

肝細胞癌の病理

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/34894

肝細胞癌の病理

中沼安二* 富士井孝彦* 北尾 梓*

肝細胞癌は、高分化型、中分化型、低分化型・未分化型に分類される。転移能や血管内侵襲能を欠き、内部に門脈域を有する低悪性度型の肝細胞性腫瘍があり、集積されている。多くは1.5cm前後のサイズで、通常型(古典的)肝細胞癌に進展することから早期肝細胞癌と呼ばれている。特殊な肝細胞癌として、フィブロラメラ型肝細胞癌などがある。

◎ Key Word

低悪性度肝細胞癌, 通常型肝細胞癌, 特殊型肝細胞癌

はじめに

肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; HCC)は、肝細胞性の悪性腫瘍で、慢性進行性肝疾患、特にB型およびC型肝炎ウイルスの持続感染に伴う肝硬変を背景に発生する例が多い。近年、画像機器の進歩により診断術が向上し、また血行動態を中心とした病態解析が進み、さらに外科的手技やインターベンショナルな治療法の展開により、HCCの臨床は大きく変貌、進展している。病理学的にも、従来の進展したHCCに加え、これらの小型あるいは早期段階のHCCが外科的に切除され、その病理像の解析と診断学が進み、現在新たな角度からの病態解析が展開している^{1)~5)}。

本稿では、従来から知られている所見、近年、集積されつつある臨床病理学的知見を基にHCCの病理を解説する。なお、混合型肝癌に関しては触れない。

まず、HCCの構造的・細胞的特徴を簡単に述べ、次いで分化度や生物学的悪性度に基づくHCCの特徴と分類を述べる。最後に、いわゆる特殊なHCC(バリエーション)に関して簡単に述べる。

1 肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) の肉眼および組織像

1) 肉眼像

HCCの肉眼像は、充実性で、多くの症例では柔らかく、淡褐色、褐色、緑色(特にホルマリン固定後)、白色、黒色など多彩で、進行した症例では出血、壊死もしばしば見られる(図1)。圧排性の増殖が主であり、境界は明瞭で被膜形成や線維性隔壁を見る例も多い^{1)~3)}。進行例では門脈腫瘍塞栓、さらに胆管内

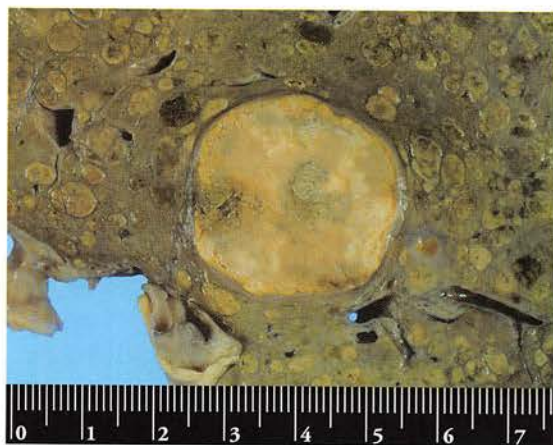


図1 肝硬変を背景に発生した肝細胞癌(結節型)

* Nakanuma Y., Fujii T., Kitao A. 金沢大学医学系研究科形態機能病理学

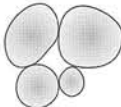
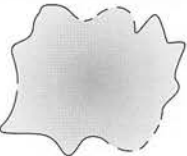
境界が不明瞭	境界が明瞭			境界が不規則
				
小結節境界不明瞭型	単純結節型	単純結節周囲増殖型	多結節癒合型	浸潤型

図2 肝細胞癌の肉眼分類

(文献1)より転載)

病理組織像(HE染色)

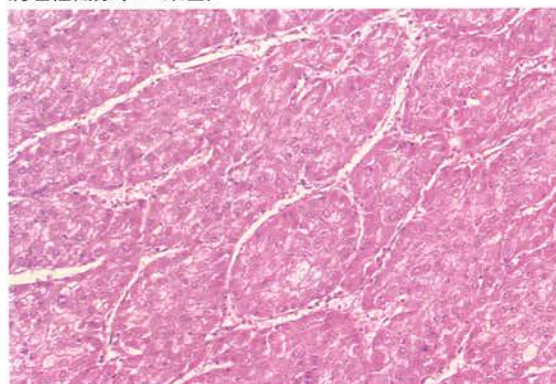


図3 中分化型肝細胞癌

肝細胞に類似した細胞形態を示す。

病理組織像(免疫染色)

