<症 例>

肝原発悪性混合腫瘍の一例検例

緒 方 弘 文 神 崎 清 早 川 滉
原 耕 平 久 保 田 勇*

はじめに

一般に肝における混合腫瘍とは、上皮系細胞由来組織および間葉系由来組織の両者よりなる良性または悪性の新生物とされ稀な疾患である。1951年、MilmanおよびGray¹⁾が27例についてその詳細を報告し、その後数例の報告がなされている。しかしその大部分は幼小児例であり成人例は少なく、本邦における本症の成人例の報告は1931年 Imai¹⁰⁾の32才男子の報告以後2例^{13,16)}の報告でなされているにすぎない。

今回我々は肝原発悪性混合腫瘍の成人例を経験し、剖検の機会を得たので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：44才、女子、事務員。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父、食道癌、母、肝硬変にて死亡。

現病歴：生来健康にて著患を知らず、1969年12月頃より心窩部痛あり。開業医にて十二指腸潰瘍の診断で投薬治療を受け、症状は消失した。1970年3月初旬頃より心窩部痛が再発し、嘔気、全身倦怠感、腹部膨満感を来し、某医大放射線科を受診し胃潰瘍と診断され投薬治療を受けるも心窩部痛は増強してきた。1970年3月中旬頃より心窩部に腫瘤をふれるようになり発熱、るいそうも加わってきたため、某医を受診し肝腫大を指摘され1970年4月2日当科に入院した。

入院時所見：身長154cm、体重48kg、栄養不良、顔貌苦悶状。皮膚やや乾燥。眼瞼結膜に貧血なく球結膜黄染なし。表在性リンパ節腫脹なし。脈拍92/min整。緊張良。血圧128/86mmHg。胸部打聴診異常なし。肺肝境界第5肋骨上縁。呼吸性移動不良。心音純。腹部では

心窩部に肝と思われる腫瘤を剣状突起下3.5横指径にふれ、辺縁鈍、表面不整、弾性硬にて圧痛あり。腹壁の静脈怒張なし。腹水なし。腎、脾触知せず。下肢は足背に軽度の浮腫を認める。腱反射正常。病的反射なし。

入院時検査成績：表1に示すごとく赤血球数増加、好中球増多がみられ、プロトロンビン時間の延長、血清鉄低下がみられた。生化学的所見では膠質反応の上昇、アルブミン低下、 α_2 、 γ -グロブリン上昇、GOT/GPT比>3、総コレステロール、コリンエステラーゼ低下、LDH上昇がみられた。検尿異常なし。

便潜血反応陽性。胸部レントゲン像では左上葉、右上中葉に石灰化を認めるほか著変なく、心電図も異常を認めなかった。

胃腸透視(写真1)では、食道静脈瘤は認められず体部小彎側が腫瘤により著しく圧排され、同部の粘膜像は一部断裂していた。しかし、これが腫瘤の圧迫によるものか、粘膜の病変によるものかは不明であった。胃内視鏡では、体中部より噴門部にかけて、粘膜は浮腫状、貧血状であり、一部は出血、ビランもみられ、その中央に潰瘍を形成し、硬性癌を疑わせたが、重症のため生検は行わなかった。腹腔動脈造影(写真2)では胃体部小彎側を圧迫する形で、大きな腫瘤を疑わせる血管像あり、それらを支配する血管は左胃動脈と思われた。また同領域は血管に富み網目状を呈し、A-V fistula, pooling等を認めSarcomaを疑わせる所見であった。

右肝動脈、左肝動脈領域には著変を認めなかった。なお肝シンチグラムでは左葉に広範な打点欠損を認めた。

以上の所見より胃癌(硬性癌)、およびその肝転移の診断のもとにFAMT療法を行ったが、漸次全身状態悪化し、発熱、腹水貯留、食欲不振等をきたし第43病日に死亡した。

* H. Ogata, K. Kanzaki, A. Hayakawa, K. Hara: 長崎大学 第二内科; I. Kubota: 同 第二病理

表 1. 入院時検査成績

1. 血液		4. 生化学	
Erythro.	544×10 ⁴	I. I	5.6
Hb.	16.0 mg/dl	Kunkel.	15.0
Leuco.	7100	T. T. T.	5.3
Neutro.	77%	T. Protein.	6.2 g/dl
Lympho.	17%	Al	41.6%
Mono.	6%	α_1	7.2%
Thrombo.	27.2×10 ⁴	α_2	11.7%
Prothrombin time.	16.0' (12.6')	β	10.3%
Serum Fe.	50 γ /dl	γ	29.2%
U. I. B. C.	160 γ /dl	GOT	42
2. 出血時間		GPT	16
3. 凝固時間		Al. phos	n
開始	2'30''	T. Cholesterol	147 mg%
終了	10'20''	Ch. Esterase	0.32
		Mucoprotein	22.3 mg%
		LDH	1720
		CRP	+4

