

肝原発腺扁平上皮癌の1切除例

十和田市立中央病院外科

小野 文徳 中村 隆司 伊藤 浩司
近藤 典子 能登 陸

症例は78歳の女性で、腹痛を主訴に当科を受診し、精査にて肝右葉に腫瘍を認め、胆管細胞癌の診断にて肝中央2区域切除術を施行した。腫瘍は黄白色調で硬く、胆嚢に浸潤していた。病理組織検査にて、腺癌と扁平上皮癌の混在する腺扁平上皮癌と診断された。術後1年目に局所再発による結腸の狭窄をきたしたために再手術を施行したが、初回手術から約16か月後に死亡した。肝原発の腺扁平上皮癌はまれであり、過去の文献から症例を総括して報告する。

はじめに

肝に原発する上皮性悪性腫瘍は、肝細胞癌が95%、胆管細胞癌が3.6%とこの2つの腫瘍で大部分を占めており、その他の腫瘍はそれぞれ1%以下と少ない¹⁾。肝原発腺扁平上皮癌(adenosquamous carcinoma of the liver; 以下、ASCと略記)は一般に胆管細胞癌の特殊型とされ、胆管細胞癌全体の2~3%と稀であり、予後も不良である²⁾。今回われわれは、肝原発腺扁平上皮癌で肝切除を行い、その1年後に局所再発をきたして再手術を施行した1例を経験したので報告する。また、これまでに報告されているASC症例を総括し、その臨床病態を検討した。

症 例

症例: 78歳, 女性

主訴: 右季肋部痛

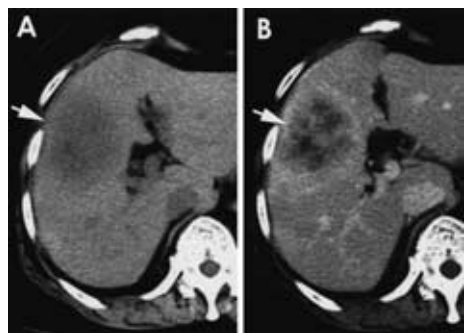
既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成11年6月、右季肋部痛にて近医を受診し投薬を受ける。9月に再び腹痛あり、精査加療目的にて当科紹介入院。

入院時現症: 身長152cm, 体重56kg, 結膜に黄疸・貧血なし。右季肋部に軽度の圧痛あり。

血液生化学検査: WBC 10,000/ μ l, CRP 4.94mg/dl, T-Bil 0.71IU/l, AST 24IU/l, ALT 19IU/l, ALP 213IU/l, LDH 366IU/l, γ GTP 34IU/l。各種腫瘍マーカーはCEA 14.4ng/ml, CA19-9 828U/ml, SPAN-1 291U/mlと上昇, その他はDUPAN-2 54U/ml, AFP 2ng/ml, PIVKA-II < 10 mAU/mlと正常範

Fig. 1 Computed tomography showing low density area in the right lobe of the liver (A) with contrast enhancement at the margin of the tumor (B)



囲内であった。

腹部CT検査: 肝S5を主座とする径約8cmの低吸収域が描出され、腫瘍の辺縁には造影効果が認められた(Fig. 1)。

腹部MRI検査: T1強調でlow, T2強調でhigh intensityに描出された。

腹部血管造影X線検査: 右肝動脈前区域枝からの造影で、腫瘍周辺に淡い腫瘍濃染像が認められたが、encasementは認められなかった(Fig. 2)。

手術所見: 1999年12月15日、胆管細胞癌の診断にて手術を施行した。肝S5を中心にS8, S4aにまたがる9×9×7cm大の硬い腫瘍を認め、一部で肝表面に露出し腹壁に癒着していたため、年齢や残肝容積などを考慮しつつ、肝中央2区域切除術および腹壁部分切除術を施行した。標本所見では、黄白色調で結節性の腫瘍が認められ、一部では胆嚢に直接浸潤していた。ま

Fig. 2 Selective arteriography demonstrating the tumor stain.

