

アルコール性肝疾患を背景にした focal nodular hyperplasia-like nodule の一例

渡邊 照彦¹⁾, 松枝 秀樹²⁾, 田代 幸恵³⁾, 白濱 浩³⁾, 夏越 祥次¹⁾

¹⁾ 鹿児島大学消化器外科・乳腺甲状腺外科学, ²⁾ 新町病院, ³⁾ 今給黎総合病院病理部
(原稿受付日 2011年11月7日)

A Case of Focal Nodular Hyperplasia-like Nodule in Alcoholic Liver Disease

Teruhiko WATANABE¹⁾, Hideki MATSUEDA²⁾, Yukie TASHIRO³⁾,
Hiroshi SHIRAHAMA³⁾, Shoji NATSUGOE¹⁾

¹⁾Department of Digestive Surgery, and Breast and Thyroid Surgery, Kagoshima University School of Medicine,
²⁾Shinmachi Hospital, ³⁾Department of Pathology, Imakiire General Hospital

Abstract

We report a case of 57-year-old Japanese man diagnosed as focal nodular hyperplasia-like nodule (FNHLN). He is a heavy drinker and has liver dysfunction. Seven years ago, he was taken to hospital because of traumatic accident. Enhanced computed tomography at the time of admission suggested hepatocellular carcinoma (HCC) in segment 6 (S6), without damage in the abdominal cavity. Angiography, CT during arterial portography (CTAP) and CT during hepatic arteriography (CTHA) were done. In the S6, angiography demonstrated hypervascularity nodular lesion in early phase and tumor stain in venous phase, but did not show a spoke-wheel pattern. CTAP showed portal defect image and CTHA showed enhanced effect. Since the lesion was preoperatively diagnosed as HCC, partial hepatectomy was performed. A nodular lesion measuring 3.5x2.3cm in size had incomplete capsule. Microscopically, the nodular lesion shows moderate increase of cell density and mildly irregular trabecular pattern, and shows scar-like fibrosis. There are marked iron deposits. The background liver shows cirrhosis like change. Therefore, the nodule was pathologically diagnosed as FNHLN. FNHLN is a rare disorder, which mimics focal nodular hyperplasia clinicopathologically. Benign hepatocellular lesions are increasingly diagnosed as a result of the advances in imaging studies. When a hypervascular lesion in liver is found, it is very important to keep this disease in mind.

Key words: focal nodular hyperplasia like nodule (FNH-like nodule), heavy drinker, hypervascular nodule, iron deposition, scarlike fibrosis.

緒 言

画像診断の進歩により肝腫瘍の類縁疾患が発見される機会が増えてきた。比較的稀ではあるが focal nodular hyperplasia-like nodule (以下 FNHLN) もその一つである。

今回、7年前に HCC と診断し手術を施行したが、組織学的に FNHLN であった症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：57歳の男性。

既往歴：30年来の大酒家であり以前より検診等で肝機能障害を指摘されてきた。

家族歴：特記すべきことはない。

輸血歴：なし。

現病歴：7年前、運転中に大型トラックと正面衝突事故を起こし救急搬送された。その際には右踵骨折以外に外傷はなく、経過観察となっていた。受傷約5時間後に血圧低下・意識消失が見られ、エコーで腹腔内出血が疑

われた。

手術前現症：身長160cm、体重53kg、血圧130/75mmHg、脈拍 70回/分。眼球結膜に黄疸を認めず、眼瞼結膜に貧血を認めなかった。腹部は平坦で肝・脾は触知し得なかった。

手術前血液検査所見：HBs抗原、HCVは陰性であった。Hb 11.4g/dlと軽度の貧血を認めた。腫瘍マーカーはAFP 4.6ng/ml、PIVKA-II 21mAU/mlと正常範囲内であった。ICG 15分値 9%。凝固能はPT 104%、ヘパラスチンテスト 79%と正常範囲で、肝機能・腎機能にも異常は認められなかった。

