# Imaging Diagnosis of the Grade of Malignancy of Hepatocytic Nodules Associated with Liver Cirrhosis-Usefulness of the Valtution of Intranodular Blood Supply by Arteriographic CT


| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-04<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
|---|---|
| URL | http://hdl.handle.net/2297/9273 |

金沢大学十全医学会雑誌　第107巻　第1号　2－15（1998）

# 肝硬変に伴う肝細胞性結節性病変の画像による悪性度診断に関する研究

## 動脈内造影剤注入下CTによる結節内血行支配診断の有用性

金沢大学医学部医学科放射線医学講座（主任：高島　力教授）
林　　麻紀子

近年の画像診断の進歩は，1 cm前後の小型肝細胞癌（肝癌）の早期発見を可能とし，その予後の改善に大きく貢献したが，同時に肝癌以外にも肝硬変に伴う種々の微小な肝細胞性結節性病変が日常的に発見されるようになり，これらの鑑別診断や臨床的取扱いが問題となっている．本研究では，最新のコンピューター断層撮影装置（computed tomography, CT）を用いた経動脈性門脈造影下CT（CT during arterial portography, CTAP），ならびに肝動脈造影下CT（CT during hepatic arteriography, CTA）による結節内血行支配診断と日本肝癌研究会による組織型との関連を検討し，これらの結節の悪性度診断における有用性を明らかとすることを目的とした．さらに結節の血行支配と自然経過を比較し，予後との関連から血行支配診断による悪性度推定の妥当性を検証した．組織学的に確診された201結節について，CTAPによる結節内門脈血流と組織型とを対比した．門脈血流を反映するCTAP所見は，周囲肝と同等を示す結節（A群），低下を示す結節（B群），一部に血流欠損域を伴う結節（C群），全体が血流欠損を示す結節（D群）に分類された．腺腫様過形成（adenomatous hyperplaseia, AH, n=47）では76.6%がA群，異型腺腫様過形成（atypical adenomatous hyperplaseia, AAH, n=19）では63.2%がB群，高分化型肝癌（well-differentiated hepatocellular carcinoma, wd-HCC, n=24）では51.2%がC群，中あるいは低分化型肝癌，(modelately or poorly differentiated hepatocellular carcinoma, mp-HCC, n=74）では100%がD群を示し，これらの比率は他の組織型のそれに比し統計学的に有意に高かった．また同時にCTAを施行した74結節についても同様に組織型と比較した．動脈血流を示すCTA所見は，周囲肝と同等を示す結節（Ⅰ群），低下を示す結節（Ⅱ群），一部に増加を示す結節（Ⅲ群），全体に増加を示す結節（Ⅳ群）に分類された．mp-HCC (n=14) は100%がⅣ群を示し，この比率は統計学的に他の組織型に比し有意に多かった．AHはⅠ群，AAHはⅡ群，wd-HCCはⅢ群に多い傾向がみられた．初期の高分化型肝癌（early hepatocellular carcinoma of well- differentiated type, ewd-HCC, n=37）では特異的所見は得られなかったが，CTAPおよびCTAにてAAHとwd-HCCの中間的所見を呈した．Spearmanの順位相関係数の検定では，CTAPのA, B, C, D群およびCTAのⅠ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ群の順に組織学的悪性度が高くなることが示された．さらに画像上の追跡が可能であった176結節に対し，CTAにて結節の50%以上が濃染を示した時点，CTAPにて50%以上が門脈血流欠損を示した時点をもって臨床的悪性化と定義し，CTAPならびにCTAの各群における累積非悪性化率をKaplan-Meier法にて比較した．CTAPでは上記所見の悪性度の低い順から悪性化率は上昇し，CTAPによる悪性度推定は有用と考えられた．一方，CTAにては組織型との対比の結果と予後との間に矛盾が生じ，CTA単独での評価は困難と考えられた．その理由としては，CTAにてa群を示す結節にはAAHやewd-HCCも多く含まれるためと考えられた．CTAPおよびCTAの両者を組み合わせた検討では，両者で周囲肝と同等の血流支配を有する結節は少なくとも経過観察期間内（約2年）に悪性化した例はなく，いずれかで血流低下を示した結節は1年半で悪性化率は10%未満であり，2年でも30%であった．これに対し，一部に門脈血流低下あるいは動脈血流増加を示す結節は1年で約30%が，2年では90%以上が悪性化し，両者を用いた結節内血行支配による悪性度診断の妥当性が証明された．また結節内にmp-HCCに相当する所見を示す部分の出現が，結節の予後を決定する重要な分岐点であることが示唆された．今回の結果は，画像上の評価のみならず，発癌の病態の解明，あるいは治療方針の選択などに応用でき，重要な臨床的意義を有するものと考えられる．

**Key words** borderline lesion, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, CT, angiographic CT, 悪性度

肝細胞癌（肝癌）の大部分は肝硬変に合併する．本邦では肝癌の90%以上が，B型およびC型肝炎ウイルス感染に由来する肝硬変を母地としている[1]．このためこれらに起因する慢性肝疾患患者の定期的画像診断により，早期の小型肝癌が発見され，予後の著しい改善をみている[2)~4)]．一方，近年の画像診断の急速な進歩により，肝癌以外にも種々の小さな肝細胞性結節性病変が多数

平成9年11月14日受付，平成10年1月9日受理

Abbreviations：AH, adenomatous hyperplasia; AAH, atypical adenomatous hyperplasia; CT, computed tomography; CTAP, computed tomography during arterial portography; CTA, computed tomography during hepatic arteriography; DN, dysplastic nodule; ewd-HCC, early hepatocellular carcinoma of well-differentiated type; MRI,

検出されるようになった．これらは病理学的にも生物学的性状においても典型的な肝癌とは異なり，結節の悪性度診断と臨床的取り扱いが大きな問題となっている．これらの結節には，腺腫様過形成 (adenomatous hyperplasia, AH)[5]や，AHに比しやや異型度の高い異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH)，癌巣を内包しているAAH[6]などのいわゆる境界病変が含まれ，しばしば典型的な肝癌と同時性あるいは異時性に硬変肝に存在する．これまでこれらの結節の病理学的，生物学的特性の解明に，病理学的あるいは分子生物学的検討[7]が試みられてきたが，その分類，定義については未だ一定の見解が得られていない．本邦では1992年に日本肝癌研究会による分類が提唱され[8]，一般臨床で汎用されている．しかしながら，この分類における初期の高分化型肝癌 (early hepatocellular carcinoma of well-differentiated type, ewd-HCC) の概念は欧米の病理学者に広く受け入れられるには至らず，1994年にWorld Congress of Gastroenterologyはより簡便な新分類を提唱している[9]．

肝癌を含めたこれらの結節の鑑別は臨床上極めて重要であるが，超音波診断，コンピューター断層撮影 (computed tomography, CT)，核磁器共鳴装置 (magnetic resonance imaging, MRI) のみでは一般に困難である[10]．現在は超音波誘導下針生検による病理診断を最終診断とするのが一般的である[11]が，生検標本が微小なため結節の全体像を必ずしも反映しないことや，局在によっては技術的に困難である[12]などの問題点も多い．さらに超音波診断で検出されない結節には無効である．したがって，画像診断での鑑別診断は重要で，この目的で当教室では経動脈性門脈造影下コンピューター断層撮影 (computed tomography during arterial portography, CTAP) [13]を肝動脈造影時に併用し，これらの所見の組み合わせがAHと典型的な肝癌の鑑別に有用であることを報告した[10]．しかしながら，その後の病理学的概念の変化に対応した検討はほとんどなされていない．さらに，最近開発導入されたスパイラルCT (spiral CT) は短い息止め下に全肝の撮影が可能で[14][15]，肝血管造影検査時にCTAPのみならず肝動脈造影下コンピューター断層撮影 (computed tomography during hepatic arteriography, CTA) [16]の併用も可能とした．なお，本稿ではCTAPとCTAを併せ動脈内造影剤注入下CT (動注CT) と定義する．

本研究の目的は，日本肝癌研究会によって分類された各種肝細胞性結節性病変と，主としてスパイラルCTを用いた動注CTで評価された結節内血行支配の関連を検討し，その鑑別診断あるいは悪性度診断における有用性を検討するものである．また，結節内血行支配と結節の自然経過を比較し，血行支配診断による悪性度推定の妥当性を検証することをも目的とする．

## 対象および方法

### Ⅰ．組織型と画像所見の対比

#### 1．対象

1991年7月から1997年12月までの期間に超音波診断，CT，あるいはMRIにて発見され，CTAPあるいはCTAを施行後病理診断の得られた139症例，201結節を対象とした．手術施行例101結節，超音波誘導下針生検施行例100結節で，手術および生検は全てCTAPあるいはCTA施行後一ヶ月以内に行われた．男性104例，女性35例で，年齢は39～77歳 (59.0±0.76歳：平均±標準偏差) であった．背景肝はすべて臨床的に肝硬変の状態であり，その病因の内訳は，B型肝硬変43例，C型肝硬変87例，B型およびC型肝硬変4例，アルコール性肝硬変3例，Budd-Chiari症候群1例，原発性胆汁性肝硬変1例であった．腫瘤径は超音波診断，CT，MRI，動脈造影あるいは動注CTのうちで，最も明瞭に全体像が描出された画像上での最大径を測定し，0.5 cm以上3.0 cm以下に限定した．結節内脂肪沈着が高度で，CT像にて結節の最大面積の50%以上に強い脂肪沈着 (CT値-10 HU以下) をみた場合，CTAPおよびCTAにおける血流評価は困難であり[17]，また生検診断上も鑑別が困難となる[18]ため対象から除外した．

#### 2．日本肝癌研究会による組織分類と対象結節の内訳

1992年の原発性肝癌取扱い規約[8]によれば，肝癌を含めた肝細胞性病変は以下の如く分類されている．

大再生結節 (large regenerative nodule, LRN)：顕微鏡的に周囲硬変肝と同様の組織像を示す．AH：周囲肝組織に比して細胞密度の中等度増大はあるが構造異型はみられない．細胞はやや小型で核胞体比が軽度増加し核は軽度の大小不同を示す．索状構造が周囲肝組織より目立つ．AAH：領域としての構造異型はみられないが，ごくわずかの構造異型を疑わせる結節，あるいは構造異型はみられないが細胞密度の増大が高度な部分を有する．ewd-HCC：細胞密度の増大に加え，小葉構造，索状構造の改変といえる構造異型が領域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比が増大する．高分化型肝細胞癌 (well-differentiated hepatocellular carcinoma, wd-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，細胞は正常肝細胞に比べて小さいが，核胞体比は大きい．全体に細胞密度は増大し不規則な細索状構造に加え，小さな偽腺管，種々の程度の脂肪化をしばしば伴う．Edmondson分類[19] Ⅰ型に相当する．中分化型肝細胞癌 (moderately differentiated hepatocellular carcinoma)：腫瘍細胞は数層以上の厚さの索状構造をとり，核は大きく核胞体比は正常肝細胞に比し大きな差異はない．Edmondson分類[19] Ⅱ型の大部分，Ⅲ型のうち索状構造の明瞭なものに相当する．低分化型肝細胞癌 (poorly differentiated hepatocellular carcinoma)：腫瘍細胞は明瞭な索状構造をとることなく充実性に増殖し，スリット状に血液腔や少数の血管が介在する．Edmondson分類[19] Ⅲ型，およびⅣ型の一部に相当する．未分化癌 (undifferentiated carcinoma)：腫瘍細胞は胞体に乏しく，短紡錘形から類円形の核を有し，充実性，髄様に増殖する．Edmondson分類[19] Ⅳ型に相当する．境界病変：LRN，AH，AAHを包括して示す．

