

図1 大阪赤十字病院における肝細胞癌成因年次推移

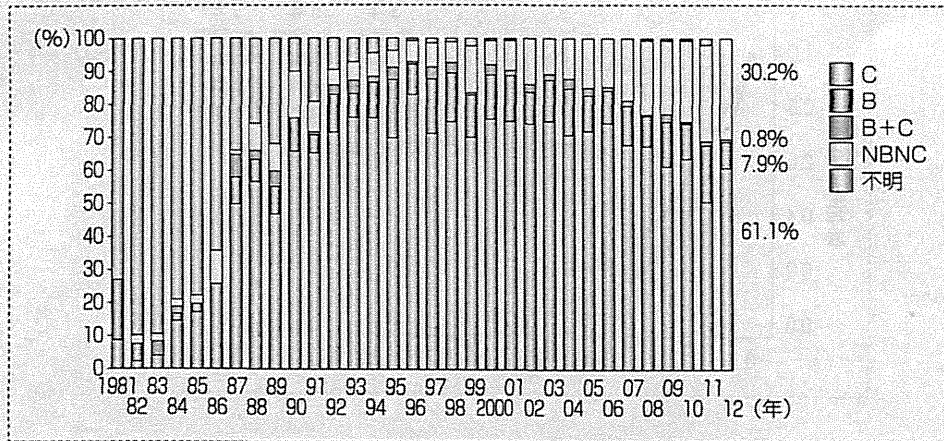


図2 大阪赤十字病院における肝細胞癌年次推移（年齢，性別）

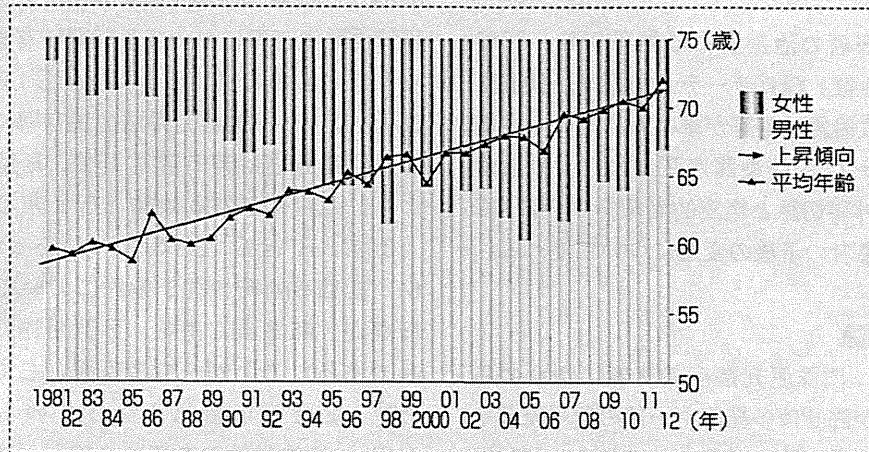


図3 大阪赤十字病院における年代別の肝癌進行度

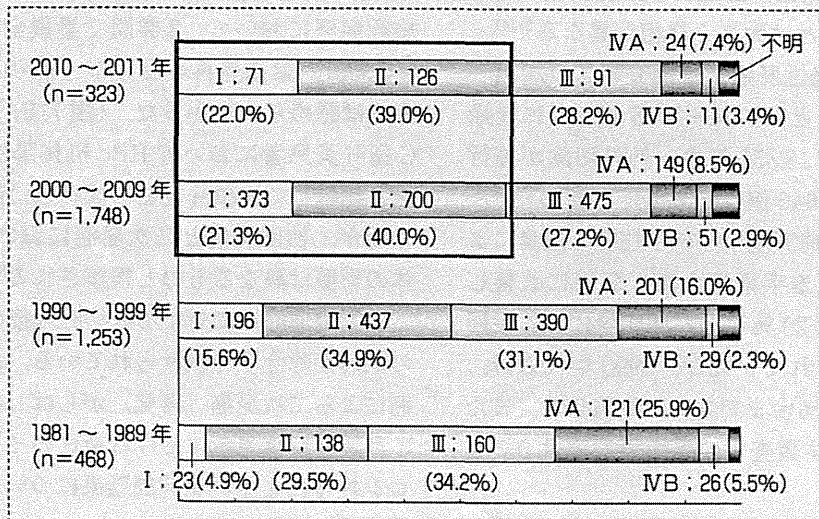
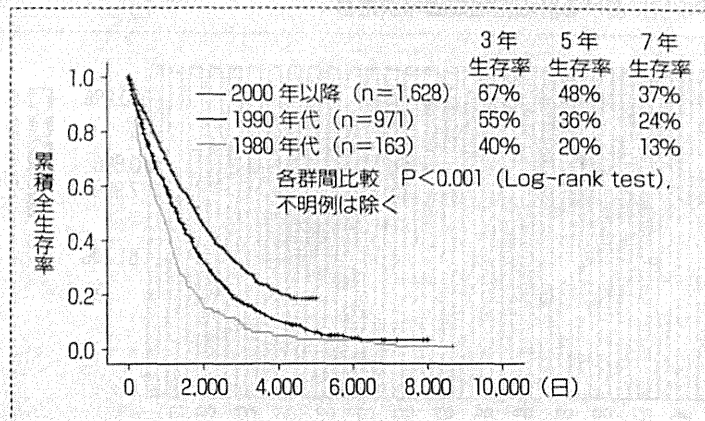


図4 大阪赤十字病院におけるC型関連肝癌の年代別の予後



II C型関連肝癌の予後の変遷

C型関連肝癌の治療法には外科切除、肝移植、経皮的治療、経カテーテル的治療、分子標的薬治療、放射線治療等が挙げられるが、本稿では本邦におけるC型関連肝癌の2大根治治療法である外科切除と経皮的治療を中心に、C型関連肝癌患者の予後の変遷について述べる。

① 外科切除

本邦では、門脈圧亢進症の有無にかかわらず、肝機能が許せば多発例や一部の門脈浸潤を伴う肝癌症例も切除の対象としており、門脈圧亢進症がなく2cm以下単発を切除の対象とするBarcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging systemとは大きく様相が異なる^{3),4)}。第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004~2005年)によると、2004~2005年までに登録された肝癌症例18,351例中、外科切除が施行された症例は5,646例(30.8%)であった⁵⁾。周術期管理、術前評価、手術手技等の進歩により、肝切除による手術死亡率も著明に改善した。1970年代は20%以上の肝切除による手術死亡率が報告されていたが、1990年代以降、手術死亡率は1%台まで劇的に改善した。また第18回肝癌追跡調査での手術死亡率は0.7%であった⁵⁾。

当院における外科根治切除肝癌症例における成因別(非B非C肝癌:129例, B型関連肝癌:62例, C型関連肝癌:284例)の検討では、累積無再発生存率において3群間に有意差は認められないものの(非B非C vs. C: P=0.281, B vs. C: P=0.944)、累積全生存率においてはC型関連肝癌は非B非C肝癌, B型関連肝癌より、生存率が劣る傾向(非B非C vs. C: P=0.090, B vs. C: P=0.091)にあった。(図5, 6)⁶⁾ 初回手術時の肝予備能においてC型関連肝癌が、非B非C肝癌, B型関連肝癌より不良であったことが一つの原因として挙げられる⁶⁾。また近年話題となっているHB core (HBc) 抗体陽性の有無別の検討(HBc抗体陽性C型肝炎症例113例 vs HBc抗体陰性C型肝炎症例103例)では、C型関連肝癌根治手術施行症例において、2群間で累積全生存率(P=0.300)、累積無再発生存率(P=0.482)に有意差は認められなかった。(図7, 8)⁷⁾ 池田らはC型肝炎患者においてHBc抗体陽性例は陰性例と比較して累積肝発癌率は有意に高率と報告したが、初回発癌と二次発癌におけるHBc抗体の影響は異なるものと推察される⁸⁾。

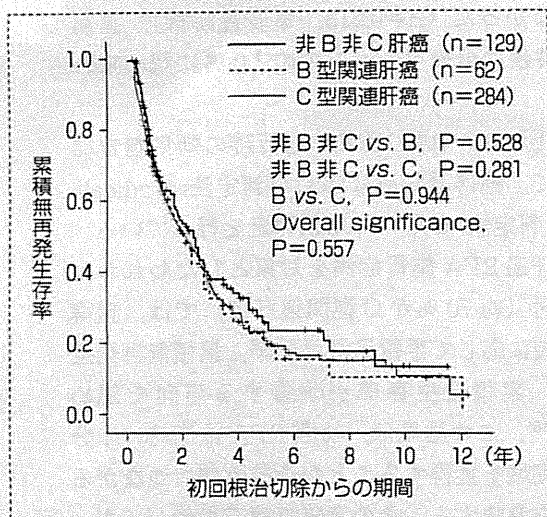
C型関連肝癌に対する肝切除術後の再発抑制の試みが昨今多く試みられている。多中心性発癌による二次発癌(再発)がしばしばみられるC型関連肝癌患者における術後のインターフェロン投与による再発抑制効果については、術後

