

症 例：60歳代，男性

現 病 歴：以前より糖尿病を指摘されており，内服加療を受けていた．糖尿病が悪化してきたため，悪性疾患除外のために施行されたCTで，偶然肝腫瘤を指摘された．

既 往 歴：糖尿病(20歳代～)，脳梗塞(55歳)

飲 酒 歴：禁酒中(2年前まで，ビール5本/日)

喫 煙 歴：なし

家 族 歴：母，姉，妹に糖尿病

身体所見：身長167cm，体重66kg，BMI 23.6，BP 111/69mmHg，BT 36.4，PR 105bpm

胸部聴診：異常なし

腹 部：平坦，軟，肝/脾 触知せず

血液検査：WBC 6000，RBC 445万，Hb 13.8，Plt 26.9万，凝固系，腎機能異常なし，CRP 0.3，TP 7.3，Alb 4.1，AST 13，ALT 13，LDH 155，ALP 194，ChE 324，T-Bil 0.6，BS 141，HbA1c 7.8%，AFP 2 ng/ml，CEA 4.8 ng/ml，PIVKA-II 17 mIU/mL，HBsAg(-)，HBsAb(-)，HCV-Ab(-)

出題：吉田耕太郎(金沢大学)

ディスカッサー：井上 明星(滋賀医科大学)

