原 著

肝硬変合併肝細胞癌に対する肝切除後早期の肝不全に影響する因子

岡山大学第1外科（主任：折田薫三教授）

柚 木 正 行 三 村 久 浜 崎 啓 介
柏 野 博 正 津 下 宏 岡 林 孝 弘

肝硬変合併肝細胞癌に対して肝切除を施行した137例について術後早期肝不全と、術前肝機能、肝切除範囲、術中出血量との関係について検討した。術後1カ月以内に肝不全を発生した症例は13例であり、術前 K_{ICG} 、肝切除範囲、術中出血量が肝不全の発生と関連していた。術前 K_{ICG} 値が0.1以下、2区域以上の肝切除、術中出血量が3,000ml 以上になると肝不全の発生率が高かった。術前 K_{ICG} 、肝切除範囲、術中出血量の各因子にスコアを与えるとその総和（判別値）は術後の肝不全の予測、手術適応および手術術式の決定の指標として有用であった。

索引用語：肝硬変合併肝癌切除、術後肝不全、 K_{ICG} 、術中出血量、肝切除量

緒 言

肝硬変合併肝細胞癌は、肝予備能の低下のため肝切除範囲に制約をうけることが多い。

術前肝機能検査により適切と判断された肝切除範囲が決定されていても、術中出血量の増大により術後肝不全を発生することがある。

肝硬変合併肝癌に対する肝切除術後早期の肝不全の発生と術前肝機能、肝切除量、術中出血量の関連について検討した。

対象と方法

1979年1月より1988年12月までの10年間に教室で肝切除術を施行した肝硬変合併原発性肝細胞癌は137例であった。男性106例、女性31例で年齢は35～75歳で平均59歳であった。切除術式は部分肝切除60例、亜区域切除17例、1区域切除38例、2区域切除17例、拡大2区域切除5例であった。術後1カ月以内に肝機能障害が主因で死亡した症例を術後早期肝不全死亡例とし、非肝不全死亡例を対照として術前肝機能検査値、肝切除範囲、術中出血量の関連について検討し術後肝不全の予防に必要な因子を多変量解析の手法を用いて考察した。術後早期肝不全死亡例の肝硬変の程度はChild A 4例、Child B 7例、Child C 2例で腫瘍の主占拠部位はA 2例、P 4例、M 3例、L 4例であり、腫瘍最大径は 6.1 ± 3.5 cm で非肝不全死亡例と有意差は無

かった。また特記すべき合併疾患は認めなかった。統計学的有意差検定は Student の t 検定を用いた。

成 績

1. 肝不全症例

術後1カ月以内の肝不全発生症例は13例（9.5%）であり年齢は37～73歳、性別は男性9例、女性4例であった。

2. 肝不全に影響を与える因子

1) 術前一般肝機能検査

術前肝機能検査値を肝不全発生例と非発生例において比較したところ、肝不全発生例では Albumin, CHE, HPT は有意に低下し、PT は有意に延長していた（表1）。しかし、Albumin, T-Bilirubin, GOT, PT 値の段階別では肝不全発生率に有意差は認めなかった（表2）。

2) 術前 K_{ICG}

表1 肝切除後肝不全発生例と非発生例における各種肝機能検査値の比較

肝機能検査	肝不全発生例	肝不全非発生例
K_{ICG}	0.101 ± 0.035	0.133 ± 0.042
Albumin	$3.4 \pm 0.12^*$	3.8 ± 0.43
T-Bil	0.83 ± 0.26	0.81 ± 0.36
GOT	62.3 ± 26.7	72.4 ± 34.0
CHE	$199.0 \pm 56.4^*$	299.5 ± 88.7
PT	$15.9 \pm 0.82^*$	14.0 ± 1.50
HPT	$62.3 \pm 12.2^*$	72.3 ± 14.0

