

非アルコール性脂肪性肝疾患における肝細胞癌に対する 外科治療の遠隔成績

若井 俊文・坂田 純・白井 良夫・畠山 勝義
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野（第一外科）

味岡 洋一
新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野（第一病理）

川合 弘一・野本 実・須田 剛士・田村 康
高村 昌昭・山際 訓・松田 康伸・青柳 豊
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野（第三内科）

Long - term Outcome of Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Toshifumi WAKAI, Jun SAKATA, Yoshio SHIRAI and Katsuyoshi HATAKEYAMA

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences, Niigata, Japan*

Yoichi AJIOKA

*Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences, Niigata, Japan*

Hirokazu KAWAI, Minoru NOMOTO, Takeshi SUDA, Yasushi TAMURA, Masaaki TAKAMURA,
Satoshi YAMAGIWA, Yasunobu MATSUDA and Yutaka AOYAGI

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences, Niigata, Japan*

要 旨

【目的】非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease, 以下 NAFLD）における肝細胞癌に対する外科治療成績を明らかにする。

【対象・方法】肝細胞癌に対して肝切除を施行した 225 例を対象とし、HBs 抗原単独陽性群（以下、B 群）61 例、HCV 抗体単独陽性群（以下、C 群）147 例、NAFLD 群 17 例の 3 群に分類した。3 群間における臨床病理学的背景因子、術後遠隔成績を比較検討した。

Reprint requests to: Toshifumi WAKAI
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野（第一外科） 若井 俊文

【結果】NAFLD群はB群、C群と比較して有意に高齢であり($P < 0.001$)、body mass indexは高く($P < 0.001$)、腫瘍径が大きかった($P = 0.002$)。NAFLD群17例中8例は組織学的に非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, 以下NASH)と診断された。術後合併症発生率、在院死亡率は、B群(各々28%, 8%), C群(各々31%, 1.4%)と比較してNAFLD群(各々59%, 12%)で有意に高かった(各々 $P = 0.043$, $P = 0.030$)。NAFLD群での在院死亡は2例であり、NASHに関連した肝硬変に合併した肝細胞癌に対して肝右葉切除が施行されていた。術後累積5年無再発生存率は、B群39%, C群29%, NAFLD群66%であった。術後累積無再発生存率はNAFLD群が単変量解析($P = 0.048$)、多変量解析($P = 0.020$)の両方で有意に良好な成績であった。

【結論】NAFLD関連肝細胞癌に対する外科治療は予後を改善する。NASH関連肝硬変患者に対して肝葉切除を行う際には細心の注意が必要である。

キーワード：肝細胞癌, 非アルコール性脂肪性肝疾患, 非アルコール性脂肪肝炎, 肝細胞癌, 外科治療, 合併症

緒 言

非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease, 以下NAFLD)は慢性肝疾患の原因のひとつであり、単純性脂肪肝から非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, 以下NASH)まで幅広い病態を呈する¹⁾。近年、肝炎ウイルスマーカーが陰性である肝細胞癌の罹患率は徐々に増加してきており、本邦での33379例の肝硬変患者を対象とした全国調査では、肝細胞癌合併例のうち1.6%はNASHに関連した肝硬変が原因であったと報告されている²⁾。文献上は、NAFLDに関連した肝細胞癌とB型・C型肝炎ウイルスに関連した肝細胞癌に対する外科手術成績を比較した報告は無いため、これら背景肝疾患における肝細胞癌に対する外科治療成績の相違点に関する一定の見解は確立されていない。

今回、我々はKleinerら³⁾が提唱したNAFLD activity scoreおよびCharltonら⁴⁾が報告したlumican過剰発現を切除標本上で評価し、NAFLDにおける肝細胞癌に対する外科治療の遠隔成績を検討したので報告する。

