原 著

高分化型肝細胞癌切除例の検討

国立病院四国がんセンター外科

棚 田 稔 横 山 伸 二 高 嶋 成 光

高分化型肝細胞癌切除例14例の臨床病理学的特徴と予後について、中分化型、低分化型肝細胞癌と比較検討した。

高分化型肝細胞癌は腫瘍径が小さく、被膜、隔壁形成が少なく、脈管侵襲は認められなかった。高分化型肝細胞癌の1, 3, 5年生存率は、100%, 87.5%, 87.5%で、中分化型、低分化型に比べ有意に良好であったが、1, 3, 5年無再発生存率は、71.6%, 47.7%, 47.7%で中分化型、低分化型に比べ差を認めなかった。再発は、高分化型肝細胞癌では多中心性発生と思われる単発再発を4例に認めたのに比べ、中分化型、低分化型では多発再発を多数認めた。

以上より、高分化型肝細胞癌の切除成績は良好であるが、多中心性発生の癌を常に念頭に置いて経過観察が必要である。

索引用語：高分化型肝細胞癌、肝切除

緒 言

近年、各種画像診断の進歩と超音波下吸引組織診の普及により、腫瘍径の小さな肝細胞癌が診断される頻度が高まり、外科的切除の対象となる症例が増加してきた。一般的に、小さな肝細胞癌は高分化で、被膜を持たず、癌発生の初期の段階といわれている。

今回われわれは、このような高分化型肝細胞癌切除例の臨床病理学的特長と予後について検討した。

対象および方法

1984年1月より1992年12月までに当院で切除した高分化型肝細胞癌は14例であった。これら高分化型肝細胞癌を、同時期に切除した中分化型肝細胞癌68例、低分化型肝細胞癌12例と、臨床病理学的所見、予後、無再発生存率について比較検討した。なお、複数の分化度をもつ病変は、分化度の低いものをその腫瘍の分化度とし、臨床的病理学的事項の記載は、原発性肝癌取扱い規約¹⁾によった。

統計学的処理には χ^2 検定を用い危険率5%以下を有意とした。累積生存率、無再発生存率はKaplan-Meier法にて算出し、有意差検定は、一般化Wilcoxon法を用いて行った。

結 果

1. 臨床病理学的所見

高分化型肝細胞癌14例の性別は、男性9例、女性5例、年齢は、43~73歳、平均58歳であった。HBs抗原陽性1例、HCV抗体陽性13例で、全例肝硬変を合併していた。腫瘍個数は、すべて単発で、腫瘍径は8~30mm、平均15mm、被膜、隔壁は、それぞれ2例(14%)に認められ、脈管侵襲は認められなかった。臨床病期はI期7例、II期7例であった。

中分化型、低分化型肝細胞癌と比較すると、腫瘍径、被膜形成、隔壁形成、脈管侵襲において有意差を認めた(表1)。

2. 手術

高分化型肝細胞癌14例の手術術式は、部分切除(HrO)7例、亜区域切除(HrS)6例、1区域切除(Hr1)1例で、治癒度は絶対的治癒切除12例、相対的治癒切除2例であった(表2)。

3. 累積生存率

高分化型肝細胞癌の累積生存率は、1年:100%, 2年:87.5%, 3年:87.5%, 4年:87.5%, 5年:87.5%で、14例中1例が消化管出血で死亡、他は全例生存中である。

中分化型肝細胞癌は、1年:90.8%, 2年:81.2%, 3年:70.4%, 4年:50.5%, 5年:43.8%, 低分化型肝細胞癌は、1年:75.0%, 2年:31.2%, 3年:

表1 肝細胞癌分化度別背景因子

	高分化型	中分化型	低分化型
性別			
男	9	53	11
女	5	15	1
年齢	58(43-73)	58(41-80)	57(46-66)
HBs 抗原			
+	1	16	2
-	13	52	10
HCV 抗体			
+	13	24	4
-	1	2	0
肝硬変			
+	14	61	10
-	0	7	2
腫瘍数			
1	14	57	9
2	0	3	3
3	0	8	0
腫瘍径 (mm)	15±6	34±23*	40±24*
被膜			
+	2	59*	11*
-	12	9	1
隔壁			
+	2	42*	10*
-	12	26	2
脈管侵襲			
+	0	21**	7*
-	14	47	5
臨床病期			
I	7	51	9
II	7	17	3

