<特集>

1. 早期肝細胞癌（肝癌）と前癌病変の病理

中島 収^{1)*} 谷川 健¹⁾ 秋葉 純¹⁾ 小笠原幸子¹⁾ 鹿毛 政義¹⁾
 神代 正道¹⁾ 安永 昌史²⁾ 奥田 康司²⁾ 木下 壽文²⁾ 黒松 亮子³⁾
 田中 正敏³⁾ 佐田 通夫³⁾ 隈部 力¹⁾⁴⁾ 矢野 博久¹⁾

索引用語： 早期肝癌 高分化型肝癌 前癌病変 異型結節 生検診断

1. 早期肝癌の概念と歴史的背景

1980年代から1990年代にかけて画像診断の進歩に伴い初期の小さな肝癌や前癌病変が指摘されるようになり、その病理学的特徴が多方面から検討され、肝癌の多段階発癌やその進展過程 (Fig. 1) の病理像が国内外の多くの研究者により報告された^{1)~11)}。1995年には肝の結節性病変に対する名称の国際的共通をめざして International Working Party による分類 (IWP classification) が Hepatology に報告された¹²⁾。これらの集積によりわが国では1990年代後半には病理学的な早期肝癌の概念が提唱され始めた^{13)~15)}。わが国では原発性肝癌取扱い規約第3版(1992年出版)¹⁶⁾で初めて早期肝癌の原案となる初期の高分化型肝癌が記載され、第4版(2000年出版)¹⁷⁾で早期肝癌とその類似病変の診断基準がまとめられた。このような歴史的背景のもと2002年に神代と Wanless を中心として世界各国の肝臓専門病理医からなる International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia (ICGHN) が立ち上げられ (多くが IWP のメンバー)、2006年までに IWP classification の見直しと症例検討による早期肝癌や前癌病変の病理診断基準に関するコンセンサスを目的とした meeting が数回開催された結果、その病理診断基準に関するコンセンサスが得られ (Fig. 2) この内容は2009年 Hepatology に Special Article として報告された¹⁸⁾。この間、わが国では肝癌の病理診断基準は第4版から第5版(2008

年出版)¹⁹⁾へと移行し、国際基準と同化して確立された。また dysplastic nodules (DN) や early hepatocellular carcinoma という分類や定義は2010年には WHO Classification of Tumors of the Digestive System: Liver and intrahepatic bile ducts²⁰⁾の HCC 項目の中の Precursor and early lesions でも同様に掲載されており、今後これらの分類は国際的な共通事項として広く使用されると思われる。

2. 早期肝癌の病理形態

a) 早期肝癌の定義

原発性肝癌取扱い規約第5版¹⁹⁾では早期肝細胞癌を以下の様に定義しているが最新の国際基準と同様の内容である¹⁸⁾²⁰⁾。「細胞密度の増大に加え、腺房様あるいは偽腺管構造、索状配列の断裂、不規則化などの構造異型が領域性をもってみられるもの、あるいは間質への浸潤を有するもので、細胞個々の異型は乏しいが、一般に細胞は小型化して、核胞体 (N/C) 比が増大する。細胞質では好酸性ないし好塩基性が増強する。通常、細胞密度の増大は周囲肝組織の約2倍以上である。しばしば脂肪化、淡明細胞化を伴う。癌細胞は膨張性に増殖するにいたっていないため、周囲肝組織との境界で癌細胞は隣接する肝細胞を置換するように増殖し、境界は不明瞭なことが多い。肉眼的には、小結節境界不明瞭型に相当する (Fig. 3)。」

b) 早期肝癌の肉眼像

前述のように腫瘍径の小さな初期の肝癌の多くは肉眼的には境界不明瞭型を呈し組織学的には均一な高分化型肝癌で構成され、癌結節内部に既存の門脈域の残存が種々の程度にみられる¹¹⁾。腫瘍血管の増生も乏しく生物学的悪性度は低く肝内転移や門脈腫瘍栓を形成することは極めて例外的であり、加療後の臨床的予後も