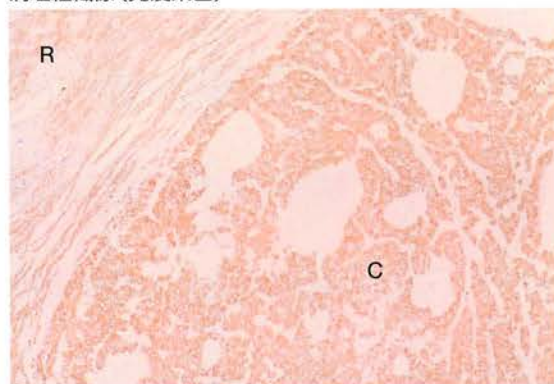


図4 HepPar Iの発現

肝細胞癌(C)にHepPar Iのびまん性発現を見る。非癌部の再生結節(R)も陽性。

に発育し腫瘍塞栓を形成する症例もある。

HCCの肉眼像は、剖検例と外科的切除例、あるいは画像で検出される早期段階の症例ではかなり異なる。以下の2つの肉眼分類があり、それぞれがカバーしている症例が異なる。

a. Eggeの肉眼分類

主に剖検症例を対象としたもので、塊状型(massive type)は左右いずれかの肝葉のほとんど、あるいはすべてを占める充実性の腫瘍で、腫瘍の境界はしばしば不明瞭である。結節型(nodular type)は、単発あるいは多発の境界明瞭な癌結節より成り、しばしば線維性被膜形成を伴う(図1)。びまん型(diffuse type)では、肝全体が無数の小さな腫瘍結節で置換され、肝硬変との肉眼的な鑑別が困難で、顕微鏡下で鑑別される。進行症例では、種々の増殖パターンのバリエーションが見られる。

b.「原発性肝癌取扱い規約」の肉眼分類

外科的切除例、あるいは画像で検出される初期段階あるいは小型のHCCは、小結節境界不明瞭型、単

純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型、浸潤型に亜分類される(図2)¹⁾。

2) 組織像

a. 細胞学的・構造的特徴

HCCは肝細胞に類似した上皮性悪性細胞から成る腫瘍で、正常肝細胞の特徴や病的な肝細胞に見られる変化がしばしば見られる。すなわち、癌細胞の胞体は好酸性、微細顆粒状で、核は大きく、中央に位置する好酸性の核小体が目立つ(図3)。さらに、胞体内の脂肪沈着、糖原沈着、さらに異常な封入体(Mallory体や球状硝子体)も癌細胞に見られ、鑑別に役立つ。拡張した毛細胆管は光顕的にも同定され、ポリクローナルCEA(癌胎児性抗原)やCD10の免疫染色が役立つ。胆汁栓を見る場合はHCCの診断価値が高く、高度の場合はホルマリン固定後、緑色を呈する(green hepatoma)。また、正常あるいは胎児の肝細胞に発現する α -fetoprotein(AFP)や肝細胞抗原HepPar IがHCCでしばしば発現することから、鑑別診断で汎用されている(図4)。

病理組織像(鍍銀染色)

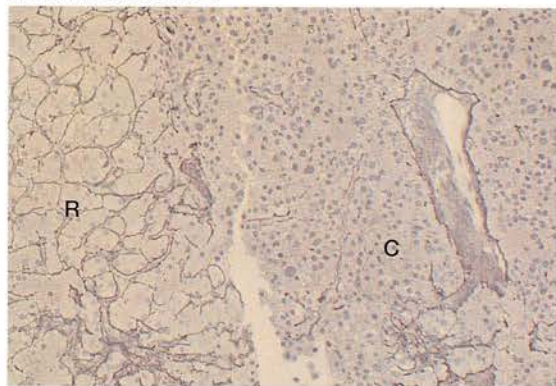


図5 索状型肝細胞癌

肝細胞癌部(C)で鍍銀線維の消失を見る。非癌部再生結節(R)では鍍銀線維が保たれている。

病理組織像(免疫染色)



図6 索状型肝細胞癌

肝細胞癌の血洞内皮に第8因子の発現を見る。

病理組織像(HE染色)

