

臨床病理検討会報告

転移巣の退形成が著明で
経過が非典型的であった肝細胞癌の1例

臨床担当：井上万梨絵 (研修医)・成瀬 宏仁 (消化器科)
病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

**A case of hepatocellular carcinoma which showed anaplastic feature
at the metastatic lesion and unusual clinical course.**

Marie Inoue, Hirohito Naruse, Kazuhiro Kudoh, Norihiko Shimoyama

Key words : hepatocellular carcinoma - anaplasia - vimentin -
aberrant expression - metastasis

I. 臨床経過および検査所見

- 【症 例】 50歳代 男性
- 【主 訴】 腹部膨満感
- 【既往歴】 27歳時 腎結石にて手術
- 【輸血歴】 あり
- 【生活歴】 飲酒歴 20歳時より機会飲酒
喫煙歴 20歳時より10本/日
- 【家族歴】 母が腎臓病により75歳で死亡
- 【現病歴】

入院1か月前頃より発熱、腹部膨満感、下腿浮腫、全身倦怠感を自覚し近医を受診したところ、血液検査にて肝機能障害、貧血、白血球増多を認め、胸部X線写真にて胸水を認めたため、当院消化器科を紹介受診した。腹部超音波検査、腹部CT検査の所見より肝内胆管癌を疑われ、入院となった。

【入院時現症】

身長163cm、体重77kg、血圧112/60mmHg、体温37.8℃、左頸部に示指頭大で可動性のあるリンパ節を触知、腹部膨満、圧痛なし、両下肢に浮腫あり。

【入院時検査所見】

胸部X線写真：右胸水あり。
腹部超音波検査：肝門部に6×5×5cm大の境界やや不明瞭で内部は比較的均一の腫瘍あり。
肝門部に径4.2, 3.4, 3.6cm大のリンパ節を認めた(転移疑い)。
左葉の肝内胆管の拡張あり(5mm前後)。
胸水および少量の腹水(肝周囲、脾周囲、下腹部)を認めた。
腹部CT検査：肝門部に径65mmの腫瘍、肝門部を中心に最大径50mmのリンパ節転移を多数認めた(図1)。また左頸部リンパ節の腫脹も認めた(図2)。

心電図検査：心拍数95回/分、正常洞調律、RSR'パターン。

【入院時血液検査所見】

表1参照。

【入院時尿検査所見】

比重 1.015, pH 5.0, 蛋白 ≥300, 糖 0.1, ケトン体(-), 潜血 3+, ウロビリノーゲン 1.0, ビリルビン(-), 白血球(-), 色調 黄色, 混濁 1+
24時間CCr 37.8ml/分。

