

## 肝細胞癌・消化管癌重複例の診断および治療上の問題点

神戸大学第1外科

志岐 裕源 具 英成 大柳 治正 斎藤 洋一

肝細胞癌・消化管癌を重複した11例の診断・治療上の問題点を検討した。同時性は5例、異時性は6例であった。肝細胞癌の診断先行3例では消化管癌は内視鏡検査で偶然発見された。消化管癌の診断先行8例では肝転移検索の computed tomography で腫瘍病変の存在(4例, 50%), および血清  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) 高値(4例, 50%)が肝細胞癌診断の主な契機であった。また血清 carcinoembryonic antigen (CEA) は3例で軽度上昇を認めたが他は陰性で肝細胞癌の併存を疑う上で AFP 高値とともに CEA 低値は重要と考えられた。治療として肝切除は6例に施行され、2例が肝不全で死亡したが他は耐術した。同時性3例で肝胃同時切除を施行したが、1例は腹水、低蛋白血症が持続し、縫合不全、肝不全を併発し1か月後死亡した。以上より肝重複癌の外科的治療に際しては肝機能上の安全域をより重視した術式選択を行い縫合不全や通過障害をきたさぬ確実な再建が重要と考えられた。

**Key words:** double cancer, hepatocellular carcinoma, gastrointestinal cancer, diagnostic and therapeutic problems

### 緒 言

重複癌は、1879年 Billroth<sup>1)</sup>が報告して以来本邦でも診断、治療技術の進歩とともに種々の組み合わせが報告されてきた。これらのうち肝細胞癌と他臓器癌の重複<sup>2)~4)</sup>についても報告が散見され、その増加傾向<sup>5)</sup>が指摘されている。従来、消化管癌と肝細胞癌の重複例(以下肝重複癌)は、これらの報告例のなかに一括されてきた。しかし、両者とも機能上密接な関連性を有する腹腔内臓器の病変であり、しかも肝細胞癌には肝硬変が高率に合併することによって、それらの診断や治療を進める際には、消化管以外の他臓器の癌重複例にない特殊性が考えられる。そこで、著者らは教室例における肝細胞癌のうち、消化管癌を重複した症例の臨床経過をふりかえり肝重複癌をめぐる診断および治療上の問題点を検討した。

### 対象と方法

1981年1月から1991年10月までの11年間に当科に入院した肝細胞癌症例271例(男性232例, 女性39例)のうち、他の消化管癌を併存し Warren<sup>6)</sup>の重複癌の定義を満たした症例は11例であった。これらの症例を対象に肝重複癌をめぐる診断および治療上の問題点を

中心に検討した。なお第1癌と第2癌の診断間隔が1年未満を同時性、1年以上を異時性とし、さらに異時性については肝細胞癌の診断より1年以上前に他臓器癌を認めたものを前異時、1年以下に他臓器癌を認めたものを後異時とした<sup>7)</sup>。

### 結 果

#### 1) 頻度、性別および年齢分布

消化管・肝重複癌の肝細胞癌に占める割合は4.1%で、前期(1981~1985年)、後期(1986~1991年)に分けると前期は1例(0.8%)であったのに対し、後期は10例(6.8%)と近年著しい増加傾向が認められた。肝細胞癌診断時の年齢は51~76歳(mean±SD, 63.8±8.0歳)で男女比は10:1と圧倒的に男性に多かった。肝細胞癌単独例の平均年齢60.0±9.5歳と比較すると、有意差はないが、高齢化し、男女比も男性でより高率であった(Table 1)。

#### 2) 肝重複癌の組み合わせ

重複した消化管癌は胃癌が8例、大腸癌が3例であった。これらのうち前異時性は胃癌3例、大腸癌1例の4例(36.4%)、同時性は胃癌5例(45.5%)で、後異時性は大腸癌2例(18.1%)であった(Table 2)。