1) 久留米大学医学部病理学講座

2) 久留米大学医学部外科学講座

3) 久留米大学医学部消化器内科

4) 隈部医院、久留米大学医学部放射線医学教室

*Corresponding author:

osamu31@med.kurume-u.ac.jp

Fig. 1 肝細胞癌の発生と進展

Fig. 2 International Consensus on Small Nodular Lesions in cirrhotic liver

良好である¹⁵⁾。これらのことから肉眼的に境界不明瞭型を呈する肝癌は現時点で臨床的に診断可能な最も早期の肝癌であることから早期肝癌と定義されている。境界不明瞭型肝癌の多くは腫瘍径が1.2 cm 前後であるが腫瘍径の増大とともにその頻度は減少し3 cm 以上では希であり当科では5 cm 以上で経験したことはない(Ta-

ble 1)。これは境界不明瞭型の多くが腫瘍径の増大とともに内部により分化度の劣る癌組織が発生する脱分化現象 (Fig. 4) により結節内結節像を呈する時期を経て境界明瞭な結節型に移行するためである。この脱分化現象は径1.5 cm 前後で起きることが多く、脱分化した内部の中～低分化な癌組織は辺縁の高分化型肝癌組織

Fig. 3 早期肝癌の肉眼像と組織像（定型例）

60 歳代の C 型肝炎硬変症の男性にみられた径 17×15 mm の境界不明瞭型肝癌。組織学的には細索状～小型の偽腺管の密な増殖からなり部分的に脂肪化を伴い増殖先端部は背景肝細胞と置換性に移行する (→)。

Table 1 腫瘍径別の切除早期肝癌数と頻度（久留米大学における 1991 年～2010 年：20 年間の切除肝癌 876 個について）

Size (cm)	-1.0	1.1-1.5	1.6-2.0	2.1-3.0	3.1-5.0	5.1-10.0	Total
SNIM	43	27	18	10	2	0	100
Total	61	93	150	210	236	126	876
Rate	70.5%	29.0%	12.0%	4.8%	0.8%	0%	11.4%

切除された早期肝癌数は 20 年間に 100 個であり各腫瘍径別に見るとその 70% が 1.5 cm 以下で、その 28% が 1.6-3.0 cm、3.1-5.0 cm ではその 2% に過ぎず 5 cm 以上ではみられない。また切除肝癌において早期肝癌の占める頻度は 1 cm 以下肝癌の 70%、1.1-1.5 cm の 29%、1.6-2.0 cm の 12%、2.1-3.0 cm の 4.8%、3.1-5.0 cm の 0.8% である。

Total numbers : 876 (SNIM : 100, SN : 294, SNE : 339, CM : 143)

SNIM : Small nodular type with indistinct margins, SN : Simple nodular type, SNE : Simple nodular type with extranodular growth, CM : confluent multinodular type

より増殖能が高度なため²¹⁾²²⁾膨張性発育しながら辺縁の高分化癌組織を置換あるいは圧排しながら増殖する。そしてさらに腫瘍径を増大させ多くは 2 cm 前後で非癌部との境界に明瞭な線維性被膜を形成し境界明瞭な結節型肝癌へと移行する。

c) 早期肝癌の組織像

早期肝癌では明瞭な線維性被膜形成はみられず増殖先端部は周辺の実質肝細胞索と置換性に連続する。腫

瘍内部に既存の門脈域を種々の程度に含んでいるため、門脈血と動脈血の両者の供給を受け肝静脈や類洞の構築も完全には腫瘍性間質に移行しておらず流出血流は周囲の類洞から肝静脈系に流れ込んでいくものと考えられる²³⁾。また Kupffer 細胞も周辺肝実質と同等から軽度減少する程度に介在するため²⁴⁾ソナゾイド造影超音波の Kupffer 細胞相では多くの場合、進行肝癌のような欠損像として描出されない。しかし、腫瘍内の門脈域数

