日消外会誌　28（3）：656～661，1995年

細小肝癌切除例における肝切除範囲と予後に関する検討

大手前病院外科，同　内科*

松田　康雄　位藤　俊一　瀬尾　雄二　初岡　慎一
伊藤　伸子　岩田　圭司　藤川　正博　大口　善郎
野村　康晴*　薮内以和夫*

細小肝癌切除耐術42例を対象に，肝切除範囲がその術後成績に及ぼす影響について検討する目的で，上記対象を，HrS以下の小範囲肝切除群（n＝28）とHr1以上の広範囲肝切除群（n＝14）の2群に分類しその背景因子，術後成績について比較検討した．

その結果，肝予備能を中心とした宿主側因子，腫瘍側因子については両群間に有意の差を認めず，手術因子についても切除肝重量，術中出血量を除けば両群間に有意の差を認めなかった．術後累積生存率は，小範囲切除群3年88%，5年54%，広範囲切除群3年100%，5年75%と後者において若干良好な傾向を認めるものの統計学的に両群間に有意の差を認めなかった．また，累積再発率においても有意の差を認めなかった．

以上の結果より，細小肝癌においては肝予備能上，広範囲肝切除が許容されない場合，HrS以下の小範囲肝切除にても十分良好な予後が期待できるものと考える．

Key words: small hepatocellular carcinoma, extent of hepatectomy, prognosis

はじめに

細小肝癌（small liver cancer）は，腫瘍最大径2cm以下の単発した肝癌であり，血管侵襲を伴わず，かつリンパ節転移，遠隔転移のないものはStage I肝癌と規定され一般的にその肝切除術後の予後は良好と考えられている[1)~6)]．しかし，細小肝癌は慢性肝疾患の経過観察中に発見される頻度が高く，したがって肝予備能の面から考えて必ずしも広範囲肝切除術が可能とは限らない．また，その必要性の是非に関する報告も少ない[7)~10)]．本研究においては，細小肝癌に対する肝切除範囲がその術後成績に及ぼす影響について検討する目的で，肝切除範囲別にその背景因子，術後成績について比較検討した．

対象および方法

1994年3月までに当施設にて肝切除術を施行した肝細胞癌は165例であり，うち42例（25%）が細小肝癌であった．また，細小肝癌切除例42例における術死例は認めなかった．本研究においてはこれら細小肝癌切除耐術42例を対象とした．

なお，細小肝癌切除耐術42例のうち，今回の検討においては統計学的処理の関係上，亜区域切除（HrS）以下の肝切除術が行われたものを小範囲肝切除群（28例），1区域切除（Hr1）以上の肝切除術が行われたものを広範囲肝切除群（14例）とした．

前記2群における宿主側背景因子，腫瘍側背景因子，手術因子および術後成績について比較検討した．最終生存確認日は1994年3月31日であり，したがって観察期間は113日より4,235日，平均1,320日であった．再発の確認は，超音波検査あるいはcomputed tomography（CT）にて肝内腫瘍性病変を検出し，血管造影および造影エコー法（enhanced ultrasonography：EU）[11)]にて確認した．また，α-fetoprotein（AFP）の経時的変動を参考とした．

累積生存率，累積再発率の算出にはKaplan-Meier法を用い，有意差の検定にはLogrank testを用いた．また，他の統計学的処理には，χ^2 test，Student-t testを用いp value 0.05以下をもって有意とした．

結　果

1．宿主側因子

小範囲肝切除群の年齢は，37歳より76歳（平均57.1歳）であり広範囲肝切除群の年齢，37歳より74歳（平均62.4歳）に比較し有意に若年者が多かった（$p<0.05$）．性別は，前者において男性25例，女性3例，後

＜1994年11月9日受理＞別刷請求先：松田　康雄
〒540　大阪市中央区大手前1－5－34　大手前病院外科

者において男性11例，女性3例と両群間に有意の差を認めなかった．

両群の臨床病期（clinical stage）は，小範囲肝切除群 stage I 20例（71%），stage II 8例（29%），広範囲肝切除群 stage I 9例（64%），stage II 5例（36%）と両群間に有意の差を認めなかった(**Table 1**)．stage III は認めなかった．また，ICG R_{15}値について比較してみても小範囲肝切除群20.2±8.9%(mean±SD)，広範囲肝切除群18.1±9.4%と，前者において ICG R_{15}値が若干高値を示す傾向が認められるものの両群間に有意の差を認めなかった（**Fig. 1**）．

