

会長講演

肝臓外科の変遷・問題点—肝細胞癌を中心として—

東京大学第1外科学教室
森岡 恭彦

わが国において肝切除術対象の主要部分を占める疾患は肝細胞癌であるが、その切除成績は必ずしも芳しいものとはいえない。その原因を検討し成績を向上させるため、東京大学第1外科学教室における肝細胞癌切除症例193例を分析した。なお135例に肝区域切除以下のいわゆる小範囲肝切除を、58例に葉切除以上の広範囲切除を施行した。

肝細胞癌で1981年6月以降に切除された症例では1981年5月以前に切除された症例と比較し、出血量が有意に少量であり、手術死亡も少い。また、その遠隔成績も良好であり、5年生存率は37.9%である。これは手術器械の開発、画像診断法の進歩、肝区域についての解剖学的知見、術後の肝不全や呼吸不全などの重篤な合併症の病態の把握、対策法の研究、手術限界判定法の進歩などによりもたらされたものである。しかし、肝細胞癌ではいまだに再発症例も多く、その再発予防法の開発が望まれる。再発に対して再切除が有効であり、積極的に再切除すべきと考える。

Key words: hepatocellular carcinoma, hepatic resection, liver failure, liver cirrhosis, recurrence of tumor

はじめに

わが国において肝切除術が普及したのは約30年前からである。当初は肝切除時の出血に対する対処が最大の問題であったが、今日では止血技術の進歩により、肝切除術の安全性は高まり、一般病院でも肝切除術が広く行われるようになってきた。肝良性腫瘍に対する切除術ではその成績は良好で、また転移性肝癌に対する肝切除術についても一定の評価が得られるようになった。

しかし、わが国では手術対象の主要部分を占める肝細胞癌では、肝硬変に代表される慢性肝障害が高率に合併することから、肝切除術には限界があり、また癌再発も多く、その切除成績は必ずしも芳しいものとはいえない。東京大学第1外科学教室では以前より肝臓癌に対して積極的に肝切除術を施行してきた。本報告では、過去1/4世紀をふりかえり、肝切除を施行した肝臓癌症例、特に肝細胞癌症例について検討を加え、その時代的変遷・問題点について述べる。

対 象

東京大学第1外科学教室で1963年1月より1990年6月までに肝切除手術を行った症例は323例であり、そのうち49例は転移性肝癌であったが、半数以上の193例が肝細胞癌であった (Table 1)。

肝細胞癌の手術症例数は近年、増加しており、1980年代前半よりその例数は際だって増加している。またその大多数は男性である (Fig. 1)。

診断技術の進歩と肝切除術式

かつては肝細胞癌患者は、腹部腫瘍で発見されることが多く、切除不能の症例も多く、また手術は肝葉切除が多かったが、1960年代になり選択的動脈造影法や

Table 1 Indications for hepatic resection in 323 patients

Indications	Number
Hepatocellular carcinoma	193
Metastatic liver tumor	49
Cholangiocellular carcinoma	9
Carcinoma of biliary tract	20
Miscellaneous malignant tumor	2
Benign tumor	22
Hepaticolithiasis	22
Other liver diseases	6

※第36回日消外会総会

<1990年12月12日受理> 別刷請求先: 森岡 恭彦

〒113 文京区本郷7-3-1 東京大学医学部第1

外科

Fig. 1 Number of resected patients with hepatocellular carcinoma as a function of time

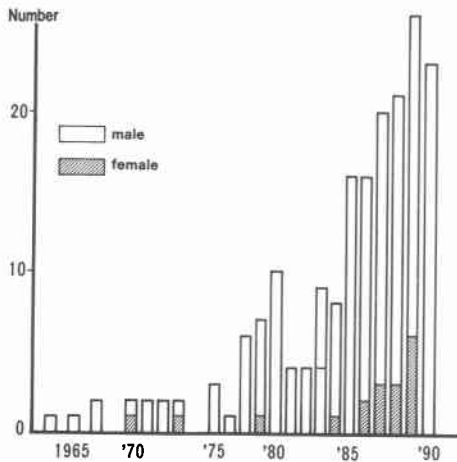


Table 2 Operative procedures for hepatocellular carcinoma

Operative procedures		Number
Minor resection	Partial resection	21
	Subsegmentectomy	79
	Segmentectomy	35
Major resection	Right lobectomy	39
	Left lobectomy	10
	Extended right lobectomy	5
	Extended left lobectomy	2
	Trisegmentectomy	2

