

## VI 肝がんの外科的治療と再発治療の変遷

八木 孝仁

岡山大学医学部・歯学部附属病院 肝胆膵外科

キーワード：肝癌, 肝切除, 再発, RFA

### Surgery for hepatocellular carcinoma and the change to be made to therapeutic arms in case of recurrence after hepatectomy

Takahito Yagi

Hepatobiliary and Transplantation Surgery, Okayama University Hospital

#### 緒 言

肝癌の生物学的特徴は、比較的早期に肝内転移をおこすが肝外転移は他の癌にくらべ少ないという点である。前者は低圧（門脈）、高圧（動脈）という2系統の流入血管を持つというきわめて解剖学的性質によるところが大きい。その一方で後者は、肝癌そのものの生物学的におとなしいという特性を示しており、癌との“共存”を可能としている。実際は背景となるウイルス性疾患のコントロールが難しく、患者は再発の軛から逃れづらいのが現状である。肝癌治療における近年の進歩を語る上で、技術面では肝癌治療へのラジオ波焼灼療法（RFA）の普及と肝臓移植技術の導入という2大要因を欠かすことはできない。従来から肝細胞癌切除後再発の治療については、再肝切除の有効性が提唱されているが、適応には再発形式や残肝予備能の制約に拠るところが大きい。

また各種再発予防策についても、標準的治療として確立・普及に至るには若干の時間を要するのが現状である。今回、これらの技術の導入が肝癌治療の予後に関与していかなる影響を与えてきたかを、岡山大学病院肝胆膵外科における自験例を中心に述べる。

#### 対象と方法

対象は1997年1月から2006年8月までに外科手術に

より治療された、Stage IVA までの初回肝切除例302例を対象とした。このうち162例に再発が確認され全例追加治療がおこなわれた。平均観察期間は42.2ヶ月（4～121ヶ月）であり、観察期間中央値は38ヶ月であった。患者年齢は63±10.5歳であり、背景肝疾患の比率はHCV 67.5%、HBV 25%、NANB 7.5%であった。当院では切除方針として転移経路を含めての切除を基本としており、切除方法の特性としては系統的切除が74%、非系統切除が26%と他施設にくらべ系統的切除の比率が高くなっていた。したがって切除術式の内訳はHr0 26%、HrS 17%、Hr1 42%、Hr2 30%、Hr3 11%と区域切除の比率がもっとも多くなっていた。腫瘍側の因子としては腫瘍径4.67±3.26cm（1.1～22.0cm）であり、単発例が49%多発例が51%を占めていた。TNMによるStage別ではI/II/III/IVAがそれぞれ12%/32%/33%/23%を占めていた。肝癌進行度と肝予備能を考慮したいわゆるJIS score分類によるとスコア0/1/2/3/4がそれぞれ10%/32%/31%/24%/4%を占めていた。

162例の再発症例についてRFA導入前の39例とRFA導入後の123例に分けてその予後を比較し、予後に影響を与える因子につき比較検討した。RFA導入前では再肝切除18%、PEIT 9%、TAE 67%、化学療法、無治療がそれぞれ3%と再発治療の中心がTAEであったのに対し、RFA導入後では再肝切除16%、RFA 49%、TAE 17%、化学療法、無治療がそれぞれ5%と8%と、その比率が大きく様変わりした。

#### 結 果

これら302初回切除例の1年、3年、5年の生存率は

平成20年3月受理

\*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775

E-mail：ntanaka@md.okayama-u.ne.jp

それぞれ93.8%, 88.3%, 67.9%であった(図1)。また, 1年, 3年, 5年における無再発生存率はそれぞれ75.3%, 58.8%, 32.1%であった。

無再発生存曲線の傾きは24ヶ月を境に大きく変化し術後24ヶ月以内(早期再発群: N=110)は年率19.2%の再発がみられるのにたいし, 以降(晚期再発群: N=52)では8.7%と大きく再発頻度が低下し, 繊維化の進んだF4肝硬変の癌化率程度に低下することが判明した(図2)。早期再発群と晚期再発群の予後には有意な生存率の開きがみとめられた( $p < 0.0001$ , Log-Rank test, 図3)。また, 晚期再発群の再発開始時期