方 法

1990年1月から2007年12月までに当科で肝細胞癌の診断で肝切除が施行された317例中HBs抗原単独陽性群(以下、B群)61例、HCV抗体単独陽性群(以下、C群)147例、以下に示すNAFLD診断基準を満たした17例(NAFD群)を抽出した。NAFLD診断基準は、Kleinerら³⁾の報告に準じて、1)アルコール摂取量 $< 20\text{g/日}$ 未満、2)血清学的肝炎マーカー陰性、3)組織学的にNAFLD(5%以上のhepatic steatosis, lobular inflammation, ballooning)に適合とし、3項目をすべて満たす場合にNAFLDと診断した。

対象とした患者の年齢は16歳～83歳(中央値65歳)で、男性160例、女性65例であった。小範囲肝切除術は非系統的肝部分切除、肝垂区域切除、肝区域切除とし、広範囲肝切除は肝葉切除以上の肝切除と定義した。単発腫瘍は159例、多発腫瘍は66例であった。平均12枚の組織スライドを検鏡し、病理組織学的記載を行った。組織分化度はEdmondson-Steineer分類に準じ、腫瘍stageはAmerican Joint Committee on Cancer(AJCC) Cancer Staging Manual⁵⁾に準じて記載した。Kleinerら³⁾が提唱したNAFLD activity scoreに準じてsteatosis(0～3点)、lobular inflammation

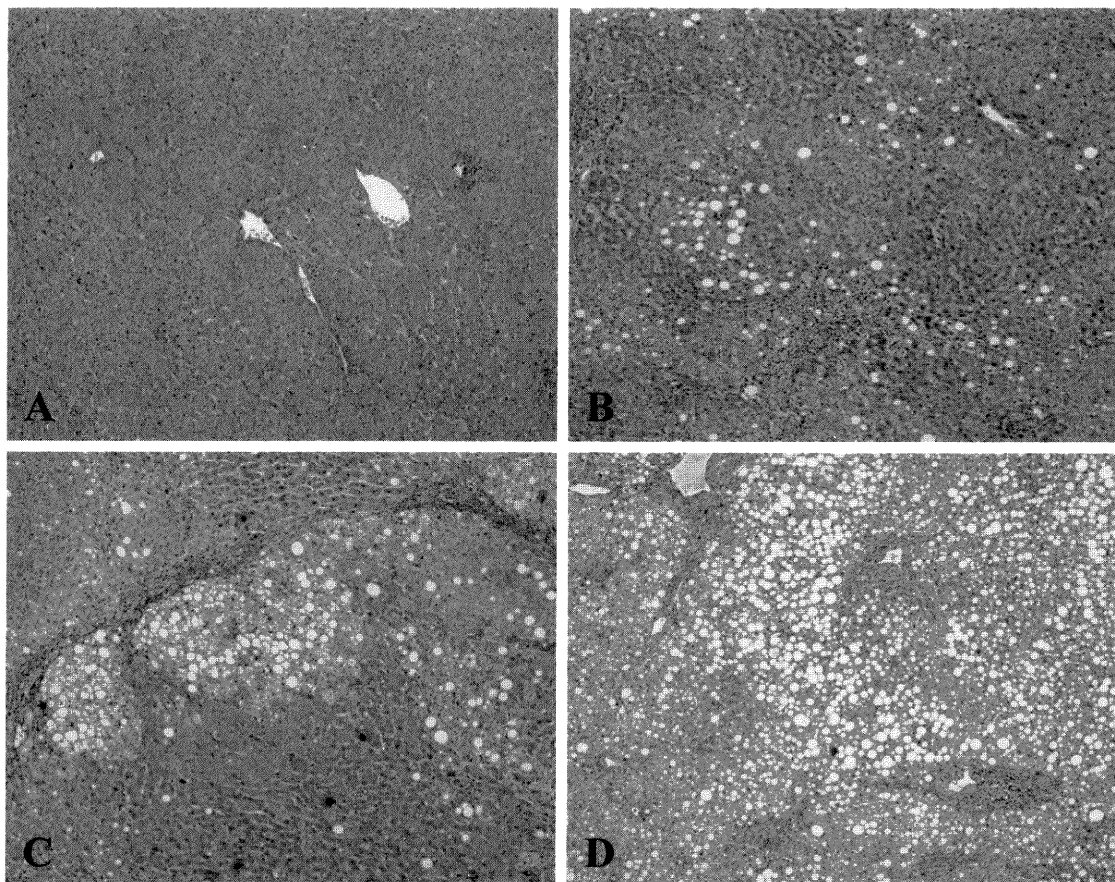


図1 非腫瘍性肝組織における HE 染色

- (A) 正常肝組織.
- (B) 単純性脂肪肝.
- (C) 中等度の非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, 以下 NASH).
- (D) 高度に進行した NASH.

