日消外会誌　22（7）：1783～1790，1989年

10cm以上の大型肝細胞癌の臨床病理学的検討と治療方法の選択

国立がんセンター病院放射線診断部[1]
外科[2]，内科[3]，同　研究所病理部[4]
林　賢[1]　高安　賢一　森山　紀之　村松　幸男
山田　達哉　長谷川　博[2]　山崎　晋　幕内　雅敏
岡崎　伸生[3]　広橋　説雄[4]

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY AND SELECTION OF TREATMENT OF LARGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA LARGER THAN 10CM

Ken HAYASHI[1], Kenichi TAKAYASU, Noriyuki MORIYAMA, Yukio MURAMATSU, Tatsuya YAMADA, Hiroshi HASEGAWA[2], Susumu YAMASAKI, Masatoshi MAKUUCHI, Nobuo OKAZAKI[3] and Setuo HIROHASHI[4]

Departments of Diagnostic Radiology[1], Surgery[2] and Internal Medicine[3],
National Cancer Center Hospital and Pathology Division[4],
National Cancer Center Research Institute

最近約8年間に経験した最大径10cm以上の大型肝細胞癌31例を切除群（19例）非切除群（12例）に分け臨床病理学的ならびに治療成績を比較検討した．切除率は61.3%で切除群は右葉原発で肉眼的進行程度II，IIIまでにとどまるものが多く，臨床病期も良好で肝硬変の併存は少なかった．切除群では組織学的に被膜形成94.7%，肝内転移78.9%，門脈内腫瘍栓94.7%を認め，耐術例の再発転移は76.5%と高率であったが集学的治療を積極的に行うことにより5年生存率は52.1%と良好であった．非切除群では進行した症例が多く肝動脈塞栓療法，化学療法を行っても1年生存率はわずかに10.4%であった．大型肝細胞癌の治療には切除術が最も有効であると考えられた．

索引用語：大型肝細胞癌，肝癌の肝切除術，肝癌の肝動脈塞栓療法，肝癌の化学療法，肝癌の集学的治療

I. 緒　言

最近の画像診断の進歩は著しく，術前術後の管理方法の改良や安全な手術方法の確立に伴って肝細胞癌（以下，肝癌と略す）の治療成績はめざましく向上した[1)~3)]．また切除術をはじめとして肝動脈塞栓術（transcatheter arterial embolization，以下TAEと略す）や経皮経肝的エタノール注入（percutaneous ethanol injection therapy，以下PEITと略す）など種々の治療法の併用により今後肝癌の治療成績はさらに良好なものとなる可能性がある[4)~6)]．また最近では肝癌ハイリスク症例のスクリーニングから小型肝癌が数多く発見される傾向にある[4)7)]が，その努力とはうらはらに発見されたときにすでに巨大な腫瘍となっており治療に苦慮する症例も少なからず経験する．大型肝細胞癌（以下，大型肝癌と略す）の臨床像を明らかにすることは肝癌の1つの特殊な形態の紹介にとどまらず肝癌の発育，進展という生物学的特性と治療体系の中において重要な位置を占めると考えられる．今回大型肝癌の生物学的特性を明らかにし治療方法を確立する目的でcomputed tomography（以下CTと略す）で長径10cm以上の大型肝癌の臨床病理像を検討し，切除，非切除別に治療成績について比較検討した．

II. 対象と方法

1980年1月より1988年3月（8年3か月）の間に初回CT検査で肝癌と診断され最大径が10cm以上あっ

＜1989年2月15日受理＞別刷請求先：林　賢
〒104　中央区築地5－1－1　国立がんセンター放射線診断部

た44例のうち組織学的に肝癌と診断された31例（手術材料19例，剖検材料8例，生検材料4例）を検討対象とした．男22例，女9例で男女比は2.4：1，平均年齢は53.2±13.5歳（16歳から74歳に分布）であった．びまん型の肝癌例は原発巣の径の計測が正確にできず，また手術の対象とならなかったため今回の検討からは除外した．大型肝癌の生物学的臨床像を明らかにするために全症例（n＝31）で1）主訴，病悩期間，2）HBs抗原，輸血歴，常習飲酒歴の有無（毎日平均3合以上，少なくとも5年以上を常習飲酒歴有りとした[8]（ならびに α-fetoprotein（以下AFPと略す）値を検討した．

