

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道外科雑誌 (2003.12) 48巻2号:123～135.

多発肝癌の外科治療

紀野修一, 石崎 彰, 葛西眞一

多発肝癌の外科治療

紀野 修一¹⁾ 石崎 彰²⁾ 葛西 眞一²⁾

要 旨

原発性肝癌と診断された患者の約半数は多発肝癌である。肝癌に対する治療の基本を病巣の完全排除とすれば、肝切除が最も優れた治療法である。しかし、肝癌患者の多くは肝機能障害を伴うため、多発する肝癌すべてを肝切除のみで対応できない。1994年から、われわれは術中に肉眼的治癒を得る目的で、肝臓内科医と共に、多発肝癌に対する肝切除＋術中 ablation (MCT, RFA) 治療を積極的に行ってきた。このように行ってきた治療成績を多中心性多発と転移性多発に分けて検討した。多中心性多発肝癌の手術成績は単発肝癌の手術成績と同等で、われわれの行ってきた治療法の妥当性が示された。しかし、転移性多発肝癌の成績は不良で、減量肝切除後に Lip-TAI, 抗癌剤動注などを付加することで治療成績が改善する可能性が示された。肝癌の治療成績を向上させるためには、多発肝癌に対する積極的な取り組みが重要と考えられる。

Key Words : 肝細胞癌, 多中心性多発, 転移性多発, 肝切除

はじめに

原発性肝癌の特徴の一つとして腫瘍の多発性が見られる。全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁻⁸⁾をもとに肝癌と診断された時の腫瘍存在様式を表1にまとめた。過去15年間、画像上主腫瘍の最大径が2 cm以下で診断された肝癌の割合は調査回数を重ねる毎に増加している。この成績は、肝臓病専門医の努力や画像診断の進歩により、ハイリスクグループの中から小さな肝癌を発見できる頻度が増加したためと考えられる。門脈腫瘍栓を診断された症例の割合は減少傾向にあるが、初回診断時にすでに多発肝癌である割合は、45%前後と変化がない。したがって、肝癌の治療成績向上のためには、多発肝癌に対する戦略を用意し、実践すること

が重要である。肝癌の治療を病巣の完全排除と考えたとき、初回診断時に約半数を占める多発肝癌に対する究極の治療法は肝移植となろうが、現時点では、初期治療となるには多くの問題がある。

表1 初回診断時の2 cm以下の肝癌, Vp3肝癌, 多発肝癌の割合。(全国原発性肝癌追跡調査報告から)

調査回数	≤2cm	Vp3	多発肝癌
第8回 (1984-85)	7.3%		40.3%
第9回 (1986-87)	9.8%		39.4%
第10回 (1988-89)	9.3%	13.9%	49.2%
第11回 (1990-91)	11.8%	10.7%	47.0%
第12回 (1992-93)	14.2%	10.1%	47.8%
第13回 (1994-95)	14.9%	9.7%	46.1%
第14回 (1996-97)	24.7%	9.1%	44.8%
第15回 (1998-99)	28.5%	8.8%	45.4%

日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告

旭川医科大学附属病院輸血部¹⁾
旭川医科大学第二外科²⁾

表2 治療別抗腫瘍効果

治療手段	n	CR	PR	MR	NC	PD
RFA	269	78.1%	12.3%	3.3%	1.9%	4.5%
MCT	897	75.1%	16.8%	2.9%	1.9%	3.2%
PEIT	3438	57.7%	25.3%	6.2%	4.5%	6.3%
TAE	5249	23.4%	37.3%	14.1%	12.1%	13.1%
Lipiodol	6346	20.6%	35.2%	14.7%	15.9%	13.7%
Chemo	412	6.6%	13.3%	7.8%	29.6%	42.7%

第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998-1999)から
RFA;ラジオ波焼灼療法, MCT;マイクロ波凝固壊死療法,
PEIT;アルコール注入療法, TAE;肝動脈塞栓療法, Lipiodol; Li-
pidolization, Chemo;化学療法

