<症例報告>

肝細胞腺腫の1切除例

小西 大 竜 崇正 木下 平
河野 至明* 長谷部孝裕 向井 清**

要 旨：誘因のない21歳女性の肝細胞腺腫治療例を報告する。肝右葉には最大径24cmの腫瘍が認められ、右3区域切除を施行した。患者は2年を経て再発なく健在である。肝細胞腺腫本邦報告例84例の再調査の結果、11例が肝細胞癌と判断され、いまだ肝細胞癌との鑑別は困難であった。また15例が詳細不明であり、明らかな肝細胞腺腫は58例であった。58例中、欧米で大多数を占める経口避妊薬に起因する症例は3例のみであった。自験例の如く誘因のない症例は37例であり、単発で10cmを超えるものが多く、破裂例もみられた。また再発例1例を認め、肝細胞癌との鑑別の意味からも、治療として手術を施行すべきと考えられる。一方経口避妊薬以外のステロイド剤使用や糖原病に伴うものは18例であり、より若年者にみられ、多発する傾向にあった。特に糖原病に併発した症例は高頻度に切除後再発が認められており、手術適応は慎重に判断すべきである。

索引用語： 肝細胞腺腫 高分化肝細胞癌 肝良性腫瘍 経口避妊薬

はじめに

肝細胞腺腫は、欧米では経口避妊薬の普及に伴い増加の傾向にあるが¹⁾、本邦においてはいまだまれな疾患である。しかも本邦では誘因のない症例の頻度が高く²⁾、欧米のものとは性質を異にしている可能性があるが、その詳細は明らかにされていない。また、本邦では肝細胞癌の頻度が高いために、常に高分化肝細胞癌との鑑別が問題となる。かつ肝細胞腺腫の長期経過観察例の報告がないため、真の良性腫瘍として取り扱って良いか結論が出されていない³⁾。そこで今回我々は、誘因となる既往のない肝細胞腺腫の1切除例を報告するとともに、本邦報告例の再調査を行ったので報告する。

症 例

患者：21歳、女性。

主訴：とくになし。

既往歴：1992年4月より無月経であったが治療は受けていない。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1992年8月血圧が高めなので近医受診し、

超音波検査にて肝腫瘍を指摘された。針生検の結果肝細胞腺腫が疑われたが、肝細胞癌も否定できず、当院紹介となる。

入院時現症：身長159.5cm、体重63.5kg、血圧126/68。黄疸・貧血は認めず、腹部は平坦・軟であったが、右季肋下に3横指腫大した肝を触知した。

入院時検査成績：血液検査にてLAP 102IU/l、 γ GTP 157IU/lと胆道系酵素の軽度上昇を認めたが、肝機能検査・腫瘍マーカーは正常値であり、HBs抗体・HCV抗体は陰性であった。

腹部超音波所見：肝右葉全体を占める18×13cmの境界明瞭な腫瘍を認め、右前区域枝・中肝静脈・下大静脈が左方に圧排されていた。内部は全体に高エコーであったが、一部低エコーの部分も散在した。またモザイクパターンは見られなかった (Fig. 1)。超音波ドップラーでは腫瘍内から多数の血流信号がみられ、いずれも定常波であった。

腹部 computed tomography (以下 CT) 所見：単純CTでは腫瘍全体は iso density であるが、内部に low density area が散在していた。造影早期 CT では腫瘍

Masaru KONISHI, Munemasa RYU, Taira KINOSHITA, Noriaki KAWANO*, Takahiro HASEBE and Kiyoshi MUKAI**

* 国立がんセンター東病院外科

** 国立がんセンター研究所支所臨床腫瘍病理部

<受付日1994年11月2日>

Fig. 1 Ultrasonography showing a well circumscribed and high echoic mass, 18×13 cm in size, with scattered low echoic area in the right lobe of the liver.

