

症例報告

リンパ節転移を認めたにもかかわらず長期生存が得られた 巨大 fibrolamellar hepatocellular carcinoma の 1 症例

千葉市立海浜病院外科, 同 病理*, 千葉大学医学研究院臓器制御外科学**

太枝 良夫 磯野 敏夫 吉岡 茂 若月 一雄
貫井 裕次 高橋 均 鍋嶋 誠也 西野 武夫*
高橋 年美* 宮崎 勝**

23歳の日本人男性に発症したリンパ節転移を認めた巨大 fibrolamellar hepatocellular carcinoma (以下, FLC と略記) を切除し, 術後 14 年の無再発症例を経験したので報告する. 本疾患は特異な病理所見を有する肝細胞癌の特殊型で, 本邦では極めてまれとされている. 本症例は若年で, HBs 抗原, HCV 抗体がともに陰性, 非硬変肝からの発生であった. 腹部超音波および CT にて肝右葉に直径 16cm 大の腫瘍が認められた. 造影 CT および血管造影では腫瘍濃染像を呈し, 中心部は造影されず中心性瘢痕を思わせた. テクネシウムシンチグラムにて腫瘍部が欠損像を呈した. 以上より, FLC の診断にて肝右葉切除術, 肝門部リンパ節郭清術, 肝動脈カニューレーションを施行した. 下肝動脈リンパ節に転移を認めた. 病理組織学的には豊富な好酸性胞体を有する多形性の腫瘍細胞と層状の膠原線維束が認められ典型的な FLC と診断された.

はじめに

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (以下, FLC と略記) はその特異な組織像と臨床像により, 肝細胞癌の特殊型として分類されている. 今回, 我々は本邦では極めてまれな FLC を切除し, 14 年の長期間にわたる無再発を確認した症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例: 23 歳, 男性, 日本人

主訴: 発熱, 下痢, 肝機能障害

現病歴: 平成 2 年 2 月頃より発熱, 下痢症状を繰り返し, 近医に通院していた. さらに, 軽度の肝障害を指摘され, 5 月下旬当院紹介される. 腹部エコーにて肝腫瘍が疑われ, 精査加療目的にて 6 月上旬入院.

既往歴, 家族歴: 特記事項なし.

入院時現症: 身長 164cm, 体重 57kg, 貧血, 黄疸なし. 腹部は平坦で腫瘤触知せず, 圧痛を認めなかった.

血液検査所見: 入院時の検査成績を示す (Table 1). Hbs 抗原 (-), HCV 抗体 (-), CEA 値正常, AFP は 45ng/ml と軽度の上昇を認めた. GOT 47IU/l, GPT 99IU/l と軽度の上昇を認めた.

超音波所見: 肝右葉後上区域 (S7) を中心にほぼ右葉全体を占める腫瘍像が存在し, 表面は分葉形成を認め, 内部は高・低エコーが混在したモザイク状のエコーパターンを示した.

CT 所見: 単純 CT ではほぼ右葉全体を占める低吸収域の腫瘍を認め, 表面は分葉状を呈し, 中心に石灰化が認められた (Fig. 1A). 造影 CT では腫瘍の造影は全体的には良好であるが, 腫瘍中心部は早期では造影不良であるが晩期には造影効果が認められ, その部は星芒状を呈し, 画像的には中心性瘢痕 (central scar) を思わせる所見であった. ダイナミック CT では腫瘍部は rapid in-

<2005 年 4 月 27 日受理>別刷請求先: 太枝 良夫
〒261-0012 千葉市美浜区磯辺3-31-1 千葉市立海浜病院外科

Table 1 Laboratory date on admission

WBC	6,700	T-Bil	0.6 mg/ml
RBC	524	D.Bil	0.2 mg/ml
Hb	14.5 g/dl	T.P	7.3 g/dl
Ht	45.4 %	Alb	4.1 g/dl
Plt	47.5×10^4	T.T.T	1.5 U
		Z.T.T	3.0 U
BUN	15 mg/dl	T.Chol	139 mg/dl
Cr	0.9 mg/dl	TG	79 mg/dl
Na	143 mEq/l	HBsAg	(-)
K	4.6 mEq/l	HBsAb	(-)
Cl	99 mEq/l	HCV Ab	(-)
Fe	89 μ g/dl	CEA	0.7 ng/ml (< 2.5)
CPK	1,094 IU/l	AFP	45 ng/ml (< 20)
Amy	72 IU/l	CA19-9	11 U/ml (< 37)
GOT	47 IU/l	ICG R15	4 %
GPT	99 IU/l		
LDH	270 IU/L		
Alk-P	274 IU/l		
γ -GTP	61 IU/l		
Chol-E	5,523 IU/l		

