

## 肝細胞癌の内科的治療

久留米大学医学部第2内科  
谷川 久一

肝細胞癌 (HCC) の多くは肝硬変を合併しているゆえ、外科的切除適応症例は限られている。私どもは3cm以下の結節性 HCC に対して、肝機能がよく保たれ (Child A)、表在性で単発のものを外科切除に、それ以外のものをエタノール局注療法 (PEIT) としている。私どもはこのような症例160例に対して、124例 (単発40.3%) に対して PEIT を、36例 (単発91.7%) に外科的切除を行い、全体として48%の5年生存率 (Kaplan-Meier) を保っている。PEIT と外科切除間に有意差はみられていない。PEIT のうち、Child A で2cm以下の症例の5年生存率は85%、1.5cm以下のEdmondson分類でIあるいはI~IIの症例は95%と予後は極めて良好である。したがって PEIT の予後を左右するものは、腫瘍径のみならず、組織異型度、肝硬変重症度などであることが明らかとなった。

**Key words:** hepatocellular carcinoma, percutaneous ethanol injection therapy, indication criteria of therapy for small hepatocellular carcinoma

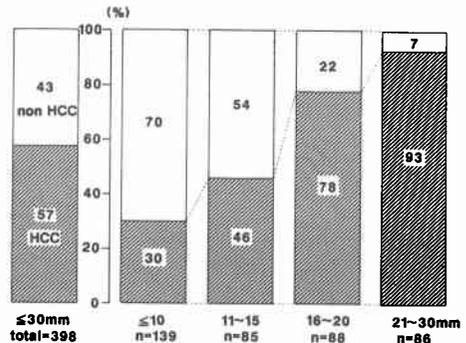
### 1. まえがき

1) 肝細胞癌 (HCC) の特性：肝細胞癌の80%を越す症例は肝硬変を合併しているゆえ、いずれの症例も肝予備能の低下がみられ、また予後は限られている。しかも多中心性発育を示すと思われる多発例が多い。以上の点から例え HCC を早期に発見しても、外科的切除にゆだねる症例はごく限られている。

2) 早期診断：癌治療の成績はいうまでもなく早期発見にかかっている。HCC の90%は慢性肝疾患を伴っている。すなわち慢性肝障害の経過中に HCC が発生してくるので、慢性肝疾患がリスクグループになるが、私どもの教室では、肝硬変あるいは40歳以上の慢性肝炎患者では、3カ月に1回の超音波検査 (US) と月1回の AFP 検査を行い、径が2cm以下の細小 HCC のレベルで診断するように努めている。ちなみに371例の慢性肝疾患患者を平均425日間経過観察し45名 (12.1%) の細小 HCC を見出している。およそ1年間で10%の発見率である。なお AFP 値の推移の中で、200ng/ml 前後の値を持続するもの、あるいは時々スパイク状に値が上昇する肝硬変症例から高率に HCC が発見されるので、AFP 値がこのような推移するものではことに注意して画像診断を行わなければならない

い。なお私どもの検討から US にて発見された小さな限局性病変がすべて HCC ではないことが明らかになった。Fig. 1 に示すように1cm以下のものでは30%しか HCC ではない。一方2cmを超えたものではほとんどが HCC である。したがって2cm以下の限局性病変を HCC と診断するには、どうしても生検が必要である。ところが2cm以下の細小 HCC は、Fig. 2 に示すごとく異型度が低い<sup>2)</sup>。したがってばらばらに細胞を検査する細胞診でしばしば悪性と診断出来ない場合が少なくない。したがって組織生検が必要である。それには私どもの開発した Majima needle が適している。現在ではこのような細小 HCC の病理学的な特徴と criteria はほぼ確立し、細胞異型のみならず構造異

Fig. 1 The ratio of HCC and non HCC nodules



\*第35回日本消外学会総会シンポ2・肝細胞癌の治療  
<1990年4月12日受理>別刷請求先：谷川 久一  
〒830 久留米市旭町67 久留米大学医学部第2内科

Fig. 2 Edmondson's grade and tumor size

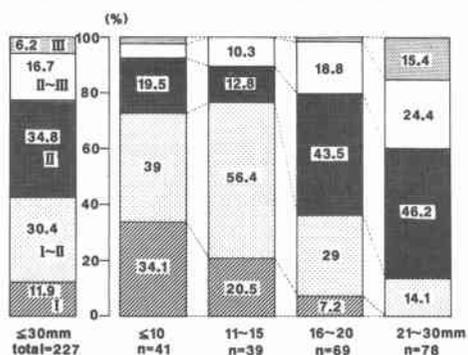
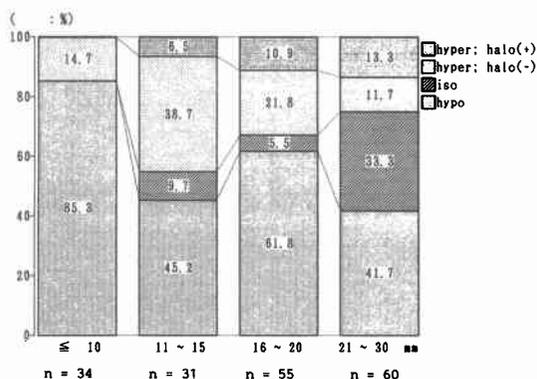


Fig. 3 Tumor echo & size

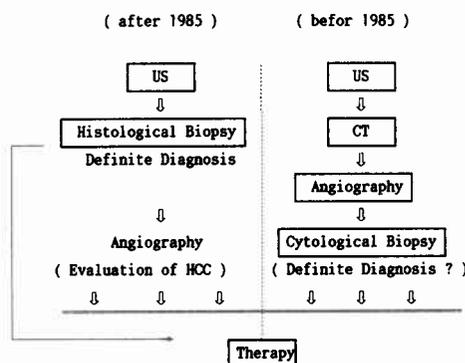


型が重要な診断基準になっている<sup>3)</sup>。ところで細小HCCの組織像を多数みていると、そのおよそ15%の症例に著明な脂肪変性がみられ、USではhyperechoic lesionとして認められるもので (Fig. 3)、しばしばUS上血管腫と誤診される。したがって慢性肝疾患で、このような所見を呈するものも、生検を行ってHCCかどうかは確認しなければならない。なお、細小HCCは、他の画像診断、例えばCTでは63%、血管造影では78%とすべての細小HCCを検出することが出来ない。MRIでは88%とUSを除く画像診断の中では最も検出率が良い。

いずれにしてもUSでHCCを疑う小さな限局性病変を発見したら、直ちに組織生検を行い確定診断を行うことが重要であり、確定診断の結果、直ちに治療が始められるようになった。従来はUSで発見した疑わしい病変をHCCと確定診断を下すのに相当の時間を要したのに比べて、確定診断を早く下すことが出来るようになったのは大きな進歩といえよう (Fig. 4)。

3) 小HCC (径が3cm以下のもの) の治療法の選

Fig. 4 Decision tree for small HCC



択：幸にして小HCCの大部分は結節性のものであるので、3cm以下のHCCを診断した場合、その目的は根治でなければならない。しかしこのような患者では、治療によってHCCを根治せしめたとしても、肝機能の悪化をまねいて予後を悪くすることは絶対に許されないわけで、切除不能なものにはエタノール局注療法 (PEIT)<sup>4)</sup>を行っている。

私どもはこのような小HCCの治療方針を次のごとくしている。すなわちChild A (一部B) の患者で表在性で単発のものを、外科切除とし、その他をPEITの治療としている。

### 2. 小HCCの治療成績

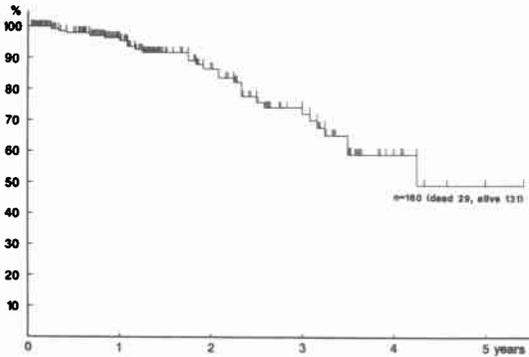
対象：1984年6月より1989年11月までの間に経験した3cm以下の小HCCのうち124例をPEITに、36例を外科切除で治療した。外科切除例は22.5%とおよそ全体の4分の1にあたる。PEITの対象となった症例のうち単発例は50症例 (40.3%) であるのに対して、外科切除は全体の91.7%が単発例である。

成績：160症例全体の予後をKaplan-Meier法で生存曲線で見ると、5年生存は48%をやや上まわる成績である (Fig. 5)。一方PEITのみで見ると Fig. 6に示すように46%、外科切除例は65% (Fig. 7) と、外科切除がやや良いようにみえるが、両者に有意差を認めない。またPEITの症例は多発例が多く、また肝機能の悪い症例が多いことを考えると、このような小HCCの治療はPEITのみでも十分な治療効果が得られることが示された。

