

肝細胞腺腫症の一例

放射線科 外山 哲也, 金子 昌信
 消化器内科 鍋島 紀滋
 病理診断科 中嶋 安彬

肝細胞腺腫は比較的まれな肝良性腫瘍であるが、肝細胞腺腫症は肝細胞腺腫が多発する極めてまれな病態である。肝細胞腺腫は2008年 WHO 分類にて新たに病理学的背景をもとに分類され、新たな臨床的知見が蓄積されつつある。また、肝細胞腺腫は画像的には肝細胞癌と類似する点が多く、肝細胞腺腫の可能性を考えていなければ鑑別できない可能性があり、注意が必要である。今回比較的若年女性で肝細胞腺腫として発症し、肝細胞腺腫症に移行した極めてまれな症例を経験した。肝細胞腺腫の臨床的・画像学的考察を加え、貴重な肝細胞腺腫症の一例として今回報告する。

keywords：肝細胞腺腫，肝細胞腺腫症，肝腫瘍

1. 緒 言

肝細胞腺腫はまれな肝良性腫瘍であるが、肝細胞腺腫が多発する肝細胞腺腫症は、本邦での報告はきわめてまれである。肝細胞腺腫は良性疾患に分類されているが時に増大・出血・癌化し、死亡例や予後不良となることが報告され、積極的な治療が必要になることがある。肝細胞腺腫症は肝細胞腺腫が肝内に10個以上多発する病態とされ、本邦では数例、世界的にも約60例程度の報告しかない極めてまれな病態である。

2. 症 例

患者：34歳，女性。

主訴：肝腫瘍の精査，経過観察。

既往歴：特記すべきものなし。

家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：生理不順のため、2005年（21歳時）より、生理不順にてKauffmann療法を受けている。2008年7月、肝機能障害を指摘され、内科に紹介。腹部超音波検査、CTで肝腫瘍を指摘、定期的経過観察されるも、肝腫瘍増大傾向認め

表1. 2008年7月時検査データ

白血球 7900	AST 37IU/L	TCHO 283mg/dL	HBs 抗原 (-)
好中球 50.9%	ALT 79IU/L	STG 124mg/dL	HCV 抗体 (-)
好塩基球 0.4%	LDH 259IU/L	CPK 94mg/dL	抗核抗体 < 40
好酸球 5.9%	ALP 250IU/L	PT 114秒 (108.1%)	抗ミトコンドリア抗体 (-)
単球 7.0%	γ-GTP 54IU/L	AFP 1.6	
赤血球 501万	LAP 72IU/L	CEA 0.6	
Hb 15.0g/dL	ChE 428IU/L	CA19-9 5	
Ht 44.2%	T-bil 0.5mg/dL	PIVKA II 38	
血小板 34.7万	amylase 50IU/L	フェリチン 165ng/mL	
CRP 0.45mg/dL	BUN 9.1mg/dL		
TP 7.8g/dL	Cr 0.60mg/mL		
ALB 4.7g/dL	血糖 84mg/dL		

