日消外会誌　21（1）：55～59，1988年

肝細胞癌と他臓器癌の重複症例（同時性および異時性）の検討

大阪府立成人病センター外科
三好　康雄　佐々木　洋　今岡　真義　柴田　高
石川　治　大東　弘明　岩永　剛

ESTIMATION OF MULTIPILE PRIMARY MALIGNANCIES OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND EXTRAHEPATIC MALIGNANCIES (SYNCHRONOUS AND METACHRONOUS)

Yasuo MIYOSHI, Yo SASAKI, Shingi IMAOKA, Takashi SHIBATA, Osamu ISHIKAWA, Hiroaki OHIGASHI and Takeshi IWANAGA
Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka

肝細胞癌切除148例のうち，12例（8.1%）は同時性，異時性に他臓器癌を有する重複癌であった．これらの症例を検討し，以下の結果を得た．重複癌例は肝細胞癌単独のものに比べ高齢者であり，男性に多かった．他臓器癌としては同時性，異時性ともに胃癌との組合せが最も多く，同時性胃癌との重複はIIcの胃癌が4例中3例を占めた．重複癌死亡例の死因は，全例が肝細胞癌の再発および肝硬変に起因する肝不全，感染症，消化管出血であった．以上より，重複癌では肝細胞癌の治療を第一にすべきで，異時性重複癌でも輸血の既往や慢性肝疾患を有する例は，長期に慎重な経過観察を行い，肝細胞癌の早期発見に努めなければならない．

索引用語：重複癌，肝細胞癌，輸血後肝炎

はじめに

近年，癌に対する診断能および治療成績の向上により，同時性あるいは異時性に2つ以上の臓器に癌を発見する機会が増加しつつある[1)2)]．今回われわれは肝切除を行った肝細胞癌症例の中で，同時性あるいは異時性に他臓器に癌を認めた症例（同時性および異時性重複癌）について検討を行った．

重複癌の定義として，一般に用いられているWarren & Gatesの定義[3)]に従った．すなわち，

1. Each of the tumors must present a definite picture of malignancy
2. Each must be distinct
3. Probability of one being a metastasis of the other must be excluded

によった．また，2つの癌の診断が1年以内になされたものは，同時性重複癌に含めた[4)5)]．

＜1987年10月14日受理＞別刷請求先：三好　康雄
〒537　大阪市東成区中道1－3－3　大阪府立成人病センター外科

対　象

1986年8月現在，大阪府立成人病センター外科で切除された肝細胞癌は148例であった．これら148例のうち，他臓器癌との重複例は12例（8.1%）であった．12例の内訳は，6例（4.1%）が同時性，4例（2.7%）は異時性二重複癌であった．さらに1例（0.7%）は同時性，異時性三重複癌，残りの1例（0.7%）は異時性三重複癌であった．これら計12例の重複癌について検討を行った（表1）．

結　果

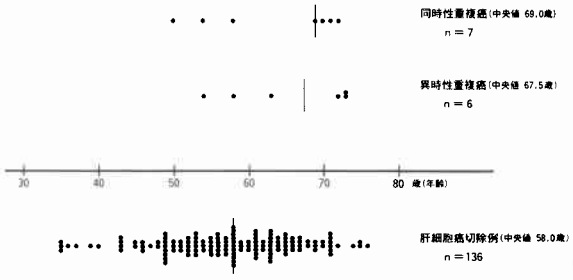
1）同時性重複癌

表1　肝細胞癌切除例のうち重複癌の占める頻度（大阪府立成人病センター外科，1986年8月現在）

肝細胞癌切除例	148例	
同時性二重複癌	6例	(4.1%)
異時性二重複癌	4例	(2.7%)
同時性＋異時性三重複癌	1例	(0.7%)
異時性三重複癌	1例	(0.7%)
計	12例	(8.1%)

