<症例報告>

フィブリン接着剤注入が奏効した肝動脈塞栓術(TAE)後に
発生した難治性 biloma の1例小栗 光¹⁾ 達 宏樹²⁾

要 旨：症例は78歳女性。TAE, PEIT 後局所再発した外側区域の2 cm の HCC に対して Lipiodol-TAE を行った4週後、CT にて肝左葉外側区域から左横隔膜下にかけて長径10cm の嚢胞性病変の出現を認めた。嚢胞穿刺にて膿を伴った胆汁が採取され、また造影にて嚢胞と胆管左外側枝との交通がみられ、膿瘍化した biloma と診断、経皮的ドレナージを行った。ドレナージにより感染はおさまるも一日150ml 前後の胆汁の流出を認め、塩酸ミノサイクリンの注入を行うも奏効せず、胆汁の流出は1 カ月以上持続した。ドレナージ約50日後より嚢胞と胆管との交通を閉鎖する目的でフィブリン接着剤を計3回、合計14ml を注入した。注入後胆汁の流出は消失しドレナージチューブを抜去し退院となった。長期のドレナージにもかかわらず胆汁流出が持続する TAE 後の難治性 biloma に対してフィブリン接着剤注入は有用な治療法と考えられ報告した。

索引用語： 肝動脈塞栓術(TAE) Biloma フィブリン接着剤

緒 言

近年の interventional radiology の進歩により肝動脈塞栓術(TAE)は肝細胞癌(HCC)に対する主要な治療として広く行われている。TAE の合併症のなかで biloma の形成は比較的稀ではあるが、時に難治性となり治療に苦慮する例があることが報告されている。今回我々は長期にわたり胆汁流出が持続し難治性となった TAE 後の biloma に対して組織接着因子であるフィブリン接着剤注入を試み良好な経過が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：78歳、女性。

家族歴：夫がC型肝硬変、肝細胞癌で治療中。

既往歴：特記すべきことなし、輸血歴なし。

飲酒歴：なし。

現病歴：平成4年11月よりC型肝硬変にて当科外来

通院中。平成10年4月肝左葉外側区域に2 cm の腫瘍性病変を認め、HCC と診断。平成10年6月2日左肝動脈より Lipiodol-TAE を施行。TAE の効果が不十分であったため、TAE 後経皮的エタノール注入療法(PEIT)を4回(エタノール総量18ml)行った。平成11年3月、CT, MRI にて外側区域 HCC の局所再発の所見を認め入院となった。

入院時検査成績(表1)：HCV 抗体陽性で、汎血球減少、膠質反応の高値、ビリルビンの上昇、凝固因子の低下などC型肝硬変に矛盾しない所見であった。また AFP は11.8ng/ml と軽度上昇していた。

入院時腹部 CT 所見(図1)：肝外側区域に約2 cm の造影早期に濃染する腫瘍性病変を認めた。

臨床経過(図2)：画像所見より HCC の局所再発と診断し、平成11年3月23日血管造影を施行した。血管造影上外側区域の腫瘍濃染像は明らかではなかったが、

A case of the effect of factor XIII with fibrinogen in the management of biloma after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma

Hikaru OGURI¹⁾, Hiroki TATSU²⁾¹⁾Department of Internal Medicine, Koseiren Namerikawa Hospital²⁾Department of Radiology, Koseiren Namerikawa Hospital¹⁾厚生連滑川病院内科, ²⁾同放射線科

<受付日1999年11月15日>

左肝動脈より Epirubicin 20mg, Lipiodol 4 ml を動注し、次いで Gelfoam を用いて TAE を行った。TAE 後の熱発は 4 日間でおさまリ、TAE 1 週間後、3 月 30 日の CT では再発部位に Lipiodol の集積がみられる他は著変なかった(図 3-A)。4 月 1 日頃より再び熱発が続き抗生物質投与でも改善せず、TAE 4 週間後の 4 月 19 日、CT にて肝左葉外側区域から左横隔膜下にかけて長径 10 cm の嚢胞性病変の出現を認めた(図 3-B)。TAE 後の biloma を疑い同日エコーガイド下にて嚢胞を穿刺したところ初めに黄色の胆汁が、次いで灰白色の混濁した

表 1 入院時検査成績

Peripheral blood		Coagulation	
WBC	2500/mm ³	PT	65%
RBC	249×10 ⁴ /mm ³	HPT	50%
Hb	9.6 g/dl		
Ht	27.0 %		
Plt	8.8×10 ⁴ /mm ³	Viral marker	
Blood chemistry		HBsAg	(-)
		HCVAb	(+)
GOT	34 IU/l	Serological study	
GPT	17 IU/l		
ALP	177 IU/l	ANA	(-)
γ-GTP	36 IU/l	AMA	(-)
LDH	400 IU/l		
ZTT	25.6 K-U	Tumor marker	
TTT	16.3 M-U		
T.Bil	1.8 mg/dl	AFP	11.8 ng/ml
T.Chol	98 mg/dl	PIVKA-II	12 mAU/ml
TP	7.2 g/dl		
Alb	3.1 g/dl		
CRP	0.8 mg/dl

図 1 入院時腹部 CT 所見 A：単純 CT 像 B：造影早期像 C：造影後期像 肝左葉外側区域に造影早期に濃染する約 2 cm の腫瘍性病変を認める(矢印)。

図 2 臨床経過

図3 腹部CT所見の経過 A:TAE 1週間後のCT所見(単純), 再発部位に Lipiodol の集積がみられる。 B:TAE 4週間後のCT所見(単純), 肝左葉外側区域から左横隔膜下にかけて長径10cmの嚢胞性病変の出現を認めた。 C:ドレナージ1週間後のCT所見(単純), ドレナージにより biloma は縮小した。

膿汁が採取された。同時に行った造影では嚢胞腔が造影されるのみであったが(図4-A), 膿瘍化した biloma と考え経皮的ドレナージを行った。採取した嚢胞の穿刺液の細菌培養検査では明らかな菌は検出されなかった。ドレナージ1週間後の4月26日, 留置したドレナージチューブから再度造影したところ嚢胞腔と胆管左外側枝との交通がみられ biloma と診断した(図4-B)。また造影所見において胆管左枝には HCC の部位に一致して狭窄像が認められた。ドレナージ後はドレナージ前から行っていたセフォゾプラン 1日2g の全身投与を

図4 Biloma の造影所見 Biloma 穿刺時の造影所見(A)では嚢胞腔が造影されるのみであったが, 留置したドレナージチューブから後日再度造影したところ嚢胞腔と胆管左外側枝との交通がみられ(B), 胆管左枝には HCC の部位に一致して狭窄像が認められた(矢印)。

継続するとともに, ドレナージチューブからゲンタマイシン40mg, 1日2回の注入を行った。これにより熱発はすみやかにおさまリ, 1週間後の4月26日には炎症反応も消失し, 抗生物質は全身投与, 局所投与とも中止した。ドレナージ1週間後のCT所見では biloma の縮小を認めた(図3-C)が, 一日150ml 前後の胆汁の流出が続いた。5月17日より塩酸ミノサイクリンを計5回, 合計200mg ドレナージチューブより注入した。塩酸ミノサイクリン注入後胆汁の流出量は100ml 前後となりやや減少を認めるも依然胆汁の流出は持続した。6月10日, 嚢胞と胆管との交通を閉鎖する目的でフィブリン接着剤(ボルヒール, 藤沢薬品) 2ml の注入を行った。注入後2日間は胆汁の流出は50ml 前後に減少するもその後再び100ml 以上に増加したため, 6月17日今度はフィブリン接着剤6ml の注入を行ったところ胆汁流出はほとんどみられなくなった。6月23日さらに6ml の注入を行い胆汁の流出の消失を確認し, 6月30日ドレナージチューブを抜去した。抜去後も発熱や腹痛は認めず, CT 上も biloma の増大はなく7月13日退院となった。

考 察

本例は TAE 後に発生した膿瘍化した難治性 biloma 症例である。本例においては嚢胞の穿刺液が膿を伴った胆汁であったこと、およびドレナージチューブからの造影で嚢胞腔と胆管との交通が認められたことより、膿瘍化した biloma と診断した。初回穿刺時に胆管との交通がみられなかったのは、エンドトキシンショックを懸念し穿刺時にはドレナージを主目的とし造影剤は必要最小限にとどめたことと、内容液が胆汁を含み粘稠度が高かったことなどから胆管との交通枝まで十分造影されなかったものと考えられる。また嚢胞の穿刺液の細菌培養で菌が検出されなかったのは、biloma の診断までに熱発のため長期にわたり抗生物質の投与を行っていたためと思われる。

HCC に対する TAE 後の biloma の形成は Sakamoto ら¹⁾は2300回の TAE 後に20例(0.9%)、Chen ら²⁾は176回の TAE 後に感染性 biloma が2例(1.1%)にみられたと報告しており、その頻度は1%前後と考えられ比較的稀な合併症である。しかしながら組織学的検討では Kobayashi ら³⁾は TAE あるいは抗癌剤動注治療を受けた HCC 症例の剖検肝において56例中7例(12.5%)に胆管障害が、また桜井ら⁴⁾も Lipiodol-TAE 後に切除された HCC 症例の切除標本において72例中5例(7%)に胆管破裂がみられたと報告しており、潜在的な胆管障害はかなりの高率でおこっているものと考えられ、TAE 後には biloma の発生を常に念頭におくべきである。これまで本邦においても HCC に対する TAE 後の biloma については多くの報告例があるが、無治療あるいは穿刺のみでの経過観察で良好な経過をとる例も多い⁵⁾。しかしながら巨大化あるいは膿瘍化のためドレナージを必要とし、ドレナージ後長期にわたり胆汁流出が持続し治療に苦慮する例も報告されている。我々

が検索しえた本邦におけるドレナージを要した HCC に対する TAE 後の biloma 報告例14例のうち、1カ月以上のドレナージにもかかわらず治癒遷延した難治性の biloma と考えられる9例⁶⁻¹²⁾について表2に示す。9例のうち4例はドレナージの経過中敗血症や肝不全等を併発し死亡しており、難治性の biloma 症例は、直接的に biloma が感染源となったり間接的に肝予備能の低下を来すなどの理由で予後不良となる場合も多いものと思われる。biloma が難治性となる要因は明らかではないが、自験例では biloma と交通する胆管に HCC の部位に一致して狭窄像が認められた。渡辺らの報告例⁷⁾でも総胆管での狭窄が指摘されており、biloma と交通する胆管の中枢側における狭窄が難治性の一因であると考えられる。本例で認められた胆管狭窄の原因としては TAE による胆管損傷と HCC 自体による胆管の狭窄の2つが考えられる。本例では TAE 前の CT を retrospective に検討したところ HCC より末梢の胆管左枝に軽度の拡張がみられたことから、HCC 自体による胆管の圧排があり、そこに TAE による胆管損傷が加わり胆管狭窄を引き起こし難治性の biloma の要因になったものと推測される。

このような難治性 biloma に対する治療としては biloma の外科的切除、難治性の要因となっている胆管の中枢側の狭窄の解除、biloma と胆管との交通の閉鎖の3つのアプローチが考えられる。biloma の外科的切除については森井ら¹¹⁾は2カ月間のドレナージで改善しなかった TAE 後の biloma に対して HCC を含めて切除した症例を報告している。本例においては高齢でもあり手術の同意は得られなかったが、HCC を含めた biloma の外科的切除は最も根治的な治療であると考えられる。しかしながら一般的に TAE が選択されるような HCC 症例は多発例で肝予備能の低下を伴う場合が多

表2 HCC に対する TAE 後の難治性 biloma の本邦報告例

年齢/性	biloma 部位	ドレナージ 期間	転帰	報告者
74/男	右葉	2カ月	死亡	芦沢他 ⁶⁾ (1991)
74/男	S 6	1年	死亡	渡辺他 ⁷⁾ (1992)
66/女	前区域	1カ月	死亡	勝島他 ⁸⁾ (1993)
73/男	S 6,7	2カ月	軽快	山本他 ⁹⁾ (1993)
31/女	右葉	10カ月	軽快	羽田他 ¹⁰⁾ (1995)
62/男	右葉	2カ月	死亡	羽田他 ¹⁰⁾ (1995)
72/女	右葉	2カ月	手術	森井他 ¹¹⁾ (1998)
74/男	S 7,8	5カ月	軽快	田中他 ¹²⁾ (1998)
67/男	S 8	1カ月	軽快	田中他 ¹²⁾ (1998)

く、外科的切除が可能な症例は限られてくるものと思われる。2 番目の biloma と交通する胆管の中枢側での狭窄の解除について青木ら¹³⁾は expandable metallic stent の留置が奏効した biloma 症例を報告している。本例においては biloma と交通する胆管の分枝が細く biloma 側から直接胆管の狭窄部までガイドワイヤーを誘導することは手技的に困難であった。しかしながら胆管の狭窄が残っている限り biloma の再発は危惧され、本例においても今後再発を来すようであれば内視鏡的アプローチを含めた狭窄胆管の内瘻化を考慮する必要があるものと考え。3 番目の biloma と胆管との交通の閉鎖について我々は当初塩酸ミノサイクリンの注入を行った。塩酸ミノサイクリンは肝嚢胞に対してその強酸性を利用して嚢胞内の分泌細胞を壊死させる目的で用いられているが、気胸の胸膜癒着などにおいても有用性が報告されていることから、我々は biloma と胆管との交通の癒着による閉鎖を期待して試みた。しかしながら塩酸ミノサイクリンが胆管に流入した場合の安全性は不明であるため本例においては注入前に造影で嚢胞容積を確認し胆管への流入が最小限になるよう注入量を決定した。結果的には胆汁流出を消失させることはできなかったが、遠藤ら¹⁴⁾は塩酸ミノサイクリン注入が有効であった胆管と交通を示す肝嚢胞症例を報告しており、胆管への流入さえ注意すれば難治性 biloma に対する治療法の 1 つとして考慮する価値はあるものと思われる。

フィブリン接着剤はフィブリノゲン、血液凝固第 XIII 因子、トロンビンなどを成分とし、主として外科領域において縫合、接合した組織の止血や体液の漏出防止に用いられている。この作用機序としてはまずフィブリノゲンがトロンビンの作用により可溶性フィブリン塊となり、さらにトロンビンにより活性化された血液凝固第 XIII 因子により物理的強度をもった不溶性の安定したフィブリン塊となり組織を接着、閉鎖するとされている。これまで手術後の脾液瘻や胆汁瘻などの瘻孔の閉鎖におけるフィブリン接着剤の有用性は報告されているが、TAE 後の biloma に対してフィブリン接着剤を用いた報告はほとんどなく我々の検索しえたかぎり田中らの報告例¹²⁾ 1 例のみである。難治性の biloma に対してフィブリン接着剤の注入を行う場合、その投与量が問題となる。フィブリン接着剤を胆管内に投与した場合の安全性は確立されておらず、過量投与により胆管の中枢側までフィブリン接着剤が流入し閉塞性黄疸などを来す危険性が考えられる。我々は当初フィ

ブリン接着剤 2 ml の投与を行ったが十分な効果が得られなかった。これはフィブリン接着剤の絶対量が少なすぎたためと考え、2 回目のフィブリン接着剤注入を行う前に嚢胞腔の造影を行い投与量の目安とした。本例の場合、6 ml の造影剤を注入したところで胆管との交通枝が造影され始めたため、胆管との交通枝を閉鎖するには 6 ml が適量と判断し、フィブリン接着剤 6 ml 投与を行い著効が得られた。このように投与前に biloma の造影を行いフィブリン接着剤の投与量を決定することが重要と考えられる。またフィブリン接着剤は血漿分画製剤であるためウイルス感染やアナフィラキシーなどが合併症として考えられるがいずれも頻度は低く、過量投与による胆管の中枢側への流入に注意すれば難治性 biloma に対しても比較的安全な治療であると考えられる。HCC に対する TAE 後の難治性の biloma は併存する肝硬変のため肝予備能の悪化や生体防御能の低下による感染の重症化などにより予後不良となることが懸念され、できるだけ早急な biloma の治療が望まれる。フィブリン接着剤注入は手技が簡便かつ安全であり TAE 後の難治性 biloma に対して有用な治療法の 1 つであると考えられた。

尚、本論文の要旨は第 89 回日本消化器病学会北陸支部例会(金沢)にて発表した。

文 献

- 1) Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, et al : Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. *Radiographics* 18 : 605—619, 1998
- 2) Chen C, Tsang YM, Hsueh PR, et al : Bacterial infections associated with hepatic arteriography and transarterial embolization for hepatocellular carcinoma : a prospective study. *Clin Infect Dis* 29 : 161—166, 1999
- 3) Kobayashi S, Nakanuma Y, Terada T, et al : Postmortem survey of bile duct necrosis and biloma in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization therapy : relevance to microvascular damages of peribiliary capillary plexus. *Am J Gastroenterol* 88 : 1410—1415, 1993
- 4) 桜井幹己, 若狭研一, 黒田知純, 他 : 肝内胆管破裂に及ぼす動脈塞栓療法の影響。胆と膵 10 : 993—999, 1989
- 5) 寺田光宏, 荻野英朗, 足立浩司, 他 : 肝動脈塞栓

- 療法, 経皮的エタノール注入療法後に発生した巨大肝内 Biloma の 2 例. 肝臓 33 : 572—578, 1992
- 6) 芦澤和人, 松永尚文, 麻生暢哉, 他 : 肝動注塞栓療法の合併症としての bile lake. 日本医放会誌 51 : 121—126, 1991
- 7) 渡辺弘之, 毛利郁朗, 岡井 高, 他 : 肝動脈塞栓療法後に巨大な hepatic biloma を併発し 1 年後に胆管炎, 敗血症を合併し死亡した小肝細胞癌の 1 例. 肝臓 33 : 628—635, 1992
- 8) 勝島慎二, 東 達也, 谷口敏雄, 他 : 肝動脈塞栓術後に遅発性に肝膿瘍を発症した 1 例. 日消誌 90 : 2931—2935, 1993
- 9) 山本亮輔, 大橋勝彦, 藤田 渉, 他 : Lipiodol 併用肝動脈塞栓療法後に発生し, 経皮経肝胆道ドレナージにて軽快した肝内胆汁性嚢胞の 1 例. 癌の臨床 39 : 1754—1758, 1993
- 10) 羽田 力, 宇根良衛, 神山俊哉, 他 : Lip-TAE 後発生し, 門脈閉塞を来した Biloma の 2 例. 癌と化学療法 22 : 1665—1668, 1995
- 11) 森井和彦, 貴志文俊, 森下博文, 他 : 肝動脈塞栓術後に生じた biloma を含めて切除した肝細胞癌の 1 例. 日消誌 95 : 337—341, 1998
- 12) 田中義隆, 中野敦史, 内山順造, 他 : 肝動脈塞栓療法 (TAE) 後に発生した肝内胆汁性嚢胞 (hepatic biloma) の 2 例 : ドレナージおよびフィブリン接着剤による治療経験. 日消誌 95 : 238—245, 1998
- 13) 青木貴徳, 斉藤博哉, 中西一彰, 他 : EMS 留置により良好な経過をたどっている biloma の 1 例. 日消誌 93 : 441—444, 1996
- 14) 遠藤素彦, 北見久仁男, 西川洋介, 他 : 塩酸ミノサイクリン注入が有効であった胆管交通感染肝嚢胞の 1 症例. 診断と治療 82 : 1361—1364, 1994
-