

## 肝硬変合併肝細胞癌における術後異時性多中心性発癌と quality of life よりみた切除術式の検討

久留米大学第2外科

奥田 康司 才津 秀樹 中山 和道

肝硬変合併肝細胞癌147例において、術後異時性多中心性発癌と術後 quality of life (QOL) を中心として部分切除と系統的切除の比較を行った。5年生存率は部分切除45.0%、系統的切除42.9%で、両者に差は認められなかった。再発例24例の再発腫瘍と切除腫瘍の組織学的分化度の比較検討からは14例(58.3%)が術後異時性多中心性発癌による再発で、9例(37.5%)が転移再発と考えられ、また転移再発例においても9例中7例が他区域におよぶ再発であり、肝硬変合併肝細胞癌における系統的亜区域、区域切除の意義は薄いと考えられた。また、手術入院期間や術後入院・生存期間比からは、系統的切除より部分切除の方が、また肝硬変の程度の軽いものの方が入院期間が短く、術後のQOLの点からも部分切除の妥当性が示唆された。しかし、アンケート調査によるQOL評価の試みは術式および硬変程度で一定の傾向が認められず、客観的評価方法の困難さが指摘された。

**Key words:** hepatocellular carcinoma, multicentric carcinogenesis, quality of life

### はじめに

肝硬変合併肝細胞癌(以下、肝癌)の切除にあたっては、肝予備能から切除範囲に制約を受けるが、その中で門脈行性転移を考慮した系統的亜区域、区域切除などの有用性が主張されている<sup>1)</sup>。しかしこれらの術式においてもその術後再発は決して少なくなく、また切除範囲が大きくなればなるほど術後に肝硬変が増悪するのが現状である。一方最近肝癌の発癌進行過程が詳細に検討される<sup>2)3)</sup>につれて、その多中心性発癌の可能性が改めて注目を集めるようになり<sup>4)5)</sup>、われわれも<sup>6)</sup>術後再発例において多中心性発癌が強くと示唆される例が決して少なくないことを報告してきた。多中心性発癌による術後再発が高率に起こるのであれば、門脈行性転移を考慮した系統的切除はその意義をうすれるばかりか、肝硬変合併例においては術後が quality of life (以下、QOL) よりみるとかえって弊害をきたすことも考えられる。そこで本稿では術後異時性多中心性発癌と術後 QOL より部分切除と系統的切除の評価を行い、肝硬変合併肝癌の適切な切除法を検討した。

### 対象および方法

久留米大学第2外科において切除された肝硬変合併肝癌症例のうち癌遺残および入院時死亡を除いた147例を対象とした。術式の内訳は部分切除95例、系統的切除52例(亜区域切除25例、1区域切除19例、2区域切除8例)である。

これら147例の無再発率、生存率を術式別に比較した。さらに術後 follow up が十分で、術後最初に確認された再発腫瘍(以下、初回再発腫瘍)をその径20mm以下にて経皮的細径針生検<sup>7)</sup>しえた再発例24例について、切除腫瘍と再発腫瘍の組織学的分化度の比較から術後異時性多中心性発癌と転移再発に分類し、両者の頻度を肝癌取扱い規約<sup>8)</sup>による切除腫瘍の肉眼形態別に比較検討した。また部分切除例における再発部位も両者で比較した。多中心性発癌と転移再発の分類は広橋らの多中心性発癌の基準<sup>9)</sup>を参考にし、切除腫瘍の分化度のいかんにかかわらず再発腫瘍が高分化を呈するものを多中心性発癌とし、再発腫瘍の分化度が切除腫瘍の分化度より低いかあるいは同じものを転移再発とした。この際組織学的分化度は Edmondson I ないし I ~ II を高分化、II ないし II ~ III を中分化、III 以上を低分化とした。

術後 QOL の検討として当科退院後の術後再入院状況を詳細に記査しえた52例について、手術時入院期間

\* 第39回日消外総合シンポジウム2・根治性および QOL からみた消化器癌各術式の評価(肝胆臓)

<1992年7月6日受理>別刷請求先:奥田 康司

〒830 久留米市旭町67 久留米大学第2外科

(他施設転院後の術後リハビリ期間を含む)、術後入院・生存期間比(術後総入院期間/術後生存期間)ならびに術後入院の治療法別割合を算定し、術式および原発性肝癌取り扱い規約<sup>9)</sup>の肝硬変肉眼分類による硬変程度別に比較検討した。

