

## 肝細胞癌切除後肺転移例に対する肺切除の意義と適応

大阪市立大学第2外科

西野 佳浩 広橋 一裕 首藤 太一 井上 清俊  
葛城 邦浩 田中 宏 久保 正二 木下 博明

われわれが切除した肝細胞癌562例のうち1998年7月までに臨床的に肺転移を来した23例を肺転移巣切除8例(肺切群)と非切除15例(非肺切群)に分け各群の臨床像を比較した。

肺転移時に残肝再発を併発した症例は肺切群, 非肺切群でそれぞれ5例, 10例であった。このうち非肺切群3例には追加治療を行えなかった。肺転移までの期間, 肺転移巣の局在に差はなかったが, その個数は肺切群では全例 countable で, 非肺切群では3例が uncountable であった。

肝切除後累積生存率および肺転移後累積生存率とも肺切群が良好であった( $p=0.0447$ ,  $p=0.0020$ )。また, 非肺切群死亡11例中3例が肺転移に起因する癌死であったが, 肺切群死亡4例の死因は肺転移によるものでなかった。

肺転移巣数が countable で, 残肝再発の制御されている肝癌切除後肺転移例に対して肺切除を行うべきであると考える。

### 緒 言

肝細胞癌(以下, 肝癌と略記)は切除後も高率に残肝再発を来することが知られているが, 近年再肝切除をはじめ有効な治療を集学的に行うことにより残肝再発は比較的制御されるようになった<sup>1,2)</sup>。このため残肝再発以外の他臓器転移が臨床上問題となり, その対応に苦慮することも多い。原発性肝癌追跡調査<sup>3)</sup>によると, 肝癌切除後の肺転移は他臓器転移の中で最も高頻度にみられるため, 教室での肺転移例を検討し, 肺切除の意義と適応について考察した。

### 対象および方法

1998年7月末までの18年間に教室で切除された肝癌562例中358例(64%)が再発した。このうち臨床的に肺転移と診断された症例は23例であった。これらを肺転移巣切除施行8例(肺切群)と非施行15例(非肺切群)に分け, 両群間の肝切除時臨床病理像と肺転移診断時の臨床像を比較検討した。すなわち肝切除時の年齢, 性, 罹患肝炎ウイルスの頻度, 原発性肝癌取り扱い規約による臨床病期<sup>4)</sup>, 切除腫瘍径ならびに病理組織学的な肝硬変の有無についても検討した。さらに肺転移診断時の年齢, 肺転移診断までの期間, 肺転移巣の局在と個数, 残肝再発巣の有無とその治療の有無ならびに肺以外の他臓器転移の有無についても比較した。

また両群間の予後を比較するとともにその死因についても検討した。

教室では肝癌術後に残肝再発の検索のため3か月ごとに腹部超音波検査と腹部 computed tomography (CT) を交互に行い, 他臓器転移検索のため1年ごとに骨 scintigraphy および胸部単純撮影 (CXR) を行っている。CXR で肺転移の診断がされた際の肺転移巣数の診断には5mm thin slice での全肺野 CT を用いている。

なお, 教室における転移性肺腫瘍に対する基本術式は腋窩開胸下の楔状切除である。またたとえ肺転移巣が両側であっても術前肺機能が良好であれば1期的に両側の手術を施行している。今回の肺切群でも全例とも1期的に楔状切除を施行したが<sup>5)</sup>, 肺切除後の重篤な合併症はみられなかった。

統計学的処理は Mann-Whitney U 検定と  $\chi^2$  検定 (Fisher の直接法) を用い, 生存率の算出・検定には Kaplan-Meier 法・Logrank 検定をそれぞれ用いた。p value は  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

### 結 果

#### I. 初回肝切除時の臨床病理像

年齢, 性, 罹患肝炎ウイルス, 臨床病期, 肝癌腫瘍径, 肝硬変の有無に差はみられなかった (Table 1)。

#### II. 肺転移診断時の臨床病理像

初回肝切除から肺転移診断までの期間, 肺転移巣の局在に差はみられないものの, 肺切群では術前検査に

< 2000年4月26日受理 > 別刷請求先: 西野 佳浩  
〒545 8586 大阪市阿倍野区旭町1 4 3 大阪市立  
大学第2外科

Table 1 Clinicopathological features at hepatic resection for hepatocellular carcinoma

