

## 肝細胞癌切除後の断端再発に関する臨床的検討

京都府立医科大学第2外科

塚本 賢治 弘中 武 鴻巣 寛 園山 輝久  
牧野 弘之 浜頭憲一郎 糸井 啓純 内藤 和世  
山岸 久一 岡 隆宏

### A CLINICAL STUDY OF THE RECURRENCE AT SURGICAL MARGIN FOLLOWING PARTIAL HEPATECTOMY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Kenji TSUKAMOTO, Takeshi HIRONAKA, Hiroshi KOHNOSU,  
Teruhisa SONOYAMA, Hiroyuki MAKINO, Kenichiro HAMAGASHIRA,  
Hirosumi ITOI, Kazuyo NAITO, Hisakazu YAMAGISHI  
and Takahiro OKA

The Second Department of Surgery Kyoto Prefectural University School of Medicine

肝細胞癌切除後の断端再発防止のためには、腫瘍からどれだけ離して肝切除を行うべきかを明らかにするために、肝細胞癌肝切除97例を対象として、切除後の再発形式と部位について検討した。断端再発は残肝再発46例中5例(11%)に認められた。これらの症例には亜区域切除以下の小範囲切除が行われていた。断端再発は組織学的被膜外浸潤が陽性で、肝切離面から癌病巣までの距離が2mm以下の症例に限って認められたが、被膜外浸潤陰性例には認められなかった。これらの結果から、断端再発の要因としては、肝細胞癌の被膜外浸潤の遺残が重要であり、断端再発防止のためには、肝切離面から癌病巣までの距離を少なくとも3mm以上確保することが必要と考えられた。

索引用語：肝細胞癌肝切除、術後断端再発、肝切離面における癌浸潤の有無

#### I. はじめに

原発性肝癌に関する追跡調査(第7報)<sup>1)</sup>によると、肝細胞癌に対する肝切除術の手術死亡率は5%以下となり、その安全性は安定した感がある。しかし、全手術症例の5年生存率は28%と必ずしも満足のいくもねではない。遠隔成績の向上を抑制している主因は、多くの報告<sup>2)3)</sup>からも明らかなように、肝癌の再発である。実際、当科での昭和63年6月までの遠隔死亡(術死は除く)51例のうち34例(67%)に癌の再発が認められている。術後残肝再発の最も重要な要因は、手術時に発見されなかった肝内転移の取り残しにあると考えられるが、肝細胞癌の被膜外浸潤の取り残しもその一因と考えられる。現在の肝癌取り扱い規約<sup>4)</sup>では、肝切離面における癌浸潤の有無(TW)は10mmを境界と

して判定されている。しかし、TWが肝癌切除後の肝内再発に最も強く関与したとする報告<sup>5)</sup>や、TWが肝癌切除後の生存率には大きな影響を及ぼさなかったとする報告<sup>6)7)</sup>も見られ、その評価には一定の見解が得られていない。本研究では、TWを定量的に評価し、これを何mmとれば肝切離面断端再発(断端再発)を防止できるのかを明らかにするために、TWの距離と断端再発の関係について、自験例を対象として検討した。

#### II. 対象および方法

昭和54年10月から昭和62年12月までに当科で経験した肝細胞癌肝切除110例から術死9例、1か月以内他病死1例、絶対非治癒切除3例を除外した97例を検索の対象とした。対象の術後観察期間は2~75か月(平均24か月)であった。肝切除範囲は肝癌取り扱い規約にいう部分切除10例、亜区域切除<sup>8)</sup>以上1区域切除未満40例、1区域切除以上2区域切除未満22例、2区域切除以上25例であった。対象の腫瘍最大径は8~180mm、

<1989年1月11日受理> 別刷請求先：塚本 賢治  
〒602 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465  
京都府立医科大学第2外科

平均44±31mm (mean±SD)であった。対象の組織学的門脈侵襲の程度(v<sub>p</sub>)は、v<sub>p0</sub>が70例、v<sub>p1</sub>が20例、v<sub>p2</sub>およびv<sub>p3</sub>がそれぞれ5例および2例であった。TWの測定は、取り扱い規約<sup>4)</sup>にしたがって行った。

再発の診断は、術後定期的なalpha-fetoprotein (AFP)値の測定、超音波検査およびcomputed tomography (CT)により行った。疑診例に対しては適時血管造影を行い診断を確定した。再発の診断確定時期は画像診断上再発を確認する最初の時期とした。また、昭和63年6月までに再発を確認できた症例を再発例とした。

