

S1, S5 を温存した拡大肝切後の高ビリルビン血症に対し 集学的治療が奏効した 1 例

横浜市立大学第 2 外科

武田 和永 長堀 薫 大田 貢由
秋山 浩利 木村 英明 長峰弘太郎
関戸 仁 渡会 伸治 嶋田 紘

拡大肝切除後の遷延した高ビリルビン血症に対して、集学的治療を実施し、奏効した症例を経験したので報告する。症例は 58 歳の男性。診断は S 状結腸癌術後の転移性肝癌で S1, S5 以外の全亜区域に転移巣を認めた。これに対し、2 回に分けて肝切除を施行した。術直後から発熱とビリルビン値の上昇を認め、肝不全に陥った。血液培養から Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* が検出され、肝生検にてディッセ腔側の肝細胞索に線維化を認めた。残肝は、術後 43 日で術前体積の 96% まで腫大した。感染が制御された後も、高ビリルビン血症が依然として持続した。これに対し、高圧酸素療法、利胆剤、フェノバル、ステロイド投与を実施し、ビリルビン値が改善した。感染制御後に使用した利胆剤とステロイドによる肝細胞、胆管上皮保護作用や、高圧酸素療法による肝細胞の酸化化作用が有効であった可能性が示唆された。

はじめに

予後不良である肝切除後肝不全を、われわれは、その病態から胆汁うっ滞型と、肝再生不全型に分類している¹⁾。今回、われわれは拡大肝切除後に胆汁うっ滞型肝不全に陥り、遷延した高ビリルビン血症に対し、集学的治療を施行し、有効であった 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：58 歳，男性

主訴：肝腫瘍治療目的

現病歴：97 年 10 月 S 状結腸癌，H3 の診断で他院にて S 状結腸切除術が施行された。術後 5FU を用いた肝動注療法(計 10g)を行ったが腫瘍は増大した。画像から判断した腫瘍径の doubling time²⁾は 120 日であった。肝以外の臓器に転移を認めず、さらに、御本人、御家族が肝切除を希望さ

れ、98 年 11 月当科紹介受診となった。

入院時現症：身長 172cm，身長 63kg。体重減少なし。

入院時検査成績：T-Bil 値は正常であったが、 $\text{plt } 5.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と低値であった。腫瘍マーカーは、CEA 310ng/dl，CA19-9 65U/ml と高値であった (Table 1)。

腹部 CT：肝尾状葉，S5 以外の全亜区域に径 12 cm を最大とした腫瘍を認めた (Fig. 1A, B)。腫瘍を除いて算出した全肝体積は 895ml であった。

入院後経過：本症例に対し S1, S5 以外の亜区域切除を 1 期的に施行した場合、切除率は 63% で、兵庫医大予後得点は 44.6 点であった。危険域の 50 点より低値だったが、血小板値が低値であったため、術前に施行した肝動注療法による肝機能障害があるものと判断し、2 期的手術の方針とした。まず、99 年 4 月 1 日初回手術として左葉切除と P6 門脈塞栓術を施行し、術後 43 日目に 2 期的手術として S6, 7, 8 切除術を施行した。温存した S

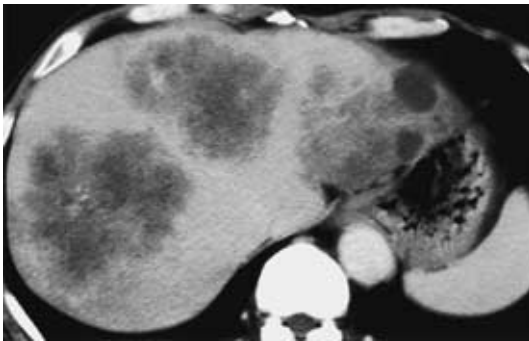
< 2002 年 10 月 30 日受理 > 別刷請求先：武田 和永
〒236 0004 横浜市金沢区福浦 3 9 横浜市立大学
医学部第 2 外科

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,200 / μ l	TP	6.8 g/dl	Na	139 mEq/L
Hb	11.6 g/dl	Alb	3.8 g/dl	K	3.2 mEq/L
Plt	5.8×10^4 / μ l	ALT	56 IU/L	Cl	105 mEq/L
PT	1.02 INR	AST	22 IU/L	NH ₃	78 μ g/dl
APTT	35.5 sec.	T-Bil	0.9 mg/dl	CEA	310 U/ml
		D-Bil	0.3 mg/dl	CA19-9	65 ng/ml
		ALP	493 IU/L	ICGR-15	11.4 %
		BUN	17 mg/dl		
		Cr	0.78 mg/dl		

