

肝硬変合併肝細胞癌に対し, 肝切除後 Antithrombin III 濃縮製剤投与が 凝固機能異常に対し有効であった 1 例

花崎和弘¹⁾ 中田伸司¹⁾ 清水忠博¹⁾
宮崎忠昭¹⁾ 大塚満州雄¹⁾ 和田秀一²⁾

1) 長野赤十字病院外科

2) 長野赤十字病院内科

A successful case of antithrombin III treatment for coagulopathy after hepatic resection of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis

Kazuhiro HANAZAKI¹⁾, Shinji NAKATA¹⁾, Tadahiro SHIMIZU¹⁾
Tadaaki MIYAZAKI¹⁾, Masuo OHTSUKA¹⁾ and Shuichi WADA²⁾

1) *Surgery, Nagano Red Cross Hospital*

2) *Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital*

A case of antithrombin III (AT-III) treatment for coagulopathy after hepatic resection of hepatocellular carcinoma (HCC) accompanied by liver cirrhosis is reported. A 45-year-old male was followed from 1981 for liver cirrhosis. Ultrasonographical examination revealed a mass lesion in the sixth segment of the liver and this was diagnosed as HCC in July, 1992. Preoperative laboratory findings showed a decrease in blood coagulation; the venous AT-III level was particularly low. In September, 1992, subsegmentectomy of the liver was performed. AT-III was injected intravenously for three days after hepatic resection in order to prevent postoperative disseminated intravascular coagulation (DIC). The postoperative course was smooth without complications.

It was suggested that AT-III treatment after hepatic resection of HCC with coagulopathy is very effective for prevention of postoperative DIC and hemorrhagic tendency. *Shinshu Med J 41: 145-149, 1993*

(Received for publication October 22, 1992)

Key words: antithrombin III, hepatocellular carcinoma, hepatic resection, coagulopathy

アンチトロンピンIII, 肝細胞癌, 肝切除術, 凝固機能異常症

I はじめに

肝細胞癌切除後に出血や感染を契機に disseminated intravascular coagulation (以下 DIC とする) を呈し, 肝不全へと進展する症例は, 少なからずみられ, 特に術前より凝固機能異常を伴う肝硬変合併肝癌では

その頻度が高くなる¹⁾⁻³⁾。今回著者らは, 術前血小板, Antithrombin III (以下 AT-III とする) 低下をはじめとする凝固機能異常を伴う肝硬変合併肝癌症例に対し, 術後 AT-III 濃縮製剤投与により術後早期の凝固機能低下を予防し, 比較的 safely に肝切除術が施行できた 1 例を経験したので報告する。

表1 入院時血液・生化学検査所見

血液		肝機能		腎機能・電解質	
WBC	5,800/ μ l	TP	6.8 g/dl	Amy	96 IU/l
RBC	415 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	3.6 g/dl	BUN	9.6 mg/dl
Hgb	15.9g/dl	GOT	35 IU/l	Cre	0.8 mg/dl
Hct	45.1%	GPT	33 IU/l	Na	139 mEq/l
Plt	8.7 \times 10 ⁴ / μ l	T-TT	19.0 M-U	K	3.8 mEq/l
凝固機能		Z-TT	25.8 K-U	Cl	102 mEq/l
TTO	55%	ChE	0.42 Δ PH		
HPT	65%	T. Bil	1.4 mg/dl	HBV・HCV マーカー	
PT	12.3秒	D. Bil	0.5 mg/dl	HBsAg	(+)
APTT	43.3秒	I. Bil	0.9 mg/dl	anti-HBs	(-)
FDP	5 μ g/ml 以下	ICG(15)	29.6%	HBeAg	(-)
AT-III	44%	K・ICG	0.1014	anti-HBe	(+)
D-dimer	200ng/ml 以下	AFP	3,212 ng/ml	anti-HCV	(-)
		PIVKA-II	0.06 AU/ml 以下		

II 症 例

患者：45歳，男性。

現病歴：昭和56年より近医で肝機能障害を指摘され，通院加療していた。昭和57年腹腔鏡下肝生検にてB型の慢性活動性肝炎と診断され，昭和63年7月より当医内科にてB型慢性肝炎の診断で外来通院していた。平成4年6月22日腹部エコー検査にて，肝S6にmass lesionを認め，精査の結果肝細胞癌と診断され，手術を目的に7月27日当科紹介受診となり，8月13日に入院した。