*p<0.01 **p<0.05

表2 肝細胞癌分化度別手術術式

	高分化型	中分化型	低分化型
手術術式			
部分切除 (Hr0)	7	16	1
亜区域切除 (HrS)	6	32	9
1 区域切除 (Hr1)	1	14	0
2 区域切除 (Hr2)	0	5	2
3 区域切除 (Hr3)	0	1	0
治癒度			
絶対的治癒切除	12	13	0
相対的治癒切除	2	41	9
相対的非治癒切除	0	14	3

31.2%で、高分化型肝細胞癌は、中分化型、低分化型に比べ、有意に良好であった (図1)。

図1 肝細胞癌分化度別生存率

図2 肝細胞癌分化度別無再発生存率

4. 無再発生存率

高分化型肝細胞癌の無再発生存率は、1年：71.6%，2年：47.7%，3年：47.7%，4年：47.7%，5年：47.7%で、中分化型肝細胞癌は、1年：70.1%，2年：57.9%，3年：46.0%，4年：27.2%，5年：18.1%で、低分化型肝細胞癌は、1年：37.0%，2年：37.0%，3年：37.0%で3群間に差を認めなかった(図2)。

5. 再発例

高分化型肝細胞癌再発例は4例で、全例単発再発で、再発部位は2例が同一葉、2例が反対葉であった。中分化型肝細胞癌再発例は43例で、再発個数は単発9例、2～5個20例、多発14例で、再発部位は13例が同一葉、16例が反対葉、14例が肝全体で、肝外再発を1例に認めた。低分化型肝細胞癌再発例は8例で、再発個数は2～5個1例、多発7例で、再発部位は1例が反対葉、7例が肝全体で、肝外再発を1例に認めた(表3)。

6. 非癌部肝組織

高分化型肝細胞癌切除例14例中6例(43%)、中分化

表3 肝細胞癌分化度別再発例

	高分化型	中分化型	低分化型
再発個数			
単発	4	9	0
2-5個	0	20	1
多発	0	14	7
再発部位			
同一葉	2	13	0
反対葉	2	16	1
肝全体	0	14	7
肝外再発			
+	0	1	1
-	4	42	7

図3 腺腫様過形成。上段：H.E. 染色，ルーペ像。下段：H.E. 染色，×50

型では68例中4例（6%），低分化型では12例中2例（17%）に切除肝内に腺腫様過形成や，癌と鑑別が困難な異型腺腫様過形成を認めた（図3，4）。

考 察

高分化型肝細胞癌は癌発生の初期の段階といわれ，腫瘍径の増大と共に分化度が低下し，被膜，隔壁を形成，脈管侵襲を認めるようになっていくといわれている

図4 異型腺腫様過形成。上段：H.E. 染色，ルーペ像。下段：H.E. 染色，×50

る^{2)~4)}。実際，高分化型肝細胞癌切除例の臨床病理学的所見では，被膜，隔壁を認めたものはそれぞれ2例で，脈管侵襲を認めたものはなかった。

予後の検討では，高分化型肝細胞癌症例は，1例が消化管出血で死亡した以外全例生存しており，中分化型，低分化型に比べ有意に良好であった。しかしながら，無再発生存率をみると，中分化型，低分化型と比べ差を認めなかった。これは，高分化型症例は，再発をきたしながらも種々の治療により再発部位が良好にコントロールされていることを意味している。自験例では，いずれも単発再発であり，4例中3例は経皮的エタノール注入療法（PEIT）で，1例は肝動脈塞栓療法（TAE）によりコントロールされている。これらの症例は，多中心性に発生した新たな癌である可能性が高い。一方，中分化型，低分化型の再発症例は真の意味の再発が多く，再発のコントロールは不良である。

切除例の非癌部の検索では，腺腫様過形成や，癌と鑑別が困難な異型腺腫様過形成を高頻度に認めた。これらは，将来癌へと進展して行く可能性があり⁵⁾，諸家の報告と同様に^{6)~8)}，肝癌の多くは多中心性発生であ

ることを示唆している。

以上より、高分化型肝細胞癌の治療としては、その臨床病理学的特徴や、多くが多中心性発生と思われる再発を高頻度に認めることより、侵襲の小さい PEIT のよい適応であろう。小肝癌に対する PEIT の治療成績は良好であり⁹⁾¹⁰⁾、しだいに小肝癌に対する治療の第一選択となりつつある。しかしながら、分化度が低くなると、たとえ腫瘍径が小さくとも、脈管侵襲の頻度が高くなり、これらは再発の重要な因子であるといわれており^{11)~13)}、PEIT による治療ではコントロールが不十分になる可能性がある。実際、中分化型、低分化型では高分化型に比べ PEIT による治療成績が不良であったという報告もあり¹⁴⁾、肝機能の良い症例には手術を考慮すべきと考える。

