

原発性肝癌の転移に関する臨床病理学的研究

北海道大学医学部第1外科

中西 昌美 佐野 秀一 北野 明宣
石黒 敏史 葛西 洋一

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES ON METASTASIS OF PRIMARY LIVER CANCER

Masami NAKANISHI, Hidekazu SANO, Akinori KITANO
Satoshi ISHIGURO and Yoichi KASAI

First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

原発性肝癌の転移の病態およびリンパ節郭清の必要性に関し、病理剖検輯報および当科で経験した肝癌手術例35例、剖検例28例の遠隔転移を検討し、次の知見をえた。日本病理輯報からえた全体の転移率は約70%で肺が最も多く、ついでリンパ節、副腎、門脈の隣接臓器が多い、当科における肝癌手術例の他臓器転移率は20%、リンパ節転移率は14%、剖検例ではそれぞれ71%、61%であるが、両者とも T₃・T₄ 症例が T₁・T₂ 症例に比しリンパ節転移率が有意に高い。剖検例においては高率に近接するリンパ節転移が認められることより、原発巣切除に加え、12番、13番のリンパ節郭清を含めた肝切除を行なうことが根治性の上で重要と考えられる。

索引用語：原発性肝癌、肝癌遠隔転移、肝癌リンパ節転移、肝癌リンパ節郭清

I. はじめに

原発性肝癌は他臓器癌に比較してその転移頻度は低い。しかし剖検例では肺、リンパ節などへの転移をみることが多く、臓器別転移頻度を予知することは日常臨床における本症の診断上重要である。さらに最近問題とされている肝切除の際にリンパ節郭清を行なうべきか否かという点に関しても、転移の病態を正確に把握した上で検討する必要がある。そこで今回われわれは、日本病理剖検輯報¹⁾から算出した臓器別転移の年次別推移と当科における手術および剖検例の転移の病態を比較検討し、その知見を報告する。

II. 対象および検索方法

1) 日本病理剖検輯報の集計

1972年から1980年までの隔年ごとに、日本病理剖検輯報から原発性肝癌症例について、臓器別転移を検索した。転移部位は肺、脳、胆嚢、脾、副腎、胃、骨、門脈、横隔膜、胸膜、腹膜、大網、小網、リンパ節、

その他に分類し、年次別の転移率、転移頻度を算出し、比較検討した。

2) 当科で経験した手術例、剖検例の検討

1979年1月から1982年12月まで経験した原発性肝癌手術例35例と、1972年から1982年12月まで剖検された原発性肝癌28例について、他臓器転移、リンパ節の転移部位などについて検索し、統計学的検討を加えた。

III. 成 績

1) 日本病理剖検輯報の集計

最も多い転移臓器は全年次を通じて肺であり、35.2~47.2%と高頻度に転移がみとめられている(表1)。次いで多いのはリンパ節転移であり、24.9~34.0%の頻度であるが、リンパ節転移の内容は肝門部が最も多く、その他に後腹膜、傍脾、傍胃、肺門などにもわずかにみられている。直達性浸潤と考えられる胆嚢、横隔膜、腹膜、大網、小網などにも数%(1.7~9.9%)の範囲で転移をみとめている。門脈塞栓の有無を反映すると思われる門脈への転移は8.4~14.3%の範囲でみられる。

脳への転移症例は0.5~1.3%とまれであるが、これ

表 1 原発性肝癌の臓器別転移頻度

年次および 肝癌症例 転部部位	1972年	1974年	1976年	1978年	1980年
	805	984	1196	1721	2426
1. 肺	380(47.2)	346(35.2)	553(46.2)	802(46.6)	977(40.3)
2. 脳	4(0.5)	10(1.0)	16(1.3)	20(1.2)	23(1.0)
3. 胆嚢	80(9.9)	62(6.3)	80(6.7)	126(7.3)	132(5.4)
4. 脾	37(4.6)	58(5.9)	65(5.4)	102(5.9)	122(5.0)
5. 腎	16(1.9)	23(2.3)	50(4.2)	60(3.5)	75(3.1)
6. 副腎	78(9.7)	94(9.6)	141(11.8)	192(11.2)	253(10.4)
7. 胃	22(2.7)	19(1.9)	48(4.0)	39(2.3)	63(2.6)
8. 骨	30(3.7)	88(8.9)	88(7.4)	132(7.7)	158(6.5)
9. 門脈	115(14.3)	111(11.3)	101(8.4)	222(12.9)	223(9.2)
10. 横隔膜	58(7.2)	49(5.0)	62(5.2)	94(5.5)	138(5.7)
11. 胸膜	25(3.1)	39(4.0)	32(2.7)	38(2.2)	21(0.9)
12. 腹膜	60(7.5)	81(8.2)	114(9.5)	152(8.8)	178(7.3)
13. 大網・小網	15(1.9)	25(2.5)	29(2.4)	33(1.9)	41(1.7)
14. リンパ節	219(27.2)	310(31.5)	407(34.0)	518(30.1)	603(24.9)
15. その他	18(2.2)	186(19.0)	45(3.8)	245(14.2)	395(16.3)
全体の転移率	71.7%	70.0%	69.7%	71.9%	67.2%

