

卵巣様間質を伴った肝嚢胞腺腫の1切除例

三重大学第1外科

飯田 拓 山際健太郎 八木眞太郎 藤井 幸治
濱田 賢司 水野 修吾 田端 正己 横井 一
伊佐地秀司 上本 伸二

症例は30歳の女性。1991年頃より心窩部痛が出現，腹部超音波・CTにて肝外側区域に約3.5cm大の嚢胞性病変を指摘された。1996年には肝病変は11cm大に増大し，塩酸ミノサイクリン局注療法を施行された。1998年のCTにて再度6.5cm大に増大，嚢胞壁の肥厚および嚢胞内隔壁が出現したため，肝嚢胞腺腫または嚢胞腺癌と診断，肝外側区域切除術を施行した。摘出標本は7.5×6×4cm大の多房性病変で，組織学的には上皮細胞に悪性所見なく，嚢胞壁は紡錘状の卵巣様間質細胞で構成されており，hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma (CMS) と診断された。検索しえたCMS本邦報告例は13例で全例女性であった。自験例では卵巣様間質細胞は免疫化学染色でER・PgR陽性であった。CMSは予後良好とされるが，malignant potentialを有する前癌病変であり，癌化例も認めることから積極的な外科的切除が必要と考えられた。

はじめに

肝嚢胞腺腫は女性に好発するまれな肝腫瘍である。1985年にWheelerとEdmondson¹は卵巣間質様組織を伴う肝嚢胞腺腫：hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma (以下，CMS)の臨床病理学的特徴を報告して以来，malignant potentialを有するものの良好な予後が期待できるとされ，注目されるようになった。

今回われわれは塩酸ミノサイクリン局注療法後に切除しえた卵巣間質様組織を伴う肝嚢胞腺腫を経験し，若干の文献的考察を加えたので報告する。

症 例

症例：30歳，女性

主訴：心窩部痛

現病歴：1991年頃より心窩部痛が時々出現するようになった。症状が軽快しないため，1992年1月当院第1内科を受診し，腹部超音波・腹部CTで肝外側区域に約3.5cm大の肝嚢胞性病変を指摘された(Fig. 1a)。単純性肝嚢胞と診断し，外

来通院にて経過観察されていた。1996年9月のCTで肝病変が11cm大に増大し(Fig. 1b)，胃を圧排しており，同年10月当院第1内科で嚢胞ドレナージを施行された。内容液は淡黄色漿液性で，300mlを排液したのち塩酸ミノサイクリン300mgの局注療法を併施した。なお嚢胞内容液の細胞診はClass IIであった。嚢胞の縮小を確認し(Fig. 1c)，再び経過観察となった。しかし，1998年6月のCTで嚢胞が再度6.5cm大に増大し，嚢胞壁の肥厚，嚢胞内隔壁の増加，壁在結節が出現したため，悪性を疑い，手術施行目的にて当科紹介となった。

入院時現症：貧血・黄疸なく，腹部は平坦・軟で圧痛なく，肝を剣状突起下4横指触知した。

血液検査成績：血液一般検査ではHgb 10.4g/dl，Hct 32.5%と軽度の貧血を認めた。トランスアミナーゼや胆道系酵素値に異常なく，腫瘍マーカーもCEA 1.5ng/ml，CA19-9 22.9U/mlと正常範囲内であった。

腹部CT所見：1998年6月のCTでは嚢胞径は6.5cm，内部に隔壁構造が出現，多房性嚢胞が認

Fig. 1 a. Abdominal CT in 1991 revealed a cystic lesion 3.5cm in diameter in lateral segment of the liver.
 b. The cystic lesion increased to 11cm in diameter in 1996.
 c. The cystic lesion decreased in size after minocycline injection therapy.
 d. Abdominal CT in 1998 showed a multilocular lesion measuring 6.5cm and containing a septum.

