日消外会誌　27（10）：2317～2321，1994年

特集12

肝細胞癌切除例における予後ならびに再発形式からみた切除範囲とsurgical marginに関する検討

兵庫医科大学第1外科

古川　一隆　岡本　英三　山中　若樹　折山　毅
田中　恒雄　藤元　治朗　河村　英輔　市川　信隆
田中　渉　安井　智明　安藤　達也　黒田　暢一

1981年から1992年末までに経験した肝細胞癌治癒切除217例を対象として，切除範囲ならびにsurgical marginと再発様式，予後との関連を検討した．腫瘍径5cm以下に限定した切除範囲別無再発生存率では，2区域以上切除例はそれ未満の切除例に比べ，有意（$p<0.05$）に良好であった．Surgical margin（以下TW）別無再発生存率では，TW 20mm以上の症例はそれ未満の症例に比べ，有意（$p<0.05$）に良好であった．再発部位をみると原発巣の近隣再発が最も多かった．断端再発の頻度はTW 10mm未満に最も多かった．5年無再発生存例（n＝30）のうち，亜区域以下切除例は40％を占めたが，これらは腫瘍径5cm以下単結節肝癌で生物学的悪性度が低い症例であった．肝切除術式は原則として肝機能の許容範囲で切除範囲の拡大と十分なTWの確保が必要である．単結節型で生物学的悪性度の低い肝癌は亜区域以下の小範囲切除でも長期生存が期待できる．

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatic resection, extent of resection, surgical margin, recurrence

緒　言

近年，肝細胞癌は諸外国に類をみない高危険群の設定による選択的集検の普及，診断治療の発展により，外科治療の遠隔成績は確実に向上してきた．しかしながら，胃癌，大腸癌の予後に匹敵しうるのは，腫瘍進行度の低い治癒切除例にすぎず，担癌生存が少なからず存在しているのが現状である．

そこで本検討では，自験例を対象に再発様式ならびにその予後より肝切除術式を検討した．

対象および方法

1981年から1992年12月までに兵庫医科大学第1外科で施行した耐術肝細胞癌肝切除例は386例で，治癒切除は247例であった．治癒切除例中，術後経過を1993年12月まで追跡できた217例を対象とした．

男性190例，女性27例，平均年齢58±9歳であった．肝切除術式は，2区域切除以上41例，1区域切除71例，亜区域切除以下93例であった．なお，肉眼形態所見，治癒度，多中心性発生例の診断は原発性肝癌取扱い規約に基づき分類した[1]．肝内再発部位の分類は，切除部位の断端に再発したものを断端再発，原発巣の同一亜区域あるいは近隣亜区域に再発したものを近隣再発，原発巣の対側葉に再発したものを遠方再発とした．また，再発の診断は超音波検査，computed tomography，血管造影のいずれか2種類以上の検査で検出された場合か，あるいは腫瘍針生検で診断された場合とし，その時期を診断日とした2再発巣数は，診断後約半年の経過をみて決定した．累積無再発生存率ならびに累積生存率は，Kaplan-Meier法に準じ，有意差検定には一般化wilcoxonの検定を用いた．

成　績

1．無再発生存率からみた切除範囲

切除範囲別の無再発生存率は，2区域以上の切除症例は3年52％，5年38％，10年27％と一区域あるいは亜区域以下の症例に比べて良好であったが，有意差は認められなかった（**Fig. 1**）．

腫瘍径5cm以下の症例に限定して切除範囲別に無再発生存率をみると，2区域切除以上の症例は3年

＊第43回日消外会総会シンポ1（2）・再発，浸潤形式からみた消化器癌に対する治療の工夫―肝胆膵
＜1994年7月6日受理＞
別刷請求先：古川　一隆
〒663　兵庫県西宮市武庫川町1－1　兵庫医科大学第1外科

Fig. 1 Free disease survival rates compared by extent of the resection.
Hr0, S : Subsegmental or less ranged resection.
Hr1, 2S : Segmentectomy, Hr2, 3 : Lobectomy or extended lobectomy.