断端再発を明確に診断することは他の再発因子との関連で難しいが、今回の検討では

- 1) CTで肝切離面に再発腫瘍が確認でき、それが血管造影上肝細胞癌と診断しうるもの。
- 2) 断端腫瘍初発見時には他に肝内腫瘍が認められないか、たとえ認められても断端腫瘍の方が明らかに大きいものを断端再発例として扱った。

術後の累積生存率はKaplan-Meier法により、手術日より起算して算出した。生存率の有意差の検定には、一般化Wilcoxon検定、または累積生存率の標準誤差に基づく検定により行った<sup>9)</sup>。

III. 成績

1. 断端再発例

観察期間中に97例中50例に癌再発が認められた。これを再発部位別に分けると、肝内再発のみ34例(68%)、肝内および肝外再発12例(24%)、肝外再発のみ4例(8%)であった。肝内再発を認めた46例中5例(11%)は断端再発と考える症例であった。

図1に断端再発例の一覧を示す。断端再発の発見時期は術後8~41か月にわたっていた。症例3以外は術

後2年以内に発見された。

断端再発例は全例肝硬変を併存していた。症例1~4は術前の肝予備能が小さいと判断されたために、また、症例5は左尾状葉原発肝癌でその存在部位のために小範囲切除(部分切除4例、亜区域切除1例)が行われた症例であった(表1, 図1)。

2. 断端再発に関係する諸因子の検討

肝細胞癌切除後の予後と関係が認められている、門脈侵襲の程度、腫瘍最大径、あるいは腫瘍数<sup>2)10)</sup>と断端再発との関連について検索した。断端再発5例中4例はv<sub>p0</sub>であり、v<sub>p1</sub>を症例4に認めたに過ぎなかった。また、腫瘍最大径は18~50mmであり、全例手術時には単発と診断されていたことから、これらの因子と断端再発との関連は薄いものと考えられた。

腫瘍の肉眼型は単結節周囲増殖型が3例、多結節癒合型(結節周囲増殖)、単結節型各1例であり、肉眼的にも被膜外浸潤を認めるものが多かった。

TWと断端再発との関連について検討した。図2は断端再発5例と術後2年以上経過観察できた非断端再

表1 断端再発例の術前肝機能

症例	ICGR <sub>15</sub> (%)	ICGR <sub>max</sub> (mg/kg/min)	ヘパラスチン・テスト(%)
1	35	0.22	53
2	38	0.61	42
3	63	0.37	44
4	51	0.29	48
5	14	0.62	86

図2 TWと断端再発との関係  
断端再発5例と術後2年以上経過観察した非断端再発36例を対象として検討した。●:断端再発例, ○:非断端再発例

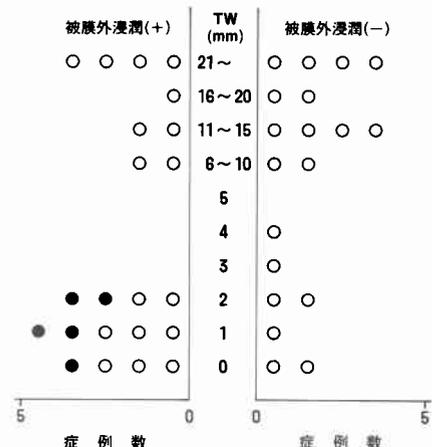


図1 断端再発症例。単周型:単結節周囲増殖型

症例	手術時	再発発見時
1	56♂ 単周型 S <sub>1</sub> 44×40mm 内側区域部分切除 TW 1mm	S <sub>1</sub> 転移 術後18か月
2	43♂ 多結節癒合型 S <sub>1</sub> 18×15mm S <sub>1</sub> 部分切除 TW 2mm	術後10か月
3	60♂ 単周型 S <sub>1</sub> 25×25mm S <sub>1</sub> 亜区域切除 TW 2mm	術後41か月
4	52♂ 単結節型 S <sub>1</sub> 50×29mm S <sub>1</sub> 部分切除 TW 0mm	S <sub>1</sub> 転移 副腎転移 術後12か月
5	74♀ 単周型 左尾状葉 50×45mm 左尾状葉切除 TW 1mm	多発性肝内転移 尾状突起 術後8か月

発症例36例とを対象とし、これを組織学的被膜外浸潤の有無により群別し、TWの距離(mm)と断端再発との関係を見たものである。断端再発例はすべてTW 2mm以下で組織学的被膜外浸潤陽性例であった。組織学的被膜外浸潤陰性例には断端再発は1例も認められ

