

# 第 4 章

## 手 術

## ● はじめに

肝切除術は肝癌に対して最も根治的な治療であり、近年、その安全性は飛躍的に向上している。しかし、National Clinical Database (NCD) の解析によると、肝切除全体の手術関連死亡率は2.4%と報告されており、さらに安全性を向上させる必要がある。そのためには、肝切除の適応となる肝癌進行度、肝機能や肝予備力の正確な評価およびそれらに基づいた安全で合理的な手術術式の選択が必要となる。

肝切除に関する最近の大きな変化は種々の手術機器と手術手技の改良と進歩による腹腔鏡下肝切除術の普及である。本邦においては、2005年に高度先進医療として認可され、2010年に肝部分切除術と肝外側区域切除術が、さらに2016年には血行再建や胆道再建を伴わないすべての肝切除術式が保険収載され、その手術患者数も急速に増加している。しかし、腹腔鏡下肝切除術は、特に広範囲切除において完全に確立された手術手技ではなく、そのリスクも否定できない。

ここ数年の安全性に対する懸念などにより、本ガイドラインへの掲載に関してもさまざまな議論があったが、腹腔鏡下肝切除術の短期および長期成績などのエビデンスが報告され、国際コンセンサス会議においても推奨術式が提示されてきている経緯を踏まえ、今回の改訂では、腹腔鏡下肝切除術の適応についてのCQを加えることとなった。ただし、これは腹腔鏡下肝切除術をやみくもに推奨するものではなく、むしろ慎重な導入、確実な実施とその結果に対する対応の重要性を強調する推奨や解説としている。

肝切除術の有効性と安全性向上のための予後因子の同定、切除断端距離、肝流入血流遮断や中心静脈圧低下による肝切離中出血量の減少、腹腔ドレーンの必要性については、従来からのCQを採用した。また、肝切除後の補助療法などに関しては、「第9章 治療後のサーベイランス・再発予防・再発治療」に記載することとなり、今回は肝切除前の補助療法についてのみ記載した。

肝移植は肝細胞癌のみならず発生母地である硬変肝も対処する治療法であるが、従来と同様に適応基準とダウンステージングに関して記載した。

なお、今回の改訂では、前回の改訂よりこれまでの、2012年1月1日から2016年6月30日までに発表された論文について検索し、新たなCQについては2016年6月30日までのすべての論文について検索した。

CQ  
20

## 肝切除はどのような患者に行うのが適切か？

## 推奨

肝切除が行われるべき患者は、肝臓に腫瘍が限局しており、個数が3個以下である場合が望ましい。腫瘍の大きさについては制限がない。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい。(強い推奨)

## ■ 背景

2013年版(第3版)までは“腫瘍条件からみた肝切除の適応は?”というCQであったが、高齢者や performance status (PS) についての観点も取り入れることなどより名称が変更となった。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

前回の改訂よりこれまでの、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、556篇の論文が抽出され、これらより146篇が一次選択された。そのなかから、エビデンスレベルの高い論文や重要論文計14篇を二次選択した。

肝切除の適応について、主に腫瘍条件から検討したが、その際、肝細胞癌の進展度については日本肝癌研究会の提唱する原発性肝癌取扱い規約に記載されている腫瘍の大きさ、個数、脈管侵襲、およびその程度に従って記載する。

腫瘍径については10 cm以上の腫瘍に対する肝切除後5年生存率は20~30%程度と報告されている。この成績を他の治療法(経動脈的治療や化学療法)や自然経過と比較した検討はないが、推定される自然経過よりも明らかに優れていることから、腫瘍の大きさに適応の制限はないと考えられる。しかし、肝切除術後早期に再発する症例も少なくない。Limら<sup>1)</sup>は、10 cm以上の肝癌切除後の1年以内の再発リスク因子として、術前総ビリルビン高値、血小板数低値と門脈腫瘍栓陽性をあげており、慎重な症例選択も重要である。

腫瘍数については、腫瘍数2個以上の症例に対する肝切除の成績と単発症例に対する肝切除成績を比較した検討、あるいは、他の治療法の成績と比較した検討が報告されている。複数個になると単発症例に比較して長期成績が低下するが、複数の多中心性発癌症例での切除成績は単発症例のそれらと同等との報告もみられる<sup>2)</sup>。多発症例に対する肝切除の成績とソラフェニブによる治療成績は明確ではない現在、複数個の肝細胞癌は切除の適応外ではない。腫瘍数の上限について、2個までで同じ区域に存在する症例は、3個以上、異なる区域に存在する症例、顕微鏡的脈管侵襲がみられる症例に比較し、再発リスクが低いとの報告<sup>3,4)</sup>や4個以上の症例でも門脈浸潤がなく、肝予備能が良好であれば肝切除の適応となるという報告<sup>5)</sup>もある。しかし、腫瘍数の上限についてのエビデンスレベルの高い報告はない現在、肝切除も局所療法と考えると、ラジオ波焼灼療法(RFA)などで受け入れられている3個までが良い適応となる。

門脈侵襲は肝細胞癌の最も強力な予後因子であることは多くの研究から明らかになっている。このなかで、腫瘍栓の門脈内の伸展に伴い予後は不良となるが、門脈一次分枝までにとどまる場合（Vp<sub>3</sub>まで）の術後5年生存率は10～40%と報告されている。門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌にはソラフェニブが適応となるが、Vp<sub>3</sub>症例に対するソラフェニブの長期予後が明らかでない現在、手術適応となると考えられる。門脈本幹まで腫瘍栓が伸展している場合（Vp<sub>4</sub>）は、予後不良で一般的には手術適応外とされるが、その程度が軽度である場合には切除成績がVp<sub>3</sub>症例と同等であり、手術適応であるとする報告もある<sup>6)</sup>。

門脈浸潤の他にも肝細胞癌は肝静脈や胆管内に進展し、腫瘍栓を形成することがあり、一般に予後不良と報告されている。しかし、肝切除により予後を改善しうる症例も報告されてきており、下大静脈腫瘍栓を有する症例においても安全に施行可能な症例が少なくなく、根治切除後の生存期間の中央値が18カ月との報告<sup>7,8)</sup>がある。

胆管内腫瘍栓併存例は、脈管侵襲や低分化型の頻度が高く、肝切除後に早期に高率に再発がみられるため、肝切除に否定的な報告<sup>9)</sup>が多いが、門脈侵襲を伴わない症例や根治切除可能な症例では、長期生存例を得られることもある<sup>10)</sup>。報告例の成績が一定ではなく、今後の検討が必要である。

### ■ 解説

肝切除の適応について肝細胞癌の進展度の観点から記載した。複数の肝細胞癌がみられる場合、主腫瘍と肝内転移、多中心性発癌、およびその両者の場合がある。これらの病態によっても同じ個数の症例でも治療成績は異なると考えられる。肝切除も局所療法ではあるものの、主腫瘍と肝内転移の場合、肝細胞癌の経門脈性転移と絡んで、部分切除に比較して系統的肝切除の優位性と関連する。一方、多中心性発癌の場合、背景肝の発癌ポテンシャルと絡んで、RFAなどの局所療法との同様の適応基準となる。また、個数が増加してくると、肝動脈化学塞栓療法（TACE）に適応が移行していくと考えられる。腫瘍数に関して、Yangら<sup>11)</sup>は多発症例に対する肝切除後の予後予測を提唱しており、多発症例に対する肝切除の適応をより層別化して検討する必要がある。

80歳を超える超高齢者においても80歳未満の症例と比較し、全生存率や無再発生存率に差はみられないとの報告<sup>12)</sup>もある。また、70歳以上の高齢者に対する肝切除では術中出血量と併存疾患が術後合併症を増加させるとの報告<sup>13)</sup>がある。超高齢者における手術適応に関する検討は、超高齢者と対照群の背景因子が異なるため正確には困難であり、個々の症例に応じて手術適応を決定することとなる。また、PSについては、小型肝細胞癌症例での検討で、PS 0の症例における肝切除はRFAに比べて予後が良好であったものの、PS 1以上の症例については差がなかったとの報告<sup>14)</sup>や、ミラノ基準超えの肝細胞癌に対して、肝切除はPSにかかわらずTACEより長期成績が良好であったとの報告<sup>15)</sup>がみられるが、エビデンスレベルが高くなく明確な推奨はできなかった。患者因子である年齢やPSの面からの手術適応について、今後検討を進める必要がある。

今回の検索の結果からも高齢者やPSを含めた新たな推奨項目はなく、改訂委員会において議論した結果、「肝切除が行われるべき患者は、肝臓に腫瘍が限局しており、個数が3個以下である場合が望ましい。腫瘍の大きさについては制限がない。一次分枝までの門脈侵襲例は手術適応としてよい」を強く推奨することになった。

