<症例報告>

限局性結節性過形成との鑑別が必要であった肝細胞癌の 1 例

杉本 勝俊^{1)*} 堀部 俊哉¹⁾ 工藤 幸正¹⁾ 目時 亮¹⁾
古市 好宏¹⁾ 釜本 寛之¹⁾ 清水 雅文¹⁾ 山田 昌彦¹⁾
宮原 健夫¹⁾ 横井 正人¹⁾ 森安 史典¹⁾ 中沼 安二²⁾

要旨：患者は 74 歳，女性．近医にて施行された腹部超音波（US）検査および腹部 MRI 検査で肝腫瘤を指摘され，精査加療目的で入院となった．入院後の画像検査で中心瘢痕および明瞭な車軸状の血管構造を認めたため，肝細胞癌あるいは限局性結節性過形成（focal nodular hyperplasia：FNH）を疑った．確定診断目的で施行した経皮的針生検では，FNH は否定的で肝細胞癌と診断し手術を施行した．病理組織学的診断は中分化型を主体とした肝細胞癌であった．比較的稀ではあるが血行動態が FNH と類似する肝細胞癌も存在しその鑑別に注意が必要と考えられた．

索引用語： Hepatocellular carcinoma central scar focal nodular hyperplasia

はじめに

FNH は一般的に無症状で臨床的意義の乏しい腫瘍である．しかしながら，各種画像診断法の進歩・普及で日常診療において発見される頻度が増加している．また，dynamic CT など濃染されることから特に肝細胞癌との鑑別が临床上重要である．今回我々は，血行動態において FNH 類似した肝細胞癌を経験したので貴重な症例と考え報告する．

症 例

症例：74 歳，女性．

主訴：肝腫瘤精査．

家族歴：特記すべきことなし．

既往歴：54 歳時，胆石症にて胆嚢摘出術の際に輸血．

飲酒歴：なし．

現病歴：平成 16 年 5 月，近医にて施行された腹部 US および腹部 MRI で肝 S6 に径 56mm 大の肝腫瘤を認めたため精査加療目的で当科に紹介入院となった．

入院時現症：身長 145cm，体重 43kg，血圧 150/70 mmHg，脈拍 62/分，整．意識清明．眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし．表在リンパ節触知せず．

腹部正中に手術痕を認める．肝脾は触知せず，下腿に浮腫を認めず．

入院時検査所見：Table 1 に示すごとく，軽度の肝機能障害および腫瘍マーカーの上昇を認めた．また，HCV 抗体が陽性であった．

以下，肝病変に関する画像所見を呈示する．

腹部超音波検査所見（Fig. 1）：肝 S6 に径 56mm 大，肝裏面に突出する腫瘤を認めた．腫瘤の中心部には星芒状の低エコー領域を認めた．

腹部 CT 所見（Fig. 2）：腫瘤部は造影 CT 動脈相で腫瘤辺縁が強く濃染され（a），動脈相以降で淡い LDA として描出された（b）．

また，腫瘤の中心部に星芒状の LDA がみられ，この部分に造影効果は認めないが，内部に比較的径の太い血管を認めた（a，b）．

腹部造影超音波（CEUS）検査所見（Fig. 3）：Vascular phase で腫瘤中心部から放射状に発達する腫瘍血管を認め，その後腫瘤部は perfusion を呈した（a）．

5 分後の delayed parenchymal phase では中心部を除き比較的均一に defect となった（b）．

また，Main tumor 近傍に 2 箇所の衛星結節と考える defect を認めた．

腹部 MRI 検査所見（Fig. 4）：T2 スター強調 SPIO 造影後 MRI では腫瘤部は SPIO の取り込みがみられず，明瞭な high intensity として描出された．