切除肝における非腫瘍部肝実質の組織学的検索による併存肝病変について比較してみると，小範囲肝切除群においては慢性肝炎3例(11%)，肝硬変25例(89%)，広範囲肝切除群においては慢性肝炎5例(36%)，肝硬変9例（64%）と前者において肝硬変併存率が高値を示す傾向が認められるものの両群間に有意の差を認めなかった．

2．腫瘍側因子

細小肝癌切除42例における肉眼的血管侵襲(Vp, Vv 因子）は認めず，すべて Stage I 肝癌であった．しかし，組織学的検索においては記載の明らかな21例において8例（38%）に被膜内浸潤が，9例（43%）において被膜外浸潤が認められ，組織学的血管内侵襲は，40例中18例（45%）に認められた．また，分化度別では，高分化型11例（28%），中分化型24例（62%），低分化型4例（10%）と中分化型が大半を占めた．しかし，前述の因子と肝切除範囲間には有意の関連を認めなかった．切除標本における腫瘍径も，小範囲肝切除群1.7±0.3cm，広範囲肝切除群1.6±0.3cm と両群間に有意の差を認めなかった．

3．手術因子

肝切除範囲は，小範囲肝切除群 Hr0 6例，HrS 22例，広範囲肝切除群 Hr1 10例，Hr2 4例であった（**Table 2**）．切除肝重量は，前者において143±70g，後者において263±166g と後者において有意に高値を示した($p<0.05$)．

手術時間は，前者において414±124分，後者において354±145分と前者において延長傾向が認められたものの有意の差は認められなかった．しかし，術中出血量は前者において1,560±771ml，後者において1,116±783ml と前者において有意に高値を示した

Table 1 Comparison of clinical stage between minor hepatic resection and major hepatic resection for small liver cancer. There was no significant difference between two groups.

Clinical stage	I	II
Minor resection	20(71%)	8(29%)
Major resection	9(64%)	5(36%)

Fig. 1 Comparison of ICG R_{15} titer between minor hepatic resection and major hepatic resection for small liver cancer. There was no significant defference between two groups.

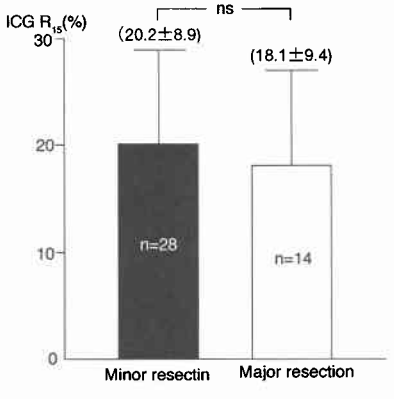
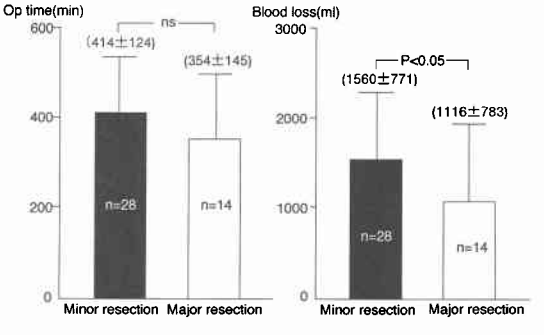


Table 2 Extent of hepatic resection

Extent of hepatic resecton	HrO	HrS	Hr1	Hr2
Minor resection	6(21%)	22(79%)		
Major resection			10(71%)	4(29%)

Fig. 2 Comparison of time and blood loss during operation between minor hepatic resection and major hepatic resection. There was no significant defference between two groups for operation time but blood loss was significantly defferent between two groups ($p<0.05$).



(p<0.05)（**Fig. 2**）.