さらに治療成績を検討する目的で切除群（n＝19），非切除群（n＝12）に分けて3）占拠部位（右葉，左葉に分け主腫瘍が占める優勢な方を選択した），4）肉眼分類（結節型の単結節型，単結節周囲増殖型，多結節癒合型と塊状型に分類[9][10]：切除群では標本の割面に基づいて，非切除群は総合画像診断に基づいて分類），5）臨床病期（I，II，III期に分類[11]），6）肉眼的進行程度（stage I，II，III，IV-A，IV-Bに分類[11]），7）組織学的細胞異型度（Edmondson & Steinerの分類[10]）に基づきgrade IおよびI-IIは高分化型，grade IIおよびII-IIIは中分化型，grade III以上は低分化型とした），8）非癌肝組織（肝硬変，慢性肝炎，正常肝に分類）を比較検討した．

切除群ではさらに9）術前TAEの有無による主腫瘍の壊死率を検討し，10）組織学的に被膜形成，肝内転移，腫瘍栓（門脈，肝静脈，胆管）の頻度と11）術後の再発，転移と治療方法について検討を加えた．非切除群では12）化学療法群とTAE群に分け治療成績を比較した．また13）切除群と非切除群との遠隔成績の検討はKaplan-Meier法による生存曲線を作製しgeneralized Wilcoxon法にて有意差検定を行った．臨床病理学的記載は原発性肝癌取扱い規約に準拠した[11]．

当センターでは切除可能な症例には積極的に手術を行うことを治療の第1選択としてきた[12]．治療方法は19例に外科的切除が行われ（切除群），12例は切除が行えなかった（非切除群）．切除群の手術術式は1区域切除5例，右葉切除4例，左葉切除1例，中央2区域切除2例，拡大右葉切除5例，拡大中央2区域切除2例であった．3例は横隔膜，1例は横隔膜と大網，1例は右副腎を合併切除した．肝切除重量は平均1,635g（最大5,500gから最小430g）であった．また治療切除，非治癒切除でみる[8]と絶対的治癒切除はstage Iを対象としているため存在せず，相対的治癒切除8例（切除群の42.1%），相対的非治癒切除8例（同42.1%）で3例（同15.8%）は切除断端に病理組織学的に癌の露出を認めたため絶対的非治癒切除に終った．切除群のうち11例（切除群の57.1%）に対して術前TAEが各1回行われた．術前TAEと手術との間隔は平均37日（6日から76日）で2例はlipiodolとdoxorubicinを用い，他の9例はさらにgelfoam細片を加えた[4]．このうち2例は経皮経肝的門脈塞栓療法（percutaneous transhepatic portal embolization，以下PTPEと略す）を併用した．

非切除群では4例にTAE（1例に化学療法の併用），8例に化学療法（3例に放射線療法の併用，1例は肝動脈挿管tubeを使用，薬剤は主にtegafur, UFT, doxorubicin, mitoxantron, cis-platinumのうち2から3剤を併用[13]が行われた．

III．結　果

1）主訴，病脳期間

主訴は腹痛10例（32.2%）（うち1例は腫瘍破裂による），腹部腫瘤7例（22.6%），全身倦怠感2例（6.5%），発熱2例（6.5%），無症状10例（32.2%）であった．無症状群のうち6例（19.4%）は年余に亘り（最長9年）慢性肝疾患の経過観察が行われていたが肝癌は大型になるまで発見されなかった．有症状群21例のうち主訴出現から診断までの病悩期間をみると3か月以内13例（61.9%），3か月から6か月6例（28.6%），6か月から1年1例，1年以上1例で平均3.5か月であった．

2）HBs抗原，輸血歴，飲酒歴，AFPについて

HBs抗原陽性は9例（29.0%）で，輸血の既往は2例（16例中の12.5%）であり，常習飲酒例は2例（6.5%）であった．AFPは図1に示す．全体では200ng/ml未満が15例（48.3%），200～1,000ng/mlが6例（19.4%），1,000ng/ml以上が10例（32.3%）であり切

