

症例 1

症例 2

症例 3

	症例 1	症例 2	症例 3
主腫瘍	9cm	11.5cm	11cm
第 4 版肝癌取扱規約	Vp4, stage IVA	stage II	Vp4, stage IVA
腹水	治療効果少ない	なし	なし
T-Bil (mg/dl)	1.0	1.5	1.1
Alb (g/dl)	3.3	3.8	3.6
ICGR15 (%)	28	10	20
肝障害度	B	A	A
Child-Pugh 分類	B	A	A
手術	右葉切除 腫瘍栓摘出	中 2 区域切除	右葉切除 腫瘍栓摘出
予後	711 days 再発死	983 days 無再発生存	575 days 再発生存

Figure 1. 幕内基準適応外にもかかわらず肝切除を行った代表的な 3 症例 (京都大学医学研究科消化器外科, 1999-2000)

る。この基準内で肝切除術式を決定し、幕内らは 1994 年より手術関連死亡は経験していない⁷⁾。

しかしながら、進行肝細胞癌の治療において背景にもつ慢性肝疾患の存在を考慮すると厳格な切除基準は多くの患者を切除適応外と判断することとなる。大型結節型や大血管侵襲をともなう進行肝細胞癌の場合、内科的治療法にも限界がある。我々は進行肝細胞癌に対して敢えて明確な肝切除の適応制限を設けず、可能な限り外科的切除を追及することを基本的な治療方針としてきた。肝細

胞癌において外科的治療の適応を決定する要因は肝機能と腫瘍因子である。肝機能からみた肝切除の適応を考えれば、肝障害度 C および Child-Pugh 分類 C と総ビリルビン値 3 以上は基本的に肝切除適応外と考えている。しかし機能評価においても、胆管腫瘍栓をともなう黄疸症例や門脈腫瘍栓症例 (Vp3, Vp4) における腹水貯留例といった特殊例が存在するので腫瘍による見かけ上の肝機能低下例は切除の対象となりうる。更に巨大腫瘍症例や門脈腫瘍栓症例では CT volumetry やアシア

術後累積生存率

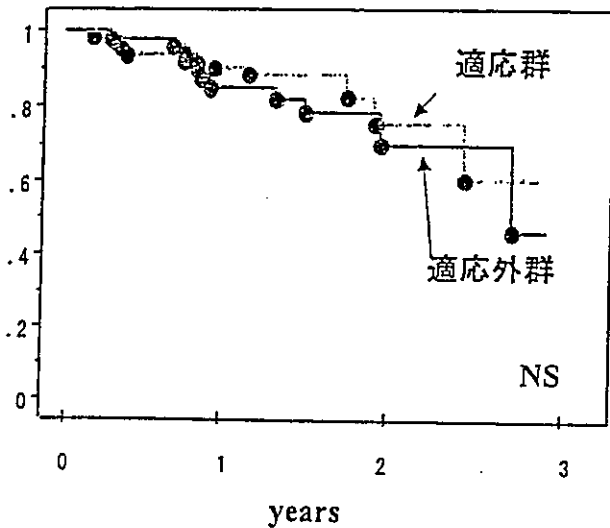


Figure 2. 幕内基準適応群および適応外群におけるKaplan-Meier法による累積生存率(京都大学医学研究科消化器外科, 1999-2000). 適応外群は肝障害が同程度で切除量が多いにもかかわらず, 術後合併症, 手術死亡に差はなく, また高度進行肝癌症例が多いにもかかわらず短期生存率は同等であった.

ロシンチを用いた機能的肝容積の評価が有用である.

腹水, 血清総ビリルビン値, ICGを用いた肝切除適応基準は, 肝切除の限界といえるかどうかを明らかにするために, 我々の肝切除症例を幕内基準に当てはめてretrospectiveに検討した結果を以下に示す. 術式の安定したと思われる1999-2000年のstage IVBを除いた肝細胞癌肝切除症例117例を対象とした. 上記の幕内基準を満たす症例を適応群(64例), 適応基準を超えて肝切除を行った症例を適応外群(53例)に分け比較検討した. 適応外群の3症例を示す(Figure 1). 適応外群と判断した因子は, 腹水2例, 血清総ビリルビン値19例, ICG32例である. 腹水コントロール不良例での肝切除は我々の施設においても非常にまれであるが, 適応外群の3分の2の症例でICG15分値から判断される切除範囲限界以上の肝切除を行っている. 肝障害度, Child-Pugh分類で両群に有意差を認めなかったが, 原発性肝癌取扱い規約のstageでは適応外群でstage IIが少なくstage IVAが多く($P < 0.05$), それを反映して適応外群で亜区域切

除以下が少なく右葉切除以上が多くなっていた($P < 0.01$). にもかかわらず, 胸水, 腹水, 創感染を含めた術後合併症発症率は, 両群同様で, Kaplan-Meier法による累積生存率において両群の差を認めなかった(Figure 2). ただし各群1症例ずつ(残肝落ち込みによるout-flow blockによるものと消化管手術併施による縫合不全)の手術死亡を経験している. つまり, 適応外群は肝障害が同程度で切除量が多いにもかかわらず術後合併症, 手術死亡に差はなく, また高度進行肝癌症例が多いにもかかわらず短期生存率は同等であった. 肝移植を除いた肝細胞癌の根治的治療が肝切除と考えれば, 肝切除量の適応基準を厳格にするよりむしろ進行肝細胞癌に対する肝切除の適応拡大を目指すことが重要であると考えられる.

II 門脈腫瘍栓をともなう進行肝細胞癌に対する外科的治療

門脈腫瘍栓(Vp3, Vp4)をともなう肝細胞癌は予後不良で治療的介入をしない場合, 生存期間中央値は2.7カ月と報告されている⁹⁾. たとえ肝切除, 腫瘍栓摘出を行っても門脈腫瘍栓(Vp3, Vp4)をともなうような症例は対側葉への微小肝内転移や遠隔転移をきたしていることが多く予後不良である.

門脈腫瘍栓(Vp3, Vp4)をともなう肝細胞癌に対し効果的な内科治療が存在しなかったことより, 近年積極的に外科治療が試みられてきた. 幕内らは, 門脈腫瘍栓症例にまず, 肝動脈塞栓術(TAE)を行い, 2週後のCTにて対側葉への肝内転移の有無を確認し, 前述の幕内基準に従い切除適応を判断している. その結果, 門脈腫瘍栓症例(Vp2-4)45症例のうち肝切除を行ったのは18症例(Vp2:9例, Vp3:7例, Vp4:2例)で5年生存率42%を示した(ただし5年以上生存例は1例)⁹⁾. 一方, TAEや全身化学療法を行った非切除症例の1年生存率は7%であった. 腫瘍数2個以内, ICG15分値20%未満, 門脈本幹の開存が, 長期生存のための予後因子であった.

我々は1985年より門脈腫瘍栓(Vp3, Vp4)をともなう肝細胞癌90例に対して積極的に肝切除および腫瘍栓摘出を行ってきた^{10,11)}. その結果5年

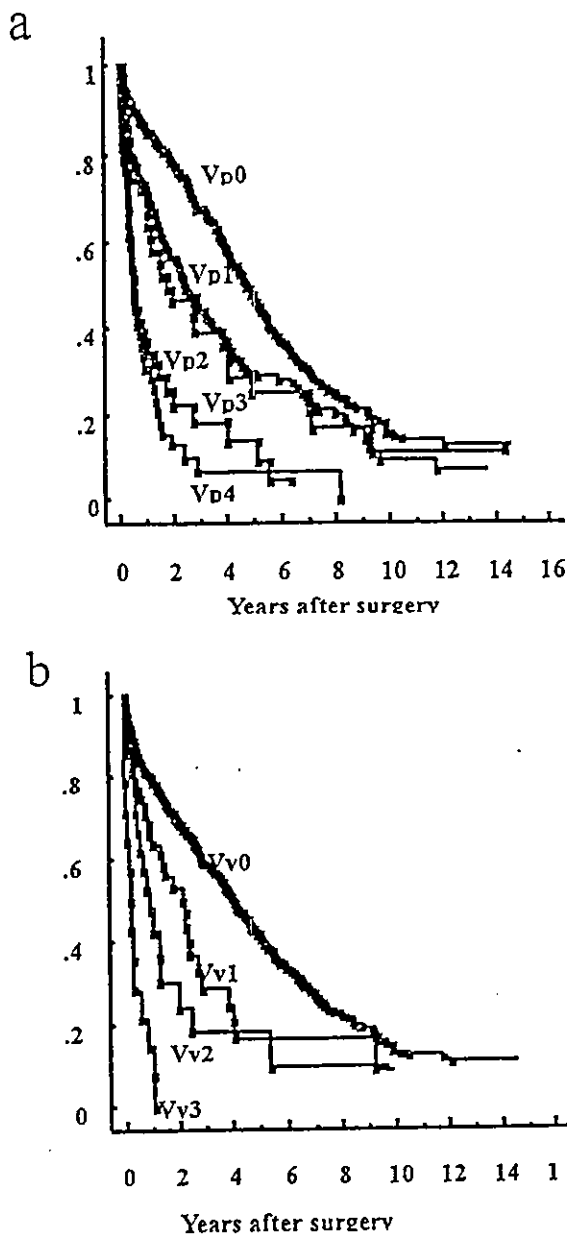


Figure 3. Vp 因子 (a), Vv 因子 (b) からみた Kaplan-Meier 法による累積生存率 (京都大学医学研究科消化器外科, 1985-2000).