#### ■ 参考文献

- 1) Lim C, Compagnon P, Sebah M, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: preoperative risk stratification to prevent futile surgery. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 611-23. PMID: 25980326
- 2) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 419-26. PMID: 9617348
- 3) Jiang L, Yan L, Wen T, et al. Comparison of outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients with multifocal tumors meeting the Barcelona-Clinic Liver Cancer Stage A Classification. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 951-61. PMID: 26362135
- 4) Goh BK, Chow PK, Teo JY, et al. Number of nodules, Child-Pugh status, margin positivity, and microvascular invasion, but not tumor size, are prognostic factors of survival after liver resection for multifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1477-85. PMID: 24855028
- 5) Nojiri K, Tanaka K, Takeda K, et al. The efficacy of liver resection for multinodular hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34: 2421-6. PMID: 24778054
- 6) Kojima H, Hatano E, Taura K, Seo S, Yasuchika K, Uemoto S. Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus in the Major Portal Vein. *Dig Surg* 2015; 32: 413-20. PMID: 26316188
- 7) Li AJ, Zhou WP, Lin C, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: a new classification for surgical guidance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 263-9. PMID: 23742771
- 8) Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, et al. Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a Japanese nationwide survey. *Hepatology* 2017; 66: 510-7. PMID: 28437844
- 9) Qiao W, Yu F, Wu L, Li B, Zhou Y. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombus: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 11. PMID: 26822229
- 10) Kasai Y, Hatano E, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Uemoto S. Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: surgical outcomes and the prognostic impact of concomitant major vascular invasion. *World J Surg* 2015; 39: 1485-93. PMID: 25651961
- 11) Yang P, Qiu J, Li J, et al. Nomograms for pre- and postoperative prediction of long-term survival for patients who underwent hepatectomy for multiple hepatocellular carcinomas. *Ann Surg* 2016; 263: 778-86. PMID: 26135698
- 12) Kinoshita A, Onoda H, Ueda K, et al. Clinical characteristics and survival outcomes of super-elderly hepatocellular carcinoma patients not indicated for surgical resection. *Hepatol Res* 2016; 46: E5-14. PMID: 25753133
- 13) Schiergens TS, Stielow C, Schreiber S, et al. Liver resection in the elderly: significance of comorbidities and blood loss. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1161-70. PMID: 24715360
- 14) Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, et al. Performance status enhances the selection of treatment for patients with hepatocellular carcinoma within the milan criteria. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2035-42. PMID: 23306955
- 15) Liu PH, Lee YH, Hsu CY, et al. Surgical resection is better than transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria independent of performance status. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1623-31. PMID: 24871082

CQ  
21

## 肝切除前肝機能の適切な評価法は？

## 推奨

一般肝機能検査に加え ICG 15 分停滞率を測定することを推奨する。手術適応は、これらの値と予定肝切除量とのバランスから決定するのが妥当である。(強い推奨)

## ■ 背景

肝切除を行う際の術前肝機能評価因子は何を用いるのが適当か？ という第3版にあったCQを引き継ぐかたちでエビデンスレベルの高い新たな指標の探索を含め、今回もCQが設定された。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、284篇が抽出された。そのなかから、肝切除術前の肝機能評価として有用性が示されている論文を絞り込み、一次選択では25篇、二次選択では6篇を新たに採用し、第3版の18篇から残した17篇と合わせて計23篇を採用した。

術前肝機能評価としての肝予備能分類として、従来からChild分類\*および、その変法であるChild-Pugh分類\*が世界的に汎用されている。特に腹水は門脈圧亢進症の程度の指標とされ、コントロール不良であれば手術適応とはならない。欧米では、従来からChild-Pugh分類のB、C症例は手術適応としないのが一般的で、Child-Pugh分類Aの症例でも門脈圧亢進症を併存する場合は肝切除の適応外とする基準を採用している。なお、この基準は欧米の肝癌治療ガイドラインに採用されている<sup>1)</sup>。一方で、門脈圧亢進症は2区域以上の肝切除の禁忌とはならないとの欧米からの報告<sup>2)</sup>や、門脈圧亢進症を有する症例でも、ある程度縮小した肝切除術式を選択すれば術後合併症の増加は認めず適応禁忌ではないとの本邦の報告がある<sup>3)</sup>。

主な肝切除の定量的な術前肝機能評価法としてICG負荷試験、<sup>99m</sup>Tc-GSA肝シンチグラフィが挙げられる。ICG負荷試験に関する検討では、術後死亡の予測因子として有用であるとする報告がこれまで数多くなされている<sup>4,5)</sup>。ICG15分停滞率は、日本肝癌研究会による肝障害度評価の際の一因子<sup>6)</sup>として採用されており、術前肝機能評価法の標準的な検査となっている。

手術適応基準としてYamanakaらは、ICG15分停滞率、肝切除量、年齢から構成される肝不全のprediction scoreを考案し<sup>7)</sup>、術後死亡を正確に予測しえたと報告している<sup>8)</sup>。またTakasakiらは、ICG負荷試験の値ごとに異なる許容肝切除量を設定した

\* : Child分類と一般にいわれているものは、もともとはChild-Turcotte分類が正式な名称である。また、PughがChild-Turcotte分類を改訂したものは、Child-Turcotte-Pugh分類(CTP分類)が正式な名称であるが、本書では『原発性肝癌取扱い規約』との統一を図るため、Child-Pugh分類という名称を用いることとした。

基準を提唱し<sup>9)</sup>、基準内の肝切除術後の肝不全と死亡は2%および0%であったのに対して、基準外の肝切除では、これらはそれぞれ23%および1%であったと、その有用性を報告している<sup>10)</sup>。本邦で広く使用されている幕内基準<sup>11)</sup>は腹水、血清総ビリルビン値、ICG 15分停滞率から肝切除の適応・非適応、さらには切除許容範囲を明示しており、この基準を遵守した1,056例の肝切除では手術死亡0%と報告されている<sup>12)</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝シンチグラフィーについては、組織学的肝障害の評価においてICG 15分停滞率よりも優れているとの報告<sup>13)</sup>や、単純な術後残肝容積評価よりも<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝シンチグラフィーから算出した機能的残肝容積の評価が背景肝障害を伴う症例の術後合併症、手術関連死亡の予測に有用であるとの報告がある<sup>14)</sup>。しかしながら<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝シンチグラフィーは核種の使用による施設制限があり一般化していない。

手術適応を決定する際の術前肝機能評価法としては、血液検査を含め日常臨床上得られるChild-Pugh分類などの情報に加え、定量的な検査法としてICG負荷試験に関する報告が多い。実際の肝切除に際しては、こうした評価から推定される肝障害の程度と、肝切除の範囲(肝切除量)のバランスから適応を決定するのが妥当と考えられ、本邦を中心に肝予備能と許容肝切除量の関係を示した基準の提案がされている。

## ■ 解 説

ガラクトース負荷試験、アミノ酸クリアランス試験、アミノピリン呼気試験は前回まではサイエンティフィックステートメントにその有用性について言及されていたが、現在は行われておらず、今回の改訂では記載しなかった。

その他の指標として、門脈圧亢進症の指標とされる血小板数が術後の合併症や肝不全、術後死亡を予測する危険因子であるとの報告がある<sup>15)</sup>。肝切除量にかかわらず血小板数は術後肝不全の予測に有用であり、特に小範囲切除(切除肝重量<100g)の場合ではICG 15分停滞率よりも有用な予測因子であるとのTomimaruらの報告がある<sup>16)</sup>。

閉塞肝静脈圧から肝静脈圧を減じた肝静脈圧格差(hepatic venous pressure gradient:HVPG)の術前測定は、侵襲的ではあるが、術後肝不全予測に有用であるとの報告が散見される<sup>17,18)</sup>。しかしながら、実臨床として術前肝機能評価としてHVPGを測定している施設はほとんどない。

近年、肝切除前に肝硬度を測定し、肝硬度と予後との関係を検討した報告が散見され、多くは術前肝硬度測定が術後合併症や術後肝不全の予測に有用であるという内容の報告である<sup>19-21)</sup>。肝硬度測定に関しては、今後術前肝機能評価として有用な可能性がある。

本邦の肝癌切除術の手術死亡が3%以下である<sup>22,23)</sup>状況において、術後死亡を評価項目として肝機能からみた適応基準を評価・検証することは実務的・倫理的には現実的ではない。施設の経験症例数(hospital volume)による在院死亡率の差もあり、high-volume hospitalの死亡率1.55%に対しlow-volume hospitalでは4.04%と高い結果を報告しており、施設の経験値も手術適応を考慮する際には加味する必要が考えら

れる<sup>23)</sup>。

今回、検索論文のなかにエビデンスレベルの高い新たな肝機能指標はなかったため、第3版の推奨内容をそのまま採用した。現在でも最も広く行われている肝切除前肝機能評価法はICG 15分停滞率であることに関して、改訂委員会で議論した結果、強い推奨とした。