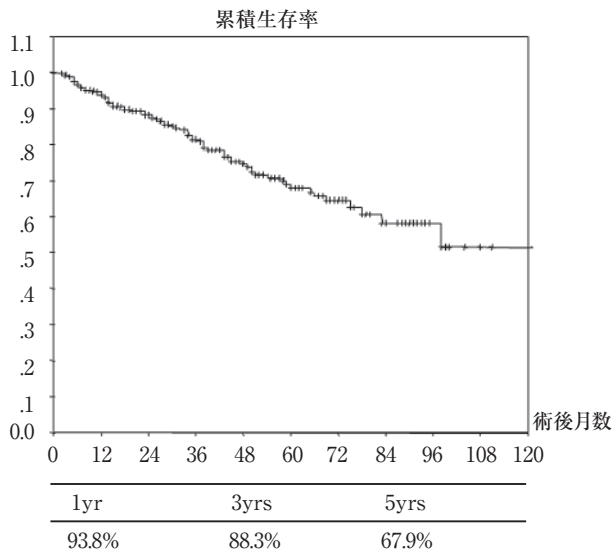


図1 初回肝切除302症例の累積生存率

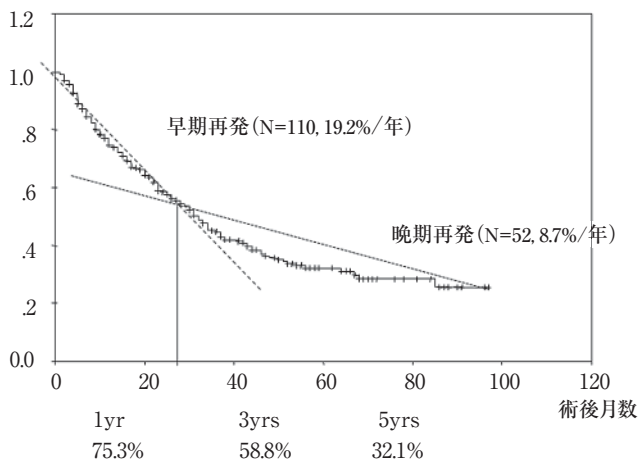


図2 初回肝切除302症例の無再発生存率(再発162例)

は単に24ヶ月遅れるだけではなく, 晚期再発群においては, 36ヶ月以上無再発の状態からしだいに再発が始まることが確認された(図3)。

図に示すように再発治療法の変遷と再発肝癌の予後にも, 有意な生存率の差がみられており, 再発肝癌治療に対するRFAの貢献度が大きいことが伺える( $p = 0.009$ , Log-Rank test, 図4)。早期再発群110例の予後規定因子を単変量にて解析してみると術前TAEなし( $p = 0.01$ ), 再発治療がTAE・化学療法( $p = 0.003$ ), 多発病変( $p = 0.007$ ), Vp2ないしVv2以上の血管浸潤( $p = 0.004$ ), IM2以上の肝内転移( $p = 0.047$ )などがあげられ, いずれも腫瘍の生物学的悪性度の指標となりうる因子が予後を規定していた(表1)。これに反し晚期再発群52例の予後規定因子は唯一, 再発治療の治療法の選択であり, 再切除/RFAが選択しないあるいは選択できなかった場合の予後が極めて不良となることを示していた。

