

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：再発肝細胞癌に対する腹腔鏡下再肝切除の至適適応

久保 正二 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学 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肝胆膵外科学 病院講師
（研究協力者）木下 正彦 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学 臨床研究医

研究要旨

再発肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除の難易度に関連する因子の検討から、前回開腹下肝切除、2回以上の肝切除既往、前回区域以上切除、前回切離面近傍腫瘍、Difficulty score（4点以上）の5因子が難易度に関連すると考えられた。難易度関連因子が0から3因子合致の低・中難度群において、腹腔鏡肝切除例と開腹肝切除例を比較すると、低・中難度群においては開腹例に比較して腹腔鏡例の周術期成績は良好であったが、高難度群では開腹例に比較して腹腔鏡例の成績は不良であった。したがって、低・中難度群においては、腹腔鏡下再肝切除は良い適応と考えられた。一方、高難度群では腹腔鏡下再肝切除の有用性は乏しいと考えられた。

A. 研究目的

肝細胞癌は根治治療後においてもしばしば再発を来すが、その再発に対しても、初回治療時と同様の治療アルゴリズムに準ずるとされている。しかし、腹腔鏡下再肝切除の安全性に関する検討は少なく、その術前の手術難易度の評価や適応判断については明確になっていない。そこで、腹腔鏡下再肝切除の難易度に関連する因子の解析から、難易度分類を策定し、その難易度分類を踏まえた腹腔鏡下再肝切除の適応を検討した。

B. 研究方法

（1）腹腔鏡下再肝切除の難易度に関連する因子解析および難易度分類の策定
肝切除既往を有する再発肝細胞癌に対して腹腔鏡下再肝切除（部分切除のみで、尾状葉手術

を除く）を行った72例を対象に、難易度関連因子として、前回肝切除アプローチ法（開腹あるいは腹腔鏡）、肝切除既往（1回あるいは2回以上）、前回胆嚢摘出術の有無、前回肝切除範囲（区域切除未満あるいは以上）、近接腫瘍（前回切除部と同一、隣接亜区域の腫瘍あるいはそれ以外）、術前内科治療（TACE、RFAなど）の有無、Difficulty Score（4点未満あるいは以上）とした。これらの因子と長時間手術や高度癒着の関係について、単変量および多変量解析を行い、難易度関連因子を決定した。次いで、その因子合致数別に難易度を分類（低、中、高）し、それぞれの分類別に手術時間、肝切除開始までの時間、出血量、術後合併症（C-D grade IIIa以上）、術後在院日数からその妥当性を検証した。

（2）2010年から2019年までの期間に、肝切

除既往を有する再発肝細胞癌に対して再肝切除を行った 244 例のうち、他臓器合併切除、尾状葉を除いた単発部分切除症例は 160 例で、このうち 101 例が腹腔鏡下再肝切除、59 例が開腹下再肝切除を受けていた。これら症例を 0 から 3 因子合致の低・中難度群と 4 あるいは 5 項目合致の高難度群に分類し、それぞれの難度群において、腹腔鏡下再肝切除例と開腹下再肝切除例の手術時間、肝切除開始までの時間、出血量、conversion、術後合併症、術後在院日数を比較し、その結果から腹腔鏡下再肝切除の適応を検討した。

C. 研究結果

(1) 単変量解析において、長時間手術に関連する因子は、前回アプローチ（開腹）、肝切除既往（2 回以上）、前回切除範囲（区域以上）、Difficulty score（4 点以上）であった。高度癒着に関連する因子は前回アプローチ（開腹）、近接腫瘍、Difficulty score（4 点以上）であった。多変量解析では、長時間手術に関連する因子は、肝切除既往（2 回以上）、前回切除範囲（区域以上）、Difficulty score（4 点以上）であった。高度癒着に関連する因子は前回アプローチ（開腹）、前回切除範囲（区域以上）、近接腫瘍、Difficulty score（4 点以上）であった。これらから、難易度関連因子は、前回開腹下肝切除、2 回以上の肝切除既往、前回区域以上切除、前回切離面近傍腫瘍、Difficulty score（4 点以上）の 5 因子と考えられた。合致する難易度関連因子を 0 あるいは 1 の低難度群、2 あるいは 3 の中難度群、4 あるいは 5 の高難度群に分類すると、難易度が上昇するほど、手術時間と肝切除開始までの時間が長くなり、出血量が多くなった。また、術後合併症の頻度も上昇した。

