<症例報告>

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma の 1 切除例

眞方紳一郎 北原 賢二 渡辺 恵子* 宮崎 耕治

要 旨：Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC) の 1 切除例を経験したので報告した。症例は16歳の日本人男性。某病院で focal nodular hyperplasia (FNH) の診断にて約 2 年間経過観察されていたが、腫瘍の増大傾向を認めたため、当院紹介となった。腫瘍は中心性瘢痕を有し、腹部 CT 検査における同部位の造影増強効果と血管造影における spoke-wheel appearance 様の所見という FNH と類似した画像所見を呈した。拡大肝左葉切除を施行し、切除標本では腫瘍中心部に星芒状瘢痕を認めた。組織学的には、好酸性の胞体を有する大きな多角形の腫瘍細胞と層状構造を形成する膠原線維が介在しており、FLC と診断された。術前画像検査では、中心瘢痕部の造影パターンとシンチ所見が FNH との鑑別点であった。

索引用語： fibrolamellar carcinoma focal nodular hyperplasia 中心性瘢痕

緒 言

肝細胞癌の特殊型として、予後が比較的良好な特異な病理組織像を呈する fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC) がある。欧米においてその報告が散見されるものの、本邦では未だ10数例の報告がみられるのみである。今回我々は FNH と画像上類似所見を呈した FLC の 1 切除例を経験したので報告する。

症 例

患者：16歳、男性。

現病歴：平成10年9月嘔気が出現し、近医を受診した。肝機能障害を指摘され、腹部エコーにて肝腫瘍を認めたため某病院に紹介された。FNH (8.5×7.5 cm) の診断を受け経過観察されていたが、平成12年7月増大傾向を認めたため、平成12年8月17日当院紹介受診となった。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：祖父；肝細胞癌。

入院時身体所見：意識清明。血圧 120/78 mmHg, 脈拍 64/分、整。貧血・黄疸なし。表在リンパ節腫脹なし。胸部；異常なし。腹部；右季肋部に肝を 2 横指触知する。

入院時血液検査所見：血算に異常なく、血液生化学でも異常を認めない。腫瘍マーカーでは、 α -fetoprotein (AFP) が 32 ng/ml, PIVKA-II が 131 mAU/ml, と上昇を認めた。HBs 抗原, HCV 抗体ともに陰性であった (表 1)。

腹部超音波検査所見 (図 1)：肝 S 4, 8 に計測不能な大きな腫瘍を認めた。内部は低エコーで中心部には索状の高エコーを呈する構造物 (⇒) を認め、中心性瘢痕の存在が示唆された。

腹部 CT 検査所見：肝左葉内側区、右葉前区を中心に径 14×9 cm の巨大な腫瘍を認め、一部左葉外側区に及ぶ腫瘍は分葉状で被膜ははっきりせず、単純 CT では低吸収像を呈し、造影で早期から不均一な造影効果を認めた (図 2)。中心部は造影早期では増強効果に乏しいが、晩期相で徐々に増強される索状構造を有し、線維性瘢痕が示唆された。腫瘍は頭側では左肝静脈と一部接するものの、明らかな狭小化はなく浸潤を示唆する所見も認めなかった。右肝静脈への浸潤は認めないが、中肝静脈は腫瘍に巻き込まれており同定困難であった。門脈は左葉枝のみ同定困難で門脈浸潤が疑われた。

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma-a case report

Shinichiro MAGATA, Kenji KITAHARA, Keiko WATANABE*, Kohji MIYAZAKI

Department of Surgery and *Department of pathology, Saga Medical School

佐賀医科大学一般・消化器外科

*同 病理学

<受付日2001年1月22日>

表 1 入院時検査所見

Hematological data	
WBC	8,000/ μ l
RBC	475 $\times 10^4$ / μ l
Plt	40.6 $\times 10^4$ / μ l
Blood chemistry	
TP	7.4 g/dl
Alb	3.9 g/dl
T.bil	0.6 mg/dl
D.bil	0.1 mg/dl
AST	29 IU/l
ALT	6 IU/l
LDH	122 IU/l
ChE	153 IU/l
ICG R ₁₅	2.6%
PT(%)	74.1%
APTT(%)	73.1%
CRP	4.32 mg/dl
Serological examination	
HBs-Ag(-)	HCV-Ab(-)
Tumor marker	
PIVKA-II	131 mAU/ml
AFP	32 ng/ml
CEA	0.1 ng/ml
CA19-9	18 U/ml
Others	
Ca	9.4 mg/dl
Vitamin B ₁₂	740 pg/ml

