

## 肝区域間境界に位置する肝細胞癌に対する肝切除術

京都府立医科大学第2外科

塚本 賢治 鴻巣 寛 弘中 武 園山 輝久  
牧野 弘之 野中 雅彦 糸井 啓純 内藤 和世  
山岸 久一 岡 隆宏

### PARTIAL HEPATECTOMY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA LOCATED ON INTERSEGMENTAL BORDERS

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

The Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University, School of Medicine

肝区域辺縁に位置する肝癌の切除法と残肝再発の関係について肝癌切除103例を対象として検討した。区域境界に接する肝癌の切除肝では隣接区域転移は6%、被膜外浸潤は64%に認められた。残肝再発は、腫瘍辺縁を核出した(亜)区域切除単独10例中8例に、担癌区域の(亜)区域切除に隣接区域部分切除または(亜)区域切除を追加した11例中3例に認めた。区域境界を越え隣接区域にまたがり存在する肝癌では、切除肝の24%に隣接区域転移が認められた。(亜)区域切除単独または隣接区域部分切除の7例中4例が再発したが、隣接区域(亜)区域切除を追加した8例に再発はなかった。腫瘍の存在位置に適した隣接区域の切除を追加すれば、残肝再発を防止しうる可能性が示唆された。

索引用語：肝細胞癌肝切除，区域境界に存在する肝細胞癌，肝細胞癌の残肝再発

#### I. はじめに

われわれは肝細胞癌切除の根治性を高めるために担癌門脈枝を術早期に結紮し、担癌門脈枝領域を系統的に切除することを基本術式としてきた<sup>1)2)</sup>。しかし、腫瘍が(亜)区域の辺縁または複数の区域にまたがって存在する場合には、単なる(亜)区域切除だけを行っても、腫瘍辺縁の切離形態は核出術となり、その根治性に疑問が残る。したがって、このような症例に対しては、何らかの局所的な拡大切除が必要である。われわれはその1つとして、肝癌断面断端再発を防止するために、癌被膜外浸潤を取り残さないように肝切離面より腫瘍辺縁までの肉眼的距離を5mm以上確保することが必要であることを主張し、その成績について報告した<sup>3)</sup>。しかし、手術の実際で surgical margin の確

保が困難なのは、癌が肝深部のグリソン近傍に位置するか、区域境界に存在する場合である。本研究では、肝細胞癌症例の切除肝を病理組織学的に検索し、区域境界に存在する肝癌の隣接区域への肝内転移および被膜外浸潤の有無について検討した。さらに、この結果と術後の残肝再発率および部位、術後(無再発)生存率との関連を検討し、区域境界に存在する肝癌に対する適切な切除範囲の設定を試みた。

#### II. 対象および方法

1979年11月から1987年12月までの肝細胞癌切除例は111例である。これらのうち絶対非治癒切除3例、切除肝の病理組織学的検索が不十分な5例を除外し、残る103例を対象とした。

##### 1. 癌の存在部位と切除方法との分類

対象を腫瘍と担癌区域境界面との位置関係 (Location; L) から、次の3つに分類した。

L1: 腫瘍が区域境界に接していない (n=36)

<1989年7月10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 上ル梶井町465  
京都府立医科大学第2外科

L2：腫瘍が区域境界に接している (n=36)

L3：腫瘍が区域境界を越え隣接区域にもまたがっている (n=31)

L の分類は術前および術中の超音波検査, computed tomography(CT), 血管造影および術中所見により総合的に判定した。L2とL3の鑑別は, 主に血管造影所見に基づいて行われた。すなわち, 隣接した2つの区域動脈枝が1つの腫瘍の栄養動脈となっている場合, または, 区域境界にあるが栄養動脈が特定できない場合をL3とした。たとえ腫瘍が境界線にまたがって存在していても, 一区域動脈枝からだけ栄養されている場合にはL2とした。L3の場合, 主たる栄養動脈を分枝する区域を主に占拠する区域とし, 副となる栄養動脈の区域を隣接区域とした。腫瘍の肉眼型が多結節型の場合には, すべての結節のLの数の中で最も大きなそれをその症例のL数とした。娘結節を有する症例では主腫瘍のL数を採用した。

