症例報告

肉腫様変化を伴った胆管細胞癌の1例

名古屋第二赤十字病院外科,同病理*

徳丸 勝悟 長谷川 洋 坂本 英至 小松俊一郎 河合 清貴 田畑 智丈 深見 保之 秋田 昌利 都築 豊徳*

症例は61歳の男性で、上腹部痛、発熱を主訴に近医を受診し、肝左葉に腫瘤を指摘され紹介となった。当院のダイナミック CT で肝外側区と一部内側区におよぶ low density tumor を認め、その辺縁部は徐々に不均一に造影された。腫瘍マーカーは正常範囲であった。胆管細胞癌を第1に疑い、平成15年4月7日にリンパ節郭清を伴う肝左葉切除術を行った。病理組織像では腫瘍のほとんどが肉腫様構造を呈し、ごく一部に腺管様構造を認めた。また、その境界には移行部を認めた。肉腫様変化を伴う胆管細胞癌と診断した。術後経過は良好であったが、外来通院中に残存肝へ転移が出現した。化学療法、放射線療法にて一定の効果を得たが徐々に状態が悪化、平成16年1月15日に永眠された。肉腫様変化を伴う胆管細胞癌の報告は極めて少なく、本邦では我々が検索しえたかぎり13例を認めるのみであった。その臨床的特徴をまとめたので報告する。

はじめに

肉腫様変化を伴う肝細胞癌の報告は散見され肝動脈内注入療法や TAE との関係が示唆されているが¹¹, 肉腫様変化を伴う胆管細胞癌の報告は極めて少ない. 今回, 我々は急速な増大を来し不幸な転帰をとった, 肉腫様変化を伴う胆管細胞癌の1例を経験したので報告する.

症 例

患者:61歳,男性

主訴:上腹部痛, 発熱

既往症:56歳,脊髄神経鞘腫にて手術.

現病歴:平成14年7月に近医の健康診断で38mm大の肝嚢胞を指摘されたが経過観察となっていた.平成14年11月より上腹部痛と発熱が出現し近医の腹部CTで肝左葉に腫瘤を指摘され当院へ紹介受診となった.

入院時検査成績: AST 24IU, ALT 15IU, T-bil 0.61mg/dl, ALP 23IIU とトランスアミナーゼの

<2004 年 11 月 30 日受理>別刷請求先: 徳丸 勝悟 〒466-8650 名古屋市妙見町2—9 名古屋第二赤十字 病院外科 上昇や胆道系酵素の上昇は認めず、CRP のみ 9.49 mg/dl と上昇を認めた. HBs 抗原, HCV 抗体は陰性で ICG 15 分値も5%と正常だった. また, 腫瘍マーカーはCEA 1.5ng/ml, CA19-9 8.0U/ml, AFP 3.4ng/ml, PIVKA-II 23mAU/ml といずれも正常範囲であった.

腹部超音波検査:肝外側区の大部分を占める境 界比較的明瞭で内部エコー不均一な腫瘤を認め た

腹部ダイナミック CT: 肝外側区と一部内側区 を占める 10×7cm 大の low density な腫瘤を認め、造影動脈相では辺縁がわずかに造影され平衡相では辺縁部がさらに不均一に造影された.

腹部 MRI:腫瘤は T1 強調画像で正常肝実質に 比べ不均一な低信号を,また T2 強調画像では不 均一な高信号を示した (Fig. 1).

腹腔動脈造影:腫瘤は hypovascular で A3の 滑らかな狭窄像を認めた. 実質相では腫瘤の周囲のみが淡く造影された.

CT angiography (以下, CTAと略記): A2 は腫瘤により背側へ圧排され、A3 は腫瘤内部を

Fig. 1 MRI showed a irregularly low-intensity tumor on T1 weighted images and irregularly high-intensity tumor on T2 weighted images.

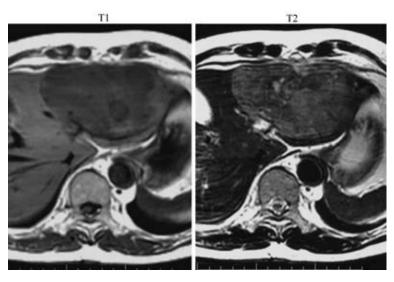
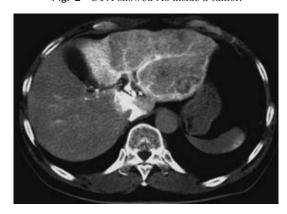


Fig. 2 CTA showed A3 inside a tumor.

