

経口避妊薬の長期間服用後に発生したと思われる 肝限局性結節性過形成の1症例

神戸大学第1外科

花畑 雅明 大柳 治正 宇佐美 真
具 英成 斉藤 洋一

HEPATIC FOCAL NODULAR HYPERPLASIA FOUND IN A PATIENT OF LONG-TERM INTAKE OF ORAL CONTRACEPTIVES

Masaaki HANABATA, Harumasa OHYANAGI, Makoto USAMI,
Eisei GU and Yoichi SAITOH

The First Department of Surgery, Kobe University School of Medicine

索引用語：肝限局性結節性過形成，経口避妊薬

はじめに

近年，画像診断の進歩にともない，肝の space occupying lesion が，数多く発見されるにつれて，原発性肝癌以外に，最近その概念の確立された肝癌類似病変症例¹⁾²⁾の増加を見ている。

その中で，限局性結節性過形成，focal nodular hyperplasia (FNH) と呼ばれる肝癌類似病変は，特徴的な肉眼所見と組織所見を持ち，最近わが国でも報告例が散見される。病因において，以前より欧米では，肝細胞腺腫と同様に経口避妊薬との関係が示唆されてきたが，本邦報告例では，1例³⁾を見るに過ぎなかった。

今回，経口避妊薬との関連が強く示唆される FNH の1症例を経験したので報告する。

症 例

患者：41歳，女性，主婦。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：両親と兄に高血圧と糖尿病。

既往歴：30歳時，両側卵管結紮術。以後，不正性器出血の治療のために，10年間経口避妊薬（卵胞・黄体ホルモン配合剤）内服中。

現病歴：昭和61年8月中旬に全身倦怠感を訴え，腹部超音波検査（US）にて肝右葉に低エコーの腫瘤を指摘され，肝細胞癌の疑いにて9月19日当科入院となっ

た。

入院時現症：身長153cm，体重74kg，結膜に貧血，黄疸なく，肝の腫大・腫瘤を触知せず，その他，胸腹部に異常所見を認めなかった。

入院時検査成績：表1に示したように，一般検血，肝機能，その他の検査成績は正常範囲で， α -fetoprotein (AFP)，carcinoembryonic antigen (CEA) はともに陰性であった。

US：肝右葉前下区域に径約2cmの内部エコー不均一，辺縁低エコーで，周囲肝実質との境界明瞭な腫瘍エコーを認めた（図1）。

表1 入院時検査所見

一般検血	血液化学
RBC 411×10 ⁴ /mm ³	T-Bil 0.4 mg/dl
WBC 7200 /mm ³	GOT 17 IU/l
Hb 12.6 g/dl	GPT 20 IU/l
Ht 37.3 %	γ -GTP 15 IU/l
Plat 25.4×10 ⁴ /mm ³	LAP 60 IU/l
血清学	LDH 279 IU/l
CRP (-)	ALP 105 IU/l
RA (-)	T.Chol. 228 mg/dl
HBsAg (-)	ChE. 4.7 IU/dl
HBsAb 64×抗体価	TP 5.8 g/dl
AFP 0 ng/ml	Alb 3.2 g/dl
CEA 0.8 ng/ml	TTT 1.4 KU
凝固系	ZTT 4.4 KU
PT 12.0 sec	R _{1s} 4.1 %
APTT 26.9 sec	K ₁₀₀ 0.165
Fibrinogen 309 mg/dl	ICGR _{max} 3.0
FDP 10 μ g/ml以下	電解質
トロンボテスト 100 %	Na 140 mEq/l
ヘパラスフィンテスト 100 %	K 4.1 mEq/l
	Cl 106 mEq/l

<1988年7月13日受理>別刷請求先：花畑 雅明

〒652 神戸市中央区楠町7-5-2 神戸大学医学部第1外科

図1 腹部超音波検査. 肝右葉前下区域に径約2cmの内部エコー不均一, 辺縁低エコーで, 周囲肝実質との境界明瞭な腫瘍エコーを認めた.

