

再発からみた肝細胞癌に対する手術術式に関する検討

徳島大学医学部第1外科

余喜多史郎 福田 洋 大西 隆仁 石川 正志
原田 雅光 和田 大助 田代 征記

肝細胞癌切除後1年半以上経過例52例につき、再発形式からみた初回肝切除術式について検討した。再発例は24例(46.2%)であった。87.5%が術後1年半未満に再発し、22例が残肝再発であった。断端再発は3例。すべてTW(+)で、うち2例は腫瘍径5cm以上であった。根治度別の5生率は治癒切除(n=28)が23.0%、非治癒切除(n=24)が70.8%、再発率はおのおの53.6%、37.5%であった。非治癒切除の理由としては腫瘍占居範囲(H)が切除範囲(Hr)より大きい(H>Hr)ことが79.2%で最も多かった。切除範囲では区域切除以上より亜区域切除以下群のほうが再発率が低い傾向であった。さらに腫瘍径5cm以下でHrSとHr0を比較すると再発率、累積生存率ともに有意差はなく、HrS群で良好とはいえなかった。したがって、5cm以上の肝癌はHr>Hの拡大切除が必要であり、一方5cm以下ではHr≥Hにこだわらず、縮小手術が可能と思われた。

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatic resection, recurrence after surgery

はじめに

肝細胞癌に対する肝切除範囲は術前肝機能(肝予備力)と腫瘍側因子とくに腫瘍径により決定される為、他消化管手術にくらべて切除範囲に関して選択の余地は少ない。さらに、肝切除後残肝再発が多く、術後多中心性発癌の可能性¹⁾や、系統的切除と部分切除で無再発生存率、遠隔成績で差がないことなどが報告されており²⁾、取扱い規格的での治癒切除といえども再発について必要かつ十分な切除かどうか疑問であるといわざるをえない。そこで今回われわれは肝切除後の再発様式とくに残肝再発を検討し、再発の面から手術術式について検討を行ったので報告する。

対象と方法

1. 1985年1月から1994年6月30日までに当科で施行した肝細胞癌に対する初回肝切除例のうち、術後1年半以上経過例は55例で、このうち絶対非治癒切除2例、術死1例(1.8%)を除いた52例を対象として肝切除術式と再発につき検討を行った。これら症例はすべて当科ならびに関連病院で経過観察が行われており消息不明例はなかった。

性別は男性44例、女性8例、年齢は38~73歳、平均59.0±9.0歳であった。単発例44例、多発例8例で、全

例慢性肝疾患を有し、組織学的にはz0:5例、z1:28例、z2:19例であった。Stage分類ではStage I 8例、Stage II 31例、Stage III 9例、Stage IV 4例であった。平均観察期間は928±555日で、52例中再発例は24例(46.2%)であった。検討項目は再発診断時の再発状況、手術術式と再発、Stage分類ならびに肝予備力と再発率である。

2. 当科における術後定期検診と再発確認方法

当科では退院後2週間に1度の外来受診を行い、1~2か月に1度の腹部超音波検査(US)、 α -fetoprotein (AFP)、protein induced by vitamin K absence or antagonist (PIVKA-II)など腫瘍マーカーの測定、半年に1度のcomputed tomography (CT)またはmagnetic resonance imaging (MRI)検査を行っている。なお、再発には肝内転移によるものと、いわゆる異時性の新たな発癌(多中心性発生)が含まれるが現時点では両者の正確な鑑別は困難であり、今回の検討では両者を一緒にして再発として扱った。また、腫瘍径については、多発再発例の場合その最大腫瘍径を、その症例の腫瘍径として扱った。

3. 当科における肝切除術式

肝区域、亜区域は原発性肝癌取扱い規約³⁾に、また亜区域の命名はCouinaud⁴⁾に基づき分類した。取扱い規約では亜区域に至らない切除をすべてHr0として扱っている。しかし、われわれは亜区域に至らない切

<1995年4月5日受理>別刷請求先: 余喜多史郎

〒770 徳島市蔵本町2丁目50 徳島大学医学部第1外科

除 (Hr0) を HrS' と Extirpation (Ext.) に分けて扱った。

HrS' : 完全な亜区域切除には至らない部分切除であるが術中超音波で腫瘍支配門脈を同定, 色素を注入し肝切離を行った亜々区域切除。

Ext. : 摘出術 (Extirpation) や部分切除など HrS' 以下の非解剖学的切除。

なお, 多発例に対しては腫瘍個数 3 個以内を手術適応とした。

4. 術前肝予備力の評価方法と術式選択

術前肝予備力の評価は水本ら⁹⁾の方法に基づき算出し, 小数点以下第 2 位を四捨五入し total risk (TR) として表した。そして, 肝切除範囲に関して TR が 1.5 未満では 3 区域切除, 2.5 未満では 2 区域切除, 3.0 未満では 1 区域切除, (ただし, 外側区域についてはその切除体積に応じて 3.5 未満まで可能), 3.5 未満では亜区域切除, 4.0 未満では部分切除を安全許容限界として肝切除を行った。

