

単発肝細胞癌における
切除断端陰性かつ切除断端距離 1mm 未満症例の検討

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科系消化器外科学専攻

小林 直哉

修了年 2021 年

指導教員 高山 忠利

目次

I. 本文

1. 要旨	1
2. 緒言	3
3. 対象と方法	
3.1 患者背景	4
3.2 肝切除	5
3.3 術後評価	6
3.4 統計学的解析	6
4. 結果	
4.1 患者背景	7
4.2 長期生存	7
4.3 再発形式	7
4.4 無再発生存における予後規定因子	8
4.5 全生存における予後規定因子	8
4.6 傾向スコア後の長期生存と再発形式	8
5. 考察	10
6. まとめ	12

II. 謝辞	13
--------	----

III. 表	14
--------	----

IV. 図	20
-------	----

V. 図説	26
-------	----

VI. 引用文献	28
----------	----

VII. 研究業績	32
-----------	----

I 本文

1. 要旨

【目的】：肝細胞癌肝切除において適切な切除断端距離は明らかではない。肝細胞癌肝切除において切除断端距離が予後に寄与するかを明らかにするために、最低限度である切除断端陰性かつ切除断端距離 1mm 未満症例を検討した。

【方法】：2001 年から 2012 年までに施行した単発単結節型肝細胞癌の初回治癒切除症例 454 例を対象とし、術後病理にて切除断端陰性かつ切除断端距離が 1 mm 未満である 90 例 [Marginal Resection 群 (MR 群)] と切除断端距離が 1 mm 以上である 364 例 [Non-Marginal Resection 群 (non-MR 群)] の 2 群に分けた。さらに傾向スコアを用いて背景因子を調整し MR 群 90 例, non-MR 群 90 例として全生存及び無再発生存, また再発形式に有意差があるか比較検討した。

【結果】：手術因子では腫瘍径 [40mm (10-205) vs 30mm (7-205), $P = 0.002$] は MR 群の方が non-MR 群よりも有意に大きく, 術中出血量 [420ml (0-2950) vs. 238ml (0-2988), $P = 0.001$] は MR 群の方が有意に多かった。系統的切除の割合は MR 群が有意に低頻度であった (33.3% vs 45.3%, $P = 0.04$)。長期生存においては無再発生存では MR 群の方が non-MR 群よりも有意に不良であった ($P = 0.01$)。全生存では両群に有意差を認めなかった ($P = 0.051$)。Cox 比例ハザードモデルにて切除断端 1mm 未満は全生存, 無再発生存ともに独立した予後規定因子ではなかった。傾向スコアで背景因子を調整後, 全生存, 無再発生存とも両群に有意差を認めなかった ($P = 0.50, 0.38$)。再発形式については肝外, 肝内ともに有意

差を認めなかった (P = 0.16, 0.65).

【結語】：肝細胞癌肝切除において最低限度である切除断端陰性かつ切除断端距離 1mm 未満の切除症例は，傾向スコア後，無再発生存，全生存，再発形式に差を認めず，切除断端陰性かつ 1mm 未満となる切除は許容される。

2. 緒言

悪性腫瘍に対する手術における至適な切除断端は、根治性の面から距離を十分に確保するほうが望ましく、安全性および臓器の機能温存の面からは切除断端距離を最小限にするべきと考えられ、悪性腫瘍の発生した臓器、性質、残存臓器の機能の重要性によって各々の至適な切除断端距離の確保は決定される (1). 肝細胞癌ではそのほとんどは背景に慢性肝炎、肝硬変を有しており、切除断端距離の確保は肝予備能、また腫瘍の位置や大きさによっても限定される (2, 3).

肝細胞癌は被膜におおわれ、膨張性の発育をする特徴があり、切除断端距離の確保の必要性は他臓器の癌よりも少ないとされている (4-6). 切除断端距離については 5mm 未満の群と以上の群、また 10mm 未満の群と以上の群に対する比較検討で、全生存が有意に不良であるため少なくとも 5mm また 10mm の距離の確保が必要であると報告がみられた (7-9). しかしながら他の研究では、5mm から 10mm の切除断端距離は無再発生存に有意差がなかったと報告もあり (2, 10-14), 肝細胞癌肝切除における至適な切除断端距離は明らかでない.

本研究では肝細胞癌肝切除において切除断端距離が予後に寄与するかを明らかにするために、最低限度である切除断端陰性かつ切除断端距離 1mm 未満症例の長期予後、局所再発について検討した.

3. 対象と方法

3-1. 患者背景

研究期間は 2001 年から 2012 年で、患者は肝細胞癌初回治癒切除例 647 例を対象とした。検体の肉眼所見については日本肝癌研究会の分類によって腫瘍の形態を分類した (15, Figure 1)。また肝細胞癌の肉眼型について、単純結節周囲増殖型や多結節癒合型の場合、多発肝細胞癌との鑑別が困難であることがあり、浸潤型の場合、境界が不明瞭で切除断端距離を正確に計測することが難しいため、今回の検討ではほとんどが繊維性被膜で包まれている単結節型を対象とした (16-18)。腫瘍の個数については肝細胞癌術後の予後規定因子であり、また多発肝細胞癌の場合、切除断端距離が混在している可能性が高い。そのため今回の検討では多発の肝細胞癌症例は除外した (2, 19)。647 例のうち、以下の 193 例が除外された。(1)16 例は肉眼的に脈管侵襲が認められた。(2)119 例は多発肝細胞癌であった。(3)58 例は単純結節型以外のものであった (35 例は単純結節周囲増殖型, 17 例は多結節癒合型, 6 例は浸潤型)。最終的に単発で単純結節型の 454 例を今回の研究の対象とした。本研究で Marginal Resection の定義は、組織学的に切除断端陰性かつ切除断端距離が 1mm 未満となった切除とした。切除断端陰性かつ切除断端距離が 1mm 未満であった症例群を Marginal Resection 群 (MR 群) とした。切除断端距離は組織学的に測定し、組織学的評価方法は病理報告書に基づいた。今回の研究対象となった 454 例を MR 群 90 例と、切除断端距離が 1mm 以上である Non-Marginal Resection 群 (non-MR 群) 364 例の 2 群に分けた。さらに傾向スコアを用いて背景因子を調整し MR 群 90 例, non-MR 群 90 例として全生存及び無再発生

存, また再発形式に有意差があるか比較検討した (Figure 2).

本研究はヘルシンキ宣言の倫理的なガイドラインに準拠した. 本研究は日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究倫理審査委員会の承認を得た (承認番号: RK-200114-7).

