

原 著

## 径 2cm 以下の肝細胞癌の病態と切除成績

北海道大学大学院医学研究科消化器外科・一般外科

中西 一彰 神山 俊哉 中川 隆公 植村 一仁  
横尾 英樹 蒲池 浩文 松下 通明 藤堂 省

**目的**：径 2cm 以下の肝細胞癌（以下，HCC）を臨床病理学的に検討し切除成績について検討した。**対象・方法**：1990～2003 年に当科で肝切除した径 2cm 以下の HCC 症例のうち肝不全死・他病死を除き病理検索可能であった 63 例。1. 肉眼型，最大腫瘍径による病理組織学的因子の検討。2. 系統的切除の有無による累積生存率・無再発生存率の比較。さらに肉眼型，最大腫瘍径による層別比較を行った。3. 再発に有意な因子の単変量および多変量解析。**結果**：1. 肉眼型は境界不明瞭型 11.1%，単純結節型 63.5%，単純結節周囲増殖型 19.0%，多結節癒合型 6.3%。肉眼型が単純結節周囲増殖型あるいは多結節癒合型の症例や最大腫瘍径が 1.5cm 以上の症例では，門脈侵襲陽性率および肝内転移陽性率は増加したが，一方で，高分化型の占める割合は低下した。2. 系統的切除 24 例の無再発生存率は非系統的切除 39 例に比べ有意に良好であった。さらに，単純結節周囲増殖型＋多結節型や最大腫瘍径が 1.5cm 以上の症例で系統的切除を行った群は無再発生存率が有意に良好であった。3. 再発に関し有利な因子は単変量解析では血小板数が多い，系統的切除，門脈侵襲陰性，多変量解析で系統切除，門脈侵襲陰性であった。**考察**：HCC は 2cm 以下であっても組織学的に多様であり，単純結節周囲増殖型あるいは多結節癒合型や最大腫瘍径が 1.5cm 以上の症例では支配門脈領域に沿った系統的切除が有用であると思われた。

### 緒 言

ウイルス性肝炎・肝硬変などの発癌高危険の設定や US・CT をはじめとする診断技術・機器の進歩により肝細胞癌（hepatocellular carcinoma；以下，HCC と略記）は径 2cm 以下の小腫瘍で発見されることが増えてきた。また，マイクロ波凝固療法（microwave coagulation therapy；以下，MCT と略記）やラジオ波焼灼療法（radiofrequency ablation therapy；以下，RFA と略記）をはじめとする Ablation 療法の進歩のため径 2cm 以下・単発の HCC 症例では肝切除に匹敵する治療成績が報告されてきている<sup>1)2)</sup>。

しかし，肝細胞癌はその多段階的進展の過程で膨張性増殖から置換性増殖へと変化し，被膜外進

展や脈管侵襲などの浸潤傾向を示すことで生物学悪性度が増すとされている<sup>3)~5)</sup>。HCC の治療ではその病態の変化による治療効果の差が予想され，治療方針に影響を与える可能性がある。

そこで今回，我々は MCT や RFA などの ablation 療法が選択可能な径 2cm 以下の HCC を病理組織学的に詳細に検討し，その病態の多様性を明らかにするとともに，その結果を考慮した切除成績について検討した。

### 対象と方法

1990 年から 2003 年までに当科で治癒度 B 以上の切除を行った HCC 症例 508 例のうち肝不全死・他病死をのぞいた切除標本上の最大腫瘍径が 2cm 以下の 63 例を対象とし，以下の検討を行った。1. 肉眼型，最大腫瘍径による病理組織学的因子の検討。2. 系統的切除の有無による累積生存率・無再発生存率の比較。さらに肉眼型，最大腫

<2006 年 2 月 22 日受理>別刷請求先：中西 一彰  
〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目 北海道大学大学院医学研究科消化器外科・一般外科

Fig. 1 Clinicopathological features of HCC less than 2cm. The proportion of well-differentiated HCC was decreasing with progress of gross appearance (A). Portal vein invasion was observed in 25% of Type 2 or 3 HCC cases (B).

