

症例報告

正常肝に発生し多彩な組織像を呈した硬化型肝細胞癌の1例

香川県立中央病院外科

泉 貞言 大橋龍一郎 小野田裕士
鈴鹿伊智雄 塩田 邦彦

症例は69歳の男性で、肝機能異常を認め精査したところ肝腫瘍が発見された。血液生化学検査では、軽度貧血と肝・胆道系酵素の上昇を認めた。肝炎ウイルスは陰性でAFP・PIVKA-IIは著明な高値を呈した。腹部Dynamic CTでは肝S5~S4中心に不染域を有する9cm大の濃染腫瘍像を認めた。肝細胞癌(以下、肝癌と略記)の術前診断にて肝S4+5区域切除を施行した。病理検査所見では著しい線維化と多彩な組織像を呈する肝癌細胞を認め硬化型肝癌と診断された。全肝癌の数%の頻度といわれる硬化型肝癌の大部分は、ウイルス肝に発生し中分化型の組織像を呈するといわれているが、その特徴・性格などいまだ不明な点も多い。今回、正常肝に発生したまれな硬化型肝癌を経験したのでその特徴的な画像・病理所見について報告するとともに文献的検討も行った。

はじめに

肝細胞癌(以下、肝癌と略記)全体の約1%を占める硬化型肝癌は、肝癌組織型分類亜型の一つで、腫瘍細胞索が大量の線維性間質によって取り囲まれた構造をとるものと定義されている¹⁾。しかしながら、その臨床病理学的特徴や予後についてまとまった報告はあまりなされていない。今回、正常肝に発生したまれな硬化型肝癌を経験したので文献的検討も加え報告する。

症 例

患者：69歳，男性

主訴：肝機能異常

既往歴：平成15年9月脳出血にて入院。

現病歴：上記にて入院中の血液検査で肝機能異常を認め精査を行った。

入院時現症：腹部は平坦・軟で腫瘍触知しなかった。

血液生化学検査所見：血液一般ではWBC：8,100/ul，RBC：356×10⁴/ul，Hb：11.3g/dl，Ht：33.4g/dl，Plt：30.1×10⁴/ul，と軽度貧血を，生化学検査ではTB：0.9mg/dl，AST：44IU/l，ALT：57IU/l，ALP：317IU/l，rGTP：112IU/l，TP：6.1g/dl，Alb：3.6g/dl，PT：69%，KICG：0.2146と肝・胆道系酵素値の上昇を認めた。腫瘍マーカーではAFP：14,878ng/ml，PIVKA-2：11,500mAU/mlが著しい高値を呈した。なお，血中カルシウム値測定は行っていない。

腹部CT：単純CTで肝S4，5を中心に境界明瞭な径約9×7cmの低濃度腫瘍を認めた。Dynamic CTの早期で中心部に不染域を有する濃染像を，後期で一部淡染し造影効果の遷延を認めた(Fig. 1a~c)。

腹部MRI：T2強調で腫瘍は全体にやや高信号を呈したが，中心部では信号のやや低下を認めた(Fig. 1d)。

腹部血管造影検査：腹腔動脈造影では腫瘍染と一部血管の不整像を認めた。

以上より，中心部に線維化を伴った肝癌を疑い平成15年10月に手術を施行した。

手術所見：J字型切開で開腹すると，肝S5+S4中心に手拳大サイズの腫瘍を認め肝S5+S4区域切除，胆嚢切除を施行した。

手術所見：J字型切開で開腹すると，肝S5+S4中心に手拳大サイズの腫瘍を認め肝S5+S4区域切除，胆嚢切除を施行した。

摘出標本所見：膨隆性に突出した腫瘍は癌臍様

<2006年1月25日受理>別刷請求先：泉 貞言
〒760-8557 高松市番町5-4-16 香川県立中央病院外科

Fig. 1 a: Plain CT showed a low-density mass which located mainly in S4, 5. b: Dynamic CT at the early phase showed well-enhanced tumor with a low-density lesion in the center. c: At the late phase protraction of enhanced effect was partially recognized in the central area. d: MRI (T2 weighted image) showed a relative high intensity mass with very high inside.