#### 3) 肝疾患の既往、輸血歴および診断の契機

全例とも4~35年(平均16.5±10.4年)の慢性肝炎の既往があり、肝切除例では原発性肝癌取扱い規約<sup>8)</sup>

<1992年4月1日受理>別刷請求先: 具 英成  
〒650 神戸市中央区楠町7-5-1 神戸大学医学部第1外科

Table 1 Patient characteristics

	Hepatocellular carcinoma			Hepatocellular carcinoma with gastrointestinal cases		
	No. of patients	Age	Sex (Male/Female)	No. of patients	Age	Sex (Male/Female)
Early period (1981~1985)	124	58.2±9.2*	103/21	1	62	1/0
Late period (1986~1991)	136	61.6±9.7*	119/17	10	64.0±8.4*	9/1
Total	260	60.0±9.5*	222/38	11	63.8±8.0*	11/1

\* mean±S.D.

Table 2 Details of gastrointestinal cancer

Gastrointestinal cancer	Metachronous	Synchronous	Total
Gastric cancer	3	5	8
Colorectal cancer	3	0	3
Total	6 (54.5%)	5 (45.5%)	11

に基づく手術中の肉眼所見で  $Z_1 \sim Z_3$  の肝硬変を認めた。また非切除例の3例でも画像診断および検査成績上肝硬変の合併が認められた。これら11例の indocyanine green (ICG) 15分停滞率は10~20%の中等度肝障害例が9例と大半を占めたが、30%以上の高度肝障害例も2例存在した。輸血歴は4例に認め、うち3例は同時性の肝重複癌、残りの1例も後異時性であり、第1癌の消化管癌手術中の輸血と肝細胞癌の発症との因果関係は認めなかった。

同時性肝重複癌の診断に際しては胃癌の発見が先行したものが4例で大半を占め、肝細胞癌の診断が先行した例は1例のみであった。なお、同時性では全例とも2つの癌が同一入院期間内に診断されていた。胃癌先行例では、血清  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) 高値(2例, 50%)、肝転移検索目的の computed tomography (CT) 検査における肝占居性病変の存在(2例, 50%)が診断にいたる主要な契機となっていたのに対し、肝細胞癌の診断先行例では食道静脈瘤の検索目的の内視鏡検査が胃癌の診断の契機となった。また、これら同時性症例における血清 carcinoembryonic antigen (CEA) 値は2例で8.2および12.9ng/mlと軽度の上昇を示したが他は陰性で、CT上の肝腫瘍の質的診断に際して血清 AFP 値の上昇とともに血清 CEA 低値は肝細胞癌の併存を疑う上で重要と考えられた。

一方、異時性肝重複癌の診断契機として前異時性の

場合は、消化管癌術後の経過観察中に血清 AFP 値の上昇を認めたものは1例(33.3%)であり、肝転移検索の目的で行われた CT 検査で占居性病変を認めたものは2例(66.7%)であった。これらの症例でも血清 CEA 値は全例とも10ng/ml以下の比較的低値で推移しており、同時性の場合と同様に肝細胞癌の併存を疑う根拠となっていた。これに対し、後異時性の場合は2例とも肝細胞癌に対する transcatheter arterial embolization (TAE) 後の下血に対して施行された逆行性注腸造影で偶然発見された (Table 3)。

#### 4) 肝重複癌の進行度

原発性肝癌取扱い規約<sup>9)</sup>に基づく肝細胞癌の進行度として、腫瘍径2cm以下の小肝細胞癌は3例のみで他は3~10cm(平均4.3±2.5cm)で比較的大きな腫瘍が多かった。肝内転移陽性例は4例であったが血管侵襲は全例とも  $V_{p0}$ 、 $V_{v0}$ <sup>9)</sup>であり Stage I~II の比較的進行度の低い症例が多かった。一方、消化管癌の進行度として、胃癌は同時性、異時性をとわずすべて早期癌であったのに対し、大腸癌は3例とも Dukes B, Stage II の進行癌であった (Table 4)。

#### 5) 治療法と予後

肝細胞癌に対する治療として肝切除術が6例、TAE 3例、動注化学療法およびエタノール注入がおのおの1例に施行された。消化管癌に対してはいずれも根治手術が施行された (Table 5)。

