肝癌手術例の臨床的検討 ―特に細小肝癌について―

山本晋一郎，大元 謙治，井手口清治，日野 一成，大海 庸世，古城 研二，
山本 亮輔，斉藤 逸郎，山本真理子，和田あゆみ，平野 寛

昭和56年から61年末までに経験した原発性肝癌手術例21例につき臨床的検討を行った．これらのうち13例（61.9％）は3cm以内の，6例（28.6％）は2cm以内の腫瘍であった．最長生存例は4年8カ月で平均生存日数は18.8カ月である．3cm以下の細小肝癌で，αフェトプロティンは13例中9例（69.2％）で100ng/ml以内にとどまった．細小肝癌の大部分はUSかCTにより診断された．細小肝癌の術後死亡例について検討した結果，肝硬変の程度，A-Pシャントの有無，腫瘍の局在が手術の成否を決める要因と考えられた．肝硬変患者のUSによる定期的検査が早期発見に重要であった． （昭和62年6月29日採用）

Clinical Evaluation of Surgical Treatment of Primary Liver Cancer ―Some Aspects of Small Liver Cancer―

Shinichiro Yamamoto, Kenji Ohmoto, Seiji Ideguchi, Kazunari Hino, Tsuneyo Ohumi, Kenji Kojoh, Ryosuke Yamamoto, Itsuro Saito, Mariko Yamamoto, Ayumi Wada and Yutaka Hirano

Between 1981 and 1986 we experienced 21 cases of surgical treatment of primary liver cancer, which consisted of 13 cases (61.9%) and 6 cases (28.6%) of less than 3 cm and 2 cm in diameter, respectively. The longest survival has been 4 years and 8 months and the mean survival was 18.8 months. As for the small liver cancers of less than 3 cm in diameter, alfa-fetoprotein remained below 100 ng/ml in 9 out of 13 cases (69.2%). Most of the small liver cancers were detected by ultrasonography (US) and computed tomography (CT). The causes of postoperative death in small liver cancers were analyzed, and it was found that the degree of associated liver cirrhosis, the presence of A-P shunts and the location of the tumor played a major part in prognosis. These results suggest that early detection of liver tumor by US is the best way to improve the long-term survival in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. (Accepted on June 29, 1987) *Kawasaki Igakkaishi 14(1): 1—6, 1988*

Key Words ① **Hepatic resection** ② **Small liver cancer** ③ **Early diagnosis**

川崎医科大学 消化器内科
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Okayama, Japan

はじめに

近年，肝臓外科の発達は目ざましく，肝癌も手術例が増加し，長期生存例も報告されるようになってきた．特に画像診断の普及によりUS（超音波検査）やCTにより，小肝癌が早期に診断されるようになったことは手術可能な肝癌の発見に極めて有用である．我々も過去5年間に21例の肝癌手術例を経験した．これらの中には腫瘍径が2cm以内のsmall liver cancerも6例（28.6％）含まれている．今回肝癌手術例のうち特に腫瘍径3cm以内の細小肝癌につき手術の成績，予後，合併症等につき分析を試みた．更に肝癌の早期発見及び手術後の経過観察上重要と思われる点について，内科側からの考察を試みたので報告する．

対　　象

対象は昭和56年9月から61年12月末までに経験した肝癌手術例21例である（**Table 1**）．うち3例(No. 2, 3, 4)は肝動脈結紮術のみでほかは肝切除を行った．同一患者で2回手術を受けたものも2例（No. 6,7）ある．年齢は47歳から78歳（平均58.3歳）で性別では男性19例，女性2例である．肝切除を行ったもののうち腫瘍径は最小1.5×1.2cm，最大16×16cmである．腫瘍径2cm以内のものは6例（28.6％），3cm以内は13例（61.9％）であった．生存期間は24日から4年8ヵ月（平均18.8ヵ月）である．

