<原 著>

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関する研究 —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—

高田 恵二*

要 旨：経カテーテル治療が施行された肝細胞癌患者1,319例についていかなる所見が治療後の予後推定に有用であるかを多変量解析を用い検討した。早期死亡に関与する因子の検討のため対象を3カ月未満死亡群と3カ月以上生存群に分け、群別に有用な項目を多重ロジスティック・モデルにて検討すると、有意なt値 ($t^2 \geq 4$) を示したものは門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、腹水の有無、T-Bil 値、TAE の選択であった。長期生存に寄与する因子の検討のため早期死亡例を除き対象を2年未満死亡群と2年以上生存群に分け、多重ロジスティック・モデルにて検討すると、有意なt値を示したものは門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、腹水の有無、T-Bil 値、TAE の選択であった。以上の結果より TAE は予後改善に寄与するが上記条件を複数個有する症例では TAE 施行の是非を熟慮する必要があると考えられた。

索引用語： 肝細胞癌 経カテーテル治療 多変量解析

緒 言

わが国において肝細胞癌は悪性腫瘍による死因のうち高位を占め¹⁾臨床的に非常に重要な疾患である。近年切除率が向上しているが²⁾未だ進行した状態で発見される場合も多く、高率に肝硬変症を合併していること³⁾などにより手術不能症例が依然として多いのが現状である。これに対し肝細胞癌の保存的治療法として血管造影法を応用した各種の治療法、とりわけ肝動脈塞栓術⁴⁾は臨床的有用性がほぼ確立されているがこの方法によっても治療成績は手術施行例と比較して必ずしも十分ではなく、さらに治療成績を向上させるためには予後に影響する因子を明らかにする必要があると考えられる。従来肝動脈塞栓術（以下、TAE）を受けた患者の予後に影響を及ぼす因子についての報告は数多くみられるが⁵⁻¹⁶⁾、そのほとんどは単独ないし2個の因子をカテゴリー別に分類し検討した単変量解析によるものあるいは多変量解析がなされていても対象症例数が少ないものであり、正確な予後予測は困難なものであると思われる。著者らの施設では1,000例以上の肝細胞癌症例を経験し、多変量解析を用いて生存期間に係わる各因子の重みを検討し、これらを総合して客観的に治療後の生存期間を予測する試みを行ったので

報告する。

研究対象

1980年8月より1992年8月までの12年間に大阪市立大学放射線科で肝細胞癌と診断され経カテーテル治療を受け1992年12月まで観察された症例で、経過中治療方法が変更されなかった1,319例を対象とした。患者の平均年齢は60.8歳、男性1,075例、女性244例である。

方 法

1. 治療方法

1) 肝動脈塞栓術（TAE）

TAEの塞栓物質にはスポンゼルを約1mm角の細片とし、造影剤と制癌剤(Mitomycin C, Doxorubicin)を混和しX線透視下に注入した。1983年以降の症例の中では油性造影剤であるlipiodol（1回に1~6ml使用）と制癌剤を混和し肝動脈内に注入後スポンゼル細片にて肝動脈を塞栓する方法（以下LP-TAE）を施行した例もあった。（以下、lipiodol非併用TAE例はGS-TAEと略す）。なおTAE群間での比較では時代的背景因子を考慮してLP-TAEが始められた1983年以降の症例を対象とした。

TAE施行は956例、1983年以降でLP-TAEのみが施行された症例は322例、GS-TAEのみが施行された症例は331例であった。

2) 肝動脈内制癌剤注入療法（動注治療）

抗癌剤はMitomycin C, Doxorubicinを用い、それ

Keiji TAKADA*

*大阪市立大学医学部放射線医学教室

<受付日1994年1月25日>

ぞれ1回に8mg, 16mg以上使用し、かつ注入部位が総肝動脈より末梢の症例を対象とした。動注の方法は通常のカテーテルを用いたもの(one shot infusion, 154例)とバルーンカテーテルにより肝動脈を一時的に遮断して抗癌剤を注入した(BOAI, 209例)の2方法に分類した。

2. 検討方法

1) 治療法別の背景因子の検討

対象症例を治療法別に群別して比較した。

① TAE施行群と動注治療施行群の比較

② LP-TAE施行群とGS-TAE施行群の比較

③ BOAI施行群とone shot infusion施行群の比較

2) 早期死亡例の検討

① 対象症例を3カ月未満死亡群と3カ月以上生存群に群別し比較した。

② 上記の群別において多重ロジスティック・モデルを用いて早期死亡に関与する因子を総合的に評価した。

3) 長期生存例の検討

① 早期死亡例を除き経カテーテル治療症例を2年未満死亡群と2年以上生存群に群別し比較した。

② 早期死亡例を除きTAE施行症例を2年未満死亡群と2年以上生存群を比較した。

③ 早期死亡例を除き動注治療例を2年未満死亡群と2年以上生存群を比較した。

④ 上記の群別において多重ロジスティック・モデルを用いて2年時点の生死に関与する因子を総合的に評価した。

3) 治療法別の累積生存率の検討

4) Coxの比例ハザード・モデルによる累積生存率に関与する因子の総合的評価

5) 背景因子を揃えての治療法別の補正累積生存率曲線の比較検討

予後推定に使用した因子とその程度による群別法を以下に記載する。

A. 腫瘍側因子

a. 腫瘍占拠部位：腫瘍が肝右葉あるいは左葉に限局しているものと両葉に存在しているものの2群に群別した。

b. 腫瘍型：Eggel's classificationに基づいて結節型と非結節型の2群に群別した。

c. 門脈腫瘍栓：経動脈性門脈造影で門脈腫瘍栓が認められなかったもの、2次あるいは3次分枝に腫瘍栓が存在したもの、左右どちらかの1次分枝に腫瘍栓

が存在したもの、左右両方あるいは門脈本幹内に腫瘍栓が存在したものの4群に群別した。

d. 腫瘍占拠率：肝動脈造影にて腫瘍面積が全肝面積の20%未満を占めるもの(E1), 20%以上40%未満を占めるもの(E2), 40%以上60%未満を占めるもの(E3), 60%以上を占めるもの(E4)の4群に群別した。