5. 根治度分類, Stage 分類, TW (surgical margin) などはすべて原発性肝癌取扱い規約³⁾に従った。

生存率は Kaplan-Meier 法で算出, 平均値は平均土標準偏差 (mean±SD) で表し, 有意差検定は Chi-square test, または Generalized-Wilcoxon test で行い, 危険率 5% 以下を有意差ありとした。

成績

1. 再発診断時の再発状況

(1) 再発時の確定診断方法

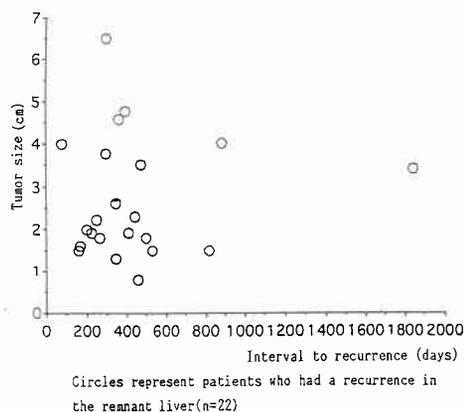
再発例 24 例中 19 例 (79.1%) は腹部超音波検査で, 3 例 (12.5%) は AFP 検査, 2 例 (8.3%) は CT 検査で最初に再発が疑われた。再発の確診は 11 例 (45.8%) を血管造影検査で, 7 例 (29.2%) を CT 検査, 6 例 (25.0%) を生検ならびに組織診で行った。

(2) 再発までの期間と腫瘍径

再発症例 24 例の再発までの期間は術後 78 日から 1837 日 (中央値 359 日) であった。術後半年以内再発が 3 例 (12.5%), 半年から 1 年以内が 10 例 (41.7%), 1 年から 1 年半以内が 8 例 (33.3%), 1 年半以上が 3 例 (12.5%) で, 1 年半未満の再発例が 87.5% を占めた。

残肝再発結節の腫瘍径についてみると, 2cm 未満が 10 例 (45.5%), 2cm 以上 3cm 未満 4 例 (18.2%), 3cm 以上 4cm 未満 3 例 (18.2%), 4cm 以上 5cm 未満 4 例 (18.2%), 5cm 以上 1 例 (4.5%) であった。最大腫瘍径は 6.5cm で, 右葉切除後の断端再発症例であった。4cm 以上で発見された 4 例は断端ないし切除部近傍

Fig. 1 Relationship between a interval from operation to recurrence and tumor size at the time of recurrence. There was no relation between tumor size and interval to recurrence.



の区域に再発をきたした結節であった。再発までの期間と腫瘍径の間には相関関係 (相関係数 $r=0.083$, $p=0.713$) は認めなかった (**Fig. 1**)。

(3) 再発形式

残肝再発が 24 例中 22 例 (91.6%) で, 2 例がリンパ節 (13 番) 再発であった。遠隔転移は認めなかった。残肝再発 22 例中, 単発再発は 7 例 (31.8%), 2~3 個再発は 11 例 (50.0%), 4 個以上の多発再発は 4 例 (18.2%) であった。

断端再発は 3 例 (13.6%) にみられ, いずれも同時に他区域にも再発を認めた。2 例は初回手術時腫瘍径が 5cm 以上で右葉切除後, 断端と外側区域に, 他の 1 例は初回肉眼型が多結節癒合型で外側区域切除後, 断端と右葉再発をきたしていた。3 例ともに TW (+) 例であった。初回手術時切除部位と同葉で他区域再発は 6 例 (27.2%) で, うち 2 例は対側葉にも再発を認めた。同葉同区域再発は 5 例 (22.7%) で, うち 3 例は対側葉にも再発を認めた。すなわち切除葉と同葉のみに再発をきたしたのは 6 例 (27.2%) であった。対側葉再発は 4 例 (18.2%) であった。残肝多発再発は 4 例 (18.2%) で, 1 例は Vp2 症例で前区域切除, 1 例は腫瘍径 4.2cm, 単結節型で後区域切除, 2 例はそれぞれ多結節型, 単結節型で右葉切除を施行した症例であった (**Table 1**)。