血清 α -fetoprotein 値による診断法が開発され、さらに1970年代にはCT スキャン検査や超音波検査などの画像診断が進歩し、小さい肝癌が発見されるようになった。そのため肝区域切除以下のいわゆる小範囲肝切除が増加し、教室の症例でも135例が小範囲切除である。小範囲切除の内訳をみると、亜区域切除が多く、また近年増加しつつある (Table 2)。

もちろんこれには全身状態・肝臓の予備能からの制限が関与しており、癌の進展状態と考えあわせて術式を選択しており、葉切除以上の広範囲切除は58例となっている。

手術法・手術器具の改善、止血法の進歩

手術では十分な視野を得ることが大切であり、肝切除手術ではとくに上腹部の広い術野の展開が必要である。

このため、初期にはしばしば右開胸を伴う開腹術が施行されていたが、その後、肋骨弓挙上を伴う開創器

Fig. 2 Retractor for hepatic resection



の開発により、開胸操作を伴う手術はほとんどなくなり、これは手術成績の向上につながった。私は1966年より約1年間、恩師の石川浩一教授のおすすめで、パリに留学する機会をもったが、帰国後当時フランスで使用されていた肋骨弓下開創器を改良した開創器を開発し利用してきた (Fig. 2)。この開創器は肋骨弓を拡大するとともに斜め上方につり上げるもので、これにより良好な上腹部の視野を得ることができる。以来この開創器はわが国にも普及し、また同様の開創器が多く開発され、利用されるようになり、これには私も一役果たしたように思っている。

われわれが肝切除を始めた頃、台北の林天祐教授が多数の肝癌に対する肝切除術を行っており、再々わが国でも講演をされ、われわれも台北に林教授の手術の見学に行ったりした。林教授の手術法は finger fracture 法により、肝門部でグリソン系の脈管・胆管を一括して結紮切離し、肝組織の切離と肝静脈切離を一気に行うもので、切除時間は10分内外というものであった。しかしこの方法では時に肝静脈の分枝などより大出血を来たし止血しがたいことがあり、一般的手技とはいいがたいものであった。そこで、しばらくは肝門部で脈管・胆管を処理し、肝組織を少しずつ finger fracture 法で破碎し肝切除を進める方法をとってきた。しかしこのような方法でも時に肝静脈、あるいはその分枝からの出血に悩まされることがあった。1980年代になって CUSA が開発され肝組織の破碎は容易となり、とくに大血管からの大出血といった事態は避けられるようになった。また microwave coagulator が登場し、重要脈管が存在しない部位の比較的小さい腫瘍を非定型的に切除する場合や肝表面の切離には、

有力な武器となった。ことに併存する肝硬変が強度な症例では出血量を最小限に抑えることができるという利点もみられる。

こういった器械の利用や丁寧な縫合や結紮にもかかわらず、肝切離面からの oozing の止血が困難なこともあり、このような状況では avitene(牛のコラーゲン細繊維)などの局所止血剤も有用である。

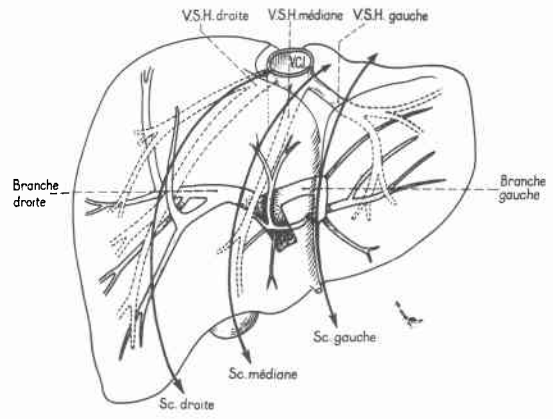
さらに最近では、肝切離面の止血に argon beam coagulator を利用しており、これも止血法として有力な武器である。これは argon gas を噴出させ、その内で放電させる電気凝固器であり止血効果が高い。

