

<総 説>

肝硬変に対する脾摘を再考する—その変遷と功罪—

緒方 俊郎¹⁾* 鹿毛 政義²⁾

索引用語： 肝硬変 脾摘 インターフェロン 肝細胞癌 術後感染症

はじめに

門脈圧亢進症取り扱い規約（第2版）では、門脈圧亢進症をきたす主な基礎疾患は肝硬変、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群の4つで、このうち肝硬変が門脈圧亢進症の約80%を占め、脾機能亢進症に対する治療は薬物療法、部分脾臓脈塞栓療法、脾摘術と記載されている¹⁾。特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群の治療指針でも、脾腫、脾機能亢進症に対して内科的治療困難症例では、部分脾動脈塞栓療法、脾摘術、遠位脾腎静脈吻合術が推奨されている。脾機能亢進に対する脾摘はコンセンサスが得られた治療であるが、近年、肝硬変を背景とする脾機能亢進症に対して脾摘の臨床、及び研究報告が増加している。Key word: “肝硬変”, “脾摘”を医学中央雑誌 web で検索すると会議録を含めて288の論文が検出され、2002年以降増加している(Fig. 1-1)。又、PubmedにてKey word: “liver cirrhosis”, “splenectomy”を検索すると635の英論文が検出され、1950年代に急増後低下し、1970年代以降再び増加し(Fig. 1-2)、肝硬変に対する脾摘の論文は本邦、海外でも増加傾向である。

脾摘の目的は、主に①脾機能亢進に由来する血小板減少の改善、その後のInterferon (IFN) 療法、肝細胞癌(肝癌)治療の完遂^{2)~4)}、②門脈圧亢進症(胃食道静脈瘤、出血傾向)の改善⁵⁾、生体肝移植ではsmall-for-size syndromeにおける門脈圧、門脈血流のコントロールが挙げられる⁶⁾⁷⁾。以前、脾機能亢進症に対して内科的治療困難症例に対して施行されていた脾摘は、近年C型肝炎に対するIFN療法、肝癌治療、生体肝移植医療などの幅広い分野で施行されるようになった。一方で、脾摘後重症感染症(Overwhelming post-splenectomy

infection: OPSI)は頻度は低いがmortalityが高く予後不良であることが報告されている⁸⁾⁹⁾。又、脾腫に対する脾摘では、術後門脈血栓症の頻度が脾腫を伴わない脾摘に比較して高く³⁾¹⁰⁾、肝硬変を背景とする脾機能亢進症に対する脾摘のbenefitとriskに関して議論される機会が多い。本稿では肝硬変における脾摘治療の道程と現状、そして脾摘の功罪を概説する。

1. 脾摘治療の変遷

脾摘を初めて報告したのは、Park R (1888年)で、47歳男性、白血病にて腫大した脾腫に対する脾摘の症例報告で術後数時間で死亡した¹¹⁾(Table 1)。Harris ML (1895年)からは、splenic anemia, primary splenomegalyに対する脾摘にて、術後皮膚色素沈着の消失、術後2週間の発熱、赤血球数、白血球数の増加など脾摘の特徴を報告し¹²⁾、Dawson B (1914年)は肝硬変に対する脾摘にて貧血、白血球数の改善を報告した¹³⁾。1929年、脾嚢胞性疾患、脾腫瘍性疾患の大部分は脾摘の適応と考えられ、脾腫を伴う肝硬変に関してはその大半は脾摘の効果があると主張するものもいたが、Mayo clinicで施行された脾摘35例中7例が肝不全で在院死亡し、肝硬変に対する脾摘は実験的段階とされた¹⁴⁾。Myers B (1932年)は糖脂質代謝異常のGaucher's Diseaseの脾腫に対して脾摘を施行し、赤血球数、ヘモグロビン、白血球数の増加を報告した¹⁵⁾。Evans RS (1949年)は脾摘は先天性溶血性黄疸、後天性溶血性貧血の唯一の治療と主張し¹⁶⁾、その後、1950年、特発性血小板減少性紫斑¹⁷⁾、Banti syndrome¹⁸⁾、1954年、遺伝性球状赤血球症¹⁹⁾などの自己免疫性疾患、溶血性貧血に対する脾摘の効果が報告された。

Saubier EC (1967年)らは門脈圧亢進症²⁰⁾に対して脾摘を施行し、Hassab MA (1967年)は肝硬変に伴う食道静脈瘤に対して食道静脈瘤への供血路を遮断する下部食道胃上部血行遮断兼脾摘術(Hassab手術)、及びその効果として食道静脈瘤の改善、門脈圧亢進症の改

1) 久留米大学外科

2) 久留米大学病院病理部

*Corresponding author: ogacchi@med.kurume-u.ac.jp

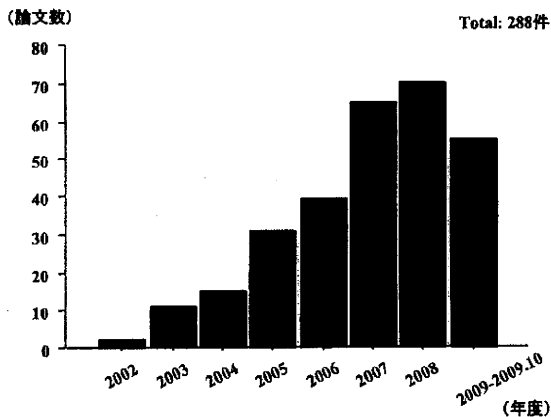


Fig. 1-1 医学中央雑誌 web による論文検索数の推移
(key words: 脾摘/肝硬変, 会議録を含む)

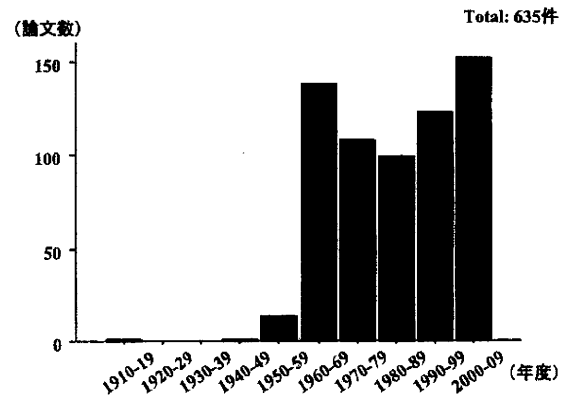


Fig. 1-2 Pub med による英論文検索数の推移
(key words: Splenectomy/Liver cirrhosis)

善, 及び肝機能 (Alb, PT) の改善を報告した²¹⁾. 本邦では Inoguchi K (1969 年) らが門脈圧亢進症の外科治療としてシャント手術, 及び脾摘の成績を報告した²²⁾. その後, Boye NP (1972 年) らは慢性肝疾患²³⁾, William WC (1988 年) は二次性脾機能亢進症に伴う血小板減少症²⁴⁾ に対する脾摘の効果を報告した. 肝硬変, 脾機能亢進症に伴う慢性肝疾患の貧血は, 脾臓での過剰な血液貯留, 溶血により生じ, 血小板減少は脾臓の血小板貯留の増加, 半減期の減少, 脾臓での血小板の過剰な破壊亢進が原因であるとされた²⁵⁾.

肝硬変合併肝癌に対する肝切除では術前 TBil 2.0 mg/dl 以上は肝切除適応外と報告されていたが²⁶⁾, 高山 (1989 年) らは脾機能亢進症に伴う肝硬変合併肝癌では脾摘併用にて TBil, Alb, PT の有意な改善を認めることより, 脾摘を先行し肝切除の適応を評価する肝切除適応拡大として脾摘の臨床的意義を報告した²⁷⁾. その後, Shimada M ら (2000 年) は脾摘が肝硬変合併肝癌の新たな治療戦略になることを報告した²⁸⁾. 又, C 型肝炎に対する IFN 療法は肝癌発癌, 再発予防, ウイルス除去に有効であるが^{29)~31)}, 脾機能亢進症に伴う肝硬変では IFN による副作用 (血小板減少, 白血球減少) により IFN 療法を断念せざるを得ない³²⁾. Kercher KW (2004 年) は門脈圧亢進症に伴う C 型肝炎関連肝硬変 (C 型肝炎) に対する脾摘は血小板減少を改善し, IFN 治療の完遂を可能にすることを報告した³⁾. その後も脾機能亢進に伴う肝硬変合併肝癌に対する肝癌治療^{33)~35)}, C 型肝炎に対する IFN 治療³⁶⁾³⁷⁾ にて脾摘の効果が相次いで報告された. 小児生体肝移植では Megison SM (1990

年) らが脾摘は血小板減少, 白血球減少を改善し, 移植後の免疫抑制剤の使用を可能性にすることを報告した³⁸⁾. 又, 成人間生体肝移植では脾摘の血小板減少の改善, 過剰な門脈圧, 門脈血流の軽減^{39)~41)}, 術後 C 型肝炎再発の予防的 IFN 療法⁴²⁾⁴³⁾, Splenohepatic arterial steal syndrome の改善などが報告された⁴⁴⁾. 肝硬変を背景とする肝癌治療, IFN 療法にて脾摘の効果の報告が多数みられる反面, 脳死肝移植では脾摘併用で感染のエピソード数の増加, 生存率の低下, 高い mortality を伴い, 脾摘は限られた患者のみに施行すべきと報告された⁴⁵⁾⁴⁶⁾. さらに免疫反応が低下している肝硬変に対する脾摘では OPSI の十分な注意と follow up が必要とされた⁴⁷⁾.

脾摘手術に関しては, 1992 年, 腹腔鏡下脾摘が報告され⁴⁸⁾⁴⁹⁾, その後, 手術手技, 手術器材の進歩により, 門脈圧亢進症⁵⁰⁾, リンパ腫, 白血病⁵¹⁾, 肝硬変⁵²⁾ による脾腫に対しても適応は拡大し, 2002 年には脾腫に対して腹腔鏡補助下脾摘も報告された⁵²⁾. Kawanaka H らは門脈圧亢進に伴う肝硬変症例での腹腔鏡下脾摘を安全に施行するために腹腔鏡下脾摘手術の標準化に取り組み, 手術成績は出血量: $506 \pm 723 \text{ ml} \rightarrow 171 \pm 219 \text{ ml}$, 手術時間: $259 \pm 69 \text{ min} \rightarrow 234 \pm 62 \text{ min}$ と有意に改善した⁵³⁾. 又, 生体肝移植における脾摘は, 脾腫, 門脈圧亢進, 巨大な側副血行路などを伴うため容易ではないが, 近年腹腔鏡手術の際に有用な vessel sealing system, end-stapling device を用いることで脾摘時の出血量は少量 ($80 \pm 69 \text{ ml}$) で施行できるようになったと報告されている⁵⁴⁾.

Table 1 脾摘治療の変遷

(年)	対象疾患	脾摘の効果	手術術式
1888	・白血病 (1888)		Conventional splenectomy
1890	・ Splenic anemia (1895) ・ Primary splenomegaly (1895)	貧血改善, 白血球数増加	
1900			
1910	・ 肝硬変 (1914)		
1920			
1930	・ 脾嚢胞, 脾腫瘍 (1929) ・ Gaucher's disease (1932)		
1940	・ 溶血性貧血 (1949)		
1950	・ 特発性血小板減少性紫斑 (1950) ・ Banti syndrome (1950) ・ 遺伝性球状赤血球症 (1954)	血小板数増加	
1960	・ 門脈圧亢進症 (1967) ・ 肝硬変合併胃食道静脈瘤 (1967)	胃食道静脈瘤の改善 門脈圧亢進症の改善	Hassab's ope (1967)
1970			
1980	・ 二次性脾機能亢進症 (1988) ・ 肝硬変合併肝癌 (1989)	脾機能亢進の改善 肝硬変における肝切除適応拡大 肝機能改善	
1990	・ 小児生体肝移植 (1990)		Laparoscopic splenectomy (1992)
2000	・ 成人間生体肝移植 (2002) ・ C型肝硬変 (2004)	肝硬変における肝癌治療 肝硬変における IFN 療法 生体肝移植における IFN 療法	HALS (2001)
2010		Th1/Th2 バランス改善	

肝癌：肝細胞癌, HALS：Hand-assisted laparoscopic splenectomy

2. 脾摘の効果

(1) 肝機能改善

脾摘が肝機能を改善するか否かに関しては未だ一定の見解を得ていない。脾摘の肝機能改善に関する臨床報告は、高山 (1989 年) らが脾機能亢進症を伴う肝硬変合併肝癌症例でなされ²⁷⁾、その後も同様の報告がみられている (Table 2)。著者らも 1999 年、肝硬変合併肝癌で脾摘をしたところ肝機能が改善する症例を経験した。それ以来、肝硬変に対する脾摘を積極的に施行し、肝硬変に対する脾摘 134 例の検討では肝機能は術後 1 カ月より有意に改善し、Child-pugh score は術後 4 年間有意に改善した⁶⁰⁾。脾摘後 IFN 治療が肝機能改善に影響を与えた可能性があるが、術後 IFN 非施行例においても同様の結果が得られ肝硬変に対する脾摘は肝機能

改善に寄与すると考えられた⁵⁶⁾。又、Child-pugh 分類 B の症例では脾摘は肝容量の増大とともに肝機能を改善するが、Child-pugh 分類 A の症例では脾摘後 Child-pugh score、肝容量に有意差はなく、脾摘の肝機能改善効果は背景肝の因子に関連すると考えられた⁵⁶⁾。脾摘が肝機能を改善する理由として、①門脈圧亢進状態からの離脱、②脾臓の肝再生抑制因子の除去、③赤血球破壊の場を減らすことによる肝前性のビリルビン負荷の軽減、④肝再生促進因子の増強などが報告されている。

①門脈圧亢進状態からの離脱

門脈圧亢進における脾摘の効果は成人間生体肝移植の small-for-size syndrome の対策として報告されている⁶⁾。graft weight to standard liver weight (GW/SLW) ratio < 40% の small-for-size graft の症例では、過剰な門脈血流の増加、門脈圧の上昇が肝障害の原因となる

Table 2 脾機能亢進症を伴う肝硬変に対する脾摘の肝機能改善効果の報告

報告年度	著者	n	術前 PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	術前 Child-pugh 分類 (A/B/C)	脾重量 (g)	改善因子
1989	高山忠利 ²⁷⁾	20	4.6	*	347 ± 140 (二期的)	PLT, TBil, Alb, PT, 臨床病期
2000	Sugawara Y ⁴⁾	48	4.7 ± 0.3 (二期的)	*	426 ± 96	PLT, TBil, Alb, PT, Clinical staging score
2000	Shimada M ²⁸⁾	6	5.2 ± 1.5	1/4/1	*	PLT, Alb, NH3, Child 分類
2003	Oh JW ³³⁾	12	5.5 ± 1.5	6/6/0	350.7 ± 102.9	PLT, Alb, PT-INR
2005	Chen XP ³⁵⁾	94	6.2	64/30/0	*	PLT, TBil, 白血球数, T 細胞 subset, IFN-r, IL-2
2005	緒方俊郎 ⁵⁵⁾	60	4.2 ± 1.5	23/34/3	707	PLT, TBil, Alb, PT, NH3, Child-pugh score
2008	緒方俊郎 ⁵⁶⁾	38	3.7 ± 1.5	13/22/3	721 ± 420	PLT, TBil, Alb, PT, Child pugh score 肝容量 (Child B 症例)
2008	Murata K ⁵⁷⁾	12	4.6 ± 1.7	3/6/3	982 ± 362 (cm ³) (脾容量, n=6)	PLT, 白血球数 Alb, ChE, TChol, 肝容量
2008	川中博文 ⁵⁸⁾	88	5.5 ± 2.1	49/35/4	406 ± 211	PLT, TBil, Alb, PT, Child-pugh score, 白血球数
2009	Akahoshi T ³⁶⁾	21	5.7 ± 2.2	10/11/0	*	PLT, TBil, PT, Child-pugh 分類, 白血球数
2009	Anegawa G ⁵⁹⁾	70	5.3 ± 3.0	35/34/1	606 ± 264	PLT, TBil, Alb, PT, Child-pugh score, 白血球数

PLT: 血小板数, 二期的: 脾摘後, 二期的に肝切除

が⁶¹⁾, 再灌流後の門脈圧を 20 mmHg 以下に維持すると liver graft function, patient survival が改善するため⁶⁷⁾⁶²⁾, 生体肝移植における門脈圧コントロールは非常に重要である。門脈圧コントロールの外科的処置としては, 脾摘⁶⁷⁾⁶²⁾⁶³⁾, 脾動脈結紮⁴¹⁾⁶⁴⁾, PC shunt 造設⁶⁵⁾⁶⁶⁾, 部分的脾動脈塞栓術 (PSE)⁶⁷⁾などが報告され施設により異なっている。肝硬変における血行動態は巨大な脾腫を伴った症例では, 脾臓に流入する過剰な脾動脈血流が門脈圧亢進の原因となるばかりでなく, 肝動脈血流が減少する Splenohepatic arterial steal syndrome が生じる⁶⁸⁾。側副血行路が少なく門脈血流が求肝性の症例では腫大した脾臓から門脈への流入血流が増加し⁶⁹⁾, 門脈血流は過剰となり, small-for-size graft の生体肝移植の血行動態と類似していると考えられる。肝移植では脾摘は肝動脈血流を増加すると報告されているが⁴⁴⁾, 肝硬変に伴う巨脾症例においても脾摘は肝動脈血流を増加すると考えられる⁷⁰⁾⁷¹⁾。肝硬変に対する脾摘は過剰な脾動脈血流の遮断, 及び脾静脈より門脈への流入血液量の軽減⁴¹⁾⁶⁸⁾が門脈圧低下の一因と考えられる。又, 肝星細胞を活性化し, 類洞を収縮させ肝内血管抵抗増大の一因である Endothelin-1 は肝硬変では脾静脈で濃度が高く, 脾臓は Endothelin-1 産生の主な臓器の一つであるが⁷²⁾, 脾摘にて脾臓由来の ET-1 を排除することも門脈圧低下に寄与すると考えられる。佐藤らは大量肝切除, 生体肝移植における small-for-size syndrome

では過剰な Shear stress⁷³⁾によりビリルビン代謝と肝循環に大きく関与する hemo oxygenase-1 (HO-1) が Kupffer 細胞で発現増強し, ビリルビン産生は亢進しているが, ビリルビン排泄ポンプである multidrug resistance associated protein (MRP)-2 の肝細胞での発現が減少することが肝障害のメカニズムと報告した。脾摘による門脈圧低下は Shear stress を緩和し, 肝機能を改善する働きがあると主張している⁷⁴⁾。著者らの検討では肝硬変に対する脾摘では門脈圧は術前 21.8 ± 4.4 mmHg から, 術後 16.7 ± 4.5 mmHg に有意に低下し, 肝機能改善が得られた⁵⁶⁾。生体肝移植における small-for-size graft の際, 脾摘にて門脈圧を 20 mmHg 以下に維持すると liver graft function が良好であったのと同様な結果であった。

②肝再生抑制因子

1967 年, 肝切除後の肝再生に脾臓が関連することが報告され⁷⁵⁾, その後, 肝硬変では脾組織に肝再生抑制に関わる因子が存在することが動物実験ではラット 70% 肝切除⁷⁶⁾⁷⁷⁾, 臨床報告では肝癌に対する肝切除⁷⁸⁾にて報告された。TGF- β は肝細胞の強力な増殖抑制因子, 及び肝線維化促進因子で, ラットの 70% 肝切除では脾臓由来⁷⁹⁾, 肝硬変ラットでは脾臓, 及び肝星細胞由来の TGF- β が肝再生を抑制し, 脾摘は肝再生, 肝線維化を改善すると報告された⁸⁰⁾⁸¹⁾。肝硬変における門脈圧亢進では肝星細胞の活性化⁸²⁾, 及び脾細胞の活性化にて TGF- β

が過剰産生し⁷⁹⁾⁸⁰⁾, TGF- β が肝線維化促進のみならず, 肝再生抑制に関わっている可能性がある。脾摘は脾臓からの TGF- β signal の消失, 及び門脈圧亢進の軽減による肝星細胞からの TGF- β の down-regulation にて肝再生が改善する可能性が考えられる。又, 脾臓における HGF activator inhibitor の発現亢進, 及び肝における HGF activator の活性低下が報告され⁸³⁾, 脾摘により肝再生抑制因子である HGF activator inhibitor を除去することで, HGF が活性化し肝再生を促進する可能性もある。

③肝前性のビリルビン負荷の軽減

脾機能亢進では赤血球寿命が短縮し, ビリルビン生成が増加しているが, 脾摘は赤血球破壊の場を減らすことで肝前性のビリルビン負荷を軽減し, このことが肝細胞機能に有利に作用する可能性がある⁴⁾²⁷⁾⁸⁴⁾。

④肝再生促進因子の増強

肝硬変では肝再生の initiator である TNF- α は低下するが, 脾摘は肝の TNF- α を維持し肝再生を増強するとの報告がある⁸⁵⁾。さらに, 脾摘では血小板数が有意に増加するが血小板数の増加⁸⁶⁾, 血小板由来のセロトニン⁸⁷⁾ が肝再生促進に重要であることが報告されている。

(2) IFN 療法の効果

IFN は, 肝癌発癌及び再発予防, ウイルス除去に有効で³⁰⁾³¹⁾, C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の randomized controlled trials の成績は, genotype 1 : 42-46%, genotype 2 : 76-82% と高率で²⁹⁾⁸⁸⁾, IFN 治療は C 型慢性肝炎患者の予後改善に期待されている。しかし, Child-Pugh 分類 A の C 型肝硬変における Peg-IFN/Ribavirin 併用療法の sustained virological response (SVR) は genotype 1 : 13%, genotype 2 : 60% と低く⁸⁹⁾, 肝硬変症例に対する Peg-IFN/Ribavirin 併用療法には新たな治療戦略が必要である。Kercher KW (2004 年)³⁾らは C 型肝硬変 (術前平均血小板数: 5.5 万) に対して腹腔鏡下脾摘後 IFN 療法を施行し, 11 例中 3 例は full course で Peg-IFN が施行でき SVR : 27.3% が得られ, 脾摘は肝硬変に対する IFN 療法の完遂を可能にすることを報告した。Akahoshi T (2009 年)³⁶⁾らは C 型肝硬変に IFN 療法目的に腹腔鏡下脾摘を 21 例 (術前平均血小板数: 5.7 万, Child-pugh 分類 A/B/C : 10/11/0) 施行したところ, Peg-IFN/Ribavirin 療法を full course で 9 例 (42.9%) が完遂でき, SVR 5 例 {genotype 1b : 3/7 例 (42.9%), genotype 2b : 2/2 例 (100%)} が得られたことを報告した。著者らの施設で IFN 療法目的に脾摘を施行した 41 例 (術前平均血小板数: 4.5 万,

Child-pugh 分類 A/B/C : 16/24/1) では肝癌が再発した 3 例を除く 38 例 (92.7%) で IFN 療法が導入でき, 33 例 (80.5%) が IFN 療法を完遂し, SVR 19 例 {genotype 1 : 10/23 例 (43.5%), genotype 2 : 9/10 例 (90.0%)} が得られた⁶⁰⁾。HCV genotype 2 の SVR は高率で肝硬変であっても脾摘後, IFN 療法を行う意義があると考えられるが, genotype 1, 特に HCV-RNA high titer の症例では SVR は低い。Akahoshi T は HCV genotype 1b, low viral load (<100 KIU), あるいは HCV genotype 2 は脾摘後 peg-IFN + Ribavirin 療法の良い適応であるが⁵⁾, HCV genotype 1b, high titer (>100 KIU) では SVR は得られなかったことより, これらの症例には脾摘を強く勧めないと主張している³⁶⁾。一方, 川中らは脾摘後 IFN 療法で SVR が得られなくても, IFN 療法の継続が可能で ALT の持続正常化が 40% の症例で得られ, さらに脾摘にて門脈圧亢進の改善, 出血傾向の改善などが得られ, 肝硬変患者の QOL を改善する利点があり, 脾摘の意義を主張している⁵⁸⁾。

(3) 肝癌治療の効果

脾機能亢進症を伴う肝硬変合併肝癌に対する脾摘の報告を Table 3 に示す。対象疾患の肝機能は各施設の大半が Child A/B である。脾摘のタイミング (同時/二期的) は各施設により異なっているが, 同時脾摘に関しては Sugawara Y らは脾摘と同時に容易に切除できる肝腫瘍 (肝左葉, あるいは肝表面に存在する腫瘍) であること, 肝機能を含めて全身状態に余裕のある症例とし, これらの基準を満たさない症例は脾摘先行で肝機能の推移を評価した後に二期的肝切除を考慮すると報告している⁴⁾⁸⁴⁾。著者らも, 脾摘術は手術手技の向上⁵³⁾, 手術器材の進歩にて⁵⁴⁾, 手術の risk は減少したと考えているが, 脾摘と同時肝癌治療は肝機能, 腫瘍の局在, 既往歴, 併存疾患を充分考慮して過大侵襲の可能性があれば, 脾摘先行で二期的治療を考慮すべきと考えている。

Sugawara (2000 年) らは肝硬変合併肝癌の脾摘併用での術後生存率は, 3 年 : 72.3%, 5 年 : 38.9% と報告している⁴⁾。1992-2003 年の本邦における肝癌に対する肝切除の overall 生存率 (1/3/5 年 : 87.8%, 69.2%, 53.4%)⁹²⁾と比較すると, 脾摘併用の肝硬変合併肝癌の術後 3 年生存率は一般的な肝切除の予後と同等な結果であるが, その後は低下した。著者らの施設における肝硬変合併肝癌に脾摘を併用した 60 例の成績は, 1/3/5 年生存率 : 91.7%, 63.9%, 29.0% であった⁶⁰⁾。脾機能亢進症を伴う肝硬変合併肝癌はミラノ基準内であれば

Table 3 脾機能亢進症を伴う肝硬変合併肝癌に対する脾摘の報告

報告年度	著者	脾摘同時/ 二期的 (症例数)	肝癌治療	術前 PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$) Child 分類 (A/B/C)	mortality morbidity	生存率	効果
1989	高山忠利 ²⁷⁾	同時 (12) 二期的 (8)	Hx Hx	4.6 *	* *	*	肝切除適応拡大
1999	Lin MC ³⁴⁾	同時 (11)	Hx	5.2 \pm 1.5 (5/6/0)	9.1% 27.3%	5年無再発率: 66.7% (follow up: 3.2年)	PLT, TBil を改善
2000	Sugawara Y ⁴⁾	同時 (35) 二期的 (13)	Hx Hx	4.7 \pm 0.3 *	0% 47.9%	3/5年生存率: 72.3/38.9% (follow up: 4年)	肝切除安全性の向上 ビリルビン負荷の軽減
2000	Shimada M ²⁸⁾	二期的 (6)	Hx	5.2 \pm 1.5 (1/4/1)	0% 17%	*	PLT, Alb, NH ₃ , Child 分類の改善 肝切除時の輸血の減少
2003	Oh JW ³³⁾	同時 (12) no sp (6)	Hx Hx	5.5 \pm 1.5 (10/8/0)	11.1% 66.7%	*	肝切除適応拡大 PLT, Alb, PT の改善
2004	Wu CC ⁹⁰⁾	同時 (41) no sp (485)	Hx Hx	3.8 \pm 2.1 (同時) (419/85/23)	1.5% 20.5%	*	無再発生存率を改善
2005	Chen XP ³⁵⁾	同時 (94) no sp (110)	Hx Hx	6.2 (同時) (125/79/0)	* 15.2%	5年生存率: 56% 無再発生存率: 35% (follow up: 3.4年)	5年無再発生存率を改善
2008	Sugimachi K ⁹¹⁾	同時 (4) no sp (11)	Hx Hx	4.2 \pm 0.8 (9/6/0)	6.7% 47%	* (follow up: 2年8カ月)	術後3年生存率は通常 の肝切除の予後と同等
2009	緒方俊郎 ⁶⁰⁾	同時 (40) 二期的 (20)	{Hx, RFA HAI, TAE}	4.2 \pm 1.5 (22/35/3)	1.7% *	1/3/5年生存率: 91.7/63.9/29.0% (follow up: 3.2年)	術前ミラノ基準内の3 年生存率は生体肝移植 と同等の成績

PLT: 血小板数, no sp: 脾摘併用なし, 同時: 脾摘と同時に肝切除, 二期的: 脾摘後, 二期的に肝切除

Hx: 肝切除, HAI: 肝動注化学療法, TAE: 肝動脈塞栓, 肝癌: 肝細胞癌

生体肝移植の適応となるが, 60例中術前ミラノ基準内の41例の1,3,5年生存率は95.1%, 74.8%, 33.3%で, 本邦での肝癌の生体肝移植の成績(1年78.1%, 3年69.0%)⁹³⁾と比較すると術後3年は生体肝移植と同等の成績が得られるが, その後は低下するという結果となった。海外の肝硬変合併肝癌に対する脾摘併用の報告では, 脾摘併用する群は脾摘併用しない群に比較して, 術後生存率に有意差はないが無再発生存率を改善した³⁵⁾⁹⁰⁾。現時点では脾摘が肝硬変合併肝癌の予後を改善するか否かは明らかでないが, 著者らの脾摘後生存率の多変量解析では術前ミラノ基準内, 肝癌治療後のIFN治療でのSVRが有意な予後規定因子であった⁶⁰⁾。非代償性C型肝炎に対するpeg-IFN+Ribavirin療法のSVR症例はMELD score, 及び生存率を有意に改善すると報告され⁹⁴⁾, 脾摘後の長期生存を目指すためには肝癌治療後にIFN療法にてSVRをめざすことが肝硬変合併肝癌の予後改善に寄与する可能性がある。

3. 脾摘後の問題点

脾摘後合併症で問題となるのは, 主に感染症と門脈血栓症である。

(1) 術後感染症

脾摘後感染症で問題となる OPSI の本邦での頻度は, 小児では0.13-8.1%, 成人では0.3-4.3%と小児に多く⁹⁵⁾, 成人報告例では1979年に本邦第一例の報告が壇らによりなされ⁹⁶⁾, 2003年までに22例と頻度は少ない⁹⁷⁾。年齢は16~79歳, 脾摘から OPSI 発症までの期間は5日~35年と様々で, 起炎菌は肺炎球菌が約80%, 死亡率(50-70%), つまり, OPSI は年齢, 脾摘後の期間を問わず, 急激に発症し, 肺炎球菌による敗血症, 髄膜炎, そしてDICを発症し, 致命率が高い予後不良の疾患である⁸⁾⁹⁾⁹⁸⁾⁹⁹⁾。脾臓は身体全体のリンパ組織の約25%を構成し, 免疫機能として, ①食菌・浄化作用, ②特異的免疫応答, ③オプソニン産生が知られている¹⁰⁰⁾。脾摘にてこの機能が失われると体内の感染防御が大きく障害を受けることになる。Tasaka Tらは, 抗癌剤,

Table 4-1 脾摘後、門脈血栓症の対策

- ・術前門脈血栓症の risk factor の把握.
- ・術後 Doppler US, 造影 CT による門脈血栓の早期診断.
- ・門脈血栓を診断後, 直ちに抗凝固療法の施行.
- ・門脈血栓の Risk factor を伴う症例には術後予防的抗凝固療法が重要.

Table 4-2 脾摘後、感染症の対策

- ・脾摘術前, あるいは術後 (できるだけ術前) に肺炎球菌ワクチンを接種する.
- ・患者, 家族へ脾摘後の病態を十分に説明し, 感染症状があれば医療機関を早期に受診するように教育指導する.
- ・抗凝固剤投与, IFN 療法の際には感染症が重症化する可能性を考慮して治療を進める.

あるいは免疫抑制剤治療を受け, 骨髄抑制の状態にある患者は易感染の risk を指摘している¹⁰¹⁾. 岡村らは外傷で脾摘 (21 年前) の既往のある患者で C 型慢性肝炎のため IFN 療法中に OPSI を発症した死亡例を報告し, IFN による好中球減少, あるいは IFN 自体の免疫機能低下作用が OPSI の誘因となったことを考察している⁹⁵⁾. 著者らの肝硬変に対する脾摘 134 例の術前後の細菌感染症の検討では IFN 投与中の好中球数減少は細菌感染症の risk factor であった⁶⁰⁾. 脾摘による免疫機能低下に加えて, IFN 療法, 抗凝固剤投与などの治療因子も OPSI の誘因となると考えられる. 本邦で報告されている OPSI の 22 症例の脾摘の理由は, 外傷 (6 例), ITP (5 例), 胃癌 (3 例) が多く, 肝硬変に対する脾摘は 1 例であった⁹⁷⁾⁹⁸⁾. 非代償性肝硬変症例における細菌感染症の頻度は 14.5%-34.0% で肝硬変の進行に応じて増加する¹⁰²⁾¹⁰³⁾. 免疫機能が低下している肝硬変患者では脾摘は術後感染症, OPSI を惹起する可能性が考えられる. 川中らは肝硬変症例で腹腔鏡下脾摘を施行した 252 例中, 術後 Peg-IFN+Ribavirin 併用療法中に OPSI で 1 例死亡したが, 頻度は 0.4% (1/252 例) で肝硬変以外で脾摘を施行した成人例での OPSI 発生頻度 (0.3-4.3%) と比較すると, 肝硬変における OPSI の頻度は高いものではないと報告した³⁸⁾. 著者らの肝硬変に対する脾摘前後の細菌感染症の検討では, 術後晩期 (術後 4 カ月-3 年) の細菌感染症の頻度は術前 3 年間と有意差は認めなかった⁶⁰⁾. 肝硬変に対する脾摘にて OPSI の頻度が増加するか否か明らかな evidence はなく今後の研究課題である.

脾摘後, 免疫機能は低下することが知られているが, 肝硬変における脾摘の免疫機能に与える影響は明らかでない. 肝硬変では門脈圧亢進の結果, 鬱血性脾腫を生じ脾機能亢進症となる. 名前は“脾機能亢進”であるが, 本当に脾機能は亢進しているのであろうか. 1996 年, 脾機能評価の指標とされる末梢血 Pitted cell は肝硬変において有意に増加し, 肝硬変の脾機能は低下していること, 又, 肝硬変における脾機能低下と感染症に

は有意な関連はみられないことが報告されている¹⁰⁴⁾. 最近の学会報告では脾臓の T 細胞, B 細胞機能は肝硬変症例で低下していることが報告されている¹⁰⁵⁾¹⁰⁶⁾. 肝硬変では Th1/Th2 バランスが Th2 有意に変化しているが¹⁰⁷⁾, 肝硬変における脾摘は T1/T2 バランス, 及び抗腫瘍効果を改善する報告がある¹⁰⁸⁾. さらに, 白血球減少, 好中球減少が有意に改善することから³⁶⁾, 著者らは肝硬変における脾摘は免疫機能を改善する可能性があるのではないかと考えている.

脾摘後感染症の対策を Table 4-1 に示す³⁸⁾⁶⁰⁾. 欧米では脾摘後の患者には肺炎球菌ワクチンの接種が勧告されている¹⁰⁹⁾. 現在本邦で市販されている 23 価型ワクチンは約 80% の肺炎球菌に有効であり, 投与後 5 年間は抗体価の上昇が維持できる¹¹⁰⁾. 本邦では再接種時の副反応の増強の懸念より再接種が認められていないが, OPSI の発症時期を考えると 5 年後の再接種は今後再検討する必要がある. 又, 著者らの施設での検討では脾重量 (1000 g 以上), 術後門脈血栓症, 好中球数減少が脾摘後細菌感染症の危険因子で十分な配慮が必要と考えている⁶⁰⁾.

(2) 術後門脈血栓症

脾摘後門脈血栓症の頻度は, 脾腫を伴う症例で 9-29%³⁾¹⁰⁾⁶⁰⁾, 脾腫を伴わない症例で 1.6-8.0%¹¹¹⁾¹¹²⁾で脾腫症例にて術後門脈血栓症の頻度は高い. 門脈血栓症の risk factor は, 血小板減少¹¹⁰⁾¹¹³⁾, Protein C, protein S, Antithrombin (AT) III 低値¹¹¹⁾¹¹³⁾, 術前脾静脈径 8 mm 以上¹¹⁴⁾など様々報告されているが, 脾腫を指摘している施設が最も多い¹¹¹⁾¹¹³⁾¹¹⁴⁾. 術後門脈血栓の早期発見には Doppler US, 造影 CT が有効であることは一致した見解である¹¹²⁾¹¹⁵⁾. 門脈血栓の Risk factor を伴う症例には予防的抗凝固療法が薦められているが⁵⁾¹¹²⁾¹¹⁴⁾, その際使用する薬剤は Warfarin potassium (Warfarin), Heparin sodium, 抗血小板剤, AT III など様々である^{112)~114)}. Kawanaka H らは肝硬変に対する脾摘症例で ATIII 製剤による予防的抗凝固療法を施行し, コントロー

ル群では門脈血栓:36%, ATIII 投与にて門脈血栓:4%と著明に改善した¹¹³⁾。著者らの施設では予防投与なしでは門脈血栓:28.0%であったため、術後 Warfarin 内服、及び Warfarin 血中濃度が治療域に達するまで術後7日間 Danaparoid sodium(第10凝固因子阻害剤)を投与したところ、門脈血栓:8.1%と改善し、多変量解析による門脈血栓症の Risk factor は脾重量であった⁶⁰⁾。通常術後3カ月で Warfarin 内服を中止するが、その後門脈血栓が生じた症例が12.1%に認め、Warfarin 中止後の門脈血栓症の Risk factor は脾重量(1000g以上)であった。現在、著者らは脾重量の大きな症例(300g以上)に対して予防的抗凝固療法(Warfarin + Danaparoid sodium)を施行し、脾重量(1000g以上)の症例には長期の抗凝固療法を考慮している⁶⁰⁾。門脈血栓症に対する対策を Table 4-2 に示す^{60)112)~115)}。

4. 部分脾動脈塞栓術と脾摘

脾機能亢進症の改善のため、部分脾動脈塞栓術(PSE)、あるいは脾摘のどちらを選択すべきかは controversial である¹¹⁶⁾。PSE は脾摘と同様に血小板数増加の他に肝機能、脾機能亢進症、門脈圧亢進症、胃食道静脈瘤を改善し¹¹⁷⁾、血小板減少を伴うC型肝炎におけるIFN療法¹¹⁸⁾、肝癌治療¹¹⁹⁾に有効である。脾摘と比較してPSEの長所は低侵襲治療で脾臓の機能を温存できることで、合併症として左側腹部痛(77.6%)、発熱(94.8%)、脾膿瘍(1.7%)などがある¹¹⁶⁾。吉田らは治療成績は両者遜色ないことより患者の希望、各施設の特色から判断して治療法を選択すべきと主張している¹¹⁶⁾。Tomikawa Mらは肝癌治療、IFN治療を目的に腹腔鏡下脾摘とPSEを施行した症例を比較し、血小板数は腹腔鏡下脾摘がPSEと比較して有意に増加し、術後合併症(門脈血栓、脾膿瘍、肝機能異常)は両方の治療間に有意差はないが、持続発熱はPSEで有意に長く、IFN療法中の中断例は、PSE:2例、腹腔鏡下脾摘:0例で、腹腔鏡下脾摘がPSEより優れた治療となるかもしれないと報告した¹²⁰⁾。一方、Troisi Rらは肝移植における脾摘は敗血症のリスクを上昇するため、移植後の高度血小板減少症に対しては脾臓の免疫機能を温存するPSEを推奨した¹²¹⁾。脾摘後の感染防御の予防目的で脾組織の自家移植が報告されているが、感染防御効果を得るためにはラットでは脾臓全体の少なくとも約50%の脾組織が必要であると報告されている¹²²⁾。PSEの塞栓範囲は施設により異なり、70%以上¹¹⁸⁾、50-70%¹¹⁹⁾、40-80%¹¹⁶⁾と報告され、PSEでも脾摘同様にOPSIのriskを伴う可

能性が考えられる。近年、肝硬変に対するIFN療法ではThrombopoietin receptorを活性化するEltrombopagによる効果が報告されており¹²³⁾、今後これらの治療との比較検討が必要である。

5. おわりに

以上、肝硬変に対する脾摘の変遷と功罪について述べた。肝硬変に対する脾摘では脾機能亢進症、門脈圧亢進症、肝機能の改善、及びIFN療法、肝癌治療の完遂など多くのbenefitが得られ、肝硬変患者の予後向上に寄与する可能性があるが、肝硬変における脾機能、及び脾摘後の免疫機能が明らかでない現時点では脾摘後感染症、門脈血栓症などのriskが存在することを念頭に置いて治療を選択することが重要と考えられる。脾摘後の合併症に対しては各施設で予防、対策を考案し、医療従事者が脾摘後の病態を理解するのみでなく、患者、家族にも脾摘後の病態を教育することも重要である。1982年、脾臓は神秘的臓器と報告され¹²⁴⁾、現在、脾臓の機能は血液濾過、浄化作用、及び免疫機能とされているが、肝硬変における脾機能、肝機能に与える影響(肝脾相関)、脾摘の免疫機能に与える影響など解明されていない分野が多く、未だに“神秘的臓器”といわざるを得ない。今後、肝硬変における脾機能、脾摘の免疫機能、肝機能に及ぼす影響などさらなる研究が期待される。

文 献

- 1) 日本門脈圧亢進症学会編, 門脈圧亢進症取り扱い規約. 第2版, 金原出版, 2004
- 2) William WC. Splenectomy for thrombo-cytopenia due to secondary hypersplenism. Arch Surg 1988; 123: 369-371
- 3) Kercber KW, Carbonell AM, Heniford BT, et al. Laparoscopic splenectomy reverses thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis and portal hypertension. J Gastrointest Surg 2004; 8: 120-126
- 4) Sugawara Y, Yamamoto J, Shimada K, et al. Splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. J Am Coll Surg 2000; 190: 446-450
- 5) Hashizume M, Tomikawa M, Akahoshi T, et al. Laparoscopic splenectomy for portal hypertension. Hepatogastroenterology 2002; 49: 847-852

- 6) Yagi S, Iida T, Hori T, et al. Optimal portal venous circulation for liver graft function after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 373—378
- 7) Yoshizumi T, Taketomi A, Soejima Y, et al. The beneficial role of simultaneous splenectomy in living donor liver transplantation in patients with small-for-size graft. *Transpl Int* 2008; 21: 833—842
- 8) Waghorn DJ, Mayon-White RT. A study of 42 episodes of overwhelming post-splenectomy infection: is current guidance for asplenic individuals being followed? *J Infect* 1997; 35: 289—294
- 9) Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults—A clinical preventable disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 176—179
- 10) Yoshida M, Watanabe Y, Horiuchi A, et al. Portal and splenic venous thrombosis after splenectomy in patients with hypersplenism. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 538—541
- 11) Park R. Splenectomy for leukaemic enlargement. *Ann Surg* 1888; 8: 380—383
- 12) Harris ML, Herzog M. Splenectomy in splenic anaemia or primary splenomegaly. *Ann Surg* 1901; 34: 111—134
- 13) Dawson B. Enlarged Spleen; Cirrhosis of Liver; Splenectomy. *Proc R Soc Med* 1914; 7: 105—106
- 14) No authors listed. Discussion on the indication for and the results of splenectomy. *Proc R Soc Med* 1929; 22: 1493—1517
- 15) Myers B. Gaucher's Disease: Splenectomy. *Proc R Soc Med* 1932; 25: 396—398
- 16) Evans RS, Duane R. Hemolytic anemias recent advances in diagnosis and treatment. *Calif Med* 1949; 70: 244—251
- 17) Byrne RV. Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 1950; 79: 446—449
- 18) Filippini Battistelli U. Splenectomy in the Banti syndrome; immediately and late results. *Riv Patol Clin* 1950; 5: 149—160
- 19) Glenn F, Cornell GN, Smith CH, et al. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura, hereditary spherocytosis, and Mediterranean anemia. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 99: 689—702
- 20) Saubier EC, Lequin P, Gaillard P. Value of splenectomy in the surgical treatment of portal hypertension. *Arch Fr Mal App Dig* 1967; 56: 691—702
- 21) Hassab MA. Gastroesophageal decongestion and splenectomy in the treatment of esophageal varices in bilharzial cirrhosis: further studies with a report on 355 operations. *Surgery* 1967; 61: 169—176
- 22) Inoguchi K, Kobayashi M. Prognosis after surgical management of portal hypertension. *Geka Chiryo* 1969; 21: 563—576
- 23) Boye NP, Nordøy A, Gjone E. Splenectomy in active chronic hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 1972; 7: 747—750
- 24) William WC. Splenectomy for thrombo-cytopenia due to secondary hypersplenism. *Arch Surg* 1988; 123: 369—371
- 25) Toghiani PJ, Green S. Splenic influences on the blood in chronic liver disease. *Q J Med* 1979; 48: 613—625
- 26) 幕内雅敏, 高山忠利, 山崎 晋, 他. 肝硬変合併肝癌治療の Strategy. *外科治療* 1987; 29: 1530
- 27) 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—とくに肝切除適応拡大との関連から—. *日外会誌* 1989; 90: 1043—1048
- 28) Shimada M, Hashizume M, Shirabe K, et al. A new surgical strategy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. *Surg Endosc* 2000; 14: 127—130
- 29) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958—965
- 30) Hisaka T, Yano H, Ogasawara S, et al. Interferon- α Con1 suppresses proliferation of liver cancer cell lines in vitro and in vivo. *J Hepatol* 2004; 41: 782—789
- 31) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Long-term follow up of interferon monotherapy in 454 consecutive native patients infected with hepatitis C virus: multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 688—696
- 32) Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711—1719
- 33) Oh JW, Ahn SM, Kim KS, et al. The role of splenec-

- tomy in patients with hepatocellular carcinoma and secondary hypersplenism. *Yonsei Med J* 2003; 30: 1053—1058
- 34) Lin MC, Wu CC, Ho WL, et al. Concomitant splenectomy for hypersplenic thrombocytopenia in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 630—634
- 35) Chen XP, Wu ZD, Huang ZY, et al. Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism. *Br J Surg* 2005; 92: 334—339
- 36) Akahoshi T, Tomikawa M, Korenaga D, et al. Laparoscopic splenectomy with peginterferon and ribavirin therapy for patients with hepatitis C virus cirrhosis and hypersplenism. *Surg Endosc* 2009 Aug 19. [Epub ahead of print]
- 37) Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long-term interferon in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis and thrombocytopenia. *Hepatol Res* 2009; 39: 439—447
- 38) Megison SM, McMullin ND, Andrews WS. Selective use of splenectomy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 881—884
- 39) Cescon M, Sugawara Y, Takayama T, et al. Role of splenectomy in living-donor liver transplantation for adults. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 721—723
- 40) Sato Y, Yamamoto S, Oya H, et al. Splenectomy for reduction of excessive portal hypertension after adult living-related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1652—1655
- 41) Shimada M, Ijichi H, Yonemura Y, et al. The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 625—629
- 42) Tashiro H, Itamoto T, Ohdan H, et al. Should splenectomy be performed for hepatitis C patients undergoing living-donor liver transplantation? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 959—960
- 43) Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, et al. Splenectomy and preemptive interferon therapy for hepatitis C patients after living-donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 769—772
- 44) Geissler I, Lamesch P, Witzigmann H, et al. Splenohepatic arterial steal syndrome in liver transplantation: clinical features and management. *Transpl Int* 2002; 15: 139—141
- 45) Lüsebrink R, Blumhardt G, Lohmann R, et al. Does concomitant splenectomy raise the mortality of liver transplant recipients? *Transpl Int* 1994; 7: 634—636
- 46) Samimi F, Irish WD, Eghtesad B, et al. Role of splenectomy in human liver transplantation under modern-day immunosuppression. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1931—1937
- 47) Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming post-splenectomy infection syndrome in adults—A clinical preventable disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 176—179
- 48) Hashizume M, Sugimachi K, Ueno K. Laparoscopic splenectomy with an ultrasonic dissector. *N Engl J Med* 1992; 327: 438
- 49) Carroll BJ, Phillips EH, Semel CJ, et al. Laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc* 1992; 6: 183—185
- 50) Hashizume M, Tomikawa M, Akahoshi T, et al. Laparoscopic splenectomy for portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 847—852
- 51) Kercher KW, Matthews BD, Walsh RM, et al. Laparoscopic splenectomy for massive splenomegaly. *Am J Surg* 2002; 183: 192—196
- 52) Targarona EM, Balagué C, Trias M. Hand-assisted laparoscopic splenectomy. *Semin Laparosc Surg* 2001; 8: 126—134
- 53) Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Technical standardization of laparoscopic splenectomy harmonized with hand-assisted laparoscopic surgery for patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 749—757
- 54) Ikegami T, Toshima T, Takeishi K, et al. Bloodless splenectomy during liver transplantation for terminal liver diseases with portal hypertension. *J Am Coll Surg* 2009; 208: e1—4. Epub 2008 Dec 12.
- 55) 緒方俊郎, 奥田康司, 守永暁生, 他. 巨大脾腫を伴う肝硬変における門脈圧亢進症の治療—脾摘の効果—。日門亢会 2005; 11: 249—255
- 56) 緒方俊郎, 奥田康司, 守永暁生, 他. 肝硬変における脾摘の効果—肝機能及び CT Volumetry による肝再生に及ぼす影響—。日門亢会誌 2008; 14: 136—141
- 57) Murata K, Ito K, Yoneda K, et al. Splenectomy im-

- proves liver function in patients with liver cirrhosi. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1407—1411
- 58) 川中博文, 赤星朋彦, 小西晃造, 他. IFN療法における脾摘の功罪. *肝胆膵* 2008; 56: 367—376
- 59) Anegawa G, Kawanaka H, Uehara H, et al. Effect of laparoscopic splenectomy on portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1554—1558
- 60) 緒方俊郎, 奥田康司, 佐藤寿洋, 他. 肝硬変に対する脾摘の意義と注意点. *外科* 2010; 72: 63—67
- 61) Shimamura T, Taniguchi M, Jin MB, et al. Excessive portal venous inflow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1331
- 62) 小倉靖弘, 上本伸二. 肝移植後の門脈圧亢進に対する脾摘の適応. *肝胆膵* 2008; 56: 401—407
- 63) Jeng LB, Lee CC, Chiang HC, et al. Indication for splenectomy in the era of living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 2531—2533
- 64) Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, et al. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 2003; 75: 1313—1317
- 65) Yamada T, Tanaka K, Uryuhara K, et al. Selective hemi-portocaval shunt based on portal vein pressure for small-for-size graft in adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 847—853
- 66) Taniguchi M, Shimamura T, Suzuki T, et al. Transient portacaval shunt for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 932—934
- 67) Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, et al. Effects of prophylactic splenic artery modulation on portal overperfusion and liver regeneration in small-for-size graft. *Transplantation* 2008; 86: 673—680
- 68) Quintini C, Hirose K, Hashimoto K, et al. “Splenic artery steal syndrome” is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon. *Liver Transpl* 2008; 14: 374—379
- 69) Pan Z, Wu XJ, Li JS, et al. Functional hepatic flow in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 915—918
- 70) Zhang Y, Wen T, Yan L, et al. The changes of hepatic hemodynamics and functional hepatic reserve after splenectomy with periesophagogastric devascularization. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 835—839
- 71) Porter BA, Frey CF, Link DP, et al. Splenic embolization monitored by the video dilution technique. *AJR* 1983; 141: 1063—1065
- 72) Nagasue N, Dhar DK, Yamanoi A, et al. Production and release of endothelin-1 from the gut and spleen in portal hypertension due to cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1107—1114
- 73) Sato Y, Ichida T, Yamamoto S, et al. Shear stress theory and small-for-size graft in adult living related liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 78
- 74) 佐藤好信. 脾摘は肝機能を改善するか. *外科* 2010; 72: 68—79
- 75) Bartoloni St, Omer F. Interdependence between the spleen and liver, studied in hepatic regeneration after partial hepatectomy. *Arch De Vecchi Anat Patol* 1967; 49: 419—444
- 76) Ohira M, Umeyama K, Taniura M, et al. An experimental study of a splenic inhibitory factor influencing hepatic regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 438—444
- 77) Perez-Tamayo R, Romero R. Role of spleen in regeneration of the liver: an experimental study. *Lab Invest* 1958; 7: 248—257
- 78) 田中正俊, 谷川久一. 肝再生に対する脾摘の影響. *外科* 1997; 59: 34—38
- 79) Ueda S, Yamanoi A, Hishikawa Y, et al. Transforming growth factor- β 1 released from the spleen exerts a growth inhibitory effect on liver regeneration in rats. *Lab Invest* 2003; 83: 1595—1603
- 80) Nakamura T, Sakata R, Ueno T, et al. Inhibition of transforming growth factor β prevents progression of liver fibrosis and enhances hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine-treated rats. *Hepatology* 2000; 32: 247—255
- 81) Akahoshi T, Hashizume M, Tanoue K, et al. Role of the spleen in liver fibrosis in rats may be mediated by transforming growth factor β -1. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 59—65
- 82) Okada Y, Tsuzuki Y, Hokari R, et al. Pressure loading and ethanol exposure differentially modulate rat hepatic stellate cell activation. *J Cell Physiol*

- 2008; 215: 472—480
- 83) Kaido T, Yoshikawa A, Okajima A, et al. Expression of molecules associated with hepatocyte growth factor activation after hepatectomy in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterol* 2004; 51: 547—551
- 84) 竹村信行, 青木 琢, 國土典宏. 脾摘併用肝切除の功罪. *肝胆臓* 2008; 56: 393—399
- 85) Murata K, Shiraki K, Sugimoto K, et al. Splenectomy enhances liver regeneration through tumor necrosis factor (TNF)- α following dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1022—1027
- 86) Murata S, Ohkohchi N, Matsuo R, et al. Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice. *World J Surg* 2007; 31: 808—816
- 87) Lesurtel M, Graf R, Alei B, et al. Platelet-driven serotonin mediates liver regeneration. *Science* 2006; 312: 104—107
- 88) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975—982
- 89) Syed E, Rahbin N, Weiland O, et al. Pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients with Child-Pugh Class A liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1378—1386
- 90) Wu CC, Cheng SB, Ho WM, et al. Appraisal of concomitant splenectomy in liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hypersplenic thrombocytopenia. *Surgery* 2004; 136: 660—668
- 91) Sugimachi K, Ikeda Y, Tomikawa M, et al. Appraisal of hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma with severe thrombocytopenia. *World J Surg* 2008; 32: 1077—1081
- 92) Ikai I, Arai S, Okazaki M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37: 676—691
- 93) Todo S, Furukawa H, Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451—461
- 94) Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007; 46: 206—212
- 95) Okamura S, Sakai T, Yoshikai H, et al. Case of overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) with chronic hepatitis type C during peginterferon/ribavirin combination therapy. *Nippon shokakibyogakkai Zasshi* 2009; 106: 411—417
- 96) 埴 充弘, 小林 裕, 大石正晃, 他. 脾摘が関与して発症したと思われる Waterhouse-Friderichsen 症候群の一部検例. *臨床血液* 1979; 20: 308—313
- 97) 菊池正夫, 飯塚秀子, 富樫郁子, 他. 脾臓摘出後 4 年 8 ヶ月で肺炎球菌性敗血症を発症した overwhelming postsplenectomy infection (OPSI) の一救命例. *共済医報* 2005; 54: 325—330
- 98) Wagtorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001; 54: 214—218
- 99) 山下 賢, 今村重洋, 寺本仁郎, 他. 肺炎球菌髄膜炎で発症するも救命し得た OPSI (overwhelming postsplenectomy infection) の 1 例と本邦成人報告例の検討. *臨床神経学* 1998; 38: 1054—1058
- 100) 沖永功太, 飯沼久恵. 脾摘後敗血症 (脾摘後重症感染症). *救急医学* 2003; 27: 1673—1677
- 101) Tasaka T, Nagai M, Ikeda K, et al. Post-splenectomy meningitis in patients with lymphoid malignancy. *Intern Med* 1992; 31: 1137—1138
- 102) Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823—830
- 103) Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41—48
- 104) Levi D, Mauriño E, Abecasis R, et al. Splenic hypofunction in cirrhosis is not associated with increased risk for infections. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 257—260
- 105) 高須 修, 坂本照夫, 秋葉 純, 他. 末梢血 IgM memory B cell からみた脾摘出術の感染に対するリスク評価—肺炎球菌感染症例の検討から—. *日門亢誌* 2008; 14: 47
- 106) 橋本直隆, 下田慎治, 川中博文, 他. 肝硬変症脾臓における臓器特異的 T 細胞の機能解析. *日門亢誌* 2009; 15: 55

- 107) 坂口栄樹, 坂井田功, 沖田 極. HCV 陽性肝硬変患者における Th1/Th2 バランスと肝発癌との関連. 日本臨床 2004 ; 62 : 175—178
- 108) Cao ZX, Chen XP, Wu ZD. Changes of immune function in patients with liver cirrhosis after splenectomy combined with resection of hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2003; 2: 562—565
- 109) CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997; 46: 1—24
- 110) 松本慶蔵. 肺炎球菌ワクチン. 臨床総合 2003 ; 52 : 1759—1760
- 111) Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. Arch Surg 2006; 141: 663—639
- 112) Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, et al. Portal vein thrombosis after splenectomy. Am J Surg 2002; 184: 631—636
- 113) Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. Ann Surg 2010; 251: 76—83
- 114) Danno K, Ikeda M, Sekimoto M, et al. Diameter of splenic vein is a risk factor for portal or splenic vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. Surgery 2009; 145: 457—464
- 115) Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, et al. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy : a prospective study with contrast-enhanced CT scan. Ann Surg 2005; 241: 208—216
- 116) 吉田 寛, 真々田裕宏, 谷谷信彦, 他. 部分脾臓脈塞栓術か脾摘か. 外科 2010 ; 72 : 80—83
- 117) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, et al. Partial splenic embolization. Hepatol Res 2008; 38: 225—233
- 118) Miyake Y, Ando M, Kaji E, et al. Partial splenic embolization prior to combination therapy of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia. Hepatol Res 2008; 38: 980—986
- 119) Hidaka H, Kokubu S, Nakazawa T, et al. Therapeutic benefits of partial splenic embolization for thrombocytopenia in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation. Hepatol Res 2009; 39: 772—778
- 120) Tomikawa M, Akahoshi T, Sugimachi K, et al. Laparoscopic splenectomy may be a superior supportive intervention for cirrhotic patients with hypersplenism. J Gastroenterol Hepatol 2009; 19. [Epub ahead of print]
- 121) Troisi R, Hesse UJ, Decruyenaere J, et al. Functional, life-threatening disorders and splenectomy following liver transplantation. Clin Transplant 1999; 13: 380—388
- 122) Inuma H, Okinaga K, Sato S, et al. Optimal site and amount of splenic tissue for autotransplantation. J Surg Res 1992; 53: 109—116
- 123) McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med 2007; 357: 2227—2236
- 124) Bishop MB, Lansing LS. The spleen: A correlative overview of normal and pathological anatomy. Human Pathology 1982; 13: 334—342

Reconsideration of splenectomy for cirrhotic patients —Tracing the history and pitfalls—

Toshiro Ogata^{1)*}, Masayoshi Kage²⁾

Key words: liver cirrhosis splenectomy Interferon hepatocellular carcinoma
post-operative infection

Kanzo 2010; 51: 205—218

1) Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

2) Department of Pathology, Kurume University School of Medicine

*Corresponding author: ogacchi@med.kurume-u.ac.jp

© 2010 The Japan Society of Hepatology

