

原著

当院における肝細胞癌診療の現況

横浜吏郎 林 芳和 岡本 聡 稲場 守 谷 光憲

対象・方法

現在本邦では原発性肝癌により年間3万人以上の人が亡くなり、ほぼ同数の患者が新たに発症している¹⁾。なかでも、その9割以上を占める肝細胞癌は、慢性肝炎・肝硬変を基礎疾患として比較的若年の男性に数多く発生し、その長期予後の悪さからも現在大きな社会問題の一つとなっている。しかしその一方で、日進月歩を続ける予防、診断、治療技術は、10年前まで全体の1割程度に過ぎなかった肝細胞癌の5年生存率を、現在ではその倍以上にまで増加させているのも事実である。今回我々は、平成6年1月から平成11年6月までに当科で診療した肝細胞癌患者65症例について、その特徴と診断・治療成績について検討し、当院における肝細胞癌診療の現状、問題点、今後の課題について考察した。

成績

1. 当院における肝細胞癌症例の特徴

今回検討した原発性肝癌患者を病理組織別に分類すると、肝細胞癌65人(90.3%)、胆管細胞

Key Words : primary hepatic cancer, hepatocellular carcinoma, prevention of hepatocellular carcinoma

The recent medical treatment of hepatocellular carcinoma in our hospital.

Shiro Yokohama, Yoshikazu Hayashi, Satoshi Okamoto, Mamoru Inaba, Mitsunori Tani

Department of Gastroenterology, Nayoro City Hospital

名寄市立総合病院 消化器内科

癌6人(8.3%)、肝芽腫1人(1.4%)となり、やはり肝細胞癌が圧倒的多数を占めた。肝細胞癌症例では65人中62人(95.4%)に基礎疾患が存在し、その内訳はC型慢性肝炎および肝硬変(以下C型と略す)35人(47.3%)、B型慢性肝炎および肝硬変(以下B型と略す)24人(32.4%)、アルコール性肝疾患(以下アルコールと略す)6人(8.1%)であった。これに対し胆管細胞癌、肝芽腫症例では全例に基礎疾患を認めなかった。

次に肝細胞癌症例を基礎疾患別に分類し、各々の特徴を検討した(表1)。平均発症年齢には差を認めず、それぞれの群で圧倒的に男性症例が多い。肝硬変の合併はアルコールおよびC型に比べて、B型でやや少なく、輸血の既往はC型に多く認めた。またC型では他の2群に比べて肝炎の活動性が高い傾向にあった。

2. 当院における肝細胞癌の診断

当科で肝癌と診断された時点での、腫瘍の進行程度(肉眼的進行程度分類による)を表2に示した。全症例の半数以上がstage IVを占め、多くの肝癌が進行した状態で発見されているのがわかる。これを、(a)当科初診時に癌が存在した症例、(b)他院からの紹介症例、(c)当科で経過観察中に癌が見つかった症例の3群にわけて検討し、図1にまとめた。(c)群では7割以上がstage Iあるいはstage IIの段階で発見されているのに対し、全症例の約65%を占める(a)及び(b)群では逆に約7割がstage IVを占めていることがわかる。

次に、各々の診断法について検討した。肝細胞癌の診断法は大まかに、血清学的診断(腫瘍マーカー)、画像診断、病理組織診断に分類される。腫

表1 肝細胞癌の特徴〔基礎疾患別〕

	B型 (n = 23)	C型 (n = 34)	Alcohol (n = 5)
年齢	64 ± 10	64 ± 8	63 ± 5
男女比	6.7 : 1	2.4 : 1	全員男性
肝硬変合併	70%	88%	100%
輸血歴	13%	38%	20%
G P T	56 ± 40	102 ± 188	52 ± 29

表2 肝癌発見時の肉眼的進行程度 (n = 71)

Stage I	5人 (7.0%)
Stage II	23人 (32.4%)
Stage III	6人 (8.5%)
Stage IV - A	27人 (38.0%)
Stage IV - B	10人 (14.1%)