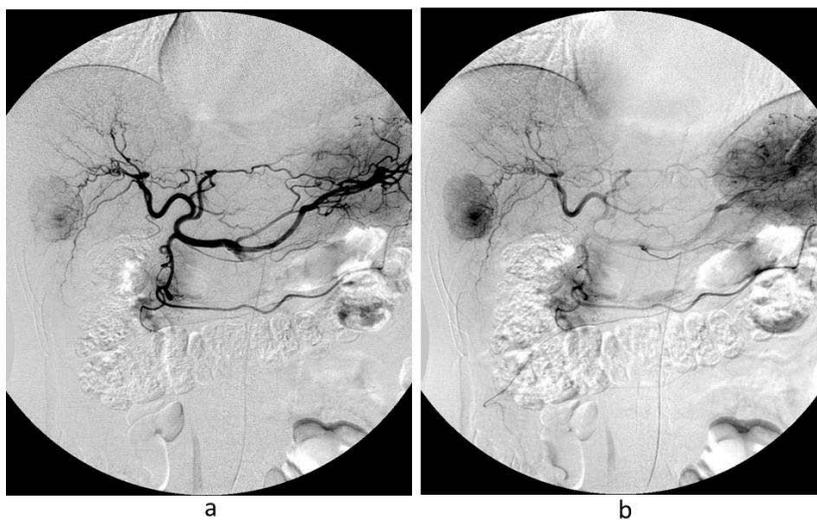


写真1. 血管造影. a：動脈相. b：実質相. 結節はA6より早期に濃染され、後期では tumor stainが描出される。

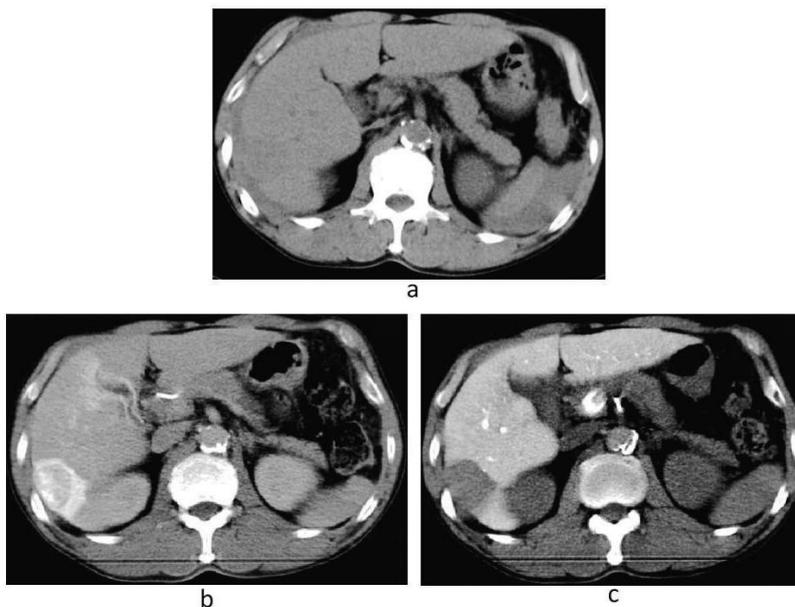


写真2. a：交通事故受傷時の単純CT. b：受傷後17日のCTHA. c：受傷後17日のCTAP. CTHAではS6の腫瘍部分で良好な造影効果を、CTAPでは同部のportal flow defectを示していた。

