原 著

肝内小結節性病変の穿刺吸引細胞診

鳥取大学医学部第1外科

広岡 保明 小西伊智郎 佐藤 尚喜 山代 豊
山口 由美 貝原 信明

超音波誘導下穿刺吸引細胞診が施行された肝内小結節性病変 42 例を対象とし、細胞診誤陰性例の検討を行った。対象の内訳は、肝細胞癌 20 例（高分化型 6 例、中分化型 13 例、低分化型 1 例）、転移性肝癌 8 例、肝良性病変 14 例で、全例腫瘍の長径 2 cm 以下で孤立性病変であった。また、高分化型肝細胞癌の細胞学的特徴について肝硬変症と比較検討した。

42 例中穿刺吸引細胞診で正診できなかったのは、細胞異型が軽度で悪性と読めなかった高分化型肝細胞癌 2 例と、エコーでの描出が不明瞭で正確に穿刺できなかった高分化型肝細胞癌 1 例、中分化型肝細胞癌 1 例および転移性肝癌 1 例の合計 5 例であった。

高分化型肝細胞癌と肝硬変症の間で細胞学的所見に差があったのは、核の大小不同性、細胞質の大きさと大小不同性、N/C 比、細胞密度、核クロマチン量などであった。

以上より正診率向上のためには、細胞採取技術を確実にすることと、高分化型肝細胞癌の細胞学的特徴である小型でそろった核、N/C 比が大、クロマチン量増加、細胞密度が高度であるというような所見に注意して細胞判定を行うことが重要と思われた。

Key words: Liver—Cytology—Hepatocellular carcinoma—Liver cirrhosis

I. はじめに

近年、画像診断の進歩に伴い肝内の小結節性病変が発見される機会が多くなってきたが、画像診断のみでは質的診断がつかない症例も少なからず存在する。われわれは、そのような肝内小結節性病変に対し超音波誘導下穿刺吸引細胞診を行い、その有用性を報告して

きた¹⁾。しかしながら、高分化型肝細胞癌（以下、HCC(well)と略す）と肝硬変症の再生結節（以下、LCと略す）のように、細胞診でも鑑別困難な小結節性病変をとくに経験する²⁻⁴⁾。今回われわれは、長径 2 cm 以下の肝内小結節性病変に対する穿刺吸引細胞診の成績を検討するとともに、HCC(well)とLCの細胞学的鑑別点についても検討したので報告する。

II. 対象と方法

1986 年～1993 年に鳥取大学第1外科で穿刺吸引細胞診が施行された肝病変のうち、単発で長径 2 cm 以下の肝内小結節性病変 42 例を対象とした。42 例の内訳は、肝細胞癌 20 例（高分化型：6 例、中分化型：13 例、低分化型：1 例）、転移性肝癌 8 例（結直腸原発 8 例）、肝良性病変 14 例（血管腫：9 例、嚢胞：3 例、再生結節：1 例、膿瘍：1 例）で、いずれも手術、生検

Fine needle aspiration cytology of small nodular hepatic lesions

Yasuaki HIROOKA, M.D., M.I.A.C., Ichiro KONISHI, M.D., Naoki SATOH, M.D., Yutaka YAMASHIRO, M.D., Yumi YAMAGUCHI, M.D., Nobuaki KAIBARA, M.D.

First Department of Surgery, Tottori University Faculty of Medicine

論文別刷請求先 ☎ 683 米子市西町 36 鳥取大学第1外科 広岡保明

平成 8 年 10 月 18 日受付

平成 9 年 2 月 14 日受理

組織診あるいは臨床経過により最終診断が得られた。

穿刺吸引細胞診は超音波誘導下に 22 ゲージの PTC 針で穿刺し、Papanicolaou 染色、M. Giemsa 染色を行った。

肝内小結節性病変の画像診断には CT (dynamic CT あるいは CT arteriography and arterial portography) および US を用いた。

肝細胞癌 (以下、HCC と略す) と LC の細胞学的鑑別点を明らかにする目的で、切除された HCC 20 例と LC 10 例 (切除された胆癌肝 20 例中、肉眼的な肝硬変の度合いの著明な 10 例) の捺印細胞診標本より変性のない単核肝細胞 100 個を無作為に選出し、核面積、細胞質面積、N/C 比、細胞密度、核クロマチン量、核形不整、裸核細胞および核小体個数の 8 項目について細胞像を検討した。各項目の値は Mean $\pm$ SD で表示した。統計学的分析には Welch 検定を用い、 $P<0.05$ を有意差ありと判定した。