Fig. 4 結節内結節増を呈する早期肝癌

- a: 肝硬変を背景に径 19×14 mm の黄色調の境界不明瞭型肝癌の内部に径 5 mm 前後の緑色調の小結節を認める。
 b: 抗 CD34 抗体による免疫染色: 脱分化した内部の厚い索状構造を呈する中分化型肝癌部には CD34 陽性を示す血管内皮からなる類洞様血液腔の形成が見られるが取り巻く高分化型肝癌部には CD34 陽性を示す血管内皮の介在はみられない。
 c: 腹部造影 CT の動脈早期相で S3 に周囲より造影効果のやや低下した円形腫瘍内部に high intensity を示す小腫瘍を認め結節内結節像を呈する肝癌を認め早期肝癌の脱分化が画像的に示唆された。

は腫瘍細胞の間質浸潤に伴い単位面積あたり平均で非腫瘍部の約 25% と少なくなるため²⁵⁾、門脈血、動脈血とも減少し腫瘍部は非腫瘍部と比べて乏血状態にあると考えられる。腫瘍径の増大とともに既存の門脈域周囲から動脈性腫瘍血管は発達するが、径 1 cm 前後ではその発達はまだ不十分であり、腫瘍の間質である類洞様血液腔の形成も不十分である。そのため早期肝癌の多くは、血管造影や造影 CT などでは hypervascularity を示さない²³⁾。

d) 脂肪化

初期の小さな肝癌は腹部超音波でしばしば高エコー結節として描出されるが、その多くは癌細胞の脂肪化を反映している。肝癌の脂肪化は腫瘍径 1.0-1.5 cm の段階で約 40% と最も高頻度に認められ²⁶⁾、腫瘍径の増大や分化度の低下に伴いその頻度は減少する。このことから脂肪化は初期肝癌の形態的特徴の一つとみなされている。脂肪化の発生機序は、先に述べたように腫瘍径 1.0-1.5 cm の段階で門脈域の減少により門脈血流や動脈血の低下が起こり、しかも動脈性腫瘍血管の発達はまだ不十分であるため、癌結節は一時的な乏血状態になり、脂肪化を生じると推察されるが²⁶⁾、腫瘍細胞内

Fig. 5 早期肝癌にみられた間質浸潤
 腫瘍内に残存する門脈域の内部に高分化型肝癌の浸潤象: 間質浸潤; stromal invasion (→) を認める。

の代謝異常が関与する可能性、さらに脂肪化は C 型慢性肝炎や前がん病変に高頻度にとめられることなどからも肝発癌の要因の一つである可能性も否定できない²⁷⁾。

早期肝細胞癌と前癌病変とされる高度異型結節 (high-grade dysplastic nodule) の鑑別がしばしば問題になる

Fig. 6 異型結節 (Dysplastic nodule)

a-c) : 軽度異型結節 (LGDN), a : 肉眼像 ; C 型肝硬変を背景として境界明瞭な径 7 mm の小結節性病変を認める (→). b : 同病変のルーペ像 ; 染色性の増加した境界明瞭な小結節を認める. c : 組織象 ; 結節部 (写真右) は非結節部 (写真左) と比べて中等度の細胞密度の増加と軽度の索状構造の明瞭化が伺われるが細胞・構造異型は認められない.
d-g) : 高度異型結節 (HGDN), d-e : ルーペ像 (HE 染色と EVG 染色) : C 型肝硬変を背景として境界明瞭な小結節性病変を認める. 早期肝癌とルーペ像では鑑別困難である. f : 組織象弱拡大 ; 背景肝組織と比べて不規則な細索状配列や細胞密度の増加が伺われる. g : 不規則な細索状配列が部分的に伺われるが肝癌とするまでの細胞異型に乏しく高度異型結節と診断された. 一部の範囲では高分化肝癌との鑑別が困難な病変である.

が, 実質肝細胞の形態学的特徴に加えて内包される門脈域への癌細胞の浸潤 (間質浸潤 stromal invasion)²⁸⁾²⁹⁾の有無が両者鑑別の要点となる (Fig. 5).