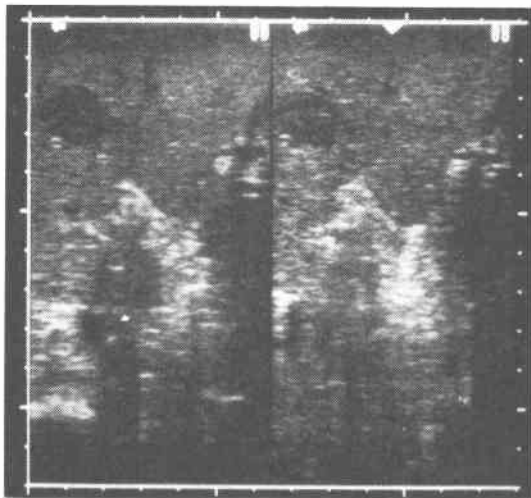
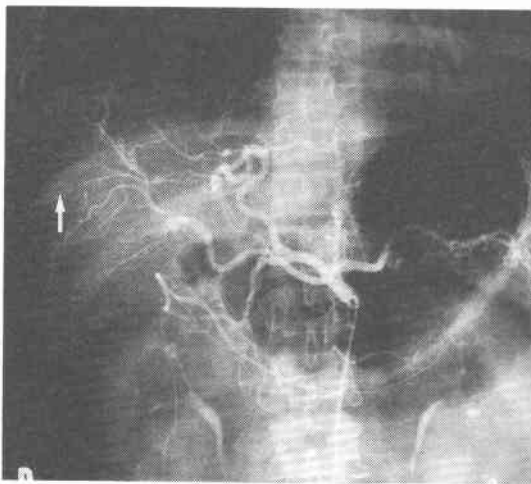


図2 腹腔動脈造影. 動脈相で, 右肝動脈前下区域枝の末梢に, わずかに血管増生を認めた.



腹部 computed tomography (CT): plain CT で腫瘍を同定できず, リピオドール動注後の CT でも集積を認めなかった.

腹腔動脈造影: 動脈相で, 右肝動脈前下区域枝の末梢に, わずかに血管増生を認めた(図2). 静脈相後期で, 径2cmの円形・ほぼ均一のきわめて淡い腫瘍濃染像を認めた. なお, 門脈造影では, 血管壁の不整や圧排像はなかった.

術前診断: US および血管造影における所見では肝

図3 切除標本. 腫瘍の大きさは2.5×2.0×1.5cm, 剖面は, 褐色で正常肝に比べて弾性硬であり, 中心部に central scar を有し, 周囲と境界明瞭だが被膜形成は認めなかった.

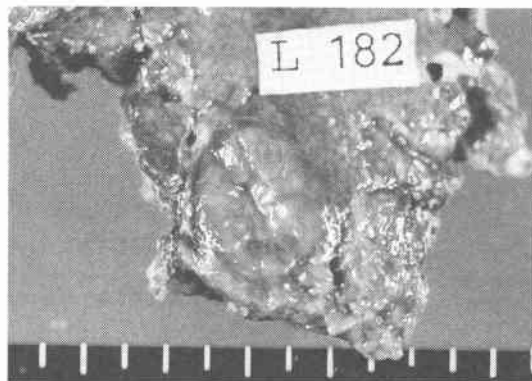
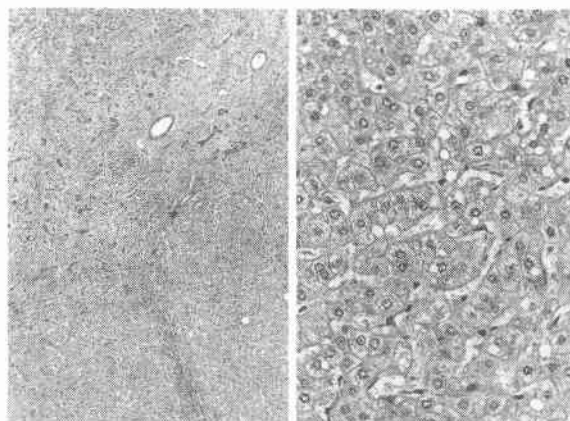


図4 組織学的所見(H.E.染色). 腫瘍部は周囲に被膜形成なく, 線維性隔壁, 偽胆管の増生, 炎症性細胞の浸潤を認めた(左×40). 腫瘍細胞は, 肝細胞に似て異型性を認めなかった(右×200).



