

臨床経験

肝細胞癌外科的治療後の肝外転移に対する治療法の検討

国立大分病院外科

坂本 和彦 中島 公洋 御江慎一郎
蓮田慶太郎 穴井 秀明

1996年から2000年までに当科で外科的治療を施行した105例(切除62例,焼灼治療43例)の肝細胞癌症例中,12例の肝外転移症例の臨床病理学的特徴とその治療法について検討した.

12例中9例に肝内再発を認めたが,集学的治療によって6例はコントロールが良好であった.肝外転移部位の内訳は肺7例,腹膜5例,リンパ節4例,副腎3例,骨1例,脳1例,胃1例で,治療は切除15例,全身化学療法6例,放射線療法3例であった(症例の重複あり).肝外転移症例の1,3年累積生存率は67%,39%であった.肝外転移症例を肝外転移切除群,非切除群に分け生存率を検討したところ,切除群が有意に予後良好であった.肝外転移切除症例はいずれも肝内再発がコントロールされていた.

肝細胞癌の肝外転移に対しては,肝内再発がコントロールされている場合,外科的切除によってその予後が向上すると考えられた.

はじめに

肝細胞癌術後の再発形式は経門脈的な肝内転移や,多中心性発生による肝内再発が一般的であり,肝外転移は他の消化器癌と比べて少ないのが特徴と言える.また,治療としては肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization; 以下,TAE),持続肝動注療法(continuous arterial infusion; 以下,CAI)経皮的エタノール注入療法(percutaneous ethanol injection therapy; 以下,PEIT),再切除,マイクロ波凝固術(microwave coagulation therapy; 以下,MCT),ラジオ波熱凝固術(radio frequency ablation; 以下,RFA)といった内科的,外科的治療により予後良好で,肝内病巣の長期コントロールが可能になってきた.しかし,肝内再発のコントロールが良好になるとともに,肝外転移の問題が生じてきている.今回,我々は当科で経験した肝細胞癌の外科的治療後の肝外転移を来した症例について検討し,その臨床的特徴と治療法について考察した.

対象と方法

1996年から2000年までに当科で外科的治療を施行した105例(切除62例,焼灼治療43例)の肝細胞癌の中で,肝外転移を来した12例(11.4%)を対象とし

た.原発巣の臨床病理学的特徴,初回治療,肝内再発に対する治療,肝外転移症例の再発様式や治療と予後について検討した.そして肝外転移症例を,肝外転移巣の外科的切除群と非切除群について分けて,その予後を比較検討した.生存率の算出,検定はKaplan-Meier法,Wilcoxon検定を用い,危険率5%未満を有意差ありとした.

結 果

12例中男性8例,女性4例で,平均年齢は 61 ± 11 歳,術前平均ICG15分値は $20 \pm 8\%$,術前臨床病期はIが6例,IIが6例であった.初回手術はMCT1例,RFA1例,切除10例で,切除の内訳はHr0:5例,Hr1:1例,Hr2:3例,Hr3:1例であった.平均腫瘍径は 69 ± 34 mm,分化度は中分化4例,低分化8例であった.病理学的脈管侵襲(vp,vv)は6例,病理学的肝内転移(im)は4例であった(Table 1).

12例中9例に肝内再発を認めた.肝内再発までの平均期間は 9 ± 7 か月であった.肝内再発に対する治療は再切除1例,MCT3例,TAE1例,CAI5例であった(症例の重複あり).これら治療によって肝外転移治療時に肝内転移が良好にコントロールできている症例は6例であった(Table 2).なお,肝外転移治療時に肝内再発が集学的治療(TAE,CAI,MCT,RFA,再切除)によってcomplete response(CR)が得られている症例

Table 1 Patient's characteristics initial operation

| No. | Age/Sex | ICG15(%) | Clinical stage | Initial operation | Tumor size(mm) | Histological grade | vp or vv | im |
|-----|---------|----------|----------------|-------------------|----------------|--------------------|----------|---------|
| 1 | 69/M | 19 | II | Hr(rupture) | 42 | moderately | + | - |
| 2 | 53/F | 8 | I | Hr2 | 80 | poorly | + | + |
| 3 | 67/M | 30 | I | Hr0 | 36 | moderately | - | - |
| 4 | 52/M | 13 | I | Hr2 | 69 | poorly | + | - |
| 5 | 76/F | 23 | II | Hr0 | 32 | moderately | + | + |
| 6 | 43/M | 14 | I | Hr(rupture) | 30 | poorly | - | - |
| 7 | 48/M | 12 | I | Hr3 | 91 | poorly | + | + |
| 8 | 59/F | 28 | I | RFA | 60 | poorly | unknown | unknown |
| 9 | 63/M | 31 | II | Hr(rupture) | 64 | poorly | - | + |
| 10 | 60/M | 17 | II | Hr1 | 140 | poorly | - | - |
| 11 | 72/F | 27 | II | MCT | 65 | moderately | unknown | unknown |
| 12 | 75/M | 12 | II | Hr2 | 115 | poorly | + | - |