III. 結 果

1. 肝内小結節性病変に対する画像および穿刺吸引細胞診の成績

表 1 に示すごとく、HCC(well) に対する画像および細胞診の正診率は 50% と低率であったが、両者を併用することによって 83% と向上した。転移性肝癌および肝良性病変に対する正診率は、細胞診の方が画像診断より良好であった。

2. 穿刺吸引細胞診誤陰性例の内訳

肝内小結節性病変 42 例中穿刺吸引細胞診で正診できなかったのは 5 例あり、その内訳は細胞異型が軽度であった HCC(well) 2 例と、US で腫瘍が十分描出できなかったため正確に穿刺できなかった HCC 2 例と転移性肝癌 1 例であった (表 2)。

症例 1 の穿刺吸引細胞像を写真 1 に示した。核は小型で大小不同は少なく、N/C 比や細胞密度の軽度増加がみられたが、これを肝細胞癌と診断するのは困難

と思われた。

3. 肝細胞癌と肝硬変症の細胞所見の比較

核面積の比較では、LC と HCC(well) の間に差はみられなかったが、中分化型肝細胞癌 (以下、HCC(mod) と略す) は LC や HCC(well) より有意に面積は大きかった。また、核の大小不同性を表すと考えられる核面積の標準偏差では、HCC(well) は LC より有意に小さく、HCC(mod) は LC や HCC(well) より有意に大きかった (表 3, 図 1)。

細胞質面積およびその標準偏差の比較では、LC は有意に HCC(well) や HCC(mod) より大きかった (表 3, 図 2)。

N/C 比の比較では、LC は HCC(well) や HCC(mod) より有意に小さく、HCC(well) は HCC(mod) より小さかった (表 3, 図 3)。

細胞密度に関しても LC は有意に HCC(well) や HCC(mod) より低値であった (表 3, 図 4)。

核クロマチン量の比較では HCC(well) は LC より有意に増加していた (表 3)。

核型不整細胞、裸核細胞および核小体が 2 個以上の細胞の割合では、LC と HCC(well) の間に有意差を認めなかった (表 3)。

IV. 考 察

肝内結節性病変に対する穿刺吸引細胞診の正診率は

表 2 穿刺吸引細胞診誤陰性例の内訳

症例	組織診断	腫瘍長径 (mm)	分化度	正診不能の要因
1	肝細胞癌	14	高分化	細胞異型が軽度
2	肝細胞癌	20	高分化	細胞異型が軽度
3	肝細胞癌	19	高分化	US 上描出不明瞭
4	肝細胞癌	9	中分化	US 上描出不明瞭
5	腺癌 (結腸癌肝転移)	15	高分化	US 上描出不明瞭

表 1 肝内小結節性病変に対する画像および細胞診断の正診率

	肝細胞癌			転移性肝癌 (n=8)	肝良性病変 (n=14)
	高分化型 (n=6)	中分化型 (n=13)	低分化型 (n=1)		
画像診断	50% (3/6)	92% (12/13)	100%	63% (5/8)	86% (12/14)
穿刺吸引細胞診	50% (3/6)	92% (12/13)	100%	88% (7/8)	100%
画像と細胞診の併用	83% (5/6)	92% (12/13)	100%	88% (7/8)	100%

写真 1 高分化型肝細胞癌の穿刺吸引細胞像。核は小型で大小不同はないが, N/C 比や細胞密度の軽度増加がみられる (Pap. 染色×40)

80%~92%^{2,5-7)}と比較的良好であるが, どの報告者も 100% には至らないのが現状である。今回われわれは, 長径 2 cm 以下の小結節性病変に限って穿刺細胞診の検討を行ったところ, 画像診断以上に穿刺細胞診の有用性が示唆されたが, やはり正診率は 100% に達しなかった。誤陰性の要因としては, 及川ら⁶⁾も指摘するごとく, ① US 上腫瘍の描出が不明瞭で穿刺針が腫瘍に的中していなかったり, 的中しても中心壊死部分を吸引してしまうというような細胞採取技術上の問題点, ② 高分化型肝細胞癌細胞と肝硬変による良性異型細胞の鑑別は困難であるというような細胞診判定上の問題点の 2 点が重要であった。

細胞診の正診率向上のためにはこれら 2 つの問題点

表 3 肝硬変症と肝細胞癌の細胞所見の比較 (平均値±標準偏差)

