

## 肝硬変併存肝細胞癌に対する肝切除術の意義

金沢医科大学第2外科

木 南 義 男

金沢大学医学部第2外科

宮 崎 逸 夫 泉 良 平

### HEPATIC RESECTION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA ACCOMPANIED WITH LIVER CIRRHOSIS

Yoshio KINAMI

Second Department of Surgery, Kanazawa Medical University

Itsuo MIYAZAKI and Ryohei IZUMI

Second Department of Surgery, Kanazawa University, School of Medicine

過去21年間に著者らの施設において肝硬変併存肝細胞癌63例が多彩な治療を受けた。そのうち肝切除術を受けた35例は腫瘍径5cm以下の小腫瘍例と5cm以上の非小腫瘍例とに分けられ、その手術成績が検討された。両者間に平均年齢の差をみたが、病期期間や臨床検査成績に違いを認めなかった。肝切除率は非小腫瘍例の41%に対し小腫瘍例が89%と有意に高率であった。しかし、1カ月以内の手術死亡率は14%で、腫瘍径による差がなかった。組織学的検査は腫瘍径3cm以上例がすでに進行癌の所見を有することを示した。非小腫瘍例と小腫瘍例の累積3年生存率はおのおの0%と53%であり、両者間に有意差をみた。以上の成績は、硬変併存肝癌の治療として小腫瘍例に対する肝切除が有益なことを示唆した。

索引用語：肝細胞癌，肝硬変症，小肝癌，肝部分切除術

Fosterの報告<sup>1)</sup>あるいは最近の文献中にみられるごとく、アジアでは肝細胞癌に肝硬変症の併存する割合が高い。1982年の日本肝癌研究会の報告<sup>2)</sup>は、肝細胞癌例の85.6%が肝硬変または肝線維症を併存していたことを示している。これらの硬変併存例の多くは、肝機能障害があり、非併存例に比べ、肝切除が低率となるのみならず肝切除後の予後も不良である。従って、硬変併存肝癌に対する肝切除術は重要課題といえよう。

ところで、細小肝癌<sup>3)~6)</sup>といわれる小腫瘍例が最近わが国において注目されるようになり、これらの症例の治療成績にも関心がもたれている。著者らは、この研究において硬変併存肝細胞癌切除例を非小腫瘍例と小腫瘍例に分け、おのおの成績を対比することから、これらの症例に対する肝切除の意義を検討した。

#### 症例および方法

1962年より1983年までの21年間に金沢大学医学部第2外科において、肝細胞癌85例が治療されたが、そのうちの63例は肝硬変症を併存(74%)していた。これらの症例の平均年齢は55.6歳(27~76歳)であり、男女比は8:1であった。最近の11年間に直径が5cm以下の腫瘍を有する19例が治療されたが、これらのすべては肝硬変症の追跡中に診断された。ところで、硬変併存全例のうち、35例が肝切除術を受けた。これらの肝切除例は腫瘍径5cm以上の非小腫瘍例と5cm以下の小腫瘍例の2群に分けられたが、両群の臨床所見、臨床検査成績、肝切除率や手術死亡率、肝切除の方法、腫瘍の病理学的所見および累積生存率などが検索された。また、両者の各所見が比較された。なお、肝機能所見の検索は、その内容および方法を考慮して後期11年間の症例について行われた。

統計的解析は以下のごとく行われた。両群における臨床所見や各種検査成績は平均±SDで表され、

<1985年4月17日受理> 別刷請求先：木南 義男  
〒920-02 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学第2外科

unpaired Student's t-test が比較のために用いられた。肝切除率および手術死亡率の比較には  $\chi^2$  テストが用いられた。累積生存率と生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて計算され、術後の予後が推測された。また、Logrank test が生存曲線の比較に用いられた。

成績

1. 症例

硬変併存肝細胞癌例で肝切除術を受けた35例において、非小腫瘍例と小腫瘍例の間で以下のごとき臨床所見が比較された(表1)。非小腫瘍18例の平均年齢は53.6歳で小腫瘍17例のそれは61.6歳であり、両群間に差がみられた ( $p < 0.05$ )。また、男女比は小腫瘍例が16.1であり、非小腫瘍例に比べ男性が高率となっていた。一方、病恹期間は両群間で差がなかったが、腫瘍に基因する臨床症状を有する患者の割合についてみると、非小腫瘍例は83%であり、小腫瘍例の35%に比べ高率となっていた ( $p < 0.025$ )。

