

臨床病理検討会報告

細胆管細胞癌成分に富む混合型肝癌の1例

臨床担当：柴田 賢吾 (研修医)・山本 義也 (消化器内科)
 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 combined hepatocellular carcinoma with abundant
 cholangiolocellular carcinoma component.

Kengo SHIBATA, Yoshiya YAMAMOTO, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words: Hepatocellular carcinoma - cholangiolocellular carcinoma

臨床経過および検査所見

【症 例】70歳代 男性

【主 訴】便秘

【現病歴】C型肝炎にて近医でインターフェロン治療を行い、持続的ウイルス学的著効 (SVR) となった。7年後腹部超音波検査にて肝細胞癌を疑わせる腫瘤を認め、精査加療目的に当院消化器科入院となった。

【既往歴】白内障, 前立腺肥大症

【家族歴】特記事項なし

【入院時現症】

身長168cm/ 体重84.50kg, BP140/85mmHg, P72, BT 36.4。

頭部, 胸部, 腹部著変なし。背部に刺青あり。

【入院時検査所見】

WBC 6300/ μ L RBC 456万/ μ L Hb 14.1g/dL
 Ht 43.4% Plt 20.3万/ μ L PT 10.2sec
 APTT 31.6sec Fib 238mg/dL INR 0.94
 AT 80% T-Bil 0.6mg/dL D-Bil 0.2mg/dL
 TP 7.9g/dL Alb 4.6g/dL GOT 43IU/L
 GPT 37IU/L LDH 283IU/L ALP 174IU/L
 GTP 56IU/L Amy 41IU/L BUN 16mg/dL
 Cr 0.8mg/dL CK 96IU/L Na 141mEq/L
 K 4.1mEq/L Cl 105mEq/L Ca 9.2mg/dL
 NH3 40 μ g/dL AFP 5.5ng/ml PIVKA 168ng/ml
 CEA 3.6ng/ml CA19-9 15ng/ml HBsAg (-)
 HBsAb (+) HBcAb (+) HCVAb (+)
 HCVRNA (-)

【入院後画像所見】

腹部超音波：肝 S6 に28.4×26.4mm の高エコー腫瘤
 CT：S6 に30mm の早期濃染を伴い造影後期に辺縁にわずかに造影効果を伴う低吸収域 (図1)。

MRI：肝 S6 30mm の不整形結節, 超常磁性酸化鉄造影剤 SPI0後顕在化。

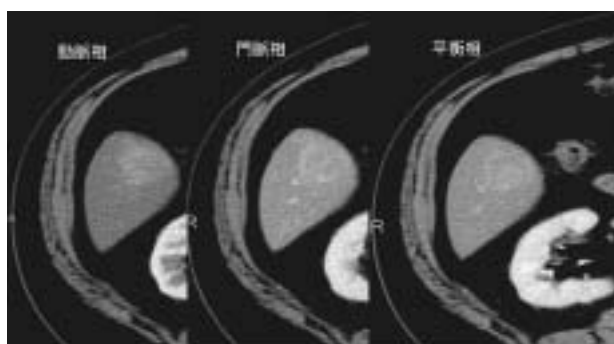


図1 造影 CT S6に30mm 大の早期濃染像を認めた

アンギオ：肝 S6 単結節周囲増殖型肝細胞癌の診断

アシアロシンチ：HH15 0.546 LHL15 0.927 正常

【診 断】

肝細胞癌

Stage：単発・2cm 以上・脈管侵襲なしで cT2N0M0。

肝障害度：腹水 -, TBil 0.6, Alb 4.6, ICG 8.8, PT 80以上より A

child-pugh 分類：脳症なし, 腹水なし, bil, ALB, PT = 5点で A

【経 過】

第1病日：消化器内科入院

第16病日：肝亜区域切除術 S6 T2N0M0, Stage2。病理組織では異型細胞の索状型の肝細胞癌と細胆管細胞癌を認め、混合型肝癌の診断となる。

2年3ヶ月後：肝 S5/6 に多結節状の腫瘤, その他に肝 S3 に2cm 大, さらに肝門部リンパ節 (#12a, #12p) の有意腫大を認めた。造影効果から混合型あるいは胆管癌成分の再発で T3N1M0stage a と考えられた。

2年4ヶ月後：肝右葉切除, S2, 3部分切除, リンパ節郭清を施行した。

2年8ヶ月後：再発のため全身化学療法目的に入院。肺転移, 縦隔, 腹腔内リンパ節腫大を認めた。LFP 療

法 (CDDP 10mg + 5FU 500mg/day1-5, 8-12) を施行。

2年9ヶ月後：2回目のLFP療法目的に入院。

2年10ヶ月後：3コース目を開始，24日左上肢の浮腫。CT左鎖骨下から上腕静脈にかけて血栓形成を認めLFP療法は中止し，UFT内服の上退院。

3年4ヶ月後：全身倦怠感，呼吸苦で入院。エコーにより5リットルの腹水を認め呼吸苦あり利尿剤で対症。体重も順調に減少し呼吸苦は軽快。全身倦怠感著明でありデカドロンを処方し軽快。全身状態は改善され本人の希望で退院。

