

細小肝細胞癌切除例の検討

大阪市立大学医学部第2外科

久保 正二 酒井 克治 木下 博明 広橋 一裕
街 保敏 鄭 徳豪 福嶋 康臣 岩佐隆太郎
季 光春

STUDY OF THE RESECTED SMALL LIVER CANCER

Shoji KUBO, Katsuji SAKAI, Hiroaki KINOSHITA,
Kazuhiro HIROHASHI, Yasutoshi TSUJI, Noritaka TEI,
Yasutomi FUKUSHIMA, Ryutarō IWASA
and Mitsuharu Lee

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

肝切除施行 small liver cancer (細小肝癌) 16例を検討した。細小肝癌は無症状や不定愁訴の場合が多く、その発見には high risk group の設定と α -fetoprotein 値の測定や超音波検査の施行が重要である。腫瘍は全例結節型で、被膜および被膜外浸潤はそれぞれ4例にみられたが、脈管侵襲はみられなかった。再発例を検討すると部分切除例、被膜外浸潤例、TW(+)例であり、系統的肝区域切除術を行うべきである。肝癌の占拠部位や肝機能によっては非切除療法を行わざるをえないが、肝動脈塞栓術のみでは根治性は少なく、経皮経肝門脈枝塞栓術などの併用が望ましい。画像診断法の限界やその予後から、細小肝癌は肝癌の早期癌に相当すると考えられた。

索引用語 : small liver cancer, 肝動脈塞栓術, 経皮経肝門脈枝塞栓術, 肝切除術, 早期肝細胞癌

はじめに

近年、各種画像診断法の進歩や肝癌に対す high risk group の設定に基づくスクリーニングにより比較的小さな原発性肝癌が発見される機会が増加している。原発性肝癌取扱い規約(1983年)¹⁾によると、small liver cancer (以下、細小肝癌)は、1) 切除または剖検時に得られた最大径2cm未滿の単発した肝癌をいう。2) 超音波診断法などで診断しえた最大径2cm未滿も同様に取り扱ふと定義されている。しかし、これらの細小肝癌の多くは肝硬変症を併存する率が高く、肝予備力が低い。したがって肝切除術のほか肝動脈塞栓術(以下、TAE)²⁾や経皮的エタノール局所注入療法(以下、PEIT)³⁾など種々の治療法も試みられている。著者らは最近の5年10カ月間に原発性肝癌(以下、肝癌)143例に肝切除術を施したが、そのうち細小肝癌は17例

(11.9%)であった。そこで、この17例のうち詳細を調べた16例についてその臨床像、病理組織学的所見、治療および予後を検討し、細小肝癌の治療法に関して考察を加えた。

対象と方法

昭和56年7月以降、昭和62年4月までの期間に大阪市立大学第2外科で切除された肝細胞癌143例中、細小肝癌は17例である。このうち詳細を調べた16例を検討対象とした。症例は42歳から76歳に分布、平均59.4歳で、男性11例、女性5例(2.2:1)であった。今回、これらの症例の臨床像、治療、病理組織学的所見、予後について検討を加えた。

結 果

1. 症状および既往歴

自覚症状は全身倦怠感4例、腹痛1例と不定愁訴が多く、11例は無症状であった(表1)。輸血歴は16例中7例(44%)にみられ、HBs抗原、抗体はそれぞれ2例(12.5%)に検出された。また16例中14例(88%)

<1988年1月13日受理>別刷請求先:久保 正二
〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部第2外科

表1 細小肝癌切除例

症例	年齢・性	自覚症状	発見につながった 検査法	術前併用療法	手術術式 (切除)	病理組織学的所見				予 後	
						被膜の有無	被膜部浸潤	被膜外浸潤	TW	生存期間(生死)	再発の有無
1*	54 男	全身倦怠感 右季肋部痛	A F P	TAE	部分	+	-	-	-	2年3ヵ月(死)	全身
2	52 男	全身倦怠感	血管造影	TAE	1区域	+	-	+	+	5年3ヵ月(生)	肝
3*	65 男	腹痛	A F P	-	部分	+	-	-	+	3年2ヵ月(死)	肝
4*	61 男	-	A F P	TAE・PTPE	亜区域	+	-	-	-	3年8ヵ月(生)	-
5*	62 女	-	A F P	TAE	亜区域	+	-	-	-	3年5ヵ月(生)	-
6*	57 女	-	A F P	-	部分	+	-	-	+	3年1ヵ月(生)	-
7*	64 男	-	C T	-	部分	-	/	/	+	3年(生)	-
8	58 女	-	A F P	-	部分	+	-	-	+	2年9ヵ月(生)	-
9*	61 男	-	超音波検査	-	1区域	+	+	+	-	2年8ヵ月(生)	肝
10*	61 女	-	超音波検査	-	部分	-	/	/	+	2年7ヵ月(生)	-
11	56 女	全身倦怠感	A F P	-	部分	-	/	/	+	2年4ヵ月(生)	-
12*	42 男	-	超音波検査	TAE・PTPE	2区域	+	-	-	-	2年2ヵ月(生)	-
13*	61 男	-	超音波検査	-	1区域	+	+	+	-	1年10ヵ月(生)	-
14*	60 男	全身倦怠感	A F P	TAE	亜区域	+	+	-	+	1年9ヵ月(生)	-
15	70 男	-	A F P	-	亜区域	+	+	-	-	1年4ヵ月(生)	-
16*	61 男	-	超音波検査	-	部分	+	-	+	+	1年4ヵ月(生)	-

