原 著

腫瘍径3cm 以下の小肝細胞癌の発育進展と 再発に関する臨床病理学的検討

大分医科大学第1外科(主任:小林迪夫教授)

岡田和也 中島公洋 岩男裕二郎 荒巻政憲
鈴木貫史 多田出 吉田隆典 御手洗義信
金良一 小林迪夫

腫瘍径3cm 以下の小肝細胞癌切除25例29結節について臨床病理学的に検討した。腫瘍径2cm 以下のA群は12例、2~3cmのB群は13例で、切除耐術21例のA、B各群の5年生存率はそれぞれ87%、62%であった。腫瘍径が2~3cmへと増大するにしたがい、単結節周囲増殖型の占める割合が増え、被膜浸潤、血管侵襲vpや肝内転移imが増加していた。したがって根治性においては腫瘍径2cm以下では部分切除、2~3cmでは亜区域切除以上が必要と考えられた。一方、多結節型肝癌4例の発育様式として、その多くは多中心性発生と考えられた。また亜区域以上の切除を施行したにもかかわらず、予後不良な多発残肝再発症例が4例あり、それらの肉眼型は単結節周囲増殖型や多結節癒合型で、いずれもvpやimが旺盛なaneuploid症例であった。したがってこの様な症例に対しては、適切な術後補助療法が必要であると考えられた。

索引用語: 小肝細胞癌, 肝細胞癌切除例, 発育進展様式, 多中心性発生, 多発残肝再発

はじめに

今日の画像診断の進歩にともない小肝細胞癌の発見例は増加しており、それに対して外科切除症例も著実に増加している^{1)~6)}。したがってその発育進展様式を推定し、適切な治療方針をたてることは重要な問題である。今回、われわれは腫瘍径3cm以下の小肝細胞癌切除例について病理形態学的特徴を明らかにし、再発に関わる腫瘍因子についても検討したので報告する。

対象と方法

1981年10月から1990年9月までの9年間で当科において切除された肝細胞癌は96例であるが、このうち多結節型肝癌4例も含めた腫瘍径3cm以下の小肝細胞癌切除25例を対象とした。ここで腫瘍径別の病態を知るために、腫瘍径2cm以下のA群12例15結節と2~3cmのB群13例14結節に分け、腫瘍因子について臨床病理学的に検討した。A、B各群の平均年齢は、59.3歳(52~67歳)、60.0歳(50~78歳)、男女比は8:4、12:1であり、肝硬変合併率はA群で10/12(83%)、B群で13/13(100%)で、残るA群の2例も慢性活動性肝

炎を合併していた。また臨床病期はA群で病期I 6例、II 6例、B群で病期I 6例、II 5例、III 2例であり、術前の血清alpha-fetoprotein値が100ng/ml以上は、A群で4/12(33%)、B群で3/13(23%)であった。切除標本の肉眼所見や組織学的所見などの記載は原則として原発性肝癌取扱い規約、第2版⁷⁾にしたがった。また肝細胞癌切除例の累積生存率はKaplan-Meier法にて算出し、その検定にはgeneralized Wilcoxon testを用いた。予後の最終確認日は1991年11月とした。術後の最長観察期間は5年8カ月であった。

また術後に多発残肝再発した症例4例の主腫瘍の核DNA量を測定した⁸⁾。切除標本のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから、厚さ50μmの切片を癌部、非癌部よりそれぞれ作成した。これをHedleyらの方法⁹⁾に準じて細胞核を分離し、RNAase処理後、propidium iodideにてDNA核染色を行った。FACS420フローサイトメーター(Becton Dickinson社製)にて1×10⁴個の核DNA量を測定し、ヒストグラムを作成した。非癌部肝細胞を2cのcontrolとして用い、腫瘍のstemline(G₀;G₁)が2cと同等なものをdiploid、それ以外のものをaneuploidとした。