本研究では上記分類に従い肝病理を専門とする病理医によって病理診断がなされた．生検ではAHとLRNとの鑑別は困難であり，これらはAHとして分類した．尚，本稿では中分化型肝癌および低分化型肝癌をまとめて中低分化型肝癌 (moderately or poorly differentiated hepatocellular carcinoma, mp-HCC) と一括して扱った．対象結節の組織型の内訳は，AH47結節，AAH19結

magnetic resonance imaging; MRN, macroregenerative nodule; mp-HCC, modelately or poorly differentiated hepatocellular carcinoma; wd-HCC, well-differentiated hepatocellular carcinoma; 肝癌，肝細胞癌; 動注CT, 動脈内造影剤注入下CT

節, ewd-HCC37結節, wd-HCC24結節, mp-HCC74結節であった. 未分化癌はみられなかった.

3．CTAP, CTAの手技

血管造影室において肝動脈造影を行った後, 迅速にCT室へ患者を移送し, CTAPあるいはCTAを施行した. 肝動脈造影には約30 mlのヨード造影剤 (イオヘキソール, オムニパーク, 第一製薬, 東京 [300 mg/ml] )を使用した. CTAPとCTAを同時に施行する場合は, 同側大腿動脈の2箇所の穿刺部から挿入した2本の4.2 Fのカテーテル (Hanako, 埼玉) から行った. 従来のCT装置によるCTAPはGE9800 Highlight (GE Medical Systems, Milwaukee, USA)を用い, 30例に行った. 従来法では総量70～100 mlのヨード造影剤 (320 mg/ml) を使用し, 上腸間膜動脈に挿入したカテーテルから0.6～0.8 ml/秒の速度で注入し, 注入開始から約20秒後に撮影を開始した. スライス厚は10 mm, テーブルインクレメンテーションモード (table incrementation mode) を用い, テーブル移動速度10 mm, スキャン時間は2秒である. 一方スパイラルCTを用いたCTAPは109例に施行された. スパイラルCT装置としては, HiSpeed Advantage (GE Medical Systems) を使用し, スリップリング (slip-ring) 法でビーム幅7 mm, テーブル移動速度7 mm/秒で撮影しボリュームデータを得たのち, 3.5 mm間隔で再構成画像を作成した. 造影剤は総量約60 mlを1.5 ml/秒の速度で注入し, 造影剤注入開始25秒後に撮影を開始, 酸素吸入下に約20～25秒間の息止めにて全肝を撮影した. CTAP施行時には, 撮影直前に20 μgのプロスタグランジンE1 (Prostandin, 小野薬品, 東京)を上腸間膜動脈より動注し, 動注後1分以内に造影剤注入を開始した. CTAは全例HiSpeed Advantageを使用し, スリップリング法でビーム幅5 (あるいは3) mm, テーブル移動速度5 (あるいは3) mmでデータ収集後, 2.5 (あるいは1.5) mm間隔で再構成した. 5 mm-5 mmの場合は全肝を一度に撮影したが, 3 mm-3 mmでは2回にわけて行った. CTAは, 造影剤 (320 mg/ml) を1 ml/秒の速度で総肝動脈あるいは固有肝動脈に挿入したカテーテルから注入し, 注入開始10秒後に撮影を開始し, 撮影中は造影剤の注入を持続した.

4．画像所見の評価

CTAPは201結節に, CTAは74結節に施行され, これらの結節内の門脈血流支配をCTAPで, 動脈血流支配をCTAにて評価した. 画像所見は病理診断の知らされていない3名の放射線科医が協議判定した. CTAP, CTA所見は以下の4群に分類可能であった. なお, 肝部下大静脈はCTAPの撮影中は造影剤の流入をみないため, 門脈血流欠損域判定の基準となり, CTAP所見の判定はこれを目安にした. CTAP所見は,

A群：周囲肝と等吸収域を示し結節は同定できない. 結節内門脈血流は周囲肝と同等.

B群：結節は周囲肝に比しやや低吸収域を示し, 肝部下大静脈よりは高吸収域を示す. 周囲肝に比し, 結節内の門脈血流は低下しているが欠損ではない.

C群：全体としてはAあるいはB群の所見を示すが, 結節の一部 (50%以下) に明らかな低吸収域を認める. すなわち結節の一部は肝部下大静脈と同等か, より低吸収を示す. 一部に門脈血流欠損域を伴う結節.

D群：結節の50%以上が明らかな低吸収域を示す. すなわち大部分が肝部下大静脈と同等か, より低吸収域として認められる. 結節の大部分が門脈血流欠損を示す結節.

に分類された. 一方CTA所見は,

Ⅰ群：周囲肝と等吸収域を示し, 結節は同定できない. 結節内動脈血流は周囲肝と同等.

Ⅱ群：結節は周囲肝に比し, やや低吸収域として認められる. 結節内動脈血流は低下.

Ⅲ群：全体としてはⅠあるいはⅡ群の所見を呈すが, 結節の一部 (50%以下) に高吸収域を有する. 一部に動脈血流増加域を伴う結節.

Ⅳ群：結節全体が高吸収域を示す. 結節の大部分に動脈血流増加を伴う結節.

に分類可能であった.

5．検討方法

組織型とCTAPおよびCTA所見との関係を比較検討した. その結果から, CTAPおよびCTA所見と組織学的悪性度の相関の有無を検討した. また, CTAPとCTAが同時に施行された個々の結節について, 両者の所見を対比した. さらに各組織型間で腫瘤径に有意な差があるか否かを検討した. 腫瘤径は, 結節の最大径を使用した.

6．統計学的検討

ある組織型が最も高頻度に示したCTAPあるいはCTA所見について, その頻度が他の組織型に比し有意に高いか否かを, Fisherの直接確率法を用いて検討した. さらにその結果よりCTAP, CTA所見に悪性度の低い順からスコアをつけ, 組織学的悪性度と画像所見との関連についてSpearmanの順位相関係数の検定を行った. いずれの検定も$p<0.05$を統計学的に有意差ありとした. 腫瘤径と組織型の検討においては, 一元配置分散分析法 (one-way ANOVA) を用い, 全体として組織型間に差があることを確認した後さらに2つの組織型間で有意差があるか否かを, Scheffe's F検定を用い, すべての組み合わせで検討した. $p<0.05$をもって統計学的有意差ありと判定した.

## Ⅱ．結節内血行支配診断と結節の自然経過の対比

1．対象

1991年7月～1997年7月までの期間にCTAP, あるいはCTA検査が6ヶ月以上の間隔で複数回施行された49例176結節を対象とした. 腫瘤径は0.5cm～3.0cmまでのものに限定した. 腫瘤径の測定方法は検討Ⅰと同様である. 症例の内訳は男性17例, 女性32例で, 39～79歳 (平均±標準偏差, 62.9±9.7歳) である. 病因の内訳はB型肝硬変5例, C型肝硬変40例, B型およびC型肝硬変2例, アルコール性肝硬変2例である. 対象結節はすべて主病巣に対する治療のみが施行され, 自然経過を観察し得たものか, あるいは主病巣を対象としたリピオドール (Lipiodol Ultrafluid, ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル, Andre Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) を用いた肝動脈塞栓術の塞栓範囲に含まれていても, 治療に無反応で経過 (リピオドールが数週間以内に消失し, 画像上壊死のみられなかったもの)[20] した結節である. 超音波診断, CT, MRI, 動脈造影やCTAにて海綿状血管腫, 嚢胞, あるいは動門脈瘻と診断された病巣以外の明らかな結節性病変を対象とした. また上記のCTAPでのD群, CTAでのⅣ群を示した結節は経過観察がなされないため含まれていない. 尚, 176結節中57結節は超音波診断, CT, MRIで描出されず, CTAPあるいはCTAにて描出されたものであり, 検討Ⅰの対象結節とは差異がある. 初回の結節内血流評価にはCTAPが176結節すべてに施行され, CTAは131結節に施行された. また99結節で初回にCTAPとCTAが同時に施行され, 経過中にも両者は同

時に施行された. 観察期間に関してはCTAPでは186日が最短の観察期間で, 最長は2167日であった. CTAでは最短が186日で, 最長が911日であった.

2．悪性化の定義

臨床的に転移, 浸潤を示す肝癌は, 一般に多血性であることから, CTA施行例においては結節内の50%以上が周辺肝より濃染を示した時点をもって臨床的悪性化 (悪性化)と定義し, 同様に, CTAPのみの施行例では結節の50%以上が明らかな低吸収域, すなわち肝部下大静脈と同等か, より低い吸収域を示した時点をもって悪性化と定義した.

3．検討方法

結節内血行支配がCTAPあるいはCTAにて初めて評価された時点の血行支配パターンを検討Ⅰと同様に群分類し, それぞれの群での悪性化率の差異を比較検討した. またCTAPとCTAが同時に施行された結節で, CTAPあるいはCTA所見のうち, 検討Ⅰの結果から悪性度が高いと判断された方の所見を選択して3群に分類し悪性化率の差異を比較検討した. 結節の所見の判定は放射線科医3名の協議判定とした.

4．統計学的検討

CTAP, CTA施行結節のそれぞれに関し, 所見の群別にKaplan-Meier法を用いて累積非悪性化率曲線を作成した. 結節が初めてCTAPあるいはCTAにて評価された時点を観察開始とし, CTAPあるいはCTA上悪性化した時点で観察終了とした. ついで, 経過中にCTAPならびにCTAが同時に行われた結節に対し, 上記の如く群分けしKaplan-Meier法を用いて累積非悪性化率曲線を作成した. さらに各群間の累積非悪性化率に有意差があるか否かについては, Logrank (Mantel-Cox) 法を用い, $p<0.05$ をもって統計学的に有意差ありとした.