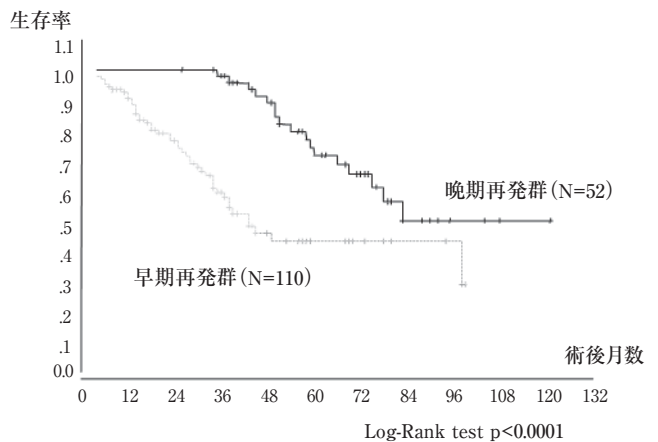


図3 再発162症例における早期再発群と晚期再発群の予後

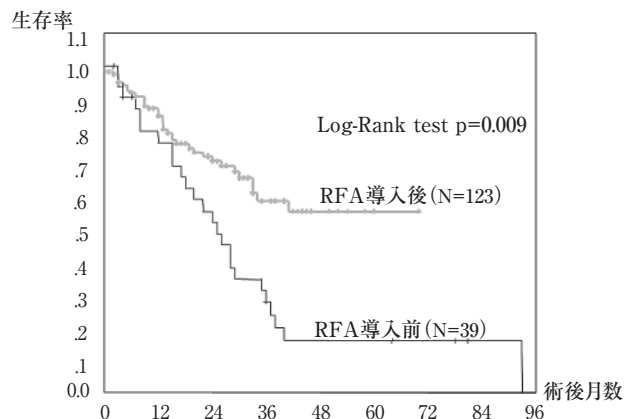


図4 再発162症例におけるRFA導入前後の予後比較

再発症例に対して再肝切除/RFA 群 (N=93) と TAE/化学療法群 (N=69) を単変量解析で比較すると、初回切除時の患者背景のうち、肝予備能 (Child-Pugh score, 肝障害度) は有意に前者で良好であったが、ウイルス学的背景疾患に関係はなかった。一般的に予後に影響を与えるといわれている初回切除時の腫瘍因子、すなわち腫瘍径 (p=0.023), 多発病変 (p=0.040), 肉眼型 (p=0.007), 血管浸潤 (p=0.001) などは再発治療の選択に影響を与えていた。

しかし、初回治療時の術式の詳細、すなわち術前

TAE をしたか否か、系統的切除かどうか、初回手術の根治度に両群間の差はなかった。また、再発時の肝予備能 (Child-Pugh score, 肝障害度) や腫瘍個数ならびに遠隔転移の存在は無関係であった (表 2, 3)。

さらに再発時に再肝切除/RFA を選択できない理由を多変量解析で検討したところ、多発病変、血管浸潤、両葉への局在、HCV があげられた。

**考 察**

近年、RFA が肝切除に匹敵する成績をあげるとす

表 1 早期再発110例における予後規定因子 (Cox-proportional hazard model)

Variable	Hazard Ratio	95%C.I	P-value
<b>患者因子</b>			
Child-Pugh B/C (vs Child-Pugh A)	1.05	0.34-3.19	0.93
HBV	0.80	0.19-3.61	0.06
HCV	5.81	0.94-35.7	0.06
<b>治療因子</b>			
初回治療			
非系統的切除	1.81	0.51-6.53	0.35
術前 TAE なし	7.01	1.60-30.7	0.01
再発治療			
TAE・化学療法 (vs再肝切除・RFA)	18.1	2.64-124.9	0.003
<b>腫瘍因子</b>			
腫瘍径 3 cm 以上	1.88	0.39-9.04	0.42
多発病変	7.66	1.73-33.9	0.007
局在 (両葉)	3.21	0.94-10.9	0.061
血管浸潤 (Vp> 2 and/or Vv 2)	24.85	2.80-220.1	0.004
分化度 (中・低分化)	4.82	0.96-24.4	0.06
IM 2 以上	3.87	1.11-14.75	0.047

表 2 再発治療法別背景 (1)

