

## 発生様式からみた多発性肝細胞癌の画像および 病理組織所見に関する検討

名古屋大学医学部第2外科

安藤 修久 原田 明生 安井 元司  
野浪 敏明 中尾 昭公 高木 弘

多発性肝細胞癌の切除例を、直径2cm以下の結節に限定して、多中心性発生 (sMO群: 19結節) と肝内転移 (sIM群: 28結節) に分類し、その画像診断と病理所見を比較した。超音波検査では、sMO群は高エコー像を示す結節が13例 (68%) とsIM群の6例 (21%) に比べて有意に多かった。造影検査では、造影されなかった結節が、sMO群では造影CTで14例 (74%)、血管造影検査で13例 (68%) と、sIM群でのそれぞれ7例 (25%)、10例 (36%) に比べて有意に多かった。一方、病理組織では、sMO群では16例 (84%) を高分化肝細胞癌が占め、脂肪化または淡明細胞化を15例 (79%) に認めた。これは、本研究におけるMOの定義からして当然の結果であるが、このsMOの病理所見が画像の特徴に関連していると考えられた。多発性肝細胞癌の発生様式は術前術中に診断可能な例が多く、これらを考慮することは術式を含めた治療法の選択に有用と思われた。

**Key words:** multiple hepatocellular carcinoma, multicentric occurrence, intrahepatic metastase

### はじめに

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: 以下、HCCと略記) は慢性肝炎や肝硬変を伴う肝臓においてしばしば多発するが、これをその発生様式から多中心性発生 (以下、MOと略記) と肝内転移 (以下、IMと略記) に分類して検討する重要性が指摘されている<sup>1)2)</sup>。特に術式の選択を考慮する際に、切除に先立って両者を鑑別することの意義は臨床上大きい。今回、我々は多発HCC切除例について、切除標本からMO群とIM群に分類し、特に術前・術中の画像所見に注目してretrospectiveに両群を比較した。さらにその病理所見との関連についても検討を加えた。

### 対 象

1994年12月までに当施設にて経験したHCC切除例は376例であり、術入院死を除き、初回手術時に切除標本にて多発病変を認めたものは104例であった。切除標本の病理組織学的検討によるMOの診断基準はMatsudaらの定義<sup>3)</sup>に基づき、さらに脈管侵襲の有無を考慮して設定した。また、原発性肝癌取扱い規約<sup>4)</sup>に準じて明らかに肝内転移と考えられるものをIMとした

**Table 1** Diagnostic criteria

MO: multicentric occurrence

1. Multiple nodules of well-differentiated carcinoma.
2. Nodules of well-differentiated carcinoma concurrent with larger nodules of moderately-or poorly-differentiated carcinoma.
3. Well-differentiated carcinomatous tissues in the margin of moderately-or poorly-differentiated carcinomatous tissues in multiple or simultaneously occurring nodules.

Any of the above 3 criteria, and when, in addition, the absence of vascular involvement suggests a multicentric origin of the tumors.

IM: intrahepatic metastases

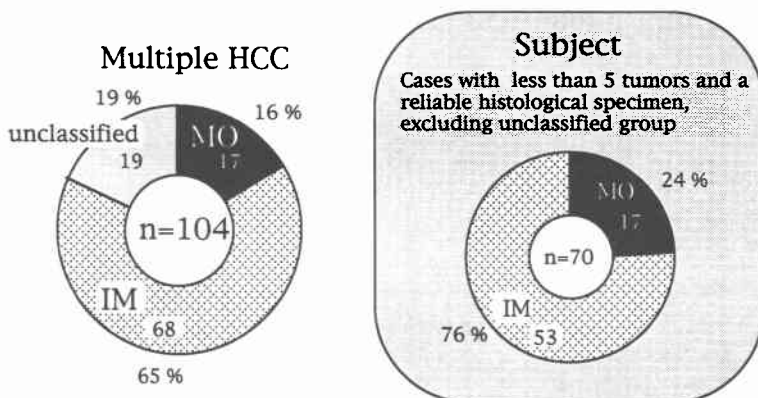
1. Tumors that appear to have developed from or on the basis of portal tumor emboli.
2. Tumors that distributed in a gradient-like pattern, i.e., clustered more densely around the largest lesion and more sparsely farther from it.
3. Tumors which have separate tumors located near the largest lesion, are clearly smaller than the largest lesion, and are histologically similar or less differentiated than the largest lesion.

