肝カルチノイドに併存した結節性再生性過形成の1例

香川労災病院外科

村岡 篤	渡辺 信之	池田 義博
勝野剛太郎	國土 泰孝	立本 昭彦
香川 茂雄	津村 眞	鶴野 正基

症例は37歳の女性。超音波スクリーニングにて肝腫瘍を指摘される。肝S8に約8cm大の壁が不整な嚢胞性腫瘍と両葉に多発小結節を認め、悪性肝腫瘍とその肝内多発転移が強く疑われたが確定診断に至れず、肝腫瘍破裂の可能性も考慮して手術を施行。術中迅速標本で結節は良性病変と診断されたため、結節を一部残存させたまま肝右葉切除術を行った。病理組織で主腫瘍は肝カルチノイド、多発結節は結節性再生性過形成(NRH)と診断された。結節は術後消失し、組織学的に肝類洞の拡張、異常血管形成がみられたことから、肝内異常循環による発生が推察された。術後4年以上経た現在まで肝カルチノイド、NRHともに再発の兆候は認めない。本症例は、肝カルチノイドにNRHが併存した非常にまれな症例で、肝結節性病変の発生機序に関して大きな情報をもたらすと考えられた。

はじめに

結節性再生性過形成(NRH)は非硬変肝に多発結節病変を生じるまれな肝癌類似病変で¹⁾、門脈圧亢進症、自己免疫性疾患などとの関連性が推測されているが、その病態や原因などいまだ不明である^{2,3)}。今回、肝カルチノイドに併存し、肝腫瘍切除後に消失がみられたNRHの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：37歳、女性

主訴：肝腫瘍の精査

既往歴：特記すべきことなく、避妊薬服用の既往もない。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1997年11月、乳腺腫瘍に気づき来院。乳腺腫瘍は、線維腺腫と判明したが、スクリーニングとして行われた腹部超音波検査で肝腫瘍を指摘されたため精査目的にて入院となる。

来院時現症：身長161cm、体重56kg、全身状態

Fig. 1 Ultrasonography showed a cystic tumor with slightly high echoic content.

は良好で、眼瞼結膜に貧血、黄疸認めず、腹部は平坦、軟で肝腫大、脾腫などの異常も認めなかった。

来院時検査：血液生化学検査にて異常所見を認めず、肝炎ウイルスは陰性、腫瘍マーカーもCEA

Fig. 2 Enhanced CT showed a large mass of low density with irregular wall in the right lobe, and multiple enhanced small nodules (arrow) in the whole liver.

Fig. 3 Angiography demonstrated a large mass with enhanced wall, and multiple small nodules were found in the whole liver.

0.4 ng/ml, CA19-9 4 U/ml, AFP 4.4 mg/ml, PIVKA-II 16 AU/ml と正常範囲内であった。

腹部超音波検査：肝 S8 に壁が不整で、内部は微細エコーで充満される嚢胞状の腫瘍を認めたが、多発結節は描出されなかった (Fig. 1)。

腹部 CT 検査：肝 S8 に壁が不整に濃染される径約 8cm 大の嚢胞状の腫瘍と両葉にわたって数 mm 大に濃染される多発結節がみられた (Fig. 2)。

MRI 検査：肝 S8 の腫瘍は壁が不整で、内部は T1 強調画像でやや high intensity, T2 強調画像にて著明な high intensity を示し、多発結節は T1

強調画像にて肝実質とほぼ iso-intensity, T2 強調画像にてやや淡い high intensity を示した。

腹部血管 X 線造影検査：肝 S8 の腫瘍は壁が不規則に濃染し、両葉に数 mm 大の大小さまざまな濃染結節を多数認めた (Fig. 3) が、門脈相に異常は認めなかった。

以上の画像所見より、肝嚢胞腺癌などの悪性肝腫瘍とその肝内多発転移が強く疑われたが、多発結節の画像所見は主腫瘍とは異なり、腫瘍マーカーの上昇もみられないことなど、上記と確定診断できず、主腫瘍破裂の危険性も考慮して、1998 年 2 月 28 日に手術を施行した。術中、多発結節は肝表面に存在せず肉眼的に判別できなかったが、超音波で高エコー域として描出されたため同部を部分切除した。迅速標本で結節部は良性病変であると診断されたため、多発結節は転移巣でないと判断し、左葉に結節を残存させたまま肝右葉切除術を行った。

