

肝細胞腺腫の1切除例

浜松医科大学第1外科, 富士宮市立病院外科*, 浜松医科大学第1病理**

小林 利彦 佐野 佳彦* 大久保忠俊*

小川 博** 梶村 春彦** 喜納 勇**

症例は54歳の女性, 経口避妊薬など服用歴なし, 肝内 space-occupying lesion を指摘され入院となった。貧血, 黄疸なく alphafetoprotein は正常範囲内であった。Ultrasonography や computed tomography (CT) において肝右葉に径約3cm の腫瘍を認め, 同部は血管造影で hyper-vascularity を呈していたため肝細胞癌を疑ったが, リビオドール CT にて集積像なく, 経上腸管膜動脈の門脈 CT において軽度濃染する点などからやや否定的でもあった。術式としては腫瘍を含めた肝部分切除ならびに胆摘術を行った。腫瘍は軟らかく暗緑茶色を呈しており, 周囲肝とは境界明瞭な3.2×2.2×3.7cm の充実性腫瘍であった。組織学的にはやや大型の細胞の増殖と肝細胞索の乱れを認め, 腫瘍細胞はグリコーゲンに富み, lipochrome を多量に含んでいた。腫瘍内には胆管系組織は存在せず, 肝細胞腺腫と診断された。なお背景肝には慢性炎症を認めるも硬変像はなかった。

Key words: liver cell adenoma, oral contraceptives

はじめに

欧米では経口避妊薬に関連して肝細胞腺腫の報告例が増加している¹⁾が本邦ではきわめてまれである。今回, われわれは肝細胞腺腫の1切除例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 54歳, 女性。

主訴: 肝疾患の精査目的

既往歴: 36歳時に帝王切開術(輸血歴あり), 37歳時に子宮筋腫の手術(輸血歴あり)を受けている。なお経口避妊薬などの服用歴はない。

現病歴: 1989年9月, 他院における人間ドックにて腹部超音波検査で肝内の space-occupying lesion (SOL) を指摘された。同年12月10日, 精査目的にて当科に入院となった。

入院時現症: 身長157cm, 体重47kg。血圧144/62 mmHg, 脈拍72/min。眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。表在リンパ節は触知せず。胸部異常なし。腹部は平坦にて肝, 脾, その他腫瘍など触知しなかった。

入院時検査成績: 貧血, 黄疸はなかったが, GOT 88 IU/l, GPT 86IU/l と軽度上昇を認めた。HBsAg

(-), C型肝炎関連抗体陽性。Alphafetoprotein (AFP) は14ng/ml と正常範囲内であった。

腹部超音波所見: 肝右葉下縁に突出する径約3cm の周囲と等エコーまたはわずかに低エコーを示す腫瘍陰影を認めた (Fig. 1)。

腹部 computed tomography (CT) 所見: 肝右葉, 胆嚢外側に接して境界比較的明瞭な low density mass を認めた。内部はほぼ均一で明らかな壊死巣は認めなかった (Fig. 2)。なお通常の造影 CT では腫瘍濃染の所見は認めなかった。

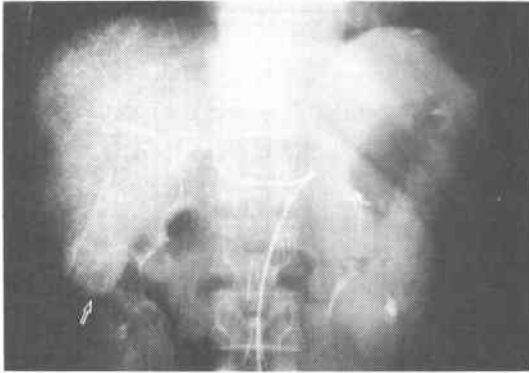
Fig. 1 Ultrasonography shows iso or slightly hypoechoic mass in the right lobe of the liver (arrow).



Fig. 2 Plain CT shows low density and homogeneous mass at the outside of gall bladder (arrow).



Fig. 3 Selective angiography of proper hepatic artery shows hypervascular tumor, 4.0×3.5cm in size (arrow).



血管造影所見：固有肝動脈の選択的造影で同部に径4.0×3.5cmのhypervascular tumorを認めたため肝細胞癌を疑った(Fig. 3)。しかし、2週間後のリピオドールCTでは腫瘍への集積像はみられなかった。

Angio-CT所見：経上腸管動脈の門脈CTを施行したところ腫瘍部は単純CTに比べてCT値が40→68と増大しており、肝細胞癌としては考えにくい所見であった(Fig. 4)。

エコー下で針生検を行ったが確定診断は得られず、1990年2月13日、手術を施行した。

手術所見：開腹したところ肝のSeg 5、胆嚢右側に突出するように径約3cmの腫瘍を認めた。色調は暗緑茶色で軟らかく、周囲との境界は比較的明瞭で表面には血管の増生を認めた(Fig. 5)。術中迅速病理所見にて悪性像を認めなかったため、腫瘍辺縁より約1cmの正常肝を含めた肝部分切除ならびに胆嚢摘出術を行っ

Fig. 4 Trans SMA portal CT shows, the tumor is slightly enhanced in contrast with plain CT (CT number 40→68).

