<症例報告>

化学療法後に急速に進展し、腹腔内破裂を来した
若年性混合型肝癌の1例鷹取 元 山下 竜也 加賀谷尚史
辻 宏和 水腰英四郎 鍛冶 恭介
中本 安成 本多 政夫 金子 周一

要 旨：症例は38歳男性。以前よりHBs抗原、HCV抗体陽性肝硬変と診断されていた。1999年3月に他院にて肝細胞癌と診断され、経皮的エタノール注入療法を施行された。2000年6月、肝右葉に新たに腫瘍の出現を認め当科紹介入院。各種画像診断所見およびAFP、PIVKA-IIの上昇より肝細胞癌と診断した。肺転移、門脈腫瘍塞栓を認めたためシスプラチン単剤による肝動注化学療法を施行した。腫瘍縮小率60%で効果判定PRであった。2001年1月、腫瘍増大を認め再び化学療法を施行したが無効であった。腫瘍マーカーではAFP、PIVKA-IIに変化はないもののCA19-9が上昇していた。5月、肝癌の腹腔内破裂を機に死亡した。剖検所見では腫瘍は12×8 cm大で、単一の腫瘍内に腺癌、肝細胞癌が存在する混合型肝癌であった。化学療法後に腫瘍の性状が変化し、混合型肝癌として急速に増大し腹腔内破裂を起こしたと考えられた。

索引用語： 混合型肝癌 腹腔内破裂 肝動注化学療法

緒 言

原発性肝癌のうち、混合型肝癌は稀な疾患であり、その発現や予後など不明な点が多い。今回肝硬変合併進行肝癌に対し化学療法を施行し、一旦縮小を認めたがその後再発し腹腔内破裂にて死亡。剖検にて混合型肝癌と診断された1例を経験したので報告する。

症 例

患者：38歳、男性。

主訴：右季肋部痛。

既往歴：ヨードアレルギー。

家族歴：母に肝疾患(詳細不明)。

現病歴：1989年他院にて肝生検を行い肝硬変と診断された。1999年3月肝細胞癌と診断され経皮的エタノール注入療法を施行された。2000年6月より右

季肋部痛が出現し、他院を受診。各種画像検査にて肝右葉に腫瘍を認め、6月23日当科紹介入院となった。

入院時検査成績(表1)：貧血と血小板減少、凝固能の低下を認めた。ウイルスマーカーはHBs抗原、HCV抗体がともに陽性であったが、HCV-RNAは定性で感度以下、RIBA-IIIではC22P抗体のみ陽性とHCVは既感染パターンであり、肝硬変、肝細胞癌の主たる成因はHBV感染と考えられた。腫瘍マーカーはAFP 15,871 ng/dl、PIVKA-II 28,804 mAU/mlと著しく上昇し、CA19-9 105 U/mlと軽度高値を示した。CEAは正常であった。

腹部超音波検査(図1)：肝右葉を占める約10 cm径の境界不明瞭でモザイクパターンを呈する腫瘤を認めた。また肝内門脈から門脈本幹にかけて腫瘍塞栓を認

A case of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma in young man ; rapidly progressed and spontaneously ruptured after chemotherapy

Hajime TAKATORI, Tatsuya YAMASHITA, Takashi KAGAYA, Hirokazu TSUJI, Eishiro MIZUKOSHI, Kyousuke KAJI, Yasunari NAKAMOTO, Masao HONDA and Shuichi KANEKO

Department of Gastroenterology, Kanazawa University School of Medicine

金沢大学消化器内科

<受付日 2002年12月9日>

表 1 入院時血液検査所見

WBC	5,500/ μ l	AST	80 IU/l
Hb	12.6 g/dl	ALT	44 IU/l
Ht	38.1%	T-cho	144 mg/dl
Plts	14.4×10^4 / μ l	AFP	15,871 ng/ml
HpT	46%	PIVKA-II	28,804 mAU/ml
PT	52%	CEA	<2.0 ng/ml
BUN	11 mg/dl	CA 19-9	105 U/ml
Cr	0.81 mg/dl	HBs-Ag	(+)
Na	141 mEq/l	HBs-Ab	(+)
K	4.1 mEq/l	HBeAg	(-)
Cl	102 mEq/l	HBe-Ab	(+)
T-Bil	0.6 mg/dl	HBV-DNA	<3.7 LGE
ALP	305 IU/l	HCV-Ab	(+)
γ -GTP	88 IU/l	HCV-RNA	(-)

