日消外会誌　25（1）：36～43，1992年

肝細胞癌の肝内進展病態と非癌部肝組織の線維化の程度との関連に関する研究

東京女子医科大学消化器外科学教室（主任：羽生富士夫教授）
林　　俊　　之

肝細胞癌の発育および肝内進展病態に非癌肝の肝硬変の程度が及ぼす影響を知るために，243例の肝細胞癌切除症例について，腫瘍径と細胞異型度，そして被膜進展・門脈侵襲・副結節の陽性率を，肝硬変群と非肝硬変群の間で比較検討した．その結果，肝硬変群では径2cm以下の細小肝癌が有意に多く（$p<0.025$），かつ細胞異型度は両群に差がないことから，肝硬変群では細小肝癌の発育が非肝硬変群より遅く，周囲の肝硬変の存在が発育に影響を及ぼしている可能性が考えられた．一方，被膜進展と副結節が腫瘍径2.0cm以下の群で，門脈侵襲と副結節が径2.1cm以上5.0cm以下の群で，陽性率がそれぞれ肝硬変群に有意に高かった（$p<0.05$）．以上より，高度な肝硬変を併存した肝細胞癌は，腫瘍が小さい時期には，膨張性の発育よりも，被膜に浸潤して，門脈に腫瘍栓をつくり，肝内転移を生じてゆく肝内進展をとりやすい性質を持っている可能性があると考えた．

Key words: intrahepatic extension form of hepatocellular carcinoma, classification of liver cirrhosis, incidence of intrahepatic extensive factors of hepatocellular carcinoma

緒　　言

肝細胞癌の発育進展や切除後再発と癌腫自体の病態との関連性について，従来より詳細な検討が行われてきた．その結果，肝細胞癌の発育進展や再発に影響を及ぼす癌腫の病態が明らかにされつつある[1]．しかし，癌の進展を論ずるには，癌腫自体の病態に加えて，その癌腫の置かれている周囲環境の状態も併せて考慮する必要があると思われる．すなわち肝細胞癌の場合には，併存する肝硬変の進行の程度が，進展や再発に関わる癌腫の病態に，何らかの影響を及ぼしている可能性も考えなければならない．今回われわれは，非癌部肝組織の状態，すなわち非癌部肝組織における線維化の程度と，癌腫の病態との関わりについて検討を加えてみた．

対象と方法

東京女子医科大学消化器病センターにて，1985年から1989年までの5年間に肝切除が施行された肝細胞癌症例のうち，再切除例および術前肝動脈塞栓術施行例を除いた243例を検討の対象とした．対象例の平均年齢は59歳で，男女比は4.6：1であった．

＜1991年10月9日受理＞別刷請求先：林　　俊之
〒162　新宿区河田町8－1　東京女子医科大学消化器外科

検討方法について述べる．原発性肝癌取扱い規約[2]に準じて，摘出標本を10％ホルマリン液にて98時間固定した後，0.5cmから1.0cmの厚さに割を加えてスライス標本を作り，このスライス標本1枚につき5枚から10枚のパラフィン切片を作製した．染色は，Hematoxylin-Eosin染色，Mallory-Azan染色，および鍍銀染色を行った．

こうして作製した染色標本を光学顕微鏡で観察し以下のような検索を行った．まず腫瘍自体の発育に非癌部肝組織の線維化が及ぼす影響をみるために，腫瘍径および径2cm以下の細小肝癌の細胞異型度を非癌部の線維化の程度と比較した．次に肝内進展に関わる癌腫の病態[1]に非癌部肝組織の線維化が及ぼす影響をみるために，被膜進展・門脈侵襲・副結節の有無を検索し，さらに多中心発生結節[3]の有無についても検索を行った．そしてこれらの諸因子の陽性率の多寡を，非癌肝の線維化の程度と比較して検討を行った．

被膜進展の定義については，顕微鏡的に，癌結節の被膜および結節内隔壁の中に癌組織を認めるもの，もしくは被膜から癌が連続して結節外に発育しているものとした．門脈侵襲は，顕微鏡的に非癌部肝組織の門脈内に腫瘍塞栓を認めるものとした．被膜内および結節内隔壁内の血管侵襲は，顕微鏡的には被膜進展と鑑

