



Title	胆道癌における肝切除後の肝不全死亡を予測可能な肝不全診断基準とその周術期予測因子に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	川村, 武史
Description	配架番号 : 2451
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13437号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74248
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Kawamura_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 川 村 武 史

学 位 論 文 題 名

胆道癌における肝切除後の肝不全死亡を予測可能な肝不全診断基準と
その周術期予測因子に関する研究
(Study on postoperative liver failure criteria for predicting mortality after major
hepatectomy and its perioperative detection in surgery
for biliary tract cancer)

第1章

肝門部胆管癌に対する術後肝不全を予測する因子の検討ならびに肝不全の早期診断法の確立

【背景】肝門部胆管癌は外科的切除が唯一の根治療法とされており，術前および術後の補助療法も確立されていない．これも相まって術後の5年生存率は22～40%と未だに満足のいく成績とはいえない．この一因として外科的切除後の死亡率が0～15%と他の消化器癌の術後に比べて高いことが考えられる．術後死亡要因としては，肝不全が第一に挙げられ，これを克服することが求められている．しかし，術後肝不全はその診断基準も定まったものではなく，各々の施設で様々な基準が提唱され使用されてきた．さらに，重症肝不全に進展すれば，救命は困難であり死亡率は極めて高いが，有効な治療法は確立されていない．

【目的】1. 術後肝不全に対する術前予測因子の探索を行い，術前から肝不全高度危険群を定める．
2. 術後1日目の採血データから肝不全死亡を予測し，術翌日に肝不全高度危険群を定める．

【対象と方法】

1. 術前予測因子の探索

1998年1月～2009年5月までの胆道癌（胆管癌，胆嚢癌，肝内胆管癌）手術症例348例のうち，術前門脈塞栓術（Portal vein embolization:PVE）を施行後に肝右葉切除以上の肝切除を行った94例でretrospectiveな解析を行い，在院死を術前に予測できるかを検討した．

2. 術後1日目の採血を用いて肝不全死亡を予測する

対象は1998年9月～2010年3月に当科において胆道癌に対する肝葉切除以上の肝切除を伴う切除術を行った203例．術後1日目の採血データから肝不全と関連のある因子を抽出し，肝不全死亡を予測できるか検討した．Serum Total bilirubin level (T-Bil), prothrombin time-% (PT-%), C-reactive protein (CRP), Aspartate transaminase (AST), Platelet count (PLT)の5因子を抽出し，在院死および術後合併症の有無とそれぞれ単変量解析を行った．有意な因子を用いて在院死とReceiver operating characteristic (ROC) 曲線を描き，肝不全危険群を設定した．

【結果】1. 在院死亡は6例（6%）で，全症例が肝不全関連死亡であった．単変量解析では門脈塞栓後の残肝%増加量，門脈塞栓前のアシアロシンシグナムにおけるHH15(the count ratio of the heart activity at 3 minutes to that at 15 minutes after injection)低値とLHL15(the count ratio of the liver activity to the heart activity and liver activity at 15 minutes)低値，長時間手術，術直前Lactate Dehydrogenase (LDH)低値が在院死の危険因子であった．多変量解析では在院死と関連する有意な因子はなかった．2. この期間の在院死は9例（4.4%）に認め，全例肝不全関連死亡であった．術後合併症は112例に認めた．術後1日目のCRPおよびPT-%が肝不全死，術後合併症の両者と相関を認め，PT-%<40%かつCRP<3.5mg/dlを肝不全危険群と設定すると肝不全危険群は36例（17.7%）が該当した．そのうち，肝不全死は7例（19.4%）で，その感度は78%であった．術後高ビリルビン血症をT-bil>10mg/dlと定義すると，肝不全危険群のうち15例（41.7%）が術後高ビリルビン血症となった．術前・術中因子を加えて行った多変量解析では術後肝不全危険群のみが独立した肝不全死亡の予測因子であった（odds ratio 16.95, 95%CI; 3.28-90.91）．術後高ビリルビン血症の要因を単変量解析で求めると①残肝率≤60%，②術前肝炎あり，③術前門脈塞栓術あり，④手術時間≥660分，⑤出血量≥2000ml，⑥輸血あり，⑦門脈合併切除あり，⑧術後1日目のCRP<3.5mg/dlかつPT-%<40%，の8項目が有意な因子で，多変量解

析では術後1日目のCRP<3.5mg/dlかつPT-%<40%(odds ratio 14.84, 95%CI; 5.24-42.03)と術前胆管炎の有無(odds ratio 3.89, 95%CI; 1.38~10.98)が高ビリルビン血症の独立した予測因子であった。

