血管造影描出不能肝細胞癌の組織学的特徴

九州大学第2外科, 同放射線科*

調 憲 園田 孝志 松股 孝 竹中 賢治
兼松 隆之 杉町 圭蔵 安森弘太郎* 増田 康治*

PATHOLOGICAL EXAMINATION OF ANGIOGRAPHICALLY UNDETECTED HEPATOCELLULAR CARCINOMA

**Ken SHIRABE, Takashi SONODA, Takashi MATSUMATA,
Kenji TAKENAKA, Takashi KANEMATSU, Keizo SUGIMACHI,
Kotaro YASUMORI* and Kouji MASUDA***

Second Department of Surgery, Kyushu University, Faculty of Medicine

*Department of Radiology, Kyushu University, Faculty of Medicine

腹部血管造影で描出不能の比較的小さな肝細胞癌が増加している。その組織学的な性格を明らかにするために以下の検討を行った。対象は術前化学療法が施行されず、切除標本での最大径3cm以下の肝細胞癌22例、25結節。血管造影で腫瘍が描出されたもの、20結節(80%)、描出されなかったものは5結節(20%)であった。以下、陽性、陰性結節を各項目で比較した。陽性、陰性結節おのおの、①被膜形成15/20(77.5%), 0/5 ($p<0.01$)。②腫瘍内門脈路3/20(15%), 5/5(100%) ($p<0.01$)。③免疫組織化学的に陰性結節の類洞様血管腔を証明した。肝動脈造影描出不能例は被膜形成がなく、腫瘍内に門脈路を認め、類洞様構造を有する置換型発育を示す特徴を有していた。

索引用語：腹部血管造影陰性肝細胞癌、置換型発育、腫瘍内門脈路

I. はじめに

超音波断層法の発達により、小肝癌が高率に発見されるようになった。それに伴い、超音波断層法で結節像を認めるにもかかわらず血管造影でとらえられない小細胞癌が増えつつあり、小肝癌の治療方針決定において問題となっている¹⁾。これらの血管造影にてとらえられない小肝癌の性格を明らかにするため、血管造影陽性結節、陰性結節を組織学的に比較検討したので報告する。

II. 対象および方法

総肝動脈より末梢の選択的肝動脈造影が導入された昭和56年12月以降の血管造影陰性結節は5結節であった。5結節すべて最大径3cm以下であったため、最大径3cm以下の肝細胞癌にて血管造影陽性結節、陰性結節の比較検討を行った。

対象は、昭和56年12月より昭和63年4月に教室にて切除された径3cm以下の小肝細胞癌において総肝動脈より末梢の選択的肝動脈造影が可能であり、かつ術前化学療法を施行しなかった22症例、25結節とした。

症例は年齢36~75歳、平均59.8歳で、男女比20:2であった。19例が単発例、3例が多発例、多発例の結節数はいずれも2個であった。全例肝疾患歴があり、組織学的な肝硬変合併率は血管造影陽性結節15/20(75%)、陰性結節5/5(100%)と有意差はなかった。

腫瘍の部位は肝左葉6結節(24%)、肝右葉19結節(76%)であった。血管造影陽性20結節中3結節は左葉外側区域、2結節は内側区域に、また、12結節は右葉前区域、3結節は後区域であった。血管造影陰性結節5結節中4結節は右葉前上区域、1結節は左葉外側区域であった。

腹部血管造影は大腿動脈よりのSeldinger法²⁾で行われた。16~60mlの76% methylglucamine diatrizoate または iopamidol 370を使用し、平均注入速度

<1989年5月8日受理> 別刷請求先：調 憲
〒812 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部
第2外科

は4.0ml/secであった。

症例はすべて超音波断層法・コンピュータ断層撮影 (computed tomography; CT) を施行された。

組織学的検索は腫瘍の最大断面のヘマトキシリン=エオジン染色 (hematoxylin-eosin stain; H & E 染色) を行い、細胞異型度・被膜形成・隔壁形成・壊死巣・WHO による組織分類³⁾・発育型・腫瘍内の門脈路 (portal triad) の有無について検索を行った。壊死率は最大断面の壊死面積より算定した。細胞異型度は Edmondson-Steiner 分類にしたがった⁴⁾。さらに免疫組織化学的に血管造影陰性結節における腫瘍内類洞様構造の内皮細胞の存在を証明した。内皮細胞の第Ⅷ因子関連抗原 (factor VIII related antigen, FVIII RAG) を酵素抗体法 (Avidin-Biotin-Peroxidase Complex; ABC 法) を用いて染色した。FVIII RAG 染色は DAKO 社製 ABC キットを用い、発色剤は 3,3'-diaminobenzidine (DAB) を使用した。

なお、有意差検定には Chi-square test と Student's t-test を用い、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

III. 結 果

1. 選択的肝動脈造影像

選択的肝動脈造影上、腫瘍濃染像・新生血管像などの陽性所見を認めたもの 20/25 (80%)、所見を認めなかったもの 5/25 (20%) で、検出率は 80% であった。陰性 5 結節中 1 結節は、総肝動脈造影では描出されなかったのに右肝動脈造影で新生血管像と腫瘍濃染像を認めた。(本研究では総肝動脈造影を基準としているので陰性群に含めた。)

