再発病態から見た関連肝炎別の肝細胞癌初回手術術式の検討

徳島大学第1外科

福田 洋 余喜多史郎 田代 征記 石川正志 三宅 秀則 八木 恵子 宮内 隆行 原田 雅光

肝細胞癌手術症例の初回術式について関連肝炎別に検討した。対象は遺残例を除く HBs 抗原陽性例 (B 群) 24例,HCV 抗体陽性例 (C 群) 67例で,B 群で若年者に多く腫瘍径が大きかった。門脈侵襲,肝内転移など予後に与える因子の陽性率は腫瘍径5cm 以上の群で有意に高かったので,B 群18例,C 群63例の腫瘍径5cm 未満症例について検討した。再発例はB 群が 4 例 (22.2%),C 群が36例 (57.1%)で,再発様式はB 群は 2 例 (50.0%)が残肝多発再発であったが,C 群では多発再発は 5 例 (13.9%)のみで,同側葉,対側葉の別で差は見られなかった。[結論] 1. B 群では肝機能が良好で再発様式も遺残再発が多く,初回手術時に病巣をできるだけ大きく系統的に治癒切除すべきである。2. C 群では初回,再発ともに多中心性発生と考えられる症例が多く局所のコントロールを目的とした支配グリソンを処理した部分切除で良いと考えられた。

Key words: hepatitis C, hepatitis B, limited resection, recurrence, hepatocellular carcinoma

はじめに

近年, 肝細胞癌に対する肝切除術は背景の肝硬変の 程度や肝予備力が適切に診断されるようになったこと や、周術期管理の進歩により次第に安全に行えるよう になった1)。さらに下大静脈腫瘍栓例や脈管侵襲を伴 うような進行癌症例にも拡大切除が試みられてい る1). しかし, 肝切除後の遠隔成績はいまだ不良で, 長 期的には再発が多く他の消化器癌と異なる点は原発性 肝癌取扱い規約²⁾での治癒切除を行ってもその再発率 が高いことである3)4)、その要因の1つとして背景の肝 硬変に起因する異時性の多中心性発癌が指摘されてい る3). われわれはこれまで再発様式などの検討から腫 瘍径5cm以下の症例では必ずしも原発性肝癌取扱い 規約2)で言う相対治癒切除にこだわる必要はなく支配 門脈を処理しtw を確保した縮小手術が予後に寄与す ることを提唱してきた5)6)。しかし最近、初回治療時の 病態や再発様式が関連肝炎によって大きく左右される ことが報告されている⁷。 疫学的にも B 型肝炎ウイル スとC型肝炎ウイルスが発癌に関与していることが 推測されているが、ウイルス遺伝子の癌細胞への組み 込みという点から両者の違いが指摘されており関連肝 炎の種類により再発率、再発様式も異なると考えられ

<1998年7月22日受理>別刷請求先:福田 洋 〒760-0005 高松市宮脇町2-36-1 高松市民病院 外科 る^{3)7)~9)}. 初回治療時にいかに再発の少ない術式を選択するかが重要であるが、これまで関連肝炎別に遠隔成績や適切な初回手術術式について検討した報告は少ない。今回、特に B 型および C 型肝炎別にその背景因子や生存率、多中心発生、再発様式について検討し、関連肝炎別の適切な初回手術術式について検討した。

対象と方法

1985年2月から1997年3月まで当科において切除し た肝細胞癌症例は140例で術後1年未満症例,絶対非治 癒切除症例を除いた91例を対象とした。このうち HBs 抗原陽性例は24例でこれらをB群とし、HCV 抗体陽 性例67例を C 群とした。まず1) 全症例の背景因子, 腫 瘍径による門脈侵襲 (Vp), 肝内転移 (IM) の検討を 行い, 次に2) 5cm 未満の症例について B 群 (n=18). C群 (n=63) の手術因子, 腫瘍因子, 遠隔成績につい て検討し, さらに肝癌取扱い規約により多発例を多中 心性発生(MC)と非多中心性発生(IM)とに分けて 検討した。3) 5cm 未満の C 群間で適切な初回術式に ついて検討した。平均値は mean±S.D.で表し有意差 検定は student's t-test で、分割表はカイ2乗検定で 行った。また累積生存率,無再発生存率は各因子別に Kaplan-Meier 法により算出しLogrank (Mantel-Cox)法により有意差検定を行い、いずれも危険率5% 未満を有意差ありとした。 術式, 肝区域, 各カテゴリー などの分類および多発例における多中心性の判定など

