

肝細胞癌術後骨転移症例の臨床的検討

大阪府立成人病センター外科

竹國 恭司 佐々木 洋 今岡 真義 山田 晃正
大東 弘明 亀山 雅男 平塚 正弘 甲 利幸
石川 治 古河 洋

1989年から1997年の間に当センターで追跡しえた肝細胞癌術後骨転移症例11例の臨床経過と治療成績について検討した。肝細胞癌の骨転移はその晩期に生じることが多く、死因は肝再発死が72%を占め、肝内病巣の制御が予後に影響していた。初回単発骨転移例は7例中5例が骨転移後1年以上生存しておりそれらの予後は比較的良好であった。治療は対症療法が中心であったが、胸骨、肋骨転移例の中で肝内病巣のコントロールが良好であった3例に切除を施行した。切除例3例は最終的にはいずれも骨転移巣は多発病巣となったが、他の症例に比べ骨転移診断後長期生存し、長期の除痛効果がえられた。骨転移に対する切除術は、肝内病巣の制御が良好で、比較的低侵襲で容易に切除しうる部位の単発例に対しては、有効な治療法と考えられた。

はじめに

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma ; HCC) の遠隔成績の向上に伴い、遠隔転移例が増えつつある。HCCの骨転移の頻度は5~14%¹⁾と報告されているが、骨転移例に対する有効な局所治療はほとんどなく、治療の大部分が対症療法に終わる。そのため、HCCの骨転移の予後は不良なことが多く、疼痛や麻痺に対し、放射線療法 (radiation therapy ; RT) や栄養動脈の動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization ; TAE) の併用が第1選択となっている。今回我々は、HCC術後骨転移に対して、骨転移巣切除を含む局所治療を施行しえた症例を中心にその臨床経過と治療成績について検討した。

対象と方法

1989年から1997年までに当センターで肝切除を行った肝細胞癌 (480例) の中で、肝切除後追跡しえた骨転移例11例を対象とした。

1) 原発巣の病態, 2) 肝内病変の変化および治療, 3) 骨転移巣の変化および治療, 4) 経過と予後, 以上の項目を検討した。

結 果

1) 原発巣の病態

11例中男性9例, 女性2例で, 年齢の中央値は63歳

<1999年11月30日受理> 別刷請求先: 竹國 恭司
〒537 8511 大阪市東成区中道1 3 3 大阪府立成人病センター

であった。原発巣に対する手術は9例が相対非治癒以上の切除, 2例が絶対非治癒切除であった。切除範囲はHr0; 3例, Hr1+Hr0; 1例, HrS; 2例, Hr2; 5例で, 摘出標本径の中央値は3.3cm, 分化度は高分化; 3例, 中分化; 7例で1例はTAEによるnecrosisにより不明であった。症例5は標本径1.7cmの高分化肝細胞癌であった。病理学的脈管侵襲は11例中3例に認められた (Table 1)。

2) 肝病変の変化および治療

絶対非治癒切除を除いた9例中7例に肝再発を認めた。これら7例のうち3例が単発再発, 4例が多発再発であった。骨転移診断時には, 7例全例が多発病巣となっていた。これら肝病変は全例骨転移診断以前に認め, 7例中5例は1年以内の再発であった。

骨転移確認までの肝再発に対する治療は, 1例に再手術, 5例に1回から4回のTAEが施行されており, 1例のみが, 治療不能であった。絶対非治癒切除例に対しては術後TAEが施行されていた。骨転移診断後の肝病変に対しては, 4例にTAEを1回ずつ施行したが, 3例には治療は行えなかった (Table 2)。

3) 骨転移巣の変化および治療

骨転移の初発症状は全例, 転移部位に一致する疼痛であった。初発部位は7例が単発 (肋骨2例, 胸骨2例, 仙骨1例, 下顎骨1例, 大腿骨1例) で, 4例は転移診断時にすでに多発病巣であった。骨転移に対する治療は, 骨転移巣が単発で肝再発がコントロールされ

Table 1 Characteristics of primary hepatocellular carcinoma

No.	Age/Sex	Clinical stage	Stage	Operation	Hr	Tumor size(cm)	Histological grade	v
1	61/M	I	II	RC	2	3.0	unknown	-
2	65/M	I	III	RC	S	3.3	moderate	-
3	68/M	I	II	RC	S	2.2	moderate	-
4	60/M	II	III	RNC	2	2.3	moderate	+
5	56/M	I	I	AC	0	1.7	well	-
6	55/F	I	III	RC	2	4.8	moderate	+
7	63/M	I	IV	ANC	0	3.8	well	-
8	67/M	I	II	RC	2	4.0	moderate	-
9	63/M	I	III	RC	2	3.9	moderate	-
10	49/M	I	III	RC	1 + 0	3.0	moderate	-
11	64/F	II	IV	ANC	0	3.8	well	+

