原 著

血管造影上腫瘍濃染陰性の肝細胞癌症例の検討

北海道大学第1外科

蒲池 浩文 中島 保明 佐藤 直樹 松岡 伸一
三澤 一仁 神山 俊哉 嶋村 剛 富岡 伸元
宇根 良衛 内野 純一

肝細胞癌の診断上、血管造影における腫瘍濃染像は重要な所見であるが、腫瘍濃染陰性の肝細胞癌も散見され診断が困難なことがある。1987年9月より91年9月までの4年間に当教室で経験した肝細胞癌切除症例は113例で7例(6.8%)が血管造影上腫瘍濃染が陰性であった。血管造影上腫瘍濃染陰性の肝細胞癌は小型で高分化型が多いと言われているが、われわれの症例では7例中5例が最大径3cm以下の中分化型、2例が最大径5cm以上の未分化型肝細胞癌で、最大径3cm以下でも必ずしも高分化型が多くないこと、また5cm以上では未分化型が多いという結果であった。また未分化型肝細胞癌は組織学的には腫瘍内血洞が未発達であること、浸潤性発育の形式をとり被膜の形成が認められないことが血管造影上腫瘍濃染陰性の原因と考えられた。

索引用語：肝細胞癌、血管造影、腫瘍濃染

緒 言

肝細胞癌、(hepatocellular carcinoma, 以下 HCC) では血管造影上動脈相において腫瘍血管増生、毛細管相において腫瘍濃染像を呈することが典型的とされており、診断上重要な所見と考えられている。しかし血管造影上、上記の所見を呈さない HCC も散見されそのような症例では診断が困難な場合がある。今回われわれは、HCC としては非典型的である血管造影上動脈相における腫瘍血管増生、毛細管相における腫瘍濃染を共に認めない HCC (以下 hypovascular な HCC 症例) に対し、その他の画像診断の特徴及び、病理組織学的特徴について検討した。

対 象

過去4年間に当教室で経験した HCC 切除症例は113例で、そのうち hypovascular な HCC 症例は7例であり、6.2%を占めた。性別では男性6例、女性1例であり、年齢は38歳から75歳で平均60歳であった(表1)。

結 果

1. 画像診断の特徴

1) 腹部超音波検査 (以下 US)

US では、HCC に特徴的とされる腫瘍内部のモザイクパターン、周縁の低エコー域 (halo) はともに7例中4例に認められ、全ての症例はどちらかの所見を呈した。また内部エコーレベルが明らかに高エコーであった症例が1例あった(表1)。

2) コンピューター腹部断層写真 (以下 CT)

CT では、腫瘍は単純 CT で6例が非腫瘍部より低濃度を、造影 CT では等濃度を示した1例を除く5例が低濃度を示した。腫瘍周囲の濃染像を示した症例は2例あったが明瞭ではなかった。リビオドール CT は5例に施行されているが、明らかな集積を見る症例はなく3例に点状の集積を見た。ダイナミック CT は1例に施行されているが腫瘍内部の初期濃染像は認められなかった。1例は腫瘍を同定し得なかった(表1)。

3) 核磁気共鳴像 (以下 MRI)

MRI は6例に施行され、T1強調像で3例が低信号を示し、3例が高信号を示した。T2強調像ではこれらの症例はいずれも高信号を示した(表1)。

2. 腫瘍マーカー

AFP は20ng/ml 以上を陽性とする、7例中5例が陽性であった。PIVKA-II は測定された5例すべてが0.06AU/ml 以下の陰性であった。CEA は2例が2.5 ng/ml 以上の陽性を示した(表2)。

表 1 各種画像診断所見

症例	年齢	性	US			CT				MRI	
			内部エコー	mosaic	halo	plain	enhance	dynamic	lipiodol	T 1	T 2
1	57 y	M	low	—	+	low	low	/	点状	low	high
2	59 y	M	low	—	+	同定不能		/	点状	high	high
3	53 y	M	low	+	—	low	low	/	/	/	/
4	72 y	M	low	—	+	low	iso	/	/	high	high
5	75 y	M	high	+	—	low	ring	/	集積無し	high	high
6	55 y	F	low	+	—	low	ring	low	集積無し	low	high
7	38 y	M	low	+	+	low	low	/	点状	low	high