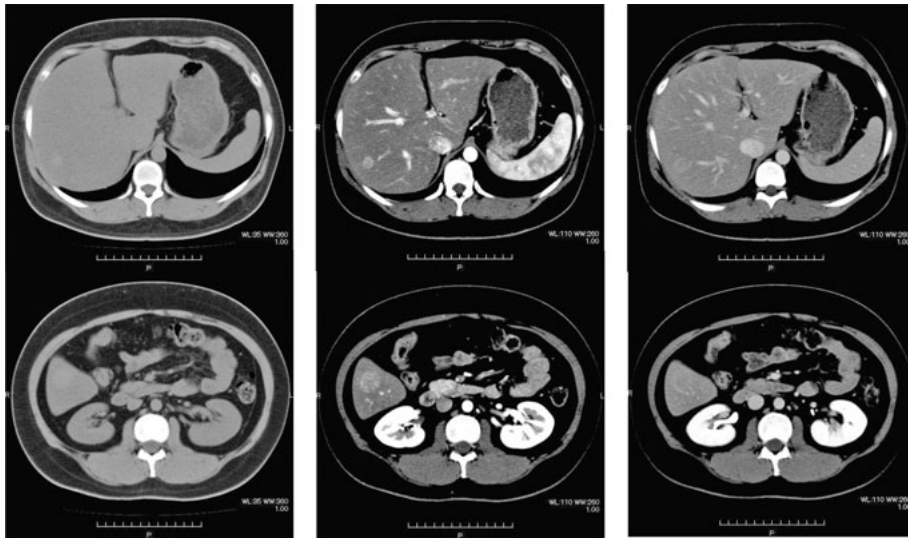


図1. 2008年7月 腹部造影 CT

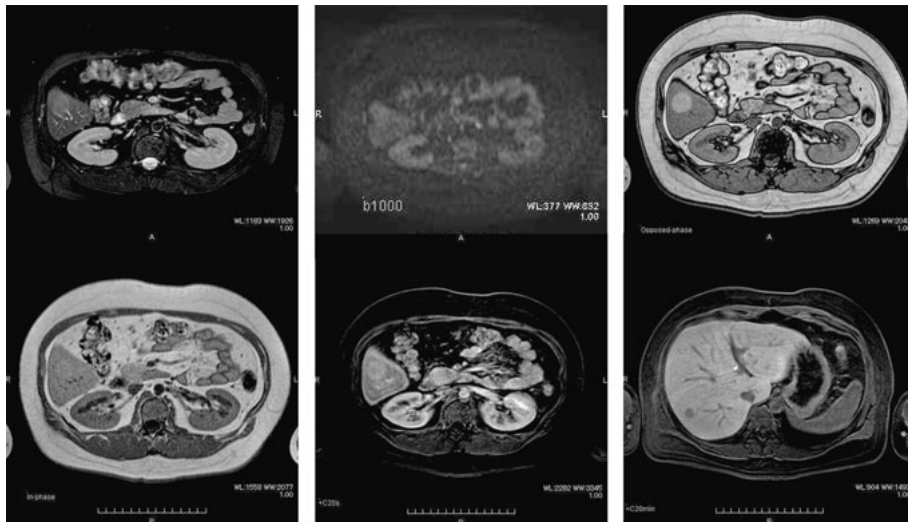


図2. 2008年7月 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI

た。

現症：身長149cm，体重76.2kg (BMI:34.3)。温
36.5°C。血圧120/70 脈拍数65 SpO2 95%。
可視粘膜に黄疸・貧血なし。表在リンパ節触知
せず。心肺異常なし。腹部：平坦かつ軟。肝脾
腫なし。

神経学的所見：特記すべきものなし。

血液生化学所見（表1）：肝酵素軽度上昇あり。
B型・C型肝炎マーカーは陰性。

3. 臨床経過

2008年7月8日(23歳)，超音波・CTで肝臓

に2個の結節認めた。約3cmの肝腫瘍よりエコー
ガイド下肝生検施行，FNH-like hepatic cell
hyperplasia without any evidence of central
fibrosis around arteriaと診断された。

肝細胞腺腫の可能性も考慮し，女性ホルモン
剤投与を中止し経過観察されたが，2008年7月
(25歳時)，CT検査で肝腫瘍は増加・増大傾向
認めた（図1）。

画像上，肝腫瘍はCTで比較的早期濃染し，
平衡相でも肝実質と同程度に持続濃染認めた。
MRIでは（図2）腫瘍はT1高信号，T2は軽
度高信号，T1 dual echoでは opposed phase