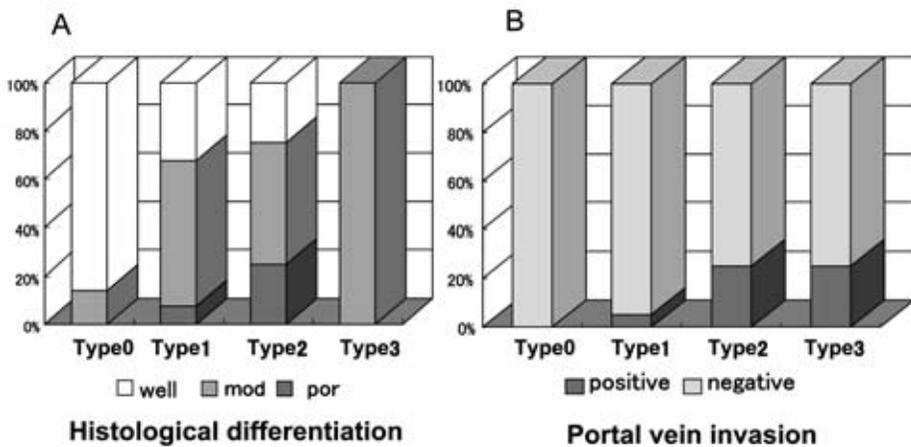
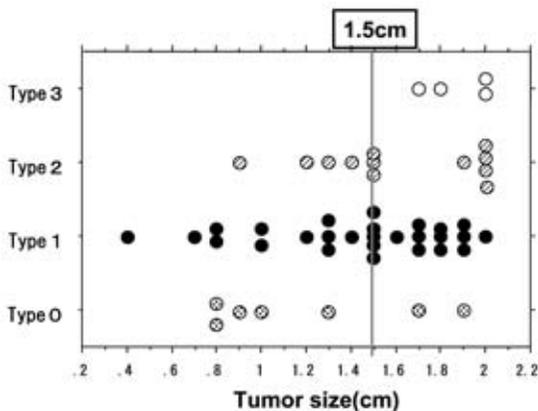


Fig. 2 Correlation between tumor size and gross appearance. The percentage of HCC over 1.5cm was 28.6% (Type 0), 70.0% (Type 1), 66.7% (Type 2) and 100% (Type 3), respectively.



瘍径による層別比較. 3. 再発に有意な因子の単変量および多変量解析.

切除術式を含む治療方針は原則として当科の肝細胞癌治療アルゴリズムに準じて行い, 系統的切除の定義は担癌領域のグリソン鞘を処理し, 阻血領域の肝切離を行う亜区域切除以上の肝切除とした<sup>6)7)</sup>. また, 術後経過観察は3か月ごとにAFP, AFP-L3およびPIVKA-IIの測定とCT, MRI, USなど画像診断の結果を合わせて評価し, 複数の検

査で陽性になった場合に再発ありとした. 再発後は個数, 部位, 肝予備能に応じて初回治療に準じた治療を行った<sup>8)</sup>.

統計学的処理はStat View Ver5.0 (SAS Institute Inc)で, 2群間の検定はMann-Whitney' U-test,  $\chi^2$ -testを用いた. また, 生存曲線はKaplan-Meier法を用い, Log-rank法で検定した. 多変量解析はcox比例ハザードモデルを用いた. すべての検定で危険率は5%未満 ( $p < 0.05$ )を有意差ありとした.

