

症例報告

C型肝炎に発生した成人肝芽腫の1切除例

熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科, 熊本大学医学部付属病院病理部*,
熊本赤十字病院消化器内科**

別府 透 辛島 龍一 杉山 眞一 石河 隆敏
土居 浩一 甲斐 千晴 佐藤 孝彦 池田 公英*
川口 哲** 馬場 秀夫

症例は54歳の男性で、職場検診にて肝S6に腫瘤を指摘された。HCV抗体陽性でAFPが301ng/ml, AFP-L3分画が72.5%と上昇していた。腹部超音波では混合エコーを呈した。単純CTでは低吸収域、造影早期で辺縁のみが淡く造影され、wash-outは明らかではなかった。肝後区域切除術を施行した。腫瘍径は3cmで成人肝芽腫報告例では最小であった。組織学的には被膜と隔壁があり、出血や壊死を認めた。核異型が強く、N/C比の高い細胞が不規則に増殖し、幼若な胎児性肝組織に類似していた。その他に類骨形成、粘液腫状の間質、低分化の肝細胞癌など、多彩な組織像を呈した。以上より混合型肝芽腫と診断した。背景肝はF3~F4, A2であった。取扱い規約による進行度はStage IIIであった。術後にCDDPとFarmorubicinによる予防的肝動注化学療法を行った。手術後約2年の現在も無再発生存中で腫瘍マーカーも正常化している。

はじめに

肝芽腫はおもに3歳以下の小児に発生し、我が国の年間の発生は30~40例で小児肝癌の大部分を占めている¹⁾。一方、成人肝芽腫は極めてまれであり、現在までに世界で約70例が報告されているにすぎない^{2)~10)}。その中で肝切除が施行可能であったのは17例で、1年以上生存は7例のみと予後は極めて不良である²⁾。今回我々はC型肝炎に発生した腫瘍径3cmの成人肝芽腫の根治切除例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：54歳、男性

主訴：肝腫瘍の治療目的

既往歴：特記すべきことなし（輸血歴なし）。

嗜好歴：元来は大酒家、近年ビールを350ml/day、喫煙は30本、30年。

家族歴：父に大腸癌。

現病歴：25歳時より肝機能障害を指摘されていたが、放置していた。平成15年1月の検診の腹部超音波検査で肝S6に腫瘤を指摘され、同年3月に当科紹介入院となった。

入院時現症：身長177cm、体重71.7kg、BMI (body mass index) 22.8、結膜に貧血、黄疸なし、腹部は平坦軟で、肝脾腫や腫瘤は触知しなかった。

入院時検査所見：血小板は $8.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と低下していた。その他GPT 42U/l, LAP 80U/l, γ -GTP 144U/l, γ -グロブリン分画23.3%, ヒアルロン酸93ng/mlと異常高値であった。肝障害度¹¹⁾はA (Alb 4.0g/dl, T-Bil 1.0mg/dl, ICG R15: 10.4%, PT 活性85%, 腹水なし)であった。LDH 139U/l, 総コレステロール147mg/dlと正常であった。肝炎マーカーでは、HBs抗原陰性、HCV抗体陽性 (Serotype 2, HCV-RNA 10mEq/ml)であった。腫瘍マーカーでは、AFP 301ng/ml, AFPL3分画72.5%と異常高値であった。PIVKA-II, CEA, CA19-9は正常であった。

腹部超音波検査所見：腫瘍の内部には低エコー

<2005年6月22日受理>別刷請求先：別府 透
〒860-8556 熊本市本荘1-1-1 熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科

Fig. 1 Abdominal ultrasound showed a mixed-echo tumor with irregular border (arrow). High echogenic parts were dominant.

