

肝細胞癌と他臓器癌との重複癌の検討

島根医科大学第2外科

大岩 寛治 永末 直文 河野 仁志 林 貴史
内田 正昭 山野井 彰 竹本 好成 槇野 好成
小野 隆司 林 順子 中村 輝久

肝細胞癌(以下、肝癌)182例中、17例(9.3%)に他臓器癌20病変が併存していた。同時性は7例、異時性は10例で、異時性の10例中9例が他臓器癌の治療後に肝癌が診断された。他臓器癌のなかでは胃癌が最も多かった(52.9%)。重複肝癌患者の平均年齢は65.0歳で通常の単独肝癌患者のそれは61.0歳であった($p=0.087$)。また、異時性重複癌患者の平均年齢(68.1歳)は同時性重複癌のそれ(60.6歳)よりも有意に高かった($p<0.05$)。輸血歴の頻度は異時性で70.0%、同時性で28.6%であった($p=0.092$)。17例中、両癌とも根治切除できたのは11例(64.7%)であった。根治切除できたものの5年生存率は34.1%で、全肝癌根治切除例と比べて大差なく、根治切除の適応があれば積極的な治療を試みるべきと考えられた。

Key words: hepatocellular carcinoma, extrahepatic primary cancer, multiple primary cancer

はじめに

近年、高齢者の増加と癌の診断および治療法の進歩にとまらぬ、同時性あるいは異時性に発見される重複癌症例は増加している。今回、当科で経験した肝細胞癌と他臓器癌との重複癌(以下、重複肝癌)17症例20病変について、若干の文献の考察を加えて報告する。

対象および方法

1986年4月から1992年3月までに当科に入院した肝細胞癌(以下、肝癌)例は182例であった。このうち他臓器癌重複例は17例であり、これらについて種々の臨床病理学的検討をおこなった。重複癌の定義はWarrenら¹⁾の定義に従った。すなわち、1) 個々の腫瘍は明らかな悪性像を呈する。2) 個々の腫瘍は別個に存在する。3) 一方の腫瘍は他方からの転移であることを除外されなければならない。また、2つの癌の診断が1年未満の間隔でなされたものは同時性重複癌に含めた。生存率は肝癌の手術日を起点としてKaplan-Meier法で算出し、generalized Wilcoxon testで比較した。2群間の検定にはStudentのt検定または χ^2 検定を用い、 $p<0.05$ をもって有意差とした。肝癌の根治切除の定義は原発性肝癌取扱い規約²⁾の治癒切除に相対的非治癒切除を含めたもの、すなわち、肉眼的に癌病巣の

すべてを除去しえたものとした。

結果

1) 重複肝癌17例の内訳

原発性肝癌182例のうち、他臓器癌重複は17例(9.3%)であった。その内訳は同時性2重複が6例、異時性2重複が8例、同時性3重複、異時性および同時性3重複、異時性3重複がそれぞれ1例の計20病変であった。

2) 肝癌と他臓器癌の組み合わせおよび診断時期

17症例20病変中、同時性は8病変であり、異時性12病変中11病変が肝癌の発症に先行していた。重複した癌は胃癌が最も多く9例52.9%(20病変中では45.0%)で、結腸癌4例、肺癌3例で、直腸癌、子宮癌、喉頭癌、肝原発性外生形質細胞腫がそれぞれ1例ずつであった(Table 1)。

3) 単独肝癌と重複肝癌との比較

単独肝癌165例と重複肝癌17例を比較した。平均年齢は単独肝癌61.0歳に対して重複肝癌65.0歳であった($p=0.087$)。輸血歴の頻度は単独肝癌の29.8%に対して重複肝癌では52.9%であった($p=0.052$) (Table 2)。

4) 同時性重複肝癌と異時性重複肝癌との比較

同時性7例と異時性10例を比較した。平均年齢は同時性60.6歳に対して異時性68.1歳と、異時性で有意に高かった($p=0.021$)。輸血歴の頻度は同時性28.6%に

Table 1 Extrahepatic primary cancers associated with hepatocellular carcinoma (HCC)

Extrahepatic cancer	Synchronous	Metachronous	(pre*, post**)	Total(%)
Gastric cancer	5	4	(4, 0)	9(45.0)
Colon cancer	1	3	(3, 0)	4(20.0)
Lung cancer	0	3	(2, 1)	3(15.0)
Rectal cancer	0	1	(1, 0)	1(5.0)
Uterine cancer	0	1	(1, 0)	1(5.0)
Laryngeal cancer	1	0		1(5.0)
Plasmacytoma	1	0		1(5.0)
Total	8	12	(11, 1)	20

*HCC was diagnosed after treatment of extrahepatic primary cancer.

