肝細胞癌

－ 外科から －

広島市立広島市民病院･外科

佐藤太祐、松川啓義、塩崎滋弘

Contents

- 非B非C肝細胞癌

- 腹腔鏡下肝切除術

非B非C肝細胞癌

- ✓ 最近増加傾向にある。日本では全肝細胞癌の12-15%を占める。

  Uemura T et al. Epirdermiology of hepatocellular carcinoma in Japan,. Hepatol Res. 2007;37:95-100

- ✓ もっとも多い背景疾患はアルコール性肝障害であった。

  Shinkawa H et al. Risk factors for postoperative recurrence of non-B non-C hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci . 2010;17:291-295

- ✓ 非B非C肝細胞癌の14-29%が肝硬変を伴っていた。

  Nanashima A et al. Clinicopathological characteristics of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy: relationship with status of viral hepatitis. J Surg Oncol . 2007; 96::487-492

- ✓ 発見時には進行癌の場合が多く、B、C型肝炎よりも予後が悪かった。

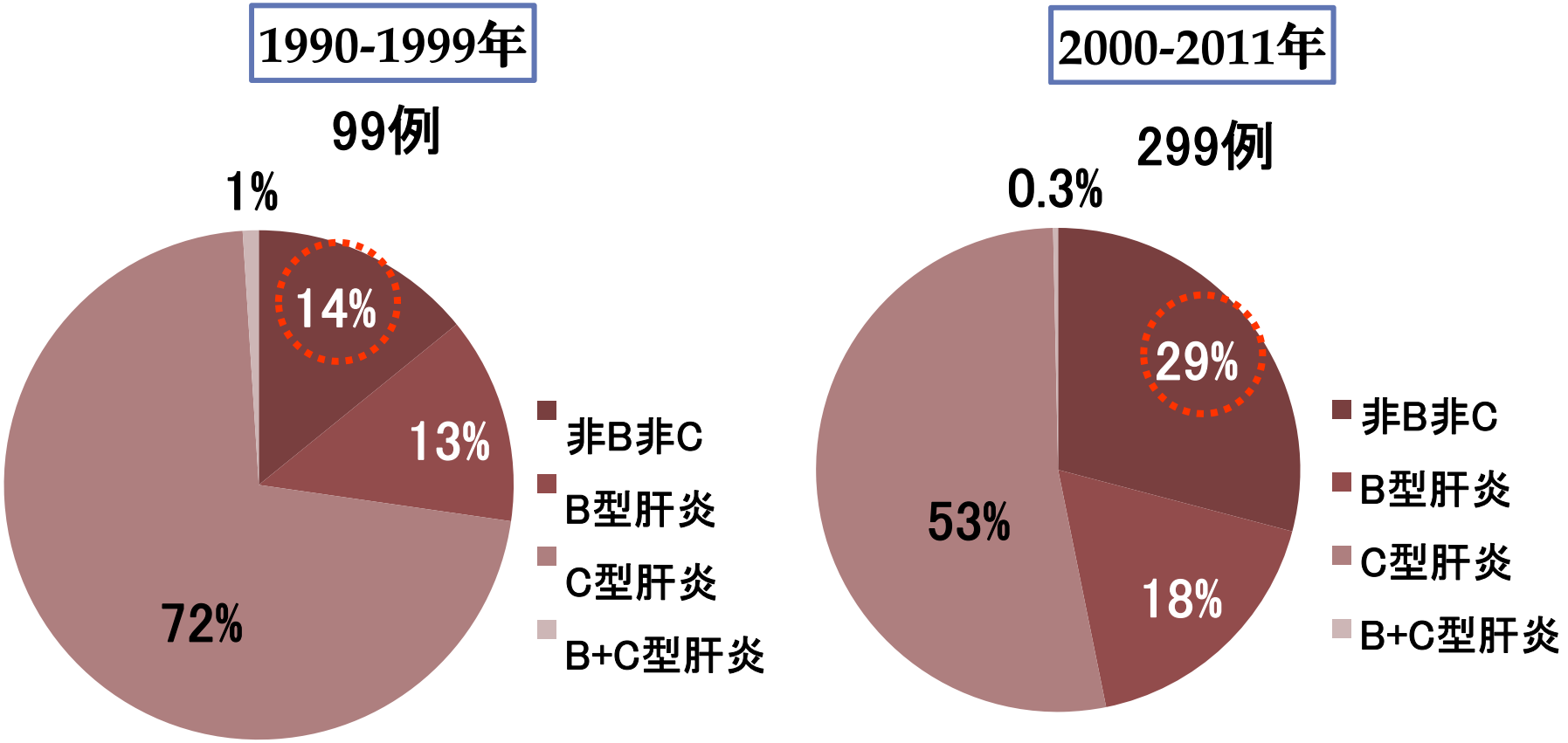
  El-Serag et al. Epidermiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology.. 2012; 142:1264-1273

非B非C肝細胞癌の背景疾患

- ✓ アルコール性肝障害
- ✓ 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）
  - 単純性脂肪肝
  - 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）
- ✓ 自己免疫性肝炎
- ✓ 原発性胆汁性肝硬変（PBC）
- ✓ バット・キアリ症候群

など

当院肝切除症例における
非B非C肝細胞癌 割合の推移



単純性脂肪肝の発生機序

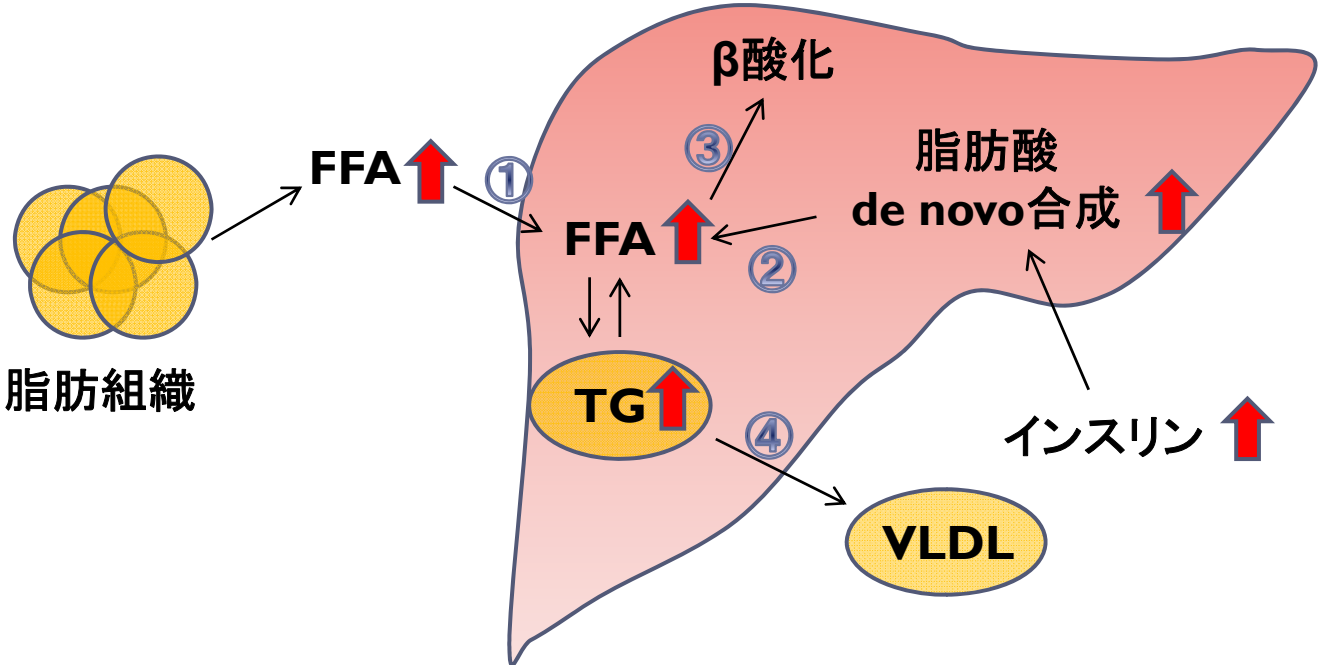
- 脂肪肝＝トリアシルグリセロール(TG)が肝へ蓄積した状態
- 肝のTG含有量を規定する4つの因子

