

臨床病理学的検討からみた早期原発性肝細胞癌の 考え方と切除上の問題点

岡山大学第1外科

三村 久 高倉 範尚 浜崎 啓介
金 仁洙 笹岡 和雄 折田 薫三

EARLY HEPATOCELLULAR CARCINOMA, THE CONCEPT AND THERAPEUTIC PROBLEM BASED ON CLINICOPATHOLOGICAL STUDY

Hisashi MIMURA, Norihisa TAKAKURA, Keisuke HAMAZAKI,
Hitoshi KIN, Kazuo SASAOKA and Kunzo ORITA

1st Department of Surgery, Okayama University Medical School

原発性肝癌切除例のうち5cm以下の単発癌を small liver cancer (9例)と径2~5cmの癌(23例)にわけ、これに Stage I 癌(24例)を加えて、病理学的所見と予後の関係を検討して以下の結果を得た。
1. Small liver cancer および Stage I 癌は早期の癌と考えられ、切除後の1生率, 2生率は small liver cancer で100%, 79%, Stage I 癌では94%, 69%であった。2. 被膜浸潤は腫瘍径に関係なく60~70%にみとめられた。3. 脈管侵襲は被膜浸潤(+)例の約半数にみとめられた。4. 被膜浸潤(-)の Stage I 癌は核出術によっても予後良好で、永久治癒が期待された。5. 浸潤癌は腫瘍径が小さくても再発があり、脈管侵襲を考慮した系統的亜区域切除と TW (-)が必要と考えられた。

索引用語: 早期肝癌, small liver cancer, 肝癌の被膜浸潤, 肝癌の遠隔成績

緒言

一般に癌腫瘍が小さく、限局している時期は早期癌と考えられ、胃癌、食道癌などでは取扱い規約上にその概念が記載されており、切除によって永久治癒が期待されるが、原発性肝癌では早期癌についてまだ定説が得られていない。以前は最大径5cm以下の癌を細小肝癌(minute cancer¹⁾²⁾)とした報告があったが、細小肝癌はすでに進行癌であるとする意見が多い^{2)~5)}。原発性肝癌取扱い規約⁶⁾では単発で最大径2cm未満の癌を small liver cancer とし、T_{s,1,2}, S₀, N(-), V₀, B₀, IM₀, P₀, M₀を Stage I 癌としており、ともに限局性の癌と考えられる。

本報告ではこれまで当教室で切除した原発性肝細胞癌94例のうち、単発で5cm以下の比較的小きな癌を最大径2cm未満(small liver cancer)と2~5cmの2群にわけ、これに Stage I 癌を加えた3群について、発

見動機、予後因子、切除上の問題点、遠隔成績を臨床病理学的に検討し、早期肝癌の概念、治療方法について考察した。

対象と検討方法

1977年12月から1984年12月までの約7年間に経験した原発性肝癌切除例は表1のごとく肝細胞癌94例、胆管細胞癌9例、肝芽腫2例、肝嚢胞癌1例の計106例であったが、この94例の肝細胞癌のうち、比較的小型の癌としてA群: small liver cancer 9例, B群: 最大

表 1

原発性肝癌切除例 (1977.12~1984.12. 岡大・1外)	
肝細胞癌	94
胆管細胞癌	9
肝芽腫	2
肝嚢胞癌	1
	106

対象例(肝細胞癌)	
A. Small liver ca. (最大径<2cm, IM ₀)	9
B. やや大きい癌 (最大径2~5cm, IM ₀)	23
C. Stage I 癌 (T _{s,1,2} , S ₀ N(-) V ₀ B ₀ P ₀ M ₀)	24

<1985年7月10日受理>別刷請求先: 三村 久
〒700 岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部第1外科

径2~5cmの単発(IM₀)癌23例, およびC群: Stage I癌24例の3群を対象に検討を行った. A群およびC群は原発性肝癌取扱い規約⁶⁾により肝内転移はない(IM₀)が, 腫瘍最大径が2~5cmとなると高率に肝内転移がみられるため, 今回はIM₀の症例を選んでB群とした. A群とB群の間には症例の重複はないが, C群(24例)にはA群(9例), およびB群の一部(9例)がふくまれている.

これら3群について肝癌の発見動機, 治療法, 遠隔成績を検討した. また腫瘍の臨床病理学的特徴とくに被膜浸潤, 脈管侵襲と再発の関係について検討し, 早期肝細胞癌の考え方, 治療方法について考察した.

