

消化器疾患診療の最前線

6. 肝細胞癌に対する外科治療の進歩

北海道大学大学院医学研究科
消化器外科学分野 I (第一外科)

教授 武 富 紹 信

1. はじめに

肝細胞癌に対しては内科的治療（ラジオ波焼灼療法、薬物療法）や放射線的治療（肝動注療法、陽子線・重粒子線治療）などの低侵襲な治療法が開発・実施されている。また、外科領域においても肝切除術や肝移植などが発展し、より安全でより効果的な治療へと進歩しており、当科でも内科治療難渋例や進行症例に対し積極的に多数の肝切除を実践している（図1）。

本稿では肝細胞癌に対する肝切除と肝移植の最近の進歩について述べ、肝細胞癌治療における外科治療の今後の位置づけについて考察する。

2. 肝細胞癌に対する肝切除

(1) 本邦の肝細胞癌に対する肝切除適応と成績

肝細胞癌に対する治療としては先に述べたように根治的局所療法として肝切除に加え経皮的ラジオ波焼灼療法が行われており、さらに進行した症例に対しては肝移植のほか、肝動注療法、陽子線・重粒子

線治療、薬物療法などが行われている。図2は肝細胞癌の病態に応じた治療法の選択基準として推奨されている「エビデンスに基づいた肝細胞癌治療アルゴリズム」である¹⁾。このアルゴリズムでは肝予備能が保たれている肝障害度AもしくはBでは、腫瘍が単発であれば腫瘍径にかかわらず、また3cmを超える腫瘍もしくは複数個の腫瘍であっても肝切除が推奨されている。ただし、同様に肝切除以外の治療法も推奨されており、最終的な治療法の決定には個別の症例に対する詳細な肝予備能の把握と腫瘍悪性度の見極めが必須である。また、さらなる詳細な術式の決定には腫瘍と主要脈管との位置関係や肝切除容積（＝残肝容積）の検討が必要であり、後述する3D画像が威力を発揮している。

肝切除は肝細胞癌に対する最も根治的な治療法である。第18回全国原発性肝癌追跡調査報告によれば、登録された症例のうち外科治療（肝切除および肝移植）が31.7%に、ラジオ波焼灼療法などの局所治療が30.6%に、肝動脈塞栓療法が31.7%に施行されていた²⁾。1994年から2005年に施行された肝細胞癌に対する肝切除症例25,066例の1/3/5/7/10年肝切除後全生存率(%)は、88.2/69.5/54.2/42.0/29.0であった。背景因子の差はあるものの、ラジオ波焼灼療法などの局所療法(n=27,150)の1/3/5/7/10年全生存率(%)：92.8/68.6/45.6/29.8/15.7と比較して良好な成績であり、可能であれば肝切除を積極的に施行すべきと考えられる。また、この追跡報告では1978年から2005年までの肝細胞癌に対する治療時期別での累積生存率を報告しており、3/5年累積生存率(%)が1978年-1985年(n=7,852)：15.7/9.5、1986年-1995年(n=51,719)：42.1/26.8、1996年-2005年(n=88,590)：56.6/39.3と飛躍的に改善していることを報告している。

