

## 肝細胞癌の肝内進展様式と切除後残肝再発との関連性に関する研究

東京女子医科大学消化器病センター (主任: 羽生富士夫教授)

山 本 雅 一

### A STUDY OF THE RECURRENCE IN THE REMNANT LIVER OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN RELATION TO THE MODE OF IT'S GROWTH

Masakazu YAMAMOTO

Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

82例の肝細胞癌切除例の切除標本について肝細胞癌の肝内進展様式を検索し、残肝再発との関連性について検討した。再発は52例に認め、そのうち51例が残肝再発であった。再発の時期は42例が術後2年以内であった。2年以内に残肝に再発した症例は非再発例と比較し有意に生存率が低かった( $p < 0.001$ )。2年以内残肝再発と有意な関連を認める肝内進展様式は被膜浸潤、肝内転移であり、門脈侵襲の有無では有意差を認めなかった。これら3つの肝内進展様式は相互に有意な関連があり、これらをまとめて肝細胞癌の肝内進展因子とすると、この因子の有無にて残肝再発に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。

索引用語: 肝細胞癌に対する肝切除術, 肝細胞癌残肝再発, 肝細胞癌肝内進展様式

#### 結 言

近年の肝癌に対する画像診断の進歩は単に早期発見への寄与ばかりではなく癌病巣の病態診断についても多くの情報をもたらしている。この結果切除術式に関してもより明確な判断が可能となってきている。しかしながら、治癒切除であるにもかかわらず、肝切除後の残肝に再び肝細胞癌が出現することを多く経験するに至った。肝細胞癌切除例の予後を左右するのは残存肝内の再発であり、これらに対する対処の重要性が認識されてきている。そこで、肝細胞癌切除例から肝内進展様式を検討し、残肝再発との関連性につき検討した。

#### 対象および方法

昭和54年から60年12月までに東京女子医科大学消化器病センターにて肝切除を施行した肝細胞癌は176例である。このうち絶対非治癒切除25例、術後2年以内肝不全死28例、術前肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization, 以下TAE)21例、再切除7例、術後経過不明13例を除いた82例の肝細胞癌切除例を対象とした。摘出された標本は速やかに割を加え、その最

大断面における腫瘍径を測定した。その後10%ホルマリン液で十分に固定したのち、約0.5~1.0cmの厚さにスライスし、この1スライスに5~10個のパラフィン切片を作製した。染色はHematoxylin-Eosin染色、Azan-Mallory染色、鍍銀染色を行った。

再発は肝切除により一度臨床的に消失した肝細胞癌が再び出現することとした。再発の確認は病理組織学的検査(細胞診、再切除後組織診、剖検など)、またはcomputed tomography、血管造影、超音波検査のいずれか2つ以上で確診しているものとした。再発の時期は病理組織学的検査、画像診断にて再発が確認される以前に、再発の所見が客観的に初めて明らかになったときとした。

最終確認日は昭和62年12月31日とし、手術後の観察期間は最長8年10か月、最短9か月であったが、非再発例は最低術後2年の経過観察をした。

術前HBs抗原、術前 $\alpha$ -Fetoprotein(以下AFP)値、腫瘍径、肉眼所見、肝硬変の有無、原発性肝癌取扱い規約(1987年7月)<sup>1)</sup>に従った切除根治度、肝切除範囲、肝切離面における癌浸潤の有無の判定(以下TW因子)、肉眼的進行の程度のカテゴリ(以下Stage)、肝内進展様式(被膜浸潤(fc-inf)、門脈侵襲(vp)、肝内転移(im))と残肝再発との関係について検討した。なお肝硬変に

<1988年10月12日受理> 別刷請求先: 山本 雅一  
〒162 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学消化器病センター

