— 原 著 —

病理解剖例による肝硬変合併肝癌・肝硬変非合併肝癌の 肝外転移に関する臨床的病理的研究

森田 敏和

日本医科大学第1病理学教室

A clinicopathological study of extrahepatic metastasis in autopsy cases of HCC with or without cirrhosis

Toshikazu Morita

Department of Pathology, Nippon Medical School

Hepatocellular carcinoma (HCC) with or without cirrhosis in autopsy cases were compared clinically and pathologically. Seventy-five patients with HCC were autopsy cases: 51 had cirrhosis and 24 did not. The patients had been admitted between 1976 and 1986 and were studied in regard to age, sex, clinical onset, past history of hepatic disease, concomitant illness, etiologic factors (HB virus, blood transfusion and alcoholic history), cause of death, extrahepatic metastasis, time span between onset and death, size of the liver and spleen, mode of metastasis, tumor size, degree of anaplasia and also cancer cell histology, metastasis in patients who had received a transhepatic arterial embolization (TAE).

Differences were found between the cirrhotic and non-cirrhotic groups with respect to past history of hepatic disease, history of alcoholic abuse and cause of death. Notably in non-cirrhotic HCC, death was due to infection in many cases.

Additionally extrahepatic metastasis was compared with respect to tumor type and degree of anaplasia. The incidence of metastasis was over 5 cm in solitary nodule cases.

Patients with hematogenous metastasis alone were found in many cases to have multiple nodule type tumors in both the cirrhotic and non-cirrhotic groups. The rate of extrahepatic metastasis was high in patients with anaplasia III and IV in both groups, but the incidence of hematogenous metastasis was particularly high in anaplasia I and II in HCC with cirrhosis. Cancer cell histology was not correlated with extrahepatic metastasis. All the patients treated with TAE were shown to have metastasis in the autopsy. However, the patterns of metastasis in these patients were similar to those in patients who did not receive TAE.

Key words: hepatocellular carcinoma, cirrhosis, non-cirrhosis, extrahepatic metastasis

緒 言

肝癌が肝硬変の合併の有無により臨床病理学的にどのような相違があるか、年齢分布、肝癌発見時の症状、肝疾患既往の有無、合併症、背景因子 (hepatitis B ウィルス (HB)・輸血・アルコール)、死因の検討を行い、さらに肝外転移に注目して、肝脾重量、生存期間、肉眼分類、組織分類、細胞異型度分類、経動脈性肝癌塞

栓療法 (transarterial embolization, 以下 TAE と略す) 症例の比較検討を行った。

研究対象および方法

研究の対象とした症例は、1976年 (昭和51年) ~ 1986年 (昭和61年) の間に東京警察病院に入院した肝細胞癌の症例のうち剖検で組織学的に確認し、かつ検討可能な75例を選んだ。標本は H-E 染色, Masson 染色, 鍍銀染色などを用いて、肝硬変合併の有無、癌組織、肝組織に関して検討した。なお、肝硬変は長与・三宅の分類を用いた。肝癌は日本肝癌研究会の外科的

Correspondence to Toshikazu Morita, Departments of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Hospital, 2-10-41 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102, Japan

Table 1 HCC patients according to age, sex and HB virus

age	30 y's		40 y's		50 y's		60 y's		70 y's		80 y's	
	NLC	LC	NLC	LC	NLC	LC	NLC	LC	NLC	LC	NLC	LC
no. of cases	1	0	6	7	6	20	7	17	3	7	1	0
male	1	0	6	7	5	18	7	12	2	3	1	0
female					1	2	0	5	1	4		
HBsAg(+)	1	0	2	5	1	3	2	1				
HBsAb(+)					1	1	1	0	0	2		

NLC: HCC without LC, LC: HCC with LC

事項¹⁾, 病理学的事項¹⁾, 組織分類¹⁾, Edmondson らの細胞異型度分類²⁾を参考にした。また, 血清 HB 抗原抗体反応は R-PHA 法, RIA 法を用いた。

成 績

1. 肝硬変合併の有無

肝細胞癌 75 例の内訳は肝硬変合併肝癌(以下, 硬変肝癌と略す)が 51 例あり, 肝硬変非合併肝癌(以下, 非硬変肝癌と略す)が 24 例であった。

2. 年齢・性

年齢は, 硬変肝癌群は 41~79 歳(平均年齢 59±12 歳)で 40 歳台 7 例, 50 歳台 20 例, 60 歳台 16 例, 70 歳台 7 例であった。非硬変肝癌群は 38~87 歳(平均年齢 58±12 歳)までの分布を示し, 年代別にみると 30 歳台 1 例, 40 歳台 6 例, 50 歳台 6 例, 60 歳台 7 例, 70 歳台 3 例, 80 歳台 1 例であった。性差は, 硬変肝癌群は男性 40 例, 女性 11 例(21.6%), 非硬変肝癌群は男性 22 例, 女性 2 例(8.3%)であった。さらに年代ごとの男女, HBs 抗原抗体系の例数を調べた。まとめて Fig. 1, Table 1 に示す。

3. 肝癌発見時の症状

硬変肝癌の場合は, 肝硬変の外來観察中に発見された症例が多く, 17 例であった。それに対して非硬変肝癌の場合は外來観察されて発見された症例は 1 例で, 他は腹痛(腰痛), 食欲不振, 腹部不快感, 嘔気, 全身倦怠感の症状を示し, 肝臓腫瘍を認めることが多く, 硬変肝癌に比べ腫瘍が進行した症例が多かった。以上をまとめて Table 2 に示す。

4. 合併症, 肝疾患既往の有無

肝疾患の既往の有無を調べてみると, 肝疾患の既往がない症例は硬変肝癌群に 12 例(23.5%)あった。非

Fig. 1 Age distribution of HCC
HCC: Hepatocellular carcinoma, LC: liver cirrhosis

Table 2 Symptoms at onset

HCC with LC			HCC without LC		
1	during LC follow up	17	1	abdominal pain	15
2	abdominal pain	12	2	anorexia	11
3	ascites	11	3	ascites	4
4	variceal bleeding	6		malaise	4
	fever	6	5	weight loss	3
				jaundice	3
			7	fever	2
				flu-like symptoms	2
			9	during hehatitis follow-up	1

硬変肝癌群の場合は 9 例(37.5%)で, 明らかに硬変肝癌群よりも高い頻度を示していた。また, 肝硬変と

Table 3A Concomitant illness

	HCC with LC		HCC without LC	
1	gallbladder stone(+COLD 1)	10	gallbladder stone(+cholecystites 1)	5
2	DM(+CH 5, +LC 1, gall bl. stone 1)	11	DM	3
3	gastric cancer	3	hypertension	2
4	hypertension	2	A.M.I.	2
5	parasite(schisto. japonica)	1	lung cancer	1
6	neurological disease	1	gastric ulcer	1

COLD: chronic obstructive lung disease, bl.: bladder, A.M.I.: acute myocardial infarction, schisto.: schistosomiasis

