<症例報告>

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

山中 秀高 末永 昌宏 国場 良和
草川 雅之 初野 剛*

要 旨：症例は38歳，男性で，B型肝炎のキャリアーであった。現病歴では母親からの生体腎移植後，移植腎梗塞となり，血液透析を再開されている。今回，入院時検査成績でHBsAg，HBcAb陽性とAFPの高値を認めた。CEA，CA19-9は正常であった。超音波及びCT検査で肝S5とS6に約4cm及び6cm大の腫瘤を認め，血管造影でS5はhypovascular tumor，S6はtumor stainを示した。肝細胞癌と診断し下区域切除術を施行。S5は中心出血壊死を伴う索状型高分化型肝細胞癌で，S6は肝細胞癌と胆管細胞癌の混在するmixed typeの混合型肝癌であった。混合型肝癌は原発性肝癌の約1%でAllenらは重複癌，combined type，mixed typeの3型に分類している。本例はmixed typeで肝細胞癌との重複は我々の検索範囲で報告例がなく稀であった。また，発生機転ではbipotential intermediate cellの癌化が組織学的に示唆された。

索引用語： 混合型肝癌 mixed type 肝細胞癌

はじめに

混合型肝癌は肝内に肝細胞癌と胆管細胞癌が共存する腫瘍で原発性肝癌の約1～3%と稀である。今回我々は慢性腎不全のため血液透析(以下HD)中の患者に発生した混合型肝癌と肝細胞癌を重複した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：38歳，男性。

主訴：肝腫瘤の精査，治療。

家族歴：患者本人，両親，兄，姉，弟がB型肝炎ウイルスのキャリアーであった。

既往歴：10年前より慢性腎不全にてHDに導入され，9年前に母親から生体腎移植術を受けたが2年前に移植腎梗塞にて再び血液透析を再開されている。

現病歴：移植腎梗塞再発により近医入院し，精査にて肝腫瘤を指摘され当院紹介入院した。

入院時現症：眼球及び眼瞼結膜に黄疸及び貧血色無く，胸部に特記すべき所見はなく，腹部も平坦，軟で肝，脾腫はなく，腫瘤も触知しなかった。入院時検査成績ではHBsAg及びHBcAbが陽性であったが，トランスアミナーゼやビリルビンの上昇は認めず，凝固機能も正常であった。しかしAFP 2,780ng/mlと高値

を認めた。CEA，CA19-9は正常値であった。ICG 負荷試験ではR15 5.1%，K値0.289/minと正常であった。超音波検査では肝S5に直径約4cm大の辺縁不整，内部heterogenousなhypoechoic massを，S6に直径約6cm大の辺縁不整なhypoechoicとisoechoic regionが混在するmassを認めた(図1)。単純CTでも超音波検査と同様の部位にlow density massを認め，造影CTでは肝S5は周囲が造影されるhomogenous low density massで，S6は辺縁不整なheterogenousに造影されるisodensity massであった(図2)。血管造影では肝S5にA5のencasementを伴う比較的vascularityの少ないtumorとS6にA6よりfeedingされるtumor stainを認めた(図3)。以上より肝S5とS6の肝細胞癌でS5は中心壊死を来したものと診断し肝下区域にあたるS5，S6の切除術を施行した。

摘出標本ではS5の腫瘍は辺縁比較的明瞭で中心部は出血壊死を来しており，周囲に一部，軟らかい腫瘍性病変を認めた。S6の腫瘍は辺縁不明瞭で浸潤性に発育しており，白色で硬い部分と赤褐色で軟らかい部分とがモザイク状に混在していた(図4)。

組織所見では肝S5の腫瘍は中心部は出血壊死に陥っていたが，周囲に索状型の高分化型肝細胞癌を認

Hidetaka YAMANAKA, Masahiro SUENAGA, Yoshikazu KOKUBA, Masayuki KUSAGAWA and Tsuyoshi HATSUNO*

