

## 症例報告

# 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法施行直後に 腫瘍破裂を来した一例

福井悠美, 佐伯一成, 花園忠相, 田邊規和, 浦田洋平<sup>1)</sup>, 日高 勲,  
寺井崇二, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野(内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)  
長門総合病院 内科<sup>1)</sup> 長門市東深川85番地 (〒759-4194)

**Key words** : 肝細胞癌, 肝動脈化学塞栓療法, 腫瘍破裂

### 和文抄録

肝細胞癌 (HCC ; hepatocellular carcinoma) の自然破裂はしばしば遭遇する病態である。しかし、肝動脈化学塞栓療法 (TACE ; transcatheter arterial chemoembolization) 施行直後に破裂を来した症例の報告は比較的まれであり、今回、HCC に対しTACE施行直後に破裂を来した一例を経験したので報告する。患者は73歳男性、背景肝は慢性肝障害 (非B非C) であり、20XX年5月に肝S7のHCCに対して、開胸開腹S7亜区域切除術を施行した。翌年5月、肝両葉にHCCの再発を認め、リピオドール併用肝動脈化学療法 (Lip-TAI ; lipiodol-transcatheter arterial infusion) を施行したが、肝S2の腫瘍はリピオドール貯留不良であった。7月には同S2病変は径38×20mm大に増大し、肝表面に突出していた。同病変に対してTACEを施行したが、治療終了4時間後に心窩部痛が出現し、収縮期血圧は60mmHg台に低下した。細胞外液負荷にて速やかに収縮期血圧90mmHg台まで上昇したため経過観察としたが、徐々に貧血が進行した (術前Hb 11g/dl → 術後Hb 6.2g/dl)。術後4日目の腹部エコーおよび腹部造影CTで、TACE施行後の肝S2のHCCの周囲に血腫を認めた。明らかな造影剤の漏出は認めなかったが、HCC破裂による貧血進行と

判断し、同日再出血予防のため肝動脈塞栓療法 (TAE ; transcatheter arterial embolization) を施行した。TAE施行後は再出血なく経過した。本症例では、HCCが増大傾向にあり、肝表面に突出していたことから、元々HCC破裂の可能性も考慮すべきであった。加えて、TAE施行時にTACE後の肝S2HCCに血流の残存を認め、塞栓が不十分であったことが判明した。以上のことから、TACEに伴う様々な刺激、血流残存などの要因によりHCC破裂を来したことが推察された。したがって、本症例のように肝表面に局在するHCCに対してTACEを施行する際には、TACE後破裂のリスクも想定して、慎重かつ確実に肝動脈を塞栓し、嚴重な経過観察をしていくことが重要と考えられる。

### はじめに

HCCに対するTACEは有効な治療法の一つとして確立されており、多くの施設で行われている。TACEに伴う合併症は10-12%<sup>1-7)</sup>と報告されており、発熱や腹痛、嘔気・嘔吐などが一般的である。そのうち、TACE施行後のHCC破裂は0.38-1.53%の発生率とされているが<sup>7, 8, 12)</sup>、その詳細に関する報告は少なく、比較的稀な病態である。今回、我々は、TACE施行直後にHCC破裂を来した一例を経験したので報告する。

症 例

【患者】

73歳男性.

【既往歴】

66歳時 恥骨・坐骨骨折 (保存的加療).

68歳時 食道癌 (腹臥位胸腔鏡下食道亜全摘術, 腹腔鏡補助下胃管作成術).

輸血歴なし.

【生活歴】

以前は喫煙 (40本/日×50年間), 飲酒 (焼酎2-3合/日×50年間), 3年前から禁煙, 禁酒を継続している.

【家族歴】

父 気管支喘息.

祖母 肝臓病 (詳細不明).

【現病歴】

成因不明 (非B非C) の慢性肝障害で外来経過観察中であった. 20XX年5月に初発の肝S7のHCCに対して, 開胸開腹S7亜区域切除術を施行された (肝切除標本: T3N0M0, Stage III, eg, fc (+), fc-inf (+), sf (-), s0, v+, b0 sm (-), 非癌部: LF (A0~A1, F1~F2)). 翌年5月, 肝両葉にHCCの再発を認め, Lip-TAIを施行するも, 肝S2の腫瘍はリピオドール貯留不良であった.

