

肝細胞癌治療成績の検討 — 消化器 I 内科 1982-1994 —

山本晋一郎, 大元 謙治, 井手口清治, 三井 康裕, 島原 将精, 井口 泰孝,
久保木 真, 大野 靖一, 柴田 憲邦, 武居 道彦, 國枝 武美, 都築 昌之

1982年から1994年までの13年間に川崎医科大学消化器 (I) 内科で治療した肝細胞癌 (HCC) 461例について治療法別の予後を検討した. 肝動脈塞栓術 (TAE) 312例の1, 3, 5年生存率は各々63.3%, 20.6%および8%であった. エタノール注入療法 (PEI) 126例では各々74.9%, 35.3%および8%であった. 肝切除 (OPE) 23例においては78.3%, 50.8%, 41.6%であった. 同一患者における施行回数はTAEで1-5回 (平均1.6回), PEIでは1-22回 (平均5.6回) であった. 1年以内にTAEまたはPEIを反復した割合はそれぞれ75.0%, 78.6%であった. 肝切除で5年以上生存したものは23例中10例 (43.5%) あったが無再発生存例は4例 (17.4%) であった. (平成9年7月17日受理)

Results of Therapy for Hepatocellular Carcinoma Between 1982 and 1994 in gastroenterology Division I

Shinichiro YAMAMOTO, Kenji OHMOTO, Seiji IDEGUCHI,
Yasuhiro MITSUI, Masakiyo SHIMABARA, Yasutaka IGUCHI,
Makoto KUBOKI, Seiichi OHNO, Norikuni SHIBATA,
Michihiko TAKESUE, Takemi KUNIEDA and Masayuki TSUZUKI

An analysis of a total of 461 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who had undergone various therapies between 1982 and 1994 was made to investigate prognosis.

The cumulative 1-, 3-, 5-year survival rates in 312 cases undergoing transcatheter arterial embolization (TAE) were 63.3%, 20.6%, and 8%, respectively. Those of percutaneous ethanol injection (PEI) in 126 cases were 74.9%, 35.3%, and 8%, respectively. In 23 cases on whom hepatectomy (OPE) was performed, the survival rates were 78.3%, 50.8% and 41.6%.

The frequency of repetition of therapy in the same patient was 1-5 times (1.6 times on average) for TAE and 1-22 times (5.6 times on average) for PEI. The intervals of repetition within one year were 75.0% and 78.6% for TAE and PEI, respectively. Among the patients who underwent OPE, 10 out of 23 (43.5%) survived five years, of whom only four cases (17.4%) are still alive without

recurrence. (Accepted on July 17, 1997) *Kawasaki Igakkaishi* 23(2) : 81-86, 1997

Key Words ① HCC ② TAE ③ PEI ④ OPE

緒 言

肝細胞癌 (HCC) に対しては肝動脈塞栓術 (TAE) およびエタノール局注 (PEI) が内科的治療として広く行われている。今回われわれは

当科における1982年から1994年までの13年間のTAE, PEI および手術 (OPE) の治療法を対比検討したのでその成績を報告する。

対象と方法

1982年から1994年の間に川崎医科大学消化器 (I) 内科で実施したTAE 312例 (539回), PEI 126例 (621回) および肝切除 (OPE) を施行した23例 (25回) の計461例を対象とした。TAEはgelatin sponge (GS) Lipiodol (Lip) および抗癌剤 (epirubicin, Mitomycin C) を使用して行った。PEIは99.5%エタノールに10% Xylocaineを9:1に混じ、超音波ガイド下に22G PTC針を用いて局注を行った。累積生存率はKaplan-Meier法により算出した。