Table 3B Past history of hepatic disease

	HCC with LC		HCC without LC	
1	LC	23(45%)	chronic hepatitis	10(41.7%)
2	no hepatic disease history	12(23.5%)	no hepatic disease history	9(37.5%)
3	chronic hepatitis	11(22.6%)	acute hepatitis	3(12.5%)
4	acute hepatitis	3(5.9%)	LC	2(8.3%)
5	parasite(schisto. japonica)	1(2%)		
	unclear	1(2%)		

診断されていた例が2例あった。胆嚢結石は硬変肝癌群で11/51(22%), 非硬変肝癌群は5/24(21%)であった。糖尿病は硬変肝癌群で11/51(22%), 非硬変肝癌群は3/24(13%)であり、合併症ではどちらの群も胆嚢結石、糖尿病を認める症例が多かった。まとめて **Table 3A, B** に示す。

5. 患者背景因子 (HB, 輸血歴, アルコールからの検討)

HBsAg 陽性患者は、硬変肝癌群は9/50(1例は不明)で18%, 非硬変肝癌群は6/22(2例は不明)で27.2%であった。測定法はPAHA法で行った。

輸血歴に関しては、カルテ記載の内容より10年以前に輸血を行っている症例を選んだ。10年以前に輸血歴を認める患者は、硬変肝癌群では13/51で25.5%, 非硬変肝癌群では6/24で25%であった。HBsAg 陰性で輸血歴がある患者は、硬変肝癌群では12/50で24%, 非硬変肝癌群では6/22で22.7%であった。輸血歴があり、HBsAg 陽性の患者は硬変肝癌群に1例だけ認め、非硬変肝癌群には認めなかった。

アルコール(卅:1日に3合以上), 輸血歴(-), HBsAg 陰性の患者は硬変肝癌群では9/50で18%, 非硬変肝癌群では1/22で4.5%であった。

アルコール(一~+), 輸血歴(-), HBsAg 陰性の患者は硬変肝癌群では9/50で18%, 非硬変肝癌群で

は8/22で36%と頻度の高い値を示していた。以上をまとめて **Table 4** に示す。

6. 直接死因

直接死因として肝不全死と診断された症例の場合、昏睡か腎不全(腹水を含む)か、あるいはその引き金と考えられる症状を考えて死因の再分析を行った。**Table 5** より硬変肝癌群では食道静脈瘤出血が15例で最も多かった。次には肝癌破裂、腎不全(腹水)の経過をたどって死亡する症例がそれぞれ11例で多かった。ところが、非硬変肝癌群では感染症が7例と最も多く、内訳は肺炎が2例(そのうちの1例は誤飲が原因であった)、胆石症による膿瘍形成が2例、化膿性胆管炎、胆管炎からの急性膵壊死、敗血症が1例ずつであった。死因の2番目は肝癌破裂6例、3番目が消化管出血3例で十二指腸潰瘍または胃潰瘍からの出血であった。以上をまとめて **Table 5** に示す。

7. 肝・脾重量, 入院後の生存期間の比較

硬変肝癌群の肝重量は $1,659 \pm 789$ g で非硬変肝癌群の $1,943 \pm 688$ g に比べ肝重量³⁾は軽く、脾重量は 238 ± 127 g で非硬変肝癌群の 199 ± 101 g に比べ重い、入院後の生存期間^{4,5)}は 3.2 ± 2.8 カ月で非硬変肝癌群の 2.7 ± 2.4 カ月に比べ長い傾向が認められた。

硬変肝癌と非硬変肝癌を転移の有無で検討すると、

Table 4 Metastasis and etiologic factors (HBsAg, blood transfusion, alcohol, HBsAb)

metastasis	LC	no. of cases	HBsAg (+)	B.T. (+)	HBsAg(-) B.T.(+)	AL.(++) HBsAg(-) B.T.(-)	AL.(--+) HBsAg(-) B.T.(-)	HBsAb(+)
-	+	18	2	6	5	2	5	1
	-	10	2	1	1	0	5	1
+	+	33	7	7	7	7	4	2
	-	14	4	5	4	1	3	1
total		75	15	19	17	10	17	5
details of metastasis								
only hema.	+	18	4	2	2	5	3	1
	-	8	2	1	1	0	1	0
only lymph.	+	3	0	2	2	0	1	0
	-	1	0	1	1	0	0	0
mixed & diss.	+	12	3	3	3	2	0	1
	-	5	2	3	2	1	2	1
total		47	11	12	11	8	7	3

AL.: alcohol, B.T.: blood transfusion, only hema.: only hematogenous metastasis, only lymph.: only lymphogenous metastasis, mixed & diss.: mixed and disseminated metastasis

Table 5 Cause of death

	HCC with LC		HCC without LC	
1	variceal bleeding	15(29.4%)	infectious death	7(29.2%)
2	rupture of HCC	11(21.6%)	rupture of HCC	6(25%)
3	ascites・renal failure	11(21.6%)	G-I bleeding	3(12.5%)
4	G-I bleeding	7(13.7%)	ascites・renal failure	2(8.3%)
5	hepatic coma	4(7.8%)	Barrett's ulcer	1(4.2%)
			apoplexy	1(4.2%)

転移ナシは転移アリに比較して肝・脾重量が軽い傾向があり、平均年齢が高い傾向を示していた。また、転移ナシは硬変肝癌群・非硬変肝癌群ともに転移アリに比較して肝重量が軽く、平均年齢が高い傾向があり、入院後の生存期間が短かった。まとめて **Table 6A, B** に示す。

8. 他臓器への遠隔転移

今回の対象症例の肝癌の他臓器転移率は47/75 (62.6%) であった。硬変肝癌群、非硬変肝癌群のそれぞれの肝外転移率は33/51 (64.7%), 14/24 (58.3%) であり、転移ナシはそれぞれ35.3%, 41.7%であった。また、硬変肝癌群、非硬変肝癌群それぞれの血行性転移は28/51 (54.9%), 12/24 (50%) であり、リンパ行性転移は15/51 (29.4%), 9/24 (37.5%) であった。

血行性転移では硬変肝癌群・非硬変肝癌群ともに肺

臓・副腎・骨が上位を占めていた。なお心臓転移には肝静脈より腫瘍血栓が発達して心房内に転移をした症例を含めた。脳神経系統に関しては剖検を許可されない症例が多く統計処理が行えなかった。リンパ行性転移は肝門部、臍頭部、大動脈周囲、縦隔・気管周囲・分岐部が上位を占めていた。Virchow 転移は2例ずつあった。ダニエルへの転移⁶⁾は硬変肝癌群で1例あった。肝臓周囲への播種・浸潤転移は硬変肝癌群では非硬変肝癌群に比べて腹膜転移が多く、横隔膜・胸膜転移を示す症例は非硬変肝癌群のほうが多い傾向があった。

次にそれぞれの肝癌転移の形態を転移ナシの群、血行性転移ノミを示した群、リンパ行性転移ノミを示した群、血行性とリンパ行性の両方に転移を示した混合群、播種性転移を示した群の五つに分けて検討したところ、硬変肝癌群で混合群と播種性転移群の検討において両群に関係して転移を示している症例は8例、混