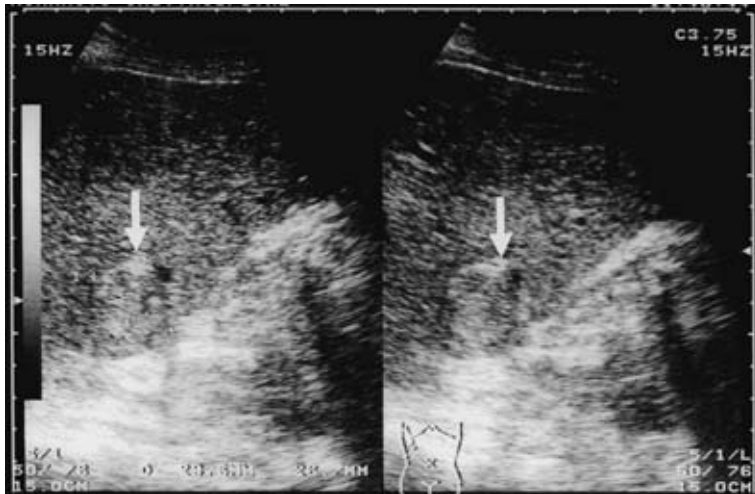
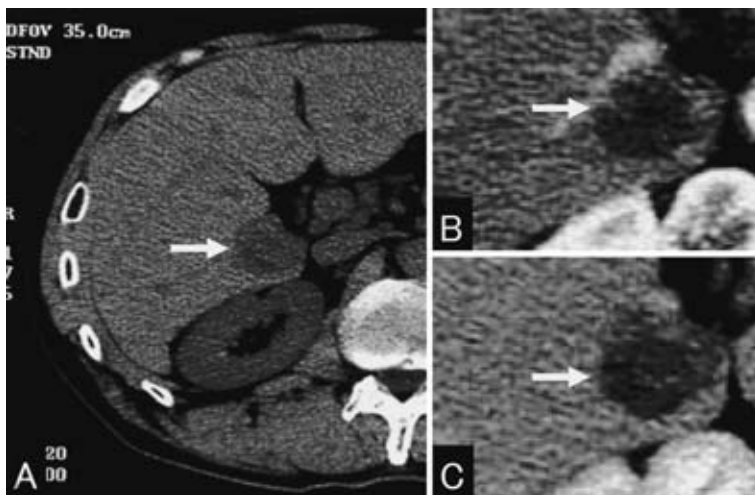


Fig. 2 Plain CT revealed a low density tumor of 3 cm in diameter on segment 6 of the liver (A). Peripheral area of the tumor was enhanced in early phase (B) but wash-out of contrast medium was unclear in late phase (C).



な部分と高エコーな部分が混在していた。ハローやモザイクパターンは認めなかった (Fig. 1)。

腹部 CT 所見：肝表面は凹凸不整で、脾腫を認めた。肝 S6 に径 3cm の腫瘍を認め、単純 CT では境界不明瞭な低吸収域、造影早期では辺縁のみが淡く造影され、後期相での wash-out の所見は明らかではなかった (Fig. 2)。

腹部 MRI 所見：腫瘍は T1 強調画像では低信号な、T2 強調画像では高信号な部分が主体だが、いずれも混合パターンを呈した (Fig. 3)。造影 MRI では腫瘍辺縁部が造影早期で淡く増強されたが、wash-out ははっきりしなかった。

血管造影 CT 所見：肝動脈造影下 CT の 1st phase では被膜の染まりが認められ、2nd phase

Fig. 3 MRI visualized a mixed-intensity tumor (A, B). Major part of the tumor revealed hypointense in T1-weighted image (A) and hyperintense in T2-weighted image (B), respectively.

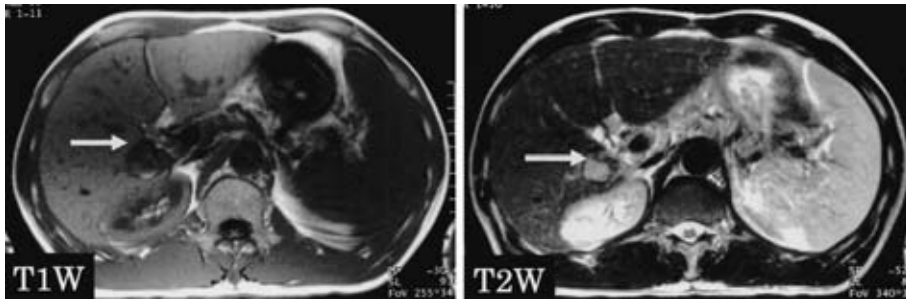
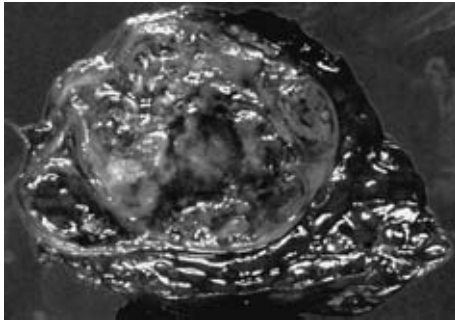