以上生存例が9例(手術症例の約10%)と少数ながらも長期生存例が得られるようになった(Figure 3)¹³⁾. しかしながら、高率に残肝に再発を来し、1985年から1995年の手術症例の検討で、その1年生存率は31.3%、生存期間中央値5カ月余であった¹⁴⁾. 手術例の解析から門脈腫瘍栓を有する肝細胞癌の予後向上には、手術で切除できない残肝微小病巣に対する対策が必要と考えられ、積極

的に術後肝動脈注入化学療法を施行している。

最近、Andoら¹³⁾は門脈腫瘍栓をともなう肝細胞癌患者9例に対して、低用量CDDP+5FU動注化学療法を試み、奏効率44.4%(2CR+2PR)、生存期間中央値9.2カ月にCR例では3年以上生存2例を報告し、動注化学療法は今後の研究に値することを示した。また、調たち¹⁴⁾は、Vp3, Vp4肝癌切除25例を解析し、1年生存62%、3年生存14%、50%生存期間中央値8カ月と報告して、術後補助肝動注化学療法(低用量CDDP+5FU)を投与した患者では、有意に生存期間の延長を認め、同動注化学療法に手術後残肝の再発抑制効果があることを示唆している。更に、Fukudaら¹⁵⁾は門脈本幹、下大静脈、肝外胆管に腫瘍栓をともなう肝細胞癌19症例に積極的に肝切除、腫瘍栓摘出を行った後にCDDP+5FUをはじめとする肝動注化学療法などの補助療法を行い、3年生存率48.5%、5例の5年生存を示している。一方、Sakonら¹⁶⁾は門脈腫瘍栓をともなう切除不能肝細胞癌11症例にインターフェロン併用肝動注化学療法を行い、奏効率73%、CR3例の結果を示した。更に、門脈腫瘍栓(Vp3以上)をともなう肝細胞癌で肉眼的治癒切除を行い得た症例で術後インターフェロン併用肝動注化学療法を施行し1年生存率100%の結果を得ている¹⁷⁾。

門脈腫瘍栓をともなう高度進行肝細胞癌に対しての肝動注化学療法の有効性に関する最近の報告を踏まえ、今後手術適応の再検討が必要と思われる。外科切除は肉眼的CRと考えられるので、肝動注化学療法による奏効率の進歩は外科切除を否定する要素とはなり得ない。しかしながら、Quality of lifeも加味した生存期間の正確な比較が必要である。明確なEBMの存在しない門脈腫瘍栓をともなう高度進行肝細胞癌に対する治療法の確立には、surgery vs. 肝動注, surgery alone vs. surgery plus 肝動注といった randomized controlled study (RCT)が望まれる。更に、肝動注の有効性が明らかとなれば、reduction surgery plus 肝動注といった選択肢も生まれるかもしれない。

III 生体肝移植

肝細胞癌に肝切除を施行しえても肝内再発、多

中心性発癌を来す頻度は高く、肝機能低下例では肝切除量にも限界がある。それらのジレンマを解決する方法として肝細胞癌に対する成人生体肝移植が急速に増加している。肝硬変と肝癌に対する究極的治療と考えられるが、解決すべき問題も多い。

肝移植を行っても根治が得られるとは限らず血行性、リンパ行性に転移再発を認める場合がある。脳死肝移植の海外の報告では、術後150日以上生存した178例のうち71例(40%)に再発を認めた報告¹⁸⁾や、同じく術後150日以上生存した69例のうち39例(56%)に再発を認めた報告¹⁹⁾がある。海外における脳死肝移植では単発最大径5cm以下、あるいは最大径3cm以下3個まで(Milan criteria)という条件では4年生存率85%でこの条件を逸脱した症例では、同40%であることが報告され²⁰⁾、上記の基準が一般化している。

生体肝移植ではドナーとレシピエントが1対1関係で、十分なインフォームドコンセントのもとでは、ある程度の再発のリスクを念頭に置きつつ、Milan criteriaよりも広い適応条件を定めることは妥当であるが、ドナーに対する肉体的、精神的負担、更に経済的負担は忘れてはならない問題である。ドナー年齢の高齢化、グラフトの潜在性肝障害の可能性、右葉グラフトの使用などドナー手術の安全性を更に期する必要がある。

現時点では本邦における生体肝移植の結果に関するまとまった報告は乏しいが、今後生体肝移植の特異性を踏まえ、データを蓄積、分析し、肝細胞癌に対する生体肝移植の適応、移植時期を明らかにする必要がある。

IV 術後補助療法の進歩

慢性肝疾患が背景に存在することを考えれば、外科的治療のみで治療が完結するわけではない。したがって、外科的治療の進歩には、背景肝疾患の治療、再発治療の重要性を考慮する必要がある。

治療切除もしくは肝移植を施行しえても肝細胞癌の再発率は年25%と報告されている²¹⁾。当然外科治療後の再発の可能性を踏まえた上で外科治療を選択する訳で、数多くの再発予防に関する研究が行われている。アプローチとして全身化学療

Table 1. 進行肝細胞癌の外科的治療

進行肝細胞癌の分類	外科的治療の選択肢
大型結節型肝細胞癌	肝切除 (肝機能不良例における肝移植)
大血管侵襲をともなう肝細胞癌	肝切除+肝動注をはじめとする補助療法
両葉多発、びまん型肝細胞癌	肝移植. (減量を目的とした肝切除)

法、肝動脈化学塞栓療法とその他の治療に分けられる。前者において無再発生存に関して有効性が認められたのは、術後carmofur内服²²⁾、TAE²³⁾、肝動注療法プラス全身化学療法²⁴⁾であったが、生存率に寄与したのは術前のTAE²⁵⁾のみであった。しかし、いずれのRCTにおいてもsample sizeやfollow up期間などのstudy designの問題点が指摘されている²⁶⁾。その他の補助療法として養子免疫療法²⁷⁾、131I-lipiodolの肝動注²⁸⁾、レチノイド²⁹⁾の有用性が報告されている。

更に最近注目されている術後補助療法は、インターフェロン療法である。肝細胞癌患者の多くがC型肝炎ウイルスをもつことより、インターフェロンによる背景肝疾患の治療と抗腫瘍効果が期待できる。術後インターフェロン α 投与群と非投与群のRCTでインターフェロン α は、有意に生存率を向上させた³⁰⁾。

おわりに

最後に進行肝細胞癌の病態に応じた外科的治療の選択肢をTable 1に示す。肝切除の安全性と術後補助治療法の有効性が確立されれば、進行肝細胞癌の外科的治療の役割は益々増すものと考えられる。新たに肝移植という選択肢が生まれ、治療の選択肢は更に広がったが、各治療法の適応、役割は今後RCTにより明らかにしていく必要がある。

文 献

- 1) Makuuchi M, Imamura H, Sugawara Y, et al: Progress in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 62(Suppl 1): 74-81
- 2) 日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会: 第15回全

- 国原発性肝癌追跡調査報告(1996-1997). 日本肝癌研究会, 京都, 2001:11
- 3) Mizumoto R, Kawarada Y, Noguchi T: Preoperative estimation of operative risk in liver surgery, with special reference to functional reserve of the remnant liver following major hepatic resection. *Jpn J Surg* 1979; 9: 343-349
 - 4) Yamanaka N, Takata M, Tanaka T, et al: Evolution of and obstacles in surgical treatment for hepatocellular carcinoma over the last 25 years: differences over four treatment eras. *J Gastroenterol* 2000; 35: 613-621
 - 5) Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, et al: Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169: 589-594
 - 6) Mori K, Ozawa K, Yamamoto Y, et al: Response of hepatic mitochondrial redox state to oral glucose load. Redox tolerance test as a new predictor of surgical risk in hepatectomy. *Ann Surg* 1990; 211: 438-446
 - 7) Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, et al: Nonmortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients. *Arch Surg* 1999; 134: 984-992
 - 8) Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al: Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67
 - 9) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al: Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg* 2001; 233: 379-384
 - 10) Yamaoka Y, Kumada K, Ino K, et al: Liver resection for hepatocellular carcinoma (HCC) with direct removal of tumor thrombi in the main portal vein. *World J Surg* 1992; 16: 1172-1177
 - 11) Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, et al: Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis. Proposal as a standard therapy. *Ann Surg* 1998; 227: 433-439
 - 12) Ikai I, Yamamoto Y, Yamamoto N, et al: Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; in press.
 - 13) Ando E, Yamashita F, Tanaka M, et al: A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 1997; 79: 1890-1896
 - 14) 調 憲, 島田光生, 田中真二, 他: Vp3,4 肝細胞癌に対する切除の意義 第37回日本肝癌研究会抄録集 2002; 69
 - 15) Fukuda S, Okuda K, Imamura M, et al: Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus: Report of 19 cases. *Surgery* 2002; 131: 300-310
 - 16) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al: Combined intraarterial 5-Fluorouracil and subcutaneous interferon- α therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 2002; 94: 435-442
 - 17) 永野浩昭, 左近賢人, 近藤 礎, 他: 門脈腫瘍栓をともなう進行肝細胞癌に対する肝切除の適応拡大—補助療法としての IFN 併用化学療法—第37回日本肝癌研究会抄録集 2002; 55
 - 18) Marsh JW, Dvorchik I, Subotin M, et al: The prediction of risk of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Hepatology* 1997; 26: 444-450
 - 19) Schlitt HJ, Neipp M, Weimann A, et al: Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 324-331
 - 20) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699
 - 21) Lai EC, Fan ST, Lo CM, et al: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma: an audit of 343 patients. *Ann Surgery* 1995; 221: 291-298
 - 22) Yamamoto M, Arii Y, Sugawara K, et al: Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 336-340
 - 23) Izumi R, Shimizu K, Iyobe T, et al: Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion of Lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 20: 295-301
 - 24) Lai EC, Lo CM, Fan ST, et al: Postoperative adju-

