

臨床報告

原発性肝細胞癌に対する手術成績

東京女子医科大学第二病院外科, 同 中央検査科* (指導: 梶原哲郎教授)

クマザワ	ケンイチ	キクチ	トモミツ	オオイシ	トシノリ	ナカジマ	ヒサモト
熊沢	健一	菊池	友允	大石	俊典	中島	久元
ホソカワ	トシヒコ	オオヒガシ	セイジ	ヨシザワ	シュウイチ	クボタ	コウイチ
細川	俊彦	大東	誠司	吉沢	修一	窪田	公一
オオタニ	ヨウイチ	ハガ	シュンスケ	カジワラ	テツロウ	フジバヤシマ	リコ
大谷	洋一	芳賀	駿介	梶原	哲郎	藤林	真理子*

(受付 平成2年9月25日)

Evaluation of Surgical Treatment for Hepato-Cellular Carcinoma

**Ken-ichi KUMAZAWA, Tomomitsu KIKUCHI, Toshinori OISHI, Hisamoto NAKAJIMA,
Toshihiko HOSOKAWA, Seiji OHIGASHI, Shuichi YOSHIZAWA,
Koichi KUBOTA, Yoichi OTANI, Shunsuke HAGA,
Tetsuro KAJIWARA and Mariko FUJIBAYASHI***

Department of Surgery, Department of Central Clinical Laboratory*,
Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

The indication and significance of hepatectomy for hepatocellular carcinoma (HCC) were analyzed. Twenty-one patients (23 times) were treated by hepatectomy between 1985 and 1989, accounting for 28% of all HCC patients. These cases were accompanied by liver cirrhosis in 15 cases, and by chronic hepatitis in 4. The extent of resection was HrO in 6 cases, HrS in 10, Hr1 in 5, Hr2 in 2. The mean duration of surgery was 354 minutes. We experienced 1 surgical death (4.3%), but in the other cases, subsegmental or less extensive resection was well tolerated even when the Rmax of the remaining liver was 0.4 or less. The incidence of curative resection was as low as 52%. This resection was more easily achieved in patients with single nodular type, small lesions at Stage I. The cumulative survival rate was favorable, being 84.7% at 1 year and 63.1% at 3 years. The 3-year survival rate for patients treated by curative resection was 77.1%. There were 7 (33.3%) cases of recurrence, and these showed no characteristic clinical and pathological features. However since tw (+) and non-curative resection were frequently associated with recurrence, segmental resection is recommended, providing the liver function is satisfactory.

はじめに

近年, 原発性肝細胞癌に対し積極的に肝切除術が施され, 切除率は飛躍的に向上している. その最も大きな要因は画像診断技術の向上に他ならないが, 術前の適切な肝機能の評価, さらに手術機械や術後管理の進歩も忘れてはならない. とはいえ, 症例の多くは肝硬変症を合併しており術前の肝機能の評価を厳重にチェックする必要がある. この肝機能の評価は各施設により若干異なっ

ているが, 当科では肝切除にあたっては ICG 最大除去率 (以下 Rmax) をもっとも重視してきた. そこで, 当科における原発性肝細胞癌切除例を対象に, Rmax からみた肝切除の適応を中心に手術治療成績を検討した.

対象と方法

1985年から1989年までの5年間に当科に入院した原発性肝細胞癌症例は75例で, そのうち21例23回 (切除率28.0%) の肝切除を施行した. 内訳は

男性19例，女性2例で，年齢は42歳から72歳までで，平均57.8歳であった。また，4例に慢性肝炎を，15例に肝硬変症（Child A 10例，Child B 4例，Child C 1例）を合併していた。これら肝切除例の手術成績ならびに術前肝機能を検討するとともに根治度と再発に関係する因子をみるためにカイ二乗検定を試みた。なお，累積生存率はKaplan-Meier法にて算出し，有意差検定はgeneralized Wilcoxon testを用いた。

成 績

1. 術前肝機能

21例中19例が慢性肝障害を合併していた。主な肝機能検査を図1に示したが，個々にみると各検査ともかなり低値を示した症例がみられた。とくに残存肝Rmaxでは0.3から0.4mg/kg・minの症例が5例あり，critical pointといわれている0.4を下回っていたがいずれも耐術した。なお，これらは全例亜区域以下の切除であった。また，入院死亡が1例あったが，この症例は術後肺炎を併発し多臓器不全となった。術前肝機能をみても他と比較して主だって悪条件ではなく，経過からみて二次的に肝不全を併発したと考えられた。

2. 手術成績

23回の肝切除の手術術式をみるとHrO 6例，HrS 10例，Hr1 5例，Hr2 2例と小さい切除が多かった。切除肝重量は98～1,620g（平均290g）で，手術時間は平均6時間54分，出血量は平均2,961gであった。4例に対し経横隔膜的にアプローチしたが，手術時間は平均4時間40分，出血量は773gと少なかった。術後合併症は胸水貯留が3例，肝不全，肺炎，胃潰瘍出血が各1例あった。

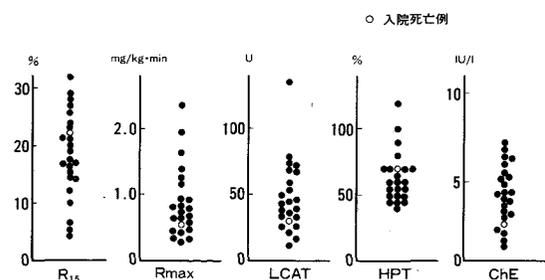


図1 肝細胞癌切除例の術前肝機能

3. 根治度

23回の肝切除術のうち12回（52%）が治癒切除であったが，これら治癒切除が得られる条件について検討した。

1) 腫瘍の形態（表1）

切除例の腫瘍の形態は単結節型が15例ともっとも多く，その他単結節周囲増殖型5例，多結節癒合型2例，塊状型1例であった。このうち治癒切除例は単結節型が10例とほとんどであった。したがって，治癒切除率をみても単結節型が67%ともっとも高値を示していた。

2) 腫瘍径（表2）

切除例の腫瘍径をみると，2cm未満が4例，2～5cmが12例，5～10cmが5例，10cm以上が2例と2～5cmが半数を占めていた。このうち，治癒切除例は2cm未満が4例，2～5cmが7例，5～10cmが1例であった。治癒切除率をみると2cm未満が100%，2～5cmが58%，5～10cmが20%，10cm以上は0%となり，統計学的に5%未満の危険率で腫瘍径が小さいほど治癒切除が得られやす

表1 腫瘍の形態別手術根治度

腫瘍形態	切除例	治癒切除例	治癒切除率
単結節型	15例	10例	67%
単結節周囲増殖型	5	1	20
多結節癒合型	2	1	50
塊状型	1	0	0

表2 腫瘍型別手術根治度

腫瘍径	切除例	治癒切除例	治癒切除率
～2cm	4例	4例	100%
2～5cm	12	7	58
5～10cm	5	1	20
10～cm	2	0	0

p<0.05

表3 Stage別手術根治度

Stage	切除例	治癒切除例	治癒切除率
I	3例	3例	100%
II	14	7	50
III	5	2	40
IV-B	1	0	0

いという結果が得られた。

3) Stage分類 (表3)

Stageをみると、切除例はStage Iが3例、Stage IIが14例、Stage IIIが5例、Stage IV-Bが1例であった。このうち、治癒切除例はStage Iが3例、Stage IIが7例、Stage IIIが2例であった。治癒切除率はStage Iが100%、Stage IIが50%、Stage IIIが40%となり、Stageが小さいほど切除率は高かったが、統計学的には差がなかった。

4) 肝切除範囲 (表4)

肝切除範囲をみると、切除例はHrOが6例、HrSが10例、Hr1が5例、Hr2が2例で、2/3以上が亜区域以下の切除であった。治癒切除例はHrOが3例、HrSが8例、Hr1が1例であった。治癒切除率をみるとHrOが50%、HrSが80%、Hr1が20%、Hr2が0%で、切除範囲と根治度には関係がみられなかった。

4. 再発

切除21例中再発は7例(33%)にみられた(表5)。1年以内の再発は5例あり、これらの再発部位は肝(多発性)、肺、骨、リンパ節などであった。これに対して2年以上経過して再発した2例は肝内に単発で再発しており、新たに出現したものと考えられた。死亡は4例で肝以外の再発例は全例

死亡している。再切除を行った2例は再々発はなく生存中である。

臨床病理学的に再発と関連する因子について再発率で検討した(表6)。まず腫瘍の形態では再発7例のうち単結節型が6例(86%)と多くを占めていた。しかし、単結節型のなかの再発率は40%にすぎず、その他の13%より多いものの差はなかった。つぎに、腫瘍径別に再発率をみると5cm未満は25%、5cm以上は43%で腫瘍径の大小に大差はなかった。Stage別ではStage Iに再発をみなかった。Stage II以上の再発率は37%であった。また、根治度についてみると、治癒切除例の再発率は17%、非治癒切除例では45%と、治癒切除例の方が再発が少なかった。しかし、統計学的には差がなかった。さらに、病理組織学的に検索を行ったが、fc、fc-inf、vp、im、twの有無と再発とはすべて関係がなかった。

5. 累積生存率

切除例全体の1年生存率は84.7%、3生率、4生率はともに63.1%で、2年以降死亡例をみなかった(図2)。

切除例を治癒切除10例と非治癒切除11例に分けて比較してみると、治癒切除例の1生率は77.1%、3生率77.1%で、非治癒切除例の1生率は90.9%、3生率は54.5%であった。両者間の生存率には差がなかった(図3)。

考 察

近年、肝細胞癌に対する切除率は向上してきている。これを全国原発性肝癌追跡調査報告でみると1982~1983年¹⁾では手術施行率は59.8%であったのが1986~1987年²⁾では72.3%に上昇してきている。しかし、肝細胞癌の多くは肝硬変症を合併

表4 切除範囲別手術根治度

切除範囲	切除例	治癒切除例	治癒切除率
Hr O	6例	3例	50%
Hr S	10	8	80
Hr 1	5	1	20
Hr 2	2	0	0

表5 肝細胞癌切除後再発例

症例	Stage	Hr	根治度	時期(月)	部位	治療	予後(月)
1	2	0	治癒	4	肝(多発)	TAE	16 生存
2	3	S	非治癒	5	頸椎	化学療法	8 死亡
3	2	0	非治癒	7	肝、肺	TAE	18 死亡
4	3	1	非治癒	10	肝(多発)	化学療法	15 死亡
5	2	2	非治癒	11	頸部リンパ節	放射線	23 死亡
6	2	S	治癒	24	肝(単発)	肝切除	34 生存
7	2	1	非治癒	39	肝(単発)	肝切除	51 生存

表6 臨床病理学的因子と再発率

項目	再発率	項目	再発率
腫瘍の形態		被膜形成	
単結節型	40%	fc(+)	37%
その他	13	fc(-)	0
腫瘍径		被膜浸潤	
～5 cm	25	fc-inf(+)	38
5～cm	43	fc-inf(-)	20
Stage		門脈侵襲	
I	0	vp(+)	40
II, III	37	vp(-)	28
根治度		肝内転移	
治療切除	17	im(+)	40
非治療切除	45	im(-)	28
		肝切離面	
		tw(+)	50
		tw(-)	15

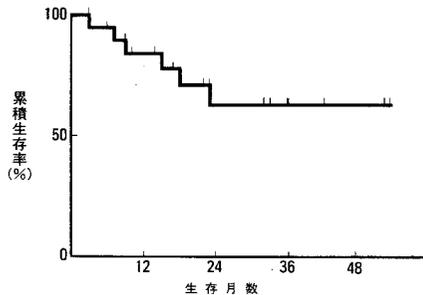


図2 切除例の累積生存率

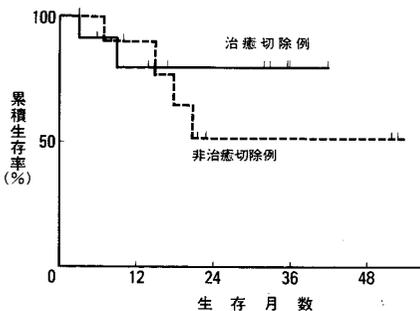


図3 根治度別累積生存率の比較

しており、食道静脈瘤、腹水、黄疸、糖尿病、肝性脳症などにより予後を大きく左右されてしまう。さらには切除しても新たに癌の発生を起すことも考えられる。また肝動脈塞栓療法やエタノール局注療法など特殊な治療法がかなりの効果