2. 手術術式と再発

(1) 手術根治度と再発

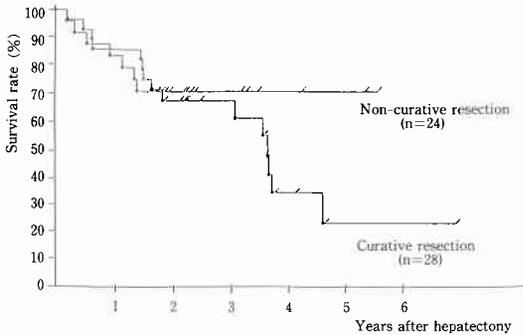
52 例中, 治癒切除例は 28 例 (53.8%), 非治癒切除例

Table 1 Relationship between recurrence site and operative curability (n=24)

| Recurrence site | n | Curability | | TW | |
|---|---|-------------|-----------------|-----|-----|
| | | Curative R. | Non-curative R. | (+) | (-) |
| Marginal recurrence | 3 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| Ipsilateral, other seg. | 6 | 5 | 1 | 5 | 1 |
| Ipsilateral, same seg. | 5 | 1 | 4 | 4 | 1 |
| Contralateral | 4 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| Multiple recurrences over the whole liver | 4 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| Lymph node mets | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 |

seg.: Segment, mets: Metastases, TW (+): Resection margin positive
TW (-): Resection margin negative, R.: Resection

Fig. 2 Cumulative survival rate after curative or noncurative hepatic resection for HCC. The difference in survival between the groups was not statistically significant.



は24例(46.2%)であった。1年、3年、5年累積生存率は治癒切除群で85.2%、67.6%、23.0%、非治癒切除群で83.0%、70.8%、70.8%で有意差は認めなかった(Fig. 2)。また無再発生存率でも治癒切除群では1年60.5%、3年29.1%、4年29.1%、非治癒切除群1年71.0%、3年58.2%、5年29.1%で両群間に差は認めなかった。

再発率では治癒切除群は28例中15例(53.6%)、非治癒切除群が24例中9例(37.5%)でむしろ治癒切除群で高い傾向にあった。さらに非治癒切除群で5cm以下単発例の再発率は15例中3例(20.0%)と低かった。しかし5cmを越える症例の非治癒切除群の再発率は2例中2例(100%)と高く、しかも断端再発であった。

一方、多発群ではおのおの結節に対して主に Hr0の切除を行った7例が非治癒切除、右葉切除を行った1例が治癒切除となったが、再発率は8例中5例

Table 2 Relationship between recurrence and operative curability

| Curability | Solitary tumor | | Multiple tumors | Total |
|-------------------------------|----------------|------------|-----------------|---------------|
| | ≤ 5 cm | 5 cm < | | |
| Curative Resection (n=28) | 13/25 (52.0%) | 1/2 (50%) | 1/1 (100%) | 15/28 (53.6%) |
| Non-curative Resection (n=24) | 3/15 (20%) | 2/2 (100%) | 4/7 (57.1%) | 9/24 (37.5%) |
| Total | 16/40 (40.0%) | 3/4 (75%) | 5/8 (62.5%) | 24/52 (46.2%) |

number of recurrences/number of cases (recurrence rate)

(62.5%)であった(Table 2)。

死亡原因についてみると治癒切除群で14例(50.0%)が死亡しており、6例(42.9%)が現病死、5例(35.7%)が肝不全死、心不全、感染症、急性胃粘膜病変(AGML)がおのおの1例であった。非治癒切除群では7例(29.2%)が死亡しており、現病死3例(42.9%)、肝不全3例(42.9%)、脳梗塞が1例であった。

(2) 相対的非治癒切除の理由

腫瘍占居範囲(H)が切除範囲(Hr)より大きい症例が19例(79.2%)と最も多く、H2>HrSまたはHr0が5例。これらはすべて多発例に対して2か所以上の切除を行った症例であった。その他H1>HrS 1例、Hs>Hr0 13例であった。また、Stage IV-Aが3例、リンパ節転移、腫瘍径5cm以上かつTW(+)がおのおの1例であった(Table 3)。

(3) 切除範囲と再発率

多発例を除いた44例について再発率をみると、葉切除(Hr2)では5例中3例(60.0%)、区域切除(Hr1)

Table 3 Causes of the non-curative resection (n=24)

| Etiology | Number of patients (%) |
|---------------|------------------------|
| H>Hr | 19(79.2%) |
| H2>HrS or HrO | 5 |
| H1>HrS | 1 |
| Hs>HrO | 13 |
| Stage IV-A | 3(12.5%) |
| N (+) | 1 (4.2%) |
| >5cm, TW (+) | 1 (4.2%) |