これらの止血技術を駆使することにより、近年では血管の同定が確実にできるようになり、止血不能の大量出血例はほとんどなくなり、死亡率の減少につながっている。

肝細胞癌で1981年5月以前に切除された症例(前期症例)と1981年6月以降に切除された症例(後期症例)との間で、手術時間・術中出血量を比較すると、前期症例では出血量が有意に大量である。これに対して、後期症例では手術時間がやや長い傾向が見られる(Table 3)。これは近年、丁寧な手術を心がけているためと思われ、きめ細かい術中操作の重要性が示された。

前期・後期症例で短期予後を比較すると、前期では手術死亡は18.2%にみられ、後期では4.0%となっている(Table 4)。大学病院では、術者がいろいろ変わる

Fig. 3 Segments of the liver (Couinaud)



Le trajet intriqué des veines porte et sus-hépatiques, leur projection sur la face supérieure du foie, sur laquelle sont tracées les scissures.

こともあり、また重症症例も多いことから、ややもすると術後の合併症のため死亡する例もあり、なお肝切除は安易に行える手術とは言えない。手術死亡は皆無となるべきで、なお一層の努力が必要である。

肝切除術の進歩のもう一つの大きな要因は、肝区域についての解剖学的知見の認識であろう。1967年パリに滞在していた頃、当時 Hopital Bichot の外科主任であった Hepp 教授の講演を聴講したことがある。不勉強であったのかもしれないが、そのおりに初めて、肝区域についての Couinaud の分類(Fig. 3)を知り、それが当時フランスでも評価されていることを知った。Couinaud は Hepp 教授と共同で仕事をしていた外科医で(最近再度来日されている)、この肝区域分類は外科医の立場からなされており、実用的で、私は帰国後この分類をわが国にも紹介し、以後死体肝で幾回かこれを確かめたりした。この分類は以来わが国でも評価されるようになり、特に小範囲の肝切除術での有用性は高く評価されており、私も喜ばしく思っている。

肝切除の問題点とその対策

わが国の肝細胞癌では肝硬変や慢性肝炎などを伴うものが大部分であり、われわれの施設の肝細胞癌では71.8%に肝硬変が併存しており、91.5%に慢性肝障害を認めた(Fig. 4)。

肝切除を始めた初期においては、出血はもとより、術後の肝不全や呼吸不全および multiple organ failure などの重篤な合併症がしばしば経験され(Table 3)、何れも極めて難治性で予後が不良であった。とくに術後の呼吸不全はよくみられる病態で、その対策について研究を進めた。

Table 3 Operative time and operative blood loss of hepatectomy for hepatocellular carcinoma comparing period of operation

Periods of operation		1963-1981.5	1981.6-
Mean of operative time	Major hepatectomy	5'55"	7'14"
	Minor hepatectomy	4'01"	5'34"
Mean of operative blood loss	Major hepatectomy	7688ml*	3897ml*
	Minor hepatectomy	3703ml	2234ml

* : p<0.05

Table 4 Hospital and operative death after hepatectomy for hepatocellular carcinoma

Periods of operation	1963-1981.5	1981.6-
Hospital death	14/44 (31.8%)	13/149 (8.7%)
Operative death	8/44 (18.2%)	6/149 (4.0%)

Fig. 4 Concomitant liver disease of hepatocellular carcinoma

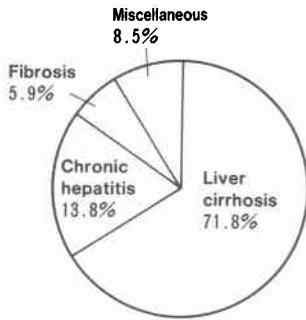


Table 5 Major complication after hepatectomy for hepatocellular carcinoma

Liver failure: total bilirubin ≥ 5.0 mg/dl, Respiratory distress: R.I. ≥ 2.0 , Renal failure: creatinine ≥ 2.0 mg/dl