1) 東京医科大学消化器内科

2) 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

*Corresponding author: sugimoto@tokyo-med.ac.jp

<受付日 2006 年 4 月 7 日><採択日 2006 年 7 月 25 日>

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		BUN	16.4 mg/dl	Serological test	
WBC	$5.1 \times 10^3 /\mu\text{l}$	Cr	0.65 mg/dl	ICG R15	5.5 %
RBC	$408 \times 10^4 /\mu\text{l}$	UA	4.6 mg/dl	CRP	0.4 mg/dl
Hb	12.5 g/dl	Na	144 mEq/l	Virus markers	
Ht	36.8 %	K	4.5 mEq/l	HBs-Ag	(-)
Plt	$14.0 \times 10^4 /\mu\text{l}$	Cl	108 mEq/l	HBs-Ab	(-)
Blood chemistry		Ca	8.7 mEq/l	HBc-Ab	(-)
GOT	43 IU/l	T-Chol	204 mg/dl	HCV-Ab	(+)
GPT	22 IU/l	HDL-Cho	75 mg/dl	HCV-RNA	1700 KIU/ml
LDH	505 IU/l	TG	84 mg/dl	HCV Genotype	1b
ALP	141 IU/l	AMY	191 IU/l	Tumor makers	
LAP	50 IU/l	FBS	103 mg/dl	PIVKA-II	443 mAU/ml
γ -GTP	18 IU/l	Coagulation test		AFP	152 ng/ml
Ch-E	2600 U/l	PT-INR	1.01	AFP-L3	44.5 %
T-Bil	0.41 mg/dl	APTT	37.6 Sec		
D-Bil	0.12 mg/dl	PT	12.3 Sec		
I-Bil	0.29 mg/dl				
ZTT	13.7 U				
TTT	25.9 U				
TP	7.2 g/dl				
Alb	4.0 g/dl

Fig. 1 A tumor 56 mm in diameter in S6 was observed protruding from the near surface of the liver. A stellate low echoic area was detected at the center of the tumor.

腹部血管造影所見 (**Fig. 5**) : 総肝動脈造影では、動脈相にて腫瘍中心部から車軸状に腫瘍末梢に分布する栄養動脈を認め(a), 実質相にて腫瘍濃染を認めた(b).

また、腫瘍からの排血路と考える肝静脈枝が明瞭に描出された (c).

CTAP および Single level dynamic CTHA 検査所見 (**Fig. 6**) : Single level dynamic CTHA では、腫瘍内動脈が造影後 2 秒で描出され、4 秒で車軸状に周辺に分布する動脈が認められた(a). さらに、6 秒後に腫瘍全体が濃染し、15 秒後には腫瘍と周囲肝がいずれも濃染し (b), 15~30 秒後には腫瘍から造影剤が wash out され Corona 様濃染が明瞭化した(c). CTAP では腫瘍部は perfusion defect を呈した (d).

以上の画像所見および血液検査所見より肝細胞癌が強く疑われたが、各画像で車軸様の血管構築があまりに明瞭で、この鑑別が必要であり、診断確定目的に経皮針生検を施行した。その結果肝細胞癌と診断されたため、肝後区域切除術を施行した。

切除標本肉眼所見 (**Fig. 7**) : 境界明瞭な $70 \times 50 \times 40$ mm 大の腫瘍を認めた。腫瘍は灰白色調、弾性軟で、中心部に出血性の central scar 様の病変を伴っていた。また、腫瘍辺縁には衛星結節を認めた。

病理組織所見 (**Fig. 8**) : 腫瘍辺縁部は淡好酸性から淡明で豊富な胞体と腫大した類円形から不整形の核を有し、明瞭な核小体や核の大小不同、多核巨細胞も目立ち中分化から一部低分化型肝細胞癌に相当する所見

Fig. 2 Contrast CT demonstrated enhancement of the margin of the tumor in the arterial phase (a) and a mildly low-density area at the late phase (b). A stellate low-density area was detected at the center of the tumor despite no contrast enhancement, and a relatively thick vessel was recognized in the area (a, b).

Fig. 3 Tumor vessels radiating from the center of the tumor were detected in the vascular phase (a). In the delayed parenchymal phase 5 min later, a relatively homogeneous defect was observed except at the center. Two defects, suspected to be satellite nodules, were observed near the main tumor (b).

であった (a)。

中心部には、幼弱な繊維の沈着と浮腫性の変化を認め、これに接して、肝癌組織の凝固壊死が多発している所見を認めた (b, c)。

術後経過は良好で第18病日に退院となり現在外来経過観察中である。

考 察

中心癥痕はFNHの50%¹⁾、fibrolamellar hepatocellular carcinomaの71%²⁾にみられると報告されており、この両者で中心癥痕がみられるという事実はよく知られている。しかし、中心癥痕は硬化型肝細胞癌³⁾、海綿