Fig. 4 The surface of resected specimen showed a tumor with fibrous capsule and the fibrous septum, some foci of hemorrhage, and necrosis.



では経時的に造影される領域が広がっていた。経動脈門脈造影下CTでは腫瘍全体が欠損像を呈した。

以上よりC型肝炎に発生した肝腫瘍であること、AFPとAFP L3分画が高値であること、腫瘍の早期濃染を認めるがwash-outがはっきりしないことから、硬化型の肝細胞癌あるいは混合型肝癌を疑い手術を行った。

手術所見：腫瘍は後区域グリソン鞘を強く圧排しており、グリソン鞘の一括処理による系統的な肝後区域切除術を施行した。

切除標本肉眼所見：腫瘍のサイズは3×2.5×2.5cmで、腫瘍剖面では被膜と隔壁の形成があり、内部には出血や壊死性の変化を認めた (Fig. 4)。

病理組織所見 (H. E. 染色)：腫瘍の大部分は核異型が強く、N/C比の高い細胞が不規則に増殖

し、幼若な胎児性肝組織に類似した所見を呈した。その他に類骨形成、粘液腫状の間質、索状配列の比較的はっきりした低分化の肝細胞癌に近い部分などを認め、多彩な組織像を呈した (Fig. 5)。門脈後下枝への門脈浸潤を認めた。背景肝はF3～F4, A2の所見であった。

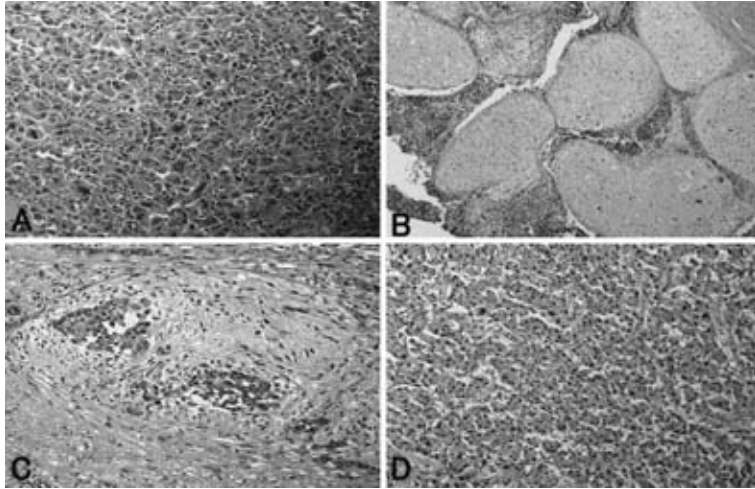
免疫組織染色所見：腫瘍細胞の大部分がCAM 5.2 (Cytokeratin 8, 18, 19) 陽性、Cytokeratin 7, Vimentin, S-100 蛋白は一部陽性で、上皮組織と間葉系組織の混在が認められた。以上より Mixed epithelial and mesenchymal type hepatoblastoma と診断した。原発性肝癌取扱い規約¹¹⁾による最終的な進行度はT3, N0, M0でStage IIIであった。

術後経過：術後経過は良好で術後3週目にCDDP 50mg, Farmorubicin 30mgによる肝動注化学療法を行った。手術後約2年の現在も無再発生存中であり、AFPは3.0ng/ml (L3分画0.5%以下)と正常化している。

