

# Pathological classification, treatment and prognosis of metastatic liver cancer

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/35200">http://hdl.handle.net/2297/35200</a>

# 転移性肝癌の病理所見からみた 類型化と治療方針・予後

Pathological classification, treatment and prognosis of metastatic liver cancer

中村 功一\*      佐藤 保則\*\*      板津 慶太\*\*\*  
Koichi Nakamura      Yasunori Sato      Keita Itatsu  
小坂 一斗\*4      松井 修\*5      中沼 安二\*6  
Kazuto Kozaka      Osamu Matsui      Yasuni Nakanuma

●要旨●悪性腫瘍の肝転移は重要な予後決定因子である。肝転移の予後はその原発巣の生物学的悪性度や肝、肝外の転移状態によっても左右されるが、原発巣と同様に肝転移巣をコントロールすることは临床上重要である。病理学的に転移性肝癌はいくつかの形態に類型化することができる。この転移性肝癌の病理学的類型化は画像診断、さらには临床上の治療方針や予後にも大きく反映される。

● key words : 転移性肝癌, 病理学的分類, 血管新生

## はじめに

肝臓はしばしば悪性腫瘍の転移がみられる臓器の一つである。肝転移は予後を決定する因子の一つとして重要であり、肝転移そのものが死因となりうることもある。肝転移の経路として、経門脈性（胃癌、大腸癌、膵癌など）、経肝動脈性（肺癌、乳癌など）などの血行性転移や、リンパ行性転移、直接浸潤（胆嚢癌、胃癌、食道癌など）がある。それぞれに対応して転移巣の発育形態も異なり、加えて原発巣の生物学的悪性度により、転移性肝癌の予後は症例ごとに異なる。また、肝での転移の状態により担癌患者に対する治療方針も異なってくる。本稿では転移性肝癌を病理学的に分類し、それぞれの分類型の治療方針や予後について、文献的考察を交えて述べる。

## 転移性肝癌の頻度

Abrams ら<sup>1)</sup>は1000例の担癌患者の剖検例を検討した結果、その49.4%に肝転移を認めている。また当教室における剖検例の検討結果においても<sup>2)</sup>、430例の担癌患者のうち46.5%に肝転移を認め、Abrams らの報告とほぼ同程度の結果であった。また原発臓器別にみた肝転移率は、杉原ら<sup>3)</sup>の報告によると、胆嚢・胆管癌の84.8%がもっとも多く、以下、卵巣癌73.7%、膵癌71.4%、腎・尿路系腫瘍57.9%、大腸癌48.6%、胃癌46.5%、乳癌40.0%、肺癌36.4%の順となっている。

## 肝転移のメカニズム

### 1. 肝転移のメカニズム

肝転移の過程において、遠隔転移の一般的な形態である血行性転移の場合、癌細胞が原発巣において細胞同士の接着を離れて近接する脈管内へ侵入し、脈管内を移動して肝の血管床に着床する。そこで癌細胞は血管外へと脱出し肝実質へと浸潤する。肝で新たな転移巣を形成した癌細胞は、その増殖や成長に必要な供血を得るために、血管新生が不可欠となる。癌細胞は自

\* 金沢大学大学院形態機能病理学・経血管診療学

\*\* 同形態機能病理学

\*\*\* 同・名古屋大学大学院腫瘍外科学

\*4 公立能登総合病院

\*5 金沢大学大学院経血管診療学教授

\*6 同形態機能病理学教授



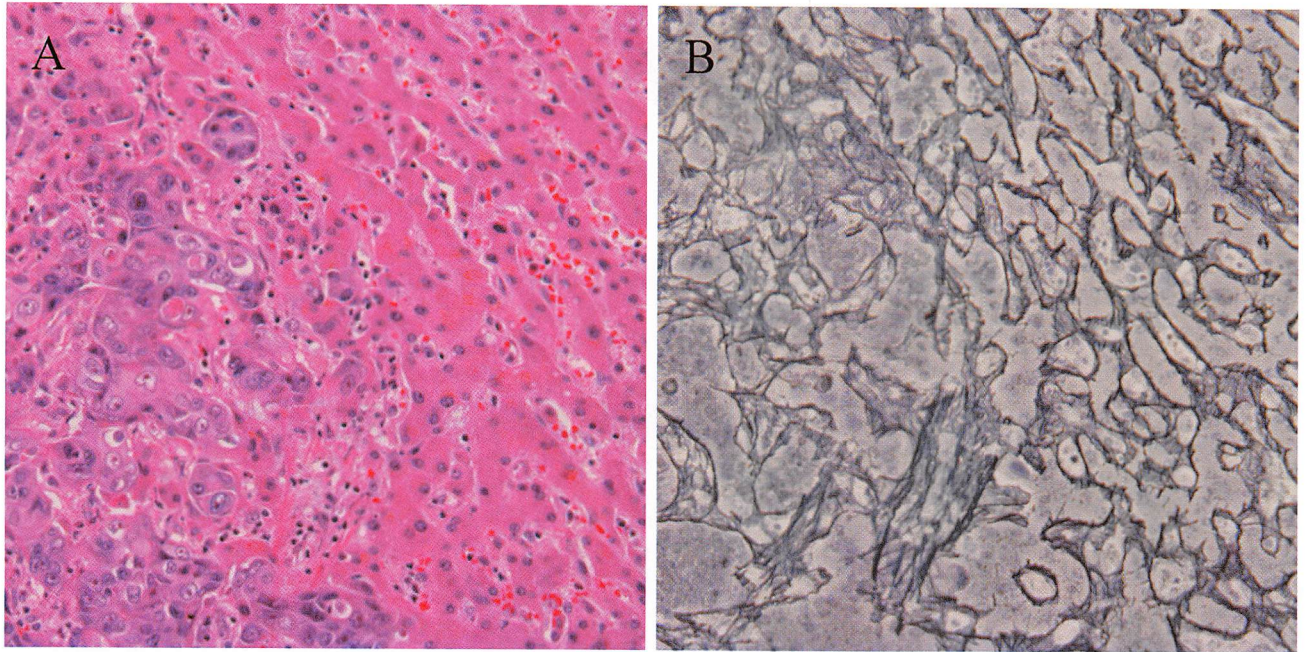


図1 類洞型

結腸癌（中分化腺癌）の肝転移。癌細胞は類洞に沿って増殖している（A：H-E 染色 B：鍍銀染色）

ら血管新生因子を産生・分泌し、これらの因子はパラクライン的に血管内皮細胞に発現されたレセプターに作用する。主な血管新生因子として、VEGF (vascular endothelial growth factor) や bFGF (basic fibroblast growth factor) があり、これらの因子により血管内皮細胞の遊走・増殖・管腔形成・透過性亢進が促進され、癌の増殖に寄与する<sup>4)</sup>。近年、これらの血管新生因子を阻害することにより癌の増殖を抑制しようとする抗血管新生療法の臨床応用が試みられている<sup>18)</sup>。

## 2. 転移性肝癌の血行支配

転移性肝癌は動脈血と門脈血の二重支配であり、腫瘍径が100～200  $\mu\text{m}$  径の小さな転移巣は、主に転移巣周囲肝実質の毛細血管化した類洞が腫瘍内の新生血管へと連続し、門脈血が腫瘍へ供血される。転移巣のサイズの増大に伴い、肝動脈から新生血管を介して転移巣への動脈血の供血が優位となる<sup>8)9)</sup>。この腫瘍の発育に必要な供血を得るために、前述した血管新生過程が不可欠である。

## 転移性肝癌の病理学的分類

### 1. 増殖形態

Nakashima ら<sup>5)</sup>は肝細胞癌での増殖形態を、癌部と非癌部の境界、すなわち増殖先端の発育形式により、①類洞型（癌細胞が主として類洞内を進展し発育して

いくもの）、②置換型（周囲の正常肝細胞を置換し発育していくもの）、③被膜型（線維性被膜を有し膨張性に発育するもの）の3型に分類している。これを転移性肝癌にあてはめた場合、杉原ら<sup>3)</sup>は転移性肝癌では97.2%が類洞型、残りは置換型と分類不能であり、被膜型はみられなかったとしている。Terayama ら<sup>6)</sup>は原発巣にかかわらず転移巣のサイズによりその増殖パターンの傾向が異なり、その増殖パターンにより、①類洞型（図1）、②置換型（図2）、③被膜型（図3）、④膨張型（図4）（転移巣が周囲の正常肝細胞索や類洞を圧排するように発育し、周囲肝細胞を萎縮させる）、⑤分類不能型の5型に分類している。Terayama らの報告でも被膜型はまれであり、転移巣が1mm 径未満の小さいものはほとんどが類洞型と置換型で、腫瘍径が大きくなるにつれて膨張型の割合が高くなり、20mm 径を超える大部分のものは膨張型であったとしている。一方、小坂ら<sup>7)</sup>は、増殖先端に被膜様にリンパ球が浸潤するいわゆる lymphoid cuff 様（図5）の偽被膜を有するものを被膜型に加えると、その割合は26%に達したと述べている。

## 2. 病理学的分類

### 1) 結節型 (nodular type)

転移性肝癌としてもっとも典型的なタイプで、種々の大きさの癌結節を形成する（図6）。転移巣が肝表面近傍に存在すると、肝表が陥凹し、いわゆる癌臍



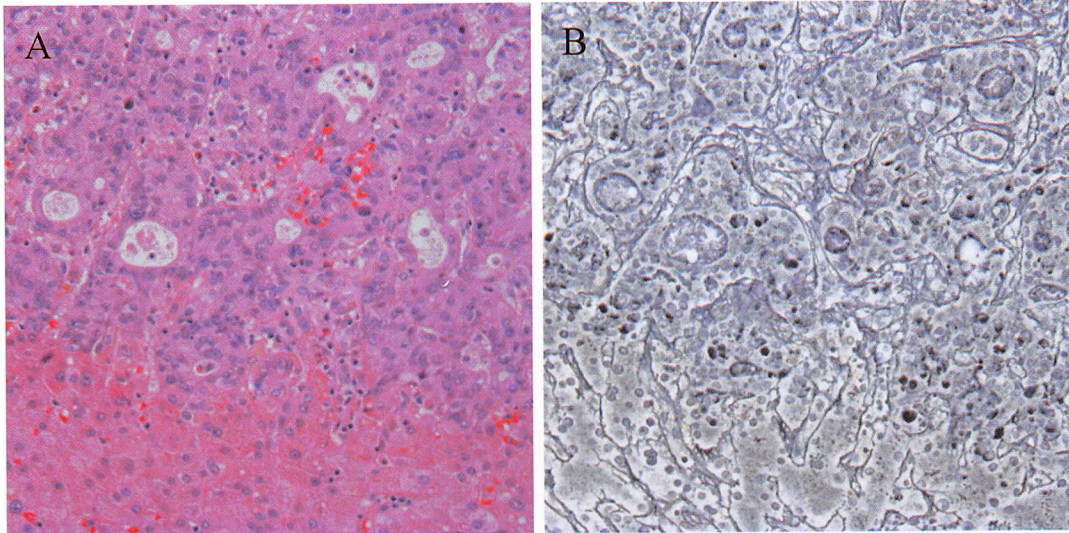


図2 置換型

結腸癌（中～低分化腺癌）の肝転移。癌細胞は肝細胞索を置換するように増殖している（A：H-E 染色）。鍍銀染色（B）で置換性の増殖がより明瞭である

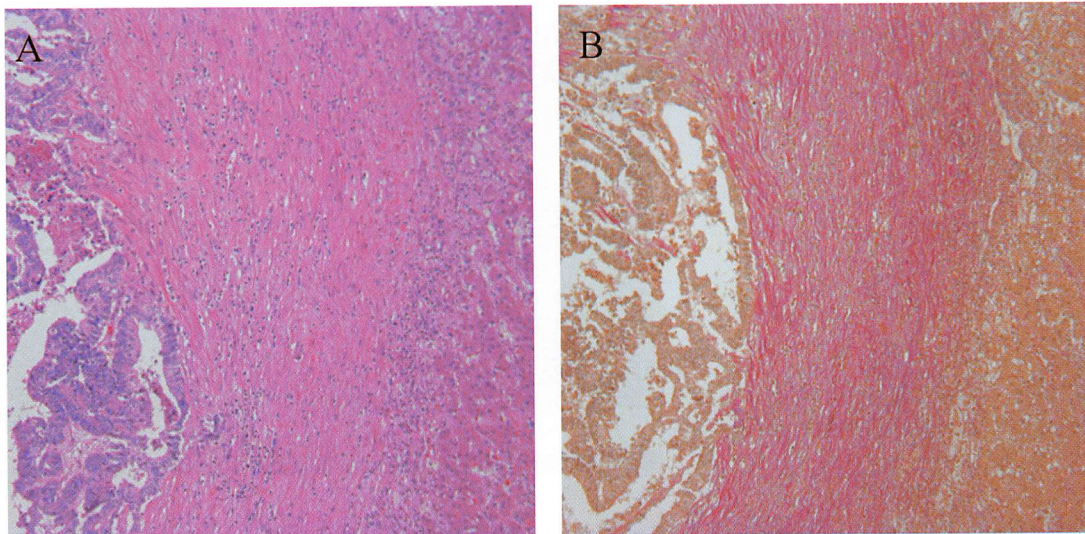


図3 被膜型

直腸癌（高分化腺癌）の肝転移。転移巣は厚い膠原線維からなる被膜により覆われている（A：H-E 染色 B：EVG 染色）

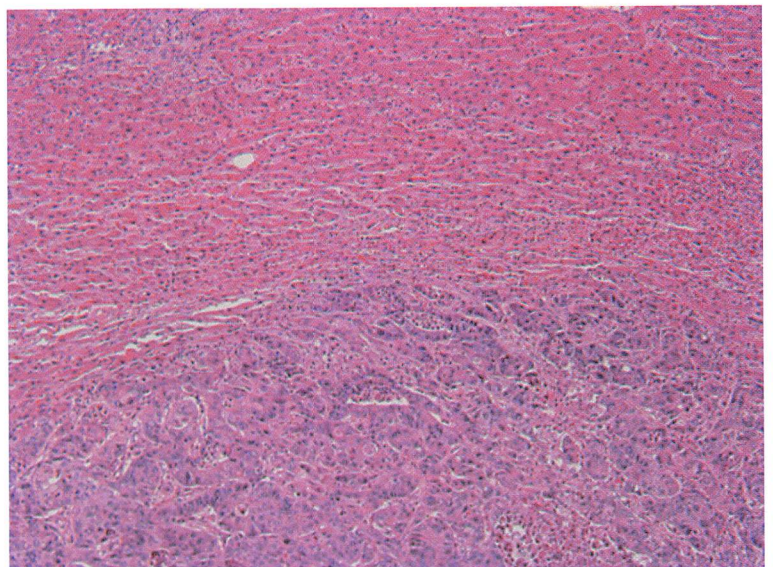


図4 膨張型

結腸癌（中～低分化腺癌）の肝転移。転移巣は周囲正常組織を圧排して増殖している。転移巣周囲の肝細胞索は萎縮している（H-E 染色）



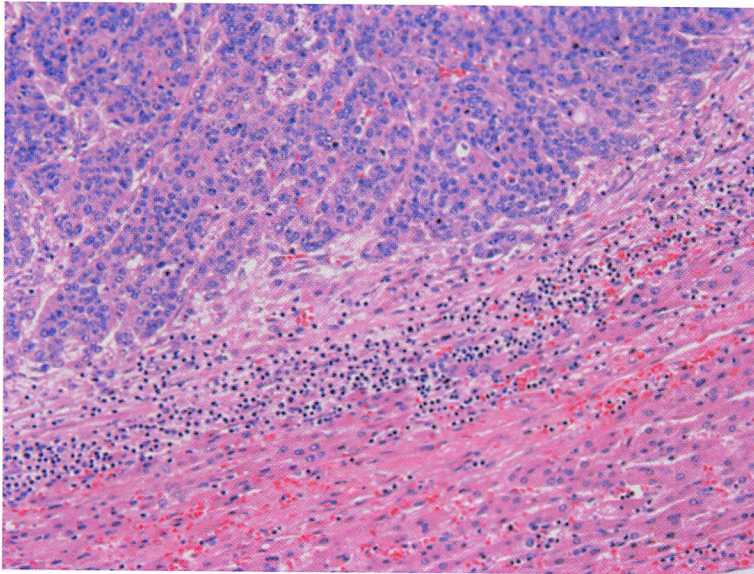


図5 lymphoid cuff  
結腸癌（低分化腺癌）の肝転移。転移巣の周囲を多数のリンパ球が被膜様に取り囲んでいる（H-E 染色）

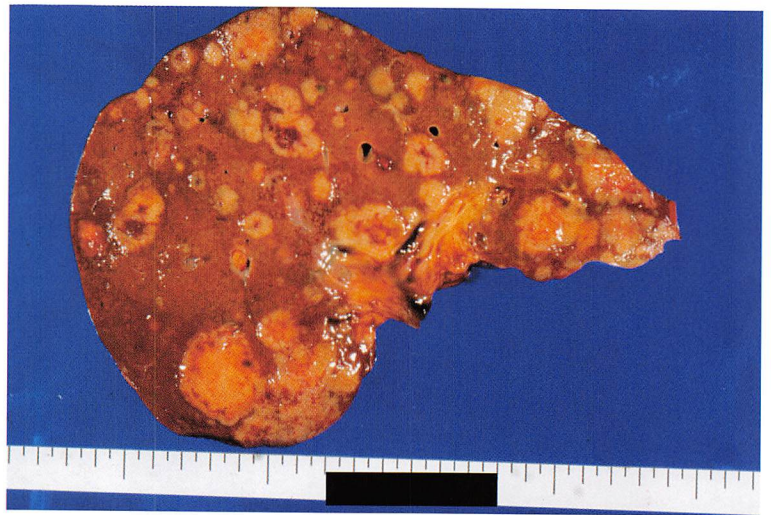


図6 結節型  
膵癌の肝転移。肝内に大小さまざまな結節状の転移巣が多発している。結節中心部には壊死を伴う



図7 塊状型  
結腸癌の肝転移。肝右葉を占居し一部左葉に至る巨大な腫瘍塊を認める。肝左葉にも結節状の転移巣を認める



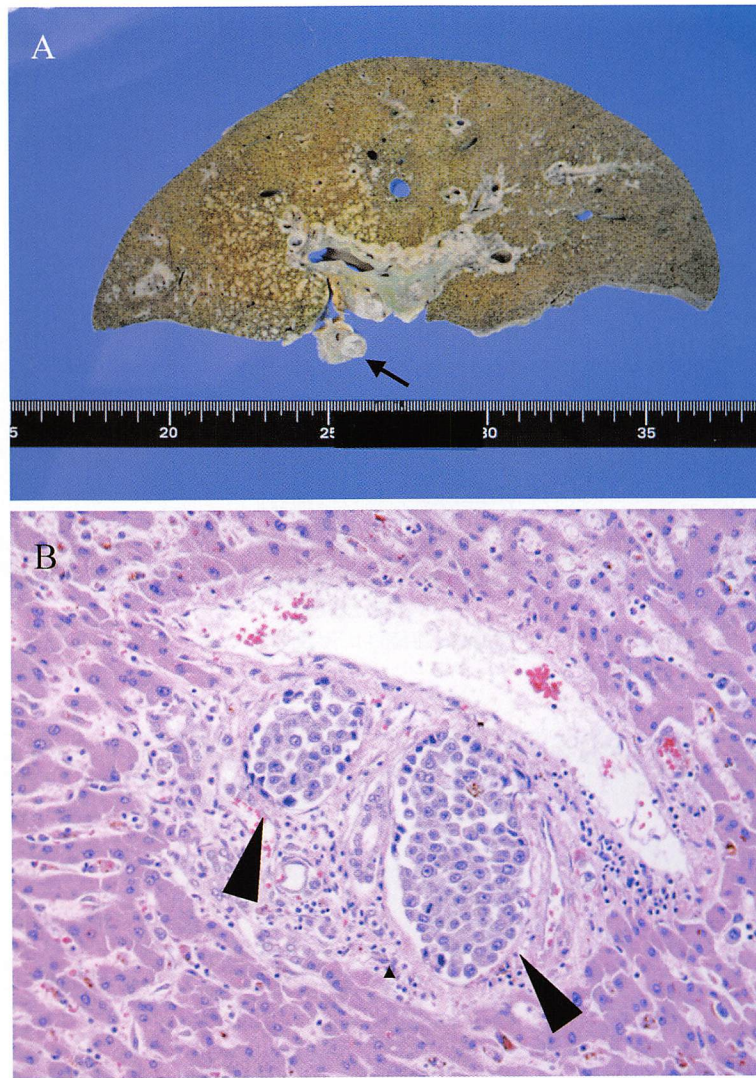


図8 肝癌性リンパ管症

胃癌の肝転移。グリソン鞘に沿って微小な結節が多数みられる(A)。顕微鏡所見ではびまん性にリンパ管内に癌細胞を認めた(B; 矢頭)。(A: 肉眼所見 B: H-E 染色) 肝門部リンパ節に転移を認める(A; 矢印)

(umbilication) となる。転移経路が経肝動脈性の場合この結節型が単独で生じやすく、経門脈性の場合には、結節型とともに肝門・グリソン鞘浸潤が同時にみられることがある。

## 2) 塊状型 (massive type)

肝の一葉の大部分を占居するように癌の腫瘍が形成されるもので(図7), 単発の転移巣が非常に大きくなる場合や、多数の転移巣が癒合して塊状になる場合が含まれる。肝表面近傍に転移巣が存在する場合、結節型と同様に癌贅をみることもある。腫瘍による脈管の圧排・浸潤が高頻度に認められ、門脈・肝静脈にしばしば腫瘍栓を形成する。胆管を圧排して閉塞性黄疸をきたすこともある。

## 3) 肝門・グリソン鞘浸潤型 (hilar and portal type)

腫瘍が直接あるいはリンパ行性に肝門部に進展し、そこから連続性にグリソン鞘に沿って肝内へ浸潤するタイプである。原発臓器としては胃癌、胆嚢癌、膵癌が代表的である。ミクロ所見ではグリソン鞘内の門脈内、リンパ管内、結合組織内に腫瘍細胞がみられる。時に閉塞性黄疸を伴う。肝門部への直接浸潤は、胆嚢癌や肝外胆道系腫瘍などが肝十二指腸間膜を介して進展する場合にみられる。リンパ行性の肝門部への進展は、胃癌、膵癌、胆嚢癌が肝十二指腸間膜領域や肝門部領域に転移する場合に多い。また肝門部にリンパ節転移があり、肝門部からグリソン鞘内のリンパ管内を逆行性に肝内へと進展していく、いわゆる肝癌性リン



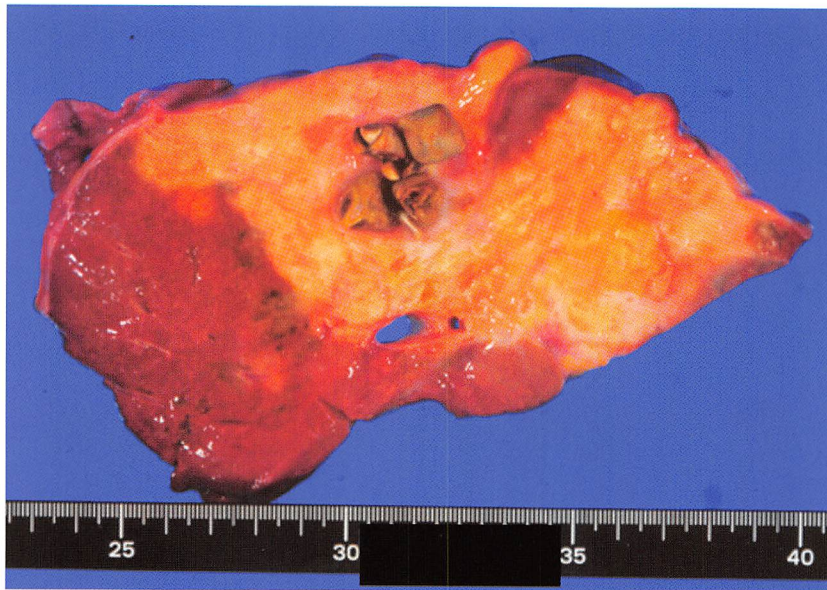


図9 連続浸潤型

胆嚢癌が肝床から肝右葉に連続性に浸潤している。胆嚢内腔には胆石が認められる

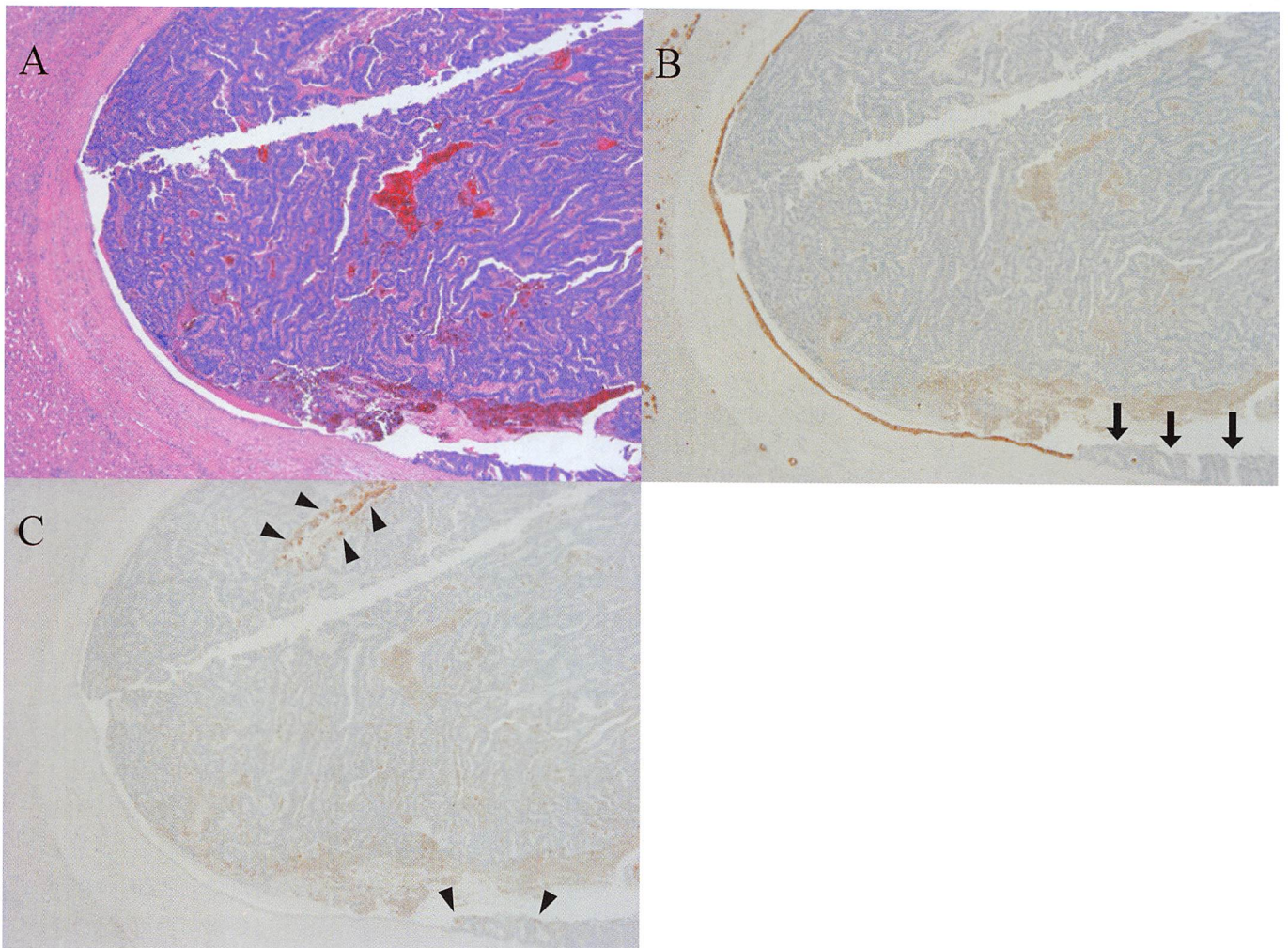


図10 胆管内発育型

結腸癌（高分化腺癌）の転移。拡張した胆管内腔に腫瘍を形成している。CK7の免疫染色で胆管上皮細胞が陽性であるが腫瘍は陰性である。既存の胆管上皮の一部が癌細胞に置換されている（B；矢印）。CK20の免疫染色で腫瘍が一部陽性を示した（C；矢頭）。（A：H-E染色 B：CK7 C：CK20）



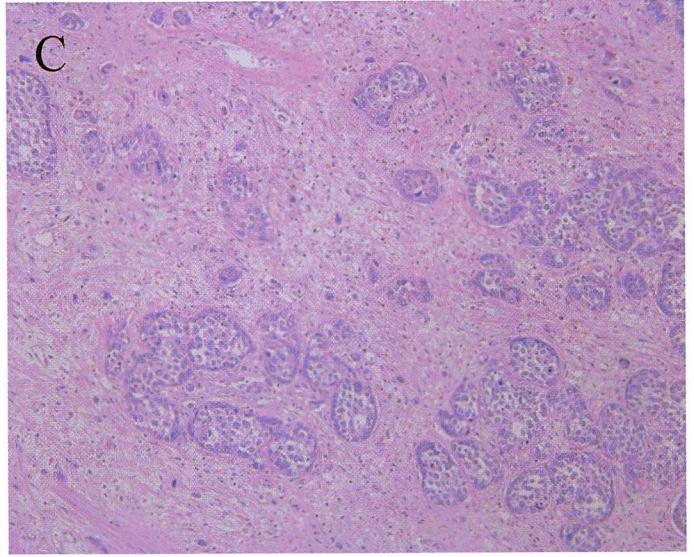
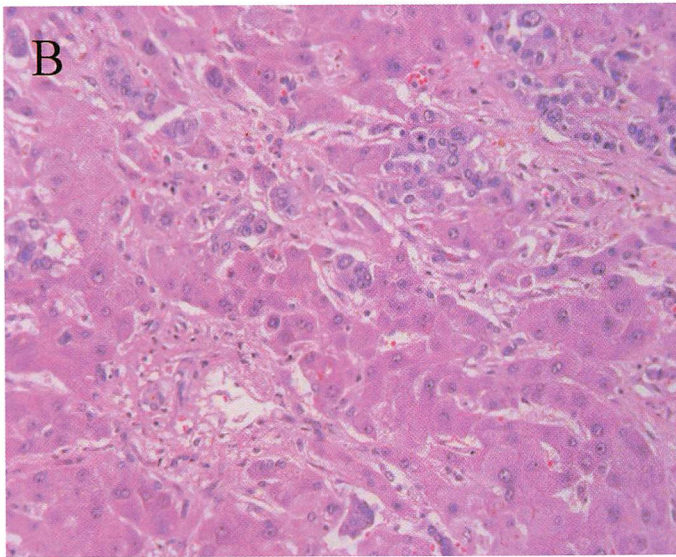
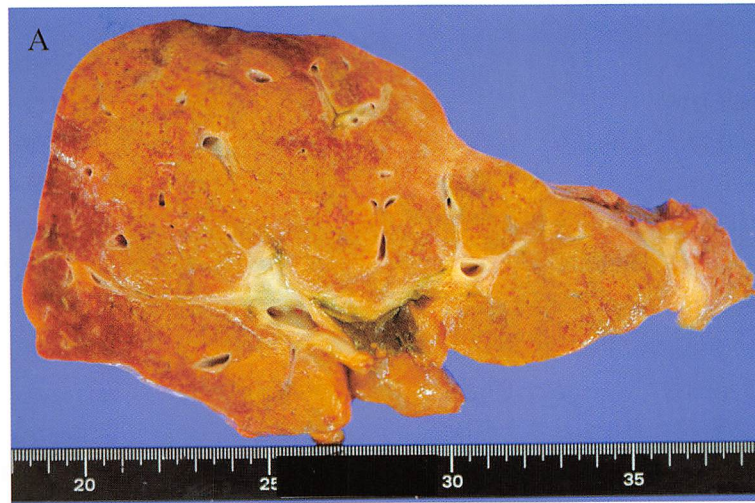


図11 顕微鏡型

食道癌の肝転移。肉眼所見では明らかな癌結節を認めない。亜広範性の肝壊死を伴っている(A)。顕微鏡所見では類洞内に多数の癌細胞の浸潤を認める(B)。類洞内の癌細胞周囲の肝細胞は脱落し線維化している(A:肉眼所見 B, C: H-E 染色)

パ管症 (lymphangitis carcinomatosa)<sup>7) 10) 14)</sup> (図 8) もこの範疇に入る。

#### 4) 連続浸潤型 (continuous spread type)

肝に近接する臓器の腫瘍が連続的に肝内へと浸潤するものである (図 9)。胆嚢癌がもっとも多く、肝床部から肝実質内へと直接浸潤する。他にも胃癌、食道癌、右副腎や右腎の腫瘍、後腹膜腫瘍、卵巣腫瘍でも連続浸潤することがある。

#### 5) 胆管内発育型 (intrahepatic growth type)

この型はまれであり報告例も少ないが<sup>15)~17) 19)</sup>、転移性腫瘍が肝内あるいは肝外胆管内に腫瘤を形成するものである (図 10)。転移巣が主に胆管内で発育するものや、肝実質に転移巣が形成されそこから二次的に胆管内腫瘍塞栓をきたして胆管内を発育していくもの

などがある。転移性肝癌が胆管内発育型を呈するメカニズムとして、①腫瘍が胆管へ直接浸潤し胆管内に腫瘤が形成される、②肝動脈から経動脈性に転移した癌細胞が peribiliary capillary plexus を介して胆管壁あるいはその周囲に生着し、胆管内に腫瘤を形成する、③胆管付属腺を介して胆管内に浸潤し腫瘤を形成する、などが考えられる<sup>7)</sup>。胆管内発育に伴い閉塞性黄疸をきたし、末梢胆管が拡張する。画像診断的には結節型と区別が困難なことがあり、胆管内発育型と認識されないこともある。末梢胆管の拡張がみられれば診断の手掛かりとなる。また胆管細胞癌との鑑別がしばしば困難である。自験例では、胆管内のみに転移巣が腫瘤を形成したものはなく、通常の肝実質への転移の部分像として胆管内に腫瘍栓を伴い、胆管内に腫瘤を



形成したものがある。

#### 6) 顕微鏡型 (microscopic type) (図 11)

転移性腫瘍が肉眼的には腫瘤を形成しないものである。その多くは白血病細胞の浸潤であり、その他まれに胃の印環細胞癌や低分化腺癌、肺小細胞癌、悪性リンパ腫などでもみられる<sup>2)</sup>。腫瘍細胞はグリソン鞘内の脈管や結合組織内に、あるいは肝類洞内にみられる。血行性転移により癌細胞が類洞内に至ると考えられるが、リンパ行性転移により癌細胞が Disse 腔に到達し、そこから類洞内に侵入する経路も考えられる。原因不明の劇症型肝不全 (fulminant hepatic failure ; FHF) として発症することも知られている<sup>11)</sup>。FHF の多くはウイルス性肝炎や薬剤性肝炎が原因であるが、原因不明の場合、この顕微鏡型の転移性肝癌も考慮する必要がある。この場合、FHF の機序として、癌細胞が類洞あるいは中心静脈内に浸潤し、肝実質が虚血あるいは壊死に陥ることが考えられる。このタイプでは腫瘤を形成しないため、画像診断では指摘困難であり、死後に剖検で指摘されることが多い。

### 転移性肝癌の治療方針・予後

転移性肝癌の治療は、適応があれば外科的切除術がもっとも有効である。しかしその適応基準は施設により一定しない<sup>12)</sup>。また肝転移が起こった時点で癌の全身転移が始まっていると考えられるため、その適応の決定はさらに難しい。一般的には肝転移巣を安全に完全切除でき、原発巣を含む他臓器病変を制御することができれば外科的切除の適応となる。一方、外科的切除の適応外となるのは、肝転移巣の完全切除が不可能、肝所属リンパ節転移陽性例、肝以外の遠隔転移巣を有する場合などとされている<sup>12)</sup>。

転移性肝癌の治療に関して、前述した転移性肝癌の病理学的分類別にみると、結節型は外科的切除術の適応となることがあり、これはとくに大腸癌の肝転移の場合に多い。Bentrem ら<sup>13)</sup>は大腸癌肝転移に対して外科的切除術が施行された場合の5年生存率が20～40%であったとまとめている。また完全切除が困難であっても、経皮的あるいは開腹下にラジオ波焼灼術 (radiofrequency ablation ; RFA) やマイクロ波凝固療法 (microwave coagulation therapy ; MCT) などの熱凝固療法を単独で施行したり、外科的切除術との併用が行われたりする。肝切除術前あるいは術後に補助療法として全身化学療法や肝動注化学療法を施行す

ることもある。外科的切除術や局所療法でのコントロールが不可能と判断されたものに関しては、全身化学療法あるいは肝動注化学療法が施行される。

塊状型ではすでに脈管侵襲や他の肝転移巣を伴っていることが多く、外科的切除の適応になることは少ない。しかし、切除した場合の残肝機能などを踏まえたうえで、完全切除可能であれば外科的切除の適応となり、補助療法として熱凝固療法や全身化学療法、肝動注化学療法が併せて施行される。肝切除が施行される場合、切除後の残肝予備能が重要であるが、肝両葉にわたる多結節型や塊状型、切除範囲が広範にわたる場合には、術前に切除予定領域の門脈塞栓術を施行することがある。

肝門・グリソン鞘浸潤型や直接浸潤型、顕微鏡型のようなびまん性で境界不明瞭に進展するタイプでは、脈管侵襲や肝所属リンパ節転移、肝以外の近接臓器浸潤などを伴っていることが多く手術適応とはならない。この場合、化学療法が治療の主体となる。肝不全や胆管炎、敗血症の合併も多く、予後は不良である。

その他に、放射線照射療法や免疫療法が、他の治療方法と組み合わせて施行されることがある。

### おわりに

病理学的な観点から転移性肝癌の類型化と治療・予後との関連について概説した。転移性肝癌は、その治療方法の進歩により治癒率が向上しているが、肝転移が発見された時点で癌は全身性に拡大していることもあり、未だ予後不良因子であることに変わりはない。転移性肝癌の病理学的な類型化は、画像診断さらには治療方針にも反映される。近年、転移性肝癌の分子生物学的な転移のメカニズムの解明が進んでいる。その結果を踏まえ、従来の転移性肝癌に対する外科的切除、全身化学療法や、肝動注療法、熱凝固療法などに加えて、癌の増殖を促進する因子あるいは癌細胞そのものをターゲットとした免疫療法の開発・臨床応用が進んでいる。今後、さまざまなタイプの転移性肝癌に対する適切な治療法が確立され、その治療成績がさらに向上することを期待したい。

### 文 献

- 1) Abrams, H. L., Spiro, R. and Goldstein, N. : Metastasis in carcinoma : Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*, 3 : 74～85, 1950.



- 2) 中沼安二, 寺田忠史, 木田哲二: 転移性肝がんの病理. *INNERVISION*, 4: 17~20, 1989.
- 3) 杉原茂孝, 山鹿博史, 神代正道, 中島敏郎: 転移性肝がんの病理形態学的研究; 肝内増殖先端部について. *久留米医学会誌*, 48: 797~807, 1985.
- 4) 磨伊正義編, 高橋豊: 肝転移と血管新生, 肝転移—メカニズムと臨床, 第1版, 医学書院, 東京, 2000, p. 46~66.
- 5) Nakashima, T., Kojiro, M., Kawano, Y., Shirai, F., Take-moto, N., Tomimatsu, Y., Kawasaki, H. and Okuda, K.: Histological growth pattern of hepatocellular carcinoma: Relationship to orcein (hepatitis B surface antigen) positive cell in cancer tissue. *Hum. Pathol.*, 13: 563~568, 1982.
- 6) Terayama, N., Terada, T. and Nakanuma, Y.: Histologic growth pattern of metastatic carcinoma of the liver. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 26: 24~29, 1996.
- 7) 小坂一斗, 佐藤保則, 澤田星子, 小林聡, 寺山昇, 松井修, 源利成, 中沼安二: 転移性肝がんの病理所見と予後. *外科治療*, 92: 133~138, 2005.
- 8) Strohmeyer, T., Haugeberg, G. and Lierse, W.: Angio-architecture and blood supply of micro-and macrometastases in human livers: An anatomic-pathological investigation using injection-techniques. *J. Hepatol.*, 4: 181~189, 1987.
- 9) Terayama, N., Terada, T. and Nakanuma, Y.: A morphometric and immunohistochemical study on angiogenesis of human metastatic carcinoma of the liver. *Hepatology*, 24: 816~819, 1996.
- 10) Itoh, T., Kanaoka, M., Obara, A., Furuta, M. and Itoh H.: Lymphangiosis carcinomatosa of the liver. *Acta Pathol. Jpn.*, 38: 751~758, 1988.
- 11) Rajvanshi, P., Kowdley, K., Hirota, W. K., Meyers, J. B. and Keefe, E. B.: Fulminant hepatic failure secondary to neoplastic infiltration of the liver. *J. Clin. Gastroenterol.*, 39: 339~343, 2005.
- 12) 山本順司; 大腸癌肝転移の外科治療, 緒方裕; 大腸癌肝転移に対する局所療法. *日消外会教育集会誌*, p. 75~84, 85~93, 2005.
- 13) Bentrem, D. J., Dematteo R. P. and Blumgart, L. H.: Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu. Rev. Med.*, 56: 139~156, 2005.
- 14) Itoh, T., Itoh, H. and Konishi, J.: Lymphangitic liver metastasis: Radiologic-pathologic correlations. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 15: 401~404, 1991.
- 15) Uehara, K., Hasegawa, H., Ogiso, S., Sakamoto, E., Iga-mi, T., Ohira, S. and Mori, T.: Intrabiliary polypoid growth of liver metastasis from colonic adenocarcinoma with minimal invasion of the liver parenchyma. *J. Gastroenterol.*, 39: 3972~3975, 2004.
- 16) Tomizawa, N., Ohwada, S., Tanahashi, Y., Ikeya, T., Ito, H., Takeyoshi, I. and Morishita, Y.: Liver metastasis of rectal cancer with intraluminal growth in the extrahepatic bile duct. *Hepatogastroenterology*, 50: 1625~1627, 2003.
- 17) Takamatsu, S., Teramoto, K., Kawamura, T., Kudo, A., Noguchi, N., Irie, T., Ochiai, T., Kumagai, J., Koike, M. and Arii, S.: Liver metastasis from rectal cancer with prominent intrabiliary duct growth. *Pathol. Int.*, 54: 440~445, 2004.
- 18) Cardones, A. R. and Banez, L. L.: VEGF inhibitors in cancer therapy. *Curr. Pharm. Des.*, 12: 387~394, 2006.
- 19) Riopel, M. A., Klimstra, D. S., Godellas, C. V., Blumgart, L. H. and Westra, W. H.: Intrabiliary growth of metastatic colonic adenocarcinoma: A pattern of intrahepatic spread easily confused with primary neoplasia of the biliary tract. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21: 1030~1036, 1997.

# 消化器外科

2006年

6

月号

好評発売中!

定価 2,310円(税込)

特集・消化器外科とNST