症例

Fibrolamellar carcinomaの1切除例

近畿大学第1外科

富 室 哲 也 香 山 仁 志 船 井 貞 往
康 謙 三

A Resected Case of Fibrolamellar Carcinoma of the Liver

Tetsuya TOMIMURO, Hitoshi KAYAMA, Sadao FUNAI
and Kenzou KOU

First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

症例は上腹部痛を主訴に肝腫瘍が発見された22歳の女性である。肝炎ウイルス・慢性肝疾患の合併はなく、Fibrolamellar carcinoma (FLC) を含めた原発性肝癌の診断で手術を施行した。外側区の6 cmの単発性腫瘍に対し肝左葉切除を行い、T 2, N 0, M 0, Hr 2, TW(-): 組織診断fibrolamellar carcinomaの治癒切除であったが、術後90日に両側多発性肺転移が認められた。

本邦では通常型肝細胞癌の発生頻度が欧米より高いにもかかわらずFLCの報告は14例にとどまっている。FLCの予後は、通常型肝細胞癌にくらべ良好であるとされてきたが、大部分が進行癌で、肝内転移やリンパ行性・血行性転移が高率に認められ予後不良であるとの報告も少なくない。したがって、若年者にみられる慢性肝疾患非合併肝腫瘍にはFLCを念頭においた鑑別診断と、外科治療に際しては系統的肝切除と肝門部リンパ節郭清が最低限必要である。

索引用語: fibrolamellar carcinoma, 肝内転移 (intrahepatic metastasis), 肝外転移 (extrahepatic metastasis), 治療 (therapy)

はじめに

Fibrolamellar carcinoma of the liver (以下FLC) は1980年Craigにより命名された特徴的な病理像を示す通常型肝細胞癌の1亜型である。慢性肝疾患を伴わない肝腫瘍に対し肝移植治療が選択された126症例の集計で30%がFLCであった¹⁾という報告にみられるように欧米でのFLCの頻度は比較的高い。一方、本邦では通常型肝細胞癌の罹患率が欧米に比べ高いにもかかわらず、文献上検索し得たFLCの報告²⁾³⁾は14例であった。従来よりFLCは通常型肝細胞癌と比べ多中心性発生による再発の懸念がなく予後良好と考えられてき

たが、血行性、リンパ行性転移が高率で必ずしも予後良好とは言えない。今回われわれは、肝切除後90日目に肺の両側に多発再発が認められたFLCの1例を経験したのでFLCの診断、治療について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例: 22歳, 女性

主 訴: 上腹部圧迫感

既往歴, 家族歴: 特記すべき事項なし

現病歴: 平成9年3月25日上腹部圧迫感を訴え、他院を受診。腹部超音波検査にて肝外側区域に $\phi 60 \times 53$ mmの腫瘍性病変が認められ、当科に

紹介された。なお輸血歴はなかった。

入院時現症：体格は中等度。栄養状態は良好。黄疸，貧血はなく，表在リンパ節は触知しなかった。腹部は，平坦柔軟で，心窩部に手拳大弾性硬の腫瘤を触知した。

入院時検査：GOT, GPT, LDHおよび胆道系酵素は正常範囲であった。HBs抗原，HBs抗体，HCV抗体は，いずれも陰性で，CEA, AFPは正常範囲であったが，PIVKA-IIは47MAU/ml(<40)と軽度上昇していた (Table 1)。

腹部超音波検査：肝外側区域に ϕ 60mmの球状の辺縁不整な腫瘤として描出され，内部エコーは不均一でacoustic shadowを伴っていた (Fig. 1)。

腹部造影CT検査：肝外側区域に動脈相で濃染する境界明瞭で内部不均一な腫瘍が認められ，平衡相では，内部の隔壁様構造物の周囲組織が造影

された (Fig. 2)。

腹部MRI検査：T1強調像 (TR/TE: 500/15) では周囲肝に比べ低信号，T2強調像 (TR/TE: 5000/136) では，等～高信号が混在した腫瘍として描出された (Fig. 3)。

腹部血管造影検査：動脈相では左肝動脈，とくにA3枝の拡張があり，これを栄養血管とする広狭不整な腫瘍血管の増生を認め，静脈相では不整な腫瘍濃染像を認めた。またA-P shuntも認めた (Fig. 4)。

肝シンチ (スズコロイド)：肝外側区域に欠損像として描出された。

以上の血管造影と肝シンチ所見よりFNHは除外され，悪性の多血性腫瘍性病変の中でも若年でウイルス性肝炎がないことからFLCが強く疑われ，平成9年4月22日に手術を施行した。