(／は検査が施行されていない)

表 2 手術前の各種腫瘍マーカーの値

症例	CEA ng/ml	AFP ng/ml	PIVKA-II Au/ml
1	0.5	304.0	—
2	1.2	43.7	—
3	2.7	30.4	≤0.06
4	2.0	51.9	≤0.06
5	2.4	346.2	≤0.06
6	0.6	3.0	≤0.06
7	2.5	17.0	≤0.06

表 3 腫瘍の最大径と病理組織所見

症例	最大径 cm	eg/ig	fc	vp	z	分化度	組織構造	脂肪化
1	3.1	eg	+	vp0	z1	中	大索状	—
2	1.8	eg>ig	+	vp0	z1	中	細索状	—
3	1.6	eg	+	vp0	z1	中	細索状	—
4	2.5	eg	—	vp0	z1	中	細索状	—
5	2.0	eg	—	vp0	z0	中	細索状	+
6	5.5	ig	—	vp0	z0	未	充実型	—
7	11.0	ig	—	vp3	z2	未	充実型	—

3. 腫瘍径及び病理組織学的検討

腫瘍径と切除標本の組織学的分化度に関し検討を行った。hypovascular な HCC 7 例のうち腫瘍径が 3 cm 以下のものは全て中分化型であったが、5 cm 以上の 2 例は共に未分化型であった。

発育様式は中分化型の 5 例が膨張性発育 (eg) で、未分化型の 2 例は浸潤性発育 (ig) の様式をとった。被膜形成 (fc) は中分化型の 3 例にみられたがいずれも明瞭な形成はみられなかった。門脈侵襲 (vp) に関しては未分化型の 1 例が vp3 であったが他の 6 例は vp0 であった。肝硬変 (z) に関しては未分化型の 1 例のみが z2 であり、他の 6 例は z0、または z1 であった。また明らかな脂肪化を示す症例が中分化型の 1 例に存在した (表 3)。

考 察

HCC では血管造影における腫瘍血管増生、腫瘍濃染像は診断上重要な所見であり、確定診断の根拠の一つとなることが多い。しかし中には上記の所見が認められない場合があり診断が困難なことがある。そのような hypovascular な HCC 症例では血管造影以外の画像診断、腫瘍マーカー等を参考とし総合的に診断しなければならない。しかし、血管造影以外にもリビオドール

ル CT やダイナミック CT などの HCC に特徴的な所見を呈すると考えられている検査は、その画像上の所見が HCC 特有の血行動態に基づくと考えられるため¹²⁾、hypovascular な HCC の場合、診断上有効な所見を呈しにくいと考えられる³⁾。実際、血管造影上腫瘍濃染像が明らかではない腫瘍径 3 cm 以下の HCC に対するリビオドール CT の sensitivity は 25% であるとの報告もあり⁴⁾、今回の検討でもリビオドール CT にて点状の集積を示す症例はあったが、確定診断となり得る所見を示す症例はなかった。またダイナミック CT を実施した症例においても HCC に典型的とされる初期相での濃染像、後期相での wash out を示す症例はなかった。単純、造影 CT では被膜の存在と腫瘍内部のモザイク、及び限局性の低濃度域が特徴的とされているが、各症例とも、単純、造影 CT の両方で低濃度域を示すものがほとんどで、被膜の存在を示す腫瘍周囲の濃染像を示す症例は少なく、かつ明確とはいえなかった。

US では多くの症例でモザイクまたはハローの存在を示し、この所見をもって HCC と診断することが可能であるという報告もあるが⁵⁾、今回の検討では明確な所見を呈した症例は少なく、かつ、モザイク、ハロー

の両方の所見を呈した症例は1例のみであった。

MRIでは、T1強調像にて低信号から高信号、T2強調像にて高信号を示すとされており、とくにT2強調像での所見が診断上重要であり、初期の高分化型肝細胞癌、腺腫様過形成との鑑別にもなり得る⁹⁾。MRIが施行された6例では全てがT2強調像にて高信号を示していた。