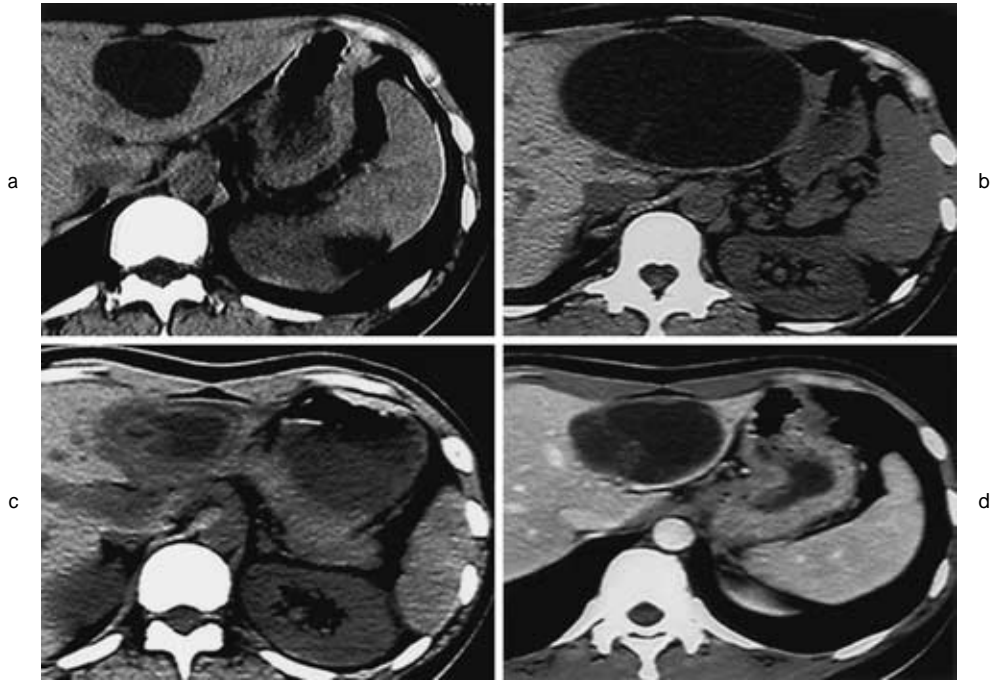
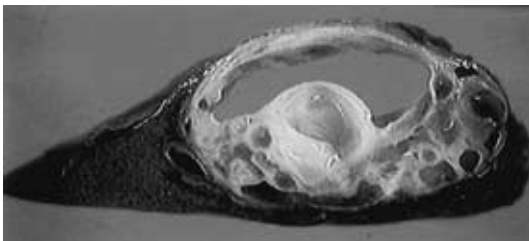


Fig. 2 The resected specimen contained a multilocular cystic lesion measuring 7.5 × 6 × 4cm and containing a thick septum. The fluid in the cyst was serous. There was no evidence of malignancy inside the tumor.



められた (Fig. 1d).

