

九州大学病院第三内科における14年間の肝癌生存率・再発に関する因子の検討

有村, 英一郎
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野(第三内科)

中牟田, 誠
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野(第三内科)

古藤, 和浩
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野(第三内科)

森園, 周祐
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野(第三内科)

他

<https://doi.org/10.15017/19228>

出版情報：福岡醫學雑誌. 95 (8), pp.195-200, 2004-08-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

原 著

九州大学病院第三内科における 14 年間の
肝癌生存率・再発に関する因子の検討

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野 (第三内科)
有村英一郎, 中牟田 誠*, 古藤和浩, 森園周祐,
福嶋真理恵, 太田 聡, 遠城寺宗近, 名和田 新

Evaluation of Prognosis and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma treated from
1988 to 2002 at Department of Medicine III, Kyushu University Hospital

Eiichirou ARIMURA, Makoto NAKAMUTA*, Kazuhiro KOTOH, Shusuke MORIZONO,
Marie FUKUTOMI, Satoshi OHTA, Munechika ENJOJI, Hironori SAKAI and Hajime NAWATA
*Department of Medicine and Bioregulatory Science (Department of Medicine III),
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan*

Abstract From a series of 452 consecutive patients with hepatocellular carcinoma (HCC) admitted to the department of Medicine III, Kyushu University Hospital between January 1988 and December 2002, patients were evaluated, who met the following criteria: (a) the patients had not been diagnosed with HCC previously, (b) they had a solitary HCC less than 4 cm in diameter, or had fewer than three tumors with diameters less than 3 cm, and (c) patients with extrahepatic metastasis or vessel invasion were excluded. Five-year survival was more than 60%, and there were no significant differences in survival among the periods of 1988~1989, 1990~1994, and 1995~2002. There were significant differences in survival among patients with tumors of diameters < 2 cm (80%), 2~3 cm (60%), 3 < (40%) cm, and among those with tumor numbers of 1 (70%), 2 (50%), 3~4 tumors (30%). The study also analyzed variables that could influence prognosis or recurrence of HCC, including tumor size and number, parameters of hepatic function, combined therapy with transcatheter arterial chemoembolization and local recurrence. Multivariate regression analysis showed that indocyanine green retention at 15 min serum albumin level, and local recurrence were significant independent predictors of survival, and that serum albumin and alanine aminotransferase levels were significant independent predictors of recurrence. In conclusion, achieving complete necrosis of HCC at first treatment to prevent local recurrence is important for improving the prognosis of patients with HCC. In addition, ameliorating hepatitis, by antiviral treatment for example, to maintain hepatic function is also important for improving both the prognosis and the prevention of the recurrence.

はじめに

近年, 本邦における肝癌死亡者数は増加しており, 肝癌と肝硬変による総死亡数は 43,821 人である。また男女別悪性腫瘍の死亡順位において, 男性では第 3 位, 女性では第 5 位と高位置を占めて

おり, その予後の改善は重要な課題である。肝癌に対する内科的治療法としては, 経カテーテル肝動脈化学塞栓療法 (TACE: Transcatheter Arterial Chemoembolization), 肝動脈動注療法などに代表されるカテーテルを使用した療法と, 経皮的アルコール注入療法 (PEIT: Percutaneous Ethanol Injection Therapy) に代表される局所療法に分けられる。我々は, TACE および PEIT の両者を用いた集学的治療を行っているが, これらの治療が実際の肝癌の生存率にどのように影響を

* Corresponding author.

3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-5282, Japan
Tel: +81-92-642-5282, Fax: +81-92-642-5287
E-mail address: nakamuta@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp

与えているかを検討することは、極めて重要である。今回、我々は1998年より2002年までに当科において入院加療を行った症例の生存率、その経時変化および生存率に関する因子、再発に関する因子の解析を行ったので報告する。

対象と方法

対象

1988年1月より2002年12月まで九州大学病院第三内科において肝癌に対して初回入院加療を行った症例で、当科において現在また死亡まで治療・経過観察を行った症例は452名であった。その内、初回治療において単発肝癌でその直径が40 mm以下の症例、または多発肝癌でその個数が3個以下でかつ、その最大直径が30 mm以下の症例を、初回治療において十分な内科的治療が可能症例として、今回の検討対象とした。なお、門脈・肝静脈浸潤のあるもの、肝外転移のあるものは対象より除外した。これらの基準を満たす症例は、対象期間に140名であり、男性95名、女性45名であり、平均年齢は63.2才であった(表1)。全例に腹部エコーとCTを施行し、患者が拒否をした症例以外には腹部血管造影を施行して肝癌の診断を行った。さらに、PEIT施行直前に21Gにおいて腫瘍生検を行い、組織学的に確認を行った。

