

## 肝細胞癌再発例の検討

金沢大学第2外科

泉 良平 小林 弘信 谷屋 隆雄  
 藪下 和久 渡辺 俊雄 大堀 功  
 清水 康一 小西 孝司 宮崎 逸夫

### A CLINICAL STUDY ON THE RECCURENT LIVER CELL CANCER

**Ryohei IZUMI, Hironobu KOBAYASHI, Takao TANIYA,**  
**Kazuhisa YABUSHITA, Toshio WATANABE, Isao OHHORI,**  
**Kouichi SHIMIZU, Kohji KONISHI and Itsuo MIYAZAKI**  
 Department of Surgery 2, School of Medicine, Kanazawa University

肝細胞癌切除44例での再発を、病期や肝癌取扱規約での各因子について検討した。再発に有意に関連するものは Stage, 手術での根治性, 門脈腫瘍塞栓, 腫瘍径であった。肝切除容量では、小範囲切除術である Hr0, S で有意差はないまでも再発が低い傾向にあった。被膜形成や組織学的な被膜浸潤の有無については、再発と関連はみられなかった。再発例には TAE, 肝動脈内注入化学療法, 再切除術が行われた。再発に対する治療例と非治療例との間には生存率に有意差を認め、延命効果が認められた。肝細胞癌に対する肝切除術では、肝癌の進行度に応じた適切な術式が重要であり、さらに早期に再発を診断、治療することが延命効果につながる。

索引用語：肝細胞癌, 肝切除後再発率, 肝再切除術

#### はじめに

肝硬変併存肝癌では肝予備能の低下のために小範囲の肝切除術を余儀なくされる。しかし、被包性の肝細胞癌では、部分肝切除術によっても長期生存する例がみられる。一方、比較的小さな肝細胞癌でも、門脈や肝静脈などへの脈管侵襲をみることもあり、術後早期より肝再発や肺、骨などへの血行性転移がみられる。

再発肝癌に対する治療には、一般的には transcatheter arterial embolization (TAE) や持続動注療法などの化学療法、放射線療法、温熱療法が行われる。しかし、最近では、術前肝予備能の詳細な検討や手術術式の進歩、術後患者管理能力の向上によって、再切除術の報告<sup>1)2)</sup>が増えつつある。さらに肝硬変合併肝癌では多中心性発癌の可能性もいわれており、再切除術による治療が有効な症例もみられる。

肝細胞癌再発に関して、手術術式や病期などとの関連について検討し、さらに再発に対する治療成績につ

いて報告する。

#### 1. 再発例の検討

##### A. 対象

金沢大学第2外科において、昭和61年12月までの11年間に切除した肝細胞癌59例中、姑息手術3例と術後早期死亡12例をのぞいた44例について検討した。

肝硬変併存例は34例であり、非併存例は10例であった。施行された手術は、肝硬変併存例では、3区域切除術が1例、2区域切除術が5例、1区域切除術が6例、亜区域切除術および部分切除術が24例（うち2例で再切除術施行）であった。肝硬変非併存例では、3区域切除術が1例、2区域切除術が5例、1区域切除術が1例、亜区域および部分切除術が3例であった(表1)。

表1 肝細胞癌の切除術式

	Hr0, S	Hr 1	Hr 2	Hr 3
肝硬変合併	24*	6	5	1
肝硬変非合併	3	1	5	1

(\* 再切除術 2 例を含む)

<1987年11月18日受理> 別刷請求先：泉 良平  
 〒920 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部第2外科

## B. 成績

再発は44例中24例に認め、肝硬変併存例24例中19例、および非合併例10例中5例に再発を認めた。再発までの期間は最短で1.5月、最長2年9カ月であった。再発までの平均期間は $10.7 \pm 9.7$ 月(M $\pm$ SD)であり、肝硬変併存例では $10.8 \pm 9.3$ 月、肝硬変非併存例では $12.6 \pm 11.2$ 月であった。再発部位は、肝内に再発するものが最も多く20例を占め、次いで肝と肺への転移を認めるものが3例であり、さらに1例で脳、肝、肺への転移を認めた。肝以外への転移を認めた3例では、他臓器への遠隔転移を認める前に肝への転移を認めた。

