

## 早期肝細胞癌切除例の臨床病理学的検討と外科適応

大阪市立大学大学院医学研究科消化器外科・肝胆膵外科学

首藤 太一 広橋 一裕 山本 隆嗣 上西 崇弘  
田中 肖吾 小川 雅生 竹村 茂一 田中 宏  
久保 正二 木下 博明

**対象と方法:** 最近 10 年間の肝細胞癌 (肝癌) 切除 387 例中, 腫瘍径 2cm 以下の小型肝癌 82 例を対象に, I. 肝癌取り扱い規約の定義に基づく早期肝癌 20 例 (早期群) と残り非早期肝癌 (非早期群) 62 例の臨床病理像を比較し, II. 早期群の無再発生存率 (TFS) 向上に關する因子について解析を行った. **結果:** I. 両群の肝機能検査値に差はなかったが, 早期群に HBs 抗原陽性例はみられなかった. 腫瘍径は早期群 1.5cm, 非早期群 1.7cm ( $p < 0.1$ ). 早期群の 6 例と非早期群の 21 例が多発肝癌と診断され, そのうち多中心性発生はそれぞれ 5 例 (82%), 6 例 (29%) であった ( $p < 0.05$ ). なお早期群に門脈内腫瘍栓はみられず, 肝硬変, 肝炎併存率に差はなかった. 1, 5 年 TFS では早期群が良好であった (早期: 非早期, 100.57% : 82.22%,  $p < 0.05$ ). 一方, 累積生存率では両群間に差はなく, 両群とも死亡例の 2/3 は癌死であった. II. 早期群の TFS 向上には術前アルブミン高値, 治癒切除 (治癒度 A, B) が関与していた. **考察:** 早期群には HBs 抗原が検出されず, 多中心性発生が多くみられた. 非早期群に比べさらに小型で, 門脈内腫瘍栓はみられず, TFS は良好であった. しかし再発後には非早期群と同様の転帰をたどり, その advantage が失われた. したがって早期群の成績向上には, 長期無再発を期待しうる治癒切除 (治癒度 A, B) が必要であると考えられた.

### はじめに

小型肝細胞癌 (肝癌) に対する治療には, 肝切除や TAE に代表される経動脈的治療以外にも, percutaneous ethanol injection therapy (PEIT)<sup>1)</sup>, microwave coagulation therapy (MCT)<sup>2)</sup> などの腫瘍穿刺による局所治療が有効であるため, 治療選択に關して外科内科間でいまだ consensus がえられていないのが現状である<sup>3\*)</sup>. このうち早期肝癌は小型肝癌の中でも切除例が少ないため, 詳細な臨床病理像の報告が不十分であったが, 「他臓器癌において「早期癌」は適切な治療を施行すれば根治が望めるのに対し, 肝癌の場合はどうか?」という点に關して, 教室の早期肝癌切除例の臨床病理像, 遠隔成績を検討し, 早期肝癌に対する外科治療のあり方を考察した.

### 対象と方法

1999 年末までの 10 年間の肝癌切除 387 例中, 術前治療による腫瘍壊死例を除いた組織学的分化度が診断可能な腫瘍径 2cm 以下の小型肝癌 82 例を対象として

以下の 2 つの検討を行った.

#### I. 早期群, 非早期群の臨床病理像の比較

第 4 版原発性肝癌取り扱い規約<sup>3)</sup>上の早期肝細胞癌 (早期肝癌), すなわち「小型肝癌の中でも肉眼的に小結節境界不明瞭型」を呈したものは 20 例であった. これら 20 例を早期群 (early HCC) とし, 残り 62 例の小型肝癌 (非早期群, non early HCC) との臨床病理像を比較した. さらに両群の無再発生存率 (Tumor-free survival, TFS) と累積生存率 (Survival rates, SR) を算出するとともに, 再発様式, 死因の検討を行った. この際多中心性発生は肝癌取り扱い規約にしたがって, 多発肝癌の主結節以外の結節に高分化癌組織 (early component) がみられた場合と定義し, 死因の検討では死亡時に 1) 残肝の約 2/3 を癌が占居する, 2) Vp2 以上の門脈浸潤を認める, 3) 他臓器転移巣が死亡原因となるの何れかを満たす場合を「癌死」と定義して検討した.

