<症例報告>

肝細胞癌に対するソラフェニブ療法中に肝動脈瘤破裂による肝動静脈瘻を形成した 1 例

高橋 幸治	鈴木英一郎	千葉 哲博*	前田 隆宏
横山 昌幸	齊藤 朋子	小笠原定久	大岡 美彦
神田 達郎	丸山 紀史	加藤 直也	

要旨：症例は 82 歳男性で，肝細胞癌に対して 2 度の肝切除術を受けたが，2 度目の肝切除から 11 カ月後に肝内再発と肺転移を認めたため，ソラフェニブ療法を行っていた．ソラフェニブ内服開始から 18 週後に上腹部痛が出現し当院を受診した．造影超音波検査，造影 CT 検査で肝動脈瘤破裂と中肝静脈の分枝への穿破による肝動静脈瘻の診断となり，血管造影検査，ならびにゼラチンスポンジによる肝動脈塞栓術を施行した．その後は肝動脈瘤の再発なく経過し，退院より 16 カ月後に肝細胞癌の病状進行により死亡した．肝細胞癌に対する治療歴がある症例では肝動脈瘤の発生に注意しながら診療を行うべきであり，また，破裂時には周囲血管との関係も含めて迅速かつ正確な画像診断を行ってから治療に臨む必要がある．

索引用語： 肝動脈瘤破裂 ソラフェニブ 肝動静脈瘻 肝細胞癌
肝動脈塞栓術

はじめに

肝動脈瘤は稀な疾患であり¹⁾²⁾，発見の契機が破裂であることも多いとされ³⁾，破裂時の死亡率が高いことも知られている⁴⁾．また，近年は肝細胞癌治療に伴う肝動脈瘤発生の報告も増加している^{5)~10)}．今回，我々は，肝細胞癌に対するソラフェニブ内服中に肝動脈瘤が破裂し，中肝静脈の分枝に穿破したことで肝動静脈瘻を形成したが，血管造影ならびに緊急肝動脈塞栓術を施行し良好な治療効果を得た症例を経験した．肝動脈瘤破裂に対する治療に臨むにあたり，周囲血管との関係も含めた正確な画像診断が必要であることを示す症例と考えるため報告する．

症 例

患者：82 歳，男性．

主訴：上腹部痛．

既往歴：慢性心房細動でリバーロキサパンを内服し

ていた．

飲酒歴：機会飲酒のみ．

喫煙歴：なし．

現病歴：背部痛に対する精査の腹部超音波検査で肝 S8 に径 125×110 mm の肝腫瘍を指摘されたため当院へ紹介となり，肝細胞癌の診断となった．肝右葉切除術を施行され，その 13 カ月後に肝内再発病変に対して肝 S3・S4 部分切除術を施行した．2 回目の肝切除から 11 カ月後に最大径 12 mm の再発病変が肝両葉に多発し，両肺にも転移性病変が多発した (Fig. 1)．肝予備能は Child-Pugh 5 点 A であり，ソラフェニブを 800 mg/日で内服開始した．ソラフェニブの内服開始から 4 週目に Grade 2 の手足症候群が出現したため 400 mg/日に減量し，9 週目に Grade 2 の食思不振が出現したため，ソラフェニブは 400 mg を隔日での内服に減量した．このとき，造影 CT 画像では RECIST で Stable Disease の判定であった (Fig. 2)．ソラフェニブ内服開始から 18 週後に急激な上腹部痛が出現したため，当院を臨時受診した．

入院時現症：血圧 116/85 mmHg，脈拍 134/分，体温 36.4 度，SpO2 97% (室内気)，意識レベル清明．心窩部

千葉大学医学部附属病院消化器内科

*Corresponding author: techiba@faculty.chiba-u.jp

<受付日2017年8月24日><採択日2017年9月21日>

Fig. 1 Contrast-enhanced computed tomography scan before sorafenib administration.

a・b: Abdominal contrast computed tomography scan showed multiple recurrent lesions in the liver.

c・d: Chest computed tomography scan showed multiple metastatic lesions in both lungs.

Fig. 2 Abdominal contrast-enhanced computed tomography scan at 9 weeks after start of sorafenib administration.

a・b: Hepatic lesions were judged by stable disease on the basis of RECIST.

