

「臨床病理カンファレンス」連載開始にあたって

大阪市立大学医学部附属病院 拡大CPC委員会
委員長 上田 真喜子
(同大学院医学研究科病理病態学 教授)

平成16年度からスタートした新しい臨床研修医制度のもと、研修医には臨床病理カンファレンス(Clinico-Pathological Conference, CPC)への参加とレポート作成が、必修項目のひとつとして課せられることになりました。そこで、大阪市立大学医学部附属病院臨床研修医委員会では、教育的CPCのあり方について検討の結果、毎週開催の各症例CPCに加えて、広範かつ重要な疾患群の病理・病態・診断・治療についての最新情報を、教育的・学術的観点から系統的に研修医に提供することを意図して、「拡大CPC」を開催することになりました。この「拡大CPC」は、各科臨床医と病理医から構成される拡大CPC委員会の主催で、すでに4年間にわたり、隔月で年6回、合計24回開催されてきており、現在も継続中です。

「拡大CPC」では毎回、比較的頻度の高い疾患をテーマに取り上げ、症例検討に引き続いて、当該疾患に関連する複数の診療科から選り抜かれた講師団によるミニレクチャーを行っています。この「拡大CPC」で、疾患概念、発症メカニズム、病理・病態、診断のポイント、治療戦略から、未解決の課題、今後の展望に至るまで非常に多岐にわたる、かつ、最新の内容をコンパクトにまとめて研修医に提供しておりましたところ、たいへん好評で、出版物にした方がより多くの皆様に役立つのではと数多くの方々からお勧めいただいております。この度、永井書店の御協力を得て、連載企画のお話をいただき、本号にて連載第1回目の記事掲載に至りました。大阪市立大学医学部附属病院拡大CPC委員会を代表し、これまでに御尽力いただいた多くの御関係の皆様方に、心より御礼申し上げます。

本連載記事は「拡大CPC」同様、研修医を主な対象としてはいますが、疾患についての最新の医学・医療情報をたいへん要領良くまとめていますので、エキスパートの先生方の御興味にも十分に耐えうるものに仕上がっていると自負いたしております。日々の診療に御活用いただければ、望外の喜びであり、幸いに存じます。

臨床病理カンファレンス1

1. B型肝炎と肝細胞癌

Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma

久保 正二*1 伊倉 義弘*2 竹村 茂一*1 武田 正*3 西田 典史*4
 KUBO Shoji IKURA Yoshihiro TAKEMURA Shigekazu TAKEDA Tadashi NISHIDA Norifumi

坂口 浩樹*3 松岡 利幸*4 田中 宏*1*5 関 守一*3*6 西口 修平*3*7
 SAKAGUCHI Hiroki MATSUOKA Toshiyuki TANAKA Hiromu SEKI Shuichi NISHIGUCHI Shuhei

広橋 一裕*1*8 上田真喜子*2
 HIROHASHI Kazuhiro UEDA Makiko

key words B型肝炎 肝硬変 肝細胞癌 肝癌スクリーニング 集学的治療

【疾患のポイント】

B型肝炎ウイルス(HBV)感染は、慢性炎症と宿主DNAへのウイルスDNA組み込みなどによって肝細胞癌(肝癌)の原因となる。このためHBV患者は肝癌ハイリスクグループであり、定期的なスクリーニングが重要である。肝癌の診断には腫瘍マーカー、超音波検査、CT、MRI、血管造影が用いられる。エタノール注入療法、マイクロ波凝固療法、ラジオ波熱凝固療法などの内科的治療、肝動脈化学塞栓療法、肝動脈注入化学療法などの放射線科的治療、肝切除などの外科的治療やそれらを組み合わせた集学的治療が行われる。最近では肝移植も行われる。

症例提示

症例：70歳(最終入院時)、男性。
 主訴：全身倦怠感、腹部膨満。
 既往歴：右被核出血、高血圧。輸血歴：なし。
 家族歴：食道癌(父)、白血病(母)、肺癌(弟)。
 嗜好歴：喫煙100本/日を35年間。約15年前より禁煙。ビール1本/日。
 <臨床経過>

57歳頃：B型慢性肝炎と診断。

64歳：血清 α -fetoprotein(AFP)値が $1,787\text{ng/ml}$ と上昇。肝S3, S5, S8の多発性肝細胞癌(肝癌)に対し、肝部分切除術(S5)およびマイクロ波凝固療法(MCT, S3, S8)および胆嚢摘出術を施行(図1)。肝障害度¹⁾A, Child-Pugh分類A(5

*1大阪市立大学大学院肝胆膵外科学 *2同 病理病態学 *3同 肝胆膵病態内科学 *4同 放射線医学 *5現東住吉森本病院外科 *6現：大阪市保健福祉センター *7現：兵庫医科大学内科学肝胆膵科 *8現：大阪市立大学医学部附属病院総合診療センター