対象を肝切除範囲 (resection; R) の設定方法により次の3つに分類した。

R1：(亜) 区域切除のみ (腫瘍辺縁の核出を含む)

R2：(亜) 区域切除+隣接区域部分切除

R3：(亜) 区域切除+隣接区域 (亜) 区域切除

ここでわれわれが (亜) 区域切除と表現しているのは, 担癌門脈の (亜) 区域枝を結紮し, その支配領域の肝臓を切除する術式<sup>12)</sup>を示すものである。また, 部分切除とは門脈枝の支配領域とは関係なく肝切除を行ったもので, 腫瘍から肝切除面までの肉眼的距離を5mm以上確保しえたものとした (図1)。

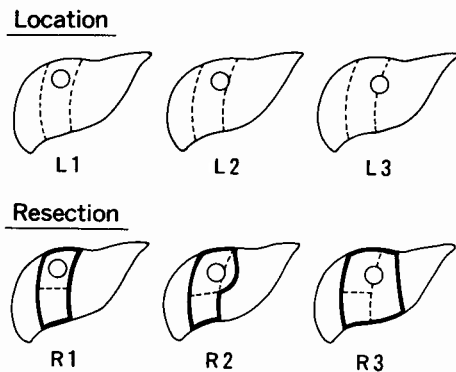
### 2. 切除肝の病理組織学的検討

腫瘍の存在部位別に担癌区域に隣接する区域への肝内転移の頻度と, L2症例の組織学的被膜外浸潤の有無について検討した。

### 3. 残肝再発とその肝内分布

術死, 術後1年以内無再発死亡, 門脈侵襲陽性例, 肝部分切除例を除外した47例を対象とした。再発の診断は, 術後定期的な  $\alpha$ -fetoprotein 値の測定, 超音波検査およびCTにより行った。疑診例に対しては適時血管造影を行い再発部位も含めて診断を確定した。一部の例では剖検にて再発を確認した。再発の診断確定時期は画像診断上再発を確認しうる最初の時期とした。また, 1989年1月末までに再発を確認できた症例を再発例とした。累積無再発生存率と累積生存率は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, ログランク検定を用

図1 LとRの分類



いた<sup>4)</sup>。これとは別に門脈侵襲陽性22例の術後残肝再発について検討した。組織学的な門脈侵襲の程度(vp)は原発性肝癌取扱い規約<sup>9)</sup>にしたがった。

## III. 結果

### 1. 切除肝の病理組織学的検討

L1の36例ではR2以上の切除を行った症例はなく, 隣接区域の肝内転移については検索できなかった。

L2の36例中R2以上の切除が行われたのは18例であった。このうち切除標本に肝内転移が認められたのは7例であった。7例中6例は主腫瘍存在 (亜) 区域内にだけ肝内転移が認められ, 隣接区域に肝内転移が認められたのは18例中 vp<sub>2</sub>の1例 (6%) だけであった。門脈侵襲陰性11例の中で隣接区域に転移を認めた症例はなかった。組織学的に被膜を有さない症例を被膜外浸潤陽性例として扱くと, L2症例の組織学的被膜外浸潤は36例中26例 (64%) に認められた。

L3の31例中29例にR2以上の切除が行われた。このうち12例に肝内転移が認められた。主たる占拠区域だけにそれが認められたのは5例で, 隣接区域にそれが認められたのは7例 (24%) であった。門脈侵襲陽性

表1 担癌区域に隣接した区域の肝内転移 R2およびR3の切除47例を対象とした。全症例

	隣接区域の肝内転移
L 2	1/18 (6%)
L 3	7/29 (24%)
門脈侵襲陰性例	
	隣接区域の肝内転移
L 2	0/11 (0%)
L 3	4/18 (22%)