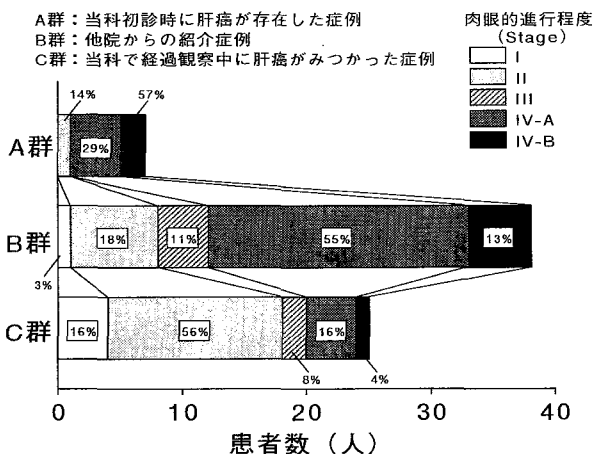


図1 初診症例、紹介症例、当科経過観察症例の肉眼的進行程度

瘍マーカーとしては、主に AFP (α -fetoprotein), PIVKA-2 (protein induced by vitamin K absence or antagonist-2) が使用されており、画像診断では腹部超音波 (以下 US と略す), CT, MRI および腹部血管造影 (以下 AG と略す) が主力を担っている。当科における原発性肝癌発見のきっかけとなった診断法は、US 41 人 (55.4%), CT 19 人 (25.7%), 腫瘍マーカー 10 人 (13.5%), その他 4 人 (5.4%) であった (現在当科では、血清学的診断および画像診断によって明らかに肝細胞癌と診断された症例には、病理組織診断は行っていない)。

腫瘍マーカーに関しては、最近肝細胞癌に特異的な AFP-L3 および P4 分画、従来法に比較して高感度な PIVKA-2 の測定法が開発された。AFP 分画については、まだ当科での症例数が少ないため、高感度 PIVKA-2 に関してのみ検討した。従来法と高感度の ELICA 法を、その腫瘍径毎の陽性率について比較し、図2に示した。特に 2 cm 未満、2~5 cm の比較的小型の肝細胞癌におい

て陽性率が格段に増加しているのがわかる。

画像診断に関しては診断法別の検出率について検討した。肝細胞癌 53 病巣について腫瘍径毎の検出率を算出し、図3に示した。US は腫瘍径 2 cm 未満での高い検出率を誇るが、逆に症例数は少ないものの、大きな肝細胞癌の見逃しが存在する。また他施設に比較して CT による小肝細胞癌の検出率が悪い。

3. 当科における肝細胞癌の治療

当院では現在肝細胞癌を主に、(1) 肝切除、(2) 経皮的エタノール注入療法 (PEIT), (3) 肝動脈塞栓療法 (TAE) にて治療している。(なお TAE に関しては、当科ではこれまで従来法のみを行っており、subsegmental TAE 等根治性の高い手技は施行していない。)

今回検討した 65 症例に選択した治療法の内訳は、肝切除 10 人 (15.4%), PEIT+TAE 7 人 (10.7%), PEIT のみ 2 人 (3.1%), TAE のみ 25 人 (38.5%), 無治療 21 人 (32.3%) であった。

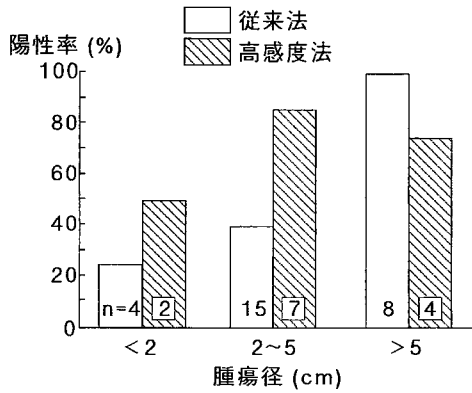


図2 従来法と高感度法によるPIVKA-II陽性率の比較

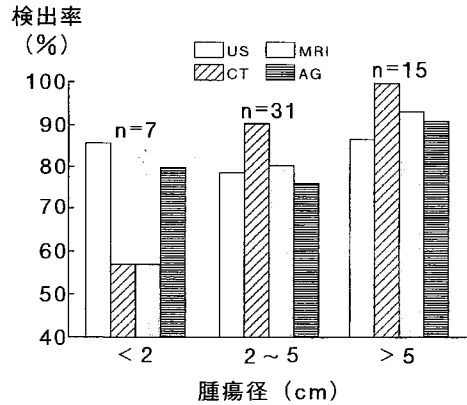


図3 各画像診断法における肝細胞癌検出率の比較

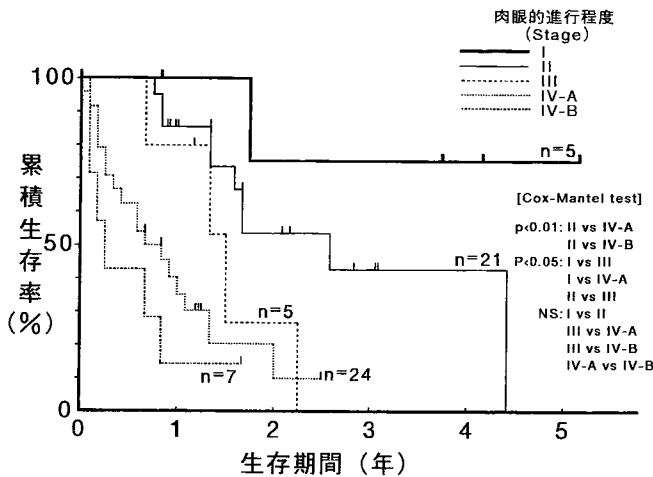


図4 異積生存率の比較 [肉眼的進行程度]