同時性重複癌の臨床病理学的特徴を表2に示した．年齢は49歳から72歳（中央値69.0歳）で，肝細胞癌単独の切除136例の年齢分布35歳～76歳（中央値58.0歳）に比較し，高い傾向にあった(図1)．全例男性で，輸血歴は7例中2例（28.6%）にみられ，慢性肝疾患の既往は6例（85.7%）に認められた．血清AFP（α-fetoprotein)値陽性(20ng/ml以上)は，4例(57.1%)に認められ，またHBsAgは慢性肝疾患の既往のない1例(症例5)においてのみ陽性であった．症例1～4は肝細胞癌の術前検査として胃透視，胃内視鏡検査を施行した際，偶然に発見されたものであった．症例5は喉頭癌に対して放射線治療中にHBsAg陽性，血清AFP値陽性を指摘され，精査の結果肝細胞癌が発見された．症例6および症例7は，肝細胞癌の術後経過観察中1年以内にそれぞれ腎癌，前立腺癌が発見されたもので，同時性の範疇に入れた．症例1～4は，胃切除術と肝切除術を同時に施行し，そのうち症例1～3は根治手術が施行できたが，症例4は肝両葉に腫瘤が認められたため，肝外側区域切除および右肝動脈内挿管術を行った．これら4例中1例（症例2）のみが生存中であるが，症例1は腹腔内感染症にて術後4カ月にて死亡，症例3は，術後18日にて肝不全死，症例4は術後残存する肝細胞癌に対して動注化学塞栓療法を行ったが，7カ月にて癌死した．症例5～7は肝切除術後，それぞれ喉頭全摘術，右腎摘出術，去勢術を行った．症例5は，肝切除術後，1年8カ月にて肝細胞癌の残肝再発にて死亡，症例6，7は，それぞれ2年7カ月，1年6カ月生存中である．

図1　肝細胞癌切除例の年齢分布（大阪府立成人病センター外科，1986年8月現在）



2）異時性重複癌

表2　同時性重複癌の臨床病理学的特徴

	年齢	性	輸血歴	慢性肝疾患の既往	HBs Ag	AFP *2	CEA *3	他臓器癌	手術術式	先行して診断された疾患	肝細胞癌 Edmondson-Steiner 分類	肝硬変	経過
症例1	72	男	＋ 21年前	＋ 4年来	－	－	＋	胃癌 Ⅱc＋Ⅱa	一期的 胃全摘 脾摘 肝外側区域部分切除	肝細胞癌	Ⅱ	－ (線維症)	4か月 死 感染症
2	58	男	－	＋ 16年来	－	－	－	胃癌 Ⅱc	一期的 胃全摘 脾摘 胆摘，肝後区域部分切除	肝細胞癌	Ⅱ	＋	2年9か月 生
3 *1	54	男	－	＋ 2年来	－	－	－	胃癌 Ⅱc	一期的 胃幽門側切徐 肝外側区域部分切除 肝後区域部分切除	肝細胞癌	Ⅱ	＋	18日 死 肝不全
4	70	男	－	＋ 12年来	－	＋	－	胃悪性リンパ腫	一期的 胃幽門側切徐 肝外側区域切除 胆摘	肝細胞癌	Ⅱ	＋	7か月 死 肝細胞癌死
5	49	男	－	－	＋	＋	－	喉頭癌	二期的 肝右葉切除 喉頭全摘術	喉頭癌	Ⅱ	＋	1年8か月 死 肝細胞癌死
6	71	男	－	＋ 6年来	－	＋	不明	腎癌	二期的 肝内側区域部分切除 胆摘 右腎摘出術	肝細胞癌	Ⅰ	＋	2年7か月 生
7	69	男	＋ 19年前	＋ 10年来	－	＋	－	前立腺癌	二期的 肝外側区域部分切除 胆摘 去勢術	肝細胞癌	Ⅱ	－ (線維症)	1年6か月 生

＊1　同時性異時性三重複癌
＊2　AFP：α-fetoprotein（正常値＜20ng/ml）
＊3　CEA：carcinoembryonic antigen（正常値＜5ng/ml）

表3　異時性重複癌の臨床病理学的特徴

	年齢	性	他臓器癌				他臓器癌手術より肝細胞癌診断までの期間	肝細胞癌						肝細胞癌の疑診	経過
			疾患	術式	手術時肝障害	輸血 輸血後肝炎		HBs Ag	AFP	CEA	Edmondson-Steiner 分類	肝硬変	術式		
症例1	72	男	胃癌 Borrmann 2	胃幽門側切除	＋	－ ／	12年7か月	－	＋	不明	Ⅲ	＋	肝外側区域部分切除 肝前区域部分切除	AFP	3年5か月 死 肝細胞癌死
2	73	男	胃癌 Borrmann 2	胃幽門側切除	－	＋＋	15年3か月	－	＋	不明	Ⅱ	＋	肝前区域部分切除 胆摘	AFP	4年1か月 生
3	73	男	胃癌 Ⅱc	胃幽門側切除	＋	－ ／	3年11か月	－	＋	－	Ⅱ	＋	肝左葉切除 横行結腸切除	AFP	6か月 死 肝不全
4 *1	54	男	膀胱癌	TUR *3	＋	－ ／	2年5か月	－	－	－	Ⅱ	＋	肝外側区域部分切除 肝後区域部分切除	CT	18日 死 肝不全
5	58	女	子宮頸癌	子宮全摘術	不明	＋＋	24年	－ (cAb⊕)	＋	－	Ⅲ	＋	肝前区域部分切除	AFP	1年7か月 生
6 *2	63	男	直腸癌 肺癌	直腸切断術 左上葉切除	－ ＋	＋＋ － ／	16年 8年1か月	－	＋	－	Ⅱ	＋	肝後区域部分切除	AFP	2年4か月 死 消化管出血