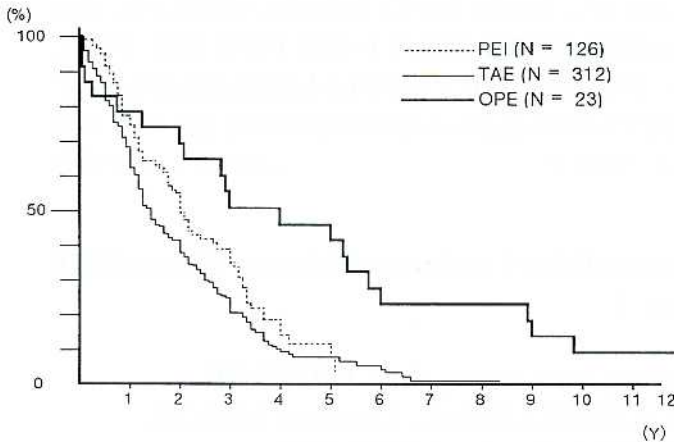


Fig. 1. Cumulative survival rate after TAE, PEI and OPE in 461 cases of hepato-cellular carcinoma experienced between 1982 and 1994 in the Gastroenterology I Division, Kawasaki Medical School.

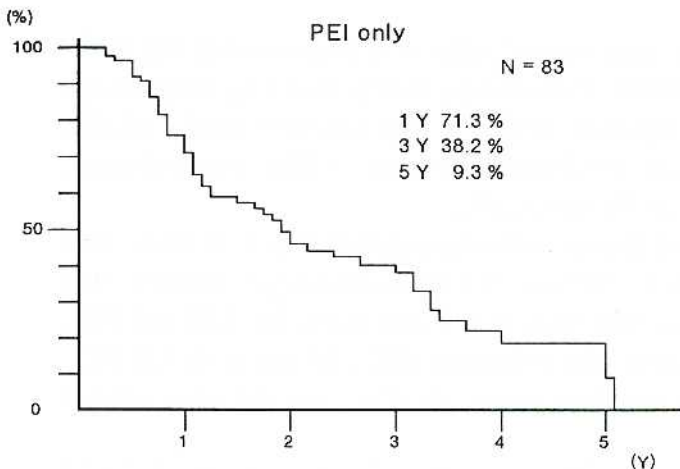


Fig. 2. Cumulative survival rate of 'PEI only' cases.

結 果

1) 各治療法による累積生存率

Figure 1 に示すように1年生存率はOPEで78.3%, PEI 74.9%, TAE 62.3%であった。3年生存率はOPEが50.8%であったのに比べ、PEI 35.3% TAE 20.6%であった。5年生存率をみるとOPE 41.6%に対し、PEI, TAEともに8%と低値であった。肝切除例では10年以上の生存例も少数ながら認められたがPEI, TAEともに5年以上の生存例はほとんど認めなかった。PEI 126例のうちPEI単

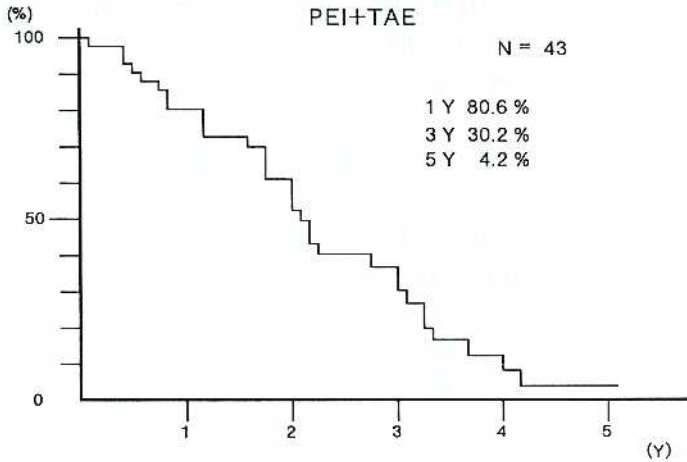


Fig. 3. Cumulative survival rate of 'PEI+TAE' cases.

