

A case of treatment of advanced hepatocellular carcinoma with hemobilia with a combination therapy consisting of intraarterial chemotherapy and injection of interferon

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7464

<症例報告>

胆道出血を契機に発見され、動注化学療法を行った
肝細胞癌の1例

高田 佳子¹⁾ 山下 竜也¹⁾ 島谷 明義¹⁾ 飯田 宗穂¹⁾
 荒井 邦明¹⁾ 北村 和哉¹⁾ 加賀谷尚史¹⁾ 山下 太郎¹⁾
 酒井 佳夫¹⁾ 辻 宏和¹⁾ 水腰英四郎¹⁾ 酒井 明人¹⁾
 中本 安成¹⁾ 本多 政夫¹⁾ 金子 周一¹⁾ 小山 有²⁾

要 旨：症例は60歳男性。1990年より糖尿病と肝機能障害を指摘され、他院にて経過観察されていた。2003年10月に心窩部痛のため当院初診、上部消化管内視鏡検査で十二指腸乳頭部からの出血を認め入院となった。背景にアルコール性肝硬変があり、AFP、PIVKA-II、AFP-L3分画の上昇に加え肝右葉に多発する腫瘍と門脈腫瘍塞栓を認めることから、胆道出血を併発した肝細胞癌と診断した。インターフェロン併用肝動注化学療法を開始し、2クール目からは外来にて化学療法を継続した。4クール施行途中から胆道感染の悪化を認め、胆道出血・閉塞性黄疸を最初に発症してから約8カ月後に死亡した。胆道出血を契機に発見される肝細胞癌は比較的少なく、その予後は不良とされているが、本症例は画像上腫瘍縮小効果はないものの、他の報告に比較してインターフェロン併用肝動注化学療法によって延命が得られた1例と考えられた。

索引用語： 肝細胞癌 胆道出血 閉塞性黄疸

はじめに

CTやMRI等の画像診断の進歩により、原発性肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma)はほとんど無症状のまま経過観察中に発見されることが多い。肝細胞癌は特有の臨床症状に乏しく、通常は併存する肝硬変の症状を示す。肝細胞癌の初発症状として、胆道出血を認めることは少ない^{1, 2)}。今回我々は胆道出血を契機に肝細胞癌が発見され、インターフェロン併用肝動注化学療法を施行し延命が得られたと考えられる1例を経験したので、若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：60歳、男性。

主訴：心窩部痛。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：飲酒歴7合/日×40年、喫煙歴20本/日×40年。

現病歴：1990年頃より糖尿病・アルコール性肝障害にて前医に不定期通院していた。2003年10月初旬より食後の心窩部痛、右季肋部痛、微熱を認めていた。10月中旬より黄疸を指摘されていたが放置していた。10月23日に心窩部痛が増強するため当院内科を受診した。来院時の上部消化管内視鏡検査では十二指腸乳頭部から出血を認め、腹部CTにて肝腫大、肝内胆管拡張と肝腫瘍を認めたため精査加療目的に入院となった。

入院時現症：意識清明、血圧104/66 mmHg、脈拍80回/分・整、体温36.5°C、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染あり。手掌紅斑あり、クモ状血管腫なし。腹部は平坦、軟。肝を正中に2横指を触知し、性状は弾性硬。心窩部に軽度圧痛あり、筋性防御なし。表在リンパ節は触知しない。四肢に浮腫なし。

入院時検査成績(Table 1)：好中球増加を伴う白血球増加、CRPの中等度上昇を認め、ヘパラスチンテストとPT活性の軽度低下を認めた。AST 130 IU/l、ALT 104 IU/l、ALP 2435 IU/l、 γ -GTP 2580 IU/lと胆道系酵素の著明な上昇を示す肝障害、T-Bil 6.4 mg/dl、D-Bil 4.1 mg/dlと直接型優位のビリルビンの上昇を認めた。肝炎ウイルスマーカーは陰性であった。

