

## 肝細胞癌術後再発例に対する治療成績

京都府立医科大学第2外科, 湖北総合病院<sup>1)</sup>, 明石市民病院外科<sup>2)</sup>

鴻巣 寛 弘中 武<sup>1)</sup> 塚本 賢治<sup>2)</sup> 堀井 淳史  
閑 啓太郎 下出 賀運 久保 速三 大森 浩二  
牧野 弘之 浜頭憲一郎 糸井 啓純 園山 輝久  
内藤 和世 山岸 久一 岡 隆宏

肝細胞癌切除後再発55例の予後を再発形式, 再発時期, 術後治療別に検討した。再発形式別の再発後2年生存率は単発残肝再発 (n=11) が87.5%, 多発残肝再発 (n=30) が40.1%, 肝外転移または合併 (n=14) が13.4%と単発が最も予後良好であった。再発時期別検討では, 多発残肝再発30例において, 術後12カ月以内の再発15例のうち8例 (53.3%) が再発確認後1年以内に癌死した。一方, 術後12カ月以上の再発15例では1例 (6.7%) のみであった。再発後治療別2年生存率は, 再手術群 (OP群) 10例が34.3%であり, 肝動脈塞栓術 Transcatheter arterial embolization (TAE) 施行群 [TAE (+) 群] 27例が64.9%, 無治療または化学療法群 [TAE (-) 群] 18例が6.9%であった。TAE (-) 群はOP群, TAE (+) 群に比べ予後不良であったが, OP群とTAE (+) 群の両群間には明らかな差は認めなかった。

**Key words:** prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma, reoperation for recurrent hepatocellular carcinoma, transcatheter arterial embolization for recurrent hepatocellular carcinoma

### はじめに

肝細胞癌 hepatocellular carcinoma (HCC) は, 血管侵襲や肝内転移を高率に合併するという生物学的特性のほか, 併存する肝硬変による機能的制約, また癌占拠部位によっては surgical margin を十分にとりえないという解剖学的制約などにより, HCC に対する肝切除療法には限界があり, 切除後再発が非常に多くみられる<sup>1)2)</sup>。しかし, 最近では再発例に対して種々の治療が積極的に行われ, 手術成績の向上をもたらしている<sup>2)</sup>。そこで, 今回, HCC 切除後再発55例の予後を検討し, 再発に対する治療について考察を加えた。

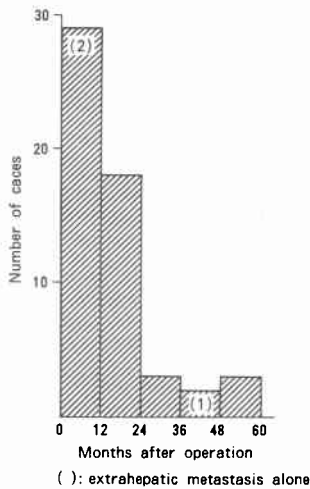
### 対象と方法

1979年10月から1988年12月までに教室で肝切除を行った HCC は123例であり, 術死9例と絶対非治療切除4例を除く110例中, 術後再発は58例 (52.7%) に認められた。再発時期不明の3例を除く55例を対象とした。再発とは術後 HCC と確認された肝内および肝外腫瘍をすべて含み, 残肝に発生した HCC については経門脈転移, 断端再発, 多中心性発生を問わず再発扱

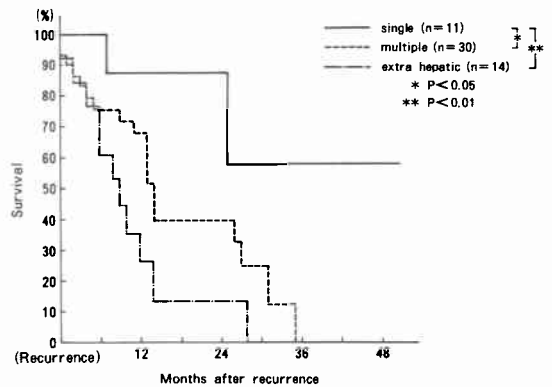
いとす。再発の診断は超音波断層, computed tomography (CT), 血管造影検査のうち2つ以上で確認されたものを再発ありとした。術後観察期間は6~85か月であり, 1989年6月を最終診断日とした。