	再肝切除/RFA (n=93)	TAE/化学療法 etc (n=69)	P-value
<b>初回切除時患者背景</b>			
年齢	63.5±9.6	62.1±11.6	N.S
Child-Pugh A/B	88/5	55/14	0.005
肝障害度 A/B/C	77/16/0	45/23/1	0.026
背景肝疾患			
HCV/HBV/非HB/HCV	61/25/7	47/15/7	N.S
<b>初回切除時腫瘍因子</b>			
腫瘍径 (cm)	4.1±3.5	5.4±3.8	0.023
多発病変	45.2%	61.8%	0.040
局在 (両葉)	24.2%	31.3%	N.S
肉眼型			
塊状型・浸潤型	4.3%	17.9%	0.007
血管浸潤	21.1%	50%	0.001
分化度 (中・低分化)	79.7%	87.7%	N.S

表3 再発治療法別背景

	再肝切除/RFA	TAE/化学療法 etc	P-value
<b>初回治療</b>			
術前 TAE	52.7%	39.7%	N.S
系統的切除	71%	79.4%	N.S
2区域以上切除	25.8%	35.5%	N.S
<b>根治度</b>			
A1/A2/B/C	13/36/28/16	6/18/27/17	N.S
<b>再発時患者・腫瘍因子</b>			
Child-Pugh A/B/C	91%/9%/—	81%/16%/3%	N.S
肝障害度 A/B/C	80%/18.5%/1.5%	69%/26%/5%	N.S
<b>再発腫瘍個数</b>			
1個	57(61.3%)	6(8.8%)	—
2個	20(21.5%)	4(5.9%)	
3個	7(7.5%)	1(1.5%)	
4個	—	22(32.4%)	
5個以上(多発)	7(7.5%)	28(41.2%)	
+遠隔転移	2(2.2%)	7(10.3%)	

る文献も数多いが、依然として肝切除の肝癌に対する治療効果の優位性が揺らぐものではない<sup>1)</sup>。事実当院においても2005年まで消化器内科を經由して切除された肝癌症例の検討においては、肝切除の5年生存率が73.4%なのに対して、RFAをはじめとする焼灼治療のそれは62.5%である。肝切除とRFAの根本的なちがいは、肝切除例の中に断端再発例が0%であるのにたいし、RFAでは6%の再発率をみたという報告もある<sup>2)</sup>。しかし、かつてのように腫瘍結節の解剖学的特性や肝予備能、背景肝疾患を棚上げにして、肝臓外科はすべての肝癌結節を切除の対象とし、また肝臓内科はすべての肝癌結節をRFAの対象として、あたかも切除 vs RFAの対決のごとき議論がなされることは失笑に値するといわざるを得ない。肝癌の治療方針の決定は肝臓内科・肝臓外科・放射線科を主体とするcancer boardの総力をあげて決定されるべきであり、これらのすべてのdivisionがトップレベルの診療能力を持ってこそはじめて患者に満足のいく肝癌治療がなされるといっても過言ではない。今回示したように術後24ヶ月を境とした急激な無再発生存率の変化は、とりもなおさず手術時すでに散布されていたmicro-metastasisからの同一腫瘍の再発が24ヶ月以内に完了してしまうということである。これにくらべ、24ヶ月以降の再発に関しては、F4肝硬変とほぼ同率、すなわち多中心性発癌が主体をなすと言えよう。今後さらに肝癌の外科治療の治療成績を改善するためには、早期再発群・晚期再発群それぞれの再発曲線の傾きを

ともに緩徐にする必要があり、どちらか一方のみでは目に見える形での予後の改善は難しい。前者については現在開発されつつあるsorafenibなどの分子標的薬剤などによるadjuvant治療の確立がその役割を果たすと期待され<sup>3,4)</sup>、また後者についてはlamivudinやribavirinを筆頭として続々開発されつつある抗ウイルス薬がその任を果たすものと期待される<sup>5-7)</sup>。また今回明かとなったことの一つに、再発肝癌に対しては徹底的な局所制御が予後を規定するということがあげられる。つまり、従来のように切除後であるからといって安易にTAEに頼るのではなく、肝予備能の正確な評価の元に耐術可能であれば、再肝切除ないしはRFAといった積極的局所療法の道を探ることが再発肝癌の予後の改善につながると考えられる<sup>8)</sup>。そのためには初回手術時に肝内転移・複数病変の存在といった腫瘍背景を認めた場合には、再発治療・残肝予備能を見据えた至適術式の選定が求められている。