別不能であるので，すべて被膜進展とした．副結節については，複数の癌結節が切除肝に存在する場合に，径が最も大きい主結節以外の癌結節をこのように称することとした．そして，副結節のうち，結節内にEdmondson I型の部分を含む高分化型肝細胞癌[4)5)]を多中心発生結節とした[6)]．

非癌部の線維化の程度については，森によって整理された肝硬変の分類を参照し[7)~9)]，全体を2群に分類した．まず，非癌部肝組織が厳密な意味での完成された肝硬変である群，つまり肝全体に瀰漫性に小葉構造の改築が生じ，間質の線維が完全に偽小葉を包み込んで，偽小葉結節の形成が完成されている「三宅の甲型」・「乙型」・「甲′型」を「肝硬変群」とした．一方，偽小葉の包み込みが完成している領域は存在しているが，肝全体でみると小葉構造の改築が未完成な領域が広く残されている「いわゆるprecirrhosis」や，小葉構造の改築は始まっているが，まだ偽小葉の完全な包み込みは完成していない「三宅の乙′型」，グリソン鞘や中心静脈周囲から肝実質へ線維の伸び出しは認めるが偽小葉の包み込みは生じていない「いわゆるportal fibrosis」など，これらを一括して「非肝硬変群」とした．

有意差検定には，百分率の差の検定法を使用した．

結　果

1．対象243例の非癌部肝組織の線維化の程度および手術の背景因子

今回検討した肝細胞癌切除症例243例中，肝硬変群に分類されたのは113例で，その内訳は甲型肝硬変7例，乙型80例・甲′型26例であった．一方，非肝硬変群に分類されたのは130例で，その内訳はprecirrhosis 17例，乙′型22例，portal fibrosis 79例，正常肝12例であった．

対象例に対するスクリーニングの頻度については，非肝硬変群の大部分を占めるprecirrhosisや乙′型およびportal fibrosisなどの症例は，肝細胞癌のハイリスクグループとして，肝硬変群と同様に3か月から6か月間隔の定期的なスクリーニングが施行されていた．

手術の背景因子については，切除範囲では，Hr0が肝硬変群に有意に多く（$p<0.05$），Hr2が非肝硬変群に有意に多かった（$p<0.005$）．治癒切除・非治癒切除では，相対的治癒切除が非肝硬変群に有意に多かった（$p<0.025$）（**Table 1a, 1b**）．

2．腫瘍径と非癌部肝組織の線維化の程度

まず肝硬変群の中で各腫瘍径（以下Tと略）の群の比率をみると，T≦2.0cmの肝細胞癌は，肝硬変群113例中に48例（42.5%）と半数近くを占めていた．一方T≧5.1cmの大きな肝細胞癌が肝硬変群で占める割合は，113例中に20例（17.7%）にすぎなかった．次に非肝硬変群の中で各腫瘍径の群の比率をみると，T≦2.0cmの肝細胞癌は非肝硬変群130例の中では36例（27.7%）だった．この比率と肝硬変群のT≦2.0cmの群の比率（113例中48例，42.5%）を比べてみると，肝硬変群のT≦2.0cmの群の方が有意に高値であった（$p<0.025$）．一方，T≧5.1cmの肝細胞癌の非肝硬変群130例中に占める割合は36例（27.7%）で，肝硬変群に比べると高い傾向があった．つまり，発見・切除された時点では肝硬変群には小さい肝細胞癌が多く，非肝硬変群に比べて大きな肝細胞癌が存在する率は低いという結果であった（**Table 2**）．

Table 1a Comparison of the operative resectional area between the cirrhotic group and the noncirrhotic group

	cirrhotic group		noncirrhotic group	
	No.	%	No.	%
Hr0	33	29.2%*	22	16.9%*
HrS	28	24.8%	21	16.2%
Hr1	37	32.7%	47	36.2%
Hr2	10	8.8%**	31	23.8%**
Hr3	5	4.5%	9	6.9%
	113	100%	130	100%