再発発見時の再発形式は単発残肝再発11例 (単発群), 多発残肝再発30例 (多発群), 残肝再発と肝外転移の合併11例および肝外転移のみ3例 (肝外転移群14例) であった。術後再発をきたした時期の分布は術後1年以内が29例, 術後1~2年が18例, 術後2年以上が8例であった (Fig. 1)。再発例に対して行われた治療内容は再手術が10例 (OP群), 肝動脈塞栓術 transcatheter arterial embolization (TAE) を中心とする経動脈の治療が27例 [TAE (+) 群], 高度の肝機能障害や多発する遠隔転移のため無治療, 抗癌剤の動注または全身投与のみに終わった症例が18例 [TAE (-) 群] であった。治療群別に再発形式と再発時の肝機能を Table 1 に示した。TAE (-) 群では, 単発残肝再発が1例のみであり, OP群, TAE群に比べ少なく, また総ビリルビンの平均値が他の2群より高値であった。再手術の術式は残肝の肝切除5例, 肝切除および転移リンパ節同時切除2例, 遠隔転移巣のみ切除3例であり, 10例のうち3例はTAEを併施した。TAE

**Fig. 1** Time of recurrence after hepatectomy in 55 patients with HCC



**Fig. 2** Survival curves after recurrence in 11 cases with intrahepatic single metastasis, 30 cases with intrahepatic multiple metastasis and 14 cases with extrahepatic metastasis

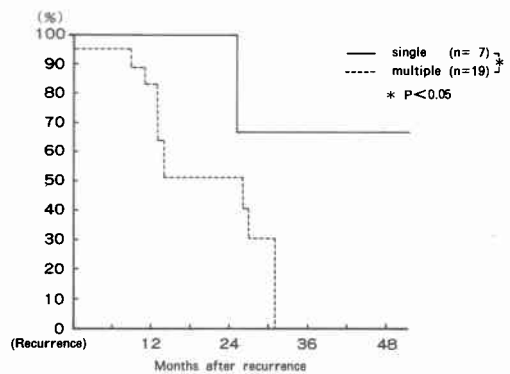


**Table 1** Recurrent types and liver functions at the recurrence in OP group, TAE (+) group and TAE (-) group

	OP group (n=10)	TAE(+group (n=27)	TAE(-)group (n=18)
Types of recurrence (number of cases)			
intrahepatic single	3	7	1
multiple	2	19	9
extrahepatic	5	1	8
Total bilirubin (mg/dl)	0.7 ± 0.3	1.2 ± 0.8	1.9 ± 1.5
ICGR <sub>15</sub> (%)	25.1 ± 19.3	38.8 ± 15.5	34.1 ± 12.3
Hepaplastin test (%)	77.0 ± 14.9	66.7 ± 23.3	69.6 ± 18.8

Mean ± SD  
 extrahepatic : including cases with both extrahepatic and intrahepatic metastasis  
 ICGR<sub>15</sub> : indocyanine green retention rate at 15 minutes

**Fig. 3** Survival curves after recurrence between cases with single metastasis and cases with multiple one in TAE (+) group



(+)群は抗癌剤とゼラチンスポンジ注入のほか、抗癌剤 (Adriamycin または Mitomycin) とリビオドール懸濁液注入 (chemo-embolization) を行った症例も含めた。累積生存率の計算は Kaplan-Meier 法にて、有意差検定は一般化 Wilcoxon 法により行った。

**結 果**

1) 再発形式と予後

再発形式別の再発後 1, 2, 3 年生存率は単発群が 87.5%, 87.5%, 58.3%, 多発群が 68.1%, 40.1%, 0%, 肝外転移群が 26.9%, 13.4%, 0% であった。各群間にそれぞれ有意差を認め、単発群が最も良好であった (Fig. 2)。

また TAE (+) 群のみで単発群と多発群の 1, 2, 3 年再発後生存率を比較すると、単発群が 100%, 100%, 66.7% (n=7), 多発群が 82.9%, 51.0%, 0%

