肝細胞癌切除術後の肝外転移例の検討

国立療養所西群馬病院消化器外科, 群馬大学第2外科*

蒔田富士雄 鴨下 憲和 小林 光伸

三ツ木禎尚 岩波弘太郎 橋本 直樹

竹吉 泉* 大和田 進* 森下 靖雄*

肝細胞癌(以下, HCC)切除術後の肝外再発危険因子を検討し, 肝外転移例の再発様式および治療につき検討した. HCC 切除48例中, 肝外転移をきたした8例と肝外転移のない40例を臨床病理学的に比較検討した. 組織型が低分化な HCC に肝外転移が起こりやすい傾向にあり, 治癒切除例や肝内無再発例でも肝外転移を起こした. 術後肝外転移までの平均期間は15.4か月で, 発見動機はCT または AFP 値の上昇であった. 肝外転移部位はリンパ節が3例, 肺, 副腎が各2例, 大網が1例であった. このうち4例は転移巣の外科的切除(平均生存期間544日)が可能で, 切除不能例(116日)に比べ有意に生存期間が延長した. 肝外転移例が孤立性で他に転移巣を認めず, 肝内再発がないか, あっても治療により良好にコントロールされている場合, 外科的切除を含む集学的治療が有効である.

Key words : hepatocellular carcinoma, hepatectomy, extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma

緒 言

肝細胞癌(HCC)術後の再発形式の大部分は肝内再発であるが, 再切除や肝動脈塞栓術(TAE), 経皮的エタノール注入療法(PEIT), マイクロ波凝固術(MCT)などにより肝内病巣の長期コントロールが可能になってきた. そのため, 種々の肝外転移を経験する機会が増加してきている. そこで今回, 我々の施設で経験したHCC切除症例の肝外転移危険因子を検討するとともに, 肝外転移例に対し, 再発様式とその治療および予後について検討し, 肝外転移巣の外科的治療の適応を考察した.

対象と方法

1992年1月から1997年12月に当院で肝切除を施行した, 同時性肝外転移2例を除く耐術48例のHCCを対象とした. 術後平均観察期間は32.4か月(10~84か月)で術後に肝外転移をきたした肝外転移群8例(平均観察期間25.6か月)と肝外転移のない対照群40例(平均観察期間33.8か月)に分けて, 初回手術時の臨床病理学的検討および肝外転移の危険因子を検討した. 併せて, 肝外転移例の再発様式や治療と予後についても検討した.

統計学的解析は χ^2 検定およびt検定を用い, 平均生

存期間はKaplan-Meier法で算出し, Wilcoxonで検定を行い, 危険率5%未満を有意差ありとした.

成 績

1. 術後肝外転移危険因子の検討

両群を比較すると, 初回手術時の平均年齢, 男女比, 肝炎ウィルスマーカーに有意差はなかった. 原発性肝癌取扱い規約¹⁾に基づく臨床病期, 平均主腫瘍最大径, 肉眼型, 肉眼的進行度, 脈管侵襲(vp or vv), 肝内転移(im), 被膜形成(fc), 被膜内外浸潤(fc-inf), 肝切除範囲(Hr), 手術根治度, 肝切離面における癌浸潤(TW)などのいずれにおいても両群間で有意差はなかった(Table 1). 唯一, 肝外転移群でより低分化型なHCCが多い傾向にあった($p=0.059$). また, 肝内再発は肝外転移群で6例(75%)に認められ, 対照群では29例(72.5%)であった.

2. 肝外転移例の検討

①再発様式

肝切除後から肝外転移までの平均期間は 15.4 ± 14.7 か月(6~44か月)であった. 発見動機は, follow-up中のcomputed tomography(CT)が3例, α -fetoprotein(AFP)の上昇がきっかけとなったものが3例, 胸部X線が1例, 再発肝内転移の再切除時の発見が1例であった.

