

閉塞性黄疸肝に対する肝切除術の検討 —術後経過に關与する術前因子について—

京都府立医科大学第2外科

塚本 賢治 弘中 武 鴻巣 寛 園山 輝久
野中 雅彦 牧野 弘之 土屋 邦之 岡 隆宏

HEPATIC RESECTION OF THE LIVER WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE: SPECIAL REFERENCE TO PREOPERATIVE FACTORS WHICH INDICATE POSTOPERATIVE COURSE

Kenji TSUKAMOTO, Takeshi HIRONAKA, Hiroshi KOHNOSU,
Teruhisa SONOYAMA, Masahiko NONAKA, Hiroyuki MAKINO,
Kuniyuki TSUCHIYA and Takahiro OKA

The Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University, School of Medicine

閉塞性黄疸肝肝切除17例を対象として、術後経過に影響をおよぼすと考えられる術前因子（肝切除率、術前血清総ビリルビン値、減黄率b値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、ヘパプラスチンテスト、ICG R₁₅, K, Rmax, 50g 経口糖負荷試験）と術後経過との關連について retrospective に検討を加えた。減黄率b値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間の良好な症例では、術後順調に経過することが多かった。術前総ビリルビン値、ICG R₁₅が高値を示した症例では手術死亡が多くみられた。50g 経口糖負荷試験において、正常型では全例術後順調に経過したが、linear 型では手術死亡例が多く、これらの因子は肝切除術の術後経過を反映していると考えられた。

索引用語：閉塞性黄疸，肝切除

はじめに

近年、肝硬変併存肝細胞癌に対する手術成績は著しく向上しているが¹⁾²⁾、これには多変量解析を用いた客観的な手術リスク判定法³⁾⁴⁾などの導入による手術適応の均等性が一翼を担っていることは確かであろう。しかし、閉塞性黄疸症例に対する肝切除は肝門部胆管癌（以下肝門部癌）を中心として、最近積極的に行われるようになってきているが^{5)~7)}、諸家の報告をみても⁶⁾⁷⁾その手術死亡率は10~20%と依然として高い。そこで、当科で経験した閉塞性黄疸肝切除症例を retrospectively に解析し、術後経過に影響をおよぼすと考えられる術前因子につき検討を加えた。

対象および方法

昭和56年3月より昭和61年3月までに、当科で行わ

れた閉塞性黄疸肝肝切除症例は17例であり、これを検索の対象とした。症例の原疾患としては、全例が肝門部を占拠する癌腫であり、肝門部胆管癌がその多くを占め、他に肝内胆管癌、胆嚢癌、混合型肝癌が含まれていた。

術前の減黄処置としては、原則的に肝両葉にわたり経皮経肝的胆道ドレナージを行い、血清総ビリルビン値5mg/dlを一応の目安として手術を行ったが、術前血清総ビリルビン値が3~4mg/dlで推移した症例1には術前減黄処置は行わなかった。

手術術式は、拡大肝葉切除、尾状葉切除、リンパ節郭清R₂、肝内胆管空腸吻合を原則としているが、癌の占居部位により、肝切除範囲の変更、門脈切除(再建)、肝動脈切除(再建なし)、胃切除などの合併切除が行われた。

術後の重症合併症としては、高ビリルビン血症、肝不全、特発性呼吸不全 (adult respiratory distress

<1987年1月14日受理>別刷請求先：塚本 賢治
〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465
京都府立医科大学第2外科

表1 対象症例の原疾患, 切除術式, 術後合併症

症例 No.	原疾患 (病期)	切除術式	合併症	
A 群	1	混合癌	中2, 尾	なし
	2	肝門癌(Ⅳ)	拡左, 尾	〃
	3	胆嚢癌(Ⅳ)	〃	〃
	4	肝門癌(Ⅳ)	右3, 尾	〃
	5	〃 (Ⅳ)	拡右, 尾	〃
	6	〃 (Ⅳ)	〃	〃
	7	〃 (Ⅱ)	拡左, 尾	〃
	8	〃 (Ⅲ)	〃	〃
B 群	9	〃 (Ⅲ)	中2	ARDS
	10	〃 (Ⅲ)	拡左, 尾, 胃, (胃潰瘍)	高ビリ
	11	胆嚢癌(Ⅳ)	拡右, 尾	高ビリ
	12	肝内癌	拡左, 尾, 胃, 門脈, 肝動脈	高ビリ
C 群	13	胆嚢癌(Ⅳ)	拡右, 尾, 門脈	縫合不全
	14	肝内癌(Ⅳ)	拡左, 尾, 門脈, 肝動脈	腎不全, 肝不全, 消化管出血
	15	肝内癌	拡左, 尾, 門脈	高ビリ, 消化管出血, 縫合不全, 腹腔内出血
	16	胆嚢癌(Ⅳ)	左3, 尾	肝不全, 消化管出血
	17	肝内癌	拡左, 尾, 胃, 肝動脈	ARDS, 高ビリ, 縫合不全, 腹腔内出血