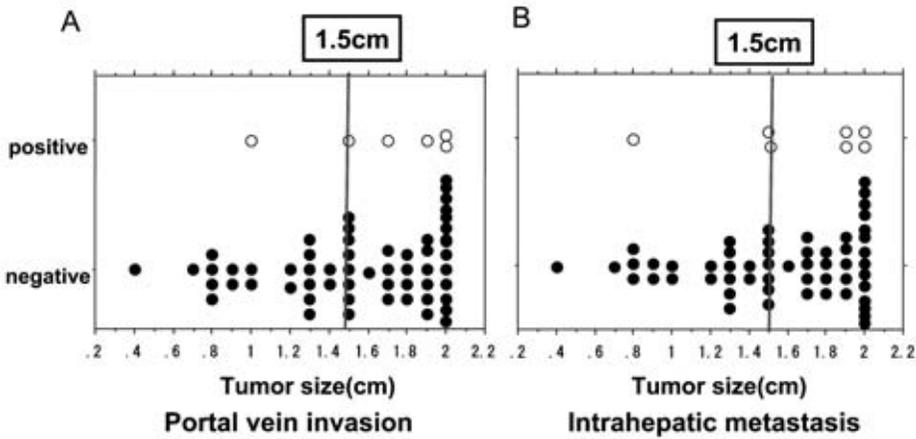
## 結 果

1. 肉眼型, 最大腫瘍径による病理組織学的因子の検討

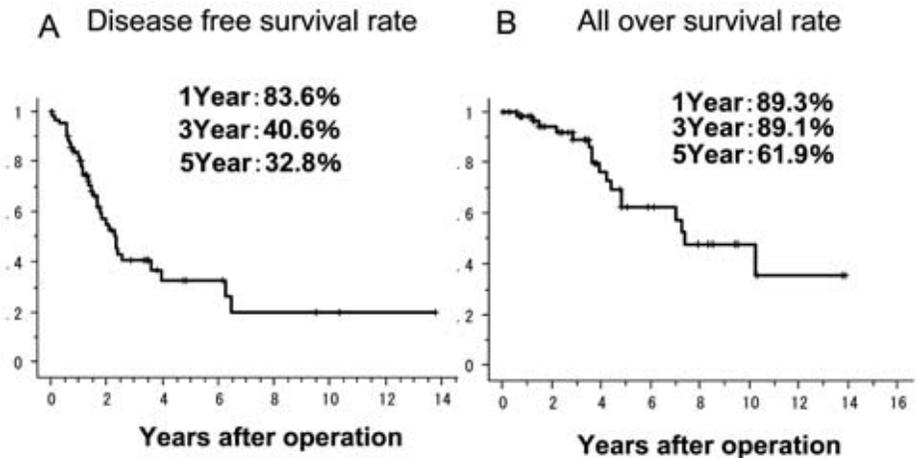
肉眼型の分類は肝癌取り扱い規約に準じて分類した<sup>9)</sup>. 境界不明瞭型 (以下, 0型と略記) が7例 (11.1%), 単純結節型 (以下, 1型と略記) が40例 (63.5%), 単純結節周囲増殖型 (以下, 2型と略記) が12例 (19.0%), 多結節癒合型 (以下, 3型と略記) は4例 (6.3%)であった. 組織学的分化度は肉眼型が境界不明瞭型から順次, 多結節癒合型へ移行するにつれて高分化型の割合が減っていた. 門脈侵襲は2型, 3型はそれぞれ3例 (25%), 1例 (25%)の症例が陽性であった (Fig. 1).

次に肉眼型と最大腫瘍径の関係を示す (Fig. 2).

**Fig. 3** Correlation between tumor size and portal vein invasion (A), and intrahepatic metastasis(B). Portal vein invasion was observed in 9.5% of all HCC cases, and in 12.0% of HCC over 1.5 cm. Intrahepatic metastasis was observed in 11.1% of all HCC cases, and in 14.3% of HCC over 1.5 cm.



**Fig. 4** Disease free survival rate and all over survival rate of all cases were shown. Kaplan-Meier' method was used.



対象症例の平均腫瘍径であり、また動脈性腫瘍血管の新生増加が認められるようになる<sup>3)10)</sup>腫瘍径 1.5cm で区切って検討すると、腫瘍径が 1.5cm 以上の症例は 0 型、1 型、2 型、3 型でそれぞれ 2 例 (28.6%)、28 例 (70.0%)、8 例 (66.7%)、4 例 (100%) であった。また、腫瘍径別に門脈侵襲、肝内転移の頻度を検討すると、全体の門脈侵襲陽性例は 6 例 (9.5%)、肝内転移陽性例 7 例 (11.1%) であり、腫瘍径が 1.5cm 未満の 21 例中、それぞれ 1 例 (4.8%)、1 例 (4.8%) であった。しかし、径

1.5cm 以上の 42 例ではそれぞれ 5 例 (12.0%)、6 例 (14.3%) と増加していた。さらに、径 1.5cm 以上の症例で門脈侵襲と肝内転移のいずれかが陽性の症例は 10 例 (23.8%) であった (Fig. 3)。

2. 系統的切除の有無による累積生存率・無再発生存率の比較と肉眼型、最大腫瘍径による層別比較

径 2cm 以下の全症例の無再発生存率は 3 年 40.6%、5 年 32.8% であり、累積生存率は 3 年 89.1%、5 年 61.9% であった (Fig. 4)。

Fig. 5 Disease free survival rate was significant different in the two group. Anatomical resection group showed better prognosis in disease survival. All over survival rate was not significant.