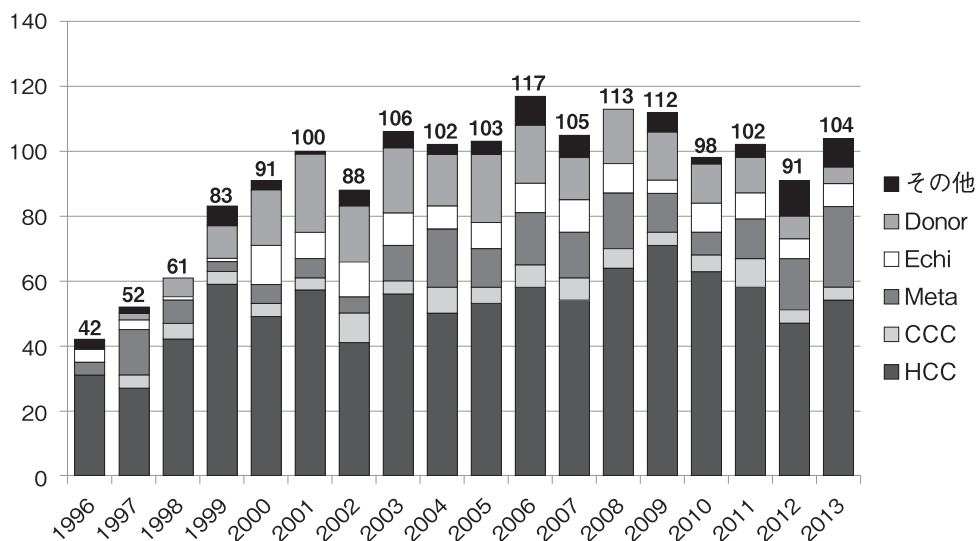


図1 肝切除症例の推移（北海道大学消化器外科 I）

CCC, cholangiocellular carcinoma; Donor, donor hepatectomy for liver transplantation; Echi, Echinococcus; HCC, hepatocellular carcinoma; Meta, metastatic liver disease.

(2) 肝切除における最近の進歩

(3D-CT、門脈塞栓術、ALPPS)

近年、multidetector-row CT (MDCT) と3次元画像処理装置の進歩により3次元画像 (3D-CT) が得られるようになり、簡単に肝臓の形態情報を立体的に把握することが可能となった。肝臓外科領域では、この3D-CT画像を用いた手術適応の決定や手術支援が幅広く行われるようになり、安全な肝切除術の確立に大きな役割を果たしている。Kamiyamaらは、3D-CTによる術前シミュレーションにより、肝内の肝動脈や門脈3次分枝にいたる詳細な検討が可能となりの確かな肝切除プランニングと安全な肝切除の実施に有用であることを報告している³⁾。Taketomiらは、右肝静脈灌流域肝切除のプランニングに3D-CTを使用し、予測肝切除量と実際の肝切除容量との誤差が3.1%であったことを⁴⁾、Itoらは3D-CTを用いた術前シミュレーション304例において術死亡率が0%であり、肝切除において3D-CTは欠かせない技術であることを報告している⁵⁾。

門脈塞栓術 (portal vein embolization ; PVE) は肝切除後の残肝容積を増加させ、術後肝不全を回避するための有用な方法として近年肝臓外科領域で広く行われている。当院では主に経皮経肝的に直接門脈を穿刺し純エタノールで門脈枝を塞栓する方法を行っている。SakuharaらはエタノールによるPVE 143例の治療成績を検討し、予測残肝容積は34.9%から45.7%に増加し、うち120例 (83.9%) に予定していた肝切除が可能であったこと、肝切除後の肝不全発生は2例のみであったことを報告している⁶⁾。Sindhoらも単施設358例の術前PVE症例の検討を報告しており、PVE前後の予測残肝容積が19.5%から29.7%に増加し、240例 (67.0%) の患者に根治的切除を施行し得たことを報告している⁷⁾。PVE後にどの程度の残肝容積の増加が見込まれるかは治療戦略を立てる上で重要である。KasaiらはPVE症例の検

討から、年齢、PVE前の予測残肝容積量、ICG値、血清ビリルビン値、化学療法の有無の5因子により十分な残肝容積の増加が見込めるかどうか予測可能であったことを報告している⁸⁾。これらの3D画像技術の発展とPVEの普及により肝切除後の最大の懸案であった術後肝不全の発生が回避できるようになったことは肝臓外科領域における近年の最大の進歩である。

PVEでは予定残肝容量が増加するまで3~4週間待機する必要がある、その間の遺残腫瘍の増殖、あるいは残存予定肝の容量増大不足による治療非完遂が課題とされてきた。この問題点を解消する新たな治療手段として2012年にAssociating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS法)が報告された⁹⁾。ALPPS手術は、切除予定肝の門脈結紮と同時に予定肝切離面での肝実質の完全離断を加える点が従来のPVE (+ 2期的切除) と異なる。Tanakaらは11例の患者にALPPSを適応し、1回目の手術 (門脈結紮+予定切離面での実質完全離断) から1週間目の肝容積増大は1.54倍であり、PVE症例 (n=54) の3週後の増大率1.40倍を上回っていたことを報告した¹⁰⁾。ALPPS法は短時間 (1週間程度) で残肝容積の増加が期待でき待機期間中の腫瘍増大および治療非完遂を避けることができるため、肝細胞に対する外科治療戦略上きわめて有望な方法である。ただし、これまでのALPPSの報告では切除完遂率は高いものの死亡例も含めた合併症が高率であり、現段階ではその実施においては適応を慎重に検討すべきであると考えられる。