Table 6A Weight of the liver and spleen, age and duration from admission to death

	liver weight(g)	spleen weight(g)	age	survival rate(months)
HCC with LC	1,659±789	238±127	59±12	3.2±2.8
meta. -	1,178±452	194±92	61±10	3.4±3.2
meta. +	1,893±772	259±130	58±8	3.1±2.6
HCC without LC	1,943±688	199±101	58±12	2.7±2.4
meta. -	1,696±430	218±121	61±11	2.4±2.2
meta. +	2,069±771	191±86	56±12	3.0±2.5

(mean±SD)

Table 6B Weight of the liver and spleen, age and duration from admission to death in patients with metastasis

	LC	no. of cases	liver weight(g)	splenic weight(g)	age	survival rate(months)
meta. +	+	33	1,893±773	259±130	58±8	3.1±2.6
	-	14	2,069±771	191±86	56±12	3.0±2.5
only hema.	+	18	1,871±847	290±159	59±9	3.2±2.7
	-	8	2,155±808	198±93	59±14	4.1±2.5
only lymph.		4	1,295±205	230±46	53±9	1.9±1.3
mixed & diss.	+	12	2,007±725	272±12	57±7	3.5±2.6
	-	5	2,078±723	175±65	51±7	1.4±1.0

(mean±SD)

Only lymphogenous metastasis were counted with a group of LC and non LC.

Table 7A Hematogenous and lymphogenous metastasis

HCC with or without LC					
	hema. meta.	lymph. meta.			
		upward	downward	bidir.	
HCC with LC(51)	28/51(54.9%)	4	5	6	15/51(29.4%)
HCC without LC(24)	12/24(50%)	1	4	4	9/24(37.5%)
Cases of TAE treatment					
HCC with LC(7)	7/7(100%)	1	1	2	4/7(57.1%)
HCC without LC(4)	4/4(100%)	0	0	2	2/4(50%)

hema. meta. : hematogenous metastasis, lymph. meta. : lymphogenous metastasis,
bidir. : bidirection

合群を示す転移は2例、血行性転移ノミと播種性転移は2例あった。また、非硬変肝癌群で混合群と播種性転移の両群に関係して転移を示した症例は4例、混合群を示す転移は1例であった。すなわち、混合群転移を示し、同時に播種性転移も示すような両方の群にオーバーラップする症例が大半であるため、混合群と播種性転移群を混合・播種性転移群としてまとめて一緒の群として扱った。このため、転移ナシの群、血行性ノミに転移した群、リンパ行性ノミに転移した群、混合・播種性転移を示した群の四つに分けて検討した。血行性転移ノミの転移率は、硬変肝癌群、非硬変肝癌

群でそれぞれ35.3%、33.3%。リンパ行性転移ノミの転移率は同じく5.9%、4.2%。混合・播種性転移は同じく23.5%、20.8%であった。硬変肝癌群と非硬変肝癌群の間に有意の差を認めなかった。まとめて **Table 7A, B** に示す。

9. 転移と GOT, GPT, A/G, GOT/GPT 値の比較

硬変肝癌群・非硬変肝癌群の GOT, GPT, A/G, GOT/GPT を比較検討⁷⁾した。データは入院時の値を用いた。転移の有無で比較したが、特に有意の差を認めなかった。まとめて **Table 7C** に示す。

Table 7B Sites of distant metastasis (One patient may have more than one site.)

Hematogenous metastasis		
	HCC with LC	HCC without LC
lung	23(48.9%)	10(28.6%)
bone	8(17.0%)	5(14.3%)
adrenal	6(12.8%)	6(17.1%)
pancreas	3(6.4%)	3(8.6%)
heart	3(6.4%)	4(11.4%)
kidney	2(4.3%)	0(0%)
spleen	1(2.1%)	3(8.6%)
pleura	4(8.5%)	4(11.4%)
total	47	35
Lymphogenous metastasis (lymph node)		
downward		
hepatic hilar	7(16.3%)	4(18.2%)
head of pancreas	7(16.3%)	5(22.7%)
paraaorta	8(18.6%)	2(9.1%)
peritoneum	1(2.3%)	2(9.1%)
retroperito.	4(9.3%)	2(9.1%)
inguinal	0(0%)	1(4.5%)
upward		
mediastinum	10(23.3%)	4(18.2%)
around trachea		
around carina		
neck		
virchow	4(9.3%)	2(9.2%)
axilla	2(4.7%)	0(0%)
total	43	22
Infiltrating and disseminating metastasis		
diaphragm	2(20%)	3(37.5%)
peritoneum	7(70%)	1(12.5%)
gallbladder	0	1(12.5%)
around stomach	1(10%)	3(37.5%)
total	10	8

10. 肉眼分類と転移

原発性肝癌取り扱い規約¹⁾での病理学的事項の肉眼分類は、Eggel の分類²⁾に準拠して三つの型に分けている。また、臨床的事項では、外科切除症例を中心に検討した結果、結節型を単結節型・単結節周囲増殖型・多結節癒合型・多結節型の四つの亜型に分けている。しかし当院で過去の剖検例を調べると詳述されていない症例もあるため、本論文では以下のように分類を行った。すなわち、ここで言う孤立型とは単結節型・単結節周囲増殖型・多結節癒合型の三つを含めたもので、一つの大きさで腫瘍の直径を 5 cm の大きさを境界と

Table 7C GOT, GPT, A/G ratio and GOT/GPT ratio at admission

	GOT	GPT	A/G	GOT/GPT
HCC with LC	118±119	49±37	0.92±0.3	2.43±1.4
meta. -	100±134	41±36	0.92±0.34	2.22±1.2
meta. +	124±110	53±36	0.89±0.27	3.05±2.5
HCC without LC	111±54	62±45	0.94±0.3	2.29±1.2
meta. -	112±44	57±21	1.07±0.4	2.12±0.8
meta. +	102±55	68±56	0.89±0.3	2.24±1.4

(mean±SD)

してそれ以上とそれ以下に分けた。また、多結節型は肝癌結節の肝内への散布状態から大小の判断のできる大小型と、大小の判断が難しく大きさが比較的均等と判断のできるタイプを均等型として分類を試みた。他に直径 1 cm 前後の小癌結節が互いに癒合することなく肝全体に散布されたようにみえるものをび漫型とし、さらに肉眼的に癌部と非癌部との境界が不明瞭なものを塊状型とした。以上をまとめて表した結果が Table 8 である。

