Original

多発肝細胞癌における肝内進展様式，分布範囲の検討
—系統的肝切除 vs 局所焼灼術への提言—

奥田 康司 吉田 純 守永 暁生 酒井 久宗 緒方 俊郎
安永 昌史 木下 寿文 青柳 成明

Intrahepatic portal spreading and extent of multiple hepatocellular carcinoma:
proposition for resection versus local ablation

Koji Okuda, Atsushi Yoshida, Akio Morinaga, Hisamune Sakai, Toshirou Ogata,
Masafumi Yasunaga, Hisafumi Kinoshita and Shigeaki Aoyagi

Abstract

Intrahepatic portal spreading and its extent of multiple hepatocellular carcinomas were assessed by multi-detector CT to confirm theoretical background of anatomical resection. 44 patients were examined and a main tumor was classified into Hilar type and Peripheral type. In Peripheral type, a number of the relevant portal branches was 1 or 2, and extent of the accessory tumors were relatively localized. In 43% of the cases, accessory tumors located within the sub-segment of 3rd relevant portal branch. And, in 79% of cases, those located within the lobe of 1st relevant portal branch. However, local ablation thought not to be coped for the possible portal spreading tumors. In Hilar type, a number of the relevant portal branches were many and accessory tumors were spread extensively. In conclusion, resection of the relevant portal segment of the main tumor as wide as a grade of hepatic extent should be curative for Peripheral type hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatic resection, anatomical resection, ablation, portal spreading

Accepted on June 9, 2008

久留米大学医学部外科学 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

Address: 67, Asahi-machi, Kurume-city, Fukuoka, 830-0011, Japan

緒 言

近年、多くの施設より肝腫瘍に対する焼灼術の良好な成績が報告されるようになるにつれ、切除との優劣も論じられるようになり、肝細胞癌の治療方針に多少の混乱が生じている。従来、肝細胞癌の転移様式は経門脈性が多いとされ、その局所治療は担癌門脈領域を系統的に切除する肝切除が最も根治性が高いことが唱えられてきた¹⁾²⁾。しかしながら、種々の程度のウイルス性肝障害を合併する肝細胞癌の治療成績は、残肝機能や術後多中心性発癌など様々な要因により左右され、系統的切除の優位性を示すエビデンスは乏しい。したがって、肝細胞癌の治療において、系統的切除か、部分切除かは議論が分かれるところであり、またマイクロ波凝固療法、ラジオ波焼灼術による局所焼灼術も、肝切除と同等の根治性、予後が得られるとする報告も少なくない³⁾⁴⁾。これらの報告の多くは、study scaleが小さく、十分な層別化で検討されているわけではなく客観的評価とは言い難い。特に、区域切除、葉切除などの広範囲な肝切除が可能な肝機能良好例においても、焼灼術と肝切除の根治性が同等であるとの意見には疑問が残る。

一方で、従来の系統的切除はCouinaudの区域分類に準じた門脈三次分枝領域を亜区域と定め、亜区域領域以上の切除を系統的切除として扱ってきた。しかし、近年の画像診断の向上により肝内脈管の分岐形態の詳細が明瞭に観察されるようになるとともに、Couinaudのスキーム

に描出されている肝内門脈、肝静脈分岐形態は必ずしも正しいものではないことが明らかとなっており⁵⁾⁶⁾、従来の系統的切除の正確性にも疑問が生じている。

そこで、我々は担癌門脈領域切除の理論的背景を再確認する目的で、多発肝細胞癌の経門脈性転移に立脚した肝内進展様式、範囲を、MD-CTにより門脈分岐形態の individual variationを考慮しながら分析、検討した。

I. 対象・方法

久留米大学関連病院の1施設にて診断された肝細胞癌のうち、MD-CTにて多発と診断された全例44例を対象とした。44例のMD-CTデータより、1 mmスライス厚再構成画像並びに3D再構築画像の観察から肝内門脈枝の分岐形態を分析し、その分岐形態に応じた主結節の担癌門脈領域枝並びに副結節の存在領域を検討した。

