

大型肝細胞癌に対する外科治療とその成績

無再発生存率向上因子の解析から

大阪市立大学第2外科, 第2病理*

首藤 太一 広橋 一裕 久保 正二 田中 宏
塚本 忠司 山本 隆嗣* 池辺 孝 大場 一輝
上西 崇弘 木下 博明

1997年3月末までの17年間の肝細胞癌(肝癌)切除504例中, 在院死, 絶対的非治癒切除を除いた主病巣径 > 5cm の大型肝癌83例を対象に, 30項目の臨床病理学的因子別に無再発生存率を算出し, 単変量・多変量解析を行った。

単変量解析で無再発生存率に有意差をもって関与した因子は肝葉以上切除 (MjR, 49例), 単発病巣 (41例), 門脈内腫瘍栓 (vp) 陰性 (75例), 肝内転移巣 (im) 陰性 (36例), 肝切離面癌浸潤 (tw) 陰性 (36例), 治癒切除 (25例) の6因子であった。多変量解析では im 陰性のみが独立因子として検出された。一方, MjR の49例中16例 (33%) は術前に経皮経肝門脈枝塞栓術 (PTPE) を併施していた。

im 陽性大型肝癌の無再発生存率は不良であるが, 良好な成績を得るためには tw を確保した MjR による治癒切除が必要であり, 手術適応拡大のために PTPE が有効である。

Key words : large hepatocellular carcinoma, major hepatic resection, tumor-free survival, percutaneous transhepatic portal embolization

はじめに

肝細胞癌(肝癌)に対する種々の治療法の開発により小型肝癌の治療には多数の選択肢があるが, 大型肝癌には外科治療が唯一の手段となりうることが多い。一方, 肝癌は切除後も高率に残肝再発¹⁾, 切除後の累積生存率を向上させるために再発後もさまざまな治療が繰り返される²⁾。したがって, 手術成績とそれに関与する因子は術後の無再発生存率で評価するのが妥当であると考えられる。

そこで今回, 大型肝癌切除例の術後無再発生存率の向上に資する因子を検討し, 大型肝癌に対する外科治療のあり方を考察した。

対象と方法

1997年3月末までの17年間の肝癌切除504例中, 在院死31例, 肉眼的に癌が切除しえなかった絶対的非治癒切除61例を除いた主病巣径が5cmより大きな大型肝癌83例を対象に, 次の30項目の臨床病理学的因子別に術後1, 3, 5年無再発生存率を算出するとともに単変量

・多変量解析を行った。

術前臨床因子として年齢, 性, Hepatitis B surface (HBs) 抗原, Hepatitis C virus (HCV) 抗体, 肝癌診断までの follow-up の有無, tumor marker を含む各種肝機能検査ならびに原発性肝癌取扱い規約³⁾による臨床病期をとりあげた。

病理組織学的因子として肉眼的な腫瘍個数, 原発性肝癌取扱い規約による腫瘍肉眼型, 肝内転移巣 (im), 門脈, 静脈, 胆管内腫瘍塞栓 (vp, vv, b) の有無, 腫瘍壊死率, 腫瘍分化度, 併存肝硬変ならびに活動性肝炎の有無をとりあげた。

治療側因子として術前動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization; TAE) と経皮経肝門脈枝塞栓術 (percutaneous transhepatic portal embolization; PTPE) の有無, 肝切除術式, 術中出血量, 原発性肝癌取扱い規約による治癒切除の有無ならびに病理学的な肝切離面癌浸潤 (tw) の有無をとりあげた。

なお本研究では肝切除を肝葉以上切除と肝葉未満切除に区分してとりあつた。また, 門脈右枝 PTPE の適応は教室の田中が既報の通り, 一次的肝葉切除が安全に行えない症例で, 腫瘍が右葉内に多発するか肝