現在用いられている治療手段のうち、肝切除は100%の局所制御効果を期待できるので、肝癌に対して唯一根治的治療となる可能性をもつ。第15回の追跡調査をもとに肝切除以外の治療法の抗腫瘍効果を表2にまとめる⁸⁾。抗腫瘍効果は、ラジオ波焼灼療法(RFA)、マイクロ波凝固療法(MCT)、アルコール注入療法(PEIT)、肝動脈塞栓術(TAE)、リピオドール動注(Lip-TAI)、全身化学療法の順となる。局所制御効果から判断すると、多発する肝癌病巣をすべて切除できる場合、肝切除が最も根治的な治療法と考えられる。

しかし、肝障害を伴う肝癌患者ではその適応が限られ、肝切除に比べ根治性が低下する治療法を併用する必要がある。

本稿では、肝切除を主軸とした多発肝癌に対する治療指針について概説し、教室の成績を紹介する。

多発肝癌の分類

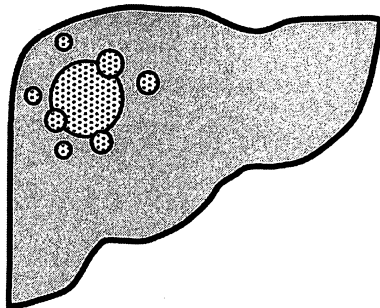
多発肝癌は、その発生時期により同時性と異時性に分類され、また、その発生機序から転移性多発と多中心性多発に分類される⁹⁾。多発肝癌を転移性か多中心性に分類するには、多中心性発生であることをどの様に証明し診断できるかという点に集約される。肝癌の多中心性発生については多くの研究がなされ¹⁰⁻¹⁵⁾、それらの成績をふまえ、肝癌取り扱い規約では肝内転移と多中心性発生の臨床病理学的診断基準が示されている¹⁶⁾。実地臨床では規約に沿った分類が便利であろう。

多発肝癌の診断

1. 多中心性多発 (multicentric occurrence; MC), 肝内転移性多発 (intrahepatic metastasis; IM) の病理学的な区別

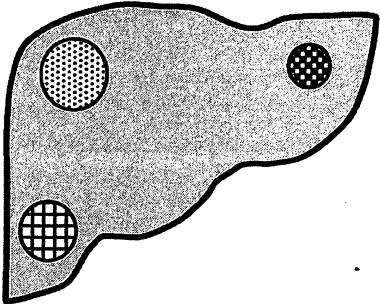
病理学的な転移性多発と多中心性多発の区別を肝癌

転移性多発



- 1) 門脈腫瘍栓あるいは、これを基盤として増殖したと考えられる癌病巣
- 2) 最大の癌腫の近傍に多く、離れるに従って数が少なくなるような癌病変群
- 3) 孤立性の癌病変でも、最大の癌腫の近傍にあり、それに比して明らかに小さく、かつ組織型がそれと同様か、分化度が低い癌病変

多中心性多発



肝細胞癌の複数病変が見られ、肝内転移の定義から明らかに転移性といえない場合、多中心性発生の可能性が高いので、個々の癌病変は別々に癌原発巣に準じて扱う。

腺腫様過形成や既存の肝構築を保つ早期肝細胞癌、さらに中分化、あるいは低分化癌組織の辺縁に高分化癌組織の存在を認める肝細胞癌は、その場で発生し増殖しつつある病変が強く推定され、これら複数病変は多中心性発生と考えられる。

原発性肝癌取り扱い規約【第4版】

図1 多発肝癌の分類
原発性肝癌取り扱い規約第4版を引用

取扱い規約を引用し、図1に示す。B型肝炎ウイルス感染の結果発生する肝癌の場合は、肝癌細胞へのB型肝炎ウイルスDNAの組み込みパターンなどから分子生物学的に両者の鑑別は可能とされる^{10,11,12,13}。しかしながら、C型肝炎ウイルス感染の結果発生する肝癌が多い現状では、nodule in noduleの形態を示す肝癌が複数個存在する場合や、高分化型肝癌が多発する場合などを、多中心性多発と診断し、そうでないものは転移性多発と診断するしかない⁹。