図1　大型肝細胞癌（10cm≦）の切除群，非切除群におけるα-fetoprotein値の比較

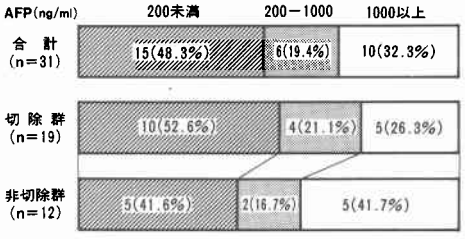


図2　大型肝細胞癌（10cm≦）の切除群，非切除群における占居部位の比較

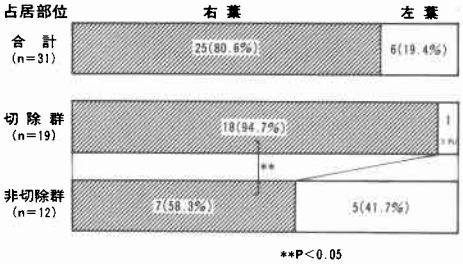


図3　大型肝細胞癌（10cm≦）の切除群，非切除群における肉眼形態の比較

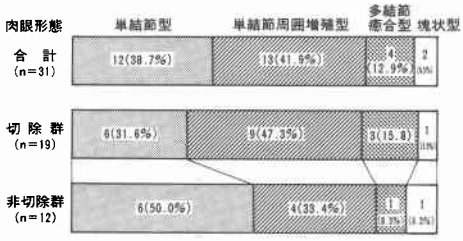
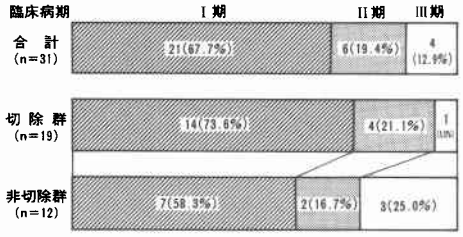


図4　大型肝細胞癌（10cm≦）の切除群，非切除群における臨床病期分類の比較



除，非切除群に有意差を認めなかった．

3）占居部位

非切除を規定した因子は遠隔転移5例，肝内多発転移4例，肝機能障害3例と肝癌の進展程度による理由が75%を占めた．肝硬変に伴う肝機能障害による理由は25%と少数であり，うち1例は術前TAE施行後に肝機能の著しい低下を来し切除不能となった．

肝内における主腫瘍の占居部位を図2に示す．全体では右葉原発が25例（80.6%），左葉原発が6例（19.4%）であった．切除群は右葉94.7%，左葉5.3%で，一方非切除群では右葉は58.3%，左葉41.7%であり切除群に右葉原発が多かった（$p<0.05$）．

4）肉眼分類

腫瘍肉眼形態を分類すると図3のごとくに分類された．すなわち全体では単結節型12例(38.7%)，単結節周囲増殖型13例(41.9%)，多結節癒合型4例(12.9%)，塊状型2例（6.5%）であり結節型が93.5%を占めた．しかし切除群と非切除群に頻度の差は認めなかった．

5）臨床病期分類

次に臨床病期分類についてみると（図4），全体ではI期21例（67.7%），II期6例（19.4%），III期4例（12.9%）であった．切除群に臨床病期I期が多く，非切除群に臨床病期の進んだものが多い傾向であったが有意差はなかった．

6）肉眼的進行程度

さらに肉眼的進行程度（stage）は図5に示す．全体ではstage Iはなく，stage IIは2例（6.5%），stage IIIは16例（51.6%），stage IV-Aは8例（25.8%），stage IV-Bは5例（16.1%）であった．腫瘍が一葉以内にとどまるstage II，IIIは切除群では79.0%を占めるのに対し非切除群では25.0%のみであり有意差を認めた($p<0.01$)．遠隔転移のあるstage IV-Bは全例非切除群であり骨転移3例，肺転移1例，骨及び肺転移1例であった．

7）組織学的細胞異型度

肝癌の組織学的細胞異型度は30例（非切除群の1例は細胞診のみで分類不能）で検討した（図6）．全体では高分化型2例（6.7%），中分化型21例（70.0%），低

図5　大型肝細胞癌（10cm≦）の切除群，非切除群における肉眼的進行程度の比較

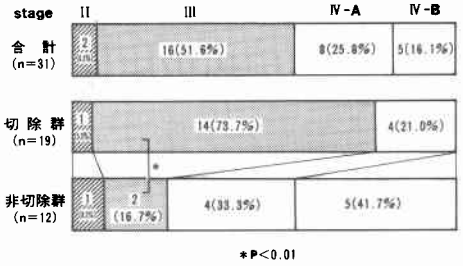


図6　大型肝細胞癌（10cm≦）の切除群，非切除群における病理組織学的細胞異型度の比較

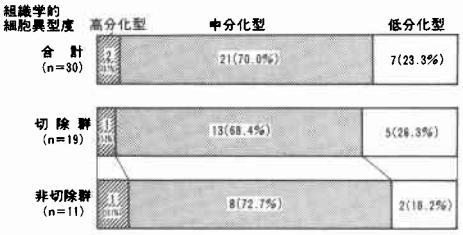
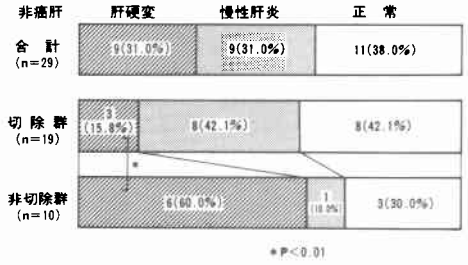