H: hepatic disease, Hs: disease involving a subsegment, H1: disease involving one segment, H2: disease involving two segments, Hr: hepatic resection, HrS: subsegmentectomy, HrO: hepatic resection less extensive than a subsegmentectomy, N (+): positive lymph nodes, TW (+): resection margin positive

Table 4 Recurrence rate as a function of the type of hepatic resection (Hr) in patients with solitary tumor (n=44)

| Extent of resection | Tumor size | | Total |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|
| | ≤5cm | 5cm< | |
| Hr2 | 1/2 (50%) | 2/3(66.7%) | 3/5 (60%) |
| Hr1 | 4/6 (66.7%) | — | 4/6 (66.7%) |
| HrS | 7/17(41.2%) | 1/1(100%) | 8/18(44.4%) |
| HrO | HrS' | 2/9 (22.2%) | — |
| | Ext. | 2/6 (33.3%) | — |
| | | | 4/15(26.7%) |

number of recurrences/number of cases (recurrence rate)

Hr2: Resection of two segments, Hr1: Resection of one segment, HrS: Subsegmentectomy, HrO: Resection of less than one subsegment, HrS': Systemic hepatectomy less extensive than a subsegmentectomy, Ext.: Extirpation

では6例中4例(66.7%), 亜区域切除(HrS)では、18例中8例(44.4%), 亜区域以下切除(HrO)では15例中4例(26.7%)であった。さらに亜区域切除以下の切除での再発率はHrS'群で22.2%, Ext. 群で33.3%であり、いずれも断端再発は認めなかった(**Table 4**)。

(4) 腫瘍径5cm以下症例に対する亜区域切除(HrS)とそれ以下切除(HrO)の再発率、累積生存率の比較

症例数はHrS群17例、HrO群20例(うち5例は多発例)であった。背景因子についてみると、年齢ではHrS

群63.5±7.6歳、HrO群60.0±8.9歳、腫瘍径ではそれぞれ3.0±1.2cm, 3.0±1.0cm, 病理学的因子ではHrS群でvp1 6例(35.2%), fc-inf (+) 11例(64.7%), im1 4例(23.5%), HrO群ではそれぞれ4例(20%), 16例(80%), 4例(20%)であった。肝予備力(TR)ではHrS群, HrO群それぞれ2.3±0.5, 2.4±0.6, 経過観察期間はそれぞれ825±490日, 962±475日で、いずれの因子にも有意差は認めなかった。

再発率についてみるとHrS群は17例中7例(41.2%), 治癒切除例46.7%, 非治癒切除例では0%であった。HrS群で非治癒切除となった2例はいずれも亜区域境界領域に腫瘍が存在していた症例であった。一方、HrO群では20例中7例(35.0%), 治癒切除例33.3%, 非治癒切除例35.3%であった。すなわち再発率に関しては両群間で有意差は認めなかった(**Table 5**)。

次に累積生存率について検討するとHrS群では1年76.3%, 3年64.9%, 4年35.8%であったのに対して、HrO群では1年94.8%, 3年85.0%, 5年63.7%と

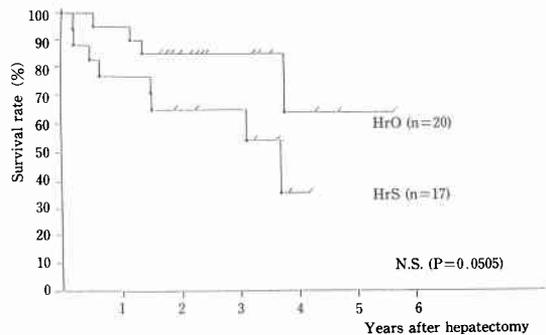
Table 5 Comparison of the recurrence rates after subsegmentectomy (HrS) with hepatectomy less extensive than a subsegmentectomy (HrO) in patients with tumors less than 5 cm in diameter

| | Curative R. | Non-curative R. | Total |
|-----|-------------|-----------------|-------------|
| HrS | 7/15(46.7%) | 0/2 (0%) | 7/17(41.2%) |
| HrO | 1/3 (33.3%) | 6/17(35.3%) | 7/20(35.0%) |

number of recurrences/number of cases (recurrence rate)

R.: resection

Fig. 3 Cumulative survival rate after subsegmentectomy (HrS) or hepatic resection less extensive than a subsegmentectomy (HrO). The difference in survival between the groups was not statistically significant.