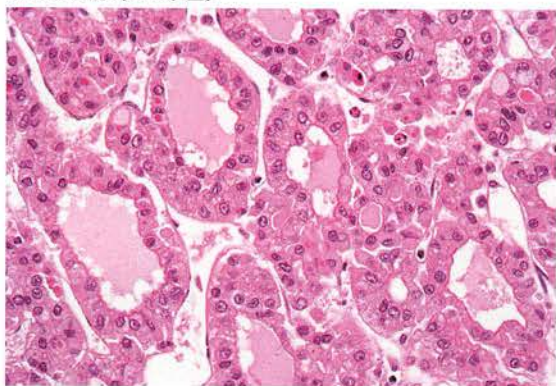


図7 偽腺管型肝細胞癌

病理組織像(HE染色)

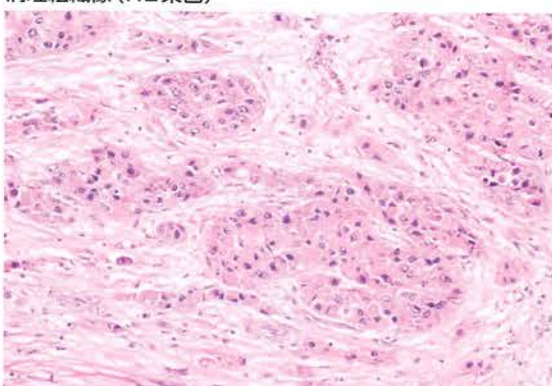


図8 硬化型肝細胞癌

HCCの構造は、以下の4つのパターンに分類され、各々の症例ではいずれかのパターンが目立つ。しかし、混在例も少なくない。

・**索状型(trabecular type)**：肝細胞索に似た索状配列であり、通常、類洞を模した構造(血洞)を伴い[索状類洞型(trabecular/sinusoidal type)]、肝細胞癌索の表面は内皮細胞で覆われている(図3)。血洞が拡張している場合、癌細胞巣が血洞の血液内に浮遊した状態となる(carcinoma in blood)。肝細胞癌索の大きさは種々である(小索状型、中索状型、大索状型)。血洞部にはKupffer細胞や伊東細胞(星細胞)は見られないことが多い。癌部の血洞面では鍍銀線維がしばしば消失・減弱し(図5)、また毛細血管化を示し、第8因子、CD34、UEA-1レセプターなどの血管内皮マーカーが免疫染色で可視化され(図6)、同部には膠原線維と基底膜成分(ラミニ

ンやIV型コラーゲン)が見られる。

・**充実型(compact type)**：血洞が圧排され、不明瞭化あるいは同定が困難な例であり、癌細胞索が密接して増殖し類洞構造が不明瞭になった像と考えられる。類洞内皮は血管内皮マーカーの免疫染色で同定される。

・**偽腺管型(pseudoglandular type)**：索状の肝細胞癌の毛細胆管が拡張し、腺房様の構造を示すもので、基本的には索状型あるいは充実型の肝細胞癌内に出現し、症例によってはこの構造が主となる(図7)。

・**硬化型(sclerosing type)**：肝癌細胞索の周囲に細胞成分に乏しい成熟した膠原線維の沈着を見る例(図8)で、肝癌細胞索が線維化巣内に埋まっている場合もある。部分的に見られることが多いが、この像が目立つ例は硬化型HCCと呼ばれ⁴⁾、特殊型

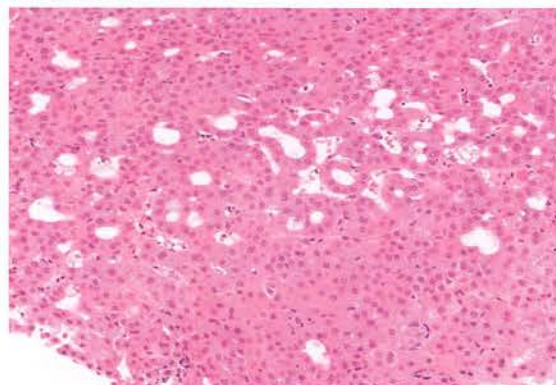


図9 高分化型肝細胞癌
胞体の好酸化、偽腺管形成を見る。

として後述する。

b. 異型度・分化度から見た分類

HCCは組織学的に、細胞異型、構造異型を基に、高分化型、中分化型、低分化型・未分化型に分類される¹⁾。

・**高分化型肝細胞癌 (well differentiated HCC)**: 腫瘍細胞は2～3列に並ぶ不規則な細い索状構造をとり、細胞質は好酸性で核異型に乏しい。全体的に細胞密度は増加する(図9)。後述の低悪性度型HCC(早期HCCを含む)は高分化型に分類される。

