

再発肝細胞がんにおける再肝切除の
適応基準についての検討

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

八木廉平

申請年 2018年
指導教員 高山忠利

目次

I. 本文

- 1. 概要 1
- 2. 緒言 3
- 3. 方法 5
- 4. 結果 9
- 5. 考察 12
- 6. 謝辞 17

II. 表 18

III. 図 22

IV. 引用文献 27

V. 研究業績 32

〈概要〉

背景：肝細胞がんは、根治切除を施行しても多中心性発がんや肝内転移により高率に再発する。肝細胞がん再発に対しての治療は、初回肝細胞がんの治療と同様に治療方針を決定することがガイドラインでも推奨されているが、再肝切除とその他の局所療法を比較したエビデンスレベルの高い論文はない。今回、再肝切除の適応基準を決定するにあたり、当院における、治癒切除後の再発肝細胞がんに対する再肝切除と TACE の治療成績を比較検討した。

方法：肝細胞がんの根治切除後に肝内再発（3 結節以下）した患者に対して再肝切除（n = 210）を施行した群と経皮的肝動脈化学塞栓療法（n = 184）を施行した群に分類し、治療成績について比較検討した。再肝切除の妥当性について予後因子に基づいて予後予測スコアを作成し検討した。

結果：再肝切除群の生存率について Cox-hazard モデルにより①75 歳以上、②腫瘍径 3 cm 以上、③多発が全生存に寄与する独立因子であった。この 3 因子について当てはまる項目数により予後予測スコアとしてスコア 0 から 3 まで振り分け、再肝切除を施行した 210 例について生存期間を解析した。生存期間の中央値は予後予測スコア 0、1、2 / 3 点でそれぞれ 7.9 年（95% confidence interval [CI] , 5.6 – NA）、4.5 年（3.8 – 6.2）、2.6 年（2.1 – 5.3）で有意差を認めた（ $P < 0.001$ ）。スコア別に再肝切除群と、経皮的肝動脈化学塞栓療法群を比較すると、スコア 0 では中央値 7.9 年（95% CI, 5.6 – NA）対 3.1 年（2.1 – 3.7）、 $P < 0.001$ ）で再肝切除群のほう

が有意に生命予後は良好であり、再肝切除が独立因子であった。一方で、スコア 2 / 3 では各群の全生存の中央値はそれぞれ 2.6 年 (95% CI, 1.9 – 5.3) および 2.3 年 (1.6 – 2.8) であり、有意差を認めなかった ($P=0.176$)。

結論: 再発肝細胞がんにおいてスコア 0 の患者に対しては再肝切除を、スコア 2 / 3 の患者に対しては経皮的肝動脈化学塞栓療法を第一選択の治療法とすべきである。また、スコア 1 の患者に対しては再発時の肝機能等によって治療法を選択すべきである。

検索用語 再肝切除、肝細胞癌再発、予後予測因子

〈緒言〉

肝細胞がんは、高リスク患者のスクリーニングの普及や診断技術の進歩により早期の段階での治療が可能となり、また各種の治療方法の開発により以前と比較して根治治療が可能な症例が増加している。その一方で早期肝細胞がんに対して治癒切除を行った場合でも高率に再発することが各施設より報告されている¹。当科においても過去 15 年間に施行した肝細胞がん切除後の 5 年累積再発率は古典的肝細胞がんで 70 %、早期肝細胞がんで 56～62 %であり、これらの高い再発率は肝内再発や多中心性発がん母地に起因すると考えられている^{1,3}。したがって再発肝細胞がんの治療戦略を明らかにすることが今後の肝細胞がん患者の予後を改善する上で重要な検討課題の一つであると考えられる。

再発肝細胞がんに対する再肝切除は、初回の切除による癒着や解剖学的な変形の影響にもかかわらず、安全な施行が可能となっている。また、再発肝細胞がんに対する再肝切除後の 5 年生存率は 56 %～67 % と報告され、再肝切除により再発肝細胞がん患者の予後の改善が見込まれている^{4,6}。これに加えて、三回以上の再肝切除においても、合成吸収性癒着防止剤の使用や 3 dimensional computed tomography の開発により、以前と比較して施行が容易になっている⁷⁻¹⁰。一方で再発肝細胞がんに対しては肝動脈化学塞栓療法^{12,13}やラジオ波焼却術¹⁴⁻¹⁶、肝移植など再肝切除以外の治療法も行われ、良好な治療成績が報告されている¹⁷⁻¹⁹。しかし、再発肝細胞がんに対しての治療アルゴリズムが確立されておらず、施設基準に

より各治療法が選択されているのが現状である。したがって、腫瘍条件や肝機能による客観的な治療指針に基づいて治療方法が決定されるべきである。

本研究では再発肝細胞がんに対する治療方針決定のアルゴリズムを作成する目的で予後予測スコアを構築し、当科において施行した再肝切除患者の層別化を行った。さらに各群で経皮的肝動脈化学塞栓療法を施行した患者との治療成績を比較し、再発肝細胞がんに対する再肝切除の適応基準の妥当性について検討した。

〈方法〉

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

患者

2000 年から 2015 年に日本大学医学部附属板橋病院にて肝細胞がんに対して肝切除をした患者を対象とした。再発肝細胞がんに対して再肝切除後を行った患者（再肝切除群）、経皮的肝動脈化学塞栓療法を施行した患者（TACE 群）について、背景、治療成績について比較検討した。

