

## 肝細胞癌術後3年以内再発例からみた治癒切除判定の検討

京都府立医科大学第2外科, 湖北総合病院\*

鴻巣 寛	塚本 賢治	弘中 武*	関 啓太郎
田中 善之	久保 速三	松田 明	牧野 弘之
糸井 啓純	園山 輝久	内藤 和世	山岸 久一
岡 隆宏			

肝切除を行った肝細胞癌97例を対象に、術後早期再発に関わる病理組織学的因子を検索し、現行の規定より一層適切と考えられる治癒切除術の条件設定を試みた。門脈侵襲または肝内転移を伴う肝細胞癌の1年3年無再発生存率は50.3%、16.3%と予後不良であり、肉眼型では単結節型の1年3年無再発生存率が84.3%、53.3%と最も予後良好であった。肉眼型、大きさと肝内転移または門脈侵襲陽性率には関連性が認められ、単結節型が9/42 (21.4%)、単結節周囲増殖型が17/31 (54.8%)、その他の型が計19/23 (82.6%)であり、2cm以下が4/16 (25.0%)、2~5cmが20/50 (40.0%)、5cm以上が21/30 (70.0%)であった。原発性肝癌取扱い規約に従うと、相対的治癒切除と相対的非治癒切除の両群間に無再発生存率で有意差は認めなかったが、門脈侵襲、肝内転移、肉眼型を考慮して相対的治癒・非治癒切除の判定を行うと、術後2年まで両群間に有意差を認めた。

**Key word:** curative operation for hepatocellular carcinoma

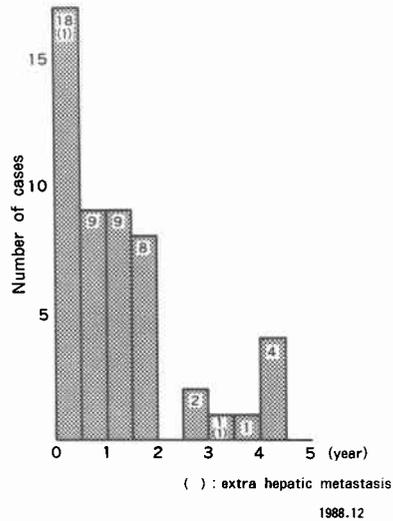
### はじめに

肝細胞癌に対する治癒切除、非治癒切除の区別は術後予後に反映されてはじめて臨床的意義があると考えられる。しかし、原発性肝癌取扱い規約(1987年7月改定)<sup>1)</sup>による手術根治度分類は必ずしも遠隔成績とは一致しないとの報告があり、問題点が指摘されている<sup>2)3)</sup>。そこで、肝細胞癌術後の早期再発例と無再発例の病理組織学的特徴を明らかにすることによって、再発危険因子を考慮した治癒切除術の条件設定を試みたので報告する。

### 対象と方法

1987年12月までに肝切除を行った肝細胞癌110例中術死を除く97例のうち、術後再発を認めたものは52例(53.6%)であり、このうち術後2年以内の残肝再発(以下早期再発群)は42例、2年以上以降は7例であった(Fig. 1)。一方、2年以上無再発生存は16例、3年以上無再発(以下無再発群)は11例であり、無再発群の生存期間は37~79か月、平均51.3か月であった。早期再発群と無再発群を対象に病理組織学的に比較検討し、また肝切除97例を対象に予後に関わる因子を無再発生存率

Fig. 1 Time of recurrence (52 cases) in 97 patients with resected HCC



(Kaplan-Meier法)にて検討した。次に、原発性肝癌取扱い規約に基づき手術根治度を分類し、相対的治癒切除(RC)、相対的非治癒切除(RN)と予後との関連性を無再発生存率にて検討した。再発の診断は $\alpha$ -fetoproteinの再上昇や超音波断層などで疑診し、

<1989年11月8日受理>別刷請求先: 鴻巣 寛  
〒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

computed tomography または血管造影にて確診したものを再発例とし, 1988年12月を最終診断日とした。

**結果**

1) 早期再発群と無再発群の比較

肉眼型では, 早期再発群42例のうち単結節型(以下単結)は14例(33.3%), 単結節周囲増殖型(以下単周)は12例(28.6%), その他の型, すなわち多結節癒合型, 多結節型, 塊状型(以下多+塊)は16例(38.1%)であり, 一方, 無再発群11例のうち, 単結は9例(81.8%), 単周は1例(9.1%), 多+塊は1例(9.1%)であった。無再発群で単結の占める割合が早期再発群に比べ高く, 両群間に有意差を認めた。