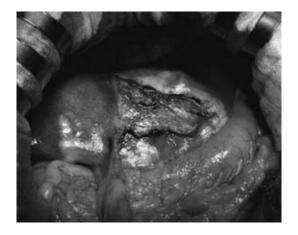


走行していた (Fig. 2).

以上より急速な膨張性発育を来した充実性腫瘍と考えた. 胆管細胞癌を第1に疑ったが腫瘍マーカーが正常であったこと, 腫瘍内部を脈管が走行していたことから比較的柔らかい悪性リンパ腫なども鑑別診断として挙げた. 平成15年4月7日に手術を行った.

手術所見:腫瘍は肝左葉全体を占め, 黄白色調で硬く八つ頭状を呈していた. また前腹壁, 横隔膜に強く癒着しており, 肝下面では小網へ浸潤し

Fig. 3 A yellowish-white massive type tumor occupied the left lobe of the liver and strongly adhered to the peritoneum, diaphragm and infiltrated to the lesser omentum.



ていた (Fig. 3). 術中迅速病理検査にて肉腫様癌と診断しリンパ節 1, 3, 5, 7, 8, 9, 12番の郭清を伴った肝左葉切除術を行った.

摘出標本割面:腫瘍は最大割面で11×8cm,充 実性で地図状の出血壊死を伴っていた(Fig. 4).

病理組織像:腫瘍の大部分が紡錘形と類円形の

2005年 5 月 49(523)

Fig. 4 The section of the tumor showed 11×8cm in size and massive necrosis with hemorrhage.

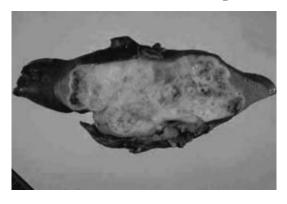
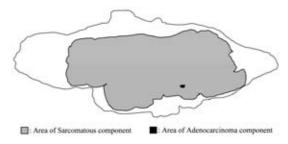


Fig. 5 Schema shows the distribution of sarcomatous component and adenocarcinoma component



異型に富む細胞の錯綜により構成され肉腫様構造を呈していた. 腫瘍のごく一部では腺管構造を示す中分化腺癌を認めた(Fig. 5, 6). また腺癌部分と肉腫様部分の境界には一部, 低分化腺癌を認め移行部と考えられた (Fig. 7).

免疫組織学的染色像: 腺癌部分は上皮系マーカーである cytokeratin (以下, CK と略記) 7, CAM5.2 で陽性を示し、肉腫様部分も一部陽性を示した. また, 間葉系マーカーである smooth muscle actin (以下, SMA と略記) に肉腫様部分は陽性を示した. 以上より、胆管細胞癌の肉腫様変化と診断した. 原発性肝癌取扱い規約に準じて ig, fc(-), fc-inf(-), sf(-), sl, nl, vpl, vvl, b0, im0, p0, sm(-), nl で、リンパ節には3番にのみ転移を認めた.