- vant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. *Arch Surg* 1998 ; 133 : 183-188
- 25) Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, et al : Neoadjuvant and adjuvant therapy for respectable hepatocellular carcinoma : review of the randomized clinical trials. *Lancet Oncol* 2002 ; 3 : 593-603
- 26) Wu CC, Ho YZ, Ho WL, et al : Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma : a reappraisal. *Br J Surg* 1995 ; 82 : 122-126
- 27) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomized trial. *Lancet* ; 2000 ; 356 : 802-807
- 28) Lau WY, Leung TW, Ho SK, et al : Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for respectable hepatocellular carcinoma : a prospective randomized trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 797-801
- 29) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2001 ; 334 : 1561-1567
- 30) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al : Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 2002 ; 89 : 418-422

(論文受領, 平成 15 年 1 月 29 日)
受理, 平成 15 年 1 月 31 日)

肝臓に対する肝動注などの化学療法レジメン*

京都大学医学研究科消化器外科
波多野悦朗 猪飼伊和夫

* Chemotherapy for hepatocellular carcinoma

キーワード：肝細胞癌，肝動脈化学塞栓療法，肝動脈注入化学療法

要旨：肝動脈塞栓化学療法（TACE）は肝臓治療の重要な治療法の1つであり，手術，ablation に比べ局所制御能は劣るものの，適応範囲の広い治療法で手術，ablation 治療後の多発再発時にも一般的に用いられている．最近の無作為化比較試験で TACE が生存率の延長に寄与することが明らかにされた．

肝臓化学療法における最近の進歩は肝動脈注入化学療法であり，門脈腫瘍栓を伴う切除不能例に対し 5-FU と CDDP またはインターフェロン併用 5-FU 動注で良好な奏効率が報告されている．しかしながら，全身化学療法においては有効なレジメはなく，臨床試験として行われているにすぎない．

■ ■ ■

はじめに

肝細胞癌の治療には肝切除をはじめ経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection therapy：PEIT），ラジオ波焼灼療法（radio-frequency ablation：RFA），さらに肝動脈化学塞栓療法（transcatheter arterial chemoembolization：TACE）などがあり，腫瘍の進展範囲，背景肝の肝機能により治療法が選択される．しかし根治をめざした治療を行った後にも肝内転移や異時性発癌が認められることが多い．また画像診断や腫瘍マーカーの進歩などにより早期診断も可能となったが，いまだ進行癌の状態で見られる症例も多い．このような再発症例，進行癌症例が化学療法の適応となる．

肝細胞癌患者に対する化学療法は前述の TACE，肝動脈注入化学療法（肝動注），全身化学療法に分けられるが，肝細胞癌の化学療法を理解する上で以下の点に留意する必要がある．

①肝細胞癌に対して確実な治療効果を期待できる抗癌剤はない．

②慢性肝炎，肝硬変などその背景肝の肝機能により化学療法の適応が制限される．

③肝細胞癌の栄養血管は主に肝動脈であることから肝動脈を介した化学療法が選択されることが多い．

④他臓器への転移を伴う進行肝細胞癌に対して有効性が証明された化学療法は存在しない．

以下に肝細胞癌に対する化学療法の適応と実際について述べる．

■ ■ ■

肝動脈化学塞栓療法（TACE）

マイクロカテーテルの導入により超選択的に segmental-TACE を行うことが可能となり，その治療効果と安全性は著しく向上している¹⁾．

TACE の適応は多発肝細胞癌，肝機能不良などで肝切除，ablation の適応とならない症例であるが，手術，ablation，TACE の適応基準は施設によ

表1 TACEの方法¹⁾

Lipiodolの量: 腫瘍径D cmにつきd ml ($d \geq D$: dはDと同数字かやや大きく, 例えば腫瘍径5 cmに対してはlipiodol量は5~6 cm)
Emulsion化: 30~60 mgのepirubicinを注入lipiodol量の半量の水溶液(iopamidolと生理食塩水を5:1に混合して作製)に溶解し, lipiodolと20回pumping混和
Embolization: 抗癌剤混入lipiodol注入後1~2 mm角のgelatin sponge細片を目的動脈の血流が停滞するまで注入

表2 TACEに伴う副作用, 合併症²⁾

Postembolization syndrome: 悪心, 嘔吐, 発熱, 腹痛	
肝機能低下	15.4%
肝梗塞	0.3
Biloma	0.8
肝膿瘍	0.3
腫瘍の破裂	0.8
敗血症	2.6
消化管出血	2.8
胆嚢などの肝外臓器に対する塞栓	4.6
腎不全	2.4

表3 TACEもしくはTAEの無作為比較試験の結果

報告者	症例数	平均回数	コントロール	生存率 (TACE or TAE vs. コントロール)			
				1年	2年	4年	p
Lin, et al (1998)	63	2.1	5-FU	42% vs. 13%	25% vs. 13%	NR	0.01
Pelletier, et al (1990)	42	2	palliative	24% vs. 31%	NR	NR	NS
Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire (1995)	96 ^a	a	palliative	62% vs. 43.5%	38% vs. 26%	13% vs. 10%	NS
Bruix, et al (1998)	80	2.2	palliative	NR	49% vs. 50%	13% vs. 27%	NS
Pelletier, et al (1998)	73	3	tamoxifen	51% vs. 55%	24% vs. 26%	NR	NS
Llovet, et al (2002)	112	2.8	palliative	82% vs. 63%	63% vs. 27%	NR	0.009

a: every 2 mo × 4 courses (achieved in 52%), NR: not reported.

り多少異なる。例えば, 巨大肝細胞癌症例で残肝に数個の肝内転移を認める症例であっても, 減量手術プラスTACEで良好な予後が期待できる場合もあるし, 4個以上の多発肝細胞癌であってもablationに積極的な施設もある。更に腸管近くの腫瘍であればablationを躊躇することもある。つまり, 腫瘍因子と肝機能因子を十分考慮したうえでTACEを選択する必要がある。筆者らは一般的に肝切除適応外で4個以上の腫瘍を認める症例やablation困難例を適応としている。しかしながら, T-Bilが3.0 mg/dl以上やChild-Pugh分類Cの肝機能不良症例は一般的にTACEの適応外となり, T-Bilが2.0~3.0 mg/dlの症例やChild-Pugh分類Bの症例ではsegmental-TACEでも慎重を要する。門脈腫瘍栓による門脈本幹閉塞例(Vp4)で求肝性の側副血行路が認められない症例も禁忌となる。また, 最近はより確実な局所コントロールを得るためにTACEとablationを併用する方法が多くの施設で行われている。

TACEの実際の方法と起こりうる合併症を表1, 2に示す^{1,2)}。抗癌剤の種類や投与量は施設に

より様々であるが, 上記の方法が最も一般的であると考えられる。Styrene maleic acid neocarzinostatine (SMANCS)はlipiodolとの併用が認可された唯一の抗癌剤であるが, 肝機能障害や肝動脈障害が問題とされ, 筆者らは使用しない。

これまで報告された海外のTACEと対症療法, 全身化学療法, ホルモン療法を比較した5つの無作為化比較試験は1試験を除いてTACEに延命効果はないという結論であった^{3~7)}(表3)。しかし, ごく最近の無作為化比較試験でTACEが生存率の延長に寄与することが明らかにされた⁸⁾。このような報告がその有効性を主張していた本邦から生まれなかったは残念である。しかし, 手術, ablation後の繰り返す再発にTACEが一般的に用いられるなど, 複数の治療手段を駆使する肝癌治療の現状から考えると, 無作為化比較試験を本邦で企画するのは困難である。本邦でのTAE単独による治療成績を他の治療と比較するには限界がある。

表4 肝動注に伴う合併症⁹⁾

出血, 血腫	18.2%
上部消化管潰瘍性病変	13.4
カテーテルの逸脱	13.0
肝動脈閉塞	9.9
急性肝障害	6.8
骨髄抑制	5.9
肝硬変の進展による肝予備能低下	2.8
脳虚血性疾患	2.8
カテーテル感染	2.4