* $P < 0.05$

1990年8月3日受付 1991年4月17日採用

表 2 生化学検査値と肝不全発生率

表 3 術前 K_{ICG}と肝切除範囲

肝切除範囲	術前 K _{ICG}			
	≥0.15	≥0.10	≥0.07	0.07~0.04
Hr 0	7	15	13 (3)	9 (2)
Hr S	4 (1)	4		1
Ext. Hr S	1	1		
Hr 1	5	8	7 (1)	1
Ext. Hr 1	5	4 (1)	1	
Hr 2	9 (2)	6 (2)	2	
Ext. Hr 2	2	2 (1)	1 (1)	

() 内は肝不全症例
■ 肝不全高率発生部

図 1 術前 K_{ICG}と肝不全発生率

術前の肝機能成績から過大侵襲とならない程度の肝切除範囲が選択されてはいたが、表 3 のごとく術前 K_{ICG}の低い症例および肝切除範囲の大きい症例で、肝不全の発生頻度が高かった。肝不全症例の術前 K_{ICG}の平均値は 0.099 ± 0.034 で肝不全非発生例の 0.128 ± 0.041 に比較して低い傾向を示していたが、統計的には有意差は認められなかった。しかし図 1 のごとく術前 K_{ICG}が0.1未満の症例の肝不全発生率は、約20%で0.1以上の症例に比較して2倍以上の高率であった。

3) 肝切除範囲

肝切除の大きさと肝不全発生率の関係は図 2 のごとくで2区域未満切除の症例では、約10%以下であった。しかし、2区域切除では17.6%、拡大2区域切除では40.0%と高率であった(図 2)。

4) 術中出血量

図 2 肝切除範囲と肝不全発生率

図3 術中出血量と肝不全発生率

肝不全発生例の術中出血量は $4,025 \pm 1,976$ mlで、非発生例の $1,534 \pm 1,211$ mlに比較して統計学的有意差 ($p < 0.05$) をもって出血量の多い症例に肝不全発生率が高かった。術中出血量の程度別にみると図3のごとく3,000ml未満では肝不全発生率は15%以下であったが3,000ml以上では25%, 4,000ml以上では45.5%と出血量の増加に伴い肝不全発生率は高率となった。

3. 肝不全発生に影響する主要因子の関与の度合い

肝不全発生に影響すると考えられる因子として術前肝機能、肝切除範囲、術中出血量について検討したが、肝不全発生に関係があったと考えられる主要因子は前述のごとく術前 K_{ICG} 、肝切除範囲および術中出血量の3因子であった。そこでこの主要3因子の肝不全発生への関与の度合いを数量化II類の抜法を用いて求め簡明のためスコア化した(表4)。スコアは肝不全発生への影響の程度の目安であり、スコアが正値で値の大きいものほど肝不全を発生しにくく、負値で絶対値の大きいものほど肝不全発生への影響が大きい。肝不全発生に対する影響は術中出血量、肝切除範囲、術前 K_{ICG} の順に大きかった。各スコアの総和(判別値)が肝不全発生の指標であり、判別値が負の症例が肝不全を発生しやすい症例である。

肝不全発生例に適応してみると肝不全発生症例13例中11例の判別値が負値をとり臨床経過とよく適合していた(表5)。なお、この計算法による肝不全の判別率は、約60%であった。

考 案

肝硬変合併肝癌に対する肝切除術後の肝不全は近年減少傾向にあるが、その予防は今なお重要な課題である。肝切除後早期肝不全を予防するために肝硬変合併

表4 肝不全発生主要因子のスコア*

K_{ICG}	スコア	肝切除範囲	スコア	術中出血量	スコア
$0.15 \leq$	4	Hr 0	4	$1000 \geq$	5
$0.10 \leq$	3	Hr S	4	$1000 <$	5
$0.07 \leq$	-7	Ext. Hr S	4	$2000 <$	0
$0.07 >$	-10	Hr S	3	$3000 <$	-5
		Ext. Hr 1	2	$4000 <$	-20
		Hr 1	-8		
		Ext. Hr 2	-15		

* スコア：数値化I類により求めた肝不全発生危険率の度合い

表5 術後肝不全症例の判別値*

症例	術前 K_{ICG}	肝切除範囲	術中出血量 (ml)	判別値
1	0.066	Hr 0	3000	-6
2	0.115	Hr 2	5500	-25
3	0.100	Hr 2	4400	-10
4	0.180	Hr 2	1400	1
5	0.075	Hr 0	2800	-3
6	0.083	Hr 0	3700	-8
7	0.150	Hr S	4200	-12
8	0.100	Ext. Hr 2	5500	-32
9	0.070	Hr 1	800	1
10	0.072	Hr 0	2600	-3
11	0.121	Ext. Hr 1	7500	-15
12	0.060	Hr 0	6900	-26
13	0.090	Ext. Hr 2	4000	-27

* 判別値：術前 K_{ICG} 、肝切除範囲、術中出血量のスコアの総和

肝細胞癌に対する肝切除の適応基準がこれまで各施設で検討されてきた。岡本、山中¹⁾²⁾は肝切除率、 $ICGR_{15}$ 、年齢、 $ICGR_{max}$ の4因子を用いて重回帰式より肝切除の適応基準を決定している。

野口ら³⁾はCHE、 $ICGR_{max}$ 、残存肝 R_{max} 、線溶凝固系、網内系などから基準を決定し、小澤ら⁴⁾は肝ミトコンドリアのRedox状態を反映するとされるケトン体比の術前術中の変動から肝予備能を判定している。

その他にも肝切除後の肝不全を予防するため肝切除の適応判定方法が各施設により数多く報告されてきた^{5)~10)}。

当科においても一般肝機能検査に加えて肝血流指数の測定を行い術後肝不全の予防に良好な成績を得てきた¹¹⁾¹²⁾。しかし、高度な診療器具や複雑な計算を要する診断方法はすべての施設で行う訳にはいかず、また複雑な操作は誤差が大きく入る可能性もある。

そこで、著者らの施設での肝切除症例について術前術中にどのような施設でも日常的に行われる臨床検査の中で術後早期肝不全への影響力の大きい因子を検討

し、さらに術後肝不全の予測式を求めた。術前肝機能検査のうち術後早期肝不全の指標としては K_{ICG} が有用であると考えられた。

術後の肝不全発生に肝切除範囲の影響は大きく、2 区域以上の肝切除例の肝不全発生率は 2 区域未満の肝切除例に比較して明らかに不良であった。

また K_{ICG} の低い症例および 2 区域以上の肝切除例は遠隔成績も不良である¹³⁾¹⁴⁾と報告されており K_{ICG} および肝切除範囲は肝切除後早期、長期を通して予後の有用な指標といえる。

術後の肝不全発生が術前の肝機能だけでなく、術中の出血量によっても左右されるという結果が得られたことには注目すべきである。

肝硬変合併肝癌では、血液凝固能も低下しており、術中の出血のコントロールが困難で出血量が増加することも少なくない。また切除手技の巧拙も関係する。

出血量の増加に伴って肝不全の発生率が高くなっており出血量を最小限に食い止める必要があることがわかった。超音波肝切除装置やマイクロ波凝固装置等の使用例の出血量は $1,819 \pm 1,177$ ml で非使用例の $2,303 \pm 1,827$ ml に比較して減少しており、これらの機器の使用も肝不全の予防に必要と考えられた。

以上より術後早期の肝不全発生に影響を与える因子として術前 K_{ICG} 、肝切除範囲、術中出血量の 3 因子にスコアを与えることにより術後肝不全の発生を簡便に予測する予測式を求め各症例に適用してみるとよく適合しており、術後肝不全の発生の予測並びに予防の指標として有用であると考えられた。臨床応用にあたっては術前の K_{ICG} と肝切除範囲から手術中出血量はどの程度までが許容範囲かを目安として判定できることになる。しかし本計算法による肝不全判別率が約 60% であったことは、これだけが肝不全予測の因子では無いことを示しており、術前管理、手術手技、術後管理等も術後早期の肝不全に影響する重要因子であると予測された。

肝切除が一般的手術として定着しつつある今日、各施設独自の肝切除適応基準のみならず、普遍的でより簡明な適応基準も有用と考えられる。

結 論

肝硬変合併肝癌に対する肝切除後 1 カ月以内に肝不全で死亡した 13 例の検討から以下の結論を得た。

1. K_{ICG} が 0.1 未満の症例の肝不全発生率は 0.1 以上の症例に比較して約 2 倍の高率であった。

2. 2 区域以上の肝切除症例では、2 区域未満の肝切除症例に比較して高率に肝不全を発生した。

3. 術中出血量が 3,000 ml を越えた症例では 25% 以上に肝不全が発生した。

4. 術前 K_{ICG} 、肝切除範囲、術中出血量の各因子をスコア化することにより術後早期の肝不全を簡便に予測することが可能であると考えられた。

なお本論文の要旨は第 51 回日本臨床外科医学会において発表した。

文 献

- 1) 山中若樹, 岡本英三: 重回帰分析を用いた肝切除の適応基準, 日外会誌 84: 126—133, 1982
- 2) 岡本英三, 山中若樹: 肝細胞癌の治療適応をめぐる諸問題, 肝胆膵 18: 181—187, 1989
- 3) 野口 孝, 小坂 篤, 水本龍二: 肝予備能 手術適応限界 Current Therapy 5: 1353—1357, 1987
- 4) 小澤和恵, 山岡義生: 肝切除後の術後管理, 特に肝不全の診断と対策, 日消外会誌 19: 96—98, 1989
- 5) 山崎 晋, 長谷川博, 幕内雅俊: 術前術後の管理—肝切除術, 臨外 38: 1307—1312, 1983
- 6) 葛西洋一, 中西昌美, 柿田 章: 術前の risk 判定—硬変合併肝癌を中心に—, 臨外 38: 1289—1296, 1983
- 7) 吉井 宏: 残存予定肝領域の肝静脈血流量および ICG 除去量測定による肝予備能に関する研究, 日消外会誌 21: 2254—2261, 1989
- 8) 泉 良平, 渡辺俊雄, 敷下和久: 肝硬変合併肝癌の治療成績—肝予備能からみた肝切除例の予後—, 日臨外医会誌 49: 612—618, 1988
- 9) 今井俊積, 東口高志, 水本龍二他: 肝予備能からみた治療法の選択, 肝胆膵 18: 197—207, 1989
- 10) 内野純一, 中島保明, 宇根良衛: 肝臓の機能的予備力, 肝胆膵 18: 673—679, 1989
- 11) 三村 久, 上田祐造, 大原利憲: 肝局所有効血流指数の測定方法とその臨床的意義, 日消外会誌 15: 464—473, 1982
- 12) 三村 久, 津村 真, 戸田佐登志: 肝血流からみた肝切除前後の病態, 日消外会誌 16: 1935—1943, 1983
- 13) 田中純次, 浮草 実, 有井滋樹他: 予後からみた肝切除の評価, 外科 48: 350—364, 1986
- 14) 下出孝俊, 福田 豊, 原田達郎他: 肝硬変合併肝癌に対する外科的治療の問題点, 日消外会誌 19: 1942—1951, 1986

FACTORS INFLUENCING EARLY HEPATIC FAILURE FOLLOWING PARTIAL
HEPATECTOMY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA
IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

Masayuki YUNOKI, Hisashi MIMURA, Keisuke HAMASAKI, Hiromasa KASHINO,
Takahiro OKABAYASHI and Kunzo ORITA

First Department of Surgery, School of Medicine, Okayama University

In 137 patients with cirrhosis undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma, the relationship of early postoperative hepatic failure to preoperative hepatic function, the extent of hepatectomy, and a blood loss during operation was studied.

Thirteen cases developed hepatic failure within one month after operation, in which the preoperative K_{ICG} , extent of hepatectomy, and blood loss during operation were related to the onset of hepatic failure. The incidence of hepatic failure was high when the preoperative K_{ICG} was 0.1 or less, then two or more regions of the liver were resected, and when operative blood loss was 3,000 ml or more. When all these three factors were scored, the sum was useful as an index for predicting postoperative occurrence of hepatic failure and for determining the surgical indications and techniques.