適応及び除外基準

本研究での観察期間内に肝内再発（3 結節以下）した患者を適応とした。肝外再発の患者、肝癌診療ガイドライン²⁰では初回肝切除における腫瘍条件の適応が、肝内に限局している 3 個以下の症例であるため、4 結節以上の再発、再肝切除もしくは経皮的肝動脈化学塞栓療法以外の治療を選択した患者は本研究の対象から除外した。

肝切除の適応

肝切除および外科手技は、日本肝癌治療ガイドライン²⁰および肝切除における幕内基準²¹にて適応を決定した。幕内基準²¹とは、腹水の有無、血清総ビリルビン値、

インドシアニングリーン消失率 15 分値（indocyanine green retention rate at 15 minutes、以下 ICGR 15）に基づいて肝切除の適応および切除許容範囲を決定するアルゴリズムであり、広く肝切除の適応基準として用いられている。当科でもこの基準を遵守し、切除範囲を決定している²⁰。肝切除の適応については難治性腹水、または肝性脳症がある患者は肝切除を禁忌とし、三結節以下の患者を対象とした。肝細胞がんの外科手術の第一選択は系統切除とし、切除範囲は ICGR 15 が、血清ビリルビン値が 1.0 mg/dl 以下では、10 % 未満では三区域切除、19 % 以下では一区域切除、29 % 以下では亜区域切除、39 % 以下では部分切除を上限とした。また、血清ビリルビン値が 1.1 ~ 1.5 mg/dl 及び 1.6 ~ 1.9 mg/dl の症例では ICGR 15 の値にかかわらず、それぞれ肝部分切除、腫瘍核出術の適応とし、2.0 mg/dl を超えるものは非手術としている。以上の基準に従って肝切除の適応外と判断された患者は、肝内病変に対しては経皮的肝動脈化学塞栓療法を、肝外病変に対しては化学療法を施行した。

食道静脈瘤や胃潰瘍については全例術前に上部消化管内視鏡を施行し、治療すべき病変が診断された場合には治療指針に沿って適切に術前処置を行った。F 3 の静脈瘤や red color sign を伴う F 2 の静脈瘤は予防的に内視鏡的静脈結紮術を施行し、H2 以上の潰瘍病変がある場合にはプロトンポンプインヒビターによる治療を行った²²。

外科手術

肝機能をもとにした診断基準により、すべての手術は開腹にて行った。超音波ガイド下に治療病変を確定し、肝離断は肝血流遮断下にペアンクラッシュ法で施行した²³。各離断面には閉鎖式イリゲーションドレーンを留置した²⁴。治癒切除は、肉眼的にがんの遺残がないことを確認され、病理学的に切除断端陰性と定義した。術後合併症については、Clavien-Dindo 分類²⁵に従って分類し、score IIIa 以上を重症合併症とした。

術後経過観察

すべての術後患者は以下のように外来にて経過観察を行った。腫瘍マーカーの測定、computed tomography (以下 CT) とエコーを含む画像検査を三カ月ごとに施行し、必要に応じて Gd - EOB - DTPA MRI を施行した。再発日は、再発肝細胞がんを画像上診断された日とし、再発肝細胞がん患者の無再発期間は手術した日から再発した日までの期間と定義した。

再発肝細胞がんの治療

再発肝細胞がんの再肝切除の適応は初回肝切除と同様に肝機能と腫瘍条件をもとに決定し^{4, 21}、原則として再肝切除を第一選択とした。肝細胞がん再発時の腫瘍条件や肝機能低下、患者の手術の同意が得られなかった場合や、初回手術で重大な合併症が併発したなどの理由で再肝切除の適応がない場合に経皮的肝動脈化学塞栓療法や化学療法を選択した。肝癌診療ガイドラインで、古典的肝細胞がん（典型的

肝細胞がん)とは、動脈相で高吸収域として描出され門脈・平衡相では周囲肝実質と比較し相対的に低吸収域 (wash out) となる結節と定義されている。一方、早期肝細胞癌すなわち、初期の高分化肝細胞癌は乏血性腫瘍で、古典的肝癌とは異なっており、動脈と門脈の両者から血液の供給を受けている。乏血性の早期肝細胞がんは、多血性の肝細胞がんよりも生物学的悪性度は低いとされているため、当科では治療適応とせず、経過観察をし、経過観察の過程で、早期濃染を認めた時点で、肝切除、TACE等の治療を施行する方針としている³。

予後予測スコア

治療後の予後予測スコアは再肝切除後の全生存について Cox-hazard モデルにより抽出された、独立因子が当てはまる場合に 1 点を加え、各々の患者を層別化した。

統計解析

Fischer 検定および Wilcoxon 順位和検定により再肝切除群と TACE 群を比較した。生存曲線は Kaplan-Meier 法にて作成し、log-rank 検定により有意差を算出した。全生存における予後因子は Cox-hazard モデルにより抽出した。P 値が 0.1 未満のものは、カットオフ値として消去した。初回手術時の腫瘍径 (3.0 cm 未満 vs 以上)、腫瘍数 (単発 vs 多発)、分化度、門脈もしくは静脈腫瘍栓、肝硬変、再肝切除時の年齢 (75 歳 未満 vs 以上)、性別、無再発期間 (2.0 年 未満 vs 以上)、

食道静脈瘤、糖尿病、B型およびC型肝炎ウイルスの感染、血清 alpha-feroprotein 値 (100 mg/ml 未満 vs 以上)、Des-gamma carboxy prothrombin 値 (100 ng/ml 未満 vs 以上)、ICGR15 値 (15 % 未満 vs 以上)、Child-Pugh 分類 (A vs B)、腫瘍径 (3.0cm 未満 vs 以上)と個数(単発 vs 多発)の 19 個の変数について解析した。

