

肝細胞癌に対する治療の変遷 —特に肝細胞癌の発生と肝切除の適応に関する考察—

松 本 由 朗

山梨医科大学外科学講座第1教室

1. はじめに

肝細胞癌（以下、肝癌と略す）は、古くからアジア、特に日本、中国、台湾などの極東地域と、アフリカのサハラ以南に多発することが知られていた¹⁾。したがって、このように地域性発生が明らかで、またバターイエロー（DAB）など化学発癌による実験肝癌の研究からも、肝癌の成因がその地域住民の食物にあるものと考えられていた。さらに本邦の肝癌の特徴として肝硬変の合併が欧米の肝癌に比べて極めて高い（約80%）ことから、本邦では肝硬変がその発癌に深くかかわっているものと考え研究が進められてきた²⁾。

しかし Blumberg ら³⁾のオーストラリア抗原（B型肝炎ウイルス）の発見以来、肝炎とB型肝炎ウイルスの関係、B型慢性肝疾患と肝癌の関係が明らかとなり⁴⁾、肝癌の発生機序に関する研究が急速に進展した。そしてB型肝炎ウイルスに対するワクチンの開発と感染予防への対策が進み、その効果には著しいものがある。しかしながら、B型肝炎対策が進んでも、その後のわが国の肝癌の発生率には大きな変化は認められなかった。その理由として当時は肝硬変症の30%に、肝癌の41%にB型肝炎ウイルスの関与が認められたにすぎず、多くは輸血後肝炎または非A非B型肝炎と認識される肝炎後の肝硬変症が併存する肝癌が多くを占めていた

ためとみられる⁵⁾。

しかし、B型肝炎ウイルスに関する一連の研究の延長線上で、1980年にC型肝炎ウイルスに対する抗体（HCV抗体）が作成され、診断用に開発発売された^{6,7)}。続いて感度の高い抗体の作成に成功し、C型肝炎ウイルス（ウイルス自体は同定されていない）による慢性肝疾患の診断が容易となった。現在本邦における肝癌の80%以上（本院では約90%）にHCV抗体が陽性であるところから、HCV抗体陽性の慢性肝炎および肝硬変症（C型慢性肝疾患）とB型肝炎ウイルスのキャリアーを、肝癌の高危険群として特別な取り組みが行われている（図1）。そしてこれらの症例に対する定期的検査によって、初期の肝癌の発見と肝癌の発生機序の解明・治療法の開発など、肝癌に対する戦略が次々に発表され、この数年間の肝癌に対する治療法の変遷には目ざましいものがある。

本稿ではこのような肝癌研究の進歩を背景に、肝癌の外科的治療の変遷を中心に述べる。

2. 肝癌の外科治療における問題点と対策

1970年代までの肝癌治療の主流は肝切除であり、化学療法（肝動脈内抗癌剤注入療法）や肝動脈遮断、門脈結紮など腫瘍への血行遮断術が切除不能肝癌に対して行われていた。また肝癌治療のうえで常に、最も問題となるのは慢性肝疾患の併存による肝切除量の制限である。すなわち肝切除後に、残る肝臓の機能（残存肝の予備能）が手術成績に大きく影響するため、腫瘍

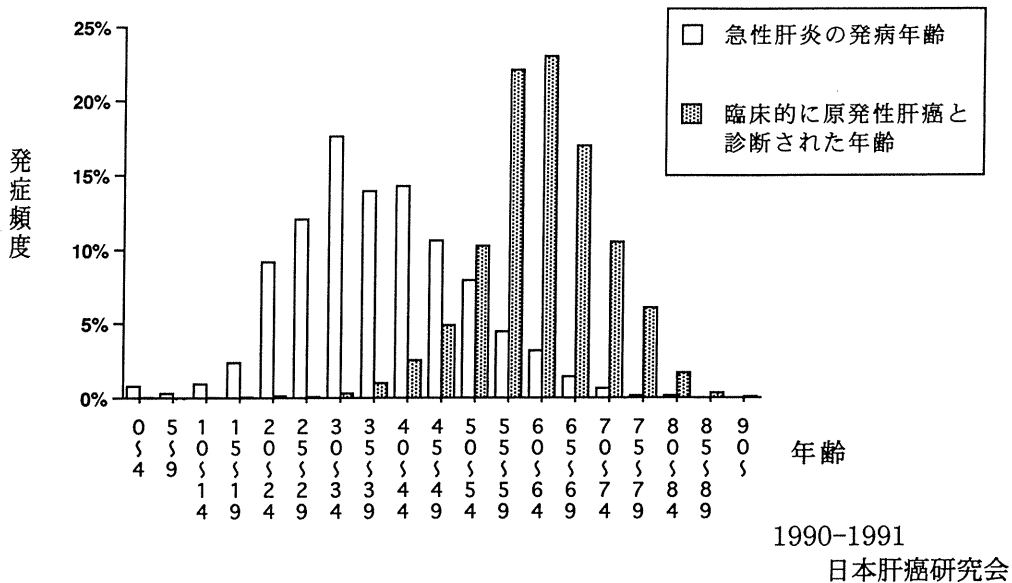


図1. 肝炎と肝癌発生の年齢における関係

の根治性がある程度犠牲にした切除術式を余儀なく選択せざるを得ない場合がある。そのため悪性腫瘍の切除における最大の課題である癌の根治性の追及と同時に、肝癌外科においては肝臓の切除許容量の限界の判断が重要な課題となる。

一方、肝癌の治療のうえで、その成績を現在のレベルにまで飛躍的に向上させ得た要因が幾つか挙げられる。すなわち、1) 古くは Abelev らの癌胎児性抗原 alpha-fetoprotein (AFP) の発見による肝癌の血液診断⁸⁾、2) HBV, HCV による慢性肝疾患の肝癌高危険群の設定⁹⁾、3) 超音波断層診断 (US), CT の開発、普及による肝癌の早期診断法の確立と肝臓の解剖学的把握の適正化と簡便性の向上¹⁰⁾、4) 肝動脈塞栓術 (TAE)¹¹⁾、肝癌のエタノール注入療法 (PEI)¹²⁾ および microwave による腫瘍焼灼術 (MTC) の開発¹³⁾、5) 肝癌の発生と進展に関する研究の進歩¹⁴⁾と術前における残存肝予備能の正確な把握¹⁵⁾などである。

しかし、肝癌に対する確実な根治療法は今でも肝切除による腫瘍の完全な除去である。そして、後述のように肝癌の進展に関する最近の知

見から、癌の根治性を得るためには、従来のような拡大肝切除は必ずしも必要ではないことが明らかとなってきた。さらに肝癌の発生においても同時性、異時性発癌に関する知見が多く報告¹⁶⁾されるようになり、肝癌の切除療法における理念が変わってきたのである。

3. 肝癌に対する全国集計

日本肝癌研究会は、本邦の原発性肝癌に対する個人調査票に基づく全国集計を1977年に初めて行った⁵⁾。それによると1968年から1977年までの約10年間における1859例の肝細胞癌 (HCC) に対する肝切除288例 (切除率18%) では、肝葉切除 (2区域) 以上の大量肝切除が57%と半数以上を占め、1区域切除は31%、部分切除は12%に過ぎなかった。しかし1990年から1991年の2年間では3871例のHCCの集計例のうち、肝切除は33.4%に施行され、切除率の向上と共に、切除術式には大きな変化が認められた¹⁷⁾ (図2)。すなわち2区域以上の大量切除は19.7%と減少し、1区域切除も21.9%とやや減少、それに対して亜区域切除 (1区域未

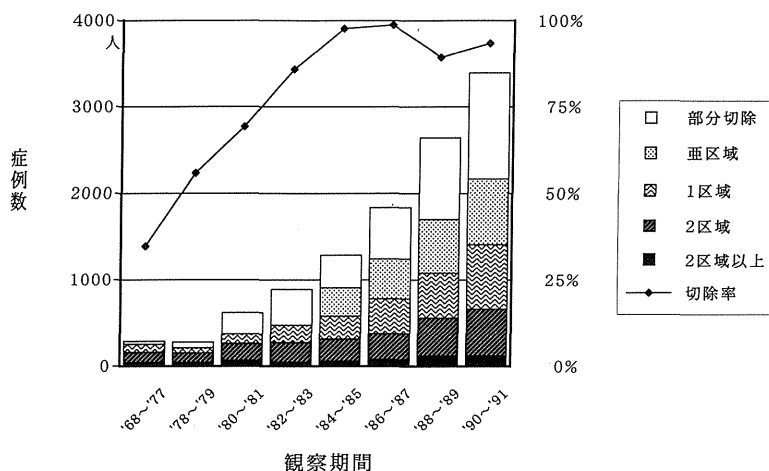


図2. 本邦における原発性肝癌に対する肝切除術式別症例数の推移 (日本肝癌研究会)

満)および肝部分切除症例が合わせて56.9%と大幅に増加し、縮小肝切除の傾向が明確になった。

その理由として以下の各項が挙げられる。まず、1) 肝癌の早期診断法が進歩、普及し、細小肝癌(直径2 cm以下)の発見率が極めて高くなったこと、2) TAE, PEI, MTCなど非切除療法の成績が向上し、肝癌に対する治療法が多様化した。そして、極く小さな肝癌、進行肝癌および肝予備能の小さい肝癌には、肝切除よりも他の療法が第1選択となるものの、それらに加え、肝癌の減量切除(mass reduction surgery)の有用性が明らかとなったこと¹⁸⁾がある。さらに、3) 肝予備能の術前評価が正確に行われ得るようになり、肝切除の適応症例が厳選され得ることによって、それらの症例に対しては積極的な切除が可能となった。4) そして最も重要なことは、肝炎ウイルスによる慢性肝疾患を背景とした多中心性発癌肝癌の診断が可能となったために、異時性の多中心性発癌症例には頻回の肝切除が必要かつ有効であることが認識されてきた¹⁸⁾。また、複数個の肝癌にも肝内転移と同時性多中心性発癌の鑑別もある程度は可能となり、肝切除の適応となる症例が増加してきたこともその理由である。

このように肝癌における多中心性発癌および

肝癌の進展機序の解明は、細小肝癌の発見と、生検診断および切除標本の病理学的診断の普及、分子生物学的研究の進歩が相まってもたらされたものである。

4. 本邦における肝癌の発生機序と臨床的特徴

本邦における肝細胞癌の発生機序は、現在次のごとく説明されている¹³⁾。B型およびC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患(慢性肝炎、肝硬変症など)の肝臓に腺腫様過形成 adenomatous hyperplasia (AH) が形成され、さらにこの過形成機序が進み細胞の異型化が出現し、悪性腫瘍との境界病変へと進展する。そしてこのAHの中に一部高分化の肝細胞癌が発生し、次第にこの過形成性結節を高分化肝癌が占居するようになる(nodule in nodule)(図3)。このようにして高分化肝癌の結節が完成するが、既にこの結節の中心に、それよりも細胞分化度の低い細胞が出現し始め、1つの結節の中に異型度の異なる細胞集団が併存する像を示す。この低分化傾向への変化は腫瘍の増大現象を担うもので、heterogeneityの成立と共に進行肝癌へと増殖進展して行く¹⁹⁾(図4)。現在本邦の肝癌の80-90%はHCV抗体陽性の肝癌であり、またheterogeneityが強い肝癌であるため、早

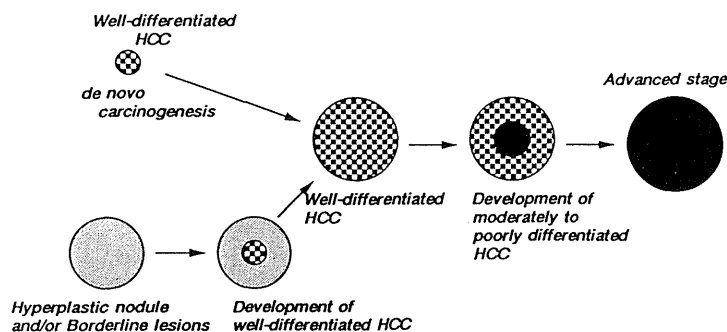


図3. Possible developmental process of hepatocellular carcinoma in human (文献14)から引用)

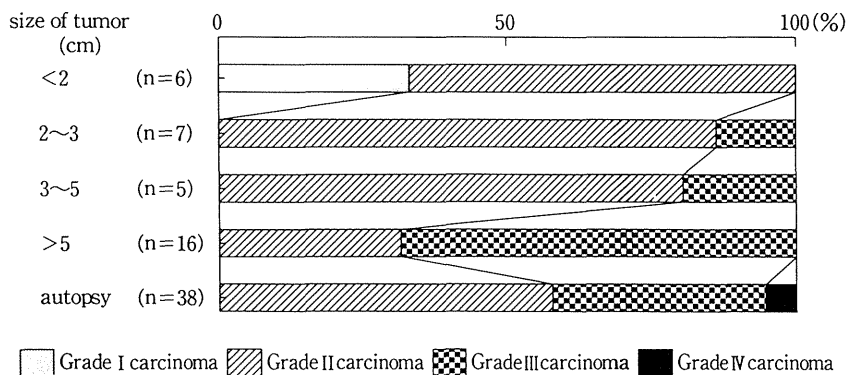


図4. HCCの腫瘍径と腫瘍構成細胞の細胞異型度の関係 (文献19)から引用)

くから血管への侵襲傾向を示すのが特徴である。

以上のような特徴をもつ本邦の肝癌は、ある程度の進行癌では、肝切除術後の問題として肝内転移（経門脈性）や残存肝への細胞レベルでの癌の遺残がある。これに対して術後に油性造影剤のリピオドール注入療法（TAI）や化学塞栓療法（chemoembolization）などを加えた集学的治療が、進行肝癌に対する一般的な治療法となっている。

5. 教室における肝癌の外科療法の変遷と対象症例

図5は教室における肝癌に対する肝切除術式の変遷および同一患者での肝癌に対する切除回数を示したものである。1983年10月病院開設に

伴う診療開始後数年間は、1区域あるいは2区域切除が比較的多くを占めたが、1987年頃からは亜区域以下の小範囲の肝切除症例が増加し、さらに同一患者に対する2回以上の肝切除例も次第に増加してきた。

現在本邦で繁用されているTNM分類に基づいた原発性肝癌取り扱い規約（日本肝癌研究会²⁰⁾によるStage分類の概要を表1に示す。肝癌における早期癌の定義は未だ定まっていないが、USとCTによる診断の限界からして、直径2cmまでのものを細小肝癌と呼び、早期の肝癌に近い取り扱いがなされている。さて、このStage分類では、2cm以下の細小肝癌が一葉に限局して多発している場合でも、T2の範疇に入れ、Stage IIとなっている。しかし一葉に限局せずとも多中心性発生（同時性）の証