有意差はないが、むしろ Hr0群で良好な傾向を示す (p=0.0505) 成績であった (Fig. 3)。さらに Hr0群、単発例の4年累積生存率は HrS'群で83.2%、Ext. 群 77.5%と高く、4年無再発生存率でも両群ともに 66.7%であった。

死亡原因についてみると HrS 群では8例(47.1%)が死亡しており、肝不全4例(50.0%)、現病死2例(25.0%)、心不全、感染症がおのおの1例であった。一方、Hr0群では4例(20.0%)が死亡しており、肝不全3例(75.0%)、脳梗塞1例で、現病死はなかった。

(5) TW と再発率

腫瘍径5cm以下の単発例40例でみると、TW (+) は22例、TW (-) は18例であった。再発率は TW (+) は40.9%、TW (-) は38.9%で差は認めなかった (Table 6)。しかし、全症例でみると、TW (+) では3例が断端再発を来しており、対側葉再発、多発再発では TW (+) と TW (-) で差は認めなかったが、同側葉再発は11例中9例が TW (+) であった (Table 1)。また、TW (+) の理由としては22例中11例(50%)が主要門脈、肝静脈に接していた症例であった。

Table 6 Recurrence rates in relation to disease in the resection margin and operative curability in patients with solitary tumors less than 5 cm in diameter (n=40)

| | TW(+) | TW(-) | Total |
|------------------------|--------------|--------------|---------------|
| Curative resection | 7/14 (50.0%) | 6/11 (54.5%) | 13/25 (52.0%) |
| Non-curative resection | 2/8 (25%) | 1/7 (14.3%) | 3/15 (20.0%) |
| Total | 9/22 (40.9%) | 7/18 (38.9%) | 16/40 (40.0%) |

TW(+): surgical margin positive. TW(-): surgical margin negative. recurrences/cases (recurrence rate)

Table 7 Recurrence rates in relation to macroscopic staging and curability

| Stage | Curative resection | Non-curative resection | Total |
|-------|--------------------|------------------------|---------------|
| I | 3/8 (37.5%) | — | 3/8 (37.5%) |
| II | 12/19 (63.2%) | 4/12 (33.3%) | 16/31 (51.6%) |
| III | 0/1 (0%) | 2/8 (25%) | 2/9 (22.2%) |
| IV | — | 3/4 (75%) | 3/4 (75%) |
| Total | 15/28 (53.6%) | 9/24 (37.5%) | 24/52 (46.2%) |

number of recurrences/number of cases (recurrence rate)

3. Stage 分類と再発率

再発率は Stage I 3/8 (37.5%)、Stage II 16/31 (51.6%)、Stage III 2/9 (22.2%)、Stage IV 3/4 (75%) で、各 Stage 間に有意差は認めなかった。Stage II 症例では治癒切除で63.2%、非治癒切除で33.3%の再発率を認めたが有意差は認めなかった (Table 7)。

4. 肝予備力と再発

対象症例52例すべて安全許容範囲内で手術を行った。37例は許容限界よりも切除範囲を縮小し手術を行ったが、これら症例の再発率は37例中15例で40.5%であった。

一方、許容限界で手術を行ったのは15例で再発をきたしたのは9例(60%)であった (Fig. 4)。

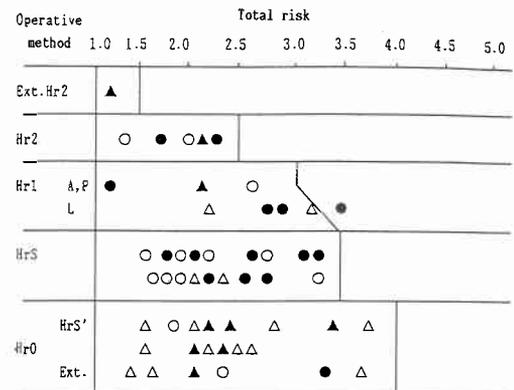
5. 3年以上無再発生存例の検討

3年以上無再発生存例は3年以上経過29例中9例(31.0%)であった。腫瘍径は1.2cmから5.0cmで平均 3.1±1.0cm ですべて単発例であった。

病理組織学的因子では fc (+) 例が9例中7例(77.8%)、すべて vp 0-1、im 0-1であった。肝予備力 (TR) は平均2.1±0.5で肝機能の良好な症例であった。

手術根治度については治癒切除4例、非治癒切除5

Fig. 4 Relationship between total risk measured by multivariate analysis preoperatively and operative method



Ext.Hr2: Extended resection of two segments, Hr2: Resection of two segments, Hr1: Resection of one segments, (A; anterior segment, P; posterior segment, L; lateral segment), HrS: Resection of one subsegment, Hr0: Resection of less than one segment, HrS': systemic resection less than one subsegment, Ext.: extirpation etc. Circles represent patients who underwent a curative resection. Triangles represent patients who underwent a noncurative resection. Blackened symbols represent recurrences.

