

## 経口避妊薬服用女性に発生した肝細胞腺腫の1例

浜松医科大学第2外科, 浜松労災病院外科\*, 浜松医科大学第1病理\*\*

丸山 敬二 吉川 清次\* 橋本 光孝\*

竹本 寛\* 井上 章\* 杉谷 章\*

新井 富生\*\* 喜納 勇\*\* 梶村 春彦\*\*

経口避妊薬（ノルゲストレル+エチニルエストラジオール）を約5年間継続して内服していた26歳の日本人女性が発熱と右季肋部痛を訴え来院。精査の結果肝右葉に多発性腫瘍を認め、このうち出血性壊死性腫瘍のみを切除し病理組織学的に検討した結果、腫瘍はほとんどすべてが出血ないしは壊死に陥っているが、ghost 状の trabecular pattern を認識しうる部分が存在し、腫瘍細胞は正常肝細胞に類似した異型性の乏しい細胞であることがうかがえた。また腫瘍内には portal triad を認めなかった。腫瘍周囲の肝組織は正常で炎症や線維化を認めず、以上より病理組織学的に肝細胞腺腫が最も考えられた。本症例では残存腫瘍は経口避妊薬服用の中止により大きさ・数ともに減少してきており、良性の経過をたどっているがまれに悪性化する症例も報告されているので厳重な follow-up が必要と考える。

**Key words:** hepatocellular adenoma, oral contraceptive

### はじめに

1973年、Baum らりが経口避妊薬を長期間内服した女性に発生した肝細胞腺腫を報告して以来、欧米においては経口避妊薬服用者に肝良性腫瘍、なかでも肝細胞腺腫の発生をみた症例が多数報告されている。これに対し本邦では経口避妊薬が一般に市販されていないためこれまであまり報告例がなかったが、最近になって報告例が散見されるようになり今後は増加が予想される。

今回われわれは経口避妊薬の長期服用歴の明らかな日本人若年女性に発生した多発性肝腫瘍のうち、出血性壊死性病変のみを切除し、病理組織学的に肝細胞腺腫と考えられる症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：26歳，女性，未婚

主訴：発熱，右季肋部痛

既往歴：平成2年急性胃炎で内服治療を受けた。避妊のため初診時まで5年間の経口避妊薬（商品名：Duoluton；ノルゲストレル+エチニルエストラジオール；卵胞黄体混合ホルモン）の内服歴あり。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：職業・会社員（事務）、飲酒歴・ビール1本/週×5年、喫煙せず。海外渡航歴なし、輸血歴なし。

現病歴：平成3年6月18日、上記主訴にて近医を受診したところ肝機能障害および腹部超音波検査上、肝右葉に低エコー性の多発性病変を指摘され、精査のため当院に紹介入院となった。

入院時現症：身長152cm、体重61kg。血圧124/80 mmHg、脈拍64/分、整、貧血・黄疸を認めない。胸部は異常なし。腹部は右季肋部の限局性の圧痛を認め、右鎖骨中線上で肝を二横指触れた。脾は触知しない。表在リンパ節の腫大は認めなかった。

入院時検査所見：GOT、GPT 値が高く生化学的に炎症所見も認められたが、ICG15分停滞率は正常であった（Table 1）。

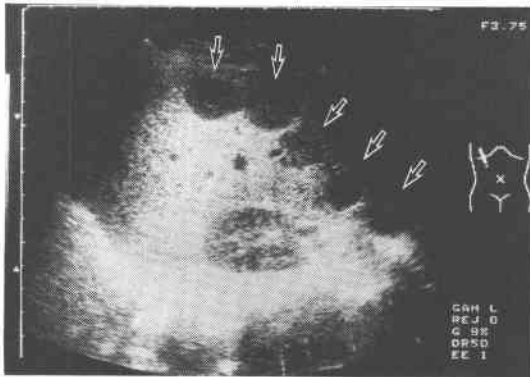
腹部超音波検査：平成3年6月来院時に肝右葉に多発性の hypoechoic lesions が認められた。辺縁は明瞭、平滑で内部エコーは均一であった（Fig. 1）。