結　　果

1．術前肝機能からみた予後

上記21例を再発なく生存中のもの11例，死亡及び再発例10例に分け，術前の肝機能検査の比較を行った．**Table 2**はその結果を示す．生存群は死亡・再発群に較べていずれの検査も良好であったが，特にヘパプラスチンテスト（HPT）とアルブミン（Alb）は生存群の方が

Table 1. Incidence of surgical treatments by five-year period. 19 liver resections and 2 hepatic artery ligation (No. 2, 3).

name	date of operation	size of tumor (cm)	prognosis	survival
1. H. M. 64 F	56. 9. 17	12×8	dead	2 years
2. K. S. 56 M	57. 3. 18	2.1×2.2*	dead	4 years
3. H. O. 60 M	57. 4. 20	7×8	dead	6 months
4. S. C. 64 M	57. 10. 5	4×4	alive	4 y. 8 mos.
5. S. H. 63 M	58. 7. 5	1.5×1.2**	dead	3 months
6. A. K. 47 M	58. 8. 26 (1)	1.8×1.5**	alive	3 y. 10 mos.
7. G. M. 48 M	58. 11. 25 (1)	9×10.5	alive	3 y. 7 mos.
8. H. S. 57 M	59. 5. 29	3×3×2*	dead	9 months
9. N. O. 48 M	59. 8. 23	2.3×3*	alive	2 y. 10 mos.
10. K. T. 52 M	59. 9. 18	3×3*	alive	2 y. 9 mos.
11. Y. N. 57 M	60. 9. 17	2.6×2.2*	dead	25 days
12. T. F. 59 M	60. 12. 24	2.5×2*	alive	1 y. 6 mos.
13. G. M. 50 M	61. 1. 23 (2)	3.5×3.0	alive	1 y. 5 mos.
14. T. S. 78 M	61. 2. 18	2.8×1.8×1.8*	alive	1 y. 4 mos.
15. S. K. 69 F	61. 5. 3	1.8×1.7**	dead	24 days
16. K. K. 61 M	61. 6. 6	1.5×1.5×1.5**	alive	1 year
17. E. O. 52 M	61. 7. 11	16×16	alive	11 months
18. K. S. 54 M	61. 7. 24	2×1.6×1.9**	alive	11 months
19. A. K. 50 M	61. 9. 9 (2)	1.5×1.5**	alive	9 months
20. K. M. 72 M	61. 9. 16	3×4	dead	42 days
21. M. H. 63 M	61. 11. 4	6.5×2.5×2.8	alive	7 months

* less than 3cm　　** less than 2cm　　62. 6　K. M. S.

有意に良好な値を示した．

2. 細小肝癌の診断の端緒

腫瘍径 3 cm 以内の肝癌につき，その診断のきっかけについて分析した結果を **Table 3** に示す．α フェトプロティン（AFP）の増加により肝癌が疑われたものは 3 例（23.1%）と少なく，他医より紹介されたもの 5 例（38.4%），肝硬変の経過観察中に発見されたもの 2 例（9.5%），他疾患の精査中偶然発見されたもの 3 例（23.1%）であった．診断方法は US が 8 例（61.5%），CT が 3 例（23.1%）と US, CT 併せて 84.6% と圧倒的に多かった．しかし 2 例（15.4%）は US, CT で見逃されていた．AFP が 20 ng/ml 以上のものは 8 例（61.5%）と比較的多くみられたが2000 ng/ml 以上のものは 2 例にすぎず，これらも他の画像診断により腫瘍が確認された．以上の結果から細小肝癌の大部分は US, CT 等の画像診断により診断された．

Table 2. Comparison of preoperative liver function tests between curative resection and lost or recurrence case.