1. 門脈分岐形態

門脈右枝、左枝の2分岐型が43例で、残り1例において左枝、前枝、後枝が3分岐を示していた。前区域枝（右傍正中茎）は、CouinaudのP5、P8に分岐するものと、趙⁶⁾の提唱する前腹側枝、前背側枝に分岐するものに大別され（Fig. 1）、後区域枝（右外側茎）はP6、P7に分岐するものと、末梢に向かうにつれ順次三次分枝を分岐していくものに大別された（Fig. 2）。門脈左枝は、全例P2（左外側茎）とP3+4（左傍正中茎）の2分岐を示してい

Figure 1 Ramification pattern of the anterior portal vein

Figure 2 Ramification pattern of the posterior portal vein

Figure 3 Distribution pattern of accessory intrahepatic tumors in Hilar type HCC

た。これらの個々の門脈分岐形態に応じた担癌門脈領域を検討したが、特に左枝においてはP3+4とP2が最初に2分岐するため、それぞれを門脈二次分枝とした。

2. 主結節の分類と担癌門脈枝の本数

主結節を、門脈一次あるいは二次分枝主幹に接し、これを圧排して存在するもの、あるいは門脈一次あるいは二次分枝主幹に腫瘍栓を有するものを中枢型 (n=16) (Fig. 3)、それより末梢に存在するものを末梢型 (n=

28) (Fig. 4) に分類した (Table 1)。

まず、主結節に接する三次分枝レベルの門脈枝を担癌門脈枝 (ドレナージ門脈枝) と考え、その本数を検討した (Table 2)。末梢型において三次分枝レベルの担癌門脈枝は28例中24例において1本のみ、4例で2本存在したが、3本以上の担癌門脈枝が存在するものは見られなかった。これに対し、中枢型では3本以上の三次分枝レベルの担癌門脈枝を認めるものが16例中7例に見られ、中枢型においては多くの担癌門脈枝が存在していた。

Figure 4 Distribution pattern of accessory intrahepatic tumors in peripheral type HCC

Table 1 Patient and tumor characteristics

	Hilar type (n = 16)	Peripheral type (n = 28)	significance
Age	66.5 ± 11.7	70.5 ± 8.2	NS
Sex (M/F)	14/2	25/3	NS
HBV (+/-)	3/13	4/24	NS
HCV (+/-)	11/5	22/6	NS
Alb	3.6 ± 0.5	3.7 ± 0.3	NS
Platelet (×10 ⁴)	18.0 ± 7.8	13.5 ± 6.1	0.0956
Cirrhosis (+/-)	7/9	14/14	NS
Size of main tumor (mm)	98.3 ± 51.0	37.6 ± 16.0	<0.0001
Number of accessory tumors (3 or more/less than 3)	12/4	5/23	0.0002
Log AFP	2.4 ± 1.3	1.7 ± 1.0	NS
AFP-L3 (+/-)	5/4	6/15	NS
PIVKA-II	13,346 ± 23,619	679 ± 902	0.0180

Table 2 Number of relevant portal branches of main tumor

	Hilar type (n = 16)	Peripheral type (n = 28)
1	2	24
2	7	4
3	2	0
4	5	0

3. 副結節が存在する門脈枝領域

主結節の担瘤門脈枝と関連して副結節の存在領域を検討した (Table 3). 末梢型の28例においては, 副結節が担瘤門脈三次分枝領域内に限局して存在するものが12例43%を占め, 三次分枝領域を超え二次分枝領域内に限局するものが3例11%, 二次分枝領域を超え一次分枝領域内に限局するものが7例25%で, 副結節が対側葉に存在するものは6例21%であった. すなわち, 副結節が主結節と同一亜区域内に限局しているものが43%, 同一区域内が54%, 同一葉内が76%であった. これに対し, 中枢型では担瘤門脈三次分枝領域内に限局するものはわずか

Table 3 Distribution of accessory tumors corresponding to relevant portal segments of main tumor

	Hilar type (n = 11)*	Peripheral type (n = 28)	
In segment corresponding to 3 rd relevant portal branch	2	12 (43%)	] (54%)] (79%)
In sector corresponding to 2 nd relevant portal branch	1	3	
In lobe corresponding to 1 st relevant portal branch	2	7	
Extent to another lobe	6	6	

* : Five cases in Hilar type were excluded because the relevant portal branches originated from both of the right and left lobar branches.