手術所見：肝は表面平滑，弾性軟で肝硬変はない。腫瘍は肝外側区域をほぼ占拠する形で存在し肝内側区域を圧排していた。術中超音波検査で肝

Table 1 Laboratory data on admission

Blood cell count		Blood chemistry	
WBC	5800 /mm ³	Na	142 mEq /l
RBC	432 x10 ⁴ /mm ³	K	4.3 mEq /l
Hb	13.4 g/dl	Cl	103 mEq /l
Ht	40.2 %	Glu	70 mg/dl
Plt	27.3 x10 ⁴ /mm ³	BUN	13 mg/dl
		Cr	0.6 mg/dl
		Alb	4.4 g/dl
		T.Bil	0.8 mg/dl
		D.Bil	0.3 mg/dl
Tumor marker		GOT	24 IU/l
AFP	2.3 ng/ml	GPT	14 IU/l
CEA	0.9 ng/ml	LDH	138 IU/l
CA19-9	6 U/ml	ALP	161 IU/l
PIVKA-II	47 MAU/ml

Fig. 1 abdominal US:

US scan demonstrates 5cm sized round mass with irregular internal echo in the lateral segment of the liver.

Fig. 2 Contrast material enhanced CT

In early phase(a) and equilibrium phase(b), CT scan shows contrast enhanced round mass with not-enhanced central scar in the lateral segment of the liver.

In delayed phase(c), CT scan shows residual contrast material around a central scar.

Fig. 3 Abdominal magnet resonance imaging

The tumor shows low intensity signal in T1 weighted image(a) and high intensity signal in T2 weighted image(b).

内転移はなく、肝門部リンパ節は触知されず、肝左葉切除術を施行した。原発性肝癌取扱規約によると、単結節型、占拠部位L、大きさ5.5×5.0×4.6 cm、H 1、Eg、Fc(-)、Sf(+), S 0、N(-)、V_{P0}、V_{V0}、B₀、IM₀、P₀、TW(-)、Z₀、T₂、M 0、Stage II、Hr 2 (L、M)、R₀、相対的治癒切除であった。

病理所見：切除標本断面(Fig. 5)は、境界明瞭な黄白色の腫瘍で、線維性組織により分葉状を呈していた。非腫瘍部は正常肝であった。組織所見(Fig. 6)として、好酸性の顆粒状の細胞質を有する大型、多角形の癌細胞が索状、胞巣状あるいは偽腺管状構造を示していた。これらの腫瘍細胞集団は帯状～層状の結合組織線維束によって分画されるように取り囲まれていた。肝硬変は認められ

Fig. 4 Celiac arteriography shows irregular tumor vessels from the left hepatic artery in early phase(a), tumor stains in capillary phase(b) and A-P shunts in late phase(c).

Fig. 5 The resected specimen of the liver

The tumor is yellowish white and lobulated by a central scar.

なかった。

術後経過：経過は良好で術後24日目に退院した。術後約90日目に両肺野に粟粒～小豆大の肺転移巣が多数認められ、5FU誘導体(テガフル)を投与しているが、術後約2年の現在PD生存中である。

(a)

(b)

Fig. 6 (a) Malignant tumor cells are separated by fibrous lamellae. (HE stain, $\times 100$)

(b) Some of malignant tumor cells are large and polygonal with eosinophilic cytoplasm. (HE stain, $\times 400$)

考 察

FLCは、1956年にEdmondson⁴⁾によって最初に報告され、次いでCraigら⁵⁾は、特殊な組織型の肝細胞癌の亜型Fibrolamellar carcinoma of the liverとして記載した。

臨床の特徴は男女差はなく、若年者に多く、症状として腹痛、嘔気、体重減少⁶⁾などが多い。肝硬変合併3.9%、HBsAg陽性5.5%で腫瘍マーカーについてはAFP陽性は5.5%と報告されている⁷⁾。

画像所見は、単純CTでは通常低吸収域を示し一部石灰化が認められることもある。造影CTでは腫瘍部が急速に濃染される一方、中心瘢痕部は濃染されないことが比較的特徴的な所見であるとされている⁸⁾。本症例では、動脈相で著明に濃染され通常型肝細胞癌と比較して平衡相でも内部では造影効果は持続していた。これは中心部に瘢痕を認めるため内部の造影剤の流出が通常型肝細胞癌より遅いためではないかと考えられた。MRIは、T1強調像では均一な低信号(86%)か等信号(14%)を示し、T2強調像では85%が不均一な高信号を示すとされている⁹⁾。本症例では、T1強調像にて低信号、T2強調像にて通常型肝細胞癌と比べて低信号であった。これは、腫瘍に線維成分が多いためと考えられ、FLCの診断に有用であった。FNHとの鑑別には①FLCに比較的多い石灰化像がFNHでは稀なこと、②FLCの中心瘢痕がMRI(T2強調)で低信号となる、③肝シンチでFNHは集積像を示すことが多いがFLCは欠損像を示す、があげられる。

