

肝細胞癌切除例の残肝再発に関する検討

千葉大学第2外科, *千葉県がんセンター

山本 宏 山本 義一 竜 崇正* 菊池 俊之
天野 穂高 丸山 尚嗣 古川 敬芳 吉田 雅博
岡住 慎一 浅野 武秀 碓井 貞仁 奥山 和明
磯野 可一

CLINICAL STUDY ON RECURRENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE RESIDUAL LIVER

Hiroshi YAMAMOTO, Yoshikazu YAMAMOTO, Munemasa RYU*,
Toshiyuki KIKUCHI, Hodaka AMANO, Takashi MARUYAMA,
Hiroyoshi FURUKAWA, Masahiro YOSHIDA, Shinichi OKAZUMI,
Takehide ASANO, Sadahito USUI, Kazuaki OKUYAMA
and Kaichi ISONO

2nd Department of Surgery, Chiba University School of Medicine
Chiba Cancer Center*

肝細胞癌切除例の残肝再発に関する因子の分析, 再発に対する治療に関して肝細胞癌切除例95例を対象に検討した。再発は95例中51例(54%)にみられ, 再発に関する因子の分析は累積無再発率を求め, 検討した。その結果, 主腫瘍の大きさでは3.1cm以上, 被膜浸潤, 門脈腫瘍栓, 肝内転移については陽性例が再発を来しやすく, 肝内転移が最も強く再発に関与することが示された。再発の治療においては肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization 以下 TAE), 再切除, 抗癌剤の one shot 動注, エタノール局注, 放射線治療を再発の状況に応じ, 選択することが重要であり, また, 多発再発の危険性の高い症例では術後確実に TAE ができるような処置を行うことが必要と考えられた。

索引用語: 肝細胞癌切除例, 残肝再発, 再発肝癌の治療, 肝再切除

I. はじめに

最近の診断法の進歩, 手術手技の向上に伴って肝細胞癌切除症例は飛躍的に増加してきた。しかし, 泉ら¹⁾は切除44例中24例に, 高安ら²⁾は5cm以下の切除97例中54例に残肝再発を認めたと報告しており, 肝細胞癌は残肝に高率に再発を来すことも明かとなってきた。切除例の予後向上のためには, 再発に関する危険因子を把握し, 早期に対処することが重要である。そこで今回, 再発を来す因子の分析および再発例に対する治療について検討を加えたので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

超音波検査 (ultrasonography 以下 US) が導入された1979年から1987年7月までの間に, 絶対的非治癒切除を除いた肝細胞癌切除例のうち耐術95例を対象とした。

2. 方法

検討する因子は腫瘍側の因子として大きさ, 組織学的な被膜浸潤の有無, 門脈腫瘍栓の有無, 娘結節を含めた肝内転移の有無, 手術の因子として肝切離面における癌浸潤の有無, 診断の因子としてリビオドールを肝動脈より動注後に行う computed tomography (以下リビオドール CT)の実施の有無を選択した。各因子

<1988年10月12日受理> 別刷請求先: 山本 宏
〒280 千葉市玄鼻 1-8-1 千葉大学医学部第2
外科

の分析には累積無再発率（以下無再発率）を用いた。検定は generalized Wilcoxon 法で行った。再発の診断には定期的に施行された US, computed tomography(以下 CT), 心要に応じて行った血管造影を用い、再発の時期は再発と断定した検査日とした。観察終了年月日を1987年10月31日とした。本稿では術後に初めて確認した残肝の肝細胞癌は全て、残肝再発とした。

また、再発例に対する治療の有効性を治療法および、再発形式により検討した。

III. 結 果

1. 再発を来す因子の分析

1) 無再発率

95例の無再発率は1年, 67.9%, 2年, 38.4%, 3年, 28.8%, 4年, 25.2%, 5年, 21.0%であった。

2) 主腫瘍の大きさと無再発率の関係

3cm 以下43例の1年無再発率は76.4%, 3年, 48.9%, 5年, 40.8%であり, 3.1cm 以上52例では1年, 58.5%, 3年, 12.0%であった。3cm 以下の症例の方が再発率が低く, 統計学的にも有意差 ($p < 0.05$) を認めた (図1)。

