

論文の内容の要旨

論文題目 主として内科治療を施行した肝細胞癌患者に
おける肝外転移:発生予測因子と予後

指導教員 小俣 政男 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 菅田 美保

研究の背景および目的

肝細胞癌は、世界的に頻度の高い悪性新生物で、わが国を含めアジア諸国は肝細胞癌の多発地帯である。近年の診断法の進歩や治療の成果により、肝細胞癌の予後は向上した。予後の延長にともない肝外転移が診断される例も増加している。しかしながら、現在に至るまで肝外転移の診断指針と呼べるものは存在しない。また、肝外転移症例の標準的治療も確立されていない。本研究では、まず、生存中に肝外転移が診断された肝細胞癌患者において肝外転移の発生頻度と発生予測因子について解析を行い、効率的な診断プロセスについて考察する。次に、肝外転移に対する治療とその効果について調査し、予後予測因子を解析して、今後の治療指針確立に向けた検討を行う。

方法 1.

1990 年から 2003 年の間に 1619 人の肝細胞癌患者が東京大学消化器内科に入院した。このうち、消化器内科初回入院時に既に肝外転移を診断されていた 46 人を除く 1573 人を対象とした。対象症例の経過観察は 2006 年 8 月 31 日まで行ない、肝外転移発生の有無について調査した。累積肝外転移率を Kaplan-Meier 法により推定した。肝外転移の発生予測因子について、初回の

肝細胞癌治療時の各種臨床データを用いて、Cox 比例ハザードモデルで解析を行った。

結果 1.

当院初回入院時に肝外転移を認めなかった 1573 人の患者を、当院初回入院時に前治療のない患者 1131 人、前治療のある 442 人の 2 群に分けると、2006 年 8 月 31 日までの平均観察期間 3.9 年の間に、前治療のない患者で 123 人、前治療のある患者で 53 人の計 176 人 (11.2%) に肝外転移が診断された。1 年、3 年、5 年の累積肝外転移発生率は、前治療のない患者でそれぞれ 2.3%、7.4%、11.6% であり、前治療のある患者ではそれぞれ 4.9%、11.3%、17.3% であった。観察期間中に診断された肝外転移の各臓器別の症例数は、肺、骨、リンパ節、副腎、その他のそれぞれ、92 症例、60 症例、49 症例、23 症例、19 症例、延べ 243 症例 (重複を除いて 176 人) であった。肝外転移診断時に転移部位に起因すると思われる自覚症状を示したのは、骨転移例で 76.7%、肺転移例で 10.9% であった。肝外転移の発生予測因子を検討するために、前治療のない患者 1131 人を対象に Cox 比例ハザードモデルに基づき、初回の肝細胞癌治療時の臨床データを用いて解析を行った。多変量解析の結果、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性、最大腫瘍径 2.1cm 以上、腫瘍数 2 個以上、脈管侵襲の存在、AFP 値高値、PIVKA-II 値高値が有意な独立変数として含まれた。

方法 2.

1990 年から 2003 年の間に 1619 人の肝細胞癌患者が、東京大学消化器内科に入院した。このうち、消化器内科初回入院時に既に肝外転移を診断されていたのは、46 人であった。残りの 1573 人のうち、その後の経過観察中に 176 人に肝外転移を認めた。両者を合わせた 222 人の肝外転移患者を研究対象とし、2006 年 8 月 31 日まで観察した。肝外転移診断後の転移部位に対する治療について、治療法および治療効果について検討した。肝外転移診断後の予後に関し、死亡原因とくに肝外転移が死因となったかについて調査した。肝外転移後の累積生存率を Kaplan-Meier 法により推定した。肝外転移後の予後予測因子について、肝外転移診断時の各種臨床データを用いて、Cox 比例ハザードモデルで解析を行った。

結果 2.

転移部位は、肺 96 症例 (43.2%)、骨 55 症例 (24.8%)、リンパ節 62 症例 (27.9%)、副腎 20 症例 (9.0%)、その他 7 症例 (3.2%) で、延べ 240 症例 (重複を除いて 222 人) であった。肝外転移に対する治療として、切除が、肺転移で 12 症例、リンパ節転移で 3 症例、副腎転移で 3 症例に行われていた。全身化学療法が、肺転移で 31 症例、リンパ節転移で 14 症例に行われていた。使用されたレジメンは、シスプラチン単剤が 32 症例と大半を占めた。放射線照射は、骨転移とリンパ節転移に対

して主に行われていた。治療効果は、切除例が局所制御率は良好であった。全身化学療法で complete response(CR)の治療効果を得た例は、肺転移例で 2 症例、リンパ節転移例で 1 症例であった。全身化学療法における partial response(PR)例と CR 例を合わせた奏功率は、肺転移で 12.9%、リンパ節転移で 28.6%であった。放射線治療では、骨転移で CR が 3 症例、疼痛除去を含む PR は 13 症例であった。観察期間終了までに 200 人の死亡が確認された。死因は、187 人が肝癌関連死、9 人が肝不全死、4 人が他病死であった。肝外転移が直接の死亡原因になった例は、22 人(11.0%)であった。肺転移で 18 症例が呼吸不全で死亡し、骨転移では 1 症例が転移部位骨折による出血にともなう肝不全で死亡している。また、脳転移症例では 4 症例中 3 症例で脳出血が死因となった。Kaplan-Meier 法による 1 年、3 年生存率は、それぞれ、40.5%、9.4%、生存期間中央値 8.9 ヶ月(7.5-11.5 ヶ月)であった。臓器別に見ると肺転移が 1 年生存率 32.9%、3 年生存率 4.7%、骨転移が 1 年生存率 37.6%、3 年生存率 11.5%、リンパ節転移が 1 年生存率 45.1%、3 年生存率 17.2%、副腎転移が 1 年生存率 61.1%、3 年生存率 12.3%で 4 者の間に有意差はなかった。また、肝外転移への治療が可能であった場合の生存率は、1 年、3 年生存率は、それぞれ 49.5%、12.3%であった。治療不能の場合は、1 年、3 年生存率は、それぞれ 23.5%、3.9%であった。肝外転移診断後 5 年以上生存した長期生存例を 6 人認めたが、いずれも肝外転移への治療が行われていた。予後予測因子を検討するために、Cox 比例ハザードモデルに基づき、肝外転移診断時の各種臨床データを用いて解析を行った。多変量解析の結果、最終モデルには、血清アルブミン低値、プロトロンビン時間低値、肝内病変の同時存在、AFP 高値、肝内病変への治療、転移部位の非切除が有意な独立変数として含まれた。

考察

主として内科治療を施行した肝細胞癌患者の、生存期間中に診断された肝外転移発生率は、年率約 2.5%であった。しかし、今回の検討での肝外転移の発生頻度は、現状の画像診断法で発見できる限りの発生率であり、また、本研究の対象者の中には検査を行っていないがために発見されていない肝外転移もあると思われる。剖検例の報告では 50%前後に肝外転移を認めているため、実際の肝外転移発生頻度は本研究の結果より高い可能性があるが、本研究では臨床の場で経過観察中に発見可能であった肝外転移の発生頻度を検討した。臓器別の肝外転移部位は、肺、骨、リンパ節、副腎で頻度が高かった。癌細胞が肝静脈経由で肺へ到達し、肺毛細管ネットワークを通じた血行性転移が肺転移の原因と考えられており、肺転移が最多の理由と思われる。本研究の骨転移例の約 8 割は、自覚症状を契機に施行した検査で見つかっており、また、肺転移例の 10% は両側の肺の多発転移による呼吸器症状を認めているため、肝外転移の診断プロセスとしては、

肝外転移による可能性のある自覚症状を呈する場合は検査を速やかに追加する必要があると思われる。本研究では肝内に明らかな病変のない状態で発見された肝外転移が 9.1%あった。肝内の癌が制御されている状態で肝細胞癌特異的腫瘍マーカーの上昇を認めた場合は、肝外転移の発生を疑って、転移頻度の高い肺、骨、リンパ節、副腎を中心に検索を行うべきであろう。

本研究における肝細胞癌肝外転移診断後の一年生存率は約 40%と満足のいくものではなかった。ただし、本研究の肝外転移を生じた症例の内、肝外転移を直接の死因としたものは、11.0%と多くはなかった。肝内病変の増大による肝癌死が全体の死因の 80.5%を占めるという結果から、肝内病変の制御が予後の延長の改善のために最も重要と思われ、肝外転移を有する肝細胞癌患者においても、肝予備能不良例を除いては積極的に肝内病変の治療を検討する必要があると思われる。転移部位への治療が可能であった場合の生存率は治療不能の場合と比較し良好であり、長期生存例も認めた。長期生存した症例は、肝内病変が制御可能で、肝外転移の治療が奏効し、肝外転移の再発のないことが特徴であった。ただし、個々の症例における肝予備能や全身状態により治療を行うかどうかの選択にバイアスがかかっており、転移部位への治療が予後を延長したかを正確に推測するのは困難である。しかし、肝外転移後の予後予測因子として、多変量解析の結果、肝外転移診断時に肝内病変が同時に存在しないことが予後良好の因子であることから、肝内病変が制御されている症例では、患者の全身状態や肝予備能が許せば肝外転移の治療を考慮すべきであると考えられる。転移部位の切除に関しては良好な成績がこれまでも報告されており、本研究でも多変量解析の結果、転移部位への治療のうち切除は予後延長の因子となった。本研究で検討された全身化学療法のレジメンの奏功率は全体で約 18%と不良であった。現状では十分な予後延長効果を示す化学療法のレジメンが存在しないため、今後標準治療を確立し予後の改善を得ることが課題である。