以上より hypovascular な HCC でも US, CT, MRI 所見のいずれかで、通常の HCC を疑わせる所見を呈しており、retrospective には肝細胞癌の診断が可能であったと考えられる。しかし実際にはこれらの症例が HCC であるという確定診断が困難であったため、最近では US ガイド下での肝生検を実施している。とくに腫瘍 marker である AFP, PIVKA-II が陰性であった2例は術前に病理組織学的診断をすることができ、その有用性が示唆された。

HCC で血管造影上 hypovascular になる原因に関し種々の検討がなされている。森田⁷⁾は原因として、1) 手技上の問題、2) 高度な肝硬変内に於ける小病巣、3) 炎症による血管増生が混在し、腫瘍血管像との鑑別が困難な febrile type の場合、4) 被膜を有し壊死の程度が多いといった腫瘍の組織構築自体に起因する場合と考えられると述べている。広瀬⁹⁾は2)に関し、肝内末梢門脈塞栓に伴う segmental staining によるものや肝硬変による腫瘍周囲の不均一な濃染によるために識別できない状態などを挙げており、原因を腫瘍周囲の状態によるとしている。一方腫瘍の組織学的性状の検討で高安¹⁰⁾は、高分化型、壊死を伴うもの、脂肪化を伴うものに血管造影上腫瘍濃染像が陰性の症例が多いと報告している。

最近では小肝細胞癌の発育様式の検討がなされ、腫瘍内の血行動態が明らかになりつつあり血管造影上腫瘍が濃染しない原因のいくつかは明らかになってきていると考えられる。ひとつは腫瘍内血洞の形成である。初期の小肝細胞癌は多くが高分化型で、正常組織との境界に明瞭な差がなく腫瘍内血洞の形成も未発達であり、腫瘍内血管新生も少ない¹⁰⁾。その後、腫瘍が発育し病理学的に組織構造上索状構造が明瞭となり腫瘍内血洞が発達して来る¹¹⁾。こうした腫瘍内血洞形成の経時的变化にともなってリビオドールの貯留も徐々に認められるようになり¹⁰⁾、腫瘍内血洞の存在は HCC に特徴的な血行動態を反映していると考えられる。血管造影においても、腫瘍濃染を認めなかった HCC が、リビオドール貯留と平行して経時的に腫瘍濃染像を認める

様になったという報告もあり⁴⁾、このように組織構造上、腫瘍内血洞が明瞭となる索状型構造の存在が血管造影の所見に関与していると考えられる。

もうひとつの要因として腫瘍の進展様式が挙げられる。HCC が発育している初期には、浸潤性発育の形式をとっており腫瘍は動脈、門脈の両方より栄養されている¹²⁾。次第に膨張性発育の形式をとるようになると周囲の組織を圧排することで被膜を形成するようになり、この段階で腫瘍はその内部の圧が上昇し、門脈血流が流入できず動脈優位の血流支配を受けるようになる¹³⁾。このように腫瘍の進展様式は、被膜形成とそれに伴う腫瘍内部圧の上昇による腫瘍の血管支配に影響を及ぼし、周囲の正常肝組織とは異なる血行動態を示す原因になると考えられる。

今回の検討では大型の hypovascular な HCC は未分化型のものが多かったが、以上に挙げた腫瘍内血洞の存在、腫瘍の進展様式という観点より検討してみると、未分化型 HCC は組織構造上、腫瘍細胞の索状構造が見られず腫瘍内血洞の増生は少なく、かつ進展様式は周囲の正常肝細胞に浸潤性に増殖する invasive growth の形式を取っている。このように病理組織学的にも、未分化型 HCC は血管造影上 hypovascular となりえることが推測された。

一般に腫瘍径が2cm以上のHCCでは各種の画像診断能は高いとされている¹⁴⁾。しかし、腫瘍径が2cm以上のHCCであっても血管造影上腫瘍濃染像が陰性を示す例も見られることから、その診断には多角的な画像診断の解析と生検による確定診断が重要であると考えられた。

