

症例報告

術前診断が困難であった肝細胞腺腫の1例

小佐々博明, 清水良一, 年光宏明, 的場勝弘, 田中裕子¹⁾,
前田祥成²⁾, 高橋睦夫³⁾

厚生連小郡第一総合病院 外科 吉敷郡小郡町大字下郷862-3 (〒754-0002)

厚生連小郡第一総合病院 内科¹⁾ 吉敷郡小郡町大字下郷862-3 (〒754-0002)

セントヒル病院²⁾ 宇部市大字西岐波字横山1462-3 (〒755-0151)

山口大学医学部保健学科基礎検査学講座³⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 肝臓, 肝細胞腺腫

抄 録

症例は74歳男性。呼吸困難・全身浮腫を主訴に来院した。血液検査にて著明な貧血と肝酵素の上昇を認め、腹部超音波検査にて肝左葉外側区域中央部に置換する径7×6cmの腫瘍性病変が判明した。超音波下経皮肝腫瘍針生検は、穿刺行為により腫瘍細胞の腹腔内散布が危惧され不適切と判断された。腹部CT検査では胆管細胞癌、血管肉腫が疑われ、腹部MRI検査では肝細胞癌、肝細胞腺腫、悪性黒色腫の肝転移、血管筋脂肪腫などが疑われた。しかし、確定診断に至ることはできず、結局開腹術を行い、直視下に肝S3の非腫瘍部から腫瘍部に向けて針生検を行い、迅速病理組織検査にて肝細胞腺腫の診断を得た。手術は肝外側区域切除を行った。永久標本でも腫瘍は肝細胞に類似した異型に乏しい細胞からなっており、肝細胞腺腫の像を呈していた。肝細胞腺腫は画像診断において悪性疾患との鑑別が困難な場合がある。今回我々は、画像診断上、悪性疾患との鑑別が困難で、その占拠部位から術前超音波下経皮針生検が不適切と考えられる肝腫瘍性病変に、術中迅速病理組織検査を併用した外科手術で確定診断が得られた肝細胞腺腫の1例を経験したので報告する。

緒 言

肝細胞腺腫は、欧米では糖原病や経口避妊薬との因果関係について数々の報告がされているが、本邦においては比較的稀な疾患である。Edmondsonによれば原発性肝腫瘍の0.6%と言われている。悪性化および出血をきたしやすいことから基本的には外科的切除を行うとされている。我々は各種画像検査では確定診断に至らず、術中迅速病理組織検査にて診断のついた肝細胞腺腫の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：74歳男性。

主 訴：呼吸困難・全身浮腫。

既往歴：外傷にて皮膚移植の既往有り。

飲酒歴：焼酎3合/日、54年間。

喫煙歴：なし。

現病歴：平成16年初頭より呼吸困難、全身浮腫をきたすようになり、同年1月5日当院内科外来を受診した。咳嗽があり、胸部X線上両側胸水、右肺浸潤影を認め、CRPも3.2mg/dLであったため気管支炎と診断され、抗生剤、去痰剤、利尿剤の投薬を受けた。一時軽快するも服薬の中止にて再び浮腫をきたしたため、1月24日、当院再診。血液検査にて

平成16年5月24日受理

Hb6.2g/dLと著明な貧血を認め、上部消化管内視鏡検査にてまず逆流性食道炎の診断がついた。しかし、貧血がさらに進行するため、精査・加療目的にて1月26日に入院した。

入院時現症：身長150cm、体重45kgと小柄、やや痩せ型であった。胸部X線上、右肺浸潤影は消失するも胸水の増加を認めた。

血液検査：著明な鉄欠乏性貧血および軽度の肝酵素の上昇、およびPIVKA-IIの上昇を認めた(図1)。貧血に対し、鉄剤投与と輸血が行われた。また、肝酵素の上昇に関して精査目的で腹部超音波検査が行われた。

腹部超音波検査：肝左葉外側区域に6×7cmの腫瘍性病変を認めた。病変と周囲の境界は明瞭で、病変内部に無エコー部を認めた。パワードブラで血流信号がみられた(図2)。病変による肝静脈、門脈の圧排所見を認めるも、非腫瘍部の肝臓はほぼ正常所見であった。

