

## 小肝細胞癌に対する治療法の選択 — 切除後再発例の検討より —

国立病院四国がんセンター外科

棚田 稔 横山 伸二 高嶋 成光

腫瘍径3cm以下小肝細胞癌60例の切除成績よりその治療方針について検討した。60例の5年生存率は60%、無再発生存率は22%であった。再発は38例に認められ、単発再発は22例、多発再発は16例であった。多発再発例の再発後の予後は、単発再発例に比べ有意に不良であった。無再発例、単発再発例、多発再発例の背景因子を比較すると、多発再発例は、無再発例、単発再発例に比べ、腫瘍径、組織型、vp因子、im因子の4因子で有意差を認めた。そこで、腫瘍径2cm以上、中、低分化型、vp陽性、im陽性のいずれかを有する症例を多発再発危険群と規定すると、これら症例ではTW(-)症例はTW(+)症例に比べ有意に予後良好であったが、Hr1以上の症例とHrS以下の症例では予後に差を認めなかった。以上より、これら4因子のいずれかを有する症例の治療に際してはTW(-)の肝切除が必要であると考えられた。

**Key words:** small hepatocellular carcinoma, hepatic resection, recurrence of small hepatocellular carcinoma

### はじめに

肝細胞癌に対する治療法としては切除、肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization: TAE)、経皮的エタノール注入療法 (percutaneous ethanol injection therapy: PEIT) が一般的に行われている。腫瘍径3cm以下の小肝細胞癌についてみると、腫瘍個数3個以下ではPEITの良い適応であり、切除と同等の成績が報告されている<sup>1)2)</sup>。一方、TAEは切除、PEITに比べ成績は不良であり<sup>3)4)</sup>、腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以下の小肝細胞癌の治療法としては、切除とPEITが一般的に選択されている。その優劣については、現在、原発性肝がんの病態に応じた治療法に関する研究班 (国立がんセンター東病院 竜班長) において randomized trial が行われているが、種々の社会的制約により症例の集積が困難であるのが現状である。

今回、我々は3cm以下小肝細胞癌切除例の成績、特に切除後再発例の検討より、retrospective にその治療方針について考察を加えたので報告する。

### 対象と方法

1984年から1993年までに当院外科で切除した腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以下の小肝細胞癌60例を対象とした。これら切除例の臨床病理学的所見、治療成績とともに再発例を単発再発、多発再発に分け検討し、小肝細胞癌の治療方針について考察した。

臨床病理学的事項の記載は原発性肝癌取扱い規約<sup>5)</sup>により、統計学的処理には Student の t 検定および  $\chi^2$  検定を用い、危険率5%以下を有意とした。累積生存率、無再発生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、有意差検定は logrank test を用いて行った。なお、転帰確認日は1995年1月31日とした。

### 結果

#### 1. 臨床病理学的所見

3cm以下肝細胞癌60例の性別は、男性43例、女性17例、年齢は42歳から75歳、平均57歳、腫瘍径は $1.9 \pm 0.6$  cm、腫瘍個数は1個55例、2個4例、3個1例、組織型は高分化型11例、中分化型43例、低分化型6例、被膜 (fc) 形成は42例に、門脈侵襲 (vp) 陽性例は10例、肝内転移 (im) 陽性例は13例に認められた。肝切除範囲 (Hr) は、1区域切除 (Hr1) 以上11例、亜区域切除 (HrS) 以下49例、肝切除面における癌浸潤 (TW) 陽性例は17例、臨床病期はI期29例、II期31例であっ

**Table 1** Clinicopathological factors of small hepatocellular carcinoma (tumor size ≤ 3cm)

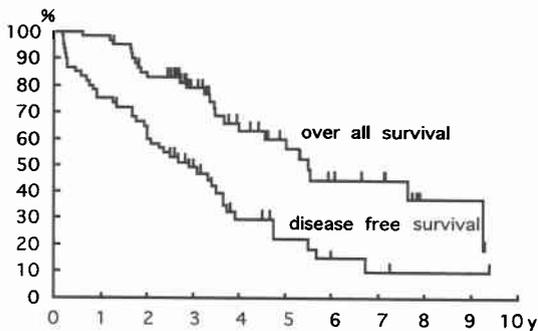
Factors	
Sex	
male	43
female	17
Age	57(42~75)
Tumor size(cm)	1.9±0.6
Number of tumors	
1	55
2	4
3	1
Histological type	
well	11
moderate	43
poor	6
fc(-)	18
fc(+)	42
vp(-)	50
vp(+)	10
im(-)	47
im(+)	13
Hr1 ≤	11
HrS ≥	49
TW(-)	43
TW(+)	17
Clinical stage I	29
Clinical stage II	31