(n=19) で、単発群が多発群に比べ予後良好であった (Fig. 3)。

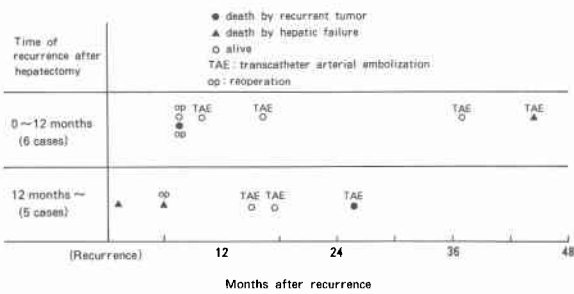
2) 再発時期と予後

再発時期別の再発後生存期間を再発形式別に検討した。

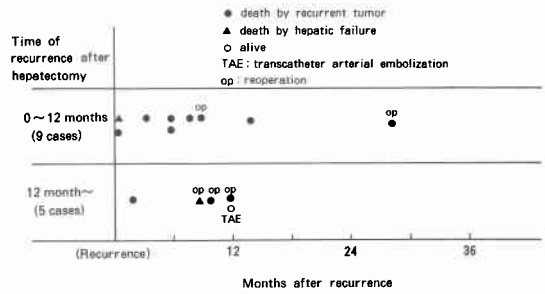
単発群 11 例では、術後 12 か月以内の再発 6 例のうち 1 例が再発後 1 年以内に癌死した。術後 12 か月以上の再発 5 例では再発後 1 年以内に癌死はなかった (Fig. 4)。

多発群 30 例では、術後 12 か月以内の再発 15 例のうち 8 例 (53.3%) が再発後 1 年以内に癌死した。一方、術後 12 か月以上の再発 15 例では 1 例 (6.7%) のみであった。術後 12 か月以内の再発例は、術後 12 か月以上の再発例に対して、再発後 1 年以内に癌死する症例

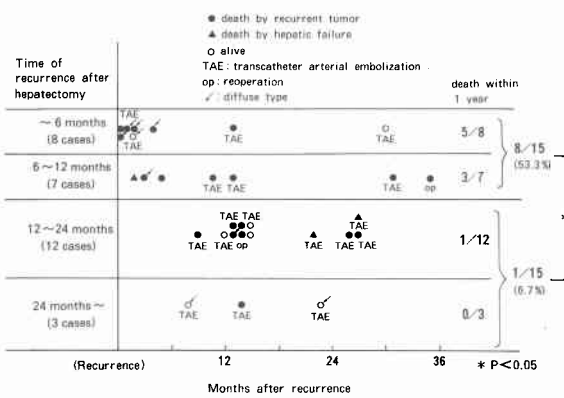
**Fig. 4** Time of recurrence and clinical course in 11 cases with intrahepatic single metastasis



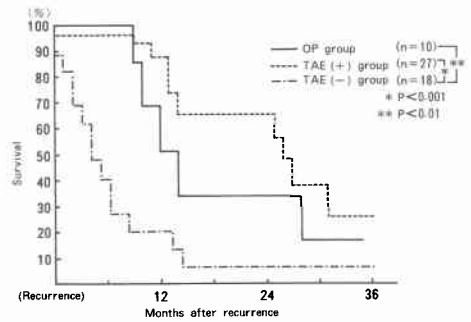
**Fig. 6** Time of recurrence and clinical course in 14 cases with extrahepatic metastasis



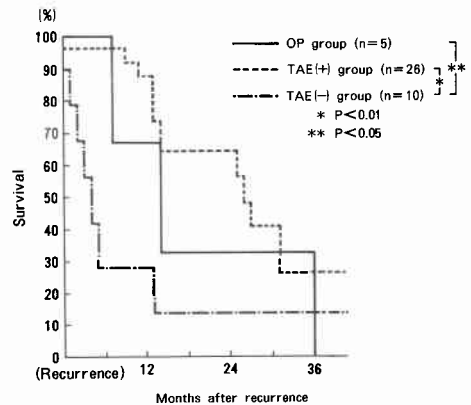
**Fig. 5** Time of recurrence and clinical course in 30 cases with intrahepatic multiple metastasis



