

## 高度進行肝細胞癌症例の予後因子に関する臨床的検討

萬 直哉<sup>1)</sup>、成田 賢一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 富士市立中央病院 放射線科 (現：東京都保健医療公社 荏原病院 放射線科)

<sup>2)</sup> 東京慈恵会医科大学放射線医学講座

### Clinical Analysis of Factors Influencing Transcatheter Therapy for Highly Advanced Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Naoya Yorozu<sup>1)</sup>, Kenichi Narita<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Radiology, Fuji-City General Hospital (Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation Ebara Hospital)

<sup>2)</sup> Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine

#### 要旨

**目的：**高度進行肝細胞癌の経カテーテル治療に対する予後因子をretrospectiveに検討した。

**対象と方法：**1997年から2003年まで当院放射線科にて経カテーテル治療を行った高度進行肝細胞癌85例を対象とした。生存率は経カテーテル治療開始日を起点とし、Kaplan-Meier法を用いて算出した。生存率および治療後6ヶ月未満の早期死亡に影響を与える因子について単変量解析ならびに多変量解析を行った。

**結果：**全症例の1年、2年、3年生存率はそれぞれ52.1%、29.2%、18.1%であり、生存期間中央値は13ヶ月であった。生存期間に影響を与える因子は患者因子として年齢が、肝機能因子としてChild分類、血小板数が、腫瘍因子として腫瘍型、門脈浸潤、AFP値が、治療因子としてIVRが統計学的に有意であった。多変量解析では肝機能因子としてChild分類、血小板数が、腫瘍因子として門脈浸潤、AFP値が統計学的に有意であった。6ヶ月未満の早期死亡に影響を与える因子について単変量解析では肝機能因子として血小板数が、腫瘍因子として腫瘍型、門脈浸潤、AFP値が、治療因子としてIVRが統計学的に有意であった。

多変量解析では統計学的に有意な因子は認められなかったが、血小板数、腫瘍型、門脈浸潤が早期死亡に影響を与える可能性があった。

**結論：**1. 門脈浸潤陽性、腫瘍塊状型、AFP値異常高値に該当する高度進行肝細胞癌に対するTAIの治療成績は不良であった。2. 腫瘍破裂は必ずしも予後不良因子ではなかった。3. 血小板数増多は高度進行肝細胞癌に対する治療において予後不良因子となる可能性がある。

#### Abstract

**Purpose :** To identify risk factors influencing transcatheter therapy in cases with highly advanced unresectable hepatocellular carcinoma in stage IV-A and stage IV-B and in cases with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma.

**Materials and Methods :** From April 1997 through September 2003, 85 patients with stage IV-A and stage IV-B hepatocellular carcinoma and with ruptured hepatocellular carcinoma were treated by transcatheter therapy. Subjects consisted of 63 patients with stage IV-A, 5 patients with stage IV-B, and 15

別刷請求先：〒145-0065 東京都大田区東雪谷4-5-10

東京都保健医療公社 荏原病院 放射線科 萬 直哉

TEL : 03-5734-8000 FAX : 03-5734-8023

patients with ruptured hepatocellular carcinoma, in which emergency transcatheter therapy was performed. Transcatheter arterial embolization (TAE) was performed in 59 patients. Transcatheter arterial infusion (TAI: Chemolipiodolization/Reservoir therapy) was performed in 26 patients.

**Results** : The overall survival rates at 1, 2, and 3 years were 52.1%, 29.2%, and 18.1%, respectively. Univariate analysis revealed that patient's age, Child's classification, platelet count, serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) values, tumor types, portal vein invasion, and treatment methods were significant factors for the prediction of the prognosis after transcatheter therapy. Multivariate analysis revealed Child's classification, platelet count, portal vein invasion, and AFP values were significant prognostic factors. Between the patients who died in 6 months and the patients who survived over 6 months, univariate analysis showed that platelet count, tumor types, portal vein invasion, AFP values, and treatment methods were significant prognostic factors. In multivariate analysis, no prognostic factors were revealed significantly, however, platelet count, tumor types, and portal vein invasion were marginally significant prognostic factors.

**Conclusion** : Portal vein invasion, Child's classification B or C, massive type, high AFP values, and platelet count  $>15.0 \times 10^4/\text{mm}^3$  were risk factors not anticipating improvement of prognosis after transcatheter therapy in patients with highly advanced unresectable hepatocellular carcinoma. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma was not significant risk and prognostic factor compared with stage IV-A or stage IV-B hepatocellular carcinomas.

## Key words

Hepatocellular Carcinoma, Portal Vein Invasion, Serum  $\alpha$ -fetoprotein, Transcatheter Arterial Embolization

## 1. はじめに

本邦では肝炎ウイルスの持続感染を起因とする原発性肝細胞癌が近年増加傾向にある。こうした中、C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus、以下 HCV) あるいはB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus、以下 HBV) 感染者に対する嚴重な観察を行うことで小肝細胞癌の段階で発見可能となり、肝切除、経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy、以下 PEIT)、経皮的マイクロ波凝固療法 (percutaneous microwave coagulation therapy、以下 PMCT)、最近ではラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation、以下 RFA) などの治療法で予後の改善が得られている<sup>1)~3)</sup>。一方で初診時既に局所療法の適応とはならない状態で肝細胞癌と診断され、主として経カテーテル治療が選択されることも少なくない。中でも門脈本幹・左右一次分枝浸潤症例、両葉多発症例、あるいは腫瘍破裂症例など進行した肝細胞癌は治療を行っても生存期間が短く予後不良となる場合が大部分を占める。しかし、少数例ではあるが治療が奏功し、比較的生存期間の長い症例も存在する<sup>4)</sup>。このよう

な高度に進行した肝細胞癌に対する経カテーテル治療を行うにあたって治療有効例と無効例が推測できれば有効例にはより積極的な治療法の選択が可能となり、一方で無効例に対しては治療の負担や合併症を回避できるものと考えられる。