【消化器科入院後検査所見】

上部消化管内視鏡検査：びらん性胃炎、萎縮性胃炎。



図1 腹部CT。肝門部に65mmの腫瘍が認められた。左より単純、動脈相、門脈相、静脈相。

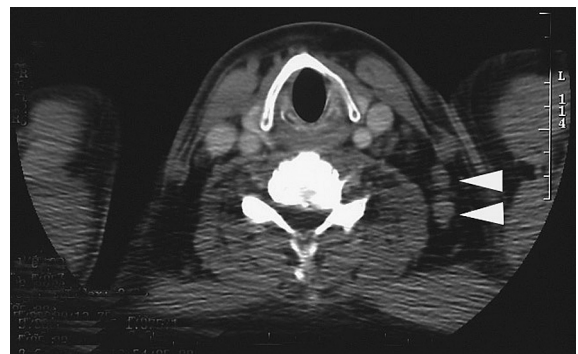


図2 頸部CT。リンパ節腫脹(矢頭)。

表1

CBC		Biochemistry		Serology	
WBC	15700 / μ L	T. Bil	0.5 mg/dL	BS	134 mg/dL
Stab	2 %	TP	8.6 g/dL	Anti-Mitochondria	20
Seg	77 %	Alb	1.8 g/dL	Anti-MitochondriaM2	<5
Lym	11 %	A/G	0.26	ANA	80
Mono	7 %	Alb	22.9 %	β 2MG	7.8 mg/L
Baso	3 %	α 1	3.1 %	sIL-2R	2860 U/mL
Eosino	0 %	α 2	11.7 %	IgG	4294 mg/dL
RBC	320 $\times 10^4$ / μ L	β	9.5 %	IgA	587 mg/dL
Hb	9.7 g/dL	γ	52.8 %	IgM	90 mg/dL
Hct	30.3 %	ZTT	>30 U	CRP	4.1 ng/mL
Plt	26.6 $\times 10^4$ / μ L	ALP	940 IU/L	Infection	
MCV	94.7 fL	GOT	51 IU/L	RPR	(-)
MCH	30.3 pg	GPT	27 IU/L	TPHA	(-)
MCHC	32.0 %	LDH	340 IU/L	HBsAg	(-)
Coagulation		γ -GTP	368 IU/L	HCVAb	(-)
PT	13.0 sec	Ch-E	86 IU/L	HTLV-1	(-)
APTT	26.8 sec	AMY	23 IU/L	Tumor marker	
Fib	365 mg/dL	T-Cho	149 mg/dL	CEA	3.1 ng/mL
AT III	57.0 %	TG	125 mg/dL	CA19-9	≤ 4 U/mL
		Na	137 mEq/L	DUPAN-2	>1600 U/mL
		K	4.1 mEq/L		
		Cl	99 mEq/L		
		BUN	13 mg/dL		
		Cre	1.0 mg/dL		

白血球上昇, 正球性正色素性貧血, PT 延長, AT III 低下, 総蛋白上昇とアルブミン低下, 肝胆道系酵素上昇, 血糖上昇, CRP の上昇。

感染症はいずれも陰性。腫瘍マーカーはDUPAN2の上昇。IgG, IgAの上昇, γ -グロブリンの上昇。 β 2ミクログロブリン, sIL-2Rの上昇。

下部消化管内視鏡検査：S状結腸(肛門より25~30cm)に12mmのIpポリープを認めた。生検でtubulovillous adenoma, Group3であった。

内視鏡的逆行性胆道膵管造影法：左肝管は描出されなかった。B3の閉塞を認め, B3領域の胆管細胞癌の胆管浸潤を疑う所見であった(図3)。胆汁細胞診はClass III。MRCP：左肝管の閉塞による肝左葉肝内胆管の拡張, 総胆管下部の前方への圧排を認めた。

DSA (CTAP)：門脈左枝が閉塞し, 肝左葉は造影されなかった。S5に10mmの造影欠損像を認めた(図4)。

DSA (CTHA)：肝S4から臍部にかけて最大73mmの辺縁がやや強染し内部が不均一に造影される腫瘍が見られた。また, 左葉末梢胆管の拡張と門脈左枝内の腫瘍塞栓, A-Pシャントを伴っていた。

胸水細胞診：外観は淡黄色半透明, Class III, 細菌培養(-)。

腹水細胞診：外観は淡黄色半混濁, Class III。

ガリウムシンチグラフィ：肝門部から腹部正中に大小の結節状の集積を複数認めた。

肝腫瘍とリンパ節腫大への集積と考えられた。

骨シンチグラフィ：骨盤骨を中心に全身骨への集積低下を認めた。肋骨にも不規則な集積低下部位を認め, 骨髄腫の可能性も考えられた。

血清蛋白電気泳動検査：M-peakなし。

尿中蛋白電気泳動検査：尿中B-J蛋白(-)

骨髄検査：Normoplastic bone marrow

PCRによるIgH再構成バンドは薄いバンドが2本認められた。

Clonal proliferationを反映したものかどうかは判定困難。

リンパ節生検(左頸部)