【考察】1. 肝不全死亡と関連する術前因子は抽出されなかった。術前にすでに多くの肝不全危険群は除外されており、ほぼ適切な患者選択を行っていると考えられた。2. 「術後1日目のCRP<3.5mg/dlかつPT-%<40%」を満たした患者群は胆道癌肝葉切除術後の肝不全関連死の独立した予測因子であり、高ビリルビン血症の独立した予測因子ともなるため、術後肝不全予備群と定義できる。これらの症例に対して何らかの早期介入を行い死亡率が低下すれば、本手術治療の短期成績を向上できる可能性がある。

【結論】1. 胆道癌に対するPVEを伴う右葉切除以上の肝切除において、術後肝不全を術前に予測する事は困難である。2. 胆道癌に対する肝葉切除以上の肝切除を伴う切除術において、術後1日目のCRP<3.5mg/dlかつPT-%<40%は肝不全死亡の独立した予測因子である。

第2章

肝門部胆管癌に対する肝切除術後の在院死を予測可能な術後肝不全診断基準の確立

【背景】第1章では1998年1月~2010年12月までの症例を用いて術後肝不全の診断基準を求めたが、2011年にInternational study group of liver surgery (ISGLS)が肝切除術後の肝不全の診断基準を提唱し、広く用いられるようになった。しかしながら、肝門部胆管癌に対して施行される胆管切除を伴う肝切除は、①黄疸肝に対して行う、②胆管切除再建を伴い長時間手術となる、③尾状葉切除が必須である、ことなどより、肝細胞癌などに施行される単純な肝切除とは術後経過が大きく異なること、術後の肝再生過程も異なることが動物実験モデルや臨床症例で示されている。また、ISGLSの診断基準は重症度を表すGradeは経過を追わなければ判断出来ない。このため、ISGLSの診断基準はこれまで提唱された診断基準と比較して、有用性が低いとする報告も見られる。

【目的】肝門部胆管癌手術に適した術後肝不全診断基準を定める。

【対象】2000年1月から2015年12月までに肝門部胆管癌に対して肝切除および肝外胆管切除を伴う根治的切除術を行った228例のうち、術後14日以内に死亡した5例(3例は術後出血、2例は肺動脈血栓症による)、およびデータが欠損した1例を除いた222例を本研究の対象とした。

【方法】術後1日目、3日目、5日目のT-Bil, PT-%, 血小板, CRP, および、術後7日目までのT-Bilの最高値(Max T-Bil)と在院死との関連から肝不全診断基準を定め、それをISGLSの基準や既報の基準と比較検討した。その中から肝不全死亡予測に優れた基準を採用し、その予測因子を探索した。

【結果】症例の内訳は肝左葉尾状葉切除91例、右葉尾状葉切除102例、左3区域尾状葉切除16例、右3区域尾状葉切除12例であった。全ての症例に対して肝外胆管切除を行った。Clavien Dindo IIIa以上の合併症は90例(41.8%)に認め、在院死は13例(5.8%)であった。術後採血データの中で、肝不全死亡との関連を認めたものは、①術後1日目のCRP、②術後3日目のT-BilとPT-%、③術後5日目のT-BilとPT-%、④術後7日目までのT-Bilの最高値、であった。それらの肝不全死亡の診断能を比較すると、術後3日目でのT-Bil>4.0mg/dlかつPT-%<50%(3-4-50クライテリア)が感度69.2%、陽性的中率39.1%、正確性91.7%であり、また、術後7日目までのT-Bilの最高値が7.3mg/dlを超えたもの(Max T-bilクライテリア)が、感度69.2%、陽性的中率26.5%、正確性86.9%と感度と正確性で優れていた。

【考察】現在、ISGLS基準は術後肝不全の診断基準として肝臓外科領域において広く用いられているが、術後肝不全死亡の早期予測の観点からはその有用性について疑問視する報告もある。先に述べたように、胆管切除を伴う肝切除後には在院死が多いため、肝門部胆管癌術後に最も適切な術後肝不全診断基準を確立するために、術後7日までに得られる臨床検査結果を改めて検討した。結果、すでに既報として存在するMax T-Bilクライテリア、50-50クライテリア、そして今回新たに見いだした3-4-50クライテリアが術後肝不全死亡の予測により有用であることがわかった。

【結論】Max T-Bilクライテリア、3-4-50クライテリア、50-50クライテリアは肝門部胆管癌に対する肝外胆管切除を伴う肝切除術後の肝不全死亡を早期にある程度予測することができる。