本研究の目的は経カテーテル治療を行った高度進行肝細胞癌を対象とし患者背景、腫瘍、肝機能、治療方法の観点から治療後の生命予後に関する因子について臨床的に検討することである。

## 2. 対象と方法

1997年4月から2003年9月までの間に初発肝細胞癌患者として富士市立中央病院放射線科に紹介された222例のうち、経カテーテル治療の適応と臨床的に判断された高度進行肝細胞癌は95例であった。高度進行肝細胞癌の定義は原発性肝癌取扱い規約第3版<sup>5)</sup>による肉眼的進行度分類Stage IV-A、Stage IV-B および腫瘍破裂症例とした。このうち観察期間が6ヶ月に満たない10症例は除外し、残りの85例を対象とした。男性74例、女性11例で年齢44歳から79歳で中央値66.4歳であった。Stage IV-A 67例、

Stage IV-B 3例、腫瘍破裂例 15例であった。観察期間は6ヶ月から91ヶ月で、中央値は26ヶ月であった。全症例の内訳をTable.1に示す。

肝細胞癌の診断と進行度は腹部超音波検査や造影CTを中心とした画像所見および血清腫瘍マーカー上昇をもって判断した。腫瘍破裂は画像所見と急激な腹痛、進行性の貧血、血性腹水の確認など臨床所見を参考にして診断した。Stage IV-B症例は肝臓の原発巣の制御が患者の生命予後に寄与するものと判断された場合に限り経カテーテル治療の適応とした。

初回の経カテーテル治療として肝動脈塞栓療法(transcatheter arterial embolization、以下 TAE)

59例、chemolipiodolization and/or one shot動注(transcatheter arterial infusion、以下 TAI) 22例、リザーバー肝動注化学療法(以下 リザーバー動注) 4例が行われた。TAE群とTAI群には抗癌剤(doxorubicin hydrochloride、以下 ADM)とリピオドールを混和し、注入した。TAE群には塞栓物質としてゼラチンスポンジ細片を使用した。ADMは最大量40mgとし、リピオドールは10ml以下とした。顕著な動脈門脈短絡路(arterio-portal shunt、以下 A-P shunt)に対するTAEはリピオドールを使用せず、ゼラチンスポンジ細片に抗癌剤を混和し、塞栓術を行った。リザーバー動注群には抗癌剤cisdiamminedichloroplatinum (cisplatin、以下CDDP)及び5-fluorouracil (以下5-FU)、あるいはADM単独を用い、数時間程度かけて動注した。肝細胞癌破裂に対する止血目的の緊急TAEは破裂を来したと判断された病変にのみ抗癌剤を使用せず、少量のリピオドールとゼラチンスポンジ細片にて塞栓術を行った。なお、TAEとTAIを併用した症例はTAE群とした。治療選択基準として、原則として門脈浸潤陰性かつChild A症例はTAE、門脈浸潤陽性あるいはChild B症例はTAI、門脈本幹浸潤陽性かつChild B,C症例はリザーバー動注療法とした。

Table.1 Subject group descriptive characteristics

No. of case	85
Men	74
Women	11
Age	44-79 (median 66.4)
Tumor stage	
Stage IV-A	67
Stage IV-B	3
Ruptured	15
Child classification	
A	56
B	27
C	1
Unknounn	1
Virus	
HBsAg positive	9
HCVAb positive	64
NonB NonC	9
B+C	3
Tumor type	
Nodular	54
Massive	30
Diffuse	1
Portal vein	
Invasion (+)	50
Invasion (-)	35
IVR	
TAE	59
TAI / Reservoir	26
Platelet (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	3.70-53.2 (median 12.5)
AFP (ng/ml)	1.60-580700 (median 150.90)

### 3. 統計解析方法

生存率は経カテーテル治療開始日を起点としてKaplan-Meier法を用いて算出した。

生存率ならびに初回治療終了後6ヶ月未満の早期死亡に影響を与えるリスク因子を検討するため、以下の因子について単変量解析ならびに多変量解析を行った。患者背景因子としては診断時の年齢、性別、肝炎ウイルス(HBV、HCV)感染の有無であり、肝機能因子としてはChild分類、血小板数である。腫瘍因子としては門脈浸潤(左右一次分枝あるいは本幹への浸潤)の有無、画像上の形態として結節型か塊状型か、腫瘍マーカーとして血清 $\alpha$ -fetoprotein(以下AFP)値である。腫瘍の画像上の形態分類は原発性肝癌取り扱い規約第3版<sup>5)</sup>に従った。治療因子としてはTAE治療群か、その他の治療群(TAI/Reservoir:以下TAI/R)かである。AFP値は数値の範囲が広いので対数表示とした。

生存率に影響を与える因子の検討については単変量解析はログランク検定を行い、多変量解析はコックス回帰分析を用いた。初回治療終了後6ヶ月未

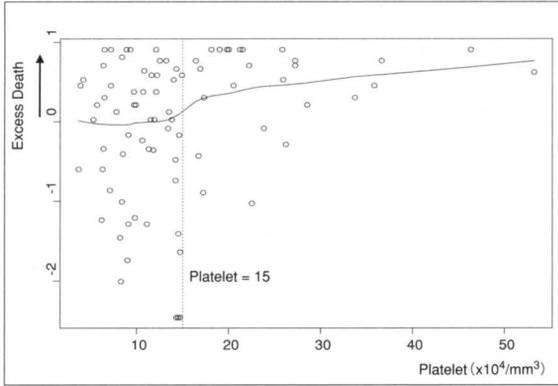


Fig.1 Death risk versus platelet account in highly advanced hepatocellular carcinoma

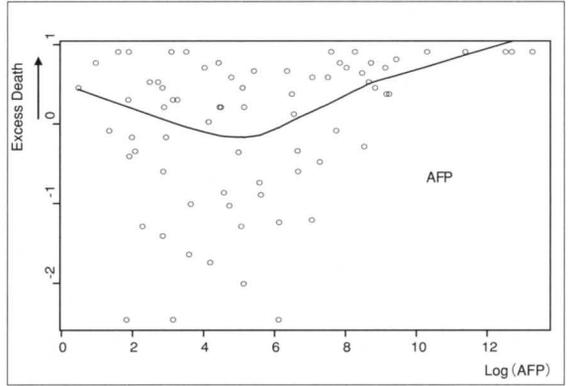


Fig.2 Death risk versus Log (AFP) value in highly advanced hepatocellular carcinoma