TW因子に関しては，小範囲肝切除群28例中16例(57%)，広範囲肝切除群14例中10例(71%)がTW(−)であり，したがって全体としては細小肝癌切除42例中26例（62%）に絶対治癒切除術が行われた．しかし，両群間においてTW因子に関する有意差は認められなかった．

4．術後成績

術後合併症としては，小範囲肝切除群28例において3例（10.7%）に肝不全が，2例（7.1%）に消化管出血が，1例（3.6%）に腎不全が，全体として6/28（21.4%）に合併症が認められ，広範囲肝切除群においては，1例(7.1%)に消化管出血が，1例(7.1%)に腹腔内膿瘍が，全体として2/14（14.3%）に合併症が認められた．しかし，両群間における合併症発生率には有意の差は認められず，術死例も認められなかった．

細小肝癌切除42例の術後累積生存率は，3年92%，5年61%，10年38%であった．肝切除範囲別に累積生存率を比較してみると，小範囲肝切除群3年88%，5年54%，10年35%，広範囲肝切除群3年100%，5年75%，9年38%と広範囲肝切除群において良好な傾向が認められるものの両群間に有意の差を認めなかった（**Fig. 3**）.

術後累積再発率を，肝切除範囲別に比較してみると，小範囲肝切除群3年36%，5年51%，10年61%，広範囲肝切除群3年38%，5年51%と両群間に有意の差を認めなかった（**Fig. 4**）．細小肝癌切除再発例は，15例であるが全例残肝再発であった．肝切除範囲別再発腫瘍数は，小範囲肝切除群，単発6/10（60%），多発4/10（40%），広範囲肝切除群，単発4/5（80%），多発1/5（20%）と両群間に有意の差を認めなかった．両群を通じ単発再発例は10例(67%)，多発再発は5例(33%)であったが，再発までの期間はおのおの729±465日，907±265日と有意の差を認めなかった．

TW因子と累積再発率について検討してみると，TW（−）3年37%，5年46%，TW（+）3年36%，5年57%，10年72%と両群間に有意の差を認めなかった（**Fig. 5**）.

非癌部肝実質の組織診断による肝硬変の有無と累積再発率について検討してみると，肝硬変群3年37%，5年55%，10年64%，慢性肝炎群3年36%，5年36%，9年36%と慢性肝炎群において遠隔期の再発率が低値を示す傾向が認められたが両群間に統計学的有意差は

Fig. 3　Survival curves for minor hepatic resection and major hepatic resection calculated by the Kaplan-Meier method. There was no significant defference between two groups.

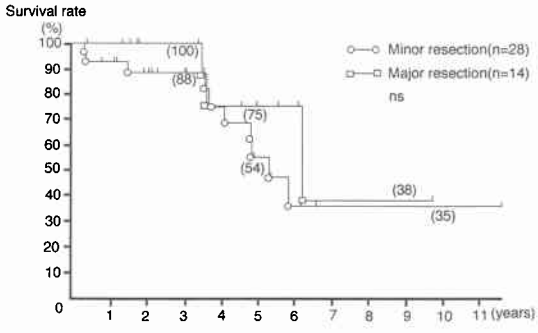


Fig. 4　Curves of rate of recurrence for minor hepatic resection and major hepatic resection calculated by the Kaplan-Meier method. There was no significant defference between two groups.

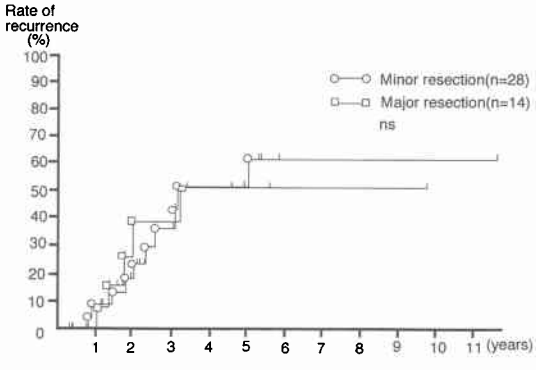


Fig. 5　Curves of rate of recurrence for TW (−) and TW (+) calculated by the Kaplan-Meier method. There was no significant defference between two groups.

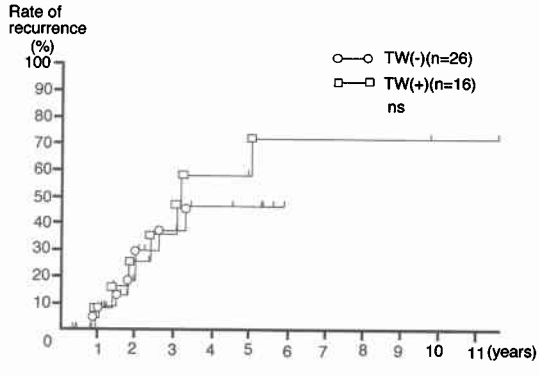
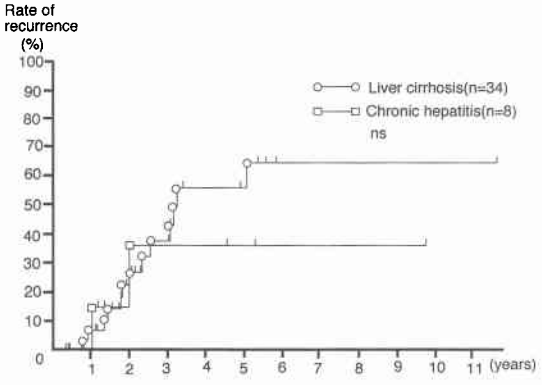


Fig. 6 Curves of rate of recurrence for liver cirrhosis and chronic hepatitis by calculated the Kaplan-Meier method. There was no significant defference between two groups.



認められなかった（**Fig. 6**）.

なお，両群ともに初回手術後には肝動脈塞栓術あるいは化学療法は全く行われておらず，小範囲肝切除群再発例10例中9例（90%）に再肝切除術が行われ，うち4例に再々肝切除術が行われた．また，広範囲肝切除群再発例5例中4例（80%）に再肝切除術が行われ，うち2例に再々肝切除術が行われた．術後，化学療法を併用した肝動脈塞栓術が行われたのは，小範囲肝切除群再発例のうち再手術の行われなかった1例（MMC 40mg，ADM 80mg，Lipiodol 19ml）と広範囲肝切除群再手術後再再発例の1例（MMC 20mg，ADM 40mg，Lipiodol 8ml）のみであった．

考　察

細小肝癌は，慢性肝疾患の経過観察中に定期的超音波検査にて発見される頻度が高く[2)3)11)]，したがって肝硬変を主体とする慢性肝疾患の併存率は高率である．慢性肝疾患においては，その進行度に応じた肝予備能の低下が認められ必ずしも広範囲肝切除術が可能とは限らない．

細小肝癌は，肉眼的進行度という点では早期のものが多く，今回の検討でも全例Stage Iであった．早期肝癌に対する肝切除術の予後は，一般的に良好と考えられているが[1)~6)]，予後決定因子における肝切除範囲の意義に関する報告は少ない[7)8)12)13)]．

細小肝癌を含め腫瘍径5.0あるいは3.0cm以下，腫瘍数3個以内の小型肝癌切除後の予後決定因子としては，腫瘍数，被膜浸潤，肝内転移，血管内浸潤，腫瘍の生物学的悪性度などの腫瘍側因子の重要性があげられている[5)~7)12)13)]．これらの因子は，肝癌切除時の取り残し再発因子として重要であると考えられる．

小型肝癌に対する肝切除範囲と予後に関する報告においては一般的に広範囲肝切除群における良好な成績が報告されている[7)8)12)13)]．広範囲肝切除術を2区域（Hr2）以上とするか1区域（Hr1）以上とするかという点には問題があるが，今回の検討においては広範囲肝切除群をHr2以上とする広範囲肝切除群の症例数が極端に減少し統計学的処理が困難となるため，Hr1以上を広範囲肝切除群とした．今回の検討においても広範囲肝切除群における累積生存率は，小範囲肝切除群に比較し良好な傾向が認められた．中島ら[8)]は3cm以下，3個以内の肝癌に対する肝切除後の予後決定因子として肝切除範囲の重要性について報告している．しかし，この報告においては腫瘍径，腫瘍数からみて必ずしも早期肝癌が対象とされているとは言い難い．また，野波ら[13)]はStage I，II肝癌に対するTW因子と広範囲肝切除術の意義について言及している．しかし，本報告においてもその統計学的有意性は示されていない．Torii ら[7)]の報告によれば1.5cm以下の肝癌においては小範囲肝切除群においても術後成績は良好であるとされている．

