

【解答】

細胆管細胞癌

解説：

本症例は、頬粘膜癌の全身スクリーニング中に発見された肝占拠性病変で、HBV感染の既往を認める他は背景に肝疾患を認めない。画像所見では動脈相で濃染するが、門脈相・平衡相まで造影効果が遷延しており肝細胞癌としては非典型的であり、転移性肝癌の所見とも異なる。門脈相・平衡相における遷延性の造影効果は豊富な線維性間質の存在が疑われ、本症例では細胆管細胞癌が第一に鑑別にあがり、腹腔鏡下 Spiegel 葉切除術が施行された。病理学的に腫瘍は特徴的な器質化間質をとまないEMA染色で腺腔内腔に沿った陽性所見を示す典型的な細胆管細胞癌であり (Figure 2)、腫瘍辺縁部に好酸性胞体が豊富で比較的太い索状配列ないし小胞巣状構築を示す肝細胞癌様の領域も認めた (Figure 3)。背景肝はわずかに脂肪

化を認めるのみで、ほぼ正常の肝組織所見であった。

細胆管細胞癌 (cholangiolocellular carcinoma ; CLC) は、1959年にSteinerらによって報告されたまれな原発性肝癌の1つであり¹⁾、細胆管 (cholangiole) ないしは肝前駆細胞が存在するとされるHering管由来であり、その一部に胆管細胞癌や肝細胞癌類似の組織像をとまうことがある junctional potential を有する腫瘍であることが報告されている。病理学的には、異型に乏しい小型で類円形の腫瘍細胞が、豊富な線維性間質をとまない、増生細胆管やHering管に類似する小管腔構造を呈し、これらが互いに不規則に吻合するように増殖する所見を認める (Figure 2)。増殖先端部では腫瘍細胞が肝細胞索と連続している。肝内胆管癌とは異なり、粘液産生は認めない。細胆管細胞癌は、肝細胞と胆管細胞との双方に分化能を有する肝幹・前駆細胞由来と想定されており、細胆管細胞癌では一部に肝細胞癌あるいは肝内胆管癌に類似した領域をとまうことが多いとされ、本症例でも肝細胞癌類似の領域が認められた (Figure

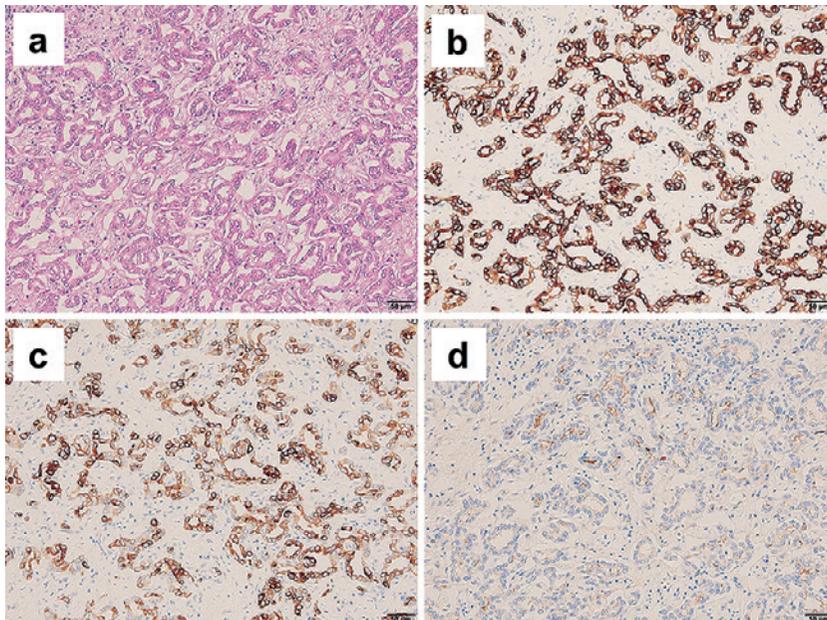


Figure 2. 細胆管細胞癌領域の病理組織所見 a) HE染色 (×200), b) CK7 (×200), c) CK19 (×200), d) EMA (×200).