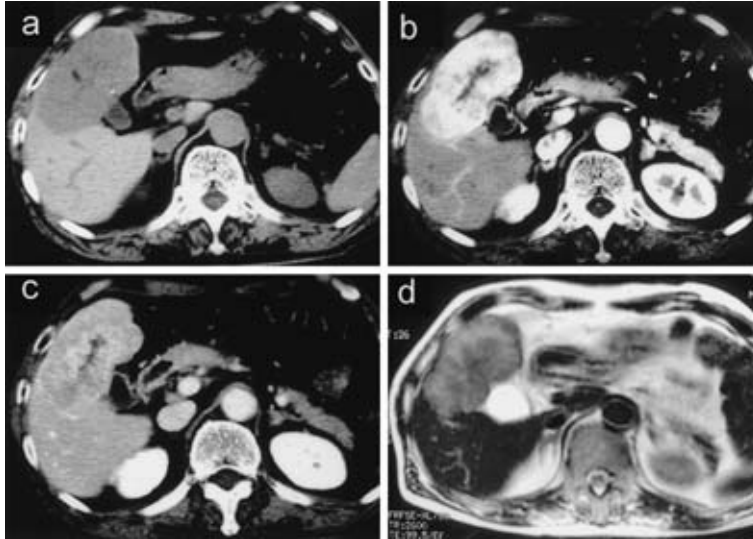
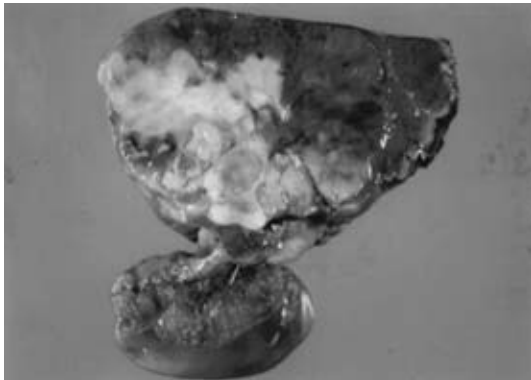


Fig. 2 Macroscopic findings showed clear tumor margin and no capsule formation.



の所見を伴っていた。最大断面の腫瘍径は約9×8 cmで、被膜を有さない境界明瞭な単純結節型の腫瘍であった。50%以上は白～黄白色調で他は茶褐色を呈していた (Fig. 2)。

病理組織学的検査所見：腫瘍細胞は両染色の中分化型肝癌細胞で、淡明細胞・索状型・偽腺管型

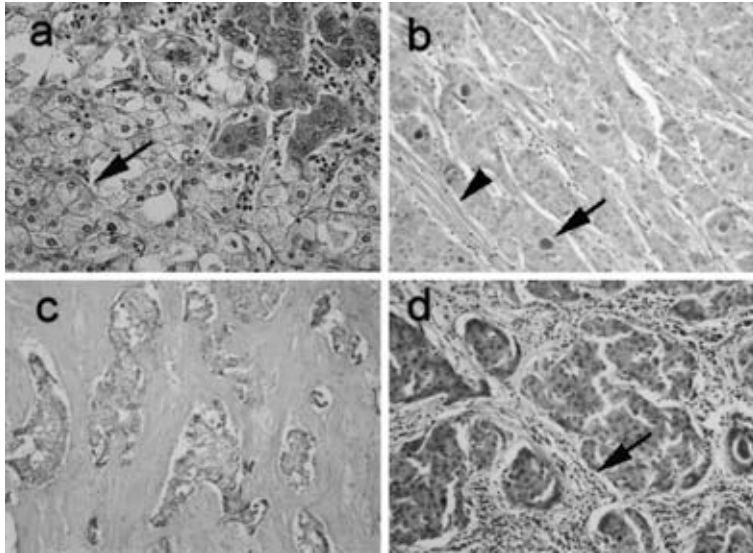
が主体の部分など多彩な組織像が同一結節内にて認められた (Fig. 3a, b)。腫瘍の50%以上において線維性間質の増生が目立ち、場所により種々のパターンを呈した (Fig. 3b～d)。中心部では幅の広い癆痕様線維帯と内部に静脈様血管の増生を認めた。Ki-67免疫染色を行ったところ最大断面におけるKi-67 Labeling Index (以下、LIと略記)は5%以下であった。腫瘍全体において癌組織内へのリンパ球浸潤が目立っており (Fig. 3d)、リンパ球をCD8・CD4染色したところCD8陽性細胞が優位に染色された。背景肝は、線維化・炎症などなく正常肝であった。以上より、硬化型肝細胞癌 St (AM), 9cm, Eg, Fc (-), Sf (-), S0, N0, Vp0, Vv0, Va0, B0, IM0, SM (-), NLと診断された。