[迅速診断] 未分化悪性腫瘍

[組織所見] リンパ節の基本構造は認められず, 類洞構造は不明瞭。実質全体に好酸性類円形核小体を有する大型腫瘍細胞がリンパ球とともにびまん性に増生している。時にmirror imageも認められる多核の細胞も認められた。Megakaryocyte様の核を有するanaplastic tumor cellも混在し, これらの腫瘍細胞はHodgkin cell, Reed Sternberg cellに類似する(図5)。

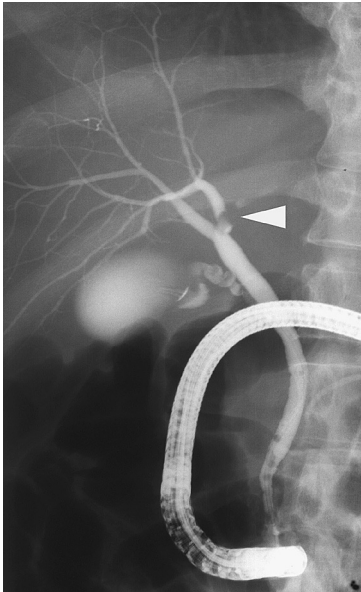


図3 内視鏡的逆行性胆道膵管造影法。B3の閉塞（矢頭）。



図4 CTAP。門脈左枝の閉塞により肝左葉は造影されない。

【免疫染色】

KL1陰性, Vimentin 陽性

CD3 (-), CD4 (+), CD8 (-), LN1 (+), LN2 (+), LN3 (+), FDC (+), CD21 (-), CD35 (-), CD34 (-), HMB45 (-), S100 (-)

【病理学的診断】以上の所見より濾胞樹状細胞腫瘍 (follicular dendritic cell tumor) と診断した。

染色体検査 46, XY 染色体異常は認められなかった。細胞表面マーカー CD2 (+), CD3 (+), CD5 (+)

【入院後経過】

上記検査によりリンパ節の濾胞樹状突起細胞腫瘍の肝臓, リンパ節転移と診断され, 末期状態であり有効な治療はなく支持緩和療法を行うこととし, また糖尿病性腎症もあることから第28病日内科に転科となった。

【内科転科時現症】

血圧130/62mmHg, 脈拍66回/分, 体温37℃, 体重

81kg。

呼吸音は両側下肺野で減弱。腹部緊満, 蠕動音亢進。

全身浮腫を認めるが, 両側下腿が著しく緊満し硬く膝運動困難な状況。

両上肢・下腿に糖尿病によるものと考えられる末梢神経障害症状。

神経因性膀胱によるものと思われる尿失禁を認めた。

【内科転科時血液検査所見】

血液検査: 肝胆道系酵素の若干の上昇を認めるが, 他は入院時と著変なし。

(ALP1093, GOT67, GPT28, LDH458, γ -GTP403, K2.9)

【内科転科後検査所見】

心臓超音波検査: EF66%, 心嚢液少量 (減少), 胸腹水, 左室肥大中等度, 左心房・大動脈拡大, 大動脈閉鎖不全症 (軽度)

腹部CT検査: 肝S4~S2, 3に内部不均一な低吸収域があり, 外側区の肝内胆管拡張を認めた。縦隔・腹部リンパ節の腫脹は著変なく, 胸水・心嚢液の減少, 腹水の増量を認めた。