*: $p<0.05$　**: $p<0.005$

Table 1b Comparison of the number of the curative and the noncurative resection between the cirrhotic group and the noncirrhotic group

	cirrhotic group		noncirrhotic group	
	No.	%	No.	%
absolutely curative resection	18	15.9%	15	11.5%
relatively curative resection	50	44.3%*	78	60.0%*
relatively noncurative resection	35	31.0%	28	21.6%
absolutely noncurative resection	10	8.8%	9	6.9%
	113	100%	130	100%

$p<0.025$

Table 2 Comparison of the sizes of tumor between the cirrhotic group and the noncirrhotic group

size of tumor (T)	the whole specimen	cirrhotic group		noncirrhotic group	
	No.	No.	%	No.	%
0<T≦2.0cm	84	48	42.5%*	36	27.7%*
2.1cm≦T≦5.0cm	103	45	39.8%	58	44.6%
T≧5.1cm	56	20	17.7%	36	27.7%
total	243	113	100.0%	130	100.0%

*p<0.025

3. 細小肝癌におけるEdmondsonの細胞異型度と非癌部肝組織の線維化の程度

T≦2.0cmのいわゆる細小肝癌において，主結節にEdmondson I型の部分が存在していた症例と，Edmondson I型をまったく含まず腫瘍全体がEdmondson II型以上の肝癌であった症例の群内で占める割合を，肝硬変群と非肝硬変群の間で比較してみた．その結果，肝硬変群では，主結節内にEdmondson I型が存在していた症例は48例中29例(60.4%)，そして腫瘍全体がEdmondson II型以上であった症例は48例中19例(39.6%)で，一方，非肝硬変群では前者が36例中20例(55.5%)，後者は36例中16例（44.5%）であった．以上より，両群の間ではEdmondsonの細胞異型度の比率に有意差は認められなかった（**Table 3**）．

4. 被膜進展の陽性率と非癌部肝組織の線維化の程度

まず243例全体で，腫瘍径別に被膜進展陽性率をみると，T≦2.0cmでも39.3%が被膜進展陽性であり，2.1cm≦T≦5.0cmでは57.3%と半数以上に被膜進展が認められた．

次に，非癌部肝組織の線維化の程度と腫瘍径の関係でみると，T≦2.0cmで被膜進展がみられたものは，肝硬変群48例中では23例（45.8%）であるのに対し，非肝硬変群36例中には10例（27.8%）で，肝硬変群に有意に多かった(p<0.05)．一方，2.1cm≦T≦5.0cmでは，被膜進展陽性は肝硬変群45例中に27例（60.0%），非肝硬変群58例中に32例(55.1%)，T≧5.1cmでは，肝硬変群20例中に16例(80.0%)，非肝硬変群36例中では25例（69.4%）が陽性で，これらの大きさの群では，被膜進展陽性例は肝硬変群に多い傾向はあるが有意差はなかった．

Table 3 Comparison of the grade of anaplasia of the small liver cancers between the cirrhotic group and the noncirrhotic group

	cirrhotic group		noncirrhotic group	
	No.	%	No.	%
Edmondson I	29/48	60.4%	20/36	55.5%
Edmondson II～IV	19/48	39.6%	16/36	44.5%

以上より，全体としては腫瘍が大きくなるほど被膜進展陽性率は高くなった．また，非肝硬変群では，T≦2.0cmの肝細胞癌は被膜進展陽性率が27.8%であるのに対して，肝硬変群においてはT≦2.0cmといえども陽性率は45.8%と半数近くにすでに被膜進展が認められた．一方T≧2.1cmの大きさの群では，肝硬変群・非肝硬変群の間に被膜進展陽性率の有意の差はみられなかった（**Table 4**）．

5. 門脈侵襲陽性率と非癌部肝組織の線維化の程度

まず243例全体で腫瘍径別の門脈侵襲陽性率をみると，T≦2.0cmで14.3%に門脈侵襲がみられ，さらに2.1cm≦T≦5.0cmでは，22.3%，T≧5.1cmでは69.6%と，腫瘍径の増大につれて門脈侵襲陽性率が高くなった．

