HOKKAIDO UNIVERSITY

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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13437
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74249
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Kawamura.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

胆道癌における肝切除術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)

2019年3月

北　海　道　大　学

川　村　武　史

学　位　論　文

胆道癌における肝切除術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)

2019年3月

北　海　道　大　学

川　村　武　史

目　　次

発表論文目録および学会発表目録 ・・・・・・・・・・・・・・・・ 1頁
要旨 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3頁
略語表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7頁
緒言 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9頁
第1章
　方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30頁
　結果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31頁
　考察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33頁
　結論 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33頁
第2章
　方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45頁
　結果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49頁
　考察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 57頁
　結論 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 58頁
総括および結論 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 59頁
謝辞 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 60頁
利益相反 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 60頁
引用文献 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 61頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した.

１.Takeshi Kawamura, Takehiro Noji, Keisuke Okamura, Kimitaka Tanaka, Yoshitugu Nakanishi, Toshimichi Asano, Yuma Ebihara, Toru Nakamura, Soichi Murakami, Takahiro Tsuchikawa, Toshiaki Schichinohe, Satoshi Hirano. Postoperative Liver Failure Criteria for Predicting Mortality after Major hepatectomy with Extrahepatic Bile Duct Resection. Digestive Surgery, Feb 8, 2018, Epub ahead of print.

本研究の一部は以下の学会に発表した.

1. CRP<3.5 mg/dl and PT ＜ 40% on Postoperative Day 1 was an Early Predictor of Liver Failure and In-Hospital-Death after Major Hepatectomy for Biliary Cancer
   Takeshi Kawamura, MD, Takahiro Tsuchikawa, MD, Joe Matsumoto, MD, Eiichi Tanaka, MD, Satoshi Hirano, MD
   International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO) , November 2015, Tokyo, JAPAN

2. 川村武史，田中栄一，加藤健太郎，土川貴裕，七戸俊明，平野　聡，近藤　哲
   胆道癌に対する大量肝切除後の肝不全の予測因子の検討
   第 110 回日本外科学会定期学術集会，2010 年 4 月，名古屋

3. 川村武史，田中栄一，中山智英，三浦巧，加藤健太郎，松本譲，土川貴裕，七戸俊明，平野　聡，近藤　哲
   術後肝不全危険群は術後 1 日目の CRP<3.5mg/dl かつ PT-%<40％と定義できる
   第 66 回日本消化器外科学会総会，2011 年 7 月，名古屋

4. 川村武史，田中栄一，和田雅孝，中田玲子，那須裕也，楢崎肇，寺村紘一，齋藤博紀，中山智英，三浦巧，寺本賢一，村上壮一，高田実，田本英司，松本譲，加藤健太郎，土川貴裕，平野聡，近藤哲
   肝門部胆管癌に対する肝切除後の術後肝不全の発症要因の検討
   第 46 回日本胆道学会学術集会，2010 年 9 月，広島

5. 川村武史，田中栄一，那須裕也，楢崎肇，寺村紘一，齋藤博紀，中山智英，三浦巧，田本英司，高田実，寺本賢一，村上壮一，加藤健太郎，松本譲，土川貴祐，七戸俊明，平野聡，近藤哲
胆道癌症例に対する肝葉切除後の肝不全の術前予測因子
第 111 回日本外科学会定期学術集会，2011 年 5 月，東京

6. New definition of post-hepatectomy liver failure after major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma
Takeshi Kawamura, Takehiro Noji, Hiroki Saito, Kimitaka Tanaka, Yoshitsugu Nakanishi, Toshimichi Asano, Toru Nakamura, Takahiro Tsuchikawa, Keisuke Okamura, Satoshi Hirano
12th International Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA 2017), May 2017, Mainz, Germany

7. 川村武史，野路武寛，梅本一史，荻野真理子，佐藤　理，齋藤博紀，京極典憲，田中公貴，中西喜嗣，浅野賢道，海老原裕磨，倉島　庸，村上壮一，中村　透，土川貴裕，岡村圭祐，七戸俊明，平野　聡
肝門部胆管癌術後の致死性肝不全の予測可能性に関する検討
第 25 回日本消化器関連学会週間（JDDW），2017 年 10 月，福岡

要旨

第１章

胆道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】胆道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言い難い．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．有意なものを用いて在院死と 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チグラムにおける 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胆管炎の有無，②手術時間≧660 分，③出血量≧2000ml，④術前黄疸≧5mg/dl，⑤残肝%<60%，⑥残肝量<596ml，⑦輸血の有無，⑧胆道ドレナージの有無，⑨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.

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである.

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALB	alubumine
ALT	alanine aminotransferase
ASA	American society of anesthesiologist physical status classification
AST	aspartate transaminase
ATP	adenosine triphosphate
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
CRP	c-reactive protein
CT	computed tomography
ENBD	endoscopic nasobiliary drainage
EGFR	epidermal growth factor receptor
FFP	fresh frozen plasma
FRL	future remnant liver
GEM	Gemcitabine
HGF	hepatocyte growth factor
HH15	the count ratio of the heart activity at 3 minutes to that at 15 minutes after injection
HPD	Hepatopancreatoduodenectomy
HPT	hepaplastin test
ICG R15	indocyanine green retention rate at 15 min
ICGK	indocyanine green clearance rate
ICGK-F	indocyanine green clearance of future remnant liver
ICU	intensive care unit
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
LDH	lactate dehydrogenase
LHL15	the count ratio of the activity to the heart activity and liver activity at 15 minutes
Max T-Bil	maximum serum total bilirubin level
MST	median survival time
PLT	platelet count
POD	postoperative day

PT-%	prothrombin time-%
PT-INR	prothrombin time International normalized ratio
PTBD	percutaneous transhepatic biliary drainage
PVE	portal vein embolization
RBC	red blood cell
RLV	remnant liver volume
ROC	receiver operating characteristic
TNF	tumor necrosis factor
T-Bil	serum total bilirubin level
UICC	The Union for International Cancer Control
UP	umbilical point

緒言

肝門部胆管癌は消化器癌の中で予後不良な疾患の1 つである．近年，多種の癌において化学療法や放射線療法などの集学的治療が発達してきているにもかかわらず，外科的切除が肝門部胆管癌に対する唯一の根治療法とされており，術前および術後補助療法も確立されていない．このことも相まって術後の5 年生存率はHigh volume center からの報告であっても22～40％と未だに満足のいく成績とは言い難い(Kondo et al., 2004a, Neuhaus et al., 1999, Nagino et al., 2013, van Gulik et al., 2011, Hidalgo et al., 2008, Matsuo et al., 2012, Unno et al., 2010)．この一因として外科的切除後の死亡率および周術期合併症率が各々0～15%，14～66%と他の消化器癌の術後に比べて高いことが挙げられる．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，死亡率の改善，ひいては術後成績に寄与するものと考えられる．

肝不全を克服するためには，術後肝不全の危険群の抽出・術後早期の介入が必要と考えられ，1998年1月～2010年12月までの症例を用いて研究を行ったが，2011年にInternational study group of liver surgery (ISGLS) (Rahbari et al., 2011b)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，肝門部胆管癌に対しては術式や切除肝の状態が異なること、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た．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診断基準はその他の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(Rahbari et al., 2011c)．このような背景から，胆管切除を伴う肝切除症例に特化した術後肝不全死亡を予測できる肝不全基準を制定すること，この基準を用いた肝不全死亡の術前予測を行う事は，臨床的に重要であると考えられ研究を継続した．結果，胆管切除を伴う肝切除症例に有用な肝不全死亡を予測できる肝不全基準を制定する目的で研究を行ったので，ここに報告する．

肝門部胆管の解剖

胆道とは肝細胞から分泌された胆汁が十二指腸に流入するまでの全排泄経路をさす．解剖学的に肝臓外の漿膜に覆われる部位を境に，肝内胆道系と肝外胆道系に 2 分されている．肝外胆道には肝外胆管，胆嚢，乳頭部が含まれ，肝外胆管はさらに肝門部胆管と遠位胆管に分けられている（胆道癌取扱い規約第 6 版，2013)．

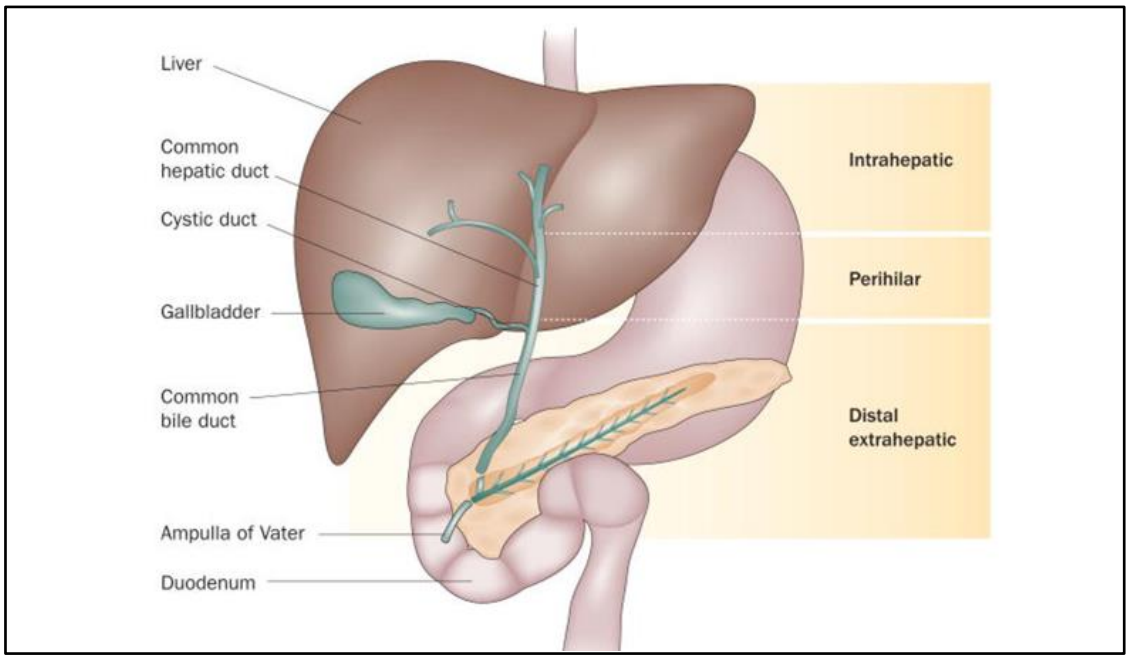


図 1. 胆道系の模式図(Blechacz et al., 2011)より引用

肝門部とは解剖学的には肝十二指腸間膜の肝側端を指し左側は肝円索から門脈臍部 (Umbirical point、UP)を含む漿膜，右側は胆嚢の左縁までの部位に囲まれた領域である．胆道癌取扱い規約第 6 版では，肝門部領域とは左側を門脈臍部 (Umbilical point)の右縁から，右側は門脈前後枝分岐点(Posterior point)の左縁まで，十二指腸側は左右肝管合流部下縁からから十二指腸壁に貫入するまでを二等分した部位までの範囲の組織と定義し，その領域に含まれる胆管を肝門部領域胆管と規定している (胆道癌取り扱い規約第 6 版，2013) (図 2).

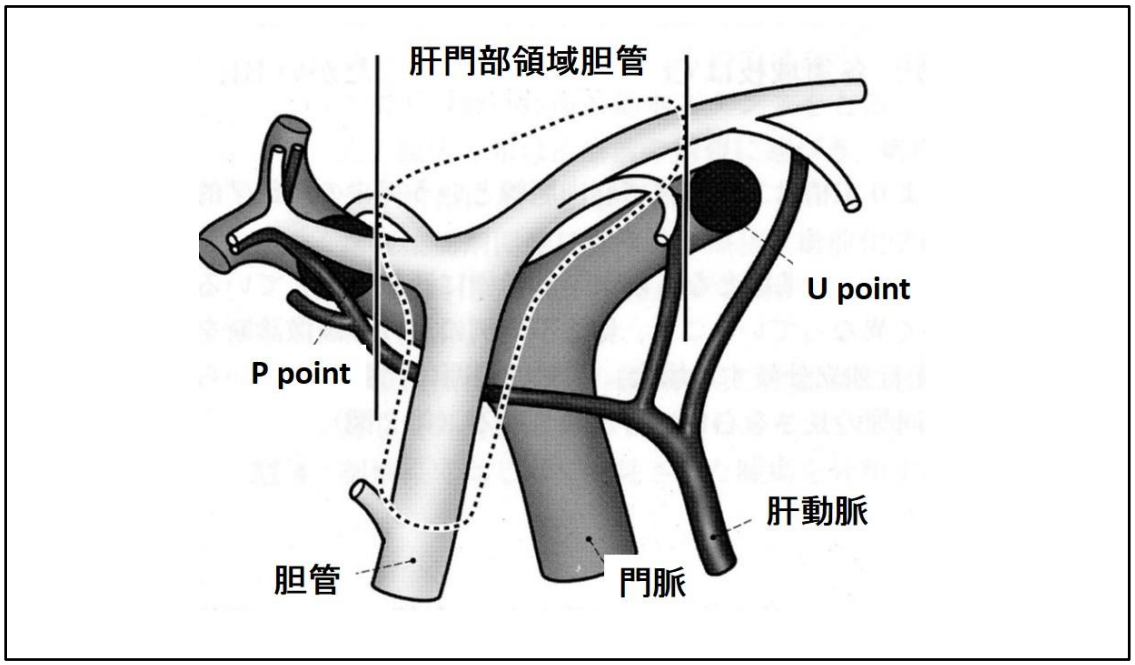


図 2. 肝門部領域胆管の範囲（胆道癌取り扱い規約第 6 版，2013）
肝側左側は門脈臍部(U point)の右縁から肝右側は門脈前後枝分岐点(P point)の左縁までの範囲

肝門部胆管癌の疫学

肝門部胆管癌は胆道の肝門部領域に起こる比較的まれな腫瘍で，全悪性腫瘍の 2%を占める(Miyakawa et al.，2009)．初発症状としては黄疸が多くその 50%を占めるが，診断時にはすでに進行癌であることも多く，5 年相対生存率は胆道癌全体で 23.9%（がん対策情報センター，2018）と膵癌についで低く，消化器癌の中でも予後不良な疾患といえる．胆道癌全体でみると 2018 年の死亡数は約 18000 人とほぼ横ばいで経過しており，癌死亡全体では 6 位であった（厚生統計要覧，2018)．肝門部胆管癌の発生危険因子としては高齢，男性，肝硬変，炎症性腸疾患，慢性膵炎，胆道回虫症，肝吸虫，肝住血吸虫，原発性硬化性胆管炎があげられている(Tyson and El-Serag，2011，Suarez-Munoz et al.，2013)．

肝門部胆管癌の分類

肝門部胆管癌の分類においては様々なものが提唱されてきた．Bismuth らは 1975 年に術中胆道造影に基づき肝門部の胆管狭窄範囲を分類した（図 3)．これが Bismuth-Corelette 分類である．1988 年にはⅣ型を追加して現在の形となり、切除方針をⅠ型は胆管切除，Ⅱ型は胆管切除＋尾状葉切除，Ⅲ型は片葉肝切除，Ⅳ型は肝移植（切除不能）と治療方針を明確に提示され(Bismuth et

al., 1992)，現在広く用いられている．

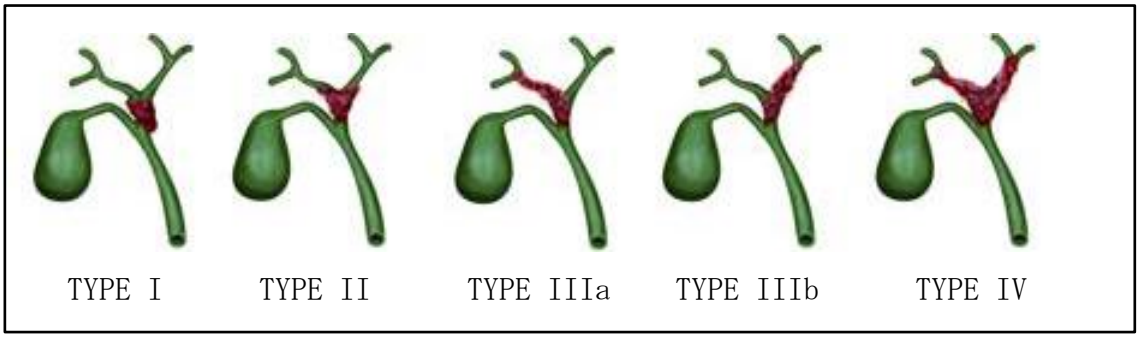


図 3. 肝門部胆管癌の Bismuth-Corlette 分類（(Bismuth et al., 1992)より引用一部改編）

TYPE I：腫瘍が肝管合流部よりも遠位側に位置．TYPE II：肝管合流部まで進展．TYPE IIIa：肝管合流部と右肝管近位側まで進展．TYPE IIIb：肝管合流部と左肝管近位側まで進展．TYPE IV：区域胆管手前までの両側肝管まで進展．

Blumgart T 分類(表 1)は Bithmuth 分類に門脈浸潤/肝萎縮を組み合わせて切除不能の条件を設定したものである．T1，T2，T3 の切除率は各々59%，31%，0%であり，その中央生存期間は 20 ヶ月，13 ヶ月，8 ヶ月であった．腫瘍の進行と共にその切除率は悪化し，特に T3 の中央生存期間は 8 ヶ月であり手術適応外としている(Jarnagin et al., 2001)．

表 1.　Blumgart の T 分類

T1	Bithmuth Ⅰ-Ⅲ
T2	Bithmuth Ⅰ-Ⅲ＋同側門脈浸潤（肝萎縮）
T3	BithmuthⅣ BithmuthⅡ-Ⅲ＋対側門脈浸潤（肝萎縮） 本幹・両側門脈浸潤