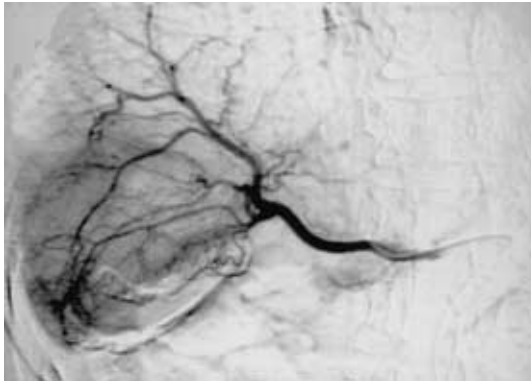
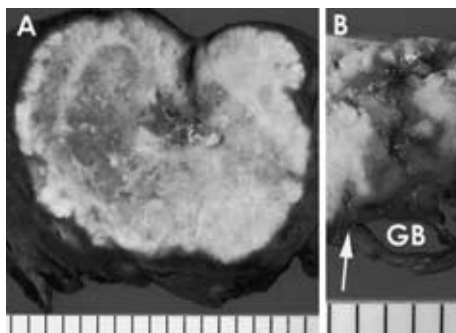


Fig. 3 The resected specimen containing the solid and yellowish-white tumor (A) which invaded into the gallbladder (B)

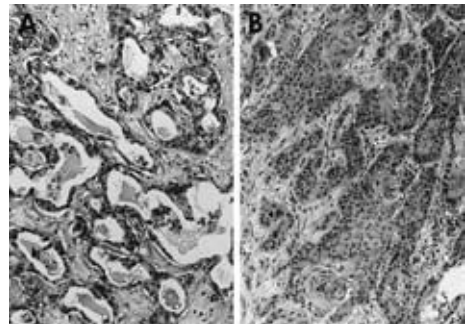


た、中心部には壊死も伴っていた (Fig. 3)。

病理組織所見：角化型扁平上皮癌および腺管ないし腺腔構造をとる腺癌が混在し、かつ両者に移行像が観察されることから、腺扁平上皮癌と考えられた [原発性肝癌取扱い規約に準拠すると, ig, fc (+), fc-inf (+), sf (-), s₀, z₀, vp₀, im₀, tw (-), invading to the GB wall, n (-)] (Fig. 4)。免疫組織学的には、CEA および CA19-9 は主として腺管部分に、ケラチンは両方の癌細胞で陽性像を呈した (Fig. 5)。

術後経過：術後は腫瘍マーカーも正常化し、1月14日退院。外来でテガフルの内服治療を行った (途中、内服の自己中止期間あり)。平成12年11月16日に下血をきたし、腹部CT、注腸造影および大腸内視鏡検査にて横行結腸肝彎曲部付近に腫瘍を認めた (Fig. 6)。生検では腺癌の像を示し、ASCの再発と原発性結腸癌の2つの可能性を考慮しつつ、12月15日手術を施行

Fig. 4 Microscopic findings of adenosquamous carcinoma (H.E. stain \times A) A component of adenocarcinoma (B) A component of squamous cell carcinoma. (\times 400)



した。結腸肝彎曲部付近に径5cm程度の非常に硬い腫瘍が存在し、周囲の腹壁、肝 (前回の切離面) と強固に癒着しており、ASCの局所再発が強く疑われた。腫瘍の根治的な切除は不能と判断し、同部の結腸部分切除術のみを施行した。病理組織検査では、角化型扁平上皮癌が主体で一部に腺癌の混在する癌組織が観察され、ASCの再発と考えられた。その後、患者は徐々に全身状態が悪化し、初回手術から16か月後の4月13日に死亡した。

考 察

ASCとは、組織学的に同一病巣内に腺管状に増殖する腺癌と角化傾向や細胞間橋を有する扁平上皮癌の両型が混在する癌の名称である。胃、膵臓、胆嚢、甲状腺には少なからず見られるが (3.5~18.6%)、肝原発のASCは稀とされる。成因として、腺癌の扁平上皮化生からの扁平上皮癌化の説を支持する報告が多い⁽³⁾⁻⁶⁾。