e. 腫瘍血管の性状：非腫瘍部の肝動脈末梢枝よりも腫瘍血管が太いもの(coarse)と同等のもの(fine)の2群に群別した。

f. 肝動脈門脈短絡(A-P shunt)：肝動脈造影にてA-P shuntが見られなかったもの(A-P-)とA-P shuntが認められたもの(A-P+)の2群に分類した。

g. serum α -fetoprotein(AFP)：自然対数変換した数値を使用した。

B. 宿主側因子

腹水の有無, 性別, 年齢, 赤血球数(RBC), 白血球数(WBC), 血小板数(PLT), Albumin値(ALB), Total bilirubin値(BIL), GOT, GPT値, Cholinesterase値(CHE), およびHepaplastin test値(HEPA)の12項目を使用した。

C. 治療方法

TAE施行群と動注施行群, LP-TAEとGS-TAE施行群, one shot infusionとBOAIの各2群に分類し検討した。

D. 1次効果の判定

1次効果は治療後2~4週後のCTにて判定し, 小山・斉藤班の固形癌取扱い規約に基づきPD, NC, PR, CRの4群に分類した。

E. 統計処理方法

離散量の群間での差の検定は χ^2 検定を連続量の差の検定にはt検定を用い, 有意水準を5%以下とした。なお以下, 有意差を認めなかった宿主側因子は表には示していない。累積生存率はKaplan-Meier法を用い累積生存率の差の検定にはGeneralized Wilcoxon testを用いた。

成 績

1. 治療法別の背景因子の検討

1) TAE施行群と動注治療施行群の比較(Table 1)

TAE施行群は956例, 動注治療群は363例であり, 検討19因子のうち全ての腫瘍側因子が, 宿主側では12因子中7因子で2群間に有意差を認めた。すなわちTAEは動注治療に比べて腫瘍が1葉に限局するもの, 腫瘍型が結節型のもの, 門脈腫瘍栓が高度でないもの, 腫瘍占拠率が小さいもの, 腫瘍血管がcoarseな

Table 1 Characteristic and clinical features of the patients referring to therapy.

Transcatheter therapy					
Parameters	Categories	TAE (%) n=956	Infusion (%) n=363	p	Total n=1,319
Location of tumor	One lobe	752(78.7)	240(66.1)	p<0.001	992(75.2)
Tumor type	Nodular	601(62.9)	89(24.5)	p<0.001	690(52.3)
Tumor thrombus	Absense	737(77.1)	132(36.4)	p<0.001	869(65.9)
	2nd or 3rd	135(14.1)	60(16.5)		195(14.8)
	1st. branch	54(5.6)	41(11.3)		95(7.2)
	Main trunk	30(3.1)	130(35.8)		160(12.1)
Tumor extension	E1	527(55.1)	84(23.1)	p<0.001	611(46.3)
	E2	245(25.6)	86(23.7)		331(25.1)
	E3	119(12.4)	73(20.1)		192(14.6)
	E4	65(6.8)	120(33.1)		185(14.0)
Tumor vesseles	Coarse	747(78.1)	166(45.7)	p<0.001	406(30.8)
A-P shunt	+	50(5.2)	96(26.4)	p<0.001	146(11.1)
AFP (log ng/ml)		2.04±1.15	2.40±1.37	p<0.001	2.14±1.22
Ascites	+	143(15.0)	129(35.5)	p<0.001	272(20.6)
Age (y.o.)		61.4±8.6	59.3±9.0	p<0.001	60.8±8.7
ALB (g/dl)		3.36±0.46	3.10±0.51	p<0.001	3.29±0.48
BIL (mg/dl)		1.19±0.65	1.86±1.03	p<0.001	1.38±0.83
GOT (KU)		81.7±48.0	99.1±66.3	p<0.001	86.5±54.3
CHE (IU)		261±107	198±103	p<0.001	244±110
HEPA (%)		69.3±17.1	62.5±18.0	p<0.001	67.5±17.6
Death within 3 months		60(6.3)	62(17.1)	p<0.001	122(9.2)
Alive over 24 months		206(21.5)	15(4.1)	p<0.001	221(16.8)

Tumor thrombus

2nd or 3rd : 2nd or 3rd order branch of portal vein

1st. branch : 1st. order branch of portal vein

Main trunk : Main trunk of portal vein

Tumor extension

E1 : E<20% on the hepatic arteriogram

E2 : 20%<E<40% on the hepatic arteriogram

E3 : 40%<E<60% on the hepatic arteriogram

E4 : 60%<E on the hepatic arteriogram

ALB : Albumin, BIL : Total bilirubin, CHE : Cholinesterase, HEPA : Hepaplastine test

もの、A-P shunt が存在しないもの、AFP 値が低いもの、腹水がないもの、年齢、Alb、ChE、Hepaplastine test 値が高いもの、T-Bil、GOT 値が低いものに施行されていた。また、3 カ月未満死亡例は動注治療群に高率で、24 カ月以上生存例は TAE 施行群でより高率であった。

2) LP-TAE 施行群と GS-TAE 施行群の比較 (Table 2)

LP-TAE 施行群は322例、GS-TAE 施行群は331例で

あり、腫瘍側因子では7因子中6因子、宿主側では12因子中7因子で2群間に有意差を認めた。すなわち LP-TAE は GS-TAE に比べて腫瘍型が結節型のもの、門脈腫瘍栓が高度でないもの、腫瘍占拠率が小さいもの、腫瘍血管が fine なもの、A-P shunt が存在しないもの、AFP 値が低いもの、腹水がないもの、RBC、WBC、Alb、ChE 値が高いもの、T-Bil、GOT 値が低いものに施行されていた。また、24 カ月以上生存例は LP-TAE 施行群でより高率であった。

Table 2 Characteristic and clinical features of the patients referring to therapy.