CT検査：肝左葉外側区域に肝内から尾側に突出する8×5×8cmの腫瘍を認めた(図3)。早期に造影され、経時的にも後期相で造影効果は増強していた。腫瘍内部には、単純でも造影像でもlow density areaを認め、necrosisが示唆された(図4)。また、被膜様構造があり、境界は明瞭であった。造影早期相で濃染し、後期相で低濃度となる肝細胞癌とは造影効果が異なり、胆管細胞癌を疑わせた。さらに造影効果が比較的強いことから血管肉腫の可能性も考えられた。

MRI検査：肝左葉外側区域に9×5.5×7cm大の腫瘍を認めた。T1強調画像で高信号の部分が多く、内部に低信号の部分もみられた。T2強調画像では、非腫瘍部肝よりやや高信号を呈し、T1強調画像で低信号に見えた部分は高信号であった。ダイナミック画像では、腫瘍部の大部分が元々T1強調画像で高信号ではあるものの、造影効果は若干ありと診断され、後期相で信号がやや低下し、肝細胞癌が疑われた(図5)。他に肝細胞腺腫、悪性黒色腫の肝転移、血管筋脂肪腫などが考えられた。

以上の画像検査からは確定診断は困難で、血液検査ではPIVKA-IIの上昇もあり、悪性疾患が示唆された。通常なら超音波下経皮針生検に術前の診断は委ねられるところであるが、腫瘍が大きく周囲の非腫瘍部肝実質は薄く、穿刺することで腫瘍の腹腔内

散布が危惧され、術前生検は行わなかった。そこで術中迅速病理組織検査で肝切除の範囲を決定することとなった。すなわち悪性疾患であれば肝左葉切除術、良性であれば肝外側区域切除術を行う方針とした。

手術所見：平成16年2月24日、手術を施行した。患者を仰臥位にし、両側肋弓下切開に上腹部正中切開を加えて開腹した。非腫瘍部の肝臓は視・触診上正常であった。肝外側区域に手拳大の腫瘍を認めた。14G生検針をS3の非腫瘍部肝より腫瘍に向けて刺入し、2片の生検を行い、迅速病理組織検査に提出した。穿刺部は縫合閉鎖した。

迅速病理組織所見：採取標本は異型に乏しいほぼ正常に近い肝細胞からなっていた。索状構造の不整や明らかなグリソン鞘等を認めないことから肝細胞腺腫が示唆された。悪性の所見は認められなかった。

以上より、手術は肝左葉外側区域切除を行った。標本：8.5×4.0cmの周囲との境界が明瞭な腫瘍で、断面は淡黄褐色調で、一部に出血がみられた(図6)。

病理組織所見：腫瘍には索状構造の不整はみられるが、肝細胞に類似した異型に乏しい細胞からなっていた。腫瘍内に結合組織の隔壁が散見され、小静脈がみられるものの、グリソン鞘は認められず、胆管も欠如していた。腫瘍のごく一部に核小体の目立つ若干異型性を有した肝細胞群を認めるが、肝細胞癌を思わせるほどではなかった。一部の異型細胞群の存在を除けば、典型的な肝細胞腺腫の像であった(図7)。非腫瘍部は正常肝であった。

術後経過は良好で、術後第15病日に軽快退院した。

赤血球数	253 ×10 ⁶ /μL ↓	GLU	105 mg/dL
Hb	5.0 g/dL ↓	TP	6.0 g/dL ↓
Ht	16.7% ↓	ALB	3.3 g/dL ↓
白血球数	4270 /μL	GLB	2.7 g/dL
血小板数	37.8 ×10 ³ /μL	AST	41 IU/L ↑
		ALT	36 IU/L
Na	141 mEq/L	LDH	295 IU/L ↑
K	4.1 mEq/L	ALP	357 IU/L ↑
Cl	109 mEq/L ↑	γ-GTP	95 IU/L ↑
Fe	8 μg/dL ↓	Ch-E	103 IU/L ↓
TIBC	418 μg/dL ↑	BUN	23.2 mg/dL ↑
フェリチン	19 ng/mL ↓	Cre	0.6 mg/dL
HBs抗原 (-)		T-Chol	119 mg/dL ↓
HCV抗体 (-)			
AFP	1.0 ng/mL		
CEA	3.0 ng/mL		
CA19-9	20.6 U/mL		
PIVKA-II	2060 mAU/mL ↑		

