

周術期プログラムの開発・検討

研究分担者 海堀 昌樹

関西医科大学 外科学講座 診療教授

研究要旨 超高齢者社会を迎え、高齢者肝細胞癌に対する治療機会が増加傾向にある。肝胆膵外科治療の領域における高齢者がん患者に対する簡便で効果的な治療プログラムの開発を実現するにおいて、肝細胞癌に対する本邦の大規模なコホート研究の結果をもとに高齢者肝細胞癌に対する治療戦略について課題を明確にすることを旨とした。

A. 研究目的

本邦は高齢者人口の急速増加による超高齢化社会を迎えており、高齢者に対する治療機会が急増している。肝細胞癌を有する高齢者に対する治療適用は拡大傾向にある。しかしながら高齢者は非高齢者に比して一般的に血管疾患や呼吸疾患をはじめとした併存疾患を有している場合が多く、治療にともなうリスクが高いと考えられることから、その治療適応の決定に際しては慎重な判断が必要である。本稿では高齢者肝細胞癌に対する肝切除を中心とした治療戦略について詳述する。

B. 研究方法

高齢者肝胆膵領域の合併症率やその予後の予測は、如何にして判断すべきなのか。患者リスクについて、文献的検索及び解析を行い、術後の予後・合併症、手術適応と今後の課題について、参考文献と我々の全日本規模のコホート研究での検証を行った。

（倫理面への配慮）
特になし。

C. 研究結果

高齢者肝細胞癌に対する外科的切除の有用性はこれまで数多く報告されているが、腫瘍条件および肝機能良好な選り抜かれた高齢者手術成績の単施設での報告と推察され、短期成績(術後合併症発生率、術死亡率)、長期成績(無再発生率、5年生存率)ともに高齢者と非高

齢者の間に有意差を認めない報告が多かった。一方で日本肝癌研究会追跡調査(2000-2007年)に登録された Child-Pugh C あるいは肝外転移を除いた肝細胞癌 12,587 例の大規模コホート研究の報告では、高齢者肝細胞癌肝切除後の累積生存率は非高齢者と比較し有意に不良であり、その死亡原因として肝細胞癌・肝不全死発生は非高齢者と比較して有意差を認めないものの、他病死発生が有意に多いことが判明した。すなわち、手術時年齢で、75 歳以上群(n=2,020)、60-74 歳群(n=7,576)、40-59 歳群(n=2,991) の 3 群に分類した上で、これら 3 群における術後生存期間、また死亡原因(競合リスク解析および 60 歳を基準とした各年齢における死亡原因別ハザード比)を比較検討した結果、無再発生率は 3 群間で差を認めなかったが、累積生存率は 60-74 歳群と比較した 75 歳以上群(HR: 0.87, 95%CI: 0.78-0.97, p=0.016)、40-59 歳群と比較した 75 歳以上群(HR: 0.76, 95%CI: 0.67-0.87, p<0.001)は有意に不良であった(図 1、図 2)。

また、死亡原因別ハザード比に対する年齢の影響の検討を行ったところ肝細胞癌死、肝不全死は年齢によらず 60 歳に対するハザード比は 1 倍前後であるが、他病死は年齢が上昇するに連れ、ハザード比が著しく上昇した(図 3)。この結果から、年齢に関わらず、併存疾患の無い高齢者肝細胞癌に対する手術適応は許容される可能性が示唆されると同時に、高齢者肝細胞癌に対する手術適応は腫瘍因子や肝機能以外にも、併存疾患に対して厳重な評価が必要である事が示唆された。

