

**症例報告**

**C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法  
著効7年後に発症した細胆管癌成分に富む  
混合型肝癌の1例**

山本 義也\* 林 秀幸\* 中井 正人\*  
井上 弘行\* 小川 浩司\* 山本 文泰\*  
畑中 一映\* 片桐 雅樹\* 成瀬 宏仁\*  
吉田 淳\*\* 鈴木 伸作\*\* 倉内 宣明\*\*  
木村 純\*\* 工藤 和洋\*\*\* 下山 則彦\*\*\*

A case of combined hepatocellular carcinoma with abundant cholangiolocellular carcinoma component arising after seven years-long sustained viral response by interferon therapy for chronic hepatitis C

Yoshiya YAMAMOTO, Hideyuki HAYASHI, Masato NAKAI  
Hiroyuki INOUE, Kouji OGAWA, Fumiyasu YAMAMOTO  
Kazuteru HATANAKA, Masaki KATAGIRI, Hirohito NARUSE  
Atsushi YOSHIDA, Shinsaku SUZUKI, Nobuaki KURAUCHI  
Jun KIMURA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

**Key words :** hepatocarcinogenesis after interferon therapy —  
chronic hepatitis C — combined hepatocellular carcinoma  
— cholangiolocellular carcinoma

**はじめに**

我が国では、1992年にC型慢性肝炎に対してインターフェロン (IFN) 療法が保険許可され、現在に至るまで pegylated IFN の開発、リバビリンの併用、投与量・期間の工夫などにより、いわゆる難治症例 (HCV serotype 1 型の高ウイルス症例) に対しても約50%程度のSVR (sustained virological response : 治療終了24週間後 HCV RNA 陰性化維持) が得られるようになった。当初SVR が得られれば発癌リスクはほぼ消失すると考えられていたが、最近になりSVR後の肝発癌症例が散見されている<sup>1)2)</sup>。一方、近年癌幹細胞 (Cancer stem cell)

といった概念が確立されつつあり、肝臓においても混合型肝癌や細胆管癌などは、肝前駆細胞 (hepatic progenitor cell) 由来の肝癌ではないかと推測されている<sup>3)4)5)6)</sup>。今回我々は、SVR後に発症した細胆管癌成分に富む混合型肝癌症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

**症 例**

症 例 : 71歳, 男性  
主 訴 : 上腹部痛  
家族歴 : 特記事項なし。  
既往歴 : 平成11年C型慢性肝炎に対してIFN治療を受け、SVRと判定された。  
生活歴 : 喫煙10本/日, 飲酒なし。  
現病歴 : 平成18年12月, 上腹部痛主訴に当院受診された際、腹部超音波検査にて肝腫瘍が指摘され、平成19年

\*市立函館病院 消化器病センター 消化器内科

\*\*市立函館病院 消化器病センター 外科

\*\*\*市立函館病院 中央検査部臨床病理科

1月精査入院となった。

入院時現症：身長168cm, 体重85kg, 血圧138/84mmHg, 体温36.5℃, 脈拍72回/分, 眼結膜に貧血・黄疸なし, 腹部は平坦で圧痛なく肝脾は触知されなかった。

入院時検査所見：AST 43IU/L と軽度の肝機能障害と, FBS 141mg/dl, HbA1c 7.4%と耐糖能障害を認めた。HBV は既感染と思われる, HCV RNA の陰性化は維持されていた。腫瘍マーカーは, PIVKA-II 168mAU/ml と上昇, AFP, CEA, CA19-9は正常範囲内であった(表1)。

腹部超音波検査：肝 S6に25mm 大の分葉状の低エコー腫瘍として描出された(図1-a)。

腹部造影CT検査：同腫瘍は, 動脈相で軽度の早期濃染を呈し, 後期相ではわずかに wash out されていた(図1-b)。

CTAP/CTHA：CTAPでは欠損像, CTHAでは一部でコロナ様所見を伴う濃染像として描出された(図2)。

上下部消化管内視鏡検査：直径3mm大の直腸腺腫を認めるのみであった。

以上の検査より, T2N0M0 cStageIIの肝細胞癌と診断し, 平成19年1月25日肝S6亜区域切除術が施行された。

手術標本：25×25mm大の多結節癒合型の腫瘍で, 褐色調で膨張性発育を呈する領域と白色調で硬い領域が存在していた(図3-a)。

病理組織所見：肉眼上褐色調の領域は, mid trabecular pattern を呈し, Edmondson II 型の中分化型肝細胞癌の所見であった(図3-b)。白色調の領域は, 腫瘍細胞が小腺管を形成し豊富な線維性間質を伴い, いわゆる antler