自覚症状は特になかったが, 同年6月のdynamic CTで早期濃染域が多発し, 肝S2のHCCは増大傾向

を認めた. 自然破裂のリスクが高い肝表面に突出した肝S2のHCC (図1) を中心に追加治療施行の目的で7月に入院した.

【入院後経過】

入院時には腹水も認めず, 肝予備能は良好であった (表1). 入院後施行した腹部エコー検査 (図2) では, 肝S2に認める既知の腫瘍は径38×20mm大の低エコー腫瘍として描出され, 内部に高エコーな部分も混在していた. ソナゾイド造影エコーでは, 早期濃染と, 後血管相での欠損を認めHCCとして矛盾しない結果であった. そのほか, 両葉に造影パターンからHCCと考えられる小結節が多発していた.

造影CT (図1) および腹部エコーで, 両葉にHCC多発を認めた (T3N0M0, Stage III) が, まずは破裂のリスクのある肝S2のHCCに対する治療を行う方針とした.

腹部血管造影検査では, S2最外側に腫瘍濃染像を認め, 同病変に対し, A2よりTACE (エピルピシン塩酸塩20mg+マイトマイシンC 4mg+リピオ

表1 入院時血液検査所見

WBC	3850 /μl	TP	6.6 g/dl	Glu	82 mg/dl
seg	43.8 %	Alb	3.8 g/dl	TG	51 mg/dl
eso	6.0 %	T-bil	0.6 mg/dl	T-Cho	147 mg/dl
bas	1.3 %	D-bil	0.1 mg/dl	LDL-C	85 mg/dl
lym	41.6 %	AST	33 IU/l	HDL-C	52 mg/dl
mono	7.3 %	ALT	30 IU/l		
RBC	389 ×10 <sup>4</sup> /μl	LDH	238 IU/l	PT(%)	75.9 %
Hb	11.0 g/dl	ALP	186 IU/l	AFP	2.2 ng/ml
Ht	33.4 %	γ-GTP	291 IU/l	AFP L3	0.5 %
Plt	22.1 ×10 <sup>4</sup> /μl	BUN	17 mg/dl	PIVKA II	922 mAU/ml
		Cre	1.12 mg/dl		
		Na	141 mEq/l		
		K	4.6 mEq/l		
		Cl	102 mEq/l		
		CRP	0.02 mg/dl		

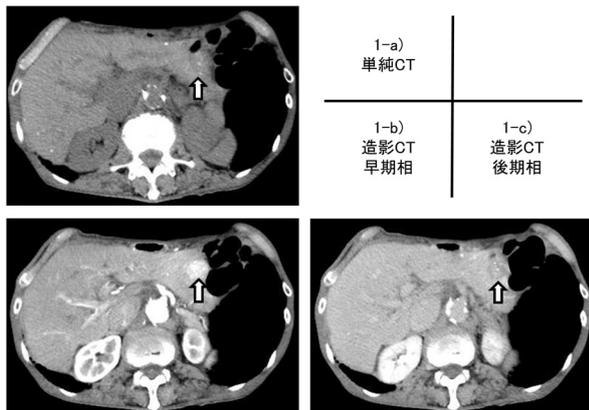


図1 腹部単純/造影CT (術前)

1-a) 単純CTで肝S2表面の一部にリピオドール貯留を認める.  
1-b) 造影早期相で濃染, 1-c) 後期相で洗い出し像を伴う, 活動性HCCを認める.

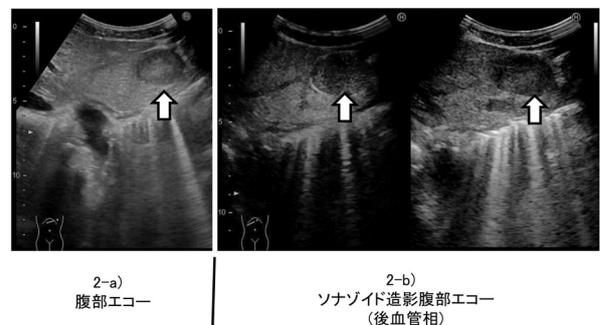


図2 腹部エコー (術前)

2-a) 腹部エコーで肝S2のHCCは低エコー腫瘍 (矢印) として描出されている.  
2-b) ソナゾイド造影では後血管相での欠損を認める.

