

## 全身転移巣が全て胆管細胞癌成分のみで構成されていた混合型肝癌の一剖検例

後藤 聖 樹<sup>1</sup>      菊地 智 樹<sup>2</sup>      曲師 妃 春<sup>2</sup>      竹内 正 喜<sup>2</sup>  
 金丸 紘 弓<sup>2</sup>      知野 麻 依<sup>2</sup>      長尾 一 弥<sup>2</sup>      相馬 学<sup>1</sup>  
 阿部 真 美<sup>1</sup>      長谷部 千登美<sup>1</sup>      小幡 雅 彦<sup>2</sup>

Key Word: 混合型肝癌, 肝細胞癌, 胆管細胞癌, 転移巣, transarterial chemoembolization (TACE)

## I. 要 約

混合型肝癌 (combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA) は同一腫瘍内に肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) と肝内胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) へ明瞭に分化した両成分が混在する稀な肝原発悪性腫瘍である。今回我々は、全身転移巣が胆管細胞癌成分のみで構成されていた混合型肝癌の剖検例を経験したので、文献的考察も合わせ報告する。

## II. 症 例

症例は50代男性、X年にHBV肝硬変およびHCCに対する精査加療の為、当院を紹介受診された。X年およびX+1年にかけて、transarterial chemoembolization (TACE) やradiofrequency ablation (RFA) を施行し再発なく経過していたが、X+5年に再発を認めた。頸部リンパ節転移も伴っていた為、放射線治療およびレンパチニブ内服を追加するも、徐々に治療抵抗性となり、X+7年に腫瘍の進行により死亡した。治療効果の確認目的で、病理解剖が行われた。

肝臓の大きさは23×17×9cm、重量は1,190gであった。肝表面は凹凸不整を呈し、背景にHBV肝硬変があることが示唆された(図1)。ホルマリン固定後の肝最大割面(図2)では、肝硬変を背景に、破線部のような、灰白色調の領域に胆汁色素に富む緑色調部が混在する腫瘍成分が主体であった。また実線丸部のような1.5cm大の淡褐色調の境界明瞭な結節性病変を2か所認めた。

量的に優位な病変である破線部領域は線維性間質を背景に、クロマチンそぞうな腫大核を有する異型立方形ないしは円柱状細胞が、明瞭な管状腺管を形成し浸潤増殖していた。免疫染色でCK19に陽性、Arginase-Iに陰性であり

CCAと判断した(図3)。一方実線丸部の部分は、N/C比の高い肝細胞類似の異型細胞が、小索状、偽腺管状ないしは充実性胞巣を呈し増殖していた。免疫染色では、Arginase-Iに陽性、CK19に陰性を示し高分化～低分化HCCの所見であった(図4, 5)。またサンプリングした破線内の一部に、HCC成分とCCA成分の移行像と思われる領域も認められた(図6)。以上の所見から混合型肝癌と診断した。背景肝は再生結節の形成と線維化を認め、HBV肝硬変として矛盾しない所見であった(図7)。遠隔転移は心、両肺、胸壁、全身リンパ節、胆嚢、小腸、横隔膜、皮膚、皮下組織に加え腹腔内播種、胸腔内播種も認められた。代表的なマクロ像として、肺と横隔膜を示す(図8, 9)。サンプリングした範囲内で、遠隔転移巣は全てCCA成分のみで構成されていた。リンパ管侵襲も目立っていた。ほとんどの腫瘍がviableであり、治療効果は低かったと判断した。

