

再発からみた小肝細胞癌切除術式のあり方

大阪市立大学第2外科, 同 第2病理*

首藤 太一 木下 博明 広橋 一裕 久保 正二
塚本 忠司 奥田 豊一 金沢 景繁 三上 慎一
坂田 親治 池辺 孝*

1993年末までの主腫瘍径2cm以下の小肝細胞癌(肝癌)切除82例を対象に,術式と肝機能評価法,予後との関係を検討した。施行術式はHr2:8例,Hr1:11例,HrS:20例,Hr0:43例であり,広範囲切除例の肝機能は良好であったが,術式決定には術中の肝肉眼所見が最も重視されていた。82例中39例が残肝再発したが,Hr2の予後は他の肝切除術式より良好であった。そこでHr2可能条件をICG R15 15%以下,CS1,Z1以下と仮定すると,Hr2未滿切除74例中12例がHr2可能例であったが,再発は2例にすぎなかった。逆にHr2未滿施行で再発をきたした37例のうちHr2を行えば切除領域に再発病巣が含まれた症例は7例であったが,Hr2可能例は1例に過ぎなかった。小肝癌に対する切除術式は再発からみると,術前の肝機能成績および術中所見を考慮した現行の基準が適切であると考えられた。

Key words: small hepatocellular carcinoma, types of hepatic resection, surgical indication, recurrence after hepatic resection

緒言

近年の画像診断の進歩により2cm以下の小肝細胞癌(肝癌)の検出率は飛躍的に増加した¹⁾²⁾。しかし肝癌治療において切除後も高率に発現する残肝再発はこれら小肝癌についても同様であり,小肝癌に対する外科的治療法をいかにすべきか難渋することも少なくない³⁾。今回我々は小肝癌症例に対する至適切除術式を見いだすため,術式と肝機能,再発様式との関係をretrospectiveに検討した。

対象・方法

1981年から1993年末までの術死,在院死,絶対的非治療切除を除いた肝癌切除341例のうち主腫瘍径2cm以下の82例を対象とした。施行された術式は2区域切除(Hr2)8例(10%),1区域切除(Hr1)11例(13%),亜区域切除(HrS)20例(24%),亜区域に満たない部分切除(Hr0)43例(53%)であった。肝機能評価法として術前インドシアニングリーン15分停滞値(ICG R15),血中総ビリルビン値(TB),原発性肝癌取扱い規約⁴⁾によるclinical stage(CS),術中肉眼肝所見(Z)ならびに術後の病理学的肝硬変(LC)の有無を取りあげた。これら肝機能評価法と切除術式との関係を検討

するとともに,術式別の無再発生存率,累積生存率を算出した。さらに残肝再発例における術式と再発様式との関係から,切除範囲内に残肝再発巣をすべて含むような術式選択が肝機能面からみた場合に可能であったかどうかを検討し,小肝癌に対する初回切除術式の妥当性についてretrospectiveに評価した。なお統計学的有意差検定にはstudent t-test, χ^2 検定ならびに累積生存率はKaplan-Meier法を用いた。

結果

各肝機能評価法と術式との関係では広範囲切除のもののほど肝機能は良好であったが,術式とZが最も強く相関していた(Table 1)。またLCと術前検査値との間には相関がなく,Zとのみ相関していた(Table 2)。

一方,1993年末までに82例中39例(48%)に残肝再発がみられた(Table 3)。切除後5年無再発生存率はHr2:87%,Hr1:58%,HrS:38%,Hr0:18%であった(Fig. 1)。切除後5年累積生存率はHr2:84%,Hr1:67%,HrS:77%,Hr0:50%であった(Fig. 2)。

ここでHr2可能条件をICG R15 15%以下,CS1,Z1以下と設定した場合,Hr2未滿の切除74例中12例(16%)がHr2可能であったが,再発はそのうちわずか2例にしかみられなかった(Table 4)。一方,Hr2未滿の切除後再発37例のうち,Hr2を行っていれば残肝再発が防げたと思われる症例,すなわち切除領域に再発

<1996年1月10日受理> 刷請請求先: 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

Table 1 Relationship between operative procedure and preoperative evaluation of liver function