以下、肝細胞癌の病期や肝癌取扱規約による各因子と再発率との関連について Kaplan-Meier 法に準じて検討した。再発曲線の比較には Wilcoxon test が用いられた。

### 1) stage と再発率

肝癌取扱規約に基づき、stage 別に再発率を検討した。stage I では、6カ月再発率が4.3%、1年再発率が24.0%であり、2年6カ月以降は再発を認めなかった。stage II では6カ月再発率は11.2%、1年および2年再発率はおおの44.4%、55.6%であり、2年9カ月に再発した1例をみた。stage III, IV 11例では6カ月再発率は73%であり、全例が3年以内に再発した。stage I, II 間には再発率に有意の差を認めなかったが、stage I と stage III, IV ( $p < 0.01$ )、stage II と stage III, IV ( $p < 0.05$ )では、有意差を認めた(図1)。

### 2) 手術の根治性と再発率

治癒手術と非治癒手術とで再発率を検討すると、非治癒手術では6カ月および1年再発率は62%、74.6%であり、全例が2年6カ月以内に再発していた。これに対し、治癒手術では6カ月、1年、2年再発率はおおの6.5%、28.4%、48.2%であり、再発率は非治癒手術に比べて低く、また3年以降での再発を認められなかった。再発までの最長期間は2年9カ月であり、治癒手術と非治癒手術の間には再発に有意の差を認めた( $p < 0.01$ ) (図2)。

### 3) 肝切除量と再発率

肝切除量と再発との関連を見ると、再発は2区域以上切除術で8例(非再発3例)、1区域切除術4例(非再発3例)、亜区域以下の肝切除術で12例(非再発14例)であり、肝切除量の大きいもので再発を多く認めた。

そこで、再発率を小範囲切除術である亜区域切除術および部分切除術(Hr0, S)と、区域以上切除術(Hr1, 2, 3)とで検討した。1年および2年再発率はHr0,

図1 stage と再発率

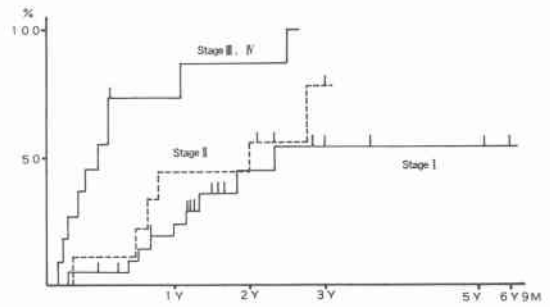


図2 手術の根治性と再発率

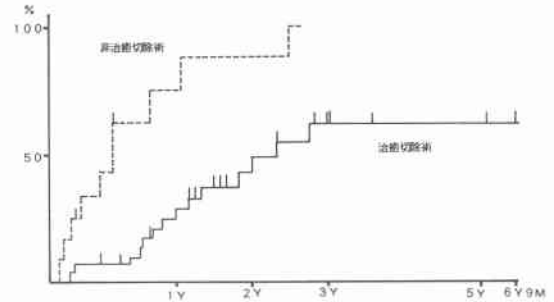
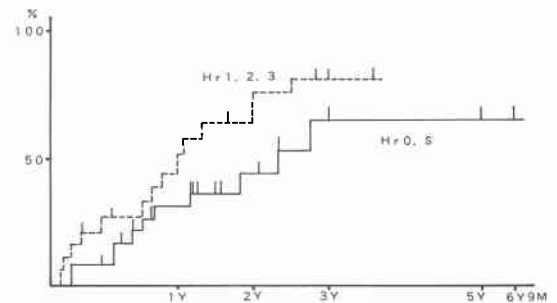