(0～3点), ballooning (0～2点) を評価し, 5点以上を NASH と診断した (図1). 切除標本における非腫瘍性肝組織の線維化を評価するために膠原線維を選択的に染めるマッソン・トリクローム染色を行った (図2). また, Charlton ら⁴⁾ は, NAFLD と lumican 過剰発現との関連性を指摘しており, 抗ヒト lumican 抗体 (R&D Systems, Minneapolis, MN ; 1 : 1000) を用いた免疫組織

化学にて NAFLD 群における lumican 発現を評価した.

3群の臨床病理学的因子および手術成績を比較検討した. 各群間の臨床病理学的因子の頻度検定には Pearson's Chi-squared test を用い, 連続変数の検定には, Kruskal-Wallis test を用いた. 経過観察期間の中央値は 87 か月であった. 生存解析は単変量解析 (Kaplan-Meier 法, log-rank

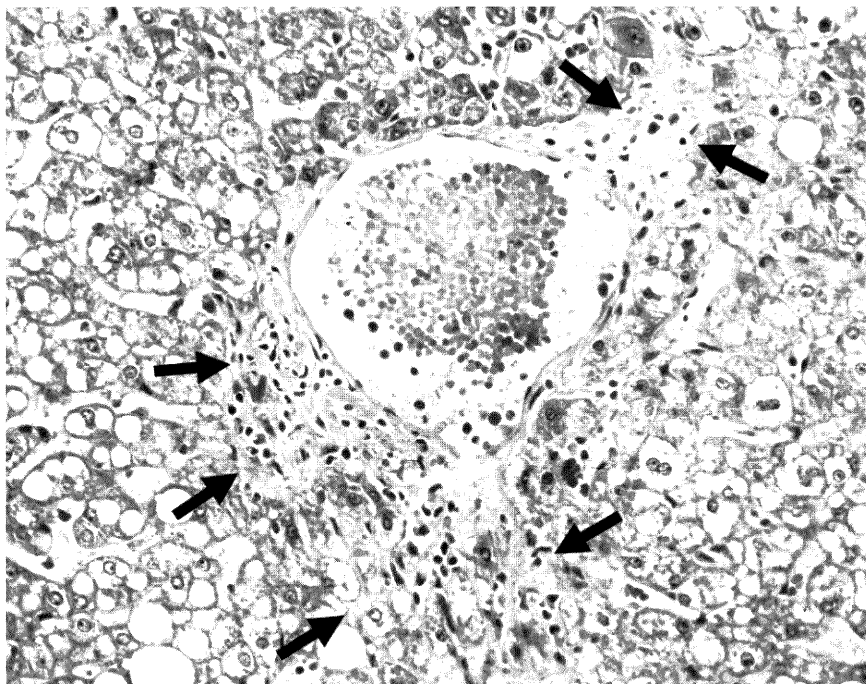


図2 非腫瘍性肝組織におけるマッソン・トリクローム染色
中心静脈周囲に炎症細胞浸潤と膠原線維の増生(矢印)を認める。

test), 多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) を用いて行った. すべての統計解析は Windows 版 PASW Statistics 17 software (SPSS Japan (株), 東京) を用いて行った. 両側 P 値を用い, $P < 0.05$ を統計学的に有意であると判定した.