## 成　　績

### Ⅰ．組織型と画像所見の対比

1．組織型とCTAP所見の対比

表1にCTAPが施行された201結節の組織型とCTAP所見との対比をまとめた. AH47結節中36結節 (76.6%) がA群を示し, この比率は他の組織型がA群を示す割合に比し有意に高かった ($p<0.05$). AAH19結節中12結節 (63.2%) はB群に含まれ (図1), この比率は他の組織型に比し有意に高かった ($p<0.05$). ewd-HCCはB,C,D群にほぼ同等の比率で含まれ (図2), これらの比率の中で, 他の組織型に比し統計学的に有意に高いものはみられなかった. しかしながらewd-HCCの所見は, AAHとwd-HCCの中間的な分布を示した. wd-HCC24結節中13結節 (51.2%) はC群を示し (図3), この比率は他の組織型に比し有意に高かった ($p<0.05$). mp-HCC74結節は全例 (100%) がD群 (図4) で他の組織型に比し有意に高かった ($p<0.05$).

2．組織型とCTA所見の対比

表2にCTAが施行された74結節の組織型とCTA所見との対比をまとめた. AH26結節中18結節 (69.2%) がⅠ群を示したが他の組織型がⅠ群を示す比率に対して統計学的有意差はなかった. AAHはⅠ群かⅡ群のいずれかを示し (図1), ewd-HCCはⅡ群がやや多いものの, ある程度の比率をもって全ての群に含まれ (図2), いずれも有意差はみられなかったがCTAP同様AAHとwd-HCCの中間的な分布を示した. wd-HCC15結節中8結節 (53.3%) はⅢ群を示した (図3)が他の組織型に比し有意差はなかった. mp-HCCは14結節全例 (100%) がⅣ群を示し (図4)他の組織型に比し有意に高かった ($p<0.05$).

3．血行支配診断による悪性度と組織学的悪性度との相関

上記の成績をふまえてCTAP所見のA, B, C, D群の順に悪性度が高くなると仮定し, 1, 2, 3, 4とスコア化, 同様に組織型の悪性度の低い順から1, 2, 3, 4と順位をつけ, Spearmanの順位相関係数の検定を行った. CTAP所見のA, B, C, D群と組織学的悪性度との間に有意な相関が得られた ($\rho$ : 0.861, $p<0.001$). CTA所見も同様にⅠ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ群の順にスコア化し, Spearmanの順位相関係数の検定にて組織学的悪性度との間に有意な相関が得られた ($\rho$ : 0.820, $p<0.001$).

4．各結節におけるCTAPおよびCTA所見の対比

表3にCTAP, CTAが同時に施行された74結節についてCTAP所見とCTA所見を対比して示した. 個々の結節で差異はあるものの, CTAPでC群を示すものはCTAでⅢ群を, CTAPでD群を示すものはCTAにてⅣ群を示す傾向がみられた. 一方, CTAPでA群を示すものはCTAではⅠ群を示すものがやや多いもののⅡ群を示す結節も多数みられた. またCTAPのB群でもCTAのⅠ群を示すものが多く, A-Ⅰ群, B-Ⅱ群との間に明らかな対応はみられなかった. しかしながら, 各組織型からみた場合, AHはA-Ⅰ群を示す傾向が強く, 一方, AAHおよびewd-HCCはB-Ⅱ群, あるいはA-Ⅱ群を, wd-HCCはC-Ⅲ群を示す傾向が強かった. またmp-HCCはすべてがD-Ⅳ群を示した.

Table 1. The number and percentage distribution of nodules in four groups of CTAP findings

| Histology | Number of nodules | Number (%) of nodules | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Group of CTAP findings | | | |
| | | A | B | C | D |
| AH | 47 | 36 (76.6)* | 8 (17.0) | 3 ( 6.4) | 0 ( 0.0) |
| AAH | 19 | 5 (26.3) | 12 (63.2)* | 2 (10.5) | 0 ( 0.0) |
| ewd-HCC | 37 | 13 (13.5) | 8 (21.6) | 8 (21.6) | 8 ( 21.6) |
| wd-HCC | 24 | 0 ( 0.0) | 4 (16.7) | 13 (51.2)* | 7 ( 29.2) |
| mp-HCC | 74 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 74 (100.0)* |

CTAP, CT during arterial portography; AH, adenomatous hyperplasia; AAH, atypicalAH; ewd-HCC, early hepatocellular carcinoma (HCC) of well-differentiated type; wd-HCC, well-differentiated HCC; mp-HCC, moderately or poory differentiated HCC; group A, isodense; group B, slightly hypodense; group C, partial definitely hypodense area (attenuation is less than that in inferior vena cava) in a nodule; group D, definitely hypodense; *$p<0.05$ (Fisher's exact probability test).

5．腫瘤径と組織型の対比

各組織型における腫瘤径の平均値ならびに最大最小値を表4にまとめた．腫瘤径の平均値は結節の悪性度の上昇とともに大きくなる傾向があった．さらに組織型それぞれの組み合わせで有意差の有無を検討したところ，mp-HCCのみが他のすべての組織型より有意に大きかった ($p<0.05$) が，AH, AAH, ewd-HCC, およびwd-HCCでは，いずれの組み合わせにおいても統計学的有意差はみられなかった．AHはewd-HCC, wd-HCC, mp-HCCより有意に ($p<0.05$) 小さかったがAAHとは有意差はみられなかった．

Ⅱ．結節内血行支配診断による悪性度判定の妥当性の評価

1．CTAPによる門脈血行支配診断と悪性化の関係

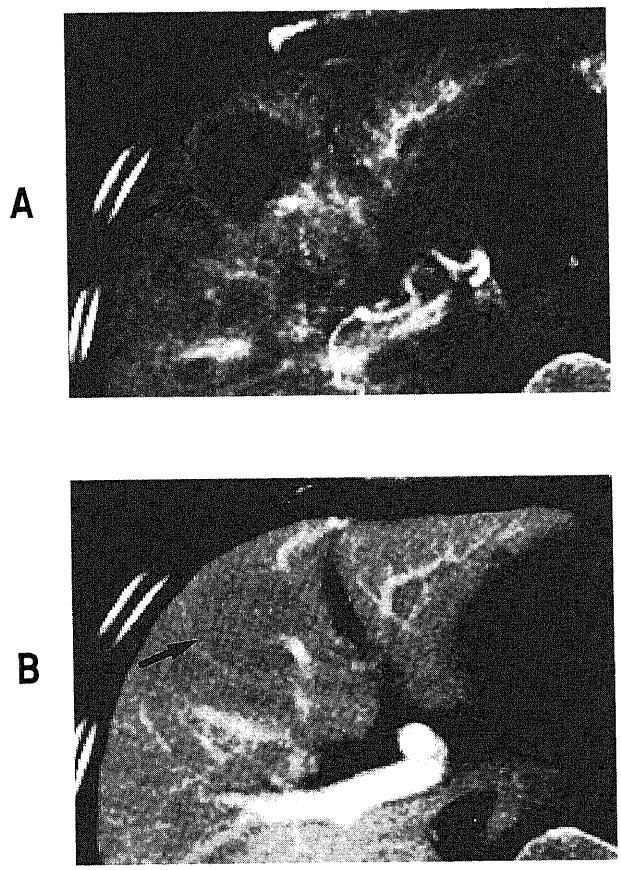



Fig.1. Atypical adenomatous hyperplasia. (A) CT during hepatic arteriography demonstrates a hypodense nodule 2.5 cm in diameter (arrow). (B) CT during arterial portography shows a slightly hypodense nodule (arrow). (C) Biopsy specimen reveals increased cell density with focal area of mild structural atypia. (HE stain; original magnification, × 100.)

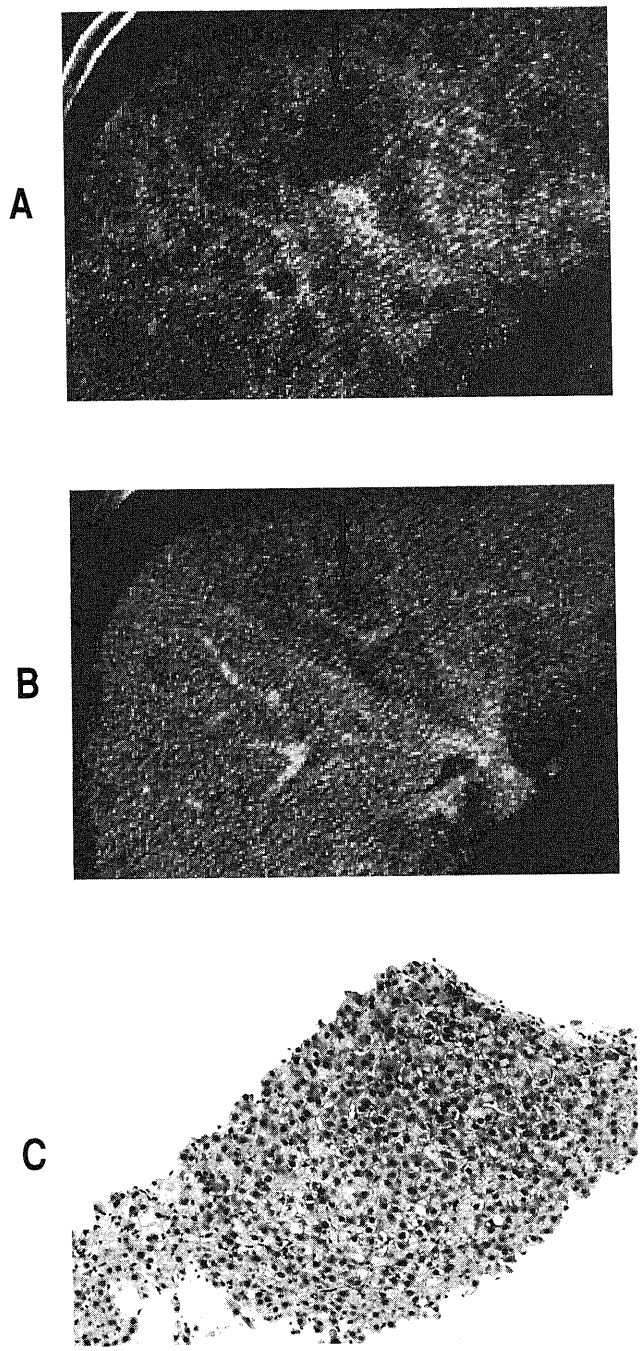



Fig.2. Early hepatocellular carcinoma of well-differentiated type. (A) CT during hepatic arteriography demonstrates a hypodense nodule 2.0 cm in diameter (arrow) with a internal small isodense focus (arrowhead). (B) CT during arterial portography shows a slightly hypodense nodule (arrow). (C) Biopsy specimen reveals increased cell density with two layers of trabecular structure and small hepatocytes with basophilic cytoplasm. Cellular atypia is unremarkable. (HE stain; original magnification, × 100.)

