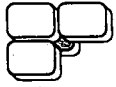


## 総胆管癌成分を有し濃染する胆管細胞癌の1例

著者	喜多 竜一, 原田 憲一, 若狭 明子, 井口 恵理子, 赤穂 宗一郎, 武田 治彦, 犬塚 義, 中島 潤, 石川 哲郎, 坂本 梓, 木村 達, 犬崎 往夫, 中沼 安二
雑誌名	Liver Cancer
巻	17
号	2
ページ	82-91
発行年	2011-11-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/31515">http://hdl.handle.net/2297/31515</a>



## 細胆管癌成分を有し濃染する胆管細胞癌の1例

喜多 竜一\*<sup>1</sup> 原田 憲一\*<sup>2</sup> 若狭 明子\*<sup>3</sup> 井口恵里子\*<sup>1</sup>  
 赤穂宗一郎\*<sup>1</sup> 竹田 治彦\*<sup>1</sup> 犬塚 義\*<sup>1</sup> 中島 潤\*<sup>1</sup>  
 石川 哲郎\*<sup>1</sup> 坂本 梓\*<sup>1</sup> 木村 達\*<sup>1</sup> 大崎 往夫\*<sup>1</sup>  
 中沼 安二\*<sup>2</sup>

### A case of hypervascular cholangiocellular carcinoma with elements of cholangiolocellular carcinoma

Ryuichi Kita\*<sup>1</sup>, Kenichi Harada\*<sup>2</sup>, Akiko Wakasa\*<sup>3</sup>, Eriko Iguchi\*<sup>1</sup>, Soichiro Ako\*<sup>1</sup>, Haruhiko Takeda\*<sup>1</sup>, Tadashi Inuzuka\*<sup>1</sup>, Jun Nakajima\*<sup>1</sup>, Tetsuro Ishikawa\*<sup>1</sup>, Azusa Sakamoto\*<sup>1</sup>, Toru Kimura\*<sup>1</sup>, Yukio Osaki\*<sup>1</sup> and Yasuni Nakanuma\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>Dept. of Gastroenterology and Hepatology, Osaka Red Cross Hospital, Osaka, Japan, \*<sup>2</sup>Dept. of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan,

\*<sup>3</sup>Dept. of Pathology, Osaka Red Cross Hospital, Osaka, Japan

**Summary :** This report concerns a case of hypervascular cholangiocellular carcinoma that includes some elements of cholangiolocellular carcinoma in the tumor's periphery. The patient was a 75-year-old female with liver cirrhosis type C. Abdominal ultrasonography showed a low echoic hepatic nodule 3 cm in diameter in segment 8. The nodule showed marked high attenuation in the 1st phase of CT during hepatic arteriography (CTHA) and vague high attenuation in the 2nd phase without corona enhancement. It also showed defective images both in CTAP and in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI.

Subsegmentectomy of segment 8 was performed and the resected tumor was whitish and unencapsulated. Microscopic findings showed tumor cells resembling cholangiocytes, which were arranged irregularly and immunohistochemical examination showed positivity for CK-7, CK-19, alcian-blue and EMA and negativity for Hep Par 1. Many inflammatory cells infiltrated the tumor. CD34 and  $\alpha$ -SMA immunostaining revealed positive scattering throughout the tumor, which might constitute histological evidence of hypervascularity of the tumor observed in hemodynamic images. Tumor cells in the periphery showed antler-pattern proliferation and positivity for EMA inside the lumen of the glandular tumor cells, and in the central area moderately to poorly differentiated tumor cells proliferated in a compact formation. These findings led to the hypothesis that this tumor had originated from a cholangiolocellular carcinoma.

\*<sup>1</sup> 大阪赤十字病院・消化器科

\*<sup>2</sup> 金沢大学大学院医学系研究科・形態機能病理学

\*<sup>3</sup> 大阪赤十字病院・病理部

**Key words** : hypervascular, cholangiocellular carcinoma, cholangiolocellular carcinoma, EMA

[*Liver Cancer* 17(2) : 82-90, 2011]

## はじめに

胆管細胞癌(cholangiocellular carcinoma : CCC)は一般に乏血性を呈することが多いが、多血性を呈し、濃染する胆管癌症例を経験することもある。また近年、細胆管癌が多血性を呈するとの報告が散見されるが、濃染する胆管癌の報告には細胆管癌成分を混じるものも多い。今回、濃染する胆管癌の1例を呈示し、臨床的背景、画像および病理組織を呈示するとともに、細胆管癌との関係について考察した。

