

肉腫様肝内胆管癌と肉腫様肝細胞癌の2症例

奈良県立医科大学医学科

近藤 裕美子

奈良県立医科大学病理診断学講座

高野 将人, 森田 剛平, 武田 麻衣子,

榎本 泰典, 笠井 孝彦, 中峯 寛和,

野々村 昭孝

SARCOMATOUS INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA AND SARCOMATOUS HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A REPORT OF TWO CASES

YUMIKO KONDO

Medical student(6th grade), Nara Medical University School of Medicine

KOHEI MORITA, MASATO TAKANO, MAIKO TAKEDA,
YASUNORI ENOMOTO, TAKAHIKO KASAI, HIROKAZU NAKAMINE and
AKITAKA NONOMURA

Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University School of Medicine

Received July 30, 2008

Abstract: Two cases of sarcomatous HCC and CCC are reported. One patient, a 72-year old female, had a 3.5 cm tumor in the lateral segment of the liver. The other, a 64-year old male, had a 5.5 cm tumor in the anterior to posterior segment of the liver. Both tumors were surgically removed. Histologically, both tumors were mainly composed of atypical spindle-shaped sarcomatous or pleomorphic cells arranged in bundles and/or sheets, together with a minor component of carcinoma elements of CCC in the former case and HCC in the latter. Abundant inflammatory cell infiltration was observed in both tumors. There were transitional zones between the carcinomatous and sarcomatous elements in both cases. Immunohistochemically, sarcomatous cells of the former were positive for vimentin, CAM5.2, CK7, CK19, and AE1/AE3, but negative for hepatocyte specific antigen (HSA), anaplastic lymphoma kinase (ALK), α -SMA, desmin and S100. Finally a diagnosis of sarcomatous CCC was made. Sarcomatous cells of the latter were positive for vimentin, CAM5.2, AE1/AE3, and CK18, but were negative for CK7, CK19, CK20, HSA, AFP, ALK, α -SMA, desmin, and S100, and were finally diagnosed as a sarcomatous HCC.

Key words : hepatocellular carcinoma (HCC), cholangiocarcinoma (CCC), sarcomatous change, spindle-shaped cell.

I 結 言

平成17年の我が国のがん死亡統計によれば、肝癌は、肺癌、胃癌、大腸癌に次ぐ第4位で、癌死亡全体の約10%にあたる34,260人が死亡している。原発性肝癌は病理学的に肝細胞由来の肝細胞癌と胆管上皮由来の肝内胆管癌に分けられる。肉腫様の組織所見を示すいわゆる肉腫様肝癌はまれである。しかし、近年、肉腫様肝癌の発生頻度が増加していると言われ、Kojiro¹⁾らは肝細胞癌(HCC)の剖検例で9.4%と報告している。従来から肉腫様肝癌の臨床的特徴として、増殖速度が速く、非常に侵襲的で予後不良であること、特に抗癌剤治療やTAE施行後の反応性変化により発生することがよく知られており、また臨床検査ではAFPは陰性または低値であることなどがその特徴とされている¹⁻²⁾。従って、抗癌剤やTAEなどの治療を行う以前に肉腫様肝癌が発生することはきわめてまれである。今回我々は同じような時期に治療以前に発生した肉腫様肝細胞癌と肉腫様肝内胆管癌の症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II 症 例 1

患者：72歳，女性

主訴：肝機能障害

既往歴：糖尿病

現病歴：糖尿病にて近医通院中，血液検査で肝機能障害が認められた。超音波検査を施行したところ，S2にSOLを指摘され，CTにて転移性肝癌が疑われた。原発巣の精査(上部消化管内視鏡，注腸検査，PET)を施行されたが，いずれも原発を疑う病変はなく，原発性肝癌と診断され，精査加療目的で当科紹介初診(第1病日)となった。

検査所見：AST 57 IU/l，ALT 55 IU/l，HBs抗原陰性，HCV抗体陰性で，腫瘍マーカーとしてCA19-9 70 U/mlと軽度上昇していたが，その他には著変を見なかった。

