

特集 5* 硬変併存肝癌に対する肝切除の適応決定

東京大学第1外科

河野 信博 長尾 桓 菅原 克彦

HEPATIC RESECTION FOR HEPATOMA WITH LIVER CIRRHOSIS

Nobuhiro KAWANO, Takeshi NAGAO and Katsuhiko SUGAHARA

First Surgical Department Faculty of Medicine Tokyo University

索引用語：硬変併存肝癌，肝切除，肝の機能的予備力，肝再生，肝再生促進因子

1. はじめに

成人の原発性肝癌の自然経過は，診断が確定してから死亡する迄の時間で評価すると平均3~5ヵ月と短い，各種の治療法の進歩に伴ってその生存期間は著しく改善されてきた。とくに切除療法の適応がある際には5年以上の生存例もみられるようになり¹⁾，原発性肝癌の治療法としては最も望ましい方法と思われる。しかし乍ら，原発性肝癌は進行癌で診断されることが多く，かつ肝硬変が高頻度に併存するために，切除療法の適応に限られ，適応があっても手術危険度が高く遠隔成績もまた不良である。

このような観点から本論文では原発性肝癌の切除適応の障害となっている肝硬変を併存する症例を中心にretrospectiveな立場から過去の自験例を検討し，原発性肝癌に対する肝切除の適応決定に関して考察を行った。また肝切除後の肝再生促進因子としてインスリン，グルカゴンが注目されているが^{2) 3) 4) 5) 6)}，これらの物質の補充投与により，予備力の低下した硬変肝の病態の改善をはかり硬変合併肝癌の手術適応を拡大する目的で2，3の基礎実験を行った。

2. 臨床例の検討

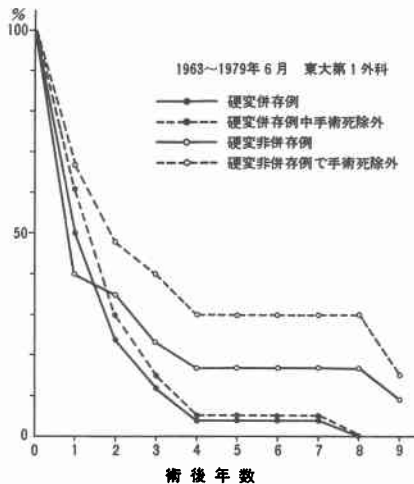
対象とした症例は1963年より1979年6月までの16年6ヵ月間にわれわれが経験した原発性肝癌切除例52例で，その内訳は男46例，女6例で，硬変併存例は35例(67.3%)，非併存例15例(28.8%)，コランジオーマ2例(3.8%)であった。

切除術式別に分類すると表1のごとくで，硬変非併存例に対しては主要肝葉切除がすべて行われているのに反

表1 原発性肝癌切除例 52例
1963~1979 東大第1外科

切除術式	硬変(+)	硬変(-)	コランジオーマ
右葉切除	5	5	1
右葉区域下切除	5		
右葉後区域切除	7		
左葉切除	11	6	1
左葉外側切除	7	4	
	35	15	2

図1 原発性肝癌切除後の累積生存率
(コランジオーマ2例を除く50例)



し，硬変併存例では，右葉区域下切除および右葉後区域切除などが12例あり，これは硬変併存肝癌に対する早期発見，早期治療の努力が反映されているものと考えられる。なおコランジオーマの2例には硬変は併存していなかった。