図1 血液検査

著明な鉄欠乏性貧血および軽度の肝酵素の上昇、およびPIVKA-IIの上昇を認めた。

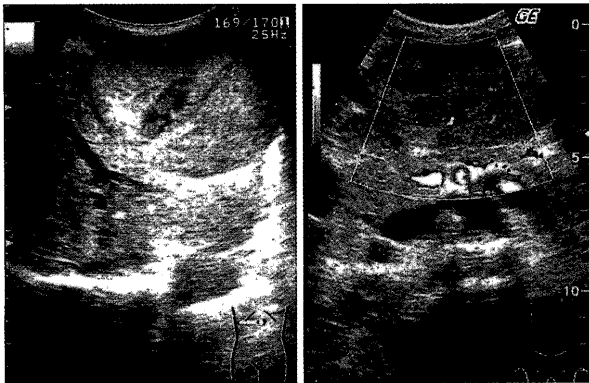


図2 超音波検査
肝左葉外側区域に腫瘍性病変を認めた。病変と周囲の境界は明瞭で、病変内部に無エコー部を認めた。パワードプラで同部に血流信号がみられた。



図3 腹部CT検査
門脈像の3D所見を示す。
肝左葉外側区域に肝内から尾側に突出する8×5×8cmの腫瘍の不均一な濃染像を認めた。門脈左枝は圧排されていた。

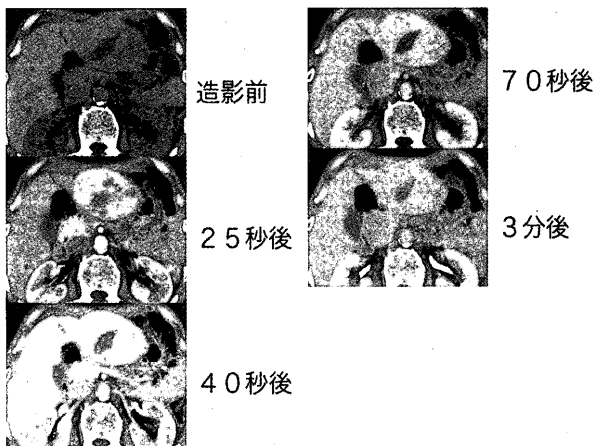


図4 腹部CT検査
早期に造影され、後期相でも造影効果は増強していた。腫瘍内部に単純でも造影後でもlow density areaを認めた。被膜様構造があり、境界は明瞭であった。

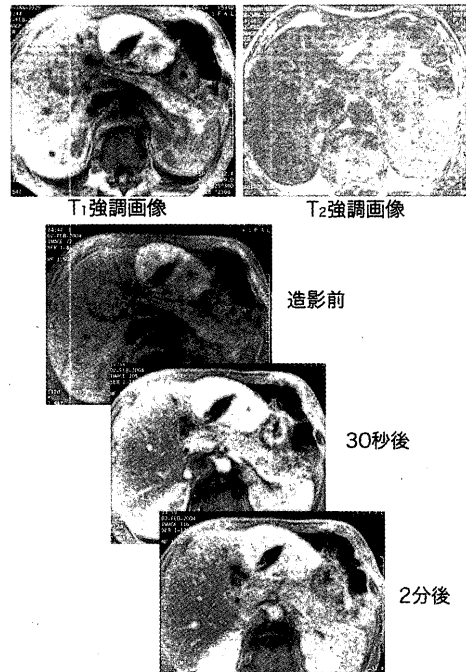


図5 腹部MRI検査
肝左葉外側区域に腫瘍を認めた。T1強調画像で高信号の部分が多く、内部に低信号の部分が見られた。T2強調画像では腫瘍は非腫瘍部の肝臓よりやや高信号で、T1強調画像で内部に低信号に見えた部分は高信号であった。ダイナミック画像では腫瘍の大部分がT1強調画像で高信号であり、造影効果は評価しにくい。若干造影効果は有るようで、後期相では信号がやや低下していた。