1991年12月12日受付 1992年7月2日採用

結 果

1. 臨床病理学的所見

腫瘍径3cm 以下の小肝細胞癌切除25例の肉眼分類は、単結節型5例、単結節周囲増殖型10例、多結節癒合型5例、多結節型4例、塊状型1例であった。このうち多結節型の4例は各々2個の結節からなり、そのうちわけは単結節型4、単結節周囲増殖型2、多結節癒合型1、塊状型1結節であり、腫瘍は全部で29結節であった。この29結節全体の肉眼分類を表1に示すと、単結節周囲増殖型が12結節41%と最も多くみられ、単結節型9結節、多結節癒合型6結節とつづいた。また腫瘍径別にみると単結節周囲増殖型がA群で5結節30%であるのに対して、B群では7結節50%とB群で単結節周囲増殖型が多くみられた。これら多結節型肝癌を含む腫瘍径3cm 以下の小肝細胞癌25例29結節に対して、28の肝切除を行った(表2)。全体としてはHrOの部分切除とHrSの亜区域切除が24(86%)と大半を占めていた。また腫瘍径別にみるとA群では部分切除が10、B群では亜区域切除が7とそれぞれ主体をなしていた。

2. 生存率

術死ならびに術後在院肝不全死4例を除く、腫瘍径3cm 以下の小肝細胞癌切除耐術21例の生存曲線を図1に示した。この21例全体の1、3、5生率はそれぞれ95%、76%、76%であった。これを腫瘍径別に検討

図1 肝細胞癌切除例の生存曲線

表3 腫瘍径別の組織学的分化度、被膜形成

腫瘍径	組織学的分化度*				fc**				計
	超	高	中	低	(-)	(±)	(+)	(#)	
A群 (0~2.0cm)	2	10	3	0	1	8	4	2	15
B群 (2.1~3.0cm)	1	9	3	1	0	4	7	3	14
計	3	19	6	1	1	12	11	5	29

* 超: 超高分化型, 高: 高分化型, 中: 中分化型, 低: 低分化型

** fc: (#): 肉眼的に明らかなもの, (+): 組織学的に全周性のもの, (±): 組織学的に不完全なもの, (-): 全く認めないもの

すると、A群の1、3、5生率は100%、87%、87%であるのに対して、B群では92%、62%、62%であり、有意差はみられないものの3、5生率においてB群の方がやや不良の傾向がみられた。

3. 組織学的分化度と被膜形成(表3)

腫瘍の組織学的分化度においてEdmondson I型だけのものを超高分化型、Edmondson I, II型だけのものを高分化型、Edmondson I, II型が優勢であるが一部にIII, IV型を含むものを中分化型、Edmondson III, IV型が優勢なものを低分化型とすると、腫瘍径3cm 以下の小肝細胞癌切除29結節の組織学的分化度は、22結節76%が超高分化型あるいは高分化型であった。そして組織学的分化度においてA, B両群間には明らかな差はみられなかった。一方、被膜形成fcは、肉眼的に明らかなものを(+), 組織学的に全周性のものを(+), 組織学的に不完全なものを(±), まったく認めないものを(-)とすると、A群ではfc(±)が8結節53%であるのに対して、B群でfc(+)が7結節50%と、B群で組織学的な被膜形成が進んでいた。しかしfc(±)からfc(+)が23結節を占め、全体として被膜はひ薄であった。

表1 腫瘍径別の肉眼分類

肉眼型 腫瘍径	単 結 節 型	単 結 節 周 圍 増 殖 型	多 結 節 癒 合 型	塊 状 型	計
A群 (0~2.0cm)	5	5	3	2	15
B群 (2.1~3.0cm)	4	7	3	0	14
計	9	12	6	2	29

表2 腫瘍径別の肝切除術式

腫瘍径	Hr O 部 分 切 除	S 部 分 切 除	1 区 域 切 除	2 区 域 切 除	計
A群 (0~2.0cm)	10	2	2	1	15
B群 (2.1~3.0cm)	5	7	1	0	13
計	15	9	3	1	28