**Table 2** Cumulative survival rate of small hepatocellular carcinoma according to clinicopathological factors

Factors	survival rate(%)			
	3yr	5yr	7yr	
Sex				
male (n=43)	78	62	46	
female (n=17)	88	51	39	N.S.*
Age				
50ys ≤ (n=52)	80	58	46	
50ys > (n=8)	88	68	0	N.S.
Tumor size(cm)				
2cm > (n=27)	77	50	31	
2cm ≤ (n=33)	84	67	59	N.S.
Number of tumors				
1 (n=48)	84	60	41	
2+3 (n=12)	84	67	59	N.S.
Histological type				
well (n=11)	81	61	61	
mod.+por. (n=49)	81	58	42	N.S.
fc				
fc(-) (n=18)	75	28	0	
fc(+)(n=42)	83	60	54	N.S.
vp				
vp(-) (n=50)	87	60	51	
vp(+)(n=10)	50	50	0	p<0.01
im				
im(-) (n=47)	90	61	46	
im(+)(n=13)	46	46	35	p<0.05
Hr				
Hr1 ≤ (n=11)	100	30	15	
HrS ≥ (n=49)	76	69	54	N.S.
TW				
TW(-) (n=43)	85	70	51	
TW(+)(n=17)	71	40	32	N.S.
Clinical stage				
I (n=29)	90	68	50	
II (n=31)	72	48	38	N.S.

N.S.\*: not significant

**Fig. 1** Cumulative survival rate and disease free survival rate of small hepatocellular carcinoma (tumor size ≤ 3cm)



た (Table 1).

2. 予後

3cm以下肝細胞癌60例の累積生存率は、1年98%、3年82%、5年60%、7年45%で、無再発生存率は、1年76%、3年50%、5年22%、7年10%であった (Fig. 1).

3. 各因子別生存率

性別、年齢、腫瘍径、腫瘍個数、組織型、被膜 (fc) 形成、門脈侵襲 (vp)、肝内転移 (im)、切除範囲 (Hr)、切除断端 (TW)、臨床病期の各因子別に生存率を検定すると門脈侵襲 (vp) と肝内転移 (im) において有意差を認めた (p<0.01, p<0.05) (Table 2).

4. 再発症例

60例中38例に再発を認めた。単発再発は22例で、無病期間は811±591日、再発部位は同一区域5例、同一葉6例、反対葉11例、超音波下針生検により組織型が

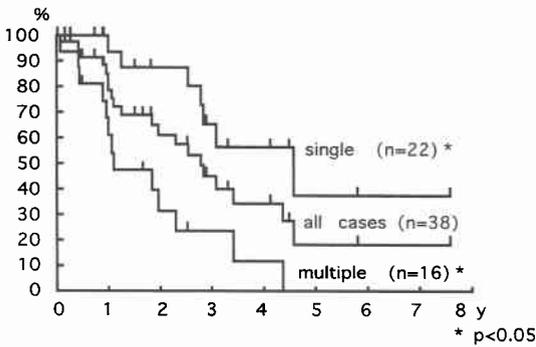
**Table 3** Characteristics of recurrent cases

	Single recurrence (n=22)	Multiple recurrence (n=16)
Disease free interval(day)	811±591	687±712
Localization of recurrent site	same segment 5 same lobe 6 different lobe 11	same segment 3 same lobe 5 different lobe 3 whole liver 5
Histology of recurrent tumor	well 8 mod. 2 unknown 12	
Histology of primary tumor	well 6 mod. 16	mod. 11 por. 5
Size of tumor (cm)	1.5±0.4	
Therapy of recurrent tumor	PEIT* 20 TAE+ 2	TAE 16