図6 肝左葉外側区域の腫瘍像および切除標本病変は8.5×4.0cmの周囲との境界が明瞭な腫瘍で断面は淡黄褐色調で一部に出血がみられた。

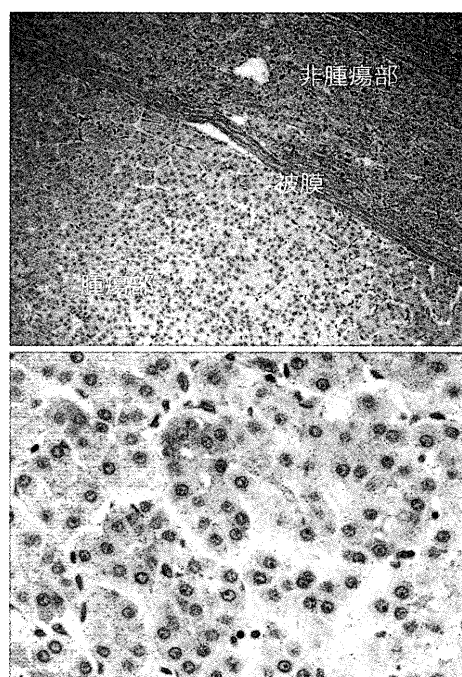


図7 病理組織標本 (上:×40, 下:×400)
腫瘍は肝細胞に類似した異型に乏しい細胞からなっていた。腫瘍内にグリソン鞘は認められず、胆管も欠如していた。典型的な肝細胞腺腫の像であった。尚、非腫瘍部は全くの正常肝であった。

考 察

肝の良性腫瘍のうち、肝細胞腺腫は比較的稀な疾患で、Edmondson¹⁾によれば原発性肝腫瘍の0.6%とされている。欧米では糖原病や経口避妊薬²⁾との因果関係が指摘され、多くの報告があり、また経口避妊薬と化学構造が類似したアンドロゲンや蛋白同化ホルモンによっても発生することが報告されている。本邦においては稀な腫瘍とされている³⁾が、近年、糖原病⁴⁾、経口避妊薬やエストロゲンと類似構造を持つスピロラク톤の長期服用例における発生など、徐々に報告例が増加しつつある。しかし、高橋の報告⁵⁾以来我々が検索しうるかぎり、現在までの本邦における論文での症例報告は68例に留まっており、未だ稀な疾患である。本症例は74歳男性、HBV抗原(-)、HCV抗体(-)で、糖原病を合併せず、蛋白同化ホルモン、スピロラク톤の長期服用も無く、病理組織学的に正常肝から肝細胞腺腫が発生した例である。

肝細胞腺腫は超音波検査上被膜を有し、多くは単発性で、境界明瞭な腫瘤像を呈し、内部エコーはや

や不均一な形態をとるとされている。CT検査において、典型例では、単純で境界明瞭なLow density areaとして、造影で早期から均一に濃染されるといわれている。MRI検査においては結節により多彩な像を呈し、Gd-DTPA静注で、軽度の信号増強効果を認めたとの報告がある。ただ、CT検査で内部構造が不均一に造影されるものや、腫瘍内出血をきたしているものは、悪性腫瘍の可能性を否定できず切除を施行した報告が多い。

本症例において、肝腫瘍は超音波検査上、境界明瞭な結節状病変として発見され、CT検査上、造影効果は不均一で、後期相でも増強しており、腫瘍内部に出血あるいは壊死を疑わせる低吸収域も認められた。その結果、胆管細胞癌、血管肉腫が疑われた。MRI検査ではダイナミック画像での造影効果を若干認め、後期相で信号が低下したため、肝細胞癌が最も疑われた。一般に肝細胞腺腫は門脈血流を持たないことを反映して、CT検査上、造影の後期相では低吸収域となるといわれている。しかし、巨大な腫瘍では、後期相まで造影効果が見られる報告もある⁶⁾。これは、肝細胞腺腫は腫瘍径の大きなものになると、腫瘍がheterogeneousな性格を持つためと考えられている⁷⁾。本症例もCT検査での造影後期相の造影効果が増強している所見からは肝細胞腺腫の典型例ではなかったが、最大径8.5cmの比較的大きな腫瘍であったことにより、heterogeneousな性格になっていたことを考慮すれば、CT検査での鑑別診断上、疑い病名に含めるべきであった。

