原 著

肝硬変合併肝細胞癌切除時における脾合併切除の意義

鳥取大学第1外科, 米子博愛病院外科*

広岡保明 小西伊智郎 佐藤尚喜 山代豊
山口由美 金子徹也 林貴史 水沢清昭
貝原信明 浜副隆一*

1984年～1994年に当科で肝切除が施行された肝硬変合併肝細胞癌107例のうち術前血小板数10万未満を示した30例を対象とし、肝切除時に脾摘出が行われた12例（摘脾群）と脾摘出が行われなかった18例（非摘脾群）の2群について、背景因子、血液生化学所見の推移、術後合併症、術後再発率および術後化学療法への影響などを比較検討した。背景因子、術後合併症、術後再発率では両群間に差を認めなかった。肝機能の推移は摘脾群が良好であった。白血球数、血小板数は摘脾群で有意に増加したことより、術後化学療法に際して休薬した症例はなかった（0/9）が、非摘脾群では4例（4/9）あった。

以上より、脾機能亢進症を伴う肝硬変合併肝細胞癌症例の肝切除時に脾摘出術を付加することは有益であると思われた。

索引用語：肝硬変，肝細胞癌，脾機能亢進症，脾摘出術

はじめに

本邦における肝細胞癌症例の80%は肝硬変症を合併している¹⁾ため、二次的な脾機能亢進症状を呈することが多い。脾機能亢進による著明な血小板減少や汎血球減少の状態は、術中術後管理或いは術後化学療法の施行にあたって不利であることは言うまでもない。そのため現在われわれは、血小板減少を伴った肝細胞癌症例には、肝切除と同時に脾摘出術を施行している。しかしながら、肝硬変に続発した脾機能亢進症の改善目的のための脾摘出については賛否両論あるのが現状である^{2,3)}。

今回われわれは、肝硬変合併肝細胞癌症例の肝切除術に脾摘出術を付加することの意義について検討したので報告する。

対象と方法

1984年7月から1994年11月までに鳥取大学第1外科で肝切除が施行された肝硬変合併肝細胞癌107例中、術前の血小板数が10万未満であった30例を対象とした。それらを、肝切除と同時に脾摘出が行われた12例（以下、摘脾群と略記）と脾摘出を行わなかった18例（以下、非摘脾群と略記）の2群に分けた。摘脾の適応に

ついては、1989年以前は血小板数10万未満、1990年以降は4万未満をおよその目安としたため、摘脾群の12例中11例は1989年以前の症例で、残りの1例は1990年以降の症例であった。摘脾群および非摘脾群の2群間で、背景因子、血液生化学所見の推移、術後合併症、術後再発率および術後化学療法への影響について比較検討した。有意差検定には χ^2 testおよびStudent's t-testを用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1) 対象症例の背景因子

摘脾群と非摘脾群の2群間で、肝細胞癌患者の臨床病期、癌の肉眼的進行程度、術式などに有意差を認めなかった（表1）。本研究における摘脾の適応は、1989年以前と1990年以降でそれぞれ血小板数10万未満、4万未満と異なっていたため、結果的に両群間で白血球数や血小板数に有意差は認めなかった（表2）。また、切除肝重量、手術時間、出血量および輸血量においても、摘脾群と非摘脾群の間には有意差を認めなかった（表2）。

2) 血液生化学所見の推移

図1に示すごとく、血小板数は術前、摘脾群（ $7.2 \text{万} \pm 2.3$ ）と非摘脾群（ $7.0 \text{万} \pm 1.4$ ）に差はなかったが、術後3日目より摘脾群の方が有意に多くなり、術後8日

表1 背景因子の比較(1)

		摘脾群 (n=12)	非摘脾群 (n=18)	p value
臨床病期	I	7	9	NS
	II	5	9	
Stage	I	3	6	NS
	II	6	7	
	III	1	3	
術式	IV A	2	2	NS
	Hr 0	8	9	
	Hr s	1	5	
	Hr 1, 2	3	4	
vp	+	3	4	NS
	-	9	14	
im	+	3	5	NS
	-	9	13	

Stage: 肉眼的進行程度 vp: 組織学的門脈侵襲
im: 組織学的肝内転移 NS: Not Significant

表2 背景因子の比較(2)