腹部CT検査：肝外側区域に3.5cm大の腫瘤を認め，造影早期相で辺縁のみ造影され，遅延相にかけて辺縁を中心に造影効果が持続していた。

腹部MR検査：同部位にT1強調像で低信号，T2強調像で淡い高信号の腫瘤を認め，内部は瘢痕状壊死を呈した。

臨床経過：原発性肝癌の臨床診断で第30病日外側区域切除，リンパ節郭清が施行された，術後は良好に経過していたが，術後3ヵ月のフォローCTで肝S4-8に再発，左肺転移，傍腹腔動脈リンパ節転移が認められ，第134

病日のCTで左胸水貯留著明のため，胸水ドレナージ目的に同日緊急入院となった。肝癌再発に関しては，第135病日にジェムザール投与を開始し，6週後のCTにて多発肺転移はやや増大傾向であったが，肝内再発についてはほとんど変化はみられなかった。第225病日のCTにて肺転移増大，肋骨，胸壁腹壁浸潤，リンパ節転移増大が認められ，広範囲におよぶ担癌状態であるも現在生存中である。

病理組織学的所見：肝腫瘍は約30×20mm，多結節融合状の腫瘤で境界は明瞭，淡黄白色で一部には出血・壊死を認める(Fig. 1)。病理組織像で腫瘍の多くは肉腫様の領域から構成されており，多形性を有する紡錘形ないし短紡錘形の腫瘍細胞が充実性ないしびまん性に増殖し



Fig. 1. Macroscopic appearance of the tumor, showing a nodular tumor with confluent multinodular feature and focal hemorrhage.

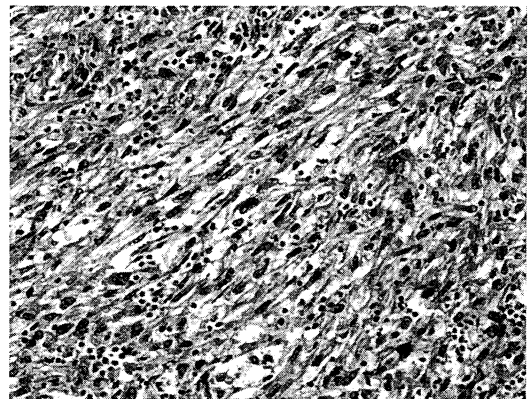


Fig. 2. Histologic features of the tumor composed exclusively of spindle-shaped atypical sarcomatous cells. H & E (×200).