	PR (n = 8)	non-PR (n = 15)	p value
Age( years )	56	58	0.2868 *
Male : female	8 : 0	12 : 3	0.5257
Hepatitis B surface antigen			
absent	6	10	> 0.9999
present	2	5	
Hepatitis C virus antibody			
absent	4	4	0.6372
present	3	6	
Clinical stage #			
I	6	10	> 0.9999
II	2	5	
Tumor diameter( cm )	8.5	7.0	0.8465 *
Cirrhosis			
absent	2	4	> 0.9999
present	6	11	

PR : Group of pulmonary resection for pulmonary metastasis

\* : These results were expressed as the mean and compared by the Mann-Whitney U test. The others were compared by the chi-square and Fisher 's exact test

# : Classification by liver cancer study group of Japan<sup>4)</sup>

において全例とも肺転移巣数が10個未満であったのに対し、非肺切群では3例が10個以上であった。

肺転移診断時に残肝再発を併存した症例は肺切群、非肺切群でそれぞれ5例(63%)、10例(67%)であったが、肺切群ではその全例に transcatheter arterial embolization ,肝動脈内抗癌剤注入療法 ,percutaneous ethanol injection therapy ,または microwave coagulation therapy を施行していた。一方、非肺切群で残肝再発治療をしたのは10例中7例で、3例にはいかなる治療も行われなかった (Table 2)。

### III . 非肺切群の肺切除断念理由

15例の切除断念理由のうち、残肝再発制御が困難な症例や肺以外の他臓器転移併存例がその主な原因となっていたほか、肝機能の低下など全身状態からの耐術不能は2例にみられた (Table 3)。

### IV . 肺転移例の予後 (転移後生存率)

初回肝切除後1, 5, 10年累積生存率は、肺切群では100, 63, 31%, 非肺切群では67, 17, 17%であり、両群間に有意差を認めた ( $p=0.0447$ , Fig. 1)。一方、肺転移診断後1, 3, 5年累積生存率は、それぞれ88, 45, 45%と16, 0, 0%であり、両群間に有意差を認めた ( $p=0.0020$ , Fig. 2)。なお、肺転移23例を肺転移診断時の

Table 2 Clinical features at the diagnosis of pulmonary metastasis

	PR (n = 8)	non-PR (n = 15)	p value
Age( years )	60	61	0.8365 *
Interval days from hepatic resection to PM( days )	1,458	966	0.3483 *
Number of nodules of PM			
10	8	12	0.5257
< 10	0	3	
Laterality of PM			
unilateral	4	5	0.6570
bilateral	4	10	
Intrahepatic recurrence			
absent	3	5	> 0.9999
present #	5( 5 )	10( 7 )	
Distant metastasis except for PM			
absent	5	9	> 0.9999
present	3	6	
bone	1	3	
brain	2	3	
others	0	1	

PR : Group of pulmonary resection for pulmonary metastasis

PM : Pulmonary metastasis

\* : These results were expressed as the mean and compared by the Mann-Whitney U test. The others were compared by the chi-square and Fisher 's exact test

# : Numbers in parentheses represent the patients with any treatment for intrahepatic recurrence

Table 3 Chief cause of inoperable cases

	non-PR (n = 15)
Uncontrollable intrahepatic recurrence	4
Other distant metastasis	4
Multiple pulmonary metastases	4
Poor risk for surgery	2
Unknown	1

PR : Group of pulmonary resection for pulmonary metastasis

残肝再発の有無で比較したところ、残肝再発の有無では再発後生存率に差がみられなかった (Fig. 3)。

### V . 肺転移例の死因

同時期までに肺切群の4例と非肺切群の11例が死亡したが、肺切群では肺転移による呼吸不全が直接死因となる症例が認められなかったのに対して、非肺切群では残肝再発死が多いうえに、3例(20%)では肺炎や呼吸不全など肺転移に起因する病態が直接死因となっ

ていた (Table 4).

Fig. 1 Survival rates after hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC). Thick line, pulmonary resection (PR) group (n=8); thin line, non-PR group (n=15). There was a significant difference between the groups (p=0.0447 by the Logrank test).

