<症例報告>

肺過誤腫を合併した肝血管筋脂肪腫の1例

伊原 文恵¹⁾ 野中 博子¹⁾ 羽鳥 努¹⁾
秋間 道夫¹⁾ 池原 孝²⁾ 住野 泰清²⁾

要 旨：症例は53歳の女性。成人病検診にて胆道系酵素の軽度上昇を認め精査目的に来院。USにて辺縁部に高エコー領域を有する等エコー主体の60mmの腫瘤を認めた。CTでは単純で等吸収でダイナミックの早期相で濃染像を示し、血管造影でも濃染像を認めプーリングはなかった。背景に肝炎の存在はないが左肺下葉に1cmの腫瘤を認め、肺転移を伴う肝細胞癌を疑い肝生検を施行、明調な小型細胞と核多形性の目立つ大型好酸性細胞を混在して認め、低分化型肝細胞癌と診断し、肝左葉切除、左肺下葉部分切除を施行した。肝は平滑筋成分主体に血管成分、辺縁にわずかに脂肪成分を混在する血管筋脂肪腫で、肺は類軟骨様過誤腫であった。免疫組織的には平滑筋多形性細胞にHMB-45が陽性所見を示した。本例は脂肪成分が少なく画像診断はHCCとの鑑別が困難で、非結節性硬化症症例であるが、過誤腫病変を偶然合併した点が非常に稀で術前診断を困難としたと考えられた。

索引用語： 肝血管筋脂肪腫 肺過誤腫 病理組織 画像診断 HMB-45

はじめに

肝原発血管筋脂肪腫は1976年にIshakが最初に報告した、稀な原発良性腫瘍の1つである¹⁾。脂肪成分および血管成分に富むため、最近では画像診断もしくは術前肝生検にて確定診断に至り、手術に至らず経過観察中の報告も増えている。今回、平滑筋細胞成分に富み、脂肪成分が比較的乏しかったため、画像診断および肝生検で肝癌との鑑別が困難であり、さらに肺過誤腫の合併した非常に稀な肝血管筋脂肪腫の1例を経験した。症例の画像所見、組織像、免疫組織所見を含め報告する。

症 例

患者：53歳、女性。

主訴：肝腫瘤精査。

既往歴：特記すべきことなし。

手術歴、輸血歴：なし。

嗜好品：煙草20本/日、20年。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成10年8月成人病検診にて胆道系酵素上昇および高脂血症を指摘され、当院受診。腹部超音波検査にて肝右葉前区域に60mmの肝腫瘤を指摘され精査、加療目的にて入院となった。

検査成績：血算異常なし。総蛋白6.5g/dl、アルブミン3.9g/dl、GOT 11 IU/l、アンモニア63μg/dlと著変認めず、HCV抗体陰性、HBs抗原陰性、PIVKA-2 10mAU/mlであった。

腹部超音波検査：辺縁部は小さな高エコー領域の局在をみるが、内部が等エコーおよび高エコーが混在する形で存在する。しかし、モザイク様ではなく、haloも認めなかった(図1)。

A case of hepatic angiomyolipoma with pulmonary hamartoma

Fumie IHARA¹⁾, Hiroko NONAKA¹⁾, Tsutomu HATORI¹⁾, Michio AKIMA¹⁾, Takashi IKEHARA²⁾, Yasukiyo SUMINO²⁾

¹⁾First Department of Pathology, Toho University School of Medicine

²⁾First Department of Surgery, Toho University School of Medicine

³⁾Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

¹⁾東邦大学第1病理, ²⁾同第2内科

<受付日1999年2月7日>

腹部 CT 検査：単純 CT では大部分等吸収域で内部に不規則な低吸収域を有する腫瘍で(図 2a)，造影 CT ではダイナミック早期から等吸収域部分に相当して強い造影効果を示したが(図 2b)，同部は門脈相では wash

out され等吸収域を示した(図 2c)。

胸部 CT 検査：左肺下葉に直径10mm の腫瘤を認めた(図 3)。

腹部MRI検査：腫瘤はT1強調像で低信号，T2強調像では高信号を示した。

腹部血管造影：右肝動脈造影の動脈相にて富血管性の腫瘍描出を認め，静脈相では早期から肝静脈描出を認め pooling や micro aneurysm の所見は認めなかった(図 4)。

背景に肝疾患の存在はなかったが，以上の画像診断的には超音波検査では脂肪成分を含み，他の検査にては富血管性と考えられ，部分的に高分化成分を有する肝細胞癌と考えられた。腫瘍確定診断のため，超音波ガイド下肝針生検を施行した。