Complications	Number
Liver failure	25
respiratory distress	18
postoperative bleeding	15
Gastrointestinal hemorrhage	8
Renal failure	6
Multiple organ failure	21

教室の有田¹⁾は、肝不全時の呼吸障害発現の様態とその予防法を検討するため、イヌを用いた実験を施行した。門脈・下大静脈 shunt 下に肝血流を遮断し、脾臓摘出・腎血流遮断施行後デキストランを負荷し、肺動脈楔入圧 (PWP) を上昇させると血管外肺水分量が正常犬と比較し有意に増加する (Fig. 5)。またこの変化は同時に DIC を伴うことが多い。この血管外肺水分量の上昇はプロスタグランジン I₂ (PG I₂) を予め静脈内に投与することにより、抑制することができる。本研究から肝不全時には肺水腫に陥りやすいこと、またこれは薬物の投与により予防できることが示された。

術後の呼吸管理と早期の薬物投与が奏効したと思われる臨床例を示す。59歳の男性の肝細胞癌症例で、術前検査では ICG R15が60%、ICG Rmaxが0.186mg/kg/min、プロトロンビン時間が55.2%と肝機能が極めて低下していた。肝左葉外側区域切除を施行した。

切除後3日目より呼吸障害を併発したため、気管切開後人工呼吸を開始し、positive end-expiratory pres-

Fig. 5 Pulmonary wedge pressure (PWP) and extravascular lung water (EVLW) in canines of liver failure induced by ischemia

Group 1: Canines of liver failure and injected Dextran 40 intravenously

Group 2: Canines of liver failure and injected PGI₂ just before the start of infusion of Dextran 40

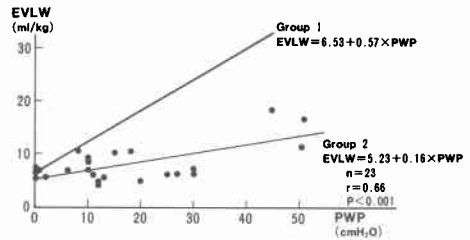
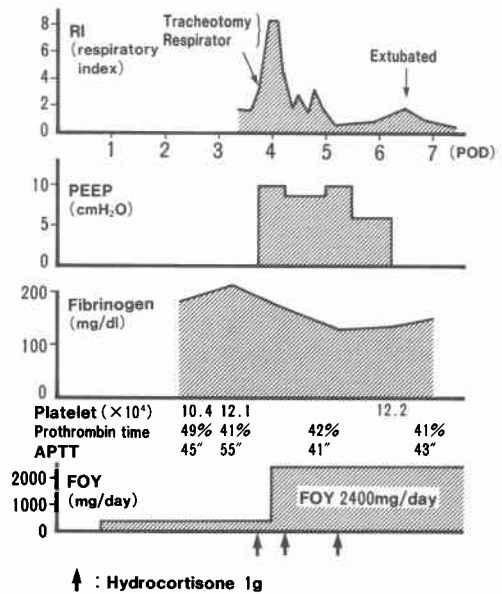


Fig. 6 Postoperative course of the patient who underwent lateral segmentectomy for hepatocellular carcinoma



sure (PEEP) を10cmH₂Oとした。この症例では steroid, gabexate mesilate の投与も併せて行っている (Fig. 6)。本患者はこの術後管理により救命しえ、2年間生存した。