rapid out pattern を示した (Fig. 1B)。

腹部血管造影：腫瘍部位は hypervascular, encasement, staining などの悪性所見を呈した。中心には avascular region が認められた。動静脈シャントは認めなかった (Fig. 2)。

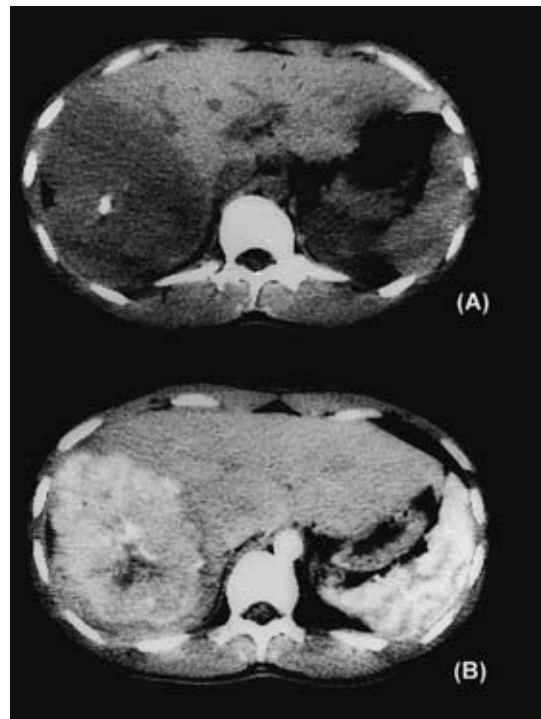
シンチグラム： ^{99m}Tc -フィチン酸の肝シンチグラムでは肝右葉に辺縁不正な欠損像を認めた。

以上の検査所見から、FLC の診断にて、平成 2 年 7 月上旬肝右葉切除術、肝門部リンパ節郭清、肝動脈カニューレションを施行した。

切除標本：肝右葉を占める $16 \times 13 \times 9\text{cm}$ 、重量 1,226g の孤立性腫瘍で灰白色を呈し、境界明瞭で表面は分葉状を呈し、内部は線維性組織によって多くの結節に分葉し中心部は線維性瘢痕巣を認めた。腫瘍以外の肝臓は肉眼的に非硬変肝であった (Fig. 3)。

病理組織学的所見：腫瘍細胞は多形性で、膨大細胞に類似した豊富な好酸性顆粒状の胞体を有し、核は比較的明るく明瞭な核小体が 1 個認められた。腫瘍細胞間には層状の膠原線維束が介在した (Fig. 4)。また、一部の腫瘍細胞質内には pale body (Fig. 5A) や hyaline globule (Fig. 5B) を認めた。Azan 染色および Elastica-Masson 染色では

Fig. 1 A : Plain CT scan demonstrates a low density mass with central calcification in the right lobe. B : Enhanced CT scan reveals an enhancing liver mass with central scar which is not enhanced.