肝外転移発見時のAFP値では, 異常高値(10,000ng/ml以上)は, 8例中5例に認めた. 6例が治癒切除例で

<1999年4月28日受理> 別刷請求先: 蒔田富士雄
〒377 0027 渋川市金井2854 国立療養所西群馬病院
消化器外科

Table 1 Patient characteristics

Extrahepatic metastasis	Yes	No	p-value
No. of patients	8	40	
Age	64.0 ± 8.5	60.5 ± 7.8	NS
Sex male/female	5/3	31/9	NS
HBsAg + / -	2/6	7/33	NS
HCV + / -	5/3	31/9	NS
Clinical stage			
/ /	3/3/2	26/9/5	NS
Main tumor size(cm)	3.8 ± 1.3	3.6 ± 1.8	NS
Gross type			
s.n. ¹⁾ /s.n.w.p. ²⁾ /others	5/3/0	30/6/4	NS
Macroscopic stage			
/ / / A	0/5/2/1	8/12/11/9	NS
Histological classification			
well/mod./poor./unknown	1/4/3/0	12/14/6/8	NS(p = 0.059)
vp or vv + / -	2/6	6/34	NS
im + / -	2/6	18/22	NS
fc + / -	8/0	32/8	NS
fc-inf + / -	8/0	27/13	NS
Hr O/S/1/ 2	3/2/2/1	12/8/16/4	NS
Operative curativity			
AC ³⁾ /RC ⁴⁾ /RNC ⁵⁾ /ANC ⁶⁾	0/6/1/1	4/22/6/8	NS
TW + / -	3/5	15/25	NS

s.n.¹⁾: single nodular, s.n.w.p.²⁾: single nodular with perinodular, AC³⁾: absolute curative, RC⁴⁾: relative curative, RNC⁵⁾: relative non curative, ANC⁶⁾: absolute non curative

Table 2 Mode of extrahepatic recurrence

	No. of patients
Motive of detection CT	3
AFP elevation	3
Chest X-P	1
Reresection	1
AFP value at detection ~ 100 ng/ml	1
100 ~ 1,000	1
1,000 ~ 10,000	1
10,000 ~	5
Intrahepatic recurrence (+)	6
at distant metastasis (-)	2
Site of distant metastasis Lymph node	3
Lung	2
Adrenal gland	2
Omentum	1

あり、うち2例は肝外転移発見時に肝内転移を認めない症例であった。初回転移部位は、リンパ節が3例（総肝動脈幹リンパ節と肝十二指腸間膜リンパ節が1例、脾頭後部リンパ節が1例、肝上部横隔膜下リンパ節が1例）、肺・副腎が各2例、大網が1例であった（Table 2）。

②治療と予後

肝外転移に対する治療は、2例のリンパ節転移（総肝動脈幹リンパ節と肝十二指腸間膜リンパ節が1例、脾頭後部リンパ節が1例）、各1例の副腎転移と大網転移の計4例に転移巣の切除を行い、放射線治療、化学療法などを加えた。他の4例には化学療法中心の治療を行った（Table 3）。

肝外転移後の予後は、転移巣切除のできた4例の平均生存期間が544.5日（356～728日）に対して、他の4例は116.5日（46～191日）と有意に（ $p<0.01$ ）生存期間が短かった。転移巣を切除しえた4例のうち2例は肝内再発のない症例であり、1例は転移巣切除時に肝内再発巣を同時切除され、他の1例も肝内に多発する小さな再発巣に対して行われたTAEにより治療の効果があつた症例であった。一方、転移巣の切除ができなかった4例は、いずれも残肝多発再発を伴っており、肝機能も不良であった。

考 察

原発性肝癌追跡調査報告²⁾によるHCC剖検例の遠隔転移は、肺が45.6%、リンパ節が30.7%、腹膜が17.8%、骨が14.5%、副腎が11.1%となっている。しかし、

Table 3 Treatment for distant metastasis

Main treatment	No. of patients	Target organ	No. of patients
Resection	4	lymph node	2
		adrenal gland	1
		omentum	1
Chemotherapy	3		
systemic	2	lung	1
reservoir	1	lung, lymph node	2
Transarterial infusion	1	adrenal gland	1

