特集 肝胆膵疾患
診断と治療の最先端

順天堂医学 45 (4)
p. 479~485 (2000)

肝細胞癌の外科治療**

Surgery for hepatocellular carcinoma

児 島 邦 明*
KUNIAKI KOJIMA

佐 藤 泰 然*
YASUNARI SATOH

森 岡 研 介*
KENSUKE MORIOKA

松 本 浩 次*
KOUJI MATSUMOTO

須 郷 広 之*
HIROYUKI SUGOU

藤 澤 稔*
MINORU FUJISAWA

行 方 浩 二*
KOUJI NAMEKATA

太 田 秀 二 郎*
SHUJIRO OHTA

高 森 繁*
SHIGERU TAKAMORI

深 沢 正 樹*
MASAKI FUKASAWA

別 府 倫 兄*
TOMOE BEPPU

二 川 俊 二*
SHUNJI FUTAGAWA

教室では1979年以来530例の肝細胞癌入院症例を経験し、切除例は213例40%である。肝癌切除後の残肝再発は、肝硬変症例における多中心性発生例も含め高率であり、われわれの成績でも耐術例の5年累積生存率は51%であるが、無再発生存率は27%と開きがある。肝癌の治療法の選択に当たっては、できるだけ少ない侵襲で、できるだけ長期生存の得られる治療法が選択されることが望ましく、肝予備能や腫瘍進展度に応じて、肝切除、PEIT・MCT・TAEなどの使い分けが重要である。手術リスクの少ない臨床病期Ⅰのような肝機能良好例においては、肝切除は確実な局所コントロールと長期予後が期待でき、その意義は大きいものとする。しかし一方で、臨床病期Ⅱ・Ⅲの多くの肝硬変症例では、長期生存の条件は治療法よりむしろ肝予備能や腫瘍進展度に大きく依存しており、QOLを考慮した治療法選択が重要である。特に小肝癌の治療方針はControversyであり、患者とその家族に十分なinformed consentを行い決定することが重要である。

キーワード：肝細胞癌，外科治療，肝硬変症，肝切除，臨床病期

Key words : hepatocellular carcinoma, surgical treatment, liver cirrhosis, hepatic resection, clinical stage

はじめに

わが国の肝細胞癌の罹患者数は、胃癌・肺癌・結腸癌とともに将来にわたり増え続けていくことが予測¹⁾されており、その診断と治療法の選択は、今後ますます重要になるものと思われる。わずか10年前までは「肝癌の治療」といえば外科

*順天堂大学医学部外科学教室第二外科学講座

The Second Department of Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

**第290回順天堂医学会学術集会〔Sept. 16, 1999 開催〕

〔Jan. 14, 2000 原稿受領〕

的治療が中心であったわけであるが、今日では PEIT（経皮的アルコール注入療法）や MCT（マイクロウェーブ凝固療法）、さらには RFA（ラジオ波焼灼療法）といった内科的治療の成績²⁾³⁾が向上し、小肝癌においては肝切除に匹敵する成績が得られるようになってきている。治療法の選択の幅が広がり、患者の肝機能や病態に応じた治療法が選択できる時代になってきたとも言えるが、一方で内科と外科で治療法選択に若干の Controversy があるということも言える。

本稿では、前段で自験例を中心に肝癌治療における外科の役割と現時点での著者らの考えを、後段で全国調査報告よりみたわが国の肝癌治療の現況について述べる。

自験例からみた肝癌治療の適応と治療法の選択

1. 併存肝疾患と肝切除の適応

1979年9月から1999年3月までの自験530例の

肝癌入院症例のうち、肝切除例は213例であり、その切除率は40%である。併存肝病変別には464例88%が肝硬変症を合併し、肝切除率は肝硬変例で36%、非肝硬変例で67%（表-1）と、肝硬変の有無で大きく異なり、肝機能障害の存在が治療法の選択に如何に関わっているかが窺いしれる。

肝切除例における併存肝病変の割合は『第13回全国調査報告』⁴⁾によれば、肝硬変を合併するものが53%、慢性肝炎・肝線維症は36%、全く併存肝病変を認めないものは8.6%である。自験213例の肝切除症例では肝硬変例が168例79%、慢性肝炎例が23例11%、併存肝病変のないもの22例10%である。表-2に併存肝病変の有無と手術死亡率を示したが、正常肝や慢性肝炎には手術死亡率はなく、肝硬変症例でのみ6%の手術死亡率がみられている。

著者らの肝切除選択の肝機能上の適応は、表-3に示したように肝癌取扱規約に記載されている臨

表-1 教室の肝細胞癌症例（1979.9～1999.3）

	症例数	切除例	切除率 (%)
肝硬変 (+)	464	168	36
肝硬変 (-)	66	45	68
計	530	213	40

表-2 併存肝病変と手術死亡率

	切除例	手術死亡例	手術死亡率 (%)
正常肝	22	0	0
慢性肝炎	23	0	0
肝硬変	168	10	6.0
計	213	10	4.7

表-3 臨床病期と治療法選択

	I	II	III
腹水の有無	ない	治療効果がある	治療効果が少ない
血清ビリルビン(mg/dl)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン(g/dl)	3.5 超	3.0～3.5	3.0 未満
ICG R-15(%)	15 未満	15～40	40 超
プロトロンビン活性値(%)	80 超	50～80	50 未満
	↓	↓	↓
	肝切除	肝切除 PEIT・MCT・RF TAE・LP-TAI	PEIT MCT・RF LP-TAI

床病期分類にそって、大まかな治療方針を決定している。臨床病期Ⅰでは肝切除を第1選択とし、臨床病期Ⅱでは肝癌の大きさや個数、部位などにより、治癒切除の可能な症例には手術を選択する。肝機能不良な臨床病期Ⅲでは原則的に手術は行わない。自験例の臨床病期別の切除率を表-4に示した。臨床病期Ⅰでは68%に切除が行われたが、臨床病期Ⅱでは30%が切除されたに過ぎない。臨床病期Ⅲでは3%と例外的に肝切除が選択されている。臨床病期Ⅰの多くの症例では腫瘍の大きさや数、占拠部位などに関わらず外科医の意図した切除術式を選択することができ、肝切除のもっともよい適応である。一方、臨床病期Ⅱでは肝機能上の制約により、区域切除を越えるような広範切除はcriticalなことが多く、70%の症例では肝切除以外の治療法が選択されている。肝切除術式の選択はICG-R15を重視し、R15が10%未満では2区域切除を、10～20%未満では1区域切除、20～30%未満では亜区域または小区画切除を選択している(表-5)。30%以上では外科手術のリスクは高く、原則的に手術以外の方法を選択するが、SEG3～6の肝表面に存在する小肝癌では部分切除を行なうこともある。

表-4 臨床病期と肝切除率

臨床病期	症例数	切除例	切除率(%)
Ⅰ	212	145	68
Ⅱ	215	65	30
Ⅲ	103	3	3

表-5 ICG-R15と肝切除術式

ICG-R15	肝切除術式
10%未満	2区域切除
10～20%未満	1区域切除
20～30%未満	亜区域切除または小区画切除

2. 肝切除後の治療成績と治療法の選択

自験肝切除例のうち、絶対非治癒切除例を除いた耐術例172例の成績を示す。全体の累積生存率

図-1 肝切除後の生存曲線 (ANCを除く耐術例172例)

図-2 併存肝病変と術後累積生存曲線

図-3 併存肝病変と累積無再発生存曲線

は図-1に示すように5年51%・10年32%であるが、累積無再発生存率では5年27%・10年18%と、多中心性発癌を含めて高率に残肝再発が生じていることになる。図-2に併存肝病変別の肝切除後の累積生存率を示す。正常肝では5年・10年生存率はそれぞれ81%・73%、慢性肝炎で59%・50%と良好な成績であるが、肝硬変症例では45%・23%と正常肝、慢性肝炎症例に比べて不良である。無再発生存率（図-3）も同様で、5年無再発率は正常肝で69%、慢性肝炎症例で42%であるが、肝硬変症例では19%と、ほとんどの症例が術後5年以内で初発肝癌の肝内転移、または多中心性発癌による再発をきたしていることになる。

肝癌の治療法の選択について多くの内科医は、HCV-Ab陽性の肝硬変症では年率7%の症例に新たな肝癌の発生がみられることを根拠に、特に3cm以下の小肝癌の治療に際して、低侵襲のPEITまたはMCTを第1選択とし、再発または異時性多中心性発癌に対して、残肝機能を損なうことなく同様の方法で追加治療をとっていく立場のものが多く⁵⁾。一方、肝臓外科医は切除によりPEIT・MCTより局所制御の精度を高め、さらに系統的切除により周囲肝組織内に散布されている可能性のある微小肝内転移巣をも含め切除可能であるとし、その妥当性を主張している⁶⁾。いずれの治療法も局所治療であり、肝切除は局所制御に優れているが侵襲が大きく手術に伴うriskが存在する。片やPEIT・MCTは局所制御では肝切除にやや劣

るが低侵襲で簡便、安全である。

従って、結論はこの2つの治療法のprospective randomized controlled trialが行われ、その結果を待つ以外にないが、現時点では、3cm以下単発例で肝機能良好な臨床病期Ⅰのような症例では、手術のriskは小さく安全であるので、局所制御の確実な肝切除を優先し初発肝癌の根治を期待する。ただし、腫瘍径が2cm以下でそのvascularityが低く高分化型肝細胞癌が示唆されるものではPEIT・MCTでも根治可能と考える。臨床病期ⅡⅢの多くの症例は肝硬変を合併しその肝機能は不良であり通常、肝切除の適応となるものは少ない。従って腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以内であればPEIT・MCTを、それ以外であればTAEやLipiodolizationの適応となるものが多いと考える。一方、再発の危険性の高い腫瘍径の大きなものや、高度Vp(+)症例・肝両葉多発例においては、臨床病期Ⅰであれば局所制御の優れた肝切除により腫瘍の減量を行い、残存腫瘍に対してMCTやTAEといった集学的治療で予後の改善がもたらされる症例もあり、症例に応じた治療法の選択、組み合わせが重要であると考えている。

わが国の肝細胞癌治療の現況

1. 肝細胞癌の治療法とその変遷

『日本肝癌研究会』における全国調査報告からみた肝細胞癌登録数と治療法の変遷を表-6に示す。第13回調査では15804症例の肝細胞癌の新規登

表-6 肝細胞癌の治療法とその変遷（日本肝癌研究会全国調査より）

	第11回(90-91) n=11379		第12回(92-93) n=13381		第13回(94-95) n=15804	
肝切除	3395	30.1%	4180	31.2%	4159	26.3%
肝動脈塞栓術	3533	35.5%	4227	34.9%	5135	36.1%
(Chemo)lipiodolization	4487	44.0%	5186	42.7%	6489	45.3%
エタノール注入療法	1587	16.1%	2318	19.3%	3395	24.2%
Microwave凝固壊死法			173	1.5%	423	3.1%

録が行われ、このうち肝切除は4159例に行われている。肝細胞癌全体に対する切除率は26.3%である。第11～12回⁷⁾⁸⁾の報告でもほぼ同様の切除率であり、わが国の肝癌の $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{3}$ が切除されていることになる。肝動脈塞栓術(TAE)と(Chemo)lipiodolizationは第13回報告では36.1%・45.3%の症例にそれぞれ肝切除を伴わないで施行されている。以前の報告でもほぼ同様の施行率で、70～80%の肝細胞癌に単独あるいは他の治療法と組み合わされて施行されていることになる。現在、わが国の肝癌に対してもっとも多数例に施行されている基幹的な治療法であるといえる。PEITは回を重ねるに従い増加し、第13回調査では24.2%に行われており、肝切除と同程度の施行率である。MCTは1990年代になり普及し、第13回調査では3.1%の肝癌に対して行われている。

2. 各種治療法の局所効果

表-7に肝切除以外の治療法の局所効果を示した。CR+PRをもって有効率とすると、もっとも良好なものがMCTの90.0%、ついでPEITの75.8%、TAE・Lipiodolizationはそれぞれ49.6%・43.0%である。MCT・PEITは腫瘍径3cm以下程度の小肝癌に対して選択され、いずれも肝機能に与える侵襲が少なく、腹水や黄疸、出血傾向がなければ臨床病期ⅡⅢの症例に対しても安全に施行可能である。また、vascularityの乏しい小さな高分化型肝癌などではTAEやLipiodolizationの効果は期待できないが、MCT・PEITでは局所制御が確実でその治療効果が大いに期待でき、き