図7　大型肝細胞癌（10cm≦）の切除群，非切除群における非癌肝の病理組織学的性状の比較



分化型7例（23.3%）で中分化型を主体としており切除群，非切除群に差を認めなかった．

8）非癌肝の病理組織像

非癌肝は29例（非切除群の2例を除く）で検討した（図7）．全体では肝硬変9例(31.0%)，慢性肝炎9例（31.0%），正常肝11例（38.0%）であった．肝硬変は切除群では15.8%に対し非切除群では60.0%と非切除群に有意に高率であった（$p<0.01$）．

9）切除群における腫瘍壊死率

切除群19例を**表1**に示す．切除群の最大割面における腫瘍壊死率は平均30%で術前TAE群36%（0～65%），術前非TAE群21%（0～50%）であり術前TAE群に壊死率が高い傾向であったが有意差はなかった．また被膜外進展巣，肝内転移巣，各腫瘍栓ではほとんど腫瘍壊死効果を認めなかった．切除標本で最大腫瘍径が術前に比べ20%以上の縮小を認めたのは2例（症例4，14）でTAE症例であった．

10）組織学的腫瘍被膜，肝内転移巣，腫瘍栓

腫瘍の被膜は18例（94.7%）に認められ，うち7例はほぼ全周性で11例は部分的であった．肝内転移巣は15例（78.9%）に認められ，うち11例は術前に指摘されていたが他の4例は画像診断で指摘し得ない1cm以下の転移巣であった．門脈内腫瘍栓は18例(94.7%)（肉眼的には2例)に認められたが術前画像診断で指摘されたのは3例にすぎなかった．肝静脈内腫瘍栓は3例（15.8%）に，胆管内腫瘍栓は1例（5.3%）に認められたがいずれも術前に指摘されなかった（**表1**）．

11）術後経過（再発，転移と治療方法）

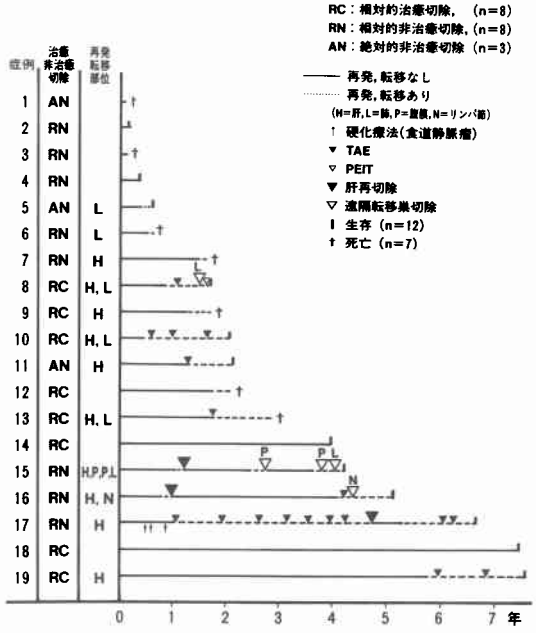
切除群の初回肝切除術後の経過を図8に示す．術死が1例（5.3%），入院死が1例（5.3%）あり，耐術例は17例（89.4%）であった．術死例は66歳の男性で右葉から左葉内側区域を占める肉眼的進行程度stage III，臨床病期III期の症例で拡大右葉切除と大網，横隔膜合併切除を行ったが術後14日で肝不全にて死亡した．組織学的には大網，横隔膜にも癌が進展しており切除断端にも癌が認められた(症例1)．術後の残肝再

表1　大型肝細胞癌の切除群における術前TAEおよび病理組織学的検索

症例	年齢	性	術前TAE	壊死率	被膜	肝内転移巣	腫瘍栓 門脈	腫瘍栓 肝静脈	腫瘍栓 胆管
1	66	M	⊖	10%	+	−	+*	+	−
2	59	M	⊖	10%	++	+	+	+	+
3	55	F	⊖	30%	+	+	+	−	−
4	40	F	⊕△	10%↓	++	−	+	−	−
5	48	M	⊕	50%	+	+	+	−	−
6	30	M	⊖	30%	+	+	+	−	−
7	56	M	⊕	50%	++	+	+	−	−
8	54	M	⊕	30%	++	+	+*	−	−
9	70	M	⊕	60%	++	+	+	−	−
10	65	F	⊕	65%	+	+	+	−	−
11	61	F	⊕	0%	−	+	+	−	−
12	69	M	⊖	20%	++	+	+	−	−
13	65	F	+	0%	++	−	+	−	−
14	51	F	⊕	40%↓	+	+	+	+	−
15	72	M	⊖	30%	+	+	+	−	−
16	38	M	⊕	50%	+	+	+	−	−
17	32	F	⊖	50%	+	+	+	−	−
18	16	F	⊖	0%	+	−	−	−	−
19	58	M	⊕△	40%	+	+	+	−	−
			平均壊死率 30%		18/19(94.7%)	15/19(78.9%)	18/19(94.7%)	3/19(15.8%)	1/19(5.3%)