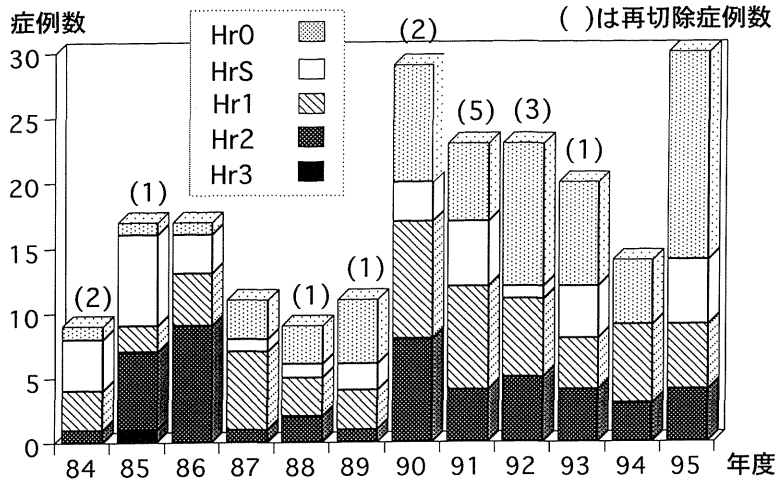


図 5. 肝細胞癌切除例における肝切除量 (山梨医科大学第1外科 1983.10-1995.12)

表 1. 肝癌の肉眼的進行度分類
日本肝癌研究会

Stage	因 子	T 因子	N 因子	M 因子
I		T ₁	N ₀	M ₀
II		T ₂₋₃	N ₀	M ₀
III		T ₁₋₃	N ₁	M ₀
IV-A		T ₄	N ₀₋₁	M ₀
-B		T ₁₋₄	N ₀₋₁	M ₁

T 因子： 癌腫の「大きさ (直径)」 「単発と複数」 「血管侵襲」 の3項目によって規定される。

T₁： 2 cm 以下，単発，血管侵襲なし

T₂： 2 cm 以下，単発，血管侵襲あり
または 2 cm 以下が多発するも一葉に限局

T₃： 2 cm 超，単発，血管侵襲あり
または 2 cm 超，多発する一葉に限局

T₄： 一葉以上を占居する，多発
または門脈または肝静脈の一次分枝を侵襲

N 因子： リンパ節転移の程度

N₀： リンパ節に転移なし

N₁： 第1群以上に転移あり

M 因子： 肝臓以外の遠隔臓器への転移

M₀： 遠隔転移が認められない

M₁： 遠隔転移あり

表 2. 肝癌の多中心性発癌の診断基準
(山梨医科大学第1外科)

組織学的に

1. 複数の結節がいずれも高分化型 (異時性に出現した腫瘍においても)
2. 主腫瘍と離れて存在する衛星結節が主腫瘍よりも分化度が高い組織像を示す
3. 腫瘍の周辺に高分型肝癌組織の認められる (nodule in nodule) 組織像を示す複数結節

分子生物学的に

1. 血中の HBV マーカー陽性症例で HBV-DNA の肝癌細胞の核 DNA への取込みパターンが癌結節間で異なるもの
2. 癌抑制遺伝子 P53 の変異パターンが癌結節間で異なるもの

明方法が確立されれば，2-3個までの細小肝癌が全肝に散在している症例でも，将来は T2 で Stage II に入る可能性を持っている。

そこで多中心性発癌について現時点におけるわれわれの考えを述べる。教室では肝癌における多中心性発癌を表2のような診断基準に基づいて診断している。前記したごとく，本邦の肝癌は肝炎ウイルスによる慢性肝疾患を母地として発生する頻度が80-90%以上を占めることから，初発の腫瘍を切除しても発癌の potential を持つ残肝が存在する限り，異時性の再度発癌

が繰り返される可能性が残る。もっともこのことから同時に全肝に多発する可能性も考慮しておく必要がある。したがって初回切除後、数年を経て現れた肝癌結節に対する治療方針の決定に際して、それが切除された初発巣からの肝内転移性結節であるか、異時性の再度発癌であるかの鑑別は極めて重要である。また同時に、複数の癌結節を持つ肝癌症例においても、これらの結節が肝内転移による娘結節であるか、または同時性多中心性発癌による結節であるかの鑑別はその治療方針決定のうえで避けられない重要な問題である。なぜなら、この点については後述するが、両者の生存率には有意の差が認められるためである。

さて肝癌における多中心性発癌の問題は、前記したように初期の肝癌の発見とその切除例の病理組織学的検索によって、発癌初期の像が明らかにされ、肝内転移巣との鑑別が可能となった¹⁶⁾ことから生じたものである。初期の高分化肝癌は血管侵襲をいまだ伴わず、したがって転移はしないとの仮説が成立するとみられている²¹⁾。そして初期肝癌が増殖進展して進行肝癌となる過程も切除標本から大略が明らかとなった¹⁹⁾。このことによって表2に示したように、複数の肝癌結節を持つ症例において、いずれの結節も高分化であれば肝内転移巣ではなく、同時性多中心性発癌の肝癌と考えられる。次に既に2 cmを越える進行肝癌が存在し、この分化度の低い heterogeneity の明らかな大結節とは離れた部位に、それより小さな高分化の肝癌結節が存在すれば、両者は同時性（大結節の方が当然先行したものと考えられるが）多中心性発癌とみられる。さらに2 cmを越える大きな結節が複数存在し、いずれの結節にも heterogeneity が認められたとしても、高分化肝癌の中にそれより低分化な肝癌細胞の集団が認められる場合（nodule in nodule）は、これらの結節はいずれも多中心性発癌による同時性発癌結節とみなされる。その他 HBV 陽性の肝癌では、複数の肝癌結節において、B型肝炎ウィルスの DNA の、肝癌の核 DNA への取り

表3. 肝細胞癌複数結節症例の多中心性発癌

	MC	IM	unclassified	undetermined	total
Ⅱ	4	3	2	1	10
Ⅲ	6	17	7	2	32
Ⅳ-A	12	17	9	8	46
Ⅳ-B	0	10	1	3	14
total	22	47	19	14	102

MC：多中心性発癌

IM：原発巣とその肝内転移

込みパターンがそれぞれの肝癌結節において異なる場合は、これらの結節は多中心性発癌と考えられる^{22,23)}。このほかにも分子生物学的証明方法が現在開発中であり、今後はこの方法による鑑別が主流となる可能性が大きい。

表3は教室における肝切除症例のうち多中心性発癌の鑑別が可能であった症例について、Stage別に肝内転移（IM）例数と多中心性発癌（MC）例数を分類して示したものである。術前にTAEや化学療法によって腫瘍細胞が崩壊または壊死に陥入り、十分な組織学的検索や分子生物学的的方法による検索が不可能な症例は14例であったが、この表は検索が可能であった88例についての結果である。最近までは多中心性発癌はかなり少ないものと考えられていたが、予想外に多いこと、そして鑑別方法が確立されれば、さらに正確な数字が出され、その頻度も増えるものと予想される。

図6はStageⅣ-A症例のうち、肝内転移（IM）症例と多中心性発癌症例（MC）の生存率を表したものである。MC群は明らかにIM群よりも良好な生存率が得られている。この成績からも複数の肝癌結節を持つ症例（StageⅡ, Ⅲ, Ⅳ）においては、その治療方針の決定に当たって、多中心性発生と肝内転移巣との鑑別の重要性が示されている。そして多中心性発生の結節に対しては、積極的に肝切除による腫瘍摘出の方向に向かうことによって、さらに高い生存率が得られるものとする。