TAE (since 1983)					
Parameters	Categories	LP-TAE (%) n=322	GS-TAE (%) n=331	p	Total n=653
Location of tumor	One lobe	242(75.2)	257(77.6)	NS	499(76.4)
Tumor type	Nodular	245(76.1)	185(55.9)	p<0.001	430(65.8)
Tumor thrombus	Absense	288(89.4)	233(70.4)	p<0.001	521(79.8)
	2nd or 3rd	25(7.8)	57(17.2)		82(12.6)
	1st. branch	6(1.9)	25(7.5)		31(4.8)
	Main trunk	3(0.9)	16(4.8)		19(2.9)
Tumor extension	E1	250(77.6)	134(40.5)	p<0.001	384(58.8)
	E2	50(15.5)	99(29.9)		149(22.8)
	E3	18(5.8)	66(19.9)		84(12.9)
	E4	4(1.2)	32(9.7)		36(5.5)
Tumor vesseles	Coarse	222(68.9)	277(83.7)	p<0.001	499(76.4)
A-P shunt	+	6(1.9)	25(7.6)	p<0.001	31(4.7)
AFP (log ng/ml)		1.88±1.02	2.27±1.21	p<0.001	2.08±1.13
Ascites	+	28(8.7)	60(18.1)	p<0.001	88(13.5)
RBC (×10,000/mm ³)		410±57	393±65	p<0.001	402±61
WBC (/mm ³)		5,180±1,840	4,830±1,970	p<0.05	5,000±1,910
ALB (g/dl)		3.43±0.43	3.30±0.46	p<0.001	3.36±0.45
BIL (mg/dl)		1.07±0.54	1.23±0.66	p<0.001	1.15±0.61
GOT (KU)		74.2±36.6	87.0±53.5	p<0.001	80.7±46.4
CHE (IU)		287±111	245±105	p<0.001	266±110
Alive over 24 months		68(21.1)	51(15.4)	p<0.001	119(18.2)

3) BOAI 施行群と one shot infusion 施行群の比較 (Table 3)

BOAI 施行群は209例、one shot infusion 施行群は154例であり、腫瘍側因子では7因子中3因子、宿主側では12因子中3因子で2群間に有意差を認めた。すなわち BOAI は one shot infusion に比べて腫瘍型が結節型のもの、門脈腫瘍栓が高度でないもの、WBC、ChE 値が高いもの、T-Bil 値が低いものに施行されていた。また、腫瘍に対する1次効果は BOAI でより高率であったが24か月以上生存例には差はみられなかった。

2. 早期死亡例の検討

1) 3 か月未満死亡群と3 か月以上生存群の背景因子の検討 (Table 4)

3 か月未満死亡例は122例であり、検討20因子のうち全ての腫瘍側因子が、宿主側では12因子中7因子、及び治療因子で2群間に有意差を認めた。すなわち、腫瘍が両葉に存在するもの、腫瘍型が非結節型のもの、門脈腫瘍栓が高度なもの、腫瘍占拠率が大きいもの、

腫瘍血管が fine なもの、A-P shunt が存在するもの、AFP 値が高いもの、腹水が存在するもの、Alb、ChE、Hepaplastine test 値が低いもの、T-Bil 値が高いもの、治療法として動注治療が選択されたもので3 か月未満死亡がより高率であった。

2) 多重ロジスティック・モデルによる3 か月生死にかかわる予後因子の検討 (Table 5)

検討した20因子のうち有意な t 値 ($t^2 \geq 4$) を示したものは腫瘍側因子のうち、門脈腫瘍栓の程度 ($t = -5.571$)、腫瘍占拠率 ($t = -3.931$) の2因子と宿主側因子のうち、腹水の有無 ($t = -4.524$)、T-Bil 値 ($t = -3.030$) の2因子、および治療として TAE を施行したこと ($t = -2.860$) の計5因子であった。

3. 長期生存例の検討

1) 経カテーテル治療全例における2年以上生存例と2年未満死亡例との背景因子の検討 (Table 6)

2年以上生存例は221例、2年未満死亡例は756例であった。両群間に有意差のみられた因子は腫瘍側因子

Table 3 Characteristic and clinical features of the patients referring to therapy.

Infusion					
Parameters	Categories	BOAI (%) n=209	One shot (%) n=154	p	Total n=363
Location of tumor	One lobe	145(69.4)	95(62.1)	NS	240(66.3)
Tumor type	Nodular	60(28.7)	29(18.3)	p<0.05	89(24.3)
Tumor thrombus	Absense	83(39.7)	49(31.4)	p<0.05	132(36.2)
	2nd or 3rd	41(19.6)	19(12.4)		60(16.6)
	1st. branch	21(10.0)	20(13.1)		41(11.3)
	Main trunk	64(30.6)	66(43.1)		130(35.9)
Tumor extension	E1	59(28.2)	25(15.7)	p<0.01	84(22.9)
	E2	54(25.8)	32(20.9)		86(23.8)
	E3	43(20.6)	30(19.6)		73(20.2)
	E4	53(25.4)	67(43.8)		199(54.7)
Tumor vesseles	Coarse	96(45.9)	70(45.8)	NS	166(45.9)
A-P shunt	+	50(23.9)	46(30.1)	NS	96(26.5)
AFP (log ng/ml)		2.33±1.32	2.50±1.44	NS	2.40±1.37
WBC (/mm ³)		5,330±2,180	4,790±2,010	p<0.05	5,100±2,130
BIL (mg/dl)		1.74±0.95	2.03±1.12	p<0.01	1.86±1.04
CHE (IU)		213±103	178±100	p<0.01	198±103
Initial response	PD	83(39.7)	106(68.6)	p<0.001	189(51.9)
	NC	74(35.4)	26(17.0)		100(27.6)
	PR	31(14.8)	15(9.8)		46(12.7)
	CR	21(10.0)	7(4.6)		28(7.7)
Alive over 24 months		8(3.8)	7(4.5)	NS	15(4.1)