細胞所見	肝硬変症 (n=10)	肝細胞癌			肝硬変症と高分化型肝細胞癌の間の有意差
		高分化 (n=6)	中分化 (n=13)	低分化 (n=1)	
核面積 (μm^2)	44.6±15.4	41.9±12.2	66.9±20.9	89.9±25.4	NS
細胞質面積 (μm^2)	244.2±82.5	163.1±48.9	180.5±52.8	154.3±28.2	P<0.01
N/C 比	0.18±0.02	0.26±0.03	0.37±0.05	0.52±0.1	P<0.001
細胞密度 (cells/mm ²)	4214±883	6210±1214	5703±758	6623	P<0.01
核クロマチン量の増加した細胞の割合 (%)	19.1±7.2	32.3±11.8	64.6±25.1	86.5	P<0.05
核形不整細胞の割合 (%)	4.8±1.9	6.7±3.1	8.8±1.4	11.5	NS
裸核細胞の割合 (%)	4.9±3.1	8.1±5.4	21.5±19.8	4.2	NS
核小体が 2 個以上の細胞の割合 (%)	13.6±5.6	18.7±10.2	26.3±17.6	36.5	NS

NS: not significant

図 1 肝硬変症と肝細胞癌における核の大きさの比較 (左: 核面積, 右: 核面積の標準偏差)。LC: 肝硬変症, HCC: 肝細胞癌, well: 高分化型, mod: 中分化型, por: 低分化型, a: $p<0.01$, b: $p<0.05$

図 2 肝硬変症と肝細胞癌における細胞質の大きさの比較 (左:細胞質面積, 右:細胞質面積の標準偏差). LC:肝硬変症, HCC:肝細胞癌, well:高分化型, mod:中分化型, por:低分化型, a: $p < 0.01$, b: $p < 0.05$

図 3 肝硬変症と肝細胞癌における N/C 比の比較. LC:肝硬変症, HCC:肝細胞癌, well:高分化型, mod:中分化型, por:低分化型, a: $p < 0.001$

図 4 肝硬変症と肝細胞癌における細胞密度の比較. LC:肝硬変症, HCC:肝細胞癌, well:高分化型, mod:中分化型, por:低分化型, a: $p < 0.01$

の解決が必要である。第 1 の問題点である細胞採取技術については、US による丁寧で頻回の検査と、できるだけ腫瘍辺縁から穿刺吸引するというような注意が必要と思われた^{2,6)}。第 2 の問題点である HCC(well) と LC の細胞診による鑑別診断については種々の報告^{4,8-14)}がみられるが、一定の見解は得られていない。そこでわれわれは、高分化型肝細胞癌の細胞学的特徴を明らかにする目的で、HCC(well) 6 例を含む HCC

20 例と LC 10 例の細胞像を比較した。われわれの検討では HCC(well) と LC の鑑別点として、核の大小不同性、細胞質の大きさと大小不同性、N/C 比、細胞密度、核クロマチン量が重要な所見であることが判明した。現在までの報告をみると、HCC(well) と LC の鑑別には N/C 比^{4,8,9)}、核クロマチン量の増加と分布^{4,8,9)}、核染色性⁴⁾、核小体の腫大^{8,10)}、核の軽度腫大^{9,10)}、細胞間の結合性¹⁰⁾、細胞配列の異常¹¹⁾、細胞

質の狭小化^{9,12)},あるいは組織学的な検討で核密度¹³⁾や核の円形度¹⁴⁾が重要といわれているが,今回の検討では核の腫大や核小体の腫大に関しては両者に差はなかった。以上の報告例とわれわれの結果を併せて考えると,HCC(well)の特徴的な細胞像としては,①小型でそろった核,②N/C比が大,③核クロマチン量増加,④細胞密度が高度,などが妥当であり,それらの所見に注意して細胞判定を行えば,HCC(well)とLCとの鑑別もより高率に可能になると思われた。

一方,中分化型あるいは低分化型肝細胞癌に対する細胞診による質的診断は比較的容易といわれており⁷⁾,われわれの検討でもHCC(mod)はHCC(well)やLCより有意に核面積やN/C比が大きく,細胞判定において読み間違えて誤陰性となった症例はなかった。

以上より,画像診断で質的診断のつかない肝内小結節性病変に対する穿刺吸引細胞診は有用な診断法ではあるが,細胞採取を確実にし,高分化型肝細胞癌の特徴的な細胞像を知ることによって,さらに有用性が増すであろうと思われた。

Summary

We evaluated the diagnostic value of fine needle aspiration cytology in 42 patients with small nodular hepatic lesions less than 2 cm in diameter. The pathological diagnoses included well differentiated hepatocellular carcinoma (HCC) (6 cases), moderately differentiated HCC (13 cases), poorly differentiated HCC (1 case), metastatic liver cancer (8 cases) and benign hepatic lesions (14 cases). Furthermore, we studied cytological differentiation between well differentiated HCC and liver cirrhosis.

Among all cases, the correct diagnosis was obtained by aspiration cytology in 37, but 2 with well differentiated HCC were diagnosed as false negatives because of mildly atypical cells, and another 3 with well differentiated HCC, moderately differentiated HCC and metastatic liver cancer were misdiagnosed because no tumor cells were obtained.

Compared to the cells of liver cirrhosis, tumor cells in well differentiated HCC showed significantly increased variability in nuclear size, N/C ratio, cellular density, nuclear hyperchromatism and decreased cellular size.

Fine needle aspiration cytology for small hepatic lesions was proved to be a useful diagnostic method, but greater

attention to the aspirating technique and cytological decisions regarding well differentiated HCC is needed.

文 献

- 1) Hirooka, Y., Matsui, T., Kobayashi, Y., Kimura, A., Iitsuka, Y. Evaluation of aspiration biopsy cytology in disease of the liver, gallbladder and pancreas. *Yonago Acta Medica*. 1987; 30: 95~104.
- 2) 広岡保明, 貝原信明. 肝・胆道・膵領域癌における穿刺吸引細胞診の問題点. *KARKINOS* 1993; 6: 409~415.
- 3) Lundquist, A. Fine needle aspiration biopsy for cytodiagnosis of malignant tumor in the liver. *Acta Med. Scand.* 1970; 188: 465~470.
- 4) 及川正道, 石岡国春, 野田明美, 菅原登志子, 佐藤泰, 榛沢清昭・ほか. 高分化型肝細胞癌と肝硬変症の塗抹細胞像の比較検討. *日臨細胞誌* 1985; 24: 403~410.
- 5) 小塚正雄, 蜂矢 仁, 左宗克久, 早瀬妙子, 鈴木孝行, 後藤和夫・ほか. 穿刺吸引細胞診による肝, 胆道, 膵癌の診断. *日臨細胞誌* 1993; 32: 378~385.
- 6) 及川正道, 榛沢清昭, 石岡国春, 野田明美, 菅原登志子, 佐藤 泰・ほか. 肝穿刺細胞診. *日臨細胞誌* 1984; 23: 563~570.
- 7) 清山和昭, 重平正文, 栗林忠信, 古賀和美, 綾部睦夫, 駒田直人. 限局性肝疾患に対する穿刺吸引細胞診の検討. *日臨細胞誌* 1996; 35: 71~76.
- 8) 斉藤美津子, 浅井恵子, 鈴木忠男, 済陽高穂, 秋本伸, 斉藤明子・ほか. 超音波エコー下の吸引細胞診による肝限局性疾患の診断, 78例の成績と細胞像の検討. *日臨細胞誌* 1986; 25: 454~463.
- 9) 杉嶋節夫, 横山俊明, 吉田友子, 鹿毛政義, 神代正道, 入江康司・ほか. 細小肝癌の穿刺吸引細胞診. *日臨細胞誌* 1990; 29: 1~7.
- 10) 林田蓉子, 横山繁生, 松尾 武, 穴見正信. 肝細胞癌の細胞形態学的検討. *日臨細胞誌* 1990; 29: 391~401.
- 11) 山本玲子, 竜田正晴, 野口左内, 春日井博志, 田中幸子, 和田 昭・ほか. 超音波映像下穿刺法による肝細胞癌の細胞診. *日臨細胞誌* 1984; 23: 554~562.
- 12) Sole, M., Calvet, X., Cuberes, T., Maderuelo, F., Bruix, J., Bru, C., et al. Value and limitations of cytologic criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol.* 1993; 37: 309~316.
- 13) 中條 進, 山本正美, 田原栄一. 肝細胞癌における形態計量学的分析. *日本臨床* 1992; 50: 241~245.
- 14) 中野雅行. 高分化型肝細胞癌の画像解析による組織診断核の円形度の有用性について. *肝臓* 1990; 31: 318~323.