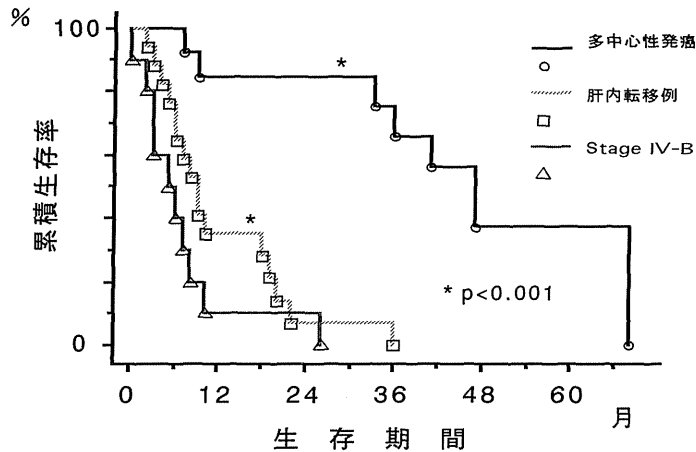


図6. Stage IV症例の累積生存率

文 献

- 1) Linsell DA, Higginson J. Geographic pathology of liver cell cancer. In: Cameron HM, Linsell DA, Warwick GP, eds. Liver cell cancer, Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier: Scientific Publishing Company, 1976: 1-16.
- 2) Shikata T. Primary liver carcinoma and liver cirrhosis, In: Okuda K, Peter RL eds. Hepatocellular Carcinoma, New York, London, Sydney, Tronto: Wiley Medical Press, 1976: 53-71.
- 3) Blumberg BS, Alter HS, Visnichs. A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 1965; **191**: 541.
- 4) Beasley RP. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B Virus. Lancet II 1981; **8256**: 1129-1133.
- 5) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌症例に関する追跡調査—第4報—. 肝臓 1979; **20**: 433-441.
- 6) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood bone nonA, nonB viral hepatitis genome. Science 1989; **244**: 359-362.
- 7) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human nonA, nonB hepatitis. Science 1989; **244**: 362-364.
- 8) Abelev GI, Perova S, Khramkova NI et al. Production of embryonal alpha-globulin by the transplantable mouse hepatomas. Transplant Bull 1963; **1**: 174-180.
- 9) 小林健一. 肝硬変の臨床とその予後、とくに肝細胞癌への進展. 服部 信編, ウイルス肝炎から肝細胞癌へ, 東京: 癌と化学療法社, 1982; 201-217.
- 10) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎晋, ほか. 肝細胞癌の早期診断方法. 服部 信編, ウイルス肝炎から肝細胞癌へ, 東京: 癌と化学療法社, 1982; 201-217.
- 11) 山田龍作, 中塚春樹. 肝細胞癌に対する transarterial embolization therapy 1981; **78**: 214-221.
- 12) 藤本隆史, 真島康雄, 谷川久一, ほか. 小肝細胞癌に対する経皮的超音波ガイド下エタノール局注療法の検討. 肝臓 1986; **27**: 1559-1567.
- 13) 才津秀樹, 馬田裕二, 中山和道, ほか. 5 cm 以下の肝細胞癌に対してマイクロ波凝固壊死療法を行った21例の検討. 日外会誌 1993; **94**: 359-365.
- 14) Kojiro M, Sugihara S, Nakashima O. Pathologic characteristics of early hepatocellular carcinoma. Gann Monograph on Cancer Res. 1991; **38**: 29-37.
- 15) 小沢和恵. 手術前の肝予備力評価—redox tolerance test. 小沢和恵, ミトコンドリアから肝臓外科へ. 東京; 1989; メディカルトリビューン, 68-70.
- 16) 松田政徳, 山本正之, 松本由朗, ほか. 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.
- 17) 日本肝癌研究会. 第11回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1990-1991年). 日本肝癌研究会, 京都, 1994年.
- 18) 長堀 薫, 山本正之, 松本由朗. 肝細胞癌の治

- 療選択—多中心性発癌と転移能からみた再発例
に対する治療方針と成績. 第95回日本外科学会
総会, 1995. 4, 名古屋.
- 19) Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M. Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver* 1987; **7**: 18–26.
- 20) 日本肝癌研究会, 原発性肝癌取扱い規約—臨床・病理—. 第3版. 金原出版株式会社 1992.
- 21) 津田 均, 広橋説雄, 坂本亨宇, ほか. ヒト肝
癌発生とプログレッションの自然史. *Oncologia* 1990; **23**: 35–39.
- 22) Esumi M, Aritaka T, Arii M *et al.* Clonal origin of human hepatoma determined by integration of hepatitis B virus DNA. *Cancer Res* 1986; **45**: 5767–5771.
- 23) Matsuda M, Yamamoto M, Matsumoto Y, *et al.* Histopathological analysis of intrahepatic multiple hepatocellular carcinoma—possibility of differential diagnosis of their origins of clonal study. *Yamanashi Med. J.* 1991; **6**: 193–206.