Any of the above 3 criteria suggests intrahepatic metastases.

<1996年3月6日受理> 別刷請求先: 安藤 修久  
〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学医学部  
第2外科

(Table 1). この基準に従って上記104例を分類すると、MO群: 17例, IM群: 68例, 分類不能: 19例で

Fig. 1 Patients



あった。このうち分類不能例を除き、癌結節が5個以内で、術前術中の画像診断および病理所見の評価が可能なMO群：17例、IM群：53例(計70例)を検討の対象とした (Fig. 1)。

#### 方法

まず両群における一般背景因子および術後成績について比較検討した。次に切除標本から癌結節の分布様式をパターン化して考察した。画像所見の検討の対象はMO群、IM群ともに、術前術中に画像による存在診断の可能であった。直径2cm以下の結節に限定した。これをそれぞれsMO群(19結節)およびsIM群(28結節)とした。個々の結節について、超音波検査における内部エコーの特徴、造影剤を用いたcomputed tomography(以下、造影CTと略記)および血管造影検査における造影効果の有無にて比較した。さらに画像所見と、その病理組織学的な特徴との関連を検討した。統計学的有意差の検定には一般化Wilcoxon検定、t検定および $\chi^2$ 検定を用いて、p value 0.05以下をもって有意とした。

#### 結果

##### 1. 一般背景因子

両群の臨床像を比較すると、MO群では17例中16例までが肝硬変を併存していたが、IM群との間に有意差は認めなかった。肝炎ウイルスマーカーについても両群で差を認めなかった。K-ICG値は、IM群に対してMO群は有意に低値であり、最大結節径の比較では、IM群に対しMO群は有意に小さかった (Table 2)。

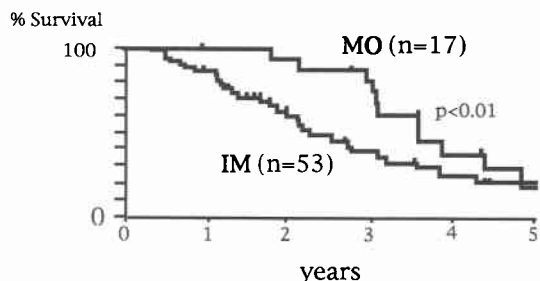
Kaplan-Meier法による術後累積生存率ではMO群：1年100%、3年74%、5年19%、IM群：1年86%、3年38%、5年22%とMO群が有意に予後良好

Table 2 Background factors

	MO (n=17)	IM (n=53)
1. Age	56.3±7.4	58.7±9.1
2. Sex (M/F)	15/2	49/4
3. Liver cirrhosis (+/-)	16/1	42/11
4. HBs-Ag (+/-)	11/6	26/27
5. HCV-Ab (+/-)	4/13	19/34
6. K-ICG (min <sup>-1</sup> )	0.12±0.04	0.14±0.04*
7. Largest tumor size (cm)	3.2±2.0	5.8±3.9**

\*p<0.05, \*\*p<0.01

Fig. 2 Survival curves of the resected cases using Kaplan-Meier method: MO vs IM



であった (Fig. 2)。

##### 2. 癌結節の存在部位による検討

切除標本における多発癌結節の存在部位のパターンを以下のように、S型：結節群の存在範囲が亜区域内にとどまるもの、1型：結節群の存在範囲が1区域内にとどまるもの、2型：結節群の存在範囲が2区域に及ぶもの、3型：結節群の存在範囲が3区域以上に及ぶもの、の4型に分類した。MO群では2型を示すものが11例(64%)、一方、IM群ではS型が27例(51%)

