日消外会誌　28（11）：2168～2173，1995年

残肝再発からみた肝細胞癌および併存する境界病変合併切除の意義と問題点

防衛医科大学校第1外科，同　中検病理*

初瀬　一夫　　青木　秀樹　　坪井　賢治
村山　道典　　乾　多久夫　　相原　　司
柿原　　稔　　玉熊　正悦　　寺畑信太郎*

肝細胞癌とともにangio CTで確認された併存境界病変をも合併切除した場合の1年以内の残肝再発の状態からその切除の意義ならびに問題点を検討した．対象20例で39病変が確認され，初期の高分化肝細胞癌，境界病変を含む多中心性発生を示唆する多発症例が11例（55%）にみられた．肝切除後1年以内の残肝再発は4例（20%）であった．単発例にくらべ多発例では残肝再発率が有意に高かった．多発存在部位が反対葉のため相対的非治癒切除ないしエタノール注入におわり絶対非治癒切除になった場合，残肝再発率が有意に高かった．背景肝が肝硬変では慢性肝炎にくらべ残肝再発率が高かった．残肝再発時には多発再発が多かった．以上のことから肝細胞癌では，多中心性発生が多いので，angio CTによる病変検索とそれにもとづく可及的切除により1年以内の残肝再発の減少が可能であった．一方このように切除しても残肝再発時には切除不能な多発例が多く今後の検討課題と考えられた．

Key words: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma, borderline lesions, computed tomography during hepatic arteriography and arterioportography

はじめに

肝細胞癌のhigh risk groupが指摘されその経過観察が施行されるようになった今日，肝細胞癌の増加とともにその境界病変が多数報告されるようになってきた[1]．これら境界病変は一連の増殖性病変で，とりわけ初期の高分化肝細胞癌・異型腺腫様過形成は通常の肝細胞癌へ進行する可能性の高い病変と考えられている[2]．従来の超音波検査，腹部computed tomography（以下，CT），magnetic resonance imaging（以下，MRI）ではこれら境界病変の診断は困難であった．最近helical高速CTの登場により血流動態を加味し，血管造影下にCTを施行する画像診断法（以下，angio CT）が可能になり，境界病変の診断が可能となってきた[3]．われわれも肝細胞癌症例に対してはその併存病変診断目的でangio CTを施行し，有用性を認めた[4]．さらには肝細胞癌とともに術前にangio CTで指摘されるそれら境界病変をも積極的に切除してきた．その理由は悪性化の可能性がある病変を可及的に切除したほうが残肝再発が少ないと考えたからである．

そこで今回angio CTで肝細胞癌とともに確認された併存病変を含め肝切除を施行し，1年以上経過した症例の残肝の再発状態から今後の治療への問題点を検討した．

対象と方法

1992年1月より1994年2月までにB型ないしC型慢性肝疾患経過観察中に超音波あるいはCTにて肝内に結節性病変を描出され，angio CTにその局在，個数を検討した後手術を施行し1年以上経過した20例を対象とした．経過観察期間は13か月から34か月であった．男性17例，女性3例，平均年齢は55.5歳（42～68歳），HCV陽性17例，HBs陽性3例であった．angio CTはさきに報告したように施行した[4]．まず経上腸間膜動脈性門脈CT（以下，CTAP）を施行し，ついで肝動脈相でのCT（以下，CTHA）を施行した．切除標本はホルマリン固定後CT断と同一方向に5mm間隔に切り，angio CTで指摘された結節性病変とともに周囲の再生結節とは肉眼的に異なる結節性病変があればそれも

＜1995年7月5日受理＞別刷請求先：初瀬　一夫
〒359　所沢市並木3－2　防衛医科大学校第1外科

含めHE染色にて病理組織学的に検討した．これらを肝癌取扱い規約[2]に準じ肝細胞癌（hepatocellular carcinoma：以下，HCC），初期の高分化型肝細胞癌（early hepato-cellular carcinoma of well differentiated type：以下，eHCC）とその境界病変（large regenerative nodule：以下，LRN，adenomatous hyperplasia：以下，AH，atypical adenomatous hyperplasia：以下，AAH）に分類した．また非癌背景肝組織をヨーロッパ分類[5]に従い慢性活動性肝炎の中で，bridging necrosis や bridging fibrosis を伴わない比較的軽度の症例をCAH2A，伴うような症例をCAH2Bとし，偽小葉の構築が見られる場合を liver cirrhosis（LC）として分類した．

