Original

肝細胞癌に対する第一選択肢の治療法は、マイクロ波凝固壊死療法 (MCN) それとも肝切除？

高見裕子 才津秀樹 佐島秀一 福泉公仁隆 酒井浩徳
 安森弘太郎 村中 光 中島 収 朔 元則

**First choice for the treatment of hepatocellular carcinoma ;
 microwave coagulo-necrotic therapy (MCN) or hepatic resection ?**

Yuko Takami, Hideki Saitsu, Shuichi Sajima, Kunitaka Fukuizumi, Hironori Sakai,
 Kohtaro Yasumori, Hikaru Muranaka, Osamu Nakashima and Motonori Saku

Abstract

Since July 1994, MCN has been used for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in our institute. All our new patients were classified by a new prognostic staging system, modified JIS score, combined liver damage grades (A,B, and C) and TNM staging by the Liver Cancer Study Group of Japan criteria (stage 0 ~ IV).

In the m-JIS score 1 group, cumulative 1-, 3-, and 5-year survival rates in MCN group were 98.3, 87.6, 73.3%, and in hepatic resection (Hr) group were 100, 86.8, 65.1% ($p = 0.8550$). In the m-JIS score 2 group, cumulative 1-, 3-, and 5-year survival rates in MCN group were 98.9, 86.4, 76.2%, and in Hr group were 79.7, 58.9, 58.9% ($p = 0.0001$). In the m-JIS score 3 group, cumulative 1-, 3-, and 5-year survival rates in MCN group were 94.3, 61.4, 36.0%, and in Hr group were 88.9, 71.1, -% ($p = 0.9393$).

In each m-JIS score group, cumulative 1-, 3-, and 5-year survival rates in MCN group and in Hr group were compared. And no difference of survival rates between MCN group and Hr group in each m-JIS score groups was noted.

In conclusion, MCN can be a first choice for the treatment of HCC.

Key words : hepatocellular carcinoma, MCN (microwave coagulo-necrotic therapy), hepatic resection

Accepted on Apr. 8, 2005

独立行政法人国立病院機構九州医療センター肝臓病センター臨床研究部 〒810-8563 福岡市中央区地行浜1-8-1
 Center for Liver Diseases & Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center
 Address : 1-8-1, Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka-city, Fukuoka, 810-8563, Japan

緒言

肝細胞癌（以下HCC）に対するゴールドスタンダードの治療法は、昔も今も常に肝切除であると頑固なほどに信じられてきた。しかし、大部分のHCCは背景に肝硬変を併存しているため肝予備力は少なからず低下しているのが現状であり、そのため肝切除を適応できるHCCは極めて少ない。そこで、このようなHCCの根治と肝機能の温存というジレンマのなかから考案され普及してきたのが、エタノール注入療法（以下PEIT）やマイクロ波凝固壊死療法（以下MCN）、更に最近急速な普及をみせているラジオ波焼却療法（以下RFA）などの肝癌の局所治療法である。これら肝癌局所療法の治療機器が進歩し、またその技術が向上するにつれて、最近ではこれらの局所療法、特にRFAが肝切除に取って代わる勢いで普及している。しかし、その妥当性については両者を比較する報告が極めて少なく、いまだに議論の余地が多く残るところでもある。

そこで今回我々は、当施設開院以来10年にわたって肝切除とともに施行してきたMCNの治療成績を検討し、はたしてHCCに対する第一選択肢の治療法としてふさわしいのはやはり肝切除なのか、それともMCNであるのかを検討したので報告する。