**Extrahepatic primary cancer was diagnosed after treatment of HCC.

Table 2 Comparison between single HCC and HCC with multiple primary cancer (MPC)

Background factor	single HCC (n=165)	HCC with MPC (n=17)
Average age(yr)	61.0±9.2	65.0±6.9 (p=0.087)
Male : female	4.3 : 1	4.6 : 1 (p=0.909)
Liver cirrhosis(%)	74.2	68.8 (p=0.634)
Child's classification C (%)	10.4	5.9 (p=0.557)
HBs-Ag positive(%)	25.6	23.5 (p=0.850)
Past history of blood transfusion(%)	29.8	52.9 (p=0.052)

Table 3 Comparison between synchronous MPC and metachronous MPC

Background factor	synchronous MPC (n=7)	metachronous MPC (n=10)
Average age(yr)	60.6±7.4	68.1±4.7 (p=0.021)
Male : female	6 : 1	4 : 1 (p=0.761)
Liver cirrhosis(%)	85.7	55.6 (p=0.197)
Child's classification C (%)	0	10.0 (p=0.389)
HBs-Ag positive(%)	28.6	20.0 (p=0.682)
Past history of blood transfusion(%)	28.6	70.0 (p=0.092)

対して異時性70.0%であった (p=0.092) (Table 3).

5) 同時性重複肝癌の臨床的特徴

7症例中, Case 2, 3, 4, 5の4例では, 胃癌などの癌の肝転移の術前精査中に肝癌が発見された。また Case 7では肝癌の術前検査として胃潰瘍や食道静脈瘤の精査中に胃癌が発見された。Case 1, 6では, 肝癌と胃癌がほぼ同時別個に診断された。腫瘍マーカーでは,

血清 α -fetoprotein (AFP) 値陽性 (20ng/ml 以上) は 7例中6例(85.7%), 血清 carcinoembryonic antigen (CEA) 値陽性 (5ng/ml 以上) は 7例中2例 (28.6%) であった (Table 4).

6) 異時性重複肝癌の臨床的特徴

10症例中, Case 4の1例だけが肝癌が他癌 (肺癌) に先行しており, 残り9例では肝癌が後に発見された。Case 6は結腸癌術後15年目に肝癌が発症し, その術前検査中に偶然胃癌も発見された。7例に輸血の既往があり, うち Case 1は子宮癌放射線療法中の貧血に対して輸血を受け, Case 2, 3, 5, 8は肝癌以外の第1癌手術時に輸血を受けていた。また Case 1, 2, 5の3例は第1癌治療に関連して輸血後肝障害を起こしていた。1990年以降測定するようになった HCV-Ab は 6例中5例 (83.3%) が陽性であった (Table 5).

7) 重複肝癌の治療

同時性2重複癌6例のうち4例では両癌とも根治切除できたが, 2例では他癌は根治切除できたが肝癌は姑息切除にとどまった。

異時性2重複癌8例のうち6例では両癌とも根治切除できたが, 残り2例のうち1例では, 第1癌 (子宮癌) には放射線療法のみを, 第2癌 (肝癌) には多発性のため姑息切除と肝動脈挿管を行い, 他の1例では, 第1癌 (肝癌) は根治切除できたが第2癌 (肺癌) は胸壁浸潤のため切除不能となった。

3重複癌のうち同時性の1例では, 大腸癌と胃癌は根治切除できたが肝癌は多発性のため肝動脈挿管にとどまった。異時性および同時性の1例では, 第1癌 (大腸癌) も第2癌 (肝癌, 胃癌) も根治切除できた。異時性の1例では, 第1癌 (肺癌) と第2癌 (胃癌) は根治切除できたが第3癌 (肝癌) は多発性のため手術

