<症例報告>

腹腔鏡下肝切除術を施行した肝細胞癌との鑑別が困難であった 大型再生結節 (LRN) の 1 例

中島 隆善^{1)*} 塚本 忠司¹⁾ 金沢 景繁¹⁾ 清水 貞利¹⁾ 栄 政之¹⁾
 中井 隆志²⁾ 川崎 靖子²⁾ 木岡 清英²⁾ 甲田 洋一³⁾ 村田佳津子³⁾
 真鍋 隆夫³⁾ 福島 裕子⁴⁾ 井上 健⁴⁾

要旨：症例は 40 歳，女性．2005 年より C 型慢性肝炎に対して PEG-IFN α -2b・Ribavirin 併用療法を施行．一旦は SVR となったが 2006 年に再燃．その後に副作用の懸念などから肝庇護療法のみが行われていた．経過観察中の 2010 年に腹部 dynamic CT にて肝 S3 辺縁に径 2 cm 大の単純で低濃度で，明らかな動脈性濃染を示さず，平衡相でも低濃度の病変を認めた．同病変は MRI では T1-FFE 法による T1 強調像 opposed phase で in phase より信号低下を認め，Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で動脈性濃染を示さず肝細胞造影相で明瞭な低信号域を示し，脂肪を含有した乏血性の高分化型肝細胞癌が疑われた．同腫瘍に対し，腹腔鏡下肝 S3 部分切除術を施行．摘出標本では直径 21 mm 大の結節性病変を認めたが，病理組織学検査では結節内は周囲肝組織と同様の組織像を呈し大型再生結節と診断された．

索引用語： 大型再生結節 (LRN) 肝細胞癌 腹腔鏡下肝切除 肝硬変
鑑別診断

はじめに

大型再生結節 (large regenerative nodule ; LRN) は肝硬変を背景に再生結節の中でも周囲の偽小葉と比較し際立って大きく明瞭に区別される再生性結節を指す¹⁾²⁾．画像診断の向上により様々な肝の小結節性病変が検出可能となったものの，幾多のモダリティをもってしても肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma ; HCC) と異型結節 (dysplastic nodule ; DN) や LRN，肝癌類似病変との鑑別が困難なことがある．今回われわれは，画像所見より HCC を疑って腹腔鏡下肝部分切除術を施行し，病理組織学検査にて LRN と診断された 1 例を経験したので報告する．

I 症 例

患者：40 歳，女性．

主訴：肝腫瘍に対する精査・加療．

既往歴：12 歳時より 1 型糖尿病にてインスリン治療．32 歳時に胆嚢炎にて手術．

家族歴：父が脳梗塞．

生活歴：喫煙なし．機会飲酒程度．

輸血歴：なし．

現病歴：2003 年に他院で胆嚢炎の診断にて腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行され，その際 hepatitis C virus (HCV) 陽性を指摘された．2005 年 9 月，当院での C 型慢性肝炎の加療を希望し受診，同月より PEG-IFN α -2b・Ribavirin (RBV) 併用療法 (PEG-IFN α -2b 100 μ g/週・RBV 800 mg/日 48 週投与) を行い sustained virological response となった．しかし 2006 年 4 月に糖尿病性ケトアシドーシスにて緊急入院加療を要し，翌 5 月に HCV-RNA が陽性に転じ再燃と判断した．副作用による糖尿病の悪化が懸念されたことから IFN α 単独療法 (IFN α 600 万単位 3 回/週) に切り替えたが，本人より妊娠の

1) 大阪市立総合医療センター肝胆脾外科

2) 大阪市立総合医療センター肝臓内科

3) 大阪市立総合医療センター放射線診断科

4) 大阪市立総合医療センター病理部

*Corresponding author:

t-nakajima@hospital.city.osaka.jp

<受付日2014年1月23日><採択日2014年5月17日>

Table 1 Laboratory data

Peripheral Blood		Blood chemistry		Fe	64 ug/dl	
WBC	3790 /ul	T-bil.	0.9 mg/dl	Feritin	130.0 ng/ml	
NEUT%	59.4 %	AST	125 IU/l	Viral markers		
LYMP%	28.0 %	ALT	68 IU/l			
MONO%	5.8 %	LDH	214 IU/l		HBsAg	(-)
EOS%	6.3 %	ALP	273 IU/l		HBsAb	(-)
BASO%	0.1 %	LAP	69 IU/l		HBcAb	(-)
RBC	374 × 10 ⁴ /ul	ChE	160 IU/l	HBV-DNA	(-)	
Hb	10.4 g/dl	γ-GTP	39 IU/l	HCVAb	(+)	
Ht	32.4 %	TP	8.4 g/dl	HCV-RNA	5.8 LogIU/ml	
MCV	86.6 fL	Alb	3.2 g/dl	Tumor markers		
MCH	27.8 pg	BUN	8.4 mg/dl			
MCHC	32.1 g/dl	Cre	0.66 mg/dl		AFP	12.5 ng/ml
Plt	10.5 × 10 ⁴ /ul	Na	139 mEq/l		PIVKA-II	23 mAU/ml
		K	3.8 mEq/l			
Coagulation		Cl	104 mEq/l			
	PT	90.9 %	CRP	0.28 mg/dl		
	APTT	38.9 s	NH3	40 ug/dl		

希望があったことから 2007 年より肝庇護剤投与のみで経過観察を行っていた。肝細胞癌に対するサーベイランスとして、腫瘍マーカーの測定と CT 検査・超音波検査等による画像検査を半年に 1 回のペースで施行していた。2010 年 7 月の腹部 dynamic CT 検査にて肝 S3 辺縁に径 2 cm 大の単純で低濃度で明らかな動脈性濃染を示さず、動脈相、平衡相ともに低濃度の病変を認め、同年 10 月に HCC を疑って手術加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 160 cm、体重 61.7 kg、体温 36.2℃、脈拍 72/分・整、血圧 122/70 mmHg、眼瞼結膜に軽度貧血を認めた。心音・呼吸音異常なし。腹部平坦、軟、腹腔鏡下胆嚢摘出術の術創瘢痕を認めた。肝触知せず。左肋弓下に脾を 2 横指触知した。波動触知せず。下肢浮腫なし。

入院時血液検査所見 (Table 1)：血清肝酵素値は AST 125 IU/l、ALT 68 IU/l と上昇し、ChE 160 IU/l、Alb 3.2 g/dl と肝の蛋白合成能の低下が示唆された。赤血球数 $374 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 10.4 g/dl、Ht 32.4% と軽度貧血を認め、血小板数は $10.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少を認めた。腫瘍マーカーは AFP 12.5 ng/ml、PIVKA-II 23 mAU/ml といずれも正常範囲内であった。肝炎ウイルス検査は HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA はいずれも陰性であった。HCV 抗体は陽性で、HCV-RNA 定量

(RT-PCR 法) は 5.8 log IU/ml であった。

腹部 dynamic CT 検査所見 (Fig. 1)：肝実質は全体に萎縮し、表面不整。内部は低濃度化し、肝内に再生結節と思われる小結節が多数認められた。単純 CT で肝 S3 辺縁にそれまでのサーベイランスの経過中には認められなかった径 2 cm 大の低濃度病変を認めた。同部位は背景肝より動脈性濃染に乏しく、平衡相においてわずかに濃度上昇するが濃染は軽微で、動脈相、平衡相ともに明瞭な低濃度を示した。

腹部超音波検査所見：CT 所見と同様に肝辺縁は鈍、表面は凹凸で、肝実質エコーは全体に粗く高エコーレベルであった。CT にて指摘された肝 S3 の病変は描出されなかった。このため造影超音波検査は施行せず、また経皮的生検や治療は困難と判断した。

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査所見 (Fig. 2)：肝 S3 の病変は T1 強調グラディエントエコー法 (T1-FFE 法) による T1 強調像 in phase で高信号、opposed phase で低信号を示し、脂肪抑制 T2 強調像で低信号、拡散強調像では描出されなかった。同部位は脂肪抑制 3D-T1 強調グラディエントエコー法 (3DT1-FFE 法) による Gd-EOB-DTPA 造影 MRI では造影前は低信号で、動脈相で濃染を示さず、門脈相、平衡相および肝細胞造影相で明瞭な低信号域を呈した。

以上より画像的には DN など結節性病変の可能性も

Fig. 1 Dynamic computed tomography (Dynamic CT)

A hypo attenuation lesion, 2 cm in diameter, was detected in the liver surface of the segment 3. On the arterial to the equilibrium phase, the lesion showed hypo attenuation.

a) plain image, b) hepatic arterial phase, c) equilibrium phase

否定はできなかったものの、脂肪を含有した乏血性の HCC も否定できず手術を施行した。術前に計測した ICG 15 分後停滞率は 22% であった。

手術所見：手術は完全腹腔鏡下肝 S3 部分切除術を施行した。肝は凸凹不整、辺縁鈍で、肝表面に再生結節が多発しており肝硬変の所見であった。肝 S3 背側に露頭する 2 cm 大の結節性病変を認めた。術中超音波を用いて病変と脈管の位置確認を行いつつ、病変から原則 1 cm のマージンをとって肝部分切除術を行った。一部、末梢だが比較的太い S3 の Glisson 枝が近接していた部位では枝を温存したうえで、病変からマージンが確保される plane で切離した。手術時間は 2 時間 40 分、術中出血量は 11 ml であった。

切除標本所見 (Fig. 3)：切除肝に径 21 mm 大の黄色の結節性病変を認め、その周囲にも同色の小結節が散在していた。

病理組織学的検査所見 (Fig. 4, 5)：切除肝全体に偽小葉の形成が認められ、肝硬変の所見であった。結節性病変の内外で細胞密度は変わらず、脂肪化は結節内外ともに目立つものの、結節内では脂肪化は全体的にみられるのに対して、周囲組織では部分的に脂肪化が目立たない領域が散見された。結節性病変内にはグリソン鞘を含む門脈域の所見が認められるものの、線維組織の幅は狭く、偽小葉形成も不完全であった。Elastic hematoxylin and eosin (HE) 染色を行ったが stromal invasion は認められなかった。Cytokeratin 7 (CK7)

の免疫染色では結節内とその周囲で細胆管の増生に差は明らかでなく、ductular reaction の減少は認められなかった。また、Glypican-3 による免疫染色を行ったが陽性細胞は認められなかった。以上の所見より摘出した結節性病変は LRN と診断された。

術後経過：術後経過は良好で術 5 日目に退院となった。

II 考 察

本邦において再生結節は偽小葉とも呼ばれ、肝硬変で線維性隔壁に覆われた肝細胞性の実質領域を指す。通常、直径は数 mm で 3 mm 以下のものが多いが、時に周囲の再生結節と比較して明らかに大きなサイズ(径で 1.5 倍程度以上)の再生結節を認めることがあり、これを大再生結節あるいは大型再生結節 (LRN) と呼んでいる^{1)~3)}。肝の結節性病変には様々な病理組織学的名称があり混乱があったが、1995 年に発表された International Working Party の Terminology (IWP 分類)⁴⁾により用語の統一がなされ、LRN は IWP 分類において複数の門脈域を含む過形成結節 (multiacinar regenerative nodule) として区分されている。自験例において認められた LRN は径 21 mm 大と通常 LRN とされる大きさと比べてもかなり大型であったが、肝硬変の再生結節そのものであり本邦における LRN の解釈と一致する。

LRN の成因としては慢性的肝障害とそれに対する肝実質の再生や過形成という肝硬変形成機序と同様の機

Fig. 2 Magnetic resonance imaging with gadolinium-ethoxy-benzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI)

The lesion was identified as a slightly hyper-intense lesion on In phase T1 weighted image and as a hypo-intense lesion on Opposed phase T1 weighted image. The lesion showed hypo-intensity on the arterial/portal-venous/late/hepatocyte phase.

a) In phase T1 weighted image, b) Opposed phase T1 weighted image, c) T2 weighted image, d) Plain phase, e) T1 weighted image 30 seconds after administration of gadoxetate disodium (Arterial phase), f) After 70 seconds (Portal-venous phase), g) After 120 seconds (Late phase), h) After 15 minutes (Hepatocyte phase).

序が考えられており、したがって肉眼像は肝硬変の再生結節そのものであり、組織像も周囲の肝組織と同様であるが、ときに過形成を示し細胞密度が増大することもある。肝実質の細胞密度の上昇や異型性が強く、HCC との異同が問題となる病変は、HCC の前癌病変とされる DN に相当する。LRN と異型の軽度な low-grade DN との鑑別は臨床上一个大きな問題にならないとされている³⁾⁵⁾。また、LRN は背景に肝硬変を有するためアルコール多飲者の過形成結節との鑑別が問題となるが、LRN は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^{6)~9)}。

画像診断の向上により様々な肝の小結節性病変が検出可能となったが、HCC と DN や LRN、肝癌類似病変との鑑別が未だに困難なことがある¹⁰⁾¹¹⁾。肝の結節性病変は通常、画像診断で明らかな悪性病変であれば生検を行わずにそれに対する加療を行い、明らかな良性病変であれば経過観察、あるいは例外的に手術の適応となる。一方、診断困難症例に対しては超音波検査を行い、病変の描出が可能であれば生検を、描出ができなかった場合には経過観察、あるいは CT ガイド下生検や切除生検が考慮される。しかし実臨床上、良性過形成結節であっても画像所見から HCC の可能性が否定でき

Fig. 3a, b The resected specimen showed a yellow-colored nodule, 21 mm in diameter, in a lot of small same colored nodules.

Fig. 4 Microscopic findings

- (a) The gross view of the cut surface of the liver showed the presence of many pseudo-nodules, indicating liver cirrhosis. (HE stain, loupe)
- (b) Portal tracts with narrow fibrous septa and pseudo-nodules were observed within the nodule. (HE $\times 40$)
- (c) Many pseudo-nodules were observed around the nodule. (HE $\times 40$)
- (d) There was no difference of cell density between inside (*) and outside (**) of the nodule. (HE $\times 100$)

Fig. 5 (a) Stromal invasion was not observed with expression upon staining using elastica hematoxylin and eosin (HE). (Elastica HE $\times 100$)
 (b) Decrease of ductular reaction was not observed with expression upon immunostaining using cytokeratin 7 (CK7). (inside (*) and outside (**)) of the nodule (CK7 $\times 40$)
 (c) Immunostaining for Glypican-3 was negative. ($\times 200$)

ない場合は病変切除による組織診断が最終診断となることが多い。LRN と HCC の画像鑑別診断においても、LRN の大きさは 0.5~1.5 cm が一般的であり³⁾、HCC に典型的な画像所見を呈さない直径 2 cm 以下の小型 HCC との鑑別は困難である。自験例のような 2 cm 大の LRN はまれで、むしろ大きさの点から HCC を疑うことになる。

自験例において病変は、患者が大酒家ではなくそれに発症した過形成結節は否定された。病変は MRI の T1 強調 opposed phase で信号低下がみられたことから脂肪の含有が示唆され、dynamic CT や Gd-EOB-DTPA 造影 MRI では動脈性濃染がみられず、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞造影相で明瞭な低信号を呈した。これらの所見から脂肪を含有した乏血性の高分化型 HCC が疑われたが、DN を含めた他の結節病変の可能性も否定できなかった。しかし同病変は超音波検査上描出できなかったため造影超音波検査は施行せず、肝辺縁に存在していたため CT guide 下を含めて経皮的生検や治療は困難と考えられた。血管造影検査に関しては比較

的小病変であったことから、HCC の血流診断の意義は乏しいものと判断し施行しなかった。病変が肝辺縁に近く、径 2 cm 大と比較的小さかったことから、鏡視下手術により低侵襲に肝部分切除が可能と判断し手術を施行した。結果的に LRN は切除診断となった。

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相での信号強度は、EOB の肝細胞内への輸送に与する肝細胞膜トランスポーターである organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3) の発現が関係しているとの報告がある¹²⁾。HCC に関してはその多段階発癌において、分化度が低下するにつれて OATP1B3 の発現の低下が進み、信号強度も低下するとされている¹³⁾。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞相で周囲肝より比較的明瞭な低信号を呈したのは EOB の取り込みが低下していたことを示しており、自験例の LRN が周囲の再生結節とは異なる性質、すなわち異なるトランスポーターを発現していたかあるいは OATP1B3 の発現変化を起こしていた可能性が示唆された。

肝結節性病変の診断困難例においては臨床所見、検

査所見, 画像所見を総合的に検討したうえで, 生検材料で良悪の診断を行うことが必要な場合がある. 近年の鏡視下肝切除は手術機器の充実と手術手技の安全性の向上にともない低侵襲手術が進んでおり, その適応は拡大してきている. 肝の切除生検は侵襲を伴うものではあるが, 腹腔鏡下肝部分切除術はその安全性や低侵襲性の面から肝の切除生検として選択することが許容されつつある. 特に病変の大きさが比較的小さい場合や病変が比較的肝辺縁に存在する場合, 悪性を強く疑う場合など, これまで開腹肝生検が躊躇されたような症例において, この腹腔鏡下肝切除術によって積極的に切除生検が行い得るものと考えられる.

なお今回, PubMed で 2013 年まで, 「large regenerative nodule」, 「large regenerative lesion」, 「laparoscopic resection of the liver」をキーワードに検索し, また, 医学中央雑誌を検索(検索期間 1983~2013 年, 会議録を除く, キーワード: 「大(型)再生結節」, 「large regenerative nodule」, 「large regenerative lesion」, 「腹腔鏡下肝切除」)した範囲では, 腹腔鏡下に LRN を切除した報告は認められなかった.

結 語

HCC との鑑別が困難であった LRN の 1 例を経験した. 結果的に切除診断となったが, 腹腔鏡下肝切除術はその低侵襲性から今後, 切除生検としての役割を果たす機会が多くなるものと思われる.

文 献

- 1) 日本肝癌研究会. 「原発性肝癌取扱い規約」日本肝癌研究会編, 第 5 版補訂版, 金原出版, 東京, 2009
- 2) 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
- 3) Wada K, Kondo F, Kondo Y. Large regenerative

nodules and dysplastic nodules in cirrhotic livers: a histopathologic study. *Hepatology* 1998; 8: 1684—1688

- 4) International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983—993
- 5) 近藤福雄. 過形成結節 (FNH, NRH, アルコール多飲者の過形成結節) の生検診断. *病理と臨床* 2005; 23: 141—145
- 6) 中島 取, 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—713
- 7) 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
- 8) 真崎由子, 佐藤丈顕, 岡田 誠, 他. 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. *肝臓* 2006; 47: 503—510
- 9) 柳川達郎, 石川晶久, 竹内義明, 他. 肝細胞癌との鑑別が困難であった大再生結節形成アルコール性肝硬変の 1 例. *Liver Cancer* 2001; 7: 141—147
- 10) 日本肝臓学会. 「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」日本肝臓学会編, 金原出版, 東京, 2009, p54—55
- 11) 南口博紀, 佐藤守男. 早期の癌の画像診断—肝癌. *画像診断* 2009; 29: 997—1005
- 12) Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009; 44: 793—798
- 13) 北尾 梓, 全 陽, 蒲田敏文, 他. 肝細胞癌の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 像: トランスポーターの発現を中心とする分子病理学的背景について. *The Liver Cancer Journal* 2010; 2: 291—297

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

A case of laparoscopic partial resection of large regenerative nodule difficultly distinguished from hepatocellular carcinoma

Takayoshi Nakajima^{1)*}, Tadashi Tsukamoto¹⁾, Akishige Kanazawa¹⁾, Sadatoshi Shimizu¹⁾, Masayuki Sakae¹⁾,
Takashi Nakai²⁾, Yasuko Kawasaki²⁾, Kiyohide Kioka²⁾, Yoichi Koda³⁾, Katsuko Murata³⁾,
Takao Manabe³⁾, Hiroko Fukushima⁴⁾, Takeshi Inoue⁴⁾

A 40-year-old woman received combination therapy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in 2005 and achieved sustained virological response. But since relapse in 2006, she had received only liver supporting therapy. In 2010, abdominal dynamic computed tomography (CT) showed a low attenuation lesion, 2 cm in diameter, in segment 3 of the liver on the arterial to the equilibrium phase. Based on imaging findings, we suspected hypovascular well-differentiated hepatocellular carcinoma (HCC) concomitant with lipid, and performed laparoscopic partial resection of segment 3 of the liver. The resected specimen showed histopathologically cirrhotic liver in which a nodule, 21 mm in diameter, had same structure as the surrounded regenerative nodules. Therefore the nodule was diagnosed large regenerative nodule (LRN). It may be difficult to distinguish LRN from HCC clinically and with imaging modalities. We diagnosed this case as having LRN by laparoscopic resection of the liver.

Key words: large regenerative nodule hepatocellular carcinoma
laparoscopic resection of the liver liver cirrhosis distinguished diagnosis

Kanzo 2014; 55: 384—391

1) Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City General Hospital

2) Division of Hepatology, Department of Internal Medicine, Osaka City General Hospital

3) Department of Radiology, Osaka City General Hospital

4) Department of Pathology, Osaka City General Hospital

*Corresponding author: t-nakajima@hospital.city.osaka.jp