

# TAE 施行後に著明な血管内溶血を起こし血漿交換療法に よって救命し得た巨大肝細胞癌の 1 例

山田 雅 昭, 矢 島 義 昭, 尾 形 和 則  
宮 崎 敦 史, 目 黒 真 哉, 渋谷 大 助  
大 平 誠 一, 櫻 田 弘 之, 秋 保 直 樹\*  
山 陰 敬\*

## はじめに

近年、肝細胞癌に対する治療法の 1 つとして肝動脈塞栓療法 (Transcatheter arterial embolization; 以下 TAE) が広く施行され、良好な成績が報告されている<sup>1)</sup>。しかしその一方で、TAE 施行後に肝不全、腎不全等を合併した予後不良例も報告されている<sup>2,3)</sup>。

今回著者らは、TAE 施行後に著明な血管内溶血を起こし急性腎不全に陥り、血漿交換療法によって救命し得た巨大肝細胞癌の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者: 50 歳, 女性

主訴: 右季肋部痛

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 特記事項なし (輸血の既往なし)

現病歴: 1992 年 10 月頃から易疲労感が出現、近医を受診し肝機能障害を指摘された。11 月 11 日より右季肋部痛が出現、14 日夜に自制不可となり、当院救急センターを受診し入院となった。

入院時現症: 身長 145 cm, 体重 57 kg, 血圧 130/70 mmHg, 脈拍 100/min, 体温 36.9°C。結膜に貧血, 黄疸を認めなかった。右季肋部に圧痛を認め、肝臓を 4 横指触知した。脾腫は認めなかった。両下腿に陥凹性浮腫が認められた。

入院時検査成績: 末梢血には著変を認めなかつ

た。生化学検査では GOT 優位の血清トランスアミナーゼの高値及び ALP, LDH,  $\gamma$ -GTP の高値を認めた。総蛋白, アルブミンは低値を示した。腎機能及び電解質は正常であった。凝固線溶系は保たれていた。免疫血清では HBs 抗原, HCV 抗体ともに陰性であった。腫瘍マーカーでは AFP, PIVKA-II が著しい高値を示した。ICG 負荷試験では 15 分停滞率 ( $R_{15}$ ) がやや高いが、血漿消失率 (K) は正常であり、肝予備能は比較的良く保たれていた (表 1)。

表 1. 入院時検査成績

末梢血		Na	143 mEq/l
WBC	7,900 / $\mu$ l	K	3.6 mEq/l
RBC	$385 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cl	104 mEq/l
Hb	11.5 g/dl	凝固線溶系	
Ht	34.9 %	PT	118 %
PLT	$35.4 \times 10^4$ / $\mu$ l	APTT	35.7 秒
生化学		Fibg	254 mg/dl
GOT	279 IU/L	FDP	4.1 $\mu$ g/ml
GPT	50 IU/L	ATIII	91 %
ALP	411 IU/L	免疫血清	
LDH	464 IU/L	HBsAg	<8 倍
CHE	201 IU/L	HCVAb	(-)
$\gamma$ -GTP	196 IU/L	腫瘍マーカー	
T. BIL	1.1 mg/dl	CEA	4.1 ng/ml
ZTT	6.1 KU	CA19-9	7 U/ml
TP	5.8 g/dl	AFP	182,702 ng/ml
Alb	3.1 g/dl	PIVKA-II	45.0 AU/ml
BUN	4 mg/dl	ICG 負荷試験	
Cr	0.5 mg/dl	$R_{15}$	12.5 %
UA	3.1 mg/dl	K	0.231

