

原発性肝癌（腫瘍径5cm以下）の診断および治療上の問題点

北海道大学医学部第1外科

佐野 秀一 中西 昌美 渡辺 修一 斉木 功
今野 哲朗 川村 明夫 内野 純一

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS OF EARLY STAGE OF PRIMARY LIVER CANCER

Hidekazu SANO, Yoshimi NAKANISHI, Shuichi WATANABE,
Isao SAIKI, Tetsuro KONNO, Akio KAWAMURA
and Junichi UCHINO

First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

腫瘍最大径5cm以下の肝癌早期症例30例について、とくに根治性の面から検討し次の知見をえた。
1) TW因子が根治性に最も強く関与し、IM₁でも縮小切除で根治性が十分期待しうる。2) 腫瘍径3cm以下では切除術式に関係なく再発率は低いが、3cm以上になると縮小切除では再発率が36%と広汎切除に比し根治性が低い。3) 3.8日を境としたAFP半減期は再発予知の指標として有用と思われる。4) 累積生存率は1年で72.3%、2年、3年、4年で67.2%、5年で44.8%である。5) 腫瘍後3cm以上の肝癌に対しては、脈管侵襲に留意した切除や術後の選択的化学療法が付加などの進行癌に準じた集学的な治療体系が必要とされる。

索引用語：原発性肝癌早期症例，肝癌早期診断，肝癌根治性，肝縮小切除，AFP半減期

I. はじめに

血清学的検査と再像診断の進歩により、肝癌早期症例の発見率が高まり、肝癌の治療成績も漸次向上しつつある¹⁾。

しかし、併存病変による切除範囲の制約の中で、いかに根治性を高める治療を行うかという問題に関しては、今後に残された課題も多い。

一般に、早期癌の治療法の確立は進行例に対する治療方針を決める上での基礎となるばかりでなく、他臓器癌における早期癌治療の方向をも示唆するものである。

胃癌、大腸癌などに代表される消化器早期癌では、ほぼその治療法も確立され予後も良好である。一方、肝癌では肝硬変の併存という宿命的な治療上の制約があり、根治性の追求という問題に関しては、他の早期癌に比し立ち遅れをとっている。

また、門脈塞栓、肝内転移など高頻度に発生する腫瘍周辺の病態は、切除範囲の選択を複雑にしている。

そこで、今回われわれは教室で経験した腫瘍最大径5cm以下の早期症例30例の診断、病態および治療について、とくに根治性の面から検討したので、その知見を報告する。

II. 対 象

1983年12月までに当科で切除した腫瘍最大径5cm以下の肝癌30例を対象とした。年齢分布は39歳から68歳までで、平均年齢は55.5歳である。男性例が22例、女性例が8例で、男女比は2.8:1となる。

III. 成 績

1. 初発症状および発見の動機

初発症状は全身倦怠感30%、腹痛23%、黄疸10%、食欲不振3%、手掌紅斑3%、易疲労感3%、症状なし27%である。

発見の動機をみると、肝機能異常によるものが53%と最も多く、次いで肝炎、肝硬変の経過観察中に発見されたものが27%で、 α -fetoprotein (以下AFP

<1984年12月12日受理> 別刷請求先：佐野 秀一
〒060 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学部第1外科

表1 発見の動機

肝機能異常	16 (54%)
肝炎, 肝硬変の経過観察中	8 (27%)
AFP 高値	4 (13%)
肝腫大	1 (3%)
HBs 抗原陽性	1 (3%)
計	30

と略す)が高値であったために発見されたものが13%である(表1)。

2. 腫瘍マーカー

現在肝癌の腫瘍マーカーとしてもっとも広く用いられているAFP値をみると, 20ng/ml以下の陰性例が25%を占め, 他の75%は陽性例である。陽性例のなかで200ng/ml以上の高値を示した症例は全体の半数を占めている(表2)。

Carcinoembryonic antigen (以下CEAと略す)は検索した27例中15例, 56%が2.5ng/ml以上の陽性例で, 200ng/mlを境としたAFPとの相関をみると, 両者とも陰性例が5例, 19%, 両者とも陽性例が8例, 30%となり, χ^2 検定にて両者間に相関性はみとめられない(表3)。