## III. 考 察

混合型肝癌は”肝癌取扱い規約第6版”において”単一腫瘍内に肝細胞癌と胆管細胞癌へ明瞭に分化した両成分が混ざり合っている腫瘍”と定義されている<sup>1)</sup>。WHO2019分類もほぼ同様で”Unequivocal presence of both hepatocytic and cholangiocytic differentiation in the same tumour”という記載がなされている。原発性肝癌という概念の中で、その両極に肝細胞癌と胆管細胞癌があるとして、その中間部に位置づけられている腫瘍である<sup>2)</sup>。病理学的に両成分の確認にはHE染色による形態診断が第一とされ、免疫染色はあくまで補助的であることが強調されている。頻度は肝臓原発悪性腫瘍の2-5%程度と稀である<sup>3)</sup>。予後は不良とされ、CCAの割合が予後に影響する可能性が示唆されている<sup>4-6)</sup>。なおWHO分類2010では細胆管細胞癌を含む概念である”Subtype with stem-cell features”という

旭川赤十字病院 病理診断科, 内科

Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, with systemic metastasis composing only cholangiocarcinomaous component: An autopsy case.

Masaki GOTOH<sup>1</sup>, Tomoki KIKUCHI<sup>2</sup>, Kiharu MAGESHI<sup>2</sup>, Masayoshi TAKEUCHI<sup>2</sup>, Hiromi KANAMARU<sup>1</sup>, Mai CHINO<sup>2</sup>, Kazuya NAGAO<sup>2</sup>, Manabu SOHMA<sup>1</sup>, Masami ABE<sup>1</sup>, Chitomi HASEBE<sup>1</sup>, Masahiko OBATA<sup>2</sup>

1. Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Asahikawa Hospital.

2. Department of Diagnostic Pathology, Japanese Red Cross Asahikawa Hospital.

亜型が存在したが、それらはWHO分類2019の混合型肝細胞癌の定義からは除外され別項目となっている。

なぜHCCとCCAの両方向に分化するのかはいまだに議論がある。仮説として①HCCのCCAへの分化、ないしは②肝前駆細胞を起源としHCCとCCAの両方向に分化する可能性が考えられている<sup>2)</sup>。分子生物学的な検討でも、HCC成分およびCCA成分は同一クローン起源が示唆される報告が多い。ただしCCAに多くみられる*KRAS*, *IDH1*遺伝子変異を認めたとの報告がある一方、近年ではHCCに多い*hTERT*, *CTNNB1*遺伝子異常を有するとの報告もあり、遺伝子変異の傾向については現段階で一致をみていない<sup>7-12)</sup>。

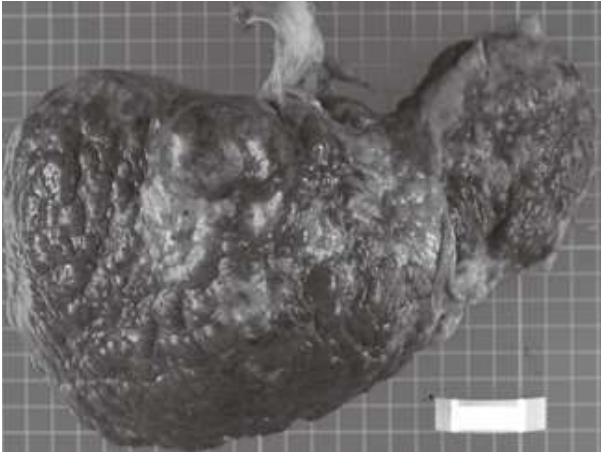
混合型肝癌が遠隔転移した場合、それぞれの腫瘍成分の生物学的性質により転移成分の割合が原発巣と異なる場合がある。ただし混合型肝癌における原発巣と転移巣の腫瘍成分の割合や相違を詳細に検討した報告は、われわれが調べ得た限りわずかである。まずDe Vitoらが混合型肝癌4症例における、原発切除巣と転移巣の組織学的多様性を報告している<sup>13)</sup>。それによれば再発成分が原発と同様、HCCとCCA成分が混合していた症例や、転移先がHCC、ないしはCCA成分のみで構成された症例、また再発時期により腫瘍成分が異なった症例など非常に多彩であった(表1)。別な報告としてIshiiらは、混合型肝癌症例で、遠隔転移巣を病理学的に確認しえた3例において、そのうち2例はHCCとCCA成分が混在していたが、残り1例はCCA成分のみで構成されていたと報告している<sup>14)</sup>。今回の症例では全身転移巣は全てCCA成分で構成されていた。そしてリンパ節転移や、腹腔内播種、胸膜播種などが目立ちHCCよりもCCAでよくみられる転移様式であった。今後、混合型肝癌の転移様式で転移成分が推測できる可能性も示唆されるであろう。

