ヒト肝硬変にみられる肝腺腫様過形成に関する研究 Ⅱ．腺腫様過形成内に出現する異型病巣に関する組織学的および組織計測学的検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上田, 和彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8332

金沢大学十全医学会雑誌　第101巻　第3号　439－447（1992）

ヒト肝硬変にみられる肝腺腫様過形成に関する研究

Ⅱ．腺腫様過形成内に出現する異型病巣に関する組織学的および組織計測学的検討

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）

肝硬変に出現する肝腺腫様過形成（adenomatous hyperplasia of the liver, AH）は現在，肝細胞癌（肝癌）の前癌性病変，あるいは癌関連病変として注目されているが，どの程度の異型から癌とするかに関して結論が得られていない．本研究では，AH内に出現する異型病巣を複数の病理医による組織学的観察と画像解析装置を用いた組織計測法により検討し，AHの組織学的異型度の客観化を試みた．材料はヒト外科切除肝あるいは剖検肝から得られたAH 105結節であり，AH内の肝細胞が周囲の再生結節に比べやや大きいか或は変わらないもので核および構造異型のみられない通常型AH（ordinary adenomatous hyperplasia, OAH）56結節，それにAH内の一部の肝細胞に核異型，構造異型を認め，種々の異型病巣より構成されている異型型AH（atypical adenomatous hyperplasia, AAH）49結節に2分した（なお，AAH内の一部に明らかな古典的な肝癌巣が存在する症例も含めた）．前癌病変として注目されているAAH 49結節を検索対象に複数の病理医が，AAH内で異型が強く古典的肝癌と考えられるA病巣（26病巣），癌の可能性はあるが断定できないB病巣（37病巣），異型の軽いC病巣（43病巣）に3分した．これら106病巣内で，設定した14項目の組織学的特徴の出現頻度の差を検討すると，A病巣とB病巣，あるいはA病巣とC病巣の間で差のあった項目は核の大型化，高度核濃染，核のいびつ化の項目であり，これら3項目がAAHでの高度の異型度を示す癌化病巣を客観的に反映する組織所見と考えられた．核密度（細胞密度）の増加，鉄沈着抵抗性，細網線維の減少，胞体の淡明化，異常血管，類洞の拡張はC病巣に較べAあるいはB病巣で出現率が高く，癌を疑う組織所見と考えられた．また，核の類洞側偏位，脂肪沈着，偽腺管形成，充実性パターンは従来，高分化型肝癌の特徴であるとされているが，今回の検討では異型の乏しいC病巣でも種々の程度にみられ，A，B，C病巣間で出現率に差がみられず，肝癌よりむしろAAHの特徴と考えられた．以上，AAHは種々の異型病巣で構成されており，AHの針生検は質的診断に極めて有用であるが，採取時過誤（sampling error）を十分に考慮する必要があり，症例によっては最終診断とはならないと考えられた．

Key words　adenomatous hyperplasia of the liver, hepatocellular carcinoma, morphometry

ヒト肝細胞癌（肝癌）の多くは肝硬変を背景として発生する．肝硬変から肝癌発生に至るプロセスに関して従来，多くの研究がなされており，肝細胞性ディスプラジア（大細胞性および小細胞性），マロリ体形成などが具体的な中間的病変として注目されている[1)~3)]．また，Petersらは肝癌症例の非癌部の再生結節内に比較的形の揃った肝細胞の結節内結節病変のみられることを指摘し，これを腺腫様再生（adenomatous regeneration）と呼び前癌病変であると報告している[4)]．これらは肝癌発生と深く関連していると思われるが，ヒトではこれらのいずれが前癌性病変なのかに関して，不明な点が多い．さて，近年，画像診断機器の進歩に伴い，臨床的にこれらの小結節性病変が検出されるようになり[5)~15)]，肝硬変に出現する再生結節より大型あるいは性状の異なる結節性の肝細胞病変（直径が1～2cm前後）が注目されて，診断・治療の面から問題となっている．これらの大半は肝癌であるが，典型的な肝癌とは異なる結節性病変も最近，経験される様になり，現在，これら肝癌類似病変の病理学的，生物学的特性が注目されている[5)~45)]．そして，現在，これらの肝癌類似の肝細胞性結節から肝癌が発生することが推定されている[5)~9)18)~27)29)~44)]．

これら結節性病変の名称は，その病理学的特徴も診断基準も研究途上にあるため，統一されていない．しかし，その基本的形態がEdmondosonの記述した腺腫様過形成（adenomatous hyperplasia, AH）[17)]に類似しているので本邦ではAHという名称が一般的であり，本研究でもAHという名称を用いた．しかし，従来，AHの組織学的あるいは画像診断上の診断基準は施設間で異なり統一されていないのが現状である．

さて，一部のAH結節は，組織学的に不均一性（heterogeneity（異型度を含む））を示すことが明らかにされつつあ

Abbreviations: AAH, atypical adenomatous hyperplasia; AH, adenomatous hyperplasia of the liver; F, female; M, male; HCC, hepatocellular carcinoma; N/C ratio, nuclear cytoplasm ratio; ND, nuclear density; OAH, ordinary adenomatous hyperplasia; SD, standard deviation

る[5)6)10)~14)18)~27)34)]．これはこの結節が種々の組織像を持つ複数の病巣で構成されていることを意味する．これら病巣のいくつかは古典的肝癌であり，癌内包型 AH として知られている．現在，各々の施設間で AH の組織学的診断基準が統一されないが，その原因は，第一に病巣の組織学的特徴のなにをどれだけ重要とみるかで病巣の異型度の評価が主観的となること，第二にある結節が強い異型を示す病巣を内包する際，結節全体を最も強い異型で呼称するか，強い異型病巣を内包するが全体の異型は弱いと表現するかが統一されていないことの二点にあると考えられる．これは臨床的に結節の一部を生検して確定診断とする[7)~9)40)~42)]際に採取時過誤の危険性が生まれることにも関連が深い．現在までの所，AH 結節全体の組織学的検討に関する研究は多くみられるが，AH 結節を構成する異型病巣を個々に検討した報告はみられない．またその組織学的特徴を客観的に評価した報告もない．

筆者はこの AH を肝癌類似病変あるいは前癌病変との観点で捉え，複数の病理医による組織像の解析と画像解析を用いた組織計測法により検討し，AH を構成する異型病巣の客観化を試みた．

材料および方法

Ⅰ．AH と小肝癌の定義とその収集

Nakanuma ら[6)29)]に従い，AH を肝硬変にみられる短径 8mm 以上の考えられる細胞性過形成結節で古典的肝癌とは異なるものとした．そして，AH 内の肝細胞が周囲の再生結節に比べやや大きいか或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 adenomatous hyperplasia, OAH), AH 内の肝細胞に核異型，構造異型を認めるが結節全体が古典的な肝癌とは言えないものを異型型 AH (atypical adenomatous hyperplasia, AAH) とした．なお，AAH 内の一部に明らかな古典的な肝癌巣が存在する症例は，今回の研究では AAH に含めて検討した．長径 25mm 以下の古典的肝癌を小肝癌とした．

材料は1972年から1990年までに金沢大学医学部第二病理，金沢大学医学部付属病院病理部，黒部市民病院，富山市民病院，国立金沢病院，石川県立中央病院，福井県立病院，福井県済生会病院で得られたヒト剖検肝および外科切除肝より得られた AH 61例105結節，小肝癌18例20結節である（表1）．AH 105結節は OAH 56結節と AAH 49結節に分類し得た．

Ⅱ．AH 内に出現する異型病巣（古典的肝癌を含む）の病理組織学的検討

1．材　料

上記の AAH 49結節を検索対象とした．AAH を含む肝組織を10%中性ホルマリンで固定，脱水後パラフィン包埋した．その後，5 μm 厚さの薄切片を作製し，ヘマトキシリン・エオジン染色，鍍銀染色，鉄染色を行った．

2．AAH 内に出現する異型病巣の分類と各種組織像の出現頻度（複数の肝病理医による観察）

AAH はしばしば組織学的不均一性を示すことが知られている[6)]．そこで，AAH 内の病変を3名の肝病理医が AAH を詳細に観察し，異型度の強い古典的肝癌である A 病巣，癌の可能性はあるが従来の知識や経験では癌とは断定できない B 病巣，異

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

Histology	No. of patients	Age (yrs) (mean±S.D.)	Sex (M : F)	No. of nodules	Size (mm) (mean±S.D.)
AH	61	60.7±7.1	31 : 10	105	12.9±4.4
HCC	28	61.4±7.3	20 : 8	30	20.5±3.2

AH, adenomatous hyperplasia; HCC, hepatocellular carcinoma; S. D., standard deviation; M, male; F, female.

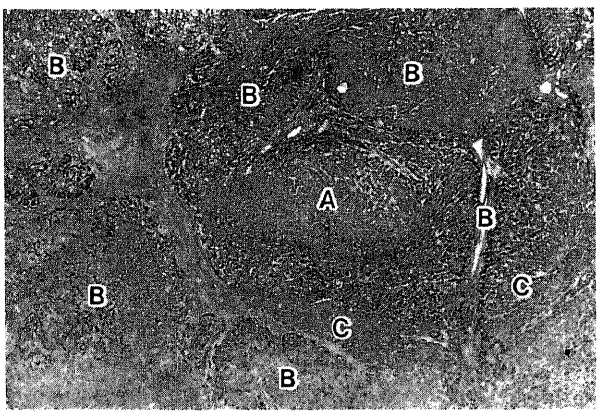

Fig. 1. Various atypical foci (A, B and C foci) within an atypical adenomatous hyperplasia. A focus shows features of classical hepatocellular carcinoma. B foci have morphological features equivocal as to benignity and malignancy. C foci have less atypia, not regarded as malignant. Hematoxylin and eosin, ×20.

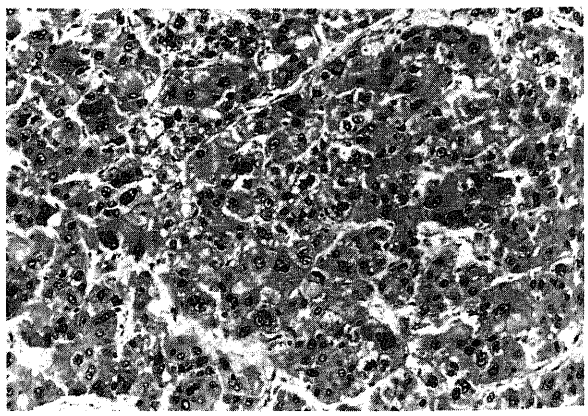

Fig. 2. A focus showing nuclear enlargement, hyperchromasia and irregularity of nuclear contour. These features are consistent with hepatocellular carcinoma. Hematoxylin and eosin, ×200.

型の軽いC病巣に3分した (図1-8). そして表3に示す12項目の組織像の出現を A, B, C の各病巣内で検索した. なお, 核は単一の異型病巣内に含まれる細胞であってもその大きさにばらつきがみられた. そこで核の大型化は, 異型病巣に含まれる細胞の核の短径が肝硬変部の2倍以上の核がみられれば核の大型化あり (陽性) と判定した. 高度核濃染は核小体の明瞭化を認めるか, あるいは, 明らかな核濃染がある場合, 陽性と判定した. 鉄沈着抵抗性は, 結節の一部に鉄沈着がみられた15結節を対象に, その内部に出現した23の異型病巣について検討した. 脂肪化は50%以上の細胞に脂肪沈着が見られる際, 陽性とした.

3. AAH 内の各異型病巣と小肝癌での核密度と核形状係数

光学顕微鏡システム323 (オリンパス光学工業, 東京) の400倍視野内に含まれる核数を10視野で計測後, その平均を算出し, 平均核密度とした. AAH 内の A, B, C の各病巣の核密度を背

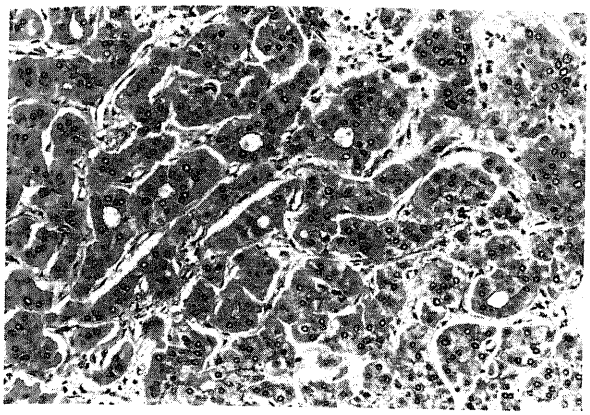

Fig. 3. B focus showing psendoglandular pattern. The histology of B focus is equivocal as to benignity and malignancy. Hematoxylin and eosin, ×200.

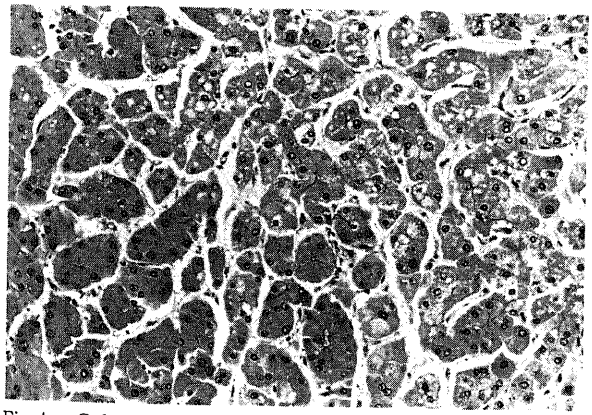

Fig. 4. C focus showing the deviation of the nuclei toward sinusoids. The atypia of hepatocytes is mild and is not regarded as malignant. Hematoxylin and eosin, ×200.

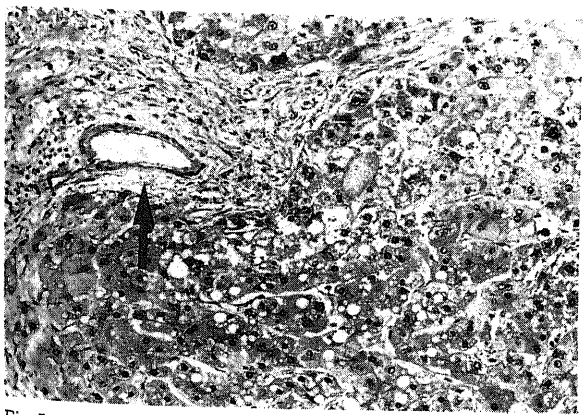

Fig. 5. B focus including an abnormal artery (arrow). Hematoxylin and eosin, ×200.

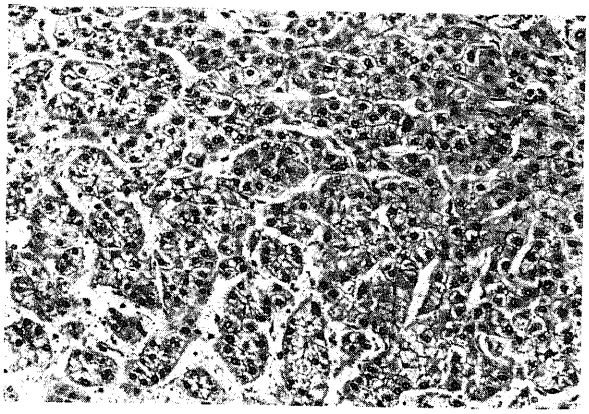

Fig. 6. B focus showing sinusoidal dilatation and water-like clarity of the cytoplasm. Hematoxylin and eosin, ×200.

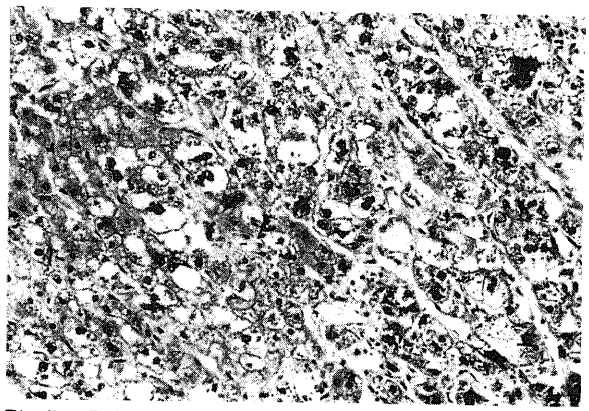

Fig. 7. B focus showing Mallory's hyalin. There are many Mallory bodies. Hematoxylin and eosin, ×200.

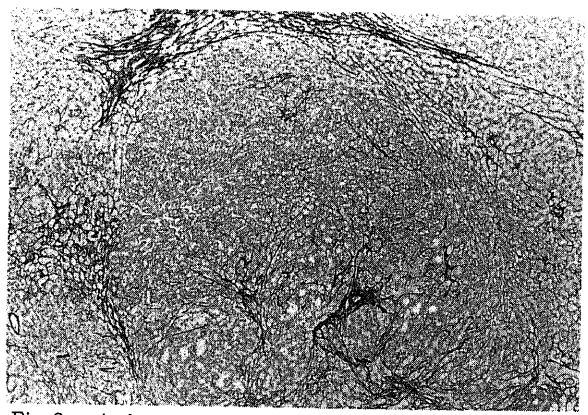

Fig. 8. A focus showing reduction of reticular fiber and compact pattern. Reticulin silver impregnation, ×66.

景肝硬変の平均核密度に対する病巣の平均核密度の比として表した（対照は小肝癌20結節）．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ー9801（日本電気，東京），ビデオカメラ BK5001（日立製作所，東京）を用い，AAH 内の A, B, C の各病巣の（1病巣当たり100個の核の平均）核形状係数を算出した．なお，核形状係数は $4\pi \times$ 核面積/核周長^2 とした（核形状係数の核のいびつの程度を表し，円では1，いびつの程度が増すと数値が小さくなる）（対照は小肝癌20結節と AAH 49例の肝硬変部）．

4．統計学的検討

上述12項目の組織像の出現頻度を A, B, C の各病巣間で比較する際には χ^2 検定を用い，核密度と核形状係数の A, B, C の各病巣間で比較する際には t 検定を用いた．そして，危険率0.05以下をもって，有意差ありと判断した．

成　　績

Ⅰ．AAH に出現する異型病巣の分類と12項目の組織像の出現頻度の検討

AAH 49結節のうち，A病巣が14結節（29%）内に，B病巣が24結節（49%）内に，C病巣は43結節（88%）内にみられた．A, B 病巣の何れかがみられた24結節（49%）内で，AあるいはB病巣は類円型や不整地図様の領域として多発していた．検索した49結節内でA病巣が総計26個，B病巣が総計37個，同定された．その内訳を表2に示す．

表3に A, B, C 各病巣での形態学的特徴（検索した12項目の組織像の出現頻度）を示す．これら12項目のうち，A, B, C の各病巣間で推計学的に有意差がみられたのは8項目であった（$p<0.05$）．そして A, B, C 全病巣の間で差はあったのは核の大型化，高度核濃染の2項目であり，A病巣で高率，B病巣で中間，C病巣で低率であった．細網線維の減少，鉄沈着抵抗性，細胞淡明化，類洞の開大，異常動脈の出現の5項目はAあるいはB病巣とC病巣の間に差のある病変であった．マロリ体の出現はAあるいはC病巣とB病巣の間に差があった．なお，核の類洞側への偏位，脂肪沈着，偽腺管形成，充実性パターンに関しては，A, B, C の各病巣間で出現率に差がみられなかった．

Ⅱ．各異型病巣に於ける核密度と核形状係数（表4）

核密度を A, B, C 各病巣群で比較するとA病巣（肝硬変部の2.16±0.73倍）とB病巣（肝硬変部の1.46±0.73倍），A病巣とC病巣（肝硬変部の1.48±0.43倍）の間に有意差を認めた（$p<0.05$）．小肝癌（肝硬変部の1.96±0.12倍）とA病巣の間に有意差を認めず，また，B病巣とC病巣の間にも有意差を認めなかった．

核形状係数を小肝癌および AAH の A, B, C 各病巣群で比較すると，小肝癌では0.80±0.048であり，A病巣0.79±0.051の

Table 2. The number of nodules of adenomatous hyperplasia consisting of marked, moderate and mild atypical foci

AH nodules consisting of atypical foci	Number of nodules
A only	0
B only	0
C only	25
A and B	14
B and C	18
C and A	0
A and B and C	8

A, foci showing marked atypia; B, foci showing moderate atypia; C, foci showing mild atypia.

Table 3. Incidence of the histological features in the three categories of atypical foci within the nodules of adenomatous hyperplasia

Histological features	Atypical foci		
	A	B	C
Nuclear enlargement	17/26 (65%)>11/37 (30%)>		5/43 (12%)
Hyperchromasia	19/26 (72%)>	8/37 (22%)>	1/43 (2%)
Reduction of reticulum fiber	22/26 (83%)>16/37 (22%)=		14/43 (32%)
Iron resistance	11/11(100%)=	2/ 2(100%)>	6/10 (60%)
Water-like cytoplasm	9/26 (35%)=10/37 (27%)>		3/43 (9%)
Sinusoidal dilatation	11/26 (42%)=19/37 (51%)>		9/43 (21%)
Abnormal arteries	10/26 (38%)=24/37 (65%)>		5/43 (12%)
Mallory's hyalin	4/26 (15%)<14/37 (38%)>		4/43 (9%)
Deviation of the nuclei toward sinusoids	9/26 (35%)=17/37 (46%)=		23/43 (54%)
Fatty change	4/26 (15%)=11/37 (30%)=		11/43 (26%)
Acinar pattern	7/26 (27%)=	3/37 (8%)=	5/43 (12%)
Compact pattern	6/26 (23%)=11/37 (30%)=		6/43 (14%)

%, Number (No.) of the foci pisitive for each histologic feature/No. of the total foci; > or <, $p<0.05$; =, $p>0.05$; the other abbreviations, see Tables 1 and 2.

間に有意差を認めなかった．また，A病巣 (0.79±0.051)，B病巣 (0.85±0.042)，C病巣 (0.87±0.035)，肝硬変病巣 (0.90±0.019) の間に有意差を認めた．

考　　察

硬変肝に再生結節より大型 (直径 1～2cm) の結節性の肝細胞性病変をみることがある．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病変も少なからず見られる．従来経験されることの少なかった，これら肝癌と鑑別の困難な結節性病変は AH と総称され，その生物学的特性が，現在，各種画像診断機器の進歩とも相まって臨床面から注目を集めており，また病理学的には肝癌の前癌病変の一つとして活発に研究されている[4)~43)]．

さて，AH の中で，肝癌とは言えないが種々の異型性を示す AAH が肝癌との鑑別を含め，臨床・病理両面より特に注目されている．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る[6)]．そして，古典的肝癌を内包する AH は例外なく AAH であるため[6)]，AAH は肝癌の発生母地であり，さらに肝癌の重要な前癌病変の一つと考えられている．しかし，診断・治療あるいは研究遂行上の大きな問題点は，AAH 内の病変がどの程度の異型を持てば内在型の癌としてよいのか，あるいは AAH が既に非常に高分化な肝癌そのものなのかは未だ施設間での意見の一致がみられていないことにある[4)~6)10)~13)18)~43)]．複数の病理医が同一の病変をどの様に解釈するか，また観察者間での違いがどうかなどの検討が十分なされていないことがこの様な混乱を来した一因である．

さて，高分化な悪性腫瘍と境界 (あるいは前癌) 病変の診断基準あるいは悪性腫瘍の分化度や悪性度をより客観的なものとするため，近年画像解析法を用いた検討が報告されるようになっており，この方法論が高分化型肝癌と AAH との鑑別にも用いられ始めている[7)~9)37)~43)]．つまり，本橋は多数の肝癌を対象に核と細胞形質の面積，その大小不同性，核と細胞形質の面積比 (nuclear cytoplasm ratio, N/C 比)，単位面積内における細胞密度，間細胞策の厚さ，および核の形状係数について定量的に計測を行い，それぞれ肝癌の分化度の指標として有用であったと報告している[27)]．他者の報告においても核の形態が AH と肝癌を診断するのに有用であったとしている[7)~9)37)~43)]．しかし，これまでの報告はいずれも不均一性の強い結節においてもその組織計測を結節全体の平均でおこなっているかあるいは針生検で得た結節の一部を組織計測しているに過ぎず，AAH 自体の不均一性を示す特性を十分に研究しているとは言えない．

筆者は，互いに類似した細胞がある一定の領域に集合して異型病巣を形成し，これら種々の異型病巣が集まって AAH が構成されていることに着目して今回の検討を行った．各病巣の異型度の判断は主観的要素が強いので，3名の肝病理医が AAH 内にみられる病巣を総合的に A, B, C の3病巣に分類した．そして，組織学的特徴を，14項目の組織病変 (核密度と核の歪みとしての形状指数の2項目を含む) を設定することにより検討した．

その結果，A, B, C の各病巣の間で差はあった項目は核の大型化，高度核濃染，核のいびつ化の3項目であった．これらはA病巣で高率，B病巣で中間，C病巣で低率であった．このことは，ルーチンの診断で AAH 内での癌化の診断での主体をなしているのは，これら核の変化であることを客観的に示すものである．核の歪み (形状指数)，細網線維の減少，鉄沈着の抵抗性，細胞の淡明化，類洞の開大，異常動脈の出現はAとCかつBとCの各病巣間で有意差がみられた (なお，AとBの病巣間に有意差はなかった)．

さて，核の形状は高分化型肝癌を診断する際に有用であると複数の施設により報告されている．つまり，Nagato ら[41)]は多数の針生検材料を対象に核面積とそのばらつき，核形状指数，細胞面積，N/C 比を古典的肝癌，高分化型肝癌，境界病変，肝硬変で比較している．その結果，核面積の平均，N/C 比が肝癌と肝硬変の鑑別に有用で，核密度はこの二者によく相関し，肝硬変部の1.3倍以上であれば高分化型肝癌としてよいとしている．本研究でも核密度はAとB，AとCの間で統計学的有意差を認め，核密度の増加は AH 内の肝癌病巣あるいは肝癌に近い異型を持つ病巣の指標となることが示唆された．

Table 4. Nuclear density and nuclear form factor of hepatocytes within hepatocellular carcinoma and each category of atypical foci within atypical adenomatous hyperplasia

Histology	No. of specimens	Nuclear density (mean±S.D.)	Nuclear form factor (mean±S.D.)
HCC	20	1.96±0.12	0.80±0.048
AAH A	26	2.16±0.73	0.79±0.051
AAH B	37	1.46±0.57	0.85±0.042
AAH C	43	1.48±0.43	0.87±0.035
Cirrhosis	49		0.90±0.019

※ ※ ※ ※※ ※※

HCC, hepatocellular carcinoma; AAH, atypical adenomatous hyperplasia; ※, $p<0.005$; ※※, $p<0.05$; Nuclear density=Nuclear density (ND) of HCC or AAH/ND of the surrounding cirrhotic liver; Nuclear form factor=$4\pi \times$ nuclear area/(nuclear circumference)^2

細網線維の減少あるいは消失は従来より肝癌を特徴付ける病変として知られており，今回の研究でもA病巣に高率であった．鉄沈着の抵抗性は従来より，増殖活性の亢進した病変として注目されており，げっ歯類を用いたWilliamsらは前癌性，癌性病変を特徴付けるとしている．ヒトではTeradaらが鉄沈着のある肝細胞性結節13結節を検討し，うち11結節に鉄沈着抵抗性病巣があり，これらの病巣は周囲に対し膨張性発育を示し組織像も肝癌か肝癌類似病変であったと報告している[22]．

肝細胞の淡明化に関して，Sakamotoらは86%の早期肝癌で細胞淡明化がみられたと報告している[9]．類洞の拡大も進行した肝癌でしばしばみられる．今回の研究でもA病巣とB病巣の両方でC病巣より高率であった．異常動脈は肝硬変部にほとんど見られず，対照的に肝癌ではその内部に見られる動脈性血管の殆どが異常動脈であることから新生血管と考えられ，異常動脈を内包する病変は既に腫瘍性 (neoplastic) であるか前癌状態と考えられた[44]．今回の結果からはこれら5つの組織学的特徴は古典的肝癌病巣と肝癌に近い異型病巣に共通の組織所見と考えられ，癌の診断および疑診に有用な所見と考えられた．

マロリ体の出現は肝癌にクローナルにみられ，肝癌が示す一つの表現型 (phenotype) と考えられているが，前癌性の病変でも出現することが知られている．今回の検索では，AとB，BとCの各病巣の間で出現頻度の差がみられた．Teradaらはマロリ体を内包する細胞群がAHにみられた7結節を報告し，内2結節は鉄沈着抵抗性がみられたので，AH内のマロリ体を内包する細胞群の一部は前癌あるいは癌類似病変であるとしている[21]．Sakamotoらは早期肝癌の12%に，古典的肝癌を内包する早期肝癌の43%にマロリ体を認めたとしている[9]．今回の検討ではマロリ体は異型の強いB病巣で高頻度にみられるため肝癌に関連が深いと考えられた．

さて，核の類洞側偏位，脂肪沈着，偽腺管形成，充実性パタンは従来，高分化型肝癌の特徴であるとされている[7][20][30][31][35]～[37][39][42]が，今回の検討では異型の乏しいC病巣でもみられ，A, B, C間で差がみられず，肝癌よりむしろAAHの特徴であり，病巣の異型度あるいは癌化とは関連が乏しいと考えられた．

肝癌類似病変であるAAH内に出現する，古典的肝癌巣，異型は目立つが肝癌とは断定できない病巣，肝癌よりAAHの特徴を反映する病巣を特徴付ける組織所見が，今回の検討により明らかとなった．そして，AAHはこれら種々の異型病巣より構成されることがその特徴の一つであることも明らかになった．これはヒト肝癌の多段階的発生，進展を物語る所見として興味深い．さらにA, B, Cの各病巣がどの様に進展していくかの究明が次の課題となると思われる (おそらくC病巣がまず発生し，次いでB病巣，そして古典的肝癌であるA病巣が発生し，やがては古典的な小肝癌へと進展していくものと予想できる)．

さて，肝硬変に出現する小結節性病変に対して質的診断を目的に，針生検が，現在盛んに行われている．針生検は採取された材料がどの程度の異型をもつかを組織的に決定することのできる治療前における唯一の方法であり，AAHおよび内在する肝癌 (A病巣) の診断に有用である．しかし，結節の一部を採取する針生検を評価する上で重要なのは，AAHが異型度の異なる種々の病巣から構成されているという事実である．つまり，生検の部位によって結節全体の最終 (確定) 診断とはなりえないこともある (採取された部位が結節内の最も異型の強い部位でない限り，採取部の最終診断とはなっても結節の最終診断とはなりえない) ことに留意すべきと考える．針生検の採取時過誤は上述の臨床面だけではなく研究面にも問題点をもつ．最近，一定期間を隔てて結節の針生検を行い，その結節が肝癌となったため前回の針生検の組織像は肝癌であるとする報告[7]～[9][40]～[42]がみられるようになった．この種の報告の問題点は，近接するが相異なる病巣を1回ずつ採取した可能性が否定できないことにある．2回目あるいはそれ以降の針生検で肝癌だったので，前回の針生検材料が既に肝癌であるとする結論は肝癌あるいはAAHの診断基準に混乱を来たす一因となりうる (肝癌の診断基準に良性あるいは境界病変が含まれる可能性がある)．

今後，これらの異型病変 (あるいは病巣) の生物学的態度を観察し，経過観察を行い病理組織学に還元することが病理診断学の向上の唯一の解決策となると考える．

結　論

ヒト肝硬変にみられる異型型肝腺腫様過形成 (AAH) の異型病巣を複数の病理医による組織学的観察と画像解析装置を用いた組織計測法により検討し，以下の結論を得た．

1．AAHは種々の異型像を示す病巣より構成されており，総合的に3段階 (異型度の強い古典的肝癌病巣，癌の可能性はあるが従来の知識や経験では癌とは断定できない病巣，異型の軽い病巣) に分類できた．

2．AAHの古典的肝癌病巣を客観的に反映する組織所見は核の大型化，高度核濃染，核のいびつ化の3項目であった．

3．核密度の増加，細網線維の減少，鉄沈着の抵抗性，細胞の淡明化，類洞の開大，異常動脈の出現は異型の強さを反映する組織所見と考えるが，癌と判断するにいたらない．

4．核の類洞側偏位，脂肪沈着，偽腺管形成，充実性パタンは肝癌よりむしろAAHの特徴である．

5．AAH結節は組織学的不均一性があるので，結節の一部を採取する針生検は，診断価値は高いが採取時過誤の可能性があり，症例によっては最終診断とはならない．

謝　辞

稿を終えるにあたり，終始御指導と御校閲を賜りました恩師高島力教授 (金沢大学放射線医学教室)，中沼安二教授 (金沢大学病理学第二教室) に深謝致します．また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，細正博助手 (金沢大学病理学第二教室) 並びに同教室員の皆様に厚く御礼申し上げます．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27回日本肝臓学会総会において発表した．

文　献

1) **Anthony, P. P., Vogel, C. L. & Barker, L. F.**: Liver cell dysplasia: a premalignant condition. J. Clin. Pathol., **26**, 217-223 (1973).

2) **Watanabe, S., Okita, K. Harada, T., Kodama, T., Numa, Y., Takemoto, T. & Takahashi, T.**: Morphologic studies of the liver cell dysplasia. Cancer, **51**, 2197-2205 (1983).

3) **Nakanuma, Y. & Ohta, G.**: Is Mallory body formation

a preneoplastic change? A study of 181 cases of liver bearing hepatocellular carcinoma and 82 cases of cirrhosis. Cancer, 55, 2400-2404 (1985).

4) **Peters, R. L.**: Pathology of hepatocellular carcinoma. *In* K. Okuda & R. L. Peters (eds.), Hepatocellular Carcinoma, 1st ed., p107-168, John Wiley & Sons Inc., New York, London, Syndey, Toronto, 1976.

5) **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).

6) **Nakanuma, Y., Tarada, 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).

7) **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).

8) **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).

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

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) 工藤正俊，富田周介，朽尾人司，三村　純，岡部純弘，堅田博史，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).

12) 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，鵜浦雅志，小林健一，泉　良平，三浦將司，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).

13) **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).

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

15) **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).

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

17) **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.

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

19) **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, Spreinger-Verlag, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, 1987.

20) **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).

21) **Terada, T., Hoso, M. & Nakanuma, Y.**: Mallory body clustering in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers. Hum. Pathol., 29, 886-890 (1989).

22) **Terada, T. & Nakanuma, Y.**: Iron-negative foci in siderotic macrorefenerativa nodules in human cirrhotic liver: A marker of incipient neoplasitic lesions. Arch. Pathol. Lab. Med., 113, 916-920 (1989).

23) **Terada, T. & Nakanuma, Y.**: Survey of iron-accumulative macroregenerative nodules in cirrhotic livers. Hepatology, 10, 851-854 (1989).

24) **Terada, T., Nakanuma, Y., Hoso, 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).

25) **Terada, T., Kadoya, M., Nakanuma, Y. & Matsui, O.**: Iron-accumulating adenomatous hyperplasitic nodule with malignant foci in the cirrhotic liver. Histopathologic, quantitiative iron, and magnetic resonance imaging in vitro studies. Cancer, 65, 1994-2000 (1990).

26) **Terasaki, S., Terada, T., Nakanuma, Y., Nonomura, A., Unoura, M. & Kobayashi, K.**: Argyrophilic nucleolar organizer regions and alpha-fetoprotain in adenomatous hyperplasia in human cirrhotic livers. Am. J. Clin. Pathol., 95, 850-857 (1991).

27) **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).

28) **Kondo, Y., Miwa, Y., Akikusa, B., Takazawa, H. & Okabayashi, A.**: A histopathologic study of early hepatocellular carcinoma. Cancer, **52**, 687-692 (1983).

29) **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).

30) **近藤福雄**：肝硬変に伴う結節性病変の病理診断．腹部画像診断，**10**, 938-950 (1990).

31) **神代正道**：肝細胞癌の境界病変．腹部画像診断，**10**, 931-937 (1990).

32) **Nagasue, N., Akamizu, H., Yukaya, H.& Yuuki, I.**: Hepatocellular pseudotumor in the cirrhotic liver. Report of three cases. Cancer, **54**, 2487-2494 (1984).

33) **Komatsu, T., Kondo, Y., Yamamoto, Y. & Isono, K.**: Hepatocellular carcinoma presenting well differentiated, normotrabecular patterns in peripheral or metastatic foci. Analysis of 103 resected cases. Acta Pathol. Jpn., **40**, 887-893 (1990).

34) **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).

35) **Wada, K., Kondo, F. & Kondo, Y.**: Large regenerative nodules and dysplasitic nodules in cirrhotic livers: A hisopathologic study. Hepatology, **8**, 1684-1688 (1988).

36) **杉原茂孝，中島　收，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).

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 pleomorphis 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) **Kondo, F., Wada, K.& Kondo, Y.**: Morphometric analysis of hepatocellular carcinoma. Virchows Archiv [A], Anat., **413**, 425-430 (1988).

41) **Nagato, Y., Kondo, F., Kondo, Y., Ebara, M. & Ohto, M.**: Histological and morphometrical indicators for a biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma. Hepatology, **14**, 473-478 (1991).

42) **Kondo, F., Hirooka, N., Wada, K. & Kondo, Y.**: Morphometrical clues for the diagnosis of small hepatocellular carcinomas. Virchows Archiv [A], **411**, 15-21 (1987).

43) **Giannini, A., Zampi, G., Bartoloni, F. & Omer, St.**: Morphological precursors of hepatocellular carcinoma: A morphometrical analysis. Hepato-gastroenterology, **34**, 95-97 (1987).

44) **上田和彦**：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に用いた支配血管に関する検討．十全医会誌 (中).

Atypical foci in adenomatous hyperplasia of the liver: A histopathological study using morphometrical methods
Kazuhiko Ueda, Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920－J. Juzen Med Soc., **101,** 439－447 (1992)

Key words adenomatous hyperplasia of the liver, hepatocellular carcinoma, morphometry

Abstract

Atypical foci of adenomatous hyperplasia of the liver (AH), a preneoplastic lesion of hepatocellular carcinoma (HCC), and HCC were morphometrically examined. A hundred and five nodules of AH were collected and divided into 56 ordinary and 49 atypical AHs. The latter showed a variety of hepatocellular atypia but insufficient to make a diagnosis of HCC, or contained overt HCC foci, while the former lacked such atypia. In the present study, the 49 atypical AHs were used. The morphology of atypical AHs was heterogenous, consisting of atypical hepatocellular foci. Each atypical focus was reviewed by three pathologists, and the foci were histologically classified into three classes (A, B, C): class A foci, which were overt HCC (26 foci), class B foci, which showed severe cellular or structural atypia but insufficient to make a diagnosis of HCC (37 foci), and class C foci, which showed mild atypia (43 foci). The frequency of 14 histological features that were commonly found in the atypical foci was calculated. Of these three features (nuclear enlargement, hyperchromasia and irregularity of nuclear contour) had significant differences in frequency between class A and B foci as well as class B and C foci. These are considered to be subjective features reflecting the atypia in atypical AHs. There were significant differences in frequency of other five features, i. e. high cellular density, reduction of reticulum fiber, iron resistance, water-like clarity of the cytoplasm, and sinusoidal dilatation and abnormal arteries between class A and C foci or between class B and C foci. These five features were considered to be the common histological features of both overt HCC and severe atypical focus. Deviation of the nuclei toward sinusoid, fatty change, acinar structure and compact pattern were equally frequent in three types of foci and were considered to be the features of atypical AH rather than well-differentiated HCC. These data suggest that pathologists should make a differential diagnosis between AH and HCC to lay stress on the histological character of nuclei. Further more, the data suggest that the histological findings of nuclei are the objective markers of the atypism of foci within AH, and that histological diagnosis using the needle biopsy method cannot be the final diagnosis of borderline lesions between HCC and benign hepatocellular hyperplastic nodules.