細胞癌を思わせる所見に乏しく, 肝良性腫瘍が強く疑われた. しかし, 肝細胞癌も否定しきれないので, 10月16日まず術中肉眼的検討と迅速病理診断をおこない, 肝細胞癌を否定したのち, 肝右葉前下区域の亜区域切除術を施行した.

手術所見: 術中 US にて, 腫瘍は右葉前下区域に位置し, 肝表面平滑, 色調・硬度ともに正常で, 肝硬変を思わせる所見はなかった.

切除標本: 腫瘍の大きさは2.5×2.0×1.5cm, 剖面は褐色で, 正常肝に比べて弾性硬であり, 中心部に線維性癭痕を有し, 周囲と境界明瞭だが被膜形成は認めなかった(図3).

表2 FNH 本邦報告例

No.	報告者(年)	年齢	性	主訴	部位	大きさ(cm)	重さ(g)	治療	その他
1	楠田	70	6.F	腫瘍	左葉	7	165	左葉切除	
2	山際	74	11.F	腫瘍	右葉			生検	
3	上田	74	1.M	腫瘍	右葉	20x15x10	800	右葉切除	
4	中根	75	63.F	右季肋部痛	両葉	3-5(3?)			
5	藤井	78	25.F	肝腫大	両葉			生検	女性#4#2年
6	新藤	78	52.M					切除	
7	島津	78	42.M	右季肋部痛,発熱	右葉後区	手掌大		針生検	胆石胆炎
8	伊吉	78	14.F	肝腫大	左葉			拡大左葉切除	
9	広橋	79	20.M	肝腫大	右葉前区	17x14x6	950	右葉切除	
10	田中	79	26.F	右季肋部痛	右葉	2		くさび状切除	
11	宝田	80			尾状葉				門脈圧迫
12	谷口	80	3.F	腫瘍	左葉外側	9x8x6	250	左葉切除	
13	加藤	81	21.M	腫瘍	両葉	右8.0x5.7, 8.2x7.3 左7.6x8.5		生検	性腺機能低下
14	木本	81	36.F						
15	堀口	81	47.M	右季肋部不快感	左葉	4		生検	
16	志々目	81	17.F	右季肋部不快感	右葉	17x11.5x8		生検	
17	西山	81	25.M	肝機能異常	左葉	手掌大		生検	
18	河野	81	19.M	腫瘍	両葉	左小児頭大, 右7x6		大左葉切除	
19	西原	81	9.M	腫瘍	左葉	11.8x7.5x5.4	290	左葉切除	
20	安藤	81	10.F	腫瘍	右葉	13x8x5	320	左葉切除	
21	小野寺	82	51.F	全身倦怠感	右葉	10.5x9.5		右葉切除	
22	林田	82							
23	森田	83	31.F	腫瘍	左葉外側	10.0x9.5x8.0		外側区域切除	
24	紺田	83	31.F	腹部膨満	両葉	1-2(6?)		核出(2?)	門脈肝静脈閉塞
25	松村	84	3.M	腫瘍	左葉内側	6x5x4.5	350	拡大右葉切除	
26	佐々木	84	3.F		右葉前下	2.1x2.0x1.3		剖検	Fallot術後, Down症
27	吉川	84	3.F	腫瘍	左葉外側	4.3x3.8x3	130	外側区域切除	
28	中村	84	63.M	右季肋部痛	左葉内側	2.5		拡大左葉切除	肝腫瘍・肝内結石合併
29	木下	84	68.F	心窩部不快	右葉	4	45	右葉切除	
30	白井	84	48.F	上腹部痛	左葉	2.5x2.3x2.0		左葉切除	胆石合併
31	宮本	84	65.M	肝機能異常	尾状葉	3		生検	
32	高橋	84	25.M	上腹部不快感	左葉外側	9.5x9.0x5.5	480	左葉切除	
33	塩津	84	5.F	腫瘍	右葉	7.5x5		区域切除	
34	荒川	84	27.M	心窩部鈍痛	両葉	左葉外側 6.0x5.0 右葉前下 1.0		外側区域および 前下亜区域切除	
35	荒川	84	65.F		右葉	1.0x0.8		くさび状切除	胆石合併
36	富松	84	69.M	無症状	右葉前区	2.4x1.6	420	前区域切除	
37	西本	84	7.M	腫瘍	左葉			外側区域切除	
38	有馬	84	4.F	腫瘍	左葉	5x4.5x3	50	部分切除	
39	松村	84	6.M	腫瘍, 腹痛	左葉			拡大右葉切除	
40	榎山	84	9.M	腫瘍, 心窩部痛	左葉外側	11.5x8x7	360	部分切除	
41	常盤	84	3.F	腫瘍	左葉外側	11.5x11x5.5		外側区域切除	肝血管走行異常
42	佐野	85	66.M	腫瘍精査	左葉内側	0.75		部分切除	肝臓炎
43	小野寺	85	26.M	腫瘍	左葉外側	10x8.5x5		外側区域切除	
44	依田	85	48.F	無症状	右葉後下	8x7x7		右葉切除	
45	加賀城	85	10.F	腫瘍	右葉前下	9x7x5.5	200	部分切除	肝臓炎と数年間
46	依田	85	48.F	無症状	右葉後下	8x7x7		右葉切除	
47	加賀城	85	10.F	腫瘍	右葉前下	9x7x5.5	200	部分切除	肝臓炎と数年間
48	佐々木	85	57.F			1		切除	
49	佐々木	85	45.M	肝機能障害		2.3-0.4(4?)		切除	血管腫合併
50	岸本	86	30.M	全身倦怠感	右葉後下	5x4x2.5		後下亜区域切除	
51	高橋	86	21.F	心窩部痛	尾状葉	5		摘出	
52	金	86	9.M	腫瘍	右葉	9x9x6		前下後下亜区域切除	
53	森田	87	52.F	上腹部痛	左葉外側	3.4x3.1x3.0		外側区域切除	
54	波多江	87	13.F	腹部膨満	両葉	2-7(7?)		生検	糖尿病合併
55	自験例	88	41.F	全身倦怠感	右葉前下	2.5x2.0x1.5		前下亜区域切除	経口避妊薬10年間

