原 著

肝癌切除後の再発様式

—特に腫瘍径、占居部位による検討—

国立療養所村山病院

瀬 川 徹 成 田 一 之 田 中 邦 彦

長崎大学第2外科

高 須 勝 也 松 川 俊 一 井 沢 邦 英 兼 松 隆 之

肝細胞癌切除後に再発を認めた97例（男性81例，女性16例，平均年齢56.1歳）を対象として腫瘍径別，癌腫の占居部位別の再発様式について検討した。手術時の腫瘍径を3cm以下（A群），3～5cm（B群），5cm以上（C群）に分類すると，A，B，C群の順に再発までの期間が短縮する傾向であった。また再発部位では両葉多発再発が多かったが，A群では初回切除と同葉部位の再発頻度が高かった。癌腫の初発部位を Couinaud の肝区域に分類すると肝切除の際十分な肝転操作を要する S7・S8では S5・S6に比較し再発までの期間は短縮し，両葉多発再発の頻度が高い傾向であった。したがって小肝癌であっても肝機能が良好な症例は拡大手術が望ましい。また肝転操作と肝内再発との関連性が示唆された。

索引用語：肝細胞癌，肝切除，肝癌再発，肝癌腫瘍径，占居部位

はじめに

肝細胞癌（肝癌）切除症例は増加の傾向であるが，切除後の再発は依然として高く文献的にも40%～80%と報告されている^{1)~3)}。肝癌切除後に新たに残肝に癌腫の出現を認めた場合，再発であるのか異時性多中心性発癌であるのかを正確に判定することは治療上重要と考えられるが現時点ではその鑑別ははなはだ困難である。しかし肝癌の遠隔成績の向上のためには切除後の再発対策は重要な課題である。本研究で肝癌切除後の再発症例につき腫瘍径別に再発様式を検討することは術後の follow-up を行う上で，また再発肝癌をいかに治療するかを決定する上で意義深いものである。

対象と方法

1970年から1992年12月までに長崎大学第2外科で経験した肝癌切除例は183例であり現在までに再発を認めた症例97例（53%）を対象とした。男性81例，女性16例であり平均年齢は56.1歳（15～81）であった。97例の初回肝切除術式は拡大肝葉切除1例，肝葉切除10例，区域切除13例，亜区域切除27例，部分切除46例であり平均腫瘍径は4.6±3.4cmであった。初回手術時

の腫瘍径を3cm以下，3～5cm，5cm以上に分け，各群の背景因子，腫瘍進展度，再発様式を検討し，さらに癌腫の部位別による再発様式についても検討した。

なお各群の有意差検定は student-t 検定および χ^2 検定を行い， $p < 0.05$ を有意差有りとした。

結 果

1) 再発様式

術後の再発を肝内再発と肝外再発に分けて検討すると，肝内再発では断端再発7%，切除部位と同葉再発24%，対側葉再発11%，両葉多発再発58%と両葉多発が最も多かった。再発までの期間は術後1年以内が40%と多く，1年～2年が27%であり術後2年以内の短期に肝内再発を来す例が多かった（表1）。手術後の

表1 肝内再発における再発部位と再発までの期間

	断端	同葉	対側	両葉多発	計
—6ヵ月	0	5	1	11	17(20%)
6ヵ月—1年	1	3	1	12	17(20%)
1年—2年	2	8	3	10	23(27%)
2年—3年	1	1	2	5	9(10%)
3年—4年	1	1	0	7	9(10%)
4年—	1	3	2	5	11(13%)
計	6	21	9	50	86
	(7%)	(24%)	(11%)	(58%)	

1994年6月24日受付 1994年10月20日採用

表2 肝外再発と再発までの期間

	症例数(%)
— 6 ヶ月	4(20%)
6 ヶ月—1 年	10(50%)
1 年—2 年	4(20%)
2 年—3 年	2(10%)
計	20

再発が遠隔臓器に最初に発見された症例は20例であり、すべて術後3年以内であり肺、骨への転移が多かった(表2)。

2) 腫瘍径別再発例の背景因子

97例の初回手術時の腫瘍径は 4.6 ± 3.4 cm であり、これを3cm 以下(A 群)、3~5cm(B 群)、5cm 以上(C 群)に分類すると A 群47例、B 群21例、C 群29例であった。HBs-Ag の陽性率は A 群29.8%、B 群40.0%、C 群37.9%で有意差を認めなかった。腫瘍径別に術前血清 AFP 値を検討すると、A 群では AFP が21~200 ng/ml の軽度上昇が44.7%と高く、B 群でも200ng/ml 以下が60.0%であった。C 群では1,001ng/ml 以上の高値が48.2%と多かったが、20ng/ml 以下の AFP 陰性例も22.2%であった(表3)。肝臓取扱規約における癌腫の fc(+), fc-inf(+) の陽性率は A, B, C 群で差を認めなかった。im(+), vp(+) の頻度は im は C 群が、vp は B, C 群で有意に高かった($p < 0.05$)。また肝切除時の TW(+) の頻度は A, B, C 群で有意差を認めなかった(表4)。