3年5ヶ月後：全身倦怠感，呼吸苦，高カリウム血症，低ナトリウム血症で救急搬送され入院。

【最終入院の経過】

第1病日：全身倦怠感，呼吸苦，高K血症，低ナトリウム血症，脱水症で救急外来受診

第5病日：胸水貯留あり胸腔ドレーン留置。末梢ルートとれず臍径から中心静脈カテーテルを挿入するも血栓を認め中止。

第6病日：右内頸から中心静脈カテーテル挿入。

第13病日：痛みのコントロールのためモルヒネを開始

第14病日：血圧低下を認めドパミン(カコージン)，ノルアドレナリン開始

第18病日：死亡確認

・病理解剖により明らかにしたい点

- ・肝臓およびその他臓器の状態
- ・肝臓の組織型
- ・背景肝の性状

・病理解剖所見

【主要肉眼所見】

身長 168cm，体重 60kg。上腹部に逆Y字型の手術瘢痕あり。

胸腹部切開で剖検開始。腹水は黄色混濁調で2800ml。右上腹部には術後の線維化，癒着あり。胸水少量。

左肺 660g，右肺 490g，うっ血水腫の所見。右肺門部に2.5cm大の腫瘤あり肝臓の転移と考えられた。縦隔には多発リンパ節腫脹を認め肝臓の転移と考えられた。

肝臓 910g，23.0×11.5cm。S4に3.2×3.0cmで壊死を伴う腫瘤が見られた(図2)。左葉外側に1.8×1.8cmの腫瘤が見られそのすぐ内側に2.3×1.8cm大の腫瘤を認めた。他小さい腫瘤が2-3個見られた。いずれも肝臓と考えられた。背景肝は肝硬変ほどの硬度がなく慢性肝炎と考えられた。

脾臓は95gで軽度の脾腫の所見。脾臓は萎縮し脂肪化の目立つ所見。左腎臓 145g，右腎臓 240g。灰白色腫瘤が多発しており肝臓の多発転移と考えられた。胃内容は黒色で消化管出血を疑うが胃粘膜は軽度の発赤を認める程度であった。腹腔動脈および上腸間膜静脈周囲，腹部大動脈周囲リンパ節に病変が形成され癌の転移と考えられた(図3)。

以上肝臓の再発による癌死と考えられた。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

混合型肝臓癌術後+慢性肝炎(HCV感染の既往あり)F2-1/A0

術後再発 S4 3.2cm大，左葉 2.3cm，1.8cmほか複数転移大動脈周囲(腹腔動脈，SMA周囲)，両腎臓，縦隔リンパ節，両肺門部リンパ節。両肺(血管内腫瘍栓，顕微鏡で確認可能)，右尿管(顕微鏡で確認可能)。

- ・混合型肝臓癌：右葉 3.2cm腫瘍，左葉 1.8cm腫瘍，縦隔リンパ節，両肺門部リンパ節，下大静脈近傍リンパ節
- ・細胆管細胞癌：肝左葉 2.3cm腫瘍，左腎，大動脈前面
- ・肝細胞癌：肝臓 1.2cm腫瘍，右腎，右尿管，左副腎，両肺血管内腫瘍栓

副病変

1. 腹水 2800ml
2. 上部消化管出血疑い
3. 気管支肺炎
4. 右腎門部尿管炎+左腎嚢胞
5. 粥状動脈硬化症軽度
6. 脾萎縮+脂肪化+急性脾炎軽度

【総括】

肝臓の3.2cmの腫瘍，左葉 1.8cmの腫瘍，縦隔リンパ節，肺門部リンパ節，下大静脈近傍のリンパ節では，以前の手術材料と同様核小体が明瞭で腫大した核，好酸性の細胞質を持ち，肝細胞に類似した異型細胞が索状に増生するとともに(図4)，徐々に背丈が低く細長-紡錘形の細胞に移行し(図5)，管腔が虚脱した腺管を形成しながら増生している(図6)。肝細胞癌と細胆管細胞癌の両者からなる混合型の肝臓癌の所見である。肝左葉 2.3cmの腫瘍，左腎，大動脈前面はほぼ細胆管細胞癌のみであった。切り出しで出現した1.2cmの肝腫瘍，右腎，右尿管，左副腎，両肺の血管内腫瘍栓は肝細胞癌と考えられた。背景肝ではうっ血とそれによる肝細胞壊死が見られた。線維化はF2-1。肝炎として活動性のある所見は確認できなかった。

