

肝切除術後における新鮮凍結血漿の適正使用について

—プロトロンビン時間による判定—

産業医科大学第1外科

武田 成彰 田代 秀人 阿部 祐治 岡本 好司
加藤 秀典 高木 輝 大里 敬一

APPROPRIATE USE OF FRESH FROZEN PLASMA AFTER HEPATIC RESECTION, BASED ON PROTHROMBIN TIME

Shigeaki TAKEDA, Hideto TASHIRO, Yuhji ABE,
Kohji OKAMOTO, Hidenori KATOH, Akira TAKAKI
and Keiichi OHSATO

Department of Surgery I, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine

肝切除術後の fresh frozen plasma (FFP) の適正な使用基準について肝細胞癌切除66例を2期にわけ検討した。前期29例には FFP を制限を設けず使用し、後期37例には prothrombin time (PT) を指標にできる限り使用節減の方向で術後管理を行った。その結果、後期では FFP の1人あたり使用総量で前期より約40%節減でき、FFP 非使用例は前期2例より後期14例に増加した。後期に PT 延長例が増加したが出血傾向の発生に差はなく、肝不全などの致命的合併症は前期3例(10%)、後期2例(5%)にみられ、いずれも術後1週間以内に PT が15秒を越えた症例であった。以上の成績から、凝固因子補充を目的として FFP を輸注する場合、術後1週間以内に PT が15秒以上に延長した時使用を考慮すればよいと考える。

索引用語：肝切除術後管理，肝硬変併存肝癌，新鮮凍結血漿，プロトロンビン時間（Quick 1段法）

I. はじめに

血液製剤の使用は、術中・術後管理の進歩と相まって、肝臓外科の発展に著しく貢献してきた¹⁾²⁾。とくに、本邦における肝細胞癌は欧米に比べ、慢性肝炎や肝硬変を発生母地とするものが多数を占めるため³⁾⁴⁾、肝切除により低下する蛋白合成能あるいは止血機能を維持し、術中・術後の合併症発生を防止する目的で多量の血液製剤が使用される傾向にある²⁾。

その際最も頻繁に用いられる新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma ; FFP) の使用基準については、まだ一定の見解はえられていない⁵⁾。また、日常臨床において単に栄養補給の目的にも用いられることがあるなど血液製剤の過剰使用が社会的にも問題となっており、新たな対策が求められている⁶⁾。FFP は本来血液凝固因

子源として凝固異常のある患者に対して使用されるものである。今回、肝細胞癌に対する肝切除症例における FFP の適正使用について、プロトロンビン時間 (prothrombin time : PT) を指標として検討した。

II. 対象症例および方法

1980年6月以降1986年6月までに当科で行った肝細胞癌切除症例66例を対象とし、前期(1980.6~1983.9)および後期(1983.10~1986.6)に分け比較検討した(表1)。前期29例に対しては血液製剤の使用に制限を設けず、後期37例では PT の成績を指標に、できる限り輸血節減の方向で術後管理を行った。

PT はリオプラスチン(持田)を使用し Quick 1段法で測定した。正常値は 11.1 ± 0.5 秒(86~112%)であり、術前、術後1, 3, 5, 7, 14, 21日目早朝血液製剤非使用時に採血し測定した。

術中出血に対しては麻酔医の管理のもとに全血、赤血球濃厚液および FFP を用いて、前・後期とも同様に

<1988年2月10日受理>別刷請求先：武田 成彰
〒807 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 産業医科大学第1外科

表1 肝細胞癌切除例の背景因子：前期・後期の比較

	前期 (1980. 6—1983. 9)	後期 (1983. 10—1986. 6)	
症例数	29	37	
性別 M/F	26/3	27/10	n.s.
年齢 (歳)	56.3±10.4 (27—77)	59.2±10.6 (36—81)	n.s.
術前 ICG R15 (%)	21.1±13.3 (6—67)	19.4±10.1 (5—42)	n.s.
Z ₀	9	12	
肝硬変 Z ₁	13	17	n.s.
Z ₂	7	8	
肝切除量 (g)	415±290 (23—950)	269±225 (25—870)	p<0.05
小範囲/広範囲	16/13	31/6	p<0.025
手術時間 (時間)	4.4±1.5 (1.7—6.5)	4.5±1.9 (1.2—9.5)	n.s.
術中出血量 (g)	2,930±2,277 (100—9,500)	2,748±2,508 (100—13,000)	n.s.
術中輸血量 (g)	2,460±1,624 (0—5,800)	2,812±1,669 (0—7,500)	n.s.
術後合併症 (DIC/肝不全)	3	2	n.s.