Table 4 Comparison of the incidence of capsular invasion between the cirrhotic group and the noncirrhotic group

size of tumor (T)	the whole specimen		cirrhotic group		noncirrhotic group	
	No.	%	No.	%	No.	%
0<T≦2.0cm	33/84	39.3%	23/48	45.8%*	10/36	27.8%*
2.1cm≦T≦5.0cm	59/103	57.3%	27/45	60.0%	32/58	55.1%
T≧5.1cm	41/56	73.2%	16/20	80.0%	25/36	69.4%
total	133/243	54.7%	66/113	58.4%	67/130	51.5%

*p<0.05

次に非癌部肝組織の線維化の程度と腫瘍径の関係でみると，2.1cm≦T≦5.0cmにおいて，肝硬変群45例中では14例（31.1%）が門脈侵襲陽性であるのに対して，非肝硬変群58例中では陽性例は9例（15.5%）であり，門脈侵襲が肝硬変群に有意に多く認められた（$p<0.05$）．一方，T≦2.0cmでは，肝硬変群48例中に7例（14.6%），非肝硬変群36例中に5例（13.9%），またT≧5.1cm以上では，肝硬変群20例中に14例（70.0%），非肝硬変群36例中に25例（69.4%）が，それぞれ門脈侵襲陽性で，これらの大きさの群では肝硬変群・非肝硬変群の間に門脈侵襲陽性率の有意差は認められなかった．

以上より，全体では腫瘍が大きくなると門脈侵襲陽性率は高くなった．そして非癌部肝組織の線維化の程度と腫瘍径の関係では，2.1cm≦T≦5.0cmの大きさの群において門脈侵襲陽性率は肝硬変群が31.1%，非肝硬変群が15.5%で，両者の間には約2倍の差があった．しかしT≦2.0cmおよびT≧5.1cmにおいては肝硬変群・非肝硬変群間における門脈侵襲陽性率には有意の差は認められなかった（**Table 5**）．

6．副結節陽性率と非癌部肝組織の線維化の程度

まず243例全体で腫瘍径別の副結節陽性率をみると，T≦2.0cmでは，46.4%が陽性であり，半数近くに副結節が存在していた．一方，2.1cm≦T≦5.0cmにおいては副結節陽性率は43.7%，そしてT≧5.1cmにおいては58.9%であった．つまり腫瘍径が大きくなっても，副結節陽性率はT≦2.0cmと比べて大きな増加はみられなかった．

次に非癌部肝組織の線維化の程度と腫瘍径の関係でみると，T≦2.0cmで副結節を認めたものは，肝硬変群48例中に26例（54.2%）であるのに対して，非肝硬変群36例中には13例（36.1%）で，肝硬変群に副結節の陽性率が有意に高かった（$p<0.05$）．また2.1cm≦T≦5.0cmにおいても，肝硬変群45例中では24例（53.3%）に副結節を認めたのに対して，非肝硬変群58例中では21例（36.2%）であり，やはり肝硬変群に副結節陽性率が有意に高かった（$p<0.05$）．一方，T≧5.1cmにおいて副結節を認めたものは，肝硬変群20例中に12例（60.0%），非肝硬変群36例中に21例（58.3%）で，両群の副結節陽性率の間に有意差はなかった．つまり，T≦5.0cmの大きさの群では，肝硬変群の副結節陽性率は，非肝硬変群に比べて有意に高いという結果であった（**Table 6**）．

7．多中心発生結節陽性率と非癌部肝組織の線維化の程度

まず243例全体で腫瘍径別の多中心発生結節の陽性

Table 5 Comparison of the incidence of portal vein thrombosis between the cirrhotic group and the noncirrhotic group

size of tumor (T)	the whole specimen		cirrhotic group		noncirrhotic group	
	No.	%	No.	%	No.	%
0<T≦2.0cm	12/84	14.3%	7/48	14.6%	5/36	13.9%
2.1cm≦T≦5.0cm	23/103	22.3%	14/45	31.1%*	9/58	15.5%*
T≧5.1cm	39/56	69.6%	14/20	70.0%	25/36	69.4%
total	74/243	30.5%	35/113	31.0%	39/130	30.0%