**Fig. 7** Survival curves after recurrence in TAE (-) group, TAE (+) group and OP group (Kaplan-Meier method)



**Fig. 8** Survival curves after recurrence in cases with intrahepatic metastasis according to the treatment (Kaplan-Meier method)



が多かった ( $p < 0.05$ )。また多発群のうち残肝全域に無数の転移結節を認める例 (diffuse type) は 9 例で、このうち 6 例は術後 12 か月以内の再発例であり、6 例中 5 例が再発後 6 か月以内に癌死した (Fig. 5)。

肝外転移群 14 例では、術後 12 か月以内の再発 9 例のうち 6 例 (66.7%) が、そして術後 12 か月以上の再発 5 例のうち 3 例 (60.0%) が再発後 1 年以内に癌死したが、両者に差はなかった (Fig. 6)。

3) 術後治療と予後

治療群別の再発後 2 年生存率は、OP 群 34.3%、TAE (+) 群 64.9%、TAE (-) 群 6.9% であった。OP 群または TAE (+) 群と TAE (-) 群との両群間におのおの有意差を認め、TAE (-) 群は他の 2 群に比べ予後不良であった。一方、OP 群と TAE (+) 群には有意差を認めなかった (Fig. 7)。

残肝再発群 (単発群 + 多発群) と肝外転移群に分けて検討すると、残肝再発群での治療群別再発後 2 年生存率は OP 群 (n=5) が 33.3%、TAE (+) 群 (n=26)

が 64.5%、TAE (-) 群 (n=10) が 14.1% であり、OP 群または TAE (+) 群が TAE (-) 群に比べ、有意に予後良好であった (Fig. 8)。肝外転移群では、再発後 2 年生存率は OP 群 (n=5) が 30.0%、TAE (-)

群 (n=8) が 0% であり, OP 群が TAE (-) 群に比べ有意に良好であった (Fig. 9).

4) 再発手術症例の検討

再発に対する再手術は58例中10例 (17.2%) に行われた。再発形式は残肝再発のみが5例 (症例1~5),

単発残肝再発とリンパ節転移合併が2例(症例6, 7), 肝外転移のみが3例 (症例8~10) であった。再発時期は術後3~54か月, 術式は残肝の部分切除5例, 区域切除2例, 遠隔転移巣切除が3例であり, 症例3は残存腫瘍を切除後, 再々切除を行った (Table 2).

再発後の生存期間は5~35か月であり, 再手術後の生存期間は, 残肝再発例(症例1~5)において2~12か月, 肝外転移または合併例 (症例6~10) において9~26か月であった。OP群10例のうち8例が再手術後1年以内に再発癌死 (5例) または肝不全死 (3例) した。生存中の症例5を除く死亡9例のうち7例 (77.8%) に再々発を認めた。再々発の内訳は残肝6例, 肝外のみ1例であった (Fig. 10).

考 察

HCC に対する肝切除例の治療成績は近年めざましく向上しているが, 今なお術後再発が非常に多く, 術後成績向上のため種々の合併療法を行っているのが現状である。1988年12月までに教室で肝切除を行ったHCC耐術114例の5年累積生存率は45.8%, 5年累積無再発率は17.8%であり, また術後5年以上経過した47例 (術死, 絶対非治療を除く) で検討すると, 1989

Fig. 9 Survival curves after recurrence in cases with extrahepatic metastasis according to the treatment (Kaplan-Meier method)