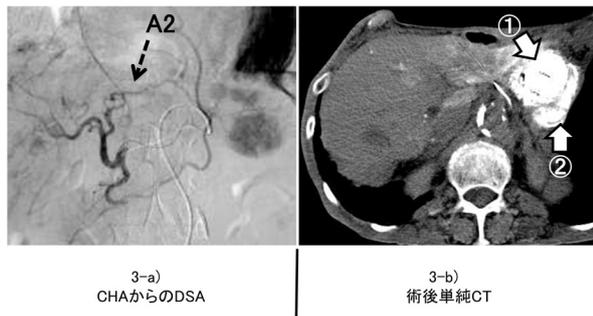


図3 術中DSA, 術直後単純CT

3-a) DSAで, 肝S2のHCCにA2 (点線矢印) からの血流を認める.

3-b) 術直後の単純CTでは, 肝S2のHCCに十分なリピオドールの貯留 (矢印①) を認める. また, 同部周囲に三日月様にリピオドールの集積 (矢印②) が出現している.

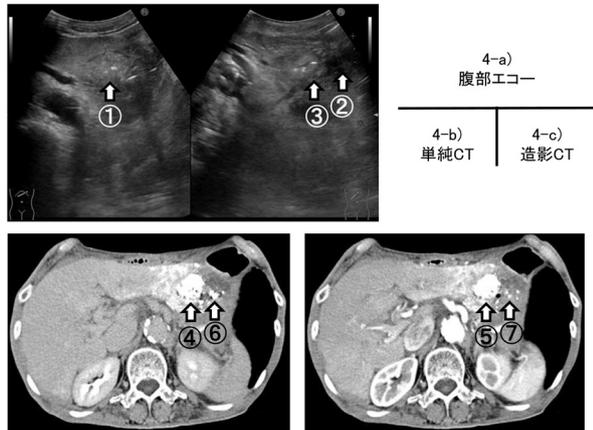


図4 腹部エコー, 腹部単純/造影CT (術後4日目)

4-a) 腹部エコーでは肝S2のHCCは高エコー腫瘍 (矢印①) となっているが, その周囲に境界不明瞭な低エコー域 (矢印②), 肝表面にもやや輝度の高いeffusion (矢印③) を認め, 血腫および出血を疑う.

4-b) 4-c) 単純および造影CTで肝S2のHCCにはリピオドールの集積 (矢印④, ⑤) があり, その周囲肝外にリピオドールの漏出 (矢印⑥, ⑦) を一部認める. ただし, 造影剤の血管外漏出は認めない.

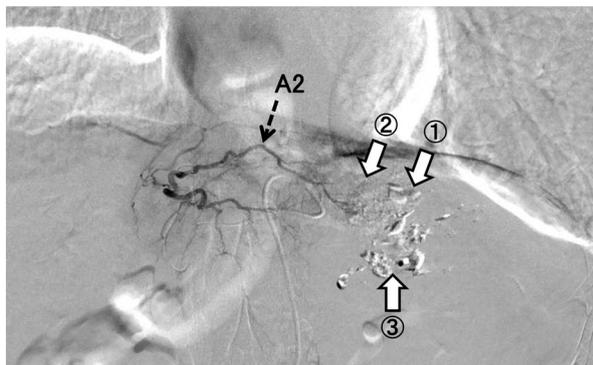


図5 緊急TAE時DSA

DSAで, TACE後の肝S2のHCCにリピオドール貯留 (矢印①) あるものの, 一部にA2 (点線矢印) からの血流 (矢印②) を認める. また, 肝外と思われる部位にもリピオドールの漏出 (矢印③) を認める.

ドール 2 ml + ジェルパート) を施行した. 術後のCTにてS2の病変に十分なリピオドールの貯留を認め, 事前の治療目標を達成したため, 治療を終了した (図3).

