

肝細胞癌根治切除術後の  
新たな予後予測ステージング  
システムの開発

氏名 徳光 幸生

所属 山口大学大学院 医学系研究科

博士後期課程

応用分子生命科学系専攻

平成27年 1月

## 目次

1. 要旨	1
2. 背景	2
3. 目的	2
4. 方法	3
5. 結果	4
6. 考察	6
7. 結語	9
8. 謝辞	9
9. 参考文献	10
10. 図表	14

## 1. 要旨

【背景】肝細胞癌の予後は不良である。治療方針と予後は腫瘍因子と肝機能因子の両者に依存するため、これらを統合した有効かつ簡便な予後予測ステージングシステムの確立が必要である。

【対象と方法】当科にて肝癌根治手術を施行した 234 例を対象とし、これらの臨床病理学的データのうち TNM ステージの腫瘍因子である腫瘍個数 (Number) と最大腫瘍径 (size) に注目し、これらを乗算した積である新たな Number x Size 因子 (NxS 因子) を作成した。ミラノ基準を参考にして NxS 因子のカットオフ値を 4 と 9 に設定し、 $<4$  (ミラノ基準内：低リスク)、 $4-9$  (中間リスク)、 $>9$  (ミラノ基準外：高リスク) の 3 つに分類した。さらに NxS 因子と肝機能因子を統合することで、新規予後予測ステージングシステムを作成し、既知の 6 つのステージングシステム (TNM (日本肝癌研究会)、TNM (UICC)、JIS score、modified-JIS score、CLIP score、Tokyo Score) との比較を行った。

【結果】無再発生存における多変量解析にて NxS 因子、肝障害度が独立した予後予測因子であった。この両者を統合し、0-3 点にスコア化した新規予後予測システム Predictive staging system (PS) を作成し生存解析を行ったところ、無再発生存において PS スコア 0 から 3 までの隣接する全スコア間で有意差を認め、全生存においては PS スコア 0 と 1、1 と 2 間に有意差を認められ、層別化が優れていた。また、統計モデルの良さを評価するための指標である Akaike Information Criteria は、無再発生存、全生存ともに既知のステージングシステムよりも低値であり、より層別化に優れたステージングシステムであることが示された。

【考察】NxS 因子と肝障害度を統合して作成された PS スコアは、簡便かつ高精度な肝細胞癌術後の予後予測システムであることが示された。また、本スコアは TNM ステージに用いられている組織学的脈管侵襲を含んでおらず、術前に得られる因子のみで構成されているため、術前に予後予測や治療選択を行う際にも有用であると考えられる。

## 2. 背景

近年、肝細胞癌のステージングシステムという概念が、臨床現場では用いられるようになってきている。これは、肝細胞癌の予後や治療方針が他の癌腫と根本的に異なることに起因する。すなわち、多くの癌腫では TNM ステージを主とした癌の進行度と切除の可否が最も重要視されるが、肝細胞癌においては、癌進行度に加え肝機能も予後や治療選択に大きく影響する、ということである。肝切除術は肝細胞癌に対する最も根治度の高い治療法ではあるが、術後再発率は依然として高く<sup>1,3)</sup>、その予後予測は治療戦略を立てる上で非常に重要である<sup>4,5)</sup>。新規治療薬の出現<sup>6)</sup>など治療の選択肢も増えてきており、より正確な肝細胞癌切除術後の予後予測システムの必要性が高まっていると考えられる。

肝細胞癌のステージングシステムは大きく3つに分けることができる。ひとつは、TNM ステージに代表される腫瘍進行度のステージ、背景肝機能のステージ、そしてこの両方を統合したステージングシステムの3つである。

TNM ステージとしては、世界的には UICC 分類<sup>7,8)</sup>が提唱されており、本邦では一般的に日本肝癌研究会の TNM 分類<sup>9)</sup>が用いられている。一方肝予備能分類においては国際的には Child-Pugh 分類<sup>10)</sup>が用いられているが、本邦では日本肝癌研究会の肝障害度分類<sup>9)</sup>も併せて用いられている。肝細胞癌の予後は、これら腫瘍側因子と肝機能因子の両者に依存することは周知の事実であり<sup>7)</sup>、これらを統合した予後予測システムとして the Japan Integrated Staging score (JIS score)<sup>11, 12)</sup>, modified JIS score<sup>13, 14)</sup>, the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score<sup>15, 16)</sup>, the Tokyo score<sup>17)</sup>などが近年提唱されているが、背景の違いなどから全世界的に受け入れられるには至っておらず、どのステージングシステムが最も予後予測に優れているのか結論は出ていない。

## 3. 目的

日常診療で入手可能な臨床病理学的因子を用いて、より簡便かつ高精度な新規ステージングシステムの構築を行うことを目的とした。

## 4. 方法

### 4-1. 対象

1985年～2009年までに山口大学消化器・腫瘍外科にて根治手術を行い、病理組織学的に肝細胞癌と確定診断された304人の患者を対象とした。根治手術の定義は、門脈および肝静脈における大脈管浸潤（Vp3、Vp4、Vv2、Vv3、B3、B4）のない腫瘍の完全切除とした。フォローアップ期間が5年未満の29症例と、術前に肝細胞癌に対する前治療（PEIT、MCT、RFA、TACE、肝切除）の既往がある41症例は除外し、最終的に234例を対象として解析を行った。