・**中分化型肝細胞癌 (moderately differentiated HCC)**: 腫瘍細胞は数層～それ以上の厚さの索状構造をとり、豊富な好酸性胞体を有し、核質に富む(図3)。中等度の異型度を示し、索状配列、偽腺管配列を示す。

・**低分化型・未分化型肝細胞癌 (poorly differentiated and undifferentiated HCC)**: 腫瘍細胞の核胞体比は増加し、異型性の目立つ単核、多核の細胞が出現し、多形性や巨細胞化が目立つ例もある。また、索状構造が不明瞭化し、胞体が乏しくなり、短紡錘型から類円形の核を有し、HCCと診断することが難しい症例もある。

2 通常型肝細胞癌 (conventional HCC) [古典的肝細胞癌 (classical HCC)] といわゆる早期肝細胞癌 (early HCC)

HCCは悪性度の高い腫瘍で、一般的に、肝動脈支配のhypervascularな血行動態を示し、通常型 (conventional) HCCあるいは古典的 (classical) HCCと呼ばれる²⁾。その特徴は前述したごとくであり、種々の異型を示す肝細胞類似の癌細胞より成り、生物学的悪性度は高く、肝内転移や門脈腫瘍塞栓がしばしば見られる。近年、この通常型HCCとやや異なり、血行動態が門脈血優位あるいは肝動脈・門脈同程度の灌流で、腫瘍内部に門脈を有する門脈域が遺残し、転移や血管内侵入を示さない肝細胞性腫瘍結節がわが国を中心に経験され、蓄積されてきた。いわゆる腫瘍分類学的に、低悪性度型悪性腫瘍 (low grade malignancy)^{†1}あるいは境界型悪性腫瘍 (borderline malignancy)に相当し、組織学的に高分化型HCCに含まれる。このなかで、大きさがおよそ直径1～1.5cm前後の症例は早期 (early or early-stage) HCCと呼ばれ^{2) 3) 5)}、以下の特徴を有する。2cm以上のサイズで同一の特徴を有する低悪性度型HCCの腫瘍結節も少数ではあるが経験される。

1) 肉眼像と組織像

直径1～1.5cm前後のサイズで、慢性進行性肝疾患、特に肝炎ウイルス性慢性肝炎や肝硬変に発生する。肉眼的に境界が不明瞭なものが多い(図10)。2～3層性の索状配列が基本構造で、偽腺管形成も見られ、細胞の小型化、胞体の濃染、核濃染、軽度の構造異型と細胞異型を示す(図9)。

種々の程度の大滴性の脂肪沈着を示すものがあり、Mallory体出現などの表現型を示すものもある。腫瘍結節内部に門脈域の遺残するのが特徴である(図11)。周囲の肝実質に対して置換性、モザイク状の発育パターンを示し、隣接する再生結節内にスキップ状に腫瘍性肝細胞集団を見ることがある。圧排性の部位もあり、肝硬変の線維性隔壁が狭い線維性被膜様に見える例もある。さらに、腫瘍結節内の

†1 低悪性度型悪性腫瘍 ▶▶▶

分化した腫瘍で、ゆっくりと増殖し、浸潤傾向の乏しいものを指す (low grade malignancy)。これに対して、増殖が速く、血管内侵襲や転移が生じ、予後の悪い腫瘍として高悪性度型悪性腫瘍 (high grade malignancy) がある。

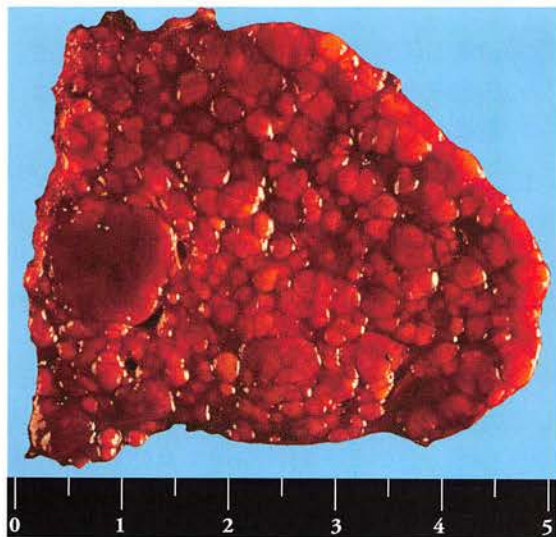


図10 小型の肝細胞癌

病理組織像 (HE 染色)