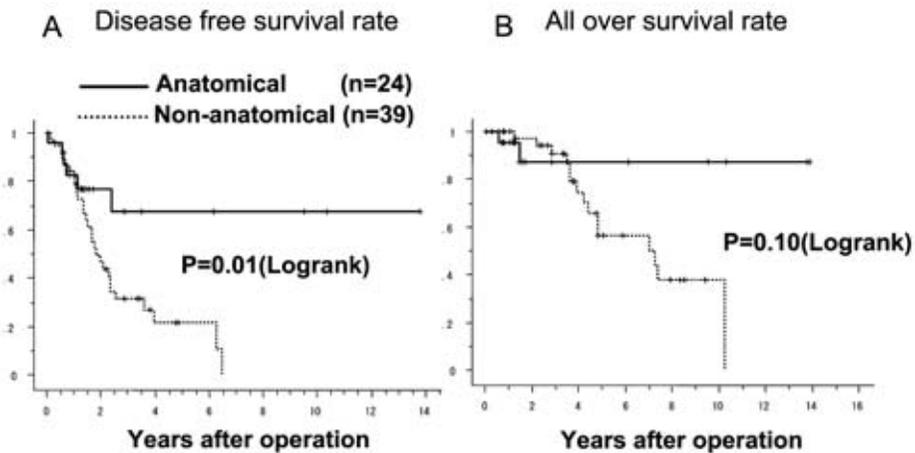
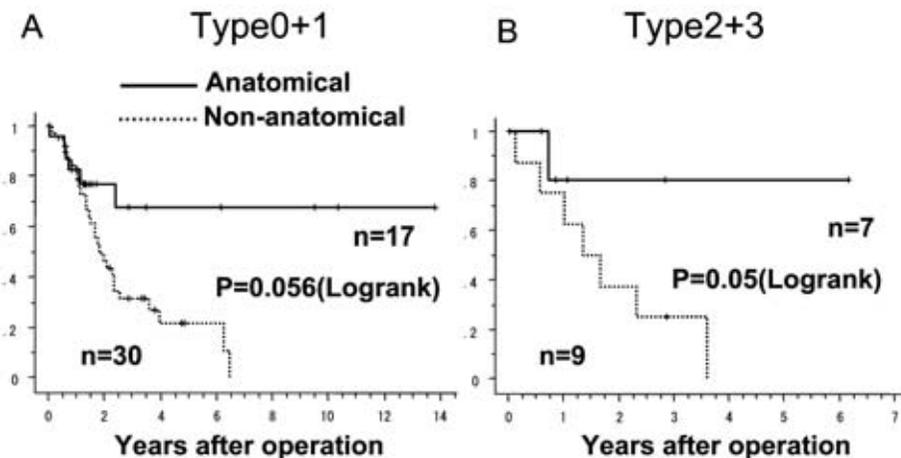


Fig. 6 Disease free survival rate of Type 0+1 HCC cases (A) and Type 2+3 cases (B) were shown. In Type 2+3, anatomical resection group had significant better disease-free survival rate than non-anatomical resection group.



系統的切除は24例に施行されおり,系統的切除群は年齢が有意に若く,術前血小板数,術前T-Bil値,術前ICG15分停滞率が有意に良好であったが,腫瘍の組織学的分化度は高分化型が有意に少なかった。

系統的切除の有無による解析では,累積生存率に差はないものの( $p=0.10$ ),無再発生存率では系統切除群が有意に良好であった( $p=0.01$ ) (Fig. 5)。

腫瘍の肉眼型で無再発生存率を層別解析すると,系統切除群は0型+1型では良好な傾向があり( $p=0.056$ ),2型+3型では有意に良好であった( $p=0.05$ ) (Fig. 6)。

また,最大腫瘍径を1.5cmで分けて無再発生存率を層別解析すると,1.5cm未満の症例では差がないものの( $p=0.30$ ),1.5cm以上の症例では系統切除群が有意に良好であった( $p=0.03$ ) (Fig. 7)。

3. 再発に有意な因子の単変量および多変量解析

Fig. 7 Disease free survival rate of over 1.5cm HCC cases (A) and under 1.5cm cases (B) were shown. In over 1.5cm, anatomical resection group has significant better disease-free survival rate than non-anatomical resection group.