仙台市立病院消化器科

\* 同 内科

**腹部 CT 所見:** 肝右葉ほぼ全域及び左葉内側区域の一部を占める巨大な腫瘍を認めた。腫瘍は一塊となっており、内部に多数の小結節の集簇を認めた。肝表面に沿って低吸収域がみられ、腫瘍の腹腔内破裂が疑われた (図 1)。

**肝動脈造影所見:** 右肝動脈領域に不規則な腫瘍

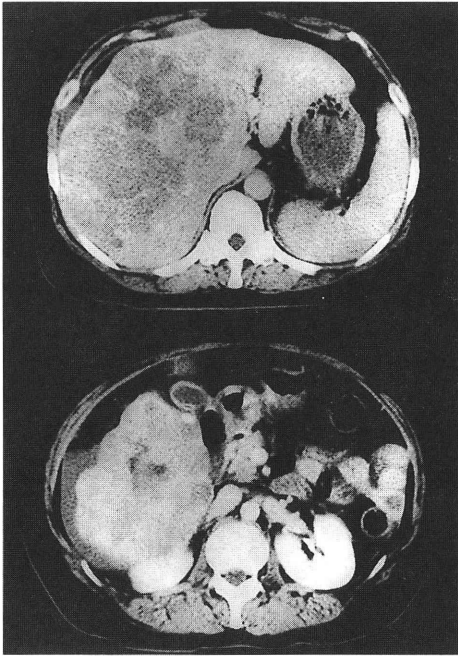


図 1. 入院時腹部造影 CT

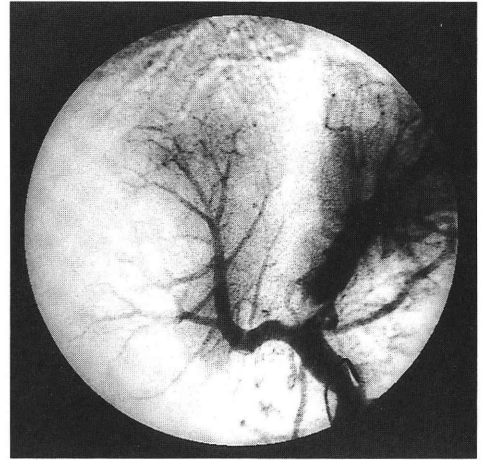


図 3. 経上腸間膜動脈門脈造影

濃染を多数認めた。早期に肝静脈の一部が造影され、A-V shunt の存在が疑われた (図 2)。

**経上腸間膜動脈門脈造影所見:** 腫瘍の存在する部分にほとんど門脈血流を認めなかった。門脈左枝基部に狭窄を認めた他、右後枝の一部が閉塞しており、腫瘍の浸潤が示唆された (図 3)。

**入院後経過:** 以上の所見から右肝動脈を栄養血管とする massive type の巨大肝細胞癌と診断した。肝予備能が保たれていたこと、門脈右前枝及び左枝が開存していたことより TAE の適応と判

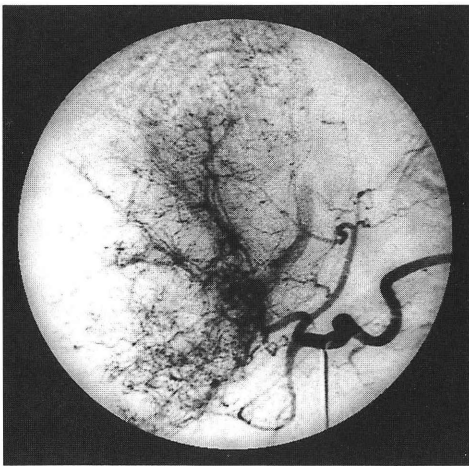


図 2. 肝動脈造影

表 2. TAE 施行翌日の検査成績

末梢血	ZTT	8.5 KU
WBC 22,800 / $\mu$ l	TP	7.7 g/dl
RBC $464 \times 10^4$ / $\mu$ l	Alb	3.9 g/dl
Hb 14.0 g/dl	BUN	17 mg/dl
Ht 41.6 %	Cr	0.8 mg/dl
PLT $38.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	UA	7.4 mg/dl
生化学	Na	136 mEq/l
GOT 5,562 IU/L	K	5.2 mEq/l
GPT 679 IU/L	Cl	99 mEq/l
ALP 1,251 IU/L	凝固線溶系	
LDH 18,740 IU/L	PT	76 %
CHE 265 IU/L	APTT	35.5 秒
$\gamma$ -GTP 260 IU/L	Fibg	235 mg/dl
T. BIL 3.6 mg/dl	FDP	20.9 $\mu$ g/ml
(D. BIL 1.1 mg/dl)	ATIII	81 %

断し、入院4日後にTAEを施行した。マイトマイシンC 10 mg とリピオドール 10 ml を混和したものを右肝動脈に注入し、その後にスポンゼルを用いて塞栓した。TAE 施行直後より強度の右季肋部痛を訴え、ペンタゾシン等の鎮痛剤の投与を必要とした。

翌朝より尿が褐色調を呈し、生化学検査で GOT 優位の著明な血清トランスアミナーゼの増加及びLDHの増加を認めた。間接ビリルビン増加による高ビリルビン血症を認め、血管内溶血が疑われた。凝固線溶系ではPT活性が低下し、FDPが増加した(表2)。種々の溶血素因に異常を認めなかった(表3)。直ちにハプトグロビンを投与するとともに、同日夕方、血漿中の遊離ヘモグロビンの除去を目的として新鮮凍結血漿(3.2L)を用いて血漿交換療法を施行した。血漿交換前後で遊離ヘモグロビン濃度は0.6 g/dl から0.2 g/dl に減少した。血漿の色調も赤褐色から淡赤色へと薄くなった(図4)。

その後ヘモグロビンは漸減し、輸血を必要としたが、徐々に回復した。ハプトグロビンは一時的

表3. 溶血素因の検査成績

直接 Coombs 試験	(-)
間接 Coombs 試験	(-)
Ham 試験	(-)
Sugar water 試験	(-)
寒冷凝集反応	16 倍
Osmotic fragility of RBC	正常



