

ラジオ波焼灼療法後の再発肝細胞癌に対する  
肝切除の検討

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

山岸 俊介

申請年 2020

指導教員 高山 忠利

## 目次

1. 要旨	1
2. はじめに	2
3. 対象と方法	
3-1. 対象	3
3-2. 診断	3
3-3. 肝切除の適応	3
3-4. 手術方法	4
3-5. 術後の経過観察	4
3-6. 統計学的解析	4
4. 結果	
4-1. 患者	5
4-2. 手術データ	6
4-3. 生存	6
5. 考察	7
6. 謝辞	10
7. 表	11
8. 図説	16
9. 参考文献	18
10. 研究業績	21

## 1. 要旨

〔目的〕：ラジオ波焼灼療法（RFA）は腫瘍径の小さい肝細胞癌（HCC）の局所的治療として有効である一方で、比較的高頻度に局所再発を認める。本研究では当科で施行した RFA 後の再発 HCC に対するサルベージ肝切除の妥当性について検討した。

〔方法〕：RFA 後再発 HCC に対して肝切除を施行した患者（RFA 後肝切除群,  $n = 54$ ）と再発 HCC に対して 2 回目の肝切除を施行した患者（再肝切除群,  $n = 266$ ）を対象とした。術後短期成績をこの 2 群間で比較し、生存率は患者背景、肝機能、腫瘍条件を 2 群間で揃えた後、傾向スコアマッチングにより比較検討した。

〔結果〕：術式については RFA 後肝切除群で拡大手術の頻度が多い一方で、手術データと合併症発生率は両群間に有意差を認めなかった。全生存期間は再肝切除群（中央値, 5.6 年; 95%信頼区間, 4.5 – 7.3）で RFA 後肝切除群（4.4 年; 2.2 – NA,  $P = 0.023$ ）より有意に延長している一方、無再発生存期間は 2 群間で有意差を認めなかった（1.2 年 [0.5 – 1.8] vs 1.3 年 [0.4 – 2.2],  $P = 0.469$ ）。また、コックス比例ハザード回帰モデルによる多変量解析では、局所再発（ハザード比 2.73, 1.06 – 9.00）が RFA 後肝切除群における全生存期間に対する唯一の独立因子であった。

〔結論〕：RFA 後再発 HCC に対するサルベージ肝切除は手術手技上安全であり、特に RFA 後局所腫瘍進展を認めない症例が良い適応である。

牽引用語：ラジオ波焼灼療法, 再発肝細胞癌, サルベージ肝切除

## 2. はじめに

ラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: 以下, RFA) は、腫瘍径の小さい肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: 以下, HCC) に対する有効な局所治療であり [1, 2]、安全に実施することができる [3, 4]。さらに、再発 HCC に対し繰り返し RFA を行うことが可能である [5, 6]。一方で、RFA 後の治療成績は施行医の技術に影響を受け、また、RFA 後の局所再発率は 2.4% から 36% と報告によりばらつきがあり [7-10]、その発生率は肝切除を受けた患者と比較して RFA を受けた患者でより高いと報告されている [11, 12]。RFA 後の腫瘍播種は施行症例の多い施設であっても認め得る致死的な合併症であり (0.7~1.4%)、被膜下の位置、低分化型 HCC、および血清  $\alpha$  フェトプロテインの上昇などと関連があるとされている [13-15]。

RFA 治療後の再発 HCC に対しては、以下の患者がサルベージ肝切除術 (RFA 後の肝内再発肝細胞癌に対する肝切除 [RFA 後肝切除群]) のよい適応である: RFA の反復が技術的に困難、腫瘍塞栓の存在、患者の希望、および肝臓近傍の局所性腹膜播種を認める症例 [16, 17]。しかしながら、サルベージ肝切除は RFA 治療の影響で癒着形成や腫瘍の境界が不明瞭となることが多く (図 1)、それ故に長時間の手術を要し、より頻繁な術後合併症が起きると報告されている [18-20]。

RFA 後の再発 HCC に対する最適な治療法は確立されていない。不完全な RFA 後のサルベージ肝切除術の短期および長期成績は初回肝切除術の結果と同等であると報告されているが [18]、一方で長期転帰に対するサルベージ肝切除術の効果はまだ不明であるとする報告もある [19-21]。したがって、RFA 後の再発 HCC に対するサルベージ肝切除の選択基準を確立する必要があると考える。

本研究は、RFA 後肝切除群と再発 HCC に対する 2 回目の肝切除 [再肝切除群] の手術短期および長期成績について検討した。

### 3. 対象と方法

#### 3-1. 患者

2000年から2017年までの日本大学医学部附属板橋病院でHCCに対して肝切除術を施行した患者を本研究の対象とした。RFA後肝切除を受けた患者と同じ期間に再肝切除を受けた患者との間で術後成績を比較検討した。2つのグループ間の生存率は、年齢、性別、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、糖尿病、食道静脈瘤、Child-Pugh分類、インドシアニングリーン15分停滞率(indocyanine green clearance rate at 15 min:以下, ICG15)、術前腫瘍の状態、腫瘍マーカを含む患者背景、肝機能、腫瘍条件を調整する傾向スコアマッチング後に比較した。

#### 3-2. 診断

ダイナミックCT検査にて動脈相で高吸収域、門脈相及び平衡相で低吸収域を認めた病変もHCCと診断した[22]。早期濃染を伴わないRFA後病変は壊死性病変と判定し、切除せずに厳密に経過観察した。

