

術前診断からみた手術術式の決定—肝細胞癌—

国立がんセンター病院外科, 茨城県立中央病院*

山崎 晋 高山 忠利 小菅 智男
島田 和明 山本 順司 長谷川 博*

肝細胞癌の術式決定に関わる因子は多彩である。主たるものは肝機能の程度と癌の解剖学的進展の程度であるが前者が優先される。生化学検査による肝機能の評価は非癌部の病理学的変化と必ずしも平行しないので、開腹後の肉眼的または組織学的観察を加味して最終決定する。癌の進行程度も術前の画像診断のみでは不十分で、開腹後の術中超音波検査および生検所見を待って最終決定がなされる。われわれは生化学検査の5項目からなる risk score を肝機能評価の一指針としているが、これですべての方針が決められる訳ではない。肝細胞癌に旺盛な経門脈性肝内血行性転移を考慮すると、耐術する範囲で広範に切除すれば、より良い遠隔成績(無再発生存率)が得られると期待される。しかし現在までに得られた成績は、この考え方を支持していない。肝機能を温存し集学的治療を駆使するという選択肢も有効である。

Key words: hepatocellular carcinoma, risk score, hepatectomy

はじめに

本邦では肝細胞癌の大部分は肝硬変・慢性肝炎などの障害肝に発生している。そのため術式を規則する第1の要因は肝機能の程度であり、癌の解剖学的進行程度は第1要因の許容範囲でのみ考慮される。これは他の臓器癌ではみられない肝癌に特有の事象である。機能面では生化学的な肝機能検査のほか肝硬変に伴う脾機能亢進症や食道静脈瘤などの副病態などの存否も考慮する。非癌部の病理学的変化は生化学的血液検査により大方の類推はできるものの個々の症例での診断は開腹後の所見による判断に頼らざるをえない。癌の解剖学的進行程度では、腫瘍径・腫瘍数・分布・腫瘍塞栓の有無などが術式決定に関わる因子であるが、近年は術前の画像診断法によりいろいろな段階の確度で腫瘍が検出され事態を複雑にしている。すなわち画像診断で「確実に肝細胞癌と言いきれるもの(確定診断)」、「腫瘍の質的診断は確定できないが腫瘍性病変の存在は確実なもの(存在診断)」、および「その存在すら確実ではないが一応チェックすべきもの(チェック

診断)」などの段階があり、術前に解剖学的診断を詰められないことが少なくない。術中超音波検査およびそのガイドによる生検は無論100%の精度を持つものではないが、現時点ではもっとも信頼しうる手段である。硬い障害肝に覆われた柔らかい肝細胞癌は、表在性のもの以外は、術中にその存在を認識できる方法は超音波検査以外にない。術中超音波検査で認識できない腫瘍に対しては外科医は無力である。

以上のように、肝細胞癌症例の術式決定の際に考慮すべき要因は複雑・多岐にわたっており、簡単な公式に従って定量的に決められるものではない。このような前提のもとでわれわれが行っている術式決定経過につき述べる。

対象・方法

1990年9月までに切除した肝細胞癌590例を対象とした。この中には39例の再切除例、45例の絶対非治癒切除例、18例の手術死亡例および7例の在院死亡例が含まれている。

腫瘍の存在形式を腫瘍の最大径・腫瘍個数・分布様式などから分類した¹⁾。A) 大型単発(単発で径5cm超)、B) 小型単発(単発で径5cm以下)、C) 限局多発(1亜区域以内に限局する多発)、D) 拡散多発(1亜区域を越えて散在する多発)、E) 多中心性多発(多発する腫瘍の径に大差なく臨床的に原発一転移の関係が不

*第38回日消外会総会シンポ2・術前診断からみた手術術式の決定

<1991年11月20日受理>別刷請求先:山崎 晋
〒104 中央区築地5-1-1 国立がんセンター外科

明なもの、および組織学的に多発癌が推定されたものの5型とした。全590例のうち39例の再切除例と45例の絶対非治癒切除例（内3例は再切除でかつ絶対非治療切除）を除く509例の存在形式分類は、A)群は61例、B)群は205例、C)群は90例、D)群は56例、そしてE)は97例であった。

