

Fibrolamellar hepatocellular carcinomaの1切除例

蔵原 弘¹⁾, 上野 真一¹⁾, 迫田 雅彦¹⁾, 飯野 聡¹⁾, 前村 公成¹⁾, 又木 雄弘¹⁾,
新地 洋之¹⁾, 帆北 修一²⁾, 高尾 尊身³⁾, 夏越 祥次¹⁾

¹⁾鹿児島大学大学院腫瘍制御学消化器外科

²⁾慈愛会今村病院外科

³⁾鹿児島大学フロンティアサイエンス研究推進センター

A resected case of fibrolamellar hepatocellular carcinoma

Hiroshi Kurahara¹⁾, Shinichi Ueno¹⁾, Masahiko Sakoda¹⁾, Satoshi Iino¹⁾, Kousei Maemura¹⁾,
Yuko Matak¹⁾, Hiroyuki Shinchi¹⁾, Shuichi Hokita²⁾, Sonshin Takao³⁾, and Shoji Natsugoe¹⁾

¹⁾Department of Surgical Oncology and Digestive Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kagoshima University

²⁾Department of Surgery, Jiaikai Imamura Hospital

³⁾Frontier Science Research Center, Kagoshima University

Abstract

A 22-year-old man with liver tumor was admitted to our hospital for treatment. HBs-antigen and HCV-antibody were both negative. Liver function tests are normal. Abdominal CT and MRI revealed a 90 x 63 mm tumor which showed heterogenous enhancement with central fibrous scar in the left lobe of the liver. We performed extended left lobectomy of the liver under diagnosis of fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC). Pathological findings showing tumor cells surrounded by bands of fibrotic stroma settled in parallel laminae confirmed the diagnosis of FLC. FLC is rare variant of hepatocellular carcinoma (HCC) in our country.

Key words: fibrolamellar hepatocellular carcinoma, hepatocellular carcinoma, lymphangiogenesis, lymphatic metastasis, lymph node metastasis

緒 言

Fibrolamellar carcinoma (以下, FLCと略す) は hepatocellular carcinoma (以下, HCCと略す) の特殊型として1956年にEdmondsonが最初に報告しており¹⁾, 慢性肝炎や肝硬変のない若年成人に好発する。その発生の90%以上を白人が占め, 欧米ではHCCの1~2%にみられるが, 東南アジアでの発生は少なく, 本邦での発生もまれである²⁾。今回我々はFLCの1切除例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。なお本研究はヘルシンキ宣言に基づいて倫理的に行われた。

症 例

患者: 22歳, 男性

主訴: 特になし

既往歴: 2歳時に右単径ヘルニア手術

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2009年11月下旬, 左単径部膨隆を主訴に近医を受診した。腹部CT施行し, 左単径ヘルニアと肝外側区の腫瘍を指摘され, 精査および加療目的にて12月中旬に当科に紹介入院となった。

入院時現症: 身長182cm, 体重75kg, 貧血および黄疸を認めなかった。

入院時血液検査所見: HBs抗原, HCV抗体はともに陰

性で、肝胆道系酵素にも異常を認めなかった。腫瘍マーカーはAFP：4.3ng/mlと正常値であったが、PIVKA-II：144U/mlと上昇していた。肝機能は良好であった。

腹部US：肝左葉に辺縁分葉状で、内部不均一な低エコー腫瘍として描出された。

腹部CT：肝左葉に90×63mm大の境界明瞭、辺縁分葉状の腫瘍を認めた。単純相では周囲正常肝より低吸収であり (Fig.1a)、造影CT早期相では強い造影効果を示すが腫瘍中心部には星芒状の造影不良域を認め、不均一な造影パターンを示した (Fig.1b)。左肝静脈の描出はなく、中肝静脈は根部近傍にて腫瘍に巻き込まれていた。遠隔臓器転移やリンパ節転移は認めなかった。