成 績

1. 診断

肝硬変の併存がA群では全例(100%), B, C群では96%にみられ, 発見の動機は, 肝硬変併存例では, 食道静脈瘤手術中に偶然発見された1例を除き, 他の全例が肝障害の追跡中にAFPやUS, CTで発見された. 肝硬変のない2例は手術中(肝嚢胞, 胆石症)に偶然発見されたものであった. HBs Ag(+)の頻度はA群0%, B, C群のおおの13%と低率であった. AFP値は3群とも発見動機の1/3以上を占めていたが, その値は200ng/dl以下のものが60%以上であり, 値は低くてもその上昇傾向が診断のきっかけとなった(図1).

2. 治療法

治療法はHrOの小範囲切除がA群で100%, B群で52%, C群で88%と最も多く, この他にB群ではHrS 3例, Hr1 2例, Hr2 6例があり, C群ではHr1 2例, Hr2 1例があった. 古い症例では肝動脈結紮を附加したものがあったが, 最近では術前Lipiodol-Transarterial embolization (L-TAE)(またはこれにTransportal embolization (TPE) 附加)を原則としている(図2).

3. 遠隔成績

取扱い規約⁶⁾によると手術後30日以内死亡を直接死亡としているが, 術後肝不全例は術後1カ月を超えてから死亡する例もある⁷⁾ため, 本報告では術後3カ月以内死亡を手術死とし, 3カ月以上生存例を耐術例とした. 3群の耐術例の累積生存率は図3のごとくで, A群(small liver cancer)では1生率100%, 2生率79%と最も良好であり, C群(Stage I癌)では1生率94%, 2生率69%で, これに次ぎ, B群(径2~5cm, IM₀)は1生率(86%)においてC群よりやや不良であった. 生存率の算出から除外した術後3カ月以内の

図1 診断

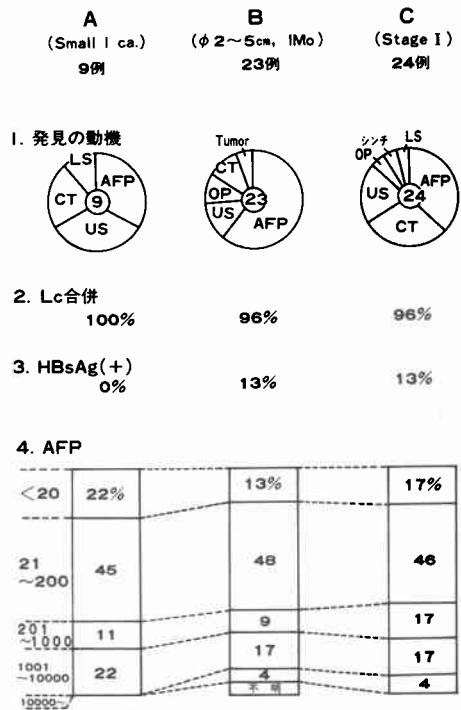
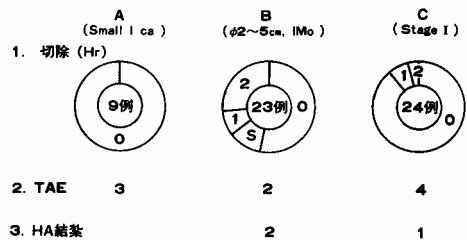


図2 治療法



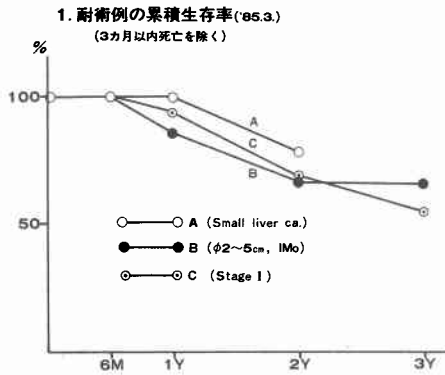
早期死亡をみると, A群では早期死亡はなく, B, C群ではおのおの30%, 12%の死亡例があったが, これらは切除安全基準の確立されていなかった古い症例で, 切除範囲の大きい例であった. 死因は肝不全が10例中7例と最も多く, その他呼吸不全2例, 食道静脈瘤出血1例であった(図3).

4. 臨床病理学的検討

1) 腫瘍の進展度

3群の腫瘍進展度を比較すると表2のごとくであった. 腫瘍径が2~5cmになると単発例でもVp(+)が23例中2例(9%)に, S(+)が11例(48%)にみられ, A, C群に比べ予後不良因子と考えられ遠隔成績に反映された, small liver cancerではTs以外の因子は0

図3 遠隔成績



2. 術後3カ月以内の早期死亡

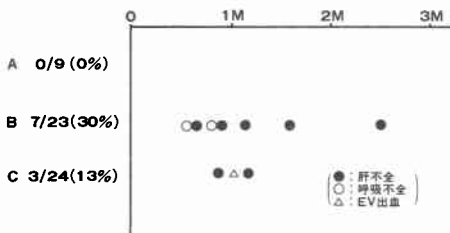


表2 腫瘍の進展度

		A (Small liver ca.) 9例	B (φ2~5cm, IMo) 23例	C (Stage I) 24例
T	S	9 (100)	15 (65)	18 (75)
	1		5 (22)	5 (21)
+	inf(-)	6 (67)	10 (44)	14 (58)
	inf(+)	2 (22)	7 (30)	8 (33)
Fc	-	1 (11)	6 (26)	2 (8)
	+			
Vp	0		21 (91)	
	>1		2 (9)	
S	+		11 (48)	
	-			
N.B.P.M	+		0	
	-			

() 一%

であった。A群とC群はT因子の他は0で、肉眼的には限局性癌と考えられ、腫瘍の大きさ、周囲浸潤傾向が予後に影響する因子と考えられた。

2) 被膜形成 (fc) および被膜浸潤 (fc-inf)

(1) 腫瘍径と被膜浸潤

組織学的に被膜形成はA群で89%、B群で83%、C群で91%にみられ、腫瘍径との関係はみられなかった(図4)。次にA、B群について腫瘍最大径と組織学的被膜浸潤 (fc-inf) の関係を見ると図5のごとくで、被膜浸潤は腫瘍径の大きさと関係なく、small liver cancerにおいてもfc-inf (+) 5例、fc (-) 1例とすでに67%が浸潤型発育を示した。径3cm以上の例でもfc-inf (+) と (-) はほぼ同数であった。fc (-) と

図4 被膜形成および被膜浸潤

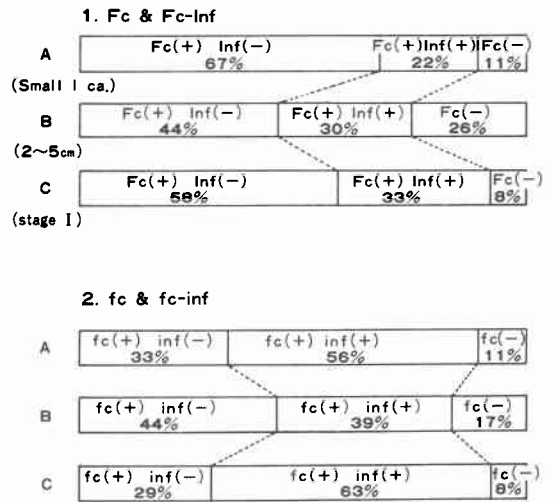
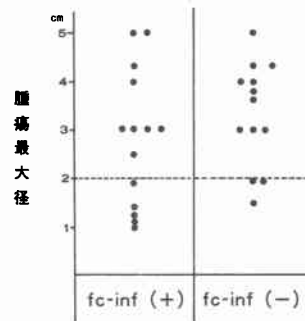


図5 腫瘍最大径と被膜浸潤 (A, B群)



fc-inf (+) を合わせた浸潤型はA群では67%、B群では56%、C群では71%となり、約60~70%が浸潤型発育を示していた。

(2) 肉眼的および組織学的被膜浸潤

被膜浸潤について肉眼的所見と組織学的所見を対比すると図4のごとくであった。肉眼的所見についてみるとFc-Inf(-)の非浸潤型はA、B、C群の順に多く、腫瘍径の小さいほど多い傾向があるかにみえるが、組織学的にみると各群間に大差はみられず、肉眼的判定は誤りやすいことを示していた。

(3) 被膜浸潤と予後

Stage Iの耐術例について、被膜浸潤(Fc-Inf, fc-inf)の有無および、肝切離面における癌浸潤(TW)と再発、予後の関係を見ると図6のごとくであった。肉眼的Fc-Inf, TWと予後にははっきりした傾向は得られなかったが、組織学的fc-inf, TWと予後の間に興味ある

図6 被膜浸潤と予後 (Stage I, 耐術症例)
(85. 3.)

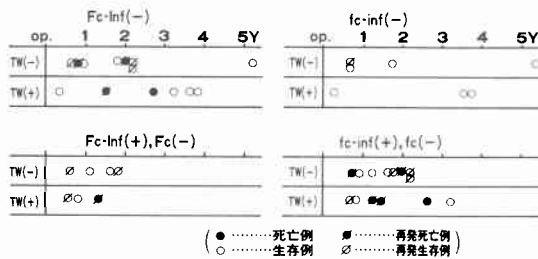
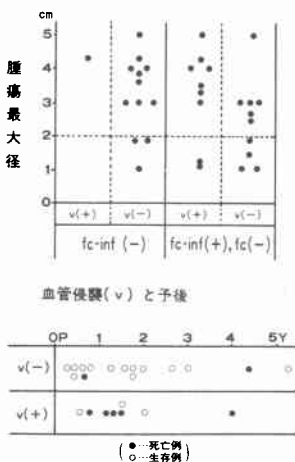


図7 腫瘍径と fc-inf, v の関係 (A, B 群)



結果が得られた。すなわち fc-inf (-) の 7 例は TW (-) 4 例, TW (+) 3 例の全例が生存しており, 再発は 1 例のみで TW が (+) でも (-) でも 3 年以上の長期生存が得られた。再発生存中の 1 例は左外側区域の腫瘍切除 8 カ月で右後区域に SOL が発見された。fc-inf (+) および fc (-) の浸潤型では TW (-) でも 8 例中 5 例に再発がみられた。

(4) 脈管侵襲

組織学的脈管浸潤 (v) は A 群 (small liver cancer) にも 9 例中 2 例 (22%), C 群 (Stage I 癌) では 24 例中 4 例 (17%) にみられたが, B 群では 23 例中 8 例 (35%) と高頻度に見られた。A, B 群について腫瘍径および被膜浸潤との関係でみると, 図 7 のごとく fc-inf (-) では v (+) は 1 例のみで, 他はすべて v (-) であったのに比べ, fc (-), fc-inf (+) の浸潤型では v (+), (-) はほぼ同数で, 腫瘍径が 3cm 以上では v (+) 8 例, v (-) 4 例と腫瘍径の大きい例に v (+) がやや多い傾向を示した。v 因子と予後の関係をみると v (-) の方がやや予後良好の傾向であった。すなわ

ち v 因子は重要な予後因子の一つではあるが, 被膜浸潤の方が脈管浸潤に先行すると考えられた。

考 察

原発性肝癌の予後決定因子は癌進展度と合併する肝硬変の程度である。癌進展度については肝癌取扱い規約では T, S, N, V, B, IM, P, M を Stage 決定因子としてあげているが, Stage I 癌は T_{s,1,2}以外の因子は (-) であり, small liver cancer もわれわれの経験した 9 症例では T_s 以外の因子はすべて (-) であった。しかし, 単発でも腫瘍最大径が 2~5cm になると Vp (+) が 9% に, S (+) が 48% にみられた。山崎ら²⁾は細小肝癌 27 切除例で肉眼的に 3 例に, 組織学的には 76.9% に門脈内腫瘍栓がみられたとのべており, 竜⁸⁾は門脈内腫瘍栓は腫瘍径が 3cm 以下では 10%, 3.1~5cm では 41% にみられたとしているごとく細小肝癌は早期の癌とはいい難い。遠隔成績からみても, 幕内ら⁹⁾は腫瘍径別の生存率を算出し, 4~5cm になると非常に不良になることを報告しており, われわれの症例でも腫瘍径 2~5cm の群は small liver cancer および Stage I 癌よりも生存率が低かった。

一方, 小型でも多発の癌は多中心性発生の可能性が常に疑われるが, 病理学的検討からは肝内転移と考えられることが多く¹⁰⁾, 神代¹¹⁾は 2cm 未満の肝癌でも剖検例で門脈腫瘍侵襲は単発で 38.4% であるに比べ, 多発では 80% にみられたと報告しており, 多発癌は早期癌とはいい難い。

そこで small liver cancer および Stage I 癌が限局性癌と考えられるが, 腫瘍発育が膨張性が浸潤性か, すなわち被膜周囲浸潤および脈管浸潤の有無が重要な因子となる。広岡ら¹²⁾は最大径 3cm 以下の小肝癌 16 例についての組織学的検討で被膜形成は 87.5% にみられたと報告しているが, 本報告では被膜形成は small liver cancer で 89% で腫瘍径との関係はみとめられなかった。被膜浸潤については small liver cancer では 60%⁸⁾, 3cm 以下では 85.7%¹²⁾, 細小肝癌では 76%⁴⁾などの報告があるが, 本報告では fc (-) と fc-inf (+) を合わせた浸潤型は small liver cancer で 67%, 径 2~5cm 群で 56%, Stage I 群で 72% とほぼ同頻度であり, 腫瘍径との関係でみても腫瘍径が増大するほど被膜浸潤が増加するという傾向はみられなかった。被膜外浸潤のある場合, 被膜外への浸潤距離が切除上 TW または tw として問題になるが, われわれの組織学的検討では, 正常組織への癌浸潤範囲は肉眼的に癌境界部と判断される部より 1cm 以内にとどまっていたこ

とから TW として 1cm を確保すればよいと考えられた。しかし健常肝組織を腫瘍全周に亘って 1cm つけて切除することは、肝表面の癌では容易であるが、深部の癌ではこれに接する脈管の切除が必要となり、大量の健康肝組織を犠牲にしなければならなくなり残存肝機能が問題となる。腫瘍核出術 (TW(+)) でも再発しない症例のあること、TW(+) 切除例の再発形式が必ずしも、局所再発ではないこと、残存肝機能に余裕のないことなどから核出術、limited operation¹³⁾¹⁴⁾の意義が検討されている。被膜浸潤のない症例では核出術でも癌は取りきれているはずである。本報告でも fc-inf (-) の症例は TW が (+) でも (-) でも予後は良好であったことがこれをうらづけるが、fc-inf を手術時に判定することが必要である。われわれは切除時に腫瘍の断面をよく観察し、迅速凍結標本で判定する方法をとっている。fc-inf (+) の場合、核出術では腫瘍の残存の可能性が高く局所再発もみられることから TW を (-) にする努力が必要であろう。組織学的脈管侵襲について広岡ら¹²⁾は径 3cm 以下の腫瘍でも 75% にみとめられるとのべているが、本報告では、単発の 5cm 以下の腫瘍で 30% にみられ、fc-inf (-) 症例では 1 例のみで他はすべて fc-inf (+)、fc (-) の浸潤型発育の症例にみられ、浸潤型腫瘍の約半数にみとめられた。すなわち、非浸潤型では v(-) と考えてよく、浸潤型では脈管浸潤を考慮した系統的な区域切除が必要となる。

遠隔成績からみると、本報告では耐術例の 1 生率、2 生率は small liver cancer では 100%、79%、Stage I 癌では 94%、69% で、Stage II 以下の生存率¹⁵⁾に比べて良好であり、肝細胞癌切除例の全国追跡調査成績¹⁶⁾や、他施設の成績^{17)~19)}に比べても良好であり、早期の肝癌と考えられ、とくに fc-inf (-) の非浸潤型に永久治癒が期待できた。fc (-) および fc-inf (+) の浸潤型では一見、治療切除ができたようにみえても再発があり、手術操作中に腫瘍細胞のみみ出し⁴⁾²⁰⁾を防止すると共に他の集学的治療 (術中門脈内制癌剤注入、TAE⁴⁾²¹⁾または TAE+TPE 併用肝切除、外科的塞栓術²⁴⁾の併用、腫瘍内エタノール注入²⁵⁾²⁶⁾など)を加える必要があるが、術前には fc-inf を判断することは困難で、術前には fc-inf (+) として TAE または TAE+TPE 施行をルーチンとしている。

小型肝癌の発見動機は本報告例では肝硬変追跡中の AFP 上昇と US、CT であった。とくに AFP は 200ng/dl 以下の低値を示すものが多くその上昇傾向をとら

えることが重要であった。HBs Ag は small liver cancer では全例 (-) であり、進行癌の頻度 (50%²⁷⁾、40.7%²⁸⁾など)と異なっていた。早期肝癌発見の手段としては AFP の上昇と超音波検査が有用と考えられる。