① 肝への脂肪酸の供給

② 肝における脂肪酸のde novo 合成

③ 脂肪酸β酸化

④ VLDL-TGとしての肝からの脂肪酸分泌

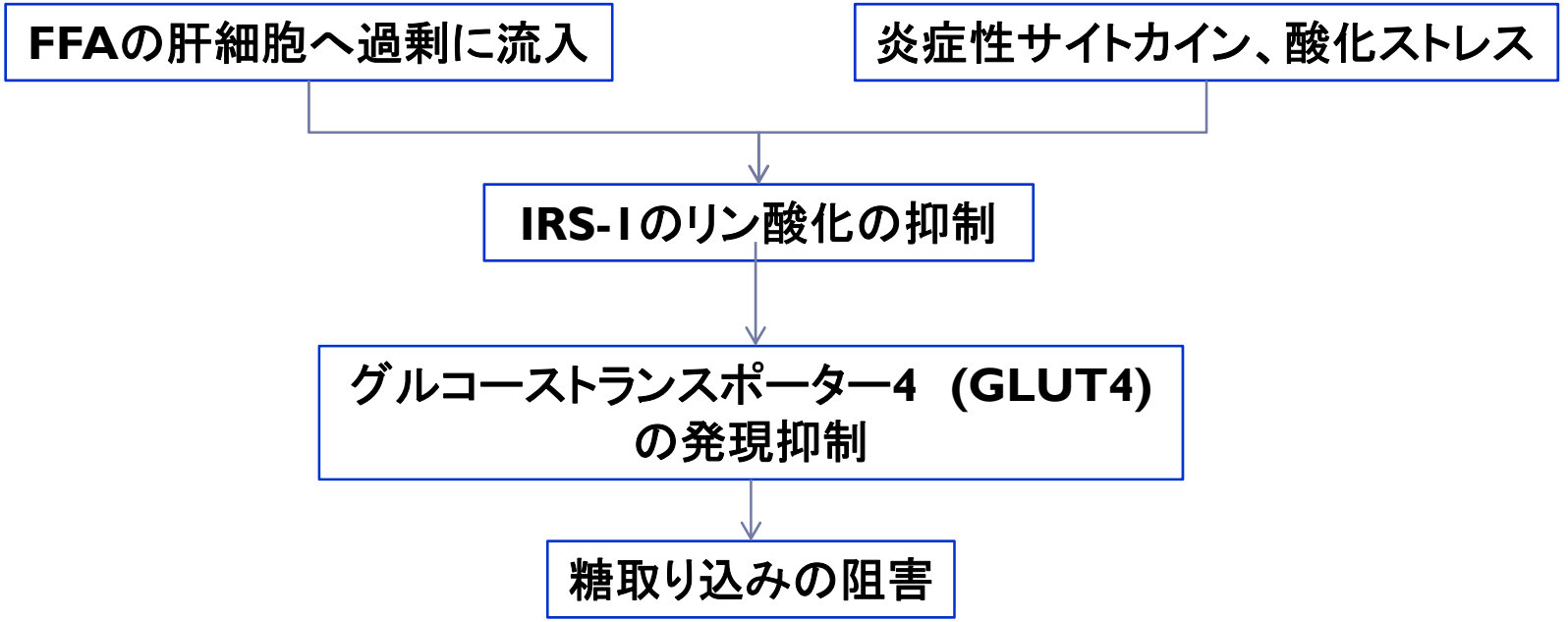


単純性脂肪肝の発生機序

- 肝への脂肪酸の過剰供給
  - 肥満
    - 高脂血症
  - 糖尿病
    - インスリン抵抗性、高インスリン血症による脂肪組織からの脂肪分解の亢進
    - 飢餓による異化亢進
- 肝におけるde novo脂肪酸の合成亢進
  - インスリン抵抗性(高インスリン血症、高血糖状態がSREBP-1cを活性化)
  - 高血糖(解糖系および脂質合成系を制御するChREBPを活性化して過剰なグルコースを脂肪酸に変換する)
- VLDL-TGとしての肝からの脂肪酸の輸出障害
  - 低栄養(タンパク)によるアポリポタンパクの不足
- 脂肪酸のβ酸化障害
  - 過剰の脂肪酸の肝への蓄積

