

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

エビデンスの構築、ガイドラインの策定

久保正二 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 准教授
（研究協力者）竹村茂一 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師
（研究協力者）田中肖吾 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 講師
（研究協力者）新川寛二 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学 病院講師

研究要旨

高齢者の肝細胞癌、特に 80 歳以上の高齢者に対する肝切除術の成績について検討した。その結果、高齢者では術後合併症発生率が高く、他疾患による死亡がみられ、肝細胞癌のみならず他疾患に関しても嚴重な経過観察が必要であると考えられた。開腹下肝切除に比較して、腹腔鏡下肝切除術は合併症や術後せん妄が少ない、在院日数が短く、術後成績も劣らず、腹腔鏡下肝切除術は有効な治療法と考えられた。C 型肝炎ウィルス消失後（SVR）後の肝細胞癌切除例における肝細胞癌再発危険因子を検討したところ、肥満が肝細胞癌再発危険因子であった。

A. 研究目的

研究 1：近年、肝細胞癌患者の年齢が上昇し、高齢者に対する肝切除術が増加している。そこで、高齢者の肝細胞癌に対する肝切除術の術後短期および長期成績について検討した。特に、80 歳以上の高齢者肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除の治療成績を検討した。

研究 2：抗ウィルス薬の進歩により、C 型肝炎関連肝細胞癌患者が減少するとともに、肝細胞癌治療の前後に C 型肝炎に対する治療が行われ、C 型肝炎ウィルスが消失（SVR）となる肝細胞癌患者が増加している。そこで、SVR 後肝細胞癌切除例において、メタボリック因子と術後再発の関連について検討した。

年齢により ≥ 80 歳 ($n=40$ 例)、70-79 歳 ($n=309$ 例)、60-69 歳 ($n=256$ 例) ≤ 59 歳 ($n=110$ 例) の 4 群に分け検討を行った。次いで、2010 年 4 月から 2017 年 4 月の期間に 80 歳以上に対して肝切除術施行 25 例（腹腔鏡群は 8 例、開腹群は 17 例）を対象とし、2 群間の臨床像および術後短期および長期成績について検討を行った。

研究 2：1994 年 1 月-2016 年 6 月 ミラノ基準内 SVR 後肝癌 59 例を非肥満群 ($n=18$) と肥満群 ($n=41$) に分類し、術後再発について比較検討した。

なお、これらの研究は当大学倫理委員会の承認を得て行われた。

B. 研究方法

研究 1：対象は、2000 年 1 月から 2016 年 12 月の期間に初回肝切除術を行った 715 例で、

C. 研究結果

研究 1：若年者に比較して、高齢者の肝細胞癌に対する肝切除術は合併症発生率が高かつ

た。術中出血量の減少や腹腔鏡下手術が合併症発生率の改善に有効である可能性が示唆された。若年者に比較して、高齢者では他疾患での死亡が多かった。

80 歳以上の肝細胞癌に対する肝切除術施行での術中出血量の中央値は、腹腔鏡群で 100ml、開腹群で 170ml であり有意差は認められなかった。両群ともに赤血球輸血は不要であった。Clavian-Dindo 分類 IIIa 以上の合併症を開腹群で 3 例に認められた。また術後せん妄も開腹群で 2 例に認められたが、薬物治療により改善した。いずれも群間で有意差は認められなかった。在院死亡は認められなかった。在院日数中央値は腹腔鏡群で 8 日、開腹群で 12 日であり、腹腔鏡群が有意に短かった。無再発生存率や累積生存率は両群で有意差は認められなかった。以上より、80 歳以上の肝細胞癌患者に対する腹腔鏡下肝切除術は在院日数の短縮に寄与し、成績も良好であった。

研究 2：SVR 後肝細胞癌切除例における再発危険因子を検討すると、単変量解析および多変量解析において肥満と非系統的肝切除術が有意な因子であった。すなわち、SVR 後肝細胞癌において、肥満は肝切除後の肝細胞癌再発危険因子であった ($p=0.021$)

D. 考察

高齢者の肝細胞癌に対する肝切除術において術中出血量の減少や腹腔鏡下手術が合併症発生率の改善に有効である可能性が示唆された。長期成績においては肝細胞癌だけではなく他疾患に対する嚴重な経過観察も必要と考えられた。80 歳以上の肝細胞癌患者に対する腹腔鏡下肝切除術は、開腹下肝切除に比較して侵襲が少なく、術後せん妄発症が少なく、在院日数の短縮に寄与した。一方、両群の累積生存率や無再発生存率に差はみられないことから、腹腔鏡下肝切除は開腹下肝切除に比較して、高齢者にも 有用であると考えられた。

SVR 後肝細胞癌切除例においては肥満が肝細胞癌再発危険因子であり、特に肥満例では再発に注意を要する。SVR 後肝細胞癌切除例において、生活習慣病の改善が予後改善に寄与するか検討が必要である。

E. 結論

高齢者の肝細胞癌においては術後合併症の発症率が高く、肝細胞癌のみならず他疾患に関しても嚴重な経過観察が必要である。開腹下肝切除に比較して、腹腔鏡下肝切除術は合併症や術後せん妄が少ない、在院日数が短く、術後成績も劣らなかった。SVR 後肝細胞癌切除例において、肥満が肝細胞癌再発危険因子であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Wada H, Eguchi H, Nagano H, Kubo S, Nakai T, Kaibori M, Hayashi M, Takemura S, Tanaka S, Nakata Y, Matsui K, Ishizaki M, Hirokawa F, Komeda K, Uchiyama K, Kon M, Doki Y, Mori M. Perioperative allogenic blood transfusion is a poor prognostic factor after hepatocellular carcinoma surgery: a multi-center analysis. Surg Today 2018;48:73-79
2. Motoyama H, Tanori A, Kubo S, Uchida-Kobayashi S, Takemura S, Tanaka S, Ohfuji S, Teranishi Y, Kozuka R, Kawamura E, Hagihara A, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. Stagnation of histopathological improvement is a predictor of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradication. PLoS One 2018;13:E0194163
3. Shinkawa H, Tanaka S, Takemura S, Ito T,

- Aota T, Koda M, Miyazaki T, Yamamoto T, Kubo S. Obesity and recurrence-free survival in patients with hepatocellular carcinoma after achieving sustained virological response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2018;2:319-326
4. Koda M, Tanaka S, Takedmura S, Shinkawa H, Ito T, Kinoshita M, Hamano G, Kawada N, Shibata T, Kubo S. Long-term prognostic factors after hepatic resection for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma, with a special reference to viral status. *Liver Cancer* 2018;7:261-276
 5. Tanaka S, Ueno M, Iida H, Kaibori M, Nomomi T, Hirokawa F, Ikoma H, Nakai T, Eguchi H, Kubo S. Preoperative assessment of frailty predicts age-related events after hepatic resection: A prospective multicenter study. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Science* 2018;25:3773-387
- 2) 学会発表
1. 田中肖吾, 新川寛二, 竹村茂一, 西岡孝芳, 伊藤得路, 宮崎 徹, 青田尚哲, 久保正二. 腹腔鏡下再肝切除の治療成績. 第 31 回日本内視鏡外科学会総会(2018 年 12 月 7 日、福岡)
 2. 西岡孝芳, 田中肖吾, 新川寛二, 伊藤得路, 青田尚哲, 宮崎 徹, 石原 敦, 竹村茂一, 久保正二. 当科における保険適応拡大後の高齢者に対する腹腔鏡下肝切除術の治療成績. 第 31 回日本内視鏡外科学会総会(2018 年 12 月 6 日、福岡)
 3. 竹村茂一, 田中肖吾, 新川寛二, 西岡孝芳, 伊藤得路, 青田尚哲, 宮崎 徹, 石原 敦, 久保正二. 障害肝の右葉頭側に位置するハンドリング困難な肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除術. 第 31 回日本内視鏡外科学会総会(2018 年 12 月 6 日、福岡)
 4. 新川寛二, 竹村茂一, 田中肖吾, 伊藤得路, 青田尚哲, 宮崎 徹, 石原 敦, 久保正二. 肝切除術における予防的抗菌薬短期投与の成績. 第 31 回日本外科感染症学会学術集会(2018 年 11 月 29 日、大阪)
 5. 伊藤得路, 田中肖吾, 竹村茂一, 天野良亮, 木村健二郎, 山添定明, 新川寛二, 大平 豪, 西岡孝芳, 宮崎 徹, 石原 敦, 久保正二. 80 歳以上の肝細胞癌症例に対する腹腔鏡下肝切除の検討. 第 80 回日本臨床外科学会総会(2018 年 11 月 24 日、東京)
 6. 西岡孝芳, 新川寛二, 竹村茂一, 田中肖吾, 伊藤得路, 青田尚哲, 宮崎 徹, 石原 敦, 久保正二. 肉眼的脈管侵襲を伴わない単発肝細胞癌における肝切除後の肝外再発危険因子の検討. 第 80 回日本臨床外科学会総会(2018 年 11 月 24 日、東京)
 7. 新川寛二, 田中肖吾, 竹村茂一, 天野良亮, 木村健二郎, 山添定明, 大平 豪, 西岡孝芳, 伊藤得路, 久保正二. 肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除の成績. 第 12 回肝臓内視鏡外科学研究会(2018 年 11 月 21 日、東京)
 8. 伊藤得路, 新川寛二, 竹村茂一, 田中肖吾, 宮崎 徹, 江田将樹, 青田尚哲, 久保正二. 高齢者肝癌に対する肝切除術後の問題点と対策. 第 22 回日本肝臓学会大会・第 16 回日本消化器外科学会大会(2018 年 11 月 2 日、神戸)
 9. 田中肖吾, 河田則文, 久保正二. C 型肝炎関連肝細胞癌術後直接作用型抗ウイルス薬投与は術後癌再発抑制の「補助療法」となりうるのか. 第 22 回日本肝臓学会大会・第 16 回日本消化器外科学会大会(2018 年 11 月 2 日、神戸)
 10. 江田将樹, 田中肖吾, 竹村茂一, 新川寛二, 木下正彦, 濱野玄弥, 伊藤得路, 青田尚哲, 宮崎 徹, 久保正二. C 型肝炎関連肝細胞

- 癌におけるウイルス病態と肝切除後長期予後因子についての検討. 第 73 回日本消化器外科学会総会 (2018 年 7 月 12 日、鹿児島)
11. 田中肖吾, 上野昌樹, 飯田洋也, 海堀昌樹, 野見武男, 廣川文鋭, 生駒久視, 中居卓也, 江口英利, 久保正二. フレイルが高齢者肝切除術後合併症に及ぼす影響に関する多施設共同研究(中間報告). 第 73 回日本消化器外科学会総会 (2018 年 7 月 12 日、鹿児島)
 12. 久保正二. 画像解析および肝予備能評価による肝癌の手術基準. 第 73 回日本消化器外科学会総会 (2018 年 7 月 12 日、鹿児島)
 13. 竹村茂一, 田中肖吾, 新川寛二, 伊藤得路, 江田将樹, 青田尚哲, 宮崎 徹, 石原 敦, 久保正二. 初回肝細胞癌切除後の再発に対するソラフェニブ治療例の予後に寄与する因子の後方視的検討. 第 54 回日本肝癌研究会 (2018 年 6 月 29 日、久留米)
 14. 新川寛二, 田中肖吾, 竹村茂一, 伊藤得路, 青田尚哲, 宮崎 徹, 江田将樹, 久保正二. 高齢者肝癌に対する肝切除術後短期および長期成績の検討. 第 54 回日本肝癌研究会 (2018 年 6 月 29 日、久留米)
 15. 田中肖吾, 竹村茂一, 久保正二. 高度肝機能障害を有する肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除術の功罪. 第 54 回日本肝臓学会総会 (2018 年 6 月 14 日、大阪)
 16. 田中肖吾, 田守昭博, 竹村茂一, 新川寛二, 河田則文, 久保正二. C 型肝炎関連肝細胞癌肝切除後に直接作用型抗ウイルス薬投与によるウイルス学的著効獲得が癌再発および予後に及ぼす影響. 第 104 回日本消化器病学会総会 (2018 年 4 月 20 日、東京)
 17. 竹村茂一, 田中肖吾, 新川寛二, 伊藤得路, 江田将樹, 青田尚哲, 宮崎 徹, 久保正二. 進行肝細胞癌に対する外科切除術後の予後の変遷と集学的治療の影響. 第 118 回日本外科学会定期学術集会 (2018 年 4 月 6 日、東京)
 18. 新川寛二, 田中肖吾, 竹村茂一, 伊藤得路, 江田将樹, 青田尚哲, 宮崎 徹, 山本隆嗣, 久保正二. C 型慢性肝炎に対する IFN 著効後肝細胞癌の術後再発とメタボリック因子の関連. 第 118 回日本外科学会定期学術集会 (2018 年 4 月 5 日、東京)
 19. 江田将樹, 田中肖吾, 竹村茂一, 新川寛二, 木下正彦, 濱野玄弥, 伊藤得路, 倉島夕紀子, 青田尚哲, 宮崎 徹, 久保正二. C 型肝炎関連肝細胞癌症例に対する肝切除後長期生存に寄与する因子の検討. 第 118 回日本外科学会定期学術集会 (2018 年 4 月 5 日、東京)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- 1) 特許取得 なし
 - 2) 実用新案登録 なし
 - 3) その他 なし