

EXTRAHEPATIC PORTAL VEIN OCCLUSION WITHOUT RECURRENCE AFTER PANCREATICODUODENECTOMY AND INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY

SHUICHI MITSUNAGA, M.D.,* TAIRA KINOSHITA, M.D.,* MITSUHIKO KAWASHIMA, M.D.,†
MASARU KONISHI, M.D.,* TOSHIO NAKAGOHRI, M.D.,* SHINICHIRO TAKAHASHI, M.D.,*
AND NAOTO GOTOHDA, M.D.*

Departments of *Hepatobiliary-Pancreatic Surgery and †Radiation Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan

Purpose: Although there are no definitive studies that characterize the survival benefit of intraoperative radiation therapy (IORT), the therapy does not seem to produce significant complication. In our institution, pancreaticoduodenectomy (PD) and IORT are often complicated by the development of extrahepatic portal vein occlusion (EHPO). The aim of this study was to characterize the phenomenon of EHPO after PD and IORT.

Methods and Materials: Between September 1992 and December 2001, 107 patients received macroscopic curative PD for periampullary disease in our institution. IORT (radiation dose: 20 Gy) was performed in 53 of these patients. Criteria for diagnosis of EHPO were as follows: (1) computerized tomography findings of occlusive extrahepatic portal vein, (2) symptoms of portal hypertension, and (3) confirmation to exclude tumor recurrence from origin of EHPO, because this study examined whether EHPO was a complication of PD and IORT.

Results: EHPO was diagnosed in 12 patients. Among patient and operative variables, IORT was the only statistically significant factor associated with a diagnosis of EHPO ($p = 0.0052$). The median developed time to EHPO and overall survival after surgery in EHPO patients were 358 days and 2,562 days, respectively. Eight patients (67%) with EHPO died during the follow-up period. At 5 years after therapy, EHPO was diagnosed in 67% of survivors who had received IORT.

Conclusions: Patients undergoing IORT and PD have a relatively high incidence of EHPO, and patients who develop postoperative EHPO have poor prognoses. © 2006 Elsevier Inc.

Intraoperative radiation therapy, Extrahepatic portal vein occlusion, Late complication, Pancreaticoduodenectomy.

INTRODUCTION

Intraoperative radiation therapy (IORT) has been used for the treatment of pancreatic cancer. Although there are no definitive studies that characterize the survival benefit of IORT, the therapy does not seem to produce significant disorder in normal tissue (1–3). In our institution, pancreaticoduodenectomy (PD) and IORT are often complicated by the development of extrahepatic portal vein occlusion (EHPO). Although studies have demonstrated that EHPO can be induced by inflammation of periportal structures (4), abdominal surgery (5, 6), or pylephlebitis (7), there are no case reports or systematic studies describing the development of EHPO after IORT. Thus, the goal of the present study was to characterize the phenomenon of EHPO after pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy. Cases of patients undergoing pancreaticoduodenectomy with or without IORT for various diagnoses were

retrospectively reviewed, and their clinical courses, including development of EHPO, were investigated.

METHODS AND MATERIALS

Between September 1992 and December 2001, 107 patients (median age, 62 years; 39 females, 68 males) underwent macroscopic curative PD for periampullary disease at our institution.

Patient characteristics and early outcomes, clinical course after surgery, and follow-up computerized tomography (CT) findings were retrospectively reviewed. These parameters included age, gender, preoperative biliary drainage, preoperative total bilirubin, requirements for additional resection, requirement for regional lymph node resection, complicated resection of the portal vein, use of IORT, surgical complications, postoperative hospital stay duration, and pathologic diagnosis (Table 1).

Additional resection included colectomy in 2 patients and partial hepatectomy in 4 patients when solitary small liver metastasis was

Reprint requests to: Shuichi Mitsunaga, M.D., Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwanoha, 6-5-1, Kashiwa, Chiba 277-8577 Japan. Tel: (+81) 471-34-6855; Fax: (+81) 471-34-6865; E-mail:

smitsuna@east.ncc.go.jp

Received June 20, 2005, and in revised form Aug 15, 2005.
Accepted for publication Aug 15, 2005.

Table 1. Patient characteristics and early outcomes in EHPO-positive and -negative patients

	All patients	EHPO-negative group	EHPO-positive group	<i>p</i> value
Patient number (<i>n</i>)	107	95	12	NA
Age (y)				
Median	62	64	56	0.0616
Range	25–81	25–81	47–67	
Gender (male/female) (<i>n</i>)	68/39	60/35	8/4	0.9359
Preoperative biliary drainage (<i>n</i>)				
(–)	59	53	6	0.7174
(+)	48	42	6	
Preoperative total bilirubin level (mg/dL)				
Median	1.5	1.5	1.65	0.7468
Range	0.2–16.2	0.2–16.2	0.5–6.5	
Pathologic diagnosis (<i>n</i>)				
Invasive malignancy	91	81	10	0.9492
Pancreatic cancer	53	49	4	
Lower bile duct cancer	16	15	1	
Cancer of the ampulla of Vater	17	14	3	
Duodenal cancer	4	3	1	
Retroperitoneal leiomyosarcoma	1	0	1	
Benign or minimally invasive	16	14	2	
Chronic pancreatitis	6	4	2	
Intraductal papillary mucinous tumor	5	5	0	
Islet cell tumor	2	2	0	
Solid and cystic tumor	1	1	0	
Serous cyst adenoma	1	1	0	
Lower bile duct adenoma	1	1	0	
Additional resection (<i>n</i>)				
Partial colectomy	2	2	0	0.5328
Partial hepatectomy	4	3	1	0.9338
Regional lymph node dissection (<i>n</i>)				
(–)	5	5	0	0.9297
(+)	102	90	12	
Resection of portal vein (<i>n</i>)				
(–)	79	71	8	0.8019
(+)	28	24	4	
Combined with intraoperative radiation therapy (<i>n</i>)				
(–)	54	53	1	0.0052*
(+)	53	42	11	
Surgical complications (<i>n</i>)				
Abdominal abscess	15	13	2	0.8722
Pancreatorrhea	53	46	7	0.7330
Bile leakage	5	5	0	0.9354
Intra-abdominal hemorrhage	8	7	1	0.6436
Postoperative hospital stay (d)				
Median	50	48	50.5	0.4218
Range	23–139	23–139	32–113	

Abbreviation: EHPO = extrahepatic portal vein occlusion.

* $p < 0.05$ chi square test.

detected on the surface of the liver intraoperatively. All 4 patients undergoing partial hepatectomy were included in the final analysis, because the procedure did not affect the portal venous system. A total of 102 patients underwent regional lymph node dissection. Complicated portal vein resection was performed in 28 patients. Perioperative portal vein thrombosis was not found. Surgical complications included abdominal abscess ($n = 15$), pancreatorrhea ($n = 53$), bile leakage ($n = 5$), and intra-abdominal bleeding ($n = 8$). All 107 patients were enrolled in this study. None of the patients received adjuvant or neoadjuvant therapy.

Intraoperative radiation therapy was performed in 53 patients, as follows. During operation, an acrylic cylinder of 6–8 cm diameter was introduced to encompass the tumor bed. The irradiation field

included the celiac axis, superior mesenteric artery, and the surgical manipulated portal vein, but excluded the stump of the pancreas. In each case, 20 Gy with electron-beam energies of 6–12 MeV was delivered.

Pathologic diagnosis was established according to the World Health Organization classification (8), and patients were assigned to one of two groups based on pathologic diagnosis: the invasive malignancy group ($n = 93$) and the benign or minimally invasive group ($n = 14$). The invasive malignancy group included those patients with pancreatic cancer, bile duct cancer, cancer of the ampulla of Vater, duodenal cancer, and retroperitoneal leiomyosarcoma. The benign or minimally invasive group included those patients with chronic pancreatitis, intraductal papillary mucinous-

producing tumor, solid and cystic tumor, serous cyst adenoma, and bile duct adenoma.

Criteria for diagnosis of EHPO included the following: (1) CT-based evidence of an occlusive extrahepatic portal vein, (2) symptoms of portal hypertension, and (3) confirmation to exclude tumor recurrence from origin of EHPO, because this study examined whether EHPO was a complication of PD and IORT.

The first author (S.M.) reviewed the clinical course and follow-up CT findings in 107 patients and determined whether EHPO and symptoms of portal hypertension were present. Patient characteristics and early outcomes were compared between the EHPO-positive group and EHPO-negative group to determine whether there were any statistically significant associations (Table 1).

All patients presented for follow-up at our institution or outpatient clinic. CT scans, blood examinations, and physical examinations were performed at 3-month intervals during the first 6 months and were then repeated at 6-month intervals. Upper gastrointestinal endoscopy was performed whenever justified by clinical symptoms. Additional examinations were performed based on clinical context. All 107 patients presented for follow-up, and the median follow-up time was 1,522 days. Overall survival and duration to development of EHPO were calculated.

Statistical analysis of the categorical, nonparametric, and parametric data was performed using Microsoft Office Excel 2003 software (Microsoft Inc., Redmond, WA). Categorical data were tested using the chi-square test. Two-tailed Student's *t*-tests were used to test nonparametric and parametric data. Statistical analysis of the survival data was performed using Survival Tools for Statview-J 5.0 for Windows software (SAS, Inc., Cary, NC). Kaplan-Meier survival analysis was used to estimate the overall survival and EHPO-free survival (9). The log-rank test was used to compare the differences in overall survival for univariate analysis. The level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Extrahepatic portal vein occlusion was diagnosed in 12 patients. Use of IORT was significantly more frequent in the EHPO-positive group ($n = 12$) than in the EHPO-negative group ($n = 95$) ($p = 0.0052$) (Table 1). In fact, 92% of the EHPO-positive group patients received IORT. No statistical difference was noted in other parameters when the two groups were compared. Survival curves for patients who received IORT and those who did not are illustrated in Fig. 1. The survival curve for IORT patients achieved a plateau over 4 years and began to decrease again at 7 years. IORT tended to be associated with poor prognosis ($p = 0.0502$).