混合型肝癌がTACE治療によって発生しうる可能性が示唆されているが、詳細なメカニズムは不明である<sup>15)</sup>。本症例もTACEやRFAがなされていたが、当初から混合型肝癌であったのか、それとも複数回の治療の結果HCC成分の一部がCCAに分化し最終的に混合型肝癌になったかは不明である。

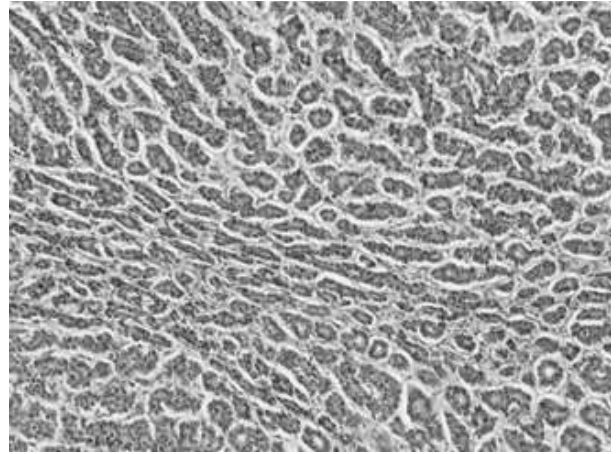
以上全身転移巣が、CCA成分のみで構成されていた混合型肝癌の一剖検例を経験した。転移巣が重要な予後規定因子となる場合、転移部における組織型の決定は、治療選択における重要な判断材料になると思われる。今後の症例蓄積による解析が期待される。

## 文 献

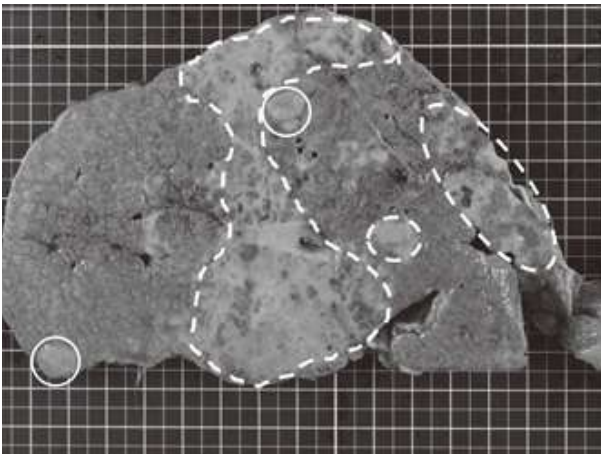
- 1) 日本肝癌研究会: 肝癌取扱い規約第6版[補訂版]. 金原出版, 57, 2019.
- 2) WHO Classification of tumours editorial board: WHO classification of tumours, 5th edition, digestive system tumours, IARC, 439-443, 2019.
- 3) Brunt E, Aishima S, Clavien PA, et al: cHCC-CCA: consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatology*. 68:113-26, 2018.
- 4) Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, et al: Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol* 33:283-7, 2003.
- 5) Lee WS, Lee KW, Heo JS, et al: Comparison of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today* 36:892-7, 2006.
- 6) Ariizumi S, Kotera Y, Katagiri S, et al: Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma had poor outcomes after hepatectomy regardless of Allen and Lisa class or the predominance of intrahepatic cholangiocarcinoma cells within the tumor. *Ann Surg Oncol* 19:1628-36, 2012.
- 7) Kim SH, Park YN, Lim JH, et al: Characteristics of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and comparison with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Euro J Surg Oncol*. 40:976-81, 2014.
- 8) Cazals-Hatem D, Rebouissou S, Bioulac-Sage P, et al: Clinical and molecular analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinomas. *J Hepatol*. 41:292-8, 2004.
- 9) Fujimoto A, Furuta M, Shiraishi Y, et al: Whole-genome mutational landscape of liver cancers displaying biliary phenotype reveals hepatitis impact and molecular diversity. *Nat Commun* 6:6120, 2015.
- 10) Liu ZH, Lian BF, Dong QZ, et al: Whole-exome mutational and transcriptional landscapes of combined hepatocellular cholangiocarcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma reveal molecular diversity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1864:2360-8, 2018.
- 11) Sasaki M, Sato Y, Nakanuma Y: Mutational landscape of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, and its clinicopathological significance. *Histopathology* 70:423-34, 2017.
- 12) Joseph NM, Tsokos CG, Umetsu SE, et al: Genomic profiling of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma reveals similar genetics to hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 248:164-78, 2019.
- 13) De Vito C, Sarker D, Ross P, et al: Histological heterogeneity in primary and metastatic classic combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a case series. *Virchows Arch*. 471:619-29, 2017.
- 14) Ishii T, Ito T, Sumiyoshi S, et al: Clinicopathological features and recurrence patterns of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 18:319, 2020.
- 15) Zen C, Zen Y, Mitry RR, et al: Mixed phenotype hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization and liver transplantation. *Liver Transpl*. 17:943-954, 2011.