	生存群 (n=11)	死亡・再発群 (n=10)	P
HPT (%)	85.5±15.4	67.9±12.0	<0.05
R_{15}ICG (%)	14.6± 9.1	21.1±10.2	n. s.
ChE (IU/dl)	234.4±103.3	196.3±90.1	n. s.
Alb (g/dl)	3.9± 0.3	3.4± 0.3	<0.05
γglb (%)	23.1± 7.1	26.3± 7.5	n. s.
Chol (mg/dl)	157.7±32.3	143.1±33.2	n. s.
Plat ($\times 10^4$)	14.5± 6.5	11.7± 7.1	n. s.

Table 3. Clue to the diagnosis of small liver cancer less than 3 cm in diameter.

	腫瘍径 (cm)	診断のきっかけ	方法	AFP (ng/ml)
1. K. S. 56 M	2.2×2.1	polycythemia あり	CT	6
2. S. H. 63 M	1.5×1.2	AFP 高値	angio	2300
3. A. K. 47 M	1.8×1.5	AFP 高値	CT	3200
4. H. S. 57 M	3.0×3.0	他医より紹介	US	14
5. S. O. 48 M	3.0×2.3	肝硬変の精査	US	46
6. K. T. 52 M	3.0×3.0	他医より紹介	US	9
7. Y. N. 57 M	2.6×2.2	他医より紹介	US	193
8. T. F. 59 M	2.5×2.0	胆石，2回目 US	US	15
9. T. S. 78 M	2.8×1.8	胆石手術中	肉眼	3
10. S. K. 69 F	1.8×1.7	肝硬変の精査	US	43
11. K. K. 61 M	1.5×1.5	他医より紹介	US	146
12. K. S. 54 M	2.0×1.9	他医より紹介	US	36
13. A K. 50 M	1.5×1.5	肝切後 AFP 再上昇	CT	85

3. 細小肝癌手術死亡例

術後死亡した細小肝癌は 5 例あり，これらの死亡原因について分析した（**Table 4**）．1 例目を除きいずれも 1 年以内の短期間に死亡した例である．1 例目は2.2×2.1 cm の腫瘍であったが既に A-P shunt が認められた．腫瘍摘出後再発した．肝動脈塞栓術（TAE）を繰り返し行い患者は 4 年間生存した．本症例は小肝癌であったが既に A-P shunt があった点から手術時既に目にみえない肝内転移を来していたものと思われる．2 例目は 1.5×1.2 cm と極めて小さ

Table 4. Causes of postoperative death in 5 cases of small liver cancer.

症例	場所	生存期間	肝硬変	死亡原因
1. K. S. 56 M	S8 (2.2×2.1)	4 years	++	A-P shunt あり，術後再発
2. S. H. 63 M	S8 (1.5×1.2)	3 months	+++	膵嚢胞腺癌合併
3. H. S. 57 M	S8 (3.0×3.0)	9 months	+++	食道静脈瘤破裂，糖尿病
4. Y. N. 57 M	S8 (2.6×2.6)	25 days	+	術後肝不全
5. S. K. 69 F	S5 (1.8×1.7)	24 days	+++	術後出血による肝不全，糖尿病

い肝癌であり，完全に切除しえたが，術後閉塞性黄疸が出現し3ヵ月後に死亡した．剖検にて膵嚢胞腺癌と診断された．本症例は他臓器の癌の合併で手術そのものは問題がなかった．3例目は3.0×3.0 cm の肝癌で腫瘍は摘出されたものの，肝硬変の程度が極めて強く，更に糖尿病の合併もあった．本症例は9ヵ月後食道静脈瘤の破裂により死亡した．4例目は肝硬変はごく軽度であり腫瘍の大きさは比較的小さかったが，術後肝不全となり25日目に死亡した．5例目は腫瘍径は1.8×1.7 cm と小さく肝硬変，糖尿病の程度は強いものの手術可能と判断した．しかし腫瘍の場所が肝門部に近く門脈本幹に接していたため術後出血がおこり肝不全により術後24日目に死亡した．以上の結果から手術の成否を左右する因子として肝硬変，糖尿病の合併症の程度，腫瘍の場所，A-P shunt の有無が重要であると考えられた．