また、肝障害例では感染に対する抵抗力が低下し、重症感染症がしばしば経験される。

教室の渡辺²⁾は患者血漿の opsonin 活性を測定し、術前 opsonic index が0.8以下であった症例では、

Fig. 7 Preoperative opsonic index (OI) and incidence of postoperative infection

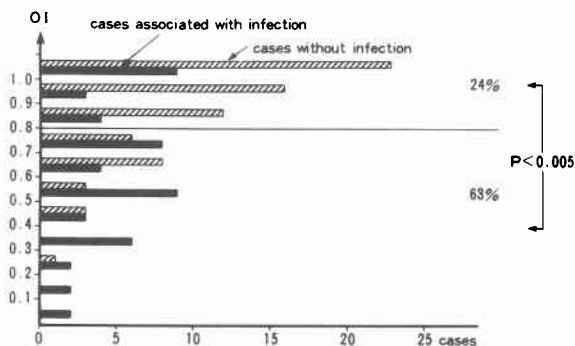
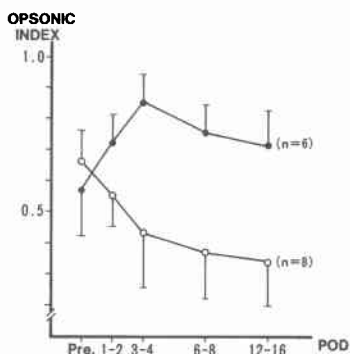


Fig. 8 Effect of fresh frozen plasma on opsonic index after hepatectomy

Closed circle : Cases infused more than 10 units of fresh frozen plasma, Open circle : Cases infused less than 5 units of fresh frozen plasma



それ以上であった症例に比べ有意に術後合併症の発現が増加することを示してきた (Fig. 7).

肝切除症例では術前既に、opsonic index が低下しているが、肝切除後はさらに低下する。新鮮凍結血漿の1日5パックの補充ではこの低下傾向は防止できないが、10パック以上の投与で opsonic index を上昇させることができる (Fig. 8)。すなわち、肝切除後の感染防御に新鮮凍結血漿の投与が有効であることが示され、臨床の場においてもこのような治療を行ってきた。

このようないくつかの基礎的な研究に基づいて肝切除後の患者管理に立ち向かうようになり、次第に重篤な合併症は減少してきたが、こういった治療にも限界があり、肝切除の適応とともにその術後合併症対策になお一層の研究が必要と思われる。

肝予備能の評価

安全な手術を施行するためには出血の制御、周術期

管理が重要であるが、既に述べたごとく、肝切除術では、ことにきめ細かい術中止血および周術期管理が大切である。しかし既に高度の肝障害を伴う症例では、このような対策にも限界がある。術後の肝不全に対する有効な治療法は残念ながらまだ確立されていない。そこで術前肝予備能の評価が重要で、この値を参考にして手術適応・手術範囲を決定することになる。

初期には、術中の肝臓の肉眼的状況からどの程度の肝切除に耐えられるかを判断するといった、かなり大ざっぱな判断で手術を行っていたが、術後の合併症や死亡例の検討などから次第に術前にこれを予知することができるようになった。われわれは、肝予備能の評価法として ICG R max 値と risk score を使用し、検討してきた。肝葉切除以上のいわゆる広範囲切除例で残存肝 ICG R max 値と手術後短期予後との関係を検討すると、残存肝 ICG R max 値が0.2以下の症例に術後死亡例が多く、切除限界がここにあることが示された (Fig. 9)。

また当教室では腹水の有無・血清アルブミン値・ICG R15分値・プロトロンビン時間・血小板数を指標とした risk score を考案し肝予備能の評価法としている (Table 6)³⁾。risk score が1.0以下では、肝葉切除が安全に施行できるとしてきた。

しかし、これらの術前評価法はなおかなり大まかなもので、決して十分なものとはいえず、さらにこの方面においても一層の研究の必要性が感じられる。

Fig. 9 Calculated ICG R max of residual liver and the prognosis after major hepatectomy for hepatocellular carcinoma

Open circle : Case of hospital death, Closed circle : Case who survived the operation

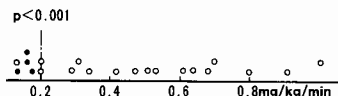


Table 6 Risk score of the liver

Score (S)	0	1	2	3	4	Weight (W)
ASCITES		1	2	3		2
Albumin (g/dl)	-4.0	-3.5	-3.0	-2.5	2
ICGR ¹⁵ (%)	10-	25-	40-	55-	3
Prothrombin time (%)	-100	-80	-60	-40	2
Platelet (×10 ⁴)	-20	-15	-10	-5	1