TACE終了4時間後に心窩部痛および気分不良が出現し, 一時的に収縮期血圧60mmHg台まで低下したが, 細胞外液負荷で速やかに収縮期血圧90mmHg台まで回復した. 心窩部痛は軽度持続していたが, 気分不良は軽快したため, そのまま経過観察とした.

術翌日の血液検査で, 術前Hb 11g/dlからHb 8.6g/dlへ低下しており, 術後3日目にはHb 6.5g/dlへさらに貧血進行し, 再度収縮期血圧80mmHg台へと血圧低下を認めたため, 濃厚赤血球4単位輸血を行った. 全身状態が落ち着いた術後4日目に, 腹部エコーおよび造影CT施行した (図4).

腹部エコーでは, TACEを行った肝S2のHCCは高エコー腫瘍となっていたが, その周囲に境界不明瞭な低エコー域があり, 血腫が疑われた. また, 肝表面にもやや輝度の高いeffusionがあり, 出血と考えた. 一方, 造影CTでは, 肝S2のHCCにリピオドールの集積を認め, その周囲肝外に単純CTでも軽度高吸収を呈し, 内部に一部リピオドールの漏出を伴う造影効果のない領域が出現しており, 血腫が疑われたが, 明らかな造影剤の血管外漏出は認めなかった. 以上の経過および画像所見からTACEを施行したS2のHCC破裂と診断した.

腹部エコーおよびCT検査時は, HCCの周囲は血腫で覆われており自然止血していると考えられたが, 再出血予防のため, 同日血管造影検査を施行し, HCCに血流の残存を認めたため, A2からTAE (リピオドール0.5ml + ジェルパート) を施行した (図5). その後は貧血の進行なく, 全身状態も安定して経過し, 破裂後18日目に退院となった. その後1年経過するも, 再出血や腹腔内播種は認めず経過し, 担瘤状態ではあるがHCCはコントロールされた状態で経過している.

## 考 察

我が国では1981年以降現在まで悪性新生物による死亡が第1位を占めており, そのうち肝癌 (HCCと肝内胆管癌) による死亡数は第4番目に位置する<sup>9)</sup>.

TACEは切除不能HCCや再発HCCの中心的治療法であり、抗腫瘍薬による抗癌作用と塞栓物質による虚血効果が期待できる。TACEによる副反応として発熱、腹痛、嘔気、嘔吐はよく知られているが、数日で改善することがほとんどである。その他、重大な合併症として胆嚢炎や膵炎、胃十二指腸潰瘍などがあり、壊死部への感染による肝膿瘍やそれによる敗血症なども報告がある<sup>1-7)</sup>。また、TACE後の肝不全発症は背景肝が肝硬変であることが多いため死に至ることもある。同様に、TACE直後のHCC破裂は、生命を脅かす状態に至ることもあるため非常に重要である。

HCCの自然破裂は以前から知られている病態であり、多血性、異常血管の増生、門脈圧亢進に伴う容量過負荷、腫瘍塞栓による門脈および肝静脈の閉塞などの点から、HCCは比較的破裂しやすいと考えられる<sup>10, 11)</sup>。特に、HCCは肝硬変などの慢性肝疾患を背景に発症し、凝固異常などの合併も多く重症化しやすい。しかし、TACE直後のHCC破裂の報告はまれであり、その機序は明確にされていない。

これまでのTACE後のHCC破裂の報告<sup>7, 8, 12, 13)</sup>では(表2)、TACEによる腫瘍壊死や、抗腫瘍薬による炎症に起因する血管の脆弱化に伴う腫瘍内圧