同時性肝重複癌5例(症例7, 8, 9, 10, および11)では ICG 15分停滞率が35.2および27.4%と高度肝障害を認めた2例(症例9および10)を除き、HrS~Hr2<sup>9)</sup>の肝切除が施行された。これら消化管・肝同時切除例では肝右葉切除を施行した1例が縫合不全および肝不全を併発し死亡したが他の2例は耐術した。死亡例(症例8)では術後8日目に顕在化した縫合不全を契機に血清ビリルビン値の上昇をきたしたのに対

**Table 3** Clinical profiles of 11 patients with combined hepatocellular carcinoma and gastrointestinal cancer

Pt. no.	Age	Sex	Serum AFP level (ng/ml)	Serum CEA level (ng/ml)	Retention rate of ICG (%)	History of blood transfusion	Underlying hepatic disease	Gastrointestinal cancer
1	76	F	3600	5.8	8.5	No	CH, 10 years	Gastric cancer
2	62	M	—	2.8	34.9	No	CH, 26 years	Gastric cancer
3	71	M	10	5.0	17.2	No	CH, 30 years	Gastric cancer
4	55	M	5	1.8	24.7	No	CH, 5 years	Sigmoid colon cancer
5	75	M	0	1.9	21.1	Yes	CH, 17 years	Rectal cancer
6	51	M	78	3.4	12.5	No	CH, 5 years	Sigmoid colon cancer
7*	62	M	—	1.2	19.8	No	CH, 10 years	Gastric cancer
8*	60	M	58	0.6	10.3	Yes	CH, 35 years	Gastric cancer
9*	72	M	0	8.2	35.2	Yes	CH, 25 years	Gastric cancer
10*	57	M	76	12.9	27.4	Yes	CH, 14 years	Gastric cancer
11*	61	M	200	2.3	17.9	No	CH, 4 years	Gastric cancer

AFP :  $\alpha$ -fetoprotein, CEA : carcinoembryonic antigen, CH : chronic hepatitis, ICG : indocyanine green

\* Patients with synchronous cancers

**Table 4** Tumor characteristics

## a. Hepatocellular carcinoma

Size	≤ 2 cm	2~5 cm	≥ 5 cm	Total
No. of patients	3	5	3	11

Intrahepatic metastasis	IM <sub>0</sub>	IM <sub>1</sub>	IM <sub>2</sub>	IM <sub>3</sub>	Total
No. of patients	7	2	0	2	11

Vascular involvement	Vv <sub>0</sub>	Vp <sub>0</sub>
No. of patients	11	11

Stage	I	II	III	IV	Total
No. of patients	3	4	2	2	11

## b. Gastrointestinal cancer

	Early	Advanced	Total
Gastric cancer	8	0	8
Colorectal cancer	0	3	3
Total	8	3	11

Stage	I	II	III	IV	Total
No. of patients	8	3	0	0	11

し、耐術例では1例で9.3mg/dlと高値を示したが他の1例は術後すみやかに血清ビリルビン値は正常域に復した。その際、症例8ではドレーン留置期間中の多量の腹水漏出による低蛋白血症の増悪が縫合不全を助

長したと考えられ、同時手術時の問題点と考えられた。これらの症例で術後使用した新鮮凍結血漿は3例とも1日平均4単位以上で、使用期間も最長24日と長期化をよぎなくされた。その後、耐術例ではビリルビン値の低下とともに腹水漏出量も軽減し、肝切除断端部ドレーンからの排液量も著減した (Table 6)。

異時性肝重複癌のうち消化管癌先行例(症例1, 2, 3および6)では、消化管癌に対する治癒切除後、肝細胞癌に対して、TAEの1例を除き、HrS~Hr2の範囲の肝切除が施行された。肝切除3例ではいずれもTW(-)の治癒切除が施行されたが、そのうち術前にICG 15分停滞率が34.9%でS<sub>8</sub>垂区域切除が施行された症例2は術後3か月に肝不全で死亡した。これに対し、肝細胞癌先行例(症例4および5)では肝細胞癌が既にTAEで治療されていたが、消化管癌に対して大腸切除術が施行された。なお症例5は低位前方切除術後の縫合不全による腹腔内膿瘍が原因で死亡した。