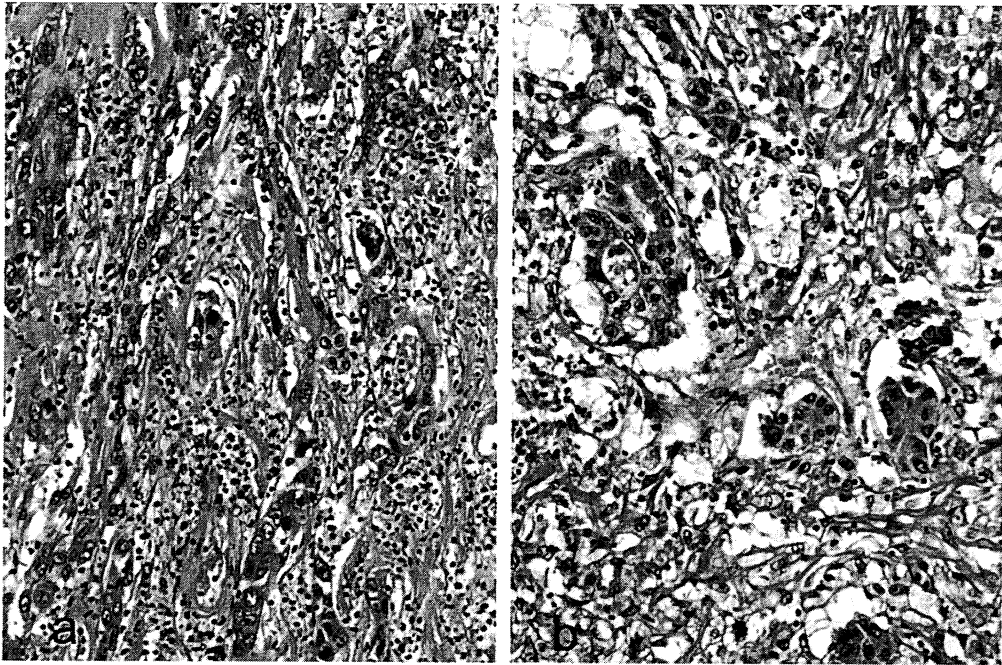


Fig. 3. Cholangiocarcinoma showing abortive tubular cell nests (a) with sarcomatous spindle-shaped tumor cells. Occasionally, transition from adenocarcinoma element to sarcomatous element is observed (b). H & E(a, $\times 200$. b, $\times 400$).

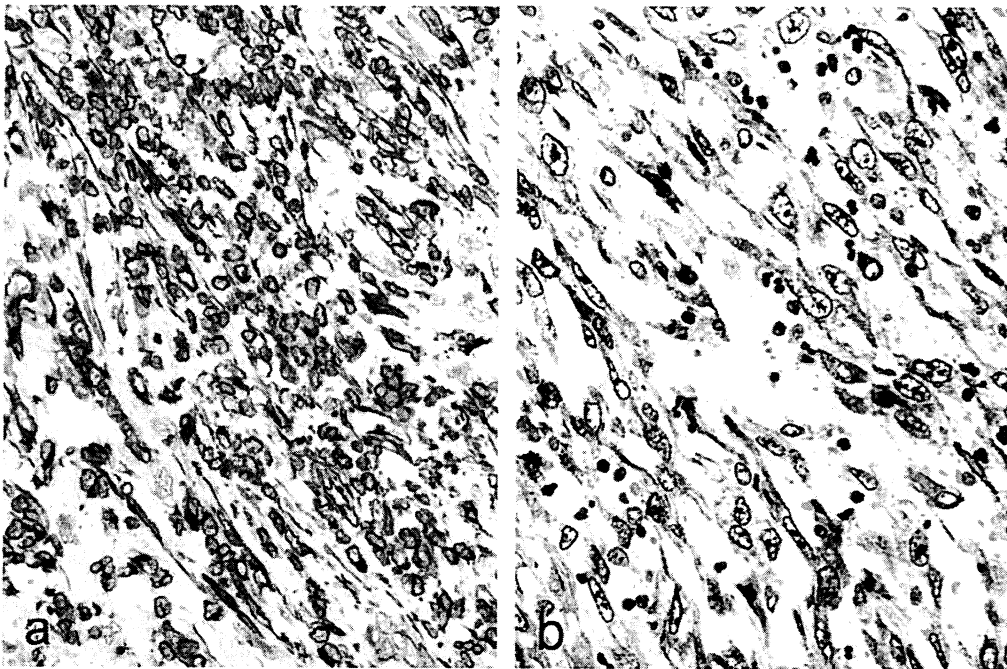


Fig. 4. Immunohistochemical staining of sarcomatous cells for vimentin (a) and cyrokeratin 19 (CK19). Spindle-shaped tumor cells are positive for both vimentin and CK19. (a, $\times 400$. b, $\times 400$).