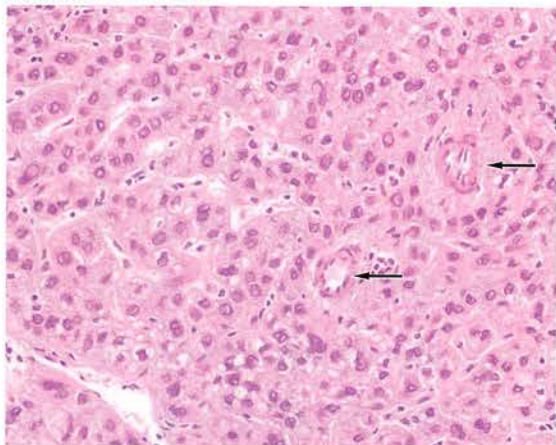


図12 高分化型肝細胞癌

高分化型肝細胞癌内に異常筋性血管が見られる(→)。

病理組織像 (HE 染色)

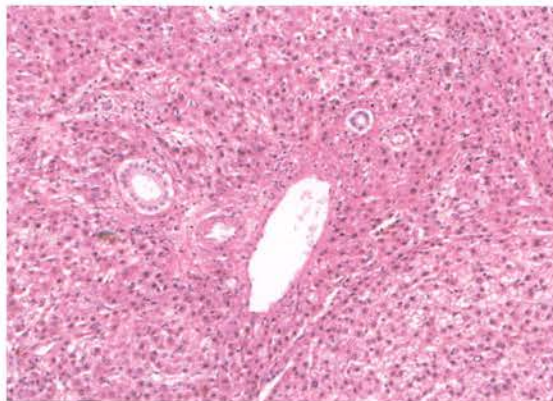


図11 高分化型肝細胞癌

腫瘍結節内の門脈域内に侵入している。

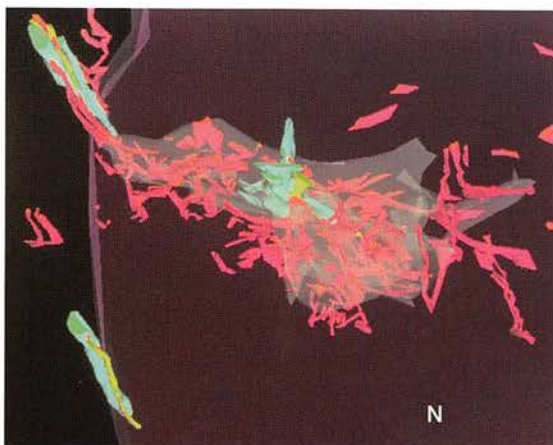


図13 腫瘍結節内での異常筋性血管の分布の立体構築像
結節の外から門脈域が入り込み、ここから異常筋性血管が腫瘍内へ分枝している。赤：異常筋性血管、青：門脈、緑：胆管、N：腫瘍結節

門脈域内や肝静脈壁内、また腫瘍に接する肝硬変隔壁への“浸潤像”[間質浸潤(stromal invasion)]も見られる(図11)。また、類洞壁の毛細血管化が不規則な領域として見られ、同部ではCD34や第8因子、UEA-1を発現する。

また、類洞壁での鍍銀線維の消失あるいは減弱も

見られ、異常筋性血管の出現も見られる(図12)。連続切片で観察すると、腫瘍結節外から門脈域が入り込み、門脈域内の肝動脈から異常筋性血管が多数分枝し、異常筋性血管を形成することがわかる(図13)。また、逆に、肝細胞周囲の高度の線維増生を伴う部位もある(図14)。なお、肝硬変隔壁や門脈域への“間