#### 3-3. 肝切除の適応

肝切除の適応は本邦の「肝癌診療と治療に関するガイドライン」に従い、腫瘍条件を肝予備能により決定された[23]。すなわちChild-Pugh AまたはBで最大3つまでの病変を有する患者を肝切除の適応とした。肝切除の適応でない場合は肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemoembolization:以下, TACE)および化学療法を施行した。

食道静脈瘤および消化管潰瘍の有無を評価するため、上部消化管内視鏡検査は対象となるすべての患者に対して術前に施行された。高リスクの食道静脈瘤(赤色の徴候の認める巨大なF3静脈瘤または中程度のF2静脈瘤)を有する患者は、予防的に術前に食道静脈瘤結紮術を施行した[24]。

### 3 - 4. 手術方法

上記の基準に従い、全患者に開腹肝切除を施行した。肝臓の離断は、術中超音波を用い、Pringle 法で流入血液を遮断し Clamp-crushing 法にて行った[25]。術中に壊死性病変と非壊死性病変を区別する場合は、術中造影超音波検査を用いて判定した[26]。術前または術中に診断された HCC の完全切除として肉眼的にマージンを確保できたものを根治切除と定義した。拡大肝切除には区域切除、肝葉切除、三区域切除が含み、系統的肝切除は亜区域切除以上と定義した。術後合併症は Clavien-Dindo 分類に従って分類され、3a 以上を合併症と定義した[27]。肝切除に特有な合併症は以前の我々の報告に準じた[28]。

### 3 - 5. 術後の経過観察

全ての患者は、術後以下の方法で追跡調査された[29]。3 ヶ月ごとに肝細胞癌腫瘍マーカー（AFP 及び DCP）を測定し、CT および超音波検査を含む画像検査を全患者に対して実施した。再発はダイナミック CT または Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) による造影 MRI によって診断された。再発日は、HCC の再発が診断された検査日として定義した。再発 HCC 患者では、無再発期間は手術日から再発までの期間とした。再発時の HCC の状態と肝機能に応じて、再肝切除、TACE、RFA、化学療法により再発 HCC を積極的に治療した。手術後の肝機能は Child-Pugh 分類に基づき、手術の 6 か月後に評価した。

### 3 - 6. 統計学的解析

2 群間のカテゴリー分類にはフィッシャーの直接確率検定を、連続値についてはウィルコクソンの順位和検定を行った。生存曲線はカプランマイヤー法を用いて作成し、ウィルコクソン検定によって比較した。交絡因子と考えられる以下の 16 の変数について、 $P < 0.10$  となる因子をコックス比例ハザード回帰モデルにより全生存期間の予後因子を決定した。年

年齢 (75 歳以上 75 歳以下)、性別、肝炎ウイルス陽性、ICGR15 (15%以上 15%以下)、Child-Pugh 分類、食道静脈瘤、腫瘍の大きさ ( $\geq 3.0$  vs  $< 3.0$  cm)、腫瘍数 (単数 vs 複数)、門脈および肝静脈の腫瘍塞栓、血清  $\alpha$ -フェトプロテイン値 ( $\geq 100$  vs  $< 100$  ng / mL)、血清 des-gamma-carboxy prothrombin (以下 DCP) ( $\geq 100$  vs  $< 100$  ng / mL)、手術前の RFA 施行回数 ( $\geq 3$  vs  $< 2$ )、局所再発、新規病変、壊死性病変の消失。統計解析は、JMP® 12.0.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)および統計解析ソフト R version 3.4.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いて行った。全ての分析において、 $P < 0.05$  の場合を統計的に有意とした。

#### 4. 結果

##### 4 - 1. 患者

HCC に対して根治的肝切除を受けた 1617 人の患者のうち、3 回以上肝切除を繰り返している患者を除外した後 ( $n = 89$ )、1262 人および 266 人の患者がそれぞれ初回および 2 回目の肝切除【再肝切除群】を施行した (図 2)。1262 人のうち RFA 後の肝内再発 HCC に対して肝切除【RFA 後肝切除群】を施行した 54 人と、再肝切除を受けた患者のうち傾向スコアマッチングで一致した 54 人を選択して術後生存率を比較した。RFA 後肝切除群 54 人の内訳は RFA 後局所再発, 26 人: 局所再発+新規病変, 8 人: 新規病変, 20 人であった。

傾向スコアマッチング前では RFA 後肝切除群で腫瘍径が大きく ( $P < 0.001$ )、腫瘍塞栓の頻度が高く ( $P < 0.001$ )、血清腫瘍マーカーが高値であった (表 2)。RFA 後肝切除群において術前に RFA を施行した回数の中央値は 2 回 (範囲: 1 - 7) であり、31 人 (57.4%) は 2 回以上の RFA を施行していた。

#### 4 - 2. 手術データ

拡大肝切除は RFA 後肝切除群 (n = 54) で 13 人 (24.0%)、再肝切除群 (n = 266) 群で 10 人 (3.7%) に行われ (P < 0.001)、手術時間と出血量を含む手術データに有意差を認めなかった (表 3)。また、RFA 後肝切除群と傾向マッチング前後の再肝切除群の間で合併症率においても有意差を認めなかった (表 4)。再肝切除群の 3 人 (1.1%) [出血 (2 人の患者) とイレウス (1 人の患者) ] に対して、再手術を施行した。RFA 後肝切除群の 1 人 (1.9%) が食道静脈瘤の破裂のため入院中に死亡した。