表6 代表的な肝動注レジメ (2)¹⁵⁾

IFN 併用 5-FU 持続動注 (大阪大学医学部第2内科)
5-FU 500 mg/24 時間動注×14 days, 休薬×14 days
オーアイエフ 500 万単位 i. m. 3 回/週
4 週毎

図 図 1

肝動脈注入化学療法

皮下埋め込み式リザーバーを用いた肝動脈注入化学療法 (肝動注) は進行肝細胞癌に対する治療法の 1 つとして急速に普及しつつある。リザーバー留置における手技の習熟と有効な動注レジメが明らかにされたことがこの普及に役立っている。

代表的な適応は高度の門脈腫瘍栓を伴う切除不能肝細胞癌である。つまり肝切除, TACE, 局所療法に適応とならない進行肝細胞癌といえる。その他, 肝外病変を有する stage IV-B 症例で肝病巣が予後を規定すると判断される場合も, 有効性が証明された全身化学療法のレジメが存在しないので肝動注の適応となりうる。しかしながら, 肝機能からみた肝動注の適応に関して, Child-Pugh 分類 C, 肝障害度 C では TACE と同じく肝動注の適応とならない。板野らは表のような合併症を報告している⁹⁾(表 4)。

従来, 肝動注には epirubicin が主に用いられてきた。その奏効率は 15.1% と報告され¹⁰⁾, 高濃度の抗癌剤を直接腫瘍栄養血管に選択的に投与することによる腫瘍壊死効果を期待すると同時に副作用の軽減をはかるといふ理論的根拠を有するものの一般化しなかった。最近, 低用量 CDDP, 5-FU の有効性が Ando らにより報告されている^{11,12)}, その奏効率は 48% で 1 年, 3 年, 5 年生存率はそれ

表5 代表的な肝動注レジメ (1)⁹⁾

Low dose FP (久留米大学医学部第2内科)
集中動注
CDDP 10 mg (20 ml)/30 min 動注
5-FU 250 mg (5 ml) + 生理食塩水 45 ml/3 hrs 動注
上記5日間の連日投与の後2日間休薬
これを3クール行うが2クール目と3クール目の間に1週間の休薬期間
1クール目と3クール目の第1日目はCDDP 20 mg
外来動注
CDDP 20 mg (40 ml)/30 min 動注
5-FU 250 mg (5 ml) + 生理食塩水 45 ml/2 hrs 動注
2 週毎

ぞれ 45, 25, 11% で, 筆者らは肝動注の標準的レジメと捉えている。このレジメにおける作用機序として CDDP が biochemical modulation として働くとされてきたが, CDDP 動注の後期第二相臨床試験での奏効率が 33% であることから¹³⁾, CDDP の直接作用とも考えられる。具体的な方法を表 5 に示す。

更に最近のトピックスとして Urabe ら, Sakon らが報告したインターフェロン (IFN) 併用肝動注が注目されている^{14,15)}。Urabe らは抗癌剤として CDDP, 5-FU, MTX を用い奏効率は全症例の 38.2%, 1 年生存率 27.3% と報告した¹⁴⁾。Sakon らは主に IFN 併用 5-FU 持続動注により 63% の奏効率を示した¹⁵⁾。いずれの方法でも少数例ながら腫瘍の消失率が得られている。しかしながら, 長期の予後や IFN 併用の必要性など今後の多施設共同試験の結果が待たれる。表 6 に Sakon らの報告した IFN 併用 5-FU 持続動注の方法を示す。

■ 図 2

全身化学療法

全身化学療法は手術, ablation などの適応とならない高度進行肝癌患者 (具体的には肝動脈閉塞例や他臓器転移を伴う症例である) に対し, 臨床試験として行われているとされる¹⁶⁾。単剤での奏効率が表 7 のごとく 15~20% で, それらの多剤併用により奏効率は 20~35% と上昇するが (表 8), 生存率の向上が明らかにされた報告はない¹⁷⁾。しかしながら全く化学療法耐性というわけではなく, 稀であるが CR が得られることがある。今後,

表7 単剤での奏効率¹⁷⁾

報告者	薬剤	患者数	奏効率% (CR+PR)
Damrongak, et al	vinblastine	25	8
Johnson, et al	adriamycin	44	32
Chlebowski, et al	adriamycin	52	11
Melia, et al	VP-16	24	13
Hochster, et al	4'-epidoxorubicin	18	17
Dunk, et al	mitoxantrone	22	27
Falkson, et al	cisplatin	35	17
Lin, et al	ifosfamide	17	0
Chao, et al	paclitaxel	20	0
Ruff, et al	clofazimine	30	10
Mok, et al	nolatrexed	37	0
Yeo, et al	liposomal daunorubicin	14	0
Lozano, et al	capecitabine	37	13
O'Reilly, et al	irinotecan	14	0

表8 多剤併用での奏効率¹⁷⁾

報告者	薬剤	患者数	奏効率% (CR+PR)
Al-Idriss, et al	adriamycin, 5-FU, MMC	40	13
Falkson, et al	adriamycin, 5-FU, MeCCNU	38	21
Ravry, et al	adriamycin, bleomycin	60	16
Patt, et al	5-FU, IFN	28	18
Porta, et al	5-FU, leucovorin	25	28
Ji, et al	cisplatin, IFN	30	13.3
Bobbio-Pallavicini, et al	4'-epidoxorubicin, VP-16	35	39
Leung, et al	cisplatin, 5-FU, adriamycin, IFN	50	26

全身化学療法レジメの標準化のためには臨床比較試験が必要であるが、

①従来の2方向の腫瘍測定による腫瘍の縮小から奏効率を検討するのは肝細胞癌の場合適当ではなく、腫瘍マーカーなども考慮すべきで、評価判定基準の見直しが必要である¹⁷⁾。現在、日本肝癌研究会肝癌集学的治療効果判定基準作成委員会により判定基準の見直しがなされている。

②進行肝癌患者の予後は背景肝疾患の程度に左右されることが多く、奏効率の向上と生存期間の延長が一致しない。

③奏効率云々より肝機能、QOLを維持した上での生存率の延長が全身化学療法レジメの標準化に必要である。

④単剤で明らかな有効性を示す抗癌剤がない肝癌では理論的に多剤併用療法を組み立てるのが困難である。

などの問題点が指摘されている。

なかでも、IshikawaらはstageIV-A肝細胞癌でウラシル/フトラフル系経口抗癌剤であるUFT-E単独投与により腫瘍がすべて消失、無再発となった症例を経験し¹⁸⁾、その後28例に対するUFT-E単独投与の結果を報告した¹⁹⁾。1年生存率55.3%、2年生存率36.9%、平均生存期間12.13か月で、多変量解析でUFT-E内服が最も予後に貢献する因子であった。この報告から奏効率が低率でもQOLを維持した延命効果が期待できる可能性が示唆された。

■ ■ ■

おわりに

TACE以外に肝癌に対する有効性が実証された化学療法レジメは存在しない。今後化学療法の標準治療の確立には新規抗癌剤の開発、抗癌剤耐性機序の解明、抗腫瘍効果判定規準の見直し、大規

模な無作為化比較試験による検証が必要であらう。

文 献

- 1) 阪口 浩, 打田日出夫, 田中利洋, 他: 肝動脈化学塞栓療法 (TAE/TACE). 日本臨牀 59 (増): 521-527, 2001
- 2) Ahrar K, Gupta S: Hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma; technique, patient selection, and outcomes. Surg Oncol Clin N Am 12: 105-126, 2003
- 3) Lin DY, Liaw YF, Lee TY, et al: Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. Gastroenterology 94: 435-456, 1988
- 4) Pelletier G, Roche A, Ink O, et al: A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 11: 181-184, 1990
- 5) Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. N Eng J Med 332: 1256-1261, 1995
- 6) Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization; a multicenter randomized trial. Groupe CHC. J Hepatol 29: 129-134, 1998
- 7) Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma; results of a randomized controlled trial in single institution. Hepatology 27: 1578-1583, 1998
- 8) Llovet JM, Real MI, Planas R, et al: Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma; a randomized controlled trial. Lancet 359: 1734-1739, 2003
- 9) 板野 哲, 佐田通夫: 持続的動注化学療法. 消化器外科 24: 721-727, 2001
- 10) Epirubicin Study Group for Hepatocellular Carcinoma: Intra-arterial administration of epirubicin in the treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 19: 183-189, 1987
- 11) Ando E, Yamashita F, Tanaka M, et al: A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. Cancer 79: 1890-1896, 1997
- 12) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis—Analysis of 48 cases. Cancer 95: 588-595, 2002
- 13) 市田隆文: 進行肝細胞癌の内科的治療の進歩. 日消誌 100: 403-413, 2003
- 14) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, et al: Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon- α -2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. Oncology 55: 39-47, 1998
- 15) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al: Combined intra-arterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon- α therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. Cancer 94: 435-442, 2002
- 16) 岡田周市: 肝・胆・膵がん. 最新医学 56(増): 1400-1407, 2001
- 17) Johnson PJ: Are there indications for chemotherapy in hepatocellular carcinoma? Surg Oncol Clin N Am 12: 127-134, 2003
- 18) Ishikawa T, Ichida T, Ishimoto Y, et al: Complete remission of multiple hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis by oral administration of enteric-coated tegafur/uracil. Am J Gastroenterol 94: 1682-1685, 1999
- 19) Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S, et al: Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced Stage IVA hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 16: 452-459, 2001