\* PEIT : percutaneous ethanol injection therapy

+ TAE : transcatheter arterial embolization

**Fig. 2** Cumulative survival rate after recurrence according to type of recurrence



確定できた再発腫瘍は10例で、その組織型は高分化型8例、中分化型2例、原発腫瘍の組織型は高分化型6例、中分化型16例、再発腫瘍径は $1.5 \pm 0.4$ cm、再発後の治療法は、PEIT 20例、TAE 2例であった。多発再発は16例で、無病期間は $687 \pm 712$ 日、再発部位は同一区域3例、同一葉5例、反対葉3例、全肝5例、原発腫瘍の組織型は中分化型11例、低分化型5例で、再発後の治療法は、全例 TAE であった (Table 3)。

5. 再発後の予後

38例の再発確認日からの累積生存率は、1年85%、3年45%、5年18%で、単発再発例では1年100%、3年66%、5年38%で、多発再発例の1年67%、3年24%に比べ有意に良好であった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2)。

6. 再発形式別背景因子

性別、年齢、腫瘍径、腫瘍個数、組織型、fc、vp、

im、Hr、TW、臨床病期の各因子について無再発例、単発再発例、多発再発例を比較すると、無再発例と単発再発例では無再発例が臨床病期が有意に良好で、無再発例、単発再発例と多発再発例では、腫瘍径、組織型、vp、imの4因子において有意差を認めた (Table 4)。

6. 多発再発危険群における TW 別予後

腫瘍径2cm以上、中、低分化型、vp陽性、im陽性のいずれかを有する症例50例を多発再発の危険群とし、TWの有無別に予後を検討すると、TW(-)症例の1、3、5年累積生存率は、97%、82%、70%で、TW(+)症例の100%、73%、38%に比べ有意に良好であった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3)。

7. 多発再発危険群における Hr 別予後

Hr1以上の比較的広範囲肝切除を施行した症例の1、3、5年累積生存率は、97%、86%、61%でHrS以下の小範囲肝切除施行症例の100%、61%、49%に比べ有意差を認めなかった (Fig. 4)。

考 察

3cm以下3個以下の小肝細胞癌の治療法としては切除とPEITが有効であり、どちらも同様な治療成績を上げている<sup>1)2)6)7)</sup>。しかしながら、その対象は明らかに異なっている。切除例は肝予備能が良好で、比較的腫瘍径が大きく、腫瘍の分化度も低い症例が多く、一方、PEITは肝予備能が不良で、腫瘍径が小さく、腫瘍の分化度の高い症例が多い。このため両者を単純に比較するのは問題がある。

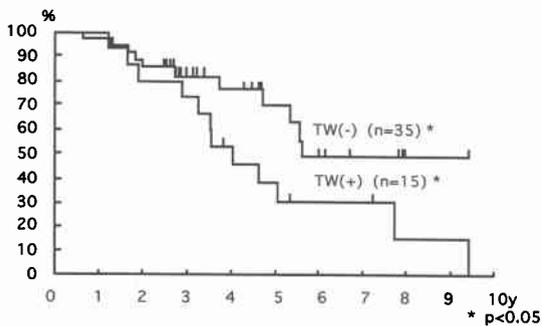
今回我々は切除例の治療成績、特に再発症例の検討

**Table 4** Clinicopathological factors of small hepatocellular carcinoma according to type of recurrence

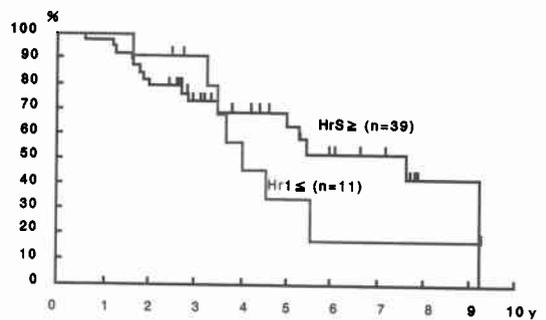
Factors	no rec. (n=22)	single rec. (n=22)	multiple rec. (n=16)
Sex			
male	17	13	13
female	5	9	3
Age	58±6	58±6	55±9
Tumor size(cm)	1.6±0.5**	1.7±0.5##	2.4±0.5**##
Number of tumors			
1	21	21	13
2+3	1	1	3
Histological type			
well	5*	6#	0*#
mod.+por.	17	16	16
fc(-)	4	10	4
fc(+)	18	12	12
vp(-)	20*	21##	9*##
vp(+)	2	1	7
im(-)	20**	20##	7**##
im(+)	2	2	9
Hr1≤	4	3	4
HrS≥	18	19	12
TW(-)	18	16	9
TW(+)	4	6	7
Clinical stage I	14&	6&	9
Clinical stage II	8	16	7

