

原 著

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

三重大学第1外科

横井 一 山際健太郎 東口 高志
野口 孝 川原田嘉文 水本 龍二

脾機能亢進症を合併し高度の凝固線溶系機能異常を有する肝硬変症に対し、部分的脾動脈塞栓術(PSE)を行ってその効果を検討し、さらに肝細胞癌に対する肝切除に応用して以下の結果を得た。1) 脾機能亢進症に対するPSEの効果: 16例の肝硬変症にPSEを施行し著明な凝固線溶系機能の改善を得た。しかし梗塞率70%以下では1か月後にはその効果は消失した。梗塞率70%以上ではPSE後1年でもその効果は持続し、脾容積も縮小したが、梗塞率90%以上の5例中2例に脾嚢胞の発生を認めた。2) 肝癌切除成績: 術前にDIC危険群の判定基準に該当した9例(PSE非施行例)の肝切除では、4例(44.4%)が術後DICを発生して6か月以内に肝不全で死亡した。また生存例でも遠隔期には脾腫が出現し肝再生も不良であった。一方、DIC危険群6例を含む9例に対しPSE施行後肝切除を行ったところ、全例術後経過良好で、かつ術後1年目でも良好な凝固線溶系機能や脾の縮小効果を持続し、肝再生も良好な傾向を示した。

Key words: partial splenic embolization, liver cirrhosis, coagulation-fibrinolysis system, hepatectomy, liver regeneration

はじめに

肝細胞癌は通常高率に肝硬変などのびまん性肝疾患を合併しているため、術前よりすでに肝機能予備力が低下しているものが少なくなく、その肝切除限界には大きな制約がある。さらに進行した肝硬変症では、しばしば脾機能亢進症を合併し、著しい凝固線溶系機能異常を伴っていることがあるため、術中術後にわたり大出血を来しやすく、たとえ小範囲の肝切除といえども危険を伴う場合が少なくない。教室では従来より術前肝障害を有する症例の手術に際しては各種肝機能検査成績を総合的に評価し、これに基づいて手術危険度を判定し、適切な手術術式の選択に務める¹⁾とともに凝固線溶系機能の立場から術後DICを発生し易い症例の術前評価法としてDIC危険群の判定基準を設け²⁾、その対策に務めてきた。

脾機能亢進症に対しては1973年 Maddison³⁾による報告以来その治療法として部分的脾動脈塞栓術(par-

tial splenic embolization: 以下PSEと略す)が行われるようになってきている。しかるにまだ肝硬変に対する肝切除への応用に関する報告はない。そこで本研究では凝固線溶系機能の立場から教室の肝細胞癌切除成績を再検討するとともに、脾機能亢進症を有する肝硬変症についてPSE後の脾の形態的变化ならびに凝固線溶系機能および肝機能の推移を検討し、さらに高度凝固線溶系機能異常を伴う肝硬変合併細胞癌に対する肝切除に際して術前にPSEを施行し、その有用性について検討したので報告する。

対象ならびに方法

1976年10月から1988年12月までの12年3か月間に教室で経験した肝硬変症は265例で、このうち脾機能亢進症を合併した症例は74例である。また同時期に経験した肝細胞癌は196例で、うち肝硬変合併例は164例(83.7%)であり、切除例は106例、うち肝硬変合併例は89例(84.0%)である。これらの内、脾機能亢進症を有する肝硬変7例および肝細胞癌9例の計16例の非手術例と肝細胞癌切除の9例に対しPSEを行っているため、これらの症例を中心に以下の検索を行った。

Table 1 Preoperative criteria for prediction of the potential DIC risk after surgery

Platelet Counts	less than 60,000/mm ³	Fibrinogen	below 150mg/dl
Prothrombin activity	below 70%	APTT	above 40 sec.
ma in thrombo-elastogram	below 30mm	ma/k in thrombo-elastogram	below 2
FDP	above 10 μg/ml	AT-III	below 50 %

patients with positive for more than 5 of 8 items → potential DIC risk

なおPSEはSeldinger法により脾動脈末梢までカテーテルを挿入し、gelform blockにて栓塞し、直後の脾動脈直接造影により梗塞率を測定した。また手術危険度の判定には術前の各種肝機能検査成績から算出した教室の総合的Riskを¹⁾用い、凝固線溶系機能は教室のDIC危険群判定基準²⁾血小板数6万/mm³以下、fibrinogen 150mg/dl以下、PT活性70%以下、APTT 40秒以上、栓弾図のma 30mm以下、栓弾図のma/K 2.0以下、FDP 10μg/ml以上、AT-III 50%以下の8項目中5項目以上陽性例をDIC危険群と判定(**Table 1**)に基づいて判定した。

I. 脾機能亢進症に対するPSEの効果の検討

PSE後肝切除を行った9例を除く、PSE施行例16例を脾梗塞率別に70%以下のI群(4例)、70~90%のII群(7例)、90%以上のIII群(5例)に分けてPSE後の脾の形態的变化や凝固線溶系機能および肝機能の変化を検索した。すなわち脾の形態的变化についてはX線CTにより全脾容積ならびに非梗塞域の容積を測定し、PSE前の容積に対するPSE後の容積の比としてその変化を検索した。また凝固線溶系機能については血小板数、栓弾図を中心に教室のDIC危険群判定基準項目にとりあげられている各項目の改善度につき、肝機能についてはICG R₁₅および血清cholinesterase(以下Ch-E)の推移を中心に検索した。

II. 硬変肝切除における術前PSEの効果の検討

PSE導入前の硬変肝切除73例を対照としてPSE後肝切除を施行した9例の術中出血量や術後3日間のドレーンからの出血量および予後を対比するとともに肝切除後の凝固線溶系機能ならびに肝血流量の指標となるK_{ICG}の推移や脾容積の変化について比較検討した。

さらに肝切除後の肝再生に及ぼす術前PSEの影響を明らかにする目的で、1区域切除を行ったPSE後肝切除3例について、PSEを施行しなかった1区域肝切除の10例を対照として肝の形態的再生率ならびに機能的回復率を比較検討した。形態的再生率としてはX線CTにより術前術後の肝容積を計測し、Child法に準じて次式より算出した。

形態的再生率 =

(術後肝容積 - 術前残存肝容積) / 切除肝容積 × 100

機能的回復率については術前に^{99m}Tc-N-pyridoxyl-5methyltryptophan (^{99m}Tc-PMT)を用いた肝のemission CTによりそのRI-uptakeから切除後残存予定領域の機能的肝容積率を求め、これに全肝のR_{max}を乗じて残存肝R_{max}を算出し⁴⁾、術後測定したICG R_{max}とから次式により算出した。

機能的回復率 =

術後 ICG R_{max} / 術前残存肝 R_{max} × 100

なお、術前にPSEを施行した肝切除例9例の脾梗塞率は全例70~90%であり、7例には腫瘍に対しLipiodol TAE、他の2例にはLipiodolとAdriamycinのone shot動注を併施した。またPSEから肝切除までの期間は3~4週で、この間に高濃度分岐鎖アミノ酸(BCAA)液やBCAA顆粒を用いて積極的な栄養管理を行い栄養状態の改善に務めた。