インスリン抵抗性

- インスリンの主作用である糖取り込みが阻害された状態であり、代償性に高インスリン血症を来している。



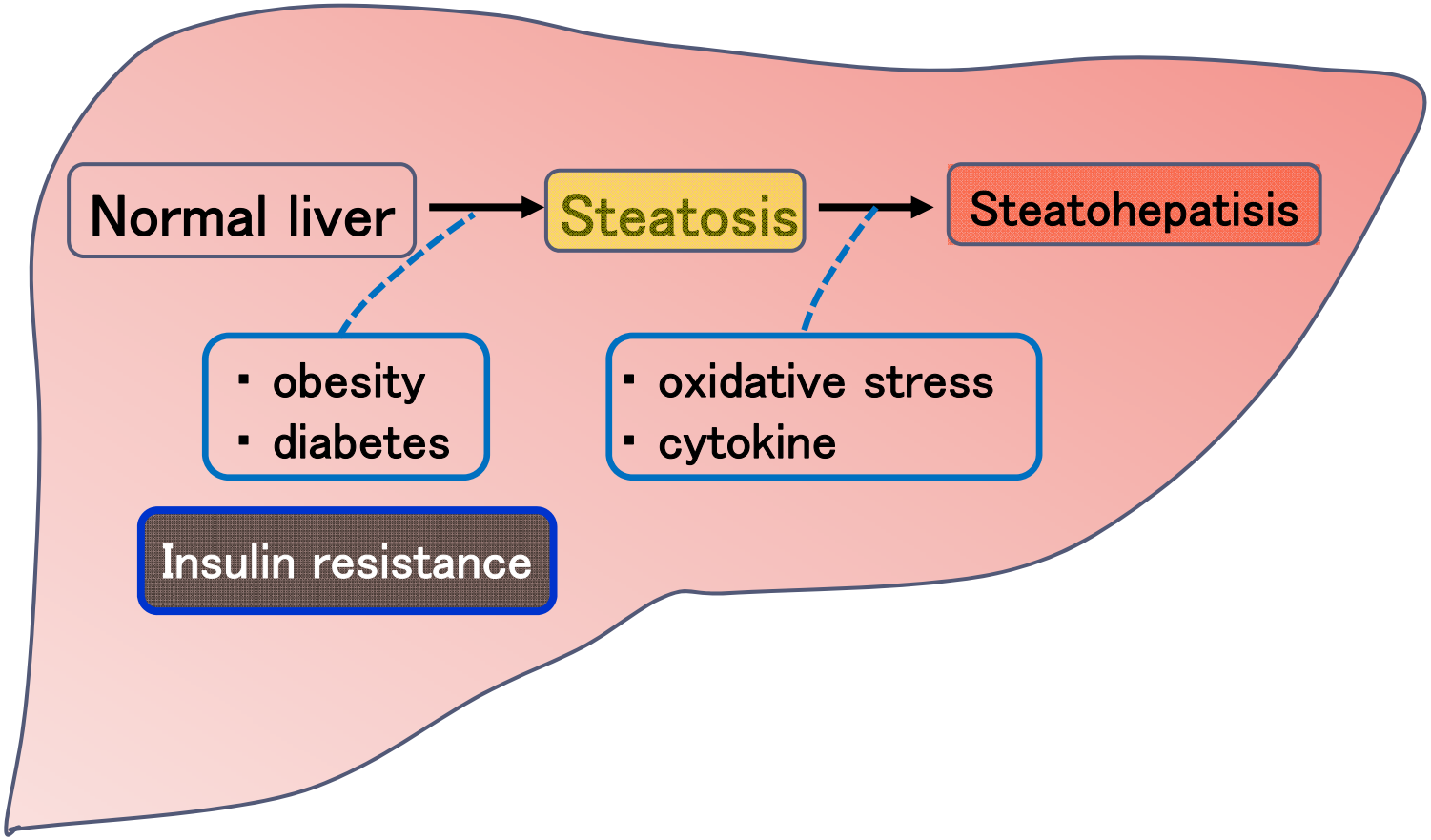
高インスリン ⇨ 末梢脂肪組織における脂肪分解の亢進

肝におけるde novo脂肪酸の合成亢進

NASHの発生機序

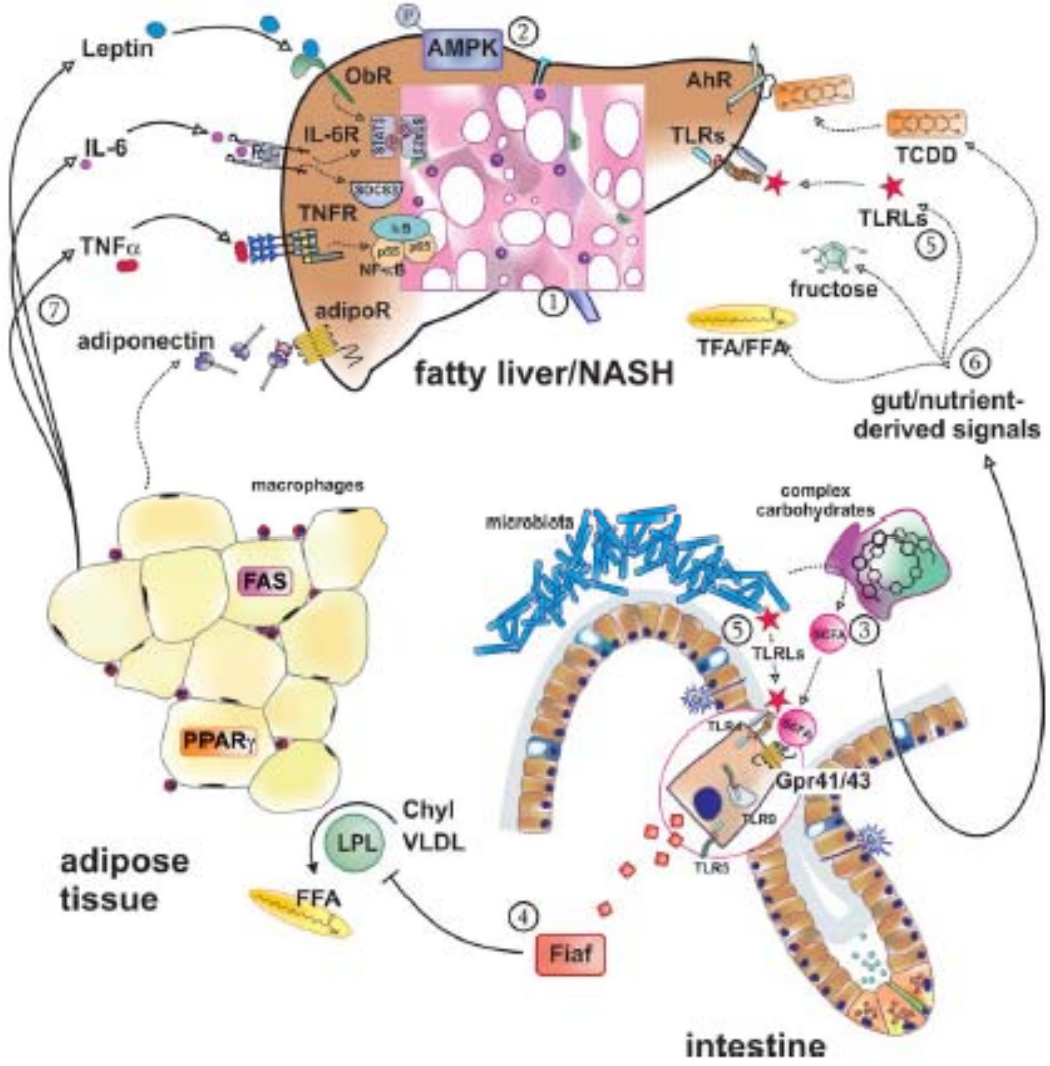
- Two hits theory

Day CP et al. Steatohepatitis: a tale of two "hits". Gastroenterology 1998; 114: 842-845

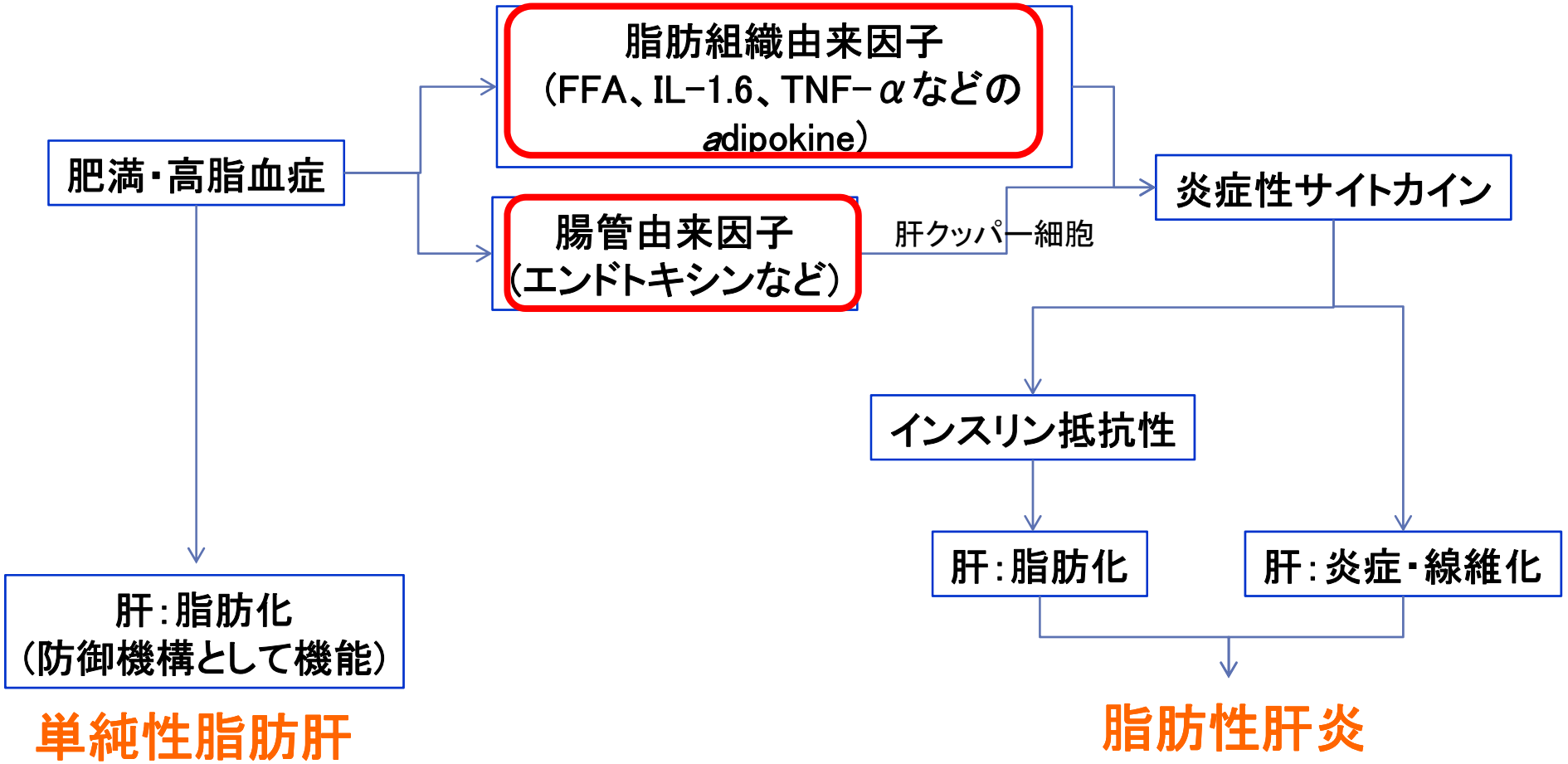


- Multiple parallel hits hypothesis

Herbert tilg et al. Evolution of inflammation in NAFLD : The multiple Pararelle Hits hypothesis. Hepatology 2010; 52: 1836-1846