失血分を補充した。この中で新鮮血使用は前期6例、後期2例に2～4単位であり、生血漿は用いなかった。術当日使用されたこれらの血液製剤は今回の研究対象から除外した。

FFPの補充については術後1日目以降の使用日数および使用総量(単位)を、1区域あるいはそれ以下の切除群(小範囲切除群)と2区域あるいはそれ以上の切除群(広範囲切除群)に分け、それぞれ前期群、後期群について比較した。なお、FFPの使用量は一部の症例を除き5～10単位/日であった。またFFP1単位の容量は約80mlであった。

成績は平均値±標準偏差で示し、有意差判定にはt-検定および χ^2 検定を用いた。

III. 対象症例の背景因子

1. 術前 indocyanine green (ICG) 15分停滯率

肝の予備能を反映する15分停滯率(R15)は前期群21.1±13.3%、後期群19.4±10.1%であった(表1)。またICG R15が10%以下の正常域を示した症例は前期6例(21%)、後期8例(22%)であった。

2. 肝の症理所見

原発性肝癌取扱い規約⁹⁾に基づく併存肝硬変の肉眼分類(Z)では前期・後期群それぞれZ₀ 9例:12例、Z₁ 13例:17例、Z₂以上7例:8例であった(表1)。

切除肝の非癌部病理組織所見より肝硬変と診断された症例は前期11例(38%)、後期群では20例(54%)であり、慢性肝炎あるいは肝線維症と診断された症例は前期群9例(31%)、後期群11例(30%)であった。従って、前期群中20例(69%)、後期群中31例(83%)が組

織学的に異常を示した(n.s.)。

3. 肝切除量, 手術時間, 術中出血量および術中輸血量

表1に示すように、前期群に比べ後期群では、小範囲切除例が増加し(p<0.025)、平均肝切除量の有意の減少がみられた(p<0.05)。しかし、手術時間、術中出血量および術中輸血量には両群間に差はなかった。

4. 肝切除後の合併症

前・後期とも術中における制御困難な出血傾向の発生はなかった。大量の術後出血(100ml/時間以上)は前期2例、後期3例にみられた。後期の1例は十二指腸潰瘍によるものであり、これを除く前期、後期の各2例は肝の切離面や剝離面からの出血であった。これら4例中、前期の2例と後期の1例では術後24時間以内に再開腹を余儀なくされ、止血救命できた。残りの1例は自然止血した。

重篤な術後合併症は5例(前期3例、後期2例)にみられ、発生率(それぞれ10%、5%)に差はなかった。出血傾向を伴う術後肝不全は前期・後期とも2例であり、前述の術後大量出血例との重複はなかった。術後肝不全の4例には血漿交換療法を行い、救命できた後期の1例を除き、3例は術後30日前後に死亡した。Disseminated intravascular coagulation (DIC) 診断基準⁸⁾で、scoreが10点以上となり出血傾向を示した症例は前期2例(1例は術後肝不全と重複)のみで、そのうち1例は救命しえた。

IV. 成績

1. 前・後期における FFP 使用量の推移

表2 肝切除範囲と新鮮凍結血漿の使用状況

肝 切 除		前期 (1980. 6—1983. 9)	後期 (1983. 10—1986. 6)
小範囲 切除群	使用例数	14/16	17/31
	使用日数 (日)	6.7±4.3 (3—19)	7.6±4.6 (2—13)
	使用総量 (単位)	40.5±34.9 (15—111)	35.4±19.9 (6—72)
広範囲 切除群	使用例数	13/13	6/6
	使用日数 (日)	11.5±4.9 (5—21)	7.5±4.2 (1—12)
	使用総量 (単位)	79.9±46.5 (24—185)	38.8±20.3 (5—57)
合 計	使用例数	27/29	23/37
	使用日数 (日)	9.0±5.1 (3—21)	7.6±4.4 (1—13)
	使用総量 (単位)	59.3±43.9 (15—185)	36.7±20.8 (5—72)*

血漿交換時の使用血漿は除外した。*: p < 0.001

表2に示すように、小範囲切除群ではFFPを使用しなかった症例が前期2例より後期には14例に増加した。しかし、FFPの使用例に限って見た場合、小範囲切除の前期群、後期群におけるFFPの使用日数および1例あたり平均使用総量に差はみられなかった。

一方、広範囲切除群では、FFP非使用例はなく、前・後期の全例に使用された。前期群に比べ後期群では使用日数の短縮傾向と1例あたり平均使用総量の減少傾向がみられた (n.s., 表2)。FFPを7日以上使用した症例は前期群では13例中11例 (85%) であったのに対し、後期群では6例中3例 (50%) であった。FFPを使用した全切除例について前・後期を比較すると、前期1例あたり平均使用総量59±44単位、後期37±22単位で後期に有意の減少がみられた (p < 0.001)。