腫瘍径や腫瘍個数、分化度、脈管侵襲などは切除標本の病理所見を、また血清アルブミン値、ビリルビン値、血小板数、ICG15分値やAFPなどは術前の採血にて得られたものを用いた。Child-Pugh分類、肝障害度、TNM分類（日本肝癌研究会）、TNM分類（UICC）、JISスコア、modified JISスコア、CLIPスコア、Tokyoスコアはこれらの因子を用いて算出した。すべての患者は肝切除術後から死亡時あるいは最終来院時までフォローアップされ、2013年12月31日をもって打ち切りとした。

### 4-2. 新スコアの構築

まず、最も予後に関連する腫瘍因子を同定し、続いてその腫瘍因子と患者側因子とを統合して新たなステージングシステムを構築することにした。

既知の腫瘍進行度のステージングとして最も有名なTNM分類で用いられている因子とその組み合わせを解析し、その中でも腫瘍の個数（N）と最大腫瘍径（cm）（S）の積が肝細胞癌の再発予測に精度が高いと考え、これをN×S因子と命名した。この連続変数であるN×S因子のカットオフ値を、ミラノ基準（単発5cm以下、3cm3個以下）<sup>18)</sup>を参考に4と9の2箇所に設定し、患者を3群に分類した。すなわちN×S因子<4はミラノ基準内であり再発低リスク群、一方でN×S因子>9はミラノ基準外であり再発高リスク群、残るN×

S 因子 4・9 は中間リスク群と考えられた。

また、既知の 4 つのステージングシステム (JIS スコア、modified JIS スコア、CLIP スコア、Tokyo スコア) で用いられている患者側因子の中で、最も予後予測に優れている因子を検索し、N×S 因子と統合し新規ステージングシステムを作成することにした。

### 4・3. 統計

無再発生存曲線と全生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて作成された。無再発生存と全生存における単変量解析の有意差検定は Log-rank test を用いて行われた。DFS の単変量解析において有意差が認められた因子に関し、Cox 比例ハザードを用いて多変量解析を行った。そして、多変量解析の結果有意であったものを用いて新しいスコアを作成することとした。新規ステージングシステムは Predictive staging system (PS) スコアと命名した。この PS スコアと既知のステージングシステムの予後予測能を比較するために、モデルの当てはまりの良さのスケールである赤池情報量基準 (Akaike Information Criteria; AIC)<sup>19)</sup> を用いた。AIC = -2 {対数尤度} + 2 {モデルパラメータ数} と定義され、対数尤度は Cox モデルを用いて算出した。この AIC は数値が低い方がより優れたモデルであるとされている (11, 13, 17, 20)。

すべての検定で、 $p < 0.05$  を持って有意差ありとした。統計は JMP version 9.0 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan) と the Statistical Package for Social Sciences version 11 (SPSS Japan, Tokyo, Japan) を用いて行った。

## 5. 結果

### 5・1 患者背景

234 症例の患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は  $63.2 \pm 0.57$  (mean  $\pm$  SE) 歳であった。男性 : 187 (79.9%) 例、女性 : 47 例 (20.1%)、ウイルスは B 型 : 44 例、C 型 : 146 例、

非 B 非 C : 44 例であった。肝機能のステージングでは Child-Pugh A/B=206/28、肝障害度 A/B=148/86 であった。本研究においては Child-Pugh C および肝障害度 C に分類された症例は認めなかった。

## 5-2 再発と生存

234 症例の内、164 例が肝切除術後 5 年以内に再発を認めていた。無再発生存の中央値は 23.2 ヶ月 [95%CI, 20.1-29.7] であり、1 年、3 年、5 年無再発生存率はそれぞれ 75.6%、39.7%、29.9% であった。再発形式は主に肝内再発のみが多く、164 例中 143 例 (87.2%) であり、このほか肝外再発のみが 9 例 (5.5%)、肝内・肝外再発が 12 例 (7.3%) であった。

ミラノ基準内、ミラノ基準外の 2 群間において、無再発生存曲線ならびに全生存率で有意差を認めた (Fig1A、1B)。また、ミラノ基準を参考に 4 と 9 にカットオフ値を設定した N×S 因子においても、無再発生存曲線ならびに全生存率で有意差を認めた (Fig1C、1D) N×S 因子 <4 / 4-9 / >9 における 1 年無再発生存率は、それぞれ 88.2%、69.2%、56.5% で、3 年無再発生存率は 54.6%、34.6%、13.0%、5 年無再発生存率は 42.7%、23.1%、10.9% で、特に無再発生存における層別化に優れていた (Fig1C)。

無再発生存における単変量解析では、N×S 因子、組織学的門脈浸潤 (vp)、組織学的静脈浸潤 (vv)、Child-Pugh 分類、肝障害度が有意な予後因子であった ( $p < 0.05$ )。さらにこの 5 つの因子で多変量解析を行ったところ、N×S 因子と肝障害度が独立した予後予測因子であった ( $p < 0.05$ , Table II)。

