

27. Toyoda H, Nakano S, Kumada T, et al. The efficacy of continuous local arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin through an implanted reservoir for severe advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 1995;52:295-299.
28. Carr BI, Zajko A, Bron K, Orons P, Sammon J, Baron R. Phase II study of spherex (degradable starch microspheres) injected into the hepatic artery in conjunction with doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma: interim analysis. *Semin Oncol*. 1997; 24(suppl 6):S6-97-S6-99.
29. Chung YH, Song H, Song BC, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon- α for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer*. 2000; 88:1986-1991.
30. Ando E, Yamashita F, Tanaka M, Tanigawa K. A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer*. 1997;79:1890-1896.
31. Ando E, Masatoshi T, Yamashita F, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal hypertension due to tumor thrombus. *J Clin Gastroenterol*. 2000;31:247-249.
32. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001;91:561-569.
33. The Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 2nd. Tokyo: Kanehara Shuppan, 1987:18 (In Japanese).
34. Hermanek P, Sobin LH. TMN classification of malignant tumors, 4th edition. Berlin: Springer Verlag, 1987:59-61.
35. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47:207-214.
36. Tang ZY, Uy YQ, Zhou XD, Ma ZC, Lu JZ, Liu KD. Cytoreduction and sequential resection for surgically verified unresectable hepatocellular carcinoma: evaluation with analysis of 72 patients. *World J Surg*. 1995;19:784-789.
37. Meric F, Patt YZ, Curley SA, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:490-495.
38. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
39. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG. The liver and portal hypertension. Philadelphia, WB Saunders, 1964:49-51.
40. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc [B]*. 1972;34:184-200.
41. Okada S, Okazaki N, Nose H, Yoshimori M, Aoki K. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology*. 1992;16:112-117.
42. Breedis C, Young C. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;10:176-182.
43. Ensminger WD, Gyves JW. Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol*. 1983;10:176-182.
44. Paquet KJ, Kalk JF, Cuan-Orozco F, Siemens F, Koussouris P, Mercado MA. Hepatic chemoinfusion of 5-FU in metastasis of gastrointestinal cancer and advanced hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1992;18:156-161.
45. Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology*. 1989;97:965-971.
46. Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y, Priest DG. Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:8923-8925.
47. Hidalgo OF, Gonzalez F, Gil A, Campbell W, Barrajon E, Lacave AJ. 120 hours simultaneous infusion of cisplatin and fluorouracil in metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1989;12:397-401.
48. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1989;7:1407-1417.

大血管内進展を伴う進行再発肝細胞癌に対する外科治療

Surgical treatment for recurrent hepatocellular carcinoma with invasion to major vessels

久保 正二* 竹村 茂一* 大場 一輝* 上西 崇弘* 小川 雅生*
 Shoji Kubo Shigekazu Takemura Kazuki Ohba Takahiro Uenishi Masao Ogawa
 市川 剛* 高台真太郎* 新川 寛二* 田中 宏** 広橋 一裕***
 Tsuyoshi Ichikawa Shintaro Kodai Hiroji Shinkawa Hiromu Tanaka Kazuhiro Hirohashi

●要旨●門脈や下大静脈内に腫瘍栓を形成する高度進行肝細胞癌（肝癌）は大型肝癌が多く、また、再発例では癒着や解剖学的な偏位がみられる場合があるので、術前に遠隔転移を含めた肝癌進展範囲と外科解剖を十分把握しておく。門脈腫瘍栓例では門脈本幹と左右1次分枝を遮断後、腫瘍栓を摘出する。下大静脈内腫瘍栓が右心房内に進展している場合は人工心肺下に、肝上部下大静脈内に腫瘍栓が存在し、その頭側にテーピングが可能な場合、全肝血流遮断（THVE）下に腫瘍栓を摘出する。肝静脈流入部尾側で下大静脈にテーピングが可能であれば、下大静脈のクランプのみで腫瘍栓を摘出し得る。大血管内進展を伴う進行再発肝癌の手術は侵襲の大きな治療であるので、慎重な手術適応決定と心臓外科などの協力体制が重要である。

● key words : 肝細胞癌, 門脈腫瘍栓, 下大静脈内腫瘍栓, 人工心肺, 全肝血流遮断 (total hepatic vascular exclusion ; THVE)

はじめに

肝細胞癌（肝癌）は進行すると門脈に浸潤、腫瘍栓（Vp）を形成、しばしば門脈本幹や反対側の肝内門脈枝に進展する。また、肝静脈に浸潤、形成された腫瘍栓（Vv）が下大静脈内に進展し、時にその腫瘍栓が右心房内に達することがある。初発例のみならず、肝癌切除後の肝内再発例においても再発部位によっては早期に門脈腫瘍栓や下大静脈内腫瘍栓を形成する。さらに、近年、マイクロウェーブ凝固療法やラジオ波焼灼術などの治療後に急速に門脈や肝静脈内に進展し、腫瘍栓を形成する症例も経験されるようになった。

このような大血管内に進展した局所高度進行肝癌の手術適応は慎重でなければならないが、症例によってはほぼ完全に切除できる場合や、術後リザーブ動注や5-FU・インターフェロン療法の併用などにより長期生存が期待できる症例がみられることから、再発例であっても外科的治療が適応となる症例がみられる。

本稿ではこのような大血管内進展を伴う進行再発肝癌に対する外科的治療手技や問題点について概説する。

大血管内進展を伴う進行再発肝癌に対する手術の注意点

一般に肝切除後再発例に対する再肝切除においては、肝切除部や肝門部の高度な癒着や解剖学的偏位がしばしばみられる。そのため、術前の画像診断において肝癌の進展範囲や主要血管との位置関係をしっかりと把握しておくことが重要である。Vp₃やVp₄症例では術前肝内転移巣や食道静脈瘤の検索を行う。また、下大静脈内腫瘍栓を伴う肝癌症例は容易に肺転移をきたすため、肺転移を含めた遠隔転移がないことを術前に確認する。大血管内進展を伴う症例では一般に大型肝癌の場合が多いので、十分な視野を得るため、正中切開に加えて両肋弓下切開を行う。肝静脈根部の確保が困難な場合は躊躇なく右第8あるいは第9肋間へと切開を延長し、開胸操作を加える。術中、逐次超音波検査を行い、腫瘍の位置と脈管の走行を確認しつつ手術を進め、脈管や周囲臓器の不用意な損傷を避ける。マイクロウェーブ凝固療法やラジオ波焼灼術などの局所治療や肝動脈塞栓術などが繰り返し行われていた場

* 大阪市立大学大学院肝胆脾外科学
 ** 東住吉森本病院外科
 *** 大阪市立大学医学部附属病院総合診療センター

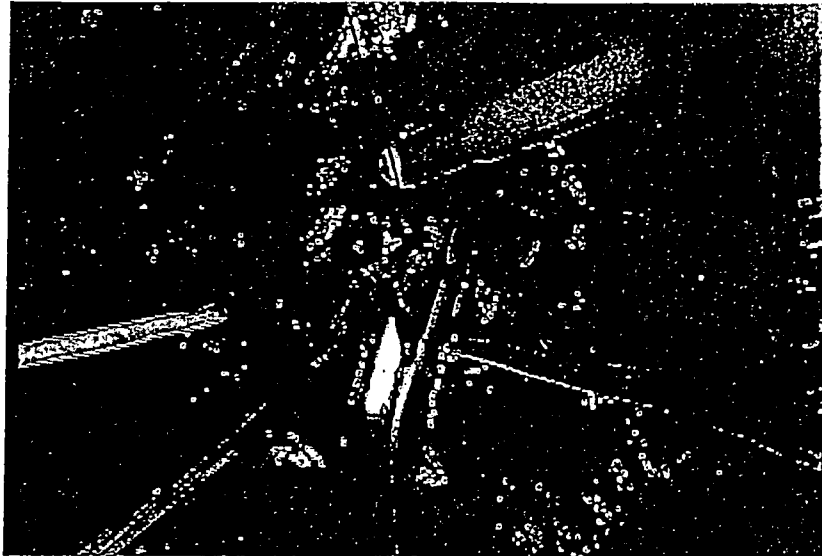


図1 Vp₃症例では鉗子などを用いて門脈本幹と対側門脈1次分枝を遮断した後、腫瘍栓側の門脈1次分枝に支持糸をかけ、メスで切開を加えて、門脈腫瘍栓を摘出する

合、発達した側副血行路や癒痕、胆汁貯留などに注意を要する。

大血管内進展を伴う進行再発肝癌の予後は通常きわめて悪く、下大静脈内腫瘍栓を伴う場合、突然死の危険性がある。そこで、遠隔転移がなく、基本的に全肝内病巣を摘出できる場合で、肝機能が保たれており、全身状態が良好であれば手術適応となる。術後の化学療法の併用を目的とした減量手術も行われる。

大血管内進展を伴った高度進行肝癌に対する手術では、大出血や血流遮断による循環不全や肝障害など過大侵襲が加わる可能性がある。また、術後比較的早期に再発をきたすことが少なくない。そこで、患者および家族には疾患の重症度、手術や再発の危険性とともな術後化学療法を含めた治療プランを十分に説明、理解していただくことが重要である。