として腫瘍の占拠部位、腫瘍型、門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、腫瘍血管の性状、A-P shuntの有無、AFP値の7因子、宿主側因子として腹水の有無、Alb、T-Bil、Che、Hepaplastine test値の5因子および治療方法(TAEと動注)であった。

2) TAE施行群における2年以上生存例と2年未満死亡例との背景因子の検討 (Table 7)

2年以上生存例は119例、2年未満死亡例は284例であった。両群間に有意差のみられた因子は腫瘍側因子として腫瘍型、門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、A-P shuntの有無、AFP値の5因子、宿主側因子として腹水の有無、Alb、T-Bil、Che、Hepaplastine test値の5因子および治療方法(LP-TAEとGS-TAE)であった。

3) 動注施行群における2年以上生存例と2年未満死亡例との背景因子の検討 (Table 8)

2年以上生存例は15例、2年未満死亡例は289例であった。両群間に有意差のみられた因子は腫瘍側因子、治療法ではなく宿主側因子として Alb、T-Bil の2因

子であり1次効果にも有意差が認められた。

4) 多重ロジスティック・モデルによる長期生存(2年生存)にかかわる予後因子の検討 (Table 9)

① 経カテーテル治療全例における予後因子

検討した20因子中有意なt値を示したものは腫瘍側因子として門脈腫瘍栓の程度(t=-3.373)、腫瘍占拠率(t=-4.322)の2因子、宿主側因子としては腹水の有無(t=-2.636)、T-Bil値(t=-4.861)の2因子、および治療方法としてTAEの施行(t=2.710)の計5因子であった。

② 1983年以降TAE施行群における予後因子

検討した20因子中有意なt値を示したものは腫瘍側因子としては門脈腫瘍栓の程度(t=-2.562)、腫瘍占拠率(t=-2.045)の2因子、宿主側因子としてはT-Bil値(t=-2.980)、および治療方法としてlipiodol併用(t=3.469)の計4因子であった。

③ 動注治療施行群における予後因子

検討した20因子中有意なt値を示したものは得られなかった。

Table 4 Characteristic and clinical features of the patients referring to survival period (3 months).

Transcatheter therapy					
Parameters	Categories	Over 3 months (%) n=1,197	Within 3 months (%) n=122	p	Total n=1,319
Tumor location	Both lobes	280(23.4)	47(38.5)	p<0.001	327(24.8)
Tumor type	Not Nodular	529(44.2)	100(82.0)	p<0.001	629(47.7)
Tumor thrombus	Absense	839(70.1)	30(24.6)	p<0.001	869(65.9)
	2nd or 3rd	171(14.3)	24(19.7)		195(14.8)
	1st. branch	75(6.3)	20(16.4)		95(7.2)
	Main trunk	112(9.4)	48(39.3)		160(12.1)
Tumor extension	E1	590(49.3)	21(17.2)	p<0.001	611(46.3)
	E2	310(25.9)	21(17.2)		331(25.1)
	E3	165(13.8)	27(22.1)		192(14.6)
	E4	132(11.0)	53(43.4)		185(14.0)
Tumor vesseles	Fine	347(29.0)	59(48.4)	p<0.001	406(30.8)
A-P shunt	+	110(9.2)	36(29.5)	p<0.001	146(11.1)
AFP (log ng/ml)		2.09±1.20	2.56±1.37	p<0.001	2.14±1.22
Ascites	+	213(17.8)	59(48.4)	p<0.001	272(20.6)
ALB (g/dl)		3.32±0.47	3.03±0.53	p<0.001	3.29±0.48
BIL (mg/dl)		1.32±0.77	1.99±1.11	p<0.001	1.38±0.83
CHE (IU)		249±110	186±96	p<0.001	244±110
HEPA (%)		68.2±17.6	60.5±16.5	p<0.001	67.5±17.6
Therapy	TAE	896(72.6)	60(49.2)	p<0.001	956(72.5)
	Infusion	301(27.4)	62(50.8)		363(27.5)

Table 5 Valuable parameters for predicting prognosis using multivariate logistic model.

Transcatheter therapy n=1,319 (3 months death)

Parameters	Coefficient	Standard error	t value
Tumor location	-0.0320	0.2537	-0.126
Tumor type	-0.4763	0.3242	-1.469
Tumor thrombus	-0.4890	0.0878	-5.571
Tumor extension	-0.4848	0.1233	-3.931
Tumor vesseles	0.3572	0.2316	1.542
A-P shunt	-0.1754	0.3019	-0.581
AFP	-0.0818	0.0798	-1.025
Ascites	-1.1732	0.2593	-4.524
BIL	-0.4187	0.1382	-3.030
TAE	-0.8052	0.2816	-2.860

1次効果を加えた21因子で同様の検討を行ったところ有意なt値を示したのは、T-Bil値(t=-2.019)、動注治療による1次効果(t=3.849)の計2因子であった。

4. 治療法別の累積生存率の検討

早期死亡例を含めて対象症例全例を治療方法群別に累積生存率曲線を算出し比較検討した。TAE施行群の1年、2年、3年生存率はそれぞれ65.1%、37.4%、

Table 6 Characteristic and clinical features of the patients referring to survival period (24 months).