術後経過：術後15病日に退院し、平成17年12月現在再発なく外来通院中である。

考 察

硬化型肝癌の発生数・頻度は、日本肝癌研究会の第16回調査報告書(2000～2001年)によれば手

Fig. 3 a : Clear cells were shown (arrow). b : Pseudoglandular (arrow) and trabecular type cells were shown and lamellar fibrosis (arrow head) was partially recognized. c : Thick fibrosis and tumor nests were shown. d : Reticular fibrosis and lymphocyte infiltration (arrow) were recognized in the sinusoid.



術・生検標本で肝細胞癌と病理診断された全5,605例中44例で0.8%にあたる²⁾。一方、症例を集積してある論文^{3)~5)}によれば術前未治療の肝切除症例中硬化型肝癌は2.9%~4.4%の頻度であったと報告されているが、報告症例数が少ないためいまだその性格は明らかとなっていない。今回、自験例と文献検索症例から硬化型肝癌の特徴・性格などについて検討した。

Table 1に医学中央雑誌・MEDLINE および関連文献により1985~2005年まで「硬化型肝細胞癌」「sclerosing hepatocellular carcinoma」「scirrhous hepatocellular carcinoma」などのキーワードで文献検索を行い、病理学的記載があった日本人の肝切除報告症例をまとめてみた^{3)4)6)~23)}。それによる臨床学的特徴は、平均年齢57±9歳で男性に多く、肝炎ウイルス感染率は79%に及ぶ。内訳はHBVが41%、HCVが38%、NBNCが21%で通常型肝炎と比べてHBV陽性例、NBNC例の割合が高い。AFPの陽性率は81%、PIVKA-IIの陽性率は53%と高率である。平均腫瘍径は4.3±2.6cmで、発見時大型であるものが多い。

画像所見は腫瘍内の豊富な線維成分を反映したものとなる。すなわち、Dynamic studyの後期で造影剤の遷延するdelayed enhancementを認める傾向が多い¹³⁾²¹⁾²³⁾²⁴⁾。本症例でも認められた。

腫瘍の肉眼所見として肝被膜近傍に発生し被膜を有さず膨張性発育を呈する点が特徴的と報告されている²⁴⁾²⁵⁾。組織学的所見として索状配列を呈した中分化型の腫瘍細胞が種々のパターンの線維性結合織に取り囲まれた構造をとることが多く、線維性間質のパターンとして①網目状②層状③幅の広い線維帯など認められたと報告されている²⁵⁾。本症例は肉眼・組織学的所見ともに上記特徴を有していたが、同一結節内に上記①~③の線維間質が混在し場所によってさまざまな組織像を呈した点が特徴的であった。

一方、**Table 1**に示す文献検討から判明した硬化型肝癌の臨床病理学的特徴は、①肝被膜直下近傍に存在(13/15例)することが多い、②中心性癥痕の形成が多い(17/30例)、③癌臍を認める場合がある(3例)、④ほとんどの症例で中分化型を呈する(27/30例)、⑤被膜を有さない傾向にある(28/

Table 1 Summary of 53cases of resected scirrhus hepatocellular carcinoma in Japan (1985-2005)