混合癌: 混合型肝癌 肝門癌: 肝門部胆管癌
 肝内癌: 肝内胆管癌 中2: 中央2区域 尾: 尾状葉
 縫合不全: 肝内胆管空腸縫合不全 ARDS
 ARDS: 特異性呼吸不全 高ビリ: 高ビリルビン血症

syndrome: 以下 ARDS), 腎不全, 消化管出血, 肝内胆管空腸吻合縫合不全(以下縫合不全), 腹腔内出血(門脈性)が認められた。ただし, 術後2週間以内に血清総ビリルビン値が10mg/dlとなるが, その後下降したものを高ビリルビン血症とし, 上昇し続けたものを肝不全とした(表1)。

これらの症例を術後経過により

A 群: 術後経過良好例 (n=9)

B 群: 術後合併症を認めるが死亡しなかった症例 (n=5)

C 群: 手術死亡例 (n=3)

の3群に群別した。

また, 術後経過に影響をおよぼすと考えられる術前因子として, 以下の10項目につき検討した。

(1) 肝実質切除率(切除率)

(2) 術前血清総ビリルビン値 (T. Bil)

(3) 減黄率 b 値⁸⁾ (b 値)

(4) 血清アルブミン値 (Alb)

(5) プロトロンビン時間 (PT)

(6) ヘパプラスチンテスト (Hpt)

(7) ICG R₁₅ (R₁₅)

(8) KICG (K)

(9) ICG Rmax (Rmax)

(10) 50g 経口糖負荷試験 (GTT)

50g 経口糖負荷試験は小澤らの分類をもとに⁹⁾, 糖負荷後30分毎に負荷後180分まで血糖を測定し, 血糖値がピークに達するまでの時間により, 以下の3型にわけた。

60分まで: 正常型 (normal: N)

90分から150分まで: parabolic 型 (P)

180分: linear 型 (L)

また, プロトロンビン時間は実数/対照の比としてあらわした。

(1)から(9)の項目に対しては, 各群の平均値の差を Student's t test により, 項目(10)は χ^2 検定により検定し, 危険率5%以下を有意な差とした。

結 果

1. 対象の背景因子

各群の年齢, 手術時出血量, 手術時間, PSP 試験15分値 (以下 PSP15), 血清クレアチニン値 (以下 Cr), 動脈血酸素分圧 (以下 PaO₂) および動脈血二酸化炭素分圧 (以下 PaCO₂) につき検討した。年齢, 手術時間, PaO₂, PaCO₂ では群間に有意差をみないが, 出血量では B 群は他群に比べ有意に高値であり, PSP15, Cr では C 群は有意に悪化していた (表2)。

2. 手術成績

(1) 原疾患別術後生存期間

肝門部癌では5年以上の長期生存がえられているが, 胆嚢癌, 肝内胆管癌では比較的早期に再発死している (図1)。

(2) 術後合併症

術後合併症は17例中9例 (53%) に発症し, 高ビリルビン血症, 肝不全, 消化管出血などが多くみられた (表3)。

(3) 手術死亡

術後1カ月以内死亡の直死例は17例中3例 (18%), 入院手術死亡は17例中4例 (24%) にみられた, このうち2例は高ビリルビン血症から肝不全, 消化管出血などの多臓器不全へ移行する経過をとった。また, 他

表2 対象症例の背景因子

	A 群 (n=8)	B 群 (n=5)	C 群 (n=4)
年齢 (歳)	57.9±8.6	59.8±10.2	64.3±3.0
手術時間 (時間)	11.3±1.5	13.2±2.1	12.6±1.4
手術時出血量 (ml)	3,228±1,625	7,615±2,233	3,657±2,037
PSP15分値 (%)	33±6	29±11	19±15
血清クレアチニン値 (mg/dl)	0.85±0.16	0.70±0.18	0.95±0.13
PaO ₂ (mmHg)	82±5	84±12	79±10
PaCO ₂ (mmHg)	37±4	35±3	37±2