IV

C型肝炎からの肝発癌の制御

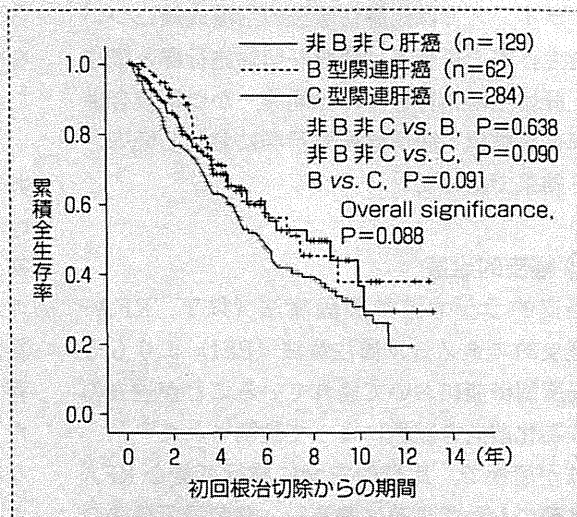
⑤ C型関連肝癌の治療—予後の変遷

図5 肝癌外科根治切除後の累積無再発生存率



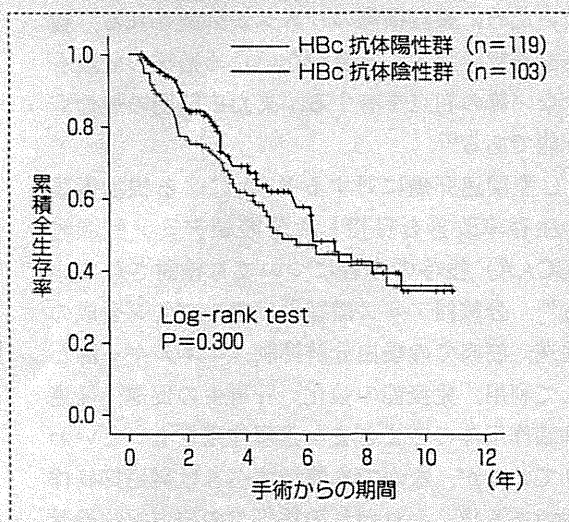
[Nishikawa, H., et al. : J. Cancer 4 : 502-513, 2013⁶⁾より改変して引用]

図6 肝癌外科根治切除後の累積全生存率



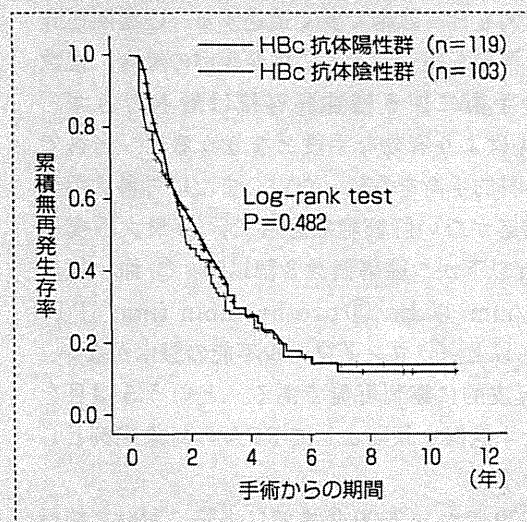
[Nishikawa, H., et al. : J. Cancer 4 : 502-513, 2013⁶⁾より改変して引用]

図7 C型関連肝癌根治切除例におけるHBc抗体陽性有無別の累積全生存率



[Nishikawa, H., et al. : Oncol. Rep. 30(1) : 91-98, 2013⁷⁾より改変して引用]

図8 C型関連肝癌根治切除例におけるHBc抗体陽性有無別の累積無再発生存率



[Nishikawa, H., et al. : Oncol. Rep. 30(1) : 91-98, 2013⁷⁾より改変して引用]

2年以降の再発に対してのみ有効であったと報告された⁹⁾。現在臨床試験中の all-trans retinoic acid (レチノイド) の外科根治切除後の再発抑制効果も期待されるところである。

昨今の医療機器の進歩によって腹腔鏡下肝切除術などの低侵襲手術も本邦において盛んに行

われるようになってきた。これらは従来の開腹肝切除と比較して患者への負担も軽減され、また術後の在院日数も短いという利点を有する。背景肝に肝硬変を合併することの多いC型関連肝癌患者にとって、これらの低侵襲な手法は福音となると思われる¹⁰⁾。最近報告されたメタ

アナライシスでは、肝切除後の治療成績について全生存率、再発率は開腹肝切除施行群と腹腔鏡下肝切除術施行群ではほぼ同等、かつ術後合併症率は腹腔鏡下肝切除術施行群において低率という結果であった¹¹⁾。

② 経皮的治療

経皮的ラジオ波熱凝固療法（以下、RFA）は経皮的エタノール局注療法（PEI）よりもその局所制御能において優れていることが過去の無作為化前向き試験によって証明された^{12), 13)}。手技が簡便で、比較的安全に施行可能なRFAは本邦において急速に普及し、穿刺局所療法の適応がある肝細胞癌患者に対してはRFAが第一選択として推奨されている。背景肝に肝硬変を合併することの多いC型関連肝癌症例の場合、手術による侵襲を回避し、RFAを選択する症例も日常臨床で多く遭遇する。C型関連肝癌は再発も多く、とくに再発症例の場合、複数回の手術に伴う犠牲肝容積は看過できず、RFAはより有効な手段となりうる¹⁴⁾。当科では外科的手術を希望しない、または外科的手術の適応がない肝細胞癌患者で、①最大腫瘍径3 cm以下かつ腫瘍個数3個以内、②血小板数5万/mm³以上、③prothrombin time (PT) 50%以上、④コントロール不能の腹水がない、⑤経皮的に穿刺可能である、という5項目を満たす症例を原則としてRFAの対象症例としている。

1999年から2009年までに当院において施行したRFA症例（1,307例、3,455結節）での検討では、生存に寄与する因子として、多変量解析にて肝硬変の有無（risk ratio=2.015, P=0.003）、Child-Pugh A/B, C（risk ratio=1.350, P=0.048）、腫瘍個数（risk ratio=1.579, P=0.003）、AFP 40以上（risk ratio=1.370, P=0.036）、PIVKA II（risk ratio=1.810, P<0.001）が抽出されたが、当院の外科症例での検討とは異なりHCVの有無別では生存に有意差は認め

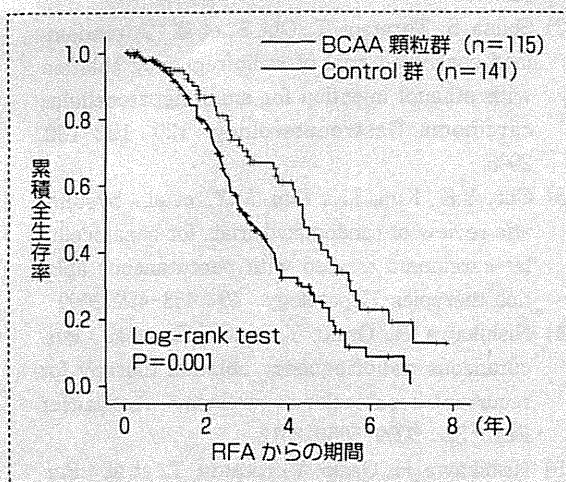
られなかった（P=0.513, 単変量解析）。重篤な合併症は全セッション中の1.0%に認められた。

またわれわれは、RFA施行時の効果判定において、獲得凝固域に応じた判定法（radicality; R判定法）を用いて効果判定を行っている。初発肝癌RFA施行症例を対象としたわれわれの検討（約70%がC型関連肝癌）では、獲得凝固域に応じて累積局所再発率、累積無再発生存率、累積全生存率が改善する傾向を認めたと^{15), 16)}。この結果は、初回RFA治療時に十分な凝固域を獲得することが予後改善につながることを意味する。その意味で第二世代バイポーラーRFA機器（Celon power, Olympus, Tokyo, Japan）の登場は期待される場所である。この機器は対極板不要のため皮膚熱傷のリスクがなく、熱効率が高い、意図しない電流が発生しないために臓器損傷のリスクが抑制される、腫瘍を直接穿刺する必要がないため播種の危険も少ない等の利点を有する。また広範囲の焼灼も可能である¹⁷⁾。

C型関連肝癌に対するRFAによる根治術後の生存率改善を目指した分岐鎖アミノ酸顆粒（BCAA）投与の意義についても検討されている¹⁸⁾。分岐鎖アミノ酸顆粒はアルブミン合成の促進、筋肉での蛋白分解抑制、エネルギー源として利用、免疫能の強化、肝再生の促進、発癌抑制作用等のさまざまな薬理作用をもつといわれているが、なかでも特筆すべきは発癌抑制作用である¹⁹⁾。われわれの施設での後方視的検討では、最大腫瘍径3 cm以下かつ腫瘍個数3個以下で血清アルブミン値3.5 g/dl以下のRFA施行C型関連肝癌において、分岐鎖アミノ酸顆粒投与群（115例）のほうが非投与群（141例）より累積全生存率（P=0.001）、累積無再発生存率（P=0.013）が有意に良好という結果であった（図9, 10）¹⁸⁾。

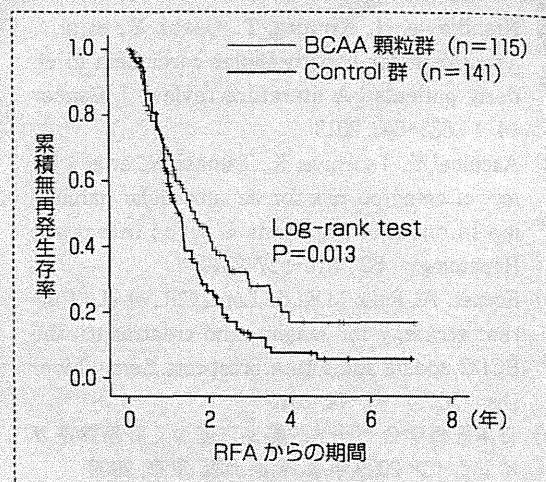
C型関連肝癌に対するRFA後のインターフェロン治療による再発抑制効果については、イン

図9 C型関連肝癌に対するRFA後のBCAA顆粒投与有無別の累積全生存率



[Nishikawa, H., et al. : J. Clin. Gastroenterol. 47 : 359-366, 2013¹⁸⁾ より改変して引用]

図10 C型関連肝癌に対するRFA後のBCAA顆粒投与有無別の累積無再発生存率



[Nishikawa, H., et al. : J. Clin. Gastroenterol. 47 : 359-366, 2013¹⁸⁾ より改変して引用]

表 C型関連肝癌根治術後の再発抑制効果が期待される薬剤

1. 直接作用による再発予防
 - a. インターフェロン
 - b. レチノイド (現在臨床試験中)
 - c. ビタミンK (2006年治験の結果無効であることが判明)
2. 背景肝病変のコントロール
 - a. 肝炎ウイルス抑制: インターフェロン
 - b. AST, ALTの低値コントロール: 強力ネオミノファーゲンシー®, ursodeoxycholic acid (UDCA)
 - c. 肝代謝の改善: 分岐鎖アミノ酸製剤

ターフェロン治療群において再発が有意に抑制されたとする本邦からの報告があるが、大規模な前向き無作為比較試験がなく、今後の検討が必要である²⁰⁾。外科手術同様、RFA施行C型関連肝癌症例においてもレチノイドによる再発抑制効果についての臨床試験が現在 ongoing である。C型関連肝癌根治術後の再発抑制効果が期待される薬剤を表に示す。

おわりに

肝切除、経皮的治療を中心にC型関連肝癌治療における予後の変遷について論じた。この

数年の医療技術の進歩は目を見張るものがあり、肝癌患者の予後は着実に改善してきているものと考えられる。C型関連肝癌に対する根治術後の再発抑制の試みも盛んに行われ、良好な成績が報告されつつある。また抗ウイルス療法の進歩に伴い今後C型関連肝癌患者数の減少が予想されるが、たとえ発癌したとしても適切な発癌の高リスク患者群の囲い込みにより、早期発見、根治治療を施行することによって十分な長期生存が得られる時代が到来していると思われる。

文 献

- 1) Nishikawa, H., Kimura, T., Osaki, Y., et al. : Treatment for hepatocellular carcinoma in elderly patients : A literature review. *J. Cancer* 14, 4 : 635-643, 2013
- 2) Asahina, Y., Tsuchiya, K., Tamaki, N., et al. : Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 52 : 518-527, 2010
- 3) Forner, A., Reig, M.E., de Lope, C.R., et al. : Current strategy for staging and treatment : the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis.* 30(1) : 61-74, 2010
- 4) 日本肝臓学会 : 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2009 年版. 金原出版, 東京, 2009
- 5) 日本肝癌研究会 : 第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2004~2005)
- 6) Nishikawa, H., Arimoto, A., Osaki, Y., et al. : Comparison of clinical characteristics and survival after surgery in patients with non-B and non-C hepatocellular carcinoma and hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma. *J. Cancer* 4 : 502-513, 2013
- 7) Nishikawa, H., Arimoto, A., Osaki, Y., et al. : Lack of correlation between the antibody to hepatitis B core antigen and survival after surgical resection for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncol. Rep.* 30(1) : 91-98, 2013
- 8) Ikeda, K., Marusawa, H., Osaki, Y., et al. : Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma : a prospective study. *Ann. Intern. Med.* 146 : 649-656, 2007
- 9) Mazzaferro, V., Romito, R., Schiavo, M., et al. : HCC Italian Task Force. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 44 : 1543-1554, 2006
- 10) 金子弘真, 他 : 肝臓内視鏡外科研究会 監 : 腹腔鏡下肝切除術. 1-6, 南山堂, 東京, 2010
- 11) Li, N., Wu, Y.R., Wu, B., et al. : Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma : A meta-analysis. *Hepatol. Res.* 42(1) : 51-59, 2012
- 12) Shiina, S., Teratani, T., Obi, S., et al. : A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129 : 122-130, 2005
- 13) Cho, Y.K., Kim, J.K., Kim, M.Y., et al. : Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 49 : 453-459, 2009
- 14) Nishikawa, H., Osaki, Y., Iguchi, E., et al. : Percutaneous radiofrequency ablation therapy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 32 : 5059-5065, 2012
- 15) Nishikawa, H., Osaki, Y., Kimura, T., et al. : Percutaneous radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma : a proposed new grading system for the ablative margin and prediction of local tumor progression and its validation. *J. Gastroenterol.* 46 : 1418-1426, 2011
- 16) Nishikawa, H., Osaki, Y., Kimura, T., et al. : Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma : the relationship between a new grading system for the ablative margin and clinical outcomes. *J. Gastroenterol.* 48 : 951-965, 2013
- 17) Osaki, Y., Ikeda, K., Izumi, N., et al. : Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancers. *J. Gastroenterol.* 48 : 874-883, 2013
- 18) Nishikawa, H., Osaki, Y., Iguchi, E., et al. : The effect of long-term supplementation with branched-chain amino acid granules in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after radiofrequency thermal ablation. *J. Clin. Gastroenterol.* 47 : 359-366, 2013
- 19) Kawaguchi, T., Izumi, N., Charlton, M.R., et al. : Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology* 54 : 1063-1070, 2011
- 20) Shimomura, S., Ikeda, N., Saito, M., et al. : Long-term interferon therapy after radiofrequency ablation is effective in treating patients with HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Int.* 5(1) : 559-566, 2010

IV

C 型肝炎からの肝発癌の制御
⑥ C 型関連肝発癌の治療—予後の変遷

ソラフェニブ投与後3年以上生存例の検討

大阪赤十字病院消化器内科¹, 武蔵野赤十字病院消化器科², 松山赤十字病院肝臓・胆のう・膵臓内科³, 大津赤十字病院消化器科⁴, 日本赤十字社医療センター消化器内科⁵, 名古屋第二赤十字病院消化器内科⁶, 松江赤十字病院消化器内科⁷

西島 規浩¹, 竹田 治彦¹, 土谷 薫², 上甲 康二³, 河南 智晴⁴, 谷口 博順⁵, 折戸 悦郎⁶, 内田 靖⁷, 泉 並木², 大崎 往夫¹

目的

わが国で、進行肝細胞癌に対してソラフェニブが使用されるようになり5年が経過した。その有効性はSHARP試験やAsia-Pacific試験で示されたが、実臨床において十分な治療成績が得られているとは言い難い。しかし、一部の症例において著効例や長期生存例が存在することが明らかになり、症例も蓄積されてきた。今回、われわれは長期生存の因子を検討し、3年以上生存例の特徴について明らかにすることを目的とした。

方法

全国赤十字病院肝疾患ネットワークの多施設共同研究により、2009年6月から2013年7月の間に肝細胞癌

に対してソラフェニブが投与された465例を対象とし、以下の検討を行った。

- ①生存に寄与する治療前因子を検討した。
- ②生存に寄与する治療経過中因子を検討した。
- ③3年以上の長期生存例の特徴を検討した。

成績

患者背景は、表1に示す通りである。累積生存率は1年39.7%、2年18.4%、3年8.4%であり、3年以上の長期生存例を12例認めた。mRECISTによる治療効果判定は、CR 8例(2%)、PR 48例(14%)、SD 158例(45%)、PD 135例(39%)であった。

①まず、生存に寄与する治療前因子

を検討した。年齢、性別、全身状態(PS)、Vpの有無、遠隔転移の有無、投与開始量、ALB、T-bil、PT、ChE、Hb、PLT、AFP、PIVKA-IIにつき、log-rank検定を施行したところ、Vpの有無、遠隔転移の有無、ALB、ChE、Hb、AFP、PIVKA-IIの7つが有意な因子として抽出された。これら7つの因子をCox回帰分析に投入し多変量解析を施行したところ、Vpなし、ChE高値(≥160IU/L)、AFP低値(<400ng/mL)、PIVKA-II低値(<400mAU/mL)の4項目が生存に寄与する有意な治療前因子として抽出された(表2)。

②次に、生存に寄与する治療経過中因子を検討した。投与中止の有無、後治療の有無、治療効果判定(mRECIST)、内服日数、減量の有無につき、log-rank検定を施行したところ、投与中止の有無、後治療の有無、治療効果判定(mRECIST)、内服日数の4つが有意な因子として抽出された。これら4つの因子をCox回帰分析に投入し多変量解析を施行したところ、後治療あり、治療効果判定(mRECIST)がSD以上、内服日数が長い(≥100日)の3項目が生存に寄与する有意な治療経過中因子として抽出された(表3)。

③最後に、3年以上の長期生存例を表4に示す。治療前因子として、Vpなしを12例中10例、ChE高値(≥160IU/L)を12例中9例認め、これら

| 全465症例 | |
|------------------------|----------------------|
| ソラフェニブ開始年齢(歳) | 71(37-90) |
| 性別(男性/女性) | 376/89 |
| Etiology(B/C/B+C/nBnC) | 70/267/5/123 |
| Child-Pugh(A/B) | 377/88 |
| Stage(2/3/4A/4B) | 20/170/100/175 |
| Vp(なし/あり) | 355/110 |
| 遠隔転移(なし/あり) | 297/168 |
| ALT(IU/L) | 37(4-380) |
| ALB(g/dL) | 3.5(1.7-5.3) |
| T-bil(mg/dL) | 0.8(0.2-4.7) |
| ChE(IU/L) | 156.5(31-414) |
| PLT(万/μL) | 11.8(3.4-33.6) |
| PT(%) | 85(26-144) |
| AFP(ng/mL) | 153.2(1.9-1,460,000) |
| PIVKA-II(mAU/mL) | 651(9-1,685,300) |

表1. 患者背景



は治療前の生存予測因子として有用であると思われた。ソラフェニブ投与量に関して、開始用量は800mg：5例、400mg：7例であり、12例中8例で減量を行っていた。また、内服日数の平均は654日と長期であり、長期生存のためには、投与量を

調整したうえで、長期に内服できることが重要である。治療効果判定(mRECIST)のSD以上は12例中10例であり、長期生存のためには、SD以上であることが必要である。以上、3年以上の長期生存例の検討において、おおむね、①②で示した治

療前因子、治療経過中因子が長期生存の予測に有用であると思われた。

結論

ソラフェニブ投与後長期生存に寄与する因子、および3年以上長期生存例の特徴を検討した。治療前因子としては、Vpなし、ChE高値(≥160IU/L)、AFP低値(<400ng/mL)、PIVKA-II低値(<400mAU/mL)が、治療経過中因子としては、後治療あり、治療効果判定(mRECIST)がSD以上、内服日数が長い(≥100日)が、長期生存に寄与する有意な因子として抽出された。しかし、ソラフェニブ奏効例を予測するうえで、これら臨床から得られる情報ではまだまだ不十分であり、今後は遺伝子解析を含めた新規予測マーカーの検討が望まれる。

表 2. 治療前因子の比較(多変量解析)

| | | Hazard Ratio | 95%CI | p値 |
|------------------|------|--------------|-------------|--------|
| Vp | なし | 1 | | |
| | あり | 1.513 | 1.107-2.066 | 0.009 |
| ChE(IU/L) | <160 | 1 | | |
| | ≥160 | 0.667 | 0.520-0.855 | 0.001 |
| AFP(ng/mL) | <400 | 1 | | |
| | ≥400 | 1.828 | 1.434-2.326 | <0.001 |
| PIVKA-II(mAU/mL) | <400 | 1 | | |
| | ≥400 | 1.431 | 1.116-1.832 | 0.005 |

表 3. 治療経過中因子の比較(多変量解析)

| | | Hazard Ratio | 95%CI | p値 |
|---------|------|--------------|-------------|--------|
| 後治療 | なし | 1 | | |
| | あり | 0.361 | 0.273-0.478 | <0.001 |
| mRECIST | SD以上 | 1 | | |
| | PD | 1.845 | 1.406-2.415 | <0.001 |
| 内服日数(日) | <100 | 1 | | |
| | ≥100 | 0.355 | 0.270-0.470 | <0.001 |

表 4. 3年以上長期生存率

| 年齢 | 性 | Child Pugh | Stage | Vp | ChE(IU/L) | AFP(ng/mL) | PIVKA-II(mAU/mL) | 開始量(mg) | 増減 | 内服日数(日) | mRECIST | 後治療 |
|----|---|------------|-------|----|-----------|------------|------------------|---------|------|---------|---------|---------|
| 67 | F | 5 | 3 | - | 256 | 3982 | 4,826 | 800 | 減量 | 1,073 | PR | 内服継続 |
| 61 | M | 5 | 3 | - | 318 | 11740 | 45 | 400 | 減量 | 871 | SD | 内服継続 |
| 46 | M | 5 | 4B | - | 384 | 7.4 | 186 | 800 | 減量 | 1,280 | SD | 抗癌剤(治験) |
| 62 | M | 6 | 4B | + | 187 | 4.7 | | 800 | 減量 | 1,247 | CR | 内服継続 |
| 77 | F | 6 | 4B | - | 118 | 6952 | 187 | 400 | 変更なし | 95 | PD | TACE |
| 75 | M | 6 | 3 | - | 165 | 8.4 | 255 | 400 | 変更なし | 104 | SD | 支持療法 |
| 67 | M | 5 | 4B | - | 281 | 2.9 | 34 | 400 | 減量 | 783 | SD | 内服継続 |
| 77 | F | 5 | 4B | - | 245 | 1.9 | 19 | 800 | 減量 | 210 | PR | TACE |
| 64 | M | 6 | 2 | + | | 458 | 3,786 | 400 | 変更なし | 360 | SD | 支持療法 |
| 77 | M | 6 | 4B | - | 137 | 18.2 | 15 | 800 | 減量 | 903 | SD | 内服継続 |
| 83 | M | 8 | 3 | - | 160 | 5410 | 847,000 | 400 | 減量 | 415 | PR | 支持療法 |
| 45 | M | 5 | 2 | - | 228 | 11.9 | 9 | 400 | 増量 | 649 | PD | TACE |

<症例報告>

腫瘍内出血を認めた肝細胞腺腫 (hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated type) の1例

幡丸 景一^{1)*} 喜多 竜一²⁾ 那須 章洋²⁾ 西川 浩樹²⁾ 木村 達²⁾
 大崎 往夫²⁾ 若狭 朋子³⁾ 中島 収⁴⁾ 中沼 安二⁵⁾ 松井 修⁶⁾

要旨：症例は24歳女性。肝炎ウイルスマーカーは陰性。経口避妊薬、ステロイド使用歴ともになし。発熱と心窩部痛を主訴に近医受診し、肝外側区に直径10cmの腫瘍を指摘された。腫瘍内出血を伴う多血性腫瘍であり、生検では悪性が否定できないこと、疼痛が持続することから腹腔鏡下左肝切除が施行された。摘出標本は被膜をもたず、内部に出血巣を認め、軽度の細胞密度上昇を伴う異型性の乏しい細胞により構成されていた。周囲肝に比べliver fatty acid binding protein (L-FABP)の発現低下を認め、hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated type (HNF1 α -inactivated type)の肝細胞腺腫と診断された。近年、肝細胞腺腫は分子病理学的に分類され、それに準じて治療方針が考慮される。本症例は生検で診断がつかず手術を施行したが、最終的には免疫組織学的検討が診断には重要であった。

索引用語： 肝細胞腺腫 高分化型肝細胞癌 限局性結節性過形成

はじめに

肝細胞腺腫 (hepatocellular adenoma; 以下 HCA) は肝細胞由来の多血性腫瘍であり、海外では、経口避妊薬やステロイド内服歴を有する若年女性、I型糖原病患者などに発症することが多いとされている。本邦では非常に稀な腫瘍であり、高分化型肝細胞癌 (well differentiated hepatocellular carcinoma; 以下 well-HCC) や限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia; 以下 FNH) との鑑別が重要となる。しかし画像診断での鑑別は困難であることも多い。今回、糖原病や経口避妊薬、ステロイド内服歴の無い若年女性に認められた、腫瘍内出血を伴う巨大肝細胞腺腫の1例を経験した。2010年にWHO分類により肝細胞腺腫の診断と亜分類が新しくなされたが、亜分類により臨床像、画像所見が異なることが報告されている。本症例は、hepatocyte

nuclear factor 1 α -inactivated type (以下 HNF1 α -inactivated type) の肝細胞腺腫と診断したが、腫瘍内出血は稀であり、興味深い症例と思われるので報告する。

症 例

患者：24歳、女性。
 主訴：発熱、心窩部痛。
 既往歴：特記事項なし。経口避妊薬の使用歴なし。
 家族歴：特記事項なし。
 飲酒歴：なし。
 現病歴：2011年5月、発熱と心窩部痛を認め近医を受診。腹部超音波検査にて肝外側区に巨大腫瘍を指摘され、精査加療目的に当科紹介入院となった。
 入院時現症：身長150cm、体重41kg、血圧90/50mmHg、脈拍86回/分、体温38.5℃。眼瞼結膜に軽度貧血を認めた。腹部に腫瘤触知せず、心窩部に圧痛を認めた。

入院時血液検査所見 (Table 1)：血液学的検査では軽度の貧血と白血球の上昇、血小板の低下、凝固機能異常を認め、生化学的検査ではAST 41 IU/l、ALT 162 IU/l、CRP 11.8 mg/dl と上昇を認めた。HBs抗原、HCV抗体は陰性であり、AFP、PIVKA-II、CEA、CA19-9は正常範囲内であった。

1) 日本赤十字社和歌山医療センター消化器内科
 2) 大阪赤十字病院消化器内科
 3) 近畿大学医学部奈良病院病理診断科
 4) 久留米大学病院臨床検査部
 5) 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
 6) 金沢大学大学院医学系研究科経血管診療学
 *Corresponding author: papepo51@gmail.com
 <受付日2014年7月18日><採択日2014年10月2日>

Table 1 Laboratory data on admission

| | | | |
|-----------------|------------------------------|--------------|-----------------|
| Hematology | | Coagulation | |
| WBC | 10200 / μ l | PT | 61 % |
| RBC | 361×10^4 / μ l | APTT | 29 sec |
| Hb | 11.4 g/dl | Fib | 474 mg/dl |
| Ht | 31.70 % | D-dimer | 11.0 μ g/ml |
| Plt | 12.3×10^4 / μ l | | |
| Serum chemistry | | Tumor marker | |
| AST | 41 IU/l | AFP | 1.1 ng/ml |
| ALT | 162 IU/l | PIVKA-II | 29 mAU/ml |
| ALP | 227 IU/l | CEA | 0.6 ng/ml |
| γ -GTP | 26 IU/l | CA19-9 | 2.9 ng/ml |
| LDH | 263 IU/l | | |
| T-Bil | 1.1 mg/dl | Viral marker | |
| TP | 6.2 g/dl | HBs-Ag | (-) |
| Alb | 3.4 g/dl | HBs-Ab | (-) |
| BUN | 5.6 mg/dl | HBc-Ab | (-) |
| Cre | 0.6 mg/dl | HCV-Ab | (-) |
| Na | 139 mEq/l | | |
| K | 3.8 mEq/l | | |
| Cl | 102 mEq/l | | |
| CRP | 11.8 mg/dl | | |

腹部 CT 検査 (Fig. 1) : 肝外側区を占拠する境界明瞭な直径 10 cm の楕円形腫瘍を認めた。単純 CT (Fig. 1a) で腫瘍内周辺部分 (白矢印) は周囲肝実質より低吸収を呈し、腫瘍中心部分 (黒矢印) には淡い高吸収域を認めた。造影 CT では動脈相 (Fig. 1b)、門脈相 (Fig. 1c) とともに腫瘍内周辺部分 (白矢印) は周囲肝実質と同程度の不均一な造影効果を呈したが、腫瘍中心部分 (黒矢印) は造影効果を認めなかった。

腹部超音波検査 (Fig. 2) : 超音波検査 (B モード : Fig. 2a) では腫瘍内周辺部分 (白矢印) は周囲肝実質と等エコーを呈し、腫瘍中心部分 (黒矢印) は低エコーを呈した。ソナゾイド造影動脈相 (Fig. 2b) で腫瘍内周辺部分 (白矢印) は不均一に濃染し、後血管相 (Fig. 2c) では周囲肝と同程度の取り込みを示した。腫瘍中心部分 (黒矢印) は動脈相、後血管相とも造影効果を認めなかった。

腹部 MRI 検査 (Fig. 3) : 腫瘍内周辺部分 (白矢印) は T1 強調像 in phase (Fig. 3a) にて等信号, out of phase (Fig. 3b) にて低信号となり、信号値の低下が認められた。T2 強調像 (Fig. 3c) で不明瞭な淡い高信号を示した。拡散強調像 (Fig. 3d) では軽度高信号を呈し、Gd-

EOB-DTPA 造影による早期相 (Fig. 3e) では軽度高信号、肝細胞相 (Fig. 3f) では低信号を呈した。腫瘍中心部分 (黒矢印) は T2 強調像、拡散強調像では高信号を認め、T1 強調像 in phase, out of phase, 造影早期相、肝細胞相ではいずれも低信号で変化しなかった。

腹部血管造影検査 (Fig. 4) : 上腸間膜動脈下門脈造影 (Fig. 4a) では、門脈臍部より末梢が造影されず (白矢印)、固有肝動脈造影 (Fig. 4b) では、左肝動脈が著明に発達し腫瘍に流入する所見が確認された (白矢印)。また経動脈性門脈造影下 CT (以下 CTAP) (Fig. 4c) では肝外側区全体が造影欠損像を呈し、肝動脈造影下 CT (以下 CTHA) 1 相目 (Fig. 4d) では腫瘍内周辺部分には不均一な濃染を認め (白矢印)、CTHA 2 相目 (Fig. 4e) では濃染の遷延を認めた (白矢印)。また固有肝動脈造影 (Fig. 4b) において、肝右葉に数カ所の強い濃染領域を認めた (黒矢印)。同部位は CTAP (Fig. 4c) にて欠損像を呈し (黒矢印)、CTHA1 相目 (Fig. 4d) で濃染し (黒矢印)、2 相目 (Fig. 4e) では周辺肝と同等の造影効果を呈した (黒矢印)。

経過 1 : 各種画像所見から、肝左葉は腫瘍内出血を伴う多血性腫瘍が考えられ、経皮的腫瘍生検を施行した。生検では軽度の細胞密度増加を伴う異型性の乏しい肝細胞を認め、HCA や FNH, well-HCC などが考えられた。肝右葉には多発する arterio-portal シヤント (AP シヤント) または動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM) 様血流異常の存在が考えられた。高分化型肝細胞癌などの悪性腫瘍を除外することはできず、さらに腹部の疼痛が持続していたこと、腫瘍内出血が考えられたことから第 18 病日、腹腔鏡下左肝切除術を施行した。手術時間は 5 時間 50 分、出血量は 158 g であった。

切除標本所見 (Fig. 5) : 腫瘍径は $10 \times 5 \times 10.5$ cm で、内部に出血・壊死を伴っていた。中心瘢痕は認めなかった。また肉眼的には境界明瞭、腫瘍表面は平滑であり、被膜は有していなかった。

病理組織学的所見 (Fig. 6) : 高度の脂肪化を伴い、異型性の乏しい肝細胞が軽度の細胞密度増加を伴い、不規則な細索状構造を呈し増殖していた。また腫瘍内部には Glisson 鞘を認めず、被膜形成を欠いていた (Fig. 6a, b)。免疫組織学的所見では α -fetoprotein (AFP) と hepatocyte paraffin 1 (Hep-Par1) は周囲肝と同程度の染色性を呈し、肝細胞由来であることが示唆された。glypican3 の免疫染色は陰性であった。さらに liver fatty acid binding protein (以下 L-FABP) による免疫染色で

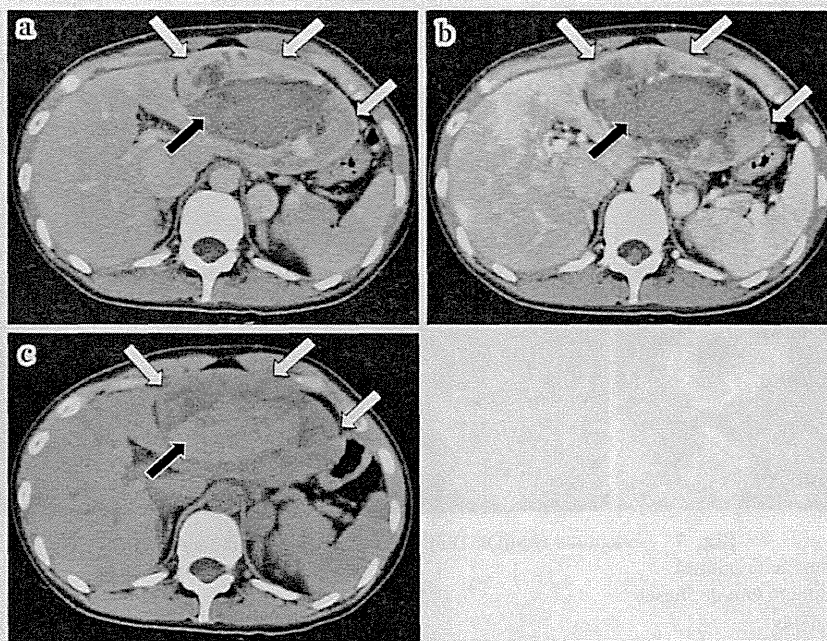


Fig. 1 Abdominal CT findings

a: Plain CT

In the lateral segment, the inner area exhibited mild high absorption while in the margin a 10-cm tumor showing lower attenuation than the surrounding liver was revealed.

b: Arterial phase

c: Portal vein phase

No contrast effects were observed in the central region (black arrow), while in the margins, the same level of contrast as the surrounding liver was observed in both arterial and portal vein phases (white arrow).

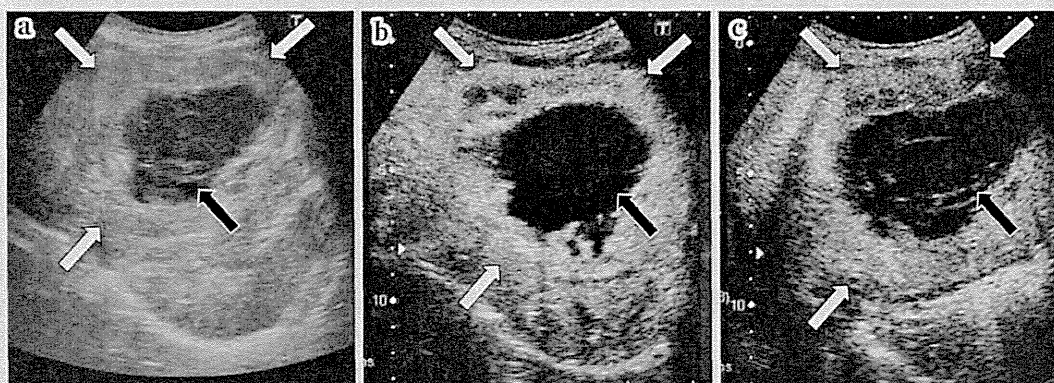


Fig. 2 Abdominal ultrasound findings

a: B mode

b: Contrast ultrasound artery-dominant phase

c: Contrast ultrasound post-vascular phase

The area outside of the tumor (white arrow) was isoechoic in B mode. Dense staining was observed for the Sonazoid contrast arterial phase. In the post-vascular phase, the same contrast uptake as the surrounding liver was observed. No contrast effects were observed in the center of the tumor (black arrow).

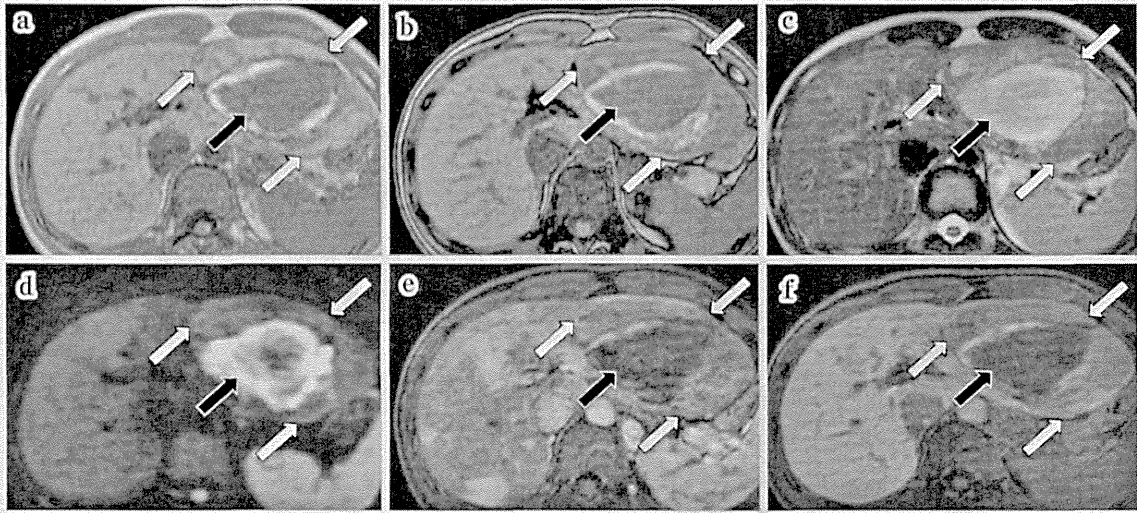


Fig. 3 Abdominal Gd-EOB-DTPA (EOB) contrast-enhanced MRI

- a: T1-weighted image (in-phase)
 b: T1-weighted image (out-of-phase)
 c: T2-weighted image
 d: Diffusion-enhanced image
 e: EOB contrast arterial phase
 f: EOB contrast hepatocyte phase

The area outside of the tumor (white arrow) exhibited signal drop-off on T1-weighted images and appeared to contain fat. T2-weighted images exhibited faint, unclear high signal intensity. With both diffusion-weighted images and Gd-EOB-DTPA contrast images, mild high signal intensity was exhibited in the arterial phase and low signal intensity was exhibited in the hepatocyte phase. In the center of the tumor (black arrow), high signal intensity was exhibited on T2-weighted images and diffusion-weighted images, whereas low signal intensity was exhibited on T1-weighted images, contrast arterial phase and hepatocyte phase, which suggested hemorrhage and necrosis.

は、腫瘍部は非腫瘍部に比して発現が低下しており (Fig. 6c), β -catenin, glutamine synthetase (以下 GS), serum amyloid A (以下 SAA) による免疫染色は陰性であった。以上の結果より HNF1 α -inactivated type の肝細胞腺腫と診断された。

経過 2: 術後に合併症はなく、術前に認められた腹部症状も改善した。現在まで再発を認めず経過している。しかし肝右葉に認められた多発する多血性領域は、adenomatosis が考えられたことから嚴重に経過観察中である。

考 察

肝細胞腺腫は肝細胞由来の多血性良性腫瘍であり、欧米では 3~4 人/10 万人の割合で発生するとされているが、本邦を含めたアジア諸国では比較的稀な疾患とされている¹⁾。20~40 歳代の女性に好発し、欧米では 90% 以上が女性に発症しているが、本邦では女性の占

める割合が約 60% 程度と欧米に比べ低いとの報告もある²⁾。病因としては、経口避妊薬や蛋白同化ホルモンの内服、糖原病などが挙げられており、欧米では約 80~90% に経口避妊薬の使用が関連しているが^{3) 4) 17)~19)}、本邦では経口避妊薬との関連性がない報告も多い^{2) 12)~17) 20)~22)}。本症例でも経口避妊薬の内服歴はなかった。

肝細胞腺腫と鑑別を要する疾患として、限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia, FNH) や高分化型肝細胞癌などが挙げられる。しかしながら肝細胞腺腫の画像診断においては決定的な所見が乏しく、また狙撃針生検を施行しても十分な診断がつかないため、切除標本の病理組織学的検索において初めて肝細胞腺腫と確定診断が得られることも多い⁵⁾。本症例における画像所見では、1) 腫瘍内部に出血巣を疑う造影効果を認めない領域をもつこと、2) 腫瘍外側領域は血流画像の動脈相にて不均一に濃染し、MRI T1 強調画像にて chemi-

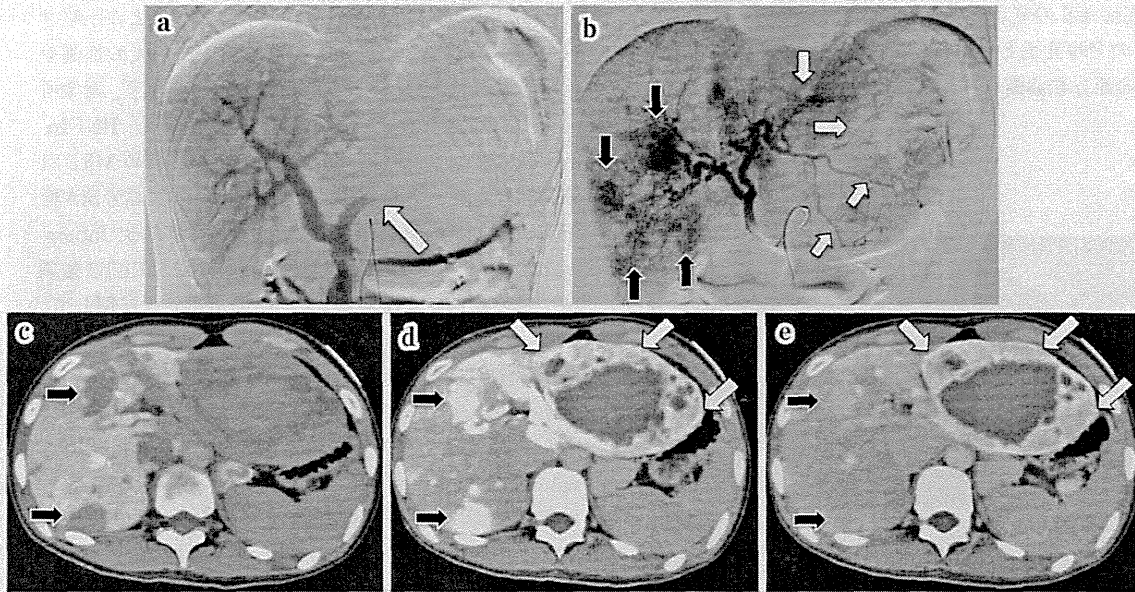


Fig. 4 Abdominal angiography findings

a: Contrast imaging of superior mesenteric artery and lower portal vein

The left branch of portal vein was interrupted (white arrow).

b: Contrast imaging of hepatic artery proper

A markedly developed left hepatic artery was observed (white arrow), and some densely stained cotton wool-like pooling in the right lobe (black arrow).

c: CTAP

d: CTHA phase 1

e: CTHA phase 2

CTAP exhibited filling defects in the hepatic left lobe. In CTHA phase 1 and phase 2, dense staining was observed in the area outside of the tumor (white arrow). In the hepatic right lobe, some macular and cuneiform densely stained areas were observed in CTHA phase 1 (black arrow). In phase 2, these areas were slightly protracted (black arrow) and on CTAP they appeared as filling defects (black arrow).

cal shift を受けることより、腫瘍内出血を伴う脂肪成分に富んだ多血性腫瘍と診断されたが、FNHや肝血管筋脂肪腫、高分化型肝細胞癌との鑑別は困難であった。腫瘍生検では、肝細胞腺腫を第一に疑ったが高分化型肝細胞癌の可能性も否定しきれず、痛みのコントロールが困難であったことと合わせて腫瘍切除を施行した。

一般に肝細胞腺腫は背景肝疾患を伴わず、肉眼的には境界明瞭な単発の充実性腫瘍である。被膜は伴わないことが多く、腫瘍径の大きい場合は出血や壊死が目立ち、高分化型肝細胞癌に類似した肉眼像を呈することがある¹⁷⁾。病理組織学的には腫瘍内に門脈域を認めず、異形に乏しい正常肝細胞類似の腫瘍細胞が索状構造の形態で増殖していることが多く、周囲への浸潤像は認められない¹²⁾。鑑別すべき高分化型肝細胞癌では正常肝細胞に比べて核異型が目立ち、N/C比や細胞密度の増

加、偽腺管構造を認めること、間質浸潤を伴うことなどが特徴である¹⁷⁾。またFNHは中心癍痕の存在が診断の参考となる。

近年 Bioulac-Sage らは、肝細胞腺腫を分子生物学的な遺伝子発現や免疫組織染色による蛋白発現の検討から、I) hepatocyte nuclear factor 1 α (HNF1 α)-inactivated type, II) β -catenin activated type, III) inflammatory type, IV) unclassified type の4種類に分類し、性状や予後との相関を報告している³⁶⁾。これまでの報告では inflammatory type が最も多く (40~50%)、次いで多いのが HNF1 α -inactivated type (30~35%) であり、 β -catenin activated type (10~15%) と unclassified type (約10%) は少ないとされている^{36)~8)}。HNF1 α -inactivated type は腫瘍内に脂肪を含み、L-FABP の発現低下が認められる。 β -catenin activated type は β -

catenin, GS の発現亢進, inflammatory type は SAA, CRP の発現亢進といった特徴を持ち, これらが肝細胞腺腫の亜分類診断に有用と考えられている. β -catenin

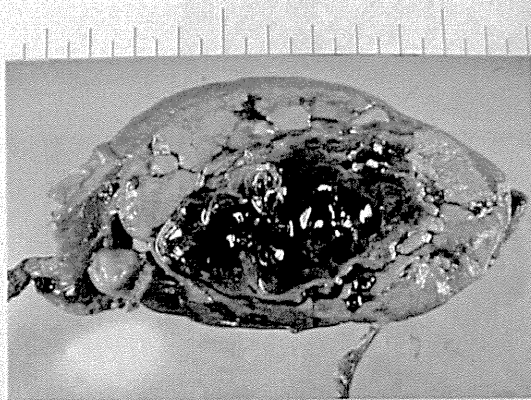


Fig. 5 Resected specimen, macroscopic findings. The tumor was $10 \times 5 \times 10.5$ cm and contained hemorrhagic and necrotic regions.

activated type は悪性転化の危険性が高いことが示唆されており, この分子生物学的亜分類が, 予後の推測や治療方針の決定に有用とされている^{1)3)6)~9)23)24)}. 画像所見もそれぞれ異なる特徴が報告されており, HNF1 α -inactivated type では腫瘍内に脂肪を含むため MRI T1 強調像の in phase から out of phase にかけて信号値が低下する, いわゆる chemical shift が特徴である. Inflammatory type では拡張した類洞を反映し, MRI T2 強調像で強い高信号を呈する. また腫瘍造影効果に関して, CT, MRI の動脈優位相では HNF1 α -inactivated type は中等度の造影効果を, β -catenin activated type と inflammatory type は強い造影効果を示す. Inflammatory type では遅延相まで造影効果が持続し, β -catenin activated type では門脈相において wash out されるといった特徴を持つ¹⁰⁾²⁵⁾. 肝細胞腺腫は腫瘍内出血や破裂を来すことがあり, 特に inflammatory type では腫瘍内出血が約 30% と特に多いことが報告されている¹¹⁾. 肝細胞腺腫の分子生物学的分類について, 病理組織, 免疫染色, 画像所見の特徴を提示する¹⁾⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾ (Table 2).

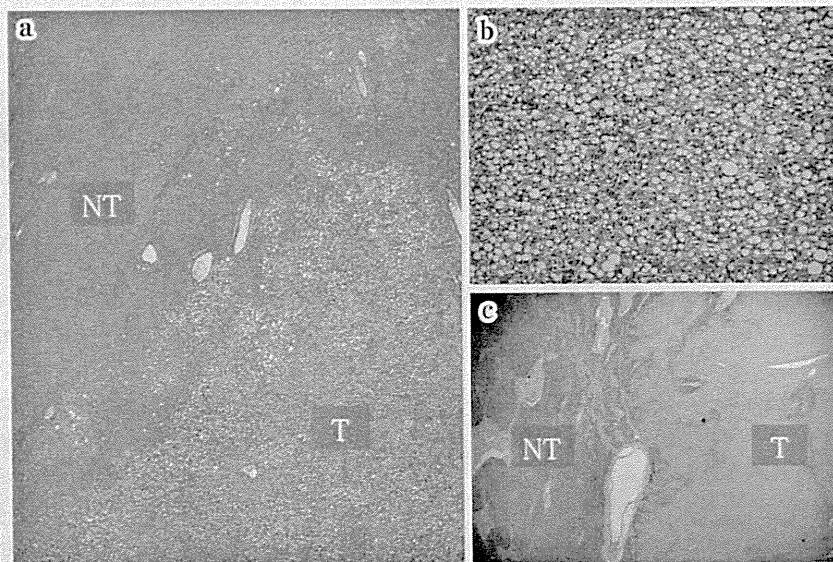


Fig. 6 Histopathological findings

a: H&E staining, $40\times$

b: Tumor region; H&E staining, $200\times$

Severe fatty metamorphosis was observed in the tumor region and liver cells with little atypia but irregular, thin trabecular structure were proliferating. Inside the tumor, no portal tract was present, and there was no capsule at the borders with non-tumor regions.

c: Compared to immunohistochemical staining (L-FABP) of the background liver, the liver showed decreased expression of L-FABP in the tumor region.

Table 2 Characterization of hepatocellular adenoma based on the phenotypic classification

| Phenotype | Histopathology | Immunohistochemistry | MR Imaging |
|---------------------------------|--|--------------------------------|--|
| HNF1 α -inactivated type | <ul style="list-style-type: none"> • steatosis • microadenoma | L-FABP (-) | vascularity: slightly enhanced T1W: iso-high chemical shift (+) T2W: slightly high |
| β -catenin-activated type | <ul style="list-style-type: none"> • no specific feature | β -catenin (+) GS (+) | vascularity: strongly enhanced & washed-out T1W: slightly hypo T2W: iso-high |
| Inflammatory type | <ul style="list-style-type: none"> • inflammatory infiltration • sinusoidal dilation | SAA (+) CRP (+) | vascularity: strongly enhanced with persistent enhancement T1W: iso T2W: high (telangiectatic area) |
| Unclassified type | <ul style="list-style-type: none"> • no specific feature | no specific marker | no specific feature |

治療方針に関しては未だコンセンサスは得られていないが、近年、前述のグループにより、分子生物学的所見に基づいた指針が提唱された³⁾。経口避妊薬や蛋白同化ホルモンなどの要因があればすぐに中止した上で、MRI や造影超音波検査などの画像検査にて、HNF1 α -inactivated type と、それ以外のカテゴリーに分ける。腫瘍径が5 cm 以上であれば、いずれのカテゴリーにあっても手術を施行する。5 cm 未満の場合は、HNF1 α -inactivated type と考えられた腫瘍は経過観察となり、その他カテゴリーに分類された場合は腫瘍生検を施行する。生検による病理組織学的、免疫組織学的所見において、 β -catenin の発現が確認された場合は、厳密な経過観察を行い、腫瘍径の増大が確認されれば迅速な手術治療を施行するとされている³⁾。

本症例では腫瘍内出血、壊死を認めたことから、当初は inflammatory type をまずは疑ったが、高度の脂肪化を認めたこと、免疫組織染色にてL-FABP の発現が非腫瘍部に比べ有意に低下していたこと、 β -catenin, GS, SAA の発現が全て陰性であったことなどからHNF1 α -inactivated type の肝細胞腺腫と診断された。画像的には軽度の動脈血流増加と、高度の脂肪化を反映したMRI T1 強調像におけるchemical shift が認められ、このタイプの腺腫の特徴をよく表していると思われた¹⁰⁾¹¹⁾。腫瘍径が約10 cm と大きく、腫瘍内出血が疑われたこと、疼痛のコントロールに難渋したこと、術前に高分化型肝細胞癌が否定しきれなかったことなどから肝切除を施行したが、一方で肝細胞腺腫は良性腫

瘍であるため、治療法としての手術の必要性や経カテールの動脈塞栓術の有効性など、治療と予後との関連性について、今後更なる症例の蓄積による検討が必要と考えられる。

結 語

腫瘍内出血を伴う巨大肝細胞腺腫の1例を経験した。肝細胞腺腫は本邦での希少性から未だ不明な点も多いが、分子生物学的検討の進歩とともに、今後の更なる病態解明が期待される。

文 献

- 1) Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J, et al. Subtype Classification of Hepatocellular Adenoma. *Digestive Surgery* 2010; 27: 39-45
- 2) Konishi M, Ryu M, Kinoshita T, et al. A case report of liver cell adenoma. *Acta Hepatol Jpn* 1995; 36: 223-229
- 3) Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009; 50: 481-489
- 4) van Aalten SM, Verheij J, Terkivatan T, et al. Validation of a liver adenoma classification system in a tertiary referral centre: implications for clinical practice. *J Hepatol* 2011; 55: 120-125
- 5) Nagata S, Aishima S, Fukuzawa K, et al. Adenoma-

- toid tumor of the liver. *J Clin Pathol* 2008; 61: 777—780
- 6) Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007; 46: 740—748
 - 7) Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhiu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006; 43: 515—524
 - 8) Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008; 48: 163—170
 - 9) Micchelli ST, Vivekanandan P, Boitnott JK, et al. Malignant transformation of hepatic adenomas. *Mod Pathol* 2008; 21: 491—497
 - 10) Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008; 48: 808—818
 - 11) Katabathina VS, Menias CO, Shanbhogue AKP, et al. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radio Graphics* 2011; 31: 1529—1543
 - 12) Sasaki M, Yoneda N, Kitamura S, et al. Characterization of hepatocellular adenoma based on the phenotypic classification: The Kanazawa experience. *Hepatology Research* 2011; 41: 982—988
 - 13) 村上昌裕, 小林吾吾, 永野浩昭, 他. 高齢女性に発生した肝細胞腺腫の1切除例. *肝臓* 2010; 51: 35—40
 - 14) 土川貴裕, 市村龍之助, 阿部島滋樹, 他. NASHを背景に発生した肝細胞腺腫の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2005; 66: 909—912
 - 15) 榎 忠彦, 守田信義, 平岡 博, 他. 巨大肝細胞腺腫の1切除例. *日本消化器外科学会雑誌* 1992; 25: 1999—2003
 - 16) 小林利彦, 佐野佳彦, 大久保忠俊, 他. 肝細胞腺腫の1切除例. *日本消化器外科学会雑誌* 1992; 25: 2373—2377
 - 17) 平島浩太郎, 本田由美, 石原園子, 他. 肝細胞腺腫の1例. *診断病理* 2010; 27: 201—206
 - 18) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242: 644—648
 - 19) Kim DH, Kim SU, Nam DH, et al. A case of hepatocellular carcinoma within hepatocellular adenoma in a non-cirrhotic male. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 147—152
 - 20) 甲斐敬太, 三好 篤, 貞苺良彦, 他. 経口避妊薬非内服女性に生じた巨大肝細胞腺腫の1例. *病理診断* 2007; 24: 332—334
 - 21) 徳永尚之, 稲垣 優, 濱野亮輔, 他. 高分化型肝細胞癌との鑑別を要した高度な脂肪化を伴う肝細胞腺腫の1切除例. *日本臨床外科学会雑誌* 2008; 69: 2341—2346
 - 22) 山口雅之, 土井幹雄, 鯨岡結賀, 他. 切除標本上, 腫瘍内に線維性瘢痕を認め, focal nodular hyperplasiaとの鑑別に苦慮した hepatocellular adenomaの症例. *Liver Cancer* 1999; 5: 127—132
 - 23) 眞部祥一, 和栗暢生, 大杉香織, 他. 長期経口避妊薬服用患者に生じた炎症性肝細胞腺腫の1例. *肝臓* 2013; 54: 381—390
 - 24) 伊藤勝彦, 近藤福雄, 大多和哲, 他. 異常門脈域を内包し, 限局性結節性過形成類似病変との鑑別が問題となった hepatocyte nuclear factor 1 α -不活化型肝細胞腺腫の1例. *肝臓* 2013; 54: 135—142
 - 25) 植村修一郎, 有泉俊一, 高橋 豊, 他. 糖尿病Ia型に合併した多発肝細胞腺腫の1例. *日本消化器病学会雑誌* 2014; 111: 787—796

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