3. 前癌病変

慢性肝炎, 肝硬変を示す肝には肉眼的に背景の肝構築を大きくは破壊せず結節として周囲より際だった病変がしばしば生じる. 原発性肝癌取扱い規約第 5 版⁹⁾では肝の小結節性を早期肝細胞癌 (early hepatocellular carcinoma) と異型結節 (dysplastic nodule) の 2 つに分類し, 後者をさらに軽度異型結節 (low-grade dysplastic nodule) と高度異型結節 (high-grade dysplastic nodule ; borderline lesion) に分けそれぞれ以下の様に定義している (Fig. 6).

a) 軽度異型結節 (low-grade dysplastic nodule : LGDN)

腺腫様過形成に相当する病変で, 周囲肝組織に比し

て細胞密度の軽～中等度 (2 倍程度) の増大はあるが, 構造異型はみられない. 細胞はやや小型になるため胞体比が軽度増加し, 核は軽度の大小不動を示す. また, 索状構造が周囲肝細胞より目立つ.

b) 高度異型結節 (high-grade dysplastic nodule : HGDN)

異型腺腫様過形成に相当する病変で, 部分的に細胞密度の高度 (2 倍以上) な部分を有する. あるいは, わずかの構造異型を有する結節で, 癌か否かの判定が困難な境界病変 (borderline lesion) といえるものである.

Dysplastic nodule の発生頻度は過去に非癌部肝組織で検討されているが 11%³⁰⁾, 12%³⁾, 20%⁷⁾, 21%⁸⁾などである. また, 我々の検討では dysplastic nodule の約 40% は high-grade dysplastic nodule であった⁷⁾³⁰⁾. High-grade dysplastic nodule の 40% に脂肪化を認めたのに対して大再生結節や low-grade dysplastic nodule には脂肪化が認められず³⁰⁾, 早期肝癌にも高頻度に脂肪化がみ

Fig. 7 高分化型肝癌 (1)

細胞密度の増加はあまり目立たないが細胞のN/C比の増大、核の類洞様血液腔側への偏位を伴う胞体の淡明化、不規則な細索状構造がやや不明瞭ながら何れも高分化型肝癌と診断される。

Fig. 8 高分化型肝癌 (2)

細胞密度の増加は高度で不規則で明瞭な細索状構造、小型の偽腺管構造、胞体の染色性の増強などがみられ高分化型肝癌と診断される (高～中分化相当)。

られる²⁶⁾ことを考慮すると小結節性病変における脂肪化は悪性化を示唆する形態的なマーカーの1つとも理解できる。

大再生結節 (large regenerative nodule) は肝硬変再生結節の大きなもので、顕微鏡的に周囲肝組織と同様の組織像を呈する。Miyaaki ら³⁰⁾によれば大再生結節の細胞密度は周囲と同等であるが軽度異型結節、高度異型結節、早期肝癌となるに従って細胞密度の増加がみられる。またC型肝炎ウイルス関連肝硬変では平均結節径も大再生結節から軽度異型結節、高度異型結節、早期肝癌となるに従って大きくなり、10 mmを超える場合にはより悪性を考える必要があると述べている。

肝小結節性病変の血流動態は結節内門脈域の残存の程度や動脈性腫瘍血管の発達の程度および類洞の毛細血管化 (sinusoidal capillarization)^{31)~33)}などによって左右されるが各種画像診断で評価される血流動態の変化は早期肝癌以後の段階でみられることがほとんどであり、前癌病変ではその変化を指摘するのは困難と思われる。しかし、病理学的には前段階としてすでに小結節性病変内における sinusoidal capillarization や小型の動脈性筋性血管 (unpaired artery) は発達段階にあり、その程度の評価は大再生結節、軽度異型結節、高度異型結節、早期肝癌を識別する手段の一つと考えられる³⁰⁾³⁴⁾³⁵⁾。

