<症例報告>

clear cell type の肝細胞癌の 1 例

市川 仁美^{1)*} 清水恵理奈¹⁾ 長澤 正通¹⁾ 芳澤 社¹⁾ 舘野 誠¹⁾
 室久 剛¹⁾ 熊岡 浩子¹⁾ 佐藤 嘉彦¹⁾ 鈴木 昌八²⁾ 谷岡 書彦³⁾

要旨：症例は 61 歳男性，健診にて肝腫瘍を指摘された．血液検査では軽度の肝機能異常を認めたが，肝炎ウイルスマーカー，自己抗体は陰性であった．飲酒は 80 g/日．腫瘍マーカーとして PIVKAI Ⅱ の上昇を認めた．腹部超音波検査では S8 に 40 mm 大の高エコー腫瘍を認め，CT および MRI で造影効果の乏しい脂肪成分に富んだ腫瘍と考えられた．肝細胞癌や血管筋脂肪腫などを疑い腫瘍生検を施行し，腫大した淡明な胞体を持つ細胞を認めた．clear cell type の肝細胞癌が示唆されたため，肝 S8 部分切除術を施行した．腫瘍の多くは淡明な細胞質の豊富な細胞と脂肪化で占められ，一部に好酸性の胞体を有する異型細胞を認めたため，clear cell type の肝細胞癌と診断した．

索引用語： clear cell 肝細胞癌

はじめに

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, 以下 HCC) の中に淡明な細胞質を有する clear cell variant が存在する．通常 HCC の一部に clear cell を認めることが多く腫瘍径の増大とともにその割合は減少するため，50 mm を超える clear cell HCC の報告は稀である．今回肝炎ウイルスマーカー陰性で，慢性肝障害を伴わない肝臓に発生した，clear cell type の HCC を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例：61 歳 男性．

主訴：肝機能異常・肝腫瘍．

既往歴：56 歳 高血圧．

家族歴：母親：心筋梗塞．

生活歴：喫煙：40 本/日，飲酒：80 g/日．

内服薬：ベシル酸アムロジピン（ノルバスク®）．

現病歴：2008 年 6 月の健診にて肝機能異常および肝腫瘍を指摘され，7 月に当院受診し精査を施行した．

身体所見：身長 169 cm，体重 68.0 kg (BMI : 23.8)，

血圧 181/107 mmHg，心拍数 73/分，体温 36.7℃，貧血，黄疸，浮腫なし，くも状血管腫および手掌紅斑は認めず．表在リンパ節触知せず．胸部聴診上異常所見なし．腹部は平坦かつ軟で圧痛なし．肝脾触知せず．

血液検査所見 (Table 1)：血液検査では軽度 ALT， γ -GTP の上昇，中性脂肪の高値を認めた．肝炎ウイルスマーカーおよび自己抗体は陰性であり，AFP は正常範囲内であったが，PIVKAI Ⅱ の上昇を認めた．

腹部超音波検査 (Fig. 1)：S8 に 40 mm 大の内部不均一な高エコー腫瘍を認め，辺縁に低エコー帯を伴っていた．内部に血流はみられなかった．

腹部 CT 検査 (Fig. 2)：単純 CT では腫瘍は境界明瞭な低吸収域を示した．造影 CT では内部の造影効果は乏しく，頭側に一部造影効果を有する領域が認められた．

腹部 MRI 検査 (Fig. 3)：腫瘍は T2 強調画像では軽度高信号域，T1 強調画像にて in phase で等信号，out phase で低信号となる脂肪成分の豊富な腫瘍として描出した．頭側の一部には造影効果を認め，同部位は T2 強調画像で高信号を呈した．

他領域に原発を疑う悪性腫瘍は認めず，肝原発の腫瘍と診断し肝腫瘍生検を施行した．

肝腫瘍生検 (2008 年 9 月) (Fig. 4)：腫瘍内は細胞密度が低く淡明な胞体を持つ細胞と脂肪化でほとんどが占められており，明らかな核異型や分裂像は認められず，当院では HCC の診断に至らなかった．久留米大学

1) 聖隷浜松病院消化器内科

2) 磐田市立総合病院外科

3) 磐田市立総合病院病理部

*Corresponding author: h-ichikawa@sis.seirei.or.jp

<受付日 2010 年 7 月 14 日> <採択日 2010 年 9 月 23 日>

Table 1 Laboratory data.

