

博士論文

門脈圧亢進症を伴う肝細胞癌に対する
外科治療に関する研究

竹村 信行

要旨.....	5
第一章 序文.....	7
第二章 門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌の外科的治療（研究 1）	
第一節 背景と目的.....	10
第二節 方法	
第一項 対象患者と検討項目.....	11
第二項 外科治療（肝切除）の適応.....	12
第三項 門脈圧亢進症状に対する術前処置.....	15
第四項 追跡調査.....	17
第五項 統計解析.....	17
第三節 結果	
第一項 患者背景.....	20
第二項 門脈圧亢進症状の術前処置と外科治療（肝切除）.....	20
第三項 予後	
第 1 全症例の累積生存率.....	22
第 2 ミラノ基準内の症例の累積生存率.....	22
第 3 全症例の累積無再発生存率.....	23
第 4 ミラノ基準内の症例の累積無再発生存率.....	23

第 5 背景ウイルス別の累積生存率.....	24
第 6 背景ウイルス別の累積無再発生存率.....	25
第四項 門脈圧亢進症状を有する症例の予後予測因子.....	25
第四節 考察.....	37
第五節 結論.....	43
第三章 門脈圧亢進症患者に対する脾臓摘出の肝機能に及ぼす影響（研究 2）	
第一節 背景と目的.....	45
第二節 方法	
第一項 対象患者.....	46
第二項 外科治療（脾臓摘出・Hassab 手術）.....	46
第三項 統計解析.....	46
第三節 結果	
第一項 患者背景.....	48
第二項 外科治療（脾臓摘出・Hassab 手術の合併症）.....	48
第三項 脾臓摘出前後の肝機能の変化.....	49
第四節 考察.....	59
第五節 結論.....	61
第四章 全体の総括.....	62

謝辭.....	63
参考文献.....	64

要旨

肝細胞癌に対する肝切除の成績は、治療技術と周術期管理の進歩によって近年飛躍的に改善されたが、背景に肝炎ウイルス感染やアルコール性肝障害を伴う肝細胞癌の治療に際して、肝障害の進行に伴う門脈圧亢進症状の存在が特に外科治療の障害となる。本研究の前半では東京大学医学部附属病院肝胆膵外科において行った 1259 例の肝細胞癌に対する肝切除患者のうち、術前処置を必要とする門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌患者 123 例、門脈圧亢進症状を有するが処置を必要としなかった患者 181 例、門脈圧亢進症状を有さない患者 955 例の外科的治療の短期、長期成績を比較検討し、門脈圧亢進症状を呈す症例は門脈圧亢進症状を伴わない症例に比べ、切除後の予後はやや劣るものの 5 年生存率 50%以上とまずまずの成績を示し、また門脈圧亢進症状に対する処置を行った症例と門脈圧亢進症状を有するがその処置が必要で無かった症例の長期予後に差を認めないことより、門脈圧亢進症状に対する処置を行う事で、周術期の出血や静脈瘤破裂のリスクを軽減し、その処置を必要としない患者と同等程度の長期予後が期待できることを示した。

後半では、門脈圧亢進症状に対する処置の一環としての脾摘の効果に着目し、門脈圧更新症状を有する患者 43 例への脾摘（Hassab 手術を含む）が肝機能へ与える効果を検証、脾摘を行うことで血小板数を増加させ血清ビリルビン値、

特に間接ビリルビン値を低下させるが、血清アルブミン値、プロトンビン活性値、血清コリンエステラーゼ値や ICGR15 値を改善するまでの効果は無いことを示した。

第一章 序文

肝細胞癌患者の多くは背景にウイルス肝炎ないしアルコール多飲や脂肪肝炎による肝障害を伴っており、肝細胞癌の治療法の選択、特に外科的治を行うに際して肝予備能の制約を受ける。また肝障害の進行した結果として門脈圧亢進症状を伴うことも少なくなく、脾腫による血小板減少、食道胃静脈瘤の存在が肝細胞癌に対する最も一般的で根治的な治療である肝切除を行う際の最大の障害となる。

過去の報告では、門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌に対する肝切除後の合併率ならびに死亡率が高いため[1-12]、欧米のガイドラインとして用いられている Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)分類では門脈圧亢進症状の存在は肝切除の適応外とされている[1, 13, 14]。門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌の治療としては腫瘍の治療に加え背景肝の問題も解決できる肝移植が理想の治療であるが[15]、ドナー不足の問題[16]、ならびに年齢や腫瘍条件[17]による制約を受けるため、すべての患者が肝移植治療の対象となるわけではない。一方、本邦を含むアジア諸国や一部の欧米の外科医の間では、門脈圧亢進症状を有する場合でも一概には肝切除の適応外とせず[2, 3, 5, 8-10, 12, 18]、適切な肝機能評価[19]、また場合によっては門脈圧亢進症状に対する処置を行った上で[20-27]、安全に肝切除を行えると報告されている。東京大学医学部附属病院肝胆膵外科でも、門脈

圧亢進症状を有する肝細胞癌患者に対し、内視鏡的食道静脈瘤結紮術 (Endoscopic variceal ligation; EVL) [28]ならびに内視鏡的静脈瘤硬化療法 (Endoscopic injection sclerotherapy; EIS) [29]、脾摘[23]、Hassab 手術[30]、バルーン下逆行性経静脈的塞栓術(Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration; BRTO) [31]などの術前処置を行った上で安全に肝切除を行ってきた[3, 19]。

門脈圧亢進症状を伴う症例に対する肝切除の予後は亢進症状を伴わない症例に比べ5年生存率においておよそ9%~30%ほどの差を持って悪いと報告されているが、適切な症例の選択、肝機能ならびに肝切除範囲の評価をもとに肝切除を行った症例に関しては、切除後の5年生存率は28.9%から70.1%と許容範囲であることが知られている[2-12]。術前処置を必要とする門脈圧亢進症状は、さらに肝障害が進行した状態であるが、門脈圧亢進症状に対する術前処置を行った症例の肝切除後の長期予後は明らかでない。また、門脈圧亢進症状を伴う肝硬変患者に対し脾摘 (Hassab 手術を含む) を行うことによって血小板数が増加し、若干の肝機能の改善が見込めることは古くから報告されているが[23, 24]、その機序は明らかでは無く、肝切除の適応を左右する肝予備能(ICGR15 値)までの改善効果があるかも明らかでない。

本研究の前半 (研究 1) では、門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌患者に対する外科的治療の予後と予後予測因子を、後半 (研究 2) では門脈圧亢進症患者におい

て脾摘（ならびに Hassab 手術）が肝機能に及ぼす影響について検討する。

第二章 門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌の外科的治療（研究 1）

第一節 背景と目的

欧米の肝細胞癌治療ガイドラインとして用いられている BCLC 分類では門脈圧亢進症状の存在は肝切除の適応外とされているが[13, 14]、本邦を含むアジア諸国や一部の欧米の外科医の間では、門脈圧亢進症状を有する場合でも一概には肝切除の適応外とせず[2, 3, 5, 8-10, 12, 18]、適切な肝機能評価[19]、時には門脈圧更新症状に対する処置を行った上で[20-27]、安全に肝切除を行えると報告されている。門脈圧亢進症状を伴う症例に対する肝切除の予後は亢進症状を伴わない症例に比べ5年生存率においておよそ9%~30%ほどの差を持って悪いと報告されているが、適切な症例の選択、肝機能ならびに肝切除範囲の評価をもとに肝切除を行った症例に関しては、切除後の5年生存率は28.9%から70.1%と許容範囲であることが知られている[2-12]。術前処置を必要とする門脈圧亢進症状は、さらに肝障害が進行した状態であるが、門脈圧亢進症状に対する術前処置が必要な門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌症例の切除後の長期予後は明らかにはされていない。

本章では門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者の肝切除後の長期予後と予後予測因子を、特に門脈圧合併症状に対する術前処置が必要であった患者に着目して検討する。

第二節 方法

第一項 対象患者と検討項目

本研究は文部科学省・厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針に則っており、倫理委員会の承認を受けた研究である（受付番号 2158）。対象患者は 1994 年 10 月より 2015 年 12 月の間に東京大学医学部附属病院肝胆膵外科において肝細胞癌の根治的治療目的に肝切除を行った患者 1259 名である。肝外転移を有する症例、姑息切除症例は除外した。

周術期に門脈圧亢進症状に対する処置が行われた群を門亢処置群、門脈圧亢進症状を伴うが処置が不要であった群を門亢非処置群、門脈圧亢進症状を伴わない群を非門亢群とし、3 群の生存率と無再発生存率を比較検討、次いで肝移植の保険適応基準であるミラノ基準（最大径 5 cm 未満もしくは 2 cm 未満の肝細胞癌が 3 個以内）[17]内にある症例群においても生存率と無再発生存率を検討した。また研究の本題とは異なるが、背景肝炎ウイルスの予後に及ぼす影響を検討するために、肝炎ウイルス別の生存率、無再発生存率も検討した。

また、門脈圧亢進症状を有する患者（門亢処置群ならびに門亢非処置群）における予後因子を検討した。

3 群の定義

○門亢処置群…肝切除術前ないしは肝切除と同時に門脈圧亢進症状に対する

処置を行った後に肝細胞癌に対する肝切除を行った症例(処置のみ他院で行った症例も含む)

○門亢非処置群…門脈圧亢進症状を有する(食道・胃静脈瘤が存在する、ないしは血小板値が 10 万/ μ L 以下で最大径 12 cm以上の脾腫を伴う)が、門脈圧亢進症状に対する処置を行うことなく肝細胞癌に対する肝切除を行った症例

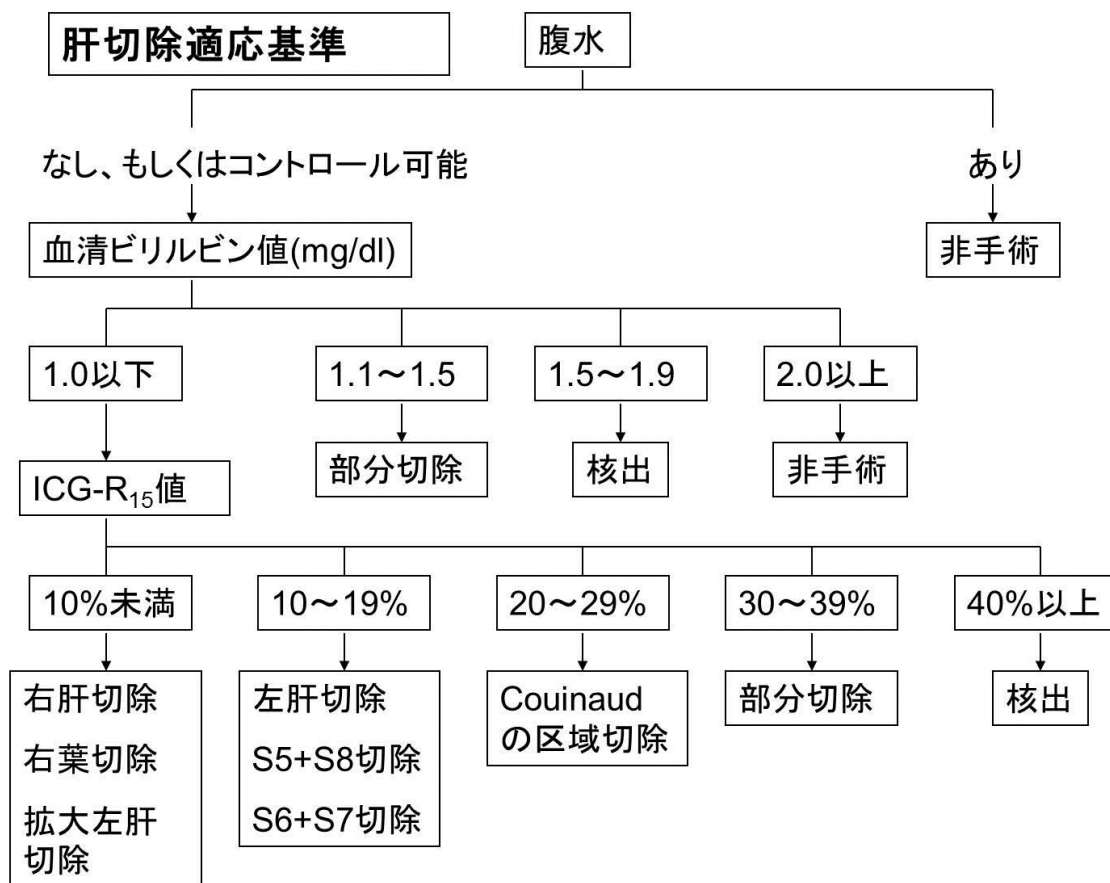
○非門亢群…門脈圧亢進症状を伴わない肝細胞癌に対する肝切除症例

第二項 外科治療（肝切除）の適応

肝細胞癌に対する肝切除の適応は腹水の有無、血清総ビリルビン値ならびに **ICGR15** 値で規定される東京大学肝胆膵外科の肝切除基準(幕内基準)に従って決定された(図 1)。具体的には腹水が無い、もしくはコントロール可能で、血清総ビリルビン値が 1.0 以下、**ICGR15** 値が 10%未満なら右肝切除、右葉切除、拡大左肝切除、10%以上 20%未満なら左肝切除、前区域切除、後区域切除、20%以上 30%未満で **Couinaud** の亜区域切除、30%以上で部分切除、40%以上で腫瘍核出術を適応とした[32]。さらに近年では CT による肝容積の正確な測定、門脈支配領域、肝静脈還流領域の正確な測定が可能となり、**ICGR15** 検査、残肝容積に加え肝静脈非うっ血領域を勘案して切除適応が決定されている[33]。門脈圧亢進症状の有無は肝切除の適応決定に直接は影響しないが、画像ならびに採

血上明らかな門脈圧亢進症状を呈する症例には切除範囲の少ない亜区域切除術や部分切除術、核出術が適応とされることが多い。

図1 肝切除適応基準[32]



第三項 門脈圧亢進症状に対する術前処置

門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者に対する東京大学肝胆膵外科の術前処置の適応は以下の通りである(図 2)