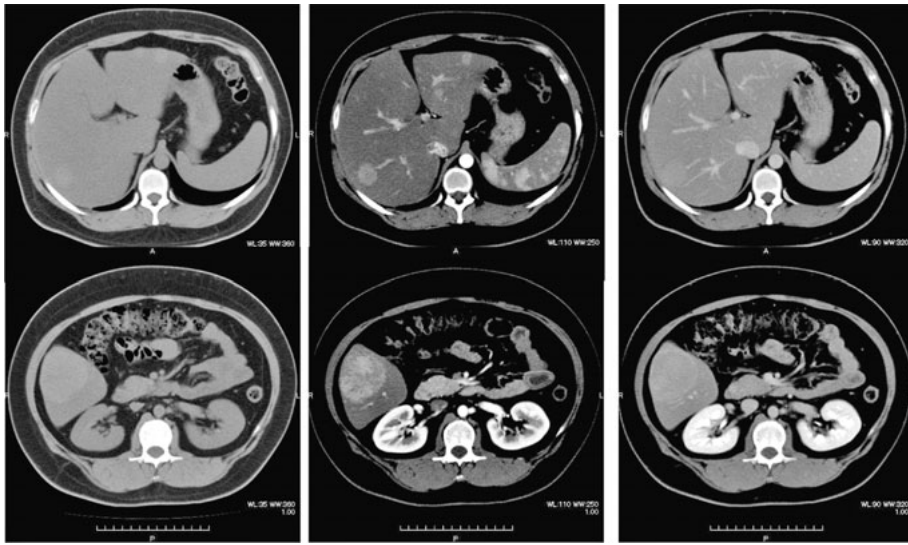


図3. 2010年4月 腹部造影CT



図4. 2010年4月 18F-FDG PET/CT

で背景肝と同様に信号低下を認め、結節内部の脂肪変性が疑われた。Gd-EOB-DTPA 造影MRI 肝細胞造影相で腫瘍は低信号化認め、EOBの取り込み低下を認めた。経過でさらに肝腫瘍は増加・増大傾向認め、2010年4月CTではS6肝腫瘍は5 cm超となり(図3)、また同時期施行された18F-FDG PET/CTでは肝腫瘍に明らかなFDG異常集積認めなかった(図4)。

経過から悪性腫瘍否定できず、破裂・出血の危険性も考慮し、また診断的治療もかねて2010



図5. 手術摘出標本

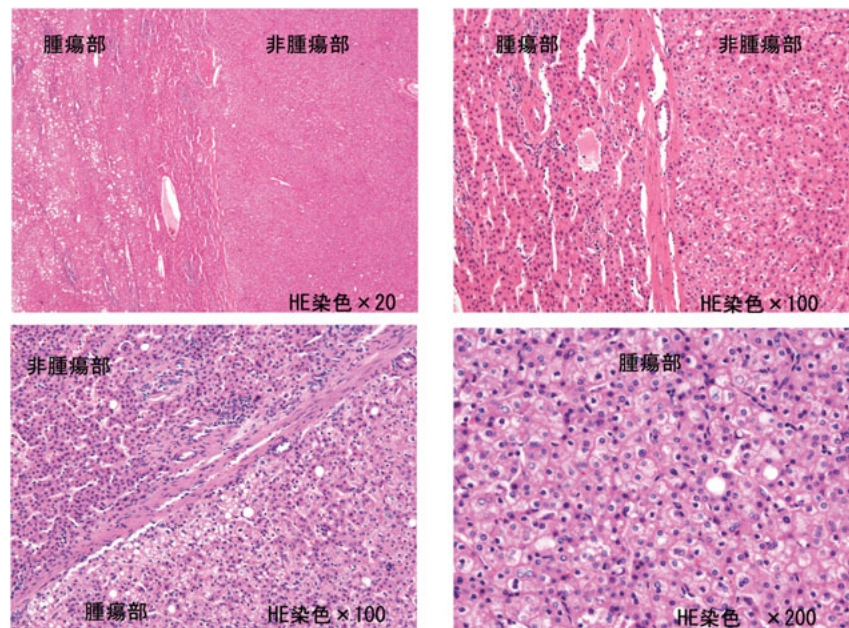


図6. 切除標本病理組織 (HE 染色)

