症例報告

肝嚢胞と診断され経過観察されていた肝嚢胞腺癌の1例

松下記念病院外科

伊藤 忠雄 野口 明則 齊藤 朋人 中島 慎吾
生駒 大登 清水 健 谷 直樹 山口 正秀
岡野 晋司 山根 哲郎

症例は59歳の女性で、2年半前に他院で肝嚢胞と診断され経過観察されていた。腹部膨隆症状が出現してきたため当院内科を受診され、CT、MRIで肝右葉に最大径22cmの嚢胞性病変を認めた。嚢胞内腔はほぼ平滑で1か所に壁在結節が疑われたが造影効果は認められなかった。肝嚢胞腺癌の疑いにて肝右葉切除術を行ったが、切除標本の肉眼検査所見では、嚢胞壁は平滑で明らかな壁在結節を認めず肝嚢胞と診断した。病理組織学的検査で高分化型腺癌が嚢胞壁全体にほぼ単層性に広がり、一部に乳頭状増生を認めたため肝嚢胞腺癌と診断された。腺腫からの移行部も確認され、嚢胞腺腫からの癌化と推察された。検診などで無症状の肝嚢胞性病変が見つかる機会が増えているが、画像上は肝嚢胞と鑑別困難な肝嚢胞腺癌もあり、注意深い経過観察が必要であると思われる。

はじめに

肝嚢胞腺癌は原発性肝癌全体の約0.12%（第17回全国原発性肝癌追跡調査）と比較的まれな疾患である¹⁾。2年半前に他院で肝嚢胞と診断され経過観察されていた肝嚢胞腺癌の1切除例を経験した。摘出標本の肉眼検査所見でも肝嚢胞と鑑別困難で病理組織学的検査により肝嚢胞腺癌と診断しえた症例であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：59歳、女性

主訴：腹部膨隆、腹部腫瘍

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：甲状腺機能亢進症。

現病歴：2005年3月に他院での検診目的のCTで肝右葉に嚢胞性病変を指摘されたが、肝嚢胞と診断され経過観察とされた。2007年2月にも同院で再度CTを撮影し肝嚢胞性病変を再評価されたが、2年前と著変なく肝嚢胞と再度診断され経過観察とされた。服がきつくなる、などの腹部膨隆

症状が徐々に出現してきたため2007年6月に当院内科を受診された。

初診時現症：身長160cm、体重47kg。腹部理学的検査所見では右季肋部から正中にかけて著明な膨隆を認め、表面平滑で軟な腫瘍性病変を触知したが圧痛は認めなかった。

血液・生化学的検査：HBs抗原、HCV抗体はともに陰性。他の検査値にも異常なく腫瘍マーカーもAFP 2ng/ml、PIVKA-II 14mAU/mlと正常範囲内であった。

腹部超音波検査：肝右葉に隔壁を伴う径20cm大の多房性嚢胞性病変を認め、内腔に乳頭状小隆起が疑われた。

以上の所見より、肝嚢胞腺癌の疑いと診断され、外来で精査をすすめるとともに他院でのCTを取り寄せて比較・検討することとした。

腹部造影CT：肝右葉に15×11×22cmの多房性嚢胞性病変を認めた（Fig. 1）。小さく不整な充実性成分を1か所で認め、壁在結節が疑われたが造影効果はなく、内腔はほぼ平滑であった（Fig. 2）。

腹部造影MRI：肝嚢胞性病変はT1強調像で低

Fig. 1 Enhanced CT revealed a large multilocular cystic tumor in the right lobe of the liver.

Fig. 2 Small mural nodule was suspected (arrow), but not enhanced.

信号、T2強調像で高信号を示した (Fig. 3). CT同様に壁在結節が疑われたが造影効果はなく、明らかな壁在結節とは診断されなかった.

Drip infusion cholangiography (DIC)-CT: 肝嚢胞性病変と胆管には交通を認めなかった.

他院での2007年2月の造影CTと比較したところ、肝嚢胞性病変に著変は認められなかった (Fig. 4). 2年半の経過観察中に肝嚢胞性病変に著変なく、画像上も壁在結節が否定的であったことより肝嚢胞が強く疑われた. しかし、多房性である点など肝嚢胞腺癌の可能性を否定できないため手術目的に当科紹介となり2007年10月に手術を施行した.

Fig. 3 MRI (coronal view) also showed a large multilocular cystic tumor. Apparent mural nodule was not detected.

Fig. 4 CT in February 2007 in the other hospital. There was no significant change compared with the findings of the CT in July in our hospital (Fig. 1).

