

教室における肝細胞癌治療の変遷と予後の検討

来見 良誠¹⁾, 花澤 一芳¹⁾, 仲 成幸¹⁾, 谷 徹¹⁾,
小玉 正智¹⁾, 石塚 義之²⁾, 馬場 忠雄²⁾, 岡部 英俊³⁾

1) 滋賀医科大学外科学第一講座

2) 滋賀医科大学内科学第二講座

3) 滋賀医科大学臨床検査医学

Change of Treatments for Hepatocellular Carcinoma and its Prognosis

Yoshimasa KURUMI¹⁾, Kazuyoshi HANASAWA¹⁾, Shigeyuki NAKA¹⁾,
Tohru TANI¹⁾, Masashi KODAMA¹⁾, Yoshiyuki ISHIZUKA²⁾,
Tadao BANBA²⁾, Hidetoshi OKABE³⁾

1) First Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Second Department of Medicine, Shiga University of Medical Science

3) Clinical laboratory Medicine, Shiga University of Medical Science

Abstract: One hundred thirty-four patients with hepatocellular carcinoma (HCC) were treated in our department. Hepatic resection was performed in 78 patients with HCC.

According to the development of medical instruments, indication for hepatic resection has changed. Intraoperative hepatic ultrasonography provides a great deal of information about tumor location and vascular anatomy in the liver, and is an indispensable procedure for hepatic resection. Vascular surgery techniques are being increasingly applied in our department for the treatment of HCC. Hepatic vascular exclusion can be performed safely using a centrifugal active pump, even in the patients with cirrhosis.

To reduce post-hepatectomy liver failure, an accurate preoperative assessment of hepatic functional reserve is essential. The indocyanine green test has been used conventionally. It is useful to decide the resected line of the liver.

The survival rates after hepatectomy for hepatocellular carcinoma according to cancer stage were reported. The 5-year survival rates of Stages I, II, III and IV were 66.7%, 59.0%, 45.1%, and 24.0%, respectively. These survival rates were nearly equal to those reported in the results of a survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan.

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatic resection, total hepatic vascular exclusion

はじめに

肝細胞癌に対する治療法は、医療技術の進歩によりこの20年間に大きな変遷をきたしている。診断機器の開発、とりわけ超音波診断装置、核磁気共鳴装置、高速CTなどの導入は、診断分野にとどまらず治療の分野にも大きく貢献してきた。超音波下エタノール注入療法（以下、PEIT）は、症例によっては手術と同等の成績を示しており、手術適応症例は限定される傾向にある。一方、外科領域では手術手技の向上と各種機器の導入の恩恵を受け、より安全な手術が可能となってきた。しかしながら、手術適応は、腫瘍側の因子と宿主側の因子が複雑に絡み合っており、標準術式の決定は極めて難しく、各症例毎に治療法が決定されているのが現状である。

教室における肝切除術式の変遷と肝細胞癌に対する肝切除術の病期別予後について紹介する。

対象および方法

滋賀医科大学第一外科開講以来（1979年）、1999年6月までに教室で経験した全肝切除症例182例のうち、肝細胞癌134例に対する治療法の変遷（特に術式の変遷）と治療成績について検討した。なお、原発性肝癌の進行度分類は原発性肝癌取り扱い規約に則った。また、肝切除量の設定は、ICGRmax、CTによる残肝体積計算を区分級積法を用いた独自のソフトによって行い、術前に決定してきた。

結 果

（症例全般）

教室における全肝切除症例は182例で、そのうち肝細胞癌に対する切除例は78例（78/182, 42.9%）であった（表1）。肝細胞癌症例134例の初回治療の内訳は、肝切除術78例（78/134, 58.2%）、肝動脈塞栓術（以下、TAE）35例（35/134, 26.1%）、その他の治療法（全身化学療法9例、肝動脈結紮術3例、試験開腹4例、PEIT 1例、肝動脈カテーテル留置4例）21例であった（表2）。

1987年以前を前期、手術術式を変更した1988年以降を後期とすると、肝細胞癌の治療法は、前期では肝切除術14例（14/35, 40%）、肝動脈塞栓術9例（9/35, 26%）、その他の治療（全身化学療法5例、肝動脈結紮術3例、試験開腹2例、PEIT 0例、肝動脈カテーテル留置2例）は12例（12/35, 34%）であった。後期では肝切除術64例（64/99, 65%）、肝動脈塞栓術26例（26/99, 26%）、その他の治療（全身化学療法4例、肝動脈結紮術0例、試験開腹2例、PEIT 1例、肝動脈カテーテル留置2例）は9例（9/99, 9%）であった（図1）。

