

肝細胞癌の肝内転移の機序に関する病理形態学的研究 —腫瘍流出血管系の構築について—

兵庫医科大学第1外科

豊坂 昭弘 岡本 英三 岡空 達夫 山中 若樹
光信 正夫 折山 毅 藤元 治朗

肝細胞癌(肝癌)の肝内転移の機序について、肝切除材料393例を用い病理学およびX線学的に検討を加えた。肝癌は手術時では肝外転移はきわめて少ないが、肝内転移が高率に認められ径5cm以上では90%以上に肝内転移が認められた。肝内転移と腫瘍の門脈内侵襲は密接な関係を示した。腫瘍周囲には豊富な血管網があり、この血管網と腫瘍血洞間には多数の交通枝があるが、腫瘍の増大とともにこの交通枝を通じて腫瘍の脱出流出する所見が高頻度に認められた。腫瘍への造影剤の直接注入所見および生体での腫瘍穿刺所見から、造影剤は腫瘍周辺の血管網を介し、ほとんどは門脈内に流出し、被膜のない微小肝癌では直接類洞内に流出した。以上から肝癌では通常栄養血管は純動脈性であるが、門脈系は drainage vein として機能しており、このため肝癌が早期から門脈内侵襲を起こし、肝内転移を高率に起こす要因と考えられた。

Key words: hepatocellular carcinoma, intrahepatic metastasis, drainage vessel of hepatocellular carcinoma

I. 緒言

原発性肝細胞性肝癌(以下肝癌)は近年外科治療の安全性向上の努力と、画像診断の発達、生化学的診断面の進歩による比較的早期の小肝癌の発見、さらには再発例や切除不能例での肝動脈塞栓術(TAE)や経皮的腫瘍内エタノール注入療法(PEIT)などの導入により、肝癌の遠隔成績は以前と比べると格段の向上がみられる。しかしながら、なお切除できて再発例も少なくなく、また切除不能の進展例も多く、なお予後不良の疾患といえる。一般に遠隔成績を左右する癌腫側の最大の要因は各種の転移形成にあるが、肝癌では手術の時点では、少なくとも臨床的に肺転移などの遠隔転移を認めたものはほとんどない。また、開腹時肝門部などにリンパ節転移を認めたものもきわめて少ない¹⁾²⁾。では肝癌の術後の遠隔成績の向上を阻む最大のものは何かといえば、残肝再発であり、肝癌の肝内進

展、すなわち肝内転移であるといっても過言ではない。

以前の成書によると、本邦に多い硬変併存肝癌が多発結節病変としてみられることが多いことから、硬変を母体とする肝癌は多中心性発癌を考える人々も少なくなかった^{3)~5)}。しかし、最近ではその大部分は肝内転移であることが認識されるようになった¹⁾²⁾⁶⁾。われわれは残肝再発のほとんどは経門脈的撒布性肝内転移にあると考えている。しかしながら、この肝内転移がいかなる機序で生ずるかについて詳細に論じた論文は少ない。今回われわれは、肝内転移の大きな要因である肝癌の門脈内侵襲の機序につき、腫瘍の流出血管系から病理学的に検討を加えたので報告する。

II. 研究対象および方法

1973年4月から1989年12月までの17年間に、教室で切除した肝細胞癌472例中、病理組織学的検討を十分に行った393例を研究材料とし、腫瘍の進展形式、特に腫瘍の肝内転移および門脈内侵襲について病理組織学的に検討した。なお multicentric origin が強く示唆された12症例は除外した。その内の23例については肝切除直後に切除標本の腫瘍内に穿刺により直接造影剤を注入後、X線撮影し、さらに固定後連続切片を作製して

*第36回日消外会総会シンポジウム・消化器癌転移のメカニズム

<1990年11月19日受理>別刷請求先:豊坂 昭弘
〒663 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学第1外科

腫瘍の流出血管系について検討した。また、3例に腫瘍内にシリコンラバー注入により腫瘍流出血管系の鋳型標本を作製した。また7例には門脈内に造影剤を注入し腫瘍周囲の門脈系の血管構築を検討した。また、切除不能例13例については経皮的に腫瘍を直接穿刺し、腫瘍内に造影剤を注入して腫瘍よりの drainage vein を動的に観察した。