表2 LとRの組合せ別にみた残肝再発の頻度と部位

L	R	症例数	残肝再発	残肝再発部位				
				隣	同	隣+同	多	その他
L 1	R 1	11	5	1	1	1	1	1
L 2	R 1	10 (6)	8 (5)	3 (3)	2 (2)		2	1
	R 2	6 (3)	1 (1)					
	R 3	5 (1)	2 (0)					
L 3	R 1	2	1			1		2
	R 2	5	3					
	R 3	8	0					

隣：隣接区域のみ，同：同区域のみ，多：全肝多発

( ) は被膜外浸潤陽性例数

例を除外しても18例中4例(22%)に隣接区域転移が認められた(表1)。

2. 残肝再発とその肝内分布

LとRの組合せ別に術後の残肝再発の頻度をみると、L2R1で10例中8例(80%)と高く、L3R3で8例中0例(0%)と低かった。つぎに、残肝における再発部位を隣接区域のみ、同区域のみ、隣接区域+同区域のみ、全肝多発性、その他に分類し検討した。L1では再発パターンに特異なものはなかった。L2R1で被膜外浸潤陽性の6例中5例が再発し、それらのすべてが隣接または同区域再発であった。しかし、被膜外浸潤陰性のL2R1およびL2R2、L2R3の再発6例では隣接または同区域再発はなかった。L3ではR1およびR2の4例に再発があり、隣接区域+同区域2例、その他2例と単純な再発形式は取らなかった。R3L3の8例のうち切除肝に肝内転移が認められたのは3例(隣接区域肝内転移は2例)であったが、残肝再発は1例も認めなかった(表2)。

L>R群(n=17)とL≤R群(n=30)に群別し、再発率を比較した。L>R群の再発は17例中12例(71%)で、L≤R群の30例中8例(27%)より有意に高かった(p<0.05, χ<sup>2</sup>検定)。両群の背景因子を比較するために、腫瘍数、腫瘍最大径、術後観察期間および進行度(Stage)を比較したが、両群間に明らかな差は認めなかった(表3)。

門脈侵襲陽性22例を対象として、術後残肝再発について検討した。vp<sub>2</sub>およびvp<sub>3</sub>の6例は全例術後1年以内に残肝全体に多発性再発をきたした。vp<sub>1</sub>の16例ではL>R、L=Rの残肝再発率は、それぞれ5例中4例(80%)、9例中6例(67%)であり、多発性再発の頻度は再発例のそれぞれ25%、33%であった。L<Rとなった2例では術後48、13か月と観察期間は短い

表3 L>R群(n=17)とL≤R群(n=30)の背景因子

	L>R	L≤R
腫瘍数：1個	13	23
：2個以上	4	7
腫瘍最大径(mm)	44±4 (23~80)	40±7 (8~180)
観察期間(月)	35±4 (13~66)	36±4 (13~77)
進行度(Stage)	II(13), III(3), IVA(1)	I(6), II(17), III(7)

平均±標準誤差

表4 門脈侵襲陽性例のL、Rと残肝再発 vp<sub>2</sub>+vp<sub>3</sub>(n=6)

	再発率	多発性再発
L>R	3/3 (100%)	3 (100%)
L=R	3/3 (100%)	3 (100%)

vp<sub>1</sub>(n=16)

	再発率	多発性再発
L>R	4/5 (80%)	1 (25%)
L=R	6/9 (67%)	2 (33%)
L<R	0/2 (0%)	0 (0%)