は不均一に enhance された (Fig. 2)。

腹部 magnetic resonance imaging (以下 MRI) 所見：T1強調画像では均一にわずかな低信号を示し、T2強調画像では高信号と低信号が混在していた (Fig. 3)。

腹部血管造影：前後区域枝の弧状圧排偏位と腫瘍辺縁から中心に向かう微細かつ不整な腫瘍血管を認め、門脈相では比較的均一な腫瘍濃染像を認めた (Fig. 4)。また、門脈右枝は描出されなかった。

背景肝は正常であり、上記の画像診断と前医の生検結果より肝細胞腺腫を考えたが、肝細胞癌も否定できず、10月4日手術を施行した。

手術所見：腫瘍は肝右葉全体を占めていた。背景肝は正常であり、腹腔内に他の所見を認めなかった。中

肝静脈が左方に圧排されていたので、surgical margin をとるために右3区域切除を行った。切除重量は2,300 gであった。

切除標本肉眼所見：肝右葉には24×15×10cmの腫瘍が認められ、その断面は黄褐色調で腫瘍内には大小の出血巣が散在していた。腫瘍は薄い被膜を有し、周囲肝実質との境界は明瞭であり、膨脹性発育を示していた。門脈内腫瘍栓や肝内転移巣は認められなかった (Fig. 5)。

病理組織学的所見：腫瘍は小型の肝細胞の密在・増生からなり、その細胞密度は高いが均一な組織像を呈しており、索状配列の乱れも少なかった。腫瘍内には大小多数の血管の増生が認められ、大小の出血巣や peliosis 様の変化が認められた。個々の肝細胞形態は

Fig. 2 Plain CT scan showing a iso density mass occupying the right lobe of the liver (A). This tumor is heterogeneously enhanced in the early phase (B).

Fig. 3 MRI showing a lesion of low signal intensity on T1-weighted image (A) and of heterogeneously high signal intensity on T2-weighted image (B).

非病変部の肝細胞に類似するが、やや小型であり、その核は異型性に乏しく、胞体は豊富で淡明化をみるものも認められた。また、腫瘍内にはグリソン鞘はみられなかった。組織学的にも背景肝は正常であった。以上より肝細胞腺腫と診断した (Fig. 6)。

術後経過：術後は順調に回復し、11月14日退院した。術後約2年経過した現在、再発の兆候なく日常生活を送っている。

考 察

肝細胞腺腫は1973年 Baum ら⁴⁾が経口避妊薬との関連を報告して以来、欧米では多数例が報告されている¹⁾。しかし経口避妊薬が普及していない本邦においては、いまだまれな疾患であり、著者の検索し得た範囲では自験例を含め84例の報告をみるのみであり^{2,3,5,6)}、それらの症例の再調査を行った。その結果、詳細不明で検討できないものが15例、また肝硬変を併

発し経過から肝細胞癌と考えられる症例が7例、再調査時肝細胞癌と診断が変更されていた症例が4例あり、再調査にて肝細胞腺腫と判断されたものは58例であった (Table 1)。榎らは、本疾患は高分化肝細胞癌との鑑別が困難であるとしている³⁾。本調査でも報告例のうち11例が肝細胞癌と判断されたことから、診断上の問題点を含んでいる。本疾患の特徴として背景肝は正常肝であり、また腫瘍部は均一な構造を呈し血流は豊富で、腫瘍内出血が高頻度に見られることが挙げられるが、肝細胞癌との鑑別の上で特異的な所見はない。

画像診断で超音波像は境界明瞭な混合エコーを呈することが多く、モザイクパターンは見られない⁷⁾。自験例での超音波ドップラーにて多数の定常波が認められた所見は、肝細胞癌の拍動波との鑑別に有効である可

Fig. 4 Celiac angiography showing a hypervascular tumor. The arterial supply originated from the periphery of the tumor (A). A large tumor stain is revealed in the portal phase.

能性がある。単純CTではlow densityであるが、造影CTによる濃染の程度は様々である⁷⁾。Angio-CTでのみ濃染された症例の報告もある⁵⁾。血管造影では腫瘍辺縁から中心に向かう腫瘍血管と比較的均一な濃染像が特徴であり、pooling, A-P shunt, 門脈浸潤はみられない^{7,8)}。MRIではT1強調画像で低信号を示し、出血部は時に高信号になる。T2強調画像では不均一な高信号のことが多いとされる⁹⁾。

組織学的特徴として太田¹⁰⁾は、1) 正常肝に発生する。2) 正常肝組織との間には薄い被膜が存在する。3) 正常肝細胞とほぼ同大のuniformな腫瘍細胞からなる。核に異型はなく、核分裂像は伴わない。また核小体は不明瞭なことが多い。原形質はグリコーゲンや脂肪を含んで明るく、胆汁栓を一部に見ることがあるが、硝子球やマロリー体は含まない。4) 静脈洞は一般に不明瞭、時に明瞭に開大し、1例あるいは多列に並んだ腫瘍細胞がぎっしりつまっている。5) 腫瘍内に門脈域

Fig. 5 Cut surface of the surgical specimen showing yellowish brown tumor 24×15 cm in size, with intratumorous hemorrhage. Neither metastatic lesion nor cirrhotic change are seen in the non-tumorous part of the liver.

を含まず、胆管系は欠如している。6) 腫瘍内部に出血巣や壊死部を見ることが多く peliosis hepatis や髄外造血を伴うことがある。以上の所見があれば肝細胞腺腫と診断されるとしている。しかし以上のような所見を踏まえても、いまだ高分化肝細胞癌と鑑別の困難な症例がある。

そこで最終的に肝細胞腺腫と診断された58例の検討を行い、本邦における肝細胞腺腫の特徴をまとめた。まず欧米では本疾患の92%¹¹⁾が経口避妊薬服用者から発生しているのに対し、本邦報告例での同剤服用者は3例(5.2%)⁶⁾のみであった。しかし経口避妊薬以外で本疾患の誘因となる既往を持つ症例が18例(31.0%)あり、誘因としてはI型糖原病、再生不良性貧血に対する蛋白同化ホルモンの使用、DH剤、Niemann-Pick病、合成エストロゲンの使用が挙げられた。また残りの37例(63.8%)においては、明らかな誘因、既往歴はなかった(Table 1)。これら経口避妊薬に関係しない症例は本邦の特徴的所見と考えられ、経口避妊薬以外の誘因の有無で2グループに分け(以下誘因(+)群・誘因(-)群)、経口避妊薬が大部分を占めるKerlinら¹²⁾の報告(以下OC群)と臨床所見の比較を行った(Table 2)。

平均年齢は誘因(+)群で22.4歳と低く、特に20歳以下が50%を占めていた。誘因(-)群では34.4歳であり、OC群と同様であったが、より幅広い年齢層に分布していた。男女比はOC群では当然女性が圧倒的に多数を占めるが、誘因(-)群では1:2、誘因(+)

Fig. 6 Histological findings of the tumor which is clearly demarcated by fibrous tissue (A: hematoxylin-eosin, $\times 40$). The tumor consists of monotonous neoplastic cells without atypia which resemble hepatocytes. Bile duct is not found in the tumor (B: hematoxylin-eosin, $\times 100$).

Table 1 Reported cases of liver cell adenoma in Japan (n=84).

Final diagnosis	
Liver cell adenoma	58
Without predisposing factors	37
With predisposing factors	21
Glycogen storage disease	8
Aplastic anemia + Anabolic hormone	7
OC* treatment	3
CC** treatment	1
DH*** treatment	1
Niemann-Pick disease	1
Hepatocellular carcinoma	11
No details	15

*Oral contraceptives

**Clomifene citrate

***4,4'-diethylaminoethoxy hexestrol

群では1:1と男性の比率が高かった。腫瘍数は誘因(一)群で94.6%とほとんどが単発であったのに対し、誘因(+)群では38.9%、OC群では26.1%が多発例であった。腫瘍の大きさは、誘因(一)群で10cm以上が54.3%と大型のものが多かったのに対し、誘因(+)群では5cm以下が62.5%であった。腫瘍破裂例はOC群で17.7%、誘因(一)群で8.1%にみられたが、誘因

(+)群では1例もなかった。診断方法は切除によるものが誘因(一)群で91.9%、OC群で73.9%を占めていたが、誘因(+)群では38.9%と低く、50%が剖検によるものであった。

また欧米では経口避妊薬の連用や糖原病の症例に再発・悪性化の報告があり^{13,14)}、ごくまれに誘因のない症例での悪性化の報告もある¹⁵⁾。本邦の長期経過観察例の報告がないため、上記の診断基準でも良性の確信を得るのは困難であり、また手術適応の有無も明確にされていない。そこで今回の対象例に対し予後調査を行った。その結果、誘因のない症例では、調査可能であった28例中1例に切除後再発死亡例を認めているが¹⁶⁾、肝細胞癌も否定できないとのことであった。それ以外の症例は他病死1例を除いて無再発健存していた(12~132カ月:平均53.7カ月)。一方誘因のある症例では調査可能であった5例中全例が生存していたが(40~198カ月:平均101カ月)、3例に切除後再発がみられ、全例糖原病の症例であった。また両群とも悪性化の症例は1例もなかった(Table 2)。

誘因のない症例での再発例を肝細胞腺腫の再発とするか、肝細胞癌と診断を変更するかについては問題の残るところであり、このような症例がいまだ存在することから、肝細胞癌との鑑別については今後さらなる

Table 2 Comparison of features with and without predisposing factors.

	Without predisposing factors n=37	With predisposing factors(except for OC*) n=18	Kerlin et. al. (USA : OC 89%) n=23
Age Ave.	34.4	22.4	34.0
<20	8(21.6%)	9(50.0%)	1(4.3%)
20-39	18(48.6%)	7(38.9%)	17(73.9%)
40≤	11(29.8%)	2(11.1%)	5(21.7%)
Sex : Number female	25(67.6%)	9(50.0%)	21(91.3%)
Number of tumors			
Single	35(94.6%)	11(61.1%)	17(73.9%)
Multiple	2(5.4%)	7(38.9%)	6(26.1%)
Size of tumors(cm)			
Ave.	11.3	6.0	9.0
< 5	4(11.4%)	10(62.5%)	9(30.0%)
5-10	12(34.3%)	3(18.8%)	7(23.3%)
10<	19(54.3%)	3(18.8%)	14(46.7%)
Tumor rupture	3(8.1%)	0	4(17.7%)
Diagnosis was confirmed by			
Operation	34(91.9%)	7(38.9%)	17(73.9%)
Autopsy	2(5.4%)	9(50.0%)	4(17.4%)
Biopsy	1(2.7%)	2(11.1%)	2(8.7%)
Prognosis			
Follow up number	28	5	18
Alive	26(92.9%)	5(100%)	15(83.3%)
Recurrence	1(3.5%)	3(60.0%)	0

*Oral contraceptives

検討が必要と考えられた。現段階では、肝細胞癌との鑑別はあくまで腫瘍全体の組織像から診断すべきであり³⁾、また増大傾向があることや⁵⁾、破裂の可能性があることから、治療の第1選択は手術と考える。しかし、糖原病に併発した場合は、多発例が多いこと、切除例で高率に再発していることより、手術適応は慎重に判断すべきと考える。

文 献

- 1) Kerlin P, Davis GL, McGill DB, et al : Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia : Clinical, pathologic, and radiologic features. Gastroenterology 84 : 994—1002, 1983
- 2) 小林利彦, 佐野佳彦, 大久保忠俊, 他 : 肝細胞腺腫の1切除例. 日消外会誌 25 : 2373—2377, 1992
- 3) 榎 忠彦, 守田信義, 平岡 博, 他 : 巨大肝細胞腺腫の1切除例. 日消外会誌 25 : 1999—2003, 1992
- 4) Baum JK, Holt F, Bopokatein JJ, et al : Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. Lancet 2 : 926—929,

1973

- 5) 巾 秀俊, 幕内雅敏, 渡辺 治, 他 : 1年7カ月の経過観察のちに切除された肝細胞腺腫の1例. 日臨外医会誌 49 : 1056—1062, 1988
- 6) 鹿毛政義, 杉原茂孝, 荒川正博, 他 : 経口避妊薬の関与が考えられる肝細胞腺腫の2症例. 森 亘, 志賀淳治 編. 肝疾患あすの話題. 中外医学社, 東京, 1985, p191—194
- 7) Timothy JW, Patrick FS, Johnson CM, et al : Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma : Comparison of angiography, CT, US and scintigraphy. Radiology 156 : 593—595, 1985
- 8) Goldstein HM, Neiman HL, Mena E, et al : Angiographic findings in benign liver cell tumors. Radiology 110 : 339—343, 1974
- 9) Johnson CD : Magnetic resonance imaging of the liver : Current clinical applications. Mayo Clin Proc 68 : 147—156, 1993
- 10) 太田五六 : 肝細胞腺腫. 肝胆膵 13 : 13—17, 1986
- 11) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al :

- Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 17 : 644—648, 1979
- 12) Kerlin P, Davis GL, McGill DB, et al : Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia : Clinical, pathologic and radiologic features. *Gastroenterology* 84 : 994—1002, 1983
- 13) Grossman H, Ram PC, Coleman RA, et al : Hepatic ultrasonography in type 1 glycogen storage disease. *Radiology* 141 : 753—756, 1981
- 14) Tao LC : Are oral contraceptive-associated liver cell adenomas premalignant ? *Acta Cytologica* 36 : 338—344, 1992
- 15) Janes CH, McGill DB, Ludwig J, et al : Liver cell adenoma at the age of 3 years and transplantation 19 years later after development of carcinoma : A case report. *Hepatology* 17 : 583—585, 1993
- 16) 松浦秀光, 大森浩之, 田辺高由, 他 : 肝細胞腺腫の1症例. *肝臓* 22 : 580—586, 1981

A case report of liver cell adenoma

Masaru KONISHI, Munemasa RYU, Taira KINOSHITA, Noriaki KAWANO*,
Takahiro HASEBE and Kiyoshi MUKAI**

A case of liver cell adenoma in a 21-year-old woman is reported. She had never taken any hormonal drugs. A huge liver tumor, 24 cm in size, in the right lobe was resected by a right trisegmentectomy. She is alive and well at two years after surgery. Analysis of 84 reported cases in Japan indicated that liver cell adenoma was difficult to distinguish from well differentiated hepatocellular carcinoma because the diagnosis of 11 cases was changed to hepatocellular carcinoma after histological review. Fifteen cases were reported with no details. In remaining 58 cases, final diagnosis of liver cell adenoma was confirmed. There were only three cases with a history of oral contraceptives usage. Liver cell adenoma in the patients without predisposing factors (37 cases) was mainly single and more than 10 cm in size. Moreover, some ruptured cases were reported. It was difficult to distinguish adenoma from hepatocellular carcinoma because of one recurrent case of adenoma. Therefore, we recommend a resection of the tumor for such cases. On the other hand, liver cell adenoma with predisposing factors such as glycogen storage disease or use of hormonal drugs, other than oral contraceptives, (18 cases) was observed in younger patients and had a tendency to present multiple nodules. Indication of operation for the patients with glycogen storage disease is not conclusive because of the high risk of postoperative recurrence.

---

*Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East (Kashiwa)

**Pathology Division, National Cancer Center Research Institute East (Kashiwa)