Sinusoidal capillarization の有無は抗 CD34 抗体 (あるいは抗 CD31 抗体) による免疫組織学的検討によって

評価される。初期には結節内の既存の門脈域周囲から生じてくるが再生結節や大再生結節ではほとんど認められないのに対して異型結節や早期肝がんでは既存の門脈域周囲に抗 CD34 抗体陽性域が hot area として描出される。顕微鏡の弱拡大 (40 倍) で免疫染色下に数えた hot area の数を各結節間で比較してみるとそれぞれの平均個数は大再生結節ではほとんどみられないが、軽度異型結節、高度異型結節、早期肝癌となるに従い増加し、小型の平均腫瘍血管数も大再生結節では認められないのに対して軽度異型結節、高度異型結節、早期肝癌となるにしたがい増加する²⁸⁾。したがって小結節性病変を識別する手段として細胞密度、N/C 比、脂肪化の有無、sinusoidal capillarization や unpaired artery 発達の程度などを細胞形態の観察時に合わせて検討することは有用と考えられる。

4. 早期肝癌の生検診断

早期肝癌は比較的均一な高分化型肝癌組織で構成されるが高分化型肝癌にも肉眼的に境界不明瞭型に相当し索状構造がやや不明瞭で動脈性血管や類洞様血液腔の未発達なもの (Fig. 7) から肉眼的に単純結節型に相当し、結節内部にほとんど門脈域を含まず動脈性血管や明瞭な類洞様血液腔の介在を伴い中分化型肝癌に近いもの (Fig. 8) まで幅がある程度存在する。生検組織ではたとえ早期肝癌でも結節内部の門脈域が含まれる頻度が低いため明確に早期肝癌と断定することは困難であるが基本的には高分化型肝癌の特徴を知る必要が

Fig. 9 高分化肝癌 (3)

高度の脂肪化と N/C 比の増大を伴い不明瞭ながら不規則な細索状構造が伺われ、細胞密度の増加は乏しいが脂肪化を伴う高分化型肝癌と診断される。背景肝組織との比較すると形態的変化が明瞭である。

ある³⁶⁾。また生検組織診断はコントロールとなる背景肝組織をまず見つけ出しそれと比較することから始める (背景肝組織が十分含まれていない場合には診断困難なことや over diagnosis することもあるので注意を要する)。

1) 細胞密度の増加: 非結節部と比較する必要があるが多くの場合で2倍以上となる。細胞の増加は細胞の小型化や染色性の増強をとともう。実際には密度増加が目立たない場合もあるため他の所見も参考とする。

2) N/C 比の増大: 細胞の小型化と核腫大により N/C 比は増大する。細胞密度の増加が目立たない場合に N/C 比の増大が参考となることが多い。

3) 不規則な細索状構造や偽腺管構造: 1-3 層の不規則な細索状配列や小型の腺管構造であるが特に早期肝癌の場合には血洞構造が不明瞭で胞体腫大のためシート状あるいは充実性に増殖するようにみられることが多い。この場合には鍍銀法で観察すると細索状配列がより明瞭となる。

4) 胞体の淡明化や脂肪化: 胞体は基本的には好酸性で細顆粒状を呈するが淡明化や脂肪化がよくみられる。淡明化にも核の血洞側への偏位を伴うスリガラス様の場合と胞体が腫大し透明に抜ける様な場合があり前者は早期肝癌でみられることが多く後者は中分化型肝癌よりでみられることが多い。また核の血洞側への偏位を伴うスリガラス様胞体は高度の過形成肝細胞でしばしばみられる所見であるため N/C 比の増大や密度の

増加も合わせて評価する必要がある。脂肪化は早期肝癌の特徴の一つではあるが認める場合イコール早期肝癌とは言えない。また各症例間に程度差があり、腫瘍内にも均一ではなく場所によりばらつきがある (Fig. 9)。

5) 増殖先端部の置換性進展: 高分化型肝癌は背景肝細胞索に対して置換するように進展し地図状に広がるため生検組織では病変がスキップして虫食い状に認められることがしばしば経験される。