考 察

小児肝芽腫では通常はウイルス性肝炎の合併がみられないのに対して、成人肝芽腫の約半数(41～59%)はウイルス性の肝炎や肝硬変を伴っている¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。最近になりC型肝炎を中心とした肝硬変症例では、肝細胞癌ばかりでなく末梢型の胆管細胞癌の発生頻度が高いことが明らかになった¹⁴⁾¹⁵⁾。HCVコア抗原が細胆管を増殖させることや、肝細胞と胆管細胞の両者に分化しうるintermediate cellが癌化することが原因と考えられている¹⁵⁾。一方、高分化あるいは低分化型の肝芽腫細胞は、通

Fig. 5 Embryonal epithelial cells with hyperchromatic nuclei irregularly proliferated. The nuclear/cytoplasm ratio was high (A). The osteoid-like and cartilaginous foci were present (B). There were primitive mesenchymal tissues. Spindle-shaped cells were arranged in the pale myxomatous stroma (C). In a small area, tumor cells multiplied in trabecular pattern similar to hepatocellular carcinoma (D).



常は胆管上皮にしか染色されない Cytokeratin 7, 19 が染色されることから, 胆管の性質をもつ hepatic stem cell 由来と考えられている¹⁶⁾. 加えて, ラットの上皮系細胞を化学的に transform させると肝細胞癌ばかりでなく肝芽腫も発生しうることや肝芽腫細胞には C 型肝炎ウイルスの持続感染が可能¹⁸⁾で, HCV コア蛋白の発現によりその細胞周期が短縮すること¹⁹⁾からも, C 型肝炎ウイルスが肝細胞癌や胆管細胞癌と同様に成人肝芽腫の発生に寄与している可能性が高い。

臨床的にも成人肝芽腫の半数は肝細胞癌様の成分を伴っており⁵⁾, 肝細胞癌に blastomatous な部分が出現すること²⁰⁾や, 加齢とともに肝芽腫の腫瘍細胞の大型化や肝細胞癌への移行を認めた例があること¹²⁾, 肝細胞癌に対する肝移植の3か月後に移植肝全体に肝芽腫の再発が起こり死亡した症例の報告があること²¹⁾, などから成人肝芽腫と肝細胞癌の発生や進展のメカニズムは類似している。事実, B 型慢性肝炎に多中心性の肝芽腫と肝細胞癌が発生した症例が報告されている²²⁾。

成人肝芽腫は特徴的な臨床所見に乏しく, 術前

に肝芽腫と診断することは困難とされている。発見時には腫瘍径が大きく進行したものが多く, そのことが予後不良の一因となっている。腫瘍マーカーとしては AFP が有用であるが, AFP 200ng/mL 以上を陽性とする成人肝芽腫 12 例での陽性率は 25% と低い⁶⁾。

肝芽腫の診断に有用な画像所見をまとめる。隔壁をもった分葉状の形態と粗大な石灰化が特徴的とされ, 石灰化陰影は軟骨組織や類骨組織に相当する²¹⁾²³⁾。造影 CT や MRI ではさまざまな程度の部分的な濃染を認める²³⁾。しかし, 濃染をまったく認めない混合型肝芽腫も報告されている²²⁾。MRI では, 分化度が低くなり出血を伴えば T1 強調像で高信号を呈し信号強度が不均一になることや時に中心性瘢痕を持つことが鑑別に役立つ¹²⁾。血管造影では肝細胞癌と比較すると腫瘍血管が微細で腫瘍濃染が薄いことが特徴とされている²²⁾。今回の症例では通常型の肝細胞癌にしては, 早期濃染はあるが造影剤の washout が不明瞭なことが特徴であった。本例の腫瘍径は 3cm で成人肝芽腫報告例では最小である。職場検診で腹部エコーを

行ったことが早期発見につながった。さらに、肝細胞癌としては非特異的な画像所見であったため、局所凝固療法ではなく肝切除を選択したことで、標本全体の組織学的な検索が可能となった。肝芽腫に対する針生検の有用性が報告されているが、組織像は多彩であり確診は難しい²⁴⁾。

肝芽腫は組織学的には低分化～未熟型の上皮性の成分からなる上皮型と上皮性の成分と紡錘形の異型細胞や軟骨組織などを有する間葉性の成分からなる混合型の2つに分類される²⁰⁾。髓外造血巣がみられることも特徴的である⁵⁾。その診断には、H.E.染色に加えてCytokeratin 8, 18による肝細胞の、Cytokeratin 7, 19による胆管系細胞の、Vimentin, S-100蛋白による間葉系組織の、免疫組織染色が有用である¹⁶⁾。

