OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肝細胞癌のLipiodol-Adriamycin emulsion動注療法後に,肺障害を来した1例
Author(s)	鮫島, 仁彦; 田村, 正三; 小玉, 隆男 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(1), p. 24-28
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15768
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

日本医放会誌：50（1），24—28，1990（平2）

肝細胞癌の Lipiodol-Adriamycin emulsion 動注療法後に，肺障害を来した1例

宮崎医科大学放射線科，*同　第2外科
鮫島　仁彦　　田村　正三　　小玉　隆男
結城　康弘　　高崎　二郎　　関屋　　亮*
古賀　保範*　　渡邊　克司

（平成元年5月12日受付）
（平成元年7月22日最終原稿受付）

Pulmonary Complication Following Intra-Arterial Infusion of Lipiodol-Adriamycin Emulsion for Hepatocellular Carcinoma, Report of a Case

Masahiko Samejima, Shozo Tamura, Takao Kodama, Yasuhiro Yuuki, Jiro Takasaki, Ryo Sekiya*, Yasunori Koga* and Katsushi Watanabe
Department of Radiology, and *Second Surgery, Miyazaki Medical College

Reserach Code No. : 000

Key Words : Intra-arterial infusion chemotherapy, Pulmonary damage, Complication

A case of acute pulmonary complication following intra-arterial infusion of Lipiodol-Adriamycin emulsion for hepatocellular carcinoma was reported. Intra-arterial infusion chemotherapy was performed on a 75-year-old male with Lipiodol-Adriamycin emulsion (Lipiodol 8 ml + Adriamycin 40 mg).

Severe dyspnea and cyanosis started about 30 minutes after the infusion, and blood gas analysis revealed hypoxemia and hypocapnia. Chest X-ray revealed diffuse infiltrative shadow throughout the both lungs.

He was on positive end-expiratory pressure breathing for 4 days. Clinical symptoms and chest X-ray improved rapidly in the course of two weeks, he became almost asymptomatic.

We concluded that the nature of this pulmonary damage was pulmpnary edema due to the large amount of Adriamycin that flowed into pulmonary artery via arterio-venous shunt present in the hepatocellular carcinoma.

はじめに

近年，肝の悪性腫瘍に対する動注療法および塞栓療法が広く普及し，切除不能な肝細胞癌に対する保存的療法の一つとして高く評価されている．合併症についても多くの報告がなされているが，その大部分は発熱，悪心・呕吐等の比較的軽症なものである．しかし，肝不全[1]，胆嚢梗塞[2)3)]，脾梗塞[4)5)]，急性胃粘膜病変[6)]等の重篤な障害が生ずることがあることも報告されている．今回我々は，肝細胞癌に対する Lipiodol-Adriamycin emul-

sion（以後，LIP-ADRと略す）動注療法後に，従来報告されていない本療法に起因する肺障害を来した1例を経験したので報告する．

I. 症　例

患者：74歳，男性．

主訴：肝機能障害，肝腫瘤．

現病歴：近医での血液生化学的検査にて肝機能障害を認め，腹部超音波検査を施行したところ肝細胞癌を疑われ，精査および治療の目的にて昭和63年7月26日当院第2外科に入院した．

既往歴：高血圧，慢性気管支炎にて加療中．

入院時検査成績：末梢血液像では，WBC：11,800，RBC：455万，Hb：13.5g/dl，Plt：13.9万と，軽度の白血球増多を認めた．血液生化学検査では，TP：8.1g/dl，Alb：4.6g/dl，T-Bil：1.4 mg/dl, GOT：63.1IU/*l*, GPT：22.9IU/*l*, LDH：797IU/*l*, γ-GTP：207IU/*l*, ALP：12.8IU/*l* と，肝胆道系酵素の上昇を認めた．腫瘍マーカーは，α-fetoprotein：603.7ng/ml，CEA：4.10ng/mlと，上昇を認めた．

入院時胸部単純X線写真：右肋骨横隔膜角の鈍化と，軽度の気管支壁の肥厚像を認める以外に，特に異常所見を認めない（Fig. 1）．

上腹部CT（Fig. 2）：肝右葉後上区域を中心に，径約7cmのlow density areaを認め，その性状から肝細胞癌が最も疑われた．また，下大静脈内に腫瘍塞栓を思わせるsoft tissue density areaを認めた．

