

経皮的経肝門脈枝塞栓術後の肝動脈塞栓術

によりギランバレー症候群を発症した

1 症例のサイトカインよりの検討

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座消化器外科学分野

片寄 友 海野 倫明 力山 敏樹 柿田 徹也
小野川 徹 白相 悟 水間 正道 大塚 英郎
佐藤 武揚 松野 正紀

経皮的経肝門脈枝塞栓術(以下,PTPE)は,主に,肝細胞癌や肝門部胆管癌,胆嚢癌などの肝胆道系悪性腫瘍に対する拡大肝切除術前処置としてもはや疑いの無いところであるが,その反面合併症などが少なからず存在し,今回PTPEおよび肝動脈化学塞栓療法(TACE)施行後にギランバレー症候群を発症した症例を経験したので報告する.症例は68歳の男性,慢性肝炎(C型)で経過観察中,拡大右葉切除予定でPTPE施行するも肝機能不良にて手術施行せずTACE施行.その後,感冒様症状を呈した後,ギランバレー症候群を発症した.この症例を詳細に検討した結果,IL-6の過剰な反応が見られ,何らかの免疫反応異常の可能性が示唆された.

PTPEおよびTACE施行後に肝梗塞が生じた場合,の侵襲の大きさから予期せぬ合併症が生ずることがあり,PTPE後のTACEは適応を選び慎重に行う必要があると考えられる.

はじめに

経皮的経肝門脈枝塞栓術(以下,PTPE)は,主に,肝細胞癌や肝門部胆管癌,胆嚢癌などの肝胆道系悪性腫瘍に対する肝切除術前処置として施行され,非塞栓肝葉の代償性肥大による肝切除の適応拡大および安全性向上を目的とし,拡大肝葉切除などの術前に塞栓が行われる^{1,2)}.しかし,PTPEの有用性は疑いのないところであるが,少なからず合併症が存在する.今回は,PTPE,経動脈的塞栓療法(以下,TACE)後にギラン・バレー症候群を発症した希有な症例を経験したので,若干のサイトカインの検討を加えたので報告する.

症 例

症例:68歳,男性

主訴:なし(肝機能異常).

家族歴:特記すべきことなし.

既往歴:20年前,結核にて入院加療.輸血歴なし,酒(3~4合/30年).20年前より慢性肝炎にて経過観察.

現病歴:平成10年より肝機能障害を指摘され,近医にてUS,CT施行したところ,肝腫瘍を認め,精査加療目的にて当科紹介.

入院時検査成績:血小板が8万と低下,AST 96 U/l,ALT 171U/l,腫瘍マーカーはAFP 29.9 ng/ml,PIVKA-II 4,586mAU/mlと高値を示しているもの以外,白血球像などに異常なし(Table 1).

CT:単純にてUSと同様に中肝静脈と右肝静脈に囲まれるS8中心に内部不均一の腫瘍あり(Fig. 1).

造影CT,腫瘍マーカーなどを参考に肝細胞癌と診断した.治療は,腫瘍が中および右肝静脈に接するため拡大右葉切除を予定した.当施設の

<2003年10月29日受理>別刷請求先:片寄 友
〒980 8574 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学大
学院医学系研究科外科病態学講座消化器外科学分野

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	3,200 /mm ³	T-BIL	0.7 mg/dl
Seg	44 %	ALP	277 IU/l
Band	1 %	γ-GTP	289 IU/l
Eosino	5 %	GOT	96 IU/l
Lymph	40 %	GPT	171 IU/l
Mono	10 %	ChE	232 U/l
Atyp	0 %	ZTT	8.6 KU
RBC	409 × 10 ⁴ /mm ³	TTT	13.7 KU
Hb	13.9 g/dl	BUN	13 mg/dl
Ht	41.6 %	Cre	0.7 mg/dl
Plt	8.1 × 10 ⁴ /mm ³	TP	7.3 g/dl
HCV-Ab	(+)	ALB	4.8 g/dl
HBs-Ag	(-)	PIVKA-II	4,580 mAU/ml
PT	108 %	AFP	29.9 ng/ml
HPT	112 %	ICG R15	10.7 %

Fig. 1 CT showed the tumor was located between right hepatic vein and middle hepatic vein.