ERCP では嚢胞と胆管の交通はなく、また血管造影検査でも腫瘍濃染像などの異常所見は認められなかった。

以上より肝嚢胞腺腫もしくは嚢胞腺癌と診断し、1998年6月23日手術を施行した。

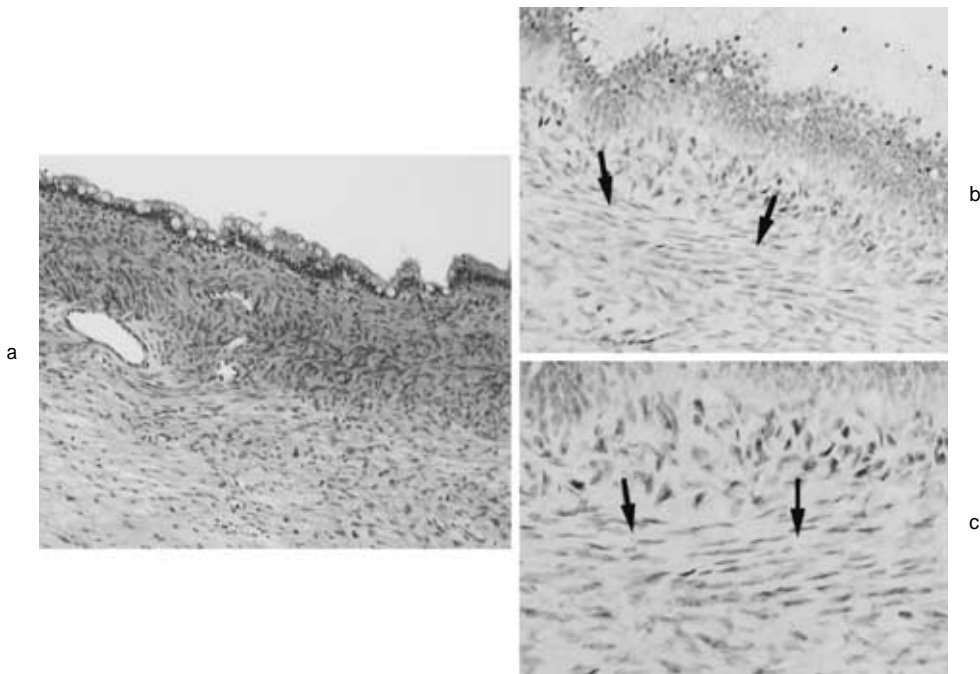
手術所見：肝外側区域に被膜を伴う嚢胞性病変を認めたが、周囲との癒着は認めなかった。肝外側区域切除術を施行した。

摘出標本肉眼所見：7.5 × 6 × 4cm 大の肥厚した隔壁を伴う多房性嚢胞性病変で、漿液性の腫瘍内容液で満たされていた (Fig. 2)。嚢胞内腔には腫瘍性増殖を示す部分は認めなかった。

病理組織学的所見：高円柱状の上皮細胞で覆われた multicystic lesion であり、上皮内に粘液を有していた。上皮に異型性は乏しく、浸潤像もなく、悪性所見は認めなかった。

嚢胞壁は硝子化を伴う線維性結合織で構成され、上皮下には短紡錘細胞を混じた間質細胞を認め、卵巣間質細胞と類似していた (Fig. 3a)。

Fig. 3 a. Histological examination revealed a cyst lined by columnar to cuboidal mucin-secreting epithelium, densely cellular stroma composed of spindle (ovarian) cells. The final diagnosis was hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma. (H.E. stain, $\times 100$)
 b. Immunohistochemical staining showed that the ovarian-like stroma was positive with antibodies to ER. (E.R. stain, $\times 200$)
 c. Positive with antibodies to PgR. (PgR. stain, $\times 200$)



免疫組織学的所見：卵巣様間質細胞はCEA・cytokeratinに陰性で、vimentin・smooth muscle actinに陽性であった。またエストロゲンレセプター(ER)、プロゲステロンレセプター(PgR)共に陽性を示した(Fig. 3b, c)。

以上よりHepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stromaと診断された。

術後経過は良好で、術後25日目に退院した。術後3年7か月を経過しているが、再発の徴候なく健在中である。

考 察

肝嚢胞腺腫は中年女性に好発する比較的にまれな肝腫瘍であるが、近年画像診断の進歩により報告例が増えつつある。1985年WheelerとEdmondson¹⁾がhepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma(CMS)の臨床病理学的特徴を報告

し、malignant potentialを有するものの卵巣様組織を伴う肝嚢胞腺腫は予後良好であり、注目されるようになった。

その特徴としては(1)嚢胞壁細胞は円柱もしくは立方上皮で、かつ粘液産生上皮を有する(2)紡錘状細胞で構成される比較的豊富な間葉系間質を持つという腫瘍構成所見を呈する。この間質は卵巣様組織で構成され、ovarian like stromaとも呼称されている。

病理所見など詳細を検討し、肝原発のCMSに該当すると考えられる本邦報告例は、検索しえた限りでは自験例を含め13例²⁾⁻¹³⁾で(Table 1)、その臨床病理学的特徴を検討した。