III. PSEの合併症

PSE施行例計25例について脾梗塞率別にその合併症について検討した。

なお、統計学的処理についてはStudent's t-testを用い、p<0.05を有意、p<0.1を傾向と判定した。

成績

I. 総合的 Risk と凝固線溶系機能異常

まず、術前の肝細胞機能からみた教室の総合的 Risk ならびに DIC 危険群判定基準陽性項目数と肝細胞癌の切除成績とを対比して術後合併症や術中術後の出血量などにつき検討した (Fig. 1)。その結果、総合的 Risk が 1 であれば 2 区域以上の切除、総合的 Risk が 2 であれば 2 区域切除を行ってもいずれも術後経過は

良好で、合併症の発生はなく、総合的 Risk 3 では 1 区域切除で 9 例中 1 例 (11.1%) に術後合併症の発生を認めただけであったが、総合的 Risk 4 では亜区域切除または部分切除などの小範囲切除であっても 14 例中 6 例 (42.9%) に術後合併症または術後 6 か月以内の肝不全の発生を認めた。これを教室の DIC 危険群判定基準の陽性項目数からみると、総合的 Risk 1 では陽性項目はなかったが、総合的 Risk 2 および 3 ではそ

Fig. 1 Relationships between total risk, function of coagulation-fibrinolysis system and operative results of hepatocellular carcinoma

Operative procedures		Total risk				
		1	2	3	4	5
3	segmentectomy	○	⊗ △			
2~3	segmentectomy	○○○	○⊗ ○⊗	⊗⊗		
2	segmentectomy	○	○○○○○ ○○○○○ ○○○○○	△ ⊗	⊗	
1	segmentectomy	○	○○○○○ ○○○○○	○○○○△ ○○○(11.1)	○△△⊗ ○(60.0)	
	Subsegmentectomy or partial resection		○○○○○ ○○○○○ ○○○○○	○○○○○△ ○○○○○ ○○○○○(6.3)	⊗⊗⊗⊗ ○○○△△ ○○○○(42.9)	⊗⊗
Mean number of positive items in the potential DIC risk		0	0.7±0.2	2.8±1.3*	5.4±1.9*	6.5±0.5*

postoperative course was uneventful (○), with complication (△) *p<0.05 vs Total risk 1 and with hepatic failure within 6 months after hepatectomy (⊗) (): % of complication

Table 2 Intraoperative blood loss and postoperative complication, relation to the positive number of items in the potential DIC risk. —73 resected cases of hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis—

Positive number of items	Number of cases	Number of cases with more than 3,000ml blood loss during operation (%)	Number of cases with DIC after surgery (%)	Number of cases with hepatic failure within 6 months after surgery (%)
0 ~ 3	42	8 (19.0)	0	3 (7.1)
3 ~ 4	22	12 (54.5)	0	6 (27.2)
More than 5	9	9 (100)	4 (44.4)	4 (44.4)
Total	73	29 (39.7)	4 (5.5)	13 (17.8)

それぞれ 0.7 ± 0.2 , 2.8 ± 1.3 , 総合的 Risk 3 および 4 ではそれぞれ 5.4 ± 1.9 , 6.5 ± 0.5 と肝細胞機能からみた総合的 Risk が不良となるにしたがって DIC 危険群判定基準の陽性項目数は増加した。

次に術前 PSE 導入以前の肝硬変合併肝癌切除例73例について術前の DIC 危険群判定基準の陽性項目数と術中出血量, 術後 DIC 発生率および術後 6 か月以内の肝不全発生率との関係を見ると (Table 2), DIC 危険群と判定された 5 項目以上陽性の 9 例では全例 3000 ml 以上の術中出血を来し, 4 例 (44.4%) に術後 DIC の発生を認め, これらはいずれも術後 6 か月以内に肝不全を発生して死亡した。またこの陽性項目数が 4 項目以下のものでは術後 DIC を発生した症例はなかったが, 3 ~ 4 項目陽性の 22 例でも術中 3000ml 以上の出血を 12 例 (54.5%) に認めており, かつ 6 例 (27.2%) が術後 6 か月以内に肝不全を発生し死亡した。一方, 陽性項目数が 2 項目以下の 42 例では術中 3000ml 以上の出血例は 8 例 (19.0%) と少なく, 6 か月以内の肝不全発生例も 3 例 (7.1%) と低率であった。

II. 高度凝固線溶系機能異常を伴った脾機能亢進症に対する PSE の効果

1) 脾の形態的变化

PSE 前後の脾容積の変化について脾梗塞率別に検討した。まず全脾容積についてみると, 梗塞率 70% 以下の I 群 (4 例) では, PSE 後 2 週目で $118.3 \pm 37.8\%$,

6 か月後および 12 か月後にはそれぞれ $90.3 \pm 11.5\%$, $88.7 \pm 12.9\%$ と変化は軽度であったのに対し, 梗塞率 70 ~ 90% の II 群 (7 例) および 90% 以上の III 群 (5 例) では PSE 後 2 週目でそれぞれ 135.6 ± 49.8 , $185.6 \pm 40.4\%$ と増加し, 以後減少して 6 か月後にはそれぞれ $46.7 \pm 14.6\%$, $48.8 \pm 15.8\%$, 12 か月後にはそれぞれ $42.2 \pm 19.6\%$, $43.5 \pm 18.4\%$ と I 群に比べ有意 ($p < 0.05$) に縮小した (Fig. 2)。

次に非梗塞部の脾容積をみると, いずれの群も PSE 後は減少し, 3, 6, 12 か月後には I 群ではそれぞれ $81.1 \pm 15.6\%$, $75.8 \pm 12.6\%$, $72.6 \pm 10.4\%$ を示してわずかの減少にとどまったが, II 群ではそれぞれ $43.8 \pm 17.7\%$, $41.7 \pm 15.4\%$, $39.6 \pm 14.6\%$, III 群ではそれぞれ $38.5 \pm 15.6\%$, $36.5 \pm 13.5\%$, $35.4 \pm 15.6\%$ を示し, PSE 後 3 か月以降では梗塞率 70% 以上の II, III 群では 70% 以下の I 群に比べ有意 ($p < 0.05$) に低値を示した (Fig. 3)。

2) 凝固線溶系機能の推移

血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) の変化をみると, PSE 施行前では I, II, III 群ともそれぞれ 5.3 ± 1.5 , 5.1 ± 1.8 , 4.9 ± 1.4 と著明な低値を示したが, PSE 後 2 週目にはそれぞれ 19.6 ± 5.6 , 28.6 ± 8.3 , 38.7 ± 9.0 とピークを示して上昇し, 以後漸減した。しかるに PSE 後 3 か月目には梗塞率 70% 以下の I 群では 8.4 ± 3.2 と減少したのに対し 70 ~ 90% の II 群, 90% 以上の III 群ではそれ