Nakeeb 分類とは，胆管癌全体を想定術式から，①intrahepatic：肝内に限局し，肝切除を要する腫瘍，②Perihilar：肝門部胆管に局在，もしくは肝腫瘍があり肝門部胆管にも腫瘍局在を認め，胆管切除を伴う肝切除を要する腫瘍，③Distal：遠位胆管に局在し膵頭十二指腸切除を要する腫瘍，に分類した(Nakeeb et al., 1996)（図 4）．本分類は現行の胆道癌取り扱い規約第 6 版，AJCC/UICC 第 8 版とほぼ同一である．

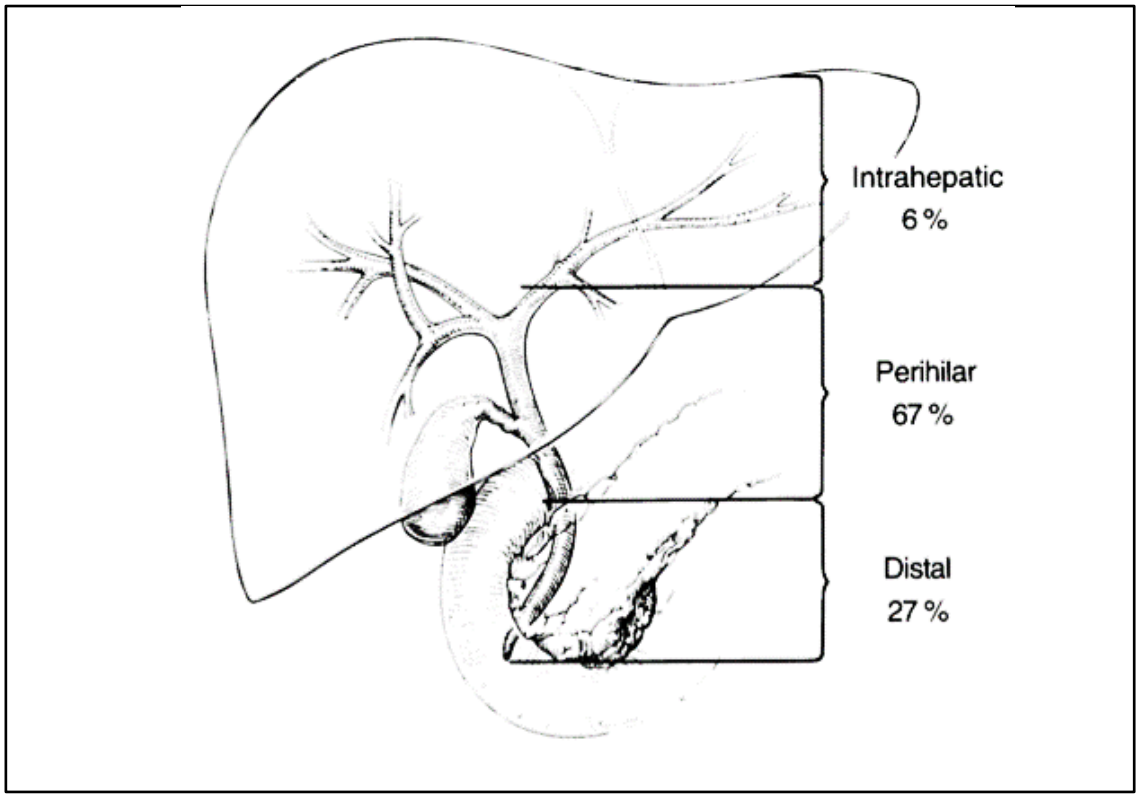


図 4. 胆管癌 Nakeeb 分類(Nakeeb et al., 1996)
切除術式から胆道癌を分類したもの.

肝門部胆管癌の治療の現況

手術治療の変遷

現在，肝門部胆管癌に対して，長期生存が得られる治療法は手術療法のみであるとされており，浸潤癌を残さず切除し得た症例のみが長期生存の可能性があるとされる(Cannon et al., 2012, Nuzzo et al., 2012, Schiffman et al., 2012, Rocha et al., 2010, Miyakawa et al., 2009)．現在肝門部胆管癌に対する標準的な手術は，肝機能と進展度に応じた，左右の葉切除あるいは左右の 3 区域切除の 4 種類の手術術式に集約されてきた(Nagino et al., 2013)．これら

の術式に集約されるまでの，肝門部胆管癌に対する手術治療の変遷についてまとめる．

肝門部胆管癌に対する外科治療は，1940 年代には外科的胆道ドレナージ治療の試みから始まった．1950 年代に入って Brunschwig らにより肝外胆管切除術が試みられ，7 例の患者に対して手術を行い，手術死亡は 3 例（45%）であったが，12 ヶ月以上の長期生存も存在した(Brunschwig and Bigelow, 1945)．この時代に試験開腹のみで終了した患者の中央生存期間は 9 日間であることを考慮すると，比較的良好な成績であったと言えよう．

1960 年代に本症に対し肝切除を付加した胆管切除が試みられるようになった．しかし、腫瘍は周囲の脈管に浸潤することも多く，低い完全切除率（R0 率），高い肝切除後の死亡率などから，1980 年代においても本疾患に対してはバイパス術などの姑息的手術が推奨されていた．1990 年に Nimura らは 55 例の肝門部胆管癌切除症例中，45 例に尾状葉合併切除術を施行し，そのうち 44 例（98%）に尾状葉胆管枝への浸潤を認めたことから「尾状葉切除は肝門部胆管癌に対して最小限行うべき肝切除である」と結論づけ，以後、尾状葉枝を切除する術式を標準手術として提唱した(Nimura et al., 1990)．しかし，拡大肝葉切除の合併症が多くみられていたため(Neuhaus et al., 1999, Nimura et al., 1990)，左右肝管に進展を認めない胆管癌に対しては，2000 年以前は肝外胆管切除術(Bismuth et al., 1992)，大量肝切除を伴わず内側区と尾状葉の切除による根治切除を行う肝実質温存胆管切除術(Miyazaki et al., 1998)，胆管を肝門部で切除する拡大胆管切除術，肝門板切除術(Shimada et al., 2003, Noji et al., 2014）などが考案され施行されてきた．

これに対し北海道大学腫瘍外科の Kondo(Kondo et al., 2004b)らは，左右肝管に進展のない胆管癌に対しても前述の縮小手術ではなく，肝右葉・尾状葉胆管切除を施行する事で予後延長が出来る可能性を示した（図 5)．

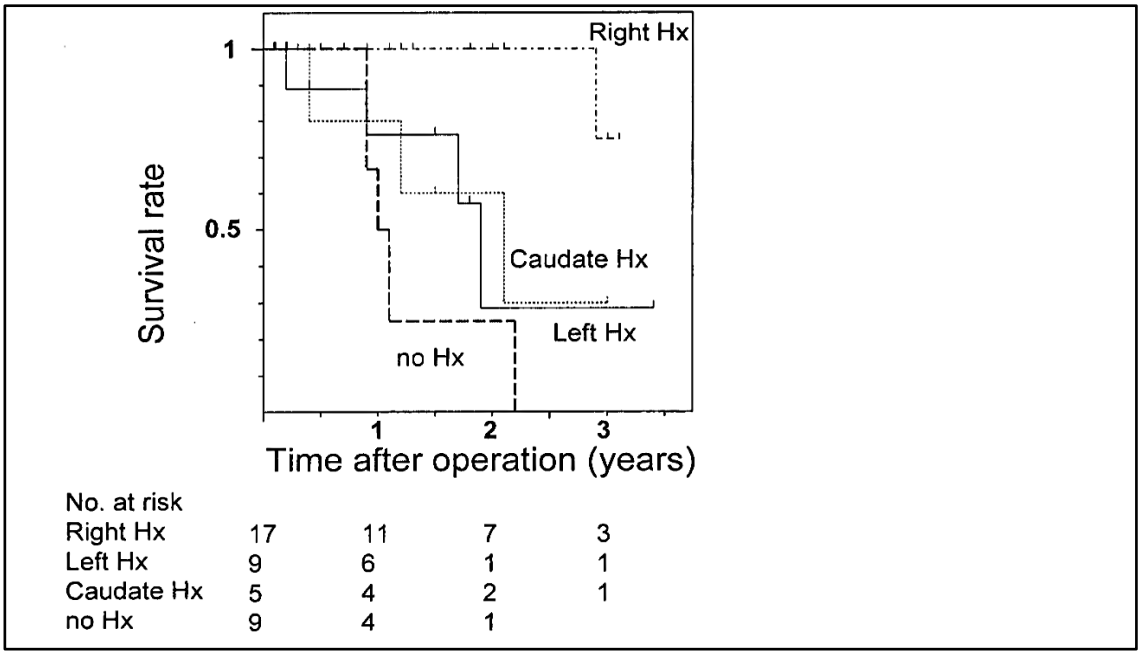


図 5. 術式で分類した肝門部胆管癌の生存曲線（文献(Kondo et al., 2004b) より引用）

他の切除術式より進行した症例が多く含まれていたにもかかわらず，右葉切除（Right Hx）を行った群の予後は良好であった.

本報告と前後して，胆管切除のみと肝切除に胆管切除を付加した症例の成績を比較した検討が幾つか報告されているが，いずれも肝切除を付加した症例は R0 率が高く，5 年生存率も高いことが示されている（表 2). この理由として，Noji らは肝葉切除を伴わない胆管切除のみでは顕微鏡的癌遺残や肉眼的癌遺残の可能性が高いため，予後が不良になることを示唆した(Noji et al., 2014). 現在では手術手技や周術期管理の進歩なども相まって，その術後成績は飛躍的に向上し，肝門部胆管癌に対しては肝葉切除＋尾状葉切除を行う術式が標準術式となった（Matsuo, K. et al., 2012 ; Hemming, A. W. et al., 2011 ; Young, A. L. et al., 2010 ; Igami, T. et al., 2010 ; Hirano, S. et al., 2010 ; Unno, M. et al., 2010).

表 2.　肝門部胆管癌に対する肝切除と胆管切除例の R0 率および 5 年生存率の比較

	n	R0 率		5 年生存率	
		肝切除	胆管切除	肝切除	胆管切除
Capussotti (Capussotti et al., 2002)	36	91%	75%	39.5%	0%
Ito(Ito et al., 2008)	38	85%	39%	50%	0%
Lee(Lee et al., 2010)	302	76.5%	26.4%	35.5%	17.5%
Song(Song et al., 2013)	230	86.4%	49%	45%	18%
Nuzzo (Nuzzo et al., 2012)	440	79.2%	65.6%	26.6%	0%
De Jong (de Jong et al., 2012)	305	66.5%	54.3%	22%	10%
Matsuo (Matsuo et al., 2012)	157	83.7%	42.9%	37.5%	8%

肝門部胆管癌に対する化学療法

現在，切除不能進行胆道癌に対する化学療法は，Gemcitabine (GEM)にプラチナ製剤(cisplatin)を併用した GC 療法や，GEM に経口フッ化ピリミジン合剤（S1）を用いた GS 療法が有用とされている．これらのレジメンは，GEM 単剤療法と GC 療法の第 III 相試験(ABC-02 試験(Valle et al., 2010, Ribero et al., 2016))， 本邦で行われた GEM 単剤療法と GC 療法のランダム化第 II 相試験(BT22 試験) (Okusaka et al., 2010)，GC 療法と GS 療法の第 III 相比較試験(JCOG1113 試験)などにより確立された．

しかし，GEM ベースの抗がん剤の効果は，行われた臨床試験の評価が”High risk of bias”であり，未だ証明されていないとする報告もあり(Abdel-Rahman et al., 2018)，胆道癌に対する化学療法の効果は未だ限定的であると言える．

一方で、胆道癌術後の術後補助化学療法については GEM と経過観察のランダム化第Ⅲ相試験（BCAT 試験）の結果，術後の GEM 投与は優越性を示すことが出来なかった(Ebata et al., 2018)．

肝門部胆管癌に対するその他の治療

肝門部胆管癌に対する手術治療以外の治療法として，化学療法と放射線療法，化学放射線療法，及び光線力学療法がある．放射線療法は胆管内に留置し

た照射装置より 30～40Gy 照射する内照射と，体外より 40～55Gy の照射を行う外照射および術中照射があり，それぞれ単独，または組み合わせて行われている．ステント留置症例のみで加療した症例よりは生存率が良いとするメタアナリシス(Xu et al., 2018)があるが，いずれも少数例の retrospective study であり，その評価については定まったものはない．2012 年に報告された conventional 3D techniques による 10 編の retrospective study を用いたメタ解析では晩期放射線障害の頻度は低く，手術＋補助放射線療法と手術のみの比較では OS の改善が示された（HR0.62, $p<0.001$）(Bonet Beltran et al., 2012)．米国の大規模疫学調査データベースを用いた 2000 例以上の検討でも，手術単独群の Median survival time (MST)が 9 ヶ月なのに対し，術後照射群では MST が 16 ヶ月と，術後補助放射線療法の有効性が示されている(Shinohara et al., 2009)．一方で，50 例の胆管癌に対する放射線療法のランダム化比較試験では MST の延長効果はなく(Pitt et al., 1995)，現時点では標準治療としてのエビデンスは低い．切除断端陽性例には放射線療法を考慮してもよいが，臨床研究として行うのが望ましいと考えられている．

化学放射線療法については放射線単独との前向き比較試験は存在しないが，肝内胆管進展例や肝実質浸潤例に対して動注化学療法＋放射線療法を行い，MST 19.4 ヶ月との報告や，定位照射により MST 35 ヶ月との報告があり，エビデンスレベルの高い研究はないものの効果はあるとする文献が多い(Momm et al., 2010)

光線力学療法はがんに集積性を示す光感受性物質とレーザー光照射による光化学反応を利用した局所的治療法であるが，切除不能肝外胆管癌を対象とした 6 つの study 計 170 例によるメタ解析で生存期間の延長と quality of life の改善が示された．MST は 12.0～18.0 ヶ月であった(Leggett et al., 2012)．

その他，海外では肝移植も試みられ，12 の多施設共同研究で切除不能とされた胆管癌 287 例を対象に研究が行われ，71 例が肝移植前に脱落したが，intent-to-treat 解析による 5 年生存率は 53%であったと報告されている(Darwish Murad et al., 2012)．

肝門部胆管癌に対する現代の手術治療の成績

肝門部胆管癌に対しての根治的治療は手術治療である事を述べてきたが，その術後5年生存率は22～40%であり,未だ満足のいく成績とは言いがたい(Kondo et al., 2004a, Neuhaus et al., 1999, Nagino et al., 2013, van Gulik et al., 2011, Hidalgo et al., 2008, Matsuo et al., 2012, Unno et al., 2010)．

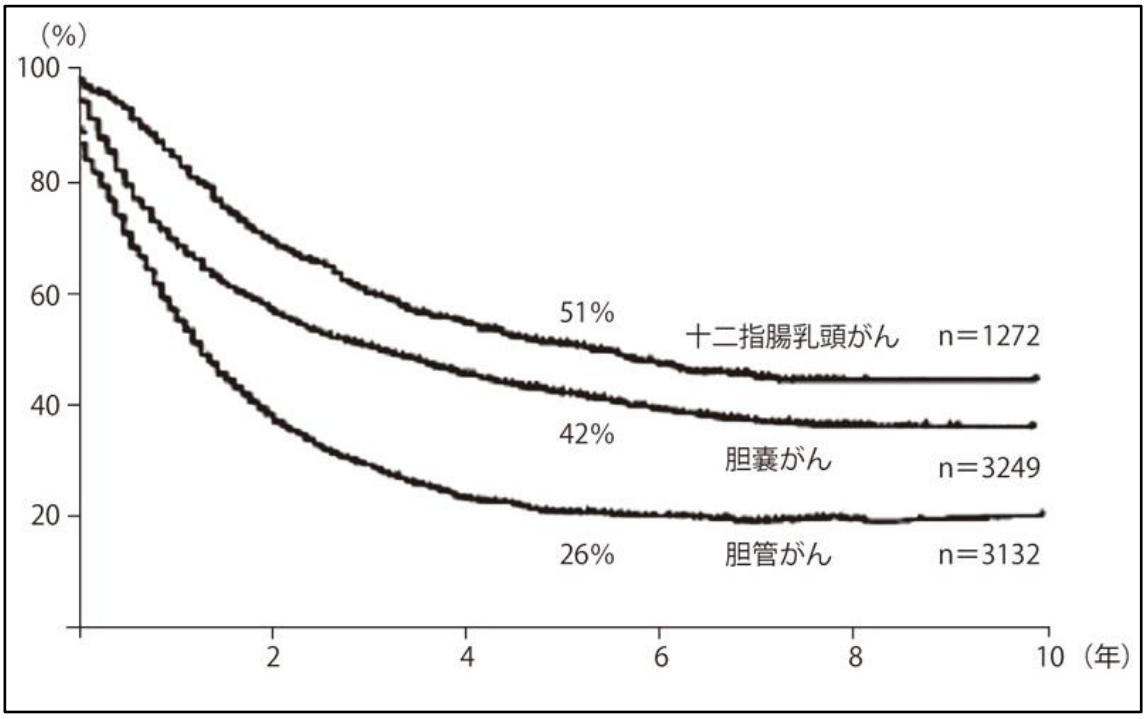


図 6.　胆道癌切除後の生存率（全国胆道癌登録調査報告（1988-1997）より抜粋）

本邦の報告も同様であり，胆管癌術後の生存率は他の胆道癌より不良であり，胆道癌の中でも難治癌と言える（図 6）．全国胆道癌登録調査報告では肝門部胆管癌の切除率は 83%と報告されている(Miyakawa et al., 2009)が，外科系施設からの報告が中心であるため，実際にはこの数字を大きく下回る．非切除症例の予後は 5 年生存率 3.3%であり，切除できなければさらに治癒は困難である．

肝門部胆管癌術後の予後不良因子としては切除断端陽性，リンパ節転移の有無や血管浸潤，術前減黄法などが報告されている(Nimura et al., 2000, Kondo et al., 2004b, Igami et al., 2010, Bird et al., 2018, Nakanishi et al., 2016, Bhardwaj et al., 2015, Nagino et al., 2013))．一般的に肝門部胆管癌に対する治癒切除率は 60～80%と報告されており，これを高めていくために様々な方法が考案されてきた(Cannon et al., 2012, Hemming et al., 2005, Wiggers et al., 2016, Nagino et al., 2013)．切除断端には剥離面と肝側胆管断端，十二指腸側胆管断端があるが，肝側胆管切除断端を癌陰性にするために各肝切除術式において定められた胆管分離限界点で切離すべきとされている(Hirano et al., 2010)．十二指腸側胆管断端に癌が近接し，これを陰性にするためには膵内胆管の切離や，肝膵同時切除が必要となる(Noji et al., 2018)．剥離面を癌陰性にするためには，予防的門脈合併切除が報告されているが(Neuhaus et al., 1999) (Hirano et al., 2009)，その腫瘍学的

効果については未だ不明である．胆管切除断端については粘膜内癌で癌陽性となった症例と浸潤癌で陽性となった症例では長期予後は異なり，粘膜内癌陽性症例では3－4年程度の期間での予後は断端陰性例と相違無いが，5年以降の予後は不良とされ（図7），基本的には粘膜内癌であっても断端陰性を目指す必要があるとされる(Wakai et al., 2005, Nakanishi et al., 2010)．

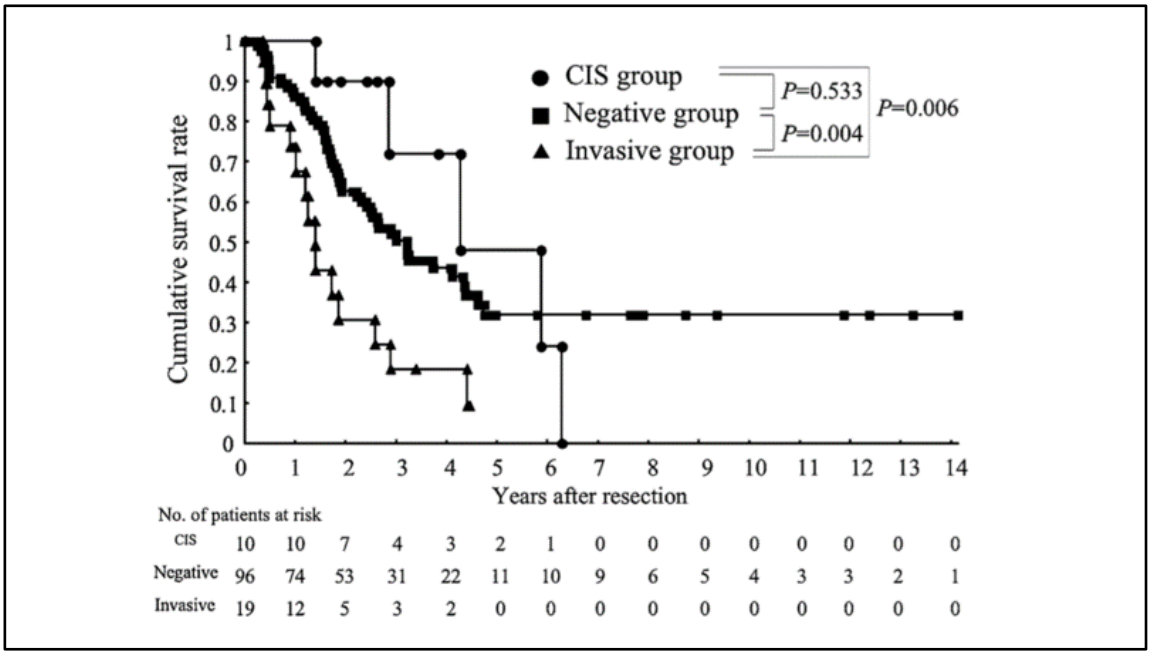


図7．肝側胆管断端における癌陰性，粘膜癌陽性，浸潤癌陽性のそれぞれの生存曲線．
(Nakanishi et al., 2010)．
粘膜癌陽性群は数年間予後良好だが晩期再発により死亡することが示されている．

術後の問題点

肝門部胆管癌に対する治療として肝葉切除を伴う胆管切除が必要なことはすでに述べたが，その術後の問題点として術後合併症率および術後死亡率が高いことがあげられ，世界のハイボリュームセンターからの報告によれば，術後合併症率は44～63%，術後死亡率は0～15%と報告されている(Nagino et al., 2013, Cho et al., 2012, van Gulik et al., 2011, Nuzzo et al., 2012, Hirano et al., 2010, Miyazaki et al., 2010, Unno et al., 2010)．術後合併症は肝不全や胆汁漏，胆管空腸縫合不全，出血，感染，腹水，胸水，胆管炎など多岐にわたるが（図8），特に術後肝不全は在院死亡に至ることがあり，もっとも注意が必要な合併症である．(Yokoyama et al., 2010, Hirano et al., 2010)．

	Total	With major hepatectomy ($n = 126$)	Without major hepatectomy[a] ($n = 20$)
No. of patients with morbidity	65 (44.5%)	56 (41.3%)	9 (45.0%)
Frequency of events			
Hyperbilirubinemia	11	11	0
Liver abscess	11	10	1
Liver failure	9	9	0
Bile leakage	8	7	1
Intra-abdominal abscess	8	6	2
Pancreatic fistula	8	6	2
Pancreatojejunostomy insufficiency	8	6	2
Intra-abdominal bleeding	7	5	2
Respiratory distress	5	3	2
Sepsis	5	3	2
Hepaticojejunostomy insufficiency	3	3	0
Ileus	3	3	0
Gastrointestinal bleeding	3	2	1
Cholangitis	2	2	0
Portal hypertension	2	2	0
Occlusion of reconstructed portal vein	1	1	0
Outflow disturbance of hepatic vein	1	1	0
Abdominal wall dehiscence	1	1	0
Relaparotomy performed	4	4	0
No. of patients with mortality	5 (3.4%)	5 (3.9%)	0

図 8. 肝門部胆管癌に対する術後合併症（文献(Hirano et al., 2010) より引用).
全体の合併症の発症率は 44.5%で，在院死は肝切除した症例のみに起こり，その頻度は 3.9%であった.

肝再生および残肝容積を増大させる門脈塞栓術

肝臓は高い再生能を持つ唯一の腹腔内臓器であり，一般に肝切除後に肝は再生し，体内の恒常性を保つのに必要な容量となるとされている．古くは 1931 年に Higgins らによってラットおよびマウスの肝を 2/3 切除することにより，肝再生の研究が開始された（Higgins at al., 1931). この研究では肝切除後 5-7 日でラットやマウスの肝臓が元のサイズまで再生されることが証明され，その後肝切除が人体にも応用され，転移性肝腫瘍の切除などが行われるようになった.

肝臓の 2/3 切除後には，動脈の血流量には変化はないが門脈血流には元々の肝に流れていた血流量が残肝にそのまま流入する．この血流量の変化が肝再生に関わる最初の重要な因子と報告されている(Marubashi et al., 2004). しかし，肝再生のメカニズムは未知な部分が多く，完全には解明されていない．肝再生に関わる因子としては Hepatocyte growth factor (HGF), Epidermal

growth factor receptor (EGFR), Tumor necrosis factor (TNF), インターロイキン-6 (IL-6), ノルエピネフリン, 胆汁酸, セロトニン, レプチン, インスリン, 血小板などが報告されており, さらに肝実質細胞と胆管上皮, 星細胞, 類洞上皮細胞, 肝マクロファージがそれぞれ関連し肝再生に関わっているとされている(Sakamoto et al., 1999).

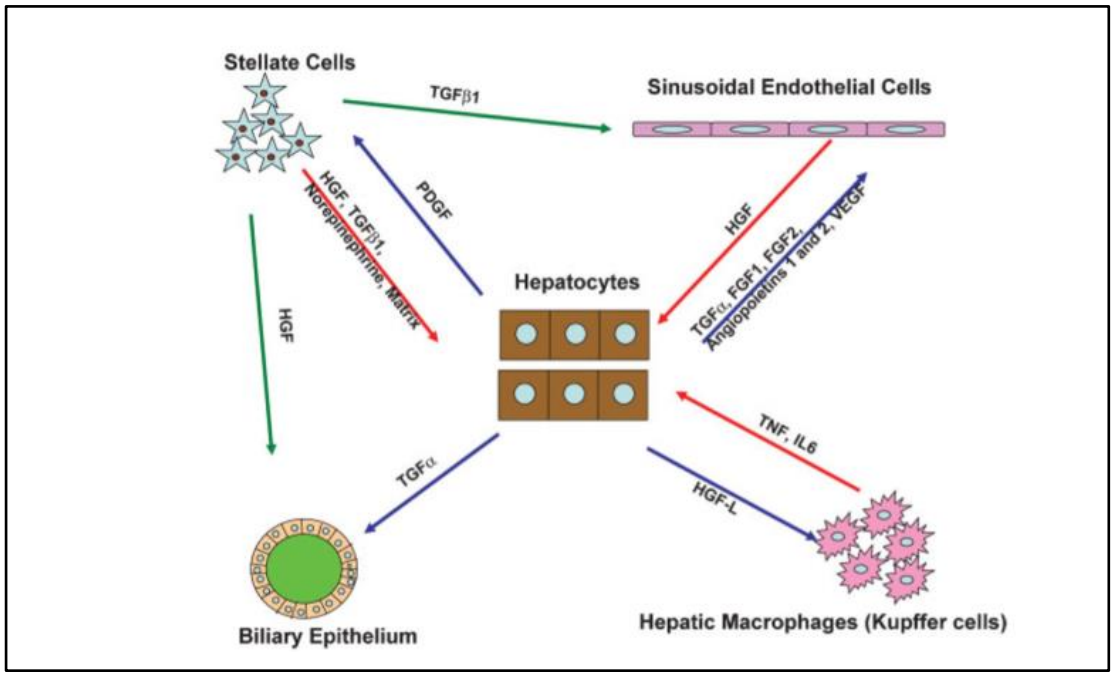


図 9. 肝再生に関わる細胞とサイトカイン　文献(Michalopoulos, 2007)より引用
肝実質細胞が肝再生を惹起する最初の細胞で, 周囲の細胞に分裂を促進させるシグナルを伝達している。

術後肝不全を予防するための術前門脈塞栓

大量肝切除術後には, 肝容積不足から肝不全に陥ることが問題になっていた. この問題を解決するために, 開発された手技が術前門脈塞栓術 (Portal vein embolization, PVE) である. PVE は, 1990 年に Makuuchi らにより発表され(Makuuchi et al., 1990), 大量肝切除の安全性を高めることができるとして世界中に広まった. その適応症例については定まったものはないが, 一般的には正常肝であれば残肝率 30～35%以下, 障害肝であれば 35～40%以下としていることが多いが, ICG15 分値に応じて適応を定めている報告もある(van Lienden et al., 2013, Nagino, 2012, Hirano et al., 2010, Seyama et al., 2003). PVE を行なうことで, 8～27%の残肝率の増加が得られ(Abdalla et al., 2001, Sakuhara et al., 2012), 肝門部胆管癌に対する術後肝不全の予防として重要な位置を占めている. 理論的な整合性と臨床的な評価によりその有用性はすでに確立しているため, 前向き無作為対象比較試験などで質の高いエビデンスを

構築することは難しい.

肝切除術後肝不全について

術後肝不全の病態

一般に肝不全とは，肝細胞機能が低下した結果，代謝異常とそれによる様々な臨床症状を呈する病態で，生命の維持に困難を生じる病態である．術後肝不全は肝切除およびそれに伴う生体への侵襲によって上記の状態が惹起されるものである．肝切除後肝不全の発症には肝切除量や，黄疸肝や肝硬変などの背景肝の状態が関与する．黄疸肝では胆汁うっ滞により肝細胞ミトコンドリアの酸化的リン酸化が障害され，adenosine triphosphate（ATP）の産生低下が起こる(新井 et al.，2004)．ATP の産生低下は肝細胞の合成，抱合などの代謝に影響するとともに，有機陰イオンや胆汁酸の肝細胞への取り込み，毛細胆管への排出といった能動輸送を低下させる．さらに，胆汁うっ滞に胆管炎が加わると，抱合型ビリルビン排泄に必要な multidrug resistance Protein 2（MRP2）の肝細胞毛細管膜での発現が減少する．この状態では減黄後も肝障害が遷延するため，肝切除後肝障害の原因となり，肝不全を惹起する可能性がある．硬変肝では肝の繊維化により機能する肝細胞数が低下し，少量の肝切除によっても肝不全となる場合がある（図 10）（新井 et al.，2004).

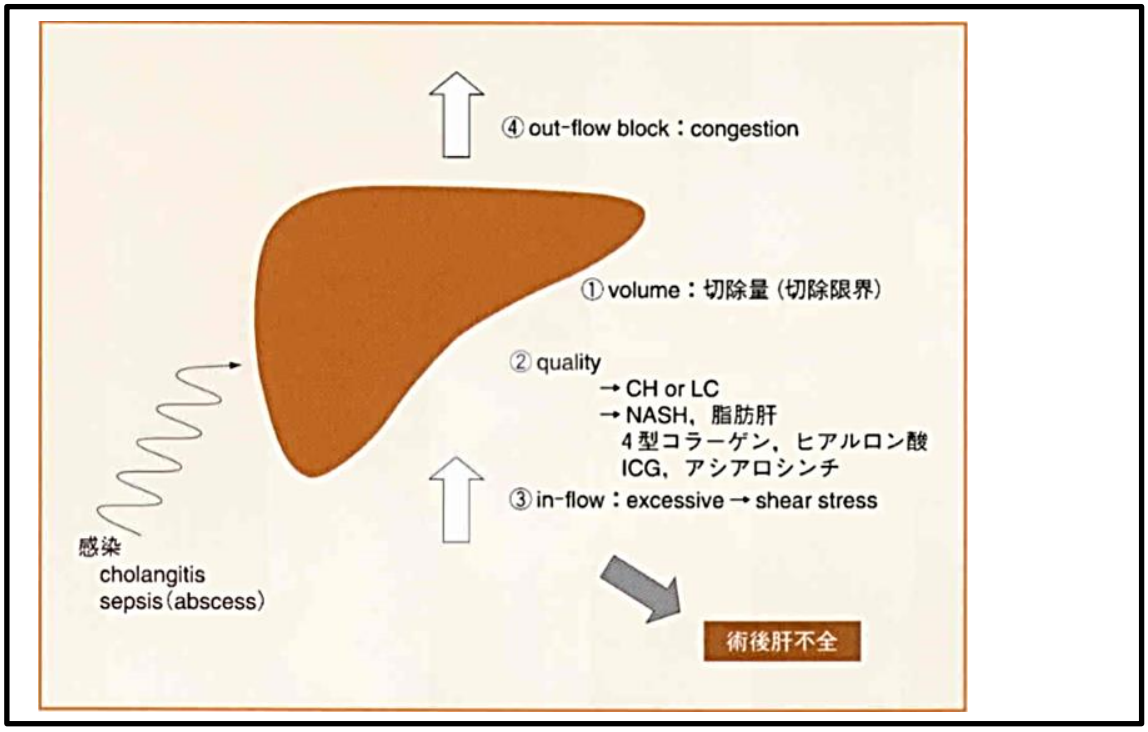


図 10.　術後肝不全の成因モデル（文献(居村 et al,. 2007)より引用）
術後肝不全の誘因は多彩であり，肝切除量や背景肝の状態に加え，肝へ流入する肝動脈もしくは門脈の閉塞や狭窄，血流の流出路である肝静脈の閉塞や狭窄，胆管炎などの感染症もその一因となる．

肝不全の治療

急性肝不全に対する治療には，血液透析，血漿交換(Sadahiro et al., 2001)，肝移植(Otsuka et al., 2007)，代用肝臓(Hanish et al., 2017)，ステロイド投与(1979)，高気圧酸素療法(有川 et al., 2004)，G-CSF 療法(Saha et al., 2017)，臍帯血幹細胞移植などが報告されているが，術後肝不全に関して明確なエビデンスを有する治療法は確立されていない．したがって肝不全に関与すると考えられる治療可能な原因を除去し，全身状態管理を行う方法がとられている．

術後肝不全の症状としては高ビリルビン血症，血管内脱水，肝腎症候群，凝固能異常，低栄養，易感染状態，腹水，胸水，肝性脳症，門脈圧亢進などがあげられるが，現時点でこれらに対して早期から対応していくことが肝不全死を防ぐために最も重要であると考えられる．表 3 にその治療をまとめた．

表 3.　肝不全の症状とその対策

肝不全の症状	治療法
黄疸	閉塞性黄疸の除外
血管内脱水	アルブミン投与など
肝腎症候群	水分バランスの管理，CRRT，HD など
凝固能異常	新鮮凍結血漿（Fresh frozon prasma，FFP）の投与
低栄養	NST による介入，TPN など
易感染傾向	早期の抗生物質投与，厳重な管理
腹水・胸水	利尿薬の投与，穿刺ドレナージ
肝性脳症	リフラキシミン，ラクツロースなど
門脈圧亢進症	オクトレオチド，脾動脈塞栓

