
 話 題

肝細胞癌の治療に関する最近の問題

山梨医科大学第1外科 松 本 由 朗

肝細胞癌（肝癌）は、わが国ではその70%~80%に肝硬変を併存することが判っていたが、B型肝炎ウイルスの発見で肝硬変の30%にB型が関与していたことが明らかにされた。しかし、その後のB型肝炎ウイルスに対する対策が進み新たな感染が無くなり、現在ではB型肝炎と肝癌の関係は、臨床上特に新たな問題は提起されていない。それに対してC型肝炎ウイルスの診断法が開発され、C型肝炎ウイルス抗体（HCV 抗体）の肝癌における陽性率は教室例では80~90%に及んでいる。

C型肝炎ウイルスの感染経路については全てが判明している訳ではない。しかし現在わが国の肝癌の背景にC型肝炎ウイルスが重要な位置を占めていることは明らかであり、さらに最近慢性肝炎からの発癌例が増加していることから、C型肝炎ウイルスが肝癌の高危険群の設定に大きく影響して来ることは間違いない。

一方、肝癌の診断率はUS、CTによって一挙に向上し、今では直径1cm未満の肝癌の診断も可能となっている。特にUSによって初期の肝癌の診断法が進み、発癌機序の解明の手がかりが得られつつある。すなわち、発癌間もない肝癌の初期像は多くが高分化型であり、その周囲組織は脂肪化を伴っている症例が多い。そこでUSによって、この脂肪化組織を捉え、針生検によって、この脂肪化組織から数箇所を採取し、肝癌の確定診断が得られるようになった。この高分化型肝癌周囲の脂肪化の発生機序は未だ解明されていないが、恐らく発癌直後に肝癌組織に局限した代謝異常、または血行動態の異常などが生じて出来たものと考えられている。また高分化型の肝癌が腺腫性過形成結節（AH）に内包されて発見されるようになった。過形成結節は肝障害に対する肝細胞の反応性過形成変化と考えられてきたが、このうちAHは急性あるいは慢性肝病変にみられるもので、特に肝硬変に多い。そして高分化型肝癌結節に近接する肝組織中には多数のAHが認められ、AHが高分化肝癌へ進展していることが示唆されている。

そこでわが国の肝癌の発生進展機序として次のTime courseが考えられている。(1) B型およびC型肝炎ウイルスに基づく肝細胞障害からの慢性肝炎、肝硬変症への進展 (2) AHの形成 (3) 過形成変化の進展 (4) 高分化肝癌のAHの内包像 (5) 高分化肝癌結節に非癌部肝細胞の混在像 (6) 高分化肝癌結節の形成 (7) 高分化肝癌結節内に中、低分化肝癌組織の混在像 (8) 中、低分化肝癌結節の形式 (9) 進行癌。

すなわち大腸癌におけるadenoma carcinoma sequenceが、肝癌においてもAH-well differentiated HCC sequenceとして確立されつつある。そこでHCCの診断方針として、HCV抗体陽性例のスクリーニングを行ない、陽性例には肝障害の程度の精査、慢性肝炎、肝硬変症例には3か月に1回程度のUSによるスクリーニング、そして肝内に結節が証明されれば、針生検、CT、アンギオエコー

 YOSHIRO MATSUMOTO: Recent problems on the treatment for hepatocellular carcinoma

Professor and Chairman of Department of Surgery, Yamanashi Medical University

Key words: Hepatitis C virus (HCV), HCC, Multicentric occurrence, Intrahepatic metastasis, Partial hepatic resection

索引用語: C型肝炎ウイルス, 肝細胞癌, 多中心性発癌, 肝内転移, 肝部分切除術

などによる精査へと進み、肝癌症例には外科療法を中心としてエタノール注入、塞栓療法などの集学的治療を積極的に行うと言う方向にある。さらに外科的に切除した後も定期的に上記の検査を続けなければならない。すなわちウイルス肝炎による慢性肝疾患と言う肝癌の高危険状態が存在する限り、新たな発癌の危険（異時性多発癌）が常に存在することになる。

また肝内に複数の癌結節を認める場合、従来は肝内転移と考えられていたが、最近の細小肝癌の切除例の検索から、肝癌の初期像は高分化型肝細胞癌が大部分を占めることが明らかにされた。その後中分化または低分化な主腫瘍と離れて併存する高分化な肝癌結節の存在も証明され、これは肝内転移ではなく、多発癌（同時性）であると認識されてきた。そして進行肝癌（stage II, III, IV）の中にこのような病理組織像を持つ複数の肝癌結節症例も極めて多いことが次第に明らかとなってきた。

以上のような理由から肝細胞癌で肝内に複数の癌結節が認められる場合、それらが多中心性発癌（MC）か、肝内転移（IM）かが問題となる。そこで多中心性発癌（同時性、異時性）の診断基準として、以下の criteria が広く認められている。

1. いずれの結節も高分化の肝細胞癌
2. 高分化の肝細胞癌の結節と、これより大きく分化度の低い癌結節の併存
3. 周辺は高分化な肝細胞癌で、その中に分化度の低い肝癌を内包した nodule in nodule の形態を示す癌結節が複数箇存在するか、他の形態の肝癌結節に併存する
4. 複数箇の癌結節について HBV の DNA への組み込みパターン類似性の証明、核 DNA の解析、癌関連遺伝子の発現、欠失など分子生物学的方法による解析による多中心性発癌の証明

教室で切除した肝内に複数の結節を持つ Stage II, III, IV-A 肝癌のうち、病理組織学的検索ならびに分子生物学的手法による検索が可能であった80例について肝内転移か、多発癌（同時性、異時性を含めて）かの鑑別を行なった。その結果では、Stage II が9例中 IM 4例、MC 4例、判定不能1例であった。Stage III は25例中 IM 群18例、MC 群5例、判定不能2例、Stage IV-A では35例中 IM 群23例、MC 群9例、判定不能3例で、Stage IV-B では11例中10例は IM、判定不能1例であった。すなわち肝内に同時性、または異時性に複数の肝癌結節を有する80例の内、多中心性発癌の診断は18例（22.5%）に及び、従来の認識よりはるかに多中心性発癌例の多いことが明らかとなった。

複数の肝癌結節症例の治療は、従来肝内転移病巣と判断していたため、積極的な外科切除の対象とはならなかった。しかし多中心性発癌の診断が可能となった現在では、各々の結節が初発癌の可能性があると診断されれば積極的に切除の方向に向かうべきである。当教室での肝癌の治療方針は積極的な癌結節の切除（肝の部分切除を含めて）、術中の PEIT と焼灼などの reduction surgery と共に、術後にも他の療法を加えた集学的治療を行うことである。その成績は複数の肝癌結節を有する症例のうち、Stage II と III では術後7年間は MC 群が IM 群に比べ有意に生存率が高く、5年生存率（Kaplan-Meier）は MC 群で72%、IM 群で29.3%であった。また Stage IV-A では IM 群の2年生存率は1%未満であるのに対し、MC 群は48%と有意に MC 群の予後は良好であった。

以上、初回の肝癌に対する肝切除後でも残肝には発癌に対する危険状態が持続していることを常に念頭におき対処しなければならない。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約第3版1992年。金原出版、東京
- 2) 日本肝癌研究会：第4回原発性肝癌追跡調査報告書。肝臓、20: 433, 1979.
- 3) 神代正道：小さな肝癌の病理形態学的特徴。病理と臨床 6: 279, 1979.
- 4) 杉原茂孝，荒川直博，剣持邦彦，他：肝細胞癌と鑑別を要する肝 adenomatous hyperplasia の3例。肝臓 28: 766, 1985.