()内は%

日本病理剤検転報

表 2 肝癌の他臓器転移(手術例)

	n=35 { (+) 7 (-) 28
横 隔 膜	3
肺	2
胆 嚢	1
下 大 静 脈	1
胆 管	1
ダ グ ラ ス 窩	1
結 腸	1

は剖検の際の非開頭症例を一緒に検討しているため正確な転移率とはいえない。

年次別推移をみると、まず全体の転移率では、67.2~71.9%とほぼ70%に定着した転移率を示している。臓器別にみると、肺、リンパ節、門脈への転移はやや減少の傾向にあり、その他としては下大静脈、心、総胆管、脾などへの転移が増加する傾向にある。

2) 当科で経験した手術例、剖検例の検討

a) 手術例

検索の対象とした手術例35例の内訳は、男性30例、女性5例で男性の平均年齢は51.2歳で女性は53.8歳である。

他臓器転移をみると、転移が認められた症例は35例中7例、70%で、その7例の転移臓器は、多い順に横隔膜3例、肺2例、胆嚢、下大静脈、胆管、ダグラス

表 3 T-factor と他臓器転移(手術例)

他臓器転移 T-factor	(+)	(-)	計
	T ₁ ・T ₂	1	14
T ₃ ・T ₄	6	14	20
計	7	28	35

窩、結腸がそれぞれ1例ずつである(表2)。

T-factor と他臓器転移の相関をみると、T₃・T₄ 症例に転移陽性例が20例中6例、30%と多く、T₁・T₂ 症例との間に X² 検定で有意差が認められる(p<0.025, 表3)。

次に、リンパ節転移は、35例中5例、14.3%に認められ、その転移部位は肝がん取り扱い規約に準じて、12h, 12b₂, 8が2例、12a₂, 12b₁, 13aがそれぞれ1例である(表4)。

T-factor とリンパ節転移の有無との相関をみると、リンパ節転移陽性例はすべて T₃・T₄ 症例で、T₁・T₂ 症例との間に有意差を認めている (p<0.025, 表5)。

さらに、T-factor と転移の有無との相関をみる目的で、他臓器転移、リンパ節転移の一方あるいは両方陽性症例と T-factor について検討を加えた。T₁・T₂ 症例では15例中2例(13.3%)、T₃・T₄ 症例では20例中9例(45.0%)の陽性率であり、両群間に有意の差が

表4 肝癌のリンパ節転移(手術例)

	n=35 { (+) 5 (-) 30
12h	2
12a ₁	0
12a ₂	1
12b ₁	1
12b ₂	2
12c	0
12p ₁	0
12p ₂	0
13a	1
7	0
8	2
9	0
11	0
14	0
15	0
16	0

表5 T-factor とリンパ節転移 (手術例)

T-factor \ リンパ節転移	(+)	(-)	計
T ₁ ・T ₂	0	15	15
T ₃ ・T ₄	5	15	20
計	5	30	35

表6 T-factor と転移 (手術例)

T-factor \ 転移	(+)	(-)	計
T ₁ ・T ₂	2	13	15
T ₃ ・T ₄	9	11	20
計	11	24	35

表7 肝癌の他臓器転移 (剖検例)

	n=28 { (+) 20 (-) 8
肺	10
下大静脈	5
胆嚢	4
横隔膜	4
副腎	3
肝静脈	3
骨	1
腎	1
心	1
胸膜	1
後腹膜	1

表8 T-factor と他臓器転移 (剖検例)

T-factor \ 他臓器転移	(+)	(-)	計
T ₁ ・T ₂	3	2	5
T ₃ ・T ₄	17	6	23
計	20	8	28

表9 肝癌のリンパ節転移(剖検例)

	n=28 { (+) 17 (-) 11
12h	13
12a ₁	0
12a ₂	0
12b ₁	1
12b ₂	1
12c	1
12p ₁	0
12p ₂	0
13a	2
7	0
8	0
9	0
11	3
14	3
15	0
16	2

認められる (p<0.025, 表6).

b) 剖検例

対象となった剖検例28例の内訳は男性24例, 女性4例で, 男性は平均52.0歳, 女性は60.0歳である.