III. 研究成績

1. 肝内転移に関する病理組織学的所見

1) 切除肝細胞癌における肝内転移

病理学的に検索した切除例393例について肝内転移の頻度について腫瘍の大きさから検討した。主腫瘍の大きさと肝内転移率をみると、長径3cm以下の小肝癌でも組織学的なものを含めると、肝内転移率は46.0%となった。長径が3~5cmでは70.4%、5~10cmで92.9%、10cm以上では84.4%で、全体では70.2%の高率に肝内転移を認めた。すなわち3cm以下の小肝癌でも約半数近くに肝内転移がみられ、径が5cmを越えると大部分に肝内転移を呈しているものと考えられた (Table 1)。

2) 肝内転移と門脈内腫瘍栓塞

肝内転移と腫瘍の門脈侵襲の関係について、肉眼的に明瞭な門脈内腫瘍栓塞 (主として第2次分枝までの門脈に肉眼的に確認できたもの)の有無から検討した。

肉眼的にも組織学的にも肝内転移のないものには門脈内腫瘍栓塞は認められず、組織学的にのみ転移をみとめる71例中1例に肉眼的門脈内腫瘍栓塞を認めた。肉眼的に娘結節を認めるものは門脈内腫瘍栓塞が増加し、多数の娘結節をみる群では78.4%の高率に肉眼的門脈内腫瘍栓塞をみた。逆に肉眼的門脈内腫瘍栓塞を認めたのは73例であるが、このうち72例に明らかに娘結節が認められ、このうち51例は多数の娘結節を認めた。

肝内に複数の腫瘍があっても明瞭な主腫瘍が必ず認められた。娘結節は一般に主腫瘍の周囲に小結節としてみられた。また、娘結節は主腫瘍の末梢側に主としてみられ、また主腫瘍が門脈本幹に近いものでは、たとえ小さい腫瘍でも門脈内腫瘍栓塞と広範囲の転移を呈しやすい傾向を示した。一方、肉眼的に確認された肝静脈内腫瘍栓塞は12例 (3.1%)に過ぎず、1例を除き門脈内腫瘍栓塞を伴っていた。

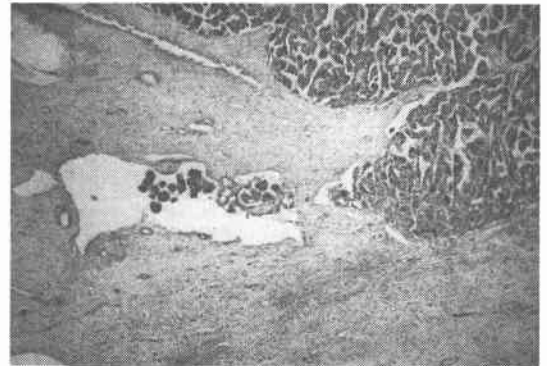
3) 肝細胞癌の腫瘍進展形式

肝癌は通常被膜を有し、膨張性発育を呈することが多いが、腫瘍周囲被膜内には豊富な血管網が形成され、

Table 1 Intrahepatic metastasis and tumor size—393 resected cases—

Size (cm)	No of cases	Intrahepatic metastasis	
		macroscopic (M)	microscopic (m)
0-3	126	47 (37.3%)	58 (46.0%)
3-5	105	55 (52.3%)	74 (70.4%)
5-10	85	55 (64.7%)	79 (92.9%)
10-	77	48 (62.3%)	65 (84.4%)
	393	205 (52.1%)	276 (70.2%)

Fig. 1 The microscopic finding that tumor thrombi flow out from the inside of tumor to vascular channels in the capsule of tumor.



腫瘍内血洞と周囲被膜内の血管網との間には細い交通枝が多数認められる。連続切片で観察すると、腫瘍細胞がこれらの交通枝を押し広げ被膜内の血管網内に侵入し、直接的に被膜外の脈管内に浸潤脱出する所見が随所にみられた (Fig. 1)。そこで、5cm以下肝癌231例で腫瘍径別に腫瘍の被膜内浸潤、被膜外浸潤、脈管内浸潤、肝内転移の腫瘍の進展様式について検討した。肝癌では被膜内浸潤は、腫瘍径にかかわらずほとんどにみられ、主として被膜内の血管網内浸潤と考えられた。被膜を越えて直接周囲の肝実質内への被膜外浸潤は2cm以下の細小肝癌でも約60%に、3~5cmのものでは約80%に認められた。腫瘍被膜周囲の脈管内へ明瞭に浸潤するものは、2cm以下のものでも約50%近くに、3~5cmでは70%以上に認められた。さらに主腫瘍から離れて腫瘍周囲の肝実質内に転移を認めたものは2cm以下でも約1/3に、3~5cmのものでは約70%に認められた (Table 2)。