画像検査では肝細胞癌などの悪性疾患の確定診断には至らなかったものの、PIVKA-IIの上昇から悪性疾患あるいは肝細胞腺腫の悪性化を否定できず、開腹手術に至った。結局手術中に直視下で、切除域に含まれる肝非腫瘍部より針生検を行い、迅速病理診断の結果、肝細胞腺腫の診断を得、肝外側区域切除術を行った。

摘出標本では、腫瘍内に出血を認め、貧血の原因として示唆されるが、腹腔内に穿破はしておらず、腫瘍内出血の報告例⁸⁾を見ても本症例ほどの貧血はなく、初診時の貧血の原因としては否定的である。貧血の原因としては併存する逆流性食道炎の可能性が最も高いと考える。

肝細胞腺腫の発生に関して、飲酒歴を伴った報告⁹⁾もある。本症例も長期におよぶ飲酒歴を有していた

が、病理組織上、非腫瘍部は正常肝であり、発生に関してはアルコールとの関連性は低いと考えられる。

本症例において、術前PIVKA-IIが2060mAU/mLと異常高値であったが、術後には18mAU/mLと正常化していた。同様な経過をとった症例報告^{8, 9)}もあり、画像診断および血液検査所見のみでは肝細胞癌との鑑別診断は困難であった。Foster¹⁰⁾らの肝細胞腺腫39例の経過観察中5例が悪性転化したとの報告の中で、AFP値が指標として有用であったと述べられているが、PIVKA-IIに関して検討を加えた報告は見あたらなかった。肝細胞腺腫は悪性化の素因を有するといわれ、たしかに腫瘍マーカーの高値は悪性化を示唆するものであろう。しかし、本症例も含めてPIVKA-IIに関しては、その周術期の変動は、肝細胞腺腫においても認められるものであり、治療法の決定に関して、悪性疾患のみならず良性である本疾患も鑑別診断に含めるべきであらう。

治療では肝細胞腺腫の多くは大きさによらず、肝予備能に問題がなければ、手術が第一選択されている。これは肝細胞腺腫が悪性化および出血をきたすことがあることより、開腹手術による切除が推奨されているからである¹¹⁾。その一方で、原因除去により退縮例があるとの報告^{12, 13)}や、腫瘍径が5 cm以上なら切除、3 cm以下なら経過観察という報告もあり¹⁴⁾、必ずしもすべての症例が切除の対象になるわけではない。現時点では増大傾向を示すもの、症状をきたすもの、あるいは本症例のように悪性疾患との鑑別が困難であるものは切除の対象とすべきであらう。

結 語

肝細胞腺腫は比較的稀な疾患であるが、画像診断上、肝細胞癌等の悪性疾患との鑑別診断が困難であることが多い。肝腫瘍はその占拠部位によっては超音波下経皮針生検が困難な場合もある。各種画像診断で確定診断に至ることができなければ、たとえ、良性の肝細胞腺腫の可能性があったとしても、手術を選択し、術中迅速病理診断によって切除範囲を決定するのも一つの方法であらう。