## 5-3 PS スコア

N×S 因子と肝障害度が多変量解析で独立した予後予測因子であったことより、両者を統合した PS スコアを構築することとした。N×S 因子スコアは N×S <4 / 4-9 / >9 をそれぞれ 0 / 1 / 2 点とし、肝障害度スコアは肝障害度 A / B をそれぞれ 0 / 1 点として、これらの

和を PS スコアとした (Table III)。

PS スコア、TNM 分類 (日本肝癌研究会)、TNM 分類 (UICC)、JIS スコア、modified JIS スコア、CLIP スコア、Tokyo スコアの無再発生存、全生存における Kaplan-Meier 曲線を Fig. 2、3 にそれぞれ示す。PS スコアにおける生存解析では、無再発生存においてスコア 0 から 3 までの隣接する全スコア間 (0 vs 1, 1 vs 2, 2 vs 3) で、また全生存においてスコア 0 ~2 間 (0 vs 1, 1 vs 2) で有意差が認められ ( $p < 0.05$ )、いずれも層別化が優れていた。(Fig. 2A、3A)。

#### 5-4 ステージングシステムの予後予測の評価

統計モデルの良さを評価するための指標である Akaike Information Criteria では、無再発生存、全生存ともに既知の 6 つのステージングシステム (TNM 分類 (日本肝癌研究会)、TNM 分類 (UICC)、JIS スコア、modified JIS スコア、CLIP スコア、Tokyo スコア) よりも低値であり、より層別化に優れたステージングシステムであることが示された (Table IV)。

## 6 考察

我々は、HCC のより簡便かつ正確な予後予測のため、腫瘍因子と肝機能因子を統合した新たなスコアリングシステム「PS スコア」を開発した。最も重要な所見としては、無再発生存においてスコア 0 から 3 までの隣接する全スコア間 (0 vs 1, 1 vs 2, 2 vs 3) で有意差を認めたことと、AIC が既知の 6 つのステージングシステムよりも低値であったことである。この結果が得られた最大の要因は、TNM 分類で用いられている「腫瘍個数」と「最大腫瘍径」の乗算の積 = 「N×S 因子」を用いた点にある。ミラノ基準<sup>18)</sup>を参考にして N×S 因子のカットオフ値を設定したことで、簡便かつ高い予後予測能を得ることが出来た。さらに注目すべき点として、N×S 因子で用いられている「腫瘍個数」と「最大腫瘍径」は、



CT や MRI といった画像所見より容易に得ることができるということが挙げられる。すなわち、N×S 因子と肝障害度を統合して作成された PS スコアは、TNM 分類や、TNM 分類と肝機能を統合して作成された JIS や modified JIS に用いられているもう一つの腫瘍因子「組織学的脈管侵襲」を構成要素として含んでおらず、術前に得られる因子のみで構成されているため、術前に予後予測や治療選択を行う際にも有用であると考えられる<sup>7, 13, 21)</sup>。組織学的脈管侵襲は重要な予後予測因子であるが、術前画像では評価が困難であるため、脈管侵襲をステージングに組み込んだ場合には、術前評価と術後評価間の discrepancy が生じる場合がある<sup>21)</sup>。この点で PS スコアは、術前画像のみで評価可能な腫瘍個数と腫瘍径で構成されるため術前後での discrepancy は少なく、実臨床において治療選択する際に事前に予後予測の情報を提供できるメリットは大きい。実際、肝細胞癌の患者は様々な背景と治療・経過をたどるため事前の予後予測が非常に難しく<sup>22-24)</sup>、さらに腫瘍因子のみならず背景肝機能の状態が肝切除の術式決定や術後の多中心性発癌の観点からは重要で<sup>25, 26)</sup>、病態が非常に複雑かつ予測困難であるため、術前に普遍的に得られる因子のみで構成される簡便な予後予測ステージングシステムである PS スコアの有用性は極めて高いと考えられる。

肝細胞癌の予後予測のために、腫瘍因子と肝機能因子を統合したステージングシステムが過去にもいくつか提唱されている。CLIP スコアは肝細胞癌の生命予後予測に非常に有用とされ<sup>15, 16)</sup>、現在までに多くの施設で validation され、その有用性が確認されている<sup>27, 28)</sup>。しかしながら、CLIP スコアは、本研究では無再発生存、全生存ともに予後予測に有用ではなかった (Figs.2F、3F)。CLIP スコアにおける腫瘍評価のカットオフ値は腫瘍占拠率が 50%であり、これが日本のような肝細胞癌に対するスクリーニングが浸透していて小腫瘍が多く発見されるような地域では適していないためと考えられる。

CLIP スコアを凌駕するため、Kudo らは TNM 分類 (日本肝癌研究会) と Child-Pugh 分類を統合した JIS スコアを提唱し、これが全生存の予後予測において CLIP よりも優れ

ていることを報告した<sup>11, 12)</sup>。その後、JIS スコアは優れた予後予測スコアとして現在も本邦で浸透している。しかし、本研究においては、JIS スコアは無再発生存、全生存ともに予後予測能は優れなかった。その大きな理由は、肝切除症例ではほとんどが Child-Pugh A であるため肝機能に差がつかず、統合スコアとしての *advantage* が少ないためと思われる。そのため、本邦の肝臓外科切除例において JIS スコアが有効ではないと考えている外科医が多いのが現状である<sup>29)</sup>。