結 果

患者背景因子の比較

背景肝疾患別の臨床病理学的因子の比較では (表 1), NAFLD 群は B 群, C 群と比較して有意に高齢であり ($P < 0.001$), body mass index は高く ($P < 0.001$), 腫瘍径が大きかった ($P = 0.002$). C 群は, ICG15 分値は不良であり ($P < 0.001$), AST ($P < 0.001$), ALT ($P < 0.001$) が高く, 不良な肝予備能および肝機能障害を有する

ため小範囲肝切除が施行されていた ($P = 0.009$). また, B 群は若年者が多かった ($P < 0.001$).

NAFLD 群のうち 3 例は多発腫瘍であり (表 1), 3 例とも NASH に関連した肝硬変を有していた. これら 3 例中 2 例には, 脈管侵襲を認めず, 腫瘍の局在が両葉であり, nodule-in-nodule の形態を有していたことから同時性多中心性発癌が多発病変に寄与していると考えられた. 残り 1 例は, 脈管侵襲陽性であり, 隣接する肝亜区域に局在を有する腫瘍であったため, 肝内転移により多発病変を形成したものと考えられた.

組織学的評価

NAFLD17 例における NAFLD activity score³⁾ の中央値は 4 点 (範囲, 2 ~ 7 点) であり, 全例

表 1 背景肝疾患別の臨床病理学的因子の比較

変数	B 群 (n = 61)	C 群 (n = 147)	NAFLD 群 (n = 17)	P 値
年齢 (歳)*	56 (16-79)	67 (46-82)	73 (54-83)	< 0.001
性別 (男/女)	43/18	107/40	10/7	0.496
Body mass index (kg/m ²)*	22.6 (15.5-34.8)	21.6 (13.5-29.9)	26.4 (21.7-35.2)	< 0.001
Child-Pugh classification (A/B+C)	56/5	123/24	16/1	0.195
肝硬変 (なし/あり)	22/39	63/84	8/9	0.611
ICG15 分値 (%)*	11 (2-35)	15 (1-48)	14 (4-43)	< 0.001
AST (IU/L)*	39 (14-188)	57 (17-191)	29 (13-628)	< 0.001
ALT (IU/L)*	40 (12-188)	52 (6-220)	31 (12-146)	< 0.001
AFP (ng/mL)*	99 (1-770000)	34 (1-36123)	15 (3-95752)	0.243
肝切除術式 (小範囲/広範囲)	36/25	113/34	9/8	0.009
腫瘍個数 (単発/多発)	40/21	105/42	14/3	0.371
腫瘍径 (≤ 5 cm/> 5 cm)	40/21	122/25	9/8	0.002
Edmondson-Steiner grade (I+II/III+IV)	48/13	118/29	15/2	0.685
脈管侵襲 (なし/あり)	34/27	106/41	10/7	0.060
pT classification (pT1/pT2/pT3+pT4)	28/20/13	83/50/14	10/4/3	0.180
pTNM Stage (I/II/III+IV)	28/20/13	83/50/14	10/4/3	0.180
肝切離断端 (癌陰性/癌陽性)	50/11	132/15	14/3	0.289

*中央値 (測定値の範囲)

表 2 背景肝疾患別の術後合併症発生率・在院死亡率

変数	B 群 (n = 61)	C 群 (n = 147)	NAFLD 群 (n = 17)	P 値
合併症発生数	17 (28%)	45 (31%)	10 (59%)	0.043
在院死亡数	5 (8%)	2 (1.4%)	2 (12%)	0.030

に 5 % 以上の hepatic steatosis および lobular inflammation を認めた。NAFLD activity score が 5 点以上であった 8 例が NASH と診断され、その 8 例中 6 例 (75 %) は肝硬変を有していた。Lumican の発現を検討した結果、NAFLD 全例に lumican 過剰発現を認めた。

術後合併症発生率・在院死亡率

術後合併症発生率、術後在院死亡率は、B 群

(各々 28 %, 8 %), C 群 (各々 31 %, 1.4 %) と比較して NAFLD 群 (各々 59 %, 12 %) で有意に高かった (各々 $P = 0.043$, $P = 0.030$; 表 2)。NAFLD 群での在院死亡者数は 2 例であり、NASH に関連した肝硬変に合併した肝細胞癌に対して肝右葉切除が施行されていた。