〈結果〉

患者

肝細胞がんに対して 1052 人に根治切除を施行し、そのうち 673 人 (63.9%) に再発を認めた。これらのうち、再発肝細胞がんに対して 216 例 (20.5%) に再肝切除、311 例 (29.5%) に 経皮的肝動脈化学塞栓療法を施行した。前述の除外基準に従い、再肝切除群 210 例 (19.9%)、TACE 群 184 例 (17.4%) を本研究の検討対象とした (図 1)。尚、再肝切除群ではすべての患者で、病理学的に切除断端に悪性所見のないことを確認した。患者背景では年齢の中央値が再肝切除群 70 歳 (範囲 : 42 - 84) で、経皮的肝動脈化学塞栓療法群の 73 歳 (36 - 87) と比較して有意に若年であった ($P=0.003$)。食道静脈瘤合併例は、経皮的肝動脈化学塞栓療法群が再肝切除群より有意に多く (36.9% vs 26.6%, $P=0.030$)、無再発期間は有意に再肝切除群で延長していた (中央値 1.9 年 [範囲 0.2 - 7.8] 対 1.5 年 [0.1 - 6.1], $P=0.002$) (表 1)。

手術データ

流入血遮断時間は初回手術時 (中央値 74 分 ; 範囲 0 - 372 分) で再肝切除時 (51 分 ; 0 - 416, $P<0.001$) より有意に延長し、系統的切除の頻度が有意に多かった (74 [35.2%] vs 14 [6.6%], $P<0.001$)。一方で、合併症の発生率は両群間に有意差を認めなかった。病理学的所見では、腫瘍径は初回手術のほうが大きく (中央値 2.8 cm, [範囲 : 0.9 - 16.5] vs 1.9 cm [範囲 : 0.6 - 6.8], $P<0.001$)、血管浸潤も初

回手術で有意に高率に認められた (2 / 3.3 % vs 12.8 %, $P < 0.001$)。入院時手術死亡はなかった (表 2)。

生存期間

経過観察期間中 (中央値 2.5 年 [範囲, 0.2 – 10.9]) に再肝切除群で 80 名 (38.0%) が死亡し、生存期間の中央値は 5.7 年 (95 % CI, 5.2 – 7.9) であった。生存期間の独立因子は、年齢 (ハザード比 [HR], 2.25, 95 % CI, 1.38 – 3.68, $P = 0.014$)、腫瘍径 (HR 2.20, 95 % CI 1.24 – 3.73, $P = 0.008$)、腫瘍数 (HR 1.94, 95 % CI, 1.12 – 2.95, $P = 0.033$) (表 3) であった。

次に上記 3 個の独立因子について再肝切除群の全生存期間を検討した。75 歳未満と 75 歳以上の生存期間の中央値はそれぞれ 6.2 年 (95% CI, 5.5 – NA) と 4.2 年 (95% CI, 2.7 – 5.6) (図 2A)、腫瘍径 3.0 cm 未満と 3.0 cm 以上での中央値はそれぞれ 6.2 年 (95 % CI, 5.4 – 9.3) と 2.6 年 (95 % CI, 1.9 – 5.6) (図 2B)、また、単発例と多発例での中央値はそれぞれ 6.2 年 (95% CI, 2.5 – NA) と 3.8 年 (95% CI, 2.6 – 5.2) であった (図 2C)。

一方で、肝炎ウィルスの有無による全生存には有意差を認めなかった (図 3)。

予後予測スコア

再肝切除の生存期間の解析から得られた独立因子について「75 歳以上」、「腫瘍径 3.0 cm 以上」「多発」に該当する場合に各々 1 点ずつを加え、最大を 3 点として各々

の合計点により患者を層別化した。0、1、2、および3点の患者はそれぞれ、113名(53.8%)、73名(34.7%)、20名(9.5%)、4名(1.9%)であった。

この予後予測スコアに基づいた再肝切除後の生存期間の中央値は、0点、1点、2/3点でそれぞれ7.9年(95%CI, 5.6–NA)、4.5年(95%CI, 3.8–6.2)、および2.6年(95%CI, 1.9–5.3)で3群間に有意差を認めた($P < 0.001$) (図3A)。一方、無再発生存期間の中央値はそれぞれ1.6年(95%CI, 0.9–2.2)、1.1年(95%CI, 1.0–1.5)、および0.7年(95%CI, 0.3–1.9)であり有意差を認めなかったが0点の患者群で無再発生存期間が延長している傾向にあった($P = 0.064$) (図3B)。

再発肝細胞癌に対する手術適応

前述の予後予測スコア0点の症例では、再肝切除群の生存期間の中央値が、TACE群よりも有意に延長していた(7.9年[95%CI, 5.6–NA] vs 3.1年[95%CI, 2.1–3.7], $P < 0.001$) (図4A)。Cox-hazardモデルでは、生存期間の独立因子は、再肝切除(HR 5.81, 95%CI, 3.02–8.94, $P < 0.001$)、血清AFP値(HR 2.66, 1.51–4.2, $P = 0.005$)であった。一方で、再肝切除後による生存期間はスコア1の症例はTACE群より延長している傾向にあったが、有意差はなかった(中央値4.5年[95%CI, 3.8–6.2] vs 2.9年[1.9–4.2], $P = 0.051$) (図4B)。さらに、スコア2/3の群では、差を認めなかった(中央値2.6年[95%CI, 1.9–5.3] vs 2/3年[1.6–2.8], $P = 0.176$) (図4C)。