臨床経過：入院翌日の7月27日に，血管造影が施行された．総肝動脈造影動脈相にて肝右葉のS_7，S_8にかけて径約7cmのhyper vascular massが存在し，その内側にはいわゆるthread and streak signを認め，右肝静脈から下大静脈にかけての腫瘍塞栓が疑われた（Fig. 3）．動脈相後期に肝右葉内に門脈の枝が多数描出されており，門脈

Fig. 1　Chest X-ray on admission reveals clear lung fields.

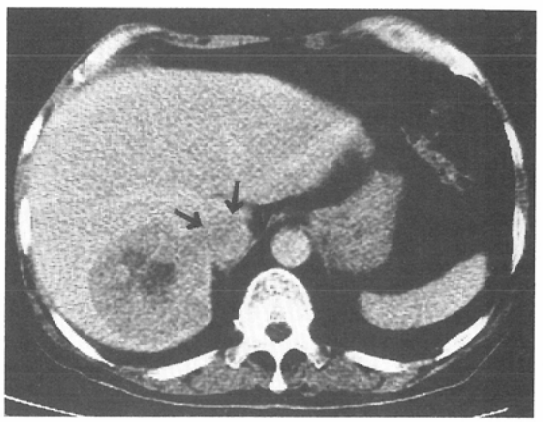

Fig. 2　Abdominal CT shows low density mass in the right lobe of the liver. Contrast enhanced CT demonstrated mass in the inferior vena cava (IVC；↑) which indicate tumor thrombus in the hepatic vein extending into IVC.

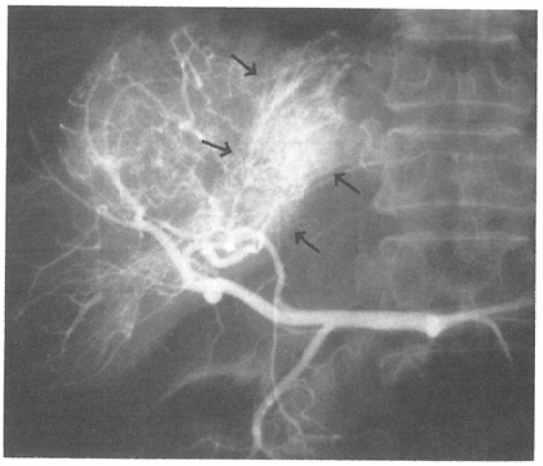

Fig. 3　Proper hepatic arteriogram shows hypervascular mass in the right lobe and "thread and streaks sign"（↑）in the right hepatic vein.

枝への短絡が存在するものと思われた．血管造影上はあきらかな肝静脈への短絡は指摘し得なかった．経上腸間膜動脈性門脈造影にて，門脈右枝の後区域枝の描出が見られず，腫瘍塞栓による閉塞が疑われた．血管造影検査にひきつづき Lipiodol 8ml，Adriamycin 40mg，注射用蒸留水1.6ml，界面活性剤である水溶性ヒマシ油ポリオキシエチレン付加物80mg を震盪混和して作製した懸濁液を，先端を固有肝動脈に置いたカテーテルより，透視下に徐々に注入した．その約30分後に呼吸困難，悪心・呕吐，チアノーゼ等が出現し，血液ガス分析にて，動脈血 O_2分圧（PaO_2）37.3mmHg，動肺血 CO_2分圧（$PaCO_2$）24.4mmHg と低 O_2血症，低 CO_2血症を認めた．以上より，はじめは lipiodol による肺塞栓を疑い，O_2投与を開始（5*l*/min）した．しかし翌28日になっても，血液ガス所見の改善は認められず，多量の泡沫状ピンク色の