血清梅毒：陰性 検尿：異常なし 検便：潜血(+)
 胸部レントゲン：右上中葉，左上葉に石灰化あり

心電図：異常なし 肝シンチ：左葉取り込みなし

写真 1. 胃腸透視

写真 2. 腹腔動脈撮影

写真 3. 肝：多角形またはやや紡錘形、ときに巨細胞をまじえる異型上皮細胞が疎な結合織に取巻かれ増殖している。100×2.4.

写真 4. 肝：写真 3 と同様部位の強拡大像である。400×2.4.

病理所見

1. 肉眼的所見

外見：身長 154 cm, 体重 45 kg, 栄養状態は不良。上腹部は膨隆するが黄疸、浮腫、出血斑などは認めない。表在リンパ節は触知しない。両側の乳房には 5×5 cm 大の硬い腫瘤を触れる。

腹腔：血性の腹水を 600 ml 認める。胃の下縁は剣状突起下 13 cm, 肝の下縁は剣状突起下 15 cm で、右乳腺上で肋骨弓下 8 cm である。

肝左葉と大網、横隔膜、脾周囲および胃は硬く癒着している。腸間膜、後腹膜には腫瘤なく、リンパ節の腫大もない。胆汁の流出は良好である。

胸腔：左胸腔には血性の胸水を 100 ml 認め、右胸腔にはびまん性に線維性癒着をみる。

心および心臓著変を認めない。

脾：45 g で表面は平滑、剖面は暗赤色で、脾柱は明瞭、濾胞は不明瞭である。

肺：両肺に小指頭大の硬い結節が多数散見され、剖面は灰白色または黄色調で、中には壊死をまじえるものもある。

肝：1,620 g. 26×23×12 cm. 肝は、その後面左葉側において胃と硬く腫瘍性に癒着している。左葉には大小の多数の腫瘤形成が見られ、これらは互いに癒合し、左葉のほとんどすべてが腫瘤状となっている。右葉は拇指頭大の腫瘤が散在性に見られる。これら腫瘤は灰白色、黄色調で硬い所および軟い所があり、多くの壊死の混在を思わせる。腫瘤以外の肝組織は暗赤色調で、中に黄色調の所を認め、間質の増加があるように思われる。肝門部門脈内には腫瘤の浸潤が見られ、肝門部リンパ節は腫

大している。

胆嚢、胆道：異常を認めない。

腎：特に異常を見ない。

胃：小弯側前壁から後壁にかけて多数の小さな潰瘍を見る。

脾：小葉構造は明瞭である。周囲リンパ節の腫大はない。

副腎：萎縮を認めない。

生殖器：子宮体部には 2×2 cm 大の筋腫を見る。

脳、脊髄：剖検せず。

2. 顕微鏡的所見

肝の腫瘤部の多くの部分は壊死に陥っているが、それらの間に多角形またはやや紡錘形の、ときに巨細胞も混在する上皮性を思わせる異型細胞群が疎な結合織に取巻かれ増殖している所や異型上皮細胞が円柱状となり腺管構造を示す所などが認められる（写真 3, 4, 5）。腫瘍細胞の核は大きさ、形および染色性において種々な性状を示すものが多く、分裂像も散見される。さらに中胚葉由来を思わせる異型細胞よりなる軟骨様組織を示す所（写真 6）が見られ、この部位は metachromasia (pH 4.1, toluidine blue による) 陽性である。また紡錘形細胞よりなるやや粘液腫状の部分もある（写真 7）。肝の腫瘤部以外の所では、主に小葉中心性に肝細胞の脂肪変性が見られ、グリソン氏鞘より結合織成分の増加を伴う肝線維症の所見がある（写真 8）。両肺、胃の漿膜面より筋層内、横隔膜、大網、脾周囲軟部組織、肝門部門脈内への転移、浸潤を認め（写真 9, 10）、そのほとんどは紡錘形の異型細胞のみからなり、腺管様構造や軟骨様組織は認めなかった。また肺の左上葉、右上葉および中葉に結核結節、子宮に平滑筋腫、両側乳房に腺増生症

写真 5. 肝：円柱状異型上皮細胞が腺管様構造を伴いつつ増殖している。100×2.4.

写真 6. 肝：軟骨様組織を示すところでこの部位は metachromasia 陽性である。100×2.4.

写真 7. 肝：紡錘形の細胞よりなる粘液腫状の部分 100×2.4.

写真 8. 肝：肝細胞の脂肪変性および肝線維症を示す 100×2.4.

写真 9. 肺：紡錘形で大小不同の濃染核をもつ異型細胞の転移巣を示す。100×2.4.

写真 10. 胃：漿膜面より紡錘形の異型細胞が浸潤している。100×2.4.

を認めた。

3. 剖検診断

- 1) 悪性肝混合腫瘍.
- 2) 転移および浸潤：a) 両肺，b) 胃（筋層および

漿膜），c) 大網，d) 横隔膜，e) 脾周囲，f) 肝門部門脈内，g) 肝門部リンパ節。

- 3) 血性腹水 (600 ml).
- 4) 血性胸水 (左側 100 ml).

- 5) 多発性胃潰瘍. 9) 線維性胸膜炎 (右側).
 6) 肺結核 (左上葉, 右上葉および中葉). 10) 腺增生症 (両側乳房).
 7) 肝線維症. 11) 子宮筋腫.
 8) 肝脂肪変性.

表 2. Summary of Data on Sixteen Adult Cases of Mixed Tumor of the Liver

Case Author No.	Year	Age	Sex	Tumor, Gross Characteristics	Histological Elements	Presence of Metastases	Presence of Cirrhosis
1. Walter, M. ²⁾	1896	76 yr.	M.	multinodular	epithelium, connective tissue. squamous epithelium.	(-)	
2. Bramwell, B. ³⁾	1897	25 yr.	F.	single encapsulated, in eight lobe.	spindle cells, adenomatous formations, rudimentary blood vessels.	(-)	
3. Marx, H. ⁴⁾	1904	52 yr.	M.	single	epithelial tissue, blood vessels, syncytial cells.	(-)	
4. Dominici, H. ⁵⁾ et al.	1909	56 yr.	M.	uninodular, with diffuse seeding of liver.	epithelium connective tissue. spindle cells.	lung, pancreas, adrenal glands, liver.	(+)
5. Saltykow, S. ⁶⁾	1914	57 yr.	M.	uninodular.	epithelium, bone, cartilage, mucous membrane.	(-)	(+)
6. Kelemen, A. ⁷⁾	1920	69 yr.	M.	uninodular, of left lobe.	epithelial tissue in papillary formation.	(-)	
7. Sissoew, T. ⁸⁾	1922	45 yr.	M.	multinodular, of right lobe.	epithelium, fat, cartilage, nerve, smooth muscle, oral mucosa.	lung	
8. Mittasche, G. ⁹⁾	1922	31 yr.	M.	multinodular, in both lobes.	fat, smooth muscle, blood vessels.	(-)	
9. Imai, T. ¹⁰⁾	1934	. yr.	M.	uninodular, of right lobe.	epidermis, sweat glands, eye, connective tissue, fat, cartilage, bone, marrow, blood vessels, gonads, bronchial and oral mucosa.	(-)	
10. Barnett, W. H. ¹¹⁾	1958	35 yr.	M.	uninodular, of both lobes.	epithelial cells, striated muscle fibers, connective tissue.	(-)	
11. M. K. Alexander ¹²⁾	1961	68 yr.		uninodular, of right lobe.	cartilage, cuboidal epithelium.	(-)	
12. A. Ojima. et al. ¹³⁾	1964	48 yr.		single tumor, in right lobe.	differentiated chondrosarcomas, osteoid formation, spindle cell sarcomas.	paratracheal and hilar lymph nodes.	
13. J. F. R. Kerr. ¹⁴⁾	1966	56 yr.	M.	uninodular, in right lobe.	connective tissue, epithelium, osteoid tissue.	(-)	(+)
14. J. D. Blanding. ¹⁵⁾	1968	84 yr.	M.	multiple tumor in right lobe.	squamous epithelial cells, poorly differentiated cartilage, chondroid and osteoid tissue.	(-)	
15. 高田豊太郎ら ¹⁶⁾	1970	51 yr.	F.	single tumor, in right lobe.	spindle shaped cell chondroid and osteoid tissue.	diaphragma intestinal serosa, lung	
16. 自験例	1972	44 yr.	F.	multinodular, in left lobe.	spindle shaped cell chondroid tissue connective tissue.	diaphragma omentum peripancreatic soft tissue. intrahepatic portal vein. perihepatic lymph node.	(-)