以上のごとく、肝癌の進展では一般的に被膜内浸潤から被膜外浸潤、脈管内浸潤、肝内転移へと続く一連

Fig. 2 The finding injected directly with radiopaque-material into the tumors of the resected specimen in small HCC (upper-left) : The portal vein was definitely recognized in the radiography (lower-left). In the histology the material was also identified in the portal vein (right).

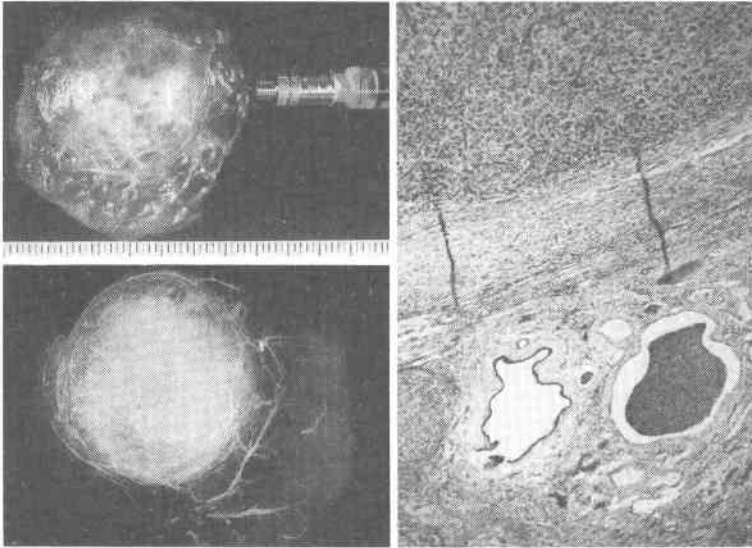
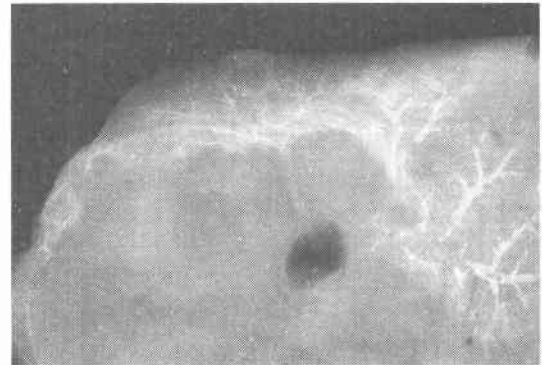


Table 2 Tumor size and degree of tumor invasion

tumor size (cm)	degree of tumor invasion	a	b	c	d
		capsular invasion	extracapsular invasion	vascular invasion	intrahepatic metastasis
0-2	33cases ⊕ 29 capsule ⊖ 4	28/29 (96.5%)	20/33 (60.6%)	16/33 (48.4%)	12/33 (36.3%)
2-3	93cases ⊕ 83 capsule ⊖ 10	82/83 (98.7%)	71/93 (76.3%)	55/93 (59.1%)	46/93 (49.4%)
3-5	105cases ⊕ 99 capsule ⊖ 6	99/99 (100.0%)	86/105 (81.9%)	77/105 (73.3%)	74/105 (70.4%)

Fig. 3 The radiographic finding injected with radiopaque-material into the portal vein of the resected specimen in HCC : A rich vascular network of portal vein was seen around the tumor.