肝細胞癌の肝切除症例78例の内訳は、前期14例（14/78, 18%）後期64例（64/78, 82%）であった。術式は前期においては肝葉切除が3例（3/14, 21%）、拡大肝葉切除は0例（0/14, 0%）、肝3区域切除0例（0/14, 0%）に対して、後期では肝葉切除12例（12/64, 18%）、拡大肝葉切除4例（4/64, 6%）、肝3区域切除2例（2/64, 3%）であった（表3）。同時期における原発性肝癌以外

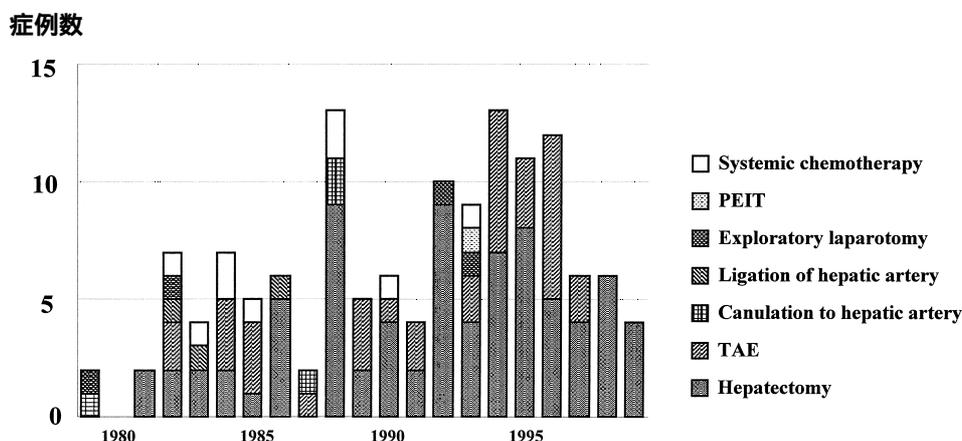


図1 Treatment (HCC)

表1 Hepatic resection

	HCC	non-HCC	Total
1979 .1 ~ 1987 .12	14	17	31
1988 .1 ~ 1999 .6	64	87	151
Total	78	104	182

表2 Treatment of HCC

	Hepatectomy	TAE	PEIT	Others	Total
1979 .1 ~ 1987 .12	14	9	0	12	35
1988 .1 ~ 1999 .6	64	26	1	8	99
Total	78	35	1	20	134

表3 Hepatic resection (HCC)

	1979 .1 ~ 1987 .12	1988 .1 ~ 1999 .6	Total
Hr0	6	20	26
Hrs	3	14	17
Hr1	2	12	14
Hr2	3	12	15
Hr2 +	0	4	4
Hr3	0	2	2
Total	14	64	78

Hr0: 亜区域切除にいたらない切除、Hrs: 亜区域切除、Hr1: 1区域切除、Hr2: 2区域切除、Hr2+: 拡大葉切除、Hr3: 3区域切除

表4 Hepatic resection (non-HCC)

	1979 .1 ~ 1987 .12	1988 .1 ~ 1999 .6	Total
Hr0	6	30	36
Hrs	0	8	8
Hr1	7	15	22
Hr2	3	18	21
Hr2 +	0	12	12
Hr3	1	4	5
Total	17	87	104

Hr0: 亜区域切除にいたらない切除、Hrs: 亜区域切除、Hr1: 1区域切除、Hr2: 2区域切除、Hr2+: 拡大葉切除、Hr3: 3区域切除

の肝切除症例104例の内訳は、前期17例(17/104, 16%)後期87例(87/104, 84%)であった。術式は前期では肝葉切除が3例(3/17, 18%), 拡大肝葉切除0例(0/17, 0%), 肝3区域切除1例(1/17, 6%)に対して、後期では肝葉切除18例(18/87, 21%), 拡大肝葉切除12例(12/87, 14%), 肝3区域切除4例(4/87, 5%)であった(表4)。なお、TAE後に肝切除術を施行した症例は1例のみで、ここでは初回治療法により分類しているの

TAE 症例として取り扱った。

(皮膚切開法)