図4. 血漿交換前の血漿(左), 及び後の血漿(右)

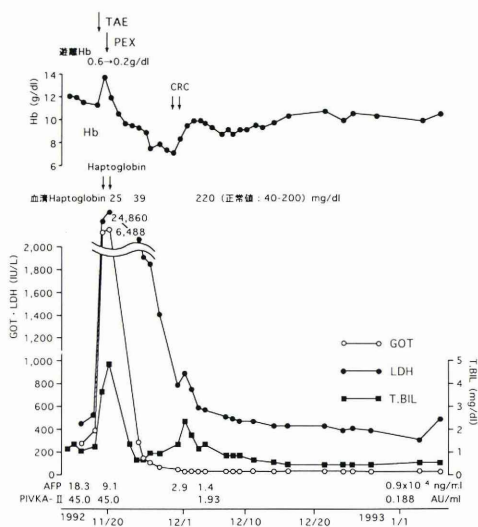


図5. 臨床経過 <No.1>

に低値を示したが、まもなく改善した。GOT, LDH, 総ビリルビンはともに上昇した後、次第に正常域まで下降した(図5)。凝固線溶系はPT 54%, 血小板  $12.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , FDP  $31.1 \mu\text{g/ml}$  まで変動してDIC傾向がみられたが、一過性であった。血清クレアチニンは7.8 mg/dl まで上昇し、クレアチンクリアランスは4.9 ml/min と低下し急性腎不全を呈したが、1,000 ml/日位の尿量は保たれていたため、血液透析をすることなく次第に

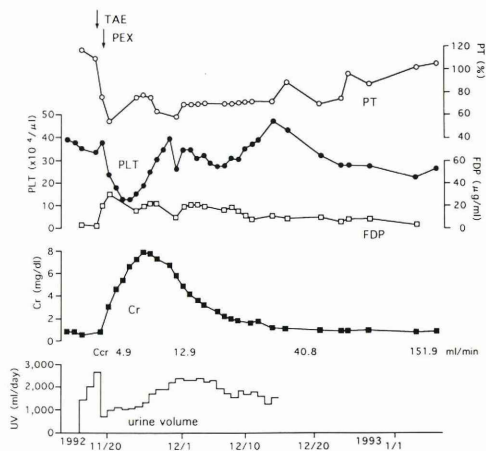


図6. 臨床経過 <No.2>

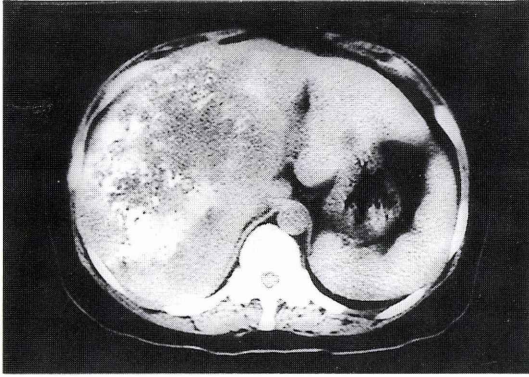


図7. TAE施行9日後の腹部単純CT

回復した(図6)。

TAE後のCT検査では腫瘍に一致してリピオドールの集積がみられた。広範に低吸収域がみられ、壊死に陥ったものと思われた。腫瘍からの出血によると思われる肝表面の低吸収域は消失していた(図7)。

その後、右季肋部痛が残存したものの経過は順調で、しばらく安定した状態が続いた。1993年1月には腫瘍マーカーはAFP 8,957 ng/ml, PIVKA-II 0.188 AU/mlまで減少した。しかし2月になり再び腫瘍が増大してきたため、3月3日にマイトマイシンC 10 mgとリピオドール 10 mlを右肝動脈に注入したが、再度の血管内溶血を恐れてスポンゼルによる塞栓は行わなかった。この時は、特に合併症を認めなかった。

## 考 察

TAE施行後に急性腎不全を来したという報告は数多くみられる<sup>2,3)</sup>が、血管内溶血についての報告は稀である<sup>4-6)</sup>。関ら<sup>4)</sup>の症例は、TAE施行12時間後にヘモグロビン尿が出現した。直接クームス試験は陰性で、TAE後の微小血管障害による溶血を原因として推定している。鈴木ら<sup>5)</sup>の症例は、TAE後に続発した急性腎不全に対して、術後3日目に初回透析を施行している。重篤なDIC(溶血性貧血、無数の破碎赤血球、血小板減少)を発症していることが判明し、透析直後にDFPP(二重濾過血漿交換)を施行し、著効を示した。玉