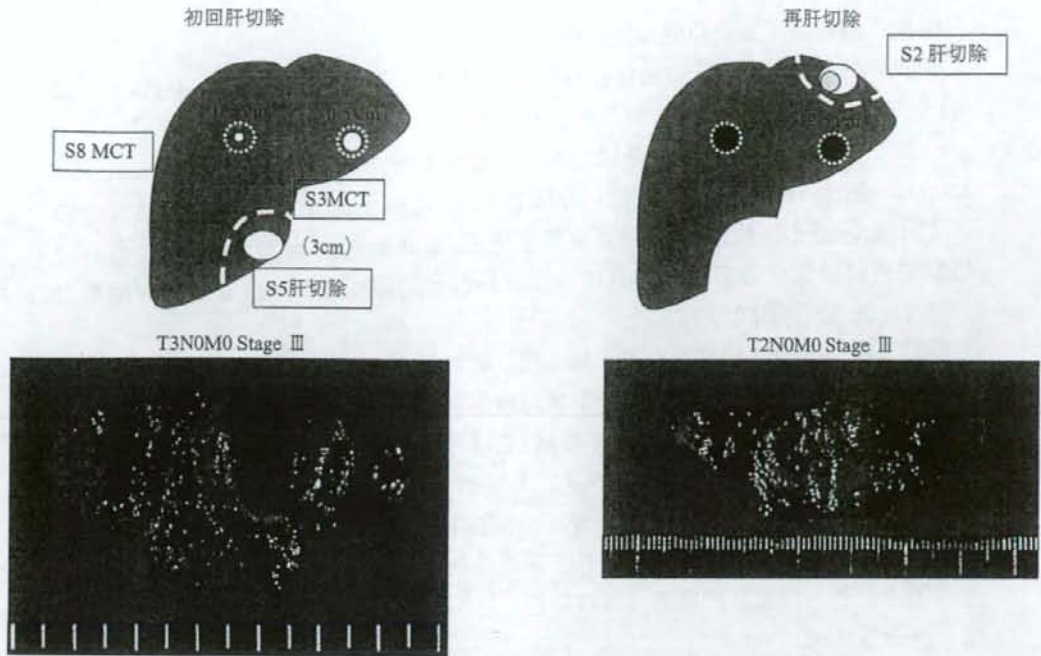


図1 臨床経過 1

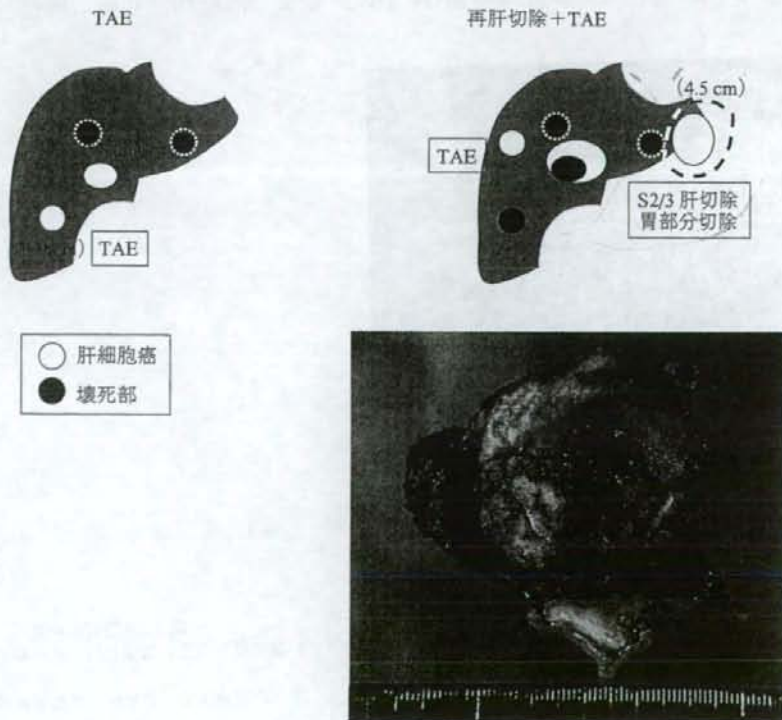


図2 臨床経過 2

点).

67歳：内視鏡下食道静脈瘤結紮術.

68歳：肝部分切除術(S2再発肝癌)施行(図1). 肝障害度 A, Child-Pugh 分類 A(6点).

69歳：S1/5, S6の肝癌再発に対し, 肝動脈化学塞栓術(TACE: transcatheter arterial chemoembolization)施行. 肝障害度 B, Child-Pugh 分類 B(7点). その3ヵ月後, 全肝多発肝癌を確認. 肝障害度 B, Child-Pugh 分類 B(8点). 肝外突出型で胃に浸潤する肝癌(S2/3)に対し, 肝部分切除術(S2/3), 胃部分切除術およびTACE施行(図2).

最終入院(70歳): 軽度るいそう様. 板状硬の肝および腹部腫瘤を触知, 腹水貯留, 脾腫大, 腹壁静脈怒張および手掌紅斑あり. 多発肝癌, 食道静脈瘤および十二指腸潰瘍あり. 肝動脈注入化学療法(TAI: transcatheter arterial infusion chemotherapy)を施行するも, 効果不良. 入院第49病日に腹水と下腿浮腫の増加や腎障害が増悪し, さらに肝不全, 腎不全が進行. 第74病日には肝性脳症(2度)が出現, 第79病日誤嚥性肺炎を発症し, その後死亡した.

<臨床診断>多発肝細胞癌, 腹膜播種, 肝不全, 腎不全, 食道静脈瘤, 肝性脳症, 誤嚥性肺炎.

病理解剖所見: 体表は黄疸色を呈し, 腹壁静脈の怒張が認められた. 胸腹水の貯留と肝硬変に陥った肝臓に多発する肝癌病巣が認められた(図3A). 組織学的には主として低分化太索型肝細胞癌(図3B)からなり, 肝門部胆管の腫瘍栓閉塞

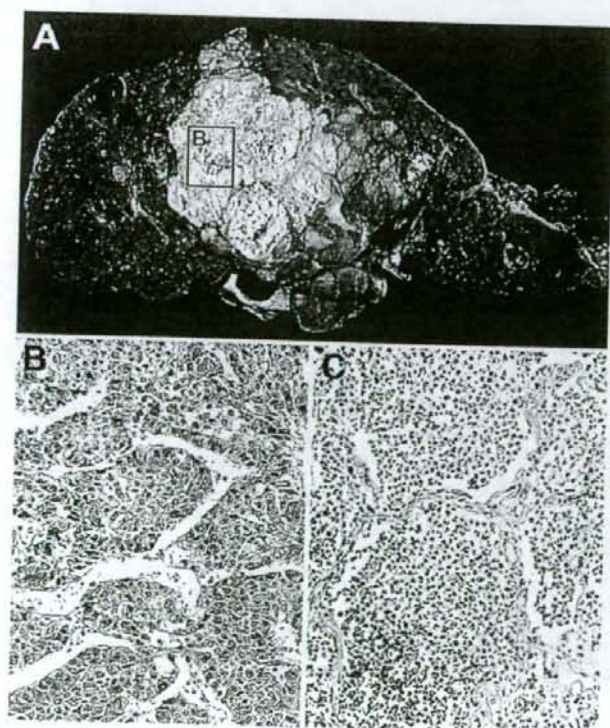


図3 病理解剖所見

A: 肝臓には肝硬変を背景に灰白色-緑黄色の結節が多発している.
 B: 結節の組織所見. 低分化太索型肝細胞癌の増殖で構成されている.
 C: 肺は重量を増し, 肺胞腔内は化膿性炎症で満たされている.

による胆管炎を伴っていた。腫瘍は腹腔内播種をはじめ、全身に転移していた。さらに肝硬変に基づく門脈圧亢進のため食道静脈瘤と脾腫をきたし、最終的には気管支肺炎(図 3C)による呼吸不全で死に至ったと考えられた。

<剖検診断>

1. 低分化型肝細胞癌(多発, 最大10×8.5cm)
 - a) 切除術後6ヵ月目状態
 - b) 経肝動脈塞栓術後5ヵ月目状態
 - c) 転移および浸潤: 門脈・胆管腫瘍栓, 肺, 左腎, 小腸, 横隔膜
2. B型慢性肝炎・肝硬変(1,870g)
3. 急性胆管炎
4. 慢性脾うっ血(450g)
5. 食道静脈瘤
6. 腔水症(腹水3,500ml; 胸水200:200ml)
7. 全身黄疸
8. 気管支肺炎(485:565g)

疾患の概要

1. 疾患の概念とメカニズム

B型肝炎ウイルス(HBV)の慢性感染は高率に肝発癌をもたらすため、HBVは一種の発癌ウイルスとみなされている。同様にC型肝炎ウイルス(HCV)も肝発癌との関連性が高いが、HBVとHCVの間には発癌における相違点が指摘されている。肝炎をはじめ炎症性病態に関連した発癌には、炎症性傷害と再生の繰返しにより偶発的に生ずる遺伝子異常が基盤になると考えられている。実際、慢性肝炎から肝硬変へと進展する中で、テロメラーゼ活性の獲得など、発癌へ向けた準備が進められてゆく。肝炎ウイルスはいわば炎症反応の惹起により発癌を促す“間接的”な発癌ウイルスであると理解される。

その一方で、HBVは2本鎖DNAウイルスであるというウイルス学的特徴から、宿主DNAにインテグレーションしうるため、“直接的”な発癌作用を発揮しうると考えられている。ウイルスゲノム中、HBx遺伝子などがその候補としてあげられており、確かにHBV持続感染者においてはhealthy carrier状態からの発癌も時としてみられる。