Author	Year	Age/ Sex	HB /HC	AFP (ng/ml)	PIVK- A-II (mAU/ ml)	Size (cm)	*Under surface or not	Central scar	Cancer navel	Pathologi- cal differ- entiation	Capsule formation	Back- ground liver	Survival (month)
Kodama ⁶⁾	1987	61 M	NB/?	1,183		2.3	yes	no	no	mode	yes	nl	36m alive
Maeyama ⁷⁾	1987	53 F	NB/?	29,000		7	yes	no	no	mode			
Haratake ⁸⁾	1989	50 F	HB/?	+								ch	
		51 M	HB/?	+								ch	
		32 M	HB/?	+								lc	
		59 M	NB/?	+								lc	
		47 M	NB/?	+								nl	
Masuda ⁹⁾	1991	69 M		3.4		6.5/1	no	no	no	mode	no		8m death
Yoshida ¹⁰⁾	1992	55 M	HBV	29.4		8				no	no	nl	
		60 M	HBV	36.7		1.7				no	no	lc	
		57 M	HBV	394		3.7				yes		nl	
		55 M	HBV	167		1.2				yes		lc	
		66 F	HBV	129		1.5				no		ch	
		66 M	HBV	205		5/2				yes		lc	
		65 M	HBV	678.2		2.6				yes		ch	
		44 M	HBV	759		7				no		ch	
		63 M	NB/?	48.8		4.5	yes	yes	no	mode	no	nl	
Kajikawa ¹¹⁾	1993	63 M	NB/?	48.8		4.5	yes	yes	no	mode	no	nl	80m alive 12m alive 12m alive 1y: 100% 3y: 75% 5y: n.r.
Seko ¹²⁾	1994	48 F	HCV	7.8	< 0.07	4	yes	no	no	mode		ch	
Fujita ¹³⁾	1994	62 M	HCV	985	< 0.06	4	yes	yes	no	mode	no	ch	
Iha ³⁾	1994	52 M	HBV	270		3.5		yes/7		mode	no	lc/5	
		48 F	HBV	4,523		2.5		no/5		mode	no	ch/7	
		51 F	HBV	636		4.2				mode	no		
		74 M	NBNC	972	32	7				mode	no		
		68 M	HCV	7	< 0.06	1.5				mode	no		
		44 M	HBV	372	< 0.06	1.7				mode	no		
		67 F	HCV	60	< 0.06	1.9				mode	no		
		50 M	HBV	72	2.38	5				mode	no		
		66 M	HCV	54	0.27	2				mode	no		
		54 M	HCV	24	< 0.06	1.9				mode	no		
		57 M	HCV	8	< 0.06	2.7				mode	no		
		58 M	HCV	6	0.12	1.8				mode	no		
Hirooka ¹⁴⁾	1995	64 M	NBNC	5.7		5	yes	yes	no	mode			
Kubota ¹⁵⁾	1997	66 M	HCV	9		6.5	yes	no	yes	mode	no	lc	
Ametani ¹⁶⁾	1998	68 M	NBNC	1,171.6	0.2	7	yes	yes	yes	mode	no	nl	
Bando ¹⁷⁾	1998	63 M	NBNC	7,131	18.4	11	yes	yes	no	mode	no	nl	16m alive 24m death
Ohishi ¹⁸⁾	1999	64 M	HCV	5,414		2.8	yes	no	no	poor	no	ch	
Ariizumi ¹⁹⁾	2001	54 M	HCV	134		2.5	yes	no	no	mode	yes	ch	72m alive
Sawatake ²⁰⁾	2001	77 M	NBNC	67.9	3,550	6	no	yes	no	mode	no	nl	
Goshima ²¹⁾	2002	74 M	HCV	+	+	3	no	yes	no	mode ~ poor	no	ch	
Koike ²⁾	2002	50 M	HCV	680		4/0.3	yes	no	no	mode	no	ch	108m alive
Kamimura ²³⁾	2002	50 M	HBV	3.7	24	6	yes	yes	yes	mode ~ poor	yes	ch (F1A2)	6m alive
Ohbu ⁴⁾	2003	57 M	HBV			4.2						ch	96m alive
		43 M	NBNC	11,200		8.3	yes	yes	no	mode	no	ch (F1A1)	
		49 M	NBNC			3.6						ch	
		65 M	HCV			2						ch	
		38 M	HBV			4.5						ch	
		53 F	HBV			3						ch	
		61 M	HBV			10						ch	
		56 F	HCV			9						ch	
		63 M	NBNC			3.2						ch	
		62 M	NB/?			2						lc	
		62 M	NB/?			2.2						ch	
Our case		69 M	NBNC	14,878	11,500	9	yes	yes	yes	mode	no	nl	26m alive

NB : nonB NBNC : nonBnonC * : whether the tumor is present right under the surface or not mode : moderately
ch : chronic hepatitis lc : liver cirrhosis nl : normal liver n.r. : not reached