## 考 察

重複癌についての報告<sup>2)3)</sup>は従来より数多いが、消化管癌と肝細胞癌との重複<sup>4)5)</sup>については必ずしも十分な報告がなされていない。そこで今回、著者らは肝細胞癌と消化管癌を併存した自験例11例の臨床経過をふりかえり、これらの肝重複癌症例における診断・治療上の問題点を検討した。

肝細胞癌自験例に占める肝重複癌の割合は11年間で

**Table 5** Treatment and results for 11 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and gastrointestinal cancer

Pt. no.	First cancer	Treatment for first cancer	Interval	Second cancer	Treatment for second cancer	Outcome (cause of death)
1	Gastric cancer	Partial gastrectomy	1 year	HCC	Subsegmentectomy (S <sub>4</sub> )	1 year, alive
2	Gastric cancer	Subtotal gastrectomy	2 years	HCC	Subsegmentectomy (S <sub>4</sub> )	3 months (Hepatic failure)
3	Gastric cancer	Partial gastrectomy	11 years	HCC	TAE	2 years, alive
4	HCC	TAE	3 years	Sigmoid colon cancer	Sigmoidectomy	2 years, alive
5	HCC	TAE	2 years	Rectal cancer	Low anterior resection	1 month (Major leakage)
6	Sigmoid colon cancer	Sigmoidectomy	6 years	HCC	Subsegmentectomy (S <sub>6</sub> )	2 years, alive
7*	Gastric cancer	Partial gastrectomy	0	HCC	Subsegmentectomy (S <sub>8</sub> )	4 years, alive
8*	Gastric cancer	Partial gastrectomy	0	HCC	Right lobectomy	1 month (Hepatic failure)
9*	Gastric cancer	Partial gastrectomy	0	HCC	Hepatic arterial infusion	1 year, alive
10*	Gastric cancer	Partial gastrectomy	0	HCC	Ethanol injection	1 month (Diabetic coma)
11*	HCC	Subsegmentectomy (S <sub>8</sub> )	0	Gastric cancer	Partial gastrectomy	2 months, alive

TAE : transcatheter arterial embolization, HCC : hepatocellular carcinoma, \* Patients with synchronous cancers

**Table 6** Summary of surgical procedures and postoperative courses for patients treated with simultaneous resections of hepatocellular carcinoma and gastric cancer

Pt. no.	Operation	Resected liver volume (g)	Postoperative data				Complications
			Lowest serum albumin level (g/dl) (time after surgery)	Peak serum bilirubin level (mg/dl) (time after surgery)	Required volume of fresh frozen plasma (duration)	Duration of ascites leak	
7	Subsegmentectomy (S <sub>8</sub> ) Partial gastrectomy	120	2.9 (14 th day)	1.9 (5 th day)	2880 ml (5 days)	3 days	Subphrenic abscess
8	Right lobectomy Partial gastrectomy	870	2.5 (7 th day)	34.8 (23 rd day)	11600 ml (24 days)	24 days	Major leakage at gastro-jejunostomy, postoperative bleeding
11	Subsegmentectomy (S <sub>8</sub> ) Partial gastrectomy	240	2.6 (4 th day)	9.3 (9 th day)	4400 ml (21 days)	22 days	Subphrenic abscess

4.1%にとどまる。笹瀬ら<sup>9)</sup>が指摘しているように教室例でも診断、治療技術の進歩とともに近年増加傾向が認められた。また平均年齢も肝細胞癌単独例と比較すると他の報告<sup>10)11)</sup>同様に若干、高齢化する傾向が認められた。その原因として、悪性腫瘍のなかで肝細胞癌は比較的低い年齢分布を示すのに対し、胃癌、大腸癌は高齢者に多いことが考えられる。すなわち、肝重複癌の平均年齢は主として消化管癌の年齢分布を反映し、肝細胞癌単独例に比べて高齢化すると推測される。肝細胞癌に対する治療成績が向上すれば、今後肝重複癌は必然的に増加すると予想され、肝細胞癌長期生存例では消化管癌の併存を念頭におく必要性が増すと考

