

直径5cm以下の肝細胞癌11切除例の臨床病理学的検討

奈良県立医科大学第1外科

吉田 英晃 深井 泰俊 吉川 高志 堀田 敦夫

菊川 政男 桜井 隆久 白鳥 常男

同 放射線科

大石 元 大上 庄一 松尾 尚樹 打田日出夫

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES OF 11 HEPATOCELLULAR CARCINOMAS SMALLER THAN 5CM IN DIAMETER WITH HEPATIC RESECTION

Hideaki YOSHIDA, Yasutoshi FUKAI, Takashi YOSHIKAWA,
Atuo HOTTA, Masao KIKUKAWA, Takahisa SAKURAI
and Tuneo SHIRATORI

First department of Surgery, Nara Medical University

Hajime OHISHI, Shoichi OHUE, Naoki MATSUO and Hideo UCHIDA

Department of Radiology, Nara Medical University

腫瘍径が5cm以下の肝癌11切除例の臨床的検討結果を報告するとともに、これら症例の腫瘍の浸潤の状態、腫瘍の組織型、非腫瘍部の病変を教室でこれまでに経験した腫瘍径5cm以上の肝癌と腫瘍径別に病理組織学的に対比検討した。腫瘍径別の組織像は径3~5cm, 3cm以下では全例に被膜形成があるも門脈内腫瘍塞栓は腫瘍径と関係なく75~93%に認めた。被膜への浸潤の程度も腫瘍径と関係なく50%以上の症例に認めた。腫瘍部の組織型は3cm以下では高分化型のもが多く、肝硬変の合併は5cm以上の60%に比べて、5cm以下では88~100%と高率にみられた。腫瘍径が3cm以下の肝癌でも早期癌といえる所見ではなく、さらに小型の肝癌を発見し検討する必要がある。

索引用語：肝細胞癌，肝切除，門脈内腫瘍塞栓，娘結節，肝硬変症

I. はじめに

近年、血清生化学的検査、種々の画像診断法の進歩にとともに、臨床期以前の小さな肝癌の診断率が向上してきている。しかし小さな肝癌例には高率に肝腺維症や肝硬変を合併するため、手術後にしばしば重篤な合併症をおこす。さらに高率に肝内脈管系に腫瘍塞栓を認め、術後早期の再発例がみられており³⁾、腫瘍径の小さな肝癌でもその治療に多くの問題があり、長期生存例を得るのに困難を要するのが現状である。

われわれは過去6年間に教室ならびに関連病院で最大径5cm以下の肝細胞癌11切除例を経験したのでその臨床的検討結果を報告する。さらにこれらの症例の

腫瘍の浸潤状態、腫瘍の組織型、非腫瘍部の病変を教室でこれまでに経験した腫瘍径5cm以上の肝細胞癌と腫瘍径別に病理組織学的に対比検討したので報告する。

II. 対象および方法

奈良医大第1外科および関連病院において肝切除した最大径5cm以下の肝細胞癌11例を対象とした(表1)。対象症例は従来の「腫瘍1個最大径5cm以下または主腫瘍4cm以内で娘病巣数個以内」の定義にかなったもので「細小肝癌」と略称した。腫瘍は症例8に2コ認めたが、その他の症例はすべてが単発であり、初回手術例であった。各症例について各種検査成績、病理組織的所見、治療方法および予後について検討した。さらにこれら11例と教室でこれまでに経験した腫瘍径が5cm以上の肝細胞癌の中病理組織が明らかにな45