2. 画像におけるMC, IMの区別

近年の画像診断の進歩により、MCとIMを術前に区別しうる症例を経験するようになった。教室で経験したC型肝炎硬変をベースにした肝癌症例を示す。造影CTでは、S5とS8に2個の多血性腫瘍を認めた(図2)。MRI T1強調画像では、両結節ともややlow intensityを示した。ガドリニウム造影では、S5結節は腫瘍全体が造影されたが、S8結節はその中心部がspot状に造影された。T2強調画像では、S5結節はhigh intensityであったが、S8結節はlow intensityであった。S5の結節は血管造影でも腫瘍濃染を呈して

いたが、S8の結節は同定できなかった。肝動脈造影下CT(CTA)では両結節とも腫瘍濃染を示したが、上腸間膜動脈造影下門脈造影CT(CTAP)ではS8の結節は明かなperfusion defectと診断できなかった(図3)。これらの所見からS5の結節は古典的肝癌と診断可能であった。S8結節はS5結節とMRI所見が違うことから、多中心性発生した高分化型肝癌を強く疑ったが、両結節とも同一肝区域(前区域)に存在することから、S8の結節はS5を主腫瘍とするIMの可能性も考えられた。図4に手術のシエマと切除標本を示す。手術は、S8の結節を含むようにS5切除を行った。外側区には、術前より血管腫と診断できた結節が存在した。組織学的検索では、S5結節は亜区域内に肝内転移を含む中分化型肝細胞癌、S8結節は高分化型肝細胞癌と診断され、肝癌取扱い規約に則ると、多中心性多発肝癌であると最終診断できた。画像所見からIMとMCを鑑別できれば治療法選択に重要な情報となるが、現状ではまだ難しい。本症例のように画像所見を詳細に比較することで、IMとMCが鑑別できることもある。