(HATANO Etsuro, et al 京都大学医学研究科消化器外科: ☎ 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)

JIS Score と自験例の成績：切除

波多野 悦 朗* 猪 飼 伊和夫* 上 杉 毅 彦*
 藤 井 英 明* 長谷川 傑* 嶋 原 康 行*

索引用語：肝細胞癌，Child-Pugh 分類，肝切除，原発性肝癌取扱い規約，JIS score

1 はじめに

肝細胞癌の治療法には，肝切除やエタノール注入療法，マイクロ波凝固療法，ラジオ波焼灼療法といった局所療法や肝動脈塞栓化学療法 (TACE) をはじめとする多様な治療法が存在する。また，高度進行肝細胞癌において肝動脈注入化学療法の有用性を示唆する報告もみられる。さらに，背景肝疾患と肝細胞癌の治療を兼ねた肝移植の症例数も増加している。しかし，治療選択の基準は明らかではなく，肝細胞癌の進行度のみならず背景肝疾患における肝機能を考慮して，各施設の選択基準により治療されているのが実状である。これまで質のよいランダム化比較試験が行われていないこと，retrospective な検討であっても腫瘍進行度，肝機能を一致させた正確な比較が困難であること，治療の質が施設により異なる可能性があることが治療の選択基準の設定を困難にしていると考えられる。

これまで本邦では，日本肝癌研究会が原発

性肝癌取扱い規約を定め¹⁾，この取扱い規約に基づき肝細胞癌患者を分類し，予後比較，治療法の比較などを行ってきた²⁾。しかしながら，治療による予後を比較検討するため原発性肝癌取扱い規約では TNM 分類の四つの stage と三つの肝障害度に分けられているので理論的には全部で 12 個の subgroup が存在することとなる。

一方，海外では Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) が提唱した CLIP score が用いられつつある³⁾。CLIP score の詳細は他稿に譲るが，比較的早期の肝細胞癌患者の多い本邦で使用するには問題があるとされている³⁾。そこで Kudo らは原発性肝癌取扱い規約による TNM 分類と Child-Pugh 分類を用いて Japan Integrated Staging Score (JIS score) を提唱した⁴⁾。今回，肝切除自験例における成績を示す。

2 肝切除自験例の検討

1993 年より 2002 年までの 10 年間で京都

Etsuro HATANO et al : Prognosis of hepatocellular carcinoma after resection: the Japan Integrated Staging score (JIS score)

*京都大学大学院医学研究科消化器外科学教室 [〒 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

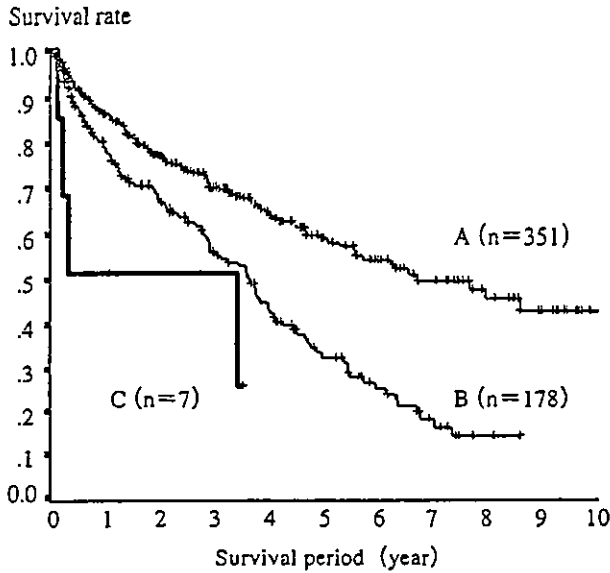


図1 Kaplan-Meier法による肝障害度別生存曲線

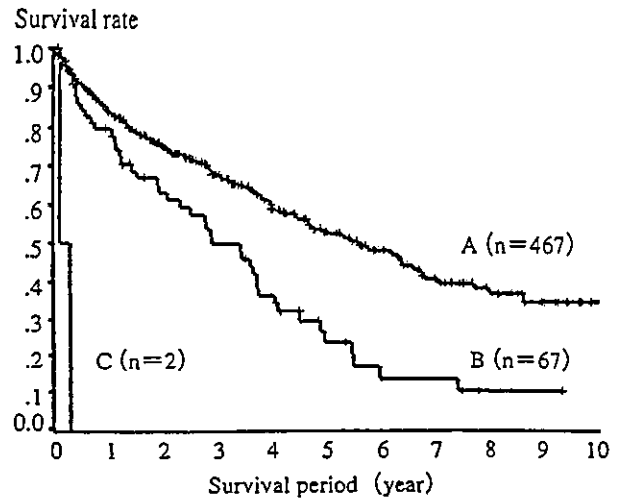


図2 Kaplan-Meier法によるChild-Pugh分類別生存曲線

大学消化器外科にて肝切除を行った肝細胞癌患者のうち、遠隔転移を伴った症例 (M1, stage IVB) を除いた 536 例を対象とした。遠隔転移を伴わないリンパ節転移陽性例 (stage IVA) および明らかな癌遺残のある治癒度 C の症例は解析に含めた。肝切除後の 1 年、3 年、5 年生存率は、83.3 %、65.1 %、48.2 % であった。肝障害度別、Child-Pugh 分類別、原発性肝癌取扱い規約上の TNM 分類別、JIS score 別に生存率を Kaplan-Meier 法にて算出、log-rank 検定を用いて比較検討した。

3 肝機能からみた肝切除後の予後

原発性肝癌取扱い規約による腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、ICGR₁₅、プロトロンビン活性値からみた肝障害度 (liver damage)¹⁾ 別の生存曲線を示す (図 1)。1 年、3 年、5 年生存率は肝障害度 A では 86.1 %、70.3 %、59.0 %、肝障害度 B では 79.0 %、56.2 %、32.4 %、肝障害度 C における症例数は 7 例と少ないが、51.4 %、51.4 %、0 % となり、肝障害が進むに従い予後不良となっ

た。肝障害度 C の症例数が少ないため肝障害度 B と C で生存率の差は有意ではなかった (A vs. B; $p < 0.001$, A vs. C; $p < 0.01$, B vs. C; $p = 0.0975$)。

海外で肝機能の指標として一般的に用いられているのは Child-Pugh 分類である⁵⁾。脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性値の各項目よりポイントを加算して分類する。Child-Pugh 分類別の生存曲線を示す (図 2)。Child-Pugh 分類 C における症例数は 2 例と少なく比較対象とはならない。1 年、3 年、5 年生存率は Child-Pugh 分類 A では 84.2 %、67.8 %、52.9 %、Child-Pugh 分類 B では 79.3 %、49.7 %、23.3 % であり、肝障害度分類と同様に肝障害が進むに従い有意に予後不良となった (A vs. B; $p < 0.001$)。

肝障害度 C、Child-Pugh 分類 C の症例数からもわかるようにこれらは通常肝切除の適応とはならない。また、これらは肝機能を見る指標であって腫瘍進展度を表すものではないので、治療選択の基準としては肝障害度、Child-Pugh 分類だけでは不十分である。

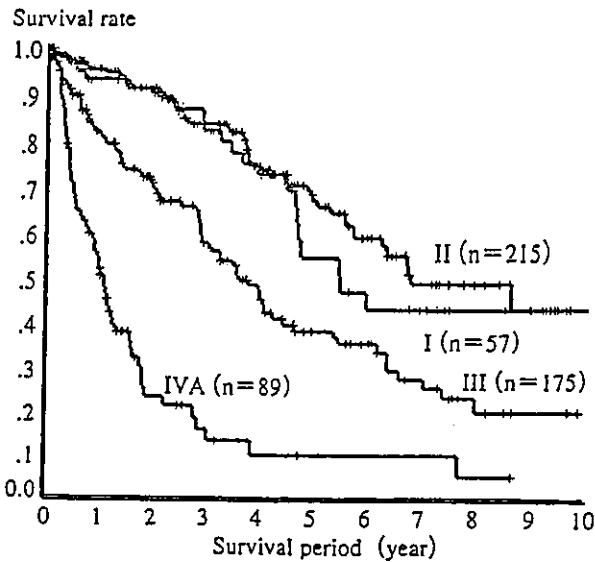


図3 Kaplan-Meier法による原発性肝癌取扱い規約によるstage別生存曲線

4 原発性肝癌取扱い規約におけるTNM進行度分類からみた肝切除後の予後

原発性肝癌取扱い規約では腫瘍個数、腫瘍径、脈管侵襲の有無によりT因子を決定し、TNM分類により進行度(stage)を決定している。自験例の検討では、stage I, II, III, IVAの症例数は、それぞれ57, 215, 175, 89例で、stage IIおよびIIIで7割以上を占める。