術後経過:術後経過は良好で26日目に退院となった.その後,外来で経過観察を行っていたが

 Fable 1
 Reported cases of cholangiocarcinoma with sarcomatous change in Japan

| S Sarcomatous Adenocar-cinoma Prognosis | age EMA CK Vimentin EMA CK | sarcomatous NS NS NS NS died (2 months) | NS + NS NS + NS died (13 days) | sarcomatous NS NS NS NS NS NS | sarcomatous + + NS + died (2 months) | sarcomatous NS + + + + died (1 month) | sarcomatous NS NS NS NS died (6 months) | adenocarcinoma – – + NS NS NS | NS | sarcomatous + NS + + + NS | sarcomatous NS + NS NS NS NS | adenocarcinoma NS NS + NS NS NS | sarcomatous NS NS NS NS NS NS | sarcomatous + + + NS NS died (3 months) | sarcomatous NS + NS NS + died (14 months) |
|---|----------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---|---|
| enocar- inoma | _ | | NS | | + | + | | | | + | | | | | |
| Ad | | ž | + | ž | + | + | ž | ž | ž | + | ž | ž | ž | ž | ž |
| Sarcomatous | Vimentir | SN | NS | NS | NS | + | NS | + | NS | + | NS | + | NS | + | NS |
| | CK | NS | NS | NS | + | + | NS | ı | NS | NS | + | NS | NS | + | + |
| | EMA | NS | + | NS | + | NS | NS | I | NS | + | NS | NS | NS | + | NS |
| Predominancy | | sarcomatous | NS | sarcomatous | sarcomatous | sarcomatous | sarcomatous | adenocarcinoma | NS | sarcomatous | sarcomatous | adenocarcinoma | sarcomatous | sarcomatous | sarcomatous |
| Necrosis with hemorrhage | | + | NS | NS | + | + | NS | + | NS | + | + | + | NS | + | + |
| PIVKAII | | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | WNL | WNL | NS | NS | NS | WNL |
| AFP | | WNL | WNL | NS | WNL | WNL | NS | NS | NS | WNL | WNL | NS | WNL | WNL | WNL |
| CA19-9 | | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | NS | 1,580 | WNL | NS | WNL | 3,665 | WNL |
| CEA | | 8.3 | WNL | NS | NS | WNL | NS | NS | NS | WNL | WNL | NS | WNL | WNL | WNL |
| Chief complain | | 61/F fever epigastralgia | epigastralgia | NS | 79/M fever epigastralgia | fever | NS | NS | epigastralgia | fever | fever epigastralgia | epigastralgia | epigastralgia | 69/F fever epigastralgia | 61/M fever epigastralgia |
| Age/ Sex | | 61/F | H/99 | 62/F | M/6/ | 29/M | 25/M | 69/F | 72/M | 58/M | 41/M | 82/M | 70/M | 69/F | 61/M |
| Author | | Fushimi (1985)4) | Kurumaya (1988) ⁵⁾ | Shimamoto (1988) ⁶⁾ | Sasaki (1989) ⁷⁾ | Haratake (1991) ⁸⁾ | Kawahara (1995) ⁹⁾ | Tadaoka (1998) ¹⁰⁾ | Ohira (1999) ¹¹⁾ | Okimura (2000) 12) | Shibata (2001) 13) | Matuda (2002) ¹⁴⁾ | Imamura (2003) ¹⁵⁾ | Kaibori (2003) 16) | Our case (2003) |

EMA: epithelial membrane antigen W N L: within normal limits SS

Fig. 6 Histopathological examination showed most of the tumor displayed sarcomatous component consisted of pleomorphic spindle cells and oval cells, extremely part of the tumor displayed adenocarcinoma component consisted of the tubular structure.

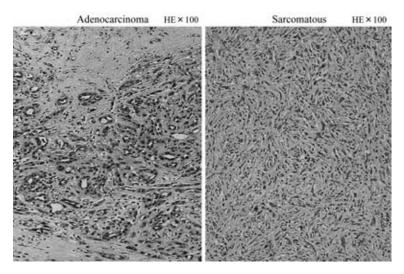
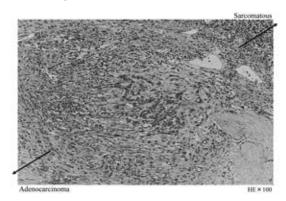


Fig. 7 A poorly differentiated adenocarcinoma existed between two components. A transitional form was regarded.



平成 15 年 8 月 29 日の CT で残存肝へ転移が出現した. 化学療法, 放射線療法を施行し一定の効果を得るも徐々に状態が悪化, 平成 16 年 1 月 15 日, 永眠された.