胸部CT検査: 両側胸水の増量と縦隔リンパ節の軽度増大を認めた。

頭部MRI検査: 脳室・脳溝はやや拡大している他は異常なし。

【病理診断追加所見】

リンパ節生検に関して更に検討がなされ, 診断が訂正された。

【病理学的診断】 Metastatic anaplastic large cell carcinoma

【免疫染色】 Cytokeratin (CK)7, CK17, CK8/18, CK19, High molecular weigh keratin が陽性。

KL1の再度染色で強陽性 (図6)。

腫瘍細胞の一部に AFP 陽性。

【内科転科後経過】

下腿の著明な浮腫, 腹水, 胸水に対してはラシックス, アルダクトン, アルブミンで対処し, 下腿の浮腫は軽快した。第55病日 CHOP 療法を開始した (ADM 50mg, CPA700mg, VCR1.4mg, PSL60mg)。糖尿病性腎症もあるため, プレドニンによる血糖上昇に対してはスライディングスケールにて対応した。治療中の輸液負荷に対する尿量の反応性が利尿剤にても不良で, また SpO₂も低下してきたので第56病日よりプレドパ3 γ , 酸素1Lを開始したところ比較的良好に尿量の確保ができ, 体重減少, 下腿浮腫の改善を認めた (体重81kg →78.4kg)。

第60病日に臨床病理科にて前回のリンパ節生検につ

いて再検したところ、前回の診断を癌の一種である未分化大細胞癌と訂正したことが判明したため、内科での治療を中断することとし、第61病日消化器科に転科となった。

【消化器科転科時現症】

血圧168/95mmHg, 脈拍95回/分, 体温36.8℃, 体重78.2kg

【消化器科転科時血液検査所見】

表2参照。

【消化器科転科後検査所見】

腹部CT検査：肝S4の腫瘍の増大。肝S5に18mmの低吸収結節があり、転移を疑わせる所見であった。腹部リンパ節転移の増大、腹水および右胸水の増量を認めた。

【消化器科転科後経過】

第61病日、胆管細胞癌による癌性腹膜炎、頸部・肝門部リンパ節転移の診断にて消化器科に転科となった。転科後よりスパイク状の発熱が続き、SpO₂ 80台後半と低下し、血液検査より敗血症、DICが疑われた。抗生剤、FOY, ミラクリッド, 抗血小板薬, γ-グロブリン製剤, G-CSF, MAP, FFPにて対処し第71病日改善した。その後は胸水貯留著明, 喀痰排出が著明となり, 酸素吸入, サクシオンにて対処した。経過中は胸腹水のコントロールなど対症療法を行った。第86病日には一時呼吸の停止を認めたが, サクシオンにて

自発呼吸再開し, その後は呼吸状態, 循環動態は安定した。

第94病日22時心肺停止し心臓マッサージを行うも心拍再開せず, 23時御永眠された。

II. 臨床上の問題点 (病理解剖により明らかにしたい点)

腫瘍の組織型, 進行程度。

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

[身長] 168cm [体重] 86kg。

[外表所見] 腹部膨隆, 下腿に軽度の浮腫あり。死後硬直・死斑は認められなかった。

左上腹部に15cm程度の切開痕(医療歴不明)。左鎖骨上にリンパ節生検痕を認めた。表在リンパ節は触れず, 黄疸は認められなかった。

[腹水] 黄色透明約8000ml

[腹膜] 胃小弯側腹膜に粟粒大の白色結節, 小腸腹膜に大豆大の白色結節を認めた。

[心臓] 415g, 15×11.5×6.5cm

左室径1.7cm, 右室径0.7cm, 僧帽弁巾9.5cm, 三尖弁巾11cm

腫瘍が横隔膜を貫き心嚢と癒着, 心嚢と心外膜が癒着していた。心外膜には粟粒大白色結節も認められ, 腫瘍浸潤による癒着と思われた。

[肺] (左) 275g, 21.5×13×3cm
(右) 330g, 20×15×3.5cm

下葉の無気肺が著明であった。剖面では明らかな炎症所見は認められなかった。

[肝臓] 2595g, 30×18×12.5g

左葉に直径約10cmの壊死を伴う灰白色腫瘍が認められた(図7)。胆嚢に著変はなかった。肝門部・脾臓周囲のリンパ節が著明に腫大していたが明らかな脾腫瘍は認められなかった。脾実質はやや萎縮性であったが脾炎の所見は認められなかった。胆汁の流出は良好で胆道系の閉塞は認められなかった。