Multiple parallel hits hypothesis



非B非C肝細胞癌の特徴

ーB型肝炎、C型肝炎の肝細胞癌との違いー

- ✓ アルコール多飲、糖尿病、高血圧、高脂血症の合併頻度が高い
- ✓ BMIが高い
- ✓ 背景肝の肝機能は一般に良好である
- ✓ 根治的治療後の再発率は低いとの報告がある

非B非C肝細胞癌の治療

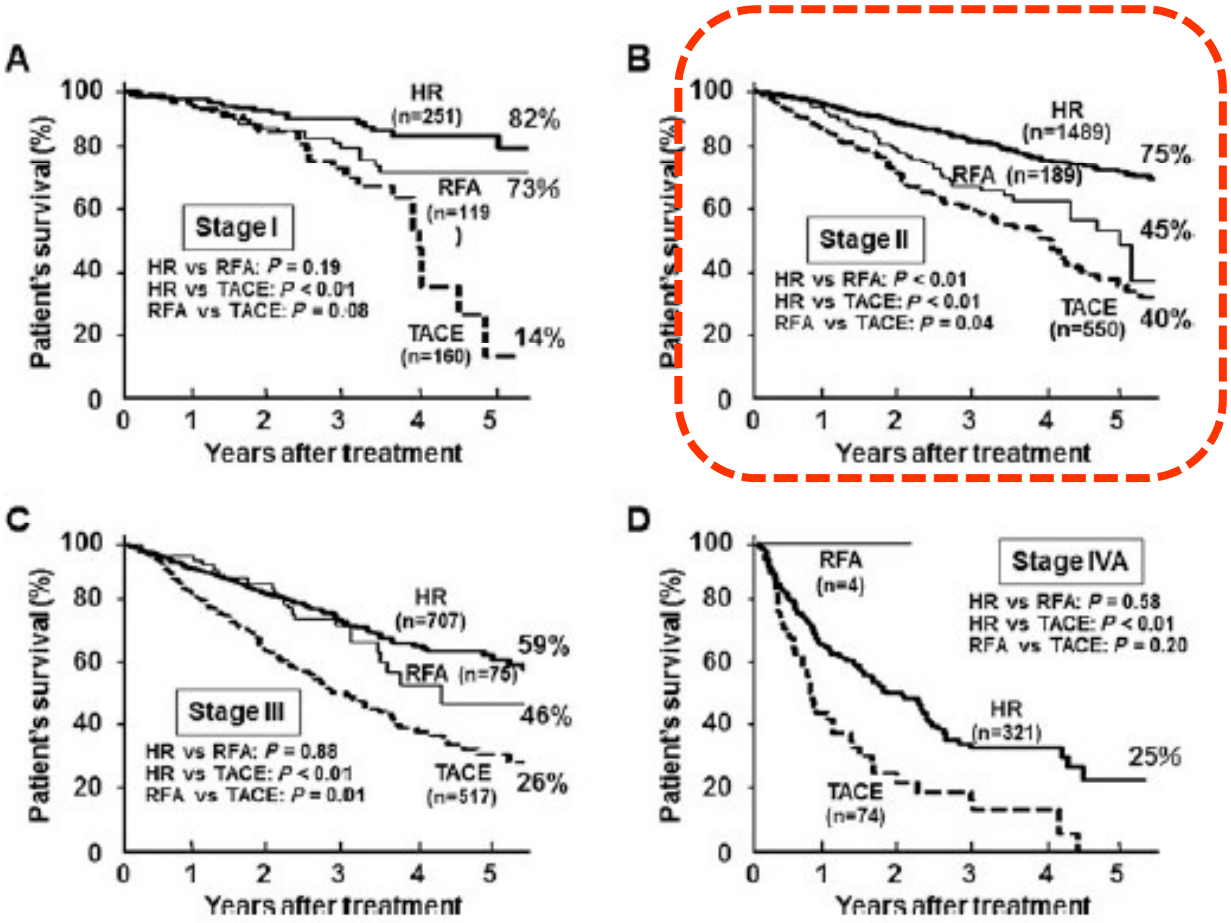
Shimada. M et al. Nationwide Study of 4741 Patients With Non-B Non-C Hepatocellular Carcinoma With Special Reference to the Therapeutic Impact. Ann Surg. 2014;259:336-345