表 4 腫瘍径別の被膜浸潤、血管侵襲および肝内転移

腫瘍径	fc-inf				vp				im					計
	(-) (+) (#) (##)				0	1 (+)	1 (#)	1 (##)	0	1 (+)	1 (#)	1 (##)	2	
A 群 (0~2.0cm)	1	3	6	5	10	3	1	1	12	1	0	1	1	15
B 群 (2.1~3.0cm)	0	2	4	8	2	6	4	2	9	2	1	2	0	14
計	1	5	10	13	12	9	5	3	21	3	1	3	1	29

fc-inf, vp, im : (##) 肉眼的に明らかなもの, (#) 組織学的に中等度なもの, (+) 組織学的に軽度なもの

4. 被膜浸潤、血管侵襲および肝内転移 (表 4)

被膜浸潤 fc-inf, 血管侵襲 vp や肝内転移 im について、肉眼的に明らかなものを(##), 組織学的に中等度なものを(#), 組織学的に軽度なものを(+)とした。全体としてみると、組織学的所見も含めた被膜浸潤は28結節97%, 血管侵襲は17結節59%, 肝内転移は8結節28%に認められた。また被膜浸潤を腫瘍径別にみると、B 群では肉眼的な被膜浸潤 fc-inf (##) が8結節57%となり、A 群の5結節30%に比して増加していた。また血管侵襲では、A 群の13結節87%がvp₀からvp₁(+)であるのに対して、B 群ではvp₁(+)以上が6結節43%にみられた。さらに肝内転移では、im₁(+)以上がA 群で3結節20%であるのに対して、B 群では5結節36%と増加していた。

5. 多結節型肝癌

腫瘍径3cm 以下の多結節型肝癌切除4例8結節の臨床病理学的所見を表5に示した。腫瘍径ではA 群が3例6結節、B 群が1例2結節であった。まず第1腫瘍と第2腫瘍の腫瘍径の差は4例とも1cm 以内であり、いずれも腫瘍径が類似していた。ついで腫瘍の局在において二つの腫瘍が異なる亜区域に存在するものが3例にみられた。さらに腫瘍の組織学的所見において分化度が3例で異なっており、残る1例も第2腫瘍がfibrolamellar 型の肝細胞癌であったため、4例とも組織像が異なっていた。この多結節型肝癌4例8結節に対して、それぞれ部分切除から1区域切除までの肝切除(Hr0 4, HrS 1, Hr1 2)を行った。

6. 再発と予後

腫瘍径3cm 以下の小肝細胞癌切除耐術21例中、これまでに8例38.1%が残肝再発し、このうち4例が癌死した。この8例を再発形式から、限局性の1~2個の結節性残肝再発のI 群4例と広範な多発残肝再発のII 群4例に大別した(表6)。さらにI 群の4例は、初回

表 5 多結節型肝細胞癌の臨床病理学的所見

症例	肉眼型*	腫瘍径 (cm)	存在亜区域 (S)	組織学的** 分化度	vp	im	肝切除 (#)
1	単周	2.0	3	高	1 (#)	1 (#)	1
	単	1.0	6	超高	0	0	0
2	単	1.9	3	高	0	0	1
	単周	1.8	1	高 ^{a)}	0	0	0
3	単	1.8	7	超高	1 (+)	0	0
	塊	1.5	6	中	0	0	0
4	多瘤	2.7	7	中	1 (#)	0	
	単	2.4	7	高	1 (+)	0	S

* 単: 単結節型, 単周: 単結節周囲増殖型, 多瘤: 多結節融合型, 塊: 塊状型

** 高: 高分化型, 中: 中分化型, 低: 低分化型

a) Fibrolamellar type

表 6 残肝再発形式別にみた再発時期と予後

再発形式*	症例数	再発時期 (M)	予 後 (M)
Ⅰ群	I a	3 27.7 ± 4.5**	34~61 生
	I b	1 12	22 生
Ⅱ群	4	9.5 ± 3.2**	20.8 ± 4.0 死