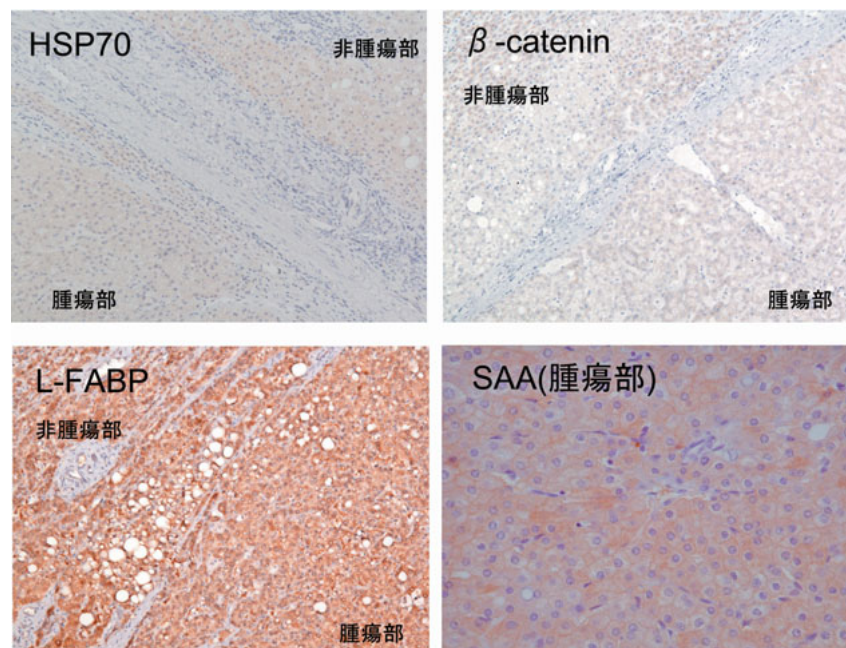


図7. 切除標本病理組織 (免疫染色)

年5月肝部分切除術を行った。

肝腫瘍は辺縁整で境界明瞭，内部は肝実質に類似し，内部一部淡黄色に変性認めるも，明らかな出血性変化や線維性部分は認めなかった（図5）。

病理所見では非腫瘍部脂肪変性認め，腫瘍部では好酸性の細胞索が類洞構造を示さずに不規則に癒合認め，類洞様構造が不明瞭で，腺管様

構造が目立っていた。強拡大では結節内の増生細胞は glycogen を思わせる胞体を伴い，敷石状かつ密に配列し，腺管様構造が認められた。核異型・mitosis は目立たなかった（図6）。

免疫染色では HSP70 染色陰性で明らかな肝細胞癌を疑う所見を認めなかった。L-FABP 染色陽性， β -catenin 染色核内陰性，SAA 染色陰性であり，最終病理診断は肝細胞腺腫・分