AC : absolute curative RC : relative curative RNC : absolute non-curative ANC : relative non-curative

Table 2 Form and treatment of intrahepatic recurrence

No	Intrahepatic recurrence (yes/no)	Form of intrahepatic recurrence	Months from hepatic resection to intrahepatic recurrence	Treatments for intrahepatic recurrence before bone metastasis	Treatments for intrahepatic recurrence after bone metastasis
1	yes	single	55	operation	
2	yes	multiple	10	TAE 3 times	TAE 1 time
3	no				
4	yes	multiple	12	TAE 1 time	TAE 1 time
5	yes	single	27	TAE 1 time	unable
6	no				
7*	/			TAE 1 time	none
8	yes	multiple	10	unable	unable
9	yes	single	8	TAE 4 times	TAE 1 time
10	yes	multiple	10	TAE 1 time	TAE 1 time
11*	/			TAE 2 times	unable

* Case No. 7 and 11 were cases of absolute non-curative

ていた2例に切除を，肝内病変なくRTで疼痛の制御が不能であった1例に，手術時の出血のコントロールのため，栄養動脈のTAE後切除を施行した．RT後疼痛の制御が不能であった1例にTAEを追加し，多発骨転移が急速に進行した1例は局所治療ができなかった．残りの6例にはRTを施行した．初回単発例7例では，治療後鎮痛剤を必要をしなかった期間を除痛効果期間とすると，切除を加えた3例は10，10，21か月(中央値10か月)に対し，RT例では1，1，1，14か月(中央値1か月)であった．初回単発例7例のうち6例は経過中に他の骨にも病巣が認められたが，5例は1年以上の生存を得た(Table 3). また経過中に他の遠隔転移として2例に副腎転移を認めた．

4) 経過と予後

11例の肝切除から骨転移診断までの期間は4~80か

月(中央値12か月)で，肝再発から骨転移診断までの期間は0~21か月(中央値8か月)であった．骨転移診断後11例中7例が死亡，4例が生存中であるが，骨転移から最終確認日までの期間は1~35か月(中央値13か月)，肝切除からの最終確認日までの期間は11~108か月(中央値26か月)であった．骨転移後35か月の長期生存をみた1例(症例3)は骨転移巣の2回の切除を施行した症例であった．骨転移診断からの生存期間は，骨転移切除例(症例1~3)3例は22，15，35か月で他の骨転移例(症例4~11)中央値5か月)と比べて有意に長く($p < 0.05$)，肝切除からの経過も長かった．しかし，他の単発骨転移例(症例4~7)2，13，9，13か月)と比べると，良好であるものの有意差はなかった．骨転移例の死因は，肝再発死が5例，肝再発がなく高カルシウム血症を生じた骨転移死が1例，他病死(急性腎

Table 3 Form, site and treatment of bone metastasis

No	form of first bone metastasis	main lesion of bone metastasis	main treatment for bone metastasis	pain-free interval after main treatment (months)	lesion of second bone metastases	survival from bone metastasis (months)
1	single	sternum	resection	10	multiple	22(alive)
2	single	r-1 st rib	resection	10	multiple	15(alive)
3	single	sternum	RT * + resection	21	rib, pubis	35(dead)
4	single	r-11 th rib	RT	1	radius	2(dead)
5	single	mandible	RT	1	rib	13(dead)
6	single	pubis	RT	1	multiple	9(dead)
7	single	sacrum	RT	14	none	13(alive)
8	multiple	vertebrae, rib	none			1(dead)
9	multiple	ilium, vertebrae	RT	3		8(dead)
10	multiple	sacrum, vertebrae	RT + TAE †	4		12(alive)
11	multiple	femur, pubis	RT	1		2(dead)

* RT ; radiation therapy

† TAE ; transcatheter arterial embolization for the bone

Table 4 Progress

No	period from hepatic resection to bone metastasis (months)	period from intrahepatic recurrence to bone metastasis(months)	survival from bone metastasis (months)	survival from hepatic resection (months)
1	84	16	22	10(alive)
2*	21	11	15	3(alive)
3	8		35	4(dead)
4	12	1	2	14(dead)
5*	35	8	13	48(dead)
6**	6		9	15(dead)
7	4		13	17(alive)
8	10	0	1	11(dead)
9	29	21	8	37(dead)
10	10	0	12	22(alive)
11**	34		2	3(dead)
medium value	12	8	12	26

* ; no intrahepatic recurrence

** ; palliative operation

† ; p < 0.05

不全)が1例であった (Table 4 , 5) .

