

臨床懇話会

第 396 回東京医科大学臨床懇話会

肝細胞特異性 MRI 造影剤を用い診断した肝細胞腺腫

A case of hepatocellular adenoma diagnosed with liver specific MRI contrast material

日 時：平成 21 年 12 月 9 日（水）18:00~19:00

場 所：東京医科大学病院 教育棟 5 階講堂

当番講座：東京医科大学放射線医学講座

関連講座：東京医科大学内科学第四講座

東京医科大学外科学第三講座

東京医科大学人体病理学講座

司 会 者：齋藤 和博（放射線医学講座講師）

発 言 者：高良 憲一（放射線医学講座）

原 正博（社団晩会原医院）

佐野 隆友（内科学第四講座）

三上 隆二（放射線医学講座）

齋藤 準（外科学第三講座）

草間 博（人体病理学講座准教授）

齋藤（司会）：それでは、定刻となりましたので、第 396 回東京医科大学臨床懇話会を始めたいと思います。今回の当番は放射線医学講座です。司会は私、齋藤がさせていただきます。演題名は、「肝細胞特異性 MRI 造影剤を用い診断した肝細胞腺腫」です。それでは初めに、患者紹介を放射線科の高良先生、よろしく願いいたします。

高良（放射線医学講座）：症例は 28 歳の女性です。現病歴は、重症筋無力症の精査目的で入院した際に、CT 検査で肝臓の左葉外側区に 5 cm 大の腫瘍性病変が認められました。既往歴は、子宮上皮内癌での手術歴、胆石で胆嚢摘出術の既往があります。家族歴は特記すべきことはありませんでした。生活歴として経口避妊薬の使用経験はありませんでした。つぎに、入院時の検査成績です。血液検査、生化学検査ともに異常所見はありませんでした。B 型肝炎や C

型肝炎のウイルスマーカーはいずれも陰性でした。

齋藤：患者情報は以上ですね。これまでのところで何かご質問がある方はいらっしゃいますでしょうか。確認ですが、NASH はないのですね。

高良：ありませんでした。

齋藤：アルコールの多飲歴もないということでよろしいですね。

高良：そういったものもないです。

齋藤：何かフロアから質問はないでしょうか。

原（荏原医師会）：体形はどのような体形ですか、身長、体重とか。それから、重症筋無力症の精査と書いてありますけれども、無力症なのですか。それとも、診断は確定していて、精査のために入院したのですか。どちらですか。

高良：体形的には、特に肥満はなく、標準的な体形でした。重症筋無力症は、診断をつけようという

段階でした。

原：どういう症状がありますか。それを疑わせるような症状が何かありましたか。

齋藤：それでは、内科の佐野先生おねがいします。

佐野（内科学第四講座）：最初、神経内科で入院になっていた方で、肝腫瘍で当科にコンサルトとなりました。最初の症状は眼瞼下垂でした。複視が出て、半年ぐらい、おかしいと思っていたようです。近医で当院を紹介され、外来検査で抗アセチルコリンレセプター抗体陽性であり重症筋無力症が疑われました。胸腺腫が認められ、治療方針の検討のため入院されました。その際、全身スクリーニングで施行されたCTにて肝腫瘍を指摘されました。体格は、158 cm ぐらい、40 kg 台、かなりやせ型の28歳の女性です。

原：どうもありがとうございました。

齋藤：そのほか患者背景に関してご質問はないでしょうか。特にないようでしたら、次に内科の先生からCTと超音波について画像診断を中心にお話ししていただきたいと思います。

佐野：スクリーニング検査で行ったCT画像です。単純CTにて、肝臓の左葉S2、S3にまたがるような比較的大きな6 cm 大の占拠性病変が認められたため、消化器内科コンサルトとなりました。

私たちはふだんから良性か悪性かを最近では造影剤を用いた超音波の検査や、CT、MRIなどの体外からできる検査で結節の診断をつけて、その後の治療方針を立てています。はじめに、超音波検査を中心にお話をさせていただきます。

通常のBモード、造影剤も何も使っていない、昔から行われている超音波検査です。これは縦走査です。プローブを体に対して垂直にして左右に振っている写真です。この方の場合には辺縁が比較的不整です。大事なのは被膜があるかどうかです。境界がぼやけています。Low echoで、内部に一部高echoな部分があります。大きさは4 cm ぐらいあるかと思えます。