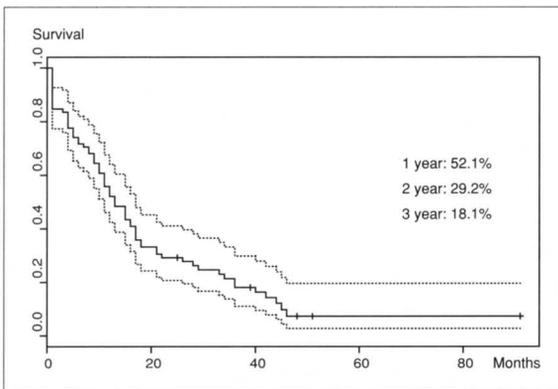


Fig.3 Overall survival rates of 85 patients

Table.2 Factors influencing overall survival (univariate analysis)

Factor		P value
Patient	Age	0.04
	Gender	0.73
	Virus	0.11
Liver function	Child	0.03
	Platelet	<0.0001
HCC factor	Tumor type	<0.0001
	VP	<0.0001
	Log (AFP)	<0.0001
	Rupture	0.24
Treatment	IVR	0.0006

VP : portal vein invasion

満の早期死亡に影響を与える因子の検討については単変量解析、多変量解析ともにロジスティック回帰分析を用いた。有意水準5%未満をもって統計学的有意とした。血小板数と死亡リスクおよびAFP値と死亡リスクの関係を示す全症例の散布図を示す (Fig.1、2)。実線はLowess平滑化曲線である。Fig.1では血小板数が $15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ を越えたあたりからリスクが上昇している。Fig.2ではLog (AFP) が6付近からリスクが上昇している。この結果から単変量解析でのカットオフ値は血小板数は $15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ とLog (AFP) 値は6 (AFP値 = 403ng/ml) とした。

#### 4. 結果

##### I. 全症例の生存率

全症例の1年、2年、3年生存率はそれぞれ52.1%、29.2%、18.1%であり、生存期間中央値は13ヶ月

(95%信頼期間：11~17ヶ月)であった (Fig.3)。

##### II. 生存期間に影響を与える因子について

###### 1) 単変量解析 (Table.2)

患者因子として年齢 ( $p=0.02$ )、肝機能因子としてChild分類 ( $p=0.03$ ) と血小板数 ( $p<0.0001$ )、腫瘍因子として腫瘍型 ( $p<0.0001$ )、門脈浸潤 ( $p<0.0001$ )、およびAFP値 ( $p<0.0001$ )、治療因子としてIVR ( $p=0.0006$ ) が統計学的に有意であった。年齢は高齢なほど、Child分類はAと比べてB、Cが、血小板数は多いほど、腫瘍型は結節型と比べて塊状型が、門脈浸潤は陰性と比べて陽性が、AFP値 (対数) は高値なほど、治療法はTAEに比べてTAI/Rがそれぞれ高リスクであった。

生存期間に有意な影響を与えた各因子と生存率曲線および生存期間中央値の関係をFig.4からFig.10に示す。以下、各因子における生存期間中央値である。

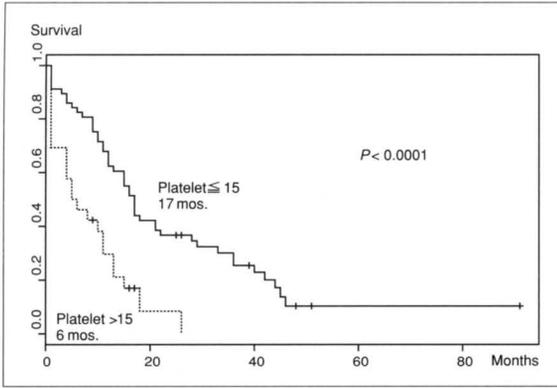


Fig.4 Overall survival rates by platelet account

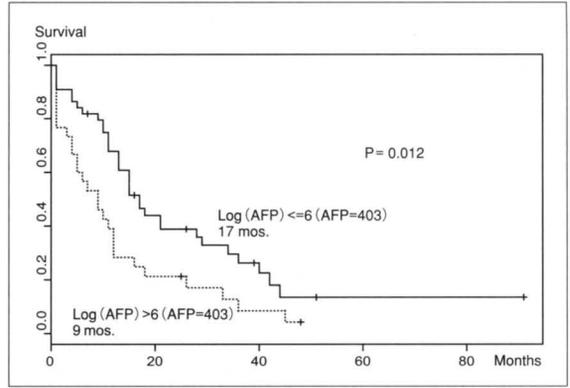


Fig.5 Overall survival rates by log (AFP)