Fig. 1 Enhanced CT scan shows the metastatic tumors except for S1 and S5 (A, B)

A



B

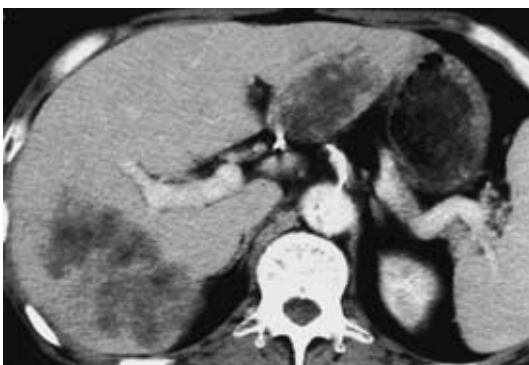
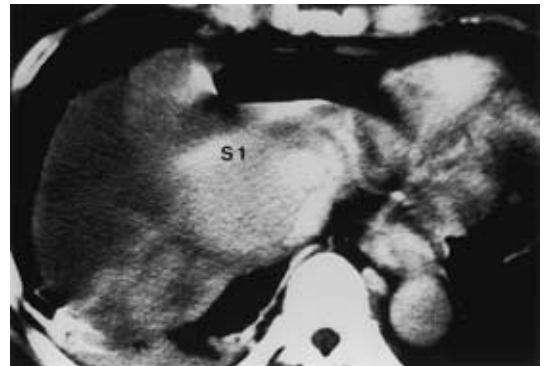
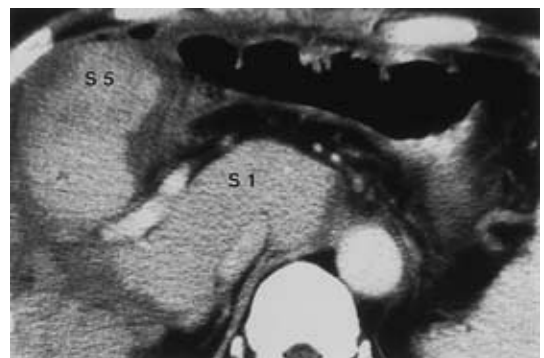


Fig. 2 CT scan shows only S1 and S5 remained after the second hepatectomy (A, B)

A



B



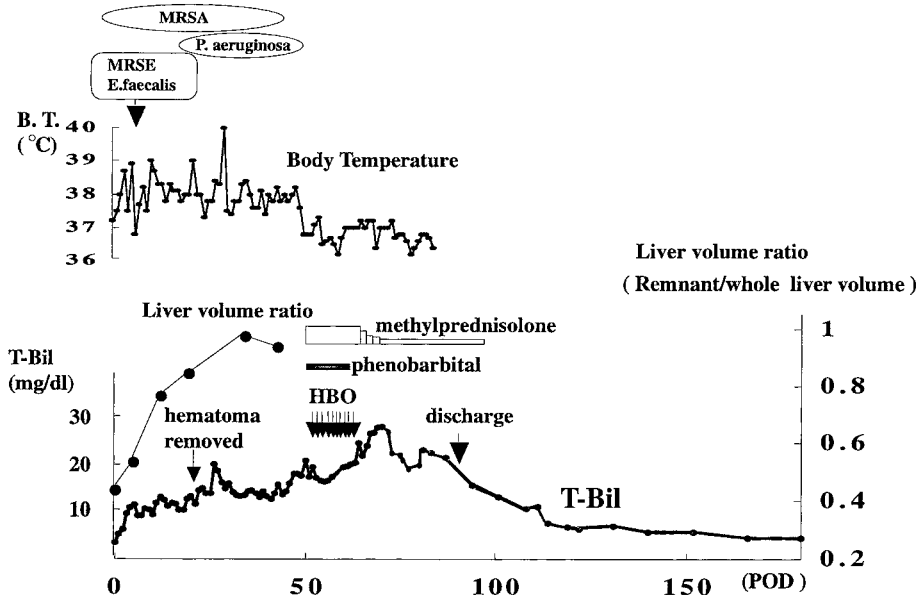
1 + S5 の体積は、初回手術後 16.9% 増加し、387 ml であった (Fig. 2A, B) .

術後経過：術直後から 38 ~ 39 度代の発熱と総ビリルビン値の上昇を認めた (Fig. 3) . 肝性昏睡 I 度であったが、術後 6 日目の T-Bil 8.8mg/dl、ヘパラスチンテスト (HPT) 38% であり、術後肝

不全と診断した³⁾. 細菌培養検査では、術後 11 日目の血液培養から Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) , *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) , 喀痰から Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) , 便 から *Pseudomonas*

Fig. 3 The postoperative clinical course.

Fever went up and hyperbilirubinemia appeared. The remnant liver increased to 96% of the preoperative volume 43 days after the second hepatectomy. But hyperbilirubinemia continued. Hyperbaric oxygenation therapy and the administration of ursodeoxycholic acid, steroid, and phenobarbital were performed. HBO = Hyperbaric oxygenation therapy.



aeruginosa が検出された。一方、術直後から肝切離面に血腫を認め、この血腫が感染源となっている可能性を考え、術後20日に家族、本人の同意のもと、開腹下に血腫除去術と肝生検を施行した。

術後20日目の肝生検所見：

HE染色：肝細胞の2核化を認め⁴⁾、毛細胆管内に胆汁栓を多数認めた (Fig. 4A, B)。

MIB-1染色：約3.3%の肝細胞が染色された (Fig. 4C)。

Masson-trichrome染色：肝細胞索のディッセ腔側に、コラーゲン線維が増生している個所を認めた (Fig. 4D)。

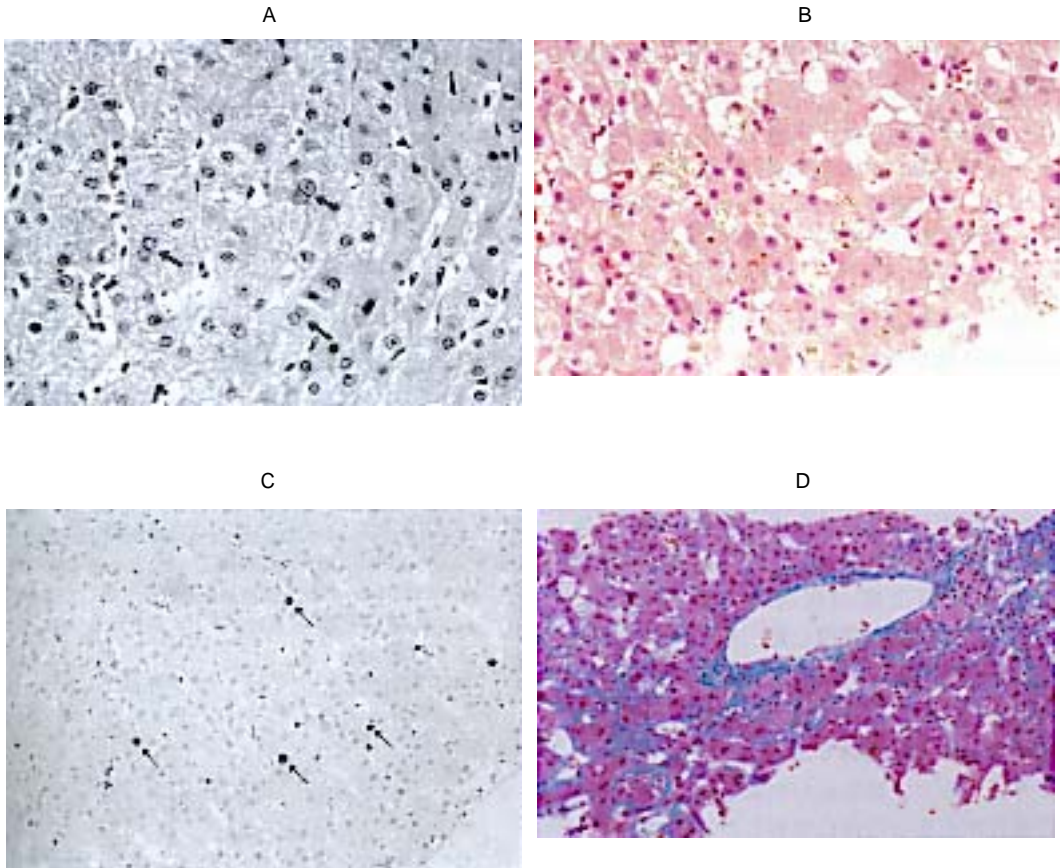
以上の所見から、肝細胞は分裂し、肝再生していることが示されたものの、コラーゲン線維が増生していたことから、本症例の肝不全は、感染により類洞の微小循環障害が生じ、肝細胞が低酸素状態となった結果生じたと考えた。

なお、この際の血腫の細菌培養は陰性で、かつ

血液培養も陰性化したため、この時点で感染はコントロールされたものと考えた。さらに術後43日にCT volumetryで、残肝が術前肝体積の96%に腫大した。しかし肝容積の回復にもかかわらず、高ビリルビン血症は持続した。これは、肝細胞の低酸素状態による機能低下と考え、その改善を目的とし、術後53日目から10日間、高圧酸素療法(1時間2気圧/日×10日間)を実施した。同時に、Ursodeoxycholic acid (300mg/day)、Phenobarbital (50mg/day)、Methylprednisolone (40mg/day)内服を開始した。その後、術後73日よりビリルビン値は徐々に低下し、術後180日目には5mg/dlと改善した。なお、本症例は、術後46日目に施行した肝生検で残肝再発を確認したが、術後85日に退院し、以後外来通院していた。しかし、残肝再発巣の増大のため、術後211日に死亡した。

Fig. 4 Microscopic findings of needle biopsy.

- A : Binucleated hepatocytes were found conspicuously (arrows \times H.E. stain, $\times 100$)
 B : Bile plug was detected in the bile capillary (H.E. stain, $\times 100$)
 C : About 3.3% of hepatocytes were stained by MIB-1 stain (arrows $\times 40$)
 D : Collagenous fibers proliferated on the Disse δ -space side of hepatocytes (Masson-trichrome stain, $\times 40$)



考 察

肝切除術は、肝予備能に応じた適切な肝容量を切除することにより^{5,6)}、安全性が向上したが、術後合併症により、いまだ肝不全に陥ることがある⁷⁾。

本症例では、過大肝切除による術後肝不全を避けるため、門脈塞栓を利用し、2期的に肝切除を施行することとした。これは、肝障害度 A で、兵庫医大予後得点も 50 点以下だったが、血小板数が低値で、術前肝動注が肝予備能に障害をおよぼしていると考えたからである。温存した S1 + S5 の容

量は、初回手術後 16.9% 増加し、standard liver volume の 31.4% となった。本症例のように、残肝の再生が 2 段階に生じることを期待した 2 期的手術は、過大肝切除後肝不全の危険がある症例で適応となるものと考えられた。

術後は PGE 1⁸⁾、AT-III、steroid⁹⁾、protease inhibitor、早期栄養療法¹⁰⁾などの肝保護対策を実施したが、肝不全に陥った。血液培養から MRSE、*E. faecalis* が検出されたことから、障害肝に対する肝切除と術後感染症が¹¹⁾、肝不全の原因と思われた。

われわれは、肝切除後肝不全を、その病態から2型に分類している¹²⁾。すなわち術後感染症を契機に発症する胆汁うっ滞型と、術後の大量出血を契機とする肝再生不全型である。本症例の病態は、肝切除後に網内系を大量に喪失した状態で術後感染症が加わり、局所的な類洞の微小循環障害が生じ、肝不全に進行したと考えた¹³⁾。その結果、肝細胞の低酸素状態が持続し、壊死に陥ったものと推察され、胆汁うっ滞型肝不全と考えた。術後7日目のヒアルロン酸値¹⁴⁾は455ng/mlで、やはり類洞内皮障害が示唆された。

また、毛細胆管内に胆汁栓を多数認めた。これは、肝細胞の虚血により、毛細胆管内のマイクロフィラメントの機能が低下し、胆汁輸送能が障害されたためと推察された。

本症例は、血液培養が陰性化し、感染症が制御され、残肝容積がほぼ復元した後も、高ビリルビン血症が持続した。すなわち、肝細胞の低酸素状態による機能低下と考えたため、その改善を目的とし、高圧酸素療法を実施した。さらに、同時期に肝細胞と胆管上皮の保護作用も期待してUDCA、ステロイドを使用した。その結果、高ビリルビン血症は改善した。これらの集学的治療は同時期に施行されたため、最も有効であった治療法を特定することは困難であるが、肝生検所見と併せて考察すると、感染症が制御され、微小循環障害の進行が止まった後に実施した高圧酸素療法により、肝細胞に十分量の酸素が供給され、毛細胆管のビリルビン輸送が再開した可能性が考えられた。

肝切除後の遷延した高ビリルビン血症に対して、集学的治療を実施し、奏効した症例を経験した。

文 献

- 1) Takeda K, Togo S, Kunihiro O et al : Clinicohistological features of liver failure after excessive hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 49 : 354-358, 2002
- 2) 藤井正一 : CEA ダブリングタイムからみた大腸癌肝転移の発育. *横浜医* 44 : 627-635, 1994
- 3) 大竹善雄, 平澤博之 : 肝不全対策. *救急医* 18 : 347-351, 1994
- 4) 浅沼義治, 佐藤 勤, 面川 進ほか : 肝硬変合併肝癌切除後肝不全3例の検討と血漿交換療法の意義. *日臨外医学会誌* 52 : 1873-1879, 1991
- 5) Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K et al : A multiple regression equation for prediction of post-hepatectomy liver failure. *Ann Surg* 200 : 658-663, 1984
- 6) 幕内雅敏, 高山忠利, 山崎 晋ほか : 肝硬変合併肝癌のStrategy. *外科診療* 29 : 1530-1536, 1987
- 7) 岩田 真, 田 大宇, 川原田嘉文 : 術後肝不全の発生機序. *外科* 58 : 1086-1091, 1996
- 8) Itasaka H, Suehiro T, Wakiyama S et al : The mechanism of hepatic graft protection against reperfusion injury by prostaglandin E1. *Surg Today* 29 : 526-532, 1999
- 9) 山口康雄 : 肝不全. 小川道雄編. 知っておきたい侵襲キーワード. 第1版. メジカルセンス, 東京, 1999, p174-213
- 10) 渡会伸治, 望月弘彦, 遠藤 格ほか : われわれの周術期栄養管理 肝切除術. *消外* 19 : 1321-1327, 1996
- 11) 山中若樹, 岡本英三, 安井智明 : 術後肝不全の病態と対策 とくに肝切除例について. *外科* 58 : 1092-1099, 1996
- 12) 渡会伸治, 黒沢治樹, 武田和永ほか : SIRS と臓器不全. *現代医療* 32 : 2181-2185, 2000
- 13) 酒本喜与志 : 多臓器不全. 小川道雄編. 知っておきたい侵襲キーワード. 第1版. メジカルセンス, 東京, 1999, p192-195
- 14) 溝江昭彦, 藤岡ひかる, 東 尚ほか : 肝切除周術期における血清ヒアルロン酸濃度. *日消外会誌* 31 : 40-45, 1998

Multidisciplinary Treatment for Hyperbilirubinemia after Extended
Hepatectomy in a Patient with Multiple Metastatic Liver Cancer

Kazuhisa Takeda, Kaoru Nagahori, Mitsuyoshi Ota, Hirotohi Akiyama,
Hideaki Kimura, Kotaro Nagamine, Hitoshi Sekido,
Shinji Togo and Hiroshi Shimada
Department of Surgery II, Yokohama City University School of Medicine

We found that multidisciplinary treatment was effective in hyperbilirubinemia after extended hepatectomy. In a 58-year-old man undergoing sigmoidectomy for sigmoid colon cancer, a metastatic liver tumor was found in all segments but S1 and S5 of the liver. Staged hepatectomy was conducted to remove all segments but these two. The patient's fever rose and hyperbilirubinemia appeared postoperatively, and then he suffered liver failure. Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Enterococcus faecalis* were detected from a blood culture. A liver biopsy disclosed sinusoidal fibrosis. The remnant liver volume increased to 96% of the preoperative volume 43 days after the second hepatectomy. Even after the infection was successfully controlled, the hyperbilirubinemia still continued. After the treatment with hyperbaric oxygenation (HBO) and the administration of ursodeoxycholic acid (UDCA), steroids, and phenobarbital, the total bilirubin level decreased. Hypoxia of hepatocytes may have been improved by the HBO, and the chologogic function also improved by the steroids and UDCA.

Key words : massive hepatectomy, hyperbilirubinemia, multidisciplinary treatment

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 112 - 117, 2003]

Reprint requests : Kazuhisa Takeda Second Department of Surgery, Yokohama City University School of
Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, 236-0004 JAPAN