3) 被膜浸潤の有無(以下 fc-inf (+), (-))と無再発率の関係

明らかな被膜形成を認めた症例は95例中87例であった。fc-inf (-) 38例の1年無再発率は76.8%, 3年, 42.6%, 5年, 34.1%であり, fc-inf (+) 49例では1年, 61.6%, 3年, 5年は14.7%であった。fc-inf(-)の方が再発率が低く, 統計学的にも有意差 ($p < 0.05$) を認めた (図2)。

4) 門脈腫瘍栓の有無(以下 vp (+), (-))と無再発率の関係

vp(-)61例の1年無再発率は74.1%, 3年, 36.3%, 5年, 24.9%であり, vp(+)34例では1年, 53.5%, 3年, 12.2%であった。統計学的にも有意 ($p < 0.05$) に vp (-) の再発率は低かった (図3)。

5) 肝内転移の有無(以下 im (+), (-))と無再発率の関係

im(-)63例の1年無再発率は78.5%, 3年, 39.4%, 5年28.7%であり, im (+) 32例の1年無再発率は48.1%であり, 統計学的有意差 ($p < 0.001$) をもって, im (-) の再発率は低かった (図4)。

6) 肝切離面における癌浸潤の有無(以下 tw (+), (-))と無再発率の関係

tw (+), (-) は原発性肝癌取扱い規約³⁾に準じた。tw(-)39例の1年無再発率は75.3%, 3年, 35.8%。

図1 主腫瘍の大きさと無再発率の関係

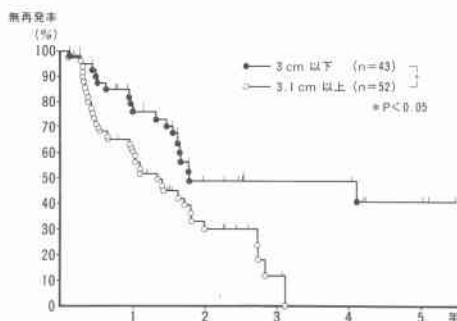


図2 被膜浸潤の有無と無再発率の関係

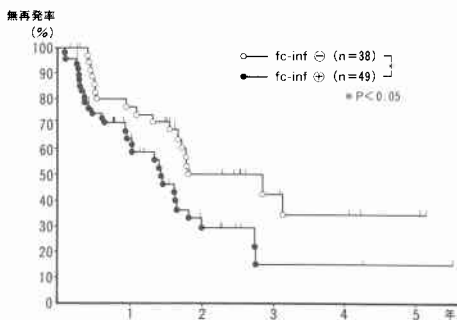


図3 門脈腫瘍栓の有無と無再発率の関係

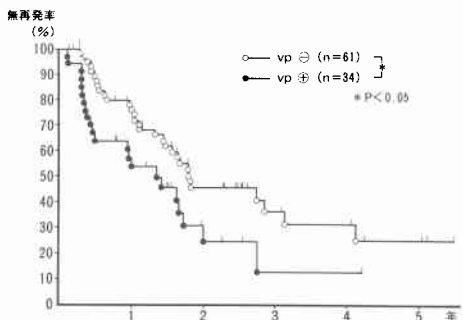
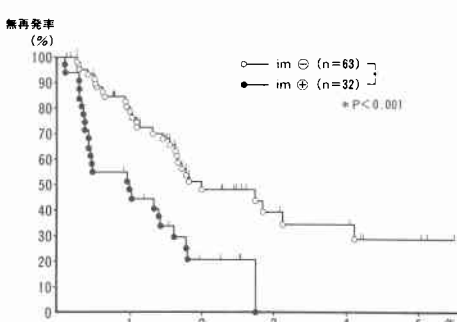


図4 肝内転移の有無と無再発率の関係

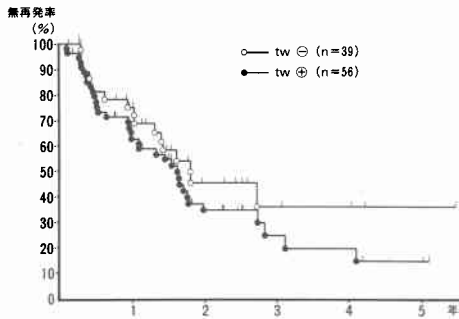


5年, 35.8%であり, tw (+)56例では1年, 62.8%, 3年, 24.4%, 5年, 14.7%であった. tw (-)の方が再発率は低かったが, 統計学的有意差は認めなかった(図5).