切除標本所見：主腫瘍は 9.8×7.6×7.4cm 大で、腫瘍を含む切除肝重量は 1,035g であった。腫瘍は線維性被膜で被包され、断面は灰白色の充実性腫瘍部と赤褐色の嚢胞状壊死部が混在し、内容は暗赤色の液体と隔壁を形成した多量のフィブリン塊であった。多発結節は 5mm 程度の大きさで、被膜を有さず境界明瞭でやや退色した色調であった (Fig. 4)。

組織学的所見：主腫瘍は被包化された嚢胞状構造を示し、辺縁部に腫瘍が残存していた。腫瘍は

Fig. 4 Macroscopic view of surgically resected specimen showed a solid tumor with cystic formation in the non-cirrhotic liver (Left). The small nodule was circumscribed from the surrounding hepatic parenchyma (Right)

腺管構造, リボン状配列および充実性索状配列を示す類円形で比較的豊富な胞体を有する均一な細胞からなり, 周囲肝臓への浸潤増殖はみられなかった (Fig. 5 上). 免疫染色にて腫瘍は Grimelius (+), chromogranin A (+), CEA (±), AFP (-), AE1/AE3 (+), CK7 (-), CK20 (-), EMA (+), gastrin (+, focal), somatostatin (-), pancreatic polypeptide (-), VIP (-), serotonin (-), GRP (-) であった. 電子顕微鏡では基底膜側に直径 100 ~ 150nm の分泌顆粒を認めた (Fig. 6). Neuroendocrine carcinoma の範疇にあると考えられ, 低悪性度であることより肝カルチノイドと診断した. 多発性小結節は, 非腫瘍性の肝細胞から成り, 線維性隔壁の形成はなく, 周辺肝組織に比べて肝細胞の軽度の増生, 索状配列の明瞭化がみられ NRH と診断した (Fig. 5 下).

術後経過は良好で, 術後 3 か月の CT で左葉に残存していた結節は消失していた. 現在, 術後 4 年以上経過しているがカルチノイド, NRH とともに再発徴候は認めず, 健在である. また, 消化管を含めた定期的な全身検査でも肝以外に原発巣が認められないため, まれではあるが肝臓原発のカルチノイドと考えている.

考 察

肝の NRH は, 1959 年に Steiner¹⁾ が提唱した, 肝

全体にびまん性の結節形成を示すまれな病態で, 既存の肝小葉の崩壊を伴わず, 肝小葉の一部に過形成肥大による小結節を多発性に生じ, 肝硬変症とは異なり, 結節の周囲に線維化を伴わないものとされている.

NRH の成因はいまだ明らかではないが, 大別すると, 1) 門脈圧亢進症を含む血流異常, 2) ビル, ステロイド, 抗癌剤などの薬剤影響, 3) 自己免疫疾患成因への関与があげられ²⁾, 主たるものは門脈圧亢進症などによる局所的な血行動態の変化に伴う肝実質細胞の過形成が推測されている³⁾. 本症例は, 肝炎ウイルスマーカー陰性の非硬変肝で, 常用薬, ステロイド, ビルなどの服薬既往はなく, 自己免疫疾患もみられなかった. 病理組織学的には過剰に流入した血流の反映と考えられる類洞の拡張および異常血管形成がみられ, 臨床的には左葉に残存していた結節が術後消失したことから, 発生機序として何らかの原因による肝内循環異常が推察された.

NRH との鑑別診断が必要な疾患として, 特発性門脈圧亢進症, 限局性結節性過形成, 高分化型肝癌などがあげられるが, まれな病態であるため画像所見の検討は少なく, 統一された特徴はみられていない^{4,5)}. このため, 診断は非常に困難で剖検, open wedge biopsy, 針生検による病理組織にて診

Fig. 5 Microscopic findings of the liver tumor showed uniform small cells arranged in trabecular and roset pattern. (Upper $\times$ HE stain, $\times 100$) The nodular portion < left upper half > was composed of non-tumorous hepatocytes, and circumscribed by normal parenchyma < right lower half > without fibrosis. Dilatated sinusoids and abnormal vessels were also seen. (Lower $\times$ HE stain, $\times 20$)

断されているのが現状である⁶⁾。一般的に、NRHを含め肝臓の多発結節病変は外科的治療の際に問題になることは少ない⁷⁾が、本症例のように肝腫瘍に併存した場合、多発結節性病変を転移巣と術前診断すると、外科治療の対象から除外される可能性があり注意が必要である。近年、肝癌類似の良性病変の報告が増えてきており、今後症例の蓄積によりその全貌が明らかにされるものと期待される。

Oberndorfer⁸⁾によって提唱されたカルチノイド腫瘍は比較的まれな腫瘍で、神経内分泌腫瘍に分類され、一般的に低悪性度と認識されている。カルチノイドは消化管を初めほぼすべての臓器に発生するとされているが肝原発のものは極めてま

Fig. 6 Electron microscopy showed electron dense granules some of which are membrane-bound, are noted in the cytoplasm (formalin fixed specimen , $\times 15,000$, the length of the bar is 700 nm)

れで、Edmondson⁹⁾の報告以来、われわれが検索しえた範囲では邦文報告 12 例^{10) 11)}、海外を含めた英文報告が 53 例¹²⁾みられるのみである。肝臓にカルチノイド腫瘍を認めた場合、肝臓原発か、転移性かの鑑別診断は、カルチノイドの主たる転移部位が肝臓であることと原発巣が発見できない症例もあることより病理組織学的検索を行っても非常に困難¹³⁾で、診断に際しては十分な注意が必要である。本症例は術前、術中さらには術後 4 年経た現在までの精査で、肝臓の他に原発と思われる部位がみられず、肝原発のカルチノイドと考えている。

肝カルチノイドの診断もいまだ困難で、生検と切除標本の組織検索に委ねられているのが現状である。報告例の画像所見を検討すると、腫瘍内出血を反映した囊胞性変化すなわち、超音波では境界明瞭な低エコー腫瘍で内部に囊胞状エコーを有する像、CT では低吸収性で不均一に造影され、内部に囊胞状変化が存在する像、MRI では T2 強調像で高信号、T1 強調像で低信号で内部に高信号部分を有する像、が比較的特徴的な所見としてあげられる¹⁴⁾が、すべての症例に当てはまる特異的な所見とはいえない^{10) 15)}。血管造影でも多様な像を呈するが比較的 hypervascular な腫瘍との報告が多い^{14) 16)}。

原発性肝カルチノイドの治療方針についての報告はみられないが、肝細胞癌よりは予後がよいと推測されており、積極的な外科的治療が推賞されている¹⁶⁾一方で、転移の激しい悪性のカルチノイドの報告¹⁰⁾も多くなっている。肝臓原発のカルチノイドは、他臓器に発生したカルチノイドとは生物学的な差異があり、悪性度が高いという報告¹⁷⁾もみられるが「カルチノイド」という名称がこれまで習慣的に神経内分泌腫瘍の総称名として使用されてきたことと、神経内分泌腫瘍の用語の用い方と分類の統一化がまだ十分になされていない実情¹⁸⁾から、低悪性度のカルチノイドと予後の不良な神経内分泌癌が混じて論じられている可能性も考えられ、今後の検討課題である。いずれにしても、早期発見による肝切除が最も期待できる治療と考えられる。

肝カルチノイドに併存したNRH症例を経験した。本症例は肝細胞の過形成結節発生に関して大きな情報をもたらす興味ある症例であり、若干の文献的考察を加えて報告した。

稿を終えるにあたり、病理学的診断に関してご指導頂いた久留米大学医学部病理学教室、神代正道教授ならびに当院病理部、溝渕光一先生に深謝いたします。

文 献

- Steiner PE : Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Pathol* 35 : 943-953, 1959
- 鹿毛政義, 中島 収 : 結節性再生性過形成およびその他の結節性病変. *病理と臨* 13 : 1390-1398, 1995
- Wanless IR : Micronodular transformation (Nodular regeneration hyperplasia) of the liver. a report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 11 : 787-797, 1990
- 中野一永, 森岡研介, 太田秀二郎ほか : 結節性再生性過形成 (NRH) を合併した特発性門脈圧亢進症 (IPH) の1例. *消画像* 1 : 716-720, 1999
- 山田有則, 高橋康二, 油野民雄ほか : 結節性再生性過形成 (NRH). *画像診断* 21 : 65-67, 2001
- 伊藤泰昭, 羽田哲也, 今井康允ほか : Cruveilhier-Baumgarten 型の側副血行路を有し、肝性脳症を繰り返した Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver の1例. *肝臓* 30 : 98-103, 1989
- 山本雅一, 高崎 健 : 肝良性腫瘍と肝細胞の過形成結節. *臨外* 56 : 877-882, 2001
- Oberndorfer S : Karzinoide tumoren des Dünndarms. *Frankfurt Z Pathol* 1 : 426-429, 1907
- Edmondson HA : Tumor of the liver and intra-hepatic bile ducts. *Atlas of tumor pathology, section 7, fascicle 25. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1958, p105-109*
- 宮崎泰可, 朝長道生, 内藤慎二ほか : 胆嚢癌を合併した肝原発性カルチノイド腫瘍の1剖検例. *日消病会誌* 98 : 1289-1293, 2001
- 市川 剛, 田中肖吾, 久保正二ほか : 肝原発カルチノイドの1切除例. *日消外会誌* 35 : 507-511, 2002
- Iwao M, Nakamura M, Enjoji M et al : Primary hepatic carcinoid tumor : case report and review of 53 cases. *Med Sci Monit* 7 : 746-750, 2001
- Sano K, Kosuge T, Yamamoto J et al : Primary hepatic carcinoid tumors confirmed with long-term follow-up after resection. *Hepatogastroenterology* 46 : 2547-2550, 1999
- Takayasu K, Muramatsu Y, Sakamoto M et al : Findings in primary hepatic carcinoid tumor : US, CT, MRI, and angiography. *J Comput Assist Tomogr* 16 : 99-102, 1992
- 佐藤 弘, 坂元亨宇, 中西幸浩ほか : 転移再発を示しながらも、手術治療にて13年生存し得た肝原発カルチノイドの1例. *Liver Cancer* 4 : 152-156, 1998
- 檜垣時夫, 高山忠利, 大石 均ほか : 原発性肝カルチノイドの1切除例. *日大医誌* 50 : 945-948, 1991
- Pilichowska M, Kimura N, Ouchi A et al : Primary hepatic carcinoid and neuroendocrine carcinoma : clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. *Pathol Int* 49 : 318-324, 1999
- 佐野壽昭, 長村義之 : dispersed neuroendocrine system の腫瘍の統一的分類. *病理と臨* 17 : 1238-1242, 1999

A Case of Nodular Regenerative Hyperplasia in a Patient with Hepatic Carcinoid

Atsushi Muraoka, Nobuyuki Watanabe, Yoshihiro Ikeda, Gotaro Katsuno,
Yasutaka Kokudo, Akihiko Tatemoto, Shigeo Kagawa,
Makoto Tsumura and Masaki Tsuruno
Department of Surgery, Kagawa Rosai Hospital

We report nodular regenerative hyperplasia(NRH)in a patient with solitary hepatic carcinoid. A 37-year-old woman admitted for a large hepatic tumor detected by ultrasonography screening, was otherwise well and blood analyses, including tumor and viral markers, were normal. Computed tomography, magnet resonance imaging and angiography showed a large cystic hepatic tumor with multiple small nodules suggesting malignancy with multiple intrahepatic metastases. Surgery was conducted to prevent tumor perforation and to resolve discrepancies in preoperative diagnosis. Intraoperative wedge biopsy showed the small nodules to be benign. We conducted a right liver lobectomy, although some nodules remained in the remnant left lobe. Histologically, the main tumor was diagnosed as carcinoid, and the multiple small nodules as NRH. Histological findings of sinusoidal dilation and abnormal vessel formation, and the fact that remnant nodules in the left lobe disappeared postoperatively, suggest that nodule formation depended on intrahepatic hemodynamics. Careful preoperative examination, surgical exploration, and postoperative examination over 4 years found no other primary carcinoid site, confirming the dignosis of primary hepatic carcinoid tumor.

Key words : hepatic carcinoid, nodular regenerative hyperplasia

【 Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 100 105, 2003 】

Reprint requests : Atsushi Muraoka Department of Surgery, Kagawa Rosai Hospital
3 3 1 Jyoto-cho, Marugame, 763 0013 JAPAN