Table 4 Patients and tumor characteristics of Peripheral type

	Localized in the relevant lobe	Extent to another lobe	significance
Age	70.3 ± 8.9	71.5 ± 4.1	NS
Sex (M/F)	20/2	5/1	NS
HBV (+/-)	3/19	1/5	NS
HCV (+/-)	17/5	5/1	NS
Alb	3.8 ± 0.3	3.5 ± 0.2	NS
Platelet (×10 ⁴)	14.1 ± 6.1	7.8 ± 2.2	NS
Cirrhosis (+/-)	10/12	4/2	NS
Size of main tumor (mm)	39.0 ± 15.1	32.3 ± 19.7	NS
Number of accessory tumors (3 or more/less than 3)	3/19	2/4	NS
Early enhancement of accessory tumors	16/6	1/5	0.0375
Log AFP	1.7 ± 1.0	1.2 ± 0.6	NS
AFP-L3 (+/-)	6/13	0/2	NS
PIVKA-II	549 ± 595	721 ± 896	NS

2例18%のみで、過半数は対側葉にまで副結節が進展していた。

4. 副結節進展範囲別の検討

主結節が中枢型の場合は末梢型に比較し担瘤門脈枝の数が多く、副結節も広範囲に進展していることが明らかとなったが、末梢型においても6例で副結節が担瘤門脈一次分枝領域を超えて存在していた。そこで、末梢型において、副結節が担瘤門脈一次分枝領域内に限局するものとそれを超えて進展するもので各種因子を比較した (Table 4)。両者で主結節径や副結節個数に差はなく、副結節のvascularityに有意差が認められ、対側葉に存在する副結節はDynamic CTにおいて早期濃染を認めないものが多いことが判明した。すなわち、末梢型において対側葉に認められる結節はvascularityの少ない多中心性発癌による結節である可能性が高いことが示唆された。

II. 考察

肝細胞癌の経門脈性転移は以前より指摘されている¹⁾²⁾。肝細胞癌切除後の再発の約9割が肝内再発であることが指摘され⁷⁾、またNakashimaら⁸⁾は3cm以下小型肝細胞癌切除例の検討で、組織学的門脈内腫瘍栓が単結節周囲増殖型や多結節癒合型では高率で、さらに多中心性発癌を除く肝内転移巣がそれぞれ44.4, 63.2%と多く認められることを報告している。さらに肝内転移巣は主結節より5mm以上離れて存在しているものが40%を超すことも指摘している。

今回、多発肝細胞癌において、主結節並びに副結節の

存在領域を検討することで肝細胞癌の経門脈性進展様式を検討した。肝細胞癌の進展度は主結節の占拠部位に応じて大きく異なることが示された。肝門型ではドレナージ門脈枝が多く、より広範囲に副結節が存在し、末梢型ではドレナージ門脈枝も少なく、副結節は比較的主結節近傍に限局していた。もちろん、今回の検討では中枢型の平均腫瘍径は末梢型よりも大きく、末梢型がより増大した段階で中枢型に移行した例も多いと考えられるが、肝門部の一次、二次門脈枝に接する程度に進行した癌は、既に広範囲な肝内転移をきたしていた。したがって、肝門部に占拠する癌に対して区域切除や葉切除を行っても肝内転移による残肝再発は高頻度と考えられ、系統的切除の根治性は低いことが推測される。一方、末梢型では43%の例で副結節は主結節担瘤門脈領域の三次分枝領域 (同一亜区域) 内に限局し、また79%の例で一次分枝領域 (同一葉) 内に限局していた。このことは末梢型においては亜区域・区域切除、葉切除などの担瘤門脈領域切除が根治性の高い治療になり得る可能性を示すものと考えられる。Eguchiら⁹⁾は我が国における5,781例の単発肝細胞癌切除例で亜区域切除と部分切除を比較検討し、腫瘍径2～5cmにおいて亜区域切除で無再発生存率が良好であったことを報告している。これは、癌の進行がある程度に限局している場合には担瘤門脈領域の切除で潜在性の肝内転移巣も切除され、良好な無再発生存率が得られることを示し、今回の我々の検討に裏付けられるものである。さらに我々の検討では、肝機能良好例ではその肝機能に応じてより低次の担瘤門脈枝領域の切除、すなわち区域切除や葉切除を行うことにより、より高い根治性が得られる可能性があることが示唆された。もちろん、