初回CTAPにて結節内門脈血流が評価された176結節はA群95結節，B群47結節，C群34結節に分類された．各群別にKaplan-Meier法を用いた累積非悪性化率曲線を作成した（図5）．A群においては1年間は悪性化は10%未満であり，その後悪性化率は上昇するが4年目までの悪性化率は30%台にとどまった．B群では2年間でほぼ50%が悪性化した．C群は初回CTAP診断時から急速に悪性化率が上昇し，2年以内にほぼ90%が悪性化した．A, B, C群の順に悪性化率は上昇し各群間に有意差がみられた（$p<0.001$）．

2．CTAによる動脈血行支配と悪性化の関係

初回CTAにて結節内動脈血流が評価された131結節は，I群

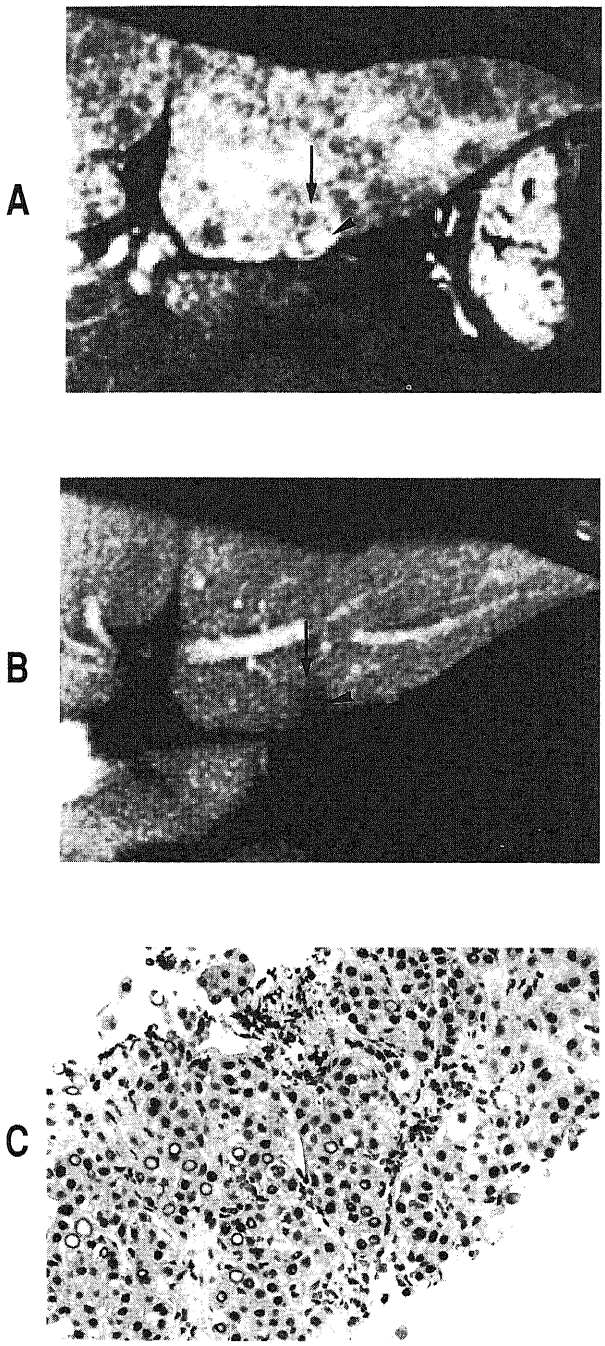



Fig.3. Well-differentiated hepatocellular carcinoma. (A) CT during hepatic arteriography shows isodense lesion compared to the sorrounding cirrhotic liver (arrow) with internal definitely staining focus (arrowhead). (B) CT during arterial portography shows a hypodense nodule (arrow) with internal more definitely hypodense area (arrowhead). (C) Biopsy specimen reveals markedly increased cell density with more than three layers of trabecular structure and small hepatocytes showing basophilic cytoplasm and nuclear atypia. (HE stain; original magnification, ×200).

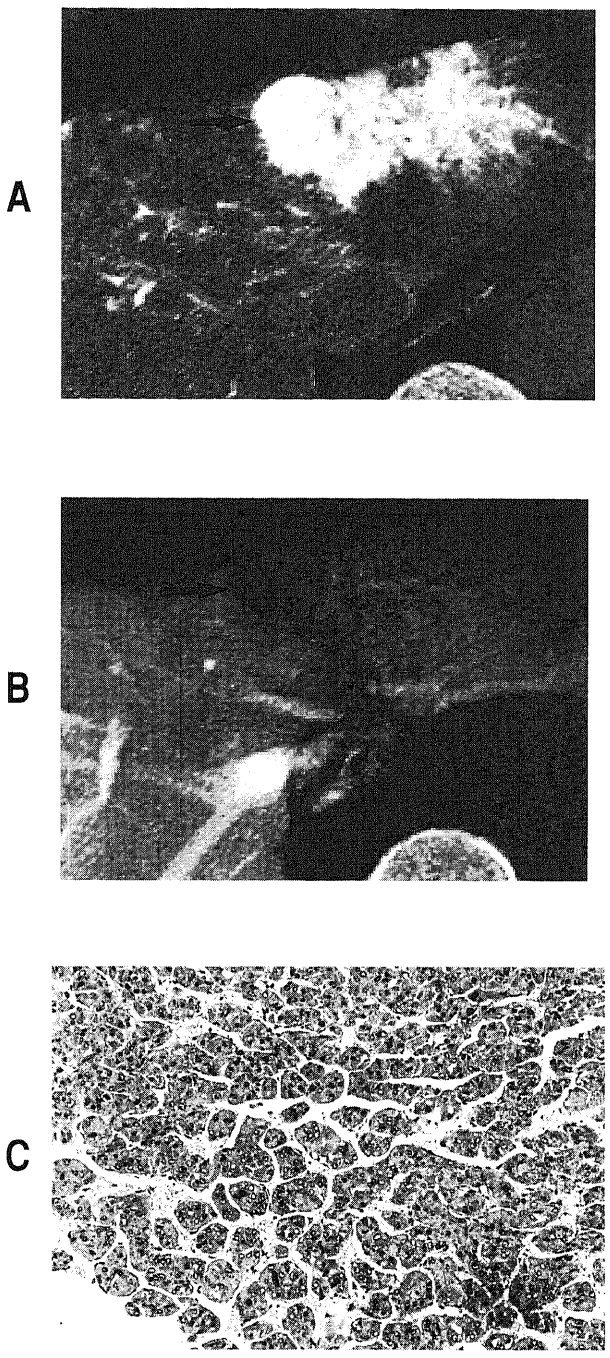



Fig.4. Moderately differentiated hepatocellular carcinoma. (A) This nodule is demonstrated as a definite nodular stain about 2.5 cm in diameter on CT during hepatic arteriography (arrow). (B) CT during arterial portography shows a definitely hypodense nodule (arrow). (C) Resected specimen reveals trabecular type of hepatocellular carcinoma with Edmondson's grade II of cancer cell atypia. (HE stain; original magnification, ×200).

Table 2. The number and percentage distribution of nodules in four groups of CTA findings

| Histology | Number of nodules | Number (%) of nodules | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Group of CTA findings | | | |
| | | Ⅰ | Ⅱ | Ⅲ | Ⅳ |
| AH | 26 | 18 (69.2) | 7 (26.9) | 1 ( 3.9) | 0 ( 0.0) |
| AAH | 4 | 2 (50.0) | 2 (50.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| ewd-HCC | 15 | 4 (26.7) | 5 (33.3) | 4 (26.7) | 2 ( 13.3) |
| wd-HCC | 15 | 1 ( 6.7) | 0 ( 0.0) | 8 (53.3) | 6 ( 40.0) |
| mp-HCC | 14 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 14 (100.0)* |

CTA, CT during hepatic arteriography; AH, AAH, ewd-HCC, wd-HCC, mp-HCC, see Table 1; group Ⅰ, isodense; group Ⅱ, hypodense; group Ⅲ, partial hyperdense area in a nodule; group Ⅳ, hyperdense; *p<0.05 (Fisher's exact probability test).

Table 3. Correlation between CTAP and CTA findings in each nodules in which both CTAP and CTA were performed

| Group of CTA findings | Histology | Number of nodules | Number of nodules | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Group of CTAP findings | | | |
| | | | A | B | C | D |
| Ⅰ | AH | 18 | 15 | 1 | 2 | 0 |
| | AAH | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | ewd-HCC | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| | wd-HCC | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Ⅱ | AH | 7 | 7 | 0 | 0 | 0 |
| | AAH | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | ewd-HCC | 5 | 3 | 0 | 2 | 0 |
| Ⅲ | AH | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | ewd-HCC | 4 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | wd-HCC | 8 | 0 | 0 | 7 | 1 |
| Ⅳ | ewd-HCC | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | wd-HCC | 6 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| | mp-HCC | 14 | 0 | 0 | 0 | 14 |

CTAP, CTA, AH, AAH, ewd-HCC, wd-HCC, mp-HCC, group A, group B, group C, group D, group Ⅰ, group Ⅱ, group Ⅲ, group Ⅳ, see Table 1 and Table 2.

Table 4. Correlation between size of nodules and histology

| Histology | Number of nodules | Size (cm) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Minimum diameter | Maximum diameter | $\bar{x} \pm SD$ |
| AH | 47 | 0.5 | 2.0 | 0.990±0.377 |
| AAH | 19 | 0.5 | 2.5 | 1.195±0.430 |
| ewd-HCC | 37 | 0.5 | 2.5 | 1.306±0.539 |
| wd-HCC | 24 | 0.5 | 3.0 | 1.648±0.692 |
| mp-HCC | 74 | 1.0 | 3.0 | 2.266±0.663 |

AH, AAH, ewd-HCC, wd-HCC, mp-HCC, see Table 1; *p<0.001 (AH vs wd-HCC, AH vs mp-HCC, AAH vs mp-HCC, ewd-HCC vs mp-HCC, Scheffe's F procedure). # p<0.01 (wd-HCC vs mp-HCC, Scheffe's F procedure). **p<0.05 (AH vs ewd-HCC, Scheffe's F procedure).

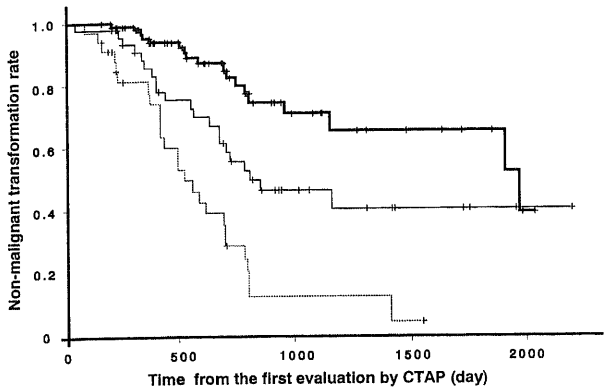



Fig.5. Non-malignant transformation curves (Kaplan-Meier method) on each groups of CTAP findings. ┼┼, group A (n=95); ┼┼, group B (n=47); -┼┼-, group C (n=34); group A, isodense nodule relative to the surrounding liver; group B, slightly hypodense nodule; group C, partial definitely hypodense area in a nodule; CTAP, CT during arterial portography.