表1 直径5cm以下の肝細胞癌11切除例の診断法、手術術式と予後

症例	年齢	性別	発見の動機 (きっかけとなった検査法)	術前		確定診断法	腫瘍径(cm)	手術術式	予後
				AFP値 (ng/ml)	HBs抗原				
1	61	♂	肝癌破裂	せず	+	手術所見	Ts 3.5×3×3	Hr 0 (A)	2年2ヶ月 再手術後死
2	68	♀	慢性肝疾患にて精査中 (肝シンチ)	510	-	血管造影	T1 5×5×5	Hr 1 (L)	1年10ヶ月 再発死
3	60	♂	胆石症術前検査中 (AFP上昇, 血管造影)	1400	-	血管造影C.T.	T1 3×3×3.2	Hr 1 (L)	4年 再発死
4	48	♂	慢性肝疾患にて精査中 (C.T.)	8	-	血管造影	Ts 2.5×2.5×1.5	Hr 0 (A)	2年8ヶ月 再発死
5	64	♂	慢性肝疾患にて精査中 (AFP上昇, U.S., C.T.)	5,900	-	血管造影	Ts 4.3×3.3×4.0	Hr 0 (A)	8ヶ月 再発死
6	56	♂	慢性肝疾患にて精査中 (U.S., C.T.)	680	-	血管造影	T1 4×4×4	Hr 2 (P, A)	術死
7	49	♂	慢性肝疾患にて精査中 (U.S., C.T.)	8.0	-	血管造影	Ts 1.5×1.5×1.2	TAE後 Hr S (P)	2年6ヶ月 生存
8	58	♂	慢性肝疾患にて精査中 (C.T.)	248	+	血管造影	Ts 2×1.5×3.5 2.8×2.5×0.7	Hr 0 (A)	1年7ヶ月 生存
9	68	♀	食道静脈瘤術前検査中 (C.T.)	3.0	-	C.T.	T1 2×2×2.8	Hr 1(L) 脾摘出術 経腹的食道離断術	1年5ヶ月 生存
10	65	♂	慢性肝疾患にて精査中 (U.S., C.T.)	2.6	-	血管造影	T2 5×5×5	TAE後 Hr 2 (P, A)	術死
11	63	♀	慢性肝疾患にて精査中 (U.S., C.T.)	7.0	-	血管造影	Ts 3.3×2.1×2.3	TAE後 Hr S (尾状葉)	2ヶ月 生存

例をもとに、腫瘍径を5cm以上、3~5cm, 3cm以下に分けて、腫瘍の浸潤の状態、腫瘍の組織型そして非腫瘍部の組織像について比較検討した。

III. 成 績

1. 直径5cm以下、11切除例の検討結果

1) 性別と年齢(表1)

男性は8例、女性は3例で平均年齢60歳であった。

2) 発見の動機と確定診断法(表1)

3) 術前AFP値およびHBs抗原(表1)

術前のAFP値は400ng/ml以下が6例、その中10ng/ml以下が5例、400~1,000ng/mlが2例、1,000ng/ml以上が2例であった。肝癌破裂例は測定されていない。

HBs抗原は2例が陽性を示した。

4) 手術方法と腫瘍の肉眼所見(表1)

手術術式は右2区域切除が2例、外側区域切除が3例、亜区域切除が2例(その中1例は尾状葉切除)、肝部分切除が4例であった。

肝癌発見の動機は慢性肝疾患で経過観察中にAFP値の上昇がきっかけとなった症例が4例、AFP値は低

値であったが慢性肝疾患の経過観察中に超音波検査あるいはCTを行い、腫瘍の検出のきっかけとなった症例が6例、肝癌破裂で発見されたものが1例であった。

腫瘍の確定診断は8例が血管造影により、1例はCTのみ、1例は血管造影とCT所見、残りの1例は手術所見によりなされた。

症例7, 10, 11は術前にtrans catheter arterial embolization(以下TAEと略す)を施行している。

腫瘍の肉眼分類はすべてが結節型である。

腫瘍径は最大が5×5×5cm、最小が1.5×1.5×1.2cmであった。

5) 切除標本の病理学的所見(表2)

肝の切除標本は約4~5mm幅にスライスして検索した。腫瘍部のEdmondson分類(以下Ed分類と略す)はgrade Iが1例, grade IIが6例, grade IIIが2例, grade IVが2例そしてTAE後のため判定不能が1例であった。被膜形成、被膜への浸潤、門脈内腫瘍塞栓の存在について検索したところ、全例に被膜形成がみられ、被膜への浸潤は9例、さらに門脈内腫瘍塞栓は8例にみられた。非癌部の組織は8例に乙型肝炎、