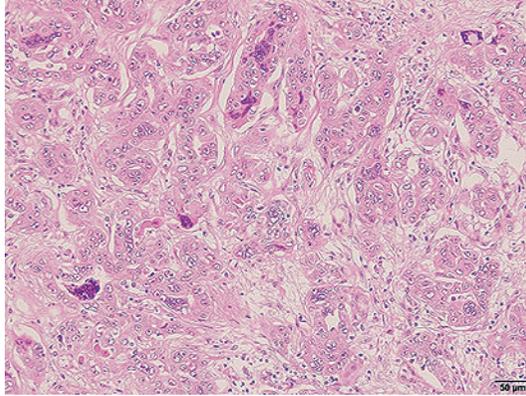


Figure 3. 肝細胞癌類似領域の病理組織所見 (HE 染色 ×200).

3). 免疫組織化学的にはCK7, CK19が陽性となり, とくに腺腔内面の膜にEMAが陽性となることが特徴的である (Figure 2).

2008年9月に改訂されたわが国の原発性肝癌取扱い規約 (日本肝癌研究会編, 第5版) では細胆管細胞癌は独立した1つの疾患概念として分類されており, 現在の第6版でも同様である. 一方2010年のWHO分類では, いわゆる細胆管細胞癌は混合型肝癌のstem-cell featureを示すsubtypeの1つとしてcholangiolocellular subtypeに分類されていたが, “stem-cell feature”の解釈が不明確であり, 2019年のWHO分類の改訂では肝内胆管癌に含まれるようになった. 現在, 細胆管細胞癌の臨床・病理学的分類をめぐる国内外で議論が活発に展開されている.

細胆管細胞癌におけるゲノム異常プロファイルは十分に明らかではなく, Fujimotoらの胆管系phenotypeを有する肝癌97例の全ゲノム解析でも, 細胆管細胞癌の解析はわずか2例のみに過ぎない²⁾. そこで筆者らは, 本症例において細胆管細胞癌領域と肝細胞癌類似領域とを, laser capture microdissection法をもちいて組織を分取し, 癌関連遺伝子変異をdeep sequenceおよびdigital PCRで解析した³⁾. その結果, 典型的な細胆管細胞癌領域ではEGFR, PTEN, RB1, TP53, ERBB2に変異を認め一方, 肝細胞癌様領域ではKIT, BRAF, PTEN, TP53, SMAD4の変異が検出され, COSMIC

IDで一致するものはPTEN変異のみであった. また, 両領域とも肝細胞癌で高頻度に認められるTERT promoter変異は認めなかった. パスウェイ解析ではK-RAS module (BRAF, PTEN, EGFR, ERBB2)に該当する遺伝子変異が最も多くみられた. したがって, 本症例では初めにPTEN変異が共通した変異として惹起され, その後K-RAS moduleを中心としたそれぞれ別の遺伝子変異が加わるにより同一腫瘍内で病理学的に異なる表現型を獲得した可能性が考えられ, 典型的な肝細胞癌とは異なる発癌過程が示唆された³⁾.

原発性肝癌のなかでも, 細胆管細胞癌のゲノム情報はいまだ乏しく, 分類学上あるいは腫瘍の起源など不明な点が多い. 最近, 原発性肝癌の分野では分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬による新規治療法の開発が急速に進んでいる. 今後は, 病理学のおよび分子遺伝学的亜分類に加えて, 腫瘍の微小環境をも加味した亜分類や, 治療方針を決定する際に臨床的に有用な亜分類の策定が期待される.

参考文献:

- 1) Steiner PE, Higginson J: Cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Cancer* 12; 753-759: 1959
- 2) Fujimoto A, Furuta M, Shiraiishi Y, et al: Whole-genome mutational landscape of

liver cancers displaying biliary phenotype reveals hepatitis impact and molecular diversity. Nat Commun 6;6120:2015

- 3) Kawai-Kitahata F, Asahina Y, Kaneko S, et al: Comprehensive genetic analysis of cholangiolocellular carcinoma with a coexistent hepatocellular carcinoma-like area and meta-chronous hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 49; 1466-1474:2019

本論文内容に関連する著者の利益相反

: 朝比奈靖浩 (東レ株式会社, ギリアド・サイ
エンシズ株式会社, アッヴィ合同会社, 富士
レビオ株式会社, MSD 株式会社, 中外製薬株
式会社)

出題: 朝比奈靖浩 (東京医科歯科大学

消化器内科)

北畑富貴子 ()