術前TAE ⊕は施行例，⊖は未施行例，△はTAEにPTPE併用，
壊死率↓は術前に比し20%以上の腫瘍径縮少した症例
被膜 ＋は全周性，＋は部分的，－は認めなかったもの
他 ＋は陽性，－は陰性，▲は肉眼的に確認できたもの

図8　大型肝細胞癌（10cm≦）の切除群（n=19）における術後経過



発は10例（耐術例の58.8%）でそれらは肝切除後平均18.2か月（最短6か月，最長5年10か月）経過して発見された．発見方法はCT 8例，US 1例で，肝管空腸再吻合術中に1例発見された．残肝再発に対して4例はTAEを行い，1例はTAEとPEIT（症例8）を，1例はTAE後に再切除(症例17)を，2例は再切除(症例15，16）を行った．

術後遠隔転移は7例（耐術例の41.2%）に認められ，5例は肺転移，1例は肺転移と腹膜転移，1例はリンパ節転移であり肺転移が多かった．そのうちの5例は残肝再発を伴っていたが肺転移で残肝再発を伴わない2例は術後6か月以内の早期に両側肺多発転移を来した（症例5，6）．肺転移の1例（症例8）と肺転移と腹膜転移の1例（症例15），リンパ節転移の1例（症例16）はいずれも残肝再発を伴っていたが，肝再切除あるいはTAEで残肝再発巣のコントロールを行った後切除術を行った．耐術例の残肝再発，遠隔転移を合わせた再発転移率は76.5%であった．また術後6か月以上経過例の再発頻度，再発までの経過を術前TAEの有無別にみると差は認められなかったが治癒切除，非治癒切除別にみると治癒切除群ではそれぞれ6/8(75%)，24.1か月であるのに対し，非治癒切除群では7/7(100%)，11.4か月であり非治癒切除群では術後早期に再発が明らかになる傾向であった．1988年4月30日現在12例の生存例中8例は担癌状態でありながら集学的治療を続行中で，TAE施行最多例は9回であり(症例17)最長経過観察例は7年7か月(症例19)であった．

12）非切除群の治療成績

非切除群は化学療法（8例）とTAE（4例）を行った．TAEの平均施行回数は2.2回であった．両治療群とも治療開始後の平均生存月数7か月と遠隔成績には差がなく3例は腫瘍破裂で1例は食道静脈瘤からの出血で死亡した．7例は肝不全，呼吸不全で腫瘍死し1例のみ他因死であった．TAEを2回行い食道静脈瘤からの出血で死亡した1例では原発巣の80%以上の壊死効果を認めたが他の症例では著明な腫瘍の壊死効果は認めなかった．また腫瘍破裂と食道静脈瘤からの出血例（n＝4）は治療開始後平均4.3か月と短期で死亡しており，他の腫瘍死した症例（n＝8）は平均8.4か月で死亡した．

13）遠隔成績

切除群と非切除群のKaplan-Meier法による生存曲線を図9に示す．切除群の5年生存率は52.1%であったが非切除群ではわずかに1年生存は1例（10.4%）のみであった．generalized Wilcoxon法による検定で切除群が非切除群に比べ有意（$p<0.01$）に成績が良好であった．切除群のうち治癒切除群(相対的治癒切除)，非治癒切除群（相対的，絶対的非治癒切除）では生存率に差を認めなかった．

IV．考　察

本邦における肝癌の発生頻度は最近増加の傾向にあり，なかでも画像診断の進歩とともに小型肝癌の比率が増える傾向にある[4)7)14)15)]．しかし実際の臨床の場では治療法に苦慮するような大型の肝癌を経験することも少なくない．1980年1月から1988年3月までの当センターにおける腫瘍径別にみた肝癌切除例（再切除例を除く）の年時的推移を図10に示す．腫瘍径2cm以下は57例（18.8%），2cmから5cmは168例（55.4%），5cmから10cmは59例(19.5%)であり10cm以上は19例(6.3%）を占めていた．切除例は年ごとに増加してお

図9　大型肝細胞癌の切除群，非切除群別にみた生存曲線（Kaplan-Meier法）

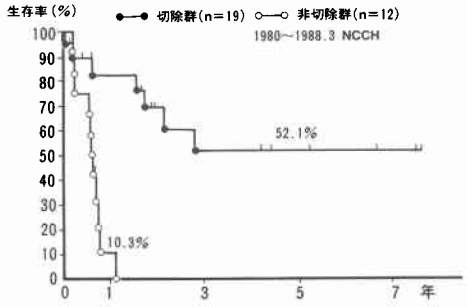
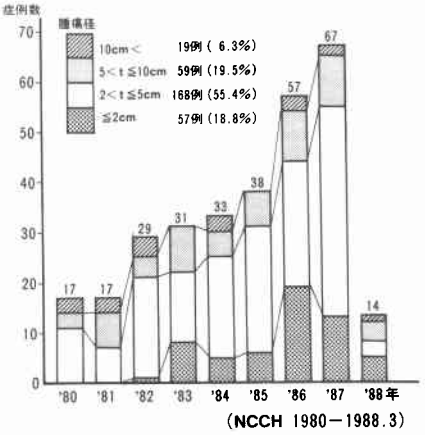