¹⁾金沢大学医学部附属病院消化器内科

²⁾香林坊メディカルクリニック

<受付日 2004年9月22日><採択日 2005年4月4日>

Table 1 Labo data on admission

Hematology		T-Bil	6.4 mg/dl	Serological findings	
WBC	12100/ μ l	D-Bil	4.1 mg/dl	CRP	6.8 mg/dl
neutro	84%	AST	130 IU/l	HBs-Ag	(-)
lymph	13%	ALT	104 IU/l	HBs-Ab	(-)
eosino	0%	LDH	278 IU/l	HBc-Ab	(-)
mono	3%	ALP	2435 IU/l	HCV-Ab	(-)
baso	0%	γ -GTP	2580 IU/l	HCV-RNA	<0.5 KIU/ml
RBC	$4.03 \times 10^6 / \mu$ l	ChE	42 IU/l	Tumor marker	
Hb	14.3 g/dl	T-cho	191 mg/dl	AFP	14,100 ng/ml
Ht	40.1%	TG	75 mg/dl	L3	32%
Plts	$12.4 \times 10^4 / \mu$ l	ZTT	17.9 units	PIVKA-II	559 mAU/ml
Coagulation test		TTT	18.1 units	CEA	4.3 ng/ml
PT	68%	BUN	12 mg/dl	CA19-9	408 U/ml
HpT	60%	Cr	0.49 mg/dl		
Blood chemistry		Na	137 mEq/l		
TP	7.0 g/dl	K	4.1 mEq/l		
Alb	3.3 g/dl	CI	96 mEq/l		
		NH ₃	97 μ g/dl		



Fig. 1 a : Portal vein thrombus (arrowhead), and multiple tumors with rim enhancement (arrow) in the right lobe wholly appeared as high density in the early phase. b : These tumors appeared as low- and iso-density lesions in the delayed phase (arrow).

腫瘍マーカーは AFP 14100 ng/ml, L3 分画は 32% と上昇を認め, PIVKA-II も 559 mAU/ml と高値を示した。

腹部 CT (Fig. 1) : 造影早期相にて腫瘍濃染は認められないが周囲に造影効果を認める腫瘍が右葉に多発し, これらは後期相では低から等吸収を呈し, またコロナ様濃染は呈していなかった。また早期相にて門脈後枝から右枝内に腫瘍塞栓が描出され, 右葉全体に濃染を認めており A-P シャントの存在が考えられた。

腹部 MRI (Fig. 2) : 右葉にて T2 強調画像にて淡い低信号を呈する病変が多発していた。これらの病変は早

期濃染を示さず, 造影早期相から後期相にかけて肝周囲実質より濃染不良であった。また門脈右枝内に腫瘍塞栓が認められた。B7 の肝内胆管の拡張を認めた。

MRCP (Fig. 3) : 右肝内胆管の閉塞と末梢側肝内胆管の拡張が見られた。

腹部血管造影および血管造影下 CT (Fig. 4) : 腹腔動脈造影で右葉に辺縁不明瞭な腫瘍濃染を認めた。早期より門脈が描出され, 右枝には欠損像を認めた。CT-A では肝右葉に腫瘍が多発しており, また門脈腫瘍塞栓が認められた。

入院後経過 : 腫瘍生検は施行できなかったが, 背景

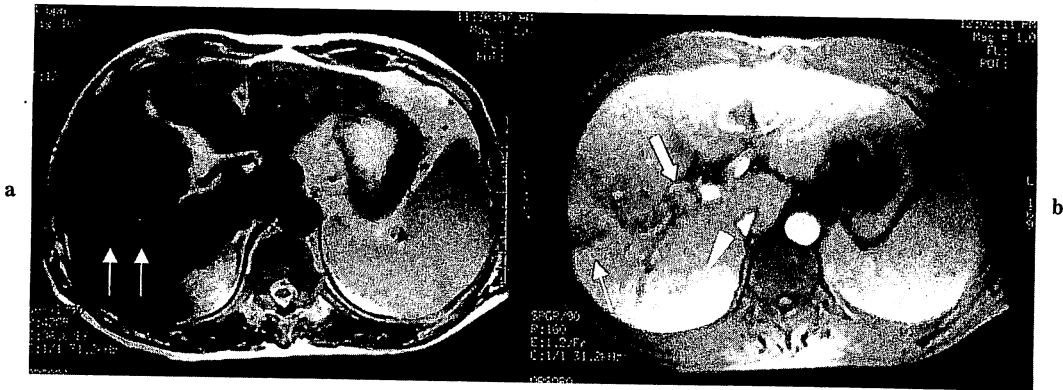


Fig. 2 a : Multiple tumors with vague hyperintensity (arrow) in the right lobe on T2-weighted image.
b : Tumors without arterial phase enhancement (thin arrow), portal vein thrombus in the right branch (thick arrow), and intrahepatic bile duct dilatation of B7 (arrowhead).