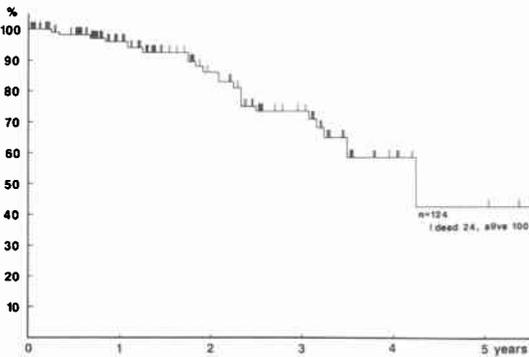
### 3. PEITによる治療成績の分析

対象：124例のPEITによる治療群について、腫瘍径、性状 (異型度、echogeneityなど)、および背景因子 (肝予備能、多中心性発育のものなど) について分

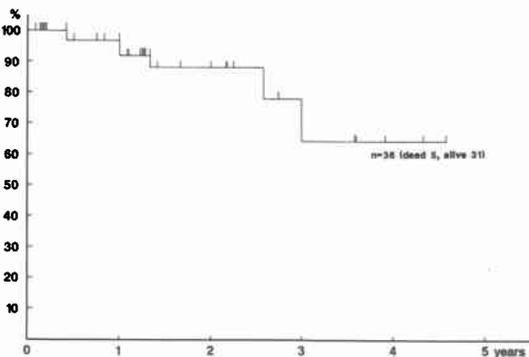
**Fig. 5** Survival curve of PEIT of resection in HCC cases ( $\leq 30\text{mm}$ ,  $n=160$ )



**Fig. 6** Survival curve of PEIT ( $\leq 30\text{mm}$ , total)



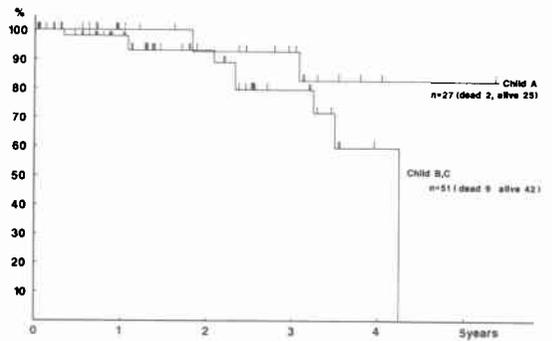
**Fig. 7** Survival curve of resection in HCC cases ( $\leq 30\text{mm}$ ,  $n=36$ )



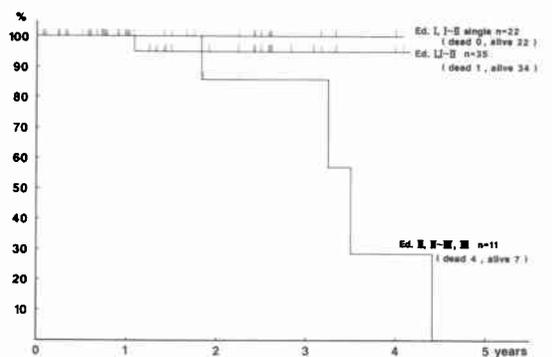
析を行った。

結果：Fig. 8 に示すごとく、2cm 以下の症例78例について、Child 分類による予後をみてみると、Child A (すなわち外科切除の適応となるもの)の27例の5年生存は85%と80%を上まわる成績である。

**Fig. 8** Survival curve of PEIT ( $\leq 20\text{mm}$ , Child's classification)



**Fig. 9** Survival curve of PEIT ( $\leq 15\text{mm}$ , Edmondson's grade)

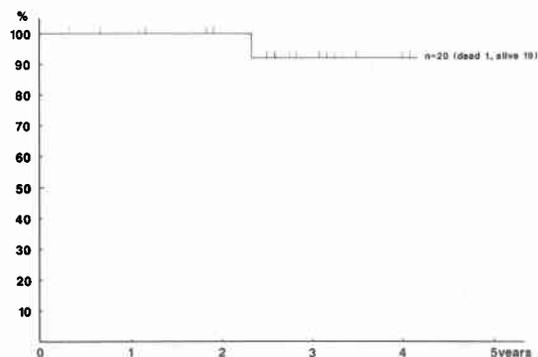


また組織異型度からみると、径が15mm 以下の68症例でみると、Edmondson I, I~II を示すものの予後が95%と極めて良い。一方径が小さくとも組織異型度の大きなもの (Ed. 分類IIあるいはIII) を示すものは予後が悪い (Fig. 9)。このように径が小さいもので組織異型度の高いものは、症例としては数は多くないが予後が悪いことで、この点重要である。このような症例に多発傾向のあることもみている。

私どもは3cm 以下の小 HCC の予後を左右する一番大きな因子は、Cox の比例ハザードモデルで分析してみると組織異型度が最も強く予後を決める因子であった。したがってこのような点からみても、生検診断が重要で、径が小さくとも組織異型度が大きなものでは、局所的な治療の後にも積極的な集学的治療を行う必要性があろう。