図10　腫瘍径別にみた肝細胞癌切除例の年時的推移



りなかでも腫瘍径2cm以下の小型肝癌の増加が近年目立ち1984年以降では約1/4を占めている．この期間における10cm以上の大型肝癌の比率は1980年から1983年までの10.6%から1984年以降の4.3%へ減少した．

大型肝癌の主訴は腫瘤の圧排による腹痛，腹部腫瘤が54.8%と過半を占めたが，無症状の症例も32.2%と少なくなかった．奥田ら[16]は腹痛と腹部腫瘤は最も頻度の高い臨床症状であったと報告し，また腹水，黄疸，脾腫なども高頻度に認めたとしているが今回の対象では後者の症状は認めず臨床病期が比較的良好であったことを裏付けている．有症状群でも病悩期間は平均3.5か月と短く，大型肝癌でも小型肝癌と同様[7]に自覚症状に乏しかった．また腹部腫瘤を3年11か月前から自覚していた1例はいわゆるslow growing hepatomaと考えられた[17]．

HBs抗原陽性をみると大型肝癌では29.0%と小型肝癌の25.8%[4]とほぼ同率であったが輸血歴，飲酒歴は大型肝癌の12.5%，6.5%に対し小型肝癌では80.5%，19.8%[4]と大型肝癌で低率であった．一方AFP 200ng/ml以上の高値例は大型肝癌では51.7%であったが当センターの同期間における肝癌切除例（再切除例を除くn=303）の中でみるとAFP 200ng/ml以上の高値例は腫瘍径10cm以下の78.4%に対し腫瘍径10cm以上では47.4%と低率で両群間に統計学的有意差を認めた（$p<0.01$）．Tangは[18]高危険群を含めたmass screeningとしてAFPを測定することにより多数のsubclinicalな肝癌のひろいだしに成功したと報告している．しかし本邦では肝癌におけるAFPのsensitivityは58.4～77.6%と必ずしも良好とは言えず[16)19)~21)]また慢性肝炎，肝硬変などでもAFPの中等度までの上昇は認めるため高危険群に対するfollow upは画像診断併用による肝の経時的な観察が必要であると考えられた．

肝癌の形態は大型になると右葉のものは縦長に左葉のものは横長になる傾向があり，切除群は右葉に，非切除群は左葉に多かった．しかし今回の大型肝癌全体における占居部位の比率をみると右葉対左葉は80.6%対19.4%で，5cm以下の小型肝癌における比率（右葉81%対左葉19%）[22]と極めて近い数値であった．肉眼分類ではほとんどが全周性かまたは部分的に被膜を有する単結節ないし単結節周囲増殖型を含む結節型に属し（80.6%），塊状型は2例のみであった．3cm以下の小型肝癌[9]では前者が55.7%にとどまったことと対比すると大型肝癌で高率であった．これは今回比較的境界の明瞭な対象を取り上げたことにもよるが10cm以上に発育する大型肝癌の特徴の一つと考えられた．次に組織細胞異型度をみると70%がEdmondson & Steiner分類のII型，II-III型を主体とした中分化型であった．高分化型は大型肝癌では6.7%で5cm以下の小型肝癌（18.6%）[22]に比べると低率で，一方低分化型は大型肝癌で23.3%，5cm以下の小型肝癌で26.5%[22]と差がみられなかった．また大型肝癌の残肝機能は比較的良好に保たれており臨床病期はI，II期までにとどまるものが87.1%と高率であった．これは非癌肝における肝硬変の併存が31.0%（切除群では15.8%）と低率であったことと強く関連していると思われた．本邦における肝癌の報告[15)16)19)]，ならびに5cm以下の小型肝癌の検討[4)23)]ではいずれも肝硬変の併存は80%前後であり，大型肝癌では肝硬変の併存頻度が低く他の報告[17)21)24)]と同様の結果であった．

また切除群では全周性および部分的を合わせると94.7%の症例に組織学的に被膜形成が認められ小型肝癌に劣らぬ頻度であった[4)23)24)]．岡部[25]は肝癌における被膜の形成は膨張性発育を示す結果であると述べているが小型肝癌のみならず今回の対象となった大型肝癌でも比較的緩徐な膨張性発育を経過することが推測された．

