



Feasibility of Reductive Hepatectomy in Patients With BCLC B and C Hepatocellular Carcinoma

Yasuhara, Yuki

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2021-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8109号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008109>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Feasibility of Reductive Hepatectomy in Patients With BCLC B and C Hepatocellular Carcinoma

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)病期分類 B または C の肝細胞癌に対する減量肝切除の有用性の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
肝胆膵外科学
(指導教員: 福本 巧 教授)

保原 祐樹

【背景】

国際的に汎用されている Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 分類の治療アルゴリズムでは、肝細胞癌に対する根治的治療として肝切除は Stage 0 または Stage A のみの推奨とされている。Stage B や Stage C の進行肝細胞癌に対しては肝動脈化学塞栓療法(TACE)/肝動注化学療法(TAI)や分子標的薬などの姑息的治療が推奨されており、根治的治療対象とはされていない。当科では肝内両葉多発転移を来たすような高度進行肝細胞癌に対しても、肝内病変が短期的な予後規定因子と考えられる症例に関しては、減量肝切除術を施行し、術後に TACE/TAI や当科独自の経皮的肝灌流化学療法(PIHP)などの肝局所療法を組み合わせた集学的治療を施行してきた。今回、BCLC Stage B/C 進行肝細胞癌に対する減量肝切除術の有用性について検討した。

【対象/方法】

2000 年 1 月から 2018 年 12 月まで、当科で肝細胞癌に対して初回肝切除を施行した 717 例を対象として後方視的に検討を行った。

【結果】

全 717 例の内訳は根治切除群 614 例 (BCLC Stage 0/A: 389 例, Stage B/C: 225 例)、減量切除群 103 例 (全例 BCLC Stage B/C) であった。根治切除群の生存期間中央値(MST)は 71.9 ヶ月、減量切除群の MST は 18.0 ヶ月であった。

全生存期間における単変量および多変量解析の結果、根治切除群では高齢 (≥ 70 歳)、腫瘍数 (≥ 4 個)、血清 AFP 値 ($\geq 40\text{ng/ml}$) が独立した予後因子であり、減量切除群では血清総ビリルビン値 ($\geq 1.0\text{mg/dl}$)、血清アルブミン値 ($\leq 2.9\text{g/dl}$) が独立した予後因子であった。

減量肝切除後に肝局所療法が施行可能であった症例は 103 例中 86 例であり、治療法の内訳は PIHP 56 例、TACE/TAI 23 例、放射線治療 6 例、再肝切除 1 例であった。追加治療が施行できなかった 17 例の原因としては、術後肝機能低下: 13 例、遠隔転移を含む急速な腫瘍進行: 4 例、であった。減量肝切除後に肝局所療法が施行可能であった症例の MST は 20.1 ヶ月であったのに対し、肝局所療法が施行不能であった症例の MST は 3.2 ヶ月と有意に不良であった ($p < 0.001$)。術後肝局所療法施行可能症例のうち、減量肝切除後の残肝遺残腫瘍数が 3 個以下 ($n=26$) の MST は 31.8 ヶ月であったのに対し、残肝遺残腫瘍数が 4 個以上 ($n=60$) の MST は 19.2 ヶ月と有意に不良であった ($p=0.192$)。残肝遺残腫瘍数が 3 個以下の 26 例では全例術後肝局所療法として TACE/TAI が施行されていた。残肝遺残腫瘍数が 4 個以上の 60 例中、術後肝局所療法として 56 例で PIHP、4 例で TACE/TAI が施行されていた。PIHP 施行群では 3 年生存率 24.4%

であったのに対し、TACE/TAI 施行群では 3 年生存率 0%と不良な結果であった。

減量肝切除群の予後因子であった血清総ビリルビン値($\geq 1.0 \text{mg/dl}$)、血清アルブミン値($\leq 2.9 \text{g/dl}$)の 2 因子を用いて予後予測スコアを設定し、両方満たさない症例を score0(低リスク群)、いずれか一方を満たす症例を score1(中リスク群)、両方満たす症例を score2(高リスク群)と定義した。予後予測スコアごとの MST は、低リスク群が 20.1 ヶ月、中リスク群が 14.8 ヶ月、高リスク群が 2.7 ヶ月であり、低リスク群と高リスク群、中リスク群と高リスク群の間にはいずれも有意差を認めた($p < 0.001$)。