< 1999年5月25日受理 > 別刷請求先: 首藤 太一
〒545 8585 大阪市阿倍野区旭町1 4 3 大阪市立
大学第2外科

Table 1 Clinical variables of large hepatocellular carcinoma

Variable	Tumor-free survival rates after surgery (%)			p value
	1-year	3-year	5-year	
Sex				
male (n = 74)	51	26	21	.8500
female (n = 9)	31	0	0	
Age (years)				
60 (n = 42)	52	29	21	.5809
> (n = 41)	46	16	16	
HBsAg				
(-) (n = 65)	47	25	19	.9174
(+) (n = 18)	54	18	18	
HCV Ab				
(-) (n = 20)	64	27	21	.9958
(+) (n = 29)	46	41	34	
Follow-up				
(-) (n = 47)	51	27	22	.6758
(+) (n = 36)	46	18	15	
Total bilirubin (mg/dl)				
1.0 (n = 51)	45	13	8	.3297
> (n = 9)	15	0	0	
Albumin (g/dl)				
3.5 (n = 9)	73	0	0	.4691
> (n = 30)	38	21	13	
Platelet (× 10 ⁴)				
10 (n = 3)	67	0	0	.4352
> (n = 36)	43	24	15	
ICG _{R15} (%)				
20 (n = 66)	50	25	20	.2837
> (n = 17)	46	12	0	
AST (IU)				
100 (n = 51)	44	11	5	.4038
> (n = 10)	16	16	16	
ALT (IU)				
100 (n = 54)	41	13	8	.8397
> (n = 7)	29	0	0	
Clinical stage #				
I (n = 69)	44	23	18	.2061
II (n = 14)	77	22	22	
AFP (ng/mL)				
100 (n = 49)	53	30	25	.0648
> (n = 33)	42	13	9	
PIVKA- II (AU/mL)				
< 0.06 (n = 7)	17	0	0	.2430
(n = 31)	43	20	13	

Classification by liver cancer study group of Japan ³.

HBsAg ; Hepatitis B surface antigen

HCV Ab ; Hepatitis C virus antibody

AST ; Aspartate aminotransferase

ALT ; Alanine aminotransferase

ICG_{R15} ; Indocyanine green retention rate at 15 minutes

AFP ; Alfa-feto protein

PIVKA-II ; Protein induced by vitamin K absence-II

Fig. 1 Tumor-free survival rates for large HCC between with single nodular lesion and with multiple nodular lesions (p = .0018)

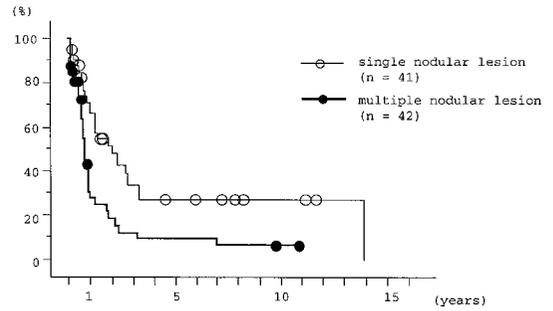


Fig. 2 Tumor-free survival rates for large HCC between with intrahepatic metastasis (im) and without im (p < .0001)

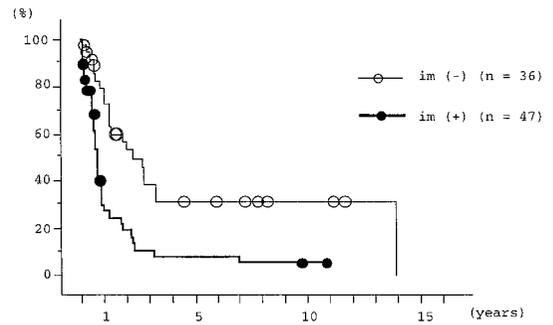
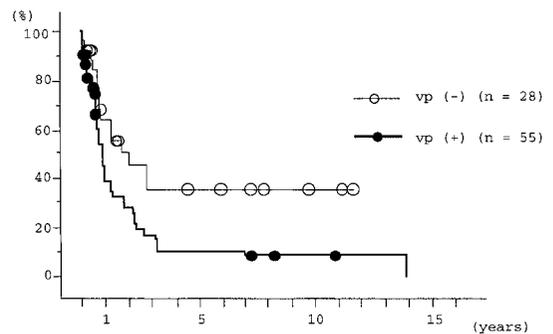


Fig. 3 Tumor-free survival rates for large HCC between with portal invasion (vp) and without vp (p = .0142)



門側に存在する場合か、肝表面に存在する場合でも転移再発がおこることが予想される場合とした^{4,5)}。

対象83例は退院後当科外来で2か月に1度の超音波

検査 (ultrasonography ; US) と Computed tomography ならびに tumor marker を含めた肝機能検査で経過観察し、このうち2種類の方法で陽性所見が出現した場合に再発を疑い、動脈造影またはUS下針生検術

