

臨床報告

肝細胞癌と胆管細胞癌の異時性重複癌の1例

東京女子医科大学 第二病院外科

ウタダ	ヨシヒト	クマザワ	ケンイチ	ホソカワ	トシヒコ	オオイシ	トシノリ
歌田	貴仁	熊沢	健一	細川	俊彦	大石	俊典
クボタ	コウイチ	アサミ	ヨシアキ	シオザワ	シュンイチ	オシベ	ノブユキ
窪田	公一	浅海	良昭	塩沢	俊一	押部	信之
オガワ	ケンジ	ハガ	シュンスケ	カジワラ	テツロウ		
小川	健治	芳賀	駿介	梶原	哲郎		

(受付 平成6年5月9日)

A Case of Metachronous Double Cancer, Hepatocellular and Cholangiocellular Carcinoma

**Yoshihito UTADA, Kenichi KUMAZAWA, Toshihiko HOSOKAWA, Toshinori OHISHI,
Koichi KUBOTA, Yoshiaki ASAMI, Shunichi SHIOZAWA, Nobuyuki OSHIBE,
Kenji OGAWA, Shunsuke HAGA and Tetsuro KAJIWARA**

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

Mixed type hepatic cancer, which shows both hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma, is uncommon even among cases of primary cancer of the liver. Cases in whom both conditions are present, at different times, are very rare. We encountered a patient who developed cholangiocellular carcinoma 8 years after transcatheter arterial embolization (TAE) for hepatocellular carcinoma. This case is reported with discussion of the pertinent literature. The patient, a 50-year-old man, was diagnosed as having hepatocellular carcinoma on the basis of images obtained during treatment of liver cirrhosis, and underwent TAE three times. One year and two months later, the tumor had subsided. Eight years after the third TAE, however, hepatic tumor was indicated by abdominal computed tomography. As a result of detailed examination, the lesion was diagnosed as cholangiocellular carcinoma at liver biopsy, and a partial hepatectomy was conducted. Examination of specimens of the excised lesion revealed that the tumor was capsule-free. A histological diagnosis of well differentiated adenocarcinoma was made. The hepatic parenchyma was found to show the nodule-nodular type of liver cirrhosis. No influence of hepatocellular carcinoma or TAE was observed. As of two years after the TAE, the patient has shown a favorable course.

はじめに

原発性肝癌は、肝細胞に由来する肝細胞癌と肝内胆管上皮に由来する胆管細胞癌とに分けられるが、稀に同一肝臓内に両者が併存することがある。そのほとんどは、同時性重複癌であるが、今回われわれは、肝硬変に合併した肝細胞癌にて肝動脈塞栓療法(以下 TAE)後8年経過して胆管細胞癌を発症した1例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者: 50歳, 男性。

