

図1 軽度異型結節 (low-grade dysplastic nodule)

A : 最大径 10 mm の大再生結節類似の境界不明瞭な結節 (矢印) を認める (対物 1 倍)。
B : A の境界部で左が軽度異型結節 (矢印) である。軽度の核密度の増加を認める (対物 10 倍)。

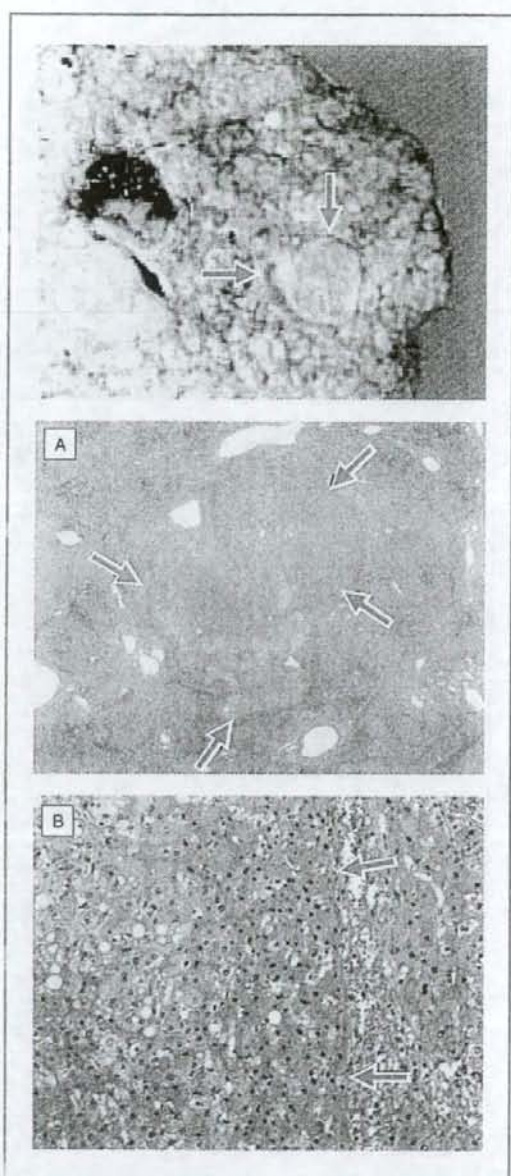


図2 高度異型結節 (high-grade dysplastic nodule)

A : 最大径 7 mm の境界不明瞭な結節 (矢印) を認める (対物 1 倍)。
B : A の境界部で左が高度異型結節 (矢印) である。軽度の核密度の増加と脂肪化を認める (対物 20 倍)。

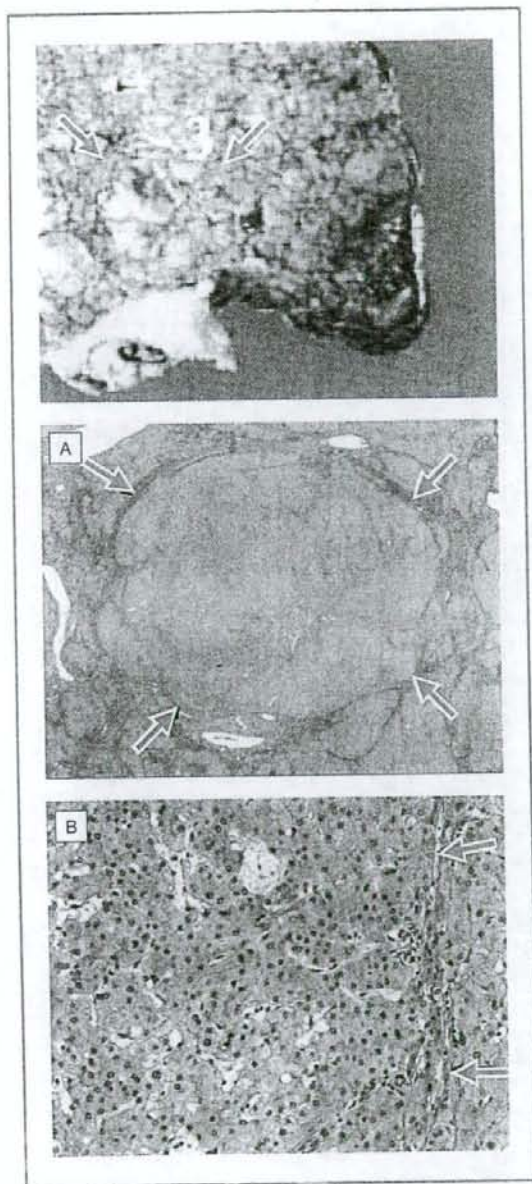


図3 早期肝細胞癌 (early hepatocellular carcinoma)

A : 最大径 8 mm の境界不明瞭な結節 (矢印) で内部に門脈域を含んでいる。肉眼所見, ルーベ像では大再生結節や異型結節との区別は困難である (対物 1 倍)。
 B : A の境界部で細胞密度の増加, 索状構造の明瞭化, 細胞質の染色性の増強 (矢印) がみられる (対物 20 倍)。

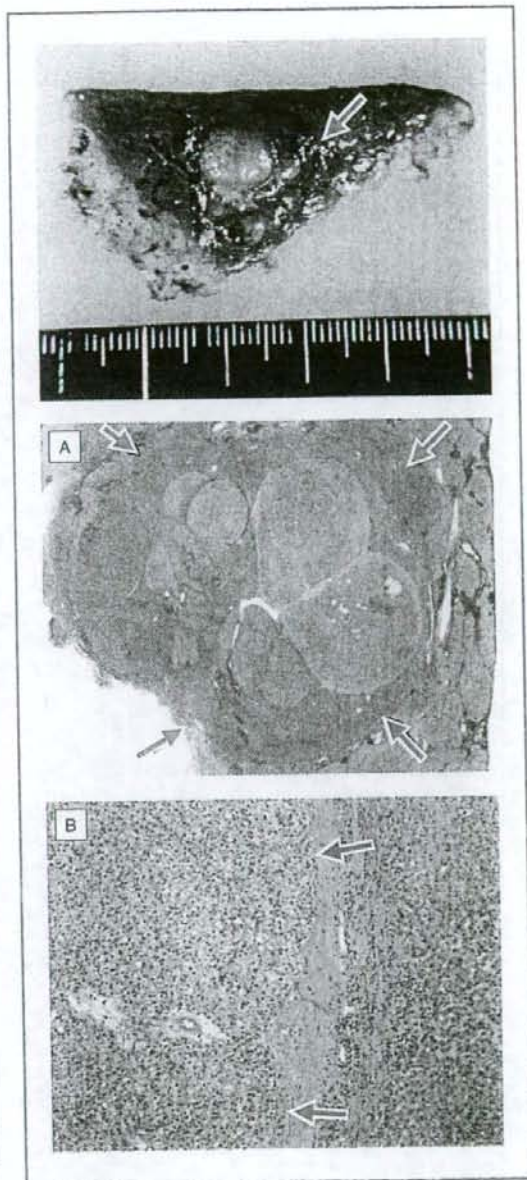


図4 進行した肝細胞癌を内包する早期肝細胞癌

A : 最大径 18 mm の結節 (矢印) で周囲より染色性が強い。早期肝細胞癌の内部に多結節融合型の一部に被膜を有する進行した肝細胞癌を認める (対物 1 倍)。
 B : 左が被膜を持った進行した肝細胞癌 (矢印) で右が早期肝細胞癌 (対物 10 倍)。

があげられる。ちなみに、IWP分類²⁾においても、dysplastic nodule 以上は肝細胞のモノクローナルな増殖という腫瘍性病変の範疇に分類されている。

病態と画像診断

近年、dynamic CT、血管造影下 CT、power Doppler 超音波検査、造影超音波検査や各種 MRI などの画像診断法の進歩により、肝内結節性病変の病理像と画像所見の関連が明らかとなってきた¹⁴⁾⁻²²⁾。一般に結節の悪性度が高まるにしたがって結節内門脈血流は次第に減少し、中分化型肝癌・低分化型肝癌では完全に欠如する(図6)。結節内動脈支配は周辺再生結節に比較して軽度異型結節では減少するが、分化度が低下するにしたがい増加し、中分化型肝癌では周辺肝組織に比較して著明に増加する。早期肝細胞癌では結節内門脈血流は軽度低下し、動脈血流は周辺肝組織に比較し低下あるいは同等であるのが典型的だが、血流パターンは軽度異型結節や高度異型結節などの病変と重複する。したがって、中分化型肝癌・低分化型肝癌と早期肝細胞癌や異型結節との鑑別は可能な場合が多いが、早期肝細胞癌と軽度異型結節、高度異型結節の鑑別は困難なことが多い。そこで、結節内血流パターンだけでなく、脱分化の過程にみられるkupffer細胞数の低下あるいは機能低下からの質的診断も行われている。これは、網内系に取り込まれる超常磁性酸化鉄(superparamagnetic iron oxide: SPIO)を用いたMRIで、中分化型肝癌・低分化型肝癌ではSPIOの腫瘍へ