\* : p<0.05   \*\* : p<0.01  
# : p<0.05   ## : p<0.01  
& : p<0.05

**Fig. 3** Cumulative survival rate of small hepatocellular carcinoma within a high risk group of multiple recurrence depending on TW factor  
high risk group of multiple recurrence : 1) tumor size ≥ 2cm, 2) moderately or poorly differentiated HCC, 3) vp (+), 4) im (+)



**Fig. 4** Cumulative survival rate of small hepatocellular carcinoma within a high risk group of multiple recurrence depending on Hr factor  
high risk group of multiple recurrence : 1) tumor size ≥ 2cm, 2) moderately or poorly differentiated HCC, 3) vp (+), 4) im (+)



より切除例の問題点を明らかにし、あわせて小肝細胞癌の治療方針について検討した。

3cm 以下小肝細胞癌60例の 5年累積生存率は60%

であるが、無再発生存率は22%と多くの症例が再発を起こしている。肝細胞癌の再発形式には2種類存在すると考えられる。1つは主腫瘍に関連した再発、いわ

ゆるIM再発と、もう1つは主腫瘍とは別にあらたに出現した、いわゆる多中心性発生再発である。肝細胞癌における多中心性発生の頻度は比較的高いという報告があり<sup>9)~10)</sup>、これら2種類の再発を同一に論じると種々の面で問題が生じる。なぜならば、初回治療によって原発巣が完全にコントロールできたとしても多中心性に癌が発生すれば、これに対する治療が予後を決定することになり、初回治療は予後決定因子となりえなくなってしまうからである。このため、初回治療について論じるには再発例をIM再発と多中心性発生再発に分けて検討を行う必要がある。しかしながら、これらを厳密に区別するのは困難である。そこで、自験例を単発再発と多発再発に分けて検討してみると、無病期間、再発部位、再発腫瘍の組織型、原発腫瘍の組織型、再発腫瘍径、背景因子などより単発再発の多くは多中心性発生再発の可能性が高く、多発再発の多くはIM再発の可能性が高いと考えられた。以上より、再発を単発再発と多発再発に分けて検討を行った。

原発巣の治療にあたって重要なことは再発をいかに防止するかである。多中心性発生再発に対しては現在のところ外科的に対処するのは不可能である。しかしながら、多中心性発生再発は早期発見ができれば、比較的種々の治療でコントロール可能である。一方、IM再発は治療困難例が多く、再発後の予後は不良である。このため、すべての再発を防止するのが不可能ならば、治療に抵抗性のある再発防止を第一に考えるべきである。実際、単発再発例と多発再発例の再発後の予後を比較すると、単発再発例が有意に良好であった。このため、現時点では多発再発防止に主眼をおくべきであろう。

多発再発例について無再発例、単発再発例と背景因子を比較してみると腫瘍径、組織型、vp、imにおいて有意差を認めた。つまり、腫瘍径2cm以上、中、低分化型、vp陽性、im陽性例は多発再発の危険群と考えられた。これらいずれかの因子を有する症例に対し、Hr因子で予後を見るとHr1以上の比較的広範囲の肝切除症例とHrS以下の小範囲肝切除症例では有意差を認めなかったが、TW因子で予後を見るとTW(-)例が有意に予後良好であった。つまり、小肝細胞癌全体での検討ではTW因子は予後因子とはならなかったけれども多発再発危険群にかざると予後因子となった。これは、多発再発危険群では癌の悪性度がますますにより主腫瘍の近傍に組織レベルでの小さな肝内転移巣が出現しはじめていないのではないかと考えられ

る。以上より、多発再発危険群の手術にあたっては、できるかぎりTW(-)の肝切除を心がける必要がある。しかしながら、術前にvp、imを正確に診断するのは困難である。組織型については血管造影、CT、MRI、超音波下組織診にてある程度診断可能である。このため、治療開始にあたっては2cm以上、または中、低分化型症例を多発再発の危険因子とするのが次善の策であり、これら症例の治療選択にあたってはTW(-)の肝切除を行うべきである。また、2cm未満でかつ高分化型症例は症例数が少なく、統計学的解析は行わなかったけれども多発再発危険群に比べ、癌の生物学的悪性度は明らかに低いとおもわれる<sup>11)</sup>。

