日消外会誌　23（9）：2175～2184，1990年

会長講演

肝臓外科における手術危険度と手術適応の拡大

三重大学第1外科
水　本　龍　二

私がChildのcriteriaを用いて硬変肝ではその切除限界に大きな制約があることを示して以来，既に約20年を経ているが，今回三重大学着任後約13年間に経験した肝臓外科症例469例の臨床成績に基づいて肝臓外科における手術危険度の判定法や手術適応の拡大について検討して報告した．1）肝切除限界：肝機能面からは教室の総合的risk 4，残存肝Rmax 0.2～0.4が限界であった．この他，活動性肝炎の所見やHBV感染，凝固線溶系機能異常，栄養状態，肝循環動態や心肺腎機能の変化なども考慮する必要がある．2）risk不良例の対策と切除成績：①高度凝固線溶系機能異常に対する部分的脾動脈塞栓術，②術前術後の積極的栄養管理とBCAAの投与，③PGE_1の投与による肝血流の維持などとともに術前術後に亘る慎重な集中管理を行うことによってcritical levelの症例であっても良好な長期予後を得ることができる．さらに手術適応の拡大に関する新しい試みについても紹介した．

Key words: hepatic resectability, operative risk in hepatic surgery, hepatic functional reserve, coagulation-fibrinolysis system, nutritional assessment in hepatic surgery

はじめに

肝障害を有する症例の手術に際しては，肝予備力を中心とした手術危険度の判定と，これに基づいた適切な手術術式の選択が必要であり，私がChildのcriteriaを用いて肝切除例の術前riskを判定し報告[1]して以来，すでに20年近くを経ているが，今日では各施設でそれぞれ独自のrisk判定法が考案され，肝硬変あるいは閉塞性黄疸合併例に対しても積極的に肝切除をはじめとするmajor surgeryが行われるようになっている．そこで，教室で行ってきた肝臓外科症例に対する肝細胞機能を中心とした術前risk判定法と手術成績，ならびにその病態を分析し，これらの成績に基づいてcritical riskの症例に対する手術適応の拡大についても検討したので報告する．

対象症例

三重大学第1外科に着任して以来，平成元年12月までの13年3か月間に教室で経験した肝臓外科症例469例を対象とした（**Table 1**）．原疾患別では原発性肝癌が244例と最も多く，うち肝細胞癌が211例と多く，肝硬変合併例は176例（83.4%）であり，その他肝内胆管癌27例，嚢胞性腺癌4例，悪性混合腫瘍2例であった．

Table 1　Hepatic diseases and operative results —The First Department of Surgery, Mie University (1976. 10～1989. 12)—

Primary disease	No. of cases	No. of operated cases	No. of resected cases (%)	Operative mortality (%)*
Primary liver cancer	244	172	136 (79.1)	6.6
Hepatocellular carcinoma	211	142	115 (81.0)	7.8
(with cirrhosis)	(176)	(116)	(97：83.6)	(8.2)
Cholangiocarcinoma	27	24	16 (66.7)	0
Cystic adenocarcinoma	4	4	4 (100)	0
Malignant mixed tumor	2	2	1 (50.0)	0
Metastatic liver cancer	79	71	64 (90.1)	6.3
Benign liver disease	146	124	81 (65.3)	3.7
Total	469	367	281 (76.6)	5.7

*：in hepatic resection

一方，転移性肝癌は肝切除を目的として入院した79例であって，原発巣は胃癌や大腸癌の他，胆嚢癌や胆管癌であった．良性肝疾患は146例であり，肝血管腫が23例，うち2例はKasabach-Merritt症候群を呈した巨大肝血管腫であり，肝嚢胞26例，肝血管筋肉脂肪腫の1例は世界最初の切除報告例であり，肝肉芽腫3例，肝内結石症肝切除33例などであった．手術例は367例であって，肝切除例は281例であり，切除率76.6%と高率であった．これを原疾患別にみると原発性肝癌手術例

＜1990年6月13日受理＞別刷請求先：水本　龍二
〒514　津市江戸橋2－174　三重大学医学部第1外科

172例中136例（79.1%）を切除し，うち肝細胞癌142例中115例（81.0%）を切除しており，肝硬変合併例だけをとりあげてみても116例中97例（83.6%）と積極的に切除に努めている．また，肝内胆管癌では手術例24例中16例(66.7%)，嚢胞性腺癌4例は全例を切除している．一方，転移性肝癌では手術例71例中64例(90.1%)，良性肝疾患では124例中81例(65.3%)を切除している．非切除例の術式は原発性肝癌や転移性肝癌では肝動脈結紮または門脈枝結紮などの肝流入血行遮断術や肝動脈内制癌剤持続注入用カテーテルの挿入が行われた．一方，良性肝疾患では嚢胞切除や，肝膿瘍のドレナージなどを施行した．

検索項目

1．教室の手術危険度の判定法と手術成績

肝臓外科症例の手術成績に基づいて教室における術前の肝細胞機能の総合的判定法や残存肝予備力評価法などの有用性を1976年10月～1981年12月までの retrospective study および1982年1月～1986年12月までの prospective study とから検討するとともに，術前凝固線溶系機能からみた肝切除後の DIC 発生の危険度や栄養アセスメント，また肝の形態面からも検討を加えた．なお手術成績の判定法として，術後難治性腹水や黄疸，出血などの高度肝障害発現例で1か月後も改善しないものを術後合併症ありと判定し，このうち劇症肝炎分科会分類の肝性昏睡 Grade II 以上の意識障害を伴い，輸血を必要とする消化管出血や，血中 lecithin cholesterol acyltransferase（LCAT）や NH_3 などの異常を示し，高度肝機能障害を認めたものを術後肝不全と判定した．