2. PT の推移

ドレーンが留置され創出血の可能性が考えられる術後7日目までに、小範囲切除群でPTが15秒以上 (プロトロンビン活性43%以下) に延長した症例は後期群9例のみであった。後期群では前期群に比べPT延長例が有意に増加し (p < 0.05)、FFP使用節減の影響が窺われた。

広範囲切除群のうち、術後7日以内にPTが15秒以上に延長した症例は前期13例中4例のみで、うち1例は20秒以上に延長した (表3)。

3. PT 延長例における出血傾向発生状況

術直後の創出血や潰瘍からの出血を除くと出血傾向を伴う肝不全やDICなどの重篤な合併症は、術後7日以内にPTが15秒以上に延長した症例にのみ発生した。術後7日以内にPTが15秒を越えた13例の中でこのような重篤な合併症を呈した5例では、合併症のなかった8例に比べ、術後早期よりPTが15秒以上に延

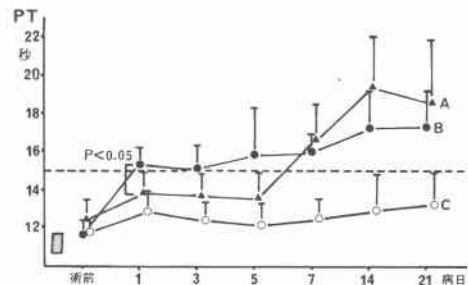
表3 肝切除範囲と術後1週以内のプロトロンビン時間 (PT)

肝切除 症例数	PT 値	15秒以下	15—20秒	20秒以上	計
		前期	16	0	
小範囲切除	後期	22	9 (2)	0	31
	前期	9	3 (2)	1 (1)	13
広範囲切除	後期	6	0	0	6
	合 計	53	12 (4)	1 (1)	66

(): DICおよび肝不全例

図1 PT 延長 (術後1週以内15秒以上) の有無と重篤な合併症 (DICまたは肝不全の有無により分類した3群のPT値の推移 (平均値±標準偏差))

A: PT 延長 (+), 合併症 (-), n=8 ■: 正常域, B: PT 延長 (+), 合併症 (+), n=5, C: PT 延長 (-) 合併症 (-), n=53



長し、術後1日目に有意差がみられた (p < 0.05, 図1)。PTが15秒以下を示した53例には出血傾向や肝不全の発生はなかった。

V. 考 察

肝細胞癌に対する肝切除は肝予備力の判定に基づく

手術適応の厳守，手術手技や手術機器および術中・術後管理の進歩によって比較的 안전한手術の1つになってきた²⁾⁹⁾¹⁰⁾。しかし，肝切除後には肝障害の程度，肝切除量，手術侵襲の大きさに応じて肝細胞機能障害，凝固・線溶系異常，網内系機能障害などがみられるため¹⁾⁶⁾。この残存肝の機能低下が著しい時期に，生血漿や新鮮凍結血漿（FFP）などの血液製剤を使用することの有用性についてはすでに異論のないところである²⁾¹¹⁾¹²⁾。しかしながら，これらの血液製剤の適正な使用量および使用期間について一定の見解はえられていない¹²⁾¹³⁾。

プロトロンビン時間（PT）は用いる試薬の種類や測定手技の違いによって測定値が幾分異なる欠点があり，近年の試薬力価の国際的標準化が試みられている¹⁴⁾。しかし，半減期が短いビタミン K 依存凝固因子量に影響されるため，出血傾向の判定のみならず術後急性期の肝細胞機能低下を鋭敏に反映する検査法である。一般外科手術後や正常肝の肝切除後には PT の変化は軽度であるが，障害肝の肝切除後には鋭敏に変動し，術後の出血傾向予知と肝機能評価に極めて有用である。

肝切除後にみられる出血傾向には，血小板の量的，質的異常¹⁵⁾，凝固，線溶因子の産生障害¹⁾¹⁶⁾，線溶亢進¹⁶⁾，血管内凝固¹⁷⁾，門脈圧亢進などの関与が指摘されるが，既報のように肝切除後に凝固異常の主因は，PT に反映されるビタミン K 依存凝固因子の産生障害である⁶⁾。