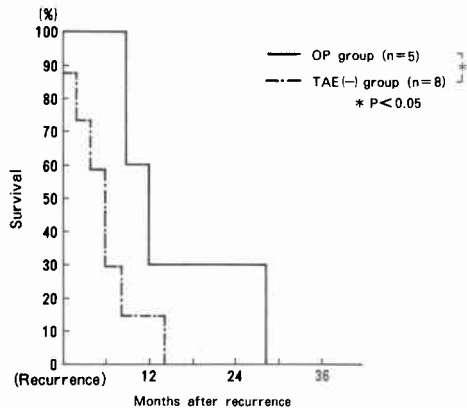
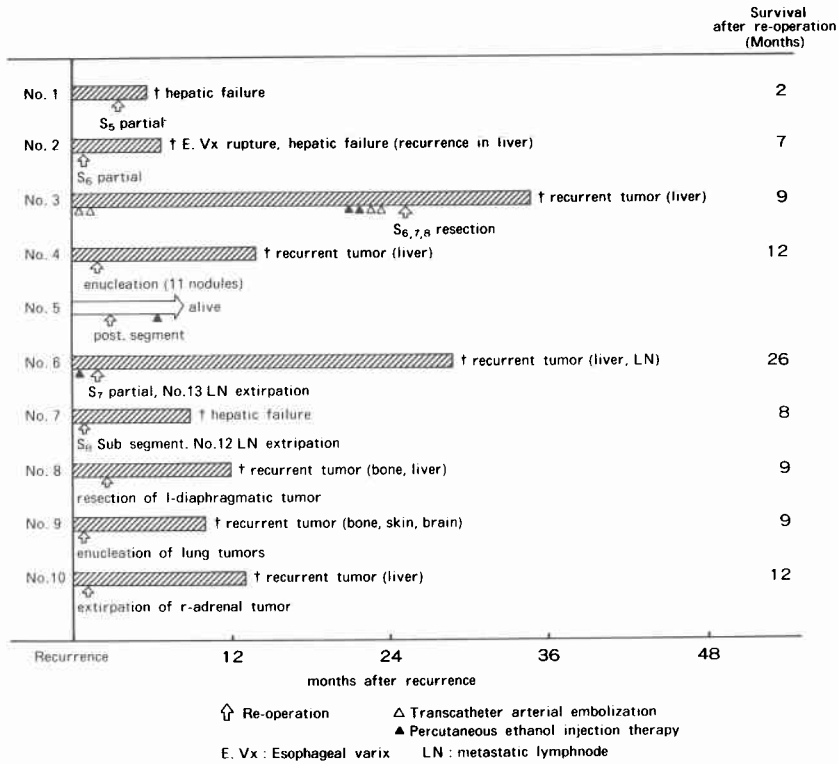


Table 2 10cases treated by reoperation for recurrent HCC

Case No.	Age & Sex	Tumor	First-Operation	Recurrence (Months)	Re-operation
1	65 M	S <sub>5</sub> single nodular ∅ 27 mm Vp <sub>0</sub> IM <sub>0</sub>	'82. 3. subsegment	52 S <sub>6</sub>	'86. 9. partial
2	61 F	S <sub>3</sub> single nodular ∅ 55 mm Vp <sub>0</sub> IM <sub>0</sub>	'82. 8. left lobe	6 S <sub>6</sub>	'83. 2. partial
3	68 F	S <sub>5</sub> massive ∅ 15 mm Vp <sub>0</sub> IM <sub>1</sub>	'84. 3. subsegment	(1) residual tumor S <sub>6</sub> (2) 12 S <sub>6,7</sub>	(1) '84. 11. partial (2) '87. 4. post. segment
4	46 M	S <sub>3</sub> single nodular with perinodular ∅ 54 mm Vp <sub>1</sub> IM <sub>0</sub>	'84. 4. lateral segment	21 S <sub>4-a</sub>	'86. 3. enucleation (11 nodules)
5	52 M	S <sub>6</sub> single nodular with perinodular ∅ 44 mm Vp <sub>1</sub> IM <sub>2</sub>	'88. 8. anterior segment	3 S <sub>6</sub>	'88. 11. posterior segment
6	73 M	S <sub>4</sub> massive ∅ 100 mm Vp <sub>1</sub> IM <sub>2</sub>	'82. 1. medial segment	4 S <sub>7</sub> LN	'82. 6. partial
7	56 M	S <sub>5</sub> single nodular with perinodular ∅ 22 mm Vp <sub>1</sub> IM <sub>1</sub>	'84. 5. subsegment	20 S <sub>6</sub> LN	'86. 4. partial
8	63 M	S <sub>2,3</sub> single nodular ∅ 180 mm Vp <sub>0</sub> IM <sub>0</sub>	'82. 5. left lobe	54 diaphragma	'87. 2. resection
9	58 M	S <sub>7</sub> single nodular ∅ 70 mm Vp <sub>0</sub> IM <sub>0</sub>	'83. 10. right lobe	37 lung	'86. 11. partial
10	48 M	S <sub>6</sub> single nodular with perinodular ∅ 85 mm Vp <sub>1</sub> IM <sub>0</sub>	'86. 8. right lobe	3 adrenal	'86. 12. resection

∅ : tumor size S<sub>2-a</sub> : hepatic segments by Couinaud  
Vp : intravenous invasion LN : lymphnode metastasis  
IM : intrahepatic metastasis

Fig. 10 Clinical course of reoperation cases



年12月現在では5年生存は8例であるのに対し5年無再発生存は4例のみであり、決して満足できる成績ではなかった。生存率と無再発率に差がみられることは再発があっても術後治療により延命している症例があるためと考えられる。そこで、今回、術後再発例の予後を再発形式、再発時期、治療の有無別に検討し、再発に対する治療、とくに再手術について考察を加えた。

再発形式別に再発後生存率をみると、単発群が最も良好で、次いで多発群、そして肝外転移群が最も不良であった。また、TAE (+) 群において単発群と多発群の成績を比較すると明らかに単発が良好であった。この結果は今岡らりの報告と一致しており、単発の残肝再発は、術後 TAE の有効例が多く、また再手術の適応となる場合もあり、積極的に治療すべきであると考えられる。

再発時期別に再発後生存期間を検討すると、多発群30例において、術後12か月以内の早期再発例では、術後12か月以上の再発例に比べて、再発後1年以内に癌死する症例が多くみられた。とくに術後6か月以内の残肝びまん性再発例は予後不良であった。これらの症

例に対しては術後早期から適切な治療が望まれるところであったが、初回の手術適応にも問題があったと考えられ、初診入院時における適切な治療法の選択について再検討する必要があると思われた。

再発に対する治療の有無から再発後生存率を検討すると、TAE (-) 群が最も予後不良であった。再発形式別に検討すると、残肝再発群 (単発群 + 多発群) では OP 群または TAE (+) 群が TAE (-) 群より予後良好であり、肝外転移群では OP 群が TAE (-) 群より予後良好であった。しかし、両群の背景因子が異なるため、その結果は単純に治療効果の差によるものとは評価し難い。TAE (-) 群には高度肝機能障害や、多発性遠隔転移の合併、また門脈本幹に腫瘍栓が存在するなどの理由で、再手術や TAE の適応外となった症例が多く含まれているためであり、TAE (-) 群が予後不良であるのは当然の結果と考えられる。したがって、今回の治療有無別の成績は、術後再発例に対しても、可能であれば積極的に治療を試みるべきであることを意味している。

一方、OP 群と TAE (+) 群の再発後生存率は現在

のところ両群間に明らかな差は認められなかった。これはOP群で期待されたほどの治療成績が得られなかったことに起因すると考えられた。そこで、生存中の1例を除くOP群9例の術後経過を詳細に検討すると、再発確認後の生存期間は平均15.1か月であったが、再手術後の生存期間は平均10.4か月とより短く、残肝再発例では4例全例が、肝外転移または合併例では5例中4例が再手術後1年以内に再発癌または肝不全死している。そして再々発をきたした症例が残肝再発例では4例中3例、肝外転移または合併例では5例中4例、合計9例中7例(77.8%)と非常に高率であった。この結果から、死亡した9症例については再手術の適応をより厳格に、また肝予備能をよりの確に判定すべきであったと考えている。

残肝再発例に対する治療方針として再手術かTAEかは論議の多いところであるが、以上の反省点から、再手術を施行するにあたっては、単発の再発例である、残肝機能が良好である、1(亜)区域以上の系統的肝切除が可能であるなど症例を厳選し、再手術により根治性が期待できる場合に限る必要があると思われる。OP群のうち、観察期間は短いが現在のところ経過良好と思われる症例は1例(症例5)のみであるが、後下亜区域の直径1cmの単発再発に対し後区域切除を施行しえた症例であった。

再手術に関する過去の報告<sup>1)2)4)~7)</sup>をみると、再手術は再発例の4.7%<sup>1)</sup>~20.3%<sup>2)</sup>に行われ、その適応は肝予備能、再発形式、遠隔転移の有無などによりかなり限定されている<sup>1)5)</sup>。残肝再発例に対する再手術成績について、山本ら<sup>7)</sup>は初回手術よりも再手術後の方が再発をきたしやすく、再手術の適応は慎重にすべきであるとしている。一方、再手術による長期生存例<sup>6)</sup>も報告され、佐々木ら<sup>9)</sup>は再発例に対する治療成績は再手術がTAEより良好であったと述べているなど、残肝再

発に対する再手術の評価は一定していない。また遠隔転移症例について、牧ら<sup>4)</sup>は、のべ8例の切除例を報告し、比較的限局した転移巣で切除によってquality of lifeの維持向上が期待される場合には積極的に取り組むべきであるとしている。

今回の検討症例からは、現時点では、HCC切除後再発例に対する再手術の適応は慎重でなければならないと言わざるをえず、その適応条件については今後症例を重ね検討する必要があると思われる。

#### 文 献

- 1) 岡本英三, 山中若樹, 加藤年啓ほか: 肝細胞癌の外科的治療, 肝切除後再発肝癌. 肝・胆・膵 15: 475-480, 1987
- 2) 山本雅一, 高崎 健: 肝細胞癌再発例の治療. 消外 11: 613-618, 1988
- 3) 今岡真義, 佐々木 洋, 三好康雄ほか: 肝細胞癌切除後の肝内再発形式の相違による transcatheter arterial embolization の効果一組織学的門脈内腫瘍栓との関連において一. 日消外会誌 20: 2336-2338, 1987
- 4) 牧 淳彦, 高安 隆, 森敬一郎ほか: 肝細胞癌切除後再発症例に対する集学的治療の検討. 日消外会誌 22: 779-783, 1989
- 5) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏: 肝臓器に対する集学的治療. 肝・胆・膵 15: 625-632, 1987
- 6) 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
- 7) 山本 宏, 山本 義一, 竜 崇正ほか: 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
- 8) 山本雅一, 高崎 健, 武藤晴臣ほか: 残肝再発に対し2度の追加肝切除を施行し得た肝細胞癌の1例. 日臨外医会誌 50: 1002-1005, 1989
- 9) 佐々木誠, 井沢邦英, 土屋涼一: 肝細胞癌手術後の follow up. 外科治療 60: 418-425, 1989

### Therapeutic Effects for Recurrence After Resection of Hepatocellular Carcinoma

Hiroshi Kohnosu, Takeshi Hironaka<sup>1)</sup>, Kenji Tsukamoto<sup>2)</sup>, Atsushi Horii, Keitaroh Kan,  
Yoshikazu Shimode, Hayazoh Kubo, Kohji Omori, Hiroyuki Makino,  
Kenichiroh Hamagashira, Hirosumi Itoi, Teruhisa Sonoyama,  
Kazuyo Naitoh, Hisakazu Yamagishi and Takahiro Oka  
The Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine  
1) Kohoku General Hospital  
2) Department of Surgery, Akashi Municipal Hospital

Fifty-five patients with recurrence of surgically resected hepatocellular carcinoma were assessed for clinical outcome in reference to type of recurrence, time of recurrence and therapy. Patients with a single intrahepatic recurrence had a better survival rate two years after recurrence than those with multiple intrahepatic or extrahepatic recurrence; 87.5% with single (n=11), 40.1% with multiple (n=30) and 13.4% with extrahepatic (n=14) metastatic lesions. In 30 cases of multiple intrahepatic recurrence, death within a year after recurrence occurred in 8 of 15 patients (53.3%) with recurrence within a year after hepatectomy, whereas it occurred in only one of 15 patients (6.7%) with recurrence more than one year after hepatectomy. In regard to treatment for recurrence, survival rate two years after recurrence was 34.3% of 10 patients treated by reoperation [OP group], 64.9% of 27 patients treated by transcatheter arterial embolization [TAE(+) group], and 6.9% of 18 patients treated by chemotherapy alone [TAE(-) group]. The outcome in the TAE(-) group was poorer, but no significant difference was observed between the OP group and the TAE(+) group.

**Reprint requests:** Hiroshi Kohnosu The Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Kawaramachi-hirokoji, Kamigyoku, Kyoto, 602 JAPAN

---