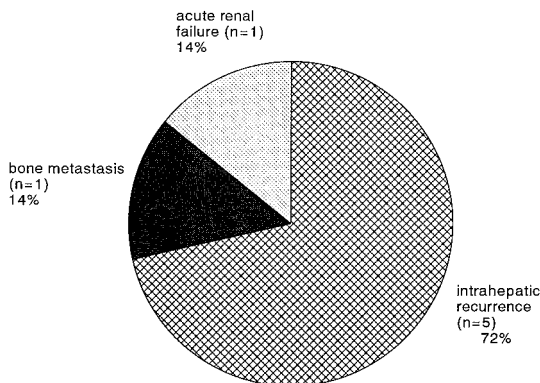
考 察

HCC の遠隔成績向上のためには肝再発の制御は不可欠である . 我々は肝切除後綿密な follow-up を行い再発の早期発見に努め , 再発時の肝機能や腫瘍形態により再切除 , PEIT , TAE²⁾ , あるいはラップ療法³⁾を選択している . これら肝再発に対する治療により HCC の遠隔成績は向上してきたと同時に , 骨転移症例は増加していると考えられる . 骨転移の特徴については原

発巣の病態 , 肝再発の形態 , あるいはアルカリフォスファターゼ , α フェトプロテインといった血液生化学的検査でも明らかにしえなかった .

今回の検討において , 根治切除が施行しえた 9 例中 7 例において骨転移診断前に肝再発が先行しており , しかも肝再発巣は初回が単発であっても , 骨転移発症時には多発病巣化していた . すなわち , 骨転移の治療の際には , 大部分の症例において , 進行した肝病変が同時に存在していたことを示している . すなわち , 本

Table 5 Prognosis



検討での死因をみても、72%は肝再発であり、骨転移自体が予後に関与しているとは言い難かった。また、Otsukaら⁴も、HCCの骨転移症例の90%は肝癌死であったと報告している。つまり、肝病巣がコントロールされていれば、骨転移があっても長期生存が望める可能性がある。

一方、骨転移の転移形式から予後を検討してみると、初回多発例は死亡例3例とも骨転移後1年以内に死亡しているが、初回単発転移例は7例中5例が骨転移後1年以上生存した。また、Matsuuraら⁵やKaizuら⁶は多発骨転移症例は単発骨転移症例に比べて有意に予後が悪く、単発でも多臓器転移を有する症例の予後は不良であるとしている。このことは、死因の大部分が肝再発死であるというものの、やはり骨病変の進行度が低い程、予後良好な傾向があることを示すものである。われわれの症例の中で、単発骨転移例と多発骨転移例の肝病変を比較してみると、単発骨転移例(7例)では、絶対非治癒切除1例を除く6例中2例に肝再発がなく、また、再発のあった4例中2例が単発再発であった。一方、多発骨転移例では、4例中1例が絶対非治癒切除例で、残り3例はいずれも肝再発を認めており、その内1例のみが単発再発であった。また、初回肝切除から、肝再発までの期間を比較すると、多発骨転移例の8~10か月(中央値;9か月)に比べ、単発骨転移例では、10~55か月(中央値;19か月)と、単発骨転移例では無再発期間が長かった。すなわち、単発骨転移例の肝再発病変は、多発骨転移例のそれに比べ、進行度や悪性度が低い傾向にあり、そのことが単発骨転移例の予後が良好な原因と推察される。

HCCの骨転移巣に対する治療法としてRTやTAE

の効果の報告は多く見られる。HCCに対するRTやTAEの症状軽減効果について、伊藤ら⁷は81%、河ら⁸は91%、Matsuuraら⁵は91%、Murakamiら⁹はRT単独94%、TAE単独86%の有効性を報告している。われわれの症例においても、11部位にRT単独治療、1部位にRT+TAE治療が選択されており、その除痛効果は82%であった。しかしながら、RTやTAEの効果は一時的であることが多く、疼痛の再燃や腫瘍の増大が生じている。伊藤ら⁷はRT後3か月以上経過例では72%に症状の再発をみ、これらは再度RTには反応しなかったとしている。実際に本検討でも、単発骨転移症例4例に対するRTの除痛効果期間の中央値は1か月であった。このように、骨転移に対するRTもしくはTAEは一時的なQOL向上の点で有効な治療法と考えられるが、根治性、長期予後の点については問題が残る。我々も骨転移に対する第1選択はRTと考えている。肝内病巣が制御されており骨転移後も長期生存が望める症例に対しては、骨病巣局所の制御が長期間必要となるが、その際、切除が容易な単発骨転移例に対しては、疼痛の永久的制御という意味での局所切除は有効と考えられる。