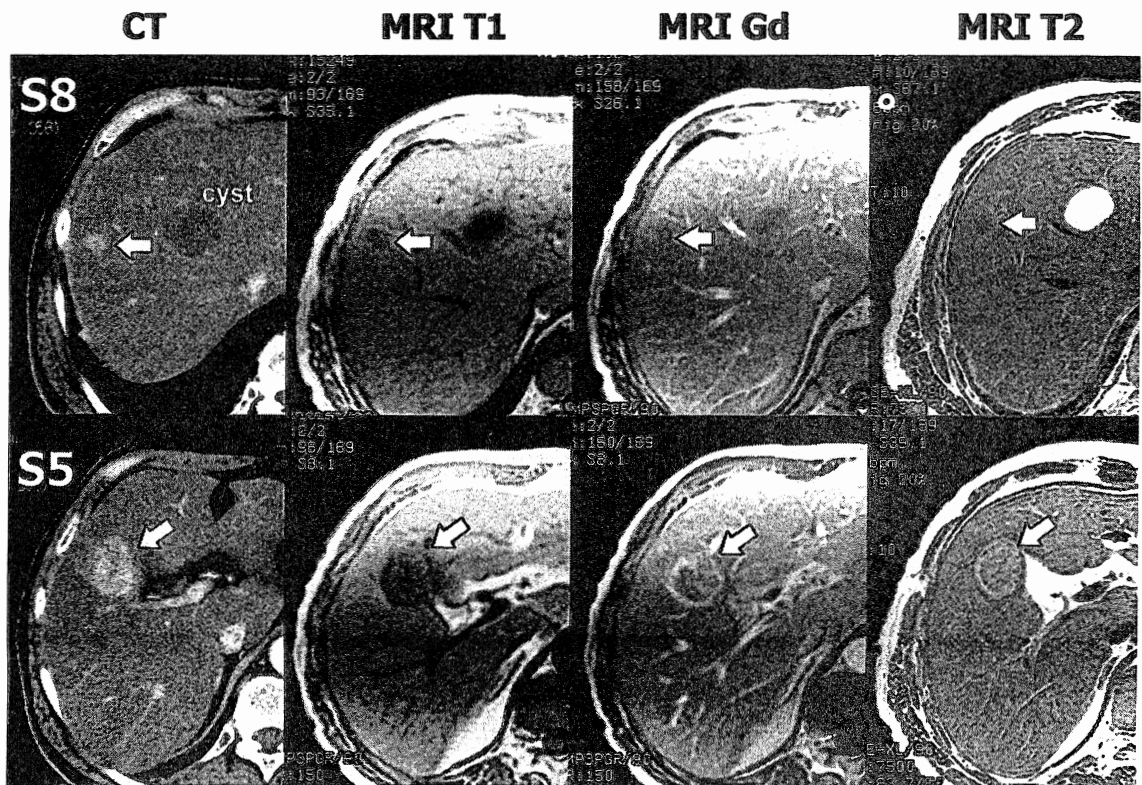


図2 多発肝癌症例

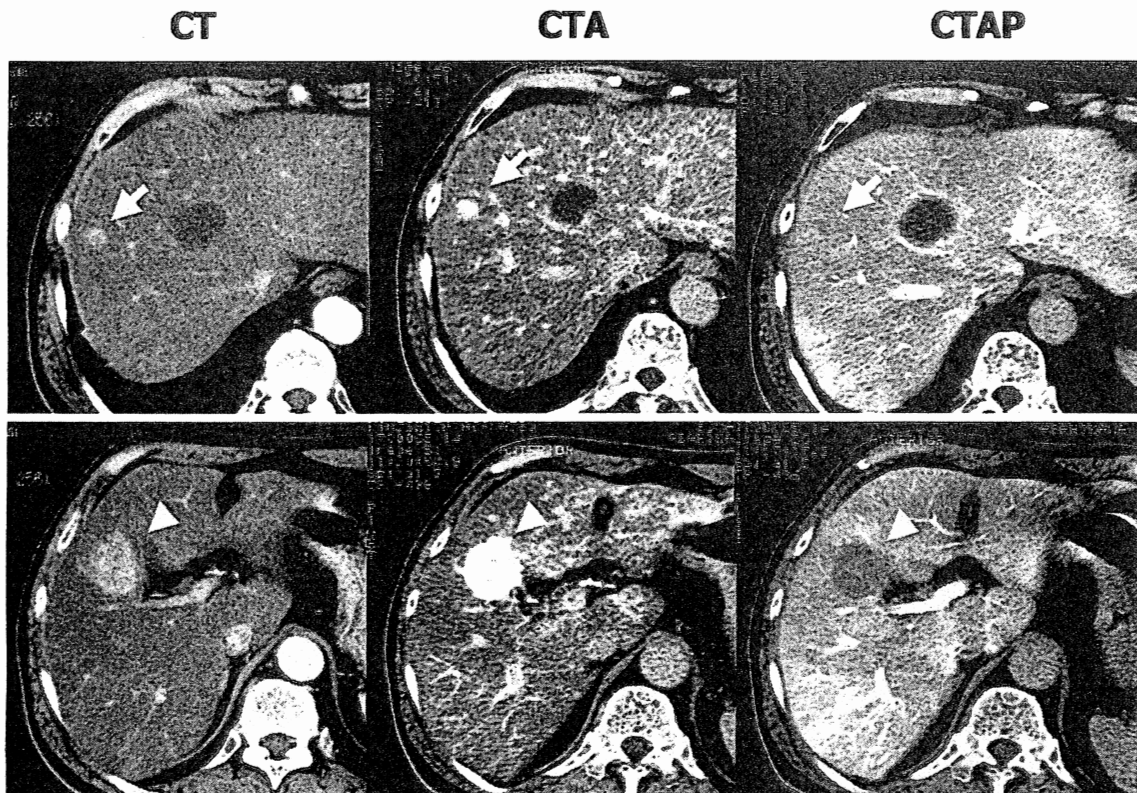


図3 多発肝癌症例

3. MC, IM の鑑別が治療方針決定に与えるインパクト

上述した症例のようにIMを伴う可能性の高い2 cm以上の多血性の肝癌は、肝機能が許す限り系統的な切除が望ましい¹⁷⁾。高分化型肝癌においても系統的切除は重要と思われるが、肝機能の制約からマージンを十分にとった肝切除で対応せざるを得ない場合も多い。本症例で、S8結節がIMと術前に診断された場合、根治性を考えると前区域切除が適応となるが、肝機能からは躊躇された。MCとIMの術前鑑別が可能になれば、多発肝癌における治療法決定の重要なポイントになると考えられる。

