日消外会誌　26（9）：2261～2270，1993年

会長講演

肝癌の病態と治療
―教室20年の歩み―

兵庫医科大学第1外科
岡　本　英　三

1973年教室開設以来20年間に経験した肝癌551例の肝切除例を通じ，肝癌の病態と外科的治療に関する研究成績を述べた．まず担癌肝の90％は肝硬変を頂点とする慢性肝疾患を合併し，これが肝切除の安全性を著しく阻害している．教室では1980年末，病態肝の肝切除安全限界を予測する重回帰式を確立して以来，肝不全による死亡率を皆無となしえた．次いで，肝癌の流出静脈は肝静脈ではなく門脈にあり，かつ腫瘍内圧の亢進が肝内転移形成の原因であることを明らかにした．この病態に即し，たとえ区域・亜区域レベルの小範囲切除にあっても，担癌門脈枝を含むグリソン枝一括処理を先行する系統的肝切除術式の必要性を述べた．門脈侵襲の程度（Vp，IM因子）と癌の核DNA量ならびに切除の治癒度が5生率を左右する主要な予後因子であるが，10年生存率でみると，治癒的切除が最も重要な因子であることが明らかになった．

Key words: HCC with liver cirrhosis, prediction of the safe limits of hepatectomy, intrahepatic metastasis via portal vein, hepatectomy preceeded by suprahilar ligation of portal pedicles, DNA ploidy pattern

はじめに

1973年教室開設以来，昨年末までに成人例のみに限っても約800例に近い肝切除術を経験した．その内，約70％が肝細胞癌（以下肝癌）である．

教室開設当時は，発見された肝癌の大半は手術不能な進行癌であり，たとえ肝切除を行っても，併存慢性肝疾患による肝不全か，幸いにして耐術しても，早期再発のため，その予後は決して満足できるものではなかった．しかし，その後20年の間に，外科側においては，肝切除術の安全性の向上を図るべく，肝予備能のより正確な把握を目指して努力を重ね，1980年末，ようやく肝予備能に相応した切除安全限界の確立をみるに至った．肝切除術の安全性の向上に同期して，一方では，画像診断機器の飛躍的な進歩に加え，肝癌の高危険度群を対象に諸外国に類をみない選択的集検の普及により，最近では開腹してもエコーがなければ見つからないような早期肝癌が見つかるようになった．この成果は治癒的切除例の増加につながり，治癒的切除例の57％が5年以上生存するまでに遠隔成績も向上し，肝癌治療に対する外科側の役割はゆるぎないものに成長した．

この遠隔成績の向上には，早期発見という診断面のみならず，肝癌の病理学的特徴である経門脈性肝内進展様式を考慮した手術術式の開発，また再発に対するTAE，PEIを組み合わせた集学的治療の徹底が大きな貢献を果たした．また，手術法の進歩はTAE，PEIで対処不可能な進行肝癌にも向けられ，外科の役割は幅広いものとなってきた．多数の肝切除例の著積が併存肝疾患の病態のより正確な解析にフィードバックされるとともに，遠隔成績を左右する諸因子の重みの分析にも役立ち，TAE，PEIを含めた幅広い治療選択が可能となった現在において，切除の適応はどこにあるかということも明らかにすることができた．

本稿では，肝癌の病態と治療に関する教室の過去20年間の研究を回顧し，さらに21世紀に向かい今後の進むべき方向を模索したい．

対象および方法

1973年教室開設以来，1992年末までに行った成人肝切除例は791例である．その内訳をみると（**Table 1**），悪性疾患が706例（89％）と大部分を占めている．なか

＊第41回日消外学会総会
＜1993年6月14日受理＞
別刷請求先：岡本　英三
〒663　西宮市武庫川町1―1　兵庫医科大学第1外科

Table 1　Indications of hepatectomy (1973-December 1993)

Intrahepatic calculi	32	Hepatocellular carcinoma	551
Hemangioma	30	Metastatic liver cancer	77
Focal nodular hyperplasia	6	Bile duct cancer	46
Cyst	5	Cholangiocellular carcinoma	28
Granuloma	5	Cystoadenocarcinoma	3
Mesenchymal hamartoma	2	Carcinoid	1
Angiomyolipoma	2		
Others	2		
	85		706
		Total	791

でも肝細胞癌肝切除例は551例で，悪性疾患706例中78%と大半を占めている．本稿では，肝細胞癌肝切除例を対象に，1）病態肝切除安全限界の術前予測，2）肝細胞癌の病理学的特徴，3）肝切除術式の工夫，4）遠隔成績からみた肝切除術の適応条件，の4項目に関して行ってきた研究について述べる．

Ⅰ．病態肝切除安全限界の術前予測

肝細胞癌の大きな特徴の1つはその背景に慢性のウイルス性肝疾患を高率に合併していることである．日本肝癌研究会の肝癌追跡調査[1]で見ても，肝硬変の合併率は67.7%，その前段階である慢性肝炎も含めると，実に全肝癌症例の91%に慢性肝疾患が併存している．