引用文献

- 1) Craig JR, Peter RL, Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Hartmann WH, Sobin LH, eds. Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 26, Second Series, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1989; p19-42.
- 2) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, Tyler CW Jr. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; **242**: 644-648.
- 3) 神代正道. 肝細胞癌の類似病変. 肝・胆道系症候群肝臓編 (上巻). 別冊日本臨牀, 日本臨牀社, 大阪, 1995; 374-377.
- 4) Sumitomo S, Motoi T, Mikawa H, Honde H, Kobayashi N, Tanaka K, Ozawa K, Sudo M, Yamamura H. Type 1a glycogen storage disease with multiple hepatic adenomas and a highly differentiated hepatic carcinoma: a case report and review of the literature. *Ann Paediatr Jap* 1988; **34**: 47-55.
- 5) 高橋美香子, 中野 哲, 武田 功, 熊田 卓, 杉山恵一, 長田敏正, 桐山勢生, 豊田秀徳, 佐守友実. 巨大肝細胞腺腫の1切除例 - 本邦報告例の文献的検討. *肝臓* 1995; **36**: 151-157.
- 6) 平井律子, 中村俊文, 北川陸生, 竹平安則, 山田正美, 花島一哲, 室久 剛, 本城裕美子, 岩岡泰志, 小澤享史, 安見和彦, 相村春彦, 小林良正, 河崎恒久, 玉腰勝敏, 中村浩淑. 糖原病1a型に合併した巨大肝細胞腺腫の1例. *Liver Cancer* 2000; **6**: 126-134.
- 7) Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic Adenomas: Imaging and Pathologic Finding. *RadioGraphics* 2001; **21**: 877-894.
- 8) 長堀 薫, 永野靖彦, 岩田誠一郎, 関戸 仁, 渡会伸治, 床井伸介, 鈴木哲也, 神代正道, 嶋田 紘. 肝細胞癌と鑑別が困難であった肝細胞腺腫の1例. *肝臓* 2001; **42**: 321-326.
- 9) Uto H, Shigehira M, Kawano T, Nagamoto H, Kuribayashi T, Taniguchi S, Koga K, Komada

- N, Kitamura T, Maruyama T, Tsubouchi H. Liver cell adenoma in a young man with elevated serum PIVKA-II level. *J Gastroenterol* 1996 ; **31** : 441-445.
- 10) Foster JH, Berman MM. The malignant transformation of liver cell adenomas. *Arch Surg* 1994 ; **129** : 712-717.
- 11) Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Benign hepatocellular tumors. In : Rosai J, Sobin LH, eds. Atlas of Tumor Pathology : Tumor of the liver and intrahepatic bile ducts. Fascicle 31, Third series Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 2001 : 9-48.
- 12) Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med* 1977 ; **86** : 180-182.
- 13) Steinbrecher UP, Lisbona R, Huang SN, Mishkin S. Complete regression of hepatocellular adenoma after withdrawal of oral contraceptives. *Dig Dis Sci* 1981 ; **26** : 1045-1050.
- 14) Ribeiro A, Burgart LJ, Nagorney DM, Gores GJ. Management of Liver Adenomatosis : Results With a Conservative Surgical Approach. *Liver Transplantation and Surgery* 1998 ; **4** : 388-398.

A Case of Hepatocellular Adenoma with Difficulty in Preoperative Diagnosis

Hiroaki OZASA, Ryoichi SHIMIZU, Hiroaki TOSHIMITSU,
Katsuhiro MATOBA, Hiroko TANAKA¹⁾, Yoshinari MAEDA²⁾
and Mutsuo TAKAHASHI³⁾

*Department of Surgery, Ogori Daiichi General Hospital,
862-3 Shimogou Oaza Ogori-cho, Yoshiki-gun, Yamaguchi 754-0002, Japan*

*1) Department of Medicine, Ogori Daiichi General Hospital,
862-3 Shimogou Oaza Ogori-cho, Yoshiki-gun, Yamaguchi 754-0002, Japan*

2) Saint Hill Hospital,

1462-3 Yokoyama Aza Nishikiwa Oaza, Ube, Yamaguchi 755-0151, Japan

*3) Basic Laboratory Science, Faculty of Health Sciences, Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

A 74-year-old man was admitted to our hospital with dyspnea and systemic generalized edema. Liver enzymes were slightly elevated and severe anemia was present. The tumor (7cm diameter) in the left lateral segment of liver was revealed at the ultrasonography. Cholangiocellular carcinoma or hemangiosarcoma was suspected from CT images, but after MRI hepatocellular carcinoma, hepatocellular adenoma, metastasis of malignant melanoma or angiomyolipoma was also included in differential diagnosis. Due to huge tumor size and thin peritumor tissue and not to cause tumor cell dissemination, ultrasonographic percutaneous needle biopsy was not performed. At the operation needle biopsy was done. Rapid histological study was reported as hepatocellular adenoma. Left lateral lobectomy of liver was done. There are a few reports about hepatocellular adenoma in Japan. Some of them also had difficulty in differential diagnosis. Needle biopsy during operation should be considered as one of the useful methods to decide the resection area of the liver.