組織学的所見では RFA 後肝切除群において、腫瘍径、血管浸潤、多発腫瘍 (P = 0.046) および腫瘍露出 (P < 0.001) が有意に認められた。

#### 4 - 3. 生存

傾向スコアマッチング後、RFA 後肝切除群 (n = 54) と再肝切除群 (n = 54) の生存率を比較した。系統的肝切除 (P = 0.036)、拡大肝切除 (P = 0.032) および組織学的腫瘍露出 (P = 0.013) は、マッチング後でも RFA 後肝切除群において有意に多く認めた (表 3)。手術後の Child-Pugh 分類 A の患者数は、RFA 後肝切除群 (n = 35 [61.1%]) の方が再肝切除群 (n = 44 [77.7%]; P = 0.081) より少ない傾向であった。追跡期間中央値 1.8 年後 (範囲 0.2 - 10.5)、RFA 後肝切除群では 26 人 (48.1%)、再肝切除群では 39 人 (72.2%) の患者が再発した (表 5)。合計 59 人 (90.7%) の患者が残肝に再発し、3 人 (4.6%) は遠隔再発、そして 3 人 (4.6%) は肝内・遠隔転移の両方で認めた。

再発部位や再発後治療に有意差を認めなかった。全生存期間中央値は、RFA 後肝切除群および再肝切除群で、それぞれ 4.4 年 (95%信頼区間、2.2 - NA) および 5.6 年 (95%信頼区間、4.5 - 7.3; P = 0.023) であり、無再発生存期間は、それぞれ 1.3 年 (0.4 - 2.2) および 1.2 年 (0.5 - 1.8、P = 0.469) であった (図 3)。5 年生存率は RFA 後肝切除群で 41.8%、再肝切除群で 63.2%であり、5 年無再発生存率はそれぞれ 10.3% および 15.9% であった。



RFA 後肝切除群の患者の全生存期間に対する唯一の独立因子は、RFA 治療後の局所再発であった（ハザード比、2.73 ; 1.06 – 9.00）（表 6）。

## 5. 考察

本研究では、RFA 後肝切除群の全生存率は再肝切除群よりも有意に短かった。RFA 後肝切除群における手術データおよび術後合併症などの短期の外科治療成績は、再肝切除群と有意差はなかった。したがって、RFA 後肝切除は安全に行うことができることから、RFA による制御不能な再発 HCC は肝切除術によって積極的に治療されるべきである。

肝癌診療ガイドラインでは RFA の適応は肝障害 A あるいは B、腫瘍径 3cm 以下、3 個以内が推奨されている [22]。本研究の RFA 後肝切除群の患者は、RFA をそれぞれ異なる施設で施行されているため、RFA に対する治療特に再発病変に対する治療方針は各施設間で異なると考える。RFA 後の治療成績は施行医の技術に影響を受け、RFA 後の局所再発率は 2.4% から 36% と報告され [7-10]、さらに RFA 施行前の腫瘍条件も異なり、RFA 後再発を確認し肝切除を施行するまでの期間についても各施設においてばらつきがあると考えられる。また、RFA 後肝切除群において、RFA 再発後の化学療法の有無についても、それぞれ施設が異なるため調査が困難であった。したがって、これらが本研究の予後に影響を及ぼした可能性はあると考える。

HCC に対する RFA 治療の利点の 1 つは、肝切除と比較して再発 HCC に対して繰り返し行われ、侵襲性が低いことである [5, 6]。そのため、RFA の繰り返し行うことが技術的に困難である場合は、通常外科切除の適応とされる。RFA 後肝切除群で手術時間が長く [18, 20]、出血量が多く [18]、合併症発生率が高いと報告され [20]、これらは RFA 治療による腹腔内の癒着が多かったためと考えられる。一方で、本研究ではこれらの因子は 2 群間で有意差は認めなかった。これらの相違は、各施設間の手術に関する方針に起因すると考えられる。RFA 後再発群では、RFA 治療による高度の癒着や術中エコーによる腫瘍の描出が困難のた

め、当科では切除断端を確保する目的で RFA 後肝切除群において有意に拡大肝切除及び系統的肝切除を高頻度に行った。結果として、短期の外科治療成績は 2 群間で有意差を認めなかった。しかし、これらの研究に含まれる患者数は限られているため、より大規模なコホートを用いて比較する必要があると考える。

全生存期間も各研究で異なっている[18-20]。RFA 治療後のより進行した再発パターンのため、サルベージ肝切除群の長期成績は不十分であるとする報告がある。以前の報告と一致して、RFA 後肝切除群における患者の全生存率は、再肝切除群と比較して有意に短かった。

腫瘍の局所再発（微小血管浸潤や境界不明瞭な腫瘍進展）が RFA 後肝切除群の予後不良因子と考えられ、これは本研究でも RFA 後肝切除群の全生存期間の独立因子であった。さらに、RFA 後の再発病変における上皮間葉移行や癌幹細胞などの病態生理的な特徴は、切除後の生存率に悪影響を及ぼす可能性があるとして報告されている[12]。

組織学的腫瘍の露出は RFA 後肝切除群において高頻度に認められたが、無再発生存率は 2 群間で差を認めなかった。一方で、RFA 後肝切除群の全生存期間は、再肝切除群の生存期間よりも有意に短かった。これは肝硬変患者の頻度に差はないものの RFA 後肝切除群では RFA 治療により腫瘍境界が不明瞭であるため、非治癒的切除を避けるために拡大肝切除がより高頻度に行われたため、残存肝機能を悪化した可能性があり、RFA 後肝切除群では全生存期間のみが短かったと考えられる[30, 31]。

局所再発が RFA 後肝切除群の全生存率に悪影響を及ぼしていたのであれば、このような患者では、サルベージ肝切除後でも予後の改善は期待できず、したがって、RFA 後肝切除の適応は、RFA 後局所再発を認める患者で慎重に決定する必要がある。

