

原 著

超高齢化社会における肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法の臨床的意義

福西 芳子¹⁾, 平岡 淳^{1)*}, 大濱 日出子¹⁾, 多田 藤政¹⁾, 黒田 太良¹⁾, 二宮 朋之¹⁾

1) 愛媛県立中央病院消化器病センター内科

* コレスポンディングオーサー

要 旨

背景／目的：高齢化社会が急速に進行している。超高齢者（80歳以上）肝細胞癌（HCC）患者に対するラジオ波治療（RFA）の臨床的意義を明らかにする。

対象／方法：2000年1月から2021年12月に初発HCCに対してRFAで根治治療した607名を、年齢で4群（A：B：C：D=65歳未満：65～74歳：75～79歳：80歳以上）に分けて臨床像・治療成績を後方視的に比較検討した。

結果：Child-Pugh分類、TNM分類、AFP（100 ng/mL以上）の割合は4群間で有意差はなかったが、非ウイルス性のHCC患者の割合はA群よりD群で多かった（11.5% vs. 27.6%； $p<0.001$ ）。RFA後の合併症割合に有意差はないものの、生存期間は高齢化とともに不良となった（生存期間中央値A：B：C：D群=7.9年：7.7年：6.4年：4.2年、 $p<0.001$ ）。肝疾患関連死はD群で有意に少なかった（A：B：C：D群=79.5%：61.7%：62.0%：30.8%、 $p<0.001$ ）。

考察：低侵襲治療であるRFAで根治術が施行できれば、全身状態が良好な80歳以上の超高齢HCC患者においても肝疾患関連死を回避して予後延長につながる。

Key Words：高齢者，肝細胞癌，ラジオ波焼灼療法

はじめに

現在、世界中で急速に高齢化が進んでいる。総人口における65歳以上の割合は1950年の5.1%から2015年には8.2%まで上昇しており、2060年には17.8%まで上昇すると見込まれている¹⁾。特に日本は高齢化率が著しい。1980年代以降徐々に増加がみられており、他の先進諸国と比較して2005年以降は最も高い割合となり¹⁾、2015年時点で高齢者の割合は26.6%まで上昇している。日本では高齢化社会の進行に伴い、肝細胞癌（HCC）においても高齢患者の比率が増加している。それに伴ってHCCの成因も変化してきており、2008年と2016年で比較してウイルス性が85.3%から64.4%へ減少して非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が1.5%から7.2%へ増加した²⁾。愛媛県でもHCC患者の高齢化が著しく、近年（2015年～2019年）では75歳以上が44.8%を占めるようになり、同時に非ウイルス性HCCも37.9%に増加している³⁾。

低侵襲治療であるラジオ波焼灼療法（RFA）は外科的切除とともにHCCに対する根治的治療として幅広く用いられている。肝癌診療ガイドラインではChild-Pugh

分類AあるいはBの症例で、腫瘍径3 cm以下、腫瘍数3個以下の場合に推奨されており⁴⁾、施行年齢に制限は設けられていない。そのため比較的高齢の症例や外科的切除が困難な肝予備能の低下症例に対して積極的に用いられている。一方で高齢化はとどまることを知らず臨床の現場では非常に高齢なHCC患者に遭遇することも多くなり、「何歳までRFA加療を行ってもよいのか？」と悩むことも多い。超高齢者（80歳以上）における肝細胞癌（HCC）患者に対するラジオ波治療（RFA）の臨床的意義を明らかにする。

対象・方法

対象は2000年1月から2021年12月までに、当院で診断した初発HCC患者1,973例のうち、初回治療としてRFAで根治治療を施行した607例（Table 1）。65歳未満（A群：n=173）、65～74歳（B群：n=221）、75～79歳（C群：n=118）、80歳以上（D群：n=95）の4群に分類して患者背景、RFA後の合併症や生命予後について後方視的に検討した（IRB No. 26-11）。