*$p<0.05$

Table 6 Comparison of the incidence of multiple nodules between the cirrhotic group and the noncirrhotic group

size of tumor (T)	the whole specimen		cirrhotic group		noncirrhotic group	
	No.	%	No.	%	No.	%
0<T≦2.0cm	39/84	46.4%	26/48	54.2%*	13/36	36.1%*
2.1cm≦T≦5.0cm	45/103	43.7%	24/45	53.3%**	21/58	36.2%**
T≧5.1cm	33/56	58.9%	12/20	60.0%	21/36	58.3%
total	117/243	48.1%	62/113	54.9%	55/130	42.3%

*$p<0.05$ **$p<0.05$

Table 7 Comparison of the incidence of nodules of multicentric carcinogenesis between the cirrhotic group and the noncirrhotic group

size of tumor (T)	the whole specimen		cirrhotic group		noncirrhotic group	
	No.	%	No.	%	No.	%
0<T≦2.0cm	26/84	31.0%	17/48	35.4%	9/36	25.0%
2.1cm≦T≦5.0cm	8/103	7.8%	4/45	8.9%	4/58	7.0%
T≧5.1cm	1/56	1.8%	1/20	5.0%	0/36	0 %
total	35/243	14.4%	22/113	19.5%	13/130	10.0%

率をみると，T≦2.0cmでは，31.0%に多中心発生結節を認めたのに対して，2.1cm≦T≦5.0cmにおいては7.8%，そしてT≧5.1cmでは1.8%の例に多中心発生結節を認めたにすぎなかった．つまり，T≦2.0cmの肝細胞癌の3割の例に多中心発生結節が存在していたが，径が2.1cm以上になると多中心発生結節の陽性率は著明に減少していたという結果だった．

次に非癌部肝組織の線維化の程度と腫瘍径の関係でみると，T≦2.0cmで多中心発生結節を認めたものは，肝硬変群では48例中に17例(35.4%)，非肝硬変群では36例中に9例（25.0%）で，肝硬変群に陽性率が高い傾向があったが有意差はなかった．2.1cm≦T≦5.0cmで多中心発生結節を認めたものは肝硬変群45例中に4例（8.9%），非肝硬変群58例中には4例（7.0%）で，両群間の陽性率に有意差はみられなかった．T≧5.1cm以上では多中心発生結節は肝硬変群20例中では1例（5.0%）を認めたにすぎず，そして非肝硬変群36例においては多中心発生結節は存在せず（0%），やはり両群間の陽性率に有意差はなかった．つまり，いずれの腫瘍径の群においても，肝硬変群・非肝硬変群間に多中心発生結節の陽性率の有意差はなかった（**Table 7**）．

考　察

森は1956年，ヘパトームの転移に関する研究[10]の中で，腫瘍の進展を考えるに際しては，腫瘍自身の因子とともにその腫瘍の置かれている周囲環境の状態も考慮にいれなくてはならないと述べている．われわれは長年，肝細胞癌の治療に携わり多数の症例を経験してきたが，森のこの言葉通り，肝硬変を併存している肝細胞癌は癌自体の性質が非併存例に比べてより悪いような印象を従来から持っていた．実際，非癌部肝組織における肝硬変の併存の有無によって，肝細胞癌の再発率は異なっているのである．当院の82例の検討[1]では，肝硬変（乙′も含む）併存肝癌の2年以内残肝再発率は57%，非併存肝癌は38%であった．この結果は，腫瘍自身の病態に加えて，非癌部肝組織の肝硬変が癌の発育進展に及ぼす影響も無視できないことを示唆しており，今回この両者の関係について検討を加えてみた．なお，今回の検討において非癌部肝組織の線維化の程度を分類するにあたっては，長与・三宅分類，HAVANA分類などをさらに整理した森の分類[7]に拠った．すなわち形態基準を厳密に適用して，肝全体に偽小葉の形成が完成されている三宅の甲型・甲′型・乙型を肝硬変群とし，この形態基準を満たさないものは非肝硬変群とした．従来，肝細胞癌と肝硬変の関連を論ずる場合には，三宅の乙′型やprecirrhosisも肝硬変の範疇にいれられることが多かったが，森の基準によると偽小葉の形成が不完全なこれらの線維化は，肝硬変には分類されないのである．現在大多数の施設では乙′型やprecirrhosisまでを含めて肝硬変併存として集計されているようであるが，肝細胞癌の進展病態や外科切除などを考え合わせると，乙′型やprecirrhosisは含まずに乙・甲・甲′までを肝硬変としたほうがよいと考える．試みに，今回検討を加えた症例のうち，肝硬変群113例にprecirrhosis 17例と乙′型22例を加えて，従来の検討に多かった分類に沿った肝硬変群の数を求めてみると，全243例中の152例（62.6%）となり，いままで報告されている肝硬変併存肝細胞癌の頻度[11]と大きな相違はなく，われわれの扱った対象は偏った集団ではないことがわかる．

