

論文の内容の要旨

【論文題目】 門脈圧亢進症を伴う肝細胞癌に対する外科治療に関する研究

【氏名】 竹村 信行

【背景】 肝細胞癌患者の多くは背景にウイルス肝炎ないしアルコール多飲や脂肪肝炎による肝障害を伴っており、肝細胞癌の治療法の選択、特に外科的治療を行うに際して肝予備能の制約を受ける。また肝障害の進行した結果として門脈圧亢進症状を伴うことも少なくなく、脾腫による血小板減少、食道胃静脈瘤の存在が肝細胞癌に対する最も一般的で根治的な治療である肝切除を行う際の最大の障害となる。門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌に対する肝切除後の合併症率ならびに死亡率が高いため、欧米のガイドラインとして用いられている BCLC 分類では門脈圧亢進症状の存在は肝切除の適応外とされている。一方で本邦含むアジア諸国や一部の欧米の外科医の間では、門脈圧亢進症状を有する場合でも一概には肝切除の適応外とせず、肝機能評価や門脈圧亢進症状に対する処置を行った上で、肝切除が行われている。東京大学肝胆膵外科においても、門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者に対し内視鏡的静脈瘤結紮・硬化療法、脾摘、Hassab 手術、バルーン下逆行性経静脈的塞栓術などの術前処置を行った上で安全に肝切除を行ってきた。門脈圧亢進症状を伴う症例の肝切除の予後は伴わない症例に比べてやや悪いことは知られているが、門脈圧亢進症状に対する術前処置を行った症例の肝切除後の長期予後は明らかでない。また、脾摘（Hassab 手術を含む）を行うことによって血小板数が増加し、若干の肝機能の改善が見込めることは古くから報告されているが、その機序は推測されているものの明らかでは無く、肝切除の適応を左右する肝予備能(ICGR15 値)までの改善効果があるかも不明である。本研究ではまず門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌患者に対する外科的治療の予後と予後予測因子を、後半では脾摘（ならびに Hassab 手術）が肝機能に及ぼす影響について検討する。

研究 1. 門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌の外科的治療

【方法】 1994 年 10 月より 2015 年 12 月の間に東京大学医学部附属病院肝胆膵外科において肝細胞癌の根治的治療目的に肝切除を行った患者 1259 名を、門脈圧亢進症状に対する処置を行った群 123 名(門亢処置群)、門脈圧亢進症状は有するが処置を行わなかった群 181 名(門亢非処置群)、門脈圧亢進症状を有さない群 955 名(非門亢群)に分け、累積生存率、無再発生存率を Kaplan-Meier 法にて推定し、Log-rank 検定にて比較した。腫瘍条件を揃える目的でミラノ基準内の症例 577 例に限定して、同方法を用いて予後を比較した。さらに全症例で背景肝炎ウイルス別の予後も比較した。また、門脈圧亢進症状を伴う症例の予後予測因子を検討した。単変量解析で P 値が 0.10 未満となった因子につき、Cox 比例ハザード

ドモデルを用いて解析した。連続変数は中央値(5, 95 パーセンタイル値)で示した。

【結果】門亢処置群と非処置群の間で統計学的に有意差があった因子としては、門亢処置群の方が術前の血小板数($P<0.001$)、アルブミン値($P=0.011$)、PT% ($P=0.009$)が低値であり、ICGR15 値が悪く($P<0.001$)、Child-Pugh 分類 B の症例が 37 例(30.1%)と多く($P=0.031$)肝機能不良であった。腫瘍径は門亢処置群の方が小さく($P<0.001$)、脈管侵襲を伴う症例も少なく($P=0.005$)、血清 DCP 値も低い結果となり($P=0.004$)、腫瘍条件は門亢処置群の方が良好であった。肝切除範囲に関しては、Major 肝切除が行われた症例は門亢処置群が 4 例(3.3%)、非処置群 18 例(9.9%)($P=0.027$)と有意差を持って処置群の方が少なかった。その他の因子に統計学的有意差は認めなかった。周術期死亡は処置群 1 例(0.8%)、非処置群 2 例(1.1%)($P=0.801$)、両群合わせても 1.0%と比較的安全に手術が行えた。全死亡症例中の肝不全・静脈瘤破裂による肝不全関連死は門亢処置群 7 例(9.7%)、非処置群 7 例(6.6%)($P=0.448$)、非門亢群では 11 例(2.7%)と、門亢を伴う症例では肝不全関連死が有意に多かった。