3) 腫瘍径別再発様式

再発までの期間は A 群 873 ± 804 日、B 群 616 ± 535 日、C 群 447 ± 377 日と腫瘍径が大きくなるにしたがって短縮する傾向にあったが3群間に有意差を認めなかった。肝内再発部位は A 群では両葉多発が44.2%、同葉再発が37.2%の順であった。B 群では両葉多発再発が70.0%と最も多く、以下断端、同葉再発の順に多かった。C 群では両葉多発が74.0%であり、同様、対側葉再発が13.0%であった。再発までの期間は A 群は術後1年~2年が23.3%と最も多かったが、術後4年以後の再発も20.9%と高かった。B 群では術後1年~2年が35.0%、6 ヶ月~1 年25.0%の順であった。C 群では6 ヶ月以内の早期再発が34.8%と高く、以下、1 年~2 年26.1%、6 ヶ月~1 年21.8%であった(表5)。

4) 腫瘍の占居部位別の再発様式

肝切除後再発例のうち初回手術時に癌腫の存在部位

表3 腫瘍径別の術前 AFP 値

腫瘍径	AFP(ng/ml)				
	-20	21-200	201-500	501-1000	1001-
—3cm(n=47)	7 (14.9%)	21 (44.7%)	10 (21.3%)	2 (4.2%)	7 (14.9%)
3—5cm(n=20)	6 (30.0%)	6 (30.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	3 (15.0%)
5cm—(n=27)	6 (22.2%)	3 (11.1%)	1 (3.7%)	4 (14.8%)	13 (48.2%)
計(n=94)	19 (20.2%)	30 (31.9%)	14 (14.9%)	8 (8.5%)	23 (24.5%)

表4 腫瘍径別の諸因子陽性率

	fc(+)	fc-inf(+)	im(+)	vp(+)	TW(+)	HBs-Ag(+)
—3cm (n=47)	43 (91.5%)	22 (51.2%)	13 (27.7%)	11 (23.4%)	23 (48.9%)	14 (29.8%)
3—5cm(n=21)	21 (100%)	11 (52.4%)	5 (23.8%)	12 (57.1%)	13 (61.9%)	8 (40.0%)*
5cm—(n=29)	27 (93.1%)	21 (77.8%)	15 (51.7%)	18 (62.1%)	16 (55.2%)	11 (37.9%)
計(n=97)	91 (93.5%)	54 (59.3%)	33 (34.0%)	41 (42.3%)	52 (53.6%)	33 (34.4%)*

* : 不明1例を除く

表5 腫瘍径別の再発様式

(3cm以下)

	断端	同葉	対側	両葉多発	計
—6 ヶ月	0	3	0	4	7(16.3%)
6 ヶ月—1 年	1	3	1	2	7(16.3%)
1 年—2 年	0	6	2	2	10(23.3%)
2 年—3 年	1	1	0	2	4(9.3%)
3 年—4 年	1	0	0	5	6(13.9%)
4 年—	0	3	2	4	9(20.9%)
計	3	16	5	19	43

(7.0%) (37.2%) (11.6%) (44.2%)

(3-5cm以上)

	断端	同葉	対側	両葉多発	計
—6 ヶ月	0	1	0	1	2(10.0%)
6 ヶ月—1 年	0	0	0	5	5(25.0%)
1 年—2 年	2	1	0	4	7(35.0%)
2 年—3 年	0	0	1	2	3(15.0%)
3 年—4 年	0	0	0	2	2(10.0%)
4 年—	1	0	0	0	1(5.0%)
計	3	2	1	14	20

(15.0%) (10.0%) (5.0%) (70.0%)

(5cm以上)