組織学的所見(HE染色): 腫瘍部は周囲に被膜形成なく, 線維性隔壁, いわゆる中心性瘢痕を認め, 偽胆管の増生と炎症性細胞の浸潤を認めた(×40). 腫瘍細胞は肝細胞に似て異型性を認めなかった(×200). 非腫瘍部はグリソン鞘に軽度リンパ球浸潤を認めるが, 小葉構造は保たれており, 肝硬変の所見は認めなかった. アザン染色では中心性瘢痕部が明瞭に確認され, 以上の所見よりFNHと診断された(図4).

術後経過は順調で, 特に問題なく術後28日目に退院した.

考 察

FNHは1956年, Edmondson⁴⁾により最初に報告されたが, 別名 focal cirrhosis と呼ばれ, WHO の分類⁵⁾

によれば, 「非硬変肝に発生し中心性瘢痕を持つ特徴的な肉眼所見を呈し, 組織学的にも中心から伸びる線維性隔壁を認め, 被膜を有さず周囲肝組織との境界が不明瞭である. 腫瘍細胞自体は均一で異型性および正常小葉構造を認めず, 線維性隔壁内の偽胆管増生, 炎症細胞浸潤, 血管壁の肥厚が特徴的である。」とされている. 本症例は, 血管壁の肥厚以外はすべての特徴を備えており, 典型的なFNHと思われる.