20例で39病変が組織学的に検出された．これらの病変に対する肝切除後早期再発（1年，2年以内）における要因を腫瘍数，非癌部背景肝組織，肝癌取扱い規約でいう治癒度などから検討した．なお今回の検討ではeHCC，境界病変も腫瘍とし，HCCと併存した場合多発例として扱った．

有意差検定はFisher's exact probability testを用い危険率5％以下を有意差ありと判定した．

結　果

1．病変の内訳とangio CT

切除標本上の39病変の内訳はHCC 21，eHCC 6，境界病変8（AAH 2，AH 3，LRN 3），良性腫瘍4（hemangioma 2，arteriovenous malformation 1，thrombotic aneurysm 1）であった．

angio CTでHCCは21病変中20病変（95.2%），eHCCは6病変中4病変(66.7%)，境界病変は8病変中6病変（75%）が描出された（**Table 1**）．

2．肝切除後の再発

a．病変と再発

多発病変を有する症例は20例中11例（55%）にみられた．2病変が8例，3病変以上が3例であった．2病変を有する8例の内訳はHCCにHCC 2例，HCCに境界病変4例，HCCにeHCC 1例，eHCCにeHCC 1例であった．3病変以上有する3例はHCCにeHCCと境界病変2例，HCCにHCC，eHCCと境界病変1例であった．これら11例の多発病変を肝癌取扱い規約でいう多中心性発生（multicentric occurrence：以下，MC），肝内転移（intrahepatic metastasis：以下，IM）とで検討するとHCCとeHCCあるいは境界病変合併8例，eHCCとeHCC合併1例の計9例（81.8%）はMCと考えられた．多発病変の存在部位は同側葉6例，反対葉5例であった．経過観察中の再発は11例で，残肝再発9例，リンパ節再発1例，肺転移1例であった．1年以内の残肝再発は4例(20%)，2年以内は8例(40%)であった．HCCにHCC合併3例，HCCにeHCC合併3例，eHCCにeHCC合併1例の計7例中5例が多発再発で再切除不能であった．一方，HCCに境界病変を合併した4例中2例に残肝再発がみられたものの単発で再切除が可能であった（**Tabl 2**）．

Table 1 Diagnostic value of angio CT for HCC and borderline lesions

	CTAP	CTHA	Resected species
HCC	19	20	21
eHCC	4	3	6
borderline lesions			
AAH	2	1	2
AH	2	1	3
LRN	2	1	3
benign lesions	4	4	4

Diagnosis ratio of CTAP for eHCC, 66.7% (4/6), and for borderline lesions, 75% (6/8)
CTAP: computed tomography during arterial portgraphy. CTHA: computed tomography during hepatic angiography. angio CT: computed tomography just after angiography. HCC: hepatocellular carcinoma. eHCC: early HCC. AAH: atypical adenomatous hyperplasia. AH: adenomatous hyperplasia. LRN: large regenerative nodule

多発11例中残肝再発は7例，単発9例中残肝再発は2例と有意な差はないものの多発例のほうが残肝再発率が高かった（$p=0.08$）．1年以内に限ると単発例では残肝再発はなく，多発例では4例にみられ，有意に多発例のほうが残肝再発率が高かった（$p<0.05$）（**Fig. 1**）．

b．手術根治度と再発

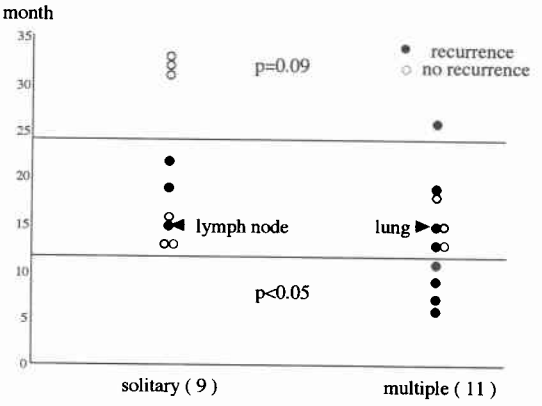
単発9例では肝癌取扱い規約でいう相対的治癒切除6例，絶対治癒切除3例であった．一方，多発例で同側葉に存在した4例では相対的治癒切除が，反対葉の5例では相対的非治癒切除が施行された．残り2例は術中併存病変に対してはエタノール注入をしただけで絶対的非治癒切除となった．経過観察中絶対治癒切除，相対的治癒切除が施行された13例中残肝再発は4例，相対的非治癒，絶対非治癒切除が施行された7例中残肝再発は5例で後者のほうが残肝再発率が高い傾向がみられた．また1年以内の残肝再発は前者ではないの