2. 診断のポイント

1) ウイルス性肝疾患における肝癌スクリーニング

肝癌患者の約70%がHCV、約10%がHBV、約10%がその両者に罹患しており、また約60%が肝硬変、約25%が慢性肝炎を併存している。したがって、肝癌の危険因子であるウイルス性肝炎や肝硬変のいずれかが存在すれば肝癌の高危険群であり、なかでもB型とC型肝炎肝硬変患者は超高危険群に属する。そこ

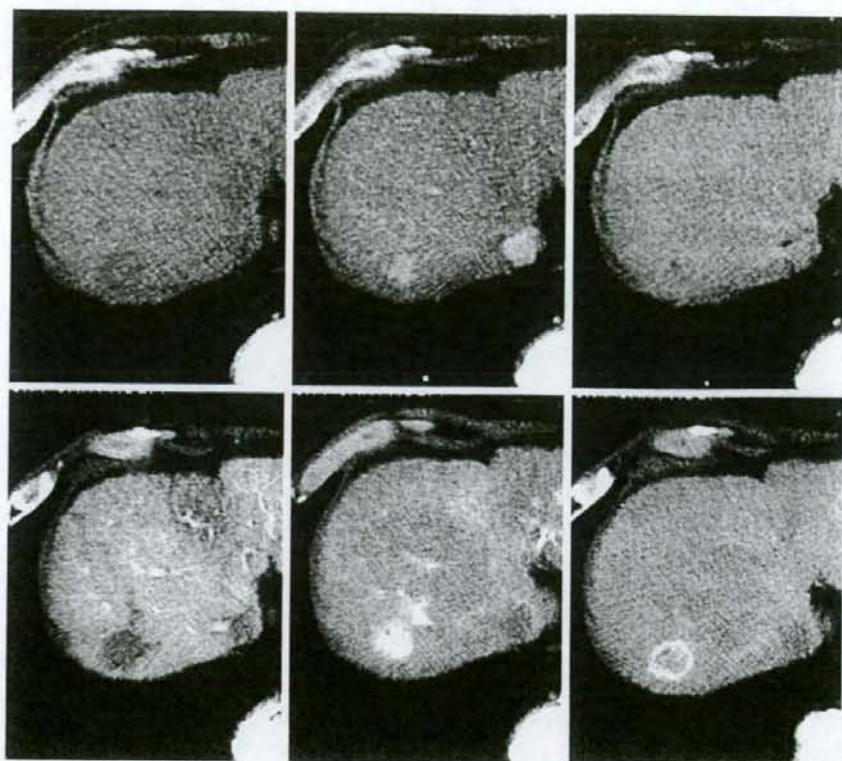


図4 肝細胞癌の dynamic CT 像および血管造影 CT 像

上段左：単純 CT，中：dynamic CT 動脈相，右：dynamic CT 遅延相
 下段左：CTAP，中：CTHA 早期相，右：CTHA 後期相

単純 CT 像上，S7に低吸収域が認められる。同部は dynamic CT の動脈相では濃染し，遅延相では造影剤の洗い出しによって低吸収を示している。CTAP では造影欠損域を形成，CTHA 早期相では濃染し，後期相では“コロナ様濃染”が見られる。

で，これら高危険群に対して，AFP，AFP-L3分画，PIVKA-IIなどの腫瘍マーカーの測定と超音波検査やCTなどの画像診断の組み合わせが行われる。肝癌診療ガイドライン²⁾では超高危険群に対しては3～4ヵ月に1回の超音波検査，高危険群に対しては，6ヵ月に1回の超音波検査を行い，超音波検査が困難な症例では適宜 dynamic CTあるいは dynamic MRIを行うことが推奨されている。

2) 画像診断のポイント

肝癌の診断において画像診断が果たす役割は大きく，とくに造影剤を急速静注して撮影する dynamic CT・MRIは，きわめて重要な検査法である。血管造影は，CTとの併用によって診断的価値が向上し，経上腸間膜動脈性に門脈を造影しながらCTを撮影するCTAP(CT during arterial portography)は，腫瘍の検出に最も有用な検査法である。また肝動脈に造影剤を選択的に注入しながらCTを撮影するCTHA(CT during hepatic arteriography)は，腫瘍の検出，vascularityの評価に有用であり，CTHAの2相撮影は，多血性偽病変との鑑別に有用である。T1強調 in phase と out of phase 画像の組み合わせによるMRIは，高分化型肝癌の診断に用いられ，また超常磁性体酸化鉄を造影剤として使用したMRI

は、Kupffer細胞の存在の評価が可能で、偽病変との鑑別に有用である。

典型的な肝癌は動脈血流が多い腫瘍で、dynamic CT・MRIの動脈相において腫瘍濃染を認め、遅延相では造影剤の洗い出しによって低吸収あるいは低信号となる。また遅延相において線維性被膜に濃染がみられることもある。MRIではT1強調画像では、高、等、低信号がそれぞれ約1/3、T2強調画像では大部分が淡い高信号を示す。CTAPでは造影欠損域を形成し、CTAでは強い造影効果を示す。2相CTHAでは早期相において濃染を示し、後期相では“コロナ様濃染”が見られる。鑑別となるAP shuntではコロナ様濃染が認められない。

高分化型肝細胞癌や腺腫様過形成は、動脈血が低下し、門脈血が残存している。それを反映してdynamic CTの動脈相では低～等吸収を示し、遅延相ではわずかに低吸収を示す。CTAPでは等～軽度低吸収を示し、CTHAでは低～等吸収を示す。またMRIではT1強調画像のin phase画像において高～等信号を示し、細胞内脂肪が存在する場合はout of phase画像にて低吸収化する。T2強調画像では低～等信号を示す。

3. 治療戦略

1) 内科的治療

肝癌の内科的治療としてまず経皮的エタノール注入療法(PEIT)がある。これは小型肝癌に対して有用で、肝機能に及ぼす影響が少ない。しかしPEITでは肝癌の組織構造により、エタノールの拡散が不十分な場合があり、画像上確実に治療できたように見えても局所再発することがあった。次いで、組織構造にかかわらず一定の範囲が熱凝固されるため、より確実な局所制御が可能なMCTの有用性が報告された。さらに経皮的・腹腔鏡下・胸腔鏡下・開腹下MCTなど各手技での適応、方法や有用性が明らかにされた。ラジオ波熱凝固療法(RFA)は一回のセッションにより得られる凝固範囲がMCTよりも広いため、近年、MCTにとって代わって施行されるようになってきている。RFAでも経皮的・腹腔鏡下・胸腔鏡下・開腹下RFAが報告されている(図5)。

2) 放射線科的治療

肝癌に対する放射線科的治療には経動脈的治療と放射線照射療法がある。経動脈的治療のうち、TACEは肝実質が動脈・門脈の二重血流支配、肝癌は動脈支配であることから、肝動脈遮断で腫瘍が壊死するものの、肝機能への影響は軽微で済む理論に基づいている。本療法は比較的容易な手技で低侵襲に施行可能であり、塞栓範囲や抗癌剤量を患者の状態に応じて調節できるという特徴を有している。ゼラチンスポンジ(GS)細片で塞栓するが、末梢血管の塞栓や抗癌剤効果を期待して、Epirubicin 10～50mgを混和したりビオドールを先に注入し、GSで元詰めする方法が一般的である(図6)が、非癌部実質の障害も強くなるため広範囲塞栓やT.Bil 2mg以上の症例は慎重に行う。門脈本幹や右一次分枝閉塞例は適応とならず、Child-Pugh分類CやT.Bilが3mg以上の症例も一般的に適応にならない。しかし、マイクロカテーテルの普及により超選択的塞栓が可能になった

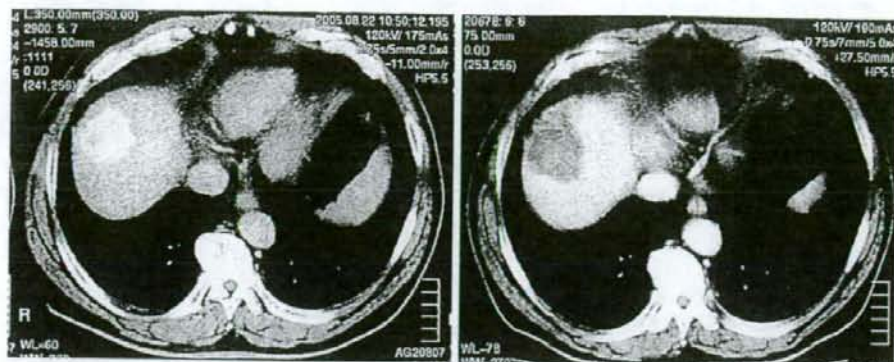


図5 腹腔鏡下ラジオ波熱凝固療法前後のCT像

左：治療前血管造影CTで腫瘍濃染像がみられる。右：治療後 dynamic CT で、凝固部位は低吸収域となり、腫瘍濃染像はみられない。

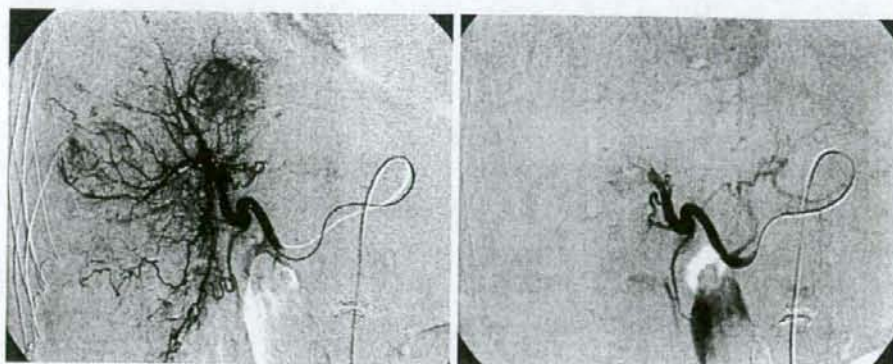


図6 肝動脈塞栓術前後の血管造影像

左：右肝動脈からの造影により腫瘍濃染像がみられる。右：右肝動脈が塞栓された結果、腫瘍濃染像は消失している。

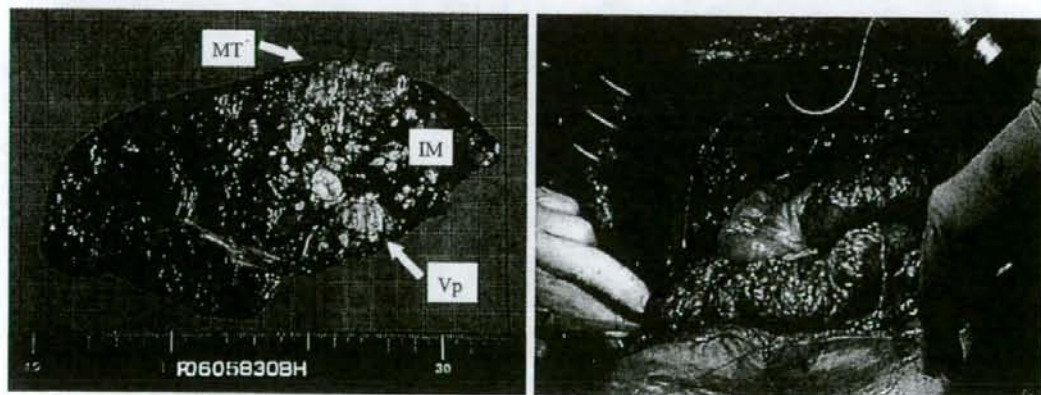


図7 肝癌に対する外科的治療

左：肝癌切除標本、主腫瘍(MT)と門脈腫瘍栓(Vp)および多数の肝内転移巣(IM)がみられる。
右：右葉グラフトを用いた生体肝移植。

ことで TACE の応用範囲が広がっている。初回治療のみならず各種治療後の再発にも繰り返し行われる³⁾。肝動脈注入化学療法(TAI)は肝機能不良や両葉多発病変、反復 TACE により肝動脈が細小化した例で選択される。One-shot 動注法

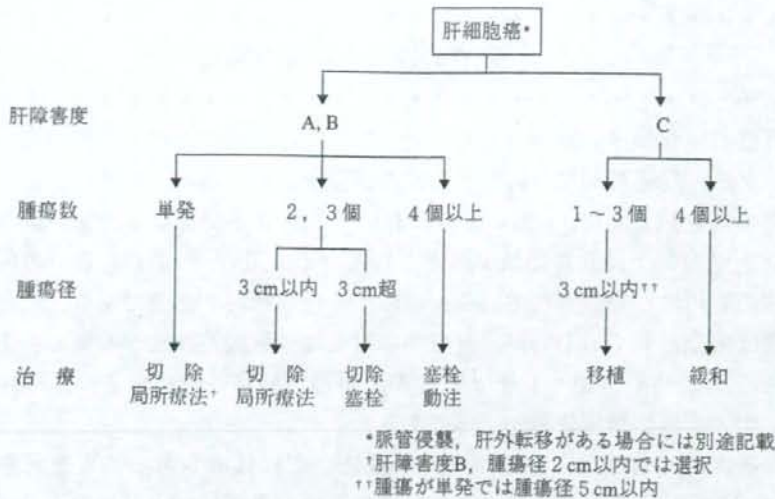


図8 肝細胞癌治療アルゴリズム(文献2より)

と皮下埋め込み型 reservoir 法があり、Epirubicin, CDDP, 5FU, SMANCS など各種薬剤が肝機能や副作用に応じて用いられる。

放射線療法は門脈あるいは肝静脈内腫瘍塞栓合併例に対し単独で、あるいはTAIとの併用で行われることがあり、良好な抗腫瘍効果を得た症例を経験するようになった。

3) 外科的治療

外科的治療には肝切除と肝移植がある。肝切除は局所制御能に優れるが、侵襲が大きいため肝予備能上の制約がある。そこで肝切除術式は腫瘍の性状(数、大きさ、脈管侵襲)、遠隔転移の有無などの腫瘍因子と肝障害度やChild-Pugh分類などで評価される肝予備能によって決定される(図7)。肝癌切除後の3, 5, 10年生存率は69.2%, 53.4%, 27.7%と報告されている¹³⁾。

肝機能が悪いために積極的な治療ができない限局した肝癌症例は、肝移植の適応となる。肝移植には脳死肝移植と生体肝移植があるが、いずれも遠隔転移および門脈や肝静脈腫瘍栓がないことが必須で、さらに3 cm, 3個以内あるいは5 cm以内単発(ミラノ基準)症例が基本的な適応となる。日本肝移植研究会によると、肝癌に対する肝移植後5年生存率は66.5%と報告されている。

4) 治療法の選択

前述したように、肝癌に対する治療には外科的治療、内科的治療、経動脈的治療などがあり、それらを単独あるいは組み合わせた集学的治療が行われる。肝癌のほとんどが慢性肝障害を伴うため、治療法選択の際には腫瘍条件のみならず、肝障害度¹⁾などの肝機能条件をも考慮に入れる必要がある。さらに各種治療法の長所、短所を考慮して治療法が選択される。以上の点を勧案し、肝癌治療アルゴリズム(図8)²⁾が提唱されている。

.....
現在の課題と今後の展望
.....

