〔東女医大誌　第84巻　臨時増刊2号〕
〔頁　E282～E288　　　平成26年3月〕

報　告

肝細胞癌との鑑別の困難な multiacinar regenerative nodule を呈した Fontan 術後の1剖検例

[1]東京女子医科大学病理診断科
[2]東京女子医科大学医学部病理学（第二）
[3]東京女子医科大学循環器小児科

板垣（イタガキ） 裕子（ヒロコ）[1,2]・本田（ホンダ） 一穂（カズホ）[1,2]・富松（トミマツ） 宏文（ヒロフミ）[3]・朝貝（アサガイ） 省史（セイジ）[3]
中西（ナカニシ） 敏雄（トシオ）[3]・小田（オダ） 秀明（ヒデアキ）[2]・西川（ニシカワ） 俊郎（トシオ）[1]

（受理　平成26年3月4日）

An Autopsy Case of Multiple Hepatic Nodules Difficult to Differentiate from Hepatocellular Carcinoma After the Fontan Operation

Hiroko ITAGAKI[1,2], Kazuho HONDA[1,2], Hirofumi TOMIMATSU[3], Seiji ASAGAI[3], Toshio NAKANISHI[3], Hideaki ODA[2] and Toshio NISHIKAWA[1]
[1]Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University
[2]Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine
[3]Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University

The Fontan surgery is a type of heart operation used to treat complex congenital heart defects such as a single ventricle. Hepatic complications are commonly reported in patients having undergone Fontan surgery, likely due to hepatic cirrhosis resulting from chronic hepatic congestion caused by the elevated central venous pressure. Here, we describe an autopsy case of multiple hepatic nodules, which developed 16 years after a Fontan surgery in a 20-year-old man. Ultrasound imaging showed multiple isoechoic nodules, clinically resembling hepatocellular carcinoma, in both lobes of the liver, with the largest nodule (>5 cm in diameter) found in the caudate lobe. Pathological findings showed multiple nodular lesions without atypical hepatocytes and severe congestive cirrhosis in the perinodular lesion, and accordingly, we diagnosed the lesion as a regenerative nodule.

The underlying fibrosis and eventual development of cirrhosis increase the risk of developing hepatic nodules or hepatocellular carcinoma. There are many kinds of nodular lesions that resemble hepatocellular carcinoma macroscopically, and both ultrasound and computed tomography findings are useful in characterizing these various types of hepatic nodules. Pathologically, cellular atypia, the size of the nodule, and localization of the portal tract are important factors to take into account when diagnosing hepatic nodules.

Key Words: Fontan surgery, congestive liver cirrhosis, regenerative hepatic lesions

緒　言

Fontan 手術は機能心室が1つのみの先天性心疾患に対して行われる上大静脈と下大静脈を肺動脈にバイパスする術式である．近年，Fontan 術後の遠隔期の合併症の1つとして肝合併症の報告が増加している[1)~3)]．今回，生前に肝細胞癌が疑われた肝多発結節性病変を呈した Fontan 術後の1剖検例を経験したので報告する．