＊1　同時性，異時性三重複癌
＊2　異時性三重複癌
＊3　経尿道的切除

異時性重複癌の臨床病理学的特徴を**表3**に示した．年齢分布は，54歳から73歳（中央値67.5歳）で，肝細胞癌単独の中央値58.0歳に比較し，同時性重複癌と同様高い傾向にあった（図1）．男女比は，男性が5例（83.3%），女性が1例（16.7%）であった．他臓器癌としては，胃癌が3例，膀胱癌，子宮頸癌，直腸癌，肺癌がそれぞれ1例ずつと，胃癌が多くいずれも肝細胞癌に先行して発見され，根治的切除が施行されている．初回手術時すでに肝障害を有していたものは，3例（症例1，3，4の50%）で，残りの3例（症例2，5，6の50%）は，初回手術時肝障害はなかったが，輸血により輸血後肝炎を起こし慢性化したもので，それぞれ15年3カ月，24年，16年を経て肝細胞癌が発見されている．肝細胞癌の診断の契機は，5例が血清AFP値の上昇，1例がCT（Computed Tomography）検査によるものであった．HBs Ag陽性例はみられなかったが，症例5においてはHBc Abが陽性であった．血清AFP値陽性（20ng/ml以上）は，5例（83.3%）に認められ，肝切除時，非癌部肝組織は全例肝硬変を示していた．術後早期（1カ月以内）死亡例は，症例4の1例であった．

考　察

近年，画像診断，腫瘍マーカーなどの診断能の向上により，肝切除率が著しく上昇した結果，肝癌を組織学的に診断できる機会が多くなった．したがって，従来他臓器癌の肝転移との鑑別が不能な症例に対しても，確定診断が可能になり，他臓器癌との重複癌の発見が増加しつつある．大阪府立成人病センターにおいても，肝細胞癌と他臓器癌の重複症例は，肝細胞癌切除例の1割近くを占めている．以前は手術中偶然に他臓器癌が発見されたり，また第1癌が診断され，その術前検査において肝臓にspace occupying lesion（SOL）が発見されても，肝転移との鑑別が困難であったが，最近ではそれが肝転移なのか，あるいは肝原発の重複癌なのか，正しく診断することもそれほど困難なことではなくなってきている[2]．

年齢分布は重複癌において高い傾向にあった．この理由として，高年齢化するにつれ，癌の発生率が増加し，同時性の重複癌に罹患する確率が高くなる，あるいは第1癌治療後長期生存が可能になったために，第

2癌すなわち異時性の重複癌が発生したなどが考えられる．性別では男性の方が圧倒的に多い（同時性100%，異時性83.3%）．これは肝細胞癌自体が男性に多く，また重複癌も男性に多い[7)~9)]ことからうなずける．日本病理剖検輯報を集計した葛西ら[2)]によると，肝細胞癌と他臓器癌の重複症例は，胃癌との組合せが最も多く全体の25.9%，次に甲状腺癌12.6%，結腸癌9.6%，前立腺癌8.9%となっているが，われわれの症例においても同時性・異時性ともに胃癌との組合せが最も多かった．これはやはり，胃癌の発生頻度が高いことが第1の原因と想像される．また，われわれの症例でみられた直腸癌，喉頭癌，子宮癌との組合せはそれぞれ3.0%，2.2%，0.7%であり，比較的まれと思われる．特に，胃悪性リンパ腫との組合せは，われわれが調べた限り，報告例を見い出し得なかった．同時性重複癌のうち，胃悪性腫瘍4例はすべて，肝細胞癌の術前検査として胃潰瘍，食道静脈瘤の精査中に偶然発見されたものである．肝硬変患者では，門脈圧亢進による胃静脈系のうっ滞と胃粘膜の虚血により，胃粘膜病変を起こしやすいことは良く知られている[10)~12)]が，これらの変化がIIcを主とした胃癌の発生に関与するのかどうか興味深い問題であり，今後検討に値すると思われる．