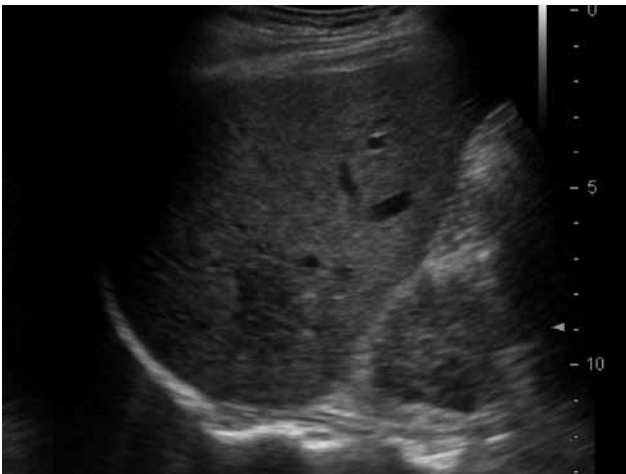


図 1 US

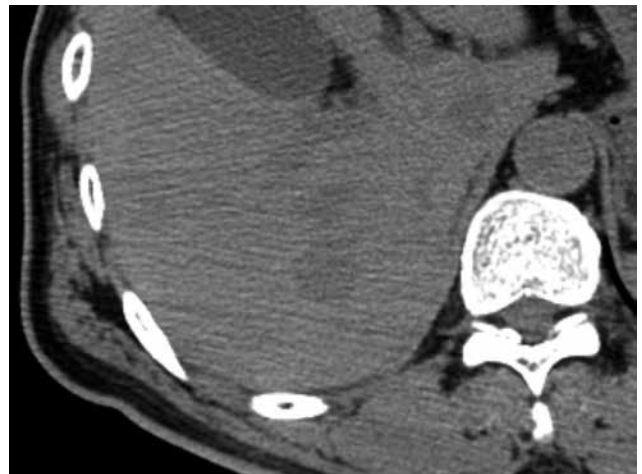


図 2 a 腹部ダイナミックCT 単純

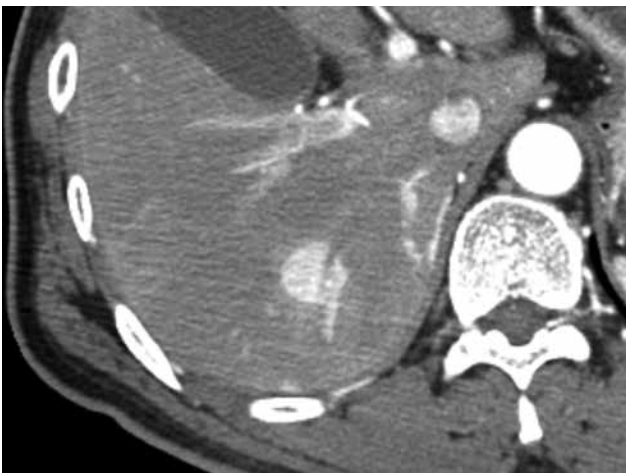


図 2 b 腹部ダイナミックCT 後期動脈相

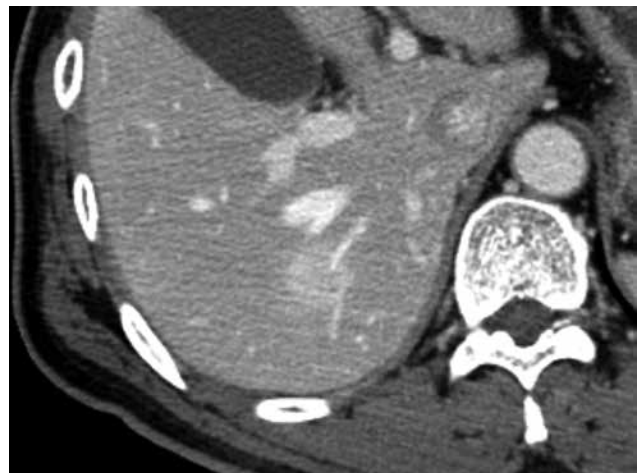


図 2 c 腹部ダイナミックCT 門脈相

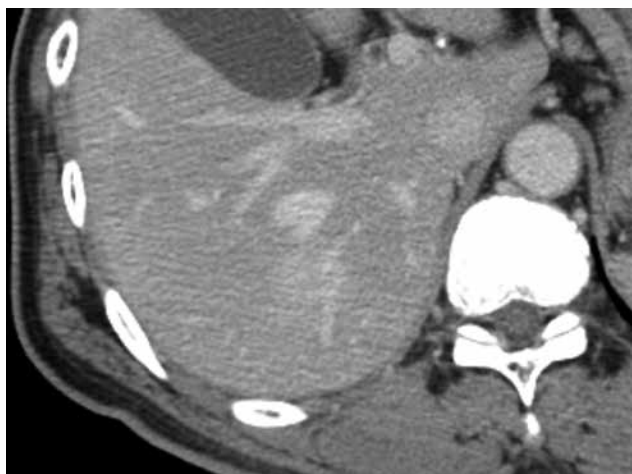


図 2 d 腹部ダイナミックCT 平衡相

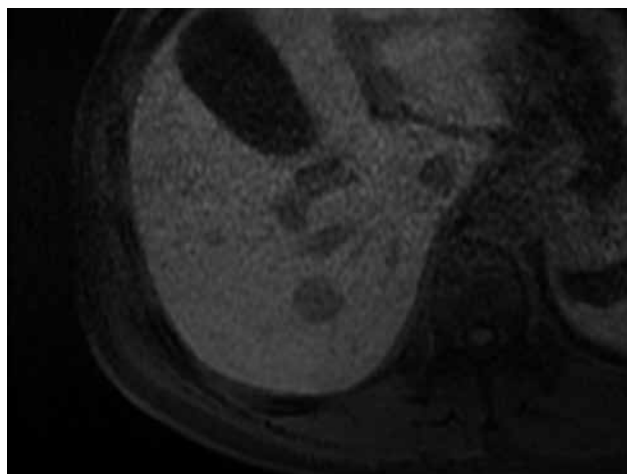


図 3 a MRI 脂肪抑制T1強調画像