門脈腫瘍栓形成例に対する外科的治療

肝内病巣から肝内門脈枝を経て門脈1次分枝(Vp₃)や門脈本幹(Vp₄)に腫瘍栓を形成する。腫瘍栓が対側葉の門脈枝末梢、上腸間膜静脈や脾静脈に及ぶ場合は一般的に切除の適応はない。開腹後、腹腔内精査を行い、次いで術中超音波検査により肝内病巣と門脈腫瘍栓の進展度を把握する。通常、肝門部処理後、門脈腫瘍栓を摘出し、最後に肝切除を行う。すなわち、総胆管をテーピング後、担癌側の肝動脈を結紮・切離す

る。担癌側の胆管が確認できれば切離しておく、門脈の全容を確認しやすくなる。門脈本幹のテーピングを行い、左右門脈1次分枝を確保、テーピングする。Vp₄症例では腫瘍栓より尾側まで十分に剝離しておくが、側副血行路が発達している場合が多いため注意を要する。Vp₃症例では鉗子などを用いて門脈本幹と反対側の門脈1次分枝を遮断した後、腫瘍栓側の門脈1次分枝に支持糸をかけ、メスで門脈を切開、門脈腫瘍栓を摘出する(図1)。その後、門脈枝を離断し、断端を縫合閉鎖する。Vp₄症例で腫瘍栓が門脈本幹を占居するような症例では門脈本幹と対側門脈1次分枝を遮断し、門脈本幹に切開を加え、門脈腫瘍栓を摘出する(図2)。時には鈍匙や吸引器を用いて腫瘍栓を摘出する(図3)。さらに門脈本幹の遮断を時々開放して、腫瘍栓を切開口から噴出させる。対側門脈枝に腫瘍栓がみられる場合、Fogartyカテーテルなどを用いて腫瘍栓を摘出する(図4)。その腫瘍栓が摘出されると、対側門脈枝より血液の逆流がみられるようになる。門脈腫瘍栓処理後、肝切除を行うが、尾状葉門脈枝に腫瘍栓がみられる場合は尾状葉合併切除を併施する。

下大静脈内腫瘍栓形成例に対する外科的治療

肝癌の場合、下大静脈内腫瘍栓は直接浸潤によるものはまれで、左・中・右肝静脈、短肝静脈、下右肝静



図2 Vp4症例で腫瘍栓が門脈本幹を占居するような症例では門脈本幹と対側門脈1次分枝を遮断し、門脈本幹に切開を加えて腫瘍栓を摘出する



図3 必要に応じて鉗匙や吸引器を用いて門脈腫瘍栓を摘出する

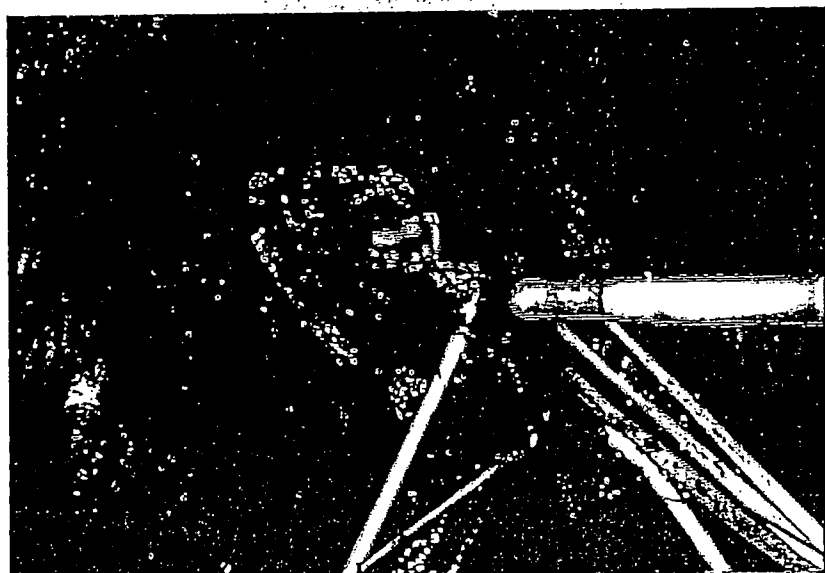


図4 対側門脈枝に腫瘍栓がみられる場合、Fogarty カテーテルなどを用いて腫瘍栓を摘出する

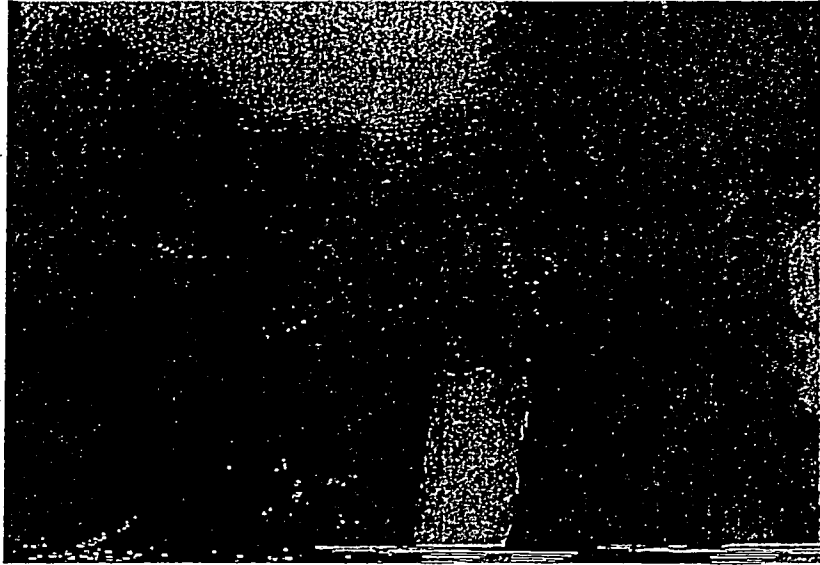


図5 下横隔静脈を介して下大静脈内に腫瘍栓を形成した症例における
下大静脈内腫瘍栓摘出



図6 腫瘍栓が肝静脈流入部から肝上部下大静脈内に存在する症例の術中超音波像

脈を介して腫瘍栓が下大静脈内に進展する。筆者らは肝癌の再発病巣から下横隔静脈を介して下大静脈内に腫瘍栓を形成した症例を経験している(図5)。

下大静脈内腫瘍栓を伴う症例に対する手術方法は腫瘍栓の進展部位によって異なる。すなわち、腫瘍栓が

右心房内に進展している場合は人工心肺装置が必要となる。肝上部下大静脈内に腫瘍栓が存在し(図6)、その頭側にテーピングが可能な場合、全肝血流遮断(total hepatic vascular exclusion; THVE, 図7)下に腫瘍栓を摘出し得る。下大静脈腫瘍栓が小さく、肝静脈流入部尾側で下大静脈にテーピングが可能であれば、THVEをせずに摘出が可能である。

THVEを使用する場合、THVEの際のバイパス用に右(左)大伏在静脈、左腋窩静脈を露出できるように術野を設定しておく。開腹後、腹腔内の精査を行い、術中超音波検査によって肝内病巣とともに下大静脈内腫瘍栓の進展度を確認する。腫瘍栓が心房内に達する場合は、経食道超音波検査によって腫瘍栓を確認する(図8)。右心房内に腫瘍栓が進展している場合は、胸骨縦切開を加え、心臓外科の協力の下に人工心肺装置を装着する。この際、肝切離を先行し、人工心肺装置による心停止下に下大静脈から右心房内に進展した腫瘍栓を一塊として切除する方法と、あらかじめ人工心肺下に心停止し、下大静脈から右心房内に進展した腫瘍栓を摘出後(図9)、肝切離を行う方法が考えられる。

THVE下に切除可能な場合、Kocherの授動術を行い、腎静脈頭側で下大静脈をテーピングする。次いで、肝上部下大静脈のテーピングを行う。この際、必要があれば下横隔静脈を結紮・切離しておく。横隔膜下でテーピングが困難な場合、経横隔膜のあるいは右開胸を加え、心臓内でテーピングを行う。経横隔膜的心臓切開は下大静脈の正中線上で横隔膜に縦切開を加えて