大きさでは, 早期再発群で, 2cm以下5例(11.9%), 5cm以上20例(47.6%)であり, 無再発群では, 2cm以下3例(27.3%), 5cm以上4例(36.4%)であり, 早期再発群で2cm以下が少なく, 両群間に有意差を認めた。被膜浸潤の有無は両群間に差を認めなかった。

門脈侵襲(以下Vp)は両群間に差を認めなかったが, 肝内転移(以下IM)は無再発群で陽性例が1例(9.1%)と有意に少なかった。また, VpまたはIMのいずれかが陽性例は早期再発群で25例(59.5%)と無再発群の2例(18.2%)に比べ有意に高率であった。手術術式(Hr), 肝離断面(TW)は両群間に有意差を認めなかった(Table 1)。

2) 肉眼型, IM, Vp と無再発生存率

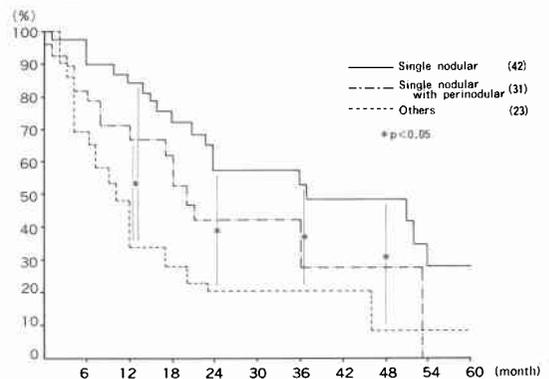
肝切除97例を対象に肉眼型を単結, 単周, 多+塊の3群に分けると, 1年3年無再発生存率は単結が

84.3%, 53.3%であり, 単周が67.4%, 28.3%, 多+塊が39.2%, 17.1%と, 単結と多+塊との間に有意差を認めた(Fig. 2)。VpまたはIMのいずれかが陽性例の1年3年無再発生存率は50.3%, 16.4%であり, Vp, IMとも陰性例は87.8%, 54.9%であり, 両群間に有意差を認めた(Fig. 3)。

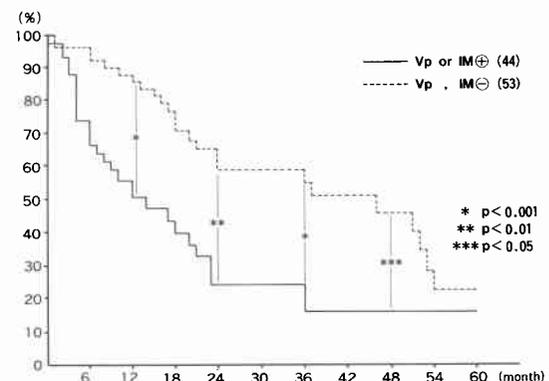
3) 肉眼型, 大きさとIM, Vpの関連性

肉眼型, 大きさからVpまたはIMの陽性率を検討すると, 肉眼型では単結は9/42(21.4%), 単周は17/31(54.8%), 多+塊は19/23(82.6%)とそれぞれ有意差を認め, 大きさでは2cm以下が4/16(25.0%), 2~5cmが20/50(40.0%), 5cm以下が21/30(70.0%)と5cm以上と以下で有意差を認めた。そして5cm以上

**Fig. 2** Recurrence-free survival rates and gross types (Kaplan Meier method)  
others: multinodular, confluent multinodular, and massive types



**Fig. 3** Recurrence-free survival rates in HCC patients with or without portal venous invasion (Vp), intrahepatic metastasis (IM) (Kaplan-Meier method)