肝癌の癌化機序の解明とともに発癌リスク評価法確立による効率良いスクリーニング法、発癌抑制策や再発予防策の開発が必要である。肝癌治療後の多中心性再発の防止策として、HCV患者においてインターフェロン治療が試みられ、再発防止や生命予後改善効果が報告されている。最近、HBV患者での抗ウイルス療法の有用性が報告されているものの、今後の検討が必要である。転移再発の予防策は確立されていないが、進行癌に対しては肝動注療法が有用であるとの報告がある。ビタミンKやレチノイドの有用性も報告されているが、その成績は一定せず、今後の検証作業が必要である。

今後、5FU併用インターフェロン療法などに代表される高度進行癌に対する治療法の開発と、肝癌に対する肝移植の正確な適応決定と移植後再発予防策の確立が望まれる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約—第5版—。金原出版，東京，2008。
- 2) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編：科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン2005年版。金原出版，東京，2005。
- 3) 日本肝癌研究会追跡調査委員会：第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002-2003)。肝臓48(3)：117-140，2007。

予後因子からみた C 型肝炎関連肝細胞癌 切除後再発例に対する再肝切除の適応

久保正二 竹村茂一 山本隆嗣 大場一輝
上西崇弘 小川雅生 市川剛
高台真太郎 新川寛二 塚本忠司
田中宏 首藤太一 広橋一裕

消化器科 第47巻 第1号 別刷

2008年7月発行

東京都千代田区神田司町 2-10-8

科学評論社

電話 03 (3252) 7741 (代表)

特集II 再発肝癌診療におけるコンセンサスと個別化

予後因子からみたC型肝炎 関連肝細胞癌切除後再発例に 対する再肝切除の適応*

久保正二¹⁾ 竹村茂一¹⁾
山本隆嗣²⁾ 大場一輝¹⁾
上西崇弘¹⁾ 小川雅生¹⁾
市川 剛¹⁾ 高台真太郎¹⁾
新川寛二¹⁾ 塚本忠司³⁾
田中 宏⁴⁾ 首藤太一⁵⁾
広橋一裕⁵⁾

Key Words: hepatocellular carcinoma, second hepatic resection, hepatitis C virus, interferon therapy, survival rate

はじめに

肝細胞癌(肝癌)症例, とくにC型肝炎(hepatitis C virus: HCV)関連肝癌は根治術後においても高率に肝癌が再発することが知られている¹⁾²⁾. この肝癌再発には原発巣からの肝内転移による転移再発と新たな発癌である多中心性再発が含まれる^{3)~5)}. HCV関連肝癌においては初回肝癌切除後の活動性肝炎が肝癌再発, とくに多中心性再発の危険因子であり, 肝癌切除5年後の再発率は70~80%に達する¹⁾²⁾⁶⁾. また, HCV持続感染例での肝癌再発率はHCV非持続感染例に比較して高率であることも明らかにされている¹⁾. そこでHCV肝癌治療後にインターフェロン(IFN)療法が試みられた結果, 術後IFN療法は肝癌再発を抑制し, 肝機能を保持ないし改善させることによって生命予後が改善されることが報告されてきた^{7)~10)}.

一方, 再発肝癌に対する再肝切除の有用性は従

来より報告されてきた^{11)~14)}が, 再肝切除の無再発生存率は決して高くなく, 再肝切除の適応も確立されていないのが現状である. そこで, 再肝切除後の再発危険因子を検討することにより, 再発肝癌に対する再肝切除の適応を検討した.

対象と方法

1992年10月から2006年5月までに期間に再発肝癌53例に対して再肝切除が施行された. これら症例の初回手術は1990年4月から2005年3月の期間に行われ, 同期間の初回肝癌切除例は399例であった. 著者らの再肝切除の基本的な適応は, 耐術可能であり, ①肝切除によって肝癌病巣を少なくとも肉眼的に完全に取り除くことが可能である場合, あるいは②他治療法では制御不能病巣があるため集学的治療の一つとして再肝切除が必要である場合¹¹⁾としている. 再肝切除施行53例のうち2例は上記②の条件下に行われたので, 本検討ではそれら2例を除く, 上記①の条件下に再肝切除が行われた51例を対象とした. これら51例における再肝切除後無再発生存率, および累積生存率から再肝切除の適応を検討した.

* Indication of second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.
1) Shoji KUBO, M.D., Shigekazu TAKEMURA, M.D., Kazuki OBA, M.D., Takahiro UENISHI, M.D., Masao OGAWA, M.D., Tsuyoshi ICHIKAWA, M.D., Shintaro KODAI, M.D. & Hiroji SHINKAWA, M.D.: 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学(〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3); Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka 545-8585, JAPAN