Table 4 Clinicopathological feature of synchronous MPC

Case	Age	Sex	Extrahepatic cancer	First cancer	* ¹⁾ P.H. of * ²⁾ liver disease	* ¹⁾ P.H. of transfusion	HBs-Ag	AFP	CEA
1	50	F	Gastric cancer	Gastric cancer and HCC	3yr. ago	(+) 17yr. ago	(-)	(+)	(-)
2	60	M	Plasmacytoma	Plasmacytoma	4yr. ago	(+)	(+)	(-)	(-)
3	63	M	Gastric cancer	Gastric cancer	4yr. ago	(-)	(-)	(+)	(-)
4	60	M	Laryngeal cancer	Laryngeal cancer	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
5* ³⁾	73	M	Gastric cancer Colon cancer	Gastric cancer	3yr. ago	(-)	(-)	(+)	(+)
6	54	M	Gastric cancer	Gastric cancer and HCC	8yr. ago	(-)	(-)	(+)	(-)
7	64	M	Gastric cancer	HCC	6yr. ago	(-)	(-)	(+)	(+)

*¹⁾P.H. indicates past history. *²⁾Liver disease indicates chronic hepatitis, liver fibrosis, and liver cirrhosis. *³⁾Synchronous triple cancer

Table 5 Clinicopathological feature of metachronous MPC

Case	Age	Sex	First cancer	Second cancer	* ¹⁾ Interval	* ²⁾ P.H. of transfusion	* ²⁾ P.H. of * ³⁾ liver disease	HBs-Ag	HCV-Ab	AFP	CEA
1	61	F	Uterine cancer	HCC	6yr.	(+) 4yr. ago	4yr. ago	(+)		(+)	(-)
2	66	M	Gastric cancer	HCC	25yr.	(+) 25yr. ago	25yr. ago	(+)		(+)	(+)
3	66	M	Gastric cancer	HCC	25yr.	(+) 25yr. ago	(-)	(-)		(-)	(+)
4	69	M	HCC	Lung cancer	1yr.	(+) 30yr. ago	2yr. ago	(-)		(+)	(-)
5	70	M	Rectal cancer	HCC	10yr.	(+) 10yr. ago	3yr. ago	(-)	(+)	(-)	(+)
6* ⁴⁾	69	M	Colon cancer	HCC Gastric cancer	15yr.	(+) 35yr. ago	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
7	79	F	Colon cancer	HCC	8yr.	(-)	40yr. ago	(-)	(+)	(-)	(-)
8* ⁵⁾	66	M	1)Lung cancer 2)Gastric cancer	3)HCC	21yr.	(+) 21yr. ago	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
9	65	M	Colon cancer	HCC	3yr.	(-)	30yr. ago	(-)	(+)	(+)	(-)
10	70	M	Lung cancer	HCC	2yr.	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)

*¹⁾Interval of diagnosis between first cancer and second cancer.

*²⁾P.H. indicates past history. *³⁾Liver disease indicates chronic hepatitis, liver fibrosis, and liver cirrhosis.

*⁴⁾Metachronous+synchronous triple cancer. *⁵⁾Metachronous triple cancer

不能であった。

8) 重複肝癌の転帰

肝癌に対して切除術が施行されたのは、同時性7例中 Case 1, 2, 3, 4, 6, 7の6例(85.7%)、異時性10例中 Case 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10の9例(90.0%)で同時性、異時性に差はなく、根治切除できたのは、同時性では Case 1, 3, 4, 7の4例(57.1%)、異時性では Case 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10の8例(80.0%)

と、これも両者に差はなかった。両癌に対して根治切除が施行されたのは、同時性7例中 Case 1, 3, 4, 7の4例(57.1%)、異時性10例中 Case 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10の7例(70.0%)で、両者に差はなく、全体では64.7%であった。

術死は4例あった。このうち肝癌切除の手術死亡は3例で、同時性6例中 Case 2, 6の2例(33.3%)、異時性9例中 Case 7の1例(11.1%)で同時性、異時性