〈考察〉

本研究で、我々は再発肝細胞がんの手術適応決定のための予後予測モデルを考案した。年齢、腫瘍径、腫瘍数の3因子より成るモデルにより再肝切除後の患者の層別化が可能であり、TACE群と比較して再肝切除の適応を決定する上で有用であった。

初発肝細胞がんに対する肝切除後を含む高齢者の長期予後は若年者のそれとは差はなかったとする報告があるが²⁵⁻²⁷、本研究では、年齢が再肝切除を施行した患者の予後因子であった。最近の報告例と同様に75歳をカットオフ値とした場合²⁸、高齢者群の生存期間は有意に短かった(4.2年 vs 6.2年)。がんや肝不全による死亡を考慮に入れて生命予後の予測値を考慮すると、高齢自体が術後の長期予後に影響を与え、予後因子であることは妥当だと考えられる。

3つの独立因子に基づく予後予測スコアにより、再発肝細胞がんの再肝切除後長期予後は有意に層別化された。とりわけ、3つのリスク因子を含まない群の予後スコア0はその他の患者群より有意に良好であった。それに加えて、我々は再発肝細胞がんに対する再肝切除群の手術成績とTACE群を比較し、予後予測システムを検証した。再肝切除後のスコア0群の患者の生存期間はTACE群と比べて有意に延長している一方で、この良好な予後は患者選択バイアスが影響していると考えられる。しかし、Cox-hazardモデルでは再肝切除が独立因子であることと併せて、若年(75歳未満)で、単発、小病変(3.0 cm 未満)の再発肝細胞がん患者は再肝切除の良い適応と考えられた。

一方で、2 個以上の因子を含む群（スコア 2 / 3）の術後生存期間は TACE 群と有意差を認めなかった。加えて、経過観察中に肝切除後 5 年生存した患者は一名のみであったため、スコア 2 / 3 の再発肝細胞がん患者は手術による侵襲度や在院日数を考慮すると再肝切除よりもむしろ、経皮的肝動脈化学塞栓療法の適応であると考えられた。

また、1 つのリスクファクターを有する患者群（スコア 1）では、再発肝細胞がんに対する再肝切除の TACE 群に対する優位性を本研究では証明することができなかった。Barcelona Clinic Liver Cancer の治療アルゴリズムでは、肝機能不良な患者は経皮的肝動脈化学塞栓療法が推奨され³¹、同治療法を施行した再発肝細胞がんの 5 年生存率は約 30 % であった^{13,32}。本研究では、経皮的肝動脈化学塞栓療法を施行した患者は肝切除を施行した患者と比較して肝機能が悪く、静脈瘤を合併している傾向にあった。したがって 3 つのリスク因子のいずれか 1 つを含む場合には肝機能良好な患者に再肝切除は限定されるべきであると考えられる。肝切除が TACE より予後が良いという報告が多数あるが^{4,7}、自験例ではスコア 2/3 では肝切除及び TACE の予後は有意差がなかった。すなわち、高齢であることが予後不良の因子のひとつであり、また、無再発生存期間に差がなく、全生存期間に差を認めることから TACE 自体の予後が良いというよりも、高齢であることで再肝切除によるメリットが得られないと考えられる。ただし、本研究は後ろ向きコホート研究であり、研究対象とした再肝切除群、TACE 群の背景に差があるため、今後前向

きな臨床試験による検証が必要である。

サルベージ的肝移植やラジオ波焼却療法は、再発肝細胞がんの再肝切除の代替治療であり、肝切除と同様の効果が得られるという報告がある¹⁴⁻¹⁷。サルベージ的肝移植は肝硬変の再発肝細胞がんにおいて、ミラノ基準³³を満たせば肝細胞がんの発生母地を正常肝に置換するため理想的な治療法といえる。肝切除は肝機能良好な患者に制限され、かつ長期予後は再発肝細胞がんに対する肝移植と再肝切除に有意差が認められないため¹⁷、サルベージ的肝移植は肝機能不良の患者に有用な治療法である。しかし、移植臓器の不足が世界中で深刻な問題であることも考慮すると、再発肝細胞がんに対するサルベージ的肝移植は肝切除適応外患者に限定される。

再発肝細胞がんに対するラジオ波焼却療法は、小結節の肝細胞がん患者に対する長期予後についてこれまでに肝切除と比較検討されてきた¹⁴⁻¹⁶。しかし、これまでの研究は後ろ向き研究であり、かつコホートに含まれる再肝切除群の症例数が少ないため（29－44名）、肝細胞がんの初回治療と同様に³⁴、ラジオ波焼却療法と肝切除による再発肝細胞がんに対する大規模前向き研究が求められる。

Barcelona Clinic Liver Cancer staging system の門脈圧亢進症や多発肝細胞がんの肝切除禁忌例でも³¹、当施設では肝細胞がんに対する切除が適応とされている^{35,36}。肝切除を受けた患者の約30%、術前に食道静脈瘤を合併しており、予防的内視鏡治療により術後に静脈瘤破裂や肝不全などの合併症を起こした例はなかった²²。したがって、適切な術前処置により、食道静脈瘤合併例においても肝切除は安

全に施行可能であると考えられる。

腫瘍条件や肝機能によって決定する様々な肝細胞がんの治療アルゴリズムにもかわらず^{29,31}、局所療法や経皮的肝動脈化学塞栓療法を含めて治療の選択を決定するのが困難な場合がある。したがって、これまでのアルゴリズムには含まれていない年齢や腫瘍条件を含む本研究で作成した予後予測スコアシステムは、肝細胞がんの初回治療においても適応可能であると考えられる。