組織標本上消化管粘膜には著変は見られなかったが，肉眼所見からは上部消化管出血が疑われた。肺では好中球浸潤，フィブリン析出を示す気管支肺炎の所見が見ら



図2 肝臓断面肉眼像 3.2cmの充実性腫瘤(矢印)



図3 腹部大動脈リンパ節転移

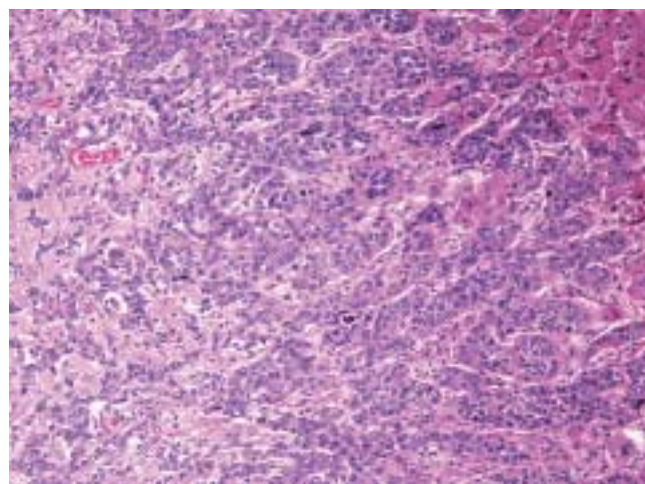


図4 肝腫瘍組織像 肝細胞癌(HE対物20倍)

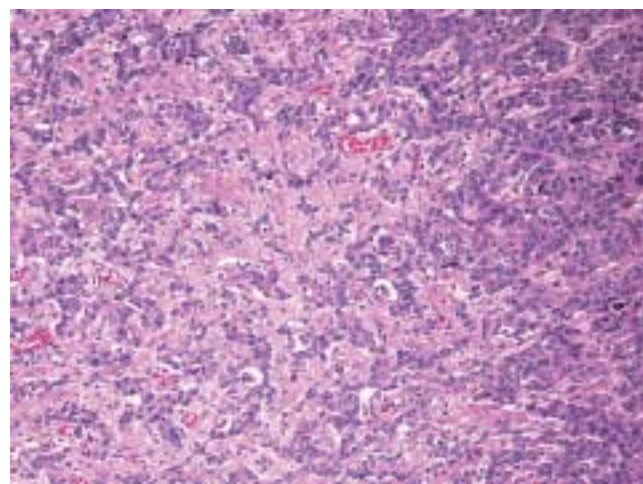


図5 肝腫瘍組織像 右側の肝細胞癌から左側の丈の低い細胞に移行(HE対物20倍)

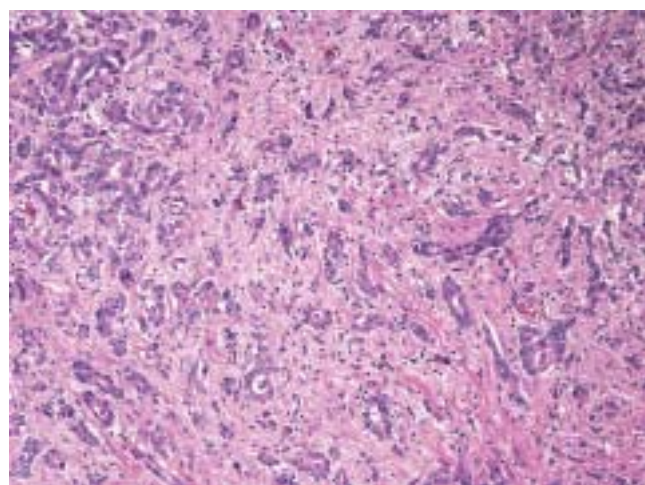


図6 肝腫瘍組織像 管腔が虚脱した細胆管様の腺管(HE対物20倍)

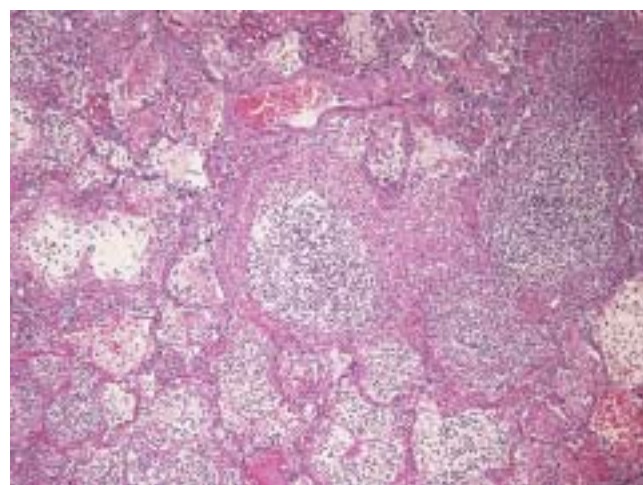


図7 肺組織像 肺炎(HE対物10倍)