に差はなかった。その内訳は、同時性の Case 2では肝原発髄外性形質細胞腫に対して肝左葉外側区域切除を行い、肝癌に対して2期的にS7~8区域切除を行ったが、術後12日目に肝不全で死亡した。同時性の Case 6では1期的に胃癌には胃切除、肝癌にはS6部分切除を行ったが、術後19日目に出血で死亡した。異時性の Case 7では第1癌の大腸癌に対しS状結腸切除、第2癌の肝癌に対してS7核出術を施行したが、術後28日目に肝不全で死亡した。肝癌非切除の術死1例は同時性の Case 5で、肝癌には切除不能のため肝動脈挿管のみを行い、胃癌に対して胃切除、大腸癌に対してS状結腸切除を1期的に施行したが、術後29日に adult respiratory distress syndrome (ARDS) で死亡した。

重複肝癌17例の肝癌手術後の生存率は、1年生存率62.5%、3年生存率44.6%、5年生存率22.3%であった。このうち両癌に対して根治切除が行われた11例では、1年生存率81.8%、3年生存率68.2%、5年生存率34.1%であった。これは単独肝癌の根治切除後の生存率86.4%、63.5%、36.3%と差はなかった。一方、非根治切除の6例では、1年生存率20.0%で、2年以上の生存はなかった。前者の生存率が後者よりも有意に良好であった ($p < 0.01$) (Fig. 1a)。また同時性重複肝癌7例の生存率は1年生存率42.9%、3年生存率42.9%、5年生存率21.4%であり、異時性重複肝癌の生存率は1年生存率77.7%、3年生存率46.6%で有意

Fig. 1a Survival curves in patients with HCC associated with extrahepatic primary cancer

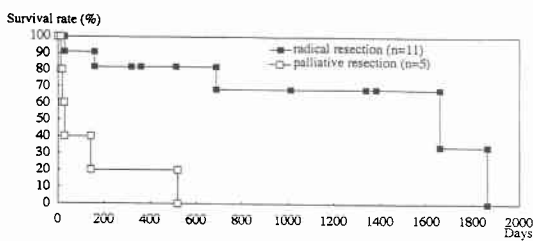
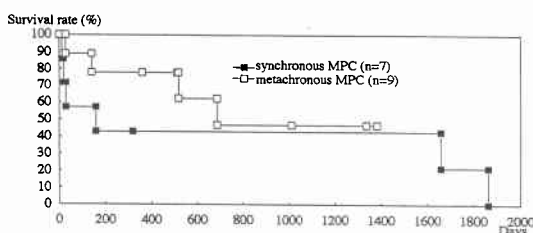


Fig. 1b Survival curves in patients with HCC associated with extrahepatic primary cancer



差はなかった (Fig. 1b)。

考 察

重複肝癌の頻度について、Shah ら³⁾は剖検5,680例中、原発性肝癌は69例(1.2%)で、そのうち重複肝癌は10例(14.5%)であったと報告している。わが国では中島ら⁴⁾が剖検5,549例中、原発性肝癌は439例(7.9%)で、そのうち重複肝癌は32例(7.3%)と報告している。臨床例では、原発性肝癌における重複肝癌の頻度は同時性異時性を併せて、Lin ら⁵⁾は2.1%、笹瀬ら⁶⁾は6.2%、三好ら⁷⁾は8.1%、吉川ら⁸⁾は13.8%、Takayasu ら⁹⁾は8.4%、Kobayashi ら¹⁰⁾は3.0%と報告している。

重複した他臓器癌は、Shah ら³⁾によると10例中5例が大腸癌であったが、わが国では胃癌が最も多く、笹瀬ら⁶⁾65.2%、三好ら⁷⁾50.0%、吉川ら⁸⁾75.0%、Takayasu ら⁹⁾29.7% (ただし、他臓器癌病変数中に占める割合)と報告されており、自験例でも52.9% (他臓器癌病変数中では45.0%)であった。これはわが国では胃癌の罹患率が高いためと思われる。

重複肝癌の平均年齢は、笹瀬ら⁶⁾は64.0歳、三好ら⁷⁾は69.5歳 (同時性69.0歳、異時性67.5歳)、Takayasu ら⁹⁾は63.6歳と単独肝癌よりも高齢であると報告している。自験例では重複肝癌65.0歳、単独肝癌61.0歳であった ($p = 0.087$)。また異時性の平均年齢は68.1歳で同時性の60.6歳よりも高値であった ($p = 0.021$)。このことは、胃癌などの第1癌の治療後長期生存したものに、第2癌としての肝癌が発症したことを示している。