また、肝癌転移の形態について転移ノミの群、血行性転移ノミの群、リンパ行性転移ノミの群、混合・播種性転移を示した群の四つと肉眼分類とを比較した。孤立型の転移率は 7/29 (24.1%) であった。非硬変肝癌群では 5 cm 以上の転移率は 3/8 (37.5%) であったが、硬変肝癌群では 3/5 (60%) であった。多結節型は 27/42 (64.3%) であった。び漫型は硬変肝癌例だけであったが 10/11 (90.9%) であった。塊状型では 3 例すべてで転移していて、転移の形態は、混合・播種性転移をしていた。血行性転移ノミでは、多結節型の均等型は硬変肝癌群では 4/11 (36.4%)、非硬変肝癌群では 5/8 (62.5%) を認めた。び漫型では血行性転移ノミが転移アリの 10 例のうち 8 例を占めていた。多結節型の大小型の混合・播種性転移の転移は硬変肝癌群では 6/18 (33.3%) であったが、10 例の転移アリではうち 6 例 (60%) を占めていた。リンパ行性転移ノミは症例が 4 例と少なかったが硬変肝癌群の多結節型で認められた。

11. 癌部組織像と転移

癌部組織像の 5 種類³⁾の検討を行った。硬変肝癌群は索状型 37/51 例(73%)、偽腺管型 1 例、充実型 1 例、硬化型 1 例、索状+偽腺管型 4 例、索状+充実型 1 例であった。

Table 8 Gross tumor type and metastasis

metastasis	LC	no. of cases	soli. type		multi. type		dif. type	mass. type
			5 cm >	5 cm <	larg. & smal.	uniform.		
—	+	18	4	2	8	3	1	0
	—	10	1	5	3	1	0	0
	+	33	1	3	10	8	10	1
	—	14	0	3	2	7	0	2
total		75	6	13	23	19	11	3
details of metastasis								
only hema.	+	18	1	2	3	4	8	0
	—	8	0	2	1	5	0	0
only lymph.	+	3	0	0	1	2	0	0
	—	1	0	1	0	0	0	0
mixed & diss.	+	12	0	1	6	2	2	1
	—	5	0	0	1	2	0	2
total		47	1	6	12	15	10	3

soli. type : solitary nodular type, multi. type : multinodular type, dif. type : diffuse type, mass. type : massive type, larg. & smal. : large and small type, uniform. : uniform type
 — : absence, + : presence

Table 9 Cancer cell histology and metastasis

metastasis	LC	no. of cases	trabe.	trabe. comp.	comp.	trabe. pseudo.	etc.
—	+	18	14	1	2	1	0
	—	10	6	0	1	2	1(pseudo.)
	+	33	24	2	2	2	2
	—	14	9	1	2	1	1
total		75	53	4	9	6	4
details of metastasis							
only hema.	+	18	13	2	0	1	1
	—	8	7	0	0	0	1
only lymph.	+	3	3	0	0	0	0
	—	1	0	0	1	0	0
mixed & diss.	+	12	8	0	2	1	1
	—	5	2	1	1	1	0
total		47	33	3	4	3	3

trabe. : trabecular type, comp. : compact type, pseudo. : pseudoglandular type

非硬変肝癌群は索状型 14/24 例(58%), 偽腺管型 1 例, 充実型 3 例, 索状+偽腺管型 3 例, 索状+充実型 1 例, 充実+偽腺管型 1 例, 索状+偽腺管+充実型 1 例であった。まとめて **Table 9** に示す。

12. 細胞異型度分類と転移

細胞異型度分類に関しては, Edmondson らの分類²⁾に準拠した。硬変肝癌群 51 例での内訳は細胞異型度の I・II が 33 例 (61%), II~III は 9 例 (18%), III・IV が 9 例 (18%) であった。非硬変肝癌群 24 例では細胞異型度 I・II は 8 例 (33%), II~III 3 例 (13%), III・

IVは13例(54%)であった。転移アリの症例を検討すると、硬変肝癌群の転移を示した33例のうち細胞異型度I・IIの転移は17例で、転移率は17/(16+17)例(52%)であった。細胞異型度III・IVは8例で転移率8/(1+8)例(89%)であった。非硬変肝癌群の転移を示した14例のうち細胞異型度I・IIは4例で転移率4/(4+4)例(50%)であった。細胞異型度III・IVは9例で転移率は9/(9+4)例(69%)であった。

さらに転移で血行性転移ノミを示した17例では、硬

変肝癌群で細胞異型度I・IIは10例、10/17(59%)を占めていた。細胞異型度III・IVは5例、5/8(63%)であった。非硬変肝癌群でI・IIは3例、3/4(75%)を占めていた。細胞異型度III・IVは4例、4/9(44%)であった。リンパ行性転移ノミの硬変肝癌群で細胞異型度I・IIは3例、細胞異型度III・IVは0であった。非硬変肝癌群で細胞異型度I・IIは1例、細胞異型度III・IVは0であった。混合・播種性転移の硬変肝癌群では細胞異型度I・IIは4例、4/17(24%)、細胞異型度III・IVは3例、3/8(38%)であった。非硬変肝癌群では細胞異型度I・IIは0、細胞異型度III・IVは5例、5/9(56%)であった。以上をまとめてTable 10に示す。

Table 10 Degree of anaplasia according to Edmondson et al.²⁾ and metastasis

metastasis	LC	no. of cases	I・II	II～III	III・IV
—	+	18	16	1	1
	—	10	4	2	4
+	+	33	17	8	8
	—	14	4	1	9
total		75	41	12	22
details of metastasis					
only hema.	+	18	10	3	5
	—	8	3	1	4
only lymph.	+	3	3	0	0
	—	1	1	0	0
mixed & diss.	+	12	4	5	3
	—	5	0	0	5
total		47	21	9	17

13. 経動脈性肝癌塞栓療法(TAE)施行症例の硬変肝癌・非硬変肝癌での転移の検討

肝癌に経動脈塞栓術(TAE)を施行し、剖検のできた症例が11例あり、内訳は硬変肝癌7例、非硬変肝癌4例であった。剖検時には、すべての症例で転移を示していた。TAE施行後の生存期間は硬変肝癌群、非硬変肝癌群でそれぞれ平均10.3カ月、4.6カ月であった。これらに関して肉眼分類、細胞異型度から転移の形態を分析した。以上をまとめてTable 11A, Bに示す。

Table 11A Gross tumor type and metastasis in post-TAE patients

metastasis	LC	no. of cases	soli. type		multi. type		dif. type	mass. type
			5 cm >	5 cm <	larg. & smal.	uniform.		
only hema.	+	3	0	0	1	1	1	0
	—	2	0	0	1	1	0	0
mixed & diss.	+	4	1	0	1	1	1	0
	—	2	0	0	1	0	0	1
total		11	1	0	4	3	2	1

Table 11B Degree of anaplasia and metastasis in post-TAE patients

metastasis	LC	no. of cases	I・II	II～III	III・IV
only hema.	+	3	2	0	1
	—	2	1	0	1
mixed & diss.	+	4	2	2	0
	—	2	0	0	2
total		11	5	2	4

考 察

1. 肝癌発生の好発年齢・性・背景因子 (HBsAg・アルコール・輸血・HBsAb)