表1 Laboratory data

<u>Peripheral blood</u>		TG	109 mg/dl
WBC	6300 / $\mu$ l	ZTT	12.2 U
RBC	456 $\times 10^4$ / $\mu$ l	FBS	141 mg/dl
Hb	14.1 g/dl	HbA1c	7.4 %
Ht	43.4 %	CRP	0.2 mg/dl
Plt	20.3 $\times 10^4$ / $\mu$ l		
<u>Coagulation</u>		<u>Viral markers</u>	
PT	10.2 sec	HBs Ag	(-)
APTT	31.6 sec	HBc Ab	(+)
		HCV Ab	(+)
		HCV RNA	(-)
<u>Blood chemistry</u>		<u>Tumor markers</u>	
TP	7.9 g/dl	AFP	5.5 ng/ml
Alb	4.6 g/dl	PIVKA-II	168 mAU/ml
T-Bil	0.6 mg/dl	CEA	3.6 ng/ml
AST	43 IU/l	CA19-9	15 U/ml
ALT	37 IU/l		
ALP	174 IU/l		
$\gamma$ -GTP	56 IU/l	<u>Other</u>	
LDH	283 IU/l	ICG 15	8.8 %
T-Chol	211 mg/dl		

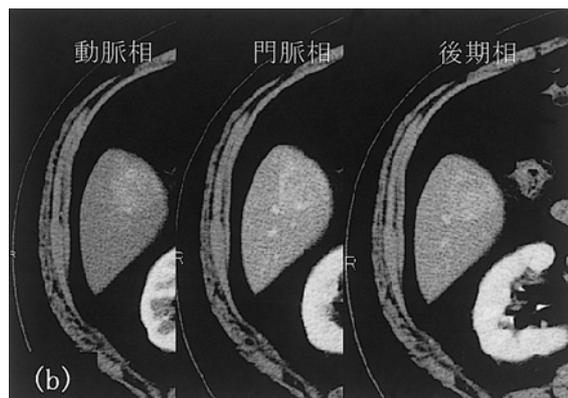


図1

- (a) US；腫瘍は肝 S6に25mm大の分葉状の低エコー結節として描出された。
- (b) Dynamic CT；腫瘍は動脈相で軽度の早期濃染呈し, 後期相ではわずかに Wash out されていた。

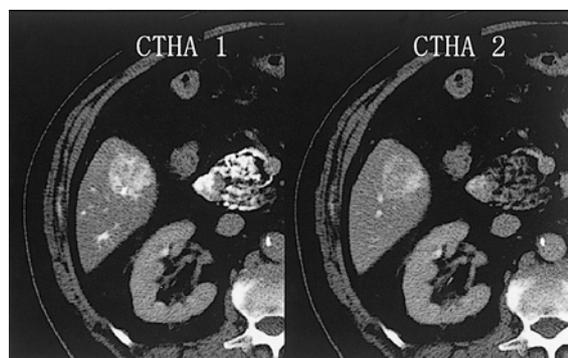
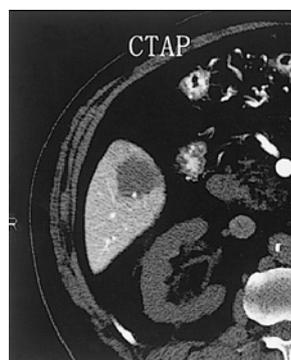


図2

CTAP/CTHA；腫瘍はCTAPではperfusion defectを呈し, CTHAでは1st phaseで濃染され, 2nd phaseで一部コロナ様所見も見られた。

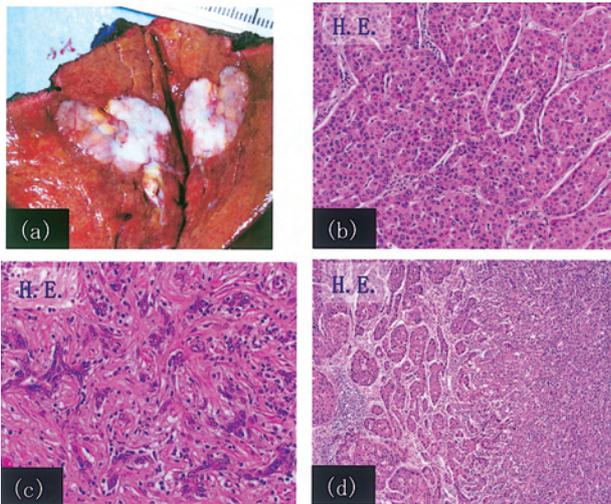


図 3

- (a) S6亜区域切除後の手術標本の剖面では、褐色調で膨張性発育を呈する領域と、白色調で硬い領域が存在していた。
- (b) 褐色調の領域は、Mid-trabecular-patternを呈し、Edmondson II型の中分化型肝細胞癌の所見だった。
- (c) 白色調の領域は、腫瘍細胞が小腺管を形成し豊富な線維性間質を伴い、いわゆる antler-patternを呈し、細胆管癌様であった。
- (d) 両領域の中心部では、移行像も認められた。