重複肝癌の男女比は Takayasu ら⁹⁾は7.3 : 1、三好ら⁷⁾は同時性はすべて男性、異時性は5 : 1と単独肝癌よりも男性の比率が高かったと報告しているが、逆に Lin ら⁵⁾は2 : 1、笹瀬ら⁶⁾は3.6 : 1と女性の比率が高かったと報告している。自験例では重複肝癌は単独肝癌と差はなかった。

重複肝癌における肝硬変併存率は、笹瀬ら⁶⁾は56.3%、Takayasu ら⁹⁾は57.6%と単独肝癌よりも低値と報告しているが、自験例では単独肝癌74.2%、重複肝癌68.8%で差はなかった。なお Child 分類 C の頻度でも単独肝癌10.4%、重複肝癌5.9%と差はなかった。

三好ら⁷⁾は同時性重複肝癌7例のうち、胃癌4例はすべて先に診断された肝細胞癌の術前検査として胃潰瘍、食道静脈瘤の精査中に発見されたとしているが、自験例では、胃癌などの先行する癌で肝転移の術前精査中に偶然、肝癌が発見されたのが7例中4例と多

かった。残り3例中1例は肝癌が先に、他の2例は肝癌と胃癌がほぼ同時別個に診断された。またAFPが85.7%に陽性だった。一般に癌の診断に際しては、一連の腫瘍マーカーの検索にAFPを含めることは有用と思われた。

異時性重複肝癌では、肝癌発症前に他臓器癌が先行するものが多く、三好ら⁷⁾では6例中すべて(100%)、吉川ら⁸⁾では13例中11例(84.6%)、自験例でも10例中9例(90.0%)であった。このことは一般に肝癌の予後が不良なので、第2癌の発症を見るに至ることが少ないからではないかと考えられる。肝癌を第1癌とする異時性重複肝癌の両癌切除例は高見ら(1984)¹¹⁾の報告が初めてであるが、この例では肝癌切除後4年11か月で胃癌(Borrmann 4型)が発症し胃全摘後1年7か月で死亡している。その後、同グループの吉川ら⁸⁾が追加報告した1例も胃癌(Borrmann 3型)で、胃切除後3か月で死亡している。われわれの1例は、1年前の肝癌は根治切除できたものの第2癌は肺癌で胸壁に浸潤していて切除不能であった。肝癌を第1癌とする異時性重複肝癌は前述したように肝癌の予後がよくないので頻度は低い、それでもこのように第2癌の発見が遅れて進行癌のことが多い。

市川ら¹²⁾は、胃癌手術時輸血例の、10年以降の肝癌発生数は期待数の4.7倍と高率であったと報告している。自験例では輸血歴の頻度は同時性28.6%、異時性70.0%であった($p=0.092$)。また肝癌以外の第1癌治療に関連して輸血後肝障害を起こしたものが輸血例7例中3例いた。しかし、HBs-Ag陽性は同時性28.6%、異時性20.0%と差はなかった。第2癌を肝癌とする場合はむしろ非A非B型肝炎ウイルスの関与が大きいのではないかとと思われる。

1973年以来、輸血製剤のHBs-Agスクリーニングが実施されるようになって輸血後B型肝炎は減少した。現在、輸血後肝炎のほとんどは非A非B型肝炎であり、高率に慢性化して肝癌に移行するといわれている。小林ら¹³⁾は輸血から肝硬変に至るまでの平均期間は18.3年、肝癌に至る期間は23.7年と報告している。1989年5月にアメリカChiron社からC型肝炎ウイルスに対するC100-3抗体が発表されて以来、われわれも1990年からHCV-Abを測定するようにしている。測定6例中HCV-Ab陽性は5例であったが、3例は輸血歴のないものであったことから輸血以外からの感染にも注意する必要がある。