については三宅の分類を使用し、三宅の乙'型に相当するものは肝硬変群に入れ、中等度の線維症は非硬変群とした。また、肝内転移病巣と多中心性発癌病巣との鑑別が不能のため主腫瘍以外の腫瘍は肝内転移とした。肉眼分類は腫瘍周囲の進展様式を考慮した高崎の臨床病態分類<sup>2)</sup>を使用した。この分類では、主腫瘍の周囲肝組織への癌進展様式により、結節型腫瘍を限局結節型(周囲へ癌増殖を認めない)、結節増殖型(周囲に連続した癌増殖を伴うが肝内転移は認めない)、結節進展型(周囲に肝内転移を認める)、塊状型腫瘍を限局塊状型(周囲に肝内転移を認めない)、塊状進展型(周囲に肝内転移を認める)と分けた。なお、結節型、塊状型の定義は原発性肝癌取扱い規約<sup>1)</sup>に準じている。

有意差検定には $\chi^2$ 検定を使用した。生存率の計算はKaplan-Meier法、その有意差検定には一般化Wilcoxon検定を使用した。また、判別に関する分析として数量化第II類を用いた。

成績

1) 対象82例の概要

年齢は30~77歳、平均58歳。男女比は65:17。82例のうち肝硬変は58例(71%)、原発性肝癌取扱い規約における肉眼的進行度の分類ではStage I 17例、II 39例、III 24例、IV 2例であった。また、手術は亜区域切除に至らない切除(Hr0) 24例、亜区域切除(HrS) 32例、1区域切除(Hr1) 12例、2区域以上の切除(Hr2以上) 14例、また原発性肝癌取扱い規約による絶対治癒切除9例、相対治癒切除49例、相対非治癒切除は24例であった。

2) 再発の概要

対象82例のうち52例(63%)に再発を認めそのうち51例は残肝再発であった。その他の再発臓器として、肺転移再発8例、リンパ節転移再発2例、腹壁転移再発1例を認めた。腹壁転移再発の1例を除き、他臓器再発の症例は全例残肝再発を併存していた(表1)。

3) 残肝再発の時期

残肝再発51例の再発の時期は、術後3か月から4年10か月と長期にわたるが、うち42例(82%)が術後2年以内であった(図1)。

4) 術後2年以内残肝再発例と非再発例の生存率

術後2年以内残肝再発例の3年生存率は46%、5年生存率は19%と非再発例と比較し有意に(p<0.001)低かった(図2)。

5) 術後2年以内残肝再発と諸因子の検討

術後2年以内残肝再発と $\chi^2$ 検定にて有意の相関を

表1 肝細胞癌の再発数と再発部位

|       |                    |
|-------|--------------------|
| 再発数   |                    |
| 再発数   | 52例(昭和62年12月31日現在) |
| 対象    | 82例(昭和54-60年肝切除例)  |
| 再発部位  |                    |
| 残肝再発  | 51例                |
| 他臓器再発 | 11例                |
| 肺     | 8例                 |
| リンパ節  | 2例                 |
| 腹壁    | 1例                 |

— 残肝再発併存

図1 肝細胞癌切除後の残肝再発時期の分布

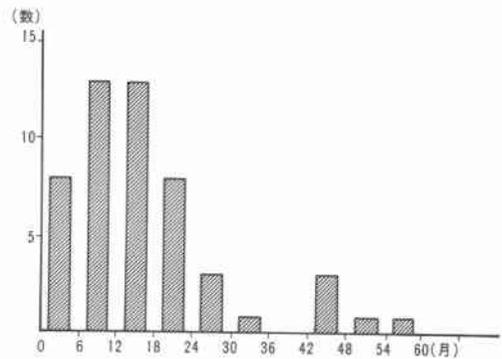
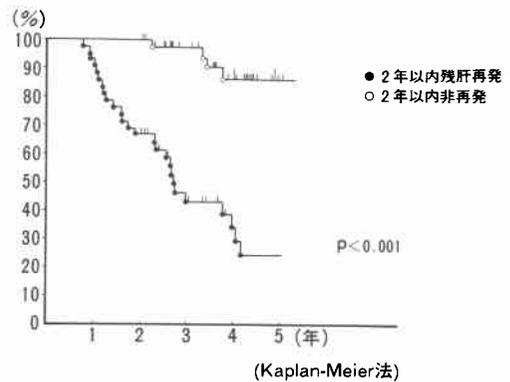
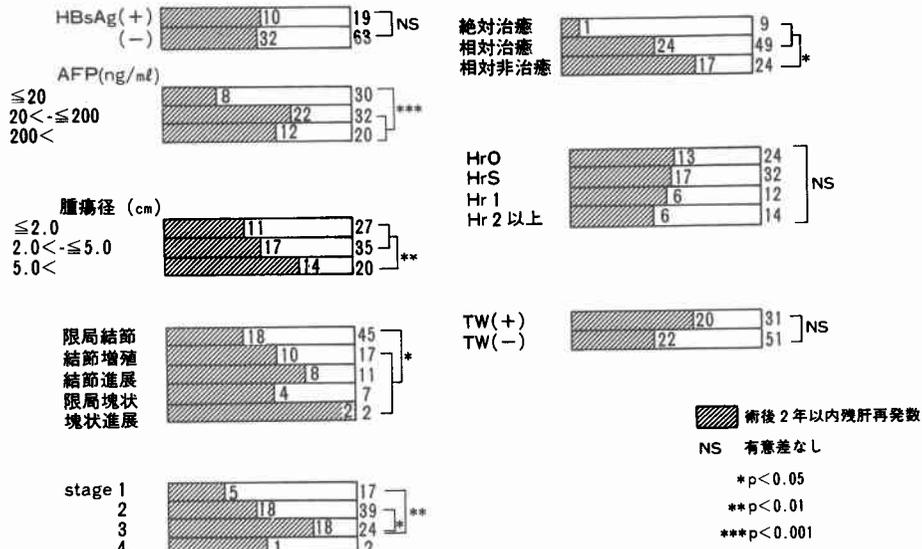


図2 2年以内残肝再発、非再発例の生存曲線



認めた因子は、術前AFP値、腫瘍径、肉眼分類、Stage、切除根治度であった。特に、AFP 20ng/ml以下、腫瘍径5cm以下、限局結節型、Stage I、治癒切除例で有意に再発率が低かった。HBs抗原の有無と2年以内残肝再発とは有意差を認めなかった。TW因子に関してはTW(+ )のほうの方が再発しやすい傾向にあったが有意差はなかった。肝切除範囲についても拡大切除の方が再発率が低い傾向にあったが、有意差は認めなかった(図3)。

図3 術後2年以内残肝再発と諸因子の検討



6) 肝内進展様式, 肝硬変の有無と術後2年以内残肝再発

被膜浸潤のある症例 (fc-inf (+)), 門脈侵襲のある症例 (vp1 以上), 肝内転移のある症例 (im1 以上), 肝硬変の症例で再発率が高い傾向にあった。被膜浸潤のある症例, 肝内転移を有する症例では有意に術後2年以内再発率が高かったが, 被膜形成 (fc) の有無, 門脈侵襲の有無では有意差を認めなかった。vp2 以上の症例は vp1 以下の症例と比較し非常に高い再発率であったが症例数が少ないために有意差は認めなかった (図4)。

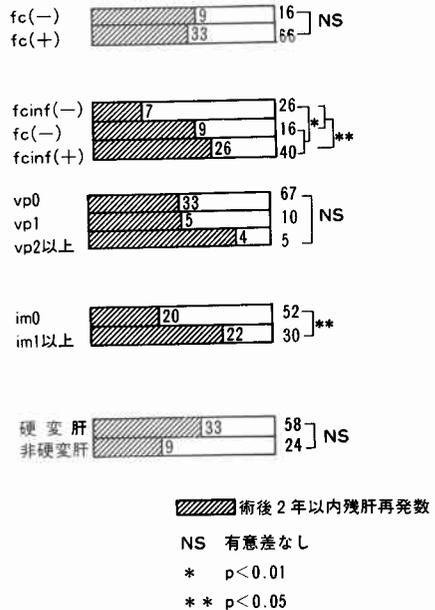
7) 術前 AFP 値, 腫瘍径, 肉眼分類, 肝硬変と肝内進展様式

残肝再発と関連を認めた術前 AFP 値, 腫瘍径, 肉眼分類, 肝硬変の有無と肝細胞癌肝内進展様式との関連性について検討した。術前 AFP 値が 20ng/ml を越える症例では門脈侵襲, 肝内転移の率が有意に上昇した。肉眼形態では限局結節型以外の進展型腫瘍で有意に門脈侵襲, 肝内転移が多かった。腫瘍径は増大するにつれ肝内転移が増加する傾向にあり, 肝硬変の有無では非肝硬変肝で門脈侵襲が多い傾向があった (図5)。

肝硬変の有無では腫瘍径別に検討した。肝硬変例では 5cm 以下で TW (+) が有意に多く, また, 有意差はないが肝内転移が多かった。非硬変肝では腫瘍径 5cm 以上で有意に肝内転移が増加した (表2)。

8) 肝内進展様式間の検討

図4 肝内進展様式, 肝硬変の有無と術後2年以内残肝再発の検討



被膜浸潤と門脈侵襲, 門脈侵襲と肝内転移間に有意の相関を認め, これらの肝内進展様式間には相互に強い関連性を持つことが示唆された (表3)。

9) 術式, TW 因子, 肝硬変, 腫瘍径, 肝内進展様式と2年以内残肝再発

数量化II類を用いて計算した。2年以内残肝再発と

図5 術前AFP値, 腫瘍径, 肉眼分類, 肝硬変の有無と肝内進展因子との関連性の検討

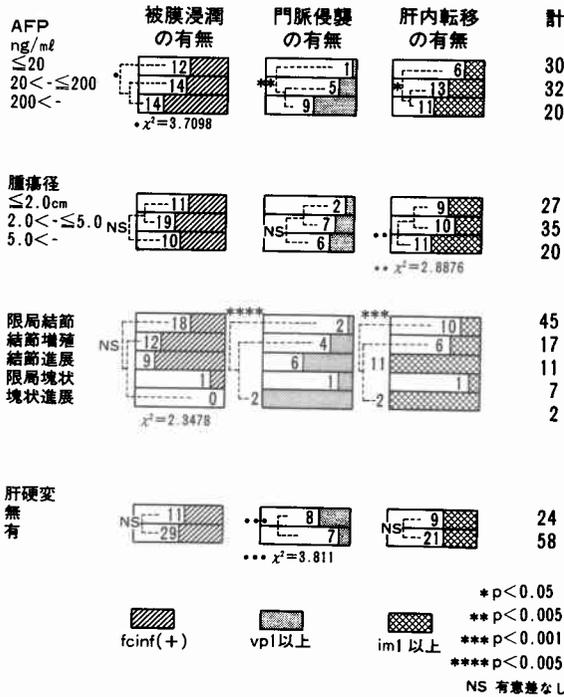


表2 肝硬変の有無, 腫瘍径と肝内進展様式, TW因子との関連性の検討

| 計  | 硬変肝      |       |       |       | 腫瘍径 (cm) | 非硬変肝     |       |       |       | 計  |
|----|----------|-------|-------|-------|----------|----------|-------|-------|-------|----|
|    | fcinf(+) | vp1以上 | im1以上 | TW(+) |          | fcinf(+) | vp1以上 | im1以上 | TW(+) |    |
| 23 | 10       | 2     | 9     | 11    | ≤2       | 1        | 0     | 0     | 0     | 4  |
| 26 | 14       | 4     | 9     | 11    | <<~≤1    | 5        | 3     | 1     | 1     | 9  |
| 9  | 5        | 1     | 3     | 5     | 5<       | 5        | 5     | 8     | 3     | 11 |
| 58 | 29       | 7     | 21    | 27    | 計        | 11       | 8     | 9     | 4     | 24 |

$*p<0.025$   
 $**p<0.05$

強い関連を認めた項目は肝内転移と被膜浸潤という肝内進展様式であった(表4)。

10) 肝細胞癌肝内進展因子

被膜浸潤, 門脈侵襲, 肝内転移が相互に強い関連を持つことから, これらをまとめて肝細胞癌の肝内進展因子とし, この因子の有無にて検討した。腫瘍径, 肝硬変の有無と肝内進展因子との関連をみると, 非硬変肝では腫瘍径が増大するつれ肝内進展因子を持つ率が増加した。しかし, 硬変肝では腫瘍径2cm以下の症例

表3 肝内進展様式間の関連性の検討

|       | fcinf(-)<br>fc(-) | fcinf(+) | vp0 | vp1以上 | 計  |
|-------|-------------------|----------|-----|-------|----|
| vp0   | 39                | 28       |     |       | 67 |
| vp1以上 | 3                 | 12       |     |       | 15 |
| im0   | 31                | 21       | 48  | 4     | 52 |
| im1以上 | 11                | 19       | 19  | 11    | 30 |
| 計     | 42                | 40       | 67  | 15    | 82 |

$*p<0.025$   
 $**p<0.005$

表4 2年以内残肝再発に関する項目と偏相関係数

| アイテム | カテゴリー        | スコア       | 偏相関係数     |
|------|--------------|-----------|-----------|
| 術式   | 1. HrO       | 0.500944  | 0.238719  |
|      | 2. HrS       | 0.0886232 |           |
|      | 3. Hr1       | -0.10226  |           |
|      | 4. Hr2以上     | -0.973678 |           |
| TW因子 | 1. TW(-)     | -0.258574 | 0.193596  |
|      | 2. TW(+)     | 0.425396  |           |
| 腫瘍径  | 1. ≤2.0(cm)  | -0.427772 | 0.203276  |
|      | 2. 2.0<~≤5.0 | 0.0212661 |           |
|      | 3. 5.0<      | 0.517825  |           |
| 被膜浸潤 | 1. fcinf(-)  | -0.603313 | 0.239348  |
|      | 2. fcinf(+)  | 0.28011   |           |
| 門脈侵襲 | 1. vp0       | 0.0504529 | 0.0581021 |
|      | 2. vp1以上     | -0.225356 |           |
| 肝内転移 | 1. im0       | -0.551115 | 0.380724  |
|      | 2. im1以上     | 0.955266  |           |
| 非癌肝  | 1. 硬変肝       | -0.11684  | 0.0376098 |
|      | 2. 非硬変肝      | 0.483328  |           |

相関比 0.294787  
 2年以内再発例 平均 0.529858 標準偏差 0.79077  
 2年以内非再発例 平均 -0.55635 標準偏差 0.888315

でも半数以上に肝内進展因子を認めている(図6)。

11) 肝細胞癌肝内進展因子の有無による残肝再発率  
 肝内進展因子の有無により2年以内残肝再発率を $\chi^2$ 検定にて計算した。さらにKaplan-Meier法により非再発生存率を計算し, 一般化Wilcoxon検定を施行した。これらにより2年以内残肝再発, および全体の再発率は肝内進展因子を有する症例が有意に高かった(図7, 8)。

図6 肝硬変の有無、腫瘍径と肝内進展因子との関連性の検討

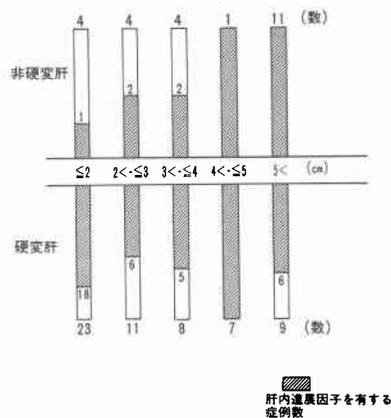


図7 肝内進展因子の有無による術後2年以内残肝再発率の比較検討

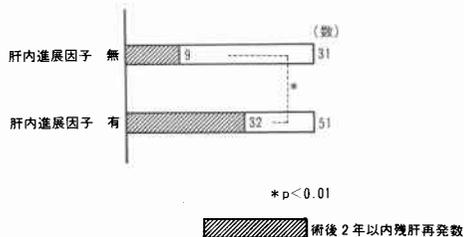
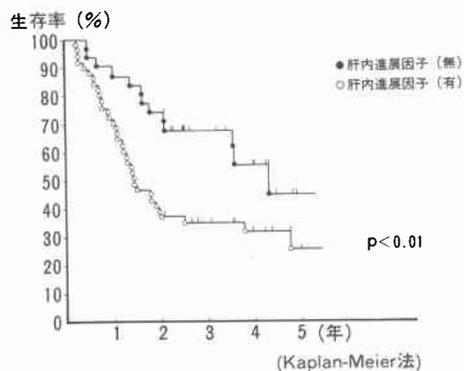


図8 肝内進展因子の有無による非再発生存曲線



考 察

1. 再発

肝細胞癌切除後の再発の場合、これがいわゆる再発であるのか、あるいは異時性発癌であるのか臨床的にも、病理組織学的にも明確に判断できないのが現状である<sup>9)</sup>。しかし、いずれにしても臨床的には切除後に再び肝細胞癌が出現することが現実であり、これらを広

義の意味の再発としてなら差し支えはないと考えている。本研究においても治癒切除または相対的非治癒切除例を対象とし、その術後に肝細胞癌が再び出現した場合を再発として検討した。

2. 残肝再発の時期

肝細胞癌の残肝再発の時期は残肝再発例の80%が2年以内であるということは特徴的である。他の報告も同様である<sup>4)5)</sup>。これは、再発の大部分は主腫瘍からの転移病巣である可能性を暗に示唆していると考えられる。また術後2年以内再発例は有意に生存率が低く、再発までの時期は癌悪性を反映しているものと考えられた。そこで、2年という期間を癌の doubling time (以下 DT) から考えてみた<sup>6)</sup>。腫瘍径1mmの腫瘍が術後2年間で臨床的に診断可能な1cmになると仮定すると、DTは約2か月となる。これは小沢ら<sup>7)</sup>が主結節2cmの肝細胞癌で計算したDT(11.23か月)と比較すると非常に短かく、肝切除後の転移病巣での腫瘍発育速度が非常に早い可能性が示唆された<sup>8)</sup>。また、2年以降再発の症例は非常に slow growing であるのか、あるいは異時性多中心性発癌であるのか、いずれにしても単発、小病変として発見されており悪性の低い腫瘍と考えられる。このことから、2年以内再発の可能性を予測することは、肝細胞癌の集学的治療に非常に重要であると考えている。

3. 肝細胞癌肝内進展様式と残肝再発の病態

おのおの肝内進展様式と残肝再発について考察した。

最初に門脈侵襲について述べるが、本研究では門脈侵襲と再発とは明かな関連性は認めなかった。この原因として、術前に明かな門脈腫瘍栓と診断されるような症例は術前TAE療法を施行したり、あるいは絶対非治癒切除となって対象からはずれたことを考慮しなければならない。また、病理組織学的に門脈侵襲を見いだすのは非常に詳細な検索が必要であり、実際に診断して得ている症例は、ごく少数例のみである可能性がある点も大切である<sup>9)</sup>。ところで、症例数が少なく有意差はなかったが、vp2の症例は肝内転移が多く、2年以内残肝再発も高率であった。これらから、門脈侵襲を確実に診断し得れば、さらに再発の予測の確率が高くなると思われた。

次に、被膜浸潤について考察する。岡部<sup>10)</sup>が癌結節の被膜について詳細に検討を加えているが、そのなかで癌被膜内の門脈枝が癌結節の輸血管としての役割を果していることを示している。実際の切除標本の病理

組織学的な検討においても、被膜浸潤の大部分は被膜内の扁平な血管内に腫瘍が浸潤している。このことから、被膜浸潤は非常に門脈侵襲と関連があり、被膜浸潤のある症例は門脈侵襲があると考え対処する必要があると考えている。また、今後、被膜浸潤を被膜内血管侵襲と被膜内間質浸潤に分けて再検討する必要があると考えた。

また、肝内転移の有無が再発との関連性が一番強い因子であったが、これは転移巣が門脈侵襲、被膜浸潤と比較し臨床的にも確実に所見を取りやすいという可能性がある。逆に、顕微鏡的な被膜浸潤や門脈侵襲を術前に診断する手だてを持ち合わせていない現在、ことさら肝内転移巣を確実に拾い上げる努力が必要である。癌結節は1cm以下となると術前の画像診断にて質的診断が不明確となるが<sup>11)</sup>、肉眼的にも診断可能である3~5mm前後の腫瘍結節を確実に診断する方法の確立が望まれる。そのなかで、高崎らが報告したアンジオエコー法<sup>12)</sup>は1cm以内の癌結節を診断する方法として今後注目されると思われる。

今回の検討で重要なことは、これらの肝内進展様式が相互に強い関連を認めていることと、腫瘍の肝内進展の有無で残肝再発率に有意差を認めたことである。再発、予後を検討する場合、これらの肝内進展を考慮せずに検討すると、腫瘍径や肝硬変の有無だけで結論をだしてしまう危惧がある。腫瘍径が再発、あるいは予後に関連しているという報告がある<sup>13)14)</sup>が、これは腫瘍径が大きくなるにつれて肝内進展因子を持つ症例が増加するということである。また、腫瘍径のみならず、術前AFP値20ng/ml以下、限局結節型の腫瘍は肝内進展因子を持つ確率が少ないために、残肝再発率が低くなったと考えている。

肝内進展因子を認めないにもかかわらず術後再発した症例は15例であった。うち9例(60%)は術後2年以内であり(図7)、他の6例は2年以降であった。この15例の検討では、14例が高度肝硬変例で、腫瘍径は2cm以下6例、2~5cm 6例、5cmを越える症例は3例であった。術式はHr0が9例、HrSが6例と小範囲切除で、TW因子は10例で陽性であった。このような症例では肝内転移巣の診断および肝切除範囲が不十分であった可能性もあるが、このなかに多中心性発癌症例が含まれる可能性があり、さらに検討が必要である。

#### 4. 非肝癌について

森は昭和31年“へパトームの転移に関する研究”<sup>15)</sup>のなかで腫瘍の転移を考察する場合には腫瘍の置かれて

いる周囲環境状態を考慮する必要があることを強調している。本研究でも、肝硬変例で再発率の高い傾向があった。これは再生結節との鑑別診断の困難さや切除範囲の制限などを考慮しなくてはならないが、さらに腫瘍径が小さな症例でも肝硬変例では半数以上に肝内進展因子を認めていることに注目しなくてはならない。その肝内進展因子の大部分は、被膜浸潤と肝内転移であった。硬変肝併存の有無により被膜形成に相違がみられることや<sup>10)</sup>、癌結節周囲の循環動態に異常がみられることが、腫瘍の肝内進展になんらかの影響を及ぼしている可能性も考えられた。肝硬変例では、腫瘍径が小さくとも肝内進展因子を持つ可能性が高く、とくに肝内転移に関し十分な術前、術中の検索が必要である。

#### 結 論

観察術後期間8年10か月から9か月までの肝細胞癌82例の切除標本について肝細胞癌の進展様式を検索し、残肝再発との関連性について検討し以下の結論を得た。

- 1) 肝細胞癌切除82例中51例(62%)に残肝再発をきたし、その再発の時期は42例(82%)が2年以内であった。
- 2) 術後2年以内残肝再発例は2年以内非再発例と比較し有意に生存率が低かった( $p < 0.001$ , 一般化Wilcoxon検定)。
- 3) 術前AFPが20ng/ml以下、腫瘍径5cm以下、限局結節型、肉眼進行度Stage I、治癒切除の症例で有意に残肝2年以内再発率が低かったが、HBs抗原の有無、術式、TW因子の有無と残肝2年以内再発とに有意な関連は認めなかった。
- 4) 肝内進展様式の検討では被膜浸潤のない症例( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$ 検定)、肝内転移のない症例( $p < 0.05$ ,  $\chi^2$ 検定)で残肝2年以内再発率が有意に低かったが、門脈侵襲の程度では明かな有意差は認めなかった。
- 5) 2年以内残肝再発にかかわる要因の重みについて数量化第IIを用いて検討すると、肝内転移、被膜浸潤の有無などの肝内進展の因子の重みが大きかった。
- 6) 被膜浸潤、門脈侵襲、肝内転移は相互に有意な相関を認めた。そこでこれらの因子をまとめて肝細胞癌肝内進展因子とすると、この因子の有無にて残肝再発率に有意差を認めた( $p < 0.01$ , 一般化Wilcoxon検定)。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました羽生富士夫教授に深甚なる感謝の意を表します。研究の機会を頂

きました小林誠一郎教授、鈴木博孝教授に心から御礼申し上げます。また直接御指導、御教示を頂きました高崎 健助教授に心からの感謝を捧げます。さらに、病理組織学的検索を直接御指導頂きました東京都立衛生研究所の中野雅行先生、肝外科グループの諸先生、消化器病理検査室の諸兄に心から御礼申し上げます。

なお本論文の要旨は、第30, 31回日本消化器外科学会総会にて発表した。

#### 文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理。原発性肝癌取扱い規約（第2版）。金原出版，東京，1987
- 2) 高崎 健：肝硬変併存肝癌の切除術式を選択基準—安全性，根治性を考慮に入れ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—1889，1986
- 3) 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
- 4) 岡本英三，山中若樹，加藤年啓ほか：肝切除術後再発肝癌。肝・胆・膵 15：475—480，1987
- 5) 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
- 6) 草間 悟：癌の時間学。草間 悟編，臨床腫瘍学。南江堂，東京，1982，p129—156
- 7) 小沢陽一，大藤正雄，江原正明ほか：長期自然経過観察にもとづく，小肝細胞癌の発育速度と進展経過，及びこれらに關与する因子についての研究。日消病会誌 83：800—811，1986
- 8) 馬淵秀樹：肝切除後の再生肝における腫瘍増殖に関する研究。日消外会誌 18：765—772，1985
- 9) 神代正道：小らな肝癌の病理形態学的特徴。病理と臨 6：278—283，1988
- 10) 岡部正之：原発性肝癌の病理形態学的研究。肝細胞癌における癌結節の被膜並びに隔壁の形成機転について。肝臓 20：144—155，1979
- 11) 高安賢一：肝の微小癌 B。肝微小病変の画像診断。病理と臨 5(臨増)：180—192，1987
- 12) 斉藤明子，高崎 健，中川昌之ほか：肝腫瘍の診断における脈管内炭酸ガス注入アンジオ・エコー法の応用。肝・胆・膵 15：1129—1132，1987
- 13) 泉 良平，小林弘信，谷屋隆雄ほか：肝細胞癌再発例の検討。日消外会誌 21：831—835，1988
- 14) 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
- 15) 森 亘：ヘパトームの転移に関する研究—特に肝硬変症との關係に就いて—。日病理会誌 45：224—236，1956