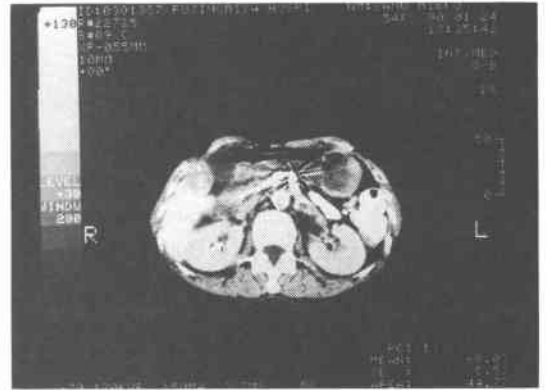
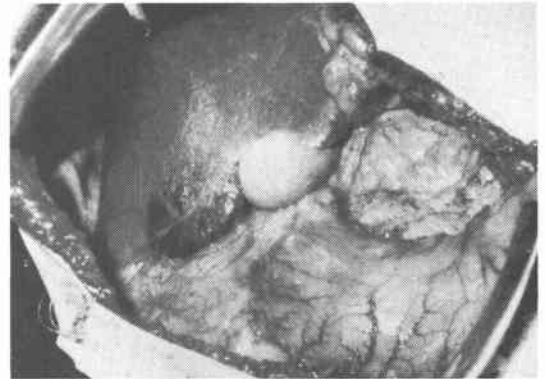


Fig. 5 Soft and greenish brown colored tumor is found in Seg. 5. Its surface is covered with vascular network.



た。

肉眼所見：腫瘍は3.2×2.2×3.7cmで周囲肝とは境界明瞭であるが、明らかな被膜形成は認めなかった。断面は充実性であり周囲に比べ黄色調が強いが、瘢痕組織や出血壊死巣は存在しなかった(Fig. 6)。

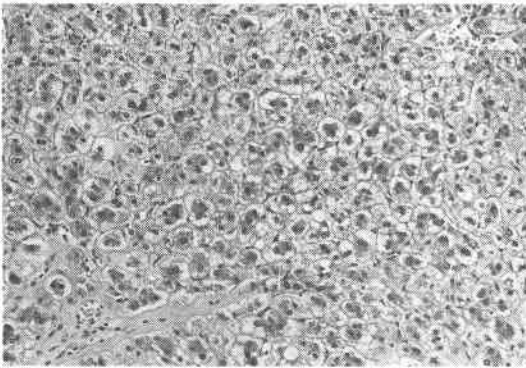
組織所見：腫瘍部では正常肝細胞よりやや大型の比較的均一な細胞の増殖と肝細胞索の乱れを認めた。細胞質内には豊富なグリコーゲンおよびリポクローム顆粒が認められた。また腫瘍内には胆管系組織が欠如し、偽腺管構造も認められなかった。背景肝には慢性炎症が存在したが硬変像は認められなかった。最終診断は肝細胞腺腫であった(Fig. 7)。

術後経過は良好にて第11病日に退院。術後約2年の現在再発の徴候を認めていない。

Fig. 6 Resected specimen shows solid mass, which is clearly demarcated, without necrosis or scar.



Fig. 7 Histological findings shows proliferation of enlarged hepatocytes with marked glycogen and lipochrome pigment. Bile duct tissues are not found in the tumor. (HE, original magnification, $\times 400$)



考 察

肝細胞腺腫は1923年、Turner²⁾によって最初に報告されたが、欧米においてもかなりまれな腫瘍とされていた。Edmondson ら³⁾の1918年から1954年までの約50,000例の剖検においてもわずかに2例認めただけであった。しかし、1973年に Baum ら⁴⁾が7例の肝細胞腺腫を報告しその全例について経口避妊薬の使用の既往を指摘して以来、同様の報告が数多くみられるようになった¹⁾。本邦においては1934年に富田ら⁵⁾が初めての報告をしている。その後文献的に検索しえた限りで73例の報告があるが、比較的記載の明らかな57例と本例を合わせた58例について検討した (Table 1)。