肝癌に対する初回治療としては、全例に対してPEITを施行した。140例中81例に関しては、PEIT施行7～14日前にTACEを施行した。PEITに関しては、一回の施行に際して4～8 mlを注入し、腫瘍体積の2倍以上のエタノールを総

量として注入した。治療効果は造影CTにおいて行い、PEIT施行領域(非造影領域)が、施行前の肝癌領域を最低5 mmのマーシンをとって存在することで行った。この基準が満たされない場合には、満たされるまでPEITを追加した。

初回治療後は外来において最低3ヶ月に一度の腹部エコー、月一度の腫瘍マーカー(AFP: alpha-fetoprotein)を含む血液生化学データにて経過観察を行った。更に、治療後3, 6, 12ヶ月および以後6ヶ月ごとに造影CTを施行した。腹部エコー、AFPに変動があった場合には、随時CTを施行して再発の有無を確認した。CTでの再発が確認された場合には、初回治療と同様にTACEとPEITを施行した。

予後に影響を与える因子として、腫瘍直径、腫瘍個数、AFP値、肝予備能検査(アルブミン値、総ビリルビン値、alanine aminotransferase (ALT)、ヘパプラスチンテスト、血小板数、indocyanine green retention 15分値(ICG-R 15))を検討した。

統計

患者背景の各因子については、mean±S.D.で示した。累積生存率の単因子解析は、logrank testで検定を行った。また、その多変量解析においては、stepwise法(増加法)を用いた比例ハザードモデルを使用した。

結 果

生存率の解析

まず、1988年1月より2002年12月までの14年間に当科にて初回入院加療を行った452症例の予後を、1988年より1989年12月まで、1990年1月より1994年12月まで、1995年1月より2002年12月までの3群に分けて検討した。3群間において生存率は有意に異なっており(Logrank test, $p=0.0325$) (図1)、80年代の5年生存率が約30%であったのに対して、90年代以降は約50%であった。しかしながら、90年代前半と後半においてはほぼ50%程度であり、差を認めなかった。

次に、対象と方法のところ述べた、初回治療において単発肝癌でその直径が40 mm以下の症例、または多発肝癌でその個数が3個以下でかつ、その最大直径が30 mm以下の症例に関して、同様

表1 解析肝癌患者(n=140)の背景*

		(範囲)
年齢	63.3 ± 8.54	(35-83)
男性 / 女性	95 / 45	
Child分類 (A/B/C)		77/48/15
アルブミン (g/dl)	3.56 ± 0.43	(2.5-4.5)
総ビリルビン (mg/dl)	1.19 ± 0.99	(0.4-10.3)
血小板数 (10 ⁴ /ml)	9.74 ± 6.0	(0.8-69.9)
ALT (U/L)	84.58 ± 47.04	(14-266)
HPT (%)	60.98 ± 17.14	(25-116)
ICGR15 (%)	28.13 ± 15.29	(3.5-76.5)
AFP (ng/ml)	155.37 ± 565.3	(2-5653)
腫瘍直径 (mm)	20.51 ± 8.26	
腫瘍個数	1.51 ± 0.79	

* ±で示したものは平均値 ± 標準誤差 (SD) で表記

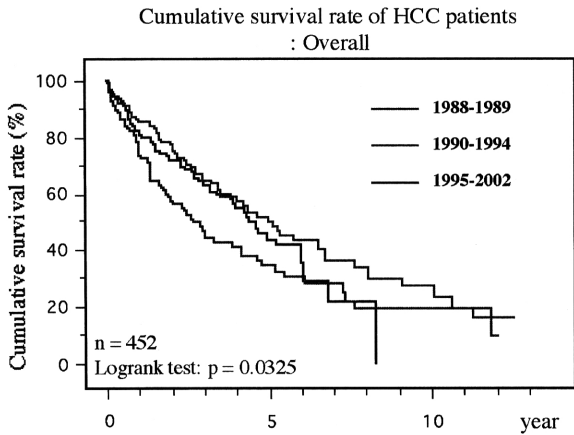


図1 症例全体での年代別累積生存率の単因子解析 (logrank test)