年齢は23~78歳、平均51.5歳で、全例女性であった。腫瘍存在部位は右葉6例、左葉7例で、最大腫瘍径は4.5~33cmで平均11.8cmであっ

Table 1 Hepatobiliarycystadenoma with mesenchymal stroma in Japan

Report	Age & Gender	Location	Size (cm)	Preoperative diagnosis	Retained fluid	Cut surface	Treatment	Prognosis
1. Murakami 1984	79 Female	Left lobe	10	Liver cyst	Serous	Multilocular	Deroofing	8 months carcinoma
2. Tomioka 1986	23 Female	Right lobe	13.5 x 9 x 6	Hepatobiliary cystadenoma	Mucinous	Multilocular	Right hepatectomy	Unknown
3. Miura 1986	37 Female	Left lobe	3 x 4.5 x 3.5	Hepatobiliary cystadenocarcinoma	Mucinous	Multilocular	Partial resection	30 months alive
4. Nakata 1989	54 Female	Right lobe	11 x 10 x 7	Hepatobiliary cystadenoma or carcinoma	Debris	Monolocular	Extended right hepatectomy	Unknown
5. Kawamura 1990	41 Female	Right lobe	15 x 13 x 8	Hepatobiliary cystadenoma or carcinoma	Serous	Multilocular	Partial resection	5 months alive
6. Yamashina 1992	78 Female	Left lobe	(-)	Hepatobiliary cystadenoma or carcinoma	Mucinous	Multilocular	Biopsy & Drainage	Unknown
7. Tanaka 1996	39 Female	Left lobe	6.5 x 7.5 x 4	Hepatobiliary cystadenoma or carcinoma	Mucinous	Multilocular	Partial resection	Unknown
8. Konishi 1998	34 Female	Right lobe	12	Liver cyst	Serous	Monolocular	Subsegmentectomy (S4, 5)	12 months alive
9. Yagi 1999	68 Female	Left lobe	6 x 6 x 8	Hepatobiliary cystadenoma or carcinoma	Serous	Multilocular	Left hepatectomy	52 months alive
10. Yoshida 1999	64 Female	Right lobe	14 x 13 x 13	Hepatobiliary cystadenoma	Serous	Multilocular	Partial resection	60 months alive
11. Nobukawa 1999	44 Female	Left lobe	33 x 13	Liver cyst	Mucinous	Multilocular	Deroofing ⇨ Partial resection	26 months alive
12. Komoriyama 2000	79 Female	Right lobe	7.5 x 7 x 5.7	Hepatobiliary cystadenoma	Serous	Multilocular	Partial resection	Unknown
13. Our case	30 Female	Left lobe	7.5 x 6 x 4	Hepatobiliary cystadenoma or carcinoma	Serous	Multilocular	Lateral segmentectomy	46 months alive

た．腫瘍内容液は漿液性 7 例，粘液性 5 例，胆泥様 1 例であり，腫瘍内部は多房性 11 例と多数を占めるが，単房性も 3 例認められた．

1．診断：まず本症の診断については腹部超音波・CT 検査にて嚢胞内の充実性成分・壁在結節・壁石灰化などが悪性を示唆する所見とされる¹⁴⁾が，各種画像を駆使しても術前診断は困難で，超音波ガイド下生検や嚢胞内容液の細胞診を施行した報告例もあるが，確定診断をえるには至っていない．穿刺後に腹膜播種を来した報告¹⁵⁾も認めることから，不用意な穿刺は控えるべきである．また卵巣様間質の有無も術前画像診断では評価不可能である．

2．治療：治療法としては 13 例中 12 例が外科的切除を施行され，1 例は開窓術 8 か月後に癌化を来していた²⁾．

CMS を含めた肝嚢胞腺腫は malignant potential を有し，前癌病変とされ¹⁾，肝嚢胞腺癌発生報告例¹¹⁾¹⁶⁾もあることから CMS も外科的切除が必須である．