#### ■ 参考文献

- 1) Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2. PMID: 21374666
- 2) Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009; 250: 922-8. PMID: 19855258
- 3) Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16. PMID: 18549877
- 4) Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 1255-9. PMID: 9313707
- 5) Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995; 130: 198-203. PMID: 7848092
- 6) Liver Cancer Study Group of Japan. The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, 4th Japanese ed, Tokyo, Kanehara-Shuppan, 2000.
- 7) Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, Tanaka N. A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. *Ann Surg* 1984; 200: 658-63. PMID: 6486915
- 8) Yamanaka N, Okamoto E, Oriyama T, et al. A prediction scoring system to select the surgical treatment of liver cancer. Further refinement based on 10 years of use. *Ann Surg* 1994; 219: 342-6. PMID: 8161258
- 9) Takasaki K, Kobayashi S, Suzuki S, et al. Predetermining postoperative hepatic function for hepatectomies. *Int Surg* 1980; 65: 309-13. PMID: 7228556
- 10) Ariizumi S, Yamamoto M, Takasaki K. Right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an indocyanine green retention rate at 15 minutes of 10% or higher. *Dig Surg* 2009; 26: 135-42. PMID: 19262066
- 11) Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 298-304. PMID: 8210909
- 12) Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138: 1198-206. PMID: 14609867
- 13) Kwon AH, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, Inoue T, Matsui Y, Kamiyama Y. Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99m-galactosyl human serum albumin(<sup>99m</sup>Tc-GSA)liver scintigraphy. *Hepatology* 1997; 25: 426-9. PMID: 9021958
- 14) Hayashi H, Beppu T, Okabe H, et al. Functional assessment versus conventional volumetric assessment in the prediction of operative outcomes after major hepatectomy. *Surgery* 2015; 157: 20-6. PMID: 25482462
- 15) Maithel SK, Kneuert PJ, Kooby DA, et al. Importance of low preoperative platelet count in selecting patients for resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 648-50. PMID: 21463803
- 16) Tomimaru Y, Eguchi H, Gotoh K, et al. Platelet count is more useful for predicting posthepatectomy liver failure at surgery for hepatocellular carcinoma than indocyanine green clearance test. *J Surg Oncol* 2016; 113: 565-9. PMID: 26751258
- 17) Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-22. PMID: 8831597



- 18) Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: 79–86. PMID: 26325538
- 19) Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2012; 256: 706–12; discussion 712–3. PMID: 23095613
- 20) Wong JS, Wong GL, Chan AW, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. *Ann Surg* 2013; 257: 922–8. PMID: 23001077
- 21) Nishio T, Taura K, Koyama Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016; 159: 399–408. PMID: 26209567
- 22) Ikai I, Arai S, Okazaki M, et al. Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37: 676–91. PMID: 17617112
- 23) Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, et al. Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1125–33. PMID: 22426637

## 安全で合理的な手術術式とは？

## 推奨

小型の肝細胞癌（5 cm 以下）に対しては、小範囲の系統的切除，あるいは縮小手術としての部分切除（特に肝機能不良例）が選択される。大型の肝細胞癌に対しては2区域以上の拡大切除（片肝切除を含む）が選択される。(強い推奨)

## ■ 背景

肝切除に関するCQは第3版では「標準的な肝切除術式とは？」というCQがあった。しかし、「標準的な」という表現が適切かどうかの議論もあり、今回の改訂では「安全で合理的な手術術式とは？」とし、高いエビデンスを検索することとした。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、556篇が抽出された。そのなかから、手術術式あるいは術中操作について安全性、合理性が示されている論文を絞り込み、一次選択では40篇、二次選択では12篇を新たに採用し、第3版の18篇から残した14篇と合わせて計26篇を採用した。

肝細胞癌の多くは、慢性肝疾患を背景としているため、許容肝切除量は正常肝の場合に比べて少なくならざるを得ず、拡大肝切除は施行できない場合が多い。これを鑑み、肝部分切除（腫瘍核出術を含む）による肝細胞癌の肝切除方法が提唱された<sup>1)</sup>。また、肝硬変症例では肝臓が硬く、肝表からの触診では腫瘍が同定できないことが多いため、術中超音波を使用して、肝内の腫瘍の位置を同定しながら肝切除を行う方法が考案され行われてきた<sup>2)</sup>。

肝細胞癌では、経門脈的に腫瘍が肝内転移することが知られており、理論的な根治の観点からは、当該の門脈支配領域を超音波ガイド下に色素で染色して系統的に切除することが望ましい<sup>3)</sup>。動脈-門脈（AP）シャントや門脈腫瘍栓の存在などにより担癌領域の門脈に対する穿刺・染色が不可能な場合に、隣接する領域を染色（counter-staining）することにより担癌領域を同定して切除する方法<sup>4)</sup>も考案された。また、担癌領域の門脈・動脈・胆管枝を含むグリソン鞘を一括して処理してこの領域を同定し、系統切除を行う方法も考案・施行されている<sup>5,6)</sup>。

系統的切除が肝切除後の予後において非系統的切除より良好であるとされ、最近の報告でも系統的切除の方が予後を改善するという内容の論文がある<sup>7-11)</sup>一方で、系統的切除と非系統的切除をプロペンシテイスコアを用いてマッチさせた2群で比較すると、累積生存率、無再発生存率には差がないという報告もあり<sup>12-14)</sup>、今回はこの点に関して言及しなかった。

## ■ 解説

肝切除は、他の臓器の手術に比べて、切除する肝区域、領域の大きさにより、その術式は多岐にわたり、また、内部の構造が直接見えない実質を術中超音を駆使しながら切除するという、技術的に高度な手術が多い。しかしながら、肝切除術の死亡率、出血量は過去20～30年間で大きく減少しており、手術の技術が確立され安定してきたことを示している。

肝実質を可能な限り温存する術式として、下大静脈に直接流入するS6の肝静脈枝（下右肝静脈）が存在する場合にはこの領域を温存しかつ右肝静脈を根部で処理をする肝切除術<sup>15)</sup>、あるいはS2を温存してS3/4を切除する術式<sup>16)</sup>も報告され行われてきている。

尾状葉は肝門板の背側に存在し、ここに存在する腫瘍に対しては通常は腹側の肝実質とともに拡大肝切除をする方法が採用されてきたが、大半の肝細胞癌症例では肝障害を伴うため、この方法は採用できない。これに対して、counterstaining法を駆使して背側から尾状葉を単独切除する高位背方切除<sup>17,18)</sup>や前方から中肝静脈に沿って肝離断を行い単独切除する経肝前方切除<sup>19)</sup>が考案されてきた。

右肝切除を施行する際には右肝を脱転した後に肝切除を行うのが通例であるが、腫瘍が大きい場合には脱転を行うことが困難な場合が多い。このような場合に前方（腹側）からの肝切除を先行させる方法（前方アプローチ）も提唱され、通常の前脱転先行の方法よりも短期・長期成績とも良好であったと報告されている<sup>20)</sup>。また、肝臓の深部は肝静脈からの出血のコントロールが困難であるが、下大静脈前面の肝裏面にテープを通して肝を挙上させながら肝切除を行う方法が考案され、広く応用されている<sup>21)</sup>。さらにこの方法を、前方アプローチによる右肝切除と組み合わせる術式の有効性も主張されている<sup>22)</sup>。

肝細胞癌は、進展するにつれて主要門脈枝に腫瘍栓を形成することが多い。このような場合に、腫瘍栓を含む門脈を合併切除して当該の肝領域を切除するのが通例であったが<sup>23,24)</sup>、この方法は拡大肝切除あるいは全肝切除（理論上の）を必要とし障害肝での施行は困難であることが多い。これに対して門脈内壁から腫瘍栓のみを除去する肝切除の方法も報告され、通常の方法と長期成績に差がなかったとその有効性が主張されている<sup>25)</sup>。

腹腔鏡下肝切除術に関しては、術式の安全性や有用性に関する報告が増えてきている。先進的な施設からの報告ではあるが、開腹肝切除症例とプロベンシスコアを用いてマッチさせた2群での検討で、短期成績は腹腔鏡下群が良好であり、長期成績では両群間に差を認めなかったという報告もある<sup>26)</sup>。本ガイドラインでも新しく「腹腔鏡下肝切除術の手術適応は？」というCQが創設された。

安全で合理的な手術術式に関して新たな知見を検索したが、検索論文のなかにエビデンスレベルの高い手術術式の報告はなかったため、第3版の同内容のCQに対する推奨内容をそのまま採用した。肝細胞癌に対する拡大切除の意義は少なく、肝機能、腫瘍径を考慮したうえで治癒切除が可能であれば小範囲切除が妥当とする現状を考