Table 2 Characteristics of hepatic lesions and recurrence during following up

Characteristics	Number		Recurrence		Management for liver
			<1 year	During follwing up	
Solitary	9		0	3(ly 1)	multiple 2, inoperable
Multiple	11		4	8	
2 lesions	8				
HCC+HCC	2	IM	0	2(lung 1)	multiple 1, inoperable
HCC+Bor	4	MC	1	2	solitary 2, operable
HCC+eHCC	1	MC	0	1	multiple 1, inoperable
eHCC+eHCC	1	MC	1	1	multiple 1, inoperable
more than 3 lesions	3				
HCC+eHCC+Bor	2	MC	2	2	multiple 2, inoperable
HCC+HCC+eHCC+Bor	1	MC	0	0	

Bor ; borderline lesion, ly ; lymph node metastasis, IM ; intrahepatic metastasis, MC ; multicentric occurrence

Fig. 1 Comparison with solitary and multiple lesions in terms of the disease free time after resection



に対し後者では4例で，有意に相対的非治癒ならびに絶対非治癒切除のほうが1年以内の残肝再発率が高かった（p<0.01）（**Table 3**）.

c. 背景肝からみた再発

非癌部背景肝は11例がLC，6例がCAH2B，3例がCAH2Aであった．eHCCおよび境界病変14病変中11病変(78.6%)は背景肝がLCであった．背景肝と病変数との関係をみると単発例では11例中4例がLC，2例がCAH2A，3例がCAH2Bであり，多発例でも7例がLC，3例がCAH2B，1例がCAH2Aと一定傾向はみられなかった．

CAHとしてまとめると1年以内の残肝再発は9例中みられないが，LCでは11例中4例と残肝再発率が高い傾向であった（p=0.07）．（**Table 4**）.

3. 1年以内再発4例のまとめ

Table 3 Recurrence before one year from the point of resection curability

Curability	Recurrence	
	<1 year	During following up
aCr (3)	0 *	1
rCr (10)	0 *	5(ly 1, lung 1)
rnCr (5)	3 *	3
nCr (2)	1 *	2

*p<0.01

aCr : absolute curative resection, rCr : relative curative resection, rnCr : relative noncurative resection, nCr : noncurative resection, ly : lymph node

Table 4 Number, borderline lesions and recurrence before one year from the point of surrounding liver

Sorrounding liver	Number		Lesion		Rec
	Sol	Mul	eHCC	Bor	
CAH2A (n=3)	2	1	0	1	0
CAH2B (n=6)	3	3	1	1	0
LC (n=11)	4	7	5	6	4

Bor : borderline lesion. Sol : solitary. Mul : multiple.
Rec : reurrence before one year

症例1はS7の腫瘍径1.5cmのeHCCで，S5にもあり術中エタノール注入し絶対非治癒切除におわった．症例2はS8に2cmのHCCとS4にLRNがあり反対葉に存在しているため相対的非治癒切除となった．症例3はS8に1.5cm HCC，S5に1.5cm eHCC，S4にLRNみられ，相対的非治癒切除となった．症例4はS8

Table 5 Characteristics of 4 cases that recurred before one year after hepatic resection

Case	Loc	Histology	IM or MC	Size (cm)	Stage	Hr	Hr, H	Radicality	Rec	Surrounding liver
1. K.N	S7	eHCC	MC	1.5		Hr0	Hr=H		mul	LC
	S5	eHCC		0.8	T2N0M0, st II	OEIT		nCr		
2. K.W	S8	HCC	MC	2					S6	LC
	S4	LRN		0.9	T4N0M0, St IV A	Hr0+	Hr<H	rnCr		
3. K.I	S8	HCC	MC	1.5					mul	LC
	S4	LRN		0.7				rnCr		
	S8	eHCC		1.5	T4N0M0, St IV A	HrS+	Hr<H			
4. T.S	S8	HCC	MC	1.5		Hr0			mul	LC
	S7	eHCC		0.8		Hr0	Hr<H	rnCr		
	S8	AAH		0.5	T2N0M0, st II	Hr0				

Loc : localization, Rec : recurrence, mul : multiple, nCr : noncurative resection, rCr : relative curative resection, rnCr : relative noncurative resection, LC : liver cirrhosis, CAH2A, 2B : chronic active hepatitis type 2A, 2B according to de groote's classification 5), Hr, H, stage and radicality accoding to the General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer 2)