2. 臨床検査所見

非小腫瘍例と小腫瘍例との間で臨床検査所見が比較された(表2)。HBs 抗原または抗体の陽性率は非小腫瘍例が64%であり、小腫瘍例の47%に比べ、若干高率であった(NS)。しかし、A/G、血清ビリルビン、ICG 15分値、ICG R-max、hepaplantin test、cholinesterase、prothrombin time、thrombo test および血小板数などの測定値では両群間に有意差が認められなかった。また、他の laboratory 検査においても同様の所見であった。

3. 肝切除率、手術死亡率および切除術式

全例における肝切除率は56%であり、最近の6年間に於ける切除率は77%と、それ以前に比べ、高率を示した(表3)。後期11年間に於いて、小腫瘍例が診断されるようになったが、これらの切除率は89%で、非小腫瘍例の41%に比べ、有意差を示した ( $p < 0.005$ )。

表1 症例の比較

腫瘍分類	症例数	男女比	年齢(歳) Mean±SE	病恹期間(月) Mean±SE	臨床症状有り(%)
非小腫瘍	18	8:1	53.6±2.1	3.7±1.0	83%
小腫瘍	17	16:1	61.6±3.2		
計	35	11:1	57.5±2.0	3.1±0.7	

○ NS ※  $P < 0.05$  \*\*\*  $P < 0.025$

術後1ヵ月以内の手術死亡率は、全例において14%であった。一方、非小腫瘍例の死亡率は17% (3/18) で、小腫瘍例の12% (2/17) との間に著差をみなかった。これらの5例は肝不全(3例)または腹腔内出血(2例)で死亡した。

ところで、肝切除術式についてみると、肝葉切除術は非小腫瘍例で61%に行われているのに対し、小腫瘍例では6%に過ぎず、両群間に著差をみた(表4)。すなわち、残りの小腫瘍例は一区域切除以下の小範囲の肝切除にとどまった。一方、日本肝癌取扱い規約に基づく治癒切除の割合についてみると、非小腫瘍例では22% (4/18)、小腫瘍例では59% (10/17) であり、両群間に違いがみられた。

4. 病理学的所見

腫瘍の存在部位についてみると、非小腫瘍例と小腫瘍例との間にその差がなく、両群とも右葉あるいは左葉が半数づつを占めていた。しかし、腫瘍肉眼型についてみると、非小腫瘍例が結節型および塊状型をおのおの50%づつ示すのに対し、小腫瘍例はすべて結節型であった(表5)。また、腫瘍被膜を有するものは、前者が33%に過ぎないのに対し、後者は59%と高率であった。一方、腫瘍の Edmondson 分類についてみると、腫瘍径による組織学的違いを認めなかったが、肉眼的な肝内転移の有無では小腫瘍例における割合は低率であった。

表2 臨床検査所見の比較

腫瘍分類	HBs 陽性率 <sup>△</sup>	A/G	ビリルビン値 mg/dl	I C G		γ-GTP %	コリンエステラーゼ IU/ml	プロトロン時間 秒	トロンボテスト %	血小板 ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
				15分値%	R-max					
非小腫瘍	64% (n=11)	1.3±0.2 (n=5)	1.8±0.6 (n=10)	22.1±3.5 (n=11)	1.1±0.3 (n=5)	56±3 (n=7)	2.6±0.2 (n=10)	13.1±0.2 (n=11)	68±4 (n=5)	13±3 (n=8)
小腫瘍	47% (n=17)	1.5±0.1 (n=12)	1.0±0.1 (n=17)	23.4±3.0 (n=16)	1.1±0.2 (n=12)	58±3 (n=18)	2.6±0.3 (n=17)	13.4±0.2 (n=16)	63±5 (n=13)	14±2 (n=15)
計	54% (n=28)	1.4±0.1 (n=17)	1.3±0.2 (n=27)	22.9±2.3 (n=27)	1.1±0.2 (n=17)	58±3 (n=23)	2.6±0.2 (n=27)	13.3±0.2 (n=27)	65±4 (n=18)	14±1 (n=23)

△ 抗原、抗体 unpaired t-test ○ NS

表3 肝切除率

腫瘍分類	年 代				TOTAL
	1962 - '67	1968 - '72	1973 - '77	1978 - '83	
非小腫瘍	38% (5/13)	25% (2/8)	20% (1/5)	56% (10/18)	41% (18/44)
小腫瘍	-	-	0% (0/2)	100% (17/17)	89% (17/19)
計	38% (5/13)	25% (2/8)	14% (1/7)	77% (27/35)	56% (36/63)