(2) 上記の難易度関連因子が 0 から 3 因子合致の低・中難度群において、腹腔鏡肝切除例と開腹肝切除例を比較すると、腹腔鏡例に比較し、開腹例では出血量が多く、術後合併症の頻度が高く、術後在院日数が長かった。一方、4

あるいは 5 因子の高難度群においては、開腹例に比較し、腹腔鏡例では手術時間と肝切除開始までの時間が極めて長く、腹腔鏡 9 例中 2 例が開腹移行していた。なお、術後合併症の頻度と術後在院日数には差はみられなかった。

D. 考察

術前評価可能である、前回開腹下肝切除、2 回以上の肝切除既往、前回区域以上切除、前回切離面近傍腫瘍、Difficulty score（4 点以上）の 5 因子をもとにした 3 段階の難易度分類は、腹腔鏡下再肝切除の周術期成績を反映していた。複数のそれら因子を有するほど、手術難度の上昇が危惧され、特に 4 因子以上、合致する症例では手術難度が極めて高いと考えられた。また、低・中難度群においては開腹例に比較して腹腔鏡例の周術期成績は良好であったことから、低・中難度群においては、腹腔鏡下再肝切除は良い適応と考えられた。一方、高難度群では腹腔鏡下再肝切除の有用性は乏しいと考えられた。

E. 結論

現時点においては、前回開腹下肝切除、2 回以上の肝切除既往、前回区域以上切除、前回切離面近傍腫瘍、Difficulty score（4 点以上）の 5 因子のうち、0 から 3 因子合致の低・中難度群が、腹腔鏡下再肝切除は良い適応と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Matsuura T, Kubo S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in treated chronic hepatitis C patients- relationship to smoking and alcohol. JGH Open 2020;4 (5): 867-875
2. Kawaguchi Y, Kubo S, et al. Validation and

- Performance of Three-Level Procedure-Based Classification for Laparoscopic Liver Resection. *Surgical Endoscopy* 2020;34 (5):2056-2066
3. Kim DS, Kubo S, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: A Korea-Japan multicenter study. *Annals of Surgery* 2020;271 (5) 913-921
 4. Shinkawa H, Kubo S, et al. Tumor size drives the prognosis after hepatic resection of solitary hepatocellular carcinoma without vascular invasion. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020;24 (5):1040-1048
 5. Morise Z, Kubo S, et al. Laparoscopic repeat liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicentre propensity score-based study. *British Journal of Surgery* 2020;107 (7): 889-895
 6. Fukami Y, Kubo S, et al. Liver resection for multiple hepatocellular carcinomas: A Japanese nationwide survey. *Annals of Surgery* 2020;272 (1):145-154
 7. Kinoshita M, Kubo S, et al. Difficulty classifications of laparoscopic repeated liver resection in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Asian Journal of Endoscopic Surgery* 2020;13 (3):366-374
 8. Shinkawa H, Kubo S, et al. Outcomes of non-B non-C hepatocellular carcinoma with reference to patients with Interferon-Induced hepatitis C virus eradication. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2020;24 (8):1809-1817
 9. Shinkawa H, Kubo S, et al. Prognostic value of expanded liver transplantation criteria – the 5-5-500 rule – in patients with hepatic resection for intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences* 2020;27 (10):682-689
 10. Iida H, Kubo S, et al. New hepatic resection criteria for intermediate-stage hepatocellular carcinoma can improve long-term survival: A retrospective, multicenter collaborative study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2020;21 (10):2903-2911
 11. Shinkawa H, Kubo S, et al. Predictive value of the age-adjusted Charlson comorbidity index for outcomes after hepatic resection of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Surgery* 2020;44 (11):3901-3914
 12. Tanaka S, Kubo S, et al. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma detected after hepatitis C virus eradication by direct-acting antivirals. *Journal of Surgical Oncology* 2020;122 (8):1543-1552
 13. Ishihara A, Kubo S, et al. Preoperative risk assessment for delirium after hepatic resection in the elderly: A prospective multicenter study. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2021;25 (1):134-144
 14. Troisi RI, Kubo S, et al. Laparoscopic and open liver resection for hepatocellular carcinoma with Child–Pugh B cirrhosis: multicentre propensity score-matched study. *British Journal of Surgery* 2021;48 (2):196-204
- 2) 学会発表
1. Shinkawa H, Kubo S, et al. Tumor size and survival outcomes after liver resection in patients with a solitary hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2020 Annual Meeting (APASL2020)*, 2020/3/5, Bari
 2. Shirai D, Kubo S, et al. Impact of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma on the development of postoperative complication. *Association for the Study of the Liver 2020 Annual Meeting (APASL2020)*,