3-2. 肝切除

肝切除の術式と適応は, 本邦で最も肝切除術に頻用されている幕内基準に準じている (20). この基準は C 型肝炎を背景とした肝硬変併存の病態を想定して作成され安全性を担保したもので, 肝機能条件毎に可能な最大術式が決定される (Figure 3). まずコントロールの悪い腹水併存患者は外科切除の適応外とし, 肝機能条件は血清ビリルビン値, および indocyanine green 15-minute retention rate (ICG-R₁₅)によって評価される. 標準的な肝切除術式は小型の肝細胞癌(5cm 以下)に対しては, 系統的切除, あるいは縮小手術としての部分切除(特に肝機能不良例)が選択され, 大型の肝細胞癌に対しては 2 区域以上の拡大切除(片肝切除を含む)が選択される(20). 系統的切除とは Couinaud 分類で肝 S1 から S8 に分けられる亜区域の切除であり, 超音波ガイド下に担癌領域の門脈枝を穿刺し色素を注入して肝表における当該の肝領域を同定して切除する術式である(20). 肝離断は間欠的肝流入血流遮断法を施行し, 鉗子圧座法で行った. 肝動脈, 門脈血流を遮断し, 圧挫は 15 分間で施行し血流遮断解除は 5 分間とした (21).

3-3. 術後評価

術後は3-4か月毎に血清腫瘍マーカー値の測定と腹部単純相と肝臓3相造影CT(肝動脈相, 門脈相, 平衡相)を施行した. 再発はCTで典型的な肝細胞癌と診断されたものと定義した(22). 無再発生存は手術日から最初に再発が認められた日までか最後に観察された日までの期間とした. 再発部位は肝内再発と肝外再発で分け, 肝内再発は断端再発, 同一区域内再発, その他の区域の再発の3つに分類した.

3-4. 統計学的解析

統計手法は連続変数はMann-WhitneyU検定, 質的変数の比較は χ^2 検定で行った. 生存率をログランク検定で, Cox比例ハザードモデルで多変量解析を行った. アルブミン値, 腫瘍径, 血小板数がロジスティック回帰で選択され, 傾向スコアを作成した. 有意差はP値 < 0.05 とし, 統計処理はIBM SPSS 19を用いた.

4. 結果

4-1. 患者背景

患者背景は男性の比率が MR 群の方が non-MR 群よりも有意に高頻度であった (83.3% vs. 72.5%, $P = 0.03$). 肝機能などその他の因子では両群で有意差を認めなかった. 手術因子では腫瘍径は MR 群の方が non-MR 群より有意に大きかった [40mm (10-205) vs 30mm (7-205), $P = 0.002$]. 術中出血量は MR 群の方が non-MR 群より有意に多かった [420ml (7-2988) vs 238ml (7-2895), $P = 0.001$]. 系統的切除の割合は MR 群の方が non-MR 群より有意に低頻度であった (33.3% vs 45.3%, $P = 0.04$; Table 1). また non-MR 群の切除断端距離の中央値は 3.0mm (1.0-40.0)であった.

4-2 長期生存

無再発生存は MR 群が non-MR 群よりも有意に不良であった ($P = 0.012$; Figure 4a). 全生存は両群で有意差を認めなかった ($P = 0.051$; Figure 4b).

4-3 再発形式

肝外再発率は MR 群が有意に不良であった ($P = 0.01$; Table 2). 肝内再発については断端再発、同一区域内再発、その他の区域の再発に分けて検討し、それぞれ両群で有意差を認めなかった ($P = 0.10, 0.29, 0.91$; Table 2).

4-4 無再発生存率における予後規定因子

Cox 比例ハザードモデルにより多変量解析を行い予後規定因子の抽出を行った。ICGR₁₅ > 15% [hazard ratio (HR) 1.510, 95% Confidence interval (CI) 1.151-1.981, P = 0.003], 腫瘍径 \geq 30mm (HR 1.491, 95% CI 1.150-1.935, P = 0.003), Aspartate aminotransferase (AST) \geq 35U/L (HR 1.376, 95% CI 1.065-1.776, P = 0.014)が独立した予後規定因子であり, 切除断端 1mm 以下は独立した予後規定因子ではなかった (Table 3).

4-5 全生存における予後規定因子

Cox 比例ハザードモデルにより多変量解析を行い予後規定因子の抽出を行った。アルブミン < 3.0 g/dL (HR 2.252, 95% CI 1.221-4.153, P = 0.009), 腫瘍径 \geq 30mm (HR 1.966, 95% CI 1.375-2.812, P = 0.0002), AST \geq 35U/L (HR 1.648, 95% CI 1.160-2.341, P = 0.005), 肝硬変の合併 (HR 1.568, 95% CI 1.103-20.229, P = 0.012)が全生存における独立した予後規定因子であり, 切除断端 1mm 未満は独立した予後規定因子ではなかった (Table 4).

4-6 傾向スコア後の長期生存と再発形式

傾向スコア後, 対象患者は MR 群 90 例, non-MR 群 90 例に調整された (Figure 2). 傾向スコア後の患者背景に有意差は認めなかった (Table 5). 傾向スコア後の無再発生存と全生存に有意差を認めなかった (P = 0.375, 0.496; Figure 5a and 5b). 再発形式につい

ては両群間で肝外再発, 肝内再発とも有意差を認めなかった($P = 0.16, 0.65$; Table 6). 肝内再発については断端再発, 同一区域内再発, その他の区域の再発それぞれで有意差を認めなかった($P = 0.33, 0.64, 0.10$; Table 6).

5. 考察

本検討では単発単結節型肝細胞癌において、傾向スコア後 MR 群と non-MR 群は無再発生存、全生存、再発形式において有意差を示さなかった。

今回、MR 群と non-MR 群の間で肝機能は有意差を認めなかったが、術中出血量については MR 群の方が non-MR 群よりも有意に多かった。MR 群で出血量が多くなる原因として腫瘍が non-MR 群よりも有意に大きいことや、腫瘍が肝臓の中心部に位置し主要な脈管と接する症例など non-MR 群と比較して切除がより困難な症例が多かったことが考えられる。主要な脈管に接しており肝機能が十分でないため脈管を合併切除できないような症例は、肝細胞癌の被膜に沿うような切除を行わざるをえない場合があり、切除断端は最低限度となる (23)。切除断端が最低限度である MR 群は今回の検討では無再発生存が有意に不良であったが、傾向スコアで予後不良因子である腫瘍径を含めた背景因子が調整されると、無再発生存、全生存ともに有意差は認めなかった ($P = 0.375, 0.496$)。