術中所見: J字型切開で開腹したが肝嚢胞性病変が肝外胆管を強く圧排し視野がとりにくかったため、内容液が腹腔内に漏れないよう慎重に穿刺・排液し嚢胞を縮小させてから手術を進めた. 嚢胞内容液はやや粘稠で最初は無色であったが次第に淡黄色となった. 内容液は約2,800ccで細胞診はclass IIであった. 周辺他臓器への浸潤を疑わせる所見はなく肝右葉切除を行い、嚢胞壁から

Fig. 5 There was neither mural nodule nor septum in the resected specimen, so that this cystic tumor was diagnosed as a simple cyst of the liver macroscopically.

の切除断端距離は約2cmであった。

摘出標本：嚢胞径は22×14×14cmで明らかな胆管との交通は認めなかった。内腔は単房性で嚢胞壁も平滑で明らかな隆起を認めず、肉眼的には肝嚢胞と診断した (Fig. 5)。

病理組織学的検査：核の大小不同や極性の消失など十分な細胞異型および構造異型を伴う高分化型腺癌が嚢胞内腔全体を裏打ちするように広がっており、肝嚢胞腺癌と診断された (Fig. 6a)。腺癌はほぼ単層性に広がっていたが一部で乳頭状に増生していた (Fig. 6b)。肝実質への浸潤所見を認めず非浸潤癌と診断され、卵巣様間質および胆管との交通も認めなかった。ほとんどが腺癌であったが、一部に腺腫が併存し両者の移行部も認められたため、肝嚢胞腺腫からの癌化による肝嚢胞腺癌と推察された (Fig. 6c)。小嚢胞の集簇が極めて小さい範囲で確認されたため多房性と診断されたが、ほぼ単房性に近い形態であった。術後経過は良好で術後9日目に退院された。

考 察

肝嚢胞腺癌は肝臓に発生する比較的まれな悪性腫瘍であるが¹⁾、発症年齢は20～80歳で50代に最も多く、性別も2:1で女性に多い傾向にあるなど²⁾、臨床病理組織学的特徴や定義に関してさまざま

Fig. 6 Malignant cells spread on the most part of the inner surface of the cystic tumor in a flat fashion (a). Small papillary projection was seen microscopically (b). Well-differentiated adenocarcinoma (*) and adenoma (★) were seen in the same field (c).

な報告がなされてきた^{3)~5)}。近年では、肝嚢胞性腫瘍との類似性が指摘されている膵嚢胞性腫瘍において膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm; 以下, IPMN) および粘液性嚢胞腫瘍 (mucinous cystic neoplasm; 以下, MCN) の定義・分類が確立されてきており⁶⁾、肝嚢

胞性腫瘍においてもこれらを意識した定義・分類が模索されているが⁷⁾, MCNでは必須とされている卵巣様間質が肝嚢胞腺癌では存在率が低いとされるなど⁷⁾, いまだ確立されていない。比較的よく用いられている川原田ら³⁾の分類では肉眼的に胆道との交通が明らかなでない肝内胆管由来の肝嚢胞性腺癌を成因の違いにより, Type I: de novo typeの嚢胞腺癌, Type II: 嚢胞腺腫の癌化による嚢胞腺癌, Type III: 単純性肝嚢胞の癌化による嚢胞腺癌に分類しており, 本例は病理組織学的に嚢胞腺腫と嚢胞腺癌との移行部が認められたことより, Type IIの嚢胞腺癌と診断された。Mizumotoら⁸⁾による肝嚢胞性腺癌の検討(65例, 1991年報告)ではType I: 14%, Type II: 6%, Type III: 80%とされ, 松下ら⁹⁾の検討(69例, 1990年報告)でもType I: 35%, Type II: 25%, Type III: 39%とType IIIが最も多いとされているが, 近年は肝嚢胞腺腫からの移行部が認められる肝嚢胞腺癌(Type II)が多く報告されている。医学中央雑誌(検索期間1998年1月~2008年12月)で「肝嚢胞腺癌」「胆管嚢胞腺癌」をキーワードとして検索した論文の中で胆道との交通が明らかなでなく, 手術後に切除標本の病理組織学的検索がなされている41例で検討したところ, Type I 5例: 12.1%, Type II 26例: 63.4%, Type III 3例: 7.3%, 不明(背景となる嚢胞壁の病理組織学的記載が曖昧なため判定不能) 7例: 17.0%であった。従来は単純性肝嚢胞からの癌化が強調されてきた側面があるが, 近年の報告例からは成因としては嚢胞腺腫からの癌化と思われる症例の方が多いものと考えられる。これは, 肝嚢胞腺癌の成因検討において背景となる嚢胞壁の重要性が広く認識され, 切除標本で嚢胞壁も病理組織学的に詳細に検討されるようになってきた結果と推察された。

