

症例報告

## 非切除臍癌に対する動注療法に起因した 仮性肝動脈瘤を伴う肝膿瘍の1例

熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科, 同 放射線診断科<sup>1)</sup>, 同 病理部<sup>2)</sup>, 同 救急部・集中治療部<sup>3)</sup>

近本 亮 高森 啓史 辻 龍也 広田 昌彦  
金光敬一郎 池田 理<sup>1)</sup> 山下 康行<sup>1)</sup> 猪山 賢一<sup>2)</sup>  
木下 順弘<sup>3)</sup> 馬場 秀夫

多発肝転移を伴う切除非適応臍癌に対して5-fluorouracil (以下, 5FUと略記) 肝臍局所動注および gemcitabine (以下, GEMと略記) 全身化学療法施行中に右肝動脈仮性動脈瘤を伴う多発肝膿瘍を発症した1例を報告する. 症例は65歳の男性で, 肝転移を伴う臍頭部癌の診断で本治療を施行中, 39度以上の発熱を認め入院となった. 入院時の腹部CTでは感染巣は同定できなかったが, 播種性血管内凝固, 成人呼吸窮迫症候群を併発し, 集中治療にて改善した. その後の腹部CTで肝右葉グリソン周囲に多発肝膿瘍と右肝動脈仮性動脈瘤を認めた. 仮性動脈瘤をコイル塞栓後, 経皮的膿瘍ドレナージを行い軽快転院した. 5FUによる胆管上皮障害と血管内皮障害が肝膿瘍および仮性動脈瘤の原因と推察される. これらは動注化学療法に伴う重篤な合併症であり注意を要する.

### はじめに

当科では, 2001年1月から切除非適応臍癌に対する臨床試験として, 5-fluorouracil (以下, 5FUと略記) 肝臍局所動注および gemcitabine (以下, GEMと略記) 全身化学療法を導入し, 生存成績の改善を認めている<sup>1)</sup>. 今回, 我々は同治療経過中に, 原因不明の敗血症で発症し, 播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation; 以下, DICと略記), 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; 以下, ARDSと略記) を併発し, その後右肝動脈仮性動脈瘤を伴う肝膿瘍を発症した1例を経験したので, 文献的考察を含め報告する.

### 症 例

患者: 65歳, 男性

主訴: 発熱, 全身倦怠感

既往歴: 40歳から糖尿病で治療中.

現病歴: 2005年1月, 肝転移を伴う臍頭部癌の

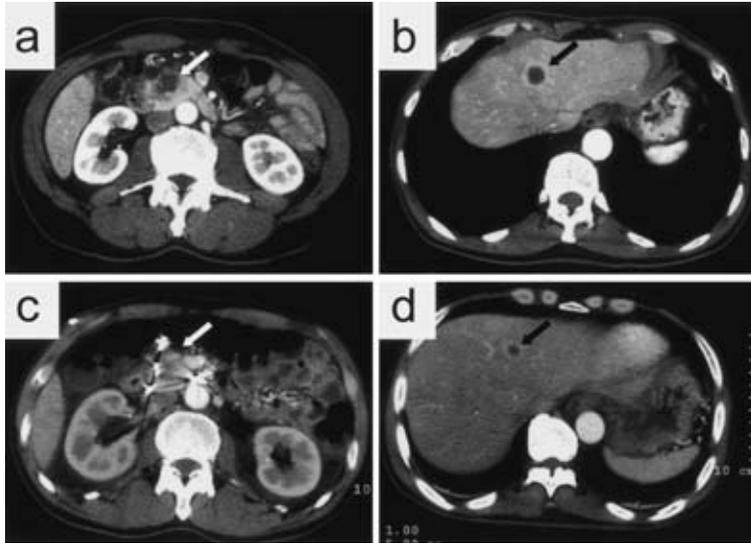
診断で当科紹介入院となった (Fig. 1a, b). 入院時に閉塞性黄疸はなく, 胆道内瘻化は行わなかった. 当科で切除非適応臍癌の臨床試験として行っている5FU肝臍局所動注およびGEM全身化学療法に関する説明を行い, 同意を得た後に治療を開始した.