**Table 1** Relation between recurrence and pathological factors

	recurrence less than 2 years 42	recurrence-free more than 3 years 11	
Gross type			
• Single nodular	14 (33.3)	9 (81.8)	P < 0.05
• Single nodular with perinodular	12 (28.6)	1 (9.1)	
• Others	16 (38.1)	1 (9.1)	
Size (cm)			P < 0.01
≤ 2	5 (11.9)	3 (27.3)	
2 < ≤ 5	17 (40.5)	4 (36.4)	
5 <	20 (47.6)	4 (36.4)	
Capsule infiltration			NS
(+)*	24 (57.1)	6 (54.5)	
(-)	18 (42.9)	4 (36.4)	
unknown		1	
Portal venous invasion (Vp)			NS
(+)	15 (35.7)	1 (9.1)	
(-)	27 (64.3)	10 (90.9)	
Intrahepatic metastasis (IM)			P < 0.05
(+)	18 (42.9)	1 (9.1)	
(-)	24 (57.1)	10 (90.9)	
Vp or IM			P < 0.05
(+)	25 (59.5)	2 (18.2)	
Vp and IM			
(-)	17 (40.5)	9 (81.8)	
Hepatic resection (Hr)			NS
≤ S	21 (50.0)	4 (36.4)	
1	9 (21.4)	4 (36.4)	
2 ≤	12 (28.6)	3 (27.3)	
Transaction wedge (TW)			NS
(+)	24 (57.1)	6 (54.5)	
(-)	18 (42.9)	5 (45.5)	

\* : massive types were included in Fc-inf (+)

の単周は9/11 (81.8%), 多+塊は2cm以下が75.0%, 2~5cmが66.7%, 5cm以上が100%と大きさに関係なく50%以上の陽性率を示した (Table 2).

4) 手術根治度分類と無再発生存率  
原発性肝癌取扱い規約に基づき手術根治度を分類す

Table 2 Gross types and the frequency of IM or Vp

gross types	sizes			
	≤ 2cm	2 < ≤ 5	5cm <	
Single nodular	1/9 (11.1)	6/24 (25.0)	2/9 (22.2)	9/42 (21.4)
Single nodular with perinodular	0/3	8/17 (47.1)	9/11 (81.8)	17/31 (54.8)
Others	3/4 (75.0)	6/9 (66.7)	10/10 (100)	19/23 (82.6)
	4/16 (25.0)	20/50 (40.0)	21/30 (70.0)	45/96 (47.6)

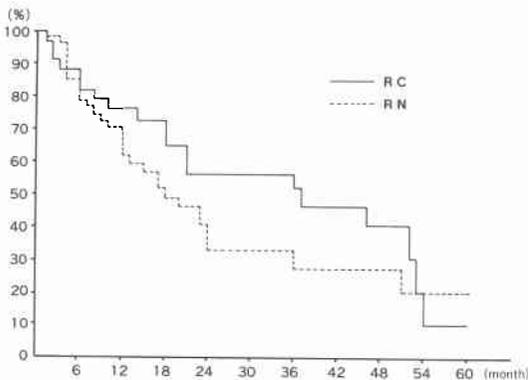
\* p < 0.05  
\*\* p < 0.01

Table 3 Stages and operative curativity in 97 cases

Stage	absolute curative	relative curative	relative non curative	absolute non curative	
I	6	6			12
II		17	26*		43
III		11	22*		33
IV			7	2	9
	6	34	55	2	97

\* reasons for non curative operation  
 ① TW ..... 38 (79.2%)  
 ② Hr < H ..... 2 (4.2%)  
 ③ ①+② ..... 8 (16.7%)

Fig. 4 Recurrence-free survival rates of relative curative operation (RC) and relative noncurative operation (RN) according to The Guide Line for Clinical and Pathological Studies on Primary Hepatic Carcinoma (Kaplan-Meier method)