膠原線維束が明瞭に青く染色された。

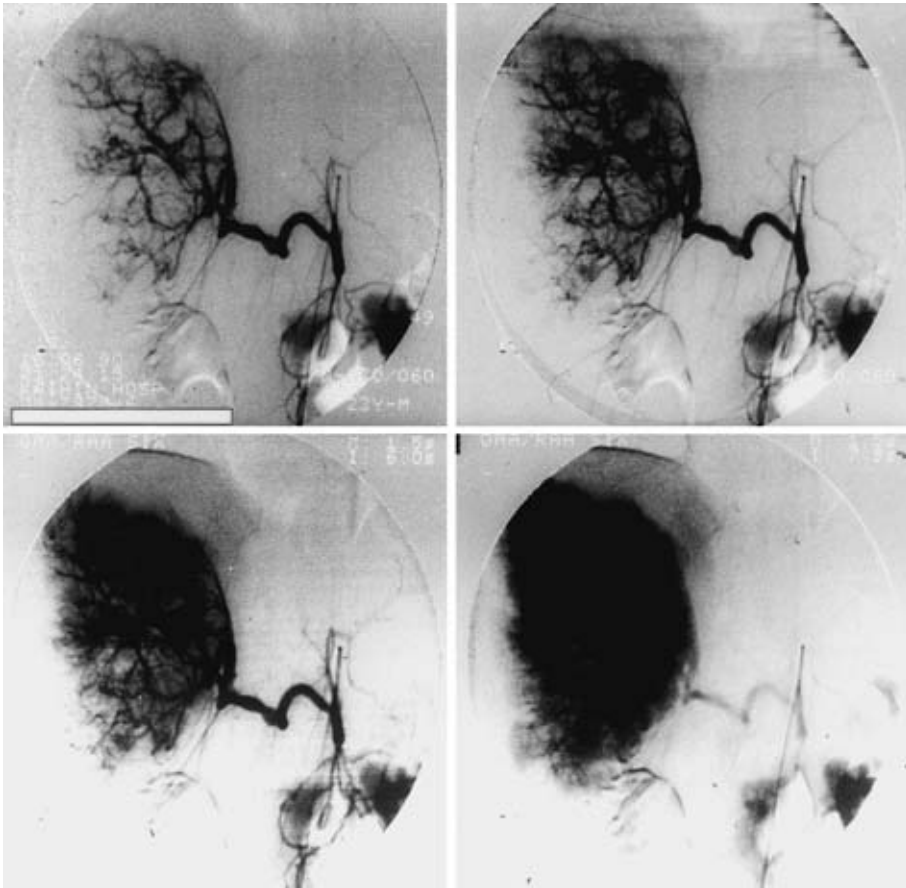
電子顕微鏡像：癌細胞の核には著明な核小体を認め、細胞質には極めて多数の円形空胞状のミトコンドリアが充満していた。ミトコンドリアの間には滑面小胞体と思われるものがみられ、その内部にライソゾームが認められた (Fig. 6)。

以上の病理所見より、FLC と診断された。

切除肝および摘出リンパ節の検索：切除肝辺縁に径 2~3mm の衛星結節を 2 個認めた。肝十二指腸間膜内の下肝動脈リンパ節 (No12a2) に転移を認めた。肝切除面における癌浸潤は組織学的分類で tw(-) であった。肝細胞癌規約上、H3, Eg, fc(+), fc-inf(+), sf(+), s₀, Vv₀, Vp₁, b₀, im_s, P₀, SM(-), tw(-) であり、TNM 分類では T3N1M0 Stage IV_A であった。

術後治療および経過：術後、残存肝に対し肝動

Fig. 2 A right hepatic angiogram demonstrates a hypervascular mass with a peripheral arterial supply that radially penetrates into the center of the lesion.



脈カニューレシオンより肝動注化学療法を施行。レジメは5-FU: 500mg × 14日, リピオドール 10 ml + アクラシノン (塩酸アクラルピシン) 40mg を1回施行した。さらに, 外来にて2年間にわたり月1回の間隔にてMMC 10mg を24回施行した。術後2年目に行った肝動脈カニューレシオンより造影した造影CTでは肝左葉の再生肥大を認め再発所見は認めなかった。術後14年5か月経過した現在, 再発の兆候なく生存中であり, なんら生活に支障なく, 結婚し2子をもうけた。現在のCTにて左葉の十分な再生肥大を認める。

考 察

FLCは1956年にEdmondson¹⁾が初めて記載して以来, 欧米を中心に約100例の報告がなされて

いる。その特徴的な病理組織所見に基づいて, eosinophilic hepatocellular carcinoma with fibrous stroma, または polygonal cell type with fibrous stroma, fibrolamellar oncocytic hepatoma など表現されてきたが, 1980年にCraigら²⁾により Fibrolamellar carcinoma の名称が記載されている。病理組織学的な特徴は, 腫瘍細胞が通常の肝細胞癌より大型で多形性であり細胞質が好酸性を示し, 胞体内には好酸性の顆粒状物質が認められることもある。腫瘍細胞群の間を特徴的な豊富な線維性の間質成分が埋め尽くすような像が観察される。臨床的な特徴としては欧米の20~30代の若年者の白人に発症が多く, 性差がなく予後も比較的良好である。硬変肝を伴っていることも少な

Fig. 3 Cut section of excised tumor reveals a lobulated mass with a dense central stellate scar and radiating fibrous septae.