図3 肝切除量と再発率



Sで30.4%、43.4%であり、Hr1, 2, 3では51.1%、75.6%であり、区域以上切除術で再発率は高い傾向にあったが、両者間に有意差は認められなかった(図3)。

### 4) 被膜形成 (Fc) および被膜浸潤 (fc-inf) と再発率

被膜形成の有無について再発率を検討した。被膜形成のあるもの (Fc (+)) では、1年および2年再発率は41.0%、60.4%であるが、術後2年10カ月以降では再発を認めない。これに対し、被膜形成のないもの (Fc (-)) では、1年および2年再発率が35.1%、48.1%とFc (+) に比べて低かったが、全例が2年4カ月以内に再発した。Fc (+) とFc (-) 間には再発に有意

図4 被膜形成と再発率

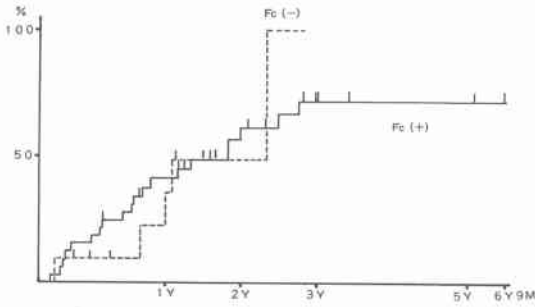


図5 被膜浸潤と再発率

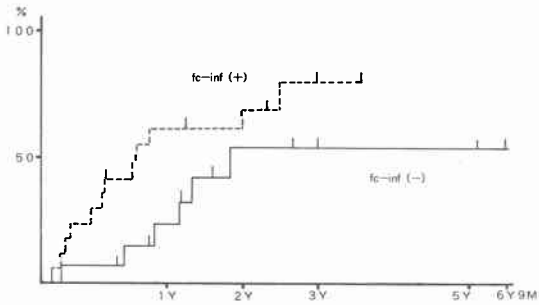


図6 門脈腫瘍塞栓と再発率

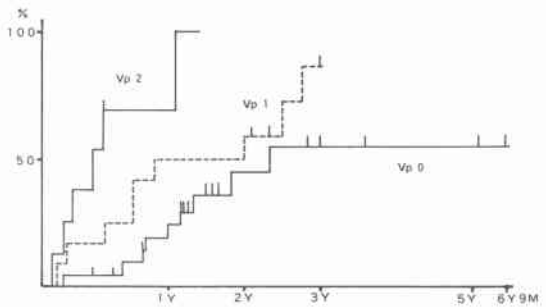
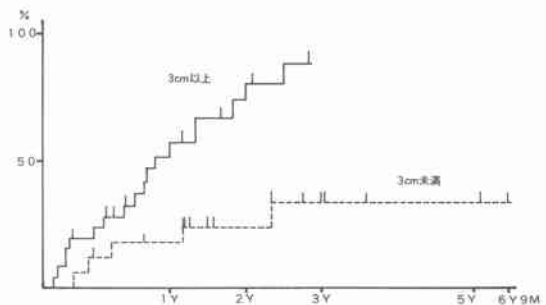


図7 腫瘍径と再発率



差を認めなかった(図4)。

被膜浸潤について、組織学的浸潤陰性(fc-inf(-))と陽性(fc-inf(+))とで再発率を検討した。fc-inf(-)での1年および2年再発率は13.4%、53.3%であり、fc-inf(+ )では、おのおの60.8%、68.6%であり、fc-inf(-)でやや低い傾向にあったが、両者間には有意差を認めなかった(図5)。

5) 門脈腫瘍塞栓(Vp)と再発率

門脈腫瘍塞栓の有無について、再発率を検討した。腫瘍塞栓のないもの(Vp0)と、2次分枝より末梢側に腫瘍塞栓を認めるもの(Vp1)、2次分枝より中枢側に腫瘍塞栓をみるもの(Vp2)で再発率を検討した。Vp0での1年および2年、3年再発率はおのおの19.2%、44.96%、54.1%であり、2年4カ月以降には再発を認めなかった。また、Vp1では、1年、2年、3年再発率は、おのおの50%、50%、86.1%であった。Vp2では、1年再発率は100%であり、Vp0とVp2(p<0.01)、Vp1とVp2(p<0.05)との間に再発に有意差を認めた(図6)。

