症 例

脾摘後の門脈血栓を契機に出現した肝限局性結節性過形成の1例

滋賀医科大学外科学講座

前 川 毅 飯 田 洋 也 前 平 博 充
北 村 直 美 森 治 樹 谷 眞 至

症例は34歳、男性。骨髓異形成症候群に対し骨髓移植後、特発性血小板減少性紫斑病に対する脾臓摘出後に、門脈右枝・脾静脈に門脈血栓症を発症した。経過観察中、腹部CTで肝外側区域S2に10mmの腫瘤を認め、EOB-MRIで動脈相、門脈相で高信号、肝細胞相で内部低信号、辺縁高信号を呈した。約4カ月後に15mmと急速な増大を認め、悪性疾患が否定できず、腹腔鏡下肝S2部分切除を施行した。病理組織学的検査では中心部に癍痕様組織と軽度の核の大小不同を認める肝細胞様細胞が腫瘤を構成し、免疫染色でCK7陽性細胆管とh-caldesmon陽性異常筋性血管の増生を認め、限局性結節性過形成と診断した。本症例は中分化型肝細胞癌と同等の腫瘍体積倍加時間を有する稀な限局性結節性過形成であり、脾臓摘出直後に出現、増大しており、門脈血栓に伴う肝内血流の変化が限局性結節性過形成の発症と増大に関与している可能性が示唆された。

索引用語：限局性結節性過形成、増大、脾摘

緒 言

肝限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia : FNH) は、比較的稀な良性腫瘍であり、確定診断がつけば、経過観察可能な疾患である。今回、脾臓摘出術後の門脈血栓が契機と考えられる、急速に増大したFNHの1切除例を経験したので報告する。

症 例

患者：34歳、男性。

主訴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：2013年10月に骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) に対してアザシチジン6コース施行後に骨髓移植を施行した。MDSに対する輸血歴はあるが、肝炎の既往はなし。

現病歴：2014年5月に特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) に対してプレドニゾロン、ステロイドパルス、エルトロンボバグオラミン、ロミブロスチム、 γ グロブリン大量療法を施行するも難治性であり、2015年3月に脾臓摘

出術を施行した。術後に門脈右枝および脾静脈を中心とした門脈血栓症を合併し、ワーファリンによる抗凝固療法を1年間施行し血栓は消失した。2015年12月に門脈血栓症の経過観察目的の造影CT検査で肝外側区域S2に10mmの腫瘍性病変を指摘され、約4カ月後のCT検査で15mmと増大を認めたため、入院となった。

入院時現症：眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし、腹部平坦・軟、圧痛なし、肝臓を触知しなかった。

血液検査所見：血液生化学検査では、ALP 416U/L、 γ -GTP 54U/Lと胆道系酵素の上昇以外、異常は認めなかった。HCV抗体・HBs抗原は陰性で、AFP 2.3ng/mL、PIVKA-II 36mAU/mL、CEA 2.2ng/mL、CA19-9 12U/mLと、腫瘍マーカーは正常範囲内であった (Table 1)。

腹部造影CT検査：2015年3月の脾臓摘出術後の腹部造影CT検査で、門脈右枝および脾静脈に門脈血栓症を認めた (Fig. 1a, b)。2015年12月下旬の腹部造影CT検査では動脈相で濃染を認め、平衡相で肝実質と同等になる10mmの腫瘤を認めた (Fig. 2a)。2016年4月下旬の腹部造影CT検査では、同腫瘤は15mmと増大していた。また、動脈相で濃染を認め、門脈相

2018年7月4日受付 2018年11月12日採用

〈所属施設住所〉

〒520-2192 大津市瀬田月輪町

Table 1 Preoperative laboratory data

Red blood count	430 × 10 ⁴ /μl	Total protein	7.1 g/dL
Hemoglobin	14.9 g/dl	Albumin	4.5 g/dL
Hematocrit	43.8 %	AST	36 U/L
White blood count	3.5 × 10 ³ /μl	ALT	34 U/L
Platelet count	20.6 × 10 ⁴ /μl	LDH	176 U/L
		ALP	416 U/L
Prothrombin time	11.9 sec	γ-GTP	54 U/L
APPT	26.2 sec	Total bilirubin	0.85 mg/dL
D-dimer	0.3 mg/dL	Na	142 mmol/L
PT-INR	1.00	K	4.1 mmol/L
		Cl	106 mmol/L
CEA	2.2 ng/mL	Urea nitrogen	15.5 mg/dL
CA19-9	12 U/mL	Creatinine	1.04 mg/dL
AFP	2.3 ng/mL	CRP	0.09 mg/dL
PIVKA-2	31 mAU/mL	HBs-Antigen	(-)
AFP(L-3)	<0.5 ng/mL	HBc-Antibody	(-)
		HCV-Antibody	(-)

Abbreviations : APTT, activated partial thromboplastin time ; PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio ; CEA, carcinoembryonic antigen ; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9 ; AFP, α -fetoprotein ; PIVKA-2, protein induced by vitamin K absence or antagonists-II ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; LDH, lactate dehydrogenase ; ALP, alkaline phosphatase ; γ -GTP, γ -glutamyltransferase ; CRP, C-reactive protein.

Fig. 1 Portal phase of dynamic contrast-enhanced computed tomography

a, Thrombosis is observed in the right portal vein after the splenectomy (arrow).

b, Thrombosis is observed in the splenic vein after the splenectomy (arrow).

で中心部の持続濃染と辺縁のwashoutを認めた (Fig. 2b).

腹部造影MRI検査：T1強調画像では肝実質に比べて低信号 (Fig. 3a), T2強調画像と拡散強調画像で高信号を呈した。動脈相および門脈相にて高信号を呈し (Fig. 3b, c), 肝細胞相にて中心部は低信号, その周囲が強い高信号を呈した (Fig. 3d).

スズコロイドシンチグラフィー検査 (99mTc-Sn) :

肝臓において腫瘍性病変を疑う集積欠損像や副脾を疑うような明らかな異常集積は認めず, その他臓器にも異常集積は認めなかった。

以上から, 多血性良性結節のFNHが疑われたが, 急速な増大傾向を認めたことから肝細胞癌が否定できず, 腹腔鏡下肝S2部分切除を施行した。

手術所見：前回手術の癒着は強固であったが, 腹腔鏡下に癒着を剥離した。肝外側区域の授動を行った。

Fig. 2 Arterial phase of dynamic contrast-enhanced computed tomography
 a, Enhanced tumor, 10 mm in diameter, is observed in segment 2 (arrow head).
 b, The tumor has grown to 15 mm in diameter 4 months later (arrow head).

Fig. 3 Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI)

- a, Tumor is observed as a homogeneous low-intensity area on T1-weighted imaging (arrow).
 b, Tumor is observed as an inhomogeneous high-intensity area on T2-weighted imaging (arrow).
 c, Tumor is observed as an inhomogeneous enhanced area in the arterial phase (arrow).
 d, Tumor is observed as a low-intensity area with a ring-shaped high-intensity area in the hepatobiliary phase (arrow).

a	b
c	d

Fig. 4 Macroscopic findings : The resected tumor, 15 × 15 mm in diameter, is observed as simple nodular type with a central scar without a capsule in segment 2 (arrow head).

術中超音波検査にて、肝S2に中心部が高エコーで周囲が低エコーである腫瘍を確認し、肝S2部分切除を施行した。

切除標本肉眼所見：肝S2に周囲被膜を認めない、やや黄色調の径15×15mmの中心瘢痕を伴う単純結節型の腫瘍を認めた (Fig. 4)。

病理組織学的所見：H.E.染色では中心部に線維化した瘢痕様組織を認め (Fig. 5a)、病変を構成する肝実質細胞は、周囲肝組織に比べてやや細胞密度が上昇している程度で、軽度の核大小不同のみで明らかな核異型は指摘できなかった (Fig. 5b)。免疫染色ではCK7陽性の細胆管とh-caldesmon陽性の異常筋性血管が腫瘍辺縁凹凸に一致するように放射状に増生していた (Fig. 5c, d)。以上より、FNHと診断した。

術後経過：術後経過は良好で術後4日目に退院となった。

考 察

FNHは、若年者の正常肝を背景とする良性の過形成結節である。血管腫に次いで多い良性腫瘍で、頻度は0.6～3.0%とされている¹⁾。急速な増大や多量出血することは稀な疾患であり、悪性化しないため、確定診断できれば経過観察が可能な疾患である²⁾。

FNHは多血性腫瘍であり、典型的には造影CTにて早期濃染し、門脈相と平衡相では肝実質と等吸収を呈する³⁾。また、EOB造影MRIでは動脈相で濃染し、肝細胞相でring-like enhancementを呈する⁴⁾。特徴

的な画像所見としては、中心性瘢痕や車軸様血管が挙げられるが、いずれも特異性に欠け、3 cm未満の病変では画像検査で指摘できない場合も多い⁵⁾。そのため、しばしば肝細胞癌と鑑別が困難となる^{6)~8)}。本症例もMRIでは比較的特徴的な所見を認めたものの、大きさが15mmと小さく画像上中心性瘢痕や車軸様血管といった典型的な所見を認めず、急速な増大傾向を認めたため、腹腔鏡下に切除を行った。近年では、針生検におけるFNHの正診率は86.7%と非常に高いという報告があり⁹⁾、生検による診断および経過観察も十分に検討の余地があった。一方で、incidentalな腫瘍であっても増大傾向を認める場合は手術を施行すべきという報告もあり¹⁰⁾、本症例では、肝細胞癌であった場合implantationの可能性があること、病変が外側区域であり比較的容易に腹腔鏡下の切除が可能であることを考慮し、切除を選択した。

医学中央雑誌で1986年から2015年までの「限局性結節性過形成」もしくは「FNH」「増大」をキーワードに検索すると、単発もしくは多発FNHが増大傾向を認めた症例は12例報告されており、そのうち詳細なデータを得ることのできた7例と本症例で腫瘍体積倍加時間 (tumor volume doubling time : TVDT) を検討した。その結果、TVDTは64-463日で、平均値が243 ± 183日、中央値103日であった (Table 2)^{8)11)~16)}。また、内訳をみると70日前後の症例が4例、450日前後の症例が3例となっており、FNHの中でも増大速度に偏りがあることが推察された。さらに、TVDTが70日前後の症例では4例中3例で病理所見にて中心瘢痕を認めた (残りの1例は中心瘢痕の有無は不明であった) のに対し、TVDTが450日前後の症例では3例とも病理所見で中心瘢痕を認めなかった。このことから、病理学的な中心瘢痕の有無がFNHのTVDTに関係していることが示唆された。また、枅尾らの報告によると中分化型肝細胞腺癌12例の検討でのTVDTの中央値は約70日であり¹⁷⁾、本症例のTVDTである71日と同じであった。このことから、本症例において腫瘍の増大の速度からFNHと肝細胞癌を鑑別することは困難であったと考えられる。

FNHの発生原因については、かつては局所における血流増加が関係していると考えられていたが、2010年のWHO分類では、静脈閉塞に起因する二次性のうっ血性障害により肝実質細胞の破綻と線維化、動静脈シャントの形成および門脈域の消失が起り、FNHが発生するとされている¹⁸⁾。また、非常に強い動脈血

Fig. 5 Histological findings

- a, Hematoxylin and eosin staining shows the fibrotic scar in the center of the tumor (×40).
 b, The cell density is mildly increased without nuclear atypia (×200).
 c, Immunostaining with CK7 shows a bile ductule in the tumor. (CK7 immunostain ×20).
 d, Immunostaining with h-caldesmon shows abnormal muscular vessels in the tumor. (H-caldesmon immunostain ×40).

a	b
c	d

Table 2 Tumor volume doubling time (TVDT) of FNH

Year	Author	Age (y)	Sex	Methods	Pre size (mm)	Post size (mm)	Follow-up period (months)	TVDT (days)	Pathological central scar
1994.3	T. Saitou ¹¹⁾	69	M	AUS	7	23	12	70	yes
1994.3	Y. Ito ¹²⁾	21	M	AUS	10	15	4	80	n.d.
1994.3	S. Tamai ¹³⁾	57	M	AUS	28	55	43	441	no
1997.7	M. Sudo ¹⁴⁾	58	F	AUS	16	30	40	441	no
2000.9	K. Kurachi ¹⁵⁾	21	M	CECT	10	30	10	63	yes
2005.1	Y. Yuasa ¹⁶⁾	23	F	AUS→CECT	25	35	6	124	yes
2015.11	K. Kazuhiko ⁸⁾	62	F	CECT	30	36	12	456	no
2016.9	Present case	35	M	CECT	10	15	4	68	yes

Abbreviations : AUS, abdominal ultrasonography ; CECT, contrast-enhanced computed tomography ; n.d., no data.

流を有する腫瘍が肝内にできるとその周囲に多発FNHが生じる¹⁹⁾という報告や、右心不全に伴う強い静脈うっ滞によりFNHが生じる²⁰⁾、門脈血流の不均等分布によりFNH様病変が生じる²¹⁾といった報告が散見されており、何らかの肝血流不均衡によりFNH

が発生すると考えられる。本症例ではFNHが増大した原因として、脾臓摘出と門脈血栓症による肝内血流動態の変化が関係していると考えられた。今回検討した8例で、増大に関与したと考えられる病態を認めるものは本症例のみであり、貴重な症例であると考えられた。

結 語

FNHに特徴的な画像所見を認めず、肝細胞癌と類似したTVDTで増大を呈するFNHの1切除例を経験した。本症例でFNHが発生、増大した原因として脾摘に伴う門脈血栓症による肝内血流の変化が考えられた。門脈血栓症などの肝内血流の変化を契機に腫瘍の発現、急速な増大を認めた場合、FNHの可能性を考えるべきである。

本論文の要旨は第72回日本消化器外科学会総会(2017年7月、金沢)において発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、病理学的診断にご指導を賜りました、慶應義塾大学医学部病理学教室准教授の尾島英知先生に深謝致します。

利益相反：なし

文 献

- 1) Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, et al : Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia : MR imaging analysis. *Radiology* 2003 ; 229 : 75-79
- 2) 奈賀卓司, 角 賢一, 村田陽子他 : 右肝静脈根部に発生した中心性瘢痕を欠く肝限局性結節性過形成の1例. *日臨外会誌* 2005 ; 66 : 1135-1138
- 3) 松井 修, 宮山士朗 : 肝限局性結節性過形成の画像・血行動態—鑑別診断を中心に—. *肝臓* 2003 ; 44 : 187-193
- 4) Fujiwara H, Sekine S, Onaya H, et al : Ring-like enhancement of focal nodular hyperplasia with hepatobiliary-phase Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging : radiological-pathological correlation. *Jpn J Radiol* 2011 ; 29 : 739-743
- 5) Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, et al : Focal nodular hyperplasia : CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology* 2001 ; 219 : 61-68
- 6) 柴崎 晋, 横尾英樹, 神山俊哉他 : 術前診断に苦慮した限局性結節性過形成の1切除例. *日消外会誌* 2008 ; 41 : 1692-1697
- 7) 磯野敏夫, 宮崎 勝, 宇田川郁夫他 : 肝細胞癌との鑑別が困難であった肝focal nodular hyperplasiaの1例. *千葉医誌* 1991 ; 67 : 23-27
- 8) 橋本和彦, 巽 信之, 清水潤三他 : 増大傾向を示し肝細胞癌との鑑別診断に苦慮したFNHの1切除例. *癌と化療* 2015 ; 42 : 1869-1871
- 9) Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, et al : Immunohistochemical markers on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes. *Am J Surg Pathol* 2012 ; 36 : 1691-1699
- 10) Aristotelis P, Resit D, Volker M, et al : Management of the focal nodular hyperplasia of the liver : evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg* 2012 ; 204 : 686-696
- 11) 斎藤明子, 高崎 健, 杉本千賀子他 : 経過観察にて明らかな増大を認めた限局性結節性過形成の1切除例. *Ther Res* 1994 ; 15 : 1102-1106
- 12) 伊藤嘉信, 大久保啓二, 井内英人他 : 経過観察中に増大がみられた肝限局性結節性過形成の1例. *Ther Res* 1994 ; 15 : 1093-1096
- 13) 玉井拙夫, 多羅尾和郎, 伊藤義彦他 : 3年半の経過にて増大傾向を呈したFNHの1例. *Ther Res* 1994 ; 15 : 1089-1092
- 14) 須藤みか, 坂本 仁, 手塚貴志他 : 自然経過にて縮小した肝限局性結節性過形成の1例. *肝臓* 1997 ; 38 : 447-451
- 15) 倉地清隆, 鈴木昌八, 今野弘之他 : 急速に増大した多発性肝限局性結節性過形成の1例. *日臨外会誌* 2000 ; 61 : 2428-2433
- 16) 湯浅康弘, 石川正志, 清家純一他 : 術前診断に苦慮した肝FNHの1切除例. *医と薬学* 2005 ; 53 : 87-89
- 17) 朽尾人司, 富田周介, 工藤正俊他 : 肝細胞癌の腫瘍発育速度—US angiographyによる動脈性vascularityとの関連性について—. *肝臓* 1992 ; 33 : 758-765
- 18) Bioulac-Sage P, Balabaud C, Wanless I : Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. Bosman F, Carneiro H, Hruban H, et al, WHO Classification of tumours of the Digestive System, 4th ed., IARC Press, Lyon, 2010, p198-204
- 19) Iwao Y, Ojima H, Onaya H, et al : Early venous return in hepatic angiomyolipoma due to an intratumoral structure resembling an arteriovenous fistula. *Hepatol Res* 2014 ; 44 : 700-706
- 20) Bernard P, Susan S, Timothy W, et al : Nodular

transformation of the liver associated with portal and pulmonary arterial hypertension. Gastroenterology 1993 ; 104 : 616 - 621

る限局性結節性過形成 (FNH) 様病変を合併した特発性門脈圧亢進症の 1 例. 日消誌 1999 ; 96 : 431 - 436

21) 枝 幸基, 矢島義昭, 渋谷大助他: 肝内に多発す

A CASE OF LIVER FOCAL NODULAR HYPERPLASIA CAUSED BY PORTAL THROMBOSIS AFTER SPLENECTOMY

Takeru MAEKAWA, Hiroya IIDA, Hiromitsu MAEHIRA, Naomi KITAMURA,
Haruki MORI and Masaji TANI

Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

The patient was a 34-year-old man, after bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome, who had underwent splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. He then developed right portal vein and splenic vein thrombosis. During follow-up, abdominal computed tomography (CT) showed a hepatic tumor in segment 2 of the liver that had grown from 10 mm to 15 mm in 4 months. The tumor showed a high-intensity area in the arterial and portal phases, and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI showed a low-intensity area with a ring-shaped high-intensity area in the hepatobiliary phase. Focal nodular hyperplasia (FNH) was suspected, but the possibility of hepatocellular carcinoma (HCC) could not be ruled out. Therefore, laparoscopic partial hepatectomy (S2) was performed.

Histological assessment showed the central scar and hepatocytes with slight nuclear atypia that constituted the tumor masses. Immunohistological assessment showed a bile ductule that was positive for CK7 and abnormal muscular vessels that were positive for h-caldesmon. Based on these findings, FNH was diagnosed. Although rapid growth of FNH is rare, the doubling time in the present case was equivalent to that of moderately differentiated HCC. The change in hepatic blood flow that originated from post-splenectomy portal vein thrombosis might have been related to the onset and rapid growth of the FNH.

Key words : focal nodular hyperplasia (FNH), rapid growth, splenectomy