Ascites : 1: none, 2: controllable, 3: poorly controllable
Risk Score = $\sum (S \times W) / \sum W$

肝細胞癌切除の遠隔成績

上述したように肝切除術式の改善・手術の適応および術後合併症の対策など種々の進歩改善により、肝切除術の安全性は向上したが、肝細胞癌の長期予後はどうか。1981年5月までに切除を受けた肝細胞癌例とそれ以降に切除を受けた症例でその遠隔成績を比較すると、5年生存率は前者では19.4%であり、後者では37.9%で、生存率に有意の差を認めた (Fig. 10)。

この遠隔成績の向上は、さまざまな因子によりもたらされたものと思われるが、画像診断の進歩により癌が比較的早期に発見できるようになったこともその大きな要因と考えられる。とくに細小肝癌では、遠隔成績は比較的良好であり、早期発見の重要性が示されている。

肝細胞癌切除後の死亡原因をみると、癌の再発・消化管出血・肝不全などがあるが、近年の内科的療法の進歩により食道静脈瘤破裂や、肝不全などは減少傾向にある。現在予後を決定する因子として最も重要なも

Fig. 10 Cumulative survival curves comparing the time of operation
A: Cases who underwent hepatectomy before May, 1981, B: Cases who underwent hepatectomy after June, 1981

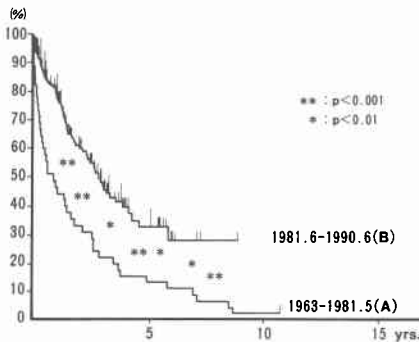


Table 7 Cause of death after hepatectomy for hepatocellular carcinoma

Causes	Number
Recurrence of carcinoma	56
Gastrointestinal hemorrhage	11
Liver failure	12
Other disease	6
Hospital death	27
Unknown	1
Total	113

Table 8 Sites of recurrence of hepatocellular carcinoma

Sites	Number
Liver	59
Bone	3
Lung	2
Peritoneum	1
Subcutaneous tissue	1
Total	66

のは、癌の再発である。われわれの肝細胞癌切除例193例の内、予後が確認できた186例では生存者73例中22例に再発を認めており、また死亡例113例中56例が癌の再発によるものであり、死因の49.6%が癌の再発となっている (Table 7)。

癌の再発部位が明らかである66例について再発初発部位を検討すると、残存肝が59例であり、ほとんどが残肝再発といえる (Table 8)。

残肝再発は切除部位近傍に多く、初回手術時に可能な限り広範な切除を施行する必要性が示唆されるが、遠隔部位再発も多くみられ、慢性肝障害を素地とした、いわゆる多中心性発癌も否定できない。再発防止策の確立とともに、発癌 mechanism の解明が極めて重要といえよう。

肝細胞癌再発に対する治療

癌再発に対して、全身的化学療法・局所化学療法・transcatheter arterial embolization (TAE) 療法・免疫療法・放射線療法・エタノールや抗癌剤、免疫賦活剤局所注入療法などが施行されているが、われわれは可能であれば再切除を施行するようにしている。1989年までに再切除を受けた肝細胞癌症例は9例で、延べ11の再切除が行われている (Table 9)。初回手術は9例中4例に葉切除が施行されているが、のべ11回の再切除では葉切除は1例のみである。再切除後の遠隔成績は比較的的良好であり、9例中2例を失ったに過ぎない。癌再発で再切除が可能となる症例は限られており、再切除も初回手術と比較しやや困難であるが、切除可能な症例では積極的に切除すべきと考える。再切除では、早期発見がことに重要であり、術後の患者の follow が大切である。