背景肝疾患が術後成績に与える影響

術後累積 5 年生存率は、B 群 63 %, C 群 57 %,

表3 術後成績に影響を与える独立因子

変数	相対危険度	95%信頼区間	P 値
術後生存			
Edmondson-Steiner grade (III-IV)	2.495	1.550-4.015	< 0.001
腫瘍径 (> 5 cm)	2.201	1.413-3.429	< 0.001
AFP (> 20 ng/mL)	1.804	1.149-2.833	0.010
腫瘍個数 (多発)	1.696	1.086-2.648	0.020
術後無再発生存			
腫瘍径 (> 5 cm)	2.135	1.418-3.216	< 0.001
Edmondson-Steiner grade (III-IV)	1.995	1.311-3.035	0.001
肝硬変 (あり)	1.605	1.100-2.342	0.014
背景肝疾患 (C 型; NAFLD 群と比較)	2.645	1.060-6.598	0.037
背景肝疾患 (B 型; NAFLD 群と比較)	1.820	0.712-4.651	0.211
AFP (> 20 ng/mL)	1.493	1.043-2.138	0.028

NAFLD 群 59 %であった ($P = 0.391$; 図 3). 術後累積 5 年無再発生存率は, B 群 39 %, C 群 29 %, NAFLD 群 66 %であった ($P = 0.048$; 図 4). 術後累積無再発生存率は NAFLD 群が単変量解析 ($P = 0.048$), 多変量解析 ($P = 0.020$; 表 4) の両者で有意に良好な成績であった.

考 察

NAFLD, 特に NASH に関連した肝硬変は肝細胞癌が発生する危険因子であると報告されている⁶⁾. しかし, 背景肝疾患別に肝細胞癌に対する外科治療成績を解析した報告はないため, 我々は本研究を企画した. NAFLD 群は B 群, C 群と比較して高齢かつ腫瘍径が大きいにもかかわらず, 術後累積無再発生存率は良好であった. 一方, NAFLD 群では術後合併症発生率が高かった. この高い術後合併症発生率は, NAFLD 群では有意

に高齢者が多く, body mass index が高いことで説明できる可能性がある. 脂肪肝は広範囲肝切除の危険因子であると報告されていることから⁷⁾, NAFLD に関連した肝細胞癌, 特に NASH に関連した肝硬変が併存する場合の外科的治療の際には, 術後合併症を回避するために細心の注意が必要である.

大多数の NASH に関連した肝細胞癌は肝硬変を背景に発生すると考えられているが⁶⁾, 2004 年に Bencheqroun ら⁸⁾ は, 肝硬変を併存しない NASH から発生した肝細胞癌を初めて報告した. 本研究でも, NASH と組織学的に診断された 8 例中 2 例 (25 %) は肝硬変を併存していなかった. したがって, 肝硬変を併存していない NASH 患者も肝細胞癌発生の危険があることを認識すべきであろう.

肝細胞癌治療後の肝内再発様式には原発巣からの肝内転移と残肝における多中心性発癌がある⁹⁾.