既往歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長167.5cm，体重72kg。眼球結膜に黄疸を認めず，眼瞼結膜に貧血はみられなかった。呼吸音，心音異常なし。腹部に肝・脾腫大はなく，腹水も認められなかった。またクモ状血管腫，手掌紅斑，女性化乳房はみられなかった。

入院時血液・生化学検査所見(表1)：術前肝機能検査で，ICG15分値は29.6%，K・ICGは0.1014と肝機能低下を認めた。凝固機能検査は血小板8.7 \times 10⁴/ μ l，トロンボテスト55%，ヘパプラスチンテスト65%と低下しており，特にAT-IIIは44%と著明な低下を認めた。

D-dimerは200ng/ml以下と正常であった。またAFPは3,212ng/mlと高値を示したが，PIVKA-IIは0.06AU/ml以下と正常であった。

術前画像検査所見：腹部エコー検査では，肝S6に41mm \times 33mmのモザイクパターンを呈すmass

lesionを認めた。腹部CT検査(図1)では，肝S6下端部に径約4cmのSOLを認め，よくenhanceされた。血管造影検査(図2)では，右肝動脈は上腸間膜動脈より直接分岐しており，肝A6にtumor stainを認めた。

手術所見：平成4年9月3日肝S6垂区域切除術，胆嚢摘出術を施行した。術中出血量は340mlであった。阻血方法は，右側片葉阻血を15分間 \times 2回計30分間施行した。肉眼的進行程度はStage II，相対的治癒切除であった。

切除標本(図3)：切除肝重量100g，大きさ38mm \times 35mmの腫瘍性病変を認め，TW(-)であった。

病理組織学的検査所見：充実型の肝細胞癌で，中分化型，eg，vp0，fc(+)，fc-inf(+)であり，非癌部は乙型の肝硬変であった。

術後経過：術後肝機能検査所見は，術後第3病日にT. Bil 2.6mg/dl(D. Bil 1.2mg/dl，I. Bil 1.4mg/dl)まで上昇したが，GOT，GPTを含め比較的安定していた。術後の凝固機能検査所見(表2)は，術後第3病日に血小板は7.2 \times 10⁴/ μ lまで低下したが，以後増加し，第14病日には14.1 \times 10⁴/ μ lまで改善した。

AT-IIIは術直後42%と低下していたため，AT-III濃縮製剤(Neuart[®])3,000倍/日を術当日より3日間継続投与した(表3)。その結果AT-IIIは第1病日85%，第3病日77%と術後早期は正常値を保った。なおAT-III以外に凝固因子に関与した製剤として，表3のごとく新鮮凍結血漿を術後7日間，ウリナスタチ

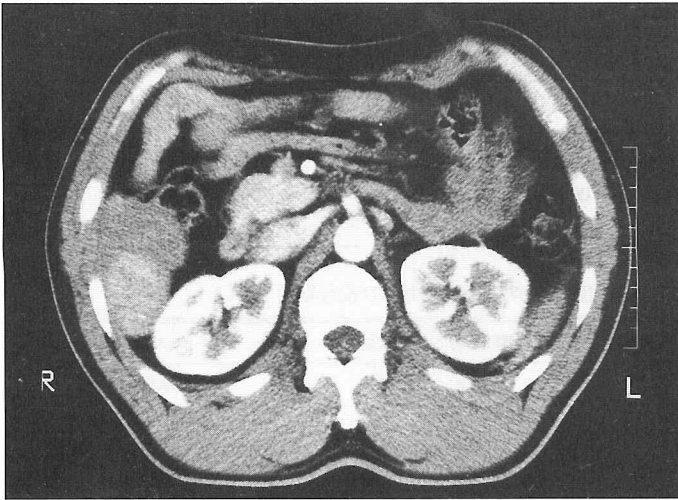


図1 腹部CTでは、肝S6によく enhance される腫瘍性病変を認めた。

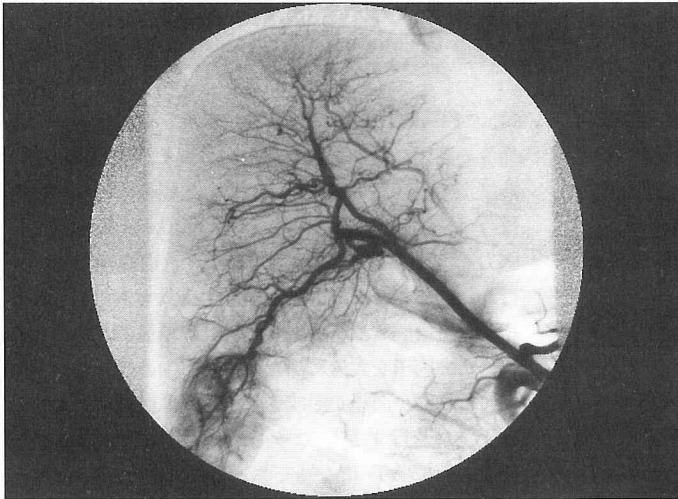


図2 血管造影の動脈相では、肝A6に tumor stain を認めた。

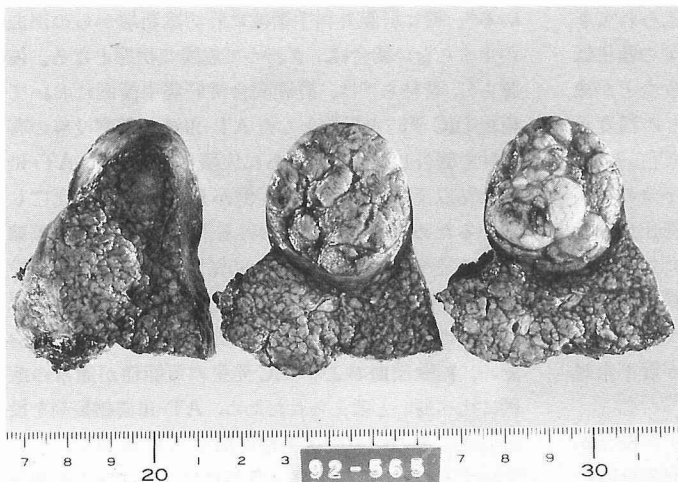


図3 切除標本では大きさ38mm×35mmの肝腫瘍を認めた。

表2 術後凝固機能検査所見

	AT-III (%)	D-dimer (ng/ml)	Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	TTO (%)	HPT (%)
術後当日	42%	200-500	8.5	46	44
第1病日	85%	200-500	7.4	64	54
第3病日	77%	500-1,000	7.2	94	74
第7病日	51%	1,000-2,000	11.3	64	68
第14病日	測定(-)	測定(-)	14.1	67	62

表3 術後使用した凝固因子製剤の投与量および投与期間

	Antithrombin III 製剤	新鮮凍結血漿 (200ml)	ウリナスタチン
術後当日	3,000倍/日	8 pack/日	30万単位/日
第1病日	3,000倍/日	12 pack/日	30万単位/日
第2病日	3,000倍/日	12 pack/日	30万単位/日
第3病日		12 pack/日	30万単位/日
第4病日		12 pack/日	30万単位/日
第5病日		8 pack/日	30万単位/日
第6病日		5 pack/日	

ンを術後6日間使用した。術後経過は腹腔内出血、腹水貯留等の合併症もなく、比較的順調で第15病日退院となった。D-dimerは、表2のごとく術後第3病日に500ng/ml以上と高値を示し、以後増加傾向を示した。また術中・術後を通じ、輸血は施行しなかった。退院時AFPは、115ng/mlまで低下した。

III 考 察

凝固機能低下を伴うことが多い肝硬変合併肝癌の場合には通常の肝切除に比べ、術後出血により肝不全へ進展する症例やDICによりMOFに陥る症例の頻度が高いとされている^{1)~3)}。また肝硬変合併肝癌⁴⁾や肝不全⁵⁾の出血傾向には、DICが関与すると考えられてきたが、重篤な肝疾患時には、凝固因子の肝での産生低下、線溶亢進、脾機能亢進による血小板減少などが複雑に絡み合うため、実際にDICの関与がどの程度かを判断するのは困難である場合が多い⁶⁾。左近ら⁷⁾は、肝細胞癌切除症例98例の検討から、術後肝不全の発症予防には術前の残肝機能の評価とともに術後出血(特に腹腔内再出血)の防止が最も重要でこれに対する対策が必要であると述べている。したがって術前より凝固機能異常を伴う肝硬変合併肝細胞癌手術では、術後に出血が関与する合併症を未然に防ぐことが肝不全対策にとってきわめて重要であるといえる。

従来本邦におけるDICの治療は、ヘパリン投与が主体であった⁸⁾。肝硬変合併肝癌切除後や肝不全時に

は、血中AT-III量は低下しており、それがまたDIC発症の誘因になるとも考えられており、AT-IIIの血中濃度が60~70%以下に低下している場合でのヘパリン投与は、逆にヘパリン-AT-III complexを形成し、強力に凝固機転を阻害する⁹⁾ため、止血血栓の形成が行われなくなり、大出血をきたす恐れもある。しかし、反対に抗凝固療法を行わずに新鮮凍結血漿、血小板などの止血因子を大量に補充すると血中の微量トロンビンにより微小血栓が形成され、臓器虚血症状が悪化し、肝不全に進行する⁹⁾。こうした症例では、まず抗凝固療法としてAT-IIIを補充することにより、血中AT-III量を60~70%以上にすることが大切であるとされている⁹⁾。特に肝臓外科手術後に肝切除断端からの出血が止まらない場合は、きわめて危険な状態となる。佐藤ら⁹⁾、若林ら¹⁰⁾は、肝硬変合併肝癌手術例において術後DIC予防を目的としたAT-III濃縮製剤投与の有用性を報告している。さらに佐藤ら⁹⁾は、術後AT-IIIが50%以下まで低下した1例がDICを契機に死亡しているため、肝硬変症における周術期のAT-III濃縮製剤の投与はAT-III活性を50%以上に維持すべく投与期間を考慮する必要があると述べている。本症例は術直後の凝固検査にてAT-IIIが42%と著明な低下を認め、術後出血およびDIC発生の可能性が通常の場合に比べ高いと考えられたため、AT-III濃縮製剤を投与した。その結果術後早期の血中AT-III値を70%以上にすることが可能であっただけでなく、血小板減少

に伴う DIC 発生の防止に対しても有効であった。また本例において D-dimer は術後直線的に増加している。森ら⁶⁾は、肝切除後に線溶現象を直接反映する D-dimer は、何の重篤な合併症もない経過順調な症例でも術後7日目までは直線的に増加すると報告しており、この検査結果がただちに、肝切除後に DIC 状態が生じていることを示すわけではないが、通常の手術に比べ過凝固状態にあり、感染などの誘因により、容易に DIC に陥る可能性が高いと述べている。

以上より肝硬変合併肝細胞癌において自験例の様に術前および術直後に AT-III が50%以下の著明低下例に対しても、術後 AT-III 濃縮製剤を投与することに

より術後出血および DIC は、ある程度予防できることが示唆され、より安全に肝切除術は施行できるものと考えられた。

IV 結 語

肝硬変合併肝細胞癌に対し、術後 AT-III 濃縮製剤投与が凝固機能低下に対し、有効であった1例を報告した。

本論文の要旨は第80回信州外科集談会において発表した。

文 献

- 1) Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, Tanaka N: A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. *Ann Surg* 200 : 658-663, 1984
- 2) Ekberg H, Tranberg KG, Anderson R, Jeppsson B, Bengmark S: Major liver resection: perioperative course and management. *Surgery* 100 : 1-8, 1986
- 3) Iwatsuki S, Starzl T: Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg* 208 : 421-434, 1988
- 4) Tsuzuki T, Toyama K, Nakayasu K, Iida S, Ueda M, Toizumi A: Disseminated intravascular coagulation after hepatic resection. *Surgery* 107 : 172-176, 1990
- 5) Rake MO, Flute PT, Pannell G, Williams R: Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. *Lancet* 1 : 533-537, 1970
- 6) 森敬一郎, 和田康雄, 加川隆三郎, 嵐原康行, 山岡義生, 熊田 馨, 小澤和恵: 肝不全と DIC; metabolic intensive care に基づく治療. *集中治療* 2 : 889-894, 1990
- 7) 左近賢人, 梅下浩司, 門田守人, 後藤満一, 小林研二, 森 武貞: 肝細胞癌手術症例における術後合併症と肝不全の関連性. *日臨外会誌* 51 : 1907-1912, 1990
- 8) 風間睦美: わが国における DIC の診断, 治療の現状. *Medical postgraduates* 30 : 64-72, 1992
- 9) 佐藤 勤, 浅沼義博, 伊藤正直, 武正寿明, 鹿嶋秋五, 白山公幸, 吉田節朗, 古屋智規, 関 仁史, 小山研二: 肝硬変手術例における AT-III 製剤投与の意義について. *日臨外会誌* 51 : 266-270, 1990
- 10) 若林正夫, 中田伸司, 花崎和弘, 岨手善久, 川村信之, 宮崎忠昭, 大塚満州雄: 肝硬変合併肝癌切除例における AT-III 濃縮製剤の使用経験. *Medical postgraduates* (印刷中)

(4. 10. 22 受稿)