肝切除術における術中出血は、多くの因子がその原因となりうるが、不十分な視野での手術操作も出血の一因をなすと考え皮膚切開法を改良した。前期症例はすべて正中切開に横切開を追加する皮膚切開法(以下、正中+横切開法)を用いていたが、後区域の腫瘍や横隔膜ドーム直下に腫瘍のある症例では、視野不良により止血が困難であった。1988年以降1992年までは肝右葉前上区域(以下S8)、後上区域(以下、S7)の腫瘍に対しては第7肋間斜切開による開胸開腹法(以下、開胸開腹法)を導入した。これによりかつては視野不良により止血に難渋していたS7、S8症例に対して視野不良による止血困難症例は皆無となった。1993年以降は、両側肋弓下切開に正中切開を追加する切開法(以下、ベンツマーク切開法)を用い、さらに特殊な吊り上げ鉤(以下、リブグリップ)を使用することにより、全領域の腫瘍に対して視野不良による止血困難症例は皆無となった。現在はベンツマーク切開法を皮膚切開の標準術式としている。

(体外循環下肝切除術)

肝静脈根部近傍の腫瘍や下大静脈への浸潤症例は、静脈損傷に伴う急激な大量出血を引き起こし、重篤な状態に陥る可能性が高いため前期においては手術適応としていなかったが、1994年にこれらの症例に対して安全に手術を行う方法としてBio-pumpを用いた体外循環下肝切除術を導入した。術前評価で9例の適応症例に対しBio-pumpを準備し3例にBio-pumpを用いた体外循環下肝切除術を施行した。体外循環下肝切除術を施行した症例はいずれも安定した循環動態を維持し、安全に肝切除術を施行しえた。また、Bio-pumpを準備しながら体外循環を用いなかった6例では、術中にBio-pumpを用いた体外循環下肝切除術に変更できる状況下にあるため安全に肝切除術を施行する事が可能であった。体外循環を用いた3例のうち1例は術後5年6ヶ月経過した現在生存中である。残り2例のうち1例は術後3年7ヶ月で癌死し、また、高度の肝硬変を有する肝細胞癌破裂症例に体外循環下肝切除術を施行した1例は、術後3年2ヶ月で食道静脈瘤破裂による

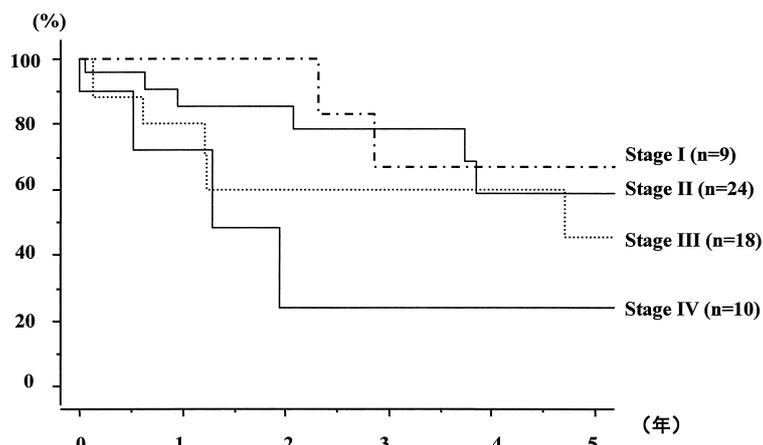


図2 Stage 分類別の累積生存率(HCC)

吐血を繰り返し出血のコントロールが不能となり死亡した。

(治療成績)

当科における肝細胞癌切除症例の Stage 別生存率 (Stage IV a, IV b は症例が少ないため合わせて Stage IV とした) では, 5 年生存率は Stage I で 66.7%, Stage II で 59.0%, Stage III で 45.1%, Stage IV で 24.0% であった。これは, 全国集計とほぼ同等の成績であった¹⁻³⁾(図2)。

10年以上無再発生存症例は2例で, 最長無再発生存症例は, 肝外発育型肝細胞癌で腫瘍径が6.5cm × 8.5cm × 5.0cm で T₃ N₀ M₀ Stage III の症例に対して後下区域切除を施行し, 現在術後13年無再発生存中で年2回の通院フォローを行っている。他の一例は, 左葉外側区域にある肝細胞癌で腫瘍径が4.5cm × 4.5cm × 4.5cm で T₃ N₀ M₀ Stage III の症例に対して外側区域切除を施行し, 現在術後11年6ヶ月無再発生存中である。

考 察

(全般・肝癌症例と肝切除症例)

1980年代後半より経皮的エタノール注入療法(以下, PEIT)が導入されてからは, 全国的に外科適応となる症例が減少しているにもかかわらず, 肝切除術の増加が見られるのは肝切除の適応拡大によるものと考えられた(図1)。医療機器の進歩, とりわけ超音波診断装置の性能の向上は, 術前診断の精

度をあげるのみならず, 術中診断においては腫瘍の局在はもとより肝内の脈管(肝動脈, 門脈, 胆管, 肝静脈)との位置関係を詳細に把握することが可能となり, 肝切除術における安全性に大きく寄与している。術式の変遷では後期では皮膚切開法に開胸開腹法やベンツマーク切開法を導入し, さらに吊り上げ式開創鉤を利用し, 良好な視野確保が容易となった。また, 肝血流の遮断法として通常の Pringle 法の外, 1994年以降は Bio-pump を用いた体外循環下肝持続灌流冷却肝切除術を導入し, 進行癌に対する肝切除術の適応拡大を行った。また, 肝切除に使用する機器は徐々に変化し, 電気メスから超音波吸引装置(CUSA)さらには超音波凝固切開装置(ハーモニック・スカルペル)やアルゴンビームコアグレータ(ABC)へと, より簡単に安全に肝切除を行うことが可能になってきた。肝切除術式の変遷は安全性を追求しての改良であり, その結果として拡大手術が導入されたことの評価については現時点では症例数が少ないため, 今後症例を重ねて検討したい。

(皮膚切開法)

肝右葉前上区域あるいは後上区域の腫瘍は, 通常の上腹部正中切開では視野の確保が困難なことが多く, 前期においては腹部正中切開に右横切開を追加し, さらに切り上げて開胸する手技を用いていたが, 後期では開胸開腹法を導入することにより切除領域へのアプローチがより容易になった。その後, 視野確保の優れた開創鉤(リブグリップ)の導入により, 最近ではベンツマーク切開法を標準皮膚切開

法としている。これらの皮膚切開法の導入により、視野確保が容易になり術中出血は減少し、輸血症例は激減した。開胸開腹法とペンツマーク切開法では、術中出血量に差は見られなかったが、ペンツマーク切開法は術野が深くないことと腫瘍の局在に関係なく汎用性が高い点が優れていると考えられた。

(体外循環の導入)

米国において全肝移植症例に使用されていた Bio-pump による体外循環法を1994年以降肝切除術に用いることとした。本法により手術の安全性および確実性がより確保されるようになったため、進行癌症例に対して積極的に手術を行う例が増加する傾向となった。下大静脈への圧迫浸潤が認められる症例や、肝静脈根部に存在する腫瘍に対する安全な手術法として更に、肝持続灌流冷却を伴う体外循環下肝切除術⁴⁻⁵⁾を導入し、手術適応の拡大が可能となった。現在までにすでに3例実施した。肝癌破裂症例に対しても術中死することなく安全に施行しえた。また、手術の安全性を高める手段として体外循環を準備し肝切除を施行した症例は6例であった。これら血管外科を応用した手技の導入は、手術の安全性を高めると同時に手術適応を大きく拡大することとなった。

(治療成績)

Stage 別生存率は、5年生存率で全国集計では Stage I 70.0%、Stage II 55.9%、Stage III 34.5%、Stage IV a 26.6%、Stage IV b 15.0%であるが、当科では Stage I 66.7%、Stage II 59.0%、Stage III 45.1%、Stage IV 24.0%とほぼ同等の成績であった。前期後期での生存率を比較すべきであるが、前期の症例数が極端に少ないため比較不能であった。

ま と め

当科における肝細胞癌に対する手術術式の変遷は、安全性を追求したものである。内科における治療法の変化により適応症例が減少したが、手術手技の改良と血管外科の応用により従来では切除不能とされていたような高度の進行癌に対する切除が可能

となり、手術適応が拡大される傾向にある。今後も更なる術式の改良を行い、単に適応を拡大するだけでなく、肝細胞癌に対する治療法の選択肢を広げることにより、適切な治療を行いたいと考えている。

文 献

- 1) 山岡義生, 猪飼伊知夫, 本田五郎ほか: 肝癌の標準術式と治療成績. 外科治療 78: 28-34, 1998
- 2) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に対する追跡調査第13報. 肝臓 40: 288-300, 1999
- 3) 山崎 晋, 小菅智男, 山本順司, 他: ステージ別の切除遠隔成績. 日外会誌 99: 219-222, 1998
- 4) 中村 達, 鈴木昌八, 今野弘之: 肝細胞癌の外科治療. 日外会誌 99: 214-218, 1998
- 5) 山中若樹, 今北正道, 戴 朝六, 他: 肝冷却法による肝切除術. 日外会誌 99: 223-228, 1998