状血管腫⁴⁾、胆管細胞癌⁵⁾、ある種の肝転移⁵⁾でみられることも報告されている。また、中心癥痕を有しFNHなどとの鑑別に苦慮した通常型肝細胞癌の症例報告も散見される^{6)~12)}。さらに、Winstonらは非硬変肝に生じた肝細胞癌の50%に中心癥痕がみられたと報告している¹³⁾。すなわち通常型肝細胞癌に中心癥痕がみられるのは稀なことではないと考えられる。しかし、本症例のように中心癥痕を認め、さらに中心癥痕内の栄養動脈から、腫瘤末梢に放射状に分布する車軸状血管構造がみられる場合は、特にFNHとの鑑別が困難となると考えられる。

Fig. 4 T2 star-weighted SPIO-enhanced MRI demonstrated no incorporation of SPIO into the mass, and the mass was visualized at markedly high intensity.

本症例では CEUS, CTHA, および腹部血管造影で明瞭な腫瘍末梢に放射状に分布する車軸状血管構造を認めた点で FNH に類似していたが, CTAP で perfusion defect, CEUS の delayed parenchymal phase でも defect¹⁵⁾となる点, CTHA 第 2 相でコロナ状濃染を認める点¹⁶⁾¹⁷⁾, および SPIO-MRI で SPIO 粒子を取り込まず, 信号の低下が見られない点¹⁸⁾から考えると HCC と診断するのが妥当であると考えられた。しかし, 腫瘍末梢に放射状に分布する車軸状の血管構造があまりにも明瞭である点, FNH が肝静脈に灌流するという報告があるが¹⁴⁾, 本症でも門脈ではなく肝静脈に灌流していた点, および比較的大きな結節にもかかわらず比較的単一の構造を呈する点が肝細胞癌としては非典型的であり確定診断が困難であったと考えられた。

画像診断上 FNH に類似した通常型肝細胞癌は本邦報告例で検索した限り, 自験例を含めて 8 例であった^{7)~12)} (Table 2)。平均年齢は 67 歳 (58~74 歳), 男女比は 6 : 2 と男性が多い傾向にあった。通常型肝細胞癌と異なる

Fig. 5 Common hepatic arteriography revealed feeding arteries in a wheel-like shape radiating from the center to the margin of the tumor in the arterial phase (a) and tumor enhancement in the parenchymal phase (b). In addition, branches from the tumor, suspected to be drainage routes, were distinctly visualized (c).

Fig. 6 Single level dynamic CTHA visualized intra-tumor arteries 2 sec after infusion of the contrast medium, and arteries in a wheel-like shape were observed at 4 sec (a). Furthermore, contrast enhancement was observed in the whole tumor at 6 sec and in both the tumor and the adjacent liver at 15 sec (b). The contrast medium was washed out from the tumor at 15 to 30 sec, and corona-like enhancement was distinctly visualized (c). CTAP demonstrated a perfusion defect in the tumor (d).

点として以下の点が挙げられる。ウイルスマーカーは8例中6例(75%)がnonB, nonCであり、腫瘍マーカーは8例中3例(38%)でAFPおよびPIVKA-IIが共に陰性であった。平均腫瘍径は92mmと比較的大きく、すべて肝辺縁に位置していた。組織型は8例中3例(38%)が高分化型肝細胞癌であり、その大きさの割に高分化の割合が多い傾向にあった。しかし、血行動態では遠心性を呈したものは8例中2例(25%)のみであり、その形態上中心瘢痕を認めるものの血行動態は求心性であるものがほとんどであった。本症例と本邦報告例とを比較すると、本症例がHCV抗体陽性である点、

AFP、PIVKA-IIの両方が陽性である点、さらには明瞭な遠心性の血行動態を認める点において特異であると考えられた。

本症は病理組織学的には中分化型肝細胞癌(classical type)からなり、内部にdenseなfibrous septa、さらに浮腫状、幼弱な線維性結合組織がみられ、画像所見を考慮し、本症例は、いわゆる線維性のcentral scarとここから周囲に伸びるfibrous septaを伴った肝細胞癌と考えられた。また、FNHが先行したと考えられる所見は認めなかった。FNH類似の像をしめす肝細胞癌として、予後良好な経過を示すstem cell featuresを伴っ

Fig. 7 A tumor 70×50×40 mm in size with a well-delineated margin was observed. The mass was whitish-gray, elastic, and soft, with a hemorrhagic central scar-like lesion at the center.

た肝細胞癌¹⁹⁾, Fibrolamellar hepatocellular carcinoma²⁾, 硬化型肝細胞癌³⁾があるがこれらとは異なっていた。以上の点から、古典的な肝細胞癌に FNH 様の線維性隔壁と central scar を伴った症例と考えられた。

本症例と FNH とは以上のように細胞学的性質は全く異なったものである。しかし、今回呈示したように腫瘍末梢に放射状に分布する車軸状の血管構造を示す点において共通していた。FNH 類似通常型肝細胞癌の報告も散見されるが^{7)~12)}, 本症例ほど明瞭な車軸状に分布する血行動態を呈した症例はみられなかった。FNH は遺伝性出血性毛細血管拡張症²⁰⁾, 先天性門脈欠損症²¹⁾, 静脈管開存症²²⁾²³⁾や肝内門脈大循環短絡, Budd-Chiari 症候群²⁴⁾, などに比較的高頻度に合併することから, 先天的あるいは長期にわたる肝血流異常との強い関連が示唆されており, 局所動脈血流増加に対する非特異的な過形成性反応と考えられている²⁵⁾。本症例の腫瘍の成

Fig. 8 Pathohistology revealed findings corresponding to moderately differentiated HCC with some poorly differentiated areas: mildly eosinophilic to pale cells with abundant vesicles, nuclei in an ellipsoid or irregular shape and of irregular size, and distinct nucleoli as well as clear appearances of polynuclear giant cells at the margin of the tumor (a). Faint fiber depositions and edematous changes with massive coagulation and necrosis of HCC tissue were observed at the center (b, c).

Table 2 Reported cases of HCC similar to FNH

Case	Author	Reported year	Age	Sex	Hepatitis virus marker	Tumor marker	Tumor size (mm)	Location	hemodynamics	Histological finding	treatment
1	Otsubo et al	1994	63	M	HBsAg (-)	AFP negative	150	right hepatic lobe	centrality	moderately differentiated HCC	Hepatic resection
2	Otsubo et al	1994	70	M	HBsAg (-), HCV (-)	AFP, PIVKA-II negative	170	right hepatic lobe	centrality	well differentiated HCC	Hepatic resection
3	Takasaki et al	1994	62	M	HBsAg (-), HCV (-)	AFP, PIVKA-II negative	18	S6	centrality	HCC	Hepatic resection
4	Matsui et al	1999	74	F	HBsAg (-), HCV (-)	AFP negative, PIVKA-II ↑	100	left hepatic lobe	centrality	well differentiated HCC	Hepatic resection
5	Shinoto et al	2001	58	M	(-)	negative	60	S5/8	centrifugal	well differentiated HCC	Hepatic resection
6	Takeshita et al	2003	64	M	(-)	AFP ↑, PIVKA-II ↑	50	S3	centrality	moderately differentiated HCC	Hepatic resection
7	Matsubara et al	2004	74	M	HBsAg (-), HCV (-)	AFP, AFP-L3 negative, PIVKA-II ↑	134	S4	centrality	moderately differentiated HCC	Hepatic resection
8	Present case	2006	74	F	HBsAg (-), HCV (+)	AFP ↑, AFP L3 ↑, PIVKA-II ↑	56	S6	centrifugal	moderately differentiated HCC	Hepatic resection

因については不明であるが、今後の検討が必要である
と考える。

文 献

- 1) 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
- 2) Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, et al. Fibro-lamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213: 352—361
- 3) 伊波勇人. 硬化型肝細胞癌の臨床病理学的検討. *肝臓* 1994 ; 35 : 855—863
- 4) Ros PR, Lubbers PR, Olmsted WW, et al. Heman-gioma of the liver: heterogeneous appearance on T2-weighted images. *AJR* 1987; 149: 1167—1170
- 5) Yoshikawa J, Matsui O, Kadoya M, et al. Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses: CT-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 206—211
- 6) Wilbur AC, Gyi Bo. Hepatocellular carcinoma: MR appearance mimicking focal nodular hyperplasia. *AJR* 1987; 149: 721—722
- 7) 高崎 健, 山本雅一, 斉藤明子, 他. 中心部に線維性瘢痕像および隔壁像を有する単結節型肝細胞癌. *KARKINOS* 1994 ; 11 : 1093—1095
- 8) 大坪毅人, 高崎 健, 山本雅一, 他. FNH 類似の巨大肝細胞癌の2症例. *Ther Res* 1994 ; 15 : 1121—1125
- 9) 松井里奈, 向所敏文, 柏原賢一, 他. 中心瘢痕を有する巨大な高分化型肝細胞癌の1例. *臨放線* 1999 ; 44 : 1073—1076
- 10) 篠藤浩一, 尾崎正彦, 有我隆光, 他. 画像診断上 FNH に類似し病理診断上肝細胞癌を疑われた肝腫瘍の1例. *消画像* 2001 ; 3 : 237—242
- 11) 竹下 篤, 野田直宏, 黒川晃夫, 他. Focal nodular hyperplasia 類似の画像および肉眼像を呈し, lamellar fibrosis を伴う中分化型肝細胞癌の1例. *肝臓* 2003 ; 44 : 415—420
- 12) 松原克彦, 趙 明浩, 岡住慎一, 他. 術前診断困難であった中心瘢痕を有する肝細胞癌の1例. *Liver Cancer* 2004 ; 10 : 162—168
- 13) Winston CB, Schwartz LH, Fong Y, et al. Hepato-cellular carcinoma: MR imaging findings in cirrhotic livers and noncirrhotic livers. *Radiology*

- 1999; 210: 75—79
- 14) 岸伸正則, 他. 不妊に対するホルモン療法後に発症した肝限局性結節性過形成の1切除例. 臨床外科 1997; 52: 1501—1504
 - 15) 多田俊史, 熊田 卓, 片山勢生. 限局性結節性過形成の診断における造影ハーモニック B モード法の有用性. 肝臓 2003; 44: 204—210
 - 16) Miyayama S, Matsui O, Ueda K, et al. Hemodynamics of small hepatic focal nodular hyperplasia: evaluation with single-level dynamic CT during hepatic arteriography. AJR Am J Roentgenol 2000; 174: 1567—1569
 - 17) Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. Radiology 1998; 206: 161—166
 - 18) Grandin C, Van Beers BE, Robet A, et al. Benign hepatocellular tumors: MRI after superparamagnetic Iron oxide administration. J Comput Assist Tomogr 1995; 19: 412—418
 - 19) Theise ND, Yao JL, Harada K, et al. Hepatic 'stem cell' malignancies in adults: four cases. Histopathology 2003; 43 (3): 263—271
 - 20) Wanless IR, Gryfe A. Nodular transformation of the liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 331—335
 - 21) Matsuoka Y, Ohtomo K, Okubo T, et al. Congenital absence of the portal vein. Gastrointest Radiol 1992; 17: 31—33
 - 22) Wanless IR, Lentz JS, Roberts EA. Partial nodular transformation of liver in an adult with persistent ductus venosus. Review with hypothesis on pathogenesis. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 427—432
 - 23) Jacob S, Farr G, De Van D, et al. Hepatic manifestation of familial patent ductus venosus in adults. Gut 1999; 45: 442—445
 - 24) Maetani Y, Itoh K, Egawa H, et al. Benign hepatic nodules in Budd-Chiari syndrome: radiologic-pathologic correlation with emphasis on the central scar. AJR Am J Roentgenol 2002; 178: 869—875
 - 25) Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. Hepatology 1985; 5: 1194—1200

A Case Report of Hepatocellular Carcinoma with be needed to Distinguish from Focal nodular hyperplasia

Katsutoshi Sugimoto¹⁾, Toshiya Horibe¹⁾, Kosei Kudo¹⁾, Ryo Metoki¹⁾,
Yoshihiro Furuichi¹⁾, Hiroyuki Kamamoto¹⁾, Masafumi Shimizu¹⁾, Masahiro Yamada¹⁾,
Takeo Miyahara¹⁾, Masato Yokoi¹⁾, Fuminori Moriyasu¹⁾, Yasuni Nakanuma²⁾

A 74-year-old female visited a nearby clinic and a hepatic mass was detected by abdominal ultrasonography (US) and abdominal MRI. She was referred and admitted to our hospital. Since a series of examinations after admission revealed a central scar and distinct wheel-like vasculature, hepatocellular carcinoma (HCC) or focal nodular hyperplasia (FNH) were suspected. Percutaneous needle biopsy for definite diagnosis showed little likelihood of FNH, and she underwent surgery with the diagnosis of HCC. Pathohistology revealed moderately differentiated HCC. Despite low frequency, HCC with hemodynamics similar to FNH occurs and must be included in a differential diagnosis.

Kanzo 2006; 47: 433—440

1) Department of Gastroenterology, Tokyo Medical University
2) Division of Pathology, Kanazawa University Hospital