に3群に分けて生存率を検討した。解析の結果は、3群とも5年生存率は約60%であり、この3群間に有意な差は認められなかった (Logrank test, $p=0.7350$) (図2)。

腫瘍サイズ別による生存率の解析

腫瘍サイズをその直径が20 mm未満, 20 mm以上30 mm未満, 30 mm以上に分けて生存率を解析した。この3群間では明らかに予後は異なり (Logrank test, $p=0.0065$)、20 mm未満, 20 mm以上30 mm未満, 30 mm以上の5年生存率は、各々約80%、60%、40%であった (図3)。

腫瘍個数別による生存率の解析

腫瘍個数別, 単発, 2個, 3~4個に分けて生存率を解析した。この3群間では明らかに生存率

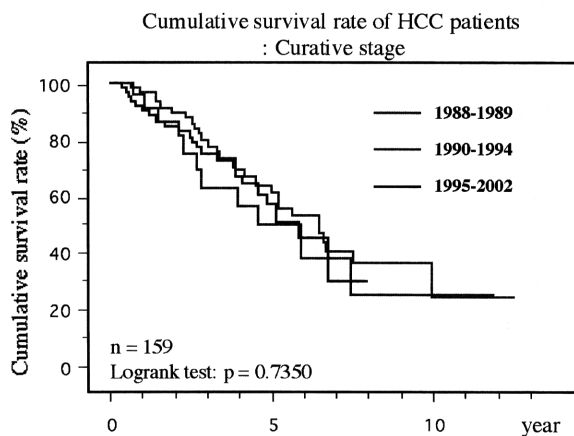


図2 治療可能(4 cm以下単独または3 cm, 3個以下)症例での年代別累積生存率の単因子解析 (logrank test)

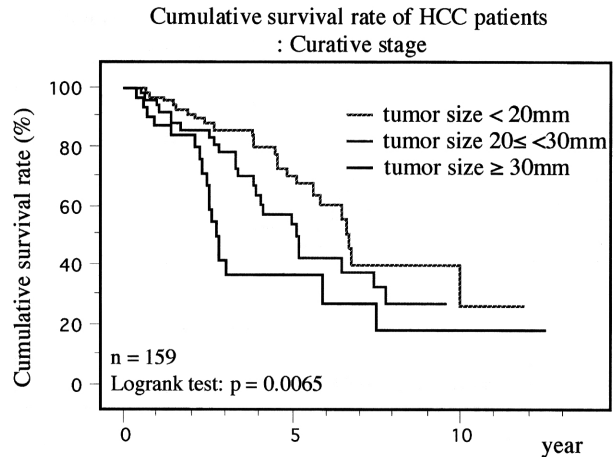


図3 腫瘍サイズ別の累積生存率の単因子解析 (logrank test)

は異なり (Logrank test, $p=0.0247$)、単発, 2個, 3~4個の5年生存率は、各々約70%、50%、30%であった (図4)。

PEIT 治療前 TACE の生存率与える影響の解析

我々の肝癌初回治療のアルゴリズムとしては、エコー, CTにて描出されなかった肝癌の検出とPEITの効果を上げるために、PEIT前に造影を行うとともにTACEを併用している。そこで、PEIT施行前のTACEの併用の有無による生存率を比較したが、両群間に有意な差は認められなかった (Logrank test, $p=0.4496$) (図5)。しかしながら、TACE併用群においては5年後以降、非併用群に比べて生存率が高いことが認められた。

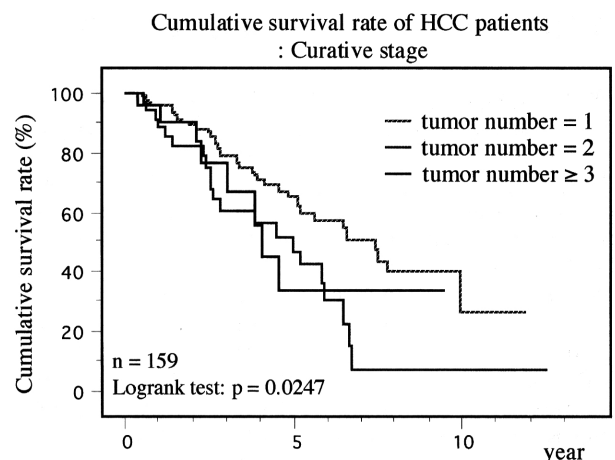


図4 腫瘍個数別の累積生存率の単因子解析 (logrank test)