TNM stage別の生存曲線を示す(図3)。Stage別の1年, 3年, 5年生存率は、stage Iで92.9%, 82.7%, 55.1%, stage IIで95.0%, 83.8%, 67.4%, stage IIIで81.4%, 57.7%, 38.8%, stage IVAで51.9%, 16.1%, 10.1%であった。興味深いことにstage I, stage IIでの予後は同等であった。一方、Stage I, IIと比べてstage IIIの予後は有意に不良で($p < 0.01$, $p < 0.001$)でstage IVAの予後もstage I, II, IIIに比べて有意に不良であった($p < 0.001$)。

Child-Pugh (score)

	2 (n=0)	3 (n=0)	4 (n=0)	5 (n=2)
C (2)				
B (1)	1 (n=9)	2 (n=23)	3 (n=22)	4 (n=13)
A (0)	0 (n=48)	1 (n=192)	2 (n=153)	3 (n=74)
	I (0)	II (1)	III (2)	IV (3)
	TNM Tumor Stage (score)			

図4 JIS score からみた症例分布

5 JIS score からみた肝切除後の予後

JIS scoreはKudoらが提唱したscoring systemで⁴⁾原発性肝癌取扱い規約によるTNM stageとChild-Pugh分類により算出される。症例分布を図4に示す。JIS score 0点は48例(Child-Pugh分類Aでstage I), 1点は9例(Child-Pugh分類Bでstage I)と192例(Child-Pugh分類Aでstage II)で201例, 2点は23例(Child-Pugh分類Bでstage II)と153例(Child-Pugh分類Aでstage III)で176例, 3点は22例(Child-Pugh分類Bでstage III)と74例(Child-Pugh分類Aでstage IV)で96例, 4点は13例(Child-Pugh分類Bでstage IV), 5点は2例(Child-Pugh分類Cでstage IV)となっている。

JIS score別の生存曲線を示す(図5)。JIS score 0点と1点および3点と4点の間には有意差を認めなかったものの、JIS score 1点と2点, 2点と3点, 4点と5点の間においてそれぞれ有意差を認めた($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.005$)。さらに前述のChild-Pugh分類とTNM stageが異なるもののJIS scoreで同じscoreになる組み合わせにおいてそれぞれ比較を行った。Child-Pugh分類Bでstage I (9例)とChild-Pugh分類Aでstage II (192例)の組み合わせ(1点)におい

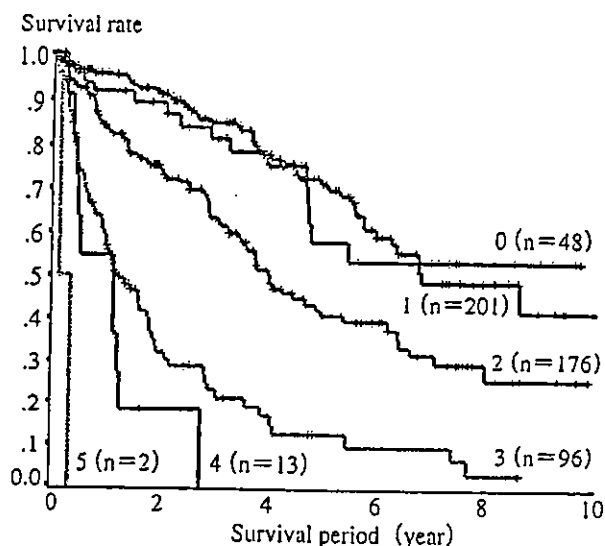


図5 Kaplan-Meier法によるJIS score別生存曲線

て有意に ($p < 0.05$) Child-Pugh 分類 A で stage II が良好な予後を示した。JIS2 点での比較 (Child-Pugh 分類 B で stage II vs. Child-Pugh 分類 A で stage III) および JIS 3 点での比較 (Child-Pugh 分類 B で stage III vs. Child-Pugh 分類 A で stage IV) では有意差を認めなかった。

6 考 察

これまで、肝細胞癌患者の予後予測、治療選択のために数々の staging system が提案されている。本邦では原発性肝癌取扱い規約による肝障害度と TNM 分類が一般的に用いられてきた。肝障害度分類は国際的によく用いられる Child-Pugh 分類から脳症の項目を削除し、本邦で肝機能評価として一般的に用いられる $ICGR_{15}$ を加えたものである。 $ICGR_{15}$ は、肝切除の適応、切除範囲の決定に有用とされることから⁶⁾、本邦では肝障害度のパラメーターとして組み込まれている。Child-Pugh 分類は元来門脈圧亢進症の治療のための分類である⁵⁾。

今回の自験例の肝障害度別、Child-Pugh 分類別の検討では、肝機能不良になるに従い予

後不良となること、肝障害度 C や Child-Pugh 分類 C では通常肝切除の適応にはならないことがわかる。これらの症例のような肝機能不良例は肝切除のみならず、局所療法、肝動脈塞栓化学療法の積極的な適応とならない。今後は制約はあるものの肝移植が唯一の有効な治療手段となる可能性がある。

これまで肝細胞癌の予後因子として腫瘍因子で報告されているのは、肝内転移、多発腫瘍、AFP 値、腫瘍径、脈管侵襲、分化度などである^{7,8)}。TNM 分類による stage は腫瘍径、個数、脈管侵襲により規定されることより当然 stage I の予後は stage II に比べ良好なものが期待された。しかしながら、自験例の検討では stage I と stage II では予後の差は認められなかった。つまり、単発、2 cm 以下、脈管侵襲なし (stage I) の症例とこれらの項目のうち 2 項目合致 (stage II) の症例との予後は肝切除後変わらないという結果であった。Kudo らの報告においても、TNM 分類での 3 年および 5 年生存率は、stage I (154 例) で 82 % および 65 % で stage II (266 例) では 77 % および 58 % で有意差を認めなかった⁹⁾。この報告は肝切除のみならず局所療法、肝動脈塞栓化学療法などすべての治療後の生存率であることより、原発性肝癌取扱い規約での TNM 分類による stage I と stage II については今後再検討される必要があると考えられる。

TNM 分類の stage に肝機能評価としての Child-Pugh 分類を加味した score system が JIS score である。自験例では TNM 分類での比較と同様に JIS score の 0 点と 1 点においても肝切除後の予後は変わらなかった。JIS score で 1 点の症例 (201 例) のうち 192 例は Child-Pugh 分類 A で stage II の症例なので、実際 JIS score の 0 点と 1 点の比較は TNM

分類 stage I と stage II の比較に近くなる。Kudo らの報告では JIS score の 0 点で 3 年生存率 89 %，5 年生存率 80 %，1 点で 3 年生存率 78 %，5 年生存率 60 % であった。自験例の検討では JIS score の 0 点で 3 年生存率 81.6 %，5 年生存率 57.7 %，1 点で 3 年生存率 85.3 %，5 年生存率 71.2 % で JIS score の 0 点での肝切除後の予後は Kudo らの報告に比べ予後は不良であったが，JIS score の 1 点での肝切除後の予後は良好であった。

ここで考慮すべきなのは，同じ stage I (単発，2 cm 以下，脈管侵襲なし) の腫瘍でも，腫瘍の生物学的悪性度が異なる可能性があることである。Takayama らは 2 cm 以下の単発腫瘍 70 例の病理組織学検討において 15 例が early HCC で 52 例が overt HCC であったと報告した。その予後に関して 5 年生存率は early HCC では 93 % で overt HCC では 54 %，無再発 5 年生存率はそれぞれ 47 % と 16 % で，early HCC はいわゆる stage 0 cancer といえるとした。つまり，同じ stage I，さらには JIS score の 0 点の比較においても，early HCC の症例数が多く含まれておれば，予後は良好となる可能性が大きい。したがって，stage I もしくは JIS score の 0 点において，治療手段を比較するにはその腫瘍の分化度，腫瘍マーカーなど腫瘍の生物学的悪性度を考慮する必要がある。現在当科では，Takayama らのいう乏血性の early HCC は積極的な手術適応と考えていない。

現在，JIS score 別の publish された成績は前述の Kudo らの報告のみである。平成 15 年 10 月大阪で行われた第 7 回日本肝臓学会大会ワークショップ「肝癌に対する局所療法の長期予後－肝切除との比較－」では各施設の JIS score 別の成績に関して論じられた。各施設での結論は微妙に異なるものの，共通

した見解としては JIS score は CLIP score に比べて低スコア群の層別化に優れ，局所療法の長期予後を検討する際に有用とされる。さらにワークショップでは score 別の各治療法間の比較も論じられたが，施設により結果はさまざまであった。