に圧痛を認めたが、反跳痛や筋性防御は認めなかった。

血液検査：肝胆道系酵素の上昇と CRP の上昇を認めた (Table 1)。

腹部造影超音波検査：肝 S3 の肝細胞癌の内部にペル

フルプタンの流入を示す径 8 mm の血管瘤を認めた (Fig. 3)。

腹部造影 CT 検査：非造影相では肝 S3 の肝細胞癌周囲に高吸収域を認め、出血と考えられた。動脈相では

Table 1 Laboratory data

WBC	8,600 / μ L	Na	137 mEq/L	PT	87 %
RBC	480×10^4 / μ L	K	4.3 mEq/L	CRP	12.0 mg/dL
Hb	14.6 g/dL	T.Bil	1.9 mg/dL	HBsAg	(-)
Hct	43.3 %	D.Bil	0.2 mg/dL	Anti-HBs	(-)
Plt	14.0×10^4 / μ L	AST	326 IU/L	Anti-HBc	(-)
TP	8.0 g/dL	ALT	351 IU/L	Anti-HCV	(-)
Alb	3.5 g/dL	LDH	385 IU/L	AFP	118.7 ng/mL
BUN	20.0 mg/dL	ALP	431 IU/L	AFP-L3	37.9 %
Cre	0.91 mg/dL	γ GTP	84 IU/L	PIVKA II	20 mAU/mL

Fig. 3 Abdominal contrast-enhanced ultrasound showed a blood vessel aneurysm (arrow) with the inflow of perfluorobutane in the hepatocellular carcinoma of liver segment 3.

肝 S3 の肝細胞癌内に長径 8 mm の動脈瘤が形成されており、動脈瘤は中肝静脈の分枝との動静脈瘻を形成していた (Fig. 4)。

臨床経過：肝動脈 A3 の動脈瘤が破裂し、中肝静脈の分枝に穿破したことにより肝動静脈瘻を形成したと考え、緊急で血管造影を施行した。肝動脈 A3 と中肝静脈が動脈瘤を介して動静脈瘻を形成していることを確認した。塞栓物質の選択については、動静脈瘻への流入血管が径 1.3 mm と細いことより、スポンゼル(アステラス製薬、東京)で十分に塞栓可能と判断し、また、コイルを用いた塞栓では、今後の肝細胞癌治療において造影 CT 検査時の腫瘍評価を難しくしてしまうことを考慮し、肺などへのスポンゼルの影響が出ないように十分に注意の上で肝動脈塞栓術を行った (Fig. 5)。術後経過は良好で、入院 10 日目に独歩退院した。ソラフェニブは第 32 病日から 200 mg を隔日で内服再開した。その後は肝動脈瘤の再発なく経過し、退院 8 カ月後にソラフェニブ療法は Progressive Disease の判定となり

中止とした。今回の退院より 16 カ月後に、肝細胞癌の病状進行により死亡した。

考 察

腹部内臓動脈瘤の頻度は剖検例で約 0.1-0.2% 程度とされ¹⁾、腹部内臓動脈瘤の部位別頻度として、脾動脈瘤が 60% と最も多く、次いで肝動脈瘤が 20% とされる²⁾。肝動脈瘤は約 80% が破裂により初めて発見されるとされ³⁾、肝動脈瘤が破裂した場合の死亡率は 20-82% になると報告されている⁴⁾。

肝動脈瘤破裂は迅速な診断と治療が必要であるが、その症状は上腹部痛や発熱、背部痛など非特異的とされる。診断には腹部造影 CT が有効とされ、最も感度が高いのは選択的血管造影とされる⁴⁾。急性腹症で病歴や症状から本疾患の可能性があるとと思われる場合には迅速に腹部造影 CT 検査を行うことが必要と考えられる。治療には手術療法と肝動脈塞栓術があり、どちらを優先させるかの結論は現在まで出ていないが、肝動脈塞栓術は血管造影検査後に迅速に治療を行えることや、侵襲が少なく、全身状態不良例でも施行し得ることが利点である¹¹⁾。自験例でも血管造影での診断確定に引き続いてゼラチンスポンジによる塞栓術を行い、良好な治療効果を得ることができた。

近年、医原性の仮性肝動脈瘤の報告が増加しており、経皮経肝的胆道ドレナージ、肝生検や肝移植、経皮的ラジオ波焼灼術、肝動脈塞栓術、肝切除術、脾頭十二指腸切除術などの術後に発生した報告がある^{5)~10)}。自験例では、肝細胞癌に対する肝切除術から 29 カ月後に、切除部位から離れた場所に起きた肝動脈瘤破裂で発見された。肝切除後は特に合併症なく経過し、また、長期間経過しており、肝動脈瘤発生と肝切除術との関係は、発生部位や発症時期から考えると否定的ではないかと考えられる。また、肝動脈瘤形成部への肝腫瘍生

Fig. 4 Abdominal contrast-enhanced computed tomography scan after upper abdominal pain occurred.

a: Non-contrast phase. b: Arterial phase. c: Late phase.