*名古屋記念病院外科

<受付日1996年12月19日>

めた。S6の腫瘍は索状型の高分化型から clear cell type の低分化型までの各分化度を示す肝細胞癌と管状腺管形成を示す中分化型腺癌よりなり、clear cell type の部分で両者の境界部に移行像を認めた(図5)。この腺癌部はサイトケラチン No. 19 及びムチカルミン染色にて陽性像を示すことから、肝細胞由来ではなく粘液産生腺管上皮由来であり、胆管細胞癌であることが証明され混合型肝癌と確診された(図6)。尚、S5の肝細胞癌ではサイトケラチン No. 19 及びムチカルミン染色は陰性であった。AFP 染色では、S5の肝細胞癌は強陽性を示したが、S6の混合型肝癌は高分化型肝細胞癌部にて弱陽性を示すのみであった(図7)。S6の混合型肝癌は、図8に示すように肝細胞癌と胆管細胞癌がモザイク状に分布しており、mixed type であった。

考 案

混合型肝癌は原発性肝癌のうち約1～3%と稀な腫瘍で¹⁻⁶⁾、Allen ら⁷⁾は肝の他部位に別々に独立して発生する double cancer と1つの腫瘍内で肝細胞癌と胆管細胞癌の部分が境界明瞭に存在する combined type、1つの腫瘍内で肝細胞癌と胆管細胞癌が境界不明瞭に密接に組み合わさって混在し同一部位から発生する mixed type の3型に分類している。この内の mixed type の場合、術前診断は非常に困難で腫瘍マーカーである CEA の上昇や、超音波及びCT 検査にて cystic region の存在や、血管造影上、tumor stain が淡いことや分葉状陰影欠損が認められることが診断の助けとなることが報告されているが⁸⁻¹²⁾特徴的所見はない。確定診断はほとんどが組織所見によるものである。

腫瘍の発生機転では、肝細胞癌と胆管細胞癌の同時発生による重複癌であるという説や、肝細胞癌からの transformation によるもの、bipotent cell からの発生によるものなどの諸説がある^{4-5,13-16)}。本症例は Allen らの分類による mixed type の混合型肝癌で、これが肝細胞癌との重複癌であり、我々の検索し得た限りでは今までにこの様な症例の報告はなく、極めて稀なものと思われた。また本症例における混合型肝癌の

図1 腹部超音波検査：肝 S5に直径約4cm 大の辺縁不整、内部 heterogenous な hypoechoic mass を(上段及び中段)、肝 S6に直径約6cm 大の辺縁不整な hypoechoic と isoechoic region が混在する mass を認めた(中段及び下段)。

図2 造影CT：肝S5に ring enhancement を示す homogenous low density mass を（左右上段），S6に heterogenous enhancement を示す iso density mass を認めた（左右下段）。

図3 腹部血管撮影：肝S5に A5の encasement を伴う hypovascular tumor を，S6に A6を栄養血管とする tumor stain を認めた。

術前診断として超音波やCT検査では通常の肝細胞癌と異なり内部の不均一性が強かったが明らかな cystic region は認められず血管造影上も tumor stain として描出されたため術前画像診断上考慮し得なかったし、腫瘍マーカーも重複して発生した肝細胞癌を主体としていたと思われる AFP 値の上昇であったため術前には診断できなかった。

本症例における発生機転については組織所見にて両者の移行像があり独立して発生した double cancer ではなく、肝細胞癌からの transformation か bipotential cell からの発生が考えられるが、transformation の場合は抗癌剤などによる化学療法を誘因とされるものがほとんどで^{16,17)}本症例では術前の治療歴のないことや、組織学的には肝細胞癌の部分は高分化から未分化にまで及ぶ多彩な像があることや、胆管癌の部分では腫瘍細胞の origin をサイトケラチンの subtype にて検討し肝細胞ではなく、胆管細胞にのみ存在するサイトケラチン No. 19染色が陽性で、しかも

図4 摘出標本：肝 S5に辺縁比較的明瞭で中心性出血壊死を来した，軟らかい腫瘍を（右側），S6に辺縁不明瞭で，浸潤性に発育する，白色の硬い部分と赤褐色の軟らかい部分がモザイク状に混在する腫瘍を認めた（左側）。