肝生検所見：核腫大，多形性を有した大型好酸性細胞および明調小型細胞が混在しながら増生していた。巨大核を有する多形な細胞も散見された(図 5)。典型的所見ではないが低分化型肝細胞癌と診断した。免疫組

図1 腹部超音波：辺縁部に高エコー領域をわずかに有する mixed pattern の径60mm の腫瘍を認めた。

図2 腹部 CT：単純 CT ではわずかに不定形の低吸収域を有するが大部分等吸収域の腫瘍で(a)，造影 CT では動脈相では強い濃染像示し(b)，門脈相では wash out を示した(c)。

図3 胸部CT：左下葉に径10mmの腫瘍認めた(矢印)。

図4 血管撮影：動脈相にてS5.8に腫瘍濃染像示し，pooling，microaneurysmは認めなかった。

図5 肝生検組織：腫大核，2核の好酸性の多稜形細胞および胞体明調化示す大型細胞が索状～充塞性に認めた。脂肪化は認めなかった。(HE染色，50倍)

図6 肝肉眼像：結節状で黄白色部分と暗赤色部分が混在し，辺縁に黄色部分認めた。

組織学的検討をAFP，CEA，CA19-9，EMA(epithelial membrane antigen)について行ったがいずれも陰性であった。

典型的肝細胞癌の組織所見ではなく，画像所見との解離を有したが，低分化型肝細胞癌および左肺転移の診断にて肝右葉亜区域切除および左肺下葉部分切除を施行した。

肉眼所見：左肺腫瘍は直径8mm，境界明瞭白色円形で弾性硬であった。肝右葉前区域S8の腫瘍は4.5×6×6cmの大きさで境界明瞭だが被膜形成はなく腫瘍内は細い隔壁にて分葉されていた。色調は暗褐色部分と黄白色部分が混在し，辺縁部には黄色部分もわずかに伴っていた(図6)。

組織所見：肝腫瘍は暗褐色調部分では出血，壊死を認め，辺縁の黄色調部分では成熟した脂肪組織を認めた(図7a)。腫瘍の大部分を占める黄白色調部分は脂肪

組織には乏しく，明調胞体からなる類上皮細胞(図7b)，束状に錯綜する紡錘形細胞(図7c)，多形核を有する大型好酸性の多形性細胞(図7d)の計3種類からなる平滑筋細胞と，これらの細胞間に毛細血管から平滑筋層有する比較的大型の血管を多数認めた。以上の所見から脂肪成分には乏しいが，血管筋脂肪腫と診断した。肺腫瘍は大部分成熟した硝子軟骨からなり，その周囲および内部に索状に立方上皮の存在を認め，類軟骨様過誤腫と診断した(図8)。

免疫組織所見：平滑筋様細胞のなかで紡錘形細胞はビメンチン，HHF-35(muscle specific actin)，SMA(smooth muscle actin)に弱陽性を示すものの(図9a)，多形性細胞および類上皮細胞部分ではこれらに明らかな染色性を示さなかった。これに対しHMB-45(melanoma specific antibody)は多形性細胞に強陽性を示し，紡錘形，類上皮細胞にはごく少数の陽性所見

図7 肝組織像：腫瘍細胞は辺縁部にわずかに成熟脂肪組織有し(a)，大部分を占める平滑筋細胞は円形核を有する卵円形～楕円形の明調細胞からなる類上皮様細胞(b)，束状に錯綜する紡錘形細胞(c)，大型異形核，多核を有する好酸性の多形性細胞(d)の3種類が混在した。

を示すのみであった(図9c)。さらに血管筋脂肪腫で陽性を示すとされるS-100蛋白はわずかに類上皮細胞部分に陽性所見を示した。

肝生検を改めて検討すると腫瘍細胞は平滑筋細胞成分のうちの多形性細胞からなると考えられ，間葉系免疫組織検査を追加施行した。HMB-45強陽性(図9d)，ビメンチン，SMA陰性，S-100弱陽性の所見を示した(表1)。

考 案

血管筋脂肪腫は，病理組織学的には血管，平滑筋，脂肪よりなる過誤腫とされ，主に腎臓に好発し背景に結節性硬化症を有することが多い。肝における血管筋脂肪腫は稀な腫瘍で，1976年にIshakら¹⁾が報告して以来90例ほどの報告²⁾があり，本邦では35例³⁾の報告がされている。近年では画像診断の発達とともにその報告

図8 肺腫瘍部組織。周囲との境界明瞭に不定形の軟骨組織認め，辺縁および内部に気管支上皮からなる管腔を認めた。

例が増加している。腎血管筋脂肪腫では結節性硬化症との合併が半数をしめ，多発例が30%をしめるのに対

図9 免疫組織結果. 手術検体で vimentin は平滑筋紡錘形細胞のみ陽性を示し(a), HMB-45は多形細胞に強陽性(b), 紡錘形・類上皮細胞はごく少数のみ陽性(c)で, 生検検体も HMB-45陽性を示した(d).

表 1 肝生検, 切除検体の免疫組織結果

	EMA	Vimentin	HHF-35	SMA	S-100	第Ⅷ因子	HMB-45
肝生検							
平滑筋細胞							
紡錘形細胞	N	N	N	N	N	N	N
類上皮細胞	—	—	—	—	±	—	±
多形性細胞	—	—	—	—	±	—	++
肝切除							
平滑筋細胞							
紡錘形細胞	—	+	±	±	—	—	±
類上皮細胞	—	—	—	—	±	—	±
多形性細胞	—	—	—	—	±	—	++
血管組織	—	±	+	+	—	+	—
脂肪組織	—	—	—	—	±	—	—

染色感度は, —:陰性, ±:弱陽性, +:中等度陽性, ++:強陽性として提示した. N:成分含まず検討不可.

し, 肝血管筋脂肪腫では結節性硬化症を背景とする症例は少なく(約6%)⁴⁾, 多発例は稀⁵⁾で髓外造血成分を

14~40%の症例に認める^{2,4)}等いくつかの相違点を有する.

結節性硬化症は腎のみでなく、心臓・中枢神経に過誤腫性病変を有し、甲状腺・肝においても過誤腫性病変の発生が報告されている。肺においては過誤腫性 angiomyomatosis, Lymphangiomyomatosis といった過誤腫性病変の報告もある^{6,7)}。結節性硬化症の原因遺伝子として16番染色体短腕 p13.3 に TSC2 遺伝子がクローニングされている。この遺伝子産物 tuberin は GTPase を活性化する GAP3 と homology を示し、これが過誤腫性病変の多発に関与していると考えられている⁷⁾。本例では肝血管筋脂肪腫に加え、肺に類軟骨様過誤腫の合併を認め過誤腫性病変の多発と考えられた。しかし、背景に結節性硬化症は認めず、家族発症もないこと、さらに過誤腫を限局性发育障害に伴う形態異常すなわち腫瘍性にみえる奇形に対し用いる呼称とすると、肺においては前述の angiomyomatosis 等が相当するのに対し、類軟骨様過誤腫は腫瘍性増殖を示す過誤芽腫の呼称が妥当と考えられる。肺過誤芽腫自体は剖検例にて0.25%の頻度で認め、非常に稀な確率ではあるが本例では肝血管筋脂肪腫と偶然合併したと考えられた⁸⁾。

肝血管筋脂肪腫は画像診断にて、1) 超音波検査にて高エコー領域、2) CT 検査にて低吸収域といった脂肪成分の描出、3) 血管造影、造影CTにてhypervascularityを示し、富血管性腫瘍である点が特徴で⁹⁾、近年では画像診断上本疾患を考え、腫瘍部肝生検にて確定し経過観察に至る症例も増えている¹⁰⁾。しかし、脂肪、血管、平滑筋成分の割合にて画像所見にも差異が認められ、さらに肝生検組織においても、脂肪成分を含むため高分化肝細胞癌との鑑別に苦慮する場合もある。本例では脂肪成分の存在は局所的でかつ小部分であり、腫瘍の大部分は平滑筋細胞および血管成分からなりたっていた。そのため超音波検査所見では脂肪成分を考える高エコー領域をわずかに有するもののCT検査では脂肪成分の低吸収域に乏しく、血管成分に由来する造影効果を有したため肝細胞癌との診断に苦慮した。さらに肝生検時はこの平滑筋細胞部分のうち多形性細胞部分主体で脂肪組織を含まなかったため確定診断に至らず手術に至った。松下らの検討においても本疾患48例の検討にて術前肝血管筋脂肪腫と正しく診断した症例は8例(16.7%)に過ぎず、12例(25%)が術前、肝細胞癌の診断であった¹¹⁾。組織学的にも平滑筋細胞の類上皮細胞および多形性細胞は肝細胞と類似しており、最近では本疾患の組織学的補助診断には免疫組織学的検討が広く行われるようになってきている。特に平滑筋細

胞成分に対し、ビメンチン、デスミン、SMA、S-100抗体等に加え、HMB-45が特異的染色性を示すと報告されている。HMB-45は元来悪性黒色腫の診断の際に広く用いられているマーカーであるが、結節性硬化症の際にみられる血管筋脂肪腫、肺過誤腫性リンパ管筋腫症の他、肺明細胞腫等の腫瘍に陽性を示すとされている。結節性硬化症においてはTSC遺伝子がphenylalanineからカテコラミンおよびメラニン合成する経路を支配する遺伝子と密接な遺伝子位置を示し、一方、HMB-45を支配する遺伝子 tyrosinase と相互作用しメラニン合成に関与する¹²⁾。Kimuraら¹³⁾はこれらの結果から、結節性硬化症の内臓過誤腫はphenylalanineからのメラニン合成の異常の結果生じ、故にHMB-45陽性を示すとしている。

しかし、本例では背景に結節性硬化症を有さない孤発例であり、遺伝子関与の確定はなされていない。Nonomura¹⁴⁾らも9例の孤発例肝血管筋脂肪腫における免疫組織学的検討を行っている。全例においてHMB-45が平滑筋成分に強陽性を示すと報告しており、遺伝的背景だけではHMB-45活性の説明は不可能と考える。一方、他のSMA、デスミン等の筋原性抗体は症例により陽性、陰性混在するのに対し、HMB-45は肝血管筋脂肪腫全例陽性であり、本疾患の特異的マーカーとして診断に有用であると考えられた。本例においても肝生検時に本疾患の存在を念頭におき、一般的な間葉系免疫組織検査に加え、HMB-45染色が施行されていれば術前確定診断が可能であったと考えられた。

結 語

術前画像診断で典型的所見を示さず、生検にても肝細胞癌との鑑別が困難で、肺腫瘍を合併したため、手術に至った肝血管筋脂肪腫の1例を経験した。肺軟骨様過誤腫との合併例であったが、結節性硬化症にみられる内臓性過誤腫のような遺伝子異常を背景とした多発ではなく、非常に稀な確率ではあるが偶発合併したと考えられた。HMB-45は本例のような症例においては術前診断に非常に有用と考えられた。

文 献

- 1) Ishak KG: mesenchymal tumors of the liver. In: Hepatocellular carcinoma, Edited by K Okuda, RL Peters, Wiley and Sons, New York, 1976, p247-307
- 2) 佐藤修司, 坂本裕史, 伊藤英人, 他: 脂肪肝の経過観察中に発見された肝血管筋脂肪腫の1例。日消

- 誌 94 : 861—865, 1997
- 3) 渡邊常太, 西崎 隆, 若杉健三, 他 : 肝血管筋骨
髄脂肪腫の1例, 日消外会誌 31 : 860—864,
1998
- 4) Nonomura A, Mizukami Y, Kadoya M, et
al : Angiomyolipoma of the liver : a collective
review : J Gastroenterol 29 : 95—105, 1994
- 5) Nonomura A, Mizukami Y, Kadoya M, et
al : Multiple angiomyolipoma of the liver : J
Clin Gastroenterol 20 : 248—251, 1995
- 6) 佐藤正典, 野田辰男, 西田一巳, 他 : びまん性過
誤腫性肺脈管筋腫症を伴った結節性硬化症1剖検
例. 日胸疾会誌 22 : 501—505, 1984
- 7) Webb DW, Osborne JP : Tuberous sclerosis :
Arch Dis Child 72 : 471—474, 1995
- 8) 三杉和章, 佐々木佳郎 : 発育成長期疾患の病理—
小児腫瘍の生物学的態度を中心に「現代病理学大
系」飯島宗一, 石川栄世, 影山圭三編, 第8巻,
中山書店, 東京, 1995, p114—120
- 9) Nonomura A, Mizukami Y, Kadoya M, et
al : Angiomyolipoma of the liver. J Hep Bil
Pancr Surg 3 : 122—132, 1996
- 10) 吉波尚美, 新谷弘幸, 高顯純平, 他 : 肝血管筋脂
肪腫の一例, 京都市立病院紀要 16 : 106—111,
1996
- 11) 松下一之, 竜 宗正, 渡辺一男, 他 : 肝血管脂肪
腫の2治験例, 肝臓 64 : 1046—1051, 1991
- 12) Fahsold R, Rott HD, Lorenz P : A third gene
locus for tuberous sclerosis is closely linked to
the phenylalanine hydroxylase gene locus.
Hum Genet 88 : 85—90, 1991
- 13) Kimura N, Watanabe M, Date F, et al :
HMB-45 tuberin in hamarmatomas associated
with tuberous sclerosis. Modern Pathology
10 : 952—959, 1997
- 14) Nonomura A, Mizukami Y, Takayanagi N,
et al : immunohistochemical study of hepatic
angiomyolipoma : Pathology International
46 : 24—32, 1996
-