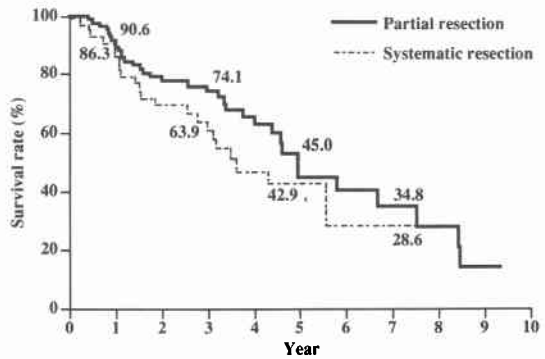
さらに術後6か月以上を経過し、医師によるアンケート調査に回答をえた30例について、カテゴリースケールによる生活状態(4点)、食欲(4点)、睡眠(4点)、身体的愁訴(4点)、術後生活の満足度(4点)、Face scaleによる感情面(5点)によるQOL指数(計25点満点)を設定して、術式ならびに硬変程度別に比較検討した。

統計学的処理は Student t-test を用いて有意差検討を行った。生存率、無再発率は Kaplan-Meier 法を用い、その有意差検討には generalized-Wilcoxon 法を用いた。

**結 果**

肝硬変合併肝癌147例について、その生存率を術式別に比較すると、部分切除は3年74.1%、5年45.0%、7年34.8%、系統的切除では3年63.9%、5年42.9%、7年28.6%で、両者に有意の差は認められなかった(Fig. 1)。無再発率も部分切除で3年35.6%、5年19.3%で、系統的切除の3年28.8%、5年16.1%と差を認めなかった。

**Fig. 1** Survival rate in hepatocellular carcinoma combined with liver cirrhosis. There is no significant difference between partial resection (n=95) and systematic resection (n=52).



初回再発腫瘍を径20mm以下で経皮的細径針生検しえた再発例24例の切除腫瘍と再発腫瘍の分化度の比較では、術後異時性多中心性発癌による再発は14例(58.3%)で、転移再発は9例(37.5%)であった。切除腫瘍が低分化で再発腫瘍が中分化の1例はいずれとも判断できなかった(Table 1)。これらのうち部分切除例における再発腫瘍の再発部位を検討すると、術後異時性多中心性発癌による再発例は11例中7例(63.6%)が他区域におよんで再発し、また転移再発例

**Table 1** Comparison of histologic grade of resected tumor and recurrent tumor

Resected tumor	Recurrent tumor		
	Well differentiated	Moderately differentiated	Poorly differentiated
Well differentiated	7*	3**	1**
Moderately differentiated	6*	4**	0
Poorly differentiated	1*	1	1**

\* : Recurrence due to multicentric carcinogenesis, 14 patients (58.3%)

\*\* : Recurrence due to metastasis, 9 patients (37.5%)

**Table 2** Comparison of site of the initial recurrent tumor

	Same subsegment <sup>a</sup>	Same segment <sup>b</sup>	Same lobe <sup>c</sup>	Other lobe <sup>d</sup>
Multicentric	1	3	4	3
Metastatic	0	2	3	4

a : Recurrence occurred in the same subsegment as resected tumor had been sited

b : Recurrence occurred in the same segment as resected tumor had been sited

c : Recurrence occurred in the same lobe as resected tumor had been sited

d : Recurrence occurred in the other lobe

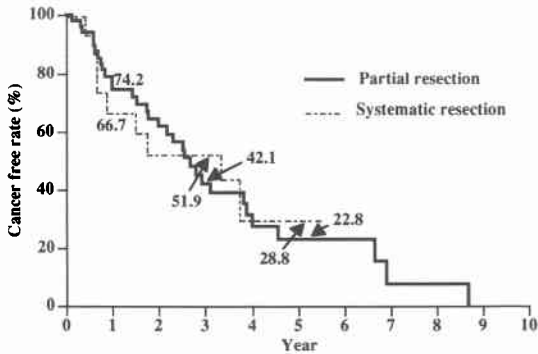
においても9例中7例(77.8%)が他区域におよぶ再発であった (Table 2).

**Table 3** Comparison of gross classification of resected tumor

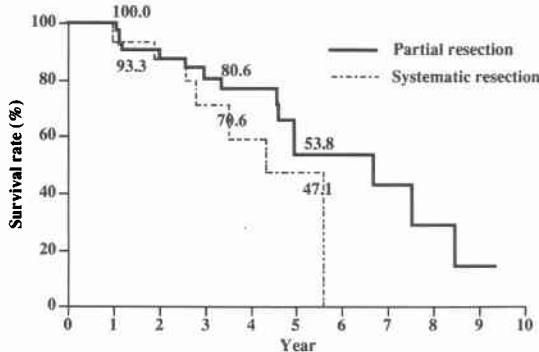
	SN <sup>a</sup>	SP <sup>b</sup>	MN <sup>c</sup>	CM <sup>d</sup>	PD <sup>e</sup>
Multicentric*	8	0	3	2	1
Metastatic**	4	3	1	1	0

- \* : Recurrence due to multicentric carcinogenesis
- \*\* : Recurrence due to metastasis
- a : Single nodular type
- b : Single nodular type with extranodular tumor growth
- c : Multinodular type
- d : Contiguous multinodular type
- e : Poorly demarcated nodular type

**Fig. 2** Cancer free rate in single nodular type. There is no significant difference between partial resection (n=46) and systematic resection (n=18).



**Fig. 3** Survival rate of single nodular type. There is no significant difference between partial resection (n=46) and systematic resection (n=18).



さらに切除腫瘍の肉眼形態別に術後異時性多中心性発癌による再発と転移再発の頻度を比較すると、単結節周囲増殖型3例の再発は全例転移再発であったのに対し、単結節型での再発は12例中8例が術後異時性多中心性発癌による再発と考えられた (Table 3).

術後異時性多中心性発癌の多かった単結節型における無再発率を検討すると、部分切除と系統的切除の間に差は全くみられなかったが (Fig. 2), 生存率では有意差は認めないものの部分切除の方が高値を示していた (Fig. 3).

術後入院状況を詳細に調査しえた52例において、手術時入院期間は、部分切除例でZ1; 57.9日, Z2; 67.4日, Z3; 134.4日と肝硬変の程度が軽いものほど入院期間が短かった。また系統的切除例ではZ1; 89.4日, Z2; 87.8日で同等の硬変程度では部分切除例の方が系統的切除例より有意に入院期間が短かった (Table 4)。また、術後入院・生存期間比 (術後総入院期間/術後生存期間) は、部分切除例 Z1; 0.148, Z2; 0.171, Z3; 0.381, 系統的切除例 Z1; 0.243, Z2; 0.259で、有意差は認めなかったが、肝硬変程度が軽いものほど、また系統的切除例よりも部分切除例の方が低値であった (Table 5)。術後入院の治療法別割合を検討すると、癌の再発治療が、部分切除例でZ1; 47.1%, Z2; 33.9%, Z3; 26.1%, 系統的切除例でZ1; 30.5%, Z2; 19.3%であり、また肝機能悪化のための入院治療は部分切除例でZ1; 0.7%, Z2; 6.5%, Z3; 48.7%, 系統的切除例ではZ1; 11.4%, Z2; 0%であり、肝硬変の程度が強いものほど肝機能悪化のための入院治療

**Table 4** Duration of the hospitalization for resection

	Z1	Z2	Z3
Partial resection	57.9±22.0*	67.4±19.3**	134.4±170.9
Systematic resection	89.4±38.9*	87.8±15.2**	—

\* : p<0.05 \*\* : p<0.1

**Table 5** Ratio of total postoperative hospitalization/Survival duration

	Z1	Z2	Z3
Partial resection	0.148±0.100	0.171±0.108	0.381±0.421
Systematic resection	0.243±0.150	0.259±0.227	—

Fig. 4 Therapy in the postoperative hospitalization

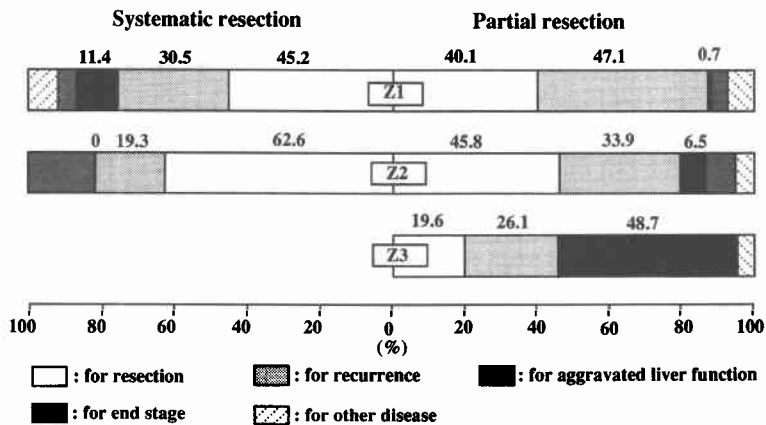


Table 6 Scores of quality of life index

	Total	Z1	Z2	Z3
Partial resection	20.3±2.9	19.8±3.3	20.8±2.4	20.8±2.5
Systematic resection	21.0±0.8	20.6±0.6	22.0*	—