	ICGR ₁₅ (%)	Total bilirubin (mg/dl)	CS		Z	
			1	2 or 3	0	1 or 2
Hr2(8)	16.4±6.9	0.6±0.2	7	1	5	2
Hr1(11)	15.0±7.1	0.7±0.3	8	3	2	9
HrS(20)	16.6±6.9	0.8±0.3	13	6	0	20
HrO(43)	23.8±10.4	1.0±0.4	16	26	1	41

Hr ; Hepatic resection. 2: Bisegmentectomy, 1: Segmentectomy, S; Subsegmentectomy, 0; Partial resection

() ; Number of case

ICGR₁₅ ; Indocyanine retention rate at 15 minutes

CS ; Clinical stage by liver cancer study group of Japan

Z ; Macroscopical findings of cirrhosis by liver cancer study group of Japan

* : p<0.05, ** : p<0.01

Table 2 Relationship between histological cirrhosis and preoperative evaluation of liver function

	ICGR ₁₅ (%)	Total bilirubin (mg/dl)	CS		Z	
			1	2 or 3	0	1 or 2
With LC	20.2±9.7	0.9±0.4	40	34	5	69
Without LC	16.3±5.7	0.5±0.2	3	1	3	1

LC ; Histological finding of cirrhosis of the liver

ICGR₁₅ ; Indocyanine retention rate at 15 minutes

CS ; Clinical stage by liver cancer study group of Japan

Z ; Macroscopical findings of cirrhosis by liver cancer study group of Japan

Table 3 Recurrence rate in the residual liver of 82 patients with small HCC

Types of hepatic resection	recurrence rate	(%)
Bisegmentectomy	2/8	(25)
Segmentectomy	5/11	(45)
Subsegmentectomy	12/20	(60)
Partial resection	20/43	(47)
Total	39/82	(48)

HCC ; Hepatocellular carcinoma

Fig. 1 Tumor-free survival rate post operative patients with small HCC

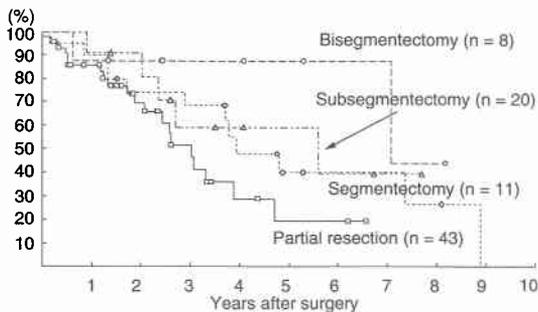
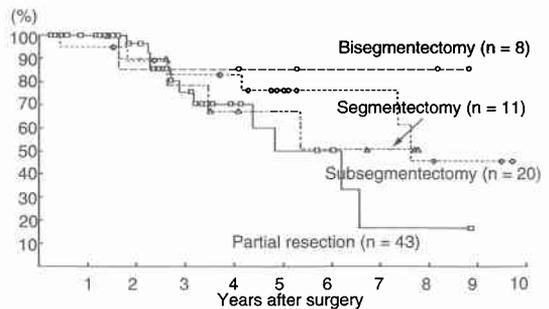


Fig. 2 Survival rate of post operative patients with small HCC



病巣が含まれた症例の頻度は、Hr1：0例、HrS：4例、Hr0：3例の計7例であった。しかしこれら7例のICG R15は23.6±9.0%、TBは1.0±0.3mg/dlであり、Hr2施行例のICGR15(16.4±6.9%)、TB(0.6±0.2mg/dl)より明らかに悪化していた。さらにこれら7例のうちCS2が5例、LCが5例にみられたため、Hr2が可能であったものは1例に過になかった(**Table 5**)。