PaO₂: 動脈血酸素分圧 PaCO₂: 動脈血炭酸ガス分圧
mean±SD *p<0.01 **p<0.05

表3 閉塞性黄疸肝切除症例の術後合併症
[頻度]
9例/17例 (53%)
[種類別頻度]

術後合併症	例数 (%)
高ビリルビン血症	5 (29%)
消化管出血	3 (18%)
縫合不全	3 (18%)
肝不全	2 (12%)
A R D S	2 (12%)
腹腔内出血	2 (12%)
急性腎不全	1 (6%)

の2例は術後高ビリルビン血症, 縫合不全などから腹腔内出血をきたし死亡した。

3. 耐術例の予後

耐術した13例の予後をみると (観察期間: 3ヵ月から5年4ヵ月), 13例中5例 (38%) が死亡した。その死因の内訳は癌死2例, 胆管断端癌再発による胆管炎1例, 肝炎を誘因とする肝不全が2例であった。また, 癌再発は13例中4例 (31%) に認めた (図1)。

4. 術後経過と術前因子の関連

不慮の胆管損傷により, 術後縫合不全をきたし腹腔内出血で死亡した症例17を除く, 16例を対象として検索した。

(1) 肝切除率: A, B, C群のそれは, それぞれ50±20, 48±24, 42±24% (mean±SD) であり, 群間に差は無かった (図2a)。

図1 閉塞性黄疸肝切除症例の原疾患別術後生存期間

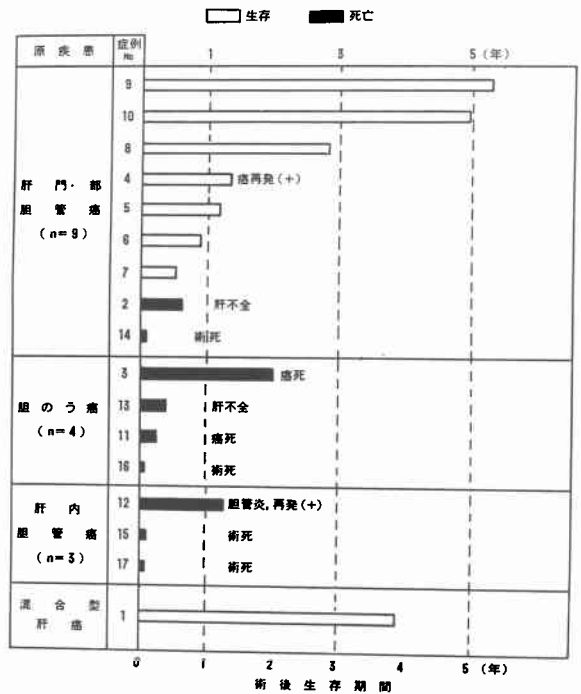
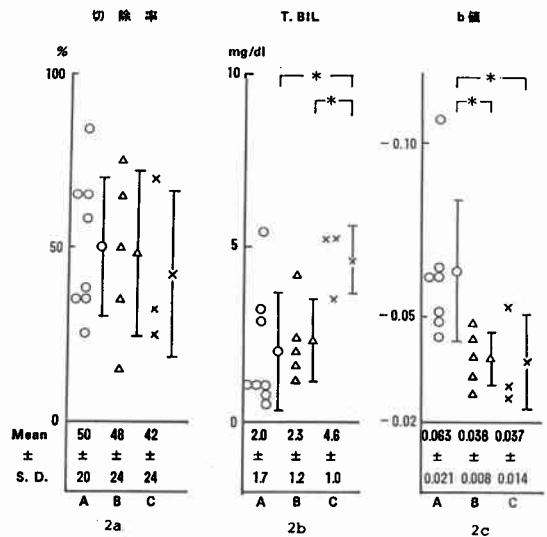


図2 術後経過と術前因子 (1)

2a: 肝切除率, 2b: 術前血清総ビリルビン値, 2c: 減黄率b値。○: A群, △: B群, ×: C群, * p<0.05



(2) 術前血清総ビリルビン値: A, B, C群は, それぞれ2.0±1.7, 2.3±1.2, 4.6±1.0mg/dl (mean±SD) であり, C群はA群, B群に比べ有意(p<0.05)に高

図3 術後経過と術前因子(2)

