日消外会誌　26（3）：809～814，1993年

再切除肝癌例の臨床病理学的検討

大阪市立大学第2外科，同　付属病院病理部*，同　第2病理**
首藤　太一　　木下　博明　　広橋　一裕
久保　正二　　岩佐隆太郎　　久保田太輔
若狭　研一*　　山本　隆嗣**　櫻井　幹己**

1991年12月末までに治癒切除の施しえた肝癌263例のうち142例が再発し，これら症例のうち20例（14%）に再切除が施行された．そこで再切除症例の初回切除時ならびに再切除時の臨床病理的所見を比較検討した．

これら20例の再発確認までの平均日数は875日であり，indocyanine green 15分停滞率でみた肝機能は悪化する傾向にあり，切除術式は縮小化していた．腫瘍径は小さくなる傾向にあるものの，肝内転移巣，門脈内腫瘍栓を有し，多発する傾向にあった．また8例が対側葉に再発していた．これらを肝癌取扱い規約改訂第3版に基づいて肝内転移巣の増大と多中心性再多に分類することを試みたが，鑑別の困難な症例が多かった．

再発肝癌治療として再切除は有効ではあるものの，再発肝癌の病態はなお不明な点が多い．これらの早急な解明と病態に応じた治療法の確立が肝癌治療成績の向上に必要である．

Key words: recurrence of resected hepatocellular carcinoma, second resection of hepatocellular carcinoma, intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma, multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma

緒　言

肝細胞癌（以下肝癌）が治癒切除後も高率に残肝再発を来すことは周知の事実であり，この残肝再発が肝癌の治療成績を不良にする主因であり，その原因の解明と対策が治療成績の向上にきわめて重要である[1)~4)]．

再発肝癌に対して再切除を施行しえた場合の予後は良好であるため，われわれは再発肝癌に対しても可能な限り再切除を行っている．今回これら再切除症例の初回および再切除時の臨床病理像を検討することにより肝癌再発の病態について考察を加えた．

対象および方法

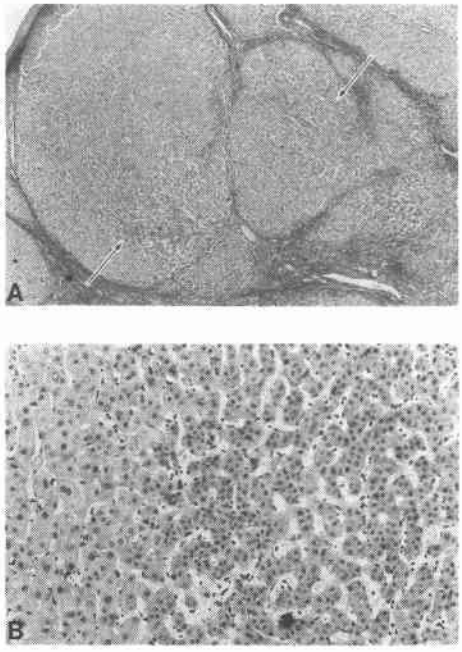
1991年12月までに当科で経験した肝癌切除例は263例（術死，在院死，絶対的非治癒切除は除く）を数え，同時点までにすでに142例（54%）が残肝再発した．このうち再切除しえたのは20例（2例は再々切除）である．

これら再切除例の臨床像，初回および再切除時の病理組織像ならびに治療成績を，以下の項目について検討した．

1．臨床像については，1）年齢・性，2）初回切除から再発確認までの日数，3）indocyanine green 15分停滞率（ICG R15値；%），4）手術術式，5）出血量を検討した．2．癌部病理組織については肝癌取扱い規約[5)]に準じて，1）切除時腫瘍径（cm），2）腫瘍存在部位，3）腫瘍個数，4）腫瘍肉眼型，5）組織学的分化度，6）肝内転移巣（im）あるいは門脈内腫瘍栓（vp）の有無を，3．非癌部病理組織については，1）非癌部肝病変，2）活動性肝炎の程度，3）liver cell dysplasia（以下LCD）の有無，4）hyperplastic foci（以下HPF）の有無を検討した．なお，HPFとは，切除肝癌の非癌部肝のHE染色標本の詳細な検討からえられた，明らかな結節性病変にはいたらないものの，他の非癌部肝組織に比べて核密度の増加，染色性の増強，核細胞質の上昇などが認められる小型肝細胞集団と定義した[6)]（**Fig. 1**）．4．初回肝切除後の累積生存率については，1）再発の有無別の累積生存率および，2）再切除の有無別の累積生存率を算出した．