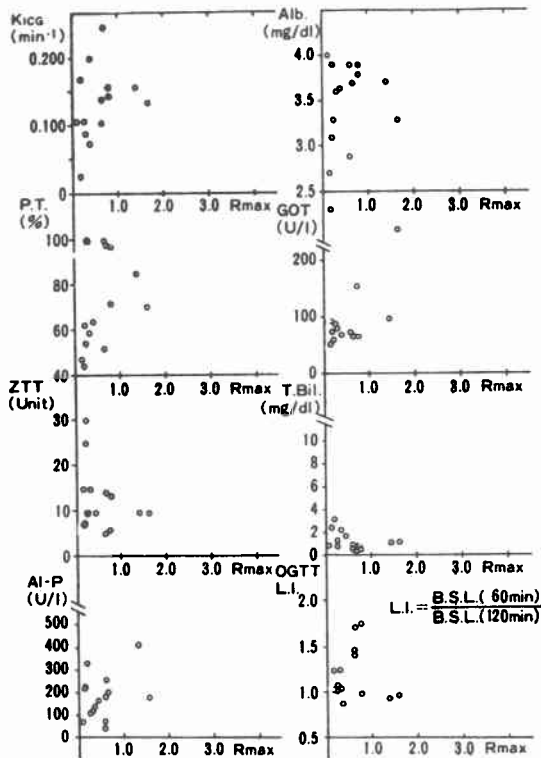
手術成績に関して肝癌切除後の累積生存率曲線を示し

* 第14回日消外総会シンポジウム
悪性腫瘍に対する肝切除の適応決定

たのが図1である。硬変併存の有無および60日以内に死亡した症例を手術死と仮定して、これら手術死症例を含めた群と除外した群をおのおののプロットして示した。硬変併存群のほうが累積生存率は低い傾向が認められ、また両群とも手術死を除外すると値はやや高くなるが、その差は統計学的にはいずれも有意ではない。手術死を除外した5年累積生存率は硬変併存例では4.9%、非併存例では30.3%、手術症例を含めると、前者で4.0%、後者で17.3%であった。

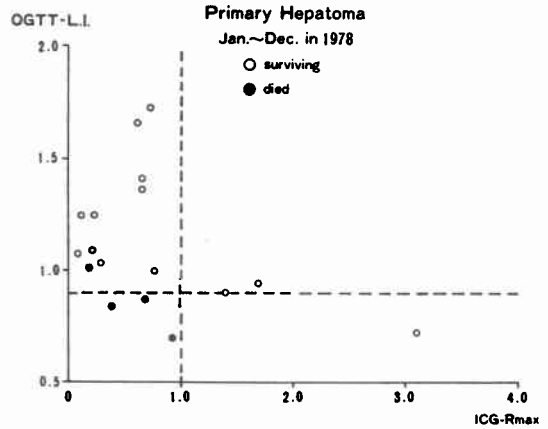
従来、硬変併存例に対する区域切除以上の肝切除は肝機能検査上でみかけ上正常値に近い症例を中心に行われてきているが、これらの個々の検査法では肝予備力までは評価できないと思われる。そこでこれら肝機能検査値と ICG Rmax および Lineality Index をとりあげて検討した(図2)。ICG Rmax と諸種肝機能検査値との相関をみるために、横軸に Rmax, 縦軸に KicG, プロトコ

図2 ICG Rmax と肝機能との相関
hepatocellular carcinoma



ンピン時間、膠質反応としての Z.T.T., 血清アルカリフォスファターゼ値、血清アルブミン値、S-GOT, 総ビ

図3 ICG Rmax と Lineality Index



リルビン値をおのおのにとって、最近両者を計測し得た14例についてプロットしてみると、いずれも有意の相関関係は認められず、このことから単一の肝機能検査値から手術適応に関する肝予備力の手がかりを得ることは困難である。

肝予備力の指標として、われわれはこれまで耐糖能に関連する因子として OGTT における負荷1時間後および2時間後の血糖値の比を Lineality Index と表現し、ICG Rmax と共に肝予備力の表現法として検討してきたが、1978年度に両者を測定し得た17例の原発性肝癌症例を検討してみると、図3に示すごとく Lineality Index が0.9以上、Rmax が1.0以上の症例が成績良好であった。