ASC症例は、ほぼ同一の範疇に含まれるとされる腺棘細胞癌および粘表皮癌症例を加えると、1971年にPianzolaらが第1例を報告して以来、本症例を含め国内外の文献にて51例の報告を見るに過ぎない (複数論文に重複した報告および学会抄録は除く)。このうち、個々の症例の詳細な記載があり、文献が入手可能であった45例 (ASC33例、腺棘細胞癌1例、粘表皮癌11例) について、ASCの臨床病態を検討した (Table 1)。平均年齢は64.0歳、男女比は1.25:1であった。臨床症状としては腹痛が53.3%と最も多く、発熱31.1%、食欲不振20.0%、体重減少20.0%、全身倦怠感13.3%、上腹部不快感11.1%、黄疸8.9%、下血2.2%などと続いている。発生部位では左葉23例 (51.1%)、右葉18例 (40.0%)、肝門部2例 (4.4%)、両葉2例 (4.4%)

Fig. 5 Immunohistochemistry.(A) CEA (B) CA19-9 (C) keratin.(× 100)

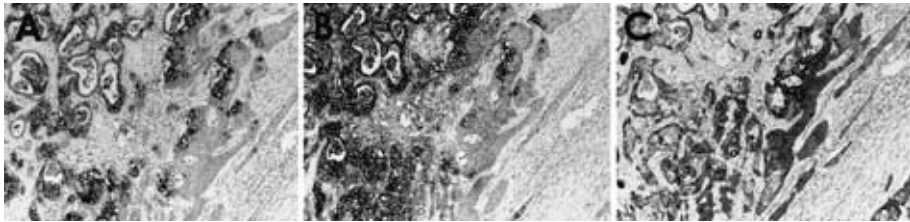
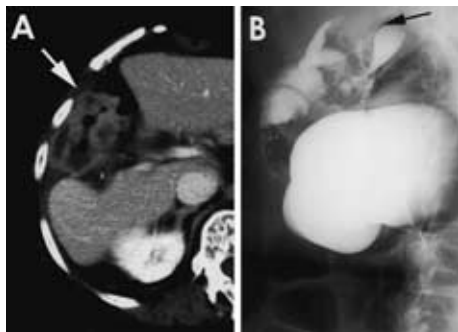


Fig. 6 (A) Computed tomography showing the recurrent tumor.(B) Ba-enema showing the stenosis of the transverse colon.



%)であり、大きさは、腫瘍最大径5cm未満のものが9例(20.0%)、5~10cmが21例(46.7%)、10cm以上が14例(31.1%)と、5cm以上の症例が多かった。

ASCの診断を術前に行うことは困難であり、ほとんどは術後あるいは剖検時の組織検査にて確認されていた。術前診断で25例は胆管細胞癌(肝内胆管癌)と診断され、手術あるいは剖検前にASCと診断できたのは3例であった(穿刺吸引細胞診あるいは針生検による⁷⁾⁻⁹⁾。画像診断では、computed tomographyでlow densityが20例中17例(85.0%)、heterogeneousが3例(15.0%)、造影効果を認めたのは7例(造影の記載があったのは10例)であった。腹部超音波検査ではhyperechoicが15例中5例(33.3%)、hypoechoicが5例(33.3%)、heterogeneousが4例(26.6%)、isoechoicが1例(6.7%)であった。また、MRIではT1強調でlow intensityが6例中6例(100%)、T2強調ではhigh intensityが6例中5例(83.3%)、heterogeneousが1例(16.6%)であった。腹部血管造影ではencasementが26例中8例(30.8%)、tumor stainが6例(23.1%)、hypovascularが7例(26.9%)に認められた。腫瘍マーカーの陽性率は、CEAが29例中14例(48.3%)、CA