えられた。

教室例では全例とも肝細胞癌診断時に、GOT、GPTの軽度の上昇を示すとともに、4～35年にわたる慢性肝疾患の既往を有していた。また、全例に肝硬変の合併を認め、肝重複癌症例でも肝炎から肝硬変、肝癌にいたる疫学的関連性が強く示唆された。しかし、消化管癌先行例における手術中の輸血が遠因と考えられる症例はなかった。

診断上の問題点として第1癌が消化管癌である場合は肝転移を念頭においた術前のCT、ultrasonography (US)などの画像検査の実施がきわめて重要となる。自験例でも同時、異時を含め、消化管癌の診断が先行し

た例では、肝転移の有無の検索目的でなされたCT検査が肝細胞癌の診断の主な契機となっていた。また、これらの大部分の症例では術前の段階で肝細胞癌の確定診断が得られており、肝腫瘍の質的診断はCT、血管造影検査およびUSなどの画像所見を総合すれば比較的容易と考えられた。しかし、なかには血管造影所見上 hypovascular で肝転移と類似した症例（症例1および6）も存在し、これらでは血清AFPが高値でしかも血清CEAが低値で推移したことが鑑別に有用であった。これに対して肝細胞癌の発見が先行した例では、血清CEAが高値を示した症例はなく、いずれも食道静脈瘤や下血に対する内視鏡検査が偶然、診断の契機となっており消化管癌先行例に比べて第2癌の発見は必ずしも容易でなく診断上の問題点と考えられた。

治療法として肝切除は11例中6例(HrS~Hr2)に施行された。今回の検討における切除率は54%で、教室例の肝細胞癌単独例の切除率27%に比べても明らかに高い値を示した。また、治療成績も必ずしも不良でなく2~4年に及ぶ長期生存例も存在する。その理由として、異時性の場合第1癌の切除後の経過観察中に発見されたものであり、一方同時性でも第1癌の胃癌の肝転移の有無の検索中に、偶然発見されたものが大半を占めたことが考えられる。すなわち、第1癌治療後の緊密な経過観察によって、肝細胞癌が比較的早期に発見され治療の対象となっている特殊な背景によると考えられた。治療上の問題点として、異時性の場合それぞれの癌の進行度および肝障害の程度に応じて治療法を選択すればよいが、同時性の場合、消化管癌・肝細胞癌の同時切除は手術侵襲も大きく治療法の選択に際しては慎重を要す。当教室で行った同時性肝重複癌の手術例は5例あり、肝内転移が両葉にみられた例、および血糖コントロールが不良であった糖尿病合併例の2例を除き3例で消化管・肝の1期的切除が施行された。これらのうち肝右葉切除が施行された症例8は、術後多量の腹水が持続し、そのうえに8日目に顕在化した消化管の縫合不全により肝不全が進行し1か月目に死亡した。S<sub>8</sub>中心の肝垂区域切除を施行した症例11も多量の腹水漏出による低蛋白血症を認め、アルブミンおよび新鮮凍結血漿など血漿蛋白製剤の大量補給が長期間必要となった。この症例の血清ビリルビン値は術後3日目に4.3mg/dlのピークの後、漸減していたが、MRSA (methicillin resistant staphylococcus aureus)感染による頻回な下痢が出現し、14日目に9.3mg/dlと再上昇した。また、同時期より38℃台の発熱

