

Vascular supply of adenomatous hyperplasia of the liver and small hepatocellular carcinoma : A histopathological study using morphometrical methods and three-dimensional reconstructed image

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8331">http://hdl.handle.net/2297/8331</a>

## ヒト肝硬変にみられる肝腺腫様過形成に関する研究

## I. 組織計測法および組織再構築法を用いた支配血管に関する検討

金沢大学医学部放射線医学講座 (主任: 高島 力教授)

金沢大学医学部病理学第二講座 (主任: 中沼安二教授)

上 田 和 彦

(平成4年2月12日受付)

近年、血管造影法やコンピューター断層画像など各種画像診断法の進歩に伴い、ヒト肝硬変内で1~2cmの小結節性病変が発見される様になり、注目されている。これらの多くは病理学的に小肝細胞癌(小肝癌)および肝癌類似病変としての肝腺腫様過形成(adenomatous hyperplasia of the liver, AH)である。各種の血管造影法でこれら結節性病変の質的診断の鑑別が試みられているが、その組織学的な裏付け、特に血管支配に関連する研究は殆どなされていない。今回、AHと小肝癌の支配血管を組織計測法と組織再構築法を用いて検討した。材料はAH 73結節と長径25mm以下の小肝癌30結節。AHを組織学的に、AH内の細胞が周囲の再生結節と同じで、核及び構造異型のみられない通常型AH(ordinary AH, OAH) 43結節と、AH内の肝細胞に核異型、構造異型を認めるが古典的な肝癌とは言えない異型型AH(atypical, AH, AAH) 30結節の2群に分類した。各々の結節内の動脈密度(単位面積当たりの動脈数)に関して、OAHは肝硬変部の1.54倍、AAHは1.45倍で、いずれも僅かに高く、門脈密度(単位面積当たりの門脈数)は各々、肝硬変部の0.90倍、0.60倍であった。一方、小肝癌の動脈密度は肝硬変部の4.37倍と著高を示し、門脈密度は0.01倍と小さく、25結節(83.3%)で門脈枝はみられなかった。各々の結節内での動脈内腔面積と門脈内腔面積(単位面積当たりの動脈および門脈内腔総面積)は、OAH 13結節(30.2%)で肝硬変部と同等であり、13結節(30.2%)で動脈内腔面積も門脈内腔面積も小さく、14結節(32.6%)で動脈内腔面積は同等で門脈内腔面積は小さかった。一方、AAH 5結節(16.7%)で動脈内腔面積も門脈内腔面積も肝硬変部より小さく、20結節(66.7%)で動脈内腔面積は肝硬変部と同等、門脈内腔面積は小さかった。多くの小肝癌(86.7%)では動脈内腔面積は著増、門脈内腔面積は著減していた。異常動脈(胆管枝や門脈枝を伴わない筋性血管)が各々の結節内動脈に占める割合を密度と内腔面積で検討すると、OAHで20.7%、17.5%、AAHで46.8%、52.5%、小肝癌で93.6%、92.0%であり、順次増加していた。連続切片を用いた組織再構築法により、AAH内のグ翰(血管枝や胆管枝を含む)は周囲の肝硬変部のグ翰と連続していることが確認された。また、これらAAH内のグ翰の動脈枝が単独でAAH内およびこれに内在する癌巢内に伸びており、これが異常動脈となっていることが明らかとなった。以上よりOAH, AAH, 小肝癌と、結節の異型度の増加、癌化に伴い、動脈は密度と内腔面積が増加し、門脈は密度と内腔面積が減少することが組織計測学的に確認できた。またAAHで異常動脈の新生があり、結節内全動脈に占める割合は細胞異型度の増加、癌化に伴い増加することが明らかとなり、また組織再構築法によりこの現象が立体的に示された。これら血管系の異常と変動は、各種画像の解析に有用と考えられた。

**Key words** adenomatous hyperplasia of the liver, hepatocellular carcinoma, vascular supply, angiogenesis

近年、各種の画像機器の進歩に伴い、肝内の1~2cm前後の小結節性病変が検出される様になり、ヒト慢性肝疾患(特に、肝硬変)でも、小結節性の肝細胞性病変が検出され、その質的診断と根拠が活発に討議されている<sup>1)~10)</sup>。その多くは、病理学的に種々の形態と異型度を示す肝細胞癌(肝癌)であるが、典型的な肝癌とは異なる結節性病変として肝腺腫様過形成(Adenomatous hyperplasia of the liver, AH)もしばしば発見される。現在、AHは肝癌類似病変あるいは肝癌と鑑別を要する病変として注目されており、その病理学的、生物学的特性の解

析と臨床的診断法の確立が緊急の課題となっており、種々の病理学的、分子生物学的検討が試みられている<sup>11)~30)</sup>。

さて、肝癌は主として動脈血により栄養されており、この特性が肝癌の診断と治療に広く用いられている。当教室では、以前より肝癌の画像診断学を主な研究テーマとしており、各種の画像診断法の中で、肝硬変に出現する結節の質的診断には動脈造影法と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, CT-AP)の組合せが有用であることを報告してきた<sup>6)~8)</sup>。つまり、CT-AP

Abbreviations: a, artery; AAH, atypical adenomatous hyperplasia; AH, adenomatous hyperplasia of the liver; CT, computed tomography; CT-AP, computed tomography during arterial portography; EVG, elastic van Gieson; HE, hematoxylin and eosin; HCC, hepatocellular carcinoma; LC, liver cirrhosis; MRI, magnetic resonance imaging; OAH, ordinary adenomatous hyperplasia; pv, portal vein

で門脈血流の低灌流 (hypoperfusion) を示す結節は臨床的に一般的に悪性の経過を経ること、また AH では門脈血流が低下するが肝動脈血流は増加しないこと等を報告してきた<sup>9)</sup>。しかし、この診断の根拠となる病理組織学および組織計測学的研究は行われていない。

以前より、病理学の領域では、肝癌での支配血管に関して、多くの研究がなされており、肝癌が動脈血優位の血管支配であることが証明されている<sup>31)~36)</sup>。しかし、AH の血管支配に関する病理学的研究は Sasaki の研究があるのみである。つまり、Sasaki は肝癌と AH にバリウムを注入後軟X線撮影し、両者の血管分布状態 (vascularity) を検討した結果、AH は肝癌に比べて低血管分布 (hypovascular) であったと報告している<sup>12)</sup>。しかし、多数の AH 結節を対象に、組織学的な裏付けをもとに結節性病変の支配血管を検索した報告はなされていない。

近年、癌および境界病変の診断基準あるいは癌の異型度の判定をより客観的なものとするため、病理学の領域で、各種の画像解析法を用いた検討が盛んに行われている<sup>37)~39)</sup>。そこで、今回筆者は、目ざましく進歩しつつあるコンピューター付画像解析装置を駆使し、具体的には組織計測法と組織再構築法を用いて、ヒト肝硬変に出現する小肝癌および AH の支配血管を病理学的に検討したので報告する。

#### 材料および方法

##### 1. AH と小肝癌と血管の定義と分類およびその収集

##### 1. AH の定義

AH は、Edmondson により、肝硬変を背景として発生する肝細胞の反応性過形成結節として最初に報告された<sup>13)</sup> 病変であり、肉眼的に同定される。構成肝細胞に異型がなく、また内部

にグ翰成分を有するのが特徴であるが、Edmondson 自身、正確な定義を行っていない。近年、画像診断機器の進歩により、肝癌の類似病変として発見されつつある肝細胞性結節性病変も内部にグ翰を有し、AH に類似している。しかし、後述の如く、AH はいくつかの型があり、Edmondson が最初に記したものの (後述の通常型 AH) の他に、前癌性あるいは種々の異型を示す病変もある。わが国ではこれら結節性病変は全て AH という名称で呼称されており、本論文でも、これらの非癌性結節性病変を総称的に AH と呼ぶ。