近年、Nanashima らにより m-JIS スコアが提唱されている。m-JIS スコアは TNM 分類（日本肝臓学会）と肝障害度を統合して作成されたスコアで、肝切除症例においては、m-JIS スコアの方が JIS スコアよりも優れた予後予測能を有すると報告している<sup>13, 14)</sup>、さらに Ikai らは本邦のデータベースにおける 42,269 症例を用いて *validation* を行っている<sup>30)</sup>。今回の検討では、m-JIS スコアの方が JIS スコアより層別化に優れており、AIC も低値であった。このことは、m-JIS の構成要素である肝障害度が Child-Pugh 分類よりも肝機能をより正確に反映していると考えられる。肝障害度は Child-Pugh 分類における脳症の代わりに ICG15 分値を用いたスコアであり、ICG15 分値は本邦では肝切除術の適応あるいは肝切除量を決定する上で広く用いられている検査である<sup>31, 32)</sup>。さらに、ICG が肝細胞癌患者の予後予測に有用という報告もある<sup>33-35)</sup>。通常肝切除を行う症例において脳症を呈している症例はいないため、ICG を用いたほうがより肝切除症例の肝機能を鋭敏に反映できると考えられる。さらに、PS スコアはこの m-JIS よりも無再発生存、全生存ともに AIC が低値であった。このことにより、N×S 因子が TNM 分類（肝臓学会）よりも腫瘍因子としてより優れているといえる。なぜなら、両者ともに肝機能因子は肝障害度で共通であり、その差異は腫瘍因子である N×S 因子が TNM 分類（肝臓学会）の差異だからである。

Tokyo スコアは経皮的焼灼術や手術といった根治治療患者を対象とした、新しいスコアである<sup>17)</sup>。本スコアは腫瘍径、腫瘍個数、血清アルブミン値、血清ビリルビン値の 4 つの因子からなる。これらの因子は術前の血液検査や画像検査より得られるため、Tokyo スコアは

術前に患者の予後を予測し得るスコアリングシステムである。しかし、本研究では、層別化や予後予測能は PS スコアより劣っており、特に高スコア値 (Tokyo スコア 4-6) において、層別化が困難であった。これは、肝機能不良の進行肝癌症例が、肝切除の対象になりにくいためであると考えられる。

本研究では、BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) ステージングシステム<sup>36)</sup>や CUPI (Chinese University Prognostic Index)<sup>37)</sup>や、その他新規のステージングシステム<sup>20, 38)</sup>については、必要な項目のデータが完全でないため評価できていない。しかし、BCLC ステージングシステムに用いられている門脈圧亢進症の有無は予後に関与する重要な因子とされているが<sup>39)</sup>、その評価法である肝静脈圧較差 (HVPG) 測定<sup>40)</sup>は侵襲的な検査であり、日常の検査として全例に行うのは困難である。一方で、PS スコアに用いられている因子は全て術前に安全かつ容易に得られるデータであることも、PS スコアの大きなメリットである。

## 7. 結語

本研究では PS スコアが、CLIP スコア、JIS スコア、m-JIS スコア、Tokyo スコアなどを含めた既知のステージングシステムよりも優れた予後予測能を有するということが実証された。

しかし、本研究では単一施設における肝切除症例のみを対象とした retrospective study であり、今後は非肝切除症例も含めたさらなる validation が必要であると考えられる。

## 8. 謝辞

本研究を遂行するに当たり直接指導頂きました山口大学大学院医学系研究科 消化器・腫瘍外科学 飯塚徳男准教授に感謝致します。また、本研究遂行に当たりご指導、ご助言を頂きました消化器・腫瘍外科学 爲佐卓夫講師、岡正朗前教授 (現 山口大学学長)、実験にご協力頂きました山口大学大学院医学系研究科 分子情報認識工学 浜本義彦教授に

深謝致します。

## 9. 参考文献

1. Forner A, Llovet JM and Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 379: 1245-1255, 2012.
2. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, et al.: Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 108: 768-775, 1995.
3. Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, et al.: Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 71: 19-25, 1993.
4. Iizuka N, Hamamoto Y and Oka M: Predicting individual outcomes in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 364: 1837-1839, 2004.
5. Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, et al.: Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet* 361: 923-929, 2003.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359: 378-390, 2008.
7. Henderson JM, Sherman M, Tavill A, Abecassis M, Chejfec G and Gramlich T: AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB (Oxford)* 5: 243-250, 2003.
8. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA and Iwatsuki S: Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 88: 538-543, 2000.
9. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer Kanehara, Tokyo, 2010.
10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC and Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60: 646-649, 1973.
11. Kudo M, Chung H, Haji S, et al.: Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 40: 1396-1405, 2004.
12. Kudo M, Chung H and Osaki Y: Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 38: 207-215, 2003.
13. Nanashima A, Sumida Y, Abo T, et al.: Modified Japan Integrated Staging is currently the best available staging system for hepatocellular carcinoma patients who have undergone hepatectomy. *J Gastroenterol* 41: 250-256, 2006.
14. Nanashima A, Sumida Y, Morino S, et al.: The Japanese integrated staging score using liver damage grade for hepatocellular carcinoma in patients after hepatectomy. *Eur J Surg*

Oncol 30: 765-770, 2004.

15. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 28: 751-755, 1998.
16. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology* 31: 840-845, 2000.
17. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, et al.: Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 54: 419-425, 2005.
18. 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* 334: 693-699, 1996.
19. Akaike H: A new look at the statistical model identification. *IEEE trans. Automatic Control* AC-19: 716-723, 1974.
20. Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, et al.: Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 19: 805-811, 2004.
21. Kim BK, Han KH, Park YN, et al.: Prediction of microvascular invasion before curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 97: 246-252, 2008.
22. Han KH, Kudo M, Ye SL, et al.: Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia. *Oncology* 81 Suppl 1: 158-164, 2011.
23. Pons F, Varela M and Llovet JM: Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 7: 35-41, 2005.
24. Chung H, Kudo M, Takahashi S, et al.: Review of current staging systems for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 37 Suppl 2: S210-215, 2007.
25. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, et al.: Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am J Gastroenterol* 100: 1764-1771, 2005.
26. Toyama T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al.: A new prognostic system for hepatocellular carcinoma including recurrent cases: a study of 861 patients in a single institution. *J Clin Gastroenterol* 42: 317-322, 2008.
27. Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, et al.: Selecting an optimal staging system for hepatocellular carcinoma: comparison of 5 currently used prognostic models. *Cancer* 116: 3006-3014, 2010.
28. Shao YY, Lu LC, Lin ZZ, et al.: Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma patients enrolled in clinical trials can be classified by current staging systems. *Br J Cancer* 107:

1672-1677, 2012.

29. Luo KZ, Itamoto T, Amano H, et al.: Comparative study of the Japan Integrated Stage (JIS) and modified JIS score as a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 43: 369-377, 2008.

30. Ikai I, Takayasu K, Omata M, et al.: A modified Japan Integrated Stage score for prognostic assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 41: 884-892, 2006.

31. Wakabayashi H, Ishimura K, Izuishi K, Karasawa Y and Maeta H: Evaluation of liver function for hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the liver with damaged parenchyma. *J Surg Res* 116: 248-252, 2004.

32. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM and Wong J: Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 84: 1255-1259, 1997.

33. Fukuda S, Itamoto T, Amano H, et al.: Clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma patients with compensated cirrhosis surviving more than 10 years after curative hepatectomy. *World J Surg* 31: 345-352, 2007.

34. Kim SH, Choi SB, Lee JG, et al.: Prognostic factors and 10-year survival in patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 15: 598-607, 2011.

35. Matsuda M, Omata F, Fuwa S, et al.: Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated solely with transcatheter arterial chemoembolization: risk factors for one-year recurrence and two-year mortality (preliminary data). *Intern Med* 52: 847-853, 2013.

36. Llovet JM, Fuster J and Bruix J: The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 10: S115-120, 2004.

37. Leung TW, Tang AM, Zee B, et al.: Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 94: 1760-1769, 2002.

38. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al.: The Glasgow Prognostic Score, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 13: 52, 2013.

39. Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, et al.: Intraoperative portal venous pressure and long-term outcome after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 99: 1284-1289, 2012.

40. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, et al.: Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg*

99: 855-863, 2012.

Table I. Patient profiles and tumor characteristics.

Variable	No. of patients
<b>Host factors</b>	
Age	
Mean $\pm$ standard error (years)	63.2 $\pm$ 0.57
Gender	
Male/female	187/47
Viral infection	
HBV/HCV/non-BC	44/146/44
Platelet count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	
<10/ $\geq$ 10	62/172
Degree of liver damage	
A/B	148/86
Child-Pugh classification	
A/B	206/28
<b>Tumor factors</b>	
Tumor size (cm) (maximum diameter)	
<2/ $\geq$ 2, <5/ $\geq$ 5	35/153/46
Number of tumors	
1/2-3/ $\geq$ 4	155/64/15
The product of NxS factor	
<4/4-9/ $>$ 9	110/78/46
Macroscopic portal vein invasion	
Absent/present	198/36
Macroscopic hepatic vein invasion	
Absent/present	222/12
Microscopic portal vein invasion	
Absent/present	177/57
Microscopic hepatic vein invasion	
Absent/present	181/53
AFP (ng/ml)	
<400/ $\geq$ 400	179/55
Differentiation	
Well/moderate/poor	46/153/35
Anatomical resection	
Yes/no	159/75
<b>Staging systems</b>	
TNM stage (LCSGJ)	
I/II/III/IV	25/87/85/37
TNM stage (UICC)	
I/II/III/IV	104/103/25/2
JIS score	
0/1/2/3-4	20/84/81/49
Modified JIS score	
0/1/2/3-4	16/63/88/67
CLIP	
0/1/2/3-5	109/78/32/15
Tokyo score	
0/1/2/3/4-6	14/79/81/42/18

AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ICG-R15, Indocyanine green retention rate at 15 min; JIS, Japan Integrated Staging score; LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan; non-BC, patients negative for both HBS antigen and HCV antibody; NxS, number and size; TNM, tumor lymph node metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.



Table II. Univariate analysis (log-rank test) and multivariate analysis (Cox proportional hazards model) of variables potentially predictive of disease-free survival in patients with HCC (n=234).

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Median survival (95% CI) (months)	P-value	HR (95% CI)	P-value
NxS factor		<0.0001		
<4	42.3 (26.4-63.3)		1	
4-9	20.5 (15.4-33.1)		1.43 (1.02-2.00)	0.0364
>9	15.5 (8.1-18.2)		2.77 (1.83-4.17)	<0.0001
Microscopic portal vein invasion		0.0015		
Absent	29.6 (21.9-39.3)		1	
Present	17.5 (9.4-22.9)		1.31 (0.91-1.86)	0.1464
Microscopic hepatic vein invasion		0.0072		
Absent	26.4 (21.0-36.5)		1	
Present	17.5 (9.3-23.5)		1.35 (0.92-1.94)	0.1237
Differentiation		0.3236		
Well	32.4 (22.5-56.1)			
Moderate	21.0 (18.2-26.4)			
Poor	22.9 (15.0-41.6)			
AFP		0.7067		
<400	24.4 (20.2-31.3)			
>400	19.2 (7.3-35.8)			
Child-Pugh		0.0281		
A	24.1 (20.6-30.0)		1	
B	18.5 (9.2-36.5)		1.28 (0.79-2.04)	0.3026
Degree of liver damage		0.0002		
A	30.4 (22.4-43.6)		1	
B	18.9 (14.9-21.9)		1.93 (1.37-2.70)	0.0002

HCC, hepatocellular carcinoma; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; AFP,  $\alpha$ -fetoprotein.

無再発生存における単変量解析において有意差を認めた 5 つの因子を用いて多変量解析を行ったところ、NxS 因子と肝障害度 (Degree of liver damage) が独立した予後予測因子であった。

Table III. PS score.

	Score		
	0	1	2
NxS factor	<4	4-9	>9
Liver damage	A	B	

NxS, number and size; PS, predictive staging.

NxS 因子のスコア (0-2) と肝障害度 (Degree of liver damage) のスコア (0, 1) の和を PS スコア (0-3) とした。

Table IV. Comparison of prognostic stratification.

Model	Component of the score		AIC	
	Tumor factor	Liver function	DFS	OS
PS score	(+)	(+)	1791.19	1231.40
TNM (LCSGJ)	(+)	(-)	1810.51	1250.48
TNM (UICC)	(+)	(-)	1812.06	1242.38
JIS	(+)	(+)	1805.09	1249.85
m-JIS	(+)	(+)	1797.13	1240.21
CLIP	(+)	(+)	1816.89	1256.92
Tokyo	(+)	(+)	1811.63	1232.70

AIC; Akaike information criterion; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program; DFS, disease-free survival; JIS, Japan Integrated Staging score; LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan; m-JIS, modified Japan Integrated Staging score; OS, overall survival; PS, predictive staging; UICC, Union for International Cancer Control.

Akaike Information Criteria では、無再発生存、全生存ともに既知の 6 つのステージングシステム (TNM 分類 (日本肝癌研究会)、TNM 分類 (UICC)、JIS スコア、modified JIS スコア、CLIP スコア、Tokyo スコア) よりも低値であり、より層別化に優れたステージングシステムであることが示された。

Figure 1.

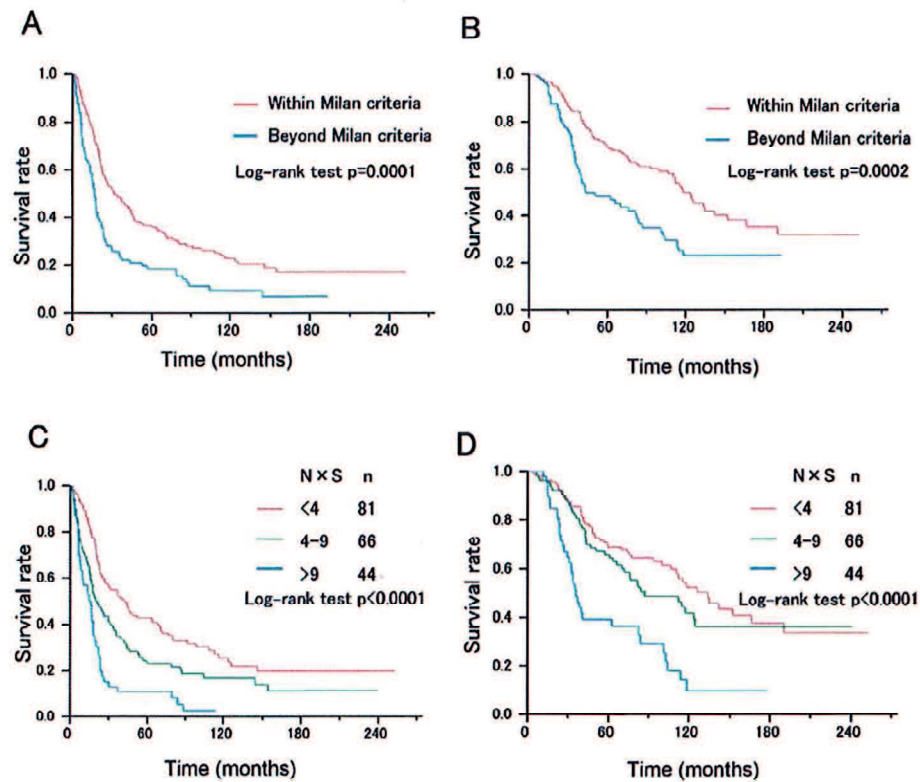


Figure 1. (A) Disease-free survival curves of patients according to the Milan criteria. (B) Overall survival curves of patients according to the Milan criteria. (C) Disease-free survival curves of patients according to the PS stage. (D) Overall survival curves of patients according to the PS stage.