## I. 症 例

患者：75歳，女性。

主訴：肝腫瘍の精査および加療。

既往症：特になし。

生活歴：飲酒歴，喫煙歴ともになし。輸血歴なし。

現病歴：2006年よりC型肝硬変として近医にてフォローされてきたが、今回、定期スクリーニングの腹部USにて肝S8に3cm大の腫瘍を指摘された。CTなどの血流画像にて多血性を認めたため、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma : HCC)の疑いにて当院紹介され、精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：身長143cm，体重47.5kg。血圧148/80mmHg，脈拍88/分・整，体温36.5℃。意識清明，眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。心・肺に異常を認めず。腹部は平坦，軟，腹水を認めず。肝，脾，腎を触知せず。下肢に浮腫を認めず。神経学的に異常を認めず。

血液生化学検査(Table 1)：トランスアミナーゼの軽度高値を伴うが、肝予備能はよく保たれていた。ウイルスマーカーはHCV抗体が陽性，HBVは既感染パターンであった。腫瘍マーカーはAFP，PIVKA-II，CEAが正常範囲内で，CA19-9のみ軽度高値(45.1 U/ml，(0-37))を示した。

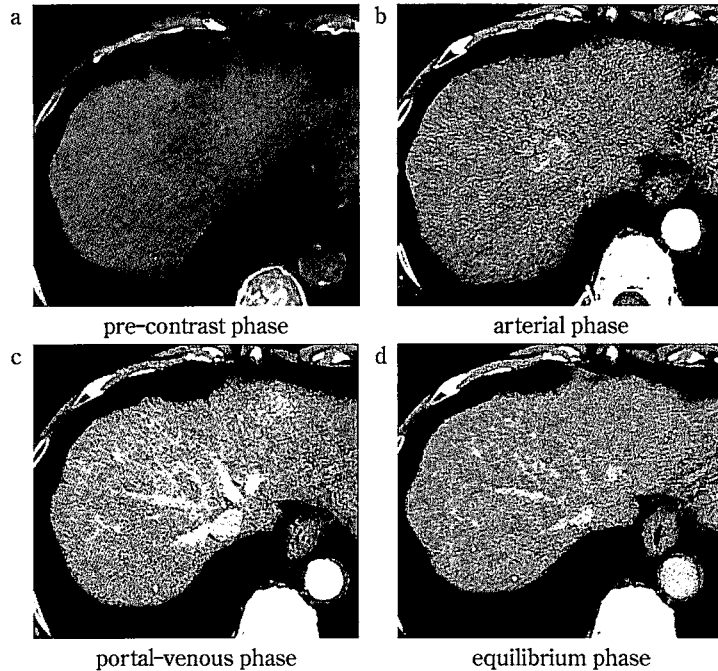
**Table 1** Laboratory data on admission

RBC	443 × 10 <sup>4</sup> /μl	CRP	<0.2 mg/dl
WBC	61.5 × 10 <sup>2</sup> /μl	T.Chol	134 mg/dl
Hb	10.5 g/dl	TG	105 mg/dl
Plt	18.1 × 10 <sup>4</sup> /μl	HDL-CHO	29 mg/dl
PT	12.7 sec.	S-Glu	103 mg/dl
PT%	89.0%	HBs-Ag	(-)
TP	9.2 g/dl	HBs-Ab	(+)
Alb	4.1 g/dl	HBc-Ab	(+)
T-Bil	0.5 mg/dl	HCV-Ab	(+)
GOT	58 IU/l	AFP	9.9 ng/ml
GPT	33 IU/l	PIVKA-II	25 mAU/ml
ALP	223 IU/l	CEA	3.7 ng/ml
γ-GT	52 IU/l	CA19-9	45.1 U/ml
LDH	232 IU/l		
Ch-E	153 IU/l		
BUN	23.8 mg/dl		
Cr	0.7 mg/dl		



**Fig. 1** Abdominal ultrasonogram (US).  
US shows a low echoic nodule with heterogeneous isoechoic lesion inside.

画像所見：腹部USにて径3.5cmの低エコー結節として描出された(Fig. 1)。単純CTでは淡い低信号を呈し，dynamic CTでは早期相にて高



**Fig. 2** Abdominal CT.

The nodule shows slightly low density in the pre-contrast(a), high density in the arterial(b), and partial low density in the portal-venous(c) and equilibrium phases(d), indicating that it is a hypervascular tumor.