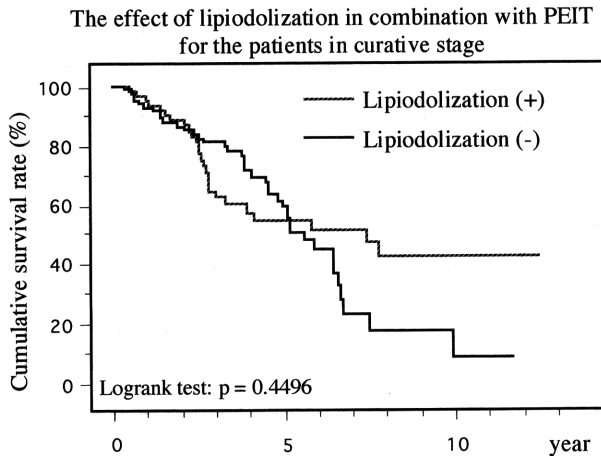


図5 Lipiodolization (TACE)の有無による累積生存率の単因子解析 (logrank test)

多変量解析を用いた予後に関する因子の解析
 前述のごとく、腫瘍サイズや腫瘍個数は個々としては、予後を左右するが、一方、肝機能などの他の因子も予後を左右する因子となりうるので、腫瘍サイズ、腫瘍個数、TACE併用の有無に肝予備能を加えた多変量解析を行った。肝機能検査としては、アルブミン値、総ビリルビン値、ALT、ヘパラスチンテスト、血小板数、ICG-R15を因子とし、これらに加えて、AFP値および局所再発を因子として加えた。ここでの局所再発は、治療を施行した領域（治療後のCTでの非造影領域）の内部またはその周辺への再発と定義した。

表2にその多変量解析の結果を示した。解析の結果、局所再発、ICG-R15、アルブミン値が予後を左右する有意な因子として同定された。そのなかでの期待値は局所再発、ICG-R15、アルブミン値の順であった。ICG-R15、アルブミン値以外の肝機能検査値、腫瘍サイズ、腫瘍個数は、多変量

表2 肝癌患者の予後に関する因子の解析 (Cox's hazard modelを用いた多変量解析)

Variables	p	Exp	95%lower	95%upper
Albumin (g/dl)	0.0435	0.360	0.134	0.971
T. Bilirubin (mg/dl)	0.3011	0.719	0.385	1.343
ALT (U/L)	0.0508	1.006	1.000	1.013
Platelet (m/l)	0.0880	1.031	0.996	1.067
HPT (%)	0.6924	1.005	0.981	1.030
ICGR15 (%)	0.0215	1.029	1.004	1.054
AFP (ng/ml)	0.2069	1.000	1.000	1.001
Size of maximal tumor (mm)	0.1608	1.031	0.988	1.076
Number of tumors	0.6748	1.084	0.744	1.577
Local recurrence	0.0314	2.115	1.069	4.184
with / without lipiodolization	0.1505	1.751	0.816	3.756

有意に独立した因子 ($p < 0.05$) に関しては下線で表記

表3 肝癌の再発に関する因子の解析 (Cox's hazard modelを用いた多変量解析)

Variables	p	Exp	95%lower	95%upper
Albumin (g/dl)	0.0022	0.355	0.183	0.689
T. Bilirubin (mg/dl)	0.7649	1.055	0.744	1.494
ALT (U/L)	0.0203	1.005	1.001	1.009
Platelet (m/l)	0.8282	0.996	0.960	1.033
HPT (%)	0.2046	1.010	0.995	1.026
ICGR15 (%)	0.8178	0.998	0.981	1.015
AFP (ng/ml)	0.4129	1.000	1.000	1.000
Size of maximal tumor (mm)	0.4905	1.011	0.980	1.043
Number of tumors	0.2851	1.155	0.887	1.506
with / without lipiodolization	0.4341	1.226	0.735	2.046

有意に独立した因子 ($p < 0.05$) に関しては下線で表記

解析においては有意な独立した因子ではなかった。

多変量解析を用いた再発に関する因子の解析

最後に再発（局所再発を含む）に影響を与える因子の解析を同様の因子に加え、TACEの有無を加えて、多変量解析を用いて行った。再発全体に対する独立した因子としては、ALT値とアルブミン値が有意なものとして抽出された(表3)。その他のICG-R15を含むその他の肝機能検査、腫瘍個数、腫瘍サイズ、TACEの有無は有意な独立した因子ではなかった。