Table 2 Pathologic variables of large hepatocellular carcinoma

Variable	Tumor-free survival rates after surgery (%)			p value
	1-year	3-year	5-year	
Number of tumor				
single (n = 41)	69	34	27	.0018
multiple (n = 42)	28	12	9	
Macroscopic finding				
single nodular type (n = 28)	72	30	25	.0584
other type (n = 55)	37	20	15	
Intrahaptic metastasis (im)*				
(-) (n = 36)	76	39	32	<.0001
(+) (n = 47)	27	11	8	
Portal invasion (vp)*				
(-) (n = 28)	64	36	36	.0142
(+) (n = 55)	41	17	11	
Hepatic vein invasion (vv)*				
(-) (n = 75)	52	24	19	.4406
(+) (n = 8)	20	20	20	
Bile duct invasion (b)*				
(-) (n = 78)	49	24	19	.5382
(+) (n = 5)	33	0	0	
Tumor necrosis (%)				
90 (n = 47)	43	19	11	.2414
>90 (n = 14)	55	34	34	
Tumor differentiation*				
well of moderately (n = 47)	51	25	16	.5654
poorly (n = 32)	47	20	20	
Cirrhosis*				
(-) (n = 40)	52	32	28	.1102
(+) (n = 43)	47	17	11	
Active hepatitis*				
(-) (n = 19)	39	11	0	.5915
(+) (n = 20)	47	19	0	

*These variables were confirmed by microscopic examination.

で確定診断した。

単変量解析と有意差検定には Kaplan-Meier 法と Log-rank 検定を、多変量解析には Cox の比例ハザードモデルを用い、p 値が0.05未満を有意差ありとした。

結 果

1. 単変量解析

術前臨床因子のうち無再発生存率の向上に關与するものはなかった (Table 1)。

病理組織学的因子では肉眼的単発例 (41例, Fig. 1), im 陰性例 (36例, Fig. 2), vp 陰性例 (75例, Fig. 3) が無再発生存率の向上に關与していた (Table 2)。

治療側因子では肝葉以上切除例 (49例, Fig. 4), 治癒切除例 (25例, Fig. 5), tw 陰性例 (36例, Fig. 6) が無再発生存率の向上に關与していた (Table 3)。PTPE

Fig. 4 Tumor-free survival rates for large HCC between with major hepatic resection and minor hepatic resection (p= .0265)

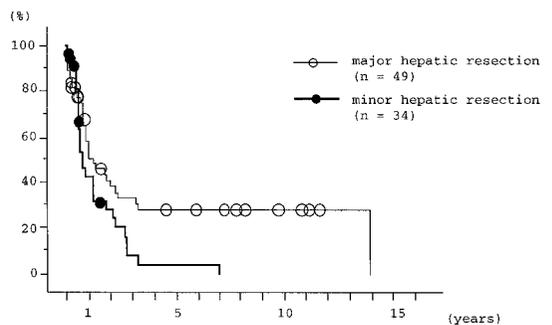


Fig. 5 Tumor-free survival rates for large HCC between with curative operation and non-curative operation (p=.0078)

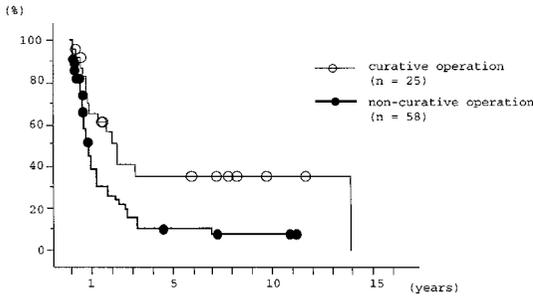


Fig. 6 Tumor-free survival rates for large HCC between with incomplete surgical margin (tw) and without tw (p=.0172).