症　例

患者：20歳代男性．

主訴：浮腫，腹部膨満感．

家族歴：特記すべき事項なし．

現病歴：出生直後より心雑音があり，1歳時の心臓カテーテル検査において多脾症，完全型心内膜床

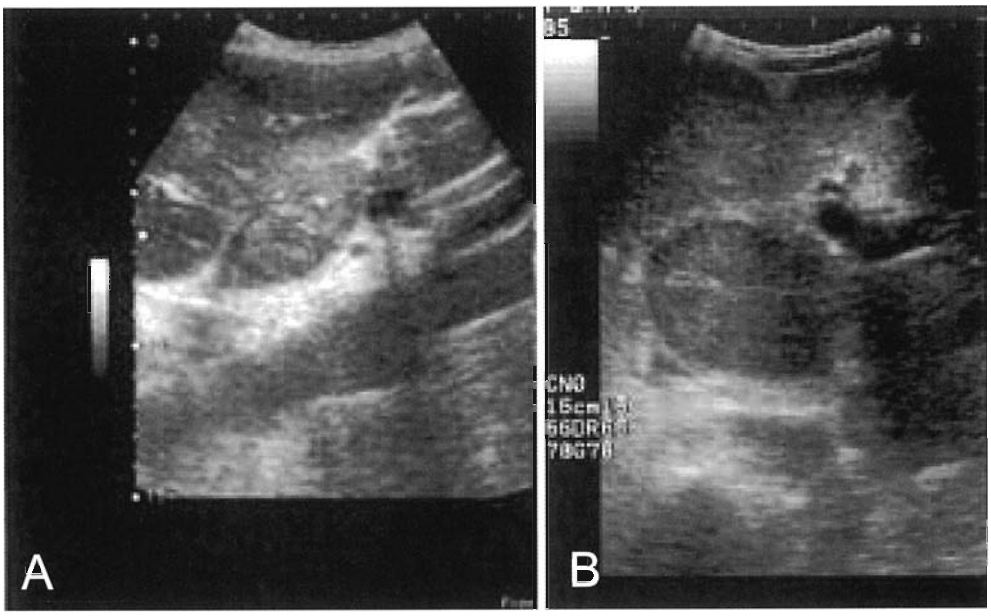

Fig. 1 Ultrasound findings of the hepatic nodule in the caudate lobe
A: The ultrasonogram showed an isoechoic nodule (30 mm in diameter) surrounded by a low echoic area in the caudate lobe.
B: Ultrasound findings 35 months later. The nodule had increased in size to 60 mm in diameter.

欠損，両大血管右室起始，肺動脈狭窄，単一心房，狭小左室，総肺静脈還流異常と診断された．3歳時に右 modified BT shunt を施行したが，5歳時の心臓カテーテル検査で shunt の閉塞が確認された．6歳時，Fontan 手術（total cavopulmonary bypass：TCPC）を施行．術後徐々にチアノーゼの進行がみられ，術後8年目の心臓カテーテル検査において半奇静脈から左肺静脈への動静脈瘻が疑われたため左半奇静脈と左肺静脈の側副血管に対して vascular plug を留置した．入院1年前には左後頭葉の多房性脳膿瘍と診断され，定位的脳膿瘍ドレナージ術により膿瘍は縮小した．また，入院の3年前より6〜9ヵ月ごとに腹部超音波検査を施行されており，当初は肝の線維化と肝尾状葉に 30mm 大の占拠性病変が認められていた．その後徐々に両葉にわたって占拠性病変が多発するとともに尾状葉の病変は増大し，最初の超音波施行から2年11ヵ月後に腫瘤は 60mm に達し，肝細胞癌（hepatocellular carcinoma：HCC）も否定できない所見であった（Fig. 1 A，1B）．造影 CT や肝生検などの精査が勧められていたが，腎機能障害や全身状態の不安定さがあるため経過観察となっていた．以後自宅で治療を継続していたが，浮腫，腹部膨満感が増悪し入院となった．

入院時理学所見：体温 35.7℃．血圧　右上肢 90/20mmHg，左上肢 92/22mmHg，右下肢 82mmHg，左下肢 86mmHg．SpO_2 84%．心音にて Levine I〜II/VI の汎収縮期雑音を認めた．視線をあわせ，呼びかけに反応はあるものの発語はなし．呼吸音は清．腹部は軟で肝臓を左季肋下に 5cm 触知した．右上肢全体と両下肢に浮腫を認めたが，左上肢には浮腫はみられなかった．