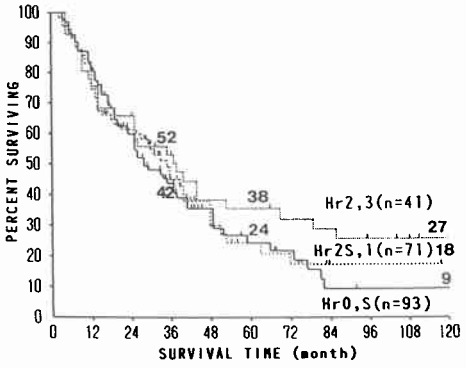
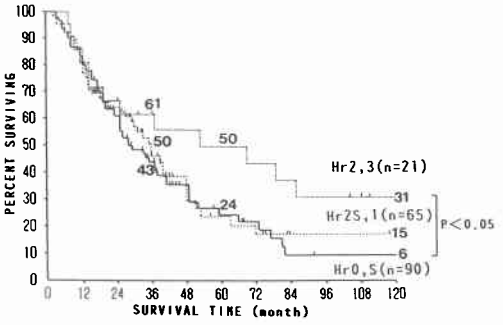


Fig. 2 Free disease survival rates compared by extent of the resection in the patients with the small sized tumors (≧5cm).
Hr0, S : Subsegmental or less ranged resection.
Hr1, 2S : Segmentectomy. Hr2, 3 : Lobectomy or extended lobectomy.



61%，5年50%と1区域切除ならびに亜区域切除例に比べ有意（p<0.05）に予後は良好であった（**Fig. 2**）.

2. 無再発生存率ならびに再発様式と surgical margin

Surgical margin（以下，TW）を10mm 未満のもの，10以上20mm 未満のもの，20mm 以上取れたものに分け，無再発生存率をみると，20mm 以上 TW が確保された症例はそれ以下のものに比較して，有意（p<0.05）に良好であった（**Fig. 3**）. TW 20mm 以上の48例中7例は，腫瘍径5cm 以下の IM1の肝内転移を伴っていたが，この7例においても5年無再発生存率は40%と良好であった.

次に，単発再発例で腫瘍径5cm 以下，1区域以下の

Fig. 3 Free disease survival rates compared by surgical margins.
TW : Surgical margin

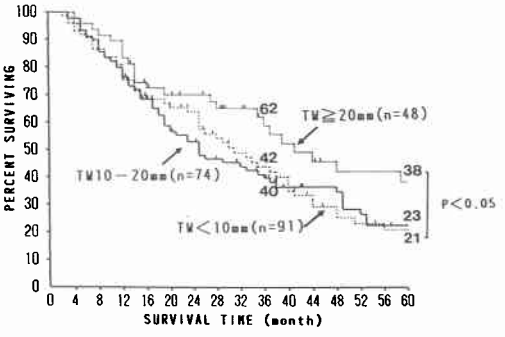


Fig. 4 Location of recurrence compared by surgical margins in the patients with segmental or less ranged resection for the small sized tumors (≦5cm).
TW : Surgical margin. surgical margin : at surgical margin. close : at same subsegment or close subsegment. distant : at distant subsegment from primary tumor in residual liver.

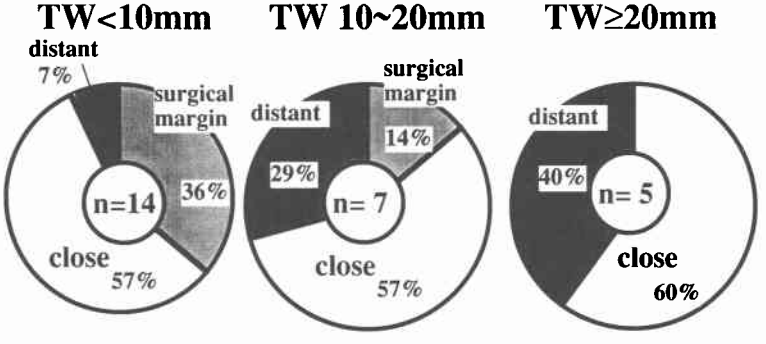
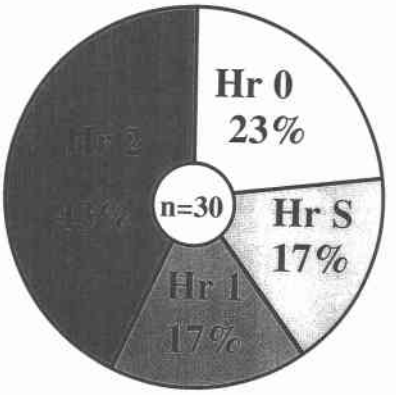


Fig. 5 Rate of extent resection in the disease free survivors more than 5 years.
Hr0 : Wedge resection. HrS : Subsegmentectomy.
Hr1 : Segmentectomy. Hr2 : Lobectomy.



切除例に限定し，再発部位により surgical margin の意義を検討した．TW の距離別に再発部位の頻度をみると，TW 10mm 以下のものでは近隣再発例が最も多く，さらに断端再発は36%であった．TW 10mm 以上，20mm 未満のものは断端再発は14%と減少し，遠方再発が29%と増加した．近隣再発の頻度は TW 10mm 未満のものと同程度であった．TW 20mm 以上のものの近隣再発は他群と同程度であったが，遠方再発の占める割合が40%と高頻度であった．すなわち TW が少ないほど，断端再発の頻度が高く，TW が多くなるほど断端再発は防止され，遠方再発の頻度が高くなる傾向が認められた（**Fig. 4**）．

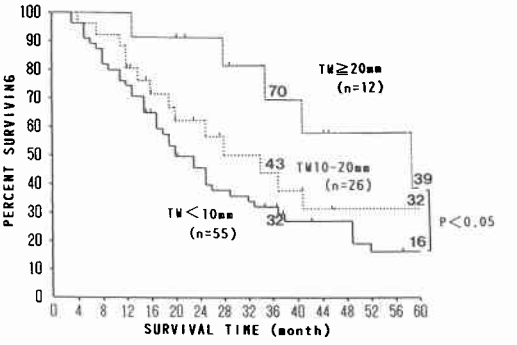
3．5年無再発生存例からみた小範囲切除の適応

1989年2月までに肝切除を施行した症例で，5年間無再発生存した30例を切除範囲別にみると，2区域切除例が43%と最も多かったが，楔状切除と亜区域切除を合わせた亜区域以下の症例も40%を占めていた．すなわち亜区域以下の小範囲切除でも5年無再発例を認めた（**Fig. 5**）．その亜区域以下切除例で5年無再発例と5年未満再発例の背景を比較した（**Table 1**）．腫瘍径は，5年無再発例では全例5cm 以下で，その平均は 3.1±1.2cm であった．腫瘍形態の肉眼分類では5年無再発例の70%が単結節型であったのに対し，5年未満再発例では，単結節型は35%であり，単結節周囲増殖型が40%と多かった．組織学的分化度では両群ともに中分化型が最も多かったが，5年無再発例では高分化型が20%にみられ，低分化型はみられなかった．DNA ploidy pattern は，5年無再発例は80%が diploidy pattern を示した．すなわち5年無再発例では生物学的悪性度の低い小さな腫瘍が多かった．

Table 1 Comparison of the no-recurrence more than 5 year group with the recurrence within 5 years group

	recurrence(−) n=10	recurrence(+) n=86
Tumor size (cm)	3.0±1.2	3.4±1.7
Tumor growth pattern		
• single nodular	70%	35%
• nodular growth with extranodular	10%	40%
• multinodular fused	20%	25%
Histological classification		
• well	20%	5%
• moderate	60%	75%
• poor	0%	11%
• unknown (necrosis)	20%	9%
DNA ploidy pattern		
• Diploidy	80%	47%
• Aneuploidy	10%	34%
• unknown	10%	19%

Fig. 6 Free disease survival rates compared by surgical margins in the patient with subsegmental or less ranged resection.
TW : Surgical margin



次に，亜区域切除例で TW の距離別に無再発生存率をみると，20mm 以上のものでは，3年70%，5年39%と TW 10mm 以下のものに比べ有意（$p<0.05$）に良好であった（**Fig. 6**）．亜区域以下の切除例で TW が20mm 以上確保された症例は，腫瘍が肝表面近傍に存在した症例であった．

考　察

治癒切除といえども肝切除後，再発が出現する症例は少なからず認められる．厳密には，これらを遺残再発と多中心発生の両者に分類し論じるべきであるが，

現段階ではその鑑別は困難である．よって本検討では両者を合わせ残肝再発とした．

治癒切除例における切除範囲別の検討では切除範囲が大きくなるほど予後は良好である傾向を示した．症例を比較的小さな5cm以下の腫瘍に限定すると，広範囲の切除例は有意に予後良好であり，小さな腫瘍ほど肝機能が許せば切除範囲を拡大し，治癒切除を行うことが重要と考えられた．切除範囲の拡大に伴うsurgical marginについても，20mm以上取れた症例は有意に予後は良好であった．しかしながらTW 10mm未満の症例とTW 10mm以上20mm未満の症例では差は認められず，TWは20mm以上確保された場合のみが予後に反映された．

予後決定因子をCoxの比例ハザードモデルで解析すると門脈侵襲，肝内転移度という腫瘍進行度と生物悪性度の1つである核DNA ploidy patternの3因子が上げられ，切除範囲やTW因子は前者の3因子に比べその重みは少なかった[2]．これは非治癒切除も含めて，全症例を対象として解析したことによるものと思われる．