6) 腫瘍径と再発率

腫瘍径が3cm以上のものと、3cm未満のもので再発率を検討した。腫瘍径が3cm未満のものでは18例中17例が肝硬変併存例であり、また腫瘍径が3cm以上のもの

のでは25例中16例で肝硬変を併存していた。腫瘍径3cm未満での1年、2年再発率はおのおの17.4%、23.4%であり、1年4カ月以降には再発を認めていない。3cm以上では、1年2年再発率はおのおの56.2%、80%であり、3cm未満のものと同様に有意差を認めなかった(p<0.01)(図7)。

以上の成績から、Stageの進行したもの、非治療手術、門脈腫瘍塞栓陽性、腫瘍径の大きいもので有意に再発が多く認められた。しかし、肝硬変併存肝癌に特徴的な所見である被膜形成では、再発に有意差を認めず、さらに、組織学的な被膜浸潤の有無でも再発に差を認めなかった。また、肝切除量でも差を認めなかった。

2. 再発の治療

A. 再発の治療法

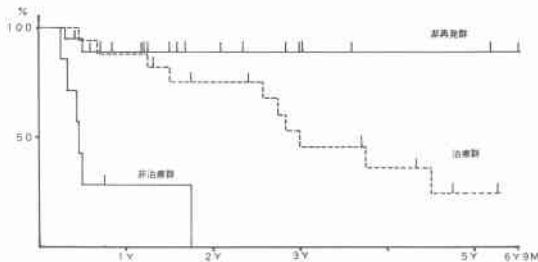
再発例に対して、TAEや持続動注化学療法、再切除術が行われた。再発24例中7例では、肝硬変の併存や進行する肝障害、肝不全のために、有効な治療法を行えなかったが、17例では、再発に対して治療が行われた。

3例に対して再切除術が行われた。2例では、肝内再発に対して肝切除術が、また1例では遠隔転移である脳転移に対して切除術が行われた。TAEが11例に

表2 肝細胞癌再発の治療

非治療	7例
TAE	11 (動注化学療法併施2例)
持続動注化学療法	3
再切除術	3

図8 肝細胞癌再発例の生存率



(うち2例では持続動注化学療法を併施する), 持続動注化学療法が3例に行われた(表2)。

### B. 再発例の生存率

再発非治療群, 再発治療群, および非再発群で生存率を検討した。再発非治療群では1年生存率は14.3%で, 1年9カ月生存例が最長生存例であった。再発治療群での1年, 2年, および3年生存率は, おのおの88.2%, 82.4%, 49.9%であり, 再発治療例で5年7カ月生存例を得ている。非再発群での5年生存率は89.7%であり, 良好な生存率であった。再発非治療群と再発治療群の間には生存率に有意差を認めた( $p < 0.01$ )(図8)。

肝内再発に対する再切除術を提示する。

症例: 67歳, 男性。

昭和56年9月にS4とS5の肝細胞癌に対して肝部分切除術が行われた。HBs抗原陽性の肝硬変例の肝癌 high risk groupであったので術後も綿密な follow up を行っていたところ, 昭和59年にS8に単発性の肝癌の再発を認めた。再発巣は画像診断上約2cmと小さかったためTAEを行わずに再切除術を施行した。昭和59年10月に右第7肋間開胸開腹にてS8の肝部分切除術を行った。組織学的にはEdmondson II~IIIの索状型肝細胞癌であり, 前回の組織診とほぼ同様であった。再切除術後約1年にて再び肝内に多発性に再発したが, TAEにて治療し現在健在である。

### 3. 考 察

肝細胞癌では早期より門脈への癌浸潤が始まり, 門脈内腫瘍塞栓をつくることが多い。さらに, 肝静脈内

へも浸潤する頻度も高く, 肝内再発や肺, 骨などへの血行性転移, 再発が発症する。また, まれにリンパ行性の転移, 再発もみられるが, 手術例ではその頻度は低く, 剖検例などの進行癌例では, 肝門部を中心としたリンパ節転移がみられる<sup>3)</sup>。一般的には, 肝細胞癌では血行性再発が多く認められ, 治療上の問題となる。

教室において切除された肝細胞癌の手術例での再発についての検討では, 再発はいずれも肝, 骨, 肺, 脳などの血行性再発であった。

再発と肝細胞癌における切除術や stage, 腫瘍の各因子との関連を検討した結果, 再発率の高いものは, stage III, IVの進行したもの, 門脈内腫瘍塞栓が2次分枝より中枢にまで及ぶもの, 非治療切除例, 腫瘍径が3cm以上のものであった。

stageの進行したもので再発が多く認められることは当然といえるが, それらの stageを規定する因子は門脈内腫瘍塞栓陽性や肝内転移陽性によるものであった。しかし, 門脈内腫瘍塞栓が末梢に留まるものでは, 腫瘍塞栓を認めないものと再発に差が認められないことより, 系統的な亜区域切除術を含む治療切除術は, 治療上有効であるといえる。高崎<sup>4)</sup>は, 長期間の非再発生存例の検討から, 門脈腫瘍塞栓陽性や肝内転移陽性例では, 系統的な肝切除術が必要であるとしている。

肝細胞癌においては, 肝硬変併存の頻度が高いため, 肝予備能が不良な例では肝切除量は制限を受ける。しかし, 癌手術である以上可能なかぎり癌腫より距離をおいた肝切除術が望ましいといえる。肝切除量と再発率との関連を見た結果では, 小範囲の肝切除術でも, 区域以上の肝切除術に比べても再発に差を認めなかった。これは, 小範囲の肝切除術ですむ症例は, 腫瘍径が小さいために再発が少なかったことによると考えられる。しかし, 肝切除量と再発率との間に関連がみられなかったことは, 高度の肝硬変を併存する症例に対する縮小手術は, 肝癌における切除術として, 十分に治療効果があることを示唆するものと考えられた。中西<sup>5)</sup>も, 1~2区域切除術よりも亜区域以下の肝切除術でむしろ再発率は低く, これは, 再発例のいずれもが3cm以上であったことから, 腫瘍の被膜浸潤などの腫瘍進展度に留意すれば, 縮小手術も十分な根治性を有すると報告している。

腫瘍径が3cm以上と3cm未満のものでは, 再発に有意に差がみられた。腫瘍径が3cmを越えると門脈腫瘍塞栓陽性の頻度が増し, 組織学的にはすでに進行癌の様相を呈するため<sup>6)</sup>再発の頻度が増すと考えられた。

佐野<sup>7)</sup>は、腫瘍径が3cm以下では縮小手術でも根治性があるが、3cm以上では再発の頻度が高いとし、われわれの成績とほぼ同様の成績を示している。

非治癒手術と治癒手術間にも再発に有意差がみられたが、非治癒手術の因子である門脈腫瘍塞栓や肝内転移の外に、TW(+)がもっとも根治性に関与するとの報告<sup>7)</sup>があり、特に縮小手術でのTW(+)は、再発に重要な因子であると考えられた。したがって、TW(-)となるような切除術が必要であり、その点からも肝切除術の適応を考慮すべきであろう。

再発肝癌の治療には、TAEや動注化学療法があるが、もっとも望ましい治療法は再切除術であるといえる。術式の選択や患者管理能力の向上によって、従来より<sup>8)</sup>も、肝切除術の手術成績は向上しつつあり<sup>9)</sup>、再発肝癌に対する再切除術の報告も増加しつつある。われわれの成績では、2例の肝内再発に対する再切除術と、遠隔転移に対する再切除術の1例のいずれもが、再手術によって延命効果を得ている。しかし、再切除術の適応となる例はきわめてまれである。