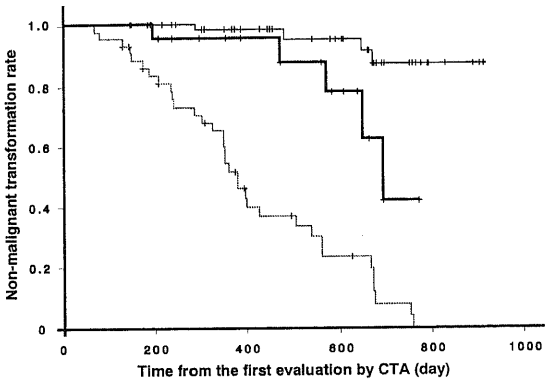



Fig.6. Non malignant transformation curves (Kaplan-Meier method) in each groups of CTA findings. ┼┼, group Ⅰ (n=24); ┼┼, group Ⅱ (n=64); -┼┼-, group Ⅲ (n=43); group Ⅰ isodense nodule relative to the surrounding liver; group Ⅱ hypodense nodule; group Ⅲ partial hyperdense area in a nodule; CTA, CT during hepatic arteriography.

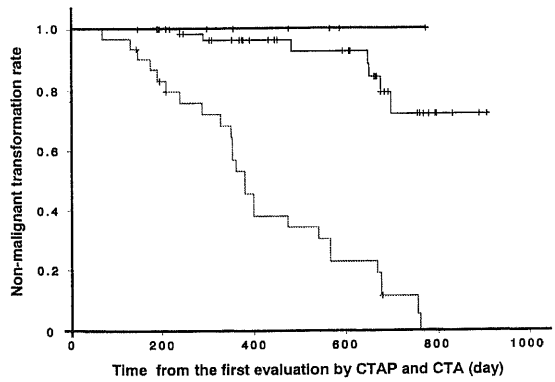



Fig.7. Non malignant transformation curves (Kaplan-Meier method) in each groups of combined CTAP and CTA findings. ┼┼, group A (Ⅰ) (n=8); ┼┼, group B (Ⅱ) (n=61); -┼┼-, group C (Ⅲ) (n=30); group A (Ⅰ), group A on CTAP and group Ⅰ on CTA; group B (Ⅱ), group B on CTAP or group Ⅱ on CTA without group C and group Ⅲ; group C (Ⅲ), group C on CTAP or group Ⅲ on CTA; CTAP, CT during arterial portography; CTA, CT during hepatic arteriography.

24結節，Ⅱ群64結節，Ⅲ群43結節に分類された．各群別にKaplan-Meier法を用いた累積非悪性化率曲線を作成した（図6）．Ⅰ群は初発時から1年目までは悪性化率は10%未満であるが，2年目では50%以上で悪性化がみられた．Ⅱ群は2年目までに10%程度に悪性化をみるが，少なくとも今回の経過観察期間（約900

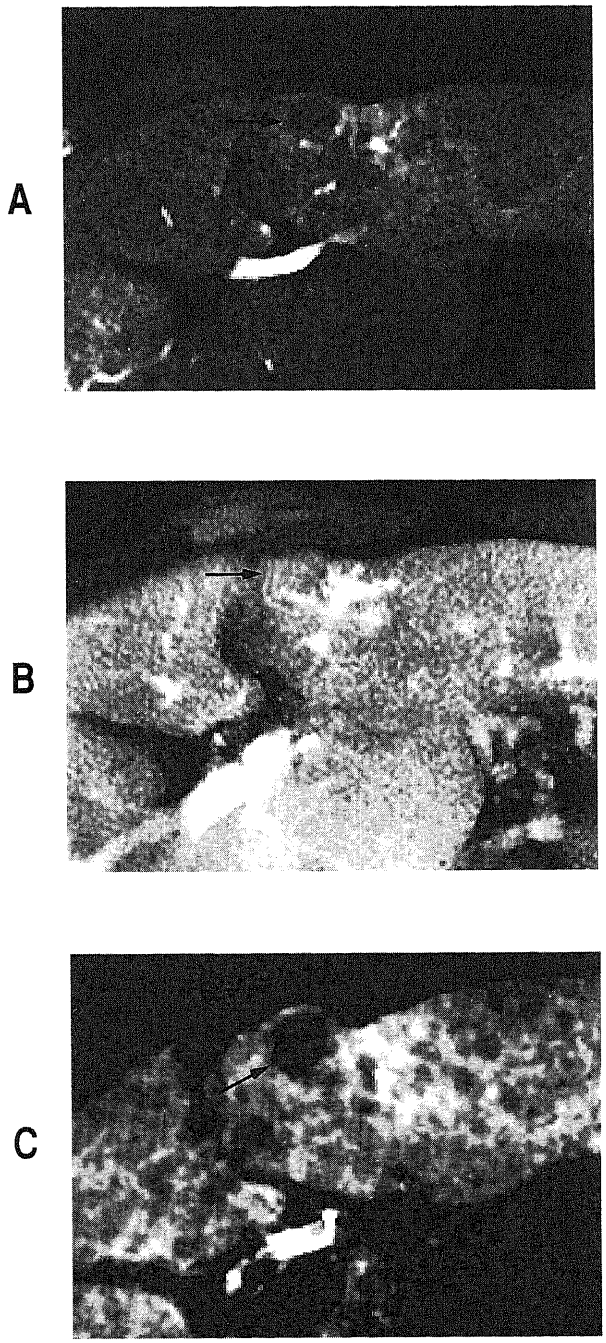



Fig.8. A nodule showing no malignant transformation during 19 months follow-up term. (A) CT during hepatic arteriography (CTA) reveals a hypodense nodule about 1.0 cm in diameter (arrow). (B) CT during arterial portography performed at the same time as A shows it as isodense area (arrow), and therefore, it cannot be visible as a nodule. (C) CTA performed 16 months after A shows it still as a hypodense nodule (arrow). The diameter of the nodule is slightly increased.

日)内に急速に悪性化率が上昇することはなかった．Ⅲ群においては初回CTA施行時から急速に悪性化率が上昇し，2年以内にほぼ90%が悪性化した．Ⅱ，Ⅰ，Ⅲ群の順に悪性化率は上昇し各群間に有意差がみられた($p<0.001$)．

3．CTAP, CTA所見を組み合わせた門脈および動脈血行支配と悪性化の関係

CTAPとCTA所見に解離のある場合は，いずれかの所見でより高い悪性度に分類された群に結節を分類し群分けを行った．その結果，CTAPでA群，CTAでⅠ群を示すA（Ⅰ）群8結節，CTAPでB群あるいはCTAでⅡ群を示し，CおよびⅢ群を示さないB（Ⅱ）群61結節，CTAPでC群あるいはCTAでⅢ群を示すC（Ⅲ）群30結節に分類された．それぞれについて，Kaplan-Meier

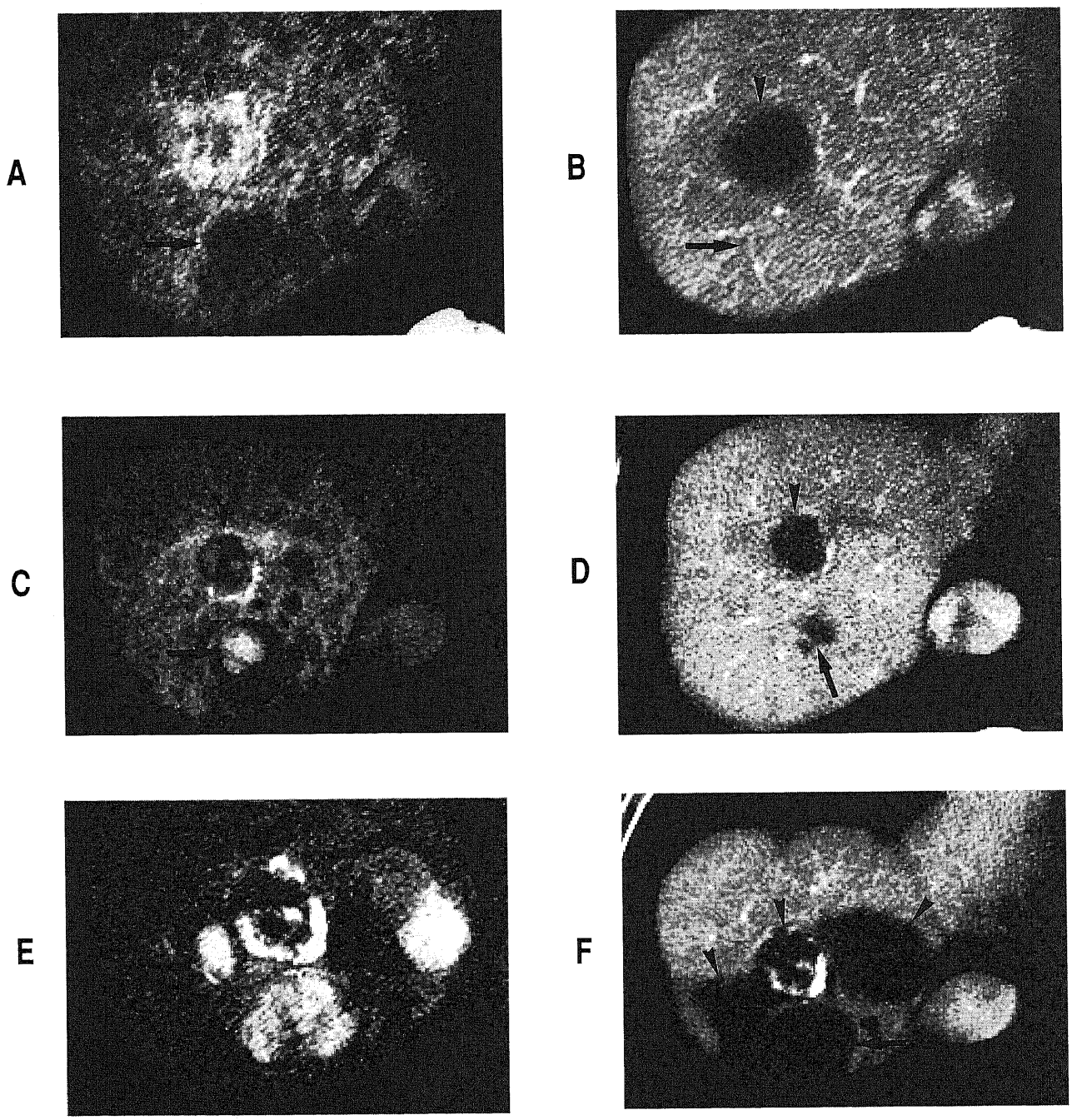



Fig.9. A nodule showing multistep malignant transformation during 18 months follow-up term. (A) CT during hepatic arteriography (CTA) reveals a hypodense nodule about 2.0 cm in diameter (arrow). (B) CT during arterial portography (CTAP) performed at the same time as A shows it as isodense area (arrow), and therefore, it cannot be visible as a nodule. (C) CTA performed 9 months after A shows internal definitely hyperdense foci (arrow). (D) CTAP performed at the same time as C shows internal definitely hypodense foci (arrow) corresponding with hyperdense foci seen on CTA. (E) CTA performed 18 months after A shows definite hyperdensity in the entire nodule (arrow). (F) CTAP performed at the same time as D shows hypodensity in the entire nodule (arrow). Arrowheads in A, B, C, D, E, and F indicate associated other hepatocellular carcinomas (Lipiodol accumulation due to transcatheter arterial embolization is seen in one of them).