4. 症　例

二度肝切除を受けいずれも2 cm 以内の細小肝癌であった例を呈示する．

症例は48歳男性，昭和57年秋頃より全身倦怠感を自覚した．58年2月頃の肝機能検査でGPT 100 U 以上となり HBsAg (+), AFP 2553 ng/ml と高値を示した．58年6月28日肝精査目的で入院した．入院時肝機能検査では GPT 55 IU/l, GOT 51 IU/l, γGTP 59 IU/l, Bil 0.07 mg/dl, AlP 77 IU/l, Alb 4.0 g/dl, ChE 270 IU/dl, γglb 18.7%, HBsAg (+), HBeAg (+), AFP 3200 ng/ml, CEA 3.7 ng/ml, ICG_{15} 7.9%であった．**Figure 1** は腹腔動脈造影及びCT 像を示す．肝右葉前下区域 (S_5) に腫瘍濃染が認められた．8月26日 S_5 の亜区域切除を受けた．**Figure 2** は切除標本のルーペ像である．組織学的には肝細胞癌 Edmondson II型と診断された．肝癌取扱い規約によると S-A, Ts 1.5×1.5, Eg, Fc (+), Fc-Inf (−), Sf (−), S_2N (−), Vp_0, Bo, IMo, Po, Zo, HrSR, Tw (−), stage I であった．術後9月16日には AFP 74 ng/ml と低下した．AFP は10月

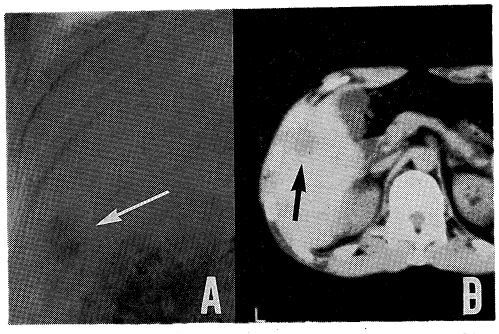

Fig. 1. Angiography (**A**) and plain CT (**B**) at the first hepatic resection on August 26, 1983. Tumor stain (arrow) was noted at S_5.

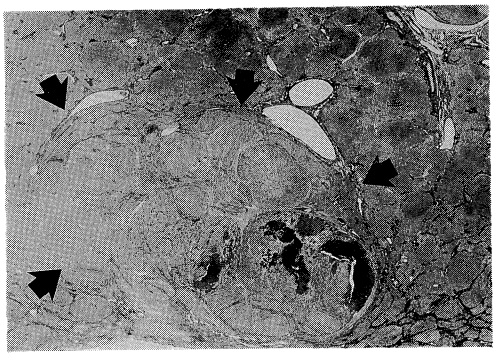

Fig. 2. Lupe view of the resected liver at the first surgery. The size of the tumor (arrows) was 1.8×1.5 cm.

12日 266 ng/ml と再上昇したがその後徐々に低下し59年3月23日には AFP 11 ng/ml と正常化がみられた．その後 AFP は10 ng/ml 以下が持続していたが，昭和61年4月18日 AFP 88 ng/ml と軽度再上昇を認めたため7月11日再度 CT 検査を行った．この時右葉前区と左葉内側区の境界部に低吸収域がみられ肝細胞癌の再発と考え61年7月16日入院した．**Figure 3** は入院後施行した血管造影とリピオドール CT である．9月11日再度肝切除を施行した．**Figure 4** は切除標本の肉眼所見である．1.5×1.5 cm 大の肝細胞癌で組織学的には Edmondson II型と診断された．規約によれば，M-S, Ts, Eg, Fc(−), Fc-Inf(−), Sf(−), So, N (−), Vp_0, Vvo, Bo, Po, Zo, HrS (M), Tw (−),