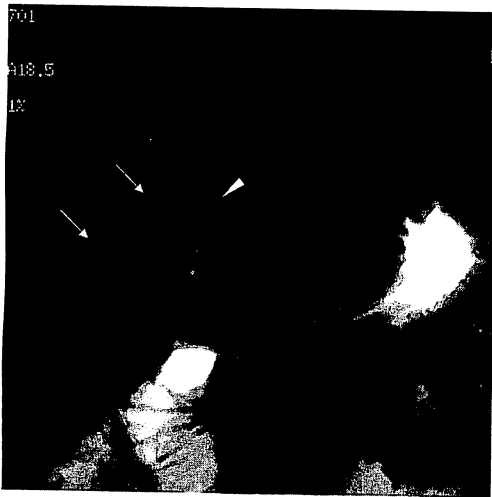


Fig. 3 Obstruction of the right branch (arrowhead) and dilatation (arrow) of the intrahepatic bile duct.

にアルコール性肝硬変があり AFP, PIVKA-II, AFP-L3 分画の上昇に加え上記画像所見を認めることから、右葉に多発し門脈腫瘍塞栓と胆管浸潤を伴った低分化型肝細胞癌と診断した。また腹痛、発熱、黄疸を認め、上部消化管内視鏡検査にて十二指腸乳頭部からの出血が見られたことより、胆道出血と胆管炎を合併していると考えた。CA19-9の上昇が認められたが AFPの上昇に比して軽度であり、この上昇は胆管細胞癌の可能性よりはむしろ併存した胆管炎によるものと判断した。

胆道出血と胆管炎に関しては、絶食と抗生物質投与

の保存的治療により臨床症状と検査所見の改善を認め、また貧血の進行も認められなかったため、外科手術や止血のための動脈塞栓術、内視鏡的治療は施行しなかった。肝細胞癌については Stage IV A (T4N0M0), Vp3, B3 であり、肝障害度は Liver damage B であった。多発する肝細胞癌で高度門脈腫瘍塞栓を合併していることより、治療としてはインターフェロン併用肝動注化学療法 (CDDP 20 mg/m² 肝動注 day 1, 8, 5-FU 330 mg/m²/day 肝持続動注 day 1-5, 8-12, IFN α -2b 3MIU 3回/週筋注 4週間, 1クール 4週間) を選択し 1クール施行した。1クール終了後の腫瘍マーカーは AFP 2290 ng/ml, PIVKA-II 202 mAU/ml とそれぞれ 84%, 64%の低下が認められ、以後は外来通院にて化学療法を継続した。CA19-9は 150 U/ml と 63%の低下が認められ、これは胆管炎の軽快によるものと思われた。治療中は各クール終了毎に画像診断を行ったが、明らかな腫瘍の増大は認められなかった。3クール終了後の画像を Fig. 5 に示す。また腫瘍マーカーに関しては、PIVKA-IIは増減が見られるものの、AFPは診断時ほどの高値をとることはなかった (Fig. 6)。4クール施行途中から胆道感染と動注ポート周囲皮下出血が認められたため、動注ポートを抜去し絶食・中心静脈栄養管理・抗生剤投与などの加療を行ったが、肝不全にて死亡した。なお剖検の承諾は得られなかった。

考 察

胆道出血 (hemobilia) は胆道系の出血による消化管出血と定義される。最初に胆道出血の概念を提唱した Sandblom は右上腹部痙痛、黄疸、吐血あるいは下血