の進展形式が示唆された。

2. 造影剤注入による肝癌 drainage vein の検索

1) 直接腫瘍内造影剤注入所見

以上のごとく、肝癌では腫瘍の門脈内浸潤が肝内転移と密接な関係がみられ、腫瘍と門脈との関係が本腫瘍の転移を理解する上で重要となる。かかる観点から肝癌の drainage vein を調べるため、腫瘍内に直接造影剤を注入し、その流出状態を観察した。23例の肝切除標本で造影剤を直接腫瘍内に注入し造影を行った。造影剤は周囲被膜の血管網を介し、全例腫瘍周囲の門脈系が明瞭に造影されたが、肝静脈系は6例(26%)にかつやや不明瞭に造影されるに過ぎなかった。この

6例では3例は非硬変であり、非硬変で肝静脈系への流出がやや多い傾向を示した。これにより、腫瘍周囲の被膜を中心にみられる血管網はほとんどは門脈系から形成されているのが示された。また、細小肝癌などで被膜のないものや被膜を欠く部位では、接している周囲の非癌部類洞内へ直接造影剤が流出する所見がみられた (Fig. 2)。

2) 切除肝での門脈造影所見

肝切除後すぐに、切除標本の門脈断端から造影剤を

注入し、腫瘍との関係を観察した。腫瘍周囲には、多数の門脈枝が腫瘍を取り囲むように豊富にみられ、被膜内の血管網が明瞭に造影された。腫瘍内には造影剤の流入はほとんどみられなかったが、一部に周辺部にごくわずかにみられる例もあった (Fig. 3)。

3) 腫瘍内にシリコラパー注入による流出血管系の鋳型標本作成による検査

3例に行ったが全例に腫瘍内から周囲門脈系が明瞭に描出された。腫瘍被膜周辺には多数の門脈系の血管網が形成されているが、腫瘍内とは多数の微細な脈管で交通されていた。

4) 経皮的経肝的腫瘍直接穿刺による動的な流出血管の観察

切除不能肝癌13例に対し、経皮経肝的に直接腫瘍を穿刺し、抗腫瘍剤を注入する際に同時に造影剤を注入し連続撮影を行い、動的に造影剤の流出状態を観察した。全例に腫瘍周囲の門脈系が造影された。また、肝静脈にカテーテルを挿入し逆行性に造影した例では、腫瘍周囲への造影所見は門脈に比べ少ないことを示した。

IV. 考 察

従来、肝癌の病理組織学的な検討は剖検材料で施行されたこともあり、ほとんどは多数の娘結節を認め、単発する肝癌はまれとされてきた。このため肝内にみる複数の腫瘍結節の成因については、肝硬変の結節性肥大を併存することが多いことや、実験肝癌が多発性にみられることから、多中心性発生が主張されて来た⁴⁾⁵⁾。しかし、最近診断の向上とともに単発する細小肝癌例の肝切除例が増加し、単発例も少ないこと、また逆に多中心性自体を証明することの方が困難であることなどから、多数の娘結節は、一般的には肝内転移と考えられている²⁾⁶⁾⁷⁾。

われわれの切除肝での分析でも multicentric origin を示唆する例は少数であり、娘結節のほとんどは肝内転移と考えている。その理由としては、切除例では腫瘍が multiple に認められる例でも明瞭な主腫瘍が必ずみられ、通常その周囲に小結節 (娘結節) の散在をみることが多いこと、主腫瘍から離れた部位に認めても、同じ門脈枝流域か隣接の門脈支流域にあることが多い。さらに重要な所見としては、肝癌は周囲脈管系、とくに門脈系への侵襲が早期からみられ、娘結節形成と肝癌の門脈侵襲との間に密接な関係が認められたことである。肝癌が肝内脈管系、とくに門脈内に侵入し、腫瘍栓塞を形成しやすいことは以前から注目されてい

たが、報告者により門脈侵襲の頻度もかなりの差がみられる。肝内脈管内腫瘍栓としての報告例では Shannurgaratram⁸⁾, 81.4%, MacDonld⁹⁾, 47.6%, Ying Yuen-Ying ら¹⁰⁾, 85.0%, Patton ら¹¹⁾, 89.4%, 桑尾¹²⁾91.8%の頻度がみられる。

肝内脈管内腫瘍栓を門脈系、肝静脈系に分けて記載しているものでは、門脈系では10.9~90.2%, 肝静脈系では3.7~53.8%と記載されている^{7)12)~16)}。肝静脈系に比べ門脈系への浸潤が高率であるのは各報告とも一致しているが、その頻度はかなりばらついている。われわれの切除例では、肉眼的なものは門脈内腫瘍栓は18.3%, 肝静脈内腫瘍栓は3.1%であり、組織学的なものを含めると脈管内浸潤は68.7%であった。報告者により頻度がかなり異なるのは、検索対象 (切除例や剖検例) や、検索方法 (肉眼的・組織学的) の差異によるものと思われる。われわれの症例での2cm以下の細小肝癌でもすでに半数近くが門脈内浸潤を、1/3に肝内転移をみられ、肝癌ではかなり小さいうちから進展することが示唆された。

肝癌において高率にみられる門脈内侵襲の機序については、腫瘍の流出血管系と門脈との関係を検討する必要がある。肝癌への流入血管は一部に門脈の関与を示唆する人もいるが¹⁷⁾、われわれは栄養血管は100%純動脈性であり、門脈は流出血管としての意義をもつと考えている。

通常肝癌の動脈造影では hypervascular のことが多く、拡張した豊富な肝動脈枝が腫瘍被膜周囲を取り囲み、腫瘍内に流入している。腫瘍内では腫瘍細胞は索状配列を基本とし、腫瘍細胞島周囲は内皮細胞に覆われた類洞様構造 (血液洞) を形成し、この血流洞内を流入した動脈血が流れるわけであるが、その血流動態は不規則であり、主として圧変化のみに影響される。そのため腫瘍中心部などの血流の悪い部は壊死に陥りやすいものと考えられる (中心壊死)。

流入した血液は圧変化により腫瘍から流出してゆくわけであるが、肝癌の流出血管系について詳しく論じた報告は少ない。わずかに桑尾¹²⁾、倉富¹⁸⁾が肝癌において門脈腫瘍栓が異常に早く起こる理由として、肝癌では門脈系が主たる drainage vein として機能しているとの可能性を推測しているにすぎない。今回われわれは切除肝癌に直接造影剤を注入し、また生体において経皮経肝的に癌結節に造影剤を注入して得た動的観察所見からも、肝癌においては肝静脈よりも門脈系がその流出血管としてはるかに優位であることを証明し

た, drainage vein としての門脈優位性は硬変肝癌においてより著明であった。これは硬変肝ではその病態としてすぐに肝静脈の流出障害が存在することから容易に理解できる。

肝癌の発育は通常膨張性圧排性発育を基本とするが、その際被膜を貫く流出血管(網)は最も抵抗の少ない部位であり、腫瘍にとって好個の侵入脱出個所となる。流出血管に侵入した癌細胞は内腔を押し広げながら発育し、被膜外に出て門脈枝内へと到達する。これが、門脈腫瘍栓塞の形成機序である。門脈枝内にできた腫瘍栓は逆行性および順行性に発育し、その途中脱落した腫瘍塊が門脈枝内を散って末梢に肝内転移を形成する。通常連続した主腫瘍からの動脈に栄養されるが、門脈壁と接触するようになると、門脈壁を貫通して周囲の細動脈からも供血を受けるようになる。この際門脈は、門脈内に発育する腫瘍でも、組織学的に門脈内に浮遊する小腫瘍塊を除けば、栄養血管としての役割はほとんどなく、drainage vein としての意義のみをもつものと考えられる。このことは肝癌は臨床的には不顕性でも必然的に肝動脈門脈瘻(A-P shunt)を内在していることになる。肝細胞癌ではA-P shuntの形成がしばしば観察される。切除肝での検討では明瞭なA-P shuntをみる例では、全例に主要門脈系に門脈内腫瘍塞栓がみられている。腫瘍内の動脈血は、腫瘍の一部が門脈内に顔を出していれば、圧関係から直ちに門脈侵襲部から門脈内に流出するのは当然の理であり、A-P shuntは門脈内腫瘍栓塞の1つのsignと考えて差し支えないであろう。

文 献

- 1) Okamoto E, Yamanaka N, Toyosaka A et al: Current status of hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma. Edited by Okuda K, Ishak KG., Neoplasma of the liver, Springer-Verlag, Tokyo, 1987, p353-365
- 2) 岡本英三, 豊坂昭弘: 肝細胞癌の門脈侵襲と遠隔成績. 服部 信編. ウイルス肝炎から肝細胞癌へ(第2版). がんと化学療法社, 東京, 1984, p506-519
- 3) Foster JH, Berman MM: Primary Epithelial Cancer in Adults. Solid Liver Tumors. WB Saunders, Philadelphia, 1977, p62-104
- 4) 藤巻茂夫: 肝臓. 赤崎兼義編. 病理学各論I. 南山堂, 東京, 1964, p347
- 5) 吉田富三: 肝臓. 吉田富三, 武田勝男編. 病理学各論. 中巻, 第3版. 南山堂, 東京, 1961, p218-219
- 6) 奥平雅彦, 佐々木憲一: 原発性肝癌は多中心性発生か. 肝・胆・膵 5: 933-937, 1982
- 7) Yamasaki S, Hasegawa H, Makuuchi M: Clinico-pathological observation of the minute liver cancer and the new methods of hepatectomy—Analysis of 27 resected cases. Acta Hepatol Jpn 22: 1714-1724, 1981
- 8) Shanmugaratnam K: Primary carcinoma of the liver and biliary tract. Br J Cancer 10: 232-246, 1963
- 9) MacDonald RA: Cirrhosis and primary carcinoma of liver: Changes in their occurrence at the Boston City Hospital. New Engl J Med 225: 1179-1183, 1956
- 10) Ying Yüeh-Ying, Ma Cheng-Chung, Hsü Yuan-Ting et al: Primary carcinoma of liver special reference to histogenesis and its relationship to liver corrhosis. Chinese Med J 82: 279-294, 1963
- 11) Patton RB, Horn RC Jr: Primary liver carcinoma, Autopsy study of 60 cases. Cancer 17: 757-768, 1964
- 12) 桑尾定明: 原発性肝癌の病理組織学的研究. 肝細胞癌の肝内血管系における腫瘍血栓について. 肝臓 20: 828-838, 1979
- 13) 貴家学而: 東大病理教室における原発性肝癌110例の統計的研究. 附, 原発性肝癌における副枝血行に就て. 癌 23: 341-397, 1929
- 14) Gustafson EG: An analysis of 62 cases of primary carcinoma of the liver based on 24, 400 necropsies at Bellevue Hospital. Ann Int Med 11: 889-900, 1937
- 15) Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48, 900 necropsies. Cancer 7: 462-503, 1954
- 16) Cruickshank AH: The pathology of 111 cases of primary hepatic malignancy collected in the Liverpool region. J Clin Pathol 14: 120-131, 1961
- 17) 本庄一夫, 鈴木 敏: 肝癌に対する門脈右枝又は左枝結紮術. 癌の臨 16: 567-573, 1970
- 18) 倉富晋太郎: 肝細胞癌の病理形態学的研究. 血管構築よりみた進行性肝癌並びに血管内腫瘍血栓の病理. 肝臓 17: 517-527, 1976

**Pathomorphological and Angiographic Studies on Intrahepatic Metastasis of
Hepatocellular Carcinoma —With Special Reference to
Efferent Vessel of the Tumor—**

Akihiro Toyosaka, Eizo Okamoto, Tatsuo Okasora, Naoki Yamanaka, Masao Mitsunobu,
Takeshi Oriyama and Jiro Fujimoto
First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

The mechanism of intrahepatic metastasis in hepatocellular carcinoma (HCC) was investigated, based on pathomorphological and angiographic studies of 393 resected specimens. At the time of the operation, extrahepatic metastasis of HCC is extremely rare. However, intrahepatic metastasis was found at the high rate of over 90% in HCCs more than 5 cm in diameter. The intrahepatic metastasis was closely related to portal vein thrombosis, with multiple metastatic nodules in the portal area, in which a tumor thrombus was present. A rich vascular network was seen mainly in the capsule around the tumor, and communication between this vascular channel in the capsule and blood space into the tumor was detected by fine communicating vessels or directly. Tumor thrombi flowing out from the blood space in the tumor to vascular channels in the tumor capsule through the fine communicating vessels were frequently observed. When a radiopaque material was injected directly into the resected tumors, most of it entered the portal vein through vascular channels in the capsule. When a radiopaque medium was percutaneously injected into the tumors of patients with unresectable lesions, it similarly flowed out into the portal vein. These findings suggest that the feeding vessel is entirely the hepatic artery and that the portal vein plays mainly a role as the efferent vessel. It was considered that this was the reason why portal vein thrombosis and intrahepatic metastasis in HCC occurred at a high rate.

Reprint requests: Akihiro Toyosaka First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine
1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, 663 JAPAN