肝不全に対するその他の治療として，ステロイドの投与(Marik PE, 2008)，molecular absorbent recirculating system(MARS) (Boyle et al., 2004)，肝移植(Otsuka et al., 2007)，高気圧酸素療法(有川 et al., 2004)がある．ステロイド投与は術後肝不全に対して研究されたものはなく，周術期のステロイド投与を検討した論文でも生命予後の改善は証明されていない(Marik PE, 2008)．MARS とは，アルブミン結合物質を MARS 膜で分離後に水溶性病因物質を重炭酸透析液で除去し，さらに活性炭およびイオン交換樹脂でアルブミン結合物質を吸着し，その浄化されたアルブミンを透析液として再使用するというものである．通常の透析では除去されにくいビリルビンなどのアルブミン結合性毒素を効率的に除去する事ができ，肝不全に有効である可能性があるが，systematic review ではその生命予後改善の効果は証明されなかった(Boyle et al., 2004)．末期の術後肝不全に対して肝移植を行った研究では，肝移植しなかった群は全例死亡し，肝移植を行った群では全例救命に成功し，それらの 5 年生存率は 40%であったと報告している(Otsuka et al., 2007)．高気圧酸素療法については，術後 T-Bil>3mg/dl となった患者 34 例に対して高気圧酸素療法を施行し，死亡率が 8.8%であったのに対して，同時期に高気圧酸素療法を行わなかった患者の死亡率は 35.3%であり，術後肝不全に対して高気圧酸素療法は感染症コントロールの意味でも有効であると結論づけている(有川 et al., 2004)．

術後肝不全の定義

これまでに，術後肝不全の診断基準は多数提唱されているが，2011 に International study group of liver surgery（ISGLS）により提唱された肝不全診断基準が最も有名である。この基準によれば術後肝不全は「肝切除術後 5 日目以降に T-Bil と prothrombin time International normalized ratio（PT-INR）がともに基準値を超えたもの」と定義される(Rahbari et al., 2011b)．この診断基準の特徴として，通常の経過をたどったものを Grade A，通常の経過ではなかったが侵襲的治療を行わなかったものを Grade B，Intensive Care Unit（ICU)に入室し侵襲的治療を要したものを Grade C としている．この基準の作成に際しては 50 を超える術後肝不全診断基準が参照されたとされているが，結局のところ Reissfelder（Reissfelder et al., 2011）らの診断基準を採用し，これを最も有用なものとして提唱している．実際に ISGLS が参照した論文のうち，200 症例以上を検討し，かつ胆道癌症例を対象として含有しているものを表 4 に列挙したが，胆管切除を伴う肝切除を行う胆道癌のみを対象とした研究は 3 編にすぎないことが分かる．

その後，Skrzypczykra らは ISGLS 基準と 50-50 クライテリア（肝切除術後 5 日目で T-bil>50μmol/l（2.9mg/dl）かつ PT-%<50%を満たすもの）や maxT-Bil>7mg/dl クライテリア（肝切除術後 1 度でも T-Bil>7mg/dl を超えたもの）を比較し，術後合併症や在院死のリスクを予測するには ISGLS 基準は劣っていると結論づけている(Skrzypczyk et al., 2014)．

表 4. ISGLS によって術後肝不全診断基準が作成された際に用いられた参考文献. (200 例以上のものを抜粋) (＊全症例における割合)

	対象疾患	発表年	症例数	診断基準
Suda ら	胆道癌	2009	111	術後 2 週以内 T-Bil 10mg/dl 以上
Ercolani ら	肝細胞癌 大腸癌肝転移	2008	1260	凝固能異常および T-Bil>5mg/dl
Hemming ら	胆道癌 転移性肝腫瘍 肝細胞癌	2008	830	術後 48 時間以降に FFP の投与を要するもの or 肝性脳症 or 腹水 2 週間以上の治療 or max T-Bil>7mg/dl
Vigano ら	肝細胞癌 転移性肝腫瘍	2008	593	PT-%<50% and T-Bil>5mg/dl が 3 日以上続く場合
Torzili ら	肝細胞癌 転移性肝腫瘍	2008	207	術後 3 日目以降, T-Bil 2～5mg/dl mild, T-Bil 5～10mg/dl medium, T-Bil 10mg/dl 以上 肝不全
Gomez ら	大腸癌肝転移	2007	386	黄疸・肝性脳症・血栓症
Pawlik ら	大腸癌肝転移	2007	212	T-Bil>6mg/dl
Mullen ら	転移性肝腫瘍 80%*, 胆道癌 8%*	2007	1059	T-Bil>7.0mg/dl
Dimant ら	胆道癌 28%*	2007	46	T-Bil>3 mg/dl, PT-T>15 秒, 肝腎症候群, アンモニア上昇, ICU 入室
Figueras ら	転移性肝腫瘍 肝細胞癌 胆道癌 5%*	2007	300	PT-%<50%, T-Bil>2.9mg/dl, 肝性脳症
Pessaux ら	転移性肝腫瘍	2007	200	50-50 クライテリア
Taura ら	肝細胞癌	2007	293	食道静脈瘤破裂 or 肝機能不全
Nagino ら	胆道癌	2007	423	T-Bil＞10 mg/dl
Menon ら	大腸癌肝転移	2006	517	T-Bil＞5.8mg/dl, PT-T＞24 秒
Cucchetti ら	肝細胞癌	2006	200	死亡・肝移植を要する肝不全状態
Benoist ら	大腸癌肝転移	2006	305	PT-%<30%, T-Bil>2.9mg/dl が術後 5 日目に認められている

Sano ら	胆道癌	2006	102	術後に 1 度でも T-Bil>10mg/dl
Azoulay ら	大腸癌肝転移 50%*, 胆道癌 25%*	2006	60	T-Bil＞5.3mg/dl もしくは PT-%<30%が術後 1 週間以内に起きたもの
Karoui ら	大腸癌肝転移	2006	214	術後 5 日目以降に 50-50 クライテリアに合致
Balzan ら	肝細胞癌 30%*, 大腸癌肝転移 20%*, 胆道癌 6.6%*	2005	775	50-50 クライテリア
Nagano ら	大腸癌肝転移	2005	212	T-Bil>10mg/dl
Kimura ら	胆管癌 14%*, その他肝転移と肝細胞癌	2004	64	T-Bil>14mg/dl
Vauthey ら	胆道癌 11%*	2004	127	T-Bil>10mg/dl, もしくは PT-INR>2
Huo ら	肝細胞癌	2004	241	Child-Pugh score 2 点以上
Kubo ら	肝細胞癌	2004	251	T-Bil>5mg/dl を伴う肝性昏睡, 大量の胸水もしくは腹水, 食道静脈瘤破裂
Lang ら	肝細胞癌	2003	218	肝性脳症, 進行性の高ビリルビン血症, PT-T の進行性の減少
Imamura ら	胆道癌 6%*, 肝細胞癌 50%*, 転移性肝腫瘍 20%*	2003	915	T-Bil>5mg/dl もしくは PT-%＜50%が 3 日以上続いたもの

<u>胆管切除を伴う肝切除を要する胆道癌手術は単純肝切除とは経過が異なる</u>

経験的に胆道外科を手がける臨床医は、胆管切除を伴う肝切除を要する胆道癌手術は肝細胞癌などに対して行われる単純肝切除とは経過が異なることを知っていたが，Takagi ら(Takagi et al., 2015)はラットの 70%肝切除に胆管空腸吻合術を付加したモデルにおいて胆管空腸吻合術は門脈周囲の胆管炎を惹起し，胆管炎により肝再生に関わる IL-6 や TNF-α，HGF などの因子が肝再生を妨げる方向に働き，結果として術後 2 日目，4 日目における肝再生率が劣ることを実験モデルで示した．その後，ヒトにおいても通常の肝切除と胆管空腸吻合術を加えた肝切除を比較し，胆管空腸吻合術を加えた群が肝不全の率が高く（39.5 vs 16.4%），術後 6〜8 日目での肝再生率が低い(7.9 vs 14.0%)事を示した(Takagi et al., 2017)（図 11）．このことからも、胆管切除を伴う肝切除を必要とする胆道癌手術は，いわゆる肝腫瘍に対する肝切除とは異なる臨床経過を示すため，胆道癌に特化した基準が必要だと考えられる．

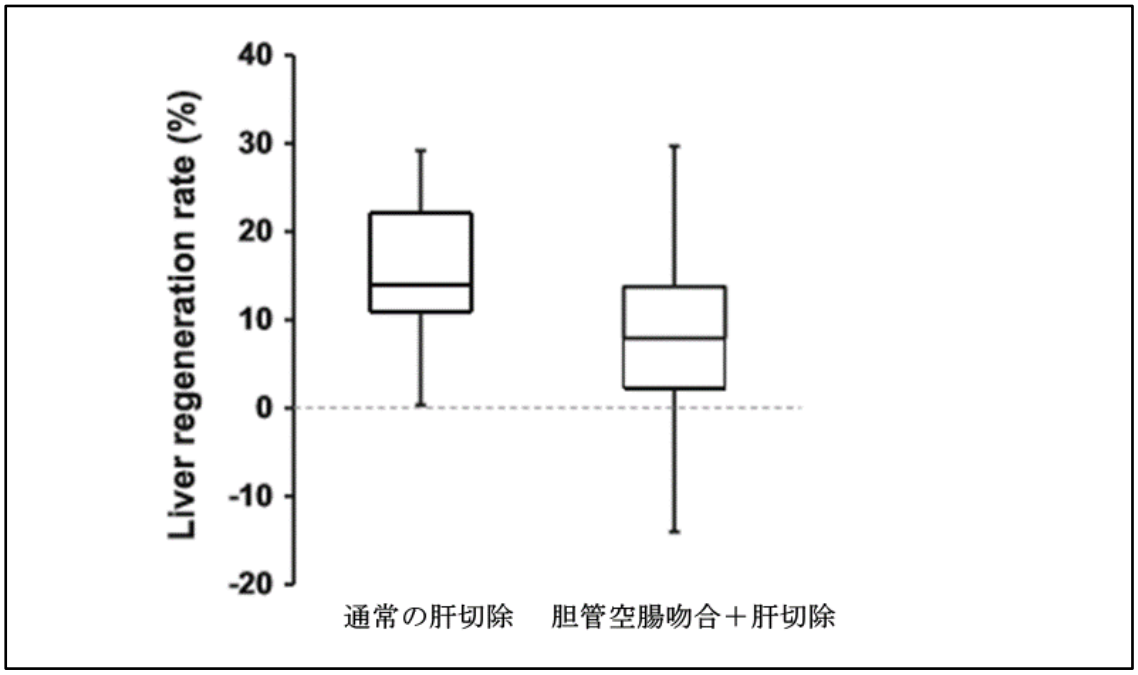


図 11.　胆管空腸吻合の有無で肝右葉切除術後の肝再生率を比較した表
(Takagi et al., 2017)より引用，一部改変)
右葉切除に胆管空腸吻合術を付加することにより肝再生率は有意に低下した．

本研究の概要

上述のごとく，胆道癌に対しては肝葉切除に加えて胆管切除を伴う事が一般的であり，手術そのものの侵襲が大きく，肝不全死亡が多いことを示した．しかし，術後肝不全はその診断すら確立されたものがなく、肝不全に対する治療体系が確立されない原因となっている．

そこで，第 1 章では術前から肝不全の終末像である在院死を予測する因子の探索，および術後肝不全の早期診断について研究を行い，肝不全死亡を術前から予測し手術を回避することで術後死亡を減少させること，また，術直後から肝不全死亡を予測し，早期介入により肝不全死亡を減少させることを目的として研究を行った．さらに，第 2 章においては肝門部胆管癌に対する術後肝不全死亡を予測できる診断基準を確立することを目的とした研究を行った．

第 1 章
胆道癌に対する術後の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

1．術後肝不全を術前に予測する因子の探索

対象

1998 年 1 月～2009 年 5 月の間に北海道大学病院消化器外科Ⅱにて行った胆道癌（胆管癌，胆嚢癌，肝内胆管癌）手術症例 348 例のうち，PVE を施行後に大量肝切除（肝右葉切除以上，膵頭十二指腸切除を付加した 22 例を含む）を行った 94 例（図 12）（表 5）.

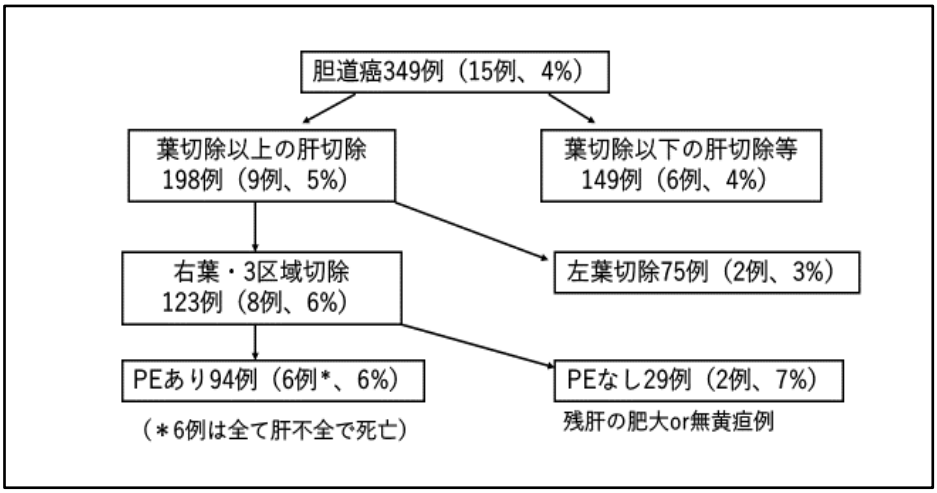


図 12. 対象症例選択のフロー

胆道癌に対する切除を行った 349 例のうち葉切除以上の肝切除を行った症例は 198 例で，そのうち右葉又は 3 区域切除を行った症例が 123 例あり，さらに PVE を行った 94 例を本研究の対象症例とした.

表 5. 対象症例（n=94）

患者背景	症例数（%）
病名	
胆管癌	66（70.2）
胆嚢癌	25（26.6）
肝内胆管癌	3（3.2）
術式	
右葉尾状葉切除	82（87.2）
右3区域尾状葉切除	7（7.4）
左3区域尾状葉切除	5（5.3）
門脈合併切除	63（67.0）
膵頭十二指腸切除	22（23.4）

方法

retrospective な解析を行い，肝不全とそれに伴う在院死を術前に予測できるかを検討した．在院死と，肝不全に関連する可能性のある術前因子に対し、網羅的に単変量解析を行い，有意な因子で多変量解析を行った．

説明と同意

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会によって承認され（clinical research no.016-0405），北大ホームページおよび北大消化器外科Ⅱ外来にて情報を公開し，「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って研究を行った．

統計学的解析方法

Stat View-J 5.0 statistical software（SAS Institute, Cary, NC）を用いて統計解析を行った．カテゴリーデータにはカイ二乗検定またはフィッシャーの直接確率検定，連続データには Mann-Whitney U 検定を用いた．多変量解析にはロジスティック回帰分析を用い，$P<0.05$ を有意とした．

結果

在院死亡は 6 例（6%）で，全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チにおける HH15 低値と LHL15 低値，長時間手術，術直前 LDH 低値が在院死の危険因子であった（表 6）．多変量解析では在院死と関連する有意な因子は描出されなかった（表 7）．

表 6.　肝不全死と各因子の関連（単変量解析）

() 内は範囲

	肝不全死なし(n=88)	肝不全死あり(n=6)	p 値
性別(男)	52	6	0.080
病名胆管癌	62	4	0.999
術前黄疸あり	25	1	0.524
術前胆管炎あり	28	3	0.401
膵頭十二指腸切除の付加あり	20	2	0.624
門脈合切あり	58	5	0.662
残肝容積(ml)	539(305-866)	595(417-776)	0.233
残肝%	47.7(28.5-74.8)	48(22-56.4)	0.414
PVE 後残肝%増加量	11.2(-1.7-24.7)	5.3(3.9-6.6)	0.028
PVE 前 ICGR15*1(%)	9.95(2-25)	12.65(5.4-25.5)	0.361
PVE 前 LHL15	0.932(0.85-0.98)	0.9(0.887-0.931)	0.031
PVE 前 HH15	0.53(0.446-0.76)	0.61(0.568-0.696)	0.015
術直前 AST*2(U/L)	40.5(14-152)	33.5(23-56)	0.229
術直前 ALT*3(U/L)	59(9-366)	36(22-106)	0.164
術直前 LDH(U/L)	190(108-415)	165(126-187)	0.049
術直前 HPT*4(%)*3	98.8(36.8-130)	89.3(76.9-120.4)	0.543
出血量(ml)	1800(510-15970)	2017(1650-4110)	0.155
輸血量(ml)	0(0-5880)	100(0-1120)	0.931
手術時間(分)	659(444-902)	721(693-844)	0.028

＊1　ICGR15：indocyanine green retention rate at 15 min, ＊2　AST：aspartate transaminase, ＊3　ALT：alanine aminotransferase, ＊4　HPT：hepaplastin test

表 7.　肝不全死と各因子の関連（多変量解析）

() 内は範囲

	肝不全死なし（n=88）	肝不全死あり（n=6）	p 値
PVE 後残肝%増加量	11.2（-1.7-24.7）	5.3（3.9-6.6）	0.052
術直前 LDH（U/L）	190（108-415）	165（126-187）	0.293
手術時間（分）	659（444-902）	721（693-844）	0.076
性別（男：女）	50：36	6：0	0.998

考察と結論

本検討結果からは肝不全関連死亡と関連した因子は抽出されず，有意な傾向を認めた因子は手術時間であった．術前の手術適応の基準（図 14）により選別された症例群では，術前因子を用いて術後肝不全を予測するのは困難であることが明らかとなった．そこで，術後早期に肝不全を予測し，早期介入を行うことにより肝不全関連死亡を減少せしめる可能性があると考え，早期診断予測の手法を検討した．

2．肝不全早期診断法の確立

対象

対象は1998年9月～2010年3月に北海道大学病院消化器外科Ⅱ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（胆管癌127例，肝内胆管癌　46例，胆嚢癌　30例）（図13）とした．原病等の詳細を表8に示す．年齢の中央値は68歳（48～81歳），男性が138人，女性が65人．HBV既感染が3例，HCV既感染が9例あったが，いずれも肝硬変ではなかった．明らかな脂肪肝は1例にのみ認めた．

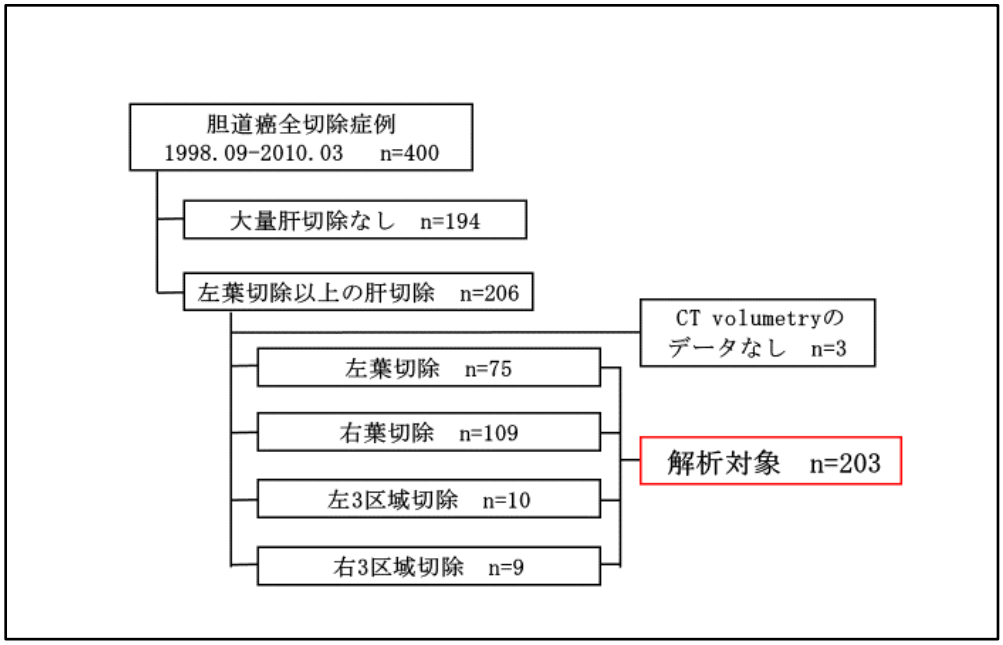


図 13. 解析対象症例の選択フロー

胆道癌全切除症例 400 例のうち左葉以上の肝切除を行ったものは 206 例で，CT volumetry のデータを欠いた 3 例を除いた 203 例を本研究の解析対象とした.

表 8.　対象症例（n=203）

患者背景	症例数（%）
病名	
胆管癌	127（62.6）
肝内胆管癌	46（22.7）
胆嚢癌	30（14.7）
肝切除術式	
左葉切除	1（0.5）
右葉切除	3（1.5）
左葉尾状葉切除	74（36.5）
右葉尾状葉切除	106（52.2）
左 3 区域尾状葉切除	10（5.0）
右 3 区域尾状葉切除	9（4.3）
肝外胆管切除の有無	
あり	197（97.0）
なし	6（3.0）
門脈塞栓術	
あり	103（50.7）
なし	100（49.3）

方法

はじめに，術後 1 日目の肝不全と関連する採血データと肝不全死亡および術後合併症とを単変量解析し，p<0.10 を有意として関連のある項目を同定した．それぞれ肝不全死亡との関連から ROC 曲線を描き，カットオフ値を設定して術後肝不全の診断基準を求めた．

次に，上で定めた肝不全診断基準の妥当性を判断するため，術後因子や手術因子との関連を検討した．また，術後 1 日目までの因子と肝不全死亡との関連を求め，肝不全死亡の予測因子を同定した．さらに，T-Bil>10mg/dl を術後高ビリルビン血症として，術後 1 日目までの因子との関連を検討し，その予測因子を求めた．

周術期の管理方法と対象の内訳

肝切除の基準は当科で考案したインドシアニングリーン 15 分値（ICGR15）と残肝率から判断する黄疸肝に対する大量肝切除術式の選択基準を用いた．造影 CT と直接胆道造影を診断の基本とし，肝切除の適応と肝切除量の決定を行い，右葉切除以上の肝切除で黄疸のある症例，もしくは無黄疸でも残肝率 35%以下の症例には術前 2 週間以上前に門脈塞栓術を行った（図 14）．術前に T-Bil≧3 の黄疸を 103 例（50.7%）に認め，これらの症例には全例に胆道ドレナージを施行したが，予防的に挿入された症例を含めると計 160 例（78.8%）に胆道ドレナージを行った．胆道再建を伴う手術は 196 例（97%），尾状葉切除は 197 例（97%）に対して行い，膵頭十二指腸切除術は 28 例（13.8%）に併施した．門脈合併切除は 104 例（51.2%），動脈合併切除は 20 例（9.9%）に行った．肝切除は T-Bil が 2mg/dl 以下に減黄された後に施行し，肝離断は全例 clamp crushing method で行った．手術時間の中央値は 646 分(353～1024 分)，出血量の中央値は 1750ml（510～15970ml），Red blood cell(RBC)輸血は 73 例（36%）に，Fresh frozen plasma(FFP)輸血は 48 例（23.6%）に施行した．

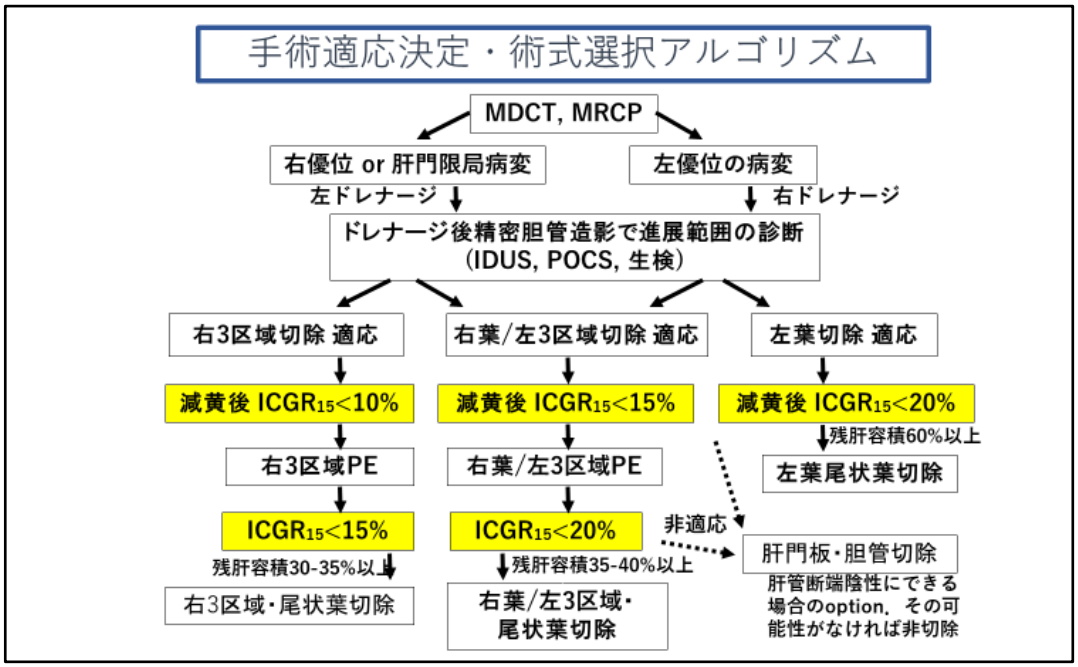


図 14. 対象症例の肝切除術式選択基準.
残肝のドレナージによる減黄を必要に応じて行い，正確な進展度診断に基づいて必要術式を定め，減黄後の ICGR15 を元に肝切除の適応を判断した.

術後輸血投与基準

術後 PT-%が 30～50%となるように FFP の投与を行った. RBC は Hb 7.0mg/dl 以上を保つように投与した.

説明と同意

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会によって承認され（clinical research no.016-0405），北大ホームページおよび北大消化器外科Ⅱ外来にて情報を公開し，「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って研究を行った.

統計学的解析方法

Stat View-J 5.0 statistical software (SAS Institute, Cary, NC) を用いて統計解析を行った. カテゴリーデータにはカイ二乗検定，または Fisher の直接確率検定，連続データには Mann-Whitney U 検定を用いた. 多変量解析にはロジスティック回帰分析を用い，$P<0.05$ を有意とした.

術後肝不全基準を定める際には ROC 曲線を用いて面積が最大となるようにカットオフ値を定めた.

2 群間の比較には，単変量解析を行った．多変量解析には単変量解析において p<0.05 を示した因子を用いて解析した．p<0.05 を有意差ありと判定した．

結果

1．肝不全危険群の設定

この期間の在院死は 9 例 (4.4%) に認めた．術後出血に関連するものが 6 例，門脈閉塞に関連するものが 2 例，脂肪肝に関連するものが 1 例であり，最終的に全例肝不全関連疾患にて死亡した．

術後合併症は 112 例に認めた．内訳は腹水 57 例（ドレナージを必要とするもの)，胸水 49 例（侵襲的処置を必要とするもの)，感染性合併症 34 例，消化管出血 6 例，胆汁漏 26 例，膵液瘻 39 例，術後出血 15 例，再手術 14 例であった（重複あり)．

術後 1 日目の採血データのうち肝機能と強い関連を考えられる T-Bil，PT-%，CRP，AST，PLT の 5 因子を，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なった（表 9)．有意な項目として挙がった CRP，PT-%を用いて在院死と ROC 曲線を描き，肝不全危険群を設定した（図 15)．

表 9.　術後 1 日目の採血データと肝不全死および術後合併症との関連

術後 1 日目の採血データ	肝不全死（n=9，4.4%）	合併症（n=112，55%）
	p	p
AST	0.171	0.164
T-Bil	0.452	0.099
PT-%	0.017	0.006
CRP	0.059	0.016
PLT	0.510	0.335

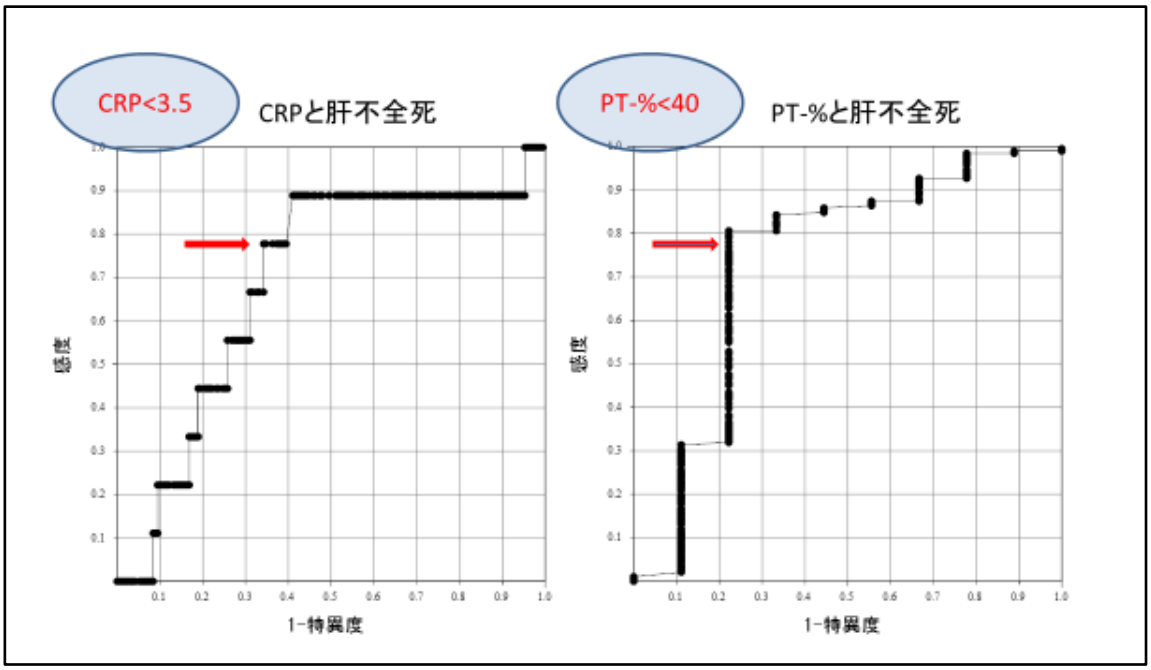


図 15.　CRP および PT-%と肝不全死との ROC 曲線

在院死との ROC 曲線を用いて，AUC が最大となるように術後肝不全危険群を CRP<3.5mg/dl，かつ PT-%<40%と定義した（図 15）.

肝不全危険群（PT-%<40%かつ CRP<3.5mg/dl）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%，陽性的中率は 20%であった.

2．肝不全危険群と周術期因子との関連

次に，術後肝不全危険群と非危険群の 2 群に分けて比較検討を行ったところ術後因子と PT-%<40%かつ CRP<3.5mg/dl は強い相関を認めた（表 10）.

表 10.　肝不全危険群（PT-%<40%かつ CRP<3.5mg/dl）の術後因子との関連

	非危険群（n=167）	危険群（n=36）	p 値
腹水あり	33（20.4）*	21（58.3）*	＜0.001
胸水あり	28（17.3）*	19（52.8）*	＜0.001
敗血症あり	21（13.0）*	12（33.3）*	0.003
術後出血あり	6（3.7）*	8（22.2）*	＜0.001
再手術あり	5（3.1）*	9（25）*	＜0.001
50-50 クライテリア	0	7（19.4）*	＜0.001
maxT-Bil＞7	21（13.0）*	21（58.3）*	＜0.001
maxT-Bil＞10	7（4.3）*	15（41.7）*	＜0.001
肝不全死亡あり	2（1.2）*	7（19.4）*	0.001
入院期間(日)	35（17-172）**	46（20-151）**	0.001

＊（）内は全症例に対する%，＊＊（）内は範囲

次に肝不全危険群と手術に関する因子との関連を検討したが，有意であったのは手術時間，出血量，輸血の有無であり，術前から肝不全危険群を予測するのは困難であった（表 11）.

表 11　肝不全危険群（PT-%＜40%かつ CRP＜3.5mg/dl）と手術因子との関連

	非危険群(n=167)	危険群(n=36)	p 値
年齢(歳)	68(41-81)	69(50-77)	0.179
性別(男)	110	12	0.965
ICGR15(%)	11.1(3.3-22.2)	11.4(5-21.8)	0.329
FRL*1(%)	56(22-94)	48.95(28.5-77)	0.006
術前黄疸(T-Bil>5)	80	22	0.115
PVE あり	76	23	0.070
手術時間(分)	635(353-915)	713.5(569-1024)	<0.001
出血量(ml)	1610(510-15970)	2500(780-8590)	<0.001
輸血あり	52	19	0.021
門脈合併切除あり	79	24	0.056
動脈合併切除あり	14	5	0.352

＊1　FRL：future remnant liver　　() 内は範囲

さらに，肝不全死亡の予測因子を検討した．肝不全死亡と周術期因子とで単変量解析を行い（表 12），有意な差を認めた因子でステップワイズ増加法を行い，抽出された「術前黄疸あり」，「PT%<40%かつ CRP<3.5mg/dl」の 2 因子で多変量解析を行ったところ，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）（表 13）．

表 12．肝不全死と各因子との単変量解析

	症例数 (n=203)	肝不全死亡数 (n=9)	p 値
年齢（歳）	106	5	>0.999
性別（男）	137	8	>0.999
ICGR15(%)（>15%）	37	2	0.671
FRL(%)（≦60%）	126	9	0.014
術前黄疸あり(T-Bil>3mg/dl)	99	8	0.017
門脈枝塞栓術あり	103	7	0.170
手術時間(分)（≧660 分）	95	8	0.014
出血量(ml)（≧2000ml）	81	7	0.031
術中輸血あり	73	6	0.073
門脈合併切除あり	105	7	0.172
PT%<40%かつ CRP<3.5mg/dl	36	7	<0.001

表 13．在院死と各因子の多変量解析

	p 値	Odds ratio	95%CI
術前黄疸(T-Bil>3mg/dl)あり	0.069	7.299	0.85-62.50
PT%<40%かつ CRP<3.5mg/dl	0.001	16.95	3.28-90.91

また，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．術後高ビリルビン血症と周術期因子との関連を検討したところ，単変量解析では FRL≦60%，術前胆管炎あり，PVE あり，手術時間≧660 分，出血量≧2000ml，輸血あり，門脈合併切除あり，術後 1 日目の PT%<40%かつ CRP<3.5mg/dl が有意な因子で（表 14），多変量解析では術後 1 日目の PT%<40%かつ CRP<3.5mg/dl（odds ratio 14.84，95%CI 5.24-42.03)と術前胆管炎あり(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（表 15).

表 14. 高ビリルビン血症と術後 1 日目までの因子との関連

	全症例数 (n=203)	T-Bil>10mg/dl (n=23)	p 値
年齢（歳）(>70 歳)	106	13	>0.825
性別（男）	137	19	>0.999
ICGR15(%) (>15%)	37	7	0.110
FRL (%) (≦60%)	126	19	0.039
術前胆管炎あり	58	13	0.002
門脈枝塞栓術あり	103	7	0.018
手術時間(分) (≧660 分)	95	20	<0.001
出血量(ml) (≧2000ml)	81	17	<0.001
術中輸血あり	73	18	<0.001
門脈合併切除あり	105	18	0.008
PT%<40%かつ CRP<3.5mg/dl	36	15	<0.001

表 15. 高ビリルビン血症と術後 1 日目までの因子との多変量解析

	p 値	Odds ratio	95%CI
術前胆管炎あり	0.011	3.89	1.38-10.98
PT%<40%かつ CRP<3.5mg/dl	0.001	14.85	5.24-42.03

考察

術後肝不全の予測は様々な施設で行われているが，術後早期に診断できる簡便で有用な指標は定まっていない．ISGLSによって術後5日目のPT-INRとT-Bilの値で術後肝不全の診断を行うとの発表がなされた(Rahbari et al., 2011a)が，最短でも術後5日目までその診断は待たなければならず，術後早期から積極的な治療を行う機会は逸してしまう可能性がある．そこで，術後 1 日目の時点で短期予後を予測する有用な指標があればと考え，簡便に測定できる採血データのみで短期予後の予測を試みた．

プロトロンビン時間（PT）とは凝固カスケードの外因系凝固活性化機序を表したもので，PT-%はその正常対象を100%として被検血漿の測定値を%に変換

するものである．PT-%が低下する疾患には，プロトロンビン欠乏症，肝障害，ビタミンK欠乏症，播種性血管内凝固症候群（DIC）などがあるが，凝固因子の多くは肝臓で生成されているため，肝機能が低下することによりPT-%は低下する．そのため，PT-%は肝機能を表す良い指標とされており，PT-%はこれまでも様々な文献で肝不全の診断基準として用いられてきた．本研究の結果も既報のものに追従する結果となったが，術後1日目に限ってみると，PT-%は肝機能の他にFFPの投与や術中の出血による凝固因子の消失など様々な要因が影響していると考えられる．本研究ではFFPの使用によるPT-%に与える影響を考慮せずに解析を行ったが，術中のFFPの使用症例（23%）は，使用していない症例と比べて術後1日目のPT-%が有意に低下していた．これは，PT-%の低下症例に対してPT-%が30～50%を目標としてFFPを使用したため，結果としてFFP投与を行っても肝機能不良な症例のPT-%は低値を示していたことを意味する．従って，今回の検討に対してはFFPの使用の有無は大きな影響を与えていないと考えられる．

CRPは主に肝で合成される急性期タンパク質で，肝細胞がIL-6からの刺激を受け，合成が亢進される．血中濃度は肝細胞が刺激を受けてから数時間で上昇し，約48時間で最高値に達し，その血中半減期は5～7時間と言われている(Schultz DR, 1990)．通常，大量肝切除を行えばIL-6を含む炎症性サイトカインが惹起され，CRPは術後1日目より上昇を示すことが多いが，今回の検討では予後の悪い症例で術後1日目のCRPの上昇が低いという結果だった．それらの症例で術後１日目のCRPが低値を示す要因は，肝細胞機能が高度に低下，もしくは肝細胞数の絶対的不足によりタンパク合成能が高度に低下しているためと考えられた．CRPは肝硬変患者でも健常人と同様の上昇を示すという報告もある(Bota et al., 2005)が，術後のCRPが術後肝不全の予測因子であるとの報告(Rahman et al., 2008)もあり，肝硬変と肝不全は必ずしも同じではないので，やはり肝での生成の低下がその主因であると考えた．また，CRPは急性期の炎症反応物質という役割だけでなく，宿主の免疫反応を抑制する効果もあり，CRPの低下により宿主免疫応答が強く出るため，短期予後の悪化を来している可能性も考えられた．しかし，CRPは手術の侵襲を少なくすれば低下するため，単体では肝機能を表す指標としては不十分である．そこで，PT-%が低下している症例に限ることで，手術侵襲が大きく，肝細胞機能が高度に低下し，その結果CRPが本来上昇する値より低下している症例を拾い上げることが可能となり，肝不全死亡の予測因子となり得ると考える．

術後１日目のCRP<3.5mg/dlかつPT-%<40%を認めた患者群は，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でもあるため，術後肝不全危険群と定義でき，術後肝不全に対す

る早期の治療的介入を行う対象として着目すべきであると考えられた．さらに，術後合併症との強い相関も認め，これらの予防的介入を行いうる可能性がある．術前因子では胆管炎の有無が術後の高ビリルビン血症と関連があったが，既報と同様，術前胆管炎と術後肝不全との関連を示唆するものであった．

術後肝不全に対して明らかな予後改善効果が示された治療法はないが，その原因の一つとして，術後肝不全の診断基準が定まっていないこと，すなわち各施設において異なる基準で診断が行われている（表 4）ことが挙げられる．

2011 年，ISGLS により術後肝不全の世界統一基準が提唱され，「術後 5 日目以降に PT-INR の増加と高ビリルビン血症（いずれも施設の基準値を超えたもの）を呈したもの」とされた(Rahbari et al., 2011b)．しかし，肝門部胆管癌に対する肝切除術後に ISGLS 基準を用いると，Grade A（臨床経過に影響を与えないもの）と診断される例が多く存在し，その症例に対して治療介入の判断は難しく，さらに，ISGLS 基準は術後合併症や在院死の予測因子としては他のクライテリアに比較して劣っているとの報告もある(Skrzypczyk et al., 2014)．術後肝不全は早期に診断し，治療介入することにより救命可能であるという立場(Balzan et al., 2005)からは，特に肝門部胆管癌術後において ISGLS 基準を肝不全診断基準として用いるのは不適切であると考えられた．

本研究は 1 日目の血液検査結果に限定しており，もし，その他の項目などをさらに検討し，肝不全死亡をより良く予測する事が出来れば，肝門部胆管癌における肝不全診断基準として確立される可能性がある．

結論

胆道癌に対する肝葉切除以上の肝切除を伴う手術後において「CRP<3.5mg/dl かつ PT-%<40%」は肝不全死亡の唯一の独立した予測因子であり，術後 1 日目の血液データのみで肝不全死亡をある程度予測できる．

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

対象症例

北海道大学病院消化器外科Ⅱにおいて，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），およびデータが入手できなかった 1 例を除いた 222 例を本研究の対象とした．（図 16）

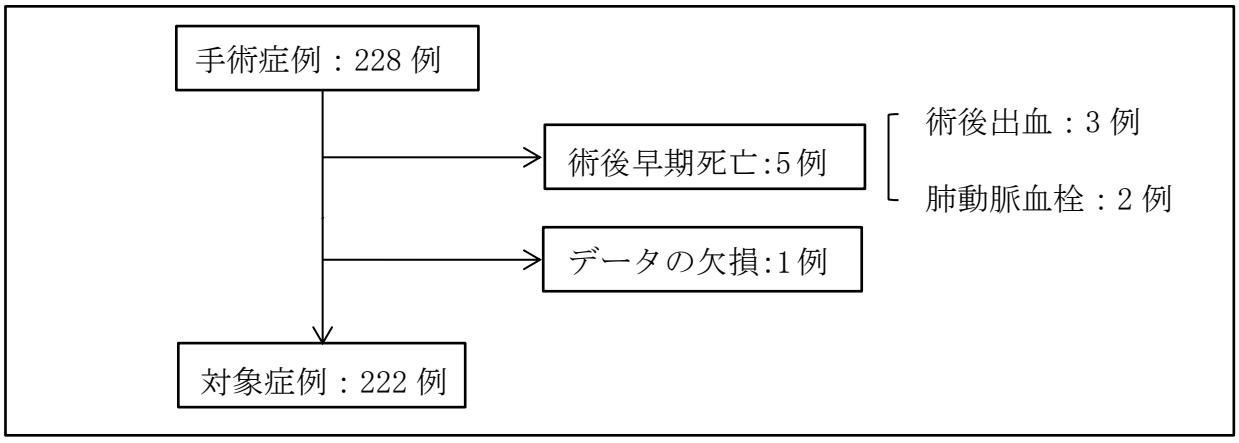


図 16.　対象症例

術後出血および肺塞栓にて術後 14 日以内の早期死亡した 5 例および　CT volumetry のデータが欠損した 1 例を除く 222 例を対象症例とした．

方法

はじめに，術後 1・3・5 日目の血液検査結果，また，術後 7 日目までの T-Bil の最高値（Max T-Bil）と肝不全死亡との単変量解析を行い，AUC>0.7 となった因子を組み合わせて用いて肝不全診断基準を作成した．次に，これらの診断基準に ISGLS 肝不全診断基準，50-50 クライテリアを加えて，どの診断基準が最も肝不全死亡を予測することに優れているかを検討し，肝門部胆管癌術後に適した肝不全診断基準を定めた．

その後，それらの肝不全診断基準と手術因子をそれぞれ単変量解析および多変量解析を行い，それぞれの肝不全診断基準における術前および術中の予測因子を検討した．

統計学的解析方法

統計解析にはJMP version 11(SAS, NC, USA).を用いた．検定には$\chi 2$検定，Fisherの正確率検定，Mann-WhitneyのU検定を使用した．Body mass index（BMI）はカットオフ値を一般社団法人日本肥満学会が定めた肥満の定義であるBMI>25と定めたが，その他のICGR15やseroum albumin（ALB）値，手術時間などの連続変数は中央値をカットオフ値とした．

術後肝不全基準を定める際にはROC曲線を用いてAUCを比較し，AUC>0.7のデータのみを用いて検討した．

2群間の比較には，単変量解析を行なったが，カテゴリーデータにはカイ二乗検定，またはFisherの直接確率検定，連続データにはMann-Whitney U検定を用いた．多変量解析はロジスティック回帰分析を用い，単変量解析においてp<0.1を示した因子を用いて解析した．p<0.05を有意差ありと判定した．

説明と同意

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会によって承認され（clinical research no.016-0405），北大ホームページおよび北大消化器外科Ⅱ外来にて情報を公開し，「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って研究を行った．

対象症例

患者背景を表16に示す．男性156人，女性66人で年齢の中央値は68(41-86)歳であった．222例全てに肝切除および胆管切除を行い，その内訳は右葉尾状葉切除102例，左葉尾状葉切除91例，右3区域尾状葉切除12例，左3区域尾状葉切除16例，中央2区域切除1例であった．手術時間の中央値は663（385-1252）分，術中出血量の中央値は1690（510-24,520）mlであった．術後合併症は90例（41.8%）に発症し，在院死亡は13例（5.8%）で全て肝不全関連死亡であった．

表 16　対象の内訳

＊は中央値（範囲）

年齢(歳)	68 (41-86)*
男/女	156/66
BMI (kg/m^2)	22.2 (14.2-33.4)*
ASA*1 class 1/2/3	40/166/16
術前黄疸: T-Bil > 2 mg/dL	141
術前胆管炎 (あり)	90
PVE (あり)	108
ICGR15 (%)	10.4 (2.2-22.2)*
残肝率 (%)	52.0 (22-91)*
肝切除術式(例)	
左葉尾状葉切除(S1/2/3/4)	91
右葉尾状葉切除 (S1/5/6/7/8)	102
中央2区域尾状葉切除 (S1/4/5/8)	1
左3区域尾状葉切除 (S1/2/3/4/5/8)	16
右3区域尾状葉切除 (S1/4/5/6/7/8)	12
肝膵同時切除 (HPD)(例)	36
門脈合併切除(例)	110
動脈合併切除(例)	28
手術時間 (分)	663 (385-1252)*
術中出血量 (ml)	1690 (510-24520)*
赤血球輸血(例)	81
新鮮凍結血漿輸血(例)	62
術後合併症 (Clavien Dindo: IIIa-IVb) (例(%))	90 (41.8%)
在院死 (Clavien Dindo V)(例(%))	13 (5.8%)
肝不全死亡(例(%))	13 (5.8%)

＊1　ASA : American society of anesthesiologist physical status classification

術前肝機能評価

肝機能の評価は，ICGR15 および ICG 消失率（indocyanine green clearance rate : ICGK）を用いた．術前肝容積の測定には Computed Tomography (CT) を用い、2000 年～2006 年は ImageJ®（アメリカ国立衛生研究所，Bethesda, USA）を用いて 5mm スライスの CT 画像上の肝の面積をそれぞれ測定し，0.5 を乗じて総和をもって体積とした．2007 年～2010 年は CT で得られた DICOM デー

タを Virtual Plase Lexus®（株式会社 AZE，川崎市，日本）を用いて 3D 体積測定した．外科医のフリーハンドにより肝切離ラインをトレースし，腫瘍・主要血管・拡張胆管を除いて肝の体積を測定した．予想残肝量と予想全肝量を測定し，予想残肝量（ml）/予想全肝量（ml）=予想残肝率（FRL）（%）とした．2011 年以降は Vincent®（富士フイルム，東京，日本）を用い FRL を求め，ICGK 値と掛けて予想残肝の ICGK 値（indocyanine green clearance rate of future remnant liver，ICGK-F）を求めた．基本的には ICGK-F≧0.05 を切除の適応とした．PVE は右葉尾状葉切除，右 3 区域尾状葉切除，左 3 区域尾状葉切除を予定した症例に対して行なった．右葉切除もしくは左 3 区域切除に対しては減黄後の ICGR15 が 15%以下の症例に対してのみ，また，右 3 区域切除に対する PVE は減黄後 ICGR15 が 10%以下の症例に対してのみ適応とした．

ICGK-F≧0.05 を満たさない症例には，2 週ごとに ICG，CT-volumetry を行い，適応を判断した．肝機能が不十分な症例は原則として肝切除非適応としたが，適応を限定して ICGK-F<0.05 でも手術適応とした症例もあった（6 例，ICGK-F：0.0402～0.0497）．

肝膵同時切除は腫瘍の進展範囲と患者の全身状態や年齢を含めて適応を判断した．

周術期の管理

胆道ドレナージは Endoscopic nasobiliary drainage（ENBD）を第 1 選択とした．まず残存予定肝の胆道ドレナージを行い，減黄不十分な場合や対側の胆管炎を来した場合に切除肝の胆道ドレナージを行った．ドレナージ本数は 3 本までは可能な限り ENBD で対応したが，4 本目以降，あるいは内視鏡的ドレナージが困難な症例には経皮経肝胆道ドレナージ（percutaneous transhepatic biliary drainage： PTBD）を用いて胆道ドレナージを行った．

合併症と在院死

Clavien-Dindo classification≧Ⅲa を術後合併症と定義し，Clavien-Dindo classification Ⅴを在院死とした．肝不全関連死亡は死亡時に肝不全状態にあったものとした．術前胆管炎は①38 度以上の発熱，②胆道ドレナージ後の解熱，を両方満たすものとした．

結果

1. 肝不全診断基準の作成

まず，術後 1 日目，3 日目，5 日目の T-Bili，PT-%，血小板，CRP，また，術後 7 日目までの T-Bili の最高値（Max T-Bil）と在院死との関連を求めた（表 17）．それぞれ，ROC 曲線を描いたところ T-Bil（Postoperative day (POD)3，POD5），PT-%（POD3，POD5），CRP（POD1），がそれぞれ，(0.812，0.857，0.851，0.785，0.730）と AUC 高値を示した．Max T-Bil も同様に AUC=0.897 と高値を示した（表 17）．AUC が最高値となるようにそれぞれの採血データのカットオフ値を定めたところ 3 日目の PT-%<50%，5 日目の PT-%<65%，3 日目の T-Bil>4mg/dl，5 日目の T-Bil>4mg/dl，Max T-Bil>7.3mg/dl であった．これらの結果より，①術後 3 日目に T-Bil>4 かつ PT-%<50%（3-4-50 クライテリア），②術後 5 日目に T-Bil>4mg/dl かつ PT-%<65%（5-4-65 クライテリア），③術後 1 週間以内の T-Bilmax>7.3mg/dl の 3 つの診断基準を定めた．

表 17　術後肝不全診断基準と在院死の関連

	AUC	カットオフ値
術後 7 日目までの T-Bilmax	0.897	> 7.3 mg/dl
術後 1 日目の T-Bil	0.674	> 2.3 mg/dl
術後 3 日目の T-Bil	0.812	> 3.8 mg/dl
術後 5 日目の T-Bil	0.857	> 4.2 mg/dl
術後 1 日目の PT-%	0.650	< 41.4%
術後 3 日目の PT-%	0.851	< 50.0%
術後 5 日目の PT-%	0.785	< 65.6%
術後 1 日目の血小板数	0.647	< 11.9 x $10^4/\mu l$
術後 3 日目の血小板数	0.645	< 15.6 x $10^4/\mu l$
術後 1 日目の CRP 値	0.543	< 5.97 mg/dl
術後 3 日目の CRP 値	0.730	< 3.19 mg/dl

2. 各種肝不全診断基準の比較

次に，これらの診断基準に ISGLS 肝不全診断基準，50-50 クライテリアを加えて，どの診断基準がもっとも術後肝不全死亡予測として適切なのかを検討した．ISGLS 基準は高い感度（100%）を示したが，他のクライテリアと比較して

低い陽性的中率であった（11.8%）．3-4-50 クライテリアは比較的高い陽性的中率（39.1%）を示した．Max T-Bil クライテリアと 50-50 クライテリアの陽性的中率はそれぞれ 26.5%，27.8%であった．50-50 クライテリアは感度が最も低く，38.5%であった（表 18）．

表 18．各種肝不全クライテリアの肝不全死亡予測能の比較

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)	正確性 (%)
POD 3: T-Bil>4.0 mg/dl	76.9	73.7	15.4	98.1	73.9
POD 5：T-Bil>4.0 mg/dl	84.6	72.7	16.1	98.7	75.2
POD 1-7: T-Bil max>7.3 mg/dl (Max T-bil criteria)	69.2	88.0	26.5	97.9	86.9
POD 3: T-Bil>4.0 mg/dl かつ PT%<50% (3-4-50 criteria)	69.2	93.1	39.1	98.0	91.7
POD 5: T-Bil>4.0 mg/dl かつ PT%<65% (5-4-65 criteria)	69.2	85.2	22.5	97.8	84.2
50-50 criteria (T-Bil>2.9mg/dl かつ PT%<50% on POD5)	38.5	93.7	27.8	96.0	90.5
ISGLS クライテリア	100	53.6	11.8	100	56.3

3．術前および術中における肝不全死亡予測因子の探索

陽性的中率の高かった 3-4-50 クライテリア，Max T-Bil クライテリア，50-50 クライテリアについてそれぞれ術前・術中因子との関連を調べ，術前予測が可能かを検討した．

① 3-4-50 クライテリアにおける肝不全予測因子

3-4-50 クライテリアを肝不全の診断基準とすると，単変量解析では残肝率<56%，RBC の輸血，FFP の輸血，術中出血量>2000ml，手術時間，術前胆管炎の有無が関連する有意な因子であった（表 19）．RBC の輸血，FFP の輸血，術中出血量はそれぞれ強く相関するので，これらを術中出血量で代表させ，手術時間，術中出血量，残肝率<56%，術前胆管炎の有無を用いて多変量解析を行った．その結果，手術時間>700 分（p=0.009，odds ratio: 4.17，95%CI: 1.44-

12.14）と残肝率<56%（p=0.048，odds ratio：2.95，95%CI：1.01-8.61）が独立した 3-4-50 クライテリアの予測因子だった（表 20）.