Table 5. Comparison of nomenclatures for hepatocytic nodules associated with liver cirrhosis

| Proposer | Nomenclatures | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Liver Cancer Study Group | LRN | AH | AAH | ewd-HCC | wd-HCC |
| International Working Party | LRN | DN low grade | DN high grade[a)] | | wd-HCC |
| Nakanuma | OAH | AAH[b)] | | AAH with malignant foci | wd-HCC |
| Ferrel | RN | | Borderline[c)] | | wd-HCC |
| Furuya | MRN type 1 | | MRN type 2[d)] | | wd-HCC |

AH, AAH, ewd-HCC, wd-HCC, see Table 1; MRN, macroregenerative nodule; RN, regenerative nodule; OAH, ordinary AH; LRN, large regenerative nodule; DN, dysplastic nodule; Liver Cancer Study Group, Liver Cancer Study Group of Japan.
a) Corresponds to AAH and ewd-HCC in the classification by Liver Cancer Study Group.
b) Corresponds to AH and AAH in the classification by Liver Cancer Study Group.
c) Corresponds to AH, AAH and ewd-HCC in the classification by Liver Cancer Study Group.
d) Corresponds to AH, AAH and ewd-HCC in the classification by Liver Cancer Study Group.

法を用いた累積非悪性化率曲線を作成した (図7). A (Ⅰ) 群は8結節と少数であるが, 経過観察中に悪性化はみられなかった. B (Ⅱ)群は1年～1年半までは悪性化率は10%以下を示し, 約2年までの間に全体の約30%が悪性化した. C (Ⅲ) 群は初回CTAP, CTA施行後急速に悪性化率が上昇し, 約2年で90%以上が悪性化した. なお, 各群間の有意差はA (Ⅰ) 群での悪性化例がなかったため検討できなかった. 経過観察中に悪性化を認めなかった結節, および多段階的に悪性化を認めた結節の典型例をそれぞれ図8, 9に示した.

## 考　　察

肝硬変には肝癌を含め前述の如く種々の境界病変が合併し, その臨床的取扱いは肝硬変の予後に大きく影響する. これらの結節はこれまで各施設で様々な呼称で扱われ分類, 定義がなされてきたが, 本邦のみならず世界的に容認された厳密な診断基準は未だ確立されていない. 表5に過去の文献による分類の差異を示した. AHという用語は, 1976年Edmondson[21]により, 急性あるいは慢性の障害肝にみられる肝細胞の限局性過形成病変に対して初めて用いられた. その後, 1986年にArakawaら[22]が肝硬変に発生したAH5結節内に悪性度の高い癌病巣が合併したことを初めて報告し, AHが肝癌の前癌病変である可能性が示唆された. その後もAHあるいはAAHの内部に, 高分化型あるいは中低分化型肝癌が合併する例が多数報告され, 肝癌の多段階発育説を強くうらづけるものとなった[5)6)23)-27)]. 当施設では, Nakanumaら[5)6)], Teradaら[28)-30)]が, 肝細胞の異型の有無により, 異型のない通常型AH (ordinary AH, OAH) と異型のみられるAAHに分類し, さらに一部に癌病巣の合併をみるAAHから全体がmp-HCCへと発育していく過程を推定した. これまで当教室でもこの分類に従ってAHや肝癌の画像所見に関する報告を行ってきた[10)31)32)]. AHとほぼ同義語として用いられている用語としては巨大再生結節 (macroregenerative nodule, MRN) がある. Furuyaら[33)]は周囲硬変組織に比し増殖性変化の乏しい結節をMRN1型, 増殖性変化の目立つ結節をMRN 2型と表現し, 前者は本稿でのAHおよびLRNに相当する. その後, 1992年日本肝癌研究会は第3版原発性肝癌取扱い規約で初期の高分化型肝癌という用語新たに加え新分類を提唱し[8)], 現在本邦ではこの分類が最も汎用されている. しかしながら病理学的には世界的に一定の見解が得られるに至らず, 1993年にはFerrelら[34)]が, 簡略化した新分類を提唱し, 肝硬変にみられる結節性病変のうち周囲肝硬変組織とかわらない結節を再生結節 (regenerative nodule, RN), またはMRNとし, 癌の可能性を否定し得ないような結節を境界病変 (borderline lesion) と定義した. さらにこれらの異同を統一する目的で, 1994年, World Congress of Gastroenterologyは異型の少ないAHを低悪性度 (low grade) の異型結節 (dysplastic nodule, DN), 異型を認めるものの癌とは診断できないものを高悪性度 (high grade) のDNと定義した9).

現在, これらの結節の鑑別診断には超音波誘導下針生検が施行されるのが一般的であるが, 結節内組織の不均一性による診断の困難性や技術的問題も多い. また同時に多発する結節[35)]すべてに生検を施行することは侵襲が大きく長時間を要する. それゆえ画像診断による鑑別は臨床上重要である. 画像診断において, 超音波検査や従来のCTでは, 境界病変やewd-HCCは大部分同様の所見を呈する[36)]. このため, 腫瘍の大きさを悪性度推定の目安とする報告もある[37)]. 今回の腫瘤径と組織型との対比ではmp-HCCは他のいずれの組織型より統計学的有意差をもって大きかった ($p<0.001$). 本研究では腫瘤径3cm以下に限定したため, mp-HCCの中でも3cmが最大であるが, 小さいものは1cm未満のものはみられなかった. ただし, 生検困難な微小結節は対象から除外されており, 画像上肝内転移巣の可能性が高い微小な結節は含まれなかったことも要因と思われた. AHについてはAAHとは腫瘤径に統計学的有意差はみられなかったが, ewd-HCC, wd-HCCおよびmp-HCCに比し, 有意に小さく ($p<0.05$), 大きさが, より悪性度の高い結節群との鑑別の目安にはなりうると考えられた. AAH, ewd-HCCおよびwd-HCCの三者の間では, いずれの組み合わせでも有意差は得られず, 表4の如く腫瘤径の範囲にも組織間で重複がみられ, 大きさがこれらの鑑別の根拠にはならないことが示された. これらの問題点を解決するために, 当教室ではCTAPによる結節内門脈血行の評価とダイ

ナミックCTや肝動脈造影による動脈血行の評価が，AHとmp-HCCの鑑別に有用であると報告してきた[10]．この概念はすでに臨床で広く応用されているが，病理学的分類が最近の概念と異なってきており再検討が必要である．さらに従来の検討ではCTの性能の問題や，呼吸性変動により小病変の評価の信頼性に乏しく，また肝血管造影検査時に従来型のCTを用いてCTAPおよびCTAを同時にルーチンに施行することは技術的に困難であった．一方，スパイラルCTの登場により，短時間に連続的に全肝のボリュームデータが得られるようになり[14][15]，血管造影時のCTAP，CTAの同時施行が可能となった．スパイラルCTでは酸素吸入下に一度の息止めで全肝を撮影でき，呼吸性変動の影響をほぼ無視できるため，特に1cm未満の小結節の検出率および結節内血行支配の診断能が著しく向上したと考えている．

今回スパイラルCTを用いた動注CTを中心に肝硬変に合併した肝細胞性結節性病変につき，動注CT所見と日本肝癌取扱い規約による組織型を対比した．その結果，CTAP，CTAの両者で画像所見と組織型との間に有意な相関があることが示された．CTAPにて統計学的有意差の得られた組み合わせは，AH-A群，AAH-B群，wd-HCC-C群，mp-HCC-D群であり，CTAPにてこれらの所見を呈した場合，上記組み合わせの組織型である可能性が高いと言える．統計学的有意差はみられなかったものの，CTAPではewd-HCCはAAHとwd-HCCの中間の結節内門脈血流を呈する傾向が示され，以上を総合すると結節内門脈血行支配は結節の組織学的悪性度が高くなるにつれ減少することが示された．CTAでは，mp-HCC-Ⅳ群にのみ統計学的有意差が認められた．またAHがⅠ群，AAHがⅡ群，wd-HCCがⅢ群を呈する傾向が示された．さらにCTA上，AAHの半数，ewd-HCCの約25%で周囲肝と同等の動脈血流を示した点は興味深い．上田ら[38]は病理学的検討において，組織学的悪性度が高くなるにつれ，グリソン鞘の減少に伴い正常肝動脈血流および門脈血流は低下するが，AAHのある時点から異常動脈が増加することを報告しており，この結果と一致した．CTAにて周囲肝と動脈血流が同等である場合には，動脈血も門脈血も減少していないか，わずかに減少していても検出されない場合と，正常肝動脈減少を異常動脈増加が代償して結果的に周囲肝と同等を示している場合が考えられる．後者では悪性度が高くなってきており，臨床上この結節の診断は重要であり，CTAPと総合的に評価する必要がある．表3の如く，CTAPとCTAの組み合わせで悪性度診断を行えば精度は向上するが，個々の結節では組織型と血行支配型が一致しないものもある．このような個々の結節における画像所見と病理所見の不一致は，生検例における結節内の組織学的不均一性や，動注CTでの血流検出能の限界，すなわちどの程度の血流の差を描出できるかという問題を考慮すれば当然あり得る結果と思われる．しかしながら組織学的悪性度を基準にした多数例での検討では，動注CT所見と組織型との間に統計学的に強い相関が得られ個々の結節ごとの対比での不一致は克服できたと考える．

Wd-HCCの半数以上が動注CTにて，結節の一部にmp-HCCに相当すると思われる癌巣を有する所見を呈したが，このことは癌巣（本稿ではmp-HCCを示す）が画像で描出された結節では癌巣の周囲の結節はすでにwd-HCCである可能性が高いことを示唆する．さらにwd-HCCの40%がCTAにて全体が濃染を示し，これらは臨床的にmp-HCCと同様な対処が必要な結節群と考えられた．逆に癌巣を有する結節のなかには，AH，AAH，ewd-HCCが種々の割合で含まれており，より悪性度の低い段階からすでに明らかな肝癌を内包しうるものと考えられる．多段階発育を想定すると，その過程が，結節の一部で急速に進行すればいわゆる境界病変内にmp-HCCの病巣が生じても不思議はない．