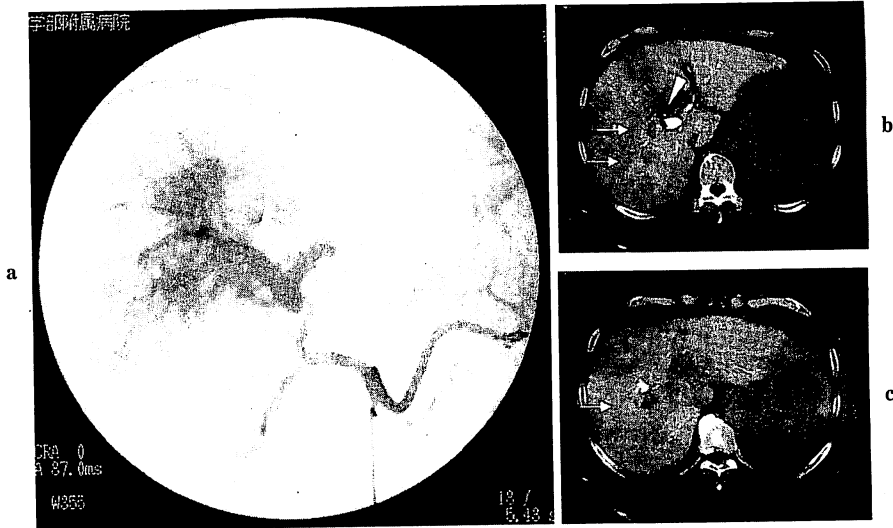


Fig. 4 a : Digital subtraction angiography through celiac artery showed hyper-vascular enhancement in the right lobe (arrow). The posterior branch of the portal vein could not be seen and there was a defect in the right branch of the portal vein (arrowhead). b, c : Multiple tumors in the right lobe shown as hypodense nodule (arrow), and portal vein thrombus (arrowhead) on CTA image.

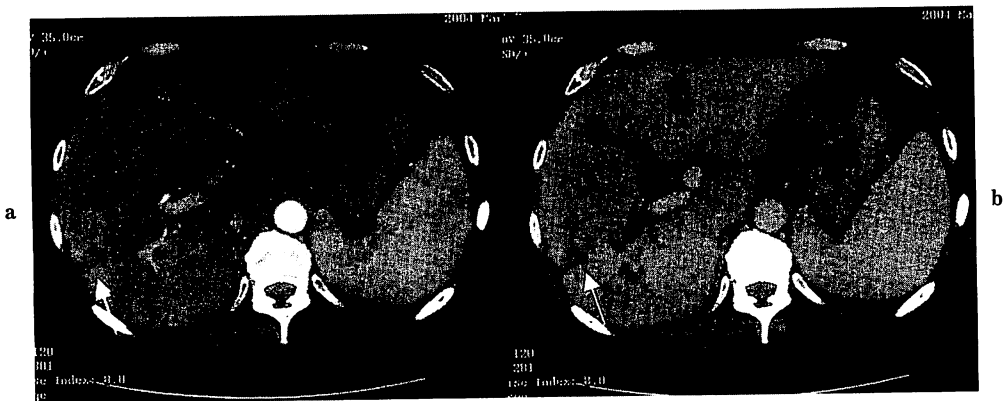


Fig. 5 After the third course, there was no apparent increase in the size of these tumors (arrow).

を胆道出血の3徴として挙げている。発生原因は外因性と内因性に分類され、外因性は肝外傷後に発生する外傷性的ものと、経皮的エタノール注入療法などの治療的・診断的肝実質操作によって発生する非外傷性(医原性)のものに分けられる。内因性的の原因は肝胆道系に発生する炎症・感染・腫瘍・肝膿瘍などが挙げられるが、腫瘍による胆道出血の頻度は5%程度と報告されている^{3,4)}。

胆道出血の早期発見には内視鏡による十二指腸乳頭部の観察、各種画像診断による肝内病変の観察と、貧血・黄疸の有無の確認が重要である。血管造影は出血部位の確認に有用であり、また慢性の経過をとるものではカラードップラー超音波検査や内視鏡的逆行性膵胆管造影、肝胆道シンチグラフィや赤血球シンチグラフィも有用であるといわれている。治療は、血管造影時に病変部位が確認できれば塞栓療法を行い、血腫の

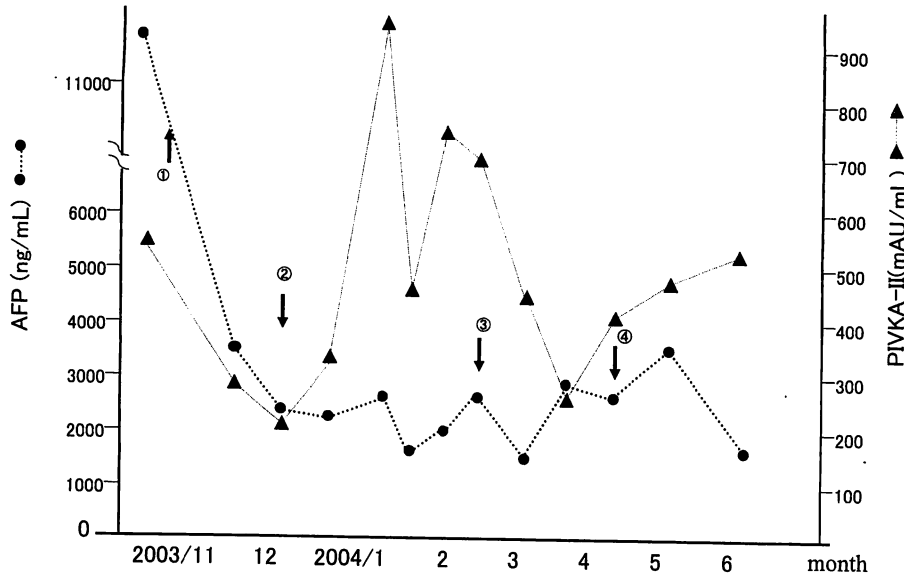


Fig. 6 PIVKA-II was decreasing and increasing. AFP was always lower than that of the time of diagnosis.