TAEは、再発肝癌の治療法として有効であることはすでに報告<sup>10)</sup>されている。しかし、TAEによって腫瘍の完全壊死をきたす頻度は低く、腫瘍の発育様式によってはTAEが無効なものもみられ<sup>11)</sup>、さらに門脈腫瘍塞栓に対する効果も期待できない。竜<sup>12)</sup>は、TAE後肝切除術例の検討より44%に被膜周囲の癌遺残を、また26%にTAE無効例があったと報告している。しかし、TAEが切除術後の肝内の多発性再発に対してまず選択すべき治療法であることには異論はない。

われわれは、TAE、動注化学療法、再切除術を17例に行い、積極的に再発肝癌の治療につとめている。治療群と非治療群間に生存率に有意差を認めたことより、再発に対する治療により、十分な延命効果がえられるものと考えている。

再発をきたさないような十分な肝切除術を行うことは言うまでもないが、肝硬変併存例では肝切除量を制限されることもあり、術後早期の再発の診断によってより有効な治療法を選択できると考えられる。

#### 4. まとめ

肝細胞癌再発44例について検討した結果、以下の結論を得た。

1. 再発と有意に関連がみられた因子は、stage、門脈内腫瘍塞栓陽性、非治癒手術、腫瘍径であった。

2. 再発に対して、TAEや動注化学療法、再切除術を行うことにより、延命効果が得られた。

したがって、腫瘍の進展度や肝予備能に応じた適切な肝切除術式の選択が再発予防には重要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) 守田信義, 宮下 洋, 鳥枝道雄ほか: 初回核出術2年後に再発生した small liver cancer に対する腫瘍再切除術の1例. 日消外会誌 16: 721-725, 1983
- 2) 鬼東惇義, 平井 隆, 小池茂文ほか: 右葉切除後の再発に対し再々切除を行った肝硬変合併肝癌の1例. 肝臓 24: 669-674, 1983
- 3) 宮崎逸夫, 泉 良平: 癌の再発. 肝, 胆道癌, 日本外科学会教育委員会編: 外科領域における再手術—各種合併症に対して, 中外医学社, 東京, 1987, p177-199
- 4) 高崎 健: 肝硬変合併肝癌の切除術式の選択基準—安全性, 根治性を考慮にいたした切除範囲の調節とそれに必要な手術手技の工夫. 日消外会誌 19: 1881-1888, 1986
- 5) 中西昌美, 佐野秀一, 葛西洋一: 原発性肝癌縮小手術の適応と意義. 癌の臨 30: 1087-1091, 1984
- 6) 木南義男, 宮崎逸夫, 泉 良平: 肝硬変併存肝細胞癌に対する肝切除術の意義. 日消外会誌 18: 1659-1663, 1985
- 7) 佐野秀一, 中西昌美, 渡辺修一ほか: 原発性肝癌(腫瘍径5cm以下)の診断および治療上の問題点. 日消外会誌 18: 773-778, 1985
- 8) Lee NW, Wong J, Ong GB: The surgical management of primary carcinoma of the liver. World J Surg 6: 66-75, 1982
- 9) Okamoto E, Tanaka N, Yamanaka N et al: Results of surgical treatment of primary hepatocellular carcinoma: Some aspects to improve long-term survival. World J Surg 8: 360-366, 1984
- 10) 山田龍作, 中塚春樹, 中村健治ほか: 手術後再発肝細胞癌に対する transcatheter arterial embolization. 肝臓 23: 1211-1215, 1982
- 11) 神代正道, 中島敏郎: 病理からみた TAE の効果. 臨外 39: 979-985, 1984
- 12) 竜 崇正, 山本義一, 山本 宏ほか: 肝動脈塞栓術併用肝切除術の検討. 日消外会誌 18: 60-65, 1985