しかし単房性肝嚢胞腺腫も少数ながら報告されており³⁾⁹⁾，いずれも術前嚢胞ドレナージを施行しているように，その治療方針に苦慮する．自験例も初診時の画像所見上単房性の嚢胞性病変で，明らかな悪性所見を認めなかったため，単純性肝嚢胞の診断で塩酸ミノサイクリン局注療法を施行したが，治療抵抗性で治療 20 か月後には嚢胞径の増大を認め，嚢胞内に隔壁と壁在結節が出現し，悪性を否定できず手術を施行した．保存的治療後も引き続き慎重な経過観察が非常に重要と思われた．

3．予後：報告例中 1 例のみ癌化を来していたが，予後の記載があった 7 例は 5～60 か月生存中であった．Devaney ら¹⁷⁾は肝嚢胞腺癌 14 例中，平均観察期間 5.8 年の間に卵巣様間質を伴った女性例 5 例は全例生存中であるのに対し，他の 9 例が腫瘍死しており，卵巣様間質を伴う症例は良好な予後が期待できると報告している．しかし予後不良とされる卵巣様間質を伴わない肝嚢胞腺癌症例の中には胆管拡張型胆管腫瘍も含まれている可能性もあり，両者の区別を明確にしていかなければ

ならない¹⁸⁾。

4. 組織：組織学的に卵巣間質様組織を確認することが重要であるが、自験例では各種免疫組織染色が有用であった。

諸家の報告^{5,8)-10,12,17)}同様に自験例でも間質細胞はCEA・cytokeratinに陰性であり、vimentin・smooth muscle actinに陽性であることから、間質細胞はmyofibroblastあるいは平滑筋細胞由来であると考えられた。また卵巣様間質のホルモンレセプターについても自験例では検討を行い、ER・PgR共に陽性を示した。CMS成因の詳細はまだ不明な点も多いが、CMS報告例が全例女性であることも考慮すると、何らかの形で女性ホルモンが関与している可能性が示唆された。

一方、肝CMSと膵mucinous cystic tumor(MCT)との類似した臨床病理学的特徴が報告され、Zanboniら¹⁹⁾は膵MCTは肝胆道・卵巣・後腹膜嚢胞腺腫と極めて類似し、共通した発生原基および過程を持つのではないかと推測している。また、粘液性嚢胞腺腫に卵巣様間質が存在し、多くの浸潤性粘液性嚢胞腺腫には卵巣様間質が欠如していたと報告しており、卵巣様間質が予後規定因子の1つと考えられ、非常に興味深い。

CMSを含めた肝嚢胞腺腫はmalignant potentialを有し、前癌病変とされ、肝嚢胞腺腫発症報告例もあるが、卵巣様間質の有無を術前診断することは困難であり、切除可能であれば時期を逸することなく、CMSに対しても積極的に完全切除を施行すべきであると思われた。