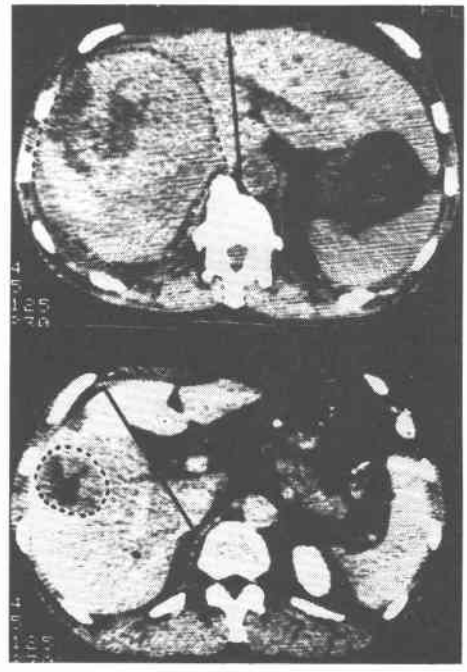
今から20年前，我々が肝癌と本格的に取組み始めた当時は，肝切除が唯一の治療手段であった．しかし，当時の肝癌のほとんどは進行癌であり，あまつさえ傷害を有する肝臓の広範切除を余儀なくされ，その成績は惨憺たるものであった．我々外科医に課された火急の命題は肝硬変に代表される病態肝の切除安全限界の術前予測であった．

1．肝実質切除率の計測

上段の症例は右葉を占拠する大型肝癌で，左葉は著明な代償性肥大を示している（**Fig. 1**）．下段の症例は小型肝癌で，左葉の代償性肥大は認められない．両症例の肝機能はほぼ同程度であったが，共に右葉切除を行ったところ，上段は経過良好，下段は肝不全で失った．上段の症例は肝実質の切除が少なく，残存量が多かったのに対し，下段の症例はその逆であり，肝実質の切除の正確な評価の必要性が痛感された．

初期の段階においてはRolloら[2]，有水ら[3]の方法を応用し，肝シンチグラムにより機能的な区域別体積比率を計測したが，区域間の境界線の設定が困難であった．正常な剖検肝で計測された各肝区域の体積比率によると，前区域は35%，後区域は30%，左内側区域は

Fig. 1　CT images of two extreme cases with HCC. The parenchymal hepatic resection rate for right lobectomy in top case was estimated at only 15%, while it was 70%in bottom case.



20%，左外側区域は15%とされている．担癌肝，病態肝ではそれらの比率は上記症例から理解されるように，症例ごとに大きく異なる．

そこで1978年CTが導入された段階で，CTスライスから肝体積，腫瘍体積を計測し，腫瘍体積を除いた肝実質切除率を正確に測定しうる方法を考案した[4]．

CTで計測した肝実質切除率を切除区域別に対比したのが**Fig. 2**である．切除区域数が増加するのに伴い，実質切除率の平均値も増加する．症例間のバラツ

Fig. 2 Number of resected segments and parenchymal resection rate.

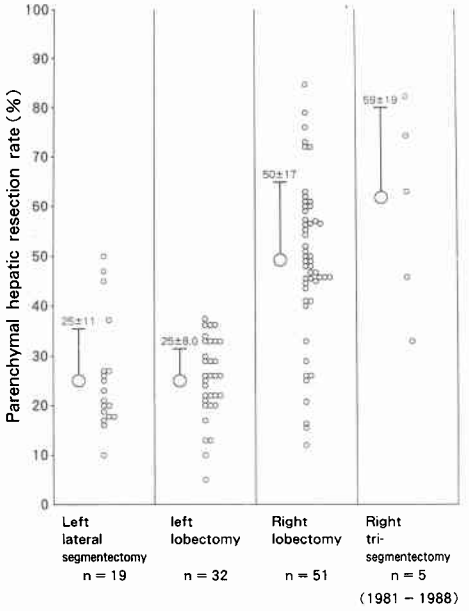
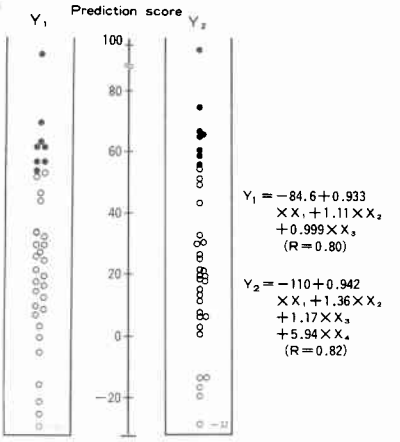


Fig. 3 Relationship between prediction score computed through the regression equation and early prognosis observed in the 36 patients. Closed circles indicate the patients who died of hepatic failure and open cicles those who survived the hepatic resection.



キも大きくなる．たとえば右葉切除例で見ると，実質の切除率は最低15%，最高は85%と大きなバラツキがみられ，症例ごとに切除予定区域の肝実質切除率を計測することの重要性が示されている．

2．肝切除安全限界予測式

1980年末以前に行った肝切除例を材料として，CTで計測した肝実質切除率を含む，術前因子17項目（X）と，発症した肝不全の程度に応じて点数化した肝切除術後経過（Y）の相関を重回帰分析した[6]．そして，変数増減法により選択された予後因子で構成される重回帰式を作成した．その重回帰式は肝実質切除率，ICG R_{15}と年齢により構成されるもの（Y_1）と，さらにICG Rmaxをも追加したもの（Y_2）の2種類である（**Fig. 5**）．

分析材料として用いた過去の肝切除例で，予後因子を重回帰式に代入し求めた予後の回帰推定値（予後得点）とおのおのの実際の予後とを対比すると（**Fig. 3**），いずれの重回帰式を適用しても予後得点が50点付近を境界に耐術例と肝不全死亡例とが明確に識別された．