に1.5cm HCC，S7に0.8cm eHCC，S8に0.5cm AAHみられ相対的非治癒切除となった．angio CT で症例1，2の eHCC，LRN は描出されなかったが，残りは全病変描出されていた．このように主腫瘍は細小肝細胞癌であるにもかかわらず，残肝再発は症例2をのぞき多発性で再手術不能であった（**Table 5**）．

考　察

肝細胞癌では肝切除後も残肝再発が多いことが問題である．その理由として細小肝細胞癌でもすでに門脈浸潤が存在し肝内転移をする可能性が指摘されている[6]．一方で肝細胞癌のほとんどは肝炎ウイルス感染に由来する慢性肝疾患（慢性肝炎，肝硬変）を背景に発癌することから多中心性発癌が問題となる．したがって肝切除後早期に残肝に再発する場合には，肝内転移であれ，多中心性発生であれ微小病巣を見落としていた可能性も考えねばならない．このことから肝細胞癌症例においては，小病変であっても併存病変の有無の確認が術後残肝再発予防に重要となる．われわれもさきに肝細胞癌とその併存病変診断における angio CT の有用性を報告した[4]．今回の検討からも angio CT の病変描出率は87.2%と良好であった．

現在まで術前に多発病変の存在，とりわけ併存する境界病変を診断しその治療法をのべた報告は少ない．術中超音波にて主病変以外に病変が発見された場合には，切除範囲を拡大するか，エタノール注入を併用するのが一般的治療方針とされている[7)8]．しかしながらこのような治療方針は合理的とはいえず，またそのような症例の予後報告もみられない．

そこで本研究では angio CT で肝細胞癌に併存する境界病変を診断し，可及的に合併切除した場合に残肝の無再発期間が延長するか否かをまず検討してみた．結果としては肝切除後1年以内の残肝再発は4例（20%），2年以内が8例（40%）であった．第10回全国原発性肝癌追跡調査報告（1988～1989年）における術後再発部位をみると，1,803例中1,443例に残肝再発を認めその割合は80%に達し，1年未満再発の合計が82%にも達している[9]．今回切除20例における1年未満の残肝再発は4例（20%）で全国統計にくらべ少ないといえる．

肝細胞癌の周囲非癌肝組織に AH や AAH などいわゆる境界病変を認める頻度は肝細胞癌切除例で20%，剖検例で50%と指摘されている．切除例で頻度が低いのは多発症例は外科切除の対象から外されることが多いためと指摘されている[10]．しかしながら従来の画像診断ではこれら境界病変を含めた小肝細胞癌の描出が困難であったため，同時性多中心性発生を見落としていた可能性が高い．なぜなら肝細胞癌切除例の非癌部肝組織を再検討してみると約20%に結節性病変がみられ，そのうち AH および eHCC が40%も占め，これらの病変の残肝再発への関与が指摘されているからである[11]．

以上のことから今回の検討で1年以内の再発が20%と少なかったのは，術前 angio CT で eHCC ならびに境界病変を確認し合併切除したことによるものと推察

された．

つぎに肝切除後の早期再発に関する検討をおこなった．日本肝癌研究会追跡調査症例を用いた肝切除症例の予後因子によれば，腫瘍結節数，腫瘍径，α-fetoprotein が特に有意であり，ついで随伴肝硬変，門脈浸潤，年齢の順であった[12]．ここでいう腫瘍結節数とは HCC のことであり，今回検討したような境界病変との合併ではない．今回の検討で HCC に HCC を合併したのは3例にしかすぎず，従来の画像では HCC に境界病変，eHCC を併存した8症例は単発ということになる．となると1年以内再発の4例とも初回手術時単発例ということになってしまい全く逆の結果になってしまう．ここに術前診断ならびに統計学的処理上の問題点があげられる．

今回の検討のように境界病変をもふくめて多発例とした場合には，同時性多発例は55%で，それも多中心性発生を示唆する症例が82%を占めることになった．肝切除後の残肝再発率は多発例のほうが単発例に比べて高く，とりわけ1年以内の残肝再発率が高いことになった．また境界病変を併存する多発例は CAH にもみられるが，LC のほうが多かった．大藤ら[13]は，2cm 以下の腫瘍でも45.3%が多発性で，92.5%が肝硬変を合併していると報告している．また安永[14]は慢性肝炎には多中心性発生は少なく，肝細胞癌の多中心性発生には肝硬変の存在が密に関連していることを指摘している．今回の検討から1年以内の残肝再発例では，1．主 HCC の大きさは2cm 以下で門脈浸潤はなし，2．IM 症例ではなく病変が2以上の MC 症例，3．多発病変が両葉にわたり，相対的ないしは絶対的非治癒切除，4．背景肝は肝硬変，などの特徴があげられた．