Clinical data of EHPO-positive patients are summarized in Table 2. Major clinical features associated with EHPO included ascites (75%), collateral vessel around the extrahepatic portal vein (EHPV) (83%), soft tissue around EHPV (92%), splenomegaly (58%), intestinal bleeding (33%), and intermittent fever (75%). Soft tissue around the EHPV was visualized as an unenhanced attenuating lesion in CT and was initially thought to represent perivascular cuffing. The lesion size remained stable, and there were no collateral vessels in the region surrounding the lesion. Autopsy revealed that this soft tissue was composed of fibrotic tissue without evidence of malignancy (Figs. 2 and 3). Patients

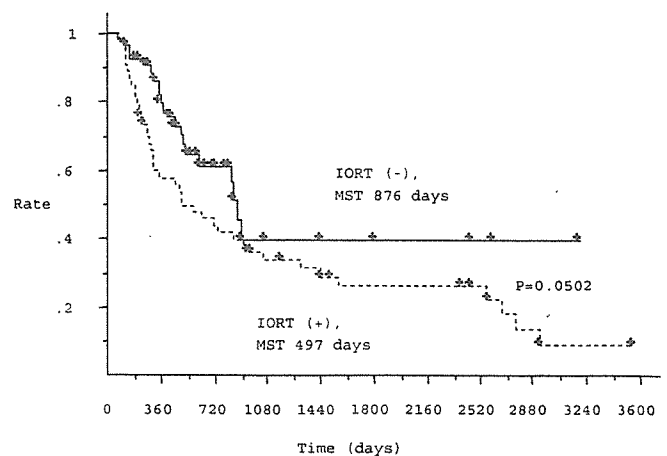


Fig. 1. Survival curves in patients who did or did not receive intraoperative radiation therapy (IORT). The survival curve of IORT patients achieved a plateau over 4 years and then began to descend at 7 years. IORT patients tended to have a poor prognosis ($p = 0.0502$).

with intermittent fever also had large volume ascites or liver insufficiency. No definitive source of infection was identified, but 2 patients had blood cultures positive for Gram-negative bacilli. Administration of antibiotics resulted in defervescence and clinical improvement in these patients.

The median duration to development of EHPO and overall survival after surgery in EHPO patients were 358 days and 2,562 days, respectively (Fig. 4). Eight patients with EHPO died during the follow-up period, and cause of death was attributed to rupture of esophageal varix ($n = 2$), liver failure ($n = 2$), sepsis ($n = 1$), or idiopathic causes ($n = 3$).

Survivors of IORT ($n = 53$) were evaluated for the presence of EHPO at follow-up (Fig. 5). The number of

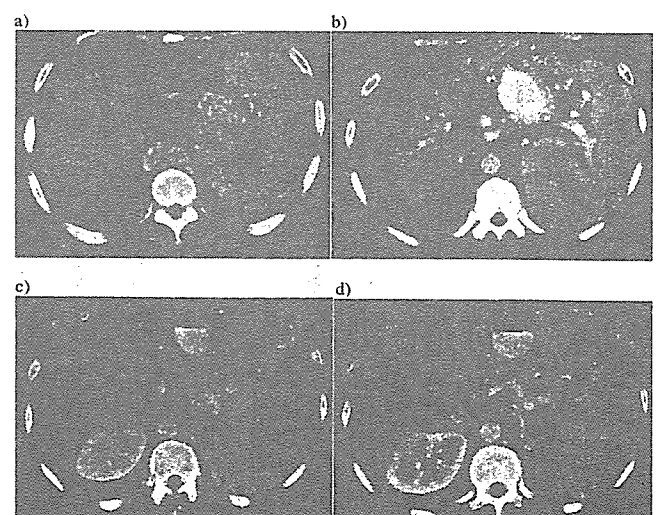


Fig. 2. Computed tomography findings of an autopsy case (Patient 5 in Table 2). (a) Esophageal varices and gastric varices. (b) Splenomegaly is present. (c) The occluded extrahepatic portal vein (EHPV) beside the collateral vein is surrounded by soft tissue. (d) The occluded EHPV is surrounded by soft tissue within thin collateral vessels. Soft tissue extends beside the inferior vena cava.

Table 2. Clinical features of EHPO patients (*n* = 12)

No.	Age	Gender	Pathologic diagnosis	Intraoperative radiation therapy	Duration to EHPO (days)	Findings and symptoms due to EHPO (duration to onset in days)	Survival time (days)	Status
1	67	Male	Retropertitoneal leiomyosarcoma	No	405	Collateral (405), soft tissue (88), splenomegaly (532), intermittent fever (113)	898	Dead
2	54	Male	Pancreatic cancer	Yes	428	Ascites (95), collateral (428), soft tissue (428), splenomegaly (95), intestinal bleeding (177), intermittent fever (1327)	2,766	Dead
3	57	Male	Cancer of the ampulla of Vater	Yes	337	Ascites (2,309), collateral (2,334), soft tissue (156), intermittent fever (414)	2,562	Dead
4	52	Male	Pancreatic cancer	Yes	358	Collateral (1,988), soft tissue (197), splenomegaly (358), intermittent fever (127)	2,933	Dead
5	47	Male	Duodenal cancer	Yes	178	Ascites (258), collateral (763), soft tissue (178), splenomegaly (178), intestinal bleeding (1,562), intermittent fever (1,053)	1,563	Dead
6	66	Male	Cancer of the ampulla of Vater	Yes	713	Ascites (216), soft tissue (713)	1,440	Dead
7	55	Male	Chronic pancreatitis	Yes	184	Ascites (367), collateral (926), soft tissue (184), intermittent fever (1,123)	2,403	Alive
8	61	Female	Cancer of the ampulla of Vater	Yes	1,267	Ascites (95), collateral (428), soft tissue (428), splenomegaly (95), intestinal bleeding (177), intermittent fever (1,327)	2,590	Alive
9	54	Female	Lower bile duct cancer	Yes	983	Collateral (1,697), soft tissue (983)	2,474	Alive
10	62	Male	Chronic pancreatitis	Yes	978	Ascites (21), intermittent fever (118)	979	Alive
11	67	Female	Pancreatic cancer	Yes	274	Ascites (535), collateral (274), soft tissue (274), splenomegaly (274), intestinal bleeding (177), intermittent fever (343)	1,044	Dead
12	43	Female	Pancreatic cancer	Yes	60	Ascites (60), collateral (129), soft tissue (60), splenomegaly (60), intermittent fever (89)	141	Dead

Abbreviations: EHPO = extrahepatic portal vein occlusion; collateral = collateral vein around the occluded extrahepatic portal vein; soft tissue = soft tissue around the occluded extrahepatic portal vein.

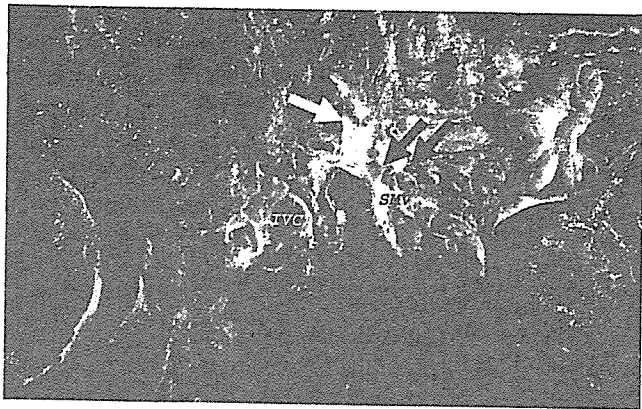


Fig. 3. Macroscopic findings at the site of the occluded extrahepatic portal vein (EHPV) (Patient 5 in Table 2, autopsy case). An autopsy revealed occlusion of the EHPV (black arrow) due to severe fibrosis (white arrow), but there was no evidence of the recurrence of cancer. The extent of fibrosis corresponded to the irradiation field of intraoperative radiation therapy.

survivors without EHPO decreased with yearly follow-up. The number of survivors with EHPO peaked at the 2-year follow-up time point but decreased thereafter. At 5 years after therapy, EHPO was diagnosed in 67% of survivors who had received IORT.

DISCUSSION

This study demonstrated that EHPO occurs with relatively high frequency in patients receiving IORT. The progressive increase in EHPO development and decrease in survival in patients who underwent IORT indicate that EHPO is likely a late and fatal complication of IORT.

Previous studies suggest that EHPO may be induced by inflammation in the structures surrounding portal vein—which can occur in the setting of cholecystitis, cholangitis, and pancreatitis (10–12)—or may result from surgical injury to the portal vein, periportal infection, splenectomy, periampullary cancer, pylephlebitis, or diverticulitis (6, 7,

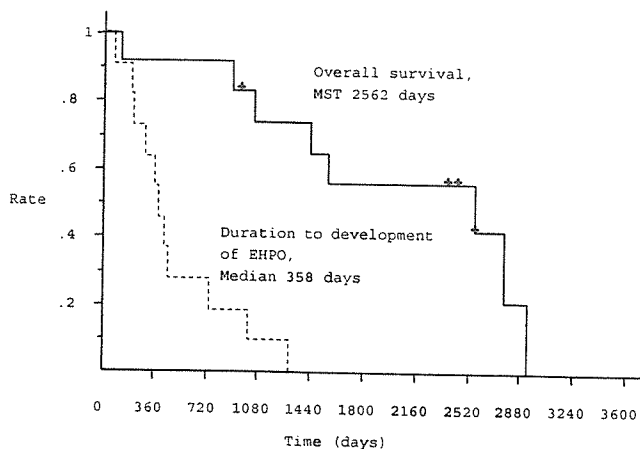


Fig. 4. Overall survival curve and curve of duration to development of extrahepatic portal vein occlusion (EHPO) in the EHPO-positive group ($n = 12$).