6) その他: 前記したように早期肝癌と異型結節の鑑別として間質浸潤の有無が有用な場合があるが針生検組織では結節部の門脈域が含まれない場合がほとんどであるため間質浸潤の有無を評価することは困難である。脂肪化を伴う場合にはできるだけ脂肪の少ない領域を非結節部と比較して観察し、N/C 比や構造異型に注目して観察することが必要とされる。実際に脂肪化は病理学的に境界病変や早期肝癌によくみられる所見であり、脂肪化を伴う結節性病変は注意深い経過観察が必要である。

実際には臨床的に必要とされる生検組織診断において間質浸潤の有無は評価できないことが多いため早期肝癌と高度異型結節の鑑別はやはり時として困難となる。両者の鑑別に HSP70, Glypican 3, Glutamine Synthetase の3者による免疫組織学的検討が有用とされている³⁷⁾が実質的には染色性の評価困難な症例もしばしば経験される。したがって肝の小結節性病変を識別する手段として細胞密度、脂肪化の有無、sinusoidal capillarization や unpaired artery 発達の程度さらに可能であれば HSP70, Glypican 3, Glutamine Synthetase などを用いた免疫組織学的検討なども細胞形態の観察時に合わせて検討することが望まれる。

文 献

- 1) Kanai T, Hirohashi S, Upton M, et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification. *Cancer* 1987; 60: 810—819
- 2) Kondo F, Hirooka N, Wada K, et al. Morphological clues for the diagnosis of small hepatocellular carcinomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 411: 15—21
- 3) Furuya K, Nakamura M, Yamamoto Y, et al. Macroregenerative nodule of the liver: A clinicopathological study of 345 autopsy cases of chronic liver disease. *Cancer* 1988; 61: 99—105

- 4) Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 336: 1150—1153
- 5) Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stage of multistep hepatocarcinogenesis: Adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1991; 22: 172—178
- 6) Theise ND, Schwartz M, Miller C, et al. Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 949—955
- 7) Eguchi A, Nakashima O, Okudaira S, et al. Adenomatous hyperplasia in the vicinity of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 15: 843—848
- 8) 首藤太一, 木下博明, 広橋一裕, 他. 肝癌切除標本ではじめて検出された結節性病変に関する検討. *肝臓* 1992; 33: 932—937
- 9) Terada T, Terasaki S, Nakanuma Y. A clinicopathologic study of adenomatous hyperplasia of the liver in 209 consecutive cirrhotic livers examined by autopsy. *Cancer* 1993; 72: 1551—1556
- 10) Hytioglou P, Theise ND, Schwartz M, et al. Macroregenerative nodules in a series of adult cirrhotic liver explants: issue of classification and nomenclature. *Hepatology* 1995; 21: 703—708
- 11) Nakashima O, Sugihara S, Kage M, et al. Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: A special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. *Hepatology* 1995; 22: 101—105
- 12) International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983—993
- 13) 神代正道. 「早期肝癌と類似病変の病理」医学書院, 東京, 1996
- 14) Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma; Multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 604—608
- 15) Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate surgical cure. *Hepatology* 1998; 28: 1241—1246
- 16) 日本肝癌研究会. 「臨床・病理：原発性肝癌取扱い規約」(第3版). 金原出版, 東京, 1992
- 17) 日本肝癌研究会. 「臨床・病理：原発性肝癌取扱い規約」(第4版). 金原出版, 東京, 2000
- 18) International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658—664
- 19) 日本肝癌研究会. 「臨床・病理：原発性肝癌取扱い規約」(第5版). 金原出版, 東京, 2008
- 20) Theise ND, Curado MP, Franceschi S, et al. Chapter 10: Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts; Hepatocellular carcinoma. *In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, (4th Edition). IARC, Lyon, 2010, p205—216
- 21) Suzuki T, Yano H, Nakashima Y, et al. β -Catenin expression in hepatocellular carcinoma: A possible participation of β -catenin in the dedifferentiation process. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002; 17: 994—1000
- 22) Nakashima Y, Hsia CC, Yuwen H, et al. P53 overexpression in small hepatocellular carcinomas containing two different histologic grades. *Int J Oncol* 1998; 12: 455—459
- 23) 神代正道, 岡崎正敏, 板井 悠監修. 「肝細胞癌の血行動態はどこまで分かったか(肝血流動態イメージ研究会 特別シンポジウム記録集)」メディカルトリビューン, 東京, 2001
- 24) Tanaka M, Nakashima O, Wada Y, et al. Pathomorphological study of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma and hyperplastic nodular lesions in the liver. *Hepatology* 1996; 24: 807—812
- 25) 中島 収. 肝癌の形態発生と進展. 「消化器病 UP TO DATE—Consensus & Controversies」小林純三編, 永井書店, 大阪, 1996, p22—26
- 26) Kutami R, et al. Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *Journal of Hepatology* 2000; 33: 282—289
- 27) Bannash P, Mayer D, Hacker HJ. Hepatocellular glycogenesis and hepatocarcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1980; 605: 217—245
- 28) Kondo F, Kondo Y, Nagato Y, et al. Interstitial tumor cell invasion in small hepatocellular carcinoma.

- noma. Evaluation in microscopic and low magnification view. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 604—612
- 29) Nakano M, Saito A, Yamamoto M, et al. Stromal invasion and blood vessel wall invasion in well differentiated hepatocellular carcinoma. *Liver* 1997; 17: 41—46
- 30) Miyaaki H, Fujimoto M, Kurogi M, et al. Pathological study on small nodular lesions in hepatitis C virus-related cirrhosis. *ONCOLOGY REPORTS* 2005; 14: 1469—1474
- 31) Schaffner F, Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* 1963; 44: 239—241
- 32) Couvelard A, Scoazec JY, Feldmann G. Expression of cell-cell and cell-matrix adhesion proteins by sinusoidal endothelial cells in the normal and cirrhotic human liver. *Am J Pathol* 1993; 143: 738—752
- 33) Young NP, Chang-Pei Y, Gerardo JF, et al. Neoangiogenesis and sinusoidal “capillarization” in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 656—662
- 34) Massimo R, Elena R, Guido C, et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: Implications for diagnosis and classification. *Hepatology* 1999; 30: 1174—1178
- 35) Sophie F, Geraldine G, Jerome D, et al. Endothelial cell marker in dysplastic lesions of the liver: an immunohistochemical study. *J Hepatology* 2001; 34: 850—857
- 36) 中沼安二, 坂元亨字編. いわゆる境界病変の鑑別. 「腫瘍病理鑑別診断アトラス 肝臓」文光堂, 2010, p176—184
- 37) Tommaso LD, Franchi G, Park YN, et al. Diagnostic value of HSP 70, Glypican 3, and Glutamine Synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 725—734

Pathology of early hepatocellular carcinoma (eHCC) and precursor lesions

Osamu Nakashima^{1)*}, Ken Tanigawa¹⁾, Jun Akiba¹⁾, Sachiko Ogasawara¹⁾, Masayoshi Kage¹⁾,
Masamichi Kojiro¹⁾, Masafumi Yasunaga²⁾, Koji Okuda²⁾, Hisafumi Kinoshita²⁾, Ryoko Kuromastu³⁾,
Masatoshi Tanaka³⁾, Michio Sata³⁾, Tsutomu Kumabe¹⁾⁴⁾, Hirohisa Yano¹⁾

Key words: early HCC well-differentiated HCC precursor lesions dysplastic nodule
biopsy diagnosis

Kanzo 2011; 52: 406—414

- 1) Department of Pathology, Kurume University School of Medicine
2) Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
3) The Second Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine
4) Kumabe Clinic, Department of Radiology, Kurume University School of Medicine

*Corresponding author: osamu31@med.kurume-u.ac.jp