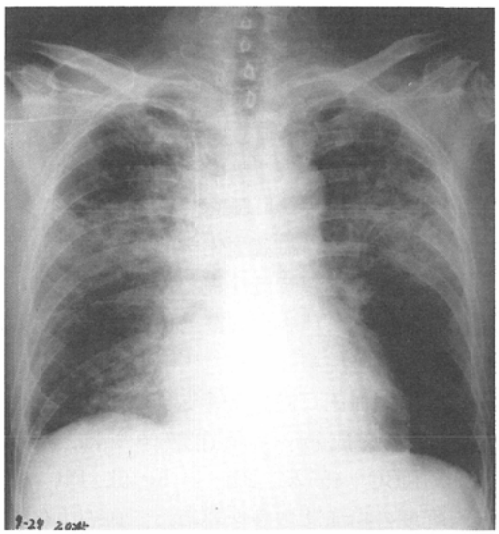

Fig. 4 Chest X-ray on the next day of intra-arterial infusion shows diffuse inhomogenous infiltration in both lung fields.

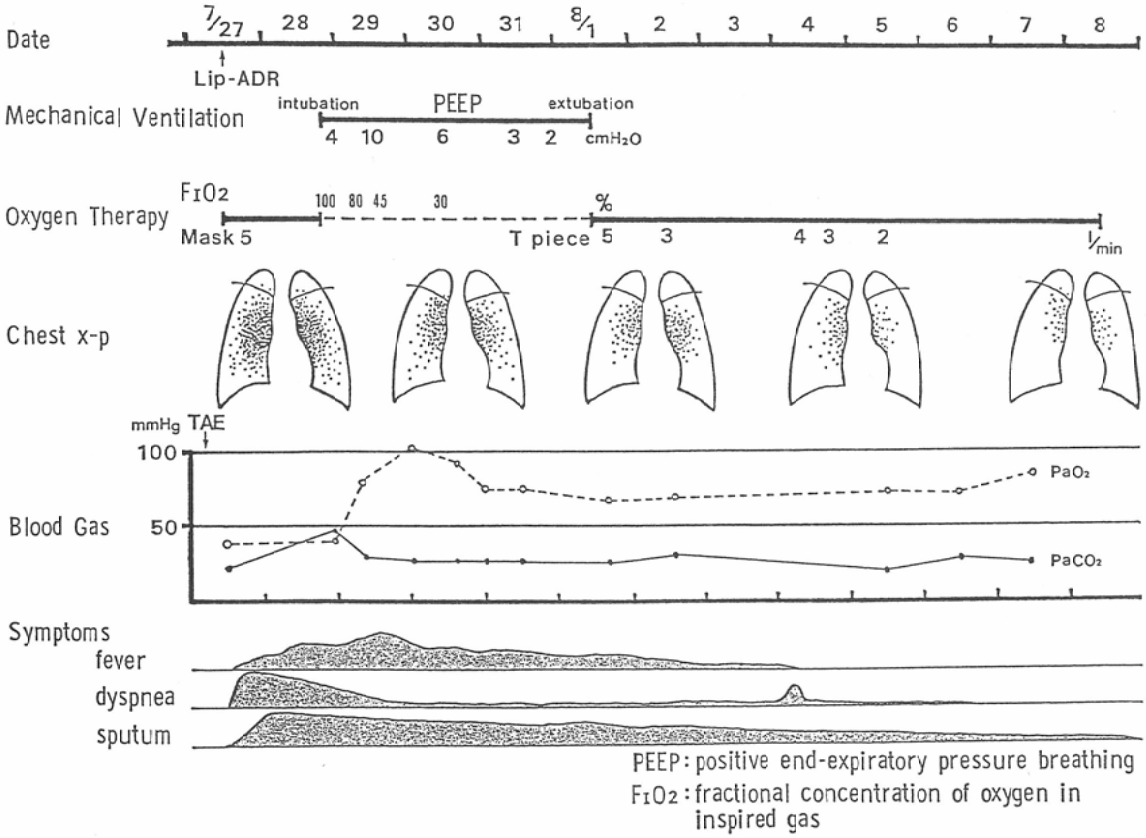

Fig. 5 clinical course.

