg/dl 以上, ICG 15 分停滞率 40% 以上, 有腹水例など高度の硬変肝では切除の対象とならない<sup>1)</sup>。

また, 肝癌が両葉に多発した Stage IV-A 症例など進行例においても肝切除量が過大となるため, やはり切除適応とはなりにくい<sup>2)</sup>。

MCT は Tabuse<sup>5)</sup>により開発され, マイクロウェーブによって組織を熱凝固し壊死を生ずる。当初, 肝切

離部の出血の制御に用いられたが、才津ら<sup>4)</sup>により肝癌そのものの壊死を目的として応用された。

今回、切除適応外の症例を対象として MCT を行ったが、高度肝硬変例においても重篤な合併症なく安全に施行しえた。PS が低下したのは臨床病期 III で腹水の増悪がみられた開腹群の 2 例であり、経皮群で低下例はなかった。経皮群では術後 1～2 日で摂食が開始され、開腹群に比べて他覚的に高い QOL が維持された。したがって、MCT 施行の際には可及的に経皮的施行が望ましい。ドーム下の腫瘍、エコーで描出しにくい腫瘍などエコー下の施行が困難な症例では CT 下の施行も考慮すべきであろう。

MCT では焼灼中、ガスエコーのため正確な焼灼範囲の同定が困難となるため、腫瘍径の大きな症例では良好な成績を得にくい<sup>4)</sup>。才津ら<sup>4)</sup>の内視鏡下の施行 49 例の 3 年と 5 年累積生存率が 77%、64% であるが、全例腫瘍径が 4cm 以下で腫瘍個数は 92% が 1 個であった。今回の検討でも、単変量解析からは腫瘍径が 3cm 以下、腫瘍個数 2 個以下で良好な生存率を得ることができた。

他の非切除治療として PEIT が一般的であるが、谷川ら<sup>3)</sup>は 3cm 以下、3 個以下の肝癌例の 3 年と 5 年累積生存率を 47%、27% と報告している。臨床病期 III では 2cm 以下の肝癌に限ってのおおの 51%、12% であり、肝硬変のため長期の生存は得にくい、無治療例よりは長く非侵襲性の治療を行うべきとしている<sup>3)</sup>。

肝癌では、原発巣に対する first entry をいかに選択するかという課題に加え、異時性多中心性発癌の問題がある。初回巣が根治できて併存する肝硬変の ma-

lignant potential が高いため、新たな発癌が生じうる<sup>6)</sup>。我々の腫瘍径 5cm 以下、画像的に被膜侵襲陰性、脈管侵襲陰性、治癒切除例の分析では 2 年と 5 年無再発生存率はおおの 56%、31% であり、5 年の時点での再発 69% のうち半数が MC と判定された<sup>6)</sup>。すなわち、年率 7% 程度の新たな発癌が術後に生じていることになる。今回の分析では術後、早期の段階で MC を発見し局所治療を行えば良好な成績が得られることが示された。再発例における TAE、TAI による肝機能低下例、高齢化例では再切除が困難な場合があり、MCT の良い適応と考えられる。

#### 文 献

- 1) 板倉 淳, 長堀 薫, 山本正之ほか: マイクロウェーブ焼灼術が治療適応と考えられた臨床病期 II 硬化型肝細胞癌の 1 例. 肝臓 36: 491-495, 1995
- 2) 長堀 薫, 鈴木哲也, 奥田純一ほか: 肝細胞癌に対するマイクロウェーブ凝固療法 (MCT) の根治性と QOL. 三田村圭二編. 肝臓病 Up date. 南江堂, 東京, 1997, p145-149
- 3) 谷川久一, 田中正俊: 肝細胞癌に対するエタノール注入療法. 消外 19: 1159-1165, 1996
- 4) 才津秀樹, 吉田晃治, 朔元則ほか: マイクロ波凝固壊死療法 (MCN). 消外 21: 481-487, 1998
- 5) Tabuse K: A new operative procedure of hepatic surgery using a microwave tissue coagulator. Arch Jpn Chir 48: 160-172, 1979
- 6) Nagahori K, Matsuda M, Matsumoto Y: Recurrence pattern in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. Yamanashi Med Bull 12: 18-22, 1995

## Microwave Coagulation Therapy for Hepatocellular Carcinoma with Severe Liver Dysfunction

Kaoru Nagahori, Kuniya Tanaka, Katsumi Go, Itaru Endo,  
Hitoshi Sekido, Shinji Togo and Hiroshi Shimada  
Second Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine

The safety and antitumor effect of microwave coagulation therapy( MCT )as a local treatment was evaluated in thirty-two patients who had advanced hepatocellular carcinoma ( HCC ) with severe associated liver dysfunction. Hepatectomy was not performed on these patients for the following reasons : severe liver dysfunction( 14 patients ) , multi nodular HCC in both lobes( 15 patients ) , renal failure( 2 patients )and age( 1 patients ) . The number of patients in clinical stage I, II and III were 2, 16 and 14, respectively. The number of patients in stage I, II, III and IV-A were 2, 6, 8 and 16, respectively. The average tumor diameter was 3. 2 cm and the average number of tumors was 2. 5. In 19 patients, the tumor was recurrent HCC. The one-and three-year cumulative survival rates were 46. 5%and 37. 2% , respectively. Using univariate analysis, significantly longer survival rates were noted in patients who had tumors that were smaller than 3 cm in diameter, or who had fewer than 2 tumors(  $p<0.05$  ) . There was no mortality as a result of treatment and neither postoperative bleeding nor abscess formation occurred. MCT was performed without severe complication even in patients with high grade liver dysfunction. Furthermore, in cases having small HCC tumors, good clinical results were achieved.

Reprint requests : Kaoru Nagahori Second Department of Surgery, Yokohama City University, School of  
Medicine  
3-46 Urafune, Minamiku, Yokohama, 232-0024 JAPAN

---