一方、PEITによる小肝細胞癌に対する治療成績の報告でも腫瘍径や分化度により予後に差を認めており<sup>12)13)</sup>、小肝細胞癌といえども中にはいろいろな悪性度の癌が存在しており、治療選択にあたっては、腫瘍径や分化度、肝機能を考慮に入れたきめ細かい対応が必要である。

現時点での当院外科における小肝細胞癌に対する治療方針としては、2cm未満でかつ高分化型症例に対してはPEITを、2cm以上または中、低分化型症例に対しては肝機能が良好であれば、TW(-)の肝切除を選択するのが良いと考えている。

## 文 献

- 1) 真島康雄, 藤本隆史, 小野典之ほか: 早期肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法(PEIT). 消化器科 16: 503-509, 1992
- 2) 江原正明, 北 和彦, 杉浦信之ほか: 経皮的エタノール注入療法(PEI). 臨外 49: 317-324, 1994
- 3) 谷川久一: 肝癌治療の進歩, とくに治療法の選択. 外科治療 64: 172-176, 1991
- 4) 泉 良平, 清水康一, 桐山正人ほか: 小肝細胞癌に対する肝切除とtranscatheter arterial embolizationとの治療成績の比較. 日消外会誌 24: 2358-2362, 1991
- 5) 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
- 6) 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状. 外科治療 71: 43-50, 1994
- 7) Yamasaki S, Hasegawa H, Makuuchi M et al: Choice of treatments for small hepatocellular carcinoma; hepatectomy, embolization or ethanol injection. J Gastroenterol Hepatol 6: 408-413, 1991
- 8) Okuda K, Tanaka M, Nakayama T et al: Clinicopathologic comparison between resected hepatocellular carcinoma (HCC) and recurrent

- tumors—A special reference to multicentric carcinogenesis of HCC. *Int Hepatol Commun* 1: 65—71, 1993
- 9) Cameron RG, Greig PD, Farber E et al: Small encapsulated hepatocellular carcinoma of the liver—Provisional analysis of pathogenetic mechanisms—. *Cancer* 72: 2550—2559, 1993
- 10) Eguchi A, Nakashima O, Okudaira S et al: Adenomatous hyperplasia in the vicinity of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 15: 843—848, 1992
- 11) 棚田 稔, 横山伸二, 高嶋成光: 高分化型肝細胞癌切除例の検討. *日臨外医学会誌* 56: 29—33, 1995
- 12) 谷川久一: 癌の早期診断と治療法の選択—根治性と機能保持—小肝細胞癌に対する PEIT. *nano GIGA* 2: 449—454, 1993
- 13) 田中正俊, 真島康雄, 谷川久一: 肝細胞癌の治療法選択と成績—ことに小肝細胞癌について—. *肝・胆・膵* 29: 349—354, 1994

### Choice of Treatments for Small Hepatocellular Carcinoma —A Study on Recurrence of Resected Cases—

Minoru Tanada, Nobuji Yokoyama and Shigemitsu Takashima  
Department of Surgery, National Shikoku Cancer Center Hospital

To choose an adequate and safe surgical treatment for small hepatocellular carcinomas (less than 3 cm in diameter), 60 patients who underwent curative surgery were examined clinicopathologically. Thirty-eight of them had recurrent liver tumors after hepatectomy, while no tumors were observed in the other 22. Among the 38 patients diagnosed as having a recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC), 22 had a solitary tumor and 16 had multiple tumors. The overall five-year survival and disease-free survival rates were 60% and 22%, respectively. There is a statistically significant difference in tumor size, histological type, involvement of the portal vein, and intrahepatic metastasis between solitary and multiple tumors. In addition, among the patients who have these clinicopathological factors, a significant difference was observed in overall survival rate between a negative tumor margin and a positive tumor margin, however, no significant prognostic improvement was found between sub- or segmental hepatic resection. In conclusion, a negative tumor margin may be the most important prognostic factors for the resectable small HCC.

**Reprint requests:** Minoru Tanada Department of Surgery, National Shikoku Cancer Center Hospital  
13 Horinouchi, Matsuyama, 790 JAPAN