対象：　本邦の4741例　初回治療の非B非C肝細胞癌。

Child-Pugh Cは除く。

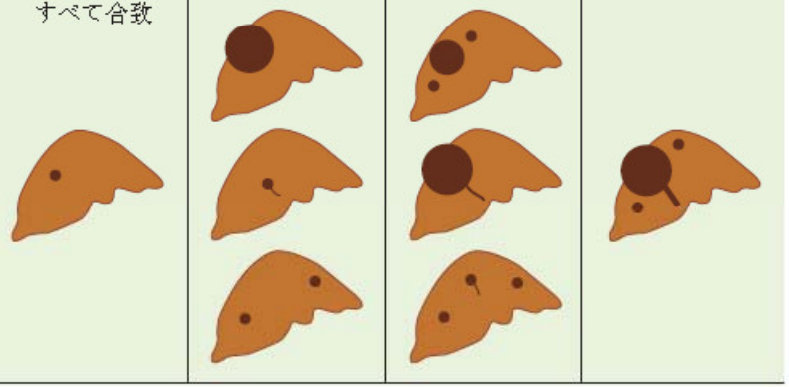
肝切除　2872例、RFA　432例、TACE　1437例

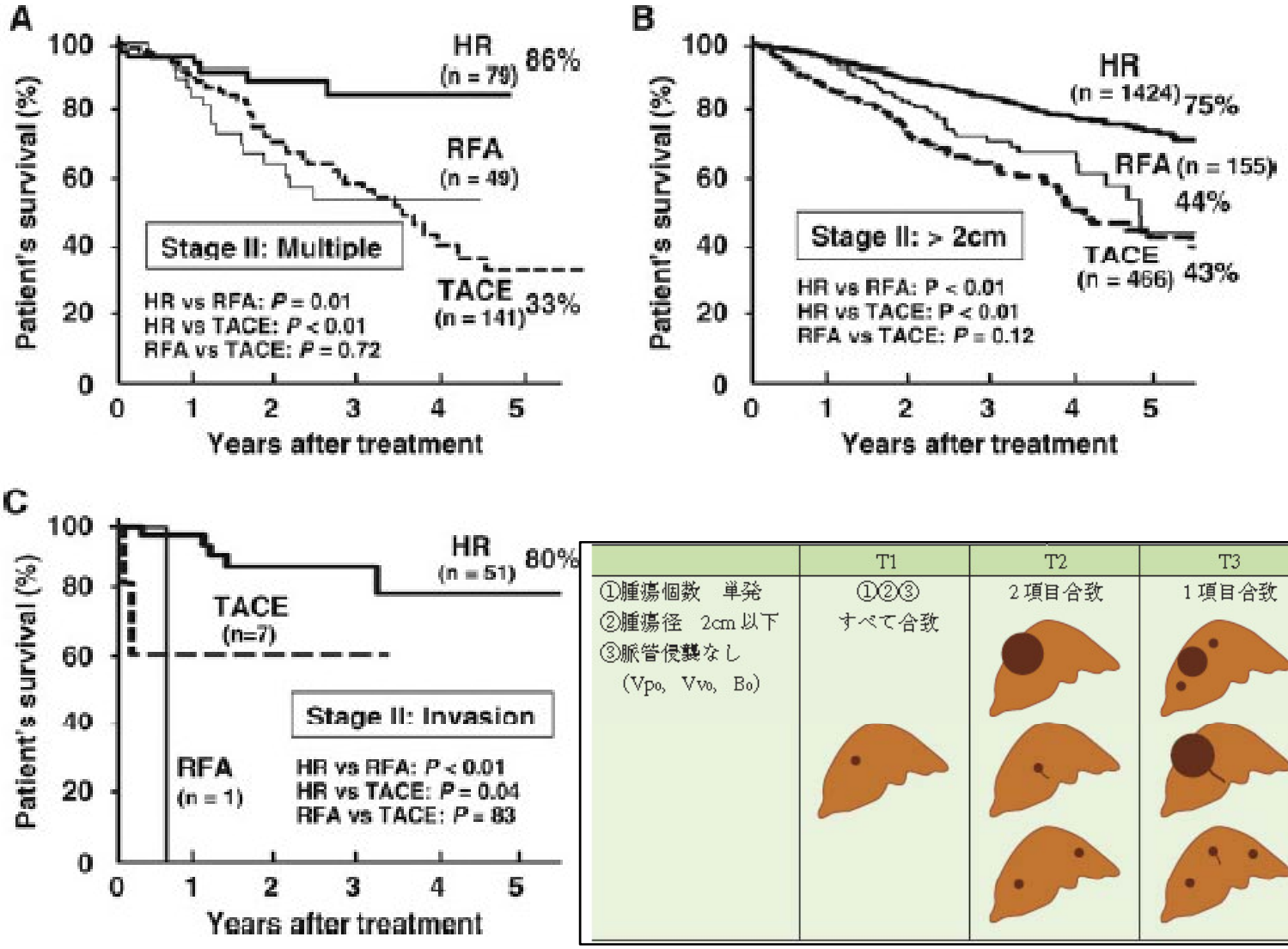
目的：　非B非C肝細胞癌の治療法別の予後の比較



Stage Ⅱ では肝切除群がRFA群よりも有意に予後良好であった

	T1	T2	T3	T4
①腫瘍個数　単発 ②腫瘍径　2cm 以下 ③脈管侵襲なし （Vp0, Vv0, B0）	①②③ すべて合致	2 項目合致	1 項目合致	すべて合致せず





StageⅡを層別化した結果、『多発』、『腫瘍径2cm超え』、『脈管浸潤あり』、すべてにおいて肝切除がRFAよりも予後良好であった。

TABLE 6. Independent Prognostic Factors Determined by the Cox Proportional Hazard Regression Analysis With the Backward Elimination Method (Multivariate Final Model)

Variables	No. Patient	Hazard Ratio (95% CI)	*P*
Age (yr)			
<69	1125	Reference	—
≥69	1174	1.37 (1.13, 1.66)	0.001
Serum albumin (g/dL)			
<3.9	939	Reference	—
≥3.9	1360	0.81 (0.66, 0.99)	0.047
ICGR 15 (%)			
<14	1129	Reference	—
≥14	1170	1.29 (1.04, 1.59)	0.021
Esophageal varices			
None	1844	Reference	—
Positive	455	1.71 (1.34, 2.17)	<0.001
Child-Pugh class			
A	2032	Reference	—
B	267	1.46 (1.10, 1.92)	0.008
Alpha-fetoprotein (ng/mL)			
<15	1354	Reference	—
≥15	945	1.46 (1.20, 1.79)	<0.001
PIVKA-II (AU/mL)			
<148	1149	Reference	—
≥148	1150	1.60 (1.28, 1.99)	<0.001
Tumor size (mm)			
<40	1015	Reference	—
≥40	1284	1.36 (1.07, 1.74)	0.013
Gross classification*			
Type 1	2105	Reference	—
Type 2	171	1.59 (1.18, 2.12)	0.002
Type 3	23	2.86 (1.48, 5.51)	0.002
Portal venous invasion			
Negative	2068	Reference	—
Positive	231	1.41 (1.04, 1.91)	0.025
TNM stage†			
I	257	Reference	—
II	1168	1.51 (0.97, 2.33)	0.062
III	677	1.96 (1.25, 3.05)	0.003
IVA	197	3.83 (2.27, 6.47)	<0.001
Type of treatment			
HR	1644	Reference	—
RFA	167	1.54 (1.09, 2.19)	0.014
TACE	488	1.56 (1.23, 1.97)	<0.001

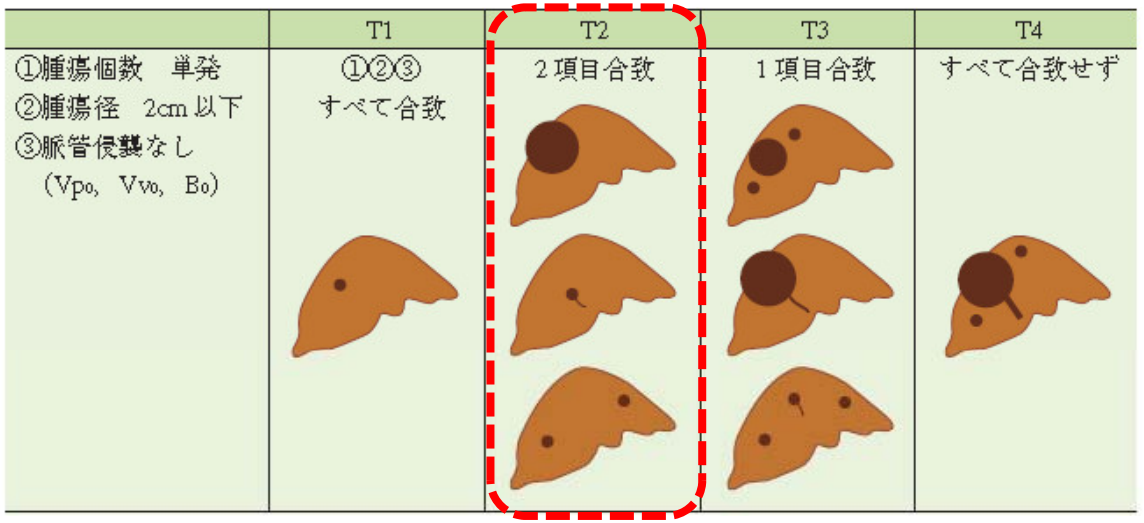
*Type 1, simple nodular type; Type 2, simple nodular type with extranodular growth; Type 3, confluent multinodular type.
†By the Liver Cancer Study Group of Japan.