(Fig. 2), しばしば壊死や比較的高度の好中球主体の炎症細胞の浸潤を伴っていた。一部の領域では腺腔形成を伴う中分化から低分化型腺癌の部位(5-15%程度)が見られ、肉腫様領域との間に移行像が見られた(Fig. 3)。免疫組織学的には、腺癌の像を示す腫瘍細胞はCAM5.2, AE1/AE3, CK7, CK20, やCK19のサイトケラチンに陽性であり、vimentin, hepatocyte specific antigen (HSA), anaplastic lymphoma kinase (ALK), α -SMA, desmin および S100 は陰性を示した。また、肉腫様の腫瘍細胞は、CAM5.2, AE1/AE3, CK7, およびCK19 および vimentin 陽性であったが(Fig.4), HSA, ALK, α -SMA, desmin および S100 は陰性を示した。癌肉腫との鑑別が問題となったが、肉腫様細胞は vimentin 陽性であるもCK19を含むサイトケラチンが陽性で、しかも heterologous な成分を認めない点から、癌肉腫ではなく肉腫様肝内胆管癌と診断された。腫瘍細胞は、一部の門脈末梢枝への侵襲が認められ、肝静脈末梢枝への侵襲を疑う部位も見られた。背景の非腫瘍部肝組織には、慢性肝炎(HAI score 5-1-3-3/A2, F3)を認めた。

症例 2

患者：64歳，男性

主訴：肝腫瘍の精査加療目的

既往歴：糖尿病の指摘はされていたが無治療。38歳時に鎖骨骨折にて手術し輸血施行。

嗜好歴：喫煙なし，ビール 700ml / 日

現病歴：当科初診1ヵ月前の会社検診にて肝腫瘍を疑われ，精査目的にて近医内科を受診した。CTにて転移性肝腫瘍が疑われ，原発巣の精査(胃，大腸内視鏡，PET)を施行されたが確定診断には至らず，精査加療目的で当科紹介受診(第1病日)となった。

検査所見： γ -GTP 127IU/l, 血糖値 236mg/dl, HBs 抗原陰性, HCV 抗体陰性。CA19-9 225 U/ml と軽度上昇以外には特に異常所見はなかった。

腹部CT検査：肝S5/6に長径約8cm大の低濃度腫瘍を認めた。辺縁はやや不鮮明で分葉状，凹凸を示しており，右側辺縁では肝外へ膨隆していた。造影早期相での濃染は強くはなく，内部不均一な低濃度域として描出された。腹部MR検査：同部位にT1強調像で低信号，T2強調像で高信号の腫瘍を認め，SP10造影後，腫瘍への取込みが低下していた。

臨床経過：検査所見から胆管細胞癌が疑われ，第42病日に肝部分切除術が施行されたが，後述する病理組織学的所見から肉腫様肝細胞癌と診断された。術後経過は良好であったが，外来フォロー中に大動脈周囲リンパ節腫大が認められ，化学療法(CDDP + TS-1)が施行された。リンパ節腫大は改善したが，肝内にGlisson鞘に沿う様な再発が肝全体に認められ，第136病日より肝転移巣に対して肝動注化学療法(5-FU + CDDP)が開始された。肝機能は改善されず，ビリルビンの上昇傾向が続き，第147病日緊急入院となった。画像上改善傾向はなく肝機能の