併存があれば超音波ガイド下ドレナージを行うこともある。

内因性のものに対しては原因病巣の除去を必要とする。悪性腫瘍を原因とする出血では腫瘍を含めた肝切除がもっとも理想的であるが、肝予備能が低下している場合は切除困難である。

肝細胞癌は門脈や肝静脈に浸潤発育する頻度は高いが、胆管へ浸潤し閉塞性黄疸や胆道出血を来す例は比較的少ない⁵⁾。胆管浸潤の見られる肝細胞癌の特徴としては血清 AFP が高値であることが多く、臨床経過として肝内胆管拡張を伴う胆管炎の併発により肝機能が悪化し、急速に肝不全になることが挙げられる⁶⁾。胆管浸潤は手術例で 2.2%、剖検例では 22.0% と報告されている。また胆道出血を来す頻度は約 2% との報告がある⁸⁾。本邦では 1963 年の水野らの報告以来、誌上または学会報告において胆道出血を来した肝細胞癌の症例数が積み重ねられてきている⁹⁾。著者らが検索し得た誌上報告例においては、胆道出血を契機に肝細胞癌が発見された症例は 16 例であった。

篠崎らは肝細胞癌による胆道出血の原因について、(1) 胆管内に発育浸潤した腫瘍壊死に起因する出血、(2) 肝十二指腸間膜内リンパ節転移巣の胆管内浸潤による出血、(3) 胆管内発育を認めない原発巣よりの胆管内への出血を挙げ、(1) が大部分を占め(2)、(3) を原

因とする症例は少ないと報告している¹⁾。本症例では画像所見より(1)が原因と考えられる。肝細胞癌による胆管閉塞の機序⁶⁾としては、(1) 胆管末梢側にある腫瘍が肝外胆管系にまで増殖する、(2) 胆管内増殖した腫瘍の壊死断片が総胆管に移動し閉塞性黄疸を来す、(3) 腫瘍からの出血が腫瘍を含む血栓となって一部もしくは完全に胆管を閉塞するなどが考えられる。

近年、画像診断法は目覚ましく進歩しているが、胆道出血はそれでもなお胆管癌や胆石と診断されることがある。豊島らは、胆道出血が凝血塊と総胆管結石により蓋をされた格好で閉塞性黄疸を来し、かつ止血機転としても働いていたと考えられる肝細胞癌症例を報告している²⁾。この症例では閉塞性黄疸に対して内視鏡的乳頭括約筋切開術を施行した結果、黄疸は解除されたものの同時に胆道出血の再開が認められたため、止血効果を狙い 2 回の肝動脈塞栓術が施行され止血に成功している。胆道出血が顕在化した際には極めて重篤でかつ急速に進行する病態であり、可及的すみやかな診断および治療が要求される。治療は輸血・経過観察等の保存的治療と、胆嚢ドレナージ・肝動脈結紮術・肝切除などの外科的処置が行われることが多く、手術的切除が可能であった症例では予後良好との報告がある¹⁰⁾。肝動脈塞栓術に関しては Walter らが 1976 年に報告して以来、外科的処置と比較して低浸襲でかつ救

命効果が高いことより、その有効性が注目されている¹¹⁾。本症例では、保存的加療により止血が得られたため動脈塞栓術は施行せず、現疾患の治療としてインターフェロン併用肝動注化学療法を選択した。

Lauらは閉塞性黄疸を呈した肝細胞癌症例で、肝切除を施行できた症例はできなかった患者よりも予後良好であったと報告している。生存期間の中央値は肝切除施行例で25.3カ月、非施行例で2.1カ月であった¹²⁾。またHuangらの報告では、閉塞性黄疸を呈した9例のうち切除可能4例の生存期間の中央値は35.8カ月、手術不能5例では4.5カ月であったと報告している¹³⁾。本症例は胆道出血・閉塞性黄疸を発症してから約8カ月の延命が得られており、画像上腫瘍縮小効果はないものの、上記報告とくらべてインターフェロン併用肝動注化学療法によって延命効果が得られた1例と考えられた。