他臓器転移をみると, 28例中20例, 71.4%に転移を認め, その転移臓器は, 肺10例, 下大静脈5例, 胆嚢, 横隔膜がそれぞれ4例, 副腎, 肝静脈が3例などであり, 胆嚢, 横隔膜, 下大静脈, 肝静脈などへの直達性浸潤が多いのが特徴的である(表7).

他臓器転移と T-factor との関係では T₁・T₂ で5例中3例(60%), T₃・T₄ で23例中16例(69.6%)に転移がみられ, T₃・T₄ 症例で有意に転移陽性率が高い手術例に比べ, 剖検例では有意差はみられない(表8).

リンパ節転移をみると, 28例中17例, 60.7%が転移陽性で, 手術例14.3%に比べ著しく陽性率が高い(表9). 転移部位では, 12h が13例と圧倒的に多く, 11, 14が3例, 13a, 16が2例, 12b₁, 12b₂, 12c がそれぞれ1例ずつである.

ついで, T-factor とリンパ節転移との相関をみる

表10 T-factor とリンパ節転移(剖検例)

T-factor \ リンパ節転移	リンパ節転移		計
	(+)	(-)	
T ₁ ・T ₂	1	4	5
T ₃ ・T ₄	16	7	23
計	17	11	28

表11 T-factor と転移(手術例)

T-factor \ 転移	転移		計
	(+)	(-)	
T ₂	4	1	5
T ₃ ・T ₄	20	3	23
計	24	4	28

と、T₁・T₂で5例中1例(20%)、T₃・T₄で23例中16例(69.6%)に転移がみられ、明確な有意差が認められる(p<0.005, 表10)。

さらに、T-factor と転移について、手術例と同様に検討すると、T₂で5例中4例(80.0%)、T₃・T₄で23例中20例(87.0%)が何らかの転移を認め、両者とも手術例と比較して陽性率が高い(表11)。

IV. 考 察

原発性肝癌の転移については、宮地ら²⁾、荒木ら³⁾の報告が母集団が大きく統計的価値が高い。最も新しい集計としては、日本肝癌研究会の追跡調査(第5報)⁴⁾があり、602例の原発性肝癌について遠隔転移の実態が報告されている。前者は剖検例についての、後者は臨床例、剖検例を一緒にした報告であり、必ずしも臨床的な転移の病態像と剖検時の転移の実態との関連については明確な記載がない。

そこで、最近教室で経験した肝癌症例について、手術時と剖検時の所見の比較検討を試みた。また、母集団の大きい剖検例の統計的調査を行う目的で、日本病理剖検輯報を1972年から1980年まで隔年ばとに検索した。まず、日本病理剖検輯報から得た臓器別転移頻度をみると、一番最近の1980年の全体の転移率は67.2%であり、宮地らの74.4%、荒木らの71.1%と比較するとやや低下する傾向を示している。しかし比較的最近の剖検例を検索した山口⁵⁾の報告は64%とさらに低い転移率を示している。

年次別推移では、1972年が71.7%、以後70.0%、69.7%、71.9%、67.2%とあまり大きな変動はみられ

ず、ほぼ70%前後に定着している。

臓器別の転移をみると、肺が最も多く35.2~47.2%、ついでリンパ節が24.9~34.0%、副腎9.6~11.8%、門脈8.4~14.3%となっている。肺への転移頻度は宮地らの43.2%、荒木らの41.1%とほぼ一致し、山口の51.6%と比較するとやや低率である。リンパ節転移は宮地らの42.0%、荒木らの34.9%、山口の41.7%に比べ少ない。

また、直達性浸潤と考えられる胆嚢、横隔膜、腹膜、大網、小網などにも数% (1.7~9.9%)の範囲で転移がみられ、宮地ら、荒木ら、山口の報告とはほぼ同様の傾向を示している。本症の治療、予後に重要な影響を与える門脈塞栓の有無をみると、8.4~14.3%と荒木らの6.2%に比べ高率な門脈への転移をみとめている。

日本肝癌研究会の追跡調査(第5報)によると、組織型別の転移は胆管細胞癌で直達性、リンパ行性転移が多く、肝細胞癌で血行性転移としての肺、脳への転移が多くみられるのが特徴的である。

諸外国の報告と比較すると、全体の転移率ではGreene⁶⁾が31%、Edmondson⁷⁾が46.6%と低く、Anthony⁸⁾のウガンダの症例では59.2%と比較的本邦の報告と類似した転移率を示している。これは、人種間、地理的な要因による転移の差異を示唆するもので、制癌剤に対する反応性が類似している本邦とアフリカの肝癌が、同様の転移率を示していることは興味深い。