主訴: なし。

生活歴: アルコール多飲(ウイスキーボトル1本/日)20年間。HBs抗原, HCV抗体ともに陰性であった。

現病歴: 1983年肝硬変で内科通院中肝腫瘍を指摘され, 同年10月18日当科入院。血液検査では肝機能障害を認めたが, AFP, CEAともに正常値で

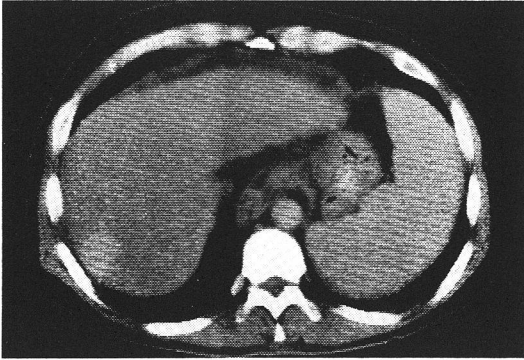


図1 肝細胞癌診断時 CT
肝右葉に約3cm 大の高吸収域を認める。

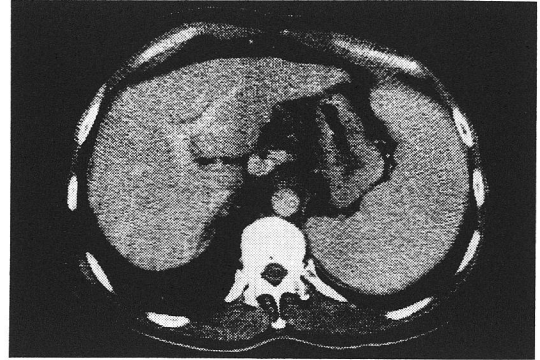


図3 TAE 後 CT
TAE 施行前に認められた腫瘍像は消失した。

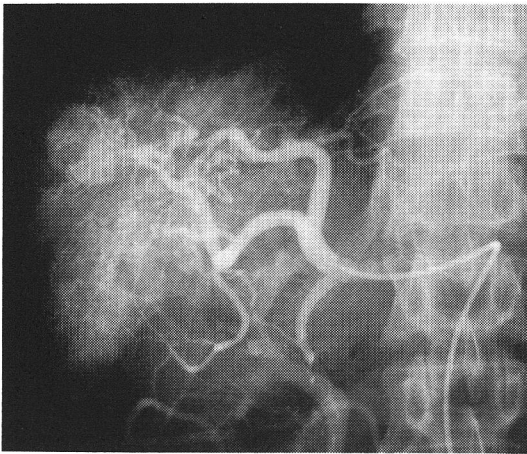


図2 肝細胞癌診断時血管造影
肝右葉に腫瘍濃染像を認める。

あった。腹部超音波検査で肝右葉に2cm 大の低エコー域が描出された。CT および血管造影で、肝 S7 に約2cm 大の高吸収域、腫瘍濃染像を認めた(図1, 2)。肝細胞癌と診断し TAE を同年12月より1年2カ月の間に計3回行い、その後の画像上腫瘍は消失した(図3)。以後、外来で観察していた。その間、1987年より食道静脈瘤にて硬化療法を3回施行した。1991年12月、腹部 CT 検査にて肝に腫瘍を指摘され入院した。

入院時現症：身長164cm, 体重70kg. 貧血, 黄疸はなく, 腹水も認めなかった。

臨床検査成績：

1) 血液生化学検査；血液検査では貧血はなく, 血小板が $5.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と減少していた。生化学検

表 入院時検査成績

WBC	3,500 /mm ³	ChE	5.79 IU/ml
RBC	$475 \times 10^4 / \text{mm}^3$	PT	13.2 sec
Hb	15.8 g/dl	ATIII	30.0 %
Plt	$5.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$	HPT	29 U
T.P	6.7 g/dl	L-CAT	34.8 U
Alb	3.8 g/dl	KICG	0.0736 /min
T. Bil	1.0 mg/dl	CEA	0.8 ng/ml
GOT	36 IU/L	AFP	1.3 ng/ml
GPT	42 IU/L	PIVKA-II	0.06 U
ZTT	16.5 K-U		

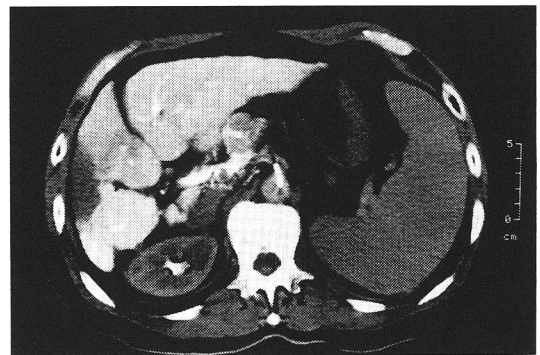


図4 門脈造影下 CT
S4S5に flow defect を認める。

査ではアルブミン, 総ビリルビン, GOT, GPT は正常, ヘパプラスチンテスト, LCAT は低下していた。AFP, PIVKA-II, CEA ともに正常範囲であった(表)。