以上の結果に基づき，1981年以来，さらに，prospective studyを加え，予後得点による治療選択方式を改良した．すなわち，まず切除予定肝区域（肝葉）の実質切除率を計測し，ICG 15分停滞率と年齢を重回帰式に代入し，その得点が55点以上であれば危険域と判断し，切除範囲を縮小するか，あるいはTAE，PEIなどの非切除療法に変更，45点以下であれば予定した肝区域（葉）の切除を行う．45点と55点の間では75g OGTT曲線と慢性肝疾患併存の有無で危険域か安全域かに振るい分ける．

以上の治療選択方式を導入して以来，術後肝不全による死亡率は1980年以前の16%から著しく激少し，1990年以降，皆無に近い状態にまで低下せしめえた．

3．肝予備能の指標としてのICG検査および網内系機能の重要性

肝機能検査のうち，切除安全限界予測式の構成因子として採択されたのはICG検査である．慢性肝疾患の障害度を端的に表現するのは肝臓の硬さ，すなわち，肝硬度である．術中に測定した肝硬度は形態計測した肝線維量と強い相関を示し[7]，また，肝機能検査のうちこの肝硬度と最も良く相関したのはICG R_{15}（K）である（**Fig. 4**）．さらに，肝硬度を規定している肝線維率は多変量解析で，ICG R_{15}またはICG Kと最も強い相関を示している．これらのことから，微小循環機能検査としても用いられているICG検査はICG Rmax[8]も含めて肝予備能検査として最も重要であるといえる．

肝実質細胞機能のみならず生体の網内系機能の80～90%を担う肝Kupffer細胞機能[9]も術後を左右する因子として考慮する必要がある．このことは安全域

Table 2　Number of sinusoidal liver cells

(/100 Hepatocytes)

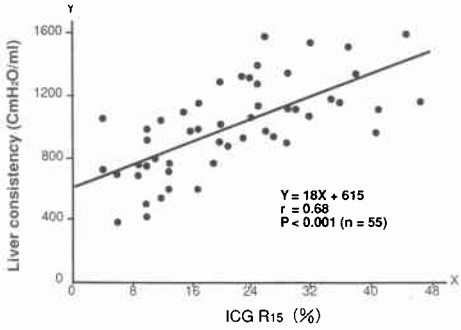
	Normal liver (n=10)	Cirrhotic liver (n=10)
Kupffer cell :	11.89±1.57	19.76±3.08[a]
Endothelial cell :	5.46±1.28	5.59±0.82
Fat storing cell[b] ;	6.09±1.57	5.90±1.92
with lipid droplets :	4.82±1.03	4.88±1.70
without lipid droplets :	1.27±0.76	1.02±0.51

All values are expressed as mean±S.D..

[a] Significantly different from value in the normal liver at $p<0.001$.

[b] The fat storing cells include two cell types ; one with lipid droplets and the other without lipid droplets (so called the resting fat storing cells). There were no significant statistical differences between the normal liver and the cirrhotic liver in the number of the fat storing cells, regardless of the presence of lipid droplets.

Fig. 4　Relation between liver consistency and indocyanine green retention rate 15min after intravenous injection of dye (0.5mg/kg).



症例で死亡した症例の多くは腹腔内感染から肝不全に移行した症例であることからも明白である．人の正常肝と硬変肝で肝細胞100個あたりの類洞壁細胞数を比べると，内皮細胞と脂肪摂取細胞の数には差はないがKupffer細胞数は硬変肝で著明に増加（**Table 2**），また，Kupffer細胞の細胞面積および核面積ともに硬変肝で有意に増大していることが形態計測上実証されている[10]．

コンドロイチン硫酸鉄の貪食指数で肝切除後の網内系機能の推移をみると，部分切除ではむしろ機能昂進するが，広範囲切除では逆に低下する[11]．すなわち，肝硬変症例では術前よりKupffer細胞機能は代償性に昂進しているが，広範囲切除後，網内系機能の低下に加えendotoxinの肝からのspill overにより，肝臓を含める多臓器機能不全が発症したり，またKupffer細胞の活性化により肝実質細胞機能が障害され肝不全に移行するものと考えられる．

II．肝癌の病理学的特徴

肝癌には他癌に類をみない病理学的特徴が2つある．その1つは前述した慢性肝疾患の高率な併存であるが，もう1つは門脈を介する肝内転移の形成である[12]．しかもこの経門脈的肝内転移の形成が早期から観察される点が，外科的治療の立場からも重大な問題である．

1．組織学的進展様式

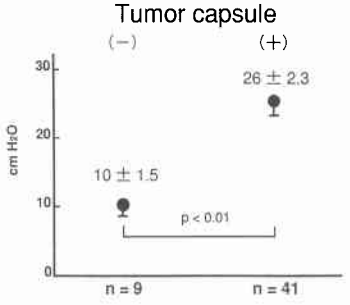
肝癌の切除材料で組織学的に検索すると，3cm以下の癌結節で門脈侵襲（vp）は50%（17/34）に，肝内転移（im）は44.1%（15/34）にすでに認められる[13]．大きさ2cm以下肝癌でも，門脈侵襲および肝内転移はおのおの20%の高い頻度に発見され，顕微鏡的にはすでに進行癌の様相を呈している．

切除可能な段階での肝癌患者は肺その他への遠隔転移はみられず，また，肝門部リンパ節転移は極めてまれである．したがって，肝癌の肝内転移の発生時期は異常に早いといわざるをえない．

2．肝癌の血行動態

肝癌のかくも早い経門脈的肝内進展のメカニズムは何か？　それはこの癌の血行動態の特異性にある．中島[14]は肝癌の剖検肝を用いた脈管構築の研究から，肝癌の栄養血管（輸入）はもちろん肝動脈であるが，流出路が肝静脈でなく，門脈が担っていることを指摘している．我々も切除材料を用いた造影研究で同様の結論に達したが，さらに切除不能肝癌結節内にアドリアマイシンを混ぜた造影剤を経皮経肝的に直接癌腫内に注入すると，注入された造影剤は腫瘍を充満した後，門脈枝内に流出し，肝内の門脈の全枝が造影される[12]．このように肝癌のdraining veinが肝静脈でなく，門脈が担っているという特異な血行動態がこの癌の異常に早い経門脈的肝内転移形成にあずかっているといえ

Fig. 5 Intratumor pressure of encapsulated and non-encapsulated hepatocellular carcinomas. Intratumor pressures of encapsulated nodules are significantly higher than those of non-encapsulated ones.



