

肝細胞癌剖検例の検討—リンパ節転移に関して—

奈良県立三室病院外科

高 濟峯 西和田 敬 吉川 周作 八木 正躬

奈良県立医科大学第1外科

中 島 祥 介 中 野 博 重

肝細胞癌の肝内進展, 肝外進展の特徴を知るため, 20例の剖検例の臨床病理学的検討を行った。

肝内進展では, 血管侵襲, 肝内転移とも単結節型では軽度であるのに対し, その他の肉眼型の腫瘍のほとんどは高度であった。肝外進展では, リンパ節転移はN0が8例, N3が12例であった。遠隔臓器転移は, 肺(11例), 副腎(6例)に多かった。遠隔臓器転移を認めなかった4症例はすべて単結節型であり, 高度の肝硬変にて死亡した。TNM分類は単結節型でIが1例, IIIが1例, IVAが2例であった以外, すべてIVBであった。

肝外進展の剖検前診断は困難であり, 治療方針決定上の問題点と思われた。根治切除に際しては肝門部, 臍頭部を中心としたリンパ節郭清を行うべきであると思われた。肝外進展の少ない単結節型腫瘍で, 高度の肝硬変を伴うものは, 肝移植の適応となりうると思われた。

Key words: autopsy cases of hepatocellular carcinoma, tumor spread, lymph node metastasis, indication for liver transplantation

はじめに

肝細胞癌に対しては, 現在, 外科的切除のほか肝動脈塞栓療法(TAE), 肝動注化学療法, 経皮的エタノール注入療法などのさまざまな治療が行われている。外科的切除はもっとも根治的な治療法と考えられるが, 切除後の再発率も高い¹⁾²⁾。今回, 肝細胞癌に対する手術術式の問題点をさぐるべく, 肝細胞癌の非切除剖検例において, 癌の進展形式を検討した。肝細胞癌の進展は, 肝内進展を中心に述べられることが多いが, 本項では腫瘍の肉眼形態別に, リンパ節転移をはじめとする肝外進展にも着目し, リンパ節郭清の必要性および手術適応の問題点について考察した。

また, 欧米では肝細胞癌の治療法として肝移植が取り入れられてきているが^{3)~5)}, 本邦でも肝移植が行われようとしており, 肝硬変を伴う本邦の肝細胞癌のうち, どのような症例が肝移植に適しているかについても同時に検討した。

対象と方法

対象は1979年4月から1991年3月までの, 当院における肝細胞癌の剖検例20例である。年齢は47~78歳(平

均65歳), 男性16例, 女性4例で, 全例, 非切除症例である(Table 1)。

剖検は鎖骨部から恥骨結合に至る正中切開にて胸部, 腹部の全臓器, 喉頭, 咽頭, 生殖器, 腰椎について行われ, 四肢, 頭部は外観の観察のみ行われた。本論文中の表現は, 肝癌取扱い規約⁶⁾に準じて行い, T, Vp, Vv, IM, N, M, P因子はすべて病理組織学的検索の結果で決定した。TNM分類も病理組織学的所見により分類した。

結 果

1) 死因

20例の死因をTable 2に示す。肝不全が9例と最も多かった。死因は併存する肝硬変によると考えられたものが4例, 腫瘍の進展によると考えられたものが16例であった。

2) 腫瘍の肉眼型

単結節型(single nodular type)4例, 単結節周囲増殖型(proliferative single nodular type)1例, 多結節癒合型(confluent multinodular type)3例, 多結節型(multinodular type)6例, 塊状型(massive type)5例, びまん型(diffuse type)1例であった(Table 1)。