[腎臓] (左) 390g, 15×7.5×4.5cm

左腎の被膜の剥離は困難であった。

(右) 210g, 13×6.5×3.5cm

皮質の厚さは左右ともに7mmとやや肥厚しており, 浮腫, 鬱血を伴っている印象であった。

表 2

CBC		Biochemistry	
WBC	22500 / μ L	T. Bil	0.6 mg/dL
Stab	2 %	TP	7.5 g/dL
Seg	91 %	Alb	2.3 g/dL
Lym	5 %	A/G	0.44
Mono	2 %	ALP	1212 IU/L
RBC	284 10^4 / μ L	GOT	34 IU/L
Hb	8.9 g/dL	GPT	36 IU/L
Hct	28.3 %	LDH	257 IU/L
Plt	27.3 10^4 / μ L	γ -GTP	619 IU/L
MCV	99.6 fL	Ch-E	48 IU/L
MCH	31.3 pg	AMY	17 IU/L
MCHC	31.4 %	Na	137 mEq/L
		K	5.1 mEq/L
		Cl	98 mEq/L
		BUN	32 mg/dL
		Cre	0.9 mg/dL
		Ca	8.6 mg/dL
		UA	1.3 mg/dL
		CPK	34 IU/L
		CRP	2.7 ng/mL
		BS	281 mg/dL