単発再発例における再発部位をみると，最も多い部位は近隣再発であり，他の結果とも一致している[3]．また，TW 10mm未満のものでは再発例中断端再発の占める割合が36%と高率であったが，TWをより多く確保した症例ではその頻度は低下した．宮崎ら[4]はTW 3mm未満の症例に断端再発が多かったと報告している．本研究では10mmと13mmの2症例にも認められた．1例は腫瘍径10cmの大型肝癌でIM1の症例であり，残る1例は腫瘍径4cmの単発肝癌であった．画像診断に限界がある以上，TW 10mm以上でも断端再発には注意を要するものと考えられる．

肝癌取扱い規約においてはTWは10mmで（＋）と（－）に区分されているが，明確な根拠はない．われわれの検討[5]では，TWの有無別(10mm未満あるいは10mm以上）に，無再発生存率，および累積生存率を全症例で比較すると，各群間に有意差はみられないが，門脈腫瘍栓，肝内転移のないものに限定するとTW（＋）に比べTW（－）は有意に予後良好であった．今回TWをさらに20mmで区分し検討すると，TW 20mm以上の無再発生存率は良好であった．すなわち画像で認められない微小な肝内転移巣を切除する意味においてTWの十分な確保あるいは切除範囲の拡大が予後の向上に必要と考えられた．

一方，5年無再発生存例からみると，2区域以上の広範囲切除を行っている症例が43%と最も多かったが，亜区域以下の小範囲切除の占める割合も40%に認めた．しかし，亜区域以下の切除例は70%が単結節型で，悪性度の低い小肝癌症例であった．このような症例では，小範囲切除でも良好な予後が得られ，縮小手術の適応とも考えられた．しかしながら，術前の検査で確実な腫瘍進展度あるいは3cm以下の小さな腫瘍であっても高頻度[6]に認められる微小な肝内転移巣を把握できないのが現状であり，術前に縮小手術の可否を確実に決定することは困難である．肝機能上，亜区域以下に切除範囲を制約された症例でTWを確保できるものは肝表面近傍の腫瘍である．現時点で縮小術を安全に行えるものは，悪性度ならびに進行度の低い腫瘍で，肝表面に占居しているものであると考えられた．

文　献

1) 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
2) Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A et al: Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinoma —a univariate and multivariate analysis—. Cancer 65：1104—1110，1990
3) Nagao T, Inoue S, Yoshimi F et al: Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Ann Surg 211：28—33，1990
4) 宮崎正二郎，高崎　健，林　俊之ほか：肝細胞癌切除における肝切離面の癌浸潤と断端再発に関する検討．日消外会誌　26：1996—2002，1993
5) 山中若樹，岡本英三，藤元治朗ほか：肝細胞癌切除におけるsurgical marginの限界と意義．日癌治療会誌　26：2491—2501，1991
6) 光信正夫，岡本英三：肝細胞癌進展様式．肝・胆・膵　21：171—176，1990

The Significance of Resection Range and Surgical Margin for Hepatocellular Carcinomas

Kazutaka Furukawa, Eizo Okamoto, Naoki Yamanaka, Tsuyoshi Oriyama, Tsuneo Tanaka, Jiro Fujimoto, Eisuke Kawamura, Nobutaka Ichikawa, Wataru Tanaka, Tomoaki Yasui, Tatsuya Ando and Yoichi Kuroda
First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

The present study reports the significance of the resection range and surgical margin for hepatocellular carcinomas (HCC) based on the experience of 217 curative resection cases from 1981 through December 1992. In tumors less than 5 cm in size, the disease-free survival rate of lobectomy was much better than subsegmental or less extensive resection. When the prognosis was compared by surgical margin (SM), those with a SM of more than 20 mm showed a disease-free survival rate much better than shorter SM cases. In selected patients with segmental or less extensive resection of tumors less than 5 cm in size, the most frequent site of recurrence was the same subsegment or one adjacent subsegment to the site of the primary tumor. The incidence of recurrence at SM decreased with wider SM. These findings suggested that hepatectomy should obtain a wider surgical margin and a wider extent of resection. Twelve cases (40%) of 30 disease-free 5-year survivors had subsegmental or less extensive resection. Those patients' tumors were characterized by small size (≦5 cm), single nodule and diploidy. This suggest aht if the HCC is a lower biological grade of malignancy and small, a limited operation may be indicated.

Reprint requests: Kazutaka Furukawa First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine
1-1 Mukogawacho, Nishinomiya, 663 JAPAN