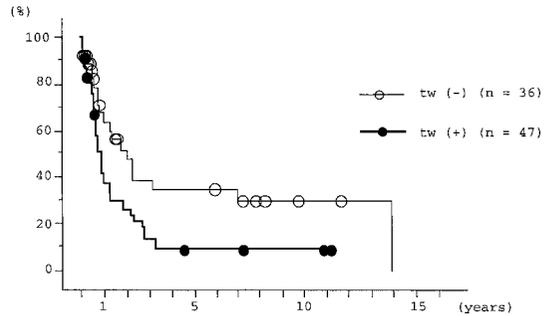


Table 3 Therapeutic variables for large hepatocellular carcinoma

Variable	Tumor-free survival rates after surgery (%)			p value
	1-year	3-year	5-year	
TAE before surgery				
(- ̄ n = 41)	50	16	13	.5971
(+ ̄ n = 42)	49	31	25	
PTPE before surgery				
(- ̄ n = 63)	48	19	13	.1134
(+ ̄ n = 20)	61	39	39	
Types of hepatic resection*				
major(n = 49)	53	33	28	.0265
minor(n = 34)	43	8	4	
Blood loss at surgery(g)				
1,000(n = 14)	67	38	38	.1142
> 1,000(n = 64)	47	21	15	
Curative resection#				
(- ̄ n = 58)	41	15	11	.0078
(+ ̄ n = 25)	66	41	36	
Complete surgical margin(tw)§				
(- ̄ n = 36)	64	39	35	.0172
(+ ̄ n = 47)	39	14	9	

TAE ; Transcatheter arterial embolization

PTPE ; Percutaneous transhepatic portal embolization

* ; Major hepatic resection means resection of a portion of the liver equal to or more than a hemihepatic lobe, and minor hepatic resection consists of segmentectomy, subsegmentectomy, and limited resection.

; Curative resection was defined as complete removal by hepatic resection of all recognizable hepatocellular carcinoma diagnosed by preoperative imaging tests or intraoperative histologic examination of frozen sections of tumor.

§ ; Surgical margin means on microscopic cancer infiltration in distance within 5mm between the surgical cut surface and tumor.

施行例(20例)は非施行例に比べ無再発生存率が良好であったが、有意差はみられなかった(Fig. 7)。しかし、肝葉以上切除例ではPTPEを術前に併施すること

が多かった(Table 4)。さらに肝癌に対する手術適応基準として広く用いられている予後得点⁶⁾をPTPE後肝葉以上切除施行16例のPTPE前後で比較したところ、

Fig. 7 Tumor-free survival rates for large HCC between with percutaneous transhepatic portal embolization (PTPE) and without PTPE (p = .1134)

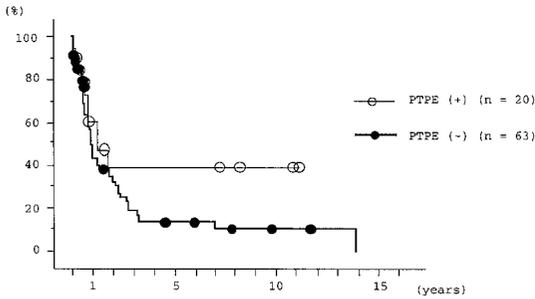


Table 4 Relationship between PTPE and hepatic resection*

	PTPE		p value#
	(+)	(-)	
Major hepatic resection	16	33	.0372
Minor hepatic resection	4	30	

PTPE ; Percutaneous transhepatic portal embolization

* ; Major hepatic resection means resection of a portion of the liver equal to or more than a hemihepatic lobe, and minor hepatic resection consists of segmentectomy, subsegmentectomy, and limited resection.

; by Chi-square & Fisher's exact test

全例で改善したうえに、肝切除安全域を40点未満と仮定すると、16例中8例がPTPEにより安全域に到達していた (Table 5).

II. 多変量解析

無再発生存率向上に關与する独立因子としてim陰性のみが検出された (Table 6).

考 察

1980年代後半に登場した Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) は肝癌に対する治療法選択に

Table 5 Prognostic scores before and 2 weeks after percutaneous transhepatic portal embolization (PTPE) for 16 patients with major resection

No	Age	Sex	Prognostic scores		p value
			Before PTPE	After PTPE	
1	67	M	47	39	
2	68	M	65	56	
3	65	M	46	38	
4	60	M	43	34	
5	66	M	70	54	
6	36	M	43	18	
7	52	M	41	31	
8	53	M	43	33	
9	62	M	65	59	
10	40	M	27	21	
11	61	M	49	22	
12	53	M	56	48	
13	69	F	62	61	
14	67	M	48	28	
15	69	F	49	43	
			50 ± 12	40 ± 12	.0327#
16	59	M	122	117	

All cases were performed right bisegmentectomy.

Since case 16 was suffered from abnormality of indocyanine green excretion, the data was omitted from statistics.

; This was expressed as means ± standard deviation and compared by Mann-Whitney U test.