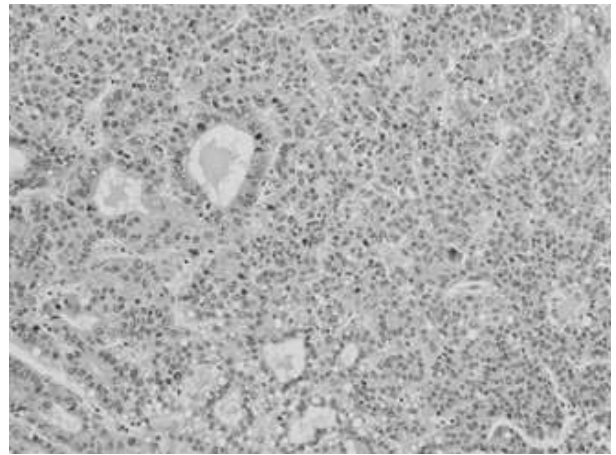
**図1. 肝マクロ像**  
腫瘍および肝硬変により多結節性、凹凸不整の外観を呈する。



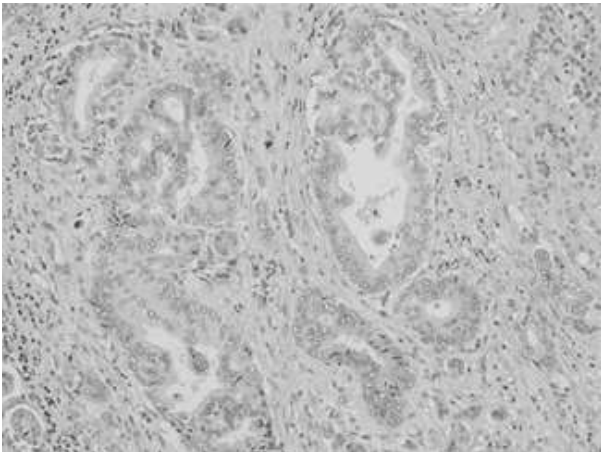
**図4. 実践丸部にみられた高分化肝細胞癌成分**  
N/C比の高い小型肝細胞様細胞の索状増殖をみる(HE染色)。