2) 腹部 CT : S4, S5の肝表面に $3 \times 1.5 \text{ cm}$ 大の不整な低吸収域が認められた。門脈造影下 CT で

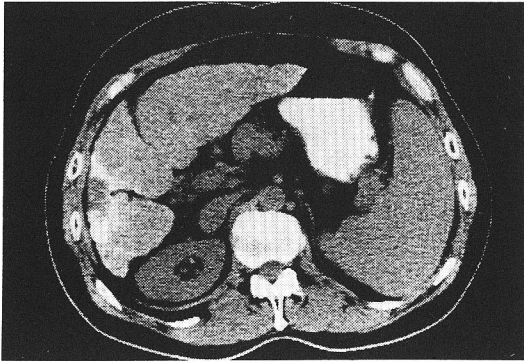


図5 リピオドール CT

腫瘍辺縁付近にのみリピオドールの集積が認められる。

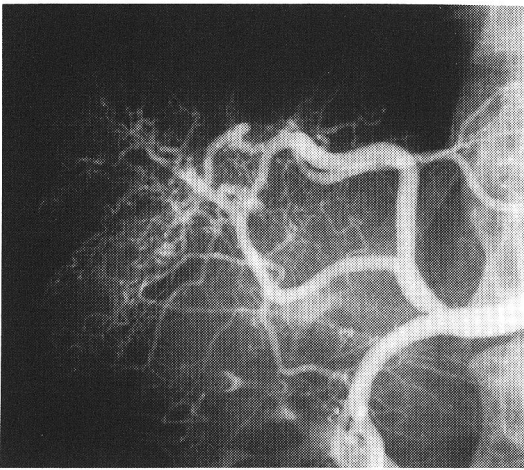


図6 血管造影

TAE 前の腫瘍濃染像およびCTにて指摘された部位に腫瘍濃染像、新生血管などの異常は認められない。

は同部位に flow defect がみられ (図4), リピオドール注入後のCTでは腫瘍辺縁付近にのみリピオドールの集積がわずかにあり, その中心部には認められなかった (図5)。

3) 血管造影: CTにて指摘された部位に, 腫瘍濃染像および新生血管像などの異常はなかった (図6)。また, 腹部超音波では肝表面は凹凸不整, 辺縁は鈍, 高度肝硬変を呈していたが明らかな腫瘍像は描出されなかった。

CT下生検を施行したところ tubular adenocarcinoma と診断された。転移性肝癌を考

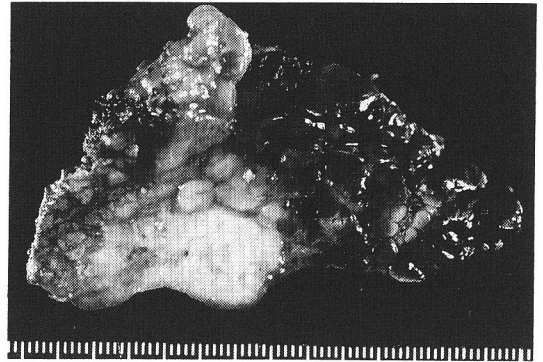


図7 摘出標本

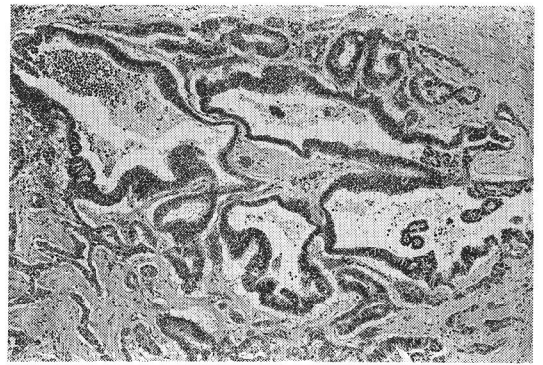


図8 組織標本

慮し原発巣の検索を行ったが異常はなく, 肝原発の胆管細胞癌と診断し, 1992年3月手術を施行した。

手術所見: 肝は左葉が腫大, 右葉は著明に萎縮し表面の凹凸は強く高度肝硬変を呈していた。術中超音波では術前CTにて指摘されていた部位以外に腫瘍は指摘できず, 肝S4, 5, 6部分切除術を施行した。