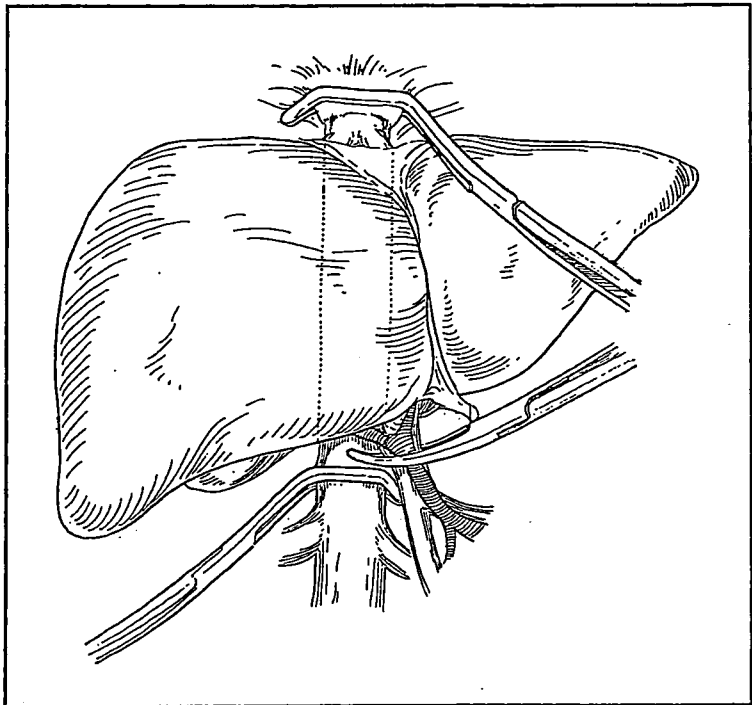


図7 全肝血流遮断 (total hepatic vascular exclusion) の模式図

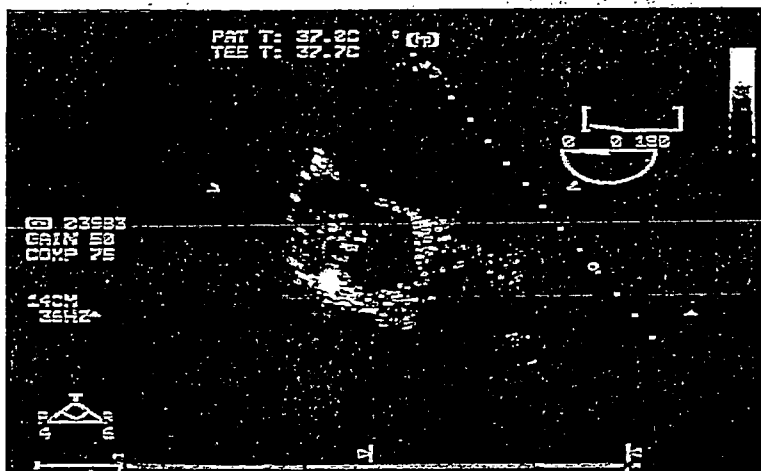


図8 右心房内腫瘍栓の経食道超音波像



図9 人工心肺下, 右心房切開による右心房および下大静脈内腫瘍栓の摘出



図10 肝上部下大静脈, 肝下部下大静脈および肝門部で血流が遮断され, 全肝血流遮断が行われている



図11 THVE下, 下大静脈切開による腫瘍栓摘出

心嚢を開放し, 心嚢内肝上部下大静脈をテーピングする。肝門部処理に引き続いて肝を脱転し, 下大静脈に流入する短肝静脈を可能なかぎり結紮・切離する。右肝静脈や中・左肝静脈共通幹の下大静脈流入部にテーピングを行うが, 腫瘍側の肝静脈の頭側と反対側の肝静脈の尾側に斜めにテーピングしておくことができると, THVEの時間を短縮できる。肝切離を行った後, THVE下に肝静脈や下大静脈を切開し, 腫瘍栓を摘出する方法(図10, 11)と, THVE下に肝切離およ

び腫瘍栓摘出を行う方法がある。

THVEに際して, まず十分な輸液を行い, 中心静脈圧を維持しておく。さらにTHVEに先立ってテストクランプを行う。遮断後5分以内に血圧が低下しなければ基本的にバイパスなしにTHVEは可能である。逆にテストクランプ後, 血圧が30%以上低下する場合はバイパスを用意する。正常肝ではバイパスなしで60~90分間のTHVEに耐え得ると報告されている¹²⁾。一方, 肝硬変例においてバイパスの設置により

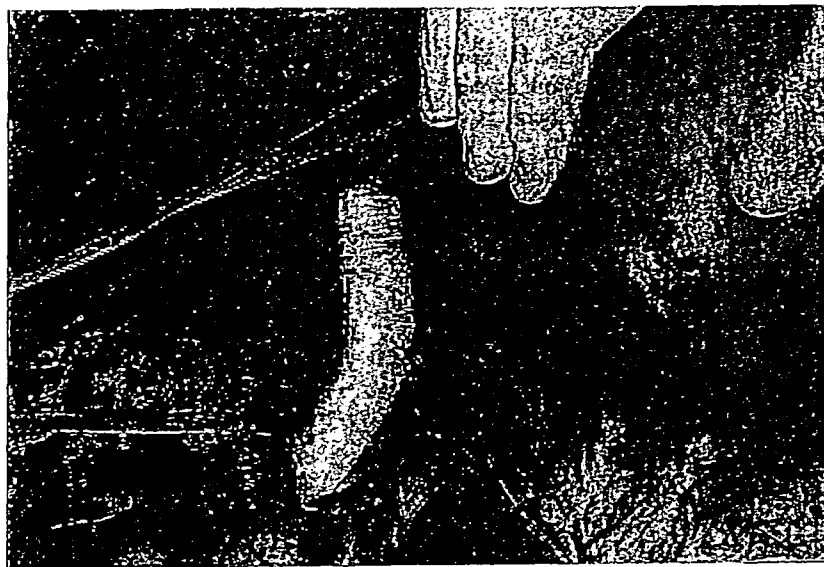


図12 リング付人工血管 (EPTFE) を用いた下大静脈の再建

60分間の THVE が可能と考えられている⁹⁾。バイパスには下大静脈血のみのシングル・バイパスと下大静脈血と門脈血をバイパスするダブル・バイパスがある。血圧維持と腸管のうっ血防止のためにはダブル・バイパスが行われる。また、バイパス方法には血流ポンプを用いるアクティブ・バイパスと血流ポンプを用いないパッシブ・バイパスがあるが、通常ヘパリン化を必要としないバイオポンプを用いたアクティブ・バイパスが選択されることが多い。前述のように、THVE 下に腫瘍栓を摘出した後に、肝静脈頭側の肝上部下大静脈で血流遮断している血管鉗子を、健側肝静脈尾側あるいは肝静脈流入部尾側へかけ直すことができれば、全肝の血流遮断を解除することが可能になり肝血流遮断時間を短縮できる。

下大静脈内腫瘍栓が肝静脈流入部付近に存在し、右肝静脈のみで肝右葉が下大静脈と連続している状況であり、肝右葉の尾側への牽引により腫瘍栓が横隔膜より尾側下大静脈内に引っ張られれば、腹腔内操作のみで摘出可能である。さらに肝静脈流入部付近まで移動できれば、下大静脈のサイドクランプのみで摘出可能となる。

肝癌の浸潤により下大静脈合併切除を行う場合、欠損部が小範囲の場合が多く、欠損部が半周程度までであれば直接縫合を行う。欠損部が大きい場合、パッチを用いて縫合閉鎖を行うが、そのパッチには大伏在静脈、下腸間膜静脈、卵巣（精巣）静脈、心膜、人工血管などを用いる。下大静脈を再建する場合、径 2 cm

のリング付人工血管 (EPTFE) を用いて再建する (図 12)。

大血管内進展を伴う進行再発肝癌の併用療法

筆者らは Vp₃あるいは Vp₄症例に対しては切除後に low dose FP 療法を中心とした肝動注療法を施行し、再発予防に努めている。また、高度進行肝癌に対する減量手術後の化学療法施行例の成績も報告され、長期生存例もみられるようになった^{4)~6)}。今後、これらの総合的な治療戦略の確立により、大血管内進展を伴う進行再発肝癌の治療成績の向上が期待される。

おわりに

大血管内進展を伴う進行再発肝癌に対する手術は、術中大出血をきたす可能性や全身循環や肝障害がみられるなど侵襲がきわめて大きい治療であるので、慎重な手術適応決定と心臓外科などとの協力体制が重要である。

文 献

- 1) Huguet, C., Gavelli, A., Chieco, P. A., Bona, S., Harb, J., Joseph, J. M., Jobard, J., Gramaglia, M. and Lesserre, M.: Liver ischemia for hepatic resection: Where is the limit? Surgery, 111: 251~259, 1992.

- 2) Hannoun, L., Borie, D., Delva, E., Jones, D., Nordlinger, B. and Parc, R.: Liver resection with normothermic ischaemia exceeding 1h. Br. J. Surg., 80: 1161~1165, 1993.
- 3) Yamaoka, Y., Ozawa, K., Kumada, K., Shimahara, Y., Tanaka, K., Mori, K., Takayasu, T., Okamoto, R., Kobayashi, N. and Konishi, Y.: Total vascular exclusion for hepatic resection in cirrhotic patients: Application of venovenous bypass. Arch. Surg., 127: 276~280, 1992.
- 4) Ku, Y., Iwasaki, T., Tominaga, M., Fukumoto, T., Takahashi, M., Kido, M., Ogata, S., Takahashi, M., Matsumoto, S. and Obara, H.: Reductive surgery plus percutaneous isolated hepatic perfusion for multiple advanced hepatocellular carcinoma. Ann. Surg., 239: 53~60, 2004.
- 5) 波多野悦朗, 玉置信行, 安近健太郎, 宇山直樹, 藤井英明, 猪飼伊和夫: 局所高度進行肝細胞癌に対する手術戦略. 手術, 60: 1109~1115, 2006.
- 6) Nagano, H., Miyamoto, A., Wada, H., Ota, H., Marubashi, S., Takeda, Y., Dono, K., Umeshita, K., Sakon, M. and Monden, M.: Interferon- α and 5-fluorouracil combination therapy after palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk, and multiple nodules. Cancer, 110: 2493~2501, 2007.