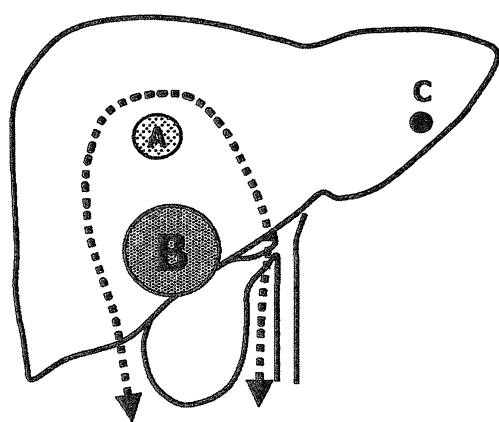
多発肝癌治療の実際

腫瘍の個数が増えるほど、切除後の予後は不良となる⁶⁻⁸⁾。一般的には、肝機能が許せば3個程度までの部分切除は可能である。また、IM例でも区域、肝葉に限局する場合も肝切除の適応である。両葉に多発する場合においても、その切除後の成績は、単発や一葉に限局するものと変わらないとする報告もある^{18,19)}。術前画像診断による腫瘍の拡がりや肝機能から治療不能と判断された症例では、IMによる多発か、MCによる多発かを考え、前者では減量肝切除を主軸

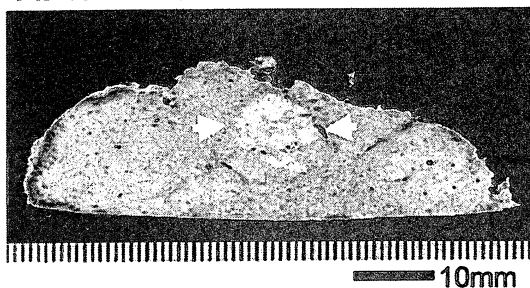
としてTAE、動注を組み合わせ、後者では肝切除にMCT、RFA、PEITなどを組み合わせた手術を行う。

1. MC例の外科治療

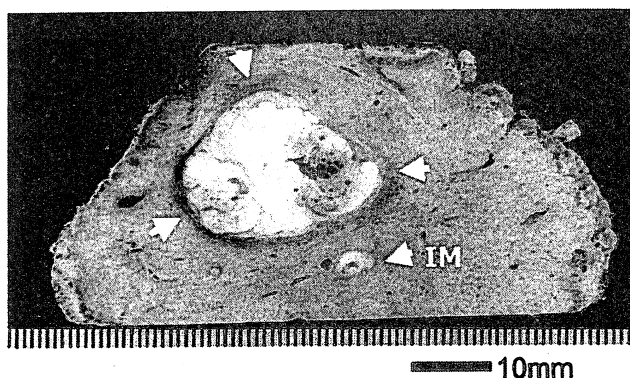
教室では肝切除のみで治療できない多発肝癌の根治性を高め、治療成績を改善する目的で、1994年からMCTを、1999年からRFAを肝切除の補助手段として用いている^{20,21)}。本治療の適応は、1)肝機能からみて肝切除のみで対応できない多発結節を持つ症例、2)多発結節を持つ症例で、ablationの適応にならない結節(多くは大きさが3 cm以上の大きさのもの)をもつ症例、3)内科で経皮的治療を予定されていたが、すべての結節を経皮的に治療できない開腹可能な症例、としている。手術にあたって最も重要なことは、術中に肉眼的治療を目指すことである。そのために、われわれは、術前CTA、CTAPで診断した結節を見逃さないように、エコーの上手な肝臓内科医に手術に入ってもらい、共同してエコーを行なっている。血管造影下CTを取り入れる以前は、術中エコーで新たな結節が見つかることがあったが、現在ではまれである。治療予定の結節を確認したらMCTかRFAを用いてablationを行う。Ablationによるバブル発生のため、治



A: well HCC



B: mod HCC (vp1) with IM



C: hemangioma MRI T2



図4 多発肝癌症例

療が必要な結節が見えなくなることがあるので、そうならないように ablation の順番を決める。穿刺ルートが取りにくい場合は、肝の受動を行う。深部の結節にはラジオ波凝固を、肝表面の結節にはマイクロ波凝固を用いて、結節を一個一個 ablation し、その後肝切除を行う。