血液生化学検査：入院時検査所見では，血算では赤血球数 $532 \times 10^4/\mu l$，ヘマトクリット 48.0% と上昇しており，血小板数 $5.0 \times 10^4/\mu l$ と低下していた．生化学検査では総蛋白 5.6g/dl，アルブミン 3.1g/dl と低下を認め，肝機能は AST 39U/*l*，ALT 26U/*l*，LDH 231U/*l*，総ビリルビン値 3.9mg/dl と AST，LDH の軽度上昇と高ビリルビン血症を認めた．腎機能は尿素窒素 83.0mg/dl，クレアチニン 1.52mg/dl と上昇していたが eGFR は正常であった．電解質検査では，Na 112mEq/*l*，K 5.3mEq/*l*，Cl 78mEq/*l* と低 Na 血症，低 Cl 血症と高 K 血症であった．

入院後経過：入院後電解質の補正を図り，一時的に意識レベルの改善がみられたが徐々に尿量の低下や浮腫の増悪をきたした．種々の薬剤による抗心不全治療を施されたが治療抵抗性で，次第に蘇生への反応にも乏しくなり第21病日に永眠された．

剖検所見：解剖は死後4時間で行われた．腹腔内

には淡黄色800mlの腹水貯留を認めた．腹部臓器は内臓逆位で肝臓は左上腹部に位置し，重量は1,240gであった．肉眼的に肝辺縁は鈍で表面に粗大な凹凸を多数認めた．割面では大小の結節が肝両葉にわたって多数認められ，尾状葉は3.5×5.0cm大の腫瘤性病変で占められていた(Fig. 2A，2B)．ルーペ像において腫瘤性結節内には壊死や線維化および出血は認められなかったが腫瘤周囲の肝には著明な線維化と比較的新鮮な出血壊死像がみられた（Fig. 3A，3B)．組織学的に結節内の肝細胞は異型に乏しく，肝細胞索は良く保たれていた．また，結節内には中心静脈・Glisson鞘の構造が認められた（Fig. 4A，4B)．類洞は全体的に開大し(Fig. 4C)，鍍銀染色では小葉中心性に軽度の線維化を認めた(Fig. 4D)．結節周囲の線維化は中心静脈～Glisson鞘を架橋するように存在し，大小様々な偽小葉を形成しており，肝硬変の所見であった(Fig. 5A，5B)．免疫染色では腫瘤内においてCD68陽性細胞の減少は認めなかった（Fig. 6A，6B)．CD34染色は腫瘤内の門脈域の血管や門脈域周囲の一部の類洞内皮で陽性を呈しており（Fig. 6C，6D)，Glypican 3染色ではGlypican 3陽性肝細胞は観察されなかった（Fig. 6E，6F)．

以上より肝の多発結節はうっ血性肝硬変を背景にした再生結節と診断した．

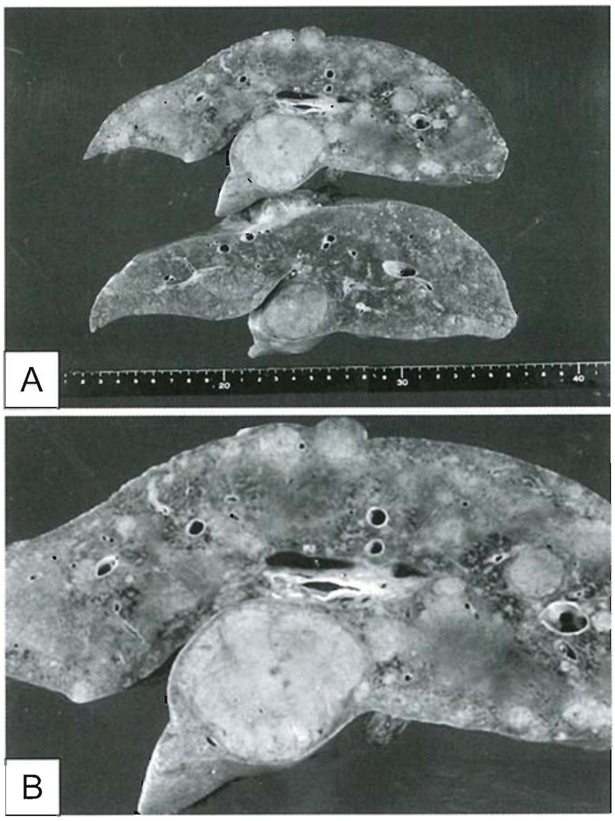

Fig. 2 Macroscopic appearance of the liver at autopsy
A: The liver specimen showed multiple nodules in both lobes.
B: A large mass, 3.5×5.0 cm, was observed in the caudate lobe.

考　察

Fontan術後の肝病変の報告は1981年にStantonらによるFontan術後21ヵ月で死亡した剖検例においてみられた肝硬変の症例が始めである[4]．以来，2000年代以降Fontan術後の肝合併症の報告は増加し，肝線維症をはじめ肝硬変やHCCの発症の報告もみられている．GhaferiらはFontan術後の9例の剖検例の肝病変を検討し，4例にうっ血性肝硬変が

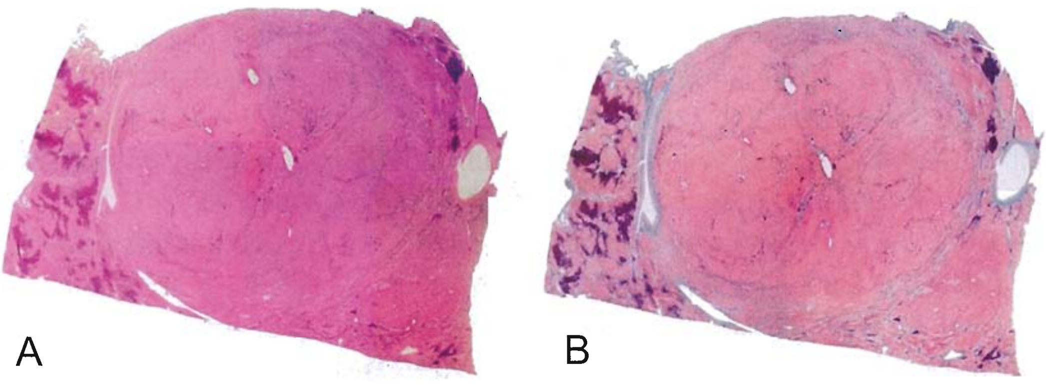

Fig. 3 Histopathological findings of the caudate lobe
A: Vasculature was observed in the nodule, and the congestion in the nodule was milder than that of the perinodular lesion.
B: The nodule was surrounded by fibrous septa. However, the fibrosis in the nodule was milder than that in the perinodular lesion.
(Original magnification, ×12.5, A: hematoxylin-eosin staining; B: Masson's trichrome staining)

みられ1例でHCCの発症が認められたと報告している[5]．Fontan術後のうっ血性肝硬変は，Fontan術後に生ずる体静脈圧の上昇に伴い肝静脈圧が上昇し，これが肝の中心静脈圧の上昇につながることから惹起されると考えられている[3]．慢性障害肝である肝硬変を背景に有する肝には種々の結節性病変の発生が報告されており，これらの結節性病変は特に高分化型HCCとの鑑別が重要である．鑑別診断には

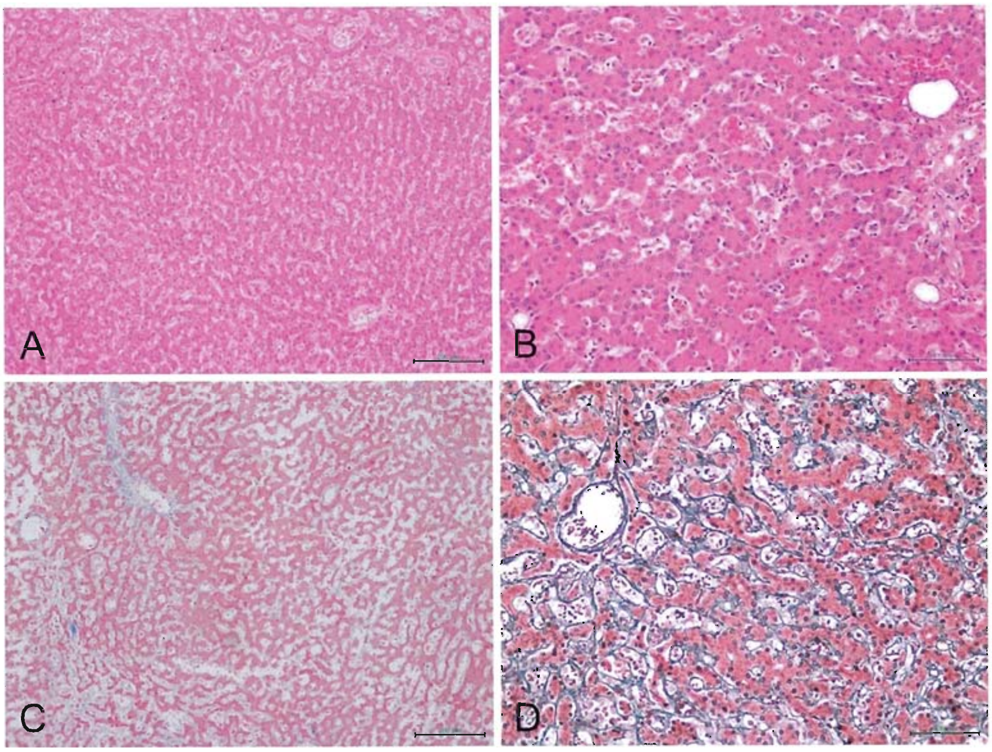

Fig. 4 Histological findings of the nodule in the caudate lobe
A: Hepatic sinusoidal dilatation was observed.
B: The parenchymal cells did not display cellular or structural atypia.
C: Liver section showing mild hepatic fibrosis.
D: Fibrosis was observed in the pericellular area. The sinusoidal structure was maintained.
(A: original magnification, ×100, hematoxylin-eosin staining; B: ×200, hematoxylin-eosin staining; C: ×100, Masson's trichrome staining; D: ×200, silver impregnation staining.)

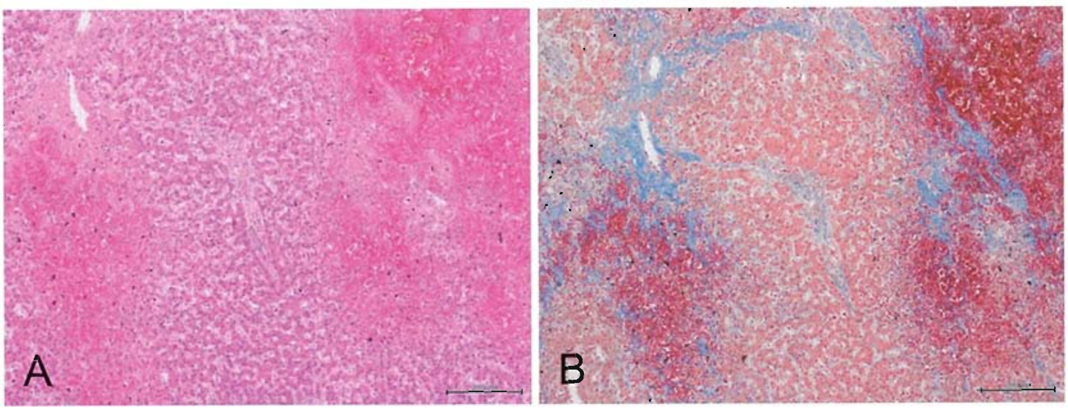

Fig. 5 Histological findings of the perinodular lesion
A: Hepatic sinusoidal dilatation and severe hepatic congestion were observed.
B: Bridging fibrosis was observed in the liver section.
(A: original magnification, ×200, hematoxylin-eosin staining; B: ×200, Masson's trichrome staining.)

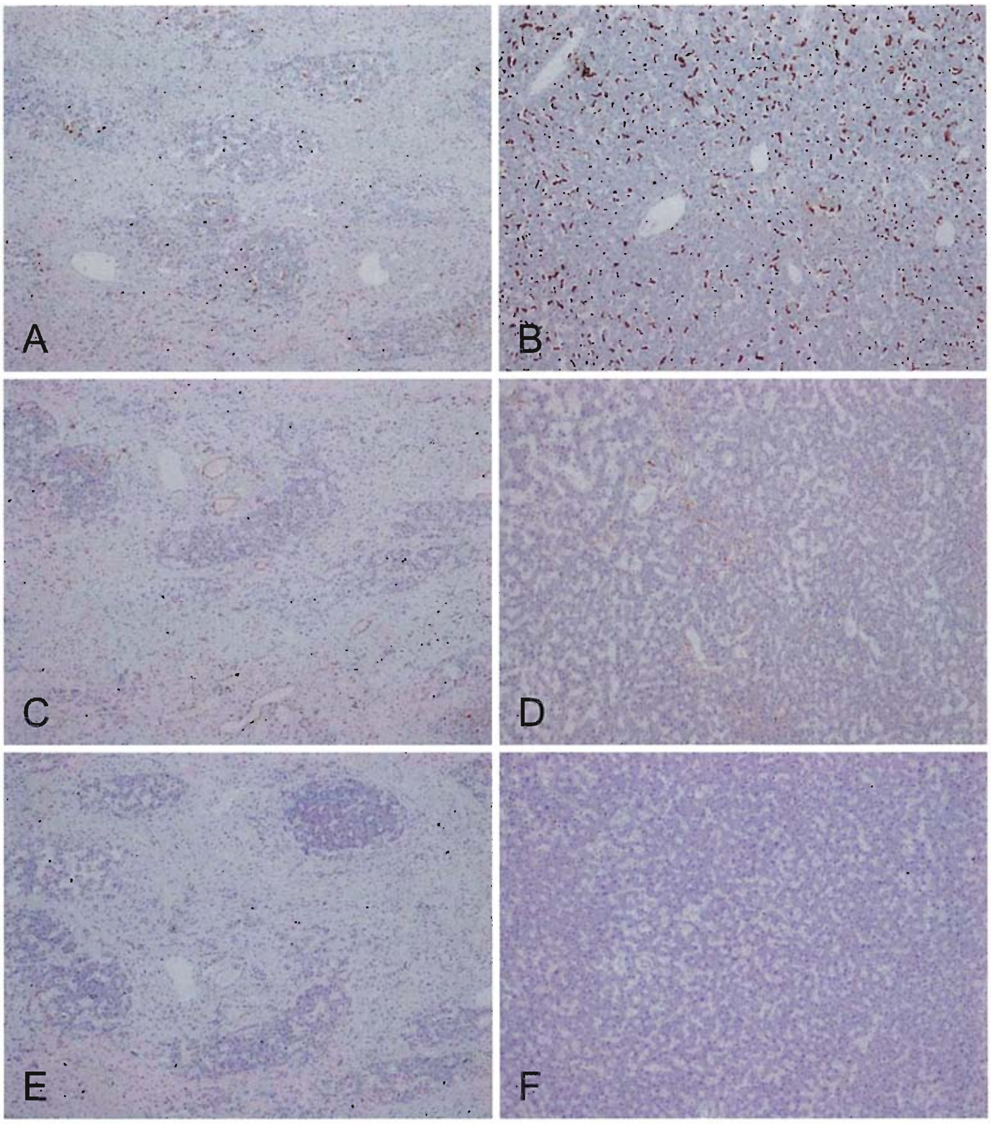

Fig. 6 Immunohistochemical staining for CD68 (A and B), CD34 (C and D) and Glypican-3 (E and F), showing the perinodular lesion (A, C and E) and nodule (B, D and F) in the caudate lobe (original magnification, ×100)
A, B: CD68-positive cells were observed in both the perinodular lesion and nodule.
C: Only the blood vessels in the portal tracts and sinusoidal spaces were CD34-positive.
D: The sinusoidal spaces were CD34-positive, whereas the central sinusoidal spaces were CD34-negative.
E, F: Negative staining of Glypican-3 in both the perinodular lesion and nodule.

腹部造影CT検査や腹部超音波検査，腹部MRI検査などの画像診断が有用である．特に，gadolinium ethoxybenzyl diethylene triamine pentaacetic acid（Gd-EOB-DTPA）造影MRIが肝腫瘤性病変の鑑別診断に広く用いられているが，確定診断に肝生検や手術材料が必要な場合も少なくない[6]．

本症例では，超音波検査において結節は増大傾向を伴っておりHCCが疑われたが，腎機能障害や全身状態の不安定さがあるため造影CT検査を施行することは困難であり，生前診断には至らなかった．剖検材料の組織所見では結節内の肝細胞に異型性はみられず構造も正常に近くGlisson鞘も存在しHCCは否定的な所見であった．

本症例のような良性の肝結節性病変は，原発性肝癌取扱い規約；第5版補訂版（2009年）では上皮性腫瘍の項目内の肝細胞腺腫あるいは腫瘍類似病変として記載されている[7]．肝細胞腺腫（hepatocellular adenoma：HA）は慢性肝炎や肝硬変などを合併しない肝臓に発生することが多く，女性が90％を占めており経口避妊薬の内服との関与が知られている．

Table 1 Classification of Hepatocellular Nodules*

1. Regenerative lesions
1.1 Monoacinar regenerative nodule
1.1.1 Diffuse nodular hyperplasia without fibrous septa (nodular regenerative hyperplasia)
1.1.2 Diffuse nodular hyperplasia with fibrous septa or in cirrhosis
1.2 Multiacinar regenerative nodule
1.3 Lobar or segmental hyperplasia
1.4 Cirrhotic nodule
1.4.1 Monoacinar cirrhotic nodule
1.4.2 Multiacinar cirrhotic nodule
1.5 Focal nodular hyperplasia
1.5.1 Focal nodular hyperplasia, solid type
1.5.1 Focal nodular hyperplasia, telangiectatic type
2. Dysplastic or neoplastic lesions
2.1 Hepatocellular adenoma
2.2 Dysplastic focus
2.3 Dysplastic nodule
2.3.1 Dysplastic nodule, low-grade
2.3.1 Dysplastic nodule, high-grade
2.4 Hepatocellular carcinoma
2.4.1 Small hepatocellular carcinoma (less than 2 cm)
2.4.1.1 Early HCC
2.4.1.2 Progressed HCC

*According to the International Working Party[8] and International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia[9].
HCC; Hepatocellular carcinoma.

組織学的には異型のない肝細胞のシート状〜索状増生がみられ，腫瘍内には門脈域を欠くことも特徴としてあげられる．本症例では背景に肝硬変を有していることや結節内に門脈域が散見されることより，肝細胞腺腫は否定的であった．

他に鑑別すべき疾患として，限局性結節性過形成（focal nodular hyperplasia：FNH）やその他の過形成性結節があげられる．これらは前述の原発性肝癌取扱い規約では腫瘍類似性病変（tumor-like lesions）に分類されるが，規約内で詳細は記載されていない．原発性肝癌取扱い規約の他に，肝の過形成性結節の詳細な分類として International Working Party（IWP）分類が知られている（Table 1）[8]．IWP 分類では肝細胞結節を regenerative lesions と dysplastic or neoplastic lesions に分類し，FNH や今まで多種類の診断名で呼ばれてきたその他の過形成性結節は前者の regenerative lesions に分けられている．FNH は肝細胞腺腫と同様に慢性肝炎や肝硬変などがない正常肝に発生し，結節内には中心性瘢痕や不規則な線維化が観察される．大きさは肝の一葉を占める大きな結節の報告もあるが，多くは 5cm 以内とされている．本症例においては背景肝が肝硬変であることより FNH は否定的である．本症例の結節性病変は両葉にびまん性に結節が多発し径が 3.5×5.0 cm 大と大きい結節を含むこと，異型性に乏しいこと，結節内に複数の門脈域がみられることより IWP 分類の multiacinar regenerative nodule に合致するものと考えられた．

以上は一般染色からの鑑別点であるが，免疫染色を用いた肝腫瘤性病変鑑別の試みがなされている．後藤は結節内と非結節内の CD68 陽性細胞の局在が結節の異型度や分化度に依存し，結節内の CD68 陽性細胞の減少の度合いが大きいほど結節の異型度が高いことを報告した[10]．また，近年では CD34 染色および Glypican 3 染色が高分化の HCC と良性の肝腫瘤性病変の鑑別に有用であるとされ，頻用されている．Wanda らは 142 例の肝腫瘤性病変における CD 34 染色と Glypican 3 染色の染色パターンを報告検討し，腫瘤内のほぼ全体の類洞内皮に CD34 陽性を呈する症例は全例高分化の HCC であり，HA あるいは FNH などの非悪性病変では門脈域の血管や門脈域に接する類洞内皮の一部で陽性所見を認める “incomplete CD34 staining pattern” であったこと，Glypican 3 染色は 88% の HCC において陽性を呈し，全ての非悪性腫瘤性病変で陰性であったと報告した[11]．本症例の結節性病変においては，結節内の

CD68陽性細胞数は結節外と比して減少はみられない．また，結節内におけるCD34染色所見は“incomplete CD34 staining pattern”であり，Glypican 3染色陽性肝細胞は観察されない．これらの点からも低悪性度を示唆するといえる．

結　論

今回，生前にHCCと鑑別を要する肝多発結節性病変を呈したFontan術後の1剖検例を経験したので報告した．Fontan術の手術成績の向上とともに今後Fontan術後遠隔期における肝硬変症例と硬変肝を背景にした種々の結節性病変の発生の増加が注目される．症例の蓄積によりFontan術後の肝病変の現状や発生機序の検討が必要であると考えられる．

開示すべき利益相反状態はありません．

文　献

1) **Asrani SK, Asrani NS, Freese DK et al**: Congenital heart disease and the liver. Hepatology **56**: 1160–1169, 2012
2) **白石　公**：【循環器疾患　最近の話題】成人期を迎えた先天性心疾患患者の諸問題．京府医大誌 **119**：247–258, 2010
3) **藤澤知雄，田中靖彦**：Fontan循環における肝合併症．日小児循環器会誌　**29**：162–170, 2013
4) **Stanton RE, Lurie PR, Lindesmith GG et al**: The fontan procedure for tricuspid atresia. Circulation **64**: II140–II146, 1981
5) **Ghaferi AA, Hutchins GM**: Progression of liver pathology in patients undergoing the fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg **129**: 1348–1352, 2005
6) **Döhr O, Hofmeister R, Treher M et al**: Preclinical safety evaluation of Gd-EOB-DTPA (Primovist). Invest Radiol **42**: 830–841, 2007
7) **日本肝癌研究会**：「臨床・病理　原発性肝癌取扱い規約」，第5版補訂版．金原出版，東京（2009）
8) **International Working Party**: Terminology of nodular hepatocellular lesions. Hepatology **22**: 983–993, 1995
9) **International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia**: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. Hepatology **49**: 658–664, 2009
10) **後藤　清**：肝結節性病変におけるCD68陽性細胞の局在に関する組織病理学的検討．肝臓　**38**：19–26, 1997
11) **Coston WM, Loera S, Lau SK et al**: Distinction of hepatocellular carcinoma from benign hepatic mimickers using Glypican-3 and CD 34 immunohistochemistry. Am J Surg Pathol **32**: 433–444, 2008