3. 肝細胞癌に対する肝移植

近年、本邦でも肝移植は末期肝不全・肝硬変の治療法として定着し、その短期・長期成績は向上した。日本肝移植研究会の症例登録報告よれば、2013年末までに7,255例、年間400例前後の生体肝移植が行わ

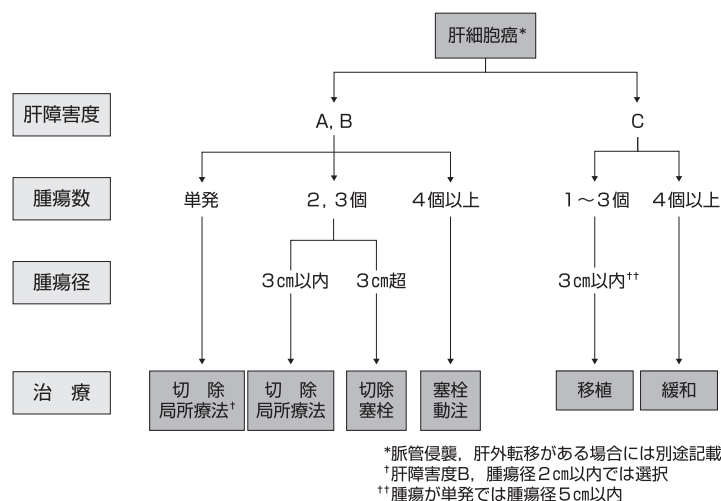


図2 肝細胞癌に対する治療アルゴリズム (文献1より引用)

れている¹¹⁾。肝細胞癌に関しては、当初公的保険適用外であったが、2004年にミラノ基準内（5 cm 1個もしくは3 cm 3個以内、主要脈管浸潤および肝外転移なし）に限っては公的保険の適用とされ、その後症例数は増加している。

最近の画像診断の進歩により小さな病変まで診断可能となったことや、本邦では肝移植が第一選択ではないため他治療後に再発を繰り返し進行肝癌の状態に移植施設に紹介されることが多い点など海外と移植環境が違う事から、ミラノ基準を見直す意見がある。Taketomiらは肝細胞癌に対する生体肝移植90例を対象とした多変量解析の結果から「最大腫瘍径5 cm未満もしくはPIVKA-II 300 mAU/ml未満」という基準を提唱している¹²⁾。この報告によれば基準内 (n=85) の3年生存率は85.9%であったのに対し、基準外 (n=5) は20%と有意に低く、さらに基準外の全例が移植後2年以内に再発していた。PIVKA-IIは病理学的門脈浸潤や病理学的肝内転移の程度と相関することが報告されており¹³⁾、移植前に病理学的進展程度を推測可能なことから、適応基準の項目として有用である可能性が高い。脳死と生体の違い、移植医療の位置づけなど国・地域によって適応基準に違いがでることは必然である。本邦においても、その肝移植症例数は限定されているため、施設にこだわらず統一した適正な拡大基準の設定が望まれる。

日本肝移植研究会の症例登録報告よれば、2013年末までに施行された初回生体肝移植7,066例中、肝細胞癌に対する症例は1,431例 (20.3%) であった¹¹⁾。特に18歳以上の成人例においては4,551例中1,423例 (31.3%) と疾患別の割合では最多である。肝細胞癌に対する肝移植後のレシピエント1/3/5/10/15/20生存率 (%) は、84.4/74.6/69.4/61.2/46.7/46.7と他疾患に比べ低下していた。肝移植後は免疫抑制剤を使用するため、個体の腫瘍免疫も影響を受け肝移植後の肝細胞癌再発は肝外に多発再発することが多くなり、また有効な治療手段もないことが長期成績の低下の原因の一つとされている。欧米ではin vitroでの抗腫瘍効果が知られているmTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬の免疫抑制剤としての使用が報告されている。メタアナリシスでは、mTOR阻害薬使用症例は非使用例に比べ、1年 (オッズ比: 4.53, 95%信頼区間: 2.31~8.89)、3年 (オッズ比: 1.97, 95%信頼区間: 1.29~3.00)、5年 (オッズ比: 2.47, 95%信頼区間: 1.72~3.55) の生存率が改善され、さらにmTOR阻害薬使用症例では、非使用例に比べ再発率が減少したと報告している¹⁴⁾。一方、mTOR阻害薬は肝臓の障害および炎症を惹起し発癌を促進しうるとする研究報告もあるため、その使用については慎重を要する¹⁵⁾。今後の肝移植後再発予防策の確立に期待したい。