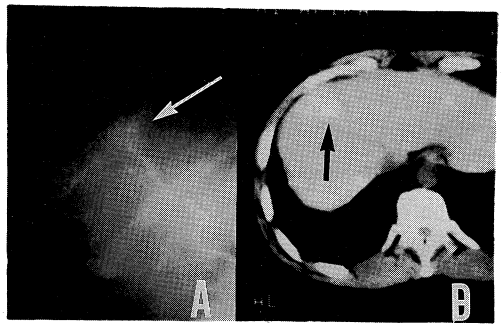

Fig. 3. Angiography (**A**) and Lipiodol-CT (**B**) at the second hepatic resection on September 11, 1986. Tumor stain and lipiodol uptake (arrow) were noted at S_4.

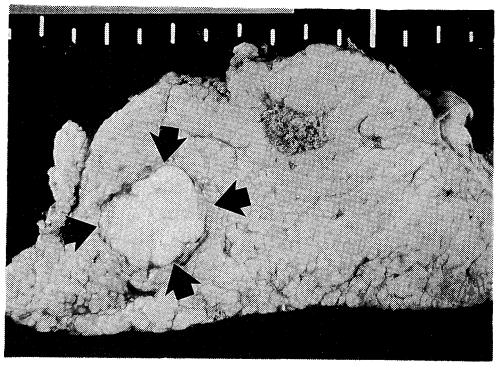

Fig. 4. Resected liver at the second surgery. The tumor (arrows) was 1.5×1.5 cm in size.

stage I であった．62年7月現在 AFP 3 ng/ml 以下で術後約4年後の現在も健在である．

考　　察

肝癌特に原発性肝細胞癌の治療は1980年代になって大きな進歩がみられる．特に肝動脈塞栓術（Transcatheter arterial embolization：TAE）の普及により大幅に生存率の向上がみられた．山田ら[1]によればTAE後の1年生存44％，3年生存16％，5年生存8％の成績が報告されている．我々もTAEによる生存率を50例につき検討した結果6カ月56％，1年44％，2年42％の高率に生存を認めた．[2]しかしながらTAEでは2年生存が限界といわれており3年以上の生存はまれであるとするのが現在の一致した意見である．TAEは通常切除不能肝癌を対象とした治療法であるが，US，CTによる小さい肝癌が早期に発見されるようになったため切除適応となる症例が増えてきた．我々は昭和56年9月第1例目の肝切除を経験し以後毎年3例程度の手術例を持ったが昭和61年は9例と飛躍的に肝癌手術例が増加してきた．まだ手術成績を述べうる段階ではないが若干の考察を加えたい．肝癌の手術成績は各施設からの報告がいくつかみられる．3年生存率について肝細胞癌のみの成績を述べると，岩月ら[3]は43例中56％，都築ら[4]は61例中31％，岡本ら[5]は3 cm以内の腫瘍では90％と報告している．田辺ら[6]は径5 cm以下の肝細胞癌100例を治療法別に検討し34例の手術例の3年生存率は46.2％と報告している．以上の成績からも腫瘍径が小さいほど手術成績が良好である傾向が示されている．一方肝切除後，残肝再発がみられた例が我々も2例経験し二度の手術を行った．2例中1例は腫瘍が単発でしかも2 cm以内の小肝癌であったため二度目の肝切除後も良好な経過を示しているが，もう1例の方は二度目の手術後，肝内に多発性の再発を来した．高安ら[7]はこの点に関して，径5 cm以内の小型肝細胞癌97例のうち56％が術後14.5カ月で残肝再発をおこしていることを報告している．肝癌に対する治療法として手術，TAE以外に局注療法が注目されており真島ら[8]は36例中34例（94.4％）にエタノールの局注が有効であること，ただし腫瘍径が3 cm以内のものに有効であるが，5 cmを越えるものは無効であると報告している．またOK-432の局注の有効性についても我々は検討している[9]が壊死効果は必ずしも満足しうる成績は得ていない．肝癌の手術成績を向上させるためには内科側として早期に細小肝癌を発見することが最も重要である．このためにはUSによる肝硬変症患者の定期的フォローアップが重要であり，特にUS上①腫瘍辺縁部のリング状低エコー帯，②内部モザイク状パターン，③後方エコーの増強，④外側陰影といった肝細胞癌の特徴[10]を十分把握して少なくとも半年に一度USによるチェッ