#### II. 早期群の無再発生存率 (TFS) 向上因子の解析

Table 1 に示す 23 項目の臨床病理学的因子で早期群の TFS に關する因子について単変量・多変量解析を行った. なお因子が連続変数である場合は, 中間

< 2002 年 1 月 30 日受理 > 別刷請求先: 首藤 太一  
〒545 8585 大阪市阿倍野区旭町 1 4 3 大阪市立  
大学大学院医学研究科消化器外科

Table 1 Clinicopathologic variables investigating for univariate analysis of tumor-free survival rate in resected early hepatocellular carcinoma

Backgrounds
Sex, Age[ 65 years ] HCVAb, Transfusion before taking ill
Preoperative laboratory results
Liver damage <sup>a)</sup> , AST[ 59 IU ] ALT[ 59 IU ] Total bilirubin[ 0.9 mg/dl ] Albumin[ 3.5 g/dl ] platelet counts[ 90,000/mm <sup>3</sup> ] ICGR <sub>15</sub> [ 16% ] AFP, PIVKA II
Therapeutic procedures
Type of hepatic resection <sup>b)</sup> , Curative resection <sup>c)</sup> , Tumor-free surgical margin <sup>d)</sup> , Intraoperative blood loss[ 685g ] Weight of resected specimen[ 28g ]
Histopathologic findings of resected specimen
Tumor size[ 1.5cm ] Single or multiple lesions, Macroscopic finding <sup>a)</sup> , Cirrhosis, Active hepatitis

When the variable was sequent, analysis was performed by the value in parentheses that represent the median point. Other was analyzed by positivity of its variable.

a ) Classification by liver cancer study group of Japan<sup>5)</sup>

b ) Anatomical resection or not.

c ) Curative resection was defined as complete removal of all recognizable hepatocellular carcinoma.

d ) Tumor-free margin indicates no microscopic cancer within 5 mm of the surgical cut surface.

HCVAb, hepatitis C virus antibody ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; ICGR<sub>15</sub>, indocyanine green retention rate at 15 min ; PIVKA II , protein induced vitamin K absence.

値で2群に分けて検討した。

統計学的有意差検定には Mann-Whitney U 検定,  $\chi^2$  2乗検定と Fisher の直接検定, Kaplan-Meier 法と Log-rank 検定ならびに Cox の比例ハザードモデルを用い, p 値が 0.05 未満を有意差ありとした。また TFS の算出・解析に際しては肝癌取扱い規約上の治癒度 C (明らかな癌遺残がある場合)例ならびに在院死例は除外した。なお教室では多発肝癌症例で切除の他に術中 EIT や MCT を併用した場合は, 治癒度 C, すなわち非治癒切除として取り扱っている。

## 結 果

### I. 早期群, 非早期群の臨床病理像の比較

早期群に女性が多い以外に, HCV 抗体陽性率, 術前肝機能検査値, 肝切除術式に差はなかった。なお早期群に HBs 抗原陽性例はみられなかった (Table 2)。

平均腫瘍径は早期群でさらに小さく, 病理学的検索終了時点で, 早期群の 6 例 (30%) と非早期群の 21 例 (34%) が多発肝癌と診断された。多中心性発生と考えられたのは早期群 5 例 (82%), 非早期群 6 例 (29%) であった。なお早期群に門脈内腫瘍栓はみられず, 背景肝硬変, 肝炎併存率に差はなかった (Table 3)。

1999 年末時点で早期群の 9 例と, 非早期群の 38 例に再発がみられた。早期群の 9 例に他臓器転移はなく, 肝内多発再発例は 1 例だけであった。また全例に何らかの残肝再発治療を行えた。一方, 非早期群 38 例中

11 例に他臓器転移がみられ, 12 例が多発例であり, 再発時の病態は非早期群の方が進行していた。同時期までの死亡例は早期群 9 例 (在院死 1 例), 非早期群 27 例 (在院死 4 例) であったが, 小型肝癌といえども両群とも死亡例の 2/3 は癌死であった (Table 4)。

早期群, 非早期群の治癒度 C 例 (4/8 例) と在院死例 (1/4 例) を除外した両群の 1, 3, 5 年 TFS はそれぞれ 100, 76, 57%, 82, 44, 22% で早期群が明らかに良好であった (Fig. 1  $p = .0182$ )。一方, 1, 3, 5 年 SR はそれぞれ 90, 90, 68%, 92, 84, 47% と両群間の差はみられなかった (Fig. 2  $p = .2246$ )。