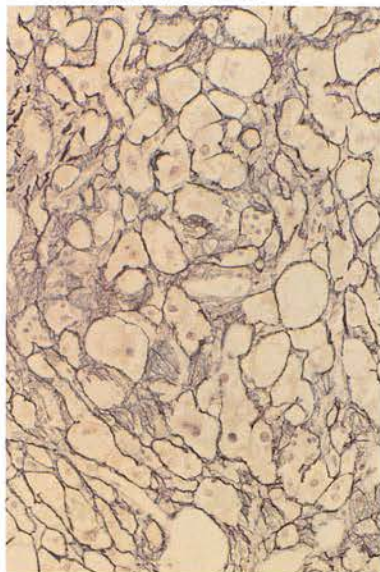
NOTE 臓器ステム細胞 ▶▶▶

各臓器に存在し、多分化能を有する細胞。自己複製能が特徴である。肝では、胆管上皮にも肝細胞にも分化しうる細胞であり、肝前駆細胞とも呼ばれ、Hering管細胞がこれに相当すると考えられている。

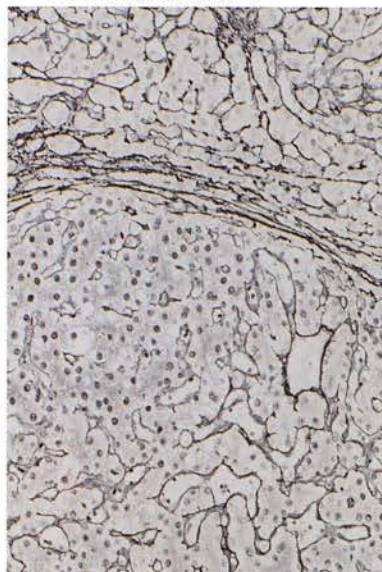
図14 肝細胞癌

A, B: Aは鍍銀線維の異常な増生, Bは鍍銀線維の消失像を示す。

A 病理組織像(鍍銀染色)



B 病理組織像(鍍銀染色)



質浸潤”は通常型HCCには見られない像である。

なお、サイズが1~1.5cm大の動脈血優位の通常型HCCも知られており、高分化型の組織像を示す例が多い。サイズが1~1.5cm大の境界型HCC(早期HCC)は、血行動態学的には通常型の高分化型HCCから鑑別診断することは可能と思われる(例外的な症例も存在する)が、針生検のみでこれらの症例を通常型の高分化型HCCと鑑別することは必ずしも容易ではない。

2) 腫瘍生物学的な特徴, 大型化, 多段階発癌

低悪性度型HCC(早期HCCを含む)では肝内外への転移能はなく、また、血管内への侵入像はない。外科的切除後の予後は通常型HCCに比べ良好なことが知られている。臨床的経過観察で、通常型HCCへの進展が知られており、内部に通常型HCCを内包する例があり、経過観察中に内部に肝動脈支配のhypervascularなHCCが出現し、また病理学的にも内部に古典的な癌巣を結節内結節として認めることがある(nodule in nodule)^{2) 5) ~7)}。なお、このHCCは、サイズアップに伴い、内部に悪性度の高い癌巣が発生することが多いが、通常型HCCへ短期間では移行しない例、またそのままの形態、血行動態を保ちながら、数cm以上にサイズアップする症例が

稀ならず経験される⁸⁾。

3) 反応性病変, ディスプラジア結節などとの鑑別診断

早期HCC(小型の低悪性度型HCC)と、細胞異型(large cell dysplasiaやsmall cell change or dysplasiaなど)を伴う再生結節や境界病変(ディスプラジア結節)との鑑別は、HE染色のみでは困難な例がある。前述した類洞の毛細血管化(血管内皮細胞マーカーの免疫染色で検出される)や鍍銀線維の消失、異常筋性血管の出現は、HCCと反応性異型病変や前癌病変との鑑別診断に補助的に役立つ。最近、glypican-3^{†2)}、HSP70、CAP2、glutamine synthetaseなどのいくつかの分子が低悪性度型HCCに発現することが報告され、細胞異型を伴う再生結節や境界病変との鑑別に補助的に役立つとされている^{5) 7)}。

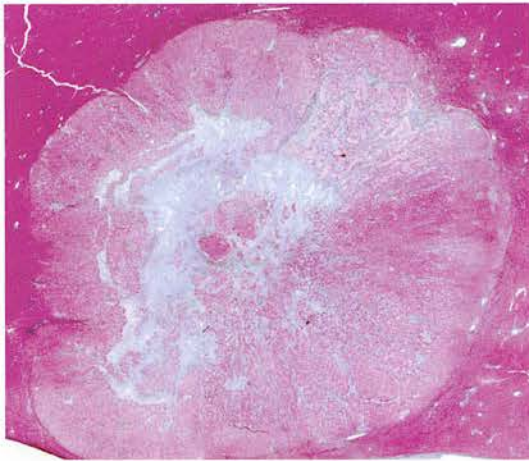
3 特殊な肝細胞癌(バリエント)