上昇が寄与している可能性が示唆されている。AsoらはTAE後の動脈の炎症による肝内動脈瘤の形成を報告しており<sup>14)</sup>、組織学的にもゼラチンスポンジによる炎症細胞浸潤や動脈壁の肥厚が報告されている<sup>15, 16)</sup>。これらから、TACEによる炎症とその修復による変化で動脈が脆弱になる可能性があり、TACEそのものがHCC破裂の危険因子といえる。さらに、過去の報告からは、TACE後破裂の危険因子として、性別(男性>女性)、腫瘍径(大>小)、腫瘍部位(右葉>左葉、肝表面>肝内部)、TACE回数(初回>複数回)などが指摘され(表3)、特に腫瘍径の大きなものや肝表面に突出しているもの、被膜外浸潤を有するものはTACE後破裂の危険性が高いと報告されている<sup>7, 13)</sup>。本症例では、TACEを施行した病変は径38mm大と報告例に比べると比較的小さいが、肝表面に突出しており、TACE施行後の破裂の危険性はあったと考えられる。さらに、治療前のCTからひと月の経過にて腫瘍が急速に増大傾向を認め(24mm→38mm)、かつ非常に多血性であったことから、腫瘍内圧が上昇していたことが推測された。また、TACE直後のCT(図3)を見返すと、肝S2のHCCの周囲に三日月様にリビオドールの集積を認め、この時点で肝外へリビオドールが漏れていた可能性も示唆された。また、TAE施行時のDSA(図5)で、S2HCCに血流の残存を認め、TACE治療は不十分であったと考えられた。このようにTACE後の破裂の危険性が高い症例に対しては、確実に塞栓物質を用いて肝動脈の阻血を行い、術後注意深く経過観察することが重要である。

HCC破裂は腹痛や腹満、ショック症状が突然に出現することが特徴であり、本症例でも腹痛と急激な血圧低下という典型的な症状がみられた。HCC破裂の発症率はHCC全体で3-14.5%であり<sup>7, 8, 12, 17)</sup>、その死亡率は25-75%と報告されている<sup>8, 17)</sup>。しかし、速やかに緊急TAEを施行することにより良好な止血効果が得られることが報告されている<sup>17)</sup>。さらに、全身状態を安定させたのちに肝切除を考慮する方法もあるが<sup>18)</sup>、本症例においてはHCCが多発しており、かつ1年前に肝切除の既往もあり、二期的肝切除は難しいと判断した。

肝表面に局在するHCCにおけるTACE治療に対しては、TACE後にも破裂の危険があることを考慮

表2 TACE後のHCC破裂の報告

	年代	地域	破裂症例	M/F	年齢	腫瘍径(mm)	予後	
<1>	Liu CL, et al Br J Surg. 1998 <sup>8)</sup>	1989-1996	Hong Kong	6/391人 (1,443回)	6/0	55.7 ± 5.1	130±1.6	2:急性期死亡 3:肝不全死
<2>	Battula N, et al Hepatobiliary Pancreat Dis Int.2007 <sup>7)</sup>	1995-2005	UK	2/294人 (530回)	2/0	65 (61, 69)	100-130	1:TAE 1:保存的(2日 後肝不全死)
<3>	Sun JH, et al Hepatogastroen terology .2010 <sup>12)</sup>	2007-2010	China	5/1,005人	2/3	50.2 ± 18.5	105.0 ± 28.8	5:TAE(1例は 肺炎で死亡)
<4>	Jia Z, et al Cur Ther Res.2013 <sup>13)</sup>	2008-2011	China	6人/-	-	45-67	90-160	2:TAE 4:保存的(2例 は肝不全死)
	本症例	20XX	Japan	1人/-	1/0	73	38	1:TAE

表3 TACE後のHCC破裂の危険因子

	<1>	<2>	<3>	<4>	本症例
男性	○	○			✓
腫瘍径大	○	○	○	○	
右葉	○	○	○		
肝表面			○	○	✓
初回TACE	○	○	△(1-2回目)		

<1>~<4>は、表2と同一の報告。

に入れてインフォームドコンセントを行い、術後も腹痛や貧血の進行、血圧低下などの症状出現に十分注意することが重要である。経過中にHCC破裂を疑った場合は、腹部エコーやCTなど画像検査を速やかに行い、緊急TAEを始めとする適切な処置を行うことが肝要である。また、一次止血後も、再出血のリスクがあるため、慎重な経過観察および二期的肝切除を考慮する必要がある。

## 結 語

HCCに対するTACE施行直後に破裂を来した一例を経験した。肝表面に局在するHCCに対してTACEを施行する際には、TACE後破裂のリスクも想定して、慎重かつ確実に肝動脈を塞栓し、嚴重に経過観察をしていくことが重要である。