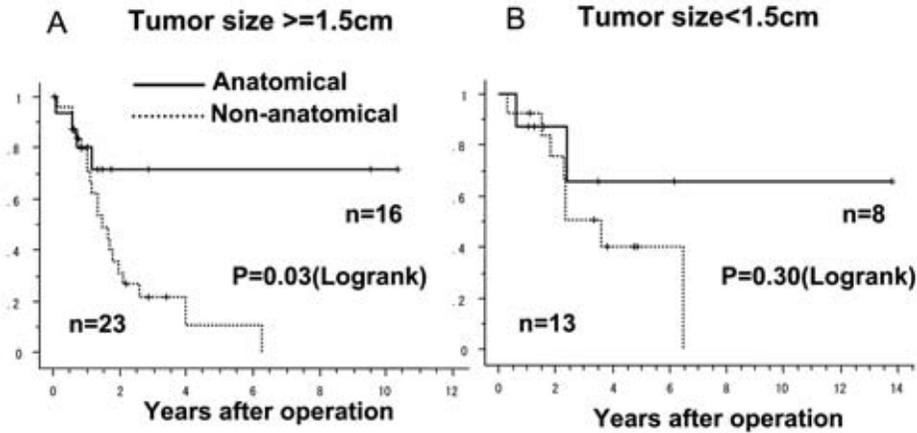


Table 1 The result of univariate analysis of recurrence in all cases

		n	p
Age	> 59 years	33	0.48
	$\leq 59$ years	30	
Platelet	> 120,000/mm <sup>3</sup>	28	0.02
	$\leq 120,000$ /mm <sup>3</sup>	35	
T-Bil	> 0.8mg/ml	31	0.77
	$\leq 0.8$ mg/ml	32	
ICGR15	> 17%	30	0.06
	$\leq 17\%$	33	
AFP	> 200ng/ml	18	0.35
	$\leq 200$ ng/ml	45	
Type	2 + 3	16	0.50
	0 + 1	47	
Tumor size	$\geq 1.5$ cm	42	0.06
	$< 1.5$ cm	21	
Differentiation	well	22	0.17
	mod / por	41	
Portal vein invasion	positive	6	0.02
	negative	57	
Intrahepatic metastasis	positive	7	0.98
	negative	56	
Anatomical resection	yes	24	0.01
	no	39	

径 2cm 以下の全症例で年齢, 術前の血小板数, T-Bil 値, ICG15 値の肝予備能や術前 AFP 値, 最大腫瘍径, 肉眼型, 組織学的分化度, 門脈侵襲, 肝内転移の腫瘍側因子, さらに切除術式を加え, 再発に関し検討したところ単変量では, 血小板数が 120,000/mm<sup>3</sup>より少ない群, 非系統的切除群,

門脈侵襲陽性群で無再発生存率が有意に不良であり, cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行ったところ, 非系統的切除, 門脈侵襲陽性が再発に関与することが示された (Table 1, 2).

### 考 察

HCC の治療方針は肝予備能と腫瘍径や個数な

**Table 2** The result of multivariate analysis of recurrence in all cases

	<i>p</i>	RR	95%CI
Anatomical resection : No	0.047	3.423	1.015-11.54
Platelet : > 120,000/mm <sup>3</sup>	0.13		
Portal vein invasion : positive	0.0006	10.63	2.755-41.67

RR : Risk ratio

95%CI : 95% confidence interval

どの腫瘍側因子で決定される。特に、Liver Damage A, Bでは径3cm以下3個以内のHCCは切除およびablation療法が推奨されており、肝機能良好で腫瘍径が2cm以下の症例ではablation療法は肝切除に匹敵する成績が報告されている<sup>11)~13)</sup>。

一方、組織学的分化度によるMCTや切除成績の差が報告されている。中低分化型HCCのMCTの成績は高分化型HCCに対するMCT治療に比べ不良であり、中低分化型HCCに対する肝切除成績に比べても不良であった<sup>14)15)</sup>。また、脈管侵襲陽性症例において系統的肝切除は非系統的肝切除に比べ無再発生存・累積生存率共に有意に良好であると報告されている<sup>16)</sup>。これらの報告は、組織学的分化度や脈管侵襲、肝内転移などの腫瘍側因子による治療方法の選択が治療成績に反映することを示唆すると思われる。