なかった。

3. 断端再発例の治療と予後

断端再発に対する治療としては5例すべてに経動脈の塞栓化学療法が行われた(表2)。5例中4例が肝癌死した。しかし、断端再発発見時に肝外転移も認めた症例4と残肝全体に多発性の肝内再発を認めた症例5以外は比較的長期生存している。症例2、3は断端再発初発見時には断端再発以外の再発が認められなかった症例である。症例2は、断端再発初発見時より2年経過した後、断端再発周囲に他の肝内再発が認められ、断端再発腫瘍の進展に伴って癌死したと考えられる症例であった(写真1)。症例3は術後41か月目に断端再

表2 断端再発例の治療と予後

症例	再発時治療	初回手術後	
		再発時期	予後
1	TAE	18か月	45か月 癌死
2	TAE	10か月	41か月 癌死
3	TAE	41か月	56か月 生存中
4	SMANCS/LPD	12か月	14か月 癌死
5	LPD/ADR	8か月	20か月 癌死

TAE : transcatheter arterial embolization

SMANCS : styrene maleic acid neocarzinostatin

LPD : lipiodol, ADR : adriamycin

写真 1

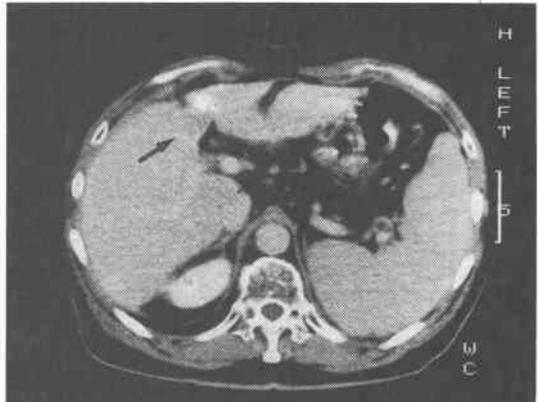
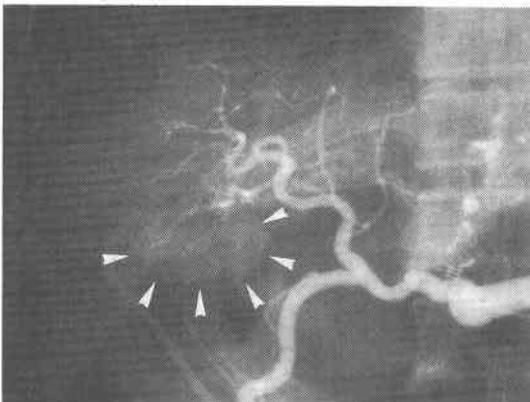
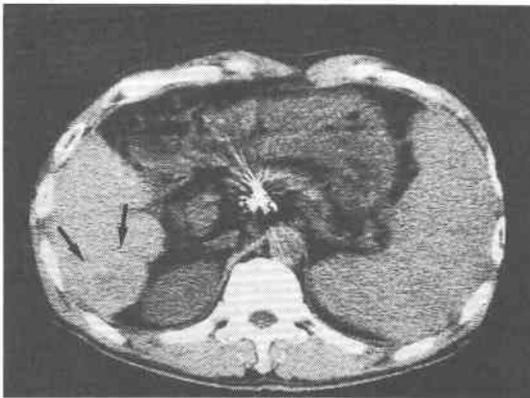
上段：症例3の術後10か月目の単純CT。肝切離面から突出する腫瘤を認める(矢印)。

下段：同症例の術後10か月目の腹腔動脈造影。後区域に腫瘍濃染像を認める(矢形)。

写真 2

上段：症例4の術後56か月目のリピオドール動注後造影CT。肝切離面から突出する腫瘤を認める(矢印)。内側区域側の切離面にはリピオドールの貯留が認められる。

下段：同症例の術後56か月目の右肝動脈造影。前区域に腫瘍濃染像を認める。右横隔膜直下にも濃染像を認めるが、この腫瘤は術後41か月目のCTでは認められていない。



発が確認されたが、術後56か月経過した時点で断端再発以外の肝内再発が確認された(写真2)。

4. TW と生存率

TW の検索が可能であった93例を対象とし、これをTW 10mm 以下の群と TW 11mm 以上の群に分け生存率を算出した。両群間に有意な差は認められなかった(図3)。つぎに、対象をTW 2mm 以下の群と TW 3mm 以上の群に群別し、生存率を比較検討した。術後3年まではまったく差が認められなかったが、術後4年および5年で生存率の差がわずかではあるが拡大する傾向が認められた。しかし、有意な差は認められなかった(図4)。

さらに、再発に対する TW 以外の因子の影響を除外するために、背景因子をそろえた上で、TW と生存率の関係について検討した。腫瘍数は1個、肉眼型は結

節型、脈管侵襲を認めない46例をその対象とした。TW 11mm 以上の群の生存率と TW 10mm 以下の群のそれとの間には有意な差はなかった(図5)。TW 3mm 以上の群と TW 2mm 以下の群とを比較すると、生存率の差は、TW 10mm を境界とした場合に比べ、拡大する傾向が認められたが、有意な差とはなはなかった(図6)。

IV. 考 察

断端再発をそれ以外の肝内再発と同時に認める場合には、それが多発性再発の一部分である可能性を有しており、断端再発の評価は難しい。しかし、岡本ら<sup>2)</sup>は肝癌切除後の残肝再発80例中8例(10%)に、木下ら<sup>7)</sup>は残肝再発45例中7例(16%)に断端再発が認められたとしており、今回の結果(11%)ともよく一致している。

今回の検討では、断端再発は肝癌切除後の生存率に影響を及ぼすとされる門脈腫瘍栓、腫瘍数、腫瘍径などの因子よりは、むしろ、被膜外浸潤の有無と TW の距離に強く関与していた。この結果は、断端再発のすべてが被膜外浸潤部の癌遺残に起因すると断定はでき

図3 TW と全症例の術後生存率(Kaplan-Meier法) TW 10mm を境界とした場合

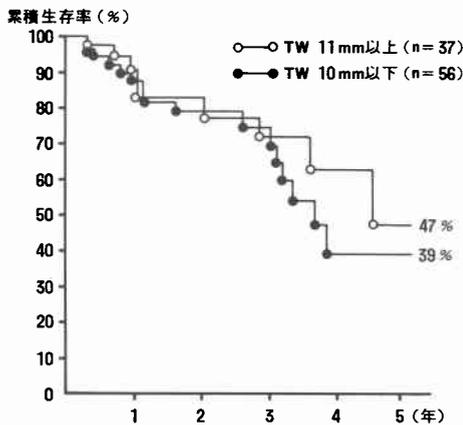


図4 TW と全症例の術後生存率(Kaplan-Meier法) TW 2mm を境界とした場合

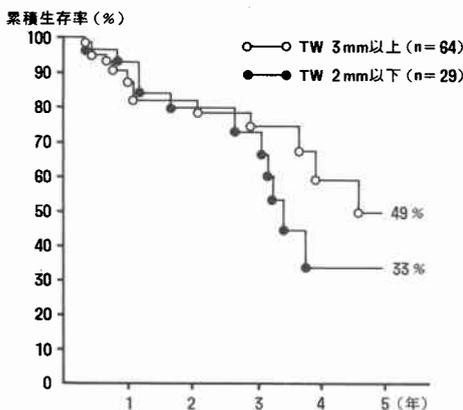


図5 TW と vp<sub>0</sub>, vv<sub>0</sub>, im<sub>0</sub>, 結節型症例の術後生存率(Kaplan-Meier法) TW 10mm を境界とした場合

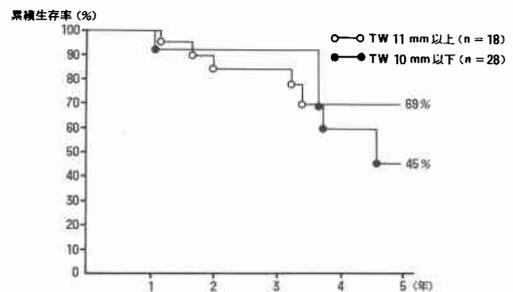
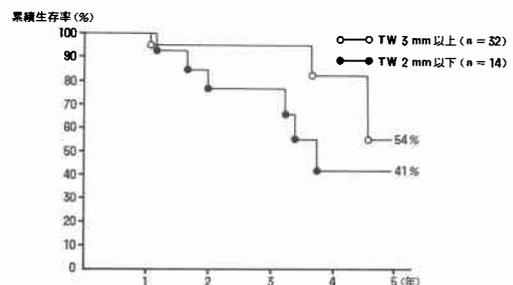


図6 TW と vp<sub>0</sub>, vv<sub>0</sub>, im<sub>0</sub>, 結節型症例の術後生存率(Kaplan-Meier法) TW 2mm を境界とした場合



ないものの、被膜外に浸潤した癌細胞を手術時に取り残し、それが断端再発に発展する可能性が高いことを示している。したがって、TW を十分に取れば断端再発は防止しうるものと考えられる。再発形式の面から、TW 2mm 以下の症例にだけ断端再発が認められたことから、断端再発防止のためには、TW 3mm 以上の確保が必要であると言えるが、TW 11mm 以上の群の生存率と TW 3mm 以上の群のそれとを比較しても差が認められなかったことから、肝切離面の癌浸潤を10mm を境界として判定することには疑問が残る。また、図2の結果からみると、TW 0, 1, 2mm の各群間の断端再発率に有意差はなく、TW 0, 1, 2mm の各群間での再発に対する意義の差は小さいと考えられる。

断端再発は残肝再発46例中5例(11%)に認められたにすぎない。しかも、TW は10mm を境界として判定しても、2mm を境界として判定しても、術後生存率に有意な影響を及ぼさなかった。したがって、術後残肝再発に対する TW の重みは軽く、TW だけを十分に確保しても大幅な予後向上は望めないであろう。しかし、断端再発5例中2例では、切離断端にだけ再発が認められ、TW 因子のみが再発の要因と考えうる症例であった。また、断端再発5例中、晩期再発の1例を除いて他はすべて術後4年以内に癌死した。したがって、治癒切除を期待しうる症例にとっては TW の確保が重要な問題となろう。

われわれは、肝細胞癌の外科治療を考えるうえで、根治性からみると、担癌領域の門脈枝を術早期に結紮した後、切除操作を進める経肝門の系統的亜区域切除が基本であり、主として、TW 確保のために隣接する複数亜区域を切除範囲に含めるという術式が標準術式になる<sup>9)</sup>と考え、昭和60年7月から、根治性の期待しうる症例に対しては、断端再発防止のために肝予備能の許容範囲内で TW を5mm 以上とすることを目標に肝切除範囲の拡大を計ってきた。その対象の多くは区域境界に発生した肝癌症例であり、全例通常の(亜)区域切除では TW 2mm 以下になると予測された症例であった。切除範囲の拡大方法は

- 1) 亜区域切除に隣接した亜区域切除を追加する(7例)。
- 2) 亜区域または区域切除に部分切除を追加する(5例)。
- 3) 1) および2) の併施(3例)であった。

これらの拡大切除により14例中10例の TW は5~27mm, 平均 $12 \pm 6$ mm(mean  $\pm$  SD)とすることができた。

しかし、4例では TW 2mm 以下となる切離面の範囲を縮小させることは可能であったが、結果的には TW 2mm 以下となった。これらの4例は何れも肝門部のグリソン近傍を占拠する肝癌で肝葉切除を行わなければ TW を5mm 以上確保することができない症例であった。しかしながら、切除範囲の拡大を計った症例では、術後観察期間が2~37か月(平均17か月)と短いものの、断端再発は1例もなく、その有効性が期待される。

## V. おわりに

肝細胞癌肝切除97例を対象として、その再発形式と部位について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 断端再発は残肝再発46例中5例(11%)に認められた。
- 2) 断端再発は組織学的被膜外浸潤が陽性で、肝切離面から癌病巣までの距離が2mm 以下の症例に限って認められたが、被膜外浸潤陰性例には認められなかった。

これらの結果から、断端再発の要因としては、肝細胞癌の被膜外浸潤の遺残が重要であり、断端再発防止のためには、肝切離面から癌病巣までの距離を少なくとも3mm 以上確保することが必要であると考えられた。

本論文の要旨は第32回日本消化器外科学会総会(金沢)にて発表した。

## 文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査一第7報一。肝臓 27：1161—1169, 1986
- 2) 岡本英三, 山中若樹, 加藤年啓ほか：肝切除後再発肝癌。肝胆膵 15：475—480, 1987
- 3) 長尾 亘, 河野信博, 長島郁雄ほか：肝細胞癌切除療法の遠隔成績と問題点。日消外会誌 21：1175—1178, 1988
- 4) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取り扱い規約。(第2版)。金原出版, 東京, 1987
- 5) 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
- 6) 戸部隆吉, 田中純次, 有井滋樹：肝癌に対する標準術式と遠隔成績。外科治療 56：437—442, 1987
- 7) 木下博明, 広橋一裕：肝細胞癌。肝胆膵 15：441—449, 1987
- 8) 弘中 武, 園山輝久, 牧野弘之ほか：肝の系統的亜区域切除術。外科治療 57：203—212, 1987
- 9) 日本癌治療学会編：日本癌治療学会・生存率算出規約。金原出版, 東京, 1985
- 10) 園山輝久, 弘中 武, 岡 隆宏：門脈腫瘍栓を有する原発性肝細胞癌に対する外科治療の問題点—数量化理論による再発要因の分析—。日外会誌 87：1160—1163, 1986