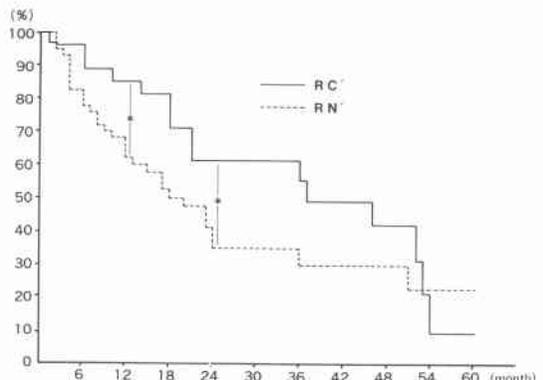


ると, RCが34例, RNが55例であり, このうち Stage II, IIIでRNとなった理由はTWのみが38例 (79.2%)であった (Table 3). RCの1年2年3年無再発生存率は76.1%, 56.3%, 51.6%であり, RNは61.7%, 33.3%, 27.7%であり, 両群間に有意差は認めなかった (Fig. 4). そこでVp, IM, 肉眼型を重視して Stage II, IIIにおけるRC判定基準を一部変更し検討した. すなわち, (1) VpまたはIMを伴う症例, (2) 肉眼型が多+塊や5cm以上の単周の場合はTW (一)で担癌 (亜) 区域に加え隣接する亜区域または区域まで系統的に切除しえた症例 (Hr > H: 存在範囲), たとえば亜区域内に止まるものであれば1区域切除以上の症例のみをRC'と仮定すると, RC'の1年2年3年無再発生存率は87.1%, 61.3%, 55.7%であり, RN'は61.9%, 35.2%, 30.1%であり, 両群間に術後2年まで有意差を認めた (Fig. 5).

考察

肝細胞癌切除後の再発に関わる病理組織学的因子としてはVp, IMが重要であり, 特に術後早期の残肝再発は術前診断しえないVp, IMの取り残しが原因と考えられている<sup>4)~6)</sup>. 今回, 早期再発例と無再発例の比較検討およびVp, IM有無別の無再発生存率の成績から, VpとIMが再発に関わる重要な因子であることは諸家の報告と同様に明らかであるが<sup>4)~6)</sup>, それ以外に肉眼型によって無再発生存率に差がみられ, 単結が最も予後良好であった. 単結以外の肉眼型が予後不良である理由は, 肉眼型とVp, IMの関連性の検討から, やはりVpまたはIMを伴う確率が高いためと考えられる. 山本<sup>7)</sup>は肉眼形態では限局結節型以外の進展型

Fig. 5 Recurrence-free survival rates of modified RC and RN (RC', RN') in view of Vp, IM and gross types (Kaplan-Meier method) \*p < 0.05



腫瘍で有意に Vp, IM が多かったとし、杉岡ら<sup>9)</sup>は肉眼形態は臨床病理像と密接な関係を有しており、治癒切除の規定も肉眼形態に基づいてなされるべきであるとしている。峯松ら<sup>9)</sup>は肝細胞癌146例の血管造影像の検討から、infiltrative type は expansive type に比べ、より主幹枝での門脈腫瘍栓や娘結節の随伴率が高く、肝切除の予後や TAE の効果などの治療成績が劣るとしている。また、血管像からの肝細胞癌の性格は必ずしも肉眼分類よりみた発育様式と一致するとは限らないと述べているが、主病巣の性格が生物学的悪性を表現する点は興味深い。したがって再発を予防するためには、術前、術中診断で Vp, IM が陰性であっても、肉眼型が単結節以外の症例は Vp, IM の存在を予想して可能な限り広範囲に切除することが望ましい。

原発性肝癌取り扱い規約に従うと、検討症例では RC と RN の両群間に無再発生存率で有意差は認められなかった。これは RN と判定された主な理由は TW のみであり、予後に及ぼす因子が十分反映されていないためと考えられる。岡本ら<sup>10)</sup>は長期無再発生存条件として Vp<sub>0</sub>, IM<sub>0</sub>, 腫瘍型5cm 以下であり、Vp<sub>0-1</sub>, IM<sub>0-1</sub> を治癒切除の絶対条件として判定基準を定めている。また高山ら<sup>2)</sup>は、原発性肝癌取り扱い規約の手術根治度と遠隔成績との関連に一部矛盾を指摘し、肝癌の脈管侵襲特性を考慮した根治度分類を提唱している。今回、Vp と IM の存在を重視し、肉眼型も考慮して手術根治度分類の一部変更を試みた。すなわち、Stage II, III で、(1) 明らかに Vp または IM を合併する症例、(2) Vp, IM を合併しやすい肉眼型(多+塊, 5cm 以上の単周)の場合には Hr $\geq$ H ではなく、Hr>H の肝切除が可能であった症例を RC' と仮定すると、RC' と RN' との間に術後2年まで有意差を認め、早期予後を反映する結果となった。再発形式の検討から、担癌亜区域に隣接する亜区域のみに2年以内の再発を来した症例、たとえば S<sub>7</sub> 亜区域切除で S<sub>6</sub> に再発した症例で、亜区域切除でなく1区域切除が可能であれば再発を防止できたと考えられる症例は残肝再発49例中5例認められた。しかし、肝細胞癌は肝硬変を併存することが多く、肝予備能の機能的制約から広範囲の肝切除が可能となる症例は少なく、現時点での治療方針としては、