34例)といった点である。従来の報告とほぼ同様の結果であったが、癌腫を認める場合があること、低分化型を1例認めたこと、被膜を有した症例も20%程認めたことなどが新たに確認された知見である。伊波³⁾は、非硬化型肝癌との比較検討で有意差を認めた項目としてHBsAg陽性・中心性癌痕の存在・被膜形成の有無・結節内門脈域の残存・結節内リンパ球浸潤の存在を挙げている。なお、肝細胞癌症例に関しては6.7%の頻度でリンパ球浸潤が認められ、それらの予後は良好で細胞性免疫の関与が示唆されたとの報告²⁶⁾がある。本症例でもCD8優位に染色されたリンパ球浸潤が認められ細胞性免疫の関与が示唆された。

再発・予後の文献検討では、術後早期死亡例⁹⁾やリンパ節転移を認めた報告¹⁸⁾²²⁾がある一方、5年以上の長期生存報告⁴⁾¹¹⁾¹⁹⁾²²⁾も4例認められた。伊波³⁾は硬化型肝癌12例の再発率は低く比較的予後良好であった、Yehら²⁷⁾は7例の平均生存期間20か月、無再発期間9か月で予後は不良でないように思われると報告しているが、いずれも症例数が少なく正確な成績は不明である。しかし今回、細胞増殖能の指標といわれるKi-67LIは5%以下と低値であったことより、大型肝癌にしては悪性度が低い腫瘍の可能性が示唆された。肝細胞癌におけるKi-67LIの平均値は29.1±19.9%で、低分化型や進行癌症例では有意に高値を示したとの報告もあり²⁸⁾、細胞増殖能や細胞周期を検討することは硬化型肝癌の性格を明らかにするうえで有用かもしれない。症例総数が少ないこともあり今後は全国規模での症例集積・解析が望まれる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理原発性肝癌取扱い規約。第4版。金原出版、東京、2000
- 2) 日本肝癌研究会編：第16回全国原発性肝癌に対する追跡調査報告。進行印刷出版、京都、2004
- 3) 伊波勇人：硬化型肝細胞癌の臨床病理学的検討。肝臓 **35**：855—863, 1994
- 4) 大部 誠、岡村信良、吉田宗紀ほか：硬化型肝細胞癌の1症例—11症例の検討を加えて—。肝・胆・膵 **47**：763—769, 2003
- 5) 神代正道：肝悪性腫瘍の病理。消画像 **5**：463—467, 2003
- 6) 小玉俊典、菅 充生、佐藤喜夫ほか：肝硬変を伴わない遅発性肝細胞癌の1症例。肝・胆・膵 **15**：961—968, 1987
- 7) 前山史朗、宮川正人、中込健郎ほか：2年にわたりα-Fetoproteinのみが異常高値を示し、肝切除後予後良好な Sclerosing type の肝細胞癌の1例。肝臓 **28**：363—368, 1987
- 8) 原武謙二、堀江昭夫：欧州の Fibrolamellar carcinoma と本学の硬化型肝細胞癌の比較。癌の臨 **35**：793—798, 1989
- 9) 増田 亨、森 孝郎、池田哲也ほか：硬化型肝細胞癌の1例。日消外会誌 **24**：876—879, 1991
- 10) Yoshida J, Takayama T, Yamamoto J et al：Computed tomography of sclerosing hepatocellular carcinoma. Comput Med Imaging Graph **16**：125—130, 1992
- 11) 梶川昌二、掘米直人、塩原栄一ほか：肝切除後長期無再発生存中の硬化型肝細胞癌の1例。Theor Res **14**：10—13, 1993
- 12) 瀬古修二、小林久人、堀井 充ほか：硬化型肝細胞癌の1例。滋賀医 **17**：28—31, 1994
- 13) 藤田 眞、黒田知純、吉岡寛康ほか：MRが診断に有用であった sclerosing hepatic carcinoma の1例。肝臓 **35**：163—168, 1994
- 14) 広岡 昇、松浦直孝、仁平 武ほか：肝細胞癌 [scirrhous type]。上銘外喜夫編。別冊 日本臨牀領域別症候群シリーズ No. 7. 肝・胆道系症候群 肝臓編上巻。日本臨牀社、大阪、1995, p367—370
- 15) 窪田 徹、遠藤 格、渡会伸治ほか：Sclerosing Hepatic Carcinoma の1症例。肝・胆・膵 **35**：119—123, 1997
- 16) 鈴谷資樹、井隼孝司、小川敏英：硬化型肝細胞癌の1例—画像所見を中心に—。鳥取医誌 **26**：70—75, 1998
- 17) 坂東道哉、立山健一郎、今井直基ほか：硬化型肝細胞癌の1例。Liver Cancer **4**：133—137, 1998
- 18) 大石 均、高野靖悟、中田泰彦ほか：腹腔内にリンパ節転移をきたした硬化型肝細胞癌の1例。日大医誌 **58**：239—243, 1999
- 19) Ariizumi S, Takasaki K, Otsubo T et al：Four immunohistochemically different primary liver cancers in one patient. J Gastroenterol **37**：750—754, 2002
- 20) 澤武建雄、大崎往夫、木村 達ほか：高齢者正常肝に発生した硬化型肝細胞癌 (scirrhous type) の1例。消画像 **3**：789—793, 2001
- 21) Goshima S, Kanematsu M, Yamada T et al：Small scirrhous hepatocellular carcinoma with central scar：MR imaging findings. J Magn Reson Imaging **16**：741—745, 2002
- 22) 小池伸定、鈴木修司、今里雅之ほか：肝切除後9年経過し孤立性に腹腔内リンパ節転移を来した硬化型肝細胞癌の1例。日消外会誌 **35**：512—516, 2002
- 23) 上村顕也、小林正明、森 茂紀ほか：硬化型肝細胞癌の初期画像を確認しえた1例。消画像 **4**：473—478, 2002