○EVLないしEIS…日本内視鏡学会の食道静脈瘤分類[34]におけるF2ないしF3の静脈瘤、ないしRed-color(RC)サイン陽性の静脈瘤

○脾臓摘出…血小板数が5万/ μ L以下の症例

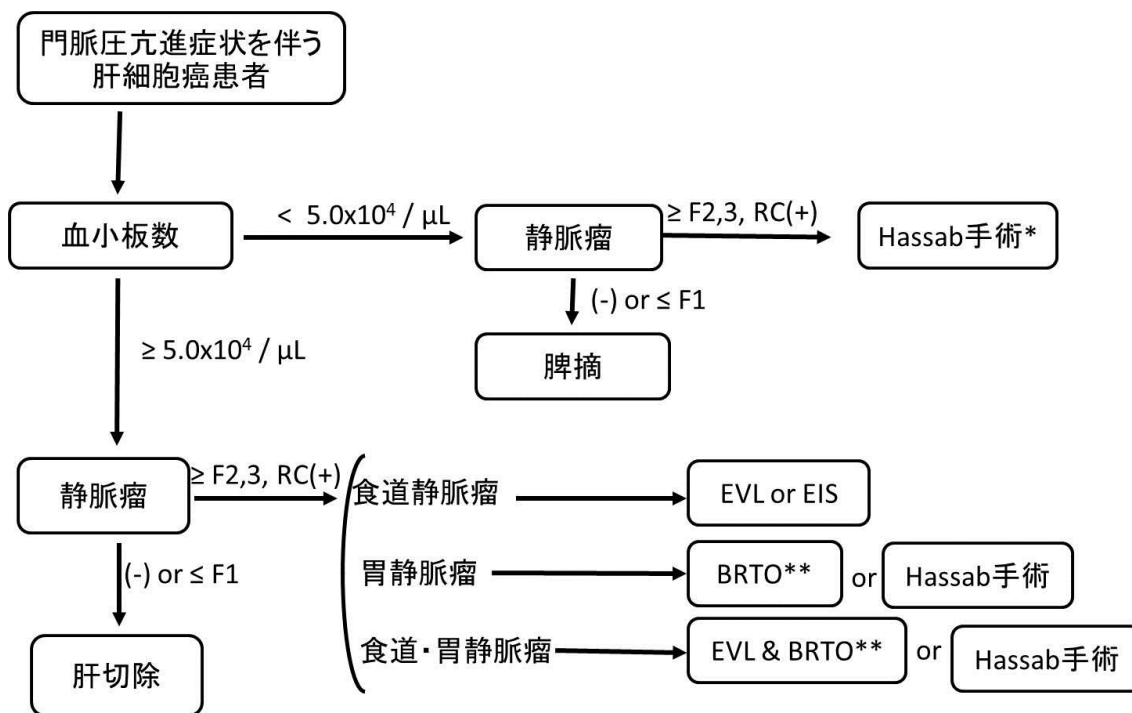
○Hassab手術[30]…RCサイン陽性の食道静脈瘤が存在し、かつ血小板数が5万/ μ L以下、ないしはF3ないしRCサインを伴う胃静脈瘤を有する症例(胃静脈瘤に関しては、BRTOを適応とする1999年以前の症例)

(肝細胞癌が肝表面や左肝に存在する際は肝切除と同時に脾摘ないしHassab手術を行い、それ以外は脾摘を先行し2-3週間経過した後に二期的に肝切除を行う)

○BRTO…F3ないしRCサインを伴う胃静脈瘤を持ち、脾腎シャントを有する症例(1999年以降に適応)

なお、門脈圧亢進症状の定義はBCLCの定義に準じて、食道・胃静脈瘤が存在する、ないしは血小板値が10万/ μ L以下で脾腫(最大径12cm以上)を伴う場合とした[13]

図 2 門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者に対する術前処置の適応



*EVL と脾摘、BRTO と脾摘が行われることもある

**1999 年以降は BRTO を適応とした

第四項 追跡調査

肝切除後の生存予後に関する追跡調査を行い、2017年3月31日を最終観察日とした。死因については肝癌関連死、肝不全関連死（肝癌の再発に関連しない肝不全と静脈瘤破裂死）、他病死ないし死因不明に分けた。

第五項 統計解析

連続変数は中央値(5, 95 パーセンタイル値)で示し、離散変数は χ^2 二乗検定、連続変数は Mann-Whitney の U 検定を用いて比較した。

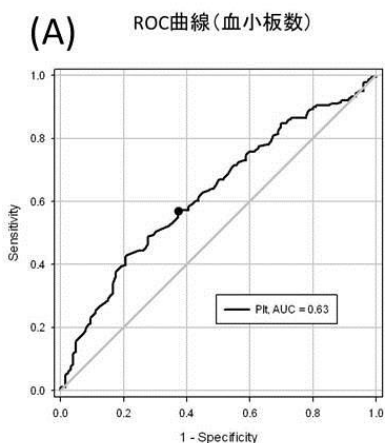
肝切除後の生存期間は、初回肝切除日(肝切除に至らなかった症例は門脈亢進症状に対する処置日)から死亡日もしくは2017年3月31日以前の最終受診日(他院情報のある症例は、他院最終受診日)までの期間とした。肝切除後の累積生存率は死亡をイベントとして、累積無再発生存期間は再発ないし死亡をイベントとして Kaplan-Meier 法にて推定、累積生存率は Log-rank 検定にて門亢処置群、門亢非処置群、非門亢群の 3 群を比較した。さらに、肝移植の保険適応基準であるミラノ基準(最大径 5 cm未満もしくは 2 cm未満の肝細胞癌が 3 個以内) [17] 内にある症例に限り、予後を再検討した。また、背景の肝炎ウイルス別の予後も Log-rank 検定にて比較した。術後合併症は Clavien-Dindo 分類[35]の定義に、術後肝不全は International Study Group of Liver Surgery(ISGLS)の定義[36]に従っ

て分析した。

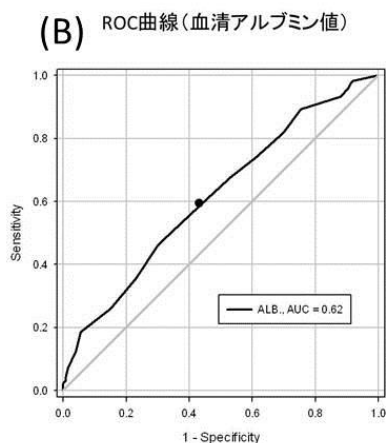
門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌の臨床データとして、年齢、性別、HBs 抗原、HCV 抗体、血小板数、血清アルブミン値、ICGR15 値、腫瘍数、腫瘍最大径、脈管侵襲、AFP 値、DCP 値、Child-Pugh 分類、MELD(Model for end-stage liver disease)スコア (血清総ビリルビン値、ナトリウム値、クレアチニン値とプロトロンビン時間 (INR) で計算される肝硬変患者の短期予後予測スコア) [37]、門脈圧亢進症に対する処置、肝硬変の有無、ミラノ基準、切除断端、組織診断 (分化度)について、全生存の予後予測因子になり得るかを検討した。年齢以外の連続変数のカットオフ値は、ROC 曲線を用いて最も可能性のあるカットオフ値を算出した(図 3A、B、C、D、E、F)。まず単変量解析を行い、次に P 値が 0.10 未満となった因子について、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、予後予測因子となるかを検討した。 P 値 0.05 未満を統計学的有意水準とした。統計解析には SPSS version 19.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA)を用いた。

図3 ROC 曲線(血小板数(A)、血清アルブミン値(B)、ICGR15 値(C)、AFP 値(D)、

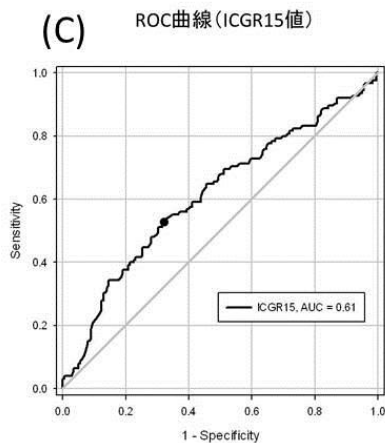
DCP 値(E)、MELD スコア(F)), AUC: area under the curve



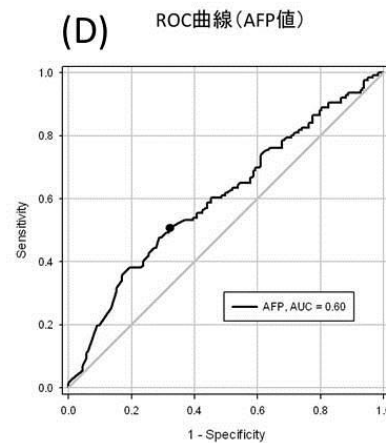
Sensitivity0.573, 1-Specificity0.373, カットオフ値 9.05



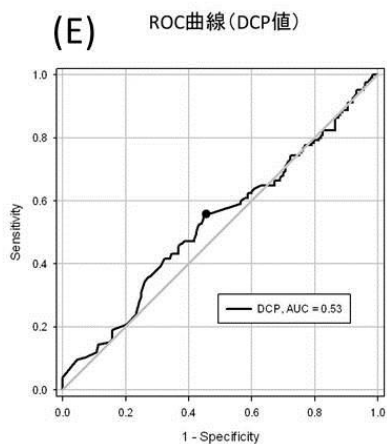
Sensitivity0.598, 1-Specificity0.444, カットオフ値 3.55



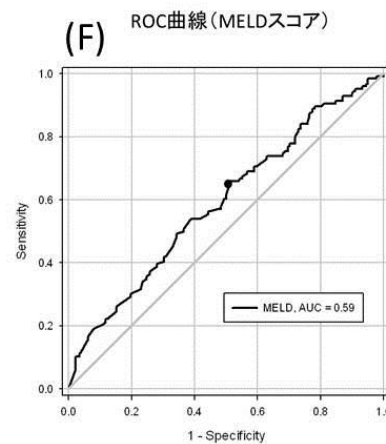
Sensitivity0.536, 1-Specificity0.320, カットオフ値 18.1



Sensitivity0.508, 1-Specificity0.321, カットオフ値 15.5



Sensitivity0.560, 1-Specificity0.463, カットオフ値 62.25



Sensitivity0.651, 1-Specificity0.511, カットオフ値 8.85

第三節 結果

第一項 患者背景

対象症例は 1259 例、内訳は門亢処置群 123 例、門亢非処置群 181 例、非門亢進群 955 例。全症例の患者背景ならびに門亢処置群と非処置群の患者背景の比較を表 1 に示す。

門亢処置群と非処置群の間に年齢、性別、肝炎ウイルス、血清総ビリルビン値、腫瘍数、AFP 値、MELD スコア、ミラノ基準内の症例数に統計学的有意差は認めなかった。2 群間に統計学的に有意差があった因子としては、門亢処置群の方が術前の血小板数($P<0.001$)、アルブミン値($P=0.011$)、PT%($P=0.009$)が低値であり、ICGR15 値が悪く($P<0.001$)、Child-Pugh 分類 B の症例が 37 例(30.1%)と多く($P=0.031$)肝機能不良であることがわかる。一方で腫瘍径は門亢処置群の方が小さく($P<0.001$)、脈管侵襲を伴う症例も少なく($P=0.005$)、血清 DCP 値も低い結果となり($P=0.004$)、腫瘍条件は門亢処置群の方が良好であった。一方、肝切除範囲に関しては、Major 肝切除が行われた症例は門亢処置群が 4 例(3.3%)、非処置群 18 例(9.9%)($P=0.027$)と、有意差を持って処置群の方が少なかった。

第二項 門脈圧亢進症状の術前処置と外科治療（肝切除）

門脈圧亢進症状に対する処置では、EVL ないし EIS が行われた症例 71 例、Hassab 手術が行われた症例 29 例、脾摘 28 例、BRTO9 例であった。そのうち 5 例で ELV 後に脾摘が行われ、2 例で ELV に加えて BRTO が行われた。

肝切除後の短期成績を表 2 に示す。門亢処置群と非処置群の間に切除断端距離、背景肝、病理学的分化度、ISGLS の定義による術後肝不全率、術後の血清総ビリルビン最高値、術後一日腹水量の最大値、合併症率、周術期死亡、術後在院日数、門亢関連死の割合に統計学的有意差は認めなかった。腹水量においては、有意差は認めなかったが($P=0.059$)、門亢処置群の中央値 435ml、非処置群 225ml と処置群の方が多い傾向にあった。周術期死亡は処置群 1 例(0.8%)、非処置群 2 例(1.1%)($P=0.801$)、両群合わせても 1.0%と比較的安全に手術が行えた。全死亡症例中の肝不全・静脈瘤破裂による肝不全関連死は門亢処置群 7 例(9.7%)、非処置群 7 例(6.6%)($P=0.448$)と差は認めなかったが、非門亢群では 11 例(2.7%)と、門亢を伴う症例では肝不全関連死が有意に多かった($P=0.004$ 、非門亢症例と門亢症例の比較)。

また、肝切除後の再発や肝機能悪化により後に生体肝移植を受けた症例は 9 例、その内訳は非門亢群 3 例(0.3%)、門亢非処置群 3 例(1.7%)、門亢群 3 例(2.4%)であり、門亢を伴う症例の方が移植を受けた症例が多かった($P=0.008$ 、非門亢症例と門亢症例の比較)。肝切除治療から肝移植までの期間は中央値で

2.9年であったが、非門亢例に限れば5.9年であった。9例の肝切除時のICGR15値中央値は16.8%、全例Child-Pugh分類Aであった。また、肝切除時にミラノ基準外(肝移植保険適応外)であった症例も3例(3例とも門亢例)あり、これらの症例は肝切除を行う事で肝移植治療につながったと推測される。

第三項 予後

第1 全症例の累積生存率

全症例の3、5、10年累積生存率と生存期間中央値は76.4%、61.7%、40.5%、7.1年、門亢処置群の3、5、10年累積生存率と生存期間中央値は74.3%、53.1%、27.7%、6.3年、門亢非処置群では69.2%、54.9%、27.0%、5.5年、非門亢群では78.1%、64.2%、45.1%、8.4年であった(図4)。

Log-rank 検定では非門亢群と門亢処置群($P=0.027$)、非門亢群と門亢非処置群($P<0.001$)の累積生存率には統計学的有意差を認めたが、門亢処置群と門亢非処置群には差は認めなかった($P=0.520$)。

第2 ミラノ基準内の症例の累積生存率

ミラノ基準内の症例577例の3、5、10年累積生存率と生存期間中央値は87.5%、73.6%、49.4%、9.6年、門亢処置群74例の3、5、10年累積生存率と生存期間

中央値は 80.5%、64.0%、34.0%、7.1 年、門亢非処置群 83 例では 83.5%、63.6%、38.0%、6.8 年、非門亢群 420 例では 88.8%、77.1%、54.8%、11.5 年であった (図 5)。

Log-rank 検定では非門亢群と門亢処置群($P=0.011$)、非門亢群と門亢非処置群($P=0.013$) の累積生存率には統計学的有意差を認めたが、門亢処置群と門亢非処置群には差は認めなかった($p=0.978$)。

第 3 全症例の累積無再発生存率

全症例の 1、3、5、10 年累積無再発生存率と無再発生存期間中央値は 64.7%、35.4%、24.1%、12.7%、1.7 年、門亢処置群の 1、3、5、10 年累積無再発生存率と無再発生存期間中央値は 58.9%、21.3%、11.3%、4.1%、1.2 年、門亢非処置群では 61.7%、23.9%、12.5%、7.4%、1.3 年、非門亢群では 66.0%、39.6%、27.8%、15.1%、1.9 年であった(図 6)。

Log-rank 検定では非門亢群と門亢処置群($P<0.001$)、非門亢群と門亢非処置群($P<0.001$) の累積無再発生存率には統計学的有意差を認めたが、門亢処置群と門亢非処置群には差は認めなかった($P=0.478$)。

第 4 ミラノ基準内の症例の累積無再発生存率

ミラノ基準内の症例 577 例の 1、3、5、10 年累積無再発生存率と無再発生存期間中央値は 80.0%、46.2%、32.0%、16.4%、2.4 年、門亢処置群 74 例の 1、3、5、10 年累積無再発生存率と無再発生存期間中央値は 68.8%、31.1%、19.0%、6.9%、2.1 年、門亢非処置群の 83 例では 74.1%、33.7%、17.3%、11.5%、1.7 年、非門亢群の 420 例では 82.7%、51.3%、37.4%、19.2%、3.1 年であった(図 7)。