次に、教室で経験した手術例と剖検例との比較検討からは、まず他臓器転移をみると、手術例では35例中7例(20%)だけが陽性であるのに対し、剖検例では28例中20例(71.4%)と高率な遠隔転移を認めている。これは、当然手術例と剖検例との進展度、病期の違いが大きく関与しているものと思われるが、術前、術中に転移がないと判断された症例の中に剖検時所見などからretrospectiveにみて、手術時すでに転移があったと推測される症例も多く、術前、術中のより詳細な転移病巣の検索が必要なることを示唆している。

転移臓器は手術時所見では横隔膜、胆嚢、下大静脈、胆管などの直達性転移が中心で、剖検例では肺、骨、腎、心などの血行性転移が直達性転移とほぼ同率に認められている。T-factor と他臓器転移の有無では手術例、剖検例ともT₃・T₄症例で有意に転移率が高い。手術術式を選択する上で最も重要な問題となるリンパ節転移は手術例と剖検例でその転移頻度、転移部位が大きく異なっている。今回の検索では、手術例で14.3%、

剖検例では60.7%とリンパ節転移率に大きな開きがあり、転移部位をみると、手術例では胃癌取扱い規約に基づく12番、13番、8番だけであるのに対し、剖検例ではこれらの他に11番、14番、16番にも転移が認められている。

T-factor とリンパ節転移との関係では、手術例では $T_1 \cdot T_2$ 症例はリンパ節転移を全例認めず、剖検例でも $T_1 \cdot T_2$ 例は20%のみが陽性である。

以上より、肝癌のリンパ節転移は肝門部、膈後部などの比較的近接した部位に限局していること、剖検例では約60%と高率にリンパ節転移が認められることを考慮すると、原発巣に対して治療切除が可能と判断される場合は、極力12番、13番、8番の郭清を遂行し、根治的な切除を行なう必要があると考えられる。さらに、Beckerの実験的研究¹⁰⁾で肝癌の増殖率、腫瘍量と転移の頻度は直接的な相関をもたないという報告は、比較的限局した $T_1 \cdot T_2$ 症例においてもリンパ節転移がこりうることを示唆するもので、リンパ節郭清の必要性が強く推察される。

V. 結 語

1972年から1980年までの病理剖検輯報および教室で経験した肝癌手術例、剖検例の遠隔転移、リンパ節転移を検討し、次の結論をえた。

1) 日本病理輯報からえた全体の転移率は67.2~71.9%で、臓器別にみると肺が35.2~47.2%と最も多く、ついでリンパ節24.9~34.0%、副腎9.6~11.8%、門脈8.4~14.3%となる。

2) 教室で経験した肝癌手術例の他臓器転移率は20%、リンパ節転移率は14.3%で、いずれも $T_3 \cdot T_4$ 症例が $T_1 \cdot T_2$ 症例に比べ転移率が有意に高い。

3) 肝癌剖検例の他臓器転移率は71.4%、リンパ節転

移率は60.7%で、 $T_3 \cdot T_4$ 例が $T_1 \cdot T_2$ 例に比べリンパ節転移を高頻度に認めている。

4) 肝癌のリンパ節転移は近接部位に限局していること、剖検例では高率にリンパ節転移が認められることより、原発巣切除が根治的と判断される場合は、12番、13番のリンパ節郭清を附加した肝切除を行う必要があると考えられる。

文 献

- 1) 日本病理学会：日本病理剖検輯報。1972年，1974年，1976年，1978年，1980年
- 2) 宮地 徹，游 鴻儒，小田富雄ほか：最近10年間におけるわが国の原発性肝癌—病理学的研究—。肝臓 1：17—36，1960
- 3) 荒木嘉隆，宮崎達男：原発性肝癌—日本人肝癌の臨床統計的研究—。日臨 32：903—934，1974
- 4) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第5報—。肝臓 23：675—681，1982
- 5) 山口龍介：原発性肝癌の病理形態学的研究—肝細胞癌の転移について—。久留米医学会誌 41：947—969，1978
- 6) Greene JM：Primary carcinoma of the liver, ten years collective review. Internat Abstr Surg 69：231—236，1963
- 7) Edmondson H, Steiner PE：Primary carcinoma of the study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer 7：462—503，1954
- 8) Anthony PP：Primary carcinoma of the liver, A study of 282 cases in Ugandan Africans. J Pathol 110：37—48，1973
- 9) 胃癌研究会：胃癌取扱い規約。金原出版，東京，p14—15，1979
- 10) Becker FF：Patterns of spontaneous metastasis of transplantable hepatocellular carcinomas. Cancer Res 38：163—167，1978