### II. 早期群の TFS に関する因子の解析

Table 1 に示すよう 23 項目の臨床病理学的因子で早期肝癌の TFS の向上因子を検討したところ, 単変量解析では術前アルブミン高値, 治癒切除 (治癒度 A, B) が TFS 向上に関与していた (Fig. 3 A)。なお解析に必要な End point である再発例が 20 例中 9 例と少数であったため, 多変量解析は行いえなかった。

## 考 察

画像診断の進歩と肝切除の安全性の向上に伴い, 1980 年代後半から小型肝癌切除例が飛躍的に増加した<sup>3,6)-8)</sup>。これらの詳細な検討から, 1990 年代に入り, 他臓器癌に比べて遅れていた早期癌の概念が肝癌についても論じられるようになった<sup>9)</sup>。原発性肝癌取扱い規約で「初期 (early)」の肝癌についての記載が 1992

Table 2 Clinical features of two groups of patients at time of resection for hepatocellular carcinoma

	early HCC (n = 20)	non early HCC (n = 62)	p value
Backgrounds			
Male : female	12 : 8	52 : 10	.0334
Age( years )	62	61	.3352 *
With HBsAg	0( 0 )	11( 18 )	.0572
With HCVAb	17( 89 )	54( 87 )	> .9999
Preoperative laboratory results			
AST( IU )	71	66	.9738 *
ALT( IU )	74	70	.4239 *
Total bilirubin( mg/dl )	0.99	0.92	.6485 *
Albumin( g/dl )	3.6	4.3	.2124 *
Platelets( $\times 10^4/mm^3$ )	11	13	.3406 *
ICGR <sub>15</sub> ( % )	76	75	.5965 *
AFP > 20 ng/ml	8( 40 )	36( 59 )	.1962
With PIVKA II( % )	2( 12 )	10( 17 )	> .9999
Therapeutic procedures			
TAE before surgery	2( 10 )	17( 27 )	.1361
Bisegmentectomy	0( 0 )	5( 8 )	.3277

\* ; Continuous variables were expressed as the mean and compared by the Mann-Whitney U test. Other data were compared by the chi-squared and Fisher's exact tests. Values in parentheses represent percentages.

HBsAg, hepatitis B virus surface antigen

Table 3 Pathologic features of resected hepatocellular carcinomas between two groups

	early HCC (n = 20)	non early HCC (n = 62)	p value
Tumor diameter( cm )	1.5	1.7	.0532 *
Number of intrahepatic lesions			
Single : multiple	14 : 6	41 : 21	> .9999
Multicentric occurrence <sup>e)</sup>	5( 25 )	6( 10 )	.0265
Portal vein invasion	0( 0 )	8( 13 )	.1893
Tumor-free surgical margin <sup>f)</sup>			
With cirrhosis	15( 75 )	44( 71 )	> .9999
With active hepatitis	10( 50 )	35( 56 )	.1315

\* ; Continuous variables were expressed as the mean and compared by the Mann-Whitney U test. Other data were compared by the chi-squared and Fisher's exact tests. Values in parentheses represent percentages.

e ) In multiple lesions, when other nodule consists of early component of HCC, the case was defined as a multicentric occurrence.

f ) Tumor-free margin indicates no microscopic cancer within 5 mm of the surgical cut surface.

年に発行された第3版<sup>10)</sup>から「癌発生から比較的早期の段階にあること」とされ、第4版で詳述されるようになった<sup>5)</sup>。今回記載された早期肝癌の定義を要約す

ると、「背景の肝構築(門脈域成分, 偽小葉間結合織)を大きく破壊することのない2cm以下の境界不明瞭な結節で, 細胞密度の増大は周囲肝組織の約2倍以上で

Table 4 Clinical features at recurrence and outcomes of two groups

	early HCC (n = 20)	non early HCC (n = 62)
Recurrence	9	38
Multiple intrahepatic lesions	1	12
Therapeuticable number	9	34
Distant metastatic recurrence	0	11
Death	9	27 <sup>g)</sup>
Cause of death <sup>h)</sup>		
Cancer	6 (67)	18 (67)
Hepatic failure	3 (33)	5 (19)

g) Four patients died of another disease.

h) When the patient died of one of following 3 patterns, the cause was defined as cancer death, and the other was defined as hepatic failure ; 1) the cancer occupied most of the liver parenchyma, 2) massive portal invasion of cancer, 3) severe distant metastasis of cancer.

