日消外会誌　29（11）：2106～2110，1996年

肝静脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌の切除成績の検討

東京女子医科大学消化器外科
丸山　千文　　高崎　　健　　山本　雅一

肉眼的に肝静脈腫瘍栓を伴う24例（HV group）と伴わない442例（non HV group）の切除成績を比較検討した．腫瘍栓先進部は，原発性肝癌取扱い規約によるとVv3；8例，Vv2；13例，Vv1；3例であった．HV groupで門脈腫瘍栓（67%），肝内転移（73%），を有意に高率に併存し，腫瘍径が大きい傾向にあったが，年齢，性，肝硬変併存率に差を認めなかった．再発部位はHV groupで肝52%，肺，骨ともに4%でnon HV groupと差がみられなかった．累積生存率では，3年，5年生存率が，HV group 42.1%，31.6%，non HV group 64.9%，49.6%で，5年以降では差がなくなった．腫瘍栓先進部別で切除成績に差は見られなかった．門脈腫瘍栓の併存の有無で生存率に差が見られ，門脈腫瘍栓のない8例中5例（63%）が3年以上生存した．以上より肝静脈腫瘍栓は単独では予後規定因子とはならず，同じ血管侵襲でも門脈腫瘍栓とは区別する必要があると考えられた．

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatic vein involvement

はじめに

肝細胞癌に併存する門脈腫瘍栓の存在は，肝内転移や残肝再発との関連が指摘され，従来多くの報告があり[1)~7)]，重要な予後規定因子のひとつとされている[8)]．肝静脈腫瘍栓も同様の血管侵襲であり，存在部位の血行動態から大循環への転移が容易で，肺転移を始めとする遠隔転移が高頻度に発現することが想定され，予後に対する危険因子であると考えられてきた．しかし，実際に経験された臨床例では，肺転移の症例も少なく，術後長期にわたって生存する症例も認められ，従来の想定と異なる感がある．また，今まで報告された肝静脈腫瘍栓に関する検討は，非切除剖検例においての検討が主であり[9)~11)]，手術例で再発様式や切除成績の検討がなされておらず，門脈腫瘍栓と同様に，術後の予後規定因子として扱うべきか再検討の必要があると考えた．そこで，肝静脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌の切除症例について，再発様式，切除成績を検討したので報告する．

対象および方法

1985年1月～1991年12月までの肝細胞癌切除症例466例中，肉眼的に肝静脈腫瘍栓を伴う症例について，肝静脈腫瘍栓をもたない症例と比較検討した．肝静脈腫瘍栓を伴う症例24例をHV groupとし，肝静脈腫瘍栓をもたない症例442例をnon HV groupとした．

背景因子，手術術式，再発臓器，切除成績の検討を行った．なお，有意差検定はχ^2検定，t検定を用いた．生存率は術死，在院死を除き，Kaplan Meier法で計算し，検定はgeneralized Wilcoxon検定を用いた．追跡不能例と術死，在院死症例を除くと，HV group 19例，とnon HV group 415例の比較検討となった．追跡期間はHV groupで最短4か月最長106か月，平均19か月，non HV groupでは最短4か月最長109か月平均30か月であった．有意差の判定は，$p<0.01$以下を有意差ありとした．

結　果

1．腫瘍栓頻度と進展度

肝静脈腫瘍栓を伴う症例は肝細胞癌の切除例全体（466例）の5%にあたる24例に認められた．24例の腫瘍栓先進部は，原発性肝癌取扱い規約[12)]によるとVv3 8例（右心房内2例，下大静脈内6例），Vv2 13例，（右肝静脈内7例，中肝静脈内3例，左肝静脈内1例，短肝静脈1例），Vv1 3例であった．

2．背景因子

HV groupとnon HV groupの背景因子の比較を別表に示した（**Table 1**）．男女比，平均年齢，肝硬変合併率に差はなかった．平均腫瘍径はHV groupで大きい傾向にあり（t検定：$p<0.11$），HBs抗原陽性率もHV groupは40%と高い傾向にあった（χ^2検定：$P=0.09$）また，門脈腫瘍栓に関しては，non HV group

＜1996年7月10日受理＞別刷請求先：丸山　千文
〒162　新宿区河田町8－1　東京女子医科大学消化器病センター外科

Table 1 Background factor

	HV group	non HV group
Male : Female	20 : 04	371 : 71
Age(average)	57.6	59.6
Tumor size(average)	7.1cm	4.3cm
HBsAg	40%	20%
HCV antibody	53%	70%
Liver cirrhosis	43.50%	51%
Portal vein Involvement	61%	11% *
Intrahepatic metastasis	73%	32% *
Total Number	24	442

*p<0.001

Table 2 Resection type

	HV group	non HV group
Partial resection	0	102
Subsegmental resection	3	104
1Segmental resection	4	132
2Segmental resection	12	81
3Segmental resection	3	23
Total Number	23	442

の11%に認められるのに対し，HV group では61%と有意に高率を示した(χ^2検定：p<0.001)．肝内転移巣の有無に関しても non HV group では32%に認められるのに対し，HV group では73%と有意に高率であった（χ^2検定：p<0.001)．

3．術式の検討

HV group では，亜区域切除は3例で，3区域切除3例，2区域切除12例，1区域切除4例で，平均1.5区域の切除範囲であった．non HV group の切除範囲の平均は1区域切除であり，HV group で切除範囲が大きい傾向にあった（**Table 2**)．

右心房内進展の2例中1例は人工心肺下に腫瘍栓摘出，1例は開心術にて腫瘍栓を掻把した．下大静脈に進展した6例では IVC クランプにて腫瘍栓を摘出し，2例は下大静脈壁を合併切除した．門脈大静脈シャントは開心術の1例に施行した．

4．再発臓器の検討

HV group の再発臓器は残肝再発12例(52%)，肺転移1例(4%)，骨転移1例(4%)，再発なし3例(13%)で，non HV group と同様の傾向を示した（**Fig. 1**)．

5．切除成績の検討

Fig. 1 Recurrence organ and recurrence rate

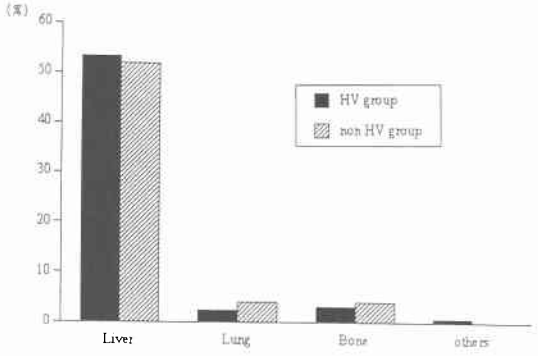


Fig. 2 The cumulative survival rates according to hepaticvein involvment. (Kaplan-Meier Method) There was not a statistically significant difference between HV group and non HV group.

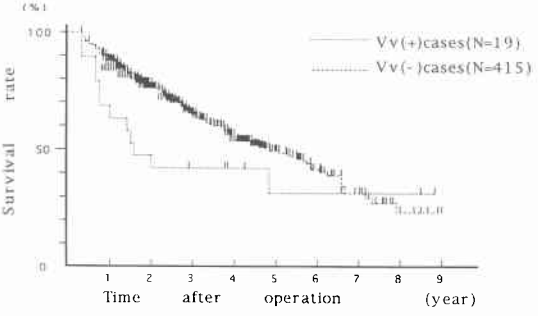
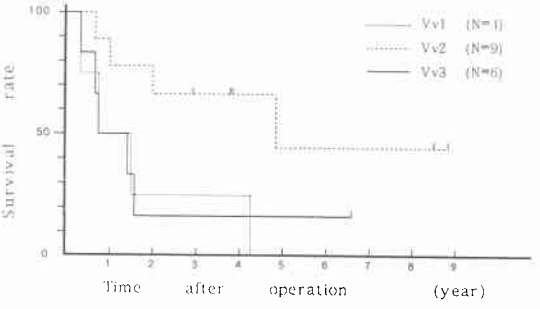


Fig. 3 The cumulative survival rates according to the degree of hepaticvein involvement (Kaplan-Meier Method). There was not a statistically significant difference.

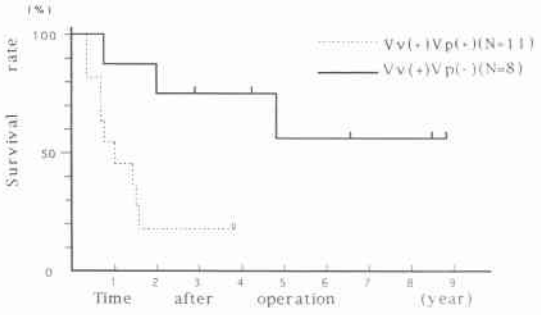


HV group は non HV group に比較して，術後1年目から2年目にかけて生存率が急激に低下するが，有意差は認めなかった（**Fig. 2**)．

肝静脈腫瘍栓の進展度別に生存率を比較したが，3群間に有意差を認めなかった（**Fig. 3**)．

HV group で門脈腫瘍栓併存の有無で生存率を比較

Fig. 4 The cumulative survival rates according to portal vein involvement in HV group (Kaplan-Meier Method). There was not a statistically significant difference.



すると，門脈腫瘍栓有群の切除成績が不良の傾向であった（p＝0.239）（**Fig. 4**）．また，門脈腫瘍栓のない8例中5例（63%）が3年以上生存しているが，門脈腫瘍栓のある16例中では3年以上生存した症例は2例（13%）のみであった．門脈腫瘍栓のない症例で3年以上生存例が多い傾向であった（χ^2検定：p＝0.021）．

考　察

門脈腫瘍栓は肝内転移や残肝再発との関連が明らかであり，門脈腫瘍栓のある症例で予後不良である[13]．しかし，静脈腫瘍栓についてはこれまで非切除剖検例で報告され[9)~11)]，静脈腫瘍栓併存例で切除成績が検討されていない．再発に関しては岡本ら[14]により静脈腫瘍栓合併症例に肝外転移の多い傾向があるとの報告があるのみである．本検討でも，HV groupは肝細胞癌切除例の5％であり，肝静脈腫瘍栓例はもともと症例数が少ない．桑尾[15]によれば剖検例61例中門脈腫瘍栓静脈腫瘍栓両者併存例が22例に比較し，静脈腫瘍栓単独併存症例は1例のみであったと報告しているように，門脈腫瘍栓併存例も多く高度進行肝癌であることや，下大静脈，右心房内進展例では手術が困難であることから，術後の遠隔成績を検討する十分な症例が蓄積されなかったと考えられる．

肝細胞癌の切除術後の再発様式についての報告ではいずれも残肝再発が多いのが特徴である．津田ら[16]の報告によれば残肝再発52%，遠隔転移再発は9％（肺転移6.5%，リンパ節転移1.8%，骨転移1.1%），である．本検討においてもnon HV group，HV groupともにこれらの報告と同様の再発様式を呈しており，HV group，non HV groupともに肺転移率は低かった．肝静脈に充塡した腫瘍細胞は，肝静脈から血流にのって肺への転移をしやすいと理論的には考えやすいが，本検討の結果では肝静脈腫瘍栓は肺転移をはじめとする遠隔転移の誘因とならなかったといえる．その理由として考察されるのは，以下2点である．

第1として，腫瘍栓をとり囲む被膜の存在．都築ら[17]は，腫瘍血栓の最先端部は薄い結合織の膜に覆われていると報告している．肝静脈腫瘍栓は主腫瘍から連続的に伸展し，その先端部は被膜で覆われ，腫瘍細胞が散布されにくい状態であると考えられた．今回の検討のなかで唯一の肺転移をきたした症例は，右心房内進展例で，しかも術中腫瘍栓の掻把を行っていた．被膜を人工的に崩し，術中腫瘍細胞を散布したと予測された．この症例の肺転移は手術操作による医源性の転移であると考えられ，今後腫瘍栓の摘出手技に関して，掻把等腫瘍栓を崩す手技でなく，被膜に包まれたままの切除を考慮すべきであろう．2点目として，腫瘍細胞には臓器特異性があり，生着しやすい臓器のあることが推測される．肝静脈から大循環へ血管内散布があったとしても，肺などの他臓器には生着しにくく，大循環を経由して再び肝臓に生着しやすい結果，残肝再発が多いとも考えられる．中島ら[18]は439例の肝細胞癌の剖検例の中で，199例に肺転移が認められたが，腫瘍栓が肺動脈末梢枝に存在していても肺組織への明らかな浸潤を証明しえなかった症例が28例あるとの報告している．このことから考察すると，肝細胞癌が肺の末梢に存在しても，そのすべてが生着して癌転移巣を形成するのではなく，さらに生着を促進する何らかの別の因子が加わることによって，肺転移巣を形成していくのではないか，と考えられる．

切除成績の検討は，術死在院死を除いて検討した．これは，手術効果の検討でなく，肝静脈腫瘍栓が切除後の再発や遠隔成績に与える影響を検討するために，あえて耐術例のみを対象とした．

まず，HV groupとnon HV groupとの遠隔成績の比較であるが，術後長期にわたって比較すると，他中心性再発による死亡例が増加してくるため，両群間に有意差は出てこなかったことが推測される．しかしながら，術後短期の生存曲線では，HV groupにおいて背景因子の門脈腫瘍栓や肝内転移の合併率が有意に高率であるために，門脈腫瘍栓合併症例，肝内転移合併症例の早期死亡によって生存率は急激に降下していると考えられる．また，Vv3症例（下大静脈や右心房内進展例）は手術も繁雑で困難であり，さらにその他の進

展因子（Vp，IM など）も高率に併存する高度の進行肝癌で，切除成績も不良であった．しかし，静脈腫瘍栓進展度別では，Vv1，Vv2症例間では切除成績に差を認めないこと，さらに，**Fig. 4** の検討では，Vp のない症例では切除成績も良好で，3年以上の長期生存例も8例中5例（63%）に認めること，などから肝静脈腫瘍栓は単独では重要な危険因子とは考えられなかった．原発性肝癌取扱い規約[12]によれば，主肝静脈内の腫瘍栓の存在は，1次分枝の門脈腫瘍栓と同様とされ，T 因子で T4となり，進行度は Stage 4とされている．しかし，今回の結果では肝静脈腫瘍栓のみ伴う症例では術後遠隔成績も悪くなく，静脈腫瘍栓単独の存在が必ずしも術後成績に悪影響を及ぼす因子ではないと思われた．かつて同様に扱われてきた肝静脈腫瘍栓と門脈腫瘍栓は区別する必要があると考えられた．

文　献

1) 白見厚郎：原発性肝癌の病理形態学的研究―肝内門脈の腫瘍栓について―．肝臓　24：641―647，1983
2) 中島敏郎：肝細胞癌の病理　肝細胞癌の門脈腫瘍栓について．肝臓　25：120―122，1984
3) 井沢邦英，瀬川　徹，東　尚ほか：肝細胞癌の再発形式と対策．日消外会誌　21：2730―2737，1988
4) 黒田雄志，岡崎正敏，小野広幸ほか：肝細胞癌の術後残存再発に関する臨床病理学的検討．日消外会誌　22：2256―2264，1989
5) 鴻巣　寛，塚本賢治，弘中　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
6) 松本宗明，中島祥介，福岡敏幸ほか：肝細胞癌切除症例の術後再発に関する検討．日消外会誌　24：2937―2943，1991
7) 林　貴史，由茅宏文，小川勇一郎ほか：肝細胞癌切除後の再発とその規定因子―特に早期再発例について―．日臨外医会誌　52：1755―1761，1991
8) 高崎　健，小林誠一郎，武藤晴臣ほか：門脈枝（第1次または2次分枝）に腫瘍塞栓を持った原発性肝癌に対する術前肝動脈塞栓術の効果について．日消外会誌　19：1612―1617，1986
9) Kato Y, Tanaka N, Kobayashi K et al: Growth of hepatocellular carcinoma into the right atrium. Report of five cases. Ann Intern Med 99：472―474，1983
10) 堀池重夫，奥野忠雄，羽淵義純ほか：生前に診断しえた右心房内発育を伴った肝細胞癌の2症例．日消病会誌　81：1094―1098，1984
11) 笠島　学，都築俊治，田代征夫ほか：肝細胞癌の進展態様に関する臨床病理学的研究．癌の臨　35：669―676，1989
12) 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, p18
13) 園山輝久，武岡　隆：門脈内腫瘍栓を有する原発性肝細胞癌に対する外科治療の問題点―数量化理論による再発要因の分析．日外会誌　87：1160―1163，1986
14) 岡本英三，山中若樹，加藤年啓ほか：肝臓癌の外科的治療．肝切除術後再発肝癌．肝・胆・膵　15：475―480，1987
15) 桑原定明：原発性肝癌の病理形態学的研究．肝細胞癌の肝内血管系における腫瘍血栓について．肝臓　20：828―838，1979
16) 津田一郎，中島保明，佐藤直樹ほか：肝細胞癌肝外再発の検討．北海道外科誌　38：75―79，1993
17) 都築俊治，川田光三，上田政和ほか：門脈，肝静脈，下大静脈，右房に腫瘍血栓を有する肝癌に対する手術―成績と問題点―．肝臓　29：1222―1231，1988
18) 中島敏郎，神代正道，杉原茂孝ほか：原発性肝癌の病理形態学的研究―肝細胞癌の肝外転移について―．久留米医会誌　47：468―473，1984

Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Hepatic Vein Involvement

Chifumi Maruyama, Ken Takasaki and Masakazu Yamamoto
Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

We studied surgical treatment for hepatocellular carcinoma with hepatic vein involvement. The number of surgical cases with hepatic vein involvement (HV group) was 442. The numbers of Vv3, Vv2 and Vv1 in Japanese Liver Cancer Group's rule were 3, 13 and 3. Portal vein involvement (67%) and intrahepatic metastasis (73%), were observed in the HV group, a percentage witch was statistically higher than that of the non HV group ($p<0.001$). There was no statistically difference in age, sex, associated liver cirrhosis, tumor size or recurrence site between ther HV group and the non HV group. The cumulative survival rate 5 years postoperatively (31%) for the HV group was not statistically significantly different from that (49%) for the non HV group. The cumulative survival rate did not differ significant-

ly according to the degree of hepatic vein involvement (Vv1, Vv2, Vv3). Portal vein involvement influenced the cumulative survival rate in the HV group, and 5 the patients, in the 8 patients in the HV group without portal vein involvement have been alive for over 3 years after the operation. It is considered that single hepatic vein involvement is not a prognostic factor.

Reprint requests: Chifumi Maruyama Insitute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 JAPAN