および麻痺性イレウスが出現し縫合不全が疑われたが、肝切離面の洗浄などの保存的治療によって軽快した。消化管の縫合不全は10日目の術後透視で否定され、麻痺性イレウスの軽快とともに血清ビリルビン値も低下した。以上の肝硬変合併例の術後経過にみるように同時切除例では、ドレーンからの多量の腹水漏出や蛋白合成能の低下など術後の肝機能障害が消化管の縫合不全を助長する危険因子となるとともに、いったん縫合不全が発生すると逆に肝機能を増悪させる原因ともなる。したがって、肝重複癌に対し1期的切除を行う際の条件としては個々の症例の肝機能にみあった肝切除術式を選択するとともに消化管の縫合不全を回避する慎重な手術操作がとりわけ重要と考えられた。

教室では以上の点をふまえ、肝重複癌症例に対する肝切除はTW(-)をめやすとした可及的小範囲切除にとどめることを基本としている。一方、消化管癌に対しては、R<sub>2</sub>レベルのリンパ節郭清であれば、同時に行う肝切除による手術危険度を必ずしも増幅せず根治性のある術式選択が可能と考えている。しかし、肝切除による蛋白合成能の低下など術後の肝機能障害を念頭におき縫合不全や通過障害を絶対にくたさない確実な再建を行うことが特に重要になると考えている。以上より、肝重複癌の治療に際しては、現状では肝切除術を第一義的にとらえTW(-)が得られる限り肝機能上の安全域をより重視した術式選択が望ましいと思われた。

#### 文 献

- 1) Billroth CAT: Chirurgische Klinik. Wien, Berlin, 1879, p258-259
- 2) 中塚博文, 黒田義明, 奥道恒夫ほか: 重複癌 36例の検討. 臨外 5: 102-109, 1982
- 3) 西土井英明, 岡本恒之, 木村 修ほか: 重複癌 60例の検討. 癌の臨 27: 693-697, 1981
- 4) 内野純一, 圓谷敏彦: 肝重複癌. 最新医 40: 1652-1657, 1985
- 5) 宮永 修, 宮本祐一, 白浜正文ほか: 肝細胞癌と他臓器癌との重複癌の検討. 癌の臨 35: 1729-1734, 1989
- 6) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. Am J Cancer 16: 1358-1414, 1932
- 7) 高木國夫, 渡辺 進, 高橋知之ほか: 胃癌と他臓器癌. 最新医 40: 1634-1641, 1985
- 8) 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
- 9) 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

- 10) 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
- 11) 鬼束惇義, 山田直樹, 荒川博徳ほか: 肝細胞癌と他臓器癌の重複癌症例. 日消外会誌 24: 2037-2040, 1991

### **Diagnostic and Therapeutic Problems in Patients with Combined Hepatocellular Carcinoma and Gastrointestinal Cancer**

Hiramoto Shiki, Yonson Ku, Harumasa Ohyanagi and Yoichi Saitoh  
First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

We reviewed the clinical records of 11 patients with combined hepatocellular carcinoma (HCC) and gastrointestinal cancer with special reference to the diagnostic and therapeutic problems. Five patients had gastric cancer and HCC synchronously. In the remaining six patients, three had gastric cancer and three had colorectal cancer metachronously. In the three patients with HCC as the first cancer detected, gastrointestinal cancers were incidentally found during endoscopic examination. On the other hand, in eight patients with gastrointestinal cancers as the first lesion detected. CT studies for screening for liver metastasis and elevation of serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) were major diagnostic clues to the diagnosis of HCC. In these patients, serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels remained in the normal range except for three patients with slight elevation. Therefore, we consider that a negative CEA level accompanying a positive AFP level is of value for diagnosing combined HCC and gastrointestinal cancer. Six of the 11 patients had hepatectomy. Although two patients died of hepatic failure, four remain alive. In five patients with synchronous cancers, three had simultaneous resection of both HCC and gastric cancer. One of these three patients died of hepatic failure and leakage of the gastrojejunostomy one month after surgery. Based on these observations, we consider that the extent and the method of hepatic resection should be carefully determined according to a more strict preoperative assessment of the hepatic functional reserve. In addition, an accurate procedure for avoiding anastomotic leakage and stenosis is of particular importance during reconstruction of the gastrointestinal tract.

**Reprint requests:** Hiramoto Shiki First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine  
7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, 650 JAPAN

---