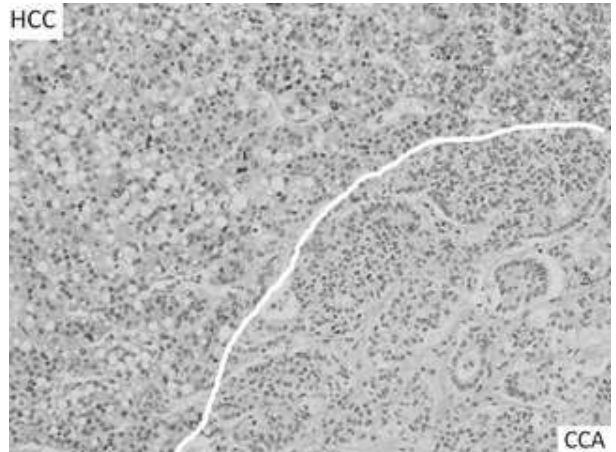
**図2. 肝最大割面マクロ像**  
灰白色調の領域に胆汁色素に富む緑色調部が混在する成分(破線)と、1.5cm大の淡褐色調の結節性病変を2か所認めた(実線丸部)。



**図5. 実践丸部にみられた中分化～低分化肝細胞癌成分**  
偽腺管状および充実性パターンをみる(HE染色)。



**図3. 破線部内にみられた胆管細胞癌成分**  
異型立方～円柱状細胞の明瞭な管状パターンをみる(HE染色)。



**図6.**  
サンプリングした標本の一部でみられた、HCC成分(左上)とCCA成分(右下)の移行像と思われる領域(HE染色)。



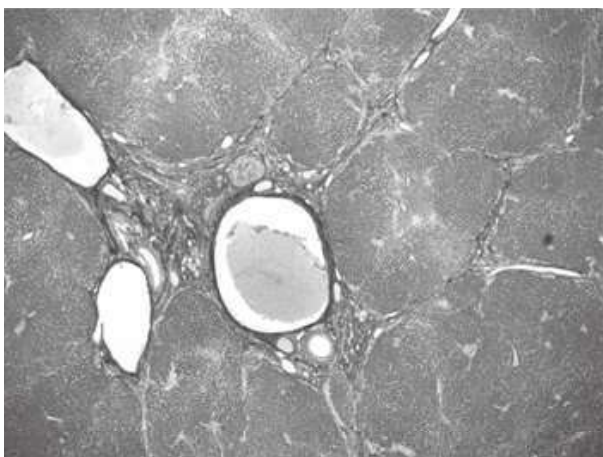


図7.  
背景肝は再生結節を伴う線維化をみる肝硬変の像である  
(Elastica-Masson染色)。

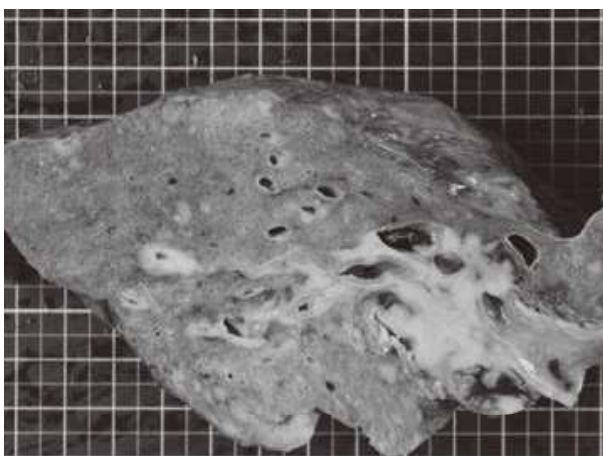


図8. 右肺下葉の転移巣  
白色多発結節性病変をみる。



図9. 横隔膜腹腔面にみられた、多発播種巣

表1. De vitoらの混合型肝癌の原発と  
転移巣の比較.文献<sup>13)</sup>から引用改変.

症例	初回再発(再発転移臓器)	再発2回目(転移臓器)	再発2回目(転移臓器)
1	HCC-CCA(両側副腎)	HCCのみ(腎, 小腸)	(-)
2	HCCのみ(硬膜外領域)	CCAのみ(肺)	HCCのみ(脳)
3	HCCのみ(肺)	(-)	(-)
4	CCAのみ(肝)	(-)	(-)