腹部 computed tomography (CT) 所見：入院1週間後に施行したCTでは超音波検査で認められた病変以外に、肝左葉内側区域から肝外性発育を示す大きな low density mass が出現しており、その内部には不均一な high density area が認められた（Fig. 2）。Fig. 2は造影CT像であるが、この腫瘍性病変は単純CT

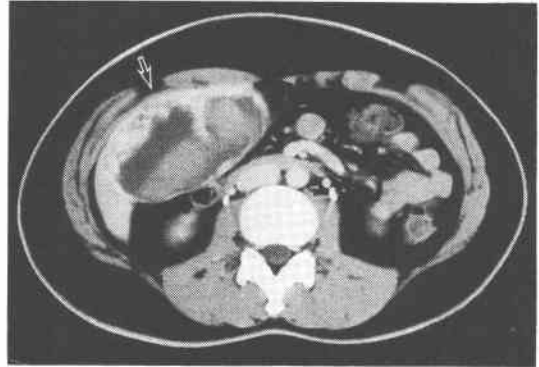
**Table 1** Laboratory findings on admission

Hematological tests		K	4.2 mEq/l
WBC	14,400/mm <sup>3</sup>	Cl	108 mEq/l
RBC	440×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	T-P	7.5 g/dl
Hb	13.4 g/dl	Alb	4.11 g/dl
Ht	41.6 %	T-Chol	197 mg/dl
PLT	35.6×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	TG	81 mg/dl
Biochemical tests		ICGR	1.7 %
GOT	131 KU	PT	10.9 sec
GPT	507 KU	CRP	32.8 μg/ml
LDH	542 U	Virus markers	
ALP	8.2 KAU	HBs-Ag	(-)
LAP	126 IU/l	HBs-Ab	(-)
γ-GTP	55 IU/l	HCV-Ab	(-)
ChE	0.78 ΔpH	Tumor markers	
T-Bil	0.9 mg/dl	AFP	3.6 ng/ml
D-Bil	0.3 mg/dl	s-Cu	236 μg/dl
BUN	11 mg/dl	CEA	≤0.5 ng/ml
Cre	0.8 mg/dl	CA19-9	≤6 U/ml
Na	148 mEq/l	Ferritin	280 ng/ml

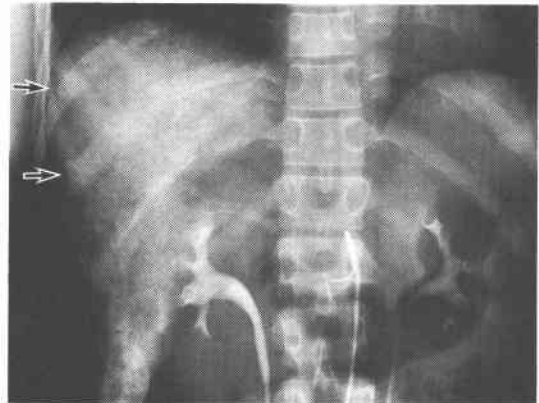
**Fig. 1** Ultrasonogram showing multiple hypoechoic lesions (arrows) in the right posterior segment of the liver.



**Fig. 2** An enhanced computed tomogram showing a large tumor in the medial segment of the liver. It seems heterogeneous partly with high density. It was not observed by ultrasonogram on admission, and is considered as suddenly occurred intratumoral hemorrhage.



