

## Letters to the editor

日本消化器外科学会雑誌 29巻11号 2146頁—2150頁 1996年掲載

齊藤 博昭ほか論文

「肝細胞癌を併存した肝原発悪性混合腫瘍の1例」について

三重大学医学部第1外科

川原田嘉文

本誌に掲載された齊藤博昭先生らの症例報告（肝細胞癌を併存した肝原発悪性混合腫瘍の1例、29：2146—2150, 1996）に関して、その組織学的診断について同意しかねる点があり、編集委員会への意見も含めて述べさせていただきます。

当該論文について

① 国際的に病理診断に用いられるものとして、WHOのInternational histological classification of tumoursとAFIPのAtlas of tumor pathologyがあります。しかし、International histological classification of tumoursのHistological typing of tumours of the liver<sup>1)</sup>には、肝原発悪性混合腫瘍（hepatic malignant mixed tumor）の詳細な記載がないため、AFIPの発行するAtlas of tumor pathologyのtumor of the liver and intrahepatic bile ducts<sup>2)</sup>を参照しますと、肝原発悪性混合腫瘍はtumor of heterotopic tissue and uncertain originに分類され、悪性の間葉系成分、良性または悪性の上皮系成分からなる腫瘍で、間葉系成分の分化形態として骨・軟骨があるが、外胚葉由来のものではなく、悪性奇形腫とは区別されると定義しています。組織学的には軟骨肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫、腺癌の成分が混在しているが、肝細胞系への分化を示すものはないとしています。しかし記載論文の症例では“紡錘形細胞を中心とした肉腫部分が大部分であるが、その中に胆管細胞癌の腺管構造部と肝細胞癌の索状配列部が隣接して認められた”という所見より、肝原発悪性混合腫瘍と確定診断されていますが、AFIPの定義からもこれは肝原発悪性混合腫瘍ではなく、肝細胞癌と胆管細胞癌の混合型肝癌が肉腫様変化を呈したものではないでしょうか？

② 記載論文考査で引用している織部らの報告例<sup>3)</sup>は、肝細胞癌切除後に新たに発生した肝原発悪性混合腫瘍であり、本例の如く腫瘍内に肝細胞癌成分を含むものとはまったく異なるものです。

③ 記載論文考査中の本症の発生機序についてですが、肝原発悪性混合腫瘍ではなく癌肉腫についての考査がなされています。

記載論文についての疑問は以上ですが、本論文が掲載されるかどうかは査読の先生方の責任によるものであって、わたくしが言いたいことはその査読についてのことです。

編集委員会へ

① 査読の先生方はこの記載論文の症例を肝原発悪性混合腫瘍か、混合型肝癌の肉腫様変化か、いかに診断されたのでしょうか？

② 記載論文の中の本邦報告例の集計に、病理所見の明確な記載のない10例の抄録報告が含まれていること、更に症例10, 11と症例17, 18とは重複例であることなどから、このような方法で集計をおこなうことは非常に危険があると思います。ですから査読者は投稿原稿のリファレンスを査読者自身もチェックするか、事務局でリファレンスをコピーして査読者に送付するようにして、内容を十分に把握する必要があるのではないのでしょうか？

③ 更にこのような病理学的に稀な症例を報告する場合には、責任分担という意味も含め病理医の名前を発表論文に連記するべきだと思いますがいかがでしょうか？

原発悪性混合腫瘍を1985年Cancerに報告し<sup>4)</sup>、AFIPの診断の中に採用されています。これらの症例は、間葉系の未分化なBizarre細胞を含む線維粘液性肉腫やLuna-Parker染色による横紋筋線維成分の証明或い

は、免疫組織染色などをおこなうことが必要です。参考までに我々の症例の組織像は AFIP の tumor of the liver and intrahepatic bile ducts の hepatic malignant mixed tumor の項に引用されておりご一読いただければ幸いです。