この研究の限界の一つは、全生存を再肝切除群と TACE 群での比較は可能であったが、コホート研究としてはサンプルサイズが小さいため、トレーニング群で作成した予後予測スコアシステムの有用性を確認するための独立した患者群（テスト群）がないことである。それゆえに、この予後予測スコアシステムを、再発肝細胞がんに対する再肝切除、経皮的肝動脈化学塞栓療法、ラジオ波焼灼術、サルベージ的肝移植を施行された患者を対象に、独立したコホート研究に応用すべきである。

以上より、再発肝細胞がんに対して、年齢、腫瘍径、腫瘍数を含む予後予測スコアに基づき、スコア 0 は再肝切除が第一選択の治療法である一方で、スコア 2/3 の患者に対しては経皮的肝動脈化学塞栓療法にて治療すべきである。また、スコア 1 の患者は肝機能を考慮して治療方針を決定すべきである。

〈謝辞〉

本研究に関して、懇切丁寧な研究のご指導賜りました日本大学医学部外科学系消化器外科学分野 緑川泰准教授に深謝いたします。また、研究に協力いただいた日本大学医学部外科学系消化器外科学分野 森口正倫先生、統計解析についてご指導いただきました、東京大学先端科学技術研究センター・システム生物医学ラボラトリーの辻慎吾博士に深謝いたします。

また、本研究のご指導、並びに学位論文のご指導、御校閲を賜りました日本大学医学部外科学系消化器外科学分野主任教授 高山忠利教授に深謝いたします。

表 1 患者背景

	再肝切除 (<i>n</i> = 210)	TACE (<i>n</i> = 184)	<i>P</i>
年齢, 歳	70 (36 – 84)	73 (36 – 87)	.003
性別, 男性 (%)	162 (77.1)	136 (73.9)	.481
B型肝炎, <i>n</i> (%)	27 (12.8)	19 (10.3)	.529
C型肝炎, <i>n</i> (%)	128 (60.9)	118 (64.1)	.533
多飲酒歴, <i>n</i> (%)	23 (10.9)	25 (13.5)	.443
糖尿病, <i>n</i> (%)	62 (29.5)	59 (32.0)	.586
静脈瘤, <i>n</i> (%)	56 (26.6)	68 (36.9)	.030
Child-Pugh, A (%)	162 (78.5)	120 (69.0)	.037
AFP, ng/mL	7.6 (0.8 – 11835.5)	20.8 (0.8 – 17853.1)	.215
DCP, AU/mL	24.0 (3.3 – 18142.0)	73.0 (6.1 – 75000)	.081
無再発期間, 年	1.9 (0.2 – 7.8)	1.5 (0.1 – 6.1)	.002

データは特に指定しない場合は中央値（平均値）とした。TACE, 経皮的肝動脈化学塞栓療法; AFP, alpha-fetoprotein; DCP, des-gamma carboxyprothrombin.

表 2 手術所見

	初回手術 (<i>n</i> = 210)	再肝切除 (<i>n</i> = 210)	<i>P</i>
<i>手術データ</i>			
手術時間, 分	325 (135 – 705)	323 (109 – 710)	.411
出血量, mL	265 (5 – 3777)	275 (10 – 2483)	.625
肝流入血遮断時間, 分	74 (0 – 372)	50 (0 – 416)	< .001
輸血, <i>n</i> (%)	13 (6.1)	9 (4.2)	.512
系統切除, <i>n</i> (%)	74 (35.2)	14 (6.6)	< .001
<i>合併症</i>			
全合併症, <i>n</i> (%)	84 (40.0)	68 (32.3)	.127
発生率, <i>n</i> (%)	71 (33.8)	51 (24.2)	.040
再手術, <i>n</i> (%)	8 (3.8)	2 (0.9)	.105
在院死亡, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	1.000
<i>病理</i>			
多発, <i>n</i> (%)	71 (33.8)	63 (30.0)	.463
大きさ, cm (平均)	2.8 (0.9 – 16.5)	1.9 (0.7 – 6.8)	< .001
分化度	54/141/15	44/147/19	.457
血管浸潤, <i>n</i> (%)	49 (23.3)	27 (12.8)	.007
腫瘍露出, <i>n</i> (%)	14 (6.6)	13 (6.1)	1.000
肝硬変, <i>n</i> (%)	67 (31.9)	79 (37.6)	.259

データは特に指定しない場合は中央値 (平均値) とした。

表 3 生存期間因子

Variables	単変量解析		多変量解析	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
初回手術時				
大きさ	1.01 (0.92 – 1.10)	.742		
多発	1.12 (0.68 – 1.80)	.632		
分化度	1.30 (0.78 – 2.24)	.585		
vp	1.13 (0.60 – 1.98)	.668		
vv	1.21 (0.53 – 2.39)	.605		
肝硬変	1.29 (0.80 – 2.06)	.280		
再肝切除時				
年齢	2.23 (1.35 – 3.58)	.002	2.29 (1.38 – 3.68)	.014
性別	1.59 (0.73 – 2.14)	.133		
無再発期間	1.51 (0.85 – 2.63)	.196		
静脈瘤	1.60 (0.98 – 2.54)	.056	1.36 (0.84 – 2.03)	.066
糖尿病	0.54 (0.30 – 0.93)	.025	0.63 (0.33 – 1.08)	.078
B型肝炎	0.79 (0.36 – 1.51)	.593		
C型肝炎	1.22 (0.76 – 1.99)	.396		
Alpha-fetoprotien	1.18 (0.71 – 1.99)	.604		
DCP	1.32 (0.78 – 2.17)	.529		
ICGR15	1.31 (0.79 – 2.13)	.280		
Child-Pugh	1.12 (0.63 – 1.88)	.680		
大きさ	1.15 (1.02 – 1.24)	.025	2.21 (1.24 – 3.73)	.008
多発	2.10 (1.23 – 3.46)	.007	1.98 (1.12 – 2.95)	.033