**Fig. 3** Replaced-right hepatic arteriogram showing multiple tumor stainings in the latephase (arrows).



でも不均一な内部構造を示しており、入院経過中に腫瘍内出血をおこしたものと考えられた。

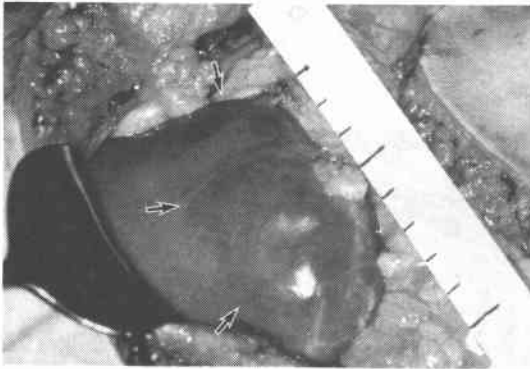
血管造影所見：右肝動脈造影の実質相では濃染像が認められ、超音波検査で認められた病変に一致すると思われた (Fig. 3)。動静脈短絡や動脈門脈短絡は認められなかった。

経口避妊薬長期服用の若年女性に発生した多発性の肝腫瘍で、良性肝腫瘍とくに肝細胞腺腫を強く疑ったが悪性腫瘍も完全には否定できず、また腫瘍内出血をきたしていること、針生検によっても必ずしも確定診断の得られない場合も多いことなども考慮して開腹手

術の適応とした。針生検による術前診断は困難であることが多く、本症例では施行しなかった。

手術所見：平成3年7月手術施行、肋骨弓下横切開にて開腹。腹水および腹腔内播種の所見はなく、肝左葉内側区域に表面平滑で弾性軟・暗赤色の腫瘍性病変を認め、腫瘍摘出術を施行した (Fig. 4)。周囲肝には肝硬変の所見は認められなかった。切除した腫瘍は非硬変肝に存在する辺縁明瞭な出血性腫瘍で、周囲への浸潤その他の所見もなく、断面も通常の肝細胞癌のそれとは明らかに異なっていた。以上の肉眼所見は術前診断である肝細胞腺腫と矛盾せず、最も大きな腫瘍の

**Fig. 4** Tumor of the medial segment. The diameter of the tumor is about 95mm.



**Fig. 5** Gross appearance of the surgical specimen. The cut surface shows encapsulated tumor with hemorrhage and necrosis. No cirrhotic change is seen in the non-tumorous part of the liver.

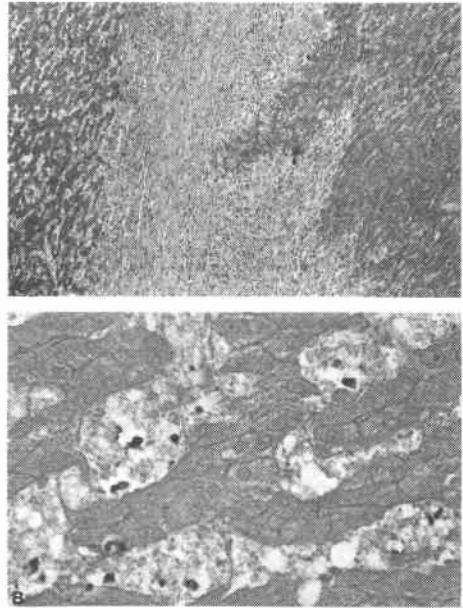


切除にとどめ、肝右葉に認められた多発性の病変は切除しなかった。

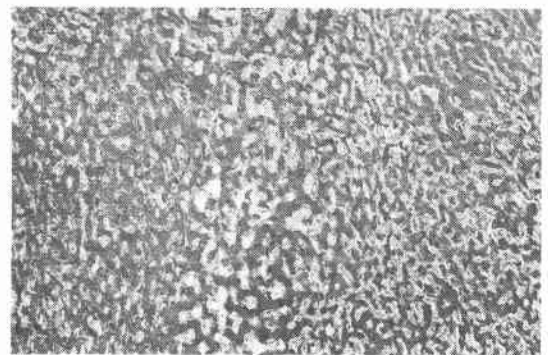
切除標本所見：腫瘍は95×60×27mmの充実性病変で、線維性被膜により被包されており、内部は出血性壊死性変化が強く認められた(**Fig. 5**)。Focal nodular hyperplasia (FNH)に特徴的な中心性癍痕は認められなかった。