* は肝疾患の経過観察中に発見された症例

表2 肝機能検査値

検査項目	平均値±S. D.	検査項目	平均値±S. D.
T. P.	(mg/dl) 7.0±0.5	GOT/GPT	1.0±0.3
albumin	(mg/dl) 3.5±0.4	T-bil	(mg/dl) 0.8±0.3
γ-globulin	(%) 28±9	CHE	(ΔPH) 0.5±0.2
TTT	(U) 4.2±2.4	γ-GTP	(mu/ml) 45±38
ZTT	(U) 18.1±2.8	LDH	(U) 349±91
GOT	(IU) 72±33	hepapiastin t.	(%) 84±18
GPT	(IU) 83±43	prothrombin t.	(%) 91±24

に何らかの肝疾患の既往があった。

2. 発見の動機

肝疾患の経過観察中に発見された症例は12例でそのうち3例では自覚症状がみられ、発見につながった検査法をみると、α-fetoprotein(以下、AFP)の高値が6例、超音波検査が5例、computed tomography(以下、CT)が1例であった。その他の4例中2例に自覚症状がみられ、3例ではAFPの高値が、1例では血管造影が発見につながった(表1)。

3. 検査成績

治療前の種々の肝機能検査のなかでも血清アルブミン値、コリンエステラーゼ値の低下、TTT、ZTT、GOT、GPT各値の上昇が認められた症例が多かった。しかし、GOT/GPT値が2.0より高値を示した症例はなかった(表2)。なお16例中14例のAFP値は異常値

(20ng/ml以上)を示し、最高値は15,800ng/mlであった。

4. 画像診断

各種画像診断法による腫瘤の検出率は、超音波検査16例中16例100%、血管造影法15例中14例93%、CT16例中12例75%、肝シンチグラフィ7例中3例43%であった。超音波像上、腫瘤がlow echo levelを示した症例は16例中11例であり、iso echo level 1例、mixed echo level 1例、high echo level 3例であった。しかし肝癌に特徴的といわれている低エコー領域、外側陰影、後エコーの増強のいずれかの所見が得られたのは、詳細を検討しえた12例中8例にすぎなかった。plain CTあるいはcontrast CTで検出された腫瘤はいずれもlow density areaとして描出された。また6例ではplain CT像上腫瘤が検出されず、1例はcontrast CT

表3 各種画像診断法による腫瘍の検出率と正診率

診 断 法	検出症例数		正診症例数	
	施行症例数	(検出率%)	施行症例数	(正診率%)
超音波検査	16/16	(100)	8/16	(50)
血管造影法	14/15	(93)	14/15	(93)
CTスキャン	12/16	(75)	8/16	(50)
肝シンチグラフィ	3/7	(43)	0/7	(0)

で、2例はリビオドールCTではじめて検出された。リビオドールCTは4例に施行され、3例では腫瘍に一致してその集積が確認されたが、1例では集積が認められなかった。したがってCT(plain, contrast, リビオドールを含む)像上腫瘍が検出されたのは16例中12例(75%)で、そのうち8例(50%)が肝癌と診断された。血管造影法の施された15例のうち14例の腫瘍が濃染像として描出され肝癌と診断されたが、1例では腫瘍濃染像は不明であった(表3)。肝癌の占拠部位はS2(Couinaudの肝区域⁹⁾II)2例, S3 3例, S4 2例, S5 1例, S6 1例, S7 1例, S8 6例であった。