非B非C肝細胞癌の治療

結論

非B非C肝細胞癌ではStage Ⅱ において

肝切除が推奨される。

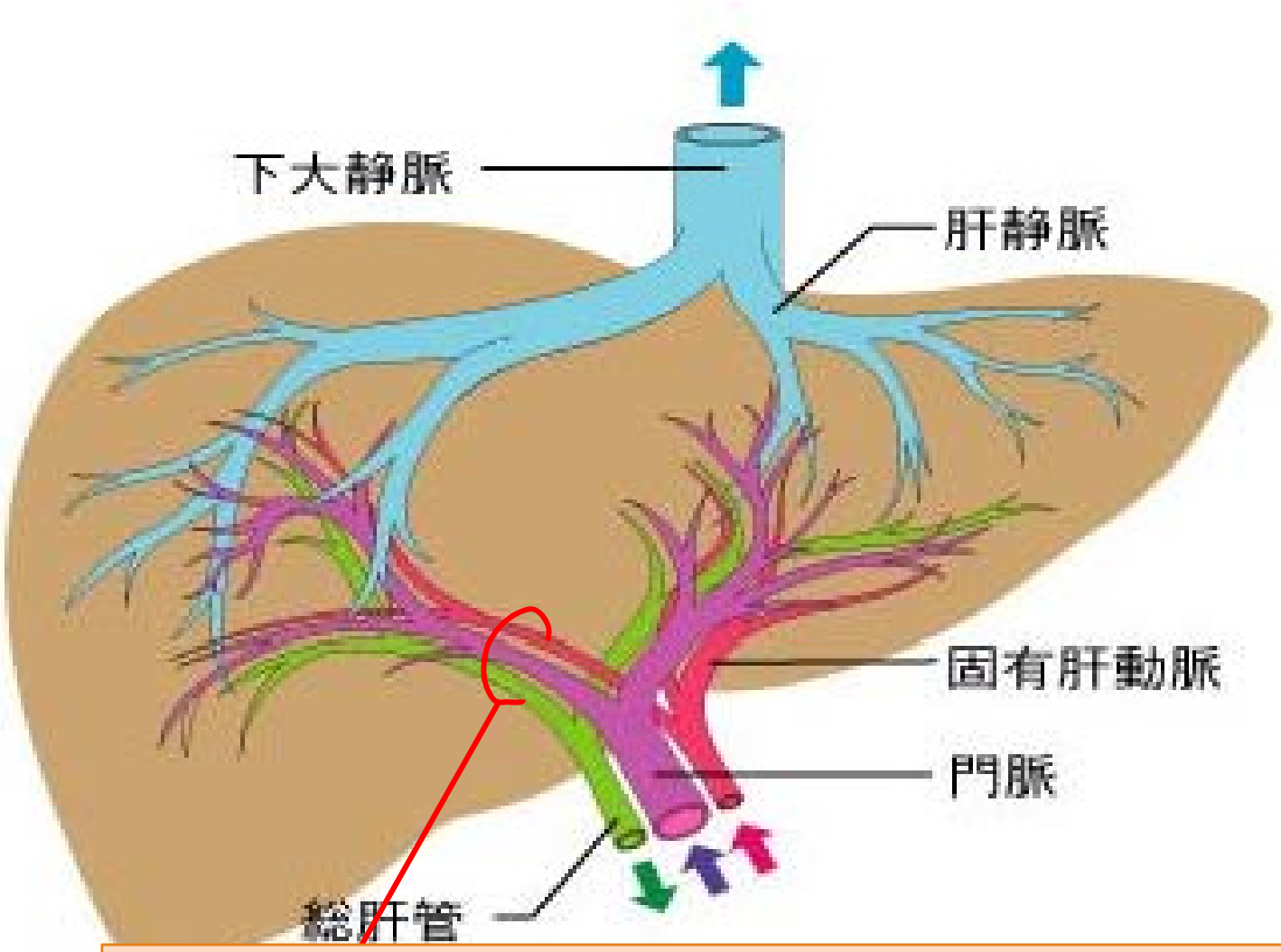


Contents

- 非B非C肝細胞癌

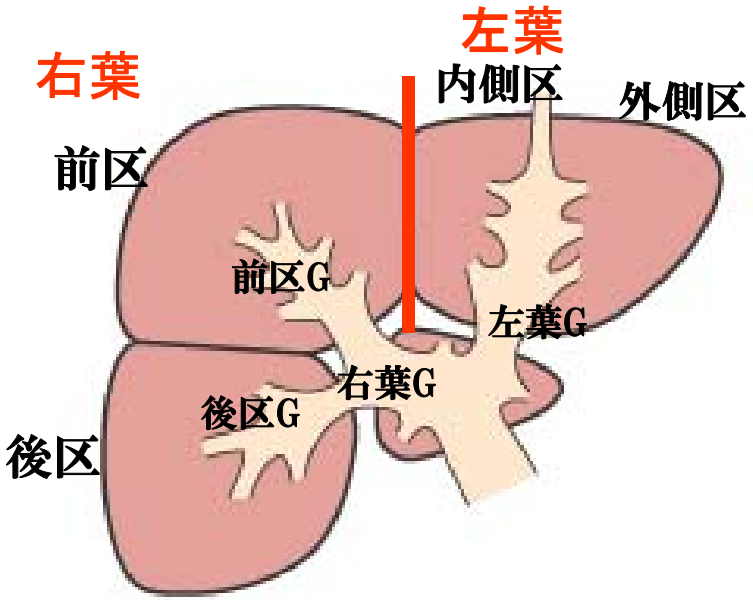
- 腹腔鏡下肝切除術

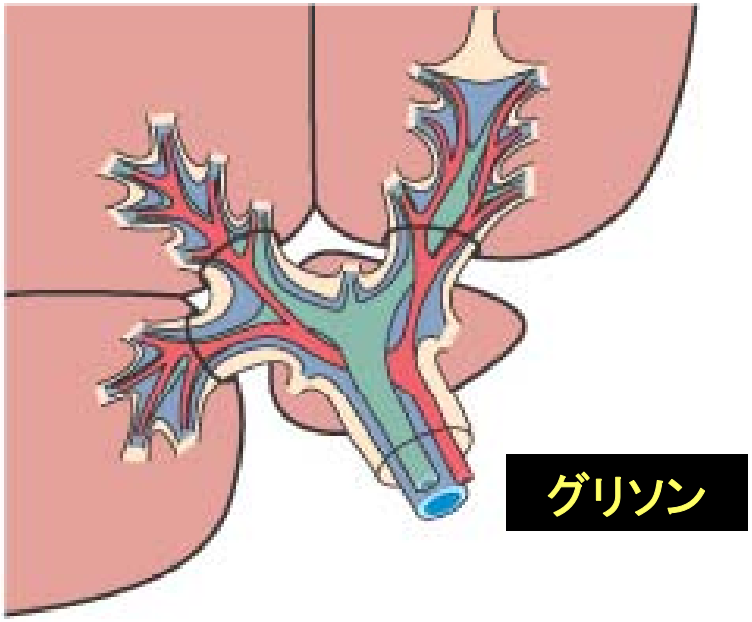
肝の解剖

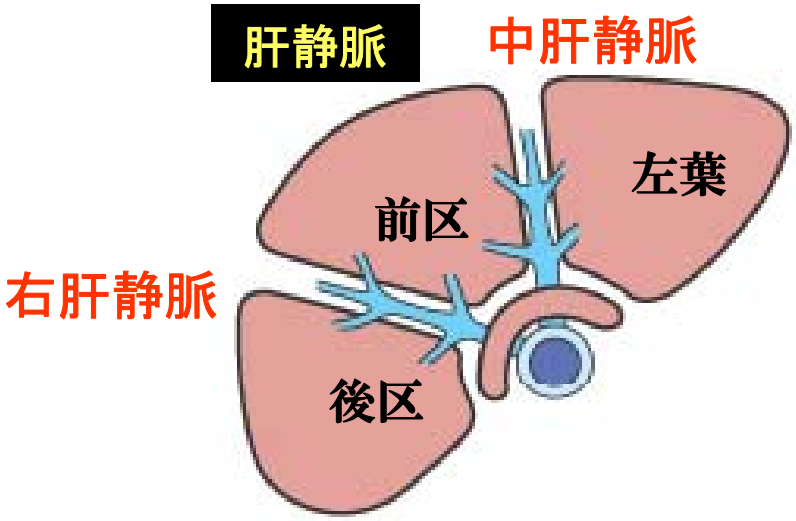


グリソン鞘：　胆管･動脈･門脈の三つ組は末梢ではグリソン鞘という結合織で1本の脈管のようになっている。

肝の解剖

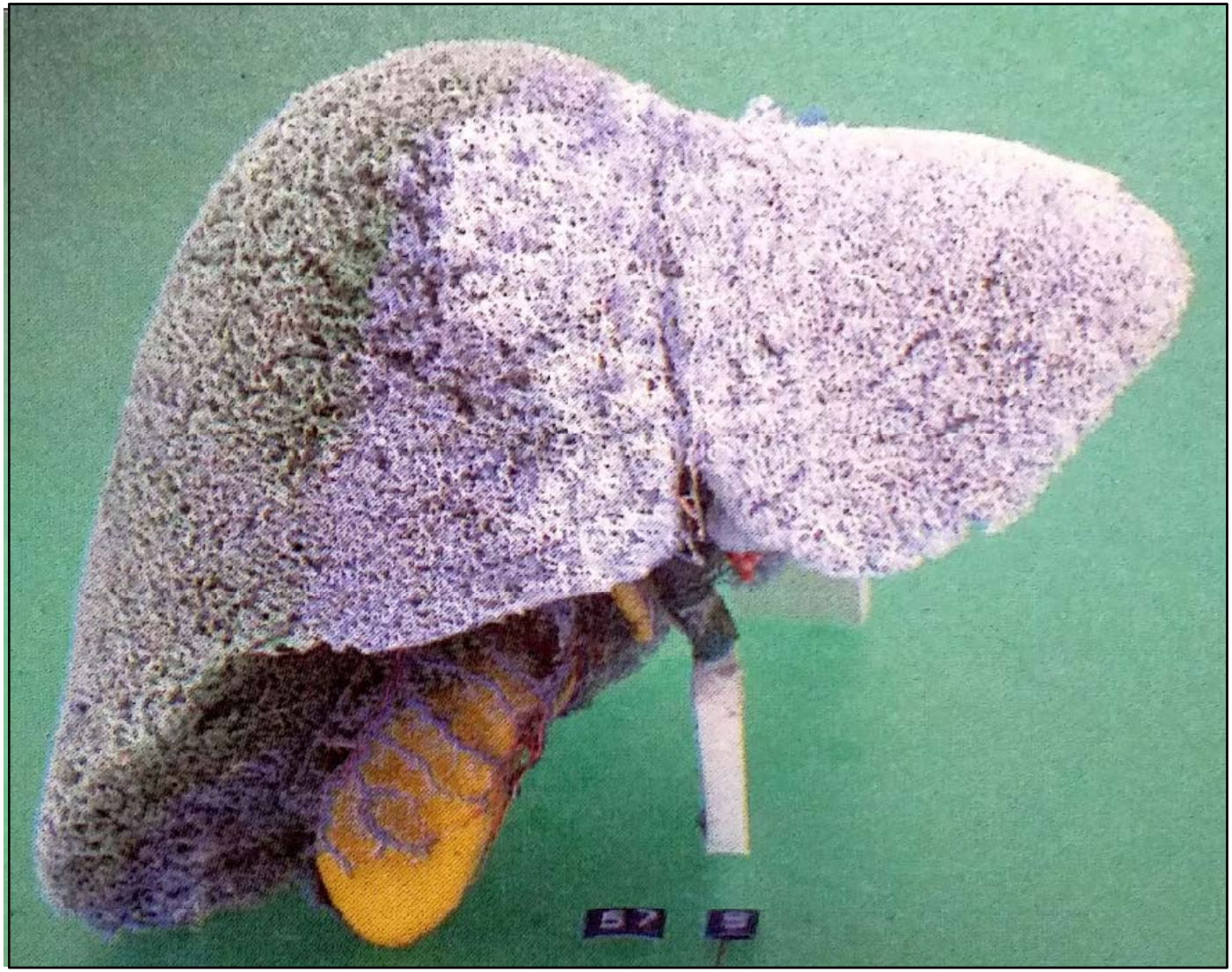