全症例の 3、5、10 年累積生存率と生存期間中央値は 76.4%、61.7%、40.5%、7.1 年、門亢処置群では 74.3%、53.1%、27.7%、6.3 年、門亢非処置群 69.2%、54.9%、27.0%、5.5 年、非門亢群 78.1%、64.2%、45.1%、8.4 年であった。非門亢群と門亢処置群($P=0.027$)、非門亢群と門亢非処置群($P<0.001$)の累積生存率には統計学的有意差を認めたが、門亢処置群と門亢非処置群には差は認めなかった($P=0.520$)。

ミラノ基準内の症例 577 例の 3、5、10 年累積生存率と生存期間中央値は 87.5%、73.6%、49.4%、9.6 年、門亢処置群 74 例では 80.5%、64.0%、34.0%、7.1 年、門亢非処置群 83 例では 83.5%、63.6%、38.0%、6.8 年、非門亢群 420 例では 88.8%、77.1%、54.8%、11.5 年であった。非門亢群と門亢処置群($P=0.011$)、非門亢群と門亢非処置群($P=0.013$)の累積生存率には統計学的有意差を認めたが、門亢処置群と門亢非処置群には差は認めなかった($p=0.978$)。

全症例の 1、3、5、10 年累積無再発生存率と無再発生存期間中央値は 64.7%、35.4%、24.1%、12.7%、1.7 年、門亢処置群では 58.9%、21.3%、11.3%、4.1%、1.2 年、門亢非処置群では 61.7%、23.9%、12.5%、7.4%、1.3 年、非門亢群では 66.0%、39.6%、27.8%、15.1%、1.9 年であった。非門亢群と門亢処置群($P<0.001$)、非門亢群と門亢非処置群($P<0.001$)の累積無再発生存率には統計学的有意差を認めたが、門亢処置群と門亢非処置群には差は認めなかった($P=0.478$)。

ミラノ基準内の症例 577 例の 1、3、5、10 年累積無再発生存率と無再発生存期間中央値は 80.0%、46.2%、32.0%、16.4%、2.4 年、門亢処置群 74 例では 68.8%、31.1%、19.0%、6.9%、2.1 年、門亢非処置群の 83 例では 74.1%、33.7%、17.3%、11.5%、1.7 年、非門亢群の 420 例では 82.7%、51.3%、37.4%、19.2%、3.1 年であった。非門亢群と門亢処置群($P<0.001$)、非門亢群と門亢非処置群($P=0.006$)の累積無再発生存率には統計学的有意差を認めたが、門亢処置群と門亢非処置群には差は認めなかった($p=0.549$)

C 型肝炎関連肝癌(HCV 抗体陽性) 肝切除後の 3、5、10 年累積生存率と生存期間中央値

は、74.0%、55.2%、30.3%、5.7年、B型肝炎関連肝癌(HBs抗原陽性)では77.5%、70.2%、62.5%、推定不能、非B非C肝癌では、81.6%、70.5%、49.4%、9.7年であった。B型肝炎関連肝癌とC型肝炎関連肝癌($P < 0.001$)、C型肝炎関連肝癌と非B非C肝癌($P < 0.001$)の累積生存率には統計学的有意差を認めしたが、B型肝炎関連肝癌と非B非C肝癌には差は認めなかった($P = 0.790$)。

C型肝炎関連肝癌(HCV抗体陽性)肝切除後の1、3、5、10年累積無再発生存率と無再発生存期間中央値は、63.7%、31.9%、19.8%、8.3%、1.5年、B型肝炎関連肝癌(HBs抗原陽性)では、60.2%、38.0%、29.4%、19.3%、1.6年、非B非C肝癌では、69.3%、41.8%、30.9%、20.7%、2.3年であった。C型肝炎関連肝癌と非B非C肝癌($P = 0.004$)の累積無再発生存率には統計学的有意差を認めしたが、B型肝炎関連肝癌とC型肝炎関連肝癌($P = 0.078$)、B型肝炎関連肝癌と非B非C肝癌($P = 0.718$)の累積無再発生存率には差は認めなかった。