図 1 腹部超音波検査：巨大な肝腫瘍を認め、内部は低エコー、中心部に索状の高エコーを認めた(⇒)。

図 2 腹部 CT 検査：肝左葉内側区、右葉前区を中心に径 14×9 cm の巨大な腫瘍を認め、中心性瘢痕を有する。

腹部 MRI 検査所見(図 3)：肝左葉内側区域から右葉前区に径 14×9 cm の巨大な多結節状の腫瘍が存在し、中心に星芒状瘢痕を有し周辺部に向かう放射状の隔壁構造を認めた。腫瘍は T1 で低信号、T2 で高信号を呈し、造影後は早期より濃染し一部は漸減性に wash out されたが、中心性瘢痕部は後期相にて徐々に造影効果が増強された。

腹部血管造影所見：総肝動脈造影で、腫瘍は右・中肝動脈より栄養され、腫瘍の中心部より星芒状に造影されており、いわゆる spoke-wheel appearance 様の所見を呈していた(図 4)。また、静脈相で腫瘍による門脈左枝の圧排が疑われた。

下大静脈造影所見(図 5)：肝部下大静脈は腫瘍により圧排狭小化しており、短肝静脈と中肝静脈を介する

側副路を形成していた。

肝アシアロシンチ所見(図 6a)：肝全体の形状には異常を認めないが、腫瘍に一致して集積欠損を認める。

肝フチン酸シンチ所見(図 6b)：腫瘍域は完全な欠損像として描出された。

以上の画像所見をまとめると、肝アシアロシンチ、フチン酸シンチでは集積像を呈する典型的な FNII の所見と異なるものの、CT や血管造影からは FNH と類似した所見を呈した。通常、FNH であれば経過観察で良いが、腫瘍が増大傾向にあることおよび脈管浸潤が疑われたことから、悪性の腫瘍性病変、特に fibrolamellar type の肝細胞癌も否定できないため、平成 12 年 9 月 4 日手術を施行した。

図3 腹部MRI検査。a：T1強調像。腫瘍は正常肝組織と比較し不均一な低信号を呈した。b：T2強調像。腫瘍は正常肝組織と比較し不均一な高信号を呈した。c：Gd-DTPA造影T1強調像。中心瘢痕部は徐々に造影された。

手術所見：腫瘍は肝内側区域，前区域を中心に存在し，外側区域への浸潤を認めた。腫瘍は一部肝表面に露出し，横隔膜と癒着していたが剥離は容易であった。術前検査で下大静脈への浸潤も示唆されたため，完全肝血行遮断の準備をした後，拡大肝左葉切除を施行したが，下大静脈および右肝静脈への浸潤は認めなかった。

図4 血管造影：動脈相。腫瘍血管の増生といわれる spoke wheel appearance 様の所見を認めた(⇒)。

図5 下大静脈造影：IVCは腫瘍によって圧排，狭小化している(⇒)。

病理組織所見：切除標本では12.5×8.5×10 cmの境界明瞭の淡緑色ないし一部黄白色の腫瘍で，内部に瘢痕様の線維帯を認めた(図7)。被膜形成は不完全であった。腫瘍部では好酸性の広い細胞質を有する多角形の異型細胞が索状ないしシート状に増殖していた。腫瘍細胞はクロマチンに富む大型の核と好酸性核小体を有していた。脂肪化や胆汁産生像が散見された。腫瘍細胞間に層状の線維化がみられた(図8)。瘢痕部は硝子化した膠原線維よりなり少数の腫瘍細胞が巣状に残存していた。血管の増生はなかった。以上の所見より FLC と診断された。被膜浸潤を一部で認めた。脈管侵襲や肝内転移はなかった。原発性肝癌取り扱い規約(第4版)¹⁾に，単結節型，eg，fc(+)，fc-inf(+)，sf(+)，sl，n(-)，vp0，vv0，b0，im0，tw(+)，z1であった。

術後経過は良好で，術後2週間で退院となった。

図6 肝アシアロシンチ。a：腫瘍に一致して集積欠損を呈した。b：肝プテン酸シンチ：腫瘍域は完全な欠損を示した。

考 察

今回、我々は FNH と類似した画像所見を呈した FLC の 1 例を経験した。

FLC は特徴的な病理組織像を有し、通常とは異なった臨床像を示す肝細胞癌の 1 亜型である。1956 年に Edmondson により子供の肝腫瘍の総説の中に記載され²⁾、1976 年 Peters³⁾ が、1980 年には同グループの Craig⁴⁾ が 23 症例の臨床・病理学的特徴をまとめ、珍しい線維化を示す肝細胞癌の一群として eosinophilic hepatocellular carcinoma with lamellar fibrosis をとりあげた。その腫瘍細胞は成熟肝細胞に類似し、胞体が豊かで濃い好酸性顆粒状を呈し、形状は多角形で索状から小蜂状に敷石状配列し、間質として多量の層状線維を有するとされている。好発年齢は若年者であり、30 歳代にピークを持ち、多くは単発性だが症状の発現に乏しく、Budd-Chiari syndrome⁵⁾あるいは経口避妊薬との関連にて発見された報告例⁶⁾がある。通常、ウイルス感染やアルコール多飲者が殆ど認められないこと、家族歴に肝疾患のある場合が極めて少ないことなどから肝硬変の合併がなく、非癌部組織が正常であることが多いため切除可能な症例が多く、切除

