原 著

肝細胞癌肝切除に及ぼす脾腫の影響に関する検討

国立療養所村山病院外科, 長崎大学第2外科*

瀬川 徹 南 恵 樹* 成田 一之 田中 邦彦
梶原 義史* 井沢 邦英* 兼松 隆之*

肝癌切除例75例を対象に術前CTより脾体積を算出し、脾体積と肝切除の手術危険度および肝癌切除後の遠隔成績との関連性につき検討した。脾体積を 120cm^3 以下(A群), $120\sim 300\text{cm}^3$ (B群), 300cm^3 以上(C群)の3群に分類した。A, B, C群の順に肝硬変併存率, 食道静脈瘤合併率は増加し血小板数は逆に減少した。術前ICGR 15値は3群間に差はなかった。術中出血量はC群がA, B群より多い傾向であったが有意差は認めなかった。術後の合併症発生率はA群52.0%, B群41.7%, C群57.0%と3群間に差はなかった。肝癌切除後のA, B, C群の5年累積生存率は各々49%, 54%, 68%であり有意差はないが脾腫に伴い高くなる傾向であった。したがって脾腫が肝癌切除に及ぼす影響は少ないと考えられた。

索引用語: 肝細胞癌, 肝切除, 脾腫, 術後合併症, 累積生存率

はじめに

脾臓は血液学的・網内系・免疫学的に重要な臓器である。一方わが国の肝細胞癌(肝癌)は種々の程度の慢性肝障害を合併することが多く¹⁾, その病態に応じて種々の程度の脾腫を伴うことが知られている²⁾。

従来肝切除のrisk factorとしては肝機能などの肝の病態により評価³⁾⁴⁾されることが多かった。

今回、肝癌切除症例において術前のcomputed tomography (CT) から脾体積を算出し、脾腫が肝切除の手術危険度、肝癌切除後の遠隔成績に及ぼす影響についてretrospectiveに検討した。

対象と方法

長崎大学第2外科で経験した肝癌切除例75例を対象とした。脾体積は術前CTにて脾臓を1cmのスライス幅で撮影し、computer(Mini-Cad, Macintosh USA)を用いてBreimanらの方法⁵⁾により算出した。脾体積が 120cm^3 以下のA群, $120\sim 300\text{cm}^3$ のB群, 300cm^3 以上のC群に分類し、各群の背景因子、肝切除後の合併症発生率、累積生存率を比較検討した。

なお各群の有意差検定はStudent-t検定, χ^2 検定を用い $p<0.05$ を有意差ありとし、肝癌切除後の累積生存率および無再発生存率はKaplan-Meier法で算出し

有意差検定はgeneralized Wilcoxonにて行った。

成 績

i) 各群の背景因子(表1): 平均年齢はA群62.6歳, B群55.8歳, C群55.1歳と各群間に差はなく, 男女比も3群で有意差を認めなかった。肝硬変併存率はA群40%, B群69%, C群79%と脾腫が高度になるにしたがい増加の傾向にあった。術前の内視鏡によるA, B, C群の食道静脈瘤合併率も各々12%, 20%, 36%と脾体積に比例し増加した。平均血小板数はA群 14.9×10^4 , B群 12.4×10^4 , C群 10.9×10^4 と順に低下する傾向であったが各群に有意差はなかった。また平均腫瘍径も各群間に差を認めなかった。肝切除術式を区域切除以上の拡大手術と亜区域切除以下の縮小手術に分けて検討したが3群間に差はなかった。術中出血量はA群 $1,534.4\pm 1,215.9\text{ml}$, B群 $1,435.8\pm 1,307.8\text{ml}$, C群 $2,162.6\pm 1,583.3\text{ml}$ とC群がA, B群より多い傾向であったが有意差は認めなかった。

ii) 脾腫とICG R_{15} (図1): 術前肝機能としてICG R_{15} を採用し脾体積との相関を検討した。ICG R_{15} 値はA群 $19.5\pm 5.2\%$, B群 $15.7\pm 5.8\%$, C群 $21.6\pm 10.0\%$ であり、脾体積との相関関係は認められなかった。