Table 8 Clinicopathologic features in the patients without recurrences greater than 3 years after hepatectomy

| Number | 9/52 | 17.3% |
|--------------------|--|-------|
| Tumor size | 3.1±1.0 cm (1.2—5.0 cm) | |
| Pathologic factors | fc(+) 7/9 (77.8%) vp0-1 (100%), im0-1 (100%) | |
| Total risk | 2.1±0.5 (1.6—3.6) | |
| Curability | curative resection: 4 cases non-curative resection: 5 cases | |
| TW | (+) : 5 cases, (-) : 4 cases | |

fc(+): Capsule formation positive.

vp0-1: No tumor embolus in the portal vein (vp0) or tumor embolus distal to the second branch of the portal vein (vp1).

im0-1: No intrahepatic metastasis (im0) or intrahepatic metastasis only the same segment as the main tumor (im1)

TW(+): Surgical margin positive, TW(-): Surgical margin negative

例であった。非治癒となった理由はすべて $H > Hr$ であった。また、TW (+) が5例、TW (-) が4例であった (Table 8)。

考 察

われわれは肝細胞癌に対して肝切除術を根治的で、長期無再発生存を期待しえる唯一の治療手術であると考え、治療を行ってきた。現在でも肝切除術が第1選択の治療法とは考えているが⁶⁾、肝切除後の再発率は46.2%と高率である。諸家の報告でも、肝切除後の5年累積再発率は80%⁷⁾と高く、その再発例の24.7%~51.2%に異時性多中心発癌の可能性が示唆されており⁸⁾、再発からみた肝切除範囲についてはまだ一定の見解が得られていない¹⁾²⁾⁷⁾⁹⁾。

日本人における肝癌は約90%が肝硬変を合併しており、非癌部肝組織は手術時すでに前癌病変と考えられる病変が存在している可能性があり¹⁰⁾¹¹⁾、現在のところ術前にこれら病変部位を診断できないため、異時性多中心性発癌を手術により治療することは不可能である、と同時に肝切除術はこれら前癌病変に対して、むしろ促進的に働いている可能性もあると考えられる¹²⁾。このような再発様式が存在する限り、単に切除範囲を拡大することで、より高い根治性を求めることには限界があると思われる。さらに、第11回原発性肝癌追跡調査においては治癒度が予後に関する有意因子となっているが、特に重要な因子としては、AFP、腫

瘍個数、腫瘍径、Vp とむしろ腫瘍側因子であることが示されている⁸⁾。

岡本ら¹³⁾も治癒、非治癒を規定する最大の要素は腫瘍側因子であるため、手術方式そのものの影響は大きくないといわざるをえないと述べている。これらのことを考え、再発という観点から肝切除術(範囲)を検討すると、硬変肝においては大きく切除すること⁷⁾⁹⁾が必ずしも再発を防止し、生存率を高めること(治癒切除)とはならないと考えられる。

われわれの今回の検討ではこのことを裏付ける結果であった。すなわち、治癒切除といえども53.6%に再発を認め、再発率、5年累積生存率ともに相対的非治癒切除群と有意差はなく、期待に反した成績であった。この原因としては対象となった症例が脈管侵襲の少ない5cm以下の小型肝細胞癌が大部分を占めていたことが考えられたが、細小肝癌でも全例、治癒切除であるにもかかわらず、再発率は37.5%、1年、3年、5年累積生存率がおのおの89%、89%、67%と非治癒切除群とほぼ同等の成績であったことなどから、現行の取扱い規約³⁾での治癒切除、相対的非治癒切除の判定基準は再発には関係しない結果であった。

そこで、取扱い規約に基づき腫瘍径により必要かつ十分な切除範囲を検討した。確かに、われわれの症例では腫瘍径5cm以上の腫瘍で非治癒切除となった場合には再発率は100%で、TW (+) となった2例ではともに断端再発を認め、Vp2症例で $Hr = H$ の切除を行った2例に術後早期に残肝多発再発をきたしていた。腫瘍径が5cm以上になると高率にIM、Vpが陽性となることが報告されており¹⁴⁾、これら症例に対してはできる限り肝予備力の限界に切除範囲を拡大し、現行の取扱い規約に沿った治癒切除、できれば $Hr > H$ を系統的に行うことが肝内転移とくに断端再発を防ぐために必要であると思われた。

しかし、問題となるのは腫瘍径5cm以下の症例に対する術式である。すなわち『Stage II, IIIでTW (+)でも直径5cm以下、Vp 0-1, IM 0-1, Fc (+)の場合には $Hr \geq H$, $R \geq N$ であれば相対的治癒切除とする。』と取扱い規約では規定されているが、このような症例に対してはたして $Hr \geq H$ が必要かどうかが問題である。

われわれの今回の検討からの結論では5cm以下の腫瘍に対して $Hr \geq H$ は再発率、累積生存率の向上に有用性は認められなかった。

全国集計の成績でも、有井らは癌腫がHsにとどま

る症例では単なる切除範囲の拡大は生存率の向上には結び付かない結果を報告している¹⁵⁾。さらに、術後 quality of life (QOL) の点からも部分切除の妥当性が示唆される報告¹¹⁾や、系統的切除と部分切除で再発率、生存率に差を認めないとの報告²⁾もあり、われわれの成績でも、癌腫が Hs にとどまる症例では HrS'群、Ext. 群の再発率はおのおの22.2%, 33.3%で、4年無再発生存率ではともに66.7%と良好な成績であった。したがって、5cm以下の小型肝細胞癌では必ずしも Hr \geq H の切除は必要ではなく、縮小手術が可能と考えられた。

次に TW (surgical margin) について検討した。従来、TW 因子は再発率、累積生存率には関与しないとの報告が多い^{16)~18)}。われわれの成績でも TW に関して再発率で差は認めなかった。しかし、5cm以下単発例でも vplが27.9%, fc-inf(+)が72.9%, im1が21.6%と、被膜外浸潤が高率に認められたこと、さらに多結節癒合型で TW (+) の切除を行った症例で断端再発を来したこと、また、同葉再発は11例中9例が TW (+) であったことを考えると、再発と TW (+) との因果関係は証明できなかったが、手術では TW (-) の切除を行うべきと考えられた。最近、全国集計でも多数例の解析で初めて TW (+), (-) で累積生存率に有意差があることが報告されている¹⁵⁾。さらに、腫瘍径が小さい時¹⁶⁾、早期の癌¹³⁾などに対してはむしろ TW を重視しなければならないとの報告もあり、断端再発の頻度は少ない(5~15%)¹⁶⁾とはいえ、その診断ならびに治療の困難さを考えると、決して無視できる因子とは思えない。

最後に、小型肝細胞癌を取り扱う上での規約上の問題点として、亜区域の概念が上げられる。菅原¹⁹⁾は亜区域という用語について、従来臨床的に「亜区域切除を区域切除にいたらない肝切除を指して使われていたこともあり、誤解を生じない表現にすべきである」と述べているが、取扱い規約では「各区域の上下領域を亜区域とする」ときわめてあいまいに定義されている。しかも、実際には慣例として Couinaud の亜区域分類⁴⁾に基づいて学会などでは報告されることが多く、厳密ではないが、暗黙の了解事項として「亜区域」という概念が使用されているのが現実ではなかろうか。肝亜区域の明確な統一見解は特に硬変肝においては困難と考えられるが¹⁹⁾、Hr \geq H を治癒切除の条件としている限り、肝亜区域の明確な定義が必要と思われる。

高崎ら²⁰⁾は肝臓を3区域に分け、区域切除を肝切除

術の基本術式とし、3次分枝の支配領域を区画単位として取り扱っており、1つの区域を血管分布に従って2つの亜区域に分類することは不可能であると述べている。

われわれもこの考え方に準じて肝切除を行ってきた。われわれが5cm以下小型肝細胞癌に用いている『HrS'』の術式は高崎らの区画単位の切除で、門脈の3~4次分枝で処理を行うため、部分切除(Hr0)となり、取扱い規約 Hs \geq Hr0のために非治癒切除とせざるを得ない。しかし、この群の4年生存率は77.5%と高いことが、今回の検討で非治癒切除が治癒切除を上回った主な原因と考えられた。

取扱い規約上、Hr \geq H を満足する治癒切除を行うためには、細小肝癌以外すべての症例に対して系統的亜区域切除以上が必要であるが、腫瘍の局在や脈管の分枝形態などの理由で系統的切除が不可能な症例が少なくないことも指摘されている²¹⁾。高崎ら²⁰⁾の指摘している区画単位での亜区域設定による肝切除はこれら症例や、さらに区域境界領域に存在する腫瘍に対しても切除範囲を必要最小限にし、両区域からの支配脈管を処理することが可能で、しかも治療成績も良好なことから、肝硬変合併肝癌に対してきわめて合理的な切除術式と考えられた。