図7 摘出標本：断面には肉眼的に明らかな線維性瘢痕を認めた。

図8 病理組織像：層状構造を示す豊富な線維性結合組織と、好酸性の広い細胞質を有する多角形の腫瘍細胞が索状ないしシート状に配列している。

症例の予後は通常の肝細胞癌に比べ良好とされている⁷⁾。

また、一般の肝細胞癌と異なり、血清 AFP 値の上昇を示すものは 10-15% 程度といわれる。Paradians⁸⁾ は血清中の不飽和ビタミン B₁₂ 結合能 (unsaturated vitamin B₁₂ binding capacity) が腫瘍マーカーとして有用であることを指摘している。そのほか、血清中の CEA⁹⁾、neurotensin¹⁰⁾、 α_1 -antitrypsin¹¹⁻¹²⁾ などが高値を示した症例も報告されている。我々の症例では AFP、PIVKA-II の軽度の上昇を認めたものの、CEA、ビタミン B₁₂ の上昇は認めなかった。

本疾患と鑑別すべき疾患として FNH が挙げられる。FNH は、若年者の正常肝に発生し、時に中心性瘢痕を有し、腫瘍血管に富む、などの点で FLC と類似している。画像診断上の特徴として、血管造影における車軸様腫瘍血管、造影 CT 早期において中心に星芒状の低吸収域を認めることが報告されている¹³⁾。

MRIではT1, T2強調像で等信号を呈し, 中心瘢痕部は, 胆管, 血管が豊富なためT2強調像で高信号を呈し, FLCに比し造影効果が強いと言われている^{9,14,15)}. これに対し, FLCは, 殆どが単純CTにて低吸収域として描出され, 造影CTにて急速に濃染され, 症例によって中心性瘢痕, 被膜形成, 腫瘍の石灰化を認める¹⁶⁾. MRIにおいては, 約60%の症例にT1強調像で不均一な低信号, T2強調像で不均一な高信号を呈し, 不均一な造影効果を示す. 中心瘢痕部は血管が乏しいために膠原線維を反映してT1, T2強調像ともに低信号を示し, 造影効果に乏しいことがFLCの特徴と報告されている^{14,15)}. 両者の鑑別にMRIの有用性が報告されているが, 上記特徴を備えていない場合もあり, 今後の検討が必要である. 近年は, 中心瘢痕部の造影効果が重要と考えられている¹⁷⁾. 中心瘢痕部の脈管成分の差が画像所見に反映されており, 従って造影CT, 造影MRIでの中心瘢痕部の造影効果の差が鑑別に役立つと報告されている^{15,17)}. 本症例においては, 中心瘢痕部の造影効果が認められ, 血管造影においては車軸様腫瘍血管を認めるなどFNHと非常に類似していた. しかし, 造影効果が晩期に認められたことを考慮すると, FNHとしては典型的ではなく, 本症例のような場合には, シンチグラムが有用と考えられる. FNHではアシアロ, フチン酸, 錫コロイドシンチにて集積像を示し, ガリウムシンチでは異常を認めない. それに対し, FLCは基本的に肝細胞癌の亜型であるため, アシアロ, フチン酸, 錫コロイドシンチで欠損像, ガリウムシンチで集積像を呈する¹⁸⁾. 本症例では, アシアロ・フチン酸シンチにて欠損像を呈し, FLCを示唆する所見であった. しかし, CTおよび血管造影にてFNHの可能性を拭いきれなかったため, 診断確定するには, ガリウムシンチを追加するべきであったと反省させられた.

FLCの切除標本の肉眼像は線維性成分が多く, 本症例のように中心性瘢痕を認めることもあり, FNHとしばしば類似している. 瘢痕化の形成機序については, 線維化の程度が部位によって異なっていることや瘢痕部に異型細胞が残存していることを考えると, 腫瘍の中心部で線維化が, 次第に高度になり硝子化し瘢痕様の形態を呈した可能性が推察される. 病理組織学的には他の肝細胞癌よりも腫瘍細胞は大きく, 多角形で細胞質は強い好酸性を示し, 胞体内に好酸性の球状硝子体, pale body を認めるのが特徴的で, 肝細胞癌

のscirrhous typeやsclerosing hepatocellular carcinomaとの鑑別は比較的容易とされている¹⁹⁾. しかし, 腫瘍細胞がoncocyteと酷似していること¹⁰⁾やFNHの組織像と類似していることを報告している文献²⁰⁾, また, FLCはFNHからの悪性化であるという報告²¹⁾もありFNHとの関連性は未だに検討課題である.