白血球上昇と, ALP, γ -GTP, K, BUNの上昇を認めた。CRPの上昇は認めなかった。

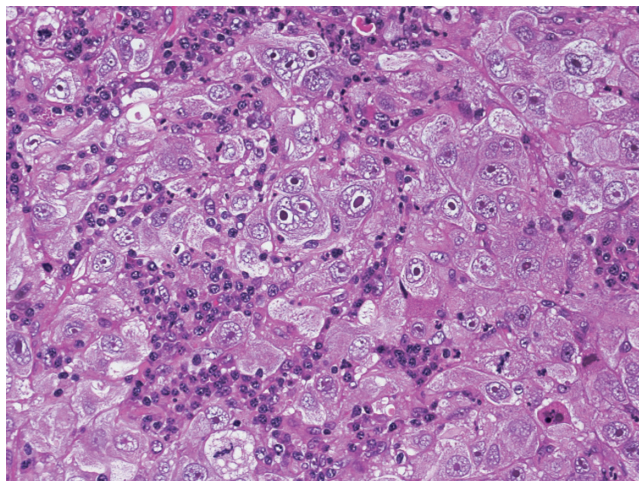


図5 頸部リンパ節生検 (HE 染色)。異型の強い大型細胞が認められ、Reed-Sternberg 細胞に類似する。

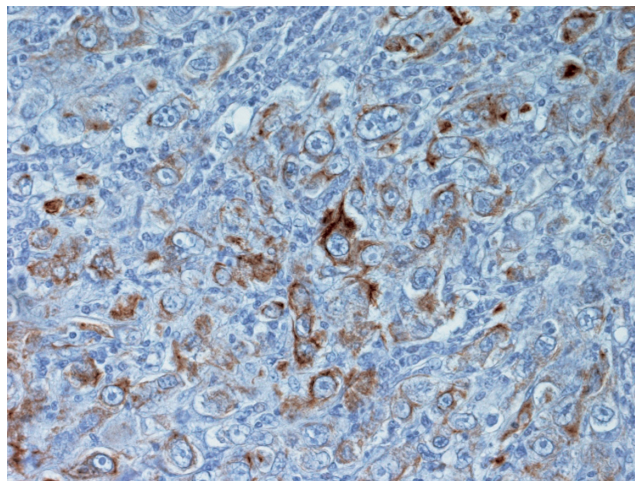


図6 KL-1 免疫染色。



図7 肝臓 (2595g)。左葉に灰白色腫瘍が認められる。

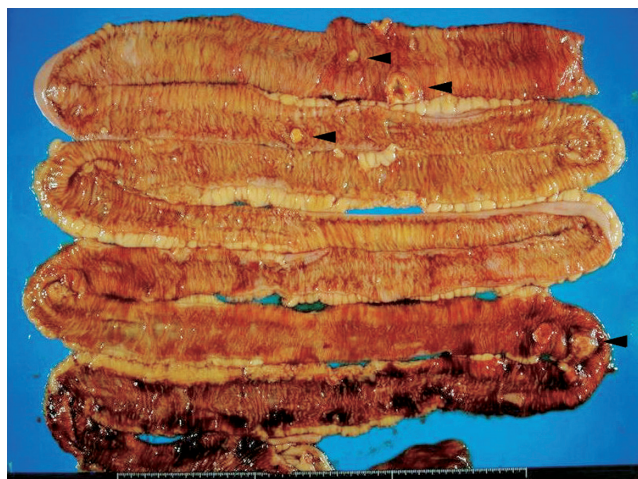


図8 小腸。複数の腫瘍が認められる (矢頭)。

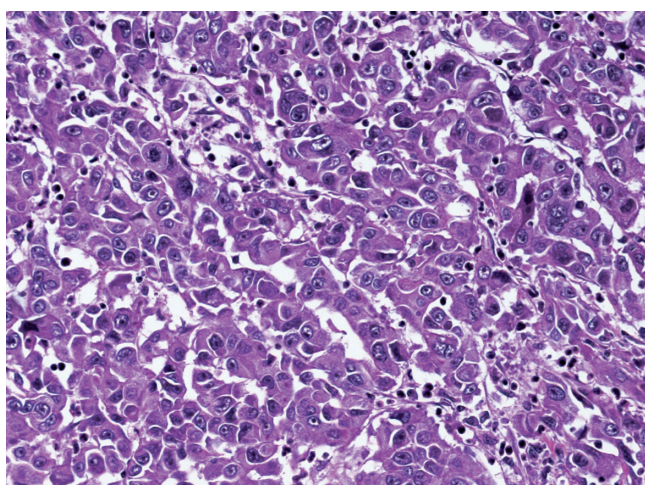


図9 肝腫瘍 (HE 所見)。肝細胞癌の所見。

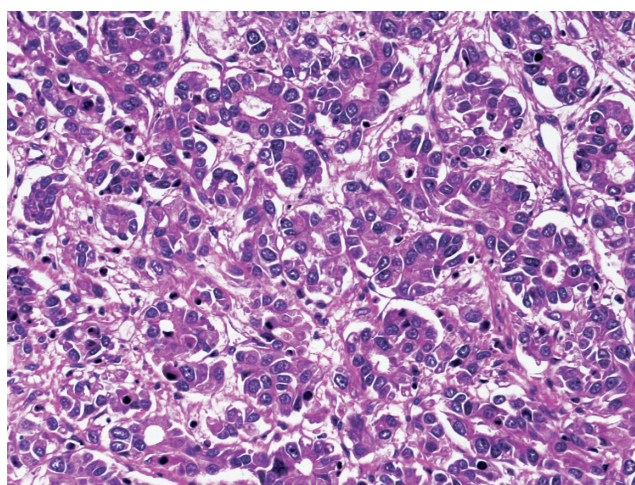


図10 肝腫瘍 (HE 所見)。偽腺管様構造を認める。

[副腎] (左) 5.0g, (右) 5.5g 著変なし。

[睾丸] (左) 34g, (右) 30g 著変なし。

腹部及び胸部の傍大動脈リンパ節が腫大し、著明な転移が認められた。

胃十二指腸粘膜に著変はなかった。空腸に直径3cmの2型腫瘍(図8)。回腸にも複数の腫瘍が認められたが、原発というよりも肝腫瘍の転移と考えたい所見であった。膀胱粘膜は浮腫状であった。