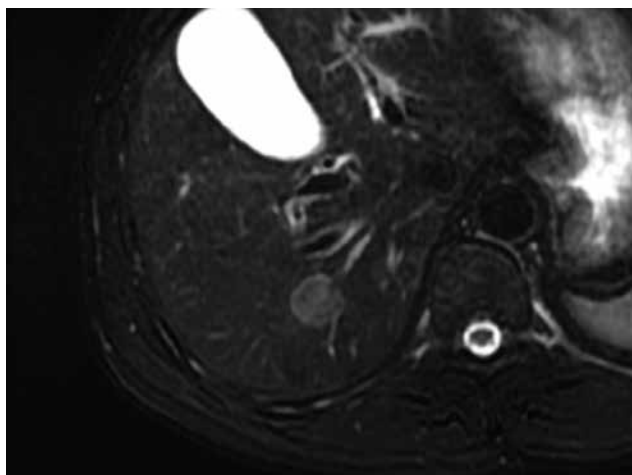


図 3 b MRI 脂肪抑制T2強調画像

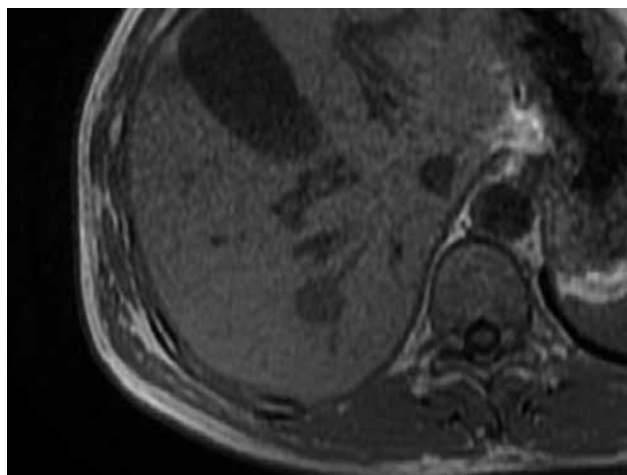


図 3 c MRI GRE T1強調画像 in phase

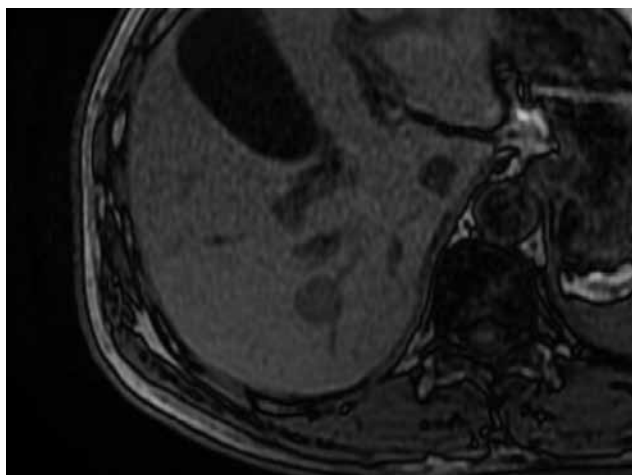


図 3 d MRI GRE T1強調画像 opposed phase

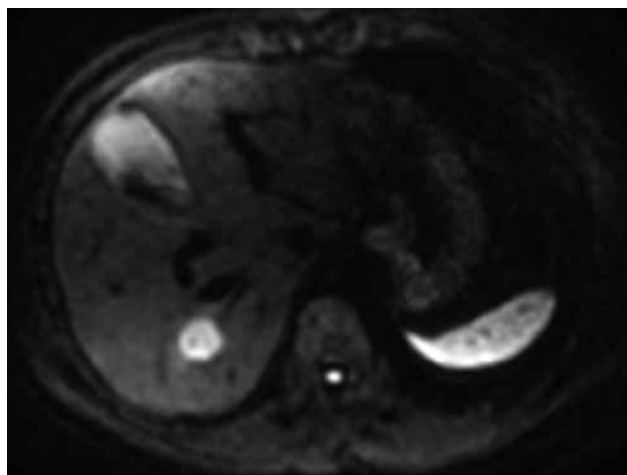


図 3 e MRI 拡散強調像(b値=800)

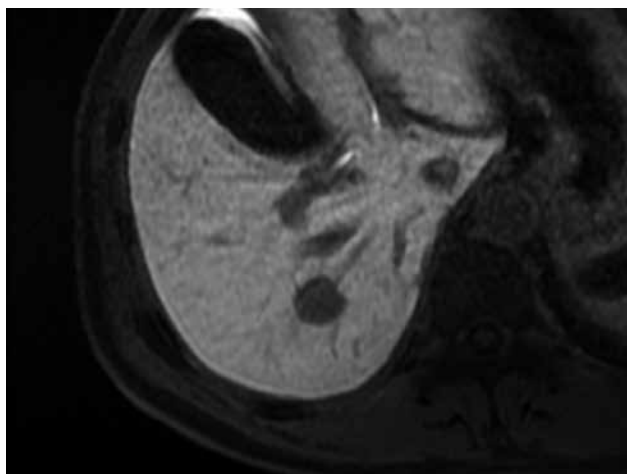


図 3 f MRI EOB造影肝細胞相(20分後)