図2 L>R群とL≤R群の術後無再発生存率

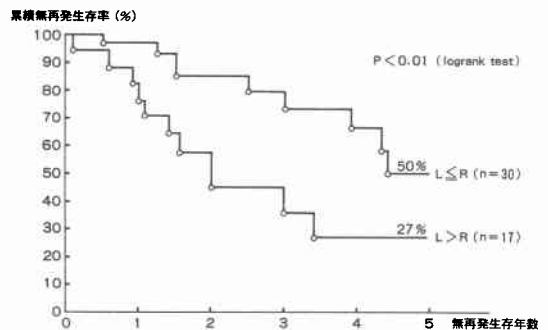
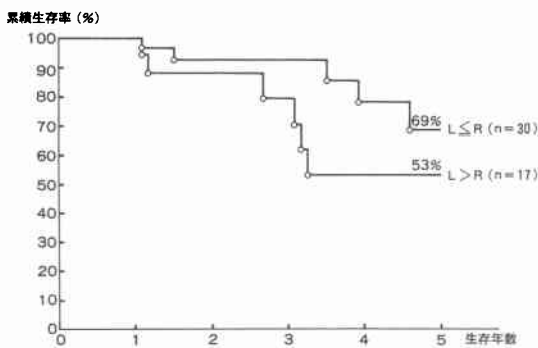


図3 L&gt;R群とL≤R群の術後生存率



残肝再発は認めなかった(表4)。

### 3. L, Rと累積(無再発)生存率

L≤R群の3年, 5年の累積無再発生存率は, それぞれ78%, 50%で, L>R群のそれらはそれぞれ45%, 27%であった。L≤R群の無再発生存期間はL>R群のそれに比べて有意( $p < 0.01$ , ログランク検定)に長かった(図2)。

L≤R群の3年, 5年の累積生存率は, それぞれ93%, 69%で, L>R群のそれらはそれぞれ78%, 53%であった。L≤R群とL>R群との生存期間には有意な差はなかった(図3)。

## IV. 考 察

肝細胞癌の切除療法においては, 術中の癌細胞散布や微小な肝内転移の取り残しを防止するために, 術早期に担癌門脈枝を結紮し, その支配領域を系統的に切除することを基本としてきた。この考え方に沿った手術を正確に行うために肝門処理法<sup>1)</sup>やバルーンカテーテルを用いた系統的亜区域切除, さらに, 最近3年間はグリソン処理を先行させた系統的亜区域切除<sup>2)</sup>を行ってきた。しかし, 実際には, 今回の対象103例中67例(65%)で腫瘍が区域辺縁に位置しており, 単なる系統的(亜)区域切除だけでは, 十分な surgical margin の確保は容易ではない。肝予備能の大きな症例であれば, 2区域以上の切除を行えば surgical margin の確保が可能となるかも知れない。しかし, 自験肝細胞癌の85%は硬変を併存しており, 実際に2区域以上の切除が行われたのは25例に過ぎない。したがって, かぎられた肝実質切除量の範囲内で安全な surgical margin を確保するためには, 系統的(亜)区域切除に部分切除や亜区域切除をいかに有効に追加するかが問題である。

LとRの分類に関しては, なるべく客観的な分類と

なるように努めたが, 主観的な面が残されている点は否めない。肝表面以外では明確な(亜)区域境界を確認するのは困難であるので, 隣接区域再発と表現した症例の中には, 手術時に担癌区域の辺縁を取り残し, そこに癌が再発した同区域再発の症例が含まれている可能性もある。しかし, 実際の肝切除では, 今回のような分類を想定すると, 癌の存在部位を明確に区別することが可能であり有用と考えている。また, “扇の要”に相当する肝の深部に存在する癌は, 肝表面に位置する癌に比べれば腫瘍径が小さくても区域境界に接することとなり, この存在部位の分類は癌の肝表面からの深度をも含めて表現するものと考えている。

切除肝の病理組織学的結果からは, 腫瘍が区域境界に接しているとしたL2では, 隣接区域への肝内転移は門脈侵襲例を除けば認められなかった。したがって, 隣接区域のすべてを切除する必要はないであろう。しかし, L2症例の組織学的被膜外浸潤は64%と高率であり, 腫瘍周辺をR1の切除で核出すれば, 被膜外浸潤を取り残す結果となる。L2症例の再発部位に関する検討でも, L2R1の被膜外浸潤陽性例にかぎって隣接または同区域といった局所再発的な再発形態をとったが, L2R1の被膜外浸潤陰性例やL2でもR2以上の切除を行った症例では腫瘍の近傍に再発した症例がないこともこの考えを裏づけるものと考えられる。したがって, L2と判断された症例では, 癌の被膜外浸潤を含めて切除できる部分切除を追加することが必要であろう。われわれは, 腫瘍辺縁から肝切離面までの肉眼的距離を5mm以上確保することが, 断端再発を防止する上で必要であることを報告しており<sup>3)</sup>, 現在ではL2の症例に対しては系統的(亜)区域切除に肝実質を5mm以上腫瘍につける部分切除を付加することが必要と考えている。