以上、剖検時の所見からは肝臓原発の癌が考えられ、傍大動脈リンパ節への転移が著明であったことと、低蛋白血症のため著明な胸腹水を来し、呼吸不全で死亡したと考えられた。

【肉眼病理解剖診断(暫定)】

1. 肝臓癌 転移：空腸，回腸，腹膜，横隔膜，心外膜。
リンパ節：腹部大動脈周囲(臍周囲，肝門部) 胸部大動脈周囲
2. 腹水 8000ml
3. 両側無気肺

【病理解剖学的最終診断】

主病変

低分化型肝細胞癌

転移あり：空腸，回腸，腹膜，横隔膜，心外膜

リンパ節転移あり：臍頭部，腹部大動脈周囲，胸部大動脈周囲

副病変

1. 慢性肝炎(F2, A1)
2. 糖尿病性腎症
3. 慢性臍炎
4. 無気肺
5. 動脈粥状硬化症
6. 過形成性骨髄
7. 腹水8000ml

好酸性の細胞質，明瞭核小体，大型核を持つ肝細胞様の異型細胞が充実性，索状に増生し，一部で偽腺管様構造を示していた。異型性の強い単核，多核の巨細胞が見られ多形成が見られた。生前のリンパ節生検のような退形成の所見は見られず，通常低分化型肝細胞癌として問題のない所見であった(図9, 10)。壊死，膿瘍の形成が見られた。転移は空腸，回腸，腹膜，横隔膜，心外膜，臍頭部リンパ節，腹部大動脈周囲リンパ節，胸部大動脈周囲リンパ節に見られた。

背景肝ではピースミール壊死は50%未満で，肝細胞の変性壊死は乏しかった。3分の1から3分の2の門脈域

に軽度な線維化，炎症があり，線維性架橋形成を認めた。軽度の壊死・炎症所見であり，F2, A1に相当する慢性肝炎の所見であった。

腎臓では糸球体硬化，糸球体代償性肥大を認めた。管内・管外増殖はなかった。80%以上の糸球体でメサンギウム増生，メサンギウム領域の拡大が見られた。メサンギウムに取り囲まれ，濾過面を持たないドーナツ状の糸球体毛細血管であるDoughnut lesionを認めた。結節性病変を認めた。糖尿病性腎症の所見であった。慢性腎不全の原因として問題のない所見であった。間質は慢性腎盂腎炎の所見であった。

左肺下葉，右肺上葉，下葉は無気肺の所見であった。

大動脈は内膜に石灰化，粥腫が見られる粥状硬化症の所見であった。

骨髄は過形成性でmyeloid hyperplasiaの所見であった。

以上から，肝細胞癌の多発があり，癌死として問題のない所見であった。

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

本症例は臨床的診断に苦慮した1例であった。その理由として以下の3点が挙げられた。

- ①血液検査で典型的な肝細胞癌の所見が得られなかったこと。
- ②各種画像検査で典型的な肝細胞癌の所見が得られなかったこと。
- ③経過中に病理診断が変更されたこと。

①血液検査

肝細胞癌で90%以上にみられるB型/C型肝炎ウイルスの持続感染，あるいはその既往が認められなかった。

胆管細胞癌で上昇するCEA, CA19-9の上昇が認められなかった。

β_2 -MG, sIL-2Rの上昇を認め多発性骨髄腫やリンパ腫，感染症の可能性があった。

②画像診断

(腹部超音波検査)

腫瘍は境界不明瞭で内部は比較的均一であった。通常肝細胞癌では境界明瞭，また胆管細胞癌は通常内部が不均一であり，本例では両者とも一致しなかった。

しかしB3の拡張があり，肝細胞癌の圧排によるものよりも，比較的末梢に生じた胆管細胞癌の可能性が考えられた。

(腹部造影CT)