以上のような観点から対象を分類した上で，肝硬変の併存が，肝細胞癌における腫瘍自体の発育および肝内進展の病態に及ぼす影響について考えてみた．まず腫瘍自体の発育については，切除時の腫瘍径と非癌部肝組織の線維化の程度との比較検討から，肝硬変群ではその42.5%は径2.0cm以下のいわゆる細小肝癌の段階で発見・切除されており，そしてこの比率は非肝硬変群に比べて有意に高いことがわかった．腫瘍径2.1

cm以上では両群間に差はなかった．当院および関連施設では1986年より非肝硬変群の大部分を占める慢性肝炎に対しても肝硬変群と同様の間隔でスクリーニングが施行されていること[12]を考慮すると，この結果から，腫瘍が小さい時期には，肝硬変群の肝細胞癌は非肝硬変群に比べて発育が遅い可能性があると考えられる．山本正ら[6]も，肝細胞癌において高度の肝硬変を併存する例では腫瘍の発育速度は遅く，併存しない例では一般に発育が速いとしており，われわれと同様の見解を出している．肝細胞癌の発育速度とこれに関与する因子については，杉浦ら[13]や小渋ら[14]が腫瘍径3cm以下の肝癌について検討を行っており，肝細胞癌の発育速度に大きな影響を及ぼす腫瘍側の因子として癌の細胞異型度をあげている．そこで今回，細小肝癌におけるEdmondsonの細胞異型度を肝硬変群・非肝硬変群の間で比較してみたが，その結果，両群間の細胞異型度に差がみられないことが示された．このことは，細小肝癌の発育速度の両群間における差は，腫瘍側の因子に帰せられるものではなく，腫瘍の周囲環境の因子すなわち高度の肝硬変の併存が影響を及ぼしている可能性を間接的に示唆していると考えられる．

次に肝細胞癌の肝内進展に肝硬変の併存が及ぼす影響について考えてみた．肝細胞癌の進展や再発に関わる癌腫の病態として，被膜進展・門脈侵襲・副結節が明らかにされているが，山本雅ら[15]は，これら3つの癌種の病態のうちいずれか1つが陽性であった症例では切除後2年以内再発率が62.7%であるのに対し，すべて陰性であった症例では2年以内再発率は29.0%にすぎず，有意の差があると報告し，これらの癌種の病態を「肝内進展因子」と名付けている．そこで今回は，肝硬変群と非肝硬変群の間でこれら3種の肝内進展因子の陽性率を比較検討してみた．その結果，肝硬変群は，非肝硬変群に比べて，T≦2.0cmでは被膜進展および副結節の陽性率が，そして2.1cm≦T≦5.0cmでは門脈浸潤および副結節の陽性率が，それぞれ有意に高いことがわかった．つまり，高度の肝硬変が併存している径5.0cm以下の肝細胞癌は，肝内進展因子を有している率が非肝硬変群に比べて有意に高かったのである．