え、推奨の強さについて改訂委員会で議論した結果、強い推奨とした。

#### ■ 参考文献

- 1) Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T, Furuta T, Sugimachi K, Inokuchi K. Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. *Ann Surg* 1984; 199: 51-6. PMID: 6318677
- 2) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound Med Biol* 1983; (Suppl 2): 493-7. PMID: 6100712
- 3) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 346-50. PMID: 2996162
- 4) Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, et al. A new method for mapping hepatic subsegment: counterstaining identification technique. *Surgery* 1991; 109: 226-9. PMID: 1846986
- 5) Takasaki K, Kobayashi S, Tanaka S, Saito A, Yamamoto M, Hanyu F. Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonean sheath code transection at the hepatic hilus. *Int Surg* 1990; 75: 73-7. PMID: 2166006
- 6) Yamamoto M, Katagiri S, Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y. Glissonean pedicle transection method for liver surgery (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 3-8. PMID: 21938411
- 7) Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD. A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3697-705. PMID: 22722807
- 8) Zhou Y, Xu D, Wu L, Li B. Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 1109-17. PMID: 21476060
- 9) Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: 594-600. PMID: 26505120
- 10) Kishi Y, Hasegawa K, Kaneko J, et al. Resection of segment VIII for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2012; 99: 1105-12. PMID: 22696436
- 11) Lim C, Ishizawa T, Miyata A, et al. Surgical Indications and Procedures for Resection of Hepatic Malignancies Confined to Segment VII. *Ann Surg* 2016; 263: 529-37. PMID: 25563884
- 12) Cucchetti A, Qiao GL, Cescon M, et al. Anatomic versus nonanatomic resection in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2014; 155: 512-21. PMID: 24439747
- 13) Hirokawa F, Kubo S, Nagano H, et al. Do patients with small solitary hepatocellular carcinomas without macroscopically vascular invasion require anatomic resection? Propensity score analysis. *Surgery* 2015; 157: 27-36. PMID: 25482463
- 14) Marubashi S, Gotoh K, Akita H, et al. Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2015; 102: 776-84. PMID: 25847111
- 15) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K. Four new hepatectomy procedures for resection of the right hepatic vein and preservation of the inferior right hepatic vein. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 68-72. PMID: 3026059
- 16) Kawasaki S, Makuuchi M, Harada H, Takayama T, Kosuge T. A new alternative hepatectomy method for resection of segments 3 and 4 of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 267-9. PMID: 1325075
- 17) Takayama T, Tanaka T, Higaki T, Katou K, Teshima Y, Makuuchi M. High dorsal resection of the liver. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 72-5. PMID: 8019729
- 18) Midorikawa Y, Takayama T. Caudate lobectomy (segmentectomy I)(with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 48-53. PMID: 21947603
- 19) Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Takayama T, Makuuchi M. Anterior transhepatic approach for isolated resection of the caudate lobe of the liver. *World J Surg* 1999; 23: 97-101. PMID: 9841771
- 20) Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior approach versus conventional

- approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg* 2006; 244: 194-203. PMID: 16858181
- 21) Ogata S, Belghiti J, Varma D, et al. Two hundred liver hanging maneuvers for major hepatectomy: a single-center experience. *Ann Surg* 2007; 245: 31-5. PMID: 17197962
  - 22) Wu TJ, Wang F, Lin YS, Chan KM, Yu MC, Lee WC. Right hepatectomy by the anterior method with liver hanging versus conventional approach for large hepatocellular carcinomas. *Br J Surg* 2010; 97: 1070-8. PMID: 20632274
  - 23) Wu CC, Hsieh SR, Chen JT, et al. An appraisal of liver and portal vein resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi extending to portal bifurcation. *Arch Surg* 2000; 135: 1273-9. PMID: 11074879
  - 24) Matsumoto T, Kubota K, Aoki T, Iso Y, Kato M, Shimoda M. Clinical Impact of Anatomical Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with Pathologically Proven Portal Vein Invasion. *World J Surg* 2016; 40: 402-11. PMID: 26306893
  - 25) Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery* 2009; 145: 9-19. PMID: 19081470
  - 26) Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *J Hepatol* 2015; 63: 643-50. PMID: 25872167

CQ  
23

## 腹腔鏡下肝切除術の手術適応は？

## 推 奨

肝部分切除術や肝外側区域切除術が可能な肝前下領域（S2, 3, 4, 5, 6）の末梢に存在する5 cm以下の単発腫瘍が良い適応である。(強い推奨)

## ■ 背 景

腹腔鏡下肝切除術はここ数年の安全性に対する懸念などより肝癌診療ガイドライン掲載に関しても議論があったが、保険収載後の急速な症例数の増加とともにさまざまなエビデンスが報告されるようになり、国際コンセンサス会議においても推奨術式が提示されてきている経緯を踏まえ、今回の改訂で腹腔鏡下肝切除術の適応についてのCQを新たに加えることとなった。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

腹腔鏡下肝切除術に関する1991年の最初の報告例から2016年6月末までの560篇の論文が抽出され、これらより75篇が一次選択された。そのなかから、肝細胞癌に対する至適な適応を推奨するため、エビデンスレベルの高い論文や重要論文計15篇を二次選択した。

腹腔鏡下肝切除術と開腹下肝切除術の比較において、腹腔鏡下肝切除術では拡大視効果と気腹圧による肝静脈からの出血量低減効果があり、開腹下肝切除術に比較して術中出血量が少ないと報告されている<sup>1-3)</sup>。また、肝硬変などの慢性肝疾患を併存することが多い肝細胞癌症例に対する腹腔鏡下肝切除術において腹水などの術後合併症が開腹下肝切除術のそれより低いことが報告されている<sup>4-6)</sup>。肝細胞癌に対する長期成績は開腹下肝切除術と同等との報告が多く<sup>7-10)</sup>、肝表面に存在する小型肝細胞癌に対してはRFAに比較して局所制御能が優れていると報告<sup>11)</sup>されている。しかし、腹腔鏡下肝切除術の難易度は切除部位、腫瘍径や肝硬変などの併存肝疾患等によって異なる。すなわち、肝後上領域（segment 7および8）の切除では、肝前下領域（segment 2~6）に比較して、手術時間、出血量、開腹移行例が多かったと報告<sup>12)</sup>されており、開腹下肝切除術より厳しい手術適応決定の重要性が認識されている<sup>13)</sup>。これらの結果を踏まえて、2014年の盛岡での腹腔鏡下肝切除術の国際コンセンサス会議では、腹腔鏡下肝切除術の至適な手術適応として、開腹下肝切除術に耐えうる肝予備力を有する患者で、肝前下領域（segment 2~6）に存在する単発5 cm以下の腫瘍に対する肝部分切除術や肝外側区域切除術が望ましい適応であると確認された<sup>14)</sup>。

## ■ 解 説

腹腔鏡下肝切除術は1991年、Reichらが報告して以来、種々の手術機器の進歩に伴い各国で行われるようになった。本邦においては2005年に高度先進医療として認可され、2010年に肝部分切除術と肝外側区域切除術が、さらに2016年には血行再建や胆

道再建を伴わないすべての肝切除術式が保険収載され、急速に普及してきた。しかし、腹腔鏡下肝切除術は、特に広範囲切除において完全に確立した手術手技ではなく、そのリスクも否定できないことなどより、推奨決定会議でも推奨文や推奨の強さについて意見が分かれた。最終的にコンセンサス会議や最近のメタアナリシスの結果などを勘案し、適応を“肝部分切除術や肝外側区域切除術が可能な肝前下領域（S2, 3, 4, 5, 6）の末梢に存在する5 cm以下の単発腫瘍”に限定することで強い推奨とすることとなった。もちろん腹腔鏡下肝切除術は十分な開腹下肝切除術と高難度の内視鏡手術の経験を有するチームのある施設においてのみ行われるべき手術であるの言うまでもない。さらに、昨年追加で保険収載された肝部分切除術や肝外側区域切除術を超える術式の施行にあたっては、十分な腹腔鏡下肝切除術の経験と learning curve を踏まえて、術前の難易度評価<sup>15)</sup>などを考慮した慎重な導入が強く求められ、肝臓内視鏡外科研究会およびNCDへの前向き登録が義務づけられている。

### ■ 参考文献

- 1) Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, et al. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6657-68. PMID: 23236242
- 2) Yin Z, Fan X, Ye H, Yin D, Wang J. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a global systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1203-15. PMID: 23099728
- 3) Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 721-7. PMID: 26096910
- 4) Twaij A, Pucher PH, Sodergren MH, Gall T, Darzi A, Jiao LR. Laparoscopic vs open approach to resection of hepatocellular carcinoma in patients with known cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8274-81. PMID: 25009403
- 5) Morise Z, Ciria R, Cherqui D, Chen KH, Belli G, Wakabayashi G. Can we expand the indications for laparoscopic liver resection? A systematic review and meta-analysis of laparoscopic liver resection for patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 342-52. PMID: 25663288
- 6) Kanazawa A, Tsukamoto T, Shimizu S, et al. Impact of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with F4-liver cirrhosis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2592-7. PMID: 23392977
- 7) Zhou YM, Shao WY, Zhao YF, Xu DH, Li B. Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1937-43. PMID: 21259071
- 8) Li N, Wu YR, Wu B, Lu MQ. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2012; 42: 51-9. PMID: 21988222
- 9) Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *J Hepatol* 2015; 63: 643-50. PMID: 25872167
- 10) Sposito C, Battiston C, Facciorusso A, et al. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2016; 103: 871-80. PMID: 27029597
- 11) Ito T, Tanaka S, Iwai S, et al. Outcomes of laparoscopic hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located at the liver surface: A case-control study with propensity score matching. *Hepatol Res* 2016; 46: 565-74. PMID: 26386248
- 12) Xiang L, Xiao L, Li J, Chen J, Fan Y, Zheng S. Safety and feasibility of laparoscopic hepatectomy

- for hepatocellular carcinoma in the posterosuperior liver segments. *World J Surg* 2015; 39: 1202-9. PMID: 25585525
- 13) Kaneko H. Laparoscopic hepatectomy: indications and outcomes. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 438-43. PMID: 16365815
  - 14) Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015; 261: 619-29. PMID: 25742461
  - 15) Ban D, Tanabe M, Ito H, et al. A novel difficulty scoring system for laparoscopic liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 745-53. PMID: 25242563



CQ  
24

## 肝切除後の予後因子は何か？

## 推奨

肝切除後の主な予後因子は腫瘍径，腫瘍数，脈管侵襲，肝機能である。(推奨なし)