腹部MRI：T2強調画像にてほぼ等信号であり、腫瘍中心部には不整な低信号を認めた (Fig.2)。

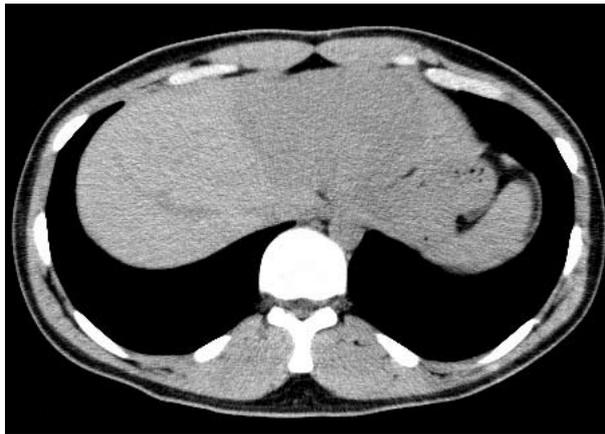
以上より、切除可能なFLCの診断にて12月下旬に手術を施行した。

手術所見：肝左葉を占居する腫瘍を認めたが、腹水貯留、腹膜播種、リンパ節転移を認めなかった。また、術中US検査上、肝内他病変も認められなかった。拡大肝左葉切除術と肝十二指腸間膜内リンパ節郭清を施行した。

切除標本：85×69mm大の非常に硬い黄白色調の腫瘍であった。境界明瞭で辺縁は分葉状であり、線維性の中心性瘢痕と放射状にのびる線維性隔壁を認めた (Fig.3)。

病理組織学的検査所見：腫瘍細胞は多角形で、好酸性の豊富な胞体と明瞭な核小体を持つ核を有し、シート状に配列していた。特徴的な層状の線維性結合織を有し、腫瘍細胞にpale bodyが散見された (Fig.4)。以上の病理

a



b



Fig. 1. Abdominal CT showed a tumor measuring 90 x 63mm in size which had well-defined, lobulated border in the left lobe of the liver. a: The tumor was low density by plain CT. b: Dynamic CT showed heterogenous enhancement with central fibrous scar which was not enhanced.

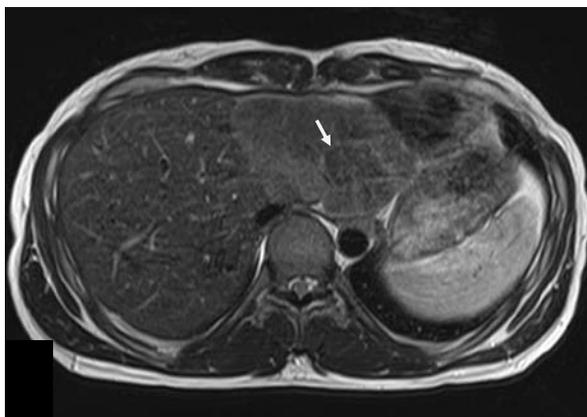


Fig. 2. T2-weighted MRI showed iso-intensity tumor with central fibrous scar which was low-intensity (arrow).

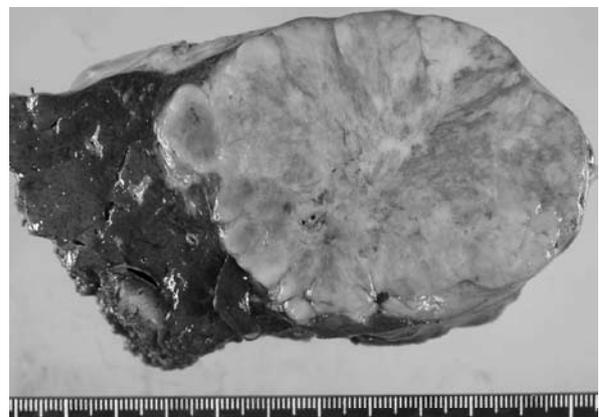


Fig. 3. Macroscopically, the tumor showed well defined, lobulated border and white-yellow color. Fibrous central scar and radiating fibrous septa were existed.