3a: 血清アルブミン値, 3b: プロトロンビン時間比, 3c: ヘパプラスチンテスト

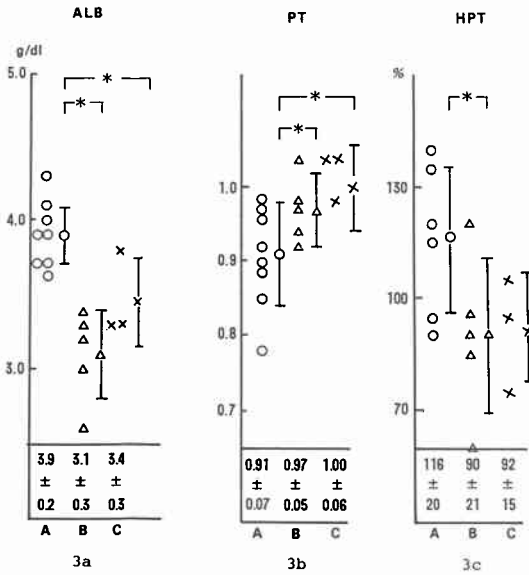
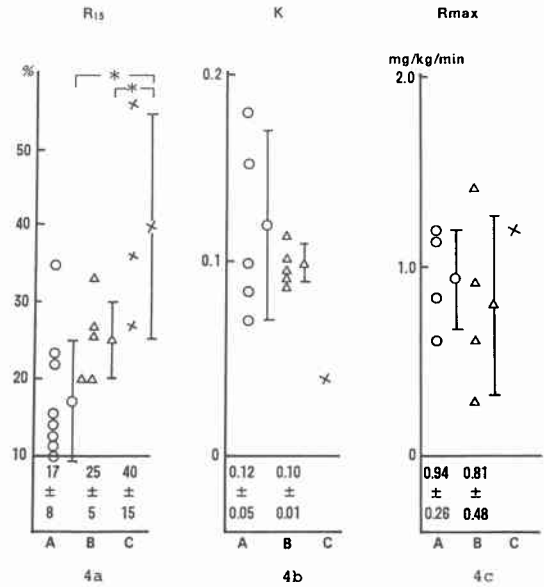


図4 術後経過と術前因子(3)

4a: ICG R₁₅, 4b: KICG, 4c: ICG Rmax



かった(図2b)。

(3) 減黄率b値: A, B, C群のそれは、それぞれ -0.063 ± 0.021 , -0.038 ± 0.008 , -0.037 ± 0.014 (mean \pm SD)であり, A群はB群, C群に比べ有意($p < 0.05$)に低値であった(図2c)。

(4) 血清アルブミン値: A, B, C群のそれは、それぞれ 3.9 ± 0.2 , 3.1 ± 0.3 , 3.4 ± 0.3 g/dl (mean \pm SD)であり, A群はB群, C群に比べ有意($p < 0.05$)に高かった(図3a)。

(5) プロトロンビン時間比: A, B, C群は、それぞれ 0.91 ± 0.07 , 0.97 ± 0.05 , 1.00 ± 0.06 (mean \pm SD)であり, B群, C群はA群に比べ有意($p < 0.05$)に延長していた(図3b)。

(6) ヘパプラスチンテスト: A, B, C群はそれぞれ 116 ± 20 , 90 ± 21 , $92 \pm 15\%$ (mean \pm SD)であり, A群はB群より高候であった($p < 0.05$)が, C群との間には差が無かった(図3c)。

(7) ICG R₁₅: A, B, C群は、それぞれ 17 ± 8 , 25 ± 5 , $40 \pm 15\%$ (mean \pm SD)であり, C群はA群, B群より有意($p < 0.05$)に高値であった(図4a)。

(8) KICG: A, B群は、それぞれ 0.12 ± 0.05 (n=5), 0.10 ± 0.01 (n=5), (mean \pm SD)であった, 群間に差は無かった(図4b)。

(9) ICG Rmax: A, B群に各1例ずつ 10 mg/kg/

表4 術前50g経口糖負荷試験パターンと術後経過

GTT パターン	A群	B群	C群
N	6	1	1
P	2	3	0
L	0	1	2

N: normal P: parabolic L: linear $p < 0.05$

min以上の異常高値症例があり, この2例を除外して検討した。A, B群は、それぞれ 0.94 ± 0.26 (n=4), 0.81 ± 0.48 (n=4), (mean \pm SD)であった, 群間に差は無かった(図4c)。