日本における肝癌の好発年代は諸家の報告⁸⁻¹⁰⁾では50歳から60歳に集中している。平均年齢も58歳から60歳に集中している。われわれの平均年齢の検討では、硬変肝癌群は59±12歳、非硬変肝癌群では58±12歳であった。両者の年齢には差が認められなかった。しかし硬変肝癌、非硬変肝癌を年代ごとに統計をとると、硬変肝癌群では50歳台にピークを示すグラフを示すが、非硬変肝癌群では年代ごとの分布が比較的均等な形を示し、森⁸⁾、Miyaji¹⁰⁾の報告と同じ傾向を示した。

男女別で検討すると女性には60～70歳の高齢発症が多い傾向にあり、発症時の年齢は硬変肝癌群では平均66.9歳、非硬変肝癌群では65歳であった。男性の発症時の平均年齢は硬変肝癌群56歳、非硬変肝癌群57歳であった。なぜ発症時の年齢に男女差があるのか本研究では検索を行っていないため不明である。

HBsAg陽性患者は、硬変肝癌群では50例中(1例は不明)9例で18%、非硬変肝癌群では24例中6例で25%、40歳台に占める割合が13例中に7例と多く、特に硬変肝癌群では7例中5例であった。このHBsAg陽性患者の平均年齢は硬変肝癌群は50.1歳、非硬変肝癌群は50.5歳で、肝癌発症の平均年齢に比べ約10歳若年であった。諸家の報告¹¹⁻¹⁴⁾を参考にすると、HBsAg陽性患者は一般に6～10歳ぐらい若く発症するといわれており、われわれの症例も同様の傾向を示していた。

輸血を10年以上前に受けた患者は、硬変肝癌群では51例中13例、25%、非硬変肝癌群では24例中6例、25%であった。輸血を受けた群の入院時の平均年齢は硬変肝癌群で63.6歳、非硬変肝癌群で54歳であった。輸血を受けたHBsAg陰性患者の入院時の平均年齢は、硬変肝癌群では62.3歳、非硬変肝癌群では56.2歳であった。この輸血後発症した硬変肝癌群と非硬変肝癌群での年齢差の原因は本研究では検索を行っていないため不明である。ただしHBsAg陰性患者は、HBsAg陽性患者に比べ明らかに晩発発症であった。

アルコール飲酒歴は成人以後に1日平均して3合以上飲んでいると観察された患者を対象に統計処理を行った¹⁵⁾。アルコール(卅)輸血(一)HBsAg陰性患者群の硬変肝癌群は18%、非硬変肝癌群は4%で入院

時平均年齢は硬変肝癌群55.9歳、非硬変肝癌群56歳であった。非硬変肝癌群でのアルコールとの関係は硬変肝癌群に比べ有意に低かった。

またアルコールを時々飲み平均1日1合以下と考えられる患者を検討した。アルコール(一～十)輸血(一)HBsAg陰性患者群は硬変肝癌群では18%、非硬変肝癌群では36%で、入院時の平均年齢は硬変肝癌群が65.3歳、非硬変肝癌群が65.1歳であった。いずれも平均年齢は高かった。特に非硬変肝癌群の占める例数の割合は高かった。また、肝癌の発症に関して非硬変肝癌群には原因不明が多かった^{16,17)}。

以上よりアルコール多飲者では硬変肝癌群のほうが非硬変肝癌群より有意に多かった。入院時の平均年齢は55～56歳とはほぼ同じであった。しかしアルコールを余り飲まない患者群では非硬変肝癌のほうが硬変肝癌より多い割合を示し、発症時の平均年齢は65歳ぐらいで、アルコール多飲者より年齢は10歳ぐらい高齢であった。アルコールが肝癌のイニシエーターかプロモーターかは問題のあるところである¹⁸⁾。イニシエーターとして染色体への変化¹⁸⁾、DNAの異常¹⁸⁾、フリーラジカルの生成¹⁸⁾の問題が異常細胞を生み出す可能性を含むと考えられている。プロモーターとしては、P-450を含むマイクロゾームで代謝されることで酵素誘導を起こし、他の癌発現化学物質(アフラトキシン)との関連などで癌を発現しやすくすると推測されている¹⁹⁻²¹⁾。しかし肝硬変そのものが肝癌を起こす危険因子でもあるので、直接アルコールと癌との因果関係を証明するのは困難である。剖検例より統計的にアルコール肝障害から肝癌の発症を述べた報告²²⁾があるが、これに反論するような結果¹⁸⁾もある。しかしわれわれの検討では明らかにアルコール多飲者のほうに硬変肝癌の多いこと、また発症時の平均年齢がアルコールを余り飲まない肝癌患者より若年であることより、アルコールが肝細胞障害を促進して肝癌の発症に関係していることは十分に考えられた。

HBsAb陽性患者は硬変肝癌群では3/51(5.9%)、非硬変肝癌群では2/22(9.0%)で、発症時の平均年齢は硬変肝癌群68.3歳、非硬変肝癌群61歳であり、HBsAg陽性の肝癌患者に比べ有意に発症が遅かった。

2. 肝癌の肝疾患既往の有無・初発症状・入院後生存期間・検査所見

今回の対象の硬変肝癌患者では過去に76.5%と高

い割合で肝疾患の指摘を受けており、また肝癌の発見が肝硬変の観察中に指摘されることが多い^{23,24)}ことから、外来治療を継続している患者に多い。非硬変肝癌群では肝疾患既往歴は62.5%とやや低く、外来での継続した経過観察患者は少ないようである²⁵⁾。入院後の生存期間が非硬変肝癌群は硬変肝癌群と比較して短かい。これは外来に具合が悪くなって来院し、肝癌が進行した状態でみつかることと関係がある。非硬変肝癌群は細胞異型度が未分化なものが多い印象であるが、生存期間とのかかわりは判断できなかった。

検査所見では入院時のGOT・GPT・A/G・GOT/GPT値を比較したが硬変肝癌群と非硬変肝癌群に大きな相違は認めなかった。この検査で硬変肝癌か非硬変肝癌かの判断も困難であった。

3. 肝癌の合併症と直接死因

直接死因としてなるべく肝不全の診断を避けて統計処理を試みた。実際には、昏睡・腎不全（腹水）・食道静脈瘤出血は最終的に互に関連して死因に結びつく印象があった。硬変肝癌群、非硬変肝癌群に共通した因子は肝癌破裂・消化管出血である。昏睡・腹水はやや少なかった。なお消化管出血は硬変肝癌群と非硬変肝癌群とでは異なり、硬変肝癌群では食道静脈瘤出血、非硬変肝癌群では胃・十二指腸よりの出血であった。最近の食道静脈瘤硬化術の導入後、食道静脈瘤出血が死因となることが少なくなっているようである。死因として特に硬変肝癌群と非硬変肝癌群の間で相違の大きいのは感染症死である。この感染症の内訳は硬変肝癌群では肺炎2例（誤飲が原因と考えられる）、非硬変肝癌群では肺炎2例（1例は誤飲）、胆石症における膿瘍形成2例、化膿性胆管炎1例、敗血症1例、胆石による急性臍壊死1例で、胆石と関連している症例が4例であった。