また, 最近検索中の carbohydrate antigen 19-9 (以下CA 19-9と略す)は, 1例が13U/mlと陰性, 1例が67U/mlと陽性を示した。この陽性例は, AFP 3.6ng/mlと陰性で, CEAは2.6ng/mlと軽度上昇している症例である。

3. 併存病変

併存病変をみると, 肝硬変が73%に, 肝炎が10%に,

表2 術前AFP値

AFP (-)	< 20ng/ml	7 (25%)
AFP (+)	< 200ng/ml	7 (25%)
	≥ 200ng/ml	14 (50%)
計		28

表3 術前AFP値とCEA値

AFP (ng/ml) \ CEA (ng/ml)	CEA (ng/ml)		計
	< 2.5	≥ 2.5	
< 200	5	7	12
≥ 200	7	8	15
計	12	15	27

肝線維症が10%に合併し, 全体の93%が何らかの併存肝病変を有している。また, B型肝炎との関連で問題となるHBs抗原陽性例は27例中5例, 18.5%である(表4)。

4. 占拠部位

腫瘍の占拠区域をみると, 前区(A)が33%, 後区(P)が30%, 内側区(M)が10%, 外側区(L)が10%で, AP 2区域にかかるものが7%, AM 2区域にかかるものが10%を占める。

主占拠区域は前区がもっとも多く50%, 後区30%, 内側区, 外側区がそれぞれ10%と, 80%が右葉を中心として発生している(表5)。

5. 腫瘍径と根治性因子

最大径3cmを境とした腫瘍径と原発性肝癌取り扱い規約上根治性に関与する因子と思われる被膜形成(Fc), 肝内転移(IM), 肝切離面における癌浸潤の有無(TW)との関係は(表6)のようになる。

被膜形成の有無: Fcをみると, 腫瘍径3cm以下では13例中6例, 46%がFc(+)であるのに対し, 腫瘍径3cm以上では12例中9例, 75%がFc(+)であり, 腫瘍の増大に伴い被膜を伴う割合が増加している。し

表4 合併病変

肝硬変	22 (73%)
肝炎	3 (10%)
肝線維症	3 (10%)
無し	2 (7%)
計	30

HBs抗原陽性: 5/27 (18.5%)

表5 主占拠区域

A	15 (50%)
P	9 (30%)
M	3 (10%)
L	3 (10%)
計	30

表6 腫瘍径とFc, IM, TW因子

腫瘍径	例数	Fc		IM		TW	
		(+)	(-)	0	1	(+)	(-)
		~3.0	6	7	9	3	7
3.1~5.0	16	9	3	10	3	9	4
Total	30	15	10	19	6	16	10

表7 Fc, IM, TW 因子と再発の有無

IM, TW \ Fc	IM ₀	IM ₁	TW (-)	TW (+)	計
Fc (+)	13 (2)	1 (0)	6 (0)	9 (2)	15 (2)
Fc (-)	5 (1)	5 (0)	4 (0)	6 (1)	10 (1)
計	18 (3)	6 (0)	10 (0)	15 (3)	25 (3)

(): 再発

かし、3cm を境とする腫瘍径と Fc との間には χ^2 検定にて有意な相関関係はみとめられない。

肝内転移の有無：IM では、腫瘍径3cm 以下で12例中3例、25%、腫瘍径3cm 以上で13例中3例、23%といずれも肝内転移は低率である。

切除断端から腫瘍までの最短距離：TW は、腫瘍径3cm 以下で13例中7例、53.8%が TW (+) であり。また、腫瘍径3cm 以上では13例中9例、69%が TW (+) となり、腫瘍径が3cm 以上になると腫瘍から十分な距離を保つ切除線はとられていないということになる。

Fc, IM, TW について、根治性を高くする因子と推測される Fc (+) は25例中15例、60%、IM₀ は25例中19例、76%、TW (-) は26例中10例、38%であった。