肝癌の発育を腫瘍倍加時間からみると吉野[26]は119±96日，小田野ら[27]は114±29日と述べており，腫瘍径2cmの肝癌が5cmに成長するのに460日，5cmが10cmに成長するのに347日を要すると計算された．しかしこの報告は比較的小さな肝癌の発育をみたものであり大型肝癌の発育には何等かの因子が加わり腫瘍倍加時間が変化する可能性がある．経時的に観察した肝癌の画像からみるとEbaraら[28]や品川ら[29]は肝癌では腫瘍径の増大とともに壊死性変化を高頻度に伴うとしており，USでは3cmから5cmの腫瘍径になると内部エコーの変化を来してそれ以降発育速度が速くなると報告している．しかしこの成績も主に腫瘍径5cmまで肝癌の観察であり現在まで10cmを越える肝癌の発育を経過観察した報告はない．小型から大型への発育進展形式については非癌肝の性状も含め今後検討されるべき課題と考えられる．

当センターでは大型肝癌は切除可能な症例は外科的切除を第1選択として切除不可能な症例にはTAE，肝動注，化学療法などを行ってきた[12]．手術適応は臨床病期I，IIで遠隔転移がなく残存肝機能と腫瘍占拠部位により決定されてきたが肝切除後の再発に対する

TAEには効果が期待できる[4]ため今後さらに適応が広がる可能性がある.

今回の検討では切除率61.3%（治癒切除8例，非治癒切除11例）で耐術17例の残肝再発は58.8%，遠隔転移は41.2%であり両者合わせての再発転移率は76.5%と高率であった.大型肝癌における肝内転移(78.9%)，門脈内腫瘍栓（94.7%）は小型肝癌[4)23)]に比較して高率であり，これが肝切除後の再発転移率が高いことに関与していると推察された．しかし5cm以下の小型肝癌の残肝再発は55.7%[4)]であり今回の検討（58.8%）と対比すると腫瘍の大きさによる残肝における再発率には差がないという結果であった．このような現状をふまえ今後の大型肝癌の治療成績の向上のためには高率な再発巣に対しての治療が重要課題であると考えられる．すなわち肝切除後には残肝と遠隔転移の多い肺を中心に十分監視し，ともに発見次第再切除，TAE，PEITなどの集学的治療方法を積極的に行うことが肝要と思われる[12)30)]．また非治癒切除群では治癒切除群に比べ術後短期に再発転移を来す傾向であったがこれらも集学的治療方法を行うことによって治癒切除群と同様良好な治療成績を得ることが可能であった．このことは今後非切除群における外科手術の適応を広げreduction surgeryでもある程度の延命を期待できる可能性を示唆するとのと思われた．

一方非切除群は切除群に比べ進行した症例が多く，臨床病期に劣り肝癌における一つの末期像と考えられた．原発巣発見時に遠隔転移や対側肝までの肝内多発転移の症例が多く十分な治療効果をあげられなかった．中塚ら[31)]は肝癌に対するTAEの長期予後の検討で腫瘍占拠率が40%以上の肝癌ではそれ未満に比べ治療成績が不良であったと報告している．今回の対象の多くは腫瘍占拠率が40%以上を占めているが，非切除群の中のTAE群および切除群の中の術前TAE群の腫瘍壊死率や，被膜外進展巣，肝内転移巣，腫瘍栓などに対する塞栓効果をみてもTAE単独では大型肝癌の治療には限界があると考えられた．化学療法も現段階において全身投与単独では良好な治療成績は得られていないのが現状であり[13)]今後投与方法や他療法との併用なども含めて新しい展望が期待される．

今回の検討では切除群では再発，転移が高率であったが種々の集学的治療方法を駆使することによって良好な生存率を得られることが明らかとなった．以上より大型肝癌の治療には残存肝機能の許すかぎり肝切除術が有効と考えられた．

V. 結　語

長径10cm以上の大型肝癌の31例を臨床病理学的に検討し以下の結果を得た．

(1) 大型肝癌は腫瘍圧排症状を主体とするが比較的自覚症状に乏しく，病悩期間は平均3.5か月と短い．HBs抗原陽性29.0%，輸血歴12.5%，常習飲酒歴6.5%で，AFP 200ng/ml以上の症例は51.7%であった．

(2) 切除群では非切除群に比べ右葉原発が多く($p<0.05$)，肉眼的進行程度II，IIIまでにとどまるものが多く($p<0.01$)，非癌肝に肝硬変が少なかった($p<0.01$)．

(3) 切除群では組織学的に被膜形成94.7%，肝内転移78.9%を認め，腫瘍栓は門脈内，肝静脈内，胆管内にそれぞれ94.7%，15.8%，5.3%認めた．

(4) 耐術例の残肝再発率は58.8%で遠隔転移を含めた再発転移率は76.5%と高率であったが，集学的治療を積極的に行うことにより切除群の5年生存率は52.1%と良好であった．