patternを呈しており細胆管癌様であった(図3-c)。腫瘍の中心部には、両成分の移行像も確認され、衝突癌の可能性は否定的であった(図3-d)。

免疫染色所見：肝細胞癌様領域は、肝細胞マーカである Cytokeratin (CK) 8/18, HEP-PAR1は陽性(図4-a, b), 胆管細胞マーカである CK7はごく一部で陽性, CK19は陰性であった。一方細胆管癌様領域は, CK7は陽性, CK8/18はごく一部で陽性, CK19, HEP-PER1は陰性だった(図4-c)。EMAは細胆管癌に特徴的とされる腺管内腔側の膜が染色されていた(図4-d)。PAS, ムチカルミンといった粘液染色はいずれも陰性であった(表2)。

以上より、粘液産生を伴う典型的肝内胆管癌成分は認められないものの、肝細胞癌、胆管系の癌の両者が明瞭に区分され存在しており、最終的に混合型肝癌と診断した。

### 考 察

C型慢性肝炎に対するIFN療法SVR後の肝発癌に関しては、IFN投与前より微小癌 foci が存在し緩徐に発育した場合と、HCV RNA 排除後に発癌した場合が考えられる<sup>1)2)</sup>。SVR後まもなく発症した肝癌症例は前者と思われるが、本症例はSVR後7年と長期経過後に肝癌発症しており後者の可能性が高いと思われる。これまでの報告から、SVR後肝発癌の危険因子として、男性、高

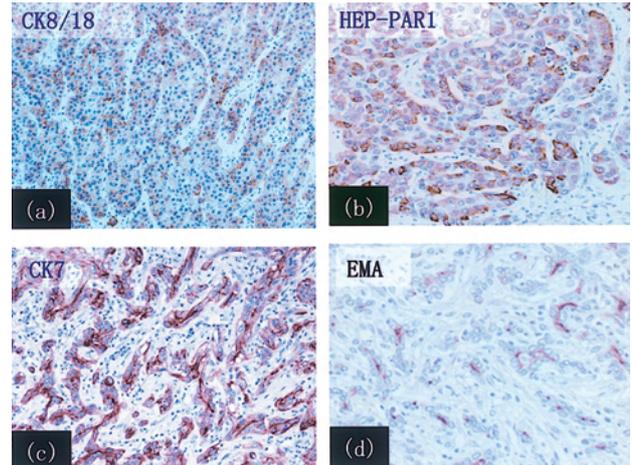


図 4

- (a)(b)肝細胞癌様領域では、肝細胞マーカのCK8/18, HEP-PAR1が陽性だった。
- (c)(d)細胆管癌様領域では、胆管細胞マーカのCK7が強陽性で、EMAは腺管様構造の内腔側の膜で陽性であった。

表 2 Immunohistochemical findings of the tumor cells

	HCC *様領域	CoCC *様領域
CK8/18	+	+ / -
CK7	+ / -	2+
CK19	-	-
HEP-PAR1	+	-
EMA	-	2+
PAS	-	-
Mucicarmine	-	-

\* HCC ; hepatocellular carcinoma

\* CoCC ; Cholangiolocellular carcinoma

齢、進行した肝線維化、アルコール多飲、ALT 高値などがあげられている。本症例は、比較的高齢の男性症例であったが、飲酒歴はなく、背景肝は脂肪沈着が目立つのみで線維化は軽微であった(図5-a)。近年、肝脂肪化と肝発癌の関係についての研究が進んでおり、肝内の過剰な活性酸素の存在が発癌に影響を与えているとの報告もある<sup>7)</sup>。本症例でも酸化ストレスマーカとされる8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)の過剰発現が確認されており、発癌へ何らかの関与が疑われた<sup>8)</sup>(図5-b)。尚、これまでのSVR後発癌の報告はほとんどが通常の肝細胞癌であり、混合型肝癌の報告は非常に稀である。

近年の肝幹細胞 (hepatic stem cell) に関する研究の進展により、肝細胞と胆管細胞の両方向に分化可能な肝前駆細胞 (hepatic progenitor cell) 由来の肝癌の存在が明らかにされつつあり、混合型肝癌、細胆管癌、中間型肝癌、CK19陽性肝細胞癌などがそれらに該当する腫瘍とされている<sup>5)</sup>。比較的解析の進んでいる混合型肝癌