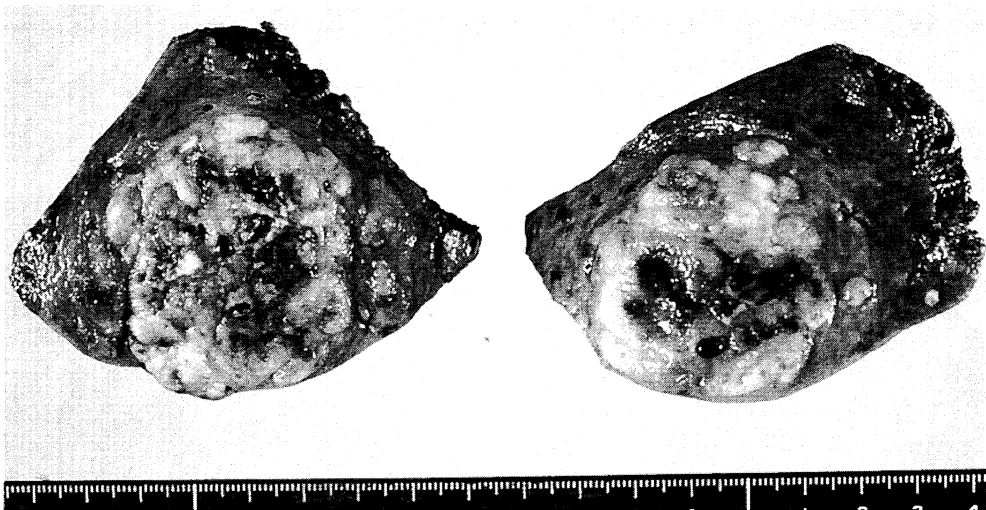


Fig. 5. Macroscopic appearance of the tumor, showing a white-yellowish tumor with necrosis and hemorrhage, and relatively well-defined margin.

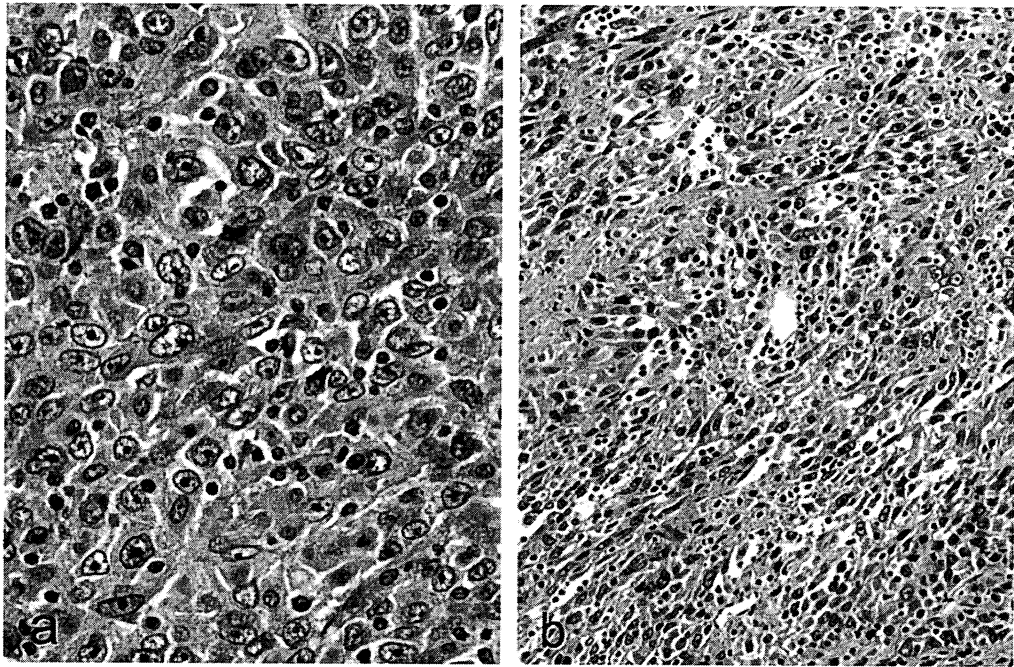


Fig. 6. Histologic features of the tumor showing a sheet growth of polygonal hepatocyte-like atypical cells (a), and a sarcomatous growth of spindle-shaped tumor cells (b). H & E(a, $\times 400$. b, $\times 200$).