	断端	同葉	対側	両葉多発	計
—6 ヶ月	0	1	1	6	8(34.8%)
6 ヶ月—1 年	0	0	0	5	5(21.8%)
1 年—2 年	0	1	1	4	6(26.1%)
2 年—3 年	0	0	1	1	2(8.7%)
3 年—4 年	0	1	0	0	1(4.3%)
4 年—	0	0	0	1	1(4.3%)
計	0	3	3	17	23

(13.0%) (13.0%) (74.0%)

表6 腫瘍占居部位別の平均腫瘍径と再発までの期間

Couinaud	症例数	腫瘍径(cm)	再発までの期間(日)
S3	3	7.0±2.2	246±163
S4	8	3.0±1.4	1294±864
S5	13	2.6±1.4	814±634
S6	24	3.6±2.4	762±765
S7	14	4.4±2.1	531±393
S8	13	3.1±1.2	733±775

表7 腫瘍占居部位別の再発様式

Couinaud	肝 内 再 発				肝外再発 不明	
	断端	同葉	対側	両葉多発		
S3(n= 3)	1	1	0	0	1	0
S4(n= 8)	0	3	1	4	0	0
S5(n=13)	1	5	1	6(46.2%)	4(4)	0
S6(n=24)	2	6	2	10(43.5%)	5(2)	1
S7(n=14)	1	3	1	8(61.5%)	1(1)	1
S8(n=13)	1	3	0	8(61.5%)	2(1)	0

(): 肝内再発例

が1区域に限定した肝癌は75例であった。Couinaud分類のS3は3例、S4は8例、S5は13例、S6は24例、S7は14例、S8は13例であった。腫瘍占居部位でS5-S8の腫瘍径はS5:2.6±1.4cm, S6:3.6±2.4cm, S7:4.4±2.1cm, S8:3.1±1.2cmでS5は小さくS7で大きい傾向であったが各群で有意差はなかった。再発までの期間は肝切除時、肝脱転操作を要するS7、S8では531±393日、733±775日であり、S6、S5の762±765日、814±634日に比較し有意差はないが短縮する傾向であった(表6)。さらに肝内再発様式をみると、両葉多発再発がいずれの占居部位でも最も多かったが、その頻度はS7、S8で各々61.5%とS5の46.2%、S6の43.5%に比し有意差はないが高い傾向であった(表7)。

考 察

肝癌の治療法としては肝切除術以外に肝動脈塞栓術(TAE)⁴⁾、エタノール腫瘍内注入(PEIT)⁵⁾などが施行されておりそれぞれ良好な成績をあげているが遠隔成績からみると肝切除が第1選択である⁶⁾。しかし肝切除後の再発例は多くわれわれ外科医にとっては頭のいたい問題である。したがって肝癌の遠隔成績の向上のためには再発肝癌を如何に治療するかが重要な課題である。この点から本論文で肝切除後の再発様式を検討することは再発肝癌を病態にもとづいた治療法を選択することで肝癌治療に貢献するものと考えられる。肝癌切除後に新たに残肝に癌腫の出現を認めた場合、門脈内播種であるか、手術時にすでに多発肝癌であったのか、異時性多中心性発癌かの鑑別は困難である。本研究では術後に発見された癌腫はすべて再発として取

り扱った。

再発肝癌を肝内再発と肝外再発に分けると肝内再発では術後2年以内の再発が多く、肝外再発では全例術後3年以内に再発を認めた。したがって肝癌切除後は術後早期のfollow-upが特に大切であると考えられた。肝癌切除後はhigh risk groupと考えられるので2カ月毎の腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II)の測定、3カ月毎のUS、6カ月毎のCT検査を施行している。教室での再発例は残肝の両葉多発が過半数を占めることから再発後の治療法としてはTAEが主流となる。しかし再発例でも残肝予備能と癌腫の進展から肝切除が可能と考えられる症例は積極的に再切除を施行することで遠隔成績は良好となる⁷⁾ことから再発肝癌の治療法の選択は重要である。

腫瘍径を3cm以下、3~5cm、5cm以上の3群に分けると、腫瘍径が大きくなるに伴い肝内再発で両葉多発が早期より認められた。一方では腫瘍径の増大にしたがい門脈腫瘍塞栓(vp)の頻度も高くなることより、vp因子を反映した結果とも考えられた。したがって腫瘍径5cm以上の肝癌を切除した場合は術後早期からTAEなどの積極的な補助療法が必要となる。しかし腫瘍径3cm以下の場合は初回切除と同葉の再発頻度が高い傾向であり初回肝切除の際区域あるいは肝葉切除を施行することで再発が予防された可能性もあり、肝機能が良好であると積極的に拡大手術を施行すべきとの報告もある⁸⁾。今回再発肝癌を腫瘍径別に分類したが、肝癌切除後の再発様式を考える場合初回手術時における癌腫の分化度、ploidyなどの生物学的悪性度やstageなどの進行度を加味することも重要と考えられるが、本研究では再発肝癌を初回手術時の腫瘍径に限定し腫瘍径が再発に及ぼす影響について検討した。