HR, ハザード比; 95% CI, 95% 信頼区間; vp, 門脈腫瘍栓; vv, 肝静脈腫瘍栓; DCP, des-gamma carboxyprothrombin; ICGR15, インドシアニングリーン消失率 15 分値

表 4 予後予測スコア

因子		点
年齢	≥ 75 歳	1
腫瘍径	≥ 3.0 cm (直径)	1
腫瘍数	≥ 2	1

各々の因子を1点とした。

図 1

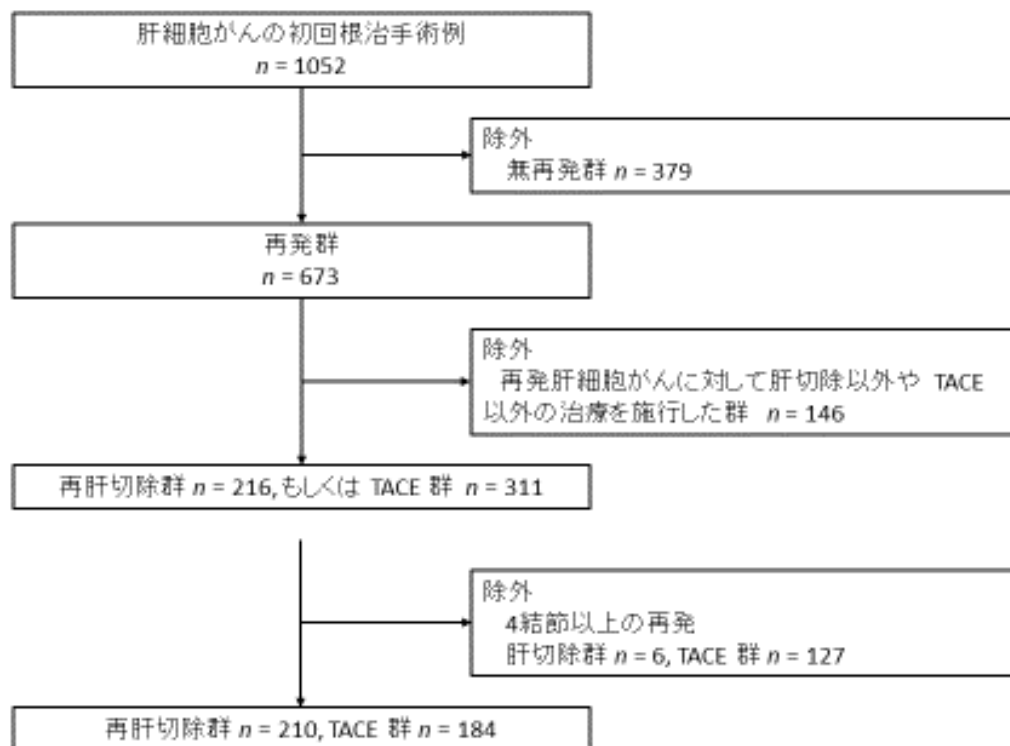


図 2

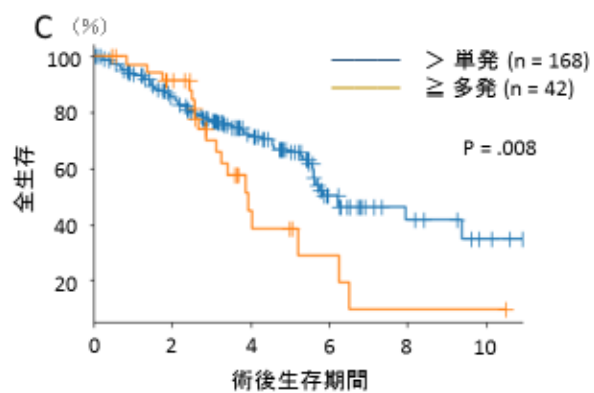
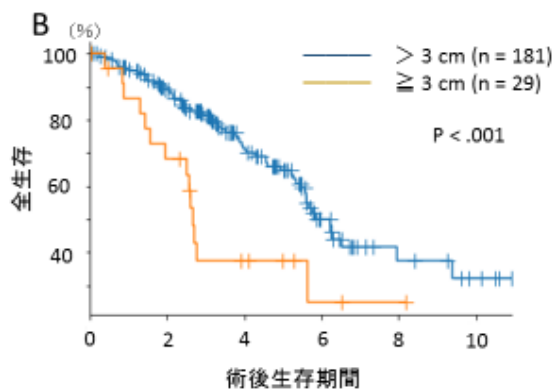
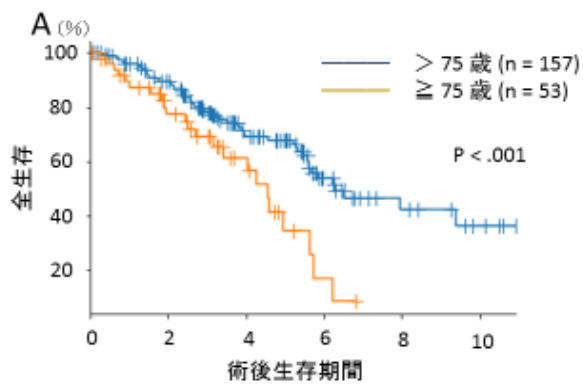