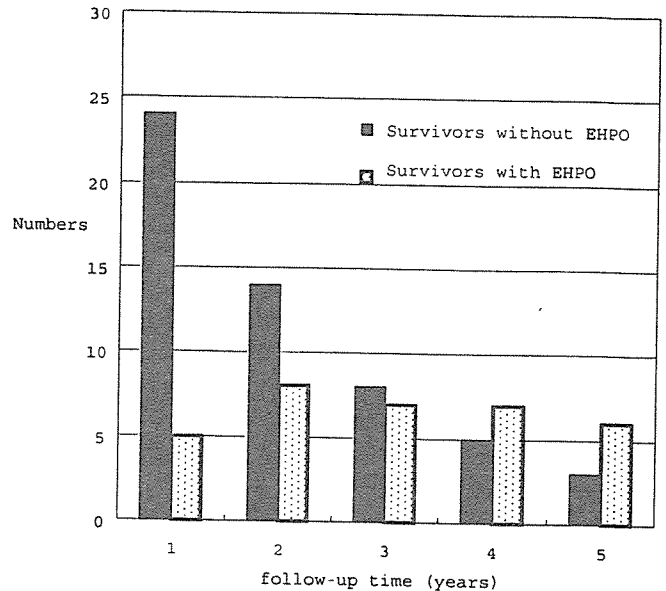


Fig. 5. Prevalence of extrahepatic portal vein occlusion (EHPO) in survivors of intraoperative radiation therapy (IORT) over time. At each follow-up timepoint IORT survivors were designated as either "survivors without EHPO" or "survivors without EHPO" at each follow-up year. The rate of the survivors with EHPO was 17% at 1 year, 47% at 3 years, and 67% at 5 years.

13). This is the first study to explore the relationship between EHPO and PD with concomitant IORT in a large number of patients.

Based on animal studies, 20–25 Gy can be safely administered when using IORT in humans (14–16), and use of 20 Gy did not produce severe late tissue changes in a canine model at long-term follow-up (e.g., 4–5 years) (17), which is similar to data in humans (18). However, there was a higher rate of complications when IORT was administered in the context of a surgically manipulated portal vein.

The present study did not investigate the relationship between EHPO and cirrhosis, enteritis, or pylephlebitis because of the relatively low incidence of these states in the study population. To exclude the influence of periportal invasive malignancy on the development of EHPO, the present study population included only those who achieved curative resection of their malignancy. Furthermore, patients with recurrent cancer after surgical resection were classified as EHPO-negative, even if other criteria for a diagnosis of EHPO were met. Periportal infection was considered to be present if there was preoperative biliary drainage; high preoperative total bilirubin levels; or various postoperative complications, including abdominal abscess, pancreatorrhea, bile leakage, or intra-abdominal hemorrhage. However, based on statistical analysis, none of these parameters was significantly associated with EHPO in this study. The risk of surgical injury to the portal vein was considered to be higher with prolonged operative times, blood loss during operation, regional lymph node dissection, hepatic resection, complicated resection of portal vein, and IORT. However, only IORT was significantly associated with development of

EHPO. Finally, surgical manipulation of the portal vein is required during PD (19), which may lead to portal vein injury. Furthermore, it is possible that irradiation of a surgically manipulated portal vein results in a higher degree of injury and a greater risk of EHPO.

The utility of CT in the evaluation of the portal venous system is well documented (20–22). The main CT findings of EHPO in this study were occlusion of the EHPV (100%) and presence of collateral vessel around the occluded EHPV (83%). Interestingly, soft tissue was present around the occluded EHPV in 10 of 12 (83.5%) patients with EHPO, and this finding remained stable over time. The radiographic appearance of this soft tissue resembled that of perivascular cuffing, which can develop after a Whipple's procedure secondary to postoperative reactive change, inflammatory change, or recurrent malignancy (23). In the present study, autopsy revealed that this soft tissue was composed of fibrotic tissue without evidence of malignancy (Fig 3).

In patients with EHPO, symptoms were related to the development of portal hypertension. Nine patients with

EHPO (75%) and large-volume ascites or hepatic insufficiency developed intermittent fever and upper respiratory symptoms. Although the source of infection was not definitively identified, 2 patients had blood cultures positive for Gram-negative bacillus, likely secondary to bacterial translocation in the context of portal hypertension (24).

The present study possesses several limitations. First, this was a retrospective review of patients with various pathologic diagnoses. Because the majority of IORT is performed in patients with pancreatic cancer, a randomized control study to evaluate the use of IORT during macroscopic curative resection for pancreatic cancer would be of benefit to characterize the efficacy and the late complications associated with IORT.

In conclusion, patients undergoing IORT with PD have a relatively high incidence of EHPO, and patients who develop postoperative EHPO have poor prognoses. Mechanisms underlying development of EHPO may include periportal changes induced by IORT and periportal fibrosis.

REFERENCES

- Schwarz ER, Smith DD, Keny H, *et al.* Impact of intraoperative radiation on postoperative and disease-specific outcome after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2003;26:16–21.
- Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, *et al.* Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: The Koma-gome hospital experience. *Pancreas* 2004;28:296–300.
- Kokubo M, Nishimura Y, Shibamoto Y, *et al.* Analysis of the clinical benefit of intraoperative radiation therapy in patients undergoing macroscopically curative resection for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1081–1087.
- Sugiura N, Matsutani S, Tsuchiya K, *et al.* Biliary tract disease in extrahepatic portal vein obstruction. *Tan To Sui* 1993;14:599–605.
- Furugaki K, Yoshida J, Hashizume M, *et al.* The development of extrahepatic portal vein obstruction after undergoing multiple operations for a congenital dilation of the bile duct: Report of a case. *Surg Today* 1998;28:355–358.
- Riet M, Burger JWA, Muiswinkel JM, *et al.* Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. *Br J Surg* 2000;87:1229–1233.
- Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylphlebitis): Diagnosis and management in the modern era. *CID* 1995;21:1114–1120.
- Hamilton RS, Aaltonen AL. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyons, France: IARC Press; 2000.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–481.
- Webster LT. Portal thrombosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1921;32:16–19.
- Kunio O, Aoki H. Extrahepatic portal vein obstruction. In: Okuda K, Benhamou JP, editors. Portal hypertension. Tokyo: Springer-Verlag; 1995. p. 365–379.
- Nakamura Y, Kurumaya H, Terada T, *et al.* Extrahepatic portal venous obstruction caused by repeated cholangitis (in Japanese with English abstract). *Nippon Shokakibyo Gakkai Shi* 1988;85:1119–1122.
- Yamakado K, Nakatsuka A, Tanaka N, *et al.* Malignant portal venous obstructions treated by stent placement: Significant factors affecting patency. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1407–1415.
- Johnstone PAS, Sprague M, Deluca AM, *et al.* Effects of intraoperative radiotherapy on vascular grafts in a canine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1015–1025.
- Ohara K, Takeshima T. Tolerance of canine portal vein anastomosis to intraoperative X-irradiation. *Acta Oncol* 1987;26:459–462.
- Hoekstra HJ, Mehta DM, Oosterhuis W, *et al.* The short- and long-term effect of single high-dose intra-operative electron beam irradiation of retroperitoneal structures—an experimental study in dogs. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:240–247.
- Sindelar WF, Tepper JE, Kinsella TJ, *et al.* Late effects of intraoperative radiation therapy on retroperitoneal tissue, intestine, and bile duct in a large animal model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:781–788.
- Schwarz RE, Smith DD, Keny H, *et al.* Impact of intraoperative radiation on postoperative and disease-specific outcome after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2003;26:16–21.
- Trade M. Resection for pancreatic cancer: Whipple's operation. In: Carter DC, Russell RCG, Pitt HA, *et al.*, editors. Hepatobiliary and pancreatic surgery. 5th ed. London: Chapman & Hall; 1996. p. 610–623.
- Balthazar EJ, Gollapudi P. Septic thrombophlebitis of the mesenteric and portal veins: CT imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:755–760.
- Marm CS, Francis IR. CT of portal venous occlusion. *AJR* 1992;159:717–726.
- Miller VE, Berland LL. Pulsed Doppler duplex sonography and CT of portal vein thrombosis. *AJR* 1985;145:73–76.
- Lapanto L, Gianfelice D, Dery R, *et al.* Postoperative change, complications, and recurrent disease after Whipple's operation: CT features. *AJR* 1994;163:841–846.
- Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, *et al.* Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* 1993;17:1081–1085.