大きな影響をおよぼした⁷⁾. すなわち症例を選択すればPEITでも対処可能であり、侵襲が少ないうえに繰り返し施行できるという利点から多くの内科医が肝切除やTAEをはじめとする経動脈の治療にかわってPEITを支持するようになった. 最近ではPEITと同様にUS guide下に施行しうる Percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT)も注目を集めており⁸⁾, 少なくとも腫瘍径3cm以下の小型肝癌に対しては初期治療として肝切除あるいはPEITやPMCTに経動脈の治療のいずれの治療を選択するかは現在最も controversialな問題の一つである⁹⁾. 他方、大型肝癌

Table 6 Multivariate analysis using Cox's proportional Hazards model

Variable	Coefficient	SE	Relative risk	p value
Intrahepatic metastasis (-)	1.476	0.575	0.226	.0098

This variable was confirmed by microscopic examination.

SE : standard error

に対しては依然肝切除を中心とした外科治療が唯一の治療法であり、外科医がその真価を問われるところである。

ところで、肝癌は切除後も高率に残肝再発をきたすが、綿密な術後の経過観察による再発の早期発見と、再発後治療を繰り返し行うことで近年切除後累積生存率は向上している¹³⁾。しかし、切除後の無再発生存率は依然向上せず¹⁾、その改善には残肝再発の原因である転移性再発と多中心再発に対する予防法の確立が急がれる。しかし、本邦の肝癌はその背景に viral infection に起因する障害肝を併存することが多く¹⁰⁾¹¹⁾、この障害肝を根治する有効な方法がない現状では多中心性再発の制御は困難であるように思われる。特に HCV 関連肝癌では多中心性再発の risk が高い¹²⁾、教室では初期治療時にすでに再発後の治療まで考慮した治療戦略を行っている¹¹⁾。一方転移性再発は初回の治療で防止しうる可能性が残されているため初回の手術術式の選択が重要である。

元来肝癌の肝内転移は肝癌細胞の経門脈性の拡がりによるとされており¹³⁾、im、vp 因子の存在は再発を予測するうえで特に重要である¹⁴⁾。比較的良好な予後が期待される小型肝癌ですら im、vp 併存例の予後は悪いといわれている¹⁵⁾、多変量解析による今回の検討でも im 陰性のみが無再発生存率向上の独立因子として検出され、im、vp 併存例に対する有効な外科治療が必要であると改めて認識された。

教室ではこれら肝癌細胞の経門脈性進展の阻止効果を期待して PTPE を考案、臨床例に試みてきたが¹⁶⁾¹⁷⁾、次第に肝硬変などの障害肝に対する手術適応の拡大へとその目的が変更した⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。今回の検討でも肝葉以上切除49例では PTPE 施行例が明らかに多い、少なくともその8例では PTPE によって安全に肝葉以上切除が施行しえるようになったため、肝葉以上切除の手術適応拡大のために PTPE は有用であったと考えている。しかし、有意差はないものの PTPE 施行例で無再発生存率が良好な結果が得られる傾向にあることや、PTPE 施行後非肝切除であったにもかかわらず良好に経過した大型肝癌例を経験したことから²⁰⁾、PTPE は肝癌細胞の経門脈性進展阻止に役立つ可能性も否定できないと考えている¹³⁾。

切除肝癌の無再発生存率を向上させる臨床病理学的因子には前述の im、vp 因子陰性の他に肝硬変非併存¹⁴⁾、肝機能良好例²¹⁾、無輸血例²²⁾²³⁾などが報告されているが、治療側因子の報告は少ない。大型肝癌に限

定した今回の検討では治療側因子として肝葉以上切除、根治切除ならびに tw 陰性が有意な無再発生存率の向上因子として検出された²⁴⁾。このうち対象とした大型肝癌に対して治癒切除を得るためには、肝癌取扱い規約上 HR、H かつ tw 陰性が必要となるため、上記の3因子のうち tw 陰性となるように肝葉以上切除を行えば必然的に治癒切除となることも多い。すなわち肝葉以上の切除が他の2因子を凌駕することが多いため、大型肝癌に対する外科治療目標を肝葉以上の切除とすることが、良好な無再発生存率を得る条件であると思われた²⁵⁾。