肝細胞癌の再発には多中心性発癌によるものも多く、これは系統的切除によって解決できるとは思われないが、多中心性発癌による再発は早期発見と適切な治療により長期生存が期待できる¹⁰⁾。現在認められる結節に対してできるだけ高い根治性を期した治療を行うことが重要と考える。一方、Eguchiら⁹⁾は2 cm以下の例では亜区域切除と部分切除で無再発生存率に差はなかったことも報告している。2 cm以下の結節はNakashimaら⁸⁾が報告しているように、ほとんどが境界不明瞭型あるいは単結節型で組織学的門脈内腫瘍栓や肝内転移が非常に低率であり、担瘤門脈領域の系統的切除は必要ないことが考えられる。このような例では、ラジオ波やマイクロ波による焼灼術でも切除と変わらない成績が期待でき、たとえ肝機能良好例でも焼灼術の好適応と考えられる。

系統的切除において留意すべきは肝内門脈枝の分岐形態は必ずしもCouinaudのスキーム通りではないということである。趙⁶⁾は前区域門脈枝を腹側、背側に二分する前腹側枝と前背側枝に分類しており、我々の今回の検討でも彼の指摘する分岐形態をとる例も多かった。また、前腹側枝と前背側枝が右門脈枝よりそれぞれ独立して分岐する例も全体の10%に見られ、前区域の亜区域、区域

切除においては門脈分岐形態のindividual variationを十分に理解して行う必要がある。また、一般に外側区域切除あるいは内側区域切除は区域切除として理解されているが、門脈分岐形態から考えるとこれは間違っている。左門脈はまずP2とP3+4に分岐し、P3+4はさらに末梢でP3とP4に分岐する。したがって、S3あるいはS4に癌が存在する場合、担瘤門脈の二次分枝領域はP3+4（左傍正中茎）領域であり、区域切除はS3+4であるべきである。今後、担瘤門脈領域の系統的切除においては、このような解剖学的事項も検討し直す必要がある。

結 語

肝細胞癌に対する局所焼灼術は、肝切除不能な肝予備能不良例においては良好な成績を収めている。特に、2 cm以下の肝内転移が非常に低率な例に対しては肝機能良好例においても切除に匹敵する高い根治性が得られると考えられる。しかしながら、より大きな腫瘍径を有する場合、経門脈性肝内進展を考えると、広範囲な系統的切除が可能な肝機能良好例までその適応を拡大するのは不適當であろうと考えられる。

References

- 1) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S: Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* **161**: 346-350, 1985
- 2) Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minegawa M, Sano K, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M: Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* **242**: 252-259, 2005
- 3) Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Cucchetti A, Bellusci R, Cordiano C, Cavallari A: Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg* **240**: 102-107, 2004
- 4) Hong SN, Lee SY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Rhee JC, Choi D, Lim HK, Lee KW, Joh JW: Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol* **39**: 247-252, 2005
- 5) Fischer L, Cardenas C, Thron M, Benner A, Grenacher L, Vetter M, Lehnert T, Klar E, Meinzer HP, Lamade W: Limits of Couinaud's liver segment classification: a quantitative computer-based three-dimensional analysis. *J Comput Assist Tomogr* **26**: 962-967, 2002
- 6) 趙 明浩：肝臓の新しい区域。竜 崇正，趙 明浩 編，肝臓の外科解剖。東京，医学書院，1-6，2004
- 7) Yanaga K: Current status of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* **39**: 919-926, 2004
- 8) Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M: Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* **26**: 142-147, 2003
- 9) Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Ikai I, Kudo M, Kojiro M, Makuuchi M, Monden M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Takayasu K, Liver Cancer Study Group of Japan: Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery* **143**: 469-475, 2008
- 10) Sugimoto R, Okuda K, Tanaka M, Aoyagi S, Kojiro M: Metachronous multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment - clinicopathological comparison with recurrence due to metastasis. *Oncol Rep* **6**: 1303-1308, 1999