

主論文の要旨

**Serosal Invasion Strongly Associated
With Recurrence After Curative Hepatic
Resection of Hepatocellular Carcinoma
*A Retrospective Study of 214 Consecutive Cases***

〔 肝細胞癌根治切除後における漿膜浸潤の臨床的意義 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 消化器外科学分野

(指導：小寺 泰弘 教授)

園原 史訓

【背景】

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) は、全世界で罹患数が 5 番目に多い悪性新生物であり、癌死患者数では第 3 位である。HCC の根治的治療としては手術が主であるものの、治癒切除後における肝内再発率は 80%にまで至り、根治切除後の 5 年生存率は 50%程度である。

悪性腫瘍に対する病理学的診断の際に、腫瘍の病期分類を決定することは治療後の予後予測の評価、今後の適切な治療選択、また各種研究の客観的比較において重要である。これらの理由から病期分類は予後が類似のグループを適切に識別可能である必要がある。Union for International Cancer Control (UICC) の TNM 分類は各種癌の病期分類で頻用されている。しかし、HCC の予後予測モデルに関してはより複雑で、世界には HCC に対する様々な病期分類が存在するが、いまだに全世界的に受け入れられている単一の分類法は存在しない。HCC の病期分類がこれほど難しいことの原因の一つは肝内転移と多中心性発生という他の消化器癌にはない HCC の特徴的な再発様式の影響かもしれない。したがって、予後予測因子を考えると、この特徴的な再発様式を考慮することは重要である。

術後再発や生存率に関わる HCC の予後因子は腫瘍因子と背景肝因子に大別することができる。腫瘍因子は主として病理学的情報から得られるものであり、この腫瘍因子の中では血管浸潤が HCC 治癒切除後の再発因子としてよく報告されている。しかし、その他の腫瘍因子に関しては一定した見解はなく、HCC の腫瘍因子の一つである漿膜浸潤についての報告はあまりない。本研究の目的は HCC 初回根治切除後の独立した臨床病理学的予後因子を抽出することが目的である。

【対象と方法】

名古屋大学消化器外科学教室で 1998 年 1 月から 2011 年 12 月に施行された HCC の初回治療かつ根治切除後の連続手術症例 254 例を対象とした。この中で臨床病理学的情報が不十分なものを除いた 214 例を解析対象とした。肝切除の適応は腫瘍径、腫瘍の局在、腹水の有無、血清アルブミン値、血清総ビリルビン値、CT 検査による残肝体積評価や indocyanine green (ICG) 試験の結果によって決定された。肝実質切除には主として Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA) を用いた。通常、間欠的肝十二指腸間膜血流遮断法 (15 分遮断 5 分以上の遮断解除) を用いて肝切除を行った。また、症例により肝ハンギング法、グリソン一括処理法をそれぞれ別にあるいは併用で施行した。根治切除は術中所見において肉眼的に腫瘍の遺残がないものと定義し、術中に発見された小病変に対してラジオ波焼灼術やマイクロウェーブ焼灼術が行われた 5 例も含むとした。術後は 3 か月ごとの採血検査、6 か月毎の CT 検査などにより再発評価を行った。これらで有所見の患者には造影超音波検査、造影 MRI 検査などの精査を行い、再発を評価した。無再発生存期間 (RFS) と全生存期間 (OS) は手術日を基準とした。漿膜浸潤は顕微鏡的に肝の臓側腹膜に浸潤があり、漿膜の穿孔例も含むとした。すべての統計解析には JMP Pro software version 11.0.0 (SAS

International Inc., Cary, NC, USA)を用い、 $P<0.05$ を統計学的有意差ありとした。

【結果】

214例のHCC患者は男性171例(79.9%)、女性43例(20.1%)であった。また年齢中央値は65歳(範囲33-80歳)であった。肝癌取扱い規約の病期分類ではIが19例(8.9%)、IIが115例(53.7%)、IIIが55例(25.7%)、およびIV(IVa)が24例(11.2%)であった(Table 1)。患者の観察期間中央値は49.5か月(範囲0.3-193.8か月)、最終観察時点において104例(48.6%)の死亡を認めた。また、手術日から死亡までの期間中央値は34.6か月(範囲0.3-154.9か月)であった。周術期死亡は4例(1.87%)で認め、術中死亡例は認めなかった。死因はHCC再発が37例(35.6%)、肝不全15例(14.4%)、他の悪性腫瘍6例(5.8%)、食道静脈瘤破裂3例(2.9%)、心疾患3例(2.9%)、肺炎2例(1.9%)、脳血管障害2例(1.9%)、詳細不明36例(34.6%)であった。腫瘍再発は140例(65.4%)で認め、再発までの期間中央値は17.4か月(範囲0.6-137.9か月)であった。HCC再発とHCV感染($P=0.0115$)、腫瘍径2cm以上($P=0.0155$)、被膜形成陽性($P=0.0123$)、および漿膜浸潤陽性($P=0.0230$)が有意に関連していた(Table 2)。さらにRFSおよびOSに対する単変量解析を行い、それらによって統計学的有意差が示されたものについて多変量解析を行った(Table 3,4)。その結果RFSは漿膜浸潤および血管浸潤がそれぞれハザード比2.75、1.71、 $P=0.0005$ 、 $P=0.0331$ と独立した予後因子であった(Table 3)。また、OSはHCV感染、腫瘍分化度、血管浸潤が独立した予後因子であった(Table 4)。これらの結果から漿膜浸潤は根治術後の再発に関連した独立した因子であると考えられた。また、カプランマイヤー法によるRFSの解析では漿膜浸潤陽性群($n=48$, 22.4%)が有意に予後不良であった($P<0.0001$) (Figure 1a)。さらにOSでも漿膜浸潤陽性群は有意に予後不良であった($P=0.0016$) (Figure 1b)。48例の漿膜浸潤陽性例において、38例(79.2%)に再発を認めたが、その内訳は肝内再発が最も多く、以下は骨、肺、腹膜、副腎、リンパ節、胸膜の順であった(Table 5)。

【考察】

UICC7版のTNM病期分類、および肝癌取扱い規約(3版)において顕微鏡的な漿膜浸潤陽性所見はTステージの決定において必要とはされていない。しかし、さらなる知見が集積した上で、HCC術後の病期分類の決定に漿膜浸潤陽性を考慮した方がよい可能性がある。また、漿膜浸潤、特に漿膜の穿孔例において、再発は腹膜播種再発と関連があるかと予想されたが、実際は肝内再発の方がずっと多かった。肝の漿膜下には豊富なリンパ流があり、このリンパ流は肝内のより深層のリンパ流に繋がっている。一つの仮説として、よく知られた門脈血流による再発様式とは別に漿膜下に至ったHCCの再発にはリンパ流が関わっている可能性がある。しかし、この仮説の立証には更なる研究が必要と思われる。

【結論】

本研究において HCC の漿膜浸潤は根治術後における再発に関連した強力な予後予測因子の一つであると示された。漿膜浸潤陽性例については術後の注意深い観察と将来的に術後補助療法が確立されれば、その適応になると考えられる。