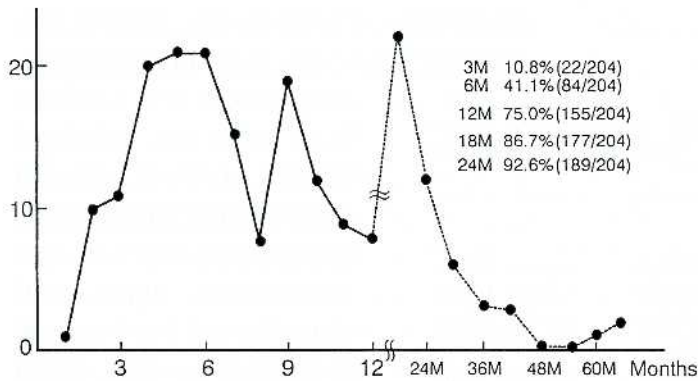


Fig. 4. Repetition intervals of TAE in 204 cases receiving repeated TAE treatment.

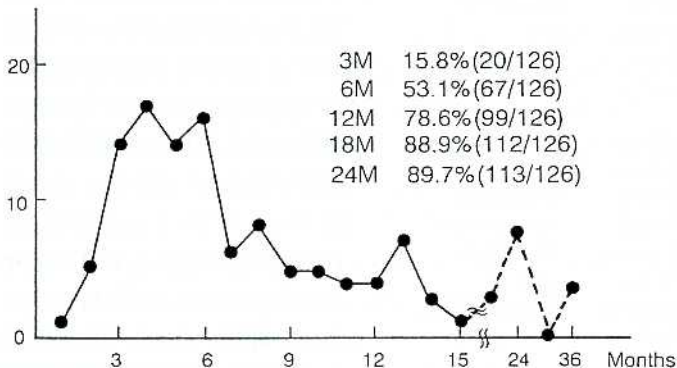


Fig. 5. Repetition intervals of PEI in 126 cases receiving repeated PEI treatment.

独 (Fig. 2), PEI 後 TAE の追加治療を行った例 (Fig. 3) に分けてその生存率をみたものである。腫瘍サイズや背景肝の状態が種々であるため単純な比較はできないが 1 生率は PEI+TAE 併用群が 3 生率や 5 生率に関しては PEI 単独群の方がやや良好な生存率を示した。

2) TAE, PEI 施行間隔について

TAE を複数回施行した患者について各 TAE の間隔を比較したものである (Fig. 4). 3ヶ月以内に次の TAE を行った症例は 10.6%, 6ヶ月以内では 41.1%, 1年以内では 75% が再度 TAE を受けていることになる。同様に PEI では 3ヶ月以内に再度 PEI を行った症例は 15.8%, 6ヶ月以内 53.1%, 1年以内 78.6% であった (Fig. 5).

3) TAE, PEI の施行回数について

Table 1 は同一患者における TAE, PEI 各々のくりかえし治療回数を示した。TAE については一回のみが 331 例中 205 例 (61.9%) で最大 5 回施行例は 9 例 (2.7%) にすぎなかった。平均施行回数は 1.6 回であった。一方 PEI は 1 回のみ施行したものは 6.7% でほとんどの例で複数回施行している。最多施行回数は 22 回で平均して 5.6 回であった。また 6 回以上 PEI を受けた患者は全体の 41.1% を占めていた。

4) 肝切除成績について

HCC に対する肝切除は23例に施行され、このうち2例で再手術が行われた (Table 2) 生存期間は最短で24日最長は12年2ヶ月生存中まで症例により異なっている。最長生存例 (No23) は B

型慢性肝炎例で83年8月26日と86年9月11日の2回の肝切除を受け以後現在まで再発なく経過している。

Table 1. Frequency of repeated therapy with TAE and PEI.

Repetition of treatment		
TAE (n=331, 539 times)		mean 1.6 times
once	205(61.9%)	
twice	74(22.4%)	
3 times	31(9.4%)	
4 times	12(3.6%)	
5 times	9(2.7%)	
PEI (n=134, 757 times)		mean 5.6 times
once	9(6.7%)	
twice	25(18.7%)	
3 times	18(13.4%)	
4 times	15(11.9%)	
5 times	12(8.9%)	
more than 6	55(41.1%)	

Table 2. List of hepatic resection (OPE) cases between 1982 and 1994 in Gastroenterology Division I, Kawasaki Medical School.

Cases	tumor size (cm)	survival	Causes of death
1. S.K. 69F	1.8×1.7	24days	hepatic failure
2. Y.N. 57M	2.6×2.2	25days	hepatic failure
3. K.M. 72M	4.0×3.0	42days	hepatic failure
4. S.H. 63M	1.5×1.2	3mon.	Cystadeno Ca.
5. H.S. 57M	3.1×3.0	9mon.	Hepatic failure
6. K.K. 61M	1.5×1.5	1y3mon.	Hepatic failure
7. T.F. 59M	2.5×2.0	2years	Hepatic failure
8. H.M. 64M	12×8	2y1mon.	Brain meta.
9. T.S. 51M	4.0×3.8	2y10mon.	Recurrence
10. M.H. 63M	6.5×5.0	2y11mon.	Recurrence
11. N.O. 48M	3.0×2.3	3years	Recurrence
12. N.M. 50F	3.5×2.5	3y4mon.	alive
13. K.S. 56M	2.2×2.1	4years	Recurrence
14. E.O. 52M	16×16	5years	Lung meta.
15. G.M. 50M(2)	10.5×9.0		
	3.5×3.0	5y3mon.	Recurrence
16. F.W. 70M	3.8×3.6	5y4mon.	Recurrence
17. M.U. 20M	3.3×3.3	5y9mon.	Recurrence
18. K.S. 54M	2.0×1.9	6years	Recurrence
19. T.S. 78M	2.8×1.8	8y11mon.	Lung meta.
20. M.K. 36M	4.0×3.5	9years	alive
21. S.C. 64M	4.0×4.0	9y10mon.	Hepatic failure
22. K.T. 52M	3.0×3.0	11y1mon.	alive
23. A.K. 47M(2)	1.8×1.5		
	1.5×1.5	12y2mon.	alive

考 察

HCC に対する治療法として当科では TAE, OPE は1982年以来 PEI は1988年以来導入した。TAE^{1)~4)} あるいは PEI^{5)~9)} について諸種の検討を行い報告してきた。今回1994年末までのこれらの治療成績を対比した。対象が腫瘍サイズ、背景肝の状態などに分けず全体としての成績であるためどの方法がもっとも治療成績がよいかを断定しえないが、3生率でみる限り OPE>PEI>TAE の順であった。日本肝癌研究会の最新の報告¹⁰⁾ によれば TAE 症例(1980-1993, n=9363)全体として1生率54.4%, 3生率19.5%, 5生率9.2%であった。また PEI 治療例(1988-

1993, n=952) では1生率86.4%, 3生率51.5%, 5生率28.6%と報告されている。また治療法別の効果判定で CR(著効)と判定されたものは TAE (n=4129)で10.7%, PEI (n=1824)で40.8%, マイクロウェーブ凝固壊死療法 (n=108) で74.1%であった。その他 chemolipiodolization (n=5207) では CR9.1%, リザーバー動注による化学療法 (n=443) で2.7%と報告されている¹⁰⁾。北ら¹¹⁾ は HCC の予後因子に関する多変量解析を行い、背景肝の障害の重症度および腫瘍個数が重要であるとしている。また腫瘍サイズが3cm以内の HCC147例に対する PEI の5年生存率は40.7%と肝切除に劣らないと報告している。次に TAE と PEI について各々の施行間隔について検討した結果では1年

以内に TAE では75.0%， PEI では78.6%であった。このことはいずれの場合にも HCC の70-80%の症例は初回治療後1年以内に2度目の処置を必要としたことを示唆している。一方2年以内では TAE 92.6%， PEI 89.7%の例で再治療を必要としたが逆に言えばいずれの治療においても10%程度は2年間は無再発であったことを示している。またくりかえし回数については TAE 平均1.6回， PEI 平均5.6回であった。TAE は全体の84.3%は2回以内であり，最多くりかえし回数も5回であった。一方 PEI では2回以内の治療は25.4%にすぎず大多数は3回以上のくりかえし治療を受けていた。TAE における治療回数の頻度についてはいくつかの理由が考えられる。1つは TAE 後腫瘍の栄養動脈が塞栓されるため側副血行路が新生され TAE の反覆により遮断すべき血管が消失すること¹²⁾，また高分化型の肝癌では腫瘍血管の増生が少なく TAE 効果が乏しいこと¹³⁾などが挙げられる。肝切除例23例中10例は5年以上の生存であるがうち4例(17.4%)は無再発で現在も生存中である。他の6例はいずれも再発し TAE， PEI のくりかえし治療により辛うじて5年生存を得たものであった。山中ら¹⁴⁾の成績では肝切除例の25%は5年間無再発であること，また B 型肝炎の方が C 型肝炎に関連する HCC より再発率が少ないと報告している。ウイルス肝炎と肝細胞癌との関連について最新の統計¹⁰⁾では HBs 抗原のみ陽性12.8% (1562/12206)， HCV 抗体陽性72.9% (8898/12206)， HBs 抗原， HCV 抗体両者陽性3.2% (386/12206)， 両者陰性11.1% (1360/12206)と報告されている。したがって今後 C 型肝炎に関連した HCC の発生が増加すると予想される。Takada ら¹⁵⁾はさらに C 型肝炎ウイルスのサブタイプの分析から426例の HCC 中343例(80.5%)が1bであったと指摘している。背景肝の病態について白鳥ら¹⁶⁾は B 型肝炎も C 型肝炎も線維化の進展した肝硬変で HCC の発生が多くなると指摘している。すなわち CPH で年率0.4%， CAH(2A)で1.4%， CAH(2B)3%， 肝硬変では年率6-7%に達しているとしている。また C

型肝炎に対するインターフェロンの著効例からの肝癌の発生が抑制される可能性を指摘している。今後の HCC に対する治療戦略として TAE， PEI などの肝癌そのものの治療法の工夫のみならず，発癌抑止を目指したインターフェロンなどの内科的治療が必要となってくると思われる。終わりに TAE と PEI の適応，使い分けについて述べる。我々の施設では TAE および PEI の適応について以下のようにしている。腫瘍サイズからは径2 cm 以内で単発であれば PEI を第一選択とする。3 cm を越えるものについては CT 等で血流が豊富なものは TAE をそうでないものは PEI を選択する。3個以上の多発性の HCC は TAE が第一選択となる。また肝機能で血清ビリルビンが3 mg/dl を越えるものは TAE は禁忌と考え PEI を主体に治療している。TAE の適応について現在一般的な考え方としては以下の通りである。腫瘍側の因子として門脈本幹閉塞，動脈-門脈短絡例 hypovascular な高分子化型肝癌また宿主側因子として高度黄疸例(ビリルビン3 mg/dl 以上)難治性腹水例については除外すべきとされている⁷⁾。PEI については肝不全がなく腫瘍径3 cm 以下，腫瘍数3病変以下，腫瘍の全体像が超音波で描出可能であること¹¹⁾が一般的に受け入れられた適応となる。また TAE や PEI の治療効果は必ずしも100%壊死をもたらすことは少なく局所再発も3年以内に50%以上の頻度で見られる。従ってこれらの再発に対して TAE や PEI を再施行することはよく行われている。TAE に関しては一回目の TAE により肝外からの側副血行路が栄養血管となったり初回の TAE により栄養動脈が失われ治療が継続できなくなることがあり，我々の施設では同一患者に5回 TAE を繰り返したものが最多であった。PEI についてはこの点超音波で描出され穿刺ルートに太い門脈，胆嚢，腸管などが無い限り何度でも繰り返し治療が可能である。

結 語

肝細胞癌461例に対する TAE， PEI， OPE の

成績を検討した。3生率はOPE 50.8%, PEI 35.3%, TAE 20.6%であったが5生率はTAE, PEIともに8%と低く, 各治療法の技術的向上と背景肝の予備能についての検討が必要と思われた。

ここに示した症例の大部分はTAEを教室に導入された福嶋啓祐先生をはじめ1982年から1994年までの間に在籍された先生方によりなされた治療である。これら教室のOBの先生方に感謝する。

文 献

- 1) 山本晋一郎, 福嶋啓祐, 日野一成, 大海庸世, 大元謙治, 古城研二, 平野 寛: 原発性肝癌の肝動脈塞栓術による組織学的変化について. 肝臓 25: 235-240, 1984
- 2) 大元謙治, 山本晋一郎, 井手口清治, 平野 寛, 福嶋啓祐, 有田清三郎: 多変量解析による肝動脈塞栓術の適応の評価. 肝胆膵15: 263-268, 1987
- 3) Yamamoto S, Ideguchi S, Ohmoto K, Yamamoto R, Saito I, Saito A, Takatori K, Ohumi T, Hino K, Hirano Y: Treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter chemo-embolization using iodized oil. Kawasaki Med J 15: 1-7, 1989
- 4) 山本晋一郎, 山本亮輔, 井手口清治, 大元謙治, 三井康裕, 島原将精, 井口泰孝, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: TAEによる胆嚢梗塞-壊疽性胆嚢炎に対するUSガイド下ドレナージ. 腹部画像診断 14: 236-239, 1994
- 5) 山本晋一郎, 高取敬子, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 肝癌に対するエタノール局注療法(PEIT)におけるNK活性およびリンパ球サブセットの変化-レンチナン局注併用の意義-. 癌と化学療法 16: 3291-3294, 1989
- 6) 山本晋一郎, 大元謙治, 高取敬子, 井手口清治, 山本亮輔, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: リビオドール混合エタノール局注療法 (Lip-PEIT)-肝癌における検討-. 臨床画像 6: 86-89, 1990
- 7) 山本晋一郎, 高取敬子, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛, 清水道生: 肝癌に対するエタノール局注の病理組織学的変化-ラット肝癌および臨床例での検討-. 肝胆膵 22: 827-833, 1991
- 8) 山本晋一郎, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 高取敬子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: エタノール注入療法 (PEIT) における肝梗塞合併症例の検討. 腹部画像診断 12: 678-682, 1992
- 9) 山本晋一郎, 山本亮輔, 井手口清治, 高取敬子, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: 肝表面およびドーム下に存在するHCCに対するPEIT時穿刺法の工夫. 日本超音波医学講演論文集 62: 305-306, 1993
- 10) 日本肝癌研究会: 第12回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1992-1993), 1996
- 11) 北 和彦, 江原正明, 杉浦信之, 大藤正雄: 小肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法(PEI)-長期観察に基づく抗腫瘍効果と予後の検討-. 日消誌 91: 1946-1955, 1994
- 12) 松井 修: 肝癌の塞栓療法「IVRの臨床」(高橋睦正, 山下康行編), 第1版. 東京, 朝倉書店. 1995, pp231-249
- 13) 池田健次: 肝細胞癌の予知・診断・治療. 東京, メディカルレビュー社. 1995, pp98-112
- 14) 山中若樹, 岡本英三, 古川一隆: 長期無再発のまま経過する肝細胞癌のプロフィール. 肝胆膵 31: 257-264, 1995
- 15) Takada A, Tsutsumi M, Zhang S, Okanoue T, Matsushima T, Fujiyama S, Komatsu M: Relationship between hepatocellular carcinoma and subtypes of hepatitis C virus: A nationwide analysis J Gastroent Hepatol 11: 166-169, 1996
- 16) 白鳥康史, 加藤直也, 椎名秀一朗, 小俣政男: インターフェロン治療と肝癌発生抑制. 日内誌 84: 2038-2042, 1995
- 17) 工藤正俊: 肝細胞癌に対する内科的治療 2. TAEによる肝細胞癌の治療. 日内誌 84: 2011-2018, 1995