わめて優れた治療法である。逆に腫瘍径が3cm以上のものや肝両葉にわたり存在する多発例、腫瘍濃染像のみられる症例ではTAE・Lipiodolizationの良い適応である。

どのような治療法でも同様であるが、特にMCTやPEITといった局所のAblation Therapyは、術者の技術と熱意によりその治療効果は大きく左右されるため、画像による正確な効果判定と適切な追加治療を行い、十分な治療効果を得ることが望ましいと考える。肝切除ではその局所効果はもちろん100%であるが、肝機能不良症例ではその適応が制限される。

3. 各種治療法の遠隔成績と予後の予測

表-8に『第13回全国調査報告』より、初回治療法別の3年・5年累積生存率を示す。全症例での3年・5年累積生存率はそれぞれ肝切除群で66.5%・48.2%、PEIT単独群で63.1%・40.8%、PEIT+他の治療法群で58.4%・32.2%、TAE単独群で23.1%・13.3%である。肝切除群にはPEIT・TAEの併用なども含まれており、また、この成績は各治療群の腫瘍進展度や肝機能などの背景因子が異なっており、各群の成績をそのまま比較することはできないが、TAE単独群の成績は前三者に比較しやや不良であると言える。臨床病期別には、PEIT単独、PEIT+他の治療群の成績は術後5年までは肝切除にほぼ匹敵する成績である。今後、多数例での肝切除とPEITのrandomized control studyを行い、小肝癌に対する標準的治療法の確立が待たれる。

表-9には『第12回全国調査報告』での肝切除

表-7 肝細胞癌の治療法とその評価(第13回全国調査報告より)

	CR *	PR **	CR+PR
肝動脈塞栓術	15.3%	34.3%	49.6%
(Chemo)lipiodolization	13.0%	30.0%	43.0%
エタノール注入療法	49.3%	26.5%	75.8%
Microwave凝固壊死療法	66.7%	23.3%	90.0%

* CR : 著効

** PR : 有効

後の予後予知因子を示した。3年生存には順に、AFP低値・小さな腫瘍径・肝硬変（－）・VP：門脈腫瘍栓（－）・IM：肝内転移（－）・若年者・手術根治度の7項目が重要であるが、5年生存には、肝硬変（－）・若年者・小腫瘍径の3項目のみが重要であるという結果であった。すなわち、長期生存には腫瘍側の因子とか非癌部肝組織の状態が重要であり、従って初回治療法としての肝切除術式は残存肝機能が十分温存でき、腫瘍の拡がりを過不足なく切除できる治癒切除の得られる術式選択が望ましいと思われる。

おわりに

肝細胞癌の治療法の選択に当たっては、できるだけ少ない侵襲で、できるだけ長期生存の得られる治療法が選択されることが望ましく、肝予備能や腫瘍進展度に応じて、肝切除・PEIT・MCT・TAEなどの使い分けが重要である。手術リスクの少ない臨床病期Ⅰのような肝機能良好例においては、肝切除は確実な局所コントロールと長期予後が期待でき、その意義は大きいものとする。しかし一方で、臨床病期Ⅱ・Ⅲの多くの肝硬変症例では、長期生存の条件は治療法よりむしろ肝予

表-8 各種治療法の累積生存率（第13回全国調査報告より）

生存率	肝切除		PEIT単独		PEIT+他の治療法		TAE単独	
	3年	5年	3年	5年	3年	5年	3年	5年
全症例	66.5	48.2	63.1	40.8	58.4	32.2	23.1	13.3
臨床病期Ⅰ	71.1	53.2	78.4	55.2	70.5	42.2	40.7	25.7
臨床病期Ⅱ	60.8	41.0	56.6	34.1	51.9	28.2	28.1	13.4
臨床病期Ⅲ	47.5	32.1	31.4	17.4	34.5	12.2	12.8	2.8