肝切除後の自験例の検討においては前述のごとく，JIS score 0 点と 1 点の間と 3 点と 4 点の間で層別化することはできなかった。さらに JIS score 1 点といえども Child-Pugh 分類 A で stage II が Child-Pugh 分類 B で stage I に比べて良好な予後を示した。肝切除の適応となるのは比較的肝機能が保たれている症例で，自験例でも Child-Pugh 分類 A の症例が 90 % 近くを占めた。当然，内科では肝機能不良例の占める割合が多くなる。そして，JIS 1 点，2 点，3 点において肝機能の異なる症例が同じ score になり，内科治療と外科治療での比較を困難にしている。

7 おわりに

肝細胞癌の治療法選択には明確なエビデンスはほとんど存在しない。各施設でそれぞれの得意とする治療法が最初に選択されるし，単独の治療法が一度だけ行われるわけでもない。CLIP score，JIS score 以外にも，本邦より Tokyo score¹⁰⁾ や CLIP score に PIVKA-II を加えたもの^{11,12)} が発表されている。今後，これらを用いて score 別に治療間の比較が行われるであろうが，多種多様な治療が何度も繰り返され，背景肝疾患の存在する肝細胞癌患者に最適な staging system は慎重に検討されなければならない。

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：金原出版株式会社，東京，大阪，京都，2000

- 2) 日本肝癌研究会：第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998-1999)
- 3) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognosis system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 28 : 751-755, 1998
- 4) Kudo M, Chung H, Osaki Y : Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score) : its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 38 : 207-215, 2003
- 5) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL : Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60 : 646-669, 1973
- 6) Miyagawa S, Kakuuchi M, Kawasaki S et al : Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 169 : 589-594, 1995
- 7) Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y et al : Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 86 : 1032-1038, 1999
- 8) Shimada M, Yamashita Y, Hamatsu T et al : Surgical indications for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 47 : 1095-1099, 2000
- 9) Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S et al : Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 28 : 1241-1246, 1998
- 10) 建石良介, 今村 宏, 石川 隆, 他 : Tokyo Score を用いた内科外科肝細胞癌症例の生存解析. 第38回日本肝癌研究会抄録集
- 11) Nakashima A, Morino S, Yamaguchi H et al : Modified CLIP using PIVKA-II for evaluating prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 29 : 735-742, 2003
- 12) Kawakita T, Shiraki K, Yamanaka Y et al : A new prognostic scoring system involving des-gamma-carboxy prothrombin as a useful marker for predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 23 : 1115-1120, 2003

* * *



Significance of Serum Type IV Collagen Level of Hepatectomized Patients with Chronic Liver Damage

Yasuyuki Shimahara, M.D.,¹ Naritaka Yamamoto, M.D.,¹ Naoki Uyama, M.D.,¹ Hiroaki Okuyama, M.D.,¹ Hirohito Momoi, M.D.,¹ Tatsuhiko Kamikawa, M.D.,¹ Hiroaki Terajima, M.D.,¹ Yuji Iimuro, M.D.,¹ Yuzo Yamamoto, M.D.,¹ Iwao Ikai, M.D.,¹ Fumiki Kushihata, M.D.,² Hidenori Kiyochi, M.D.,² Nobuaki Kobayashi, M.D.,² Yoshio Yamaoka, M.D.¹

¹Department of Gastroenterological Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawaracho, Shogoin, Sakyo, Kyoto 606-8507, Japan

²First Department of Surgery, Ehime University School of Medicine, Shigenobucho-Shitsukawa, Onsen-gun, Ehime 791-0295, Japan

Published Online: February 4, 2002

Abstract. Type IV collagen, one of the serum markers for hepatic fibrosis, was measured perioperatively in patients with and without chronic liver damage to investigate whether this parameter changes in response to acute stress to the liver and can predict the surgical risk of hepatic resection. The serum type IV collagen level was significantly elevated in patients with liver cirrhosis. There were significant correlations between serum type IV collagen levels and the indocyanine green clearance test and cholinesterase activity, although the correlation coefficients were not high. The size of the resected hepatic mass was not the primary factor to influence the postoperative serum type IV collagen level. In patients with liver cirrhosis, the postoperative serum type IV collagen level increased significantly compared to that in patients with normal liver or chronic hepatitis. Postoperative liver failure occurred in 0%, 11.6%, and 44.4% of patients with preoperative serum type IV collagen levels of < 150, \approx 150 to 300, and \geq 300 ng/ml, respectively. In those with postoperative liver failure, the serum type IV collagen levels were significantly higher both pre- and postoperatively compared to those in patients with uneventful courses. Several preoperative liver function tests indicated that type IV collagen is an independent risk factor for postoperative liver failure. Thus perioperative measurement of the serum type IV collagen levels seemed to be useful for predicting the risk of hepatic resection in patients with chronic liver damage.

Several serum markers of liver fibrosis, such as type IV collagen, laminin, and procollagen III peptide, are elevated in the presence of various kinds of chronic liver damage [1-5]. Among these markers, type IV collagen has proved to be an important substance in the formation of the basement membrane-like structure in Disse's spaces in the cirrhotic liver [6, 7]. This phenomenon, termed "capillarization of the sinusoid," disturbs effective transfer of a number of metabolites between hepatocytes and sinusoids [8] and is thought to be one of the reasons for the deterioration of liver function. No studies have examined the preoperative and dynamic changes in this parameter following acute stress to the liver, however, so its significance remains to be clarified in the

field of liver surgery. If it can be determined that this parameter reflects the static extent of hepatic fibrosis as well as a dynamic process of tissue repair caused by acute stress to the liver, a significant factor will be established in our knowledge regarding the pathophysiology of liver resection. Therefore, our interest was focused on perioperative changes in serum type IV collagen levels during liver resection for patients with chronic liver damage. The purpose of this study was to clarify its significance as a predictor of the risk associated with hepatic resection.

Patients and Methods

A total of 81 hepatectomized patients treated at the First Department of Surgery, Ehime University and the Department of Gastroenterological Surgery, Kyoto University from January 1994 to December 1999 were the subjects of this study. The patients included 55 men and 26 women with a mean \pm SEM age of 62.4 \pm 1.2 years (range 17-83 years). Table 1 shows the primary disease, type of surgery, and existence of combined chronic liver disease for each of the subjects. The type of liver resection was determined based on the lesions and functional capacity of the liver as measured by conventional liver function tests such as the plasma clearance rate of indocyanine green (ICGK) value, serum total bilirubin level, prothrombin activity, cholinesterase activity, fibrinogen level, and platelet count in the peripheral blood. All cases fulfilled the criteria shown in Table 2. The diagnosis of cirrhosis and chronic hepatitis was based on histologic findings of liver specimens obtained at the time of surgery. The pathogenesis of cirrhosis and chronic hepatitis in all patients in this study was attributed to infections with hepatitis virus B or C.

Serum type IV collagen was measured with a commercially available one-step sandwich enzyme immunoassay (EIA) kit (Panassay IV-C, Fuji Chemical, Takaoka, Japan), which used two monoclonal antibodies directed against the major central helical region of the type IV collagen obtained from human placenta [9,

Correspondence to: Y. Shimahara, M.D., e-mail: Shima-kyt@umin.u-tokyo.ac.jp

Table 1. Primary disease, type of operation, and existence of chronic liver damage.

Parameter	No.
Primary disease	
Hepatocellular carcinoma	56
Metastatic liver cancer	8
Cholangiocellular carcinoma	5
Hilar cholangiocarcinoma	3
Cystadenocarcinoma of the liver	1
Lymphoma of the liver	1
Benign liver disease	7
Type of operation	
More than right lobectomy	20
Left lobectomy	20
One segmentectomy	18
Subsegmentectomy	9
Partial resection	14
Chronic liver damage	
Cirrhosis	35
Chronic hepatitis	28
No liver damage	18

10]. Serum levels of type IV collagen were measured pre- and postoperatively on postoperative days (PODs) 1, 3, and 7. In patients with progressive or transient postoperative liver failure, the measurements were continued at intervals of several days until death occurred or the patient's physical condition stabilized with no life-threatening symptoms. Informed consent for blood collection was obtained from each subject before the operation.

The serum type IV collagen levels were analyzed with specific references to the existence of chronic liver damage, relations with conventional liver function tests, type of surgery, and occurrence of postoperative liver failure. The predictability of the risk of liver resection for a damaged liver was analyzed retrospectively by comparing the preoperative values of serum type IV collagen and other conventional liver function tests for patients with and without postoperative liver failure.

The results were expressed as means \pm standard error of the mean (SEM). Pearson's correlation coefficient and its *p* value were calculated for the preoperative serum level of type IV collagen and conventional liver function tests. The pre- and postoperative changes in the type IV collagen level, based on liver damage, type of resection, and existence of liver failure, were evaluated by one-factor analysis of variance (ANOVA) followed by Scheffe's *F*-test. The operating time and blood loss in the three groups (I, II, III) classified according to the type IV collagen level were also analyzed by ANOVA. The incidence of postoperative liver failure in the three groups was analyzed by chi-square test. To identify independent risk factors, preoperative liver function tests, operating time, and blood loss in patients with and without postoperative liver failure were evaluated by introducing univariate and multivariate logistic regression models. A probability value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Table 3 shows preoperative serum type IV collagen level and the results of conventional liver function tests for patients with and without chronic liver damage. For all parameters except the serum bilirubin level and fibrinogen, patients with cirrhosis exhibited a significant increase or decrease compared to those with a normal

liver and chronic hepatitis. Among those parameters, type IV collagen in cirrhosis showed the most evident difference: 95% and 63% increases for normal liver and for chronic hepatitis, respectively. There were no significant differences for any of the parameters except the platelet count between those with chronic hepatitis and those with a normal liver.