RFA 後肝切除群の比較対象群として RFA 後に TACE など他の治療を受けている患者群、または RFA 後未治療群が適切である。また初回 RFA 群と肝切除群の再発率の比較検討が望ましいが、本研究では消化器外科単独の後ろ向き研究であるため、対象症例が手術症例に限られているため、上記のような症例が少ない。一方で、RFA 後再発の治療法選択を含む

前向き研究は倫理的な受け入れが困難である。したがって、再肝切除群と比較して RFA 後肝切除群の予後が不良であるにもかかわらず、手術の安全性が担保される限り、再 RFA 困難な再発 HCC 患者は肝切除の適応であると考ええる。

比較的高い治癒率の RFA にもかかわらず、一部の患者は依然として局所再発の頻度が高く [11]、そのような患者には繰り返し RFA が有効である [4-6]。しかしながら、穿刺針が小さな門脈の枝に入ると、門脈内に腫瘍の穿破が起これ、その結果、腫瘍の完全な壊死にもかかわらず、巨大な門脈腫瘍塞栓の急速な増殖を来したと考えられる症例が報告されている [12, 16]。さらに、アブレーションプロセス中の温度上昇による腫瘍内圧の上昇は、腹膜への腫瘍細胞の播種の原因となり得る。これらの門脈腫瘍塞栓および腹膜播種は予後不良因子であり、その治療法は限られていることを考えると [32]、RFA による制御不能な腫瘍を有する患者は、門脈への腫瘍発生前に外科的切除されるべきと考える。さらに、RFA 後の肝臓表面の広範囲で強固な癒着のため、横隔膜などの隣接臓器の合併切除が必要になる場合がある。そのため、RFA を繰り返し行くと、RFA 後肝切除が技術的に困難となる可能性がある。したがって、RFA による制御不能な病変は早期に再 RFA ではなく外科的切除を行うべきであると考ええる。

結論) RFA 後肝切除群における全生存率は有意に短かったが、短期手術成績は再肝切除群と差を認めなかった。したがって肝切除が RFA による制御不能な再発 HCC に対する唯一の根治的治療である。

## 6. 謝辞

本研究に関して、研究ならびに学位論文の御指導、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 高山忠利教授に深謝いたします。また、本研究に関し、御指導、御支援、御協力いただきました日本大学医学部外科学系消化器外科学分野 緑川泰准教授をはじめとする医局員の皆様に厚く御礼申し上げます。

## 7. 表

表 1 サルベージ肝切除になった理由

	RFA 後肝切除( <i>n</i> = 54)
技術的に困難	28 (51.8)
腫瘍塞栓	7 (12.9)
原発巣周囲の衛星病巣	1 (1.8)
尾状葉近傍	9 (16.6)
腹部超音波検査で描出できない	1 (1.8)
肝外進展	2 (3.7)
遠隔転移、リンパ節転移	2 (3.7)
患者の希望	4 (7.4)

データは *n* (%) として表示.

RFA; radiofrequency ablation.

表 2 患者背景

	RFA 後肝切除 ( <i>n</i> = 54)	再肝切除 <sup>†</sup> ( <i>n</i> = 266)	<i>P</i>	再肝切除 <sup>‡</sup> ( <i>n</i> = 54)	<i>P</i>
年齢, 年	69 (50-81)	69 (36-84)	0.998	70 (42-84)	0.329
性別, 男性 (%)	43 (79.6)	207 (77.8)	0.858	46 (85.1)	0.614
B 型肝炎, <i>n</i> (%)	10 (18.5)	50 (18.7)	1	5 (9.2)	0.265
C 型肝炎, <i>n</i> (%)	33 (61.1)	148 (55.6)	0.547	35 (64.8)	0.842
アルコール性肝炎, <i>n</i> (%)	15 (27.7)	68 (25.5)	0.735	16 (29.6)	1
糖尿病, <i>n</i> (%)	18 (33.3)	81 (30.4)	0.747	19 (35.1)	1
食道静脈瘤, <i>n</i> (%)	11 (20.3)	66 (24.8)	0.601	12 (22.2)	1
Child-Pugh, A (%)	47 (87.0)	215 (80.8)	0.336	45 (83.3)	0.787
ICGR15, %	13.1 (2.0-49.8)	13.3 (1.0-55.3)	0.999	15.3 (1.0-52.7)	0.290
腫瘍数, 単発 (%)	40 (74.0)	215 (80.8)	0.269	42 (77.7)	0.822
腫瘍サイズ, cm	2.5 (1.0-20.0)	1.8 (0.7-18.0)	< 0.001	2.1 (1.0-18.0)	0.328
腫瘍塞栓, <i>n</i> (%)	13 (24.0)	10 (3.7)	< 0.001	10 (18.5)	0.639
Alpha-fetoprotein, ng/ml	20 (1-11754)	7 (1-36637)	0.008	8 (1-36637)	0.222
DCP, AU/mL	55 (10-12288)	26 (3-18142)	< 0.001	35 (8-18142)	0.278

指定されていない場合、データは中央値 (範囲) として表示。

<sup>†</sup>傾向スコアマッチング前

<sup>‡</sup>傾向マッチング後

RFA, radiofrequency ablation; ICGR15, indocyanine green clearance rate at 15 minutes; DCP, des-gamma-carboxy prothrombin.