Fig. 2 Changes in volume of the spleen after PSE

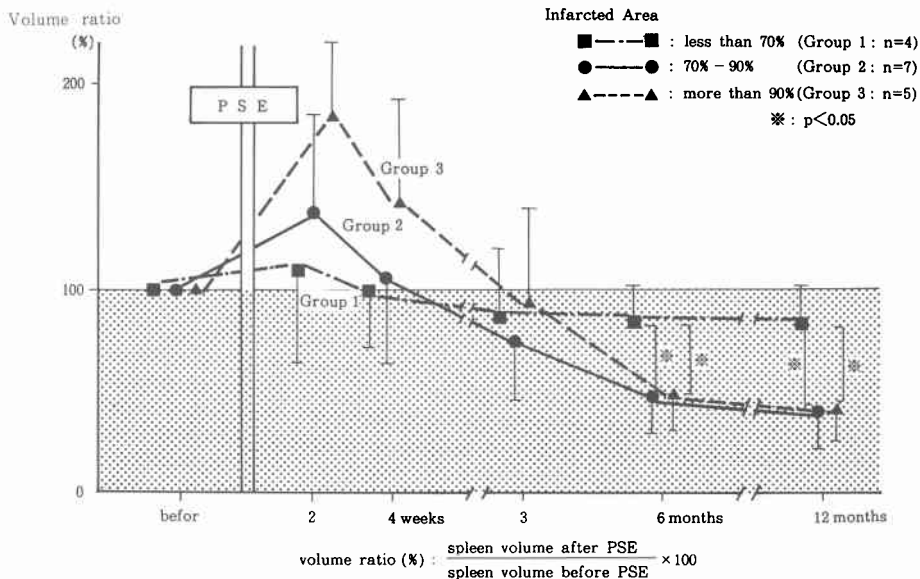


Fig. 3 Changes in volume ratio of non-infarcted area in the spleen after PSE

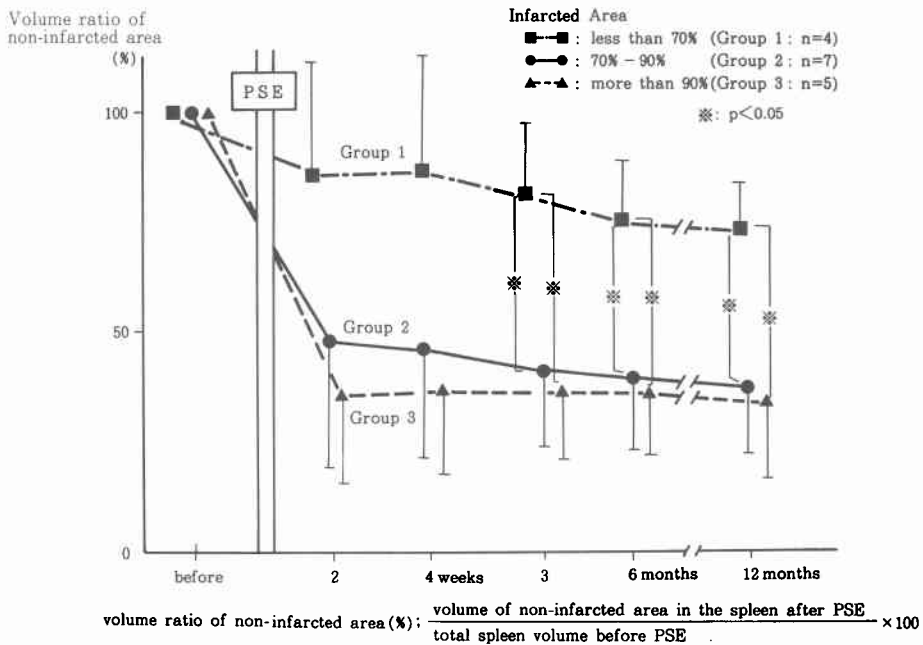
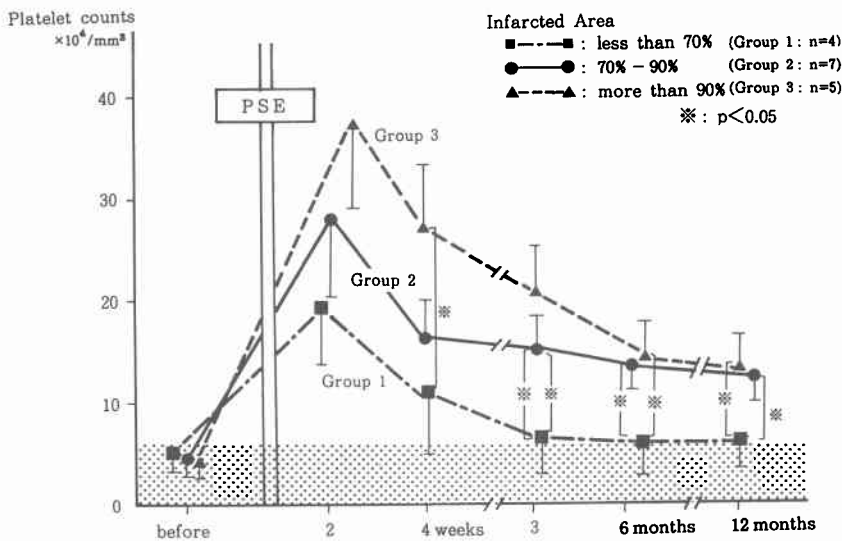


Fig. 4 Changes of platelet counts after PSE



それぞれ 15.6 ± 3.8 , 21.1 ± 5.1 と I 群に比べ有意 ($p < 0.05$) の高値を示し, 12か月後も I 群の 8.2 ± 3.3 に比べ II, III 群ではそれぞれ 12.4 ± 2.5 , 13.3 ± 3.2 と明らかに ($p < 0.05$) 高値が持続して認められた (Fig. 4).

次に栓弾図における ma/k の推移についてみると

PSE 施行前では I, II, III 群ともそれぞれ 1.6 ± 0.9 , 1.4 ± 0.6 , 1.0 ± 0.4 と hypocoagulable state を示したが, I, II 群では PSE 後 2 週目にそれぞれ 2.9 ± 0.8 , 3.7 ± 1.2 , III 群では 4 週目に 3.9 ± 1.2 とピークを示して上昇した後漸減し, 3 か月後には梗塞率 70% 以下の

Fig. 5 Changes of ma/k in thromboelastogram after PSE

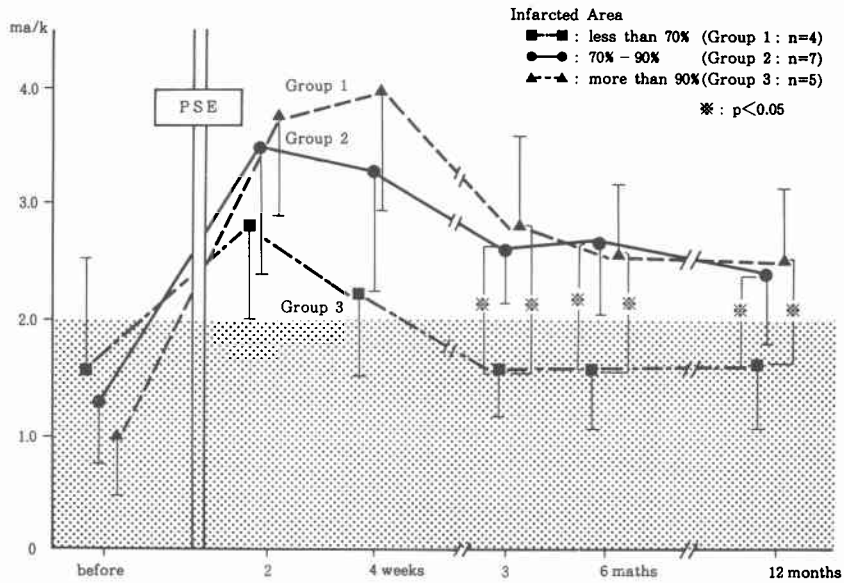


Table 3 Changes in the function of the coagulation-fibrinolysis system after PSE —the infarcted area was less than 70% in Group 1, 70—90% in Group 2 and more than 90% in Group 3