19-9が22例中18例(81.8%)、AFPが29例中3例(10.3%)、SCCが6例中5例(83.3%)であった。このほか、CA125、DUPAN-2、SLX、NSEが高値を示した例も見られた⁹⁾⁻¹¹⁾。

腫瘍の形態は腫瘍形成型が多く、断面は白色調(黄白色や灰白色など)を呈するものがほとんどであった。壊死を伴っていたのは22例(48.8%)で、胆石の合併は5例(11.1%)、嚢胞性病変の合併は5例(11.1%)に見られた。病理組織像では、腫瘍の中央を扁平上皮癌が占め、周辺に腺癌部が見られることが多かった。

治療としては切除が唯一の有効な手段とされる。ASCの手術施行率は71.1%であったが、術後の1年生存率は29例中8例(27.6%)と低かった(ただし、報告時に1年未満生存中であった3例を除く)。リンパ節転移は全体の28例(62.2%)に認め、手術例では32例中17例(53.1%)で陽性であった。したがって、ASCの手術では十分なsurgical marginをとった治癒切除と系統的なリンパ節郭清が必要と思われた。手術以外の治療では、放射線療法、動注などの化学療法、動脈塞栓療法などが施行された症例の報告も見られた^{8,11)-14)}。

本邦における全胆管細胞癌(CCC)症例とASCとを比較したものをTable 2に示した。全CCC症例に比べ、ASC症例は腫瘍径の大きいものが多く、リンパ節転移率も高く、予後が不良である傾向を示していた。

我々が経験した症例は、初回手術後約11か月目に再発が確認され、第2回目手術後約4か月で死亡したが、計16か月の生存期間を得ることができた。しかしながら、初回手術で肉眼的および組織学的に切除断端に癌の遺残を認めなかったものの、1年後には結腸のほぼ完全狭窄を来すほどの再発腫瘍を形成しており、改めてASCの悪性度の高さを痛感させられる症例であった。

病理診断においては、青森県立中央病院検査部貝森光大博士にご指導いただきました。ここに深謝いたします。

Table 1 Summary of 45 cases of ASC including mucoepidermoid carcinoma (MEC) and adenoacanthoma (AA)