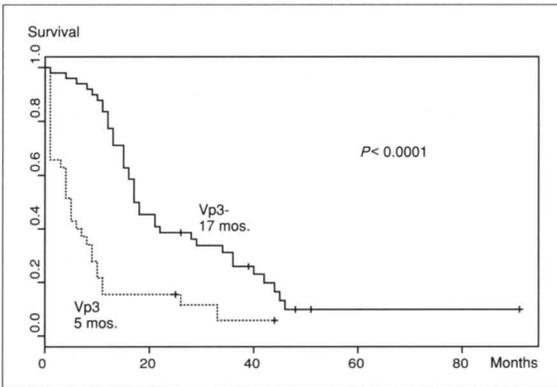


Fig.6 Overall survival rates by portal vein

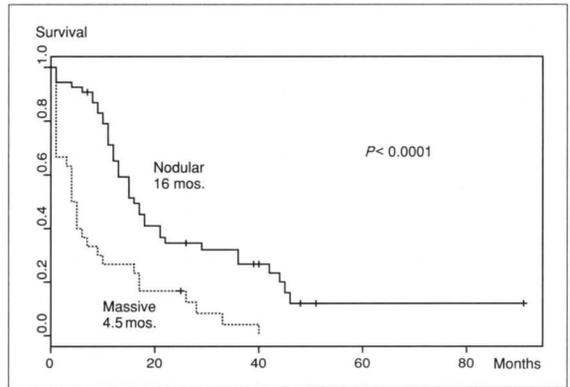


Fig.7 Overall survival rates by tumor type

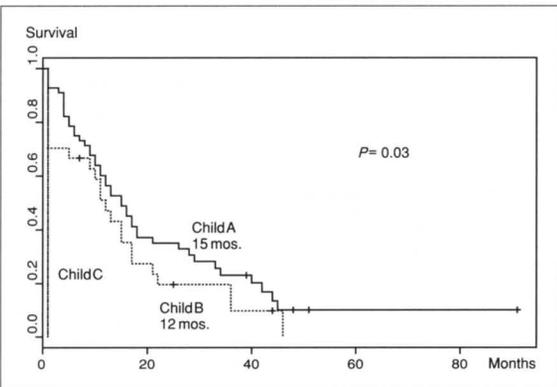


Fig.8 Overall survival rates by Child's classification

(1) 血小板数 $15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下では生存期間中央値17ヶ月に対し、 $15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上では生存期間中央値6ヶ月であった ( $p < 0.0001$ ) (Fig.4)。  
 (2) AFP (対数) : 6 (AFP値 = 403 ng/ml) 以下では生存期間中央値17ヶ月に対し、AFP (対数) : 6 (AFP値 = 403 ng/ml) 以上では生存期間中央値9ヶ月であった ( $p = 0.012$ ) (Fig.5)。

(3) 門脈浸潤：陰性症例の生存期間中央値が17ヶ月に対し、陽性症例の生存期間中央値は5ヶ月であった ( $p < 0.0001$ ) (Fig.6)。

(4) 腫瘍型：結節型では生存期間中央値が16ヶ月に対し、塊状型の生存期間中央値は4.5ヶ月であった ( $p < 0.0001$ ) (Fig.7)。

(5) 肝機能：Child A群では生存期間中央値が15ヶ月であったが、Child B群では生存期間中央値は12ヶ月であった ( $p = 0.03$ ) (Fig.8)。

(6) IVRの内容：TAE群は生存期間中央値が16ヶ月であったのに対し、TAI/R群では生存期間中央値は5ヶ月であった ( $p = 0.0006$ ) (Fig.9)。

(7) 肝細胞癌破裂：破裂症例と未破裂症例の生存期間中央値はいずれも13ヶ月であり、統計学的有意差は認めなかった ( $p = 0.24$ ) (Fig.10)。

## 2) 多変量解析 (Table.3)

肝機能因子としてChild分類 ( $p = 0.02$ ) と血小板数 ( $p = 0.05$ )、腫瘍因子として門脈浸潤 ( $p = 0.04$ ) とAFP値 ( $p = 0.04$ ) が統計学的に有意であった。

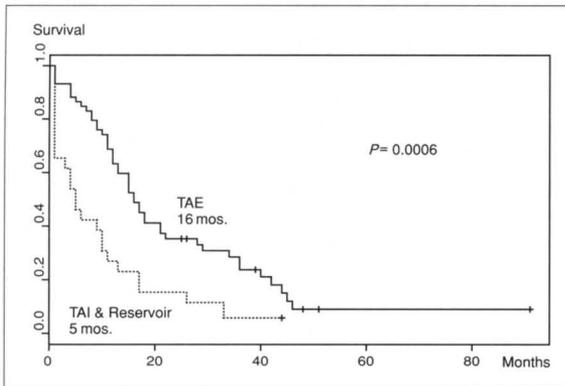


Fig.9 Overall survival rates by therapy (TAE or TAI/Reservoir)

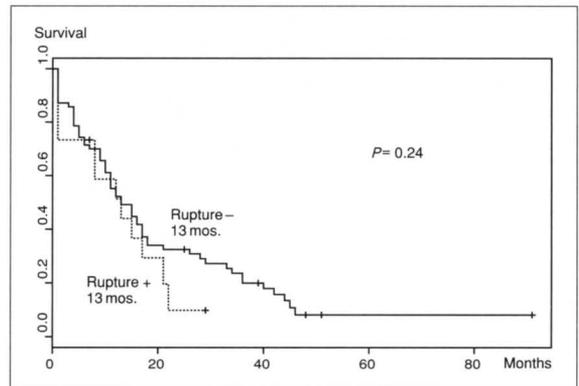


Fig.10 Overall survival rates by HCC rupture

Table.3 Factors influencing overall survival (multivariate analysis)

Factor		Hazard Ratio (95%CI)	P value	
Patient	Age	1.03 (0.98-1.07)	0.24	
	Gender	Female	1.14 (0.41-3.11)	0.81
	Virus	B	1.33 (0.32-5.40)	0.69
		C	0.58 (0.17-1.95)	0.38
Liver function	B+C	0.06 (0.005-0.62)	0.02	
	A/B/C	3.38 (1.56-7.33)	0.002	
	Child			
HCC factor	Platelet	1.05 (1.00-1.10)	0.05	
	Tumor type	Massive	1.30 (0.54-3.13)	0.56
		VP (+)	2.49 (1.06-5.86)	0.04
	Log (AFP)	1.14 (1.01-1.29)	0.04	
Treatment	Rupture (+)	1.07 (0.38-2.95)	0.9	
	IVR	TAI/R	1.15 (0.49-2.65)	0.75

VP : portal vein invasion

Child分類はAと比べてB、C(ハザード比:3.38)が、血小板数は多いほど(10,000増加のハザード比:1.05)、門脈浸潤は陰性と比べて陽性(ハザード比:2.49)が、AFP値は高値なほど(AFP値(対数)が1増加のハザード比:1.14)高リスクであった。