2. 腫瘍径

平均腫瘍径は血管造影陽性結節 2.0 ± 0.6 、陰性結節 1.7 ± 0.4 cm であり、陰性結節の方が小さい傾向はあるものの、有意差はなかった (表 1)。また、陰性結節の最大腫瘍径は 2.2 cm であった。

3. 細胞異型度

細胞異型度を Edmondson-Steiner 分類でみてみると、陽性結節 I 型 0、II 型 17/20 (85%)、III 型 3/20 (15%)、IV 型 0。陰性結節 I 型 3/5 (60%)、II 型 2/5 (40%)、III 型 0、IV 型 0 と陰性結節に高分化型の肝癌が多い傾向を認めた。

4. 被膜形成

被膜形成は陽性例で 15/20 (75%)、陰性例で 0/5 (0%) と有意に陰性結節に非被包型の肝癌が多かった ($p < 0.01$) (表 1)。

5. 隔壁形成

表 1 血管造影

	陽性結節 (n=20)	陰性結節 (n=5)	P
腫瘍径	2.0 ± 0.6	1.7 ± 0.4	NS
被膜形成	15/20 (75%)	0	$p < 0.01$
隔壁形成	13/20 (65%)	0	$p < 0.01$
置換型発育	3/20 (15%)	5/5 (100%)	$p < 0.01$
腫瘍内門脈路	3/20 (15%)	5/5 (100%)	$p < 0.01$

図 1 小肝癌の置換性発育を示す。基本的な肝小葉の線維格子網は保たれている。矢印は癌部-非癌部の境界を示す。(H & E 染色, $\times 140$)

隔壁は陽性結節 13/20 (65%)、陰性結節 0/5 で有意差を持って高頻度に陽性例に形成を認めた ($p < 0.01$) (表 1)。

6. 壊死巣

肝動脈造影陽性結節では 2 結節 (10%) に 25% 以下の自然壊死を認めたのに対し、陰性結節では壊死を認めなかった。

7. WHO による組織分類

WHO の組織分類で比較すると、陽性結節では trabecular type 15/20 (75%)、pseudoglandular type 1/20 (5%)、compact type 3/20 (15%)、scirrhous type 1/20 (5%)、陰性結節 trabecular type 3/5 (60%)、pseudoglandular type 2/5 (40%)、compact type 0、scirrhous type 0 であり、陰性結節に pseudoglandular type が多い傾向を認めた。また、陰性結節の索状構造をとっている部分は thin trabecular であり、類洞様血管腔はよく発達していた。

8. 発育型

癌細胞が肝細胞索に沿ってあたかも正常肝細胞と置き変わるように増殖し、基本的な肝小葉の格子線維網

図2 腫瘍実質内の門脈路を示す。腫瘍のほぼ中心に位置し、胆管・動脈・門脈を有している。(H & E 染色, $\times 96$)

図3 血管造影陰性結節の内皮細胞の第Ⅷ関連抗原(FVIII RAG)を酵素抗体法で免疫組織化学的に染色した。矢印のように紡錘形の核を有する内皮細胞が、類洞様構造を形成している(FVIII RAG 染色, $\times 560$)

は保たれている置換性発育⁶⁾について検討した(図1)。25結節中8結節、32%に置換性の発育を認めた。血管造影所見別の出現頻度を比較検討すると、陽性結節3/20(15%), 陰性結節5/5(100%)と有意に陰性結節に置換性発育を示すものを多く認めた($p < 0.01$) (表1)。

9. 腫瘍内門脈路

腫瘍実質内の胆管・動脈・門脈を有する門脈路(portal triad)の有無について比較検討した(図2)。腫瘍内門脈路は、血管造影陽性結節3/20(15%), 陰性結節5/5(100%)と有意に陰性結節に腫瘍内門脈路を多く認めた($p < 0.01$)。

10. 腫瘍内類洞様構造の内皮細胞(血管造影陰性結節について)

血管造影陰性結節について類洞様構造の内皮細胞の存在を免疫組織化学的に証明した。腫瘍内の内皮細胞は非癌部に比べて小型で抗原性もやや弱い傾向があるものの、発達した類洞様構造を裏打ちするように存在していた(図3)。

IV. 考 察

選択的肝動脈造影法にて描出されない小肝細胞癌を組織学的に検討すると、被膜・隔壁形成を認めず、腫瘍境界部では置換性の発育形式を示す高分化な癌細胞より構成されており、しかも全例腫瘍内に門脈路を有していた(表1)。さらに陰性結節全例に類洞様血管腔を認めた。

これらの点は小肝細胞癌の血管構築を考える点で興味深い。従来、肝細胞癌は肝動脈支配であり、門脈分枝は周囲に圧排・伸展されるとされてきた⁶⁾。しかしながら、われわれの血管造影陰性結節では、腫瘍実質内の門脈路の存在から、正常の2重血管支配が保たれている可能性がある。このことは血管造影における陰性所見と密接に関連している。すなわち、血管造影陰性であった要因を検討すると、まず、高分化で血管新生に比較的乏しい可能性があること、さらに腫瘍実質内に存在する門脈路を介した門脈血流により新生血管内の造影剤が希釈され、あるいはdrainage veinとしての門脈の遺残により、血管造影上、周囲の肝組織とcontrastがえられないと考えられる。よって、われわれの症例のごとく、より選択的に造影を行うことによって、あるいは微細な血管の造影が可能とされるballoon occluded angiography (BOA)⁷⁾などの応用により描出される可能性がある。一方、腫瘍内の壊死や線維化がhypovascularな要因となることが報告されてきた^{8)~10)}。しかしながら、これらは小肝癌における血管造影陰性結節に必ずしもあてはまるものではない。Okudaら¹¹⁾は、充実型の肝癌で間質の血管腔が乏しいものはhypovascularに、血管腔が豊富なものはhypervascularに造影されるのであろうとしている。さらに末永¹²⁾、西森ら¹³⁾は類洞様血管腔がほとんど認められないhypovascularな肝細胞癌を報告している。これらはいずれも癌細胞が著明に密集しており類洞様血管構造が認められなかったとしているが、われわれの症例では腫瘍内の類洞様構造に内皮細胞が認められ、類洞様血管腔の存在が証明された。よって、血管内皮細胞が認められない、いわゆる“hypovascular

HCC”とはその機序が異なるものと思われる。さらにわれわれの報告した腫瘍は壊死がなく、これは逆に腫瘍への血流の豊富さを示唆するものであろう。

Takayasu ら¹⁴⁾は、陰性結節は陽性結節に比べて腫瘍径が小さく、高分化なものが多いとしているが、それらは非被包型で置換型発育を示したわれわれの小肝癌の特徴に重なる点である。

V. ま と め

外科切除の対象となる小肝癌で、血管造影描出不能例はまれなものではなく、いずれも置換型発育を示した。病理学的見地から置換型発育はしばしばとりあげられてきたものの、必ずしも臨床的な意義づけは明らかではなかった。今回のわれわれの組織学的な検討により、肝動脈・門脈系の二重支配が示唆され、その血管構築の特殊性が示された。さらに発達した類洞様血管腔の存在から、血管造影陰性例にも新生血管がないわけではなく、より選択的に造影することにより、あるいは balloon occluded angiography などの応用により描出される可能性が示唆された。

文 献

- 1) 打田日出男, 大石 元: 画像診断5, X線診断(血管造影法). 織田敏次 監修, 臨床肝癌3, 講談社, 東京, p66—93, 1988
- 2) Seldinger SI: Catheter replacement of the needle in percutaneous angiography A new technique. *Acta Radiol* 39: 368—379, 1953
- 3) Gibson JB, Sobin LH: Histological typing of tumors of the liver, Biliary tract and pancreas. *International Histological Classification of Tumors*. No. 20, World Health Organization, Genova, 1978
- 4) Edmondson HA: Benign epithelial tumor and tumor like lesions of the liver. Edited by Okuda K, Peters RL. Wiley Medical, New York, 1976, p309—330
- 5) Nakashima T, Kojiro M, Kawano Y et al: Histological growth pattern of hepatocellular carcinoma. Relationship to orcein (hepatitis B surface antigen) positive cells in cancer tissue. *Hum Pathol* 13: 563—568, 1982
- 6) Nakashima T, Kojiro M: Angioarchitecture of hepatocellular carcinoma. Ed by Nakamura T, Kojiro M, In: *Hepatocellular Carcinoma. An atlas of its pathology*. Springer-Verlag, Tokyo, 1986, p105—115
- 7) 高島澄夫, 中塚春樹, 中村健治ほか: 肝細胞癌に対する新しい血管造影法—balloon occluded hepatic angiography. *日医放線会誌* 44: 565—576, 1986
- 8) 奥平雅彦, 佐々木憲一, 中 英男ほか: 悪性腫瘍の血管構築. *脈管学* 19: 229—232, 1979
- 9) 佐々木憲一, 奥平雅彦: 肝癌の血管構築. *内科 Mook* 18: 20—29, 1982
- 10) 木戸長一郎, 守 亮之: 原発性肝癌の血管造影. *胃と腸* 11: 1591—1603, 1976
- 11) Okuda K, Obata H, Jinnouchi S et al: Angiographic assessment of gross anatomy of angiograms and liver pathology in 100 cases. *Rediology* 123: 21—29, 1977
- 12) 末永昌宏, 堀澤増雅, 中尾昭公ほか: 画像診断の解離した多中心性発育の原発性肝細胞癌症例の検討. *肝臓* 27: 802—809, 1986
- 13) 西森武雄, 西野裕二, 金 義哲ほか: Hypovascular な肝細胞癌の1例. *肝臓* 29: 690—694, 1988
- 14) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al: Angiography of small hepatocellular carcinomas: Analysis of 105 resected tumors. *AJR* 147: 525—529, 1986