7) 大きさ3cm以下の主腫瘍(43例)の病理組織学的因子と無再発率の関係

被膜を有する症例は43例中39例であり, fc-inf (+)が21例, fc-inf (-)が18例であったが, 無再発率に関しては差は認めなかった(図6a).

図5 肝切離面における癌浸潤の有無と無再発率の関係



vp (+)が43例中9例と少なく, vp (-)が34例であったが, やはり, 無再発率に関しては差は認めなかった(図6b).

im (+)が43例中11例, im (-)が32例であり, im (-)のほうが再発率が低い, 有意差は認めなかった(図6c).

tw (+)が43例中26例, tw (-)が17例であったが, 無再発に関しては差は認めなかった(図6d).

8) 術前リピオドールCT実施の有無と無再発率の関係

肝内転移の見逃しによって生じる取り残しの影響があるかどうかについてリピオドールCT実施の有無で検討したが, 両者間には無再発率の差は認めなかった(図7).

2. 再発例に対する治療

1) 治療法

再発例51例に対する治療法の内訳は再切除8例(15%), transcatheter arterial embolization (TAE) 25例(49%), 抗癌剤のone shot 動注(以下TAI) 30例(59%), 放射線療法8例(15%), エタノール局注療法16例(31%), 持続動注1例(2%),

図6 大きさ3cm以下の主腫瘍(43例)の病理組織学的因子と無再発率の関係

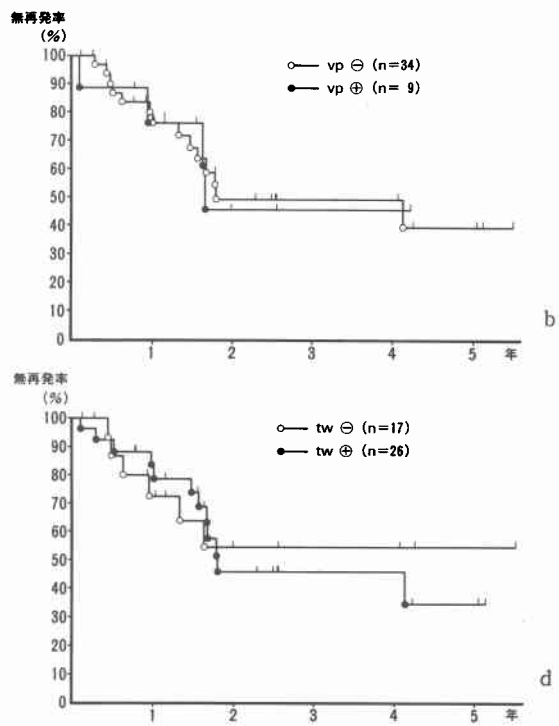
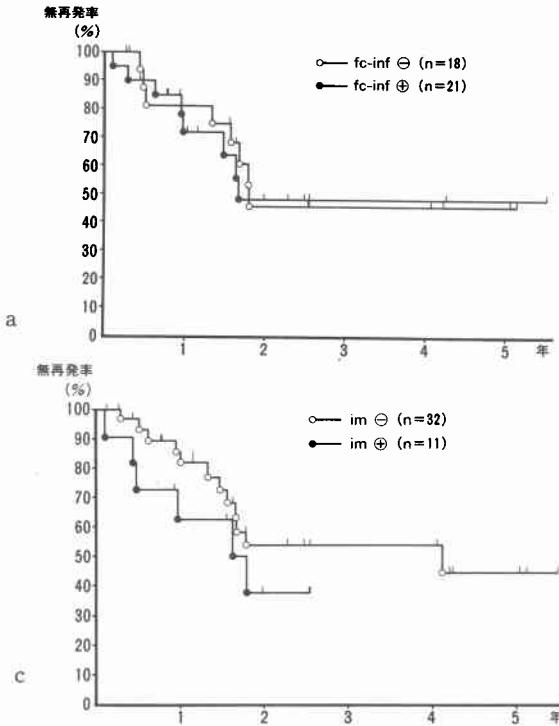


図7 リピオドールCT実施の有無と無再発率との関係

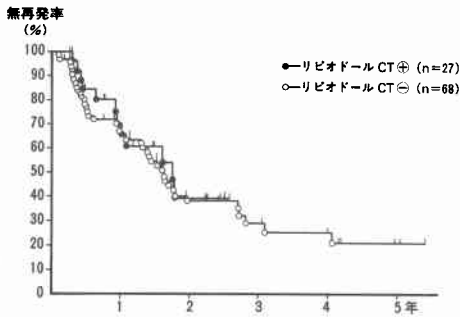
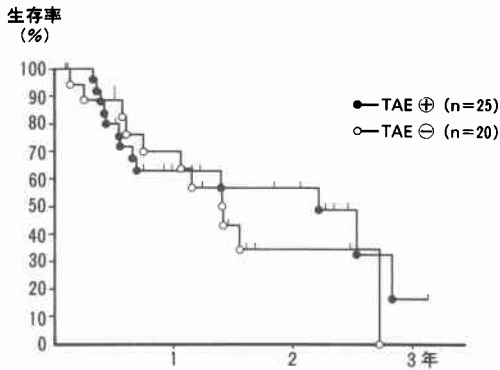


図8 TAEの有無と再発後生存率との関係 (治療45例)



無治療6例(12%)であった。TAE, TAIは1~4回, エタノール局注は1~32回, 1回注入量, 1~20mlで行った。

2) 再発後生存率

再発を診断した時点からの累積生存率は, 1年, 55.9%, 2年, 39.5%, 3年, 8.8%であった。

3) TAEの有無による再発後生存率

図8は無治療6例を除いた45例におけるTAEの有無と再発後の生存率との関係であるが, 両者の間に差は認めなかった。

4) 再切除例の検討

表1は再切除例の経過であるが, 1回目の切除後の無再発期間は6か月から2年であり, 再切除後の無再発期間は4か月から1年3か月であり, それぞれの症例においては1回目の切除後無再発期間に比べ, 再切除後無再発期間が短縮する傾向がみられた。表2は再切除標本の所見であるが大きさは2.2cmから14.0cm, vp(+)が8例中2例, fc-inf(+)が被膜を認める7

表1 再切除例の経過, 8例

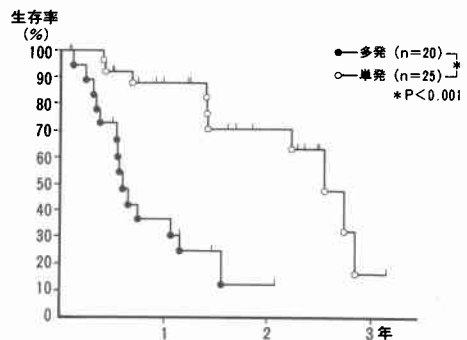
	1回目の切除後無再発期間	再切除後無再発生存期間
1. E.K.	6か月	1年 2か月
2. S.F.	1年 8か月	1年 3か月
3. S.H.	1年	1年 2か月*
4. N.E.	10か月	9か月
5. R.K.	2年	4か月
6. K.S.	1年 5か月	10か月
7. K.C.	1年 7か月	5か月*
8. M.A.	1年	7か月

* 無再発にて他病死

表2 再切除標本の所見

	大きさ (最大径)	fc-inf	vp	im	tw
1 E.K.	2.3cm	+	-	+	-
2 S.F.	2.2	+	-	-	-
3 S.H.	2.2	+	-	+	+
4 N.E.	14.0	-	-	-	+
5 R.K.	2.8	fc(-)	-	+	-
6 K.S.	4.1	+	+	+	+
7 K.C.	4.0	+	+	+	-
8 M.A.	3.3	+	-	-	+