図 1 腹部超音波検査：A；肝右葉に径 10 cm の境界不明瞭，内部エコー不均一な腫瘍を認める。B；門脈本幹内に腫瘍塞栓を認める。

めた。

胸腹部 CT(図 2)：単純 CT では肝右葉および左右肝管から門脈本幹に不均一な低吸収域を認めた。また両側肺野に最大 2 cm 径の高吸収域を呈する結節を多数認めた。

腹部 MRI(図 3)：肝右葉および左右肝管から門脈本幹が T1 強調像で低吸収域，T2 強調像で高吸収域を呈した。Dynamic MRI では腫瘍辺縁が濃染し，門脈塞栓に伴う血流支配の変化と考えられた。中心は早期相から晩期相にかけて背景肝と比して乏血性であり，低分化型肝細胞癌と考えられた。

経過：ヨードアレルギーのため血管造影検査は施行できなかったが，総合画像所見および背景にウイルス

性肝硬変があること，AFP，PIVKA-II が上昇していることおよび門脈腫瘍塞栓を伴うことから，多発肺転移を伴う進行肝細胞癌と診断し，治療方針として肝動注化学療法を選択した。CO₂ 血管造影下に固有肝動脈ヘカテーテルを留置し，7 月 11 日よりシスプラチン 75 mg/m²/day(day 1, 15)による肝動注化学療法を開始した。第 2 クール終了後の効果判定では，画像検査上腫瘍縮小率 60%，また門脈腫瘍塞栓も Vp 4 から Vp 3 へと改善あり(図 4)，肝癌治療直接効果判定基準¹⁾の PR であった。腫瘍マーカーは AFP 361 ng/ml，PIVKA-II 159 mAU/ml と著減し，患者の希望もあり 11 月 9 日一旦退院となった。

2001 年 1 月腫瘍の増大を認め化学療法の追加目的

に第2回入院となった。腫瘍マーカーはAFP 1,208 ng/dl, PIVKA-II 419 mAU/ml, CA 19-9 232 U/mlといずれも前回退院時より上昇を認めた。腹腔動脈根部の狭窄により動注リザーバーの再挿入が困難であり、また腎機能低下を認めたため1月23日よりシスプラチン 52.5 mg/m²/day(day 1, 15)と減量し、全身化学療法を開始した。2クール施行後の評価では

腫瘍径は増大し、肝内転移が出現、また肺転移巣の増加あり、効果判定はPDであった。AFPは705 ng/dl, PIVKA-IIが67 mAU/mlと再び低下したが、CA 19-9は890 U/mlと上昇していた。次回に多剤併用化学療法を予定し一旦退院となった。

外来にて経過観察中、5月21日より動悸、心窩部痛、腹部膨満感が出現し5月23日外来受診。身体所

図2 入院時CTスキャン：A；腹部CTスキャン(単純)にて肝右葉に径10×7 cmの低吸収域を認めた。B；胸部CTスキャン(肺野条件)では転移巣を認めた。

図3 入院時MRI：A；腫瘍はT1強調像で低吸収域を呈した。B；早期相。C；晚期相では周囲のみenhanceが持続し、内部は背景肝よりも血流が少なく、低分化型肝細胞癌と診断された。D；T2強調像では高吸収を呈した。

図4 肝動注化学療法2クール投与後効果判定：A；単純CT．B；MRI T2強調像ともに腫瘍径の縮小を認めた(縮小率60%)．

図5 A：胆管細胞癌部(H&E 100倍)，内部に粘液を有する大小不同の腺管構造を示し，線維性間質の増生を伴っている．B：肺転移(dPAS 100倍)，腺管構造内にdPAS染色で陽性の粘液を有している．C：肝細胞癌部(H&E 100倍)，索状構造が不明瞭な充実性の増殖を示している．D：混合型肝癌移行部(H&E 100倍)，胆管細胞癌部と肝細胞癌部の境界は不明瞭である．