5. 治療

肝癌に対する集学的治療の一つとして著者らは術前にTAEを積極的に施行しているが⁵⁾, 術前併用療法としてTAE(化学塞栓術, リビオドール併用を含む)単独が4例に, TAEおよび経皮経肝門脈枝塞栓術(以下, PTPE)が2例にそれぞれ施された。16例に施された手術術式は, 2区域切除術1例, 1区域切除術3例, 亜区域切除術4例, 部分切除術8例であった(表1)。

6. 病理学的所見

切除された腫瘍の肉眼型は全例, 結節型であった。術前TAEが施された5例の肉眼的所見は腫瘍内部の100%壊死が2例, 80%壊死が1例, 20%壊死が1例であった。1例では壊死像が全く観察されなかった。TAEおよびPTPEが施された2例の腫瘍は100%の内部壊死を呈した。Edmondson-Steiner分類⁷⁾によるとII型9例, III型4例で, 他の3例の組織像は壊死のため判別困難であった。被膜形成は全周性11例, 部分的2例, その無形成3例であった。また被膜浸潤は4例に観察され, そのうち1例は術前にTAEが施されたが, 壊死像はなく無効であった。さらに被膜外浸潤は4例に陽性で, そのうち1例は術前にTAEが施されたが, 無効であった。しかし門脈, 肝静脈, 胆管への侵襲は, 肉眼的および顕微鏡的に全例で認められなかった。またTW(+)は9例, TW(-)は7例であった。一方, 全例が肝硬変を併存しており, そのう

ちわけは乙型11例, 乙'型3例, 甲型2例であった。

7. 予後

症例1が2年3カ月後に遠隔転移のため, 症例3が術3年2カ月後に肝内転移のため死亡した。症例1は術前TAE施行例であったが, 症例3は非施行例であった。また症例3の肝癌は内側区域に存在し内側区域切除術が行われたが, 病理組織学的に検索するとTW(+)であった。症例2および症例9は生存中であるが肝内転移がみられ, その病理組織学的検索ではいずれも被膜外浸潤が観察された。他の12例は再発兆候なく健在である。すなわち1年累積生存率100%, 2年累積生存率90%であった。

考 察

原発性肝癌に関する全国追跡調査(第7報)⁸⁾によると, 2251例の肝細胞癌中細小肝癌症例は254例で, 臨床的診断が94例, 切除標本による診断が133例, 病理学的診断が27例(重複症例を含む)と報告されている。当科では最近5年10カ月間に切除された肝癌143例中細小肝癌は17例(11.9%)であった。平均年齢は59.4歳, 男女比は2.2:1であった。全国追跡調査⁸⁾によると肝細胞癌全症例の男女比は4.8:1であり, 従来の報告^{9)~11)}どおり肝細胞癌全症例の男女比に比べ細小肝癌では女性の占める割合が多かった。

細小肝癌例の主訴は無症状の場合が多く⁹⁾¹²⁾, 症状を訴える場合でも全身倦怠感などの不定愁訴であり, これはむしろ併存する肝硬変症によると考えられた。また従来の報告のように肝疾患の既往をもつ症例や肝疾患の経過観察中に発見された症例が多く^{9)~11)13)}, 自験例でもそれぞれ16例中14例(88%), 16例中10例(63%)を占めた。したがって細小肝癌の発見には, 肝癌のhigh risk groupの設定およびそれらに対する積極的な検索が重要であると考えられた。

肝細胞癌全体のHBs抗原あるいは抗体陽性率はそれぞれ27.5%, 17.7%と報告されているが⁹⁾, 細小肝癌例において陽性率が高いという報告と逆に低いとの報告⁹⁾¹²⁾¹³⁾がある。自験例の場合HBs抗原および抗体の陽性率はいずれも12.5%と低値であった。

発見につながった検査法をみるとAFP高値が9例(56%)と半数を占めた。初診時のAFP値は最高15,800ng/mlであり, 20ng/ml以上を示した症例は14例(88%)であった。しかしAFP値は他の肝疾患の際にも上昇することが多く, 肝癌の存在が強く疑われる200ng/ml以上を示した症例は7例(44%)にすぎなかった。したがって従来より指摘されているよう

に⁹⁾¹¹⁾¹³⁾, AFP値の高値もさることながらAFP値の経時的追跡が肝癌発見のために重要であると考えられた。また超音波検査が発見につながった症例は5例(31%)で, AFP高値と超音波検査成績を考え合わせると16例中14例(88%)が臨床的に肝癌と診断され, 両検査を組み合わせ実施することが肝癌の早期発見に有用であると考えられた。