は日本肝癌研究会編の原発性肝癌取扱い規約(第3版)²⁾に従った。

結 果

1. 全症例の検討

両群の背景因子を比較すると(Table 1)平均年齢 (歳) は B 群が52.6±9.5, C 群が62.8±7.7で B 群が有意に若かった。男女比は B 群が17対 7, C 群が57対10 で C 群で男性が多かった。腫瘍径(cm)は B 群が5.36±5.0, C 群が3.26±1.7と B 群が有意に大きかった。腫瘍マーカーでは、 α -fetoprotein 値では有意の差を認めなかったが、PIVKAII(Protein induced Vitamin K abscence or antagonist II,AU/L)値は B 群が13.2±33.9, C 群が0.52±0.99と B 群で高値を示した。予後を規定する因子である門脈侵襲(vp),肝内転

移 (im) の陽性率を腫瘍径別に検討すると腫瘍径5cm 以上では vp, im の陽性率がそれぞれ6/10, 6/10, 5cm 以下症例 (B 群18例, C 群63例) ではそれぞれ18/61, 14/67で5cm 以上で有意に陽性率が高値であった

2. 5cm 以下の B, C 群の検討

1) 背景因子: HBs 抗原陽性例 (B 群; 18例) と HCV 抗体陽性例 (C 群; 63例) の術前の血液生化学所見では C 群では B 群に比べ肝機能, 肝予備力が低下していた。 すなわち C 群で transaminase 値が有意に高く, Cholinesterase (ChE, ⊿pH) 値も B 群の0.63±0.2に対し C 群が0.51±0.2と有意に低下していた。また肝予備力の指標である10 ICGRmax (mg/kg/min)もB 群が1.50±1.42で C 群が0.74±0.81と C 群で著明に低下していた。(Table 2)。肉眼的進行程度(Stage)

Table 1 Patients profiles according to related hepatitis

| Variables | Group B(n=24) | Group C(n=67) | p value | |
|-----------------------|---------------|-----------------|----------|--|
| sex (Men: Women) | 17:7 | 57:10 | 0.040 | |
| Mean Age(yr) | 52.6±9.5 | 62.8±7.7 | < 0.0001 | |
| Tumor Marker | | | | |
| α-fetoprotein (ng/dl) | 269.4±455.4 | 623.3±2,556.2 | N.S. | |
| PIVKAII*(AU/ml) | 13.2±33.9 | 0.52 ± 0.99 | 0.0135 | |
| Tumor size(cm) | 5.36±5.0 | 3.26 ± 1.7 | 0.0024 | |

^{*}Protein induced vitamink antagonist or abscence

Table 2 Patients profiles and features of histological factors according to related hepatitis (less than 5cm diameter)