【考察】

今回、BCLC Stage B/C 進行肝細胞癌における減量肝切除術の適応を明らかにした。根治切除群の予後規定因子が腫瘍数や腫瘍マーカーなど腫瘍因子であったのに対し、減量切除群の予後規定因子は肝機能を反映する血清総ビリルビン値と血清アルブミン値であった。血清総ビリルビン値と血清アルブミン値の 2 因子を用いて、減量肝切除後の予後予測スコアを設定し層別化に成功した。血清総ビリルビン値 $\geq 1.0 \text{mg/dl}$ 、血清アルブミン値 $\leq 2.9 \text{g/dl}$ の両因子を満たす高リスク群では予後不良であり、減量肝切除の適応は慎重に判断すべきである。一方、両因子を満たさない低リスク群では減量肝切除により予後延長が期待できるため、積極的に減量肝切除適応を検討すべきと考えられた。

また本検討では、減量肝切除後の残肝遺残腫瘍数が 3 個以下の症例では、全例術後肝局所療法として TACE/TAI が施行され、MST も 31.8 ヶ月と良好であった。残肝遺残腫瘍数が 3 個以下の症例では、TACE/TAI、放射線治療などの一般的な施設でも施行可能な治療法で予後延長が期待できるため、積極的に減量肝切除を検討すべきであると考えられた。一方で、残肝遺残腫瘍数が 4 個以上の症例では、術後肝局所療法として PIHP が施行可能であった症例では 3 年生存率 24.4% であったのに対し、TACE/TAI 施行群では 3 年生存率 0% と不良な結果であった。残肝遺残腫瘍数が 4 個以上となるような進行肝細胞癌症例では、術後 PIHP のような強力な肝局所療法が必要である事が示唆されたが、施行可能な施設は限定されており、残肝遺残腫瘍数が 4 個以上の症例では、減量肝切除術の適応は慎重に判断する必要があると考えられた。

【結論】

BCLC Stage B/C 進行肝細胞癌の減量肝切除における予後予測スコアを確立した。術後適切な肝局所療法が施行可能であれば、減量肝切除は予後延長が期待でき、特に残肝遺残腫瘍数が 3 個以下の症例は減量肝切除の良い適応である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3085 号	氏名	保原 祐樹
論文題目 Title of Dissertation	Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)病期分類 B または C の肝細胞癌に対する減量肝切除の有用性の検討 Feasibility of Reductive Hepatectomy in Patients With BCLC B and C Hepatocellular Carcinoma		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner 副査 Vice-examiner 副査 Vice-examiner	枝波 吾彌 杉本 幸司 竹内 木津	
			(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)

【背景】国際的に汎用されている Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 分類の治療アルゴリズムでは、肝細胞癌に対する根治的治療として肝切除は Stage 0 または Stage A のみの推奨とされている。Stage B や Stage C の進行肝細胞癌に対しては肝動脈化学塞栓療法(TACE)/肝動注化学療法(TAI)や分子標的薬などの姑息的治療が推奨されており、根治的治療対象とはされていない。当科では肝内両葉多発転移を来たすような高度進行肝細胞癌に対しても、肝内病変が短期的な予後規定因子と考えられる症例に関しては、減量肝切除術を施行し、術後に TACE/TAI や当科独自の経皮的肝灌流化学療法(PIHP)などの肝局所療法を組み合わせた集学的治療を施行してきた。今回、BCLC Stage B/C 進行肝細胞癌に対する減量肝切除術の有用性について検討した。

【対象/方法】2000 年 1 月から 2018 年 12 月まで、当科で肝細胞癌に対して初回肝切除を施行した 717 例を対象として後方視的に検討を行った。

【結果】全 717 例の内訳は根治切除群 614 例 (BCLC Stage 0/A: 389 例, Stage B/C: 225 例)、減量切除群 103 例 (全例 BCLC Stage B/C) であった。根治切除群の生存期間中央値(MST)は 71.9 ヶ月、減量切除群の MST は 18.0 ヶ月であった。

全生存期間における単変量および多変量解析の結果、根治切除群では高齢(≥ 70 歳)、腫瘍数 (≥ 4 個)、血清 AFP 値 ($\geq 40\text{ng/ml}$) が独立した予後因子であり、減量切除群では血清総ビリルビン値($\geq 1.0\text{mg/dl}$)、血清アルブミン値($\leq 2.9\text{g/dl}$)が独立した予後因子であった。