## ■ 背景

肝切除後の予後因子に関する CQ は，2013 年版（第 3 版）での推奨内容は「Stage 分類，脈管侵襲，肝機能，腫瘍数が肝切除後の予後因子である」であり，2009 年版（第 2 版）から推奨内容は変わっていなかった。今回は，肝切除後の予後因子に関して新たな高いエビデンスを検索することとした。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

今回の改訂に際し，第 3 版と同様の検索式を用いて，2012 年 1 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日に発表された論文について検索し，301 篇が抽出された。そのなかから，肝細胞癌切除後の予後因子，予後予測因子について明らかにした論文を絞り込み，一次選択では 42 篇，二次選択ではハンドサーチにて採用した 1 篇を加えた 10 篇を新たに採用し，第 3 版からの 10 篇と合わせて計 20 篇を採用した。

肝切除後の生存率の検討では，腫瘍径 5 cm 以上，多発，被膜形成なし，脈管侵襲あり，肝機能（血清アルブミン値 40 g/L 未満），pTNM Stage III・IV，アルファフェトプロテイン（AFP）32 ng/mL 以上などが予後因子として知られている<sup>1-3</sup>）。一方，腫瘍径に関しては予後に影響しないとする論文<sup>4-6</sup>）もあり，一概に巨大肝細胞癌であるというだけで予後不良とは断定できない。また，2 cm 以下の早期肝細胞癌では生存率が良好であり<sup>7</sup>），Shindoh らは，2 cm 以下の早期肝癌においては組織学的脈管侵襲の有無によって予後に差はなかったと報告している<sup>8</sup>）。

## ■ 解説

分子生物学的なマーカーとしては，PIVKA-II や AFP，AFP レクチン分画（AFP-L3 分画），alpha-1-fucosidase（AFC）が再発予測因子であるとする報告<sup>9</sup>）や cytochrome P450 1A2（CYP1A2）遺伝子が再発関連遺伝子であるとする報告<sup>10</sup>），循環腫瘍細胞（circulating tumor cells）の測定や推移は再発予測に有用なマーカーとなり得るという報告<sup>11</sup>）などがある。

門脈本幹または第一次分枝に腫瘍栓を伴う症例は予後不良であることが知られているが，切除例のなかには予後の良好な患者集団が存在するとの報告がある<sup>12,13</sup>）。

肝細胞癌術後の予後予測因子として Glasgow Prognostic Score（GPS）は累積生存率において重要な予後因子であり，Cancer of the Italian Program（CLIP）スコア 0～1 の肝細胞癌症例の予後をより明確に階層化できると報告されている<sup>14</sup>）。また，術前の末梢血好中球リンパ球比（NLR）が肝細胞癌術後の独立した予後不良因子であったという報告もある<sup>15</sup>）。

近年、サルコペニアと癌に関する報告が増えているが、肝細胞癌においてもサルコペニアは独立した予後危険因子であったという報告がある<sup>16,17)</sup>。

非B非C肝細胞癌は、B型肝炎ウイルス（HBV）関連肝細胞癌、C型肝炎ウイルス（HCV）関連肝細胞癌と比べ、ステージ別の累積生存率で有意に予後が良好であり、再発リスクも非B非C肝細胞癌が有意に低かったという本邦の nationwide study がある<sup>18)</sup>。

肝切除後の再発時期と予後との関連について、Chengらは、単発肝細胞癌症例を対象に検討し、2年以降の晩期再発、再発病変に対する根治治療施行の有無が予後と関連すると報告した<sup>19)</sup>。

手術手技に関しては、出血量、非系統的切除、輸血が有意な予後因子であるという報告もあった<sup>20)</sup>。

第3版では第2版からの推奨内容に変更がなかったが、Stage分類は腫瘍径、腫瘍数、脈管侵襲により決まるため、Stage分類は削除して、腫瘍径、腫瘍数、脈管侵襲、肝機能の4つを肝切除後の主な予後因子とした。ただし、予後因子は臨床上重要であるが、推奨の対象外との意見が改訂委員会で出され、「推奨なし」となった。

#### ■ 参考文献

- 1) Poon RT, Ng IO, Fan ST, et al. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3037-44. PMID: 11408499
- 2) Aii S, Tanaka J, Yamazoe Y, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Cancer* 1992; 69: 913-9. PMID: 1310434
- 3) Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-7. PMID: 12547409
- 4) Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S, et al. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 31-4. PMID: 7740807
- 5) Franco D, Capussotti L, Smadja C, et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 98: 733-8. PMID: 2153601
- 6) Yang LY, Fang F, Ou DP, Wu W, Zeng ZJ, Wu F. Solitary large hepatocellular carcinoma: a specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 2009; 249: 118-23. PMID: 19106686
- 7) Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28: 1241-6. PMID: 9794907
- 8) Shindoh J, Andreou A, Aloia TA, et al. Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1223-9. PMID: 23179993
- 9) Wang K, Guo W, Li N, et al. Alpha-1-fucosidase as a prognostic indicator for hepatocellular carcinoma following hepatectomy: a large-scale, long-term study. *Br J Cancer* 2014; 110: 1811-9. PMID: 24569461
- 10) Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, et al. Oxidative stress pathways in noncancerous human liver tissue to predict hepatocellular carcinoma recurrence: a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2011; 54: 1273-81. PMID: 22006857
- 11) Sun YF, Xu Y, Yang XR, et al. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatology* 2013; 57: 1458-68. PMID: 23175471

- 12) Ikai I, Hatano E, Hasegawa S, et al. Prognostic index for patients with hepatocellular carcinoma combined with tumor thrombosis in the major portal vein. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 431-8. PMID: 16500247
- 13) Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, et al. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery* 2009; 145: 9-19. PMID: 19081470
- 14) Ishizuka M, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Kato M, Sawada T. Impact of an inflammation-based prognostic system on patients undergoing surgery for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 398 Japanese patients. *Am J Surg* 2012; 203: 101-6. PMID: 21429472
- 15) Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 2013; 258: 301-5. PMID: 23774313
- 16) Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2013; 100: 1523-30. PMID: 24037576
- 17) Voron T, Tselikas L, Pietrasz D, et al. Sarcopenia Impacts on Short- and Long-term Results of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2015; 261: 1173-83. PMID: 24950264
- 18) Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, et al. A comparison of the surgical outcomes among patients with HBV-positive, HCV-positive, and non-B non-C hepatocellular carcinoma: a nationwide study of 11,950 patients. *Ann Surg* 2015; 261: 513-20. PMID: 25072437
- 19) Cheng Z, Yang P, Qu S, et al. Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 422-7. PMID: 25421805
- 20) Harada N, Shirabe K, Maeda T, Kayashima H, Ishida T, Maehara Y. Blood transfusion is associated with recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy in Child-Pugh class A patients. *World J Surg* 2015; 39: 1044-51. PMID: 25446481

CQ  
25

## 切除断端距離は予後に寄与するか？

## 推奨

肝細胞癌に対する肝切除では切除断端距離は必要最低限でよい。

(強い推奨)

## ■ 背景

肝切除後の予後に切除断端距離の及ぼす影響についてのCQであり、その推奨内容は第2版から変わっていなかった。今回は、より新たな高いエビデンスを検索することとした。

## ■ サイエンティフィックステートメント

前回の改訂よりこれまでの、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、269篇の論文が抽出され、これらより29篇が一次選択された。そのなかから、エビデンスレベルの高い論文や重要論文計2篇を二次選択した。また1篇はハンドサーチで選択した。第3版の7篇から重要論文である6篇を引き続き採用し、合わせて計9篇を採用した。

肝細胞癌に対する肝切除の際に、切除断端が1 cm以上と1 cm未満の2群において、術後再発率に有意差がみられないと報告されている<sup>1-3)</sup>。切除断端距離を5 mm以上と未満で分けた検討でも術後累積生存率や無再発生存率に有意差は認められていない<sup>4-6)</sup>。肝細胞癌の進行度をミラノ基準内とミラノ基準外で分類し、切除断端距離を1 mm以下、1 mmから9 mm以下、10 mm以上で比較した検討では、ミラノ基準内の場合、切除断端距離が長いほど無再発生存率が良好で、逆にミラノ基準外では1 mm以下より1 mmから9 mm以下の症例の成績がよかったものの、1 mmから9 mm以下と10 mm以上では差はみられなかったと報告<sup>7)</sup>されている。また、腫瘍が主要脈管と隣接しており、断端距離がほとんど確保できない肝切除においても無再発生存率や累積生存率に有意差は認められない<sup>8)</sup>。一方、切除断端距離を2 cm確保した方が1 cmよりも予後はよいとのランダム化比較試験(RCT)<sup>9)</sup>がみられるものの、最も適切な距離は不明である。

## ■ 解説

これまで5 mmから1 cmの切除断端距離は予後に寄与しないとの報告が多くみられた。また、腫瘍が主要脈管と隣接しており、断端距離がほとんど確保できない肝切除においても予後に影響しないと報告されてきた。一方、単発で脈管侵襲のない肝細胞癌を切除断端1 cmと2 cmに割り付けたRCTにおいて、2 cm群が予後良好であると報告されている。しかし、この報告では患者の平均年齢が51歳以下、ICG 15分停滞率10%未満、B型肝炎が80%以上と本邦の状況とは大きく異なっていた。さらに、一般的に切除断端は肝機能や腫瘍の位置、大きさにより制限され、2 cm以上の断端確保は困難なことが少なくない。最近、肝細胞癌の進行度をミラノ基準に従って分類し