＜1992年9月9日受理＞別刷請求先：首藤　太一
〒545　大阪市阿倍野区旭町1－5－7　大阪市立大学第2外科

Fig. 1　A: Magnified cut surface (×35 HE stain). Clusters of hyperplastic small cells (hyperplastic foci, or HPF) are seen in noncancerous regions (arrows). B: Photomicrograph of HPF (×175 HE stain). The nuclei of the cells in HPF are normal, but the nucleus/cytoplasm ratio is high, cellularity is greater than in neighboring regions, and the hepatic trabeculae are somewhat thick.



結　果

1. 再切除肝癌例の臨床像

男性18例，女性2例で，初回切除時平均年齢は61.4±7.0歳であり，再発時には63.9±7.0歳となった．初回切除から再発確認までの日数は，106日から2,795日，平均875.4±612.3日であった．なお，再発の診断には2種類以上の診断法で腫瘍の存在が確認された場合に再発ありとし，最初の手段で腫瘍が認識された日を再発日とした[7]．

術前肝機能の評価として，ICG排泄異常症の1例（症例20）を除いたICG R15値の平均値は，初回時17.4±8.3%，再切除時は19.8±12.7%であった．再切除時にICG R15値が悪化している傾向にあるものの統計学的に有意差はみられなかった．

手術術式では，初回時より再切除時の方が拡大手術となった症例は4例，縮小手術となった症例は12例で，残り4例は2回とも肝部分切除であった．

出血量は初回平均1,995±1,350ml，再切除時は1,463±859mlで，再切除時に少なくなる傾向はあるものの統計学的な有意差はなかった（**Table 1**）．

2. 癌部病理組織学的所見

切除時の平均腫瘍径は初回が4.2±2.1cmで，再切除時は3.0±1.4cmであり，再切除時に小さくなり，2群間に統計学的に有意差を認めた（$p<0.05$）．

腫瘍肉眼型では，初回単結節型が14例であったのに対し，再切除時には11例に減少し，多結節型などの浸潤例が増加した．

腫瘍再発部位は初回部位の隣接亜区域内再発が13例，それ以外が7例であった．またカントリー線を基準にすると，これを越えずに同側葉内に再発したものは12例で，対側葉に再発したものは8例であった．

腫瘍数では，初回多発例が1例であったのに対し，再切除時の多発例は5例となった．

組織学的分化度（Edmondson分類）では，初回はII型6例，III型5例で，残り9例は術前治療による壊死のため判定不能であった．判定可能な10例では，再切除時に8例が変化なく，1例がより分化し，1例がより低分化となった．

im, vpについては，どちらかが陽性であったのは9例，ともに陰性のものは11例で，再切除時にはそれぞれ13例，7例となった（**Table 2**）．

3. 非癌部病理組織学的所見

肝硬変の程度では，A′型1例，B型4例，B′型13例，非活動型慢性肝炎（chronic peristent hepatitis; CPH）2例で，再切除時に肝硬変の程度が進んだものは1例であった．

