症 例

A 型肝炎を契機に発見された巨大な 肝 focal nodular hyperplasia の 1 例

清水市立病院外科, 同 検査科病理*

丸 尾 啓 敏 長谷川 茂 小 坂 昭 夫 森 一 郎*

肝 focal nodular hyperplasia (FNH) は欧米においては無症状で発見される症例が多い。今回われわれは、A 型肝炎の発症を契機として発見された巨大な FNH 症例を経験したので報告する。症例は22歳、男性。感冒様症状、上腹部痛、黄疸を主訴として入院した。ビリルビン値、GOT、GPT 等の著明な上昇を認め、HA 抗体、IgM-HA 抗体陽性より A 型肝炎と診断された。腹部超音波検査において肝左葉外側区域に突出した高エコーレベルを示す腫瘍を認めた。同腫瘍は単純 CT では境界明瞭な低濃度域、造影 CT では高濃度域として描出された。血管造影では著明に拡張、蛇行した左肝動脈に供給された hypervascular な腫瘍を認めた。肝炎軽快後、手術は肝左葉切除を施行。腫瘍は12.5×10.0×7.5cm 大で、中心部に線維性の星状瘢痕がみられ、組織学的に FNH と診断された。

索引用語：focal nodular hyperplasia, A 型肝炎, 肝腫瘍類似病変

はじめに

肝の腫瘍類似病変の1つである focal nodular hyperplasia (FNH) は本邦ではまれな疾患とされてきたが、近年画像診断の発達により報告例の増加を認めるようになった。発見動機は様々であるが、最近われわれは A 型肝炎のため入院後、精査の結果発見された FNH に対し、肝左葉切除を施行した症例を経験した。特に FNH の病因、術前診断を中心に文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：22歳、男性。

主訴：上腹部痛、黄疸。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1993年4月13日より悪寒、発熱等の感冒様症状、上腹部痛が出現した。16日には全身皮膚掻痒感、18日には眼球結膜の黄染が出現し、上腹部痛が増強したため、19日当科を受診し緊急入院となった。

入院時現症：体格、栄養中等度。血圧102/60mmHg、脈拍64/分、体温37.0℃、眼球結膜に黄疸あり。腹部は平坦、軟であったが、上腹部に圧痛を認めた。

入院時検査成績：直接型優位の高ビリルビン血症、

肝逸脱酵素、胆道系酵素の著明な上昇を認めた。CRP、

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	4,800 /mm ³	HBs-Ag	(-)
RBC	476×10 ⁴ /mm ³	HCV-Ab	(-)
Hb	14.3 g/dl	HA-Ab	(+)
Ht	43.4 %	IgM-HA-Ab	(+)
Plt	14.7×10 ⁴ /mm ³	CRP	1.7 mg/dl
Blood chemistry		ESR	23 mm/1h 64 mm/2h
T.P	6.3 g/dl	Coagulation test	
Alb	3.7 g/dl	PT	11.9 sec
T. Bil	6.1 mg/dl		95.2 %
D. Bil	5.6 mg/dl	APTT	37.5 sec
GOT	326 IU/l	TT	90.0 %
GPT	1,208 IU/l	HPT	95.0 %
LDH	491 IU/l	FIB	276 mg/dl
ALP	426 IU/l	Liver function test	
γ-GTP	263 IU/l	ICG R ₁₅	6.1 %
AMY	92 IU/l	ICG K	0.187
ZTT	9.2 U	Tumor markers	
Ch-E	4.37 IU/l	CEA	0.5 ng/ml
BUN	10 mg/dl	AFP	<15 ng/ml
CRN	0.7 mg/dl	CA19-9	23 U/ml
Na	139 mEq/l		
K	4.0 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		

1995年4月11日受付 1996年3月12日採用

Fig. 1 Ultrasonography: A large hyperechoic mass (arrow) in the left lateral segment of the liver.

Fig. 2 CT scan: A well-demarcated low density mass in the left lateral segment of the liver (A: plain CT) is recognized as high density mass when enhanced (B: contrast CT).

A
B

血沈は軽度高値を示した。HBs 抗原, HCV 抗体は陰性であったが, HA 抗体および IgM-HA 抗体が陽性と判明し, 急性 A 型肝炎と診断された。また, 各種腫瘍マーカーは正常範囲内であった (Table 1)。

腹部超音波検査 (以下 US): 肝左葉外側区域に肝組織より高エコーレベルを示す腫瘍を認めた。腫瘍は肝より突出しており, 周囲肝との境界部には拡張した血管像が観察された (Fig. 1)。

腹部 computed tomography (以下 CT): 単純 CT にて肝左葉外側区域に長径約 13cm の低濃度で境界明瞭な腫瘍を認めた。この腫瘍は造影 CT にて一様に増強され, 周囲肝より高濃度となった (Fig. 2)。

治療はまず A 型肝炎に対して, 臥床安静, 補液, 肝底護剤投与等を行い, 1 カ月後, 一般状態と肝機能がほぼ正常化した時点で腹部血管造影を施行した。

腹部血管造影: 腹腔動脈造影動脈相にて腫瘍は著明に拡張, 蛇行した左肝動脈より血流を供給されていた (Fig. 3)。静脈相では腫瘍濃染像を認めた。上腸間膜動脈造影門脈相では腫瘍部位に一致して陰影欠損を認めた。

以上より, 血管由来の肝腫瘍または腫瘍類似病変を疑うとともに高分化な肝癌も否定できず, 1993 年 5 月 26 日, 手術を施行した。

手術所見: 肝左葉外側区域に肝表面より突出した小児頭大, 境界明瞭な充実性腫瘍を認めた。腫瘍の一部を術中迅速病理検査に提出した結果, 悪性所見は認め

Fig. 3 Celiac angiography: Enlarged, tortuous left hepatic artery is feeding a large hypervascular mass.

Fig. 4 Macroscopic findings of the resected mass: Bulging nodules and central retraction on the external surface (A), and a mass of $12.5 \times 10.0 \times 7.5$ cm in size on the cut surface (B). Stellate scar with radiating fibrous septa is visible at the center of the mass.

A
B

ず、との返答を得た。非腫瘍部の肝は肉眼的に正常であった。肝門部において左肝動脈、左肝管、門脈左枝を結紮切離し、定型的肝左葉切除術を施行した。

切除標本肉眼所見：切除標本は705gであり、腫瘍の大きさは $12.5 \times 10 \times 7.5$ cmであった。腫瘍の表面は不整で、拡張した血管を含む大小の溝が多数存在していたが肝被膜は保たれていた (Fig. 4A)。断面においては腫瘍は膨脹性発育を示し、正常肝との境界は明瞭で、肝組織よりやや淡い褐色を呈していた。腫瘍は大小の結節からなっており、腫瘍内には白色の星状瘢痕が散在性にみられ、瘢痕部より薄い線維性の隔壁が放射

Fig. 5 Histopathology of the nodule: Numerous vascular structures of varying size are scattered within the stellate fibrous scar at the center (A: HE, $\times 10$), with proliferation of small bile ducts and infiltration of inflammatory cells at the periphery of the nodule (B: HE, $\times 80$).

A
B

状に認められた (Fig. 4B)。

組織学的所見：腫瘍内部は薄い線維性隔壁により大小不規則な結節が形成され、あたかも肝硬変の偽小葉に類似した構造であった (Fig. 5A)。これらの結節は類洞構造の明らかな肝細胞からなっており、肝細胞には分裂像や核異型は認められなかった。線維性隔壁内および肝実質との境界部には高度の細胆管増生とリンパ球を中心とした炎症性細胞浸潤がみられた (Fig. 5B)。これらの結節周囲には偽胆管様の細胆管はあるものの、明らかな門脈域は認められなかった。線維性隔壁内には著明に拡張した静脈様血管や不規則に壁が肥厚した動脈様血管が集簇してみられた。

以上の所見より FNH と診断した。

術後経過：術後経過は良好で、術後30日目に退院し

た。

考 察

肝 FNH は、中心部に特徴的な線維性癒痕を有し、その周囲に肝細胞の過形成結節および増殖した小胆管を認める、境界明瞭で通常孤立性の腫瘍と定義される¹⁾。過去の報告で focal cirrhosis と表現された²⁾ように、肝硬変の再生結節に類似した組織像を呈する疾患である。本症例はこれらの特徴を満たしており、組織学的には典型的な FNH と診断された。本邦では比較的まれな疾患とされていたが、近年の画像診断法の発達により報告例が増加傾向にあり、渋谷ら³⁾が1970年から1986年までの73例、大塚ら⁴⁾が1987年以降の30例を集計している。

年齢は各年代に広く分布しているが、男女比、病因、症状に関しては欧米と本邦報告例との間に多少の相違が見られる。すなわち男女比については、欧米で圧倒的に女性に多い⁵⁾⁶⁾のに対し、本邦では明らかな性差が認められていない³⁾⁴⁾。欧米では若年女性に多く見られる事実から、FNH の病因として経口避妊薬使用との関連性が報告されてきた⁷⁾。本邦報告例では経口避妊薬服用者における発生例は少ない⁸⁾⁹⁾が、これには経口避妊薬使用人口の多寡を考慮に入れなければならない。現在、発生機序として最も有力なのは Wanless ら¹⁰⁾の血管異常説である。FNH と血管腫の合併症例から、血管異常との関連を示唆した報告⁹⁾¹¹⁾も見られる。また肝外門脈閉塞症術後に発生をみた例¹²⁾、門脈、下大静脈閉塞症に合併した例¹³⁾などからも、肝内の血行動態の変化が FNH の発生に関与している可能性が示唆されている。その中で奥平⁹⁾、西尾ら¹²⁾はことに動脈血優位がもたらす肝内血流の不均衡を重要視している。本症例はホルモン剤等の常用薬はなく、特に既往症もない青年男子である。病因を挙げるとすれば、血管造影において左肝動脈が右に比して異常に太く、FNH の存在部位である肝左葉外側区域に向かって血管腫様に拡張を示した所見が、血管異常説を支持するものかもしれない。しかしこれは推測の域を出ず、因果関係は不明である。

症状については、本邦では腹部腫瘍、腹痛、全身倦怠感といった有症状例が多い³⁾⁴⁾。これに対し欧米では、中には比較的大型の FNH 症例を集めた series において高い有症状率を認めた報告¹⁴⁾もみられるが、一般的には無症状で偶然開腹手術時や剖検時発見される症例が多いとされている⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾。本症例は長径12.5cm と大型であったが、今回の A 型肝炎発症以前には全く

Table 2 Characteristics of FNH in imaging diagnosis : comparison between the present case and those in literature

Findings from literature (more often > less often)	Present case
1. Ultrasonography Echo pattern : hypo > iso > hyper > mixed Margination : sharp	hyper yes
2. CT scan Density (plain) : hypo > iso > hyper > mixed Density change pattern (plain → enhanced) : hypo → iso > hypo → hypo > iso → iso > etc.	hypo hypo → hyper
3. Angiography Vascularity : hyper Pattern : "spoke-wheel" Feeding artery : enlarged Density at venous phase : hyper	yes no yes yes
4. Liver scintigraphy Radiodensity : iso > cold > hot	not performed

症状がなかった。肝精査の過程で FNH が発見された例には、軽度の肝機能異常、肝血管異常¹²⁾¹³⁾、脂肪肝¹⁵⁾、トトロラスト肝¹⁶⁾に合併した例の報告があるが、これらはいずれも基礎疾患が慢性肝疾患である。本症例のように急性肝炎を合併し、その発症を契機として発見された FNH の報告は、調べ得た限りでは過去にみられなかった。

FNH の画像診断については従来より詳細な検討がなされており^{3)~5)17)}、要約すると Table 2 のごとくなる。本症例の術前鑑別診断としては、FNH に特徴的な血管造影動脈相における車軸状あるいは放射状血管が認められなかったことや大きさの点（通常は直径5 cm 以下⁹⁾）などから FNH の可能性は低いと考えた。しかし retrospective に見ると、CT における造影剤増強効果を示す境界明瞭な低濃度腫瘍、血管造影で途切れることなく続く曲線状の腫瘍血管¹⁷⁾、静脈相における腫瘍濃染像といった特徴的所見を備えており、また車軸状血管像は必ずしも高い確率で認められない⁵⁾⁹⁾¹⁷⁾ことから、さらに強く FNH を疑い、肝シンチグラム、MRI 等を施行すべきであったと反省させられた。

おわりに

A 型肝炎の発症を契機として発見された巨大な

FNH 症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は第56回日本臨床外科医学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Craig JR, Peters RL, Edmondson HA: Tumors of the Livers and Intrahepatic Bile ducts. Armed forces Institute of Pathology, Washington, 1988, p14—18
- 2) Benz EJ, Baggenstoss AH: Focal cirrhosis of the liver: Its relation to the so-called hamartoma (adenoma, benign hepatoma). *Cancer* 6: 743—755, 1953
- 3) 渋谷 均, 古家隆司, 西田陸夫他: 肝の focal nodular hyperplasia の 1 例と本邦報告例の検討. *消外* 12: 489—493, 1989
- 4) 大塚真哉, 渡辺良平, 舟木真人他: 肝 focal nodular hyperplasia の 1 切除例. *日消外会誌* 25: 1282—1286, 1992
- 5) Rogers JV, Mack LA, Freeny PC, et al: Hepatic focal nodular hyperplasia: Angiography, CT, sonography, and scintigraphy. *AJR* 137: 983—990, 1981
- 6) Ishak KG, Rabin L: Benign tumors of the liver. *Med Clin North Am* 59: 995—1013, 1975.
- 7) Baum JK, Holtz F, Bookstein JJ, et al: Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 2: 926—929, 1973
- 8) 奥村修一, 今西 築, 石田常之他: 肝 focal nodular hyperplasia (FNH) の 2 症例. *外科* 53: 865—868, 1991
- 9) 奥平定之: Focal nodular hyperplasia 23 切除例の臨床病理学的検討. *肝臓* 34: 621—629, 1993
- 10) Wanless IR, Mawdsley C, Adams R: On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 5: 1194—1200, 1985
- 11) Ndimbie OK, Goodman ZD, Chase RL, et al: Hemangioma with localized nodular proliferation of the liver—A suggestion on the pathogenesis of focal nodular hyperplasia—. *Am J Surg Pathol* 2: 142—150, 1990
- 12) 西尾吉正, 芦田 寛, 高木一光他: EHO 術後経過中に FNH 発生をみた 1 例. *肝臓* 32: 805—811, 1991
- 13) 紺田健彦, 市田隆文, 康山俊学他: 原因不明の門脈, 肝静脈閉塞症に合併した Focal nodular hyperplasia の 1 例. *肝臓* 24: 1429—1437, 1983
- 14) Pain JA, Gimson AES, Williams R, et al: Focal nodular hyperplasia of the liver: Results of treatment and options in management. *Gut* 32: 524—527, 1991
- 15) 佐伯日出貴, 杉本元信, 相川勝則他: 脂肪肝を合併した肝 focal nodular hyperplasia の 1 例. *肝臓* 29: 104—110, 1988
- 16) 佐野佳彦, 中村 達, 北沢 正他: トロトラスト肝症に発生した Focal Nodular Hyperplasia 様病変の 1 切除例. *癌の臨* 31: 1445—1450, 1985
- 17) 大野健次, 森山紀之, 高安賢一他: 肝限局性結節性過形成の画像診断. CT 像と血管造影における肝細胞癌との比較. *日医放線会誌* 51: 479—486, 1991

A CASE OF HUGE FOCAL NODULAR HYPERPLASIA OF THE LIVER IDENTIFIED SIMULTANEOUSLY WITH DETECTION OF HEPATITIS TYPE A

Hirotooshi MARUO, Shigeru HASEGAWA, Akio KOSAKA and Ichiro MORI*

Department of Surgery and Pathology*, Shimizu City Hospital

In Western countries, asymptomatic focal nodular hyperplasia (FNH) is often discovered in the liver. We experienced a young male patient with a huge FNH discovered at the onset of hepatitis type A and report on that case here. The patient, a 22-year-old man, was admitted to the hospital because of cold-like symptoms, upper abdominal pain and jaundice. Marked increases in bilirubin, GOT and GPT levels, and high titers of HA and IgM-HA antibodies led to the diagnosis of hepatitis type A. Abdominal ultrasonography showed a hyperechoic mass in the left lateral segment of the liver. Plain CT revealed it as a well-demarcated low density area, and contrast CT as high density area. Angiography visualized a hypervascular tumor supplied with a remarkably enlarged and tortuous left hepatic artery. After the hepatitis was relieved, left lobectomy of the liver was performed. The tumor, 12.5 × 10.0 × 7.5 cm in size, had a stellate fibrous scar in the center, and was histologically confirmed as FNH.