た場合、ミラノ基準内では切除断端を長く確保された症例の成績が良好であった。これらの報告を考え合わせると、比較的早期の肝細胞癌では切除断端距離を長く保つことが望ましい可能性はあるものの、基本的には切除断端距離が予後に寄与する可能性は低く、切除断端距離は必要最低限でよいと考えられる。今回の検索の結果からも、第2版からの推奨内容に変更がなく、改訂委員会において議論した結果、「肝細胞癌に対する肝切除では切除断端距離は必要最低限でよい」を強く推奨することになった。

#### ■ 参考文献

- 1) Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal. *Ann Surg* 2000; 231: 544-51. PMID: 10749616
- 2) Arii S, Tanaka J, Yamazoe Y, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *Cancer* 1992; 69: 913-9. PMID: 1310434
- 3) Tang YH, Wen TF, Chen X. Resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1393-7. PMID: 22683956
- 4) Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S. Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 382-32. PMID: 8406301
- 5) Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S, et al. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 31-4. PMID: 7740807
- 6) Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Risk factors for recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2000; 24: 1559-65. PMID: 11193723
- 7) Hu W, Pang X, Guo W, Wu L, Zhang B. Relationship of different surgical margins with recurrence-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 3404-9. PMID: 26045878
- 8) Matsui Y, Terakawa N, Satoi S, et al. Postoperative outcomes in patients with hepatocellular carcinomas resected with exposure of the tumor surface: clinical role of the no-margin resection. *Arch Surg* 2007; 142: 596-602. PMID: 17638795
- 9) Shi M, Guo RP, Lin XJ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007; 245: 36-43. PMID: 17197963

CQ  
26

## 肝流入血流遮断や中心静脈圧低下は、肝切離中出血量を減少させるか？

## 推奨

肝流入血流遮断は肝切離中の出血量減少に有効である。

(強い推奨)

中心静脈圧 (CVP) 低下は肝切離中出血量減少に有効である。

(強い推奨)

## ■ 背景

肝流入血流遮断や中心静脈圧 (CVP) 低下の肝切離中出血量低減効果についての CQ であり、その推奨内容は第2版から変わっていなかった。今回は、より新たな高いエビデンスを検索することとした。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

前回の改訂よりこれまでの、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、103篇の論文が抽出され、これらより39篇が一次選択された。そのなかから、エビデンスレベルの高い論文や重要論文計5篇を二次選択し、第3版の8篇から選択したエビデンスレベルが高い7篇と合わせて、計12篇を採用した。

肝流入血遮断に関する RCT によって、間欠的肝流入血流遮断法 (Pringle 法) は、肝機能に影響を与えずに肝切離中出血量を減少させることが示されている<sup>1,2)</sup>。また、片葉流入血流遮断法の有効性を示す報告<sup>3,4)</sup>や、15分間と30分間の間欠的肝流入血流遮断法では protease inhibitor の投与により肝機能に対する影響に差がないとの報告<sup>5)</sup>がみられる。肝下部大静脈 (IVC) 遮断や薬剤などを用いて肝切離中の CVP を低下させることにより、出血量が減少することが RCT を含むメタアナリシスによって示されている<sup>6-9)</sup>。その際、2.1~3 mmHg が CVP 圧として適切であること<sup>10)</sup>や薬剤などによる CVP 低下法より IVC 遮断が有効であったことも示されている<sup>11)</sup>。ただし、CVP 低下によっても出血量が減少しなかったとの報告<sup>12)</sup>もある。なお、IVC 遮断により肺塞栓が発症したとの報告もあり、注意を要する。

## ■ 解説

肝切離中の出血を減少させるために Pringle 法が広く行われており、その安全性も確認されている。近年の肝切離手技や機器の進歩により出血量自体が大幅に減少したことなどから、Pringle 法をルーチンに行うことに否定的な論文も散見されたが、その安全性、有用性を減弱させるようなエビデンスはなく、改訂委員会で議論した結果、これまで通り強く推奨することとした。切除範囲が片葉内に限局される場合は、片葉流入血流遮断法も勧められる。

Pringle 下の肝切離中の出血の多くは肝静脈由来であるため、出血量低下や輸血回避における CVP 低下の有用性は示されており、肝機能や術後短期成績への影響も少ないと報告されている。よって CVP 低下は強い推奨とした。しかし、長期成績への影響についての検討はみられず、肝切除部位などによる CVP 低下法の適応について

の検討も必要である。

#### ■ 参考文献

- 1) Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg* 1997; 226: 704-11; discussion 711-3. PMID: 9409569
- 2) Scatton O, Zalinski S, Jegou D, et al. Randomized clinical trial of ischaemic preconditioning in major liver resection with intermittent Pringle manoeuvre. *Br J Surg* 2011; 98: 1236-43. PMID: 21809337
- 3) Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 155-8. PMID: 3810429
- 4) Fu SY, Lau WY, Li GG, et al. A prospective randomized controlled trial to compare Pringle maneuver, hemihepatic vascular inflow occlusion, and main portal vein inflow occlusion in partial hepatectomy. *Am J Surg* 2011; 201: 62-9. PMID: 20409520
- 5) Kim YI, Fujita S, Hwang YJ, Chun JM, Song KE, Chun BY. Successful intermittent application of the Pringle maneuver for 30 minutes during human hepatectomy: a clinical randomized study with use of a protease inhibitor. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2055-60. PMID: 18251159
- 6) Rahbari NN, Koch M, Zimmermann JB, et al. Infrahepatic inferior vena cava clamping for reduction of central venous pressure and blood loss during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2011; 253: 1102-10. PMID: 21412143
- 7) Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ, Yu WF. Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. *World J Gastroenterology* 2014; 20: 303-9. PMID: 24415886
- 8) Hughes MJ, Ventham NT, Wigmore SJ. Central venous pressure and liver resection: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 863-71. PMID: 26292655
- 9) Zhang XL, Wang WJ, Wang WJ, Cao N. Effectiveness and safety of controlled venous pressure in liver surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 290234: 1-10. PMID: 26075222
- 10) Lin CX, Guo Y, Lau WY, et al. Optimal central venous pressure during partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 520-4. PMID: 24103283
- 11) Zhu P, Lau WY, Chen YF, et al. Randomized clinical trial comparing intrahepatic inferior vena cava clamping with low central venous pressure in complex liver resections involving the Pringle manoeuvre. *Br J Surg* 2012; 99: 781-8. PMID: 22389136
- 12) Kato M, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Rokkaku K, Sawada T. Effect of infra-hepatic inferior vena cava clamping on bleeding during hepatic dissection: a prospective, randomized, controlled study. *World J Surg* 2008; 32: 1082-7. PMID: 18246387

## 肝切除において腹腔ドレーン留置は必要か？

## 推奨

待機的肝切除において腹腔ドレーンは必ずしも必要としない。

(強い推奨)

## ■ 背景

第3版と同様のCQである。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

前回の改訂よりこれまでの、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、144篇の論文が抽出され、これらより5篇が一次選択された。そのなかから、エビデンスレベルの高い論文や重要論文2篇を二次選択した。また1篇はハンドサーチで選択し、第3版のエビデンスレベルが高い9篇と合わせて計12篇を採用した。

待機的肝切除術の際の腹腔ドレーン留置のRCTによると、ルーチンのドレーン留置は不必要であるか、禁忌であるとの報告がある。ドレーン留置により、ドレーン関連合併症、創部合併症、敗血症や感染性液体貯留の頻度が高くなり、在院日数が有意に増加する<sup>1-4)</sup>ことが理由として挙げられている。一方、門脈圧亢進症を伴う肝硬変症例においては腹腔ドレーン留置により、術後腹水に関連した合併症が減少し、在院日数が短くなるため、ドレーン留置を勧める報告もある<sup>5)</sup>。また、ドレーン留置による胆汁漏や腹腔内液体貯留に対する治療上の有用性<sup>6,7)</sup>、ドレーン排液中のビリルビン濃度モニタリングによる胆汁漏予測の可能性<sup>7,8)</sup>や、胆道再建症例や主要グリソン鞘露出例、術中胆汁漏確認例など胆汁漏の高危険群に限っての留置を勧める報告<sup>9)</sup>もある。また、生体肝移植ドナー肝切除では、腹腔ドレナージは必須でないとの報告<sup>10)</sup>がある。

ドレーンの抜去時期に関して、排液の性状などに問題がなければ、術後2ないし3日以内の抜去が望ましいとの報告<sup>7,11)</sup>がみられる。

## ■ 解説

CDC (Center for Disease Control and Prevention; 米国疾病管理予防センター) の手術部位感染予防のガイドラインでは、「もしドレーンが必要なら、閉鎖式ドレーンを使用し、できるだけ早期に抜去する」ことが推奨されている<sup>12)</sup>。しかし、肝切除術は他の腹腔臓器の手術と異なり、慢性肝障害を伴っていることが多く、胆汁漏や難治性腹水に留意する必要がある。待機的肝切除術の際のドレーン留置の是非については、1990年代からRCTが施行されているが、症例数が少ないことや評価法に問題がみられる報告があり、併存する肝障害の程度や切除術式を考慮した検証が必要である。健康人に施行される生体肝移植ドナー手術にはより慎重な対応が求められ、また近年増加している腹腔鏡下肝切除術においても、ドレーン留置の是非を検討する必要がある。