活動性肝炎を合併していたものは11例で，再切除時に肝炎の活動性が進行したものは2例，改善したものは8例，残り10例に変化はみられなかった．

初回にLCD, HPFを認めたものはそれぞれ6例，7例であった（**Table 3**）．

4. 初回肝切除後の累積生存率

再発の有無による初回肝切除後の3，5，7年の累積生存率は再発142例では56%，34%，23%であった．無再発121例中14例が死亡したが，その内訳は，肝不全死8例，消化管出血死3例，脳内出血などの他病死3例で，3，5，7年の累積生存率はそれぞれ87%, 83%, 73%であった（**Fig. 2**）．また，再発肝癌に対して再切除を施行しえた20例の累積生存率は3年82%，5年75%，7年58%と再切除を施行しえなかった122例の3年52%，5年26%，7年17%に比べ良好であった（**Fig.**

Table 1 Clinical features of secondly resected HCC after primary resection

Case	Age		Sex	Days until recurrence found	ICGR15 (%)		Method		Bleeding (ml)	
	1st	2nd			1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
1	54	56	M	678	8.2	10.1	rt. 2	P	2,900	1,010
2	64	66	M	718	18	24	P	seg	1,033	2,900
3	69	76	M	2,646	12	6.9	seg	P	1,300	1,810
4	50	54	M	1,476	13.5	12.1	sub	P	1,070	1,200
5	67	68	M	453	18	15.6	rt. 2	P	1,780	665
6	61	62	M	377	17	12	P	P	4,940	1,655
7	61	65	F	1,437	29	33.4	P	seg	800	2,700
8	72	74	M	544	23	17.5	sub	P	3,270	1,050
9	69	70	M	656	13	9.5	sub	rt. 2	2,600	2,400
10	68	69	M	362	10.5	12	rt. 3	P	4,800	460
11	54	54	M	106	22	12	seg	P	550	525
12	53	56	M	975	8.1	27	sub	P	1,635	2,320
13	61	63	M	810	29.7	25	P	P	385	340
14	58	61	F	1,076	7.5	16.8	seg	P	3,700	925
15	52	55	M	839	4.8	4.5	P	seg	1,650	1,705
16	60	61	M	517	25.4	27	P	P	1,120	300
17	73	75	M	533	14.6	13.4	P	P	1,900	2,120
18	66	68	M	523	32.6	45.7	sub	P	1,320	2,250
19	58	60	M	738	24	51	seg	P	540	550
20	59	65	M	2,043	77.5*	80.4*	sub	P	2,600	2,380

P, partial resection　rt. 2, right bisegmentectomy
seg, segmentectomy　rt. 3, right trisegmentectomy
sub, subsegmentectomy
*abnormal ICG excretion

3).

考　察

肝癌の肝内多発の原因として，主腫瘍の脈管侵襲に伴う肝内転移（intrahepatic metastasis 以下 IM）および，肝癌の発生背景にある肝硬変肝からの多中心性発生（multicentric occurrence 以下 MC）の2種類が考えられている[8)~10)]．しかし肝内多発病変に対してこの2種類を厳密に分類することは困難であるのが現状である[5)]．

一方，肝癌は根治切除後も高率に残肝再発することが知られており，これが肝癌の予後不良因子として大きな影響を及ぼしている[2)3)11)]．これら残肝再発にも前述のごとく，初回発見されなかったIMの増大によるものと，MCによる2種類の発生が考えられており，改訂3版の肝癌取扱い規約にも診断基準が記載されるようになった[11)]．

肝癌取扱い規約によれば，1）門脈腫瘍栓あるいは，これを基盤に増殖したと考えられる癌病巣，2）最大癌腫の近傍に多く，離れるにしたがって数が少なくなるような癌病変群，3）孤立性の病変でも，最大の癌腫の近傍にあり，それに比べて明らかに小さく，かつ組織型がそれと同様か，分化度の低い癌病変は明らかなIMと定義し，この定義から明らかに転移性といえない場合はMCの可能性が強いとしている．