肝予備力の指標とされる Rmax⁷⁾ が非癌部の機能を反映している傍証として、Rmax を硬変肝の病理組織学的所見と対比検討した。Rmax を1.0mg/kg/min. 以上2.0までを軽度低下群、0.5から1.0を中等度低下群、0.5以下のものを高度低下群として、手術中に得られた切除標本と対比してみると、軽度低下群では線維の増加も軽度で肝細胞の変性や壊死もなく細胞浸潤もほとんど認められなかった。中等度低下群では線維の増加がみられ、軽度の細胞浸潤もみられるようになる。これが高度低下群になると線維の増生はきわめて著明となり、典型的な偽小葉の完成、肝細胞索の乱れ、肝細胞の変性壊死、著明な細胞浸潤が観察された。典型的な高度低下例の所見を一括すると表2のごとくで、高度の線維の増殖と強い細胞浸潤が共通して認められ、ほかに肝細胞の変性ならびに壊死がいろいろの程度に認められた。このことから、肝の予備力の判定には硬変の形態と共に組織学的にみら

表2 Rmax 高度低下例 (Rmax ≤ 0.5) 非癌部肝組織所見

組織学的所見	症例	T.M.	Y.S.	T.S.	M.K.	N.N.
線維増殖		++	+++	+++	++	+++
肝細胞の変性		+	+	+++	+	+
肝細胞の壊死		++	+	+	+	++
細胞浸潤		+++	+	+++	++	+++
Kupffer細胞増加		+	+	+	+	++

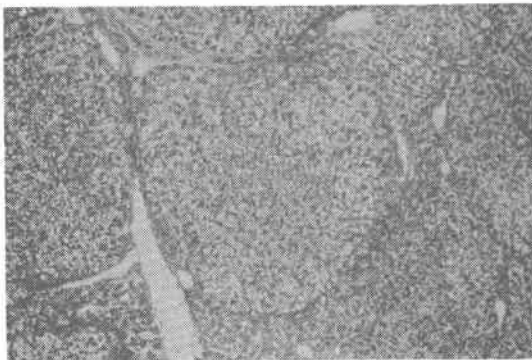
れる細胞浸潤，線維の増生，壊死巣の範囲が関係しているものと思われる。

3. 肝再生に関する基礎的実験

われわれは切除適応の拡大という立場からこれまで肝再生を修飾しつよめる因子としてのインスリン，グルカゴンの重要性を検討してきたが⁸⁾⁹⁾，この体液性因子により予備力の低下した硬変肝の病態改善をはかり，硬変併存肝癌の手術適応の拡大を企図して次のごとき実験を行った。

体重120~150gm のウイスター系雄ラットを DAB 配合低蛋白飼料で4~5カ月間飼育し，図4に示すごとき実験硬変肝を作製した。

図4 DAB 硬変肝組織像



DAB 硬変ラットの膵内分泌機能を知るために，早期空腹時の門脈血中のインスリン濃度を測定すると(図5)，正常ラットと DAB 硬変肝ラットでは両者の間に差を認めなかったが，経口糖負荷による分泌亢進反応は DAB 硬変肝ラットで遅延する傾向がみられた。

肝における有効門脈血流量の指標として ⁵¹Cr をラベルしたマイクロスフェアを回盲静脈より注入し，肝に捕捉された ⁵¹Cr マイクロスフェアの量を計測すると，DAB 硬変肝における有効門脈血流量は正常肝の約60%にまで低下していた。