をあげていることを考えれば、何でも切除するのではなく癌の進行度や全身状態、社会的背景などを十分考慮した上で切除の適応を決めていく必要がある。この点で、過去5年間における当科の切除例を検討してみた。

肝細胞癌患者に対し治療法を決定する上で大きく影響を与えているのが肝予備力である。古くからChild分類³⁾があり、また原発性肝癌取扱い規約⁴⁾では臨床病期分類を規定している。どちらも有用で広く一般に用いられている。しかし、各項目間で病期にズレを生じるのが欠点である。とくにアルブミンは他項目が軽度でも入院時3.0g/dl以下であることが多くChild C、III期になってしまうことが多い。この点を考慮し幕内ら⁵⁾は腹水の有無、血清総ビリルビン、ICG R₁₅により肝切除量の限界を規定している。すなわち、R₁₅が10%以下なら葉切除、10～20%では区域切除、20～30%では亜区域切除、それ以上では部分切除としている。岡本ら⁶⁾もR₁₅が重要であるとし、これを用いて予後得点を重回帰式より求めている。ICG R₁₅は比較的簡便でしかも肝機能を正確に表す指標として多く用いられている。しかし、R₁₅は肝の排泄能だけではなくシャント量に大きく影響される因子である。その点R_{max}は肝自体の排泄能のみを表す指標であるとともに肝切除後の残存肝機能をも予測できるという利点がある。われわれは独自の方法で補正を行い、正確なR_{max}を求めてきた^{7,8)}。水本ら⁹⁾によれば肝切除の安全限界は残存肝R_{max} 0.4mg/kg・minとされ、われわれも同様に0.4以下で肝不全症例を経験している⁸⁾。残存肝R_{max}は肝切除後の残存肝のICG最大除去能を示すもので、理論的には肝切除量に関わらず限界値は同じはずである。しかし、今回の対象例では0.3以上0.4以下が5例あったが、いずれも耐術している。これらの症例は全て亜区域以下の切除であったことを考えると、手術侵襲の少ない場合には残存肝R_{max} 0.4にこだわる必要はないものと思われる。したがって、腹水がなく、血糖のコントロールができ、総ビリルビンが2.0以下の症例では亜区域以下の切除なら残存肝R_{max} 0.3以上、一区域以上の切除は0.4以上が手術適応と考えた

い。さらに $S_{7,8}$ 領域で肝表面に近い単発の癌に対しては経横隔膜的にアプローチすれば肝を脱転せず出血量も少なく、肝機能の適応を広めることが可能であった。

つぎに切除量について検討してみた。本来、切除量は治癒切除を目指して決定すべきである。しかし、現在 TW 因子により非治癒切除になった症例の予後は比較的良好いことから系統的な区域切除にこだわらず部分切除ないし核出術が多く行われており⁹⁾、また、取扱規約の見直しも検討されている。治癒切除が得られやすい因子として腫瘍の形態、腫瘍径、Stage、切除範囲について検討したところ、統計学的には腫瘍径が小さいほど治癒切除が得られやすいという結果を得た。その他の因子では差を認めなかったが、形態では単結節型、Stage では I、切除範囲では亜区域切除が高い治癒切除率であった。部分切除以下が50%しか得られなかったのは腫瘍の裏側の TW が取りにくいためであった。したがって、Stage I、単結節型でしかもなるべく小さい腫瘍が最も良い切除の適応といえる。

今回の自験例の累積生存率は1生率が84.7%、3生率が63.1%であった。全国集計²⁾によれば1生率71.9%、3生率45.6%、木下ら¹⁰⁾は1生率83.3%、3生率50.4%、浜崎ら¹¹⁾は1生率66%、3生率31%、瀬川ら¹²⁾は1生率67%、3生率30%等となっており、諸家の報告よりかなり成績が良くなっている。これら自験例が今まで述べた手術適応を満たしている症例が多かったためと思われる。