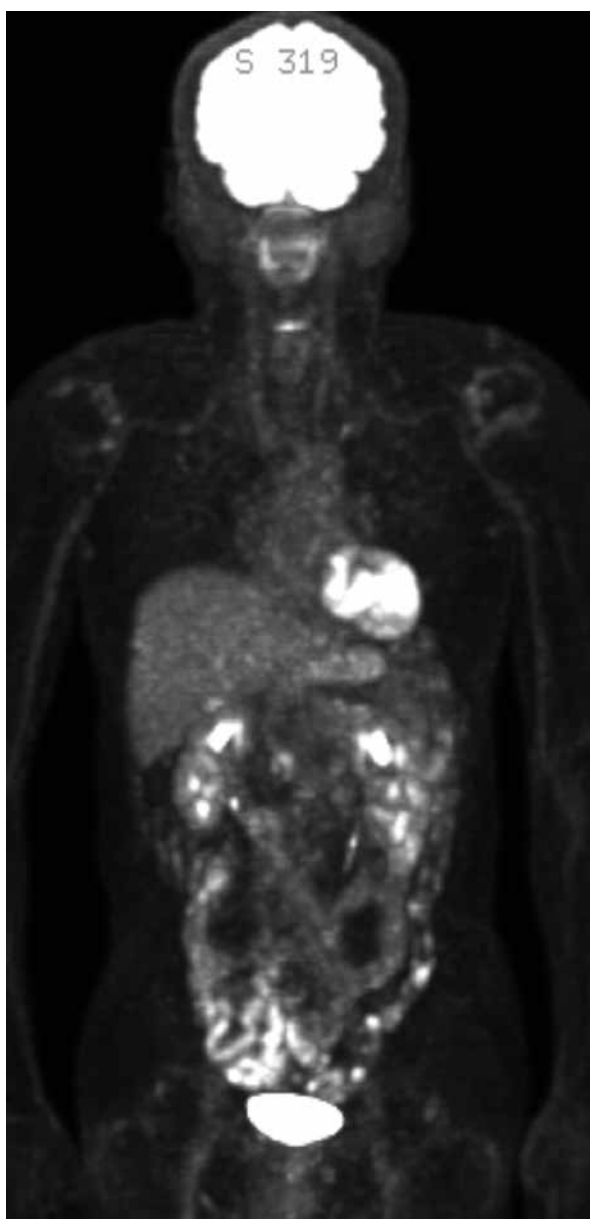


図 4 FDG-PET

解答

■ 診断

細胆管細胞癌

■ 画像所見

超音波では肝 S7 に淡い低エコー腫瘤を認め、境界は一部で不明瞭であった。CT では単純で低吸収、ダイナミック早期相で強く濃染し、門脈相から平衡相でも背景肝より高吸収を呈した。コロナ様濃染は認められず、肝静脈(右肝静脈の分枝)が腫瘍内を貫通していた。T1 強調像では低信号、T2 強調像では高信号を呈し、in phase / out of phase で信号低下は認めなかった。拡散強調像では均一な高信号を呈した。Gd-EOB-DTPA ダイナミックでは、早期濃染を認め、後期相では背景よりやや低信号を呈した。EOB 造影肝細胞相では明瞭な低信号を呈した。FDG-PET では、病変部に有意な FDG 集積亢進を認めなかった。

血管造影では、腫瘍は毛細管相で淡い濃染を認めた。動注 CT では、CTAP で腫瘍周囲を含め門脈血流欠損を呈した。CTHA 早期相では不均一な腫瘍の濃染と周囲に広がるシャント様の濃染を呈した。CTHA 後期相では腫瘍は等吸収を呈する部分と高吸収を呈する部分が混在しており、腫瘍周囲に淡い濃染の持続が認められた(追加図)。

背景肝には脂肪肝や慢性肝疾患を疑う変形は認めなかった。

■ 病理所見(追加図)