これまで肝切除における切除断端陰性かつ切除断端距離 1mm 未満あるいは以下であった症例について 3 編の報告があった (12-14)。Lee et al. は 3 編の検討のなかで唯一傾向スコアを用いており、切除断端距離が 1mm 以下の群と、1mm より大きい群で傾向スコア後の全生存と無再発生存、また再発形式に差はないと我々と同様の結果を示しているが対象症例の約 4 分の 1 が多発の肝細胞癌である (12)。Matsui et al. は切除断端距離が 1mm 未満の群と 1mm 以上の群を比較し、1mm 未満の群対象症例の約 4 分の 1 に多発の肝細胞癌を含んでいるが MR 群と non-MR 群で比較し無再発生存と全生存に差はないと報告してい

る (13). Nara et al. は切除断端距離が 1mm 以下の群と 1mm より大きい群で比較し我々の検討と同様に単発で単結節型の肝細胞癌を対象とし, MR 群と non-MR 群の間で再発率, 再発形式に差がないため切除断端距離 1mm 以下は許容されると報告している (14).

肝内再発は腫瘍からの門脈浸潤によって起きる肝内転移と, 多中心性の発がんによる 2つの機序とされており, これらは切除断端距離の大きさとは無関係のものである (2, 3). これまでの肝細胞癌に対する切除断端距離が 1mm 未満あるいは以下についての 3編の検討では切除断端陰性で, かつ切除断端距離が 1mm 未満あるいは以下であった場合でも断端再発率は低く (3-8%), non-MR 群と比較して有意差は認めなかった (12-14). 本検討では同様の結果となり, MR 群の断端再発率は 7.78%, non-MR 群は 3.85%であり, 傾向スコア後の non-MR 群は 3.33%で, いずれも 2群間で有意差は認めなかった ($P = 0.10, 0.33$). この結果は肝内再発のほとんどが腫瘍からの門脈浸潤による肝内転移か多中心性発がんのいずれかの機序で起きていることと矛盾しない.

本研究の課題は単一施設での研究であり, 結果にいくつかの偏りがある可能性があること. また後方視的な研究であり無作為化比較試験ではないため, 傾向スコアを用いているにも関わらず選択バイアスがある可能性があることである.

6. まとめ

肝細胞癌肝切除において最低限度である切除断端陰性かつ切除断端距離 1mm 未満の切除症例は、傾向スコア後、無再発生存、全生存、再発形式に差を認めず、切除断端陰性かつ 1mm 未満となる切除は許容される。

II 謝辞

本研究に関して、研究の御指導、ならびに学位論文の御指導、ご校閲を賜りました日本大学医学部外科学系消化器外科分野 高山忠利教授に深謝いたします。

III 表

Table 1. Clinical history of patients

		All patients (n = 454)	Marginal resection (n = 90)	Non-marginal resection (n = 364)	p-value
Patient characteristic and preoperative data					
Age		68 (36–84)	68 (42–83)	69 (36–84)	0.92
Gender	Male	n = 339	75 (83.3%)	264 (72.5%)	0.03
Hepatitis type					
HBsAg, positive	Present	n = 66	14 (15.6%)	52 (14.0%)	0.76
HCVAb, positive	Present	n = 254	44 (48.9%)	210 (57.9%)	0.13
Alcohol	Present	n = 126	30 (33.3%)	96 (26.4%)	0.19
Plt (10 ⁴ /μl)		15.9 (2.6–41.4)	16.6 (2.6–41.4)	15.5 (2.6–41.4)	0.30
Albumin (g/dL)		3.9 (2.3–5.3)	3.9 (2.4–5.0)	3.8 (2.3–5.3)	0.87
Total bilirubin (mg/dL)		0.6 (0.2–3.4)	0.6 (0.3–2.1)	0.7 (0.2–3.4)	0.67
AST (IU/L)		40 (12–295)	39 (13–295)	40 (12–295)	0.86
ALT (IU/L)		35 (5–253)	36 (7–163)	35 (5–253)	0.57
Prothrombin time (%)		98.0 (53–100)	97.5 (62–100)	98 (53–100)	0.72
ICGR ₁₅		12.0 (1.3–82.3)	12.0 (3.2–48.1)	12.0 (1.3–82.3)	0.90
α-Fetoprotein (ng/mL)		13.7 (0.6–603406)	9.4 (0.8–603406)	14.0 (0.6–143200)	.54
Child-Pugh classification	A	n = 439	84 (93.3%)	355 (97.5%)	0.09
	B+C	n = 15	6 (6.7%)	9 (20.5%)	
Ccr		89.4 (5.9–281.5)	89.4 (11.7–191.5)	89.4 (5.9–281.5)	0.79
Operative and tumor data					
Anatomical resection	Present	n = 195	30 (33.3%)	165 (45.3%)	0.04
Major resection	Present	n = 27	8 (8.9%)	19 (5.2%)	0.19
Blood loss		257 (7–2988)	420 (7–2988)	238 (7–2895)	0.0008
Tumor diameter		32 (7–205)	40 (10–205)	30 (7–205)	0.002
Microvascular invasion	Present	n = 130	24 (26.7%)	106 (29.1%)	0.64
Differentiation	Mod,well	n = 408	81 (90%)	327 (89.8%)	0.96
	Poor	n = 46	9 (10%)	37 (10.2%)	

Values are expressed as n (%) or median (range).

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HBsAg, Hepatitis B virus surface antigen; HCVAb, hepatitis C virus antibody; ICGR₁₅, indocyanine green retention rate at 15 minutes

Table 2. Recurrence site after liver resection

		Marginal resection (n = 90)	Non-marginal resection (n = 364)	p-value
Type of recurrence	Single	24 (26.7%)	93 (25.5%)	0.89
	Multiple	22 (24.4%)	76 (20.9%)	0.48
Site of recurrence	Extrahepatic	10 (11.1%)	15 (4.1%)	0.01
	Intrahepatic	46 (51.1%)	169 (46.4%)	0.48
Site of intrahepatic recurrence	Distant segment	35 (38.9%)	145 (39.8%)	0.91
	Adjacent segment	11 (12.2%)	24 (6.6%)	0.08
	Transection margin	7 (7.8%)	14 (3.9%)	0.10
	Adjacent segment	4 (4.4%)	10 (2.8%)	0.29

Table 3. Prognostic factors for recurrence-free survival in patients with hepatocellular carcinoma by uni- and multivariate analysis

		Univariate		Multivariate	
		Hazard Ratio (95% CI)	P-value	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Age	≥ 65	1.005 (0.778–1.298)	0.97	-	
Gender	Male	0.972 (0.727–1.299)	0.85	-	
Alcohol	Present	1.000 (0.757–1.320)	1.00	-	
HBsAg	Positive	0.995 (0.682–1.451)	0.98	-	
HCVAb	Positive	1.284 (0.990–1.665)	0.06	-	
Liver cirrhosis	Present	0.860 (0.501–1.475)	0.58	-	
Albumin (g/dL)	< 3.0	1.367 (0.797–2.346)	0.26	-	
Total bilirubin (mg/dL)	≥ 1.0	1.360 (0.965–1.917)	0.08	-	
AST	≥ 35	1.370 (1.057–1.776)	0.02	1.394 (1.074–1.810)	0.013
ALT	≥ 35	1.484 (1.152–1.913)	0.002	-	
Prothrombin time (%)	≥ 80	0.719 (0.493–1.048)	0.09	-	
α-Fetoprotein (ng/mL)	≥ 20	1.506 (1.171–1.937)	0.001	1.376 (1.065–1.776)	0.014
ICGR ₁₅	≥ 15	1.554 (1.202–2.009)	0.001	1.510 (1.151–1.981)	0.003
Child-Pugh	A vs. B	1.547 (0.865–2.765)	0.14	-	
Tumor size (mm)	< 30	1.378 (1.071–1.773)	0.01	1.491 (1.150–1.935)	0.003
Vascular invasion	Present	1.190 (0.905–1.565)	0.21	-	
Anatomical resection	Present	1.396 (1.078–1.809)	0.01	1.267 (0.939–1.656)	0.084
Major resection	Absent	0.860 (0.501–1.475)	0.58	-	
Blood loss (mL)	≥ 500	1.532 (1.020–2.303)	0.04	-	
Blood transfusion	Absent	0.997 (0.529–1.877)	0.99	-	
Surgical margin (mm)	< 1.0	1.459 (1.081–1.970)	0.01	1.350 (0.993–1.836)	0.056

Values are expressed as n (%) or median (range).

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HBsAg, Hepatitis B virus surface antigen; HCVAb, hepatitis C virus antibody; ICGR₁₅, indocyanine green retention rate at 15 minutes

Table 4. Prognostic factors for overall survival in patients with hepatocellular carcinoma by uni- and multivariate analysis

		Univariate		Multivariate	
		Hazard Ratio (95% CI)	p-value	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Age	≥ 65	1.143 (0.806–1.622)	0.453	-	
Gender	male	0.980 (0.658–1.459)	0.919	-	
Alcohol	Present	1.038 (0.7141–1.507)	0.847	-	
HBsAg	Positive	0.687 (0.387–1.219)	0.199	-	
HCVAb	Positive	1.140 (0.799–1.627)	0.469	-	
Liver cirrhosis	Present	1.550 (1.102–2.18)	0.012	1.568 (1.103–2.229)	0.012
Albumin (g/dL)	< 3.0	2.965 (1.631–5.393)	0.0004	2.252 (1.221–4.153)	0.009
Total bilirubin (mg/dL)	≥ 1.0	1.225 (0.768–1.952)	0.395	-	
AST	≥ 35	1.593 (1.110–2.286)	0.012	1.648 (1.160–2.341)	0.005
ALT	≥ 35	1.553 (1.098–2.197)	0.013	-	
Prothrombin time (%)	≥ 80	0.656 (0.407–1.057)	0.083	-	
α-Fetoprotein (ng/mL)	≥ 20	1.549 (1.101–2.178)	0.012	-	
ICGR ₁₅	≥ 15	1.444 (1.018–2.048)	0.039	-	
Child-Pugh	A	1.676 (0.850–3.305)	0.136	-	
Tumor size (mm)	< 30	1.756 (1.241–2.486)	0.001	1.966 (1.375–2.812)	0.0002
Vascular invasion	Present	1.563 (1.097–2.227)	0.013	-	
Anatomical resection	Present	1.223 (0.863–1.734)	0.259	-	
Major resection	Absent	0.734 (0.300–1.796)	0.498	-	
UICC	1, 2 vs. 3	4.173 (2.109–8.257)	0.00004	-	
Blood loss (mL)	≥ 500	1.546 (1.086–2.202)	0.016	-	
Blood transfusion	Absent	1.115 (0.519–2.397)	0.780	-	
Surgical margin (mm)	< 1.0	0.672 (0.449–1.006)	0.053	-	

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HBsAg, Hepatitis B virus surface antigen; HCVAb, hepatitis C virus antibody; ICGR₁₅, indocyanine green retention rate at 15 minutes

Table 5. Clinical history of patients after propensity match

		All patients (n = 180)	Marginal resection (n = 90)	Non-marginal resection (n = 90)	p-value
Patient characteristic and preoperative data					
Age		68 (36–84)	68 (42–83)	67 (36–84)	0.51
Gender	Male	n = 139	75 (83.3%)	64 (71.1%)	0.05
Hepatitis type					
HBsAg, positive	Present	n = 29	14 (15.6%)	15 (160.7%)	0.84
HCVAb, positive	Present	n = 92	44 (48.9%)	48 (530.9%)	0.50
Alcohol	Present	n = 53	30 (33.3%)	23 (250.6%)	0.25
Plt (10 ⁴ /μL)		15.9 (2.6–41.4)	16.6 (2.6–41.4)	15.5 (2.6–41.4)	0.30
Albumin (g/dL)		3.8 (2.4–5.3)	3.9 (2.4–5.0)	3.8 (2.4–5.3)	0.69
Total bilirubin (mg/dL)		0.6 (0.2–2.1)	0.6 (0.3–2.1)	0.7 (0.2–2.1)	0.74
AST (IU/L)		40 (13–295)	39 (13–295)	42 (13–295)	0.45
ALT (IU/L)		36 (7–172)	36 (7–163)	37 (7–172)	0.22
Prothrombin time (%)		98.5 (62–100)	97.5 (62–100)	100 (62–100)	0.79
ICGR ₁₅		12.1 (2.8–82.3)	12.0 (3.2–48.1)	12.5 (2.8–82.3)	0.51
α-Fetoprotein (ng/mL)		14.4 (0.8–603406)	9.4 (0.8–603406)	15.8 (0.8–111450)	0.31
Child-Pugh classification	A	n = 173	84 (93.3%)	89 (98.9%)	0.12
	B + C	n = 7	6 (6.7%)	1 (1.1%)	
Ccr		91.1 (5.9–228.8)	89.4 (11.7–191.5)	91.4 (5.9–228.8)	0.88
Operative and Tumor Data					
Anatomical resection	Present	n = 72	30 (33.3%)	42 (46.7%)	0.09
Major resection	Present	n = 15	8 (8.9%)	7 (7.8%)	0.79
Blood loss		372 (7–2988)	420 (7–2988)	315 (7–2895)	0.57
Tumor diameter		36 (7–205)	40 (10–205)	32 (7–205)	0.30
Vascular invasion	Present	n = 50	24 (26.7%)	26 (28.9%)	0.74
Differentiation	Mod, well	n = 162	81 (90.0%)	81 (90.0%)	1.00
	Poor	n = 18	9 (10.0%)	9 (10.0%)	

Values are expressed as *n* (%) or median (range).

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HBsAg, Hepatitis B virus surface antigen; HCVAb, hepatitis C virus antibody; ICGR₁₅, indocyanine green retention rate at 15 minutes

Table 6. Recurrence site after propensity match.

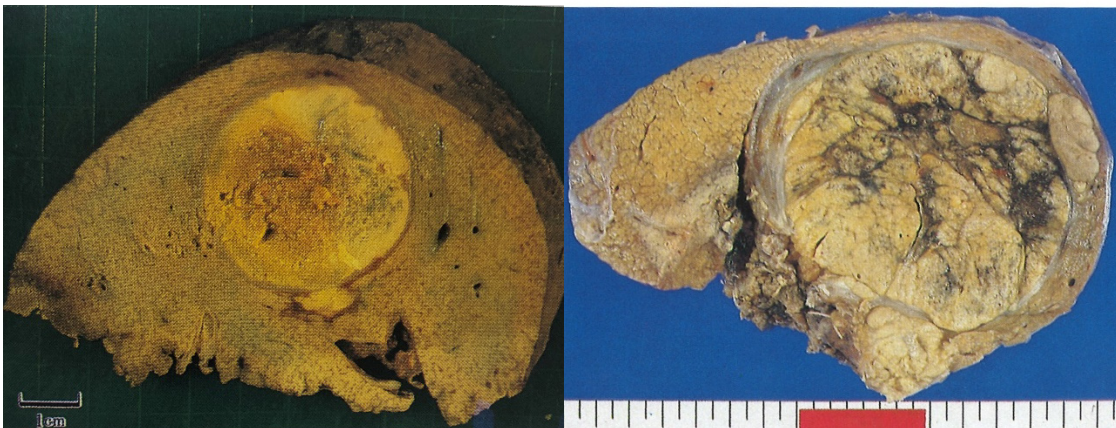
		Marginal resection (n = 90)	Non-marginal resection (n = 90)	p-value
Type of recurrence	Single	24 (26.7%)	27 (30.0%)	0.74
	Multiple	22 (24.4%)	23 (25.6%)	1.00
Site of recurrence	Extrahepatic	10 (11.1%)	4 (4.4%)	0.16
	Intrahepatic	46 (51.1%)	50 (55.6%)	0.65
Site of intrahepatic recurrence	Distant segment	35 (38.9%)	43 (47.8%)	0.10
	Adjacent segment	11 (12.2%)	7 (7.8%)	0.46
	Transection margin	7 (7.8%)	3 (3.3%)	0.33
	Adjacent segment	4 (4.4%)	4 (4.4%)	0.64

IV. ☒

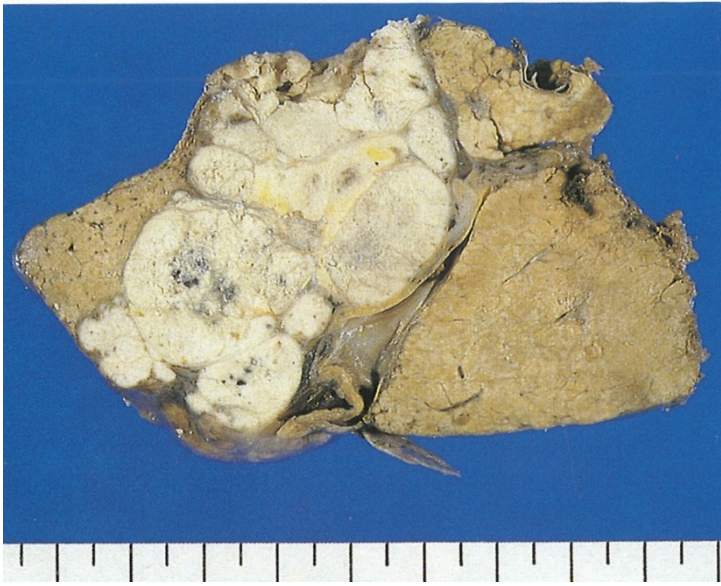
Figure 1 The macroscopic classification of the Liver Cancer Study Group of Japan



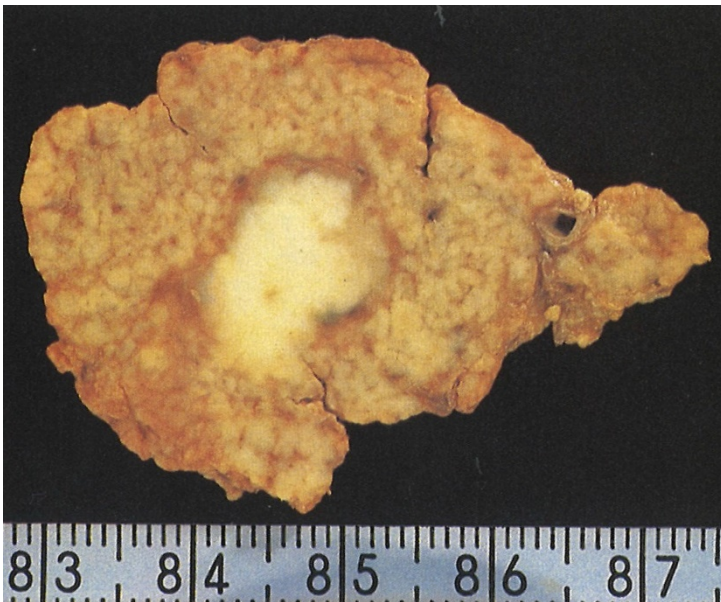
Simple nodular type: The nodule is clearly divided from around liver parenchyma and have a thick and firm fibrous capsule.



Simple nodular type with extranodular growth: There is the extra growth nodule continuous to the main nodule.



Confluent multinodular type: The nodules take the form of multiple fusing.



Infiltrative type : A boundary between cancerous and non-cancerous part is irregularity and inflating growth of the nodule is conspicuous.

Figure 2 Flow chart of the patients with hepatocellular carcinoma

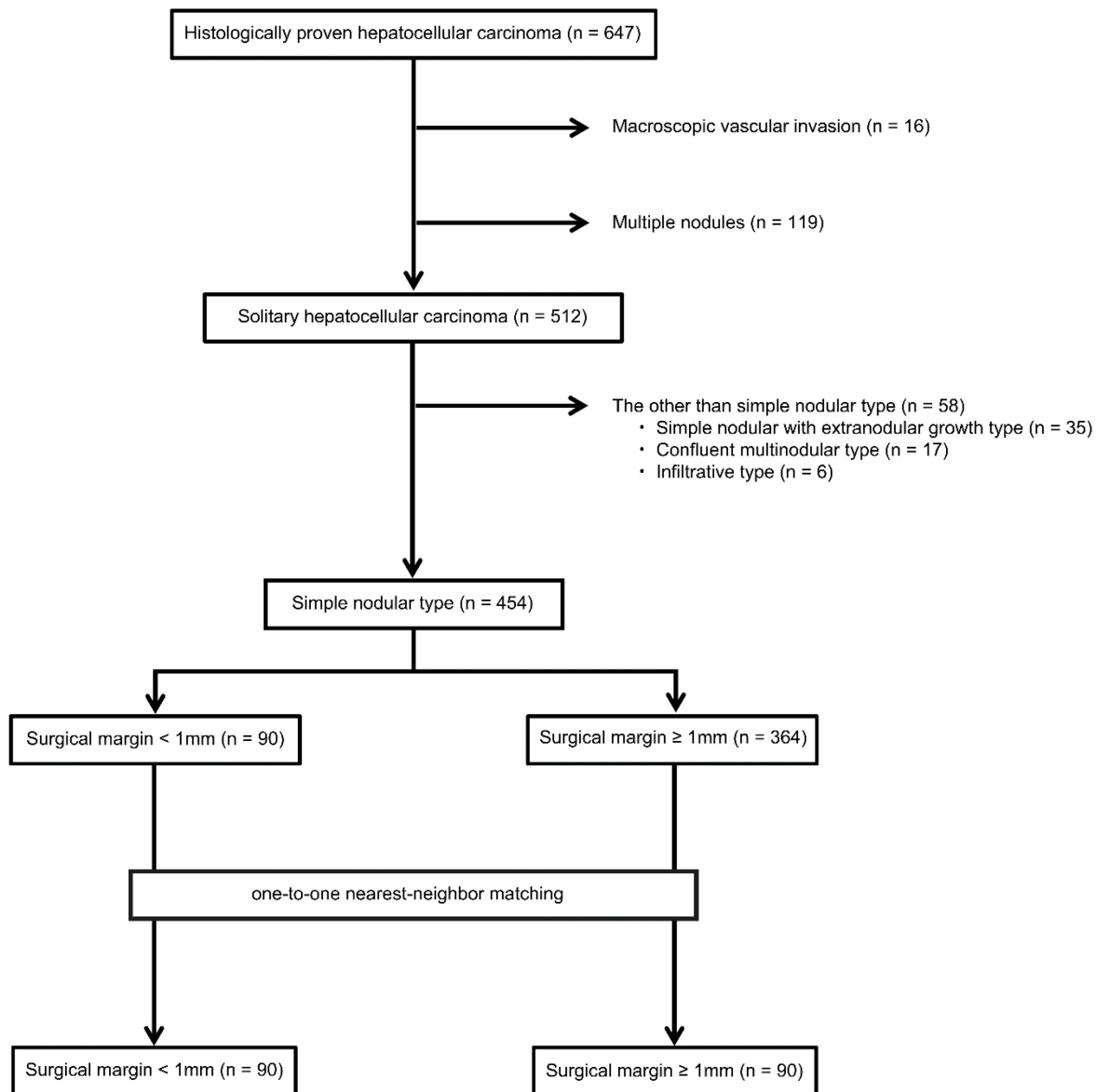
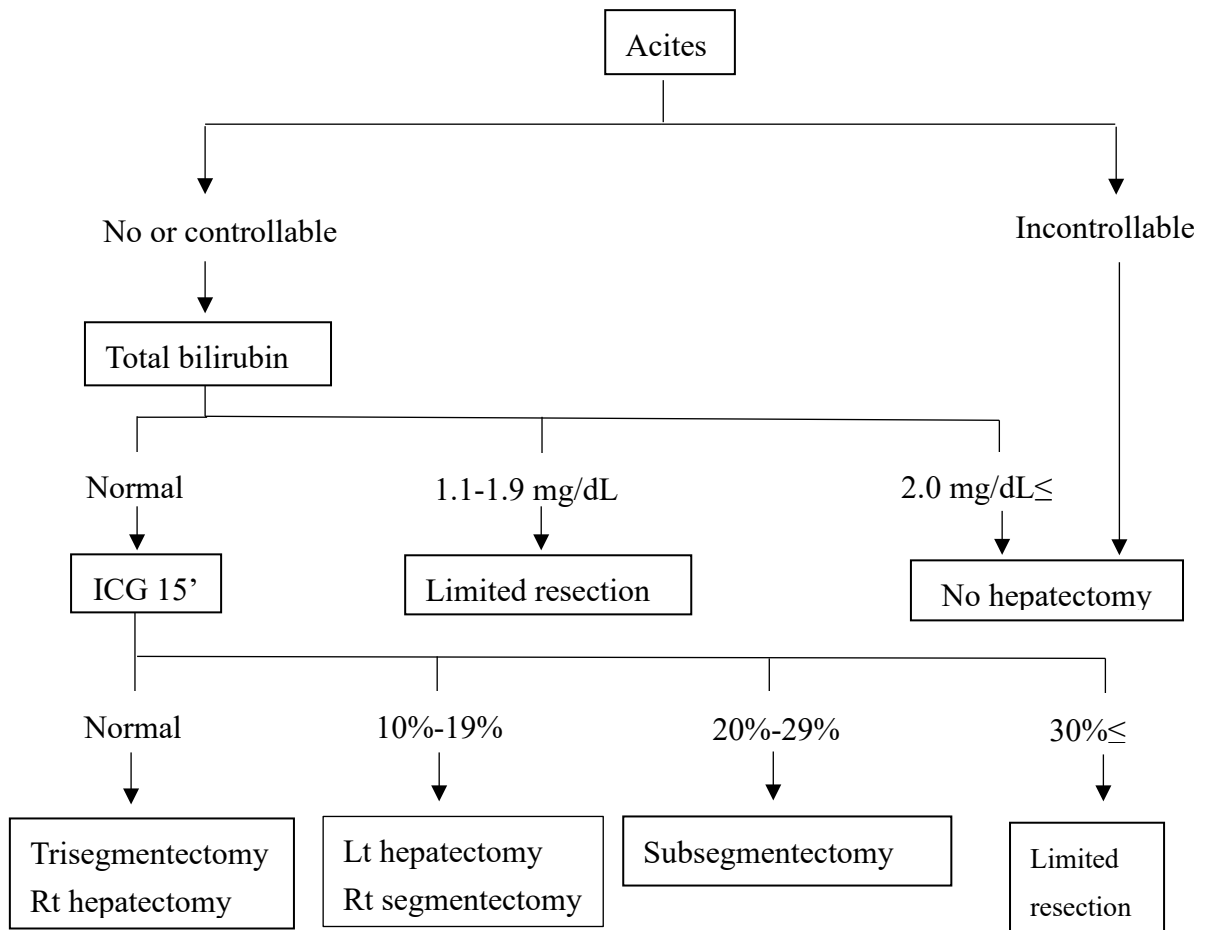


Figure 3 Makuuchi's criteria



Algorithm for treatment in Japanese hepatocellular carcinoma guideline.

Figure 4

a. Recurrence-free survival of the surgical margin < 1 mm and surgical margin ≥ 1 mm groups in the entire study population

b. Overall survival of surgical margin < 1 mm and surgical margin ≥ 1 mm groups in the entire study population

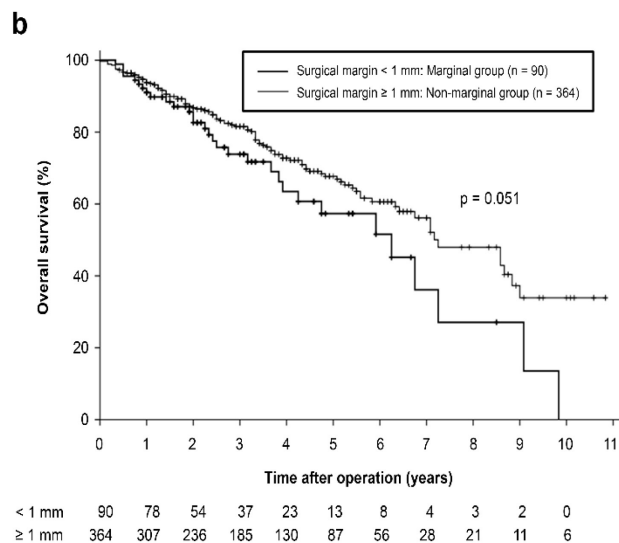
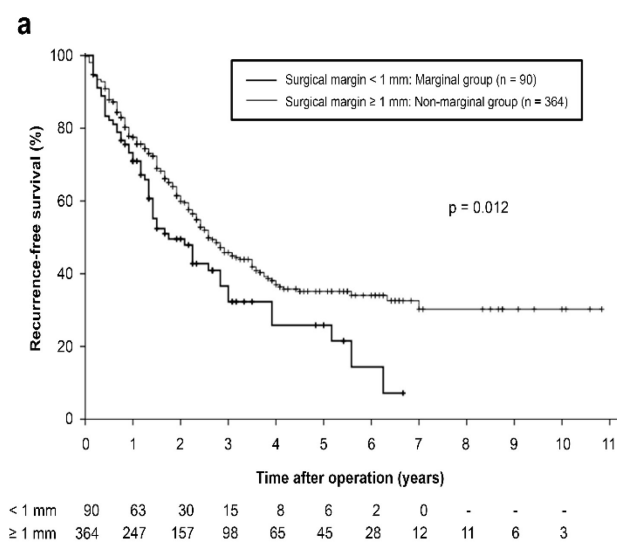
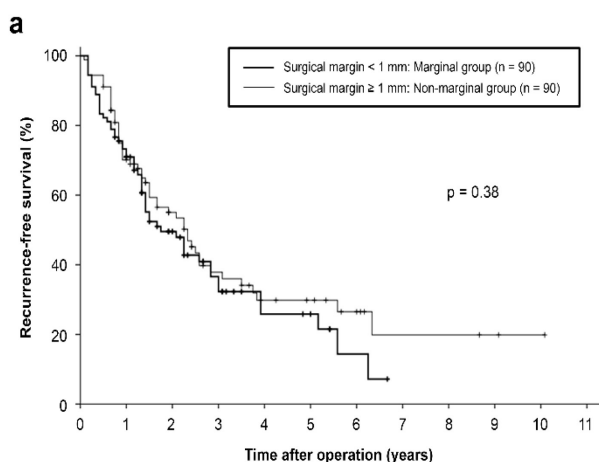


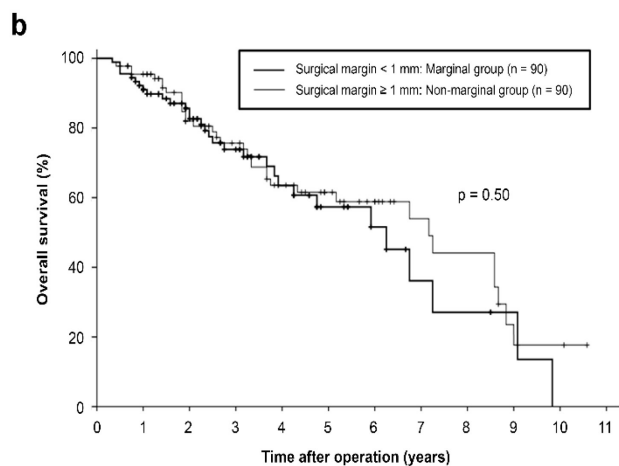
Figure 5

a. Recurrence-free survival of the surgical margin < 1 mm and surgical margin ≥ 1 mm groups after propensity score matching

b. Overall survival of surgical margin < 1 mm group and surgical margin ≥ 1 mm group after propensity score matching



< 1 mm	90	57	30	15	8	6	2	0	-
≥ 1 mm	90	58	34	20	13	11	6	3	2



< 1 mm	90	73	54	37	23	13	8	4	3	2	0
≥ 1 mm	90	79	56	45	33	24	16	11	9	3	2

V 図説

Figure 1. The macroscopic classification of the Liver Cancer Study Group of Japan; Simple nodular type, simple nodular type with extranodular growth, confluent multinodular type and Infiltrative type.

Figure 2. Flow chart of the patients with hepatocellular carcinoma

Figure 3.

Algorithm before proceeding to safety hepatectomy for hepatocellular carcinoma with cirrhotic liver. Mukuuchi's criteria include three factors: ascites, total serum bilirubin, and the ICG-R15. This algorithm shows the maximal area for which an operation can be performed safely.

Figure 4.

a. Recurrence-free survival of the surgical margin < 1 mm [marginal resection (MR)] and non-MR groups in the entire study population. The recurrence-free survival was significantly shorter in the MR group than in the non-MR group ($p = 0.012$).

b. Overall survival in the MR and non-MR groups in the entire study population.

There were marginally significant differences between the two groups in overall survival ($p = 0.051$).

Thick line, MR group; thin line, non-MR group.

Figure 5.

a. Recurrence-free survival of the surgical margin < 1 mm [marginal resection (MR)] and non-MR groups after propensity score matching. There were no significant differences between the two groups in recurrence-free survival ($p = 0.375$).

b. Overall survival in the MR and non-MR groups after propensity score matching. There were no significant differences between the two groups in overall survival ($p = 0.496$).

Thick line, MR group; thin line, non-MR group.

VI 引用文献

1. Georgios M, Theodoros S, Ioannis NS, Nikolaos A. Impact of surgical margin width on recurrence and overall survival following R0 hepatic resection of colorectal metastases: A systematic review and meta-analysis: *Ann Surg.* 2018 June; 267(6):1047–1055.
2. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann Surg.* 2000; 231:544–51.
3. Sakon M, Nagano H, Nakamori S, Dono K, Umeshita K, Murakami T, et al. Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy: analysis based on tumor hemodynamics. *Arch Surg.* 2002; 137:94–9.
4. Shi M, Zhang CQ, Zhang YQ, Liang XM, Li JQ. Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin. *World J Surg.* 2004; 28:376–81.
5. Lee KT, Wang SN, Su RW, Chen HY, Shi HY, Ker CG, et al. Is wider surgical margin justified for better clinical outcomes in patients with resectable hepatocellular carcinoma? *J Formos Med Assoc.* 2012; 111:160–70.
6. Zhou XP, Quan ZW, Cong WM, Yang N, Zhang HB, Zhang SH, et al.

Micrometastasis in surrounding liver and the minimal length of resection margin of primary liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:4498–503.

7. Zhong FP, Zhang YJ, Liu Y, Zou SB. Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(37): e8043.

8. Nonami T, Harada A, Kurokawa T, Nakao A, Takagi H. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 1997; 173:288–91.

9. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2002; 131:311–7.

10. Ko S, Kanehiro H, Hisanaga M, Nagao M, Ikeda N, Nakajima Y. Liver fibrosis increases the risk of intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2002; 89:57–62.

11. Torzilli G, Montorsi M, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Makuuchi M. Ultrasonographically guided surgical approach to liver tumours involving the hepatic veins close to the caval confluence. *Br J Surg.* 2006; 93:1238–46.

12. Lee JW, Lee YJ, Park KM, Hwang DW, Lee JH, Song KB. Anatomical resection but not surgical margin width influence survival following resection for

HCC, a propensity score analysis. *World J Surg.* 2016; 40:1429–39.

13. Matsui Y, Terakawa N, Satoi S, Kaibori M, Kitade H, Takai S, et al. Postoperative outcomes in patients with hepatocellular carcinomas resected with exposure of the tumor surface: clinical role of the no-margin resection. *Arch Surg.* 2007; 142:596–602.

14. Nara S, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kishi Y, Kosuge T, et al. Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: evidence from 570 hepatectomies. *Surgery.* 2012; 151:526–36.

15. Liver Cancer Study Group of Japan. Classification of Primary Liver Cancer, The 6th Edition. Tokyo: Kanehara; 2015

16. Hui AM, Takayama T, Sano K, Kubota K, Akahane M, Ohtomo K, Makuuchi M. Predictive value of gross classification of hepatocellular carcinoma on recurrence and survival after hepatectomy. *J Hepatol.* 2000 Dec; 33(6):975–9.

17. Shimada M, Rikimaru T, Hamatsu T, Yamashita Y, Terashi T, Taguchi K, et al. The role of macroscopic classification in nodular-type hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 2001; 182:177–82.

18. Kondo K, Chijiwa K, Makino I, Kai M, Maehara N, Ohuchida J, Naganuma S. Risk factors for early death after liver resection in patients with solitary

hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005; 12(5):399–404.

19. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012; 379:1245–55.

20. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol.* 1993; 9:298–304.

21. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, Ijichi M, Hasegawa K. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg.* 2001 Aug; 136(8):922–8.

22. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu K, Yamasaki S. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology.* 1998 Nov; 28(5):1241–6.

23. Sasaki K, Shindoh J, Margonis GA, Nishioka Y, Andreatos N, Sekine A, et al. Effect of background liver cirrhosis on outcomes of hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg.* 2017; 152:e165059.

VII 研究業績

小林 直哉

1. 発表 ① 一般発表 5
 ② 特別発表 0
2. 論文 ① 原著論文 0
 ② 症例報告 0
 ③ 総説 なし
3. 著書 なし

以上

1. 発表

①一般発表

1. 小林直哉、吉田 直、服部桜子、江原千東、寺本賢一、金本彰、山崎慎太郎、大久保貴生、高山忠利：早期濃染を呈した肝内胆管癌の1例、第77回日本臨床外科学会総会、福岡、2015.11
2. 小林直哉、渡邊 愛、須田寛士、黒沼明子、河合隆治、清水広子、加納久雄、東風 貢、藤井雅志、高山忠利：悪性疾患との鑑別が困難であった炎症性結腸狭窄の1例、第78回日本臨床外科学会総会、東京、2016.11
3. Kobayashi N, Aoki M, Nishimaki H, Sugitani M, Higaki T, Nakayama H, Midorikawa Y, Takayama T. : TWO RARE CASES OF SARCOMATOID CARCINOMA OF LIVER, World Congress of Surgery 2017 (WCS 2017), Basel, 2017.8
4. 小林直哉、荒牧 修、山崎慎太郎、中山壽之、檜垣時夫、緑川 泰、森口正倫、高山忠利：肝細胞癌における切除断端 1mm 未満症例の検討、第79回日本臨床外科学会総会、東京、2017.11
5. Kobayashi N, Aramaki O, Koshinaga T, Teramoto K, Suda H, Kurokawa T, Midorikawa Y, Takayama T. : A CASE REPORT OF ADULT HEPATOBLASTOMA, 21st Asian Congress of Surgery (21 ACS), Tokyo, 2017.11