考 察

今回、我々は九大病院第三内科において、1988年より2002年までの14年間で初回治療を行い、かつ経過観察・治療を行った452名を抽出し、検討したが、明らかに90年代においては、生存率の向上が認められた(図1)。しかしながら、内科的治療効果が期待される140症例、すなわち、4cm1個以下、または3cm4個以下の症例においては、年代による生存率の変化は認められなかった(図2)。これらの年代による予後の改善が認められなかったという事実は、他の解析結果も含めて総合的に解釈すると、1)診断時期(早期発見)の問題、2)治療法の問題、3)肝予備能の問題を含んでいると考えられた。

診断時期に関しては、当科外来においては通常毎月の腫瘍マーカー(AFP, PVKAI)のチェックと3ヶ月おきの腹部エコーがルーチンとして行われ、必要に応じて腹部CTが行われている。腫瘍サイズ(図3)および腫瘍個数(図4)により有意に予後が相違することは、明らかにその早期

発見が重要であることを示している。実際に我々の外来フォローでの初発肝癌においては、多くが単発2 cm以下で発見されることが多いと感じられるが、初発肝癌の治療の多くは紹介患者であり、なかにはステージIII¹⁾以降のものも少なからず存在する。我々も含めて、慢性肝疾患患者、特に肝硬変患者の慎重な経過観察による肝癌の早期発見が重要であると思われる。

治療の問題に関しては、先述のごとく我々はPEITおよびTACEによる集学的治療を基本とし、その治療成績としては、5年生存率が60%強であった(図2)。この成績は、全国原発性肝癌追跡調査(2000~2001)においての単発腫瘍径2~5 cm切除症例、または単発腫瘍径2 cm以下PEIT症例にほぼ匹敵する数字であり、2 cm以下のものに限ると今回の5年生存率は、ほぼ70%であり(図3)、決して遜色のないものであった²⁾。今回、PEITに先行する治療として基本的にはTACEを行ったが、TACEの有無による予後の差は認められなかった(図4)。しかしながら、我々としては、特に初回治療においては腹部エコー・CTでは検出できない肝癌の発見治療、および血流遮断によるPEITそのものの効果を上げる意味において、重要と位置づけており、今後も引き続き検討を行う予定である。さらに、5年後以降の生存率に関しては、TACE併用群のほうが非併用群に比べて生存率が高く、今後症例数を増やして、TACE併用における長期生存率の改善を検討していくことが必要と考えられた。

肝予備能の問題に関しては、腫瘍サイズ、個数、腫瘍マーカー(AFP)、局所再発とともに、アルブミン値、総ビリルビン値、ALT、ヘパプラスチンテスト、血小板数、ICG-R15を含めて多変量解析を行った。肝予備能に関する因子としては、アルブミン値とICG-R15が独立した有意な因子として同定された(表2)。この結果は従来の報告と同じであったが³⁾、このことは、肝癌の治療が再発も含めて根治的に行われたとしても、この間に肝炎そのものが進行し、肝予備能を低下させ結局は生存を低下させているものと考えられた。従って、肝癌患者の予後改善には、肝癌そのものに対する治療の改善と同時に、肝予備能の維持が重要であることが示唆された。

この多変量解析において、腫瘍のサイズ、個数

は有意な因子として同定されなかったが、一方、局所再発が有意な因子として同定された(表2)。今回、局所再発を治療部位内もしくはそれに接して出現した肝癌と定義したが、多くの場合は、治療終了時には画像上感知できなかった残存肝癌がその後の経過中に発育し検出できるようになったものと考えられる。この局所再発と予後との関係に関しては更に詳細な解析を行い、現在投稿中であるが、局所再発した肝癌はあきらかに腫瘍増殖速度が速く、かつ再度の治療も抵抗性であり、生存率を低下させる要因となったものと考えられた。また、このことは初回治療における根治の重要性を示すと同時に、PEITにおける治療の限界も示唆していると考えられた。PEITはエタノール注入による肝癌の凝固壊死が治療の原理であるが、肝癌の場合、腫瘍内に隔壁が存在することがしばしばあり、それがエタノールの拡散を阻害することは容易に想像されうる。我々は、基本的に腫瘍ボリュームの2倍以上を複数回に分けて注入しているが、それでも不十分であった可能性が考えられる。近年、ラジオ波焼灼療法(RFA: Radio Frequency Ablation)が導入され、実際の臨床において繁用されている⁴⁾。RFAの場合、熱による焼灼であり、隔壁などの構造物に左右されずに十分な治療効果が期待され、肝癌の局所再発を減らすことで、予後の改善が期待される。