表2 直径5cm以下の肝細胞癌11切除例の病理組織学的所見

症例	Edmondson分類	被膜形成	被膜浸潤	門脈内腫瘍栓	併存肝病変
1	I	+	+	+	Z
2	IV	+	+	+	Z
3	II	+	+	+	Z
4	II	+	+	+	Z
5	II	+	+	+	Z
6	IV	+	+	+	Z
7	II	+	-	+	Z
8	II	+	+	-	Z
	III	+	+	-	
9	II	+	-	-	Z
10	II	+	+	+	慢性活動性肝炎
11	不明	+	-	-	Z

表3 腫瘍径別病理組織学的所見

腫瘍径	腫瘍数 (症例数)	Edmondson分類					被膜浸潤 (%)	門脈内腫瘍栓 (%)	肝硬変合併 (%)	
		I	II	III	IV	不明				
>5cm	45 (45)	0	15	21	9	0	8 (18)	5 (62.5)	42 (93)	27 (60)
3~5cm	8 (7)	1	2	2	2	1	8 (100)	7 (88)	6 (75)	7 (88)
<3cm	4 (4)	0	4	0	0	0	4 (100)	2 (50)	3 (75)	4 (100)

2例に乙型肝炎, 1例に慢性活動性肝炎を合併していた。

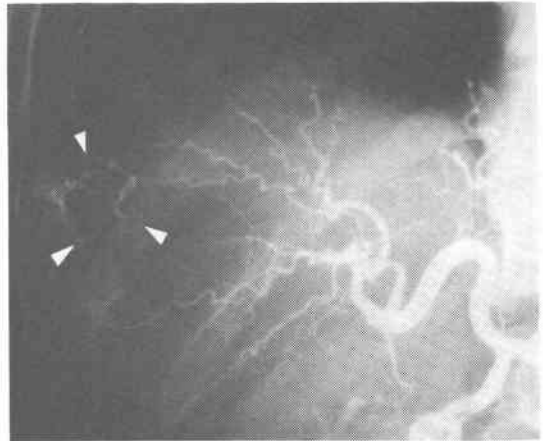
6) 手術成績と遠隔成績 (表1)

手術死亡は症例6と症例10の2例であった。1年以上生存は7例, 2年以上生存は4例, 最長生存は症例3の4年の再発死例である。1年以内の再発死は症例5の1例であった。

2. 肝細胞癌の腫瘍径別病理組織学的所見 (表3)

教室で経験した肝細胞癌例の中, 病理組織が明らかでない56例をもとに, 腫瘍径を5cm以上, 3~5cm, 3cm以下に分けたところ, 腫瘍数は5cm以上は45個, 3~5cmは8個, 3cm以下は4個であった(症例8に腫瘍が2個あるため重複している)。腫瘍部のEd分類は5cm以上ではgrade II~IIIに分布し, 3~5cmではとくに傾向はみられず, 3cm以下ではgrade IIに分布する傾向にあった。被膜の形成は5cm以下の全例に認めたが, 5cm以上では18%に認めるのみであった。被膜への浸潤の頻度は腫瘍径と関係なく50%以上にみられた。門脈内腫瘍塞栓は腫瘍径と関係なく, その頻度は75~93%と高率にみられた。肝硬変の合併率は5cm以上では66%であるのに対し, 5cm以下では8~100%

図1 症例5の術前肝血管造影像, 右葉前下区域に4×4cmの範囲に腫瘍血管を認める。



と高率に認めた。

以下, 術前より主腫瘍以外の肝区域に微小娘結節が存在し, 術後早期に再発死したと考えられた症例5, および腫瘍径が1.5×1.5×1.2cmであったが門脈内に腫瘍栓を認めた症例7を供覧する。

症例5. 64歳, 男性。

慢性肝疾患で経過観察中AFP値が5,900ng/mlに上昇し, 精査を目的に肝シンチ, 超音波検査, CTを施行したところ肝右葉に4×4cmの腫瘍を発見した。血管造影で肝右葉前下区域にhypervascularな腫瘍を認め(図1)肝細胞癌と診断した。Couinaud SVの部分切除を行った。摘出肝重量は220gm, 腫瘍は黄白色を呈し, 被膜を有する結節型の腫瘍で, 大きさは4.3×3.3×4.0cmであった。その近傍にも0.3cmの娘結節を認めた(図2)。病理組織にて, 主腫瘍と娘結節はいずれもEd分類II型であった。さらに, その近傍の門脈内にも腫瘍塞栓を認めた。術後に患者は一過性の腹水貯留を認めたが重篤な合併症はなかった。AFP値は術後10日目は正常化した, 5週目頃より徐々に上昇傾向を示し, 8週目に行った血管造影では肝切除断端に再発の所見を認めなかったが, 右門脈本幹部に腫瘍血管を認めた(図3)。TAEを行い一時AFP値の下降をみた, 腫瘍の増大により術後34週目に死亡した。

