<症例報告>

6 年間経過観察した大酒家の多発性肝過形成結節の 1 例

真崎 由子¹⁾ 佐藤 丈顕¹⁾ 岡田 誠¹⁾ 渡辺 次郎²⁾
栞野 晴夫³⁾ 塩崎 宏³⁾ 實藤 隼人⁴⁾ 増本 陽秀^{1)*}

要旨：症例は 38 歳，女性，焼酎 3～5 合/日 15 年間の飲酒歴を有する大酒家である。1996 年アルコール性肝硬変と診断され，食道静脈瘤破裂のため当科に入院した。1999 年，肝両葉に径 10-20mm の多発性低エコー腫瘤を認め，S8 腫瘤の生検で大酒家肝過形成結節と診断した。2002 年，この腫瘤が造影 CT 早期相で造影効果を呈し，再生検したが同様に過形成結節の組織像であった。また 2000 年に S4 に出現した径 5mm の腫瘤が次第に増大して径 20mm となり，2004 年 7 月生検したところ過形成結節の所見であった。この腫瘤はその後 CT 造影効果の変化を呈し，2005 年 7 月径 30mm となったが再生検の結果同様の組織所見であった。今回，大酒家の肝過形成結節を 6 年間追跡し，腫瘤径の増大および縮小と画像所見の変化を呈する興味ある経過を観察した。

索引用語： 大酒家 肝過形成結節

はじめに

近年大酒家の肝過形成結節の報告が散見される。この過形成結節は一般に動脈血優位の血流を有し肝細胞癌との鑑別が問題となることが多いが，成因や画像上の特徴などにつき不明な点が多い。今回我々は，6 年間の長期にわたり大酒家肝過形成結節の画像所見および病理組織像の変化を観察し，興味ある知見を得たので報告する。

症 例

患者：38 歳，女性。

主訴：意識障害。

生活歴：飲酒歴；焼酎 3～5 合/日×15 年。喫煙歴；1-2 本/日×17 年。

既往歴：14 歳時より甲状腺機能亢進症にて 4 年間薬物治療を受けた。輸血歴なし。

現病歴：1996 年アルコール性肝硬変症と診断された。同年，食道静脈瘤破裂のため当科に入院し，内視鏡的結紮術を受け軽快退院した。1999 年 9 月，大量飲酒後

に黄疸が出現し当科入院。腹部超音波検査（以下 US）で肝両葉に径 10-20mm の低エコー腫瘤を多数認めたが，腫瘤は CT および血管造影で描出されず，S8 腫瘤の生検で大酒家過形成結節と診断された。2000 年 7 月，S4 に新たに径 5mm の腫瘤がみられ，2001 年 3 月径 12 mm に増大した。2002 年 8 月，腹部 CT で S8 の腫瘤が早期相で造影されるように変化したため生検を施行したが，同様に過形成結節の所見であった。2003 年 10 月，大量飲酒による黄疸，意識混濁のため当科に入院したが，12 月に軽快退院した後は断酒目的で精神科病院に通院し，断酒会に積極的に参加した。2004 年 6 月，S4 の腫瘤は径 20mm になり CT でも観察され，他に多数の腫瘤の出現を認めた。S4 の腫瘤を生検したところ大酒家過形成結節の所見であった。2005 年 2 月に降外来を受診せず，同年 6 月大量飲酒による黄疸，意識混濁のため入院した。

入院時現症：身長 158cm，体重 62kg，体温 35.8℃，脈拍 78/分・整，血圧 126/86mmHg，眼球結膜および皮膚に黄疸を認めた。心音・呼吸音異常なし。肝脾触知せず。下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液生化学検査で総ビリルビン 13.7mg/dl，アルブミン 2.8g/dl，AST 182 IU/l，ALT 53IU/l，γ-GTP 530IU/l，ALP 469IU/l，K 2.4mEq/l，NH₃ 338μg/dl であった。肝炎ウイルスマーカーは HBs 抗原，HCV 抗体ともに陰性であった。腫瘍

1) 国立病院機構小倉病院肝臓病センター・臨床研究部

2) 国立病院機構小倉病院研究検査科

3) 国立病院機構小倉病院放射線科

4) 北九州総合病院臨床検査部兼研究部

*Corresponding author: masumoto@kokura2.hosp.go.jp

<受付日2006年7月7日><採択日2006年10月6日>

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral Blood		Coagulation	
WBC	13,900 / μ l	PT	58 %
RBC	481×10^4 / μ l	APTT	84 %
Hb	17.9 g/dl	Tumor Marker	
Plt	16.0×10^4 / μ l		
Blood Chemistry		AFP	9.0 ng/ml
TP	8.9 g/dl	PIVKAlI	164 mAU/ml
Alb	2.8 g/dl	Virus Marker	
T-Bil	13.7 mg/dl		
AST	182 IU/l		
ALT	53 IU/l	HBs Ag	(-)
γ -GTP	530 IU/l	HBc Ab	(-)
ALP	469 IU/l	HCV Ab	(-)
LDH	571 IU/l	Immunology	
Ch-E	127 IU/l		
Na	144 mEq/l		
K	2.4 mEq/l		
Cl	97 mEq/l		
Glu	140 mg/dl	ANA	(-)
NH ₃	338 μ g/dl	AMA	(-)
		IgG	3690 mg/dl
		IgM	292 mg/dl
		IgA	773 mg/dl

Normal range : ALP 115-359 IU/l

Fig. 1 Clinical course

マーカーは AFP 9.0ng/ml, PIVKAlI 164mAU/ml であった.

臨床経過 (Fig. 1) : 大量飲酒による黄疸の増強と飲

酒量の減少による軽快を短期間で繰り返し, 1999 年以降の 6 年間で計 5 回当科に入退院した. 2003 年 10 月入院後, 断酒会に参加して約 1 年間禁酒しこの間は悪化

		abstinence from alcohol ████████████████████									
year	month	1999 Sep Dec		2000 Jul	2001 Mar	2002 Aug	2003 Jun Nov		2004 Jun Oct		2005 Jul
[A]	CT	ND					ND	ND	ND	ND	ND
S8	MRI	ND	ND	ND	ND	ND			ND		ND
	ϕ	16mm			15mm	11mm			10mm		
[B]	CT	ND				ND	ND	ND			
S4	MRI	ND	ND								
	ϕ			5mm	12mm	16mm			20mm 20mm		30mm
[C]	CT	ND				ND	ND	ND			
S3	MRI	ND	ND	ND	ND	ND			ND		ND
	ϕ								15mm 18mm		22mm

biopsy
 (MRI)
 T1: high intensity, T2: low intensity
 T1: high intensity, T2: iso density
 (CT)
 early phase: high density, delayed phase: high density
 early phase: high density, delayed phase: iso density
 early phase: mixed density, delayed phase: mixed density

Fig. 2 Change of alcoholic hyperplastic nodules which were histologically proven with targeted biopsies. Diameters were measured using ultrasound examination. ND; not detected, ϕ ; diameter

Fig. 3 Serial change of magnetic resonance image of the nodule in S4 (arrowheads), showing gradual increase in size and alteration of T2 weighted images.

Fig. 4 Serial change of computed tomography of the nodule in S4 (arrowheads), showing increase in size and alteration of enhanced configurations.

がみられなかったが、2004 年 10 月以降再び大量飲酒による黄疸の増強を呈するようになった。

過形成結節の変化(**Fig. 2**): 1999 年初診時以降, US で肝内に多数の低エコー腫瘤がみられたが, これらのうち生検により大酒家の肝過形成結節と診断されたものにつきその経過を述べる.

Fig. 5 Abdominal ultrasonography in June 2005 showed multiple hypoechoic nodules in the liver (arrowheads).

Fig. 6 Hepatic arteriography in August 2005 showed no neovascularization and no tumor stain.

(1) S8 の結節 [A] : 1999 年 9 月, 径 16mm であり生検により大酒家の過形成結節と診断された。2002 年 8 月, 径 11mm に縮小したが, 造影 CT 早期相で造影効果を認めたため再度生検し, 過形成結節の所見であった。2004 年 6 月, 径 10mm であったがその後描出不能となった。この結節は MRI では描出されなかった。

(2) S4 の結節 [B] : 2000 年 7 月, MRI で径 5mm の腫瘤として描出され, T1 高信号, T2 低信号で, ガドリニウム造影による造影効果はみられなかった (Fig. 3)。2001 年 3 月, 径 12mm となりガドリニウムによる造影効果がみられた。以後, 徐々に増大して 2004 年 6 月径 20mm となり, MRI で T1 高信号, T2 等信号に変化した。造影 CT ではこの時初めて描出され, 早期相, 後期相とも高吸収であったが, 同年 10 月には早期相高吸収, 後期相等吸収となった (Fig. 4)。さらに 2005 年 7 月, 径 30mm に増大し, 早期相, 後期相ともに高

吸収域と低吸収域が混在する像に変化した。2004 年 7 月と 2005 年 8 月に生検し, いずれも大酒家の過形成結節の所見であった。

(3) S3 の結節 [C] : 2004 年 6 月, 径 15mm の腫瘤として描出され, 造影 CT で早期相, 後期相とも高吸収であったが, 同年 10 月, 早期相高吸収, 後期相等吸収となった。さらに 2005 年 7 月には径 22mm に増大し, 早期相, 後期相ともに高吸収域と低吸収域が混在する像に変化した。2005 年 8 月, 生検にて大酒家の過形成結節の所見であった。この結節は MRI では描出されなかった。

これらの結節 [A] [B] [C] は US でいずれも低エコー腫瘤として描出され, 内部エコー像に大きな変化はみられなかった (Fig. 5)。また 1999 年 11 月, 2004 年 7 月, 2005 年 8 月 (Fig. 6) の計 3 回血管造影を施行したが, 腫瘍濃染像はみられなかった。

生検所見 : 1999 年 10 月の初回生検では, 背景に好中球浸潤やマロリー小体の出現が目立ちアルコール性肝炎の像を呈していた (Fig. 7a)。S8 の結節 [A] は, 周囲肝に比べて細胞密度がやや上昇し, 腺房様の構造異型, 異常な筋性血管などの軽度の異型がみられた (Fig. 7b, c)。特殊染色にて結節内の一部の類洞の毛細血管化および酸化鉄の沈着がみられたが, 鉄沈着は背景肝にも認められ結節に優位な所見とは言えなかった。以上の所見から大酒家の過形成結節と診断された。2002 年 9 月の再検では, 背景肝の炎症所見は軽減していたが線維化は進行し, アルコール性肝硬変の像を呈していた (Fig. 7d)。S8 の結節 [A] は前回と比較して細胞密度が上昇していたが, 悪性所見を認めず過形成結節と診断された (Fig. 7e)。S4 の結節 [B] は, 2005 年 8 月の生検で前年に比し若干細胞密度の上昇がみられた

Fig. 7 Microscopic findings of biopsy specimens (Low magnification: $\times 40$, High magnification: $\times 200$, HE stain). Oct 1999: (a) Liver parenchyma; Moderate fibrosis in portal areas. (b) S8 nodule; Proliferation of artery is seen (arrowheads). (c) S8 nodule; Cell density is mildly increased with acinar structural atypia and mild neutrophilic infiltration in the sinusoids. A Mallory body is noted (arrow in inset). Sep 2002: (d) Liver parenchyma; Micro-nodular cirrhosis. (e) S8 nodule; Cell density is moderately increased with dilatation of sinusoids. No cancerous lesion is found. Aug 2005: (f) S4 nodule; Moderate increase of cell density but not enough cytological and structural atypia to diagnose the lesion as HCC.

が、細胞異型、構造異型の点から癌は否定的であり、特殊染色においても非結節部と同等かやや多い量の鉄沈着やKupffer細胞が結節内に観察され、大酒家の過形成結節と診断した (Fig. 7f)。

考 察

画像診断の進歩に伴いさまざまな肝の小結節性病変が検出されるようになり、肝細胞癌との鑑別が困難な過形成結節や肝癌類似病変の存在が問題となっている。大酒家の肝過形成結節はその一つであり、背景に肝硬変を有することが多いため肝硬変症に見られる再生結節との鑑別も問題である。大酒家の肝過形成結節は組織学的に動脈様異常筋性血管がみられることが特徴であり、細胞密度の上昇、肝細胞胞体の染色性の増大、類洞の毛細血管化 (Kupffer細胞は保たれる)、正常門脈域の消失を呈し、時に鉄沈着や細胆管の増生がみられる^{1)~3)}。血行動態は一般に動脈血流優位⁴⁾、画像上USでは低〜等エコー域として描出され、血管造影では腫瘍濃染を認めるもの⁵⁾と認めないもの⁶⁾がある。これに対して肝硬変症にみられる大型再生結節は、組織学的には結節内に門脈域の成分および偽小葉間結合組織を認め周囲肝組織と同様の組織像であり⁷⁾⁸⁾、動脈様異常筋性血管を欠く点が大酒家の過形成結節と異なってい

る。

大酒家の肝過形成結節の長期経過観察例の報告は少ないが、大場ら⁹⁾はおおむね飲酒を継続した19カ月の経過観察期間に画像および組織所見の変化を認めず、高梨ら¹⁰⁾も12カ月間で腫瘍径の変化を認めなかったと報告している。一方、喜多ら¹¹⁾は断酒と食道静脈瘤結紮術の約5カ月後に腫瘍が縮小した1例を、南沢ら¹²⁾は禁酒後1年で腫瘍が縮小した1例をそれぞれ報告している。

自験例は6年間の長期経過観察中に大量飲酒と禁酒を断続的に繰り返し、この間に不明瞭化した腫瘍や、新たに出現し径が増大した腫瘍があり特異な経過を呈した。生検で組織診断が得られFig. 2に示した大酒家過形成結節の画像所見の特徴は次の通りであった。1) 結節径は、[A]は次第に縮小して描出不能となり、他方[B], [C]は次第に増大した。2) 結節径が増大した[B], [C]の造影CT像は当初、早期相、後期相とも高吸収であったが、後に早期相高吸収、後期相等吸収となり、さらに早期相、後期相ともに高吸収域と低吸収域の混在する像に変化した。3) MRIでは[A], [C]は描出されず、[B]はT1高信号、T2低信号から後にT1高信号、T2等信号に変化した。大酒家の肝過形成結節

がこのように多彩な変化を呈する理由の詳細は不明であるが、径の縮小または増大は局所の血行動態の変化に起因する可能性が考えられる。造影 CT 後期相の高吸収から等吸収への変化、および早期相、後期相ともに高吸収域と低吸収域の混在する像への変化は、動脈血と門脈血の血流支配のバランスが複雑に変化していく過程を示唆するものと思われる。MRI の T2 像の変化は何らかの組織構築の変化を反映していると考えられる。

大酒家の肝過形成結節形成の成因として、何らかの局所的血行動態の変化が関与する可能性と、飲酒量減少時に肝細胞の再生機転が亢進する可能性が指摘されている¹⁾。血行動態の変化については、アルコール性肝硬変症では局所的に門脈枝に閉塞性あるいは破壊性変化が生じ、その結果血行動態が動脈血優位となり、局所的な肝実質細胞の過形成をきたすことが推定されている¹⁾。一方、門脈血流が低下していない症例や逆に門脈血流が増加している症例¹³⁾も報告されており、Kondo¹⁴⁾は動脈血あるいは門脈血のどちらが優位であれ、両者を合わせた灌流量が周囲より増加している場合に過形成結節が生じると説明している。飲酒および禁酒と肝細胞の再生機転との関係については必ずしも一定の見解が得られていない。Glud ら¹⁵⁾は、アルコール性肝硬変症例 106 例をアルコール消費量により禁酒群、少量群 (50g/日以下)、中等量群 (50~100g/日)、多量群 (100g/日以上) の 4 群に分け平均 31 カ月間観察して肝生検組織を検討し、過形成結節が禁酒群の 57%、少量群の 58%、中等群の 32%、多量群の 18% に認められたことから、過形成結節の形成率が飲酒量に逆比例することを示した。この結果から Glud らは、アルコールが肝細胞増殖に抑制的に作用すると考察している。一方 Baskin ら¹⁶⁾は、動物実験で肝部分切除後の肝重量、DNA 合成、細胞周期や細胞分裂活動、転写および蛋白合成能を検討した結果、アルコールは肝細胞の再生を抑制しないと結論している。

自験例は、最初に過形成結節が出現した 1999 年 9 月以降飲酒を継続し、この間 S8 の結節 [A] は次第に径が縮小した。また 2003 年 10 月の入院から 2004 年 10 月までの約 1 年間断酒したが、この間に S4 の結節 [B] は腫瘤径が変わらず、S3 には結節 [C] が新たに出現し腫瘤径が次第に増大した。2004 年 10 月以降再び大量飲酒による黄疸の増強がみられたが、この飲酒期間中 S4 の結節 [B] および S3 の結節 [C] はともに径が増大した。すなわち飲酒または断酒と、結節径の増大ま

たは縮小との間に一定の関係はみられなかった。従って、大酒家肝過形成結節の出現および径の変化は、飲酒の継続または中止と、肝局所の血行動態の変化が複雑に絡み合って招来されるものと考えられた。

大酒家の肝過形成結節は筋性の異常血管から供給される動脈血流が豊富であり、背景肝が肝硬変である場合が多いことから肝細胞癌との鑑別が問題となる。アルコール性肝障害例に合併する肝細胞癌は発症年齢が 60.9 ± 9.5 歳であるのに対し¹⁷⁾、大酒家過形成結節例は 30-40 歳代の報告例が多く⁵⁾発症年齢が若い点が臨床的に両者の鑑別の一助になると思われるが、画像所見による鑑別は困難である。大酒家過形成結節の多くは径 1cm 前後であるが、自験例の S4 の腫瘤は径 3cm に増大した。大場ら⁹⁾は径 4cm、高梨ら¹⁰⁾は径 8cm の大酒家過形成結節を報告しており、腫瘤径の点においても肝細胞癌との鑑別は困難である。従って現時点では、大酒家過形成結節と肝細胞癌との鑑別は病理組織診断によらざるを得ない。大酒家過形成結節はウイルス性肝硬変に認められる腺腫様過形成とは病理形態的に異なり、むしろ focal nodular hyperplasia に類似した過形成結節であると言われている^{12,14)}。これまでに癌化した大酒家過形成結節の報告例はなく、肝細胞癌との鑑別が困難で切除された症例においても残肝に肝細胞癌が発症した例の報告はない¹⁾。従って治療方針を決定する上で、大酒家過形成結節と肝細胞癌との鑑別は極めて重要である。しかし双方ともに筋性異常血管および細胞密度の上昇を認め、病理組織学的にも両者の鑑別は困難な場合があり、今後さらに症例を蓄積して解析することが必要である。また自験例は結節の細胞密度が次第に増加しているため、今後さらに経過を追跡して癌化の有無を見きわめる必要があると考える。

結 語

大酒家の肝過形成結節を 6 年間観察した。この間に腫瘤径の増大および縮小を認め、画像所見の変化を解析して興味ある貴重な知見が得られた。

文 献

- 1) 中島 収, 渡辺次郎, 田中将也, 他. アルコール多飲者の肝過形成結節に関する臨床病理学的研究. 肝臓 1996 ; 37 : 704—712
- 2) Nakashima O, Kurogi M, Yamaguchi R, et al. Unique hypervascular nodules in alcoholic liver cirrhosis: identical to focal nodular hyperplasia-like nodules? Journal of Hepatology 2004; 41: 992—998

- 3) 中島 収, 神代正道, 隈部 力. 慢性アルコール性肝障害にみられる過形成結節の臨床病理像. 消化器画像 2006 ; 8 : 537—546
- 4) 加村 毅, 山本哲史, 関 裕史, 他. 純アルコール性慢性肝疾患にみられる多血性肝腫瘍性病変の検討. 臨床放射線 2002 ; 47 (5) : 655—662
- 5) 加村 毅, 山本哲史, 酒井邦夫. 慢性アルコール性肝障害に伴う過形成変化. 画像診断 2001 ; 21 : 52—55
- 6) 金吉俊彦, 池田 弘, 藤井雅邦, 他. アルコール性肝硬変に合併し長期経過を追えた多発性過形成結節の1例. Liver cancer 2001 ; 7 (2) : 155—162
- 7) 日本肝癌研究会. 「原発性肝癌取り扱い規約」. 日本肝癌研究会編, 第4版. 金原出版, 東京, 2000, p 28—34
- 8) Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potentiality. Hepatology 1990; 12: 592—598
- 9) 大場一生, 大曲勝久, 奥平定之, 他. 径4cmの肝過形成結節を合併したアルコール性肝硬変の1剖検例. 日消誌 2000 ; 97 : 930—935
- 10) 高梨訓博, 宮西浩嗣, 高田弘一, 他. 経動脈性門脈造影下CTにて濃染した, 尾状葉を中心とする巨大過形成結節の1例. 肝臓 2005 ; 46 : 208—214
- 11) 喜多竜一, 大崎往夫, 圓尾隆典, 他. 大酒家肝硬変に発症した多発性過形成結節の1例. 肝臓 2001 ; 42 : 203—209
- 12) 南沢佐代子, 柴田 実, 福島淑隆, 他. アルコール性肝硬変にみられた肝内多発性結節性病変の1例. Liver Cancer 1996 ; 2 : 136—141
- 13) 隈部 力, 西村 浩, 内田雅史, 他. 慢性アルコール性肝障害にみられる過形成結節. 消化器画像 2001 ; 3 : 41—46
- 14) Kondo F. Benign nodular hepatocellular lesions caused by abnormal hepatic circulation: Etiological analysis and introduction of a new concept. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 1319—1328
- 15) Gluud C, Christoffersen P, Eriksen J, et al. Influence of ethanol on development of hyperplastic nodules in alcoholic men with micronodular cirrhosis. Gastroenterology 1987; 93: 256—260
- 16) Baskin G, Henderson GI, Schenker S, et al. Ethanol and hepatic regeneration. Hepatology 1988; 8: 408—411
- 17) 谷合麻紀子, 橋本悦子, 林 直諒. アルコール性肝障害における肝癌合併例の検討. 消化器科 1996 ; 23 : 418—422

Hyperplastic nodules of the liver in a patient with alcoholic liver cirrhosis: follow-up for six years

Yuko Masaki¹⁾, Takeaki Satoh¹⁾, Makoto Okada¹⁾, Jiro Watanabe²⁾,
Haruo Kuwano³⁾, Hiroshi Shiozaki³⁾, Hayato Sanefuji¹⁾, Akihide Masumoto¹⁾*

A 38-year-old female was diagnosed as alcoholic liver cirrhosis in 1996. In 1999, ultrasound (US) examination of her liver revealed multiple hypoechoic nodules, 10-20 mm in diameter. US-guided biopsy of S8 nodule was performed, and the lesion was histologically diagnosed as hyperplastic nodule. Follow-up biopsy in 2002 gave the same pathological diagnosis as before, although the lesion showed a change of contrast-enhanced appearance in computed tomography (CT). This nodule gradually decreased in size and finally disappeared in 2005. S 4 nodule, which was newly visualized with diameter of 5 mm in 2000, gradually increased in size. In 2004, the lesion reached 20 mm in diameter, and was diagnosed as hyperplastic nodule by targeted biopsy. A year later, the lesion showed an increase in size up to 30 mm in diameter and a distinctive change of enhanced configurations in CT. Follow-up biopsy revealed similar histopathological findings to those of the previous one.

Kanzo 2006; 47: 503—510

-
- 1) Center for Liver Diseases and Department of Clinical Research, National Hospital Organization Kokura Hospital
 - 2) Department of Laboratory and Research, National Hospital Organization Kokura Hospital
 - 3) Department of Radiology, National Hospital Organization Kokura Hospital
 - 4) Department of Clinical Laboratory and Research Division, The Kitakyushu General Hospital

*Corresponding author: masumoto@kokura2.hosp.go.jp