腰ら<sup>6)</sup>の症例は、肝癌の肝転移例で、TAE翌日にヘモグロビン尿が出現し、DIC及び急性腎不全を発症した。腫瘍の大量壊死に伴う組織トロンボプラスチン様物質の逸脱を契機に凝固亢進、DIC状態に陥り、更に溶血、脱水によって腎不全を併発したと考えている。

一般に、血管内溶血はDICを引き起こすことが知られており、一方、DICはmicroangiopathic hemolytic anemiaを合併することが知られている。従って、TAE後の血管内溶血(或いはヘモグロビン尿)とDICとの因果関係を論ずることは極めて困難である。褐色尿を呈する程の血管内溶血は、一般のDIC例では稀であるが、内視鏡的食道静脈瘤硬化療法後ではよくみられ、硬化剤として用いられているEthanalamine oleateの溶血作用によるものと考えられている<sup>7-9)</sup>。それ故に、TAE後の血管内溶血も食道静脈瘤硬化療法後と同様に一次的な術後合併症である可能性がある。本症例では、ヘモグロビン尿が出現した時点での凝固異常は軽微であり、血管内溶血の原因としてDICを考えるより、血管内溶血の結果としてDICが出現したと考えることが妥当であると思われた。本症例における血管内溶血の原因は特定できなかったが、スポンゼルによる塞栓を行わなかった2度目には、血管内溶血は出現しなかった。このことより、スポンゼルが直接、血管内溶血を惹起した可能性も否定できない。

TAEに伴う急性腎不全の原因は、未だ明確ではない。肝動脈結紮術後にも急性腎不全が起きることがあり<sup>10)</sup>、何らかの共通点が示唆されている。1) 肝機能低下によるendotoxemia, 2) 肝虚血による血管作動性物質の産生, 3) 腫瘍壊死による高尿酸血症及び4) 激痛による反射性腎血管収縮等が想定されているが、見解の一致をみていない<sup>2,3)</sup>。本症例では血管内溶血が急性腎不全の発症に関与したものと考えられる。

血管内溶血の治療にはハプトグロビンの投与が先ず最初に推奨されるが、溶血が高度である場合、或いは肝硬変の様に網内系の処理能力が低下している場合には血漿交換が必要となる場合がある<sup>11)</sup>。血漿交換は遊離ヘモグロビンの除去のみな

らず、DICの原因物質である組織トロンボプラスチンを除去することができるので強力な治療法となる。遊離ヘモグロビン濃度からすれば、鈴木ら<sup>5)</sup>の症例(0.168 g/dl)よりも本症例(0.6 g/dl)での溶血が高度であったにもかかわらず、血液透析を回避することができたのは、早期にヘモグロビン尿の出現に気付き、速やかにハプトグロビンを投与し血漿交換を行ったためであると考えられる。TAE施行時には、血管内溶血を含め種々の合併症が発生する可能性を念頭におき、迅速に対応することの重要性を痛感した。

### 結 語

TAE施行後に著明な血管内溶血を起し急性腎不全に陥り、血漿交換療法によって救命し得た巨大肝細胞癌の1例を報告し、文献的考察を加えた。

### 文 献

- 1) 山田龍作 他：肝細胞癌に対する transcatheter arterial embolization therapy の有用性と肝機能に及ぼす影響。日消誌 **78**, 214-221, 1981.
- 2) 高島澄夫 他：肝細胞癌に対する transcatheter arterial embolization—予後不良例の検討—。日消誌 **80**, 1623-1630, 1983.
- 3) 木住野耕一 他：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術後、急性腎不全を合併、血液透析にて救命し得た1例。日血管造影・Intervent Radiol 研究会誌 **2**, 92-93, 1987.
- 4) 関 健 他：TAE 後、ヘモグロビン尿症をきたした肝細胞癌の1例。日消誌 **88**, 957, 1991.
- 5) 鈴木俊一 他：二重濾過血漿交換 (DFPP) が著効を示した重症 DIC 例。第 35 回日本腎臓学会総会プログラム・予稿集, 455, 1992.
- 6) 玉腰勝敏 他：TAE 後 DIC および急性腎不全を発症した転移性肝癌の1例。肝臓 **27**, 1778, 1986.
- 7) 加藤啓一郎 他：食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の合併症に関する検討。消化器科 **5**, 662-668, 1986.
- 8) 表 圭一 他：エタノラミン・オレートを用いた内視鏡的硬化療法による全身的影響の検討。救急医学 **11**, 1015-1020, 1987.
- 9) 吉野一郎 他：内視鏡的食道静脈瘤硬化療法後に急性腎不全を来した2症例。臨外 **43**, 1229-1232, 1988.
- 10) Kim, D.K. et al.: Acute renal failure after ligation of the hepatic artery. Surg. Gynecol. Obstet. **143**, 391-394, 1976.
- 11) 矢島義昭：エンドトキシンの生物活性とエンドトキシン血症の臨床的意義。Prog. Med. **7**, 1085-1094, 1987.