## 引用文献

- 1) Rose DM, Chapman WC, Brockenbrough AT, et al. Transcatheter arterial chemoembolization as primary treatment for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1999 ; 177 : 405-410.
- 2) Kiely JM, Rilling WS, Touzios JG, et al. Chemoembolization in patients at high risk : results and complications. *J Vasc Interv Radiol* 2006 ; 17 : 47-53.
- 3) Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 1747-1752.
- 4) Xia J, Ren Z, Ye S, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol* 2006 ; 59 : 407-412.
- 5) Bilbao JI, Ruza M, Longo JM, Lecumberri FJ. Intraperitoneal hemorrhage due to rupture of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial embolization with Lipiodol. A case report. *Eur J Radiol* 1992 ; 15 : 68-70.
- 6) Pijl ME, Pattynama PM, van Hoek B. Liver rupture after transcatheter arterial chemoembolization of a giant hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1999 ; 10 : 895-897.
- 7) Battula N, Srinivasan P, Madanur M, et al. Ruptured hepatocellular carcinoma following chemoembolization : a western experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007 ; 6 : 49-51.
- 8) Liu CL, Ngan H, Lo CM, Fan ST. Ruptured hepatocellular carcinoma as a complication of transarterial oily chemoembolization. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 512-514.
- 9) 厚生労働省. 人口動態統計 (確定数) の概況. 2012. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/>. (2014/07/05)
- 10) 藤井正彦. Oncology emergencyとその対応 7. 肝癌. *日本外科学会誌* 2004 ; 105 : 4.
- 11) Zhu LX, Wang GS, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996 ; 83 : 602-607.
- 12) Sun JH, Wang LG, Bao HW, et al. Emergency embolization in the treatment of ruptured hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatogastroenterology* 2010 ; 57 : 616-619.
- 13) Jia Z, Tian F, Jiang G. Ruptured hepatic carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cur Ther Res* 2013 ; 74 : 41-43.
- 14) Aso N, Matsunaga N, Fukuda T, et al. Multiple intrahepatic aneurysms following transcatheter arterial embolization. Work in progress. *Radiology* 1994 ; 193 : 743-746.
- 15) Kunstlinger F, Brunelle F, Chaumont P, Doyon D. Vascular occlusive agents. *AJR* 1981 ; 136 : 151-156.
- 16) Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH, Bree RL, Gianturco C. Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology* 1976 ; 120 : 539-545.
- 17) Kung CT, Liu BM, Ng SH, et al. Transcatheter arterial embolization in the

emergency department for hemodynamic instability due to ruptured hepatocellular carcinoma : analysis of 167 cases. *AJR* 2008 ; 191 : W231-W239.

- 18) Shimada R, Imamura H, Makuuchi M, et al. Staged hepatectomy after emergency transcatheter arterial embolization for ruptured hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1998 ; 124 : 526-535.

### **A Case of Ruptured Hepatocellular Carcinoma Immediately after Transcatheter Arterial Chemoembolization**

Yumi FUKUI, Issei SAEKI, Tadasuke HANAZONO, Norikazu TANABE, Yohei URATA<sup>1)</sup>, Isao HIDAKA, Shuji TERAJ and Isao SAKAIDA

Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Nagato General Hospital, 85 Higashifukawa, Nagato, Yamaguchi 759-4194, Japan

### **SUMMARY**

Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma (HCC) is well known. However, rupture of HCC after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is a rare but potentially fatal complication. Herein, we report a case of ruptured HCC after TACE in a 73-year-old man with chronic liver injury (non-B and non-C). He had previously undergone subsegmental resection of S7 of the liver for HCC. One year later, multiple HCCs were detected. TACE was performed for the recurrent HCCs located on the surface of S2 of the liver. Epigastric pain and decreased blood pressure were observed after the treatment. Although his symptoms improved immediately, the patient gradually became anemic. Radiological examination after TACE revealed a hematoma around the S2 lesion. Therefore, we diagnosed rupture of HCC. We performed TAE and could control the bleeding. Few possible mechanisms of ruptured HCC after TACE include increasing pressure inside the tumor and capsular injury due to TACE. Consequently, HCC which has a high risk of rupture after TACE should be assured embolization and careful observation.