No	Author	Age	Sex	Symptom	Site	Size (cm)	Preoperative diag	Operative procedure	Px	Prognosis	References
1	Pianzola (1971)	44	M	Fever, Wt loss, Vomiting, Abd pain	R	15	Hydatid cyst	Rt. lobectomy	MEC	45D	Am J Clin Pathol 56: 758 761
2	Urushizaki (1973)	72	F	Abd distress, Abd pain	R	10	Bilio-enteral fistula	Autopsy	AA	24D	Jpn J Cancer Clin 19: 152 155
3	Barr (1975)	85	M	Wt loss	R	10	Metastatic tumor (SCC)	Autopsy	ASC	4M	Gastroenterology 69: 1326 1330
4	Hc (1980)	65	M	Fever	R	8	HCC	Autopsy	MEC	2W	Pathology 12: 123 128
5	Hc (1980)	63	F	Abd pain, Wt loss, Anorexia, Jaundice	L	6	ND	Autopsy	MEC	16D	Pathology 12: 123 128
6	Koc (1982)	44	F	Fever, Epigastralgia, Wt loss	L	12	CCC	Lt. lobectomy	MEC	6M	Ann Surg 196: 140 148
7	Kuba (1983)	56	M	Fever, Wt loss, General fatigue	L	8	Liver tumor and abscess	Lateral segmentectomy	ASC	62D	Gastroenterological Surgery 6: 1775 1779
8	Kajiwara (1984)	59	F	Epigastral discomfort, Jaundice	Hilus	4.4	CCC	Lt. lobectomy	ASC	4M alive	Jpn J Gastroenterol Surg 17: 2067 2070
9	Moore (1984)	64	F	Fever, Abdominal pain	R	10	Liver abscess	Rt. lobectomy	ASC	4M	J Clin Gastroenterol 6: 267 275
10	Katsuda (1984)	78	M	Abdominal discomfort	L	11	HCC	Autopsy	MEC	3M	Acta Pathol Jpn 34: 153 157
11	Ohyana (1986)	55	F	Biliary fistula	L	ND	External hepatic fistula	Lateral segmentectomy	ASC	3M	Gastroenterological Surgery 9: 104 106
12	Kanahara (1986)	82	F	Fever, Epigastralgia, Wt loss	L	13	Metastatic tumor (ASC of pancreas)	Autopsy	ASC	2M	J Jpn Soc Clin Cytol 25: 558 562
13	Lambrianides (1986)	59	F	Jaundice, Anorexia, Abd pain, Wt loss	R	18	SCC	Autopsy	MEC	14D	Br J Radiol 59: 791 792
14	Matsu (1986)	72	M	Melena, Anorexia, Abd fullness	R	8.5	ASC	Autopsy	ASC	5M	J Jpn Soc Clin Cytol 25: 751 757
15	Tomioka (1987)	59	F	Jaundice, Abd pain	L	4.4	Bile duct cancer	Extended lt. lobectomy	ASC	17M	Am J Gastroenterol 82: 1203 1206
16	Hayashi (1987)	46	F	Rt. hypochondralgia, Anorexia, Malaise	L	3	ND	Tumor resection	MEC	11M	J Surg Oncol 36: 122 125
17	Manda (1989)	58	M	Epigastralgia, Tarry stool, Wt loss	L	5.7	HCC	Lt. lobectomy	ASC	7M alive	Jpn J Cancer Clin 35: 1439 1447
18	Manda (1989)	83	M	Epigastralgia	R	8	Metastatic tumor	Autopsy	ASC	3M	Jpn J Cancer Clin 35: 1439 1447
19	Suga (1990)	72	M	Jaundice, Anorexia, Abd pain	R	2.2	Hilar cholangiocarcinoma	Rt. lobectomy	ASC	8M	Jpn J Gastroenterol Surg 23: 904 908
20	Suga (1990)	69	M	Epigastralgia	L	6	CCC + hepatolithiasis	Lt. lobectomy	ASC	21M	Jpn J Gastroenterol Surg 23: 904 908
21	Sasak (1991)	77	M	Dyspnea, Edema	R	Large	CCC	Autopsy	MEC	15D	Jpn J Gastroenterol 88: 1110 1115