(10) 50g経口糖負荷試験: 正常型, parabolic型, linear型と移行するにつれ術後経過は悪化していた($p < 0.05$) (表4)。

考 察

閉塞性黄疸肝に対する肝切除は肝門部癌を中心として, 積極的に行われるようになってきている。しかし, 諸家の報告をみても, 今回の結果でも, その手術死亡率は高く, 危険性の高い手術である。また, 耐術した13例中8例に術後肝炎が発症し, このうち2例を肝不全で失っており, 術後肝炎も術後の大きな問題の一つである。今回の結果では, 肝門部胆管癌では, 耐術さえすれば長期生存を期待できるので, 術前に原疾患を正

確に把握した上で耐術予測を行うことが、成績向上に最も寄与するものと考えられる。しかし、実験的な閉塞性黄疸に対する肝切除の研究はあるが¹⁰⁾、臨床的な報告は無く、今回自験例を retrospective に検討した。

閉塞性黄疸肝切除の手術危険度は主として術前の全肝機能および残存肝機能と、手術侵襲とのバランスにより、規定されるものと考えられるが、肝門部胆管閉塞による閉塞性黄疸症例では、肝全体が均一な機能を有するとは考えがたく(後述)、残存肝機能の評価は困難であるので、今回は術前の全肝機能のみにより評価することにした。また、長期の胆汁うっ滞により二次性胆汁性肝硬変をきたすこともあるが、われわれの経験した症例では切除肝の病理組織学的検索において慢性肝炎または肝硬変をきたしていた症例はなく、術前の肝臓を受ける障害は胆道閉塞がその主たるものであった。そこで、閉塞性黄疸に関連するとされる術前因子をここで主に取りあげ、術前の全肝機能とした。

術前の全肝機能としては、ビリルビン代謝の面から、術前血清総ビリルビン値および、清水らが提唱し、閉塞性黄疸の重症度を反映するといわれる減黄率 b 値⁹⁾、肝の energy charge およびミトコンドリア機能に強く修飾されるといわれる 50g 経口糖負荷試験⁹⁾、タンパク合成能をしめす血清アルブミン値、rapid turnover protein の指標としてプロトロンビン時間、ヘパラスチンテスト、色素排泄能としての ICG R₁₅、KICG、機能的肝細胞総量をしめすとされる ICG Rmax⁴⁾につき検索した。また、手術侵襲側の因子としては、肝切除率、血管合併切除、手術時間、手術時出血量などが挙げられるが、今回の結果では、手術時間は群間に有意差をみないが、合併症併発群では術後経過良好群に比べ出血量は有意に多く、出血量の術後経過におよぼす影響は大きいと考えられた。しかし、出血量、手術時間は術前予測不能であり、術中コントロールもできない。また、血管合併切除は数値化が困難であるので、切除率のみを手術侵襲側の因子とした。

今回の結果をみると、減黄率 b 値 -0.05 以下、血清アルブミン値 3.7g/dl 以上、プロトロンビン時間比 0.92 以下、50g 経口糖負荷試験正常型または parabolic 型の症例では術後順調に経過することが多く、これらの因子は、術後順調に経過する症例の特定に有効であると考えられた。手術死亡例では術前血清総ビリルビン値 5.0mg/dl 以上、ICG R₁₅ 25% 以上、50g 経口糖負荷試験 linear 型を示すことが多く、これらの因子は非耐糖術例の判定に有効であると思われた。これらの因

子の多くは閉塞性黄疸時の肝切除に特定しない手術の術後経過に影響をおよぼすとされており⁹⁾¹⁰⁾、水本らもイヌを用いた閉塞性黄疸肝切除の実験において、血清アルブミン値の有用性を指摘している¹¹⁾。

肝切除率は手術侵襲側の因子として術後経過に大きな影響をおよぼすものと考えられたが、今回の検討では、それはしめされなかった。その原因としては、肝切除の対象となる閉塞性黄疸症例は肝門部を占居する癌腫がほとんどで、これらの症例では、左右肝管の閉塞時期が異なるために、減黄後においても、単位肝容積あたりの機能が一律には評価できないと考えられる。しかし、今回しめた切除率は、単なる体積上の切除率であり、機能的切除率ではなかった。または、黄疸が遷延するような poor risk の症例には、切除量を小さくするように努めた。または、門脈、肝動脈などの合併切除が評価されていないなどのためと考えられる。

今回の結果では、ICG Rmax は術後経過を反映していなかった。しかし、ICG Rmax が閉塞性黄疸時の肝切除の危険性をよく反映するという意見もある¹⁰⁾、このイヌを用いた実験では、閉塞性黄疸の作成に総胆管結紮をおこなっており、全肝が均一の障害をうけていると考えられること、また、減黄後の ICG Rmax ではないこと、術前の閉塞性黄疸が 2 週間と短いことから、条件の複雑な臨床例とは一致しにくいものと考えている。