つぎに再発について検討を行ってみた。再発は7例(33%)あり、1年以内の再発が多かった。結果としては Stage I に再発が無いという以外再発例の特徴は見いだせなかった。ただし、統計学的に差はなかったものの根治度別にみて治癒切除例の再発は12例中2例(16.7%)であったのに対して非治癒切除例では11例中5例(45.5%)と非治癒切除例に再発例を多く認めたことより治癒切除を目指すべきと考える。文献的には再発の有無に関わる因子として山本¹³⁾は $fc-inf$, im を、泉ら¹⁴⁾は stage, 腫瘍径, 根治度, vp を、山本ら¹⁵⁾は腫瘍

径, $fc-inf$, vp , im をあげている。癌が進行すればそれだけ再発率が高くなるという点で当然の結果と思われる。これらの進展様式を考慮すれば、高崎ら¹⁶⁾のいうように Vp , IM 陽性例には系統的な肝切除が必要となる。したがって、肝機能において残存肝 $Rmax$ が0.4以上あればたとえ部分切除が可能でも区域切除をすべきである。一方、残存肝 $Rmax$ が0.4以下ならば無理をせず0.3以上なら部分切除、0.3以下なら手術以外の治療法を選択すべきである。

結 論

過去5年間の肝細胞癌切除21例の手術成績について検討を行い、以下の結論を得た。

- 1) 肝機能面からみた肝切除の適応は以下の如くである。すなわち、腹水、血糖のコントロールができ、残存肝 $Rmax$ が0.4以上あれば一区域以上切除が可能であり、0.3~0.4ならば亜区域以下の切除にとどめるべきである。
- 2) 単結節型で腫瘍径が小さいほど治癒切除が得られやすく、肝切除の良い適応であった。
- 3) 非治癒切除例に再発が多いことから肝機能が許す限り系統的な区域切除を目指すべきである。

文 献

- 1) 戸部隆吉 編：第7回全国原発性肝癌追跡調査報告書(1982-1983年)。日本肝癌研究会事務局、京都(1986)
- 2) 戸部隆吉 編：第9回全国原発性肝癌追跡調査報告書(1986-1987年)。日本肝癌研究会事務局、京都(1990)
- 3) Child CG: The Liver and Portal Hypertension. p60, WB Saunders, Philadelphia (1964)
- 4) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約(第2版)。金原出版、東京(1987)
- 5) 幕内雅敏, 高山忠利, 山崎 晋ほか：肝硬変合併肝癌治療の Strategy. 外科診療 29: 1530-1536, 1987
- 6) 岡本英三, 山中若樹：肝細胞癌の手術適応と術式。消化器外科 11: 573-581, 1988
- 7) 熊沢健一, 菊池友允, 大石俊典ほか：ICG $Rmax$ の信頼度の評価とその補正法。日消外会誌 21: 2716-2723, 1988
- 8) 熊沢健一, 菊池友允, 中島久元ほか：補正 ICG $Rmax$ の臨床的意義、特に肝切除症例に対する術前肝機能の評価の検討より。肝胆膵 20:

- 331-337, 1990
- 9) 水本龍二：肝切除術前・術後管理のポイント，日消外会誌 19：91-95, 1986
- 10) 木下博明，広橋一裕：肝細胞癌，肝胆膵 15：441-449, 1987
- 11) 浜崎啓介，三村 久，佐藤四三：肝細胞癌に対する切除療法，消化器外科 11：1515-1520, 1988
- 12) 瀬川 徹，井沢邦英，松元定次ほか：原発性肝細胞癌における予後規定因子，日消外会誌 23：1071-1077, 1990
- 13) 山本雅一：肝細胞癌の肝内進展様式と切除後残肝再発との関連性に関する研究，日消外会誌 22：205-211, 1989
- 14) 泉 良平，小林弘信，谷屋隆雄ほか：肝細胞癌再発例の検討，日消外会誌 21：831-835, 1988
- 15) 山本 宏，山本義一，竜 崇正ほか：肝細胞癌切除例の残肝再発に関する検討，日消外会誌 22：72-78, 1989
- 16) 高崎 健：肝硬変合併肝癌の切除術式の選択基準—安全性根治性を考慮にいたした切除範囲の調節とそれに必要な手術手技の工夫，日消外会誌 19：1881-1888, 1986