吸収, 後期相にて低吸収を呈した(Fig. 2)。MRIではT1強調画像にて低信号, T2強調画像にて高信号, 拡散強調画像にて高信号を, EOB肝細胞相では辺縁が不整な低信号を呈した(Fig. 3)。CTAPにて欠損像を呈し, CTHAでは第1相目で高吸収を, 第2相目で低吸収化するも明瞭なcorona様濃染像は認めなかった(Fig. 4)。

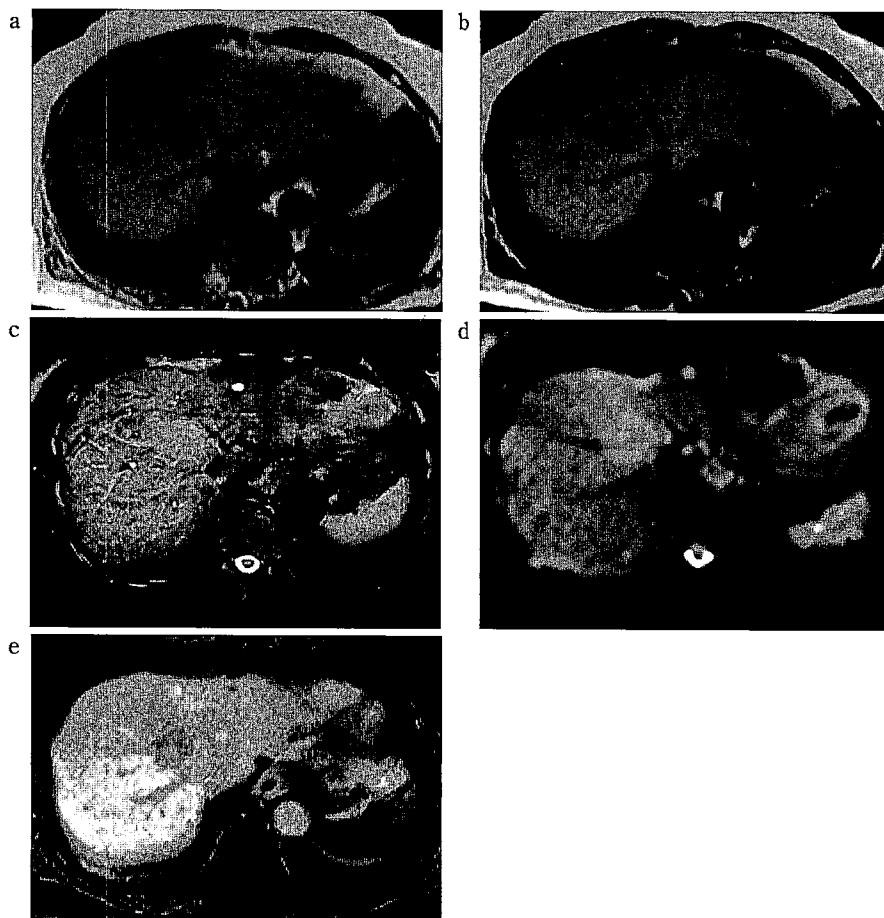
**入院後経過:** 各種画像診断よりHCC, 混合型肝癌などを疑われ, 手術切除された。

**手術標本および病理所見(Fig. 5~9):** 切除標本は白色を呈し, 辺縁はやや不整で被膜を有さず。顕微鏡的には, 腫瘍は比較的境界明瞭で著明なリンパ球形質細胞浸潤およびリンパ濾胞形成を伴い, 胆管類似の腫瘍細胞が不明瞭な管状~充実性の増殖を示した(中~低分化型腺癌)。サイトケラチン(cytokeratin: CK)-7およびCK-19は陽性を呈し, hepatocyte paraffin 1(Hep Par 1)は陰性であった。また, 腫瘍辺縁には細胆管類似の小腺管

や不規則分岐を示す腺癌成分の目立つ部位を認め, 同部ではNCAMの発現を認めた。内部には充実性増殖を呈する低分化な腫瘍細胞を認め, 脱分化巣と思われた。また, 腫瘍内には既存の門脈域の取り込みも認めた。CD34および $\alpha$ -SMA免疫組織染色では, 脱分化巣も含め腫瘍組織全体に, 類洞類似のスリット状~不規則分岐状の血管増生を認め, 動脈性多血を病理学的に説明し得る所見と考えた。また, epithelial membrane antigen(EMA)は腫瘍辺縁部にみられる小葉間胆管サイズレベルまでの癌病変では腺腔内側に陽性を示し, 腫瘍の主体を占める, やや大型腺腔においても内側に染まる傾向がみられた。

## II. 考 察

多血性を呈する肝腫瘍として鑑別にあがるのはHCC, 限局性結節性過形成(focal nodular hyperplasia: FNH), アルコール性肝硬変を基盤とした