年齢は0歳から82歳まで幅広く平均年齢は33.3歳であった。男女比はおよそ2:3で女性に多かった。腫瘍の発生部位としては右葉に単発する例が多いが多発

Table 1 Summary of 58 cases of hepatic adenoma in Japan

1. Age and sex

	Male	Female	
~ 9	5	3	
10~19	3	6	
20~29	3	12	mean age 33.3
30~39	2	2	
40~49	1	5	Male : Female=1 : 1.59
50~59	3	2	
60~69	3	3	
70~79	2	2	
80~	0	1	
Total	22	35	

2. Location of tumors

solitary 48	right lobe 34 (58%)
	left lobe 14 (24%)
multiple 10 (17%)	

3. Size of tumors (cm)

<5	11
5~10	12
>10	21

4. Background of patients

Pregnancy	3
LC or HCC	7
Glycogen disease	3
OC treatment	2
Other steroids treatment	8

例も17%に認めた。大きさは10cm以上のものが約半数を占めている。背景因子として妊娠合併例が3例、肝硬変または肝細胞癌合併例が7例、Glycogen disease合併例が3例存在した。また経口避妊薬 (oral contraceptives, OC)の使用歴をもつものが2例⁶⁾、その他のステロイド系薬剤の使用歴をもつものが8例存在した。本邦例の特徴としては欧米例に比べて幅広い年齢層に存在すること、男性例が比較的多いこと、薬剤の関与している例が少ないことなどがあげられる。

肝細胞腺腫と経口避妊薬の関係については欧米では多くの疫学的データがあり、Kerlin ら¹⁾の23例の報告の中で89%がその使用者であった。

肝細胞腺腫の臨床症状としては腹痛、腫瘍触知、腫瘍による他臓器への圧排症状、腹腔内出血等が報告されている¹⁾。欧米では妊娠可能年齢女性の急性腹症の一因としても重要視されている⁷⁾。

検査所見としては腫瘍出血により貧血を呈する例があるが、それ以外に特徴的なものはない¹⁾。

腹部超音波検査では混在エコーレベルを呈すること

が多い⁸⁾。

腹部CT像では一般的にはlow density massを呈することが多いが、造影CTにおける腫瘍の濃染については特徴的な所見はないとされている⁹⁾。

^{99m}Tcを用いた肝シンチでは欠損像を呈することが多い。これはKupfler細胞を欠くことによると考えられており、focal nodular hyperplasia (FNH)との鑑別上有用であるとされている⁹⁾。

血管造影では腫瘍辺縁から中心に向かう腫瘍血管の増生および毛細血管相でのtumor stainが特徴的であるとされている¹⁰⁾。

なおangio-CTについての記載は1例のみに見られたが、それによると径の小さな肝細胞腺腫においても動脈CTにより腫瘍のhypervascularityを証明できるとしている¹¹⁾。経上腸管膜動脈の門脈CTについては記載のあるものがなかったが、本例において腫瘍のCT値が40→68へと増加した点については腫瘍内に門脈域を伴わないとする病理学的特徴と矛盾する。Edmondson I型の肝細胞癌でも同様に門脈CTで軽い濃染を呈することがある¹²⁾とされており興味深い所見である。

肉眼的所見¹³⁾¹⁴⁾としては正常肝に単発し、周囲との境界は比較的明瞭で被膜形成を呈することが多い。色調は黄褐色～赤褐色を呈し、腫瘍表面にはspider-like vascular channelといわれる¹⁵⁾血管の増生をみることもある。剖面では腫瘍部は均一充実性であるが内部に出血性壊死を認めることも多い。しかし繊維帯あるいは瘢痕形成は見られない。

組織学的特徴として太田¹³⁾は以下の6項目の基準をあげている。①正常肝細胞とはほぼ同大の均一な細胞よりなる。②静脈洞は一般に不明瞭。③腫瘍内には門脈域を含まず胆管系を欠如している。④peliosis hepatisをみることがある。⑤腫瘍の内部に出血巣あるいは出血性壊死をみることがある。⑥肝の背景は正常肝である。

鑑別診断としてはFNHと高分化肝細胞癌が重要である。FNHでは腫瘍の中心部に星型の繊維化巣があり腫瘍は不完全な結節状に分けられている。また腫瘍内には胆管系を認めるなど病理組織学的には比較的鑑別は容易とされている¹³⁾。高分化肝細胞癌との鑑別については時に非常に困難な例があり両者の移行例と思われるものも報告されている¹⁶⁾。太田¹³⁾は悪性を疑う所見として部分的に明瞭な核小体と巨大核や多核細胞の小数出現、部分的な核の異型像、偽腺管形成、胆汁

栓、nodule in nodule像の出現などをあげている。いずれにせよ針生検などによる術前診断は困難であることが多く、切除標本において十分に検索した上で最終診断をつけることが重要であろう。