結 論

1977年12月から1984年12月の間に切除した94例の原発性肝細胞癌のうち、比較的小型の5cm以下の単発癌を small liver cancer (A 群) 9例と最大径2~5cmの癌 (B 群) 23例にわけ、これに Stage I 癌 (C 群) 24例を加え、これら3群について腫瘍の臨床病理学的所見と切除法および予後との関連を検討して次の結果を得た。

1. small liver cancer および Stage I 癌は早期の癌と考えられ、切除後の 1 生率、2 生率は small liver cancer では 100%、79%、Stage I 癌では 94%、69% であった。
2. 被膜浸潤は腫瘍径に関係なく 60~70% にみとめられた。
3. 被膜浸潤 (-) の Stage I 癌は核出術によっても予後良好で、永久治癒が期術された。
4. 浸潤癌は腫瘍径が小さくても再発が多く、脈管侵襲を考慮した系統的亜区域切除と TW (-) が必要で、集学的治療の併用が望まれた。

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) 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—1724, 1981
- 3) 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
- 4) 竜 崇正, 山本義一, 山本 宏ほか：細小肝癌に対する transcatheter arterial embolization 併用肝切除の意義。肝臓 25：881—889, 1984
- 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) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約。東京, 金原出版, 1983
- 7) 川村 久, 上田祐造, 大原利憲ほか：肝切除術後肝不全の病態とその対策。外科治療 47：375—382, 1982
- 8) 竜 崇正：細小肝癌の診断と予後。肝臓 24：1464—1466, 1983

- 9) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋ほか: 直径別にみた5cm以下の肝癌の特徴・診断および治療法. 肝臓 24: 1466-1468, 1983
- 10) 奥平雅彦, 佐々木憲一: 原発性肝癌は多中心性発生か. 肝胆膵 5: 933-937, 1982
- 11) 神代正道: 細小肝癌の病理. 肝臓 24: 1458, 1983
- 12) 広岡 昇, 岩崎 勇: 小肝癌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
- 13) 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 30: 1087-1091, 1984
- 14) 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
- 15) 三村 久, 高倉範尚, 大野靖彦ほか: 原発性肝癌切除例の成績. 消外 8: 1271-1275, 1985
- 16) 日本肝癌研究会編: 第6回全国原発性肝癌追跡調査報告(1980-1981年). 日本肝癌研究会, 1984
- 17) 野口 孝, 水本龍二: 肝癌に対する拡大手術の適応. 癌の臨 30: 1080-1086, 1984
- 18) 森岡恭彦, 河野信博: 原発性肝癌の治療方針. 外科診療 26: 1111-1116, 1984
- 19) 菅原克彦, 梅田 裕: 肝癌の切除療法. 肝胆膵 5: 1131-1137, 1982
- 20) 佐々木洋, 今岡真義, 松井征雄ほか: 肝細胞癌における術前 Transcatheter arterial embolization therapy の意義について. 組織学的検討を中心に. 日癌治療会誌 17: 1917-1924, 1982
- 21) 岡村 純, 堀川真一, 藤山武雄ほか: 肝癌に対する制癌剤動注と動脈塞栓術一切除例からみた治療効果. 医のあゆみ 120: 265-266, 1982
- 22) 中尾宜夫, 三浦行矣, 河島輝明ほか: 原発性肝細胞癌に対する肝動脈および選択的亜区域門脈塞栓術. 肝臓 26: 317-322, 1985
- 23) 木下博明, 酒井克治, 広橋一裕ほか: 肝細胞癌に対する経皮経肝門脈枝塞栓術. 肝臓 25: 1504, 1984
- 24) 上川康明, 三村 久, 堀見忠司ほか: 肝細胞癌に対する surgical embolization therapy一切除例及び切除不能例に対する応用. 肝臓 24: 1282-1290, 1983
- 25) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄ほか: 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. 肝臓 24: 920, 1983
- 26) 品川 孝, 宇梶晴康, 飯野康夫ほか: 小肝細胞癌に対する超音波映像下腫瘍内エタノール注入療法の試み. 肝臓 26: 99-105, 1985
- 27) 本間 明: 肝細胞癌127例の臨床病理学的研究. 肝臓 24: 989-997, 1983
- 28) Okuda K, Japan Liver Cancer Study Group: Primary liver cancer in Japan. Cancer 45: 2663-2669, 1980