臨床的には, 本邦報告例53例⁹⁾(表2)では, 性比1:1.4とやや女性に多く, 幼児から老人にまで発生し, 腹部腫瘍・腹痛を主訴とすることが多いが, 無症状のこともまれでなく偶然開腹時に発見されることもある.

血液検査では一般検血・肝機能ともに正常で、血清AFPも陰性である。

画像診断上、肝細胞癌類似の所見を示すものは少なく、森田ら⁷⁾によると、USでは低～高エコーを示し、CTでは低濃度・モザイク状などを示すが、中心性瘢痕が星型索状低吸収帯として描出されることがあり診断上有用である。血管造影では80%が多血管性で、中心から末梢にかけて車軸状の血管構築が特徴的である。

しかし、術前にFNHの確定診断を下すことはかなり困難であり、肝細胞癌の疑いを捨てきれないのが実状であろう。

病因⁸⁾につき、血管奇形・反復性の血栓・過誤腫性の奇形・薬剤の連用などがいわれてきたが、特に欧米では、経口避妊薬服用後に発生したとされるFNHの報告例が多くみられ、機序として、小動脈内膜の変化と血液凝固系の異常ともなる肝の血行動態異常が原因と考えられている。本邦では、服用者数の絶対数の差のためか現在までわれわれの知る限り1例の報告例しか見られない(表2)。

本症例は、10年間という長期間にわたる経口避妊薬の服用がFNHの発生と深い関連を持っていると考えられる。また、経口避妊薬の種類ではNissenら⁹⁾によると、プロゲステロンが多いとされているが、本症例はエストロゲン・プロゲステロン配合剤であった。

今後、経口避妊薬服用者の増加が予想され、それにつれてFNHの発生も増加するであろう。本疾患は悪性化¹⁰⁾および腹腔内破裂の報告例もあり、肝細胞癌との鑑別診断の困難さを考えあわせると、たとえFNHが強く疑われたとしても併存肝病変に肝硬変を持たないことより肝予備能も良好で、耐術できると予想されるので、積極的に外科手術を施行する方がよいと思われる。

おわりに

本邦では2例目と思われる経口避妊薬の服用と関連したFNHを経験したので報告した。

文 献

- 1) 奥平雅彦: Focal nodular hyperplasia, 中島敏郎, 太田五六, 奥平雅彦, 荒川正博 編. 肝細胞癌の類似病変. 初版. 中外医学社, 東京, 1984, p1-86
- 2) 佐々木憲一, 奥平雅彦: 限局性結節性過形成. 肝・胆・膵 13: 19-25, 1986
- 3) 藤井さちよ, 辻岡悦二, 武輪光男ほか: 女性ホルモン剤によると思われる肝 nodular hyperplasia の一症例. 肝臓 19: 571-577, 1978
- 4) Edmondson HA: Differential diagnosis of tumors and tumor like lesions of liver in infancy and childhood. Am J Dis Child 91: 168-186, 1956
- 5) Gibson JB, Sobin LH: Histological typing of tumours of the liver, biliary tract and pancreas. WHO, Geneva, 1978, p19-30
- 6) 加藤活大, 高山哲夫, 西村大作ほか: 性腺機能低下を合併した肝 focal nodular hyperplasia の一青年男子例. 肝臓 22: 292-298, 1981
- 7) 森田真照, 岡島邦雄, 久保川学ほか: 肝 Focal Nodular Hyperplasia の1例ならびに本邦報告44例の検討. 日消病会誌 84: 302-306, 1987
- 8) Knowles DM II, Wolff M: Focal nodular hyperplasia of the liver. Hum Pathol 7: 533-545, 1976
- 9) Nissen ED, Kent DR, Nissen SE et al: Association of liver tumors with oral contraceptives. Obstet Gynecol 48: 49-55, 1976
- 10) Davis M, Portmann B, Searle M et al: Histological evidence of carcinoma in a hepatic tumour associated with oral contraceptives. Br Med J 4: 496-498, 1975