細小肝癌症例における肝機能検査成績をみるとほとんどの症例の血清アルブミン値およびコリンエステラーゼ値が低下し, TTT, ZTT, GOT, GPTの各値が上昇していた。これは全例が肝硬変症を併存した結果であると考えられた。また, GOT/GPT値が2.0より高い場合肝癌が強く疑われるが, 自験例でその比が2.0を越えた症例はなかった。

超音波検査による細小肝癌の検出率は50%から100%であり^{8)16)~19)}, 一般的に低率であったと報告されているが, 自験例では全例の腫瘍が検出可能であった。しかしその超音波像は3例(19%)で high echoic levelに描出され, 血管腫などとの鑑別診断上注意を要すると考えられた。また超音波像上低エコー領域, 外側陰影, 後エコーの増強などの所見は肝癌に特徴的で, 特に後エコーの増強は5cm以下の小肝細胞癌で高頻度にみられると報告されているが²⁰⁾, これらの所見中1所見以上陽性例は今回詳細な超音波所見を検討しえた自験12例中8例(67%)にすぎなかった。CTによる小肝癌の検出率は55%から83%と報告されており⁸⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾, 自験例でも16例中12例(75%)で検出可能であった。しかしそのうち3例は plain CT像上腫瘍を検出しえず, 1例は contrast CTで, 他の2例はリビオドールCTではじめて確認しえた。細小肝癌の診断上 Angio CTが有用であったという報告²¹⁾もみられることより, CTによる細小肝癌の診断には単純CTだけでなくリビオドールCTなどの造影CTが有用であると考えられた。

一般的に細小肝癌に対しては小範囲肝切除術が施されているが, 自験16例に対しても12例に亜区域切除以下の小範囲肝切除術が施された。これは全例に肝硬変が併存し, 肝を大量に切除すれば非癌部肝の切除量が相対的に多くなるためであった。

切除された腫瘍は全例が結節型であり, Edmondson-Steiner分類⁷⁾上II型が最も多く, 次いでIII型が多かった。三村ら¹³⁾は腫瘍径に関係なく被膜が形成され, 細小肝癌の場合, その89%に被膜形成が観察されたと報告している。自験例においても16例中11

例(69%)に全周性に, 2例(13%)に部分的に被膜形成がみられた。しかし細小肝癌の22%から50%に被膜浸潤が観察されたと報告され¹³⁾²⁴⁾, 自験例中の被膜浸潤例は全周性被膜形成11例中4例(36%)であった。一方, 細小肝癌例の被膜外浸潤例は細小肝癌の43%にみられたと報告されており¹⁴⁾, 自験例では11例中4例(36%)に観察された。さらに細小肝癌では脈管内, 特に門脈内浸襲について種々の報告があるが¹³⁾²³⁾, 自験例の全症例に脈管侵襲はみられなかった。

自験6例に対しては術前併用療法としてTAEならびにPTPEが行われた。TAEは腫瘍内部に広範囲の壊死をもたらすが, その壊死は部分的であることもあり, また被膜および被膜外浸潤さらに脈管侵襲に対する効果が少ないといわれている⁵⁾。事実, 今回の検討でもTAE施行4例中, 腫瘍内部の100%壊死は2例にみられたのみで, 被膜外浸潤に対しては無効であった。一方, 症例数は少ないがTAEにPTPEが併用された2例はいずれも腫瘍内部の壊死率が100%であった。したがって細小肝癌であっても被膜あるいは被膜外浸潤を伴う症例もあることから, TAEのみでは完全壊死を期待し難く, さらにPTPEなどの併用療法が必要であると考えられた。

自験16例の遠隔成績をみると14例が生存中であるが, 1例(症例1)が術2年3カ月後に遠隔転移のため, 他の1例(症例2)が術2年10カ月後に肝内転移のため死亡した。この2例に対してはいわゆる系統的肝切除術²²⁾ではなく部分切除術が施されていた。症例2および症例9は再発生存中であるが, 術2年以上生存例のうち被膜外浸潤がみられたのはこの2例のみであった。すなわち再発例(死亡, 生存中を含む)4例をみると, 部分切除術施行例, 被膜外浸潤陽性例, TW(+)のいずれかの因子が存在した。これらの症例の1年累積生存率は100%, 2年累積生存率90%であり, この成績は三村ら¹³⁾の報告と類似していた。したがって細小肝癌は肝細胞癌のいわゆる早期癌の相当すると考えられた。

