<症例報告>

同一肝亜区域内に混合型肝癌と肝細胞癌が存在した重複癌の 1 例—First case—

宇賀 公宣^{1)*} 志摩 泰生²⁾ 岩田 純³⁾ 森田 雅範¹⁾

要旨：症例は 62 歳、男性。C 型慢性肝炎を背景とした肝 S8 内に 2 個の腫瘍を指摘され、当院を受診した。術前画像診断では、S8a, S8c の 2 個の肝細胞癌と診断し、肝 S8 部分切除が施行された。術中所見では、S8a の病変は白色調、S8c は緑色調であった。術後の病理結果で、S8a は混合型肝癌、S8c は肝細胞癌であり重複癌の状態であった。術前の CT, MRI を振り返ると、S8a の混合型肝癌は、不整形で、wash out がなく肝細胞癌とするにはやや非典型的な所見であり、術前診断の重要性を再認識した 1 例であった。本症例は、同一肝亜区域に混合型肝癌と肝細胞癌が存在する極めてまれな重複癌であった。調べる限り同様の報告はなく、若干の文献的考察を交えて報告する。

索引用語： 混合型肝癌 肝細胞癌 重複癌 同一亜区域 画像所見

はじめに

混合型肝癌は、単一腫瘍内に肝細胞癌 (HCC) と肝内胆管癌へ明瞭に分化した両成分が混ざり合っているものと、原発性肝癌取扱い規約に示されている¹⁾。混合型肝癌の頻度は、第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告では、0.77% (20,753 例中 160 例) と報告されている²⁾。今回、我々は混合型肝癌と肝細胞癌が同一亜区域に存在した重複癌の切除例を経験した。同一亜区域内に存在した重複癌切除例は調べる限り初の文献報告であり、報告する。

症 例

患者：62 歳、男性。

主訴：肝腫瘍治療目的。

既往歴：36 歳、虫垂炎にて手術、51 歳、胆石にて手術、55 歳、C 型慢性肝炎に対してインターフェロン療法を行うもウイルス排除には至らず。

飲酒歴：機会飲酒。

喫煙歴：なし。

現病歴：2012 年 9 月に前医施行の腹部 CT にて 2 個の肝腫瘍を指摘され当院消化器内科に紹介となった。

初診時現症：身長 165 cm、体重 69 Kg。結膜に貧血・黄疸なし。腹部は平坦・軟。

検査成績：T Bil 1.4 mg/dl, Alb 4.1 g/dl, PT 活性値 63.7%, AST 38 IU/l, ALT 33 IU/l, 血小板数 10.6 万と肝予備能は良好であった。腫瘍マーカーは AFP 11.2 ng/ml, PIVKA-II 47 mAU/ml であった (Table 1)。

腹部 Dynamic CT：肝 S8 に 2 個の結節が認められた。肝 S8a の結節は、φ14 mm で不整形の早期濃染を呈し、平衡相での wash out は認められなかった (Fig. 1a, b 矢頭)。肝 S8c の結節は、φ18 mm で類円形の早期濃染 (結節内結節様) を呈し、平衡相での wash out が認められた (Fig. 1a, b 矢印)。

腹部 MRI：肝 S8a の結節は、T1 強調像で iso intensity, T2 強調像で slightly high intensity, dynamic study では不整形の早期濃染を呈し、後期相での wash out は認められなかった。Gd-EOB-DTPA 造影肝細胞相では、不整形の defect を呈した (Fig. 2a, b, c 矢頭)。肝 S8c の結節は、T1 強調像で iso intensity, T2 強調像で iso intensity, dynamic study にて類円形の早期濃染 (結節内結節様) を呈し、後期相での wash out が認められた。Gd-EOB-DTPA 造影肝細胞相では、類円形の defect を呈した。動脈相にて結節内結節様に描出された部位は、肝細胞相では high intensity であった (Fig. 2a, b, d 矢印)。

以上の所見から、S8a の結節がやや非典型的ではあるものの、肝 S8 の 2 個の HCC と診断した。S8c の結節は、

1) 高知医療センター消化器内科

2) 高知医療センター消化器外科

3) 高知医療センター病理

*Corresponding author: kiminori_uka@khsc.or.jp

<受付日2013年4月22日><採択日2013年8月7日>

Table 1 Laboratory Data

Complete blood count		Serum chemistry		Hepatitis viral marker	
WBC	3500 / μ l	TP	7.5 g/dl	HBs Ag	(-)
RBC	504×10^4 / μ l	Alb	4.1 g/dl	HCV Ab	(+)
Hb	16 g/dl	AST	38 IU/l	Tumor marker	
Ht	46.1 %	ALT	33 IU/l		
PLT	10.6×10^4 / μ l	LDH	184 IU/l		
		ALP	192 IU/l		
Blood coagulation test		G-GTP	72 IU/l	AFP	11.2 ng/ml
PT-INR	1.2	T-Bil	1.4 mg/dl	AFP-L3	<0.5 %
PT-%	63.7 %	D-Bil	0.5 mg/dl	PIVKA-II	47 mAU/ml
		BUN	17.3 mg/dl		
		CRE	0.72 mg/dl		
		Na	141 mEq/l		
		K	4 mEq/l		
		Cl	109 mEq/l

Fig. 1

- (a) Arterial phase of dynamic CT showed the high attenuation tumor in segment VIII a (arrow head) and VIII c (arrow). Enhancement pattern of the tumor in segment VIIIc showed nodule in nodule like pattern.
- (b) In the portal phase of dynamic CT, wash out was not pointed out in the tumor in segment VIII a (arrow head). Wash out was pointed out in the tumor in segment VIII c (arrow).

結節内結節様の造影パターンを呈し、Gd-EOB-DTPA造影肝細胞相では結節内結節が high intensity を呈することから、一部に胆汁産生を伴う HCC であろうと診断した。

治療法として、内科的治療と外科的治療を説明し、その結果、患者本人が外科的治療を希望し、当院消化器外科にて手術が施行された。

手術所見 (Fig. 3a, b) : 2012 年 10 月 12 日に肝 S8 部分切除を施行。S8a の腫瘍は肉眼的に白色調で、S8c の腫瘍は緑色調を呈していた。S8c の腫瘍は結節内結節の所見が認められた。

病理学的所見 (Fig. 4a, b, c) : S8a の腫瘍は、大き

さ $1.4 \times 1.0 \times 0.9$ cm, 多結節癒合型で、腫瘍は 2 種類に大別された。1 方は、索状型の肝細胞癌、他方は不整管状構造・胞巣状構造を有し肝内胆管癌と判断された。免疫染色では、肝細胞癌の部で、hepatocyte が陽性、EMA・CA19-9・cytokeratin 7・cytokeratin 20・AFP が陰性であった。肝内胆管癌の部で、EMA (腔の膜と胞体の両者)・CA19-9・cytokeratin 7・cytokeratin 20 が陽性、hepatocyte・AFP が陰性であった。EMA は肝内胆管癌の部の一部に陽性で、胞体が陽性の部、腔の膜が陽性の部、その両者が陽性の部があった。腔の膜が陽性の部位は形態的に細胆管細胞癌に類似していたが、そのような所見は肝内胆管癌の領域の 5% 未満

Fig. 2

- (a) MRI revealed that the tumor in segment VIII a (arrow head) and VIII c (arrow) showed iso intensity on T1-weighted image.
 (b) MRI revealed that the tumor in segment VIII a (arrow head) showed slightly high intensity on T2-weighted image. The tumor in segment VIIIc (arrow) showed iso intensity on T2-weighted image.
 (c) Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI revealed that the tumor in segment VIII a (arrow head) showed irregular-shaped hypointense region in the hepatocyte phase.
 (d) Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI revealed that the tumor in segment VIIIc (arrow) showed round-shaped hypointense region on the hepatocyte phase. The nodule in nodule showed high intensity on the hepatocyte phase.

であった。

S8cの腫瘍は、大きさ $1.6 \times 1.5 \times 1.4$ cm, 単純結節型であった。中分化型肝癌の腫瘍の辺縁に小範囲ながら高分化型肝癌が存在していた。主に索状型に相当する所見であったが、中分化型肝癌領域には胆汁栓を含む偽腺管の構造も稀ならず認められた。OATPIB3の免疫染色に関しては、抗体がなく当院では検討できなかった。中分化型肝癌領域はGd-EOB-DTPA造影肝細胞相でhigh intensityを示した領域よりも明らかに広範囲であった。