分類上の問題に関しては，World Congress of Gastroenterologyによる新分類[7]が今後標準的なものとなるかもしれない．低悪性度のDNは日本肝癌取り扱い規約上のAHに，高悪性度のDNはAAHとewd-HCCに相当すると考えられる[7]．本研究ではAAHとewd-HCCは別々に検討したが，特にAAHとewd-HCCを明確に区別しうる所見はなく両者はAHとwd-HCCの中間的所見を呈した．特に標本が微小な生検例ではAAHとewd-HCCとの鑑別は病理学的にも容易ではない．従って，これらは臨床的にも分離して扱う必要はないかもしれない．本研究でのAAHとewd-HCCの所見は高悪性度のDNに相当するものとして，この分類に応用できるものと考える．

本研究と同様の研究はTakayasuら[39]によって報告され，また炭酸ガス動注による造影エコー法（US angiography）を用いた検討がKudoら[40]によって報告されているが，いずれも境界病変の検討は少数で用語も日本肝癌研究会分類とは完全には一致していない．Takayasuら[39]は早期の肝癌（early HCC）のCTAPならびにCTA所見を解析しており，今回のewd-HCCの結果とほぼ同様であった．本研究は日本肝癌研究会分類に従った多数例での初めての報告であり，主としてスパイラルCTを使用した点でも信頼性の高い結果が得られたと考える．

以上のように，動注CTでの血行支配評価は結節の組織学的悪性度の推定に有用であることが示唆されたが，一方自然経過を観察し得た結節で，血行支配のパターンと予後の関係を検討することは，その妥当性を検証する上で重要な意義がある．臨床的には転移や脈管浸潤をきたす多血性肝癌（大部分がmp-HCC）が重要であり，結節の50%以上が多血性となる時点を悪性化と定義して検討した．CTAPでは門脈血流が保たれている結節（A群），やや低下している結節（B群），一部に門脈血流欠損がある結節（C群）では経時的な悪性化率はこの順で高くなり，A群では2年間で約20%強が悪性化するにとどまるがC群では2年でほぼ90%と高率に悪性化することが明かとなった．この結果は検討。の結果と一致しCTAPによる門脈血流評価の悪性度診断における妥当性を支持するものである．一方，CTAにおいては，一部に動脈血流増加をみる結節（Ⅲ群）は急激に悪性化の経過を辿りCTAPのC群の結果と一致した．動脈血流が周囲と同等を示す結節（Ⅰ群）では，1年間は悪性化率は10%と低いが2年の経過で半数以上が悪性化した．これに対し動脈血流が周囲肝より低下している結節（Ⅱ群）は2年半経過しても悪性化率は20%に満たなかった．この結果は組織型との対比結果とは異なるが，この現象は先述の如く，CTAで同等を示すものには初期の段階の結節以外に新生血管増生が進行つつある時期の結節が存在し，経過観察例には後者が多く含まれていたためと思われる．すなわち経過観察例では動注CTのみで発見された病変が多く，CTAのⅠ群にAHよりもより悪性度の高いAAH，ewd-HCC等が多く含まれていたためと考えられる．このことはCTAのⅠ群においてはCTA所見のみでの予後の推定は困難であることを示すものであり，CTAP所見を同時に評価する必要がある．両者を組み合わせた検討では，CTAP，CTAのいずれでも同定できなかったA（Ⅰ）群の結節は少数例ではあるが，2年の経過で悪性化したものはなかった．組織型との対比ではこの組み合わせの大部分はAHであったが，経過観察からも極めて悪性度の低い結

節であることが示された. 門脈血流あるいは動脈血流が低下しているB (II) 群の結節では1年半では悪性化は10%未満, 2年で約30%であった. 一部に門脈血流欠損域あるいは動脈血流増加域を含むC (III) 群を示す結節では, ほぼ全結節が急速に悪性化した. 以上より, CTAPとCTA所見の総合的評価で, より正確な結節の悪性度診断が可能となると考えられ, 動注CTを用いた血行支配診断による結節の悪性度推定の妥当性が示された. また経過観察においてはCTAPでの門脈血流欠損域およびCTAでの動脈血流増加域の出現が結節の予後を決定する重要な所見であると考えられた. 結節内血行支配診断と結節の予後との関係を検討した多数例での詳細な報告は過去になく, 新しい知見である. これらの結果をふまえて, 血行支配から推定される結節の予後を考慮し, 適切に対応することが臨床的に重要である.

CTAP, CTAが結節内血行支配診断に有用であることは先述してきたが, 他の画像診断法に比べ侵襲性があることは否めない. 結節内動脈血流はダイナミックCT[41], ダイナミックMRI[42], 超音波を用いたカラードプラ法[43]などの侵襲の少ない検査法でも評価できるがいずれもCTAに比し感度は劣る. また炭酸ガス動注による造影エコー法は動脈性の血流を検出する最も鋭敏な方法とされてきたが[43], 血管造影検査時に行うため動注CT同様侵襲的であることと, 高エコー腫瘤に対しては評価が難しいという欠点がある. 門脈血流の評価に関してはCTAP以外では, カラードプラ法にて結節内へ流入する定常波の有無で検出可能との報告がある[44]が, 微小病変では充分な評価が困難である. 一方, 工藤ら[45]はカラードプラ法に, 最近開発された超音波増感剤[46]を併用し, 結節内動脈血流のみならず門脈血流の評価における有用性を報告し, CTAPでの検出率と同等であったと記載している. 近い将来, 非侵襲的な結節内動脈および門脈血流評価が可能となれば, 今回の結果はこれらの所見の解釈に極めて有用なものとなり得る. 現時点ではCTAPやCTAは, 定期的なCT, MRIなどでMRIの信号強度や血流動態の評価を総合的に行った結果, 動脈血流の増加が明らかでない場合や, 結節が超音波診断で同定できない場合に診断的価値が大きく, これらの検査を追加する意義があるものと思われる. また今回の結果は, 画像上の評価のみならず, 発癌の病態の解明, あるいは治療方針の選択などに応用でき, 重要な臨床的意義を有するものと考えられる.

## 結　論

肝硬変に合併した各種肝細胞性結節性病変の画像による悪性度診断を目的として, 動注CT (CTAP, CTA) にて評価された結節内血行支配と組織型, ならびに結節の大きさと組織型との関連を検討した. また, 結節内血行支配と結節の自然経過を比較し, 血行支配診断による悪性度推定の妥当性を検証し以下の結果を得た.

1. CTAPにおいて, 結節内門脈血流が周囲肝と同等を示すものはAH, やや低下を示すものはAAH, 一部に門脈血流欠損域を伴うものはwd-HCC, 全体が門脈血流欠損を呈するものはmp-HCCである可能性が高いことが統計学的に示唆された. 同様にCTAにては, 全体が周囲肝に比し動脈血流増加を示すものはmp-HCCである可能性が高いと考えられた.

2. 原発性肝癌取扱い規約分類による組織型の悪性度と, CTAPおよびCTAによる画像上の悪性度とは有意な相関が得られ, CTAPおよびCTAによる血行支配診断は結節の悪性度診断に有用と考えられた. 結節の予後の検討結果と総合して, CTAPでは結節内門脈血流同等, 低下, 一部欠損, 欠損の順, CTAでは結節内動脈血流同等, 低下, 同等, 一部増加, 増加の順に悪性度は上昇すると考えられた.

3. 結節の大きさは, HCCと他の結節群ならびにAHとewd-HCC以上の悪性度の結節群とを区別する示標になり得るが, AAH, ewd-HCCおよびwd-HCC間の鑑別の目安にはならない. AHとAAHの間にも大きさに有意差はみられなかった.

4. 結節の自然経過と血行支配の比較により, CTAPおよびCTA所見の総合的評価が結節の予後に則した結果を示し, 血行支配診断による悪性度推定の妥当性が証明された. この際, 結節内にmp-HCCに相当する部分が出現するか否かが, 結節の予後を決定する分岐点となるものと考えられた.

## 謝　辞

稿を終えるに臨み, 御指導と御校閲を賜りました恩師高島　力教授に深甚なる謝意を捧げます. また, 終始直接御指導, 御校閲いただきました松井　修助教授に深謝致します. 本研究の遂行に際し, 貴重な御指導, 御協力をいただきました野々村昭孝助教授 (医学部附属病院病理部助教授), 中沼安二教授 (金沢大学医学部病理学第二講座教授), 寺崎修一助手 (金沢大学医学部内科学第一講座), 多大なる御協力と御助言をいただきました上田和彦博士 (公立加賀中央病院放射線科) ならびに金沢大学医学部放射線医学教室の教室員の皆様に感謝致します. なお本論文の要旨は第56回日本医学放射線学会総会 (1997年, 横浜), 第33回日本肝癌研究会 (1997, 久留米), 第83回北米放射線学会 (1997, シカゴ) にて発表した.

## 文　献

1) Unoura M, Kaneko S, Matsushita E, Shimoda A, Takeuchi M, Adachi H, Kawai H, Urabe T, Yanagi M, Matsui O, Kobayashi K. High-risk groups and screening strategies for early detecion of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. Hepatogastroenterology. 40 : 305-310, 1993

2) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, Miyayama S, Takashima T, Unoura M, Kogayashi K. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology 188 : 79-83, 1993

3) 北　和彦, 江原正明, 杉浦信之, 大藤正雄. 小肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法 (PEI) -長期観察に基つく抗腫瘍効果と予後の検討-. 日消誌 91 : 1946-1955, 1994

4) Kawasaki S, Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T. Systematic subsegmentectomy for hepatocellular carcinoma. In Tobe T, Okudaira M, Ohto M, Endo Y, Mito M, Okamoto E, Tanikawa K, Kojiro M (eds), Primary Liver Cancer in Japan, 1st ed, p235-242, Springer-Verlag, Tokyo, 1992

5) Nakanuma Y, Terada T, Ueda K, Terasaki S, Nonomura A, Matsui O. Adenomatous hyperplasia of the liver as a precancerous lesion. Liver 13 : 1 9, 1993

6) Nakanuma Y, Terada T, Ueda K, Terasaki S, Ueda K, Nonomura A, Kawahara E, Matsui O. 'Atypical adenomatous hyperplasia' In liver cirrhosis: low grade hepatocellular carcinoma or borderline lesion? Histopathology 17 : 27 35, 1990

7) Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. Hum Pathol 22 : 172-178, 1991