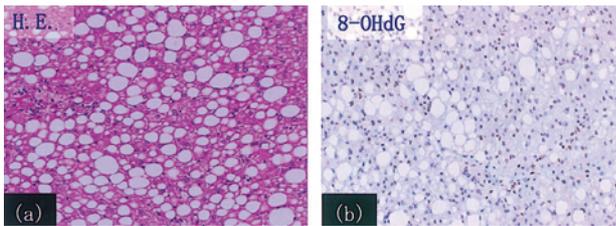


図5

- (a)非腫瘍部は、脂肪沈着が目立っていた。  
 (b)8-OHdG染色は陽性で、DNAの酸化ストレス損傷が示唆された。

や細胆管癌に関しては、前者は主として門脈域周辺、後者はHering管に存在するhepatic progenitor cellを起源にしているとの報告もある。一方で肝細胞癌や肝内胆管癌は、より分化した肝細胞前駆細胞～肝細胞や胆管細胞前駆細胞～胆管細胞から発生したものと考えられている。このような癌組織発生的な違いが認知され、原発性肝癌取扱い規約第4版では細胆管癌は肝内胆管癌の特殊型に分類されていたが<sup>9)</sup>、第5版では独立した疾患として肝細胞癌、肝内胆管癌、混合型肝癌などと並列に分類されるようになった<sup>10)</sup>。多症例での検討から、混合型肝癌の1/3の症例で細胆管癌成分が混在し、また細胆管癌の大部分の症例で肝細胞癌成分が混在しているとされ<sup>11)12)13)</sup>、臨床病理学的にも各々の起源が類似していることが示唆されている。細胆管癌は、その多彩な病理組織像から診断に苦慮する症例も多く存在しているが、本症例の腫瘍の約半分を占める胆管癌様領域は、形態的にも免疫染色の結果からも典型的な細胆管癌の像を呈していると言える。肉眼上は肝細胞癌領域とは明瞭に区別されており混合型肝癌として矛盾しない像であるが、組織学的には粘液産生を伴う肝内胆管癌成分は確認されておらず、厳密には取扱い規約上の混合型肝癌の定義を満たしているとは言えない<sup>10)</sup>。組織発生的に考えても両者の分類に苦慮する症例も少なからず存在すると思われ、混合型肝癌は全原発性肝癌の0.68%と比較的稀な肝腫瘍ではあるが<sup>14)</sup>、更に稀とされる細胆管癌症例と合わせ、今後も症例の蓄積および詳細な検討が必要かと思われる。

### ま と め

C型慢性肝炎に対するIFN療法SVR後に発症した混合型肝癌の1例を経験した。組織学的に肝細胞癌と細胆管癌成分からなり、肝癌組織発生を考える上でも非常に

示唆に富む症例と思われた。

### 文 献

- 1) 池田健次：インターフェロン治療によりHCV RNAが消失した後の肝発癌について。日本肝臓学会誌，2007；48(2)：43-47.
- 2) 熊田 卓，豊田秀徳，桐山勢生ほか：インターフェロンによるC型肝炎ウイルス感染排除後の発癌。臨床消化器内科，2007；22(7)：932-938.
- 3) Roskams T, de Vos R, van Eyken P, et al: Hepatic OV-6 expression in human liver disease and rat experiments: evidence for hepatic progenitor cells in man. J Hepatol, 1998；29：455-463.
- 4) Theise ND, Yao JL, Harada K, et al: Hepatic 'stem cell' malignancies in adults. four cases. Histopathology, 2003；43：263-271.
- 5) 神代正道，中島 収，小無田美奈：肝前駆細胞と肝癌組織発生。病理と臨床，2007；25(4)：337-342.
- 6) Steiner PE, Higginson J: Cholangiolocellular carcinoma of the liver. Cancer, 1959；12：753-759.
- 7) Pitot HC: Pathway of progression in hepatocarcinogenesis. Lancet, 2001；358：859-860.
- 8) Nakajima T, Moriguchi M, Katagishi T, et al: Premature telomere shortening and impaired regenerative response in hepatocytes of individuals with NAFLD. Liver Int, 2006；26：23-31.
- 9) 日本肝癌研究会編：臨床病理 原発性肝癌取扱い規約（第4版）。金原出版，2000.
- 10) 日本肝癌研究会編：臨床病理 原発性肝癌取扱い規約（第5版）。金原出版，2008.
- 11) Taguchi J, Nakashima O, Tanaka M, et al: A clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol, 1996；11：758-764.
- 12) Tickoo SK, Zee SY, Obiekwe S, et al: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histopathologic, immunohistochemical, and in situ hybridization study. Am J Surg Pathol, 2002；26：989-997.
- 13) 中野雅行：細胆管細胞癌の病理組織学的特徴。胆と膵，2004；25(6)：343-349.
- 14) 日本肝癌研究会：第17回全国原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会事務局，2006.