病理組織学所見：腫瘍の周囲には薄い線維性結合織と反応性の線維芽細胞の増生が認められた(**Fig. 6A**)。腫瘍はほとんどすべてが出血ないしは壊死に陥っているが、1～2列のghost状の肝細胞による索状構造を認識しうる部分があり(**Fig. 6B**)、渡銀染色においても比較的正常の肝細胞索に近い構造が認められた。観察しうる限りでは、腫瘍細胞は正常の肝細胞に類似した異型性の乏しい細胞でほぼ均一な形態を示

**Fig. 6** Microscopic findings showing the tumor clearly encapsulated by thin fibrous tissue (A), and trabecular pattern (1 or 2 cell thickness of hepatic cord) of tumor cells, which resemble normal hepatocytes (B). There is no cellular or structural atypism in tumor tissue observed. (Hematoxylin eosin stain, A; ×40, B; ×400)



**Fig. 7** Histological findings showing the absence of portal triad in the tumor. (Silver, ×100)



していた。いずれの切片においても明らかな細胞異型は認められなかった。また腫瘍内には胆管・門脈・肝動脈をふくむ門脈域(portal triad)はみられなかった(**Fig. 7**)。腫瘍の周囲はほぼ正常な肝組織であり、肝炎を疑わせるような門脈域の小円形細胞浸潤は認められず、肝硬変もなかった。以上の特徴から、この病変は

病理組織学的にも肝細胞腺腫として矛盾のない像 (compatible with hepatocellular adenoma) であった。

術後経過：肝右葉に存在し入院時に指摘されていた多発性病変に関しては術中エコーによる確認のみで組織学的診断は施行しなかったが、当院入院時より経口避妊薬内服は中止していることもあり、これらは術後約12カ月を経た現在大きさ・数ともに減少していることが明らかになっている。

### 考 察

肝細胞腺腫は比較的多発な肝の良性腫瘍で、その頻度は Edmondson<sup>2)</sup>によれば原発性肝腫瘍の0.6%である。欧米では経口避妊薬の普及に伴って近年報告例が増加しており、Rooks ら<sup>3)</sup>によれば患者の89%が経口避妊薬使用者であったという。これに対し本邦報告例は少なく、小林ら<sup>5)</sup>によればこれまで100例たらずの肝細胞腺腫が報告されているのみで、病理組織学的検討がなされているものはこのうち40例に満たない。そのなかでも経口避妊薬使用例はきわめてまれである<sup>4)</sup>。

本疾患の特徴として腫瘍は通常単発性に発生することが多いが、多発性も少なからず報告されている<sup>5)</sup>。一般に臨床症状は少ないが、腫瘍が増大した場合は腫瘍触知、腹痛、腫瘍破裂による腹腔内出血などが認められる。このような場合は良性腫瘍であっても外科的切除の適応となる。腫瘍径は10cm以上の大きいものが多く、その断面は一般に不均一であるが、これは腫瘍径が大きくなるにつれて中心部で出血・壊死などの循環障害がおこるためであると考えられている<sup>6)</sup>。肝細胞腺腫は組織学的には肝硬変を伴わない肝に発生する腫瘍で<sup>7)</sup>、通常周囲の正常肝組織との間には薄い線維性被膜を有している。腫瘍細胞は正常の肝細胞に類似するほぼ均一な形態を示し1～2細胞性の索状配列をとり、核分裂像をみることは少なく、あってもまれである。また腫瘍内には portal triad が認められないのが特徴であり、これはFNHなどとの鑑別診断上重要とされる<sup>8)</sup>。

肝細胞腺腫は良性腫瘍であり、経口避妊薬服用により発生したものは内服を中止すると可逆的に腫瘍の消退が認められることは、よく知られている<sup>9)10)</sup>。本症例でも術後約12カ月を経た現在、肝右葉の残存腫瘍は大きさ、数ともに減少している。このことは、本腫瘍が悪性でなかったことを示している。しかし、なか