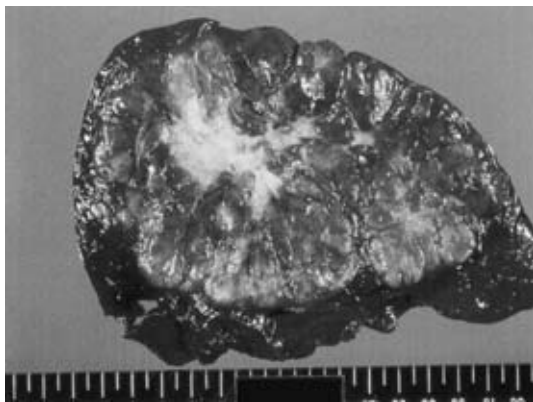
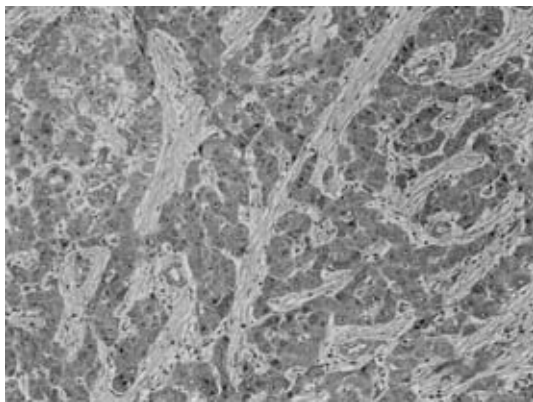
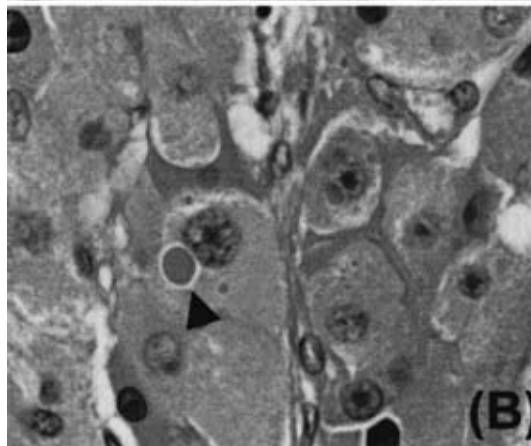
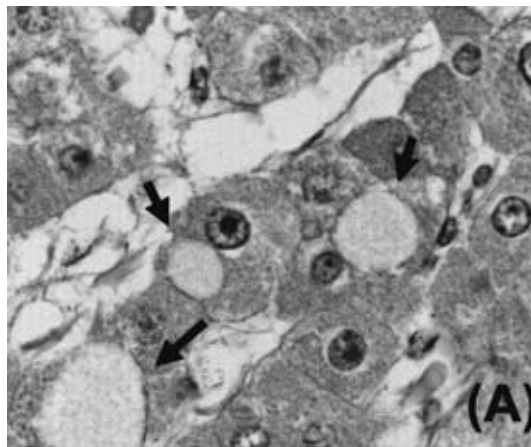


Fig. 4 Characteristic histologic pattern of FLC composed of large oncocytic polygonal cells segregated by parallel lamellae of collagen (hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 100$).



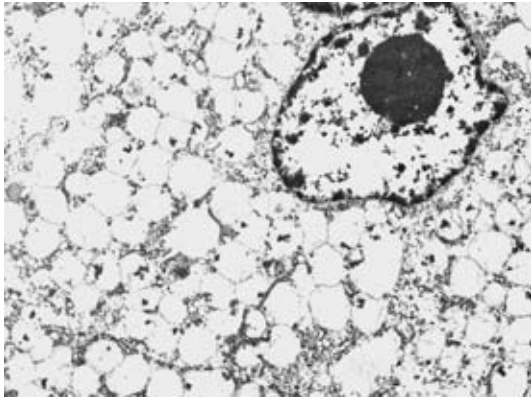
く、HBV または HCV 感染と無関係であることが多い。血清 AFP も正常値の場合が多い。本症例では 45ng/ml (正常値： <20) と軽度の上昇を認めた。主症状として最も高頻度にみられるものは腹痛であり次いで全身倦怠感、黄疸、発熱、体重減少、心窩部不快感、食思不振、腹部腫瘤など通常の肝細胞癌と同様の症状が認められる。本症例での症状は下痢、発熱であり近医に通院するも3か月あまり経過観察となり、軽度の肝障害にて当院へ紹介された。腫瘍の形態的特徴としては本症例