iii) 脾腫と術中出血量(図2): 75例の脾体積と術中出血量を術後合併症の有無別に図2にプロットした。両者の間には特に相関は認められなかった。また肝切

表 1 各群の背景因子

	A 群 n=25	B 群 n=36	C 群 n=14
年齢	62.6歳(48-81)	55.8歳(34-78)	55.1歳(36-67)
性別 男	17例	34例	13例
女	8例	2例	1例
肝硬変 (+)	10例(40%)	25例(69%)	11例(79%)
(-)	15例	11例	3例
食道静脈瘤 (+)	3例(12%)	6例(20%)	5例(36%)
(-)	22例	30例	9例
血小板数 $\times 10^4$	14.9 $\pm$ 7.7	12.4 $\pm$ 5.7	10.9 $\pm$ 3.8
腫瘍径 (cm)	4.2 $\pm$ 2.1	3.3 $\pm$ 1.2	4.4 $\pm$ 1.9
肝切除術式 拡大	7例(28%)	7例(19%)	3例(21%)
縮小	18例	29例	11例
術中出血量 (ml)	1,534.4 $\pm$ 1,215.9	1,435.8 $\pm$ 1,307.8	2,162.6 $\pm$ 1,583.3

図 1 各群の ICG R₁₅ 値

表 2 各群の術後合併症発生率

合併症	A 群 n=25	B 群 n=36	C 群 n=14
呼吸器合併症	7例	8例	5例
腹水	3例	5例	5例
消化管出血	2例	1例	1例
腹腔内膿瘍	5例	4例	—
肝不全	2例	3例	1例
その他	3例	1例	1例
計	13例	15例	8例
(%)	(52.0%)	(41.7%)	(57.0%)
術死例	—	1例	—

図 2 脾体積と術中出血量との関係

図 3 肝硬変の有無と術後合併症

除範囲別に検討したが同様に相関関係はなかった。

iv) 脾腫と術後合併症：肝切除後の合併症として呼吸器合併症、腹水、消化管出血、腹腔内膿瘍、肝不全などを認めた。各群の合併症発生率は A 群 52.0%、B 群 41.7%、C 群 57.0% であり各群間に有意差はなかった(表 2)。次に背景因子を揃えるために肝硬変併存の有無、術中出血量(2,000ml 以下と以上)、食道静脈瘤

合併の有無、さらに症例が多い縮小手術で術中出血量 2,000ml 以下の症例で術後合併症発生率を求めた(図 3, 4, 5, 6)。これらの背景因子別での合併症の発生率でも A, B, C 群で有意差を認めなかった。

v) 脾腫と肝癌の累積生存率(図 7)：各群の肝癌切除後の累積生存率を Kaplan-Meier 法にて算出した。A, B, C 群の 5 年生存率は各々 49%、54%、68%と脾

図4 術中出血量と術後合併症

図5 食道静脈瘤の有無と術後合併症

図6 縮小手術症例における術後合併症

体積の増大にともない高くなる傾向にあったが3群間に有意差はなかった。肝癌切除後の累積無再発生存率においても同様に3群間には差を認めなかった。

考 察

肝癌には高頻度に肝硬変を併存し肝硬変では種々の程度に脾腫を認める。脾臓の体積を計測する方法としてはUS, CTなどの画像診断から算出されることが多い。Breimanら⁹⁾は8例の脾摘症例の脾体積と術前に1cmのスライス幅でCTにて脾臓を撮影しcomputerより算出した脾体積とを比較した結果その誤差は

図7 各群の術後累積生存率 (Kaplan-Meier 法)

3.59%であったと報告した。したがってCTにてある程度正確な脾体積の測定が可能である。

肝癌の治療法としては肝切除術が第1選択であるが、術後に腹腔内膿瘍、肺炎などの感染症を併発するとMOF、肝不全などのcriticalな状態が惹起される。したがって術前に手術危険度を正確に判定することは重要である。従来より手術危険度を判定する指標としては血中総ビリルビン値、ICG R₁₅などの肝機能検査が一般に用いられている³⁴⁾。しかし感染症に対しては生体防御機能が重要であり網内系機能の評価が必要である。生体の網内系機能を測定する方法として食食能、血清 opsonin 活性を測定するなどが採用されている⁶⁷⁾。しかしこれらは網内系機能の一部を評価しているにすぎず測定も煩雑である。脾臓は網内系の重要臓器であり肝硬変で肝臓の網内系機能が低下すると代償性に脾腫を認めることに着目した。すなわち脾腫が手術危険度の指標になり得るかどうか、さらに脾摘と腫瘍増殖との関連性についての報告⁹⁾もみられ脾腫が肝癌の予後因子となるか否かを検討した。

本研究では脾体積が120cm³までのほぼ正常と考えられるA群、120~300cm³の中等度の脾腫群(B群)、300cm³以上の高度脾腫群(C群)の3群に分類した。その結果、脾腫が高度になるにしたがって肝硬変併存率、食道静脈瘤合併率は高くなり血小板数は減少した。したがってC群は脾機能亢進症が高度であると考えられた。肝切除の手術危険度の評価に関しては術前の肝機能や凝固線溶系機能などを参考にすることが多く、脾臓とくに脾腫を指標とした文献は殆どみられない。脾臓の機能に関して最近多くの研究がなされている⁹⁾。生体防御機構として脾臓は重要であり特に肝網

内系機能低下を認める肝硬変では脾腫を高率に合併する。肝切除術には肝の Kupffer 細胞は量的減少および機能低下となり、特に肝硬変例では顕著である⁶⁾。文献的にも肝切除後の合併症発生率は肝硬変非併存例では17例中1例のみであるのに対し肝硬変併存例では101例中31例であったと報告¹⁰⁾されている。大元ら¹¹⁾は肝癌に対する肝動脈塞栓術 (TAE) 後の消化管出血の発生頻度は脾腫と関係があり、TAE 後早期死亡例は脾体積が有意に大きかったと報告した。

教室例では脾腫と術中出血量、術後合併症発生率、肝切除後の遠隔成績との相関は認められず、脾腫が肝癌切除に及ぼす影響は少ないと考えられた。しかし本研究では脾体積の分類が妥当であったか、脾機能亢進症との関係を検討するの必要がなかったのか等の問題点が残る。脾体積は術前の CT 画像による算出であり誤差は少ない。A 群はほぼ正常に近い値と考えられ、C 群は画像上明らかに脾腫を認める症例であり A、B、C の3例に分類したことは妥当であると考えている。しかし厳密には症例毎の体型を考慮して補正することが望ましい。また脾機能亢進の有無は重要と考えられるが脾腫と血小板数との有意な相関は認められなかった(表1)。肝硬変における脾腫は門脈圧亢進症に伴う脾臓のうっ血と考えられている。したがって肝硬変症における脾機能亢進症の原因は血球の pooling が増大することによる¹²⁾。岡田らはポジトロン CT を用いた研究で、慢性肝疾患の進行に伴い肝体積は減少し⁶⁾Ga-millimicrosphered albumin の集積率は低下するが、脾体積は増加し脾での集積率は増加したと報告している¹³⁾。しかし肝硬変では肝の集積率の低下を脾がある程度は代償するが十分ではない⁶⁾。さらに脾腫が肝機能と相関するか否かを ICG R₁₅ を指標として検討したが、脾腫の程度と ICG R₁₅ との間には相関を認めなかった(図1)。ICG R₁₅ は肝切除の手術危険度判定の重要な因子と考えられており、術後合併症発生率と有意の相関を認めた報告¹⁴⁾が多い。

悪性腫瘍と脾摘に関して、進行癌症例では脾臓より免疫抑制物質が産生されており脾摘により宿主免疫能の改善がみられると報告¹⁵⁾されている。肝切除に関しては脾摘により肝再生が促進される。高山ら¹⁶⁾は脾機能亢進症を認める肝癌では脾摘を肝切除に先行して施行することにより肝切除後の合併症発生を抑えるのに有用であったと報告した。教室では食道静脈瘤治療を目的とする場合を除き原則として肝癌に対し脾摘は行わない。これは脾摘後の重症感染症併発および血小板

増多による門脈血栓症の発生を危惧するためである。脾機能亢進を伴う凝固線溶系機能異常に対し術前部分的脾塞栓術 (PSE) が肝切除後の合併症発生を予防するのに有用であるとの報告¹⁷⁾もみられる。凝固線溶系機能を改善させるのに有効な PSE は技術的にも困難なことが多くさらに PSE 後の発熱、脾臓瘍発生などの合併症のため肝癌治療が遅れることもあり、施行に当たっては十分な注意が必要である。

結 語

1. 肝癌切除症75例の脾体積を120cm³以下 (A 群)、120~300cm³ (B 群)、300cm³以上 (C 群) に分類した。
2. 術後合併症頻度は A 群52.0%、B 群41.7%、C 群57.0%であり3群間で有意差はなかった。
3. A、B、C 群で術後の累積生存率に有意差を認めなかった。
4. 脾腫が肝癌切除に及ぼす影響は少なかった。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第9報—。肝臓 32：1138—1147, 1991
- 2) 浅井 均, 門奈丈之, 北村次男他：脾臓の超音波断層—脾の縦横断層像による容積計測—。超音波医 1：33—36, 1974
- 3) Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, et al：A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. Ann Surg 200：658—663, 1984
- 4) 森本泰介, 田中 明, 小澤和恵：Redox 理論からみた肝予備能の評価。消外 16：1245—1251, 1993
- 5) Breiman RS, Beck JW, Korobkin M, et al：Volume determinations using computed tomography. AJR 138：329—333, 1982
- 6) 瀬川 徹：正常肝・CCI₄硬変肝ラット肝切除における網内系機能の変動。日消病会誌 83：2161—2173, 1986
- 7) 林 春幸, 平澤博之, 小高通夫他：広範囲肝切除術後の細網内皮系食能の抑制とその治療に関する実験的研究。肝臓 24：1170—1174, 1983
- 8) 神代龍之介, 杉町圭蔵, 岡村 健他：脾摘術の拒絶宿主抵抗性に及ぼす影響—とくにその相反効果について—。日外会誌 84：978—981, 1983
- 9) 桜井健司, 三沢健之：脾臓の機能—最近の知見。外科 54：1503—1508, 1992
- 10) Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, et al：Clinical experience with 118 hepatic resections for hepatocellular carcinoma. Surgery 99：694

- 702, 1986
- 11) 大元謙治, 山本亮輔, 山本晋一郎他: 部分的脾動脈塞栓術 (PSE) 併用肝動脈塞栓術 (TAE) の試み. 癌の臨 35: 690—695, 1989
 - 12) 鶴沼直雄: Hypersplenism 脾摘. 外科診療 23: 537—540, 1981
 - 13) 岡田周市, 大藤正雄, 国安芳夫他: ポジトロン CT による網内系機能評価, 慢性肝疾患例における検討. 日消病会誌 87: 90—99, 1990
 - 14) 木下博明, 広橋一裕: 肝予備能と切除療法. 外科 51: 1012—1015, 1989
 - 15) 池口正英, 清水法男, 貝原信明他: 消化器悪性腫瘍と脾摘. 外科 54: 1524—1529, 1992
 - 16) 高山忠利, 幕内雅敏, 山崎 晋他: 脾機能亢進症合併肝細胞癌症例に対する脾臓摘出術の臨床的意義, とくに肝切除術適応拡大との関連から. 日外会誌 90: 1043—1048, 1989
 - 17) 横井 一, 山際健太郎, 東口高志他: 肝硬変症に合併した高度凝固線溶系機能異常に対する部分的脾動脈塞栓術の効果と肝細胞癌切除への応用. 日消外会誌 23: 127—139, 1990

INFLUENCE OF SPLENOMEGALY ON PATIENTS UNDERGOING HEPATIC RESECTION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Tohru SEGAWA, Shigeki MINAMI*, Kazuyuki NARITA, Kunihiko TANAKA, Yoshifumi KAJIWARA*, Kunihide IZAWA* and Takashi KANEMATSU

Department of Surgery, National Murayama Hospital

*Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

This study is designed to study the influence of splenomegaly on the risk and outcome following hepatectomy in 75 patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Spleen volume was measured by preoperative CT findings and divided into 3 groups, i.e., group A: less than 120 cm³, group B: between 120 and 300 cm³ and group C: more than 300 cm³. In order of group A, B, and C, the frequency of association of liver cirrhosis or esophageal varix increased, but the platelet count decreased. There was no significant difference among three groups in preoperative ICGR₁₅ value. Intraoperative bleeding volume in group C tended to be larger than other two groups, without significant difference. There were no significant differences in morbidity rate among 3 groups, 52.0% in group A, 41.7% in group B and 57.0% in group C. The 5-year cumulative survival rates were 49%, 54%, and 68% in group A, B, and C, respectively. There was no significant difference among these rates, but it tended to increase with the volume of the spleen. It is thought that the influence of spleen volume on the morbidity rate and surgical outcome can be negligible in patients undergoing hepatectomy for HCC.