このような治療方針に沿って治療した多発肝癌46例を肝癌取り扱い規約に準じて、転移性多発と多中心性多発に分類しその成績を比較した(図5)。多中心性多発肝癌の治療成績は、単発性肝癌の治療成績と同等のものであったが、転移性多発肝癌の治療成績は不良であった。肝切除に ablation を併用した多発肝癌の手術は、肝切除のみで対応できない多中心性多発肝癌の治療法として有用と結論できる。

2. IM 例の外科治療

術前に IM 多発と診断できる肝癌は、主として大きな主腫瘍が存在し、肝内に小さな多血性結節が多発する症例である。教室では、IM 多発で肝機能が大きな主腫瘍の切除に耐えうる症例では減量肝切除を行っている。図6に教室で行った減量肝切除例を示す。これらの症例では、術前画像診断で残肝に癌が遺残するこ

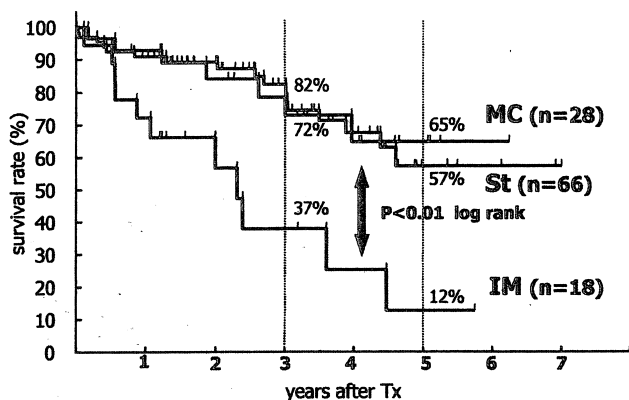


図5 単発肝癌と多発肝癌の治療成績
St; 単発肝癌, MC; 多中心性多発肝癌, IM; 転移性多発肝癌

とがわかっていたが、大きな主腫瘍のコントロールを肝切除にて行い、TAE, Lip-TAI, 抗癌剤動注を組み合わせ残存する癌を重点的にコントロールする目的で行っている。治療成績をまとめて解析するにはまだ症例数は少ないが、現在までの結果を図7に示す。8例に本療法を施行し、2年生存例が4例、最長4年生存した症例は他病死した。また、動注継続中にCRを得た症例は、現在も無再発生存中である。このような

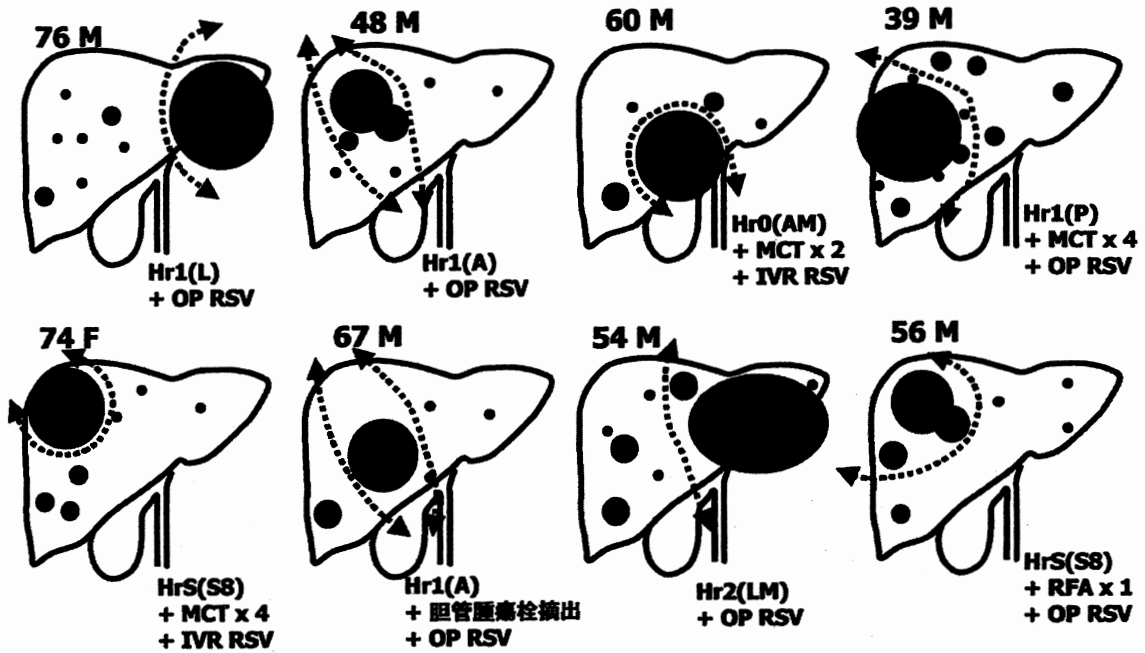


図6 減量肝切除症例
 OP RSV; 手術中にリザーバーを留置。
 IVR RSV; 術後IVR 手技を用いてリザーバーを留置。

治療法に正当性があるか否かの結論が出るには、まだ多くの症例の蓄積と多大な時間がかかると思われるが、大きな主腫瘍に対する切除は、最も簡単にCRを得ることができる方法で、引き続き行われる治療のターゲットを絞る意味合いから進行多発肝癌患者には試みる価値があるものと考えている^{22,23)}。

今後の展望

MC 肝癌の特徴として、C型肝炎ウイルスに関連すること、肝線維化の程度が強いこと、血小板数が低値であることが報告されている^{24,25)}。これらの事実は、C型肝炎が進行すると多中心性多発癌が発生しやすくなることを示唆している。今後は、C型慢性肝炎の進行を抑制する治療法が発展・普及することや、肝機能の低下したC型肝炎患者に発生した多中心性多発肝癌に対する肝移植が、多発肝癌の治療法として重要な地位を占めるものと考えられる。

IM 癌に対する今後の治療戦略は、いまだ霧の中であるが、外科治療の対象にならない症例では、インターフェロン併用5-FU 動注療法が期待される²⁶⁾。われわれも現在症例を重ねており、向後の成果を期待したい。

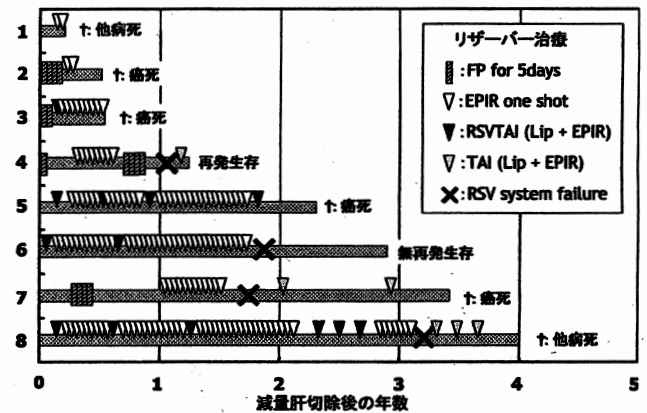


図7 減量肝切除後の治療経過
 FP; 低容量5-FU, シスプラチン併用療法
 EPIR; エピルピシン
 RSVTAI; リザーバーからエピルピシンを用いた chemolipiodolization
 TAI; 血管造影を行いエピルピシンを用いた chemolipiodolization
 RSV system failure; リザーバーシステムが使用不能

終わりに

多発肝癌について概説し、教室の治療成績を紹介した。慢性肝炎患者のきめ細かなフォローや画像診断精度の向上により、小さな肝癌が発見される機会は増

えている。しかし、約半数の患者は、肝癌と初回診断されたときにすでに多発肝癌である。肝癌の治療成績を向上させるためには、多発肝癌に対する積極的な取り組みが重要であろう。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会, 第8回全国原発性肝癌追跡調査報告, (1988)
- 2) 日本肝癌研究会, 第9回全国原発性肝癌追跡調査報告, (1990)
- 3) 日本肝癌研究会, 第10回全国原発性肝癌追跡調査報告, (1992)
- 4) 日本肝癌研究会, 第11回全国原発性肝癌追跡調査報告, (1994)
- 5) 日本肝癌研究会, 第12回全国原発性肝癌追跡調査報告, (1996)
- 6) 日本肝癌研究会, 第13回全国原発性肝癌追跡調査報告, (1998)
- 7) 日本肝癌研究会, 第14回全国原発性肝癌追跡調査報告, (2000)
- 8) 日本肝癌研究会, 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告, (2002)
- 9) Kojiro M, Nakashima O. Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma: In terms of pathology study. *Hepatobiliary Pancreat Surg* 1996; 3: 442-446.
- 10) Sakamoto M, Hirohashi S, Tsuda H, et al. Multicentric independent development of hepatocellular carcinoma revealed by analysis of hepatitis B integration pattern. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 1064-1067.
- 11) Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y et al. Clonal origin of atypical adenomatous hyperplasia of the liver and clonal identity with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1988; 95: 1664-1666.
- 12) Hsu HC, Chiou TZ, Chen JY, et al. Clonality and clonal evolution of hepatocellular carcinoma with multiple nodules. *Hepatology* 1990; 13: 923-928.
- 13) Oda T, Tsuda H, Scarpa A, et al. Mutation pattern of the p53 gene as a diagnostic marker for multiple hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52: 3674-3678.
- 14) 松田政徳, 山本正之, 茂垣雅俊, 他. 多中心性発癌肝細胞癌症例の臨床病理学的検討. *日消外会誌* 1992; 25: 799-806.
- 15) Matsumoto Y, Fujii H, Matsuda M, et al. Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma: diagnosis and clinical significance. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 435-440.
- 16) 日本肝癌研究会, 原発性肝癌取扱い規約 (第4版). 東京: 金原出版; 2000: 32-33.
- 17) Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, et al. Prognostic significance of anatomical resection and des- γ -carboxyl prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86: 1032-1038.
- 18) Wu CC, Ho WL, Lin MC, et al. Hepatic resection for bilobar multicentric hepatocellular carcinoma: is it justified?. *Surgery* 1998; 123: 270-207.
- 19) Sugo H, Yoshimoto J, Kojima K, et al. Surgical treatment for multicentric hepatocellular carcinoma according to clonality. *Hepatology Research* 1998; 10: 101-110.
- 20) 紀野修一, 後藤順一, 神谷和則, 他. 肝癌に対するMCT治療効果の検討. *J Microwave Surg* 1999; 17: 165-170.
- 21) 紀野修一, 葛西眞一. 進行肝癌の治療. *W'Waves* 1999; 5: 35-40.
- 22) 紀野修一. 外科医とリザーバー動注. *Rad Fan* 2003; 3: 26-32.
- 23) 山中潤一, 山中若樹, 岡本英三. 肝細胞癌に対する減量切除の意義. *消化器外科* 1999; 22: 1735-1740.
- 24) Kubo S, Yamamoto T, Ikebe T, et al. Relationship between multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma and histology of noncancerous hepatic tissue in patients with chronic hepatitis C. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 1076-1080.
- 25) Shimada M, Hamatsu T, Yamashita Y, et al. Characteristic of multicentric hepatocellular carcinomas: comparison with intrahepatic metastasis. *World J Surg* 2001; 25: 991-995.
- 26) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al. Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon- α therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 2002; 94: 435-442.

Summary

Surgical approach for multinodular hepatocellular carcinoma.

Shuichi Kino¹⁾, Akira Ishizaki²⁾
Shinichi Kasai²⁾

¹⁾Division of Transfusion, Asahikawa Medical College Hospital, ²⁾Second Department of Surgery, Asahikawa

Medical College

About half of patients that were firstly diagnosed as a hepatocellular carcinoma (HCC) have multinodular lesions. If complete evacuation of tumors is the basis of the treatment to HCC, hepatectomy is the most excellent therapy. However, so many of HCC patients suffer from hepatic insufficiency, such patients are not able to candidate for hepatic resection. From 1994, we have employed ablation (MCT, RFA) therapy in our surgical strategy of

HCC. Therapeutic outcome of HCC patients with tumors considering multicentric occurrence was similar to those with single tumor. HCC patients with tumors considering intrahapatic metastases showed poor prognosis. For these patients, it would be possible that post operative intensive therapy, such as Lip-TAI, hepatic arterial infusion chemotherapy, would improve their prognosis. In order to improve the over all outcome of HCC patients, an active strategy for multinodular HCC would be needed.