症例7. 49歳, 男性。

20歳時に肝炎の既往があり, 内科を受診して, 肝硬変を指摘され, 超音波とCT検査で肝細胞癌が疑われた。入院時に精査の目的で施行したCTで, 肝右葉後区域に径2.3cmの低吸収域を, 肝動脈造影で右肝動脈

図2 症例5の肝切除標本, 主腫瘍の近傍に0.3cm大の娘結節(矢印)を認める.

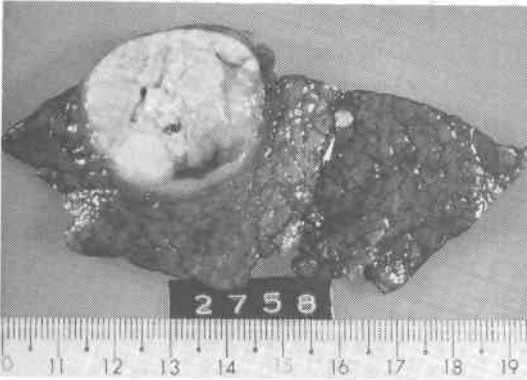


図3 症例5の肝切除後8週目の肝動脈造影肝門部(矢印)に腫瘍血管を認める.

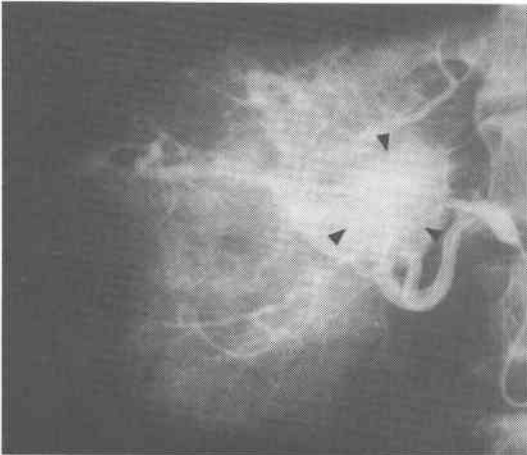


図4 症例7のTAE後1カ月の肝腫瘍部(A)と娘結節部(B)の病理組織像, A部において腫瘍の完全壊死, B部において一部硝子化をともなり変性壊死傾向を認める.

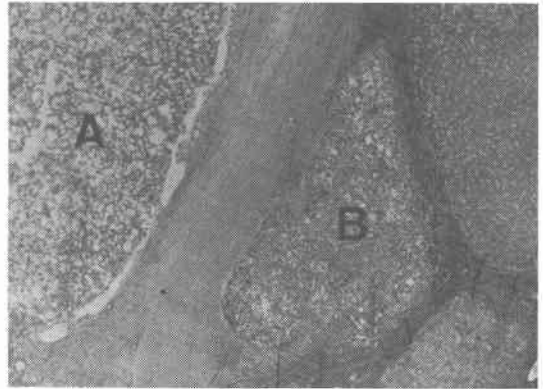
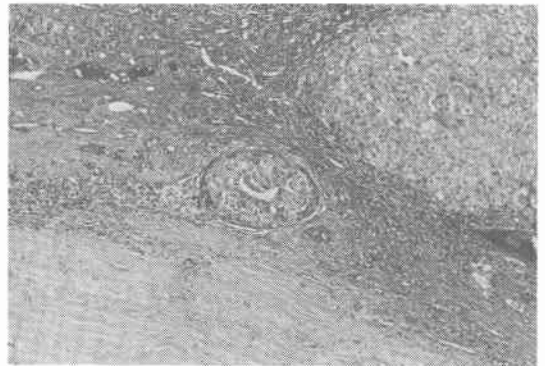


図5 症例7の病理組織像, 主腫瘍近傍の門脈内にはすでに腫瘍血栓を認める.