Table 4 Possible cases of right bisegmentectomy of the livvve

Age	Sex	H	ICGR ₁₅ (%)	Z	CS	Hr	Size (cm)	LC	Rec(days)	
1	61	M	S8	5.5	0	1	Hr1	1.9	+	+(860)
2	43	M	S4	6.6	1	1	Hr1	2.0	+	-(2,809)
3	57	M	S5	12.3	0	1	Hr1	1.9	-	-(2,454)
4	48	M	S8	12.8	1	1	Hr1	1.7	+	-(1,489)
5	61	M	S6	11.7	1	1	HrS	1.5	+	-(1,355)
6	67	M	S5	12.8	1	1	HrS	2.0	+	-(1,348)
7	61	M	S3	12.5	1	1	Hr1	1.8	+	-(1,283)
8	68	F	S8	13.0	1	1	Hr1	2.0	+	-(949)
9	58	M	S3	11.8	0	1	Hr0	0.8	-	+(70)
10	62	F	S7	11.9	1	1	Hr0	1.8	+	-(592)
11	48	M	S8	14.7	1	1	Hr0	1.8	+	-(422)
12	64	F	S7/8	15.0	1	2	Hr0	1.7	+	-(86)

Hr ; Hepatic resection. 1: Segmentectomy, S; Subsegmentectomy, 0: Partial resection
 ICGR₁₅ ; Indocyanine retention rate at 15 minutes
 Z ; Macroscopical findings of cirrhosis by liver cancer study group of Japan
 CS ; Clinical stage by liver cancer study group of Japan
 LC ; Microscopical liver cirrhosis
 Rec(days) ; Recurrence after surgery and following-up days

Table 5 Probability of preventional cases for recurrence

Age	Sex	H	ICGR ₁₅ (%)	TB	Z	CS	Hr	Size (cm)	LC	To rec (days)	N	Rec H	
1	61	F	S3	29.0	1.3	2	2	HrS	1.9	+	1,437	2	S2, S2
2	43	M	S3	22.2	1.0	2	2	HrS	1.7	+	300	2	S4, S2
3	57	M	S8	38.4	1.5	3	2	HrO	1.8	-	176	1	S8
4	58	M	S6	9.2	0.6	2	1	HrO	1.8	-	1,720	1	S5
5	54	M	S8	18.7	0.8	3	2	HrO	1.7	+	185	1	S8
6	61	F	S6	24.2	0.9	2	2	HrS	1.5	+	1,054	1	S7
7	58	M	S8	23.5	0.9	2	2	HrS	1.9	+	1,387	1	S6/5

H ; Location of the tumor
 ICGR₁₅ ; Indocyanine retention rate at 15 minutes
 TB ; Total bilirubin (mg/dl)
 Z ; Macroscopical findings of cirrhosis by liver cancer study group of Japan
 CS ; Clinical stage by liver cancer study group of Japan
 Hr ; Hepatic resection. S: Subsegmentectomy, O: Partial resection
 LC ; Microscopical liver cirrhosis
 To rec ; Tumor free days after surgery
 N ; Number of recurrent tumor
 Rec H ; Location of recurrent tumor
 Only case 4 could be procedured bisegmentectomy due to liver function.

考 察

肝臓の局所解剖の研究⁵⁾⁶⁾, 硬変肝に対する肝切除技術の向上ならびに術前術後管理の進歩⁷⁾が相まって、最近10年間で硬変合併肝癌に対する肝切除術は極めて安全に行いえるようになった⁸⁾⁹⁾。同時に術前に経皮経

肝門脈枝塞栓術を併用して肝切除の適応拡大をはかった場合も含めて¹⁰⁾¹¹⁾, 硬変肝に対する肝切除の限界がおおよそ確立された。

肝切除術式の選択には、術前の各種肝機能検査値を参考にする事は当然であるが、それらよりも術中の

視触診による肝臓の形態学的な評価が経験的に重要視されてきた。

硬変合併肝癌に対する外科治療選択において、我々は術前に岡本らの予後得点¹²⁾や、国立がんセンターのrisk score¹³⁾にもとづいた術式を予定して手術にのぞみ、最終的には術中肉眼所見を加味して術式を決定するようにしている。今回の検討でも肝切除術式は術前各種肝予備力評価法よりも術中肉眼所見と最も相関していた。すなわち術前検査をもとに手術にのぞみ、最終の術式決定には術中所見を最も重視したことがうかがわれた。

この理由には、予定した術式に忠実に肝切除を行うと拡大切除となる傾向にあり、1985年前後に術後肝不全に陥る症例に少なからず遭遇したことがあげられる¹⁴⁾。それゆえこの頃から術前肝機能評価法に加えて、術中肉眼所見もまじえた総合的判断で各症例に対して術式を最終決定するようにしたところ、それ以降は比較的安全に術後経過するようになった。しかし術前肝機能評価と術中肉眼所見との discrepancy を埋めるには、さらなる検討が必要と思われた。