Transcatheter therapy (24 months)

Parameters	Categories	Over 24 months (%) n=221	Within 24 months (%) n=756	p	Total n=977
Tumor location	One lobe	189(85.5)	578(76.5)	p<0.01	767(78.5)
Tumor type	Nodular	154(69.1)	306(40.5)	p<0.001	460(47.1)
Tumor thrombus	Absense	193(87.3)	398(52.6)	p<0.001	591(60.5)
	2nd or 3rd	20(9.0)	137(18.1)		157(16.1)
	1st. branch	3(1.4)	79(10.4)		82(8.4)
	Main trunk	5(2.3)	142(18.8)		147(15.0)
Tumor extension	E1	148(67.0)	248(32.8)	p<0.001	396(40.5)
	E2	52(23.5)	211(27.9)		263(26.9)
	E3	13(5.9)	146(19.2)		159(16.3)
	E4	8(3.6)	151(19.9)		159(16.3)
Tumor vesseles	Coarse	179(81.0)	507(73.9)	p<0.001	686(70.2)
A-P shunt	+	5(2.3)	111(14.7)	p<0.001	116(11.9)
AFP (log ng/ml)		1.94±1.10	2.27±1.29	p<0.001	2.19±1.26
Ascites	+	17(7.7)	226(29.9)	p<0.001	243(24.9)
ALB (g/dl)		3.41±0.42	3.20±0.50	p<0.001	3.25±0.49
BIL (mg/dl)		1.03±0.42	1.60±0.95	p<0.001	1.47±0.89
CHE (IU)		275±101	218±102	p<0.001	231±104
HEPA (%)		72.3±16.5	66.4±18.3	p<0.001	67.7±18.0
Therapy	TAE	206(93.2)	467(61.8)	p<0.001	673(68.9)
	Infusion	15(6.8)	289(38.2)		304(31.1)

21.6%, 中間生存日数は553日, 動注治療施行群では22.4%, 7.2%, 4.6%, 164日であり TAE 施行群の方が0.1%以下の危険率で予後良好であった。

LP-TAE 施行群の1年, 2年, 3年生存率はそれぞれ84.6%, 62.1%, 43.1%, 中間生存日数は974日, GS-TAE 施行群では54.9%, 22.8%, 9.4%, 396日であり, LP-TAE 施行群の方が0.1%以下の危険率で予後良好であった。

BOAI 施行群の1年, 2年, 3年生存率はそれぞれ30.0%, 7.9%, 5.0%, 中間生存日数は202日, one shot infusion 群では11.9%, 5.2%, 3.5%, 127日であり, BOAI 施行群の方が0.1%以下の危険率で予後良好であった。

5. Cox の比例ハザードモデル治療後の予後因子の検討 (Table 9)

累積生存率に最も強く寄与する因子を Cox の比例ハザードモデルにて算出した。

1) 経カテーテル治療全例における予後因子

検討した20因子のうち有意なt値を示したものは腫

瘍側因子として腫瘍型 ($t = -3.131$), 門脈腫瘍栓の程度 ($t = -7.896$), 腫瘍占拠率 ($t = -6.932$), AFP 値 ($t = -2.458$) の4因子, 宿主側因子として腹水の有無 ($t = -5.675$), T-Bil 値 ($t = -10.175$) の2因子, および治療方法として TAE の施行 ($t = 3.080$) の計7因子であった。

2) 1983年以降 TAE 施行群における予後因子

検討した20因子のうち有意なt値を示したものは腫瘍側因子として門脈腫瘍栓の程度 ($t = -5.872$), 腫瘍占拠率 ($t = -4.054$) の2因子, 宿主側因子として腹水の有無 ($t = -4.864$), T-Bil 値 ($t = -7.584$) の2因子, および治療方法として lipiodol 併用 ($t = 4.689$) の計5因子であった。

3) 動注治療施行群における予後因子

検討した20因子のうち有意なt値を示したものは腫瘍側因子として門脈腫瘍栓の程度 ($t = -2.270$), 宿主側因子として Alb 値 ($t = 2.687$), T-Bil 値 ($t = -3.332$) の2因子, および動注方法として BOAI の施行 ($t = 3.417$) の計4因子であった。

Table 7 Characteristic and clinical features of the patients referring to survival period (24 months).

TAE (since 1983)(24 months)

Parameters	Categories	Over 24 months (%) n=119	Within 24 months (%) n=284	p	Total n=403
Tumor location	One lobe	104(87.4)	228(80.2)	NS	332(82.4)
Tumor type	Nodular	90(75.6)	157(55.3)	p<0.001	247(61.3)
Tumor thrombus	Absense	108(90.8)	196(69.0)	p<0.001	304(75.4)
	2nd or 3rd	10(8.4)	46(16.2)		56(13.9)
	1st. branch	0(0.0)	25(8.8)		25(6.2)
	Main trunk	1(0.8)	17(6.0)		18(4.5)
Tumor extension	E1	88(73.9)	123(43.3)	p<0.001	211(52.4)
	E2	22(18.5)	80(28.2)		102(25.3)
	E3	6(5.0)	58(20.4)		64(15.9)
	E4	3(2.5)	23(8.1)		26(6.5)
Tumor vesseles	Coarse	99(83.2)	230(81.0)	NS	329(81.6)
A-P shunt	+	1(0.8)	18(6.3)	p<0.05	19(4.7)
AFP (log ng/ml)		1.93±1.10	2.28±1.17	p<0.01	2.18±1.16
Ascites	+	9(7.6)	64(22.5)	p<0.001	73(18.1)
ALB (g/dl)		3.41±0.41	3.29±0.46	p<0.001	3.32±0.45
BIL (mg/dl)		1.02±0.41	1.32±0.73	p<0.001	1.23±0.67
CHE (IU)		288±101	238±99	p<0.001	253±102
HEPA (%)		73.4±14.9	68.9±18.4	p<0.05	70.2±17.5
Therapy	LP-TAE	68(57.1)	70(24.6)	p<0.001	138(34.2)
	GS-TAE	51(42.9)	214(75.4)		265(65.8)

6. 背景因子を揃えての累積生存率曲線を用いた治療後の予後の検討

各治療法により背景因子に差が認められるのでCoxの比例ハザードモデルより予後に寄与すると算出された各因子が比較する両者で同等であったと仮定し、その寄与率から補正生存率曲線を求め背景因子を揃えての治療後の予後を比較検討した。各因子は質的因子の場合は最大同数を示したカテゴリー、量的因子は平均値をもって揃えて検討した。

1) TAE施行群と動注治療施行群との比較 (Fig. 1)

経カテーテル治療を施行された症例がすべて結節型、門脈腫瘍栓なく、腫瘍占拠率が20%以下、AFP値が100ng/ml、腹水なく、T-Bil値が1.5mg/mlであったとしてもTAE施行群の方が動注治療施行群よりも0.1%以下の危険率で予後良好であった。

2) LP-TAE施行群とGS-TAE施行群との比較 (Fig. 2)

TAEを施行された症例がすべて門脈腫瘍栓なく、腫瘍占拠率が20%以下、腹水なく、T-Bil値が1.2mg/

Fig. 1 Regression models of TAE and Infusion

mlであったとしてもLP-TAE施行群の方がGS-TAE施行群よりも0.1%以下の危険率で予後良好であった。

3) BOAI施行群とone shot施行群との比較 (Fig. 3)

動注治療を施行された症例がすべて門脈腫瘍栓なく、Alb値が3.1g/dl、T-Bil値が1.8mg/mlであった

Table 8 Characteristic and clinical features of the patients referring to survival period (24 months).