次はプローブを横にして見ている図です。ここから腫瘍が写っています。肝臓の裏側に突出するような、結構サイズのある腫瘍で、やはり辺縁は不整だと思います。

次がドップラーの画像です。内部に太い血管があるかどうか、血流がどうなのかを見る検査です。こ

のようにちらちら血管が写ってくるのですが、すごく太い血管が中にあるわけではなさそうということがこの時点でわかります。細い血管が走っている状態です。

次が現在行われている造影剤を用いた超音波の検査です。こちらから右の画面がBモードに近い状態。こちらは造影剤を使っている状態です。黄色く見えている部分が造影剤の流れているところです。超音波の造影剤というのは基本的にはマイクロバブルです。すごく小さな気泡を静脈注射して、それが全身に回ってくるのを待っていると肝臓にも流れてきます。肝臓というのは、動脈血流、門脈血流、2種類の血流があるのですが、最初は動脈に流れるので、注射してからの時間がここに出ています。早い段階で動脈血流が染まってくるのが観察されます。この領域だけが動脈相で染まっています。周りのところは動脈の血流が落ちています。ここはかなり色が強くて、周りは少し落ちている状態です。これは注射を打ってから1分ちょっとした段階です。さっき染まっていた部分がまだ造影効果が遷延し、血流がまだ残っている状態です。周りは血流が落ちている状態のままです。造影超音波のいいところは、このように経時的にリアルタイムで見ることができることで、造影剤を打ってその瞬間切った絵だけを見るわけではないことです。僕たちは3分間見ると決めています。造影剤をうってから3分の間、どのような血流で、腫瘍がどのような血液のもらい方をしているかというのがわかります。これは注射を打ってから2分ぐらいのところ。今度は先ほど結構血流が来ていたところが逆にちょっと抜けてくるのがわかります。血液がだんだんなくなってきています。

普通、造影剤は血管の中にあるものをとらえているのですが、この造影剤は、10分ほど放置すると、肝臓の中の貪食細胞であるKupffer細胞に、小さい泡なので食べられてしまいます。したがって、正常な肝臓の中にはどんどん泡が蓄積されてきます。逆に、特に肝癌、転移癌などのKupffer細胞がないところには泡はたまりません。正常な肝臓でないところは抜けて、そこだけ黒く見えています。これは注射を打ってから11分たっている画像です。先ほどと見え方が全然違います。ここに隔壁があり、抜けているところがちらちらあり、多房性の腫瘍として認められました。さらに、これは重ね合わせの

画像です。画像を加算していくことで、腫瘍内の細かい血管、一瞬しか見えないのであれですが、細かい血管の構造を見るには、この重ね合わせ（MFI: Micro Flow Imaging）の技術は適していると思います。この方の場合には細かい血管が屈曲、蛇行を繰り返して走行しているのがわかります。

こちらは造影剤を使ったCTです。先ほどの造影エコーとほとんど所見は同じです。造影効果がない部分と、造影効果がある部分が認められます。いわゆる結節内結節のような状態になっています。これは造影剤をうって早い段階で撮っている写真です。次は門脈相の写真です。やはり、造影効果の遷延がこの部分では認めます。周りは黒いままで。もう少し時間がたつと、造影剤は抜けてきます。ほとんど造影エコーと同じような結果が得られました。

私からは以上です。

齋藤：佐野先生、ありがとうございました。画像所見や、新しい造影剤のお話もされていましたが、会場からご質問はございませんでしょうか。これは聞いておきたいというようなものがあればお願いします。

三上（放射線医学講座）：sonazoidで隔壁様に見えるところというのは本当に隔壁なのでしょう。それとも血管が通っているところとかも隔壁様に見えるのでしょうか。

佐野：血管が通っているというのは…。

三上：血管自体が隔壁様にあるものか。腫瘍自体はlowに見えるわけですよね。バブルがないところはlowとして見えるということであれば、血管の中にバブルが通っているところが見えているということではないのでしょうか。

佐野：10分以上たっているんで、血管内には造影剤がほとんどなくなっています。ですから、しばらく時間を置いて見えるものは血管ということはないです。例えば門脈とか、かなり太い血管を見ても、ほとんど中には造影剤は残っていないので、血管ということはないと思います。

三上：ありがとうございました。

齋藤：Kupffer imagingで、この腫瘍性病変が網内系の細胞を持っている腫瘍なのかどうかということが良性病変か悪性病変かを鑑別する点で有用かと思うのですが、その所見の有無はどうでしょうか。