まとめ

過去4年間で当教室で切除したHCCのうち血管造影上腫瘍血管増生、腫瘍濃染像が見られなかった症例は113例中7例で6.2%であった。7例のうち5例は腫瘍径の小さな分化度の高いHCCであったが、2例は腫瘍径の大きな未分化型のHCCであり、従来、血管造影上腫瘍濃染像が認められないHCCは小型で高分化型が多いとされていたが、大型で未分化型のHCCにおいても同様な所見を呈するものもあることが示された。また未分化型のHCCにおいては、病理組織学的に腫瘍内血洞が未発達であること、浸潤性増殖の形式をとることが腫瘍濃染が陰性となる原因であると推測された。

文 献

- 1) 神野健二, 森脇昭介, 徳山勝之他: 肝細胞癌におけ

- る Lipiodol の選択的腫瘍内集積に関する臨床的、病理形態学的研究。肝臓 27: 471—479, 1986
- 2) 尾辻秀章, 打田日出夫, 大石 元他: Dynamic CT による肝細胞癌の被膜像の検討。臨放線 28: 1465—1471, 1983
 - 3) 若尾文彦, 森山紀之, 高安賢一他: リピオドール CT による肝細胞癌の診断と限界。日臨 49: 60—66, 1991
 - 4) 衣袋健司, 福田穂積, 森 耕一他: 乏血性肝細胞癌に対する診断的 Lipiodol 動注法の臨床的意義について。臨放線 35: 1011—1014, 1990
 - 5) 大石 元, 大上庄一, 本田伸行他: 肝細胞癌と TAE 治療後の経過。超音波診断と CT 画像, 画像診断別冊 3, 秀潤社
 - 6) 村松幸男, 縄野 繁, 森山紀之他: 早期肝細胞癌, 早期進行肝細胞癌の MRI。日臨 49: 99—104, 1991
 - 7) 森田 稜, 松下通明, 柿田 章他: 血管造影による肝細胞癌診断困難例の検討。臨放線 27: 917—922, 1982
 - 8) 広瀬仁一郎, 松井 修, 角谷真澄他: 小肝細胞癌の動脈造影における腫瘍濃染不良例の解析。日医放線会誌 47: 1413—1419, 1987
 - 9) Tatayasu K, Shima Y, Muramatsu T, et al: Angiography of small hepatocellular carcinomas. Am J Radiol 147: 525—529, 1986
 - 10) Millar D, O'Leary T, Girtton M, et al: Distribution of iodized oil within the liver after hepatic arterial injection. Radiology 162: 849—852, 1987
 - 11) 中野雅行, 斉藤明子, 高崎 健他: 初期肝細胞癌の発育, 進展の病理。肝臓 31: 754—761, 1990
 - 12) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: Distinction based on blood supply. Radiology 178: 493—497, 1991
 - 13) Kanai T, Hirohata S, Upton M, et al: Pathology of small hepatocellular carcinoma. Cancer 60: 810—819, 1987
 - 14) 後藤裕夫, 森山紀之, 志真泰夫他: 肝細胞癌における各種画像診断法の診断能。臨放線 30: 257—262, 1985

ANALYSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMAS MISSING TYPICAL FINDINGS IN ANGIOGRAM

Hirofumi KAMACHI, Yasuaki NAKAJIMA, Naoki SATO, Sinichi MATSUOKA, Kazuhito MISAWA,
Toshiya KAMIYAMA, Tsuyoshi SIMAMURA, Nobumoto TOMIOKA,
Yoshie UNE and Junichi UCHINO

First Department of Surgery, Hokkaido University, School of Medicine

Angiographic findings on hepatocellular carcinomas (HCCs), including tumor vessels and tumor staining, are important for the diagnosis. It is, therefore, difficult to diagnose HCCs lacking in typical findings in angiogram. Of 113 HCCs which were resected at the department for four years (Sep. 87-Sep. 91), seven cases (6.8%) had this type of HCCs. Five cases had moderately differentiated HCC less than 3 cm in diameter and 2 cases, undifferentiated carcinoma more than 5 cm in diameter. It has been said so far that HCCs lacking typical angiographic findings occur in small and well differentiated tumors. However, none of these 7 cases showed such histologic findings. In large undifferentiated carcinomas, pathological features such as undeveloped blood sinusoids and unidentified capsule due to invasive tumor growth were supposed to be attributable to the lack in typical angiogram.