* I 群: 限局性の1~2個の結節性残肝再発, a: 初回切除部位とは異なる亜区域,

b: 肝切除断端近傍, II 群: 広範な多発残肝再発

** P < 0.01

切除部位とは異なる亜区域に再発したIa 群の3例と、肝切除断端近傍に再発したIb 群の1例に分類できた。このIa 群3例の肉眼型はいずれも多結節型で、27.7 ± 4.5カ月(24カ月から34カ月)後に再発し、再切除にて34カ月から61カ月後の現在まで生存中である。残る断端再発のIb 群1例は単結節周囲増殖型の腫瘍に対しTW(+)の部分切除を行ったが、術後12カ月目に再発し動注温熱療法にて23カ月後の現在まで生存中である。一方、広範な多発残肝再発のII 群4例は(表6, 7), 亜区域切除から右葉切除までの手術を施行したに

表7 多発残肝再発4例の臨床病理学的所見

腫瘍径	肉眼型	vp	im	核DNA量*	肝切除(Hr)
A群 (0~2.0cm)	単結節周囲増殖型	1(+)	2	A	2
	単結節周囲増殖型	1(+)	1(≡)	A	1
B群 (2.1~3.0cm)	単結節周囲増殖型	1(≡)	1(≡)	A	S**
	多結節癒合型	1(+)	1(+)	A	S

*A: aneuploid, **S₀, S₁ 亜区域切除

もかわらず術後9.5±3.2カ月（5カ月から13カ月）と、1a群に比べて明らかに術後早期に再発し（ $p < 0.01$ ）、20.8±4.0カ月（15カ月から26カ月）後に癌死した。これらの腫瘍径は2cm以下のA群が1例、2~3cmのB群が3例で、肉眼型は単結節周囲増殖型が3例、多結節癒合型が1例であり、また血管侵襲と肝内転移はいずれも $vp_1(++)$ 、 $im_1(+)$ 以上で、DNA ploidy patternはすべて aneuploidであった。

考 察

近年の超音波検査をはじめとする画像診断の発達に伴い、小さな肝細胞癌が発見され切除される機会が増加してきた。これに対して新しい肉眼分類が提唱されており¹⁰⁾¹¹⁾、「臨床・病理，原発性肝癌取扱い規約，第2版」¹²⁾では、従来の古典的な肉眼分類を発展させた新しい分類が用いられている。今回われわれが検討した腫瘍径3cm以下の小肝細胞癌切除25例は、この新しい肉眼分類により分類可能であった。この中には多結節型が4例8結節含まれており、腫瘍は全部で29結節であった。この29結節の組織学的分化度は、超高分化型や高分化型が22結節76%と大半を占め、全体として被膜はひ薄であった。しかし肉眼型では単結節型が9結節31%にすぎないのに対して、単結節周囲増殖型と多結節癒合型が18結節62%を占め、被膜浸潤は28結節97%、血管侵襲は17結節59%、肝内転移は8結節28%に認められた。一方、下山ら⁹⁾は腫瘍径が2cmを越すと被膜浸潤、血管侵襲、肝内転移の頻度が高くなる傾向がみられたと述べているが、われわれの今回の検討でも腫瘍径が2~3cmへと増大するにしたがい単結節周囲増殖型の占める割合が増え、被膜浸潤や、vp、imの頻度や程度が増加していた。ここで非連続性の進展を $vp_1(++)$ 以上または im_1 以上とすると、腫瘍径2cm以下では20%であるのに対し、2~3cmでは43%が非連続性に進展していた。

ここで腫瘍径3cm以下の小肝細胞癌の切除術式を検討すると、久保ら³⁾は広範切除の立場から、細小肝癌であっても亜区域以上の切除術が望ましく、部分切除術に終わった症例には他の治療法を追加すべきであると述べている。しかし実際には、大部分の症例において肝硬変を合併し肝機能不良例が多いことから、縮小手術を余儀なくされることも少なくない。そのため高崎ら²⁾は縮小手術の立場から、術中超音波検査にて全周性に被膜があり被膜外浸潤や娘結節のない症例に限り、腫瘍径3cm以下の小肝細胞癌においても核出術の適応があると報告している。そこで今回の腫瘍径3cm以下の小肝細胞癌切除例の病理組織学的検討から至適な肝切除術式を検討すると、根治性においては、腫瘍径2cm以下では部分切除以上、2~3cmは亜区域切除以上が望ましいと考えられた。特に腫瘍径2~3cmで単結節周囲増殖型などの被膜外進展を有する様な症例に対しては、術中超音波検査を併用し、十分なTWを確保しながら切除することが肝要と考えられた⁹⁾。