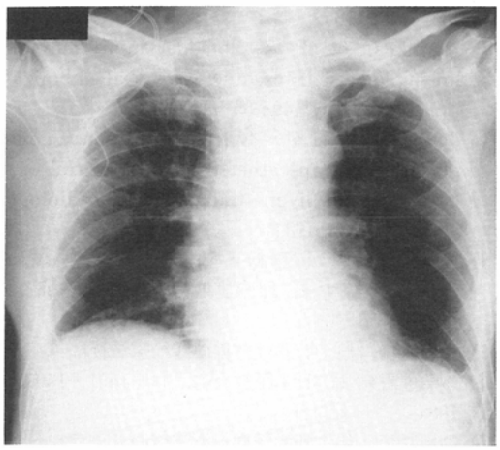

Fig. 6　Follow up chest X-ray after improvement of symptom shows normal clear lung fields.

痰を喀出するようになった．胸部単純X線写真にて，左下肺野を除く，ほぼ全肺野に境界不明瞭な斑状影の融合した瀰漫性の陰影を認め，hair lineの肥厚，血管影及び，縦隔影の不明瞭化が認められた(Fig. 4)．これらの臨床症状，胸部単純X線写真，血液ガス分析所見より肺水腫が疑われた．同日23時，気管切開を施行し，ベンチレーター装着下に呼気終末持続陽圧呼吸を開始した．その後は自覚症状，血液ガス所見の急速な改善が認められ，胸部X線所見も徐々に改善し，8月1日ベンチレーターより離脱した(Fig. 5)．その後，ベンチレーターからの離脱によると思われる一時的な血液ガス所見の悪化を認めたが，呼吸苦は出現せず，8日にはO_2投与を中止した．その後も特に呼吸苦の訴えはなく，胸部X線所見でも，右上肺野に索状影が認められるものの，異常陰影はほぼ消失した（Fig. 6)．

II. 考　　察

肝の悪性腫瘍に対する動注療法および塞栓療法の合併症として，発熱，腹痛・腹部膨満感，悪心・呕吐等の軽症なものから，胆嚢炎，腹水，急性胃粘膜病変，肝不全等の重篤なものまでが過去に報告されてきた．高橋ら[7]は105例について検討し，その合併症の頻度は発熱81.9%，腹痛・腹部膨満感58.1%，悪心・呕吐16.2%，胆嚢炎9.5%，腹水4.8%，急性胃粘膜病変3.8%，肝不全1.9%であったと報告している．本症例のごとく動注療法後に，注入した薬物によると思われる肺障害の報告は，今回我々が検索し得た範囲では，見いだせなかった．この肺障害の本態は，臨床症状，胸部単純X線写真，血液ガス分析より，肺水腫であろうと推測した．その発生機序については明確ではないが，以下のように考えられる．すなわちLipiodolによる肺障害としては，リンパ管造影後の肺塞栓が広く知られており，リンパ管造影施行例の約50%において，数時間後の胸部単純X線写真で微細顆粒状陰影が認められると報告されているが[8]，臨床的には大部分が無症状のいわゆる潜在性肺塞栓である．Dolanら[9]が522例について行った検討では，呼吸器症状を訴えたのは僅かに2%程度であり，一過性の軽度の咳嗽，呼吸困難，胸部不快感が主であった．本症例のごとく肺水腫を来した例は極めて少なく，Koehlerら[10]は4,260例について検討し，肺水腫を来したものは僅かに0.06%であったと報告している．リンパ管造影後の肺水腫の発生には，Lipiodolの阻血効果よりも，Lipiodolが肺血管床において肺及び白血球由来のエラスターゼにより分解されて生じる，オレイン酸，リノレン酸等の遊離脂肪酸の組織毒性が大きく関与していると考えられている[11][12]．しかしLipiodolが肺内で分解されて生じた遊離脂肪酸が蓄積して肺胞内皮細胞を傷害し，肺血管の透過性を亢進させるには，ある程度の時間を要すると考えられており，そのためリンパ管造影後の肺水腫の発生はほとんどの場合造影後4～7日目である[11][13]~[16]．これに反し，本症例は塞栓術後間もなく肺水腫を来しており，したがってLipiodolの分解産物による影響とは考えにくい．ときに肺血管床におけるアレルギー反応が，肺水腫の原因となることがあり，またAdriamycinはときに皮疹などの過敏反応をひきおこすことが知られている．しかし本症例においてはアレルギー歴がないこと，後に胃十二指腸動脈に留置したカテーテルからのAdriamycin動注療法を受けているにも拘らず，何ら症状の発現をみなかったことより，この肺水腫がAdriamycinによる過敏反応である可能性は低いものと思われる．Kudoら[17]は，犬の外腸骨動脈に

Adriamycin を注入し，その末梢の動脈及び軟部組織に強い炎症性変化を来すことを報告しており，本症例における肺水腫の発症には，Adriamycin の組織血管毒性が，強く関与しているのではないかと思われる．またさらに，Lipiodol との emulsion として Adriamycin が流入したことが，高濃度の Adriamycin を長時間にわたり肺動脈末梢に作用させることとなり，強い反応を来したものと考えられる．

肝動脈より動注療法を施行した際に，注入した薬物が肺動脈に流入するためには，肝静脈への短絡が存在することが必要であろう．本症例においては，血管造影上明らかな肝静脈への短絡は認められなかったが，右肝静脈周囲から下大静脈にかけて thread and streak sign を認めており，この部位に血管造影上描出されない短絡が存在していた可能性がある．

以上，肝細胞癌に対する LIP-ADR による動注療法後に発症した肺障害につき報告した．血管造影にて明らかな肝静脈への短絡を認める症例は勿論のこと，肝静脈及び下大静脈内に腫瘍塞栓を認める症例に対し動注療法を施行する際には，その安全性につき十分に検討を行う必要があると思われる．

III. 結　語

肝細胞癌に対して LIP-ADR 動注後，肺障害を来した1例につき文献的考察を加えて報告した．本症例における肺障害は，肝細胞癌の肝静脈浸潤に伴う動静脈短絡を経て LIP-ADR が肺動脈内に高濃度に流入したため生じたものと思われた．また，その本態は，肺水腫であろうと思われ，その発生には Adriamycin の有する強い組織毒性が関与していることが考えられた．

文　献

1) 高島澄夫，他：肝細胞癌に対する Transcatheter Arterial Enbolization—予後不良例の検討—，日消誌，80：1623—1630, 1983
2) Takayasu K, et al: Gallbladder infarction after hepatic artery emborization. AJR 114: 135—138, 1985
3) Kuroda C, et al: Gallbladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. Radiology 149: 85—86, 1983
4) Takayasu K, et al: Splenic infarction, a complication of transcatheter hepatic arterial embolization for liver. Malignancies. Radiology 151: 371—375, 1984
5) 吉矢和彦，他：肝動脈塞栓術後の脾梗塞—特に CT 像について—，臨床放射線，29：957—962, 1984
6) 土亀直俊，他：肝悪性腫瘍の塞栓療法後にみられる急性胃病変，日本医放会誌，44：1501—1507, 1984
7) 高橋睦正，他：肝動脈塞栓療法後の合併症，日獨医報，30：76—87, 1985
8) Bron KM, et al: Oil embolism in lymphangiography, incidence, manifestation and mechanism. Radiology 80: 194—202, 1963
9) Dolan PA: Lyphography, complications encountered in 522 examinations. Radiology 86: 876—880, 1966
10) Koehler R: Complications and accidents in lymphography. In Ruttimann, A, ed, Progress in Lymphography. New York, Hanfner 306, 1967
11) Ronald CS, et al: Respiratory distress syndrome from lymphangiography contrast medium. Am Rev Resp Dis 112: 543, 1980
12) Peltier IF: Fat embolism, the toxic properties of neutral fat and free fatty acids. Surgery 40: 665, 1956
13) Clouse ME, et al: Complications following lymphography with perticular reference to pulmonary oil embolization. AJR 96: 972—978, 1966
14) Wiertz IM, et al: Intrapulmonary hemorrhage with anemia after lymphography. N Eng J Med 285: 1394, 1971
15) Goff AM, et al: Respiratory distress syndrome following lymphangiography. Respiration 28: 89, 1971
16) 宮沢輝臣，他：リンパ管造影後に肺水腫をおこした1例，日胸，XLII：133—137, 1983
17) Kudo S, et al: Experimental evaluation of occlusion-infusion chemotherapy. AJR 143: 1069—1073, 1984