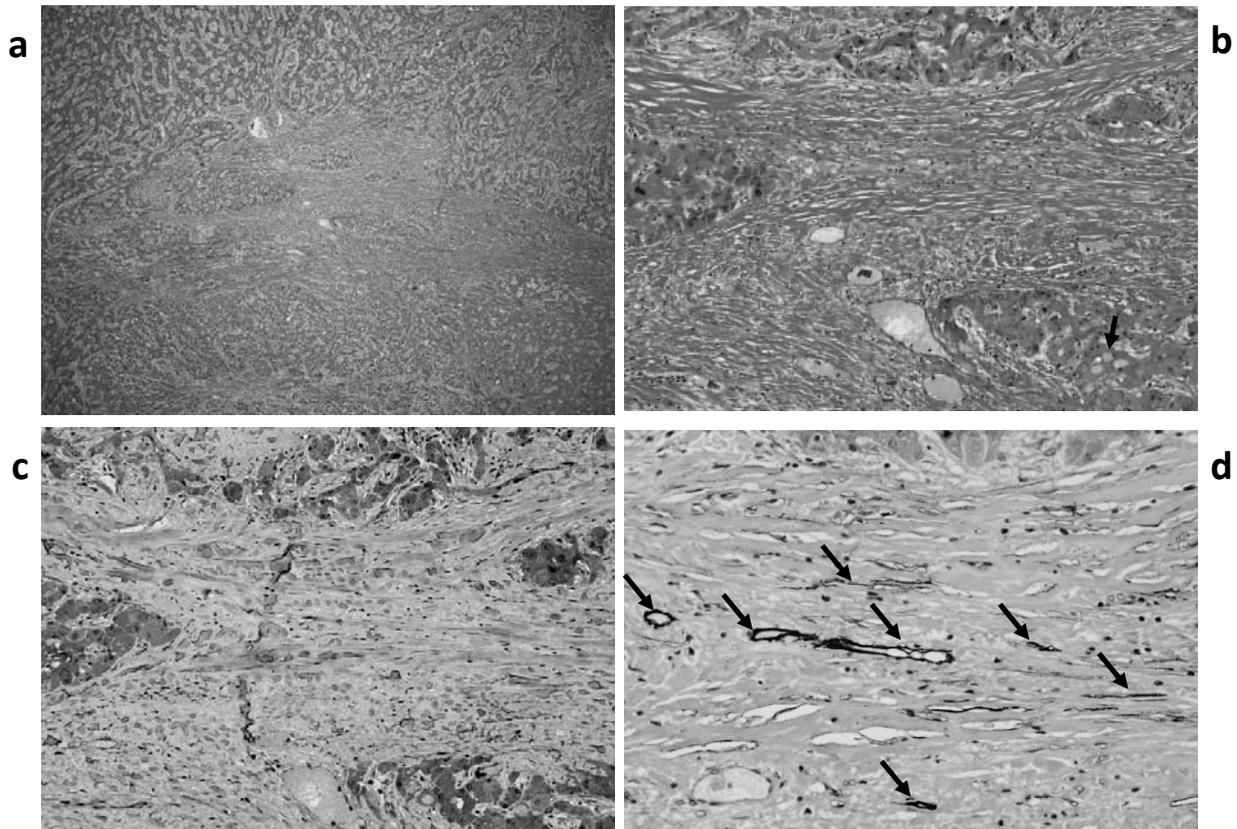


Fig. 4a, b: Pathological examination showed polygonal tumor cells with eosinophilic cytoplasm surrounded by bands of fibrotic stroma settled in parallel laminas. Pale bodies were found in tumor cells (arrows)(a: HE × 40, b: HE × 200). c: The tumor showed high expression of VEGF-C (× 200). d: Many lymphatic vessels were shown in the fibrous septa in the tumor (arrows)(× 400).