図8. 2012年12月 腹部造影 CT

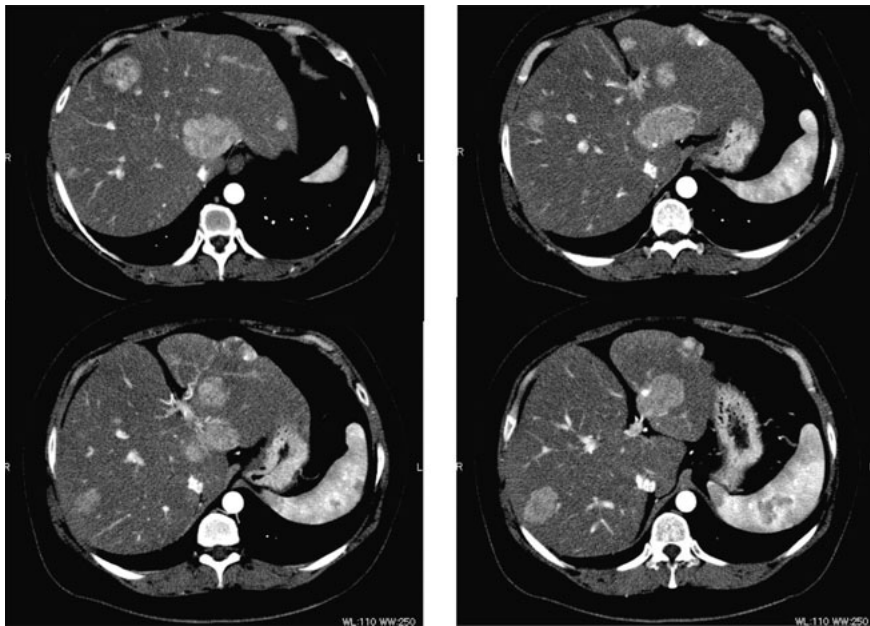


図9. 2018年4月 腹部造影 CT

類不能型と判断された(図7)。

明らかな悪性所見は無いことから、手術後保存的に経過観察された。

その後も多発肝細胞腺腫は増加増大傾向を認め、腫瘍径が大きい腺腫に対し2013年1月、2014年7月腹部血管造影・肝動脈塞栓術(TAE)施行された。TAEにより塞栓された一部腫瘍は縮小傾向を認めるも、残存腫瘍は増加・増大

傾向を認めた(図8, 9)。

肝移植も考慮されたが、基本的には良性の疾患であること、適当なドナーが確保できなかったことなどから断念され、保存的に経過観察されているが、画像経過では一部の腫瘍は増大傾向を認め、肝細胞腺腫として緩徐に増悪傾向を認めている。

4. 考 察

肝細胞腺腫(HCA)は比較的まれな良性腫瘍で、腫瘍が増大し出血や悪性転化のリスクを考慮して外科的切除になることはあるが、良性の病態であることから臨床的な疾患として注目されることは少ない。

肝細胞腺腫の発生頻度は人口100,000人あたり3～4人と報告が多いが¹⁾、アジアではそれより低いと考えられている²⁾。

病理では異型の乏しい均一な肝細胞様の腫瘍細胞の増殖からなるまれな良性腫瘍で、正常肝に発生し、経口避妊薬服用患者や代謝異常患者にみられる場合が多く、2010年版新WHO分類以前においても病理診断に困ることは少なかった。

た。

フランスのボルドーグループはHCAの遺伝子異常・発現異常を解析し、HCAの新しい分類が提唱した³⁾。その分類法が2010年のWHO分類に取り入れられ、HCAの診療・研究に定着し、亜型分類ごとの臨床学的特徴も蓄積されつつある⁴⁾。

新しい分類では肝細胞腺腫は、①HNF1アルファ不活化型、②β-catenin活性化型、③炎症性型、④分類不能型に分けられる。

各サブタイプの臨床・画像所見における特徴は以下の通りである(表2, 3)。

(1) HNF1α不活化型はHepatocyte nuclear factor 1αをコードするHNF1A遺伝子変異を持つタイプで、腫瘍細胞ではHNF1α不

表2. HCA 亜型

	H-HCA	b-HCA	IHCA
遺伝子型	HNF1A 遺伝子変異 (不活化)	CTNNB1遺伝子変異 Bカテニン活性化	IL6受容体遺伝子変異
表現型 (免疫染色)	LFAEBP 陰性	GS 陽性	SAA・CRP 陽性
男女比,年齢	ほぼ女性	女性に優位	性差なし
危険因子 背景疾患	経口避妊薬 糖尿病	避妊薬, 糖原病	肥満, アルコール
発生比率	35-40%	5-10%	45%-60%
組織学的特徴	異型乏しい・脂肪沈着・多発	異型あり, 脂肪沈着乏しい	炎症細胞浸潤 異常血管 類洞拡張
悪性化	ほとんどなし	比較的高頻度	?

表3. HCA CT・MRI 所見

H-HCA (約20%)	b-HCA (約5-10%)	IHCA (約55%)	FNH
早期相軽中等度濃染	早期相不均一濃染 癍痕形成(+)	早期相で強く濃染	早期相濃染 癍痕部異常血管
びまん性脂肪沈着	門脈相 wash-out(+)	後期相で持続濃染	後期相で等～高吸収
T1(out of phase)でびまん性低信号		時に T2高信号化	T2等信号～高信号
内部比較的均一	出血・脂肪化は少ない	時に T2辺縁部高信号	癍痕部 T2高信号
肝細胞造影相で低信号	肝細胞造影相で高信号	肝細胞造影相で低信号	肝細胞造影相で等～高信号
		Atoll sign	Spoke-wheel appearance