門脈圧亢進症状を有する患者の肝切除後の予後予測因子の検討において、多変量解析でHBs抗原陰性(相対危険度 2.703、95%CI(1.397-5.236))、血清アルブミン値 3.6 g/dL 以下(1.451、(1.031-2.045))、多発腫瘍(1.418、(1.031-1.951))、血清AFP値 15.5 ng/mL 以上(1.509、(1.605-2.137))、MELDスコア 8.85 以上(1.424、(1.027-1.975))、切除断端距離 1mm 以下(1.383、(1.010-1.898))が独立した有意な予後予測因子として抽出された。

【結論】門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者に対する肝切除は、有さない患者に比べ、比較的合併症率は高く、長期予後は若干劣るが、術前に肝予備能の指標であるICGR15値と肝切除容積を詳細に評価し、処置の必要な門脈圧亢進症状に対しては適切な処置を行った上で、切除範囲の少ない亜区域切除術や部分切除術、核出術などの縮小切除を選択することで、周術期死亡率を低く抑え、十分に許容範囲内である短期、長期予後を示す事が出来た。門脈圧亢進症状に対する処置は、リスクも伴うため、慎重にその処置ならびに肝切除の適応を評価する事は必要であるが、適切な処置を行う事で、門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者の肝切除適応を拡大する可能性が示唆された。

研究 2. 門脈圧亢進症患者に対する脾臓摘出の肝機能に及ぼす影響

【方法】1994年10月より2015年12月の間に東京大学医学部附属病院肝胆膵外科において脾臓摘出ないしHassab手術を行った肝硬変患者43名の脾臓摘前後の血小板数、血清アルブミン値、血清総ビリルビン値、血清間接ビリルビン値、PT活性、血清コリンエステラーゼ値、Child-Pughスコア、ICGR15値を、対応のあるt検定を用いて比較した。連続変数は平均±標準偏差で示した。脾臓摘後の値は術後2週間から4週間の値を用いた。

【結果】対象患者43例の内訳は男性26例、女性17例、年齢中央値は66歳(40-86歳)、脾臓摘は24例、Hassab手術は19例に行われた。脾臓摘(Hassab手術)前、後のそれぞれの値は血小板数 5.6 ± 2.6 , $22.6 \pm 11.8 (\times 10^4 / \text{mm}^3)$ ($p < 0.001$)、血清アルブミン値 3.5 ± 0.4 , 3.4 ± 0.3 (g/dL) ($p = 0.170$)、血清総ビリルビン値 1.3 ± 1.0 , 0.9 ± 0.8 (mg/dL) ($p < 0.001$)、血清間接ビリルビン値 0.8 ± 0.4 , 0.5 ± 0.3 (mg/dL) ($p < 0.001$)、PT活性 74.5 ± 15.2 , 75.6 ± 15.8 (%) ($p = 0.558$)、血

清コリンエステラーゼ値 188 ± 80 , 185 ± 85 (IU/L)($p=0.868$)、Child-Pugh スコア 6.1 ± 1.0 , 6.1 ± 1.0 ($p=0.900$)、ICGR15 値 27.1 ± 10.9 , 29.1 ± 8.6 (%)($p=0.426$)であった。

【結論】脾臓摘出によって血小板数を増やし血清ビリルビン値、特に間接ビリルビン値を低下することで肝切除の安全性を高める可能性が示唆されたが、重篤な合併症のリスクも伴うため適応は慎重に検討すべきと思われる。また、脾臓摘出による ICGR15 値で代表される肝予備能、血清アルブミン値、PT 活性値、血清コリンエステラーゼ値に代表される肝合成能の改善効果は認めない。

【全体の総括】門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌の治療において、ICGR15 値が東京大学肝胆膵外科の肝切除基準範囲内であり、かつ血小板数 5 万以下ないし F2 以上の静脈瘤症例に対し、術前に門脈圧亢進症に対しする処置を行い、切除範囲の少ない亜区域切除術や部分切除術、核出術などの縮小切除を適応することで、肝切除を比較的安全に行うことができ、処置が必要なほど門脈圧亢進症状が進んだ症例に対しても、処置が不要な症例と同等の長期予後が得られる可能性が示唆された。ただし、門脈圧亢進症に対する処置は、あくまでも安全に肝切除を行うための処置であり、肝機能改善効果を議論されてきた脾臓摘出（ならびに Hassab 手術）には、血小板増加効果や血清ビリルビン値、特に間接ビリルビン値の低減効果は認めるが、ICGR15 値で代表される肝予備能や血清アルブミン値、PT 活性値、血清コリンエステラーゼ値に代表される肝合成能を改善するまでの効果は認めないことが明らかになった。