図5 経口糖負荷による門脈血中のインスリン濃度の変化

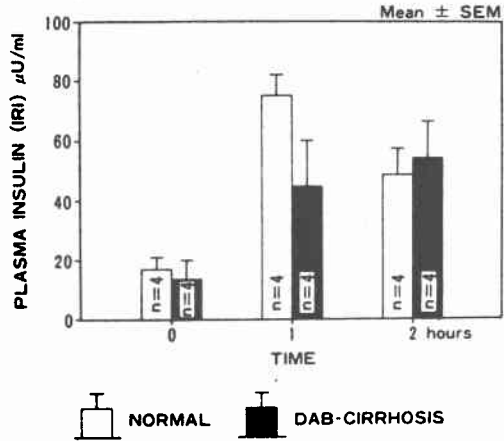
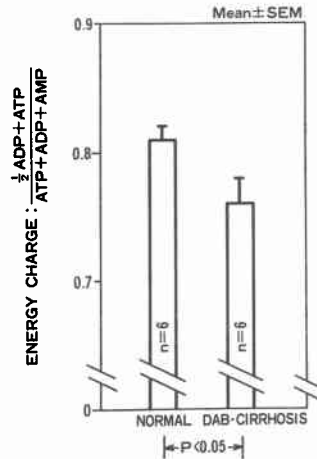


図6 正常肝および DAB 硬変肝のエネルギー充足率



この2つの実験成績から，DAB 硬変肝では，肝再生を促進する門脈内因子であるインスリン，グルカゴンが有効に肝細胞に到達し難い状況にあることが推定される。

つぎに DAB 硬変肝の病態をエネルギー代謝および核酸代謝面より検討した。スクレオチドプールからみた肝細胞エネルギーレベルの指標であるエネルギー充足率は正常肝に比し DAB 硬変肝では有意に低下していた(図6)。(p<0.05)。

70%肝切除前後の肝細胞ミトコンドリアの ATP 生成能の経時的変化を比較してみると，DAB 硬変肝は肝切除前から低下しているのみならず，肝切除後の機能亢進

図7 70%肝切除に伴う、肝 Mt. の ATP 生成能の経時的変化

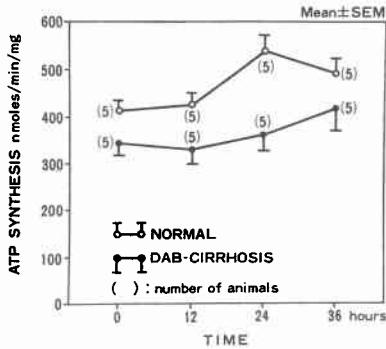


図8 70%肝切除に伴う、肝 Mt. の cyt. 系酵素量の経時的変化

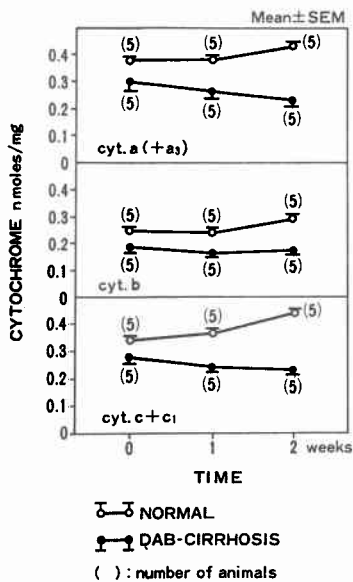


図9 70%肝切除24時間後の残存肝の DNA 合成能

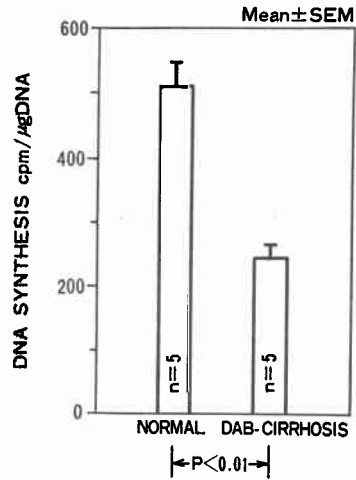
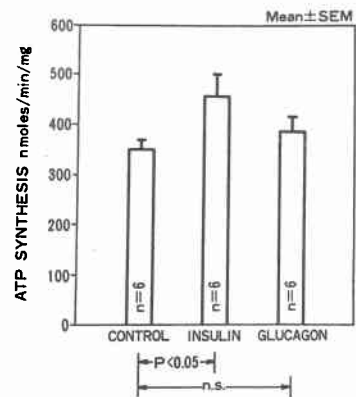