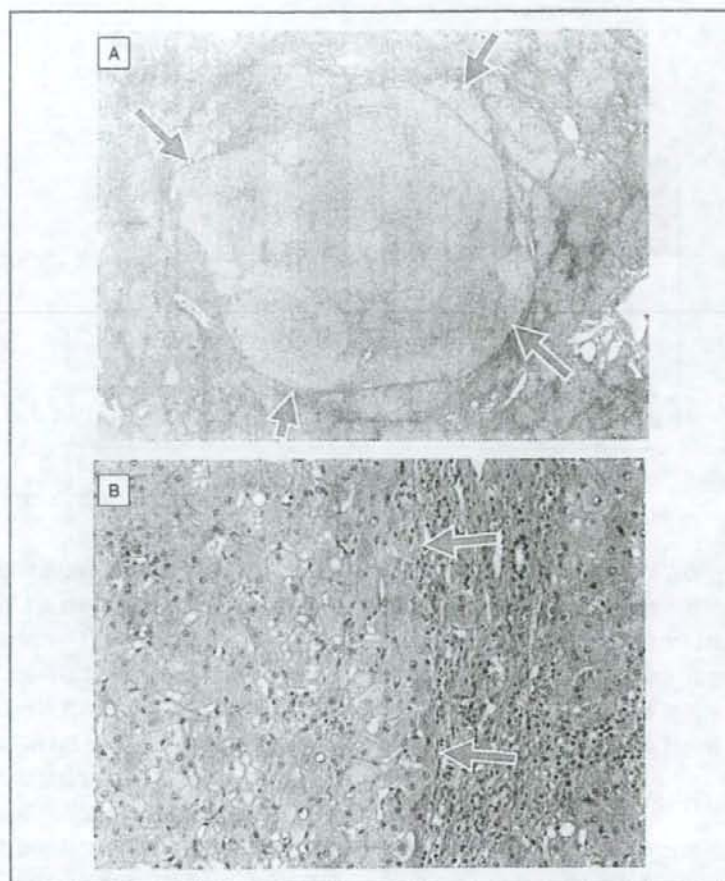


図5 大再生結節

A: 最大径8mmの境界不明瞭な結節(矢印)で周囲の再生結節より大型である(対物1倍)。
B: Aの境界部で左が大再生結節(矢印)で細胞密度の増加はなく、異型性もみられない(対物20倍)。

の取り込みは非腫瘍部に比べ低下しており、異型結節では全例、早期肝細胞癌の多くでSPIOの腫瘍への取り込みは非腫瘍部に比べ、同等あるいは増加している²²⁾。したがって、中分化型肝癌・低分化型肝癌と早期肝細胞癌を含む高分化型肝癌との鑑別はある程度可能であるが、高分化型肝癌と異型

結節の鑑別はSPIO造影MRI(SPIO-MRI)では困難なことが多い。

このように多段階発育における組織学的連続性・組織学的不均一性のために、異型結節などの結節性病変の診断はしばしば困難であることが臨床上の問題点である。実際、異型結節のみならず、高分化型肝細胞癌ですら画像診

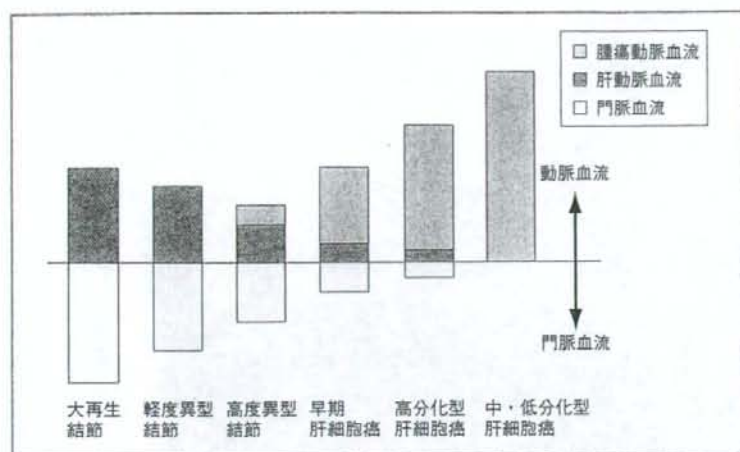


図6 肝内結節性病変の悪性度と血行支配の変化

(文献27より改変して引用)

断法のみで検出することが困難なことがあり、当科における肝細胞癌切除例においても術中超音波検査で初めて検出される病変や切除標本の観察、さらに病理検査によって初めて検出される小結節性病変が少なくない²³⁾。

肝内結節性病変に対する治療

一般に大再生結節と診断される病変は治療の必要性がない病変と考えられている。また、軽度異型結節は治療の必要性が低いに対して、高度異型結節から早期肝細胞癌に進展するにしがたが、治療の必要性が高くなる。さらに、早期肝細胞癌では転移は極めて少ないと考えられるのに対して、結節内結節型肝癌では肝内転移や門脈侵襲がみられるため、このような肝癌では肝内進展を考慮した治療の必要性がでてくる。画像所見から考えると、門脈血流が保たれ、動脈血流の増加がみられない

結節は、病理組織学的には異型結節などの前癌病変または早期肝細胞癌と診断される。したがって、これらの結節は連続性をもつ血流動態による診断では良・悪性の境界にあると考えられる。軽度異型結節は、治療上のcritical pointと考えられ、経過観察が必要である。画像からみると、結節内動脈血流のみられる結節は基本的に治療対象と考えられる。一方、乏血性結節は、「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン」²⁴⁾のように一般的には経過観察が提案されている。しかし、乏血性結節であっても、SPIO-MRIの取り込み低下や経動脈性門脈造影下CT(CTAP)における欠損像(低吸収域)などの画像的悪性所見が捉えられる場合、将来、高率に多血性肝癌に変化することが知られており、このような結節は注意を要し、治療の必要性も考慮される。

早期肝細胞癌や高分化型肝癌では一般的に肝内転移をきたすことが少ないため、結節局所の完全なコントロールが基本となる。「肝癌診療ガイドライン」²⁴⁾では肝機能が許せば、肝切除あるいはラジオ波熱凝固療法などの経皮的治療が推奨されている。

異型結節に対する治療成績についての詳細な報告はみられない。高分化型肝細胞癌の切除成績をみると、いわゆる転移再発は少ないものの異時性の多中心性発癌がみられる²⁵⁾。多中心性発癌症例では肝内転移巣がなければ単結節症例と治療成績が大きく異なることはない²⁶⁾ので、癌結節が複数個あっても多中心性発癌と考えられる症例には積極的な治療が望まれる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約：第4版。金原出版、東京、2000
- 2) International Working Party：Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 17：27-35, 1995
- 3) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約：第5版。金原出版、東京、2008
- 4) Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M：Relationship of histologic grades of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver* 7：18-26, 1987
- 5) Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y：Early stage of multistep hepatocarcinogenesis：adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum*

- Pathol 22 : 172-178, 1991
- 6) Furuya K, Nakamura M, Yamamoto Y, et al : Macroregenerative nodules of the liver : a clinicopathological study of 345 autopsy cases of chronic liver disease. *Cancer* 61 : 99-105, 1988
 - 7) Arakawa M, Kage M, Sugihara S, et al : Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodule in a cirrhotic liver. observations in five cases. *Gastroenterology* 91 : 198-208, 1986
 - 8) Sakurai M, Wakasa K, Monden M, et al : Hepatocellular carcinoma in adenomatous hyperplasia of the liver. *Cancer Chemother. Pharmacol* 23 (suppl.) : S110-S113, 1989
 - 9) Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, et al : Clonal origin of atypical adenomatous hyperplasia of the liver and clonal identity with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 95 : 1664-1666, 1988
 - 10) Okuda T, Wakasa K, Kubo S, et al : Clonal analysis of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule by methylation pattern of X-chromosome-linked human androgen receptor gene. *Cancer Lett* 164 : 91-96, 2001
 - 11) Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al : Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 336 : 1150-1153, 1990
 - 12) Borzio M, Borzio F, Croce A, et al : Ultrasonography-detected macroregenerative nodules in cirrhosis : a prospective study. *Gastroenterology* 112 : 1617-1623, 1997
 - 13) Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Histological features predicting malignant transformation of non-malignant hepatocellular carcinoma : a prospective study. *Gastroenterology* 115 : 1216-1222, 1998
 - 14) Ueda K, Terada T, Nakanuma Y, et al : Vascular supply in adenomatous hyperplasia of the liver and hepatocellular carcinoma : a morphometric study. *Hum Pathol* 23 : 619-626, 1992
 - 15) Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, et al : Early hepatocellular carcinoma : appearance at CT during arterial portography and CT arteriography with pathologic correlation. *Radiology* 194 : 101-105, 1995
 - 16) Mikami S, Kubo S, Hirohashi K, et al : Computed tomography during arteriography and arterial portography in small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule : a prospective study. *Jpn J Cancer Res* 91 : 859-863, 2000
 - 17) Takayasu K, Muramatsu Y, Mizoguchi Y, et al : Imaging of early hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia (dysplastic nodule) with dynamic CT and combination of CT and angiography : experience with resected liver specimens. *Intervirolgy* 47 : 199-208, 2004
 - 18) Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, et al : Color Doppler flow imaging of liver tumors. *AJR* 154 : 509-514, 1990
 - 19) Morimoto Y, Kubo S, Shuto T, et al : Power Doppler ultrasonographic diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 19 : 379-387, 2002
 - 20) Kudo M, Tochio H, Zhou P : Differentiation of hepatic tumors by color Doppler imaging : role of the maximum velocity and the pulsatility index of the intratumoral blood flow signal. *Intervirolgy* 47 : 154-161, 2004
 - 21) Sakabe K, Yamamoto T, Kubo S, et al : Correlation between computed tomographic and histopathologic findings in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 21 : 413-420, 2004
 - 22) Imai Y, Murakami T, Yoshida S, et al : Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma : correlation with histological grading. *Hepatology* 32 : 205-212, 2000
 - 23) Shuto T, Hirohashi K, Ikebe T, et al : Additional hepatocellular carcinomas undetectable before surgery. *World J Surg* 24 : 1566-1569, 2000
 - 24) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編 : 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2005
 - 25) Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al : Patterns of and risk factors for recurrence after liver resection for well-differentiated hepatocellular carcinoma : a special reference to multicentric carcinogenesis after operation. *Hepatogastroenterology* 46 : 3212-3215, 1999
 - 26) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al : Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 89 : 419-426, 1998
 - 27) 松井 修, 南 麻紀子, 小林 聡, 他 : 肝細胞癌および境界病変の血行動態 : 動注 CT による観察 : 神代正道・岡崎正敏・板井悠二監修, 肝細胞癌の血行動態はどこまで分かったか. メディカルトリビューン, 東京, pp47-58, 2001