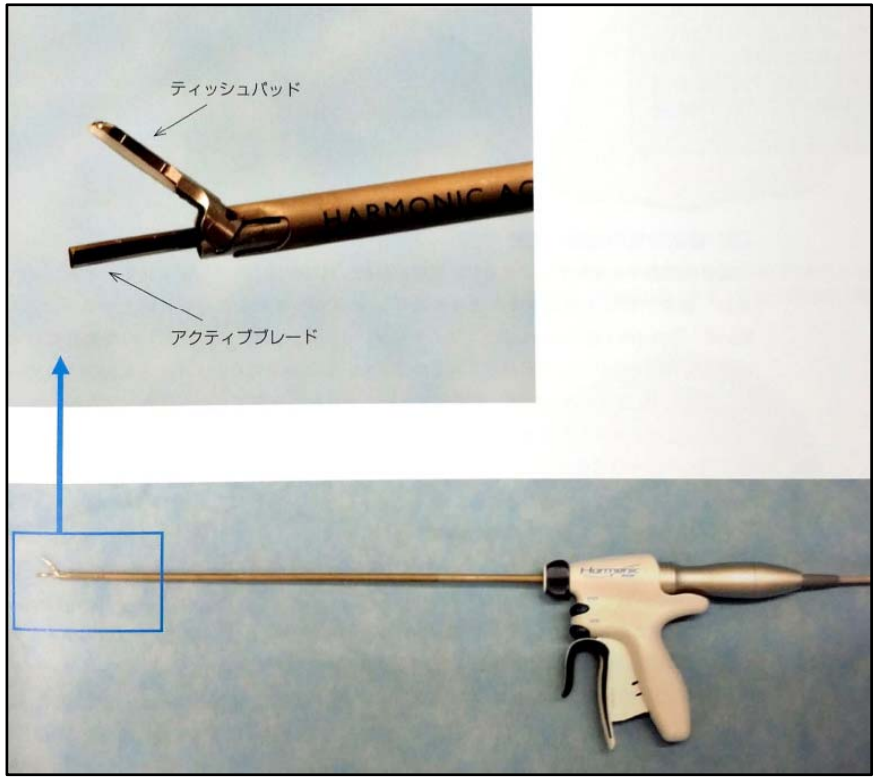
葉	区域
尾状葉	
左葉	外側区域 内側区域
右葉	前区域 後区域

実際の肝解剖

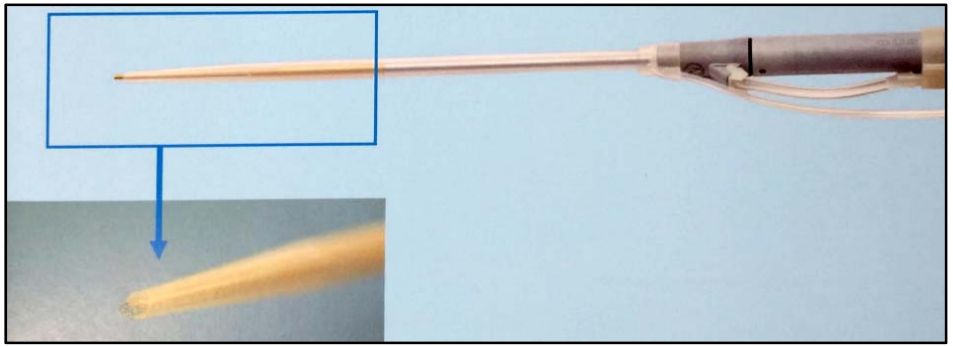


腹腔鏡下肝切除に使う道具

超音波凝固切開装置



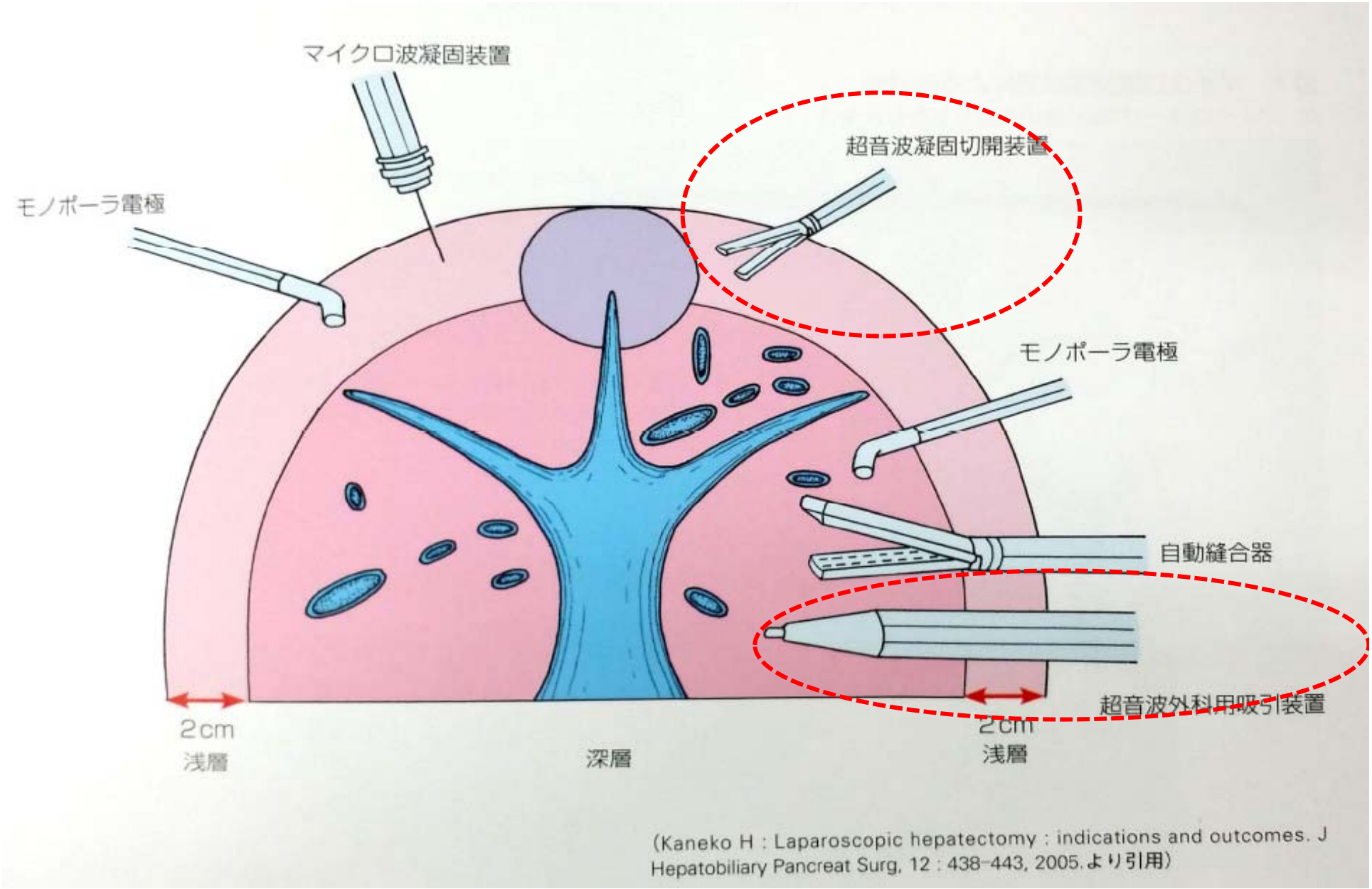
CUSA



先端チップにより肝実質が破砕、吸引される。剥離に有用である。

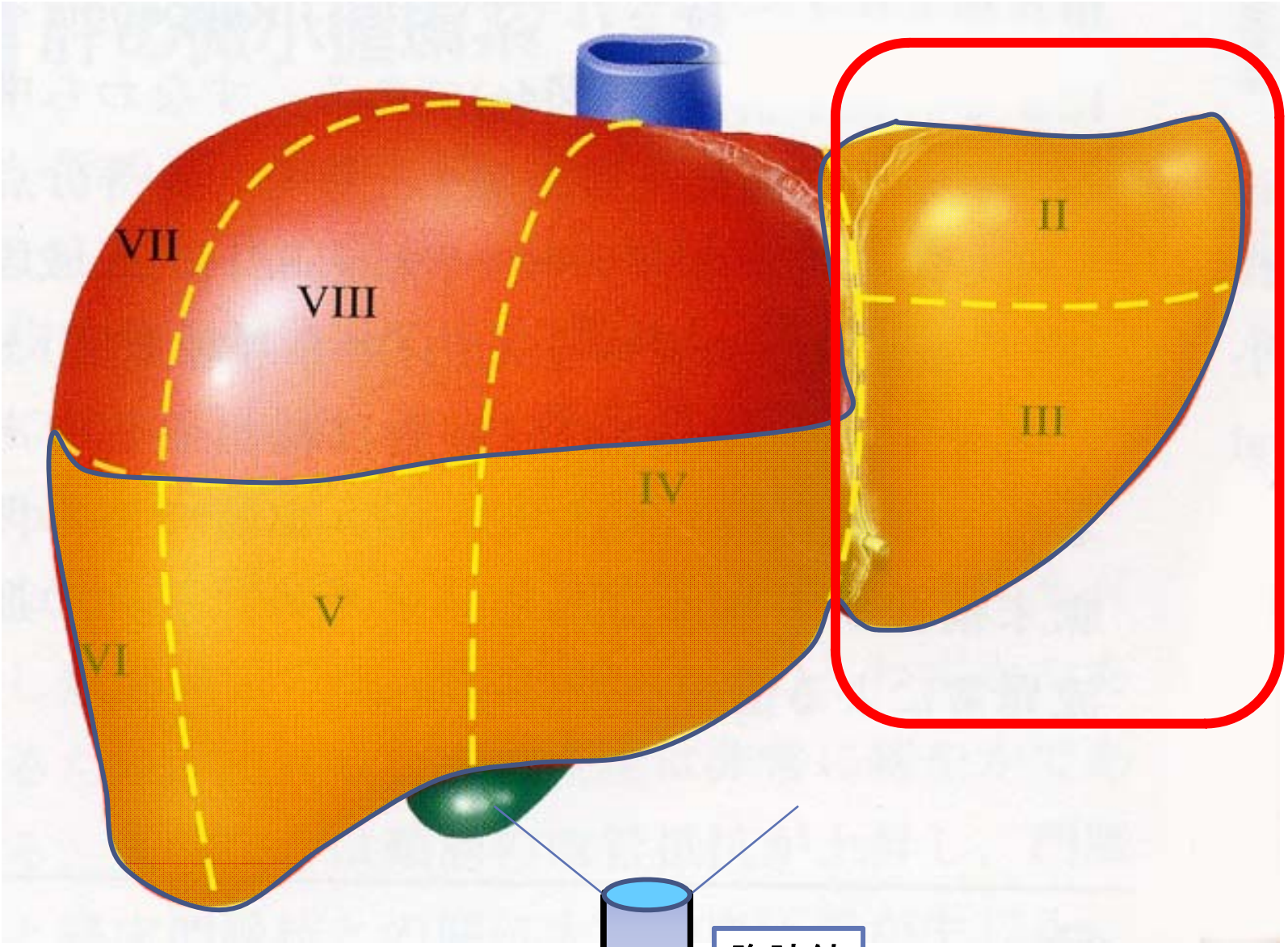
超音波振動するアクティブブレードに組織が接触することで周辺組織に摩擦熱が発生。凝固と切開を同時に行う。