当院におけるRFAの適応は、基本的に2005年以降は

Table 1. Patient Background by Age

	Group A (<65)	Group B (65-74)	Group C (75-79)	Group D (≥80)	P value
Number of patients	173	221	118	95	
Median age, years* (range)	60 (37-64)	69 (65-74)	77 (75-79)	82 (80-93)	<0.001
Gender (male, %)	140 (80.0%)	146 (66.8%)	69 (59.0%)	60 (63.2%)	0.001
ECOG PS, 0:1:2:3:4:No Date	147: 4: 2: 2: 1:17	172: 18: 4: 1: 0:26	88: 18: 2: 1: 0:9	49: 28: 10: 7: 0:1	<0.001
etiology, HBV:HCV:HBV&HCV:Alc:other	27: 126: 2: 15: 5	19: 156: 3: 20: 19	4: 94: 0: 8: 11	3: 64: 2: 8: 18	<0.001
Child-Pugh classification, A:B:C	140: 34: 1	188: 31: 0	94: 22: 1	81: 14: 0	0.529
TNM stage of LCSGJ 6 th , I:II:III:IVa	79: 69: 27: 0	105: 90: 24: 0	58: 47: 11: 1	43: 41: 11: 0	0.598
JIS score, 0:1:2:3	69: 58: 44: 4	90: 94: 31: 4	46: 49: 17: 5	36: 43: 15: 1	0.116
Milan criteria out (%)	7 (4.0%)	4 (1.8%)	6 (5.1%)	4 (4.2%)	0.387
AFP ≥100 ng/mL (%)	38 (22.1%)	34 (15.4%)	18 (15.4%)	18 (18.9%)	0.309
Assistance with artificial pleural effusion:artificial ascites:both	27: 34: 3	46: 45: 2	24: 19: 1	15: 18: 1	0.864

*: median, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance status, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, Alc: alcohol, TNM stage of LCSGJ 6th: tumor node metastasis stage of the Liver Cancer Study Group of Japan 6th edition, JIS: Japan Integrated Staging, AFP: alpha-fetoprotein

日本肝癌診療ガイドラインを参考にして施行しているが、年齢での制限は設けていない。肝予備能の評価にはChild-Pugh分類⁵⁾を、腫瘍進行度評価には日本肝癌研究会/肝癌取扱い規約(第6版)TNM分類⁶⁾を用いた。統計解析にはKruskal-Wallis検定、one-way ANOVA検定、Kaplan-Meier法、log-rank検定を用い、多重比較はHolm法を使用した。p値が0.05未満の場合を有意と規定した。すべての統計解析にはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアであるEZR ver. 1.53⁷⁾を使用した。

結 果

生存期間中央値(MST)はA群7.9年(95%CI: 7.1-10.2), B群7.7年(95%CI: 6.3-8.8), C群6.4年(95%CI: 5.5-8.4), D群4.2年(95%CI: 3.7-5.6)で、D群は他の3群より有意に予後が不良であった(Holm法, $P<0.001$) (Fig. 1)。また無再発生存期間(recurrence-free survival: RFS)の中央値はA群2.2年(95%CI: 1.8-3.1), B群2.7年(95%CI: 2.3-3.3), C群2.8年(95%CI: 1.8-3.3), D群2.6年(95%CI: 1.7-3.2)で有意差はみられなかった($P=0.414$) (Fig. 2)。

4群間の背景を比較すると、男性はA群140人(80.0%), B群146人(66.8%), C群69人(59.0%), D群60人(63.2%)となり若年者で男性の割合が多かった($p=0.001$)。Eastern Cooperative Oncology Group Performance status (PS)は0:1:2:3:4:no dataの順にA群150:4:2:2:1:17, B群171:19:4:1:0:26, C群88:18:2:1:0:9, D群49:28:10:7:0:1で有意差を認めた($p<0.001$)。成因はHBV:HCV:HBV・HCV共感染:アルコール:その他でA群27:126:2:15:5, B群19:156:3:

20:19, C群4:94:0:8:11, D群64:3:2:8:18となり高齢者で有意に非B非Cの割合が多かった($p<0.001$)。一方、Child-Pugh分類(A:B:C)はA群140:34:1, B群188:31:0, C群94:22:1, D群81:14:0と有意差はなく($p=0.529$)、AFP100 ng/mL以上を呈した症例割合もA群22.4%, B群15.5%, C群14.7%, D群18.9%で差はなく($p=0.245$)、TNM stage (I:II:III:IVa)はA群79:69:27:0, B群105:90:24:0, C群58:47:11:1, D群