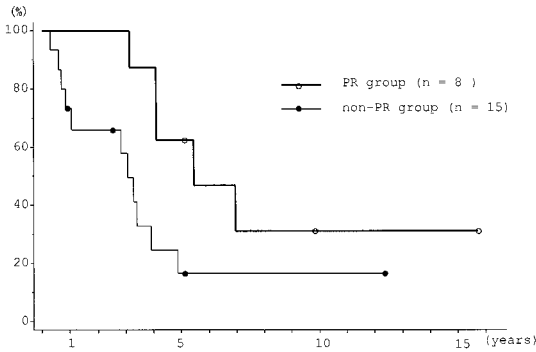
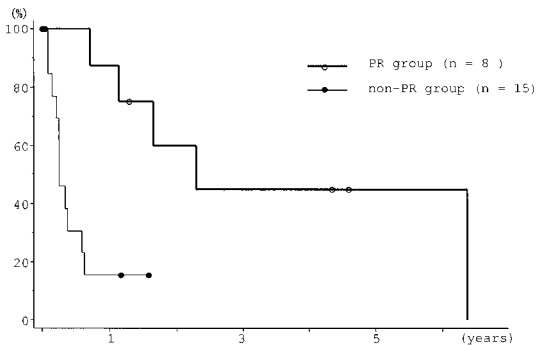


Fig. 2 Survival rates after the diagnosis of pulmonary metastasis. Thick line, PR group (n=8); thin line, non-PR group (n=15). There was a significant difference between the two groups (p=0.0020).



考 察

肝癌は異時性多中心性発生も含めて肝切除後も高率に残肝再発を来すが<sup>1)2)3)</sup>, 他臓器転移の中では肺転移が最も高頻度であり, 他臓器転移の36.5%, 肝切除後再発の5.6%を占めると報告されている<sup>3)</sup>. 肝癌の肺転移例は主に多発性で同時に残肝再発を伴うことも多いため<sup>3)</sup>, 従来肺切除の対象とならないことが多かった<sup>5)</sup>. しかし, 残肝再発に対する治療の進歩にともない, 他臓器転移, 特に肺転移例の対処が肝癌の予後を左右する因子となりつつある.

転移性肺腫瘍に対する Thromford<sup>7)</sup>の4原則は1)患者が手術に耐えられること, 2)原発巣が治療されていること, 3)肺以外に遠隔転移がないこと, 4)肺転移巣がX線像上片側に限られていること, であるが, この原則が長く外科治療の指針とされてきた. 教室でもこの原則に基づいて転移性肺腫瘍に対する手術適応を

Fig. 3 Survival rates after the diagnosis of pulmonary metastasis. Thick line, the patients with intrahepatic recurrence (n=15); thin line, the patients without intrahepatic recurrence (n=8). There was no significant difference between the two groups (p=0.7634).

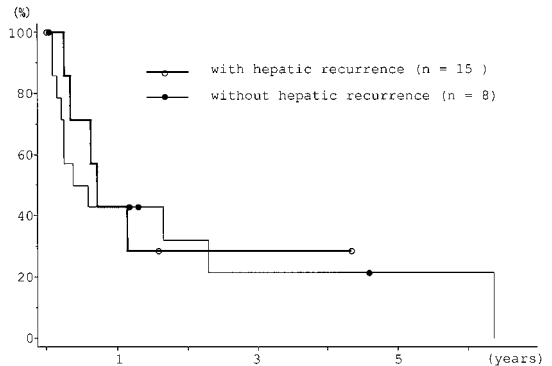


Table 4 Chief cause of death

	PR (n = 4)*	non-PR (n = 11)*
Pulmonary metastasis	0	3
Intrahepatic recurrence (hepatic failure)	2	7
Other distant metastasis	1( brain )	1( brain )
Other disease	1( cerebral hemorrhage )	0

PR : Group of pulmonary resection for pulmonary metastasis

\* : Four of PR and 4 of non-PR group were alive

決定してきたが、1990年の McCormack<sup>8)</sup>の報告以来、症例によっては4原則中4を取り除く傾向にある。すなわち原発臓器である肝に残肝再発が無いが、存在しても制御されている症例では、たとえ多発肺病巣例であっても肺切除をするよう手術適応を上げた<sup>5,9)</sup>。しかし肺転移巣数については、術前検査で10個以上の陰影を認める場合は無数の肺転移巣があることが推定され、手術適応にはなり難いが<sup>5)</sup>、肺転移巣数が10個未満であればたとえ術中の視診および触診上でそれ以外の肺転移巣が発見され、それを上回ったとしても摘出は十分可能であり、肺転移巣の大きさや局在にかかわらず肺切除の対象となると考えている<sup>5,9)</sup>。