表 3 手術データと組織学的所見

	RFA 後肝切除 ( <i>n</i> = 54)	再肝切除 <sup>†</sup> ( <i>n</i> = 266)	<i>P</i>	再肝切除 <sup>‡</sup> ( <i>n</i> = 54)	<i>P</i>
手術データ					
手術時間, 分	320 (155-722)	317 (90-710)	0.637	336 (131-561)	0.946
出血量, ml	275 (25-1613)	290 (10-2483)	0.755	284 (845-1270)	0.433
Pringle 時間, 分	56 (0-132)	52 (0-416)	0.146	49 (0-122)	0.156
輸血, <i>n</i> (%)	1 (1.8)	10 (3.7)	0.698	1 (1.8)	1
系統的切除, <i>n</i> (%)	17 (31.4)	24 (9.0)	< 0.001	7 (12.9)	0.036
拡大切除 <sup>§</sup> , <i>n</i> (%)	13 (24.0)	10 (3.7)	< 0.001	4 (7.4)	0.032
組織学的所見					
複数, <i>n</i> (%)	21 (38.8)	67 (25.1)	0.046	14	0.217
サイズ, cm (range)	2.5 (1.0-14.6)	2.0 (0.7-11.2)	< 0.001	2.1 (0.9-11.2)	0.252
分化度 well/moderately/poorly	9 / 42 / 3	52 / 183 / 31	0.355	14 / 34 / 6	0.289
脈管侵襲, <i>n</i> (%)	19 (35.1)	34 (12.7)	< 0.001	14 (25.9)	0.404
腫瘍露出 <sup>¶</sup> , <i>n</i> (%)	13 (24.0)	17 (6.3)	< 0.001	3 (5.5)	0.013
肝硬変, <i>n</i> (%)	17 (31.4)	98 (36.8)	0.535	19 (35.1)	0.838

指定されていない場合、データは中央値（範囲）として表示。

<sup>†</sup>傾向スコアマッチング前

<sup>‡</sup>傾向スコアマッチング後

<sup>§</sup>拡大切除には区域切除、肝葉切除、三区域切除が含まれる。

<sup>¶</sup>腫瘍露出は切離面の腫瘍出現である。

表 4 合併症

	RFA 後肝切除 (n = 54)	再肝切除 <sup>†</sup> (n = 266)	P	再肝切除 <sup>‡</sup> (n = 54)	<u>P</u>
合併症					
全体	15 (27.7)	91 (34.2)	0.429	17 (31.4)	0.833
罹患率 <sup>§</sup>	10 (18.5)	57 (21.4)	0.716	14 (25.9)	0.488
腹水	2 (3.7)	15 (5.6)	0.747	2 (3.7)	1
胆汁漏	6 (11.1)	14 (5.2)	0.122	4 (7.4)	0.741
腹腔内感染	1 (1.8)	14 (5.2)	0.481	3 (5.5)	0.617
腹腔内膿瘍	0 (0)	1 (0.3)	1	0 (0)	1
腹腔内出血	0 (0)	2 (0.7)	1	1 (1.8)	1
静脈瘤出血	1 (1.8)	0 (0)	0.169	0 (0)	1
イレウス	0 (0)	1 (0.3)	1	0 (0)	1
創部感染	3 (5.5)	12 (4.5)	0.725	5 (9.2)	0.715
肺炎	0 (0)	3 (1.1)	1	0 (0)	1
無気肺	3 (5.5)	7 (2.6)	0.381	1 (1.8)	0.617
胸水	3 (5.5)	31 (11.6)	0.231	3 (5.5)	1
不整脈	0 (0)	3 (1.1)	1	0 (0)	1
その他	1 (1.8)	12 (4.5)	0.704	3 (5.5)	0.617
再手術	0 (0)	3 (1.1)	1	2 (3.7)	0.495
院内死亡	1 (1.8)	0 (0)	0.169	0 (0)	1
入院日数；中央値	13 (8-52)	14 (7-45)	< 0.001	12 (7-43)	0.470

指定されていない場合、データは n (%) として表示。

<sup>†</sup>傾向スコアマッチング前

<sup>‡</sup>傾向スコアマッチング後

<sup>§</sup>合併症グレード $\geq$  3a

表 5 再発治療

	RFA 後肝切除 ( <i>n</i> = 26)	再肝切除 ( <i>n</i> = 39)	<i>P</i>
腫瘍数			
単発	11	17	1
複数	14	20	1
遠隔	2	4	1
治療			
再切除	8	10	0.779
RFA	2	1	0.559
TACE	14	21	1
化学療法/放射線療法	1	4	0.640
なし	1	3	0.644

RFA, radiofrequency ablation.



表 6 RFA 後肝切除の予後因子

変数	一変量		多変量	
	ハザード比	<i>P</i>	ハザード比	<i>P</i>
年齢	1.96 (0.68-5.07)	0.198		
性別	0.97 (0.33-2.69)	0.961		
ウイルス性肝炎	1.99 (0.69-4.12)	0.097	1.65 (0.55-3.99)	0.211
ICGR15	1.81 (0.72-4.89)	0.205		
Child-Pugh	2.45 (0.50-14.27)	0.316		
食道静脈瘤	1.16 (0.37-3.06)	0.779		
腫瘍サイズ	1.32 (0.52-3.31)	0.547		
多発	1.23 (0.47-3.05)	0.656		
PVTT	1.99 (0.63-5.36)	0.220		
VTT	1.09 (0.17-3.88)	0.902		
Alpha fetoprotein	1.96 (0.62-5.30)	0.228		
DCP	2.78 (1.08-7.43)	0.033	2.23 (0.84-6.12)	0.103
RFA 施行回数	1.33 (0.49-3.37)	0.551		
局所再発 <sup>†</sup>	3.26 (1.19-10.44)	0.020	2.73 (1.06-9.00)	0.049
新規病変	0.53 (0.19-1.44)	0.214		
根絶 <sup>‡</sup>	1.05 (0.28-3.30)	0.118		