佐野：多房性に抜けていたので、Kupffer細胞は

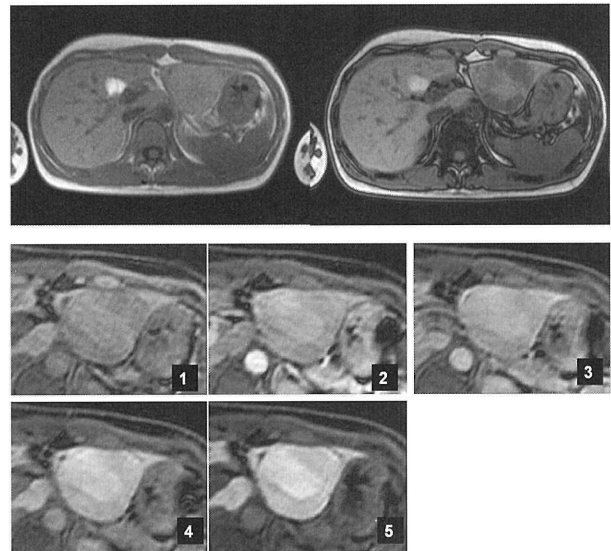


図1 左：T1強調画像 in phase、右：T1強調画像 out of phase。肝左葉外側区に腫瘍が認められる。腫瘍の辺縁は out of phase で信号の低下が認められ、脂肪の存在が示唆される。

Dynamic study。上段左から単純、動脈相、門脈相、4分後像、20分後像。腫瘍の中心部には造影剤の取り込みが認められる。辺縁部の取り込みは弱い。

いないと考えるのが普通だと思います。そう考えると、悪性を意識して診断を進めていくと思います。

齋藤：わかりました。

そのほかございませんでしょうか。それでは、再び放射線科の高良先生からMRIを中心として説明していただきたいと思います。

高良：MRIの画像をお示しします（図1）。上の左側はT1強調画像のin phaseという画像で、右側がT1強調画像のout of phaseという画像です。このin phaseとout of phaseを比べることによって、腫瘍の中に脂肪成分があるかどうかを判断できます。この腫瘍の場合は、腫瘍の辺縁部分にT1強調画像のin phaseでやや高信号を示して、その部分がout of phaseで低信号となっているので、この部分に脂肪成分が含まれているということが言えます。この下がT2強調画像です。腫瘍の辺縁部は周囲の肝実質と比べてやや高信号を示しています。中心部分は正常の肝実質と同じような信号だと思います。

ここでEOB・プリモビスト造影剤についてお話しします。この造影剤の基本骨格は、従来のガドリニウム系造影剤と同じで、Gd-DTPAを基本骨格としています。それにEOB基がつくことによって、従来の細胞外液性造影剤としての特徴と、肝細胞特異性造影剤としての特徴を持つこととなります。この

造影剤の排泄経路は、40～50%が胆道から排泄されて、残りの50～60%は腎臓から排泄されます。

こちらは造影後の画像になります。これは造影前のT1強調画像です。そして動脈優位相です。造影剤を投与してから30秒後ぐらいに撮像されています。そして門脈優位相です。左下が4分後に撮像したものです。これは肝細胞造影相と言って、投与後20分後の画像になります。右下がそのさらに後、投与後60分後の画像です。この腫瘍は、動脈優位相で腫瘍の中心部に造影剤の取り込みが認められて、正常の肝実質より高信号として描出されています。この造影効果は、門脈相、投与から4分後像と遷延していて、腫瘍の辺縁部も、この脂肪成分が多いところも周囲肝実質と比べるとやや高信号として描出されています。これは肝細胞造影相と言われる投与後20分後の写真です。こちらでも腫瘍の中心部分は周囲肝実質と比べると高信号を示しています。この辺縁部の脂肪変性の強い部分も、正常の肝実質と比べて同じか、やや高信号だと思います。投与後60分後の写真ですが、この画像でも腫瘍の中心部の高信号はまだ遷延しています。辺縁部の造影効果も、最初の写真に比べるとだんだん均一に染まってきているのがわかると思います。

画像所見をまとめますと、非硬変肝に発生した単発性の巨大な腫瘍で、脂肪成分を含む腫瘍、それから動脈血流の豊富な腫瘍ということが言えます。肝細胞造影相でも腫瘍の造影効果が残存したということで、胆道排泄能が悪い腫瘍ということが考えられました。以上のことから、鑑別としては高分化型肝細胞癌または肝細胞腺腫が疑われました。

齋藤：どうもありがとうございました。MRIの所見、そしてこれまでの画像所見のまとめを話していただいたのですけれども、この時点で何か聞いておきたい点は、ありますでしょうか。確認したい点はありませんでしょうか。今回MRIで使用した造影剤は比較的新しい肝細胞特異性の造影剤で、後で組織は出ますが、このような珍しい病変に対して使われるのはまれです。この造影剤の動態とかも含めて何か聞いておきたいこととかあるようでしたらお願いします。特にないようでしたら、次に悪性病変が疑われていましたので、切除が施行されています。外科の齋藤（準）先生から切除についてご説明していただきたいと思います。

齋藤（準）（外科学第三講座）：術前の経過として

は、腫瘍マーカーのPIVK-IIが非常に高かったことと画像所見から、肝細胞腺腫あるいは高分化型肝細胞癌という診断で手術をしようということになりました。この方は重症筋無力症の合併がありましたので、呼吸機能、呼吸筋が弱く、嚥下障害なども、術後に通常の開腹の場合よりも、影響を軽減させることができるため、腹腔鏡下で行うことになりました。また胆嚢結石に対する内服治療の既往がありましたので、同時に摘出することになりました。

こちらは実際に肝切除を始める場面です。胆嚢は切除し肝鎌状間膜の切離がすすんでおります。肝外側区域に腫瘍が認められます。最初に超音波下に腫瘍の範囲を確認し、外側区域の周囲を、超音波凝固切開装置で切離し、肝外側区域の周囲が十分に剝離された状態にします。その後、肝組織に対し、凝固・切離を繰り返し、肝切離を進めていきます。

腫瘍からのマージを十分に保ちながら、肝切離をすすめ、比較的太い肝静脈の分枝はクリップ後に切離します。自動縫合器を用いてB2、B3へのグリソン及び左肝静脈を縫合切離します。その結果肝外側区域が遊離された状態となります。最後に止血を確認し、上腹部に6cm程度の小開腹創を作成し肝外側区域を摘出しました。これが実際の開腹創で通常1/3～1/2程度ですみました。1カ月後の創はこの程度です。手術時間は170分で、出血量は少量で、カウントできない程度でした。

術後は、重症筋無力症がありましたので、ICUでレスピレーター管理を行いました。翌日、呼吸状態が安定していましたので人工呼吸器から離脱し、第2病日に一般病棟に戻り、経口摂取を開始しました。第3病日に歩行を開始したところ、重症筋無力症クリーゼが発生し、呼吸不全に対する治療のため、再度ICUでのレスピレーター管理となりました。同時に術前は若年患者のため、ステロイド投与を控えていましたが、クリーゼ発生のためステロイドパルス療法が開始されました。第4病日には再びレスピレーターから離脱しました。異常はなく、第7病日に神経内科に転科になりました。術前PIVK-IIが高値でしたが、術後3カ月後には正常化しました。

齋藤：齋藤（準）先生、どうもありがとうございました。手術に関して何かご質問とかご意見はございますか。術前診断は腺腫か肝細胞癌かということですので手術に入ってしまったと思うのですけれども、腺腫か高分化型肝細胞癌かで術式とか何か特に気をつけ

る点とかはあるでしょうか。

齊藤（準）：特にありません。どちらかと言えば、残肝予備能や、患者の状態に気をつける必要はありますが診断がどちらであっても同じ術式を選択していると思います。

齋藤：最近では肝左葉外側区域の手術は、このような腹腔鏡下でやるのが一般的なのでしょう。

齊藤（準）：徐々に一般的になりつつあります。特に既往手術のない方と肝硬変のない方、肝硬変があっても軽度であれば行っています。

齋藤：ありがとうございました。特にご質問がないようでしたら、次に切除標本について病理学的な観点から草間先生に説明していただきたいと思えます。

草間（人体病理学講座）：病理所見を提示します。まず肉眼像ですが、腫瘍の大きさは $5.5 \times 4.5 \times 3.5$ cm大で、境界明瞭です。剖面では腫瘍辺縁部は黄褐色調で、中央部は暗赤色調を呈しています（図2）。組織弱拡大像では、腫瘍と周辺の肝組織との境界は明瞭で、線維性被膜を有する部分と被膜を欠き腫瘍と周囲肝組織が直接、接する部分があります。高分化型肝細胞癌で見られるような腫瘍細胞が周囲の肝組織に置換性に浸潤する像は認められません。境界部を強拡大で観察すると、腫瘍細胞の核は既存の肝細胞の核とほぼ同じ大きさで、異型性・多形性はごく軽度で、核分裂像は確認できません。多くの部で腫瘍細胞は2~3層の細い索状構造を呈しています。鍍銀染色で正常肝組織と比べると、類洞は圧排されてやや不明瞭化し、また、鍍銀線維はより繊細ですが、肝細胞癌でみるような類洞壁鍍銀線維の消失像はありません。さらに、血管内皮細胞マーカー（CD34）の免疫染色を施行して比較しますと、正常部の肝小葉内の類洞壁はCD34陰性ですが、腫瘍部では部分的に陽性像を示します。この“類洞の毛細血管化”は、その程度によって腺腫と癌との鑑別が可能だと考える研究者がいます。その他の所見として、周囲に結合組織や胆管を伴わない細動脈“naked arteriole”が腫瘍実質内に介在しています。次に、胆管上皮細胞マーカー（CK7）の免疫染色を施行すると腫瘍内にはCK7陽性の胆管・細胆管はみられません。この所見は、とくに限局性結節性過形成（FNH）との鑑別に重要です。Estrogen receptor免疫染色を施行すると、腫瘍細胞核に軽度~中等度の陽性像を呈する領域があります。この症例もそうですが、肝

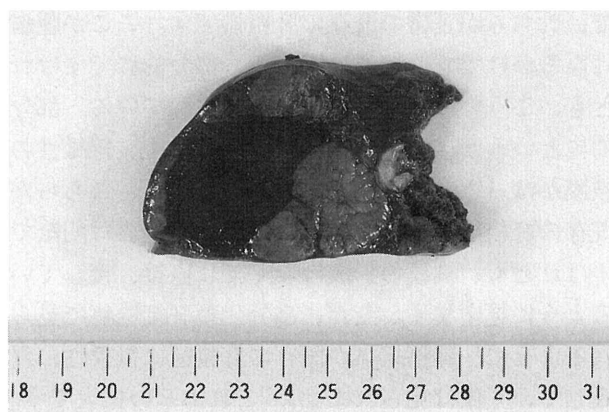


図2 肉眼像。腫瘍辺縁部は黄褐色、中心部は暗赤色を示していた。辺縁部に脂肪沈着が目立った。

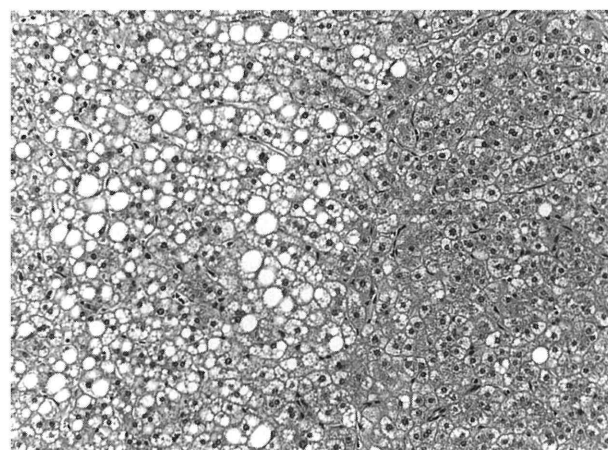


図3 腫瘍辺縁部と中心部の境界部位。腫瘍辺縁部（図左側）に脂肪沈着が目立つ。

細胞腺腫が若年女性に好発することと関連する所見かもしれません。なお、ごく一部ですが、腫瘍細胞核の腫大・大小の脂肪滴を有しており（図3）肉眼的に黄褐色調にみえた原因です。中央部では胞体内にlipofuscin顆粒を有する腫瘍細胞が多く、肉眼的に暗赤色調にみえた原因と考えられます。

肝細胞腺腫の病理学的鑑別疾患としては、とくにFNHと高分化型肝細胞癌があげられます。病理総論的にはFNHは反応性過形成病変・肝細胞腺腫は良性腫瘍・肝細胞癌は悪性腫瘍であり、その鑑別はきわめて重要です。この3病変の病理学的鑑別に関して、教科書的には多数の項目が挙げられていますが、FNHとの鑑別では中心性瘢痕及び細胆管増生の有無、肝細胞癌との鑑別ではN/C比増大・核異型・核分裂像そして背景肝組織における進行した慢性肝炎や肝硬変の有無が重要と考えられます。

組織像の弱拡大ですけれども、これはAzan染色

で、こちらが正常の既存の肝組織です。ここが腫瘍になるわけです。境界は明瞭で、部分的にですけれども、こういう線維性の被膜を形成している。部分的にというか、半分ぐらいですけれども、線維性の被膜がはっきりしない部分がありまして、こちらが既存の肝組織で、こちらが腫瘍です。境界は明瞭ですけれども、被膜の形成はなくて、直接、接しているように見えます。ただ、高分化型肝細胞癌で見られるように、腫瘍組織が既存の肝組織に置換性に侵入していく像は見られません。これはその拡大です。ここがちょうど境界になります。こちらが既存の肝組織で、こちらが腫瘍組織です。比較しますと、核はほとんど同じぐらいです。あまり変化がありません。胞体が若干広くて明るく見えます。やや細胞が大きく見えるので、ちょっと類洞が圧排されてシート状に見えます。異形成、多形成はほとんどないという像です。

腫瘍の中心部を見ますと大体こんな感じで、索条構造を呈して増殖しているということです。索が2層から3層の細い索条構造を呈しています。これを鍍銀染色で細網線維のフレームワークを見てみますと、これが正常の部位です。これが腫瘍部です。正常ですとこういうふうに reticulin のフレームワークがあって、類洞があるわけです。肝細胞索があって、正常ですと大体1層から2層の索条構造をしているわけです。これが今回の腫瘍ですが、腫瘍部ではやはり reticulin が非常によく保たれている。2層から3層ぐらいの索条構造を呈しています。この類洞の内腔がちょっと不明瞭になっていまして、reticulin も若干繊細に見えます。でも、この reticulin のフレームワーク自体は保たれているということです。これが癌になりますと、こういう細網線維の構造が破壊される、あるいは消失してくるという現象が起きてきます。この腫瘍ではよく保たれているということです。

これは CD34 という血管の内皮細胞のマーカーです。これを染色してみますと、こちらが正常です。正常では、ここに門脈域、グリソン鞘があるわけです。これが中心静脈です。これが1つの肝小葉になるわけです。そうしますと、34陽性の血管内皮というのはグリソン鞘の辺縁に若干見られますけれども、小葉の中にはほとんど見えないというのが正常です。今回の腫瘍になりますと、これは同じ倍率で撮っていますけれども、小葉の類洞に沿って34陽

性の血管内皮細胞のマーカーが陽性になるわけです。こういうのを類洞の毛細血管化と呼びます。こういう現象は腫瘍化すると起きてくるわけですけれども、この腫瘍の場合はまだ陰性の部分と陽性の部分がモザイク状に見えます。不完全な毛細血管化ということです。これが肝細胞癌になりますと完全に瀰漫性に capillarization が起こってくるということで、この所見だけでも腺腫と腺癌の鑑別が可能だという考えがあります。ただし、針生検の場合は量的な問題ですから、ちょっと鑑別が難しいということです。

そのほかの所見として、これは動脈です。細動脈が周りに結合組織とか胆管を伴わないで突然あらわれてくる、存在するという裸の細動脈ですね。この所見も肝細胞腺腫に比較的特徴的だと言われています。

最初にお見せしたマクロの像の色調の変化を組織学的に説明すると、これは両方腫瘍ですけれども、境界が比較的明瞭に明るく抜けたところがあります。これは脂肪の沈着です。大きな大滴性あるいは中滴性、細かな小滴性の脂肪の沈着が見える。これが先ほど腫瘍の辺縁部に見えた部位です。こちらはほとんど沈着がない。比較的境界明瞭に境されている。それから、一部では、腫瘍細胞の胞体が非常に明るく抜ける部位もあります。これは脂肪ではなくてグリコーゲンの異常な沈着です。これは clear cell change と言われていますけれども、非常に明るく透明に抜けていく部分もあります。

これは腫瘍の中心部で特に見られた像ですけれども、細胞の胞体の中に褐色調の顆粒が沈着してきます。これは lipofuscin (消耗色素) と言われていますけれども、これが沈着しています。それで肉眼的に暗く見えるということです。

これは本当に部分的というか、一部ですけれども、これがほとんどの腫瘍細胞です。部分的にこういう核がかなり大型化してきます。大きくなって大小不同がある像です。こういうところも見られます。ただし、胞体も大きくなるんです。細胞自体が大きくなるために、N/C比はあまり変わりません。それほど高くないです。ちょっと見ると、核の大小不同が出てきますので、一見、異型的に見えます。ただ、肝細胞癌の異型とはちょっと異なりまして、どちらかという、肝硬変の再生結節に見られるような、いわゆる large cell dysplasia と呼ばれています

けれども、そういう所見に類似しています。こういう所見があるから癌化しているという診断はできません。

これはサイトケラチン7という抗体ですけれども、胆管上皮に特異的なマーカーです。見ますと、ここが境界です。こちらが腫瘍組織、こちらが既存の肝組織ですけれども、既存の中には当然胆管があるわけです。この辺は反応性だと思いますけれども、細胆管の増生があるわけです。ところが、腫瘍内部には全く胆管上皮、胆管は存在しないというのもこの腫瘍の特徴です。これは後から出てきますけれども、FNHとの鑑別に非常に重要な所見であります。

それから、これはERです。Estrogen receptorを染めてみますと、全体ではないですけれども、部分的にこの程度です。弱陽性あるいは中等度陽性に染まってくる領域があります。これは、この腺腫が若年女性に多いとか、ステロイドと関係があるということと関係しているのかもしれませんが。

病理学的な鑑別疾患です。腺腫の鑑別を要する疾患としては、FNHと高分化型肝細胞癌の2つが重要だと思われれます。総論的に言いますと、当然これは良性的な腫瘍、腺腫で、これは反応性の過形成。恐らく限局性の何かの血流の変化に伴う反応性の過形成病変です。それから、当然これは悪性腫瘍ということで、この鑑別というのは非常に重要であるということです。

教科書を見ますと、この鑑別というのは非常に多くの項目が並んでいます。その中から代表的なものを選んできたわけですけれども、これはアデノーマです。FNH、この鑑別で特に重要なのはcentral scarです。中心部の星芒状のscarがあるFNHです。これがかなり重要です。それから、先ほど言いました細胆管の増生がFNHには見られる。これにはない。この辺が重要だと思います。

それと肝細胞癌との鑑別としては、先ほども言いましたけれども、N/C比の増大です。当然ですけれども、核異型が出てくる。それから、核分裂も重要です。FNHはもちろんないのですけれども、アデノーマでも普通はほとんどないと言われています。極めてまれな核分裂の現象です。当然、癌になるとこれが出てくる。もしもこういう病変で核分裂が容易に見つかるような所見の場合には、アデノーマというよりはむしろ癌と考えたほうが良いと言われています。それから、当然ですけれども、その背景で

すね。肝硬変あるいは進行性の慢性肝炎があるかどうかということは極めて重要だと思います。

最後ですけれども、最近の文献から拾ってきました。アデノーマ、肝細胞腺腫をある特定の遺伝子のmutationの有無によって亜型分類しようという試みがされています。

まずはhepatocyte nuclear factorのmutationがある。こういう症例が一番多いのですけれども、これは組織学的に肝細胞の脂肪化が強いというのが特徴的とされています。癌化率が7%程度と低いわけです。臨床的には若い女性に多い。

これは頻度としては低いのですけれども、βカテニンのmutationがあるというサブタイプがある。これは細胞異型あるいは構造異型が出てくる。逆に脂肪変性は非常に少ない。これは高分化型肝細胞癌との鑑別を要する亜型です。これは非常に癌化率が高い。それから、どちらかというとも男性に多いと言われています。

もう1つのタイプは、IL6とSTのmutationがある。これは炎症性細胞が出てくるとか類洞の拡張がある。それから、先ほど言った細胆管の増生があるということで、これはFNHに非常に類似している像を呈してくると言われています。これは臨床的には拡張があるので出血しやすいというのが問題だと思われれます。

この亜型は免疫染色である程度判断がつく、区別ができるということで、今回の症例もやってみたのですけれども、βカテニンとかアミロイドAタンパク、こういうのは両方陰性でして、恐らく今回の症例はこのタイプです。一番古典的な肝細胞腺腫で、臨床的あるいは組織像もこれに一致するだろうということで、恐らくこのタイプだろうということがわかります。将来的にはこういう肝細胞腺腫という診断だけではなくて、術前にこういう亜型分類も要求されてくる可能性もあるかと思われれます。

齋藤：どうもありがとうございました。今の病理学的なご発表に対して何か聞いておきたいこととか、質問とかございませんでしょうか。

三上：ちょっと聞き逃したかもしれないですけれども、今回の腫瘍の中にはKupffer細胞はどのような形だったのでしょうか。

草間：Kupffer細胞に関しては、CD68をマーカーとして免疫組織化学的に検討しました。非腫瘍部肝組織に比べて減少していましたが、腫瘍内にも

Kupffer細胞が存在していました。病巣内のKupffer細胞の密度もFNHや肝細胞癌との鑑別の一つに挙げられると思います。

三上：ありがとうございました。

齋藤：よく日本ですとアデノーマという症例は、糖原病とか原疾患がない患者にできたものは非常にまれだということで、肝細胞腺腫のほとんどが高分化型肝細胞癌だというようなことも言われたりしていることがあります。かなり近い組織型を持っていると思うのですが、今回のように外科的切除がされていれば、かなりクリアに鑑別ができるのでしょうか。

草間：本症例は病理学的には肝細胞腺腫の典型例と考えられ、少なくとも切除検体では確定診断できます。ただし、異型性を伴って肝細胞癌に類似し実際に癌化率の高い亜型やFNHに類似した亜型もあり、鑑別の難しい境界病変も存在すると思われま

す。

齋藤：そのような病変は悪性度に関してはどうなのですか。

草間：通常の肝細胞癌に比べると、悪性度は低いと推定されます。

齋藤：何かほかにご質問とかございましたでしょうか。先生、ありがとうございました。それでは最後に、放射線科の高良先生から肝細胞腺腫の一般的な事項について、また、病理像と画像の対比も示していただきたいと思います。

高良：病理との対比ですけれども、左側の写真が腫瘍の中心部分と辺縁の脂肪変性の強い部分の境界部分を示しています。右側が腫瘍の中心部分を示していて、細胞異型の強くない腫瘍細胞が単調に増殖していて異常な血管配列を伴っている。門脈域や胆管は認められないという所見でした。この所見は、画像所見と病理所見で一致している所見でした。

肝細胞腺腫に関して一般的な事項ですけれども、20～30歳代の若い女性に好発する肝細胞由来の良性腫瘍です。欧米では経口避妊薬やステロイドホルモンとの関係が指摘されているのですが、日本の症例は薬剤と関連性のない症例の報告が多いとされています。それから、Ia型糖原病に代表されるような糖代謝異常に合併することも知られております。この症例では、薬剤、糖原病、いずれとも関連性はありませんでした。

治療としては、腫瘍径の大きいものは破裂や癌化

の危険性があるということで、基本的には手術が選択されます。小さいものは画像的に経過観察されることが多いと思います。

画像的には大部分が単発性で肝臓の被膜下に好発して、周囲との境界は明瞭です。それから、内部に出血、壊死を認めることが多くて、一般的には多血性腫瘍とされています。この腫瘍は、腫瘍内の組織の成分によってsteatoticタイプ、これは脂肪成分の多いタイプで、それから脂肪成分の少ないpelioticタイプ、それから両方を混在したmixedタイプ、この3つに分けられています。基本的にT1強調画像では高信号から低信号まで多彩な信号を呈します。T2強調画像では肝実質より高信号を示すとされており、ダイナミックMRIでは、動脈相に造影効果が腫瘍の辺縁部分から中心部分に広がっていくのが特徴で、出血や壊死を伴わないものでは比較的均一に濃染します。造影効果は門脈優位相へと時間が経過するにつれて遷延して、より均一になる傾向が見られます。

この症例のように、Gd-EOB-DTPAを使った報告例というのは少ないのですが、その少ないものを検討してみると、adenomatosis、これはアデノーマが多発している病変ですけれども、これに用いた症例報告では、肝細胞造影相ではいずれも低信号を示すとされています。それ以外に、肝細胞造影相でこの症例のように高信号を示したという報告も見られています。一部の報告では、良性の腺腫は高信号を示して、悪性転化を伴うようなものは低信号を示すという報告もあります。それから、他の肝特異性造影剤であるBOPTAという造影剤を使った報告では、肝細胞腺腫は低信号を示すとされています。

鑑別診断としては、一番重要なのは肝細胞癌との鑑別だと思います。それ以外に鑑別対象となる疾患としては、若年女性の非硬変肝に発症する多血性腫瘍としてFNH、それからAML（血管筋脂肪腫）、fibrolamellar HCC、多血性の転移性腫瘍などが挙げられると思います。Gd-EOB-DTPAの造影剤を使った際に鑑別が重要になってくる疾患としてはFNH、それから肝細胞造影相で高信号を示すような肝細胞癌、この2つが重要だと思います。脂肪成分が少なくなるような症例では、こういったFNHが高分化の肝細胞癌との鑑別は難しくなってくると思われま

す。

齋藤：どうもありがとうございました。全体を通

して、これを聞いておきたいとか、この病気について何か知りたいというようなことはないでしょうか。今日は非常に日本でも珍しい肝細胞腺腫の一例について検討しました。今後の日常診療に役立てて

いただけたらと思います。特にご質問がないようでしたら、これで第396回東京医科大学臨床懇話会を終了させていただきたいと思います。

(大滝純司 編集委員査読)