

症例報告

非アルコール性脂肪性肝炎合併肝門部胆管癌に対する 肝拡大右葉切除術の1例

日鋼記念病院外科

大黒 聖二 青木 貴徳 谷 誓良 乾野 幸子
下國 達志 奥田 耕司 高田 譲二 浜田 弘巳

Nonalcoholic Steatohepatitis (以下, NASH) 症例に対する肝切除においてはNASHによる肝予備能低下の可能性を念頭においた慎重な術前評価, 切除術式の適応が必要である. 症例は71歳の女性で, 肝胆道系酵素の上昇を契機として左右肝管合流部から右肝管に主座をおく肝門部胆管癌と診断した. 糖尿病, 高脂血症, 脂肪肝を有しておりNASHの合併が疑われた. ICGR15(%), ^{99m}Tc-GSA シンチでのHH15, LHL15はいずれも正常値で肝予備能は良好と判断した. 門脈塞栓術にて^{99m}Tc-GSA シンチによる推定残肝予備能は39.1%と増大が得られ, 肝拡大右葉切除術を施行した. 術後は肝不全の発症なく良好な経過であった. 病理組織学的検査所見でもNASHと診断された. 本症例はNASH症例においてもICGR15, ^{99m}Tc-GSA シンチを中心とした肝硬変症例に準じた肝予備能評価, 術式の適応が可能であることを示唆するものである.

はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; 以下, NAFLD) とその重症型と考えられる非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; 以下, NASH) は, メタボリックシンドロームの肝臓における表現型として注目され, 本邦でもその増加が危ぐされている. 今回, 背景肝にNASHを伴った肝門部胆管癌に対する肝拡大右葉切除術の1例を経験したので報告する.

症 例

患者: 71歳, 女性

主訴: なし

家族歴: 特記すべきことなし.

飲酒歴: なし.

輸血歴: なし.

既往歴: なし.

現病歴: 糖尿病, 高脂血症, 脂肪肝にて11年前より当院糖尿病科通院中であった. 2007年3月の

定期血液検査で肝胆道系酵素の上昇を認め, 腹部超音波検査にて肝内胆管の拡張, 左右肝管合流部から上部胆管の内腔に充実性エコーを認めたため, 精査加療目的に当科入院となった.

入院時現症: 身長154cm, 体重52kg, ウエスト径95cm, BMI 26.1, 血圧130/70mmHg, 脈拍64回/分, 整. 貧血, 黄疸なし. 腹部は肥満著明, 軟, 肝脾を触知しない, 腫瘤を触知しない.

入院時血液検査所見: T-Bil, 肝胆道系酵素の上昇を認めた (Table 1). HBsAg, HCVAb は陰性, ICGR15 は2.8%であった. 空腹時血糖, 中性脂肪の上昇を認め, ウエスト径とあわせてメタボリックシンドロームの基準に合致した.

腹部CT: 肝臓は表面凹凸不整, 肝内胆管の拡張と肝門部胆管から上部胆管内に充実性腫瘍を認めた (Fig. 1).

内視鏡的逆行性胆管造影検査: 肝門部胆管に狭窄像を認め, 肝側左側は左肝管, 右側は右前後区域枝合流部, 十二指腸側は上部胆管に及んでいた (Fig. 2).

経口直接胆道内視鏡検査: 胆管造影にて描出された狭窄部には乳頭状腫瘍を認め (Fig. 3), 生検

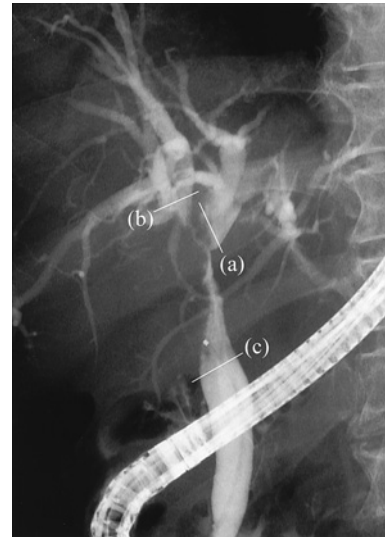
Table 1 Blood Chemistry Values Upon Admission