肝嚢胞として経過観察されていた肝嚢胞性病変が肝嚢胞腺癌と診断され手術を施行された契機としては, 嚢胞径の著明な増大や乳頭状壁在結節の出現など明らかな形態的变化を画像上認めたため, とする報告が多い¹⁰⁾¹¹⁾。本例のように経過観察されていた2年半の間に明らかな形態的变化を認

めず, 摘出標本の肉眼検査所見でも肝嚢胞と診断されるような肝嚢胞性病変であっても, 病理組織学的にはすでに肝嚢胞腺癌の状態であったことより, これらの報告例でも肝嚢胞性病変の発見当初より肝嚢胞腺癌であった可能性は否定できない。また, 嚢胞腺癌には至らずとも嚢胞腺腫として存在していた嚢胞性病変が悪性転化して嚢胞腺癌となった可能性もある。Type IIIの場合, 画像上は単純性肝嚢胞と思われる段階であっても組織学的に肝嚢胞腺癌・腺腫である可能性もあると思われる。

肝嚢胞腺癌を疑う画像検査所見としては不整な充実性の壁在結節の存在を挙げている報告が多く, 通常はCTもしくはMRIで造影効果が認められる²⁾⁵⁾。壁在結節以外には多房性嚢胞, 嚢胞内出血, 嚢胞壁の不整な肥厚, 嚢胞壁の石灰化などが肝嚢胞腺癌を疑わせる所見であるとされるが¹²⁾, 画像検査所見のみで肝嚢胞腺癌を良性肝嚢胞性病変から鑑別するのは困難であったとする報告も多い¹¹⁾¹²⁾。本例においても嚢胞壁はほぼ平滑で造影される明らかな壁在結節はなく, 画像検査所見から肝嚢胞腺癌と診断するのは困難であった。肝嚢胞腺腫は単層性の細胞増生を示し肝嚢胞腺癌になると重層した乳頭状の細胞増生を示すことが多いとする報告もあるが⁷⁾, 病理組織学的にも本例では高分化型腺癌がほぼ単層性の増生を示しており, 鑑別は困難であったと思われる。本例のように, 高分化型腺癌が嚢胞壁全体を裏打ちするように増生し壁在結節を認めなかった報告例は検索しえたかぎりでは1例¹³⁾のみであり, 最大径18cmの肝嚢胞腺癌に対し拡大右葉切除を行い, 切除標本で背景嚢胞壁のごく一部に異型の乏しい立方上皮を認めたためType IIIにあたる, とされていた。また, 詳細な病理組織学的検討はなされていないが, 壁在結節を認めず画像上は単純性肝嚢胞と診断され, 開窓術や穿刺ドレナージ術などを施行した際に高分化型腺癌を認め肝嚢胞腺癌へと診断が変更された報告例¹⁴⁾¹⁵⁾が2例あるが, いずれも本例同様の病理組織学的検査所見であったと推察される。女性に発生した症例であったが卵巣様間質は認められず, 肝嚢胞腺癌において卵巣様間質の存在は

少ないという報告⁷⁾を裏付ける結果となった。

予後に関しては比較的良好であるとされ⁵⁾¹⁶⁾, 本症例においても再発を認めていない。肝嚢胞性病変を指摘されてから10年以上経過観察の後に手術を施行された症例も報告されており¹⁷⁾¹⁸⁾, 肝嚢胞腺癌は比較的緩徐な発育型式をとるものと思われる。しかし, 診断時すでに進行癌となっていた症例に関しては予後不良であり¹⁷⁾¹⁹⁾, CTなどで偶然に発見された無症状の肝嚢胞性病変に対しても, 肝嚢胞腺癌の可能性を常に念頭におき, 慎重な診断および経過観察を行うことが重要であると思われる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003). 日本肝癌研究会, 京都, 2006
- 2) 山本栄和, 田中 明, 辻 勝成ほか：胆管嚢胞腺癌の1例. 日消外会誌 33 : 215—219, 2000
- 3) 川原田嘉文, 東口高志, 田岡大樹：胆管嚢胞腺癌. 肝・胆・膵 30 : 519—527, 1995
- 4) 川原田嘉文, 谷川寛自, 東 俊策ほか：肝嚢胞内に発生した乳頭状腺癌の1切除例—本邦における肝嚢胞癌化例とCystadenocarcinomaの検討—, 日臨外会誌 47 : 1644—1650, 1986
- 5) 佐々木洋, 山田晃正, 石黒信吾ほか：肝嚢胞腺癌(腺腫)の臨牀, 画像, 病理. 外科治療 85 : 583—592, 2001
- 6) 国際膵臓学会ワーキンググループ：IPMN/MCN 国際診療ガイドライン. 医学書院, 東京, 2006
- 7) 尾島英知：肝臓の胆管嚢胞腺癌・腺腫の臨床病理学的特徴. 肝・胆・膵 52 : 205—211, 2006
- 8) Mizumoto R, Kawarada Y, Taoka H : A new classification of cystic malignant tumors of the liver : Classification of 65 cases reported at the 26th Annual Meeting of the Liver Cancer Society. J Gastroenterol Hepatol 6 : 400—407, 1991
- 9) 松下一之, 竜 崇正, 佐藤友昭ほか：肝嚢胞腺癌2切除例. 日消外会誌 24 : 2041—2045, 1991
- 10) 山本純也, 岩永真一, 淵野泰秀ほか：肝嚢胞腺癌の1例. 日臨外会誌 66 : 2529—2534, 2005
- 11) 仲田興平, 大塚隆生, 北原賢二ほか：9年間の経過観察を経て肝嚢胞腺癌と診断された1例. 胆と膵 27 : 607—611, 2006
- 12) Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L et al : Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma : clinical-imaging-pathologic correlation with emphasis on the importance of ovarian stroma. Radiology 196 : 805—810, 1995
- 13) 大澤 武, 北川 晋, 野崎善成ほか：巨大肝嚢胞腺癌の1例. 外科 61 : 1047—1051, 1999
- 14) 稲垣 均, 鳥井彰人, 笠井保志ほか：単純性肝嚢胞の腹腔鏡下開窓術後, 嚢胞腺癌へ移行した1例. 日臨外会誌 61 : 448—452, 2000
- 15) 神津知永, 清水 健, 梁 京賢ほか：CT上単純性肝嚢胞と鑑別困難であった肝嚢胞腺癌の1例. 消臨 1 : 130—133, 1998
- 16) Vogt DP, Henderson JM, Chmielewski E : Cystadenoma and Cystadenocarcinoma of the liver : A Single Center Experience. J Am Coll Surg 200 : 727—733, 2005
- 17) 三田村篤, 天本明子, 鈴木 雄ほか：長期の経過で肝嚢胞腺腫から嚢胞腺癌に移行したと思われる1例. 日臨外会誌 66 : 1146—1150, 2005
- 18) Kubota E, Katsumi K, Iida M et al : Biliary cystadenocarcinoma followed up as benign cystadenoma for 10 years. J Gastroenterol 38 : 278—282, 2003
- 19) 蔵原 弘, 上野真一, 塗木健介ほか：長期の経過を観察した肝嚢胞性腫瘍の2例. 日臨外会誌 64 : 416—420, 2003

A Case of Biliary Cystadenocarcinoma Followed Up As a Simple Cyst of the Liver

Tadao Ito, Akinori Noguchi, Tomohito Saito, Shingo Nakashima,
Daito Ikoma, Takeshi Shimizu, Naoki Tani, Masahide Yamaguchi,
Shinji Okano and Tetsuro Yamane
Division of Surgery, Matsushita Memorial Hospital

We report a case of biliary cystadenocarcinoma. A 59-year-old woman diagnosed with simple hepatic cyst elsewhere 2.5 years ago and admitted with abdominal discomfort was found in CT and MRI to have a cystic tumor 22cm in diameter in the right hepatic lobe. The inner surface of the cystic tumor was smooth, and no suspected mural nodule was enhanced. Based on suspected biliary cystadenocarcinoma, we conducted right hepatic lobectomy. Macroscopically, the resected tumor was a simple hepatic cyst with no mural nodule or septum. Histopathologically, well-differentiated adenocarcinoma had spread flat to most of the cystic wall. A transitional portion from adenoma to adenocarcinoma suggested that this cystadenocarcinoma resulted from malignant transformation from cystadenoma. Asymptomatic hepatic cystic tumors are often found incidentally in mass screening. Biliary cystadenocarcinoma may, however, be difficult to distinguish from a simple hepatic cyst. The occurrence of hepatic cystic tumor should thus raise the possibility of biliary cystadenocarcinoma.

Key words : biliary cystadenocarcinoma, biliary cystadenoma, liver cyst

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 651—656, 2009]

Reprint requests : Tadao Ito Division of Surgery, Matsushita Memorial Hospital
5-55 Sotojima-cho, Moriguchi-shi, Osaka, 570-8540 JAPAN

Accepted : December 17, 2008