- 24) 隈部 力, 西村 浩, 早瀬尚文ほか: 硬化型肝細胞癌—病理とCT・MRIの対比を中心に. 消画像 5 : 469—474, 2003
- 25) 黒木美菜, 隈部 力, 鹿毛政義: 硬化型肝細胞癌. 肝・胆・膵 49 : 721—726, 2004
- 26) Wada Y, Nakashima O, Kutami R et al : Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration. Hepatology 27 : 407—414, 1998
- 27) Yeh CN, Hung CF, Lee KF et al : Sclerosing hepatocellular carcinoma : clinicopathologic features in seven patients from Taiwan and review of the literature. Hepato-gastroenterology 52 : 1201—1205, 2005
- 28) Ito Y, Matsuura N, Sakon M et al : Both cell proliferation and apoptosis significantly predict shortened disease-free survival in hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 81 : 747—751, 1999

A Case of Scirrhous Hepatocellular Carcinoma with Various Histological Findings in Normal Liver

Sadanobu Izumi, Ryuichirou Ohashi, Yuji Onoda,
Ichio Suzuka and Kunihiko Shiota

Department of Surgery, Kagawa Prefectural Central Hospital

A liver tumor was found in a 69-year-old man after detailed examinations had been performed because of liver dysfunction. Blood chemistry findings showed slight anemia and an elevation in transaminase and biliary enzyme values. A test for hepatitis virus was negative, and the patient's AFP and PIVKA-II values were extremely high. Abdominal dynamic computed tomography showed an enhanced mass located in segment 5/4 of the liver : the mass was about 9cm in diameter and had a central scar. The preoperative diagnosis was hepatocellular carcinoma (HCC), and an S4 + 5 segmentectomy was performed. Microscopic findings showed remarkable fibrosis and various histological findings, but the tumor cells resembled non-scirrhous HCC, so a diagnosis of scirrhous HCC was made. Most scirrhous HCC lesions, which account for only a few percent of all HCC, occur in patients with virus hepatitis and present as moderately differentiated carcinoma, but many unidentified points, such as the characteristics and prognosis of this lesion, remain. We experienced a rare scirrhous HCC that occurred in a normal liver : here, we report the pathognomonic images and pathological findings of this case and review the relevant medical literature.

Key words : scirrhous HCC, normal liver, without virus hepatitis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 1385—1390, 2006]

Reprint requests : Sadanobu Izumi Department of Surgery, Kagawa Prefectural Central Hospital
5-4-16 Bancho, Takamatsu, 760-8557 JAPAN

Accepted : January 25, 2006