I. 対象と方法

1994年7月～2004年3月末までに当センターにて治療したHCCはのべ1,004例であるが、大部分のHCCは当院あるいは他院においてPEIT, RFA, TAEなどの治療歴があり、過去に治療歴のない新規治療例は399例であった。そこで今回はこの399例中、RFA施行例と重複癌症例を除いた380例（MCN280例, Hr 73例, Hr + MCN 27例）を対象として、その治療成績を検討した（表1）。なお、肝癌進行度（原発性肝癌取扱い規約TNM Tumor Stage）と肝障害度（Liver Damage : LD）からなるmodified-JISスコア（m-JISスコア）でスコア化し（図1）、Kaplan-Meier法にて算出した累積生存率を比較検討した。また、2群間の比較にはLogrank（Mantel-Cox）有意差検定を用い、 $p < 0.01$ を有意とした。

表1 2004年3月末までの新規HCC症例

症例	症例数	平均腫瘍径 (mm)	腫瘍個数 (n)			
			n=1	n=2 or 3	n=4 or 5	n≥6
MCN	280	30.1	118	91	33	38
Hr	73	61.3	61	11	1	1
Hr+MCN	27	43.0	—	15	5	7
合計	380	36.9	平均腫瘍個数2.6個			

A		TNM Tumor Stage			
		I (0)	II (1)	III (2)	IV (3)
Liver Damage	A (0)	0	1	2	3
	B (1)	1	2	3	4
	C (2)	2	3	4	5

B		TNM Tumor Stage			
		I (0)	II (1)	III (2)	IV (3)
Liver Damage	A (0)	2 8	32 56	11 47	9 2
	B (1)	1 19	14 53	0 81	3 2
	C (2)	0 0	0 5	0 2	0 1

図1 A : modified JISスコア
B : modified JISスコア分布
(上段 : Hr群, 下段 : MCN群)

表中に示していないが, Hr + MCN群は1点1例, 2点12例, 3点13例, 4点1例。

1. MCNのアプローチ法とその適応

MCNのアプローチ法としては通常開腹下MCN, 小切開下MCN, 内視鏡下MCN, 経皮的MCNの4つがあげられるが、現在まで経皮的MCNは当施設では1例も行っており、これを除いた残りの3つのアプローチ法を下記のような適応で使い分けている。

まず、肝切除と同じ右肋弓下切開で行う通常開腹下

図2 当センターにおける肝細胞癌の治療戦略

MCNの適応は、①腫瘍径5 cm以下の単発HCC、②肝両葉に散在して存在する多発HCC、③尾状葉など肝門部において主要脈管に接して存在しているHCCとしている。次に、右肋間あるいは肋弓下を5～10cm小切開して行う小切開下MCNの適応は、①腫瘍径5 cm以下で肝表在性単発HCC、②腫瘍径3 cm以下で深在性単発HCC、③小切開創よりすべてをMCN可能な多発HCC、④体腔内に高度癒着を認めるため内視鏡下MCNが困難な単発HCCとしている。最後に内視鏡下MCNの適応は、腫瘍径4 cm以下の肝表在性単発HCCとしている。

2. HCCの治療戦略

HCCの腫瘍径、個数とその局在及び肝予備力の程度などによってMCNと肝切除を使い分けており、その治療方針は図2のようになる。つまり、①直径5 cm以上のHCCには肝切除を優先する、②腫瘍径5 cm以上の主結節の他に小結節が散在する多発HCCに対しては、主結節に対して肝切除を行い、その他の小結節に対してはMCNを施行する、③腫瘍径3 cm以下の単発HCCに対してはMCNを優先するが、肝辺縁などに位置する場合には肝切除を行う、④肝両葉に3 cm以下の小さなHCCが多発する場合にはすべてにMCNを行う。

なお、MCNの適応を腫瘍径5 cm以下と目安にしている理由は、5 cmを超えると膿瘍形成など胆管傷害による合併症の頻度が高くなるためである。しかし肝予備力、年齢、心・肺・腎など主要臓器の重篤な併存病変の有無などにより肝切除に耐術困難と判断された場合には、5 cmを超えるHCCでもしばしばMCNを行っており、腫瘍径は一応の目安と考えている。