臨床例において遠隔転移の検討を行った報告は少ない。その中でも、中西ら³⁾は、手術例の検討で35例中7例(20%)に他臓器転移を認め、5例(14.3%)にリンパ節転移を認めたと報告した。さらに、T-factor について、T1・T2症例より T3・T4症例で有意に遠隔転移が多かったと報告している。一方、Watanabe ら⁴⁾は、剖検例でより低分化な HCC ほどリンパ節転移率が高いと報告している。他にも剖検例においてリンパ節転移を伴う HCC は、原発巣が浸潤型であるもの、門脈腫瘍栓を認めるもの、漿膜浸潤があるものに多いと報告されている^{5,6)}。今回の著者らの検討では、切除された HCC の組織型が低分化なほど肝外転移が起こりやすい傾向($p=0.059$)を認め、他の予後規定因子とされる腫瘍径、vp, vv, im, 根治度、TW などに差はなかった。なぜ低分化 HCC が肝外転移を起こしやすいのかは不明だが、若林ら⁷⁾は HCC のリンパ節転移巣と原発巣の DNA ploidy pattern を比較した検討で転移巣は aneuploid 型が高頻度にみられ、原発巣の中でより悪性度の高い部分が転移しやすいと推察している。今後の転移のメカニズムの解明が待たれる。また、治療切除後の肝内無再発例でも肝外転移を起こすものがあることから、肝外転移を考慮した follow-up が必要である。自験例では、定期的な CT 検査と AFP 値の上昇により半数以上の肝外転移が発見された。それゆえ、AFP のチェックはもちろん、定期的な超音波、CT 検査で肝内以外にも十分な注意をはらうべきだと考える。

原発性肝癌追跡調査報告²⁾によると、内科的または外科的に治療を行った HCC 症例の初回肝外再発として、最も多いのは肺(6.7%)、次いで骨(5.1%)、リンパ節(2.4%)、腹膜(1.3%)、副腎(1.0%)の順となっている。著者らの肝切除48症例の初回肝外再発部位はリンパ節転移が3例(6.3%)と最も多く、次いで肺、副腎の各2例(4.2%)であった。

HCC 剖検例のリンパ節転移は、30%前後の報告が多

く^{4,5,8)}、決してまれではない。しかし、手術症例でのリンパ節転移は、中西ら³⁾は、35例中5例(14.3%)に、Une ら⁹⁾は254例中4例(1.6%)に、藤森ら¹⁰⁾は350例中1例(0.3%)にのみ認めたと報告しておりさまざまであるが、我々の検討では6.3%であった。

HCC の肺転移は、Une ら⁹⁾が手術例の検討で、254例中12例(4.7%)に認めたとしている。著者らの検討でも4.2%で、発見時はすでに両側肺に転移していた。

HCC の副腎転移の臨床報告例は比較的多くみられる^{11)~13)}。催ら¹⁴⁾は CT により124例中3例の副腎転移を発見しているが、著者らの副腎転移の2例も肝内再発治療中の CT で偶然に発見されている。HCC の副腎転移の診断には CT が有用と考える。

肝外転移に対する治療について、Takayasu ら¹⁵⁾は外科的に切除した副腎転移例の良好な成績を報告している。一方、副腎転移巣に PEIT¹⁶⁾や、TAE と放射線治療¹⁷⁾が奏効したとの報告もある。また、リンパ節転移に対しても外科的切除や放射線治療が奏効している^{10,18)}。このうち副腎やリンパ節転移の外科的切除例は、孤立性で expansive な発育を示すタイプのもので、容易に切除可能なものであった。それに対して肺転移は、Levy ら¹⁹⁾の報告のごとく大半が多発転移例で、荻野ら²⁰⁾が切除例を報告した単発肺転移は非常にまれなケースであった。

肝外転移に対する外科的切除の適応については、諸家の間で意見の一致を見ておらず異論のあるところである。著者らの検討では、転移巣の切除が可能であった例で、切除不能例より有意な生存期間の延長をみており、従って、①肝外転移巣が孤立性で expansive な発育を示しているもの、②他に転移巣を認めないもの、③肝内再発が無い、あっても治療により良好なコントロールを得ているもの。以上のような条件が揃えば、積極的な外科的切除の対象になりうる。それゆえ、肝内再発同様、肝外転移症例で良好な治療成績を得るた