A high-density region (white arrow) around hepatocellular carcinoma was shown in non-contrast phase, and it was considered to be bleeding. An aneurysm (black arrow) with a long diameter of 8 mm developed in the hepatocellular carcinoma of segment 3, and the aneurysm formed an arteriovenous fistula with the branch of the middle hepatic vein (arrowhead).

検やその他の処置は行われていなかった。

肝細胞癌に関連して肝動脈瘤が起きる頻度は1.8-2.4%とされ¹²⁾¹³⁾、一般的には肝細胞癌が発育して肝静脈を巻き込むことで発生することが多いとされる。自験例でも肝細胞癌内部に肝動脈瘤が形成されており、これが破裂して中肝静脈の分枝に穿破し動静脈瘻を形成したと考えた。肝動静脈瘻はシャント量が少ない時には無症状であるが、シャント量の増加により、高心拍出量性心不全および続発する肺高血圧症や、門脈圧亢進症の原因となるとされる¹⁴⁾。また、肝動脈化学塞栓術や肝動注療法を行う際に抗癌剤の抗腫瘍効果の減少と全身毒性の増強を起こすとされ¹⁵⁾¹⁶⁾、それらの治療を行う可能性がある肝細胞癌患者では適切な対処が必要となる。

1987年から2016年の30年間の期間でPubMedにて検索を行ったが、肝動脈瘤破裂に肝動静脈瘻を伴っていた報告は、肝腫瘍に伴い形成された肝動脈瘤が破裂して肝動静脈瘻を認めた1例¹⁷⁾と、Osler-Weber-Rendu

病に伴う肝動脈瘤破裂と肝動静脈瘻を認めた1例¹⁸⁾のみであり、ともに肝細胞癌の治療歴は認めなかった。自験例のように肝細胞癌の治療中に起きたとの報告は認められず、自験例で起きた現象は非常に稀なものと考えられた。

ソラフェニブの稀な副作用として腫瘍出血を起こし得ることが知られており、特定用成績調査において、腫瘍出血の頻度は0.2%であったとされている。腫瘍出血の機序としては、内服開始後の血圧上昇やチロシキナーゼ阻害による血管内皮への影響などが考えられている¹⁹⁾。また、ソラフェニブと動脈瘤の関係については、ソラフェニブ内服中に腹部大動脈瘤を起こした症例の報告²⁰⁾は認めたが、肝動脈瘤を起こしたとの報告はみられなかった。他の分標的薬と関連が示唆された肝動脈瘤の報告もみられず、既報から自験例でのソラフェニブと肝動脈瘤の関係の有無の推察を深めることは困難であった。

Fig. 5 a: In the angiography, the middle hepatic vein (arrowhead) was visualized by injection of the contrast medium from the celiac artery.
b: Angiography showed that the hepatic artery A3 (white arrow) and the middle hepatic vein (black arrow) formed an arteriovenous fistula through the aneurysm.

本例ではソラフェニブ開始後の血圧コントロールは良好であり、肝動脈瘤破裂後のソラフェニブ内服再開後も8カ月間にわたって内服を継続していたが、肝動脈瘤の再発は認めなかった。ソラフェニブが肝動脈瘤形成に寄与した可能性も考えられるが、その因果関係ははっきりしない。肝細胞癌患者は肝切除や経皮的ラジオ波焼灼術、肝動脈化学塞栓術などの治療を受けていることが多く、肝動脈瘤の発生に注意しながら診療を行う必要があり、破裂時には周囲血管との関係も含めて迅速かつ正確な画像診断を行ってから治療に臨む必要がある。

結 語

ソラフェニブ療法中に肝動脈瘤破裂による肝動静脈瘻を形成した肝細胞癌の1例を経験した。肝細胞癌に対する治療歴がある症例では肝動脈瘤の発生に注意しながら診療を行うべきであり、また、破裂時には周囲血管との関係も含めた正確な画像診断を行ってから治療に臨む必要がある。

本論文の要旨は日本消化器病学会関東支部第338回例会で報告した。

文 献

- 1) Hossain A, Reis ED, Dave SP, et al. Visceral artery aneurysms: experience in a tertiary-care center. *Am Surg* 2001; 67: 432—437
- 2) Pasha SF, Gloviczki P, Stanson AW, et al. Splanchnic artery aneurysms. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:

472—479

- 3) Curran FT, Taylor SA. Hepatic artery aneurysm. *Postgrad Med J* 1986; 62: 957—959
- 4) Abbas MA, Fowl RJ, Stone WM, et al. Hepatic artery aneurysm: Factors that predict complications. *J Vasc Surg* 2003; 38: 41—45
- 5) O'Driscoll D, Olliff SP, Olliff JF. Hepatic artery aneurysm. *Br J Radiol* 1999; 72: 1018—1025
- 6) 宇野耕治, 中島正継, 安田健治朗, 他. 動脈塞栓術にて治癒した肝動脈瘤胆道穿破の1例. *日本消化器病学会雑誌* 1994; 91: 115—118
- 7) 矢根 圭, 辻 邦彦, 姜 貞憲, 他. 経皮的ラジオ波焼灼療法後, 遅発性に仮性肝動脈瘤を形成した肝細胞癌の1例. *肝臓* 2011; 52: 193—200
- 8) Finley DS, Hinojosa MW, Paya M, et al. Hepatic artery pseudoaneurysm: a report of seven cases and a review of the literature. *Surg Today* 2005; 35: 543—547
- 9) 山本 寛, 山本 明, 坂本 力, 他. 術後仮性肝動脈瘤破裂の1例. *日本臨床外科医学会雑誌* 1995; 56: 2406—2411
- 10) 深澤麻希, 種田靖久, 田島隆行, 他. 肝動注カテーテルにより発生した総肝動脈瘤破裂, 十二指腸穿破の1例. *癌と化学療法* 2008; 35: 649—652
- 11) 阿部展次, 森 俊幸, 柳田 修, 他. 胆膵領域の疑問に答える専門医のポイント 胆道系病態生理肝動脈瘤. *胆と膵* 2004; 25: 766—769
- 12) Ngan H, Peh WC. Arteriovenous shunting in hepatocellular carcinoma: its prevalence and clinical significance. *Clin Radiol* 1997; 52: 36—40

- 13) Luo MY, Shan H, Jiang ZB, et al. Study on hepatocellular carcinoma-associated hepatic arteriovenous shunt using multidetector CT. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2455—2459
- 14) Johnson SP, Durham JD, Pokharel SS. Endovascular embolization of large hepatic arteriovenous fistulas. *Semin Intervent Radiol* 2007; 24: 87—95
- 15) Kanazawa S, Yasui K, Doke T, et al. Hepatic arteriography in patients with hepatocellular carcinoma: change in findings caused by balloon occlusion of tumor-draining hepatic veins. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 1415—1419
- 16) Nishiofuku H, Tanaka T, Sakaguchi H, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with venous embolization in a patient with hepatic metastases with an arteriovenous shunt. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 796—800
- 17) Kang M, Bapuraj JR, Khandelwal N, et al. Liver abscess associated with hepatic artery pseudoaneurysm with arteriovenous fistula: imaging and interventional management. *Acta Radiol* 2006; 47: 162—166
- 18) Miyabe K, Akita S, Kitajima Y, et al. Rupture of hepatic aneurysm complicating hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) for which hepatic arterial coil embolization was effective. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2352—2357
- 19) 小笠原定久, 金井文彦, 横須賀收. 内科治療ビッドフォール 肝胆膵 肝臓 分子標的療法 sorafenib 治療開始後の血圧上昇により二次的に肝細胞癌からの出血をきたすことがある. *内科* 2010; 106: 1118—1119
- 20) García-Lledó J, Cortejo L, Tenorio Núñez M, et al. Cardiovascular toxicity and sorafenib: a case report. *Am J Ther* 2014; 21: e169—e170

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

A case of arteriovenous fistula due to a ruptured hepatic aneurysm during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma

Koji Takahashi, Eiichiro Suzuki, Tetsuhiro Chiba*, Takahiro Maeda,
Hiroyuki Yokoyama, Tomoko Saito, Sadahisa Ogasawara, Yoshihiko Ooka,
Tatsuo Kanda, Hitoshi Maruyama, Naoya Kato

A patient with hepatocellular carcinoma (HCC) with a history of two hepatectomies showed a recurrence of HCC and lung metastasis. The patient subsequently started administration of sorafenib; however, 18 weeks later, he experienced upper abdominal pain and was referred to our hospital. Contrast-enhanced ultrasonography and computed tomography showed an arterial aneurysm rupture. At the same site, a hepatic arteriovenous fistula of the hepatic artery and a middle hepatic vein branch was formed. An emergency angiography and transcatheter arterial embolization using a gelatin sponge were performed. The hepatic arterial aneurysm did not recur. However, 16 months post discharge, the patient died because of progression of HCC. In patients with a history of HCC treatment, care should be taken for the occurrence of a hepatic arterial aneurysm. At the time of rupture, rapid and accurate image diagnosis, including identification of the relationship with surrounding blood vessels, should be performed before treatment.

Key words: rupture of hepatic aneurysm sorafenib hepatic arteriovenous fistula
hepatocellular carcinoma transcatheter arterial embolization

Kanzo 2017; 58: 605—610

Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Chiba University

*Corresponding author: techiba@faculty.chiba-u.jp