重複肝癌におけるわれわれの両癌根治切除率は

64.7%であり、これは一般の肝癌根治切除率¹⁴⁾¹⁵⁾70.5~81.3%よりも低値であった。また、われわれの重複肝癌における肝癌切除例中の手術死亡率は20.0%で、一般の肝癌手術死亡率¹⁴⁾¹⁵⁾5.5~6.0%よりも不良であった。この20.0%という値は高値で、重複肝癌の治療では手術侵襲が過度にならないように注意すべきである。しかし、術死を含めた術後生存率は、根治切除では5年生存率34.1%で、全肝癌根治切除例¹⁴⁾¹⁵⁾の30.0~37.2%と比べても大差なかった。重複肝癌でも、手術適応があれば根治切除を目的とした積極的な治療が必要と思われる。

文 献

- 1) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors, a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16: 1358-1414, 1932
- 2) 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
- 3) Shah IA, Alfsen GC: Multiple primary malignant tumors involving the liver. *Arch Pathol Lab Med* 108: 315-317, 1984
- 4) 中島敏郎, 神代正道, 杉原茂孝ほか: 原発性肝癌の病理形態的研究—肝細胞癌と重複癌。久留米医学会誌 47: 548-558, 1984
- 5) Lin DY, Liaw YF, Wu CS et al: Hepatocellular carcinoma associated with second primary malignancy. *Liver* 7: 106-109, 1987
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 吉川 澄, 三方彰喜, 井上正宏ほか: 原発性肝癌と他臓器癌との重複癌症例の検討。癌の臨 36: 23-28, 1990
- 9) Takayasu K, Kasugai H, Ikeya S et al: A clinical and radiologic study of primary liver cancer associated with extrahepatic primary cancer. *Cancer* 69: 45-51, 1992
- 10) Kobayashi Y, Arimoto H, Watanabe S: Occurrence of multiple primary cancer at the National Cancer Center Hospital, 1962-1989. *Jpn J Clin Oncol* 21: 233-251, 1991
- 11) 高見 宏, 吉川 澄, 伊藤 篤ほか: 異時性肝胃重複癌の1例。日消外会誌 17: 1603-1606, 1984
- 12) 市川 長, 岩永 剛, 谷口健三ほか: 胃と他臓器との重複癌—一人・年法を用いた解析—。日癌治療会誌 19: 2157-2167, 1984
- 13) 小林健一, 田中延善, 鶴浦雅志ほか: 輸血既往と肝

- 硬変・肝癌. 肝・胆・膵 17 : 985—989, 1988
- 14) Nagasue N, Yukaya H: Liver resection for hepatocellular carcinoma: result from 150 consecutive patients. *Cancer Chemother and Pharmacol* 23(Suppl) : S78—S82, 1989
- 15) 竹本好成, 永末直文, 河野仁志ほか: 原発性肝細胞癌根治切除110例の治療成績. *島根医* 11 : 39—43, 1991

A Study of Hepatocellular Carcinoma Associated with Extrahepatic Primary Cancers

Kanji Ohiwa, Naofumi Nagasue, Hitoshi Kohno, Takafumi Hayashi, Masaaki Uchida, Akira Yamanoi, Yoshinari Takemoto, Yoshinari Makino, Takashi Ono, Jyunko Hayashi and Teruhisa Nakamura
Second Department of Surgery, Shimane Medical University

In 182 patients with hepatocellular carcinoma (HCC), 17 patients (9.3%) had 20 extrahepatic primary cancers. These were synchronous in 7 patients and metachronous in 10 patients. In 9 patients with metachronous multiple primary cancers (MPC), HCC was diagnosed after the treatment of extrahepatic primary cancers. The most common cancer associated with HCC was gastric cancer (52.9%). The average age in HCC with MPC was 65.0 years, and that in HCC without MPC was 61.0 years ($p=0.087$). The average age in metachronous MPC (68.1 yr) was significantly higher than that in synchronous MPC (60.6 yr, $p<0.05$). The frequency of a past history of blood transfusion in patients with metachronous MPC was 70.0%, and that in those with synchronous MPC was 28.6% ($p=0.092$). Of 17 patients with MPC, 11 (64.7%) underwent radical resection for both cancers. The 5-year survival rate was 34.1% after radical resection for both cancers, no different from that of radical resection for primary HCC alone. It was thought that aggressive therapy should be performed even though the patient had MPC, if indicated for radical resection.

Reprint requests: Kanji Ohiwa Second Department of Surgery, Shimane Medical University
89-1 Enya-cho, Izumo, 693 JAPAN