一方、肝癌の病態解明にともなう肝癌発生の high risk group の設定¹⁵⁾とともに、各種画像診断の進歩が重なって、微小肝癌ならびに前癌病変の結節が数多く検出され、外科的治療の対象になることも多くなっている¹⁶⁾。これに伴い小肝癌に対する外科的治療法の問題点に直面する場合に少なからず遭遇する。

この問題点の1つに、肝癌切除後の高率な残肝再発があげられる。2cm以下の小肝癌といえども残肝再発は高頻度にみられ、著者の施設における5年無再発生存率はわずかに40%にすぎない³⁾。この残肝再発については経門脈性といわれる転移性再発 (intrahepatic metastasis: 以下IM) のほかに多中心性再発 (multicentric occurrence: 以下MC) の2つの因子が考えられている¹⁷⁾。小肝癌は組織学的に高分化型であることも多く、生物学的特性から考えあわせると、大型肝癌に比べて残肝再発の原因としてMCの占める割合の高いことが予想される。事実切除非癌部肝を詳細に検討すると術前術中に指摘されないような前癌病変も数多く検出され、切除後残肝にこのような病変が数多く存在することが示唆されている¹⁸⁾¹⁹⁾。教室では1981年から肝癌に対して肝切除を積極的に行い始めたが、当時は小肝癌に対しても区域切除以上の拡大手術が選択されることが多かった。しかし肝切除の安全限界が確立されるとともに残肝再発の病態が明らかにさ

れはじめ次第に縮小術式が選択されている³⁾。

肝切除後の再発肝癌に対する治療方針は初回肝癌と同様であり、再切除例の予後が良好であることを考慮して、切除可能であれば躊躇なく再切除を選択している¹⁷⁾²⁰⁾。切除不能例に対しては経動脈的治療ならびに経皮的エタノール注入療法を繰り返し行っていたが、最近では開腹下または経皮的 microwave 焼灼術も積極的に行うようにしている²¹⁾²²⁾。

このように残肝再発の問題が加わり、現在の硬変合併肝癌に対する肝臓外科の研究目的は、「肝切除の安全性の向上」から「症例に応じた外科的治療法の選択」へと次第にその視点が変わりつつある。今回「小肝癌に対して拡大切除を選択した場合に術後再発は防げたか？」という観点から Hr2未満の小肝癌切除74例を検討したところ、Hr2可能例は12例(16%)であったが、再発はそのうちわずか2例にしかみられなかった。一方、Hr2未満の切除後再発37例中、Hr2を行っていれば切除領域に再発病巣が含まれた症例は7例であった。しかし肝機能を考慮すると Hr2可能であったものはわずかに1例に過ぎなかった。すなわち肝機能良好例では小切除でも残肝再発が少なく、また再発予防のための拡大切除は肝機能不良のため不可能な場合が多かった。したがって再発防止を考慮した場合、現行の術式選択は比較的適切であったと考えられた。

一方、小肝癌に対する術式別の予後を検討すると無再発生存率、累積生存率ともに拡大切除のほうが良好な傾向にあった。しかしこの原因として、選択術式によるものだけでなく、拡大切除しうような良好な肝機能であったことも見逃せない。したがって小肝癌に対する至適術式の選択に際しては、背景因子を統一した randomized prospective study が必要であると考えられる。

なお本論文の要旨は第95回日本外科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S et al: Diagnosis and treatment for small hepatocellular carcinoma. *Asian Med J* 36: 51-55, 1993
- 2) 広橋一裕, 木下博明, 首藤太一ほか: 小肝癌の外科病理. *消外* 14: 1670-1676, 1991
- 3) 木下博明, 首藤太一, 広橋一裕ほか: 臨床病理からみた小肝癌の治療方針. *消外* 18: 421-428, 1995
- 4) 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
- 5) Inoue T, Kinoshita H, Hirohashi K et al:

- Ramification of the intrahepatic portal vein identified by percutaneous transhepatic portography. *World J Surg* 10: 287-293, 1986
- 6) 木下博明: 経皮経肝門脈造影(PTP)その手技と臨床応用. 金原出版, 東京, 1989
 - 7) 木下博明, 広橋一裕, 久保正二ほか: 肝切除後の管理. 腹部救急診療の進歩 12: 197-202, 1992
 - 8) 木下博明, 広橋一裕, 久保正二ほか: 肝癌に対する肝切除—その適応と限界—. 癌と化療 20: 871-876, 1993
 - 9) Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T et al: Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: Experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology* 40: 328-332, 1993
 - 10) Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K et al: Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg* 17: 109-115, 1993
 - 11) Tanaka H, Kinoshita H, Hirohashi K et al: Increased safety by two stage hepatectomy with preoperative portal vein embolization. *J Surg Res* 57: 687-692, 1994
 - 12) 山中若樹, 岡本英三: 重回帰分析を用いた肝切除の適応判定. 日外会誌 84: 126-134, 1983
 - 13) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋ほか: 肝硬変合併肝癌の手術適応. 診断と治療 6: 1225-1230, 1986
 - 14) 広橋一裕, 木下博明, 久保正二ほか: 肝癌治療の進歩と予後. 消化器癌 4: 31-37, 1991
 - 15) 真島康雄: ハイリスクグループと早期診断; 集団検診も含めて. 肝細胞癌に対する新しい視点. 谷川久一編. 消化器病セミナー48, へるす出版, 東京, 1992, p45-56
 - 16) 高安賢一, 幕内雅敏, 広橋悦雄ほか: 肝細胞癌を内包した adenomatous hyperplasia および境界病変の画像診断. 日消病会誌 86: 2404-2412, 1989
 - 17) 首藤太一, 木下博明, 広橋一裕ほか: 再切除肝癌例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 26: 809-814, 1993
 - 18) 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
 - 19) 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の検討. 肝臓 33: 932-937, 1992
 - 20) Nagasue N, Yukaya H, Chang YC et al: Assessment of pattern and treatment of intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 171: 217-222, 1990
 - 21) 関 寿人, 国枝恒治, 佐藤正博ほか: 大型肝細胞癌に対する局所治療(経皮的マイクロ波凝固療法および経皮的エタノール注入療法併用治療). 肝臓 33: 466-472, 1992
 - 22) 才津秀樹, 吉田 正, 谷脇 智ほか: 小肝細胞癌に対する腹腔鏡下マイクロターゼ凝固壊死療法. 日消病会誌 10: 2727, 1991

Selection of Scale of Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma Evaluated on the Basis of Recurrences Examined Retrospectively

Taichi Shuto, Hiroaki Kinoshita, Kazuhiro Hirohashi, Shoji Kubo,
Tadashi Tsukamoto, Toyokazu Okuda, Akishige Kanazawa,
Shinichi Mikami, Chikaharu Sakata and Takashi Ikebe*

Second Department of Surgery and *Second Department of Pathology,
Osaka City University Medical School

In our hospital, as of December 1993, radical hepatic resections had been performed in 82 patients with small hepatocellular carcinoma (HCC) 2 cm or smaller. Bisegmentectomy was done in 8 patients, segmentectomy in 11, subsegmentectomy in 20, and partial resection in 43. When the results of preoperative liver function tests were satisfactory, a large-scale operation was generally possible, but in decisions about the scale of the operation, the intraoperative appearance and findings from palpation of the liver were more important than preoperative findings. There were recurrences in 39 patients. The survival rate and tumor-free survival rate were better after bisegmentectomy than after smaller scale operations. If the scale of surgery had been decided according to preoperative liver function, 12 patients of the 74 who did not in fact undergo bisegmentectomy could have been selected for bisegmentectomy. However, in these 12 patients, only two had recurrences. If bisegmentectomy had been done for all patients, then of the 37 cases of recurrence among the 74 patients who did not undergo bisegmentectomy, seven could have been prevented (the recurrence was within the part of the liver that would have been resected). However,

because of liver dysfunction, six of these seven patients could not have withstood bisegmentectomy. Our selection of the scale for resection of small HCC on the basis of results of liver function tests, intraoperative inspection, and palpation of the liver was suitable except for one patient.

Reprint requests: Taichi Shuto Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka City, 545 JAPAN