考 察

肉腫様変化を伴う肝細胞癌の報告は散見され近年増加傾向にある².しかし,肉腫様変化を伴う胆管細胞癌の報告は極めて少ない.Nakajimaら³は

肝内胆管癌 155 例のうち 7 例の 4.5% に肉腫様変 化を認めたと報告している. 我々が医学中央雑誌 にて過去22年間の検索を行ったところ症例報告 は, 会議録 12 例を含む 13 例のみであった4~16. 本 邦報告例に自験例を合わせた14例の特徴をまと めた (Table 1). 平均年齢 64.6歳. 男女比は 9: 5 でやや男性に多く認めた. 初発症状は発熱. 上腹 部痛が多かった。肝動脈内注入療法や TAE など の前治療のある報告はなかった. 血液検査成績で 腫瘍マーカーは正常を示す例が多かった. 画像所 見ではエコーで内部不均一, 単純 CT で low density. 造影 CT で辺縁が徐々に造影されるとの報 告を多く認めた. 腫瘍の割面では出血壊死を認め るものが多かった. 病理組織学的には肉腫様部分 主体が10例、腺癌部分主体が2例であった. 免疫 組織学的染色では上皮系マーカーである epithelial membrane antigen (以下, EMA と略記)や CK に腺癌部分だけでなく肉腫様部分も陽性を示す例 が多かった. また, 肉腫様部分は間葉系マーカー である vimentin に陽性を示す例が多かった. 予後 は極めて悪く血行性やリンパ行性転移、腹膜播種 をきたし記載のあるもので発症からの平均生存期

2005年 5 月 51 (525)

間は4か月であった。Shimadaら¹⁷は肉腫様変化をきたした胆管細胞癌4例をまとめその特徴を以下のように示している。1.発熱をしばしば認める,2.腫瘍マーカーを含む検査所見は異常を示すとは限らない,3.組織学的に腺癌部分は低分化を示す,4.非常に予後が悪い。また,Kaiboriら¹⁸は欧米の報告17例をまとめ,その画像診断において通常の胆管癌と比較し特徴的な像がないため鑑別は難しいと報告している。

自験例は胆管上皮を染める CK7, CAM5.2 に 腺癌部分だけでなく肉腫様部分も一部陽性を示し たこと、腺癌部分と肉腫様部分の間に移行部と思 われる低分化腺癌を認めたことから胆管細胞癌の 肉腫様変化と診断した. また、間葉系マーカーで ある SMA に肉腫様部分が陽性を示したが、癌の 肉腫様変化で間葉系マーカーが陽性になることは 知られており¹⁹、真の肉腫の診断にはつながらな いと考えた.

自験例は腫瘍が短期間で急速に増大しており, このことが腫瘍内部の出血壊死や上腹部痛、発熱 といった症状につながったと考えた. また. 急速 な増大は腫瘍がより未熟で悪性度が高いことを示 している. 中正ら200は肉腫様成分を伴った混合型 肝癌を報告し、この疾患に肝細胞、胆管細胞のど ちらにも分化しうる未熟な肝上皮細胞の腫瘍化が 関与している可能性を述べている. 肉腫様変化は 肝細胞癌, 胆管細胞癌, 混合型肝癌のいずれにも 報告を認めるが、その臨床所見には類似点が多い、 自験例も肉腫様変化を来した肝細胞癌の特徴であ る、1.腹痛、発熱を初発症状とすることが多い、 2. 肝硬変の合併が少ない、3. 血行性やリンパ行性 転移が多く急速な経過をとる、4. AFP が低値を 示すことが多い、5. 血管造影上、転移性肝癌様所 見を呈する21, に一致していた. このことは肉腫様 変化を来した肝細胞癌、胆管細胞癌、混合型肝癌 のいずれもが未熟な肝上皮細胞の腫瘍化から発生 した同一疾患である可能性を疑わせた. 今後さら に報告例が増え検討されることを期待したい.

