

硬変併存肝細胞癌切除後再発例からみた切除範囲の検討

県立西宮病院外科

別府 真琴 高須 朗 福崎 孝幸
藤本 憲一 谷口 積三

A STUDY ON RESECTION LIMITS BASED ON THE RECURRENT HEPATOCELLULAR CARCINOMAS WITH CIRRHOSIS

Makoto BEPPU, Akira TAKASU, Takayuki FUKUZAKI,
Kenichi FUJIMOTO and Sekizo TANIGUCHI

Prefectural Nishinomiya Hospital, Department of Surgery

腫瘍径5cm以下のIM₀¹⁾の硬変併存肝細胞癌27例を臨床病理学的に検討を行い、再発群9例と非再発群18例の比較から、再発因子、再発型式を検討し、いかなる切除範囲が妥当であるかについて考察した。両群間で著明な差を認めたのは被膜浸潤、血管侵襲で、再発群はfc-inf (+)かfc(-)ですべてvp₁であった。fc-inf(-)、vp₀症例はHrSで再発もなく予後も良好であった。fc-inf(+), vp₁症例は前者より拡大手術の傾向であったが、9例中7例と高率に再発をきたした。また再発症例の再発部位の検討より9例中2例はHrSをHr1にすれば再発を回避しえたと考えられた。fc-inf, vpを術前に判断できない現時点では、右葉においてはHr1, 左葉においてはHr2が望ましいと考えられた。

索引用語：肝硬変併存肝細胞癌、肝細胞癌再発、肝広範囲切除、肝小範囲切除

はじめに

最近における肝細胞癌の外科的治療法の進歩は著しいものがある。特に腫瘍径の比較的小さい肝細胞癌が診断されるようになり、肝硬変併存肝細胞癌といえども切除適応となりうるものが急増しつつある現状である。しかしながら併存肝硬変病変のため肝予備能に限界があり、切除範囲にはおのずから制限を伴う。しかるに小範囲切除による再発が比較的多く認められ、肝硬変併存肝細胞癌の切除成績がいま一つかんばしいものではないゆえである。そこで再発病態の分析に適した腫瘍最大径5cm以下の肝細胞癌症例について臨床病理学的に検討を行い、その再発症例および非再発症例の比較から、再発因子ならびに再発型式を検討し、いかなる切除範囲が妥当であるかについて考察した。

対象および方法

1977年1月から1987年12月までの11年間における原発性肝細胞癌切除症例は表1のごとく51例で、最大径2cm以下の細小肝癌²⁾は8例(A群とする)、2cmをこ

表1 肝細胞癌切除症例
(1977.1~1987.12 51例)

腫瘍径	手術死亡	検討症例	再発症例
A群 ≤2cm 8例	0	8例	2例
B群 2~5cm 24例	0	IM ₀ -19例 B'群 7例	7例
C群 >5cm 19例	3例	16例	13例

える5cm以下の肝細胞癌は24例(B群とする)、5cmをこえるものは19例(C群とする)であり、今回対象とした症例は、再発病態の検討に適したA群8例とB群のなかでIM₁¹⁾以上の肝内転移を認めた5例を除いたIM₀の19例(B'群とする)計27例である。ここでいうIM₁とは娘結節と主腫瘍との間に肉眼的に明らかな肝組織を認める場合をいい、主腫瘍と密に接している娘結節は被膜外浸潤に含めIM₀とした。

これら27例のうち再発症例(再発群)はA群2例、B'群7例の計9例で、非再発症例(非再発群)は18例であり、再発群を非再発群を対照としてHBsAg, α-fetoprotein (AFP), そして腫瘍の臨床病理学的特徴—被膜浸潤、血管侵襲、肝切離面における癌浸潤の有無、組織分類(原発性肝癌取扱い規約³⁾による)、細胞