Log-rank 検定では非門亢群と門亢処置群($P<0.001$)、非門亢群と門亢非処置群($P=0.006$) の累積無再発生存率には統計学的有意差を認めたが、門亢処置群と門亢非処置群には差は認めなかった($p=0.549$)。

第 5 背景ウイルス別の累積生存率

C 型肝炎関連肝癌(HCV 抗体陽性) 肝切除後の 3、5、10 年累積生存率と生存期間中央値は、74.0%、55.2%、30.3%、5.7 年、B 型肝炎関連肝癌(HBs 抗原陽性)では 77.5%、70.2%、62.5%、推定不能、非 B 非 C 肝癌では、81.6%、70.5%、49.4%、9.7 年であった(図 8)。

Log-rank 検定では B 型肝炎関連肝癌と C 型肝炎関連肝癌($P<0.001$)、C 型肝炎関連肝癌と非 B 非 C 肝癌($P<0.001$)の累積生存率には統計学的有意差を認めたが、B 型肝炎関連肝癌と非 B 非 C 肝癌には差は認めなかった($P=0.790$)(B 型、C 型肝炎共感染を認めた症例は 21 例と少ないため検定には含めなかった)。

第6 背景ウイルス別の累積無再発生存率

C型肝炎関連肝癌(HCV抗体陽性)肝切除後の1、3、5、10年累積無再発生存率と無再発生存期間中央値は、63.7%、31.9%、19.8%、8.3%、1.5年、B型肝炎関連肝癌(HBs抗原陽性)では、60.2%、38.0%、29.4%、19.3%、1.6年、非B非C肝癌では、69.3%、41.8%、30.9%、20.7%、2.3年であった(図9)。

Log-rank検定ではC型肝炎関連肝癌と非B非C肝癌($P=0.004$)の累積無再発生存率には統計学的有意差を認めたが、B型肝炎関連肝癌とC型肝炎関連肝癌($P=0.078$)、B型肝炎関連肝癌と非B非C肝癌($P=0.718$)の累積無再発生存率には差は認めなかった(B型、C型肝炎共感染を認めた症例は21例と少ないため検定には含めなかった)。

第四項 門脈圧亢進症状を有する症例の予後予測因子

門脈圧亢進症状を有する症例304例について、初回肝切除後の予後予測因子について、Cox比例ハザードモデルを用いた死亡を終結事象とした生存解析を行った。単変量解析ではHBs抗原陰性、HCV抗体陽性、血清アルブミン値3.6g/dL以下、ICGR15値18.1%以上、多発腫瘍、脈管侵襲あり、血清AFP値15.5ng/mL以上、血清DCP値62.3mAU/mL以上、MELDスコア8.85以上、ミラノ基準外、切除断端距離1cm以上が有意な因子として抽出された(表3)。

単変量解析において P 値が 0.10 未満となった因子について、多変量解析を行ったところ、HBs 抗原陰性、血清アルブミン値 3.6 g/dL 以下、多発腫瘍、血清 AFP 値 15.5 ng/mL 以上、MELD スコア 8.85 以上、切除断端距離 1mm 以下が独立した有意な予後予測因子として抽出された(表 3)。

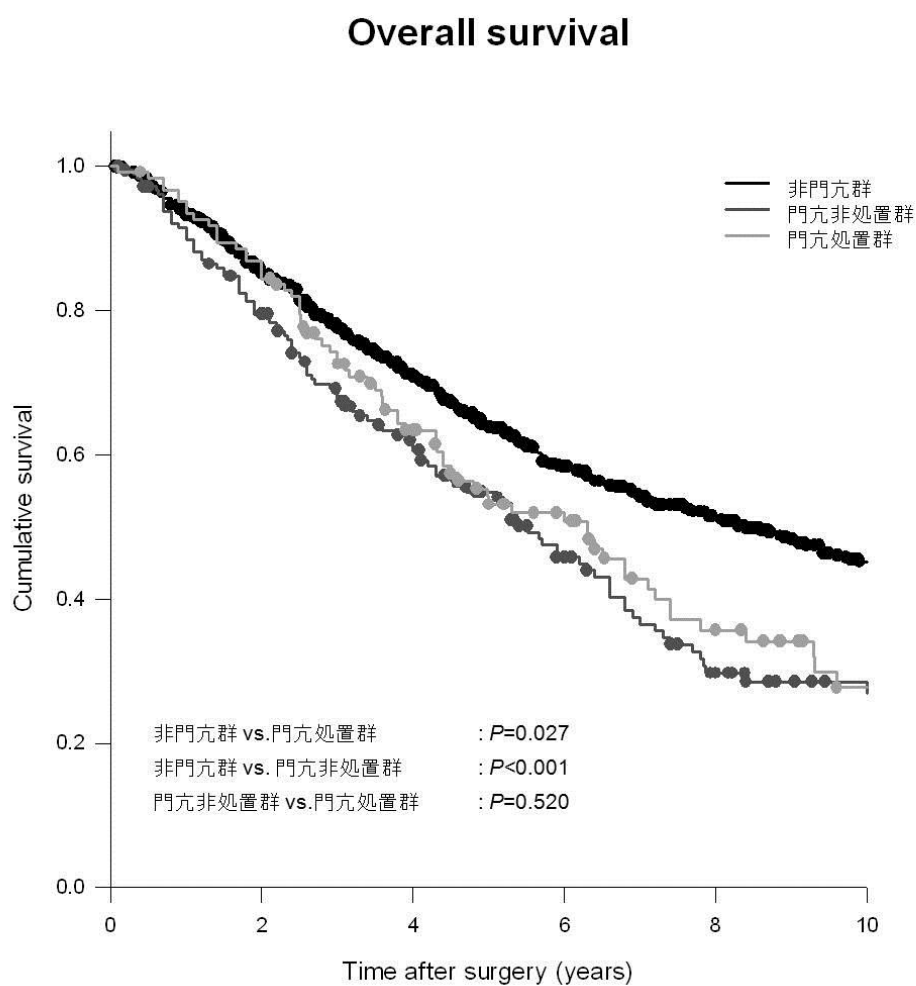
表 1 患者背景

	全症例 (n=1259)	非門亢群 (n=955)	門亢非処置群 (n=181)	門亢処置群 (n=123)	P値
年齢 (歳)	67 (45-79)	67 (44-79)	66 (52-78)	65 (49-79)	0.553
性別 (男性 : 女性)	995 (79.0%) : 264	776 (81.3%) : 179	135 (74.6%) : 46	84 (69.9%) : 39	0.23
肝炎ウイルス (HCV : HBV : nonBnonC)	706 : 256 : 318 (B&C : 21)	492 : 204 : 276 (B&C : 17)	126 : 31 : 25 (B&C : 1)	88 : 21 : 17 (B&C : 3)	0.541
血小板数 ($\times 10^4 / \mu\text{L}$)	15.0 (6.2-31.5)	16.5 (8.5-32.9)	10.7 (5.9-22.2)	7.9 (3.8-17.7)	<0.001
血清アルブミン値 (g/dL)	3.7 (3.0-4.5)	3.8 (3.0-4.5)	3.6 (2.9-4.4)	3.5 (3.0-4.0)	0.011
血清総ビリルビン値 (mg/dL)	0.7 (0.4-1.3)	0.7 (0.4-1.3)	0.8 (0.5-1.4)	0.8 (0.4-1.5)	0.976
PT値 (%)	82.9 (60.4-100)	85.5 (61.1-100)	80.0 (58.6-100)	75.6 (57.9-100)	0.009
ICGR15値 (%)	13.6 (5.1-33.1)	12.1 (4.7-27.5)	18.2 (7.0-36.5)	23.8 (9.0-39.0)	<0.001
腫瘍数 (単発 : 多発)	844 (67.0%) : 415	660 (69.1%) : 295	111 (61.3%) : 70	73 (59.3%) : 50	0.729
腫瘍最大径 (mm)	35 (13-110)	36 (14-120)	32 (14-85)	25 (12-67)	<0.001
脈管侵襲 (有 : 無し)	451 (35.8%) : 808	346 (36.2%) : 609	74 (40.9%) : 107	31 (25.2%) : 92	0.005
血清AFP値 (ng/mL)	18 (2-8217)	16 (2-9138)	28 (2-13385)	26 (3-2384)	0.410
血清DCP値 (mAu/mL)	74 (12-16223)	94 (12-19464)	63 (11-9822)	40 (10-1346)	0.004
Child-Pugh 分類 (A : B)	1095 : 164 (13.0%)	865 : 90 (9.4%)	146 : 35 (19.3%)	86 : 37 (30.1%)	0.031
MELD スコア	8.19 (6.43-11.85)	8.00 (6.43-12.04)	8.56 (6.65-12.08)	8.84 (7.09-11.24)	0.101
術式 (Major 肝切除 : Minor 肝切除)	204 (16.2%) : 1055	182 (19.1%) : 773	18 (9.9%) : 163	4 (3.3%) : 119	0.027
Milan 基準 (基準内 : 基準外)	571 (45.4%) : 688	420 (44.0%) : 535	83 (45.9%) : 98	68 (47.2%) : 55	0.107

表 2 肝切除後の短期成績

	全症例 (n=1259)	非門丸群 (n=955)	門丸非処置群 (n=181)	門丸処置群 (n=123)	P値
肝切除断端距離 (mm)	2 (0-16)	2 (0-17)	1 (0-11)	1 (0-15)	0.637
背景肝 (正常:慢性肝炎、肝線維化:肝硬変)	98:581:580	95:522:338	4:39:138	0:19:104	0.092
病理学的分化度(腫瘍壊死:高なし/中分化/肝癌:低分化/肝癌、他)	72:1023:164	57:766:132	10:149:22	5:108:10	0.427
ISGLSの定義による術後肝不全(有り,無し)	184 (14.6%):1075	97 (10.2%):858	50 (27.6%):131	37 (30.1%):86	0.642
術後総ビリルビン値最高値 (mg/dL)	1.2 (0.6-2.3)	1.1 (0.6-2.2)	1.4 (0.8-2.3)	1.3 (0.7-2.4)	0.277
術後一日腹水量最大値 (ml)	225 (0-1741)	205 (0-1550)	225 (0-1985)	435 (26-1734)	0.059
Clavien-Dindo grade 2 以上の合併症 (有り,無し)	284 (22.4%):982	196 (20.5%):759	54 (29.8%):127	36 (27.7%):94	0.886
術後死亡	3 (0.2%)	0(0%)	2(1.1%)	1 (0.8%)	0.801
術後在院日数 (日)	16 (9-41)	16 (9-38)	18 (10-44)	20 (11-40)	0.955
肝不全関連死(肝不全・静脈瘤破裂)/全死亡	25 (4.3%)/588	11 (2.7%)/410	7 (6.6%)/106	7 (9.7%)/72	0.448
肝切除後の移植症例	9 (0.6%)	3 (0.3%)	3 (1.7%)	3 (2.4%)	0.689
肝不全関連死(肝不全・静脈瘤破裂)/全死亡	25 (4.3%)/588	1 (2.7%)/410	14 (7.9%)/178		0.004(非門丸vs門丸)
肝切除後の移植症例	9 (0.6%)	3 (0.3%)	6 (2.0%)		0.008(非門丸vs門丸)

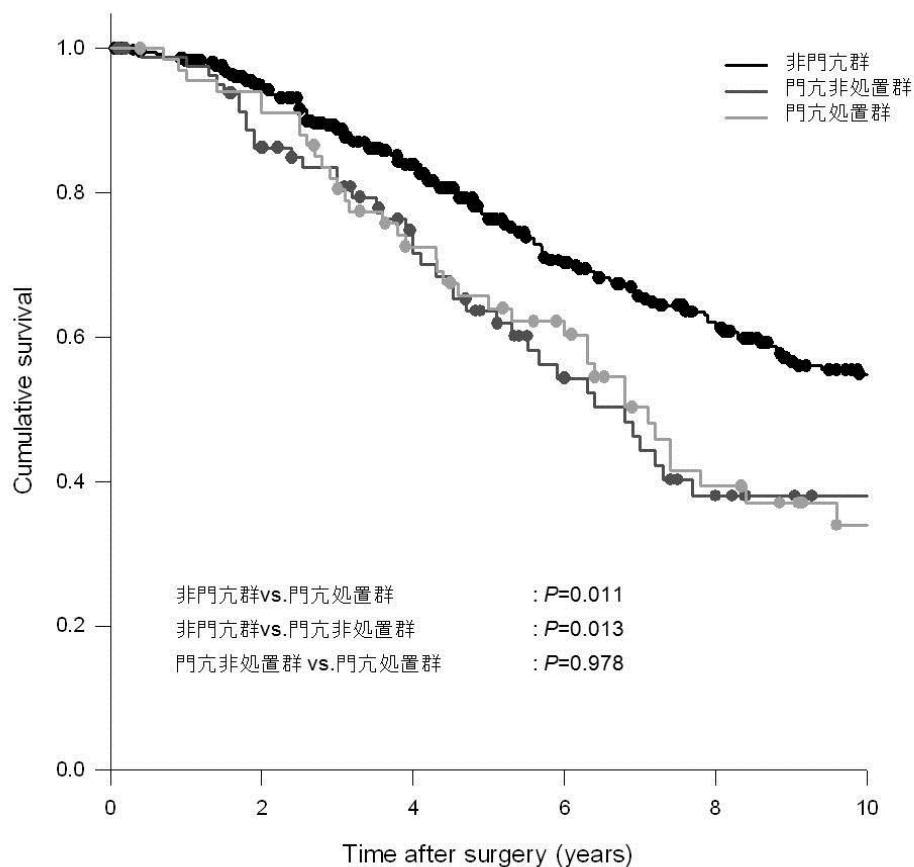
図 4 全症例の累積生存率



非門冗群	n= 955	728	496	324	223	140
門冗非処置群	n= 181	135	88	51	28	17
門冗処置群	n= 123	105	67	42	24	12

図5 ミラノ基準内の症例の累積生存率

Overall survival (Milan criteria)



	n=	420	356	260	177	134	86
非門亢群	n=	420	356	260	177	134	86
門亢非処置群	n=	83	67	46	27	16	11
門亢処置群	n=	67	61	43	32	18	10