2) Takatsugu YAMAMOTO, M.D.: 石切生喜病院外科

3) Tadashi TSUKAMOTO, M.D.: 大阪市立総合医療センター消化器外科

4) Hiromu TANAKA, M.D.: 東住吉森本病院外科

5) Taichi SHUTO, M.D. & Kazuhiro HIROHASHI, M.D.: 大阪市立大学大学院卒業後医学教育学

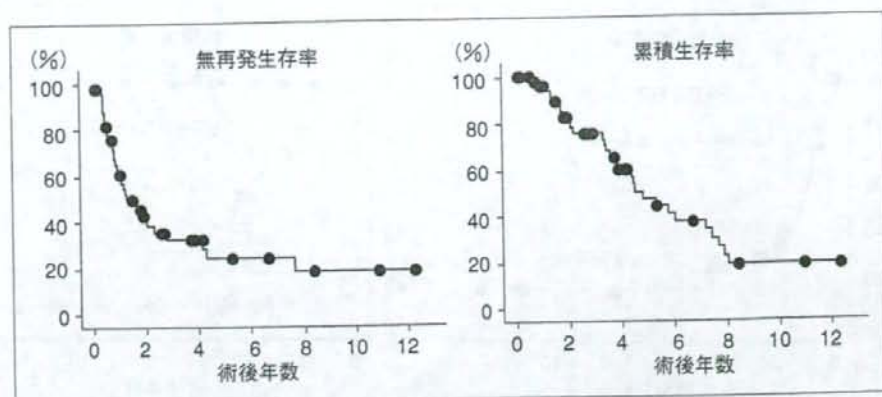


図1 全症例における無再発生存率および累積生存率

表1 因子別再肝切除後無再発生存率

因子	症例数	生存率(%)			P	
		4年	8年	12年		
年齢(歳)	≥65	28	36	27	27	0.914
	<65	23	31	22	—	
性	男性	47	36	26	26	0.514
	女性	4	—	—	—	
多飲歴	あり	12	45	33	33	0.678
	なし	39	31	23	23	
インターフェロン治療	SVR+BR	9	74	74	74	0.0089
	NR+無治療	42	24	15	15	
初回切除から再発までの期間	4年以内	30	38	33	—	0.315
	4年以降	21	25	17	17	
T-Bil (mg/dL)	≥1.0	20	—	—	—	0.286
	<1.0	31	38	28	28	
Albumin (g/dL)	≥3.5	39	36	27	27	0.156
	<3.5	12	19	—	—	
ICGR15 (%)	≥20	16	15	—	—	0.0068
	<20	34	42	34	34	
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	≥10	35	32	27	27	0.156
	<10	16	37	18	—	
AST (IU/L)	>40	37	23	16	16	0.0607
	≤40	14	56	44	44	
ALT (IU/L)	>45	33	23	16	—	0.0930
	≤45	18	52	41	41	
AFP (ng/mL)	>20	17	32	32	—	0.866
	≤20	34	34	21	21	
主腫瘍径 (cm)	>4.0	4	0	0	0	<0.0001
	≤4.0	47	36	27	27	
分化度	高, 中	39	27	21	21	0.469
	低	12	58	39	—	
腫瘍数	単	36	41	28	28	0.0105
	複	15	15	—	—	
門脈侵襲	あり	15	47	36	36	0.690
	なし	36	26	18	18	
Grade	0, 1	16	42	42	42	0.264
	2~3	35	28	19	—	
Stage	0~3	28	36	36	36	0.334
	4	23	27	13	—	
術式	系統的	4	25	—	—	0.649
	非系統的	47	34	26	26	

SVR: sustained viral response, BR: biochemical response, NR: non-response

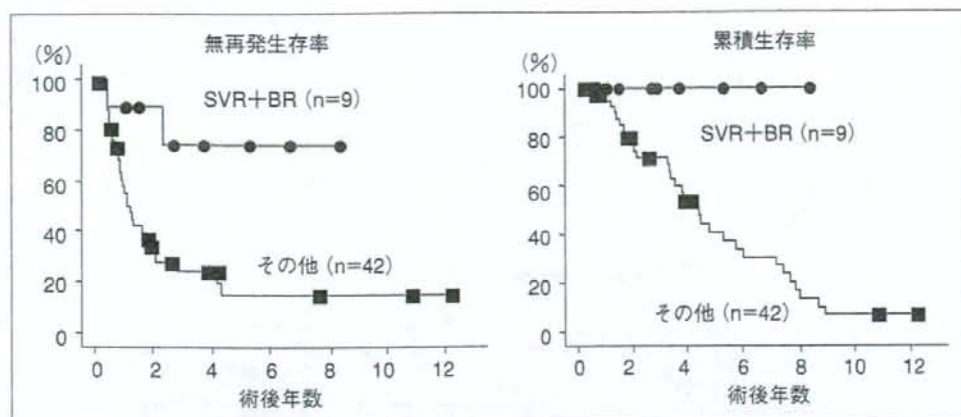


図2 インターフェロン効果別無再発生存率および累積生存率
SVR: sustained viral response, BR: biochemical response

表2 多変量解析による再肝切除後肝癌再発危険因子

因子	Risk ratio	95% CI	P
NRあるいはインターフェロン無治療	17.660	2.252-138.496	0.0063
ICG15 ($\geq 20\%$)	0.396	0.179-0.878	0.0227
主腫瘍径 (> 4 cm)	0.140	0.030-0.643	0.0115
複数病巣	0.330	0.143-0.766	0.0098

NR: non-response

これら51例中5例ではIFN治療後に初回肝癌が発見された。また、11例では初回肝切除後IFN療法が行われた。これら症例におけるIFN治療の効果はsustained viral response (SVR) 6例およびbiochemical response (BR) 3例で、他の7例はnon-response (NR)であった。

再肝切除後再発や死亡の危険因子は各因子別無再発生存率および累積生存率から検討した。その際、単変量解析はKaplan-Meier法で、多変量解析はCox比例ハザードモデルを用いて検討した。

結 果

再肝切除施行51例の再肝切除後無再発生存率および累積生存率は図1のごとくであった。単変量解析によると、再肝切除後肝癌再発の危険因子はIFN無治療およびNR ($P=0.0089$)、ICG15分値高値 ($\geq 20\%$, $P=0.0068$)、AST高値 (> 40 IU/L, $P=0.0607$)、ALT高値 (> 45 IU/L, $P=0.0930$)、大型肝癌 (主腫瘍径 > 4.0 cm, $P<0.0001$) および肝内転移巣を含む多発肝癌 ($P=0.0105$)であった (表1)。IFNが有効 (SVRおよびBR)であっ

た症例の再肝切除後無再発生存率はIFN無治療およびNR例のそれより高値であった (図2)。多変量解析によると、IFN無治療およびNR、ICG15分値高値、大型肝癌および多発肝癌が再々発に対する独立した危険因子であった (表2)。すなわち、IFN有効、ICG15分値低値、小型肝癌および単発肝癌が再切除後無再発生存に寄与する因子であった。

一方、累積生存率に及ぼす因子を単変量解析すると、ICG15分値高値 ($P=0.0863$)、AST高値 ($P=0.0167$)、ALT高値 ($P=0.0653$) および多発肝癌 ($P=0.0141$) が、死亡に対する危険因子であり (表3)、IFN無治療あるいはNR例では累積生存率が再肝切除後急激に低下したのに対し、IFN有効例では9例全例が生存していた (図2)。すなわちIFN有効、ICG15分値低値、ASTやALT低値、単発肝癌が再肝切除後長期生存に寄与することが判明した。

したがって、HCV関連肝癌切除後再発のうち、IFN有効例、ASTやALT低値例、比較的小型の単発再発例では再肝切除を行うことにより良

表3 因子別再肝切除後累積生存率

因子	症例数	生存率(%)			P	
		4年	8年	12年		
年齢(歳)	≥65	28	56	17	—	0.468
	<65	23	65	25	13	
性	男性	47	33	—	—	0.648
	女性	4	62	18	10	
多飲歴	あり	12	71	36	—	0.180
	なし	39	55	16	5	
インターフェロン治療	SVR+BR	9	100	100	—	—
	NR+無治療	42	54	17	7	
初回切除から再発までの期間	4年以内	30	56	17	—	0.315
	4年以降	21	61	28	14	
T-Bil (mg/dL)	≥1.0	20	42	14	—	0.149
	<1.0	31	67	21	13	
Albumin (g/dL)	≥3.5	39	47	15	—	0.301
	<3.5	12	63	18	12	
ICG15 (%)	≥20	16	47	11	—	0.0863
	<20	34	65	23	15	
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	≥10	35	58	30	—	0.526
	<10	16	57	12	12	
AST (IU/L)	>40	37	52	8	—	0.0167
	≤40	14	82	56	37	
ALT (IU/L)	>45	33	55	9	—	0.0653
	≤45	18	89	47	32	
AFP (ng/mL)	>20	17	41	20	—	0.641
	≤20	34	71	23	8	
主腫瘍径 (cm)	>4.0	4	—	—	—	0.401
	≤4.0	47	63	19	10	
分化度	高, 中	39	60	18	16	0.499
	低	12	60	39	—	
腫瘍数	単	36	63	26	13	0.0141
	複	15	41	—	—	
門脈侵襲	あり	15	75	28	14	0.655
	なし	36	57	14	—	
Grade	0, 1	16	83	28	14	0.203
	2~3	35	72	15	—	
Stage	0~3	28	58	16	16	0.941
	4	23	61	22	—	
術式	系統的	4	75	37	—	0.991
	非系統的	47	57	20	11	