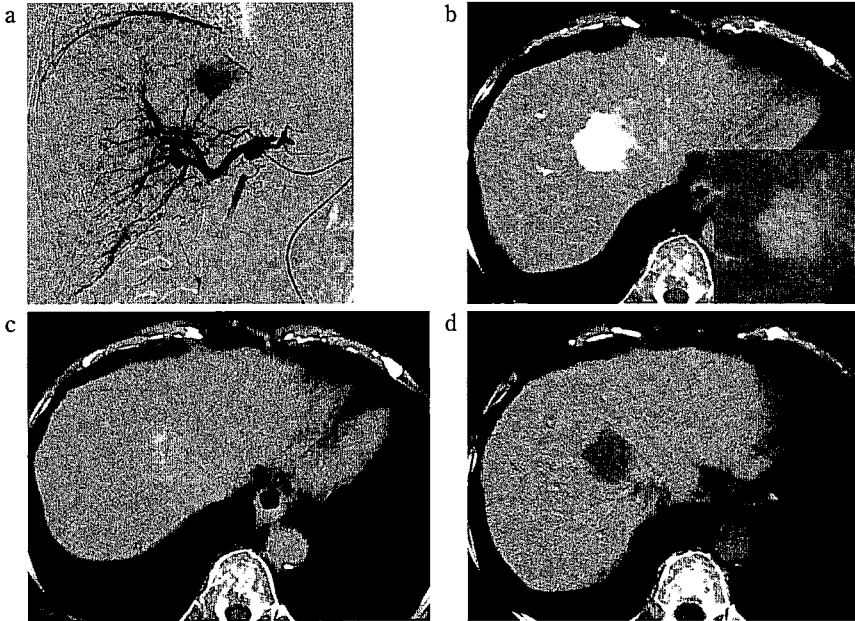
**Fig. 3** Abdominal MRI.

The nodule shows low intensity in both in phase and opposed phase of T1-weighted images (a, b) and high intensity on T2-weighted and diffusion images (c, d). It also shows low intensity in the hepatobiliary phase of the Gd-EOB-DTPA enhanced image (e). Contour of the tumor seemed to be irregular (e).

過形成結節などがあり、CCCは乏血性腫瘍として分類されることが多い。しかしながら、近年CCCのなかにも、多血性を呈する症例が存在することが報告され、細胆管癌との異同を論じられることも少なくない。

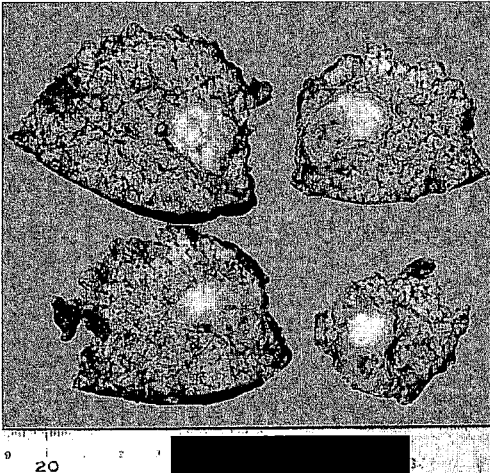
腫瘍が多血性を呈する、すなわち動脈性血流が豊富に流入する場合の画像所見は、血流画像の動脈相あるいはCTHAのような動脈画像において造影効果の増加や濃染像として確認される。一方、病理組織学的には類洞のcapillarizationや筋性動脈性血管(unpaired artery)の増生が動脈性多

血を説明できる。本症例では、CD34および $\alpha$ -SMA免疫組織染色にて上記を証明し得たため、動脈性多血を病理学的に裏付けできたことになる。また、本症例では著明な炎症細胞浸潤を認めしたが、これは悪性新生物に対する生体の防御反応が亢進していることを表しているかもしれない。われわれは本症例以外にも、濃染する胆管癌において炎症細胞浸潤の目立つ症例を経験している。この炎症反応惹起が血流増加を導くか否かは不明であるが、濃染する胆管癌の予後が乏血性胆管癌に比し良好であるとする報告がみられることは<sup>1)</sup>、



**Fig. 4** Abdominal angiograms.

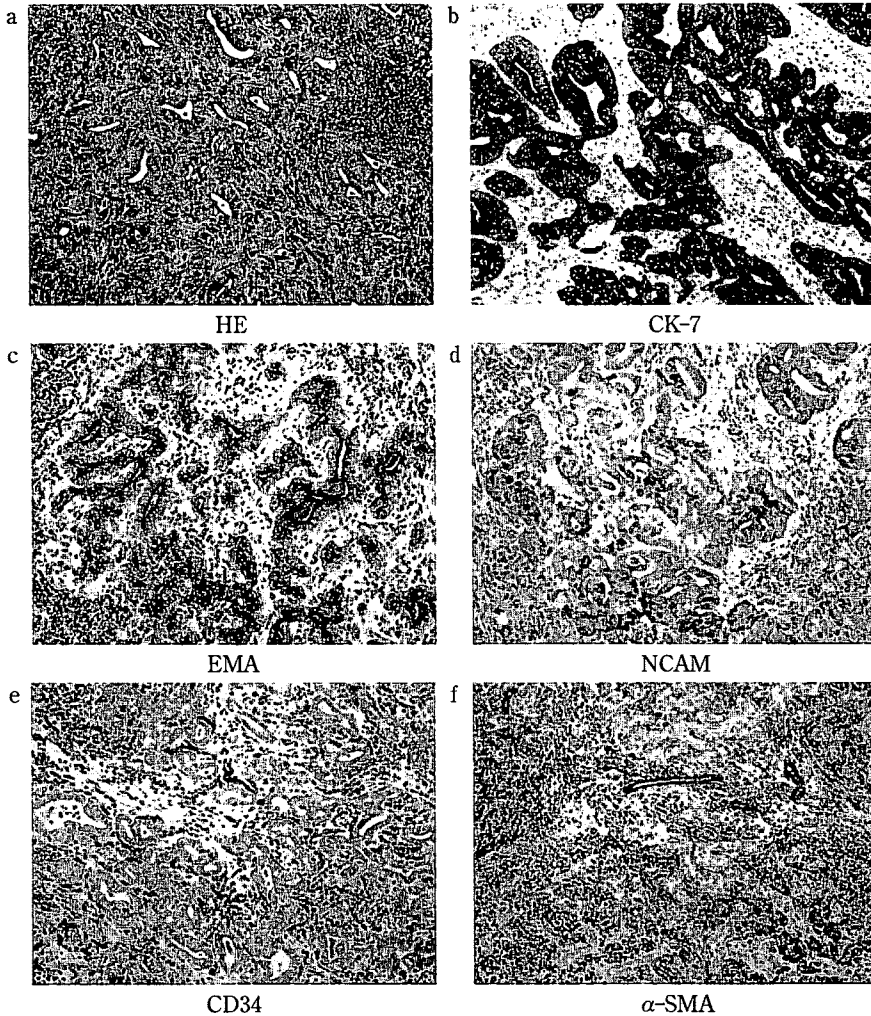
Digital subtraction angiogram shows the nodule as a tumor stain (a). The nodule is strongly enhanced in the first phase on CTHA (b) and vaguely enhanced in the second phase without showing corona enhancement (c). The nodule shows a defective image on CTAP (d). The nodule shows an irregular contour and seemed to be unencapsulated.



**Fig. 5** Cross-section of the resected specimen. The tumor is whitish with an irregular boundary and without capsule.

これらが一連の関与をもつ可能性を示唆し、興味深い。HCC や大腸癌の肝転移症例においては、炎症細胞浸潤の強い症例で予後が良好との報告がみられるが<sup>2-4)</sup>、胆管癌における炎症細胞浸潤と血流および予後に関しても、今後の検討に期待したい。

今回呈示した症例は、腫瘍全体が均一に濃染する腫瘍であったが、腫瘍の中心部では通常の胆管癌 (bile duct type) を認め、辺縁では細胆管癌様 (bile ductular type) の特徴を有する腫瘍であった。多血性を呈するため、前医では HCC を疑われ当院紹介となったが、画像所見として胆管癌を疑う要素としては、CTHA 第2相における濃染の持続があげられる。通常、多血性 HCC においては、腫瘍内に流入した動脈血が腫瘍外にドレナージされる際、周辺の類洞や門脈枝の逆流を介して、腫瘍辺縁に corona 様濃染と呼ばれるリング状の高信号域を観察する<sup>5)</sup>。これは単一断面にて、CTHA

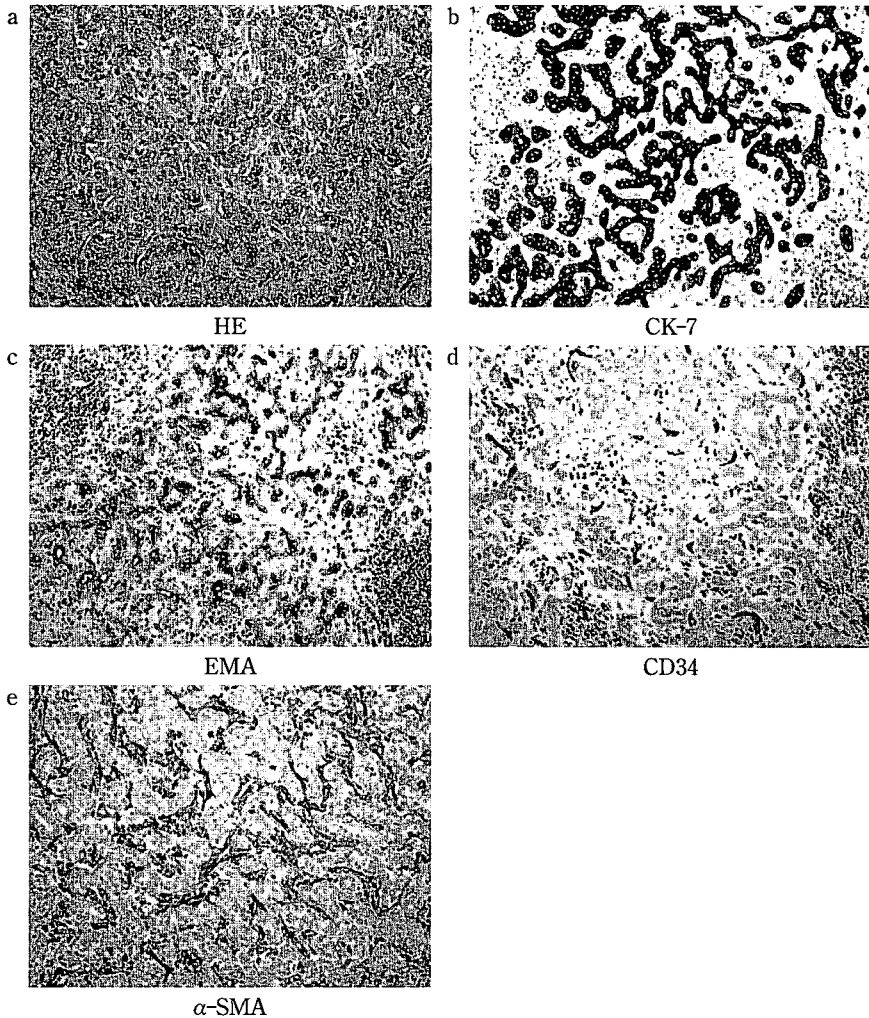


**Fig. 6** Histopathological findings of the resected tumor (major components of the tumor). HE staining (a). Tumor cells show granular duct-like structures and lymphocytic infiltration is observed in fibrotic regions. Immunohistochemistry shows positivity for CK-7 (b), CK-19, EMA (c) and NCAM (d) and negativity for Hep Par 1. EMAs are mainly positive inside lumen of the tumor glandular formation. Scattered stainings are observed for CD34 (e) and  $\alpha$ -SMA (f).

を連続撮影した single level dynamic CTHA や CTHA 第2相において観察され、一部の例外を除いて<sup>6)</sup>、HCC に特徴的な画像とされている。本症例では corona 様濃染を認めず、腫瘍全体の濃染が持続したが、このような画像パターンからは線維性間質の豊富な腫瘍である可能性がうかがえる。HCC においても、間質成分が豊富で硬化型に近いものでは濃染が持続し得る。また、胆管癌

成分を混じるもの、すなわち混合型肝癌でもこのような画像パターンを呈する可能性がある<sup>7,8)</sup>。実際、本症例でも鍍銀染色などで、線維性間質が腫瘍内に豊富にみられることを確認した (data not shown)。

近年、幹細胞や前駆細胞に関する知見が豊富になってきたが、肝においては、以前より Hering 管周辺に肝胆前駆細胞が存在し、肝細胞や胆管細胞



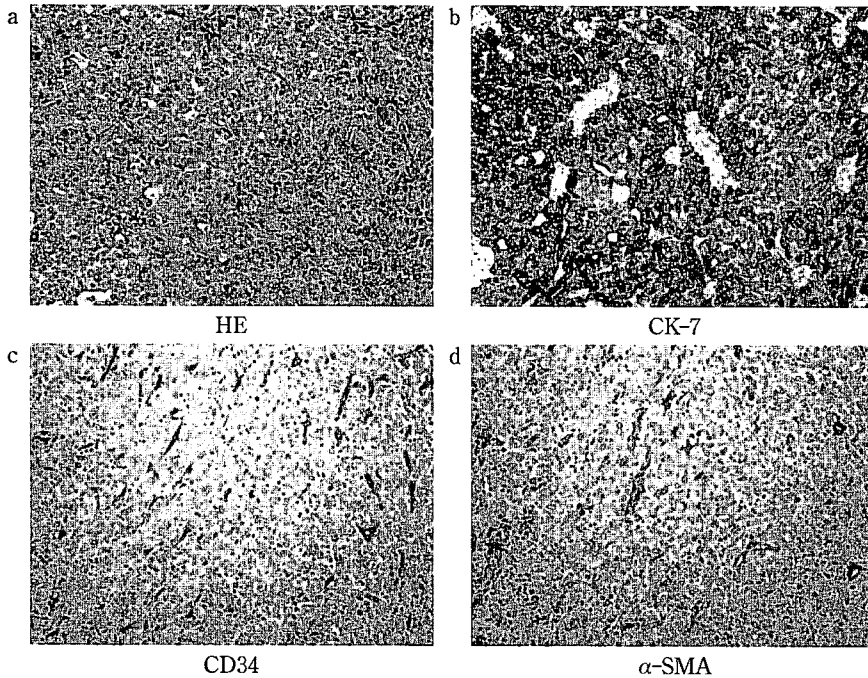
**Fig. 7** Histopathological findings of the resected tumor (CoCC-like components).

HE staining (a). Tumor cells resembling bile-ductular cells are observed in periphery, showing antler-like proliferation pattern. Immunohistochemistry shows positivity for CK-7 (b), CK-19, EMA (c) and NCAM. EMA is positive inside lumen of the tumor glandular formation, which is considered compatible with CoCC. Scattered stainings are observed for CD34 (d) and  $\alpha$ -SMA (e).  
CoCC : cholangiolocellular carcinoma

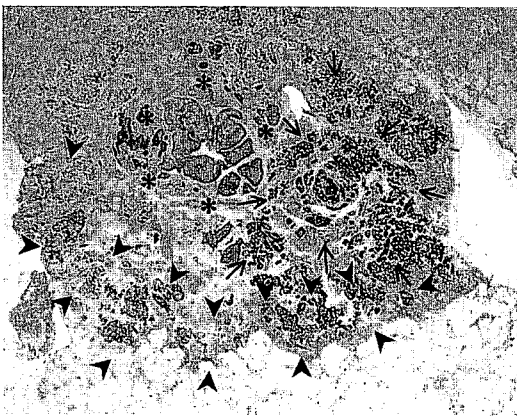
に分化すると考えられてきた<sup>9)</sup>。詳細な同定はなされていないが、oval cell や細胆管細胞などを含め、類縁細胞と考えられている。細胆管癌は形態的に細胆管に類似し、これらを起源として腫瘍化した細胞の可能性を示唆されているが<sup>10-12)</sup>、画像的特徴や病理学的定義も含め、未だ診断に確立されていない面を有する。一つの病理学的アプロー

チとして、中野らはこれらの鑑別に EMA の免疫組織染色が有用であることを報告している<sup>13,14)</sup>。本症例では、腫瘍辺縁の細胆管癌様領域では EMA が腺腔内側に染まり、腺腔の大型化とともに内腔面から胞体まで染まる傾向がみられた。どのくらいの腺腔径を示す癌までを細胆管癌と呼称するかは議論の残るところであり、われわれは小





**Fig. 8** Histopathological findings of the resected tumor (poorly differentiated portion of the tumor). HE staining (a). Pleomorphic cells in the center of the tumor show severe cellular atypia and HCC-like compact proliferation pattern. Immunohistochemical examination shows positivity for CK-7 (b), CK-19 and EMA and negativity for Hep Par 1 and NCAM. Scattered stainings are observed for CD34 (c) and  $\alpha$ -SMA (d).



**Fig. 9** Macroscopic view of the whole tumor with CK-7 immunohistochemical staining. Pictures of major components (Fig. 6), CoCC-like components (Fig. 7), and poorly differentiated portion (Fig. 8) are taken from right (arrows), left lower (arrowheads), and center (asterisk), respectively.

葉間胆管径未満としているが、現況では小葉間胆管径と隔壁胆管径の中間ぐらいまでを含めて細胆管癌とされていることが多いようである。腫瘍辺縁の細胆管癌類似領域では、同時に NCAM の発現もみられた。NCAM 発現の意義は特定されていないが、前駆細胞や幹細胞において NCAM の発現がみられるという報告があり<sup>15)</sup>、細胆管癌の発生源を考えるに当たり興味深いと思われる。

また、脱分化巣とも思われる内部の充実性腫瘍部分は CD34 や  $\alpha$ -SMA に陽性を示し、腫瘍内部まで濃染した画像所見を病理学的に裏付けることができた。細胆管癌は細胞異型に乏しい高分化な腫瘍と考えられているため、今回はこの脱分化巣を CCC とした。細胆管癌の分化度が低下し CCC へと進展する可能性が高いが、これらの細胆管癌由来の CCC と通常の CCC の違いも、今後さらなる検討が必要と考える。

## おわりに

濃染する胆管癌の1症例を報告した。病理学的な検討から、豊富な細胞成分と近傍に存在する細動脈増生が腫瘍濃染に関与し、線維性間質の多寡が濃染の遷延に影響したと考えられた。著明な炎症細胞浸潤を認めたが、これらが血管増生誘導の一因となった可能性がある。内部に脱分化巣様の充実性腫瘍部を認め、低分化細胆管癌という概念について懸案された。

細胆管癌と濃染する胆管癌の特徴には類似するものが多く、また、小型の末梢型胆管癌は細胆管癌様の feature を示すことも多いことから、これらの異同について今後の解析が待たれる。

## 文 献

- 1) Nanashima A, Sumida Y, Abo T, et al : Relationship between pattern of tumor enhancement and clinicopathologic characteristics in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* **98** : 535-539, 2008.
- 2) Qin LX and Tang ZY : The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* **8** : 193-199, 2002.
- 3) Chew V, Tow C, Teo M, et al : Inflammatory tumour microenvironment is associated with superior survival in hepatocellular carcinoma patients. *J. Hepatol.* **52** : 370-379, 2010.
- 4) Nagai E, Yao T, Sakamoto M, et al : Risk factors related to liver metastasis in colorectal carcinoma: a multivariate analysis of clinicopathologic and immunohistochemical variables. *Jpn J. Cancer Res.* **85** : 1280-1287, 1994.
- 5) Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al : Hyper-vascular hepatocellular carcinoma : evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* **206** : 161-166, 1998.
- 6) 喜多竜一, 中辻正人, 西島規浩・他 : コロナ様濃染を認めた限局性結節性過形成(FNH)の1症例. *日消誌* **105** : 550-557, 2008.
- 7) Kurogi M, Nakashima O, Miyaaki H, et al : Clinicopathological study of scirrhous hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **21** : 1470-1477, 2006.
- 8) 中島 収, 田口 順, 隈部 力・他 : 混合型肝癌の画像と病理. *消化器画像* **5** : 491-498, 2003.
- 9) Roskams TA, Libbrecht L and Desmet VJ : Progenitor cells in diseased human liver. *Semin. Liver Dis.* **23** : 385-396, 2003.
- 10) Steiner PE and Higginson J : Cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Cancer* **12** : 753-759, 1959.
- 11) Kozaka K, Sasaki M, Fujii T, et al : A subgroup of intrahepatic cholangiocarcinoma with an infiltrating replacement growth pattern and a resemblance to reactive proliferating bile ductules : 'bile ductular carcinoma'. *Histopathology* **51** : 390-400, 2007.
- 12) Komuta M, Spee B, Vander Borgh S, et al : Clinicopathological study on cholangiolocellular carcinoma suggesting hepatic progenitor cell origin. *Hepatology* **47** : 1544-1556, 2008.
- 13) 中野雅行 : 細胆管細胞癌の病理組織学的特徴. *胆と膵* **25** : 343-349, 2004.
- 14) Nakanuma Y, Sasaki M, Ikeda H, et al : Pathology of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to tumorigenesis. *Hepatol. Res.* **38** : 325-334, 2008.
- 15) Schmelzer E, Wauthier E and Reid LM : The phenotypes of pluripotent human hepatic progenitors. *Stem Cells* **24** : 1852-1858, 2006.

## [質疑応答]

佐竹(座長)：確認しますが、術前は combined という診断だったのでしょうか。普通のコンベンショナルの CT ではどちらかというモザイクのようですが、形としては不均一というよりも少しプロレーションしているような感じで、どっちつかずです。われわれの診断としても、恐らく combined にしてしまうのではないかという感じをもったのですが。

演者(喜多)：combined(混合型)ではないかという診断で切除しました。

## —病理コメント—

CTHA 早期相で濃染した肝内胆管癌の報告である。本症例は筋性血管が発達した間質を背景に、組織学的バリエーションを示す腺癌が認められ、その一部には細胆管細胞癌(cholangiolocellular carcinoma: CoCC)としても矛盾しない所見を有する症例である。さらに、画像と組織所見との比較検討で、濃染する理由は筋性血管の出現が通常の腺癌に比べ目立つことが考えられ、造影効果の遷延は腫瘍内の線維性間質成分の量に関係することが考えられた。

近年、このような濃染する肝内胆管癌と CoCC の関係が議論されているが、本腫瘍は背景肝組織と CoCC の発生の問題(細胆管増生と CoCC の関係)、CoCC から通常型肝内胆管癌への分化(CoCC と通常型肝内胆管癌との関連性)、本腫瘍で認められる組織所見はすべて CoCC のバリエーションであるのか(CoCC の組織学的定義)といった、これから解決しなければならない CoCC の問題点を浮き彫りにする非常に興味深い症例であると思われる。

(尾島 英知)

## —講 評—

濃染した CCC の症例報告である。本症例では、造影 CT では早期相に高濃度、後期相では低濃度、造影 MRI では T1 強調像にて低信号、T2 強調像にて高信号、拡散強調像にて拡散低下、EOB 肝細胞相にて低信号を示し、特徴的な所見は得られていない。腫瘍の形態は不整形を示している。肝の腫瘍性病変の診断において、血流の多寡と形態が鑑別の大きな要因となる。本症例では不整形の形態に多血性を示し、HCC や CCC の典型例には該当しない症例であった。single level dynamic CTHA の第1相で高濃度、第2相で低吸収化するも corona 様濃染は認められなかった。corona 様濃染の検討は HCC との鑑別に用いられる可能性があり、今後検討を期待したい。動脈性多血を病的に説明するために、CD34 および  $\alpha$ -SMA 免疫組織染色を行っている。これらの検討は、細胆管癌の画像的特徴や病的定義を確立するためには必要である。

(佐竹 光夫)

この論文は第43回肝癌症例検討会(2011年6月4日)で発表された