同時性重複癌の場合，治療に関しては一期的に行うか，二期的に行うかという問題が生じてくる．硬変肝と他臓器と一期的に切除すれば，それだけ手術侵襲が大きくなり，当然術後合併症の発生率も増すことが予想されるので，肝切除許容量の判定も慎重に行わねばならない．特に上腹部の手術では，肝血流量の減少と肝外側副血行路の遮断による術後肝不全，腹水などの発生や，腹腔内の汚染による感染の増加の可能性が考えられる．笹瀬ら[13)]も述べているように，肝細胞癌と他臓器癌の一期的切除も可能であるが，poor risk の場合は肝細胞癌を中心に考える必要がある．高度肝硬変例では，肝細胞癌に対して transcatheter arterial embolization（TAE）により進行をくい止め，その間に他臓器癌の手術を行い，後に肝切除を行うという方法も考えられる．また，早期胃癌と肝硬変併存肝癌との予後を比較すれば，肝癌の方が予後不良と思われるので[14)~19)]，肝切除を先行させ，後に胃切除を行うのも一法であろう．

異時性重複癌は，他臓器癌が先に手術され，その後に肝細胞癌が発生しているが，今後は治療成績の向上とともに，肝細胞癌切除後に他臓器癌が発生する，という症例も生じてくることであろう．

まとめ

1．肝細胞癌切除例148例のうち，12例（8.1%）に同時性あるいは異時性重複癌がみられた．

2．重複癌症例では，12例のうち男性が11例（91.7%）を占め，しかもその中央値69.5歳は，肝細胞癌単独切除例の中央値58.0歳に比較し高い傾向にあった．

3．他臓器癌としては，胃癌が最も多く6例，その他，胃悪性リンパ腫，喉頭癌，肺癌，腎癌，膀胱癌，前立腺癌，直腸癌，子宮頸癌がそれぞれ1例ずつであった．

4．重複癌死亡例7例の死因は，肝細胞癌の再発によるものが3例，また，肝硬変に起因する肝不全が2例，消化管出血，感染症が1例ずつであった．

5．異時性重複癌症例は，全例が輸血の既往あるいは，慢性肝疾患を有し，その経過観察中に肝細胞癌が発見された．

文献

1）熊谷廣一，田村和民，坂本要一ほか：三重複癌一異時性三重複癌の一例と本邦報告例の検討一．日臨 34：1710—1718，1976

2）葛西洋一，中西昌美：原発性肝癌一日本人肝癌の疫学的，臨床病理学的研究．日臨 41：1336—1350，1983

3）Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16：1358—1414，1932

4）梅山　馨，須加野誠治，曽和融生ほか：過去10年間における本邦重複癌症例の文献的考察一自験例7症例を中心として一．日臨 32：587—595，1974

5）関根　毅：消化管，特に胃と大腸における重複癌と多発癌．日医新報 3155：45—49，1984

6）日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査一第5報．肝臓 23：671—681，1982

7）北畠　隆，金子昌生，木戸長一郎ほか：重複悪性腫瘍の発現頻度に関して一症例報告並びに統計的考察一．癌の臨 6：337—345，1960

8）中津喬義，大槻道夫，後藤政治：原発性重複癌について．臨外 19：457—468，1964

9）中村恭二，相沢　幹：組合せよりみた重複癌の検討一重複癌1121例の分析一．癌の臨 18：662—666，1972

10）Del Vecchio Blanco C, Caporaso N, Mele A et al: Morphologic and functional damage of gastric mucosa in liver cirrhosis. Panminerva Med 25：225—230，1983

11）Hashizume M, Tanaka K, Inokuchii K: Morphology of gastric microcirculation in cirrhosis. Hepatology 3：1008—1012，1983

12）古賀信行：門脈圧亢進症の血行動態に関する臨床

的，実験的研究．久留米医会誌 48：1177—1186, 1985
13) 笹瀬信也，岡本英三，豊坂昭弘ほか：原発性肝癌と他臓器癌との重複癌の治療．日消外会誌 18：2336—2339, 1985
14) Yamagiwa H, Matuzaki O, Yoshimura H et al: Natural history of gastric cancer. Mie Med J 31：515—525, 1982
15) 藤田晢也：ヒト胃癌の発生と進展の自然史．日医師会誌 86：1335—1344, 1981
16) 大島 明，生方享司，梅田勝彦ほか；胃癌の自然死からみた胃集検への疑問とその回答．消集検 65：7—13, 1984
17) Nagasue N, Yukawa H, Hamada T et al: Natural history of hepatocellular carcinoma. Cancer 54：1461—1465, 1984
18) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Cancer 56：918—928, 1985
19) Ebara M, Ohto M, Shinagawa T et al: Natural history of minute hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 90：289—298, 1986