減量肝切除後に肝局所療法が施行可能であった症例は 103 例中 86 例であり、治療法の内訳は PIHP 56 例、TACE/TAI 23 例、放射線治療 6 例、再肝切除 1 例であった。追加治療が施行できなかつた 17 例の原因としては、術後肝機能低下 : 13 例、遠隔転移を含む急速な腫瘍進行 : 4 例、であった。減量肝切除後に肝局所療法が施行可能であった症例の MST は 20.1 ヶ月であったのに対し、肝局所療法が施行不能であった症例の MST は 3.2 ヶ月と有意に不良であった ($p<0.001$)。術後肝局所療法施行可能症例のうち、減量肝切除後の残肝遺残腫瘍数が 3 個以下($n=26$)の MST は 31.8 ヶ月であったのに対し、残肝遺残腫瘍数が 4 個以上 ($n=60$) の MST は 19.2 ヶ月と有意に不良であった ($p=0.192$)。残肝遺残腫瘍数が 3 個以下の 26 例では全例術後肝局所療法として TACE/TAI が施行されていた。残肝遺残腫瘍数が 4 個以上の 60 例中、術後肝局所療法として 56 例で PIHP、4 例で TACE/TAI が施行されていた。PIHP 施行群では 3 年生存率 24.4% であったのに対し、TACE/TAI 施行群では 3 年生存率 0% と不良な結果であった。

減量肝切除群の予後因子であった血清総ビリルビン値($\geq 1.0\text{mg/dl}$)、血清アルブミン値($\leq 2.9\text{g/dl}$)の 2 因子を用いて予後予測スコアを設定し、両方満たさない症例を score0 (低リスク群)、いずれか一方を満たす症例を score1 (中リスク群)、両方満たす症例を score2 (高リスク群) と定義した。予後予測スコアごとの MST は、低リスク群が 20.1 ヶ月、中リスク群が 14.8 ヶ月、高リスク群が 2.7 ヶ月であり、低リスク群と高リスク群、中リスク群と高リスク群の間にはいずれも有意差を認めた ($p<0.001$)。

【考察】今回、BCLC Stage B/C 進行肝細胞癌における減量肝切除術の適応を明らかにした。根治切除群の予後規定因子が腫瘍数や腫瘍マーカーなど腫瘍因子であったのに対し、減量切除群の予後規定因子は肝機能を反映する血清総ビリルビン値と血清アルブミン値であった。血清総ビリルビン値と血清アルブミン値の 2 因子を用いて、減量肝切除後の予後予測スコアを設定し層別化に成功した。血清総ビリルビン値 $\geq 1.0\text{mg/dl}$ 、血清アルブミン値 $\leq 2.9\text{g/dl}$ の両因子を満たす高リスク群では予後不良であり、減量肝切除の適応は慎重に判断すべきである。一方、両因子を満たさない低リスク群では減量肝切除により予後延長が期待できるため、積極的に減量肝切除適応を検討すべきと考えられた。

また本検討では、減量肝切除後の残肝遺残腫瘍数が 3 個以下の症例では、全例術後肝局所療法として TACE/TAI が施行され、MST も 31.8 ヶ月と良好であった。残肝遺残腫瘍数が 3 個以下の症例では、TACE/TAI、放射線治療など一般的な施設でも施行可能な治療法で予後延長が期待できるため、積極的に減量肝切除を検討すべきであると考えられた。一方で、残肝遺残腫瘍数が 4 個以上の症例では、術後肝局所療法として PIHP が施行可能であった症例では 3 年生存率 24.4% であったのに対し、TACE/TAI 施行群では 3 年生存率 0% と不良な結果であった。残肝遺残腫瘍数が 4 個以上となるような進行肝細胞癌症例では、術後 PIHP のような強力な肝局所療法が必要である事が示唆されたが、施行可能な施設は限定されており、残肝遺残腫瘍数が 4 個以上の症例では、減量肝切除術の適応は慎重に判断する必要があると考えられた。

【結論】BCLC Stage B/C 進行肝細胞癌の減量肝切除における予後予測スコアを確立した。術後適切な肝局所療法が施行可能であれば、減量肝切除は予後延長が期待でき、特に残肝遺残腫瘍数が 3 個以下の症例は減量肝切除の良い適応である。

以上、本研究は、中・高度進行肝細胞癌の減量肝切除の有用性を明らかにした。残肝遺残腫瘍数が少なく、術後療法が施行できれば予後延長が期待できるなど、重要な知見を得ており、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。