以上から、Double foci of primary liver cancer; liver, partial resection. ① Combined hepatocellular and cho-

langiocarcinoma, S8a. 大きさ $1.4 \times 1.0 \times 0.9$ cm, 多結節癒合型, eg, fc (-), fc-inf (-), sf (+), s0, sm (+), vp0, vv0, va0, b0, im (-), p0 ② Moderately differentiated hepatocellular carcinoma, trabecular type (plate-like type), S8c. 大きさ $1.6 \times 1.5 \times 1.4$ cm, 単純結節型, eg, fc (-), fc-inf (-), sf (-), s0, sm (-) (1.3 mm), vp0, vv0, va0, b0, im (-), p0と診断した。背景肝は、micronodular liver cirrhosisの所見であった。

術後経過：術後、肝内再発が2カ所認められ、肝動脈化学塞栓術、経皮的ラジオ波熱凝固療法にて加療を行い、現在生存中である。再発病変に関しては、両者

Fig. 3

- (a) Gross findings. The tumor in the segment VIII a was whitish.
 (b) The tumor in the segment VIII c was greenish.

ともに S8c の HCC に類似していた。

考 察

原発性肝癌取扱い規約第 5 版補訂版¹⁾では、混合型肝癌は、単一腫瘍内に HCC と肝内胆管癌へ明瞭に分化した両成分が混ざり合っているものと示されている。重複癌は、肝内で肝内胆管癌の腫瘍と肝細胞癌の腫瘍が離れて存在するものとされている。

本症例では、S8a と S8c に 2 個の肝腫瘍が存在し、混合型肝癌と HCC の重複癌であった。混合型肝癌の頻度は、第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告²⁾では、0.77% (20,753 例中 160 例) と報告されており、比較的にまれな肝腫瘍である。本症例はさらに、同一亜区域内に HCC が併存していた。混合型肝癌と HCC の重複癌は本邦では、5 例のみ文献報告されている^{3)~6)}。これらの中で、同一亜区域内に重複癌が存在した症例は本症例が初であった。また、PubMed にて combined hepatocellular and cholangiocarcinoma, double cancer で検索を行ったが、上記に該当する報告は認められなかった。このため、本症例は混合型肝癌と肝細胞癌が同一亜区域に存在した重複癌として初めての文献報告と考えられる。また、池田らが細胆管細胞癌と HCC が肝同亜区域に存

在した症例を報告しており⁷⁾、本報告と併せて肝腫瘍の発癌メカニズムを検討するうえで興味深いと思われる。

混合型肝癌は、HCC の成分に加え、腺癌の成分を伴っており、胆管侵襲、リンパ節転移を来す傾向がある^{8)~11)}。画像診断においては、HCC にきわめて類似する症例もあり、術前診断で HCC と診断されることは稀ではない^{12)~14)}。胆管侵襲、リンパ節転移を来す傾向を考慮し、混合型肝癌の治療では、可能な症例では肝切除、リンパ節廓清が望ましいとされている⁹⁾。予後に関しては、第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告²⁾によると、第 14 回から第 18 回の混合型肝癌全症例の累積生存率 (1, 3, 5 年生存率: 58.9, 30.9, 20.3%) は HCC (1, 3, 5 年生存率: 80.3, 56.6, 39.3%) に比べ低かった。混合型肝癌の予後は HCC に比べ低いものの、肝切除群の方がそれ以外の治療群に比べ予後が良いことも示されており、やはり可能な症例では肝切除が望ましいものと思われる。

本症例では、S8c の病変は結節内結節様の造影効果を示し、早期濃染, wash out を呈した事から HCC の診断は容易であった。S8a の結節に関しては、S8c の結節とほぼ同じ大きさでありながら不整形である事、wash out が認められないことに強く着目していれば、混合型

Fig. 4

(a) Histopathological examination of the tumor in the segment VIII a revealed trabecular pattern (plate like pattern, upper right corner of the figure) and middle to small sized glandular structure that showed invasive progression (bottom of the figure). (HE × 10).

(b) Gross findings of the tumor in the segment VIII a. Blue line showed the areas of trabecular pattern and red line showed the areas of glandular structure.

(c) Histopathological examination of the tumor showed high intensity on the hepatocyte phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in the segment VIII c revealed trabecular pattern (plate like pattern) with bile production. (HE × 10).

肝癌を鑑別に挙げることは可能であった。混合型肝癌が鑑別に挙げられたなら、治療法としてはリンパ節廓清を伴う肝切除を強く勧めるべきであった⁹⁾。術前診断の重要性を再認識する 1 例であった。

本例に類似した画像所見で、混合型肝癌に対して内科的治療が行われている症例は少なくはないと思われる。患者背景で施行可能な治療は制限を受けるため、全例に肝切除を施行することは不可能である。しかし、細やかな術前診断を行うことで、予後予測、再発予測ができるのであれば、個々の症例の follow up, management に有用であると思われる。本症例においても、内科治療を先行していれば、再発の危険性や予後について読み誤っていた可能性があった。この点からも、治療前の診断には細心の注意が求められると思われる。

結 語

混合型肝癌と肝細胞癌が同一亜区域に存在した重複癌の一切除例を経験したので初回報告をおこなった。

文 献

- 1) 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
- 2) 日本肝癌研究会. 第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004—2005). 肝臓 2010 ; 51 : 460—484
- 3) 植草利公, 松本俊治, 石岡知憲, 他. 混合型肝癌の組織学的研究. 肝臓 1987 ; 28 : 343—353
- 4) 山中秀高, 末永昌宏, 国場良和, 他. 混合型肝癌と肝細胞癌を重複した血液透析患者の肝切除の 1 例. 肝臓 1997 ; 38 : 458—463
- 5) Kuzu H, Ishiyama S, Furuse A, et al. A unique case of combined hepatocellular and cholangiocarci-

- noma. Yamagata Med J 1988; 16: 23—33
- 6) 志摩泰生, 寺石文則, 西野豪司, 他. 混合型肝癌と肝細胞癌が併存した重複肝癌の1切除例. 肝胆膵 2011; 62: 187—193
 - 7) 池田匡宏, 守瀬善一, 竹浦千夏, 他. B型肝硬変を背景に肝細胞癌と細胆管細胞癌が同時発生した重複肝癌の1切除例. 日消外会誌 2010; 43: 1141—1145
 - 8) 山崎 晋. 混合型肝癌 (1) 臨床像. Liver Cancer 1998; 4: 79—85
 - 9) 有泉俊一, 高崎 健, 山本雅一, 他. 左頸部リンパ節再発をきたした混合型肝癌の一例. 肝臓 1999; 40: 99—103
 - 10) 鈴村和大, 平野公通, 黒田暢一, 他. 混合型肝癌術後孤立性腹腔内リンパ節転移再発の1切除例. 肝臓 2012; 53: 558—563
 - 11) Ng IO, Shek TW, Nicholls J, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a clinicopathological study. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13: 34—40
 - 12) 高安賢一, 村松幸男, 水口安則. 混合型肝癌 (2) 画像診断. Liver Cancer 1998; 4: 86—89
 - 13) Fukukura Y, Taguchi J, Nakashima O, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: correlation between CT findings and clinicopathological features. J Comput Assist Tomogr 1997; 21: 52—58
 - 14) Nishie A, Yoshimitsu K, Asayama Y, et al. Detection of combined hepatocellular and cholangiocarcinomas on enhanced CT: comparison with histologic findings. AJR 2005; 184: 1157—1162
 - 15) 本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

A case of double primary cancer (combined hepatocellular and cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma) in the same subsegment of the liver—The first case—

Kiminori Uka^{1)*}, Yasuo Shima²⁾, Jun Iwata³⁾, Masanori Morita¹⁾

A 62-years-old man with chronic hepatitis C virus was admitted to our hospital because of two liver tumors in the segment VIII. After the preoperative diagnosis of two hepatocellular carcinomas (HCCs) (VIII a, VIII c), partial hepatic resection was performed. The tumor in the segment S8a was whitish, and the tumor in the segment VIII c was greenish. The tumor in VIII a was confirmed as combined hepatocellular and cholangiocarcinoma (cHCC-CC). The other showed HCC. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) showed irregular-shape. Wash out at portal phase was not pointed out by CT and MRI. In this case, we report double primary cancer (cHCC-CC and HCC) in the same subsegment of the liver. To the best knowledge of our study, this was the first case report.

Key words: combined hepatocellular and cholangiocarcinoma hepatocellular carcinoma
double cancer

Kanzo 2013; 54: 692—697

1) Department of Gastroenterology, Kochi Health Sciences Center

2) Department of Digestive Surgery, Kochi Health Sciences Center

3) Department of Pathology, Kochi Health Sciences Center

*Corresponding author: kiminori_uka@khsc.or.jp