生化学検査による肝機能の定量的判定法として当院では risk score (R.S. と略す) を設定²⁾して肝切除適応の決定、術式の選択のための指針の一助としている。R.S. は血液生化学検査の TTT (単位), ZST (単位), ICG 15分停滯率 (%) (以下 ICG と略す), γ -Globulin 構成比 (%) (以下 γ -G1), prothrombin 時間 (%) の5項目を取り上げ、その成績が正常範囲内であれば0、異常値にはその程度に応じて点数を加え、5項目の合計点数をもって R.S. とする。TTT, ZST ではそれぞれ4単位, 12単位までを0点とし、4, 12を越える4単位ごとと端数に対して2点を加える。たとえば TTT=13単位ならば、正常範囲をこえるのは9単位であるから“9単位÷4単位=2あまり1”となり2×2点+2点=6点に相当する。ICG は10%以下を0点とし5%増すごとに2点、および5%以下の端数に2点を加える。 γ -G1 では17%までを0点、以後毎3%と端数に1点、prothrombin 時間では70%以上は0点、以後毎(-10)%と端数に1点を加えるものとした。すなわちこれら5項目すべてが正常範囲であれば R.S. は0点である。

結 果

1) 腫瘍存在形式別の R.S.

ICG 不耐症で R.S. の算定ができなかった4例を除いた全586例での腫瘍の存在形式分類別の R.S. の平均 (Mean±SD) は、A) 大型単発 (n=62), B) 小型単発 (n=230), C) 限局多発 (n=96), D) 拡散多発 (n=73), E) 多中心性多発 (n=125) の順に10.6±9.0, 15.5±10.8, 14.9±11.1, 9.0±8.4, 16.3±9.7であった (Table 1, Fig. 1)。B) 小型単発, C) 限局多発, E) 多中心性多発では、A) 大型単発, D) 拡散多発に比べ肝機能の悪い例も切除適応となっている。

2) 腫瘍存在形式別の術死・在院死亡率

肝細胞癌全切除例590例における腫瘍存在形式別の術死・在院率は5年間に有意差はない (Table 1)。

3) 小型単発症例

肝細胞癌での術式決定にかかわる因子は多岐にわたる。ここでは癌の進行程度をある程度限定して解剖学的因子を一定して解析を進める。小型単発群、すなわ

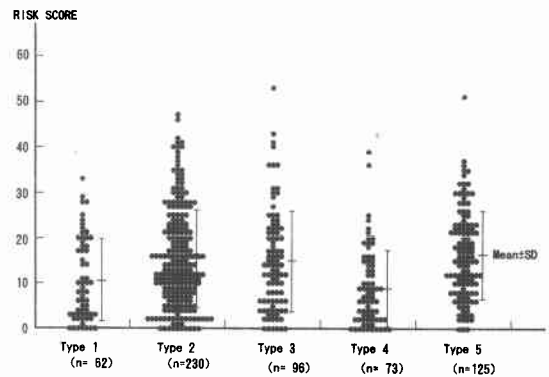
Table 1 Risk Score and operative results by size and distribution of the tumor

	n*	Risk Score	Mortality rate**
Large, Solitary	62	10.6 ± 9.0	4/ 62 (4.8%)
Small, Solitary	230	15.5 ± 10.8	5/225 (2.2%)
Confined, Multiple	97	14.9 ± 11.1	4/ 97 (4.1%)
Scattered, Multiple	76	9.0 ± 8.4	6/ 76 (7.9%)
Multicentric	125	16.3 ± 9.7	7/125 (5.6%)

* : Cases of ICG intolerance were excluded.

** : Including operative mortalities within 30 postoperative days and hospital mortalities.

Fig. 1 Risk Score by size and distribution of the tumors. Type A: larger than 5cm in size and solitary, Type B: 5cm or less in size and solitary, Type C: multiple tumors confined within one subsegment, Type D: multiple tumors scattered over one subsegment, and Type E: multicentric tumors.