(5) 非治癒切除群は治癒切除群に比べ再発転移を術後早期（平均11.4か月）に来したが5年生存率には差がなかった．

(6) 非切除群の1年生存率はわずかに10.4%で化学療法群，TAE群ともに効果は不十分であった．以上より大型肝癌の治療は残存肝機能の許す限り肝切除術が有効であると考えられた．

文　献

1) 森山紀之：肝腫瘍—CT診断（鑑別診断を中心に）—．肝胆膵 8：759—764，1984
2) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S: Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. Jpn J Clin Oncol 11：367—390，1981
3) 長谷川博，山崎　晋，幕内雅敏ほか：肝硬変肝癌に対する肝切除例の術前・術中・術後管理．消外 6：1719—1724，1983
4) 高安賢一，村松幸男，森山紀之ほか：小型肝細胞癌97例の術後残肝再発に関する臨床放射線的検討．日消病会誌 84：1424—1432，1987
5) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al: Hepatocellular carcinoma: Treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. Radiology 163：345—351，1987
6) 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
7) 幕内雅敏，高山忠利，長谷川博ほか：肝の微小癌，肝微小病変の治療と予後—外科の立場から．病理

と臨　5（臨増）：201—205，1987
8）武内重五郎，奥平雅彦，高田　昭ほか：わが国におけるアルコール性肝障害の実態（その2）—1985年全国集計の成績から—．日消病会誌　84：1623—1630，1987
9）Kanai T, Hirohashi S, Upton MP et al: Pathology of small hepatocellular carcinoma —A proposal for a new gross classification—. Cancer 60：810—819，1987
10）Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 7：462—503，1954
11）日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約．（第2版），金原出版，東京，1987
12）幕内雅敏，高山忠利，山崎　晋ほか：肝硬変合併肝癌治療のStrategy．外科診療　29：1530—1536，1987
13）岡崎伸生，吉野正曠，吉田孝宣ほか：肝細胞癌の化学療法の適応と予後．内科　61：660—664，1988
14）Okuda K, Fujimoto I, Hanaya A et al: Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. Cancer Res 47：4967—4972，1987
15）Nakashima T, Okuda K, Kojiro M et al: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer 51：863—877，1983
16）Okuda K: Primary liver cancers in Japan. Cancer 45：2663—2669，1980
17）安成茂樹，幕内雅敏，新里誠一郎ほか：3年1カ月の経過観察の後に切除し得た巨大肝細胞癌の1例—Slow growing hepatoma 18例と巨大肝細胞癌切除症例16例の検討．肝臓　26：515—523，1985
18）Tang ZY: Early ditection of subclinical hepatocellular carcinoma. Tang ZY, Subclinical hepatocellular carcinoma. Springer-Verlag, Berlin, 1985, p12—21
19）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
20）Kubo Y, Okuda K, Musha H et al: Detection of hepatocellular carcinoma during a clinical follow-up of chronic liver disease. Observation in 31 patients. Gastoloenterology 74：578—582，1978
21）Kishi K, Shikata T, Hirohashi S et al: Hepatocellular carcinoma. A clinical and pathologic analysis of 57 hepatectomy cases. Cancer 51：542—548，1983
22）Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al: Aigiography of small hepatocellular carcinomas: Analysis of 105 resected tumors. Am J Rad 147：525—529，1986
23）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
24）Hsu H, Sheu J, Lin Y et al: Prognostic histologic features of resected small hepatocellilar carcinoma (HCC) in Taiwan. A comparison with resected large HCC. Cancer 56：672—680，1985
25）岡部正之：原発性肝癌の病理形態学的研究—肝細胞癌における癌結節の被膜並びに隔壁の形成機転について—．肝臓　20：144—155，1979
26）Yoshino M: Growth kinetics of hepatocellular carcinoma. Jpn J Clin Oncol 13：45—52，1983
27）小田野幾雄，日向　浩，原　敬治ほか：肝細胞癌の早期発見に関する臨床的研究特に腫瘍倍加時間より解析したスクリーニング理論．日医放線会誌　43：582—588，1983
28）Ebara M, Ohta M, Shinagawa T et al: National histoly of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. Gastroenterology 90：289—298，1986
29）品川　孝，大藤正雄，木村邦夫ほか：肝細胞癌の超音波診断—病理組織所見との対比による検討—日消病会誌　78：2402—2411，1981
30）山崎　晋，長谷川博，幕内雅敏：肝臓癌に対する集学的治療．肝胆膵　15：625—632，1987
31）中塚誠之，平松京一：肝動脈塞栓療法の長期予後．内科　61：655—659，1988