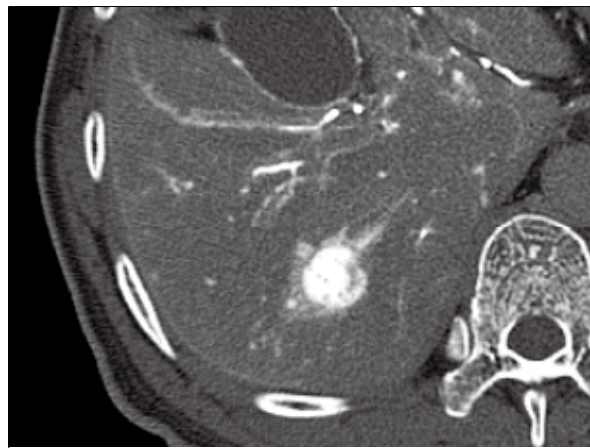
肉眼的には $2.3 \times 1.8 \times 1.5\text{cm}$ 大の被膜を有さない、境界明瞭な白色充実性腫瘤を認めた。組織学的には小管状または索状配列を示す上皮が増生しており、線維性間質が介在していた。管腔内での粘液産生は不明瞭で、細胆管に類似する細胞が増殖していた。増生上皮には軽度の腫大やクロマチン増量を示す卵円形～楕円形核と淡好酸性細胞質がみられ、核異型は軽度～中等度で、所々で核分裂像が認められた。被膜形成はなく、辺縁部では腫瘍細胞と肝細胞索の連続(置換性発育)を認めた。EVG 染色では腫瘍内での門脈域構造が確認でき、その分布は背景肝と大きな相違はなく、腫瘍は門脈域を破壊せずに増殖していた。

免疫染色では、CK7(+), CK19(+), EpCAM(+), CD56(+, focal), CD133(+)であった。

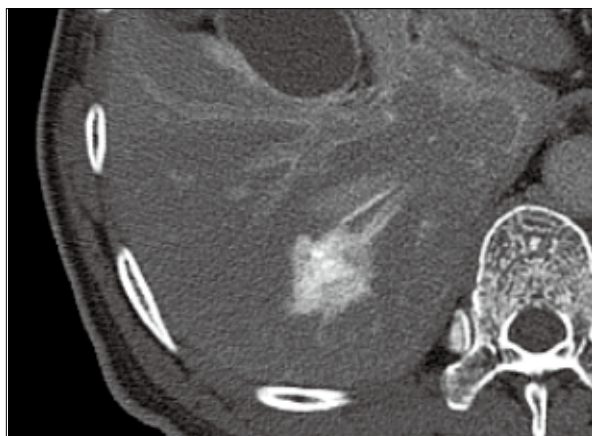
背景肝では小葉構造は保たれており、門脈域の線維性拡大は明らかではなかった。



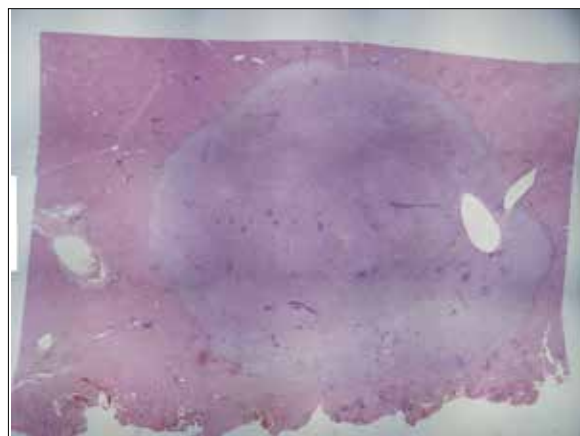
追加画像1
CTAP



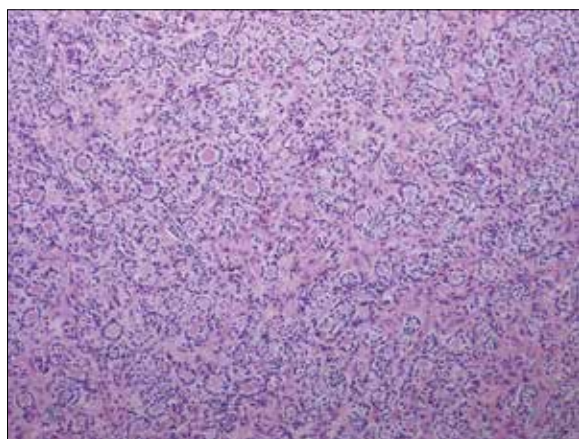
追加画像2
CTHA(早期相)



追加画像3
CTHA (後期相)



追加画像4
ルーベ像



追加画像5
組織像

■ 解 説

細胆管細胞癌は、1959年にSteinerらが、増生細胆管やHering管に類似した異型に乏しい癌細胞が小管腔構造を示し、互いに不規則に吻合するように増殖する組織像を特徴とする肝腫瘍として報告された。旧版の2004年WHO分類では、肝内胆管癌の特殊型とされていたが、2010年のWHO分類では、細胆管細胞癌は混合型肝癌の亜型(subtype with stem-cell features)に“cholangiolocellular type”として分類されている。日本の肝癌取り扱い規約第5版では、細胆管細胞癌は肝内胆管癌や混合型肝癌から独立した疾患として取り扱われている。

原発性肝癌の0.5-1%の頻度とされ、中高年に多く、肝炎ウイルスマーカーが約半数で陽性となる。腫瘍マーカーはAFP、CEA、CA19-9、Span-1、DUPAN2が上昇する事がある。その他、アルコールやNASHとの関連も報告されている。予後に関しては、症例数が少なく明確ではないが、肝内胆管癌より緩徐な発育をするとされる。外科的切除が行われている報告が多く、RFAやTACEの効果に関しては現時点では不明である。

病理学的には、境界明瞭だが被膜を形成しない腫瘍であり通常型肝内胆管癌に類似する。組織学的には置換性発育を示し、内部に既存の門脈域や線維性隔壁構造が保たれる。Hering管、細胆管類似の異型に乏しい類円形小型癌細胞が索状配列・小管状構造を形成する。

画像での報告によると、造影CTでは早期相で辺縁優位に濃染、あるいは腫瘍全体が濃染する。平衡相では等～高吸収を呈し、中心部に高吸収(dotlike)を呈する事がある。小さな腫瘍でも腫瘍内に門脈や肝静脈を取り込む像を認める事が多いとされる。末梢肝内胆管の拡張は目立たない。

■ 鑑別診断

ダイナミックスタディが施行されていない場合、平衡相で濃染する腫瘍として肝血管腫と誤認され

ていることがある。ダイナミックスタディやMRIで鑑別は容易である。血管腫とされ増大傾向にあるものには注意を要する。乏血性腫瘍としての鑑別には肝内胆管癌、多血性腫瘍としては肝細胞癌、硬化型肝癌、混合型肝癌リンパ増殖性疾患が挙げられる。細胆管細胞癌でも多血性が明瞭で無い場合、肝内胆管癌との鑑別が問題となる。末梢の肝内胆管拡張を伴わないこと、小型のうちから脈管貫通を伴うことが鑑別点として挙げられる。肝細胞癌との鑑別は平衡相でのwash outの有無が判別に有用であるが、硬化型肝癌とはオーバーラップする点が多い。混合型肝癌では、不均一な濃染と脈管貫通が鑑別点となると思われるが、鑑別困難な例も多い。リンパ増殖性疾患との鑑別に関しては、超音波でリンパ増殖性疾患は強い低エコーを呈するとされる。他、腫瘍内の均一性やFDG-PETでの高集積が、判別の一助になると思われる。

■まとめ

本例は、多血性を呈する肝腫瘍であったが、腫瘍マーカーの上昇がなく、コロナ様濃染の欠如など、肝細胞癌としては矛盾点が多かった。腫瘍内の脈管貫通像からは、細胆管細胞癌、リンパ増殖性疾患(MALTリンパ腫、偽リンパ腫)などが挙げられた。FDG-PETでの集積が弱い点はより前者を示唆する所見であったと思われる。

肝内胆管癌が細胆管細胞癌成分を内包する例もあり、混合型肝癌を含め、hepatic progenitor cell/stem cell由来などの観点から疾患概念が変遷する可能性があるが、現時点では細胆管細胞癌は、多血性、門脈あるいは肝静脈の腫瘍内貫通などの特徴を有する腫瘍と認識するべきであると考えられる。

参考文献

- 1) Fukukura Y, Hamanoue M, Fujiyoshi F, et al: Cholangiolocellular carcinoma of the liver: CT and MR findings. J Comput Assist Tomogr 2000; 24(5): 809-812
- 2) Motosugi U, Ichikawa T, Nakajima H, et al. Cholangiolocellular carcinoma of the liver: imaging findings. J Comput Assist Tomogr 2009; 33(5): 682-688
- 3) Asayama Y, Tajima T, Okamoto D, et al. Imaging of cholangiolocellular carcinoma of the liver. Eur J Radiol 2010; 75(1): e120-125

出題・解説：金沢大学 吉田耕太郎