SVR: sustained viral response, BR: biochemical response, NR: non-response

好な予後が期待できるため、再肝切除の良い適応であると考えられた。

考 察

肝癌治療後の再発病巣に対しては、通常、初回治療と同様に肝切除、マイクロウェーブ凝固療法やラジオ波熱凝固療法などの経皮的治療、経動脈の治療が行われる。最近では肝機能の悪い限局した再発肝癌に対しては肝移植も行われるようになってきた¹⁵⁾。再発肝癌に対する再肝切

除の有用性については従来より報告されてきた^{11)~14)}が、HCV関連肝癌の場合、活動性肝炎が持続する限り多中心性再発を中心に肝癌再発の危険性が高く、再肝切除の適応については不明な点が少なくなかった。そこで、本研究ではHCV関連肝癌切除後再発に対する再肝切除後の成績から、再肝切除の適応について検討した。その結果、多変量解析によると、IFN有効、ICG15分値低値、小型肝癌および単発肝癌が再切除後無再発生存に寄与する因子であった。また、IFN有

効, ICG15分値低値, ASTやALT低値, 単発肝癌が再肝切除後長期生存に寄与することが判明した. ところで, HCV患者におけるIFN治療はHCVの除去や活動性肝炎鎮静化によって肝発癌を抑制する^{16)~21)}. また, IFN治療後に発癌しても, とくにIFN有効例ではその治療成績がきわめて良好であることも報告してきた²²⁾²³⁾. さらに肝癌治療後においてもIFN治療によって活動性肝炎が鎮静化することにより肝癌再発が抑制され, 肝機能が保持ないし改善される結果, 生存率も向上することが明らかとなっている^{7)~10)}. 本研究において, IFN有効例やASTやALT低値例の再肝切除後無再発生存率や累積生存率は良好であった. これは, このような症例では多中心性発癌のリスクが低下している上に, 肝機能が保持ないし改善されているため, たとえ再発をきたしても再発肝癌に対する積極的な治療によってその後の成績が向上したものと考えられた. したがって, IFN有効例や, 肝炎が鎮静化している症例においては再発肝癌に対して積極的に再肝切除を行うべきと考えられる一方, IFN治療の効果が飛躍的に向上している現在, HCV関連肝癌症例においては積極的にIFN治療を行うべきと考えられた.

本研究においては大型肝癌や多発肝癌(肝内転移巣を含む)も予後不良因子であった. 著者らの以前の検討によると, IFN治療が有効であった場合, 多中心性発癌のリスクが低下するため, 主腫瘍周囲の肝内転移巣をも切除しうる系統的肝切除がより有効であることが明らかとなっている²⁴⁾. したがって, 初回肝切除後単発小型肝癌が発見された場合, 一般的には肝切除や局所療法(経皮的治療)が適応となるが, IFN治療有効例や肝炎鎮静化例における小型単発再発肝癌に対しては, 状況が許せば系統的肝切除が推奨されると考えられる.

以上より, HCV関連肝癌再発例のうち, IFN有効例, ASTやALT低値例, 比較的小型の単発再発例では積極的に再肝切除を行うことにより良好な予後が期待できるため, 再肝切除のよい適応と考えられた. また, たとえ再発をきたしても良好な予後が得られるため, HCV関連肝癌ではIFN治療を推奨すべきであると考えられた.

文 献

- 1) Kubo S, Nishiguchi S, Shuto T, et al. Effects of continuous hepatitis with persistent hepatitis C viremia on outcome after resection of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90 : 162.
- 2) Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Risk factors for recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2000; 24 : 1559.
- 3) Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25 : 87.
- 4) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Patterns of and risk factors for recurrence after liver resection for well-differentiated hepatocellular carcinoma : a special reference to multicentric carcinogenesis after operation. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 : 3212.
- 5) Sakon M, Umeshita K, Nagano H, et al. Clinical significance of hepatic resection in hepatocellular carcinoma : analysis by disease-free survival curves. *Arch Surg* 2000; 135 : 1456.
- 6) Terao K, Takemiya S, Tamai S, et al. Relationship between the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and serum alanine aminotransferase levels in hepatectomized patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis and HCC. *Cancer* 1997; 79 : 688.
- 7) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-a prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology* 2000; 32 : 228.
- 8) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Effects of long-term postoperative interferon- α therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134 : 963.
- 9) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Random-

- ized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *Br J Surg* 2002 ; 89 : 418.
- 10) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 299.
 - 11) Shuto T, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Indications for, and effectiveness of, a second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996 ; 43 : 932.
 - 12) Shimada M, Takenaka K, Taguchi K, et al. Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1998 ; 227 : 80.
 - 13) Nakajima Y, Ko S, Kanamura T, et al. Repeat liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001 ; 192 : 339.
 - 14) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003 ; 238 : 703.
 - 15) 田中 宏, 久保正二, 首藤太一, ほか. 肝切除後の経過からみた肝癌に対する生体肝移植の適応. *移植* 2004 ; 39 : 281.
 - 16) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995 ; 346 : 1051.
 - 17) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1394.
 - 18) Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 94.
 - 19) International Interferon-alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group. Effect of interferon-alpha on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma : a retrospective cohort study. *Lancet* 1998 ; 351 : 1535.
 - 20) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 174.
 - 21) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C : a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1124.
 - 22) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al. Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2001 ; 92 : 59.
 - 23) Uenishi T, Kubo S, Hirohashi K, et al. Relationship between response to previous interferon therapy and postoperative recurrence of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2002 ; 24 : 404.
 - 24) Kubo S, Tanaka H, Takemura S, et al. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma detected after successful interferon therapy. *Surg Today* 2007 ; 37 : 285.