腫瘍占居部位と再発様式を検討したがこれは肝癌発生部位がS7、S8に存在する場合は肝切除の際、肝脱転操作を十分に行う必要があり、術中癌細胞の門脈内播種が危惧される。本論文では癌腫が肝左葉に局限した症例が少なかったことから右葉に局限する症例で検討した。その結果、S5・S6・S7・S8の4群で比較すると腫瘍径に有意差は認められなかったが、占居部位がS7・S8の場合にはS5・S6に比較し術後再発までの期間が短かつ門脈行性と考えられる両葉多発再発の頻度が高かった。このことは肝脱転操作が肝内再発と無関係ではないことを物語るものと思われた。したがって肝切除の際には門脈血行遮断を肝授動に先んじて施行すべきであると考えている。この意味からも教室ではno

touch isolation technique を肝切除に応用してきた⁹⁾。

肝癌に対して肝切除を施行した場合、術後は再発の危険群と考え厳重な follow-up が大切であり、再発が認められた場合は残肝機能および癌腫の病態に応じた適切な治療が要求される。

結 語

1. 肝癌切除97例の再発様式について検討した。
2. 腫瘍径別では A, B, C 群とも両葉多発再発が多かったが、A 群では同葉再発の頻度が高く肝切除範囲の拡大で再発が防止できた可能性が考えられる。
3. 癌腫の占居部位別では S7・S8での両葉多発再発頻度が高く、肝脱点操作と再発の関連性が示唆された。

文 献

- 1) Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, et al: Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma after primary resection. *Br J Surg* 75: 203—206, 1988
- 2) 瀬川 徹, 井沢邦英, 一瀬浩郎他: 肝細胞癌切除後の再発症例の検討. *日外会誌* 93: 723—730, 1992
- 3) Matsuda Y, Ito T, Oguchi Y, et al: Rationale of surgical management for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 217: 28—34, 1993
- 4) Yamada R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397—401, 1983
- 5) 江原正明, 仁平 武, 北 和彦他: 小肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法 (PEI). *肝胆膵* 18: 215—222, 1989
- 6) 瀬川 徹, 井沢邦英, 角田 司他: 肝細胞癌に対する肝切除術の意義—TAE との比較検討. *日外会誌* 93: 1095—1099, 1992
- 7) 瀬川 徹, 兼松隆之: 小肝細胞癌の集学的治療の意義—切除後再発に対する治療. *医のあゆみ* 165: 847—849, 1993
- 8) 森敬一郎, 牧 淳彦, 山岡義生他: 小肝癌の治療方針と術後再発. *臨外* 42: 1195—1200, 1987
- 9) 井沢邦英, 瀬川 徹, 東 尚他: 肝細胞癌の再発形式と対策. *日消外会誌* 21: 2730—2737, 1988

RECURRENT HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER HEPATIC RESECTION

Tohru SEGAWA, Kazuyuki NARITA, Kunihiro TANAKA, Katsuya TAKASU,
Shunichi MATSUKAWA*, Kunihide IZAWA*
and Takashi KANEMATSU*

Department of Surgery, National Murayama Hospital

*Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

A total of 97 patients with recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatic resection in the 2nd Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine were reviewed to determine recurrent modes of HCC by tumor size and the location. The patients, comprising of 81 men and 16 women with an average age of 51.6 years, were divided into 3 groups according to tumor size, i.e., group A: 3 cm or less in diameter, group B: between 3 cm and 5 cm, and group C: 5 cm or more. In patients with intrahepatic recurrence, the bilateral lobes were most frequently involved in 3 groups and then, ipsilateral lobe was involved in group A. When the initial tumor locations were classified according to Couinaud's segment, the bilateral lobes of recurrence were more frequently involved in S7 or S8 than those in S5 or S6, and intervals between the first operation and recurrence in S7 or S8 were shorter than those in S5 or S6. These results suggest that large hepatic resection should be performed even in patients with small HCC, if they have well preserved hepatic function and surgical manipulation at operation may affect tumor recurrence.