文 献

- 1) Wheeler DA, Edmondson HA : Cystadenoma with mesenchymal stroma(CMS) in the liver and bile ducts. A clinicopathologic study of 17 cases, 4 with malignant change. *Cancer* 56 : 1434-1445, 1985
- 2) 村上雅彦, 新井一成, 幡谷 潔ほか : 肝嚢胞腺腫術後経過中に発症したBiliary Cystadenocarcinomaの1例. *日臨外医会誌* 46 : 1336-1343, 1985
- 3) Tomioka T, Tsuchiya R, Harada N et al : Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver : Localization of carcinoembryonic antigen. *Jpn J Surg* 16 : 62-67, 1986
- 4) 三浦義夫, 加藤良隆, 小川喜輝ほか : 肝嚢胞腺腫の1例. *交通医* 42 : 24-30, 1988
- 5) 中田雅俊, 落合聖二, 安田是和ほか : 肝嚢胞腺腫の1切除例. *病理組織学的・免疫組織化学的検討と本邦報告例の集計*. *肝臓* 30 : 1526-1532, 1989
- 6) 川村英伸, 遠藤秀彦, 伊藤達朗ほか : 肝嚢胞腺腫の1例. *岩手病医会誌* 30 : 142-145, 1989
- 7) 山科哲朗, 秋山真一郎, 竹内秀一ほか : 経皮経肝胆道鏡検査(PTCS)下生検を施行した肝嚢胞腺腫の1例. *Gastroenterol Endosc* 34 : 144-150, 1992
- 8) 田中貞夫, 清水 健, 山口淳正ほか : 間葉性間質を伴う肝嚢胞腺腫 hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stromaの一外科的切除例. *病理と臨* 14 : 1529-1532, 1996
- 9) 小西一朗, 上田順彦, 広野禎介ほか : 閉塞性黄疸を契機に発見された卵巣間葉様組織を伴った肝嚢胞腺腫の1例. *胆道* 12 : 338-343, 1998
- 10) 八木真太郎, 川原田嘉文, 山際健太郎ほか : 興味ある画像所見を呈した肝嚢胞性疾患の1例 : Hepatobiliary Cystadenoma with Mesenchymal Stroma. *胆と膵* 20 : 266-268, 1999
- 11) 吉田和夫, 梶川昌二, 藤森芳郎ほか : 肝嚢胞腺腫の1切除例. *外科* 61 : 809-812, 1999
- 12) 信川文誠, 須田耕一, 児島邦明ほか : エストロゲン・レセプター, プロゲステロン・レセプターおよびp53陽性の卵巣様間質を伴った肝嚢胞腺腫の1例. *胆道* 13 : 339-343, 1999
- 13) 小森山広幸, 榎本武治, 田中一郎ほか : 肝嚢胞腺腫の1例. *日臨外会誌* 61 : 1848-1852, 2000
- 14) Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L et al : Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma : Clinical-imaging-pathologic correlation with emphasis on the importance of ovarian stroma. *Radiology* 196 : 805-810, 1995
- 15) Iemoto Y, Kondo Y, Fukamachi S : Biliary cystadenocarcinoma with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 48 : 1664-1667, 1981
- 16) 石田秀樹, 中村 達, 鈴木昌八ほか : 肝嚢胞腺腫の1例. *癌の臨* 42 : 567-573, 1996
- 17) Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG : Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma : A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients. *Am J Surg Pathol* 18 : 1078-1091, 1994
- 18) 草野満夫 : 肝嚢胞性腫瘍 CMSの疾患概念からみた. *肝臓* 39 : 611-620, 1998
- 19) Zamboni G, Scarpa A, Bogina G et al : Mucinous cystic tumors of the pancreas : Clinicopathological Features, Prognosis, and Relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 23 : 410-422, 1999

Resected Case of Hepatobiliary Cystadenoma with Ovarian-Like Stroma

Taku Iida, Kentaro Yamagiwa, Shintaro Yagi, Koji Fujii, Takashi Hamada, Shugo Mizuno,
Masami Tabata, Hajime Yokoi, Shuji Isaji and Shinji Uemoto
First Department of Surgery, Mie University

We report a 30-year-old woman who, in 1991, experienced epigastric pain for which abdominal ultrasonography (US) and computed tomography (CT) showed a cystic lesion about 3.5cm in diameter in the lateral hepatic segment. When the lesional diameter increased to 11cm in 1996, the lesion was injected with minocycline. In 1998, CT showed that the cyst had increased to 6.5cm in diameter, forming a thick wall and septum within. Based on a preoperative diagnosis of hepatobiliary cystadenoma or cystadenocarcinoma, we conducted lateral segmentectomy. The resected specimen contained a multilocular 7.5 × 6 × 4cm lesion. Histological examination showed densely cellular stroma composed of ovarian-like stroma, findings consistent with hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma (CMS). The ovarian-like stroma stained positive immunohistochemically for antibodies to ER and PgR. Although CMS is considered to have a good prognosis, we recommend aggressive surgical resection due to its malignant potential.

Key words : hepatobiliary cystadenoma, ovarian-like stroma

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 106 111, 2003]

Reprint requests : Taku Iida First Department of Surgery, Mie University
2 174 Edobashi, Tsu-shi, 514 8507 JAPAN