Infusion (24 months)					
Parameters	Categories	Over 24 months (%) n=15	Within 24 months (%) n=289	p	Total n=304
Tumor location	One lobe	11(73.3)	189(65.4)	NS	200(65.8)
Tumor type	Nodular	3(20.0)	65(22.5)	NS	68(22.4)
Tumor thrombus	Absense	5(33.3)	94(32.5)	NS	99(32.6)
	2nd or 3rd	4(26.7)	49(17.0)		53(17.4)
	1st. branch	2(13.3)	32(11.1)		34(11.2)
	Main trunk	4(26.7)	114(39.4)		118(38.8)
Tumor extension	E1	2(13.3)	58(20.1)	NS	60(19.7)
	E2	5(33.3)	69(23.9)		74(24.3)
	E3	4(26.7)	61(21.1)		65(21.4)
	E4	4(26.7)	101(34.9)		105(34.5)
Tumor vesseles	Coarse	8(53.3)	131(45.3)	NS	139(45.7)
A-P shunt	+	3(20.0)	76(26.3)	NS	79(26.0)
AFP (log ng/ml)		2.51±1.43	2.42±1.40	NS	2.43±1.40
ALB (g/dl)		3.37±0.49	3.04±0.50	p<0.05	3.06±0.51
BIL (mg/dl)		1.29±0.64	1.99±1.07	p<0.001	1.95±1.06
Thrapy	BOAI	8(53.3)	153(52.9)	NS	161(53.0)
	one shot	7(46.7)	135(47.1)		142(47.0)
Initial response	PD	0(0.0)	186(64.4)	p<0.001	186(61.2)
	NC	0(0.0)	54(18.7)		54(17.8)
	PR	5(33.3)	34(11.8)		39(12.8)
	CR	10(66.7)	15(5.2)		25(8.2)

Fig. 2 Regression models of LP-TAE and GS-TAE

としても BOAI 施行群の方が one shot 動注施行群よりも 0.1% 以下の危険率で予後良好であった。

考 察

肝細胞癌に対する根治的な治療方法は肝切除術であるが肝細胞癌は肝硬変を合併していることが多く²⁾、さらに肝細胞癌の発育形式が多中心性であることより

Fig. 3 Regression models of BOAI and one shot

肝切除術の施行率は高くない、手術不能肝細胞癌に対する経カテーテル治療として従来は抗癌剤の動注療法が施行されていたが充分な治療効果は得られていなかった¹⁷⁾。TAE が施行されるようになり手術不能症例の予後は改善され、施行例数の増加とともに長期生存例も数多く経験されるようになった。一方、早期死亡

Table 9 Valuable parameters for predicting prognosis using multivariate logistic model.

Transcatheter therapy n=976 (24 months death)			
Parameters	Coefficient	Standard error	t value
Tumor location	-0.0937	0.2515	-0.372
Tumor type	-0.0520	0.2148	-0.242
Tumor thrombus	-0.5523	0.1637	-3.373
Tumor extension	-0.5404	0.1251	-4.322
Tumor vesseles	0.0081	0.2213	0.037
A-P shunt	-0.2175	0.5978	-0.364
AFP	-0.1162	0.0784	-1.481
Ascites	-0.8029	0.3046	-2.636
BIL	-0.8926	0.1836	-4.861
TAE	0.8591	0.3171	2.710
TAE (since 1983) n=403 (24 months death)			
Parameters	Coefficient	Standard error	t value
Tumor location	-0.2796	0.3959	-0.706
Tumor type	-0.0438	0.3196	-0.137
Tumor thrombus	-0.8505	0.3319	-2.562
Tumor extension	-0.4474	0.2188	-2.045
Tumor vesseles	0.0480	0.3464	0.139
A-P shunt	-0.0653	1.2081	-0.052
AFP	-0.2132	0.1208	-1.765
Ascites	-0.8274	0.4038	-2.049
BIL	-0.8475	0.2844	-2.980
LP-TAE	0.9259	0.2669	3.469
Infusion n=304 (24 months death)			
Parameters	Coefficient	Standard error	t value
Tumor location	-0.4031	0.7092	-0.568
Tumor type	-0.3334	0.8655	-0.385
Tumor thrombus	-0.4339	0.3523	-1.232
Tumor extension	-0.0379	0.3511	-0.108
Tumor vesseles	0.3046	0.5900	0.516
A-P shunt	-0.0478	0.8343	-0.057
AFP	-0.1321	0.2075	-0.637
BOAI	0.0228	0.5712	0.040
Infusion (add initial response) n=304 (24 months death)			
Parameters	Coefficient	Standard error	t value
Tumor location	-1.2858	1.0480	-1.227
Tumor type	-0.6775	1.1117	-0.609
Tumor thrombus	-0.6419	0.5178	-1.240
Tumor extension	-0.2549	0.5473	-0.466
Tumor vesseles	1.2352	0.8799	1.404
A-P shunt	-1.1842	1.2594	-0.940
AFP	-0.2334	0.3363	-0.694
BIL	-0.4520	0.2239	-2.019
BOAI	1.0327	0.8121	1.272
Initial reponse	3.4035	0.8843	3.849

Table 10 Evaluation of prognostic parameters by Cox's proportional hazard model.