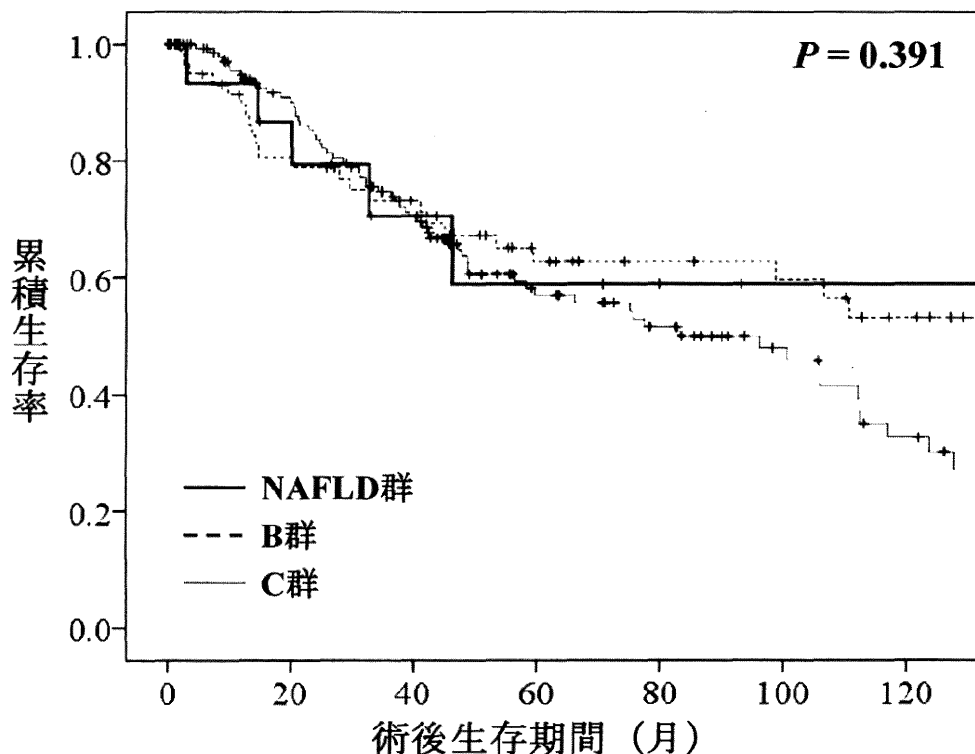


図3 背景肝疾患別の術後累積生存率曲線

術後2年以内の早期再発には肝内転移と多中心性発癌の両者が含まれており、術後2年以降の晩期再発は主に多中心性発癌が寄与していると考えられている⁹⁾。Takumaら¹⁰⁾は、NASHに関連した肝細胞癌11例の治療成績を解析した結果、治療後2年以降の再発は認めなかったことから、NASHに関連した肝細胞癌に対する治療後の再発は異時性多中心性発癌よりも肝内転移が主たる再発様式である可能性が高いことを報告している。本研究におけるNAFLD群の術後累積無再発生存率曲線は術後2年でプラトーに達し、術後2年以降の再発は認めなかった(図4)。一方、本研究におけるB群、C群における術後累積無再発生存率曲線はプラトーに達せず時間経過とともに無再発生存率は減少していたことから(図4)、B群、C

群では、多中心性発癌が術後再発に関与していることが示唆される。多中心性発癌の発生率が時間の経過とともに一定であると仮定すると、NAFLD群では異時性多中心性発癌は主な再発様式ではないと考えられる。以上のことから、NAFLD、NASHに関連した肝細胞癌に対する治療後再発の大部分は、異時性多中心性発癌よりはむしろ原発巣からの肝内転移により再発巣が形成されることが考えられる。

Kawaiら¹¹⁾は、NASHに関連した肝細胞癌の同時性多中心性発癌に関する詳細な報告をしており、本研究においてもNAFLD17例中2例は同時性多中心性発癌が多発病変の形成に寄与していたと考えられた。治療時に同時性多中心性発癌を認める一方で、治療後の異時性多中心性発癌は稀で

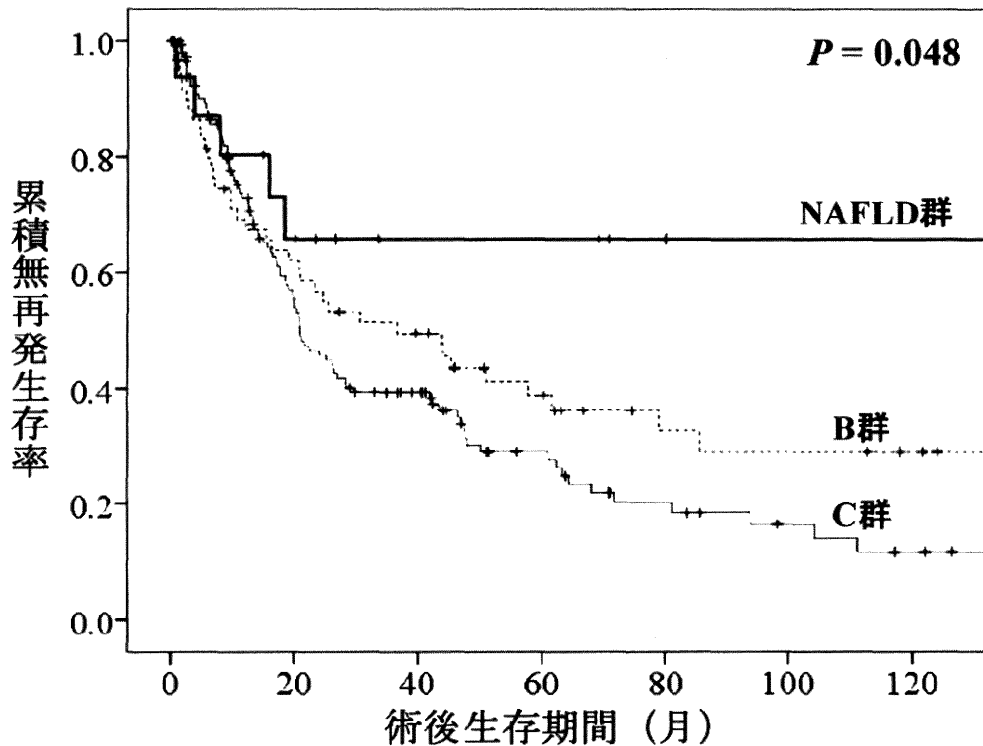


図4 背景肝疾患別の術後累積無再発生存率曲線

あるという対立する見解が導かれる理由としては、NAFLD, NASHに関連した肝細胞癌の症例数が少ないこと、経過観察期間が短いこと、発見時期のバイアスがあること、治療選択のバイアスがあること等が挙げられる。今後さらに症例を蓄積してNAFLD, NASHにおける発癌率が高いのか否かおよび多中心性発癌の分子生物学的メカニズムの解明が望まれる。

結 語

NAFLD 関連肝細胞癌に対する外科治療は予後を改善する。NAFLD を背景に発生した肝細胞癌に対する肝切除後の合併症発生率は高く、特にNASH 関連肝硬変患者に対して肝葉切除を行う際

には細心の注意が必要である。

文 献

- 1) Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK and Day CP: The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 22: 1714-1719, 1995.
- 2) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y and Onji M; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group: Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 45: 86-94, 2010.
- 3) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M,

- McCullough AJ and Sanyal AJ: Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41: 1313 - 1321, 2005.
- 4) Charlton M, Viker K, Krishnan A, Sanderson S, Veldt B, Kaalsbeek AJ, Kendrick M, Thompson G, Que F, Swain J and Sarr M: Differential expression of lumican and fatty acid binding protein - 1: new insights into the histologic spectrum of non - alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 49: 1375 - 1384, 2009.
- 5) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A III: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer, pp 191 - 199, 2010.
- 6) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW and Powell LW: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow - up study of forty - two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11: 74 - 80, 1990.
- 7) McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K and Clavien PA: Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case - control study. *Ann Surg* 245: 923 - 930, 2007.
- 8) Bencheqroun R, Duvoux C, Luciani A, Zafrani ES and Dhumeaux D: Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in a patient with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 28: 497 - 499, 2004.
- 9) Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S and Hatakeyama K: Hepatitis viral status affects the pattern of intrahepatic recurrence after resection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 29: 266 - 271, 2003.
- 10) Takuma Y and Nouse K: Nonalcoholic steatohepatitis - associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol* 16: 1436 - 1441, 2010.
- 11) Kawai H, Nomoto M, Suda T, Kamimura K, Tsuchiya A, Tamura Y, Yano M, Takamura M, Igarashi M, Wakai T, Yamagiwa S, Matsuda Y, Ohkoshi S, Kurosaki I, Shirai Y, Okada M and Aoyagi Y: Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Hepatol* 3: 15 - 23, 2011.

(平成 23 年 2 月 24 日受付)