* * *

別刷

Surgery Frontier

メヂカルビュー社

4. 肝腫瘍

Benign and malignant hepatic nodules

1. 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学
2. 大阪市立大学大学院診断病理学
3. 大阪市立大学大学院卒後医学教育学

久保 正二¹・若狭 研一²・竹村 茂一¹
 Shoji Kubo (准教授) Kenichi Wakasa (教授) Shigeharu Takemura (講師)
 上西 崇弘¹・首藤 太一³・広橋 一裕³
 Takahiro Uenishi (病院講師) Taichi Shuto (准教授) Kazuhiro Hirohashi (教授)

Summary

慢性肝炎、肝硬変ではしばしば肝内結節性病変がみられる。これには軽度異型結節 (low-grade dysplastic nodule)、高度異型結節 (high-grade dysplastic nodule)、早期肝細胞癌 (early hepatocellular carcinoma) が含まれ、多段階的に進展していくが、その鑑別診断はしばしば困難である。異型結節や早期肝細胞癌はモノクローナルな増殖を示す一連の増殖性病変で、癌化の可能性がある。特に高度異型結節や早期肝細胞癌は通常型の肝細胞癌に進行する可能性が高い。画像上、結節の悪性度が高まるにしたがって結節内門脈血流が次第に減少し、逆に動脈血流が増加する。軽度異型結節は治療上の critical point であるため経過観察が必要で、高度異型結節から早期肝細胞癌に進展するにしがたい治療の必要性が高くなる。通常、乏血性結節は治療の必要性が低く、結節内動脈血流のみられる結節は基本的に治療対象となる。

Key Words

軽度異型結節、高度異型結節、早期肝細胞癌、結節内血流、大再生結節

はじめに

C型肝炎 (hepatitis C virus: HCV) やB型肝炎 (hepatitis B virus: HBV) などに代表される慢性肝疾患患者の肝臓では、持続的炎症や宿主遺伝子へのHBV遺伝子の組み込みなどにより、肝細胞癌を含む種々の結節性病変がしばしば検出される。また、これらの慢性肝炎や肝硬変はそれ自体が高い発癌ポテンシャルをもつ状態と考えられ、肝内に結節性病変が検出された際には、その質的診断や治療方針決定が問題となる。近年、このような肝内結節性病変の病態や臨床経過が検討された結果、

その臨床的意義が次第に明らかにされてきた。本稿では肝内結節性病変の特徴と癌化を含めた病態、画像診断所見と治療方針について概説する。

形態学的特徴と分類

慢性肝炎、肝硬変などを示す肝臓には、肉眼的に背景の肝構築を大きくは破壊していないが、結節として周囲より際立った病変がしばしばみられる。多くの場合、結節内には門脈域の成分、および偽小葉構造が認められ、通常、大きさは径2cm以下である。これら小結節性病変は「原発性肝癌取扱規程 第4版」¹⁾では、大再生結節 (large

◆メモランダム◆

肝細胞癌の多中心性発生

慢性肝炎や肝硬変は高癌化病態にあるため、しばしば同時性あるいは異時性に肝細胞癌が多発する。肝細胞癌が複数病変みられ、異型結節や既存の肝構築を保持早期肝細胞癌、さらに中分化、あるいは低分化癌組織の辺縁に高分化癌組織の存在を認める肝細胞癌は、その場で発生し増殖しつつあることが強く推察され、これらの病変の存在は多中心性発生と考えられる。これらの病変は分子生物学的にも多くは異なるクローンであることが判明している。

regenerative nodule), 腺腫様過形成 (adenomatous hyperplasia), 異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia) および早期肝細胞癌 (early hepatocellular carcinoma) に分類されていた。一方, 国際的に最も広く用いられている分類は International Working Party (IWP) による分類²⁾である。この分類では腺腫様過形成に相当するものを異型結節 (dysplastic nodule) とよび, それを異型性の程度により low-grade と high-grade にわけている。low-grade dysplastic nodule は異型性の乏しい通常の腺腫様過形成であり, high-grade dysplastic nodule は異型の明らかな結節で, 異型腺腫様過形成に相当する。しかし IWP 分類では早期肝細胞癌の概念が加味されていないことが問題であり, その後, 肝腫瘍国際コンセンサス会議などを経て, 次第に早期肝細胞癌の概念が理解されつつあり, 国際的にも早期肝細胞癌を「carcinoma in situ」とみなすようになってきた。これらを踏まえて「原発性肝癌取り扱い規約 第5版」³⁾では, 肝内小結節性病変を早期肝細胞癌と異型結節 (dysplastic nodule) の2つに分類し, さらに異型結節を軽度 (low-grade) と高度 (high-grade) に分類することとなった。

軽度異型結節では, 周囲肝組織に比して細胞密度の軽～中程度 (2倍程度) の増大や染色性の中程度の増大, 索状構造の明瞭化がみられるが, 構造異型はみられない (図1)。細胞はやや小型になるため核胞体比 (N/C) が軽度増大し, 核は軽度の大小不同を示す。生検で

の診断は, 肝細胞の過形成変化とはとらえるとしても, 小さな標本中に門脈域が含まれることがまれであるため, 的確に診断するのはしばしば困難である。

高度異型結節は, 部分的に細胞密度の高度 (2倍以上) な部分を有する, あるいはわずかな構造異型を有する結節で, 癌か否かの判定が困難な境界病変 (borderline lesion) といえるものである (図2)。

早期肝細胞癌は細胞密度の増大に加え, 腺房様あるいは偽腺管構造, 策状配列の断裂, 不規則化などの構造異型が領域性をもってみられるもの, あるいは間質への浸潤を有するもので, 細胞個々の異型は乏しいが, 一般に細胞は小型化して, 核胞体比が増大する (図3)。細胞質では好酸性ないし好塩基性が増強する。通常, 細胞密度の増大は周囲肝組織の約2倍以上である。しばしば脂肪化, 淡明細胞化を伴う。癌細胞は膨張性に増殖するに至っていないため, 周囲肝組織との境界では癌細胞は隣接する肝細胞索を置換するように増殖し, 境界は不明瞭なことが多い。肉眼的には, 小結節境界不明瞭型に相当する。「早期 (early)」は癌発生から比較的早期の段階にあることを意味し, 血行動態的には腫瘍濃染を示さないことがほとんどであり, 臨床的にも良好な予後を示すことから早期肝細胞癌と定義されている。同じ高分化型肝細胞癌でも膨張性に増殖し, 被膜を有するものは, hypervascular tumor として画像で描出され, 組織学的に門脈侵襲, 肝内転移を認めることがあるので, すでに進行癌とみなされる。

早期肝細胞癌内部により分化度の劣る癌組織が境界明瞭, 膨張性に存在する際, 肉眼的ならびに組織学的に「結節内結節」 (nodule in nodule) を呈することがあり, 早期肝細胞癌の脱分化の形態学的表現である (図4)。さらに進行すると, 通常の完成された肝細胞癌となる。まれに, 異型結節内に高分化癌組織が, 境界明瞭, 膨張性に増殖する場合にも同様の「結節内結節」像を呈することがある。

大再生結節は肝硬変再生結節の大きなもので, 切除標本では周囲より際立った結節としてみられるが, 組織学的には周囲の肝硬変組織とはほぼ同様の組織像を呈する (図5)。

癌化からみた結節性病変

上記の小結節性病変は軽度異型結節, 高度異型結節, 早期肝細胞癌の順に細胞密度が次第に増加する一連の増殖性病変である⁴⁾⁵⁾。形態学的検討や臨床的な経過観察により, 大再生結節は悪性化の可能性は低いものに対して, 異型結節はその可能性が高いとされている。特に, 高度異型結節や早期肝細胞癌は通常型の肝細胞癌に進行する潜在的能力の高い病変と理解されている。このように異型結節は前癌病変と理解されているが, その根拠として肝硬変内に肝癌と異型結節が高頻度に存在すること⁶⁾, 癌を内包する異型結節の存在⁷⁾⁸⁾, 異型結節はモノクローナルな増殖を示し, 異型結節とその内部に存在する肝癌が同一のクローンをもつことがあること⁹⁾¹⁰⁾, 異型結節の臨床的経過観察による癌への進展例の存在¹¹⁾¹²⁾など