Stage Iである可能性のある径2cm以下のHCCでは各治療法におけるStage I全体の治療成績とそれらの治療による侵襲の程度を考慮してablation療法が選択されることがある。しかし、小HCCの詳細な病理組織学的検討からHCCの多段階的進展過程では最大腫瘍径が3cm以下であっても脈管侵襲や肝内転移が起こることが示されている<sup>3)4)17)</sup>。また、今回の我々の径2cm以下のHCCの病理組織学的検討でも19% (63例中12例)の症例で門脈侵襲あるいは肝内転移のいずれかが陽性であり、特に1.5cmを境にそれらの陽性率に差が見られた。すなわち、径2cm以下の小HCCであっても組織学的分化度、脈管侵襲や肝内転移などを考慮した治療方針を立てることが重要である。

Multi-detector CTをはじめとする機器の進歩

で腫瘍の局在や大きさは術前にほぼ正確に診断できるようになった。また、HCCの多段階的進展過程における血流動態の変化を中心とした知見の蓄積により、組織学的分化度の推定は径2cm以下のHCCであってもある程度可能である<sup>18)19)</sup>。しかし、vp1程度の脈管侵襲や腫瘍周囲の微小な肝内転移は術前画像での診断は困難である。それらを術前に診断可能な他の因子から予測できれば、治療方針の決定に有用である。そこで今回、我々は術前画像で診断可能な因子として肉眼型と最大腫瘍径に着目し脈管侵襲や肝内転移の有無を検討した。肉眼型が単純結節周囲増殖型あるいは多結節癒合型、または最大腫瘍径が1.5cm以上の症例では径2cm以下のHCCであっても門脈侵襲や肝内転移が増える傾向が示され、それらの因子による術前予測が可能であると思われた。

HCCの肝内転移は、脈管侵襲を来し経門脈的に散布された癌細胞によっておこるとされる。担癌領域のグリソン鞘を処理し、阻血領域の肝切除を行う系統的肝切除は癌細胞が散布される領域を切除するため、理論上は再発予防に有用である。一方、Ablation療法は十分な焼灼範囲を得ることで切除に匹敵する成績が報告されている<sup>20)</sup>。しかし、散布された可能性のある領域をすべて焼灼することは困難である。そこで、我々は径2cm以下の小HCCにおける系統的切除の有用性について検討したところ、全症例で系統切除群の無再発生存率が有意に良好であった。しかし、肝予備能や患者背景因子に偏りがあったため多変量解析を行ったが、系統的切除が独立した再発因子として選択された。さらに、肉眼型が単純結節周囲増殖型あるいは多結節癒合型、または最大腫瘍径が1.5cm以上の症例に系統的切除を施行した群の無再発生存率が有意に高かった。これは潜在的に脈管侵襲や肝内転移を来している可能性のある症例に系統的切除が有効であることを示していると思われた。このことから、ablation療法でも同等の治療成績が期待される径2cm以下の症例群において、系統的切除を行うことでより良好な予後が期待できる症例を選別できる可能性が示唆された。

以上より、径2cmのHCCといえども病理組織

学的には多彩であり，肉眼型が単純結節周囲増殖型あるいは多結節癒合型や最大腫瘍径が 1.5cm 以上の症例では系統的切除が有用である可能性がある．そのため，初回治療時には各種画像診断を駆使し，肉眼型や大きさといった腫瘍の性状を詳細に検討することで組織学的分化度や脈管侵襲などの腫瘍の悪性度を推定し，それに応じた治療方針を立てることが肝要であると思われた．