しかし、骨転移に対する切除例の報告は、極めて少ない。これらはHCCの骨転移が椎骨や骨盤骨に多く切除が困難なうえ、血流が豊富で出血しやすいことが考えられる。若林ら¹⁰、岡本ら¹¹は、原発巣と骨転移巣の同時切除の根治例を報告しているが、その遠隔成績は不明であり、Takiら¹²は骨転移巣4例に切除を行っているが遠隔成績には言及していない。われわれは3例に骨転移巣の切除を行ったが、いずれも比較的小さな侵襲で手術可能な肋骨、胸骨の切除であった。そのうち2例は、骨切除時に肝内病巣がなかったため、また他の1例は肝再発に対する制御が良好であったため、根治的治療を目指して治療を行った。3例ともに、再度多発性の骨転移を認めたが、1例は2回の切除により骨転移後35か月生存し、他の2例は、22か月、15か月生存中である。骨転移診断からの生存期間を比較すると、これら3例は他の症例に比べ有意に長期生存しえた。しかし、これは骨転移巣の切除によって長期生存したというよりは、長期生存が期待できたので切除に踏み切ったと考えている。

以上のことから、肝内病巣の制御が良好で、比較的低侵襲で切除可能な部位の単発骨転移症例に対しては、腫瘍切除術も有効と考えられた。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査 第12報 . 肝臓 38 : 317-330, 1997
- 2) Sasaki Y, Imaoka S, Fujita M et al : Regional therapy in the management of intrahepatic recurrence after surgery for hepatoma. *Ann Surg* 206 : 40-47, 1987
- 3) Sasaki Y, Imaoka S, Shibata T et al : Decollateralization with silicone rubber sheeting for advanced hepatocellular carcinoma ; a preliminary report. *Surgery* 108 : 840-846, 1990
- 4) Otsuka T, Okada S, Nose H et al : Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases. *Hepatogastroenterology* 44 : 251-257, 1997
- 5) Matsuura M, Nakajima N, Ito K : Radiation therapy for bone metastasis of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 3 : 31-35, 1998
- 6) Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y et al : Radiotherapy for osseous metastasis from hepatocellular carcinoma : A retrospective study of 57 patients. *Am J Gastroenterol* 93 : 2167-2171, 1998
- 7) 伊藤茂樹, 山田哲也, 磯村高之ほか : 遠隔転移をともなった肝細胞癌症例の臨床病理学的検討 . 癌の臨 39 : 1721-1725, 1993
- 8) 河 相吉, 播磨敬三, 田中敬正ほか : 肝細胞癌遠隔転移の臨床的検討 . 癌の臨 36 : 2012-2016, 1990
- 9) Murakami R, Baba Y, Furusawa M et al : Short communication : The value of embolization therapy in painful osseous metastasis from hepatocellular carcinomas ; comparative study with radiation therapy. *Br J Radiol* 69 : 1042-1044, 1996
- 10) 若林久男, 松下耕太郎, 濱本 勲ほか : 術前に経皮経肝門脈枝塞栓術を行い肋骨及びリンパ節転移巣を含めて1期的に切除した進行肝細胞癌の1例 . 日消外会誌 28 : 57-61, 1995
- 11) 岡本雅彦, 植木孝宣, 森田修司ほか : 肋骨及び肺転移巣を含めて1期的に切除した肝細胞癌の1例 . 日臨外医会誌 52 : 624-629, 1991
- 12) Taki Y, Yamaoka Y, Takayasu T et al : Bone metastasis of hepatocellular carcinoma after liver resection. *Surg Oncol* 50 : 12-18, 1992

A Clinical Study of Hepatocellular Carcinoma with Bone
Metastasis after Hepatectomy

Kyoji Takekuni, Yo Sasaki, Shingi Imaoka, Terumasa Yamada, Hiroaki Ohigashi,
Masao Kameyama, Masahiro Hiratsuka, Toshiyuki Kabuto,
Osamu Ishikawa and Hiroshi Furukawa

Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease

We investigated the clinical course and the therapeutic outcomes for 11 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) coexisting with bone metastasis after hepatectomy between 1989 and 1997. Bone metastasis of HCC very frequently occurred in the advanced stage, and intrahepatic recurrence was the main cause of death in most cases (72%). Cases of solitary bone metastasis were alive longer than 1 year after bone metastasis, and their prognoses were relatively good. Most therapies for bone metastasis were performed conservatively to reduce the pain. The resection of the bone was performed in 3 patients. Though the bone metastases of these patients were progressive and finally changed to multiple foci, they had longer survivals than the other patients and took longer painless period. For HCC patients whose intrahepatic lesion is controllable and the metastatic bone lesion is solitary and easily resectable, resection of the lesions seemed to be effective as the intensive therapy for HCC with bone metastasis.

Key words : hepatocellular carcinoma with bone metastasis, resection of bone metastasis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 33 : 294-298, 2000]

Reprint requests : Kyoji Takekuni Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, 537-8511 JAPAN