活化を生じている。この腫瘍細胞ではHNF1 α で制御される liver fatty acid-binding protein (L-FABP) の down regulation のため、免疫組織学化学的に L-FABP の免疫染色では正常肝は染色されるが腫瘍細胞では欠損像となる。全 HCA の30~40%とされる⁴⁾。肝細胞腺腫の多くは本サブタイプである。肝脂肪変性が目立つことが多く、悪性化はほとんど認められない。画像的特徴は脂肪化を反映し CT・MRI で限局性に脂肪部分を認める、T1強調像で opposed phase で信号低下を認めることが画像上の特徴である⁵⁾。また PET-CT で FDG 集積を認める症例の報告が多いようである⁶⁾。

(2) β -catenin 活性化型は糖原病や蛋白同化ホルモン投与との関連性があり、女性優位の傾向がある。全 HCA の10~15%とされる⁴⁾。 β -catenin 遺伝子変異により β catenin は活性化され、結果、免疫染色で β -catenin の核発現が確認される。また glutamine synthetase(GS)はびまん性に強陽性を示し、表現系として用いられる。一般的な組織所見として脂肪化・炎症反応を示すことは少ない。臨床的には他の亜型より悪性化の危険性が高いと考えられている⁷⁾。画像としての特徴は Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で EOB の取り込みを認め、肝細胞相で等信号から高信号を呈する可能性が高いとされている⁸⁾。この場合、時に限局性結節性過形成 (FNH)との画像診断での鑑別が困難になると考えられる。

(3) 炎症性型は肝細胞腺腫の約半数程度と考えられ、肥満や飲酒の関連が示唆されている。また女性に多いとされるが、わが国の報告では男性例は少なくない⁸⁾。炎症関連蛋白の serum amyloid A (SAA)や C-reactive protein (CRP)の過剰発現が表現型として認められる。組織所見としては炎症細胞浸潤を伴う少量の線維性癒痕組織とその周囲の細胆管反応、異常脈管増生、類同拡張、peliotic changeが見られる。脂肪化を認めることもある。また炎症性 HCA でも β -catenin 変異

を伴うことがあり、この場合は悪性化の危険性がある。画像では造影 CT・MRI で早期相で比較的明瞭な濃染効果を認め、門脈相・後期相でも肝実質と同程度かそれ以上の持続濃染認めることが多いとされる。MRI・T2 強調画像では多くが高信号を呈し、約半数近くに T2 強調画像で環礁に似た辺縁高信号域 (atoll sign と呼称) を認めるとの報告がある⁵⁾。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相では EOB 取り込みは認めず、低信号域を呈する。

(4) 分類不能型は遺伝子変異・免疫組織学的検討で上記の3つのいずれにも分類することができないが、肉眼的所見・組織所見から肝細胞腺腫と診断される型である。肝細胞腺腫の約10%程度と考えられている。現在のところ画像的特徴のまとまった報告はされていない。本症例は女性ホルモン剤投与中、偶然肝腫瘍が発見され、背景に高度脂肪肝認めたが、腫瘍内にも脂肪変性を含むと考えられた。造影では早期濃染し、後期相も持続濃染認めた Gd-EOB-DTPA 造影 MRI では肝細胞平衡相では低信号化を認め、FDG-PET では明らかな FDG 取り込みを認めなかった。临床上・画像上比較的典型的な HNF1 α 不活型肝細胞腺腫に相当すると思われたが、病理の結果では L-FABP 陽性であり HNF1アルファ不活性化型には相当せず、しかし肝細胞腺腫であることは間違いないと診断し、分類不能型に相当すると考えた。

肝細胞腺腫症は肝細胞腺腫が肝内に10個以上多発する病態と以前はされたが⁹⁾、近年では4~5程度の肝細胞腺腫があれば肝細胞腺腫症といえるのではないかとされている¹⁰⁾。肝細胞腺腫症の成因・経過は不明なことが多いが、肝細胞腺腫とは臨床病理学的には別の概念ではないかとの説も考えられている。