治療については腫腔内出血の可能性があること、高分化肝細胞癌との鑑別が難しいことから腫瘍摘出術が望ましいとされている¹⁾。

なお今回の症例はC型肝炎関連抗体陽性であり肝細胞腺腫の成因との関連を考えるうえでも興味深い。

文 献

- 1) Kerlin P, Davis GL, McGill DB et al: Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: Clinical, pathologic, and radiologic features. *Gastroenterology* 84: 994—1002, 1983
- 2) Turner P: Case of excision of an adenoma of the liver, which had ruptured spontaneously, causing internal hemorrhage. *Proc R Soc Med* 16: 60—61, 1923
- 3) Edmondson HA, Steiner PE: Priamry carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. *Cancer* 7: 462—503, 1954
- 4) Baum JK, Holtz F, Bookstein JJ et al: Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 2: 926—929, 1973
- 5) 富田維精, 木下芳人: 肝臓腺腫の1治療例. *日外会誌* 35: 1019—1113, 1934
- 6) 鹿毛政義, 杉原茂孝, 荒川正博ほか: 経口避妊薬の関与が考えられる肝細胞腺腫の2症例. 森 亘, 志賀淳治編. *肝疾患あすの話題*. 中外医学社, 東京, 1985, p191—194
- 7) Tsang V, Halliday AW, Collier N et al: Hepatic cell adenoma: Spontaneous rupture during pregnancy. *Dig Surg* 6: 86—87, 1989
- 8) Timothy JW, Patrick FS, Johnson CM et al: Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: Comparison of angiography, CT, US, and scintigraphy. *Radiology* 156: 593—595, 1985
- 9) 大畑武夫, 中西文子, 渡辺俊一: 肝腺腫の1例—血管造影及びシンチグラム所見の検討—。臨放線 24: 301—305, 1979
- 10) Goldstein HM, Neiman HL, Mena E et al: Angiographic findings in benign liver cell tumors. *Radiology* 110: 339—343, 1974
- 11) 巾 秀俊, 幕内雅敏, 渡辺 裕ほか: 1年7カ月の経過観察のち切除された肝細胞腺腫の1例. *日臨外医会誌* 49: 1056—1062, 1988
- 12) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T et al:

- Benign and malignant nodules in cirrhotic livers; Distinction based on blood supply. *Radiology* 178 : 499-497, 1991
- 13) 太田五六 : 肝細胞腫. 肝・胆・膵 13 : 13-17, 1986
- 14) Edmondson HA : Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Second series, Armed Forces institute of Pathology, Washington, DC, 1958, p18-19
- 15) Palubinskas AJ, Baldwin J, McCormack KR : Liver cell adenoma. Angiographic findings and report of a case. *Radiology* 89 : 444-447, 1967
- 16) 小暮公孝, 石崎政利, 加藤良二ほか : 高分化型肝細胞癌か肝細胞腺腫か鑑別が問題になった巨大結節状肝腫瘍の 1 例. 肝臓 28 : 459-465, 1987

A Case of Liver Cell Adenoma

Toshihiko Kobayashi¹⁾, Yoshihiko Sano³⁾, Tadatoshi Okubo³⁾, Hiroshi Ogawa²⁾,
Haruhiko Sugimura²⁾ and Isamu Kino²⁾

First Department of Surgery¹⁾ and First Department of Pathology²⁾, Hamamatsu University School of Medicine
Department of Surgery, Fujinomiya City General Hospital³⁾

A case of liver tumor in a 54-year-old woman is presented. She has no history of use of oral contraceptives. She was admitted because of a space-occupying lesion of the liver. Anemia and jaundice were not found on physical examination. Alphafetoprotein was within normal limits. A tumor mass 3 cm in diameter was detected in the right lobe of the liver by ultrasonography and computed tomography (CT). Angiographic hypervascularity suggested a diagnosis of hepatocellular carcinoma, but the absence of accumulation in the lipiodol CT and slight tumor stain in the trans SMA (supra-mesentric artery) portal CT did not support it. Partial hepatectomy and cholecystectomy were performed. The tumor was soft and greenish brown measured 3.2 × 2.2 × 3.7 cm and was sharply demarcated. Histologically, proliferation of enlarged hepatocytes rich in glycogen and with abundant lipochrome was seen. Tumor cells were arranged slightly irregularly. Bile duct tissues were not found in the tumor and the final diagnosis was liver cell adenoma. Chronic hepatitis without liver cirrhosis was found in her background.

Reprint requests: Toshihiko Kobayashi First Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine
3600 Handa-cho, Hamamatsu-shi, 431-31 JAPAN