しかし，今回再発切除肝癌例の初回および再切除時の臨床病理学的検討を行ったところ，症例6，10，12，13，14，15の6症例が肝癌取扱い規約上のIMと判断された．しかし，残り14症例はIMかMCのいずれか判断しえなかった．たとえば，IMの定義は門脈腫瘍栓あるいは，これを基盤に増殖したと考えられる癌病巣とされているが，初回切除時に病理学的にimまたはvpを認めた例はすべてIM再発として取り扱ってよいのか？　また，最大の癌腫の近傍に多く，離れるに従って数が少なくなるような癌病変群とされているが，近傍とは隣接亜区域内とするのか，切除断端からの距離にするのか？　さらに最大の癌腫に比べて明らかに小さく，かつ組織型がそれと同様か，分化度の低い癌病変とあるが，再発発見時にすでに大きくなっているようなものではどう取り扱うのかなどである．ただし，症例3は初回切除時には低分化肝癌，再切除時には高

Table 2 Pathological features of secondly resected HCC after primary resection

Case	Size (cm)		Type *1		Location *2		Differentiation *3		im/vp	
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
1	7	3.2	MA	MA	S6	S2	2	2	+/+	−/−
2	2.7	3.5	S	S	S8	S5	?	3	−/−	+/−
3	4	2.4	S	S	S3	S8	3	1	−/−	−/−
4	2.5	4	SI	SI	S6	S7	3>2>1	3	−/−	−/−
5	7	4.5	SI	SI	S6	S4	3	3	−/+	+/−
6	4.7	0.9	SI	S	S7	S6	?	?	+/−	+/−
7	1.9	3.5, 2.8	S	ML	S3	S2, S2	?	?	−/−	+/−
8	4.8	3.2	S	S	S6	S4	?	2	−/−	−/−
9	4.3	4.4	S	S	S8	S5	?	?	−/−	+/−
10	9	3.8	MA	ML	S8	S3	2	3	+/+	+/+
11	2.5	2	S	S	S3	S8	2	2>1	+/−	+/−
12	5	4.5, 2.2	SI	ML	S7	S8, S6	3	2>3	+/−	+/+
13	3.7, 2	2.2	S	S	S2, S4	S2	?	?	+/−	+/−
14	5	3.5	S	S	S6	S8	?	3	−/−	−/−
15	8	1.4, 1.2	S	S	S6	S7, S6	2>3	?	+/+	+/+
16	4	2.5	S	S	S7	S8	?	2>1	−/−	−/−
17	3	2.2, 2.2	S	S	S4	S8, S6	3>2	3=2	−/−	−/+
18	3.5	4.2	S	S	S5	S6	2	2	−/−	−/−
19	1.9	3.2, 0.7	S	MA	S3	S8, S2	?	2	+/−	+/+
20	1.7	7	S	S	S4	S8	2	2>3	−/−	−/+

*1 : S, simple nodule type ; SI, simple and infiltrative type ; ML, multinodular type ; MA, massive type
*2 : Couinaud's classification
*3 : Histological differentiation by Edmondson's grades
Question marks in the table indicate unclassifiable cases due to preoperative therapy.
im, intrahepatic metastasis　vp, portal vein invasion

分化肝癌と診断され，臨床的にも再発発現まで，646日を要し，発生部位もS3，S8と離れているため，MCが強く示唆された．

IMと判断した6症例の再発発現までの期間平均は740.0±302.5日で，残り14例の平均933.4±707.5日に比べ短い傾向にあるものの両群間に有意差はみられなかった．再発発現までの期間でIMとMCを区別するという意見[12]もあるが，これのみでは困難なことが多いと思われた．また，われわれが非癌部再発危険因子と考えているHPFほか非癌部の諸因子に関しても両群間に偏りはみられなかった．しかし，MCによる肝癌再発を考慮する際にはその発生母地となる非癌部因子を考慮していくべきであると考えている[6)12)]．

このように再発症例に対して再切除が行いえた場合ですら，IM，MCを明確に鑑別することは困難であり，初回および再発時の病変の病理像を詳細に検討しえない場合などには両者の鑑別は一層困難であると思われる[13]．