図3 初回外科治療380例の累積生存率

II. 結果

今回治療成績を検討した380例全体での1, 3, 5年累積生存率はそれぞれ95.6%, 76.6%, 61.5%であった（図3）。

m-JISスコア別に分類し、1, 3, 5年生存率をそれぞれにみると、0点（10例）ではm-JIS 100%, 100%, 100%, 1点（109例）では98.9%, 87.2%, 70.3%, 2点（137例）では94.0%, 80.0%, 68.4%, 3点（110例）では93.4%, 61.3%, 38.9%, 4点（8例）では100%, 100%, 100%, 5点（1例）では100%, 100%, 100%であった（図4A）。

このうち、症例数の多いm-JISスコア1～3点までを治療法別に1, 3, 5年生存率（%）を比較してみたところ、m-JISスコア1点のHr群（33例）では100%, 86.8%, 65.1%であり、MCN群（75例）では98.3%, 87.6%, 73.3%であった（他Hr + MCN 1例あり、 $p = 0.8550$, 図4B）。

m-JISスコア2点ではHr群（25例）79.7%, 58.9%, 58.9%であり、MCN群（100例）で98.9%, 86.4%, 76.2%, Hr + MCN群（12例）にて80.0%, 64.0%, 0%であり、MCN群が有意に（ $p = 0.0001$ ）、予後良好であった（図4C）。m-JISスコア3点ではHr群（9例）88.9%, 71.1%, 100%, MCN群（88例）94.3%, 61.4%, 36.0%, Hr + MCN群（13例）90.9%, 56.8%, 42.6%であり、1点とともに肝切除群とMCN群との間に有意差は認めなかった（ $p = 0.9393$, 図4D）。

図4 A: m-JISスコア別累積生存率
B: m-JISスコア1 治療法別累積生存率
C: m-JISスコア2 治療法別累積生存率
D: m-JISスコア3 治療法別累積生存率

なお、m-JISスコア1～3点までのMCNを適応あるいは併用した比率は、69.7%、81.8%、91.8%であった。

Ⅲ. 考察

HCCの治療については、外科領域では拡大肝切除かあるいは縮小肝切除かといった論争が久しく続いてきた。また一方では、縮小肝切除を更に腫瘍局所に突き詰めた形の局所治療法が内科領域で考案され進歩してきたことから、「拡大肝切除」対「縮小肝切除」に加えて「外科」対「内科」といった二極化された治療体系がHCCという1つの疾患において展開されてきた。

しかし最近では、根治性の追求以上に肝機能の温存がHCCの予後の延長に寄与していることが周知されるところとなり、外科の分野においても局所治療法が認知されつつあるという印象がある。例えば、永野らは自科の

肝切除成績と第15回原発性肝癌追跡調査のMCTの治療成績を比較することで、腫瘍径が3 cm以上のHCCについては肝切除が第一選択肢としながらも、腫瘍径3 cm未満のHCCにおいては腫瘍の局在等の検討と十分な患者への説明のもとに肝切除あるいは局所療法を選択し、初回治療とすべきであると述べている¹⁾。また、佐々木らも2 cm以下の小HCCにおいては肝機能などの宿主因子や分化度などの腫瘍因子で見ても、術後の治療成績が経皮治療法の治療成績に勝るとは言えないとしている²⁾。

このような報告が外科側から出始めたのはつい最近のように思われるが、我々の施設では以前よりHCCの根治性と肝機能温存を両立することこそが重要であると常に考えており、HCCに対する治療法として肝切除にかかわらず、局所療法としてMCNを使い分ける治療戦略を展開してきた。ただし、我々が言うところのMCNとは経皮的MCTではない。HCCの辺縁より中心部に向かって、複数回にわたり穿刺凝固を繰り返していくことで腫瘍全体の凝固壊死を目標としていることから、全例全身麻酔下で通常開腹下、小切開下あるいは内視鏡下にMCNを施行しており、このアプローチ法を使い分ける