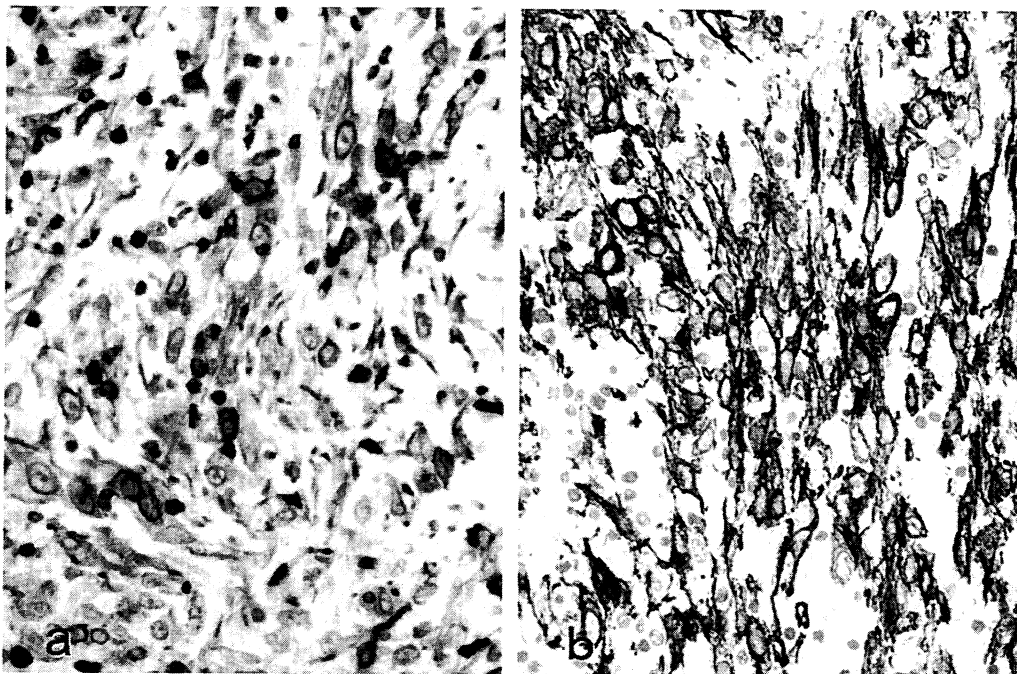


Fig. 7. Immunohistochemical staining of sarcomatous cells for vimentin (a) and cyrokeratin 18(CK18)(b). Spindle-shaped tumor cells are positive for both vimentin and CK18. (a, $\times 400$. b, $\times 400$).

悪化も進み、徐々に全身状態が不良となったため、治療方針を変更し第168病日よりアイエーコールの動注が施行されたが、呼吸状態が悪化し、第173病日に永眠された。病理解剖は許可されなかった。

病理組織学的所見：肝臓の腫瘍は約5.5×4.5cmで単黄白色で出血・壊死を伴い、周囲との境界は比較的明瞭であるが、主腫瘍の近傍にいくつもの小娘腫瘍を認めた(Fig. 5)。組織学的に腫瘍は、胞体が広くやや好酸性で顆粒状の肝細胞に類似する腫瘍細胞がシート状に増生する部位の他に紡錘形ないし短紡錘形が特別な構造を作ることなく肉腫様に増殖する部位が多くを占めていた(Fig. 6)。壊死傾向も強く、形質細胞を主体とした炎症細胞の浸潤が目立っていた。腫瘍細胞による管腔形成や索状配列は明らかではなかった。腫瘍細胞の門脈侵襲が多発して見られた。なお、heterologousな腫瘍細胞成分は観察されなかった。免疫組織学的に、肉腫様の腫瘍細胞はCAM5.2, AE1/AE3, CK18などのサイトケラチンおよびvimentin陽性であったが(Fig. 7)、CK7やCK19, CK20, CD34, HSA, ALK, AFP, HMB45, α -SMA, desmin, S100, EBER-ISH, CD117(c-kit)は陰性であった。HSAやAFPは陰性であるが、HE所見で肝細胞類似の腫瘍細胞の増生が一部で見られ、肉腫様細胞はvimentin陽性であるとともにCK18陽性、CK7, CK19が陰性であることから、肉腫様肝細胞癌と診断した。非腫瘍部には、小葉改築を伴う慢性肝炎(HAI score 5-3-3-3, A2, F3)の像が認められた。