Hematology		Blood chemistry		Tumor marker	
WBC	6100 / μ l	TP	6.9 g/dl	CEA	2.1 ng/ml
RBC	449×10^4 / μ l	Alb	4.4 g/dl	CA19-9	6.2 U/ml
Hb	14.2 g/dl	T-Bil	0.7 mg/dl	AFP	4.0 ng/ml
Ht	42.7 %	D-Bil	0.2 mg/dl	<u>PIVKAI</u>	<u>362 mAU/ml</u>
PLT	18.8×10^4 / μ l	<u>AST</u>	<u>34 IU/l</u>	Serological test	
Coagulation		ALT	26 IU/l		
PT	98 %	<u>LDH</u>	<u>228 IU/l</u>	HBs-Ag	(-)
PT-INR	1.04	ALP	293 IU/l	HBs-Ab	(-)
APTT	> 200 %	γ -GTP	<u>268 IU/l</u>	HBc-Ab	(-)
Fib	299 mg/dl	<u>TG</u>	<u>290 mg/dl</u>	HCV-Ab	(-)
		T-chol	185 mg/dl	HIV-Ab	(-)
		BUN	13 mg/dl		
		Cr	0.63 mg/dl		
		Na	141 mEq/l		
		K	4.5 mEq/l		
		Cl	108 mEq/l		
		CRP	0.1 mg/dl		
		FBS	100 mg/dl		
		HbA1c	5.5 %

Fig. 1 (a) Abdominal ultrasonographic images showed hyperechoic nodule measuring 40 mm in the right lobe (S8). (b) The tumor has poor vascular signal.

病理部に再検討を依頼したところ、腫瘍のごく一部に核腫大し好酸性の胞体を有する細胞の混在を認めることや、CD34 染色にて血管性の間質による索状構造が明らかに認められることなどから、clear cell type の HCC の診断を得た。

この間に肝腫瘍の増大、PIVKAI のさらなる上昇を認めたことから HCC を強く疑い、2008 年 12 月肝 S8 部分切除術を施行した。

手術切除標本所見 (**Fig. 5**) : 肝表に突出する $52 \times 48 \times 50$ mm 大の多結節癒合型の腫瘍で、一部に黄色の脂肪

Fig. 2 (a) Plane computed tomography (CT). (b) Enhanced CT in early Phase. (c) Enhanced CT in delayed Phase. Abdominal CT image showed a low density tumor in S8 and almost of the tumor did not enhanced. (d) Upper small area of the tumor was enhanced.

成分を有した. 静脈浸潤を認め T3N0M0 Stage III の肝細胞癌であった.

病理組織学的所見 (Fig. 6) : 腫瘍の大半は淡明な胞体を持つ細胞と脂肪化で占められており, シート状に密に増殖して結節を形成していた. 淡明な細胞の胞体内は, PAS および脂肪染色 (SudanIII) が陽性となり, 胞体内にグリコーゲンと脂肪滴を含むことが確認できた.

ごく一部には好酸性の胞体を有する細胞がみられ, 腺管様構造や索状配列, 核密度の増加を認めた. 肝癌取扱い規約の分類では, eg, fc+, sf+, sl, vp0, vv1 となった. 背景肝は軽度の脂肪化を認めるのみで炎症細胞浸潤や線維化は認めなかった. clear cell 化を示す腫瘍細胞は, 免疫染色で hepatocyte (+), S-100 (-), vimentin (-), CK (+), CK7 (-) であり肝細胞由来と考えられた.

以上より, clear cell type の HCC と診断した.

現在, 術後約 1 年 6 カ月経過したが無再発生存中である.

考 察

HCC の中で淡明な細胞質を有する clear cell variant が存在することが報告されている¹⁾²⁾. clear cell はすりガラス状の淡明な胞体を有する細胞で, 胞体内には豊富なグリコーゲンとともに fat vacuole の存在が確認されている. また細胞内小器官の減少も認められる³⁾⁴⁾. 発生頻度は 7.4~12.5%^{3)~6)}程度で, 欧米に比べアジア諸国での報告が多く人種間での差があることが推定される. 腫瘍内の clear cell の割合が 50% 以上の HCC を clear cell type HCC (以下 CHCC) とする報告が多く, 本例も腫瘍の 50% 以上は clear cell で占められており, CHCC と診断した. 男女比は non clear cell type の HCC (以下 nonCHCC) では 6.9 : 1, CHCC は 2.3 : 1 であり, CHCC は nonCHCC よりも女性の比率が高く, 女性ホルモンの関与なども考えられている³⁾.

発生機序は明らかではないが, 腫瘍発生早期における門脈血流の減少や動脈性の腫瘍血管の未発達による代謝障害, 糖代謝異常の関与が示唆されている. 鑑別として clear cell type の腎細胞癌の転移が問題になるが⁷⁾⁸⁾, 本例では術前に他臓器の悪性腫瘍が否定されて

Fig. 3 Abdominal magnetic resonance imaging (MRI) showed iso-intensity tumor at T1WI in phase (a), low-intensity tumor at T1WI out phase (b), slightly high-intensity tumor at T2WI image (c). Enhanced small area by Gd-DTPA (arrow) (d) was detected very high intensity area at T2WI image (arrow) (c).

おり、腫瘍内に好酸性の胞体を有する通常型 HCC といえる領域を認めること、clear cell の hepatocyte 免疫染色が陽性であることから、CHCC と診断した。

clear cell と大脂肪滴の沈着する脂肪化は共に認められることが多く、早期 HCC に特徴的な所見と考えられてきた²⁾⁶⁾⁹⁾。一方で clear cell の出現頻度は腫瘍径 20-30 mm に最も多いとの報告があり、clear cell の存在のみでは早期 HCC の診断につながらない可能性がある³⁾。本例のように、50 mm をこえる HCC の大半が clear cell と脂肪化で占められた報告は非常に稀である⁵⁾⁷⁾。

CHCC の画像の特徴として、脂肪化を反映した腹部超音波検査で高エコー¹⁰⁾、MRI の T1 強調画像で高信号、脂肪抑制で強調されることなどがあげられる。また典型的な HCC と異なり血流低下のため、造影効果の乏しい腫瘍として描出される。本例では脂肪化と血流低下を反映した画像所見を認めたが、腫瘍の頭側に一部造影効果を有する部位がみられた。この部位は病理組織を照らし合わせると、通常型 HCC の占める割合の多い領域と一致した。clear cell と脂肪化が腫瘍の大半を占める領域は造影効果の乏しい腫瘍として描出されており、画像上の造影効果の有無が腫瘍の性質を表してい

るといえる。乏血性腫瘍である CHCC は、針生検が施行されることが多いと思われるが、少量の検体の場合は確定診断に至らないこともある。本例のように腫瘍の一部に血流増加領域が認められれば、同部位を生検することが診断につながると考えられた。

背景肝との関連については、CHCC の 90% が肝硬変に関連しているとの報告⁶⁾や、CHCC には HCV、HBV に関連するものが多いなどの報告がある³⁾。本例は背景肝に慢性肝障害や肝硬変の所見はなく、肝炎ウイルスマーカーも陰性であったことが特徴と考えられる。肝硬変非合併例の報告⁵⁾では、腫瘍の 90% 以上が clear cell で占められていたとされており、本例も腫瘍の大半が clear cell と脂肪化で占められており、肝硬変非合併例の CHCC の特徴と考えられるかもしれない。

予後に関しては、nonCHCC よりも CHCC の方が予後は良い¹⁾とする報告が多くみられたが、近年では nonCHCC の方が予後が良いという報告もみられ³⁾⁵⁾、一定の見解は得られていない。腫瘍の進展についても、門脈浸潤や肝内転移の頻度に nonCHCC と CHCC で差はないと報告されている³⁾。

本例は切除標本では脈管浸潤とともに一部で浸潤性

Fig. 4 Microscopic view of the needle biopsy. The tumor cells have clear cytoplasm and fatty change (HE staining, a: $\times 40$, b: $\times 150$, c: $\times 300$).

Fig. 6 Microscopic view of the specimen. Most of the tumor was occupied by clear cell and fatty change. (HE staining, a: $\times 75$, b: $\times 150$). Enhanced small area showed moderately ~ well differentiated hepatocellular carcinoma (HE staining, c: $\times 75$, d: $\times 150$).

Fig. 5 (a) Resected specimen (b) Macroscopic view of the specimen. The tumor was confluent multinodular type HCC sized 52×48×50 mm.

の増殖が認められ、現在無再発生存中ではあるが、今後も慎重な経過観察が必要と考えられた。

結 語

CHCC の報告は稀である。中でも本例のように clear cell と脂肪化が腫瘍の大半を占め、5 cm を超える HCC の症例はめずらしく、肝炎ウイルスマーカー陰性の正常肝に生じたことも含めて、非常に貴重な症例と考えられた。

謝辞：本稿を終えるにあたり、肝腫瘍生検標本について貴重な御助言をいただきました久留米大学病理部 中島収先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Lai CL, Wu PC, Lam KC, et al. Histologic Prognostic Indicators In Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 1677—1683
- 2) 神代正道. 早期肝癌と類似病変の病理. 第 1 版. 医学書院, 1996
- 3) Yang SH, Watanabe J, Nakashima O, et al. Clinico-

pathologic study on clear cell hepatocellular carcinoma. *Pathology International* 1996; 46: 503—509

- 4) Wu PC, Lai CL, Lam KC, et al. Clear Cell Carcinoma of Liver, An Ultrastructural Study. *Cancer* 1983; 52: 504—507
- 5) Emile J-F, Lemoine A, Azoulay D, et al. Histological, genomic and clinical heterogeneity of clear cell hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2001; 38: 225—231
- 6) Liu JH, Tsai HL, Hsu SM, et al. Clear Cell And Non-Clear Cell Hepatocellular Carcinoma: A Case Report And Literature Review. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20: 78—82
- 7) 奥 隆臣, 和賀永里子, 大井雅夫, 他. Clear Cell Hepatocellular Carcinoma の 1 例. *肝臓* 2003; 44: 345—350
- 8) 中島 収, 神代正道. 細小肝癌の病理形態学的特徴と鑑別診断. *癌と化学療法* 1996; 23: 827—834
- 9) 神代正道. 小さな肝癌の病理形態学的特徴. *病理と臨床* 1988; 6: 278—283
- 10) 枝光 理, 清松和光, 中島 収, 他. 高エコー像を

A case of clear cell hepatocellular carcinoma (HCC)

Hitomi Ichikawa^{1)*}, Erina Shimizu¹⁾, Masamichi Nagasawa¹⁾, Yashiro Yoshizawa¹⁾,
Makoto Taten¹⁾, Gou Murohisa¹⁾, Hiroko Kumaoka¹⁾, Yoshihiko Satou¹⁾,
Syouchachi Suzuki²⁾, Fumihiko Tanioka³⁾

A 61-year-old-male with a custom of some alcohol use was referred to our hospital for evaluation of hepatic tumor. Laboratory findings showed mild liver damage, elevation of PIVKA II but no abnormality of hepatitis virus marker. Ultrasonography (US) showed a hyperechoic tumor measuring 40 mm in the right lobe (S8). The tumor was detected as hypovascular and fatty infiltrated lesion by computed tomography and magnetic resonance imaging. By US guided needle tumor biopsy, pathological findings revealed large number of tumor cells having clear cytoplasm and fatty change, and this suggested clear cell HCC. He underwent a partial hepatectomy. Pathological examination revealed a diagnosis of confluent multinodular type clear cell HCC with a maximum size of 52×48×50 mm.

Clear cell HCC sized over 50 mm is a very rare case.

Key words: clear cell hepatocellular carcinoma (HCC)

Kanzo 2010; 51: 674—680

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Seirei Hamamatsu General Hospital

2) Department of Surgery, Iwata City Hospital

3) Department of Pathology, Iwata City Hospital

*Corresponding author: h-ichikawa@sis.seirei.or.jp