Table 2 Patient's characteristics intrahepatic recurrence

| No. | Intrahepatic recurrence | Months from initial operation to intrahepatic recurrence | Treatment of intrahepatic recurrence | Control residual liver |
|-----|-------------------------|--|--------------------------------------|------------------------|
| 4 | + | 9 | MCT, CAI | good |
| 5 | + | 5 | CAI | good |
| 6 | + | 19 | MCT, TAE | good |
| 7 | + | 3 | systemic chemo | poor |
| 8 | + | 3 | resection, CAI | good |
| 9 | + | 12 | CAI | good |
| 10 | + | 6 | systemic chemo | poor |
| 11 | + | 20 | MCT, CAI | good |
| 12 | + | 3 | systemic chemo | poor |

(Case No. 1, 2 and 3 didn't have intrahepatic recurrence.)

Table 3 Patient's characteristics extrahepatic metastasis

| No. | Months from initial operation to first extrahepatic metastasis | Site, treatment and months of extrahepatic metastasis | Survival from initial operation |
|-----|--|---|---------------------------------|
| 1 | 9 | P : resection x 3 (9, 16, 19) | 21(dead) |
| 2 | 2 | L : chemo (2) | 8(dead) |
| 3 | 24 | Ad : resection (24) | 38(alive) |
| 4 | 11 | L : resection (11) Br : resection (14) | 18(alive) |
| 5 | 3 | LN : chemo + rad (3) | 22(dead) |
| 6 | 19 | P : resection (19) L : resection x 2 (24, 25) | 29(alive) |
| 7 | 3 | Bo, L : chemo + rad (3) | 4(dead) |
| 8 | 3 | Ad : resection (3) | 22(alive) |
| 9 | 7 | P, LN : resection (7), LN : chemo + rad (12) | 18(dead) |
| 10 | 6 | L, Ad : chemo (6) | 9(dead) |
| 11 | 20 | LN : resection x 2 (20, 26) St : resection (25) | 30(alive) |
| 12 | 3 | L : chemo (3) | 4(dead) |

L : lung P : peritoneum LN : lymph node Ad : adrenal grand Bo : bone Br : brain St : stomach

を「肝内再発コントロール良好」と定義した。

肝外転移症例の初回肝外転移までの平均期間は 9 ± 11 か月であった。肝外転移部位の内訳は肺7例、腹膜5例、リンパ節4例、副腎3例、骨1例、脳1例、胃1例で、治療は切除15例、全身化学療法6例、放射線療法3例であった(症例の重複あり)。肝外転移症例の原発巣治療後の平均観察期間は 18 ± 11 か月で、1,3年累積生存率は67%、39%であった(Table 3)。

また、肝外転移巣外科的切除群7例の1,3年累積生存率は100%、69%で、非切除群5例は1年累積生存率20%で3年累積生存率は得られず、有意に切除群の生存率が高かった($p=0.0045$)。なお、肝外転移巣外科的切除群は、いずれも肝内再発がコントロールされている症例であった。

外科的切除群7例の治療後の転帰は2例が癌死、1例が肝不全死、4例が生存中である。非切除群5例はいずれも癌死した。

考 察

肝細胞癌の肝外転移は、第14回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁾によると剖検例で、肺46.4%、リンパ節31.6%、腹膜19.3%、腹腔内臓器17.6%、副腎13.6%、骨13.4%となっている。臨床例の報告ではKatyalら²⁾が肺66%、リンパ節41%、骨28%と報告している。

一般的に肝細胞癌は被膜を形成し、周囲を圧排するように膨張性に発育し浸潤傾向が極めて少ない³⁾。肝外転移巣における癌組織像は原発巣と類似しており⁴⁾、脳転移、骨転移などの場合は周囲臓器との関係を考慮する必要はあるが、外科的切除可能なものが多い。肝外転移に対する治療法は統一された見解が得られていないが、最近肝外転移に対する外科的治療報告例が多くみられる。諸家の報告例⁵⁾⁻¹⁰⁾でも肺、リンパ節、副腎、骨などの単発、もしくは数個の再発例に対して施行した外科的切除で良好な成績を得ている。一方、Aramakiら¹¹⁾は肝外転移に対し、内科的治療(全身化学療法、放射線療法)で良好な成績を得たと報告している。また、中崎ら¹²⁾は当初手術適応のない多発性肝外転移に対し、まず全身化学療法を施行した後、残存した転移巣を外科的に切除し良好な成績を得ている。完全切除不可能な多発性肝外転移巣に対しても、まず全身化学療法を施行し、画像上完全摘出できる段階にまでなれば外科的治療の適応があると思われる。

いずれの報告例も肝外転移治療時には肝内再発がないか、あっても集学的治療によって良好に制御できている症例である。今回の検討において、肝外転移巣外

科的切除群はいずれも肝内再発コントロールが良好な症例であったことより、肝外転移治療時には肝内再発のコントロールが大きな因子と考えられる。

当科での肝外転移巣非切除群は、肝内再発のコントロールが不良であるか、もしくはコントロールが良好であっても、肝外転移巣が多発性に生じていたため完全摘出が不可能な症例であった。当科の検討結果と、諸家の報告と併せて考察すると、外科的治療の対象となる肝外転移巣は、1)画像上、病巣の完全切除が可能であり、2)肝内再発がないか、あっても治療により良好なコントロールが得られているもの、といった条件が挙げられる。

今回の検討で肝外転移切除群の予後は非切除群に比べて良好であったが、その理由として肝内再発がなく、完全切除できる症例を選択した結果とも言える。しかし、肝外転移切除群の中には長期生存中の症例も存在することや、肝外転移巣に対し、有効な内科的治療がない現状を考慮すれば、前述の条件を満たす症例に対しては積極的に外科的治療を施行するべきであると考えている。肝内再発同様、肝外転移症例で良好な治療成績を得るためには、切除可能な段階での肝外転移の早期発見に努める必要がある。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：第14回全国原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会事務局、京都、2000
- 2) Katyal S, Oliver JH, Peterson MS et al: Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 216: 698-703, 2000
- 3) 神代正道：肝腫瘍の概念。阿部令彦、出月康夫、小澤和恵ほか編。肝臓。1。金原出版、東京、1991、p1-24
- 4) 川畑清春：原発性肝癌の病理形態学的研究。著明なリンパ節転移を示した肝細胞癌を中心に。肝臓 21: 203-215, 1980
- 5) Lam CM, Lo CM, Yuen WK et al: Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 86: 1198-1200, 1998
- 6) 坂本和彦、西田峰勝、前田義隆ほか：肝細胞癌切除後の肺門リンパ節転移の1例。日臨外会誌 60: 2338-2343, 1999
- 7) 蒔田富士雄、鵜下憲和、小林光伸ほか：肝細胞癌切除術後の肝外転移例の検討。日消外会誌 32: 2219-2223, 1999
- 8) 西野佳浩、広橋一裕、首藤太一ほか：肝細胞癌切除術後肺転移例に対する肺切除の意義と適応。日消外会誌 33: 1468-1472, 2000

- 9) 山下広高, 蜂須賀康己, 古手川洋志 : 肝細胞癌左副腎転移の1例. 日臨外会誌 61 : 2769-2773, 2000
- 10) 竹國恭司, 佐々木洋, 今岡真義ほか : 肝細胞癌術後骨転移症例の臨床的検討. 日消外会誌 33 : 294-298, 2000
- 11) Aramaki M, Kawano K, Kai T et al : Treatment for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following successful hepatic resection. Hepatogastroenterology 46 : 2931-2934, 1999
- 12) 中崎晴弘, 渡辺正志, 長谷部行健ほか : 肝細胞癌切除後両側肺転移に対し全身化学療法が著効し肺切除した1例. 日消外会誌 33 : 492-496, 2000

A Study of T Treatment for Extrahepatic Metastasis after Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Kazuhiko Sakamoto, Kimihiro Nakashima, Shinichiro Migo, Keitaro Hasuda and Hideaki Anai
Department of Surgery, National Oita Hospital

From 1996 to 2000, 105 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) underwent initial surgical treatment (hepatectomy in 62 and ablation in 43) at our institute. Twelve of the 105 suffered extrahepatic metastasis. Nine of the 12 had intrahepatic metastasis, and 6 were controlled by various treatment to liver (TAE, CAI, MCT, RFA and resection). Metastatic sites of the 12 with multiple organ recurrence were lung (7), peritoneum (5), lymph node (4), adrenal gland (3), bone (1), brain (1) and stomach (1). These extrahepatic lesions were treated by resection in 15, systemic chemotherapy in 6, and radiation in 3 (overlapping occurred). The 1-year survival of the 12 was 67% and 3-year survival was 39%. The 3-year survival of those with resected extrahepatic metastasis (69%, n=7) was significantly better than that of unresected (0%, n=5, p=0.0045). In those with resected extrahepatic metastasis, intrahepatic recurrence was controlled of all. These results suggest that extrahepatic HCC metastasis should be resected if the lesion is completely resectable and intrahepatic recurrence is controlled.

Key words : hepatocellular carcinoma, resection of extrahepatic metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 116-119, 2002]

Reprint requests : Kazuhiko Sakamoto Department of Surgery, National Oita Hospital
2-11-15, Yokota, Oita, 870-0263 JAPAN