後下枝領域に腫瘍血管と腫瘍濃染像を認めた。同時期にTAEを施行し、TAE後1カ月目にCouinaud SVI切除を行った。摘出した腫瘍は1.5×1.5×1.2cmで厚さ1mmの被膜を有する結節型の腫瘍で隣接して娘結節を認めた。組織学的所見にて腫瘍は完全に壊死に陥り、隣接してみられた数個の微小娘結節にも一部硝子化をともなり変性壊死傾向を認めた。娘結節の組織像から主腫瘍はEd分類II型の肝細胞癌が考えられた(図4)。主腫瘍近傍の門脈内にはすでに腫瘍血栓がみられており、TAEによる変性所見はなかった(図5)。とくに合併症もなく退院し、術後2年6カ月現在元気に社会復帰している(本症例の詳細はすでに報告した⁴⁾)。

IV. 考 察

1. 細小肝癌発見の動機

肝癌発見のきっかけとしてAFPの高値による場合があるが、細小肝癌のAFP値は低産生性である場合が多く、安藤ら⁹⁾の集計によれば細小肝癌64例中、AFP値が1,000ng/mlをこえたものは21例(32.8%)にすぎず、400ng/ml未満のものは30例(46.2%)もあった。報告の症例でもAFPが測定出来た10例中1,000ng/ml以上が2例、400ng/ml以下が6例あり、その中5例が10ng/ml以下を示した。AFP値のみによるひろいあげ診断は困難である。しかし、AFP低産生群を含めて、細小肝癌のほとんどの症例が慢性肝疾患で治療中に肝シンチ、超音波あるいはCTなどの画像診断を受け、診断の手がかりとなっている。

近年画像診断法による肝癌の診断能は著しく向上しており、超音波診断法により発見可能な肝癌の最小径も1.5~3.0cmと向上してきており、品川ら⁹⁾は肝シンチ、CT、超音波、肝血管造影による小肝腫瘍の診断能は3~5cm例では超音波は他の検査と差はなかったが、3cm以下では91%と最もすぐれた検出能を示したと報告している。

CT検査による診断はItaiらの報告⁷⁾では多発性肝癌の場合直径2.5cmまでが可能であったと報告しており、大上ら⁸⁾は直径2.0cmがCTによるひろいあげ診断の限界と報告している。症例7も腫瘍径が1.5×1.5×1.2cmであったが、慢性肝疾患にて経過観察中CTにて肝癌を発見することが可能であった。

腫瘍径が2cmまでの小さな肝癌のひろいあげ診断には、AFPの変動に注目しつつ、無侵襲な超音波検査およびCT検査を定期的に行うことがスクリーニング検査として有意義であり、岡崎⁹⁾は腫瘍径と腫瘍容積のdoubling timeからの検討で肝癌を2cm以下で確実に診断するためには3カ月に1回の画像検査が必要であると報告している。

2. 腫瘍径別の病理学的所見

表3のごとく、腫瘍径5cm以下の全例に被膜形成を認めたが、3cm以下の4例中2例に被膜浸潤を認めており門脈内腫瘍塞栓も5cm以上とほぼ同様に高率に認めた。さらに供覧した腫瘍径1.5×1.5×1.2cm例においてもすでに娘結節が存在し、門脈内に腫瘍塞栓が認められており、京井¹⁰⁾は1.5×1.4×0.7cmの肝癌に数個の娘結節の存在と腫瘍の被膜外への浸潤を報告している。広岡ら¹¹⁾の3cm以下の肝癌16例の病理学的検討でも85.7%に被膜浸潤、75%に血管浸潤を認めたと報告している。これらの事実から3cm以下の肝癌でも高率に進行癌の様相を呈することがうかがえる。最大径2~3cmの肝癌がCT、超音波検査によるひろいあげ診断の限界とすると検出される肝癌に高率に進行癌が含まれることになり、さらに精度の高い診断方法が望まれる。

3. 治療方法

腫瘍径3cm以下の症例にも高率に門脈内腫瘍塞栓がみられることから、広範肝切除を行うことが望ましいが、5cm以下の肝癌では5cm以上の症例に比べ高率に肝硬変を合併するため、ほとんどの症例は1区域以内の切除に留まるのが現状である。しかし、供覧した症例5のごとく、術前にすでに主腫瘍と別の肝区域に画像診断法では描出できない、微小娘結節が存在して

いたと考えられる症例があり、現状でより根治的な治療を行うには、術前により精度の高い画像診断法を用いて主腫瘍と微小娘結節を検出し、切除するとともに術後に制癌剤を投与することになる。

肝癌の集学的治療の一環としてわれわれは術前にTAEを施行しているが、TAEの塞栓物質として抗癌剤混入油性造影剤(Lipiodol)を肝動脈内に注入後の経時的CT(以下LPCTと略す)により観察したところ、微小娘結節の検出にinfusion hepatic angiographyよりすぐれた成績が得られ、血管造影で描出されなかった径2~3mmの腫瘍を検出することができた¹²⁾。主腫瘍と微小娘結節の検出にLPCTは精度の高い画像診断法と考え現在症例をかさねて検討中である。

結 語

① 腫瘍径が5cm以下の肝癌のAFP値は低値を示すものが多かったが、ほとんどの症例が慢性肝疾患を合併するため、AFP値とCTまたは超音波検査を併用することにより高い診断能が得られた。

② 腫瘍径が3cm以下、3~5cm肝癌は全例に被膜の形成があるも5cm以上の肝癌とはほぼ同様に高率に門脈内に腫瘍塞栓が存在し、50%以上の症例に被膜への浸潤がみられ、腫瘍径が1.5×1.5×1.2cmの症例にも娘結節や門脈内腫瘍塞栓がみられたことから、3cm以下の肝癌でも早期癌といえる所見ではなかった。

③ 腫瘍径が3cm以下の肝癌の組織像は高分化型のものが多かった。

④ 腫瘍径が5cm以下の肝癌には高率に肝硬変が認められ、5cm以上に比べてその合併率が高かった。

文 献

- 1) 石川浩一：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第3報—。肝臓 17：460—465, 1976
- 2) 中沼安二，太田五六，松原藤継：細小肝癌14例の細胞学的，構造学的変化およびHBs抗原の出現頻度—大型肝癌との比較—。肝臓 21：1655—1662, 1980
- 3) 山崎 晋，長谷川博，幕内雅敏：細小肝癌の臨床病理学的分析とそれにもとづく新しい概念の切除法—27切除例の検討—。肝臓 22：1714—1723, 1981
- 4) 吉川高志，吉田英晃，深井泰俊ほか：肝動脈塞栓術が微小娘結節に有効であった細小肝細胞癌の1切除例。日消外会誌 16：718—720, 1983
- 5) 安藤啓次郎，沖田 極，渡辺精四郎ほか：肝細胞癌早期診断のためのscreening法の検討—肝細胞癌合併high risk group設定の試み。肝臓 22：1162—1170, 1981
- 6) 品川 孝，大藤正雄，木村邦夫ほか：小肝細胞癌の

- 臨床. 日消病会誌 79 : 2277—2284, 1982
- 7) Itai Y, Nishikawa J, Tasaka A : A computed tomography in the evaluation of hepatocellular carcinoma. Radiology 131 : 165—170, 1979
- 8) 大上庄一, 大石 元, 黒崎喜久ほか : 細小肝臓のCTによる検討. 画像診断 12 : 785—793, 1982
- 9) 岡崎伸生, 吉野正曠, 吉田孝宜ほか : 肝細胞癌の発育速度と早期診断. 肝臓 22 : 1742, 1981
- 10) 京井優典, 川上 究, 柳瀬晴也ほか : 微小肝臓の1切除例. 肝臓 20 : 966—971, 1979
- 11) 広岡 昇, 岩崎 勇 : 小肝臓の腫瘍構造とその進展様式に関する病理組織学的検討. 肝臓 25 : 384—392, 1984
- 12) 大石 元, 打田日出夫, 大上庄一ほか : 肝細胞癌の娘結節診断に対する Lipiodol 動注後CTの評価. 肝臓 25 : 266, 1984
-