前述した一般的なHCCとは病理像ならびに生物学的悪性度が異なる、特殊なHCCであり、いわゆるバリエントとして理解することができる。通常型HCCとは形態像や生物学的態度が異なると考えられている。十分に討議されていないものもあるが、以下のHCCが代表的である。

†2 glypican-3 ▶▶▶

細胞膜表面上に存在する約60kDaの糖蛋白質で、細胞膜に結合している。最近の研究で、肝細胞癌に高発現していることが明らかとなり、境界病変との鑑別のマーカーになるのではないかと注目されている。

A 病理組織像 (アザン染色)



B 病理組織像 (HE 染色)

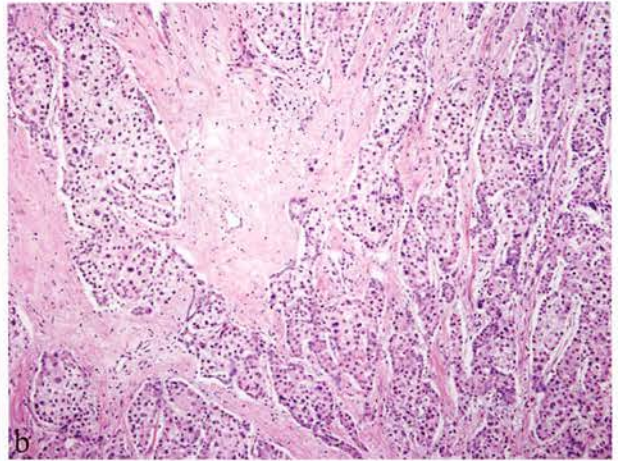


図15 硬化型肝細胞癌

A: 弱拡大像で、腫瘍の中心部で瘢痕状の線維増生を見る。

B: 肝癌細胞索周囲に豊富な膠原線維の沈着を見る。

1) 硬化型肝細胞癌

(sclerosing HCC, sclerotic type of HCC)

従来より、肝癌細胞索の間質が類洞ではなく、成熟した膠原線維の沈着が豊富に見られるHCCが知られており、この硬化性変化の目立つHCCは硬化型HCCと呼ばれてきた^{1) 4)} (図15)。肉眼的に白色あるいは灰白色で、周囲の肝実質への浸潤性の発育を示す。中心部に瘢痕状の線維化を示す症例が多い。組織学的には、古典的な小索状配列を示すHCCで周囲に高度の線維沈着が見られるもの、あるいは充実性のHCCが緻密な線維組織で区別されているものもある。なお、通常型HCCが経動脈的化学療法などの治療などが誘因となり、二次的に硬化像が出現する症例があるが、このような症例は硬化型HCCとは別に扱う必要がある。

2) フィブロラメラ型肝細胞癌 (fibrolamellar HCC)

フィブロラメラ癌とも呼ばれる。若年者に多い。欧米諸国からの報告が多く、わが国を含めたアジア諸国ではほとんど報告がない。非硬変肝に発生し、肉眼的に、膨張性の結節性病変で不完全ながら被膜で覆われ、中心部に瘢痕形成を伴い、focal nodular

hyperplasiaに類似する。組織学的に、癌細胞は小索状あるいはシート状の配列を示す。これらの癌巣は特徴的な層状、バンド状の膠原線維により囲まれている。癌細胞は好酸性で大型であり、しばしば淡明な封入体 (pale body) や Mallory 体を見る。なお、部分的にフィブロラメラ癌を見る通常型HCCや、線維化のパターンがフィブロラメラ癌に類似するもの (硬化型HCC) は、フィブロラメラ癌には含まない。

3) 高度リンパ球浸潤型肝細胞癌

(HCC with lymphoid cell infiltration)

索状構造を示すHCCの腫瘍間質に、高度の成熟したリンパ球浸潤を認める例であり、腫瘍抗原に対する免疫反応の強い症例と考えられている⁹⁾。細胞障害性T細胞や制御性T細胞の表現型が発現している。小型サイズの外科的切除後の予後は良好とされている。