\*: Only one patient

の割合が高く、癌再発治療入院の割合が低かった。また、部分切除と系統的切除の比較でも Z1例においては系統的切除の方が肝機能悪化のための入院治療の割合が高く、癌再発治療入院の占める割合は低かった (Fig. 4)。

アンケート調査に回答をえた30例について、QOL 指数を検討すると、部分切除；20.3±2.9，系統的切除；21.0±0.8で両者に差はみられず、肝硬変の程度別にも差は認められなかった (Table 6)。

考 察

原発性肝癌取扱い規約<sup>9)</sup>においては腫瘍径が20mm以下の単発症例は small liver cancer として臨床的には早期肝癌に準じて取り扱われてきた。しかしながら、肝癌の場合、たとえその径が20mm以下で治癒切除がなされた例においても術後の生存率は5年で約60%にすぎず、また術後5年以降においても生存曲線は、さらに下降し<sup>9)</sup>、他の悪性疾患とは異なった病態を呈している。

近年大腸、その他の領域において遺伝子レベルでの発癌機構の検討により癌に至るまでの遺伝子の多段階的な変異の存在が明らかにされ、それとともに形態学

的にも多段階的に癌化が進行することが明らかとなりつつある<sup>2)10)</sup>。肝癌においては腺腫様過形成結節 (adenomatous hyperplasia) から高分化な肝癌への癌化 (early hepatocellular carcinoma)，さらに発育とともに分化度を減じていくことが示唆され<sup>5)11)</sup>，高分化な肝癌の転移は形成しにくい<sup>4)</sup>と考えられるようになってきている。それとともに臨床的にも肝癌の多中心性発癌が最近改めて注目を集めているが、広橋ら<sup>4)</sup>は、1) 早期 (高分化) 肝癌の多発例、2) 早期肝癌と進行肝癌の合併例、3) 明らかに互いの組織像 (分化度、異型度) の異なる例を多中心性発癌と考えられることを報告している。神代ら<sup>5)</sup>も多結節型肝癌のうち、いずれの癌結節も高分化癌組織あるいは高分化癌からの多段階的な癌の発育過程がうかがわれるものなどは多中心性発癌が強く示唆されると考えている。今回の検討でわれわれは広橋らの多中心性発癌の基準に準じ、再発腫瘍の分化度が高分化を示すものを多中心性発癌による再発とし、再発腫瘍が中あるいは低分化で切除腫瘍の分化度と同じか低いものを転移再発と考えて検討した。この際肝癌はその径が20mmを越すと、たとえ高分化で発癌したのも既に分化度を減じていた可能性が高くなり<sup>12)</sup>、今回の検討は再発腫瘍生検時の腫瘍径が20mm以下の例に限定して検討した。これによると術後再発の58.3%の例で術後の異時性多中心性発癌による再発が強く疑われた。さらに腫瘍径20mm以下の例においても“nodule in nodule”として報告されているように<sup>13)</sup>、高分化の癌結節の中に中分化の部を混じているものも存在し、再発腫瘍の細径針生検ではその中分化の部を採取していたものも可能性としてあっ

たものと思われ、多中心性発癌による再発はさらに高率であることも考えられる。したがって、少なくとも多中心性発癌による術後再発は従来考えられていたよりはるかに多く、術式を評価する際はこの点を十分考慮すべきものと思われる。

本邦における肝癌は高頻度に肝硬変を合併しており、切除可能においても肝予備能の低下から切除範囲が著明に制約されているのが現状で、この点にかんがみ幕内ら<sup>1)</sup>は肝癌の門脈行性転移を考慮した系統的亜区域切除を提唱している。しかしながら最近では系統的亜区域切除と部分切除では両者に差はみられないとの報告も散見される<sup>14)</sup>。硬変合併例における今回の検討でも部分切除と系統的切除には生存率、無再発率ともに両者で差はみられず、特に多中心性発癌による再発が12例中8例と高頻度にみられた単結節型においては、部分切除と系統的切除では無再発率に差が認められないにもかかわらず生存率はかえって部分切除の方が良好である傾向がうかがわれた。したがって少なくとも単結節型では部分切除においてもその結節に対してはかなり根治性がえられていると推察でき、患者の予後を左右するのは術後異時性多中心性発癌による再発に対する治療が十分行われるか否かにあると考えられる。この点に関して術後の残肝予備能が保たれる部分切除の方が第2、第3の発癌に対し十分な治療が施行しえ、予後の向上に寄与していたことは十分考えられる。

一方、単結節周囲増殖型は全例転移による再発と考えられたが、部分切除例における再発部位の検討では転移再発例でも、同一区域内に限局した再発は9例中2例のみで、系統的亜区域、区域切除の意義は薄いものと考えられた。

手術時入院期間や術後入院・生存期間比は、術後入院期間の短縮や社会復帰、無病期間の指標となり術後のQOL判定の一助と考えられるが、今回の検討では手術時入院期間は有意に部分切除の方が系統的切除より短く、術後入院・生存期間比も部分切除の方が低い傾向があった。また、部分切除においても硬変の程度が軽いものほど手術時入院期間が短く、術後入院・生存期間比が低値で、切除術式のいかににかかわらず、肝癌においては合併する肝硬変の程度が術後入院期間を左右する重要な因子である事が判明した。さらに治療法別に術後入院を検討しても系統的切除より部分切除の方が、また肝硬変の程度の軽い方が、肝機能悪化のための治療入院の割合が低く、癌再発に対する治療

入院の比率が高くなり、再発に対する十分な治療ができていたものと推測され、また当然ながらQOLの向上にもつながっているものと考えられた。これらのことから、われわれは現在肝硬変合併肝癌においては部分切除が適当な選択と考えている。

従来癌治療の評価はおもに医師側の判断として根治性に重点がおかれてきたが、これは必ずしも患者の利益にはつながらず、近年患者本人によるQOLの評価も重視されるようになってきている。QOLの概念についてコンセンサスがえられている構成要素は“日常生活の作業能力”、“心理状態”、“人間関係を維持する能力”、“身体的快・不快の程度”の4項目があげられている<sup>15)~17)</sup>。今回われわれはこの要素にのっとり独自にQOLの定量化を試みたが、今回の方法では合併する肝硬変の程度、部分切除と系統的切除の間に全く相関は認められず、手術時入院期間や術後入院・生存期間比の差と矛盾する結果となった。QOLの評価方法の問題点については様々な指摘がなされているが<sup>18)19)</sup>、元来QOLとはあくまでも患者個人個人の主観的な判断に基づいており、患者の多様な人生観、価値観、病歴を反映し特に癌の告知がなされていない現状において、その客観的な定量化、評価は困難なものがある。その中でも肝硬変を有し術前より病悩期間が長く、再発後も種々の治療により比較的延命が期待されかつ治療のintervalには社会復帰も可能な肝細胞癌患者の特殊病態におけるQOLの客観的判定は非常に難しいものがあると考えられた。現在我々はマニトバ癌医療研究財団のfunctional living index-cancer (FLIC)によるQOLの評価<sup>20)</sup>を試みているが、その値は患者の病態に応じ経時的に変動をみせており(データ未発表)、より正確な評価をするためには経時的な判定も不可欠であろうと考えられた。

近年の癌治療の進歩に伴い、その著しい生存期間の延長から“癌は慢性疾患である”という発想の転換がある<sup>21)</sup>。そして医療従事者にとって癌のearly stageからlate stage, terminal stageへと病期が進行するにつれて、それぞれのプロセスに応じたcureとcareの対応が必要といわれ<sup>22)23)</sup>、すべての病期の医療とQOLが問題とされている。しかしながら肝癌におけるQOLは、肝硬変合併という複雑な病態も相まって、特に外科領域においてその検討が少なく、評価方法すら一定の見解はみえていない。今後の課題として残された。

#### 文 献

- 1) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏ほか: 細小肝癌の臨

- 床病理学的分析とそれにもとづく新しい概念の切除法—27切除例の検討—, 肝臓 22 : 1714—1724, 1981
- 2) Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y et al : Early stage of multistep hepatocarcinogenesis. Hum Pathol 22 : 172—178, 1991
- 3) Arakawa M, Kojiro M, Sugihara S et al : Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodule in a cirrhotic liver. Gastroenterology 91 : 198—208, 1986
- 4) 津田 均, 広橋説雄, 坂本享宇ほか : ヒト肝癌発生とプログレッションの自然史. Oncologia 23 : 35—39, 1990
- 5) 神代正道 : 早期肝癌の病理組織と発癌様式. 消化器癌 1 : 36—42, 1991
- 6) 奥田康司, 田中正俊, 安藤和二郎ほか : 肝細胞癌切除後再発腫瘍の経皮的細径針生検による異時性多中心性発癌に関する検討. 肝臓 32 : 536—537, 1991
- 7) 真島康雄, 藤本隆史, 岩井一郎ほか : 肝細胞癌のエコー下細径針組織生検法—特にその癌のエコー下細径針組織生検法—特にその技術面について. 谷川久一・神代正道編. 肝腫瘍生検と画像. 第1巻, 国際出版, 東京, 1989
- 8) 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
- 9) 日本肝癌研究会編 : 第9回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会事務局, 京都, 1990, p18
- 10) 西床 勇, 三好康雄, 三木義雄ほか : 大腸癌の細胞生物学—発癌過程における多段階変異. 実験医 8 : 59—64, 1990
- 11) 広橋説雄 : 肝の微小癌とその境界病変の病理. 谷川久一・神代正道編. 肝腫瘍生検と画像. 第2巻, 国際医書出版, 東京, 1990, p1—12
- 12) 清松和光 : 早期肝癌の病理形態学的研究—脂肪化について—. 肝臓 30 : 40—44, 1989
- 13) Matsuno Y, Hirohashi S, Furuya M et al : Heterogeneity of proliferative activity in nodule in nodule lesions of small hepatocellular carcinoma. Jpn J Cancer Res 81 : 1137—1140, 1990
- 14) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏ほか : 遠隔成績からみた肝癌に対する系統的亜区域切除の意義の検討. 肝臓 31 : 558—563, 1990
- 15) Schipper H : Guidelines and caveats for quality of life measurement in clinical practice and research. Oncology 4 : 51—57, 1990
- 16) Aaronson NK, Bullinger M, Ahmedzai S et al : A modular approach to quality of life assessment in cancer clinical trials. Recent results. Cancer Res 111 : 231—249, 1988
- 17) Barofsky I : Definition of the term quality of life. Cancer (Suppl) 53 : 2299—2302, 1984
- 18) Fayers PM, Jones DR : Measuring and analysing quality of life in cancer clinical trials. A review. Stat Med 2 : 429—446
- 19) Moynour CM, Feigl P, Metch B et al : Quality of life end points in cancer clinical trials: Review and recommendations. J Natl Cancer Int 81 : 485—495, 1989
- 20) Schipper H, Clinch J, McMurry A et al : Measuring the quality of life of cancer patients: The functional living index-cancer. Development and validation. J Clin Oncol 2 : 472—483, 1984
- 21) 石谷邦彦 : 終末期癌医療と Quality of life. 癌治療と宿主 2 : 66—78, 1990
- 22) Twycross RG : Hospice care-reversing the balance in medicine. J Royal Soc Med 73 : 475, 1978
- 23) Schipper H, Levitt M : Measuring quality of life; risk and benefits. Cancer Treat Rep 69 : 1115—1125, 1985

### Evaluation of Resection Method for Hepatocellular Carcinoma Combined with Liver Cirrhosis According to Multicentric Carcinogenesis and Quality of Life

Koji Okuda, Hideki Saito and Toshimichi Nakayama  
Second Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

Partial resection and systematic resection for hepatocellular carcinoma combined with liver cirrhosis were evaluated according to postoperative metachronous multicentric carcinogenesis and postoperative quality of life (QOL). The 5-year survival rate was 45.0% after partial resection and 42.9% after systematic resection; there was no significant difference between the rates. According to the comparison of histologic grade of the resected tumor and recurrence of the tumor in 24 patients, in 14 patients (58.3%) recurrence was due to postoperative metachronous multicentric carcinogenesis and in 9 patients (37.5%) it was due to metastasis. In 7 of these 9 patients, the site of the

recurrent tumor was a different segment from that of the resected tumor, even though the recurrence was due to metastasis. The length of hospitalization for resection and the total postoperative hospitalization was investigated and the hospitalization tended to be longer in patients who received systematic resection or who also had severe liver cirrhosis. These results indicate that systematic resection, such as subsegmentectomy or segmentectomy, should not be performed only to prolong life but also to improve the QOL. However, there was no correlation of QOL scores from our assessment with the resection method nor the degree of liver cirrhosis. The difficulty of an objective evaluation of QOL in patients with hepatocellular carcinoma combined with liver cirrhosis is emphasized.

**Reprint requests:** Koji Okuda Second Department of Surgery, Kurume University School of Medicine  
67 Asahi, Kurume, 830 JAPAN

---