一方、前述のごとく US で echogenic にみえる HCC は、組織学的には脂肪変性を有するもので、私どもの20例の PEIT の成績は極めてよく、Fig. 10 に示すご

**Fig. 10** Survival curve of PEIT ( $\leq 20$ mm, hyperechoic HCC)



とく5年生存は90%である。なおPEIT後の再発(別の部分に発生してくるもの)は術後2年をすぎると急速に増加してくる。これは多中心性発育を示すものと考えられるが、したがってPEIT治療後も3か月に1回の経過観察が大切である。なお前述の組織生検あるいはPEITによる副作用は重篤なものではなく、また全国調査によっても明らかなneedle tract metastasisを思わせる症例はないことが明らかとなった<sup>9)</sup>。

#### 4. 進行癌に対する治療

近年、HCCの早期発見が容易となり、私どもの教室の入院患者の30~40%は、細小HCCとなり、したがってPEITないしは外科切除症例が増加してきている。しかし、それでも60~70%は依然として進行癌の患者である。2~3cm以上の結節性のHCCの治療の中心は、ごく少数の外科切除例を除いては、TAEであるが、現在TAEの治療にPEITを併用することが行われ、これらの成績の結果が期待される。さらに現在Tracherのカテーテルが使用されるようになり、腫瘍部に近接してカテーテルを挿入することが可能とな

り、カテーテルを通じてエタノールや抗癌剤を投与することも出来るようになり、肝機能のあまり良くない患者でも行いえるようになった。

一方、抗癌剤の動注療法もSeldinger法によるものから、現在では皮下埋込式リザーバーを用いて、頻回に抗癌剤を投与することも可能となり、良い成績が私どもの教室の結果からも得られている。抗癌剤の感受性テストについては、より簡便な方法が求められているが、私どもの教室ではSRCA法を用いているが<sup>9)</sup>、その結果はADM, CDDP, MMCいずれも同様な効果を示した。また集学的治療として、私どもはTAE症例にOK432を併用すると有意に生存の延長が得られる結果を得ている。このように症例に適した治療法の選択と集学的治療の併用がHCCについては特に重要であろう。

#### 文 献

- 1) 谷川久一, 真島康雄, 阿部正秀: 肝細胞癌の発育と自然経過. 内野純一, 菅原克彦, 山本祐夫編. 肝細胞癌. 富士書院, 札幌, 1989, p113-122
- 2) 真島康雄, 藤本隆史, 谷川久一ほか: 新しいエコー下細径針組織生検法による肝細胞癌の組織診断とその意義. 肝臓 29: 628-636, 1988
- 3) 神代正道: 小さな肝癌の病理形態学的特徴. 病理と臨 6: 278-283, 1988
- 4) 谷川久一: 原発性肝がん(特に肝細胞がん)の基礎と臨床. 内科的治療. 癌と化療 16: 34-39, 1989
- 5) 肝腫瘍生検ならびにエタノール局注療法(PEIT)の合併症アンケート調査報告. 谷川久一, 神代正道編. 肝腫瘍生検と画像. 第3巻. 国際医書出版, 東京, 1990, p209-211
- 6) 阿部正秀, 福嶋博文, 谷川久一ほか: 経皮的吸収生検材料を用いたマウス腎被膜下移植法. 病態生理 7: 162-164, 1988

### Non-surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Kyuichi Tanikawa

Second Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

Surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) is limited because of its association with liver cirrhosis in most cases. Our criteria for indication of surgical resection of nodular HCC, less than 3 cm in diameter, are the presence of a single nodule, located at the surface of the liver and liver cirrhosis classified as Child A. Patients for whom surgical resection was not indicated, were treated with US-guided percutaneous ethanol injection therapy (PEIT). We had 160 cases of nodular HCC, less than 3 cm in diameter, during the past last five years, 124 patients (single nodule: 40.3%) were treated with PEIT and 36 patients (single nodule: 91.7%) by surgical resection. The 5-year survival of all patients was 48% and no difference was statistically noted in 5-year survival between surgical

resection and PEIT. Analysis of PEIT revealed a 5 year-survival of 85% in patients with tumors 2 cm or less in diameter and Child A liver cirrhosis, and 95% in patients with very well differentiated (Edmondson's class I or I-II) tumors 1.5 cm or less in diameter. These findings indicate that the prognosis of such small HCC depends on the size of the tumor, histological atypism and severity of the associated liver cirrhosis.

**Reprint requests:** Kyuichi Tanikawa Second Department of Medicine, Kurume University School of Medicine  
67 Asahi-machi, Kurume, 830 JAPAN

---