第17回 日本創傷・オストミー・失禁ケア研究会

テーマ: スキンケアを通して考える看護の役割 ~日々のケアから考えるもの~
 会期: 2008年5月10日(土)
 会場: 倉敷市芸文館 岡山県倉敷市中央1-18-1
 参加費: 日本ET/WOC協会会員: 3,000円 非会員: 5,000円 学生: 3,000円
 ホームページ: <http://www.convention-w.jp/woc-17/> にて参加申し込み受け付け中
 事前参加受け付け締め切り: 2008年3月31日(月)
 教育講演: 「Advanced Skin Care」
 東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻
 老年看護学/創傷看護学分野教授 真田 弘美先生
 特別講演: 「ストーマケアに生かす皮膚の観かたと診かたのスキル」
 東京慈恵医科大学皮膚科学講座教授 上出 良一先生
 ランチョンセミナー: 「創傷治療~医師が欲しがらる看護の力~」
 高知大学医学部附属病院病院長 倉本 秋先生
 シンポジウム: エキスパートのストーマケア -アートとスキル (art & skill) -
 主催: 日本ET/WOC協会会長 溝上祐子
 日本ET/WOC協会学術委員長 石澤美保子
 第17回研究会 実行委員長 柳井幸恵
 事務局: 〒760-0017 高松市番町4-1-3
 高松赤十字病院 山本由利子
 お問い合わせ先 (運営事務局):
 株式会社 西日本コンベンションサービス
 TEL: 086-805-2233 FAX: 086-805-2232
 E-mail: woc17@globe.ocn.ne.jp

肝細胞癌に併存する結節性病変のうち 治療の対象となる病変は

Hepatic nodules detected in patients with hepatocellular carcinoma

久保 正二* 広橋 一裕** 若狭 研一***
Shoji Kubo Kazuhiro Hirohashi Kenichi Wakasa

●要旨●肝細胞癌症例の多くが肝硬変などを母地とするため、肝内結節性病変がみられることが少なくない。これには大型再生結節(LRN), 腺腫様過形成(AH), 異型腺腫様過形成(AAH), 早期肝細胞癌(eHCC)が含まれるが、その画像診断はしばしば困難である。AHは悪性化の可能性が高く、AAH, eHCCは通常型の肝癌に進行する可能性が高い。AHやAAHは治療の必要性が低く、eHCCはその必要性が高いと考えられている。画像上、乏血性結節は治療の必要性が低いと考えられている。結節の存在部位、数、肝機能に応じて治療法が決定されるが、結節局所のコントロールが基本となる。

● key words : 早期肝細胞癌, 異型腺腫様過形成, 腺腫様過形成, 大型再生結節, 結節内結節

肝細胞癌症例の特徴

本邦における肝細胞癌(肝癌)の多くが肝炎ウイルスなどによる慢性肝炎に起因するが、この慢性肝炎や肝硬変は高い癌化ポテンシャルをもつ前癌状態と考えられる。このような背景をもつ肝癌の多くは、前癌病変に相当する腺腫様過形成(adenomatous hyperplasia: AH)が発生し、異型腺腫様過形成(atypical AH: AAH)から早期肝細胞癌(early hepatocellular carcinoma)を経て結節内結節型肝細胞癌、さらに肝内転移や門脈侵襲を伴う進行肝癌へと多段階的に進展していく(多段階発育)と考えられている¹⁾²⁾。慢性肝炎患者を取り扱う臨床の現場において、肝内結節性病変が検出された場合、その質的診断に難渋したり、肝癌治療中に肝内の他部位に結節性病変が検出され、その治療方針決定に迷うことが少なくない。したがって、これら結節性病変の特徴と癌化を含めた病態を把握したうえでの対処が重要となる。

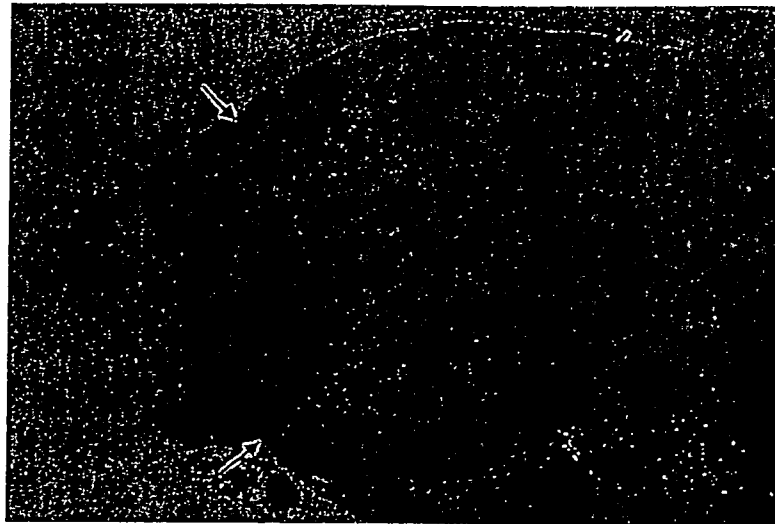
表1 肝細胞癌と肝内結節性病変の分類
(International Working Party)

原発性肝癌取扱い規約	International Working Party
大型再生結節	Dysplastic focus
腺腫様過形成	Dysplastic nodule
異型腺腫様過形成	Dysplastic nodule, low-grade
早期肝細胞癌	Dysplastic nodule, high-grade
	Hepatocellular carcinoma

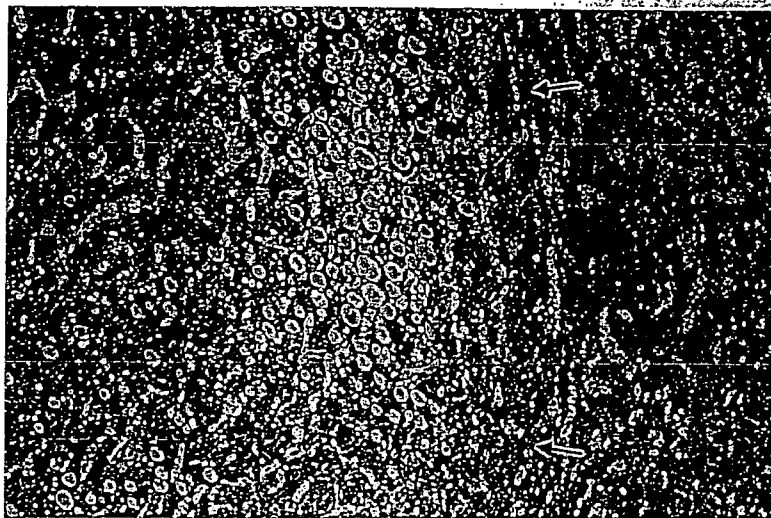
肝細胞癌に併存する結節性病変

肝癌の母地となる肝硬変では大小の再生結節からなる偽小葉構造がみられ、これらのなかには肉眼的に周囲より際立った10mm前後の結節性病変がみられることがある。これら小結節性病変は、『原発性肝癌取扱い規約』³⁾では、大型再生結節(large regenerative nodule: LRN), AH, AAHおよび早期肝癌に分類されている(表1)。一方、国際的にはこれら肝硬変にみられる結節性病変の分類は一定ではないものの、現在、もっとも広く用いられている国際分類はInternational Working Party(IWP)による分類⁴⁾である。IWP分類は1994年の国際会議で検討され、1995年に

* 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学助教授
** 大阪市立大学医学部附属病院総合診療センター教授
*** 大阪市立大学大学院診断病理学教授



a: 約5mmの結節(矢印)で、結節内に限局した脂肪化を伴っている(対物1倍)



b: aの境界部で、左(矢印)が異型腺腫様過形成である。結節内に脂肪化があり、一部に細胞密度の増加が軽度認められるが、異型性は軽度で、明らかなフロント形成はみられない(対物10倍)

図3 異型腺腫様過形成(AAH)

3. 異型腺腫様過形成(AAH)