X<sup>2</sup>-test \* P<0.005

表4 腫瘍の大きさと肝切除術式との関係

腫瘍分類	肝切除例数	部分切除	症例数 区域切除	肝葉切除
非小腫瘍	18	4 (22%)	3 (17%)	11 (61%)
小腫瘍	17	9 (53%)	7 (41%)	1 (6%)
計	35	13 (37%)	10 (29%)	12 (34%)

表5 病理学的所見

腫瘍分類	部位		肉芽形 結節 塊状	腫瘍被膜 穿 透	Edmondson 分類				肝内転移 <sup>※</sup>		
	右葉	左葉			I-II	III	IV	不明			
非小腫瘍	10	8	9	9	6	6	6	6	10	8	
小腫瘍	9	8	17	0	10	7	8	9	0	3	14
計	19	16	26	9	16	19	14	15	6	13	22

※ 肉眼的所見

ところで、小腫瘍例でも最大径が3cm以上の腫瘍は、周囲肝組織中や腫瘍被膜内へ直接浸潤や転移を生じ、また、門脈内腫瘍塞栓を組織学的に示した。従って、これらの腫瘍例は非小腫瘍例と同様に進行癌の組織学的所見をすでに呈していた。

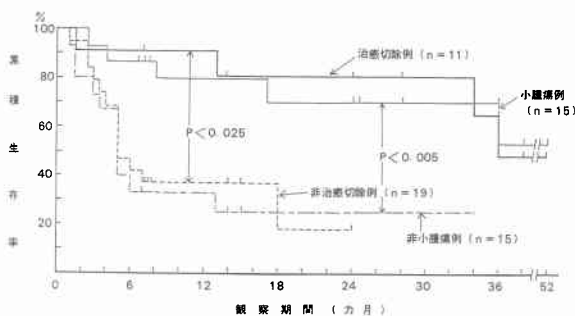
5. 予後

非小腫瘍例の15例および小腫瘍例の15例が肝切除術後1カ月以上生存した。前者の累積生存率は、6カ月および1年が33%、3年が0%であり、後者の生存率はそれぞれ87%、80%、および53%であった。なお、これら両群の生存曲線の間には有意差 (p<0.005) が認められた(図1)。一方、治癒切除11例の累積生存率は6カ月および1年が91%、3年が48%であり、非治癒切除19例ではおのおの42%、37%、0%で、両群の生存曲線の間には有意差 (p<0.025) がみられた。

ところで、治癒切除例中に小腫瘍例の占める割合は73% (8/11) であり、非治癒切除例中におけるその割合は37% (7/19) であった (p<0.1)。そして、図1が示すごとく、小腫瘍例の生存曲線と治癒切除例の生存曲線はほぼ一致し、非小腫瘍例と非治癒切除例の生存曲線もまた一致を表した。

耐術小腫瘍例中、5例 (33%) が2.5カ月から36カ月

図1 肝切除後の各群における累積生存率の比較



の間に死亡し、それらの死因は腫瘍死 (4例) あるいは肝不全死 (1例) であった。また、耐術非小腫瘍例中、12例 (80%) が1カ月から34カ月の間に前者同様の原因で死亡し、その半数は肝不全により失われた。

考 察

過去21年間に著者らが治療した肝細胞癌の肝硬変併存率は74%で、この所見は本邦における報告<sup>2)7)8)</sup>と違いをみない。それゆえに本邦において、治療の対象となる肝細胞癌例の多くは硬変併存例であり、低肝機能症例が多数を占めることから肝切除術を困難にしている。硬変併存例に対する肝切除術の意義を検討するため、肝切除を受けた自験例の成績が検索されたが、その際、症例は腫瘍径5cm以上例と5cm以下の症例とに分けられた。1981年の原発性肝癌取扱い規約ではsmall liver cancerを最大径2cm以下の肝癌と記載しているが、この研究ではこれまでの報告<sup>9)5)6)</sup>にみられるごとく5cm以下の腫瘍例が小腫瘍例として取り扱われた。この小腫瘍例は最近11年間に診断されているが、他の施設の報告と同様にその増加が推察され、治療上の意義は深い。

ところで、非小腫瘍例と小腫瘍例の間に病期期間の差をみなかったが、腫瘍に基因する臨床症状の発現率をみると、前者は83%を示すのに対し、後者は35%に過ぎない。この後者の割合はShinagawaら<sup>9)</sup>の症例の37.2%と類似し、肝硬変症や慢性肝炎の追跡検査が重要なことを示している。多くの報告<sup>9)10)</sup>にみられるごとく、硬変併存肝細胞癌例の肝機能低下は明らかであり、非硬変併存例の所見との間に差をみる。今回検索した硬変併存例の肝機能所見はいずれも低下を表したが、非小腫瘍例と小腫瘍例との間に差を認めなかった。この成績は肝切除後の残存肝機能との関連において重要である。

硬変併存肝癌の切除率は、一般に低率であるが、施

設あるいは診断年代により異なる。1978年の小沢<sup>11)</sup>や水本<sup>12)</sup>の報告は43%および50%であり、葛西<sup>7)</sup>の調査では17.9~59.5%であった。著者らの全例では56%であるが、他の施設におけると同様に小腫瘍例が診断されるようになり、最近では肝切除率が高くなっている。Lee<sup>13)</sup>は85%の硬変併存例の手術死亡率が20%と述べており、本邦においても12~40%の率が葛西<sup>7)</sup>により報告されている。一般に硬変併存例における手術死亡率は高率であり、特に、肝切除量と残存肝機能に十分な配慮が必要である。著者らの手術死5例とも併存肝硬変症に基因した肝機能不全による点が注目された。

硬変併存肝癌に対する広範囲肝切除術は肝機能面より困難であるが、著者らの非小腫瘍例においては61%が肝葉切除術を受けている。一方、小腫瘍例では94%が1区域切除以下の小範囲肝切除術を受け、前者との間に違いがみられた。菅原<sup>14)</sup>は半数の症例が右葉または左葉切除となったと報告し、Lee<sup>13)</sup>は90%の症例が2, 3区域切除を受けたと述べ、著者らの成績あるいはKanematsu<sup>10)</sup>の報告と異なる。いずれにしても、小沢<sup>11)</sup>が指摘しているごとく硬変併存例では肝切除が極めて制約されることは明らかである。この点は、非小腫瘍例に比べ、治癒切除例の割合が小腫瘍例に高率にみられることから示されている。換言すれば、比較的良好な肝機能所見を表す非小腫瘍例でも残存肝予備力からやむなく非治癒切除となる可能性が高くなっている。

1982年の日本肝癌研究会の調査報告<sup>2)</sup>をみると、腫瘍肉眼型は塊状型が55.5%と結節型(38.5%)に比べて多く、1976年の硬変併存例に限った調査報告<sup>3)</sup>においても同様の所見がみられた。しかし、自験例では結節型が74%と高率となっていた。この結果はいずれも結節型を示す小腫瘍例が全体の半数を占めたことによる。実際、小腫瘍例は自験例にみられたごとく下山<sup>5)</sup>やShinagawa<sup>9)</sup>の報告<sup>9)</sup>においても結節型となっている。一般に、腫瘍被膜の有無に関心がもたれるが、1976年の日本肝癌研究会の調査<sup>3)</sup>では肝切除例の50%および剖検例の39%に、自験例でも59%にその被膜が認められている。しかし、下山<sup>5)</sup>は全例に、竹中<sup>16)</sup>は95%に腫瘍被膜をみたと述べ、その頻度は報告者により違いがある。一方、著者らの症例では非小腫瘍例と小腫瘍例との間にEdmondson分類に基づく腫瘍型に明らかな差をみないが、竹中<sup>16)</sup>や他の報告<sup>3)</sup>ではIまたはII型が小腫瘍に多いとされている。森<sup>17)</sup>の硬

変併存例の剖検報告では血行性およびリンパ行性肝外転移が62%と高率であり、桑尾<sup>18)</sup>は肝内門脈内腫瘍塞栓が92.3%、肝静脈内腫瘍塞栓が30.7%に、また、5cm以下の腫瘍例においても組織学的に門脈内で76.9%に、肝静脈内で7.7%に腫瘍塞栓が認められたと述べている。著者らの非小腫瘍例では56%に肝内転移がみられ、この転移率は小腫瘍例の18%に比し高率を示していた。3~5cmの小腫瘍例の組織学的検索において、肝組織中あるいは腫瘍被膜内への直接浸潤<sup>6)</sup>や血管内浸潤が認められたことより、3cm以上例は進行癌例として取り扱われるべきであることが推察された。