特集II 肝機能・肝予備力の新しい評価法と対策

肝切除後肝不全予測における 血清中Type IV collagen 7s domainの意義*

市川 剛¹⁾ 田中 宏²⁾
竹村 茂一¹⁾ 上西 崇弘¹⁾
大場 一輝¹⁾ 小川 雅生¹⁾
斐 正寛²⁾ 高台 真太郎¹⁾
新川 寛二¹⁾ 塚本 忠司³⁾
山本 隆嗣⁴⁾ 久保 正二¹⁾

Key Words: type IV collagen 7s domain, hepatocellular carcinoma, postoperative hepatic failure, liver resection, hepatic fibrosis

はじめに

肝切除前の肝機能予備力評価法や手術手技の進歩により肝切除の安全性は飛躍的に向上した。しかし、肝細胞癌症例の多くが慢性肝疾患を伴うため、術後難治性胸腹水に難渋することや、時に肝不全に陥ることを経験する¹⁾²⁾。そのため、現在においても術前の肝予備力を把握することが肝切除術を施行する上では必須であり、これまでさまざまな指標を用いた評価法が開発されてきた。一方、肝切除後の肝再生においては肝線維化と活動性肝炎が阻害因子であり、術後肝不全の危険因子であることが報告されてきた³⁾⁴⁾。最近、血清Type IV collagen 7s domain(以下、7s)値が肝硬変における線維新生と線維化の生物学的マーカーであることが報告されている⁷⁾⁹⁾。そこで、肝切除後肝不全および肝不全徴候(以下、肝不全徴候)発症と7s値の関係を検討することから、肝切除後肝不全徴候の術前予測における7s

値の意義について検討した。

対象と方法

1994年1月から2006年12月までの肝細胞癌に対する初回肝切除施行392例を対象とした。なお、同時に他臓器腫瘍を切除した症例、体外循環下に右房内腫瘍栓を摘出した過大侵襲例、術後腹腔内感染が原因と考えられる難治性腹水症例、肝移植症例、7s値に直接影響を及ぼす肺線維症合併例は除外した。対象392例のうち男性312例、女性80例であった。平均年齢は64歳(30~85歳)。264例がhepatitis C virus(HCV)抗体陽性、68例がHBs抗原陽性、4例が両者陽性であった。また多飲歴を135例に認め、70例に糖尿病の合併がみられた。

これら症例において、術後肝不全徴候と7s値を含む術前血液生化学検査所見、手術因子(術式、術中出血量、手術時間)、Histologic Activity Index(HAI)¹⁰⁾¹¹⁾を用いた病理学的非癌部肝組織所見(肝炎活動性、肝線維化)の関係について検討した。7s値は6 ng/ml以下を正常範囲とした。なお、術後肝不全徴候は肝性脳症、高ビリルビン血症(総ビリルビン値5 mg/dl以上かつ5日間

* Clinical significance of preoperative serum concentration of type IV collagen 7s domain for predicting postoperative hepatic failure in patients with hepatocellular carcinoma.

¹⁾ Tsuyoshi ICHIKAWA, M.D., Shigekazu TAKEMURA, M.D., Takahiro UENISHI, M.D., Kazuki OHBA, M.D., Masao OGAWA, M.D., Shintaro KODAI, M.D., Hiroji SHINKAWA, M.D. & Shoji KUBO, M.D.: 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆脾外科学[〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3]; Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University, Graduate School of Medicine, Osaka 545-8585, JAPAN

²⁾ Hiromu TANAKA, M.D. & Seikan HAI, M.D.: 東住吉森本病院外科

³⁾ Tadashi TSUKAMOTO, M.D.: 大阪市立総合医療センター消化器外科

⁴⁾ Takatsugu YAMAMOTO, M.D.: 石切生喜病院外科

表1 Type IV collagen 7s domain値と術前臨床検査値との相関

術前血液検査	相関係数	P値
総ビリルビン	0.138	0.0060
アルブミン	-0.459	<0.0001
ICG15分値	0.263	<0.0001
AST	0.348	<0.0001
ALT	0.264	<0.0001
血小板数	-0.363	<0.0001
プロトロンビン活性 (%)	-0.132	0.0119

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

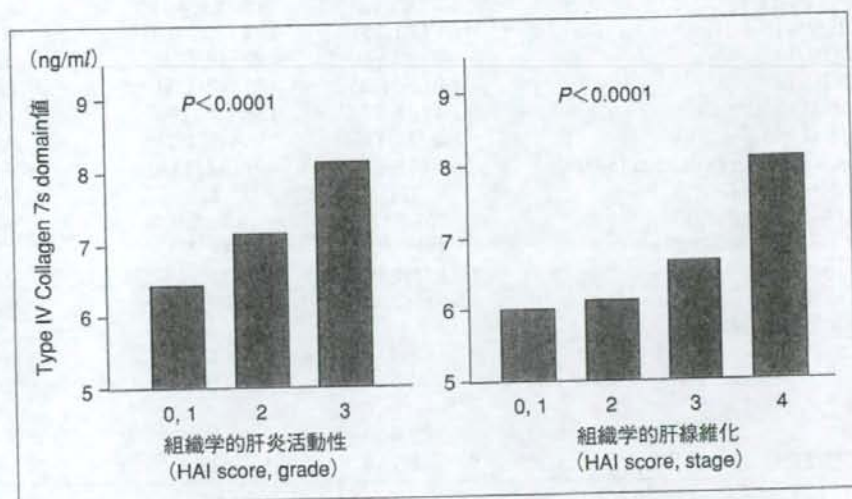


図1 Type IV collagen 7s domain値と肝線維化あるいは肝炎活動性の相関

以上継続), 2日間以上の穿刺排液治療が必要な難治性胸, 腹水, 食道静脈瘤破裂と定義した⁹⁾¹²⁾。

統計学的検討には各因子に応じてStudent's *t* 検定, Mann-Whitney *U* 検定, Fisherの直接確率計算法あるいは χ^2 独立性検定を用いた。また, 7s値と他の臨床検査値との相関はPearson相関係数を用い, 非癌部の病理学的肝炎活動性と線維化との相関関係はSpearman順位相関係数を用い検定した。術後肝不全徴候の危険因子をLogistic回帰分析(単変量解析)および多重Logistic回帰分析(多変量解析)を用いて検討した。

結 果

平均7s値は7.0 ng/ml(2.5~15 ng/ml)であった。7s値と総ビリルビン値, アルブミン値, ICG15分値, AST, ALT, 血小板数, プロトロンビン活性値はいずれも相関があった(表1)。7s値は組織学的肝炎活動性($\rho=0.312, P<0.0001$)と組織学

的肝線維化($\rho=0.425, P<0.0001$)と有意な相関がみられた(図1)。

術後肝不全徴候は36例にみられ(高ビリルビン血症4例, 難治性胸腹水36例, 食道静脈瘤破裂2例), このうち4例が肝不全死(在院死)した。

背景因子, 臨床検査値, 手術因子, 腫瘍径, 非癌部肝組織所見を非肝不全徴候群356例と肝不全徴候群36例で比較検討したところ, 年齢, 性別, 多飲歴, 輸血歴, 糖尿病合併, HCV抗体陽性, HBs抗原陽性には有意差はみられなかった。両群間の総ビリルビン値, ICG15分値, プロトロンビン活性値に有意差はみられなかったが, 肝不全徴候群のアルブミン値($P=0.0028$), 血小板数($P=0.0035$)は非肝不全徴候群に比較し, 有意に低値であった。また, AST($P=0.0087$), ALT($P=0.0155$), 7s値($P<0.0001$)後肝不全徴候群で有意に高値であった。両群間の腫瘍径, 手術法, 手術時間に有意差はみられなかったが, 術中出