今回の掲載論文の診断及び本邦報告例の集計が十分に査読検討されていないため、letter to the editors としてここに書きました。

#### 参考文献

- 1) Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH: Histological typing of tumours of the liver. International histological classification of tumours. World Health Organization. Second edition, Springer-Verlag, Washington DC, 1994, p27-28
- 2) Craig JR, Petres RL, Edmondson HA: Hepatic malignant mixed tumors. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology. Second Series Fascicle 26. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1988, p120-121
- 3) 織部孝史, 矢次 孝, 富岡 勉ほか: 肝細胞癌に肝原発悪性混合腫瘍を合併した1例. 肝臓 24: 47-54, 1983
- 4) Kawarada Y, Uehara S, Noda M et al: Nonhepatocytic malignant mixed tumor primary in the liver-report of two cases. Cancer 55: 1790-1798, 1985

鳥取赤十字病院外科 (現・鳥取大学第1外科)

齋藤 博昭

川原田教授より私の論文に対する貴重なご意見をいただきました。以下に、このご意見に対する私の見解を述べさせていただきます。

#### (1) 本症例の病理診断について

本症例は肝細胞癌成分と紡錘形細胞を主体とする肉腫成分が広範囲に存在し、上皮成分として管腔を形成し、粘液産生をしめす部分が認められたため肝原発悪性混合腫瘍と考え本誌に論文投稿いたしました。しかし、ご指摘のごとく AFIP<sup>1)</sup>の定義にそくして本症を考えた場合、肝原発悪性混合腫瘍とは合致せず、著者らも当初は肝細胞癌と胆管細胞癌の混合型肝癌が肉腫様変化を呈したものと考えていました。しかし、WHO の International histological classification of tumor<sup>2)</sup>では Malignant mixed tumor は Carcinosarcoma に含まれ、その一文に “A tumor containing an intimate mixture of carcinomatous (either hepatocellular or cholangiocellular) and sarcomatous elements. This category includes tumors designated ‘malignant mixed tumor’ of the liver” とあり、この定義にそくして考えると本症例を肝原発悪性混合腫瘍と考えていいのではないかと判断し、最終的に肝原発悪性混合腫瘍として報告した次第であります。また、本症例を論文投稿に先だって、第47回日本消化器外科学会総会に発表した際も、病理学的に肝原発悪性混合腫瘍を疑問視するような質問はなく、また論文投稿に際しても同様であったことから、著者自身も専門諸氏の承認を得たものと考えています。

#### (2) 本症例を肝原発悪性混合腫瘍と肝細胞癌が併存した本邦2例目としたことについて

ご指摘のとおり、1例目とした織部らの報告例<sup>3)</sup>は、初回手術時には肝細胞癌のみで、肝原発悪性混合腫瘍の存在は指摘されておらず、初回手術の半年後に再発として再手術された症例であります。しかしながら、織部らはその論文に “混合腫瘍が1回目の手術時に既に存在していたかどうかについては明らかではないが、6カ月での急速な発生、発育は考えがたく…” としたうえで、“独立した2つの腫瘍が別個に存在した第1例” として報告していることから、今回のわれわれの症例を同様のものと考え、本症例を本邦第2例目として報告いたしました。

#### (3) 本論文中的本邦報告例の集計に抄録報告を含めたことについて

以前の論文で報告例を集計したものの中には、抄録報告が含まれています (今回集計した抄録報告12例のうち4例がそれにあたります)。これらは、既に集計済みの症例であるため、これらを除外することは不適当と

考え、さらに8例の抄録報告を追加して本邦報告例の集計といたしました。なお、その中にご指摘どおり、重複例が2例あり、この場をおかりして、おわび訂正申し上げます。

以上、論文の問題点をご指摘いただきました川原田教授に御礼申し上げますとともに、それに対する私の見解とさせていただきます。

#### 文 献

- 1) Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH: Histological typing of tumors of the liver. International histological classification of tumors. World Health Organization. Second edition, Springer-Verlag, Washington DC, 1994, p27-28
- 2) Craig JR, Petres RL, Edmondson HA: Hepatic malignant mixed tumors. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology. Second Series Fascicle 26. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1988, p120-121
- 3) 織部孝史, 矢次 孝, 富岡 勉ほか: 肝細胞癌に肝原発悪性混合腫瘍を合併した1例. 肝臓 24: 47-54, 1983