る．

術中に組織内圧を測定して非腫瘍部と腫瘍部で比較すると，有意に腫瘍部内圧が高く，また，腫瘍部組織内圧を腫瘍被膜形成の有無で比較すると，被膜のないものは平均10cmH_2Oであるのに対し，有被膜例では平均26cmH_2Oと有意に腫瘍内圧は高まり（**Fig. 5**），門脈内に癌細胞が流出しやすい環境にあることが分かる[15]．

III．肝切除術式の工夫

画像診断の進歩とともに切除対象とする肝癌が最近著しく小型化してきたが，小型肝癌が必ずしも肝表面にある訳でなく，むしろ術中超音波を用いてようやくその局在を確認する場合が多い．小範囲の切除に際し，肝臓の脈管解剖を顧慮しない非定型的肝切除術は今世紀中頃，系統的肝切除術式が台頭するまですべて肝実質切離が先行していた．

Tung[16]や Bismuth ら[17]は肝実質切離先行型の広範切除の手技を応用し，切離予定の区域・亜区域を肝表面で marking した後，肝実質を切離しつつ速やかにグリソン系脈管枝根部に到達し，処理することにより，Couinaud[18]の S_4 から S_8 までどの区域も切除可能としている．しかし実際上，肝表面からこれらの肝区域・亜区域の landmark を決定することは困難であり，正確な意味で系統的（anatomic）といえる術式ではない．

著者らは中央2区域切除の経験から，肝右葉の前および後あるいは4つの亜区域に向かうグリソン脈管枝群が予想以上に肝門部に近く，かつ，共通のグリソン鞘に包まれ，その中の脈管を別々に処理する要がなく，必要なグリソン枝群を一括テーピングし，一時的阻血を行い，変色域から所定の肝領域を決定し，切除する方式に到達した[19)~21)]．

Table 3 Recovery rate of tumor cells by operative stages

Operative stage	Recovery rate(%)
1. After opening	0(0/7)
2. During mobilization and rotation	0(0/7)
3. During hilar dissection	71(5/7)
4. During dissection of the liver	57(4/7)
5. Before closing	0(0/7)

1．肝癌の経門脈性進展を考慮した系統的肝切除術式

肝切除術中に担癌門脈枝にカテーテルを留置し，門脈血を経時的に採血し，細胞診を行うことによって，門脈血中に流出した癌細胞を検出することができる．

手術の進行段階別に検出頻度をみると，門脈血中癌細胞の検出は肝門処理から肝切離の段階に集中している[22]（**Table 3**）．

以上述べた肝癌細胞の経門脈性進展の機作を勘案すると，肝癌の手術はたとえ亜区域切除といえども担癌のグリソン系脈管群を先行処理する，いわゆる系統的肝切除が望まれる．

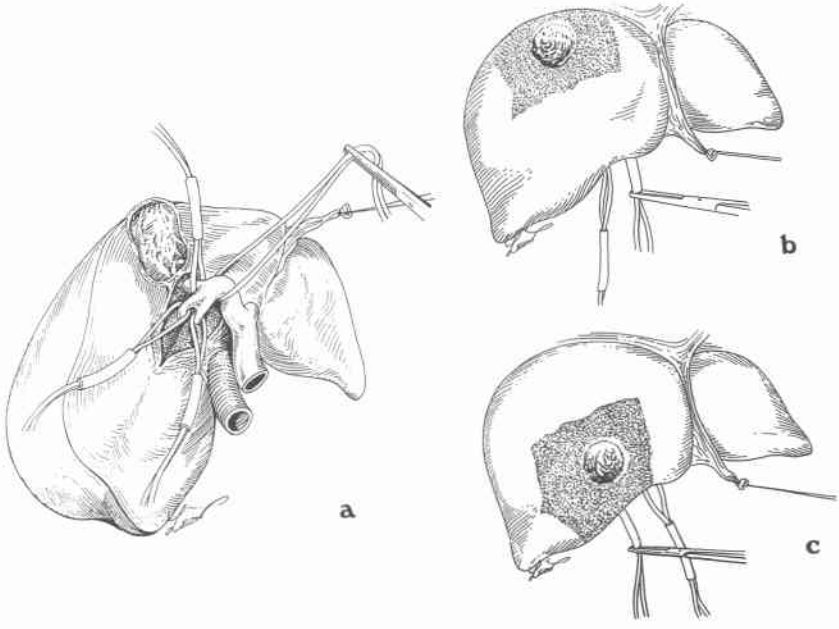
グリソン系脈管は肝門部から各区域一亜区域枝末梢に至るまでに共通の結合織に包まれ，肝門脈管処理に際して，その中に包まれている脈管を個別に処理する必要はない．しかも，区域・亜区域への分枝点は肝門から意外に近い．この解剖学的特徴を利用し，区域あるいは亜区域に向かうグリソン系脈管を肝門で一括テーピングすることができる．おのおののテープを仮遮断し変色領域をマーキングし，区域あるいは亜区域を肝表面でマッピングした後に切除していく．