III 考 察

癌腫の肉腫様変化は、肝臓だけでなく胃、結腸、皮膚などにも広く認められる。特に、肉腫様変化を伴った肝癌は、近年増加傾向にあり、肝細胞癌(HCC)に対する抗癌剤やTAEの治療が肉腫様変化の原因の一つとして考えられている。しかし、本症例のように、治療以前に肉腫様変化が生じているような例もあり、これら以外の原因も示唆される。

堀田²⁾らは、肉腫様HCCは、AFPが陰性または低値であることが多く、早期に肺やリンパ節などへの肝外転移を高率に認め、腫瘍内には種々の程度で壊死巣が認められると報告している。画像所見では、造影CTやMRIで腫瘍辺縁に早期相から後期相まで造影効果が持続するリング状の濃染を認める。

肉腫様変化を伴った肝癌の特徴は、急速に増殖して浸潤が広範に及び、非常に侵襲的な悪性の経過をたどることとされ、今回の2例の臨床経過もこれまでの報告の通り非常に進行の早い経過である。組織学的には、腫瘍の

一部あるいはほぼ全体が肉腫様領域に占拠されており、その腫瘍細胞は円形や多角形で、非上皮性の配列をとり、シート状または紡錘形に流れるように発育する³⁾。今回の2例はともに肉腫様の部位が腫瘍の大部分を占めていた。

癌腫における肉腫様変化については、後述のような1)多能性幹細胞から独立に腺癌と肉腫様成分が発生する、2)上皮と間質の相互作用によって上皮が間葉系へ変化するなどの説がある。

中正⁴⁾らは、肉腫様成分を伴うHCCおよび胆管細胞癌(CCC)の混合型(CMHC)の組織発生の考察をおこない、HCCまたはCMHCの一部は、胆管細胞としてのCK像を発現する2方向性ないしは多方向性分化能を有する未熟肝上皮細胞に由来する可能性があるとしている。また、Kakizoe⁵⁾らは肉腫様HCCの肉腫成分の由来については、HCC成分の脱分化による形態変化が考えられると報告している。Sumiyoshi⁶⁾らは、胆管癌における間葉系分化を伴った癌肉腫について考察し、腫瘍内の腺癌成分の周囲にかなり多くの肉腫様成分が存在し、これらが一部混在している部分もみられ、この分布様式と免疫組織学的結果(肉腫様成分ではCK(-), CEA(-), EMA(-), vimentin(+))から、侵襲の拡大に伴って癌と肉腫様組織間の形態学的変化があり、上皮成分の脱分化によって肉腫様成分が発生したことを示唆すると報告している。

以上のことを考慮して本症例を検討してみる。症例1では、多くが肉腫様領域からなり、胆管癌と肉腫様領域の移行部が認められた。また、肉腫様領域は、間葉系マーカーのvimentinに陽性であると同時に、CAM5.2, AE1/AE3, CK7, CK19およびCK20の上皮マーカーも陽性を呈した。サイトケラチンの免疫染色では、ヘリング管の性格を示すような細胆管はしばしば胆管および肝細胞の両者の性質を示すことがあるが、通常の肝細胞はCK8, 18が陽性で胆管上皮はCK7, CK19が陽性とされることから⁷⁾、胆管上皮の由来の性質が示唆された。また、腺癌成分の見られるHEの組織像からHCCは否定され、HSAの免疫染色も陰性であった。 α -SMA, desminおよびS100陰性であり、神経原性、筋原性腫瘍などのheterologousな腫瘍も否定された。さらに、炎症細胞浸潤が強いので炎症性筋線維芽細胞肉腫なども鑑別にあがるが、上皮マーカーが陽性であり、またEBER1陰性、ALK陰性より否定的であった。本例では背景の肝臓に慢性肝炎を認めた。一般的に慢性肝炎や肝硬変を背景に発生する肝癌は肝細胞癌で胆管細胞癌の発生は少ないが、上記のような病理組織学的、免疫組織学的所見から、この肉腫様変化は胆管上皮由来であると考え、肉腫様肝内胆管癌と考えられた。