3) 腫瘍径

Table 1 Autopsy cases of hepatocellular carcinoma

Case	Age/Sex	Macroscopic type of tumor	Tumor size (mm)	Intrahepatic spread						TNM Stage	Cirrhosis
				T	Vp	Vv	IM	N	M		
1	76/M	Single nodular	20mm	1	0	0	0	0	0	I	+
2	59/M	Single nodular	30mm	4	3	0	0	0	0	IV A	+
3	63/M	Single nodular	30mm	4	0	0	2	0	0	IV A	+
4	66/M	Single nodular	50mm	2	0	0	0	3	0	III	+
5	68/M	Proliferative single nodular	65mm	3	1	0	1	3	1	IV B	+
6	78/F	Confluent multinodular	75mm	3	3	0	2	0	1	IV B	+
7	55/M	Confluent multinodular	110mm	4	3	1	3	0	1	IV B	+
8	77/M	Confluent multinodular	120mm	4	3	0	3	3	1	IV B	+
9	60/M	Multinodular	50mm	4	3	0	3	3	1	IV B	+
10	60/M	Multinodular	50mm	4	3	1	3	3	1	IV B	+
11	74/F	Multinodular	16mm	4	3	2	3	3	1	IV B	+
12	77/M	Multinodular	50mm	4	2	1	3	0	1	IV B	-
13	76/M	Multinodular	16mm	4	1	0	3	3	1	IV B	-
14	64/M	Multinodular	20mm	4	3	2	3	3	1	IV B	-
15	62/M	Massive	125mm	4	3	0	3	0	1	IV B	+
16	53/M	Massive	140mm	4	3	1	2	0	1	IV B	+
17	67/M	Massive	110mm	4	3	2	3	3	1	IV B	-
18	56/M	Massive	140mm	4	3	2	3	3	1	IV B	+
19	47/F	Massive	100mm	4	?	?	?	3	3	IV B	-
20	69/F	Diffuse	50mm	4	3	2	3	3	1	IV B	+

Table 2 Causes of death in 20 autopsy cases

Causes of death	No. of patients
Hepatic failure	9
Varices rupture	5
Tumor rupture	4
Gastrointestinal bleeding	1
Lung metastasis	1

腫瘍径は主腫瘍が複数存在する場合は、最大腫瘍の径を記載した (Table 1)。単結節型は、死亡時でもすべて50mm以下であり、他の肉眼型の腫瘍よりも小さい傾向がみられた。

4) 肝内進展

血管侵襲では、門脈に関しては、Vp0:3例, Vp1:2例, Vp2:1例, Vp3:13例であった。肝静脈に関しては、Vv0:10例, Vv1:4例, Vv2:5例であった。

肝内転移は17例で認められた。IM1が1例, IM2が3例, IM3が13例であった。

血管侵襲および肝内転移とも、単結節型および単結節周囲増殖型では認めないか、軽度にとどまっている

症例が大多数であったが、多結節癒合型、多結節型、塊状型、びまん型では高度であった。T因子では、単結節型以外は大多数がT4であり、単結節型ではT1が1例, T2が1例, T4が2例であった (Table 1)。

5) 肝外進展

リンパ節転移は、N0が8例, N3が12例で、N1, N2症例はみられず、転移例と非転移例が極端に分かれていた。単結節型では4例中3例がN0であった。Case 12, 15, 16のように進行癌症例でも転移のみられない症例があり、リンパ節転移についての腫瘍の性質の多様性を思わせた (Table 1)。転移リンパ節は肝門部、臍頭部をはじめ、総肝動脈、腹腔動脈周囲、上腸間膜動脈周囲、大動脈周囲、肺門に多くみられた (Table 3)。

遠隔臓器転移は16例に認められた (Table 1)。転移臓器は肺 (11例)、副腎 (6例) に多かった (Table 4)。

Table 3 Lymph node metastasis of 20 autopsy cases

Metastatic lymph nodes	No. of patients
Hepatic hilar	4
Diaphragmatic	2
Pancreaticoduodenal	5
Common hepatic artery and celiac artery	5
Lower thoracic paraesophageal	1
Mesenteric	4
Perigastric	3
Paraaortic	5
Thoracic paratracheal	2
Pulmonary hilar	6
Right subclavian	1
Pelvic	1

Table 4 Distant metastasis of 20 autopsy cases

Sites of distant metastasis	No. of patients
Lung	11
Adrenal gland	6
Pancreas	4
Kidney	3
Stomach	1

胃転移による出血によって発症したまれな1例もみられた。肺転移は小さな結節がびまん性に存在する形式が多く、ほとんどの症例で剖検前には指摘されていなかった。他の臓器に関しても転移の診断は困難であり、遠隔臓器転移が剖検前より指摘されていたのは、1例のみ(肺)であった。