| Variables | Group B(n=18) | Group C(n=63) | p value | |
|------------------------------|-----------------|-----------------|---------|--|
| Laboratory data | | | | |
| GOT (IU/L) | 49.4 ± 19.5 | 67.0±34.3 | 0.0410 | |
| GPT (IU/L) | 50.3 ± 23.1 | 75.1±46.8 | 0.0338 | |
| Total birubin (mg/dl) | 1.11±0.5 | 0.80 ± 0.3 | N.S. | |
| Choinesterase (⊿pH) | 0.63 ± 0.2 | 0.51 ± 0.2 | 0.027 | |
| Hepaplastin test(%) | 78.2 ± 17.6 | 75.9 ± 20.2 | N.S. | |
| ICGR15(%) | 20.7 ± 17.5 | 19.5±9.4 | N.S. | |
| ICGRmax (mg/kg/min) | 1.50 ± 1.42 | 0.74 ± 0.81 | 0.007 | |
| KICG | 0.11 ± 0.06 | 0.14 ± 0.12 | N.S. | |
| capsular formation (+) | 12/18(66.7%) | 46/61(75.4%) | | |
| capsular invasion (+) | 11/12(91.7%) | 41/46(89.1%) | | |
| portal vein involvement (+) | 3/18(16.7%) | 15/62(24.2%) | | |
| underlying liver disease (+) | | | | |
| none | 2(11.1%) | 2(3.3%) | N.S. | |
| chronic hepatitis | 16/18(88.9%) | 59/61(96.7%) | N.S. | |
| liver cirrhosis | 9(50.0%) | 34 (55.7%) | N.S. | |
| intrahepatic metastasis (+) | 2/18(11.1%) | 12/63(19.0%) | N.S. | |
| eg/ig | 6/21(50.0%) | 12/47(25.5%) | N.S. | |
| tw(+) | 8/18(44.5%) | 36/62(58.1%) | N.S. | |

では B 群では18例中15例が Stage II であったが C 群では Stage III, IV が63例中22例であった。術式では B, C 群とも部分切除が約半数を占め切除範囲で有意をの差はなかった。根治度別では両群間で有意差は認めなかった。相対治癒切除と相対非治癒切除の数は両群ともにほぼ同数であったが,絶対治癒切除が C 群に多い傾向にあった。腫瘍径および単発,多発の比較では C 型では多発の頻度が多かったが有意の差はみられなかった。

- 2) 病理所見:腫瘍の組織学的因子,分化度,切離断端の浸潤癌(tw)の有無に差は見られなかった。門脈侵襲,肝内転移の有無にも差は見られなかった。肝硬変がともに約半数にみられ,また正常肝と考えられた症例はそれぞれ 2 例ずつであった (Table 2).
- 3) 累積生存率: B 群, C 群の術後累積無再発生存率 を比較すると B 群の 1, 3, 5 年生存率がそれぞれ 88.9%, 77.8%, 77.8%, C 群が61.9%, 35.2%, 23.6% で B 群が有意に良好であった (**Fig. 1**).
- 4) 再発率:発症症例はB群が18例中4例(22.2%), C群が63例中36例(57.1%)でC群の再発率が高く,全体では81例中40例(49.4%)であった(Table 3). 再発までの期間(日)はB群が343.7±155.5, C群が583.1±473.2でC群で長い傾向があったが有意の差は見られなかった。
- 5) 肝炎別の根治度による再発率,再発様式:根治度別に再発率,再発様式を見てみるとB群では絶対治癒症例1例では再発は見られなかった。再発4例中3例が残肝再発で残りの1例はリンパ節再発であった。C群では相対治癒,相対非治癒では差は見られなかったが,絶対治癒切除7例中5例(71.4%)に再発を認め,このうち対側葉再発や残肝多発をきたしたものが3例

Fig. 1 Disease free survival rate according to related hepatitis. (Kaplan-Meier). Significance of difference was seen between two groups (p=0.0022).

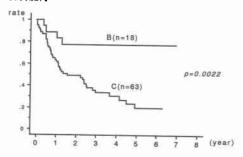


Table 3 Multiplicity and recurrent site

| | | Cases | Recurrence (rate) |
|----------|-------------|-----------|-------------------|
| Group B | Solitary | 16(88.9%) | 3(18.8%) |
| | Multiple IM | 0(0%) | 0(0%) |
| | MC | 2(11.1%) | 1(50%) |
| | | 18(100%) | 4(22.2%) |
| Grooup C | Solitary | 47(76.4%) | 26(55.3%) |
| | Multiple IM | 9(14.3%) | 5(55.6%) |
| | MC | 7(11.1%) | 5(71.4%) |
| | | 63(100%) | 41 (49.4%) |

ME; multicentric IM; not MC

であった (Table 4).

6) 肝炎別の多発性および再発率:原発性肝癌取扱い規約²⁾により多発例を多中心性発生 (MC) と非多中心性発生 (IM) とに分け検討した結果 B 群では多発の割合が 2 例 (11.1%) であったのに対し C 群では16例 (25.4%) と有意に多発例が多かった。さらに単発例の再発率が B 群で18.8%, C 群で55.3%であったのに対し C 群の多発例では IM 群が55.6%, MC 群が71.4% と高率に再発が認められた (Table 3)。

3. C群での術式に関する検討

- 1) 術式,根治度別生存率: C 群における5cm 以下症例について術式別,根治度別に累積無再発生存率を比較した。術式別では亜区域切除まで (n=46) と区域切除以上 (n=17) 間で術前 Stage に有意の差はなかったが,亜区域切除以下が有意に予後が良好であった (Fig. 2)。根治度別では絶対治癒切除,相対治癒切除,相対非治癒切除で統計学的に有意の差はなかった (Fig. 3)。
- 2) tw と再発率, 再発様式: tw (+) と tw (-) で stage の上で有意の差はなかった. tw の有無では累積 無再発生存率に有意の差は見られなかった. しかし tw (+) 群では再発率が23/36 (63.9%) であったのに対し tw (-) 群では13/27 (48.1%) と低率であった. さらに再発様式では同葉再発が tw (+) 群で23例中12例 だったのに対し tw (-) 群では13例中3例のみであった.

考察

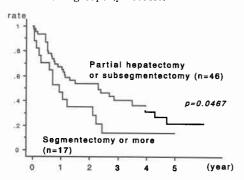
肝細胞癌の治療において外科手術の果たす役割は大きい。その際、肝の切除範囲の決定には腫瘍径や肝予備力が大きく影響するが、関連肝炎の病態が異なるため、初回治療時に再発の少ない術式を考慮する上で背景の肝炎の違いを無視することはできない。今回の検

| Table 4 | Recurrence | rate | accor | ding to | operative | curbability |
|---------|------------|------|-------|---------|-----------|-------------|
|---------|------------|------|-------|---------|-----------|-------------|

| recurrence/cases(rate) 40/81(49.4%) | | liver pis | cont | multi | distant meta LN | mediastinum |
|--|--------------|--------------|------|-------|--------------------|-------------|
| Group B ab. Cura. (4/18*) | 0/1(0%) | | | | | |
| rela. Cura. | 3/7(42.9%) | | | 2 | 1 | |
| rela. non Cura | 1/10(0%) | | 1 | | | |
| Group C ab. Cura. (36/63)* | 5/7(71.4%) | 2 | 2 | 1 | | |
| rela. Cura. | 15/27(55.6%) | 6 | 6 | 2 | 0 | 1 |
| rela. non Cura. | 16/29(55.2%) | 7 | 6 | 2 | 0 | 1 |

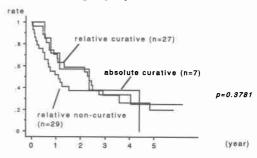
*p=0.1011 ips; ipsilateral cont; contralateral multi; multiple LN; lymphnode

Fig. 2 Cumulative disease-free survival rate according to operative procedure. (Kaplan-Meier) .There was significance of difference between two groups (p=0.0467).



討ではまず背景因子では B、C 型で大きな違いが見ら れた. すなわち B 型では C 型に比べ若年者が多く背景 の肝障害の程度は軽いが, 腫瘍径が大であった。 反対 に C 型では高齢で肝障害の程度は高かったが、腫瘍径 は小さかった。これらの背景因子の差異は外来での経 過観察に起因すると考えられる. すなわち肝機能の良 好なB型では経過観察の間隔も長くなり, 結果的に腫 瘍径が大きくなって発見されると考えられる。 神代 ら11)は B, C型での再生結節の相違から B型では超音 波診断上描出しにくいことが腫瘍径が大きく発見され る原因としている。年齢の違いについてはウイルスの 性質の違いから、感染から発癌までの期間が異なるこ とが一因と言われている499. 一般に腫瘍径, 門脈侵襲 の有無(vp), 肝内転移の有無(im)が予後に関する重 要な因子とされているが、今回の検討で5cmを超える 症例と5cm 以下の症例では vp, im の陽性率に有意の 差が見られた。三瀬ら¹²⁾は5cm を超える症例と3cm 以 下の比較で腫瘍の悪性度を示すと考えられる AgNO3 値, PCNA 値, p53の発現, DNA ploidy pattern に有

Fig. 3 Cumulative disease-free survival rate according to operative curability. (Kaplan-Meier). There was no significance of difference between two groups (p=0.378).



意の差が見られたと報告している12)、

累積生存率では B型が C型に比べ有意に良好であった。特に B型では475日以降の再発例は見られなかったのに対し C型では 2 年以後の再発が36例中20例 (55.6%) に見られた。一般に C型の予後は B型より不良と言われ,B,C型両陽性例では最も再発が多かったという報告も見られる³³。また Takenaka ら¹³³ は C型では背景の肝炎の程度が B型より高く手術適応に注意を要するとしている。再発率も B群の22.2%に対し C群は57.1%と高率であった。再発様式は B型では 4 例中 2 例が残肝多発再発で再発までの期間がほとんどが 1 年以内であることを考え合わせると転移再発であることが示唆される。それに対し C型では再発までの期間は長く原発巣と異なる対側薬再発すなわち異時性多中心性発生によるものが39%を占めていた。

C型について術式と根治度別に予後を検討したところ, 術式別では亜区域以下の切除に同葉再発が多い傾向が見られたが, 区域切除以上により有意に良好な予後を示した。また根治度別に比較すると絶対治癒, 相対治癒, 相対非治癒の各群間で有意の差は見られな

かった。原発性肝癌取扱い規約²⁾において5cm 以下の 腫瘍では tw が確保されている場合 Hr≥H が治癒切 除の条件となるが本検討では非治癒切除の理由は Hr≥H を満たさないことが多かった。 すなわち HrO と HrS の予後が変わらないために相対非治癒切除の 予後が相対治癒のそれと同等になったと考えられる。 したがって、原発性肝癌取扱い規約30において必ずし も Hr≥H を治癒切除の条件とする必要はないと考え られた。根治度別でも再発様式を見ると絶対治癒、相 対治癒、相対非治癒間で再発様式に違いは見られな かった. また絶対治癒切除でも7例中5例に再発を認 めた。絶対治癒切除で70%以上の再発を認めたことや 前述の治癒切除の条件である Hr≥H が予後の改善に 結びつかなかったことは異時性多中心発生のためと推 測され、特に C型では根治切除・治癒切除の定義には 一考を要すと思われた。

初回手術時の多発例の割合は B 型が11.1%, C 型が25.4%と C 型で高率であった。また再発率は C 型単発例が55.3%であったのに対し多発例では62.5%であった。 さらに多発例を多中心発生群 (MC) と非多中心発生群 (IM) に分けて検討すると MC 群では再発率が71.4%と極めて高率であった。 初回に多中心性発生したものはその後も発癌しやすいことを示しておりこのような症例は厳重な経過観察が必要であると思われた。

tw の確保の重要性については意見の分かれるところである。われわれは5cm を超える症例では tw の有無により生存率に有意の差が見られたことを報告した5). 5cm以下の症例では有意の差は見られなかったが再発様式を見ると tw (+) では同葉再発の割合が多く初回手術時には残肝容積を考慮しつつ tw の確保に努めるべきと考えられた。