表2 術後肝不全(およびその徴候)の有無別各因子の比較

因子	肝不全徴候		P値
	無(n=356)	有(n=36)	
年齢(平均±SD)	63.5±8.3	64.1±7.7	0.6624
性別(男性:女性)	286:70	26:10	0.2496
飲酒歴	123	12	0.8911
輸血歴	78	9	0.6838
HCV抗体陽性	236	28	0.1744
HBs抗原陽性	63	5	0.5514
糖尿病	61	9	0.2665
総ビリルビン(mg/dl)	0.9(0.5, 1.3)	0.9(0.5, 1.4)	0.7664
アルブミン(g/dl)	3.7(3.3, 4.2)	3.5(2.9, 4.1)	0.0028
ICG15分値(%)	16.1(7.1, 25.6)	19.8(8.2, 31.3)	0.0518
AST(IU/L)	60(30, 97)	72(46, 102)	0.0087
ALT(IU/L)	64(26, 113)	76(42, 125)	0.0155
血小板数($\times 10^4/\mu\text{l}$)	15.4(8.5, 22.5)	13.0(5.7, 20.9)	0.0035
プロトロンビン活性(%)	100(74, 133)	98(75, 122)	0.6595
Type IV collagen 7s domain(ng/ml)	6.8(4.5, 9.4)	9.6(6.4, 13.9)	<0.0001
AFP(>20ng/ml)	194	22	0.4702
腫瘍径(cm, mean±SD)	3.8±2.8	4.3±3.0	0.3532
術式(系統的:非系統的)	131:225	14:22	0.8044
術中出血量(g)	1114(192, 2600)	1601(331, 3652)	0.0017
手術時間(分)	295(180, 435)	323(207, 453)	0.2060
組織学的肝炎活動性			
0-2	319	27	
3	37	9	0.0063
組織学的肝線維化			
0-3	209	11	
4(肝硬変)	147	25	0.001

HCV: hepatitis C virus, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, AFP: α -fetoprotein.

血液生化学検査所見, 術中出血量, 術式は平均値(10%および90%パーセントイル)

血量($P=0.0017$)は術後肝不全徴候群で有意に多かった。活動性肝炎(HAI score 3)($P=0.0063$)および肝硬変(HAI stage 4)($P=0.001$)の比率は術後肝不全徴候群で有意に高かった(表2)。なお、肝不全徴候36例はすべて組織学的肝線維化がstage 3ないし4の高度線維化症例であった。

単変量分析で術後肝不全徴候の危険因子を検討したところ、ICG15分値($P=0.0232$)、AST値($P=0.0464$)、7s値($P<0.0001$)、出血量($P=0.037$)が上昇するほど、また、血小板数($P=0.0311$)、アルブミン値($P=0.0005$)が減少するほど術後肝不全徴候の危険性が增大した。さらに、活動性肝炎(HAI score 3)($P=0.0088$)、肝硬変(HAI stage 4)($P=0.0017$)は術後肝不全徴候の危険因子であった(表3)。

また、術前予測の可能性を検討するために、

術前臨床検査値のみを用いて多変量回帰分析を行ったところ、7s値($P<0.0001$)が唯一の独立危険因子であった(表4)。

ところで、術後肝不全死は4例で認められ、3例が区域未摘除、1例が区域以上摘除であった。それら症例の総ビリルビン値(0.3~1.4 mg/dl)、アルブミン値(2.9~3.8 g/dl)、血小板数($5.9\sim 17.4 \times 10^4/\text{mm}^3$)、ICG15分値(13.0~37.4%)は広範囲に分布していたが、7s値は4例全例が12ng/ml以上であった(表5)。また、肝不全徴候群のICG15分値は6.5~68%と広範囲に均等に及んでいたが、7s値は36例中24例が8 ng/ml以上であり、肝不全徴候例は7s高値領域に集中していた(図2)。

考 察

術後肝不全は活動性肝炎と肝線維化の程度と

表3 術後肝不全(およびその徴候)の危険因子の検討(単変量解析)

因子	Odd比	95%信頼区間	P値
年齢 (per 1 year)	1.010	0.967-1.054	0.6615
性別			
女性	1.000		
男性	0.636	0.293-1.381	0.2528
飲酒歴			
(-)	1.000		
(+)	0.950	0.457-1.975	0.8911
輸血歴			
(-)	1.000		
(+)	1.179	0.533-2.613	0.6841
HCV抗体			
(-)	1.000		
(+)	1.750	0.774-3.959	0.1790
HBs抗原			
(-)	1.000		
(+)	0.742	0.278-1.984	0.5527
糖尿病			
(-)	1.000		
(+)	1.674	0.747-3.751	0.2106
AFP			
$\leq 20\text{ng/ml}$	1.000		
$>20\text{ng/ml}$	1.295	0.641-2.613	0.4711
総ビリルビン (per 1 mg/ml)	1.197	0.429-3.339	0.7308
アルブミン (per 1 g/dl)	0.186	0.072-0.479	0.0005
ICG15分値 (per 1%)	1.036	1.005-1.069	0.0232
AST (per 1 IU/L)	1.008	1.000-1.016	0.0464
ALT (per 1 IU/L)	1.007	0.999-1.015	0.0678
血小板数 (per $1 \times 10^4/\mu\text{l}$)	0.929	0.869-0.993	0.0311
プロトロンビン活性 (per 1%)	0.996	0.980-1.012	0.5847
Type IV collagen 7s domain (per 1 ng/ml)	1.692	1.437-1.992	<0.0001
術式			
非系統的切除	1.000		
系統的切除	1.093	0.541-2.210	0.8044
術中出血量 (per 1 g)	1.000	1.000-1.000	0.0370
手術時間 (per 1 min)	1.002	0.999-1.006	0.1844
組織学的肝炎活動性			
0-2	1.000		
3	3.038	1.323-6.976	0.0088
組織学的肝線維化			
1-3	1.000		
4 (肝硬変)	3.276	1.563-6.867	0.0017

HCV: hepatitis C virus, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, AFP: α -fetoprotein

表4 術前臨床検査値からみた術後肝不全(およびその徴候)の危険因子(多変量解析)

因子	Odd比	95%信頼区間	P値
総ビリルビン (per 1 mg/ml)	0.413	0.105-1.625	0.2057
アルブミン (per 1 g/dl)	0.750	0.211-2.666	0.6560
ICG15分値 (per 1%)	1.030	0.987-1.084	0.2587
AST (per 1 IU/L)	0.993	0.975-1.012	0.4959
ALT (per 1 IU/L)	1.010	0.993-1.027	0.2706
血小板数 (per $1 \times 10^4/\mu\text{l}$)	1.041	0.973-1.114	0.2442
プロトロンビン活性 (per 1%)	1.001	0.983-1.020	0.8761
Type IV collagen 7s domain (per 1 ng/ml)	1.727	1.399-2.131	<0.0001

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

密接に関与していることは知られており、活動性肝炎や線維化の程度は肝切除後の肝再生と肝機能回復にとって、きわめて重要である¹⁾⁻⁵⁾。近

年、術後肝不全を予測することとしての活動性肝炎を病理学的に評価することの重要性が報告されている⁶⁾。しかし、術前にすべての患者から

表 5 術後肝不全死 4 例の詳細

症例	年齢 (歳)	T-Bil (mg/dl)	Alb (g/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ICG15分値 (%)	血小板数 ($\times 10^4/\mu$)	Type IV collagen 7s domain (ng/ml)	術式
1	72	0.3	3.0	67	88	37.4	5.9	14.0	部分切除
2	62	0.9	3.0	89	87	13.0	7.0	13.0	部分切除
3	59	1.4	3.8	69	83	23.1	17.4	12.0	右葉切除
4	55	1.3	2.9	92	88	26.9	8.0	14.0	部分切除

T-Bil : total bilirubin, Alb : albumin, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase

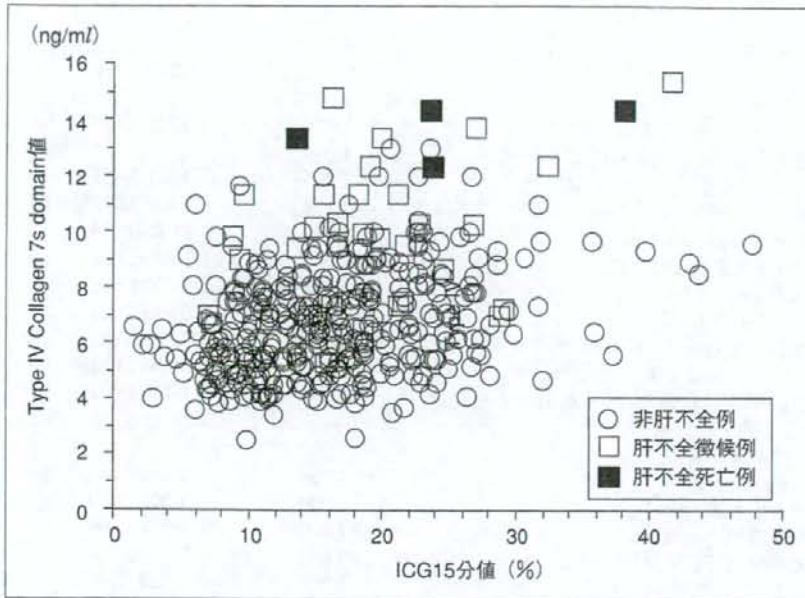


図 2 術後肝不全(およびその徴候)とtype IV collagen 7s domain値およびICG15分値の分布

肝生検によって非癌部肝組織を得ることは難しいことから、非侵襲的に肝炎活動性や線維化を正確に評価できる指標が必要である。実際の臨床では、ICG15分値、アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン活性、血小板数、AST、ALTなどの肝予備能や活動性肝炎の指標を総合的に判断することが重要である。しかし、肝切除術後肝不全の発症を予測できないことしばしば経験し、より正確な指標が必要と考えられる。