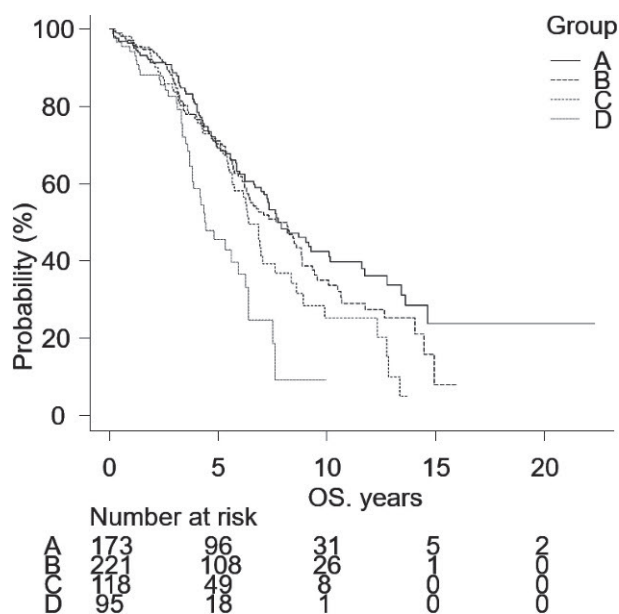


Fig. 1. Overall Survival of all patients

The median survival time (MST) was 7.9 years (95%CI: 7.1-10.2) in group A, 7.7 years (95%CI: 6.3-8.8) in group B, 6.4 years (95%CI: 5.5-8.4) in group C, and 4.2 years (95%CI: 3.7-5.6) in group D. The group D showed worse prognosis than those of other groups, significantly (Holm's method, all $P<0.05$).

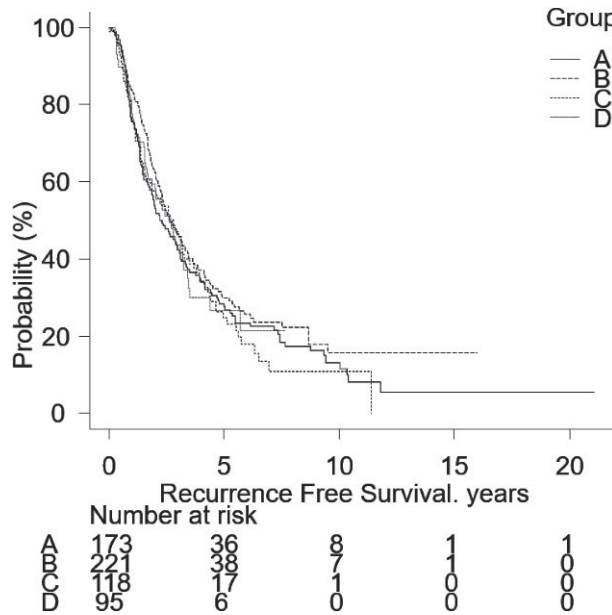


Fig. 2. Recurrence-free survival of all patients
Recurrence-free survival (RFS) was 2.2 years (95% CI: 1.7-3.1) in group A, 2.7 years (95% CI: 2.3-3.3) in group B, 2.8 years (95% CI: 1.8-3.3) in group C, and 2.6 years (95% CI: 1.7-3.2) in group D ($P=0.414$). No significant differences among the four groups (Holm's method).

43:31:11:0で有意差はなかった($p=0.598$) (Table 1).

サブ解析としてPSが不良(2以上)かつChild-Pugh B以上の症例を除外した症例で同様の検討を行った。MSTはA群($n=122$) 10.1年(95%CI: 7.3-14.6), B群($n=166$) 8.8年(95%CI: 7.1-10.7), C群($n=87$) 7.0年(95%CI: 6.3-9.94), D群($n=66$) 5.3年(95%CI: 4.2-6.4)で($P<0.001$), PS0, 1かつChild-Pugh A症例においてもD群は他3群より有意に予後不