所見よりFLCと診断された。郭清リンパ節に転移を認めなかった。原発性肝癌取扱い規約（第5版）上、H2, St-LM, 9.0cm, 単純結節周囲増殖型, eg, fc (-), fc-inf (-), sf (-), sl, n0, vp2, vv1, va1, b0, P0, sm-, NL, n0, M0のStageIIIであった。リンパ管増殖因子であるvascular endothelial growth factor-C抗体(VEGF-C: C-20, Santa Cruz, CA)による免疫染色にてVEGF-Cは腫瘍細胞の細胞質に高発現していた(Fig.4c)。さらにリンパ管の特異的のマーカであるD2-40抗体(D2-40: DAKO Japan, Kyoto)を用いた免疫染色にて、腫瘍内部および辺縁の線維性結合織中には多数のリンパ管を認めたが、リンパ管侵襲は認められなかった(Fig.4d)。**術後経過**：特に合併症を認めず、PIVKA-IIは正常化し、術後14日目に軽快退院となった。

考 察

FLCはHCCの特殊型に分類されるが、その臨床病理学的特徴は通常のHCCとは大きく異なる。欧米での発生が主であり、東南アジアでの発生は少なく、横溝らが

集計した2004年までの本邦報告例は52例のみである³⁾。若年成人(平均年齢23~27)に好発し、男女比はほぼ同等である。主症状として特異的なものはないが、腹痛、黄疸、発熱、腹部腫瘤触知などが認められる。背景肝にはウイルス性慢性肝炎および肝硬変を通常認めず、腫瘍マーカーではAPFが陽性を示す症例は10%以下であると報告されていた⁴⁾が、本邦では48症例中15症例にAFP上昇を認め、53例中13症例にPIVKA-II上昇を認めたとの報告がある³⁾。本症例でも肝炎ウイルス感染は認めなかったが、PIVKA-IIの上昇を認めた。腫瘍の肉眼上の特徴としては、境界明瞭・多結節癒合型の単発性腫瘍であり、腫瘍中心部の線維性瘢痕と、放射状にのびる線維性の隔壁を有する。病理組織学上の特徴としては、多角形で豊富な好酸性胞体を有する腫瘍細胞が、層状に走る線維性結合織により、島状に区画されている。また、腫瘍細胞の細体内にpale bodyが認められることがある¹⁻⁵⁾。

本疾患と鑑別を要する疾患として、限局性結節性過形成(focal nodular hyperplasia; 以下、FNHと略す)、肝細胞腺腫(hepatocellular adenoma; 以下、HAと略す)、硬化性肝細胞癌(sclerosing hepatocellular carcinoma;

以下, SHCと略す)が挙げられる. FLCの画像診断上の特徴に関しては, Ichikawaらが31例で詳細に検討している⁶⁾. 中心性線維性癍痕を71%, 中心癍痕内の石灰化を68%, dynamic CTの肝動脈優位相での不均一な濃染像を80%に認めたと報告している. FLCと同様の臨床背景を有するFNH, HAとの鑑別は特に重要である. FNH, HAでは石灰化を示すことはまれであり, 造影CTにて均一な造影像を呈することが画像診断上の重要な鑑別点である. また, 中心癍痕部の成分の差が重要であり, FLCでは癍痕部の線維成分を反映してMRIのT2強調像にて低信号を呈するのに対し, FNHの中心癍痕は肝内血管異常に伴い生じたものであり, 豊富な血管を有するためT2強調像にて高信号を呈する. 一方, SHCは画像診断ではFLCと鑑別困難なことも多いが, 臨床では通常のHCCと同様に中年以降のB型, C型肝炎ウイルス慢性肝炎や肝硬変症例に合併することが多い. 病理組織学的には腫瘍細胞は小型で好酸性に乏しく, 豊富な線維性間質を有するがその走行は不規則であり鑑別可能である⁷⁾. 本症例でも上記の画像診断上の特徴を考慮し, 十分に術前診断が可能であった.