WBC	4,470 / μ l	T-Bil	1.4 mg/dl	Na	138 mEq/l
RBC	411×10^4 / μ l	γ -GTP	1,320 IU/l	K	3.9 mEq/l
Hb	11.6 g/dl	ALP	1,664 IU/l	Cl	99 mEq/l
Ht	36.4 %	LDH	218 IU/l	P	4.9 mEq/l
MCV	89 μ m ³	AST	139 IU/l	Ca	8.9 mEq/l
Plt	20.6×10^4 / μ l	ALT	126 IU/l	glu	115 mg/dl
PT	94 %	ChE	4,253 IU/l	HbA1c	9.9 %
aPTT	23 s	TP	7.3 g/dl	T-cho	229 mg/dl
Fib	536 mg/dl	Alb	3.4 g/dl	TG	155 mg/dl
		BUN	12.8 mg/dl	HDL-cho	56 mg/dl
HBs-Ag	(-)	Cr	0.55 mg/dl	ICGR15	2.8 %
HCV-Ab	(-)			CA19-9	28.9 U/ml
				CEA	< 0.4 ng/ml

Fig. 1 Abdominal CT showed the space occupying lesion extending from the hepatic hilar duct into the upper common bile duct (arrowhead).



Fig. 2 Endoscopic retrograde cholangiography showed stenosis of the hepatic hilar duct, in the direction of the liver, to the left included the left hepatic duct (a), to the right, the branch of the right anterior and posterior segmental hepatic ducts (b), and in the direction of the duodenum, the upper common bile duct (c).



にて高分化型から中分化型腺癌を認めた。

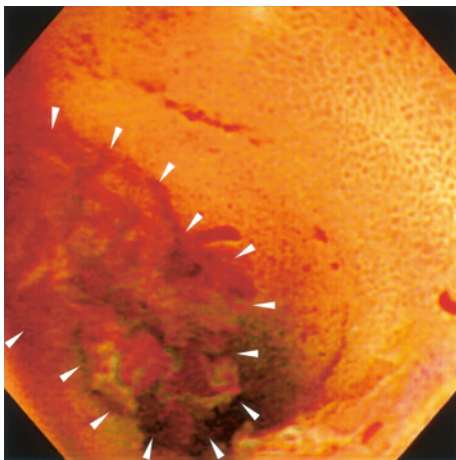
^{99m}Tc-GSA シンチ：HH15=0.598, LHL15=0.942と正常基準値範囲内であった。

入院後経過：以上より、肝門部胆管癌の診断にて拡大右葉切除術を予定した。Liver damage A, Child-Pugh スコア 6点 (grade A), ICGR15(%), HH15, LHL15はいずれも正常値であり肝予備能は良好と考えられた。^{99m}Tc-GSA シンチにて拡大右葉切除術での推定残肝予備能が22.8%であったため、門脈右枝に対する塞栓術を施行した。15日後の^{99m}Tc-GSA シンチでは、推定残肝予備能は36.9%と改善し、さらに左尾状葉を温存した場合

には39.1%と推定された。その4日後に手術を施行した。

手術所見：肝臓は黄色調の色調を有し表面凹凸不整、辺縁鈍であった。肝拡大右葉切除術を行ったが、推定残肝機能を考慮して左尾状葉は温存した。肝側胆管断端には左肝管断端と2本の左尾状

Fig. 3 A papillary tumor was found in the area of stenosis (arrowhead). Biopsy revealed a well to moderately differentiated adenocarcinoma.



葉胆管枝断端を認め、迅速病理組織学的診断にてこの部位の悪性所見陰性を確認した。左肝管と2本の左尾状葉胆管枝を空腸と吻合して胆道再建した。

切除標本所見：左右肝管合流部から上部胆管にかけて乳頭浸潤型腫瘍を認めた (Fig. 4)。

病理組織学的検査所見：pat Bc-srmC, circ, 乳頭浸潤型, 3.3×2.5×1.1cm, tub1>tub2>>tub3, int, INFβ, ly1, v0, pn2, ss, s(-), pHinf0, pGinfl, sPanc0, sDu0, pPV0, pA0, pHM0, pDM1, pEM1, pT2, pN0, pStage IIであった。また、背景の肝組織には約30%の脂肪沈着と門脈域の細胆管増生, リンパ球浸潤, 線維性架橋を認めNASHと診断された (Fig. 5)。

術後経過：肝不全の発症なく良好に経過し、術後30日目に自宅退院した。現在、術後1年6か月経過し無再発生存中である。

考 察

1980年に Ludwig ら¹⁾は多飲歴がない(週1回以下)にもかかわらず組織学的にアルコール性肝炎に類似し、肝硬変への進展を認める原因不明の20症例を報告し、その疾患概念をNASHと提唱した。一方、1986年に Schaffner ら²⁾は飲酒歴がない(20g以下/日)にもかかわらず、アルコール性肝障害に類似した肝組織像を示す多岐の成因によ

Fig. 4 Invasive papillary tumor was found from the confluence of the right and left hepatic ducts to the upper bile duct (arrowhead).

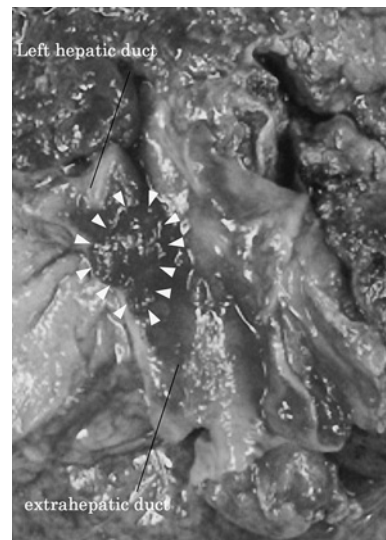
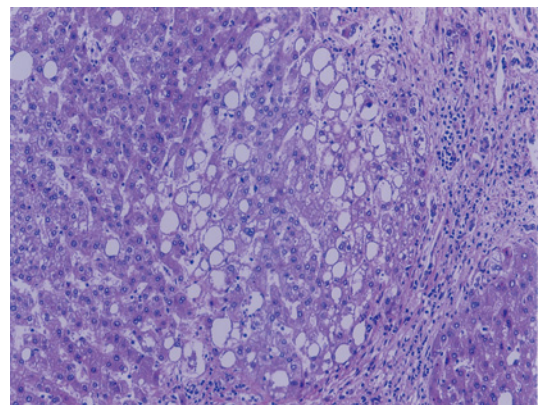


Fig. 5 A diagnosis of NASH was determined by the presence of lipid deposits of approximately 30% in background liver, ductular proliferation in the portal vein, lymphocyte infiltration and bridging fibrosis.



る疾患群をまとめてNAFLDと報告した。現在、NAFLDは単純性脂肪肝から脂肪性肝炎、肝線維症、肝硬変までを含む概念であり、NAFLDの中の進展した重症型がNASHと考えられている。

これまで、本邦ではウイルス性肝炎とそれによる肝癌の頻度が圧倒的に多く、NASH, NAFLDの存在はあまり注目されなかった。しかし、食生

活の欧米化に伴い、肥満人口の増加が著しい昨今においては本邦でも NAFLD, NASH は増加している。検診受診者における NAFLD の頻度は 8% であり、NASH の頻度は少なくとも成人の 0.5~1% と推定される³⁾。また、その頻度は報告によりさまざまであるが NASH が肝硬変や肝不全、そして肝癌までも発症する疾患であることが明らかにされている。

肝移植においては、primary graft nonfunction の危険性のために、現在、60% 以上の脂肪沈着を有する高度脂肪肝はほとんどの移植施設ではドナー肝として使用されていない⁴⁾。また、肝移植ドナー死亡例の背景因子として NASH の関与が報告されている⁵⁾。

医学中央雑誌および Pub Med を用いて、1983 年 1 月から 2008 年 9 月の期間で「NASH」,「肝切除、または hepatectomy」をキーワードとして検索したところ NASH 症例における肝切除成績を論じた報告はみられなかった。そこで、キーワードを「脂肪肝、または steatosis」,「肝切除、または hepatectomy」としたところ、脂肪肝症例における肝切除については 8 編の症例集積報告がみられた^{6)~13)}。このうち、対象症例の脂肪肝の程度が評価されており、かつ中等度以上の脂肪肝（肝組織に 30% 以上の脂肪化を伴うもの）症例を含む報告は 4 編であった⁶⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾。

これらいずれの報告においても術後合併症は脂肪肝群で高率に発生し、3 編の報告¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾では非脂肪肝群との間に統計学的有意差が認められ、脂肪肝は術後合併症発生の独立危険因子であった。脂肪肝群での術後合併症には感染性合併症と肝不全が多くみられた。また、いずれの報告でも統計学的有意差は認められなかったが、術後死亡も脂肪肝が高度になるほど増加する傾向が認められた。これらの報告に NASH がどの程度含まれているかは不明であるが、NASH は単純性脂肪肝から始まる NAFLD 中の重症型であるため、術後合併症、術後死亡の危険性はさらに高いものと考えられる。化学療法による steatohepatitis を有した症例に対する大量肝切除の検討でも、術後肝不全と術後死亡の増加が認められている¹⁴⁾。

脂肪肝において肝切除後の経過が不良である機序について、いくつかの仮説が提唱されている。脂肪肝では、肝切除における肝細胞障害の主要因である阻血再灌流障害に対する脆弱性が認められ、その原因として脂肪肝での微小循環障害、ミトコンドリア機能不全、類洞血管内皮細胞や Kupffer 細胞の機能障害などが報告されている¹⁵⁾。また、脂肪肝動物モデルでは肝切除後の著しい肝再生障害が報告されており、細胞周期進行における異常との関連が示唆されている¹⁵⁾。

これらのことから、大量肝切除時には NASH の有無を慎重に判断しなくてはならない。一般的な血液生化学検査では NASH の診断は困難である¹⁶⁾。また、US, CT, MRI による画像診断では中等度以上の脂肪肝はある程度の精度で診断可能だが¹⁷⁾、単純性脂肪肝と脂肪性肝炎の鑑別や、脂肪性肝炎の特徴である肝細胞壊死、小葉内炎症、肝細胞風船様腫大あるいは線維化などを検出することは困難である¹⁸⁾。NASH の確定診断には肝生検組織診断が必要と考えられる。NASH では単純性脂肪肝に比べて、肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧などのリスクファクターの重複合併例が多く、また NASH と単純性脂肪肝の鑑別に高感度 CRP、インスリン抵抗性、アディポネクチン、レプチン、酸化ストレスマーカーなどが有用とされている¹⁶⁾。これらから、NASH が疑われる症例には肝生検による組織診断を考慮すべきである。

NASH での肝切除において、術後合併症、死亡を防ぐための対策はどのようにすべきだろうか。体重減少や、インスリン抵抗性改善薬、抗酸化療法、高脂血症治療薬などの薬物療法は NASH の病態改善に有効であると報告されている¹⁹⁾。McCormack ら¹²⁾は、脂肪肝症例では術前の黄疸が術後死亡の独立危険因子であったことから、術前の十分な減黄処置が重要であるとしている。肝切除後の肝不全発症は残肝の容積・機能と密接に関係している²⁰⁾。正常肝においては腫瘍を除く肝容積の 60~70% までが許容肝切除容積とされ、肝硬変症例では幕内基準²²⁾によれば許容肝切除容積は ICG15 に基づいて決定される。そして、それ以上の肝切除が必要な場合には門脈塞栓術（portal

vein embolization ; 以下, PVE) を行うのが一般的である。NASH においてはこのような許容肝切除容積を決定するための指標がなく、今後の検討が必要である。

本症例では以前から脂肪肝が指摘されており、糖尿病、高脂血症、肥満といった多くのリスクファクターを有していたこと、画像所見において肝硬変類似の形態変化を認めたことから、NASH の存在を強く疑った。Child-Pugh 分類, liver damage, ICGR15, ^{99m}Tc -GSA シンチによる肝硬変症例に準じた肝予備能評価から正常肝予備能を有していると考え、60% までの肝切除は可能であると判断した。

PVE による残肝機能変化の測定には CT volumetry が多く用いられる。しかし、非塞栓葉では容量の増加以上に機能の増加が起こることが指摘されており²²⁾、CT volumetry は単に肝容積を測定するだけであるため、PVE 後の残肝予備能の評価としては不十分である可能性がある。その点 ^{99m}Tc -GSA シンチでは、PVE 後のように塞栓葉と非塞栓葉という機能の異なる肝臓について、それぞれの機能評価を行うことが可能である²³⁾。本症例でも ^{99m}Tc -GSA シンチでの ^{99m}Tc -GSA の取込み率から残肝予備能を評価した。PVE によって拡大右葉切除後の残肝予備能は 22.8% から 36.9% へと増大し、左尾状葉を温存した場合には 39.1% と推定されたため、耐術可能と判断した。

今後、本邦でも増加するであろう NASH 症例に対する大量肝切除においては、NASH が肝切除後合併症・死亡の危険因子であることを認識し、慎重な術前評価、術式選択が必要である。また、NASH における肝切除成績向上のために、さらなる病態の解明、肝予備能評価法の確立、症例の蓄積が必要である。

文 献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al : Nonalcoholic steatohepatitis : mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* **55** : 434—438, 1980
- 2) Schaffner F, Thaler H : Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* **8** : 283—298, 1986
- 3) 日本肝臓学会編 : NASH・NAFLD の診療ガイド。第 1 版。文光堂、東京、2006、p11
- 4) McCormack L, Petrowsky H, Jochum W et al : Use of severely steatotic grafts in liver transplantation : a matched case-control study. *Ann Surg* **246** : 940—946, 2007
- 5) Yamamoto K, Takada Y, Fujimoto Y et al : Non-alcoholic steatohepatitis in donors for living donor liver transplantation. *Transplantation* **15** : 257—262, 2007
- 6) Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF et al : Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* **2** : 292—298, 1998
- 7) Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al : Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* **191** : 38—46, 2000
- 8) Little SA, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al : Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* **6** : 88—94, 2002
- 9) Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y et al : Improvement in perioperative outcome after hepatic resection : analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* **236** : 397—406, 2002
- 10) Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A et al : Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* **7** : 1034—1044, 2003
- 11) Cho JY, Suh KS, Kwon CH et al : Mild hepatic steatosis is not a major risk factor for hepatectomy and regenerative power is not impaired. *Surgery* **139** : 508—515, 2006
- 12) McCormack L, Petrowsky H, Jochum W et al : Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy : a matched case-control study. *Ann Surg* **245** : 923—930, 2007
- 13) Gomez D, Malik HZ, Bonney GK et al : Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg* **94** : 1395—1402, 2007
- 14) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al : Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* **24** : 2065—2072, 2006
- 15) Vetelainen R, van Vliet A, Gouma DJ et al : Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg* **245** : 20—30, 2007
- 16) 日本肝臓学会編 : NASH・NAFLD の診療ガイド。第 1 版。文光堂、東京、2006、p30—33
- 17) Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al : The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty

- liver disease. *Gastroenterology* **123** : 745—750, 2002
- 18) Rinella ME, Alonso E, Rao S et al : Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl* **7** : 409—414, 2001
- 19) 日本肝臓学会編 : NASH・NAFLDの診療ガイド. 第1版. 文光堂, 東京, 2006, p40—51
- 20) Shoup M, Gonen M, D'Angelica M et al : Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* **7** : 325—330, 2003
- 21) 幕内雅敏, 高山忠利, 山崎 晋ほか : 肝硬変合併
- 肝癌治療の Strategy. *外科診療* **29** : 1530—1536, 1987
- 22) Uesaka K, Nimura Y, Nagino M et al : Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization. An appraisal by biliary indocyanine green excretion. *Ann Surg* **223** : 77—83, 1996
- 23) Kubo S, Shiomi S, Tanaka H et al : Evaluation of the effect of portal vein embolization on liver function by ^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin scintigraphy. *J Surg Res* **107** : 113—118, 2002

A Case of Extended Right Hepatic Lobectomy for Hepatic Hilar Duct Cancer Complicated by Nonalcoholic Steatohepatitis

Seiji Oguro, Takanori Aoki, Chikayoshi Tani, Sachiko Kenno,
Tatsushi Shimokuni, Kouji Okuda, Jouji Takada and Hiromi Hamada
Department of Surgery, Nikko Memorial Hospital

Hepatic resection in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) requires a cautious preoperative evaluation and appropriate resection due to possibly decreased hepatic function reserve caused by NASH. Our case involved a 71-year-old woman with elevated hepatobiliary enzyme and diagnosed with hepatic hilar duct cancer extending from the confluence of the right and left hepatic ducts to the right hepatic duct. Her history of diabetes, hyperlipidemia, and fatty liver led us to suspect NASH. Hepatic function reserve was considered sufficient because ICGR15 and HH15 and LHL15 of ^{99m}Tc-GSA scintigraphy were normal. An increased estimated hepatic function reserve of 39.1% was obtained by ^{99m}Tc-GSA scintigraphy following portal vein embolization, and extended right lobectomy was done. No signs of postoperative hepatic failure were seen and the patient has progressed well. Histopathological findings confirmed a diagnosis of NASH, suggesting that surgical methods and evaluating hepatic function reserve as in cases of liver cirrhosis which center around ICGR15 and ^{99m}Tc-GSA scintigraphy are useful in cases of NASH.

Key words : NASH, major hepatectomy, cholangiocarcinoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **42** : 1407—1412, 2009]

Reprint requests : Seiji Oguro Department of Surgery, National Cancer Center Hospital
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, 104-0045 JAPAN

Accepted : December 17, 2008