当院において外科的あるいは内科的に根治を目指した治療である、肝切除、PEIT+TAE、PEITの占める割合が3割弱に過ぎず、非根治的治療(TAEのみ)、無治療を選択せざるを得なかった症例が大多数を占めている。

治療経過を観察し得た患者64名についてKaplan-Meier法を用いて累積生存率を算出した。まず全症例について検討し、1年生存率58.9%、3年生存率27.1%、5年生存率13.6%との結果が得られた。死因についてみると、癌死30人(72%)、肝不全8人(19%)、その他4人(9%)となり、静脈瘤破裂が直接の死因となった症例を認めなかった。

次に肉眼的進行程度分類による癌の進行度別の生存率を算出した(図4)。病期が進行するにつれて生存率が低下するのは当然であるが、他施設

の報告(金沢大学第1内科(1990-98)²⁾、旭川医科大学第2内科(1990-96))に比較し、特にstage III、stage IV-Aの生存率が低い傾向にあった。

以下は、治療法別の生存率について検討した。まず治療を施行し得た症例を、外科的治療(肝切除)群と内科的治療群に分け、各々の累積生存率を算出した(図5)。長期生存例は圧倒的に外科的治療群に多く存在し、2群間には統計学的な有意差が認められた。また、図6は内科的治療を選択した症例および無治療症例を比較検討したものである。内科的な根治治療(PEIT、PEIT+TAE)群、内科的な非根治治療(TAE)群、無治療群の順により良い生存率が得られ、これら3群間にはそれぞれ統計学的な有意差が認められた。最後に、図7では外科的治療と内科的根治治療を比較

した。統計学的な有意差は認めなかったものの、やはり外科的治療群において、より良い生存率が得られる傾向にあった。

それぞれの内科的治療法について、他施設の報告（新潟大学第3内科（1990-96）³⁾、旭川医科大学第2内科（1990-96））と比較すると、PEIT、PEIT+TAEを施行した群では同等の生存率が得られたのに対し、TAEのみを施行した群では、やや生存率が低い傾向にあった。

考 察

原発性肝癌の圧倒的多数を占める肝細胞癌は、そのほとんどに基礎疾患が存在することを特徴と

する。この事実は多くの問題点（癌の多発・再発、基礎疾患による治療法選択の制限等）を抱える一方、肝細胞癌の予防（high risk groupの設定、基礎疾患の発症・進展予防、肝細胞癌発生の予測等）という側面からみると、大きな利点と考えることもできる。当科でも、原発性肝癌72症例中、肝細胞癌症例が90%以上を占めており、その95%以上に何らかの基礎疾患を認める。なかでもここ1～2年、B型あるいはC型肝炎ウイルス感染を伴わないアルコール性肝硬変患者からの発癌が数例認められることは注目に値する。今まで、アルコール性肝疾患からの発癌には、多くの例でC型肝炎ウイルスの合併を認めており、アルコールは

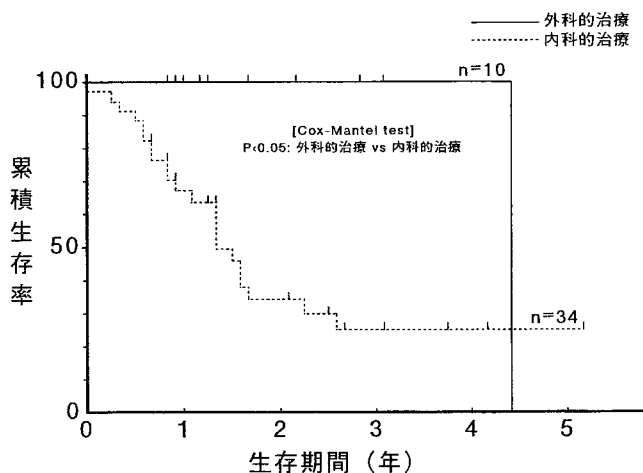


図5 異積生存率の比較 [外科的治療と内科的治療]