一方、肝癌は多中心性再発をすることは衆知の事実であり、再発に関する因子についても同様に多変量解析を行った(表3)。ここにおいては、ALT値、すなわち肝炎の活動性が独立した因子として同定された。肝硬変患者において、ALT値が80 U/L以上では年間の肝癌発症率が、それ以下のものに比べて有意に高いことが報告されており、再発に関しても同様のことが示された。肝癌の発症機序に関しては、いまだ不明な点も多いが、炎症に伴う活性酸素による遺伝子(染色体)損傷の蓄積がその発症に関与していることが考えられており、肝炎の鎮静化が重要と思われる。また、この解析においてもアルブミン値が同定されたが、これは肝炎の活動性が強いものはそれだけ早く肝硬変が進行し、アルブミン値を低下させる為と思われた。

以上の結果をもとに、今後の肝癌の治療方針を検討すると図6のように要約されると考えられる。

生存率，再発に関する因子として，肝予備能（アルブミン値と ICG-R15）と ALT 値（肝炎活動性）が同定された。これらの事実は，肝癌そのものの治療もさることながら，肝炎を鎮静化させ肝予備能低下を抑制することが重要であることを示している。現在，B型肝炎に対してはラミブジンが⁵⁾，C型肝炎に対してはインターフェロン（+リバビリン）療法がすでに臨床使用されている⁶⁾。インターフェロンに関しては，すでにその使用が明らかに肝癌の発生を抑制するデータが出されており⁷⁾，また，再発に関しても明らかに抑制するとのデータが出ており⁸⁾，これらの抗ウイルス療法を強力に押し進める必要があると考えられる。副作用などによりこれらの抗ウイルス療法が使用出来ない場合は，従来より使用されているグリチルリチン製剤（強力ミノファゲンC：SNMC）やウルソ酸が積極的に使用されるべきであると考えられる。

すでに，ステージの進行した肝硬変の場合，肝炎の沈静化と同時に，肝予備能の改善が必要であると考えられる。この場合，特に栄養問題は重要であり，分枝鎖アミノ酸製剤の投与や Late Evening Snack が必要と思われる。すでに，分枝鎖アミノ酸製剤（リーバクト）の投与が，肝硬変患者の予後を改善するとの報告が出され⁹⁾，積極的にこれらの治療法が導入されるべきであると考えられる。更に，我々はインピーダンス法を用いて，身体の新脂肪量（筋肉量）を測定し，代償性肝硬変患者のアルブミン値の維持に非脂肪量が重要であることを見いだしている（投稿中）。このことは，アミノ酸を中心とする栄養療法とともに運動療法も重要であることを示唆している。

最後に，今回の解析で局所再発が予後に有意に影響を与えることが明らかになった。このことは初回治療における根治性の重要性を示していると同時に，我々が現在まで行ってきた PEIT 局所療法限界も示唆している。近年，局所療法として，RFA が導入され PEIT の限界を打破するものと期待されている。RFA により真に再発率がもたらされるのか，さらにそれにより予後が改善され

るのか，今後の検討が必要である。

文 献

- 1) 臨床・病理，原発性肝癌取扱い規約 第4版・日本肝癌研究会編：金原出版，東京，2000。
- 2) 日本肝癌研究会：第16回全国原発性肝癌追跡調査報告（2000～2001）。
- 3) Kuriyama H, Okada S, Okusaka T, Ueno H and Ikeda M: Prognostic factors in patients with small hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection. *J Gastroenterol Hepatol* 17: 1205-1210, 2002.
- 4) Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Vallisa D, Quaretti P and Rocca A: Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 11: 914-921, 2001.
- 5) Ganem D and Prince AM: Hepatitis B virus infection — natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 350: 1118-1129, 2004.
- 6) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S and Albrecht JK: Interferon alpha 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339: 1485-1499, 1998.
- 7) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O, Yano M, Tanaka M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Kuroki T, Imazeki F, Yokosuka O, Kinoyama S, Yamada G and Omata M: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 131: 174-181, 1999.
- 8) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, Yoshida H and Omata M: Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 138: 299-306, 2003.
- 9) Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Panella C, Loguercio C, Rossi Fanelli F and Abbiati R: Italian BCAA Study Group. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 124: 1792-1801, 2003.

（受付 2004-7-21）