6. 根治性因子と再発の有無

根治性因子と考えられる Fc と IM, TW との相互関係と再発の有無は表7のようになる。

Fc と TM との関係を見ると、Fc (+) 14例では IM₀ 13例、93%、IM₁ 1例、7%であるのに対し、Fc (-) 10例では IM₀ 5例、50%、IM₁ 5例、50%と被膜を伴わない例は高頻度に肝内転移をみとめている (χ^2 検定, $p < 0.05$)。しかし、Fc (-) で IM₁ の5例では全例再発はみとめていない。

Fc と TW との関係を見ると、再発をみとめるのはいずれも TW (+) 例であるのに対し、TW (-) の10例では被膜形成の有無にかかわらず全例再発はみられない。

7. 腫瘍径と切除術式

3cm を境とした腫瘍径と切除範囲の関係から再発の有無をみると表8のようになる。

なお、この場合の縮小切除とは、中等度以上の肝障害を有し、腫瘍径5cm 以下の症例に対する亜区域以下の肝切除を称し³⁾、1区域以上の肝切除を広汎切除とした。

腫瘍径3cm 以下では、広汎切除、縮小切除あわせて14例中1例、7%だけが再発をみとめ、縮小切除でも

表8 腫瘍径と切除術式

腫瘍径 (cm) \ 切除術式	~3.0	3.1~5.0	計
広汎切除	2	5 (1)	7 (1)
縮小切除	12 (1)	11 (4)	23 (5)
計	14 (1)	16 (5)	30 (6)

12例中1例、8%のみが再発をみとめているに過ぎない。

一方、腫瘍径3cm 以上では再発が16例中5例、31%と高率にみられる。術式別にみると広汎切除では5例中1例、20%だけが再発しているのに対し、縮小切除では11例中4例、36%と高頻度に再発がみとめられる。

腫瘍径別にまとめると、3cm 以下では14例中1例、7%だけに再発がみられるのに対し、3cm 以上では16例中5例、31%と再発率が高い。

切除術式でみると、広汎切除では7例中1例、14%に再発をみとめるが、縮小切除では23例中5例、22%に再発がみとめられた。

8. AFP 半減期と再発の有無

再発予知の指標として検討してきた AFP 半減期⁴⁾⁵⁾と再発の有無について、切除術式別に検討を加えると次のようになる。

術前の AFP が100ng/ml 以上の症例を対象として検索すると、縮小切除例では AFP 半減期の平均値が3.8日となるが、それ以下の場合には再発はなく、3.8日以上2例ではいずれも再発をみとめている。

広汎切除例では、術前の AFP が100ng/ml 以上であった6例全例が再発をみとめていないが、平均値が3.7日と縮小手術例と同様な AFP の減衰動態がみられる (図1)。

9. 累積生存率

今回検索対象とした原発性肝癌早期症例30例の累積生存率は、6カ月で89.3%、1年で72.3%、2年、3年、4年で67.2%、5年で44.8%となる (図2)。

すなわち、全体の約10%が術直後に肝不全などの合

図1 AFP半減期と再発の有無

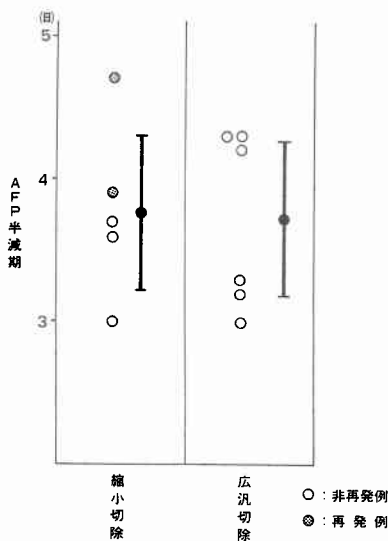
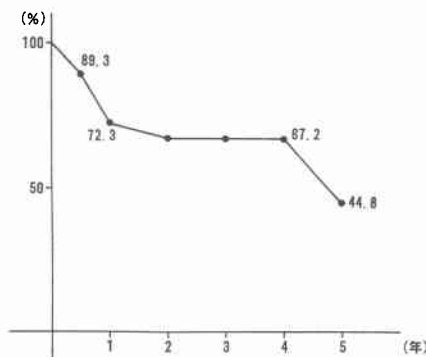