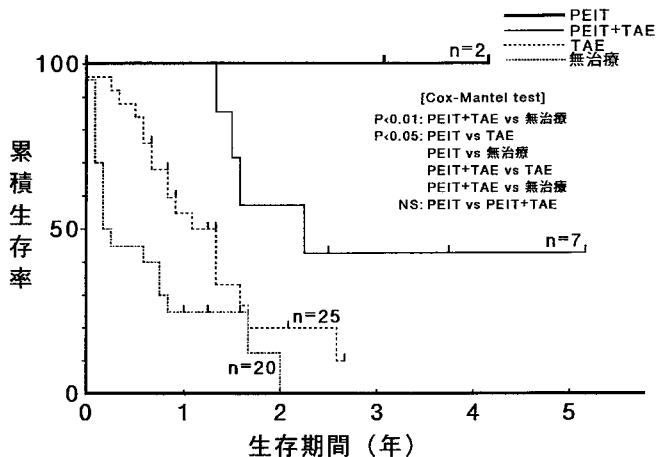


図6 異積生存率の比較 [内科的治療および無治療]

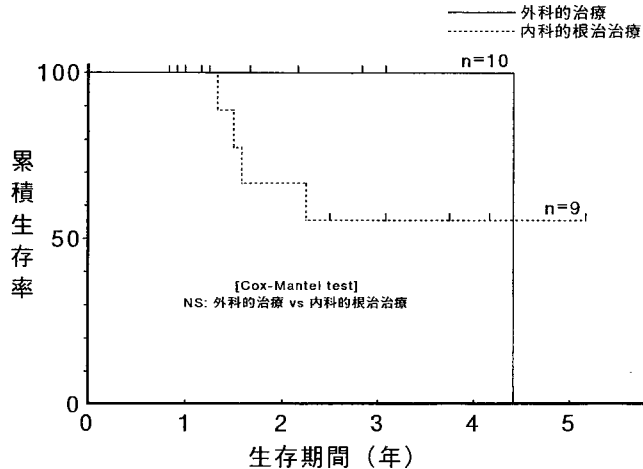


図7 異積生存率の比較 [外科的治療と内科的根治治療]

C型慢性肝疾患における発癌の促進因子と考えられてきた⁴⁾。しかし最近肝硬変患者の平均余命が延長するにつれて、本邦でもアルコール性肝疾患単独からの発癌例も増加傾向にあり⁵⁾、ウイルス性慢性肝疾患と同様の注意深い経過観察が必要と考えられる。

また既知の報告¹⁾に比較し、基礎疾患毎の年齢差を認めず、B型の占める割合が大きい傾向にあるが、その原因については不明である(症例数の少なさが影響している可能性はある)。B型では慢性肝炎からの発癌例が比較的多く存在すること、C型では肝炎の活動性の高さが発癌と相関することはこれまでの報告に合致するものである¹⁾。

肝細胞癌予防は各々の段階ごとに細分化されており、すなわち第0次予防(教育・啓蒙)、第1次予防(ウイルス肝炎の予防)、第2次予防(慢性化の予防)、第3次予防(慢性肝炎の進展防止)、第4次予防(肝硬変からの発癌防止)と規定される⁵⁾。表2および図1をみると、当院での肝癌診療における第0次予防の重要性がわかる。名寄市あるいは周辺町村の肝炎ウイルス感染者、アルコール多飲者、医療従事者に、慢性肝疾患、肝細胞癌について、より多くの正しい情報を知って頂くことは、受診・検査の機会を増加させ、その後の発癌予防、肝細胞癌の早期発見に貢献し得るものと思われる。現在、ウイルス性肝硬変患者では、月1回の腫瘍マーカーの測定、3~4カ月に1回の腹部超音波検査、年2回の腹部CT検査

をルーチンに施行していくことが推奨されている。当院で経過観察中の患者はもちろん、周辺地域で治療中の患者、また医療機関を受診せずに潜在している患者を、上記に準じた診療の流れに組み入れる努力を続けていくことが、我々の重要な役割の一つと考える。

次に、診断に関して検討した。まず腫瘍マーカーについては、最近当院でもAFP分画、高感度PIVKA-2の測定が行われている。PIVKA-2は元々肝細胞癌に高い特異性をもつ一方、やや感度が低く、腫瘍の早期発見のために有効な検査法とはいえなかった。しかし当院の成績においても、高感度法の使用により、これまで弱点とされてきた小肝細胞癌における陽性率が向上している。AFP分画に関しては、今回具体的な成績を出すことができなかったが、これまでの報告では肝細胞癌に対して極めて高い特異性を持ち、陽性適中率は99%に近い⁷⁾。AFPとPIVKA-2に交差がないことは周知の事実であり、今後これらの新しい検査法を有効に組み合わせる使用することによって、腫瘍の早期発見ならびに予知マーカーとしての役割も期待できる。