成人肝芽腫治療の第1選択は肝切除であるが、肝切除率は19%にすぎず、31例中19例で肝外転移、5例が両葉多発、3例で下大静脈内腫瘍塞栓を認め、2年以上の長期生存は2例のみであった⁶⁾。最近の報告でも肝切除が施行された17例のうち、術後1年以上生存したのは7例(41%)にすぎず、小児肝芽腫と比較して予後不良である²⁾。組織型では混合型が上皮型よりも有意に予後が不良とされている⁵⁾。小児肝芽腫では3区域を占居あるいは主要脈管を巻き込んだ切除不能例に対し肝移植を施行し、14例中11例が無再発生存であることから、肝移植がpotentially curative optionとされている²⁵⁾。

小児肝芽腫では完全切除であっても、CITA (Cisplatin, THP-ADR)による術後化学療法を行うことが推奨されている²⁶⁾。本例では再発防止のために、予防的な肝動注化学療法を行った。放射線治療に関しては、肝細胞癌では有効性を認めない低線量(40Gy)の術前放射線療法で腫瘍の著明な縮小とAFPの低下(11,932ng/mLから42ng/mL)を認め、組織学的に35%の壊死が得られた成人肝芽腫が報告されている²⁾。肝芽腫の放射線感受性は高く、考慮すべき治療法である。

文 献

- 1) 福澤正洋, 林 富, 中村 潤ほか: 小児の外科的悪性腫瘍, 2001年登録症例の全国集計結果の報

- 告. 日小児外会誌 39: 83—110, 2003
- 2) 一瀬亮吾, 福森龍也, 関根祐樹ほか: 術前放射線治療を施行した成人肝芽腫の1例. 日消外会誌 34: 590—594, 2001
- 3) Inagaki M, Yagi T, Urushihara N et al: Successfully resected hepatoblastoma in a young adult with chronic hepatitis B: report of a case. Eur J Gastroenterol Hepatol 13: 981—984, 2001
- 4) Ahn HJ, Kwon KW, Choi YJ et al: Mixed hepatoblastoma in an adult—a case report and literature review. J Korean Med Sci 12: 369—373, 1997
- 5) Bortolasi L, Marchiori L, Dal Dosso I et al: Hepatoblastoma in adult age: a report of two cases. Hepatogastroenterology 43: 1073—1078, 1996
- 6) Harada T, Matsuo K, Kodama S et al: Adult hepatoblastoma: case report and review of the literature. Aust N Z J Surg 65: 686—688, 1995
- 7) Inoue S, Nagao T, Ishida Y et al: Successful resection of a large hepatoblastoma in a young adult: report of a case. Surg Today 25: 974—977, 1995
- 8) Oda H, Honda K, Hara M et al: Hepatoblastoma in an 82-year-old man. An autopsy case report. Acta Pathol 40: 212—218, 1990
- 9) Sugino K, Dohi K, Matsuyama T et al: A case of hepatoblastoma occurring in an adult. Jpn J Surg 19: 489—493, 1989
- 10) Honan RP, Haqqani MT: Mixed hepatoblastoma in the adult: case report and review of the literature. J Clin Pathol 33: 1058—1063, 1980
- 11) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌取扱い規約. 第4版. 金原出版, 東京, 2000
- 12) 山腰英紀, 下山 潔, 原 正道ほか: 若年成人に発症した高分化型肝芽腫の1例. 病理と臨 12: 625—630, 1994
- 13) Kuniyasu H, Yasui W, Shimamoto F et al: Hepatoblastoma in an adult associated with c-met proto-oncogene imbalance. Pathol Int 46: 1005—1010, 1996
- 14) Sorensen HT, Friis S, Olsen JH et al: Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. Hepatology 28: 921—925, 1998
- 15) Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S et al: Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Cancer 88: 2471—2477, 2000
- 16) Van Eyken P, Sciort R, Callea F et al: A cytokeratin-immunohistochemical study of hepatoblastoma. Hum Pathol 21: 302—308, 1990
- 17) Tsao MS, Grisham JW: Hepatocarcinomas, cholangiocarcinomas, and hepatoblastomas produced by chemically transformed cultured rat liver epithelial cells. A light- and electron-microscopic analysis. Am J Pathol 127: 168—181, 1987
- 18) Tagawa M, Kato N, Yokosuka O et al: Infection of human hepatocyte cell lines with hepatitis C vi-