結 語

胆道出血を契機に肝細胞癌が発見される症例は少なく、また予後不良であることが多い。今回我々は、胆道出血と閉塞性黄疸を契機にアルコール性肝硬変を背景とする肝細胞癌と診断され、インターフェロン併用肝動注化学療法を施行し延命が得られたと考えられる1例を経験したため報告した。同療法は胆道出血を伴う予後不良の進行肝細胞癌に対しても有用である可能性を示唆するものと考えた。

文 献

- 1) 篠崎卓雄, 他. 胆道内出血で発症した肝細胞癌の1例. 胆道 1991; 5: 468-74
- 2) 豊島 宏, 他. 胆道出血を合併した肝細胞癌の1例. 臨床放射線 1993; 38: 1467-70

- 3) Sandblom P. Hemobilia. Surg Clin North Am 1973; 53: 1191-201
- 4) Sandblom P, et al. Haptic hemobilia: hemorrhage from the intrahepatic biliary tract: a review. World J Surg 1984; 8: 41-50
- 5) Okuda K, et al. Clinical aspects of hepatocellular carcinoma - analysis of 134 cases. In Hepatocellular Carcinoma 387-436, Wiley & Sons, New York, 1976
- 6) Lun-Xiu Qin, et al. Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis. World J Gastroenterol 2003; 9: 385-91
- 7) 日本肝癌研究会. 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告
- 8) Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y, et al. Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth. Cancer 1982; 49: 2144-7
- 9) 水野囊一, 北出龍太郎. ヘパトームによる胆道内出血の1例. 日本外科宝函 1963; 32: 444-7
- 10) 長谷川茂, 他. 胆道出血にて発症した肝細胞癌の1例. 臨床消化器内科 1997; 10: 1529-32
- 11) Walter JF, et al. Successful transcatheter embolic control of massive hemobilia Secondary to liver biopsy. AJR 1976; 127: 847-9
- 12) Lau WY, Leung KL, Leung TW, et al. Obstructive jaundice secondary to hepatocellular carcinoma. Surg Oncol 1995; 4: 303-8
- 13) Huang GT, Sheu JC, Lee HS, et al. Icteric type hepatocellular carcinoma: revisited 20 years later. J Gastroenterology 1998; 33: 53-6

A Case of Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Hemobilia with a Combination Therapy Consisting of Intraarterial chemotherapy and Injection of Interferon

Yoshiko TAKATA¹⁾, Tatsuya YAMASHITA¹⁾, Akiyoshi SHIMATANI¹⁾, Noriho IIDA¹⁾,
Kuniaki ARAI¹⁾, Kazuya KITAMURA¹⁾, Takashi KAGAYA¹⁾, Taro YAMASHITA¹⁾,
Yoshio SAKAI¹⁾, Hirokazu TSUJI¹⁾, Eishiro MIZUKOSHI¹⁾, Akito SAKAI¹⁾,
Yasunari NAKAMOTO¹⁾, Masao HONDA¹⁾, Shuichi KANEKO¹⁾, Tamotsu KOYAMA²⁾

Case is 60 year-old-man who had been followed up about liver injury and diabetes mellitus in another clinic from 1990. He visited our hospital suffering from epigastralgia in October 2003, and admitted with the finding of hemobilia pointed out by upper GI examination.

We diagnosed the illness as hepatocellular carcinoma with hemobilia, because of multiple tumors in the right lobe of the liver, portal vein thrombus, and the elevation of tumor markers such as alpha-fetoprotein (AFP), protein induced by vitamin-K absence (PIVKA-II) and AFP L3 reaction with alcoholic liver cirrhosis. He was treated with combination therapy consisting of hepatic arterial chemotherapy and injection of Interferon- α , and done as an outpatient after the first course treatment.

The biliary infection was aggravated during the 4th course, and died 8 months after the initial diagnosis.

It is said that hepatocellular carcinoma diagnosed incidentally with hemobilia is relatively rare and that prognosis is poor. In spite of the absence of decrease in tumor on imaging, this case can be considered as one in which this patient got the more prolonged life by interferon combined hepatic arterial chemotherapy.

Kanzo 2005 ; 46 : 365-371

¹⁾ Department of Gastroenterology, Kanazawa University, Department of Medicine

²⁾ Korinbo Medical Clinic