ところで前述のごとく, 肝癌再発例にみられる手術術式, 被膜外浸潤, TW(+)などの因子や細小肝癌においても門脈侵襲がみられるという報告を勘案すると, 細小肝癌に対する切除療法にも門脈系を重視した系統的肝切除術が必要である。しかし, 肝癌が肝内深部(肝門部や肝静脈の下大静脈流入部付近)にあり, 治癒切除を行えない症例や系統的肝切除術が機能上困難な症例はTAEおよびPTPE⁶⁾あるいはPEIT³⁾へ

の変更を考慮されるべきであると考えられる。

まとめ

1. 細小肝癌は無症状あるいは不定愁訴の場合が多く、その発見には high risk group の設定および AFP 値の測定や超音波検査の施行など積極的な検索が重要である。

2. 現在の画像診断法では2.0cm程度の肝癌がほぼ確実に検出される限界であり、肝切除術後の成績も良好であることから細小肝癌はいわゆる早期癌に相当すると考えられる。

3. 再発例を検討すると、部分切除術施行例、被膜外浸潤陽性例、TW(+)のいずれかの因子が存在した。したがって細小肝癌であっても系統的肝切除術を施すべきである。

4. 肝切除術適応外の症例には TAE や PEIT を考慮すべきで、TAE の場合には PTPE などの併用療法が望ましいと考えられる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理。原発性肝癌取扱い規約。金原出版，東京，1983
- 2) Yamada R, Sato M, Kawabata H et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397-401, 1983
- 3) 藤本隆史，真島康雄，田中正俊ほか：小肝細胞癌に対する経皮的超音波ガイド下エタノール局注療法の検討。肝臓 27: 1559-1567, 1986
- 4) Couinaud C: Le foie, etudes anatomiques et chirurgicales. Masson and Cie, Paris, 1957, p70-74
- 5) 広橋一裕，酒井克治，木下博明ほか：肝動脈塞栓療法後肝切除施行肝細胞癌症例の臨床的ならびに病理組織学的研究。日外会誌 56: 555-565, 1985
- 6) Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al: Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 10: 803-808, 1986
- 7) Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,000 necropsies. *Cancer* 7: 462-503, 1986
- 8) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査(第7報)。肝臓 27: 1161-1169, 1986
- 9) 松股 孝，河野仁志，竹中賢治ほか：細小肝癌発見の分析。外科治療 48: 149-152, 1983
- 10) 赤木 郷：細小肝癌。内科 52: 441-444, 1983
- 11) 谷川久一，阿部正秀，平井賢治ほか：細小肝癌。臨と研 62: 365-369, 1985
- 12) 浜崎啓介，三村 久，笹岡和雄ほか：Small liver cancer の治療法に関する検討。癌の臨 31: 511-517, 1985
- 13) 三村 久，高倉範尚，浜崎啓介ほか：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。日消外会誌 8: 2453-2458, 1985
- 14) 加藤俊幸，斉藤征史，横山 晶ほか：細小肝細胞癌症例の臨床的検討。新潟ガンセンター病医誌 22: 27-36, 1982
- 15) 木南義男，新村康二，泉 良平ほか：細小肝細胞癌における臨床病理学的所見の検討。肝臓 23: 1397-1402, 1982
- 16) 大藤正雄，品川 孝，木村邦夫ほか：細小肝細胞癌の超音波診断。消外 5: 1323-1330, 1982
- 17) 浜崎啓介，三村 久，笹岡和雄ほか：Small liver cancer の臨床病理学的検討よりみた早期発見の意義について。外科 47: 43-48, 1985
- 18) 栗岡成人，貫野 徹，金 鎬俊ほか：小肝細胞癌の超音波診断—検出能の限界と診断上の問題点一。日消病会誌 82: 247-254, 1985
- 19) 松井 修：血管造影による細小肝癌の診断。肝臓 24: 1461-1462, 1983
- 20) 幕内雅敏，長谷川博，山崎 晋ほか：5cm以下小肝細胞癌の超音波断層像の特徴—内部エコーのモザイク性と腫瘍後方エコーの増強について—。肝臓 22: 1740, 1981
- 21) 伊藤 広，松井 修，鈴木正行ほか：細小肝癌に対する CT arteriography の意義。臨放線 27: 349-354, 1982
- 22) 山崎 晋，幕内雅敏，阿部一九夫ほか：細小肝がんに対する肝垂区域切除。手術 3: 1199-1202, 1981
- 23) 今岡真義，佐々木洋，石川 浩ほか：細小肝細胞癌の外科治療。日消外会誌 18: 874-878, 1985
- 24) 竜 崇正：細小肝癌の診断と予後。肝臓 24: 1464-1466, 1983