症 例

アルコール性肝硬変経過中に細小肝癌として

2度の治癒切除を施行し得た1例

島根医科大学第1外科（主任：中瀬 明教授）

内 藤 篤 田 村 勝 洋 中 川 正 久 長 見 晴 彦
佐々木 哲 也 矢 野 誠 治 中 瀬 明

アルコール性肝硬変経過中に細小肝癌として2度の治癒切除術を施行，4年3カ月生存している1例を報告した。症例は，55歳男性，1982年アルコール性肝硬変と診断。外来経過中に超音波検査， α -fetoprotein(以下 AFP)測定により S_6 に肝癌を疑い，1984年9月肝動脈塞栓術(以下 TAZ)施行。1985年3月12日 S_6 亜区域切除にて $0.7 \times 0.8 \times 1.0$ cm の肝癌を摘出した。1987年11月より AFP 上昇がみられ精査，1989年2月6日 S_7 亜区域切除施行 $1.4 \times 1.2 \times 1.5$ cm 大の肝癌を摘出した。現在 AFP 値は正常で外来通院中である。慢性肝疾患患者に対しては定期的な AFP 測定，超音波検査が，2cm 以下の細小肝癌の段階でとらえるうえで必要である。また細小肝癌といえども TAE のみでは完全壊死は認められず，被膜内外及び門脈内浸潤を認める症例もあり，肝予備能が十分であれば積極的な外科的切除が必要である。

索引用語：細小肝癌，AFP，超音波検査

はじめに

今日，慢性肝疾患患者に対し，AFP 測定に加え，超音波検査が外来で積極的に行われ，肝細胞癌の早期診断やその経過観察に重要な役割を果たしている。今回われわれは，アルコール性肝硬変，糖尿病にて経過観察中，いわゆる細小肝癌として発見し，1回目の手術より3年11カ月後に2度目の治癒切除を施行し，健在な興味ある1症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：55歳，男性。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：20歳頃より1日3～5合の飲酒歴。

現病歴：1980年頸椎損傷にて入院中，糖尿病を指摘されたが放置。1982年視力低下出現し近医院にて精査の結果，アルコール性肝炎，糖尿病，糖尿病性網膜症と診断以後外来にて経過観察されていた。1983年12月腹部超音波検査にて，腫瘍陰影を認めたが，AFP 陰性で腹部血管造影にても異常を認めなかったため経過観

察とした。1984年4月より AFP 上昇を認め，7月13日 CT (Fig. 1) 施行，肝右葉後区域 (S_6) に low density area を認め肝癌を疑い9月19日腹部血管造影 (Fig. 1) を施行した。 S_6 に腫瘍陰影を認めたため，右肝動脈内に doxorubicin hydrochloride (ADM) 30mg 動注後 Gelfoam にて塞栓術を施行した。1985年1月23日腹部血管造影施行 (Fig. 2)，腫瘍陰影は，はっきりと描出されないものの右肝動脈は開存していた。2月 CT では腫瘍陰影の縮小を認めるが壊死性変化は認められず，手術目的で2月22日紹介入院となった。入院時検査は，Table 1 の如くで，GOT，GPT，LAP， γ -GTP，Amylase の軽度上昇を認めた。肝予備能の指標としての ICG-Rmax は2.667と正常で，75gOGTT は糖尿病型をとるものの parabolic pattern を示した。末梢血は軽度貧血で，凝固検査は異常を認めず，尿検査では尿糖(－)尿タンパク(1+)であった。また CEA 3ng/ml，AFP 5ng/ml と正常で，HB 抗原，抗体共に陰性であった。

1回目手術所見(1985年3月12日)：肝は辺縁鈍で弾性硬の軽度肝硬変の所見を呈し，術中超音波にて他の部位に腫瘍陰影のないことを確認した後， S_6 の亜区域切除を施行した。日本肝癌研究会の原発性肝癌取り扱

Fig. 1 Plain CT scan (left) shows low density area at S₇ and hepatic arteriography (right) shows small tumor stain.

Table 1 Laboratory data on each admission

	1 st	2 nd		1 st	2 nd
T.P. (g/dl)	8.2	7.8	WBC	6400	4500
Alb (g/dl)	4.9	4.1	RBC	357×10 ⁴	333×10 ⁴
T.Bil (mg/dl)	1.0	0.5	Hb (g/dl)	12.8	12.5
GOT (IU/l)	47	44	Ht (%)	38.2	36.1
GPT (IU/l)	55	50	Plat	15.4×10 ⁴	13.9×10 ⁴
ChE (IU/l)	1257	876	PT (sec)	11.4	11.3
ALP (IU/l)	48	43	APTT (sec)	34.6	34.7
LAP (IU/l)	163	64	fibrinogen (mg/dl)	370	410
γ-GTP (IU/l)	79	148	hepaplantin (%)	110	92
LDH (IU/l)	257	259	Urinalysis		
Amylase (IU/l)	545	383	sugar	(-)	(-)
ZTT (K.U)	2.0	12.5	protein	(+)	(-)
TTT (K.U)	4.3	5.8	occult blood	(-)	(-)
CEA (ng/ml)	3	5.6	ketone	(-)	(-)
AFP (ng/ml)	5	268	bilirubin	(±)	(-)
HBsAg	(-)	(-)	urobilinogen	(±)	(±)
HBsAb	(-)	(-)	75 g OGTT		
ICG			glucose (mg/dl)		
R (15)	6.8%	14.7%	c-peptide (ng/ml)		
K	0.178	0.117	0	125 (2.3)	144 (1.8)
Rmax	2.667	1.429	30	257 (4.8)	156 (1.7)
			60	212 (10.1)	198 (2.0)
			120	155 (5.4)	175 (2.1)
			180	114 (4.0)	183 (2.4)

い規約¹⁾にもとづく手術所見は、S-P (S₆), H₀ (0.7×0.8×1.0cm), Eg, Fc(+), Fc(-), SF(-), S₀, N(-), Vp₀, Vv₀, B₀, IM₀, P₀, Z₁, EV(-), Stage

I, HrS (P), R₀, TW (-)であった。組織学的には被膜を有する肝癌で、大部分は壊死・線維化に陥っているが、周辺には脂肪化を伴う Edmondson²⁾, III 型の

Fig. 2 Hepatic arteriography after TAE: Tumor stain is not visualized, but right hepatic artery is repatent after TAE.

癌細胞が認められ、取り扱い規約では、fc(+), fc-inf(-), sf(-), s₀, v(-), b₀であった。また非癌部は、micronodular liver cirrhosisの状態、limiting plateの破壊があり、cirrhosisとしてのactivityがみられた(**Fig. 3**)。術中出血2,000mlであったが、術後経過良好で6週目に軽快退院した。その後外来にてAFP測定、腹部超音波検査及びCTによる半年に1回のチェックにて経過観察していたが、1987年11月13日

AFP 140ng/ml と上昇し同年12月11日 CT (**Fig. 4A**)にて肝後区域 S₇に low density area を認め、入院精査をすすめるも拒否したため、外来にて Tegafur・Uracil (UFT) 4cap/日を投与した。1988年12月23日 diabetic gangrene にて入院した。入院時検査成績は **Table 1** の如くで、1回目入院時と比較すると、γ-GPT, ZTT, TTT, ICG-R(15)値は上昇しており、ChE, hepaplastin, ICG-K, Rmax 値は低下、75gOGTTにおけるc-peptideのresponseも低下し、検査上肝硬変の進行、肝予備能の低下及び糖尿病の悪化が考えられた。腫瘍マーカーは、CEA 5.6ng/ml, AFP 268ng/ml と上昇していた。又、入院時に左上下肢筋力低下、歩行困難、頭痛あり頭部CTにて、右前頭葉～側頭葉にかけて硬膜下出血を認めたため、1989年1月14日脳外科において穿頭洗浄術施行し症状は改善した。腹部血管造影(**Fig. 4B**)では、腫瘍陰影ははっきり描出されなかったが、lipiodol 動注後腹部 X-P (**Fig. 4D**) 2.5cm 径の腫瘍陰影を認めた。lipiodol CT (**Fig. 4C**)では、右葉後区域に lipiodol の集積を認めた。

2回目手術所見(1989年2月6日): 肝は1回目開腹時に比して硬く、肝硬変は進行していた。術中超音波にて他に腫瘍陰影がないのを確認し、S₇の亜区域切除を施行した。手術所見は、S-P (S₇), H₀ (1.4×1.2×1.5cm), Eg, Fc (+), Fc-inf (-), Sf (-), S₀,

Fig. 3 Microscopic view of the first operative HCC (Edmondson III, pseudoglandular type; left, H & E stain, ×100) and active liver cirrhosis. (right, EVG stain, ×40)

Fig. 4 A: Enhanced CT scan showing low density area (S₇). B: Hepatic arteriography showing neovascularity (arrow). C: Lipiodol CT scan after 6 weeks of lipiodol infusion. D: Abdominal plain X-P after lipiodol infusion. The accumulation of Lipiodol (arrow) is observed clearly.

N(-), Vp₀, Vv₀, B₀, IM₀, P₀, Z₁, EV(-), Stage I, HrS(P), R₀, TW(-), 組織学的には Edmondson II 型の腫瘍で, fc (+), fc-inf (+), sf (-), s₀, v (+), b₀であった。非癌部は, 1 回目の標本と比較すると線維化が進み肝硬変は進行していた(**Fig. 5**)。術中出血量は1,800ml と1 回目より少なかったが, 術後出血傾向が出現し pre DIC 状態となり, 新鮮血, 凍結血漿, 血小板輸血及び gabexate mesilate 投与にて ICU を10日目に退室, 術後7 週目に退院し現在外来通院加療中である。

なお, 本例の臨床経過及び血中 AFP 値の変化は **Fig. 6** に示した。AFP 値は, TAE 前140ng/ml であったが TAE 及び1 回目手術後 AFP 値は2 年8 カ月間正常域で経過した。AFP 140ng/ml で腹部 CT 上 low density area として認められ, 2 回目手術前1,060ng/ml であったが, 術後10日で正常値となった。

考 察

細小肝癌の定義については, 諸家³⁾⁴⁾により様々であるが, 現在肝癌研究会の原発性肝癌取り扱い規約(1987)では, 細小肝癌として『切除または剖検時に得られた最大径2cm 以下の単発した肝癌』という基準をもうけている。今回, 2 度の切除した肝癌は, 0.7×0.8×1.0cm, 1.4×1.2×1.5cm の肝癌でいずれも切除時は単発であり, 細小肝癌の範疇に入る。また初回手術後の AFP 値が2 年8 カ月正常に推移し, また外来での腹部 CT や超音波検査においても2 年9 カ月間異常所見を認めなかったことから, 2 度目の切除肝癌は初回肝癌の再発とは考えにくい。

血清 AFP 値の測定は, 細小肝癌においても有益な診断法の一つで66~83%⁵⁾⁶⁾が陽性であったとの報告があるが, 低値例も多く慢性肝炎や肝硬変との鑑別が困難である。本症例において, 初回発見時は AFP 値正常, 2 回目はその値の上昇傾向が診断の契機となった。

Fig. 5 Microscopic view of the second operative HCC (Edmondson II, trabecular type; left, H & E stain, $\times 100$) and liver cirrhosis. (right, EVG stain, $\times 40$)

Fig. 6 Clinical course and serial changes of serum AFP levels.

血清 AFP 値の経時的推移において軽度上昇傾向を示す際には肝癌発生を疑う必要がある。また近年、画像診断の進歩、とりわけ超音波診断は、簡便かつ非侵襲性なので、スクリーニング検査⁷⁾として広く利用され、細小肝癌も数多く報告されている。江原ら⁸⁾は腫瘍発育曲線より2~3cmの腫瘍径で必ず捕えられる期間を求めると3.2カ月で、肝細胞癌の高危険群に属する慢性

肝機能障害者に対する定期的超音波検査の間隔は約3カ月が適当としている。

本症例の1回目手術はTAE後6カ月後に施行したが、その組織像を検討すると腫瘍の大部分は壊死、線維化に陥っており塞栓術により強力な抗腫瘍効果が得られたものの、完全壊死でなく周辺には癌細胞が残存していた。神代ら⁹⁾は剖検例、手術例のTAE効果につ

いての病理学的検討より、膨張型肝癌の被包型では、血管構築が動脈性腫瘍血管から構成されているため、動脈塞栓は効果があるが、発育先端が置換性発育様式をとっている部があれば、その部は一部門脈からも栄養をうけているため、塞栓後も癌細胞が残存することが推察され100%の効果は期待できないとしている。また2回目の切除標本を検討すると、細小肝癌にもかかわらず被膜内及び門脈内に浸潤していた。山崎ら¹⁰⁾は、細小肝癌23切除例の検討より93%に偽被膜形成があり偽被膜内外へ44%、門脈へ77%の腫瘍浸潤があったと報告しており、広岡ら¹¹⁾も同様に高率の被膜内浸潤と血管侵襲を報告している。このことから細小肝癌といえども限局した早期癌として考えるのは危険である。したがって治療としては、積極的な外科的切除が最良である。Tang ら¹²⁾は5cm以下の肝細胞癌の切除例の検討から腫瘍径の小さいものの方が術後の生存率が高いことを報告している。しかしながら、細小肝癌は殆ど肝硬変あるいは慢性肝炎の経過中に発見され肝硬変合併率は80%前後¹³⁾と高く、肝予備能が十分でない症例も多い。切除に関しては術前に肝予備能を慎重に検討するとともに亜区域切除¹⁴⁾等手術術式の工夫が必要と思われる。また高度肝硬変により肝予備能の低い切除不能例に対しては、TAEや経皮的エタノール注入療法(PEIT)¹⁵⁾がその簡便さから多くの施設で実施されているが、われわれは当教室で考案した間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法¹⁶⁾¹⁷⁾を施行して良好な成績をあげている。