遠隔臓器転移を有さなかった症例は case 1, 2, 3, 4の4例のみで、腫瘍の肉眼型はすべて単結節型であった。腫瘍径は20~50mmと比較的小さいが、全例、高度の肝硬変を合併し、肝硬変の進行によって死亡した。

6) TNM 分類

単結節型の4例において、Stage Iが1例、Stage IIIが1例、Stage IV Aが2例であるほかは、すべてM1であるため Stage IV Bであった。

7) 肝硬変

組織学的に肝硬変が認められた症例は15例であった。

肝硬変非合併例は case 12, 13, 14, 17, 19の5例であるが、腫瘍の肉眼型は多結節型3例、塊状型2例で、全例広範な血管侵襲、肝内転移、リンパ節転移、および遠隔臓器転移をきたしていた。肝硬変非合併例の腫瘍の進展は、特に高度である傾向がみられた。

考 察

肝細胞癌の治療成績は不良であり、5年生存率は、非切除例を含め12~18%と報告されている^{7)~9)}。外科的切除は最も根治的な治療法と考えられるが、切除率は12~44%に過ぎない^{7)~9)}。切除後の再発率も高く、2~3年以内に50%以上が再発をきたすといわれている¹²⁾。最も多い再発形式である⁸⁾残肝再発は、肝内転移による場合と腫瘍の多中心性発生による場合があると考えられており¹⁰⁾、手術適応、切除範囲に関してはいまだ明確な結論は得られていない。しかしながら今回の剖検例の検討では、単結節型には肝内転移が少なく、他の肉眼型では大多数の症例で肝全体に広範な癌進展を認めたことから、単結節型は残肝再発をきたしにくく、外科的切除のよい適応となるものと考えられた。

肝細胞癌の手術においては、リンパ節郭清が問題にされることは少ないが、今回の検討では、12例(60%)にリンパ節転移が認められた。転移の範囲も肝門部、臍頭部を中心に臍癌、胆道癌に匹敵するものであり、T2症例でも高度のリンパ節転移を認めた症例がみられた(case 4)。中西ら¹¹⁾も原発性肝癌手術における2番、13番、8番のリンパ節郭清の必要性を強調しており、肝癌の根治切除に際しては、肝門部、臍頭部を中

心とした積極的なリンパ節郭清が考慮されるべきであろう。

今回、遠隔臓器転移は16例(80%)に認められたが、ほとんどが剖検時にはじめて判明したものであり、画像診断によって肝細胞癌の遠隔臓器転移を診断することは困難と思われた。このことは手術適応を考えるうえで大きな問題点であると思われた。今回、遠隔臓器転移がみられなかった4例は、すべて単結節型の腫瘍径50mm以下の肝細胞癌であったが、単結節型以外の症例は全例遠隔臓器転移を有していた。

以上のごとく、単結節型は剖検時でも腫瘍は小型で、肝外、肝内転移を認めないことが多いため、他の肉眼型の腫瘍に比べ生物学的悪性度が低いものと思われ、積極的な外科的切除の適応と思われる。しかし、今回の単結節型の4例は、いずれも高度の肝硬変のため小範囲の肝切除手術も不可能な症例であった。また、症例3のような、比較的小さな単発性の腫瘍でありながら対側葉に肝内転移をきたしている症例の存在は、硬変肝における多中心性発癌の可能性とともに、肝硬変合併肝癌の外科治療としての肝移植の意義を示唆する。このことは、治癒切除しえた47例の肝硬変合併肝癌の検討で、5年間の累積肝内再発率が100%と報告している Belghiti ら¹⁾の意見とも一致する。一方、肝硬変がなく、肝予備能がよいにもかかわらず、腫瘍の肝内進展が広範なために切除不能と判断されるような症例は、今回の結果から考えると、同時に高度の肝外進展が存在している可能性が高く肝移植の適応としては好ましくないとと思われる。