22	Horiuchi (1991)	74	M	Fever, Epigastralgia	L	4	Hepatolithiasis, Liver abscess	Lt. lobectomy	ASC	9M	Jpn J Gastroenterol Surg 24: 880 884
23	Hamaya (1991)	58	F	Epigastric mass, Substernal choking sensation	L	15	ND	Lt. lobectomy	ASC	16W	Acta Pathol Jpn 41: 834 840
24	Minami (1992)	55	M	General fatigue, Anorexia	R	6.5	HCC	Autopsy	MEC	46M	Jpn J Gastroenterol 89: 1314 1318
25	Di Palma (1992)	66	F	Abd pain	L	9	ND	Lt. Lobectomy	MEC	6M	Tumori 78: 65 68
26	Murayama (1993)	33	M	Epigastralgia, Jaundice	Hilus	4.5	Hilar cholangiocarcinoma	Lt. trisegmentectomy	MEC	20M alive	Jpn J Gastroenterol Surg 26: 2084 2088
27	Kitakado (1993)	48	F	Back pain, Epigastralgia	R	3	CCC	Rt. trisegmentectomy	ASC	4M	Jpn J Gastroenterol Surg 26: 2212 2216
28	Higuchi (1993)	72	M	General fatigue, Wt loss, Epigastric mass	L	11	CCC	Extended lt. lobectomy	ASC	2M	Aust NZ J Surg 63: 319 323
29	Ishikawa (1993)	59	F	Rt. hypochondralgia, Back pain	L	2.8	CCC	Lt. lobectomy	ASC	15M alive	J Biliary Tract & Pancreas 14: 1425 1430
30	Sasak (1994)	65	M	Epigastric discomfort	L	6	liver tumor (CCC)	Lt. lobectomy	ASC	15M	J Hep Bil Panc Surg 2: 179 183
31	Yamamoto (1996)	69	M	General fatigue, Fever	R	6	CCC	Rt. trisegmentectomy	ASC	8M	Hepatogastroenterology 43: 658 562
32	Ochiai (1996)	77	F	Fever, Abd pain	L	1	CCC + abscess	Lt. lobectomy	ASC	27M alive	Hepatogastroenterology 43: 663 666
33	Takahashi (1997)	68	M	Fever, Jaundice	R	6	CCC	Rt. trisegmentectomy	ASC	3M	J Gastroenterol 32: 843 847
34	Maeda (1997)	57	F	Abd pain	L	5.8	CCC	Lateral segmentectomy	ASC	8M	Cancer 80: 364 371
35	Maeda (1997)	64	M	None	L	6	CCC	Lateral segmentectomy	ASC	6M	Cancer 80: 364 371
36	Maeda (1997)	61	M	Abd pain	L	6	CCC	Lateral segmentectomy	ASC	4M	Cancer 80: 364 371
37	Maeda (1997)	65	M	Anorexia	L	5.7	CCC	Extended lt. lobectomy	ASC	4M	Cancer 80: 364 371
38	Maeda (1997)	48	F	Abd pain	L	8	CCC	Lt. lobectomy	ASC	5M	Cancer 80: 364 371
39	Maeda (1997)	63	M	Fever	Bil	12	CCC	Autopsy	ASC	7M	Cancer 80: 364 371
40	Maeda (1997)	58	M	Abd pain	Bil	Large	CCC	Autopsy	ASC	4M	Cancer 80: 364 371
41	Nakazawa (1997)	78	M	Fever	R	10	ASC	Anterior segmentectomy	ASC	3W	J Biliary Tract & Pancreas 18: 939 943
42	Isa (1997)	73	M	Anorexia	R	8	ND	Posterior Segmentectomy	ASC	<1M	J Clin Gastroenterol 25: 623 627
43	Isa (1997)	67	F	Fever, General fatigue	L	4	ND	Lt. lobectomy	ASC	45M	J Clin Gastroenterol 25: 623 627
44	Sat (2001)	60	F	Fever, General fatigue, Anorexia	R	9	SCC	Rt. lobectomy	ASC	alive	Jpn J Gastroenterol 98: 964 969
45	Ono (2002)	79	F	Rt. hypochondralgia	R	9	CCC	Central bisegmentectomy	ASC	16M	our case