考 案

肝の混合腫瘍の多くは乳児、小児にみられ¹⁾、成人における本疾患はきわめて少ない。1968年 Blanding¹⁵⁾によって報告されるまでに文献的に14例²⁻¹⁴⁾の報告例があったが、その後の高相¹⁶⁾らの症例および本症例を加えると16例になる。表2はその概略をまとめたものである。年令別にその頻度をみると、76才から31才までと広範囲にわたっているが50才代にやや多い。性別では男12例(75%)、女4例(25%)で、幼小児例の肝の混合腫瘍とはやや異なっている。形態については11例(69%)が unimodular であり、5例(31%)が multi-modular であった。発生部位は記載のある13例についてみると、9例(69.2%)が右葉より発生し、左葉および両葉より発生したものは各々2例(15.2%)にすぎない。このように本腫瘍の大部分は肝右葉より発生し unimodular の形態をとるものと思われる。

組織学的には、いずれも上皮系細胞由来組織および間葉系由来組織の両者より構成されているが Sissoew⁸⁾の45才男子の症例のごとく、神経組織を含み、Teratoma と思われるものもある。

腫瘍部以外の組織像として、肝硬変を合併したものが3例^{5,6,14)}あったが、本症例では肝硬変症はなく、肝線維とすべき所見がみられた。

本腫瘍が良性のものか悪性のものかについては論議があり、Edmondson¹⁷⁾は報告例の中で良性腫瘍とされたものが本当に良性であるかどうかは疑問であるとしているが、成人例に限っては、Keleman⁷⁾が報告した良性または悪性の記載がないものを除いて、すべて悪性として認めている。しかし明らかに他臓器に転移を認めたものは少なく、現在までに我々の症例とともに5例^{4,8,13,16)}あるのみで、これらの中で肺に転移を認めたものは3例^{4,8,9)}であった。

本腫瘍の命名に関して同義語として hepato mixed tumor, embryoma, embryonal mixed tumor, teratoid tumor¹⁷⁾などと、命名法に混乱がある。腫瘍形成に関しても Allison¹⁸⁾らによる実質および支持結合組織の両方に分化し得る未分化な胚細胞から生ずるという意見もある

が、Alexander¹⁹⁾も述べているように、この腫瘍の発生に関して基本的には肝細胞癌の発生よりも胚芽腫の発生になぞえられるものであると考える意見が強い。いずれにせよ現時点において本腫瘍の発生については推測の域をでず、今後の解明に待つほかはないと思われる。

結 語

きわめて稀な肝原発悪性混合腫瘍の1成人例を報告し、諸家の報告例と比較して2, 3の考察を加えた。

ご校閲を頂いた本学篠島四郎教授、土山秀夫教授に感謝する。また専門的立場からの助言を頂いた久留米大学谷川久一助教授に厚くお礼申し上げる。

文 献 1) Miman, D. H., & Grayzel, D. M.: *Am. J. Dis. Child.* **81**: 408-420, 1951. 2) Walter, M.: *Arch. Klin. Chir.* **53**: 1, 1896. 3) Brammell, B.: *Lancet* **1**: 170, 1896. 4) Marx, H.: *Beitr. Path. Anat.* **36**: 585, 1904. 5) Domonoco, H. & Marle, P.: *Arch. Med. Exp. Anat. Path.* **21**: 136, 1909.

6) Saltykow, S.: *Cor-Bl. f. Schweiz. Aerzte.* **44**: 385, 1914. 7) Kelemen, A.: *Frankfurt. Z. Path.* **33**: 423, 1926. 8) Nissel, W.: *Virch. Arch. (Path. Anat.)* **269**: 446, 1928. 9) Mittasch, G.: *Zbl. Allg. Path.* **33**: 67, 1922-1923. 10) Imai, T.: *Trans. Soc. Pathol. Jap.* **24**: 578, 1934.

11) Barnett, W. H.: Erickson, E. E. & Halpert, B.: *Cancer* **11**: 306-309, 1958. 12) Alexander M. K.: *J. Path. Bact.* **82**: 217-219, 1961. 13) Ojima, A., et al: *Acta Path. Jap.* **14**: 95-102, 1964. 14) Kerr, J. F. R.: *J. Path. Bact.* **92**: 238-240, 1966. 15) Blanding, J. D.: *Arch. Pathol.* **86**: 108-110, 1968.

16) 高相豊太郎ほか: 日内会誌 **59**(9): 1019-1020, 1970. 17) Edmondson, H. A.: *Atlas of tumor pathology, Armed forces institute of Pathology, Section VIII-Fascecle* **25**: 152-158, 1958. 18) Allison, R. M., & Willis, R. A.: *J. Path. Bact.* **72**: 155-159, 1956. 19) Alexander M. K.: *J. Path. Bact.* **82**: 217-219, 1961.

* * * * *