Figure 1 shows that preoperative serum levels of type IV collagen were negatively correlated with the ICGK value and cholinesterase activity, but the correlation coefficients for these parameters were not high. There were no statistically significant correlations with the other conventional liver function tests, such as bilirubin, prothrombin activity, fibrinogen, or platelet count (data not shown).

Figure 2 shows changes in the postoperative serum type IV collagen levels until POD 7 in hepatectomized patients with normal liver, chronic hepatitis, or liver cirrhosis. In those with normal liver or chronic hepatitis, the serum type IV collagen level increased slightly on PODs 1 and 3, although not significantly so, and returned to the preoperative levels on POD 7. In those with cirrhosis, however, the levels increased significantly to a maximum of 370 ng/ml on POD 1 and remained elevated on PODs 3 and 7, with serum levels of 348 and 326 ng/ml, respectively.

Figure 3 shows the postoperative changes in the serum type IV collagen levels up to 7 days according to the type of hepatic resection. In all groups, the serum type IV collagen levels tended to increase postoperatively, but the differences between the preoperative and postoperative values were not statistically significant. There were also no significant differences among the types of surgery at any point in the blood sampling sequence. These results suggest that the type of hepatic resection (i.e., the size of the resected hepatic mass) is not a primary factor affecting postoperative serum type IV collagen levels.

Of the 81 patients, 9 experienced postoperative liver failure, among whom 3 who underwent extended right lobectomy, right lobectomy, and enucleation died of progressive liver failure. Another 6 patients (one with extended right lobectomy, one with extended left lobectomy, one with posterior segmentectomy, one with subsegmentectomy, and two with partial resections) eventually tolerated the operation and survived. Liver failure was diagnosed at the point when more than two of the following findings appeared: hepatic coma \geq grade III, hemorrhagic tendency, total serum bilirubin \geq 5 mg/dl, prothrombin activity $<$ 30%. All of these patients were included in the liver cirrhosis group.

Figure 4 compares the changes in the pre- and postoperative serum type IV collagen levels in patients with liver failure and those with an uneventful postoperative course. The preoperative level of the liver failure group was significantly higher than that of the uneventful group, with levels of 403 ± 82 and 192 ± 9 ng/ml, respectively. After surgery the level increased markedly to $>$ 500 ng/ml in the liver failure group, whereas that of the uneventful group showed only a slight increase. At all of the sampling points, the serum type IV collagen level was significantly higher in the liver failure group than in the uneventful group.

Table 4 shows the operating time, intraoperative blood loss, preoperative serum level of type IV collagen, and conventional liver function tests for the uneventful course and liver failure groups. Operating time was longer and the intraoperative blood loss significantly larger in the liver failure group than in the uneventful group. There were significant differences in preoperative type IV collagen level, ICGK value, total bilirubin level, and

Table 2. Criteria determining types of liver resection according to the severity of liver dysfunction.

Parameter	Results, by degree of liver dysfunction			
	None to slight	Moderate	High	Severe
Acceptable resection	≥R-lobectomy	L-lobectomy Ant-segment Post-segment	Subsegment Partial resection Enucleation	Contraindicated
Laboratory test				
ICGK	≥0.10	<0.10, ≥0.07	<0.07, ≥0.04	<0.04
Total bilirubin (mg/dl)	<1.0	≥1.0, <1.5	≥1.5, <2.0	≥2.0
Prothrombin activity (%)	≥90	<90, ≥70	<70, ≥50	<50
Fibrinogen (mg/dl)	≥250	<250, ≥200	<200, ≥150	<150
Cholinesterase (IU/L)	≥200	<200, ≥100	<100, ≥50	<50
Platelet count (× 10 ⁴ /mm ³)	≥10	<10, ≥7.0	<7.0, ≥3.0	<3.0

Acceptable resection is determined when the patient's liver function fulfills more than three items of the liver function tests. †

R-lobectomy: right lobectomy; L-lobectomy: left lobectomy; Ant-segment: anterior segmentectomy; Post-segment: posterior segmentectomy; ICGK: plasma clearance rate of indocyanine green.

Table 3. Preoperative type IV collagen level and conventional liver function tests of patients with and without chronic liver damage.

Parameter	No liver damage (n = 18)	Chronic hepatitis (n = 28)	Cirrhosis (n = 35)
Type IV collagen (ng/ml)	146 ± 11	174 ± 13	284 ± 26***
ICGK	0.195 ± 0.017	0.153 ± 0.007	0.104 ± 0.006***
Total bilirubin (mg/dl)	0.66 ± 0.06	0.56 ± 0.06	0.85 ± 0.08*
Prothrombin activity (%)	106.6 ± 5.2	103.3 ± 2.8	88.1 ± 2.7**
Fibrinogen (mg/dl)	369 ± 27	342 ± 18	285 ± 24*
Cholinesterase (IU/L)	211 ± 23	210 ± 13	121 ± 9***
Platelet count (× 10 ⁴ /mm ³)	21.6 ± 1.8	14.9 ± 0.9	11.8 ± 1.0***

***significant at 95% or 99% compared to no liver damage.

**significant at 95% or 99% compared to chronic hepatitis (one-factor ANOVA).

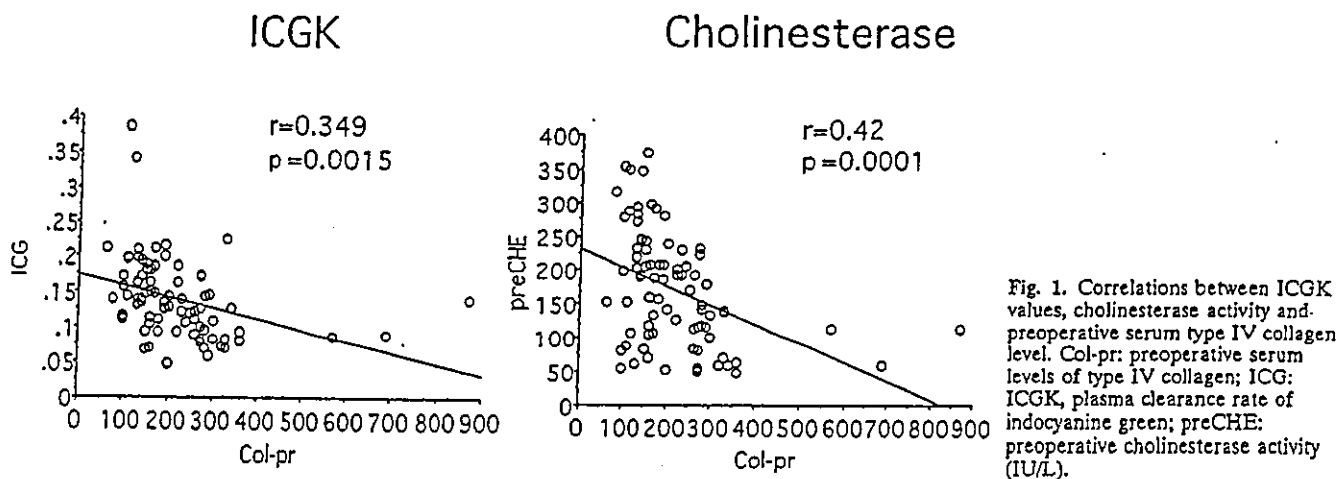


Fig. 1. Correlations between ICGK values, cholinesterase activity and preoperative serum type IV collagen level. Col-pr: preoperative serum levels of type IV collagen; ICGK: ICGK, plasma clearance rate of indocyanine green; preCHE: preoperative cholinesterase activity (IU/L).

cholinesterase activity between the two groups (univariate logistic regression model, $p_{\text{unif}} < 0.05$). A multivariate logistic regression model was introduced for these parameters to identify independent risk factors. With this procedure, blood loss and type IV collagen were indicated to be independent risk factors as the result of variable selection using the backward method. Furthermore, an equation, $\log(P/(1-P)) = -6.0480 + 0.165(\text{type IV collagen, ng/ml}) + 0.429(\text{blood loss, L})$ was obtained, where P is the predictive value for the postoperative liver failure. Accordingly, $P = (e^y)/(1 + e^y)$, where $y = -6.0480 + 0.165(\text{type IV}$

collagen, ng/ml) + 0.429 (blood loss, L). These results indicated that the preoperative serum type IV collagen level is a sensitive parameter for predicting surgical risk in patients undergoing liver resection. In this analysis, intraoperative blood loss was also revealed to have an important influence on the occurrence of postoperative liver failure, which was quite naturally expected.

To investigate the relation between intraoperative stress (operating time and blood loss) and the preoperative serum type IV collagen level, the levels were classified into three groups: group I (< 150 ng/ml), group II (150 to < 300 ng/ml), and group III (\geq