次に，副結節と多中心発生結節および肝内転移巣の関係と非癌部肝組織の線維化の程度について考えてみた．今回検討を加えた副結節というものは，切除肝内に複数の癌結節を認めたもの全ての総計であり，もちろんこの中には主結節由来の肝内転移巣と，それ自身が原発巣である多中心発生癌巣の両者が含まれている．一方，多中心発生結節は，副結節のうち高分化型肝細胞癌を拾い上げたものであり，この結節は主結節の肝内転移巣ではなく，れっきとした原発巣であり，主結節とともに同時性に多中心性の発生をしている可能性がきわめて高いものである[3][6]．今回の検討の結果より，副結節の陽性率はT≦5.0cmでは肝硬変群が非肝硬変群よりも有意に高く，一方で多中心発生結節の陽性率は，どの腫瘍径の群においても肝硬変群と非肝硬変群との間に有意の差がなかった．するとこの副結節と多中心発生結節についての検討の結果より，T≦5.0cmにおいては，肝硬変群の方が非肝硬変群よりも，多中心発生結節以外の副結節が存在している確率が高い，すなわち肝内転移巣がより多い可能性が考えられる．つまりT≦5.0cmでは，非癌部肝組織が高度の肝硬変である肝細胞癌は，非肝硬変例に比べて，肝内転移巣を生じている可能性がより高いと考えられる．

以上のような諸考察を基にして，高度の肝硬変に生じた肝細胞癌の発育進展の特徴について1つの可能性として次のように考えてみた．偽小葉結節が完全に線維に取り囲まれているような完成された肝硬変に生じた肝細胞癌は，発生した当初は癌結節自体も厚い線維帯に包み込まれており，この状態はあたかもこれから成長しようとする癌に線維帯という「タガ」がはまったようなものである．癌が小さい間はこの線維帯によって，癌は自らのサイズを大きくするような発育を外から押さえつけられてしまうのである．ところが一方では，癌は腫瘍の内部からどんどん増殖してくる．その結果，腫瘍の辺縁部は，内部からの圧迫により周囲の線維帯つまり被膜の方向に押しつけられ，被膜内に侵入し被膜進展を生ずる傾向がより強くなるのである．また，被膜の内部および腫瘍周囲には豊富な血管網が存在し，癌細胞の流出路として門脈へとつながっており[16]，岡本ら[17]は，この流出血管網が被膜を貫く部位が最も抵抗が少なく，癌の好個の侵入脱出箇所であるとしている．内部増殖によって被膜へ圧迫されている辺縁部の癌は，この被膜の脆弱部から，内部の圧力に押されるようにして，容易に被膜内の血管へ侵襲して腫瘍外へ流出し，門脈侵襲として周囲の非癌部へと広がり肝内転移を生ずるのである．だから高度の肝硬変を併存した肝細胞癌は，腫瘍が小さい時期から肝内進展因子の陽性率が非肝硬変群に比べて高く（被膜進展45.8%・門脈浸潤14.6%・副結節54.2%），すでに進

行癌の様相を呈していることが多いものと考えられる．

なお，門脈侵襲については，T≦2.0cmでは肝硬変群と非肝硬変群間で陽性率にほとんど差が認められなかったが，その理由として以下のような可能性を考えた．すなわちT≦2.0cmでは両群とも門脈腫瘍栓を生ずるほど非癌部には進展していない段階にとどまっているので，門脈侵襲の陽性率に差が生じないのである．ただし，T≦2.0cmでも肝硬変群では前述のように被膜への進展はすでに高率で，被膜の内の血管への侵襲も高頻度に存在すると考えられる．2.1cm≦T≦5.0cmになって肝硬変群の肝細胞癌はその周囲に対する浸潤傾向をいよいよ発揮しだす．被膜内血管から非癌部の門脈へと腫瘍栓は流出し，はっきりと門脈侵襲と認識されるようになる．T≦2.0cmでの被膜進展の陽性率の差，そしておそらく被膜内血管侵襲の頻度の差が，この段階での門脈侵襲の陽性率の差となって現れてくるものと考えられる．T≧5.1cmでは一般に肝細胞癌は高度の進行癌に成長しており，両群とも高率に門脈侵襲を生じ，もはや肝内進展因子には差がなくなってしまうのである．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました羽生富士夫教授に深甚なる感謝の意を表します．研究の機会を与えて頂きました小林誠一郎教授，鈴木博孝教授に心から御礼申し上げます．また直接の御指導，御教授を頂きました高崎　健助教授に心からの感謝の意を表します．さらに，病理組織学的検索を御指導頂きました中野雅行先生（千葉大学真核微生物研究センター）ならびに山本雅一先生，肝外科グループの諸先生，そして消化器病理検査室の諸兄姉に心から御礼申し上げます．