ち癌腫が単発で最大径5cm以下の症例群をとりあげた。この群は230例あり全切除例の39%に相当する (Table 1)。

小型単発群のうち再切除例・絶対非治癒切除例を除いた205例の臨床病期は臨床病期1が113例 (55.1%), 臨床病期2が83例 (40.5%), 臨床病期3が9例 (4.4%)であった。各臨床病期での R.S. の分布を示す (Fig. 2)。

再切除例・絶対非治癒切除例を除いた小型単発例 (n=205) に対して行われた術式は非系統的的部分切除114例 (55.6%), 系統的亜区域切除69例 (33.7%), 1区域切除16例 (7.8%), 2, 3区域切除6例 (2.9%)で各術式群での R.S. を示す (Fig. 3)。各術式群での R.S. の平均±SD は、部分切除 (19.8±10.9) > 亜区域切除 (13.8±9.1) [p<0.01], 亜区域切除 > 1区域切

Fig. 2 Risk Score by Clinical Stages in Type B (5 cm or less in size and solitary tumor). Clinical stage is defined in The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer (Jpn Surg 19 (1) : 98-129, 1989).

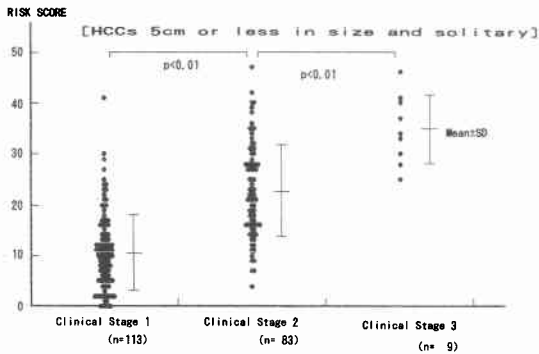


Fig. 3 Risk Score by surgical procedures in Type B (5cm or less in size and solitary tumor).

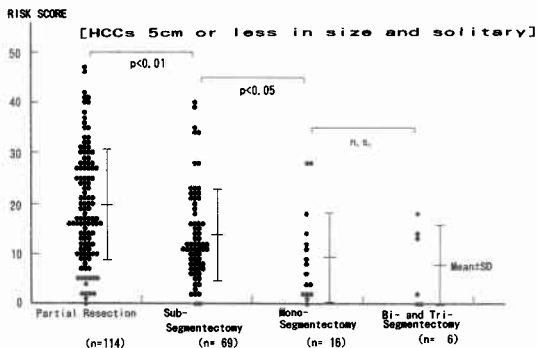


Fig. 4 Risk Score by pathological change of non-cancerous liver parenchyma. "Normal" includes chronic inactive hepatitis and reactive hepatitis mainly due to preoperative hepatic arterial embolization.

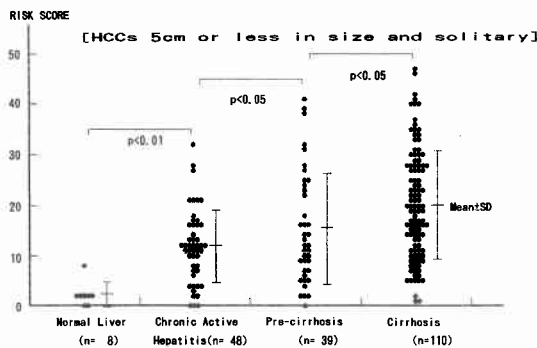


Fig. 5 The longest diameters of the solitary tumor 5cm or less in size by surgical procedures.

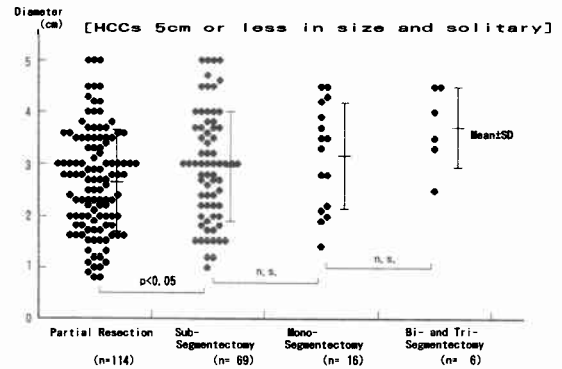
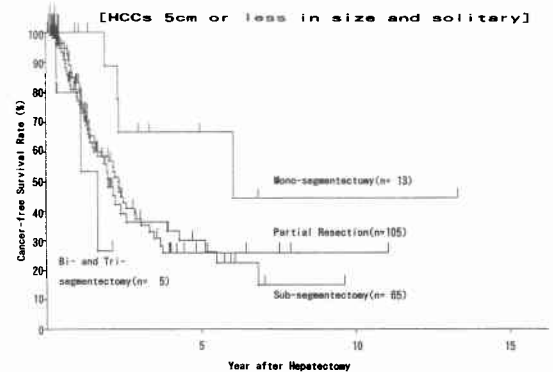


Fig. 6 Cancer-Free survival rates of the cases with solitary tumors 5cm or less in size by surgical procedures.



除(9.3 ± 8.6) [$p < 0.05$], であったが1区域切除群と2, 3区域切除群(7.8 ± 7.4)の間では差がなかった。

非癌部の病理学的変化とR.S.との関連を小型単発癌切除例で検討した(Fig. 4)。非癌部の病理学的分類は正常群〔肝動脈塞栓術などによる一過性の反応性肝炎, 慢性非活動性肝炎を含〕($n=8$)、慢性活動性肝炎群($n=48$)、前硬変期群($n=39$)、肝硬変群($n=110$)の4群に分けた。各群のR.S.の平均 \pm SDは正常群 2.3 ± 2.3 、慢性活動性肝炎群 11.8 ± 7.2 、前硬変期群 15.4 ± 10.9 、肝硬変群 20.1 ± 10.6 であり各群間に有意差があった。

径5cm以下単発例のなかで、その最大径と行われた術式の関連を検討した。各術式ごとの腫瘍径の分布を示す(Fig. 5)。部分切除, 亜区域切除, 1区域切除, 2~3区域切除の順に腫瘍径の平均値は小さいが、有意差は部分切除と亜区域切除との間のみ認められ

Table 2 False positive findings in diagnosis of hepatocellular carcinoma by hepatic imagines

Diagnostic tools	No. of cases (%)
Angiography	7 (44)
Angiography+CT	3 (19)
CT+US	2 (13)
Angiography+US	1 (6)
CT	1 (6)
US	1 (6)
MRI	1 (6)

た。

小型単発群の術式別の無再発生存率を比較した (Fig. 6)。術死・在院死は除外した。1区域切除の無再発生存率は他の3術式に比べ有意に良好であった。部分切除、亜区域切除、2～3区域切除の3群の間には差がなかった。

考 察

肝細胞癌の術式は多次方程式を解くようなもので、多くの因子を考慮しなければならない。切除許容範囲はどうか設定すべきかがその根幹となる。その必要条件は癌の進展程度に規定され、十分条件は予後から規定されよう。ここで問題となるのは許容範囲とは“耐術を保証する”範囲だけを考えればいいのか、長い今後の生存期間を想定して長期的に肝不全を肝切除のために起こすか起こさないかは考慮しなくてもいいのか、ということが挙げられる。次に許容範囲は生化学的な指標により示されるものか、という点である。肝実質の病理学的変化の程度は生化学検査の結果とはしばしば乖離する (Fig. 4)。生化学検査が軽度異常な場合、例えば R.S. で10以下の程度の場合、正常肝と硬変肝とで切除範囲を同程度に設定しても良いかはまだ解決されていない問題である。臨床的には生化学検査上同程度の成績を示す症例でも非癌部が正常な場合と肝硬変になっている場合とではその術後経過が異なり、肝硬変例の方が回復が遅いし、合併症が起きた場合治療に難渋する。しかしこの違いをどのような尺度で検定し評価するかもまた難問である。現状では術前生化学検査の成績から想定される術式は、開腹後に分る肝臓の表面の性状・硬度または肝臓周囲のリンパ管の拡張程度など”繊維化の程度が血液検査の結果と乖離すると感じられたら縮小なり拡大なりの変更をせざるを得ず、この判断は主観的である。このような前提のもと

に生化学検査によって得られる R.S. からは、 $R.S. \leq 5$ ならば2, 3区域切除, $5 < R.S. \leq 20$ ならば1区域切除, $20 < R.S. \leq 30$ では亜区域切除, $R.S. \geq 30$ では部分切除が適応となる。

次に癌の解剖学的診断の問題がある。術前の診断面は近年きわめて向上したことは異論のないところであるが、完璧といえるものではないこともまたしかりである。現状では術中超音波検査の所見と生検所見の精度は、100%正確とはいえないとしても最も信頼できる手段である³⁾。したがって癌の進展についての最終診断は開腹後になされるのが実情である。

肝細胞癌の進展は経門脈性の血行性非連続の肝内転移である。このことから肝癌に対する切除は広ければ広いほど良好な予後が得られると一般的には考えられている。しかし実際の結果をみると、このことを証明するデータはなかなか得られていない。今回示した無再発生存率曲線は、単発で最大径5cm以下の肝細胞癌症例という解剖学的条件をかなり限定したときの術式による予後の比較である。期待に反して2, 3区域切除の無再発生存率は小範囲切除群と統計学的差がない。数字の上ではむしろ小範囲切除群の方が勝っている。ただし5cm以下といっても2, 3区域切除群では径3～5cmの比較的大型なものばかりであるのに反して、小範囲切除群のそれは2cm以下という高分化肝細胞癌も多く存在する⁴⁾大きさの症例が少なからず集積しており、背景因子が同一ではないことは考慮しなければならない。肝細胞癌根治のためにどれだけ広範囲に取らなければならないか、またどれだけ取れば良いかについての回答もまだ示すことはできない。

文 献

- 1) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅敏: IV, 手術の適応と術式の選択. 出月康夫, 川島康生, 杉町圭蔵ほか編. 新外科学大系, 肝臓胆道の外科III. 26C, 中山書店, 東京, 1990, p40-51
- 2) 山崎 晋, 島村善行, 長谷川博ほか: 悪性腫瘍に対する肝切除の適応決定. 日消外誌 13: 73-77, 1980
- 3) 高山忠利, 幕内雅敏, 小菅智男ほか: 肝の微小がんと境界病変に対する新しい超音波分類. 日超音波医学会第55回研究発表会講義集, p109-110, 1990
- 4) 渡辺英二郎, 広橋説雄, 坂元亨字ほか: 小肝癌の新しい肉眼分類型—早期型内通常型—と肝癌の多段階進展に関する病理学的検討. 肝臓 31: 1267-1273, 1990

Determination of Surgical Procedures by Preoperative Diagnosis —Hepatocellular Carcinoma—

Susumu Yamasaki, Tadoshi Takayama, Tomoo Kosuge, Shimada Kazuaki,
Junji Yamamoto and Hiroshi Hasegawa*

Department of Surgical Oncology, National Cancer Center Hospital and Ibaragi Central Hospital*

A determination of the surgical procedure for hepatocellular carcinoma (HCC) takes into consideration the functional and anatomical condition of the patient. Function of the liver should take precedence over the anatomical stage of the cancer. The functional condition usually is suggested by biochemical examination; however, that does not always correspond to the pathological status of the liver parenchyma. Final decision should be made after the macroscopic and/or histological observation at laparotomy. Preoperative imagings, although there has been remarkable progress in recent years, cannot give sufficient information about the anatomical status of the cancer. Intraoperative examinations by ultrasound and/or biopsy at laparotomy give us important information for the final decision. We use a "Risk Score" which is composed of 5 items in biochemical examination, but that is only part of the information needed for decision of the surgical procedure. Considering the frequency of intrahepatic metastasis of HCC through the portal vein. Theoretically wider resection is expected to give a better outcome. However the results which have been achieved do not support that expectation.

Reprint requests: Susumu Yamasaki Department of Surgical Oncology, National Cancer Center Hospital
5-1-1 Tsukiji, Cyuou-ku, 104 JAPAN