以上の要領で，単一あるいは複数の区域（亜区域）を正確に切除することができる（**Fig. 6**）．この手術術式の利点は，解剖学的に区域を正確に切除できること，手術操作による癌細胞の門脈内ばらまきを防止できること，脈管の個別処理に比べ肝門操作処理時間を大幅に短縮できること，その他 Pringle[23]あるいは片葉遮断法に比べ血行遮断範囲は縮小され，硬変肝の阻血障害を最小限に軽減しうることである．

2．肝機能温存術式

肝切除術中には，一時的に肝血行を遮断することが多い．利点として出血量の減少があげられるが，一方，阻血障害という短所を伴う．血行遮断時間と肝障害度との関係を肝細胞の壊死率と Mitochondria 動態の面

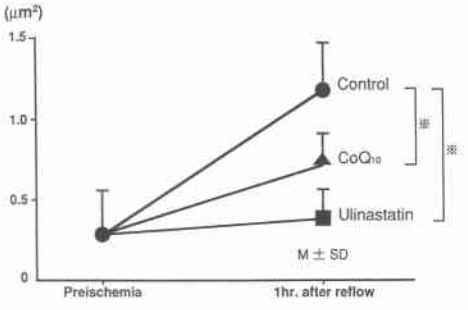
Fig. 6 Fundamental steps of hepatic subsegmentectomy preceded by suprahilar en-bloc ligation of the portal pedicles.
a. Detachment and dislocation of the right portal pedicle and subsequent isolation of segmental and subsegmental pedicles. Each pedicle is encircled with a tourniquet. After test occlusion, the subsegment to be resected is determined. b. The discolored anterior superior subsegment. c. The discolored anterior inferior subsegment.



からみると，阻血時間が30分に留まると，Mitochondria 面積は減少し，その個数が急激に増加する．エネルギー代謝の代償性昂進は旺盛で，細胞壊死率も軽度である．しかし，阻血時間が60分になると，Mt. の分裂が抑制された結果，Mt. 個数の増加は軽度で，逆に肝細胞壊死は高まる．肝組織 ATP の推移からみても，30分の血行遮断では遮断解除後 ATP は速やかに回復するが，正常肝でも60分遮断ではその回復は遅れる[24]．

阻血障害を軽減するには，阻血時間および阻血範囲を縮小することが最も重要であるが，補助的には臓器を冷却することと，細胞保護剤を投与することがあげられる[25]．生体内冷却肝灌流モデルを作成し，細胞保護剤の効果を検討したところ[26]，血行再開後の細胞面積の変化は細胞保護剤を投与しなかったコントロール群では顕著に増加したが，CoQ_{10} あるいは Ulinastatin を投与すると，細胞腫大は抑制され，また，コントロール群でみられた Mt. の腫大も同様に細胞保護剤投与により抑制されていることが示された(**Fig. 7**)．また，電顕形態的にも，類洞構築の破綻の軽減が観察される．

Fig. 7 Liver cell Mitochondria area before one hour in situ cold perfusion and one hour after reflow. Swelling of Mitochondria is significantly suppressed in the groups pretreated with CoQ10 or Ulinastatin.



ICG R_{15}[27]に代表される肝機能面においても，細胞保護剤の投与群では血行再開後にみられる ICG R_{15} の悪化が抑制され，形態的構造保持は肝機能に反映されることが理解できる．肝部分阻血モデルで PGE_1 の保護効果を ICG R_{15} の推移でみても[28]，PGE_1 の阻血に対する

細胞保護効果は明らかである．また，強力な平滑筋収縮作用を有するペプチドとしても最近注目されているエンドセリンは阻血後，肝組織および門脈血中で上昇することが実験的に確かめられたが，これに対する抗エンドセリンの抗体を血行再開前に投与すると阻血による肝障害が抑制されることも明らかとなっている[29]．

以上の実験成績から，阻血後の類洞構造の破綻による微小循環障害は肝冷却と細胞保護剤の投与で軽減されることが明らかとなり，これを臨床応用した．

2）臨床応用

阻血肝の細胞保護を目的として肝を冷却する方法には，低体温麻酔法，表面冷却法，生体内冷却灌流法が代表的な手段としてあげられる．我々は後2者の手段を用いて PGE_1 およびウリナスタチン投与下で肝切除を行う術式を採用している[30]．

生体内冷却灌流法はFortnerら[31]が提唱した全肝灌流法と，我々の開発した肝片葉灌流法[32]に分類される．前者は下大静脈に浸潤あるいは腫瘍塞栓を形成した症例，あるいは巨大な肝腫瘍で大量出血が危惧される症例に適用される．全肝および下大静脈の血行遮断下であるため，Bio-pumpなどを用いた静脈バイパスを設置した方が血行動態的に安定している．門脈うっ滞を防ぐには門脈—静脈バイパスをも加える．側副血行路の発達した肝硬変症例，あるいは小児例ではバイパスは必ずしも必要ではない．灌流ルートは門脈本幹を用いなくても右葉系の切除では肝円索ルート[25]が代用可能であるし，左葉系の切除では，右葉をice slushで表面冷却することも工夫のひとつである．Fortnerら[31]は門脈と肝動脈の2ルートで灌流したが，門脈系ルートのみでも組織温は20～25℃に低下する．