さらに、肝癌の肺転移例への治療を考慮する際に、他臓器癌の肺転移と異なるのは併存肝障害の程度である。肺転移と診断された23例中17例は肝硬変を併存していたが、このような症例に対して肺切除を考慮する際には Thomford の4原則の1) すなわち耐術能として残肝機能を十分検討して肺切除適応を決定している。

実際の肺切除は前述のように腋窩開胸による楔状切除を基本術式としているが、両側肺転移例でも術前術中の全身状態を観察し、かつ術後の肺機能も勘案したうえで、可能な限り1期的に行うようにしている<sup>5)</sup>。2期的手術では1側手術後に対側再発巣が増大すること、手術後の免疫能の低下によって新たな肺転移巣が出現する危険性が報告されているからである<sup>5)</sup>。

今回の検討で肺切群の予後は非肺切群に比べて良好であった。その理由は肺切除によるものではなく残肝再発が制御され、他臓器転移のない症例を選択した当然の結果とも考えられる。しかし、肺切群では肺転移に起因したと考えられる死亡例が認められなかったうえ、肺転移に対する他の有効な治療法のない現況を勘案すれば、前述の適応つまり、1) 患者が手術に耐えられること、2) 残肝再発が制御されていること、3) 肺

以外に遠隔転移がないこと、を満たしていれば肺切除を施行すべきであると考えている<sup>10)</sup>。さらに肺転移を肝癌の末期状態とは考えず病変が未だ肺のみにとどまっている状態であると理解して対応すれば、肺切除の適応はさらに拡大されると考える。もちろん肝切除後には肝機能予備力の低下した症例も多く、その手術適応の決定には慎重さが要求されると考えている。

## 文 献

- 1) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S et al : Changes and results of surgical strategies for hepatocellular carcinoma. *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 : 原発性肝癌追跡調査 . 第13報 . 日本肝癌研究会事務局, 京都, 1996
- 4) 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
- 5) 木下博明, 井上清俊, 山本良二ほか : 転移性肺腫瘍の外科治療 . *日臨外医会誌* 53 : 1501-1506, 1992
- 6) 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
- 7) Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT : The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 49 : 357-363, 1965
- 8) McCormack P : Surgical resection of pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol* 6 : 297-302, 1990
- 9) 井上清俊, 山本良二, 西山典利ほか : 骨肉腫肺転移に対する切除症例の予後因子に関する検討 . *日胸外会誌* 44 : 1063-1069, 1998
- 10) Lam ST, Lo CM, Yuen WK et al : Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 85 : 1198-1200, 1998

Significance and Indication of Surgery for Pulmonary Metastasis after  
Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma

Yoshihiro Nishino, Kazuhiro Hirohashi, Taichi Shuto, Kiyotoshi Inoue, Kunihiro Katsuragi,  
Hiromu Tanaka, Shoji Kubo and Hiroaki Kinoshita  
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Between 1981 and 1998, 562 patients with hepatocellular carcinoma ( HCC ) underwent hepatic resection, and during the same period, 23 of these patients were detected to have pulmonary metastases. These 23 patients with pulmonary metastases were divided into two groups according to the mode of treatment of the pulmonary metastases ; the pulmonary resection group ( PR group : n=8 ) and the non-pulmonary resection group ( non-PR group : n=15 ). The clinicopathological profile of both the groups as analyzed to elucidate the usefulness of surgical treatment for these patients. At the time of the first hepatic resection, there was no significant difference in the clinicopathological profile between the two groups. The pulmonary metastases were countable in all the patients of the PR group, while they were uncountable in 3 patients of the non-PR group. The existence of hepatic recurrence at the time of diagnosis of the pulmonary metastases had no bearing on the prognosis. The survival rate after the first hepatic resection in the PR group was significantly higher than that in the non-PR group (  $p < 0.05$  ). It can be concluded that resection of the pulmonary metastases in patients with countable pulmonary lesions resulted in a favorable outcome with no deaths due to respiratory failure. Consequently, pulmonary resection, if possible, should be the treatment method of choice in these patients.

Key words : hepatocellular carcinoma, pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma, metastatic lung cancer, pulmonary resection

[ Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 1468 - 1472 2000 ]

Reprint requests : Yoshihiro Nishino Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School  
1-4-3 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka City, 545-8585 JAPAN

---