上記留意点はあるものの、複数のRCTの結果を根拠に待機的肝切除においてルー



チンのドレーン留置は必要でないという強い推奨になった。

#### ■ 参考文献

- 1) Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. *Ann Surg* 2004; 239: 194-201. PMID: 14745327
- 2) Sun HC, Qin LX, Lu L, et al. Randomized clinical trial of the effects of abdominal drainage after elective hepatectomy using the crushing clamp method. *Br J Surg* 2006; 93: 422-6. PMID: 16491462
- 3) Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A, Vilgrain V, Panis Y, Fekete F. Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial. *Ann Surg* 1993; 218: 748-53. PMID: 8257225
- 4) Kim YI, Fujita S, Hwang VJ, Nagase Y. Comparison of abdominal drainage and no-drainage after elective hepatectomy: a randomized study. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 707-11.
- 5) Fuster J, Llovet JM, Garcia-Valdecasas JC, et al. Abdominal drainage after liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 536-40. PMID: 15086197
- 6) Kyoden Y, Imamura H, Sano K, et al. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 186-92. PMID: 19727544
- 7) Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Takeda K, Endo I. The effectiveness and appropriate management of abdominal drains in patients undergoing elective liver resection: a retrospective analysis and prospective case series. *Surg Today* 2013; 43: 372-80. PMID: 22797963
- 8) Torzilli G, Olivari N, Del Fabbro D, et al. Bilirubin level fluctuation in drain discharge after hepatectomies justifies long-term drain maintenance. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1206-10. PMID: 16001662
- 9) Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, et al. Re-evaluation of the necessity of prophylactic drainage after liver resection. *Am Surg* 2011; 77: 539-44. PMID: 21679584
- 10) Liu CL, Fan ST, Lo CM, Chan SC, Yong BH, Wong J. Safety of donor right hepatectomy without abdominal drainage: a prospective evaluation in 100 consecutive liver donors. *Liver Transpl* 2005; 11: 314-9. PMID: 15719390
- 11) Mitsuka Y, Yamazaki S, Yoshida N, Masamichi M, Higaki T, Takayama T. Prospective validation of optimal drain management "the 3×3 rule" after liver resection. *World J Surg* 2016; 40: 2213-20. PMID: 27138885
- 12) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 250-78; quiz 279-80. PMID: 10219875

CQ  
28

## 肝切除前に補助療法を行うか？

## 推奨

肝細胞癌肝切除後の予後改善を目的とした術前補助療法として推奨できるものはない。(弱い推奨)

## ■ 背景

第3版の「術前補助化学療法は肝切除後の予後を改善するか？」(第2版では術前補助療法)を引き継いだCQとなっている。第3版でも、肝切除後の予後改善を目的とした術前補助化学療法として推奨できるものはなかった。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて、2012年1月1日から2016年6月30日に発表された論文について検索し、105篇が抽出された。そのなかから、肝切除前の補助療法の有用性を検討した論文を絞り込み、一次選択では22篇、二次選択では4篇を新たに採用し、第3版からの12篇と合わせて計16篇を採用した。

全身化学療法を術前補助化学療法として施行し、その有効性を検証したエビデンスレベルの高い報告はほとんど認めない。術前補助化学療法として肝動脈塞栓療法(TAE)/肝動脈化学塞栓療法(TACE)を施行した場合、単回では肝機能の低下もわずかで合併症罹患率も低く、腫瘍壊死や縮小効果により、進行肝細胞癌で切除率を向上させる可能性はあるが、予後改善効果については一定の見解は得られていない(文献1~4:有効, 文献5~14:無効)<sup>1-14)</sup>。術前肝動注化学療法についても、再発抑制や生存率の改善に対する有効性は認められていない<sup>15)</sup>。

またLiらは、門脈本幹に腫瘍栓を有する肝細胞癌に対する術前放射線治療の有効性を検討し、術前放射線治療施行群で肝切除後の再発率および肝細胞癌関連死亡率は低く、門脈本幹に腫瘍栓を有する進行肝細胞癌に対する放射線治療+肝切除の可能性を報告している<sup>16)</sup>。

## ■ 解説

TAE/TACEを術前補助化学療法として有効とする論文のほとんどが2000年前後までに発表されているが、エビデンスレベルの高い論文は少ない。一方、無効とする論文には、2000年以降のエビデンスを伴ったRCTやメタアナリシスが含まれており、一定の見解は得られていないものの術前補助化学療法としては推奨しなかった。

## ■ 参考文献

- 1) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg* 2001; 233: 379-84. PMID: 11224626
- 2) Choi SB, Kim KS, Park YN, et al. The efficacy of hepatic resection after neoadjuvant transarterial chemoembolization (TACE) and radiation therapy in hepatocellular carcinoma greater

- than 5 cm in size. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 242-7. PMID: 19399265
- 3) Zhang Z, Liu Q, He J, Yang J, Yang G, Wu M. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2606-12. PMID: 11135222
  - 4) Di Carlo V, Ferrari G, Castoldi R, et al. Pre-operative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1950-4. PMID: 9951846
  - 5) Kang JY, Choi MS, Kim SJ, et al. Long-term outcome of preoperative transarterial chemoembolization and hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 383-8. PMID: 21415582
  - 6) Paye F, Jagot P, Vilgrain V, Farges O, Borie D, Belghiti J. Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Arch Surg* 1998; 133: 767-72. PMID: 9688007
  - 7) Harada T, Matsuo K, Inoue T, Tamesue S, Inoue T, Nakamura H. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* 1996; 224: 4-9. PMID: 8678616
  - 8) Choi GH, Kim DH, Kang CM, et al. Is preoperative transarterial chemoembolization needed for a resectable hepatocellular carcinoma? *World J Surg* 2007; 31: 2370-7. PMID: 17912587
  - 9) Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87: 206-11. PMID: 8609071
  - 10) Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 249: 195-202. PMID: 19212170
  - 11) Wang X, Li J, Peng Y, Dai Y, Xu W. Influence of preoperative transarterial chemoembolization on the prognosis for patients with resectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 869-74. PMID: 21830407
  - 12) Shi HY, Wang SN, Wang SC, Chuang SC, Chen CM, Lee KT. Preoperative transarterial chemoembolization and resection for hepatocellular carcinoma: a nationwide Taiwan database analysis of long-term outcome predictors. *J Surg Oncol* 2014; 109: 487-93. PMID: 24293372
  - 13) Zhou Y, Zhang X, Wu L, et al. Meta-analysis: preoperative transcatheter arterial chemoembolization does not improve prognosis of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 51. PMID: 23509884
  - 14) Jianyong L, Jinjing Z, Wentao W, et al. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: a single center analysis. *Ann Hepatol* 2014; 13: 394-402. PMID: 24927610
  - 15) Mathurin P, Raynard B, Dharancy S, et al. Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1247-61. PMID: 12755838
  - 16) Li N, Feng S, Xue J, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 549-56. PMID: 27317960

CQ  
29

## 肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は何か？

## 推奨

非代償性肝硬変を伴うミラノ基準内の肝細胞癌に対し肝移植が考慮される。

(強い推奨)

## ■ 背景

肝細胞癌に対する肝移植は、腫瘍そのものの摘出と同時に発癌母地となっている肝硬変を治療することが可能な、理論的に優れた治療法である。しかし、肝移植が臨床応用された初期の症例では、肝細胞癌に対する肝移植は高率に移植後再発を来し、その移植成績は不良であり、積極的な移植適応疾患から除外されていた。1996年にMazzaferroらは、術前画像検査における肝細胞癌の大きさと病変数に一定の基準（脈管侵襲と肝外転移なし、単発では腫瘍径5 cm以下、多発では腫瘍数3個以下で腫瘍径が3 cm以下）を設けることで、肝細胞癌を合併していない患者と同等の移植成績が得られることを明らかにした<sup>1)</sup>。この基準はミラノ基準と呼ばれ、現在では肝細胞癌における移植適応のゴールドスタンダードとなっている。本邦でも肝細胞癌合併非代償性肝硬変は、ミラノ基準に合致した症例に限り肝移植が保険認可を受けている。ミラノ基準は、肝細胞癌の大きさと病変数という単純な要素を評価することにより、その生物学的悪性度が類推できることを示した点で、臨床的に有用な基準であった。しかし一方で、肝画像診断機器や造影剤などが進歩した現在の臨床現場において、1990年代と同様の基準をそのまま当てはめてよいかという問題点や、腫瘍径と腫瘍数に別の因子を組み合わせることによりさらに予後予測精度の高い移植適応基準を作成できるのではないかと期待から、肝細胞癌に対する新しい移植適応基準が模索されている。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

検索式を用い、2012年1月1日から2016年6月30日までに公表された462篇の論文を選択した。術前に評価可能な因子を用いた基準である点と、ミラノ基準との比較成績が記載されているという観点から、一次選択で4篇の論文を選択し、二次選択で最終的に3篇を採用した。また、第3版に採用されていた29篇の論文から、同様な観点で13篇を選び、計16篇を採用した。