これまで著者らは、7s値が肝細胞癌患者の組織学的肝炎活動性と線維化に相関することを明らかにし、7s値の肝切除術後肝不全予測における重要性¹³⁾、術後無再発生存率への影響や再発率からみた初回切除術式のあり方¹⁴⁾¹⁵⁾、他の肝線維化の指標として知られる血清中procollagen 3

propeptide (P3P)やヒアルロン酸に比して、7s値が肝炎活動性や肝線維化により強い相関がみられることを明らかにしてきた¹⁶⁾。

従来、ICG15分値は至適肝切除術式決定のガイドラインとして利用され、著者らもICG15分値を基本に術式を決定してきた^{17)~22)}。しかし、開腹時にICG15分値から予想していた肝臓とは解離した肉眼所見を呈していることも少なからず経験してきた。これはICG15分値が門脈内シャントのような門脈血流の影響を直接受けること、胆汁流出障害のような物理的、ICG排泄遅延のような体質的な因子の影響を受けるため実際の肝機能を反映していないことが影響していると考えられる。今回の検討でも肝不全徴候群のICG15分値は広範囲に分布していた。さらにICG15分値には

ヨード過敏症患者には施行し得ないという難点も存在する。しかし、7s値は肺線維症のような7s値に影響を及ぼす併存疾患の存在がなければ、より正確に肝臓の線維化の程度を評価しうると考えられる。今回の検討では術後肝不全徴候36例はすべて組織学的肝線維化がstage 3ないし4の高度線維化症例であり、そのうち7s値が正常値(6.0ng/ml以下)を呈した症例はわずか2例のみであった。このように、7s値は組織学的肝線維化と強い相関を示し、さらに組織学的肝炎活動性の程度とも強い相関がみられたことから線維化マーカーとしての意義に加え肝炎活動性の指標としても意義があることが示唆された。

7s値が高値を示す症例での術後肝不全を防止するためには、肝切除量の軽減、手術時間の短縮、より徹底した術中出血量制御といった手術侵襲を軽減する工夫が必要と考えられる。この際、とくに高度肝障害例では、術後の残肝機能を考慮し、部分切除が推奨される¹⁾²³⁾²⁴⁾。しかし、今回の死亡4例の術式は1例が葉切除、3例が部分切除であった。このことより7s値が高値、とくに12ng/mlを超えるような症例においては、術式に関係なく術後肝不全の危険がある。つまり開腹術自体が危険であり、このような症例では外科的治療自体が適応外であると考えられる。今回の検討では、上記のように術後肝不全の予測因子として高度障害肝における7s値の測定意義は確認できたが、一方では正常肝における術式決定に対する7s値の臨床的意義は高くないのではと考えられる。

以上より、7s値は肝切除の限界点を知るうえではきわめて有用であると考えられる。また、7s値が12ng/ml以上の肝細胞癌患者は、肝切除以外のより侵襲の少ない治療法を選択するべきであり、また条件が許せば肝移植も治療の一選択肢になるものと考えられる。

結 論

血清7s値は肝切除後肝不全の術前予測に有用であり、肝切除の適応決定における新しい指標と考えられた。7s値が高値を示す症例では肝切除量の軽減、手術時間の短縮、より徹底した術中出血量制御といった手術侵襲を軽減する工夫

が必要であり、とくに12ng/ml以上の症例では術後肝不全の危険性が高く、肝切除以外の治療法を選択すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Wu CC, Ho WL, Yeh DC, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: is it unjustified in impaired liver function? *Surgery* 1996; 120: 34-9.
- 2) Farges O, Malassagne B, Fleijou JF, et al. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg* 1999; 229: 210-5.
- 3) Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, et al. Human liver regeneration after major hepatic resection: a study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg* 1987; 206: 30-9.
- 4) Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, et al. Influence of histological inflammatory activity on regenerative capacity of liver after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *J Gastroenterol* 1999; 34: 100-4.
- 5) Nagasue N, Kohno H, Tachibana M, et al. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with Child-Tucotte class B and C cirrhosis. *Ann Surg* 1999; 229: 84-90.
- 6) Eguchi H, Umeshita K, Sakon M, et al. Presence of active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by posthepatectomy liver failure. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1383-8.
- 7) Ueno T, Inozuka S, Torimura T, et al. Significance of serum type-IV collagen levels in various liver diseases: measurement with a one-step sandwich enzyme immunoassay using monoclonal antibodies with specificity for pepsin-solubilized type-IV collagen. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 513-20.
- 8) Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, et al. Serum type III procollagen peptide, type IV collagen 7s domain, central triple-helix of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic viral liver disease: relationship to liver histology. *Hepatology* 1994; 20: 780-7.
- 9) Suou T, Yamada S, Hoshio K, et al. Relationship be-

- tween serum and hepatic 7s fragments of type IV collagen in chronic liver disease. *Hepatology* 1996 ; 23 : 1154-8.
- 10) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981 ; 1 : 431-5.
 - 11) Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994 ; 19 : 1513-20.
 - 12) Horii K, Kubo S, Hirohashi K, et al. Changes in erythrocyte deformability after liver resection for hepatocellular carcinoma associated with chronic liver disease. *World J Surg* 1999 ; 25 : 85-90.
 - 13) Kubo S, Tsukamoto T, Hirohashi K, et al. Correlation between preoperative serum concentration of type IV collagen 7s domain and hepatic failure following resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004 ; 239 : 186-93.
 - 14) Kubo S, Tsukamoto T, Hirohashi K, et al. appropriate surgical management of small hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *World J Surg* 2003 ; 27 : 437-42.
 - 15) Kawai S, Kubo S, Tsukamoto T, et al. Serum concentration of type IV collagen 7S domain as a marker for increased risk of recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 2003 ; 20 : 201-8.
 - 16) Tsukamoto T, Yamamoto T, Ikebe T, et al. Serum marker of liver fibrosis and histologic severity of fibrosis in resected liver. *Hepato-gastroenterology* 2004 ; 51 : 777-80.
 - 17) Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995 ; 169 : 589-94.
 - 18) Matsumata T, Kanematsu T, Yoshida Y, et al. The indocyanine green test enables prediction of post-operative complications after hepatic resection. *World J Surg* 1987 ; 11 : 678-81.
 - 19) Fujio N, Sakai K, Kinoshita H, et al. Results of treatment of patients with hepatocellular carcinoma with severe cirrhosis of the liver. *World J Surg* 1989 ; 13 : 211-8.
 - 20) Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, et al. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1992 ; 163 : 515-8.
 - 21) Yasui M, Harada A, Torii A, et al. Impaired liver function and long-term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1995 ; 19 : 439-43.
 - 22) Midorikawa Y, Kubota K, Takayama T, et al. A comparative study of postoperative complications after hepatectomy in patients with and without chronic liver disease. *Surgery* 1999 ; 126 : 484-91.
 - 23) Shimahara Y, Yamamoto N, Uyama N, et al. Significance of serum type IV collagen level of hepatectomized patients with chronic liver damage. *World J Surg* 2002 ; 26 : 451-6.
 - 24) Yamanaka N, Tanaka K, Oriyama T, et al. Microwave coagulation necrosis therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1996 ; 20 : 1076-81.

* * *

原 著

肝切除術における腹腔ドレーン抜去時期に関する検討

大阪市立大学医学部附属病院安全管理対策室¹⁾, 大阪市立大学大学院肝胆膵外科学²⁾, 東住吉森本病院外科³⁾

松田 常美¹⁾²⁾ 竹村 茂一²⁾ 大場 一輝²⁾ 上西 崇弘²⁾
小川 雅生²⁾ 市川 剛²⁾ 高台真太郎²⁾ 新川 寛二²⁾
田中 宏³⁾ 久保 正二²⁾

はじめに：肝切除施行例における腹腔ドレーンの管理法について検討した。対象と方法：肝切除術中に閉鎖式ドレーンが留置された104例を術後4日目以内腹腔ドレーン抜去72例(短期間留置群)と術後5日目以降抜去32例(長期間留置群)に分類し、ドレーン留置期間延長の要因や術後合併症の観点から肝切除術における適切な腹腔ドレーン抜去時期について検討した。なお、腹腔ドレーンは胆汁混入がみられない(総ビリルビン値5mg/dL未満)場合、抜去した。結果：腹腔ドレーン長期間留置に関わる因子は、単変量解析によると腫瘍径(大型腫瘍)、1区域以上切除、手術時間、術中出血量、術後4日目のドレーン排液量(200mL以上)で、多変量解析によると手術時間、術中出血量およびドレーン排液量が独立因子であった。胆汁漏は短期間留置群の2例にみられ、そのうち1例に腹腔内感染が発症した。創感染は両群のそれぞれ1例に、難治性胸腹水は短期間留置群の2例にみられたが、両群のそれら術後合併症の頻度に差はみられなかった。まとめ：肝切除例において、手術時間、術中出血量および術後4日目のドレーン排液量が腹腔ドレーン長期留置に関わる独立した因子であった。胆汁混入がみられない場合、腹腔ドレーンの術後4日目以内抜去は妥当であると考えられた。

はじめに

腹部外科領域における腹腔ドレーン留置に関する研究の結果、CDC (Centers for Disease Control and Prevention : 米国疾病管理予防センター) の手術部位感染予防のガイドライン¹⁾では、「もしドレーンが必要なら、閉鎖式ドレーンを使用し、できるだけ早期に抜去する」ことが推奨されている。通常、肝切除術においては情報的ドレーンおよび予防的ドレーンとして腹腔ドレーンが留置される。肝切除術の特徴として、併存する慢性肝疾患、特に肝硬変症による易出血性、易感染性や難治性胸腹水、肝切離や胆管処理に伴う胆汁漏、さらに死腔形成による感染助長などがあげられる。それらの特徴を踏まえて肝切除術における腹腔ドレーン留置の意義や管理法について種々の取り組みが

行われてきた²⁾⁻⁶⁾。当科では2003年より肝切除術のクリニカルパスを導入し、暫時、その改訂を行ってきた⁷⁾。その際、ドレーン管理に関しても改訂し、後述するように術後4日目をめどに、あるいは術後4日目以内に腹腔ドレーン抜去を行ってきたが、それらの症例におけるドレーン留置期間延長の要因や、術後合併症の観点から肝切除術における適切な腹腔ドレーン抜去時期について検討した。

対象と方法

対象は当科において2005年6月から2007年5月末の2年間に施行された肝切除例のうち多臓器合併切除例、胆道再建術施行例、大血管内あるいは胆管内腫瘍摘出症例と腹腔ドレーンを留置しなかった、あるいはベンローズ・ドレーンを短期間留置した症例を除く104例である。当科では2003年7月より肝切除術のクリニカルパスを導入したが、2005年6月から2006年3月までの第

<2008年7月23日受理>別刷請求先：久保 正二
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3 大阪市立
大学大学院肝胆膵外科学

3期クリニカルパス使用期間の42例では腹腔ドレーン排液中に明らかな胆汁混入がみられない場合、術後4日目をめどに腹腔ドレーンを抜去した。なお、持続的な胆汁混入が疑われる場合、ドレーン排液中の総ビリルビン値を測定し、5mg/dL以上の場合、胆汁漏ありと診断した。また、2006年4月から2007年5月までの第4期クリニカルパス使用期間の62例では腹腔ドレーン排液中に明らかな胆汁混入がみられない場合、基本的に術後4日目までに腹腔ドレーンを抜去し、腹水の漏出がみられ、1日に複数回包交処置が必要な場合はドレーン抜去部を縫合閉鎖した。

肝切除術の対象となった疾患は肝細胞癌81例、転移性肝癌13例、肝内胆管癌5例、肝嚢胞腺癌1例、胆嚢癌1例、肝原発悪性リンパ腫1例、肝内結石1例、肝血管筋脂肪腫1例であった。術中、超音波外科用吸引装置(CUSA)と水流滴下式バイポーラ(ウォーターバイポーラ)を用いて肝切除を行い、症例によってマイクロウェーブ凝固装置を併用した。肝切除後、閉鎖式ドレーン(19Fr. BLAKE*silicon drains およびJ-VAC*Reservoirs, ETHICON, inc, A Johnson & Johnson Company, Somerville, NJ)を肝切除部に1本留置した。胆嚢摘出術を行った症例では肝切除終了後、胆嚢管より総胆管内に挿入された胆道造影用バルーンカテーテル³⁾を用いてバルーン拡張下にジアグノググリーン液を注入し、リークテストを行った。

これら症例を術後4日目以内腹腔ドレーン抜去72例(短期間留置群)と術後5日目以降抜去32例(長期間留置群)の2群に分類し、患者背景因子、手術因子、疾患因子、ドレーン関連因子、術後経過因子をドレーン留置期間に影響する因子として比較検討し、ドレーン長期間(5日間以上)留置の要因について検討するとともに、短期間留置(術後4日目以内抜去)の妥当性について検討した。なお、多量の持続する胸腹水のため蛋白製剤および利尿剤の投与、ならびに腹腔ドレーン抜去後胸腹水に対して新たなドレーン留置が必要であった場合、難治性胸腹水症例と判断した。

統計学的解析において、単変量解析にはStudent-t検定, Mann-Whitney U検定, カイ二乗

検定あるいはFisherの直接確立検定を、多変量解析には多重ロジスティック回帰分析を用いた。なお、統計計算にはStat View(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用い、 $p < 0.05$ の際に有意差ありと判定した。また、多重ロジスティック回帰分析には単変量解析において $p < 0.1$ であった連続変数あるいはカテゴリ変数を独立変数として採用した。

結 果

対象症例における施行肝切除術式は、右2区域以上切除9例、左2区域以上切除5例、中央2区域切除2例、1区域切除14例、亜区域切除15例、部分切除59例であった。リークテストにおいてジアグノググリーン液の漏出が確認された11例では、同部の縫合などにより修復を行った。しかし、修復後もジアグノググリーン液の漏出が6例に認められたため、4例にはC-tube(住友ベークライト、東京)が、さらに胆管狭窄が危うされた2例にはそれぞれRTBDカテーテル(住友ベークライト、東京)あるいはT-tube(エム・シー・メディカル、東京)が留置された。

全症例における腹腔ドレーン留置期間は 4.1 ± 1.3 日であった。104例中32例において腹腔ドレーンの抜去が術後5日目以降となり、最長症例では術後8日目に腹腔ドレーンが抜去された。

術後胆汁漏は2例にみられた。そのうち、1例は中央2区域切除時の胆管損傷例で、術後早期のドレーン排液中総ビリルビン濃度が高値(5.9mg/dl)であり、胆汁漏と診断されたものの、RTBDカテーテルの術中留置により胆汁漏は速やかに消失した。他の1例は腹腔ドレーン抜去後、術後16日目に肝切除部の液貯留に対し穿刺ドレナージが施行され、遅発性胆汁漏と診断された。また、長期間留置群の1例において腹腔ドレーン挿入部感染(蜂窩織炎)がみられた。さらに、難治性胸腹水2例では胸水あるいは腹水ドレナージカテーテルの留置が必要であった。

そこで、短期間留置群と長期間留置群の各種因子について比較した(単変量解析, Table 1)。その結果、ドレーン長期間留置に関与する因子は、腫瘍径(大型腫瘍)、1区域以上切除、長い手術時間、

Table 1 Comparison of clinicopathologic findings and postoperative complications in long-term abdominal drainage group and short-term abdominal drainage group¹

Factors	Long-term (n = 32)	Short-term (n = 72)	P
Patient-related factors			
Age (years old)	67 (48 - 79)	67 (39 - 83)	0.789
Gender (male : female)	26 : 6	52 : 20	0.462
Cirrhosis	9	26	0.504
Diabetes Mellitus	12	17	0.161
Hepatitis B virus	8	16	0.803
Hepatitis C virus	10	32	0.279
Laboratory tests			
Total bilirubin (mg/dL)	0.8 (0.2 - 1.6)	0.9 (0.1 - 1.6)	0.775
Albumin (g/dL)	3.9 (2.8 - 4.4)	3.9 (2.9 - 4.5)	0.616
ICGR15 ² (%)	13.6 (2.0 - 29.4)	13.8 (2.9 - 31.5)	0.894
Platelet count ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	17.1 (9.7 - 31.2)	15.4 (6.6 - 46.2)	0.278
AST (IU/L)	39 (5 - 85)	37 (14 - 153)	0.803
ALT (IU/L)	42 (19 - 91)	37 (9 - 172)	0.645
Disease-related factors			
Disease			
Hepatocellular carcinoma	25	56	0.0123
Metastatic liver tumor	1	11	
Intrahepatic cholangioma	5	1	
Others			
Tumor size ³ (cm)	3.7 (1.4 - 10.8)	3.0 (1.8 - 9.0)	0.0265
Tumor number ³ (single)	20	49	0.498
Operatio-related factors			
1 or more segment (s)	17	13	< 0.0001
Operation time (min)	316 (155 - 589)	214 (72 - 609)	0.0001
Operative blood loss (g)	650 (55 - 4,000)	405 (10 - 3,850)	0.0708
Blood transfusion	7	9	0.247
Bile leakage test	22	25	0.0025
Positive bile leakage test	7	4	0.303
Postoperative factors			
Amount of drainage fluid ⁴	13	8	0.0011
Bacteria from drain catheter ⁵	7/19	4/48	0.0087
Suture of drain site	8	11	0.276
Bile leakage	0	2	> 0.999
Intraabdominal infection	0	1	> 0.999
Wound Infection	1	1	0.523
Pleural effusion or ascites	0	2	> 0.999

¹In long-term abdominal drainage group, drainage catheter was removed at the 5th postoperative day or later. In short-term abdominal drainage group, drainage catheter was removed within the 4th postoperative day.

²Indocyanine green retention rate at 15 minutes was not done in 16 patients.

³Patients with intrahepatic stones or gallbladder cancer were not included.

⁴Patients with 200 ml/day or more drainage fluid at the 4th postoperative day.

⁵Patients with bacteria isolated from drain catheter / patients in whom bacteria test of the drain catheter was performed.

The results are expressed as median and range (parentheses).

Table 2 Independent risk factors for the long-term (5 days or more) abdominal drainage

Factors	Odds ratio	95% confidence interval	p
Operation time (per 1 minute)	1.008	1.001-1.015	0.0111
Operative blood loss (per 1 g)	0.999	0.998-1.000	0.0482
Amount of drainage fluid ¹⁾	4.988	1.470-16.930	0.0099

¹⁾Patients with 200 ml/day or more drainage fluid at the 4th postoperative day

多い術中出血量、術後4日目のドレーン排液量が200ml以上であった。

ドレーン先端の菌検査は主治医の判断により適宜行われたが、短期間留置群では菌検査が行われた48例中4例で *Staphylococcus epidermidis* (2例), *Staphylococcus aureus* (1例), *Corynebacterium* (1例)が検出され、長期間留置群では19例中7例に *Corynebacterium* (3例), *Staphylococcus epidermidis* (2例), *Staphylococcus haemolyticus* (1例), *Enterococcus faecalis* (1例)が検出された。

次いで、単変量解析において $p < 0.1$ であった因子を用いて多変量解析を行うと、長い手術時間、多い術中出血量と術後4日目のドレーン排液量(200mL以上)が腹腔ドレーン長期間留置の独立した関連因子であった (Table 2)。

考 察

本邦では肝切除後には腹腔ドレーンの留置が一般的に推奨され²⁾⁻⁶⁾、その際、閉鎖式ドレーンの有用性も示されてきた²⁾³⁾。しかし、その留置期間や管理法はいまだ一定していないことから、本研究において腹腔ドレーンの留置期間と種々の背景因子との関係を検討し、ドレーン留置期間延長の要因や、術後合併症の観点から肝切除術における腹腔ドレーン抜去時期について検討した。その結果、比較的大きな肝細胞癌に対して1区域以上切除を施行し、手術時間が長く、出血量が多い症例で、さらに術後4日目のドレーン排液が多い場合、腹腔ドレーン抜去が遅れると考えられた。このうち、術後4日目のドレーン排液量に関しては、両群間の難治性胸腹水の頻度やドレーン抜去後の縫合処置の頻度に差はみられなかったことから、ドレーン排液量が多くても術後4日目以内に抜去して問題ないと考えられた。

腹腔ドレーンには術後出血や胆汁漏などの情報

的ドレーンとしての役割がある。最近の肝切除手術の発達により術後出血を来す症例が減少したが、本研究においても対象104例中、術後出血を来した症例はみられず、術後出血に対する情報的ドレーンとしての意義は大きくないものと考えられた。胆汁漏は2例にみられたが、このうち1例では術後早期にドレーン排液中総ビリルビン値が高値であり、胆汁漏と診断された。すなわち、腹腔ドレーンは術後早期からみられる胆汁漏に対する情報的意義を有すると考えられた。また、過去の症例や対象外の症例において、手術中に留置した腹腔ドレーンより胆汁漏が確認され、その後引き続いてドレナージを継続することによって胆汁漏が治癒した症例を経験しており、そのような治療的意義も否定できないと考えられた。一方、遅発性胆汁漏発症例においては手術時の腹腔ドレーンの情報的および予防的意義は少ないものと考えられた。したがって、両群の術後経過因子に差がみられなかったことや胆汁漏症例の経過を勘案すると、本研究において腹腔ドレーンの治療的意義については十分検討できなかったものの、術後早期に腹腔ドレーン排液内に胆汁混入が見られない場合(ドレーン排液中総ビリルビン値が5mg/dL未満)、術後4日目以内の腹腔ドレーン抜去は妥当であると考えられた。また、術中胆管損傷の修復が不十分と考えられる場合、C-tubeなどの胆道ドレナージを施行することにより、腹腔ドレーンの長期留置を回避できると考えられた。

一般に、手術後ドレーンの留置期間が長くなると、逆行性感染の危険性が高くなることが指摘されている⁹⁾。本研究において、ドレーン先端の菌検査は主治医の判断により適宜行われたため確定的ではないものの、短期間留置群に比較して長期間留置群の腹腔ドレーン先端の菌検出率が有意に高

く、また皮膚常在菌が多く検出された。さらに、長期間留置群の1例においてドレーン挿入部の感染がみられた。したがって、閉鎖式ドレーンにおいても腹腔ドレーンの長期間留置によって逆行性感染の頻度が上昇する可能性があり、ドレーン挿入部感染も勘案すると、術後4日目以内での腹腔ドレーンの抜去が望ましいと考えられた。

ところで、待機的肝切除後の腹腔ドレーンの必要性に関する研究もみられる。Belghiti¹⁰は小範囲切除では腹腔ドレーンを留置しなくて肝切除術は安全に施行可能であり、広範囲切除でも腹腔ドレーン留置は必ずしも必要ないと報告している。Fong¹¹およびLiu¹²も肝切除術において腹腔ドレーンの留置は必要でなく、むしろ腹腔ドレーンによる合併症の増加を指摘している。しかし、Belghiti¹⁰の研究におけるドレーン非留置群の腹水貯留、胆汁貯留の頻度と本研究における両群でのそれらの頻度に差がみられないか、本研究におけるそれらの頻度がむしろ低値であった。

Fong¹¹の研究においても、ドレーン留置60例中5例、ドレーン非留置60例中11例で術後腹腔ドレナージが必要であり、胆汁漏がそれぞれ3例にみられたと報告されている。Liu¹²の研究ではドレーン挿入部感染が52例中4例に、創感染がドレーン非留置52例中6例にみられ、創部からの腹水漏出もドレーン非留置52例中8例にみられたと報告されている。また、ドレーン留置群に合併症が多くみられたと報告されているものの、ドレーンとは無関係と考えられる合併症がドレーン留置群に多くみられていた。本研究においては胸水や腹水ドレナージや胆汁ドレナージが術後必要であったのは104例中3例にすぎず、Fong¹¹のドレーン留置群のみならず非留置群より低頻度であった。さらに、本研究ではドレーン挿入部感染は104例中1例に、創感染が他の1例にみられたにすぎなかった。創部からの腹水漏出頻度も本研究では104例中1例にすぎず、Liu¹²のドレーン非留置群に比べ、いずれも低頻度であった。すなわち、対象症例が異なるために単純な比較は困難ではあるものの、Belghiti¹⁰、Fong¹¹およびLiu¹²の研究におけるドレーン非留置例の術後

合併症に比較して本研究における両群の術後合併症の頻度がむしろ低値であった。また、術後4日目以内に腹腔ドレーンを抜去すれば、術後の離床や体動に大きな影響を与えない。したがって、肝切除例すべてにおいて腹腔ドレーン非留置が好ましいとは必ずしも断定できないと考えられた。また、本研究期間の他の肝切除例のうち胆汁漏や腹腔内感染などの危険性の低いと考えられる症例において腹腔ドレーンを留置せず、術後経過も良好であった症例もみられたことから、今後症例の特徴に応じた腹腔ドレーンの必要性に関する検討が望まれる。

以上より、手術時間や術中出血量、多量のドレーン排液量などが肝切除後腹腔ドレーンの長期間留置の要因であったが、術後経過を検討した結果、胆汁混入が見られない場合（総ビリルビン値5 mg/dL未満）、肝切除症例において腹腔ドレーンの術後4日目以内の抜去は妥当であると考えられた。

文 献

- 1) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al : Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital infection control practices advisory committee. Infect Control Hosp Epidemiol 20 : 250-278, 1999
- 2) 久保正二, 木下博明, 広橋一裕ほか : われわれの術後予防的抗菌薬投与法。肝臓手術。消外 17 : 43-47, 1994
- 3) Uetsuji S, Kwon A, Komada H et al : Clinical evaluation of closed drainage following hepatectomy. Surg Today 27 : 298-301, 1997
- 4) 加藤高明, 高山忠利, 加茂知久 : 術後感染予防のための手術手技の工夫 : 肝切除術。消外 26 : 1261-1266, 2003
- 5) 渡会伸治, 田中邦哉, 杉田光隆ほか : 肝切除における周術期感染対策。外科 67 : 178-184, 2005
- 6) 長島郁雄, 高田忠敬, 天野穂高ほか : ドレナージ法。閉腹の工夫。消外 28 : 455-458, 2005
- 7) 吉村弥須子, 白田久美子, 久保正二ほか : 肝切除術クリニカルパスの作成と導入後の評価。大阪市大看誌 1 : 21-29, 2005
- 8) Kubo S, Sakai K, Kinoshita H et al : Intraoperative cholangiography using a balloon catheter in liver surgery. World J Surg 10 : 844-850, 1986
- 9) 清水潤三, 北田昌之, 島野高志 : ドレーンの逆行性感染。日外感染症会誌 2 : 19-21, 2005
- 10) Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A et al : Drainage after elective hepatic resection : a randomized

- trial. *Ann Surg* 218 : 748—753, 1993
- 11) Fong Y, Brennan MF, Brown K et al : Drainage is unnecessary after elective liver resection. *Am J Surg* 171 : 158—162, 1996
- 12) Liu CL, Fan ST, Lo CM et al : Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver disease. *Ann Surg* 239 : 194—201, 2004

Management of Abdominal Drainage after Liver Resection

Tsunemi Matsuda¹⁾²⁾, Shigekazu Takemura²⁾, Kazuki Ohba²⁾, Takahiro Uenishi²⁾,
Masao Ogawa²⁾, Tsuyoshi Ichikawa²⁾, Shintaro Kodai²⁾, Hiroji Shinkawa²⁾,
Hiromu Tanaka³⁾ and Shoji Kubo²⁾