我々の症例は拡大肝左葉切除(S2, 3, 4, 8)にて切除し得たが, 一般にFLCは通常の肝細胞癌と比較すると切除可能な場合が多く⁴⁾, 欧米では肝移植が施行されることもある²²⁾. 切除後の予後も比較的良好で手術後再発も少ない²²⁾. FLC症例の多くが肝硬変を合併していないことが切除率の高さや予後に大きく影響しているものと考えられる. しかし, 腫瘍塞栓が右房内にまで達しBudd-Chiari syndromeを呈していた報告⁵⁾もみられることより, FNHとの鑑別が困難な場合や増大傾向を示したり, FLCを少しでも疑う所見があれば積極的に手術を選択すべきである.

ま と め

今回, われわれは非常に稀なFLCの1例を経験した. FNHとして経過観察されている症例でも, 増大傾向などmalignant potentialを示す場合には, 積極的な手術療法を選択すべきである.

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4版). 金原出版, 2000
- 2) Edmondson HA: Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *Am J Dis Child* 91: 168, 1956
- 3) Peters RL: Pathology of hepatocellular carcinoma. In *Hepatocellular Carcinoma* (Edited by Okuda K, Peters RL). John Wiley & Sons New York, p107, 1976
- 4) Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, et al: Fibrolamellar carcinoma of the liver: A tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 46: 372-379, 1980
- 5) Lamberts R, Nitsche R, E. de Vivie R, et al: Budd-Chiari Syndrome as the primary manifestation of a fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Digestion* 53: 200-209, 1992
- 6) Farhi DC, Shikes RH and Silverberg SG:

- Ultrastructure of fibrolamellar oncocytic hepatoma. *Cancer* 50 : 702-709, 1982
- 7) Berman MA, Burnham JA and Sheahan DG : Fibrolamellar carcinoma of the liver : An immunohistochemical study of nineteen cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 19 : 784-794, 1988
- 8) Paradinas FJ, Melia WM, Wilkinson ML, et al : High serum vitamin B₁₂ binding capacity as a marker of the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 285 : 840-842, 1982
- 9) Teitelbaum DH, Tuttle S, Carey LC, et al : Fibrolamellar carcinoma of the liver. Review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. *Ann Surg* 202 : 36-41, 1985
- 10) Collir NA, Weinbren K, Bloom SR, et al : Neurotensin secretion by fibrolamellar carcinoma of the liver. *Lancet* i : 538-540, 1984
- 11) Slavutin LJ and Diamond N : Case report. Hepatocellular carcinoma with lamellar fibrosis : An important histological variant. *Pathology* 13 : 775-781, 1981
- 12) Vecchio FM, Fabiano A, Ghirlanda G, et al : Fibrolamellar carcinoma of the liver : The malignant counterpart of focal nodular hyperplasia with oncocytic change. *Am J Clin Pathol* 81 : 521-526, 1984
- 13) Takayasu K : Imaging in liver disease - Diagnosis of small liver cancer. Bunkodo, Tokyo : 84-85, 1991
- 14) Mattison GR, Glazer GW, Quint LE, et al : MR imaging of hepatic focal nodular hyperplasia : Characterization and distinction from primary malignant hepatic tumors. *AJR* 148 : 711-715, 1987
- 15) 広川雅之, 竜 崇正, 渡辺一男, 他 : 肝の Fibrolamellar Carcinoma の 1 切除例. 肝臓 34 : 29-35, 1993
- 16) Soyer P, Roche A, Levesque M, et al : CT of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 15 : 533-538, 1991
- 17) 山崎裕哉, 甲田英一, 金井歳雄, 他 : Fibrolamellar hepatocellular carcinoma の 1 例. *Jpn J Clin Radio* 43 : 523-526, 1998
- 18) 別府 透, 久保田竜生, 片渕 茂, 他 : Fibrolamellar carcinoma の 1 切除例 - 術前画像診断を中心に -. 肝臓 36 : 601-607, 1995
- 19) 青山 弘, 森 亘 : Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. 病理と臨床 4 : 864-868, 1986
- 20) Saul SH, Teitelbaum DS, Gansler TS, et al : The fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. Its association with focal nodular hyperplasia. *Cancer* 60 : 3049-3055, 1987
- 21) Berman MM, Libbey NP and Foster JH : Hepatocellular carcinoma Polygonal cell type with fibrous stroma-An atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer* 46 : 1448-1455, 1980
- 22) Starzl TE : Role of liver transplantation in cancer therapy : In *Manual of Changing Concepts in Cancer Surgery*, Post Graduate Course. 71st Annual Clinical Congress, American College of Surgeon, October, 1985, Chicago
-