このように肝切除後の凝固異常は複数の凝固，線溶因子の欠乏であることから，すべての凝固因子を含む FFP が治療の第 1 選択となる。

投与量の指標として，個々の凝固因子の必要最小有効濃度が異なるため，全ての因子の有効濃度を満足するには少なくとも PT を 15 秒以下（プロトロンビン活性にして 43% 以上）に維持することが安全域とされている¹²⁾¹⁸⁾。理論的に凝固因子活性を 10% 上昇させるには，正常成人で 400ml（5 単位）の FFP の輸注が必要であるが，ビタミン K 依存凝固因子はすべて半減期が短かく，とくに第 VII 因子は 2～4 時間といわれる¹⁸⁾。また肝硬変の蛋白異化亢進期にはさらに半減期は短縮するので¹⁹⁾，5～10 単位/日の FFP を使用しても持続的に PT を短縮させる程の効果は期待できない。しかし，半減期が比較的長く，しかも減少すると出血の原因となりやすい第 IX 因子や第 X 因子の補充効果は良いことから，FFP の使用は止血機能の面から有用と考えられ

る²⁰⁾。

肝切除術後の出血管理には，新鮮な創がありドレーンから出血や排液が持続する術後 1 週間以内と，創出血の危険が去るその後の時期を区別して考える必要がある。今回の検討症例のうち，術後 7 日目までに PT が 15 秒以上に延長した症例は，前・後期を通じて 66 例中 13 例（19.7%）であり，これら 13 例中 5 例（38.5%）は肝不全あるいは DIC による出血傾向を来し，うち 4 例（30.7%）は術後 1 カ月前後に死亡している。これに対し，1 週間以内に PT が 15 秒以内にとどまった症例では，これらの合併症はみられなかった。従って，PT が術後 15 秒を越えない場合は FFP を使用する必要はなく，術後 1 週間以内に PT が 15 秒となれば凝固機能面からも肝機能の面からも危険域と考え，FFP 輸注の適応と考えられる。とくに，図 1 に示したように重篤な合併症発生例ではより早期に PT が延長することから厳重な観察が必要である。

肝切除量と PT の関係については，一般に広範囲切除では小範囲切除に比べ，術後の肝機能低下が高度で肝再生も不良とされているが¹⁾²⁾，術後 1 週間以内に PT が 15 秒以上に延長した症例は，広範囲切除群では 19 例中 4 例（21%），小範囲切除群では 47 例中 9 例（19%）であり，PT 異常の発生率は肝切除量と必ずしも相関しないことがわかった。

後期には PT を基準に可及的に FFP の使用節減をはかり，小範囲切除群では PT が 15 秒を越える例が前期 0/16 例より後期 9/22 例）に増加したが，できる限り FFP 非使用の方針で臨んだ。その結果，合併症の発生は増加することなく 1 人あたり平均 FFP 総使用量で約 40% の節減が行えた。また術後 FFP を使用しなかった症例は，前期 2 例（7%）より後期 14 例（38%）に増加した。なお広範囲切除に限らず小範囲切除の場合でも高度の肝硬変があり，また手術侵襲が過大であれば肝における凝固因子産生能とともに免疫・網内系機能に関与する因子の産生も低下するので，これらの因子を補充し術後の生体反応を維持するために，FFP の輸注は不可避となる²⁾⁵⁾²¹⁾。しかし，不必要な使用はあくまで回避すべきであり，凝固機能面から使用基準を設定するとすれば，先に述べたように PT が術後 1 週間以内に 15 秒を越える時，1 日量 5～10 単位の FFP を PT を測定しつつ，短期間使用するのが妥当と思われる。

術後 1 週間を過ぎると，創出血の危険が少なくなり，凝固因子補充の必要性は遠のくため，術後 2 週および

3週にPTが20秒以上に延長しても、DICや肝不全移行例など特別な例を除けば必ずしもFFPの適応はない。栄養や代謝の管理によって肝再生がすすむとともにPTも次第に回復することが知られている⁶⁾¹⁶⁾。

なお、PTが術後1週間以内に15秒以上に延長した13例中、肝不全や出血傾向を呈した5例を除く8例では、出血傾向はみられなかったため、さらに詳細に検討すればFFPの適応は狭められることが期待できる。

VI. まとめ

肝細胞癌切除66症例を2期(前期29例, 後期37例)に分け、PTを指標として肝切除術後におけるFFPのより適正な使用基準について検討した。

1. 前期群と後期群につき背景因子を検討したところ、後期には広範囲切除例が有意に減少していたが($p < 0.025$), 性別, 年齢, 術前ICG R15, 肝硬変合併の有無, 手術時間, 術中出血量, 術中輸血量および術後合併症には差はなかった。