8 items in potential DIC risk	Group 1 (n=4)		Group 2 (n=7)		Group 3 (n=5)	
	before PSE	4 weeks after PSE	before PSE	4 weeks after PSE	before PSE	4 weeks after PSE
Platlet counts ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	5.3 \pm 1.5	11.8 \pm 4.7	5.1 \pm 1.8	17.6 \pm 3.5	4.9 \pm 1.4	27.5 \pm 5.2
Fibrinogen (mg/dl)	139.9 \pm 37.8	223.5 \pm 44.7	176.5 \pm 31.4	261.4 \pm 62.6	163.7 \pm 28.1	289.2 \pm 79.7
PT activity (%)	65.6 \pm 11.4	73.3 \pm 8.7	72.4 \pm 10.3	82.6 \pm 8.5	67.4 \pm 9.7	71.5 \pm 12.3
APTT (sec)	42.3 \pm 5.6	39.6 \pm 8.3	45.3 \pm 6.0	40.2 \pm 6.4	43.7 \pm 5.3	39.9 \pm 5.7
ma in thromboelastogram (mm)	27.7 \pm 7.6	38.3 \pm 6.2	26.2 \pm 4.9	41.6 \pm 5.7	24.1 \pm 6	43.9 \pm 9.2
ma/k in thromboelastogram	1.6 \pm 0.9	2.4 \pm 0.8	1.4 \pm 0.6	3.4 \pm 1.2	1.0 \pm 0.4	3.9 \pm 1.2
FDP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10.2 \pm 3.1	9.5 \pm 4.2	8.7 \pm 4.2	11.2 \pm 6.3	14.3 \pm 4.1	13.3 \pm 6.9
AT-III (%)	48.7 \pm 9.1	58.3 \pm 8.5	47.1 \pm 12.3	55.5 \pm 8.2	44.6 \pm 10.5	48.7 \pm 11.8

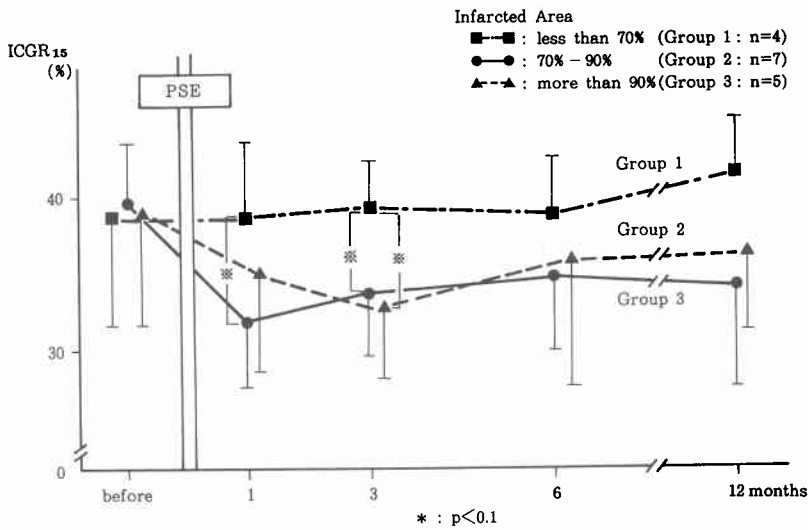
* : p<0.1 ※: p<0.05 ☆: p<0.01

I群では、1.6 \pm 0.4と再び hypocoagulable state となった。一方、70%以上の II, III 群では PSE 後 3 か月目でもそれぞれ 2.7 \pm 0.5, 2.9 \pm 0.8 と I 群に比べ有意 (p<0.05) の高値を示し、さらに 12 か月後でも II, III 群ではそれぞれ 2.5 \pm 0.7, 2.6 \pm 0.6 と I 群の 1.6 \pm 0.5

に比べ有意 (p<0.05) の高値が持続して認められた (Fig. 5)。

次に教室の DIC 危険群判定基準における 8 項目の検査成績について PSE 施行前と PSE 後 4 週目との値を比較検討した (Table 3)。血小板数, fibrinogen お

Fig. 6 Changes of ICGR₁₅ after PSE



よび ma (栓弾図) は脾梗塞率にかかわらず I, II, III 群ともに PSE により有意の改善が認められた。また PT 活性は脾梗塞率 70~90% の II 群のみで PSE 前の 72.4±10.3% から PSE 後 82.6±8.5% と APTT では II 群で 45.3±6.0 秒から 40.2±6.4 秒, III 群で 43.7±5.3 秒から 39.9±5.7 秒へといずれも改善傾向 (p<0.1) を認めた。ma/k (栓弾図) は I 群では 1.6±0.9 から 2.4±0.8 と増加傾向を示したにすぎなかったが, II 群では, 1.4±0.6 から 3.4±1.2, III 群では 1.0±0.4 から 3.9±1.2 と有意 (p<0.05) の改善を認めた。一方, FDP はいずれの群でも明らかな変化は認められず, AT-III は I 群で 48.7±9.1% から 58.5±8.5%, II 群では 47.1±12.3% から 55.5±8.2% と改善傾向 (p<0.1) を認めたが, III 群では明らかな変化は認められなかった。

3) 肝機能の推移

ICG R₁₅ についてみると, PSE 施行前では I 群 38.8±7.0%, II 群 40.6±3.4%, III 群 39.5±4.5% と各群間に有意差はなかったが, PSE 後 1 か月目では I 群 39.2±6.1%, II 群 32.3±4.2%, III 群 34.8±3.7% と II 群では I 群に比べ減少傾向 (p<0.1) を示した。また 3 か月後では I 群 40.1±3.6%, II 群 34.2±4.4%, III 群 33.6±4.5% と I 群に比べ II, III 群では改善傾向 (p<0.1) を認めたが, 6 か月以降では各群間で明らかな差は認められなかった (Fig. 6)。

Ch-E についてみると, PSE 施行前には I 群 0.39±0.07ΔpH, II 群 0.35±0.03ΔpH, III 群 0.37±0.06ΔpH

と各群間に明らかな差を認めず, また PSE 施行後も有意の変化は認められなかった。

III. 硬変肝切除における術前 PSE の効果

1) PSE 後の総合的 Risk および凝固線溶系機能の変化と肝切除成績

まず PSE 後肝切除を行った 9 例につき PSE 前後における教室の総合的 Risk ならびに DIC 危険群判定基準の陽性項目数の変化について検討した。総合的 Risk は PSE 施行前では 9 例中 8 例 (88.9%) が Risk 4 を示し, 亜区域あるいは部分切除が限界と考えられ, 1 区域切除が可能な Risk 3 は 1 例にすぎず, 高度肝障害例が圧倒的に多かった。PSE 施行後ではさきに総合的 Risk 4 を示した 8 例中 2 例が Risk 3 に改善したが他の症例では変化なく PSE の肝機能改善に及ぼす効果は明かではなかった。一方 DIC 危険群判定基準陽性項目数は PSE 施行前では 9 例中 6 例 (66.7%) が 5 項目以上陽性を示して DIC 危険群と判定され, 3~4 項目陽性のものが 2 例 (22.2%) であったが, PSE 施行後にはこれら 8 例の陽性項目数は全例 2 項目以下となり著明に改善した。また PSE 前に DIC 危険群の判定基準の陽性項目数が 0 であった 1 例では, 8 項目中 5 項目がいずれも判定基準の critical level にあったため PSE を施行したものである。これら 9 例の手術成績をみると 1 区域切除, 亜区域切除, および部分切除がそれぞれ 3 例に行われているが, 全例術後合併症なく良好に経過し, 術後 7 か月から 3 年 4 か月の現在いずれも健在である (Table 4)。