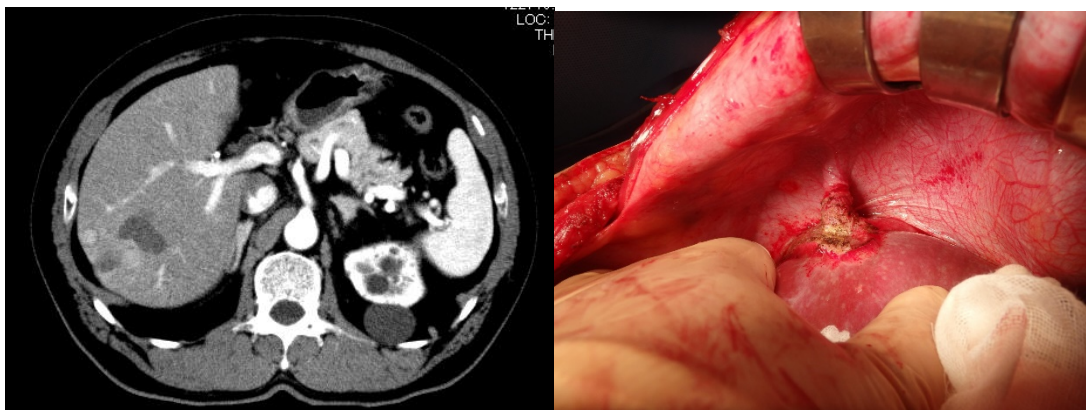
<sup>†</sup>RFA で治療された HCC の生存可能な病変。

<sup>‡</sup>RFA で治療したすべての病変の切除。

ICGR15, indocyanine green clearance rate at 15 minutes; PVTT, portal vein tumor thrombus; VTT, venous tumor thrombus in the hepatic vein; DCP, des-gamma carboxyprothrombin; RFA, radiofrequency ablation.

## 8. 図説

図 1



RFA 後再発 HCC (肝 S6) に対して手術を施行した症例。RFA 後の影響で横隔膜と高度の癒着形成をしており、腫瘍の境界が不明瞭となっている。

図2 患者フローチャート

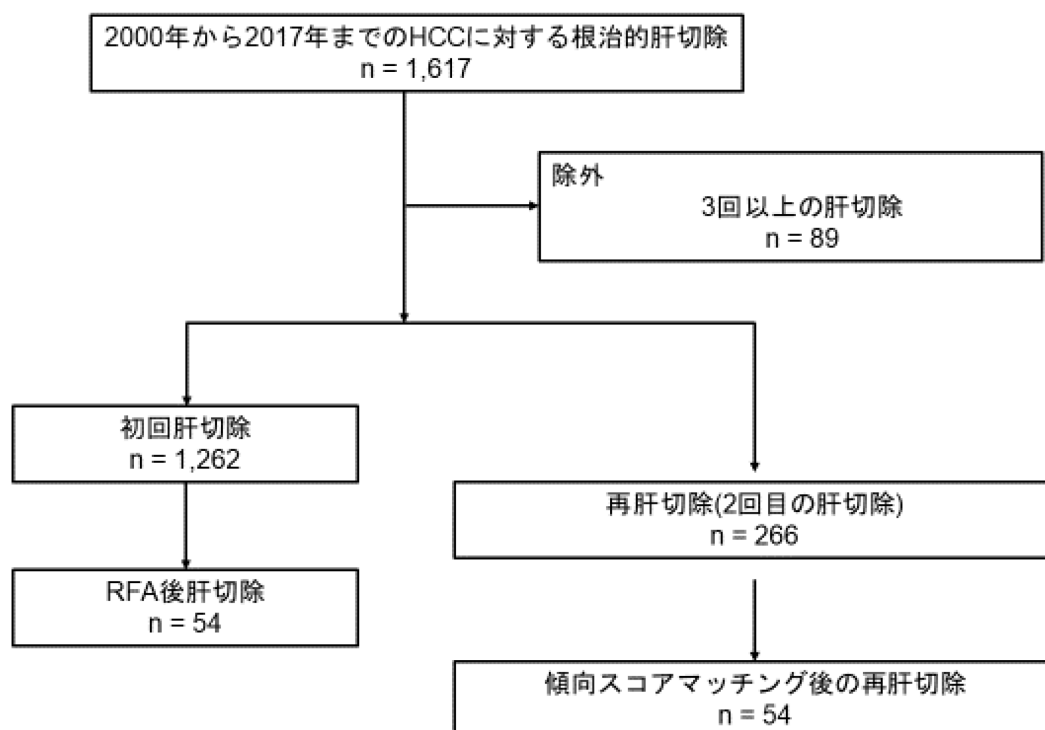
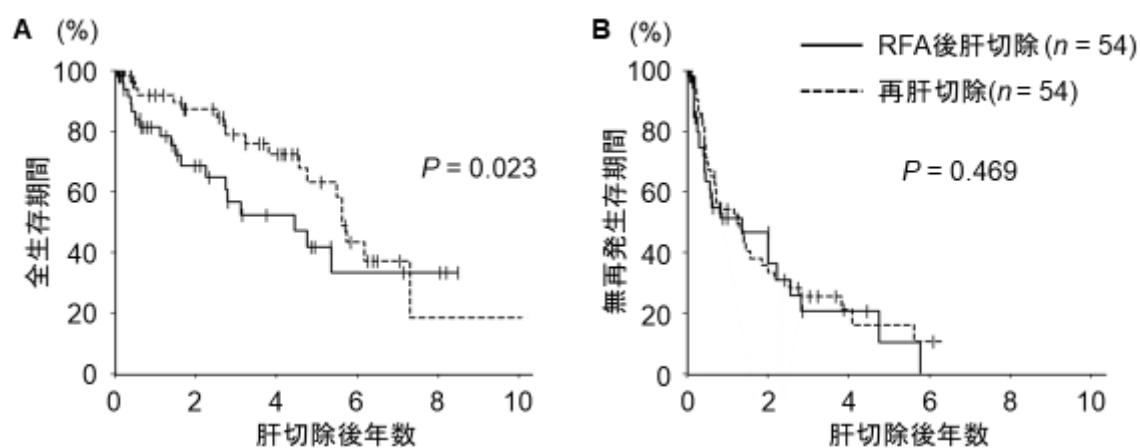


図3 全生存期間と無再発生存期間



- (a) RFA 後肝切除群の全生存期間は、再肝切除群と比較して有意に短かった ( $P = 0.023$ )。  
 (b) 無再発生存期間は、2つのグループ間で有意差を認めなかった ( $P = 0.469$ )。

## 9. 参考文献

- 1 Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma  $\leq 4$  cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714–23.
- 2 Shiina S, Teratani T, Obi S et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122–30.
- 3 Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453–9.
- 4 Shiina S, Tateishi R, Arano T et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 569–77.
- 5 Rossi S, Ravetta V, Rosa L et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology* 2011; 53: 136–47.
- 6 Yokoyama K, Anan A, Iwata K et al. Limitation of repeated radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma: proposal of a three (times)  $\times$  3 (years) index. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1044–50.
- 7 Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol* 2006; 59: 432–41.
- 8 N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 1475–83.
- 9 Tateishi R, Shiina S, Teratani T et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103: 1201–9.
- 10 Waki K, Aikata H, Katamura Y et al. Percutaneous radiofrequency ablation as first-line treatment for small hepatocellular carcinoma: results and prognostic factors on long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 597–604.
- 11 Ito T, Tanaka S, Iwai S et al. Outcomes of laparoscopic hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located at the liver surface: a case-control study with propensity score matching. *Hepatol Res* 2016; 46: 565–74.
- 12 Ikemoto T, Shimada M, Yamada S. Pathophysiology of recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Hepatol Res* 2017; 47: 23–30.

- 13 Imamura J, Tateishi R, Shiina S et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3057–62.
- 14 Shiozawa K, Watanabe M, Wakui N, Ikehara T, Iida K, Sumino Y. Analysis of patients with tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep* 2008; 1: 851–5.
- 15 Shirai K, Tamai H, Shingaki N et al. Clinical features and risk factors of extrahepatic seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011; 41: 738–45.
- 16 Takada Y, Kurata M, Ohkohchi N. Rapid and aggressive recurrence accompanied by portal tumor thrombus after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 332–5.
- 17 Yamamoto N, Okano K, Kushida Y, Deguchi A, Yachida S, Suzuki Y. Clinicopathology of recurrent hepatocellular carcinomas after radiofrequency ablation treated with salvage surgery. *Hepatol Res* 2014; 44: 1062–71.
- 18 Sugo H, Ishizaki Y, Yoshimoto J, Imamura H, Kawasaki S. Salvage hepatectomy for local recurrent hepatocellular carcinoma after ablation therapy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2238–45.
- 19 Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A et al. Salvage hepatic resection after incomplete interstitial therapy for primary and secondary liver tumours. *Br J Surg* 2007; 94: 208–13.
- 20 Yamashita S, Aoki T, Inoue Y et al. Outcome of salvage hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy. *Surgery* 2015; 157: 463–72.
- 21 Imai K, Beppu T, Chikamoto A et al. Salvage treatment for local recurrence of hepatocellular carcinoma after local ablation therapy. *Hepatol Res* 2014; 44: E335–E345.
- 22 Ebisawa K, Midorikawa Y, Higaki T et al. Natural history of nonenhancing lesions incidentally detected during the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016; 160: 654–60.
- 23 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M 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: 123–7.
- 24 Yamazaki S, Takayama T, Nakamura M et al. Prophylactic impact of endoscopic treatment for esophageal varices in liver resection: a prospective study. *J Gastroenterol* 2014; 49: 917–22.
- 25 Takayama T, Makuuchi M, Kubota K et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg* 2001; 136: 922–8.

- 26 Takahashi M, Hasegawa K, Arita J et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99: 1271–7.
- 27 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.
- 28 Midorikawa Y, Kubota K, Takayama T et al. A comparative study of postoperative complications after hepatectomy in patients with and without chronic liver disease. *Surgery* 1999; 126: 484–91.
- 29 Midorikawa Y, Takayama T, Shimada K et al. Marginal survival benefit in the treatment of early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 58: 306–11.
- 30 Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012; 29:6–17.
- 31 Zhong JH, Li H, Xiao N et al. Hepatic resection is safe and effective for patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *PLoS One* 2014; 9: e108755.
- 32 Spreafico C, Sposito C, Vaiani M et al. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Hepatol* 2018; 68: 724–32.

10. 研究業績

研究業績

山岸 俊介

- I. 発表 ① 一般発表 11
- ② 特別発表 1
  
- II. 論文 ①原著論文 (単 1)
- ②症例報告 (単 4)
- ③総説 なし
  
- III. 著書 なし

以上

## I. 発表

### ①一般発表

1. 山岸俊介, 中山壽之, 荒牧修, 高山 忠利: CTシミュレーション構築が困難であった両側鎖骨下静脈閉塞症の1例, 第8回肝癌治療シミュレーション研究会, 東京, 2013年9月
  
2. 山岸俊介, 青木優, 山崎慎太郎, 緑川泰, 河合隆治, 山崎洋子, 北條暁久, 岩間敦子, 黒川友晴, 蛭澤紀代子, 檜垣時夫, 東風貢, 杉谷雅彦, 高山忠利: 腹膜刺激症状で発症した、内腔に出血を伴った小腸 GIST の1例, 第21回日本消化器関連学会週間 (JDDW), 東京, 2013年10月
  
3. 山岸俊介, 中山壽之, 青木優, 吉田直, 舟田知也, 吉川大太郎, 山崎慎太郎, 荒牧修, 檜垣時夫, 高山忠利: 胃癌、大腸癌、肝細胞癌、肝内胆管癌の4重複癌に対し全て治癒切除が可能であった1例, 第75回日本臨床外科学会総会, 名古屋, 2013年11月
  
4. 山岸俊介, 青木優, 山崎慎太郎, 河合隆治, 山崎洋子, 北條暁久, 岩間敦子, 黒川友晴, 蛭澤記代子, 荒牧修, 金本彰, 檜垣時夫, 森口正倫, 大久保貴生, 中山壽之, 高山忠利: 診断が困難であった肝腫瘍の1例, 第828回外科集談会, 東京, 2013年3月
  
5. 山岸俊介, 青木優, 山崎慎太郎, 黒川友晴, 北條暁久, 蛭澤記代子, 荒牧修, 緑川泰, 森口 正倫, 大久保貴生, 高木恵子, 檜垣時夫, 中山壽之, 高山忠利: 原発性胆汁性肝硬変に肝細胞癌を合併した3例, 第324回日本消化器病学会関東支部例会, 東京, 2013年4月
  
6. 山岸俊介, 山崎慎太郎, 河合隆治, 渡辺愛, 田部井英憲, 金本彰, 高山忠利: 消化器領域の重症菌血症に対するエンドトキシン吸着療法の導入と評価, 第114回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014年4月
  
7. Shunsuke Yamagishi, Shintaro Yamazaki, Tokio Higaki, Masatoshi Makuuchi and Tadatoshi Takayama: Outflow reconstruction with vein graft for left liver graft in Living-donor liver transplantation, 11th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, 韓国, 2014年3
  
8. 山岸俊介, 東風貢, 藤井雅志, 田部井英憲, 渡辺愛, 須田寛士, 高山忠利: 胃癌同時性多発肝転移例に対し TS-1+CPT-11 にて CR となった1例, 第69回日本消化器外科学会総会, 福島, 2014年7月
  
9. 山岸俊介, 末松友樹, 兼松恭平, 高橋深幸, 齋藤洋之, 深堀道子, 若林和彦, 伊藤豊: 再発巣切除術を施行した後腹膜脱分化型脂肪肉腫の1例, 第79回臨床外科学会総会, 東京,



2017年11月

10. Shunsuke Yamagishi, Yuki Suematsu, Miyuki Takahashi, Hiroyuki Saito, Michiko Fukahori, Kazuhiko Wakabayashi and Yutaka Ito : A case report of mesenteric malignant lymphoma, Asian Surgical Association 21st Asian Congress of Surgery, 東京, 2017年11月
11. Shunsuke Yamagishi, Masaru Aoki, Yusuke Mitsuka, Kenichi Teramoto, Tadatoshi Takayama : 22nd Asian Congress of Surgery, マレーシア, 2019年8月

②特別発表

1. 山岸俊介, 緑川泰, 中山壽之, 檜垣時夫, 森口正倫, 荒牧修, 山崎慎太郎, 辻真吾, 高山忠利 : ラジオ波焼灼療法後の再発肝細胞癌に対する肝切除の検討, 第55回肝臓研究会(ワークショップ), 東京, 2019年5月

II. 論文

① 原著論文 (単 1)

1. Shunsuke Yamagishi, Yutaka Midorikawa, Hisashi Nakayama, Tokio Higaki, Masamichi Moriguchi, Osamu Aramaki, Shintaro Yamazaki, Shingo Tsuji and Tadatoshi Takayama : Liver resection for recurrent hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy, Hepatology Research 49 : 432-440, 2019

② 症例報告 (単 4)

1. 山岸俊介, 中山壽之, 荒牧修, 高山忠利 : 切除不能進行再発膵癌 4例に対する gemcitabine+erlotinib 併用療法の経験 特に副作用の抑制とコンプライアンスに関して, 日大医学雑誌 74(3) : 106-108, 2015.
2. 山岸俊介, 窪田信行, 中田泰彦, 神野大乘広 : 広範囲に及ぶ特発性後腹膜膿瘍の1例, 日本腹部救急医学会雑誌 36(4) : 749-752, 2016
3. 山岸俊介, 末松友樹, 高橋深幸, 齋藤洋之, 中山真緒, 深堀道子, 森田晃彦, 若林和彦, 伊藤豊 : CapeOX 療法が奏効し大腸癌多発肝転移を切除し得た血液透析患者の1例, 癌と化学療法 43(12) : 1767-1769, 2016
4. 山岸俊介, 伊藤豊, 若林和彦 : 術前化学療法後に腹腔動脈幹合併尾側膵切除術を施行し、固有肝動脈-空腸動脈バイパスを併施した局所進行膵体尾部癌の1例, 日大医学雑誌 76(2) : 83-86, 2017