2. FFP使用例は前期27例, 術期23例であった。これらの症例におけるFFPの1症例あたりの平均使用日数および平均使用総量は、前期 9 ± 5 日, 59 ± 44 単位, 後期 8 ± 4 日, 37 ± 20 単位であり、PTを指標にした後期では、前期に比べFFP 1例あたりの使用総量において約40%節減できた($p < 0.001$)。またFFP非使用例は、前期2例から後期14例に増加した。

3. 肝切除術後、一般にPTは延長するが、術後1週以内に15秒以内(プロトロンビン活性43%以上)で推移した53例(83.3%)には出血傾向はみられなかったが、15秒以上に延長した13例中5例に肝不全やDICによる出血傾向がみられた。これら5例は術後早期にPTは15秒を越えるのが特徴であり、4例には血漿交換が行われた。

4. FFPを節減した後期には、前期に比べ、PT延長例は増加した。しかし出血傾向発生数に差はなかった。また、後期には広範囲切除例が減り、小範囲切除が増加したが($p < 0.025$), 肝切除量とPT延長との間には相関はなく、肝切除量のPTへの影響は否定された。

以上の成績から、肝切除術後にPTが15秒以下で推移する場合にはFFPを使用する必要はなく、術後1週間以内に15秒を越える場合に使用を考慮すればよいことを提唱したい。

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)において発表した。なお本研究の一部は厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究助成金(班長青木延雄)に

よった。

文 献

- 1) R6 JS: Hemostatic problems in liver surgery. Scand J Gastroenterol 8(Suppl. 19): 71-81, 1973
- 2) 長谷川博: 肝切除の術前・術中・術後管理. 日外会誌 77: 1059-1061, 1976
- 3) 志方俊夫, 山崎誠行, 鶴沢馳子: 慢性肝炎からのヘパトーマの発生. 肝臓 15: 756-761, 1974
- 4) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M et al: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 consecutive cases autopsized in ten years. Cancer 51: 863-877, 1983
- 5) 遠山 博: 血液・血漿製剤の適正使用とその問題点. 日外会誌 87: 952-955, 1986
- 6) 武田成彰, 西山真理子, 加藤秀典ほか: 肝臓に対する肝切除前後の凝血学的検討. 血と脈管 15: 663-673, 1984
- 7) 日本肝臓研究会編: 原発性肝臓取扱い規約. 金原出版, 東京, 1983
- 8) 大里敬一, 高木 輝, 武田成彰ほか: 外科領域におけるDICの臨床. とくに臓器不全の発生に関して. 日外会誌 84: 860-863, 1983
- 9) Mizumoto R, Kawarada Y, Noguchi T: Preoperative estimation of operative risk in liver surgery, with special reference to functional reserve of remnant liver following major hepatic resection. Jpn J Surg 9: 343-349, 1979
- 10) 今岡真義, 佐々木洋, 石川 浩ほか: 肝切除創面の止血法. ヒトフィブリン糊接着の経験. 日消外会誌 17: 1737-1741, 1984
- 11) Spector I, Corn M, Ticktin HE: Effect of plasma transfusion on the prothrombin time and clotting factors in liver disease. New Engl J Med 275: 1032-1037, 1966
- 12) International Forum: Which is the factual basis in theory and clinical practice, for the use of fresh frozen plasma. Vox Sang 35: 335-427, 1978
- 13) Grindon AJ, Tomasulo PS, Bergin JJ et al: The hospital transfusion committee, guideline for improving practice. JAMA 253: 540-543, 1985
- 14) 風間睦美, 安部 英: 経口抗凝固療法ガイドライン. 血液と脈管 16: 431-440, 1985
- 15) Rubin M, Weston M, Langley P et al: Platelet function in chronic liver disease. Dig Dis Sci 24: 197-202, 1979
- 16) Zucker MB, Siegel M, GLiffon EE et al: The effect of hepatic lobectomy on some blood clotting factors and on fibrinolysis. Ann Surg 146: 772-781, 1957

- 17) Rake MO, Flute PT, Pannell G et al: Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. *Lancet I* : 533—537, 1970
 - 18) Roberts HR, Cederbaum AI: The liver and blood coagulation: Physiology and pathology. *Gastroenterology* 63 : 297—320, 1972
 - 19) Collen D, Rouvier J, Chemore DAF et al: Turnover of radiolabelled plasminogen in cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Invest* 8 : 185—188, 1978
 - 20) Deykin D: Warfarin therapy. *new Engl J Med* 283 : 691—694, 801—803, 1970
 - 21) Powanda MG, Moyer ED: Plasma proteins and wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 153 : 749—755, 1981
-