画像診断では、USによる小肝細胞癌の発見率が高く、この検査の非侵襲性、簡便性を考えると非常に優れた検査法といえる。しかしその一方で、大型の肝細胞癌を見逃す例が、少数ではあるが存在する。これは被験者の全身状態、身体状況により得られる情報量に差異が生じるためもあるが、

術者の技量による影響も無視できず、より高度な検査技術習得が必要と思われる。

また当院では残念ながら、CTによる小肝細胞癌検出率が低い。この最も大きな原因の一つとして、当院では平成11年まで肝全体のdynamic studyの撮影が不可能であったことが挙げられる。しかし平成12年3月から、当院にも最新鋭のmulti-slice CTが導入され、今後は小肝細胞癌の検出率向上が期待できるだけでなく、新しい検査・治療法への応用も可能となる。

MRIに関しては、最近フェライト粒子を利用した新しい造影剤が開発された。これは正常肝組織に存在するクッパー細胞にフェライト粒子が取り込まれ、T2緩和時間を延長させることを利用したもので、結果としてT2強調画像で腫瘍組織がhigh signalを呈する。当科での症例数が少ないため今回統計学的な比較は出来なかったが、これまでの印象では、当院で使用していたCTよりも存在診断に優れており、今後も肝腫瘍全般の早期発見に貢献するものと期待している。

今まで何度か述べたように、肝細胞癌の発生はある程度予測可能である。慢性肝炎、肝硬変といった発癌のhigh risk group毎に検査プロトコルを作成し、それに則った診療を行っていくことが、診断能向上を目指すうえで最も基本的な方法と考える。我々消化器内科スタッフの肝癌診療に対する更なる熱意と共に、患者数の増大に対応したシステム作成（専門外来の新設、検査オーダーの自動化等）が必要となってきている。

治療に関しては、現在当院では外科的肝切除、PEIT、TAEを主に行っている。累積生存率をみると、外科的治療、内科的根治治療、内科的非根治治療、無治療の順により高い累積生存率が得られ、肝予備能の十分保たれている症例（細小肝癌症例を除く）では、積極的に外科的切除を選択すべきであると考え。肉眼的進行程度による分類では、stage III、IVの群が他施設に比較してやや劣る傾向にあった。進行した肝細胞癌でも腫瘍の大きさや個数のみにとらわれず、肝予備能と腫瘍の進行程度を正しく評価し、その状況に応じた最善の治療を繰り返していくことが必要である。また、当科で行っている内科的治療別の累積生存率をみると、PEIT及びPEIT+TAEの成績は他施設

設と同等の成績が得られたのに対し、TAEのみを施行した群では生存率がやや劣る傾向にあった。動注の際に使用する抗癌剤、塞栓物質の種類及び量、挿入する肝動脈のselectivity、subsegmental TAEの導入、動注療法の施行間隔等について今後さらに注意深く検討する余地があるものとする。

おわりに

以上当院における肝細胞癌診療の現況について検討した。今後の診療を続けていくうえで特に重要と思われる課題をもう一度以下にまとめた。

・予防では特に教育・啓蒙といった第0次予防が大切である。

・診断に関しては、血清学的診断、画像診断を適切な間隔で施行していくことを徹底する必要がある。また、新たに導入されたmulti-slice CTの適切な運用が不可欠である。

・治療に関してはQOLを考慮しながら、より積極的な治療法を選択していく必要がある。特にTAEに関してはその方法、施行間隔に改善の余地がある。新しい治療法にも積極的に取り組んでいきたい。

文 献

- 1) 日本肝臓学会：肝がん白書（平成11年度）
- 2) 寺沢修一、ほか：肝細胞癌の治療方針－内科の立場から。臨床消化器内科 7：921－929, 1999.
- 3) 市田隆文、ほか：肝細胞癌の非手術的治療の進歩。別冊・医学のあゆみ 消化器疾患 Ver. 2（II. 肝・胆・膵）：317－321, 1999.
- 4) Ikeda K, et al: A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. Hepatology 18: 47－53, 1993.
- 5) 井上正康、ほか：肝癌の治療戦略－最適治療法を目指して。肝病態研究会、医業ジャーナル社、大阪市、初版、1999.
- 6) 武田和久：肝癌－AFP糖鎖と肝癌の予知。医学と薬学 37：783－790, 1997.