肝腫瘍が右葉の深部で肝静脈に接して存在するような症例では，全肝を灌流せずとも肝右葉のみを選択的に灌流する方法が望ましい．左葉の阻血は回避でき，門脈うっ滞も最小限に留めることができる．障害肝に対しても1時間の連続阻血は安全である．常温下で阻血を加えなかったもの，より短時間の阻血に留まったものと比較しても術後の肝機能障害の程度に有意差はみられない．

このように細胞保護剤の投与と肝冷却により障害肝に対する肝切除術は従来にも増して安全に，かつ少ない出血量で行うことが可能となり，今後症例に応じて適用されるべき術式であると考えられる．

IV．遠隔成績

肝癌の治療法は，15年前までは手術に限定されていたが，その後，カテーテルによる経肝動脈的エンボリゼーションが開発され，さらにUSガイド下エタノール注入も有力な治療のひとつに数えられるようになってきた．これら3つの治療法にはそれぞれ長所と短所があり，慢性肝疾患の重症度および病態に応じ，最良の治療法または最適の組み合わせを選択しなければならない．

肝癌の2大特徴は，慢性肝疾患の合併と早期からおこる経門脈的進展であるが，前者は，切除範囲の縮小を，後者はその拡大と全く相反することを要求している．この二律背反のジレンマを外科は背負い，手術適応を決定し，また，その遠隔成績は他の治療法に比べ良好でなければならない．

1）予後決定因子

肝癌切除後の遠隔成績に及ぼす予後因子の重みをCoxの比例バザードモデルで解析すると，門脈侵襲度，肝内転移度という従来から指摘されている腫瘍の進行度[32]と，生物学的悪性度を評価する核DNA量[33]の3つの因子が有意に重みのある予後因子であった．

DNA ploidyのパターン別に5年生存率を比較すると，diploidy癌はaneuploidy癌に比べて有意に良好である．

5年以上生存した70人の患者の背景を検討すると，核DNA poidyパターンではdiploidy癌が全体の89%と大半を占め，また門脈侵襲・肝内転移度では76%が肉眼的にそれらを伴っていないものであり，これらが予後を決定する重要な因子であることが分かる．

DNA ploidyと切除により得られた治癒度の両面から10年生存率を見ると（**Fig. 8**），5年の時点までは，

Fig. 8 Tumor DNA content in patients with curative and non-curative resections and survival rates. C : curative NC : non-surative

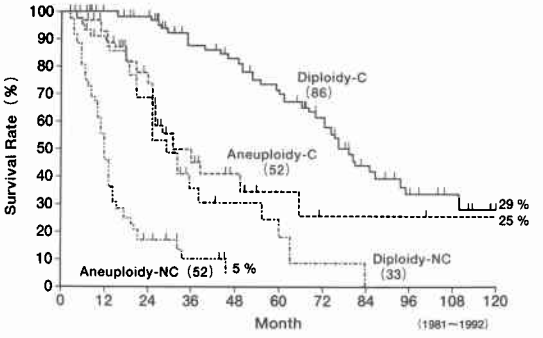
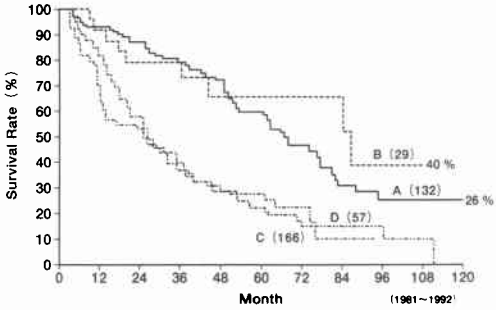


Fig. 9 Survival rates compared by the tumor growth pattern.
A: single nodular type, B: mutinodular type (multicentric growth), C: nodular growth with extranodular spreads, D: multinodular fused type



治癒切除の diploidy 癌が最も良好，次いで治癒切除の aneuploidy 癌と非治癒切除の diploidy 癌が並び，最も不良であったのは非治癒切除に終わった aneuploidy 癌であった．しかし，10年の時点では，治癒切除の diploidy 癌と aneuploidy 癌の予後はほぼ同等であり，10年という長期的視点に立った場合，切除の根治性が最も重要な因子であった．非治癒切除の予後は切除不能肝癌に対して行った肝動脈結紮術後の予後と同等であることはすでに報告してきた[34]．この他，肝癌の大きさ，肉眼形態，切除範囲[32]，慢性肝疾患の重症度も予後を左右する因子であるが，これらの予後因子としての重みは上記した3因子に比べると少ない．性，HBsAg の有無は切除予後に影響を与えていない．

2）手術適応と遠隔成績

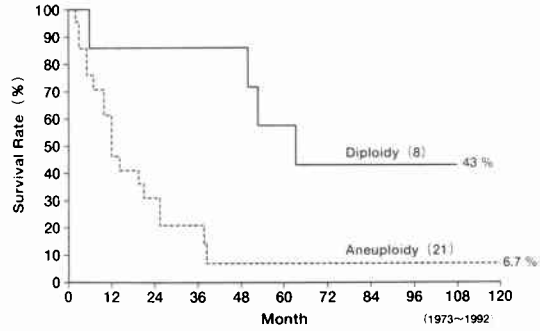
予後因子の重みの解析により，門脈侵襲および肝内転移のないものが良好な予後を示していることから，これらの条件を満足し，切除の安全性が得られた単結節型肝癌症例は切除の絶対適応である[35]．

肉眼形態別に予後を比較すると（**Fig. 9**），単結節型が被膜外に増殖した単結節周囲増殖型や多結節癒合型に比べ良好な予後であることは，予想に違わないが，多中心性発育をとった多結節型は，単結節型に劣らず予後が良好である．