一般に肝硬変での胆石は色素性結石に分類されるものが多く、胆石胆嚢炎を起こすことが少なく、死因に結びつくことが少ないのが普通であるといわれており、検討した硬変肝癌群でもそのような傾向であった。しかし、非硬変肝癌では胆石が感染症の誘因となり、死因と結びつくようであり、注意が必要である。これは胆石の性状が肝硬変のそれと異なっているのかもしれないが、われわれはその性状の違いを調べることはできなかった。

肝癌破裂に関して村上ら²⁶⁾は糖尿病合併肝癌患者は7例中5例（71%）、非糖尿病合併肝癌患者は12例中

2例（17%）で、糖尿病合併肝癌患者の肝癌破裂の頻度の高いことを報告している。われわれの検討では糖尿病合併患者は14例中3例（21%）で、非糖尿病合併肝癌患者は61例中14例（23%）であった。また、肝癌破裂症例の肉眼型の検討では多結節型の大小型が12例、孤立型3例、多結節型の均等型が1例、び漫型が1例であり、多結節型の大小型が多い傾向であった。出血個所では肝皮膜直下の大結節や転移性小結節からの出血が比較的多くみられ、腫瘍の存在部位とも関連があるようである。なお組織学的にはEdmondsonらの分類²⁾で硬変肝癌群は分化型（I・II）が9例、未分化型（III・IV）が2例であった。非硬変肝癌群は分化型が2例、未分化型が4例であった。組織型からは特に未分化型に肝癌破裂が多いということは言えなかった。

肝疾患の合併症は、胆嚢結石と糖尿病が多く、小坂ら²⁷⁾は胆石症は慢性肝炎で16.7%、肝硬変で25.4%にみられ、耐糖能異常は肝硬変の70～90%に認め、その50%が糖尿病型であると報告している。われわれの検討では、胆嚢結石は硬変肝癌群では11/51（22%）、非硬変肝癌群で5/24（21%）を示し、糖尿病は硬変肝癌群で11/51（22%）、非硬変肝癌群で3/24（13%）に認めた。そして、非硬変肝癌群の感染症が胆嚢結石と重大な関係があり、注意する必要がある。

4. 肝癌の他臓器遠隔転移

肝癌の遠隔転移の報告は、わが国では森⁸⁾、荒木ら⁹⁾、Miyaji¹⁰⁾、山口²⁸⁾、日高²⁹⁾が行っており、64～74%と報告者により差が認められ、われわれの検索では47/75（63%）であった。硬変肝癌と非硬変肝癌に分けた場合では、森⁸⁾、日高²⁹⁾は非硬変肝癌に転移率が高いと報告している。Peters³⁰⁾は硬変肝癌は転移が進行する前に肝不全で死亡するので転移が少ないと述べている。われわれは硬変肝癌に高い傾向を認めたが統計学的には有意差を認めなかった。しかし、後で述べるがTAE症例ではすべてに転移を認めていたので、生存の長さや転移率との間には関係があるように思われた。

さらに血行性転移とリンパ行性転移に分けて検討すると、森⁸⁾、吉岡³¹⁾は血行性転移は硬変肝癌に多く、リンパ行性転移は非硬変肝癌に多いと報告しており、日高²⁹⁾は両経路とも非硬変肝癌に多いと報告している。われわれは森、吉岡と同様な結果であったが有意差は認められなかった。これについて吉岡³¹⁾は、硬変肝癌で

は肝の毛細リンパ管に閉塞が生じているので、リンパ管侵襲が起これにくいためと説明しており、血行性転移に関して奥平⁶⁾は硬変肝癌の再生結節が門脈、静脈系の潰れを引き起こし転移に影響を与えていると説明している。

遠隔転移は、血行性転移では肺・骨・副腎が多く、リンパ行性転移では下行性には肝門部・膵頭部・大動脈周囲、上行性には縦隔・気管周囲・分岐部に多かった^{1,28,32)}。硬変肝癌と非硬変肝癌では同じような傾向であった。しかし例外的に血行性転移で心臓と脾臓に非硬変肝癌が、リンパ行性転移で大動脈周囲に硬変肝癌が多い傾向があった。Peters³⁰⁾は非硬変肝癌に硬変肝癌より心臓、脾臓に転移の多いことを報告しているが、Nakashima ら³³⁾は差のないことを述べている。さらに血行性転移ノミの群とリンパ行性転移ノミの群に分けて検討した。血行性転移ノミの群は硬変肝癌群 35%、非硬変肝癌群 33%であり、リンパ行性転移ノミの群は 6%、4%であり、両者に差は認めなかった。三好ら³⁴⁾の検討ではリンパ行性転移ノミの群は硬変肝癌 6%、非硬変肝癌 0%で、他の症例は血行性転移と併存している症例の多いことを述べている。また、リンパ行性転移で上行性・下行性・両行性を検討すると、硬変肝癌群で上行性か下行性を示す一方性の割合が 60%とやや高い傾向にあったが、非硬変肝癌群では上行性・下行性を示す割合が両行性と差を認めなかった。三好ら³⁴⁾は硬変肝癌は一方性転移の傾向を、非硬変肝癌では両行性転移の多いことを指摘して、硬変肝癌の肝の線維化でリンパ管の潰れが起きるため側副リンパ流の形成の片寄りが起きて転移の差が生じると述べている。

6. 肝癌の肉眼分類と転移

非硬変肝癌の孤立型の 5 cm 以上の症例が 8 例あり、そのうち転移ナシが 5 例あった。5 cm 以下は 1 例あったが転移ナシであった。すなわち非硬変肝癌群では比較的腫瘍が大きく成長しても転移を示さない症例が多かった。これに対して硬変肝癌の 5 cm 以下は 5 例あり、そのうち転移ナシが 4 例であった。そして多結節型の大小型に転移の多い傾向があるのは、孤立して 5 cm 以上成長する前に肝内転移を起こすことが予想される。

しかし孤立型では硬変肝癌・非硬変肝癌ともに肝外転移の頻度は低いようである。硬変肝癌では 5 cm 以上だと転移の頻度は高く、非硬変肝癌では転移が起こ

らないことが多いようである。多結節型では硬変肝癌で大小型より均等型に血行性転移ノミ・リンパ行性転移ノミの転移の傾向が多いが、混合・播種性転移群では大小型に転移の傾向があった。非硬変肝癌では大小型より均等型のほうに転移が多く、特に血行性転移を示しやすい傾向であった。び漫型では、硬変肝癌では血行性転移を示すことが多かった。塊状型では硬変肝癌・非硬変肝癌のすべてが転移しており、混合・播種性転移を示していた。

7. 肝癌の組織分類と転移

硬変肝癌群の索状型は 75%、非硬変肝癌群は 63%であり、索状型の転移は 47%、38%である。非硬変肝癌群より硬変肝癌群の索状型に転移の高い傾向があった。転移の傾向は硬変肝癌・非硬変肝癌で血行性ノミを示す転移がやや多いようであった。また、非硬変肝癌群は硬変肝癌群に比べ肝癌組織型が変化に富んで広範であるが、転移の比較では際立った特徴はなかった。また、索状型以外の組織型の症例が少ないので硬変肝癌群と非硬変肝癌群の転移の差の特徴は十分に検索できなかった。