おわりに

アルコール性肝硬変経過中に細小肝癌と診断して2度の根治切除を施行した1例を報告した。慢性肝疾患患者に対しては、定期的にAFP値の測定及び超音波検査法を行い細小肝癌の段階で発見し、外科的切除を積極的に行う必要がある。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理原発性肝癌取り扱い規約。金原出版，東京，1987
- 2) Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. *Cancer* 7: 462—503, 1954
- 3) Okuda K, Nakashima T, Obata H, et al: Clinicopathological studies of minute he-

- patocellular carcinoma, *Gastroenterology* 73: 109—115, 1977
- 4) 石川浩一：原発性肝癌症例に関する追跡調査—第3報，*肝臓* 17: 460—465, 1976
- 5) 竹中賢治，松股 孝，河野仁志他：細小肝癌の診断と治療，*日外会誌* 83: 157, 1982
- 6) 木南義男，新村康二，泉 良平，他：細小肝細胞癌例における臨床病理学的所見の検討，*肝臓* 23: 1397—1402, 1982
- 7) 長田芳子：細小肝癌における超音波所見の臨床病理学的研究，*日消病会誌* 78: 685—692, 1981
- 8) 江原正明，大藤正雄，品川 孝，他：長期無治療の小肝細胞癌22例における臨床所見の検討，*日消病会誌* 81: 1799—1809, 1984
- 9) 神代正道，中島敏郎：病理からみたTAEの効果，*臨外* 39: 979—985, 1984
- 10) 山崎 晋，長谷川博，幕内雅敏：細小肝癌の臨床病理学的分析とそれにもとづく新しい概念の切除法—27切除例の検討—，*肝臓* 22: 1714—1724, 1981
- 11) 広岡 昇，岩崎 勇：小肝癌の腫瘍構造とその進展様式に関する病理組織学的検討，*肝臓* 25: 384—392, 1984
- 12) Tang Zy: Resection of minute hepatocellular carcinoma. Presented at the Meeting of International Association for the Study of the liver. Hong Kong, February, 1982
- 13) 菅原克彦，小幡 裕：シンポジウム—肝細胞癌・診断と治療の限界，*肝臓* 27: 677—681, 1986
- 14) 山崎 晋，幕内雅敏，阿部一九夫，他：細小肝がんに対する肝亜区域切除，*手術* 35: 1199—1202, 1981
- 15) 江原正明，大藤正雄，木村邦夫，他：超音波映像下穿刺による消化器疾患の診断と治療，*臨外* 42: 603—611, 1987
- 16) Nakase A: Hepatic arterial infusion and intermittent arterial occlusion in treating patients with unresectable liver carcinoma. *Asian Med J* 26: 831—844, 1983
- 17) 内藤 篤，樽見隆雄，中瀬 明：切除不能肝細胞癌に対する間欠的肝動脈遮断と制癌剤併用療法に関する臨床的実験的研究，*日癌治療会誌* 21: 1—11, 1986

A CASE REPORT OF TWICE RESECTED SMALL LIVER CANCER IN THE COURSE OF ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

Atsushi NAITO, Katsuhiro TAMURA, Masahisa NAKAGAWA, Haruhiko NAGAMI,
Tetsuya SASAKI, Seiji YANO and Akira NAKASE
First Department of Surgery, Shimane Medical University

A 55-year-old man who underwent twice subsegmental hepatectomy for small liver cancer in the course of alcoholic liver cirrhosis survives for 4 years and 3 months. The patient was diagnosed as alcoholic liver cirrhosis in 1982, and during a strict observation period on ambulant basis, a tumor suspecting of liver cancer was found by ultrasonography and α -fetoprotein (AFP). After transcatheter arterial embolization (TAE) for the tumor (S_6), first operation was performed in March, 1985. Pathologic examination of the specimen showed hepatocellular carcinoma (HCC, $0.7 \times 0.8 \times 1.0$ cm, Edmondson III) with liver cirrhosis, which revealed extensive necrosis and fibrosis in the center of the tumor owing to TAE. However, cancer cells were observed in the surrounding tissues of the tumor. As the another tumor (S_7) was confirmed by an elevation in serum AFP level and ultrasonography, second operation was performed in February, 1989. The tumor was $1.4 \times 1.2 \times 1.5$ cm in size and showed HCC, Edmondson II. Tumor cells infiltrated in to the tumor capsule and intrahepatic small branches of the portal vein.

As serum AFP level and ultrasonography were available for the diagnosis of small HCC, it is necessary that the patients with chronic hepatic disease have to be followed-up periodically. Even though HCC is detected as a small liver cancer, it should frequently show expansive infiltration into the surrounding tissues. We conclude that aggressive resection of the tumor is recommended for the treatment of the HCC.