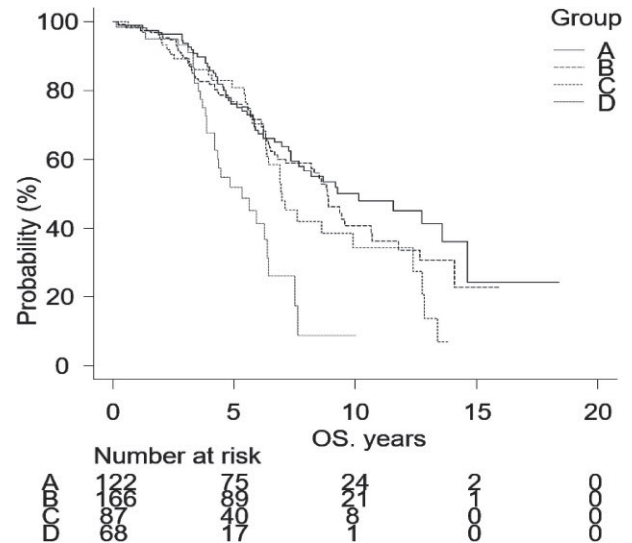


Fig. 3. Overall survival in patients with Performance status 0 or 1 and Child-Pugh class A

When overall survival was evaluated in 122 patients in Group A, 166 patients in Group B, 87 patients in Group C, and 68 patients in Group D, after excluding those with ECOG Performance Status (PS) 2 or higher and/or Child-Pugh class B or more, MST was 10.2 years (95% CI: 7.3-14.6) in Group A, 8.8 years (95% CI: 7.1-10.7) in Group B, 7.0 years (95% CI: 6.3-9.9) in Group C, and 5.3 years (95% CI: 4.2-6.4) in Group D ($P<0.001$) [The prognosis was worse in Group D than in the other groups, even in patients with PS 0 or 1 and Child-Pugh A (Holm's method, all $P<0.01$)].

良であった(Holm法: $P<0.01$) (Fig. 3).

RFAに伴う合併症

合併症頻度はA群3.4% ($n=6$), B群4.6% ($n=10$), C群3.4% ($n=4$), D群6.4% ($n=6$)で有意差はな

Table 2. Complications Associated with RFA

	Group A(n=173)	Group B(n=221)	Group C(n=118)	Group D(n=95)
Hemothorax	2 (1.1%)			
Subcutaneous hematoma		2 (0.9%)		
Intrahepatic hematoma			1 (0.9%)	
Burns		3 (1.4%)	1 (0.9%)	3 (3.2%)
Pneumonitis & ARDS	1 (0.6%) *			
Small intestinal perforation		1 (0.5%)		
Peripheral panniculitis		1 (0.5%)		
Liver infarction	1 (0.6%)	1 (0.5%)		1(1.1%)
Exacerbation of heart failure		1 (0.5%)		
Biloma	1 (0.6%)		1 (0.9%)	
Portal vein thrombosis		1 (0.5%)		
Ascites or pleural fluid appears	1 (0.6%)		1 (0.9%)	2 (2.1%)
Total	6 (3.4%)	10 (4.6%)	4 (3.4%)	6 (6.4%)

*: Death due to complication. ARDS: acute respiratory distress syndrome

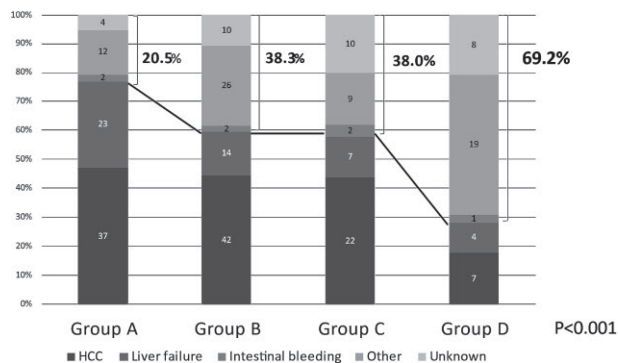


Fig. 4. Cause of Death by Age
Non-liver-related deaths increased significantly with aging.

かった ($p=0.663$). 重篤な合併症 (Grade 5) はA群の肺炎・ARDS 1例であった (Table 2).

肝臓疾患関連死はA群60人 (79.5%), B群56人 (61.7%), C群29人 (62.0%), D群11人 (30.8%) であった ($p<0.001$). D群は他の3群と比べて肝臓疾患関連死は非常に低率であった (Fig. 4).