8) 日本肝癌研究会. 臨床・病理：原発性肝癌取り扱い規約,

第3版. 金原出版, 東京, 1992
9) International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. Hepatology 22 : 983-993, 1995
10) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakanuma Y, Unoura M, Kobayashi K, Izumi R, Ida M, Kitagawa K. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. Radiology 178 : 493-497, 1991
11) Kondo F, Wada K, Nagato Y, Nakajima T, Kondo Y, Hirooka N, Ebara M, Ohto M, Okuda K. Biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma based on new morphologic criteria. Hepatology 9 : 751-755, 1989
12) 松代有司, 江原正明, 大藤正雄, 近藤福雄. 肝細胞癌の早期診断における超音波映像下組織生検の有用性について. 日消誌 90: 655-664, 1993
13) Matsui O, Kadoya M, Suzuki M, Inoue H, Itoh H, Ida M, Takashima T. Dynamic sequential computed tomography during arterial portography in the detection of hepatic neoplasms. Radiology 146 : 721-727, 1983
14) Bluemke DA, Soyer PA, Chan BW, Bliss DF, Calhoun PS, Fishman EK. Spiral CT during arterial portography: technique and applications. Radiographics 15 : 623-637, 1995
15) Ueda K, Kitagawa K, Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Yamahana T. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by using spiral volumetric CT: comparison of US and MR imaging. Abdom Imaging 20 : 547 553, 1995
16) Prando A, Wallace S, Bernardino M, Lindell MJ. Computed tomographic arteriography of the liver. Radiology 130 : 697-701, 1979
17) Yoshikawa J, Matsui O, Takashima T, Ida M, Takanaka T, Kawamura I, Kakuda K, Miyata S. Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma: radiologic features in 10 cases. AJR 15 : 717-720, 1988
18) Kondo Y, Niwa Y, Akikusa B, Takazawa H, Okabayashi A. A histopathologic study of early hepatocellular carcinoma. Cancer 52 : 687-692, 1983
19) Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 7 : 462-503, 1954
20) 松井 修, 高島 力, 角谷真澄, 北川清秀, 広瀬仁一郎, 亀山富明, 長東秀一, 宮田左門. 肝癌内Lipiiodol集積及び停滞機序について-Lipiodol単独動注例における検討-. 日本医放会誌 47 : 1413-1419, 1987
21) Edmondson HA. Benign epitherial tumors and tumorlike lesions of the liver. In Okuda K, Peters RL (eds), Hepatocellular Carcinoma, 1st ed, p309-330, John Wiley, New York, 1976
22) Arakawa M, Kage M, Sugihara S, Nakashima T, Suenaga M, Okuda K. Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodule in a cirrhotic liver. Observations in five cases. Gastroenterology 91 : 198 208, 1986
23) Sakamoto M, Hirohashi S, Tsuda H, Shimosato Y, Makuuchi M, Hosoda Y. Multicentric independent development of hepatocellular carcinoma revealed by analysis of hepatitis B virus integration pattern. Am J Surg Pathol 13 : 1064-1067, 1989
24) Sugihara S, Nakashima O, Kojiro M, Majima Y, Tanaka M, Tanikawa K. The morphologic transition in hepatocellular carcinoma. A comparison of the individual histologic features disclosed by ultrasound-guided fine-needle biopsy with those of autopsy. Cancer 70 : 1488-1492, 1992
25) Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Okazaki N, Takayasu K, Kosuge T, Motoo Y, Yamazaki S, Hasegawa H. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. Lancet 336 : 1150 1153, 1990
26) 高安賢一, 幕内雅敏, 広橋説雄, 岡崎伸生, 村松幸雄, 森山紀之, 高山忠利, 長谷川 博. 肝細胞癌を内包したadenomatous hyperplasiaおよび境界病変の画像診断. 日消誌 86 : 2404-2412, 1989
27) 中島 収, 清松和光, 家村昭日朗, 枝光 理, 杉原茂孝, 神代正道. 肝細胞癌, 癌を内包する過形成結節及び過形成結節における細胞形態の比較検討－特に細胞密度について－. 日消誌 87 : 1514-1519, 1990
28) Terada T, Nakanuma Y. Cell proliferative activity in adenomatous hyperplasia of the liver and small hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical study demonstrating proliferating cell nuclear antigen. Cancer 70 : 591-598, 1992
29) Terada T, Terasaki S, Nakanuma Y. A clinicopathologic study of adenomatous hyperplasia of the liver in 209 consecutive cirrhotic livers examined by autopsy. Cancer 72 : 1551-1556, 1993
30) Terada T, Ueda K, Nakanuma Y. Histopathological and morphometric analysis of atypical adenomatous hyperplasia of human cirrhotic livers. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 422 : 381-388, 1993
31) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Arai K, Gabata T, Takashima T, Nakanuma Y, Terada T, Ida M. Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver: differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. Radiology 173 : 123-126, 1989
32) Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. Radiology 183 : 819 825, 1992
33) Furuya K, Nakamura M, Yamamoto Y, Togei K, Otsuka H. Macroregenerative nodule of the liver. A clinicopathologic study of 345 autopsy cases of chronic liver disease. Cancer 61 : 99-105, 1988
34) Ferrell LD, Crawford JM, Dhillon AP, Scheuer PJ, Nakanuma Y. Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline, and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease. Am J Surg Pathol 17 : 1113-1123, 1993
35) Bhattacharya S, Dhillon AP, Rees J, Savage K, Saada J, Burroughs A, Rolles K, Davidson B. Small hepatocellular carcinomas in cirrhotic explant livers: identification by macroscopic examination and lipiodol localization. Hepatology 25 : 613-618, 1997
36) 松井 修, 蒲田敏文. 古典的肝細胞癌の病理と画像. 肝の画像診断 (松井 修編), 第1版, 199-220 頁, 医学書院, 東京, 1995
37) Eguchi A, Nakashima O, Okudaira S, Sugihara S, Kojiro M.

Adenomatous hyperplasia in the vicinity of small hepatocellular carcinoma. Hepatology 15 : 843-848, 1992
38) Ueda K, Terada T, Nakanuma Y, Matsui O. Vascular supply in adenomatous hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma: a morphometric study. Hum Pathol 23 : 619-626, 1992
39) Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, Wakao F, Moriyama N, Takayama T, Yamasaki S, Sakamoto M, Hirohashi S. Early hepatocellular carcinoma: appearance at CT during arterial portography and CT arteriography with pathologic correlation. Radiology 194 :101-105, 1995
40) Kudo M, Tomita S, Tochio H, Mimura J, Okabe Y, Kashida H, Hirasa M, Ibuki Y, Todo A. Sonography with intraarterial infusion of carbon dioxide microbubbles (sonographic angiography): value in differential diagnosis of hepatic tumors. AJR 158 : 65-74, 1992
41) 金 東石, 大井博道, 村上卓道, 松下正樹, 岸本陽督, 高島庄太夫, 中村仁信, 小塚隆弘. Hypervascularな小肝細胞癌のSpiral CTによる全肝Dynamic CT. 日本医放会誌 55 : 296-299, 1995
42) 井上悦男, 黒田知純, 藤田 真, 細見尚弘, 門田 強, 鳴海善文, 栗山啓子, 吉岡寛康, 春日井博志, 佐々木洋, 石黒信吾. 全肝dynamic MR imagingの有用性. 日本医放会誌 54 : 363-370, 1994
43) 工藤正俊, 富田周介, 樫田博史, 三村 純, 岡部純弘, 平佐昌弘, 伊吹康良, 小森英司, 織野彬雄, 藤堂彰男. 肝硬変に伴う結節性病変の腫瘍内血流動態-癌化の進展と血流動態の変化との関連について-. 日消誌 88 : 1554-1565, 1991
44) Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, Kasugai H, Inoue A, Ishiguro S. Small hepatocellular carcinoma: differentiation from adenomatous hyperplastic nodule with color doppler flow imaging. Radiology 182 : 161-165, 1992
45) 工藤正俊. 増感剤を用いた静注US. 肝臓, 診断と治療 (沖田極, 市田隆文編), 第1版, 186-193頁, 日本メデイカルセンター, 東京, 1997
46) 大藤正雄, 松谷正一, 水本英明, 木村 健, 上野規男, 冨山剛, 小池 正, 川内章裕, 伊藤洋二, 大熊 稔, 北村次男, 田中幸子, 藤堂彰男, 冨田周介, 工藤正俊, 小川暢也, 尾前照雄, 山村秀夫. 超音波造影剤SH/TA-508の肝腫瘍に対するドプラシグナル増強効果の検討-臨床第II相試験-. 超音波医学 22 : 461-471, 1995

**Imaging Diagnosis of the Grade of Malignancy of Hepatocytic Nodules Associated with Liver Cirrhosis-Usefulness of the Evaluation of Intranodular Blood Supply by Arteriographic CT.** Makiko Hayashi, Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — J. Juzen Med Soc., 107, 2 — 15 (1998)

**Key words** borderline lesion, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, CT, angiographic CT, malignancy

## Abstract

The purpose of this study is to analyze the correlation between intranodular blood supply evaluated by CT during arterial portography (CTAP) and CT during hepatic arteriography (CTA) and the grade of malignancy of hepatocytic nodules associated with liver cirrhosis based on the classification by Liver Cancer Study Group of Japan, and to evaluate the appropriateness of this correlation in comparison with the natural course of the nodules. CTAP and CTA findings were compared to the histological diagnosis among 201 nodules in 139 cirrhotic patients. On CTAP, adenomatous hyperplasia (AH, n=47) mainly demonstrated almost the same portal supply relative to the surrounding liver (group A), atypical AH (AAH, n=19) decreased portal flow (group B), well-differentiated hepatocellular carcinoma (wd-HCC, n=24), partial absence of portal supply (group C), and modelately or poorly differentiated HCC (mp-HCC, n=74), absence of portal supply (group D), respectively. The ratios of the above groups in each histological group were statistically significant compared to those in the other groups. CTA findings were also divided into four groups: the same arterial supply (group I), decreased arterial supply (group II), partially increased arterial supply (group III), and increased arterial supply (group IV). The tendency was for AHs to be in group I, AAHs in group II, and wd-HCCs in group III, respectively. All of mp-HCCs were identified as group IV. The Spearman rank correlation test revealed that there was a statistically significant correlation between the four groups and the grades of nodules, in the order of A, B, C, D and I, II, III, IV from low to high grade of malignancy. The malignant transformation (more than half of a nodule was stained on CTA or was shown as perfusion defect on CTAP) ratios of the nodules in each group in 176 nodules in which natural course was observed, were compared. With increase in the grade of malignancy of CTAP findings, malignant transformation ratio was increased. On the other hand, the nodules with group I on CTA showed poorer prognosis than that in the nodules with group II, because group I had a tendency to include AH and AAH or ewd-HCCs. On the combination of CTAP and CTA, malignant transformation was seen in none of the nodules with group A and I, in 30% of the nodules with group B or II, and in more than 90% of the nodules with group C or III, respectively, during 24 months follow-up. These results corresponded well with the grade of malignancy diagnosed by CTAP and CTA. The evaluation of blood supply by arteriographic CT was considered to be valuable in estimating the grade of malignancy of these nodules, to determine the treatment method, and to clarify human hepatocarcinogenesis.