肝細胞癌に特徴的な早期濃染，晩期 wash out の像は認めず，内部は染まらず不規則な low density area を認め，胆管細胞癌や転移を疑う所見であった (図1)。

リンパ節腫脹に関しては，肝細胞癌であれば肝，肺，脳転移をとりうるが，広範な多発リンパ節腫脹は稀であり，肝細胞癌の可能性は低いと考えられた。

超音波検査同様，末梢胆管の拡張を認めるが圧排によるものとは考えられなかった。

(ガリウムシンチグラフィ)

Ga は肝臓に集積するので，肝細胞癌であっても集積が重なるので判断が難しかった。

③病理診断

生検で採取されたリンパ節で認められた腫瘍は，退形成性未分化で多形性が著しい腫瘍であり，上皮性腫瘍，間葉系腫瘍，造血細胞腫瘍かの診断は HE 標本のみでは困難であった。Vimentin が陽性であったため肝細胞癌の可能性は低いと考えられ，また初回の免疫染色において上皮で陽性になる KL1 が陰性であり AFP 免疫染色を行わなかったため，肝細胞癌が除外されてしまった。一方で FDC 陽性所見を認め，適及的には腫瘍細胞周囲の FDC が陽性であったと考えられるが，腫瘍細胞の細胞膜に陽性と解釈可能な染色態度であったため，follicular dendritic cell tumor と診断されてしまった。

生前のリンパ節生検，剖検での転移巣は原発巣に比べて細胞異型が著明であり，分化度の低い腫瘍成分が転移を生じたと考えられた。また Vimentin 発現は腫瘍の分化度が低下したための異常発現 aberrant expression と考えられた。

V. 症例のまとめと考察

この症例から考えられる今後の改善点として以下の点が考えられた。

①本症例では初期の超音波検査にて典型的な肝細胞癌の所見が得られなかったため肝細胞癌の腫瘍マ

ーカー (AFP, PIVKA II) の検索を行わなかったが，肝内腫瘍があれば同腫瘍マーカーを検索してみることが必要と考えられた。但し，AFP, PIVKA II の上昇をもって肝細胞癌が確定診断されるものではない。

②本症例のように各種検査にても診断に苦慮する場合には，もう一度肝細胞癌の可能性も考慮してみることが必要である。

③今回の症例では腹水が存在していたため肝生検は施行できなかったが，可能な症例では施行してみることが必要である。

④免疫染色では1回目の KL1 は染色されなかったにも関わらず2回目では強陽性を呈したことから，1回目の試薬の劣化，technical error の可能性が考えられるため，当院では免疫染色を行う際は陽性コントロールを同一プレパラートで染色することとした。陽性コントロールとしては約 2 mm 大の正常消化管，肝，扁桃組織，腎などを用いている。

偽陽性，偽陰性の減少に有用である。

⑤生前のリンパ節生検では退形成を示す巨細胞が多数認められ，Reed-Sternberg 細胞に類似するものも多数みられ，極めて分化度の低い転移巣であった。一方，原発巣も分化度の低い腫瘍細胞が主体であったが，一部に中分化型肝細胞癌に相当する部分が認められ，低分化型肝細胞癌の診断は容易であった。本症例のように，腫瘍の原発巣と転移病変の組織像に差異 discrepancy を生じる場合があるため，リンパ節生検から腫瘍の原発巣の組織を確定できない場合があることを認識する必要がある。

⑥通常の肝細胞癌は CK7 (-)，CK8/18 (+)，CK19 (-) で，通常の胆管細胞癌は CK7 (+)，CK8/18 (+)，CK19 (+) とされる。

生前のリンパ節生検では CK7 (+)，CK8/18 (+) CK19 (+) で，剖検 (原発巣) では CK7 (-)，CK8/18 (+)，CK19 (-) であった。

原発巣と転移病変では免疫染色所見も異なっていた。Vimentin の共発現もみられ，脱分化によるものと考えられた。