表 19.　3-4-50 クライテリアと術前・術中因子との単変量解析

	単変量解析		
術前・術中因子	3-4-50（yes）N=23	3-4-50（no）N=199	p
性別（男/女）	16/7	140/59	0.917
年齢（歳）	70（48-78)*	68（41-86)*	0.634
Body mass index（kg/m^2）	22.7（16.2-27.3)*	22.2（14.3-33.4)*	0.262
黄疸（T-Bil>2 mg/dl，≦2mg/dl）	17/6	124/75	0.263
術前胆管炎(あり/なし)	13/10	77/122	0.099
血小板数（×10^4 μl）	25（14.2-42.7)*	23.3（10.6-63.0)*	0.451
血清アルブミン値（g/dl）	3.8（2.6-4.4)*	3.7（2.3-4.8)*	0.987
血清 CRP 値（mg/dl）	0.41（0.02-9.23)*	0.29（0.02-11.3)*	0.432
ICGR15（%）	8.8（4.5-21.2)*	10.5（2.2-22.2)*	0.147
残肝量（%）	47.7（30.1-68)*	56.1（22-91)*	0.023
残肝率(<56%，≧56%)	17/5	100/97	0.015
動脈再建（あり/なし）	4/19	24/175	0.466
門脈再建(あり/なし)	13/10	97/102	0.480
RBC 輸血（あり/なし）	14/9	67/132	0.010
FFP 輸血（あり/なし）	13/10	50/149	0.002
手術時間（分）	814（479-1071)*	647（385-1252)*	0.001
（>700 分，≦700 分）	17/6	66/133	<0.001
術中出血量（ml）	2720（960-24520)*	1615（510-15970)*	0.017
（>2000 ml，≦2000ml）	15/8	66/128	0.004

*中央値（範囲）

表 20. 3-4-50 クライテリアと術前・術中因子との多変量解析

	多変量解析		
術前・術中因子	Odds ratio	p	95% CI
術前胆管炎あり	2.02	0.145	0.79-5.18
残肝率<56%	2.95	0.048	1.018-8.61
手術時間>700 分	4.17	0.009	1.44-12.14
術中出血量>2000 ml	1.79	0.258	0.65-4.95

② Max T-Bil クライテリアにおける肝不全死亡予測因子

Max T-Bil クライテリアでも同様の検討を行い，単変量解析では術前黄疸の有無（T-Bil>2mg/dl），FFP の輸血，手術時間>700 分，術中出血量>2000ml が有意な因子であった．RBC の輸血は Max T-Bil クライテリアと関連があった（表 21）．

多変量解析では手術時間>700 分（p=0.007，odds ratio：3.47，95%CI：1.41-8.49）と術中出血量>2000ml（p<0.001，odds ratio：5.23，95%CI：2.02-13.53）が独立した Max T-Bil クライテリアの予測因子だった（表 22）．

表 21. T-Bil>7.3mg/dl と術前・術中因子の単変量解析

	単変量解析		
	T-Bil>7.3 mg/dl (あり)n=34	T-Bil>7.3 mg/dl (なし)n=188	P
性別（男/女）	25/9	131/57	0.651
年齢（歳）	70 (48-78)*	68 (41-86)*	0.379
Body mass index (kg/m^2)	22.1 (182-27.1)*	22.2 (14.3-33.4)*	0.906
T-Bil>2mg/dl (あり/なし)	28/6	113/75	0.009
術前胆管炎（あり/なし）	14/20	76/112	0.934
血小板数（×10^4 μl）	22.8 (12.3-42.7)*	23.9 (10.6-63)*	0.228
血清アルブミン値(g/dl)	3.7 (2.6-4.6)*	3.8 (2.3-4.8)*	0.543
血清 CRP 値（mg/dl）	0.66 (0.02-9.23)*	0.29 (0.02-11.3)*	0.361
ICGR15 (%)	9.7 (4.5-21.2)*	10.5 (2.2-22.2)*	0.731
残肝率（%）	48.9 (22-80.4)*	53.8 (28.5-91)*	0.050
残肝率<56%（あり/なし）	21/12	96/90	0.202
動脈再建（あり/なし）	6/28	22/166	0.336
門脈再建（あり/なし）	19/15	91/97	0.422
RBC 輸血(あり/なし)	17/17	64/124	0.075
FFP 輸血(あり/なし)	15/19	48/140	0.027
手術時間（分）	770 (479-1071)*	636 (385-1252)*	<0.001
（>700 分，あり/なし）	25/9	58/130	<0.001
術中出血量（ml）	3310 (960-24520)*	1570 (510-8590)*	<0.001
（>2000 ml，あり/なし）	27/7	57/131	<0.001

*中央値（範囲）

表 22. T-Bil>7.3mg/dl と術前・術中因子の多変量解析

	多変量解析		
術前・術中因子	Odds ratio	p	95% CI
T-Bil>2 mg/dl あり	2.42	0.082	0.89-6.54
手術時間>700 分	3.47	0.007	1.41-8.49
術中出血量>2000 ml	5.23	<0.001	2.02-13.53

③ 50-50 クライテリアにおける肝不全予測因子

最後に，50-50 クライテリアとも同様の解析を行い，単変量解析では術前胆管炎あり，術前血清 ALB<3.8g/dl，残肝率<56%，門脈再建あり，FFP の輸血，手術時間>700 分，出血量>2000ml が有意に相関した（表 23）．多変量解析では術前胆管炎あり（p=0.012，odds ratio：4.78，95%CI：1.41-16.23），% RLV<56%（p=0.016，odds ratio：6.86，95%CI：1.42-33.09），手術時間>700 分（p=0.050，odds ratio：3.27，95%CI：1.00-10.71）が独立した 50-50 クライテリアの予測因子だった（表 24）．

表 23. 50-50 クライテリアと術前・術中因子の単変量解析

	単変量解析		
術前・術中因子	50-50 クライテリア（あり）	50-50 クライテリア（なし）	p
性別（男/女）	11/7	143/59	0.401
年齢（歳）	70(58-78)*	68(41-86)*	0.133
Body mass index（kg/m^2）	22.1 (14.3-33.4)*	23.6(19.6-27.3)*	0.014
Body mass index>25（あり/なし）	1/14	26/142	0.702
T-Bil>2 mg/dl(あり/なし)	13/5	126/76	0.407
術前胆管炎（あり/なし）	14/4	76/126	0.002
血小板数（×10^4 μl）	24(11-42.7)*	23.25(10.6-63)*	0.639
血清アルブミン(g/dl)	3.6(2.6-4)*	3.8(2.3-4.8)*	0.006
血清アルブミン<3.8（g/dl）	13/5	95/107	0.041
血清 CRP（mg/dl）	0.74(0.02-11.3)*	0.40(0.02-6.95)*	0.461
ICGR15（%）	10.4(4.5-17.1)*	11.3(2.2-22.2)*	0.810
残肝率(%)	44.8(30.8-68.9)*	56.0(22.0-91)*	0.014
残肝率<56%	16/2	99/100	0.001
動脈再建(あり/なし)	2/16	26/176	1.00
門脈再建(あり/なし)	13/5	95/107	0.041
RBC 輸血（あり/なし）	8/10	131/71	0.085
FFP 輸血（あり/なし）	9/9	53/149	0.041
手術時間(分)	765 (498-1071)*	651 (385-1252)*	0.002
（>700 分，あり/なし）	12/6	71/131	<0.001
出血量(ml)	2665(1060-24520)*	1670 (510-15970)*	0.002
（>2000 ml，あり/なし）	11/7	72/130	0.036

*:中央値 (範囲)

表 24. 50-50 クライテリアと術前・術中因子の多変量解析

	多変量解析		
術前・術中因子	Odds ratio	p	95% CI
術前胆管炎あり	4.78	0.012	1.41-16.23
血清アルブミン<3.8 (g/dl)	2.04	0.246	0.61-6.80
残肝率<56%	6.86	0.016	1.42-33.09
門脈合併切除あり	1.32	0.659	0.44-4.46
手術時間>700 分	3.27	0.050	1.00-10.71
術中出血量>2000 ml	1.65	0.398	0.52-5.22

考察

現在，ISGLS 肝不全診断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(Rahbari et al., 2011a, Okuda et al., 2017)．胆管切除を伴う肝切除後にも ISGLS 肝不全診断基準を用いた報告が散見されるが(Wiggers et al., 2016, Olthof et al., 2017)，その有用性について疑問視する報告もある(Skrzypczyk et al., 2014)．その理由は 3 つあり，1 つ目は ISGLS 肝不全診断基準を用いて胆管切除を伴う肝切除後の肝不全を診断すると多くの症例が肝不全と診断されるものの，臨床経過に影響を与えない Grade A となり，over diagnosis となることである．2 つ目は，ISGLS 肝不全診断基準では，術後 3 週間後に重症度を判断することになるため，早期治療介入の治療選択には用いるには時期を逸する可能性があること．3 つ目は，胆管切除と肝内胆管空腸吻合術を伴う肝切除は通常の肝切除とは異なる可能性がある(Takagi et al., 2015, Takagi et al., 2017)ことである．そこで，胆管切除を伴う肝切除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，Max T-Bili クライテリア(Mullen et al., 2007)，3-4-50 クライテリア，50-50 クライテリア(Balzan et al., 2005)が肝門部胆管癌に対する胆管切除を伴う肝切除術後の肝不全の診断として妥当であったが，ISGLS クライテリアは適していなかった．同様の結果は，2011 年の Rahbari らの報告(Rahbari et al., 2011c)，2014 年の Skizypczyk らの報告(Skrzypczyk et al., 2014)にも示されている．前者は 807 例の肝切除患者を用い，MELD スコア，50-50 クライテリアと ISGLS クライテリアを比較したもので，術後肝不全の予測としては MELD スコアと 50－50 クライテリアが有用であり，ISGLS クライテリアは肝不全の最終診断として用いる際に使用するものと結論づけている(Rahbari et al., 2011c)．後者は 680 例の肝切除例を用いた検討で，ISGLS クライテリアと，50-50 クライテリア，peak bilirubin クライテリアを比較した．彼らは肝切除後の在院死や術後合併症を予測する際に，ISGLS クライテリアは感度が高いが，陽性的中率は他の 2 つのクライテリアより低いと報告している(Skrzypczyk et al., 2014)．本研究結果でも、この報告と同様に，ISGLS 基準は高い感度を有する一方で，陽性的中率が他と比べて低いことを示し，50-50 クライテリアおよび Peak bilirubin クライテリアではやや感度は劣るものの，ISGLS クライテリアよりも高い陽性予測率を有することを明らかにし，胆管切除を伴う肝切除術後の在院死を術後早期にある程度予測できる肝不全診断基準として有用であることを示した．

ISGLS クライテリアの有用性を検証した 2 つの比較試験(Skrzypczyk et al., 2014) (Rahbari et al., 2011c)と今回の研究の大きな違いは患者背景である．

以前の比較試験は全体の肝切除の中に少数の胆道癌に対する肝切除が含まれるのみであったが，今回の検討では胆道再建を必要とする胆管切除を伴う肝切除症例のみを用いて解析を行った．その結果，我々は肝門部胆管癌術後の採血データで肝不全と関係のある CRP，血小板，PT-%，T-Bil と術後肝不全死亡との関連を調べ，3 日目の PT-%と T-Bil の組み合わせと，術後 1 週以内のビリルビンの最高値が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を予測することを証明した．3-4-50 クライテリア，Max T-Bil 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の予測をすることができる．

しかしながら前述のように，術後肝不全に対しては定まった治療方法はなく，現時点では原因を除去し対症療法を行うことが唯一の治療とされている．今後は，術後肝不全に対する効果的な治療戦略を確立していくことが求められている．

結論

3-4-50 クライテリア，Max T-Bil 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ある程度予測できる肝不全診断基準である．

総括および結論

① 本研究全体から得られた新知見

・胆道癌における肝葉切除後の肝不全を術前から予測するのは困難で，現状の肝切除基準によって，肝不全高度危険群は適切に除外されていると考えられた．

・胆道癌に対する肝切除後の肝不全死亡は術後 1 日目の採血データのみから予測すると，CRP<3.5mg/dl かつ PT-%<40%を満たす場合，肝不全死亡の陽性的中率は 20%，感度は 78%であった．

・肝門部胆管癌術後において，肝葉切除後の肝不全死亡早期予測を目的とした肝不全診断基準を 2 種類提示した．1 つは術後 3 日目の T-Bil>4mg/dl かつ PT-%<40%で，2 つ目は術後 7 日目までの T-Bilmax>7.3mg/dl で，それらの陽性的中率はそれぞれ 39.1%，26.5%であった．

② 本研究で得られた新知見の意義

・肝不全死亡をより早期に予測することにより，救命の可能性を高めることができる肝不全診断基準の確立に寄与する貴重な研究成果であると考えられた．

③ 今後の展開

本研究は単一施設の後ろ向きの患者対照研究であり，他施設における検証試験が必要である．そこでも有効性が認められた場合，介入研究によって術後肝不全に対する治療の確立が可能となる．

今回の研究による結果から，3-4-50 クライテリアもしくは Max T-Bil クライテリアに該当する患者に対してはその死亡率は高率であるため，死亡率を低下せしめるための治療体系の確立が必要である．まず，単アームでの試験を高気圧酸素療法や ICU での厳重な管理で行い，その有効性を確かめることとなる．しかし，本疾患はもともと症例数が限られている事に加え，肝不全死亡をイベントとするとその症例数は極端に少なくなるため，有意な差を検出するには多施設共同研究が望ましい．PT-%は新鮮凍結血漿の投与方法によっては容易に変動するため，術後管理方法の基準も必要となる．

④ 今後の課題

まとめとして，肝門部胆管癌術後肝不全に対する診断・治療の確立は多施設共同研究によって早急に行われるべきであるが，施設間格差が大きく，患者数も少ないことが多施設共同研究を遂行する際の課題である．

謝辞

稿を終えるにあたり，本研究の機会をお与え頂き，全般にわたり直接御指導・御鞭撻を賜りました，北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野Ⅱ前教授 故近藤 哲先生，現教授 平野 聡先生，同助教 野路 武寛先生に深く感謝申し上げます．

また，本研究の遂行，学位論文の作成にあたり，様々な点で御助言や御協力を頂きました北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野II教室員一同，および事務職員の皆様に厚く御礼を申し上げます．

利益相反

開示すべき利益相反状態はない．

引用文献

1979. Randomised trial of steroid therapy in acute liver failure. Report from the European Association for the Study of the Liver (EASL). Gut, 20, 620-623.

Abdalla. E. K., Hiks, M. E. & Vauthey, J. N. 2001. Portal vein embolization:rationale, technique and future prospects. Br J Surg, 88, 165-175.

Abdel-Rahman, O., Elsayed, Z. & Elhalawani, H. 2018. Gemcitabine-based chemotherapy for advanced biliary tract carcinomas. Cochrane Database Syst Rev, 4, CD011746.

Balzan, S., Belghiti, J., Farges, O., Ogata, S., Sauvanet, A., Delefosse, D. & Durand, F. O. 2005. The "50-50 Criteria" on Postoperative Day 5. Annals of Surgery, 242, 824-829.

Bhardwaj, N., Garcea, G., Dennison, A. R. & Maddern, G. J. 2015. The Surgical Management of Klatskin Tumours: Has Anything Changed in the Last Decade? World J Surg, 39, 2748-2756.

Bird, N. T. E., Mckenna, A., Dodd, J., Poston, G., Jones, R. & Malik, H. 2018. Meta-analysis of prognostic factors for overall survival in patients with resected hilar cholangiocarcinoma. Br J Surg, 105, 1408-1416.

Bismuth, H., Nakache, R. & Diamond, T. 1992. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg, 215, 31-38.

Blechacz, B., Komuta, M., Roskams, T. & Gores, G. J. 2011. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 8, 512-522.

Bonet Beltran, M., Allal, A. S., Gich, I., Sole, J. M. & Carrio, I. 2012. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. Cancer Treat Rev, 38, 111-119.

Bota, D. P., Van Nuffelen, M., Zakariah, A. N. & Vincent, J. L. 2005. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. J Lab Clin Med, 146, 347-351.

Boyle, M., Kurotovic, J., Bihari, D., Riordan, S. & Steiner, C. 2004. Equipment review: the molecular adsorbents recirculating system (MARS). Crit Care, 8, 280-286.

Brunschiwig, A. & Bigelow, R. R. 1945. Advanced Carcinoma of the Extrahepatic Bile Ducts: Choleangiocholecystocholedochectomy. Ann Surg, 122, 522-528.

Cannon, R. M., Brock, G. & Buell, J. F. 2012. Surgical resection for hilar cholangiocarcinoma: experience improves resectability. HPB (Oxford), 14, 142-149.

Capussotti, L., Muratore, A., Polastri, R., Ferrero, A. & Massucco, P. 2002. Liver resection for hilar cholangiocarcinoma: in-hospital mortality and longterm survival. J Am Coll Surg, 195, 641-647.

Cho, M. S., Kim, S. H., Park, S. W., Lim, J. H., Choi, G. H., Park, J. S., Chung, J. B. & Kim, K. S. 2012. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. J Gastrointest Surg, 16, 1672-1679.