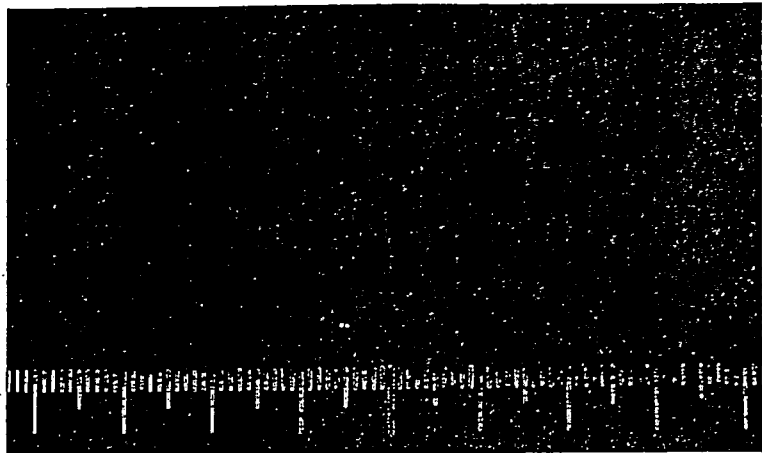
細胞密度の増大が高度な部分を有する、あるいはわずかの構造異型を有する結節で、癌か否かの判定が困難な境界病変(borderline lesion)といえるものである(図3)。

4. 早期肝細胞癌(early HCC)

肝癌における早期癌は、『原発性肝癌取扱い規約』⁹⁾においては、肉眼的に小結節境界不明瞭型の癌で、結節内に門脈域、偽小葉間結合織が残存する肝癌が上皮内癌あるいは微小浸潤癌に相当するとみなされてい

る。血行動態的には腫瘍浸染を示さないことがほとんどであり、臨床的にも良好な予後を示すことから早期肝癌と定義されている。組織学的には細胞密度の増大に加え、腺房様あるいは偽腺管構造、索状配列の断裂、不規則化などの構造異型が領域性をもってみられるもの、あるいは間質への浸潤を有するもので、細胞個々の異型は乏しいが、一般に細胞は小型化して、核胞体比が増大する(図4、5)。細胞質では好酸性ないし好塩基性が増強する。通常、細胞密度の増大は周囲肝組織の約2倍以上である。しばしば脂肪化、淡明細胞化を伴う(図6)。癌細胞は膨張性に増殖するにいたっ

a:ホルマリン固定後の切除標本



b: 約12mmの結節(矢印)で、結節内には門脈域が認められ、ルーベ像での大再生結節や腺腫様過形成との鑑別は困難である(対物1倍)

c: aの境界部で左(矢印)が早期肝細胞癌である。細胞密度の増加があり、肝細胞の染色性の増強、索状構造の明瞭化などがみられ、非腫瘍部肝組織との間に明らかなフロント形成が認められる(対物20倍)

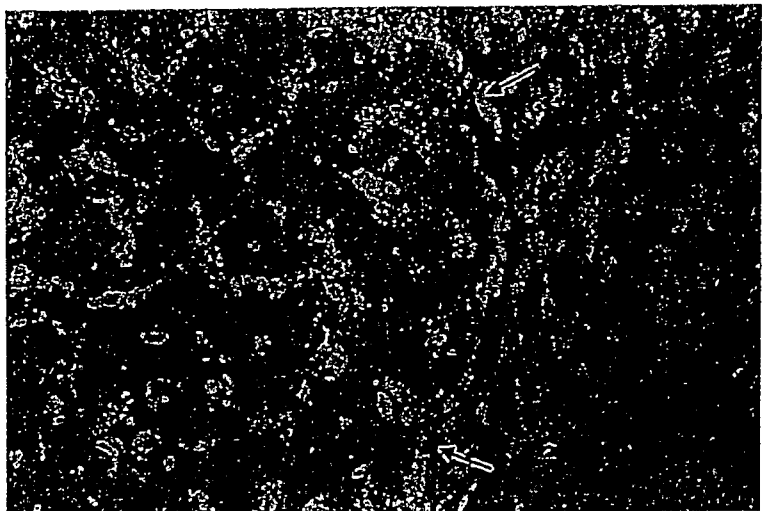
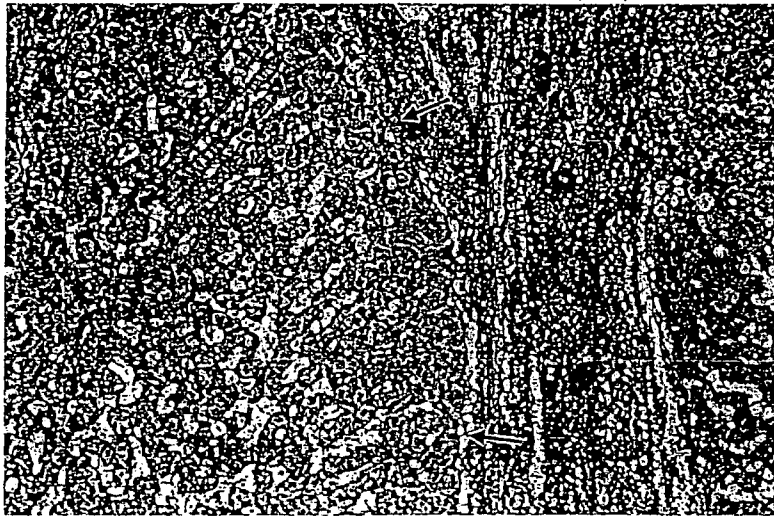


図4 早期肝細胞癌



a: 約13mmの結節(矢印)で、結節内には門脈域が認められ、ルーペ像での大再生結節や腺腫様過形成との鑑別は困難である(対物0.5倍)



b: aの境界部で、左(矢印)が早期肝細胞癌である。細胞密度の増加、肝細胞の染色性の増強、索状構造の明瞭化に加えて偽腺管構造が認められる。非腫瘍部との間に明らかなフロント形成が認められる(対物10倍)

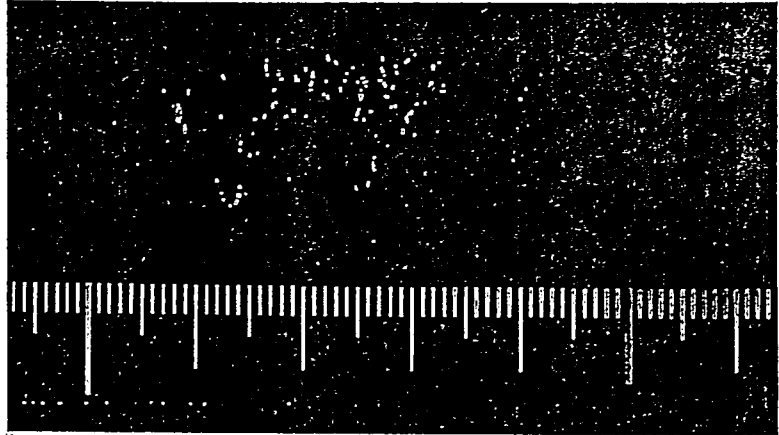
図5 早期肝細胞癌

ていないため、周囲肝組織との境界では癌細胞は隣接する肝細胞索を置換するように増殖し、境界は不明瞭なことが多い。肉眼的には、小結節境界不明瞭型に相当する。

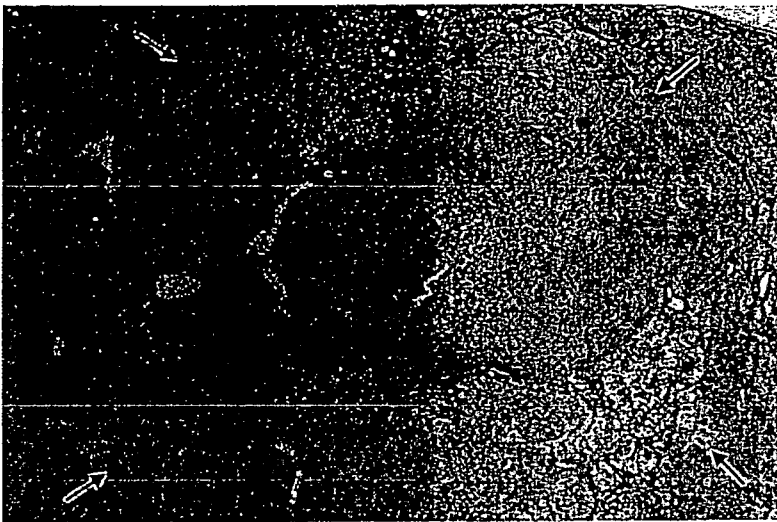
早期肝癌内部による分化の劣る癌組織が境界明瞭、膨張性に存在する際、肉眼的ならびに組織学的に「結節内結節」(nodule-in-nodule)を呈することがあり、早期肝癌の脱分化の形態的表現ともいえる(図7)。

結節性病変の臨床的意義

大型再生結節を除く他の3つの小結節病変はAH、AAH。早期肝癌の順に細胞密度が次第に増加する一連の増殖性病変である。臨床的な経過観察や形態的観察により、LRNは悪性化の可能性は低いものに対して、AHはその可能性が高いとされている。とくに、AAHや早期肝癌は通常型の肝癌に進行する潜在的能力の高い病変と理解されている。このようにAHは前癌病変とみなされているが、その根拠として、①硬



a: 固定前の切除標本



b: 約18mmの結節で結節内に限局した脂肪化が認められる (対物0.5倍)

c: aの境界部で左が早期肝細胞癌である。脂肪化に加えて、脂肪化を伴っていない部分においても、細胞質の染色性の変化、細胞密度の増加、核の軽度の腫大があり、フロント形成が認められる (対物10倍)