動注用リザーバーポート埋め込みに先だって胃十二指腸動脈, 前後上臍十二指腸動脈, 左右胃動脈, 下臍動脈をコイル塞栓し血流改変を行った. 肝臍局所動注用カテーテルは盲端型を使用し, 局所麻酔下に右外腸骨動脈の分枝をカットダウンして挿入した. カテーテルに側孔を開け, 側孔が腹腔動脈幹に位置するよう留置し, カテーテル先端を胃十二指腸動脈に固定した. カテーテルはカットダウン部から頭側に向けた皮下トンネル内を通し, リザーバーポートを右胸壁肋間部の皮下に留置した. リザーバーポート埋め込み後にTc-99m-MAAを用いてリザーバーシンチグラムを行い<sup>2)</sup>, 肝臓 (右葉優位) と臍臓に薬剤が分布することを確認した (Fig. 2).

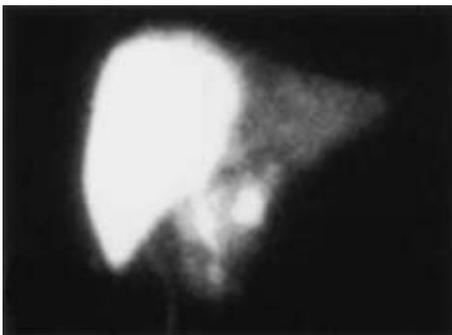
2005年2月より薬剤投与を開始し, 2005年6

<2006年5月31日受理>別刷請求先: 近本 亮  
〒860-8556 熊本市本荘1-1-1 熊本大学大学院医学薬学研究部消化器外科

**Fig. 1** Initial abdominal CT on January 2005 shows a tumor in the head of the pancreas, measuring 28mm in diameter (white arrow, a), with metastatic liver tumors (black arrow, b). Abdominal CT on July 2005 shows no apparent infectious lesion. Both the primary tumor (white arrow, c) and metastatic liver tumor (black arrow, d) become reduced in size.



**Fig. 2** Perfusion scintigram via the arterial port shows accumulation of Tc-99m-MAA predominantly in the right hemiliver, and the pancreas head.



月末までのGEMと5FUの総投与量はおのおの22.4g, 21.5gで、有害事象としては、Grade 2の白血球減少を認めたのみであった。同年7月上旬に全身倦怠感が増強し、その後39℃以上の発熱を認め、当院緊急入院となった。

入院時現症：体温39.6℃、血圧92/67mmHg、心拍数100回/分。眼球結膜に黄染は見られなかつ

た。腹部は平坦、軟で圧痛は認めなかった。

入院時血液検査所見：好中球増加を伴う白血球増多、およびCRPの上昇を認めた。また、軽度の貧血、低蛋白血症を認めた。さらに、急激な血小板減少、可溶性フィブリンモノマー陽性、トロンビン・アンチトロンビン複合体の上昇を認め、DICスコア6点で、DICと診断した (Table 1)。動脈血の細菌培養で enterobacter aerogenes を検出した。

入院後治療経過：入院直後のCTでは原発巣、肝転移巣は縮小し、明らかな感染巣は認めなかった (Fig. 1c, d)。動脈血培養の結果から、留置したリザーバーポートは抜去した。入院時、DICを伴う急性循環不全の状態であり、抗生剤投与、蛋白分解酵素阻害薬投与、血小板輸血、カテコラミンによる循環管理を開始した。DIC、循環動態の改善が認められたが、第5病日に呼吸状態の悪化を認めた (リザーバーマスク、酸素流量12L/min；pH 7.42, PaO<sub>2</sub> 72.8mmHg, PaCO<sub>2</sub> 35.0mmHg)。経胸壁心臓超音波検査では左心不全を示唆する所見はなく、胸部X線写真で両側浸潤

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	12,300 /ml	T-Bil	0.7 mg/dl
Neut	94.4 %	AST	63 U/l
RBC	303×10 <sup>6</sup> /ml	ALT	69 U/l
Hb	9.4 g/dl	LDH	181 U/l
Hct	27.3 %	ALP	438 U/l
Plt	40×10 <sup>3</sup> /ml	γ-GTP	61 U/l
TP	4.3 g/dl	Amy	43 U/l
Alb	2.8 g/dl	CRP	11.79 mg/dl
Na	127 mEq/l	PT	15.6 sec
K	3.7 mEq/l	INR	1.21
Cl	95 mEq/l	APTT	37.9 sec
Ca	7.6 mg/dl	Fib	554 mg/dl
BUN	35.1 mg/dl	AT III	67 %
Crea	1.77 mg/dl	P-FDP	15.0 mg/ml
		D-dimer	9.3 mg/ml
		FM test *	(+)
		TAT **	35.65 ng/ml

\* : solbul fibrin monomer complex

\*\* : thrombin antithrombin III complex

影と胸部CTで左下葉を除く両側肺野にスリガラス様陰影を認めARDSが疑われた(Fig. 3a). 気管挿管を行い、P/F ratio 195でARDSと診断した。人工呼吸器による呼吸管理、ステロイドパルス療法とsivelestat sodium hydrate投与を開始した。その後、呼吸状態の改善を認め、第17病日に人工呼吸器から離脱した。入院経過中、黄疸の出現を認めなかったが、ALPの持続的上昇(最高値3,397U/l)を認めた(Fig. 4)。第29病日の腹部造影CTで、右前後区域グリソン鞘近傍に2.5cm大の肝膿瘍と後区域枝領域に1.5cmの仮性動脈瘤を認めた(Fig. 3b)。第34病日に右肝動脈仮性動脈瘤のコイル塞栓を行った。血管造影上、血管閉塞は認めなかったが、肝内末梢にも微小な仮性動脈瘤の存在が疑われた(Fig. 3c)。その後計3回の経皮経肝的膿瘍ドレナージを行い(Fig. 3d)、第102病日に軽快転院となった。ドレナージした膿汁の細菌培養ではenterobacter aerogenesが検出された。なお、第60病日に行った肝右葉の針生検では、グリソン鞘周囲に軽度の炎症細胞浸潤が見られたが、硬化性胆管炎の所見は認めなかった(Fig. 5)。

## 考 察

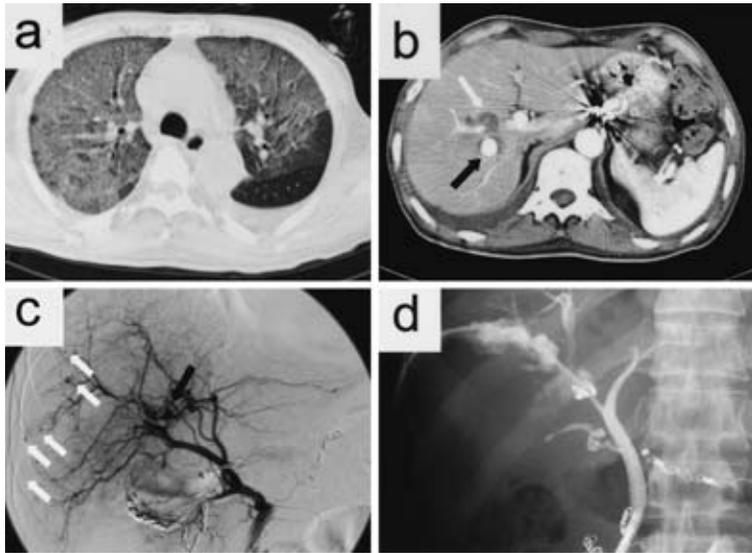
GEMは現在、膵癌化学療法の第1選択薬剤で

あり、膵癌治療成績の向上に寄与している。しかし、Burrissら<sup>3)</sup>の報告では、GEM単剤投与による治療成績は、生存期間中央値5.6か月、1年生存率18%と満足できる結果ではない。そこで、当科では肝転移巣の制御を目的として、2001年1月から5FU肝臓局所動注およびGEM全身化学療法を導入した<sup>1)</sup>。5FU肝臓局所動注療法併用に至った根拠は、GEMと5FUの相乗効果<sup>4)</sup>と、初回通過効果による5FUのバイオアベイラビリティ低下を回避し、高い5FU肝組織内濃度を達成することを期待したことにある。当科での切除非適応膵癌に対する本治療法の成績は、生存期間中央値14か月、1年生存率50.9%である<sup>1)</sup>。これまでに観察された主な有害事象は、骨髄抑制、悪心および消化性潰瘍などの消化器症状、胆道内瘻化後の胆管炎などであった。ところが、本症例では肝動脈仮性動脈瘤を伴う肝膿瘍発生を認め、これらは本治療の合併症として留意すべき病態であると考えられる。

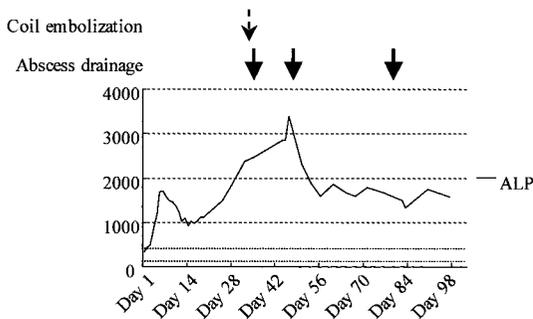
肝動注療法はinterventional radiologyによる経皮的な手技で留置可能なカテーテルキットの開発により、比較的簡便に導入が可能となった。しかしその一方で、肝動注療法に関連する種々の合併症が報告されている<sup>5)6)</sup>。肝動注療法の合併症は、カテーテル留置に起因するものと、使用薬剤の化学毒性に起因するものに大別できる。前者には肝動脈閉塞、カテーテルの血栓閉塞、カテーテルの逸脱、ポート埋め込み部位の感染などがあり、後者には嘔吐および下痢などの消化管症状、薬剤性肝障害、骨髄抑制などがある。本症例における二つの合併症の主要因は、カテーテルの逸脱がなく、血管造影上、明らかな血管閉塞を認めないことから、カテーテル留置に起因するものではなく、5FUの直接的な化学毒性によるものであると推察される。本治療導入時のリザーバーシンチグラムで肝右葉優位に薬剤が分布し、肝膿瘍や肝末梢の微細な仮性瘤の発生部位も右葉に限局していたことも、一連の原因が5FUによる化学毒性であることを示唆する所見である。

Barnettら<sup>6)</sup>は1950年から2001年までに報告された肝動注療法に関する合併症をまとめてい

**Fig. 3** Pulmonary CT shows bilateral ground-glass appearance (a). Abdominal CT reveals liver abscesses along the right Glisson (white arrow, b) with a pseudoaneurysm in the right posterior branch of the hepatic artery (black arrow, b). Digital subtraction angiography shows pseudoaneurysm (black arrow, c). Other microaneurysms were suspected in the right hepatic artery (white arrow, c). Liver abscesses were drained percutaneously. The abscess has communications with the biliary tract system (d).



**Fig. 4** Serum ALP level increased gradually, and decreased after drainage of the liver abscess, although it was not normalized.

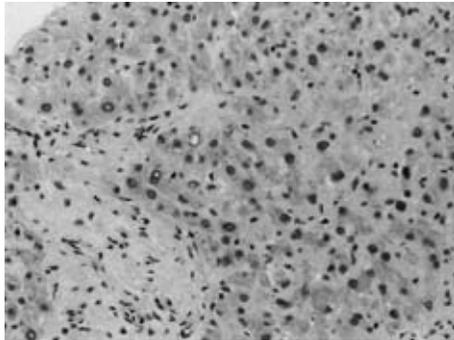


る。1,758例の5FU肝動注療法に伴う合併症として上部消化管症状(42%)、骨髄抑制(14%)、薬剤性肝障害(7%)などさまざまな合併症を報告しているが、その中で胆管毒性の報告は3%であったとしている。5-fluorodeoxyuridineの肝動注療法では硬化性胆管炎を発症することが知られている

が<sup>27)</sup>、5FUでは硬化性胆管炎発生の頻度が少ない。本症例の胆道造影では、肝膿瘍が認められた領域以外の胆管壁には明らかな硬化性胆管炎の像は認められず、肝生検でもグリソン鞘周囲の軽度の炎症細胞の浸潤を認めたのみであった。したがって、本症例では硬化性胆管炎の合併は否定的で、肝膿瘍の原因は5FUの胆管上皮障害によるものが考えられる。荒井ら<sup>8)</sup>は肝動注療法中の合併症として胆管壊死という興味深い病態を報告している。その中で、彼らは胆管壊死の原因を血行障害と薬剤による胆管上皮障害の両者に起因する局所構築の変化と考察し、その特徴的な臨床像として黄疸を伴わない胆道系酵素の上昇を指摘している。本症例でも経過中黄疸は認められず、ALPの継続的な上昇が認められた。臨床的には彼らの主張する胆管壊死の病態に矛盾せず、本症例における肝膿瘍発生原因の一つであると推察される。

一方で、Forsbergら<sup>9)</sup>は5FU肝動注に起因する

Fig. 5 Histopathological examination of the specimen of needle biopsy from the right hemiliver demonstrates mild infiltration of non-specific inflammatory cells in the portal area, but definite findings of sclerosing cholangitis were not obtained.



肝動脈の変化について報告しており、その特徴的な肝動脈造影所見としてびまん性の肝動脈狭窄および拡張を挙げている。本症例の血管造影検査では、肝右葉末梢に微細な仮性動脈瘤の存在が疑われる所見を認めた。このことは、軽度の血管内皮障害が広範囲に及んでおり、血管壁の脆弱化が起きていることを示唆する所見と考えられる。さらに胆管上皮が肝動脈によって栄養されていることを考えると、この血管内皮障害が胆管壁の脆弱化と関連していることも十分考えられる。敗血症発症時の腹部CTでは、肝動脈瘤は指摘できず、その後の精査で顕在化したことや、肝動脈瘤の発生部位が肝膿瘍発生部位と一致していることから、本症例における肝動脈仮性瘤の発生は、5FUによる血管障害のみならず、肝膿瘍による炎症の動脈壁への波及によるものと推察された。PubMedで「pseudoaneurysm」と「liver abscess」をキーワードに検索すると1991～2006年までに13編の報告が検出され、そのうち4編(4症例)<sup>10)～13)</sup>で、pseudoaneurysmとliver abscessの因果関係について言及されていた。Gopanallikar<sup>11)</sup>やKangら<sup>13)</sup>は本症例同様、肝膿瘍の炎症性変化が仮性動脈瘤形成の原因の一つであると考察している。

5FU肝臓局所動注およびGEM全身化学療法は、肝転移を伴う切除非適応肝癌症例に対して比較的簡便に導入でき、生存期間延長が期待できる

有用な治療法である。しかし、本症例のように5FUの胆管や血管障害によると推察される肝膿瘍の発生は、本治療の重要な合併症として認識する必要がある。元来、本治療の対象患者は担癌生体、すなわちcompromised hostであるため、画像診断では同定困難な微細な肝膿瘍であっても、敗血症、DIC、ARDSといった重篤な合併症に発展する危険性がある。したがって、本治療中に重症感染症が認められた際には、これらの病態を念頭におき、早急に感染源の同定を行い、適切な治療を行う必要があると考えられた。また、本合併症を回避するためには、治療効果を低下させない条件下での至適薬剤投与量、投与間隔の見直しが今後の課題といえる。

## 文 献

- 1) Takamori H, Kanemitsu K, Tsuji T et al : 5-fluorouracil intra-arterial infusion combined with systemic gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* **30** : 223—226, 2005
- 2) 池田 理, 楠真一郎, 中浦 猛ほか : 肝内末梢固定法によるリザーバー留置のSPECT/CT融合画像を用いた薬剤分布の検討. *Jpn J Intervent Radiol* **19** : 393—397, 2004
- 3) Burris HA III, Moore MJ, Andersen J et al : Improvements in survival and clinical benefits with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* **15** : 2403—2413, 1997
- 4) Schulz L, Schalhorn A, Wilmanns W et al : Synergic interaction of gemcitabine and 5-fluorouracil in colon cancer cells. *Proc Am Soc Clin Oncol* **17** : 251a, 1998
- 5) Heinrich S, Petrowsky H, Schwinnen I et al : Technical complications of continuous intra-arterial chemotherapy with 5-fluorodeoxyuridine and 5-fluorouracil for colorectal liver metastases. *Surgery* **133** : 40—48, 2003
- 6) Barnett KT, Malafa MP : Complication of hepatic artery infusion : a review of 4580 reported cases. *Int J Gastrointest Cancer* **30** : 147—160, 2001
- 7) Kemeny MM, Batiforra H, Blayney DW et al : Sclerosing cholangitis after continuous hepatic artery infusion of FUDR. *Ann Surg* **202** : 176—181, 1985
- 8) 荒井邦佳, 北村正次, 宮下 薫ほか : 肝動注療法が原因と考えられる肝内胆管壊死および肝壊死を来した症例. *癌と化療* **18** : 1856—1859, 1991
- 9) Forsberg L, Hafstrom L, Lundersuist A et al : Arterial changes during treatment with intrahepatic arterial infusion of 5-fluorouracil. *Radiology*

- 126 : 49—52, 1978
- 10) Owings JT, Lenge SJ : Combined hepatic abscess and arterial pseudoaneurysm from blunt trauma : a case report and management strategy. *J Trauma* **38** : 634—638, 1995
- 11) Gopanallikar A, Rathi P, Sawant P et al : Hepatic artery pseudoaneurysm associated with amebic liver abscess presenting as upper GI hemorrhage. *Am J Gastroenterol* **92** : 1931—1933, 1997
- 12) Kim MD, Kim H, Kang SW et al : Non-traumatic hepatic artery pseudoaneurysm associated with acute leukemia : a possible complication of pyogenic liver abscess. *Abdom Imaging* **27** : 458—460, 2002
- 13) Kang M, Bapuraj R, Khandelwal N et al : Liver abscess associated with hepatic artery pseudoaneurysm with arteriovenous fistula : imaging and interventional management. *Acta Radiol* **47** : 162—166, 2006

### Liver Abscesses and An Intrahepatic Pseudoaneurysm caused by Arterial Infusion Therapy for Unresectable Pancreatic Cancer

Akira Chikamoto, Hiroshi Takamori, Tatsuya Tsuji, Masahiko Hirota,  
Keiichiro Kanemitsu, Osamu Ikeda<sup>1)</sup>, Yasuyuki Yamashita<sup>1)</sup>, Ken-ichi Iyama<sup>2)</sup>,  
Yoshihiro Kinoshita<sup>3)</sup> and Hideo Baba

Department of Gastroenterological Surgery, Department of Diagnostic Radiology<sup>1)</sup>,  
Department of Surgical Pathology<sup>2)</sup> and Division of Emergency and Critical Care Medicine<sup>3)</sup>,  
Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

We report a case of liver abscesses with an intrahepatic pseudoaneurysm caused by 5-fluorouracil (5FU) intraarterial infusion combined with systemic gemcitabine (GEM) for cancer of the head of the pancreas with metastatic liver tumors. A 65-year-old man undergoing chemotherapy without severe adverse events for 5 months was admitted for sudden septic shock onset, disseminated intravascular coagulation, and acute respiratory distress syndrome. He recovered after intensive treatment. Abdominal computed tomography (CT) on admission showed no infected foci. Serum alkalinephosphatase increased, although jaundice was not observed during intensive treatment. Abdominal CT after recovery showed multiple liver abscesses and an intrahepatic pseudoaneurysm. After completion of coil embolization for the pseudoaneurysm, the abscesses were drained percutaneously and cured completely. He was discharged symptom-free. Biliary and arterial toxicity due to arterial infusion of 5FU seemed to be the main cause of the abscesses. We assume that inflammation of liver abscesses spread to the hepatic arterial wall, resulting in the hepatic pseudoaneurysm.

**Key words** : pancreatic cancer, arterial infusion, liver abscess

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 91—96, 2007]

**Reprint requests** : Akira Chikamoto Department of Gastroenterological Surgery, Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University  
1-1-1 Honjo, Kumamoto, 860-8556 JAPAN

**Accepted** : May 31, 2006