- rus in vitro. *J Gastroenterol Hepatol* **10** : 523—527, 1995
- 19) Ruggieri A, Murdolo M, Harada T et al : Cell cycle perturbation in a human hepatoblastoma cell line constitutively expressing Hepatitis C virus core protein. *Arch Virol* **49** : 61—74, 2004
- 20) Altmann HW : Epithelial and mixed hepatoblastoma in the adult. Histological observations and general considerations. *Pathol Res Pract* **188** : 16—26, 1992
- 21) Dumortier J, Bizollon T, Chevallier M et al : Recurrence of hepatocellular carcinoma as a mixed hepatoblastoma after liver transplantation. *Gut* **45** : 622—625, 1999
- 22) 松岡伸一, 宇根良衛, 中島保明ほか : 肝芽腫, 肝細胞癌, 腎細胞癌同時性重複の1成人例. *肝・胆・膵* **24** : 141—145, 1992
- 23) Dachman AH, Pakter RL, Ros PR et al : Hepatoblastoma : radiologic-pathologic correlation in 50 cases. *Radiology* **164** : 15—19, 1987
- 24) Seabrook GR, Collin JR, Britton BJ : Hepatoblastoma : successful resection in an adult. *Br J Clin Pract* **43** : 345—346, 1989
- 25) Srinivasan P, McCall J, Pritchard J et al : Orthotopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma. *Transplantation* **15** : 652—655, 2002
- 26) 大沼直躬, 吉田英生, 松永正訓ほか : 【小児外科における病期・病型分類を考える治療戦略と予後】肝芽腫の病期・年齢による治療戦略と予後. *小児外科* **34** : 1180—1186, 2002

A Successfully Resected Case of Adult Hepatoblastoma with Hepatitis C

Toru Beppu, Ryuichi Karashima, Shinichi Sugiyama, Takatoshi Ishiko,
Koichi Doi, Kazuharu Kai, Takahiko Satoh, Koei Ikeda*,
Tetsu Kawaguchi** and Hideo Baba

Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University
Department of Surgical Pathology, Kumamoto University School of Medicine*
Department of Gastroenterology, Kumamoto Red Cross Hospital**

We reported a rare case of adult hepatoblastoma in a 54-year-old man with hepatitis C who was found to have a liver tumor in segment 6 during a medical checkup. AFP was elevated to 301ng/ml and the AFP-L3 ratio was 72.5%. Abdominal ultrasound showed a mixed-echo tumor. Abdominal CT showed a low-density area with unclear border. After administration of contrast medium, the tumor was partially enhanced in the early phase without washout in late phase. Systematic posterior segmentectomy was successful. The tumor was 3 cm in diameter and was the smallest adult hepatoblastoma known, to the best of our knowledge. HE staining showed a fibrous capsule and septum, with some foci of hemorrhage, necrosis, and fibrosis in the tumor. Embryonal epithelial cells with hyperchromatic nuclei had proliferated irregularly. Osteoid-like and cartilaginous foci, myxomatous stroma, and tumor cells multiplied in a trabecular pattern similar to hepatocellular carcinoma were observed. Pathological examination showed mixed epithelial and mesenchymal hepatoblastoma. The background liver was assessed as F3-F4 in staging of fibrosis and A2 in grading of inflammation. The patient was definitively diagnosed with Stage III based on staging criteria of primary liver cancer in Japan. Adjuvant hepatic arterial chemotherapy with cisplatin and farmorubicin was done, and the patient has been well and free of recurrence for about two years, with tumor markers remaining normal.

Key words : adult hepatoblastoma, C-type hepatitis, hepatic resection

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 72—77, 2006]

Reprint requests : Toru Beppu Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University,
1-1-1 Honjo, Kumamoto, 860-8556 JAPAN

Accepted : June 22, 2005