AH の具体的な定義に関して、本研究では Nakanuma らの定義と分類に従った<sup>2)20)</sup>。つまり AH を肝硬変にみられる短径 8mm 以上の肝細胞性過形成結節で古典的肝癌とは異なるものとした<sup>2)20)</sup>。そして、AH をその異型度や組織像により、大きく 2 種類に分類した<sup>2)39)</sup>。つまり、AH を構成する肝細胞が周囲の肝硬変部再生結節に比べやや大きいあるいは変わらないもので核および構造異型のみられないものを通常型 AH (ordinary AH, OAH) (図 1)、AH 内の肝細胞に核異型、構造異型を認めるが古典的な肝癌とは言えないものを異型型 AH (atypical AH, AAH) (図 2) とした。なお、AH の内部に明らかな古典的な肝癌巣が存在するものがあつたが、いずれも AAH 内に発生したものであり、肝癌巣を内包する AAH として AAH 内に含めて、以下の検討に用いた。

##### 2. 小肝癌の定義

長径 25mm 以下の古典的肝癌を小肝癌とした。

##### 3. 材料の収集

1972年から1990年までに金沢大学医学部第二病理、金沢大学医学部附属病院病理部、黒部市民病院、富山市民病院、厚生連高岡病院、石川県立中央病院、国立金沢病院、福井県済生会病

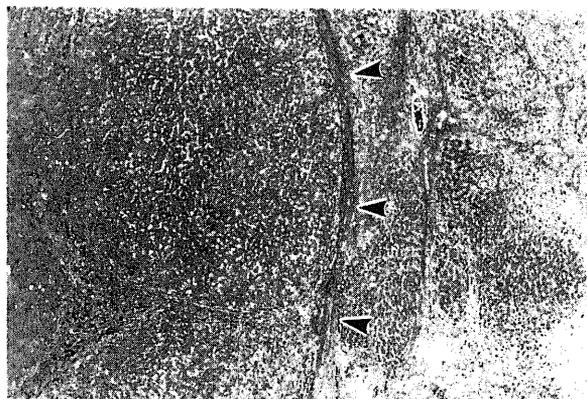


Fig. 1. Ordinary adenomatous hyperplasia. Arrowheads show the boundary of adenomatous hyperplasia. Hematoxylin and eosin,  $\times 32$ .

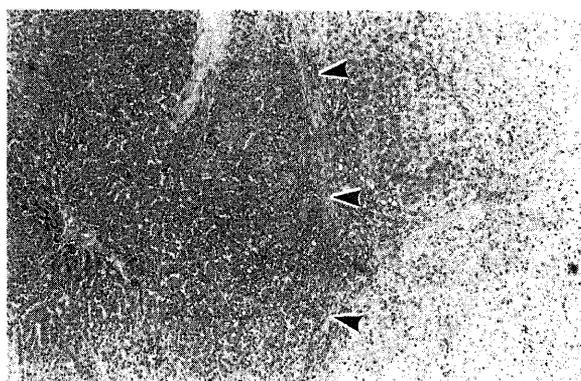


Fig. 2. Atypical adenomatous hyperplasia. Arrowheads show the boundary of adenomatous hyperplasia. Hematoxylin and eosin,  $\times 32$ .

Table 1. Main clinical features of the patients and number and sizes of the nodules examined

Histology	No. of patients	Age (yrs) (mean $\pm$ S.D.)	Sex (M : F)	No. of nodules	Size (mm) (mean $\pm$ S.D.)
OAH	26	58.7 $\pm$ 8.6	18 : 5	43	11.5 $\pm$ 4.4
AAH	17	62.2 $\pm$ 6.8	12 : 5	30	13.8 $\pm$ 4.2
HCC	28	61.4 $\pm$ 7.3	20 : 8	30	20.5 $\pm$ 3.2

OAH, ordinary adenomatous hyperplasia; AAH, atypical adenomatous hyperplasia; HCC, hepatocellular carcinoma; S. D., standard deviation; M, male; F, female.

院，福井県立病院で得られたヒト剖検肝および外科切除肝で見出された AH 43例73結節と小肝癌28例30結節（表1）を用いた。これらの症例はいずれも周囲の肝硬変部も十分に観察できた症例である。これら AH を，OAH 43結節，AAH 30結節に分類した。

得られた肝組織（結節や小肝癌を含む）10%中性ホルマリン

で固定後，パラフィン包埋し，5 μm 薄切を作製し，ヘマトキシリン・エオジン（hematoxylin and eosin, HE）染色，アザンマロリ染色，オルセイン染色，エラスティカ・ワンギーソン（elastica van Gieson, EVG）染色を行い，以下の検討に用いた。

4. 血管の分類と定義

動脈：今回の検討では胆管に伴走あるいは近接して存在する

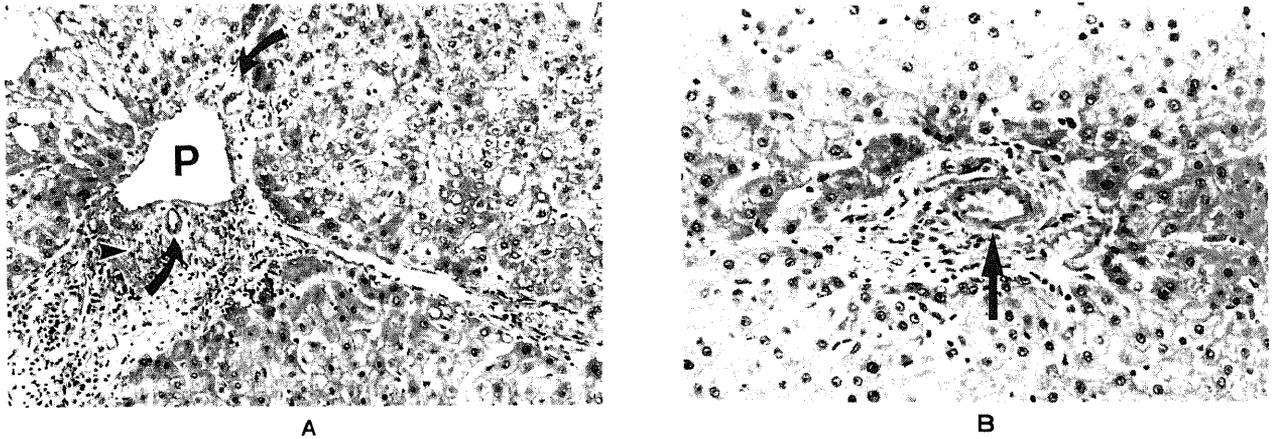


Fig. 3. Portal tract and abnormal artery in atypical adenomatous hyperplasia. A: A portal tract in the atypical adenomatous hyperplasia. The arteries (curved arrows), bile ducts (arrowhead) and portal veins (P) are seen. Hematoxylin and eosin, ×200. B: An abnormal artery in the atypical adenomatous hyperplasia (arrow). It is not accompanied by bile ducts and has the muscular wall. Hematoxylin and eosin, ×320.

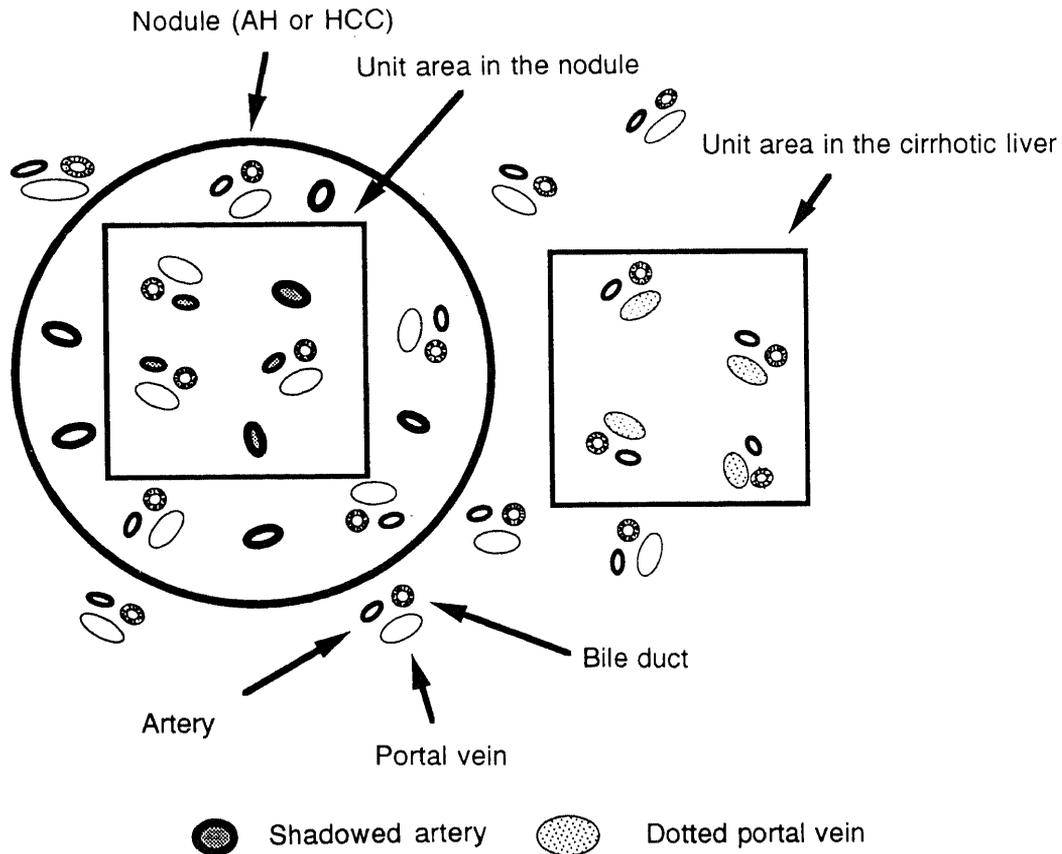


Fig. 4. Schematic drawing of arteries (hepatic and abnormal), portal veins and bile ducts in a nodule (large circle meaning adenomatous hyperplasia (AH) or hepatocellular carcinoma (HCC)) and its surrounding cirrhotic liver. The shadows represent the cross-sectional luminal area of arteries per unit area in the nodule: ordinary AH or atypical AH or HCC. The dots stand for the cross-sectional intraluminal area of portal veins per unit area in the surrounding cirrhotic liver.

動脈枝を肝動脈枝(最短内径が $20\mu\text{m}$ 以上)(図3A)とした。また、胆管に伴走しない動脈や筋性血管を異常動脈(最短内径が $20\mu\text{m}$ 以上)とした(図3B)。

門脈:胆管に伴走あるいは近接して存在する静脈(最短内径が $20\mu\text{m}$ 以上)を門脈(図3A)と定義した。

AH および小肝癌結節, それに周囲肝硬変にみられる肝動脈枝, 異常動脈枝, 門脈枝の分布をシェーマとして図4に図示する。

II. 組織計測法

1. AH, 肝癌結節内および肝硬変での血管密度の比較

OAH, AAH, 小肝癌の各結節およびその周囲の肝硬変での単位面積に出現する肝動脈, 異常動脈, 門脈の数を画像解析装置 Nexus 6400 (柏木研究所, 東京), パーソナルコンピュータ PC-9801 (日本電気, 東京), ビデオカメラ BK5001 (日立製作所, 東京) を用いて計測した。具体的には切片上の各々の結節内あるいは肝硬変部での全ての動脈数と門脈数を求めた。そして, 各結節毎に, 動脈(肝動脈+異常動脈)と門脈の単位面積当たりの数を求め, 結節外の肝硬変部における動脈(肝動脈+異常動脈)と門脈の単位面積当たりの数の比を求め, 各々の血管密度とした。

2. AH, 肝癌結節内および肝硬変での血管内腔面積の比較

OAH, AAH, 小肝癌の各結節およびその周囲肝硬変での単位

面積に出現する肝動脈, 異常動脈, 門脈の血管内腔面積を画像解析装置 Nexus 6400 (柏木研究所), パーソナルコンピュータ PC-9801 (日本電気), ビデオカメラ BK5001 (日立製作所) を用いて計測した。具体的には, 上述の血管密度の項で検索した血管を対象に, その内腔面積を求めた。次いで, 周囲の肝硬変部にみられた動脈内腔の総面積 [LC (a)] に対する OAH, AAH, 小肝癌の各結節内に出現する単位面積当たりの動脈(肝動脈+異常動脈)内腔総面積 [Nodule (a)] の比, さらに, 肝硬変部に出現する単位面積当たりの門脈内腔総面積 [LC (pv)] と各結節内に出現する単位面積当たりの門脈内腔総面積 [Nodule (pv)] の比を各々の結節毎に求めた。予備的な検討(図5)から, 単位面積当たりの血管内腔の総面積が相互に2倍あるいは半分であれば十分な差があると考えられたので, その閾値を2および0.5とした。そして, 各々の結節は以下の4型のいずれかに分類できることが分かった。すなわち

- 1型:  $\text{Nodule (a)} = \text{LC (a)}$  かつ  $\text{Nodule (pv)} = \text{LC (pv)}$
- 2型:  $\text{Nodule (a)} < \text{LC (a)}$  かつ  $\text{Nodule (pv)} < \text{LC (pv)}$
- 3型:  $\text{Nodule (a)} = \text{LC (a)}$  かつ  $\text{Nodule (pv)} < \text{LC (pv)}$
- 4型:  $\text{Nodule (a)} > \text{LC (a)}$  かつ  $\text{Nodule (pv)} < \text{LC (pv)}$

である(図6)。

3. 結節内に出現する異常動脈の検索

従来, 肝癌内に胆管枝や門脈枝を伴わない筋注の血管(動

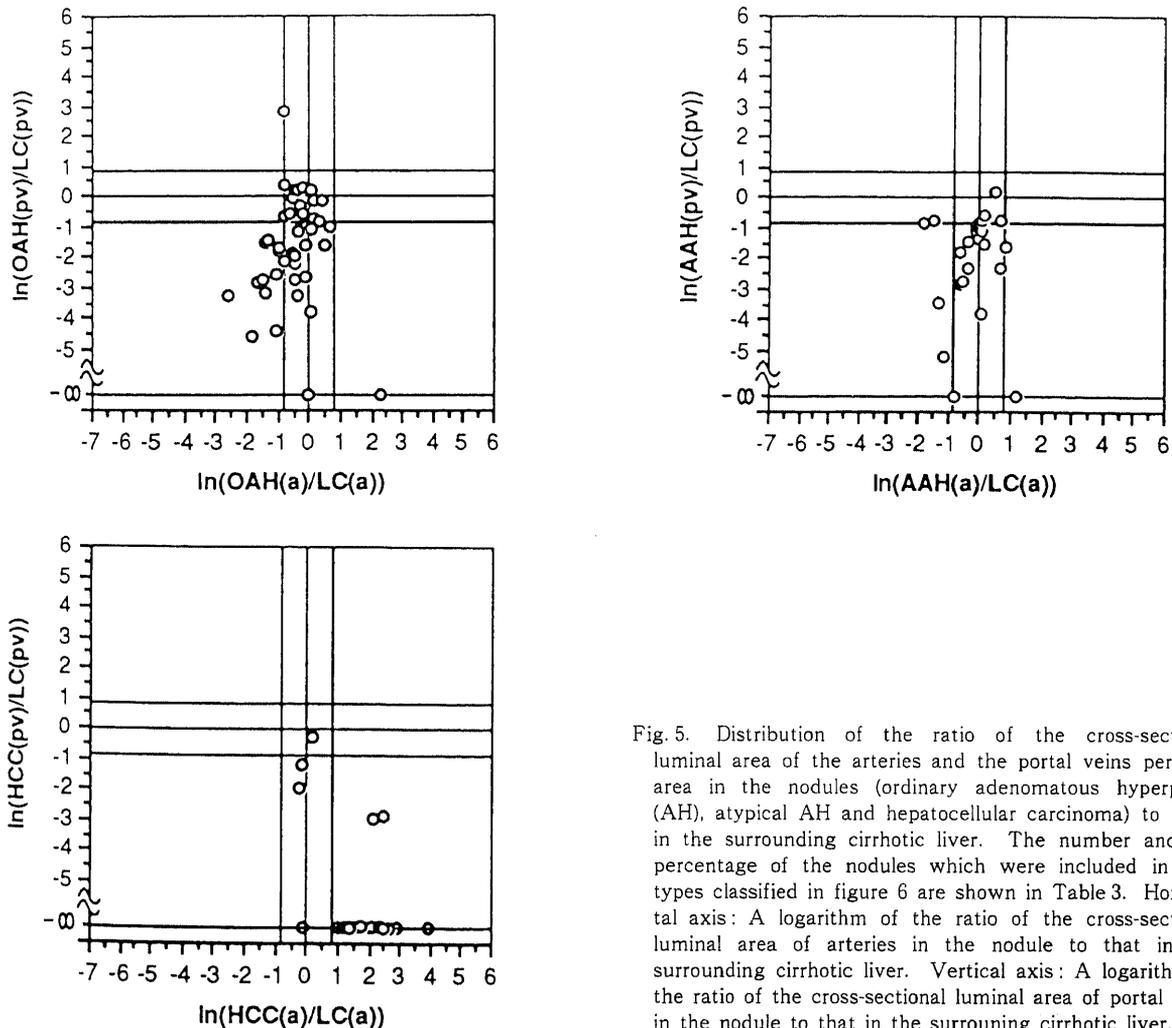


Fig. 5. Distribution of the ratio of the cross-sectional luminal area of the arteries and the portal veins per unit area in the nodules (ordinary adenomatous hyperplasia (AH), atypical AH and hepatocellular carcinoma) to those in the surrounding cirrhotic liver. The number and the percentage of the nodules which were included in four types classified in figure 6 are shown in Table 3. Horizontal axis: A logarithm of the ratio of the cross-sectional luminal area of arteries to that in the surrounding cirrhotic liver. Vertical axis: A logarithm of the ratio of the cross-sectional luminal area of portal veins in the nodule to that in the surrounding cirrhotic liver.

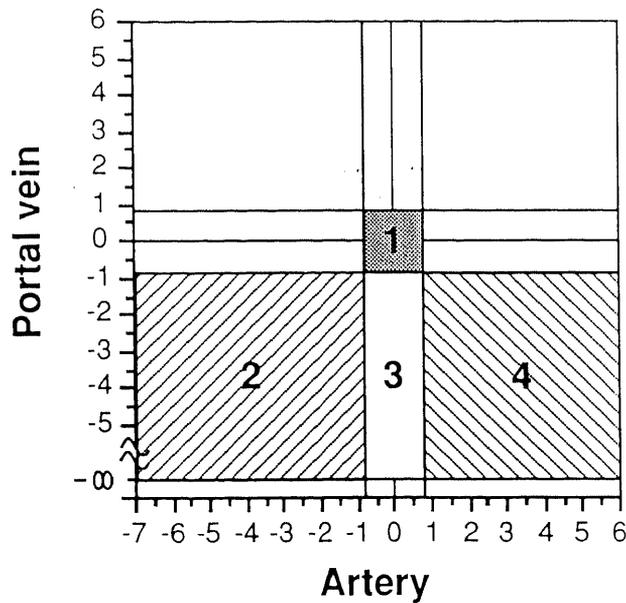


Fig. 6. Vascularity of the nodules classified into four types as follows. Type 1: Cumulative area of arterial lumen in the nodule per unit area is almost equal to that in the surrounding cirrhotic liver [Nodule (a)=LC (a)] and cumulative area of portovenous lumen is also equal to that in the surrounding liver [Nodule (pv)=LC (pv)], Type 2: Nodule (a)<LC (a) and Nodule (pv)<LC (pv), Type 3: Nodule (a)=LC (a) and Nodule (pv)<LC (pv), Type 4: Nodule (a)>LC (a) and Nodule (pv)<LC (pv).

脈)の出現することが知られている<sup>36)</sup>。これらは一般的に異常動脈あるいは腫瘍血管と呼ばれている<sup>36)</sup>。この異常動脈がOAH, AAH, 小肝癌の各結節内でどの様に、どの程度、出現するかを検討した。つまり、これら結節内に出現する動脈(肝動脈+異常動脈)を数え、全ての動脈数に占める異常動脈の数的割合を求め、OAH, AAH, 小肝癌の各結節間で比較した。次いでOAH, AAH, 小肝癌の各結節内に出現する動脈(肝動脈+異常動脈)内腔面積を計測し、動脈内腔の総面積に占める異常動脈内腔面積の割合を求め、各結節間で比較した。

#### 4. 推計学的検討

OAH, AAH, 小肝癌結節内および肝硬変部での血管密度の比較、異常動脈の検討に際しては、Student t 検定を用いた。AAH, 肝癌各結節内および肝硬変部での血管内腔行面積の比較に際しては上述1~4型の各々に含まれる結節数の評価に $\chi^2$ 検定を用いた。いずれも、危険率0.05以下をもって、有意差ありと判断した。

#### Ⅲ. 組織再構築法による検討

AAHの1例を用い、連続切片と画像解析装置を用いて、AAH結節内と周囲の肝硬変部の血管との関連性を検討した。症例は64歳、女性で、超音波、コンピューター断層画像(computed tomography, CT)、磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging, MRI)により肝左葉前下区に結節性病変が検出され、外科的に切除された。この結節は肝癌巣を内包するAAHであった。

Table 2. The ratio of the number of arteries and portal veins in the nodules to those in the surrounding cirrhotic livers

Histology	artery (mean±S.D.)	portal vein (mean±S.D.)
OAH	1.54±1.17	0.896±1.14
AAH	1.45±1.00	0.598±0.563
HCC	4.37±1.89	0.013±0.052

OAH, ordinary adenomatous hyperplasia; AAH, atypical adenomatous hyperplasia; HCC, hepatocellular carcinoma; ※, p<0.05; S. D., standard deviation.

Table 3. The number and the percentage of the nodules (OAH, AAH and HCC) shown in Figure 5 which are included in either of 4 types classified in Figure 6

Histology	Type shown in Figure 6			
	1 (Number (%))	2 (Number (%))	3 (Number (%))	4 (Number (%))
OAH	13 (30.2%)	13 (30.2%)	14 (32.6%)	1 (2.3%)
AAH	3 (10.0%)	5 (16.7%)	20 (66.7%)	2 (6.7%)
HCC	1 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)	26 (86.7%)

OAH, ordinary adenomatous hyperplasia; AAH, atypical adenomatous hyperplasia; HCC, hepatocellular carcinoma; ※, p<0.05.

周囲の肝硬変部を付する AAH 結節をホルマリン固定し、パラフィン包埋したブロックから、厚さ 3 μm の連続切片を 250 枚作製した。脱パラフィン後、HE 染色と EVG 染色を交互に施した。次に、画像解析システム Avio color image processor (日本アビオニクス、東京)、三次元画像構築ソフト TRI (ラックシステムエンジニアリング、東京)、パーソナルコンピュータ-PC-9801 (日本電気)、ビデオカメラコントロールユニット ITC-380M (池上通信機、東京)、光学顕微鏡システム 323 (オリパンス光学工業、東京) を用いて、AAH と再生結節との境界、AAH 内での肝癌巣、肝動脈、門脈、胆管、異常動脈の立体再構築を行った。つまり、HE と EVG 染色標本をモニターで観察し、各々の組織成分をディジタイザーでなぞり、成績を上述のコンピューターに入力し、画像解析を行い、見たい角度を指定し、モニターに写し出し、写真撮影後、立体像として観察した。

成 績

I. OAH, AAH, 小肝癌の支配血管に関する組織計測学的検討

1. 各々の結節内および肝硬変部での血管密度

OAH, AAH, 小肝癌の肝硬変部に対する動脈密度、門脈密度の比を表 2 に示す。OAH, AAH の肝硬変部に対する動脈密度比は各々 1.54 ± 1.17, 1.45 ± 1.00 であるのに対し (p < 0.05), 小肝癌の動脈密度比は 4.37 ± 1.89 であり、OAH, AAH に対しいずれも有意に高値を示した (p < 0.05)。一方、OAH, AAH の肝硬変部に対する門脈密度比はそれぞれ 0.896 ± 1.14, 0.598 ± 0.563 であるのに対し、小肝癌の門脈密度比は 0.013 ± 0.052 であり、OAH, AAH 群に対し有意に低かった (p < 0.05)。なお、OAH に比べ AAH では門脈密度比は低値を示したが、有意差

はなかった (p < 0.05)。

2. OAH, AAH, 小肝癌にみられる血管内腔面積の比較

表 3 は各々の結節毎に上記 4 型に占める結節数の百分率を示したものである。各結節を 1 ~ 4 型に分けると、OAH 43 結節は、1 型に 13 結節 (30.2%), 2 型に 13 結節 (30.2%), 3 型に 14 結節 (32.6%) と 1, 2, 3 型にはほぼ均等に分布した。一方、AAH 30 結節の内、20 結節 (66.7%) が 3 型に含まれた。小肝癌 30 結節はその大半 (26 結節, 86.7%) が 4 型に含まれた。すなわち、OAH, AAH, 小肝癌に比して 1 型により多く含まれ (p < 0.05), AAH は OAH, 小肝癌に比して 3 型により多く含まれ (p < 0.05), 小肝癌は OAH, AAH に比し 4 型により多く含まれた (p < 0.05)。なお、小肝癌に比し OAH あるいは AAH が 2 型に多く含まれた (p < 0.05) が、OAH と AAH との間に有意

Table 4. The ratio of the number of abnormal arteries to that of hepatic and abnormal arteries in the nodules

Histology	The ratio (mean ± S.D.)
OAH	0.21 ± 0.26
AAH	0.47 ± 0.31
HCC	0.94 ± 0.21

OAH, ordinary adenomatous hyperplasia; AAH, atypical adenomatous hyperplasia; HCC, hepatocellular carcinoma; ※, p < 0.05; S. D., standard deviation.

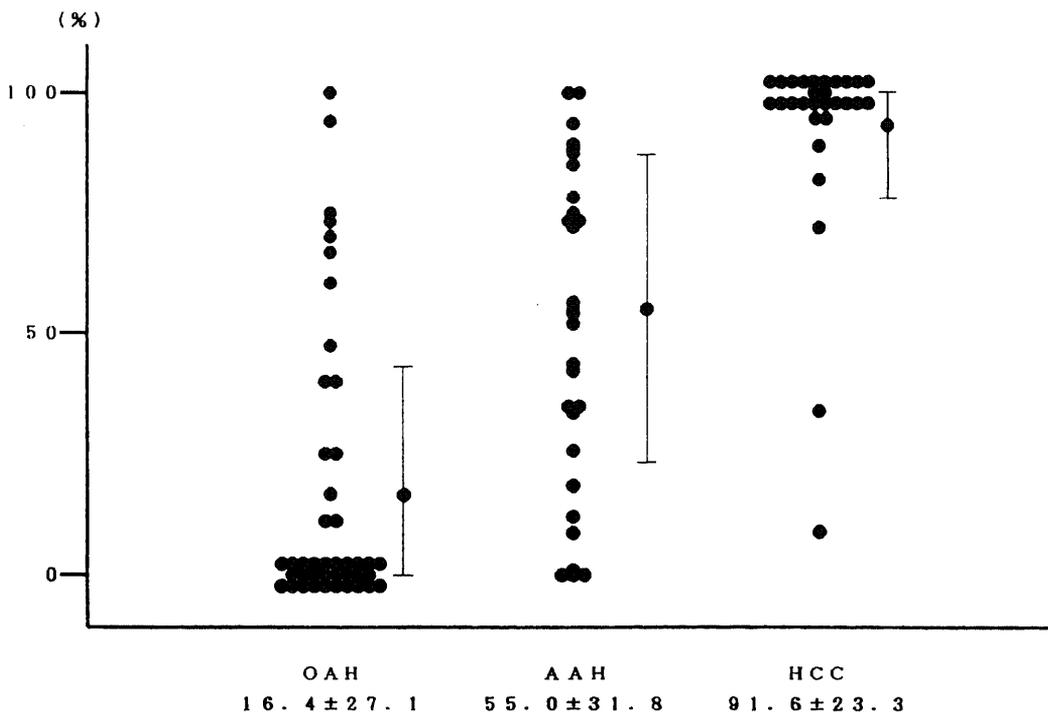


Fig. 7. The percentage of the cross-sectional luminal area of abnormal arteries to that of hepatic and abnormal arteries in the nodules. The percentage of atypical adenomatous hyperplasia (AH) was higher than that of ordinary AH and lower than that of hepatocellular carcinoma (p < 0.05).

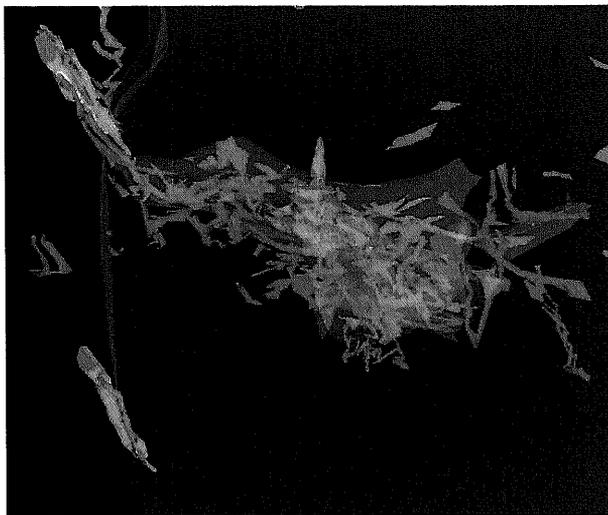
差はみられなかった。

3. OAH, AAH, 小肝癌の結節内に出現する動脈に対する異常動脈の比較

OAH, AAH, 小肝癌の各結節内に出現する全ての動脈数に対する異常動脈数の割合, 動脈の総内腔面積に対する異常動脈の総内腔面積の割合を表4と図7に示す。OAH群で20.7%, AAH群で46.8%, 小肝癌で94.0%の順に増加し, 各結節間で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。また, 動脈数と同様に OAH で16.4%, AAH で55.0%, 小肝癌で91.6%と, 順次, 有意に増加した ( $p < 0.05$ )。

## II. 組織再構築法による検討

AAHを含む肝組織よりの連続切片を画像解析装置により再



A



B

Fig. 8. Three dimensional reconstruction of atypical adenomatous hyperplasia (AAH) and its histology. A: Three dimensional reconstruction of AAH. Portal tract consisting of artery (red tube), bile duct (green tube) and portal vein (blue tube) in cirrhotic portion connects with that in AAH. Many arteries sprout from the portal tract in AAH into malignant focus (gray area). Purple area, AAH; black area, cirrhotic portion. B: Portal tract (straight arrow) in cirrhotic portion and portal tract in AAH (curved arrow) are seen, and they are shown to be connected to each other by the reconstructive study (Fig. 8A). Arrow heads; the border of AAH. Hematoxylin and eosin,  $\times 132$ .

構築像を作製したものが図8Aである。図8Aが胆管, 動脈, 門脈等のグ翰内成分を再構成した図であり, 図8Bがその代表的な組織写真 (HE染色) である。緑で示した管が胆管, 赤で示したものが動脈, 門脈は薄青で示してある。写真の殆どを示している紫色はAAH部を, 左の黒の部分は周囲の肝硬変部を示している。

AAHの外の肝硬変部の2個のグ翰を連続的に観察すると, いずれもAAHへと連絡している。つまり, AAHのグ翰成分, 胆管成分は, 周囲のグ翰から派生していることがわかる。そして, このAAHのグ翰から多数の動脈枝が単独で, つまり胆管枝を伴わないで, AAH内の癌化巣内へと多数分枝している (これが組織学的に異常血管としてみられる)。さらに, AAH内でも胆管の密度は低く, また動脈枝だけが単独でみられる。

下方の組織所見では, 左上方にグ翰成分があり, これが画像解析像の左上方のグ翰成分に相当する。右方にもグ翰成分があり, これが画像解析像の中央部のグ翰成分に相当する。弱拡大でわかりにくい右方のグ翰の周囲の肝細胞には種々の過形成像と異型像があり, AAHと考えられる。画像解析ではこの右方のグ翰から多数の異常血管がAAHの実質内への進展しているのが明瞭であるが, 図8Bの組織標本ではこの立体像がよく分からない。

## 考 察

各種画像診断機器の進歩により慢性進行性肝疾患, 特に硬変肝に, 再生結節より大型 (直径1~2cm) で異質の性状を示す結節性肝細胞性病変が検出され続けている<sup>11-13)</sup>。これらの多くは肝癌であるが, 典型的な肝癌とは異なる結節性肝細胞病変も少なからず経験される。これらの肝癌類似病変は, 従来殆ど経験されなかったものであり, その病理学的特徴も診断基準も研究途上にあるため, その名称すら統一されていない。施設によっては巨大再生結節 (macroregenerative nodule)<sup>14)</sup>, 境界病変 (borderline lesion)<sup>15)</sup>, あるいはディスプラジア結節 (dysplastic nodule)<sup>11)</sup>などの呼称がある。しかし, その基本的形態として, 内部にグ翰を含んでおり Edmondson の記述した AH<sup>1)</sup>に類似しているため, 本邦では AH という名称が一般的である。現在, AHの厳密で世界的に容認された定義はないが, 筆者は Nakanuma ら<sup>21,22)</sup>の AHの定義に従い, OAHとAAHに分類し, 検討を行った。なお, AAHは同一結節内で種々の程度の異型病巣がみられることがその組織学的特徴の一つであり, また古典的肝癌を内包するAHは例外なくAAHであるため<sup>2)</sup>, AAHは肝癌により近づいた, あるいは発生母地の一つとして考えられている。しかし, AAHがどの程度の異型を持てば癌としてよいのか, あるいはAAHが既に非常に高分化肝癌なのかは未だ施設間での意見の一致がみられていない<sup>12,16)~19,14)~30,40)</sup>。

さて, 肝は動脈と門脈の二重血行支配を受けており, いくつかの肝腫瘍性病変は特徴的な血行支配を示ることが知られている。例えば, 肝癌は殆ど癌細胞のみからなり, 間質は主として毛細血管化した血洞であり, 腫瘍内に完全, あるいは不完全なグ翰やその組織成分はみられず, 胆管成分もない。そして, 肝動脈単独支配とされ, 門脈血は殆ど流れていないとされている<sup>31)~33)</sup>。この特徴的な血行パターンは, 肝癌の画像診断に有用であるのみならず, 経動脈性塞栓術として治療にも応用されてい

る。一方、AH では、腫瘍内に完全な、あるいは不完全なグ翰成分がみられ、胆管成分もみられるのが特徴である。AH のグ翰内成分(血管あるいは胆管)がどこから由来し、また腫瘍様過形成内でどのような役割を演じているか、さらにそれがどのような形で終わるのか、十分な検討がなされていない。

肝の小腫瘍性病変を各種画像、特に血管造影法で診断する際にその支配血管の種類と分布を理解する必要がある。すなわち、動脈血流の評価には動脈造影が、門脈血流の評価には経動脈性門脈造影下連続 CT (CT-AP) が用いられている<sup>6)~8)</sup>。松井らはこの CT-AP は肝腫瘍の存在診断に最も鋭敏な手法であるとし、古典的肝癌は動脈造影で周囲肝より濃染、CT-AP で門脈血流欠損域として描出されるが、肝硬変に出現する結節性病変のなかには古典的肝癌とは異なり、非典型的なものあることを指摘している。つまり、動脈造影で周囲肝より濃染を示さず、CT-AP で門脈血の流入を示すものがあること、また、CT-AP で描出されず、肝動脈造影で濃染を示さないものが存在し、そのような結節の多くは古典的肝癌に比し臨床的に良性の経過を示すことを報告している<sup>9)</sup>。そして、これらの非典型的所見を呈するものの組織診断は AH (OAH および AAH) あるいは高分化型肝癌の何れかであったと述べている<sup>6)~8)</sup>。つまり、AH は病理組織像のみならず、その画像所見も肝癌と再生結節の中間の像をとることがその特徴と言える。しかし、どの程度の異型(画像上、組織上)より悪性とするかの判断にはその生物学的特性、特に自然経過(natural course)の観察や予想的検討(prospective study)が必要である。そして、これらの成績を病理組織学および画像診断学に還元することが唯一かつ絶対的な解決策となる。しかし、現実的にはこれら中間病変の自然経過の観察などの研究は人道的に不可能である。今回、これら結節性病変の血行支配に注目し、その生物学的特徴の一端を明らかにしようと試みた。

肝内の結節性病変には動脈、静脈、リンパ管などの脈管成分がみられるが、本研究では動脈枝と門脈枝を中心に検討した。理由は、血管造影などの臨床的画像では、動脈、門脈がその中心をなしており、背景肝硬変との何らかの違いで結節が病変として描出されるからである。血管密度では OAH, AAH は、小肝癌に比べ動脈が疎で門脈は密であった。なお、OAH と AAH との間には推計学的有意差を認めなかった。一方、血管内腔面積比の検討で、動脈、門脈の両方が背景の肝硬変と同等の結節は OAH であり、動脈、門脈の両方が肝硬変に比し減少を示す結節は OAH あるいは AAH の何れかであった。一方、動脈が同等で、門脈が減少している結節は主として AAH であり、動脈が増加、門脈が減少する結節は小肝癌であった。大半(83.3%)の小肝癌結節では、門脈が内部に含まれていなかった。これらの成績から、動脈造影、CT-AP に外挿して考えると、つまり動脈造影、CT-AP の両方で肝硬変と各々等動脈分布(iso-vascularity)、等門脈血灌流(iso-perfusion)を示す(1型にあたる)結節は OAH であり、動脈造影、CT-AP の両方で肝硬変より低動脈分布(hypovascularity)、低門脈血灌流(hypoperfusion)を示す(2型にあたる)結節は AAH であり、動脈造影にて等動脈分布、CT-AP にて低門脈血灌流を示す(3型にあたる)結節は AAH であり、動脈造影にて高動脈分布(hypervascularity)、CT-AP にて無門脈血灌流(perfusion defect)を示す(4型にあたる)結節は小肝癌であると推定することが出来る。そして、現在、臨床的にこの推定を支持する成

績が得られつつある。つまり、今回の研究で、動脈造影と CT-AP の組合せで得られている成績が組織計測レベルからも支持されたと思われる。

異常動脈は、腫瘍化あるいは癌化に伴い出現するとされているが、現在までのところ、その正確な発生機序は知られていない。今回、異常動脈を定量的に検討すると、組織異型度の増加および癌化に伴い、増加する傾向が明らかであった。つまり OAH, AAH, 小肝癌の順に結節内の動脈に対する異常血管の占める割合が数においても、また内腔総面積においても増加した。異常血管に関して、肝癌ではその内部の動脈性血管の大部分が異常動脈であり、肝硬変ではごく稀にみるのみであるため、新生血管と考えられる<sup>39)</sup>。一般に癌化あるいはプログレッションに伴い血管が新生するとされ、近年、活発な研究が行われている。つまり、Folkman らは遺伝的に脾島が過形成から癌へ移行するマウスを用いて、血管新生が癌化のどの段階で起こるのかを検討している<sup>40)</sup>。彼らは癌化する以前の過形成の段階で初めて血管新生が起こるとしており、血管新生は癌化に必要な一段階であると報告している。ヒトの肝癌に関して肝硬変から肝癌に至るどの段階で血管新生が起きるのかに関して、確立した報告はなされていない。今回の結果より AH の段階で既に血管新生が生じ、組織異型が増すにつれ、つまり明らかな肝癌へと進展するに連れ、新生した異常血管が目立つようになると考えられる。AAH の 67%は再生結節に比べて門脈面積が減少していたが動脈面積は再生結節と同等であった。これはグ翰成分は減少している新生血管が増加しているためであり、総合的に動脈面積が同等になったと解釈できる。このことは動脈造影で等動脈分布、門脈造影(CT-AP)で低門脈血灌流である結節が AAH である可能性が高いことを意味するものである。