Fig. 1 Tumor-free survival rates between early HCC and non early HCC (p = .0182)

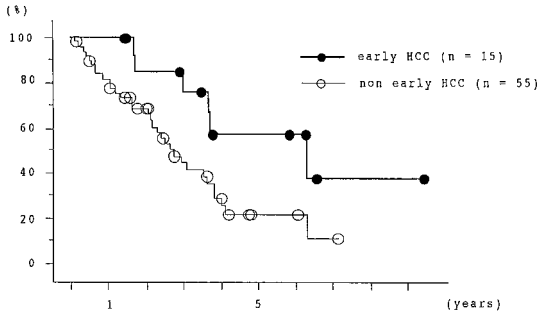


Fig. 3 Tumor-free survival rates in early HCC between high or low serum albumin level (p = .0107)

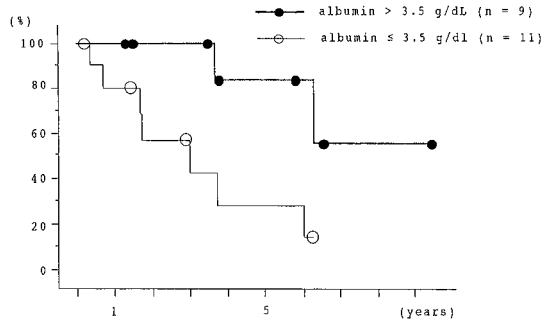


Fig. 2 Survival rates between early HCC and non early HCC (p = .2246)

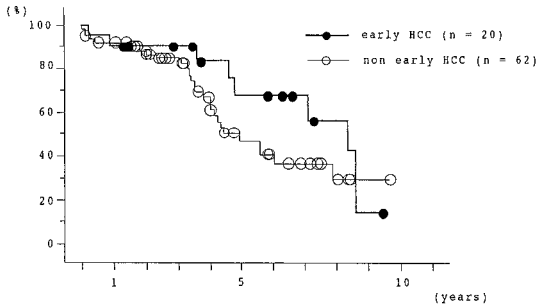
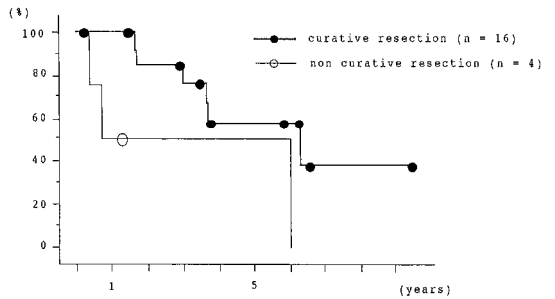


Fig. 4 Tumor-free survival rates in early HCC between curative (Cur A or B) and non-curative (Cur C) hepatic resection (p = .0393)



あるもの」となる<sup>11)</sup>。この定義は早期肝癌を「癌発生から比較的早期の段階にある」という病理組織学的見地から述べられてはいるものの、これを臨床的にも早期癌と呼べるかという疑問がある。臨床的早期癌とは、一般的に「適切な治療を施行すれば根治が望める癌」と理解されるため、早期肝癌が臨床的にも早期癌か否かを明らかにする必要がある。

小型肝癌の予後は大型肝癌に比べ良好であり<sup>12)</sup>、ウイルス性肝疾患が肝癌の背景に存在するため<sup>13)</sup>、小型肝癌の死亡原因の多くが癌でなく肝不全であることも予想された。しかし小型肝癌でも死因の約70%は癌死であり、小型といえども癌を制御することが治療成績向上につながるということが再認識された<sup>14)15)</sup>。一方、早期肝癌も再発後は他の小型肝癌と同様の転帰をたどり、同じ頻度で肝癌死することも示された。しかし、早期群の無再発生存率(TFS)は非早期群に比べ明らかに良好であるため、早期肝癌のadvantageを生かすには、治療後再発させないことが最も重要である。今回の検討でも示したが、早期肝癌には門脈内腫瘍栓がないため、転移再発はみられないといわれる<sup>11)</sup>。このため早期肝癌の再発予防には多中心性再発を制御することが重要である。