原 著

バリエーション解析からみた肝切除クリニカルパスの適応

国立がんセンター東病院上腹部外科

後藤田直人 小西 大 中郡 聡夫
高橋進一郎 木下 平

はじめに：クリニカルパスの視点で術後バリエーションが多いと考えられる肝切除術周術期管理において、当院では肝機能/肝切除量に応じた2種類の術後の輸液指示の異なるクリニカルパス（以下：パス）を作成し導入してきた経緯から、このパスのバリエーションやアウトカムを解析し、問題点およびその適応について検討した。対象と方法：2004年1月から12月までに当院で行われた肝切除例120例（胃癌および結腸/直腸癌同時肝切除症例を除く）のうち、パス適応となった115例を解析の対象とし、術後のバリエーション発生とアウトカム、術前肝機能・手術侵襲因子との相関関係を解析した。結果：パスが完遂された症例は115例中92例（80%）であった。術後平均在院日数はバリエーション発生しなかった全症例で平均9.0日であった。バリエーション発生に寄与する臨床的因子は疾患内訳、術式、手術時間、出血量、輸血の有無であった。また、術後2日目の経口摂取不良もバリエーション発生に関連していた。考察：2種類のパスのうち高度肝機能不良、大量肝切除症例への適応を想定して作られたパスは使用頻度も完遂率も低かった。そうした症例はパス適応外とするか、適応とするならば指標としては手術侵襲、特に手術時間5時間以内の症例が対象となるのではないかと考えられた。予定手術時間が5時間以上、かつ他の解析で求められた手術侵襲因子のカットオフ値も越えることが予想されるような場合はパスの適応外と考えられた。

緒 言

近年、消化器外科領域においてもクリニカルパス（以下、パス）の普及は目覚しく¹⁾²⁾、治療の安全性の向上のみならず医療経済効果に貢献することが上げられている^{3)~6)}。また、パス作成がこれまでの治療や検査そしてその経過を見直すきっかけとなり、不要と考えられる薬剤投与や検査の削減が実現され治療効率の向上も達成されている。しかし、手術侵襲が大きかったり、多彩な病態を呈する患者、腫瘍を有する疾患などにおける周術期ではバリエーションが多いためパス導入は遅れている^{7)~9)}。

我々は、複雑な患者背景、肝機能低下を有し、術式・手術侵襲の差のある肝切除術に対し2003

年から1年の試行期間を経て2004年より正式に医療用、患者用パスを作成・導入し、現在に至っている。今回、このパスのバリエーションやアウトカム解析を行い、肝切除術におけるパスの問題点およびその適応について検討した。

対象と方法

国立がんセンター東病院にて2004年1月から12月までに行われた肝切除症例120例（胃癌/結腸・直腸癌同時肝切除症例を除く）のうち、パスの適応とし115例を検討対象とした。胆道再建を要する4例と術前よりネフローゼを合併した症例1例はパスの適応外とした。経口摂取を肝切除術翌日より開始している。胆道再建（消化管再建）を要する肝切除症例については経口摂取開始を遅らせるためパス適応外とした。

肝切除パスの導入に際し工夫点として、複雑な患者背景や肝機能、また手術術式や手術侵襲の程

<2005年6月22日受理>別刷請求先：後藤田直人
〒277-8577 柏市柏の葉6-5-1 国立がんセンター
東病院上腹部外科

Table 1 Differences between CP type A and CP type B

	CP type A	CP type B
Indication		
Liver function (Liver damage) or liver resection	A/B or 2 ≤ Segment	B/C or 2 ≥ Segment
Parenteral nutrition	Common parenteral fluids are administered through a peripheral venous catheter	Hyper alimentation is administered through a central venous catheter and fresh frozen plasma
Hospital discharge	POD 8 ~ 10	POD 10 ~ 12

Table 2 Patient characteristics in each CP

	CP type A	CP type B	P value
No. of patients	100	15	
Age (years)	64 (37—87)	63 (52—78)	NS*
Sex (M/F)	73/26	12/3	NS [§]
Disease			
Hepatocellular carcinoma	56	12	NS [§]
Liver metastases of colorectal/gastric carcinoma and others	43	3	
Liver resection			
Partial resection	79	2	
Minor (1 ≥ Segment)	11	2	< 0.0001 [§]
Major (2 ≤ Segment)	9	11	

Values represent (mean (range), NS, not significant)

* : Statistical significance between groups was analyzed by Mann-Whitney's U test

§ : Statistical significance between groups was analyzed by Chi-square test

度の違いを一つのパスにまとめることは困難と考えられたため、肝機能・肝切除量に着目し周術期管理を分けて術後輸液内容の異なる2種類のパスを作成した(医療用, 患者用を分けると計4種類)。肝機能が肝障害度AもしくはBの症例または2区域切除以下の肝切除量を予定する症例のパス(以下, 肝切除Aのパス)と肝障害度BもしくはCの症例または2区域切除以上の大量肝切除を予定する症例のパス(以下, 肝切除Bのパス)を作成した。主な相違点はTable 1に示すように肝切除Aのパス(CP type A)では末梢血管確保のみによる通常の1号, 3号液を中心とした組成の輸液指示を, 肝切除Bのパス(CP type B)では術前より中心静脈ラインを確保し術後の輸液内容は新鮮凍結血漿投与も予定にいたった糖やナトリウム, カリウムなどの組成を計算した輸液内容でパスを作成した。また, 肝切除Bのパスを選択する際は高度

肝機能不良あるいは大量肝切除といった大きな手術侵襲が加わり, 回復期間を要すると思われたため, 予定退院日を肝切除Aで術後8~10日目, 肝切除Bで術後10~12日目と違いをもたせて設定した。肝切除パスAとBの大きな相違はこの2点でその他ドレーン抜去は術後3~5日目, 経口摂取は術翌日昼より全粥(朝から水分可)を開始, 離床・歩行開始も術翌日からとAB同じ設定とした。各症例に対しどちらのパスを採用するかは明確な基準を設けず各担当医が定めることとした。患者の体格指数(body mass index; BMI)の違いや術直後の尿量, 経口摂取の増減に応じての輸液の追加, 減量はパス逸脱とせず, アウトカムの一つである予定退院日を守れないような合併症が生じた場合, バリエーション発生, パス逸脱とした。また, こうした起こりうる術後合併症については術前より文書を用いて説明し, 実際に合併症が起こ

Table 3 Preoperative liver function and surgical stress in each CP

	CP type A (n = 100)	CP type B (n = 15)	P value
Preoperative liver function			
Total bilirubin (mg/dl)	0.9 (0.3—1.7)	0.9 (0.4—1.5)	NS *
Albumin (g/dl)	3.9 (3.1—4.8)	3.7 (3.2—4.1)	NS *
Prothrombin time (PT) (%)	79.6 (39.4—109.8)	75.9 (58.3—91.0)	NS *
ICG R15 (%)	13.5 (3.3—36.3)	14.4 (7.0—30.9)	NS *
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	17.7 (4.5—35.6)	19.1 (7.0—42.2)	NS *
Hemoglobin (g/dl)	13.3 (9.0—15.8)	13.2 (11.3—15.2)	NS *
Surgical stress			
Operative time (min.)	201 (55—515)	318 (160—558)	< 0.0001 *
Hepatic ischemic time (min.)	68 (15—176)	87 (25—148)	0.02 *
Blood loss (ml)	919 (10—7,270)	3,245 (605—14,399)	< 0.0001 *
Resected liver weight (g)	216 (5—1,780)	779 (190—2,000)	< 0.0001 *

Values represent (mean (range), NS : not significant)

* : statistical significance between groups was analyzed by Mann-Whitney's U test

Table 4 Variance in each CP

	CP type A (n = 100)	CP type B (n = 15)	P value
Variances (total)	16 (16%)	7 (47%)	0.0112
Postoperative complications	14 (14%)	7 (47%)	
Bile leakage	5	1	
Poor oral intake	2	2	
Pulmonary infarction	0	1	
Wound infection	1	2	
Intestinal tract injury	3	1	
Cholangitis	2	0	
Prolonged jaundice	1	0	
Change of operative procedure	2 (2%)	0	

Data are shown as numbers of patients (percentage) and analyzed by chi-square test.

りバリエーションが発生した際にはそれに対する必要な処置（例えば絶食など）を患者に説明し、パス逸脱とした。

なお、各解析結果は連続変数に関しては平均値（範囲）で表記、統計学的検定は Mann-Whitney's U 検定にて比較検定および単回帰分析を、名義変数に関してはカイ 2 乗検定により比較検定を行った。また術後バリエーション発生に寄与する独立因子検索にはロジスティック回帰分析を用いた。いずれも $P < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

結 果

パス適応となった 115 例のうち 100 例に肝切除 A が、15 例に肝切除 B のパスが用いられた。肝切除 A と B における患者背景（年齢・性別）および疾患内訳に有意差を認めなかったが、肝切除術式として肝切除 A 群に肝部分切除が、肝切除 B 群に 2 区域以上の肝切除が多く行われている傾向が認められた (Table 2)。同様に手術侵襲因子の比較検討でも手術時間、肝阻血時間、出血量、肝切除重量のすべてにおいて肝切除 B 群で有意差が認められた (Table 3)。一方で術前の血液・生化学検査

Table 5 Outcomes in cases without variances

	CP type A (n = 84)	CP type B (n = 8)	P value
Removal drains (POD)	3.7	4.5	NS
Postoperative hospital stay (days)	8.9	10	0.0035
Oral intake			
POD1 diet (%)	43.7	38.1	NS
POD2 diet (%)	69.4	70.0	NS

Data are analyzed by Mann-Whitney's U test.