また癌再発の予防法にも、さまざまな方法が試みられている。われわれも、全身化学療法・局所化学療法・免疫療法や GSH 大量療法および小柴胡湯などの薬剤による療法をとりいれているが、なおそれらの療法の評価については今後の課題である。

Table 9 Cases who underwent hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma

Case No.	Age	Sex	Operative procedure	Operation for initial tumor	Result
1	51	Male	Subsegmentectomy	Lateral segmentectomy	Died of recurrence
2	55	Male	Partial resection	Rt.lobectomy	Alive
3	58	Male	Subsegmentectomy	Lt.lobectomy	Died of recurrence
4	79	Male	Partial resection	Rt.lobectomy	Alive
5	63	Male	Subsegmentectomy	Subsegmentectomy	Alive
6	55	Male	Partial resection	Lateral segmentectomy	Alive
7	73	Female	Subsegmentectomy	Partial resection	Alive
8	55	Male	Rt.lobectomy	segmentectomy	Alive
9*	50	Male	Partial resection	Rt.lobectomy	Alive
9**	53		Subsegmentectomy		
9**	55		Subsegmentectomy		

* : same patient

今後の課題

外科学の進歩により肝切除術は安全な手術術式として確立されてきた。しかし肝細胞癌では、肝障害が高率に併存しており、癌に対して十分な切除を行うことができない症例も依然として多く、また手術を安全に

行うためには、さらに正確な肝予備能評価法の確立が重要である。それとともに、術前肝機能および栄養などの全身状態改善によりさらに広範な肝切除が可能となることも考えられ、この方面での知たな研究も今後の課題であろう。しかし切除療法のみでは、根治に限界がある現状では、手術にその他の療法を加えた、いわゆる集学的治療の確立を急ぐ必要がある。また本邦では肝臓移植ははまだ一般的治療とはなっていないが、肝細胞癌の一部および慢性肝障害症例では肝移植により治療が可能であり、わが国における肝臓移植の実現を期したい。

文 献

- 1) 有田 明：肝不全を背景とする急性呼吸不全の実験的検討。虚血肝肺水腫イコモデルを用いて。日外会誌 86：1517—1530, 1985
- 2) 渡辺千之, 石山 賢：新鮮凍結血漿とアルブミン製剤の適応と問題点。医のあゆみ 140：379—382, 1987
- 3) 長島郁雄, 長尾 桓, 河野信博ほか：肝障害と手術侵襲。特に肝硬変患者の手術適応について。日消外会誌 22：1022—1026, 1989

Resection of Hepatocellular Carcinoma

Yasuhiko Morioka

Department of Surgery, University of Tokyo

The mortality of the patients who undergo hepatectomies for malignant tumors is quite high. To clarify the reasons of the high mortality of resected hepatocellular carcinomas, the patients who underwent hepatic resections for hepatocellular carcinomas were analyzed. One hundred and ninety three hepatectomies were performed for hepatocellular carcinomas in the Department of Surgery, University of Tokyo, between January, 1963 and June, 1990. One hundred and thirty five were minor hepatectomies and 58 were major ones. The operative blood loss is little in the patients of hepatocellular carcinomas who underwent hepatectomies after January, 1981, in comparison with those who were done hepatectomies before May, 1981. The difference was statistically significant ($p<0.05$). The 5 year survival rates of hepatocellular carcinomas resected before May, 1981 and after June, 1981 were 19.4% and 37.9%, respectively. The difference was statistically significant ($p<0.05$). This improvement of prognosis is mainly due to developments of operative procedures, medical equipments such as ultrasonography and computed tomography, and intense studies on liver failure. The main cause of death of resected hepatocellular carcinoma is the recurrence of tumor. Many attempts of therapies have been applied to prevent from and treat for recurrences. It must be emphasized that the re-resection is one of the best therapies for recurrent hepatocellular carcinomas.

Reprint requests: Yasuhiko Morioka Department of Surgery, University of Tokyo
7-3-1 Hongou, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN