

Indocyanine green 排泄異常症を伴った肝細胞癌の1手術例

大垣市民病院外科

金 祐鎬 山口 晃弘 磯谷 正敏 堀 明洋

Indocyanine green (ICG) 試験において停滯率が70%と異常高値を示す肝細胞癌症例を経験した。他の血液生化学検査に異常はなく、いわゆる ICG 排泄異常症と診断した。術前肝機能評価のために、腹腔鏡による観察および非腫瘍部の肝生検を行い、慢性活動性肝炎の所見を得た。次にカラードップラー超音波検査を行い、肝内血流に異常がないことを確認した。最終的には術中、片葉阻血下に動脈血中ケトン体比を測定することにより、安全に肝左葉切除術を施行しえた。

ICG 排泄異常症における肝切除術式の決定は困難であるので、今後症例の集積とともに、新たな肝予備能検査法の確立が必要であろう。

Key words: constitutional Indocyanine green excretory defect, hepatocellular carcinoma, left hepatic lobectomy

はじめに

今日肝切除術に対する術前肝機能評法として、indocyanine green 負荷試験 (以下、ICG 試験と略記) は不可欠であるとともに、最も信頼性の高い指標となっている。具体的には停滯率 (ICGR15) によって肝切除範囲を決定することが外科医の常識となっている。今回、ICGR15が70%の異常高値を示した肝細胞癌症例に遭遇した。他の血液生化学的検査において肝硬変は否定的であり、いわゆる ICG 排泄異常症と診断したが、いかなる範囲の肝切除まで可能であるかの判断に苦慮した。癌に対する根治性の点から肝左葉切除術を選択し、術後合併症もなく良好に経過した1例を経験したので、私たちが行った術前、術中肝機能評価法を提示する。

症 例

患者：64歳、男性。
主訴：なし
家族歴：特記すべきことなし。
既往歴：1991年より高血圧症、C型肝炎およびアルコール性肝炎にて通院していた。
現病歴：1994年1月に腹部超音波検査(以下、USと略記)にて肝内側区域に腫瘤を認め、精査目的にて入院した。
理学所見：体格中等度、栄養状態は良好で、黄疸、

貧血を認めず、胸腹部に異常を認めなかった。

血液生化学検査所見：アルブミン (ALB) 値3.5g/dl, 総ビリルビン値 (T.B.) 0.7mg/dl, コリンエステラーゼ値 (CHE) 352IU/lと問題なく、血小板数および血液凝固能も正常であった (Table 3)。糖負荷試験も正常パターンを示した。

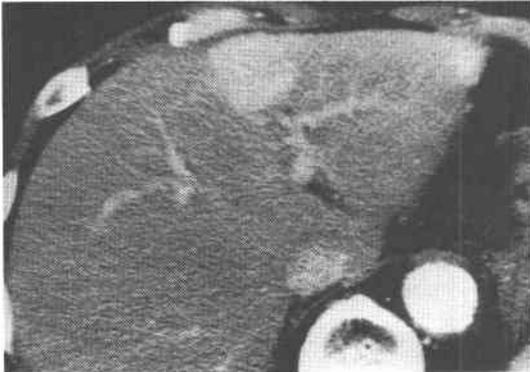
ICG 試験は2回行ったが、ともに ICGR15 70%と著明な高値を示した。移行率は血漿より肝臓への移行率 (摂取率) が0.0215と著明に減退していた (正常値0.217)。この時点で ICG 排泄異常症を疑い、bromosulphophthalein 負荷試験 (以下、BSP 試験と略記) も行っ

Table 1 Laboratory data

WBC	4,300 /mm ³	ICGR15	70 %
RBC	436×10 ⁴ /mm ³	K-ICG	0.023
Hb	11.2 g/dl	BSPR45	12.7 %
Hct	35.0 %		
Plt	18.3×10 ⁴ /mm ³		
TP	6.7 g/dl	TTT	4.2 U
Alb	3.5 g/dl	ZTT	11.4 U
T.B.	0.7 mg/dl		
GOT	31 IU/l	FBS	93 mg/dl
GPT	32 IU/l	NH3	46 μg/ml
ALP	103 IU/l	TT	98 %
LDH	277 IU/l	HPT	87 %
γGTP	22 IU/l	PT	89 %
LAP	43 IU/l		
CHE	352 IU/l	AFP	4.6 ng/ml
CHO	140 mg/dl	PIVKA-2	0.062

<1994年10月12日受理>別刷請求先：金 祐鎬
〒503 岐阜県大垣市南頬町4-86 大垣市民病院外科

Fig. 1 Enhanced CT examination revealed a hypervascular tumor adjacent to the umbilical portion.



たが、BSPR45は12.7%と停滞を認めた。

腹部US検査所見：内側区域から一部外側下区域にかかる径4cm大のモザイクパターンを示す腫瘍を認め、門脈臍部と近接していた。

腹部断層レントゲン検査(以下、CTと略記)所見：よく造影される腫瘍は内側区域に存在し、門脈造影CT検査で腫瘍栓および衛星結節は認めなかった(**Fig. 1**)。肝臓の形態はCT検査上、特に肝硬変を疑わせるような左葉あるいは尾状葉の肥大はなく、脾腫も認めなかった。

腹部血管造影検査所見：腹腔動脈造影にて腫瘍は中肝動脈を栄養血管とする。hypervascularな腫瘍であり、造影早期よりよく染まることから肝細胞癌と診断した。また肝内外にシャント形成は認めなかった。

以上の画像診断から、根治性の点から肝左葉切除術が望ましいと考えられたが、ICG試験およびBSP試験が異常値を示したため、さらに以下の検査を施行した。

① 腹腔鏡下肝生検

腹腔鏡検査を行い肝臓の形態を観察すると、肝表面は平滑で結節硬化像はなく、軽度の線維化によりやや白色調の部分(白色絞理)が観察された。外側下区域の非腫瘍部から生検を行い、慢性活動性肝炎の所見を得た(**Fig. 2**)。電顕像ではDisse腔におけるreticulum fiberの増生を認めた(**Fig. 3**)。

② Color Doppler 超音波検査(以下、CDUSと略記)

CDUSで腫瘍内に拍動性の血流を認め、門脈右前枝および門脈臍部の血流速はおのおの23.5cm/s、9.6cm/sと正常人とかわらず、肝動脈前区域枝の resis-

Fig. 2 Microscopic examination of the liver parenchyma showed the piecemeal necrosis with lymphocyte infiltration. (HE ×200)

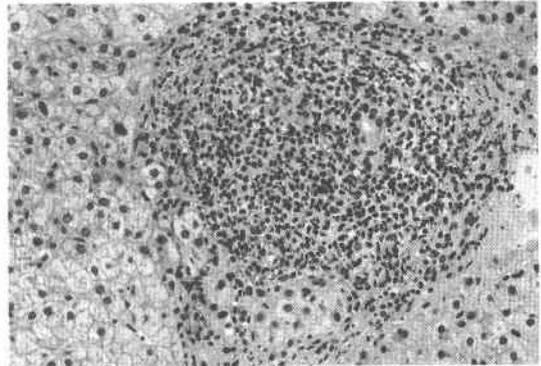


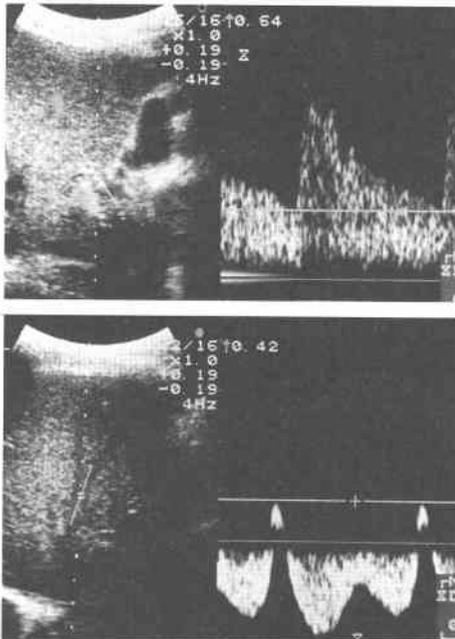
Fig. 3 Electronmicroscopic study showed increase of reticulum fiber in Disse's space. (×800)



tive index (以下、RIと略記。RI = {peak systolic frequency shift / diastolic frequency shift} / peak systolic frequency shift) は、0.68と正常範囲内であり、右肝静脈ドップラー波形は3相波の正常パターンを示した(**Fig. 4**)。

以上から肝臓は形態上から慢性肝炎は認めるが、肝血流測定による生理機能においてほぼ正常であること

Fig. 4 Doppler wave from of the right anterior hepatic artery showed normal RI (above). Doppler wave form of the right hepatic vein revealed normal triphasic pattern (below).



から肝左葉切除予定で、1994年3月9日手術を施行した。術中、arterial ketone body ratio (以下、AKBRと略記)を測定し最終的な機能評価を行った。

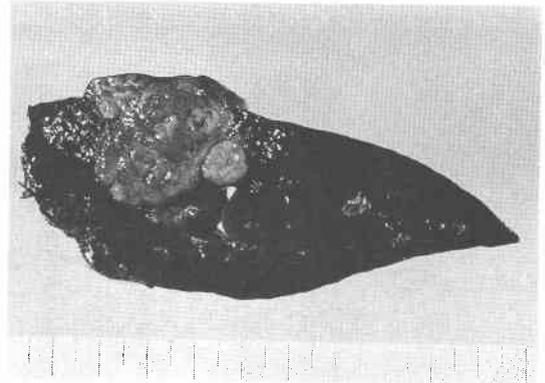
麻酔導入後のAKBRは、0.76であった。

手術所見：腫瘍は肝表面に露出していたが他臓器浸潤はなく、術中US検査にて肝内転移などの衛星結節はなかった。胆摘後、左葉を十分授動して肝十二指腸間膜の左側を開き、左肝動脈、門脈臍部の立ち上がりの左門脈をテーピングした。一時的な左側血流遮断後AKBRを測定すると、0.50と低値を示したが、critical levelの0.40以上であったので、左葉切除に踏み切った。術中出血量は620gで、手術時間は4時間30分であった。術中、右葉の授動および血流遮断は行っていない。

切除標本所見：腫瘍は4cm大の被膜形成を有する多結節融合型を呈し(Fig. 5)、組織学的には中分化型肝細胞癌で、B₀、P₀、S₁、IM₀、Vp₀、Vv₀、TW(-)であり、T2N0M0、stage II、絶対治癒切除であった¹⁾。

術後経過：術直後のT.B. 0.9mg/dl、GOT 39IU/l、GPT 31IU/lと落ち着いており、後出血もなかった。術後T.B.の頂値は1.3mg/dl(第1病日)で、AKBR

Fig. 5 Cut surface of the resected specimen showed a nodular tumor with capsule.



は第1病日に、1.04と上昇していた。第3病日より経口摂取開始し、術後24日目に退院した。退院直前のICGR15は55%であった。

考 察

ICG排泄異常症は1968年ICGとBSPの解離現象の報告²⁾に端を発し、1973年浪久ら³⁾がICGの高度停滞以外ビリルビン、BSPの排泄障害を伴わない2例を報告し、先天的要因が関与している可能性から“体質性ICG排泄異常症”と命名した。しかし本例のように慢性肝炎の合併例が多いこと、さらに肝炎後にICG値の増悪を認めた症例⁴⁾もあることから後天的要因も完全には否定できないものと思われる。本症におけるICG停滞の原因について浪久らはICGの移行率を計測し、色素の血液から肝への摂取率が低下していることから、i) ICGと血清蛋白あるいは肝内蛋白との結合に障害または、ii) 肝細胞膜の透過性が特異的に障害されていると推察している。本例でも、摂取率が著明に低下していた。

組織学的にICG排泄異常症の肝を検討すると、光学顕微鏡レベルでは特異的な所見は得られないとされる。しかし電顕像⁵⁾においては、Disse腔におけるreticulum fiberの増生、mitochondriaのparacrystallin inclusionの出現、小胞体の細分化が報告されており、これらの変化は体質性黄疸(Rotor型、あるいはGilbert病)に現れる変化と類似している。本例の電顕像でも、reticulum fiberの増生がみられ、上述した肝細胞膜の透過性の問題と関係があるように思われる。

発生頻度については南部ら⁶⁾によれば、家族内発生の見られた、いわゆる体質性ICG排泄異常症はおよそ0.007%と非常にまれである。診断には肝機能成績、組

織学的所見が正常であり、かつ ICGR15が少なくとも50%以上であることが必要とされる。ICG 排泄異常症の報告は肝炎あるいは体質性黄疸に合併したものが多く⁷⁾⁸⁾、本例のように肝癌を合併し肝切除を施行した報告は、今までに2例を数えるに過ぎない。1例は脂肪肝を合併した肝細胞癌で右右葉切除がなされ、他の1例は肝硬変合併例でS8部分切除がなされている⁹⁾¹⁰⁾。

ICG 試験は肝切除術の術前肝機能評価として必須であるとともに、最も信頼性が高い検査法であることはいままでのない。特に肝硬変を併存した肝腫瘍に対する肝切除術の際には、ICGR15あるいは消失率(KICG)によって肝葉切除か部分切除かといった切除範囲の決定をするのが現状である¹¹⁾¹²⁾。したがって本例のように肝硬変は否定的でもICGR15が異常高値を示す場合、ICG 排泄異常症という特異な病態であることは認識できてもなお、術式を決定する際に問題は残る。結論からいえば、このような症例にいかなる切除をしたかという集積が最も重要であるといえる。

本例では術前にできるだけ多くの客観的データを集めるために、まず腹腔鏡による観察を行った。肝表面は斑紋肝の形態を呈していたが、結節状の変化はなく、また、肝周囲にリンパ管の増生も認めなかった。同時に行った肝生検により慢性活動性肝炎であることが確定した。BSP 試験の値はこの組織変化と呼応していると判断した¹³⁾。また、線維化の程度も軽微であることがわかった。肝臓の線維化は肝切除後の肝不全との相関が高く¹⁴⁾、生検による線維化の把握は意義が大きいと思われる。

ICG の値は肝血流量にも左右されることから、CDUS を用いた肝内血流の評価を行った。本例の左右門脈の流速は、今までに報告されている健康成人の流速と同等であった¹⁵⁾。また、肝硬変時のように肝の flexibility が低下すると肝動脈の resistive index が上昇したり¹⁶⁾、肝静脈のドップラー波形が平坦化¹⁷⁾するとされているが、本例では正常パターンを示した。CDUS を用いた肝切除後の肝機能評価も行われているが¹⁸⁾、術前の肝予備能評価にも今後応用されるべきと考えている。

また本例では最終的に術式を判断するために、術中AKBR を測定した。AKBR は現在生体部分肝移植術において有用性を認められているが、術中の肝脱転などの手術操作にも鋭敏に反応する¹⁹⁾ことから、本例では、まず麻酔導入後にAKBR を測定し、ついで肝門部の処理が終わった時点で、肝左葉の血流を一時的に遮

断し2回目の測定を行った。遮断後0.50とやや低値を示したが、critical level である0.40以下²⁰⁾にはならなかった。AKBR は有用な検査法であるが測定上の問題点もあり当院では症例を限って本検査を施行している。しかし本例のように肝機能評価に難渋する症例では、予備能把握の手段としての価値は高いと思われる。

以上、ICG 排泄異常症を伴った肝細胞癌症例に各種の術前、術中機能評価を行うことで安全に、かつ満足できる術後経過を得ることができた。本例は組織学的に慢性活動性肝炎を呈していたため術式決定は慎重に行った。幸い安全に肝左葉切除術を施行しえたが、それ以上の切除が可能であるか否かは同様の症例の集積をまたなければならぬと思われる。また一方では、ICG 試験に匹敵する他の肝機能評価法の確立も、今後の重要な課題であると思われる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理。原発性肝癌取扱規約。第3版。金原出版，東京，1992
- 2) 菊池三郎，伊藤幸調，木村 浩ほか：Indocyanine Green による肝機能検査—とくにその簡易性について。肝臓 9：242—248，1968
- 3) 浪久利彦，南部勝司，小林教雄ほか：ICG と BSP の移送の左異に関する考察—ICG 試験異常 BSP 試験正常の2症例を中心として。日消病会誌 70：966—975，1973
- 4) 山本晋一郎，大橋勝彦，平野 寛：肝炎経過中に見られた ICG 試験高度停滞例(肝炎後性 ICG 排泄異常症)。日消病会誌 73：62—66，1976
- 5) 浪久利彦，黒田博之，久内 徹ほか：体質性 ICG 排泄異常症の肝電顕像。日消病会誌 71：209—215，1974
- 6) 南部勝司，浪久利彦：ICG 試験高度異常，BSP 試験正常の解離例(昭和49年までの全国集計について)。日消病会誌 72：1002—1014，1975
- 7) Shiraki K, Matsumoto H, Shimizu A et al: Two cases of remarkable retardation of both ICG and BSP excretion. Acta Hepatol Jpn 32: 1446—1551, 1991
- 8) 高橋 裕，山室渡，永井一毅ほか：C型慢性肝炎を合併した著名な ICG 排泄異常症を伴う間接型高ビリルビン血症の1例。肝臓 34：649—654，1993
- 9) 山本晋一郎，津田 司，福島啓祐ほか：ICG 排泄異常症の自験12例について。肝・胆・膵 5：317—323，1882
- 10) 鬼束惇義，尾崎 豊，日野晃紹ほか：非溶血性高間接型ビリルビン血症に，BSP および ICG 負荷試験の著名な停滞を伴った肝硬変合併肝癌の1切除例。肝臓 31：1218—1222，1990
- 11) Okamoto E, Yamanaka N, Tanaka N et al:

- Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 95 : 586-592, 1984
- 12) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋 : 肝硬変合併肝癌の手術適応. 診断と治療 74 : 1225-1230, 1986
 - 13) 渡辺純夫, 浪久利彦 : プロモスルホフタレイン (BSP). 日臨 47 : 734-736, 1989
 - 14) 東 俊策, 水本龍二 : 肝の機能と形態からみた手術危険度の判定. 日外会誌 86 : 1216-1219, 1985
 - 15) Horn JR, Pharm D, Zierler B et al : Estimation of hepatic blood flow in branches of hepatic vessels utilizing a noninvasive, duplex Doppler method. *J Clin Pharmacol* 30 : 922-929, 1990
 - 16) Alpern MB, Rubin JM, Williams DM et al : Porta hepatis : Duplex Doppler US with angiographic correlation. *Radiology* 162 : 53-56, 1987
 - 17) Bolondi L, Bassi SL, Gaiani S et al : Liver cirrhosis : Changes of Doppler waveform of the hepatic veins. *Radiology* 178 : 513-516, 1991
 - 18) Kin Y, Nimura Y, Hayakawa N et al : Doppler analysis of hepatic blood flow predicts liver dysfunction after major hepatectomy. *World J Surg* 18 : 143-149, 1994
 - 19) 嵩原康行, 山岡義生, 森敬一郎ほか : 肝予備能からみた肝切除術の問題点. 外科治療 56 : 624-630, 1987
 - 20) 小澤和恵, 嵩原康行, 森敬一郎ほか : 肝癌の術前・術中・術後管理. 外科診療 57 : 533-540, 1987

A Surgical Case of Hepatocellular Carcinoma Associated with Constitutional Indocyanine Green Excretory Defect

Yukoh Kin, Akihiro Yamaguchi, Masatoshi Isogai and Akihiro Hori
Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital

A surgical case of hepatocellular carcinoma associated with marked retention on the ICG test (retention rate at 15 min, 70%) is reported. Since laboratory data except for the ICG test were normal, the patient was diagnosed with constitutional ICG excretory defect. To estimate preoperative liver function, we performed two further examinations. One was laparoscopic observation of the liver with subsequent non-tumorous liver biopsy, which showed chronic active hepatitis. The other was intrahepatic blood flow assessment using color Doppler ultrasound, which demonstrated normal flow patterns. During surgery, we measured the arterial blood ketone body ratio under hemihepatic vascular occlusion, and judging from the results of these examinations, left hepatic lobectomy was done followed without any postoperative trouble. Since to decide extent of hepatectomy is difficult in the case with the ICG excretory defect, more experience with this disorder and new techniques for evaluating liver functional reserve might be necessary.

Reprint requests: Yukoh Kin Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital
4-86 Minaminokawa-cho, Ogaki, 503 JAPAN