Fig. 5 A: Intracytoplasmic pale bodies (arrows). B: Intracytoplasmic hyaline globule (arrow-head) (A, B hematoxylin-eosin stain, magnification $\times 400$).



のごとく孤立性、表面小葉（分葉）形成、中心性線維性癆痕、石灰化などがあげられる。本症例では超音波にて表面の分葉形成を認め、内部は高・低エコーが混在したパターンを呈し、高エコー域は hypervascular と中心性線維性癆痕像と思われる所見を呈した。一般の肝細胞癌に比べるとモザイクパターンの程度は軽度であるとの報告もある。CT では中心に石灰化を認め、また典型的な中心性線維性癆痕像を認め、その所見は造影により非造影の線維性癆痕部と造影良好の他の部とのコントラストがより明瞭となった。ダイナミック CT では、大部分の腫瘍部が rapid in-rapid out pattern を呈し、他の肝細胞癌と同様であった。血

Fig. 6 Markedly irregular nuclei with abundant intranuclear cytoplasmic invaginations. Note cytoplasm packed with mitochondria, interspersed with swollen smooth endoplasmic reticulum.



管造影では全体に hypervascular で encasement を呈するなどの悪性の所見が認められ、さらには中心には線維性瘢痕巣と一致すると思われる avascular region が認められた。中心性瘢痕を呈する類似疾患としては focal nodular hyperplasia (以下, FNH と略記)³⁾があるが、本症例は血管造影にて encasement などの悪性所見を有していたこと、さらに 99mTc-フィチン酸の肝シンチグラムにて腫瘍部に一致した辺縁不整な欠損像を認めたことより FNH は術前に否定された。現在では FNH との鑑別には MRI が有用であるとの報告が見られる。FLC の MRI の所見は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈し、造影後は早期より濃染し一部は漸減性に wash out され、中心性瘢痕部は後期相にて徐々に造影効果が増強される。また、FNH は構成成分が周囲肝組織に類似しているため T1、T2 強調像ともに等信号を示すとの報告がみられる⁴⁾⁵⁾。

肝内転移の診断には hypervascular のゆえに血管造影が最も有効であるとの報告があるが、本症例では切除標本にて腫瘍辺縁の径 2~3mm の衛星結節を認めたが画像上では確認できなかった。現在の技術向上した高性能スパイラル造影 CT によれば描出可能であったとも考えられる。

FLC の病理組織学的特徴は、肉眼的には通常の

肝細胞癌に比べ比較的境界明瞭で表面分葉形成を示す孤立性腫瘍であり、中心部の線維性瘢痕と同部より放射線状に延びる線維性隔壁を有することが多い。光顕的には豊富な好酸性胞体を有する多形性腫瘍細胞であり、核は比較的明るく明瞭な核小体を認める。腫瘍細胞間に層状の膠原線維束が島状に介在するのが特徴である。病的に鑑別診断を要するものに sclerosing hepatocellular carcinoma があるが、間質に豊富な線維を有するがその走行は不規則であり、また腫瘍細胞が小型であることが鑑別点である。

電子顕微鏡像においては本症例を含め腫瘍細胞内に極めて多数の丸く腫脹したミトコンドリアが充満しているのが特徴であるが、通常の肝細胞癌ではミトコンドリアが少ないのが一般的である⁶⁾。

治療の第 1 選択は肝切除術である。欧米での成績では肝切除率は 48~75% と高く、切除例の平均生存期間は 32~68 か月、5 年生存率は 37~63% と良好である。本邦 21 例の報告では切除率は 90% である⁷⁾。腫瘍径が比較的大きいものが多いが、単発で血管浸潤が少ないことが切除率の高い大きい一因である。