組織再構築法は、面としてではなく、立体として病変を解釈する方法であり、立体的な構造を持つ組織成分、特に管腔組織の病変の解釈に役立つ<sup>41)</sup>。また、組織再構築法により得られる像は各種の画像の解釈や診断技術の向上にも大いに役立つと思われる。今回、コンピューター付画像解析装置により AAH 内のグ翰成分(血管と胆管)を再構築した結果、図 8A に示した様に、AAH 内の血管成分および胆管成分は周囲の肝硬変内のグ翰に連続しており、これらが AAH 内の支持組織として引き込まれる様に入り込んでいることが明瞭に示された。AAH は腫瘍性性格の強いものであり、これが周囲の肝細胞を置換する様に増生し、その結果として肝硬変部のグ翰が AAH 内に残ったものかも知れない。あるいは、過形成性病変である AAH 内に周囲からグ翰が新たに発育し、支持組織を形成していったものかも知れない。今回の検討ではいずれとも決められなかった。また、今回の再構築法により AAH 内、特に癌化巣内の異常動脈は、このグ翰内の動脈に由来する事が明らかとなった。つまり、癌化に伴い、腫瘍血管が新たに新生されていく像を明瞭に捉えているものと思われる。AAH 内の循環系が既に癌化の方向へと向かっていることを反映しているのかもしれない。この血管新生を来す機序は不明であるが、最近、腫瘍細胞自身が発するサイトカインが関連しているとの報告がなされている<sup>44)</sup>。

進行した肝癌の被膜や腫瘍内の隔壁に異常な筋性血管や動脈があり、今回の研究結果からこれらは肝癌結節外の肝硬変部の肝動脈に栄養されることが推定される。AAH 内の異常血管がこの進行した肝癌内の異常血管へと発達するのかどうか、さら

には AAH 内の流出血行路がどうなっているのかが今後の研究の課題と思われる。

### 結 論

ヒト肝硬変にみられる代表的な肝細胞性結節性病変である小肝癌と肝腺腫様過形成 (異型の弱い OAH 結節, 異型の強い AAH 結節) の血管支配を画像解析装置を用いた組織計測法と組織再構築法により検討し, 以下の結論を得た。

1. 肝細胞性結節で組織および細胞異型度の増加, 癌化に伴い, 動脈の数は増加し, 門脈の数は減少した。そして, 殆どの小肝癌では内部に門脈が含まれていなかった。

2. 動脈内腔総面積と門脈内腔総面積の組合せにより, 動脈, 門脈の両方が背景肝硬変と同等の結節は OAH であり, 動脈, 門脈の両方が肝硬変に比し減少しているのは OAH あるいは AAH の何れかであった。一方, 動脈が同等で門脈が減少している結節は主として AAH であり, 動脈が増加, 門脈が減少している結節は小肝癌であった。

3. 全ての動脈に占める異常動脈の割合は数, 内腔面積の両方において, 肝細胞性結節の組織および細胞異型度の増加, 癌化に伴い増加した。

4. 組織再構築法により, AAH 結節内のグ翰および血管成分は周囲の肝硬変より連続的に移行し, また異型度の増加や癌化に伴い, このグ翰内の動脈から動脈だけが分枝し, 各々の深部に伸びていく像 (異常血管) が観察された。つまり, 胆管成分と門脈枝は AAH のグ翰内に留まり分枝しない, 肝動脈と胆管や門脈枝の不伴走 (生き別れ?) が, AAH から癌化の移行を反映する血管病変の一つであると考えられる。

5. 各々の肝細胞性結節での血管支配の違いが, 各種の画像所見, 特に血管造影所見の解釈に有用であると考えられる。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり, 終始御指導, 御校閲頂きました恩師高島力教授に深謝致します。また終始直接御指導と御校閲を賜りました恩師中沼安二教授に深謝致します。研究にあたり御助力と御助言を頂きました寺田忠史助教授 (金沢大学医学部病理学第二教室), 松井修助教授 (金沢大学医学部放射線医学教室), 細正博助手 (金沢大学医学部病理学第二教室) を始めとする両教室員の皆様には厚く御礼申し上げます。統計学的検討に際し御指導賜りました橋本和夫教授 (金沢大学医学部衛生学教室) に感謝致します。画像解析装置使用に際し, 御助力頂きました金沢大学医学部神経内科学教室の教室員の皆様には感謝致します。症例を提供頂きました金沢大学医学部附属病院病理部, 国立金沢病院, 石川県立中央病院, 福井県済生会病院, 厚生連高岡病院に感謝致します。

本論文の一部は第26回日本肝臓学会総会において発表した。

### 文 献

- 1) 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. Observation in five cases. *Gastroenterology*, 91, 198-208 (1986).
- 2) Nakanuma, Y., Terada, T., 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).
- 3) Kondo, F., Ebara, M., Sugiura, N., Wada, K., Kita,

K., Hirooka, N., Nagato, Y., Kondo, Y., Ohto, M. & Okuda, K.: Histological features and clinical course of large regenerative nodules: Evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology*, 12, 592-598 (1990).

4) 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).

5) Sakamoto, M., Hirohashi, S. & Shimosato, Y.: Early stage of multistep hepatocarcinogenesis: Adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum. Pathol.*, 22, 172-178 (1991).

6) Matsui, O., Kadoya, M., Kameyama, T., Yoshikawa, J., Takashima, T., Nakanuma, Y., Unoura, M., Kabayashi, K., Izumi, R., Ida, M. & Kitagawa, K.: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: Distinction based on blood supply. *Radiology*, 178, 493-497 (1991).

7) 工藤正俊, 富田周介, 朽尾人司, 三村 純, 岡部純弘, 櫻田博史, 平佐昌弘, 臼杵則朗, 宮本 武, 池窪勝治, 橋本隆, 谷 友彦, 梶原建熙, 藤堂彰男: 肝硬変に伴う結節性病変の画像診断. *腹部画像診断*, 10, 968-988 (1990).

8) 松井 修, 角谷真澄, 吉川 淳, 荒井和徳, 蒲田敏文, 高島 力, 中沼安二, 鶴浦雅志, 小林健一, 泉 良平, 三浦将司, 三井 毅, 井田正博, 北川清秀: 肝硬変に伴う結節性病変の画像所見. 画像による悪性度の推定, *腹部画像診断*, 10, 1020-1029 (1990).

9) Matsui, O., Kadoya, M., Kameyama, T., Yoshikawa, J., Arai, K., Gabata, T., Takashima, T., Nakanuma, Y., Tadashi, T. & Ida, M.: Adenomatous hyperplastic nodules in the cirrhotic liver: Differentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging *Radiology*, 173, 123-126 (1989).

10) Okuda, K.: Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 6, 729-738 (1986).

11) Shinagawa, T., Ohto, M. & Kimura, K.: Diagnosis and clinical features of small hepatocellular carcinoma with emphasis on the utility of real-time ultrasonography. A study in 51 patients. *Gastroenterology*, 86, 495-502 (1984).

12) Sasaki, K.: Adenomatous hyperplasia in liver cirrhosis: An approach from a microangiographical point of view. *Gann Monogr. Cancer Res.*, 25, 127-140 (1980).

13) Edmondson, H. A.: Benign epithelial tumors and tumor-like lesion of the liver. *In* K. Okuda & R. L. Peters (eds.), *Hepatocellular Carcinoma*, 1st ed., p309-330, John Wiley & Sons Inc., New York, London, Sydney, Toronto, 1976.

14) Terada, T. & Nakanuma, Y.: Expression of ABH blood group antigens, receptors if *Ulex europaeus* agglutinin I, and fact or VIII-related antigen on sinusoidal endothelial cells in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers. *Him. Pathol.*, 22, 486-493 (1991).