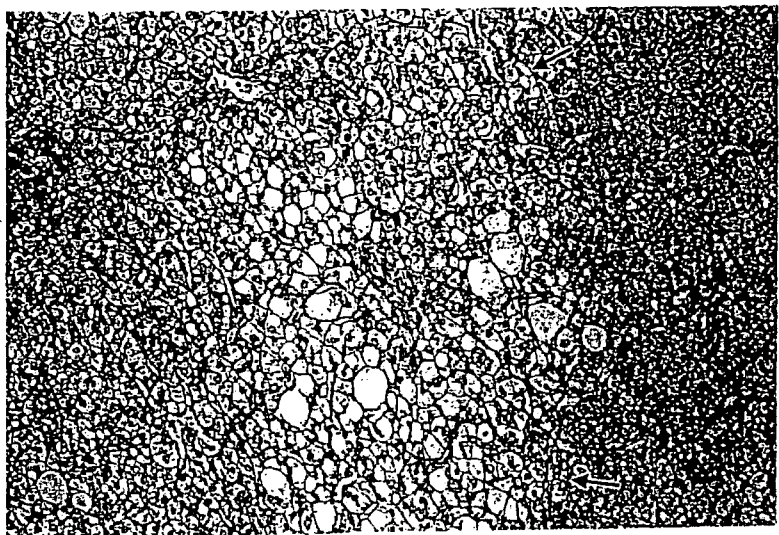
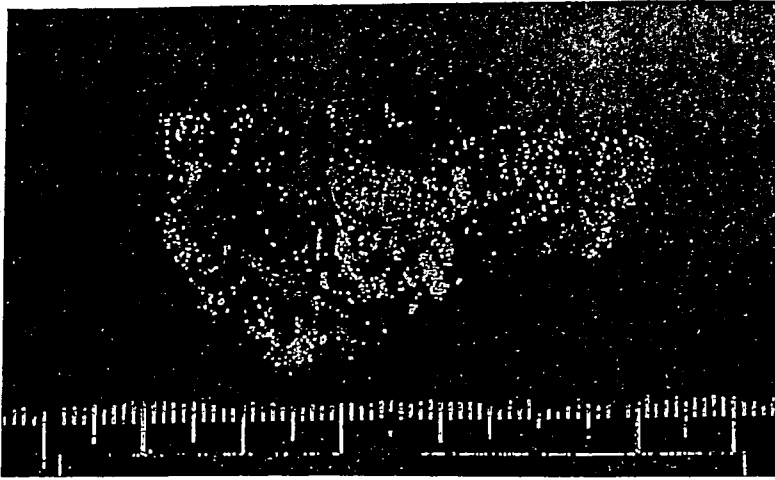
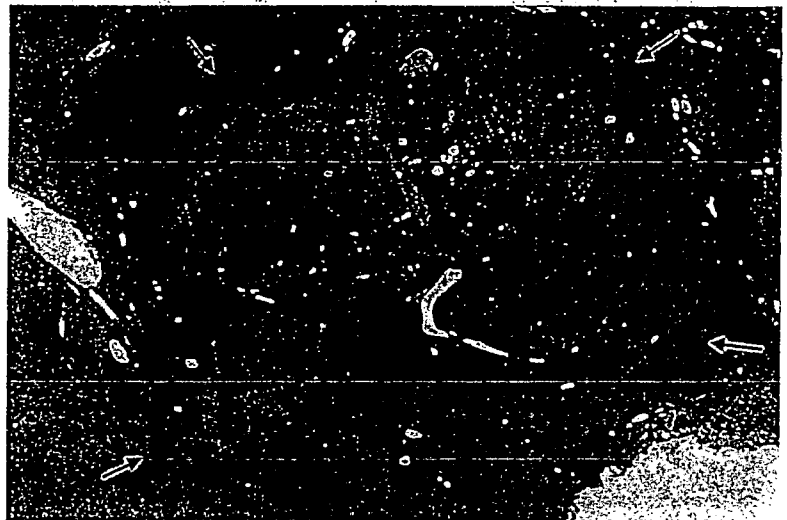


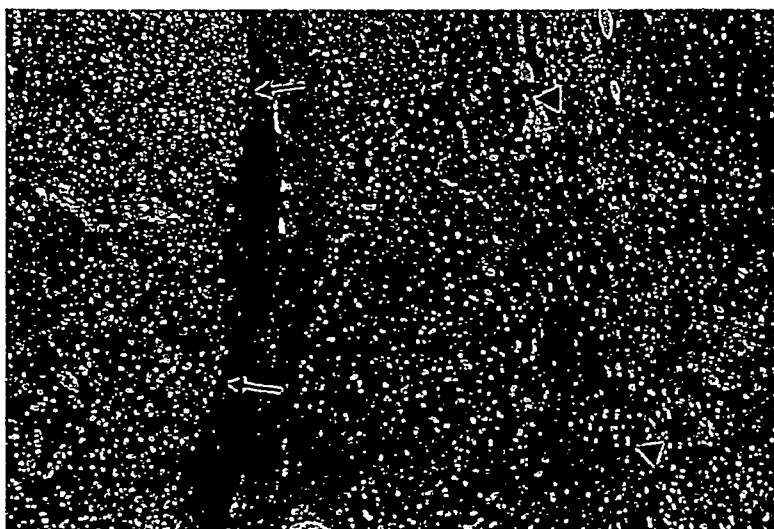
図6 早期肝細胞癌



a:ホルマリン固定後の切除標本

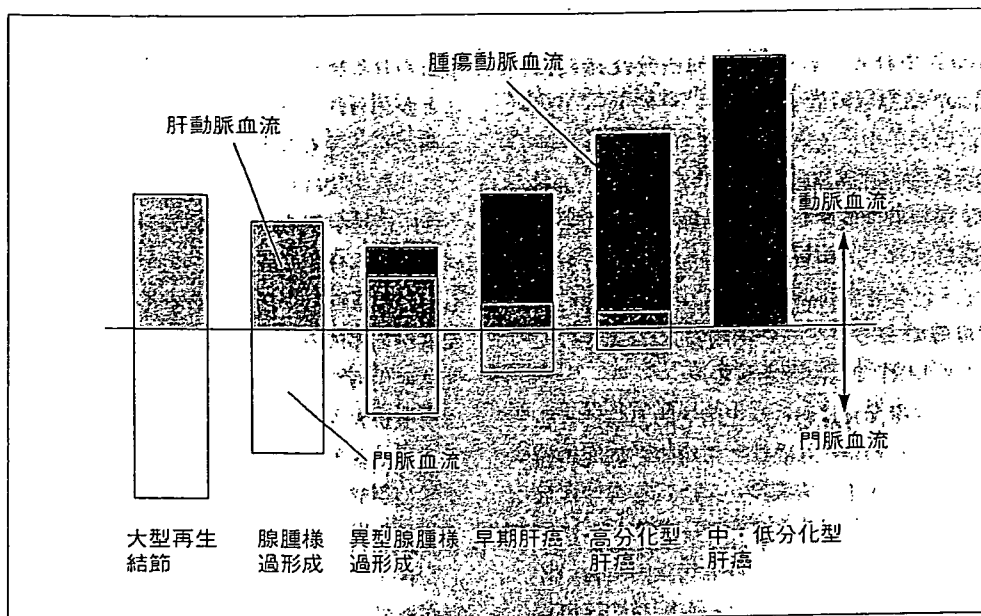


b: 進行した肝細胞癌を内包する早期肝細胞癌。約18mmの結節(矢印)で、染色性の増強した早期肝細胞癌の内部に多結節融合型の進行した肝細胞癌が認められる(対物0.5倍)



c: 進行した肝細胞癌を内包する早期肝細胞癌。図7aの境界部で、左(矢印)の被膜内が進行した肝細胞癌、中央部(矢頭)が細胞質の染色性の増強を伴った早期肝細胞癌、右が非腫瘍部である(対物4倍)

図7



【文献33】、図5より改変】

図8 肝内結節性病変の悪性度と血行支配の変化

変肝内に肝癌とAHが高頻度に存在すること⁹⁾、②癌を内包するAHの存在⁹⁾、③AHはモノクローナルな増殖を示し、AHとその内部に存在する肝癌とAHが同一のクローンをもつことがあること⁹⁾、④臨床的なAHの経過観察による癌への進展例の存在¹⁰⁻¹²⁾などがあげられる。IWP分類⁴⁾においても dysplastic nodule (AH) は肝細胞のクローナルな増殖という腫瘍性病変の範疇に分類されている。