### 文 献

- 1) 日本肝癌研究会：第 16 回全国原発性肝癌追跡調査報告(2000～2001)．日本肝癌研究会事務局，京都，2004
- 2) Ikai I, Arii S, Ichida T et al : Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatol Res* **32** : 163—173, 2005
- 3) 神代正道：早期肝癌と類似病変の病理．医学書院，東京，1999, p74—100
- 4) Nakashima O, Sugihara S, Kage M et al : Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma : a special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. *Hepatology* **22** : 101—105, 1995
- 5) Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y : Early stages of multistep hepatocarcinogenesis : adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* **22** : 172—178, 1991
- 6) 神山俊哉，松下通明：肝切除術．藤堂 省，松下通明編．EBM 外科標準診療 アルゴリズム&クリニカルパス，医学書院，東京，2003
- 7) 中西一彰，神山俊哉，中川隆公ほか：【消化器疾患に対するクリニカルパスの評価】肝臓外科．外科 **66** : 60—65, 2004
- 8) 神山俊哉，中川隆公，中西一彰ほか：【術前・術後のサーベイランスプログラム】肝 肝細胞癌．外科 **65** : 1470—1477, 2003
- 9) 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
- 10) 柄尾人司，富田周介，工藤正俊ほか：肝細胞癌の初期病変および境界病変と考えられる hypovascular な肝腫瘍の臨床追跡—進行肝癌への進展率とその血流動態的変遷様式—．肝臓 **35** : 333—346, 1994
- 11) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン(2005 年版)．金原出版，東京，2005
- 12) 佐々木洋，山田晃正，大東弘明ほか：【肝細胞癌とどう戦うべきか】切除療法 vs 非切除療法 小肝細胞癌に対する治療法の選択 肝切除か経皮的治療か．外科 **65** : 876—881, 2003
- 13) 上野真一，川井田浩一，久保文武ほか：肝細胞癌の総合的戦略；外科の立場より．消外 **26** : 555—561, 2003
- 14) Dong B, Liang P, Yu X et al : Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma : results in 234 patients. *AJR Am J Roentgenol* **180** : 1547—1555, 2003
- 15) Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T et al : Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma : comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* **85** : 1694—1702, 1999
- 16) Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H et al : Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* **242** : 252—259, 2005
- 17) Kanai T, Hirohashi S, Upton M P et al : Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification. *Cancer* **60** : 810—819, 1987
- 18) Hayashi M, Matsui O, Ueda K et al : Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis : evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* **172** : 969—976, 1999
- 19) Kudo M : Imaging blood flow characteristics of hepatocellular carcinoma. *Oncology* **62** (Suppl 1) : 48—56, 2002
- 20) Vivarelli M, Guglielmi M, Ruzzenente A et al : Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg* **240** : 102—107, 2004

## Clinicopathological Features and Surgical Results of Hepatocellular Carcinoma under 2cm in Diameter

Kazuaki Nakanishi, Toshiya Kamiyama, Takahito Nakagawa, Kazuhito Uemura,  
Hideki Yokoo, Hirofumi Kamachi, Michiaki Matsushita and Satoru Todo  
Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

**Purpose** : We evaluated the clinicopathological features of hepatocellular carcinoma (HCC) less than or equal to 2cm in diameter, and clarified which tumors should be resected anatomically to improve prognosis. **Patients and methods** : Of 508 HCC cases under going hepatectomy from 1990 to 2003, 63 less than or equal to 2 cm in maximum diameter were studied. We evaluated clinicopathological features, the effectiveness of anatomical resection, and recurrence-free survival, classified by gross appearance or tumor size. We also evaluated univariate and multivariate analysis of recurrence. **Results** : Small nodular type with indistinct margins (Type 0) accounted for 11.1%, simple nodular type (Type 1) for 63.5%, simple nodular type with extranodular growth (Type 2) for 19.0%, and confluent multinodular type (Type 3) for 6.3%. In cases of Type 2 + 3 or more than 1.5cm, the number of portal vein invasions and intrahepatic metastasis increased, while the proportion of well-differentiated HCC in these cases decreased. Disease-free survival was significantly better in anatomical resection (n = 24) than in nonanatomical resection (n = 39). In cases of Type 2 + 3 or more than 1.5cm, disease-free survival was also significantly better in anatomical resection. Anatomical resection, preoperative platelet counts of  $>120,000/\text{mm}^3$ , and nonportal vein invasion were significantly better prognostic factors in recurrence-free survival according to univariate analysis, and anatomical resection and nonportal vein invasion were also significant according to multivariate analysis. **Conclusion** : Clinicopathologic variation was wide even in HCC under 2cm. Biological malignant potential increased in cases of Type 2 + 3 or more than 1.5cm, in which case anatomical resection is effective.

**Key words** : hepatocellular carcinoma, clinicopathological feature, gross appearance, anatomical resection, recurrence-free survival

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 1472—1479, 2006]

**Reprint requests** : Kazuaki Nakanishi Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido University  
N15-W7 Kita-ku, Sapporo, 060-8638 JAPAN

**Accepted** : February 22, 2006