Fig. 3 Location of multiple HCC: MO vs IM

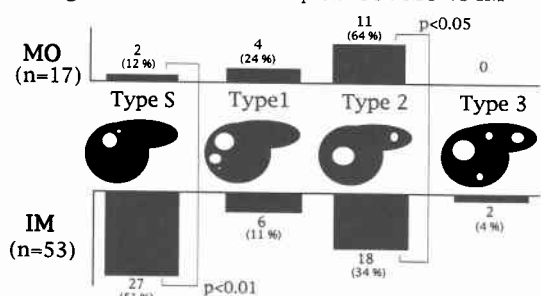
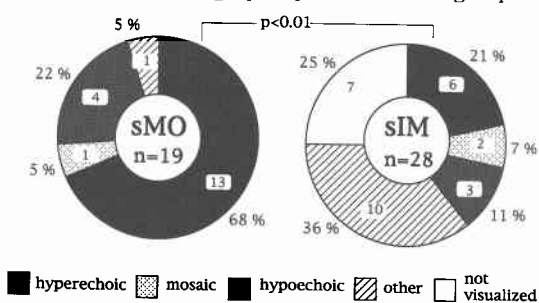


Fig. 4 Ultrasonographic pattern of each group



を占め、それぞれの割合において両群間に有意差を認めた (Fig. 3).

3. 画像所見

画像所見の対象となった sMO 群および sIM 群の平均結節径はそれぞれ、 $1.2 \pm 0.4\text{cm}$  および  $1.4 \pm 0.4\text{cm}$  で、有意差は無かった。

a) 超音波検査

術前および術中の超音波検査所見の特徴を、結節全体が高エコー像を呈すもの、モザイク像を呈すもの、結節全体が低エコー像を呈すもの、その他、および検出不可能であったものに分類した。sMO 群では、高エコー像を示すものが sIM 群に比べて有意に高かった (Fig. 4).

b) 造影 CT

HCC の特徴的所見といわれる造影 CT 早期相における腫瘍内部の濃染および晩期相での被膜の濃染の有無につき検討した。いずれの造影所見も認めなかった結節は sMO 群で有意に多かった (Fig. 5).

c) 血管造影検査

血管造影検査の所見についても同様に、HCC において特徴的な動脈相での腫瘍血管増生、毛細管相での腫瘍濃染像等の所見の有無にて分類した。造影効果を認

Fig. 5 Rate of enhanced tumors in each group in post-contrast CT

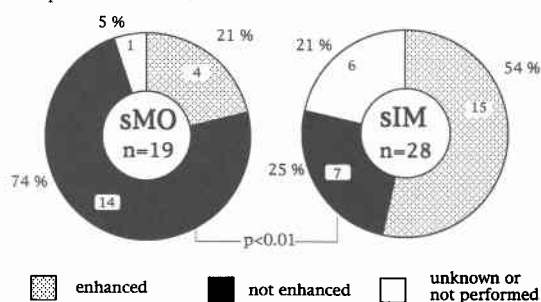


Fig. 6 Rate of enhanced tumors of each group in angiography

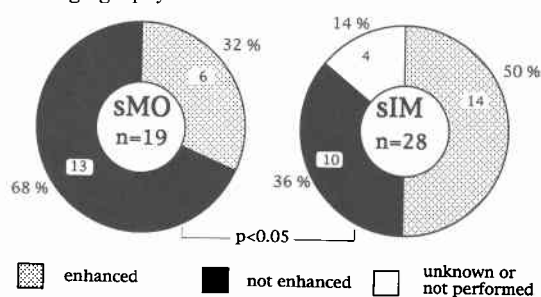
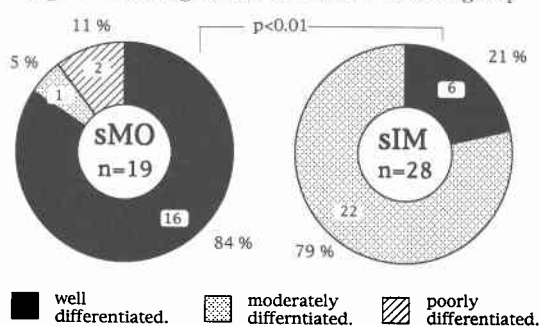


Fig. 7 Histological differentiation of each group



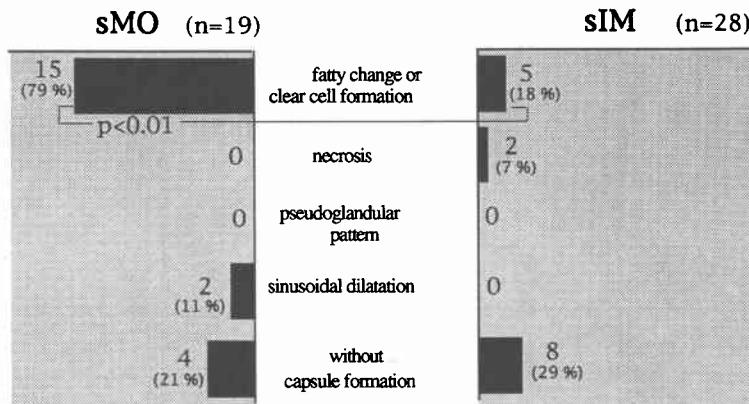
めなかった結節は CT と同様、sMO 群で有意に多かった (Fig. 6).