表-9 多変量解析（logistic model）による肝切除後の予後予知因子（第12回全国調査報告より）

因子	カテゴリー	p-value	
		3年生存	5年生存
年齢	0- 39, 40- 59, 60- 79	0.0208	0.0026
HBsAg	－, ＋	0.8881	0.5991
アルコール歴	－, ＋	0.8123	0.1234
AFP (ng/ml)	0- 20, 21- 200, 201- 1000, 1001- 10000, 10001	0.0001	0.2683
腫瘍径 (cm)	0- 2, 2.1- 5.0, 5.1- 10 10.1以上	0.0002	0.0237
腫瘍個数	1, 2, 3個以上	0.0063	0.0653
Fc-IgF	－, ＋	0.2451	0.0509
Vp	－, ＋	0.0028	0.1327
Edmondson分類	I, II, III, IV	0.5710	0.9795
肝硬変の有無	－, CH, LC	0.0009	0.0001
手術根治度	AC, RC, RNC, ANC*	0.0235	0.2639
切除断端 (TW)	－, ＋	0.1852	0.1671

*AC：絶対治癒，RC：相対治癒，RNC相対非治癒，ANC：絶対非治癒

備能や腫瘍進展度に大きく依存しており、QOLを考慮した治療法選択が重要である。特に小肝癌の治療方針はControversyであり、患者とその家族に十分なinformed consentを行い決定する時代になったことを銘記すべきである。

参考文献

- 1) 富永祐民, 大島 明, 黒石哲生, 青木國雄: がん・統計白書—罹患/死亡/予後1999. 東京: 篠原出版, 1999.
- 2) 椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小俣政男: 経皮的エタノール注入療法 (PEIT) を中心とした経皮的局注療法について. 辻井 正, 沖田 極, 神代正道, 小林健一, 二川俊二編, 診断と治療社, 1999; 93~97.
- 3) 関 寿人, 井上恭一: マイクロ波凝固治療. 辻井 正, 沖田 極, 神代正道, 小林健一, 二川俊二編, 診断と治療社, 1999; 110~114.
- 4) 日本肝癌研究会: 第13回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1994~1995).
- 5) 磯田憲夫, 井戸健一: 肝細胞癌a非観血的治療. 消化器疾患最新の治療1999~2000, 戸田剛太郎, 杉町圭蔵, 中村孝司編, 東京: 南江堂, 1998; 315~319.
- 6) 今村 宏, 島田 良, 宮川眞一, 川崎誠治: 肝部分切除・亜区域切除の適応と実際. 臨床外科, 1998; **53**: 1423~1428. 日本肝癌研究会: 第10回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1988~1989).
- 7) 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).
- 8) 日本肝癌研究会: 第12回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1992~1993).

“円高”

“円高”が国内経済だけでなく世界経済にとっても大問題であり、その抑止策がG7蔵相・中央銀行総裁会議の主要議案となって久しい。

しかし、私たちにとっては、海外旅行の際だけでなく、欧米の診療・研究機器や書籍の購入、欧文雑誌の購読料や国際会議の会費納入の際には“円高”がさまである。

ことに、大戦敗戦直後の1949年(昭和24年)から1971年(昭和46年)までの四半世紀の長きにわたって、連合国軍総司令部(GHQ)の決めた1米ドル=360円と言う“超円安”の固定為替レートで一種の鎖国状態であったわが国で青年期を送ったものにとって、1971年8月のニクソン・ドクトリンに端を発した(“ニクソン・ショック”)変動相場移行による“円高”は欧米を急に身近に感ぜさせる大きな要因となった。

むしろ、急激な“円高”が輸出への依存度が極めて大きいわが国経済に大きなダメージを与えることは当

時も承知していたし、1971年までの在米中に得ていた収入が急に貧相なものになることも実感してはいた。しかし、これでやっと世界の国々と対等につき合えると感じたのは筆者だけではなかったと思う。

今日、世界最大の債権国となっているわが国の通貨「円」は1米ドル=100~110円が維持され大いにその恩恵に浴している。

しかし、高々2~3百ドルの会費や購読料の支払いに際し、クレジットカード払いが可能な場合は別にして、銀行の送金小切手のために額面の1割にもなる手数料がとられるのを怪訝に感じた人は少なくないはずである。

折角の“円高”である、無駄な冗費は節したいものである。郵政省のお先棒を担ぐわけではないが、われわれレベルの海外送金には郵便局でinternational postal check(手数料 500円)の利用がオススメである。
(昭和35年卒 平井 慶徳)