ミラノ基準同様に腫瘍径と腫瘍数に基づいた基準として、6.5 cm以下単発もしくは3 cm以下3個以下で腫瘍径の和が8 cm以下（UCSF基準<sup>2)</sup>、最大径5 cm以下かつ腫瘍数5個以内（Tokyo基準<sup>3)</sup>、最大径7 cm以下かつ腫瘍数7個以内（up-to seven基準<sup>4)</sup>、6 cm以下単発もしくは5 cm以下3個以下で腫瘍径の和が9 cm以下<sup>5)</sup>などの拡大基準で、ミラノ基準と同等の移植成績が報告されていた。また、腫瘍径と腫瘍数以外の因子として、血中AFP値やPIVKA-II値が肝移植後の予後因子となることから<sup>6-10)</sup>、腫瘍径と腫瘍数にAFP値あるいはPIVKA-II値を組み合わせた移植適応基準

が報告されていた。このような基準として、最大径 5 cm 以下、腫瘍数 10 個以内かつ PIVKA-II 値 400 mAU/mL 以下 (Kyoto 基準)<sup>11,12)</sup>、総腫瘍体積 115 cm<sup>3</sup>以下かつ AFP 値 400 ng/mL 以下 (TTV/AFP 基準)<sup>13-15)</sup>、腫瘍径と腫瘍数および AFP 値を各々スコア化する方法<sup>16)</sup>などがあり、ミラノ基準と比較した予後予測能の向上が示されていた。

## ■ 解 説

肝細胞癌に対する移植成績を左右する最も重要な要因は、移植後の肝細胞癌再発である。このため、移植後再発危険性の高い症例を移植適応から除外することが必要となる。現在のゴールドスタンダードとなっているミラノ基準は、一定の腫瘍径と腫瘍数の肝細胞癌を対象とすれば、良好な移植成績が得られることを明らかにした点で重要である。しかし、20 年前の基準を現在の画像診断に用いることで、本来移植可能な症例が適応外となってしまっている可能性も考えられる。このため、基準となる腫瘍最大径と腫瘍数に関して複数の拡大基準が報告され、ミラノ基準と遜色のない成績が報告されている。これらの結果を総合すると、ミラノ基準に用いられた 5 cm 以下単発もしくは 3 cm 以下 3 個以下の基準をある程度まで拡大しても、同等の移植成績が得られる可能性は高い。しかし、どの程度まで腫瘍径と腫瘍数を拡大できるかについては、報告により相違があり、いまだに意見は一致していない。一方では、いずれの報告でも対照となっているミラノ基準の移植成績は良好であり、その有用性が改めて確認されている。このような点をふまえて、現時点での最大腫瘍径と腫瘍数に関する移植適応基準としてはミラノ基準が推奨されると結論した。

術前の AFP 値や PIVKA-II 値は肝移植の予後規定因子として多数の報告がある。このため、これら腫瘍マーカーを腫瘍径や腫瘍数との組み合わせることにより、さらに精度の高い移植適応基準の作成が試みられている。特に AFP 値に関しては、腫瘍径や腫瘍数との組み合わせにより、ミラノ基準と比較して予後予測能が向上することが、前向き試験を含めて複数報告され、その有用性に期待が持たれる。ただし、各報告における移植適応として用いる AFP のカットオフ値の決定方法は一律ではなく、一致した基準値もない。また、PIVKA-II 値に関しては、欧米で測定している国が少ないためか、本邦からの報告が大部分で、AFP に関する報告と比較して数がやや少ない。以上の結果から、AFP 値もしくは PIVKA-II 値を移植基準に加えることで精度の高い移植適応基準を作成しうる可能性はあるものの、ガイドラインに加えるには時期尚早と判断した。

なお、欧米での肝細胞癌肝移植適応は、背景肝の状態にかかわらず腫瘍進行度のみで決定される。一方、本邦では肝細胞癌に対する治療として肝切除や焼灼療法、塞栓療法などが広く施行されている反面、脳死ドナー数は依然として少なく、肝移植は主に生体ドナーを用いて行われている。このような本邦の臨床現場の実情を考えた場合、非代償性肝硬変を伴い肝移植以外に有効な治療を施行し得ない症例を適応とすることが妥当と考えられ、第 3 版に引き続き非代償性肝硬変をガイドラインの文言として取り入れた。

## ■ 参考文献

- 1) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–9. PMID: 8594428
- 2) Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007; 7: 2587–96. PMID: 17868066
- 3) Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis* 2007; 25: 310–2. PMID: 17960065
- 4) Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35–43. PMID: 19058754
- 5) Guiteau JJ, Cotton RT, Washburn WK, et al. An early regional experience with expansion of Milan Criteria for liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 2092–8. PMID: 20883543
- 6) Figueras J, Ibañez L, Ramos E, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl* 2001; 7: 877–83. PMID: 11679986
- 7) Todo S, Furukawa H; Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451–9; discussion 459–61. PMID: 15319716
- 8) Shimada M, Yonemura Y, Ijichi H, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a special reference to a preoperative des-gamma-carboxy prothrombin value. *Transplant Proc* 2005; 37: 1177–9. PMID: 15848661
- 9) Todo S, Furukawa H, Tada M; Japanese Liver Transplantation Study Group. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13 (11 Suppl 2): S48–54. PMID: 17969069
- 10) Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2013; 19: 634–45. PMID: 23536495
- 11) Takada Y, Ito T, Ueda M, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. *Dig Dis* 2007; 25: 299–302. PMID: 17960063
- 12) Fujiki M, Takada Y, Ogura Y, et al. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2009; 9: 2362–71. PMID: 19656125
- 13) Toso C, Trotter J, Wei A, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008; 14: 1107–15. PMID: 18668667
- 14) Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009; 49: 832–8. PMID: 19152426
- 15) Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology* 2015; 62: 158–65. PMID: 25777590
- 16) Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143: 986–94. PMID: 22750200

CQ  
30

## 肝移植前のダウンスレージングは肝移植の予後を改善するか？

## 推奨

肝移植前の肝細胞癌に対するダウンスレージングが予後を改善する十分な科学的根拠はない。(弱い推奨)

## ■ 背景

肝細胞癌に対する肝移植は、移植後再発のリスクを規定する主要因である腫瘍進行度により適応が決定される。一方で、適応基準を超えた進行度の肝細胞癌に対し肝移植以外の治療を行い、移植適応内まで進行度を下げた（ダウンスレージング）後に移植した場合にも同等の移植成績が得られるのであれば、肝細胞癌に対する肝移植の適応が広がる可能性がある。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

検索式を用い、2012年1月1日から2016年6月30日までに公表された112篇の論文を選択した。ダウンスレージングの適応と成功率、およびダウンスレージング後の移植成績が明記されているという観点から、一次選択、二次選択を通じて1篇を採用した。また、第3版に採用されていた6篇の論文から同様の観点で1篇を選び、計2篇を採用した。

両論文とも同一の施設からの報告であった<sup>1,2)</sup>。単発で腫瘍径8 cm以下、2~3病変で各腫瘍径5 cm以下、もしくは4~5病変で各腫瘍径3 cm以下かつ腫瘍径の総和が8 cm以下の症例を対象に塞栓療法、焼灼療法などの方法でダウンスレージングを行った結果、65.3%の患者がミラノ基準内へのダウンスレージングに成功した。ダウンスレージング後肝移植を受けた症例と、同時期にミラノ基準内で移植を受けた症例の移植成績を比較した結果、全生存率および無再発生存率ともに両群間に差は認められなかった。また、ダウンスレージングを企図した患者全体と、ミラノ基準内で待機登録した患者全体の生存にも差は認められなかった。

## ■ 解説

単一の施設からの報告であるが、前向きな検討で肝移植前のダウンスレージングの適応、成功率、患者生存が示され、ダウンスレージング後肝移植まで完遂した症例ばかりでなく（per protocol解析）、ダウンスレージングを企図した患者全体の生存率も対照群と同等であった（intention-to-treat解析）。この結果は、①ミラノ基準外であるものの一定の腫瘍進行度の範囲にとどまる肝細胞癌であれば、既存の治療により一定数をミラノ基準内にダウンスレージングすることが可能である、②ダウンスレージング成功例ではミラノ基準内の症例と同等の移植成績が期待できる、③ダウンスレージングを企図すること自体が患者の予後を短くするものではない、という事実を示している。すなわち、ダウンスレージング後の肝移植は、肝細胞癌に対する治療戦略と

して成立しうると考えることができる。一方で、この報告を解釈するにあたっては、対象患者が本邦の実状と異なることに注意が必要である。報告施設のある米国では、肝細胞癌は背景肝の状態にかかわらず、腫瘍進行度のみで移植適応が決定される。本報告でも、対象患者の半数以上は Child-Pugh 分類 A の代償性肝硬変の患者である。一方、ドナー肝の不足している本邦では、肝細胞癌の移植適応はミラノ基準内かつ非代償性肝硬変を伴っている症例である。この点から、非代償性肝硬変を伴う本邦の肝細胞癌患者を対象として、同様のダウンスレージングが安全かつ効果的に行い得るか否かについては不明である。以上の考察から、本邦においてダウンスレージングが肝移植の予後を改善すると結論する十分な科学的根拠はないと結論した。

#### ■ 参考文献

- 1) Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819-27. PMID: 18688876
- 2) Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61: 1968-77. PMID: 25689978