れ(図7),左肺下葉では器質化も見られた。右腎門部尿管では癌の転移,びらん,浮腫,慢性炎症細胞浸潤が見られた。脾臓ではわずかながら脂肪壊死が見られ急性脾臓炎とした。

以上,肝細胞癌と細胆管細胞癌の両者に分化する肝癌が再発,多発転移している所見で癌死として問題ない所見であった。

・臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- ・背景肝はウイルス肝炎か。
もともとC型肝炎だったが,ウイルス学的著効(SVR)状態であった。
- ・本例は通常の肝細胞癌と比べて経過がよいのか。
当初 Stage だったので,再発した点は経過としては悪い。再発してから1年少しもったが,現在の標準程度の経過。肝予備能は良かったのでそれが大きかった。
- ・二年間の治療を行っていなかった空白の時期があるが,この間のフォローアップはどうなっていたのか。
患者の社会的事情によりフォローアップできなかった。社会復帰したので診て下さいと言われて診たら再発していた。
- ・最後の肺炎の治療は。
かなり衰弱していたので何もしていない。
- ・最後の肝不全の程度は。
肝機能自体は良かった
- ・肝細胞癌に分化していても胆管マーカーを発現するのか。
もともと肝細胞と胆管細胞は隣同士なので,見た目が肝細胞癌でも胆管マーカーを発現することもあって当然のこと。胆管の性格が顕在化するときもあり,それだと病理医が混合型肝癌と診断することもあるし,そうでない場合もある。
- ・初回の手術でリンパ節郭清をすべきだったか。
術前診断が肝細胞癌で術式が亜区域切除だったらリンパ節の腫大の程度はまず見ない。術前診断が混合型肝癌のだったらリンパ節を見たかもしれない。ただしリンパ節郭清するかどうか術中に決めるのは難しい。郭清を行って治療成績が改善するかどうかもわからない。
- ・混合型肝癌でも低用量FP療法を行うのか。
肺転移があったので行った。ただしあまり良い治療

法はない。やるとしたらFPかテガフル・ウラシル(UFT)が考えられた。ソラフェニブは当時発売になったばかりで制約が多く,使用できなかった。

V. 症例のまとめと考察

混合型肝癌とは肝細胞癌と肝内胆管癌が混在したもので,Wells¹⁾の報告以来,Mixed tumor²⁾,duplex type³⁾,intermediate type Dなどの名称で報告されている。全国原発性肝癌追跡調査報告では混合型肝癌の頻度は0.7%と報告されている⁴⁾。また,原発性肝癌のうち14.2%⁵⁾,2.4%⁶⁾,2.5%⁷⁾という報告がある。

原発性肝癌取扱い規約第5版は混合型肝癌に関して,肝細胞癌と粘液産生を伴う肝内胆管癌が混在したものを指している⁸⁾。本例は肝細胞癌と粘液産生の乏しい細胆管細胞癌の混在であり,規約でいう混合型肝癌の定義には厳密には一致していない。しかし,他に適切な名称がないため混合型肝癌と診断名を附した。本例のような腫瘍について更なる症例の蓄積,適切な分類の確立が必要と考えられた。

混合型肝癌は希少であり,今後の治療方法を構築して行く上で大変興味深い症例であった。

【参考文献】

- 1) Wells HG: Primary carcinoma of the liver. Am J Med Sci, 1903; 126: 403-417.
- 2) L'Esperance E: Atypical hemorrhagic malignant hepatoma. J Med Res, 1915; 32: 225-249.
- 3) Koster H, Kasman LP: Primary duplex liver carcinoma. Am J Surg, 1932; 17: 237-241.
- 4) 日本肝癌研究会編: 原発肝癌に対する追跡調査 - 10報 - . 肝臓, 1993; 34: 805-813.
- 5) Allen RA, Lisa JL: Combined liver cell and bile duct carcinoma. Am J Pathol, 1949; 25: 647-655.
- 6) Goodmann ZD, Ishak KG, Langloss JM et al: Combined hepatocellular cholangioma. Histological and immunohistological study. Cancer, 1985; 55: 124-135.
- 7) 中原俊尚: 混合型肝癌の臨床病理学的研究. 肝臓, 1986; 27: 1431-1438.
- 8) 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, 東京, 2008.