### Ⅲ. 6ヶ月未満の早期死亡に影響を与える因子について 1) 単変量解析 (Table.4)

肝機能因子として血小板数(p=0.04)、腫瘍因子として腫瘍型(p<0.0001)、門脈浸潤(p<0.0001)、AFP値(p<0.0001)が、治療因子としてIVR(p<0.0001)が統計学的に有意であった。血小板数は多いほど、腫瘍型は結節型に比べて塊状型が、門脈浸潤は陰性と比べて陽性が、AFP値(対数)は高値なほど、治療法はTAEに比べてTAI/Rがそれぞれ6ヶ月未満の早期死亡のリスクが高かった。

### 2) 多変量解析 (Table.5)

統計学的に有意な因子は認められなかったが、肝機能因子として血小板数(多いほど、10,000増加のオッズ比:1.01、p=0.08)、腫瘍因子として腫瘍型(塊状型、オッズ比:1.31、p=0.06)と門脈浸潤(陽性、オッズ比:1.30、p=0.06)が早期死亡に影響を与える可能性があった。

## 5. 考察

一般的に局所療法や手術の適応外とされる進行肝細胞癌の予後は不良である。第15回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>6)</sup>によると肝細胞癌に対する肝切除全症例の5年生存率は52.3%、PEIT単独療法は48.8%、PMCT単独療法は57.2%に対し、TAE単独療法は20.9%と他の治療法と比べて明らかに予後は悪い。これは、TAE単独療法が選択される症例に

Table.4 Factors influencing the outcome at 6months (univariate analysis)

Factor			<= 6 mos.	> 6mos	P value
Patient	Age	Range (median)	44-74 (66)	50-79 (66)	0.24
	Gender	Male	20	54	0.53
		Female	4	7	
	Virus	NonBNonC	2	7	0.12
		B	5	4	
		C	17	47	
Liver function	Child	B+C		3	0.46
		A	14	42	0.2
		B	9	18	
	C	1			
	Platelet	Range (median)	6.4-46.3 (17.5)	3.7-53.2 (11.6)	0.04
HCC factor	Tumor type	Nodular	5	49	<0.0001
		Massive	19	11	
	VP	(-)	3	47	<0.0001
		(+)	21	14	
	Log (AFP)	Range (median)	1.0-13.3 (7.8)	0.5-9.2 (4.6)	<0.0001
		Rupture	(-)	20	
		(+)	4	11	
	Treatment	IVR	TAE	9	50
TAI/R			15	11	

VP : vp3: portal vein invasion

進行肝細胞癌が多いためと考えられ、今回の研究でも経カテーテル療法が選択された進行肝細胞癌の2年生存率と3年生存率はそれぞれ29.2%と18.1%と予後不良であった。

今回対象となった高度進行肝細胞癌85例のうち治療後6ヶ月未満死亡24例の予後不良因子は、単変量解析では腫瘍型が塊状型、門脈浸潤陽性、AFP高値、治療がTAI群、血小板数高値であった。多変量解析では腫瘍型が塊状型と門脈浸潤陽性が予後不良な傾向にあった。

門脈浸潤陽性例と塊状型の生存期間の中央値はそれぞれ5ヶ月と5.2ヶ月であり、門脈浸潤陰性例と結節型の17ヶ月と比較して明らかに予後不良であった。結節型で門脈浸潤陽性であった症例は54例中9例(16.7%)、塊状型で門脈浸潤陽性であった症例は30例中26例(86.7%)であり、門脈浸潤は塊状型で高率に認められた。

#### 門脈浸潤の影響について

門脈浸潤陽性の肝細胞癌はこれまでの報告<sup>7,8)</sup>でも予後は不良とされている。基本的にはTAEの適応外であり、chemolipiodolizationやリザーバー動

注療法が選択されることが多い。今回検討した門脈浸潤陽性35例の治療内容はchemolipiodolization 20例、リザーバー3例で、TAEを行った症例は12例であった。このうち腫瘍破裂症例が6例、残りの6例は著明なA-P shuntに対するシャント閉鎖目的でTAEが施行された。

進行肝細胞癌に対する経カテーテル治療以外の方法として、確立された有効な全身化学療法はないが、経口化学療法剤であるtegafur/uracil配合剤(以下UFT)の有効性も報告されている<sup>9)</sup>。Ishikawaら<sup>10)</sup>はstage IV-A肝細胞癌例にUFTのみで治療を行い、平均生存期間12.1ヶ月、1年生存率、2年生存率はそれぞれ55.3%、36.9%と報告している。第15回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>6)</sup>による肉眼的進行度IV-Aの肝切除症例1年生存率72.7%、2年生存率56.8%と比較しても良好な治療結果である。

Tzoracoleftherakisら<sup>11)</sup>は切除不能なStage IV-A症例に対し、ADMを用いた動注化学療法群と全身化学療法群の2群で比較したところ、動注群が治療成績が良い傾向にあるものの統計学的には有意差はなかったと報告している。市田<sup>12)</sup>はCDDPやepirubicin hydrochloride(以下EPIR)を用いた

Table.5 Factors influencing the outcome at 6months (multivariate analysis)

Factor			Odds Ratio (95%CI)	P value
Patient	Age		1.01 (1.00-1.02)	0.42
	Gender	Female	1.13 (0.84-1.52)	0.42
Virus	Virus	B	1.45 (0.94-2.22)	0.09
		C	1.22 (0.86-1.74)	0.23
		B+C	1.02 (0.61-1.71)	0.94
		A/B/C	1.15 (0.92-1.42)	0.22
Liver function	Child		1.01 (1.00-1.03)	0.08
	Platelet			
HCC factor	Tumor type	Massive	1.31 (1.00-1.70)	0.06
		VP	(+)	1.30 (1.00-1.70)
	Log (AFP)		1.02 (0.99-1.05)	0.3
		Rupture	(+)	0.99 (0.70-1.26)
Treatment	IVR	TAI/R	1.03 (0.79-1.33)	0.85

VP : portal vein invasion

chemolipiodolizationで1年生存率59%、2年生存率27%と報告している。この成績と比べて、我々が経験したTAI/Reservoir群の生存期間の中央値は5ヶ月、1年生存率は34.3%と決して満足できる結果ではなかった。TAIでは主としてADMを使用した。使用する抗癌剤の内容に依存している可能性がある。TAEに際してADMを用いた群とCDDPを用いた群の比較で長期生存率はCDDP群の方が良かったとする報告<sup>13,14)</sup>あり、CDDP製剤が治療成績に重要な影響を与える薬剤になる可能性は十分考えられる。動注用のCDDP製剤も2004年4月から市販化されており、この製剤を用いた治療成績の検討と集積が待たれる。

高安ら<sup>15)</sup>は門脈浸潤陽性12例を含めたStage IV-A 17例を対象にEPIR、CDDP、etoposide (VP-16)を用いてリザーバー動注療法を行い、全症例の生存期間の中央値10.5ヶ月、著効例の生存期間は最長2年2ヶ月、中央値は14.3ヶ月と報告している。最近では門脈腫瘍栓を有する症例に5-FUの持続動注とinterferon- $\alpha$ 皮下注の併用療法やCDDP持続動注とinterferon- $\alpha$ の組み合わせによる治療方法もみられ、いずれも良好な治療成績が報告されている<sup>16,17)</sup>。我々の施設ではリザーバー動注療法を選択した症例が少なく、十分な評価はできなかった。

諸家の報告をみると現時点では初回治療時に門脈腫瘍栓を有する症例に対し、TAIを選択するよりも可能であればリザーバー動注療法の方が望ましいと思われる<sup>18)</sup>。ただし腫瘍栓による著明なA-P shuntを有する場合にはシャントによる急激な門脈

圧上昇にともなう腹水の貯留や食道静脈瘤の発達や破裂を回避するために、まずシャントを閉鎖後、二期的にリザーバー動注療法やTAIを考慮しても良いかもしれない。

#### 肝炎ウイルス感染の影響について

C型肝炎ウイルス感染とB型肝炎ウイルス感染の有無は予後規定因子ではなかった。文献的にはHBV感染を起因とする肝細胞癌の予後は不良とする報告が多い<sup>19,20)</sup>。その理由として、HCV感染起因の肝細胞癌は分化度が高いこと<sup>21)</sup>、HBV背景の肝細胞癌は門脈浸潤が高頻度であること<sup>20)</sup>、HBV症例は単結節型が少ないこと<sup>19)</sup>などが考えられる。その一方でHBVとHCVでは予後に差は無かったとする報告もある<sup>22)</sup>。

一般的にHCV関与の肝細胞癌は肝組織障害の進行と共に発生頻度が高くなり<sup>23)</sup>、HBV関連のものはde novo発癌が多い傾向にあるとされている<sup>24)</sup>。我々の対象症例は高度進行例であるため、HCV関連のほうが分化度が高いとは言いがたく、両者の間で門脈浸潤と腫瘍の形状に差は無かった。またde novo発生がありうるHBV関連群と肝障害の進行度に比例して発癌するHCV関連群では高度進行肝細胞癌の状態では、肝予備能が共にChild A分類であったとしても、実際の肝障害度はHCV関連群のほうがより進行していることが推測され、このため両者の間に有意差がなかったことも推定される。さらにHCV関連群では多中心性再発が多い<sup>22)</sup>ことも進行肝細胞癌の予後にウイルス感染の有無が関与

しなかった可能性も考えられる。

### 肝機能因子の影響について

肝機能因子で単変量解析、多変量解析いずれもChild B、C群が統計学的に予後不良因子であった。Child A群が生存期間中央値15ヶ月に対して、Child B群が12ヶ月とChild A群が有意に生存期間が長い傾向にあった(Fig.3)。

Child分類はビリルビン値、アルブミン値、腹水の有無、神経症状、栄養状態から総合的に肝予備能を判断できる評価方法であり、Child分類あるいはChild-Pugh分類が予後規定因子であるとする報告が多い<sup>25)</sup>。経カテーテル治療を行うにあたって小肝細胞癌を対象とした区域あるいは亜区域レベルでの塞栓術は背景肝に対する負担が少なくとされている<sup>26)</sup>。関連して、我那覇ら<sup>27)</sup>はTAE後の塞栓範囲と肝機能低下の相関を検討し、Child A群に比べてChild BまたはChild C群では有意にChild-Pughスコアの悪化が発生し、特にChild C症例は予後不良であったと報告している。今回の検討で対象になった肝細胞癌は高度進行例であり、結果的に経カテーテル治療が広範囲に及び、背景肝への負担がさらに増大したと考えられる。

### 腫瘍破裂の影響について

今回の検討では破裂症例が15例含まれていたが、必ずしも予後不良因子とはならなかった。生存期間の中央値は13ヶ月で、非破裂症例の生存期間中央値も13ヶ月であり、統計学的な有意差は認めなかった。破裂症例のなかでも門脈浸潤を有する症例が予後不良となる傾向がみられた。門脈浸潤陰性群が19.5ヶ月に対し、門脈浸潤陽性群は4.9ヶ月であった。15例いずれも結節型で、従来の報告<sup>28)</sup>と同様であった。

肝機能因子では生存期間中央値にあまり差はみられなかったものの、Child A群が生存期間が長い傾向にあった。破裂肝細胞癌に対するTAEは術前の総ビリルビン値が3.0mg/dl以上では予後不良とされている<sup>29)</sup>が、今回対象となった症例はいずれも総ビリルビン値は3.0mg/dl未満でChild C症例は1例のみであった。このうち1ヶ月未満の死亡例は3例でいずれも腫瘍破裂による出血性ショックで全身状態が不良な症例であった。TAE後止血は得られたものの術前の出血に伴う腎不全の進行とこれ

に伴う肝不全併発が死因と考えられた。この結果から術前の肝予備能が比較的良好であっても、輸液や輸血あるいは昇圧剤の投与により出血性ショックから離脱できない場合はTAE後の予後が不良となることが示唆される。

### AFP値の影響について

今回評価の対象となった高度進行肝細胞癌85例のなかで、1ヶ月未満死亡例は腫瘍破裂例3例を含めた9例であった。いずれも門脈浸潤を認め、腫瘍破裂症例以外の6例はいずれも肝予備能Child Bで5例は塊状型であった。このうち4例はAFP値が4桁以上の異常高値を示していた。一般的にAFP高値の肝細胞癌症例はそうでないものと比較し、生物学的悪性度が高いとされており<sup>30),31)</sup>、第15回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>6)</sup>でも肝切除例の累積生存率でAFP値が20 ng/ml以下の群は5年生存率が63.1%であるのに対して、AFP値10,000 ng/ml超の群では33.5%と両者の差は明らかである。我々の結果もこの事実を反映しているものと考えられる。

### 血小板数の影響について

今回の我々の検討では、血小板数が多いほど、生存に関する単変量解析、6ヶ月未満死亡の単変量解析の予後不良因子であった。多変量解析でも予後不良となる傾向がみられた。さらに血小板数 $> 15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ の群は生存期間中央値6ヶ月であったのに対し、血小板数 $\leq 15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ の群は生存期間中央値17ヶ月で、有意差をもって血小板数 $\leq 15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ の群が予後良好であった(Fig.6)。

一般的に血小板数が低ければ、肝の線維化が進行しているとされ<sup>32)</sup>、線維化が進むとC型肝炎を背景にした慢性肝炎患では多中心性発癌を起しやすとの報告がある<sup>33)</sup>。疋田らは初発肝細胞癌に対するRFA治療後の異所再発に関する予測因子の検討において血小板数 $10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未満の群は $10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上の群と比較し、再発率が高かったと報告している<sup>34)</sup>。我々の検討ではこれと相反する結果となった。85症例のうち、3ヶ月未満死亡例は15例であったが、このうち血小板数が $15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ を超えていた症例は9例であり、60%を占めていた。さらに1ヶ月未満死亡9症例のうち $15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以上は7例で78%に達していた。

従って、高度進行肝細胞癌症例においては血小板数低値が必ずしも予後不良因子とはならないことが示唆された。我々が文献を渉猟した範囲ではこの結果と合致する報告は認めなかった。しかし、悪性腫瘍末期には白血球数が中毒顆粒状態にともないしばしば著増することが知られている。同様に血小板数も悪性腫瘍末期、慢性感染症、あるいは急性出血を背景にした患者において、二次性血小板数増加を来すことが知られている<sup>35,36)</sup>。このことから肝細胞癌末期や肝細胞癌破裂にとまなう出血が二次性血小板数増加を来した可能性があると考えられる。

### 無治療症例とIVR治療症例との比較

Nagasue<sup>37)</sup>らは無治療の肝細胞癌100例の検討で99例が1年以内に死亡し、平均生存期間は4ヶ月であったと報告し、また、Llovert<sup>38)</sup>らは無治療の門脈腫瘍栓を有する肝細胞癌では平均生存期間が2.7ヶ月であったと報告している。門脈浸潤陽性症例と塊状型症例では、IVR後の平均生存期間が6ヶ月未満であったことを考慮すると、IVRの生命予後への貢献は必ずしも高いとは言いがたい。今回の検討では1) 門脈浸潤陽性、2) 肝予備能 Child B、C、3) 塊状型、4) AFP値 10,000ng/ml以上、を満たす高度進行肝細胞癌は治療後の生存が1ヶ月未満であった。したがって、このような症例へのIVRによる治療は、患者や家族に説明を行った上で、なお何らかの治療を望むなどに限定すべきと考えられる。

### 本研究の問題点

本研究にはいくつかの限界がある。

1) 症例数が85例と比較的少なかった。このため、それぞれの因子間の比較において、偏りが生じている可能性が考えられる。2) 本研究は比較試験ではない。したがってIVRの治療内容を選択する基準が明確にされておらず、術前の肝予備能や年齢のほか、術前・術中の患者の状態などで術者が主観的に治療内容を決定している。このため、高齢者や全身状態が不良であると判断された場合には肝予備能や門脈浸潤の有無を考慮せず、より負担の少ないTAIが

選択されている可能性がある。さらに、無治療群との比較がなされていない。3) 治療内容も初回のIVRのみで検討している。治療の回数や複数の治療を行った症例に関してはその治療内容についても評価を加えた方が、より高度進行肝細胞癌に対する影響を分析できたと考えられる。

4) 血小板数に関しては治療直前の血小板数のみを評価の対象とした。このため血小板数増多症例の方が予後不良というこれまでの報告と異なる結果が得られた可能性がある。治療前後での血小板数の推移を分析した方が、より正確な解析が得られたと考える。5) 腫瘍マーカーはAFP値のみを評価した。最近の報告では、AFPの中のレンズマメレクチンに親和性を有すL3分画が肝細胞癌の予後を反映する<sup>19)</sup>とされている。また、肝細胞癌の腫瘍マーカーとして血清 protein induced vitamin K absence or antagonist-2 (PIVKA-2) も広く知られており、今後はこれらも評価の対象に加えるべきである。6) 動注リザーバー症例が非常に少なかった。特に門脈浸潤陽性の有する高度進行肝細胞癌症例に対する動注リザーバー生命予後因子としての更なる評価が必要である。

### 結語

1. 門脈浸潤陽性、塊状型、AFP値異常高値、に該当する高度進行肝細胞癌へのTAIの治療成績は不良である。
2. 腫瘍破裂は必ずしも予後不良因子ではない。
3. 血小板数増多は高度進行肝細胞癌に対する経カテーテル療法においては予後不良因子となる可能性がある。

稿を終えるにあたり、御指導、後検閲を賜った東京慈恵会医科大学放射線医学講座福田国彦教授、兼平千裕教授に深甚の謝意を表します。また論文作成にあたり、御協力頂いた富士市立中央病院放射線科および東京慈恵会医科大学付属病院画像診断部の諸先生方に深く感謝致します。

## 参考文献

1. Shiina S, Yasuda H, Muto H, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasmas. *AJR* 1987 ; 149 : 949-952
2. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994 ; 74 : 817-825
3. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 1996 ; 167 : 759-768
4. Inoue K, Akaji H, Nakamura H. Transcatheter oily chemoembolization for the treatment of large hepatocellular carcinoma with an accompanying tumor thrombus in the main branch of the portal vein and arteriportal shunting : report of one patient still surviving after more than seven years. *Radiation Medicine* 1991 ; 9 : 105-107
5. 日本肝癌研究会編. 原発性肝癌取り扱い規約第3版, 金原出版, 東京, 1992.
6. 日本肝癌研究会編. 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998-1999), 2002
7. 高田恵二. 原発性肝細胞癌に対する経カテーテル治療の適応と選択に対する研究—多変量解析による生存期間に関わる因子及びその予後の検討—. *肝臓*1994 ; 35 : 496-508
8. Llado L, Virgili J, Figueras J, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2000 ; 88 : 50-57
9. Ishikawa T, Ichida T, Ishimoto Y, et al. Complete remission of multiple hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis by oral administration of enteric-coated tegafur/uracil. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 1682-1685
10. Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S, et al. Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced StageIVA hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 16 : 452-459
11. Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, et al. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operative hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 46 : 1122-1125, 1999.
12. 市田隆文. 進行性肝細胞癌の内科的治療の進歩. *日消誌*2003 ; 100 : 403-413
13. Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, et al. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *SCVIR* 2001 ; 12 : 847-854
14. Ono Y, Yoshimatu T, Asikaga R, et al. Long-term results of lipiodol-transcatheter arterial embolization with cisplatin or doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000 ; 23 : 564-568
15. 高安幸生, 小竹正昌, 榑崎勝弘, 他. 進行肝細胞癌に対するIVR(4) リザーバーによる動注化学療法. *IVR会誌* 1995 ; 10 : 263-267
16. Sakon M, Nagano H, Dono K, et al. Combined intraarterial 5-Fluorouracil and subcutaneous interferon- $\alpha$  therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 2002 ; 94 : 435-441,
17. Chung YH, Song H, Song BC, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon- $\alpha$  for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000 ; 88 : 1986-1991
18. Sakai Y, Izumi N, Tazawa J, et al. Treatment for advanced hepatocellular carcinoma by transarterial chemotherapy

- using reservoirs or one-shot arterial chemotherapy. *Journal of Chemotherapy* 1997 ; 9 : 347-351
19. 岡本 裕, 玉野正也, 飯島 誠, 他. 比例ハザードモデルを用いた肝細胞癌患者の予後因子についての検討. *日消誌* 2000 ; 97 : 1364-1372
  20. 二宮栄司, 大橋計彦, 村上義史, 他. HCV-Ab陽性肝細胞癌とHBs-Ag陽性肝細胞癌のTAEによる治療効果. *癌と化学療法* 1992 ; 19 : 1763-1766
  21. Liu B, Zhu S, Zhang X, et al. Pathological features of hepatocellular carcinoma carrying hepatitis C virus antigen. *Chung Hua Ping Li Hsueh Tsa Chih* 1997 ; 26 : 297-300
  22. Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M. Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection : tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis C. *Hepatology* 1996 ; 24 : 307-310
  23. Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C- viral infection in Japan. *Hepatology* 1995 ; 22 : 1027-1033
  24. Maeda T, Takenaka K, Taguchi K, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected minute hepatocellular carcinomas. *Hepato-Gastroenterology*, 2000 ; 47 : 498-503
  25. 安森弘太郎. 切除不能肝細胞癌に対する経カテーテル療法に関する研究—多変量解析による生存期間に係わる因子並びにその予測の検討—. *日医放会誌* 1986 ; 46 : 791-803
  26. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma : treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993 ; 188 : 79-83
  27. 我那覇文清, 児山 健, 貞岡俊一, 他. 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術 : 選択的治療の意義. *日医放会誌* 2005 ; 65 : 240-247
  28. Miyamoto M, Sudo T, Kuyama T. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma : a review of 172 Japanese cases. *American Journal of Gastroenterology* 1991 ; 86 : 67-71
  29. Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru F, et al. Intraperitoneal hemorrhage from Hepatocellular carcinoma : emergency chemoembolization or embolization. *Radiology* 1991 ; 180 : 647-651
  30. 山田昌信. 肝細胞癌患者における肝動脈塞栓術の予後に関する研究—多重ロジステック・モデルとCoxの比例ハザードモデルによる解析—. *肝臓* 1987 ; 28 : 898-910
  31. 竹迫賀子, 相良勝郎, 瀬戸貴司, 他. 原発性肝細胞癌の予後因子についての検討. *肝臓* 2002 ; 43 : 395-399
  32. Ono E, Shiratori Y, Okudaira T, et al. Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 1999 ; 15 : 195-200
  33. Kubo S, Yamamoto T, Ikebe T, et al. Relationship between multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma and histology of noncancerous hepatic tissue in patients with chronic hepatitis C. *Jpn. J Cancer Res* 1999 ; 90 : 1076-1080
  34. 疋田隼人, 田中好男, 重川 稔, 他. 初発肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法後の異所再発に関する予測因子の検討. *肝臓* 2006 ; 47 : 209-216
  35. Williams WJ, Beutler E, Erlev AJ, et al. *Hematology*. 4th ed, 1361, McGraw-Hill, Inc., New York, 1990
  36. 松村 到, 金倉 謙. 血小板増多症. *総合臨床* 2002 ; 51 : 1704-1708
  37. Nagasue N, Yukawa H, Hamada T, et al. The natural history of hepatocellular carcinoma. A case of 100 untreated cases. *Cancer* 1984 ; 54 : 1461-1465
  38. Llovert JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1734-1739

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

### 複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619