Table 6 Clinical factors associated with failure of CP type A

Clinical factors	P value
Age	NS
Sex	NS
Disease	0.0108
Operative procedure	0.0381
Preoperative liver function	
Total bilirubin	NS
Albumin	NS
Prothrombin time	NS
ICG R15	NS
Platelet	NS
Hemoglobin	NS
Surgical stress	
Operative time	< 0.0001
Hepatic ischemic time	NS
Blood loss	0.0025
Resected liver weight	NS
Blood transfusion	< 0.0001
Oral intake	
POD1 diet	NS
POD2 diet	0.0167

* : Statistical significance between CP type A with/without variances groups was analyzed by Logistic regression. NS : not significant

結果については、肝切除 A と B において各数値間に有意差を認めなかった。

バリエーションが発生することなくパスが完遂された症例は肝切除 A と B 群合わせて 115 例中 92 例 (80%) であった。それぞれで見るとバリエーションが発生した症例は肝切除 A 群で 16 例 (16%)、肝切除 B 群で 7 例 (47%) で、肝切除 B 群においてパス完遂率が低かった (Table 4)。術後合併症につい

ては胆汁漏、経口摂取不良、肺梗塞、創感染、術中腸管損傷による術後絶飲食、胆管炎による発熱、遷延性の黄疸などが認められた (Table 4)。術後合併症以外でパス逸脱の原因として術式の変更が 2 例あった。1 例は転移性肝癌症例で開腹時に腹膜播種を認め試験開腹のみとなり、もう 1 例は同じく転移性肝癌症例で胃への直接浸潤があり胃全摘を併施した症例であった。

バリエーションのなかった症例におけるパスのアウトカム解析においては Table 5 に示すように肝切除 A と B 群それぞれにおいてドレーン抜去は術後平均 3.7 日目と 4.5 日目で有意差はなかった。ドレーン抜去と同様、術後の経口摂取量は術後 1 日目と 2 日目ともに肝切除 A と B において有意差を認めなかった。術後平均在院日数についてはパス間で設定が異なるため、8.9 日と 10 日で有意差を認めた。術後在院日数に関してはバリエーション発生のない症例では肝切除 A と B 群合わせても平均 9.0 日で、バリエーションの発生したパス逸脱症例も含めたすべての症例では平均 11.7 日であった。術後第 1, 2 日目の経口摂取量はバリエーションの発生しなかった症例を対象とすると手術侵襲程度に差があっても同程度摂取していた。

パス逸脱率が高く、有効性の低かった肝切除 B 群を除いた肝切除 A 群の症例群において検討した結果、バリエーション発生に寄与する臨床的因子は術前としては疾患内訳と術式で、手術侵襲因子としては手術時間、出血量、輸血の有無であった。また、術後の経口摂取量において術後 2 日目の摂取不良はバリエーション発生に寄与していた (Table 6)。さらにこの術後 2 日目の経口摂取量と背景因

Table 7 Correlation between oral intake on POD2 and Clinical factors

Clinical factors	P value
Age	NS [§]
Sex	< 0.0001*
Disease	0.0126*
Operative procedure	NS*
Preoperative liver function	
Total bilirubin	NS [§]
Albumin	NS [§]
Prothrombin time	NS [§]
ICG R15	NS [§]
Platelet	NS [§]
Hemoglobin	NS [§]
Surgical stress	
Operative time	0.0070 [§]
Hepatic ischemic time	0.0024 [§]
Blood loss	NS [§]
Resected liver weight	NS [§]
Blood transfusion	0.0076*
Morbidity	NS*

* : Statistical significance between CP type A with/without variances groups was analyzed by Logistic regression. § : Simple regression analysis was done to evaluate the relation between specific variables. NS : not significant

子について相関を解析したところ、Table 6に示したパス逸脱とほぼ同様の相関関係を認めたと、他の因子として女性であることと術中肝阻血時間が長くなるにつれ術後第2日目の経口摂取が不良となる傾向を認めた (Table 7)。

考 察

一般的に他の消化器外科手術に比べて肝切除術は手術にともなう危険性が高く術後合併症も生じやすい。しかし、そうした肝切除術も年間手術件数の多い施設では術後の安全性は高いとされている¹⁰⁾。当科における肝切除術は年間100例を越え、いわゆる high volume center として肝切除術の手術成績は安定しており、バリエーション発生も少なくパス導入は可能であると考えられた。

佐野¹¹⁾や及川ら¹²⁾は予備能良好な正常肝に対する肝切除の術後輸液管理は他の腹部手術後の輸液管理と同様でよいとしている。我々もこれまでの肝切除後の輸液内容を見直すと症例毎に輸液指示

が異なるものの大きく分けて2通りに分けることができ、一方は通常の腹部手術と同様の輸液管理を行っていた。そこで今回肝切除術に対するパス導入に際してはこの2通りのパスを作成した。こうした我々の工夫により予定していた胆道再建を伴わない肝切除術のほとんどの症例にパスを適応することができ80%の完遂率が達成された。

しかし、パスを実際に使用してみて2種類のパスのうち高度肝機能不良、大量肝切除症例への適応を想定して作られた肝切除Bのパスは逸脱率が高かったことが問題点として挙げられる。さらに、Table 3に示したように2種類のパスの使い分けは術前肝機能によらず、手術侵襲の大きさによってなされていたことが明らかとなった。肝切除Bのパスは術後指示が肝切除Aに比べるとあらゆる点で煩雑となっている。大きな手術侵襲を想定して作成したので肝切除Bの煩雑さはやむをえないがAとBの選択基準を設けなかったためにAとBどちらを選択してもよいと考えられる症例には術後指示のシンプルな肝切除Aが選択される傾向が強かったと思われる。そのため、肝切除Aのパスに比べBのパスは選択率が低くなった(15/115; 13%)と推測される。手術侵襲が大きいという選択バイアスが強く働いているものの肝切除Bのパスは完遂率も低かった(8/15; 53%)。さまざまな術式・手術侵襲に対応すべく2種類のパスを作成したが、結果的には肝切除Bのパスは使用頻度、完遂率ともに低いという有効性があまり認められなかった。

次にパス完遂率も高く、有効性も認められた肝切除Aのパスについて検討すると、原発性よりも転移性肝癌の手術症例にバリエーション発生を高率に認めた (Table 6)。転移性肝癌の手術症例では癒着剥離操作があり、その影響で術後腸管蠕動の回復遅延から嘔気、食思不振の遷延や剥離操作の際の腸管損傷により術直後からの絶飲食という要因でバリエーションが多く発生していた。術前肝機能因子はパス逸脱に影響はなく、手術侵襲、特に手術時間、出血量、輸血の有無がバリエーション発生に大きく寄与していた。また、経口摂取量でみると術翌日の摂取量よりも術後2日目の経口摂取量がパス

Table 8 Indication of CP in hepatectomy

Surgical stress	Cut off point	Incidence of variance in CP type A	
		Sensibility	Specificity
Operative time (min.)	300	8/16 (50%)	80/84 (95%)
Hepatic ischemic time (min.)	90	6/16 (38%)	69/84 (82%)
Blood loss (ml)	3,000	3/16 (19%)	83/84 (99%)
Resected liver weight (g)	800	2/16 (13%)	82/84 (98%)

逸脱に関与していることが認められた。これは術後2日目まで経口摂取不良が続くとその後の経過中、バリエーションが発生しパスから逸脱する可能性が高くなる、という非常に興味深い結果を得た。そこでその背景因子について検討を行ったところ、パス逸脱とほぼ同様の因子と相関関係を認めしたが、それ以外では術後2日目の経口摂取量不良例は女性に多く、また術中肝阻血時間と相関していた(Table 7)。性別因子についてはカイ2乗検定にて疾患内訳因子と強い相関を認め($p=0.0120$)、今回の検討では転移性肝癌の切除例が女性に多かったためによる2次的な相関関係であると考えられた。また、手術侵襲としては肝阻血時間が術後2日目の経口摂取量へ影響していることが明らかとなり、腸管循環の阻血が術後の経口摂取量に関与しているのではないかと推測された。

以上、今回のバリエーション、アウトカム解析結果から肝切除Aのパスでは術後管理が難しいと考えられる症例は肝切除Bのパスを適応しても逸脱する確率は高く、また肝切除Bのパスの適応と考えられる症例そのものが年間を通じて少ないため、そういった症例は肝切除パスの適応外としてもよいと考えられた。具体的な適応基準設定を目的とし判別分析も行ったが、良好な予測式を得ることができなかった。しかし、逸脱率の高かった肝切除Bのパス群におけるTable 3に示した手術侵襲因子の各平均数値を参考にカットオフ値を推定し、肝切除Aの症例で検証すると感度・特異度の両面から特に手術時間5時間がパス適応の一つの指標として有効ではないかと考えられた(Table 8)。今後、当院での肝切除における術後管理の方針としてはAとBという手術侵襲で2種類のパスを使い分けるよりも肝切除Aのパスで一本

化し、術前評価の中で予定手術時間が5時間以上、かつ他の手術侵襲因子のカットオフ値も越えることが予想されるような場合はパスの適応外とした方がよいのではないかと考えられた。

また従来、大量肝切除あるいは障害肝の肝切除の術後管理は新鮮凍結血漿投与も予定にいたった糖やナトリウム、カリウムなどの組成を計算した輸液が必要とされてきた¹¹⁾¹²⁾。しかし、新しく我々が提案した肝切除Aのパスが適応可能となるような手術侵襲が想定される場合、正常肝だけでなく軽度の障害肝における葉切除例に対してもそうした厳密な輸液管理を行わずに通常の腹部手術と同等の輸液管理で安全に術後管理が行えるのではないかと考えられた。一方で中等度以上の肝機能障害を有する手術侵襲の大きい大量肝切除例には術後バリエーション発生頻度が高く、パス適応は難しく輸液管理もいまだ厳密に行う必要性が示唆される。

文 献

- 1) 武藤正樹：日本におけるクリニカルパスの現状と最近の話題。臨外 56：439—447, 2001
- 2) 関戸 仁, 永野靖彦, 三浦靖彦ほか：クリニカルパスにおけるバリエーション分析の有用性。日消外会誌 35：233—236, 2002
- 3) Pitt HA, Murray KP, Bowman HM et al：Clinical pathway implementation improves outcomes for complex biliary surgery. Surgery 126：751—758, 1999
- 4) Pritts TA, Nussbaum MS, Flensch LV et al：Implementation of a clinical pathway decreases length of stay and cost for bowel resection. Ann Surg 230：728—733, 1999
- 5) Porter GA, Pisters PWT, Mansyur C et al：Cost and utilization impact of a clinical pathway for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Ann Surg Oncol 7：484—489, 2000
- 6) 袴田健一, 鳴海俊治, 豊木嘉一ほか：臨床的・経

- 済的アウトカムと患者満足度からみた臍頭十二指腸切除術に対するクリニカルパス導入の意義. 日消外会誌 37 : 369—374, 2004
- 7) 前田貴司, 橋元宏治, 三浦奈央子ほか: 肝臓外科におけるクリニカルパスの有用性と課題. 広島医 57 : 819—821, 2004
- 8) 吉村弥須子, 久保正二, 白田久美子: 肝切除術のクリニカルパス導入におけるバリエーション要因の検討. 看技 49 : 52—55, 2003
- 9) 桂巻 正: 肝切除術のクリニカルパス. 消外 26 : 425—434, 2003
- 10) Glasgow RE, Showstack JA, Katz PP et al : The relationship between hospital volume and outcomes of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Arch Surg 134 : 30—35, 1999
- 11) 佐野圭二: 輸液メニューの決め方. 幕内雅敏, 高山忠利編. 肝臓外科の要点と盲点. 文光堂, 東京, 1998, p265—267
- 12) 及川昌也, 海野倫明, 片寄 友ほか: 肝切除術後管理 (術後肝不全対策も含めて). 消外 28 : 459—463, 2005

Indication of a Clinical Pathway for Hepatectomy on Variance Analysis

Naoto Gotohda, Masaru Konishi, Toshio Nakagohri,
Shinichiro Takahashi and Taira Kinoshita

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East

Purpose : We studied the incidence of variance and outcome of a clinical pathway (CP) for hepatectomy. **Patients and Methods :** From January 2003, a CP was introduced in management of hepatectomy without reconstruction of the bile duct. From January to December 2004, a CP was implemented for 115 patients undergoing hepatectomy without reconstruction of the bile duct. **Results :** Patients completing the CP were 80%. Mean postoperative hospitalization stay was 9.0 days. Clinical factors correlated with the incidence of variance were the type of disease (primary liver cancer or metastatic liver tumor), surgical procedure, operating time, blood loss, blood transfusion, and the amount of diet on postoperative day (POD) 2. **Conclusions :** We evaluated indications of a CP for hepatectomy. The most useful clinical factor was operating time. The frequency of incidence of variance will be probably high if we cannot conduct hepatectomy within a 5-hour operation.

Key words : clinical pathway, hepatectomy, hepatocellular carcinoma, variance, outcome

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 9—15, 2006]

Reprint requests : Naoto Gotohda Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN

Accepted : June 22, 2005

特集

大腸癌肝転移に対する外科治療のエビデンスの検証

根治切除不能大腸癌肝転移に対する化学療法後肝切除

高橋 進一郎*1 木下 平*1 斉藤 典男*2 目良 清美*3
土井 俊彦*3 大津 敦*3

Rescue Hepatectomy after Down-staging by Chemotherapy for Initially Unresectable Colorectal Hepatic Metastasis: Takahashi S*1, Kinoshita T*1, Saitou N*2, Mera K*3, Doi T*3 and Ohtsu A*3 (*1Dept of Hepato-biliary pancreatic Surgery, *2Dept of Colorectal Surgery, *3Dept of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East)

Unresectable hepatic metastasis is one of the major obstacles in the treatment of colorectal cancer. Rescue hepatectomy after down-staging by chemotherapy is a potential treatment for unresectable colorectal hepatic metastasis. In this study, efficacy and safety of rescue hepatectomies after down-staging by chemotherapy for 25 patients with initially unresectable colorectal hepatic metastases were evaluated. For the 25 patients, rescue hepatectomies including 7 major hepatectomies were performed. No mortality was observed and morbidity rate was 24%. Overall survival after hepatectomy was 34% at 5 years. Rescue hepatectomy after down-staging by chemotherapy for initially unresectable colorectal hepatic metastasis is safe and effective.

Key words: Colorectal cancer, Hepatic metastasis, Chemotherapy, Resection, Rescue hepatectomy

Jpn J Cancer Clin 52(3): 211~216, 2006

はじめに

現在大腸癌肝転移に対し根治が望める唯一の治療は肝切除である。しかし切除可能な肝転移は大腸癌肝転移例全体のわずか10~20%にすぎず多くの症例は切除不能な肝転移である^{1~3)}。近年、新規抗がん剤の開発により切除不能肝転移の治療成績も改善しているが未だ根治を含めた長期生存は難しく治療成績向上は急務である。

上記の現状において、化学療法を先行し down-staging により切除可能になった症例に肝切除を行う rescue hepatectomy は根治切除不能大腸癌肝転移に対する potential treatment として認知されつつある。

本稿では、当院で行った根治切除不能大腸癌肝転移に対する化学療法後切除の成績を提示し文献的な考察を行った。

1. 対象と方法

1994年9月より2005年7月の期間に根治切除不能大腸癌肝転移に対し化学療法後切除を施行しえた25例について後ろ向きに治療成績、予後を検討した。

肝切除の適応は、切除後肝機能が保持可能であり全ての肝転移巣が切除可能な症例とし、Resectability の評価はICGR15と術前helical CT画像を用いた予定切除肝の volumetry によって行った。切除可能肺転移の合併は切除適応範囲内とした。

*1 国立がんセンター東病院上腹部外科

*2 国立がんセンター東病院大腸骨盤外科

*3 国立がんセンター東病院消化器内科

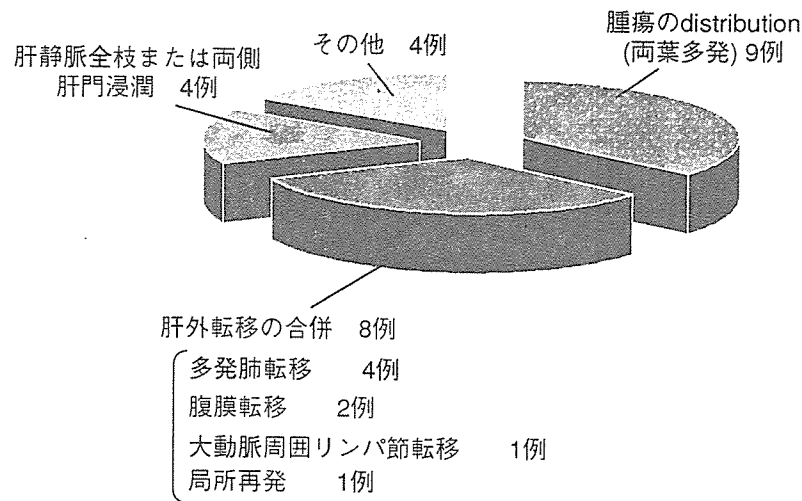


図1 根治切除不可能であった理由

2. 結果

1) 臨床病理学的所見

対象25例の平均年齢は57歳，原発巣部位は結腸14例，直腸11例であった．原発巣所属リンパ節転移を認めた症例は18例，原発巣腫瘍分化度は高分化型腺癌が8例，中分化型腺癌が16例，低分化型腺癌が1例であった．原発巣のDukes分類はA, B, C, Dが各々0, 5, 8, 12例であった．肝転移巣については同時性肝転移が9例，異時性肝転移例が16例であり，画像診断による化学療法前の平均腫瘍径は5.3 cm，腫瘍個数は4.4個であり血清CEA値は平均235 ng/mlであった．

2) 根治切除が不可能であった理由 (図1)

治療前に根治切除不能と判断した理由は，両葉多発のdistributionによるものが最も多く9例，次に肝外転移の合併が8例（多発肺転移4例，腹膜転移2例，大動脈周囲リンパ節転移1例，局所再発の合併が1例），肝静脈3枝への浸潤もしくは両側肝門浸潤が4例，その他が4例であった．

3) 化学療法

上記25例に対し，全身化学療法が20例，肝動脈注入療法が5例に行われた．全身化学療法はirinotecanを用いたものが多く，IFL 11例，FOLFIRI 2例，Irinotecan+5FU 3例，Capecitabine, S-1, UFT-E, 5FU+LV が各1例に行われた．肝動注を行った症例は，当院で1995年から1998年に施行した根治切除不能大腸癌肝転移例を対象としたweekly high-dose 5FU HAIの臨床試験に参加した症例であり5FU1,000 mg/m²を毎週肝動脈ポートより動注した．

4) 化学療法による効果 (図2a, b)
CR1例，PR17例，SDを7例に認めた．画像診断による化学療法前の平均腫瘍径は5.3 cm，腫瘍個数は4.4個であったが，化学療法後は平均腫瘍径3.7 cm，腫瘍個数2.7個にdown-stagingしていた．また，血清CEA値は化学療法前235 ng/mlから化学療法後18 ng/mlに減少した．

4) 化学療法による効果 (図2a, b)

5) 化学療法後切除
拡大葉切除が2例，葉切除もしくは2区域切除が5例，区域切除が5例，部分切除が13例に行われた．また，2カ所以上の複数箇所切除は13例に施行された．治療関連死亡を認めず，合併症発症率は24%であった．合併症の内訳は，胆汁漏3例，腎機能低下1例，誤嚥性肺炎1例，術中大量出血1例であった．術後2例において術前効果のあったFOLFIRIを肝切除後補助化学療法として施行した．

5) 化学療法後切除

6) 生存率・無再発生存率
肝切除日を起算日とした場合，3年および5年生存率 (図3a) は68%，34%，1年および3年無再発生存率 (図3b) は56%，28%，と通常の大腸癌根治切除の成績と大きな相違を認めなかった．また，

6) 生存率・無再発生存率

—575—

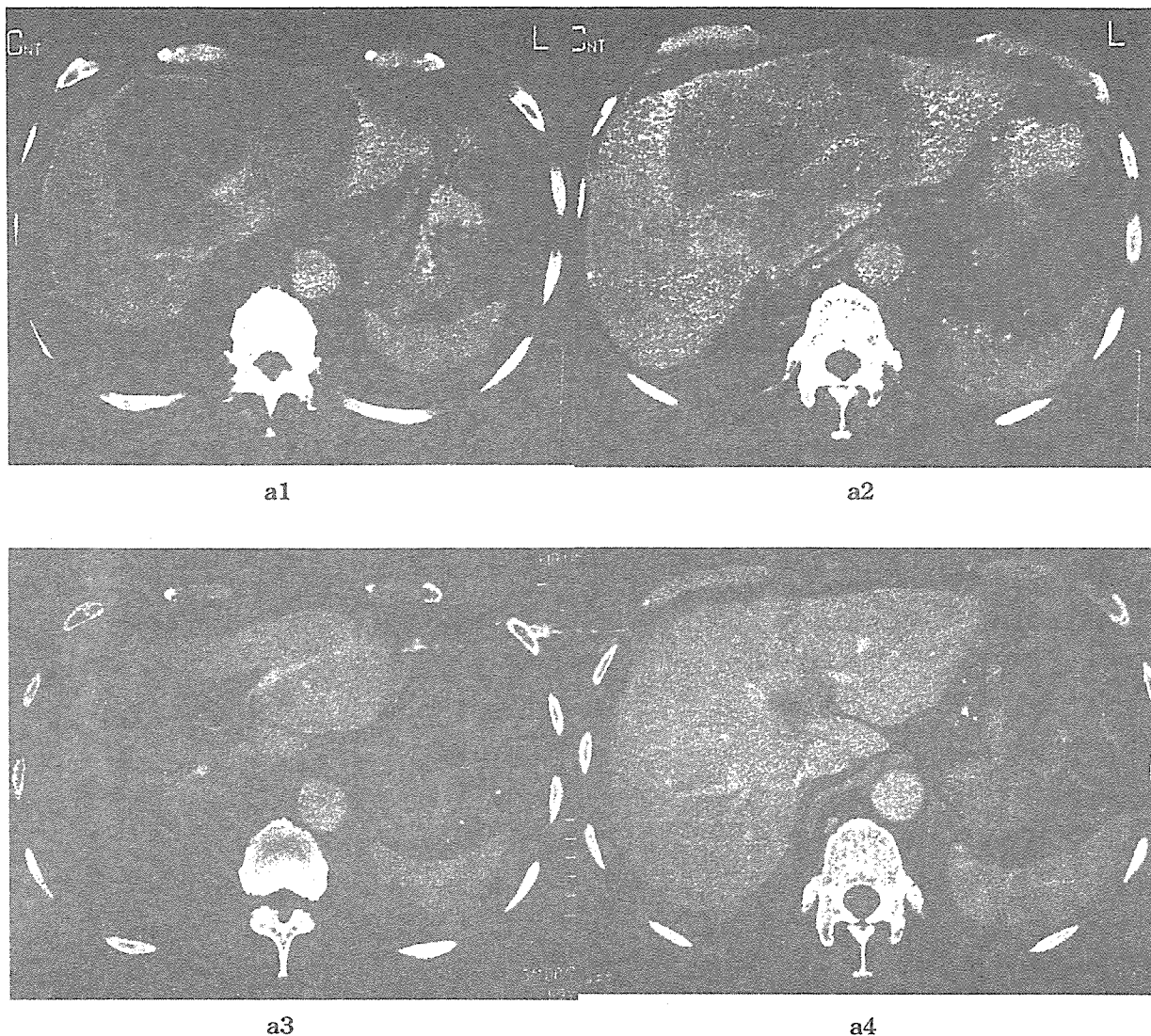


図2 症例

69歳，男性

a1, 2: 肝静脈3枝に浸潤する12 cm 大の大腸癌肝転移.

a3, 4: IFL3 コースを施行後，腫瘍は6 cm と縮小し，右肝静脈を離れた.
Rescue hepatectomy として拡大左葉切除を施行しえた.

化学療法開始日を起算日とした場合，5年生存率は67%であった。生存者の観察期間中央値は26カ月であった。

7) 術後再発

13例(52%)に術後再発を認めた。残肝再発が14例，肺再発4例，腹膜再発1例，肝門部リンパ節転移が1例であった。残肝再発の3例で再肝切除が可能であった。その他の10例には全身化学療法が施行され，1例はBest supportive careであった。

8) Rescue Hepatectomy 後の予後と臨床病理学的因子の相関

Rescue Hepatectomy 後の予後とDukes分類，化療前・化療後CEA値，同時性/異時性，原発巣リンパ節転移個数，肝切除断端陽性/陰性，両葉/片葉，化療前・化療後肝腫瘍径，化療前・化療後肝腫瘍個数の相関をlog-rank testにて単変量解析したところ，肝切除断端陽性，化療後両葉/片葉，化療後肝腫瘍個数 $<4/\geq 4$ の3因子が予後と有意な相関を示した。しかしそれらの因子は多変量解析の結果，有意な予後不良因子ではなかった。

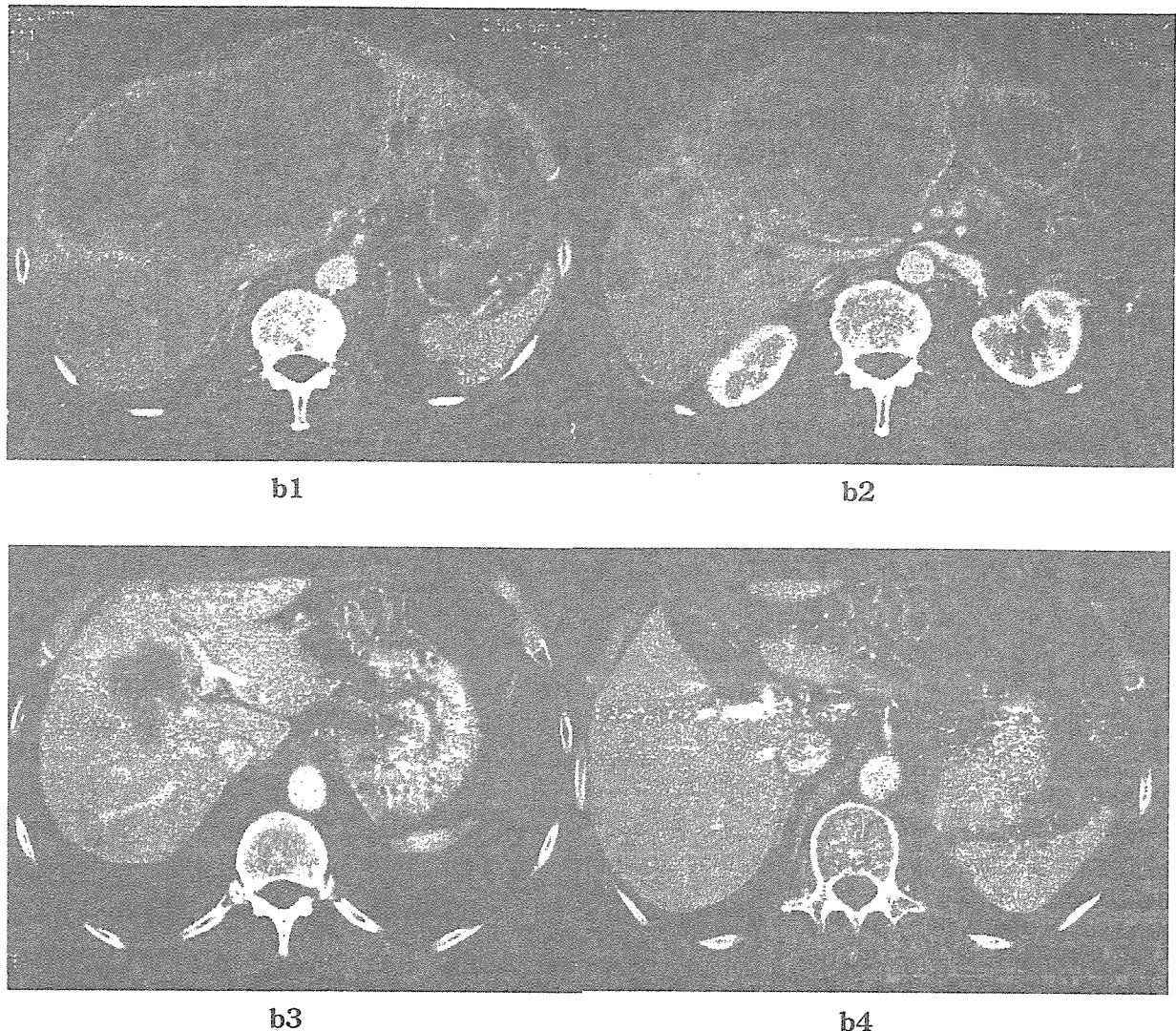


図2 (つづき)

76歳, 男性

b1, 2: 両側肝門に接する20 cm大の両葉多発大腸癌肝転移.

b3, 4: IFL5コースを施行した結果, 腫瘍は8 cmと縮小し右グリソンから遊離した.
Rescue hepatectomyとして中央2区域切除を施行.