文　献

1）山本雅一：肝細胞癌の肝内進展様式と切除後残肝再発との関連性に関する研究．日消外会誌　22：205—211，1989
2）日本肝癌研究会編：臨床・病理．原発性肝癌取扱い規約．第2版．金原出版，東京，1987
3）光信正夫，岡本英三：肝細胞癌進展様式．肝・胆・膵　21：171—176，1990
4）中野雅行，斉藤明子，高崎　健ほか：初期肝細胞癌の発育進展の病理．肝臓　31：754—762，1990
5）山本正之，菅原克彦：肝癌取扱い規約と再評価．臨床医　17：212—215，1991
6）山本正之，菅原克彦：肝癌—概念・病因．出月康夫ほか編．新外科学体系26c，肝臓・胆道の外科III．中山書店，東京，1990，p1—39
7）森　亘：肝硬変の分類．医のあゆみ　48：371—381，1964
8）奥平雅彦：肝硬変症—病理学的概念．原田　尚編．消化器病セミナー，36．肝硬変症．病態と対策．へるす出版，東京，1989，p1—12
9）三宅　仁，天野重安，小坂淳夫ほか：肝硬変症の形態分類基準．肝臓　6：87—92，1965
10）森　亘：ヘパトームの転移に関する研究—特に肝硬変症との関係に就て—．日病理会誌　45：224—236，1956
11）日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—．肝臓　29：1619—1626，1988
12）高崎　健，小林誠一郎，武藤晴臣ほか：切除可能であった原発性肝細胞癌はいかにして発見されたか．総合臨　35：945—949，1986
13）杉浦信之，江原正明，吉川正治ほか：肝細胞癌における発育速度と予後（自然経過例の検討より）．Karkinos 3：731—738，1990
14）小渋陽一，大藤正雄，江原正明ほか：長期自然観察にもとずく，小肝細胞癌の発育速度と進展経過，及びこれらに関与する因子についての研究．日消病会誌　83：800—811，1986
15）山本雅一，高崎　健：肝細胞癌再発例の治療．消外　11：613—618，1988
16）豊坂昭弘，岡本英三，岡空達夫ほか：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—．日消外会誌　24：1121—1126，1991
17）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

A Study on the Relation between the Intrahepatic Extensive Mode of Hepatocellular Carcinoma and the Degree of the Fibrosis of the Adjacent Noncancerous Liver

Toshiyuki Hayashi
Department of Gastroenterological Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
(Director: Prof. Fujio Hanyu)

In order to investigate the influence of the adjacent noncancerous liver cirrhosis on the intrahepatic extensive mode of hepatocellular carcinoma (HCC), we studied 243 surgically resected HCCs to compare the sizes and the grade of anaplasia of tumors and the incidence of intrahepatic extensive factors, i.e., capsular invasion, portal vein thrombosis, multiple nodule of cirrhotic patients with those of noncirrhotic patients. There were significantly larger number of HCCs smaller than 2.0 cm in diameter in the cirrhotic group than those in the noncirrhotic group ($p<0.025$). No significant difference of grade of anaplasia was found between the two groups. This result shows that HCC smaller than 2.0 cm in diameter in the cirrhotic group is likely to grow more slowly than that in noncirrhotic group, and adjacent noncancerous liver cirrhosis is likely to influence the growth of HCC arising in the cirrhotic group. As for the intrahepatic extensive factors, the incidence of capsular invasion and multiple nodules of the cirrhotic group with HCCs smaller than 2.0 cm in diameter, and the incidence of portal vein thrombosis and multiple nodules of the cirrhotic group with HCCs smaller than 5.0 cm and larger than 2.1 cm in diameter are significantly higher than those of the noncirrhotic group ($p<0.05$). These results suggest the possibility that HCC arising in a highly cirrhotic liver tends to grow infiltratively, invading the capsule and the portal vein, resulting in scattered intrahepatic metastases, instead of growing expansively.

Reprint requests: Toshiyuki Hayashi Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawadacho, Shinjuku, Tokyo, 162 JAPAN