Table 4 Resection of hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis after PSE

Case	Age·Sex	Total risk		Positive number of 8 items		Operative procedures	Prognosis after surgery
		before PSE	after PSE	in the potential DIC risk before PSE	after PSE		
1.	53·F	4	→ 4	7	→ 2	subsegmentectomy	3Y 4M alive
2.	39·M	4	→ 3	5	→ 1	1 segmentectomy	3Y 2M alive
3.	58·M	4	→ 3	6	→ 1	1 segmentectomy	2Y 8M alive
4.	65·F	4	→ 4	5	→ 1	partial resection	2Y alive
5.	56·M	3	→ 3	4	→ 1	1 segmentectomy	1Y 5M alive
6.	53·M	4	→ 4	6	→ 2	partial resection	1Y 2M alive
7.	51·M	4	→ 4	6	→ 2	subsegmentectomy	10M alive
8.	51·M	4	→ 4	0	→ 0	subsegmentectomy	9M alive
9.	66·F	4	→ 4	3	→ 2	partial resection	7M alive

2) 術前凝固線溶系機能と出血量

肝硬変合併癌切除例について術前の DIC 危険群判定基準陽性項目数と術中ならびに術後 3 日間の出血量との関係について検討した。まず術前 PSE 非施行の 73 例をみると、術中出血量は陽性項目数が 0～2 項目(平均 1.2) の 42 例では $1519 \pm 1012 \text{ml}$ 、3～4 項目(平均 3.3) 陽性の 22 例では $2941 \pm 970 \text{ml}$ 、5 項目以上(平均 5.5) 陽性で DIC 危険群と判定された 9 例では $5102 \pm 2766 \text{ml}$ とそれぞれ間に有意差 ($p < 0.05$) を認め、また術後 3 日間の出血量をみても陽性項目数が 0～2 項目の 42 例では $355 \pm 319 \text{ml}$ 、3～4 項目陽性の 22 例では $706 \pm 375 \text{ml}$ であったが、5 項目以上陽性の DIC 危険群では $3939 \pm 2483 \text{ml}$ と明らかに多かった ($p < 0.01$)。一方、術前に PSE を施行した 9 例中 6 例が PSE 施行前に 5 項目以上(平均 5.8) 陽性を示し DIC 危険群と判定されたが、これら 6 例は PSE 後には全例陽性項目数は 2 項目以下(平均 1.5) となり、1 区域切除、亜区域切除および部分切除をそれぞれ 3 例に施行したところ DIC 危険群と判定されながら PSE を施行しなかった 9 例(1 区域切除 2 例、亜区域切除 2 例、部分切除 5 例)に比べ、術中出血量は $2514 \pm 341 \text{ml}$ と減少傾向を示し、かつ術後 3 日間の出血量は $115 \pm 31 \text{ml}$ と有意 ($p < 0.001$) に低値を示した (Fig. 7)。

3) 肝切除後の経過に及ぼす術前 PSE の効果

PSE 後肝切除の 9 例のうち DIC 危険群判定基準の陽性項目数が 8 項目中 3 項目以上(平均 5.3) を示した

8 例について、PSE 導入前の肝硬変切除 73 例のうち 3 項目以上(平均 4.4) が陽性を示し、術後 12 か月まで経過を観察した 16 例を対照として以下の検索を行った。

① 凝固線溶系機能

血小板数 ($\times 10^4 / \text{mm}^3$) は PSE 非施行例では術前に 7.6 ± 5.2 を示し、術後 3～12 か月では $5.2 \pm 3.4 \sim 6.1 \pm 1.5$ と低値を示して推移したのに対し、術前に PSE を施行した 8 例では PSE 前の 4.8 ± 1.5 から PSE 後には 27.9 ± 7.0 と有意 ($p < 0.01$) に増加し、肝切除後は減少したが、3～12 か月後でも $18.2 \pm 2.4 \sim 14.4 \pm 6.1$ と PSE 非施行例に比べ有意 ($p < 0.01$) の高値を持続した (Fig. 8)。

一方、DIC 危険群判定基準の平均陽性項目数をみると、PSE 非施行例では術前に 4.4 ± 1.3 を示し、術後 3～12 か月では $5.1 \pm 1.4 \sim 4.7 \pm 1.5$ であったのに対し、術前に PSE を施行した 8 例では PSE 前の 5.3 ± 1.3 から PSE 後には 1.5 ± 0.5 と有意 ($p < 0.01$) に減少し、肝切除後 3～12 か月でも $1.8 \pm 1.2 \sim 1.9 \pm 0.9$ と PSE 非施行例に比べ有意 ($p < 0.01$) の改善が持続した (Fig. 9)。

② 有効肝血流量

有効肝血流量の指標として K_{ICG} の変化をみると PSE 非施行例では術前に 0.125 ± 0.036 を示し、術後 3 か月目では 0.074 ± 0.023 と低下し、以後 6 か月目および 12 か月目でそれぞれ 0.078 ± 0.032 、 0.092 ± 0.038 を示した。一方、術前 PSE 施行例では PSE 前の $0.098 \pm$

Fig. 7 Blood loss and positive number of items in the potential DIC risk—resected cases of hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis—

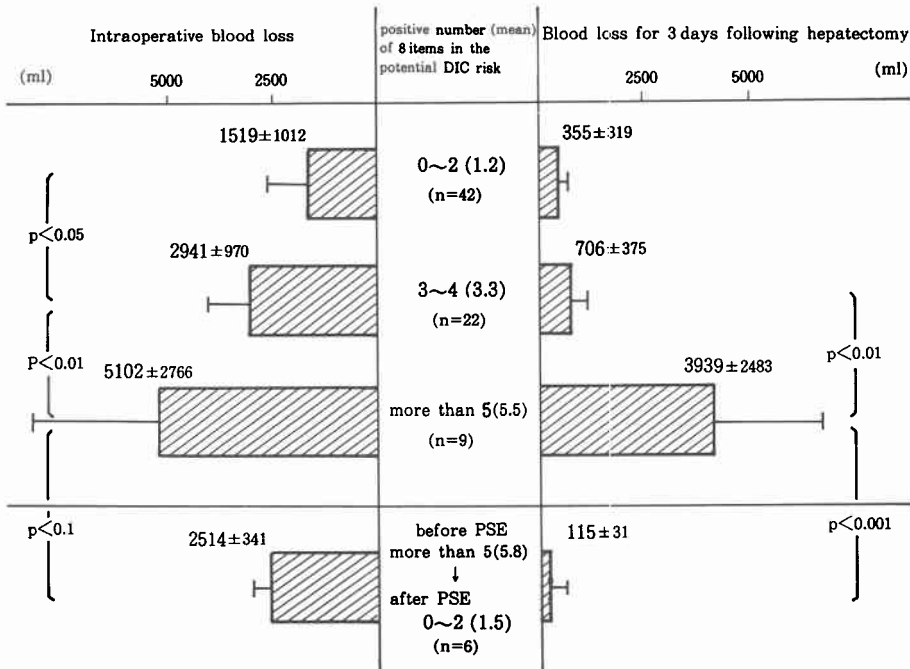


Fig. 8 Changes of platelet counts following hepatectomy with and without preoperative PSE

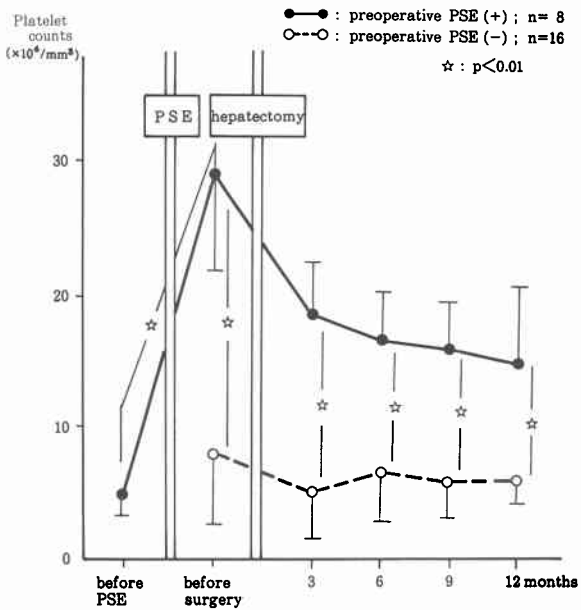
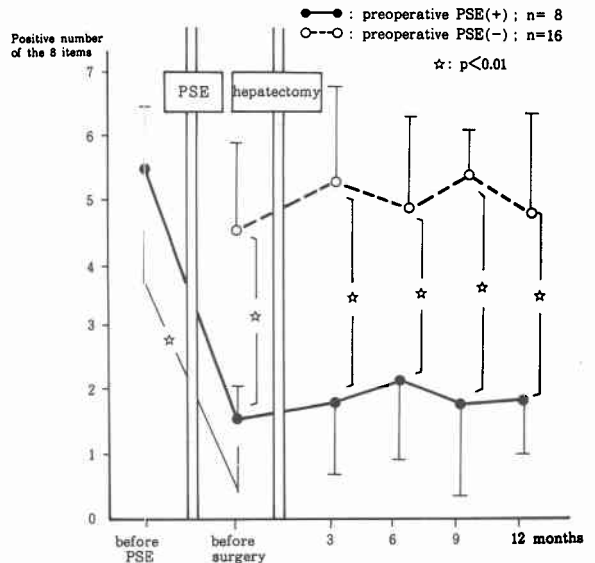


Fig. 9 Changes in function of coagulation-fibrinolysis system following hepatectomy with and without preoperative PSE



0.035からPSE後3週には 0.122 ± 0.027 と改善傾向 ($p < 0.1$)を示し、肝切除後3か月目で 0.102 ± 0.026 と低下したが、術後6か月および12か月目にはそれぞれ 0.121 ± 0.022 , 0.123 ± 0.017 を示し、PSE非施行例に比べ高値を示す傾向 ($p < 0.1$)を示した (Fig. 10).

Fig. 10 Changes of K_{ICG} following hepatectomy with and without preoperative PSE

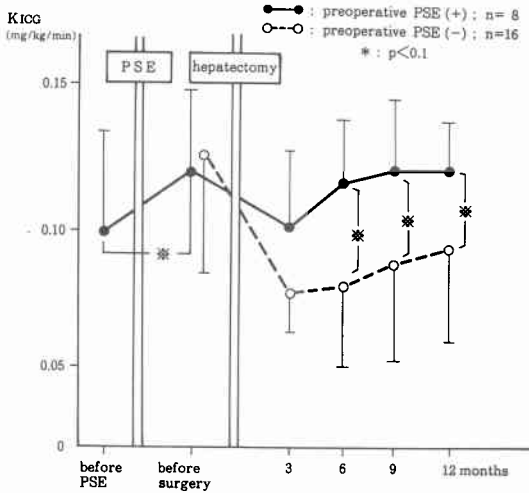
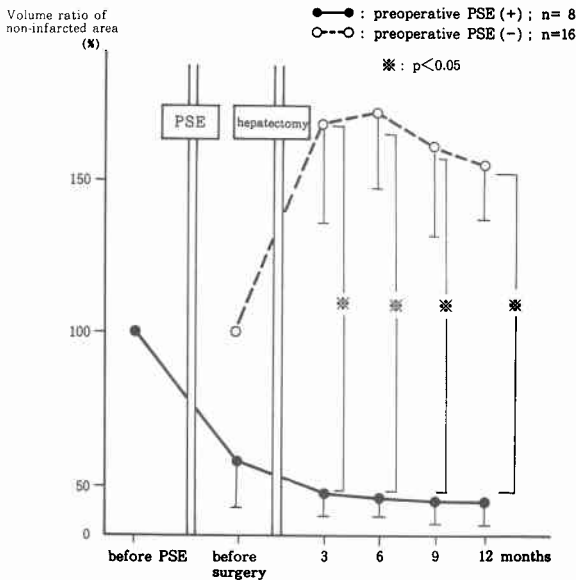


Fig. 11 Changes of volume ratio of non-infarcted areae in the spleen following hepatectomy with and without preoperative PSE



③ 脾の形態的变化

PSE非施行では脾容積は術後増加し、6か月目には術前の $168 \pm 23.8\%$ 、12か月目には $153.8 \pm 17.5\%$ に増加したのに対し、術前PSE施行例ではPSE後3週目に非梗塞部脾容積は $59.8 \pm 15.2\%$ と減少し、肝切除後6か月目、12か月目でもそれぞれ $48.3 \pm 6.3\%$, $46.5 \pm 8.9\%$ と術前PSEによる脾の縮小効果は持続し、PSE非施行例に比べ有意 ($p < 0.05$)に低値を示した (Fig. 11).

4) 術前PSEの肝再生能に及ぼす影響

1区域切除を行ったPSE後肝切除3例ならびにPSE非施行肝切除10例について比較検討した。なお、術前に測定した両群の残存肝Rmax (mg/kg/min)はそれぞれ 0.43 ± 0.12 , 0.47 ± 0.16 であって、両群間に有意差はなかった。

① 形態的再生率

PSE非施行例では肝切除後6, 9, 12か月目にそれぞれ $20.8 \pm 9.4\%$, $19.8 \pm 8.9\%$, $22.7 \pm 8.2\%$ を示したのに対し、PSE施行例では肝切除後6, 9, 12か月目にそれぞれ $36.4 \pm 9.1\%$, $40.5 \pm 11.4\%$, $43.6 \pm 13.2\%$ とPSE非施行例に比べ高い再生率を示す傾向 ($p < 0.1$)が認められた (Fig. 12).

② 機能的回復率

機能的回復率は術前PSEの有意にかかわらず肝切除後低下し、3か月目には術前PSE施行例では $69.3 \pm$

Fig. 12 Regeneration ratio of the remnant liver following hepatectomy with and without preoperative PSE

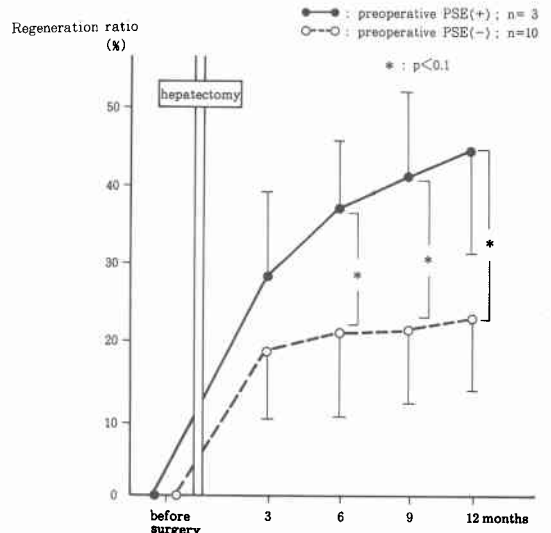
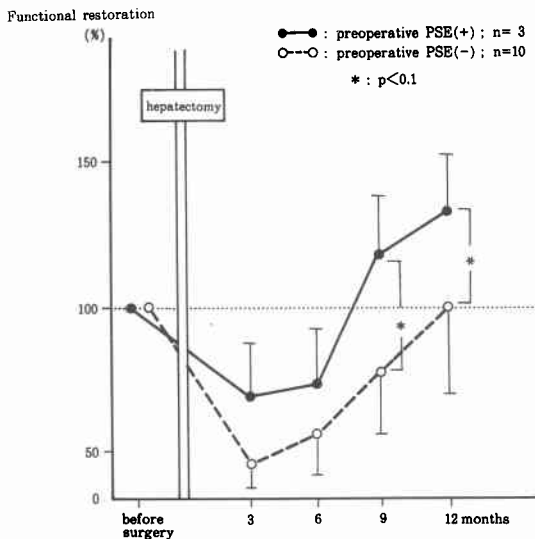


Fig. 13 Functional restoration of the remnant liver following hepatectomy with and without preoperative PSE



17.9%, PSE 非施行例では $45.9 \pm 7.7\%$ を示し、以後増加して術後9か月および12か月目にPSE 非施行例ではそれぞれ $77.6 \pm 20.5\%$, $98.6 \pm 29.4\%$ となったのに対し、術前PSE 施行例ではそれぞれ $117.9 \pm 18.3\%$, $132.0 \pm 19.2\%$ とPSE 非施行例に比べ良好な機能的回復を示す傾向 ($p < 0.1$) が認められた (Fig. 13)。

IV. PSE の合併症

PSE 施行例25例全例がPSE 後発熱、腹痛を来し、また梗塞率70~90%の16例中3例(18.8%), 梗塞率90%以上の5例中2例(40.0%)に胸水の貯留を認めた。また、梗塞率が90%以下のものでは他の重篤な合併症は認められなかったが、梗塞率90%以上の5例中2例(40.0%)に脾嚢胞の発生を認め、これらはいずれも超音波映像下に経皮的ドレナージを行い軽快した。またこれらの2例を除く23例では発熱、腹痛、および胸水は抗生剤などの投与によりいずれもPSE 後2~3週で消失した。

考 察

脾動脈塞栓術に関する報告は1973年 Maddison⁹⁾が脾機能亢進症の治療を目的に embolic therapy として報告したのが最初であるが、初期には脾梗塞範囲が極めて広範囲に及ぶため重篤な合併症の発生が多く、広く普及するに至らなかった。その後1979年に Spigos⁵⁾が脾実質の末梢から部分的に梗塞を起こさせる partial splenic embolization を報告し、以来、合併症

の少ない安全な方法として普及し、従来の脾摘術にかわる nonsurgical splenectomy として脾機能亢進症のみならず、遺伝性球状赤血球性貧血⁶⁾, thalassemia major⁷⁾, 特発性血小板減少性紫斑病⁸⁾などの血液疾患の治療にも導入されてきた。一方、近年本邦では肝細胞癌が急速に増加しており、その切除例も増加しているが、肝細胞癌はその大部分が肝硬変症や慢性肝炎などの慢性肝疾患を合併しており、中でも高度肝障害合併例では肝細胞機能の低下のみならず著しい脾機能亢進症や出血傾向を認めるものも少なくなく、たとえ肝の部分切除であっても術後DICなどの重篤な凝固線溶系機能異常を来して予後を不良としている症例も経験される。そこで本研究では高度凝固線溶系機能異常を有する肝硬変合併肝癌に対し、根治的肝切除をめざしてPSEの応用の有用性について検討した。

PSEによる重篤な合併症としては脾膿瘍⁹⁾や脾破裂¹⁰⁾などが報告されており、良好なPSEの効果を、かつ合併症の発生を防ぐには脾梗塞率が問題となる。諸家によれば、Spigos⁵⁾は60~70%, Alwmark¹¹⁾の30~50%, 水野¹²⁾の70%以下、田尻¹³⁾の60~80%などの報告があり、合併症の面からは80%以下とするものが多い。

本研究では脾梗塞の効果をまず脾梗塞率別に検討した。すなわち、形態面からはX線CTにより経時的に全脾容積および非梗塞部脾容積の変化を計測した。その結果、PSE 後2週目には非梗塞域は減少するものの、脾全体は腫大し、以後縮小して6か月目以降には梗塞率70%以上のものではPSE 前の35~45%に縮小したが70%以下の梗塞では縮小効果は軽度であった。次に凝固線溶系機能の面から血小板数、栓弾図の変化をみると、70%以下の梗塞ではPSE 後早期には効果は得られるものの、1か月以降ではその効果は消失した。90%以上の梗塞を行うとPSEの効果は1年を経ても、ある程度維持させるものの5例中2例に脾嚢胞の発生を認めた。これに対し70~90%の梗塞では90%以上の梗塞例とほぼ同様の効果が得られ、かつ重篤な合併症の発生は認められず、至適脾梗塞率は80%前後と考えられた。

一方、PSEの肝機能に及ぼす影響としては長期経過観察中に肝機能が改善されたとする報告や¹⁴⁾、門脈圧亢進症に対する脾摘術と対比してPSE 施行例の方が肝機能の改善が良好であったとする報告¹⁵⁾などがみられるが、今回の検討ではICG R₁₅はPSEにより改善を認めるものもあったが、統計学的に有意ではなかった。

また PSE 後の凝固線溶系機能検査の変化をみると DIC 危険群判定基準の 8 項目中、血小板数、栓弾図、fibrinogen は明らかに改善を認めたが、PT 活性、AT-III の改善は軽度にとどまり、これら血液凝固蛋白に由来するものは肝硬変に伴う肝機能障害あるいは栄養障害の程度に左右されるものと思われた。

これらの基礎的検討に基づいて、次に高度凝固線溶系機能異常を伴う肝硬変合併肝癌に対し肝切除を前提としての PSE の価値について検討を加えた。脾梗塞率は 70~90%、PSE から肝切除までの期間は発熱や疼痛が消退し、凝固線溶系機能が安定する 3~4 週後とし、この間にはまた高濃度分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 液や BCAA 顆粒を用いて積極的に栄養管理を行い栄養状態の改善に務めた。

まず手術危険度を適確に判定するうえで極めて有用な教室の総合的 Risk に従い、あわせて DIC 危険群判定基準に従って PSE 導入前の肝硬変合併肝癌切除成績を再検討してみたところ、高度肝障害例である総合的 Risk 4 および 5 の症例では DIC 危険群判定基準の陽性項目数が平均 5 項目以上を示し、中でもこれら 5 項目以上陽性を示して DIC 危険群と判定された 9 例では全例術中大量出血を来しており、うち 4 例が術後 DIC を発生し、かつ術後 6 か月以内に肝不全を来たして死亡しており、DIC 危険群と判定されたもの予後は極めて不良であった。そこで術前 DIC 危険群と判定された 6 例を含む 9 例に対し、PSE を施行したところ DIC 危険群判定基準の陽性項目数は PSE 後には全例が 2 項目以下となり、肝切除後の経過はいずれも良好であって、高度凝固線溶系機能異常を伴った肝硬変合併肝癌に対し肝切除後早期の合併症を来しやすい危険な時期を乗り越えるうえで術前 PSE は極めて有用と考えられた。

一方、肝癌に対する肝切除後の長期予後は癌の再発を除けば、術後の肝再生に伴う肝機能の回復に依存しているといつてよく、肝切除後の肝再生が不良なものではしばしば脾腫や食道静脈瘤の出現を認めることも少なくない。また肝と脾の臓器相関については古くより注目されており、あらかじめ脾摘を行った後肝部分切除を行うと肝再生が促進されるという報告¹⁶⁾¹⁷⁾もあり、さらに最近では脾に由来する肝再生抑制因子が存在する可能性も指摘されている¹⁸⁾。

そこで本研究では肝硬変における肝切除後の脾の形態的变化ならびに肝再生能に及ぼす術前 PSE の影響についても検討を加えた。PSE 非施行例では肝切除後

の脾容積は前値の平均 150% 以上に増大したのに対し、PSE 施行例では肝切除後も脾の非梗塞部は平均 50% 以下を示すことが明らかになり、術前 PSE は肝切除後の脾腫も抑制する効果があるものと思われた。さらに肝切除後の肝の形態的再生率ならびに機能的回復率についてみても、いずれも肝切除後 9 か月以降で PSE 施行例では非施行例に比べ高値を示す傾向を認め、術前 PSE は肝切除後の肝再生能を促進する可能性が示唆された。

以上より肝硬変症に伴う脾機能亢進症や出血傾向に対し、PSE はその改善に極めて有効かつ安全な手段であり、高度凝固線溶系機能異常を伴う肝硬変合併肝癌に対しても術前に PSE を行うことにより、凝固線溶系機能を改善し、術中術後の合併症を減少せしめて予後の向上に大きく貢献することが明らかとなった。さらに硬変肝切除後の脾腫の抑制や遠隔期における肝の形態的再生ならびに機能的回復を促進させる可能性も示唆された。

文 献

- 1) 水本龍二, 野口 孝: 肝機能予備力と手術危険度—肝臓外科—。肝・胆・膵 3: 887—895, 1981
- 2) 水本龍二, 野口 孝: 著しい凝固線溶系機能の障害を伴った肝硬変合併肝癌に対する肝切除。外科診療 25: 1543—1548, 1983
- 3) Maddison EF: Embolic therapy of hypersplenism. Invest Radiol 8: 280—281, 1973
- 4) 野口 孝, 水本龍二, 中川 毅: 肝切除限界ならびに肝再生能の画像診断による術前評価。画像医学誌 3: 723—741, 1984
- 5) Spigos DG, Jonasson O, Mozes M et al: Partial splenic embolization in treatment of hypersplenism. Am J Roentgenol 132: 777—782, 1979
- 6) Holowiecki J, Jarczok K, Wawrzynek Z: Embolization of splenic artery as an alternative to splenectomy for treatment hereditary spherocytosis. Folia Haematol 110: 913—916, 1983
- 7) Pringle KC, Spigos DG, Tan WS et al: Partial splenic embolization in the management of thalassemia major. J Pediatr Surg 17: 884—891, 1982
- 8) 田島廣之, 細井盛一, 大矢 徹ほか: 特発性血小板減少性紫斑病に対する部分的脾動脈塞栓術の経験。臨放線 32: 635—639, 1987
- 9) 中村一夫, 小野二六一, 香月武人ほか: 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
- 10) 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
- 11) Alwmark A, Bengmark S, Gullstrand P et al: Evaluation of splenic embolization in patients with portal hypertension and hypersplenism. *Ann Surg* 196: 518-524, 1982
 - 12) 水野敏彦, 高橋雅明, 富永幹洋ほか: Partial Splenic Embolization (PSE)の適応と効果について. *外科* 45: 277-283, 1983
 - 13) 田尻 孝, 梅原松臣, 鄭 淳ほか: 外科領域における肝硬変症の病態に対する塞栓療法の意義. *日外会誌* 86: 1227-1230, 1985
 - 14) 平井賢治, 青木義憲, 谷川久一, ほか: Transcatheter splenic arterial embolization 後興味ある経過を呈した肝硬変の1例. *肝臓* 26: 1681-1685, 1985
 - 15) 梅原松臣, 田尻 孝, 渡辺 章ほか: 門脈圧亢進に対する選択的脾動脈塞栓術の意義. *日消外会誌* 19: 1639-1645, 1986
 - 16) Higgins GM, Priestley JT: Experimental pathology of the liver-VI. Restoration of the liver in white rats after partial removal and splenectomy. *Arch pathol* 13: 575-583, 1932
 - 17) Peerz-Tamayo R, Romero R: Role of the spleen in regeneration of the liver. An experimental study. *Lab Invest* 7: 248-257, 1958
 - 18) Ohira M, Umeyama K, Taniura M et al: An experimental study of a splenic inhibitory factor influencing hepatic regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 164: 438-444, 1987

Effects of Partial Splenic Embolization of Severe Functional Disturbances of Coagulation-Fibrinolysis System Associated with Liver Cirrhosis and its Application on Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma

Hajime Yokoi, Kentaro Yamagiwa, Takashi Higashiguchi, Takashi Noguchi,
Yoshifumi, Kawarada and Ryuji Mizumoto
First Department of Surgery, Mie University School of Medicine

The present clinical study was undertaken to evaluate the effects of partial splenic embolization (PSE) on hypersplenism with severe functional disturbances of the coagulation-fibrinolysis system associated with liver cirrhosis. This was an attempt to achieve radical hepatectomy for hepatocellular carcinoma. [1] Effects of PSE on hypersplenism associated with liver cirrhosis: Functional disturbances of coagulation-fibrinolysis system in 16 patients with liver cirrhosis improved after PSE, but it had disappeared within one month after PSE in patients with a splenic infarction area of less than 70%, while it had been maintained even after one year in patients with an infarction area of more than 70% with shrinkage of splenic volume. However, 2 out of 5 patients with an infarction area of more than 90% developed splenic cyst. [2] Results of hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Among 9 patients with potential DIC risk according to our criteria, 4 (44.4%) developed DIC and died of liver failure within 6 months after hepatectomy without PSE, whereas all 9 patients undergoing hepatectomy after PSE, including 6 cases with potential DIC risk, had an uneventful postoperative course with well maintained function of the coagulation-fibrinolysis system and lessened splenic volume one year after hepatectomy. And they showed appreciable hepatic regeneration.

Reprint requests: Hajime Yokoi First Department of Surgery, Mie University School of Medicine
2-174 Edobashi, Tsu, 514 JAPAN