2. 考 察

全身化学療法奏効例に対する肝切除は切除不能肝転移に対する新たな治療戦略の一つである。2004年のフランスからの報告では, 1,104例の切除不能大腸癌肝転移に Oxaliplatin/5FU/Folinic Acid を中心とした全身化学療法を施行した結果, 138例の good responder が得られ肝切除が可能であったとされている⁴⁾。138例の5年生存率, 5年無再発生存率はそれぞれ33%, 22%に達し切除可能肝転移に対する切除単独の成績と大きな相違を認めていない。また, 2004年に報告さ

れたイタリアの研究では切除不能大腸癌肝転移を対象として Irinotecan/5FU/Folinic Acid を用いた術前化学療法の prospective study が施行されており, 40例中19例(47.5%)に奏効が得られ, 13例(32.5%)に根治を目指した肝切除が可能であった⁵⁾。肝切除後の無再発生存期間中央値は14.3カ月と報告している。

これまでの golden standard であった 5-fluorouracil (5FU)/Leucovorin (LV) の奏効率は10~20%であったが Oxaliplatin, Irinotecan 等の新規抗がん剤と 5FU, LV を組み合わせた全身化学療法の奏効率は50%を越え高率に腫瘍の縮小が期待できる⁶⁾。切除不能肝転移例に対し奏効率の高

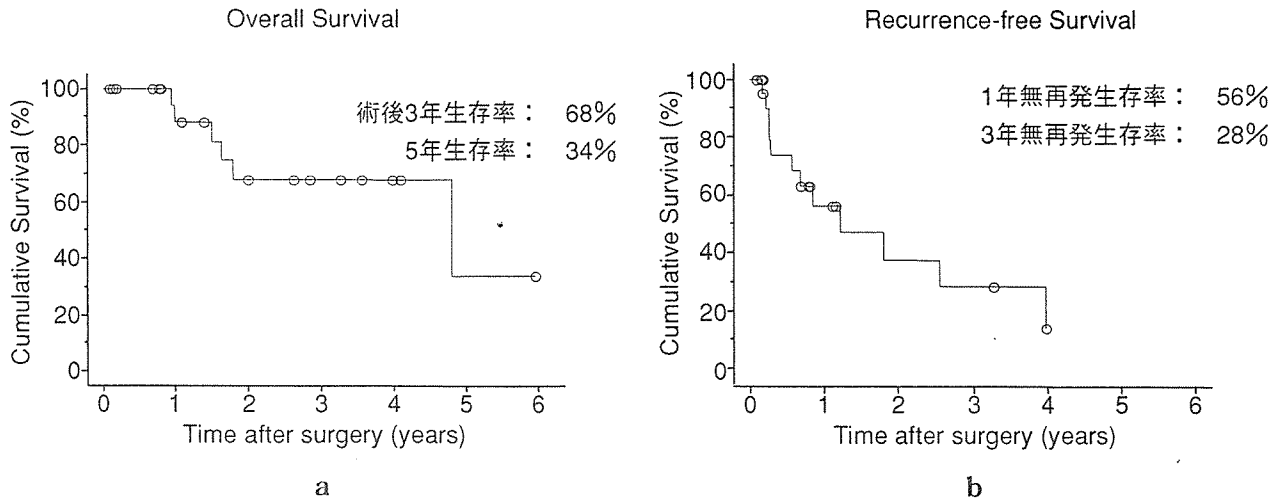


図3 Overall Survival (a) と Recurrence-free Survival (b)

い全身化学療法を施行し切除可能になった症例には積極的に切除を行うこれらの治療法は、切除不能大腸癌肝転移に対する有効な治療戦略と考えられる。

大腸癌肝転移に対する非外科的治療として肝動脈注入療法も広く行われているが、全身化学療法の奏効率が飛躍的に上昇した現在、systemが煩雑でfeasibilityに疑問のある肝動注を敢えて全身化学療法に換えて施行する理由は少なくなりつつある。また、肝動注のみでは肝外病変に対する治療効果が小さいことを十分に念頭におく必要がある。

国立がんセンター東病院におけるrescue hepatectomyの成績は上記報告とほぼ同等でありその効果と安全性を再確認できたといえる。

今後、わが国において切除不能大腸癌肝転移に対する化学療法後切除が積極的に行われ大腸癌の治療成績が向上することを期待したい。

今後の課題として未だ10~20%と低いresectabilityの向上が挙げられる。さらに抗腫瘍効果の高い化学療法の開発が期待される。最近の報告では、切除不能転移性大腸癌74例にFOLFOX-IRI (5FU/Folic Acid/Oxaliplatin/Irinotecan)を施行した結果、72%と高率な奏効率が得られ、比較的高率(26%)にrescue surgeryが可能であったとされている⁷⁾。Rescue surgeryを施行できた症例では一定の割合で長期生存が期待できる。よって、化学療法後のresectability向上は切

除不能転移性大腸癌症例の予後を大幅に底上げできる可能性がある。今後の大腸癌化学療法の開発では治療後の切除率が重要な指標となると思われる。

抗腫瘍効果が改善する一方、toxicな化学療法による肝毒性も注目されつつある。化学療法を施行した症例では、病理学的に非癌肝にsteatosis, steatohepatitis, sinusoidal injury等が認められるという報告があり⁸⁻¹⁰⁾、rescue hepatectomy後のmortality, morbidityが上がるという報告も見られる^{11,12)}。しかし、化学療法は肝切除後のmortality, morbidityに影響を与えないという意見もあり、今後、化学療法による肝毒性と手術の安全性についてさらなる研究が望まれる。現段階では、許容切除量限界に近い化学療法後肝切除の適応は慎重に判断するべきであると考えられる。

まとめ

根治切除不能大腸癌肝転移に対する化学療法後切除は長期生存が期待可能であり有効な治療戦略であると考えられる。

文献

- 1) Bismuth H, Adam R, Levi F, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 224: 509-20, 1996

- 2) Adson MA: Resection of liver metastases-when is it worthwhile?. *World J Surg* **11**: 511-20, 1987
- 3) Doci R, Gennari L, Bignami P, et al: One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* **78**: 797-801, 1991
- 4) Adam R, Delvart V, Pascal G, et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases down-staged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* **240**: 644-657, 2004
- 5) Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al: Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* **15**: 933-939, 2004
- 6) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GER-COR study. *J Clin Oncol* **22**: 229-37, 2004
- 7) Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al: Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* **13**: 58-65, 2006
- 8) Parikh AA, Gentner B, Wu TT, et al: Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* **7**: 1082-1088, 2003
- 9) Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, et al: Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* **200**: 845-53, 2005
- 10) Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al: Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* **15**: 460-466, 2004
- 11) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* **24**: 2065-2072, 2006
- 12) Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al: Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* **243**: 1-7, 2006

肝門部の解剖を多角的に見る

3D Porto-cholangiography から見た肝門部解剖*

趙 明浩¹⁾・浅野 武秀¹⁾・山本 宏¹⁾・永田 松夫¹⁾
 滝口 伸浩¹⁾・早田 浩明¹⁾・貝沼 修¹⁾・郡司 久¹⁾
 宮崎 彰成¹⁾・野島 広之¹⁾・池田 篤¹⁾・松本 育子¹⁾
 竜 崇正¹⁾

要約：門脈は Ventral arch と Dorsal arch の2つの弓から成っており、Ventral arch は UP ~ 左右門脈本幹 ~ 前区域枝本幹 (anterior trunk : AT) で構成されており、Dorsal arch は P2 ~ 左右門脈本幹 ~ 後区域枝で構成されている。右肝を左肝同様に腹側区域、背側区域、後区域の3つの区域に分類してみると、B4、左右肝管、腹側区域胆管枝が Ventral arch の内側に走行し、B3、B2 が UP を乗り越えて外側に走行し、背側区域胆管枝と後区域胆管枝が AT を乗り越えて背側に走行している。この UP および AT を乗り越えて左右に走行する B3、B2 および Bd、Bp の合流部位によって左右それぞれ3つのパターンが認められる。

Key words : 肝門部, 3D Porto cholangiography, MDCT

はじめに

胆道癌の治療には癌の進展範囲を正確に診断する必要があることはいうまでもない。さらに肝門部の病変では肝門部胆管と周囲脈管の相互的かつ立体的な位置関係を把握しなければならない。

MDCT が広く普及し、肝膵臓領域においても1回の呼吸停止下に短時間で薄いスライス厚の撮影が可能となった。MDCT にて得られたデータは連続するボリュームデータであり三次元画像などのさまざまな再構成画像を得ることが可能である。三次元画像は膨大な量の二次元データを効率的にしかも直感的にみる手段である。さらに最近のソフトウェア、ハードウェアの目覚ましい進歩とともに二次元画像を凌駕する画像情報が展開している。

しかしこれらの三次元画像を駆使しても肝門部脈管の解剖は変位が多くさきわめて複雑であり、その理解には困難を要することが多い。従来よりわれわれは門脈

分岐形態は左右対称であり、右肝も左肝同様3つの区域に分類できることを提唱してきた¹⁾³⁾。この概念では比較的複雑な右肝の脈管の分岐合流形態を左肝同様に単純に捉えることが可能である。

本稿ではこの分類に基づいて、門脈・胆管同時造影CTから再構成した3D Porto cholangiography を検討した。

I. 肝の新しい区域分類

われわれが一般に使用している Couinaud⁴⁾の肝区域の概念では、左肝は二次分枝の P2 と UP に分かれ、UP が三次分枝の P3 と P4 に分かれ、S2、S3、S4 の3区域に分類される。右肝は二次分枝の前後区域枝に分かれた後、それぞれ上下に P8、P5 および P7、P6 に分かれ S5、S6、S7、S8 の4区域に分類される。確かに門脈正面像をみると各区域枝は上下に分岐しているように見える (図1a)。しかし正面像は各区域枝が重なり、正確な分岐形態が把握しづらい。一方、頭側あるいは尾側からの像では、各区域枝の重なりがとれて分岐形態が容易に把握できる⁵⁾。尾側からみた門脈像では分岐形態は左右門脈分岐部を中心に放射状に拡がっており、左右対称になっている (図1b)。つまり右門

* Anatomical Analysis of the Hepatic Hilum Using 3D Porto cholangiography

1) 千葉県がんセンター消化器外科 (〒260-8717 千葉市中央区仁戸名町 666 2)