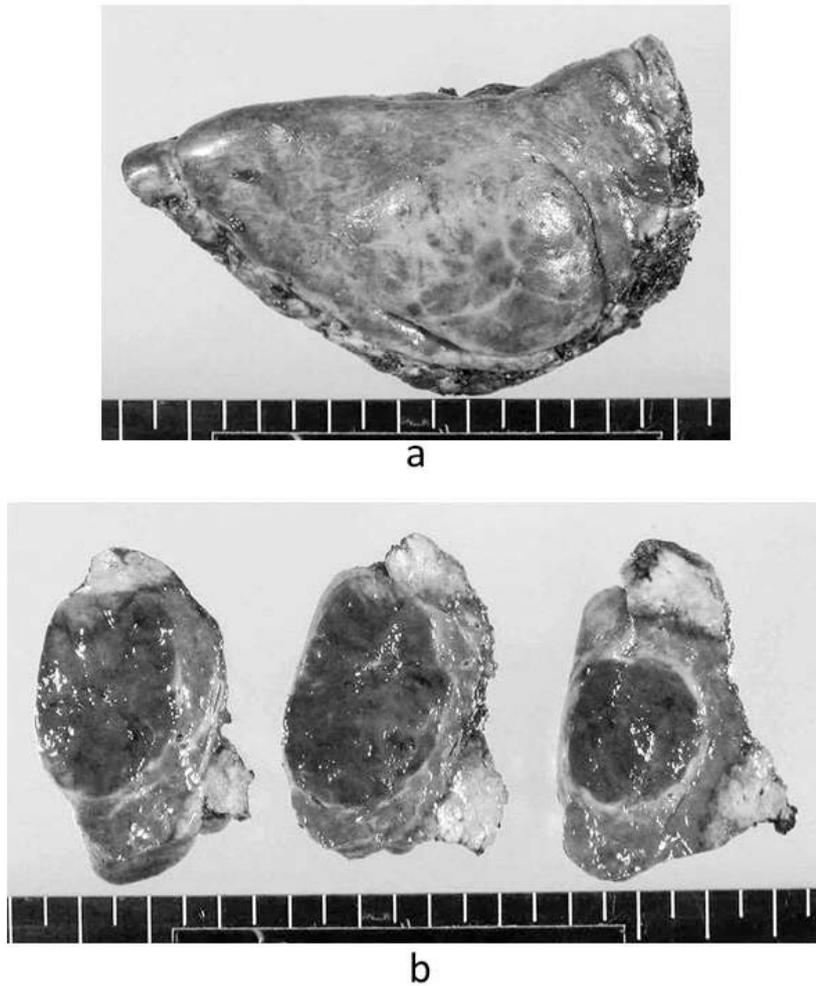


写真3. 摘出標本（固定前）。a：全体像。b：剖面像。
肝S6の部分切除が行われた。腫瘍は柔らかく、剖面(b)では腫瘍周囲に被膜形成が見られた。

CT検査所見：緊急造影CTでは肝臓などの腹腔内臓器に損傷はなかったが、肝S6に腫瘍が早期相で濃染し、遅延相で被膜様構造物を認める腫瘍が指摘され、肝細胞癌が疑われた。全身状態が落ち着いた同年11月上旬に行った血管造影では動脈相ではhypervascular nodular lesionとして、また静脈相ではA6をfeeding arteryとするtumor stainとして描出された（写真1）。CT during arterial portography (CTAP) ではS6のportal flow defectを、CT during hepatic arteriography (CTHA) では同部は良好な造影効果を示していた（写真2）。

腹部超音波検査所見：同部は低エコーとして描出された。

以上の画像所見より肝細胞癌と診断し、入院40日後に肝S6の部分切除を施行した。肝表面は粗造で左葉の拡大と、肝全体の軽度の硬化を認めた。摘出したS6の腫瘍は径が3.5×2.3cmで比較的柔らかく、表面からの隆起がみられた。ホルマリン固定前は境界明瞭な赤色調の結節性病変で、固定後は薄い褐色調を呈し、剖面では腫瘍

周囲に被膜が形成されていた（写真3）。

病理組織所見：F 3相当のprecirrrosis状態にある肝病変を背景に、被包された小結節病変を認めた。Masson染色では結節部分は線維組織で取り囲まれ（写真4a）、鉄染色では著明な鉄沈着（写真4b）が見られた。

描出されている結節には正常の門脈域は認められなかった（写真5a）。また、結節内の肝細胞はKi67やp53染色では陽性細胞はほとんど認められなかった。明らかな類洞の血管化（写真5b）を伴う癥痕様の線維化（写真5c）、拡張した血管湖あるいは拡張したanomalousな血管（写真5d）、肝細胞の過形成像、部分的な類洞の拡張が認められ、組織学的にFNH-like noduleと診断された。

術後は良好に経過した。約6年後に撮影した腹部造影CTでは残肝には異常所見を認めなかったが、肝機能検査で軽度の肝機能障害が持続している。

考 察

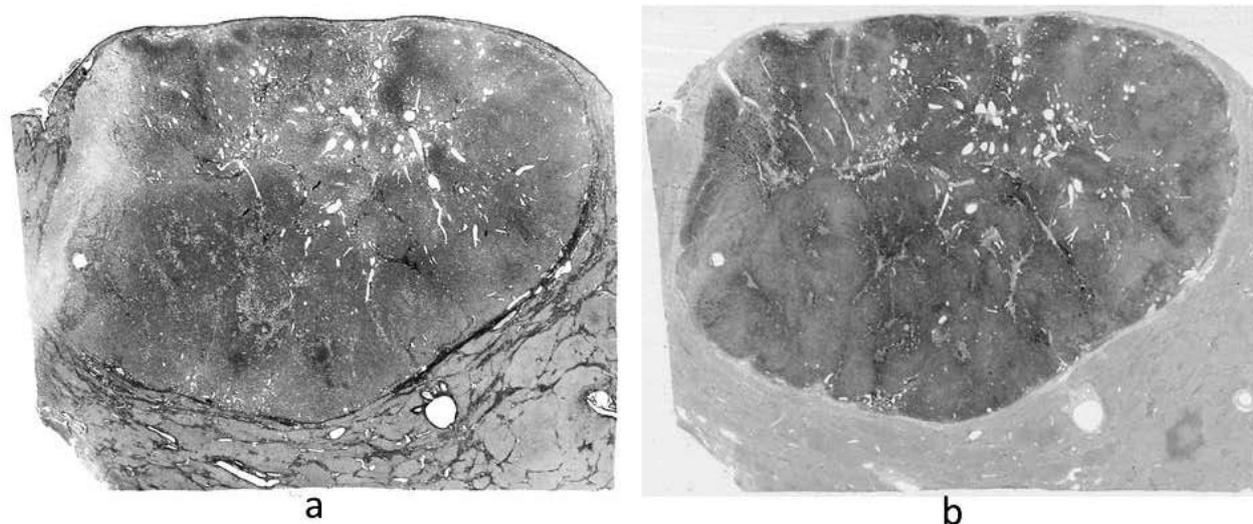


写真4. a: Masson染色 (ルーペ像). 結節部分は線維組織に取り囲まれている. また, 結節内部にも線維化が見られる.
b: 鉄染色 (ルーペ像). 結節部分はほぼ一様に染まっている.

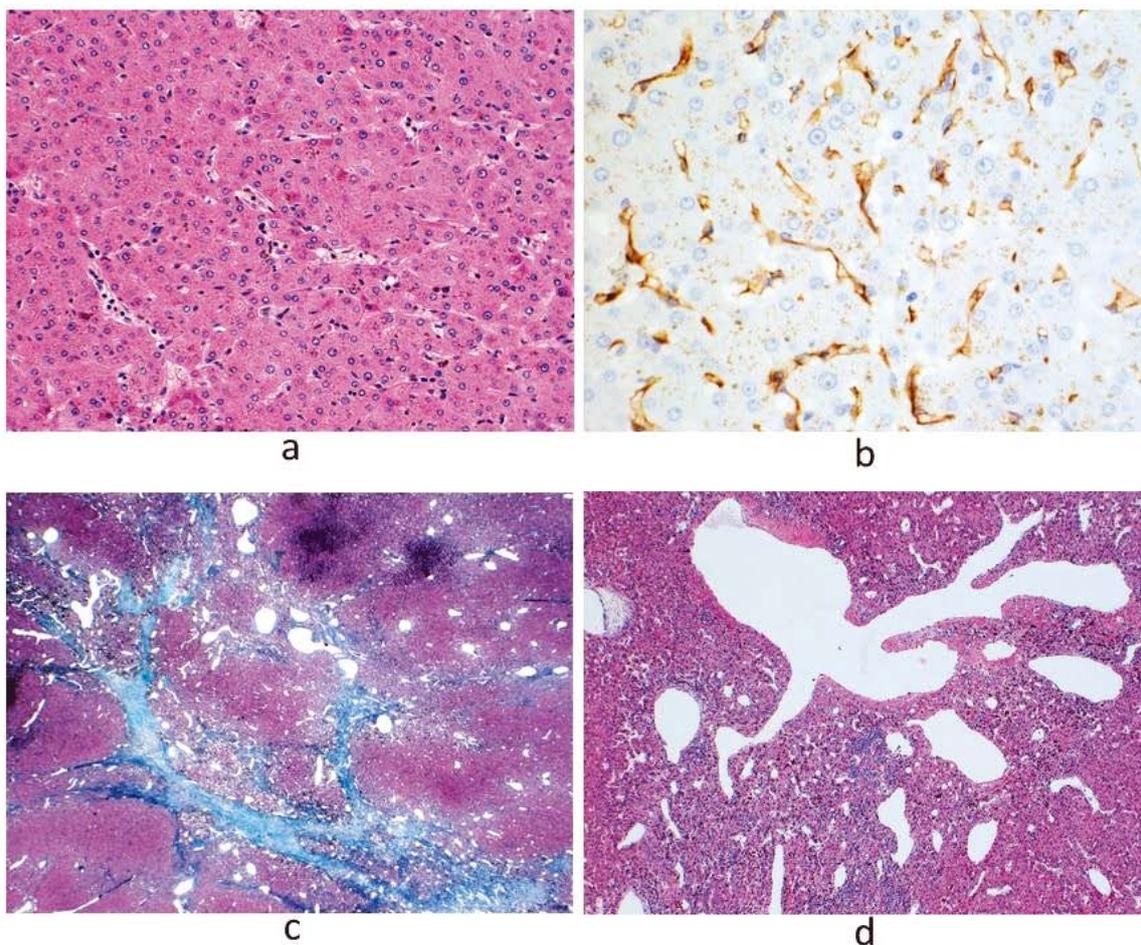


写真5. a: HE染色 (弱拡大). 正常の門脈域は無かったが, 細胞異型は認められなかった.
b: CD34染色. 結節病変の類洞内皮細胞はほぼ一様に陽性となった.
c: Masson染色. 比較的幅広い中心癍痕様線維化が認められた.
d: HE染色. 結節内にはところどころに拡張した血管湖あるいは拡張したanomalousな血管が認められた.

肝硬変が背景にあり多血性結節がみられた場合には、HCCとの鑑別が問題となる。画像技術の進歩により、さまざまな良性の肝腫瘍類似疾患が発見される機会が多くなってきている。肝腫瘍類似疾患として、限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia, 以下 FNH) をはじめ結節性再生性過形成 (nodular regenerative hyperplasia), 部分的結節化 (partial nodular transformation), 大再生結節 (large regenerative nodule), hepatocellular adenoma-like hyperplastic nodules などであるが、自験例の FNHLN も比較的稀な疾患であり、報告例が散見される程度である。

自験例ではMRIがまだ一般的に行われていなかった時代であったため、撮影は施行されなかった。仮にEOB-MRIの撮影を行っていたら、HCCは否定的という所見が得られた可能性は十分あると推測された。しかし、MRIでも鑑別診断が困難な場合もあり、FNHLNに対して手術が行われた症例が散見される¹⁾。

FNHLNはFNHと臨床的、病理組織学的にも類似する点が多い。瘢痕様線維化、異常血管、類洞の血管化などはFNHにも見られる所見であり、FNH同様にFNHLNでも細胞および構造異型が見られることは少ない。Anら²⁾は10病変中5例に異型が認められたと報告しているが、Quagliaら³⁾の報告では12例中1例のみに異型を認めている。本例で存在した被膜形成・著明な鉄沈着が、FNHLNによく見られるのに対して、FNHでは一般的に見られない所見である。Nakashimaら⁴⁾の報告ではFNHLNの6切除例のすべてに被膜形成を認め、生検を含めた12病変のすべてに鉄沈着があったと報告している。著明な鉄沈着の原因は不明であるが、被膜に囲まれた結節内に動脈血流が増え、また静脈がうっ滞して肝細胞に鉄が蓄積することが示唆されている⁴⁾。また、Bomfordら⁵⁾は肝細胞では、transferrin受容体蛋白の異常が起り鉄の沈着を引き起こすのではないかと述べている。

またFNHが正常肝を背景にしている場合が多いのに対し、FNHLNは肝硬変もしくは慢性肝炎を背景にしている特徴がある。特に本邦の報告ではアルコール性肝炎や肝硬変症例に好発し、多発性のことが多い^{4),6)}。海外からの移植摘出肝の検討に基づく報告では、特にアルコール性肝硬変に好発することはないようである⁷⁾。

FNHLNの成因はいまだ不明であるが、Nakashima⁴⁾らは局所的な循環障害を成因として挙げている。血流障害を起こし、隣接する結節内の血管の増加・異常血管の出現、そして肝細胞のhyperplastic changeを起こす説である。本例では結節近傍に限局性肝実質の脱落巣が見られ、循環不全の存在が示唆された。

Adenomatous hyperplasiaと異なり、FNHLNのmalignant

potentialはないとされている。したがって肝生検・画像でFNHLNと診断された場合には、経時的に経過観察が行われている症例がほとんどである。経過中に増大し手術に至った症例報告も見られる⁸⁾。またKajiyaら⁹⁾の報告のように、典型的な画像所見や生検結果を得られず肝細胞癌との鑑別が困難な場合や、圧迫症状出現した場合は手術適応と考えられている。同じhyperplastic noduleであるFNHより発生したfibrolamellar carcinomaの報告¹⁰⁾もあり、FNHLNについても十分なfollowが必要と考えられる。

結 論

アルコール多飲によるprecirrrosis liverを背景に発生したFNH-like noduleの1例を経験した。画像の進歩により肝癌類縁疾患の鑑別診断の必要となるが、FNH-like noduleの存在も念頭に置き、診断にあたるのが肝要であると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり御指導いただいた神代正道先生に深謝致します。尚、本論文の要旨は第15回日本肝臓学会大会(2011年10月、福岡市)において発表した。

参考文献

- 1) Doi N, Tomiyama Y, Kawase T, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, et al. Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis. Intern Med. 2011; 50:1193-1199.
- 2) An HJ, Illei P, Diflo T, John D, Morgan G, Teperman L, et al. Scirrhous changes in dysplastic nodules do not indicate high-grade status. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:660-665.
- 3) Quaglia A, Tibballs J, Grasso A, Prasad N, Nozza P, Davies SE, et al. Focal nodular hyperplasia-like areas in cirrhosis. Histopathology. 2003;42:14-21.
- 4) Nakashima O, Kurogi M, Yamaguchi R, Miyaaki H, Fujimoto M, Yano H, et al. Unique hypervascular nodules in alcoholic liver cirrhosis: identical to focal nodular hyperplasia-like nodules? J Hepatol. 2004;41:992-8.
- 5) Bomford AB, Munrou HN. Transferrin and its receptor: their roles in cell function. Hapatology 1985;5:870-875.

- 6) Terada T, Kitani S, Ueda K, Nakanuma Y, Kitagawa K, Masuda S. Adenomatous hyperplasia of the liver resembling focal nodular hyperplasia in patients with chronic liver disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993;422:247-52.
- 7) Libbrecht L, Cassiman D, Verslype C, Maleux G, Van Hees D, Pirenne J, et al. Clinicopathological features of focal nodular hyperplasia-like nodules in 130 cirrhotic explant livers. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2341-2346.
- 8) 阿久津典之, 若杉英樹, 大関令奈, 大橋広和, 高木秀安, 山本博幸, ほか, 特発性門脈圧亢進症を背景に多発発生し, 6年の経過でさまざまな画像所見を呈した肝過形成結節の1例. *日消誌* 2010; 107: 102-111.
- 9) Kajiya Y, Uchiyama N, Nakajo M. A case of a recurrent FNH-like lesion treated by radiation therapy. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 2009;21:87-90.
- 10) Imkie M, Myers SA, Li Y, Fan F, Bennett TL, Forster J, Tawfik O. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma arising in a background of focal nodular hyperplasia: a case of cases. *J Repod Med.* 2005;50:633-637.