PTPE を施行する基準は、予定残肝の体積が 40% を下回る場合 PTPE を施行することとしている。今回は予定残肝の体積は 390cc で全体の体積の 29% であるため PTPE を施行することとした。

PTPE：門脈右枝前区域枝を経皮的に穿刺し、右門脈前枝をスポンゼル³0.6g、コイル 1 個、右門脈後枝をスポンゼル 0.4g、コイル 3 個を用いて塞栓した (Fig. 2A, B)。

PTPE 2 週後の CT：PTPE 施行後の CT では、左葉がやや肥大し、右葉が萎縮しているのが確認できた (Fig. 2C)。PTPE 後の状態は発熱など特に

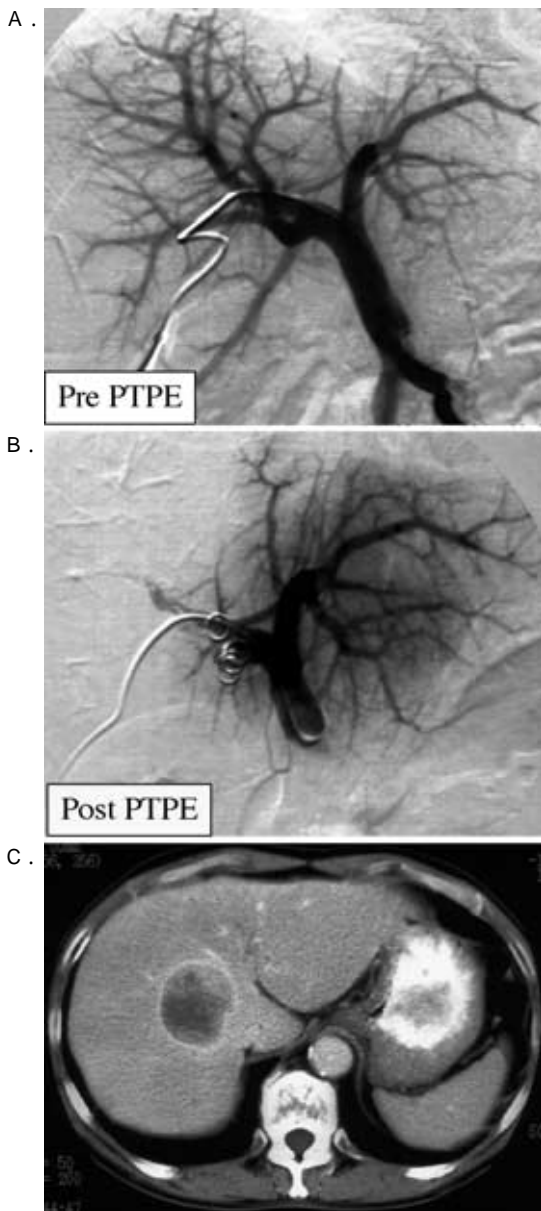
特記すべき症状は出現しなかった。PTPE 後の volumetry の結果では、残肝予定体積が 548cc となり、また全肝に対する残肝予定体積が 47% と著明に増加し切除可能となったが、残肝の体積が 38% と境界であること、C 型慢性肝炎であることなどを考慮し、PTPE 後 30 日目に治療を目的とした TACE を施行することとした。

TACE：TACE は選択的に A8 までカテーテルを挿入して SMANCS⁴6mg + Lipiodol 4ml + スポンゼルにて TACE を施行した (Fig. 3A)。

TACE 後の経過：TACE 試行後 5 日後より発熱と白血球の増多など感染症状を呈した。TACE 7 日後の CT では、TACE を施行した領域に一致して広範な肝梗塞を認めた (Fig. 3B)。抗生剤などで 9 日目で軽快した (Fig. 4)。12 日目、突然の進行性の四肢麻痺、構語障害、呼吸困難、嘔気、めまいなどを呈し、脳梗塞を疑い CT を撮影。頭部 CT にて特異的所見の無く、脳神経外科に診察を依頼し、進行性の四肢麻痺および先行する発熱などの感冒様症状が存在することによりギランバレー症候群の診断で転科となった。転科後は種々の治療に反応せず死亡退院となったが、病理解剖は施行せず臨床症状よりギランバレー症候群と判断した。

サイトカインの変動 (HGF, IL-6, IL-1β, TGF-β1)：肝再生に關与する HGF, TGF-β1, 他, 炎症

Fig. 2 A : Percutaneous transhepatic portal embolization(PTPE)was done. B : Catheter was inserted into anterior branch of portal vein, and anterior and posterior branch was embolized separately with sponzel and coil. C : CT showed two weeks after PTPE



反応に關与する IL-1 β , IL-6 など本症例を含め 5 例で PTPE 前後の測定した . PTPE 前後にて

HGF, IL-1 β は変動無く (data not shown), TGF- β 1 有意な差は無かった . IL-6 の変動に注目すると, 本症例は症例 1 とほぼ同等の上昇効果を示すが, その増加率を PTPE 直後と翌日の比で比較すると, 本症例の IL-6 が 12 倍と著明増加を示している . また, IL-6 の変動をみると, 症例 1 が翌日にはほぼ PTPE 前に戻るのに対して, 本症例は IL-6 の高値が 2 日以上にわたり遷延しており, 本症例が PTPE による免疫反応が過剰でしかも長期に及んだことが認められた (Fig. 5).

考 察

ギラン・バレー症候群は急激に発症する運動神経障害優位の多発神経炎と定義される症候群である . 病因は不明であるが, 自己免疫疾患でキャンピロバクターの抗原エピトープと神経のグングリオシドの抗原が類似しているため, 自己免疫的に末梢神経を障害すると言われている⁵⁾⁶⁾ . 今回のサイトカインの測定で, IL-6 が著明に増加している . IL-6 にはさまざまな作用があるが, 免疫系においては, T 細胞系ではキラー細胞の誘導, B 細胞では分化誘導をする . 最近の研究では, ギランバレー症候群が発症するとき, サイトカインは, 免疫抑制的に働く non-Th1 type のサイトカイン (IL-10, TGF- β) は低下し, Th1 タイプのサイトカイン (IL-2, IL-6) が増加し, ギランバレー症候群発症に關与する抗 GM1 抗体, 抗 GD1a 抗体産生を IL-6 が促進しギランバレー症候群が発症する⁷⁾⁻⁹⁾と言われている . 今回の測定では, IL-6, TGF- β 1 が該当するが, TGF- β 1 は低下がみられないものの, IL-6 は絶対値の上昇は同程度の症例も存在するが, PTPE 直後より翌日が約 12 倍増加していること, さらに IL-6 の高値が PTPE 施行後当日だけではなく少なくとも 2 日以上高値であったため, 本症例が免疫異常反応を起こしやすい性質があり, 免疫が賦活され, ギランバレー症候群の発症した可能性がある . 症例 1 が IL-6 が上昇しているにもかかわらずギランバレー症候群を発症していないことから, その発症にはサイトカインの上昇とその維持が必要と推測される .

本症例は, PTPE に続いて TACE 施行後にギランバレー症候群を発症した . TACE 後の CT にお

Fig. 3 A : Trans-arterial chemo-embolization (TACE) Catheter was located A8, and TACE was done with SMANCS (6mg) and sopnzol. B : CT showed one week after TACE.

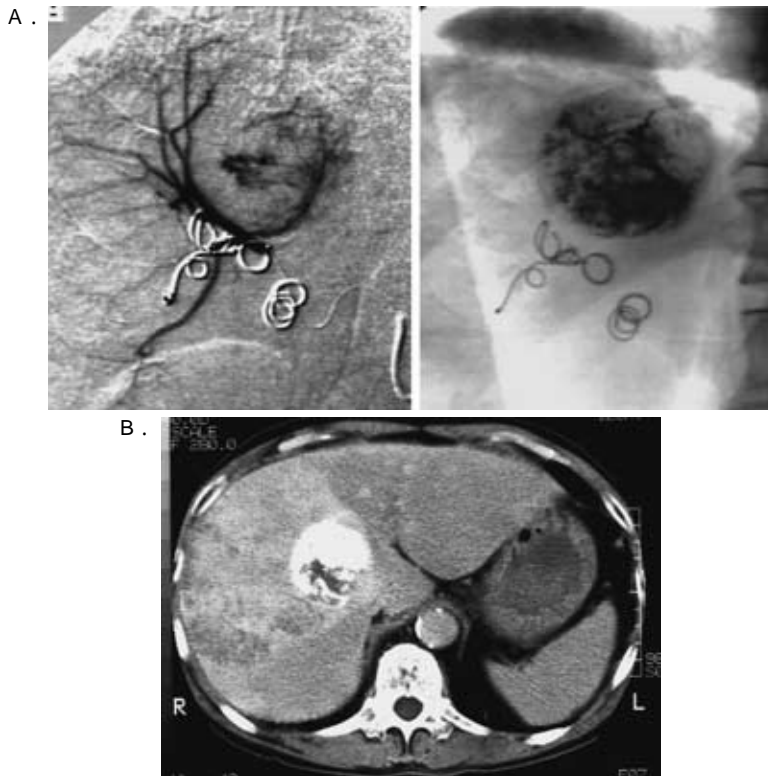
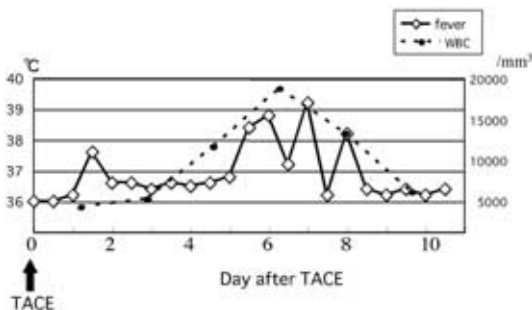


Fig. 4 Time course after TACE. WBC and fever was increased on fifth day, and recover on ninth day.

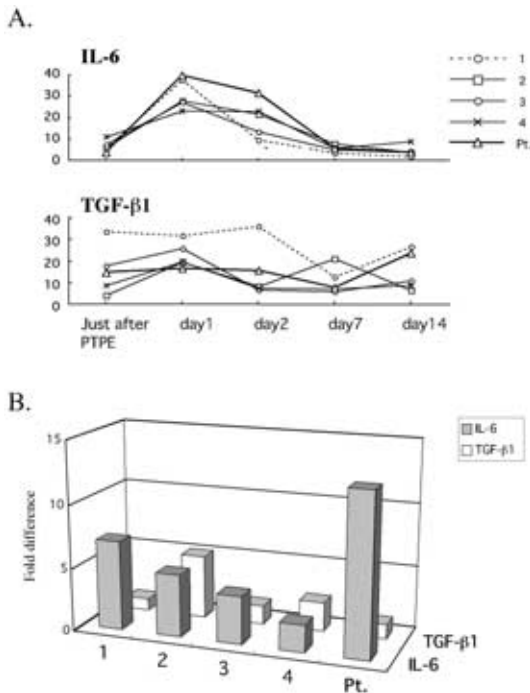


いては TACE を施行した領域に広範な壊死像を認めており、発熱および白血球増多の原因は肝膿瘍であった。本症例が免疫異常反応性を持っているため、膿瘍に伴う炎症によりサイトカインが過

剰に産生され末梢神経に対する抗体などの産生による免疫異常が生じたと考えられる。PTPE に続いて施行した TACE がギランバレー症候群の発症の引き金と考えられる。今回は他の Th1 タイプのサイトカインを測定していないため、免疫系全体の把握としては不十分であるが、IL-6 の反応を免疫反応の一つの指標であると考えて考察した。

当施設においては、これまで 20 例に PTPE を施行しており、そのうち 1 例にギランバレー症候群を発症した。また検索しえた範囲内では同様の文献が見当たらず、まれな症例と考えられる。臨床の現場では、各症例ごとのサイトカイン反応の予測などは現実的ではなく、また PTPE が有益であり臨床においては必要不可欠な手技であるため、このような症例が存在することを念頭において、厳

Fig. 5 A : IL-6 and INF-β1 production. These cytokines were measured at just after PTPE and day 1,2,7 and 14 after PTPE. B : Production rate. Fold difference was compared between just after PTPE and one day after PTPE



格に適応を選び、慎重に行う必要があると考えられる。

本論文の要旨は、第12回日本肝胆膵外科学会(2000年5月,名古屋市)において発表した。

文 献

1) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al : Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma : a preliminary report. *Surgery* 107 : 521-527, 1990

2) Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N : Percutaneous transhepatic portal embolization using newly devised catheters : preliminary report. *World J Surg* 17 : 520-524, 1993

3) Naka T, Ashida K, Takahashi S et al : Effective TACE therapy using Lipiodol with epirubicin for liver metastases of nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5 : 108-112, 1998

4) Konno T : Targeting chemotherapy for hepatoma : arterial administration of anticancer drugs dissolved in Lipiodol. *Eur J Cancer* 28 : 403-409, 1992

5) Fujimoto S, Amako K : Guillain-Barre syndrome and *Campylobacter jejuni* infection. *Lancet* 335 : 1350, 1990

6) Aspinall GO, Fujimoto S, McDonald AG et al : Lipopolysaccharides from *Campylobacter jejuni* associated with Guillain-Barre syndrome patients mimic human gangliosides in structure. *Infect Immun* 62 : 2122-2125, 1994

7) Maimone D, Annunziata P, Simone IL et al : Interleukin-6 levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 47 : 55-61, 1993

8) Creange A, Belec L, Clair B et al : Circulating transforming growth factor β1 (TGF-β1) in Guillain-Barre syndrome : decreased concentrations in the early course and increase with motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 : 162-165, 1998

9) Press R, Ozenci V, Kouwenhoven M et al : Non-T (H) 1 cytokines are augmented systematically early in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 58 : 476-482, 2002

A Case Report of Guillain-Barre Syndrome Induced by Transcatheter Chemoembolization
after Percutaneous Transhepatic Portal Embolization Analyzed by Cytokines

Yu Katayose, Michiaki Unno, Toshiki Rikiyama, Tetsuya Kakita,
Toru Onogawa, Satoru Shirasou, Masamichi Mizuma, Hideo Ohtsuka,
Takeaki Sato and Seiki Matsuno

Division of Gastroenterological Surgery, Department of Surgery, Tohoku University

Percutaneous transhepatic portal embolization (PTPE) for preconditioning is often employed in hepatobiliary surgery for major hepatectomy. We report a case of Guillain-Barre syndrome after PTPE. A 68-year-old man was admitted to our hospital because of a liver tumor. The tumor was located in segment 8, along the middle and right hepatic vein. Preoperative evaluation of this patient, suggested determined that an extended right hepatic lobectomy or more was necessary. PTPE was performed before hepatectomy. CT was done two weeks after PTPE, which indicated that the left lobe was enlarged by 117%, however, based on the other laboratory data and patient's performance status, a major hepatectomy did not seem to be indicated. We therefore decided to do a trans-arterial chemoembolization (TACE) first. After five days, the patient had a slight fever and leukocytosis, both of which had resolved by the ninth day. On the twelfth day after TACE, the patient had quadriplegia, anarthria, dyspnea, and vertigo. A neurosurgeon diagnosed the patient as having Guillain-Barre syndrome. We checked the cytokines, HGF, IL-6, IL-1 β and TGF- β 1, in five patients including this patient. In this study, only IL-6 was increased about twelve fold after PTPE. Some immunological over-reaction probably occurred, resulting in Guillain-Barre syndrome. Because PTPE may have unknown side effects, it should be used only after careful deliberation.

Key words : Guillain-Barre syndrome, IL-6, PTPE

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 301 - 306, 2004]

Reprint requests : Yu Katayose Division of Gastroenterological Surgery, Department of Surgery, Tohoku University

1-1 Seiryomachi, Aobaku, Sendai, 980-8574 JAPAN