考 察

当院で初回HCCに対して根治術としてRFAを施行した患者において、肝予備能、TNM分類、腫瘍マーカー、JISスコアなどは世代間で有意差はなかったが、女性、非ウイルス性HCCの割合が高齢になるにつれて多くなっていた、これらは既報と同様の結果であった^{8),9)}. 高齢になるにつれて女性が多くなる理由は、平均余命が男性より女性の方が長いことが関与していると考えられ、また非ウイルス性が多くなる理由については、加齢に伴う肝内の構造上・機能上の変化が影響^{10),11)}することや、非アルコール性脂肪性肝炎からのHCC好発年齢がウイルス性HCCより高いことが考えられる¹²⁾.

HCCに対する根治治療としてRFAの他に手術が大きな役割を担っている。初発HCCに対する手術とRFAのランダム化比較試験であるSURF trialでは、病変径3 cm以下、病変個数3個以内のHCCに対して手術治療例の無増悪生存期間中央値2.98年に対してRFA治療例の無増悪生存期間中央値2.76年で両群間に有意差はなかった¹³⁾. また近年、人工胸腹水¹⁴⁾や仮想超音波画像作成法¹⁵⁾といったRFAの補助技術¹⁴⁾や、造影超音波¹⁶⁾などの超音波技法の発達によりRFAの治療成績はさらに向上しており、外科的手術が困難な高齢者や肝予備能が

低下している患者にも比較的安かつ低侵襲に施行できるようになってきている。高齢者HCCにおけるRFAの検討では、合併症頻度は低く、若年者と有意差がなかったとされており^{17),18)}. 本検討においてもRFAに伴う合併症頻度は全体でも4.3% (26/607) と低く、D群 (80歳以上) であっても6.4% (6/94人) と合併症の頻度は他と同程度であった。

Tuchiyaら¹⁸⁾は80歳以上でRFAを受けた患者の3年/5年生存率は87.9%/50.5%で、80歳未満の患者 (72.8%/42.3%) と比較して有意差はなく ($p=0.83$), また死因を80歳以上と80歳未満で比較すると肝疾患関連死が各々25.0%, 23.5% ($p=1.0$), 非肝疾患関連死が10.3%と16.2% ($p=0.45$) で有意な差はなかったと報告している。またHatanakaら¹⁹⁾の19年間のHCC患者の推移を検討した多施設研究では、HCC診断時の肝機能は経時変化で良好となっているものの高齢者の生命予後は改善しておらず、その原因として高齢者において非肝疾患関連死が有意に増加していたことが原因と推察されている。本検討でもD群 (80歳以上) の生存期間は他群と比べて有意に短い結果で、非肝疾患関連死は高齢になるにつれて有意に増加していることが分かる。すなわち超高齢者であるD群が他と比べて生命予後不良とであった理由はRFAによる根治治療を施行することで肝疾患関連死を減少させて、結果として他の死因による天寿を全うする症例が増加した可能性があげられる。

厚生労働省の令和2年簡易生命表によると、65歳の平均余命は20~25年、75歳の平均余命は12~16年、80歳の平均余命は9~12年となっている²⁰⁾. 本検討で65歳未満のMSTが9.3年と65歳の平均余命から10~15年短縮されていることに対し、80歳以上のMSTは4.4年と80歳の平均余命からは5年程度の短縮にしかならず、単純に生存期間のみで比較すると若年者に対して超高齢者 (D群) は予後不良であったように映るが、平均余命からの対比で考えると、超高齢者HCCに対してもRFAによって根治術を施行することは相対的に十分な予後改善効果があったといえる。

結 論

本研究の限界として、1) 単独施設の検討であること、2) 後方視的検討であることがあげられる。しかし初回HCCに対してRFAによる根治術を施行された患者は世代間で肝予備能やHCCの状態に有意差はなかつ

たことから、腫瘍条件、肝予備能などを含めて全身状態が許せば、80歳を超す超高齢HCC患者においてもRFAによって肝疾患関連死を回避して予後延長につながる可能性が示唆された。