一方，再発肝癌治療としては，再切除，経動脈的治療，ならびに局所エタノール注入療法がその主体となっているが，前述のごとくIM，MCの鑑別が困難であるため，現状では病態の異なる両者に対して，病態を区別することなくその時点で可能な限り集学的治療が行なわれている[2)4)8)14)]．しかし再発に対して再切除を行いえた症例群の初回切除時からの累積生存率は，非再切除群に比べ有意に良好であるため，われわれを含め再発肝癌に対し積極的に再切除を行う施設も多い[11)15)16)]．ところが，今回も示したように再切除時には肝機能が低下していることが多く，再開腹時の癒着処理や剝離操作の困難性を予測して，手術適応の決定にはより慎重になる必要がある[8)17)]．われわれは，術前肝機能評価を初回よりも厳密に行い，その範囲で行える肝切除の範囲内にすべての再発病巣が含まれていることを再切除の適応としているが，多発性であっても切除以外に治療効果が得られなかったり，有効な治療がない腫瘍には集学的治療の1つとしての切除も必要である．さらに，再開腹時の所見も考慮するため，再切除時の手術術式はどうしても初回手術に比べ縮小化す

Table 3 Pathological features of noncancerous region of secondly resected HCC

Case	Liver disease		Hepatitis		LCD		HPF	
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
1	B'	B'	mild	in	+	−	+	−
2	B'	B'	in	in	−	−	−	−
3	CPH	CPH	mild	in	−	−	−	−
4	B'	B'	in	mod	+	+	−	+
5	B'	B'	in	in	+	+	−	−
6	B'	B'	in	in	−	−	−	−
7	B	B	mild	mod	−	−	−	−
8	B'	B'	mod	mild	−	−	+	−
9	B'	B'	mod	in	+	+	−	+
10	B'	B'	in	in	−	−	−	−
11	B'	B'	mild	mild	+	+	+	−
12	B	A'	mod	mod	−	−	+	−
13	B'	B'	mild	in	−	−	+	−
14	B'	B'	in	in	−	−	+	+
15	B	B	in	in	−	+	−	−
16	A'	A'	mild	mild	−	+	−	−
17	B'	B'	mild	in	+	−	−	−
18	B'	B'	mild	in	−	−	−	−
19	B	B	mild	in	−	−	+	−
20	CPH	CPH	in	in	−	−	−	−

CPH, chronic persistant hepatitis　　in, inactive
LCD, liver cell dysplasia　　mild, mildy active
HPF, hyperplastic foci　　mod, moderately active

Fig. 2 Survival curves of the patients who had resection of HCC

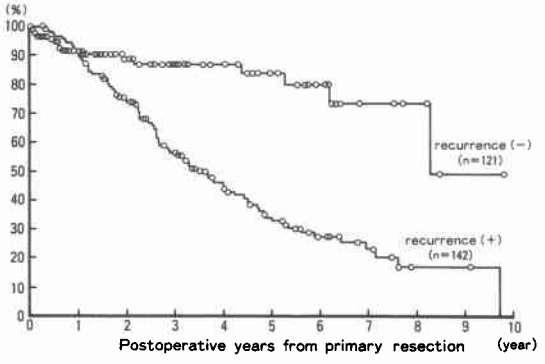
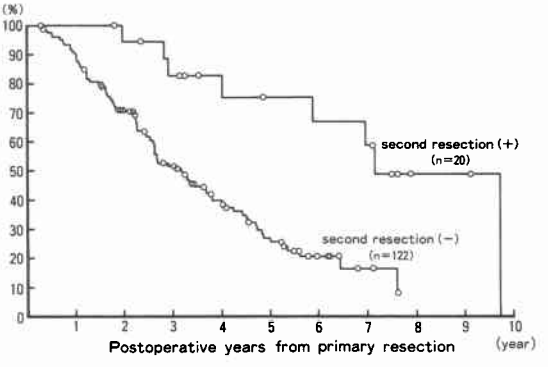


Fig. 3 Survival curves of the patients who had recurrent HCC



る傾向にあり，これと比例して出血量も減少したと考えられた．

今日，肝癌に対する肝切除は安全かつ積極的に行われてはいるものの，術後半数以上の症例に各肝再発がみられる現況を顧みた場合，肝癌に対する外科治療の役割は，再発させずに根治させることのみを追求するだけでなく，初回手術の時点で再発の予防や再発時の治療をも考慮せねばならない．そのため，肝癌再発の病態を明らかにするとともに，その病態に応じた治療法の選択が重要な課題になるものと考えられた．

なお，本論文の要旨は第33回日本消化器病学会大会で発表した．

文　献

1) Edward Cheuck-Seen Lai, Irene Oi-lin Ng,

Mathew Ma-Tai Ng et al: Long-term results of resection for large hepatocellular carcinoma: A multivariate analysis of clinicopathological features. Hepatology 11: 815—818, 1990
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) Nagasue N, Yukaya H, Chang Y-C et al: Assessment of pattern and treatment of intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. Surgery 171: 217—222, 1990
4) 高崎　健, 有賀　淳：肝細胞癌術後, 再発予防対策. 消外　14: 1397—1400, 1991
5) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1992
6) 首藤太一, 木下博明, 広橋一裕ほか：切除小肝癌における非癌部再発因子に関する検討. 肝・胆・膵 24: 653—654, 1992
7) 島村善行, 杉藤正典, 上岡教人ほか：肝（残肝がん). Karkinons　4: 1225—1231, 1991
8) 山崎　晋, 幕内雅敏, 長谷川博：再発肝癌に対する外科治療. 外科治療　60: 497—500, 1989
9) 草野満夫, 水戸廸郎：肝癌治療の現況. 外科治療 62: 546—552, 1990
10) Ackerman NB, Mallathambi MN, Patel KR et al: Second hepatoma developing 13 years after resection of first tumor. Arch Surg 121: 726—728, 1986
11) Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K et al: Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma after primary resection. Br J Surg 75: 203—206, 1988
12) 草野満夫, 木下　透, 水戸廸郎：肝癌肝切除後の再発. 消化器科　10: 33—40, 1989
13) 奥田康司, 田中正俊, 安藤和三郎ほか：肝細胞癌切除後再発腫瘍の経皮的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
14) 広橋一裕, 木下博明, 久保正二ほか：肝癌切除後の残肝再発例に対する治療法の検討. 消化器癌　1: 615—618, 1991
15) Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al: Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. Br J Surg 73: 434—438, 1986
16) 服部浩治, 木下博明, 広橋一裕ほか：残肝再発に対する集学的治療により長期生存事の肝細胞癌の1例. 日癌治療会誌　27: 955—961, 1992
17) 幕内雅敏, 上坂克彦, 高山忠利ほか：再発癌の手術. 肝癌. 外科診療　30: 1388—1398, 1988

Clinicopathological Analysis of the Patients Who had Plural Hepatic Resections for Hepatocellular Carcinoma

Taichi Shuto, Hiroaki Kinoshita, Kazuhiro Hirohashi, Shoji Kubo, Ryutaro Iwasa, Daisuke Kubota, Kenichi Wakasa*, Takatsugu Yamamoto** and Masami Sakurai**
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
*Department of Pathology, Osaka City University Hospital
**Second Department of Pathology, Osaka City University Medical School

Curative hepatic resections were performed in 263 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) from 1981 to 1991. As of December 1991, there was recurrence in 142 cases (54%), and a second resection was performed in 20 cases (14%), which were analyzed clinicopathologically. The mean time from the first resection to detection of a recurrence in these 20 patients was 875 days. ICGR15 tended to increase by the time of second operation, and the amount liver resected tended to decrease. The total size of the tumors removed during the second resection was smaller ($p<0.05$) but the number of the tumors tended to increase. In eight cases, the recurrence was in another lobe of the liver. It was difficult to classify the 20 recurrences as involving intrahepatic metastasis or multicentric occurrence. In these 20 patients, a second resection was an effective treatment for recurrences of HCC, but for long-term survival, the mechanisms of recurrence must be identified.

Reprint requests: Taichi Shuto　Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahi, Abeno-ku, Osaka, 545 JAPAN