図10 DAB 硬変肝切除後におけるインスリン、グルカゴン投与の効果—70%肝切除24時間後の残存肝 Mt. の ATP 生成能



も正常肝に比し減弱遅延する傾向にあった(図7)。

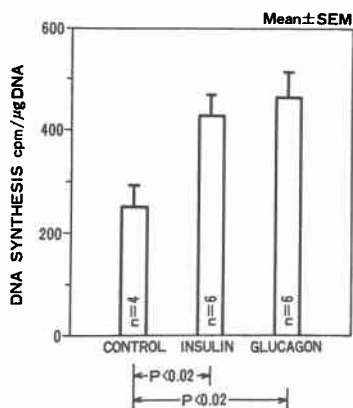
ミトコンドリアの電子伝達系の酵素であるチトクローム系酵素量の70%肝切除前後の変化をみると、正常肝では肝切除後1週、2週と軽度の増加傾向がみられるのに反し、DAB 硬変肝ではむしろ減少傾向を示した(図8)。

再生能の直接的指標である70%肝切除24時間後のDNA合成能をトリチウムチミンの残存肝細胞核DNAへの取り込みでみると、図9に示す如くDAB 硬変肝において著明に低下しており、円滑に残存肝の再生をいとなみえない状態にあると考えられた。

このようにDAB 硬変肝においては、エネルギー代謝、核酸代謝は共に障害されていることが明らかになったので、これらにインスリン、グルカゴンを経静脈的に投与し、残存肝に潜在する肝予備力の賦活をはかる目的でインスリンおよびグルカゴン投与の効果をも70%肝切除24時間後のミトコンドリアのATP生成能から観察した。図10に示すごとく、対照群に比してインスリン投与群では有意に改善し(p<0.05)、グルカゴン投与群でも改善傾向が認められた。

70%肝切除24時間後の残存肝細胞DNAへのトリチウムチミンの取り込みは、図11に示すごとく対照群に比

図11 DAB 硬変肝切除後におけるインスリン、グルカゴン投与の効果—70%肝切除24時間後の残存肝の DNA 合成能—



して、インスリン投与群およびグルカゴン投与群はともに有意に増加した ($p < 0.02$, $p < 0.02$)。

以上より、DAB 硬変肝の肝切除後の再生過程においてインスリン、グルカゴンの投与は残存肝細胞のエネルギー代謝障害、核酸代謝障害の改善に有効であることが示唆された。

4. 考 察

原発性肝癌に対する手術適応に関しては、年齢、全身状況、理学的所見、肝機能検査、肝の機能的予備力、肝硬変併存の有無、腫瘍の解剖学的位置などの要因によって決定されるが、とくに硬変併存症例においては、機能的予備力および再生能の低下が術後の肝不全の発症や切除量の制約に密接に関連している。

硬変併存例に対しては従来から一般肝機能検査値が多角的に評価されてきた¹⁰⁾。われわれも併存する肝硬変の程度が中等度以上でないこと、慢性活動性肝炎が併存しないこと、肝機能に著しい異常がないこと、すなわち総蛋白6.5g/dl以上、アルブミン3.5g/dl以上、プロトロンビン値60%以上、コリンエステラーゼ0.8以上、膠質反応正常域、ICG 15分値20%以下、 R_{max} 0.4以上などを切除適応の必要条件としているが、これらの中でもプロトロンビン値とコリンエステラーゼはより重要と思われる。またコレステロール値が異常低値を示す症例は機能の荒廃を示唆して切除の適応にはならない。

しかしながら、これら肝機能検査値と肝の予備力を表現する ICG R_{max} との間には、今回の経験では有意の相関関係を認めることができなかった。すなわち一般的肝機能検査法は肝の機能の状態は表わし得ても肝の予備