図 3

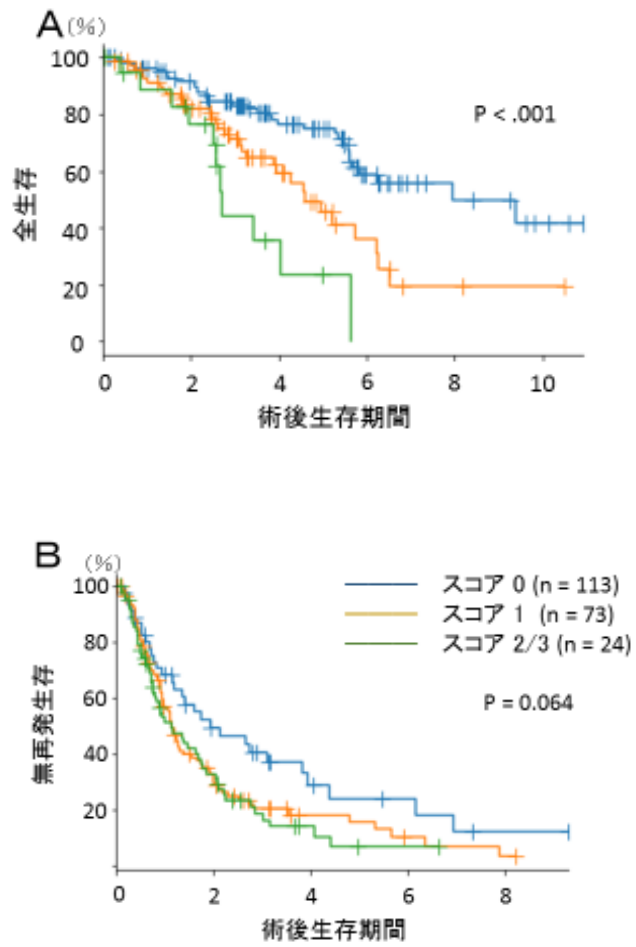
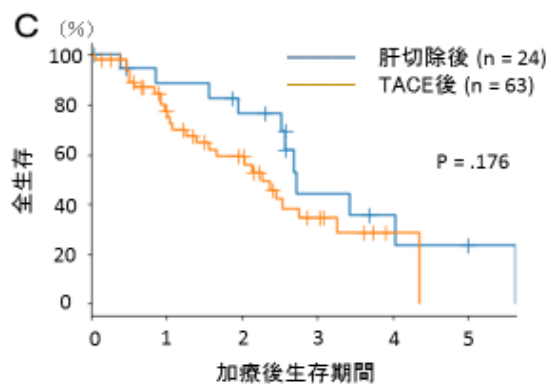
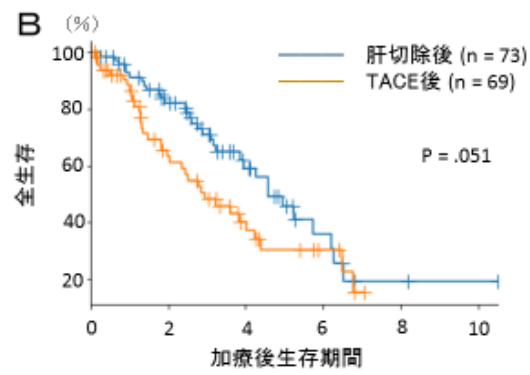
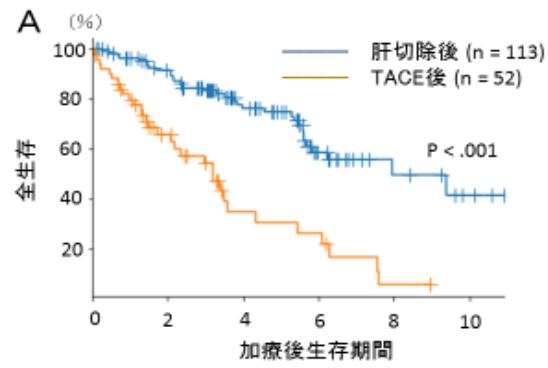


図 4



〈引用文献〉

1. Midorikawa Y, Takayama T, Higaki T, Nakayama H, Yamamoto M, Ariizumi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as a signaling lesion for subsequent malignancy. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:1102–7.
2. Ebisawa K, Midorikawa Y, Higaki T, Nakayama H, Tsuji S, Nishimaki H, et al. Natural history of nonenhancing lesions incidentally detected during the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016;160:654–60.
3. Midorikawa Y, Takayama T, Shimada K, Nakayama H, Higaki T, Moriguchi M, et al. Marginal survival benefit in the treatment of early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;58:306–11.
4. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003;238:703–10.
5. Roayaie S, Bassi D, Tarchi P, Labow D, Schwartz M. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular cancer: a Western experience. *J Hepatol* 2011;55:346–50.
6. Wu CC, Cheng SB, Yeh DC, Wang J, P'eng FK. Second and third hepatectomies for recurrent hepatocellular carcinoma are justified. *Br J Surg* 2009;96:1049–57.
7. Faber W, Seehofer D, Neuhaus P, Stockmann M, Denecke T, Kalmuk S, et al. Repeated liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *J*

Gastroenterol Hepatol 2011;26:1189–94.

8. Mise Y, Hasegawa K, Shindoh J, Ishizawa T, Aoki T, Sakamoto Y, et al. The feasibility of third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2015;262:347–57.

9. Yamashita Y, Shirabe K, Tsujita E, Takeishi K, Ikegami T, Yoshizumi T, et al. Third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2013;154:1038–45.