一方、肝細胞癌の発育様式における大きな問題点として多中心性発癌の問題がある¹²⁾¹³⁾。すなわち多発性の肝癌を認めた場合、それが多中心性発生であるか肝内転移であるかは、治療方針の決定に際しても重要な問題である⁴⁾⁶⁾。そこで多結節型肝癌において腫瘍径にあまり差がなく、組織像が異なる非連続性の腫瘍が同一肝内に2個以上存在している場合に、これを多中心性発生として取り扱うこととすると⁶⁾、今回提示した腫瘍径3cm以下の多結節型肝癌の4例は、腫瘍の局在や組織像の差異に加えて腫瘍径の類似性からも、多中心性に発生した同時性の重複癌と考えられた。さらに、これらの症例では術後の再発時期や形式からも、臨床的に多中心性発生の可能性が支持された。なおこれら多中心性発生と考えられる多結節型肝癌切除後の限局性の結節性残肝再発に対しては、再切除により予後の改善が期待された。

また腫瘍径3cm以下の小肝細胞癌切除耐術21例全体の1, 3, 5生率はそれぞれ95%, 74%, 74%と良好であった。しかし腫瘍径2cm以下の3, 5生率が87%であるのに対して、2~3cmでは62%と、3, 5生率において腫瘍径2~3cmの方がやや不良であった。その最大の要因は多発残肝再発4例の存在であり、うち3例が腫瘍径2~3cmであった。これら4例に対しては亜区域から右葉切除までの手術が施行されたが、術後ほぼ1年以内の早期に広範な多発残肝再発をきたし、2年前後ですべて癌死した。さらにこれら4例の

肉眼型は単結節周囲増殖型が3例、多結節癒合型が1例であり、いずれも vp_1 (++)、 im_1 (+) 以上と旺盛な vp と im がみられた。近年のフローサイトメトリーの発達により、肝細胞癌についても核 DNA 量の生物学的悪性度に関して幾つかの報告がなされている¹⁴⁾¹⁵⁾。今回、腫瘍径3cm 以下の小肝細胞癌切除症例において多発残肝再発した4例の主腫瘍の核 DNA 量を測定したがいずれも aneuploid であった。したがって小肝細胞癌といえども、肉眼型が単結節周囲増殖型や多結節癒合型で、 vp や im が旺盛な aneuploid 症例に対しては、術後早期の多発残肝再発を予防するための、適切な術後補助療法が必要であると考えられた。

結 語

腫瘍径3cm 以下の小肝細胞癌切除23例29結節の臨床病理学的検討から以下の結論を得た。

- 1) 高分化型肝癌が多く、被膜形成はひ薄であった。
- 2) 腫瘍径が2cm から3cm へと増大するにしたがい単結節周囲増殖型の占める割合が増え、被膜浸潤、 vp や im が増加し、組織学的に43%が非連続性に進展していた。
- 3) したがって根治性においては腫瘍径2cm 以下では部分切除、2~3cm では亜区域切除以上が必要と考えられた。
- 4) 一方、多結節型肝癌4例の発育様式として、その多くは多中心性発生と考えられた。
- 5) また亜区域以上の切除を施行したにもかかわらず、予後不良な多発残肝再発症例が4例あり、それらは単結節周囲増殖型や多結節癒合型で、旺盛な vp や im がみられ、いずれも aneuploid 症例であった。
- 6) したがって肉眼型が単結節周囲増殖型や多結節癒合型で、 vp や im が旺盛な aneuploid 症例に対しては、適切な術後補助療法が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 高山忠利, 幕内雅敏, 高安賢一他: 小型肝細胞癌の早期診断, 肝切除235症例における病巣検出状況と効果的発見法の検討, 肝臓 29: 1374—1381, 1988
- 2) 高崎 健, 小林誠一郎, 武藤晴臣他: 硬変合併小肝癌に対する腫瘍核出術の予後の検討, 肝臓 26: 739—745, 1985
- 3) 久保正二, 酒井克治, 木下博明他: 切除例からみた細小肝癌治療の問題点, 日臨外医会誌 49: 2097—2101, 1988
- 4) 山崎 晋, 幕内雅敏, 長谷川博: 早期肝細胞癌, 外科的切除術, 肝胆膵 18: 864—870, 1989
- 5) 下山孝俊, 清水輝久, 高平良二他: 腫瘍径別にみた肝細胞癌切除症例の検討, 癌の臨 35: 899—904, 1989
- 6) 岡田和也, 中島公洋, 岩男裕二郎他: 腫瘍径2cm 以下の小肝細胞癌切除例の臨床病理学的検討, 日臨外医会誌 53: 813—819, 1992
- 7) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理, 原発性肝癌取扱い規約, 第2版, 金原出版, 1987
- 8) Kaketani K, Saito T, Kobayashi M: Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in esophageal cancer. Aneuploidy as an index for highly malignant potential. Cancer 64: 887—891, 1989
- 9) Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW, et al: Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry. J Histochem Cytochem 31: 1333—1335, 1983
- 10) Kanai T, Hirohashi S, Upton MP, et al: Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification. Cancer 60: 810—819, 1987
- 11) 渡辺英二郎, 広橋説雄, 坂元享宇他: 小肝癌の新しい肉眼分類亜型—早期型内通常型—と肝癌の多段階進展に関する病理学的検討, 肝臓 31: 1267—1273, 1990
- 12) 奥平雅彦, 佐々木憲一: 原発性肝癌は多中心性発生か, 肝胆膵 5: 933—937, 1982
- 13) 津田 均, 広橋説雄, 坂元享宇他: ヒト肝癌発生とプロゲレクションの自然史, Oncologia 23: 35—39, 1990
- 14) 石津寛之, 内野純一, 宇根良 衛他: 核 DNA ploidy pattern よりみた肝細胞癌の生物学的特性, 肝臓 29: 1078—1086, 1988
- 15) Fujimoto J, Okamoto E, Yamanaka N, et al: Flow cytometric DNA analysis of hepatocellular carcinoma. Cancer 67: 939—944, 1991

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF SMALL HEPATOCELLULAR CARCINOMA
—DEVELOPMENT AND PROGNOSTIC HISTOLOGIC FEATURES—

Kazunari OKADA, Kimihiro NAKASHIMA, Yujiro IWAJO, Masanori ARAMAKI, Kanji SUZUKI,
Izuru TADA, Takanori YOSHIDA, Yoshinobu MITARAI,
Yang Il KIM and Michio KOBAYASHI
First Department of Surgery, Medical College of Oita

Clinicopathological study of 25 resected cases of small hepatocellular carcinoma (HCC) with a diameter equal or smaller than 3 cm was made. The 25 cases had 29 nodules of HCC. The 25 cases were divided into two groups by tumor diameters, classifying as less than 2 cm (group A) and 2—3 cm (group B). There were 12 cases in group A and 13 in group B. The 5-year survival rates were 87% and 62% for groups A and B, respectively. With an increase in tumor diameter to 2 to 3 cm, single nodular type with extranodular growth, capsular infiltration, vascular invasion (vp) and intrahepatic metastasis (im) increased. Therefore, from the viewpoint of radical resectability partial resection and subsegmentectomy were at least considered necessary for groups A and B, respectively. We noted multinodular type HCC in 4 of 25 cases. Most of this type HCC were considered to be a multicentric emergence. There were 4 patients with widespread multinodular recurrence in the liver remnant although they underwent more than subsegmentectomy. The 4 cases had single nodular type with extranodular growth or contiguous multinodular type, vigorous vp and im, and DNA aneuploid tumors. Our experience suggests that even for small HCC some adequate adjuvant therapies after resection would be mandatory.