肝実質の深度による器具の選択



(Kaneko H : Laparoscopic hepatectomy : indications and outcomes. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 12 : 438-443, 2005.より引用)

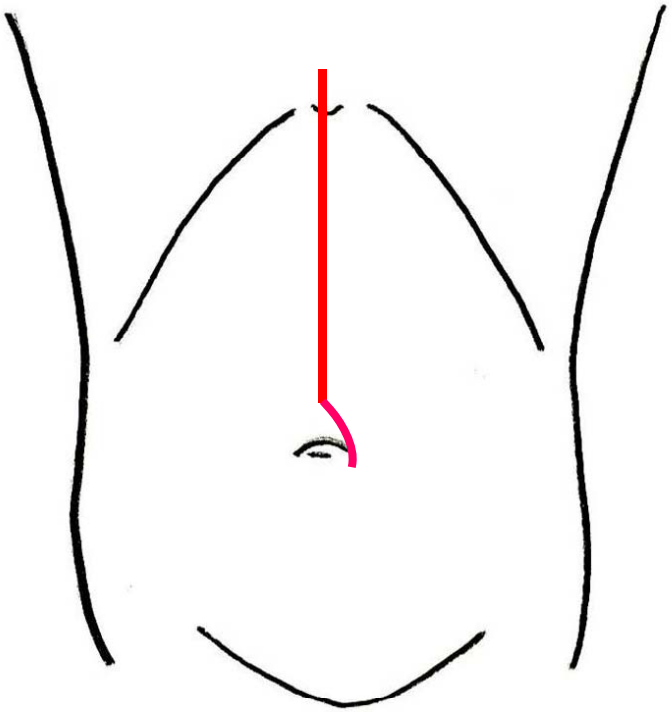
腫瘍の局在による適応



肝外側区域切除

手術創

開腹手術



腹腔鏡下手術

当科で現在までに行った
腹腔鏡下肝切除症例数

- ✓ 部分切除　：　15　例
- ✓ 外側区域切除　：　8　例
- ✓ 左葉切除　：　6　例
- ✓ 右葉切除　：　2　例
- ✓ 亜区域・区域切除　：　5　例