結節性病変の頻度

当科における肝癌切除例でのAHの検出頻度は454例中20例であったが、切除例であるため肝の一部しか検索し得ていないのに加え、肝硬変併存例は約半数であり、肝硬変症例ではさらに頻度が高いものと考えられる。実際、剖検肝硬変例での検討で約10%と報告されている⁵⁾¹³⁾。一方、多中心性発癌を『原発性肝癌取扱い規約』⁹⁾に準じて、複数個の肝癌結節のうち少なくとも1つが高分化型肝癌組織のみで構成されている場合、あるいは複数個の結節がそれぞれ高分化型肝癌組織をもち、それぞれが結節内結節型に多段階発育をしていた場合と定義すると、当科における肝癌切除251例では37例であった¹⁴⁾。この多中心性発癌の頻度は罹患肝炎ウイルス病態によって異なり、C型肝炎関連肝癌症例においてもっとも頻度が高かった¹⁴⁾。さらに、C型肝炎関連肝癌症例においても、肝炎活動性や

肝線維化の程度が高いほどその頻度は上昇し、強い活動性肝炎を伴う肝硬変症例においては半数近くの症例に多中心性発癌がみられた¹⁵⁾。中島ら¹³⁾は肝硬変症剖検例や肝切除例の検索から、同時性が剖検例では50%、切除例では15%、異時性が剖検例では37.5%、切除例では11.7%と報告している。

肝内結節性病変の診断

近年、dynamic CT、血管造影下CT、power Doppler超音波検査、造影超音波検査や各種MRIなどの画像診断の進歩により、肝内結節性病変の病理像と画像所見の関連について明らかとなってきた¹⁶⁻²³⁾。一般に結節の悪性度が高まるに従って結節内門脈血流は次第に減少し、中・低分化型肝癌では完全に欠如する(図8)。結節内動脈支配は周辺再生結節に比べてAAHでは減少するが、その後次第に増加し、中分化型肝癌では周辺肝に比べて著増する。早期肝癌では結節内門脈血流は軽度低下し、動脈血流は周辺肝に比べ低下あるいは同等であるのが典型的であるが、血流パターンはAHやAHHなどの病変や高分化型肝癌と重複する。したがって、中・低分化型肝癌と高分化型肝癌やAHとの鑑別は可能な場合が多いが、高分化型肝癌とAH、AAHの鑑別は困難なことが多い。

また、網内系に取り込まれる超常磁性酸化鉄 (superparamagnetic iron oxide; SPIO) を用いたMRI

の有用性も報告されている²⁹。一般に脱分化過程に伴って Kupffer 細胞数の低下あるいは機能低下が認められる。古典的な中・低分化型肝癌では SPIO の腫瘍への取り込みは非腫瘍部に比べ低下しており、AH では全例、早期肝癌の多くで SPIO の腫瘍への取り込みは非腫瘍部に比べ、同等あるいは増加している。したがって、中・低分化型肝癌と高分化型肝癌との鑑別はある程度可能であるが、高分化型肝癌と AH の鑑別は SPIO 造影 MRI では困難である。

このように多段階発育における組織学的連続性・組織学的不均一性のために、AH などの結節性病変の診断はしばしば困難である。実際、AH のみならず高分化型肝癌ですら、画像診断法のみで検出することはしばしば困難であり、当科における肝癌切除例においても術中超音波検査で初めて検出される病変や切除標本の観察さらには病理検査によって初めて検出される病変が少なくない³⁰。ちなみに最近の当科での肝切除例において早期肝癌は13結節みられたが、このうち術前画像診断で検出し得たのは6結節であり、残りの2結節は術中超音波検査によって、5結節は切除標本の検索によって発見された。また、AH および AAH 5結節はいずれも術前に検出されず、術中に4結節が、切除標本において1結節が初めて検出された。

肝内結節性病変に対する治療

一般に LRN と診断される病変は治療の必要性がない病変と考えられる。また、AH や AAH は治療の必要性が低いのに対して、早期肝癌はその必要性が高い病変と考えられる。さらに、早期肝癌では転移はきわめて少ないと考えられるのに対して、結節内結節型肝細胞癌では肝内転移や門脈侵襲がみられるため、結節内結節型肝細胞癌あるいは中、低分化型肝癌では肝内進展を考慮した治療の必要性が出てくる。

画像診断から考えると、門脈血流が保たれ、動脈血流量の増加がみられない結節は、病理組織学的には AH などの前癌病変または早期肝癌と診断される。したがって、これらの結節は連続性をもつ血流動態による診断では良悪性の境界にあると考えられ、治療上の critical point と考えられる。乏血性結節は、『科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン』²⁹のように一般には経過観察が提案されている。しかし、乏血性結節であっても、SPIO-MRI の取り込み低下や CTAP における欠損像（低吸収域）などの画像的悪性所見がと

らえられる場合、将来、高率に多血性肝癌に変化することが知られており、このような結節は注意を要し、治療の必要性も考慮される。一方、結節内動脈血流のみられる結節は基本的に治療対象と考えられる。

AH に対する治療成績についての詳細な報告はみられない。高分化型肝癌についてはその切除例においてもいわゆる転移再発は少ないものの異時性の多中心性発癌が高率にみられることが知られている³¹。多中心性発癌症例では肝内転移巣がなければ単結節症例と治療成績が大きく異なることはなく³²、癌結節が複数個であっても多中心性発癌と考えられる症例には積極的な治療が望まれる³³。この際、AH、AAH、早期肝癌は一般に肝内転移をきたすことがないため、結節局所の完全なコントロールが基本となると考えられる。したがって、一括切除にこだわることなく、経皮的治療、術中マイクロウェーブ凝固療法やラジオ波焼灼術、部分切除の組み合わせなど、結節の存在部位、数、肝機能に応じて決定すべきである³⁴。なお、異時性多中心性再発に対しては肝癌発生の母地となる肝炎に対する治療が重要である³⁵。また、ビタミン K³⁶ やレチノレイド³⁷などの再発抑制効果が期待される。

文 献

- 1) Kenmochi, K., Sugihara, S. and Kojiro, M.: Relationship of histologic grades of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver*, 7: 18~26, 1987.
- 2) Sakamoto, M., Hirohashi, S. and Shimozato, Y.: Early stage of multistep hepatocarcinogenesis: Adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum. Pathol.*, 22: 172~178, 1991.
- 3) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約, 第4版, 金原出版, 東京, 2001.
- 4) International Working Party: Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*, 17: 27~35, 1995.
- 5) Furuya, K., Nakamura, M., Yamamoto, Y., Toge, K. and Otsuka, H.: Macroregenerative nodules of the liver: A clinicopathological study of 345 autopsy cases of chronic liver disease. *Cancer*, 61: 99~105, 1988.
- 6) Arakawa, M., Kage, M., Sugihara, S., Nakashima, T., Suenaga, M. and Okuda, K.: Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodule in a cirrhotic liver: Observations in five cases. *Gastroenterology*, 91: 198~208, 1986.
- 7) Sakurai, M., Wakasa, K., Monden, M., Yamada, T., Kuroda, C., Marukawa, T. and Okamura, J.: Hepatocellular carcinoma in adenomatous hyperplasia of the