見上著明な貧血と腹水を認め、腹水穿刺にて血性腹水を認めたため、肝癌の腹腔内破裂と診断し同日入院となった。血液検査成績ではHb 6.5 g/dlの貧血と軽度の肝胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーではAFP、PIVKA-IIはほとんど変化がなく、CA 19-9は3,400 U/mlと著増していた。またCEAは正常であった。胸部腹部CTでは腹水の出現と原発巣、転移巣の増大が認められた。造影剤アレルギーのためCO₂

造影剤下肝動脈塞栓術を施行したが、その後も腹腔内出血は持続し、6月16日永眠された。

剖検所見：肝表面は結節状で肝重量は1,580 g、背景肝は乙型肝炎硬変であった。肝右葉に12×8 cm大の境界不明瞭な腫瘍を認め、右横隔膜へ直接浸潤していた。割面は出血を伴う黄色調であり、大部分は壊死に陥っていた。辺縁には線維性間質の増生を伴う大小不同の腺管構造を示す部位があり(図5 A)、肺転移巣も

図6 免疫染色：肝細胞癌部(HCC)ではAFP抗体が陽性、胆管細胞癌部(CCC)ではCA 19-9抗体およびサイトケラチン19(CK 19)抗体が陽性、肺転移巣ではいずれも陽性であった。

同様の所見であった。腺管構造は内部に粘液を有しており、ジアスターゼ消化をしたPAS染色(dPAS)およびムチカルミン染色で陽性であり(図5B)、中分化腺癌(胆管細胞癌)と診断した。また肝には索状構造が不明瞭な充実性の増殖を示す部位も認められ、低分化型肝細胞癌と診断した(図5C)。腺癌と肝細胞癌は密に混在しており、その境界は不明瞭であった(図5D)。以上の所見より混合型肝癌と診断した。肝の免疫染色では肝細胞癌部においてはAFP抗体が陽性であり、Cytokeratin 19およびCA 19-9抗体は陰性であった。一方胆管細胞癌部においてはCytokeratin-19、CA 19-9抗体が陽性、AFP抗体は陰性であり、病理診断を支持する所見であった。さらに肺転移巣一結節を免疫染色したところ、同一標本上においてAFP抗体、Cytokeratin-19、CA 19-9抗体のすべてが陽性であった(図6)。

考 察

混合型肝癌の発生頻度は、日本肝癌研究会の第15回全国原発性肝癌追跡調査報告²⁾によれば原発性肝癌18,843例のうち101例、0.54%に過ぎず、他の報告でも3.4%~5.0%と稀である^{3,4)}。分類としてAllenらは、1)double cancer, 2)combined type, 3)mixed typeに分類したが³⁵⁾、2)と3)の区別は容易ではな

く⁶⁾、原発性肝癌取り扱い規約(第4版)は、2)と3)を併せて混合型肝癌と定義している⁷⁾。自験例では同一腫瘍内に胆管癌と肝細胞癌が存在し、境界は不明瞭であるため3)のmixed typeにあたると考えられた。

混合型肝癌の臨床診断は難しく、報告されている症例の多くは切除後あるいは剖検時に診断されている。画像診断ではヨードアレルギーがあり、化学療法開始前のMRIでのみdynamic studyが可能であったが、retrospectiveにみても腺癌の所見には乏しく、また化学療法後の単純CT、単純MRI、超音波検査の画像所見から混合型肝癌と診断することは不可能であった。

混合型肝癌の腫瘍マーカーとしては、AFPやPIVKA-II以外にCEAが25.3%で陽性、CA 19-9が55.6%で陽性と、CA 19-9が肝細胞癌群の陽性率36.8%と比べ高率と報告されている³⁾。自験例では動注化学療法後にAFP、PIVKA-IIが著減し、その後CA 19-9が上昇しており、胆管癌成分の増加を反映していたと考えられた(図7)。

混合型肝癌の発生機序に関して中原は、1)重複癌、2)肝細胞癌あるいは胆管細胞癌のいずれかを基盤として発癌したのち、その一部が他方へ分化する、3)肝細胞と胆管細胞の中間の性格を有する細胞に癌が発生