	摘脾群 (n=12)	非摘脾群 (n=18)	P value
白血球数	3,791±1,422	4,116±1,156	NS
血小板数(×10 ⁴)	7.2±2.3	7.0±1.4	NS
切除肝重量(g)	121±124	108±64	NS
手術時間(分)	285±94	317±96	NS
出血量(ml)	1,343±679	1,425±863	NS
輸血量(単位)			
赤血球	7.2±6.1	6.7±6.7	NS
血小板	8.0±8.7	5.3±5.9	NS
新鮮凍結血漿	30.6±31.6	36.6±24.7	NS

週目まで続いた。白血球数は術前、摘脾群(3,791±1,422)が非摘脾群(4,116±1,156)よりやや少なかったが、術後3日目より摘脾群の方が有意に多くなった。総ビリルビン値は術前、摘脾群(0.8±0.3mg/dl)と非摘脾群(0.9±0.6mg/dl)に差は見られなかったが、術後3日目には摘脾群(1.4±0.4mg/dl)の方が非摘脾群(2.1±1.4mg/dl)より低値を示し、2週目まで続いた。プロトロンビン時間(%)は術前、摘脾群(87±13)と非摘脾群(83±22)との間に差は見られなかったが、術後3日目には摘脾群(87±18)が非摘脾群(67±18)より有意に高値を示した。

3) 術後合併症

表3に示すごとく、術後の合併症として胸腹水貯留、出血或いは創感染などが見られたが、摘脾群に特に多いということとはなかった。摘脾後におこる38℃以上の発熱はしばしば経験され、摘脾群12例中1例では術後

3週間にわたって38℃以上の発熱が持続した。また、摘脾群の2例に軽度の左季肋部痛がみられたが、いずれも保存的に軽快した。

4) 術後再発率

Stage I, IIの22症例において術後再発率を検討した。表4に示すごとく、摘脾群と非摘脾群とで術後再発率に差は認められなかった。

5) 術後の化学療法への影響

術後の抗癌化学療法として5-Fluorouracil (5-FU) 100~150mg/day・14回、或いはEpirubicin (EPI) 30mg/10days・3回の肝動脈内注入(以下、肝動注と略記)を摘脾群12例中9例(5-FU: 8例, EPI: 1例)に、非摘脾群18例中9例(5-FU: 5例, EPI: 4例)に施行した。その結果、白血球・血小板数減少のため5-FU動注開始後1週間以内に休薬せざるを得なかった症例は、摘脾群にはなく、非摘脾群で2例あった。また、EPIを2回動注後に休薬せざるを得なかったのは、摘脾群にはなく非摘脾群で2例あった。術後の動注化学療法による術後生存期間への影響を検討したところ、肝動注に5-FUを使用したStage I, II症例では摘脾群(6例)と非摘脾群(5例)の生存期間に差はみられなかった。それに対してStage III, IV Aで相対的非治癒切除がなされた進行癌症例では、使用薬剤が異なるため正確な比較はできないが、途中で休薬せざるを得なかった非摘脾群の19カ月(Stage III), 9カ月(Stage IV A)より摘脾群のほうが60カ月(Stage III), 13カ月(Stage IV A)と生存期間がわずかに延長していた。

考 察

高度の脾機能亢進症を呈する肝硬変合併肝細胞癌症例に対して、われわれは肝切除術に脾摘出術を付加してきたが、摘脾の功罪に関する解釈は一定していない^{2)~9)}。高山ら⁹⁾は、肝切除に摘脾を併用することで高ビリルビン血症が改善され、肝切除の適応が拡大されたと述べ、巾ら⁸⁾は摘脾によって白血球数、血小板数の改善、食道静脈瘤の増悪の防止がみられ、術後管理が容易になったと報告している。われわれの検討でも、摘脾群の方が非摘脾群に比べ術後肝機能の推移が良好で、白血球数や血小板数の有意な増加がみられた。このことは肝切除に摘脾を併用することの有用性を支持する最大の所見と思われる。また、動物実験ではあるが、脾由来の肝再生抑制因子の存在⁹⁾や摘脾による肝繊維化の抑制⁷⁾を示唆する報告もみられ、これらも摘脾を併用することの肯定意見の一つであろう。

表3 術後合併症

	脾摘群 (n=12)	非摘脾群 (n=18)
胸腹水	4 (33%)	10 (56%)
出血	2 (17%)	2 (11%)
創感染	1 (8%)	4 (22%)
発熱持続 (38°C以上・3週間以上)	1 (8%)	0
腎不全	1 (8%)	0
肝不全	0	1 (6%)
左季肋部痛(軽度)	2 (17%)	0