閉塞性黄疸肝切除の手術時期選定にあたっては、術前血清総ビリルビン値のみを指標とするのでは不十分であり、減黄後、耐糖能、タンパク合成能などの改善をも指標として用いれば、より安全に手術を行いうるものと考えられた。これは減黄途上で手術をおこなった症例 3, 6, 14 のうち、耐術した症例 3, 6 は術前血清総ビリルビン値が高いにもかかわらず血清アルブミン値、50g 経口糖負荷試験は改善していたという事実からも推測されよう。

血管合併切除を行った症例のうち肝動脈、門脈同時合併切除 2 例中 1 例、肝動脈単独切除 1 例中 1 例、門脈単独合併切除 2 例中 1 例に手術死亡を認めている、血管合併切除が直接死因となった症例はないものの、これが幾つかの経路を介して、術後経過不良を助長する補助因子となる可能性が考えられるので、血管合併切除の必要性が予測される症例に対しては、より一層肝機能が改善するまで待機すべきと考えており、肝動脈切除が必要とされる症例にはできるだけ肝動脈再建

を行うよう心掛けている¹²⁾。

以上術前全肝機能と術後経過との関連について述べてきたが、その他の全身的因子として、腎機能、肺機能についてみると、手術死亡群のPSP15、Crは有意に悪く、術後腎不全となった症例14のPSP15は10%と低値をとっていたが、術後の脱水気味の輸液管理にも問題があると思われた。また、ARDSを発症した症例9、14の術前PaO₂は、それぞれ66.2、74.5mmHgであり、症例9のそれは他例に比べ低値をとっていたものの、この2例はともに術中に過剰輸液、過剰輸血がおこなわれており、それもARDS発症の一因となっているものと考えられた。

本稿においては17例という少数例の解析に終わったが、今後症例が増加した段階で多変量解析を用いた手術危険度の術前予測を試みたいと考えている。

おわりに

閉塞性黄疸肝切除17例を対象とし、術後経過と関連の深い術前因子につき検討した結果、術前血清総ビリルビン値、減黄率b値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、50g経口糖負荷試験、ICG R₁₅の5因子が肝切除術の術後経過をよく反映していた。この結果は、閉塞性黄疸肝切除の手術安全性の予測にあたって、術前血清総ビリルビン値のみを指標とするのでは不十分で、減黄後、耐糖能、タンパク合成能などの改善をも指標として用いれば、より安全に手術を行うことを示唆するものと思われた。

本論文の要旨は第28回日本消化器外科学会総会（昭和61年7月、青森）にて発表した。

文 献

- 1) The liver cancer study group of Japan: Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 54: 1747-1755, 1984
- 2) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査—第6報—。 *肝臓* 26: 254-262, 1985
- 3) 山中若樹，岡本英三：向回帰分析を用いた肝切除の適応判定。 *日外会誌* 84: 126-134, 1983
- 4) 水本龍二，川原田嘉文，野口 孝：肝硬変併在肝癌の術前risk判定と手術術式の選択。 *日外会誌* 79: 668-672, 1978
- 5) 都築俊治，尾形佳郎：肝門部胆管癌治療上の問題点。 *日消外会誌* 14: 1386-1391, 1981
- 6) 水本龍二，小倉嘉文，赤坂義和：切除成績の現状と問題点—上部胆管癌，肝門部胆管癌—。 *臨外* 39: 1383-1388, 1984
- 7) 中村光司，羽生富士夫，今泉俊秀ほか：肝門部胆管癌の外科治療上の問題点—とくに切除例から—。 *日消外会誌* 17: 1694-16, 1984
- 8) 清水武昭，吉田奎介，武藤輝一：減黄率b値より試みた閉塞性黄疸病型分類とその検討。 *日外会誌* 80: 93-97, 1979
- 9) 小澤和恵，上山泰男，浮草 実ほか：肝障害における術前，術中，術後管理。佐藤泰雄編。 *外科 Mook*, 16, 東京，金原出版，1980, p159-169
- 10) 野口 孝：閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究。 *日外会誌* 80: 931-939, 1979
- 11) 水本龍二，川原田嘉文，山脇武敏ほか：閉塞性黄疸における肝切除限界。 *医のあゆみ* 106: 773-775, 1978
- 12) 都築俊治，尾形佳郎，飯田修平ほか：切除率を向上させるにはどうするか—上部胆管癌における血管切除，再建術—。 *臨外* 39: 1393-1398, 1984