文 献

1. 内閣府 : https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/html/zenbun/sl1_1_2.html.
2. Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y et al : The transition in the etiologies of hepatocellular carcinoma-complicated liver cirrhosis in a nationwide survey of Japan. *J Gastroenterol* 2021 ; 56 : 158–67.
3. 丸井香織, 平岡淳, 黒田太良ほか : 直近20年の愛媛県の初発肝癌患者における背景変化. *媛医* 2021 ; 40 : 167–73.
4. 一般社団法人日本肝臓学会編 : 肝癌診療ガイドライン 2021年版. 金原出版株式会社. 2021.
5. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al : Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973 ; 60 : 646–9.
6. Kudo M, Kitano M, Sakurai T et al : General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, Nationwide Follow-Up Survey and Clinical Practice Guidelines : The Outstanding Achievements of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Dig Dis* 2015 ; 33 : 765–70.
7. Kanda Y : Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013 ; 48 : 452–8.
8. Oishi K, Itamoto T, Kobayashi T et al : Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in elderly patients aged 75 years or more. *J Gastrointest Surg* 2009 ; 13 : 695–701.
9. Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E et al : Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma : clinical outcome and safety in elderly patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2012 ; 21 : 397–405.
10. Zeeh J, Platt D : The aging liver : structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology* 2002 ; 48 : 121–7.
11. Jourdan M, Vaubourdon M, Cynober L et al : Effect of aging on liver functions-an experimental study in a perfused rat liver model. *Exp Gerontol* 2004 ; 39 : 1341–6.
12. Yasui K, Hashimoto E, Tokushige K et al : Clinical and pathological progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012 ; 42 : 767–73.
13. Takayama T, Hasegawa K, Izumi N et al : Surgery versus Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma : A Randomized Controlled Trial (SURF Trial). *Liver Cancer* 2022 ; 11 : 209–18.
14. Uehara T, Hirooka M, Ishida K et al : Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with artificially induced pleural effusion and ascites. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 306–11.
15. Hirooka M, Iuchi H, Kumagi T et al : Virtual sonographic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma visualized on CT but not on conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006 ; 186 : S255–60.
16. Hiraoka A, Ichiryu M, Tazuya N et al : Clinical translation in the treatment of hepatocellular carcinoma following the introduction of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid. *Oncol Lett* 2010 ; 1 : 57–61.
17. Takahashi H, Mizuta T, Kawazoe S et al : Efficacy and safety of radiofrequency ablation for elderly hepatocellular carcinoma patients. *Hepatol Res* 2010 ; 40 : 997–1005.
18. Tsuchiya K, Ohki T, Sato K et al : Efficacy of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma treatment in patients aged ≥ 80 years. *Liver Research* 2020 ; 4 : 206–11.
19. Hatanaka T, Kakizaki S, Hiraoka A et al : The prognosis of elderly patients with hepatocellular carcinoma : A multi-center 19-year experience in Japan. *Cancer Med* 2022.
20. 厚生労働省 : 令和2年簡易生命表 ; <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life20/dl/life18-02.pdf>.

Aging society and ablation : Up to what age can we consider performing ablation ?

Yoshiko Fukunishi¹⁾, Atsushi Hiraoka¹⁾*, Hideko Ohama¹⁾, Fujimasa Tada¹⁾,
Taira Kuroda¹⁾ and Tomoyuki Ninomiya¹⁾

1) Gastroenterology Center, Ehime Prefectural Central Hospital

*Corresponding author

Abstract

Background/Aim : The clinical question of age until which we can consider performing ablation for hepatocellular carcinoma (HCC) has increasing relevance with the aging of society. To evaluate this issue, we performed a retrospective investigation of the efficacy and safety of radiofrequency ablation (RFA) in elderly patients.

Methods : From 2000 to 2021, 607 naïve HCC patients, who received RFA as an initial treatment, were enrolled and divided into four groups according to age (Groups A: B: C: D= ≤ 65 : 65-74: 75-79: ≥ 80 years, respectively) and the clinical features and prognosis were evaluated, retrospectively.

Results : Frequency of non-viral HCC became larger with aging (Group A vs. D, 11.5% vs. 27.6%). There was no significant difference among the four groups in terms of Child-Pugh class, TNM stage, or elevation of AFP (≥ 100 ng/mL). Overall median survival was shorter in group D (Group A: B: C: D = 7.9: 7.7: 6.4: 4.2 years, $P < 0.001$). Complication rates ranged from 3.4% to 6.4%. Non-liver-related death/unknown cause was higher in the group D (69.2%) than in others (range, 20.5% to 38.3%).

Conclusion : Although prognosis was worse and non-liver-related deaths rate was larger in patients aged ≥ 80 years, RFA can be considered, when the patient is in good general condition.

Key Words : elderly, hepatocellular carcinoma, radio frequency ablation