ミラノ基準内、ミラノ基準外の 2 群間において、無再発生存曲線ならびに全生存率で有意差を認めた (Fig1A、1B)。また、ミラノ基準を参考に 4 と 9 にカットオフ値を設定した  $N \times S$  因子においても、無再発生存曲線ならびに全生存率で有意差を認めた (Fig1C、1D)  $N \times S$  因子<4/4-9/>9における 1 年無再発生存率は、それぞれ 88.2%、69.2%、56.5%で、3 年無再発生存率は 54.6%、34.6%、13.0%、5 年無再発生存率は 42.7%、23.1%、10.9%で、特に無再発生存における層別化に優れていた (Fig1C)。

Figure 2.

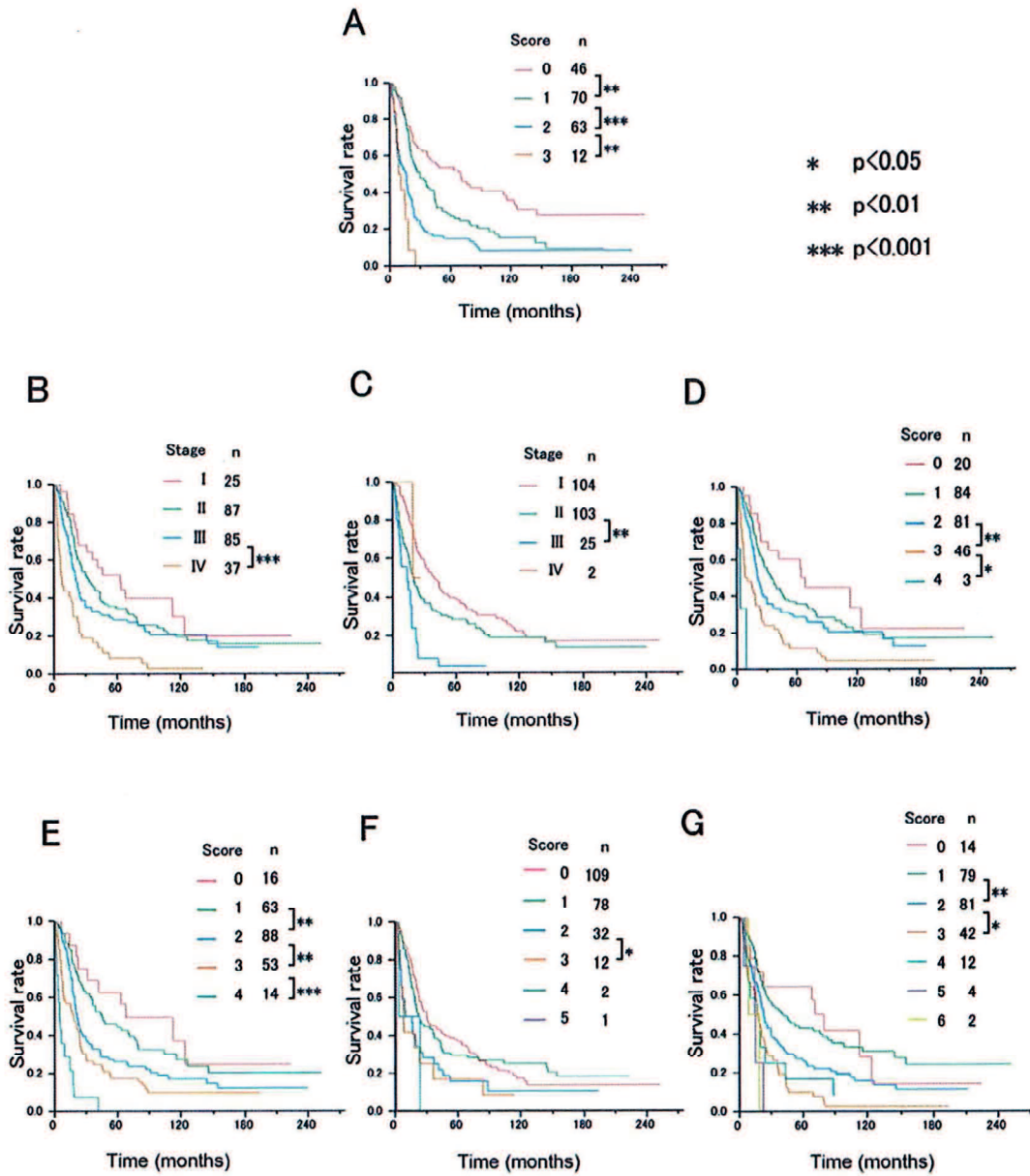


Figure 2. Comparison of disease-free survival according to scoring systems: (A) PS score, (B) TNM (LCSGJ), (C) TNM (UICC), (D) JIS, (E) M-JIS, (F) CLIP, and (G) Tokyo score. TNM, tumor lymph node metastasis; LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan; UICC, Union for International Cancer Control; JIS, Japan Integrated Staging score; m-JIS, modified Japan Integrated Staging score; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program.