図7 腫瘍マーカーの経過

し、肝細胞癌、胆管癌の両方へ分化する、の3つの仮説を挙げている⁸⁾。自験例は臨床経過や腫瘍マーカーの推移からは、上記の2)のパターンのように肝細胞癌を基盤として化学療法を契機に一部が胆管癌へと性質を変化、増殖していった可能性が推察される。一方で、病理学的には腺癌の形態を示す肺転移巣が免疫染色にて肝細胞癌、胆管癌いずれの抗体系も陽性であったことは、bipotentialな腫瘍細胞の存在を示唆しており、上記の3)のパターンとしても矛盾しないと考えられ、いずれか一つのパターンに当てはめることは困難と考えられた。

肝細胞癌の治療後に混合型肝癌に変化したと考えられる症例としては、化学療法後⁹⁾や PEIT 後¹⁰⁾の症例が報告されており、肝細胞癌の各種治療による化学的、生物学的な刺激が混合型肝癌の発現に影響を及ぼしている可能性があると考えられる。*in vitro*においては本間¹¹⁾、Murakami¹²⁾らが、混合型肝癌細胞をヌードマウスの皮下や腹腔内に移植すると発生する腫瘍は胆管癌であったと報告し、また Yano¹³⁾は、中分化型肝癌の組織培養により粘液産生性腺癌へと形質変化した培養細胞株について報告しており、混合型肝癌の発生機序の一端を示唆したが、未だ不明な点は多く、今後の症例の蓄積や分子細胞レベルでの研究の進展が待たれる。

また本例は混合型肝癌の腹腔内破裂が直接死因となっているが、原発性肝癌の死因における腹腔内破裂の頻度は、原発性肝癌追跡調査報告³⁾によれば肝細胞癌の8.0%に対し混合型肝癌は0%であった。また検索

し得た限りでは小林らの報告のみであり¹⁴⁾、本例は示唆に富む症例と考えられた。

結 語

化学療法後に急速に進展し、腹腔内破裂を来した若年性混合型肝癌の1例を経験した。肝細胞癌化学療法後の再発、増悪の際には混合型肝癌へと性質を変化している可能性も考慮すべきと考えられた。

謝辞：本症例の剖検、病理診断にご協力頂いた金沢大学第1病理学教室・川島篤弘先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会・肝癌集学的治療効果判定基準作成委員会：肝癌治療直接治療効果判定基準。肝臓 35：193-205, 1994
- 2) 日本肝癌研究会：第15回原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会。進行印刷出版、京都、2002
- 3) 山崎 晋：混合型肝癌 臨床像。Liver Cancer 4：79-85, 1998
- 4) 神代正道、中島 収：混合型肝癌の病理。肝胆臓 30：511-516, 1995
- 5) Allen R.A., Lisa J.R.： Combined liver cell and bile duct carcinoma. Am. J. Pathol 25：647-655, 1949
- 6) 坂元亨宇：混合型肝癌 病理。Liver Cancer 4：90-93, 1998
- 7) 日本肝癌研究会：臨床、病理、原発性肝癌取り扱い規約、第4版、金原出版、東京、2001
- 8) 中原俊尚：混合型肝癌の臨床病理学的研究。肝臓 27：1431-1438, 1986

- 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 本間 定, 筋野 甫, 蓮村 哲, 他: ヒト混合型肝癌ヌードマウス移植とその組織変化に関する研究. 肝臓 24:1358-1366, 1983
 - 12) Murakami T, Yano H, Maruiwa M, et al: Establishment and Characterization of a Human Combined Hepatocholangiocarcinoma Cell Line and Its Heterologous Transplantation in Nude Mice. Hepatology 7:551-556, 1987
 - 13) Yano H, Kojiro M, Nakashima T: A new human hepatocellular carcinoma cell line (KYN-1) with a transformation to adenocarcinoma. In Vitro 22:637-646, 1986
 - 14) 小林直哉, 林 肇輝: 自然破裂を呈した混合型肝癌の1例. 癌の臨床 40:1147-1150, 1994
-