4. 組織学的特徴と画像所見との比較

両群の癌結節を組織学的分化度にて分類した。sMO 群においては大部分が高分化型肝細胞癌であり、sIM 群に比べて有意に多かった。一方、sIM 群ではそのほとんどが中分化型肝細胞癌であった (Fig. 7).

さらに、一般的に画像診断上のエコー輝度や腫瘍濃染に関与するといわれている、脂肪化または淡明細胞化、壊死、偽腺管構造、血洞の拡張、ならびに被膜形成の有無、について検討した。

Fig. 8 Histologic features of tumors in each group



脂肪化または淡明細胞化はsMO群の19結節中15個(79%)に認め、sIM群に比べて有意に多かった。この15結節のうち13個(87%)までが高エコー像を示し、9個(60%)は造影CTおよび血管造影検査のいずれでも造影されなかった。その他の項目の有無については両群に差を認めなかった(Fig. 8)。

#### 考 察

多発性のHCCの治療法については、個々の症例の術前・術中診断による進行度や臨床病期に応じて肝切除術、または経皮的エタノール注入療法、肝動脈化学塞栓療法その他集学的治療が選択されている。一方、これら多発性病変を多中心性発生と肝内転移に分類して検討することの重要性が以前から指摘されてきた<sup>1)</sup>が、MO群はIM群に比較し切除によって良好な予後が得られることが明らかになってきた<sup>2)5)~7)</sup>。また当科におけるHCC切除例の術後成績では、肝機能不良例の方が生命予後も不良であった<sup>8)</sup>が、今回の検討では、MO群はIM群に比べK-ICG値において肝機能不良があるにもかかわらず、良好な累積生存率を示した。したがって、術前に多中心性発生の診断が可能であれば、たとえ多発性の病変であっても積極的に切除を行うことで予後を期待しようとする。近年、両群の鑑別について、分子生物学的手法を用いた解析が進められている。Esumiら<sup>9)</sup>やSheuら<sup>10)</sup>はhepatitis B virus DNAの肝細胞ゲノムへのintegration patternから、Tsudaら<sup>11)</sup>は染色体16qの欠失に着目して、またMatsudaら<sup>3)</sup>はflow cytometryを用いたDNA indexによる多クローン性の証明が多中心性発生の根拠となる可能性を示した。しかし、実際にはclonal divergenceは腫瘍の増殖や転移の過程で起こること<sup>12)</sup>などから、

これらの手法によっても確実に多中心性発生の診断を得るのは現時点では困難である。また、いずれの報告も手術後あるいは剖検での切除標本から材料を得た、あくまでretrospectiveな検討であり、実際の臨床の場で周術期に判断しうるには至っていない。これらの点から、手術に先立って、術前術中の画像所見の特徴からMO群とIM群を可能な範囲で鑑別することは、術式を含めた治療法の選択にひとつの指針を与えると考えられる。

HCCのエコー所見の特徴について、従来小型のHCCは低エコー像を示すものが多いとされてきた<sup>13)</sup>が、最近の報告では高エコー像を呈する比率が高いことが明らかになってきており、枝光ら<sup>14)</sup>は腫瘍径1.1~2.0cmの大きさのHCC 38例中17例(44.7%)が高エコー像を示したと報告している。高エコー像を示す病理組織学的な原因として、脂肪化、淡明細胞化、偽腺管構造、血洞の拡張などが挙げられるが<sup>15)~17)</sup>、小型のHCCは、高分化型で脂肪化を伴うものが多く、脂肪化の関与が最も大きいとされている<sup>13)14)18)19)</sup>。今回の検討ではMO群に高エコー像を呈するものが有意に多かったが、これは我々の定義によるMO群に、高分化型の小型のHCCが圧倒的に多く、大部分が脂肪化を伴っていたためと考えられた。