図 6 全症例の累積無再発生存率

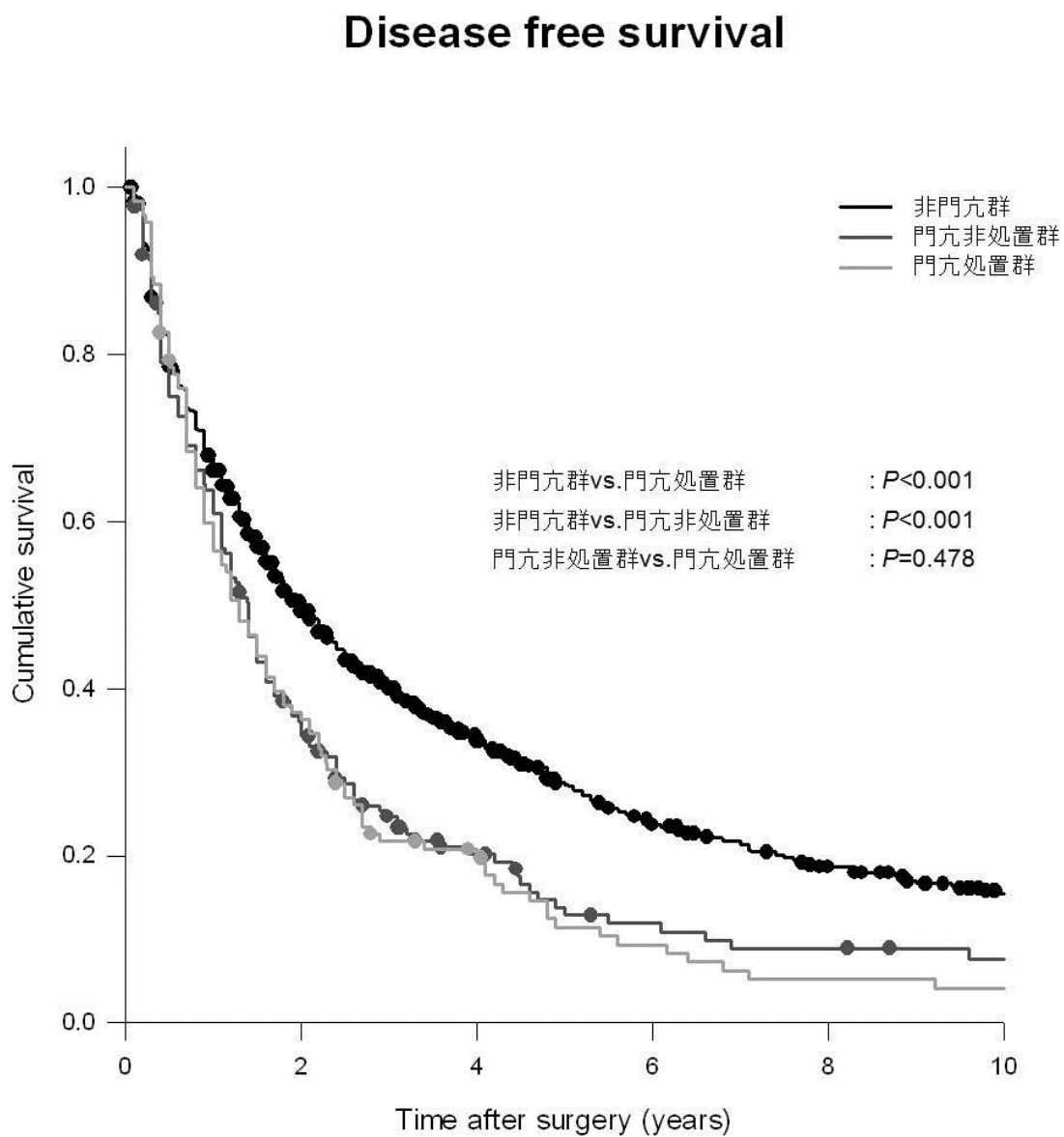
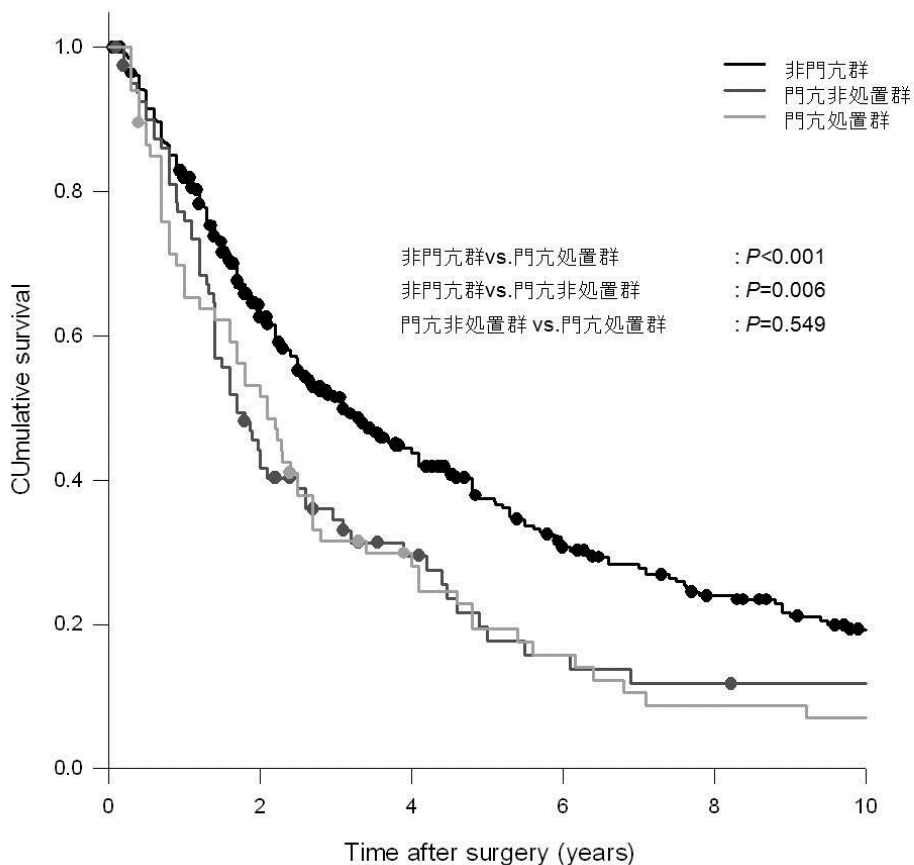


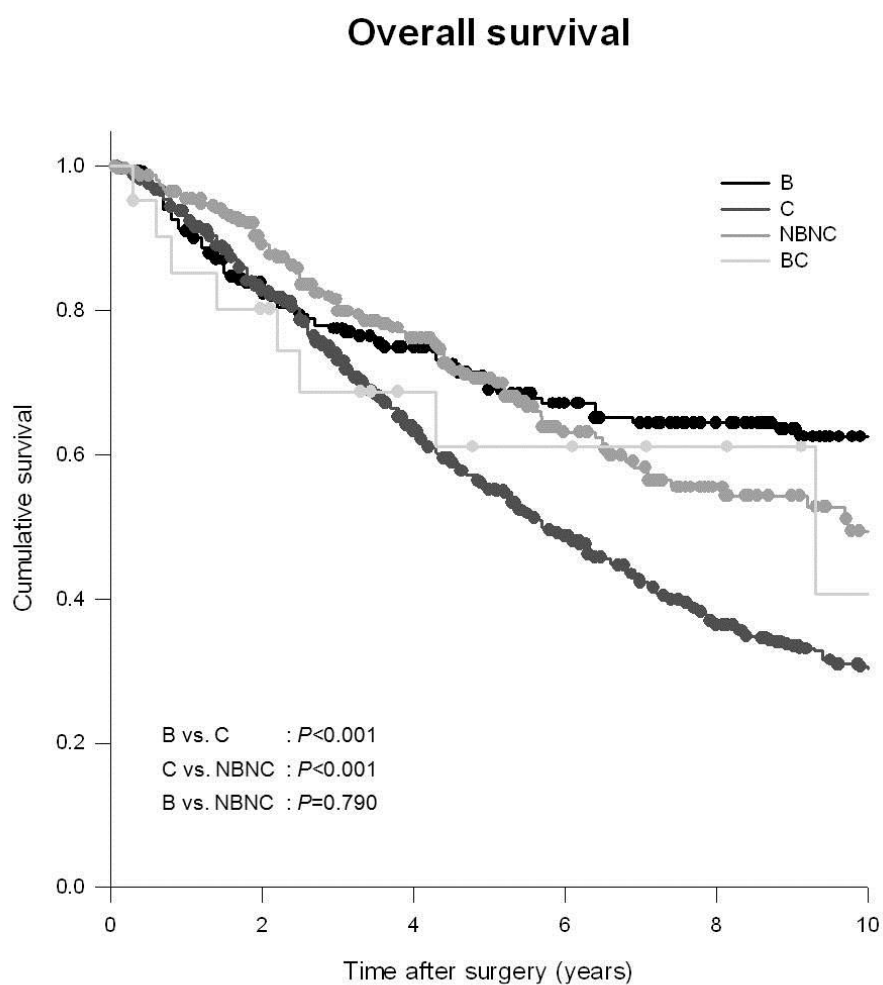
図7 ミラノ基準内の症例の累積無再発生存率

Disease free survival (Milan criteria)



	n=	420	238	121	71	47	27
非門冗群	n=	83	33	16	8	6	5
門冗非処置群	n=	67	34	16	9	5	4

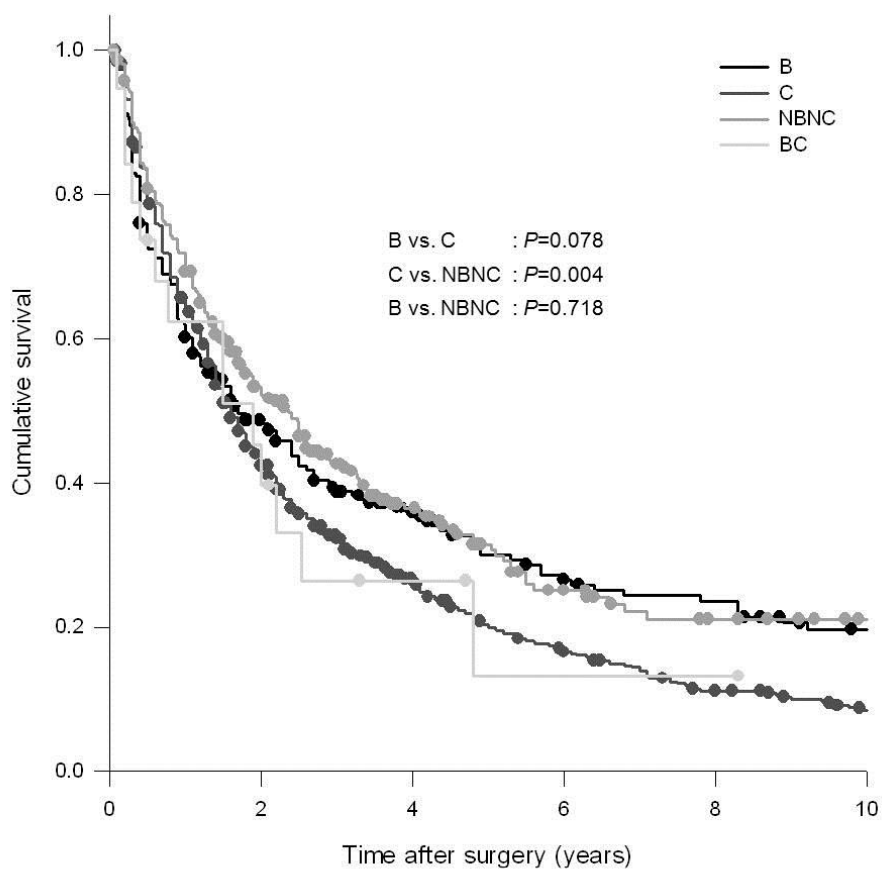
図 8 背景ウイルス別の累積生存率



B	n= 235	171	137	123	82	52
C	n= 685	536	349	226	143	98
NBNC	n= 318	247	157	83	47	27
BC	n= 21	15	9	7	5	2

図9 背景ウイルス別の累積無再発生存率

Disease free survival



	n=	235	99	59	38	32	21
B	n=	685	274	129	73	42	25
C	n=	318	136	64	28	18	12
NBNC	n=	21	7	3	1	1	0
BC							

表 3 門脈圧亢進症状を有する症例の予後予測因子

	症例数	生存期間 中央値 (year)	5年生存 率 (%)	Log-Rank test	Cox proportional hazards model	
				P値	相対危険度 (95% CI)	P値
全症例	304	5.7	54.1			
年齢						
≤ 65 歳	146	6.3	57.8	0.244		
> 65 歳	158	5.2	50.6			
性別						
男性	219	5.9	53.3	0.541		
女性	85	5.3	56.0			
HBs 抗原						
陰性	252	5.3	51.4	< 0.001	2.703 (1.397 - 5.236)	0.003
陽性	52	NR	68.1			
HCV 抗体						
陰性	90	11.0	63.5	0.001	0.953 (0.597 - 1.520)	0.839
陽性	214	5.1	50.4			
血小板数						
≤ 9.0 x10 ⁴ / μL	159	5.0	49.9	0.131		
> 9.0 x10 ⁴ / μL	145	6.3	58.9			
血清アルブミン値						
≤ 3.6 g / dL	161	4.1	44.3	< 0.001	1.451 (1.031 - 2.045)	0.033
> 3.6 g / dL	143	6.8	65.1			
ICGR15						
≤ 18.1 %	122	7.0	63.5	0.002	1.125 (0.793 - 1.597)	0.508
> 18.1 %	181	4.8	48.1			
腫瘍数						
単発	184	6.8	63.3	< 0.001	1.418 (1.031 - 1.951)	0.032
多発	120	3.6	40.1			
腫瘍最大径						
≤ 3 cm	169	6.3	56.8	0.155		
> 3 cm	135	5.1	50.9			
脈管浸潤						
有り	105	3.8	44.4	0.003	1.004 (0.647 - 1.555)	0.988
無し	199	6.4	59.2			
血清AFP値*						
≤ 15.5 ng / mL	121	6.8	63.0	0.002	1.509 (1.065 - 2.137)	0.021
> 15.5 ng / mL	182	4.8	48.2			
血清DCP値**						
≤ 62.3 mAU / mL	153	6.5	62.3	0.014	1.255 (0.911 - 1.730)	0.165
> 62.3 mAU / mL	149	4.1	44.7			
Child-Pugh 分類						
Child A	232	5.9	55.5	0.087	1.255 (0.911 - 1.730)	0.603
Child B	72	5.0	49.6			
MELDスコア						
≤ 8.85	173	6.2	57.7	0.036	1.424 (1.027 - 1.975)	0.034
> 8.85	131	5.0	49.4			
門脈圧亢進症状に対する処置						
有り	123	5.5	53.1	0.520		
無し	181	6.3	54.9			
背景肝						
正常肝、慢性肝炎、肝線維化	62	6.6	55.9	0.811		
肝硬変	242	5.5	54.0			
ミラノ基準						
範囲内	151	6.8	63.8	< 0.001	1.275 (0.826 - 1.967)	0.272
範囲外	153	4.2	44.6			
切除断端距離						
≤ 1 mm	146	4.4	45.8	0.001	1.383 (1.010 - 1.898)	0.026
> 1 mm	158	6.8	61.7			
組織診断						
高、中分化肝細胞癌ないし壊死	272	5.9	55.4	0.463		
低分化肝細胞癌、他	32	4.4	43.6			

*肝切除前に AFP の測定されていない 1 例を除く

**肝切除前に DCP の測定されていない 2 例を除く

第四節 考察

本研究によって、門脈圧亢進症状を呈する肝細胞癌患者、さらに門脈圧亢進症状の処置を必要とする肝細胞癌患者に対する肝切除術は必ずしも手術適応外と見なす必要はない事が示された。過去の報告と同じく[2, 3, 5, 8-10, 12, 18]、門脈圧亢進症状を呈する肝細胞癌患者の肝切除後の予後は門脈圧亢進症状を有さない患者と比べると若干不良ではあるが、年齢、腫瘍条件ならびにドナーの制約の問題によってその多くが肝移植の対象とならないことを考えると、門脈圧亢進症状を呈する症例の肝切除後の5年生存率が50%以上、さらにミラノ基準内の症例に限ると60%以上の5年生存率は十分許容範囲であると考えられる。

これまでの報告では、門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者の5年生存率は28.9~70.1%と報告されている[2-6, 8, 12]。ほとんどの報告では、門脈圧亢進症状を呈さない群と比べて、予後不良であるとされているが、中には門脈圧亢進症状を呈す症例の方が予後良好であったと報告したものもあり[4]、門脈圧亢進症状の有無以上に強い肝細胞癌の予後不良因子である脈管侵襲の影響を強く受けたものと思われる。そのため、本研究では結果が誤解を与えないために、腫瘍条件を一定にし、かつ現在本邦での肝移植の保険適応基準も考慮し、単発なら最大径5 cm以内、もしくは3 cm以下の腫瘍が3個以内でかつ脈管侵襲を伴わないミラノ基準[17]内の症例で予後を再検討した。

門脈圧亢進症状に対する処置を行った後の肝細胞癌に対する肝切除の成績についての報告は少ないが、食道静脈瘤処置後の肝切除において 5 年生存率 54%[21]、66%[22]、また脾臓摘出後の肝切除において 39%[23]、56%[25]との報告がある。本研究において門脈圧亢進症状に対して処置を行った患者数は 123 例とこれまでの報告の中で最も多く、またその肝切除後の 5 年生存率は 53.1% とこれまでの報告と遜色は無い。本研究の患者背景において非門亢群、門亢非処置群、門亢処置群の順に肝機能は悪くなり、反対に腫瘍条件は良くなっているが、全症例においても、ミラノ基準内の症例においても、門亢非処置群と門亢処置群で全生存率、無再発生存率ともに差は無かった。この結果より、門脈圧亢進症状に対する処置を行う事で、周術期の出血や静脈瘤破裂のリスクを軽減し、安全に手術を行うことで、結果的として門脈圧亢進症状に対する処置は必要としないが門脈圧亢進症状を有する患者と同等程度の長期予後が期待できると推測された。

門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌に対する肝切除における最大の障壁が、その高い合併症率と周術期死亡率である。これまでの報告では、合併症率 10.0~61.3%、周術期死亡率 0.5~12.9%と報告されている[1-12, 27]。本研究では門亢非処置群、門亢処置群をあわせた門脈圧亢進症状を呈する症例の肝切除後の合併症率 29%、International Study Group of Liver Surgery の術後肝不全基

準に合致する症例も 29%であった。門亢処置群で統計学的有意差は無いものの術後の腹水排液量が多かった。周術期死亡は門脈圧亢進症状を呈する症例中 3例(1.0%)で、周術期死亡があることは決して満足な結果ではないが、許容範囲の短期成績であると考え。Bruix らは欧米のガイドラインとして採用されている BCLC 分類において、今なお門脈圧亢進症の存在は術後肝不全のリスクが高いため切除適応とすべきでないと主張しているが[1, 14]、その根拠となっているのは 20 年以上前の報告であり、症例数も限られている[1]。Zong らは最近の報告で、門脈圧亢進症状を呈する肝細胞癌患者に対する肝切除は肝動脈塞栓術よりも予後良好であり、門脈圧亢進症状を認めても肝切除の適応にはなるが、術前の詳細な肝機能評価が必要であると述べている[38]。本研究でも、術前に肝予備能の指標である ICGR15 値と肝切除容積を詳細に評価し、また処置の必要な門脈圧亢進症状に対しては適切な処置を行って門脈圧亢進症状をコントロールした上で切除範囲の少ない亜区域切除術や部分切除術、核出術などの縮小切除を適応して肝切除範囲を少なくすることで、門脈圧亢進症例に対しても比較的完全に肝切除を行うことができた。一方で、肝不全と静脈瘤の破裂をあわせた肝不全関連死率は、非門亢群から門亢非処置群、門亢処置群と肝機能が悪くなるにつれて高くなっており、周術期の門脈圧亢進症のコントロールは手術の安全性の向上には寄与するが、長期的な肝機能の悪化・門脈圧亢進症の進行のコン

トロールは困難であると思われた。

肝移植は門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者の癌の治療と背景肝の問題を同時に解決できる治療であるが、本研究において門脈圧亢進症状を有した 304 例のうち、ミラノ基準を満たしかつ一般的な肝移植適応年齢の 65 歳未満であったのは 69 例 (22.7%) のみであり、残りの 235 例はたとえ肝移植の機会があったとしても適応外であったこととなる。肝硬変を伴う早期肝細胞癌において、一般的に肝移植の方が肝切除より予後はよいと報告されているが[39-41]、Intention-to-treat 分析において、肝移植の待機時間中に肝細胞癌の進行を認めて適応外になる患者を除外すると、適切に症例選択を行った上での肝切除術の方が予後良好であるという報告もある[42, 43]。特にほとんどの肝移植が生体肝移植である本邦においては、肝切除は待機時間も不要で健常なドナーへの侵襲も無く、高齢者や進行肝細胞癌にも適用できる治療である。また、肝移植の適応のある患者に対しても、先行して肝切除を行っても肝移植後の長期予後を悪化させることはなく[44]、待機期間中に適応外になることを防ぐとともに肝移植へのつなぎ治療としても認識されている[45]。本研究の対象患者においても、8 例が肝切除後に肝移植を受けた。欧米では肝移植が最適の治療とされる門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者においても、ドナー肝の不足の問題もあり、また移植の適応外となるミラノ基準を超える症例や高齢者においては、肝切除を

選択することは妥当な判断と思われる。

本研究における無再発生存率は、門脈圧亢進症状を有する症例が門脈圧亢進症状を有さない症例に比べ、全症例においてもミラノ基準の症例においても明らかに高かった。腫瘍条件は門脈圧亢進症状を有する症例の方が良好であったにもかかわらず高い再発率を示したことは、肝機能障害を伴う背景肝からの多中心性発癌が多いことを示唆している。肝細胞癌は肝の線維化が進行すると発症率が高くなることが知られているが、肝硬変患者でも門脈圧亢進症症状を呈するまで肝の線維化が進行するほど、発癌率が増えることが示された。

門脈圧亢進症状を有する症例において生存に関する予後予測因子の解析を行った。多変量解析で統計学的有意となった予後因子は HBs 抗原、血清アルブミン値、多発腫瘍、血清 AFP 値、MELD スコア、切除断端距離であった。門脈圧亢進症状を有する状態でも、背景肝機能に関してはアルブミン値、MELD スコアは背景肝機能に関する予後因子であった。MELD スコアは一般的には肝移植待機患者の重症度・移植優先度を定める際に使われる肝硬変患者の予後予測スコアであり、門脈圧亢進症状を呈する症例の肝切除術後予後予測にも有用であると思われた。腫瘍因子としては多発腫瘍、血清 AFP 値が予後因子となった。多発腫瘍の存在は、背景肝が多中心性発癌を呈する状況を示唆し、肝切除後も背景肝からの発癌により予後不良となったと推測される。門脈圧亢進症状を呈

する患者は背景肝機能が悪化しているため許容される肝切除量が少なく、十分な切除断端を確保することが困難であるが、切除断端距離 1mm 以下は予後不良となるため、門脈圧亢進症症例であっても切除の際に露出させない注意が重要である。また、本研究において、B 型肝炎関連肝癌(HBs 抗原陽性)は予後良好な因子となった。これはウイルス別の予後の検討でも示されるように、本研究の対象の半数以上を占める C 型肝炎関連肝癌(HCV 抗体陽性)の予後が悪いことで、相対的に予後良好な因子となったと思われる。背景ウイルス別の予後でも、HCV 抗体陽性群は生存、無再発生存とも有意に予後不良であった。本研究対象は C 型肝炎ウイルスに対する直接作用型抗ウイルス薬(DAA)治療の承認前のデータである。ウイルス別の予後で興味深いのは B 型肝炎関連肝癌と非 B 非 C 肝癌の予後である。累積生存、累積無再発生存とも Log-rank 検定においてこの 2 群に統計学的有意差は認めないが、無再発生存ではほぼ生存曲線が重なるのに比べ、全生存ではおおよそ術後 4 年目ぐらいまでは、非 B 非 C 肝癌の方が予後良好であるが、5 年目を過ぎたあたりから、B 型関連肝癌の方が予後良好になることである。これは日本の肝癌研究会のデータの分析で Utsunomiya らも考察しているが[46]、非 B 非 C 群には非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)症例が多く含まれており、長期経過観察期間に合併する糖尿病や心血管系疾患、脳血管疾患による他病死による死亡が多く観察されることで、5 年目以降の予後が不良にな

ったものと推測された。

本研究の限界は、後ろ向き研究であり対象は高度に選択された門脈圧亢進症状を有する患者であることである。しかし、過去の報告と比較しても門脈圧亢進症患者の症例数は多く、また門脈圧亢進症状に対する処置を行った症例の肝切除成績の報告としては最も多い。門脈圧亢進症状を有する症例、またその処置を必要とする症例において、慎重な肝機能評価、門脈圧亢進症状に対する処置ならびに肝切除の適応評価を行い周術期のリスクを最小限とすることで、門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌患者に対して肝切除適応を拡大する可能性がある。

第五節 結論

門脈圧亢進症状を呈する肝細胞癌患者に対する肝切除は、門脈圧亢進症状を有さない患者に比べ、比較的合併症率は高く、また長期予後は劣るが、術前に肝予備能の指標である ICGR15 値と肝切除容積を詳細に評価し、また処置の必要な門脈圧亢進症状に対しては適切な処置を行って門脈圧亢進症状をコントロールした上で切除範囲の少ない亜区域切除術や部分切除術、核出術などの縮小切除を適応して肝切除範囲を少なくすることで周術期死亡率を低く抑え、十分許容範囲内である短期、長期予後を示す事が出来た。リスクも伴うため、慎重に門脈圧亢進症状に対する処置ならびに肝切除の適応を評価する事は必要であるが、門脈圧亢進症状に対する処置を行う事で、門脈圧亢進症状を有する肝細胞癌患者の肝切除適応を拡大する可能性が示唆された。

第三章 門脈圧亢進症患者に対する脾臓摘出の肝機能に及ぼす影響（研究 2）

第一節 背景と目的

門脈圧亢進症状、特に脾機能亢進症状を伴う肝細胞癌に対する肝切除の周術期に、血小板数を増やし安全に肝切除を行う目的で以前より脾臓摘出術が行われてきた[22-25, 47, 48]。また、胃静脈瘤、難治性の食道胃静脈瘤の治療に脾臓摘出に胃上部と下部食道の血行郭清を行う Hassab 手術も古くから行われてきた[30]。Hassab 手術も含め、脾臓摘出の副次効果として、肝機能の改善効果があるとした報告がいくつか存在するが[23, 47, 49-52]、依然脾臓摘出術の肝機能に及ぼす効果は議論の分かれるところである。

本章では、門脈圧亢進・脾機能亢進症状を有する患者への脾臓摘出術（Hassab 手術を含む）が肝機能に及ぼす影響を検証する。

第二節 方法

第一項 対象患者

本研究は文部科学省・厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針に則っており、倫理委員会の承認を受けた研究である（受付番号 2158）。対象患者は 1994 年 10 月より 2015 年 12 月の間に東京大学医学部附属病院肝胆膵外科において脾臓摘出ないし Hassab 手術を行った肝硬変患者 43 名である（肝細胞癌切除時に同時に行った脾摘、Hassab 手術症例は含まれない）。

第二項 外科治療（脾臓摘出・Hassab 手術）

脾臓摘出の適応は、肝細胞癌の術前血小板数が 5 万/ μ L 以下の症例、Hassab 手術の適応は日本内視鏡学会の食道静脈瘤分類[34]で RC サイン陽性の食道静脈瘤が存在し、かつ血小板数が 5 万/ μ L 以下、ないしは F3 ないし RC サインを伴う胃静脈瘤を有する症例である。他に、インターフェロン治療導入目的、肝細胞癌の脾臓転移や左副腎転移の際の合併切除、脾臓周囲のリンパ節転移などで脾臓摘出が行われた。

第三項 統計解析

連続変数は中央値(範囲)ないし平均 \pm 標準偏差で示した。脾摘前後の血小板数、

血清アルブミン値、血清総ビリルビン値、血清間接ビリルビン値、血清コリンエステラーゼ値、PT 活性、Child-Pugh スコア、ICGR15 値は対応のある t 検定で比較、脾摘後の値は術後 2 週間から 4 週間の値を用い、*P* 値 0.05 未満を統計学的有意水準とした。

第三節 結果

第一項 患者背景

対象患者 43 例の内訳は男性 26 例、女性 17 例、年齢中央値は 66 歳(40-86 歳)、脾摘は 24 例、Hassab 手術は 19 例に行われ、その適応としては、肝細胞癌周術期の門脈圧亢進症状の処置 (26 例)、難治性の食道胃静脈瘤 (7 例)、肝細胞癌の脾転移 (2 例)、左副腎転移切除の際の同時切除 (2 例)、インターフェロン治療目的 (3 例)、ラジオ波治療前の血小板減少症の治療 (1 例)、脾周囲のリンパ節転移 (1 例)、他 (1 例) であった。背景肝疾患としては C 型肝炎 (HCV 抗体陽性) 29 例、B 型肝炎 (HBs 抗原陽性) 4 例、非 B 非 C10 例であった。患者背景を表 4 に示す。

第二項 外科治療 (脾臓摘出・Hassab 手術の合併症)

脾臓摘出術の術中出血量中央値 330ml(10-2100ml)、輸血が行われた症例は 23 例(53%)、新鮮凍結血漿輸血が行われたのが 20 例(47%)と最も多くの症例に輸血されており、次いで濃厚赤血球輸血を 4 例(9%)、血小板輸血を 11 例(26%)であった。全症例で脾摘後の血栓予防の目的で術直後から抗血小板薬が使用された。脾臓摘出後の術後合併症を来した症例は 8 例(19%)であり、その内訳は門脈血栓症 6 例(11%)、臍液漏 1 例(2%)、胃内容排泄遅延 1 例(2%)であった。臍液

漏を来した症例は、感染から肝不全、急性呼吸窮迫症候群を来し、唯一死亡例となった（周術期死亡率 2%）。

第三項 脾臓摘出前後の肝機能の変化

脾摘（Hassab 手術）前後の肝機能を比較した。血小板数(図 10a)、血清総ビリルビン値(図 10c)、血清間接ビリルビン値(図 10d)は術後、統計学的有意に改善したが、血清アルブミン値(図 10b)、プロトロンビン活性値 (PT%) (図 10e)、血清コリンエステラーゼ値(図 10f)、Child-Pugh スコア(図 10g)には統計学的に有意な変化は無く、脾摘後に ICG が測定されていた 25 例の検討では、ICGR15 値も脾摘前後で変化は無かった (図 10h)。

表 4 患者背景

年齢 (歳)	66 (40-86)
性別 (男性 / 女性)	26 / 17
脾摘 / Hassab 手術	24 / 19
<hr/>	
背景肝	
HBV / HCV / NBNC	4 / 29 / 10
Child-Pugh 分類 A/B/C	29 / 13 / 1
<hr/>	
脾摘前血液生化学データ	
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	5.6 ± 2.6
血清総ビリルビン値 (mg/dL)	1.3 ± 1.0
血清直接ビリルビン値 (mg/dL)	0.5 ± 0.7
血清アルブミン値 (g/dL)	3.4 ± 0.4
血清コリンエステラーゼ値 (IU/L)	187.9 ± 80.3
プロトロンビン活性 (%)	74.5 ± 15.2
Child-Pugh スコア	6.1 ± 1.0
ICGR15 値(%)	27.2 ± 10.9

NBNC : 非 B 型非 C 型肝炎ウイルス関連肝疾患

図 10a 脾摘前後の血小板数

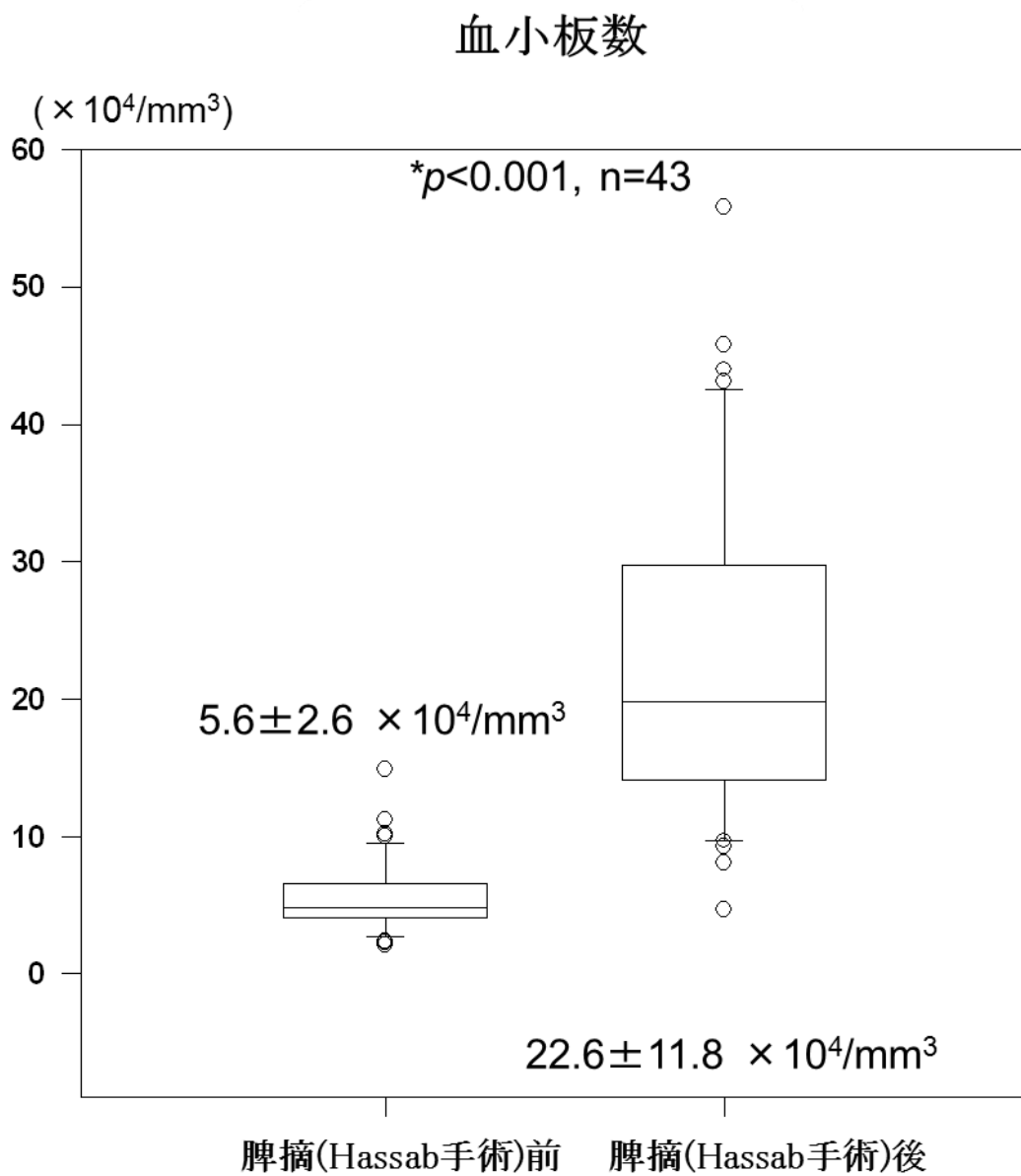


図 10b 脾摘前後の血清アルブミン値

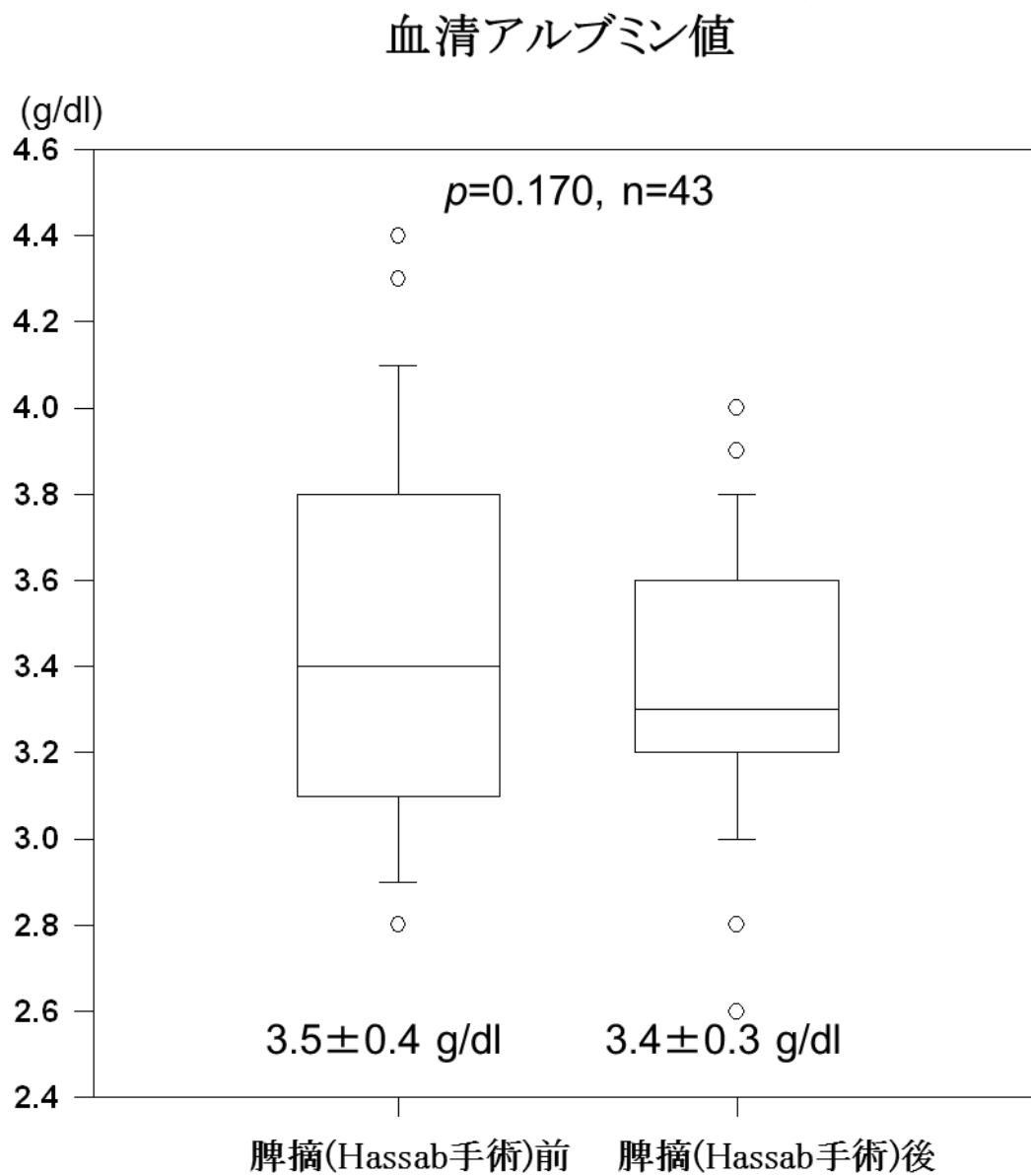


図 10c 脾摘前後の血清総ビリルビン値

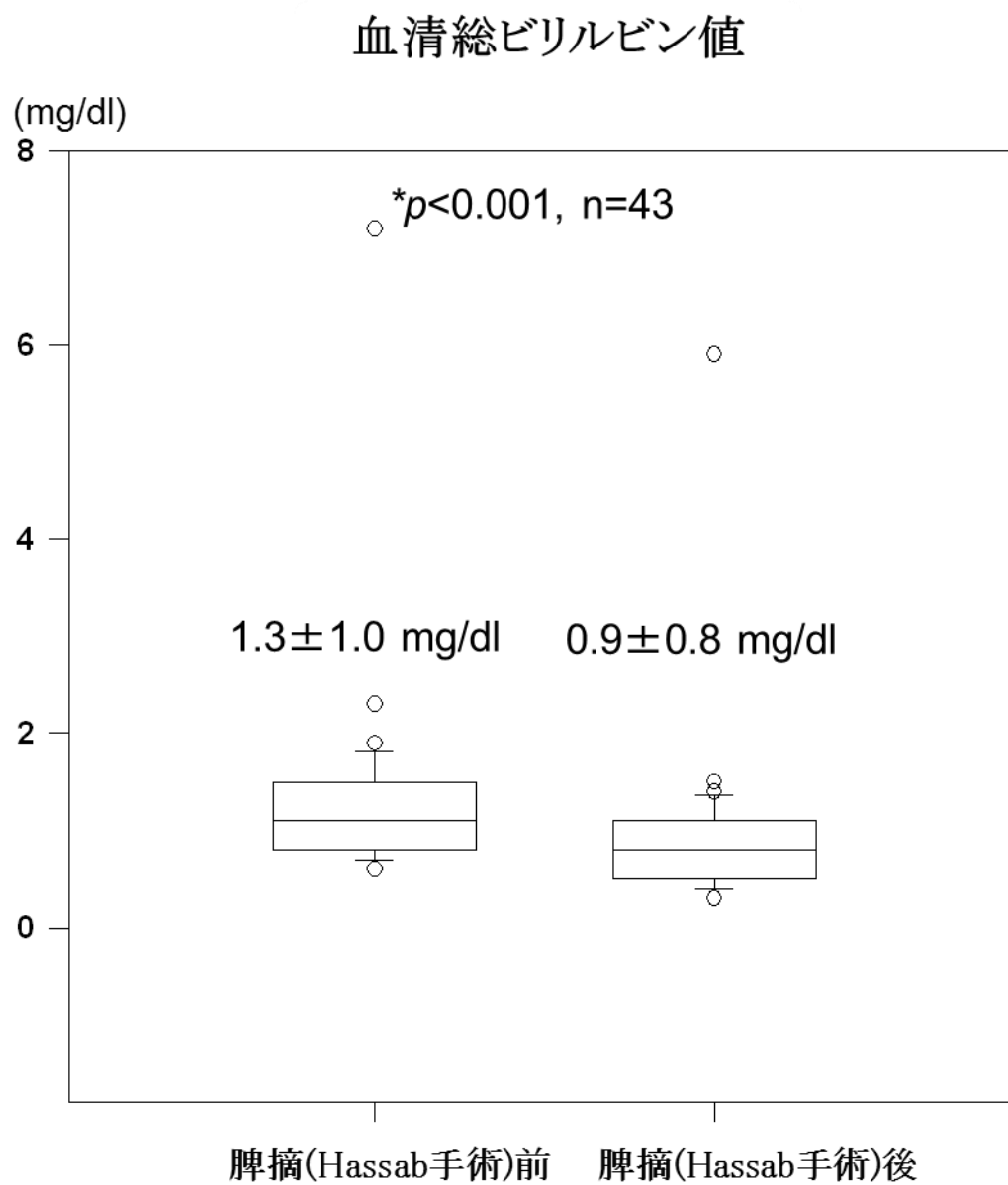


図 10d 脾摘前後の血清間接ビリルビン値

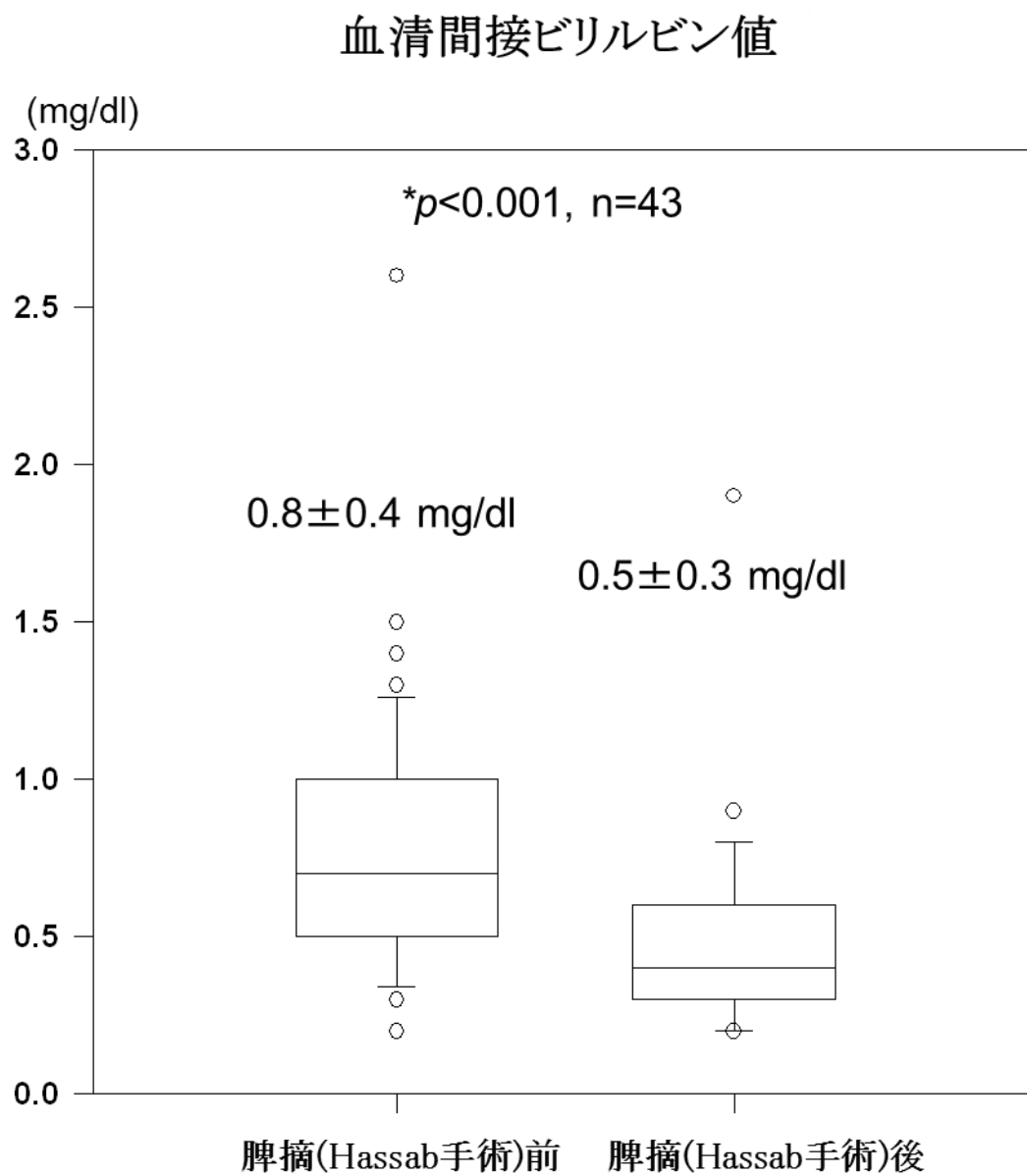


図 10e 脾摘前後のプロトロンビン活性

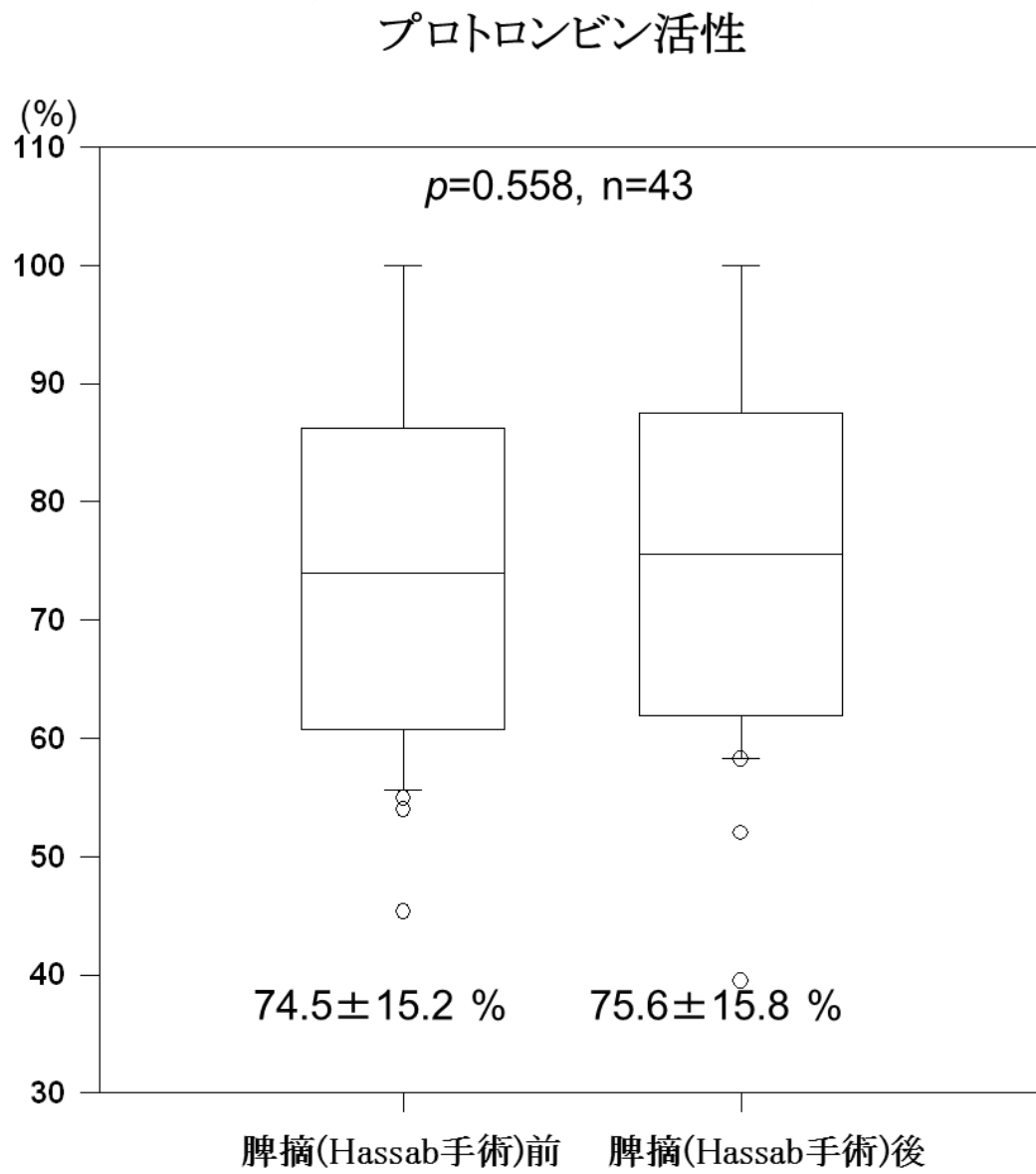


図 10f 脾摘前後の血清コリンエステラーゼ値

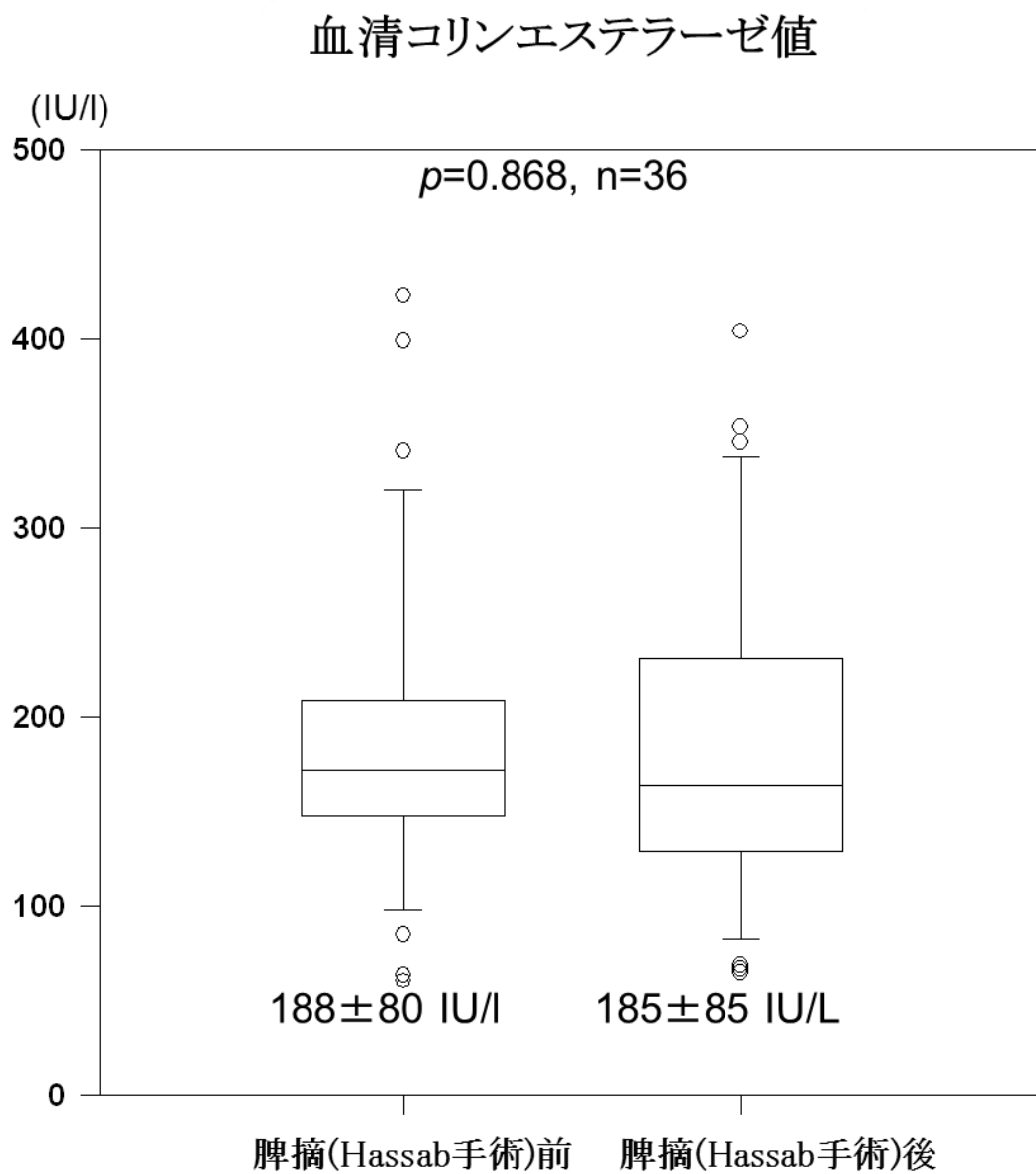


図 10g 脾摘前後の Child-Pugh スコア

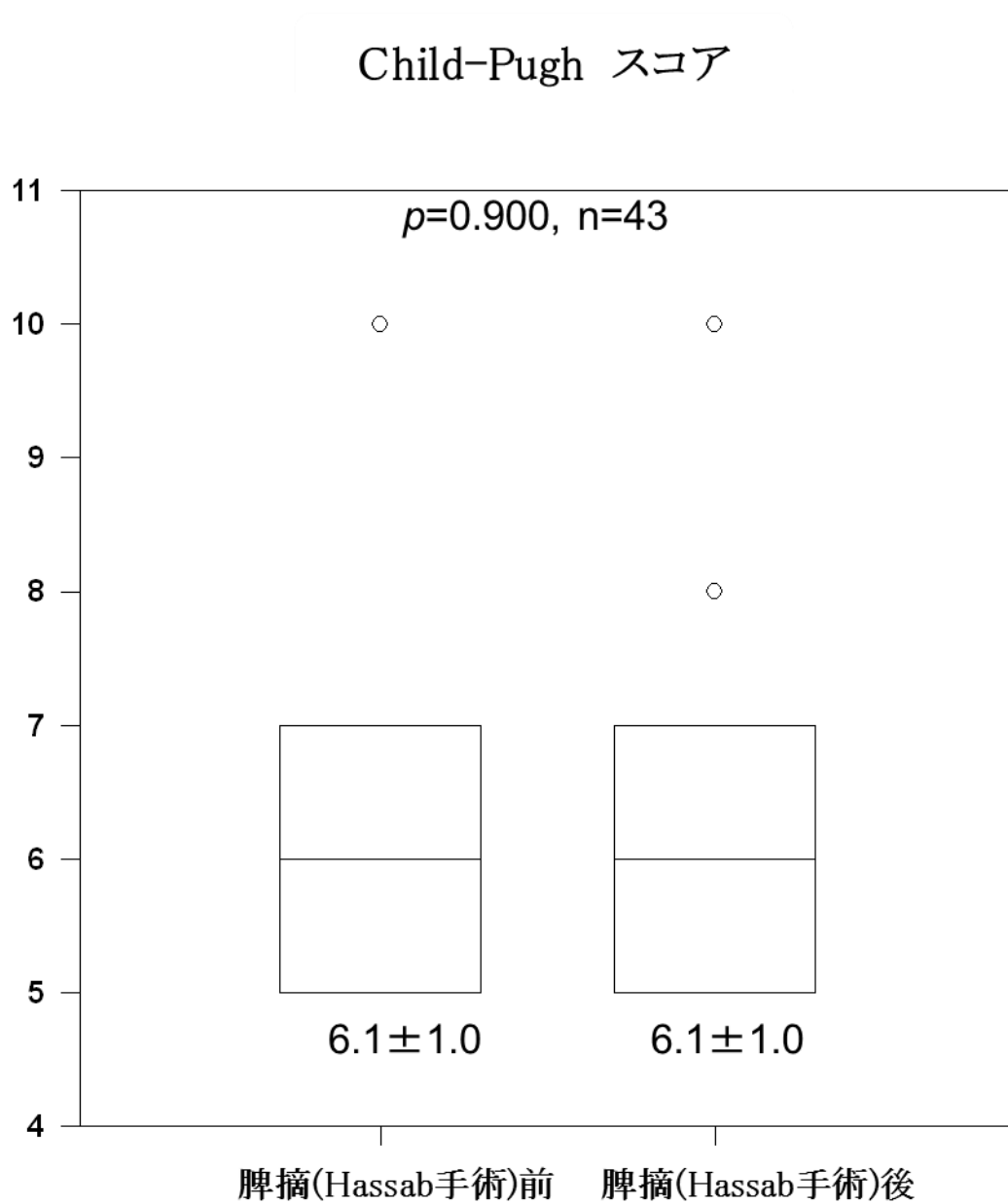
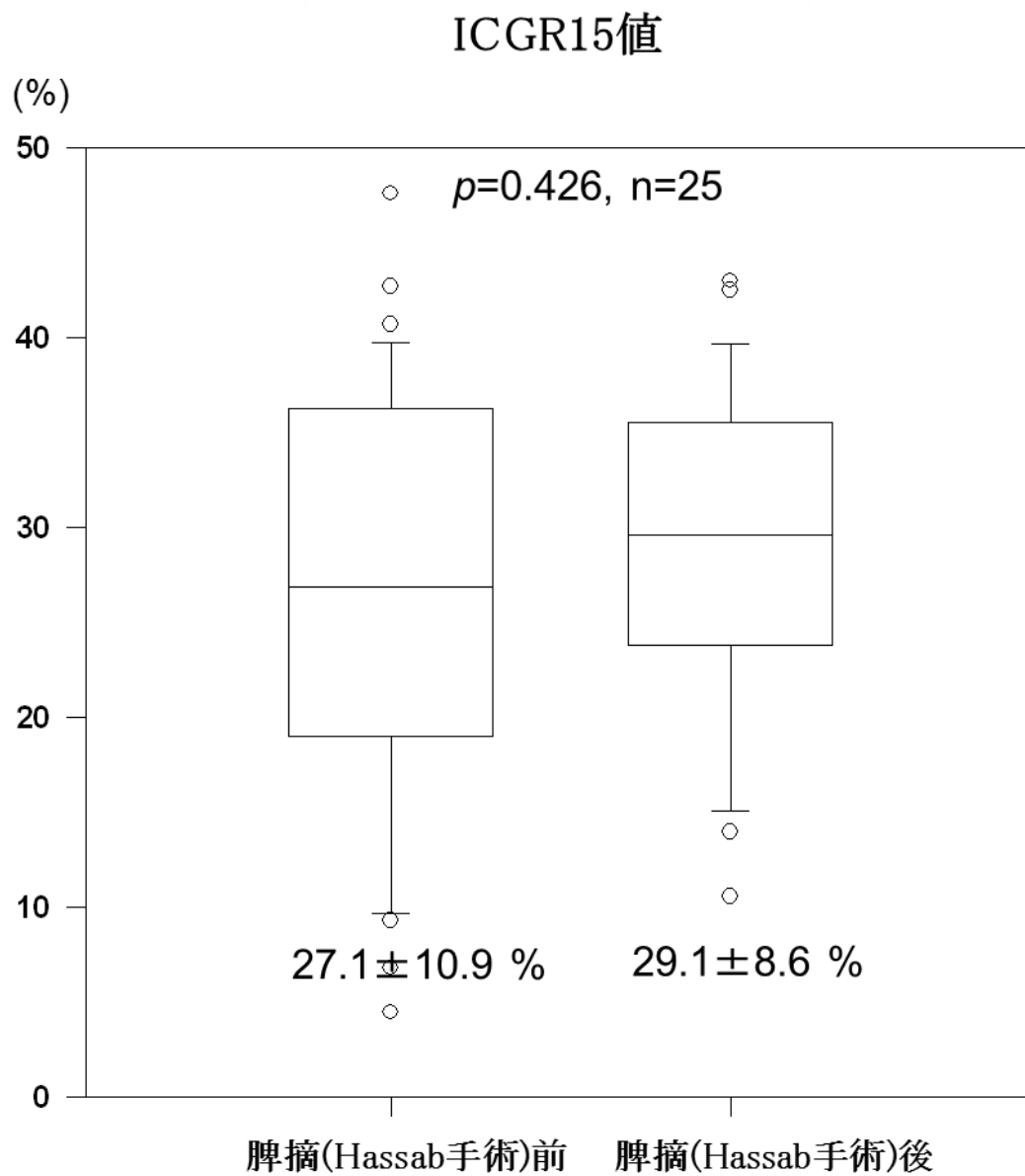


図 10h 脾摘前後の ICGR15 値



第四節 考察

本研究では血小板値ならびに肝機能・肝予備能を示すパラメーターの変化を脾臓摘出術(ならびに Hassab 手術)前後で検討した。血小板数は直接肝機能を反映する数値でなく、肝硬変に伴う脾機能亢進症を反映する数値であり、過去の報告と同じく、本研究でも脾摘による血小板数増加効果[22-25, 47-54]を認め、抗癌剤治療[24]、インターフェロン治療[24, 50]や安全な肝切除[22-25, 47, 48]に寄与できると思われた。血小板は脾臓で破壊される為、特に脾腫を伴う場合における血小板数増加効果は明らかである。高山らは門脈圧亢進症を呈する患者の腫大した脾臓における赤血球破壊によるビリルビン負荷が脾摘によって軽減され、血清総ビリルビン値が低下すると提唱し[47]、その後いくつかの報告で追従する結果が示されたが[22, 52]、本研究では、特に脾摘簿の間接ビリルビン値の低下効果を示すことで、彼らの意見を追従する結果を得た。

血清アルブミン値、コリンエステラーゼ値、PT 活性値は、肝の合成能を示す値である。過去の報告には、脾摘後にアルブミン値[23, 47, 49, 52]、PT 活性値の上昇を示した報告もあるが[23, 47, 50, 52]、周術期の新鮮凍結血漿輸血の影響や、脾摘後のインターフェロン治療の影響を含む報告も含まれており、脾摘による肝合成能の改善効果を合理的に説明できる機序は依然不明である。本研究でも、脾摘による肝合成能の改善効果、Child-Pugh スコアの改善効果は認めな

かった。また、肝予備能の指標である ICGR15 値の改善効果も認めなかった。

脾摘の代替処置として、部分的脾動脈塞栓術があり [55]、その安全性も報告されているが [56]、一方でその処置の不確実性ならびに脾膿瘍、遷延する発熱などの問題も指摘されている [57, 58]。今回の症例の多くは肝細胞癌に対する肝切除の術前患者であり、合併症によって予定している肝切除を延期する可能性もあり、本研究ではその手技は選択されなかった。また、近年登場した血小板増加作用のあるトロンボポエチン受容体作動薬も、脾機能亢進症を呈する肝細胞癌患者の肝切除周術期に血小板数を増やし安全に肝切除を行うための一つの選択肢となり得るが [59]、その効果は限定的であり、術後の胸水穿刺などの観血的処置が必要な可能性のある肝切除の周術期においては、術前、術中の血小板輸血の代替にはなり得るが今のところは脾摘の代替にはなり得ないと考える。

脾機能亢進症を呈する肝硬変患者に対する脾摘ならびに Hassab 手術は比較的的安全に行え、血小板数を確実に上昇させ、赤血球破壊によるビリルビン負荷を軽減する。一方で、門脈圧亢進症状を有すること自体が進行した肝硬変の状態であり、脾摘ならびに Hassab 手術で肝合成能、肝予備能は改善せず、肝切除前の処置としては周術期の合併症により肝切除のタイミングを逸するリスクも伴うため、慎重な適応決定が求められる。

第五節 結論

脾臓摘出によって血小板数を増やし血清ビリルビン値、特に間接ビリルビン値を低下することで肝切除の安全性を高める可能性が示唆されたが、重篤な合併症のリスクも伴うため適応は慎重に検討すべきと思われる。また、脾臓摘出による ICGR15 値で代表される肝予備能、血清アルブミン値、PT 活性値、血清コリンエステラーゼ値に代表される肝合成能の改善効果は認めないことがわかった。

第四章 全体の総括

門脈圧亢進症状を伴う肝細胞癌の治療において、ICGR15 値が東京大学肝胆膵外科の肝切除基準範囲内であり、かつ血小板数 5 万以下、F2 以上の静脈瘤症例に対し肝切除術前に門脈圧亢進症に対して処置を行い、切除範囲の少ない亜区域切除術や部分切除術、核出術などの縮小切除を適応して肝切除範囲を少なくすることで、肝切除を比較的安全に行うことができ、処置が必要なほど門脈圧亢進症状が進んだ症例に対しても、処置が不要な症例と同等の長期予後が期待できると思われた。

ただし、門脈圧亢進症に対する処置は、あくまでも安全に肝切除を行うための処置であり、肝機能改善効果を議論されてきた脾臓摘出ならびに Hassab 手術にも、血小板増加効果や血清ビリルビン値、特に間接ビリルビン値の低減効果は認めるが、ICGR15 値で代表される肝予備能や血清アルブミン値、PT 活性値、血清コリンエステラーゼ値に代表される肝合成能を改善するまでの効果は認めない。

謝辞

今回の研究を遂行する機会およびご指導、ご鞭撻を賜りました、東京大学医学部研究科肝胆膵外科前教授・国際医療研究センター理事長国土典宏先生、ならびに東京大学大学院医学部研究科肝胆膵外科教授長谷川潔先生に厚く御礼申し上げます。

また、今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、ご指導を頂きました獨協医科大学第二外科教授青木琢先生、東京大学大学院医学部研究科人工臓器移植外科講師金子順一先生に深く感謝いたします。

参考文献

1. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodes J: Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 111(4):1018-1022.1996
2. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, Polastri R, Bouzari H, Massucco P: Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: analysis of mortality, morbidity and survival--a European single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 31(9):986-993.2005
3. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M: Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 134(7):1908-1916.2008
4. Kawano Y, Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Shibata K, Ohta M, Kitano S: Short- and long-term outcomes after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with concomitant esophageal varices in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol*. 15(6):1670-1676.2008
5. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, Grazi GL, Pinna AD: Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg*. 250(6):922-928.2009
6. Choi GH, Park JY, Hwang HK, Kim DH, Kang CM, Choi JS, Park YN, Kim do Y, Ahn SH, Han KH *et al*: Predictive factors for long-term survival in patients with clinically significant portal hypertension following resection of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 31(4):485-493.2011
7. Maithel SK, Kneuert P, Kooby DA, Scoggins CR, Weber SM, Martin RC, 2nd, McMasters KM, Cho CS, Winslow ER, Wood WC *et al*: Importance of low preoperative platelet count in selecting patients for resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg*. 212(4):638-648.2011
8. Ruzzenente A, Valdegamberi A, Campagnaro T, Conci S, Pachera S, Iacono C, Guglielmi A: Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with portal hypertension: is liver resection always contraindicated? *World J Gastroenterol*. 17(46):5083-5088.2011

9. Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, Tanaka T, Muraoka I, Hara T, Kuroki T, Kanematsu T, Eguchi S: Intraoperative portal venous pressure and long-term outcome after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 99(9):1284-1289.2012
10. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, Opocher E, Azoulay D, Cherqui D: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford).* 15(1):78-84.2013
11. Choi SB, Kim HJ, Song TJ, Ahn HS, Choi SY: Influence of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes and survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 21(9):639-647.2014
12. Zhong JH, Li H, Xiao N, Ye XP, Ke Y, Wang YY, Ma L, Chen J, You XM, Zhang ZY *et al*: Hepatic resection is safe and effective for patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension. *PLoS One.* 9(9):e108755.2014
13. Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 19(3):329-338.1999
14. Forner A, Llovet JM, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 379(9822):1245-1255.2012
15. Adam R, Bhangui P, Vibert E, Azoulay D, Pelletier G, Duclos-Vallee JC, Samuel D, Guettier C, Castaing D: Resection or transplantation for early hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver: does size define the best oncological strategy? *Ann Surg.* 256(6):883-891.2012
16. Bismuth H, Majno PE, Adam R: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 19(3):311-322.1999
17. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 334(11):693-699.1996
18. Torzilli G, Procopio F, Donadon M, Del Fabbro D, Cimino M, Montorsi M: Safety of intermittent Pringle maneuver cumulative time exceeding 120 minutes in liver resection: a further step in favor of the "radical but conservative" policy. *Ann Surg.* 255(2):270-280.2012

19. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M: One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 138(11):1198-1206.2003
20. Matsumata T, Kanematsu T, Shirabe K, Takenaka K, Kitano S, Sugimachi K: Advances in the treatment of hepatocellular carcinoma and concomitant esophageal varices. *Hepatogastroenterology.* 37(5):461-464.1990
21. Higashi H, Matsumata T, Utsunomiya T, Koyanagi N, Hashizume M, Sugimachi K: Successful treatment of early hepatocellular carcinoma and concomitant esophageal varices. *World J Surg.* 17(3):398-402; discussion 402-393.1993
22. Lin MC, Wu CC, Ho WL, Yeh DC, Liu TJ, P'Eng F K: Concomitant splenectomy for hypersplenic thrombocytopenia in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 46(26):630-634.1999
23. Sugawara Y, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T, Makuuchi M: Splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. *J Am Coll Surg.* 190(4):446-450.2000
24. Wu CC, Cheng SB, Ho WM, Chen JT, Yeh DC, Liu TJ, P'Eng F K: Appraisal of concomitant splenectomy in liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hypersplenic thrombocytopenia. *Surgery.* 136(3):660-668.2004
25. Chen XP, Wu ZD, Huang ZY, Qiu FZ: Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism. *Br J Surg.* 92(3):334-339.2005
26. Yamazaki S, Takayama T, Nakamura M, Higaki T, Matsuoka S, Mizuno S, Moriyama M: Prophylactic impact of endoscopic treatment for esophageal varices in liver resection: a prospective study. *J Gastroenterol.* 49(5):917-922.2014
27. Liu HT, Cheng SB, Wu CC, Yeh HZ, Chang CS, Wang J: Impact of severe oesophagogastric varices on liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World J Surg.* 39(2):461-468.2015
28. Stiegmann GV, Sun JH, Hammond WS: Results of experimental endoscopic esophageal varix ligation. *Am Surg.* 54(2):105-108.1988
29. Iwakiri R, Koyama T, Hirano M, Uchida Y, Ishibashi S, Kuwahara A,

- Matsunaga K, Sakata H, Fujimoto K: Endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 51(5):569-572.2000
30. Hassab MA: Gastroesophageal Decongestion and Splenectomy. A Method of Prevention and Treatment of Bleeding from Esophageal Varices Associated with Bilharzial Hepatic Fibrosis: Preliminary Report. *J Int Coll Surg.* 41:232-248.1964
 31. Haruta I, Isobe Y, Ueno E, Toda J, Mitsunaga A, Noguchi S, Kimura T, Shimizu K, Yamauchi K, Hayashi N: Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO), a promising nonsurgical therapy for ectopic varices: a case report of successful treatment of duodenal varices by BRTO. *Am J Gastroenterol.* 91(12):2594-2597.1996
 32. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S: Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol.* 9(4):298-304.1993
 33. Mise Y, Hasegawa K, Satou S, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N: Venous reconstruction based on virtual liver resection to avoid congestion in the liver remnant. *Br J Surg.* 98(12):1742-1751.2011
 34. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg.* 10(1):84-87.1980
 35. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 240(2):205-213.2004
 36. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C *et al*: Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 149(5):713-724.2011
 37. Teh SH, Christein J, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, Cha S, Kamath P, Kim R, Nagorney DM: Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg.* 9(9):1207-1215.2005
 38. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, Xiang BD, Ma L, Ye XP, Peng T, Xie GS, Li

- LQ: Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 260(2):329-340.2014
39. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van Thiel DH, Carr B, Selby R *et al*: Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 214(3):221-228.1991
 40. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A: Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg.* 218(2):145-151.1993
 41. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A, Fabregat J, Torras J: Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg.* 190(5):580-587.2000
 42. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology.* 30(6):1434-1440.1999
 43. Koniaris LG, Levi DM, Pedrosa FE, Franceschi D, Tzakis AG, Santamaria-Barria JA, Tang J, Anderson M, Misra S, Solomon NL *et al*: Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma? *Ann Surg.* 254(3):527-537.2011
 44. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, Sommacale D, Dondero F, Lesurtel M, Sauvanet A *et al*: Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 238(6):885-892.2003
 45. Facciuto ME, Rochon C, Pandey M, Rodriguez-Davalos M, Samaniego S, Wolf DC, Kim-Schluger L, Rozenblit G, Sheiner PA: Surgical dilemma: liver resection or liver transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Intention-to-treat analysis in patients within and outwith Milan criteria. *HPB (Oxford).* 11(5):398-404.2009
 46. Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, et al. A Comparison of the surgical outcomes among patients with HBV-positive, HCV-positive, and non-B non-C hepatocellular carcinoma: a nationwide study of 11,950 patients. *Ann Surg.* 261(3):513-520.2015
 47. 高山忠利、幕内雅敏、山崎晋、他. 肝硬変合併肝細胞癌症例に対する脾

臓摘出術の臨床的意義—とくに肝切除適応拡大の関連から—日外会誌
90:1043-1048.1989

48. Shimada M, Hashizume M, Shirabe K, Takenaka K, Sugimachi K: A new surgical strategy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. Performing a hepatectomy after a laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc.* 14(2):127-130.2000
49. Watanabe Y, Horiuchi A, Yoshida M, Yamamoto Y, Sugishita H, Kumagi T, Hiasa Y, Kawachi K: Significance of laparoscopic splenectomy in patients with hypersplenism. *World J Surg.* 31(3):549-555.2007
50. Hirooka M, Ishida K, Kisaka Y, Uehara T, Watanabe Y, Hiasa Y, Michitaka K, Onji M: Efficacy of splenectomy for hypersplenic patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 38(12):1172-1177.2008
51. Murata K, Ito K, Yoneda K, Shiraki K, Sakurai H, Ito M: Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 55(85):1407-1411.2008
52. Aneqawa G, Kawanaka H, Uehara H, Akahoshi T, Konishi K, Yoshida D, Kinjo N, Hashimoto N, Tomikawa M, Hashizume M *et al*: Effect of laparoscopic splenectomy on portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 24(9):1554-1558.2009
53. Coon WW: Splenectomy for thrombocytopenia due to secondary hypersplenism. *Arch Surg.* 123(3):369-371.1988
54. Kercher KW, Carbonell AM, Heniford BT, Matthews BD, Cunningham DM, Reindollar RW: Laparoscopic splenectomy reverses thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis and portal hypertension. *J Gastrointest Surg.* 8(1):120-126.2004
55. Spigos DG, Jonasson O, Mozes M, Capek V: Partial splenic embolization in the treatment of hypersplenism. *AJR Am J Roentgenol.* 132(5):777-782.1979
56. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Tajiri T: Partial splenic embolization. *Hepatol Res.* 38(3):225-233.2008
57. N'Kontchou G, Seror O, Bourcier V, Mohand D, Ajavon Y, Castera L, Grando-Lemaire V, Ganne-Carrie N, Sellier N, Trinchet JC *et al*: Partial splenic embolization in patients with cirrhosis: efficacy,

- tolerance and long-term outcome in 32 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 17(2):179-184.2005
58. Hayashi H, Beppu T, Okabe K, Masuda T, Okabe H, Baba H: Risk factors for complications after partial splenic embolization for liver cirrhosis. *Br J Surg.* 95(6):744-750.2008
59. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, Jeffers L, McHutchison J, Chen PJ, Han KH *et al*: Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 367(8):716-724.2012