Darwish Murad, S., Kim, W. R., Harnois, D. M., Douglas, D. D., Burton, J., Kulik, L. M., Botha, J. F., Mezrich, J. D., Chapman, W. C., Schwartz, J. J. 2012. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. Gastroenterology, 143, 88-98

De jong, M. C., Marques, H., Clary, B. M., Bauer, T. W., Marsh, J. W., Ribero, D., Majno, P., Hatzaras, I., Walters, D. M., Barbas, A. S. 2012. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. Cancer, 118, 4737-4747.

Ebata, T., Hirano, S., Konishi, M., Uesaka, K., Tsuchiya, Y., Ohtsuka, M., Kaneoka, Y., Yamamoto, M., Ambo, Y., Shimizu, Y. 2018. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. Br J Surg, 105, 192-202.

Hanish, S. I., Stein, D. M., Scalea, J. R., Essien, E. O., Thurman, P., Hutson, W. R., Bartlett, S. T., Barth, R. N. & Scalea, T. M. 2017. Molecular Adsorbent Recirculating System Effectively Replaces Hepatic Function in Severe Acute Liver Failure. Ann Surg, 266, 677-684.

Hemming, A. W., Reed, A. I., Fujita, S., Foley, D. P. & Howard, R. J. 2005. Surgical Management of Hilar Cholangiocarcinoma. Annals of Surgery, 241, 693-702.

Hidalgo, E., Asthana, S., Nishio, H., Wyatt, J., Toogood, G. J., Prasad, K. R. & Lodge, J. P. 2008. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Leeds experience. Eur J Surg Oncol, 34, 787-794.

Hirano, S., Kondo, S., Tanaka, E., Shichinohe, T., Tsuchikawa, T. & Kato, K. 2009. No-touch resection of hilar malignancies with right hepatectomy and routine portal reconstruction. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 16, 502-507.

Hirano, S., Kondo, S., Tanaka, E., Shichinohe, T., Tsuchikawa, T., Kato, K., Matsumoto, J. & Kawasaki, R. 2010. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 17, 455-462.

Igami, T., Nishio, H., Ebata, T., Yokoyama, Y., Sugawara, G., Nimura, Y. & Nagino, M. 2010. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 17, 449-454.

Ito, F., Agni, R., Rettammel, R. J., Been, M. J., Cho, C. S., Mahvi, D. M., Rikkers, L. F. & Weber, S. M. 2008. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. Ann Surg, 248, 273-279.

Jarnagin, W. R., Fong, Y., Dematteo, R. P., Gonen, M., Burke, E. C., Bodniewicz, B. J., Youssef, B. M., Klimstra, D. & Blumgart, L. H. 2001. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg, 234, 507-17; discussion 517-519.

Kondo, S., Hirano, S., Ambo, Y., Tanaka, E., Kubota, T. & Katoh, H. 2004a. Arterioportal shunting as an alternative to microvascular reconstruction after hepatic artery resection. Br J Surg, 91, 248-251.

Kondo, S., Hirano, S., Ambo, Y., Tanaka, E., Okushiba, S., Morikawa, T. & Katoh, H. 2004b. Forty Consecutive Resections of Hilar Cholangiocarcinoma With No Postoperative Mortality and No Positive Ductal Margins. Annals of Surgery, 240, 95-101.

Lee, S. G., Song, G. W., Hwang, S., Ha, T. Y., Moon, D. B., Jung, D. H., Kim, K. H., Ahn, C. S., Kim, M. H., Lee, S. K. 2010. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 17, 476-489.

Leggett, C. L., Gorospe, E. C., Murad, M. H., Montori, V. M., Baron, T. H. & Wang, K. K. 2012. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses. Photodiagnosis Photodyn Ther, 9, 189-195.

Makuuchi, M., Thai, B. L., Takayasu, K., Takayama, T., Kosuge, T.,

Gunven, P., Yamazaki, S., Hasegawa, H. & Ozaki, H. 1990. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery, 107, 521-527.

Marik PE, V. J. 2008. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. Arch Surg, 143, 1222-1226.

Marubashi, S., Sakon, M., Nagano, H., Gotoh, K., Hashimoto, K., Kubota, M., Kobayashi, S., Yamamoto, S., Miyamoto, A., Dono, K. 2004. Effect of portal hemodynamics on liver regeneration studied in a novel portohepatic shunt rat model. Surgery, 136, 1028-1037.

Matsuo, K., Rocha, F. G., Ito, K., D'angelica, M. I., Allen, P. J., Fong, Y., Dematteo, R. P., Gonen, M., Endo, I. & Jarnagin, W. R. 2012. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. J Am Coll Surg, 215, 343-355.

Michalopoulos, G. K. 2007. Liver regeneration. J Cell Physiol, 213, 286-300.

Miyakawa, S., Ishihara, S., Horiguchi, A., Takada, T., Miyazaki, M. & Nagakawa, T. 2009. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 16, 1-7.

Miyazaki, M., Ito, H., Nakagawa, K., Ambiru, S., Shimizu, H., Shimizu, Y., Okuno, A., Nozawa, S., Nukui, Y., Yoshitomi, H. & Nakajima, N. 1998. Segments I and IV resection as a new approach for hepatic hilar cholangiocarcinoma. Am J Surg, 175, 229-231.

Miyazaki, M., Kimura, F., Shimizu, H., Yoshidome, H., Otuka, M., Kato, A., Yoshitomi, H., Furukawa, K., Takeuchi, D., Takayashiki, T. 2010. One hundred seven consecutive surgical resections for hilar cholangiocarcinoma of Bismuth types II, III, IV between 2001 and 2008.

J Hepatobiliary Pancreat Sci, 17, 470-475.

Momm, F., Schubert, E., Henne, K., Hodapp, N., Frommhold, H., Harder, J., Grosu, A. L. & Becker, G. 2010. Stereotactic fractionated radiotherapy for Klatskin tumours. Radiother Oncol, 95, 99-102.

Mullen, J. T., Ribero, D., Reddy, S. K., Donadon, M., Zorzi, D., Gautam, S., Abdalla, E. K., Curley, S. A., Capussotti, L., Clary, B. M. & Vauthey, J. N. 2007. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. J Am Coll Surg, 204, 854-62; discussion 862-864.

Nagino, M. 2012. Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon's viewpoint on current topics. J Gastroenterol, 47, 1165-1176.

Nagino, M., Ebata, T., Yokoyama, Y., Igami, T., Sugawara, G., Takahashi, Y. & Nimura, Y. 2013. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. Ann Surg, 258, 129-140.

Nakanishi, Y., Kondo, S., Zen, Y., Yonemori, A., Kubota, K., Kawakami, H., Tanaka, E., Hirano, S., Itoh, T. & Nakanuma, Y. 2010. Impact of residual in situ carcinoma on postoperative survival in 125 patients with extrahepatic bile duct carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 17, 166-173.

Nakanishi, Y., Tsuchikawa, T., Okamura, K., Nakamura, T., Tamoto, E., Murakami, S., Ebihara, Y., Kurashima, Y., Noji, T., Asano, T., Shichinohe, T. & Hirano, S. 2016. Prognostic impact of the site of portal vein invasion in patients with surgically resected perihilar cholangiocarcinoma. Surgery, 159, 1511-1519.

Nakeeb, A., Pitt, H. A., Sohn, T. A., Coleman, J., Abrams, R. A., Piantadosi, S., Hruban, R. H., Lillemoe, K. D., Yeo, C. J. & Cameron, J. L. 1996. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Ann Surg, 224, 463-73; discussion 473-475.

Neuhaus, P., Jonas, S., Bechstein, W. O., Lohmann, R., Radke, C., Kling, N., Wex, C., Lobeck, H. & Hintze, R. 1999. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg, 230, 808-18.

Nimura, Y., Hayakawa, N., Kamiya, J., Kondo, S. & Shionoya, S. 1990. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. World J Surg, 14, 535-43.

Nimura, Y., Kamiya, J., Kondo, S., Nagino, M., Uesaka, K., Oda, K., Sano, T., Yamamoto, H. & Hayakawa, N. 2000. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 7, 155-162.

Noji, T., Okamura, K., Tanaka, K., Nakanishi, Y., Asano, T., Nakamura, T., Tsuchikawa, T. & Hirano, S. 2018. Surgical technique and results of intrapancreatic bile duct resection for hilar malignancy (with video). HPB (Oxford).

Noji, T., Tsuchikawa, T., Okamura, K., Shichinohe, T., Tanaka, E. & Hirano, S. 2014. Surgical outcome of hilar plate resection: extended hilar bile duct resection without hepatectomy. J Gastrointest Surg, 18, 1131-7.

Nuzzo, G., Giuliante, F., Ardito, F., Giovannini, I., Aldrighetti, L., Belli, G., Bresadola, F., Calise, F., Dalla Valle, R., D'amico, D. F., 2012. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. Arch Surg, 147, 26-34.

Okuda, Y., Taura, K., Yoshino, K., Ikeno, Y., Nishio, T., Yamamoto, G., Tanabe, K., Koyama, Y., Hatano, E., Tanaka, S. 2017. Usefulness of Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer for Prediction of Posthepatectomy Liver Failure in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg, 265, 1201-1208.

Okusaka, T., Nakachi, K., Fukutomi, A., Mizuno, N., Ohkawa, S., Funakoshi, A., Nagino, M., Kondo, S., Nagaoka, S., Funai, J. 2010. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer, 103, 469-474.

Olthof, P. B., Coelen, R. J. S., Bennink, R. J., Heger, M., Lam, M. F., Besselink, M. G., Busch, O. R., Van Lienden, K. P. & Van Gulik, T. M. 2017. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford), 19, 850-858.

Otsuka, Y., Duffy, J. P., Saab, S., Farmer, D. G., Ghobrial, R. M., Hiatt, J. R. & Busuttil, R. W. 2007. Postresection hepatic failure: successful treatment with liver transplantation. Liver Transpl, 13, 672-679.

Pitt, H. A., Nakeeb, A., Abrams, R. A., Coleman, J., Piantadosi, S., Yeo, C. J., Lillemore, K. D. & Cameron, J. L. 1995. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. Ann Surg, 221, 788-797.

Rahbari, N. N., Garden, O. J., Padbury, R., Brooke-Smith, M., Crawford, M., Adam, R., Koch, M., Makuuchi, M., Dematteo, R. P., Christophi, C. 2011a. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study GroI of Liver Surgery (ISGLS). Surgery, 149, 713-724.

Rahbari, N. N., Reissfelder, C., Koch, M., Elbers, H., Striebel, F., Buchler, M. W. & Weitz, J. 2011c. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. Ann Surg Oncol, 18, 3640-3649.

Rahman, S. H., Evans, J., Toogood, G. J., Lodge, P. A. & Prasad, K. 2008. Prognostic utility of postoperative c-reactive protein for

posthepatectomy liver failure. Archives of Surgery, 143, 247-253.

Reissfelder, C., Rahbari, N. N., Koch, M., Kofler, B., Sutedja, N., Elbers, H., Buchler, M. W. & Weitz, J. 2011. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. Br J Surg, 98, 836-844.

Ribero, D., Zimmitti, G., Aloia, T. A., Shindoh, J., Forchino, F., Amisano, M., Passot, G., Ferrero, A. & Vauthey, J. N. 2016. Preoperative Cholangitis and Future Liver Remnant Volume Determine the Risk of Liver Failure in Patients Undergoing Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. J Am Coll Surg, 223, 87-97.

Rocha, F. G., Matsuo, K., Blumgart, L. H. & Jarnagin, W. R. 2010. Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 17, 490-496.

Sadahiro, T., Hirasawa, H., Oda, S., Shiga, H., Nakanishi, K., Kitamura, N. & Hirano, T. 2001. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. Crit Care Med, 29, 1386-1392.

Saha, B. K., Mahtab, M. A., Akbar, S. M. F., Noor, E. A. S. M., Mamun, A. A., Hossain, S. M. S., Alam, M. A., Moben, A. L., Khondaker, F. A., Chowdhury, F. I. 2017. Therapeutic implications of granulocyte colony stimulating factor in patients with acute-on-chronic liver failure: increased survival and containment of liver damage. Hepatol Int, 11, 540-546.

Sakamoto, T., Liu, Z., Murase, N., Ezure, T., Yokomuro, S., Poli, V. & Demetris, A. J. 1999. Mitosis and apoptosis in the liver of interleukin-6-deficient mice after partial hepatectomy. Hepatology, 29, 403-411.

Sakuhara, Y., Abo, D., Hasegawa, Y., Shimizu, T., Kamiyama, T.,

Hirano, S., Fukumori, D., Kawamura, T., Ito, Y. M., Tha, K. K. 2012. Preoperative percutaneous transhepatic portal vein embolization with ethanol injection. AJR Am J Roentgenol, 198, 914-922.

Schiffman, S. C., Reuter, N. P., Mcmasters, K. M., Scoggins, C. R. & Martin, R. C. 2012. Overall survival peri-hilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy. J Surg Oncol, 105, 91-96.

Schultz DR, A. P. 1990. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. Semin Arthritis Rheum, 20, 129-147.

Seyama, Y., Kubota, K., Sano, K., Noie, T., Takayama, T., Kosuge, T. & Makuuchi, M. 2003. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. Ann Surg, 238, 73-83.

Shimada, H., Endo, I., Sugita, M., Masunari, H., Fujii, Y., Tanaka, K., Misuta, K., Sekido, H. & Togo, S. 2003. Hepatic resection combined with portal vein or hepatic artery reconstruction for advanced carcinoma of the hilar bile duct and gallbladder. World J Surg, 27, 1137-1142.

Shinohara, E. T., Mitra, N., Guo, M. & Metz, J. M. 2009. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 74, 1191-1198.

Skrzypczyk, C., Truant, S., Duhamel, A., Langlois, C., Boleslawski, E., Koriche, D., Hebbar, M., Fourrier, F., Mathurin, P. & Pruvot, F. R. 2014. Relevance of the ISGLS definition of posthepatectomy liver failure in early prediction of poor outcome after liver resection: study on 680 hepatectomies. Ann Surg, 260, 865-70.

Song, S. C., Choi, D. W., Kow, A. W., Choi, S. H., Heo, J. S., Kim, W.

S. & Kim, M. J. 2013. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. ANZ J Surg, 83, 268-274.

Suarez-Munoz, M. A., Fernandez-Aguilar, J. L., Sanchez-Perez, B., Perez-Daga, J. A., Garcia-Albiach, B., Pulido-Roa, Y., Marin-Camero, N. & Santoyo-Santoyo, J. 2013. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. World J Gastrointest Oncol, 5, 132-138.

Takagi, T., Yokoyama, Y., Kokuryo, T., Ebata, T., Ando, M. & Nagino, M. 2017. A Clear Difference Between the Outcomes After a Major Hepatectomy With and Without an Extrahepatic Bile Duct Resection. World J Surg, 41, 508-515.

Takagi, T., Yokoyama, Y., Kokuryo, T., Yamaguchi, J. & Nagino, M. 2015. Liver regeneration following experimental major hepatectomy with choledochojejunostomy. Br J Surg, 102, 1410-1417.

Tyson, G. L. & EL-Serag, H. B. 2011. Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology, 54, 173-184.

Unno, M., Katayose, Y., Rikiyama, T., Yoshida, H., Yamamoto, K., Morikawa, T., Hayashi, H., Motoi, F. & Egawa, S. 2010. Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 17, 463-469.

Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., Cunningham, D., Anthoney, A., Maraveyas, A., Madhusudan, S., Iveson, T., Hughes, S., Pereira, S. P. 2010. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med, 362, 1273-1281.

Van Gulik, T. M., Ruys, A. T., Busch, O. R., Rauws, E. A. & Gouma, D. J. 2011. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): how much is enough? Dig Surg, 28, 141-147.

Van Lienden, K. P., Van Den Esschert, J. W., DE Graaf, W., Bipat, S., Lameris, J. S., Van Gulik, T. M. & Van Delden, O. M. 2013. Portal vein

embolization before liver resection: a systematic review. Cardiovasc Intervent Radiol, 36, 25-34.

Wakai, T., Shirai, Y., Moroda, T., Yokoyama, N. & Hatakeyama, K. 2005. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer, 103, 1210-1216.

Wiggers, J. K., Groot Koerkamp, B., Cieslak, K. P., Doussot, A., Van Klaveren, D., Allen, P. J., Besselink, M. G., Busch, O. R., D'angelica, M. I., Dematteo, R. P. 2016. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. J Am Coll Surg, 223, 321-331.

Xu, X., Li, J., Wu, J., Zhu, R. & Ji, W. 2018. A Systematic Review and Meta-analysis of Intraluminal Brachytherapy Versus Stent Alone in the Treatment of Malignant Obstructive Jaundice. Cardiovasc Intervent Radiol, 41, 206-217.

Yokoyama, Y., Nishio, H., Ebata, T., Igami, T., Sugawara, G. & Nagino, M. 2010. Value of indocyanine green clearance of the future liver remnant in predicting outcome after resection for biliary cancer. Br J Surg, 97, 1260-1268.

新井, 利., 榔野, 正. & 二村, 雄. 2004. 【肝切除・部分肝移植後の肝再生と肝不全　基礎と臨床】　肝切除後肝不全の病態と対策-黄疸肝. 日本外科学会雑誌, 105, 664-668.

有川, 和., 岩谷, 博. & 堂篭, 博. 2004. 術後肝不全と HBO. 日本臨床高気圧酸素・潜水医学会雑誌, 1, 41-45.

居村, 暁., 島田, 光生., 吉住, 朋晴. & 森根, 裕二. 2007. 術後肝不全に対する治療法の選択. Surgery Frontier, 14, 42-50.

厚生統計要覧　政策統括官（統計・情報政策担当）. 平成 28 年人口動態統

計. https://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexyk_1_2.html (参照 2018-10-9) .

国立がん研究センター　がん対策情報センター. 部位別 5 年相対生存率. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (参照 2018-10-09).

日本肝胆膵外科学会編：臨床・病理胆道癌取扱い規約第 6 版. 金原出版, 東京, 2013