病理所見: 肉眼的に腫瘍は $3.5 \times 3.0 \times 2.0$ cm, 被膜形成はなく, 辺縁は明瞭で灰白色を呈していた (図7)。組織学的には大型で乳頭状, 腺管状を呈する tubular adenocarcinoma であり, 末梢胆管由来の胆管細胞癌と診断した (図8)。腫瘍周囲は乙'型肝硬変を有したが肝細胞癌の所見は存在しなかった。

患者は経過良好にて, 術後第28病日退院し現在外来通院中である。

考 察

同一肝に肝細胞癌と胆管細胞癌の両者が併存する混合型肝癌はきわめて稀であり、原発性肝癌に関する追跡調査—第10報—¹⁾によると組織診断がついた3,638例中、わずか26例(0.7%)にすぎない。

そして臨床病理原発性肝癌取扱い規約²⁾においてはAllenら³⁾に準じ混合型肝癌を以下の3型に分類している。①重複癌：肝細胞癌と胆管細胞癌が同一肝臓において異なる部位から別々に発生し、それぞれは単一の細胞型からなるもの、②combined type：両腫瘍が隣接して存在し、それぞれは別個の細胞型からなるが、発育するにつれて両者が混じりあったもの、③mixed type：単一腫瘍で組織学的に両腫瘍が密接に組み合わせりそれらが同一部から発生したものとして説明できるもの。

また、Goodmanら⁴⁾は混合型肝癌を、①Type I (collision tumors)：肝細胞癌と胆管癌との間に移行像がみられないもの、②Type II (transitional tumors)：肝細胞癌と胆管癌との間に移行像のみられるもの、③Type III (fibrolamellar tumors)：肝細胞癌のfibrolamellar variantに似るが、粘液産生性の腺管があるものと分類している。Type IIIの報告例は本邦ではいまだなく混合型肝癌はType I, Type IIに分類され、Goodmanら⁴⁾によればその頻度はそれぞれ25%、75%である。

これらの分類によれば今回のわれわれの症例は重複癌、Type Iに相当すると考えられる。しかし、自験例のように異時的に両腫瘍が発生したという報告はほとんどなくきわめて稀な症例である。今回の症例はTakayasu⁵⁾、田中ら⁶⁾の報告につき第3例めと考えられる。前2例とも組織学的診断がついており胆管細胞癌切除をそれぞれ6年、2年後に肝細胞癌を発症していた。前者は慢性肝炎、後者は肝硬変を合併していた。

最近画像診断の発達により肝内腫瘍性病変の診断は以前より比較的容易になってきている。肝細胞癌は、超音波検査においてはモザイクパターン、辺縁低エコー帯、腫瘍側方音響陰影などが特徴的

所見とされ、CTでは正常肝組織と濃度差の少ない低濃度域としてみられることが多く、コントラストエンハンスメントを行うと正常肝組織より高濃度域となり、血管造影では腫瘍血管が著明で、不規則で拡張した異常血管がみられることが特徴とされる⁷⁾。自験例も血管造影などその特徴的な所見より肝細胞癌と診断した。しかし、混合型肝癌や胆管細胞癌についてはまだまだ困難な場合が多い。

胆管細胞癌の画像上の特徴として超音波像は境界が不鮮明で幅の広いハローを伴うことが多い。腫瘍内部は低～同一エコーで必ずしも均一ではないが、肝細胞癌よりははるかに均一な内部構造を呈することがあげられる。CTでは辺縁がやや不整な低吸収域を示す腫瘍として認められることが大多数である。血管造影では腫瘍全体が濃染する例から辺縁部のみが淡く染まる例、そして腫瘍のほとんどが濃染しない例まで多彩である。しかし、肝細胞癌に比べて一般にvascularityが低い^{7)~11)}。胆管細胞癌の場合、画像診断が困難な理由は肝細胞癌のそれに比べ多彩であるためと考えられる。自験例においても画像による診断には苦慮し、結局CT下生検において初めて診断にたどりついた。最近ではこのような生検が可能になり、胆管細胞癌、混合型肝癌のように画像診断が困難な症例には生検による確定診断が必要と思われる。