8. 肝癌の細胞異型度分類と転移

硬変肝癌群では細胞異型度 I・II が 61%で III・IV は 18%であった。非硬変肝癌群では細胞異型度 I・II は 33%で III・IV が 54%であった。非硬変肝癌群のほうが細胞異型度で未分化な細胞異型を示す症例が多かった。転移の症例を調べると、硬変肝癌群の細胞異型度 I・II の転移率は 17/33 (53%) で細胞異型度 III・IV の転移率 8/9 (89%) であった。非硬変肝癌群は I・II では 4/8 (50%) で III・IV では 9/13 (69%) であった。硬変肝癌で未分化な癌細胞をもつほうが転移率が高かった。すなわち硬変肝癌では細胞異型度 I・II の出現率が高いが、III・IV が出現するとほとんど転移を認める。非硬変肝癌では細胞異型度 III・IV の出現率が高いが、転移は硬変肝癌に比べて若干低く、分化型・未分化型で転移の差を認めにくかった。次に硬変肝癌・非硬変肝癌の転移アリの内訳を検討した。硬変肝癌群で血行性転移ノミと混合・播種性転移の割合は血行性転移ノミで細胞異型度 I・II の転移を III・IV と比べると 10/15 (67%) : 4/7 (57%)、しかし非硬変肝癌群では 3/7 (43%) : 0/5 (0%) であり、細胞異型度 III・IV を示す場合は Table 10 より混合・播種性転移を示すことが分かる。リンパ行性転移ノミに関しては症例数

が少ないが、検討すると、硬変肝癌と非硬変肝癌の両方とも分化型で転移が認められ、未分化型で認められなかった。血行性転移ノミでは、細胞異型度で分化型より未分化型が転移率は高く、転移傾向の内訳では硬変肝癌群が多く、非硬変肝癌群とは異なる傾向があった。

硬変肝癌群には分化型を示す症例が多く、非硬変肝癌群は未分化型を示す症例が多かった。そして硬変肝癌群も非硬変肝癌群も細胞異型度Ⅲ・Ⅳのほうが一般に転移の傾向が強い。細胞異型度Ⅰ・Ⅱでは硬変肝癌は血行性転移ノミの頻度が高かった。混合・播種性転移を示す非硬変肝癌は細胞異型度Ⅲ・Ⅳのことが多かった。リンパ行性転移ノミを示す場合は細胞異型度Ⅰ・Ⅱのことが多かった。

9. 経動脈性肝癌塞栓療法 (TAE) の施行と転移の関連性

剖検を行った TAE 施行症例の硬変肝癌群・非硬変肝癌群の全例に転移を認めた。TAE 施行後の生存期間では非硬変肝癌群は平均 4.6 カ月と硬変肝癌群の平均 10.3 カ月に比べ短かった。非硬変肝癌群では大きな進行した癌の状態で見付かるためと考えられる。転移は血行性転移ノミは 5 例、混合・播種性転移は 6 例であった。リンパ行性転移ノミの症例は認めなかった。

硬変肝癌群・非硬変肝癌群の発症時の平均年齢・肝・脾重量はそれぞれが 59 歳と 51 歳、1,816 g と 2,623 g、352 g と 131 g であった。遠隔転移の傾向は TAE を行っていない症例と同様の傾向である。硬変肝癌・非硬変肝癌での肉眼分類、細胞異型性、組織型の転移に関しての比較を行った。肉眼分類で、硬変肝癌群と非硬変肝癌群との転移の傾向に差を認めにくく、ともに多結節型の症例が多かった。細胞異型度では、硬変肝癌群では細胞異型度Ⅰ・Ⅱ、非硬変肝癌群では細胞異型度Ⅲ・Ⅳが転移を示していた。症例は少ないが TAE を行っていない症例と同様な傾向であるように思われた。

結 論

1) 硬変肝癌群・非硬変肝癌群の発症時の平均年齢では差を認めなかった。しかし年代ごとの分布では硬変肝癌群は 50 歳台がピークの山型を示し、非硬変肝癌群では比較的均等な山型を示した。

2) HBsAg, アルコール, 輸血, HBsAb, 男女差の比較検討では、肝癌が HBsAg 陽性患者では発症時の

平均年齢が 50 歳で、HBsAg 陰性患者より 10 歳若く発症した。輸血を受けた群の非硬変肝癌群は硬変肝癌群患者より若年発症であった。アルコールを少ししか飲まない患者は硬変肝癌群に比べ非硬変肝癌群により多く、アルコール多飲者に比べ発症年齢が遅かった。アルコール多飲者に硬変肝癌症例が多かった。HBsAb 陽性患者は HBsAg 陽性患者より晩発発症であり、男性より女性のほうがより晩発発症であった。

3) 肝疾患の既往歴を示す割合は硬変肝癌群と比べ非硬変肝癌群は低率であり、より進行した癌で見付かる傾向にあった。

4) 死因では硬変肝癌群に比べ非硬変肝癌群に感染症で死亡する率が高かった。特に胆嚢結石と関連する感染症が多かった。

5) 非硬変肝癌群は硬変肝癌群より肝外転移率が低かった。また、血行性転移率も非硬変肝癌群のほうが低かった。しかし血行性転移ノミ、リンパ行性転移ノミでは差がなかった。肝外転移臓器では、硬変肝癌群・非硬変肝癌群は同様の傾向があったが、心臓転移、脾転移は非硬変肝癌群に多かった。リンパ行性転移では非硬変肝癌群が硬変肝癌群に比べ上行性転移が少なかった。

6) 血行性転移ノミ、リンパ行性転移ノミと分けて発症後の生存期間を比べると、リンパ行性転移ノミの群は、生存期間が短かった。また、非硬変肝癌の混合・播種性転移の群は若年発症で、生存期間が短かった。

7) 肉眼型による転移形式の検討において孤立型で腫瘍の直径 5 cm 以上発育例でも転移を認めない非硬変肝癌の症例の割合が多かった。硬変肝癌・非硬変肝癌群の多結節型の均等型では血行性転移ノミが多かった。大小型では混合・播種性転移を示すことが硬変肝癌に多かった。び漫型を示す硬変肝癌は血行性転移ノミを示すことが多かった。塊状型では、すべての症例が転移しており、混合・播種性転移を示していた。

8) 細胞異型度と転移形式での検討では、硬変肝癌群・非硬変肝癌群とも細胞異型度Ⅲ、Ⅳで転移率が高くなるが、硬変肝癌群は細胞異型度Ⅰ、Ⅱでも血行性転移が多かった。非硬変肝癌群では細胞異型度Ⅲ、Ⅳで混合・播種性転移を示す症例が多かった。

9) TAE 療法症例の剖検例のすべての症例で転移を示していた。しかし硬変肝癌群・非硬変肝癌群での遠隔転移、転移様式での比較では TAE を行っていない症例と同様の傾向であった。