日本消化器外科学会誌編集委員会委員長  
大原 毅

当該論文につきましてお答えいたします。

まず、論文の内容につきましては、著者、斎藤博昭氏の回答をご覧ください。

編集委員会についてのご質問につきお答えいたします。

お尋ね

(1) 「査読委員が本論文の症例を肝原発悪性混合腫瘍か、混合型肝癌の肉腫様変化か、いかに診断したか」

この点はもっとも重要な点であります。川原田氏のご指摘のAFIPの「Atlas of tumor pathology」のなかの「Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts」には明確な定義と鑑別の要点が引用されており、そして川原田教授の2例報告が引用されています。斎藤論文ではこれらの検討や記載はなく、肝細胞癌と胆管細胞癌の肉腫様変化と考えることも出来ます。

別の面すなわち、肝原発悪性混合腫瘍の定義である、「悪性の間葉成分、良性または悪性の上皮成分からなる腫瘍」と言うことから考えるとこれは満たしていると考えます。肝細胞癌の要素があることが気になるようですが、川原田氏ご自身がCancerに発表された22例の集計にも肝細胞癌が混在する症例がむしろ多く含まれており、その後の報告も同じです。したがって川原田氏はその論文で主張されている「肝悪性混合腫瘍はhepatocyticとnonhepatocyticに分類されるべきである。」に基づけば、hepatocytic malignant mixed tumorに合致すると思われま

す。そもそも病理学的に言っても「混合性腫瘍」という定義そのものがあいまいな点を含んでいると思います。上皮成分・間葉成分の入り交じったものを言うことになってはいますが、その場合はすべて現象論で分類しているわけで、組織発生にまでは考慮していないことが多いと思います。したがって、この混合腫瘍には、(1) 本当に上皮成分と間葉成分とが同時に腫瘍化して混在したものであるのか、(2) 一方が主体であって他方はその成分が分化していったものであるのか—この場合でいくと上皮成分が先でそれが肉腫様変化をしたもの—という問題は常に内蔵しています。

病理組織学的に見ても、この2つの成分を正確に判定することは困難で、たとえば一方の成分が非常に多いときは、おそらくその成分から少ない成分へ分化したのだらうと考えますが、両成分が同量の場合はどちらを優先するか難しいところがあり、特殊染色をしてもそれはその成分があるということの証明にしかありません。繰り返しますが、混合腫瘍と言うものはおのずとそういった矛盾を包含している腫瘍ですので、ある定義がすべてではありませんし、その定義に外れているから、けしからんという議論は元々成り立たないという可能性もあります。そして、これが、病理医によっても診断が異なる所似と考えます。したがって疑いを持ち出すと、すべての報告例を優れた病理医が全部検討していかなければなりません。本当はこれは大変必要なこと

とは思っていますが。

(2)「本邦報告例のリファレンスについて、内容を吟味せよ」

この件にかんしては先生と意見が異なります。どのような文献を選択し採用するかは著者の責任範囲です。よく、著者が自分の文献を選択しないとされてクレームをおつけになる方が居られますが、これも著者の選択で、やむを得ないと存じます。すべての論文のリファレンスをチェックせよというご意見ですが、これは不可能と存じます。2重投稿に当たるかいなかのチェックをするのが編集委員会の精一杯の努力と思います。

(3)「責任病理医を発表者に加えよ」

おっしゃるとおりと存じます。なるべく責任病理医を著者に加えるか、あるいは少なくとも謝辞の形で参加していただくようにしています。しかしこれを義務化するのはいろいろな困難があります。場合によると、発表者と病理医と意見が食い違うことがある症例でも是非発表したいものもたくさんあり、または責任病理医が不在の施設もあり、あまり制限するとかえって貴重な症例が失われることも十分考えられます。

このような質問は本来ならば、著者と質問者との間で行われるべき討論であり、そのためにこそ letters to the editor を作ったのでした。生命論文投稿ガイド(山崎茂明著, 中外医学社, 1996, p83)には「もし研究の公正さに関して本質的な疑念がおきるとしたら、その疑問が十分に追究されるように配慮することは編集者の責任である。ただし、完璧な調査を行ったり、最終判定を下すことは編集者の責務ではなく、研究が行われた機関や助成団体においてなされるべきことである」と記されています。本例ではしたがって、著者がおこなうべきものと考えます。

いずれにせよ、貴重なご指摘いただき大変感謝いたしております。編集委員一同さらに心を引き締め、立派な会誌に育てていくつもりでございます。

---