

## 肝細胞癌と他臓器癌との重複癌症例

海津郡医師会病院外科<sup>1)</sup>, 国立東静岡病院外科<sup>2)</sup>

県立下呂温泉病院外科<sup>3)</sup>, 岐阜大学第1外科<sup>4)</sup>

鬼東 惇義 山田 直樹 荒川 博徳<sup>1)</sup> 尾関 豊<sup>2)</sup>  
日野 晃紹<sup>3)</sup> 飯田 辰美 千賀 省始 渡辺 敬  
林 勝知 広瀬 一<sup>4)</sup>

肝細胞癌症例108例中, 8例が他臓器癌との重複例で, これは全体の7.4%であった。うち同時性重複癌が7例で, 異時性は1例のみであった。重複する癌としては胃癌がもっとも多く, 肝細胞癌症例では食道静脈瘤のみならず胃癌の併存を念頭に置く必要があると考えられた。重複癌 (n=8) と非重複癌 (n=100) について比較検討した。肝硬変併存率は重複癌で62.5%, 非重複癌で91%と重複癌で有意に低く, ICG 15分停滞率は重複癌で $13.9 \pm 6.6\%$ , 非重複癌で $22.9 \pm 13.0\%$ と重複癌で有意に低値を示した。また HBs 抗原の陽性率は重複癌で0%, 非重複癌で29%と有意差はないが重複癌で低い傾向を認めた。重複癌の治療にあたっては, 安全性と根治性さらには症状をも加味した, おのおのの症例にあった治療方針を決定する必要がある。

**Key words:** hepatoma, hepatocellular carcinoma, double cancer

### はじめに

画像診断および腫瘍マーカーの開発あるいは生検診断の向上により, 従来転移性肝癌との鑑別が困難であった原発性肝癌が適確に診断されるようになった<sup>1)</sup>。それに伴い, 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma 以下 HCC) と他臓器癌との重複癌症例も発見される機会が増加している。当教室で経験した HCC 症例のうち, 他臓器癌との重複癌症例について検討を加えた。

### 対象および方法

重複癌の定義として Warren ら<sup>2)</sup>の提唱する以下の定義に従った。

1. それぞれの腫瘍は明らかな悪性像を示していなければならない。
2. それぞれの腫瘍は別々に存在しなければならない。
3. 一方が他方の転移である可能性を除外しなければならない。

1979年4月より1989年1月までに, 岐阜大学第1外科で経験した HCC は108例であり, 上記の定義に該当する他臓器癌との重複癌症例は8例 (7.4%) である。これらの重複癌症例について検討を行うとともに, あ

わせて非重複肝癌症例 (n=100) との比較検討も行った。生存期間は HCC の診断がなされた日より Kaplan-Meier 法にて算出し, 入院死亡を含め, また肝癌死のみならず他病死をも含めた。統計学的解析は Student t-test,  $\chi^2$ 検定, generalized Wilcoxon test を用いた。肝癌に関する記載は, 原発性肝癌取扱い規約 (第2版)<sup>3)</sup>, 胃癌は胃癌取扱い規約 (第11版)<sup>4)</sup>, 大腸癌は大腸癌取扱い規約 (第4版)<sup>5)</sup>によった。

### 結果

重複癌の臓器別内訳は, 胃癌6例, 結腸癌2例である。異時性のものは症例3の1例のみで, HCC 切除後の外来経過観察により3年9か月後に早期胃癌を発見されたものである。あとの7例は同時性で全例, 一方の癌と同時期に診断されている (Table 1)。HCC が他臓器癌に先立ち診断されたものは5例, 他臓器癌が HCC より先に診断されたものは2例である。

男女比は, 重複癌で3:1, 非重複癌で3:0.8と有意差はない。平均年齢は重複癌で $61.9 \pm 10.5$ 歳, 非重複癌で $58.0 \pm 10.7$ 歳と重複癌で高齢の傾向があるが, 有意差はない。肝硬変併存率は重複癌で62.5%, 非重複癌で91%と重複癌で有意に低く ( $p < 0.05$ ), ICG 15分停滞率は重複癌で $13.9 \pm 6.6\%$ , 非重複癌で $22.9 \pm 13.0\%$ と重複癌で有意の低値を示した ( $p < 0.05$ )。HB 抗原が陽性をしめたものは重複癌で0%, 非重複癌

<1991年2月13日受理>別刷請求先: 鬼東 惇義

〒503-06 岐阜県海津郡海津町福江656-16 海津郡  
医師会病院外科

**Table 1** Clinical course of eight patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies

Case	Age/Sex (yr)	Another cancer	Timing of diagnosis	Treatment of HCC	Treatment of another cancer	Follow up
1	54/M	Gastric cancer	Synchronous	Right hemihepatectomy	Distal gastrectomy	10 yr alive
2	71/F	Transverse colon cancer	Synchronous	none	Transverse colectomy	5 m dead
3	72/M	Gastric cancer	Metachronous	Subsegmentectomy of S5	Distal gastrectomy	4 yr alive
4	72/M	Gastric cancer	Synchronous	Intra-arterial chemotherapy	none	1 yr 3 m dead
5	65/M	Gastric cancer	Synchronous	Partial hepatectomy	Distal gastrectomy	9 m alive
6	60/F	Ascending colon cancer	Synchronous	Left hemihepatectomy	Right hemicolectomy	8 m alive
7	42/M	Cancer of residual stomach	Synchronous	Intra-arterial chemotherapy	Resection of residual stomach	5 m dead
8	59/M	Gastric cancer	Synchronous	Trans-arterial embolization	Distal gastrectomy	6 m alive

**Table 2** Clinical data of eight patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies

Case	HB-Ag	Liver cirrhosis	ICG R15 (%)	K ICG	AFP (ng/ml)	Stage of HCC
1	-	-	11.1	0.173	10	II
2	-	+	21.5	0.041	35	IV-A
3	-	-	4.0	0.195	10	II
4	-	-	9.0	0.124	5	IV-A
5	-	+	22.5	0.097	416	II
6	-	+	16.0	0.118	455	IV-A
7	-	+	18.0	0.089	2338	IV-A
8	-	-	9.0	0.144	30	IV-A

で29%と有意差はないが、重複癌で陽性率は低い (Table 2)。Alpha-fetoprotein 値は重複癌で2,464±6,584ng/ml, 非重複癌で47,489±186,807ng/ml と、重複癌で低値を示す傾向にあったが有意差はない。

胃癌では6例中4例が、結腸癌では2例中1例が早期癌である。組織型は胃癌では印環細胞癌2例、高分化型腺癌2例、低分化型腺癌1例、結腸癌の2例はいずれも高分化型腺癌である。HCC に対する治療としては肝切除4例、動注療法が2例、transcatheter arterial embolization (以下 TAE) 1例、無治療1例である。切除率は50%であり、非重複癌の切除率43%に比べ有意差はないが高率である。他臓器癌の治療としては8例中7例が切除されており、両癌とも切除出来たもの

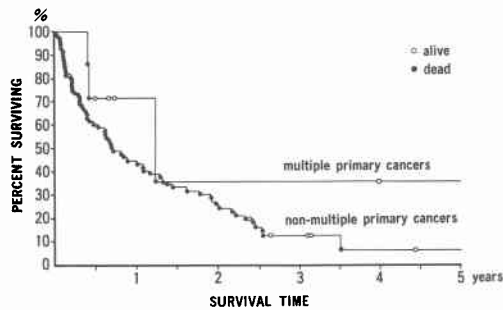
は4例である。うち症例5, 6の2例は一次的に切除されている。症例5のHCCはS5の3.2×2.6cm, 肉眼的進行度 Stage II で部分切除を行ったが、TW (+) で相対的非治癒切除であった。胃癌に対しては幽門側胃切除、相対的治癒切除を施行した。高分化型管状腺癌で、粘膜内癌であった。症例6のHCCは左外側区域原発の直径10cm以上でIM3, Vp3であったが、リビオドール TAE を3回施行後、腫瘍は直径7cmに縮小しVp1となった。その後左葉切除を施行し、残存肝の肝内転移巣に対しては、エタノール注入療法を施行した。結腸癌は粘膜内癌で、上行結腸切除、絶対的治癒切除術を施行した。

症例1は同時性重複癌であるが、早期胃癌に対して幽門側胃切除を施行後、2期的に肝右葉切除を施行した。

肝切除を施行せず他癌の切除のみ施行したものは3例で、いずれもHCCはIM3のStage IVである。症例2は横行結腸癌によるイレウス解除を目的として横行結腸切除のみを施行、症例7は残胃癌による通過障害および輸入脚症候群の解除を目的として残胃全摘、横行結腸合併切除を施行した。症例2, 7ともにVp4であった。症例8はTAE目的で入院したが、食道静脈瘤検索のための内視鏡検査にて偶然胃癌が発見され、幽門狭窄の解除を目的として胃切除が行われた。

両癌とも切除されていないものは症例4の1例のみである。直径13cm, Vp3の肝硬変併存肝癌でリザー

Fig. 1 Survival curves of hepatocellular carcinoma



パーによる肝動脈注入化学療法を施行し、早期胃癌に対しては経過観察とした。

重複癌症例では1年生存率69%、3年生存率46%、5年生存率は46%であり、非重複癌のそれぞれ49%、19%、17%に比べ良好であるが、有意差はない (Fig. 1)。

#### 考 察

本邦における重複癌の組合せは、胃癌との重複例によるものが最も多く、診断技術の進歩と治療成績の向上により、重複癌の発生頻度は増加する傾向にある<sup>6)</sup>。HCCと他臓器癌との組み合わせによる重複癌のHCC全体に対する割合は、第9回全国原発性肝癌追跡調査報告(1986~1987)<sup>7)</sup>によれば4.5%と比較的少ない。日本病理剖検輯報によれば1972年には2.7%であったものが、1980年には5.6%となっている<sup>8)</sup>。臨床例では三好ら<sup>9)</sup>は8.1%、笹瀬ら<sup>10)</sup>は6.2%と報告し、著者らの7.4%と合せて、従来考えられていたよりは高率に重複癌が発生しているといえる。HCCに重複する腫瘍としては胃癌が最も多く、ついで甲状腺癌、結腸癌の順であるとされているが、著者らの経験でも胃癌が75%と圧倒的多数を占めた。この事は本邦においては胃癌の発生率が高い事によるものと考えられる。重複した胃癌6例中、早期胃癌が4例と高率であるが、黒井ら<sup>11)</sup>の本邦同時性肝胃重複癌切除例(27例)の集計でも、早期胃癌が70%を占め、興味深いところである。HCCとの重複癌を診断時期により検討すると、58%から74%が同時性のものである<sup>9)10)</sup>。また石田ら<sup>12)</sup>は本邦における胃癌とHCCの重複癌93例を集計し、70%が同時性であったとしている。著者らの経験では88%とほとんどが同時性であり、また胃癌との組み合わせが多いことと合わせて考えると、HCC症例に対しては単に食道静脈瘤の検索にとどまらず、胃の精密検査が必要と考

えられる。一方、胃癌などで肝腫瘍が発見された場合は安易に肝転移と診断せず、HCCとの重複癌をも念頭において検索を進めるべきである。

肝硬変による肝機能低下が免疫能低下をもたらし、重複癌発生を促進するため肝硬変併存肝癌は非併存重複癌より頻度が高いとされている<sup>13)</sup>。しかし著者らの検討では、HCCにおける肝硬変併存率は重複癌では非重複癌に比べ有意に低率であり、ICG 15分停滞率も有意に低値を示した。またHBs抗原が陽性を示したものは重複癌では認められなかった。笹瀬ら<sup>10)</sup>も有意差は認めないが同様に肝硬変併存率、ICG 15分停滞率が重複癌で低率で、HBs抗原の陽性率は有意差を持って重複癌で低かったとしている。これらの事より、重複癌ではHCC発癌に関し、非重複癌とは別の因子が関与している可能性がある。B型肝炎や非A非B型肝炎ではウイルス発癌が示唆されているが<sup>14)</sup>、細胞癌遺伝子レベルでの癌化の機序<sup>15)</sup>が異なっているものと思われるが、今後の課題である。

治療法としては両癌とも切除するのが望ましいが、本邦における肝癌全体の切除率は20%と低く<sup>7)</sup>、重複癌の切除率はさらに低下するものと思われる。しかし今回の検討では非重複肝癌の切除率43%に対し、重複癌で両癌とも切除可能であったのは50%と差はなく、笹瀬らも52%とほぼ同様の切除率を示している。同時性重複癌の場合には1期的に切除するか、あるいは2期的に切除するかが問題となる。重複癌といえども1期的に切除するのが望ましいが、通常肝切除のみの場合より手術侵襲は大となり、また術後肝不全死の報告もある<sup>9)10)</sup>。近年、胆嚢癌などで肝臓同時切除が行われているが、その成績は満足されるものではなく<sup>16)</sup>、2期的にも施行可能な重複癌の場合は1期的切除の適応を決定するには慎重であらねばならない。HCCが切除不能で、他臓器癌が手術以外では治療出来ないイレウスなどの症状を呈する場合は、他臓器癌のみを切除せざるをえないこともある。このような場合でも、HCCに対してはTAEを中心とした集学的治療を行い、延命効果を計ることは意義のあることと考える。いずれにせよ重複癌の治療にあたっては、安全性と根治性さらに症状を加味した、おのおのの症例にあった治療方針を決定する必要がある。

#### 文 献

- 1) 石山秀一, 瀬尾伸夫, 塚本 長ほか: 肝癌の診断, 超音波, 内科 61: 623-630, 1988
- 2) Warren S, Gates O: Multiple primary mal-

- gnant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16 : 1358-1414, 1932
- 3) 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
  - 4) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。改訂第11版。金原出版，東京，1985
  - 5) 日本大腸癌研究会編：大腸癌取扱い規約。改訂第4版。金原出版，東京，1985
  - 6) 西土井英昭，岡本恒之，木村 修ほか：重複癌60例の検討。癌の臨 27 : 693-697, 1981
  - 7) 日本肝癌研究会：第9回全国原発性肝癌追跡調査報告書(1986-1987)。日本肝癌研究会，京都，1990，p64
  - 8) 葛西洋一，中西昌美：原発性肝癌—日本人肝癌の疫学的，臨床病理学的研究—。日臨 41 : 1336-1350, 1983
  - 9) 三好康雄，佐々木洋，今岡真義ほか：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。日消外会誌 21 : 55-59, 1988
  - 10) 黒井克昌，丸山高司，栗栖佳宏ほか：細小肝癌と早期胃癌の同時性重複の1例。日消外会誌 23 : 90-94, 1990
  - 11) 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
  - 12) 石田亘宏，小坂 篤，野口 孝ほか：胃癌・肝細胞癌の異時性重複癌の2切除例。日消外会誌 20 : 2759-2762, 1987
  - 13) Riesz TZ, Risko Z, Winkler V: A clinicopathological study on the correlation of immunosuppression and multiple primary malignant neoplasmas. *Neoplasma* 23 : 409-420, 1976
  - 14) 奥田邦雄：日本の肝癌。内科 61 : 604-607, 1988
  - 15) 金子義保：肝癌と癌遺伝子。内科 61 : 608-611, 1988
  - 16) 新井田達雄，羽生富士夫，今泉俊秀ほか：臍頭十二指腸切除術500例の早期合併症の検討。膵臓 3 : 27-34, 1988

#### Study on Hepatocellular Carcinomas with Extrahepatic Malignancies

Atsuyoshi Onitsuka, Naoki Yamada, Hironori Arakawa<sup>1)</sup>, Yutaka Ozeki<sup>2)</sup>, Akitsugu Hino<sup>3)</sup>, Tatsumi Iida, Shoshi Senga, Kei Watanabe, Masatomo Hayashi and Hajime Hirose<sup>4)</sup>

1) Department of Surgery, Kaizu Medical Association Hospital

2) Department of Surgery, National Tosei Hospital

3) Department of Surgery, Gero Prefectural Hospital

4) First Department of Surgery, Gifu University School of Medicine

In 108 patients with hepatocellular carcinoma (HCC), 8 (7.4%) had extrahepatic malignancies. Seven had synchronous multiple primary malignancies and one had a metachronous cancer. Gastric cancer was the most common malignancy combined with HCC. It was considered that the upper gastrointestinal series was necessary for the patient with HCC. The frequency of liver cirrhosis was 62.5% in the patients with multiple primary cancers (n=8) and 91% in those with non-multiple primary cancers (n=100) (p<0.05). Retention rate of indocyanine green was 13.9 ± 6.6% and 22.9 ± 13.0% respectively (p<0.05). The frequency of positive HBsAg was 0% and 29% respectively. It was suggested that factors different from those of the ordinary HCC participate in multiple primary cancers.

**Reprint requests:** Atsuyoshi Onitsuka Department of Surgery, Kaizu Medical Association Hospital  
656-16 Fukue, Kaizu, Gifu, 503-06 JAPAN