' 女 | 献

1) 福田 洋,田代征記,余喜多史郎ほか:肝胆膵外科 領域における血行再建の適応と術式。日血外会誌

- 7:7-14, 1998
- 2) 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、東京、金原出版、1992
- 3) 宇根良衛, 神山俊哉, 三澤一仁ほか: C型肝細胞癌 の肝切除後の再発率と予後-B型, BC型, NBNC 型との比較-. 日臨 **53**:815-820, 1995
- 4) 横井 一,北川真人,川原田嘉文ほか:若年者B型 肝細胞癌の臨床病理学的検討一背景因子,腫瘍進 展度,切除後の予後一,日臨 53:698-703,1995
- 5) 余喜多史郎,福田 洋,大西隆仁ほか:再発から見た肝細胞癌に対する手術術式に関する検討. 日消外会誌 28:1780-1787, 1995
- 6) Fukuda Y, Yogita S, Tashiro S et al: Limited resection for hepatocellular carcinoma less than 5cm in diameter. Edited by Cavallari A et al. 2nd world congress international hepato biliary pancreato biliary association. Monduzzi editore, Bologna, 1997, p287—291
- 7) 余喜多史郎,福田 洋,大西隆仁ほか:肝細胞癌切除後再発様式と臨床経過の検討。日臨外医会誌 58:28-33,1997
- 8) Kiyosawa K, Furuta S: Clinical aspects and epidemiology of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in Japan. Cancer Chemother Pharmacol 31: S150—S156, 1992
- 9) 谷川久一: B型, C型肝炎ウイルスマーカーから みた肝細胞癌, 日臨 53:687—692, 1995
- 10) 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
- 11) 神代正道, 中島 収, 高澤 努: B型肝炎ウイルス 関連肝細胞癌の病理-特にC型肝炎ウイルスとの 比較-. 日臨 **53**:713-717, 1995
- 12) 三瀬光太郎, 余喜多史郎, 福田 洋ほか: 肝細胞癌 (HCC)の生物学的悪性度の評価と臨床的意義。日外会誌 97:273, 1996
- 13) Takenaka K, Yamamoto K, Taketomi A et al: A Comparison of the surgical results in patients with hepatitis B versus hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. Hepatology 22:20—24, 1995

A Study of Operative Procedure for Hepatocellular Carcinoma with Special Reference to the Type of Relative Hepatitis

Yoh Fukuda, Shiro Yogita, Seiki Tashiro, Masashi Ishikawa, Hidenori Miyake, Keiko Yagi, Takayuki Miyauchi and Masamitsu Harada The First Department of Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima

The operative outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC) was examined in 91 patients, according to whether the underlying hepatitis type is B or C. Twenty-four patients positive for hepatitis B antigen (HBsAg)-(Group B), and 67 patients positive for hepatitis C antibody (HCVAb) (Group C) were compared. Group B patients were younger and had a larger tumor than the patients in Group C. Because of the higher incidence of portal vein involvement or intrahepatic metastasis in patients with tumors more than 5 cm in diameter, operative procedures and operative outcomes were examined in patients with a tumor smaller than 5 cm in diameter (n=81). Recurrence was observed in 4 out of 18 patients (22.2%) in Group B, and in 36 out of 63 patients (57.1%) in Group C. The patterns of recurrence were not similar in the two groups. Multiple recurrence in the residual liver was observed in 2 cases (50%) in Group B, while in Group C there were only five multiple recurrent cases (13.9%), and significant differences were not observed in the prevalence of recurrent sites in the liver. In conclusion, as Group B revealed a smaller decrease in liver funciton, and often recurrence from the primary tumor, systemic resection should be offered as far as possible in the initial operation. In contrast, in Group C, as synchronous or metachronous multicentric occurrence is dominant, limited resection according to Glisson structure should be performed.

Reprint requests: Yoh Fukuda Department of Surgeyr, Takamatsu City Hospital 2-36-1 Miyawaki-cho, Takamatsu, 760-0005 JAPAN