可及的に担癌(亜)区域+隣接(亜)区域の系統的肝切除を行い、そして非治癒切除となり再発が予想される場合は何らかの補助療法を組み合わせることになっている。現在教室では、体内埋め込み型リザーバーを使用し、術後積極的に塞栓化学療法や免疫療法を行っている<sup>11)</sup>。

RC' と RN' の間に早期予後の差は認められるが、3年以上になると明らかな差は認められない。これは症例数が少ないことその他、RC' の中に、術後3年以上経過して再発を認める症例があるためと考えられる。無再発群と3年以降の再発例との間に明瞭な病理組織学的差違は認められず、slow growing type の再発が多中心性発癌かは不明であり、今後の課題と思われる。

#### 文 献

- 1) 日本肝癌研究会：臨床・病理。原発性肝癌取り扱い規約。金原出版、東京、1987
- 2) 高山忠利、幕内雅敏、小西宗明ほか：肝癌の相対的治癒切除—成績とその問題点—。臨外 43：1317—1324, 1988
- 3) 木下博明、広橋一裕：肝臓癌の外科的治療。肝細胞癌。肝・胆・膵 15：441—449, 1987
- 4) 岡本英三、山中若樹、加藤年啓ほか：肝臓癌の外科的治療。肝切除術後再発肝癌。肝・胆・膵 15：475—480, 1987
- 5) 山本 宏、山本義一、竜 宗正ほか：肝細胞癌切除例の残肝再発に関する検討。日消外会誌 22：72—78, 1989
- 6) 山本雅一、高崎 健：肝細胞癌再発例の検討。消外 11：613—618, 1988
- 7) 山本雅一：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。日消外会誌 22：205—211, 1989
- 8) 杉岡 篤、金井歳雄、都築俊治ほか：新しい肉眼分類を用いた肝細胞癌治癒切除の検討。日外会誌 90：204, 1989
- 9) 峯松壮平、谷 友彦：肝細胞癌における血管造影像の外科的意義。日外会誌 89：1028—1039, 1988
- 10) 岡本英三、山中若樹、加藤年啓：肝癌の手術適応。外科治療 57：519—524, 1987
- 11) 鴻巣 寛、山岸久一、内藤和世ほか：体内埋め込み型 One shot 動注用ポート (Infuse-A-Port) による塞栓化学療法を併用した肝細胞癌手術症例の検討。Karkinos 1：441—446, 1988

### **Clinical Study of the Recurrence after Hepatectomy in Cases of Hepatocellular Carcinoma, with a Special Reference to Curative Operation**

Hiroshi Kohnosu, Kenji Tsukamoto, Takeshi Hironaka\*, Keitaroh Kan, Yoshiyuki Tanaka,  
Hayazoh Kubo, Akira Matsuda, Hiroyuki Makino, Hirosumi Itoi,  
Teruhisa Sonoyama, Kazuyo Naitoh, Hisakazu Yamagishi  
and Takahiro Oka

The Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

\*Kohoku General Hospital

Prognostic factors causing recurrence of cancer after hepatectomy were studied in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). In order to define the criteria of "Curative Operation" for HCC, pathological features were assessed in 97 cases. HCC accompanied by portal venous invasion (Vp) and/or intrahepatic metastasis (IM) showed a poor outcome in 1- and 3-year recurrence-free survival rates; only 50.3% and 16.3%, respectively. Of the gross types, simple nodular types showed a better outcome than other types in the recurrence-free rates; 84.3% at 1 year and 53.3% at 3 years. Both gross types and sizes in surgically resected HCC were correlated with the frequency of Vp or IM; 9/24 (21.4%) in single nodular types, 17/31 (54.8%) in single nodular and perinodular types, 19/23 (82.6%) in other types, 4/16 (25.0%) in HCC less than 2 cm, 20/50 (40.0%) in HCC from 2 to 5 cm and 21/30 (70.0%) in HCC more than 5 cm in size. No significant difference was observed between relative curative operations (RC) and relative noncurative operations (RN) in the recurrence-free survivals according to the "Guide Line for Clinical and Pathological Studies on Primary Hepatic Carcinoma". On the other hand, there were statically significant differences in 1- and 2-year early recurrence-free rates between modified RC and RN in view of the prognostic factors, including Vp, IM and gross types.

Reprint requests: Hiroshi Kohnosu Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine  
465 Kajii-Machi, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto, 602 JAPAN

---