4. おわりに

肝細胞癌に対する肝切除および肝移植の最近の進歩を中心に概説した。近年、医工学や腫瘍分子学の発展に伴い、さまざまな新しい技術や薬剤が肝臓外科の分野にも普及し、その治療成績は著しく向上するとともに、より安全で確実な肝臓外科医療が実現している。これらの外科治療法を駆使して、内科的治療難渋例や進行症例に対して外科治療を積極的に応用し、肝細胞癌に対する治療成績の向上に貢献していきたい。

文 献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版、科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編、金原出版、東京 (2005).
- 2) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005). 肝臓 2010; 51(8), 460-484.
- 3) Kamiyama T, Nakagawa T, Nakanishi K, et al. Preoperative evaluation of hepatic vasculature by three-dimensional computed tomography in patients undergoing hepatectomy. World J Surg. 2006 Mar; 30(3):400-9.
- 4) Taketomi A, Takeishi K, Mano Y, et al. Total resection of the right hepatic vein drainage area with the aid of three-dimensional computed tomography. Surg Today. 2012 Jan; 42(1):46-51.
- 5) Itoh S, Shirabe K, Taketomi A, et al. Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis. Surg Today. 2012 May;42(5):435-40.
- 6) Sakuhara Y, Abo D, Hasegawa Y, et al. Preoperative percutaneous transhepatic portal vein embolization with ethanol injection. AJR Am J Roentgenol. 2012 Apr;198(4):914-22.
- 7) Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. J Gastrointest Surg. 2014 Jan;18(1):45-51.
- 8) Kasai Y, Hatano E, Iguchi K, et al. Prediction of the remnant liver hypertrophy ratio after preoperative portal vein embolization. Eur Surg Res. 2013;51(3-4):129-37.
- 9) Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-

- staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012 Mar; 255(3):405-14.
- 10) Tanaka K, Matsuo K, Murakami T, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): short-term outcome, functional changes in the future liver remnant, and tumor growth activity. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Apr; 41(4):506-12.
- 11) 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 (0578-7947)49巻2・3号 Page261-274, 2014.
- 12) Taketomi A, Sanefuji K, Soejima Y, et al. Impact of des-gamma-carboxy prothrombin and tumor size on the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2009 Feb 27;87(4):531-7.
- 13) Shirabe K, Itoh S, Yoshizumi T, et al. The predictors of microvascular invasion in candidates for liver transplantation with hepatocellular carcinoma-with special reference to the serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin. *J Surg Oncol.* 2007 Mar 1;95(3):235-40.
- 14) Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012; 18(1):62-9.
- 15) Umemura A, Park EJ, Taniguchi K, et al. Liver damage, inflammation, and enhanced tumorigenesis after persistent mTORC1 inhibition. *Cell Metab.* 2014 Jul 1;20(1):133-44.

お知らせ

— 生命保険「団体扱い」のお奨め —

◇医業経営・福利厚生部◇

会員の皆様が加入されている下記生命保険会社（8社）の保険を、当会の『団体扱い契約』にしますと保険料が割引されます。

契約者が会員本人で『個人扱い』にてご加入されているご契約がありましたら、該当の生命保険会社担当者へ『北海道医師会の団体扱い』に変更したい旨、お伝えいただき、所定の手続きをお願いいたします。

記

【団体扱い生命保険会社名】

日本生命、ジブラルタ生命(旧セゾン生命分除く)、第一生命、住友生命、明治安田生命、富国生命、朝日生命、三井生命

※実際の割引料につきましては、ご契約の保険会社にお問い合わせください。

※当会を退会した場合は、会員へ確認の上、個人扱いへ変更させていただきます。

団体扱いに変更された場合の保険料の払込方法は、以下のとおりです。

開業会員⇒「国保診療報酬」から引去
勤務医会員⇒口座振替により毎月12日に
所定の口座から振替いたします。

【口座振替 取扱銀行】

北海道銀行 本店、各支店
北洋銀行 本店、各支店

2行のみ

「問い合わせ先」

- 団体扱い該当の生命保険会社
または
- 北海道医師会『事業第五課』(TEL011-231-1434)