図2 原発性肝癌早期症例の累積生存率 (n=30)



併症で死亡し、さらに20%が早期の再発などにて1年以内に死亡することが多いといえる。また、術後1年以上を経過すれば、ほぼ4年まで生存期間は延長し、術後4年以降は肝硬変の自然経過として肝不全、消化管出血などで死亡する症例が増えていく傾向がみられた。

IV. 考 察

1983年、日本肝癌研究会による「臨床・病理：原発性肝癌取扱い規約²⁾」が刊行され、細小肝癌 small liver cancer として、1) 切除または剖検時にえられた転移を伴わない最大径2cm 未満の単発した肝癌、または、2) 超音波診断などで診断した最大径2cm 未満の肝癌の条件を満たすものと規定されている。この規約によって従来複雑であった基準が統一化され、細小肝癌の定義も明確となった。

しかし、これまでに細小肝癌を扱った報告^{6)~8)}は、腫瘍の最大径が5cm 以下と規定したものが大半を占めている。

また、実際に日常治療方針を決める上で苦慮することが多いのは、腫瘍径2~5cmの細小肝癌と進行癌の中間に位置する肝癌症例で、これらを含めた病態、治療および予後の検討は外科治療上、臨床的意義は深いと考えられる。

以上の観点から、今回われわれは腫瘍最大径5cm 以下を肝癌早期症例として種々の角度から検討を加えた。

まず、初発症状では全身倦怠などの腹部不定愁訴が多く、自覚症状のまったくないものも全体の約1/4を占め、患者の愁訴から早期症例が発見される機会は皆無に近いといえる。

早期発見の動機をみると、肝炎、肝硬変の定期的な経過観察またはAFP 高値、HBs 抗原陽性をふくめた肝機能異常によるものが全体の97%と大部分を占め、早期診断における血清学的検査、生化学検査および超音波検査を中心とする画像診断の重要性がうかがえる。

現在、肝癌における中心的腫瘍マーカーであるAFP 値をみると、200ng/ml 以上の高値を呈する例が全体の半数であるが、他の陰性例、軽度上昇例では肝炎、肝硬変との鑑別は必ずしも容易でなく、CEA, CA19-9 などの他の腫瘍マーカーの助けが必要とされる。

実際に、AFP が200ng/ml 以下であった15例中7例がCEA 陽性で、そのうち1例はCA 19-9も67U/ml と高値を示している。

しかし、このようにCEA またはCA 19-9のみが高値を示す症例では、これら腫瘍マーカーだけでは転移性肝癌、膵癌、胆道癌との鑑別が困難であり、超音波検査、CT スキャン、血管造影などの画像診断により確診をえる必要がある。

併存する肝病変をみると、肝硬変73%、肝線維症10%、肝炎10%と何らかの肝機能障害を有するものが全体の93%を占め、大部分の症例で肝予備能を考慮した肝切除が必須であることがうかがえる。

腫瘍の占拠部位では、前区を中心とするものは全体の半数を占め、前、後区あわせて右葉を中心とするものは80%と右葉に好発している。この傾向は、木南ら⁹⁾、江原ら¹⁰⁾の報告とほぼ一致し、その原因としては、解剖学的特性より右葉に癌が好発しやすいのか、あるいは画像診断上、右葉の腫瘍が早期に発見されやすい

のかなどが考えられるが、今回の検索からは推測の域を出ない。

以上、肝癌の早期診断上の要点を諸家の報告なども含めてまとめると次のようになる。

1. 肝機能異常例における定期的な血清学的検査、画像診断は早期症例発見の上でもっとも重要な位置をしめる。

2. とくに HBs 抗原陽性例、肝硬変例に対しては、江原ら⁹⁾が腫瘍の doubling time より換算した3カ月間隔の定期的な超音波検査は早期発見に不可欠な検査方法である。

3. AFP 低値例 ($\leq 200\text{ng/ml}$) では、CEA, CA 19-9 の測定がスクリーニングとして相補的な診断的意義をもつ。ただし、CEA または CA 19-9 だけが陽性の場合、転移性肝癌、膵癌、胆道癌との鑑別を念頭に入れた画像診断を進めていく必要がある。

4. スクリーニングとしての画像診断とくに超音波検査の場合は、早期の腫瘍が右葉に頻発することを念頭に入れて検索を行う。

以上の点に留意することにより、早期症例の発見される機会がさらに増加することと思われるが、非硬変合併例については、現在のところ集団検診の普及、新しい腫瘍マーカーの発見などに依存せざるをえない。

つづいて、併存する肝病変により制約された切除範囲の中で、いかにして根治性の高い術式を選択するかという、現在もっとも外科治療上問題とされている点について検討し、次のような知見をみた。

まず、病態検索として、3cm を境とする腫瘍径と原発性肝癌取扱い規約²⁾上根治性に関与すると思われた Fc, IM, TW の3因子との関係についての検索を行った。これにより、腫瘍の増大とともに被膜を伴う頻度が高くなり、腫瘍径が3cm 以上の場合は約70%が TW (+) となっていることが明らかとなった。すなわち、根治性の面から考えて、腫瘍の増大は肝内転移頻度には影響を与えず、被膜を伴う率は増加するが、当然腫瘍から近接した切除線がとられる割合が高くなる傾向を示している。

次に、Fc と IM, TW 相互間での病態の特徴および再発の有無の検索では、被膜を伴わない例は高頻度に肝内転移をみとめるが、肝内転移があっても再発率は必ずしも高くないという結果であった。

また、被膜形成の有無にかかわらず TW (-) であれば全例再発はみとめられていない。したがって、これら3因子の中では、TW がもっとも再発の有無に関

与し、IM₁ で Fc (-) であっても亜区域以上の切除で根治性が期待しうることが推測される。

つづいて、切除範囲の違いによる術後の再発の有無について、1区域以上を切除する広汎切除と亜区域以下の切除をする縮小切除との間で腫瘍径別に根治性を検索した。腫瘍最大径3cm 以下では、広汎切除、縮小切除とも再発率が低く、縮小切除でも十分な根治性が期待しうると考えられた。一方、腫瘍径が3cm 以上の場合は、広汎切除では20%の再発率であるのに対し、縮小切除では36%と再発の頻度が高くなり、縮小切除で十分な根治性がえられたとはいえない。

最近では、肝予備能が許す限り、術中超音波検査を併用して、Vp, Vv, IM に留意した腫瘍周辺の脈管を含めた切除を心がけ、術後の再発は減少しつつある。しかし、すでに術前より存在する超音波検査、血管造影にて描出不可能な門脈浸潤、肝内転移などは区域切除以上でなければ根治性は当然期待できない。また、術中操作による細胞レベルでの肝内の血行転移があれば、縮小切除後の再発は必至ということになる。

したがって、腫瘍径3cm 以上の症例で肝予備能から縮小切除が余儀なくされる場合は、脈管浸潤を考慮するとともに、極力 TW (-) をめざした切除線をとるよう心掛けることが重要と思われる。

さらに、脈管浸襲の程度からみて腫瘍の遺残が予測される場合、細胞レベルの残存肝への転移が予想される場合は、術中に残存肝支配動脈ヘカニューレーションを行い、できるだけ術後早期に動注化学療法を開始する方法も、集学的な治療体系として必須であろう。

次に、再発予知の指標として検討してきた AFP 半減期については、縮小切除例でその有用性が示唆された。2年以上生存例における検討⁴⁾では、AFP 半減期が非再発例で 3.5 ± 1.6 日、再発例で 5.8 ± 1.8 日であったことから、AFP 高値例においてはその半減期が3.8日以内であれば再発の危険性は少ないという判断が可能と思われる。逆に3.8日以上であれば、術後の再発の可能性が強く、上腕動脈経由の肝動脈カニューレーションなどによる選択的な制癌剤投与の方法を試みる必要がある。

最後に、今回検索対象とした肝癌早期症例30例の生存率を諸家の報告と比較すると、1年生存率は山崎ら⁶⁾の88%、木南ら⁸⁾の67%とほぼ同様の成績であり、3年生存率では木南ら⁸⁾の33%よりやや良好な成績であった。

また、小肝細胞癌22例の自然経過を観察した江原

ら⁹⁾はその生存率が1年で89%、2年で51%、3年で0%と、2年から3年の間に生存期間の限界があると報告しているが、われわれの切除成績はこの自然経過の生存率と比較して、1年生存率では術後合併症、早期の再発などのため72%と自然経過89%より劣っている。しかし、2年生存率は自然経過51%に対し67%と良好で、3年生存率では自然経過0%に対し67%と、肝切除による長期延命効果が明らかとなっている。

今回の切除成績では、2年から4年まではその生存率は変動せず、術後2年までの間に合併症死または再発死しなければ4年までは生存可能で、それ以後は併存する肝硬変の自然経過によるところが大きいことが推測される。

今後さらに切除成績の向上には、肝切除後の再発に対する再切除、あるいは選択的化学療法、Transcatheter Arterial Embolization (TAE) 療法などを中心とした集学的治療法¹⁰⁾を積極的に行っていくことが重要と考えられる。

V. おわりに

最大径5cm以下の肝癌早期症例30例の診断、病態および治療について検討し、以下の結論をえた。

1. 肝機能異常例、肝硬変例における定期的な血清学的検査、超音波検査を中心とした画像診断は早期発見に不可欠なものである。

2. AFP低値例では、CEA, CA 19-9がスクリーニングとして相補的な診断的意義をもつ。

3. 根治性に関与する病態検索からは、腫瘍の増大は肝内転移頻度の影響を与えないが、被腹を伴う率を増加させ、TW(+)例が増加すること、被膜を伴わない場合は高頻度に肝内転移がみとめられることが特徴的であった。

4. 根治性因子と再発の有無の検索からは、TWが根治性に最も強く関与し、Fc(-)でIM₁でも根治性が十分期待できるという結果であった。

5. 腫瘍最大径が3cm以下であれば、切除術式に関係なく再発率は低いが、3cm以上の場合は、縮小切除

では再発率が36%と広汎切除に比し高い。

6. 3.8日を境としたAFP半減期は再発予知の指標になりうると考えられる。

7. 対象とした早期症例30例の累積生存率は1年で72.3%、2年、3年、4年で67.2%、5年で44.8%の遠隔成績であった。

8. 今後、治療成績向上のためには、とくに腫瘍径3cm以上の症例に対しては術中超音波などにより腫瘍周辺の脈管浸襲に留意した切除を行うとともに、再発の可能性が高い症例に対しては肝動脈カニューレションなどを併用し集学的な治療を積極的に行うことが重要と考えられる。

なお、本論文の要旨は第24回日本消化器外科学会総会(1984年7月、京都)にて発表した。

文 献

- 1) 葛西洋一, 中西昌美: 肝癌治療の現況. 外科治療 47: 658-666, 1982
- 2) 日本肝癌研究会: 臨床・病理, 原発性肝癌取扱い規約, 東京, 金原出版, 1983
- 3) 中西昌美, 佐野秀一, 葛西洋一: 原発性肝癌縮小手術の適応と意義. 癌の臨床 30: 1087-1091, 1984
- 4) 中西昌美, 佐野秀一, 葛西洋一ほか: 2年以上生存した原発性肝癌20例の臨床病理学的検討. 北海道外科誌 28: 60-68, 1983
- 5) 佐野秀一, 中西昌美, 葛西洋一ほか: 原発性肝癌の長期生存例の検討. 北海道外科誌 27: 49-53, 1982
- 6) 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. 肝臓 22: 1714-1723, 1981
- 7) 棟久襲夫, 中田推輔, 深堀愛子ほか: 細小肝細胞癌の臨床的解析. 日消病会誌 78: 2376-2383, 1981
- 8) 木南義男, 新村康二, 泉 良平ほか: 細小肝細胞癌例における臨床病理学的所見の検討. 肝臓 23: 1397-1401, 1982
- 9) 江原正明, 大藤正雄, 品川 孝ほか: 長期無治療の小肝細胞癌22例における臨床所見の検討. 日消病会誌 81: 1799-1809, 1984
- 10) 葛西洋一: 肝臓癌治療のあり方. 日消外会誌 17: 826-829, 1984