結 語

高分化型肝細胞癌切除例14例の臨床病理学的特徴と予後について、中分化型、低分化型肝細胞癌と比較検討した。

1. 高分化型肝細胞癌は腫瘍径が小さく、被膜、隔壁形成が少なく、脈管侵襲は認められなかった。

2. 高分化型肝細胞癌の1, 3, 5年生存率は、100%, 87.5%, 87.5%で、中分化型、低分化型に比べ有意に良好であった。

3. 高分化型肝細胞癌の1, 3, 5年無再発生存率は、71.6%, 47.7%, 47.7%で中分化型、低分化型に比べ差を認めなかった。

4. 高分化型肝細胞癌は多中心性発生と思われる単発再発を4例に認めたのに比べ、中分化型、低分化型では真の再発と思われる多発再発を多数認めた。

以上より、高分化型肝細胞癌の切除成績は良好であるが、多中心性発生の癌を常に念頭に置いて経過観察が必要である。また、その治療方針としては、臨床病理学的特徴より経皮的エタノール注入療法 (PEIT) のよい適応である。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌取扱い規約（第3版）、金原出版、東京、1992

- 2) 中島 収：早期肝癌の病理形態学的研究—被膜・隔壁形成について—。肝臓 30：28—34, 1989
- 3) 島村拓司：肝細胞癌の線維性被膜形成に関する免疫組織化学的検討。肝臓 30：1596—1605, 1989
- 4) 神代正道, 中島 収：早期肝細胞癌の診断と治療—早期肝細胞癌の発育・進展—。消外 16：33—43, 1993
- 5) Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al: Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. Lancet 336: 1150—1153, 1990
- 6) Cameron RG, Greig PD, Farber E, et al: Small encapsulated hepatocellular carcinoma of the liver — Provisional analysis of pathogenetic mechanisms—. Cancer 72: 2550—2559, 1993
- 7) Eguchi A, Nakashima O, Okudaira S, et al: Adenomatous hyperplasia in the vicinity of small hepatocellular carcinoma. Hepatology 15: 843—848, 1992
- 8) 谷川久一：肝癌治療の進歩、とくに治療法の選択。外科治療 64：172—176, 1991
- 9) 谷川久一, 真島康雄：早期肝細胞癌に対するエタノール注入療法 (PEIT)。消外 16：63—68, 1993
- 10) 江原正明, 北 和彦, 長門義宣他：肝細胞癌診療の現状—経皮的エタノール注入療法 (PEI) —。癌と化療 20：884—888, 1993
- 11) 瀬川 徹, 井沢邦英, 一瀬浩郎他：肝細胞癌切除後の再発症例の検討。日外会誌 93：723—730, 1992
- 12) 松本宗明, 中島祥介, 福岡敏幸他：肝細胞癌切除症例の術後再発に関する検討。日消外会誌 24：2937—2943, 1991
- 13) Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, et al: Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Cancer 65: 1104—1110, 1990
- 14) 谷川久一：癌の早期診断と治療法の選択—根治性と機能保持—小肝細胞癌治療に対する PEIT。Nano GIGA 2: 449—454, 1993

STUDY OF RESECTED CASES OF WELL DIFFERENTIATED HYPATOCELLULAR CARCINOMA

Minoru TANADA, Nobuji YOKOYAMA and Shigemitsu TAKASHIMA

Department of Surgery, National Shikoku Cancer Center Hospital

Fourteen resected cases of well differentiated hepatocellular carcinoma were compared with those of moderately and poorly differentiated hepatocellular carcinoma for clinicopathological characteristics and prognosis.

Well differentiated hepatocellular carcinomas had a smaller tumor diameter; were uncommonly encapsulated or formed septum; and had no vascular invasion. One-, 3-, and 5-year survival rates of the well differentiated cases were 100%, 87.5%, and 87.5%, respectively, which were significantly better than those of other two patient groups. On the other hand, one-, 3-, and 5-year recurrence-free survival rates were 71.6%, 47.7%, and 47.7%, respectively, which were not significantly different from those of other two patient groups. Single recurrence which might be multicentric origin occurred in 4 cases from the well-differentiated patient group, but multi recurrence was frequently seen in the other groups of moderately and poorly differentiated hepatocellular carcinomas. It can be concluded that outcomes of resection of well differentiated hepatocellular carcinomas are favorable, but careful observation of clinical course is needed by entertaining possible recurrence of multicentric carcinoma.