このことから，多中心性発癌結節は，おのおのの結節に対して治癒的切除が可能な場合は多区域切除が適応となる．

癌結節が複数個みられる場合，肝内転移によるものか，多中心性発育によるものかを鑑別しなければならない．いずれか，あるいは両方の結節が高分化型肝癌で占められている場合，多中心性発生と診断できるが，

Fig. 10 Survival rates of advanced HCCs exceeding 10cm in size compared by tumor DNA content

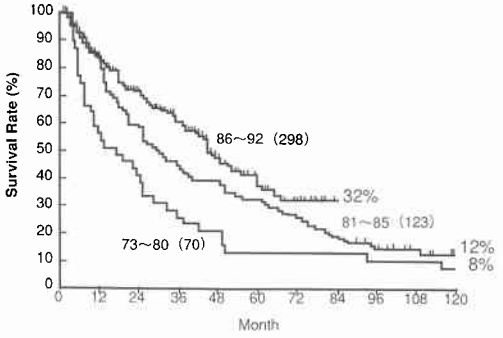


DNA ploidy のパターンからもある程度の診断が可能である．肝内転移結節と主結節は例外なく DNA ploidy が一致しているが，多中心性発癌を疑う結節は31%の割合で不一致である．例えば，一方が diploidy で，片方が aneuploidy の場合，共に aneuploidy であるが DNA index が異なる場合では多中心性発生例と診断できる．従来は，解剖学的に離れて同程度の大きさの結節が存在し，かつ，おのおのに門脈侵襲のない場合，多中心性発癌と診断していたが，現在では病理学的，生物学的な解析を加えた上で，より正確な診断が可能となっている．

肝癌の大きさは予後因子のひとつであるが，前述したごとく，手術適応，予後に対して決定的な重要性を有していない．小さい肝癌でも門脈侵襲性の強いもの，aneuploidy のものでは肝内転移をきたしやすく，逆に，大型結節でも単結節型のもの，diploidy のものは予後が良好である[34]．10cm 以上の大型肝癌で diploidy のものは aneuploidy のものに比べ有意に良好な予後を示している（**Fig. 10**）．大型でかつ門脈腫瘍栓を有し，aneuploidy のものでは1年以上の生存例はみられない．画像診断である程度，腫瘍の発育様式，悪性度を推測し，予後の推定が可能であるが，術前に腫瘍生検を行い，生検材料から DNA の ploidy パターンを知り，手術適応決定の参考材料とすることもできる[36]．

過去20年間に切除した肝癌症例の all over の予後を年代別に3期に分けてみると（**Fig. 11**），徐々にではあるが，着実に向上している．ことに最近7年間に切除した300例近い症例では，5生率45%，7生率32%と，約半数近い症例が5年生存，3分の1が7年生存を得るようになっている．

Fig. 11 Survival rates compared by the time of hepatectomy.



"Resection should not be done for tumors occurring in chirrhotic livers unless it is necessary to control hemorrhage"

これはFoster and Berman[37]が1974年，全世界のliver tumor surveryを行ってまとめた著書"Solid liver tumor"の中の成人肝癌の章の結びの言葉である．その根拠として，Asian cirrhotic liverに発生した肝癌の5生率がわずか7％，手術死亡率の半分に過ぎないことを挙げている．我々が肝癌治療に取り組みはじめた当時は，これが世界の常識であったが，それから15年，我国の肝癌治療研究は長足の進歩をとげ，当時の常識は今や全く過去のものになった．

しかしながら，ウイルス性慢性肝炎，肝硬変の進行，あるいは多中心性発癌など，肝癌患者のかかえる宿命的な難問は行く手に厳然と立ちはだかり，今後21世紀に向かい，更なる研究の積み重ねが必要とされる．

文　献

1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第9報—．肝臓　32：1138—1147，1991
2) Rollo FD, Deland FH: The determination of liver mass from radionuclide images. Radiology 91: 91: 1191, 1968
3) Arimizu N, Kakehi H, Morris AC et al: Area scanning for quantitative measurement of radioactivity in internal organs. International Atomic Energy Agency Medical radioisotope scintigraphy. Vol 1. Universal Publishing & Distributing Corp, New York, 1968, p563—663
4) Stone HH, Long WD, Smith RB et al: Physiologic considerations in major hepatic resections. Am J Surg 117: 78—84, 1969
5) Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N et al: Prediction of the safe limit of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. Surgery 95: 586—591, 1984
6) Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K et al: A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy Liver failure. Ann Surg 200: 658—663, 1984
7) Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A et al: Consistency of Human Liver. J Surg Res 39: 192—198, 1985
8) 加藤啓年，山中若樹，岡本英三：ICG Rmax測定法の問題点とその臨床的意義．日消外会誌　26：984—991，1993
9) Biozzi G, Stiffel C: The physiopathology of the reticuloendothelial cells of the liver and spleen. Prog Liver Dis 2: 166—191, 1965
10) 藤原史郎：ヒト硬変肝におけるKupffer細胞の形態学的および組織計測学的研究．兵庫医大医会誌　10：121—132，1985
11) 山中若樹，岡本英三：肝癌切除後の患者管理．菅原克彦，戸部隆吉 編．臨床肝癌4．講談社，東京，1989, p71—84
12) 岡本英三，豊坂昭弘：肝細胞癌の門脈侵襲と遠隔成績．服部　信 編者．ウイルス肝炎から肝細胞癌へ．癌と科学療法社，東京，1984, p506—518
13) 光信正夫，岡本英三：肝細胞癌進展様式．肝・胆・膵　21：171—176，1990
14) Nakashima T: Vascular changes and hemodynamics in hepatocellular carcinoma. Edited by Okuda K, Peters RL. Hepaticellular carcinoma. Wiley, New York, 1976, p169—203
15) 田中恒雄，岡本英三，山中若樹ほか：肝細胞癌の腫瘍内圧に関する検討．日外会誌　94(臨増)：169，1993
16) Tung TT: Left hemihepatectmies by the intrapaenchymatous vascular ligature technique. Liver Surg Edited by Calne RY. Piccin Medical Books, Padua, 1982, p47—59
17) Bismuth H: Surgical anatomy and anatomical surgery of the Liver. World J Surg 6: 3—9, 1982
18) Couinaud C: Le Froite Etudes anatomiques et chirurgicales. Masson, Paris, 1957
19) 岡本英三：肝癌に対する肝切除術—グリソン系脈管処理を先行する系統的区域・亜区域切除の提唱—．消外セミナー　23：229—241，1986
20) 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. Neoplasms of the Liver. Springer Verlag, Tokyo, 1987, p353—365
21) Okamoto E, Yamanaka N: Anatomical resec-