図9 再発様式と再発後生存率との関係 (治療45例)



例中6例(im(+))が8例中5例, tw(+))が8例中4例にみられた。

5) 再発様式からみた再発後生存率

図9は無治療6例を除いた45例における単発例と多発例の生存率であるが, 単発25例の1年生存率は87.6%, 2年, 70.1%, 3年, 15.6%であり, 多発20例では1年, 36.1%, 2年, 12.0%であった。単発例の方が生存率が高く, 統計学的にも有意(p<0.001)であった。

IV. 考 察

再発の危険因子の解析に際し, 腫瘍側の因子として腫瘍の大きさ, 組織学的検索による被膜浸潤の有無,

門脈腫瘍栓の有無, 肝内転移の有無について検討した。大きさでは3.1cm以上, 他の3因子では, それぞれの因子の陽性例の方が再発しやすいことが分かった。また, 再発に対する影響は統計学的に肝内転移の有無の因子が最も強かった。高安ら²⁾は5cm以下の肝細胞癌切除例において, 再発に関する因子の多変量解析の結果, 初回手術時, 病巣が多発の場合, 有意に再発の危険性が高くなると報告している。また, 泉ら¹⁾は著者らと同様の検討を行い, 再発に有意に関連するものはStage, 手術での根治性, 門脈腫瘍栓であったと報告している。

一方, 本邦の肝細胞癌は高率に肝硬変を合併しているため, 肝機能の制約から, 癌腫の存在部位, 広がりによっては必ずしも十分なsurgical marginをとりえる切除術式を選択することができない。したがって, 高頻度にtw(+)症例が生じる。手術に関係する因子としてのtwについてみると, tw(+)のほうが再発を来しやすい傾向はみられたが, 統計学的には有意差はなく他の因子に比べ, 影響は少ないものと考えられる。

次に条件を3cm以下と限定した場合において, 他の4因子についてみると陽性例と陰性例で肝内転移に関してのみ差が認められたが, 統計学的には有意差は認めず, 小肝癌の再発に関しては他の因子の影響が少ないことが示唆された。これは腫瘍径が小さいほど被膜浸潤, 門脈腫瘍栓, 肝内転移の存在頻度が減少する⁴⁾とともにその程度も弱くなり, 再発の傾向に差が生じるほどにならないためと考えられる。高崎ら⁵⁾は硬変合併肝癌に対し縮小手術として1cm程度の非癌組織をつけた核出術は適応を3cm以下で被膜を有し, 被膜外浸潤および娘結節のないものとするれば根治性が得られると報告しているが, 3cm以下で娘結節を含めた肝内転移がなければtw(+)つまり, surgical marginが5mm以下の切除でも妥当であることが示唆された。

リピオドールが腫瘍に強く集積する性質を利用したリピオドールCTは娘結節診断において非常に検出率が高く⁶⁾, 他の画像診断法で捉えられないような小さな腫瘍まで診断できることから腫瘍の取り残しを防ぐことが期待されている。しかし, 教室においては1984年より肝内転移診断に用いているがその実施の有無による無再発率に差がなく, リピオドールCTでも診断できない肝内転移が多く存在することや多中心性発癌⁷⁾の可能性が示唆される。

再発に対する治療を考える前に, 早期に再発を的確に診断することが重要となる。再発の診断は外来で

US, CTの組合せによって行っており, 必要に応じて血管造影やリピオドールCTを実施している。USは手術後の場合, 癒着した消化管のガスのため全肝を捉えることが一層困難となるため, CT, 特にdynamic CT⁸⁾が, 再発の状況を把握する上で最も適していると考えられる。高安ら²⁾も再発病巣の確定診断の貢献度はUSよりCTが高く, CTを軸とした早期再発発見の診断体系の確立が急務であると報告している。

次に再発例の治療について述べる。残肝再発の頻度は高く, 著者らの結果では無再発率は1年, 67.9%, 3年, 28.8%, 5年, 21.0%であり, 術後3年以内に再発する症例が非常に多く, 5年では約80%が再発を来す。また, im(+)症例では1年無再発率が48.1%であり, 非常に低率である。すなわち, すべての肝細胞癌は再発すると考えて治療すべきであり, 特にim(+)では術直後からの対応が必要と考えられる。

TAEは再発に対しても広く行われており, 中森ら⁹⁾, 高安ら²⁾はTAE施行例は非施行例に比べ再発例の予後向上に貢献していると報告している。TAEは全肝にわたり治療でき, リピオドールを使用することにより他の画像診断法で明らかでない肝内転移を明らかにすることもできることから単発, 多発を問わず, 教室でも原則的に再発治療の第1選択としているが, 著者らの検討では再発に対する治療施行例においてTAEの有無で生存率に差は認めなかった。これは手術後のために肝動脈の走行変化, 側副血行路の形成を認め, 腫瘍の栄養動脈にカテーテルを十分に送れず, TAEが施行できない症例も多く, それらの症例でも他の治療法の組み合わせにより延命が期待できることを示している。

TAIはリピオドールにAdriamycin 30mgを混じた懸濁液を肝動脈より注入する方法を基本としている。その適応はカテーテルが十分に挿入できない場合, 肝機能が悪くTAEができない場合としている。TAEに比べ, 肝への負担が少なく¹⁰⁾, ある程度の効果が期待でき¹¹⁾, 繰り返し施行することができる。

エタノール局注は杉浦ら¹²⁾によって開発され副作用も少なく, 腫瘍の壊死効果も強く, TAEの効果の及ばない部分への効果も期待できる¹³⁾。しかし, USでの確に描出された腫瘍に対して試みることはできず, 大きな腫瘍, 多発例に対してはあまり効果的ではなく, 単独療法には限界がある。適応は単発症例でTAEやTAIとの合併療法, 単独療法として再発の確診はないがUS上再発が疑われる部位としている。

また、教室においてはTAEの効果の及ばない門脈腫瘍栓に対し放射線療法を行っており、良好な結果を得ている¹⁴⁾。再発例においても画像診断で明らかな腫瘍栓を認め、それが肝機能面で安全域の照射野内であれば、主腫瘍に対してはTAEで対処し、積極的に試みている。

再切除について検討すると、初回切除後の無再発期間が2年以下であり、再切除後の無再発期間は初回時に比べ短くなる傾向がみられ、再切除標本の検索で再発の危険因子のすべてを認めない症例はなかった。Nagasueら¹⁵⁾は9例の再切除例について検討し、再切除術は再発肝細胞癌の有効な治療法の1つであると報告しているが、報告の時点で初回切除後の無再発期間よりも長い期間、無再発で生存している症例は1例である。また、鬼束ら¹⁶⁾、古河ら¹⁷⁾は3回の切除術を行い、良好な経過をたどった症例を報告しているが、それらも2回目の無再発期間の方が短い。再切除後も高率に再発すること、初回手術よりも再切除の方が再発を来しやすいこと、再切除時の方が肝機能が悪いことが想定されることから、再切除の適応は慎重にすべきである。すなわち、肝機能を考慮しながら、単発で再発部が肝辺縁近くにあり、手術侵襲が少ないと考えられる場合や腫瘍が大きく、他の治療法では対処できないような場合に限るべきであろう。また、他の治療法の付加や、再切除後の厳重な経過観察が必要であると考えられる。

以上のように各治療法にはそれぞれの適応があり、再発の腫瘍の特徴を詳細に検討し、その時の状況に応じた治療法を行うことが再発例の予後向上、しいては切除例の予後向上に寄与するものと考えられる。しかし、図9に示したように種々の治療を行っても多発再発例は単発再発例に比べ予後が悪い。今岡ら¹⁸⁾も多発再発例は単発再発例に比較してTAE後の生存期間が短いと報告している。それでも、現在のところ多発例に対する治療法としてはTAEが最も効果的と考えられる。したがって、手術後は前述したように技術的にTAEができない場合も多いことから、最近では術中、肝動脈に16gaugeのカテーテルを挿入し、術後多発再発に確実に対処できるようにしている。また、再発様式が多発になることと腫瘍側の再発危険因子である大きさが3.1cm以上であること、pv、fc-inf、imが(+)であることの間それぞれ、関連があるかどうかを χ^2 検定するとim(+)のみに5%の危険率で関連性が認められた。im(+)の場合は再発を来しやすいとも

に多発再発の危険性が高く、1年以内に再発する確率が高いことを考慮するとこの方法を積極的に選択すべきであると考えられる。

V. 結 語

肝細胞癌切除95例において再発に関する検討を行い、以下の結果を得た。

1. 残肝再発と腫瘍の大きさ、被膜浸潤の有無、門脈腫瘍栓の有無、肝内転移の有無の間には関連が認められた。
2. 再発例の治療においてTAE施行群、非施行群の間に再発後生存率の差は認めなかった。
3. 再切除例において1回目の切除後無再発期間に比べ、再切除後無再発期間が短縮する傾向がみられた。
4. 多発再発群は単発再発群に比べ、治療効果が低かった。

文 献

- 1) 泉 良平, 小林弘信, 谷展隆雄ほか: 肝細胞癌再発例の検討. 日消外会誌 21: 831-835, 1988
- 2) 高安賢一, 村松幸男, 森山紀之ほか: 小型肝細胞癌97例の術後残肝再発に関する臨床放射線の検討. 日消病会誌 84: 1424-1432, 1987
- 3) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約. 第2版. 金原出版, 東京, 1987
- 4) 竜 崇正: 細小肝癌の診断と予後. 肝臓 24: 1464-1466, 1983
- 5) 高崎 健, 小林誠一郎, 武藤晴臣ほか: 硬変合併症肝癌に対する腫瘍核出術の予後の検討. 肝臓 26: 739-746, 1985
- 6) 大石 元, 大上庄一, 葛城正巳ほか: 肝細胞癌娘結節診断に対するLipiodol動注後CTの有用性. 臨放線 30: 262-268, 1985
- 7) 奥平雅彦, 佐々木憲一: 原発性肝癌は多中心性発生か. 肝・胆・膵 5: 933-937, 1982
- 8) 山本 宏: Dynamic CTによる肝癌診断に関する研究. 日消外会誌 17: 2169-2178, 1984
- 9) 中森正二, 今岡正義, 佐々木洋ほか: 肝細胞癌切除後再発例に対するtranscatheter arterial embolizationの評価. 肝臓 26: 1200-1206, 1985
- 10) 竜 崇正, 山本 宏, 平沢博之ほか: 肝動脈塞栓術, リピオドール動注後の肝機能の変化に関する検討—動脈血中ケトン体比を中心に—. 肝臓 28: 745-753, 1987
- 11) 長島 通, 竜 崇正, 向井 稔, 他: 肝悪性腫瘍に対するLipiodol-adriamycin動注療法の検討. 日消外会誌 18: 1664-1670, 1985
- 12) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄ほか: 超音波映像下経皮的腫瘍エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 26: 920, 1983
- 13) 藤本隆史, 真島康雄, 田中正俊ほか: 小肝細胞癌に

- 対する経皮的超音波ガイド下エタノール局注療法の検討. 肝臓 27:1559—1567, 1986
- 14) 長島 通, 竜 崇正, 向井 稔ほか: 脈管内腫瘍塞栓合併肝細胞癌の治療—腫瘍塞栓に対する放射線照射の効果について—. 肝臓 28:735—744, 1987
- 15) Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al: Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. Br J Surg 73:434—438, 1986
- 16) 鬼束惇義, 平井 隆, 小池茂文ほか: 右葉切除後の再発に対し再再切除をおこなった肝硬変合併癌の1例. 肝臓 24:669—674, 1983
- 17) 古河隆二, 大津留晶, 松尾 彰ほか: 3回の摘出術と肝動脈塞栓療法により10年8カ月生存している肝細胞癌の1例. 肝臓 26:753—758, 1985
- 18) 今岡真義, 佐々木洋, 三好康雄ほか: 肝細胞癌切除後の肝内再発形式の相違による transcatheter arterial embolization の効果—組織学的門脈内腫瘍栓との関連において—. 日消外会誌 20:2336—2338, 1987
-