HCCの診断上、造影CTや血管造影といった造影検査における腫瘍濃染像は重要な所見であり、ほとんどのHCCはhypervascularであるとされている。一方、濃染陰性の原因としては、手技上の問題や、高度な肝硬変といった腫瘍周囲の状態によるとした報告もあるが、病理組織学的には、高分化型、壊死を伴うもの、脂肪化を伴うもの、被膜未形成のものは濃染されにく

いとされる<sup>20)21)</sup>。MO群はIM群に比べ濃染されにくい傾向にあったが、これも高エコー像を示した腫瘍と同様、高分化で脂肪化を伴うといった組織学的特徴に基づくと考えられ、石井ら<sup>22)</sup>の、肝内転移巣は原発巣に比べ濃染像を呈しやすく両者の鑑別に役立つとする報告と同様の結果となった。

多中心性発生の病理組織学的な診断基準について津田ら<sup>23)</sup>は、1) 早期肝細胞癌の多発例、2) 早期肝細胞癌と進行肝癌との合併例、3) 明らかに互いの組織像(分化度、異型度)の異なる例などを多中心性発生と考えている。また原発性肝癌取り扱い規約<sup>4)</sup>では、腺腫様過形成や既存の肝構築を保つ初期の高分化型肝細胞癌、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病変が強く推定され、これらの複数病変は多中心性発生と考えられる、としている。我々は今回の報告において、特に脈管侵襲の有無も考慮し、“少なくともこれは多中心性発生である”と思われるMO群の基準をTable 1のごとく設けた。この分類に従うと、当然MO群は小型で高分化型癌結節の占める割合が圧倒的に高くなることになり、今回の“MO群は高エコーを示しやすく、造影検査では濃染されにくい”という結果は、小型の高分化型HCCの画像の特徴を反映しているものと考えられる。我々は、孤立性に存在し多中心性発生の可能性があっても、組織像がいずれも中、低分化型であったものや、軽度の組織学的脈管侵襲因子を伴うもの、また多中心性発生した1つの結節がさらに肝内転移をきたしたと考えられるような症例などは分類不能群とした。神代ら<sup>24)</sup>の検討では、肝癌剖検例の50%に多中心性発生を認めたとしている。今回の対象症例でも、実際の多中心性発生の頻度は、分類不能群を加えてもう少し高いと考えられるが、これらすべてを画像診断から術前術中に鑑別するには限界がある。しかし今回の検討から、少なくとも、“早期の多中心性発生型の多発HCC”については、結節群の存在部位や、高分化型HCCの病理組織学的特徴に基づく画像所見を総合的に判断すればある程度の鑑別が可能であることが示唆された。これらを考慮することは、現時点における、多発性HCCに対する治療法選択の一助になるであろうと考える。

#### 文 献

- 1) 奥平雅彦, 佐々木憲一: 原発性肝癌は多中心性か。肝・胆・膵 5: 933-937, 1982
- 2) 松田政徳, 山本正之, 茂垣雅俊ほか: 多中心性発癌