Department of Medical Safety Management, Osaka City University Hospital¹⁾

Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine²⁾

Department of Surgery, Higashisumiyoshi-Morimoto Hospital³⁾

Background : Management of abdominal drainage after liver resection has not been well established. **Methods** : We compared clinicopathological findings between patients with the long-term abdominal drainage (5 days or more, long-term group, 32 patients) and those with the short-term abdominal drainage (4 days or less, short-term group, 72 patients) to study the risk factors for the long-term (5 days or more) abdominal drainage. We also studied the management of abdominal drainage in postoperative bleeding, biliary leakage, intraabdominal infection, wound infection, refractory pleural effusion, and refractory ascites in 104 patients who underwent liver resection. **Results** : The drains were removed on postoperative day 4.1 ± 1.3 if the drainage fluid did not contain bile. The risk factors for the long-term abdominal drainage included larger tumor, segmentectomy and bisegmentectomy, a long operation time, massive blood loss, and a large amount of drainage fluid (200ml/day at the 4th postoperative day) by univariate analysis and a long operation time, massive blood loss, and a large amount of drainage fluid were independent risk factors by multivariate analysis. Postoperative bleeding did not occur. Biliary leakage developed in one patient in whom an RTBD catheter was placed because of stenosis of the bile duct after central bisegmentectomy. In another patient, biliary leakage developed 16 days after surgery, with intraabdominal infection caused by *Staphylococcus aureus* infection through the catheter after treatment for biliary leakage. The drainage catheter was replaced in 2 patients in whom refractory pleural effusion or ascites developed. Wound infection developed in one patient. Infection of the drainage site occurred in one patient in whom the catheter was removed 7 days after surgery. There were no differences in the incidence of such postoperative complications between the short-term and long-term groups. **Conclusions** : Removal of abdominal drainage catheters within 4 days after liver resection is reasonable if the drainage fluid does not contain bile.

Key words : liver resection, abdominal drainage, bile leakage, intraabdominal infection, ascites

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 42 : 141—146, 2009]

Reprint requests : Shoji Kubo Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine
1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545-8585 JAPAN

Accepted : July 23, 2008

Second Hepatic Resection for Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C

Shoji Kubo · Shigekazu Takemura · Takahiro Uenishi · Takatsugu Yamamoto · Kazuki Ohba · Masao Ogawa · Seikan Hai · Tsuyoshi Ichikawa · Shintaro Kodai · Hiroji Shinkawa · Hiromu Tanaka

Published online: 22 January 2008
© Société Internationale de Chirurgie 2008

Abstract

Background Although a second hepatic resection (SHR) for recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) is widely accepted, the indications for SHR have not been established. The risk factors for HCC recurrence after SHR were evaluated to investigate the indications for SHR.

Methods Subjects included 51 patients who underwent a second hepatic resection for recurrence of HCV-related HCC. Sixteen patients received interferon therapy before or after the first operation. Six patients attained a sustained viral response (SVR) that was defined as return of the alanine aminotransferase (ALT) activity to within the reference range and no detectable serum HCV RNA for at least 1 year after interferon therapy. A biochemical response (BR), defined as a normalized ALT activity for at least 1 year after interferon therapy with or without the transient disappearance of serum HCV RNA, was attained in three patients. The other seven patients were defined as the nonresponse (NR) group.

Results By univariate analysis, NR and lack of interferon therapy, high indocyanine green retention rate at 15 min (ICGR15), high aspartate aminotransferase activity, high ALT activity, large tumor, and multiple tumors were risk factors for HCC recurrence after SHR. By multivariate analysis, NR and lack of interferon therapy, high ICGR15, large tumor, and multiple tumors were independent risk factors.

Conclusions Patients in whom active hepatitis has been controlled by interferon therapy are the best candidates for SHR. Interferon therapy should be recommended in patients undergoing resection of an HCV-related HCC because SHR can prolong life in SVR and BR patients.

Despite recent advances in diagnostic and treatment methods, the prognosis for hepatocellular carcinoma (HCC) remains unsatisfactory because the rate of recurrence after treatment is high, especially in patients with chronic hepatitis C [1, 2]. Recurrence after resection of HCC includes metastases from the primary carcinoma and newly developed foci of HCCs (multicentric occurrence) [3–5]. Chronic active hepatitis has been a risk factor for recurrence, especially for multicentric carcinogenesis, after resection of hepatitis C virus (HCV)-related HCC [1, 2, 6] and the recurrence rate at 5 years has been reported to be 70–80%. In addition, the recurrence rate after resection of HCV-related HCC is higher in patients with HCV viremia than in those without viremia [1]. Thus, interferon (IFN) treatment decreases the incidence of HCC and hence the recurrence rate after treatment in patients with chronic hepatitis C [7–16].

A second (repeat) hepatic resection (SHR) for recurrent HCC is now widely accepted as effective treatment [17–20]. However, the disease-free survival rate after SHR is low and the indications for SHR have not been established. Identification of risk factors is essential to improve the selection of patients who might benefit from SHR. This study examines the risk factors for HCC recurrence after SHR to develop objective criteria for SHR.

S. Kubo (✉) · S. Takemura · T. Uenishi · T. Yamamoto · K. Ohba · M. Ogawa · S. Hai · T. Ichikawa · S. Kodai · H. Shinkawa · H. Tanaka
Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan
e-mail: m7696493@msic.med.osaka-cu.ac.jp

Patients and methods

Patients

Between October 1992 and May 2006, 53 patients underwent SHR for recurrence of HCV-related HCC. These patients had undergone first hepatic resection between April 1990 and March 2005. During that period, primary hepatic resection was performed for HCV-related HCC in 399 patients. Although the indications for SHR were almost the same as those for the first resection, we performed SHR only when the following two conditions were met [17]. First, the patient must have good liver function, comparable to that at the time of the initial resection. Second, the tumor must be localized so that it can be extirpated completely. For the exceptional patient with multiple recurrent tumors in the remnant liver who have not responded to other available treatments but whose liver function is adequate to tolerate SHR, we perform SHR as part of a multimodality treatment plan. In 2 of the 53 patients with multiple recurrent tumors, SHR was performed only for recurrent tumors for which transcatheter arterial embolization was not effective, as part of a multimodality treatment; the recurrent tumors could not be extirpated completely by SHR in the two patients. SHR was performed according to the standard indications in the remaining 51 patients who the subjects of this study (Table 1). The tumor-free survival rates were compared as a function of clinicopathologic variables. The median follow-up from operation until the detection of HCC recurrence or the study endpoint (31 July 2006) was 415 days (range = 62–4480 days). The median follow-up from operation until death or the study endpoint was 1264 days (range = 62–4480).

This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and the guidelines of the Ethics Committee of our institution. Informed consent was obtained from each patient.

Interferon therapy

In 5 of 51 patients, primary HCC was detected after IFN therapy. In 11 patients, IFN therapy was performed after the first operation. IFN α was administered in 12 patients. IFN β , IFN α 2a, IFN α and IFN β , and IFN α and ribavirin were administered in one patient each.

The response to IFN therapy was classified on the basis of changes in the HCV RNA levels and serum alanine aminotransferase (ALT) activity during and immediately after IFN administration and for at least 1 year after IFN therapy. Six patients attained a sustained viral response (SVR) that was defined as return of ALT activity to within

Table 1 Subjects' demographics

Age (years)	66.2 ± 6.3 (56–83)
Gender (male:female)	47:4
Alcohol abuse	12
Interferon therapy	16
Child-Pugh classification (A:B)	49:2
Total bilirubin (mg/dl)	0.9 ± 0.3 (0.3–1.5)
Albumin (g/dl)	3.8 ± 0.4 (2.8–4.6)
ICGR15 (%) ^a	16.7 ± 6.9 (3.8–34.8)
Platelet count ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	13.8 ± 6.4 (5.8–43.4)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	58 ± 28 (18–164)
Alaine aminotransferase (IU/L)	65 ± 36 (13–158)
α -Fetoprotein (>20 ng/ml)	17
Tumor size (cm)	2.6 ± 1.4 (1.1–9.5)
Differentiation of main tumor (well, moderate: poor)	39:12
Tumor number (single:multiple)	36:15
Portal invasion	15
Grade (0:1:2:3)	2:14:34:1
Stage (0:1:2:3:4)	2:11:8:7:23
Operative methods (anatomic:nonanatomic)	4:47

Age, the results of laboratory tests, and tumor size are shown as mean ± SD with range

ICGR15 = indocyanine green retention rate at 15 min

^a One patient who was intolerant of ICG was excluded

the reference range and no detectable serum HCV RNA for at least 1 year after IFN therapy. A biochemical response (BR), defined as normalized ALT activity for at least 1 year after IFN therapy with or without transient disappearance of serum HCV RNA, was attained in three patients. The other seven patients were defined as the nonresponse (NR) group because they had no decrease in their ALT activity and had persistent serum HCV RNA. The serum samples were tested for anti-HCV antibody using an enzyme-linked immunosorbent assay (Ortho Diagnostic Systems, Tokyo, Japan). Serum HCV RNA was assayed by a reverse transcriptase-nested polymerase chain reaction using primers derived from a conserved 5'-untranslated region of the viral genome [7] and by a branched DNA probe method (Quantiplex HCV-RNA, Chiron Corp., Emeryville, CA).

Detection of recurrence

Serum concentration of α -fetoprotein and protein induced by vitamin K absence and antagonist II were measured 1 month after surgery and every 3 months thereafter. Ultrasonography, computed tomography, chest radiography, or some combination of these tests was done 1 month after surgery and every 3 months thereafter. When a