さらに肝癌治療における治療限界の見極めと肝移植の導入はきわめて大きい課題である。本邦において、肝癌は主たる医療保険上の移植適応ではなく、あくまで肝不全がその適応であり、肝不全治療としての肝移植にミラノ基準をみたま比較的早期の肝癌を合併した場合のみに許される<sup>9)</sup>。肝癌の進行度と移植後の再発率や5年生存率には明確な相関がみられ、個を超えたものの肝癌に対する5年生存率は50~35%程度である<sup>10,11)</sup>。従来の医療がほとんどそうであったように、肝切除が患者の意志が中心となる自己完結型の医療と

すれば、生体肝移植といえどもドナーも含めた家族の意志が中心の、きわめて狭いが濃密な家族という単位の社会的医療である。つまり、肝切除と肝移植は肝臓に対する医療行為として同じ土俵にはないということである。それゆえ、5年生存率の比較をもってどちらの治療を選ぶべきなどと軽々に論じられるべきではないが、あえて移植に携わるものとして意見を言わせていただければ、ドナーの犠牲的精神に報いるためにも肝臓に対する肝移植の成績は、肝切除のそれを上回るものでありたい。

## 結 論

肝臓外科治療後の再発は術後24ヶ月を境として2峰性となっており micrometastasis の発育を主体とする早期再発群と多中心性発癌を主体とする晩期再発群に大別された。肝臓の外科治療の治療成績をさらに改善するためには、早期再発群・晩期再発群それぞれについての再発をとともに遅らせるないしは減らす必要がある。また、切除後再発に対して再切除や RFA といった積極的局所療法により、予後は改善されると期待された。

## 文 献

- 1) Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Cucchetti A, Bellusci R, Cordiano C, Cavallari A : Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg* (2004) 240, 102-107.
- 2) Machi J, Bueno RS, Wong LL : Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* (2005) 29, 1364-1373.
- 3) O'Neil BH, Venook AP : Hepatocellular carcinoma: the role of the North American GI Steering Committee Hepatobiliary Task Force and the advent of effective drug therapy. *Oncologist* (2007) 12, 1425-1432.
- 4) Hopfner M, Schuppan D, Scherubl H : Growth factor receptors and related signalling pathways as targets for novel treatment strategies of hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol* (2008) 14, 1-14.
- 5) Paeshuyse J, Kaul A, De Clercq E, Rosenwirth B, Dumont JM, Scalfaro P, Bartenschlager R, Neyts J : The non-immunosuppressive cyclosporin DEBIO-025 is a potent inhibitor of hepatitis C virus replication in vitro. *Hepatology* (2006) 43, 761-770.
- 6) Reiser M, Hinrichsen H, Benhamou Y, Reesink HW, Wedemeyer H, Avendano C, Riba N, Yong CL, Nehmiz G, Steinmann GG : Antiviral efficacy of NS3-serine protease inhibitor BILN-2061 in patients with chronic genotype 2 and 3 hepatitis C. *Hepatology* (2005) 41, 832-835.
- 7) Horsmans Y, Berg T, Desager JP, Mueller T, Schott E, Fletcher SP, Steffy KR, Bauman LA, Kerr BM, Averett DR : Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection. *Hepatology* (2005) 42, 724-731.
- 8) Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M : Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* (2003) 38, 200-207.
- 9) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L : Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* (1996) 334, 693-699.
- 10) Todo S, Furukawa H : Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* (2004) 240, 451-459.
- 11) Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, Bhoori S, Lee SG : Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* (2008), in press.