肝細胞癌症例の臨床病理学的検討。日消外会誌 25: 799-806, 1992

- 3) Matsuda M, Yamamoto M, Matsumoto Y: An evaluation of the flow cytometric nuclear DNA analysis of intrahepatic multinodular hepatocellular carcinoma for a diagnosis of their multicentricity. Jpn J Surg 24: 13-18, 1994
- 4) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取り扱い規約。第3版。金原出版, 東京, 1992
- 5) 棚田 稔, 横山伸二, 高島成光: 高分化型肝細胞癌切除例の検討。日臨外医会誌 56: 29-33, 1995
- 6) 岡田和也, 中島公洋, 荒巻政憲ほか: 多結節型肝細胞癌におけるStage分類治癒度分類の検討。日臨外医会誌 54: 2749-2753, 1993
- 7) 野口 孝, 北川真人, 横井 一ほか: 肝癌の集学的治療と適応と選択。外科治療 12: 1533-1542, 1994
- 8) Yasui M, Harada A, Torii A et al: Impaired liver function and long-term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. World J Surg 19: 439-443, 1995
- 9) Esumi M, Aritaka T, Arii M et al: Clonal origin of human hepatoma determined by integration of hepatitis B virus DNA. Cancer Res 46: 5767-5771, 1986
- 10) Sheu JC, Huang GT, Chou HC et al: Multiple hepatocellular carcinomas at the early stage have different clonality. Gastroenterology 105: 1471-1476, 1993
- 11) Tsuda H, Oda T, Sakamoto M et al: Different pattern of chromosomal allele loss in multiple hepatocellular carcinomas as evidence of their multifocal origin. Cancer Res 52: 1504-1509, 1992
- 12) Nowell PC: Mechanisms of tumor progression. Cancer Res 46: 2203-2207, 1986
- 13) 仁平 武, 江原正明, 大藤正雄: 小肝細胞癌の超音波所見の成り立ちについての病理所見に基づく検討。日消病会誌 86: 1360-1368, 1992
- 14) 枝光 理, 清松和光, 中島 収ほか: 高エコー像を呈する肝細胞癌の病理形態学的検討。肝臓 32: 618-624, 1991
- 15) 品川 孝, 大藤正雄, 木村邦夫ほか: 肝細胞癌の超音波診断—病理所見との対比による検討。日消病会誌 78: 2402-2411, 1984
- 16) Tanaka S, Kitamura T, Imaoka S et al: Hepatocellular carcinoma-sonographic and histologic correlation. Am J Radiol 140: 701-707, 1983
- 17) 稲吉 厚, 山崎謙治, 豊永政和ほか: 超音波像で高エコー型を示した偽腺管形成型肝細胞癌の1例。

- 肝臓 27:354-358, 1986
- 18) 清松和光: 早期肝癌の病理形態学的研究—脂肪化について—. 肝臓 30:975-979, 1989
- 19) 神代正道, 桃崎征也: 肝細胞癌発生の病理—肝細胞癌の形態発生の進展のプロセス. 肝・胆・膵 29:215-220, 1994
- 20) Sonoda T, Sirabe K, Takenaka K et al: Angiographically undetected small hepatocellular carcinoma. Hepatology 10:1003-1007, 1989
- 21) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu T et al: Angiography of small hepatocellular carcinoma. Am J Radiol 147:525-529, 1986
- 22) 石井信行, 吉川正治, 江原正明ほか: 血管造影所見に基づく肝細胞癌多発腫瘍の病態に関する研究. 日消病会誌 91:2056-2064, 1994
- 23) 津田 均, 広橋説雄, 坂元亨字ほか: ヒト肝癌発生とプログレッションの自然史. Oncologia 23:35-39, 1990
- 24) 神代正道, 中島 収: 肝癌再発の病態多中心性発生か残存癌か—病理形態学的観点から—. 肝・胆・膵 31:189-193, 1995

### Analysis of Diagnostic Imagings and Histologic Features of Multiple Hepatocellular Carcinoma

Nobuhisa Ando, Akio Harada, Motoshi Yasui, Toshiaki Nonami,  
Akimasa Nakao and Hiroshi Takagi  
Department of Surgery II, Nagoya University School of Medicine

We divided surgically resected multiple hepatocellular carcinomas (Mul HCCs) that limited to 2 cm or less in diameter into two groups; sMO (multicentric occurrence; 19 nodules) and sIM (intrahepatic metastases; 28 nodules) by our pathological criteria. The sMO group was compared with the sIM group for features of images including ultrasonograms, post-contrast computed tomograms (pc-CT) and angiograms, and an association between the images and the pathologic findings was discussed retrospectively. A hyperechoic pattern was more frequent in the sMO group (13 cases, 68%) than in sIM group (6 cases, 21%). Tumors without typical findings on pc-CT and angiograms were more frequent in the sMO group (pc-CT: 14 cases, 74%; angiograms: 13 cases, 68%) than in the sIM group (7 cases, 25%; 10 cases, 36%). On the other hand, in the sMO group, well-differentiated HCCs accounted for 16 cases (84%) and a fatty change or clear-cell formation was detected in 15 cases (79%). From our criteria for the sMO group it follows that tumors show these pathologic findings, and the features of images were considered to be associated with the pathologic characteristics. We suggest that taking these results into account is useful in selecting the appropriate treatment for a patient with Mul HCCs.

**Reprint requests:** Nobuhisa Ando Department of Surgery II, Nagoya University School of Medicine  
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466 JAPAN