文 献

1) 杉原茂孝, 柿添三郎, 伊藤裕司ほか: 肉腫様変化 を示す肝細胞癌の臨床病理学的検討. 肝臓 29: 71-76, 1988

- 2) Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy. Cancer Chemother Pharmacol 23: S4—S8, 1989
- Nakajima T, Tajima Y, Sugano I et al: Intrahepatic Cholangiocarcinoma with Sarcomatous Change. Cancer 72: 1872—1877, 1993
- 4) 伏見博彰,川野 潔,北村 旦ほか:腹水細胞診 にて肉腫様の像を呈した胆管細胞癌の一例.日臨 細胞会誌 **24**:893,1985
- 5) 車谷 宏、中沼安二、真田宏人: 肉腫様変化を 伴った HCG 産生肝内胆管癌の1 剖検例. 肝臓 29:1310-1311.1988
- 6) 嶋本文雄, 佐々木なおみ, 西村保彦ほか:肝内結 石症を合併した胆管病変 (肉腫様増生を伴う肝内 胆管癌). 広島医 **41**:1978,1988
- 7) 佐々木素子,中沼安二,野々村明孝: 肉腫様変化の目立った肝内胆管癌の1剖検例. 日病理会誌 78:280.1989
- 8) 原武譲二,堀江昭夫:肝内結石症に合併した肉腫 様胆管癌.日病理会誌 **80**:185,1991
- 9) 川原尚行, 竹中賢治, 調 憲ほか:破骨細胞類 似巨細胞と肉腫様変化を伴った肝内胆管癌の切 除例. 臨と研 **72**:689—690,1995
- 10) 忠岡好之,広川満良,清水道生ほか:肉腫様成分を伴った胆管細胞癌の1例.日臨細胞会誌 37: 188.1998
- 11) 大平 学, 川村 功, 高石 聡ほか: 肉腫様変化 をきたした肝内胆管癌の1例. 千葉医誌 **75**: 292,1999
- 12) 沖村 明,西上隆之,中正恵二ほか:特異な組織 像を示した肝内胆管細胞癌の1例.診断病理17:174—175,2000
- 13) 柴田直哉, 上田祐滋, 大内田次郎ほか: 肝内胆管 癌の特殊型① 肉腫様変化を伴った1例. 消画像 3:617—621,2001
- 14) 松田和広,清水喜徳,榎並延太ほか:肉腫様成分 を混在した胆管細胞癌の一例.日臨外会誌 **63**: 2856,2002
- 15) 今村治男, 廣田和彦, 浦田淳資ほか: 肉腫様変化 を伴った胆管細胞癌の1例. 超音波医 **30**: J78, 2003
- 16)海堀昌樹,田上修司,内田洋一朗ほか:肝内胆管 肉腫様癌の1例.日臨外会誌 64:1003,2003
- 17) Shimada M, Takenaka K, Rikimaru T et al: Characteristics of Sarcomatous Cholangiocarcinoma of the liver. Hepatogastroenterology 47: 956—961, 2000
- 18) Kaibori M, Kawaguchi Y, Yokoigawa N et al: Intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma. J Gastroenterol 38: 1097—1101, 2003
- 19) Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinico-

pathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. Cancer **59**: 310—316, 1987

20) 中正恵二, 山中若樹, 岡本英三: 肉腫様成分を 伴った肝細胞癌. 胆管細胞癌の混合型の1例: 特に免疫組織化学的特徴および組織発生につい て. 日消病会誌 93:206-211,1996

21) 虫明寛行,小橋雄一,野村修一ほか:術後急速に 腹壁再発をきたした肉腫様変化を示す肝細胞癌 の1例.日消外会誌 31:2240—2244,1998

A Case of Cholangiocarcinoma with Sarcomatous Change

Shogo Tokumaru, Hiroshi Hasegawa, Eiji Sakamoto, Shunichiro Komatu, Kiyotaka Kawai, Tomotake Tabata, Yasuyuki Fukami, Masatoshi Akita and Toyonori Tuzuki*

Department of Surgery and Department of Pathology*, Nagoya Daini Red Cross Hospital*

A 61-year-old man with epigastralgia and fever and found to have a liver tumor was found in dynamic CT to have a low-density tumor in the lateral segment and partly in the medial segment of the liver. The periphery was gradually irregularly enhanced. Tumor markers were within normal limits. Suspecting cholangiocarcinoma, we conducted left hepatic lobectomy with lymph node dissection on April 7 2003. Histopathological examination showed sarcomatous and tubular structures joined by a transitional form. We diagnosed it as cholangiocarcinoma with sarcomatous change. The patient had an uneventful postoperative course but died of liver metastases on January 15 2004. Cholangiocarcinoma with sarcomatous change is very rare. We report a case and review it in light of 13 reports in the Japanese literature.

Key words: cholangiocarcinoma, sarcomatous change, sarcomatoid cholangiocarcinoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 38: 521—526, 2005]

Reprint requests: Shogo Tokumaru Department of Surgery, Nagoya Daini Red Cross Hospital

2-9 Myoken-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8650 JAPAN

Accepted: November 30, 2004