治療は外科的切除が唯一の根治術である。通常型肝細胞癌が5 cm以上で発見されることはむしろ少ないが、腫瘍径の記載が明確な本邦のFLC12症例中5 cm以上が8例、10 cm以上が6例と進行癌の状態で発見されている。しかし慢性肝疾患の合併がなく肝機能が良好な症例が多いため切除率は48~70%⁵⁾¹⁰⁾と高率である。

予後については、FLC切除後の5年生存率53~67%^{11)~13)}と通常型肝細胞癌に比べ良好であるとする報告が多かったが、最近では初回手術時すでに肝内転移やリンパ節転移を中心とした肝外病変が高率に認められ、radical operationを行っても予後は不良であるとする報告が散見される。通常型肝細胞癌のリンパ節転移率2%に対し、FLCのリンパ節転移はRinge¹⁴⁾らの報告では45%と高率で、リンパ節転移陽性例では切除後の5年生存率は11%、また肝内に複数の腫瘍が存在した例では5年生存率18.5%にとどまっていた。さら

にStevens¹⁰⁾らの報告では、FLC10例の内訳は腫瘍径7～22cm(median20cm)、7例にリンパ節転移が認められ、1例は肝内に複数の腫瘍が存在するという高度進行例のため、治癒切除された7例全てに再発がみられ、5年生存率は1例のみという成績であった。

再発形式としてPinna¹⁵⁾らの報告によると残肝再発44%、腹腔内リンパ節転移33%、縦隔リンパ節10%、肺転移29%が多い。再発については縦隔および腹腔内リンパ節転移の再発、再々発時に対しても外科的切除を試み、以後再発を認めず長期生存を得ているとの意見もある³⁾。

したがって、若年者で慢性肝疾患を認めない症例に対してはFLCを念頭において診断にあたるとともに、外科的治療法としては系統的肝切除によって遺残再発の減少を図り、sentinel nodeと考えられる肝門部のリンパ節郭清は全例に施行すべきである。

参考文献

- 1) Houben KW, McCall JL: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: A systemic review. *Liver Transpl Surg* 5: 91-95, 1999
- 2) Hiroshi Hoshino, Naoyuki Katada, Daisaku Nishimura et al: Clinical Hepatology Case Report: Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a Japanese woman: A case report and review of Japanese cases. *J Gastroenterol Hepatol* 11: 551-5, 1996
- 3) Yamamoto H, Watanabe K, Takayama W et al: Sugical management for lymph node recurrence of resected fibrolamellar carcinoma of the liver: A case report. *Jpn J Clin Oncol* 25: 282-285, 1995
- 4) Edmondson HA: Differential dignosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infactory and childhood. *Am J Dis Child* 91: 168, 1956
- 5) Crig JR, Peters RL, Edmondson HA et al: Fibrolamellar carcinoma of the liver: A tumor of adolescents and young adults with distinctive clino-pathologic features. *Cancer* 46: 372-379, 1980
- 6) Saab S, Yao F: Fibrolamellar hepatocellular carcinoma case reports and a review of the literature. *Dig Dis Sci* 41: 1981-1985, 1996
- 7) Imai T, Yokoi H, Noguchi H et al: Fibrolamellar carcinoma of the liver: a case report. *Gastroenterol Jpn* 26: 382-389, 1991
- 8) 広川雅之, 竜 崇正, 渡部一男他: 肝の Fibrolamellar carcinomaの1切除例. *肝臓* 34: 29-35, 1993
- 9) McLarney JK, Rucker PT, Bender GB et al: Fibrolamellar carcinoma of the liver: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 19: 453-471, 1999
- 10) Stevens WR, Johnson CD, Stephens DH et al: Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: stage at presentation and results of aggressive surgical management. *AJR* 164: 1153-1158, 1995
- 11) Nagorney, D.M., Adson, M.A., Weiland, L.H. et al: Fibrolamellar hepatoma. *Am J Surg* 149: 113, 1985
- 12) Soreide O, Czemiak A, Bradpiece H et al: Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A study of nine case and a review of the literature. *Am J Surg* 151: 518-523, 1986
- 13) Bermann MM, Libbey NP, Foster JH: Hepatocellular carcinoma, polygonal cell type with fibrous stroma-An atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer* 46: 1445-1448, 1980
- 14) Ringe B, Wittekind C, Weimann A et al: Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 175: 299-305, 1992
- 15) Pinna AD, Iwatsuki S, Lee RG et al: Treatment of fibrolamellar hepatomawith subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatol* 26: 877-883, 1997