1970年Foster<sup>11)</sup>は原発性肝癌で肝切除を受けたアジア人の5年生存率は6%で、非アジア人は36%であったと述べ、肝硬変併存の有無が肝癌の予後を左右することを示唆した。1979年の肝癌調査報告<sup>19)</sup>では肝硬変症または肝線維症併存切除例の5年生存率は2%であり、非併存例は17%であったと述べられている。また、他の報告<sup>12)15)</sup>でも硬変併存肝癌例では長期生存し難いことが示されている。しかし、本邦における最近の報告にみられるごとく、明らかに生存率の改善が提示されるようになった。小腫瘍例を多く含むと推察されるKanematsu<sup>10)</sup>のLimited hepatic resection例あるいは山崎<sup>20)</sup>の症例では5年生存率がおのおの32.6%および21.8%であったという。また、竹中<sup>16)</sup>は小腫瘍例において1年生存率が82%で、3年生存率が29%であったと報告しており、著者らの小腫瘍例ではおのおの80%および53%であった。これらの所見は硬変併存例といえども小腫瘍例においては長期生存が期待されることを表していると推察される。著者らの症例では小腫瘍切除例と治癒切除例間の生存曲線に差を認めないが、この点は治療上、重要な所見と考えられる。

耐術非小腫瘍例の80%がこれまでに死亡したが、その半数は肝不全が死因となっていた。このことは肝実質の切除量が多くなり、残存肝予備力の低下が生ずることを表しており、肝大量切除例では耐術しえたとしても長期生存が困難となる。従って、肝機能の温存が可能な小範囲肝切除術を実施しうる小腫瘍例の発見が、硬変併存肝癌治療において重要である。

#### むすび

硬変併存肝細胞癌63例を治療したが、そのうち肝切除術を受けた35例を腫瘍径5cm以上の非小腫瘍例と5cm以下の小腫瘍例に分け、おのおの手術成績を検討した。その結果、両者における臨床検査成績、肝切除率、病理学的所見および術後生存率などの比較から、

硬変併存肝細胞癌例に対する肝切除術の効果は小腫瘍例においてかなりの期待が得られることが推察された。

本論文の要旨は1984年9月13日第8回国際消化器外科学会（アムステルダム）において発表した。

#### 文 献

- 1) Foster JH: Survival after liver resection for cancer. *Cancer* 26: 493—502, 1970
- 2) 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
- 3) 石川浩一: 原発性肝癌に関する追跡調査—第3報—。肝臓 17: 460—465, 1976
- 4) 奥田邦雄: 微小肝癌。medicina 15: 1292—1293, 1978—9
- 5) 下山孝俊, 北里精司, 藤富 豊ほか: 細小肝細胞癌の臨床—外科的切除症例の病態と病理形態学的検討—。肝臓 21: 1008—1015, 1980
- 6) 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—1402, 1982
- 7) 葛西洋一, 土屋涼一: 硬変合併肝癌の治療。日外会誌 79: 901, 1978
- 8) Okuda K: The Liver Cancer Study Group of Japan: primary liver cancers in Japan. *Cancer* 45: 2663—2669, 1980
- 9) Shinagawa T, Ohto M, Kimura K et al: Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real-time ultrasonography. A study in 51 patients. *Gastroenterology* 86: 495—502, 1984
- 10) Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T et al: Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. *Ann Surg* 199: 51—56, 1984
- 11) 小澤和恵: 硬変肝癌に対する治療。日外会誌 79: 654—657, 1978
- 12) 水本龍二, 野口 孝: 肝硬変合併肝癌の手術。外科 40: 1401—1406, 1978
- 13) Lee NW, Wong J, Ong GB: The surgical management of primary carcinoma of the liver. *World J Surg* 6: 66—75, 1982
- 14) 菅原克彦, 河野信博, 長尾 植: 術前検査からみた肝癌治療方法の選択。消外 5: 413—422, 1982
- 15) 小澤和恵, 山本正之, 戸部隆吉: 肝癌の手術適応と限界。消外 2: 1173—1182, 1979
- 16) 竹中賢治, 松股 孝, 河野仁志ほか: 細小肝癌の診断と治療。日外会誌 83(臨): 157, 1982
- 17) 森 亘: ヘパトームの転移に関する研究—特に肝硬変との関係について—。日病理会誌 45: 224—236, 1956
- 18) 桑尾定明: 原発性肝癌の病理形態学的研究—肝細胞癌の肝内血管系における腫瘍血栓について。肝臓 20: 828—838, 1979
- 19) 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: 433—441, 1979
- 20) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏: 肝臓癌。臨外 39: 173—178, 1984