治療の第一選択は外科的切除である. 欧米での成績では, 切除時の平均腫瘍径は9~13.4cmと大きい, 切除率は55~68%と高い. 切除例の5年生存率は60~76%と良好であり, 更に再発例に対する再手術率も61~70%と高く, 再手術後の5年生存率も48%と良好である³⁻⁶⁾. 正常肝の若年成人発症で, 単発が多く, 圧排性発育であることが切除率を高めていると思われる. 一方, 現在効果的な化学療法はなく, 非切除例の5年生存率は0%であり, 積極的に切除を試みるべきであると思われる³⁻⁶⁾. 予後因子の検討では, 多発, 血管浸潤, リンパ節転移が有意な予後不良因子であり, 特に20~70%の症例にリンパ節転移を認めていることが特徴的である^{5,6)}. リンパ節転移に関しては, 転移リンパ節の積極的な切除による長期生存の報告^{5,8)}がある一方で, 肝門部リンパ節転移陽性のため非切除肝動注療法とし, 2年1か月で癌死した症例も報告されている⁹⁾. 転移リンパ節はその多くが肝十二指腸間膜リンパ節であり, 手術時には肝切除に加えて肝十二指腸間膜リンパ節の郭清を施行する必要があると考えられる.

FLCがリンパ節転移を高率に伴う理由は不明であるが, 切除時の腫瘍径が大きいことが関係している可能性がある⁵⁾. また近年, HCCにおいて, VEGF-Cを高発現している腫瘍や, 盛んな腫瘍関連リンパ管新生を伴う腫瘍では, リンパ節転移や切除後再発を起しやすきことなどが指摘されている^{10,11)}. 興味深いことに, 本症例でも腫瘍はVEGF-Cを高発現しており, 腫瘍内および腫瘍辺縁の線維性間質には多くのリンパ管が認められた. 腫

瘍細胞が産生するVEGF-Cによるリンパ管新生が, FLCがリンパ節転移を高率に伴うことに関与している可能性があり, 多症例での検討を要する.

自験例では最終病理診断にてリンパ節転移陰性, D2-40免疫染色によるリンパ管侵襲陰性, 切除断端陰性であった. 慎重に経過観察する必要があるものの, 長期予後が期待できる可能性がある. FLCはまれな疾患であるが, その疾患を念頭に置き, 臨床像と画像所見の詳細な検討により, 術前診断が十分に可能である. 治療の第一選択は切除であり, その際に肝十二指腸間膜を中心としたリンパ節郭清を付加することが重要である.

文 献

- 1) Edmondson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *AMA J Dis Child* 1956; 91: 168-186.
- 2) 石川 達, 上村博輝, 土屋淳紀, 渡辺孝治, 関慶一, 太田宏信, ほか. B型慢性肝炎に合併したFibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC) の1切除例. *日消誌* 2007; 104: 90-95.
- 3) 横溝 博, 山口賢治, 一二三倫郎, 林 亨治, 平田稔彦, 寺倉宏嗣, ほか. 24歳の女性に発生したfibrolamellar carcinomaの1切除例 - 本邦報告例の集計を含めて -. *日消外会誌* 2004; 37: 1645-1652.
- 4) Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinco-pathologic features. *Cancer* 1980; 46: 372-379.
- 5) Stipa F, Yoon SS, Liau KH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1331-1338.
- 6) Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: Imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213: 352-361.
- 7) 黒木美菜, 隈部 力, 鹿毛政義. 硬化型肝細胞癌. *肝胆膵* 2004; 49: 721-726.
- 8) 太枝良夫, 磯野敏夫, 吉岡 茂, 若月一雄, 貫井裕次, 高橋 均ほか. 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. *日消外会誌* 2005; 38: 1732-1737.
- 9) 谷浦博之, 永末直文, 河野仁志, 金森弘明, 中村輝

久, 長岡三郎. 肝のfibrolamellar carcinomaの1例.
日消外会誌 1987 ; 20 : 2627-2630.

- 10) Yamaguchi R, Yano H, Nakashima O, Akiba J, Nishida N, Kurogi M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-C in human hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 21 : 152-160.
- 11) Thelen A, Jonas S, Benckert C, Weichert W, Schott E, Bötcher C, et al. Tumor-associated lymphangiogenesis correlates with prognosis after resection of human hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16 : 1222-1230.