稿を終わるにあたり、御指導をいただいた日本医科大学第1病理学教室主任教授馬杉洋三先生および日本医科大学付属病院病理部部長鈴木恒道先生に心から感謝いたします。また多大な御協力をいただいた東京警察病院病理検査室各位に深く謝意を表します。

なお、本論文の要旨は第23回日本成人病学会(1988年1月、東京)において発表した。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査 第8報。肝臓, 29, 1619~1626, 1988.
- 2) Edmondson, H.A. and Steiner, P.E.: Primary carcinoma of the liver. *Cancer*, 7, 462~503, 1954.
- 3) Kishi, K., Sikata, T., Hirohashi, S., Hasegawa, H., Yamazaki, S. and Makuuchi, M.: Hepatocellular carcinoma; A clinical and pathologic analysis of 57 hepatectomy cases. *Cancer*, 51, 542~549, 1983.
- 4) Okuda, K., Ohtsuki, T., Obata, H., Tomimatsu, M., Okazaki, N., Hasegawa, H., Nakajima, Y. and Ohnishi, K.: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment; Study of 850 patients. *Cancer*, 56, 918~928, 1985.
- 5) Okuda, K., Nakashima, T., Sakamoto, K., Ikari, T., Hidaka, H., Kubo, Y., Sakuma, K., Motoike, Y., Okuda, H. and Obata, H.: Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic livers; A comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers. *Cancer*, 49, 450~455, 1982.
- 6) 奥平雅彦：肝の血管構造。最新医, 20, 254~258, 1965.
- 7) Lin, D.Y., Liaw, Y.-F., Chu, C.M., Chang-Chien, C.S., Wu, C.S., Chen, P.C. and Sheen, I.S.: Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients; A laparoscopic study of 92 cases in Taiwan. *Cancer*, 54, 1466~1468, 1984.
- 8) 森亘：ヘパトームの転移に関する研究。日病理会誌, 45, 224~236, 1956.
- 9) 荒木嘉隆, 宮崎達男：原発性肝癌：日本人肝癌の臨床統計的研究。日臨, 32, 2231~2262, 1974.
- 10) Miyaji, T.: Association of hepatocellular carcinoma with cirrhosis among autopsy cases in Japan during 14 years from 1958 to 1971. "Cancer in Asia" (Hirayama, T. ed.), p.128~149, Univ. Park Press, Baltimore, 1976.
- 11) Akagi, G., Furuya, K. and Otuka, H.: Hepatitis B antigen in the liver in hepatocellular carcinoma in Shikoku, Japan. *Cancer*, 49, 678~682, 1982.
- 12) 大島明, 津熊秀明, 日山興彦, 藤本伊三郎, 河田肇, 山野孟, 田中正好：HBs抗原陽性献血者からの肝癌発生。肝臓, 25, 866~873, 1984.
- 13) 倉井清彦, 飯野四郎, 田中直見, 中山利文, 宮崎純, 遠藤康夫, 織田敏次, 鈴木宏, 三田村圭二：HBs抗原陰性肝細胞癌に関する臨床的検討。肝臓, 23, 50~55, 1982.
- 14) 平野寛：肝癌におけるB型肝炎ウイルス関連抗原抗体系の意義。臨病理, 15, 758~763, 1982.
- 15) 市田文弘, 曾我憲二：肝硬変と肝細胞癌：最近の知見。消外, 8, 1837~1840, 1985.
- 16) Okuda, K.: Hepatocarcinogenesis associated with liver cirrhosis. "Cirrhosis of the Liver" (Tygstrup, N. and Orlandi, F. eds.), p.105~119, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1987.
- 17) Kew, M.C.: Hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis; A comparison in Southern African blacks. *Gastroenterology*, 97, 136~139, 1989.
- 18) MacSween, R.N.M.: Alcohol and cancer. *Br. Med. Bull.*, 38, 30~31, 1982.
- 19) 石井邦英：常習飲酒家における肝障害の検討。肝臓, 28, 43~52, 1987.
- 20) Bassendine, M.F.: Alcohol; A major risk factor for hepatocellular carcinoma? *J. Hepatol.*, 2, 513~519, 1986.
- 21) Tamburro, C.H. and Lee, H.-M.: Primary hepatic cancer in alcoholics. *Clin. Gastroenterol.*, 10, 458~477, 1981.
- 22) Lieber, C.S., Seitz, H.K., Garro, A.J. and Wörner, T.M.: Alcohol-related diseases and carcinogenesis. *Cancer Res.*, 39, 2863~2886, 1979.
- 23) 池田健次, 熊田博光, 荒瀬康司, 中村郁夫, 野澤靖美, 吉場朗, 海上雅光：肝硬変非合併肝細胞癌の検討；特に、早期発見の問題について。肝臓, 27, 1424~1429, 1986.
- 24) Kew, M.C. and Hopper, H.: Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Semin. Liver Dis.*, 4, 136~146, 1984.
- 25) Nagasue, N., Yukaya, H., Hamada, T., Hirose, S., Kanashima, R. and Inokuchi, K.: The natural history of hepatocellular carcinoma; A study of 100 untreated cases. *Cancer*, 54, 1461~1465, 1984.
- 26) 村上透, 奥淳治, 川瀬建夫, 平野正憲, 杉本恒明：肝細胞癌を伴った糖尿病症例の考察。内科, 59, 954~957, 1987.
- 27) 小坂義種, 為田彰彦：肝硬変患者の管理。"肝硬変と肝腫瘍：集学的診療をめざして" (水戸迪郎, 瀧野辰郎 編), p.58~70, 医学書院, 東京, 1984.
- 28) 山口龍介：原発性肝癌の病理形態学的研究。肝細胞癌の転移について。久留米医会誌, 41, 947~969, 1978.
- 29) 日高久光：原発性肝癌の病理形態学的研究；肝硬変病を伴わない肝細胞癌について。肝臓, 21, 754~763, 1980.
- 30) Peters, R.L.: Chapter 8, Pathology of hepatocellular carcinoma. "Hepatocellular Carcinoma" (Okuda, K. and Peters, R.L. eds.), John Wiley & Sons, New York, 1976.
- 31) 吉岡正和：肝細胞癌のリンパ節転移とその特徴；胆管細胞癌を対照とした日本病理剖検輯報の集計。肝臓, 26, 1034~1038, 1985.
- 32) 中西昌美, 佐野秀一, 北野明宣, 石黒敏史, 葛西洋一：原発性肝癌の転移に関する臨床的病理学的研究。日消外会誌, 17, 1532~1536, 1984.
- 33) Nakashima, T., Okuda, K., Kojiro, M., Jimi, A., Yamaguchi, R., Sakamoto, K. and Ikari, T.: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan; 232 consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer*, 51, 863~877, 1983.
- 34) 三好康雄, 今岡真義, 佐々木洋, 柴田高, 石川治, 大東弘明, 岩永剛, 石黒信吾, 和田昭：剖検例からみた肝細胞癌におけるリンパ節転移の検討；肝硬変合併の有無による比較。肝臓, 29, 341~345, 1988.

(受付：1990年1月6日)