- liver. *Cancer Chemother. Pharmacol*, 23 (Suppl.) : S110~S113, 1989.
- 8) Tsuda, H., Hirohashi, S., Shimosato, Y., Terada, M. and Hasegawa, H. : Clonal origin of atypical adenomatous hyperplasia of the liver and clonal identity with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 95 : 1664~1666, 1988.
 - 9) Okuda, T., Wakasa, K., Kubo, S., Hamada, T., Fujita, M., Enomoto, T., Haba, T., Hirohashi, K. and Kinoshita, H. : Clonal analysis of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule by methylation pattern of X-chromosome-linked human androgen receptor gene. *Cancer Lett.*, 164 : 91~96, 2001.
 - 10) Takayama, T., Makuuchi, M., Hirohashi, S., Sakamoto, M., Okazaki, N., Takayasu, K., Kosuge, T., Motoo, Y., Yamazaki, S. and Hasegawa, H. : Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 336 : 1150~1153, 1990.
 - 11) Borzio, M., Borzio, F., Croce, A., Sala, M., Salmi, A., Leandro, G., Bruno, S. and Roncalli, M. : Ultrasonography-detected macroregenerative nodules in cirrhosis : A prospective study. *Gastroenterology*, 112 : 1617~1623, 1997.
 - 12) Terasaki, S., Kaneko, S., Kobayashi, K., Nonomura, A. and Nakanuma, Y. : Histological features predicting malignant transformation of non-malignant hepatocellular carcinoma : A prospective study. *Gastroenterology*, 115 : 1216~1222, 1998.
 - 13) 中島裕 : 肝硬変における肝細胞癌の多中心性発生に関する病理形態学的検討. *肝臓*, 35 : 791~798, 1994.
 - 14) Kubo, S., Nishiguchi, S., Hirohashi, K., Shuto, T., Kuroki, T., Minamitani, S., Ikebe, T., Yamamoto, T., Wakasa, K. and Kinoshita, H. : Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn. J. Cancer Res.*, 89 : 419~426, 1998.
 - 15) Kubo, S., Yamamoto, T., Ikebe, T., Shuto, T., Hirohashi, K., Tanaka, H., Tsukamoto, T., Wakasa, K. and Kinoshita, H. : Relationship between multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma and histology of noncancerous hepatic tissue in patients with chronic hepatitis C. *Jpn. J. Cancer Res.*, 90 : 1076~1080, 1999.
 - 16) Ueda, K., Terada, T., Nakanuma, Y. and Matsui, O. : Vascular supply in adenomatous hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma : A morphometric study. *Hum. Pathol.*, 23 : 619~626, 1992.
 - 17) Takayasu, K., Muramatsu, Y., Furukawa, H., Wakao, F., Moriyama, N., Takayama, T., Yamasaki, S., Sakamoto, M. and Hirohashi, S. : Early hepatocellular carcinoma : Appearance at CT during arterial portography and CT arteriography with pathologic correlation. *Radiology*, 194 : 101~105, 1995.
 - 18) Mikami, S., Kubo, S., Hirohashi, K., Shuto, T., Kinoshita, H., Nakamura, K. and Yamada, R. : Computed tomography during arteriography and arterial portography in small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule : A prospective study. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91 : 859~863, 2000.
 - 19) Takayasu, K., Muramatsu, Y., Mizuguchi, Y., Moriyama, N. and Ojima, H. : Imaging of early hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia (dysplastic nodules) with dynamic CT and combination of CT and angiography : Experience with resected liver specimens. *Intervirology*, 47 : 199~208, 2004.
 - 20) Tanaka, S., Kitamura, T., Fujita, M., Nakanishi, K. and Okuda, S. : Color Doppler flow imaging of liver tumors. *Am. J. Roentgenol.*, 154 : 509~514, 1990.
 - 21) Morimoto, Y., Kubo, S., Shuto, T., Tanaka, H., Hirohashi, K., Yamamoto, T., Yamada, R. and Kinoshita, H. : Power Doppler ultrasonographic diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Dig. Surg.*, 19 : 379~388, 2002.
 - 22) Kudo, M., Tochio, H. and Zhou, P. : Differentiation of hepatic tumors by color Doppler imaging : Role of the maximum velocity and the pulsatility index of the intratumoral blood flow signal. *Intervirology*, 47 : 154~161, 2004.
 - 23) Sakabe, K., Yamamoto, T., Kubo, S., Hirohashi, K., Hamuro, M., Nakamura, K., Inoue, Y., Kaneda, K. and Suehiro, S. : Correlation between computed tomographic and histopathologic findings in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Dig. Surg.*, 21 : 413~420, 2004.
 - 24) Imai, Y., Murakami, T., Yoshida, S., Nishikawa, M., Ohsawa, M., Tokunaga, K., Murata, M., Shibata, K., Zushi, S., Kurokawa, M., Yonezawa, T., Kawata, S., Takemura, M., Nagano, H., Sakon, M., Monden, M., Wakasa, K. and Nakamura, H. : Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma : Correlation with histological grading. *Hepatology*, 32 : 205~212, 2000.
 - 25) Shuto, T., Hirohashi, K., Ikebe, T., Mikami, S., Yamamoto, T., Kubo, S., Wakasa, K. and Kinoshita, H. : Additional hepatocellular carcinomas undetectable before surgery. *World J. Surg.*, 24 : 1566~1569, 2000.
 - 26) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編 : 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン, 金原出版, 東京, 2005.
 - 27) Kubo, S., Kinoshita, H., Hirohashi, K., Tanaka, H., Tsukamoto, T., Hamba, H., Shuto, T., Yamamoto, T., Ikebe, T. and Wakasa, K. : Patterns of and risk factors for recurrence after liver resection for well-differentiated hepatocellular carcinoma : A special reference to multicentric carcinogenesis after operation. *Hepato-gastroenterology*, 46 : 3212~3215, 1999.
 - 28) Wu, C. C., Ho, W. L., Lin, M. C., Yeh, D. C., Wu, H. S., Hwang, C. J., Liu, T. J. and Peng, F. K. : Hepatic resection for bilobar multicentric hepatocellular carcinoma : Is it justified? *Surgery*, 123 : 270~277, 1998.
 - 29) 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二, 田中宏, 塚本忠司,

-
- 半羽宏之, 三上慎一, 山本隆嗣, 池辺孝, 木下博明: 同時性多発肝細胞癌に対する手術術式とその成績. 日外科系連会誌, 23: 69~74, 1998.
- 30) Kubo, S., Nishiguchi, S., Hirohashi, K., Tanaka, H., Shuto, T., Yamazaki, O., Shiomi, S., Tamori, A., Oka, H., Igawa, S., Kuroki, T. and Kinoshita, H.: Effects of long-term postoperative interferon- α therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 134: 963~967, 2001.
- 31) Habu, D., Shiomi, S., Tamori, A., Takeda, T., Tanaka, T., Kubo, S. and Nishiguchi, S.: Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA*, 292: 358~361, 2004.
- 32) Muto, Y., Moriwaki, H., Ninomiya, M., Adachi, S., Saito, A., Takasaki, K., Tanaka, T., Tsurumi, K., Okuno, M., Tomita, E., Nakamura, T. and Kojima, T.: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprinoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1561~1567, 1996.
- 33) 松井修, 南麻紀子, 小林聡, 寺山昇, 真田順一郎, 蒲田敏文, 上田和彦, 中沼安二: 肝細胞癌および境界病変の血行動態: 動注CTによる観察. 神代正道, 岡崎正敏, 板井悠二監修, 肝細胞癌の血行動態はどこまで分かったか, メディカルトリビューン, 東京, 2001, p. 47~58.

Original Article

Effects of lamivudine on outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with active replication of hepatitis B virus

Shoji Kubo,¹ Hiromu Tanaka,¹ Shigekazu Takemura,¹ Satoshi Yamamoto,¹ Seikan Hai,¹ Tsuyoshi Ichikawa,¹ Shintaro Kodai,¹ Hiroji Shinkawa,¹ Hiroki Sakaguchi,² Akihiro Tamori,² Daiki Habu² and Shuhei Nishiguchi³

Departments of ¹Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and ²Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka and ³Division of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

Aim: Patients with high serum hepatitis B virus (HBV) DNA concentrations are at high risk of tumor recurrence after liver resection for HBV-related hepatocellular carcinoma (HCC).

Methods: Among 24 patients with high serum HBV DNA concentrations who underwent liver resection for HBV-related HCC, postoperative lamivudine therapy was chosen by 14 (lamivudine group). The other 10 patients were controls.

Results: Clinicopathologic findings did not differ between the groups. Tumor-free survival rate after surgery was significantly higher in the lamivudine than the control group ($P = 0.0086$). By univariate analysis, multiple tumors were also a risk factor for a short tumor-free survival. By multivariate analysis, lack of lamivudine therapy and multiple tumors were independent risk factors for a short tumor-free survival. In

four patients YMDD mutant viruses were detected after beginning lamivudine administration; in two of them, adefovir dipivoxil was administered because of sustained serum alanine aminotransferase elevations.

Conclusion: Lamivudine therapy improved tumor-free survival rate after curative resection of HBV-related HCC in patients with high serum concentrations of HBV DNA, although careful follow up proved necessary for the detection of YMDD mutant viruses.

Key words: adefovir dipivoxil, hepatitis B virus, hepatocellular carcinoma, lamivudine, liver resection, YMDD mutant virus

INTRODUCTION

HEPATITIS B VIRUS (HBV) infection is an etiologic factor for hepatocellular carcinoma (HCC). Although liver resection is an effective treatment for HCC, cancer often recurs even after curative hepatectomy. We previously investigated risk factors for recurrence after resection of HBV-related HCC, finding a high preoperative serum concentration of HBV DNA to be a strong risk factor for HCC recurrence after surgery.¹ On the other hand, the lack of an acute exacerbation of hepatitis and a sustained low serum concentration of HBV DNA after surgery were significantly associated with a low risk of HCC recurrence after resection.² We also

found substantial serum concentrations of HBV DNA persisting after surgery to be significantly related to short postoperative survival.² These findings indicated that biochemical evidence of remission of hepatitis and clearance of viral markers from serum after the operation decrease the likelihood of tumor recurrence.

Recently, a nucleotide analog that inhibits reverse transcriptase, lamivudine, has been developed.^{3–5} Lamivudine was found to inhibit the replication of HBV, reduce hepatitis and improve histologic findings in the liver during long-term treatment.^{3,6–8} However, lamivudine therapy is not free from problems, such as relapse of hepatitis as a result of the emergence of YMDD mutant viruses.^{9–11} Recent studies demonstrated that lamivudine therapy slows the progression of severe liver disease to cirrhosis as well as to HCC.^{12,13} However, the effects of lamivudine on outcome after resection of HBV-related HCC are unclear.

In this study we investigated the effects of lamivudine on outcome after resection of HCC in patients with high serum concentrations of HBV DNA.

Correspondence: Dr Shoji Kubo, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan.
Email: m7696493@msic.med.osaka-cu.ac.jp
Received 4 March 2006; revision 2 July 2006; accepted 13 September 2006.