tion of the right hepatic subsegments preceded by suprahiler ligation of the portal pedicles. Edited by Tobe T, Kameda H, Okudaira M et al. Primary liver cancer in Japan. Springer-Verlag, Tokyo, 1992, p229—234
22) Yamanaka N, Okamoto E, Fujihara S et al: Do the tumor cells of hepatocellular carcinomas dislodge into the portal renous stream during hepatic resection? Cancer 70: 2263—2267, 1992
23) Pringle JH: Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. Ann Surg 48: 541--549, 1908
24) 笹瀬信也, 岡本英三：肝阻血後の機能的・形態的開腹過程に関する実験的研究. 日消外会誌　11号別刷, 1988
25) 山中若樹, 岡本英三, 藤原史郎ほか：肝冷却と細胞保護剤を使用下肝細胞機能温存肝切除術. 日外会誌　94：259—268, 1993
26) 古川一隆, 山中若樹, 岡本英三：In vivo 低温肝肝灌流後の肝阻血障害に対する Co-enzyme Q_{10}ならびに Ulinastatine の細胞保護効果に関する検討. 日消外会誌　26：193—202, 1993
27) 山中若樹, 岡本英三, 藤原史郎ほか：阻血肝の viasility 判定における ICG 検査の有用性. 薬理と治療　20：173—180, 1992
28) Yamanaka N, Okamoto E, Furukawa K et al: Hepatoprotection by PGE, from ischemic injury. Edited by Tobe T, Kawai K, Kitajima M et al. Cytoprotection and Cyto-biology. vol 8. Kanishobou, Tokyo, 1990, p211—220
29) 河村英輔, 岡本英三, 義中若樹ほか：肝阻血及び門脈うっ滞に伴う Endothelin 産生病態に関する実験的研究. 日外会誌　94(臨増)：115, 1993
30) Yamanaka N, Okamoto E, Furukawa K et al: Hepatic resection of the cirrhotic liver using in site isolated hemihepatic hypothermic perfusion and hepato protective agents. Edited by Yunoki K. Hytoprotection and Cytobiology. vol 9. Excerpta Medica, Tokyo, 1992, p110—114
31) Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW et al: Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. Ann Surg 180: 644—652, 1974
32) Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A et al: Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. Gann Monogr Cancer Res 38：193—201, 1991
33) Fujimoto J, Okamoto E, Yamanaka N et al: Flow cytometric DNA analysis of hepatocellular carcinoma. Cancer 67：939—944, 1991
34) Okamoto E, Yamanaka N, Fujimoto J et al: The role of surgery in the treatment of hepatocellular carcinomas. Gann Monogr Cancer Res 38：193—201, 1991
35) 岡本英三, 山中若樹：肝癌診療マニュアル. 医学書院, 東京, 1992
36) 藤元治朗, 岡本英三, 山中若樹ほか：核 DNA 解析よりみた肝細胞癌の治療方針. 日外会誌　92：1307—1311, 1991

Advances in Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma Over the Last 20 Years

Eizo Okamoto
First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

In the 20 years since the establishment of our Department of Surgery in 1973, 551 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) have been treated by hepatectomy. Based on this experience results of clinical as well as basic studies on the pathogenesis of HCC and its surgical treatment have been accumulated. Approximately 90% of patients with HCC in Japan are associated with liver cirrhosis or precirrhotic chronic hepatitis, resulting in a high mortality rate after hepatectomy. A multiple regression equation predicting the safety limits of hepatectomy in patients with compromised liver function was devised at the end of 1980, after which the mortality rate for posthepatectomy liver failure fell rapidly to almost 0%. Since then, we have clarified that not the hepatic vein but the portal vein bears the draining system for HCC and that tumor hemodynamics together with elevated intratumoral pressure lead to the early development of intrahepatic metastasis. Based on these observations, we devised a new technique of anatomical segment- or subsegmentectomy preceeded by hilar ligation of portal pedicles. Portal vein invasion, intrahepatic metastasis and DNA ploidy patterns of HCC as well as the curability of applied hepatectomy were the cardinal factors that influenced the 5-year survival rate. However, curability itself was the main factor that influenced 10-year survival rate.

Reprint requests: Eizo Okamoto　First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine
1-1 Mukogawacho, Nishinomiya, 663 JAPAN