細小肝癌における残肝再発因子としてはsecond primaryとしての再発も無視できない．本邦の大部分の肝癌がB型，C型肝炎Virusに起因する慢性肝疾患に発生母地をもっている事実を考慮すると，腫瘍側因子に対する広範囲肝切除術のみで肝癌に対する外科的対処が十分とは言い難い．前述したごとく，細小肝癌例においては慢性肝疾患併存率が高く，今回の検討においても全例が慢性肝疾患を合併しており81%（34/42）が組織学的に肝硬変と診断された．このような背景因子を考慮すると，細小肝癌に対する肝切除術においては必ずしも広範囲肝切除が許容されるとは限らない．言い換えれば，細小肝癌に対し広範囲肝切除が可能な場合は併存肝病変の進行度が比較的軽度であることになる．第11回全国原発性肝癌追跡調査報告[14)]におけるCoxの比例ハザードモデル多重回帰分析による予後決定因子においてもAFP，腫瘍径，腫瘍数などの腫瘍側因子が最も重視されているが，次に重要な因子としては併存肝病変の重要性があげられている．したがって広範囲肝切除術の可能な肝予備能良好群においてはsecond primaryとしての残肝再発を含めその再発率および死亡率が低下することが予想される．

今回の検討においては，Stage I細小肝癌に対する広

範囲肝切除群と小範囲肝切除群間において背景因子としての肝疾患の進行度および腫瘍側因子に有意の差を認めず，術後生存率，再発率を含め術後成績においても両群間に有意の差を認めなかった．また，残肝再発例についてみても67%（10/15）が単発再発であり，術後遠隔期の残肝再発が慢性肝炎群に比べ肝硬変群において高率である傾向が認められた．残肝再発が初回手術時の取り残し再発かsecond primaryとしての再発なのかの鑑別は困難であるが，前述の結果などを考慮すると細小肝癌切除後の再発にはsecond primaryとしての再発が多大に関与していることが予想される．もし，Stage I細小肝癌において術前画像診断にて描出しえない微小肝内転移巣あるいは脈管侵襲が存在したとすれば，それは厳密な意味ではStage I細小肝癌でなかったことになる．したがって，Stage I細小肝癌に対する術前診断は，現在存在しうるすべての画像診断を駆使して厳密なStage診断がなされねばならない．そういう意味で筆者らは，微小肝癌および肝内転移巣の検出能において現在最も鋭敏な検査法として評価されている炭酸ガスmicrobubblesの肝動脈内注入法による造影エコー法[9)15)]を用いている．

細小肝癌切除後の再発にsecond primaryあるいはthird primaryとしての再発が少なからず関与しているとすれば，その予後決定因子としては初回手術時の肝切除範囲の拡大よりも再発肝癌に対する治療が重要な因子となる．筆者ら[16)17)]は，そういう意味での再発肝癌に対する再手術の重要性について報告してきた．再発肝癌に対し再肝切除術を施行するに当たっては肝癌再発時における耐術可能な肝予備能の存在が必須条件である．そういう意味でも，Stage I細小肝癌に対する肝切除範囲は根治性の得られる最小範囲に留めるのが妥当であり，肝予備能の限界に至る広範囲肝切除術は必ずしも必要ではないと考える．

文　献

1) Tang ZY, Yu TQ, Zhou XD et al: Surgery of small hepatocellualr carcinoma. Analysis of 144 cases. Cancer **64**：536—541，1989
2) 見市　昇，三村　久，浜崎啓介ほか：肝部分切除が施行された細小肝癌の予後．肝臓　**30**：1617—1622，1989
3) 内野純一，宇根良衛，佐藤裕二ほか：細小肝癌の診断と治療．日外会誌　**87**：1148—1151，1986
4) 松田康雄，中島邦也，藤川正博ほか：細小肝癌切除例の遠隔成績の検討．日消外会誌　**24**：805—812，1991
5) Makuuchi M, Kosuge Y, Takayama Y et al: Surgery for small liver cancer. Semin Surg Oncol **9**：298—304，1993
6) Haratake J, Takeda S, Kasai T et al: Predictable factors for estimating prognosis of patients after resection of hepatocellular carcinoma. Cancer **72**：1178—1183，1993
7) Torii A, Nonami T, Harada A et al: Extent of hepatic resection as a prognostic factor for small, solitary hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol **54**：13—17，1993
8) 中島保明，長渕英介，佐藤直樹ほか：最大径3cm以下の肝細胞癌に対する切除症例の検討．日外会誌　**93**：1087—1090，1992
9) Matsuda Y, Yabuuchi I: Hepatic tumors: US contrast enhancement with CO_2 microbubbles. Radiology **161**：701—705，1986
10) Shirabe K, Kanematsu T, Matsumoto T et al: Factors linked to early recurrence of small hepatocellualr carcinoma after hepatectomy: Univariate and multivariate analysis. Hepatology **14**：802—805，1991
11) 高山忠利，幕内雅敏，高安賢一ほか：小型肝細胞癌の早期診断—肝切除235症例における病巣検出状況と効果的発見法の検討—．肝臓　**29**：1374—1381，1988
12) Lai ECS, Ng IOL, Path MRC et al: Hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: The Queen Mary Hospital experience. World J Surg **15**：654—659，1991
13) 野波敏明，岸本若彦，原田明生ほか：肝細胞癌における広範囲肝切除術の意義．日外会誌　**92**：1602—1607，1991
14) 日本肝癌研究会編：第11回全国原発性肝癌追跡調査報告．日本肝癌研究会，京都，1994
15) Kudo M, Tomita S, Tochio H et al: Hepatic focal nodular hyperplasia: Specific findings at dynamic contrast-enhanced US with carbon dioxide microbubbles. Radiology **179**：377—382，1991
16) Matsuda Y, Ito T, Oguchi Y et al: Rationale of surgical management for recurrent hepatocellualr carcinoma. Ann Surg **217**：28—34，1993
17) 松田康雄，位藤俊一，大口善郎ほか：肝癌再発に対する治療様式—外科的治療の意義—．外科　**56**：602—607，1994

Analysis of the Relationship between Extent of Hepatic Resection and Postoperative Prognosis for Samll Solitary Hepatocellular Carcinoma

Yasuo Matsuda, Toshikazu Ito, Yuji Seo, Shinichi Hatsuoka, Nobuko Ito,
Keiji Iwata, Masahiro Hujikawa, Yoshiro Oguchi,
Yasuharu Nomura* and Iwao Yabuchi*
Department of Surgery and Department of Internal Medicine*, Otemae Hospital

In the present study we investigated the influence of the extent of hepatic resection on postoperative prognosis for solitary hepatocellular carcinoma (HCC) smaller than 2 cm in diameter. Forty two patients with small primary HCC underwent curative hepatic resection without any operative deaths. Twenty-eight of these 42 patients underwent minor hepatic resection limited to subsegmentectomy, and the remaining 14 patients underwent major hepatic resection more extensive than segmentectomy. Background and postoperative prognosis were compared between these two groups. There were no statistically significant difference between the two groups in background factors including reserve of liver function, stage of disease and various factors related to the operative procedure. There was no statistically significant difference in the incidence of postoperative complications between the two groups. The survival rates at 3 and 5 years in the group with minor hepatic resection were 88% and 54%, respectively. They were 100% and 75%, respectively, in the other group. The survival rate of the latter group tended to be better than that of the former group. However, the difference did not reach statistical significance. The rate of recurrence was not significantly different between the two groups. In conclusion, if limited hepatic resection is expected to be sufficiently curative, it should be considered for small solitary HCC in the early stage.

Reprint requests: Yasuo Matsuda Department of Surgery, Otemae Hospital
1-5-34 Otemae, Chuuo-ku, Osaka, 540 JAPAN