Transcatheter therapy n=1,319

Parameters	Coefficient	Standard error	t value
Tumor location	-0.1141	0.0854	-1.335
Tumor type	-0.2770	0.0885	-3.131
Tumor thrombus	-0.3441	0.0436	-7.896
Tumor extension	-0.2827	0.0408	-6.932
Tumor vesseles	0.0388	0.0774	0.501
A-P shunt	-0.0951	0.1273	-0.747
AFP	-0.0385	0.0279	-2.458
Ascites	-0.5428	0.0956	-5.675
BIL	-0.4609	0.0453	-10.175
TAE	0.2798	0.0907	3.080

TAE (since 1983) n=653

Parameters	Coefficient	Standard error	t value
Tumor location	-0.0155	0.1555	-0.100
Tumor type	-0.1935	0.1411	-1.371
Tumor thrombus	-0.4647	0.0791	-5.872
Tumor extension	-0.2896	0.0714	-4.054
Tumor vesseles	0.0770	0.1464	0.526
A-P shunt	-0.5020	0.2614	-1.920
AFP	-0.0948	0.0486	-1.950
Ascites	-0.7236	0.1488	-4.864
BIL	-0.7182	0.0947	-7.584
LP-TAE	0.6149	0.1311	4.689

Infusion n=363

Parameters	Coefficient	Standard error	t value
Tumor location	-0.0999	0.1399	-0.714
Tumor type	-0.0797	0.1877	-0.425
Tumor thrombus	-0.1455	0.0659	-2.207
Tumor extension	-0.1290	0.0656	-1.966
Tumor vesseles	0.2025	0.1205	1.681
A-P shunt	-0.2408	0.1575	-1.528
AFP	-0.0268	0.0456	-0.587
ALB	0.4598	0.1711	2.687
BIL	-0.2862	0.0859	-3.332
BOAI	0.4151	0.1215	3.417

や quality of life の低下等 TAE が悪影響を及ぼしたと推定される症例すなわち経カテーテル治療方法が適切でなかったと思われる症例も経験される。そこで肝

細胞癌に対する経カテーテル治療の適応と選択に関して基準となる指標を明らかにするため著者は手術不能肝細胞癌の予後の推測を種々の解析方法を試み検討し

た。

まず治療法の適応外を設定するため治療後3カ月未満に死亡し本法の選択が不適当であったと思われる症例について検討した。症例数は1,319例中122例であった。多重ロジスティック・モデルで治療後3カ月未満に死亡すると推定される有意な危険因子は門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、腹水の有無、T-Bil値、TAEの施行であった。すなわち治療の適応として動注治療は比較的安全に施行可能であるが、門脈内腫瘍栓が高度で、腫瘍占拠率が大きく、腹水が存在し、T-Bil値が高い症例ではTAEの施行は早期死亡を来す確率が高いことを示している。

TAEの適応条件として最も重要な所見として門脈腫瘍栓の状態と諸家らはすでに報告している^{5,6,18-20}。しかし他の危険因子を含めてどの程度までならTAEの適応があるかは明確には示されていない。著者の検討では門脈本幹、左右1次分枝ともに腫瘍栓が認められた場合は他の有意な危険因子がいかにあってもTAEの適応はないと推定された。

次に2年以上生存例の検討から経カテーテル治療によって2年以上生存しうる確率の高い症例は門脈内腫瘍浸潤が高度でなく、腫瘍占拠率が小さく、腹水がなく、T-Bil値が低く、治療としてTAEが選択された症例と考えられた。

TAEに限れば門脈内腫瘍浸潤が高度でなく、腫瘍占拠率が小さく、T-Bil値が低く、治療としてLP-TAEが選択された症例と考えられた。また動注治療では腫瘍側因子、動注方法に関わらず、T-Bilが高値でない場合奏効すれば長期生存が得られると考えられた。

次に打ち切り例を含めて予後の検討を行うために治療法別による累積生存率曲線と多変量解析型の生命表法であるCoxの比例ハザードモデルを用いて検討した。累積生存率曲線による検討では動注治療よりもTAEが、GS-TAEよりもLP-TAEが、one shot infusionよりもBOAIの方が良好な予後を示した。しかし各治療法はその背景因子が異なっているので各治療が予後改善に寄与しているかどうかをCoxの比例ハザードモデルにて生存期間に寄与する因子を算出した。

経カテーテル治療全例における検討では生存期間の延長に不利となる条件因子として腫瘍型が非結節型であること、門脈腫瘍栓が存在すること、腫瘍占拠率が大きいこと、AFP高値、腹水が存在すること、T-Bil値が高いことであった。生存期間の延長に有利となる条

件因子は動注よりTAEを選択することであった。

TAE施行例の検討では生存期間の延長に不利となる条件として門脈腫瘍栓が存在すること、腫瘍占拠率が大きいこと、腹水が存在すること、T-Bilが高値であることであった。生存期間延長に有利となる条件としてはlipiodolを併用することであった。山田らはlipiodol使用について肝機能に及ぼす影響を考慮して多量投与に対して警告をしているが今回6ml以下の使用では、統計的に非使用と比べ差が認められた。

動注施行例での検討では生存期間延長に不利となる条件としては門脈腫瘍栓が存在すること、T-Bilが高値であることであった。生存期間延長に有利となる条件としてはAlb値が高いこと、BOAIを施行することであった。

算出された寄与率から補正生存率曲線を求めた。これにより他の関連因子の影響を除いて各治療法の予後と比較することが可能でありTAEは動注治療より、LP-TAEはGS-TAEより、BOAIはone shot infusionより治療後の予後は良好であることが判明した。

今回の種々の統計の解析結果はretrospectiveなもので各治療法が自然経過に悪影響を及ぼしたか否かについてはそれぞれの因子について細かく階層化を行ってcontrol studyを行うことが必要であり、今回の検討から結論づけることはできないが肝細胞癌に対する経カテーテル治療法の選択の是非に際して考慮すべき予後因子が集約され、予後推定の1つの指標となると考えられた。