には服用中止後も腫瘍が増大する例があり<sup>11)</sup>、また Liang-Che Tao<sup>12)</sup>は腫瘍出現後さらに3年以上内服を継続すると前癌病変である腺腫内肝細胞異型を生じ、やがて肝細胞癌にいたることがあるため厳重な follow-up が必要であると述べており、本症例のみならず他の経口避妊薬服用患者においても定期的な精査は必要不可欠であると考ええる。

なお本論文の要旨は第160回静岡県外科医会(富士)において報告した。

### 文 献

- 1) Baum JK, Holtz F, Bookstein JJ et al: Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* II: 926, 1973
- 2) Craig JR, Peter RL, Edmondson HA: Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Second Series, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1988, p19-42
- 3) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG et al: Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 242: 644-648, 1979
- 4) 前田吉昭, 森瀬公友, 岡 勇二: 肝細胞腺腫の1切除例. *Gastroenterol Endosc* 30: 965-972, 1988
- 5) 小林利彦, 佐野佳彦, 大久保忠俊ほか: 肝細胞腺腫の1切除例. *日消外会誌* 25: 2373-2377, 1992
- 6) Christopherson WM, May ET, Barrows G: A clinicopathological study of steroid-related liver tumors. *Am J Surg Pathol* 1: 31-41, 1977
- 7) 太田五六: 肝細胞腺腫. *肝・胆・膵* 13: 13-17, 1986
- 8) 奥平雅彦, 大部 誠: 肝良性腫瘍の病理. *外科* 49: 329-336, 1987
- 9) Edmondson HA, Reynold TB, Henderson B et al: Regression of liver cell adenomas, associated with oral contraceptives. *Ann Int Med* 86: 180-182, 1977
- 10) Steinbrechner USR.P, Lisbona R, Hung SN et al: Complete regression of hepatocellular adenoma after withdrawal of oral contraceptives. *Dis Sci* 26: 1045-1050, 1981
- 11) Mariani AF, Livingstone AS, Pereiras RV et al: Progressive enlargement of a hepatic cell adenoma. *Gastroenterology* 77: 1319-1325, 1979
- 12) Tao L-C: Oral contraceptive-associated liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma. *Cancer* 68: 341-347, 1991

### **A Case of Hepatocellular Adenoma Associated with Oral Contraceptive**

Keiji Maruyama<sup>1)</sup>, Kiyotsugu Yoshikawa<sup>3)</sup>, Mitsutaka Hashimoto<sup>3)</sup>, Hiroshi Takemoto<sup>3)</sup>, Akira Inoue<sup>3)</sup>,  
Akira Sugitani<sup>3)</sup>, Tomio Arai<sup>2)</sup>, Isamu Kino<sup>2)</sup> and Haruhiko Sugimura<sup>2)</sup>  
Second Department of Surgery<sup>1)</sup> and First Department of Pathology<sup>2)</sup>,  
Hamamatsu University School of Medicine  
Department of Surgery, Hamamatsu Rosai Hospital<sup>3)</sup>

A case of benign liver tumor in a 26-year-old Japanese woman who had taken oral contraceptive for about 5 years is reported. She had complained of low grade fever and right hypochondrial pain. Preoperative examination showed several hypochoic tumors in the right posterior segment of the liver and a large hemorrhagic tumor in the medial segment. The latter was resected and the surgical specimen was examined pathologically. Macroscopically, the tumor was encapsulated by fibrous capsule, and occupied by hemorrhagic and necrotic mass. Histologic examination demonstrated reminiscence of the trabecular pattern of tumor cells which resembled normal hepatic cord. No cellular atypism or capsular invasion was observed. Furthermore, portal triad was not recognized in the tumor. Both macroscopically and microscopically, cirrhotic or hepatitic change was absent in the non-tumorous part of the liver. These findings are compatible with those of hepatocellular adenoma. The postoperative course was uneventful, and the residual tumors in the right posterior segment have become reduced in both size and number, perhaps because of the withdrawal of oral contraceptive.

**Reprint requests:** Keiji Maruyama Second Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine  
3600 Handa-cho, Hamamatsu-city, 431-31 JAPAN

---