一方，肝切除後の残肝の再発状態は初回手術時の腫瘍数にかかわらず多発例が78% (7/9) を占め再手術不能であることが問題点としてあげられた．再手術可能であった症例は HCC に境界病変を合併した2例に過ぎなかった．このことから多発例で eHCC より進行した病変の合併，ならびに3個以上の病変の合併，さらには反対葉に存在するため相対的非治癒切除あるいは術中エタノール注入しかできない場合，多発再発が早期におこることが考えられる．このような症例に対しては侵襲の少ない percutaneous ethanol injection therapy (PEIT)，transcatheter artrial embolization (TAE) で治療しその後の多発性再発に備えるべきかもしれない．どのように対処して行くべきか今回の検討では症例も，観察期間もいまだ不十分であり今後の検討課題としたい．

文　献

1) Eguchi A, Nakashima O, Kojiro M et al: Adenomatous hyperplasia in the vicinity of small hepatocellular carcinoma. Hepatology 15：843—848，1992
2) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約．金原出版，東京，1992
3) Matsui O, Kadota M, Kameyama T et al: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. Radiology 178：493—497，1991
4) 初瀬一夫，青木秀樹，村山道典ほか：肝細胞癌とその境界病変診断における angio-CT の有用性—硬変併存肝細胞癌手術の観点から—．日消外会誌 27：1908—1915，1994
5) De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P et al: A classification of chronic hepatitis. Lancet 14：626—628，1968
6) 岡本英三，山中若樹，折山　毅ほか：早期肝細胞癌の病態と治療成績．消外　16：69—73，1993
7) 嘉数　徹，幕内雅敏，川崎誠治：外科治療の適応とこれからの方向．谷川久一 編．消化器病セミナー48．肝細胞癌に対する新しい視点．へるす出版，東京，1992, p95—103
8) 野口　孝，山際健太郎，水本龍二：外科領域からみた肝癌類似病変．肝・胆・膵　29：75—84，1994
9) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査—第10報—．肝臓　34：805—813，1993
10) 神代正道，中島　収：早期肝細胞癌の発育・進展．消外　16：33—43，1993
11) 首藤太一，木下博明，広橋一裕ほか：肝癌切除標本ではじめて検出された結節性病変に関する検討．肝臓　33：932—937，1992
12) 有井滋樹，戸部隆吉，今村正之：小肝細胞癌の診断と治療の現況．外科治療　71：43—50，1994
13) 大藤正雄，吉川正治，杉浦信之ほか：早期肝細胞癌の治療方針の決定．消外　16：53—61，1993
14) 安永昌史：慢性肝炎を背景とする肝細胞癌の臨床病理学的研究．肝臓　35：19—28，1994

Significance and Problems of Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma and Borderline Lesions in Terms of Recurrence in the Remnant Liver

Kazuo Hatsuse, Hideki Aoki, Kenji Tsuboi, Michinori Murayama,
Takuo Inui, Tsukasa Aihara, Minoru Kakihara,
Syoetsu Tamakuma and Shintarou Terahata*
First Department of Surgery, Clinical Laboratory*, National Defense Medical College

This study was carried out to evaluate the significance and problems of hepatic resection for borderline lesions, concomitant with hepatocellular carcinoma (HCC) which were detected by computed tomography during angiography (angio CT), in terms of recurrences within one year of the resection. There were 39 lesions in 20 patients. Eleven of the 20 patients (55%) had multiple lesions including early HCC and borderline lesions that suggested multicentric occurrence. Recurrences in the remnant liver were found in four out of twenty patients (20%) within a year of hepatic resection. There were more recurrences in the remnant liver in patients with multiple lesions than in those with a single lesion. In patients with multiple lesions who underwent relative noncurative resection or operative ethanol injection therapy because lesions occupied bilateral lobes, there were more recurrences in the remnant liver. Recurrences in the remnant liver occurred in patients with liver cirrhosis more than in patients with chronic hepatitis. There were many recurrences with multiple lesions. The detection by angio CT of multiple lesions and the resection of as many lesions as possible, contributd to the decrease in the number of recurrences within a year of hepatic resection. However, why there were many multiple recurrences that were impossible to re-operate on after hepatic resection is a question which still remains to be studied.

Reprint requests: Kazuo Hatsuse First Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN