

【解 答】

β-catenin 活性化型肝細胞腺腫

解説：

本症例は、アルコール性肝障害に合併した非多血性腫瘍で、長期の経過で緩徐に増大傾向を認めた。鑑別としては、限局性結節性過形成、肝細胞腺腫、高分化型肝細胞癌などが挙げられた。本症例のMRIでは、造影前腫瘍はT1強調像で低信号、T2強調像で淡い高信号を示し、ケミカルシフト画像では脂肪含有が疑われた。Gd-EOB-DTPA造影の動脈相および門脈相では漸増性の弱い造影効果を示し、肝細胞相ではEOB取り込みの軽度の低下を認めた。本症例では限局性結節性過形成に特徴的である中心瘢痕から辺縁に向かって造影される車軸様血管は認められず、造影中の経時的变化の観察に優れるペルフルプタン造影エコーにおいても認めなかったことなどから、限局性結節性過形成は否定的であった。一般的に肝細胞腺腫の造影パターンは、動脈相で腫瘍辺縁から中心に向かう濃染を認め門脈相以降でwash outされるものが多いとされるが、肝細胞腺腫は後述するように数種の型に細分類されるなど造影所見もさまざまなパターンを呈する。肝細胞相においても、高分化型肝細胞癌では低信号を示すものが多い一

方、肝細胞腺腫では低信号のみならずEOBの輸送体であるOATP1B3の発現量とパターンに応じて中・高信号を呈するものまでさまざまである。したがって、本症例の画像所見は肝細胞腺腫に矛盾するものではなく、総合的に肝細胞腺腫が疑われたが、高分化型肝細胞癌あるいはその合併も否定できず肝生検が施行された。生検では、軽度の細胞異型と核異型を認める肝細胞様の腫瘍細胞が索状の配列を呈し、病変内に門脈域は認めず、unpaired arteryを認めた。腫瘍と周囲肝組織との境界は明瞭であり、境界部には薄い線維性被膜を認めた。免疫組織化学染色では、β-cateninの核内移行を認め、glutamine synthetaseはびまん性に陽性であった。以上より、β-catenin 活性化型肝細胞腺腫と診断した。

肝細胞腺腫 (hepatocellular adenoma; HCA) は、肝細胞由来の良性腫瘍性病変である。原発性肝腫瘍の0.6%とまれな腫瘍であり、出産可能年齢の女性に多く、経口避妊薬がリスク因子となるが、疫学的・臨床的特徴は後述する分子病理学的分類の各型により異なり、男性や小児例での発生もある。病理学的には、異形成の乏しい肝細胞性腫瘍細胞が索状に配列し、病変内に門脈域はほとんど認められず、異常筋性血管が増生している。近年、遺伝子異常と免疫組織化学的所見による分類が示され¹⁾²⁾、第5版のWHO分類では、肝細胞腺腫は基本的には、① HNF1α 不活化型 (H-HCA)、②

Table 1. 肝細胞腺腫における各型の特徴

	HNF1α inactivated (H-HCA)	Inflammatory (IHCA)	β-catenin activated (b-HCA)/β-catenin activated inflammatory (b-IHCA)
頻度	30 ~ 35%	35 ~ 40%	10%/10 ~ 15%
遺伝子異常	<i>HNF1A</i> 遺伝子	IL-6/JAK/STAT 系	<i>CTNNB1</i> 遺伝子
リスク因子	女性 >> 男性 経口避妊薬 若年発症成人型糖尿病 3	女性 >> 男性 肥満、アルコール メタボリック症候群	女性 > 男性 蛋白同化ステロイド 糖原病
組織像	脂肪化	炎症細胞浸潤、類洞拡張、 異常動脈増生、再胆管反応	細胞異型/構造異型、 偽腺管構造、色素沈着
免疫組織化学	LFABP 消失	SAA びまん性陽性 CRP びまん性陽性	β-catenin 核内陽性 GS びまん性陽性 OATP1B3 陽性～増強あり
癌化リスク	低	低	高 (とくに <i>CTNNB1</i> exon 3 変異)

Inflammatory 型 (IHCA), ③ β -catenin 活性化型 (b-HCA) に分類される³⁾. これら各型は, それぞれ臨床背景, 画像所見, 組織学的所見, および悪性化リスクなどが異なり, 臨床的にも有用な分類となっている (Table 1). とくに, b-HCA は H-HCA や IHCA と比較して男性における頻度も高く, 癌化のリスクが高い. なお b-HCA は, β -catenin 遺伝子 (*CTNNB1*) の exon 3 に変異を認めるものと, exon 7/8 に変異を認めるものがあり, それぞれ病理学的特徴や glutamine synthetase の染色性が異なり, 前者の方が構造異型や細胞異型が目立ち悪性化のリスクが高いと考えられている.

参考文献:

1) Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al: Genotype-phenotype correlation in

hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 43; 515-524: 2006

- 2) Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al: Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 46; 740-748: 2007
- 3) Bioulac-Sage P, Kakar S, Nault JC: Hepatocellular adenoma. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds, IARC, Lyon, 224-248: 2019

本論文内容に関連する著者の利益相反
: なし

出題: 朝比奈靖浩 (東京医科歯科大学消化器内科)