肝細胞腺腫と同様に良性の病態ではあるが、腫瘍破裂・出血という致命的合併症がしばしば報告され、その頻度は約21~40%との報告がある¹¹⁾。また、まれではあるが約4%程度で肝細

胞癌への悪性転化の報告もされている¹¹⁾。症例はきわめて限られているが、肝細胞腺腫の悪性転化のリスク因子として肝細胞腺腫症を挙げている報告もある¹²⁾。肝細胞腺腫症経過観察中には悪性転化に留意し、肝細胞癌腫瘍マーカー上昇や腫瘍の増大傾向を診た場合には悪性転化を考慮する必要がある。

現状肝細胞腺腫・腺腫症について明確な治療方針は確立されていない。腫瘍が5 cm以下であれば経口避妊薬の中止、また可能であればラジオ波焼灼術を適応する。出血・破裂例であればカテーテル治療(TAE)・外科的切除を考慮する。また本症例のようにTAEは一定の病勢コントロールも可能であると考えられる¹³⁾。

切除不能例、致死的出血例や悪性転化例では最も効果的な治療法は肝移植と思われ、移植後平均生存期間は約7.5年以上との報告がある¹⁴⁾。しかし一方で肝移植の合併症も考慮すると肝細胞腺腫症が良性病態であることから、治療選択として慎重に議論する必要があると考えられる。

5. 結 語

今回、われわれは女性ホルモン剤投与患者に発症した肝細胞腺腫症というきわめてまれで貴重な症例を経験した。本症例は肝細胞腺腫症のなかで比較的多いとされるHNF1アルファ不活化型と思われたが最終病理では分類不能型とされ、きわめてまれな一例であると考えられた。肝細胞腺腫の知見は蓄積されつつあるが、肝細胞腺腫症の背景・予後・治療法は症例数が少なく、未だ確立されていない。今後、本症例は肝移植という選択肢も考慮しつつ、慎重に経過観察していく予定である。

文 献

- 1) Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J: Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 27(1):39-45, 2010.
- 2) Bioulac-Sage, Balabaud C, Wanless I. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. In: Bosman FT, et al. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p.198-204.
- 3) Bioulac-Sage, Laumonier H, Couchy G, et al.: Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: The Bordeaux experience. *Hepatology* 50(2): 481-489, 2009.
- 4) Shanbhogue AK, Prasad SR, Takahashi N, et al.: Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management. *Radiology* 258(3):673-693, 2011.
- 5) van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, et al.: Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic and subtype classification. *Radiology* 261(1):172-181, 2011.
- 6) Lim D, Lee SY, Lim KH, et al.: Hepatic adenoma mimicking a metastatic lesion on computed tomography-positron emission tomography scan. *World J Gastroenterol* 19(27):4432-4436, 2013.
- 7) Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhkeu JT, et al.: Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relation chip with HCC. *Hepatology* 43(3):515-524, 2006.
- 8) 副島友莉恵, 近藤福雄, 井上雅文 他: 肝細胞腺腫亜型におけるβカテニン蛋白の核内集積とOATP1B3の発現. *肝臓* 53(11):779-780, 2012.
- 9) Flejou JF, Barge J, Menu Y, et al.: Liver adenomatosis: an entity distinct from liver adenoma?. *Gastroenterology* 89(5): 1132-1138, 1985.
- 10) Yoshidome H, MacMaster KM, Edwards M: Management issues regarding hepatic adenomatosis. *Am Surg* 65(11):1070-1076, 1999.

- 11) Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, et al. :Malignant transformation of hepatocellular adenoma into hepatocellular carcinoma:a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB* **12**(8):509-522, 2010.
- 12) Farges O, Dokmak S:Malignant transformation of liver adenoma:an analysis of the literature. *Dig Surg* **27**(1):32-38, 2010.
- 13) 有泉俊一, 山本雅一:肝細胞腺腫, FNHと周辺病変の新しい考え方 臨床・治療 外科的アプローチ. *肝・胆・膵* **69**(5):781-788, 2014.
- 14) Thapar M, Grapp O, Fisher C : Management of hepatic adenomatosis. *Curr Gastroenterol Rep* **17**(3):12, 2015.