クを行うことが最も実際的で有用と思われる．更に肝癌の手術適応を考える上で注意すべき点は，腫瘍の大きさがいくら小さくても肝硬変の程度の強いものや肝門部に存在する癌においては術後出血の危険性が高い．むしろ巨大な肝癌であっても肝硬変のないものや肝辺縁部の癌は手術成績がよいこと[11]から，肝癌に対する治療法の選択には腫瘍径のみにとらわれないことも留意すべき点と考えられる．

ま と め

過去5年間に我々の経験した肝癌手術例21例について検討し以下の結果を得た．

1) 男性19例，女性2例で年齢は平均58.3歳，生存期間は平均18.8ヵ月で最長は4年8ヵ月であった．

2) 腫瘍径は3cm以内が13例(61.9%)，2cm以内が6例(28.6%)と比較的小肝癌が多くみられた．

3) 3cm以内の小肝癌の診断の端緒としてAFPは3例(23.1%)とあまり有用ではなかった．13例中9例(69.2%)はAFPが100ng/mlであった．

4) 細小肝癌の術後死亡例は5例あり，併存する肝硬変，糖尿病の有無，腫瘍の場所，A-P shuntの存在の有無が予後を決定する要因として重要であった．

本論文の要旨は第23回日本肝癌研究会(昭和62年6月10日，岡山)にて発表した．

文　　献

1) 山田龍作，諏訪和宏，佐藤守男：TAE療法の選択とその治療成績．外科 48：348—353，1986
2) 大元謙治，山本晋一郎，福嶋啓祐，井手口清治，山本亮輔，古城研二，大海庸世，日野一成，平野 寛：肝動脈塞栓術50例の検討．川崎医会誌 12：11—17，1986
3) Iwatsuki, S., Shaw, B. W. and Starzl, T. E.: Experience with 150 liver resections. Ann. Surg. 197：247—253, 1983
4) Tsuzuki, T., Ogata, Y., Iida, S. and Shimazu, M.: Hepatic resection in 125 patients. Arch. Surg. 119：1025—1032, 1984
5) Okamoto, E., Tanaka, N., Yamanaka, N. and Toyosaka, A.: Results of surgical treatments of primary hepatocellular carcinoma: Some aspects to improve long-term survival. World J. Surg. 8：360—366, 1984
6) 田辺雄一，大西久仁彦，竜 宗正，山本 宏，碓井貞信，磯野可一，檜山義明，後藤信明，岩間章介，大槻俊夫，中山隆雅，高円博文，鈴木直人，野村文夫，奥田邦雄：各種治療法別の小肝細胞癌の予後—100例における検討—．日消誌 84：1068—1076，1987
7) 高安賢一，村松幸男，森山紀之：肝腫瘍に対する塞栓療法の現況—肝細胞癌を中心に．治療 69：65—73，1987
8) 真島康雄，谷川久一：肝癌に対するエタノール局注療法．肝臓 27：1771—1772，1986
9) 山本晋一郎，大元謙治，山本亮輔，井手口清治，大海庸世，日野一成，古城研二，福嶋啓祐，平野 寛：肝癌におけるOK-432腫瘍内注入前後の末梢血リンパ球サブセットの変動．癌と化学療法 13：1077—1078，1986
10) 秋本 伸，斉藤明子，済陽高穂：肝癌診断のポイント．臨床成人病 17：572—579，1987
11) 山中若樹：私信