図1

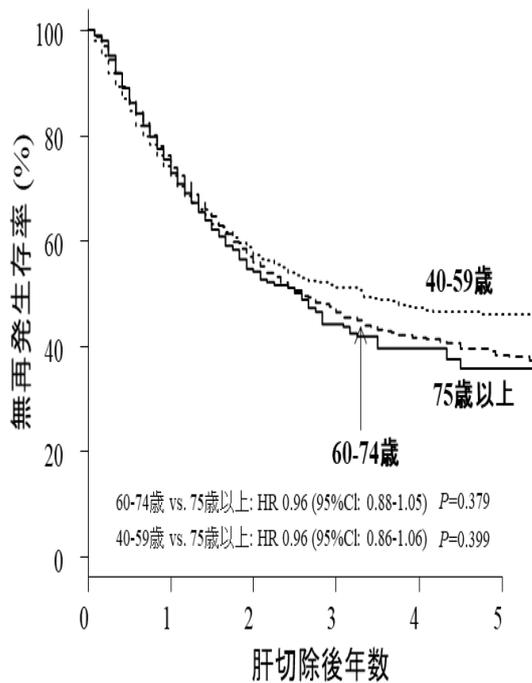
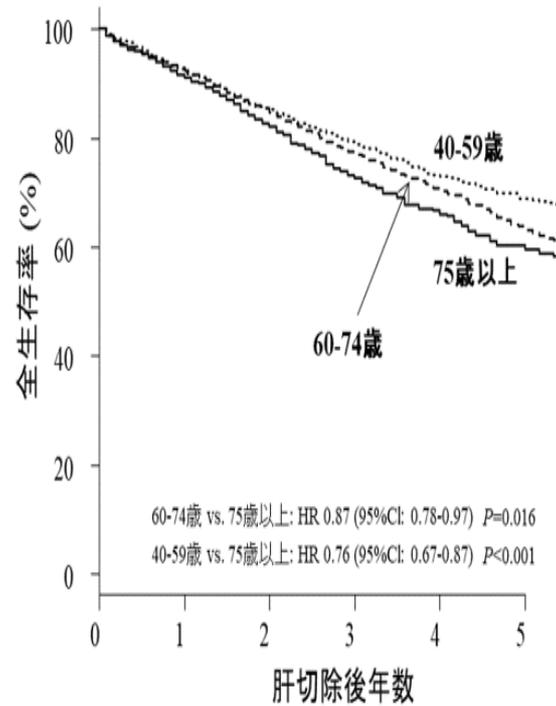


図2



高齢者肝細胞癌に対する手術適応に関する明確なガイドラインは未確立であるが、少なくとも併存疾患を有する高齢者肝細胞癌に対する手術適応は併存疾患を含めて総合的に評価する必要がある。また、大腸癌肝転移に対

する肝切除が増加傾向にあるが、切除可能な高齢者転移性肝癌に対しても高齢者肝細胞癌と同様に併存疾患に十分留意して手術適応を検討する必要がある。

図3

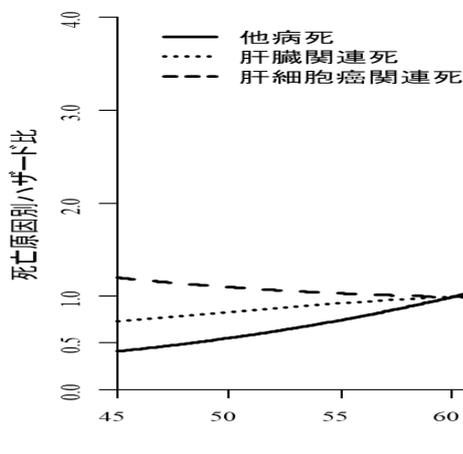


図4

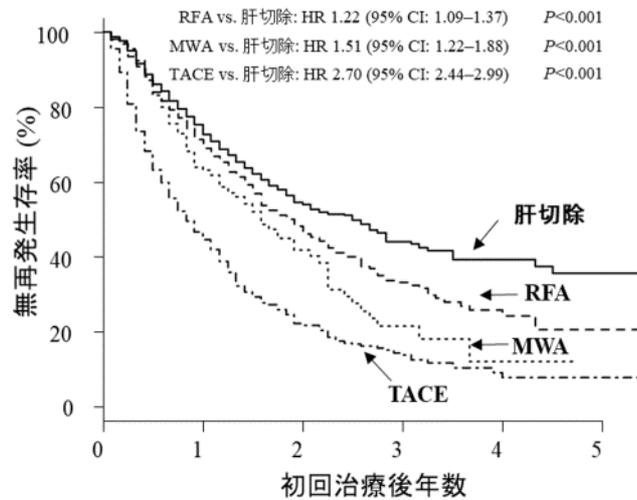
質問項目	該当回答項目
1.過去3か月間で食欲不振、消化器系の問題 そしゃく・嚥下困難などで食事が減少したか	0: 著しい食事量の減少 1: 中等度の食事量の減少 2: 食事量の減少なし
2.過去3ヶ月で体重の減少はありましたか	0: 3kg以上の減少 1: わからない 2: 1～3kgの減少 3: 体重減少なし
3.自力で歩けますか	0: 寝たきりまたは車椅子を常時使用 1: ベッドや車いすを離れられるが、 歩いて外出できない 2: 自由に歩いて外出できる
4.神経・精神的問題の有無	0: 高度の認知症または鬱状態 1: 中程度の認知障害 2: 精神的問題なし
5.BMI値	0: 19未満 1: 19以上21未満 2: 21以上23未満 3: 23以上
6.日に4種類以上の処方薬を飲んでいますか	0: はい 1: いいえ
7.同年齢の人と比べて、自分の健康状態を どう思いますか	0: 良くない 0.5: わからない 1: 同じ 2: 良い
8.年齢	0: 86歳以上 1: 80歳～85歳 2: 80歳未満
合計点数(0～17)	

高齢者肝細胞癌における術後合併症発症リスクに術前評価についても述べたい。高齢者は臓器予備能が低く、肝切除後に術後合併症が発症した場合に病状の重症化や遷延が危惧される為、術後合併症発症高リスク群の同定が安全な術後管理に必須である。高齢者の術後合併症発症高リスク群を同定すべく、生活機能や栄養状態、併存疾患を総合的に評価できる高齢者総合機能評価(CGA: Comprehensive

Geriatric Assessment)を用いた術前評価の有用性が報告されており、高齢者肝細胞癌患者に関してはThe Geriatric 8 screening tool (G8スクリーニング)が術後合併症発症予測に有用であったと報告されている。G8スクリーニングは、栄養状態、認知機能、日常生活動作、併存疾患の有無などに関する8項目のシンプルな質問項目で構成された調査票である(図4)。G8スクリーニングスコア(17点満

点)が14点未満は高齢者肝細胞癌術後合併症発症の独立危険因子と同定されており、14点未満の高齢者肝細胞癌の43.6%にClavien-Dindo分類 Grade 以上の術後合併症が発症し、10.3%が術後1年以内に死亡していた。この結果から、G8スクリーニングスコア14点未満の高齢者肝細胞癌に対する手術適応については慎重に考慮すべきと考えられる。また、G8スクリーニングスコア14点未満の高齢者肝細胞癌の76.9%において栄養状態の低下を認めていた事から、高齢者肝細胞癌の術前G8スクリーニングスコアが低い場合は、術前から栄養療法、リハビリなどの介入が必要であると考えられた。一方、高齢者転移性肝癌に対するG8スクリーニングなどのCGAを用いた術後合併症予測の有用性に関する報告は検索した範囲では未だ存在しないが、基本的には高齢者肝細胞癌と同様に有用であると推察され、エビデンスレベルの高い報告が待たれる。

図5



高齢者肝細胞癌に対する外科的切除以外の治療法について、日本肝癌研究会追跡調査(2000-2007年)に基づいた75歳以上の高齢者肝細胞癌6490例の大規模コホート研究の報告によると、肝切除を実施した場合、ラジオ波焼灼療法(RFA: Radiofrequency ablation)、マイクロウェーブ凝固療法や肝動脈塞栓療法(TACE: Transcatheter arterial chemoembolization)に比べて有意に無再発生存期間が長かった(図5)。特に3cm以下の高齢者肝細胞癌に対する肝切除は他の治療法に比べて、より再発リスクを減らし、生存期間を改善する事が判明した。この結果から、高齢者であっても切除可能肝細胞癌に対する治療の第一選択は肝切除が推奨されるが、高齢者の場合は腫瘍因子や肝機能に加えて、前述のように生活機能や栄養状態、併存疾患の程度次第では外科手術の適応とならない場合があ

る。高齢者肝細胞癌に対する肝切除の代替治療としては、RFAの有用性が報告されているが、腫瘍が脈管や消化管近傍の場合はRFAを実施し得ない場合もある。手術適応外でRFA不能の場合は、肝切除やRFAに比べて局所制御能は劣るがTACEも治療の選択肢となる。一方、切除不能肝細胞癌に対する治療の第一選択薬としてマルチキナーゼ阻害薬であるレンパチニブ、ソラフェニブが使用されている。それぞれ高い奏効率を示すが副作用が出現し、投薬の中断が余儀なくされる場合も多く、非高齢者においてもその忍容性は問題である。切除不能高齢者肝細胞癌に対する薬物療法に関し

ては、ソラフェニブ単剤に関する報告が散見されるが、その高齢者における忍容性は未だ controversialである。現状では明確なエビデンスは認められないが、高齢者肝細胞癌に対する薬物療法は、手術適応を評価する場合と同様に生活機能や栄養状態、併存疾患の程度に十分配慮し、慎重に計画する必要があると考える。

D. 考察

超高齢肝細胞癌に対する治療戦略は、年齢によって左右されるべきではなく、腫瘍因子や肝機能に加えて、生活機能や栄養状態、併存疾患の程度を包括的に評価したうえで個々の患者について慎重に検討すべきである。

E. 結論

本邦における大規模なコホート研究の結果、高齢者肝細胞癌に対する治療の第一選択は肝細胞癌切除が適当であることが示唆された。高齢者肝細胞がんに対する治療戦略は、腫瘍因子や肝機能に加えて、生活機能や栄養状態、併存疾患の程度を包括的に評価したうえで、個々の患者について慎重に検討すべきである。一方、高齢者転移性肝癌に対する治療戦略に関しては未だ十分なエビデンスが集積しておらず、現状では高齢者肝細胞癌に対する治療戦略に準じて評価する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

学会発表

1. 海堀昌樹、他、多発肝細胞癌に対する肝切除の多施設共同研究（長期予後が期待できる新たな切除基準）第 119 回日本外科学会定期学術集会（2019 年 4 月 18 日 大阪）
2. 海堀昌樹、障害肝併存肝癌切除術における周術期運動能力の維持による長期生存への影響。第 55 回日本肝臓学会総会（2019 年 5 月 30 日 東京）
3. Masaki Kaibori, et al. Comparison of anatomic and non-anatomic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 2019 年 6 月 13 日 香川）
4. Dong-Sik Kim, Masaki Kaibori, et al. Surgical Outcomes of Hepatocellular Carcinoma with Bile Duct Trombus: A Korea-Japan Multicenter Study. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会（2019 年 6 月 13 日 香川県）
5. Takeo Nomi, Masaki Kaibori, et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients: A multi-center propensity score-based analysis. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会（2019 年 6 月 13 日 香川県）
6. Hiroya Iida, Masaki Kaibori. New Criteria of hepatotomy for multiple hepatocellular carcinoma to be expected for long-term survival. Multicenter collaborative research. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会（2019 年 6 月 13 日 香川県）
7. Hideyuki Matsushima, Masaki Kaibori. Risk factors for abdominal drainage requirement after liver resection. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会（2019 年 6 月 13 日 香川）
8. 海堀昌樹、他 肝悪性腫瘍を有する高齢者に対する肝切除にフレイルが及ぼす影響に関する多施設共同研究。第 55 回日本肝臓学会（2019 年 7 月 4 日 東京）

9. 海堀昌樹、高齢者肝細胞癌に対する肝切除後感染性合併症に関する検討。第 32 回日本外科感染症総会学術集会（2019 年 11 月 30 日 横浜）

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
特記すべきことなし。