藤堂⁹⁾によれば、Pittsburgh 大学における肝細胞癌に対する肝移植成績は、1年生存率63%、5年生存率30%であり、腫瘍の再発率は高いという。再発は、移植の時点で診断し得なかった肝外転移によるものと思われ、Ringe ら⁴⁾も、リンパ節転移、遠隔臓器転移の有無が移植後の生存率に最も大きな影響を与えると報告している。Iwatsuki ら⁶⁾は41例の切除不能肝悪性腫瘍に肝移植を行い、肉眼的治癒切除例で2か月以上生存した27例中20例(74%)に術後平均8か月で腫瘍の再発をきたしたのに対し、肝硬変に対して肝移植を行い、摘出肝より偶然に発見された13例の単結節肝癌では全例に再発をみなかったと報告している。今後、肝外転移に対する正確な診断が可能となり、肝移植を受ける症例がさらに厳選されるようになれば、移植成績は向上すると思われる。その際は、今回の検討結果からも明らかのように、単結節型肝癌であることが1つの指

標となるであろう。

最近では、3cm以下の肝硬変合併肝細胞癌では手術とエタノール局注療法では治療成績に差がないとの報告もあり¹²⁾、また、一部の施設では肝移植が切除術式の1つとして積極的に取り入れられてきている⁴⁾。治療法の選択の幅はますます広がりがつつあり、今後、今回検討したような事項も念頭においた、癌の進展状況の厳密な評価がいっそう重要となるであろう。

文 献

- 1) Belghiti J, Panis Y, Farges O et al: Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 214: 114-117, 1991
- 2) 有井滋樹, 戸部隆吉: 原発性肝癌. *外科治療* 66: 70-75, 1992
- 3) 藤堂 省: 肝移植の成績と予後を支配する因子. 市田文弘, 谷川久一編. *肝移植適応基準*. 国際医書出版, 東京, 1991, p101-116
- 4) Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C et al: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 15: 270-285, 1991
- 5) Iwatsuki H, Gordon RD, Shaw BW Jr et al: Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 202: 401-407, 1985
- 6) 日本肝癌研究会編: 臨床・病理. 原発性肝癌取扱い規約. 第2版. 金原出版, 東京, 1987
- 7) Okuda K, Otsuki T, Obata H et al: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 56: 918-928, 1985
- 8) Okamoto E, Yamanaka N, Toyosaka A et al: Current status of hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. Edited by Okuda K, Ishak KG. In *neoplasms of the liver*. Springer-Verlag, Tokyo, 1987, p353-365
- 9) Lin TY, Lee CS, Chen KM et al: Role of surgery in the treatment of primary carcinoma of the liver: a 31-year experience. *Br J Surg* 74: 839-842, 1987
- 10) 山中若樹, 岡本英三, 豊坂昭弘ほか: 肝癌治療における拡大手術の意義と問題点. *日外会誌* 91: 1227-1230, 1990
- 11) 中西昌美, 佐野秀一, 北野明宣ほか: 原発性肝癌の転移に関する臨床病理学的研究. *日消外会誌* 17: 1532-1536, 1984
- 12) 谷川久一: 肝癌治療の進歩, とくに治療法の選択. *外科治療* 64: 172-176, 1991

Study on Autopsy Cases of Hepatocellular Carcinoma

Saiho Ko, Takashi Nishiwada, Syusaku Yoshikawa, Masami Yagi,
Yoshiyuki Nakajima* and Hiroshige Nakano*
Department of Surgery, Nara Prefectural Mimuro Hospital
*First Department of Surgery, Nara Medical University

Intrahepatic and extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma was investigated in 20 autopsy cases. Intrahepatic spread, both vascular invasion and intrahepatic metastasis, was negative or minimal in single nodular type tumors, and severe in other types of tumors. Metastatic lymph node lesions were N0 in 8 cases and N3 in 12 cases. Distant organ metastasis was found mainly in the lung (11 cases) and adrenal gland (6 cases). All 4 patients with no distant organ metastasis had single nodular type tumors, and died of severe liver cirrhosis. Tumor stage classification (TMN) of the single nodular type tumors revealed 1 case of stage 1, 1 cases of stage 3, and 2 cases of stage 4A. All cases of other types of tumors were stage 4B. Preautopsy diagnosis of extrahepatic tumor spread presents serious problems. It may cause the wrong choice of therapeutic modality. Hepatic hilar and pancreaticoduodenal lymph nodes should be dissected for radical resection of hepatocellular carcinoma. Liver transplantation could be considered for a single nodular type tumor with severe liver cirrhosis.

Reprint requests: Saiho Ko First Department of Surgery, Nara Medical University
840 Shijocho, Kashihara, 634 JAPAN