症例2では、腺腔の形成はみられず、一部で肝細胞癌の細胞に類従する腫瘍細胞の増生をみるも、血洞を伴う索状の増生パターンはなくて、その典型的な組織像ではなく免疫学的検討を行った。肉腫様成分は vimentin に陽性を示し、かつ CAM5.2, AE1/AE3 および CK18 に陽性を呈し、CK7, CK19 および CK20 に陰性を呈した。HSA と AFP は陰性であったが、肉腫様部位の細胞は胆管上皮的な性格ではなく、むしろ肝細胞の性格を有するものと考えられた。また、 α -SMA, desmin および S100 陰性であり、神経原性、筋原性腫瘍などの heterologous な腫瘍成分の存在も否定され、癌肉腫は除外された。症例1と同様に炎症性筋線維芽細胞肉腫、その他も除外された。また、非腫瘍部に小葉改築型の慢性活動性肝炎の像が認められたが、一般的に慢性肝炎を背景とする肝癌はほとんどが HCC である。以上のようなことを総合して、この肉腫様変化は HCC 由来であると考え、肉腫様肝細胞癌と診断した。

症例1, 2ともに、肉腫様領域の腫瘍細胞は主に紡錘形または短紡錘形であり、束状交錯あるいはシート状の配列をとっており、形態的には肉腫様にみえる。しかし、一部であるが両者ともに癌と判断される成分が存在し、それらが肉腫様領域と混在している部位が見られ、かつ両者の間に移行が見られる組織所見が、肉腫様癌診断の最も重要な点である。免疫染色により紡錘形細胞は間葉系マーカーとともに上皮系マーカーが発現していることから、上皮系腫瘍細胞の間葉系細胞への変化が示唆され、かつ肉腫様組織は癌と肉腫の両方の性質を併せ持ち、癌成分から肉腫へ移行する中間の過程にある細胞と考えられた。

肉腫様肝癌は進行が早く、治療法の決定や予後に大きく影響するためその早期診断はきわめて重要である。病理組織診断をおこなう際には、臨床情報も含め肉腫様変化の細胞の特徴を免疫組織化学染色などでさらに詳細に検討、解析していく必要がある。

IV 結 論

肉腫様肝癌、肉腫様胆管細胞癌と肉腫様肝細胞癌の2例を報告した。比較的珍しい症例であるが、肉腫様肝癌

は進行が早く、早期診断、早期治療の必要がある。肝臓原発の肉腫はきわめてまれであり、肉腫様の紡錘形細胞の増生する腫瘍を見た場合には、たとえ上皮様の癌成分が明らかでなく肉腫のように見える場合でも、肉腫様肝癌の可能性を常に考慮して病理診断する必要があると思われる。

文 献

- 1) Kojiro, M., Sugihara, S., Kakizoe, S., et al : Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change : a special reference to the relationship with anti-cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* **23**(Suppl) : S4-S8, 1989.
- 2) 堀田和亜, 安武晃一, 西崎朗, 他 : 肉腫様変化を伴った肝細胞癌の3症例。癌の臨床 **46** : 883-887, 2000.
- 3) 内田俊和 : 最新肝臓病理学—形態と分子病態。中外医学社, 東京, p 441, 1999.
- 4) 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。日本消化器病学会雑誌 **93** : 206-211, 1996.
- 5) Kakizoe, S., Kojiro, M. and Nakajima, T. : Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. *Cancer* **59** : 310-316, 1987.
- 6) Sumiyoshi, S., Kikuyama, M., Matsubayashi, Y., et al : Carcinosarcoma of the liver with mesenchymal differentiation. *World Gastroentero.* **13** : 809-812, 2007.
- 7) 野々村昭孝, 湊宏 : 肝・胆・膵フロンティア7 肝内胆管癌—基礎から臨床まで。診断と治療社, 東京, p154-158, 1999.
- 8) 野々村昭孝, 榎本泰典, 武田麻衣子, 他 : 転移性肝癌と肝内胆管癌との鑑別。肝胆脾 **50** : 909-916, 2005.