結 語

経カテーテル治療が施行された肝細胞癌患者1,319例について、予後と予後に関与する因子を検討し、以下の結果を得た。

1) 3カ月未満に死亡するか否かを判別する重要な因子は門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、腹水の有無、T-Bil値、TAEの施行であった。

2) 2年以上生存するか否かを判別する重要な因子は門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、腹水の有無、T-Bil値、TAEの施行であった。

3) TAE施行群にて2年以上生存するか否かを判別する重要な因子は門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、腹水の有無、T-Bil値、lipiodol併用であった。

4) 動注施行群にて2年以上生存するか否かを判別する重要な因子は腫瘍側因子、動注方法にはみられず、T-Bil値および1次効果であった。

5) Coxの比例ハザードモデルにて累積生存率に

もっとも強く寄与する因子は腫瘍型、門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、AFP値、腹水の有無、T-Bil値、TAEの施行であり、TAE施行群に限ると門脈腫瘍栓の程度、腫瘍占拠率、腹水の有無、T-Bil値、lipiodol併用であり、動注施行群に限ると門脈腫瘍栓の程度、Alb値、T-Bil値、BOAIの施行であった。

文 献

- 1) 厚生省統計協会：国民衛生の動向。厚生指針、p55—58, 1985
- 2) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第7報—。肝臓 27: 1161—1169, 1986
- 3) 小林健一：原発性肝癌の臨床。内科Mook, p82—88, 1982, 金原出版
- 4) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治, 他：各種悪性腫瘍に対するtranscatheter arterial embolization therapyの経験。脈管学 18: 563—571, 1978
- 5) 山田龍作, 貫野 徹, 井本正巳, 他：肝細胞癌に及ぼす動脈塞栓療法施行例の予後に及ぼす因子の検討。肝臓 22: 1577—1582, 1981
- 6) 中尾宣夫, 三浦行矣, 高安幸生, 他：原発性肝細胞癌における肝動脈塞栓術の効果と予後からみた適応の検討。肝臓 24: 1291—1297, 1983
- 7) 葛城正巳, 松尾尚樹, 大石 元, 他：肝細胞癌のX線学的腫瘍形態と肝動脈塞栓術の予後との相関性。臨放 29: 29—35, 1984
- 8) 安森光太郎：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。日本医放会誌 46: 791—803, 1986
- 9) 浜田辰巳, 田村健治, 吉田明生, 他：切除不能肝細胞癌に対する動脈塞栓療法の効果の検討。日本医放会誌 48: 181—190, 1988
- 10) 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。肝臓 28: 898—911, 1987
- 11) 大元謙治, 山本晋一郎, 井出口清治, 他：多変量解析による肝動脈塞栓術の適応の評価。肝胆膵 15: 263—268, 1987
- 12) 伊神 勲, 横山佳明, 佐々木泰輔, 他：肝細胞癌に対する経カテーテル肝動脈塞栓療法(TAE)施行例の生存期間に係わる因子並びにその予測の検討。弘前医学 40: 404—415, 1988
- 13) 泉 良平, 清水康一, 荻下和久, 他：肝細胞癌に対する動注化学療法による長期生存例の検討。癌と化学療法 16: 2965—2968, 1989
- 14) 磯野伸治, 江原正明, 大藤政雄, 他：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法の有効性。肝臓 32: 604—612, 1991.
- 15) 斉藤 章, 折出光敏, 三浦 健, 他：切除不能原発性肝癌症例の臨床検査値による病態把握と予後に関する検討。基礎と臨床 25: 141—154, 1991
- 16) 塩山靖和：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法の予後因子の推計学的検討。和歌山医学 40: 449—458, 1989
- 17) 貫野 徹, 門奈丈之, 丸毛俊明, 他：肝細胞癌に対する動注塞栓法と抗癌剤One shot動注法の治療効果の比較検討。肝臓 23: 622—628, 1982
- 18) 松尾尚樹, 大石 元, 仲川房幸, 他：肝動脈塞栓術(TAE)による長期生存肝細胞癌の検討。日消誌 83: 1176—1186, 1986
- 19) 山田龍作, 諏訪和宏, 佐藤守男, 他：TAE療法の選択とその治療成績。外科 48: 348—353, 1986
- 20) 高田恵二, 中村健治, 真鍋隆夫, 他：高度脈管進展肝細胞癌に対する経カテーテル治療の適応と選択。肝臓 33: 531—540, 1992

Transcatheter therapy for hepatocellular carcinoma —Analysis of prognostic factors, and predicted prognoses by multivariate analysis—

Keiji TAKADA*

The pre treatment characteristics of 1319 patients with unresectable hepatocellular carcinoma who were diagnosed from August 1980 to August 1992 were analyzed for the predictability of prognoses. Among these, 956 were treated by transcatheter arterial embolization; 363, by transcatheter arterial chemoinfusion.

Multivariate analysis was used to determine the weight of characteristics and predictability of patients' survivals. Based on clinical and angiographic findings, following 20 characteristics were analyzed: sex, age, ascites, RBC, WBC, Platelet, Alb, T. Bil, GOT, GPT, ChE, Hepaplastin test, location of tumor, Egge's classification, portal vein invasion, tumor extension, tumor vessels, arterio-portal shunt, serum α -fetoprotein (AFP) and treatment regimen. 1319 patients were classified into the two groups according to survival period after treatment; the patients who died in 3 months and the patients who survived over 3 months, the patients who died in 24 months and the patients who survived over 24 months. The analyzed by multivariate logistic model revealed that portal tumor thrombus, tumor extension, ascites, T. Bil, TAE were valuable factors for the prediction of the prognosis after treatment. These results led to conclude that the indication of transcatheter therapy should be well discussed in the patients who had some of factors such as portal tumor thrombus, high tumor extension, ascites and high T. Bil.

* Department of Radiology, Osaka City University Medical School (Osaka)