図5 組織学的所見（HE 染色）：肝 S5の腫瘍は中心性出血壊死を伴う索状型高分化型肝細胞癌であった（左上段）。S6の腫瘍は索状型の高分化型から clear cell type の低分化型までの各分化度を示す肝細胞癌と中分化型管状腺癌が混在していた（右上段）。clear cell type の低分化型肝細胞癌と中分化型管状腺癌の境界部で移行像を認めた（左右下段）。

図6 サイトケラチン No. 19染色 (上段) 及びムチカルミン染色 (下段) : 肝 S6の腫瘍中の中分化型管状腺癌部のみが陽性であった。

ムチカルミン染色にて粘液産生能を有する分化傾向を示す中分化型腺癌であることから bipotential intermediate cell の存在とその癌化を示唆するとも思われる貴重な症例と思われた。

結 語

Mixed type の混合型肝癌と肝細胞癌との重複癌は今までに報告がなく非常に稀と思われ、また混合型肝癌の部は組織学的に bipotential intermediate cell の存在を示唆する症例と考えられたためここに報告した。

文 献

- 1) 根本明喜, 加藤弘幸 : 混合型肝癌, 肝, 胆, 脾の外科一疾患編一, 水本龍二, 第一版, 医学図書出版, 東京, 1994, p54-55
- 2) 日本肝癌研究会 : 原発性肝癌に関する追跡調査—第10報—, 肝臓 34 : 805-813, 1993
- 3) The Liver Cancer Study Group of Japan : Primary liver cancer in Japan. Cancer 54 : 1747-1755, 1984

図7 AFP 染色 : 肝 S5の肝細胞癌は強陽性を示した (上段)。S6の混合型肝癌は高分化型肝細胞癌部で弱陽性を示すのみであった (下段)。

■ Hepatocellular carcinoma
□ Cholangiocellular carcinoma

図8 肝 S6の混合型肝癌は肝細胞癌部と胆管細胞癌部がモザイク状に混在する mixed type であった。

- 4) 竹内一浩, 西野裕二, 大平雅一, 他: 混合型肝癌の2切除例. 日消外会誌 28: 1843—1847, 1995
 - 5) 植草利公, 松本俊治, 福田芳郎: 肝細胞癌, 胆管細胞癌の混合型. 病理と臨床 6: 284—289, 1988
 - 6) 中原俊尚: 混合型肝癌の臨床病理的研究. 肝臓 27: 1434—1438, 1986
 - 7) Allen RA, Lisa JR: Combined liver cell and bile duct carcinoma. Am J Pathol 25: 647—655, 1949
 - 8) 広瀬仁一, 松井 修, 高島 力: 混合型肝癌の画像診断. 画像診断 8: 88—92, 1988
 - 9) 藤岡宗宏, 畚野孝治, 神川 仁, 他: 混合型肝癌の1手術例. 外科治療 71: 117—119, 1994
 - 10) 長川達哉, 小井戸一光, 佐藤隆啓, 他: 混合型肝細胞癌の1例—特異な画像所見と病理学的検討を中心に—. 腹部画像診断 14: 677—684, 1994
 - 11) Yoshikawa J, Matsui O, Kadoya M, et al: Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses: CT-pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 16: 206—211, 1992
 - 12) 安田是和, 落合聖二, 中田雅敏, 他: 原発性肝癌混合型の超音波像の検討. 日超医論文集 60: 367—368, 1992
 - 13) 杉原茂孝, 神代正道: 混合型肝癌(肝細胞癌+胆管細胞癌)の病理形態的特徴. 最新医学 42: 1722—1726, 1987
 - 14) 村田哲也, 渡辺省三, 三浦 悟, 他: 混合型肝細胞癌・胆管細胞癌の1剖検例. 肝臓 79: 1649—1653, 1988
 - 15) Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer 7: 462—503, 1954
 - 16) 杉原茂孝, 中原俊尚, 丸岩昌文, 他: 肝細胞癌, 細胆管細胞癌からなる Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma の1剖検例. 癌の臨床 33: 205—210, 1987
 - 17) 谷口正彦, 吉川 澄, 橋本 創, 他: 肝切除後, PEIT 後に腺癌の増殖を認めた2剖検例. 肝臓 35: 623—627, 1994
-