腫瘍が区域境界を越えるとしたL3症例の切除標本病理組織学的所見では, 隣接区域への肝内転移は24%に認められた。L3症例で隣接区域への転移が多い理由としては, 隣接区域の門脈末梢枝が腫瘍被膜内や周囲の腫瘍ドレーナージ静脈の一部となっていることが予想されるが証拠はない。しかし, L3R3の8例には現在まで再発は認めていないことを考えると, 肝予備能が許せば, L3に対しては腫瘍をグリソンの単位で包み込むように, 複数の(亜)区域切除を横に連ねて切除することが再発防止には有用であろう。

門脈侵襲は肝癌切除後の残肝再発に深く関与する因子とされているが<sup>6)7)</sup>, 門脈侵襲陽性例でも, 再発防止

のための“局所的拡大切除”に意義はあるのだろうか。今回の検討からは、少なくとも  $vp_2$  および  $vp_3$  の症例にかぎっては意義はないといわざるをえない。しかし、 $vp_1$  症例の再発率は高いものの、多発性再発の占める割合は  $vp_2$ 、 $vp_3$  症例に比べて低く、 $L < R$  となるように切除できれば局所的拡大切除による再発防止を期待しうる。

硬変併存肝癌では、肝実質そのものが結節性病変を有するため、その術後再発の診断は容易ではない。今回の検討ではこの点に留意し、種々の画像診断や再発疑診後の画像上の変化から間違いのないと判定された症例だけを再発例とした。 $L \leq R$  群の無再発生存期間が  $L > R$  群のそれよりも延長したことは、区域境界の肝癌に対する“局所的拡大切除”が再発防止に有効であることを示す結果と考えている。また、 $L \leq R$  群の生存期間が  $L > R$  群のそれより延長する傾向がみられるものの有意な差とはならなかったのは、肝癌治療上の特殊性にあるものと考えている。すなわち、肝癌では、たとえ再発しても経動脈的塞栓療法やエタノール注入療法に反応すれば再発後3年程度の生存はしばしば経験することであり、再発後の生存期間は手術以外の補助療法により強く影響を受ける<sup>9)</sup>ためと考えている。

#### V. おわりに

肝細胞癌切除103例を対象として、区域辺縁に位置する肝細胞癌に対する適切な切除範囲設定を試みた。その結果、

1) 区域境界に接する肝癌に対しては、被膜外浸潤部の取り残しを防止する意味で、担癌(亜)区域切除+

隣接区域部分切除を行う。

2) 区域境界を越える肝癌に対しては、隣接区域の肝内転移の取り残しを防止する意味で、担癌(亜)区域切除+隣接区域(亜)区域切除を行うことにより、術後の残肝再発を防止しうる可能性が示唆された。

3) 上述の考え方は、 $vp_1$  の症例には適応できるが、 $vp_2$  および  $vp_3$  の症例には適応できないと考えられた。本論文の要旨は第33回日本消化器外科学会総会(東京)にて発表した。

#### 文 献

- 1) 弘中 武, 山谷和則, 鴻巣 寛ほか: 肝亜区域切除術. 肝門アプローチによる術式の試み. 手術 37: 827-832, 1983
- 2) 弘中 武, 園山輝久, 牧野弘之ほか: 肝の系統的亜区域切除術(肝右葉について). 外科治療 57: 203-212, 1987
- 3) 塚本賢治, 弘中 武, 鴻巣 寛ほか: 肝細胞癌切除後の断端再発に関する臨床的検討. 日消外会誌 22: 1093-1097, 1989
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—. 肝臓 29: 1619-1626, 1988
- 8) 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