めには早期発見が重要である。

文 献

- 1) 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
- 2) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に対する追跡調査 第12報．肝臓 38：317-330, 1997
- 3) 中西昌美，佐野秀一，北野明宣ほか：原発性肝癌の転移に関する臨床病理学的研究．日消外会誌 17：1532-1536, 1984
- 4) Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M：Clinicopathologic study on lymph node metastasis of hepatocellular carcinoma：A retrospective study of 660 consecutive autopsy cases. Jpn J Clin Oncol 24：37-41, 1994
- 5) 中島俊郎，神代正道，柿添三郎ほか：原発性肝癌の病理形態学的研究 肝細胞癌のリンパ節転移について．久留米医学会誌 48：339-351, 1985
- 6) 川畑清春：原発性肝癌の病理形態学的研究 著明なリンパ節転移を示した肝細胞癌を中心に．肝臓 21：203-215, 1980
- 7) 若林久男，宮内章充，国土泰孝ほか：リンパ節転移を認めた肝細胞癌切除5例の検討．日臨外医学会誌 56：789-793, 1995
- 8) 三好康雄，今岡信義，佐々木洋ほか：剖検例からみた肝細胞癌におけるリンパ節転移の検討 肝硬変合併の有無による比較．肝臓 29：341-346, 1988
- 9) Une Y, Misawa K, Shimamura T et al：Treatment of lymph node recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. Jpn J Surg 24：606-609, 1994
- 10) 藤森芳郎，梶川昌二，中田伸司ほか：肝切除後，孤立性リンパ節転移を来した肝細胞癌の1例．日消病会誌 94：300-303, 1997
- 11) 天野穂高，横山健郎，柏原英彦ほか：肝細胞癌の副腎転移の1手術例，日消外会誌 23：2639-2643, 1990
- 12) 森田高行，藤田美芳，宮坂祐司ほか：肝細胞癌副腎転移の切除経験．日臨外医学会誌 53：1434-1437, 1992
- 13) 永野浩昭，佐々木洋，今岡真義ほか：肝細胞癌切除後副腎転移の2切除例．日消外会誌 27：1825-1829, 1994
- 14) 催 秀美，中村仁信，川本誠一ほか：肝細胞癌の副腎への転移．臨放線 27：843-846, 1982
- 15) Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N et al：Surgical treatment of adrenal metastasis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Jpn J Clin Oncol 19：62-66, 1989
- 16) 国枝恒次，関 寿人，久保田佳嗣ほか：エタノール局注療法が有効であった肝細胞癌副腎転移の1例．臨放線 34：1525-1528, 1989
- 17) 高田恵二，中村健次，臼杵則朗ほか：副腎転移から腫瘍塞栓が下大静脈内に進展した肝細胞癌の1例．臨放線 34：1529-1532, 1989
- 18) 三澤一仁，宇根良衛，中島保明ほか：臍頭後部リンパ節に転移再発した肝細胞癌の1例．日消外会誌 22：2091-2094, 1989
- 19) Levy JI, Geddes EW, Kew MC：The chest radiograph in primary liver cancer an analysis of 449 cases. S Afr Med J 50：1323-1326, 1976
- 20) 萩原信夫，中尾量保，宮田正彦ほか：肺転移巣切除により発見され，原発巣切除後6年生存中の肝細胞癌の1例．日消外会誌 20：1968-1971, 1987

Extrahepatic Metastases following Hepatic Resection for
Hepatocellular Carcinoma : A Clinicopathological Study

Fujio Makita, Norikazu Kamoshita, Mitsunobu Kobayashi, Yoshinao Mitsugi,
Kotaro Iwanami, Naoki Hashimoto, Izumi Takeyoshi*, Susumu Ohwada*
and Yasuo Morishita*

Department of Gastroenterological Surgery, National Sanatorium Nishi-Gunma Hospital

*Second Department of Surgery, Gunma University School of Medicine

We analyzed the predisposing factors for extrahepatic metastases following hepatic resection for hepatocellular carcinoma (HCC) and also analyzed the treatment for the metastases, results with included surgical resection. Extrahepatic metastases occurred in eight out of 48 resected HCCs, and these were all initially diagnosed as poorly differentiated HCC. There were no significant predisposing factors such as tumor size, presence of vascular invasion, curativity of the resection or adequacy of the resected margins. Extrahepatic metastases also occurred in patients without intrahepatic recurrence following curative resections. The mean interval from surgery to the occurrence of metastases was 15. 4 months. Metastatic sites included the abdominal lymph nodes (3) the lungs (2) the adrenal gland (2) and the omentum (1) Four extrahepatic metastases were resected including the lymph nodes(2) the adrenal gland(1)and the omentum(1). Median survival of patients who could undergo resection of extrahepatic metastases was significantly longer compared to patients who could not(544 vs 116 days, respectively). In conclusion, surgical resection of extrahepatic metastases is the treatment of choice when (1) they are solitary(2) there is no recurrence in the remnant liver, or (3) if the metastasis in the remnant liver can be well controlled.

Reprint requests : Fujio Makita Department of Gastroenterological Surgery, National Sanatorium Nishi-Gunma Hospital
2854 Kanai, Sibukawa, 377 0027 JAPAN