今回の検討では治療切除(治療度A, B)が早期肝癌のTFS向上因子にあげられたが、早期群20例中治療度Cの切除は4例であった。その理由は、この4例がいずれも多発例で、最大腫瘍径の主病巣は切除したものの、それ以外の結節(副病巣)には術中microwave coagulation therapy(MCT)を施行していたことによるものであった。教室でもMCTの有効性は十分に確認されており、多発肝癌例の副病巣に対しては、切除にこだわらず、MCTなどの穿刺治療を併用することで、主術適応の拡大をはかるとともに、切除と遜色ない長期成績が得られることを確認している<sup>13)16)-18)</sup>。しかし早期肝癌における多発病巣例では、それぞれの結節にearly componentが含まれる多中心性発生例であるため、TFSの向上、すなわち治療を目標として、それぞれの結節に対して確実な切除が必要であることが示された。

今回の検討では早期肝癌にはHBs抗原陽性例がみられなかった。一般にHBs抗原陽性肝癌は若干の肝機能良好例に多いため、充分な経過観察がなされず、大型肝癌として診断されることが多いため<sup>19)</sup>、小型肝癌、特に早期肝癌にはHBs抗原陽性例がみられなかったと考えられた。またHBVはDNAウイルスであり、

RNAウイルスであるHCV持続感染による慢性炎症の終末像としてのC型肝炎とは発癌機構が異なることも、この原因であると考えられた。いずれにせよHCV感染に起因する多中心性再発の予防には肝炎の沈静化が、他の小型肝癌より一層意義のあるものと思われた<sup>20)21)</sup>。さらに早期肝癌のTFS向上には術前アルブミン高値が関与していることから、肝予備能を維持、継続することが再発防止につながる可能性が示唆された。

肝炎の沈静化やHCVの排除にはインターフェロン療法が優れていることが確認されており<sup>22)</sup>、早期肝癌に対する治療切除後にインターフェロン療法を追加することで、肝癌の真の意味での根治が期待される。すなわち今回対象とした、第4版の肝癌取扱い規約の定義による早期肝癌は、適切な治療を選択すれば根治が期待しうる可能性があるため、臨床的にも早期癌といっても支障がないと思われた。

PEITに代表される腫瘍穿刺による局所治療が登場した約10年間で、小型肝癌に対する認識や治療の変遷には目を見張るものがある<sup>3)</sup>。確かに穿刺治療は安全性、利便性および非侵襲性などさまざまな点で肝切除や経動脈的治療より優れており、これらを組み合わせた集学的治療によって肝癌の治療成績は向上しつつある<sup>23)24)</sup>。しかし早期肝癌には転移再発がなく、臨床的にも根治可能であるため、多発例でもあえて各結節の切除にこだわる必要があると思われた。

なお、本論文の要旨は第87回日本消化器病学会総会(2001年4月、東京)において発表した。

## 文 献

- 1) 杉浦信之, 高良健司, 大籾正雄: 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 24: 920, 1983
- 2) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T et al: Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. Cancer 74: 817-825, 1994
- 3) 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二ほか: 小肝細胞癌に対する外科治療の変遷とその成績. 日外科系連会誌 23: 948-952, 1998
- 4) 工藤正俊, 大崎住夫, 春日井博志ほか: Stage 1 肝細胞癌の治療方針と成績. 多施設協同研究から. 臨消内科 14: 1017-1028, 1999
- 5) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約. 第4版. 金原出版, 東京, 2000
- 6) 高安賢一: 小肝細胞癌. 早期の肝細胞癌と adenomyomatosis. 肝臓の画像診断. 文光堂, 東京,