表4 術後再発率

	脾摘群 (n=9)	非摘脾群 (n=13)
Stage I (n=9)	33% (1/3) <39M>	33% (2/6) <7M, 26M>
Stage II (n=13)	50% (3/6) <14M, 20M, 63M>	43% (3/7) <12M, 28M, 60M>

< >内は術後再発までの月数

一方、瀬川ら⁹⁾は脾摘後の重傷感染症併発および血小板数増多による門脈血栓症の発生を危惧するため、肝切除時に脾摘は付加しないと述べている。山下ら⁹⁾は脾摘を併用した肝切除術後に門脈血栓症が23例中3例に発生したが、保存的療法で血栓は消失したと報告している。われわれの検討では、脾摘群と非摘脾群において合併症の発生率や術後再発率の差はみられなかった。脾臓の役割は多岐にわたるため、たとえ今回の検討で合併症の発生率が非摘脾群と変わらなかったと言っても、肝切除に脾摘を併用することをすぐさま肯定するわけにはいかない。しかしながら、少なくとも合併症の発生を念頭において術後管理を行えば、脾摘の効果は脾摘を併用しないことの不利益を上回るのではないと思われる。

肝切除術後の補助化学療法の評価については、再発危険因子陽性例¹⁰⁾あるいはStage III, IV Aの進行癌症例¹¹⁾¹²⁾で術後肝動注は無再発生存率や累積生存率の向上に寄与したという報告や、Stage II肝細胞癌症例では無再発生存率の向上に寄与しなかったという報

告¹³⁾にみられるように、一定の見解は得られていないが、少なくとも進行癌症例における肝動注は術後補助化学療法としての意義があるのではないと思われる。われわれの検討では、術後の補助化学療法を施行した Stage I, II 症例において、摘脾群と非摘脾群の 2 群間で術後の生存期間に差を認めなかった。そのため Stage I, II 症例においては、術後の補助化学療法を有利に行うという観点から摘脾を付加するという意義は少ないと思われる。しかしながら、症例数が少なく断定的なことは言えないが、Stage III, IV A の進行癌症例においては摘脾群のほうが休薬することなく術後の肝動注を施行できた。このことより、術後の化学療法が少しは期待できるのではないと思われる進行癌症例において、摘脾はより有効な付加手術として位置づけられるのではないと思われる。

脾機能亢進症に対する有効な治療法として部分的脾動脈塞栓術 (partial splenic embolization: PSE) がある。PSE は、Spigos ら¹⁴⁾が 1979 年に報告して以来 nonsurgical splenectomy として普及してきた。われわれは脾機能亢進を呈する肝硬変合併肝細胞癌の 1 例に対して PSE を施行したが、この症例では PSE の後 1 カ月以上発熱と疼痛が持続し、肝癌に対する治療開始が大幅に遅延した。実際 PSE による重篤な合併症として、脾膿瘍¹⁵⁾や脾破裂¹⁶⁾などが報告され、また、良好な PSE の効果を得るためには脾の梗塞率を 80% くらいにするのがよいとの報告¹⁷⁾が見られ、技術的にも困難な面があるようである。以上のことより、脾摘出術と PSE はそれぞれの長所を生かした使い分けをする必要があると思われるが、少なくとも肝切除を予定した進行癌で脾機能亢進症を合併しているような場合では、肝切除に摘脾を付加するのがより妥当ではないかと思われる。

結 語

肝硬変合併肝細胞癌切除時に脾摘出術を行った 12 例と行わなかった 18 例を比較し、以下の結果を得た。

1. 術後の肝機能は摘脾群が良好であった。
2. 合併症発生率は両群で差を認めなかった。
3. 術後再発率は両群で差を認めなかった。
4. 術後化学療法の施行時に休薬せざるを得なかった症例は摘脾群ではなく、非摘脾群で 4 例あった。

文 献

- 1) The Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan: Clinicopathological features and results of surgical treat-

ment. *Ann Surg* 211: 277—287, 1989

- 2) Soper NJ, Rikkers LF: Effect of operation for variceal hemorrhage on hypersplenism. *Am J Surg* 144: 700—703, 1982
- 3) El-Khishen MA, Henderson JM, Millikan WJ, et al: Splenectomy is contraindicated for thrombocytopenia secondary to portal hypertension. *Surg Gynecol Obstet* 160: 233—238, 1985
- 4) 高山忠利, 幕内雅俊, 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. *日外会誌* 90: 1043—1047, 1989
- 5) 巾 芳昭, 梶川昌二, 堀米直人他: 脾機能亢進症合併肝細胞癌に対する脾摘を併用した肝切除について. *日消病会誌* 88: 2508, 1991
- 6) 谷浦 賢: 肝再生に及ぼす脾摘の影響に関する実験的研究. *日外会誌* 87: 423—434, 1986
- 7) 橋本 仁, 樽谷英二, 山下隆史他: 実験的肝障害ラットに及ぼす脾摘の影響について. *肝臓* 25: 907—913, 1984
- 8) 瀬川 徹, 南 恵樹, 成田一之他: 肝細胞癌肝切除に及ぼす脾腫の影響に関する検討. *日臨外医会誌* 55: 3046—3050, 1994
- 9) 山下浩介, 高安賢一, 村松幸男他: 画像診断を用いた脾臓摘出後の門脈血栓症の診断と治療. *臨放線* 33: 1561—1564, 1988
- 10) 坂本敏行, 浅原利正, 岡本有三他: 肝細胞癌術後早期動注化学療法の検討. *癌と化療* 19: 1493—1496, 1992
- 11) 中島公洋, 荒巻政憲, 川野克則他: 進行癌切除後 Adjuvant 動注の効果と再発様式の変化. *癌と化療* 22: 1483—1485, 1995
- 12) 坂田研二, 平井賢治, 伊集院裕康他: 肝細胞癌に対する動注リザーバーを用いた化学療法の検討. *癌と化療* 19: 1478—1480, 1992
- 13) 宇根良衛, 嶋村 剛, 神山俊哉他: 肝癌に対する切除後動注化学療法の検討. *癌と化療* 22: 1037—1040, 1995
- 14) Spigos DG, Jonassan O, Mozes M, et al: Partial splenic embolization in treatment of hypersplenism. *Am J Roentgenol* 132: 777—782, 1979
- 15) 中村一夫, 小野二六一, 香月武人他: 脾動脈塞栓術により脾膿瘍をきたした 1 症例—その危険性と反省—. *日消病会誌* 82: 315—318, 1985
- 16) Wholey MH, Chamorro HA, Rao G, et al: Splenic infarction and spontaneous rupture of

- the spleen after therapeutic embolization. Cardiovasc Radiol 1: 249—253, 1978
- 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

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF SPLENECTOMY IN PATIENTS
UNDERGOING HEPATIC RESECTION FOR HEPATOCELLULAR
CARCINOMA WITH LIVER CIRRHOSIS

Yasuaki HIROOKA, Ichiro KONISHI, Naoki SATOH, Yutaka YAMASHIRO,
Yumi YAMAGUCHI, Tetsuya KANEKO, Takahumi HAYASHI, Kiyoaki MIZUSAWA,
Nobuaki KAIBARA and Ryuichi HAMAZOE*

First Department of Surgery, Tottori University Faculty of Medicine

*Department of Surgery, Yonago Hakuai Hospital

In a recent one decade from 1984 to 1994, a series of 107 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with liver cirrhosis underwent hepatectomy at the department. Of these 107 patients, 30 patients who had a platelet count of less than 100,000 were selected and divided into two groups: splenectomy group in which splenectomy was associated with hepatectomy (n=12); and non-splenectomy group in which only hepatectomy was performed (n=18). In order to elucidate the significance of associated splenectomy, the both group were compared for background factors, changes in blood biochemical parameters between pre and post-operation, postoperative morbidity, recurrence rate, and the influence on the postoperative chemotherapy.

There was no significant difference between both groups in background factors, postoperative morbidity, and recurrence rate. Patients of the splenectomy group had a better postoperative liver function (sum total bilirubin value and prothrombin time) than those of non-splenectomy group. In the splenectomy group, postoperative chemotherapy could be performed completely because the number of white blood cells and platelets increased significantly, while the chemotherapy had to be discontinued in 4 patients of the non-splenectomy group.

These results suggest that the splenectomy combined with hepatectomy is a useful method in the treatment for the patients with HCC and hypersplenism caused by cirrhosis.