力を適確に表現していない可能性がある。

一方 ICG R_{max} と耐糖能試験とを相関させて考慮すると肝の機能的予備力は一層よく表現されるものと考えられ、手術成績ともよく一致する。

これら R_{max} を測定し得た症例につき、その病理組織像を対比してみると、前述のごとく R_{max} の低下につれて肝組織の変化が著明となる事実が観察された。すなわち硬変肝の程度の判定には硬変の形態とともに細胞浸潤や壊死巣の範囲が肝の予備力と密接に関連があると考えられる。したがって表2に示したごとく、今後これらの症例を累積検討してゆくことにより、非癌部の組織学的所見の内容を計量化することにより、肝の障害の程度や肝の機能的予備力の推定評価が可能となり、肝切除の耐術の指標の1つにすることができると考えられる。

一連の DAB 硬変肝による基礎実験では、DAB 硬変肝では肝切除前にすでにエネルギー充足率の低下、ミトコンドリア機能の抑制、チトクローム系酵素の減少がみられ、エネルギー代謝が障害された状態にあることを示している。また、70%肝切除後ではミトコンドリアのATP生成能の亢進は正常肝に較べて減弱遅延し、また長期的にみるとチトクローム系酵素量はむしろ減少傾向を示し、肝再生の直接的指標である肝切除24時間後のDNA合成能は著しく正常に比し低下していた。これらの事実はDAB硬変肝が肝切除後の代謝負荷に対して十分適応できず、円滑に残存肝の再生を営み得ない状態にあることを示している。

このような病態に対して肝再生促進因子としてのインスリン、グルカゴンを肝切除後に補充投与し有効な成績が得られたことは、術後肝予備力の賦活と再生の促進という意味で外科臨床につながる重要な意味をもつ。すなわち、肝予備力の低下した硬変肝切除後におけるインスリンおよびグルカゴンの補充療法の可能性が示唆され、硬変合併肝癌の切除適応の拡大をはかることも可能であると考えられるからである。

5. 結 論

1. 過去16年間において、われわれが経験した52例の原発性肝癌切除例について、retrospectiveな立場から検討を行った。硬変併存率は67.3%で、5年累積生存率は硬変合併例で4.0%、非併存例で17.3%であったが、手術死亡例を除外すると、おのおの4.9%、30.3%であった。

2. 予備力を含めた肝切除の耐術の指標として、一般肝機能検査のほかに ICG R_{max} 、Lineality Index の有用性を指摘し、肝予備力はまた R_{max} との関連から非

癌部の組織像の面からも評価できる可能性を示唆した。

3. 硬変合併肝癌の肝切除適応の拡大という立場から、DAB 硬変肝において基礎実験を行い、硬変肝切除後のインスリン、グルカゴン療法の有用性と、これにより临床上残存肝再生の促進と肝不全の防止に貢献することを述べた。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第4報—。肝臓，**20**（4），433，1979。
- 2) Starzl, T.E., et al.: The origin, hormonal nature, and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. *Surgery*, **137**: 179, 1973.
- 3) Starzl, T.E., et al.: Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver atrophy, hypertrophy and regeneration. *Surg. Gynecol. & Obstet.*, **141**: 843, 1975.
- 4) Price, J.B., et al.: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surgery*, **72**: 74, 1972.
- 5) Rucher, N.L.R., et al.: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic actions of insulin and glucagon. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**: 1157, 1975.
- 6) Yamada, T., et al.: Insulin requirements for hepatic regeneration following hepatectomy. *Ann. Surg.*, **185**: 35, 1977.
- 7) Moody, F.G., et al.: Estimation of functional reserve of human liver. *Ann. Surg.*, **180**: 592, 1974.
- 8) 河野信博ほか：肝再生と体液性因子。日本外科学会雑誌，**76**（11）：1050，1975。
- 9) 三谷 進ほか：硬変肝切除後における体液性因子の再生促進効果。肝臓，**19**（2）：222，1978。
- 10) 井口 潔ほか：肝炎，肝硬変を伴う場合の手術適応の決定。臨床外科，**31**（2）：157，1976。