4) 肉腫様肝細胞癌 (sarcomatous HCC)

多くの部で紡錘形あるいは悪性線維性組織球腫 (malignant fibrous histiocytoma; MFH) 様の形態を示す肉腫様成分が見られる例であり、多数の切片を作成し、通常型の肝細胞癌成分を見出すことによりHCCの確認、診断がなされることが多い。

NOTE 血管新生 ▶▶▶

腫瘍は2mm以上の大きさになると、その増生のために血管増生が必要となる。血管新生は腫瘍の持続的な増生のみならず転移巣の発生にも必須であり、悪性腫瘍にとって重要な生物学的要因である。

5) 破骨型巨細胞を伴う肝細胞癌

(HCC with osteoclast-like giant cells)

多数の破骨型巨細胞(この細胞そのものは反応性の組織球系細胞)を伴うHCCである。同時に肝細胞由来と考えられる単核細胞様の悪性腫瘍細胞の増生を見る¹⁰⁾。骨の巨細胞性腫瘍に類似する。

6) その他

肝細胞腺腫類似のHCC, focal nodular hyperplasia類似のHCC, 明細胞性HCC(糖原や脂肪を大量に沈着し, 癌細胞の胞体が淡明化)などが報告されているが, その実態や特殊性はまだ十分には解析されていない。通常型HCCとの違い, 特に予後との関連性での検討が必要である。

おわりに

この20年間の画像機器の進歩により, 慢性肝疾患に発生する肝細胞性結節性病変の病態, 血行動態が急速に明らかとなってきた。そして, 画像所見や臨床検査成績を基に, これら腫瘍性肝細胞結節の悪性度診断がなされ, 治療方針が決定されつつある。これと同時に, これら症例の外科的切除材料の検討で, 肝細胞癌の病理像, 特にその初期段階の病理像も次第に明らかとなり, これら結節性病変の診断のゴールドスタンダードとなっている。今後は, その発癌機序とその分子機構の解明が待たれる。

■文献

- 1) 日本肝癌研究会: 臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約. 第5版, 金原出版, 2008.
- 2) Nakanuma Y: Pathology of hepatocellular carcinoma. In Anil K Rustgi (ed): Gastrointestinal cancers: a companion to sleisenger and fordtran's gastrointestinal and liver disease. Saunders, Edinburg. London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Tronto, p.593-604, 2003.
- 3) Sakamoto M: Pathology of early hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 37: S135-138, 2007.
- 4) Fujii T, Zen Y, Harada K, et al: Participation of liver cancer stem/progenitor cells in tumorigenesis of scirrhous hepatocellular carcinoma: human and cell culture study. Hum Pathol 39: 1185-1196, 2008.
- 5) Sakamoto M, Mori T, Masugi Y, et al: Candidate molecular markers for histological diagnosis of early hepatocellular carcinoma. Intervirology 51: 42-45, 2008.
- 6) Terada T, Kadoya M, Nakanuma Y, et al: Iron-accumulating adenomatous hyperplastic nodule with malignant foci in the cirrhotic liver. Histopathologic, quantitative iron, and magnetic resonance imaging in vitro studies. Cancer 65: 1994-2000, 1990.
- 7) Yamauchi N, Watanabe A, Hishinuma M, et al: The glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. Mod Pathol 18: 1591-1598, 2005.
- 8) Kudo M: Atypical large well-differentiated hepatocellular carcinoma with benign nature: a new clinical entity. Intervirology 47: 227-237, 2004.
- 9) Wada Y, Nakashima O, Kutami R, et al: Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. Hepatology 27: 407-414, 1998.
- 10) Kuwano H, Sonoda T, Hashimoto H, et al: Hepatocellular carcinoma with osteoclast-like giant cells. Cancer 54: 837-842, 1984.

Summary

Pathology of Hepatocellular Carcinoma

Yasuni Nakanuma*, Takahiko Fujii*, Azusa Kitao*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is divided into the well, moderately, and poorly differentiated types. A hepatocellular neoplasm harboring portal tracts but without metastatic or vascular-invasive

features (so-called low-grade malignancy) is called early-stage HCC because it tends to progress to conventional HCC. Additionally, variants of HCC such as fibrolamellar HCC are also known.

*Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine