



Title	A Histopathological Study on Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma : Cholangiocarcinoma Component is Originated from Hepatocellular Carcinoma.
Author(s)	若狭, 朋子
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46327
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 若 狭 朋 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 19843 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 17 年 11 月 14 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 名 A Histopathological Study on Combined Hepatocellular and
Cholangiocarcinoma : Cholangiocarcinoma Component is Originated
from Hepatocellular Carcinoma.
(混合型肝癌の病理学的検討; 肝内胆管癌成分は肝細胞癌より発生する)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 青 笹 克 之

(副査)

教 授 林 紀 夫 教 授 福 澤 正 洋

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

混合型肝癌は比較的まれな腫瘍で、原発性肝癌の約 2-4%を占めると言われている。しかしその定義は世界的に未だ統一したものがない。広義には混合型肝癌は肝細胞癌と肝内胆管癌の 2 者が存在する物とされているがこの中には、両者が合併した、いわゆる重複癌も分類に入る可能性がある。今回我々は、重複癌と思われる症例を除いた狭義の混合型肝癌 18 例についてその臨床病理学的検討と Ki67 を用いた増殖能の検討を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

症例は大阪大学第二外科と大阪市立大学第二外科にて 1986 年から 2000 年 12 月の間に外科的に手術された 1102 例から、混合型肝癌 18 例を用いた。いずれの症例も材料は 10%中性緩衝ホルマリンで固定後、パラフィン包埋し、HE、ジアスターゼ消化 PAS、AB、Hall 染色を行い、さらに免疫染色として Keratin No. 7, No. 19, α -fetoprotein, fibrinogen, p53, Ki67 antigen を行った。

Ki67 labeling index は特殊染色の結果を参考に肝細胞癌の部分と肝内胆管癌の部分で各々 1000 個の核を観察し、その陽性率を算定した。対照として中分化型肝細胞癌 11 例と肝内胆管癌 8 例について Ki67 labeling index を算定した。

肝細胞癌成分の判別は (1) 類洞様血管で囲まれた索状構造 (2) エオジン好性の顆粒状胞体 (3) 胆汁産生、を条件とした。一部の症例では免疫染色で α -fetoprotein や fibrinogen が陽性である部分も肝細胞癌成分と判定した。一方、肝内胆管癌成分の判別には (1) やや塩基好性の胞体を持つ立方状、円柱状細胞 (2) 卵円形ないしは紡錘形の核 (3) 粘液染色陽性、を条件とした。

混合型肝癌の平均年齢は 58.2 歳。男女比は 3.5 : 1 であった。肝炎ウイルスについては HBsAg は 18 例中 4 例が陽性 (22.4%)、HCVAb は 16 例中 7 例が陽性 (43.8%) であった。HBsAg、HCVAb の両者が陽性であったものは 1 例、両者が陰性であったものが 6 例であった。同時期に手術された肝細胞癌 940 例と肝内胆管癌 46 例について HBsAg の陽性率は肝細胞癌で 18.5%、肝内胆管癌で 6.5%、HCVAb の陽性率は肝細胞癌で 68.3%、肝内胆管癌で 19.5% であった。混合型肝癌の術後一年生存率は 73.3%、三年生存率は 33.3% であった。手術時 2 例で肝内胆管癌成分のリンパ節転移を認めた。再発は 9 例で 6 例は残肝に再発した。遠隔転移は 4 例あった。(肺 2 例、腹部大動脈周

囲リンパ節 1 例、骨 2 例、皮膚 1 例)

18 例を顕微鏡的所見に基づいてさらに Type I (肝細胞癌と肝内胆管癌の成分が比較的区別しやすいもの: 7 例)、Type II (低分化で肝細胞癌と肝内胆管癌の成分が区別しにくいもの: 5 例)、Type III (結節の中心に肝細胞癌があり結節の周囲に肝内胆管癌が存在するもの: 6 例) の 3 群に分類した。Type I の 1 例では高分化型肝細胞癌の中に Nodules in nodules の形態をとって肝内胆管癌が存在していた。

混合型肝癌の各々の成分の Ki67 labeling index は、肝細胞癌の部分では $4.4 \pm 3.4\%$ であったが、肝内胆管癌の部分では $11.0 \pm 8.5\%$ と有意に高値であった。さらに肝細胞癌の部分では 3 群の間に有意な差はなかった。いずれの症例においても肝内胆管癌の部分は肝細胞癌の部分より高かった。対照として用いた中分化肝細胞癌 11 例の平均は 3.9%、肝内胆管癌 8 例の平均は 12.7% であった。混合型肝癌においては肝内胆管癌成分の方が増殖能が高く、その値は一般的な肝内胆管癌に匹敵した。

p53 の免疫染色では 18 例中 5 例、29% が陽性であった。1 例は肝内胆管癌成分にのみ p53 が陽性に染色されたが、残る 4 例では肝細胞癌、肝内胆管癌の両方で染色され、そのうち 3 例では肝内胆管癌成分が強く染色された。

〔 総 括 〕

Ki67 labeling index の結果からは肝内胆管癌成分は肝細胞癌成分より早く増殖すると考えられる。そのため、混合型肝癌の生存率は肝内胆管癌に類似すると考えられる。また Type III の形態をとる結節が 18 例中 6 例に認められた。Type III における肝内胆管癌成分は化生とも未分化な progenitor cell の増殖にも類似しているが、増殖性が高く、悪性度が高い成分であることが示された。さらに一例は Nodules-in-nodules の形態をとって増殖していたことから混合型肝癌の発生については肝細胞癌の化生が関与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

原発性肝癌のうち肝細胞癌と肝内胆管癌の成分を併せ持つ、希な組織型である混合型肝癌 18 例についてその臨床病理学的背景や増殖能について検討を行ったものである。

混合型肝癌の臨床病理学的背景は肝炎ウィルスの感染状況、慢性肝炎の罹患率では肝細胞癌と肝内胆管癌の中間に位置すること、全生存率においては肝内胆管癌に近似することを示した。

またそれぞれの成分について Ki67 免疫染色を用いて増殖能を検討し、肝内胆管癌成分の方が肝細胞癌成分より増殖能が高いことを示し、このために混合型肝癌の予後は肝内胆管癌と同等に不良であることを示した。

さらに外科的に切除された標本における肝細胞癌成分と肝内胆管癌成分の分布にから腫瘍を三型に細分類した点が注目される。そして各々の検討から、混合型肝癌の発生には肝細胞癌からの化生が関与する可能性を示した。

混合型肝癌の細分類の方法を提案したことは、今後の混合型肝癌の予後因子の解析や画像診断に新しい知見を与えるものと評価され、学位の授与に充分値すると考えられる。