- 1991, p109 146
- 7) Mikami S, Kubo S, Hirohashi K et al : Computed tomography during arteriography and arterial portography in small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule : Prospective study. Jpn J Cancer Res 91 : 859 863, 2000
  - 8) Shuto T, Hirohashi K, Ikebe T et al : Additional hepatocellular carcinomas undetectable before surgery. World J Surg 24 : 1566 1569, 2000
  - 9) 神代正道 : 肝臓の早期形態像と脱分化 . 消外 14 : 529 535, 1991
  - 10) 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
  - 11) 神代正道 : 肝細胞癌の病理 . 消外 24 : 552 557, 2001
  - 12) 木下博明, 首藤太一, 広橋一裕ほか : 臨床病理からみた小肝細胞癌の治療方針 . 消外 18 : 421 428, 1995
  - 13) 久保正二, 広橋一裕, 田中 宏ほか : 肝炎ウイルス病態からみた肝細胞癌治療戦略 . 消外 21 : 425, 1998
  - 14) 首藤太一, 広橋一裕, 村瀬順哉ほか : 切除例の転帰からみた小型肝細胞癌に対する外科治療のあり方 . 消化器科 31 : 451 454, 2000
  - 15) 首藤太一, 木下博明, 広橋一裕ほか : 再発からみた小肝細胞癌切除術式のあり方 . 日消外会誌 29 : 998 1003, 1996
  - 16) 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二ほか : 肝炎ウイルス病態別にみた小型肝細胞癌に対する外科治療方針 . 外科治療 82 : 359 363, 2000
  - 17) 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二ほか : 同時性多発肝細胞癌に対する手術術式とその成績 . 日外科系連会誌 23 : 69 74, 1998
  - 18) 葛城邦浩, 広橋一裕, 坂田親治ほか : 肝細胞癌に対する Day Surgery PMCT の実際 . J Microwave Surg 17 : 49 53, 1999
  - 19) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S et al : Differences in clinicopathological characteristics of resected hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B or C virus. Hepatogastroenterology 45 : 1722 1725, 1998
  - 20) Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H et al : Risk factors for recurrence after resection of Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. World J Surg 24 : 1559 1565, 2000
  - 21) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S et al : Post-operative blood tests and multicentric recurrence of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterol 46 : 2545 2546, 1999
  - 22) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K et al : Effects of long-term postoperative interferon- $\alpha$  therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Ann Intern Med 134 : 963 967, 2001
  - 23) Shuto T, Hirohashi K, Kubo S et al : Changes and results of surgical strategies for hepatocellular carcinoma : Results of a 15-year study on 452 consecutive patients. Surg Today 28 : 1124 1129, 1998
  - 24) Hirohashi K, Shuto T, Kubo S et al : Prognostic factors after recurrence of resected hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. J Hepatobiliary Pancreat Surg 8 : 81 86, 2001

## Clinicopathologic Features and Surgical Indication for Early Hepatocellular Carcinoma

Taichi Shuto, Kazuhiro Hirohashi, Takatsugu Yamamoto, Takahiro Uenishi, Shogo Tanaka,  
Masao Ogawa, Shigekazu Takemura, Hiromu Tanaka, Shoji Kubo and Hiroaki Kinoshita  
Department of Gastrointestinal & Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery,  
Osaka City University Graduate School of Medicine

**Purpose :** We clarified the clinicopathologic features and surgical strategies for early hepatocellular carcinoma ( HCC ) analyzing resected small HCCs. **Methods :** Of 82 patients with resected HCC less than 2 cm in diameter in the last 10 years, 20 were defined as early HCC, and the remaining 62 as non early HCC. We compared clinicopathologic features between groups. In early HCC, we also studied postoperative prognostic factors for tumor-free survival ( TFS ) **Results :** No significance was seen in preoperative liver functional tests and histological findings for the noncancerous hepatic parenchyma. Portal invasion and HBsAg were not detected in early HCC. The average of resected tumor diameter was 1.5 cm in early HCC and 1.7 cm in non early HCC (  $p < 0.1$  ) Multicentric occurrence numbered 5 ( 82% ) in early HCC, and 6 ( 29% ) in non early HCC (  $p < 0.05$  ) Postoperative TFS at 1 year in early HCC was 100% and 57% at 5 years, and 82% at 1 year in non early HCC and 22% at 5 year (  $p < 0.05$  ) NO significance was seen in survival after surgery between groups, and 67% of death was caused by cancer in both groups. In early HCC, 2 variables found to be independent postoperative prognostic factors were higher albuminemia and curative hepatic resection. **Conclusions :** Early HCC tumors were smaller and multicentric occurrence was more often seen. Portal invasion and HBsAg were not detected in early HCC. Postoperative TFS in early HCC was better, but the course after recurrence was same as in non early HCC. To ensure better survival in early HCC, we suggest curative resection for each nodular lesions.

**Key words :** early hepatocellular carcinoma, hepatic resection, clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma, surgical indication of hepatocellular carcinoma

[ Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 362 368, 2002 ]

**Reprint requests :** Taichi Shuto Department of Gastrointestinal Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

1 4 3 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka, 545 8585 JAPAN

---