文 献

- 1) 奥田康司, 才津秀樹, 中山和道: 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. 日消外会誌 25: 2640-2646, 1992
- 2) 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
- 3) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理. 原発性肝癌取扱い規約. 第3版. 金原出版, 東京, 1992
- 4) Couinaud C: Bases anatomiques des hepatectomies gauche et droite reglees. Techniques qui en decoulent. J Chir (Paris) 70: 933-966, 1954
- 5) 水本龍二, 野口 孝: 手術のための肝予備力の把握. 外科 Mook 31: 41-47, 1983
- 6) 余喜多史郎, 福田 洋, 大西隆仁ほか: 5cm以下肝細胞癌肝切除術の検討. 日臨外医会誌 55: 3039-3045, 1994
- 7) 嵩原康行, 山本成尚, 小林展章ほか: 肝切除療法の実際と治療成績. 臨外 49: 303-307, 1994
- 8) 日本肝癌研究会編: 第11回全国原発性肝癌追跡調査報告(1990-1991). 日本肝癌研究会事務局, 京都, 1994, p23-25, p78

- 9) 野浪敏明, 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
- 10) Furuya K, Nakamura M, Yamamoto Y: Mactoregenerative nodule of the lever. *Cancer* 61:99-105, 1988
- 11) 中島 祐: 肝硬変における肝細胞癌の多中心性発生に関する病理形態学的検討. 肝臓 35:791-797, 1994
- 12) Solt DB, Medline A, Farber E: Rapid emergence of carcinogen-induced hyperplastic lesions in a new model for the sequential analysis of liver carcinogens. *Am J Pathol* 88:595-618, 1977
- 13) 岡本英三, 山中若樹: 早期肝癌の治療の選択・外科治療. 水戸勉郎, 谷川久一編. 肝硬変のマネジメント. 第1版. 医学書院, 東京, 1993, p268-277
- 14) 鴻巣 寛, 塚本賢治, 広中 武ほか: 肝細胞癌術後3年以内再発例からみた治癒切除判定の検討. 日消外会誌 23:716-720, 1990
- 15) 有井滋樹, 今村正之, 戸部隆吉: 全国登録からみた集学的治療の現況. 肝癌. 肝・胆・膵 28:713-722, 1994
- 16) 宮崎正二郎, 高橋 健, 林 俊之: 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
- 17) 松本宗明, 中島祥三, 福岡敏幸ほか: 肝細胞癌切除例の術後再発に関する検討. 日消外会誌 24:2937-2943, 1991
- 18) 塚本賢治, 広中 武, 鴻巣 寛ほか: 肝細胞癌切除後の断端再発に関する臨床的検討. 日消外会誌 22:1093-1097, 1989
- 19) 菅原克彦, 山本正之: 肝区域定義の歴史的背景. 胆と膵 15:1-9, 1994
- 20) 高崎 健: 外科の立場から観た肝区域. 胆と膵 15:57-60, 1994
- 21) 富永正寛, 具 英成, 斉藤洋一: 肝細胞癌に対する系統的肝切除術の問題点. 日消外会誌 27:1916-1922, 1994

A Study of Operative Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Special Reference to Recurrence after Surgery

Shiro Yogita, Yoh Fukuda, Takahito Ohnishi, Masashi Ishikawa,
Masamitsu Harada, Daisuke Wada and Seiki Tashiro

First Department of Surgery, School of Medicine, Tokushima University

The operative treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) was examined in 55 patients with attention to recurrence after surgery. They underwent hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC) and were followed up for one and a half years postoperatively. Three patients were excluded: one operative death (1.8%), and two patients with unequivocally noncurative disease. The overall recurrence rate was 46.2%. There were 22 recurrences in the remnant liver, and 87.5% of them had been recurred less than 18 months after surgery. Three patients had recurrences at the surgical margin. All of these patients had residual disease at the surgical margin (TW+) at the time of resection. Two had tumors larger than 5 cm in diameter. The 5-year survival rate was 23.0% in the patients who underwent curative resection (n=28) and 70.8% in the patients who underwent noncurative resection (n=24). The recurrence rates were 53.6% and 37.5%, respectively. Extent of tumor greater than resection (H>Hr) was the most common reason for non-curative resection. Resection less than a subsegmentectomy (HrO) were associated with a lower recurrence rate than resection of one or more segments. Furthermore, compared with subsegmentectomy for HCC less than 5 cm in diameter, HrS was not associated with better recurrence and survival rates. However, these differences were not significant. We conclude that extended hepatectomy is required for the treatment of HCC larger than 5 cm. On the other hand, tumors less than 5 cm can be treated with limited resection.

Reprint requests: Shiro Yogita First Department of Surgery, School of Medicine, Tokushima University
2-50 Kuramoto-cho, Tokushima, 770 JAPAN