15) Ohta, G. & Nakanuma, Y.: Comparative study of the three nodular lesions in cirrhosis. Adenomatous hyperplasia, adenomatoid hyperplasia with intermediate lesion and small

- hepatocellular carcinoma. In K. Okuda & K. G. Ishak (eds.), *Neoplasm of the Liver*, 1st ed., p177-187, Springer-Verlag, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, 1987.
- 16) Tsuda, H., Hirohashi, S., Shimosato, Y., Terada, M. & Hasegawa, H.: Clonal origin of atypical adenomatous hyperplasia of the liver and clonal identity with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, **95**, 1664-1666 (1988).
- 17) Terada, T., Hosono, M. & Nakanuma, Y.: Mallory body clustering in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers. *Hum. Pathol.*, **29**, 886-890 (1989).
- 18) Terada, T. & Nakanuma, Y.: Iron-negative foci in siderotic macroregenerative nodules in human cirrhotic liver: A marker of incipient neoplastic lesions. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **113**, 916-920 (1989).
- 19) Terada, T. & Nakanuma, Y.: Survey of iron-accumulative macroregenerative nodules in cirrhotic livers. *Hepatology*, **10**, 851-854 (1989).
- 20) Terada, T., Nakanuma, Y., Hosono, M., Saito, K., Sasaki, M. & Nonomura, A.: Fatty macroregenerative nodules in non-steatotic liver cirrhosis: A morphologic study. *Virchows Arch.[A]*, **415**, 131-136 (1989).
- 21) Terada, T., Kadoya, M., Nakanuma, Y. & Matsui, O.: 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).
- 22) Terasaki, S., Terada, T., Nakanuma, Y., Nonomura, A., Unoura, M. & Kobayashi, K.: Argyrophilic nucleolar organizer regions and alpha-fetoprotein in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers. *Am. J. Clin. Pathol.*, **95**, 850-857 (1991).
- 23) Arakawa, M., Sugihara, S., Kenmochi, K., Kage, M., Nakashima, T., Nakayama, T., Tashiro, S., Hiraoka, T., Suenaga, M. & Okuda, K.: Small mass lesions in cirrhosis: Transition from benign adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **1**, 3-14 (1986).
- 24) Kondo, Y., Miwa, Y., Akikusa, B., Takazawa, H. & Okabayashi, A.: A histopathologic study of early hepatocellular carcinoma. *Cancer*, **52**, 687-692 (1983).
- 25) 中沼安二, 平田公一, 湊 宏, 寺田忠史, 細 正博, 上田和彦, 寺崎修一, 野々村昭孝: 肝硬変に伴う結節性病変の病理診断, 腹部画像診断, **10**, 951-967 (1990).
- 26) 近藤福雄: 肝硬変に伴う結節性病変の病理. 腹部画像診断, **10**, 938-950 (1990).
- 27) 神代正道: 肝細胞癌の境界病変. 腹部画像診断, **10**, 931-937 (1990).
- 28) Nagasue, N., Akamizu, H., Yukaya, H. & Yuuki, I.: Hepatocellular pseudotumor in the cirrhotic liver. Report of three cases. *Cancer*, **54**, 2487-2494 (1984).
- 29) Komatsu, T., Kondo, Y., Yamamoto, Y. & Isono, K.: Hepatocellular carcinoma presenting well differentiated, normotrabeular patterns in peripheral or metastatic foci. Analysis of 103 resected cases. *Acta Pathol. Jpn.*, **40**, 887-893 (1990).
- 30) 杉原茂孝, 中島 収, 清松和光, 枝 光理, 神代正道: 癌を内包する過形成結節の病理形態学的研究, 外科切除例を中心に. 肝臓, **31**, 324-330 (1990).
- 31) Bierman, H. R., Byron, R. L., Kelley, K. H. & Grady, A.: Studies on the blood supply of tumors in man. III. Vascular patterns of the liver by hepatic arteriography in vivo. *J. Natl. Cancer Inst.*, **12**, 107-131 (1951).
- 32) Breedis, C. & Young, G.: The blood supply of neoplasm of the live. *Am. J. Pathol.*, **30**, 969-985 (1954).
- 33) Yu, C.: Primary carcinoma of the liver (Hepatoma). Its diagnosis by selective celiac arteriography. *Am. J. Roentgenol.*, **99**, 142-149 (1967).
- 34) Nilsson, L. A. V. & Zettergren, L.: Blood supply and vascular pattern of induced primary hepatic carcinoma in rats. A microangiographic and histologic investigation. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **71**, 179-186 (1967).
- 35) Okuda, K., Moriyama, M. & Yasumoto, M.: Roentgenologic demonstration of spontaneous reversal of portal blood flow in cirrhosis and primary carcinoma of the liver. *Am. J. Roentgenol.*, **119**, 419-428 (1973).
- 36) Nakashima, T.: Vascular changes and hemodynamics in hepatocellular carcinoma. In K. Okuda & R. L. Peters (eds.) *Hepatocellular Carcinoma*. 1st ed., p169-203, John Wiley & Sons Inc., New York, London, Sydney, Toronto, 1976.
- 37) 本橋郁子: 肝細胞癌およびその類似病変の画像解析による細胞ならびに組織計測的研究. 肝臓, **31**, 625-635 (1990).
- 38) 本橋郁子: 肝細胞癌およびその類似病変の画像解析による細胞計測的研究. とくに核, 細胞形質の pleomorphism について. 肝臓, **31**, 1274-1281 (1990).
- 39) 中野雅行: 高分化型肝細胞癌の画像解析による組織診断. 核の円形度の有用性について. 肝臓, **31**, 318-323 (1990).
- 40) Furuya, K., Nakamura, M., Yamamoto, Y., Toge, K. & Otsuka, H.: Macroregenerative nodule of the liver. A clinicopathologic study of 345 autopsy cases of chronic liver disease. *Cancer*, **61**, 99-105 (1988).
- 41) Wada, K., Kondo, F. & Kondo, Y.: Large regenerative nodules and dysplastic nodules in cirrhotic livers: A histopathologic study. *Hepatology*, **8**, 1684-1688 (1988).
- 42) Folkman, J., Watson, K. & Ingber, D.: Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature*, **339**, 58-61 (1989).
- 43) 中沼安二: 原発性胆汁性肝硬変 (23例) の肝内胆管系に関する組織計測学的検索. 肝臓, **18**, 821-830 (1977).
- 44) 岡部哲郎: 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF). 臨床免疫, **22**, 1687-1693 (1990).

**Vascular supply of adenomatous hyperplasia of the liver and small hepatocellular carcinoma: A histopathological study using morphometrical methods and three-dimensional reconstructed image** Kazuhiko Ueda, Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **101**, 428—438 (1992)

**Key words** adenomatous hyperplasia of the liver, hepatocellular carcinoma, vascular supply, angiogenesis

#### **Abstract**

Vascular supply of adenomatous hyperplasia of the liver (AH), a preneoplastic lesion of hepatocellular carcinoma (HCC), and vascular supply of HCC were morphometrically examined, and a three-dimensional reconstructed image of vessels was also examined in a case of AH containing overt HCC focus. A hundred and five nodules of AH were divided into 56 ordinary and 49 atypical AHs. The latter showed a variety of hepatocellular atypia but were insufficient to make a diagnosis of HCC, while the former lacked such atypia. Vascular supply was examined in 43 ordinary AHs and 30 atypical AHs. The histological specimens of AHs had sufficient surrounding regenerative nodules. Arteries were slightly more numerous and portal veins were slightly less frequent in both ordinary and atypical AHs compared to the surrounding liver. In ordinary AHs, cumulative areas of arterial lumen and porto-venous lumen were almost equal to or less than those in the surrounding liver in two thirds of the samples, and the cumulative area of arterial lumen was equal to and that of porto-venous lumen was less than that in the surrounding liver in the remaining one third. In a majority of atypical AHs, the cumulative area of arterial lumen was equal to and that of porto-venous lumen was less than that in the surrounding liver. In most HCC nodules, the number and cumulative luminal area of arteries were much more and those of portal veins were much less than those in the surrounding liver. The relative number and cumulative luminal area of abnormal arteries to all arteries showed a stepwise increase in the following order: ordinary AH (20.7% and 17.5%), atypical AH (46.8% and 52.5%) and HCC (93.6% and 92.0%). A three-dimensional reconstructed image of a case of atypical AH containing an overt HCC focus within itself showed that the portal tracts within the atypical AH were connected to those within the surrounding liver, and that the abnormal arteries within the atypical AH and the HCC focus were connected to the hepatic arteries in the portal tracts within the atypical AH. These data suggest that ordinary AH, atypical AH and HCC are different in vascular supply and that these differences may reflect sequential changes in the hemodynamic state during hepatocarcinogenesis.