<1988年12月14日受理>別刷請求先：別府 真琴
〒662 西宮市六湛寺町13-9 兵庫県立西宮病院外科

異型度 (Edmondson 分類による), 腫瘍組織の内部構造²⁾について比較検討し, また再発群の再発部位より切除範囲の妥当性について考察した。

成績

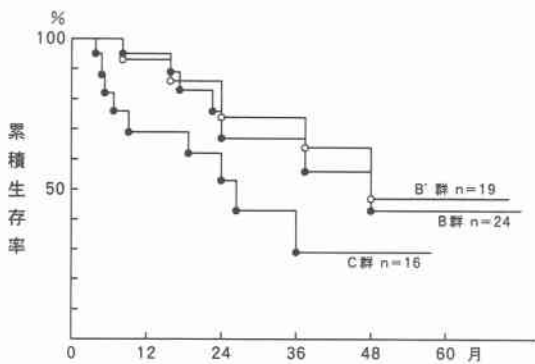
1) 遠隔成績

手術死亡は A 群, B 群にはなく, C 群に 3 例認められた。3 例のうち 2 例は肝硬変による術後 1 か月以内の肝不全死であったが, 1 例は術後 2 か月経過しての胆汁瘻による肝不全, 消化管出血死であった。

A 群の予後は, 図 1 下図のごとくで, 再発は 8 例中 2 例にみられ, 2 例のうち 1 例は 5 年 8 か月後生存中である。B, B', C 群の累積生存率 (Kaplan-Meier 法による) は, 図 1 上図のごとくで, B' 群では 3 生率 73%, 5 生率 46% であった。

2) HBsAg, AFP, 肝硬変の有無

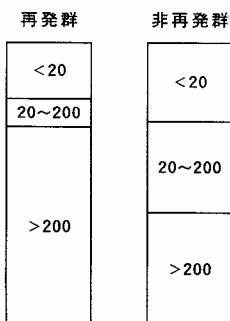
図 1 腫瘍径と遠隔成績



A 群細小肝癌 (最大腫瘍径 ≤ 2cm)



図 2 AFP



HBsAg 陽性は, 再発群で 9 例中 3 例, 非再発群で 18 例中 2 例であり, AFP 値は図 2 のごとくで, 再発群において HBsAg 陽性および AFP 高値を示すものが多い傾向がみられた。また再発群は全例に肝硬変を伴っており, 非再発群は肝硬変合併は 18 例中 16 例で, 残り 2 例は慢性肝炎であった。

3) 治療法

肝切除術式は, 図 3 のごとくで, 切除範囲は再発, 非再発群で大差はなく, 両群における切除範囲の検討に支障はないと考える。肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization, 以後 TAE と略す) は, 再発群に 2 例, 非再発群に 5 例術前に行われた。

図 3 切除範囲

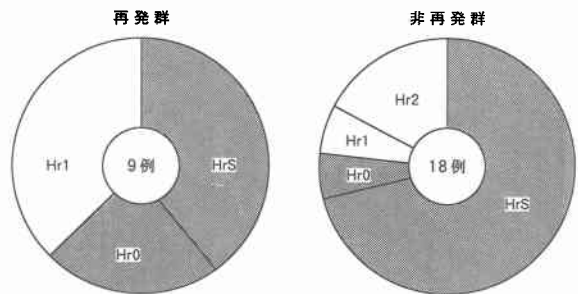
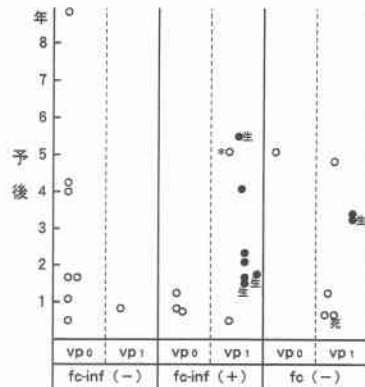


図 4 肝細胞癌切除症例 (≤ 5) (fc, fc-inf および vp)

1) 再発と fc, fc-inf, vp の関係

再発症例 (9例)	fc (+) inf (+) 78%	fc (-) 22%
非再発症例 (18例)	fc (+) inf (+) 28%	fc (+) inf (-) 44%
再発症例 (9例)	vp 1 100%	
非再発症例 (18例)	vp 0 61%	vp 1 39%

2) fc, fc-inf, vp と予後との関係



○ 非再発症例
● 再発症例
* Hr 1 切除症例

4) 臨床病理学的検討

1. 被膜形成, 被膜浸潤, 血管侵襲

5cm 以下の肝細胞癌切除症例すなわち A 群, B' 群の被膜形成 (fc), 被膜浸潤 (fc-inf), 血管侵襲 (vp) を, 再発, 非再発両群でみると, 再発群では fc-inf (+) か fc (-) で, fc-inf (-) は 1 例もなく, また vp に関してはすべて vp₁ で, vp₀ は 1 例も認めなかった (図 4-1). なお fc-inf (+) の 12 例中 10 例に被膜外浸潤を認めている.

fc-inf (-), vp₀ 症例の切除範囲は, HrO 1 例, HrS 5 例, Hr2 1 例で, この Hr2 も Hr2 (L, M) である. fc-inf (-), vp₀ であれば, 再発はなく予後も良好であり, 切除範囲は HrS で十分と考えられた. fc-inf (+), vp₁ 症例の切除範囲は, HrO 2 例, HrS 2 例, Hr1 4 例, Hr2 1 例で, fc-inf (-), vp₀ 症例の切除範囲に比

べてむしろ拡大手術の傾向にあるが, 9 例中 7 例と高率に再発をきたした. 再発なく 5 年生存中の 1 例は Hr1 (A) を施行した (図 4-2).

2. 腫瘍径と fc-inf, vp との関係

5cm 以下の肝細胞癌においては, 腫瘍径と fc-inf, および vp との間には相関は認められなかった. 特に再発との関連において, fc-inf (-), vp₀ と fc-inf (+), vp₁ との間には顕著な差がみられたが, 腫瘍径に関しては両者間に有意差を認めなかった (統計学的検討は t 検定を用いて行った) (図 5).

3. 肝切離面における癌浸潤の有無

肝断端浸潤陽性 TW (+) は, 27 例中 6 例に認められ, 再発群 4 例, 非再発群 2 例であった. TW (+) 再発症例 4 例中, 断端再発は 1 例のみで, 他の 3 例は vp₁ であり再発の原因は血管侵襲と考えられた (表 2). また TW (+) 非再発症例 2 例中 1 例は, 5 年生存中であり, TW (+) が再発の背景因子となる場合はそれほど多くないと考えられた. また著者らは TW (-) にするため, 主要肝静脈を犠牲にする肝切除術を本検討症例中 6 例に施行した³⁾. その結果, 主要肝静脈を温存すれば TW (+) となった症例がすべて TW (-) となったが, 6 例中 2 例に再発を認めた. 再発を認めていない 4 例中 1 例は, fc-inf (+), vp₀ で被膜外浸潤を著明に認めたので, 肝静脈切除の恩恵をこうむっていると考えられた.

4. 組織分類および細胞異型度

TAE による壊死のため組織診断の困難であった 5 例を除いた非再発群 14 例, 再発群 8 例を対象に, 原発性肝癌取扱い規約により組織学的に, 索状型, 偽腺管型, 充実型, 硬化型に分類した. 非再発群は, 索状型

図 5 腫瘍径と fc-inf, vp

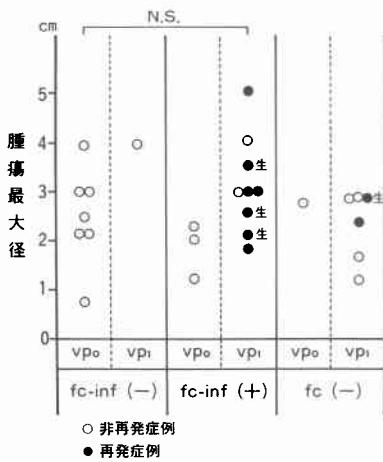


表 2 再発症例

性	年齢	腫瘍径	切除範囲	断端	再発時期	予後	再発部位	被膜浸潤, 血管侵襲
1	♂ 57	1.8×1.5	HrO (A), S ₈	TW (-)	1年	2年1か月死	P (S ₆) A (S ₈)	fc-inf (+), vp ₁
2	♀ 57	2.5×2.5	HrS (A), S ₈	TW (-)	9か月	1年10か月生	P (S ₇) A (S ₅)	fc-inf (+), vp ₁
3	♂ 43	2×1.5	Hr1 (P)	TW (-)	4年	5年8か月生	A	fc-inf (+), vp ₁
4	♂ 58	5×5	Hr1 (A)	TW (+)	1年9か月	2年6か月死	P	fc-inf (+), vp ₁
5	♂ 48	3.5×3	Hr1 (C)	TW (-)	1年10か月	1年11か月生	P (S ₆)	fc-inf (+), vp ₁
6	♀ 65	3×3	HrO (M)	TW (+)	1年5か月	4年1か月死	L (S ₃)	fc-inf (+), vp ₁
7	♀ 56	3×2	HrS (L), S ₃	TW (+)	1年1か月	1年8か月死	断端再発	fc-inf (+), vp ₁
8	♂ 52	2.4×2	HrS (A), S ₅	TW (+)	2年	3年8か月死	A (S ₈)	fc (-), vp ₁
9	♂ 60	2.5×2.1	HrS (P), S ₇	TW (-)	1年8か月	3年4か月生	P (S ₆)	fc (-), vp ₁

6例, 偽腺管型6例, 充実型2例であり, 再発群は, 索状型2例, 偽腺管型4例, 充実型2例であり, 顕著な差はないものと考えられた.

Edmondson分類による細胞異型度は, 非再発群はI~II型およびII型に属するものが4例, II~III型に属するものが10例であり, 再発群は8例すべてがII~III型に属した.

5. 腫瘍組織の内部構造

腫瘍内部に含まれる異なる組織型の混在する程度すなわち組織学的多彩性の程度により広岡の規準に従い(-), (+), (++)の3段階に分類した²⁾. (-)とは腫瘍結節がほぼ均質な組織型で構成される例, (+)は結節内に組織型あるいは分化度異型度の異なる腫瘍組織が2成分認められる例, (++)は3成分以上混在する例に用いた. 再発群は(-)3例, (+)2例, (++)3例, 非再発群は(-)5例, (+)7例, (++)2例で両者に差を認めなかった.

5) 再発症例

再発症例9例の詳細は, 表2のごとくである. 症例

1, 2はそれぞれHrO, HrSを施行したが, 再発が認められた区域は原発巣占居区域とは異っており, たとえHr1を行っていても再発を防ぎえなかったと考えられる.

症例3, 4はHr1(それぞれP, A)を施行しており, 肝予備能からみてHr2すなわち右二区域切除は不可能であり, 再発もやむをえなかったと思われる. 症例5はHr1(C)であり, 門脈尾状葉枝は門脈一次分枝よりでており, 再発防止のための切除範囲の拡大は不可能である.

症例6はHrO(M)で再発部位はL(S₅)であり, 症例7もHrS(L), S₅切除で断端再発をきたしており, この2症例はHr2(L, M)を施行しておれば再発を回避しえたかもしれないが, 肝予備能ぎりぎりの切除範囲であったためやむをえなかったと思われる.

症例8はHrS(A), S₅切除を行いA(S₈)に再発をきたし, 症例9はHrS(P), S₇切除を行いP(S₆)に再発をきたした(図6, 7). この2症例は同一区域内に再発をきたしており, Hr1を行っておれば再発を防

図6 再発症例8の肝動脈造影. 原発巣はS₅にあり(上図矢印), 再発巣はS₈に認める(下図矢印).

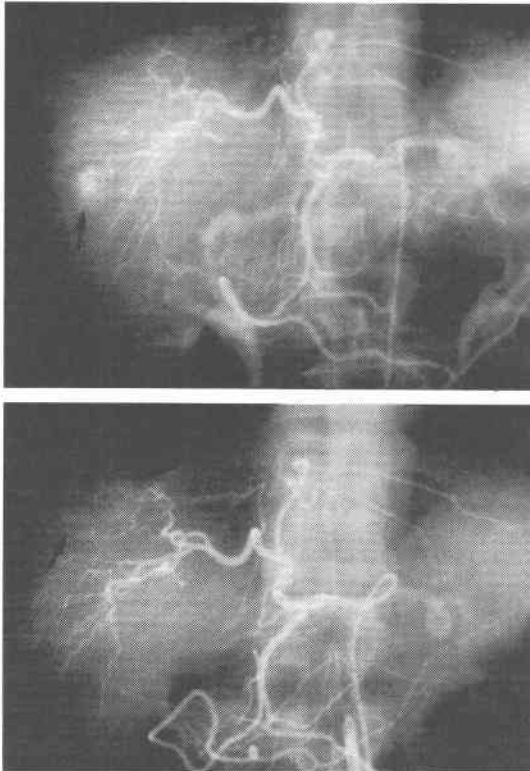
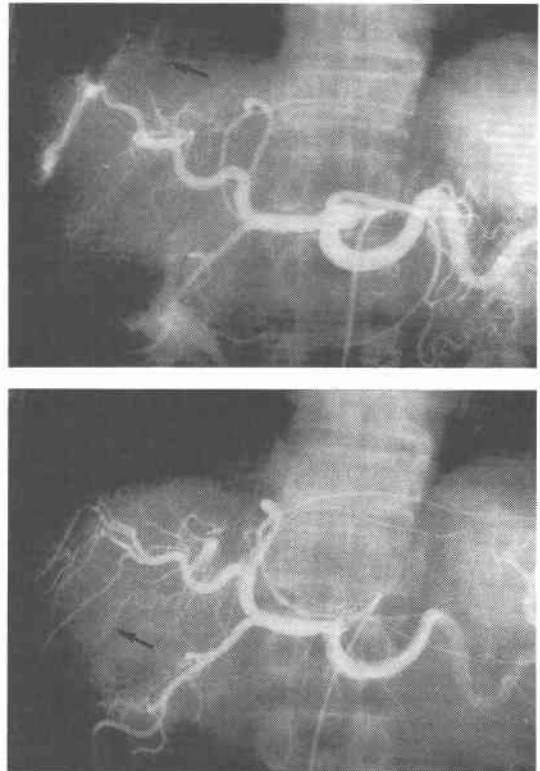


図7 再発症例9の肝動脈造影. 原発巣はS₇にあり(上図矢印), 再発巣はS₆に認める(下図矢印).



ぎえた可能性が示唆された。

考 察

肝硬変併存肝細胞癌の切除療法の問題点は、肝予備能を考慮して切除範囲を決定しなければならず、根治性に制限が伴うことである。肝硬変併存肝細胞癌の二区域以上の広範囲切除の予後は非常に悪く、再発死よりも肝不全死が多いといわれている^{4)~6)}。その事実をふまえて limited operation の意義が報告されているが⁷⁾、再発率が高くもちろん満足すべき外科治療法とは言いがたい。岡本は、5cm 以下の小型肝癌の切除範囲別の予後を見ると、広範囲切除の予後は良好であり、機能的に可能なかぎり広範囲切除を行うべきことを主張している⁸⁾。しかるに再発と腫瘍の病理学的特徴との関係が把握され、縮小手術と拡大手術が適切に選択されなければならないと考えられる。

組織型、細胞異型度が、腫瘍の進展度、再発に関係するか検討したが、自験例では再発群と非再発群で差を認めなかった。また広岡は、小肝癌には組織構造的に異型度や分化度の均一な細胞群からなる均質増殖型といくつかの異なる分化度や異型度を示す癌組織の混在するモザイク増殖型の2つのタイプがあり、前者は後者に比べ血管侵襲傾向が少なく、両者の癌進展度に有意の差があると述べているが²⁾、自験例では顕著な差を認めなかった。現時点では、術前生検は肝細胞癌の確定診断以上の意義を見い出せないが、将来悪性度を中心とした細胞生物学的な特性の検索により手術方針の決定がなされる日がくることが期待される⁹⁾。

再発をきたす腫瘍背景因子は、TW 因子、肝内転移、被膜浸潤、血管侵襲と考えられている^{10)~12)}。TW 因子は、fc-inf(-)であれば再発に関与しないと考えられている¹³⁾¹⁴⁾。しかしながら術前に fc-inf(-)を判断することはできず、TW(-)にするよう努めなければならない。自験例では再発症例9例中 TW(+)は4例で、そのうち1例のみが断端再発であった。著者らは TW(-)にするため主要肝静脈を犠牲にした肝切除術を行っているが、その結果6例が TW(-)となった。2例に再発が認められたが、vp 因子陽性であり再発は血管侵襲によると考えられた。しかし非再発4例中1例は、fc-inf(+), vp₀であり被膜外浸潤が著明にみられ、肝静脈切除が断端再発の防止につながったと考えている。

肝内転移 IM 因子は、本検討から除外したが、IM₁は右葉においては Hr1以上、左葉においては Hr2の切除が必須と考えられる。

被膜形成、被膜浸潤、血管侵襲すなわち fc, fc-inf, vp 因子は、再発群と非再発群で明らかな相異がみられた。すなわち再発群は fc-inf(+)か fc(-)で、fc-inf(-)は1例もなく、またすべて vp₁で vp₀は1例も認められなかった。現在の画像診断および血管造影などの手段をもってしても、術前に被膜浸潤、血管侵襲を判断することは不可能である。もしこれが可能であれば、fc-inf(-), vp₀症例は縮小手術、fc-inf(+), vp₁症例は拡大手術という方針が成り立つと考えられる。しかしながら術前に両者を鑑別しえず、また腫瘍径からも推定することは可能でないと思われる。fc-inf(-), vp₀症例は縮小手術(HrS以下)でも十分治癒しえると考えられ、全症例に対して肝不全の危険を伴う拡大手術を施行することは問題がある。また反面、fc-inf(+), vp₁症例でも Hr1を行い治癒した症例がみられたことや、再発症例9例中2例において HrSではなく Hr1の拡大手術を行ってれば再発を防ぎえた可能性を考慮するとき、全症例に縮小手術を行うことも問題があると考えられる。

しかるに腫瘍径5cm以下の肝硬変併存肝細胞癌(IM₀)の切除範囲は、右葉の場合は Hr1、左葉の場合は Hr2の拡大手術が望ましいが、予備能からみて十分な余裕がないときは、右葉においては HrS、左葉においては Hr1の縮小手術でも可とされることが考えられる。そして切除標本の組織学的検索により、fc-inf(+), vp₁であることが判明すれば、術後厳重な経過観察が必要で、再発を早期に発見し TAE, エタノール腫瘍内注入¹⁵⁾などを施行し延命効果をはかるよう努めなければならない。

ま と め

1. 腫瘍径5cm以下の IM₀の硬変併存肝細胞癌27例のうち、再発は9例で、これらを非再発例と腫瘍の臨床病理学的特徴について比較検討し、またその再発部位より切除範囲の妥当性について考察した。

2. 腫瘍径5cm以下の IM₀の硬変併存肝細胞癌の切除範囲は、右葉の場合は Hr1、左葉の場合は Hr2の拡大手術が望ましいが、肝予備能からみて余裕がない場合は、右葉においては HrS、左葉においては Hr1の縮小手術が選択されてしかるべきと考えられた。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約。東京、金原出版、1987
- 2) 広岡 昇, 岩崎 勇：小肝癌の腫瘍構造と、その進展様式に関する病理組織学的検討。肝臓 25: 384

- 392, 1984
- 3) 別府真琴, 土居貞幸, 呉 教東ほか: 右肝静脈切除を伴うS₇, S₈切除について. 外科治療 58:258—263, 1988
 - 4) 高崎 健, 武藤晴臣, 原田瑞也: 切除し得た原発性肝癌60例の予後の検討. 肝臓 23:159—164, 1982
 - 5) 下山孝俊, 福田 豊, 原田達郎ほか: 肝硬変併存肝癌に対する外科的治療の問題点. 日消外会誌 19:1942—1951, 1986
 - 6) 泉 良平, 渡辺俊雄, 藪下和久ほか: 肝硬変合併肝癌の治療成績—肝予備能からみた肝切除例の予後一. 日臨外医会誌 49:612—618, 1988
 - 7) Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T et al: Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. Ann Surg 199:51—56, 1984
 - 8) 岡本英三, 山中若樹: 肝癌外科治療の現況と展望. 臨消内科 2:1883—1890, 1987
 - 9) 水戸迪郎, 草野満夫: 肝細胞癌の治療方針, 生物学的悪性度からみた新たな視点. 消外 11:463—571, 1988
 - 10) 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
 - 11) 泉 良平, 小林弘信, 谷屋隆雄: 肝細胞癌再発例の検討. 日消外会誌 21:831—835, 1988
 - 12) 山本雅一, 高崎 健: 肝細胞癌再発例の治療. 消外 11:613—618, 1988
 - 13) 岡本英三, 山中若樹: 肝細胞癌の手術適応と術式. 消外 11:573—581, 1988
 - 14) 三村 久, 高倉範尚, 浜崎啓介ほか: 臨床病理学的検討からみた早期原発性肝細胞癌の考え方と切除上の問題点. 日消外会誌 18:2453—2458, 1985
 - 15) 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内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 24:920, 1983
-