なお、本論文の要旨は第60回日本臨床外科学会総会(1998年、広島)で発表した。

文 献

- 1) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S et al : Changes and results of surgical strategies for hepatocellular carcinoma : Results of a 15-year study on 452 consecutive patients. Surg Today 28 : 1124-1129, 1998
- 2) Shuto T, Kinoshita H, Hirohashi K et al : Indications for, and effectiveness of, a second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 43 : 932-937, 1996
- 3) 日本肝癌研究会編 : 原発性肝癌取扱い規約 . 第3版 . 金原出版, 東京, 1992
- 4) 田中 宏, 木下博明, 広橋一裕ほか : 肝切除前門脈塞栓療法の適応と意義 . 臨外 53 : 1435-1439, 1998
- 5) 田中 宏, 木下博明, 広橋一裕ほか : 術前門脈塞栓術の導入 . 日外会誌 99 : 234-240, 1998
- 6) 山中若樹, 岡本英三 : 重回帰分析を用いた肝切除の適応判定 . 日外会誌 84 : 126-134, 1983
- 7) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄 : 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療 . 肝臓 24 : 920, 1983
- 8) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T et al : Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer 74 : 817-825, 1994
- 9) Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K et al : Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma. Arch Surg 131 : 71-76, 1996
- 10) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S et al : Differences of resected hepatocellular carcinoma with hepatitis B or C virus. Hepatogastroenterology 45 : 1722-1725, 1998
- 11) 久保正二, 広橋一裕, 田中 宏ほか : 肝炎ウイルス病態からみた肝細胞癌治療戦略 . 消外 21 : 425-430, 1998

- 12) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K et al : Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 89 : 419-426, 1998
- 13) Matsumata T, Kanematsu T, Takenaka K et al : Lack of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma by temporary portal venous embolization with starch microspheres. *Surgery* 105 : 188-191, 1989
- 14) Nagasue N, Uchida M, Makino Y et al : Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 105 : 488-494, 1993
- 15) 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二ほか : 小型肝細胞癌に対する外科治療の変遷とその成績. *日外科系連会誌* 23 : 948-952, 1998
- 16) 木下博明, 酒井克治, 広橋一裕ほか : 肝細胞癌に対する経皮経肝門脈枝塞栓術. *肝臓* 25 : 1504, 1984
- 17) Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al : Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 10 : 803-808, 1986
- 18) Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K et al : Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg* 17 : 109-115, 1993
- 19) 田中 宏, 木下博明, 広橋一裕ほか : 術前経皮経肝門脈枝塞栓術による肝切除の適応拡大と安全性の向上. *日外会誌* 95 : 1317-1323, 1992
- 20) 竹村雅至, 木下博明, 広橋一裕ほか : TAE・PTPE併用により, 長期生存中の非切除肝癌例. *肝臓* 34 : 844-848, 1993
- 21) Adachi E, Maeda T, Matsumata T et al : Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 108 : 768-775, 1995
- 22) Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T et al : Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 115 : 303-309, 1994
- 23) Matsumoto T, Ikeda Y, Hayashi H et al : The association between transfusion and cancer-free survival after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 72 : 1866-1871, 1993
- 24) Lai ECS, Ng IOL, You KT et al : Hepatectomy for large hepatocellular carcinoma : The optimal resection margin. *World J Surg* 15 : 141-145, 1991
- 25) Capussotti L, Borgonovo G, Bouzari H et al : Results of major hepatectomy for primary liver cancer in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 81 : 427-431, 1994

Surgical Strategies and Tumor-free Survival in Large Hepatocellular Carcinoma

Taichi Shuto, Kazuhiro Hirohashi, Shoji Kubo, Hiromu Tanaka, Tadashi Tsukamoto, Takatsugu Yamamoto, *Takashi Ikebe, Kazuki Oba, Takahiro Uenishi and Hiroaki Kinoshita
Second Department of Surgery, Second Department of Pathology*,
Osaka City University Medical School

Eighty-three patients with large hepatocellular carcinoma (> 5cm), who underwent hepatic resections were analyzed for 30 clinicopathologic variables related to tumor-free survival after surgery. Univariate analysis showed that major hepatic resection (n=49) single nodular case (n=41) no portal invasion (n=75), no intrahepatic metastasis (n=36), complete surgical margin (n=36) and curative operation (n=25) were significant independent factors for longer tumor-free survival. Using multivariate analysis, only no intrahepatic metastasis on its own found to be an independent factor. Although 16 of 49 patients with major hepatic resection underwent percutaneous transhepatic portal embolization before surgery, it was not an independent prognostic factor in tumor-free survival. In order to have a long tumor-free survival for large HCCs, curative major hepatic resection with a complete surgical margin seemed to be necessary. Percutaneous transhepatic portal embolization may contribute to extension of surgical indications for large HCCs.

Reprint requests : Taichi Shuto Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School,
1-4-3 Aschi-machi Abeno-ku, Osaka, 545-8585 JAPAN