- 2020/3/5, Bari
3. Tanaka S, Kubo S, et al. Preoperative assessment of frailty predicts age-related events after hepatic resection: A prospective multicenter study. Association for the Study of the Liver 2020 Annual Meeting (APASL2020), 2020/3/5, Bari
 4. Tanaka S, Kubo S, et al. Preoperative Risk Assessments for Loss of Independence After Hepatic Resection in Elderly Patients: Prospective Multicenter Study. IHPBA 2020 Virtual Congress, 2020/11/29 Web
 5. Shinkawa H, Kubo S, et al. Age-adjusted Charlson-Comorbidity Index predicts short-term and long-term outcomes after hepatic resection of hepatocellular carcinoma. 2020/11/29 Web
 6. 田中肖吾, 久保正二, 他. DAA 投与による SVR 獲得が肝細胞癌肝切除後の治療成績に及ぼす影響. 第 106 回日本消化器病学会総会 (2020 年 8 月 11 日、広島)
 7. 新川寛二, 久保正二, 他. 根治切除不能局所進行胆道癌に対して化学療法後に外科切除を施行した自験例の検討. 第 120 回日本外科学会定期学術集会 (2020 年 8 月 13 日、Web)
 8. 野見武男, 久保正二, 他. 再発肝細胞癌に対する腹腔鏡対開腹再肝切除の短期長期成績に関する多施設共同研究. 第 120 回日本外科学会定期学術集会 (2020 年 8 月 13 日、Web)
 9. 西岡孝芳, 久保正二, 他. 開腹および腹腔鏡下肝切除術における予防的抗菌薬の短期投与の成績. 第 120 回日本外科学会定期学術集会 (2020 年 8 月 15 日、Web)
 10. 白井大介, 久保正二, 他. 肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除と術後合併症率との関連. 第 120 回日本外科学会定期学術集会 (2020 年 8 月 15 日、Web)
 11. 田中肖吾, 久保正二, 他. 高齢者肝切除後に自立生活が困難になるリスク評価の確立—前向き多施設共同研究—. 第 120 回日本外科学会定期学術集会 (2020 年 8 月 15 日、Web)
 12. 木下正彦, 久保正二, 他. 難易度分類からみた肝細胞癌に対する腹腔鏡下再肝切除の至適適応. 第 33 回近畿内視鏡外科研究会 (2020 年 9 月 26 日、Web)
 13. 田中肖吾, 久保正二, 他. フレイルが高齢者肝細胞癌肝切除成績に及ぼす影響に対する多施設共同研究. 第 82 回日本臨床外科学会総会 (2020 年 10 月 29 日、Web)
 14. 新川寛二, 久保正二, 他. 当科における肝切除術後手術部位感染の現状と対策. 第 82 回日本臨床外科学会総会 (2020 年 10 月 29 日、Web)
 15. 木下正彦, 久保正二, 他. 難易度分類からみた肝細胞癌に対する腹腔鏡下再肝切除の至適適応. 第 82 回日本臨床外科学会総会 (2020 年 10 月 31 日、Web)
 16. 新川寛二, 久保正二, 他. Charlson 依存疾患指数は高齢者における肝癌術後合併症と長期成績を予測する. 第 24 回日本肝臓学会大会 (2020 年 11 月 6 日、Web)
 17. 田中肖吾, 久保正二, 他. 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例における再発危険因子に関する検討. 第 18 回日本消化器外科学会大会 (2020 年 11 月 8 日、Web)
 18. 田中肖吾, 久保正二, 他. C 型肝炎に対する直接作用型抗ウイルス薬によるウイルス学的著効後肝細胞癌の外科治療成績. 第 75 回日本消化器外科学会総会 (2020 年 12 月 15 日、和歌山)
 19. 新川寛二, 久保正二, 他. 当科における肝切除術後感染症の現状と対策. 第 75 回日本消化器外科学会総会 (2020 年 12 月 15 日、和歌山)
 20. 白井大介, 久保正二, 他. 横隔膜下肝細胞癌に対する腹腔鏡下肝切除の意義. 第 75

回日本消化器外科学会総会(2020年12月15日、Web)

21. 影山 健, 久保正二, 他. Up-to-7 criteria out の切除不能初発肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術やレンバチニブ療法の有効性の検討. 第56回日本肝癌研究会(2020年12月22日、Web)
22. 野見武男, 久保正二, 他. 高齢者肝細胞癌症例に対する肝切除後せん妄に関する多施設共同研究. 第56回日本肝癌研究会(2020年12月23日、Web)

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