Table 2 Summary of the cases of ASC and CCC

	ASQ(45 cases)	CCC(627 cases*)
Cancer death	82.1%	80.5%
History of hepatitis or cirrhosis	6.7%	29.7%
History of thorotrast	2.2%	0.5%
Average age	Male 66.5, Female 61.1	Male 63.9, Female 65.1
Male/Female	1.25	1.46
AFP > 21 ng/ml	0%(in 29 cases)	29.9%
CEA > 5 ng/ml	48.3%(in 29 cases)	45.3%
HBs-Ag positive	5%(in 20 cases)	8.8%
HCV-Ab positive	0%(in 9 cases)	24.7%
Tumor size < 5 cm	20%	52.1%
Complication of cholelithiasis	11.1%	11.3%
Operative cases	71.1%	52.5%
<i>Extended lobectomy</i>	21.9%	34.5%
<i>Lobectomy</i>	50%	37.2%
<i>Segmentectomy</i>	25%	12.3%
<i>Subsegmentectomy</i>	0%	8%
<i>Partial resection</i>	3.1%	8%
<i>Lymph node metastasis</i>	60.7%(in 28 cases)	39%
<i>1-year-survival after operation</i>	27.6%(in 29 cases)	64.3%

* reference¹⁾

文 献

- 1) 山岡義生, 有井滋樹, 井上恭一ほか: 第14回全国原発性肝癌追跡調査報告(1996~1997). 肝臓 41: 799-811, 2000
- 2) Nakajima T, Kondo Y: Clinicopathologic study of intrahepatic cholangiocarcinoma containing a

- component of SCC. Cancer 65: 1401-1404, 1990
- 3) Takahashi H, Hayakawa H, Tanaka M et al: Primary adenosquamous carcinoma of liver resected by right trisegmentectomy: report of a case and review of the literature. J Gastroenterol 32: 843-847, 1997
 - 4) Maeda T, Takenaka K, Taguchi K et al: Adenosquamous carcinoma of the liver: Clinicopathologic characteristics and cytokeratin profile. Cancer 80: 364-371, 1997
 - 5) 林 勝知, 鬼束惇義: 肝内胆管腺扁平上皮癌. 別冊日本臨牀 肝・胆道系症候群 肝臓編(上巻). 日本臨牀社, 大阪, 1995, p405-407
 - 6) 佐藤真広, 矢島義昭, 高橋信孝ほか: 免疫染色上, 腺癌の性格を残した扁平上皮癌を認めた肝原発腺扁平上皮癌の1例. 日消病会誌 98: 964-969, 2001
 - 7) 鐵原拓雄, 太田節子, 広川満良ほか: 肝原発腺扁平上皮癌の1症例. J Jpn Soc Clin Cytol 25: 558-562, 1986
 - 8) 松尾 武, 柴田正則, 神原昭吉: 肝嚢胞穿刺細胞診により診断できた肝腺扁平上皮癌と肝嚢胞腺癌の各1例. J Jpn Soc Clin Cytol 25: 751-757, 1986
 - 9) 中澤俊郎, 神林秀敏, 能澤明宏ほか: 肝内胆管腺扁平上皮癌の1例. 胆と膵 18: 939-943, 1997
 - 10) Hamaya K, Nose S, Miura T et al: Solid adenosquamous carcinoma of the liver. Acta Pathol Jpn 41: 834-840, 1991
 - 11) 村山道典, 初瀬一夫, 寺畑信太郎ほか: 肝門部に浸潤した肝内粘表皮癌の1治験例. 日消外会誌 26: 2084-2088, 1993
 - 12) Koo J, Ho J, Wong J et al: Mucoepidermoid carcinoma of the bile duct. Ann Surg 196: 140-148, 1982
 - 13) 南利江子, 森田須美春, 乾 明夫ほか: 肝硬変に肝細胞癌と肝原発粘表皮癌の合併した1例. 日消病会誌 89: 1314-1318, 1992
 - 14) Higuchi T, Harada T, Okazaki M et al: Primary adenosquamous carcinoma of the liver. Aust NZ J Surg 63: 319-323, 1993

A Resected Case of Primary Adenosquamous Carcinoma of the Liver

Fuminori Ono, Ryuji Nakamura, Kohji Itoh, Noriko Kondoh and Noboru Noto
Department of Surgery, Towada City Central Hospital

A 78-year-old woman with abdominal pain admitted and diagnosed with cholangiocellular carcinoma underwent central bisegmentectomy of the liver and partial resection of the abdominal wall. The tumor was hard, yellowish-white, and invaded the gallbladder. The histological diagnosis was adenosquamous carcinoma consisting of both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. The patient was readmitted with anal bleeding 11 months after operation. We detected stenosis of the transverse colon and partially resected the colon for local recurrence of adenosquamous carcinoma. The patient died 16 months after the first operation. Primary adenosquamous carcinoma of the liver is rarely encountered, and we review cases reported in the literature.

Key words: adenosquamous carcinoma of the liver

[Jpn J Gastroenterol Surg 35: 1803-1807, 2002]

Reprint requests: Fuminori Ono Department of surgery, Towada City Central Hospital
14-8 Nishinijuniban-cho, Towada, 034-0093 JAPAN