10. Shimizu A, Hasegawa K, Masuda K, Omichi K, Miyata A, Kokudo N. Efficacy of hyaluronic acid/carboxymethyl cellulose-based bioresorbable membranes in reducing perihepatic adhesion formation: a prospective cohort study. *Dig Surg* 2017; doi: 10.1159/000472883.

11. Mori S, Obata T, Kato H, Kishimoto R, Kandatsu S, Tanada S, et al. Preliminary study: color map of hepatocellular carcinoma using dynamic contrast-enhanced 256-detector row CT. *Eur J Radiol* 2007;62:308–10.

12. Terzi E, Piscaglia F, Forlani L, Mosconi C, Renzulli M, Bolondi L, et al. TACE performed in patients with a single nodule of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:601.

13. Zu QQ, Liu S, Zhou CG, Yang ZQ, Xia JG, Zhao LB, et al. Chemoembolization of recurrent hepatoma after curative resection: prognostic factors. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:1322–8.

14. Chan AC, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, Fan ST, et al.

Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012;36:151–6.

15. Liang HH, Chen MS, Peng ZW, Zhang YJ, Zhang YQ, Li JQ, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3484–93.

16. Song KD, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Kim YS, Lee WJ, et al. Repeated hepatic resection versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: a propensity score matching study. *Radiology* 2015;275:599–608.

17. Chan AC, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Chiu DW, Poon RT, et al. Treatment strategy for recurrent hepatocellular carcinoma: salvage transplantation, repeated resection, or radiofrequency ablation? *Liver Transpl* 2013;19:411–9.

18. Hu RH, Ho MC, Wu YM, Yu SC, Lee PH. Feasibility of salvage liver transplantation for patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant* 2005;19:175–80.

19. Shan Y, Huang L, Xia Q. Salvage liver transplantation leads to poorer outcome in hepatocellular carcinoma compared with primary liver transplantation. *Sci Rep* 2017;7:44652.

20. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015;45. doi: 10.1111/hepr.12464.
21. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993;9:298–304.
22. Yamazaki S, Takayama T, Higaki T, Moriguchi M, Yoshida N, Miyazaki T, et al. Pancrelipase with branched-chain amino acids for preventing nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol* 2016 ;51:55–62.
23. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg* 2001;136:922–8.
24. Yamazaki S, Takayama T, Moriguchi M, Mitsuka Y, Okada S, Midorikawa Y, et al. Criteria for drain removal following liver resection. *Br J Surg* 2012;99:1584–90.
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
26. Aramaki O, Takayama T, Higaki T, Nakayama H, Ohkubo T, Midorikawa Y, et al. Decreased blood loss reduces postoperative complications

in resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:585–91.

27. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, et al. Surgical outcomes and clinical characteristics of elderly patients undergoing curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2013;17:1929–37.

28. Ide T, Miyoshi A, Kitahara K, Noshiro H. Prediction of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 2013;185:614–9.

29. Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, Zambruni A, Di Micoli A, Frigerio M, et al. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience. *Gut* 2010;59:387–96.

30. Oishi K, Itamoto T, Kohashi T, Matsugu Y, Nakahara H, Kitamoto M. Safety of hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:15028–36.

31. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245–55.

32. Choi JW, Park JY, Ahn SH, Yoon KT, Ko HK, Lee DY, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after curative surgical resection. *Am J Clin Oncol* 2009;32:564–9.

33. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9.

34. Hasegawa K, Kokudo N, Shiina S, Tateishi R, Makuuchi M. Surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: Start of a randomized controlled trial (SURF trial). *Hepatol Res* 2010;40:851–2.

35. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009;250:922–8.

36. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–16.

研究業績

八木 廉平

1. 発表 ①一般発表 4
②特別発表 なし
2. 論文 ①原著論文 1 (共 1)
②症例報告 なし
③総説 なし
3. 著書 なし

1. 発表

① 一般発表

1. 八木 廉平, 田部井 英憲, 林 友紀, 絹川 典子, 松田 年, 林 成興, 藤井 雅志, 高山 忠利: 直腸癌と鑑別が困難で経肛門的腫瘍切除術にて診断し得た、粘膜逸脱症候群の一例、第74回臨床外科学会、東京、2012.11
2. 八木 廉平, 海賀 照夫, 山岸 俊介, 三原 良明, 間宮 孝夫, 窪田 信行, 宮本 伸哉, 中田 泰彦, 小林 槇雄, 神野 大乘: Gliosarcoma が腸管転移をきたした一例、第75回臨床外科学会、名古屋、2013.11
3. 八木 廉平, 横山 武史, 小澤 菜月, 國友 直樹, 木村 友紀, 金森 規朗, 富岡 一幸, 小張 淑男: 貧血、低蛋白血症にて発病した胃限局性若年性ポリポロシスに対して胃全摘を施行した1例、第77回臨床外科学会、福岡、2015.11
4. 八木 廉平, 荒牧 修, 寺本 賢一, 黒川 友晴, 山崎 慎太郎, 檜垣 時夫, 中山 壽之, 森口 正倫, 緑川 泰, 高山 忠利: 腎癌肝転移と鑑別困難であった多発FNHの一例、第79回臨床外科学会、東京、2017.11

2. 論文

① 原著論文

1. Kawai T, Kochi M, Fujii M, Song K, Hagiwara K, Watanabe M, Matsuno Y, Suda H, Yagi R, Takayama T. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Stage II or III Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Anticancer Res. 2017 Jun;37(6):3301-3306.