予後因子の検討では、衛星結節を含めて単発かどうか、また、リンパ節転移の有無が有意な予後決定因子とされている⁷⁾。本邦の症例ではリンパ節転移が 2 例報告されているが、その長期予後は不明である⁸⁾。本症例においては下肝動脈リンパ節 (No12a2) 転移を認めたにもかかわらず、長期生存が得られたことは通常の肝細胞癌に比べ肝十二指腸間膜内リンパ節郭清を併施する意義が大きいことも示唆される。また、FLC は腫瘍径が大きいことより十分な断端距離の確保が不十分となりやすいが、本症例のように衛星結節が 2 個存在したことも考慮すると、通常の肝細胞癌切除同様に十分に断端距離を確保することが望ましいと判断される。

また、肝細胞癌取扱い規約に準拠して Stage が高い場合は、残肝再発や局所再発の予防のために術後化学療法必要性が唱えられているが本症例においても残肝に対する肝動注療法が功を奏した可能性も示唆された。

文献的考察では本症例は手術をした時点で本邦5例目であったと思われるが、現時点では22例目と思われる。十分な術後無再発経過を経て今回の発表となった。

稿を終えるに当たり、病理所見に関して貴重な御教示をいただきました。帝京大学市原病院病理部の菅野 勇教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第77回日本消化器病学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Edmondson HA : Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver infancy and childhood. *Am J Dis Child* **91** : 168—186, 1956
- 2) Craig JR, Peters RL, Edmondson HA et al : Fibrolamellar carcinoma of the liver. *Cancer* **46** : 372—379, 1980
- 3) 磯野敏夫, 宮崎 勝, 奥井勝二ほか : 肝細胞癌との鑑別が困難であった肝 focal nodular hyperplasia の1例. *千葉医誌* **67** : 23—27, 1991
- 4) Mattison GR, Glazer GM, Quint LE et al : MR imaging of hepatic focal nodular hyperplasia : characterization and distinction from primary malignant hepatic tumors. *Am J Roentgenol* **148** : 711—715, 1987
- 5) 眞方紳一郎, 北原賢二, 渡辺恵子ほか : Fibrolamellar hepatocellular carcinoma の1切除例. *肝臓* **42** : 414—419, 2001
- 6) Diane CF, Robert HS, Steven GS : Ultrastructure of Fibrolamellar oncocytic hepatoma. *Cancer* **50** : 702—709, 1982
- 7) 野尻卓也, 三森教雄, 吉田達也ほか : Fibrolamellar hepatocellular carcinoma の1例. *日消外会誌* **33** : 1905—1909, 2000
- 8) 中島 収 : Fibrolamellar carcinoma. *日臨* **59** (Suppl) : 406—412, 2001

A Curative Resective Case of Giant Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma with Lymphnode Metastasis

Yoshio Ooeda, Toshio Isono, Shigeru Yoshioka, Kazuo Wakatsuki,
Yuzi Nukui, Hitoshi Takahashi, Seiya Nabeshima, Takeo Nishino*,
Toshimi Takahashi* and Masaru Miyazaki**

Department of Surgery and Department of Pathology*, Chiba Municipal Hospital
Department of General Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine**

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC) is a specific type hepatocellular carcinoma characterized by specific pathological findings, and is extremely rare in Japan. We report a case of a 23-year-old male Japanese patient with a huge FLC with lymphnode metastasis who remains alive without cancer recurrence in the over 14 years since surgery. During ultrasonography a tumor was seen in the liver of the patient, who was negative for the hepatitis virus (HBV and HCV). Computed tomography (CT) of the abdomen showed a 16cm in diameter tumor in the right lobe of the liver. Dynamic CT and celiac angiography revealed a hypervascular tumor which had a non-enhancing lesion at the center. These findings suggested a central scar. Tc-99m phytate scintigraphy showed a large defect in the tumor. Under the preoperative diagnosis of an FLC, a right lobectomy of the liver, hepatic hilar lymphadenectomy, and hepatic arterial cannulation were performed. Histological examination demonstrated polygonal eosinophilic cells separated by lamellar collagen.

Key words : fibrolamellar hepatocellular carcinoma, lymphnode metastasis, focal nodular hyperplasia

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1732—1737, 2005]

Reprint requests : Yoshio Ooeda Department of Surgery, Chiba Municipal Hospital
3-31-1 Isobe, Mihama-ku, Chiba, 261-0012 JAPAN

Accepted : April 27, 2005