図5 MCNの守備範囲

ことよってのみ多発HCC例やある程度大きなHCCにもMCNが適応し得るものであり、同じマイクロ波を使用しているものの、凝固方法においてもまたその適応範囲においても経皮的MCTとは全く異なる治療法である³⁾⁴⁾。

さて、肝切除とMCNを比較するにあたっては、今回我々はm-JISスコアを用いた。Kudoらにより紹介されたJISスコアは日本肝癌取扱い規約におけるTNM分類と肝機能指標としてChild-Pugh gradeを用いてこれらを合算したものであり、各スコアが重なることなく予後を層別化することから、これまでのCLIPスコアなどよりも優れていると紹介されたが⁵⁾、更にm-JISスコアは肝機能の指標としてChild-Pugh gradeではなくLDを用いたもので、異なる進行度、肝機能を持つHCCの予後をより層別化するものとして最近多施設から報告されているスコアである。TNM Tumor StageのI, II, III, IVを各々0, 1, 2, 3点とし、またLDのABCを0, 1, 2, 点としたその合計0～5点の得点となる（図1A）。

その結果、症例数の多いm-JISスコア1～3点ではスコアが上がるにつれてMCNを利用した率が上昇しており、つまりLDがBであるために肝切除が躊躇されるような症例に対しても、また、多発するために肝切除が追

いつかないような症例に対してもMCNが適応されていることを意味する。MCNを施行したHCCの腫瘍径と個数及びLDで症例をプロットしたのが図5であるが、その約半数が肝切除やPEIT, RFAの適応範囲を超えており、MCNが広い守備範囲を持つことがわかる。

また、その術式別累積生存率を比較すると、各スコアで肝切除群と比較してMCN群が遜色ない治療成績をあげており、MCNが正しく施行されるなら肝切除に匹敵する局所制御能を有していることが証明されたと考えている。山本らも肝機能低下症例や多発症例に対しての開腹下MCNの有用性を認知しながらも、切除が可能な症例に対してMCNを適応するかどうかは今後の課題であるとしているが⁶⁾、今回の我々の治療成績は肝切除を譲らない外科の歴史に局所療法の有効性という一石を投じることを許しているのではないかと考えている。

結 語

今回HCCをm-JISスコア別に肝切除とMCNとで治療成績を比較し、両者の治療成績に差がないことが明らかとなった。また、MCNの適応範囲は肝切除の適応範囲を超えて広いことが示された。このことから、MCNはHCCに対する第一選択肢の治療法としてもよいと考えられた。

References

- 1) 永野浩昭, 左近賢人, 門田守人: 肝細胞癌の治療方針—外科の立場から。コンセンサス癌治療 2: 140-143, 2003
- 2) 佐々木洋, 山田晃正, 大東弘明, 横山茂和, 高地 耕, 宮代 勲, 村田幸平, 土岐祐一郎, 亀山雅男, 石川 治, 今岡真義: 肝細胞癌に対する肝切除。消化器外科 26: 579-585, 2003
- 3) 高見裕子, 才津秀樹, 佐島秀一, 武元良祐, 西 秀博, 宮原稔彦, 福泉公仁隆, 酒井浩徳, 朔 元則: 開腹下マイクロ波凝固壊死療法。消化器の臨床 7: 360-364, 2004
- 4) 才津秀樹, 吉田晃治, 朔 元則, 中山和道: マイクロ波凝固壊死療法(MCN)。消化器外科 21: 481-487, 1998
- 5) Kudo M, Chung H, Osaki Y: Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol 38: 207-215, 2003
- 6) 山本隆嗣, 酒部 克, 田中肖吾, 上西崇弘, 小川雅生, 市川 剛, 裴 正寛, 伊藤孝司, 加藤 裕, 石原寛治, 久保正二, 伊藤 了, 広橋一裕: 肝細胞癌における開腹下microwave coagulation therapy (MCT) の治療成績。J Microwave Surg 22: 79-84, 2004