PSスコア (A)、TNM分類 (日本肝癌研究会) (B)、TNM分類 (UICC) (C)、JISスコア (D)、modified JISスコア (E)、CLIPスコア (F)、Tokyoスコア (G) の無再発生存曲線。PSスコアでは無再発生存においてスコア0から3までの隣接する全スコア間(0 vs 1, 1 vs 2, 2 vs 3) で有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

Figure 3.

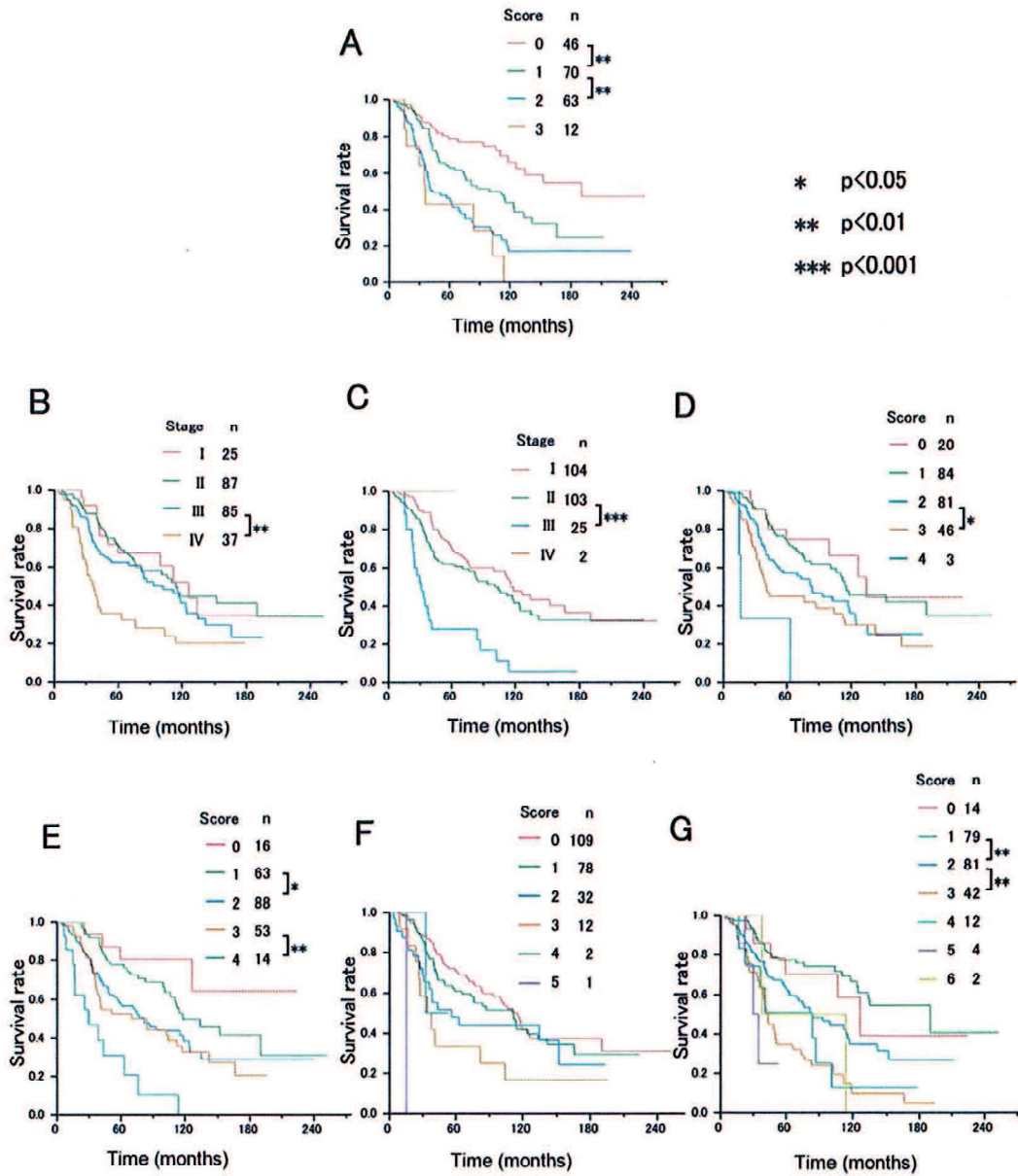


Figure 3. Comparison of overall survival according to scoring systems: (A) PS score, (B) TNM (LCSGJ), (C) TNM (UICC), (D) JIS, (E) M-JIS, (F) CLIP, and (G) Tokyo score. TNM, tumor lymph node metastasis; LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan; UICC, Union for International Cancer Control; JIS, Japan Integrated Staging score; m-JIS, modified Japan Integrated Staging score; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program.

PS スコア (A)、TNM 分類 (日本肝癌研究会) (B)、TNM 分類 (UICC) (C)、JIS スコア (D)、modified JIS スコア (E)、CLIP スコア (F)、Tokyo スコア (G) の全生存曲線。PS スコアでは全生存においてスコア 0~2 間(0 vs 1, 1 vs 2)で有意差が認められた(p<0.05)。