肝細胞癌の場合は肝細胞癌が腫瘍血管の豊富な腫瘍でほぼ100%肝動脈より血流を受けているのに対し非癌部の肝組織は門脈と肝動脈との二重支配である。そこで門脈血流が保たれた状態で腫瘍を栄養する肝動脈にTAEを行えば、肝細胞癌のみが選択的に壊死に陥るという理論的背景で行われるが、早期から進行例までを含む様々な病期の肝細胞癌を対象にしているために、その長期予後に関する成績はばらつきがあり必ずしも良好とはいえない。しかし、磯村ら¹²⁾はTAEの5年生存率を2.0%と報告し、また池田ら¹³⁾は「1年間以上画像上腫瘍が消失しかつAFPが正常となる状態」を寛解と定義し、この寛解例の5年生存率は26.5%で長期生存例も報告されている。

自験例は組織学的診断は得られていないものの、その画像上の特徴より臨床的に肝細胞癌と診断され、TAEによる長期生存例と考える。このように肝細胞癌の長期生存例が増せば、今後自験例のような症例が増加することが予測される。

予後を生存中人数および死亡総数とであらわすと、肝細胞癌生存中5,279人、死亡総数3,395人に対し胆管細胞癌生存中119人、死亡総数169人¹⁾と胆管細胞癌のほうがより悪く、本症例も今後嚴重な経過観察が必要と考える。

結 語

同一肝に異時的に肝細胞癌と胆管細胞癌とを発症した症例を経験した。肝細胞癌に関しては組織学的診断はついていないもののきわめて稀な症例であるので若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第1報—。肝臓 34：805-813, 1993
- 2) 日本肝癌研究会：臨床・病理。「原発性肝癌取扱い規約」, 金原出版, 東京 (1992)
- 3) Allen RA, Lisa JR: Combined liver cell and bile duct carcinoma. Am J Pathol 25: 647-655, 1949
- 4) Goodman ZD, Ishaki KG: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Cancer 55: 124-135, 1985
- 5) Takayasu K, Muramatsu Y: Hepatocellular and cholangiocellular carcinoma, double cancer of the liver. Am J Gastroenterol 84: 544-547, 1989
- 6) 田中正俊, 池田英雄, 真島康雄ほか：細胆管細胞癌と肝細胞癌重複癌の1例。日消病会誌 87: 1613, 1990
- 7) 岡田周市, 林 学, 若月 進ほか：画像所見により生前に診断された肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型肝癌(重複癌)の1例。肝臓 31: 1228-1234, 1990
- 8) 高安賢一, 若尾文彦, 村松幸男ほか：肝内胆管癌の画像診断と問題点。肝胆膵 24: 241-248, 1992
- 9) 長岡 正, 大川伸一, 伊藤義彦ほか：肝硬変の長期観察中に発見され、血管造影上肝細胞癌と鑑別が困難であった細小肝内胆管癌の1例。日消病会誌 88: 1369-1374, 1991
- 10) 三井 毅, 幕内雅敏, 黒眩敏彦ほか：肝細胞癌と胆管細胞癌が独立して併存した原発性肝癌の1切除例。肝臓 27: 64-69, 1986
- 11) 小川 薫, 須山正文, 長岩治郎ほか：混合型肝癌の1例。腹部画像診断 9: 4-7, 1989
- 12) 磯村伸治, 江原正明, 大藤正雄ほか：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法の有用性。肝臓 32: 604-612, 1991
- 13) 池田健次, 熊田博光, 荒瀬康司ほか：肝動脈塞栓術施行後の肝癌の「寛解」状態の意義と5年生存との関連について。日消病会誌 86: 2215-2222, 1989