1）肝細胞機能検査成績の総合的判定法

教室では個々の肝機能検査法のもつ信頼度(Weight)を考慮し，手術成績と対比して手術危険度の判定に有用な検査法として血清 Albumin，GOT，T. Bil，Ch-E，PT 活性，K_{ICG}，ICGRmax，75g OGTT の血糖曲線，HPT，LCAT の10項目を選択し，手術成功率に従ってそれぞれの項目の成績を5段階の Grade に分類し，多変量解析により総合的 risk 1～5を算出して手術危険度の判定を行っており[2]，これを術式別に手術成績と対比した．

2）残存肝予備力と肝切除限界の判定

われわれは^{99m}Tc-PMT による肝シンチグラムから肝における RI uptake を測定し，機能的残存肝容積率 effective liver volume rate（EVLR）を算出し，これに肝の予備力を定量的に表す ICG Rmax を乗じて残存肝 Rmax を求めることにより，残存肝予備力の評価法を開発した[3]．そこでこの成績と肝切除成績とを対比して，肝切除限界を検討した．

3）術後後期の予後判定法―肝再生能の術前評価法

肝硬変などのびまん性肝病変合併例では，例え肝切除後早期の critical stage を乗り越えることができても，術後6カ月以内に肝不全に陥って死亡するものも少なくない．われわれは肝の形態と機能の discrepancy に着目し，術前予測した残存肝 Rmax を，同時に X 線 CT で測定した残存肝容積で除して，残存肝における単位肝容積当りの Rmax を求めて，肝再生能と対比したところ，これが肝再生能の術前評価法として良い指標になることを明らかにしてきた[4)5]．そこで肝切除後6か月以内の肝不全死亡例についてこの成績を検討した．

4）凝固線溶系機能―DIC 危険群の判定

教室では肝硬変合併肝癌切除後4例に DIC の発生を認めており，肝硬変合併例を中心に肝切除例の術前凝固線溶系機能を詳細に検討した結果[6]，血小板数6万/mm³以下，APTT 40秒以上，PT 活性70%以下，FDP 10μg/ml 以上，fibrinogen 150mg/dl 以下，栓弾図 ma 30mm 以下，ma/k 2.0以下，ATIII 50%以下の8項目中5項目以上該当例は術後 DIC を発生しやすく，これを DIC 危険群として対処している．この criteria に基づいて肝硬変合併肝癌切除73例の術中出血量や術後 DIC 発生率あるいは6か月以内の肝不全発生率を検討した．

5）栄養の評価法

消化器外科症例，特に肝障害例では術前より潜在的に栄養状態の不良なものが少なくなく，教室では消化器外科手術例の手術成績を各種栄養指標と対比して教室独自の Prognostic Nutritional Index for surgery (PNI-s)＝－0.147×体重減少率＋0.046×身長体重比＋0.010×三頭部筋皮厚比＋0.051×HPT を作成して，栄養評価の総合的指標としており[4]，この成績と肝切除成績，あるいは前述の肝細胞機能からみた総合的 risk との関係を検討した．

6）網内系機能

従来より教室では lipid emulsion test T 1/2，血中 FDP，limulus test を行って網内系機能を検索してきたが，最近では血中 endotoxin の定量（トキシカラー法，エンドスペシー法）や血漿 fibronection の測定も行っており，これらの成績と手術成績を対比した．

7）肝の形態的所見からみた手術成績

術前riskが良好であるにもかかわらず開腹すると肝は著明な豆板状の肝硬変を呈し，肝切除後黄疸や腹水などの高度肝障害を発生するものがある．そこで肝切除時残存予定領域より採取した肝切片の組織学的所見と術後肝障害の発生との関係を検討し，あわせてHBsAgとの関係についても検討した．

2．手術適応の拡大

術前riskの改善や術中操作による肝障害増悪の軽減，さらに重要臓器の集中管理などの立場から手術適応の拡大をはかる目的で以下の検討を行った．

1）術前高度凝固線溶系機能障害の対策

肝硬変合併肝癌切除例の手術成績を向上する目的で，術前の総合的risk 4で，かつ高度の凝固線溶系機能異常を示した8例を含む9例に70%以上の部分的脾動脈塞栓術（partial splenic embolization：PSE）を肝切除の3～4週前に行ってDIC危険群判定項目数の変化や総合的riskの推移，さらに術中術後の出血量や肝機能の回復ならびに形態的再生との関係を検討した．肝機能の回復能は術後のICG Rmaxを術前の残存肝Rmaxで除して回復率（%）として，また形態的再生能は術後の肝容積と術前に予測した残存肝容積との差を切除肝容積で除した値（%）で表した．

2）肝切除前後の栄養管理と肝再生能の改善

術前からの栄養状態やFischer比の改善，ならびにこれらとcritical riskの症例における肝切除後肝再生能の改善との関係について検討した．

3）手術操作からみた肝への侵襲とその対策

安定した手術においても肝脱転操作や切除部位により肝の血流障害をきたし，これが遷延する場合は不可逆的な状態になることがある．そこで肝切除の術中術後にレーザー組織血流計を用いて残存肝の組織血流量や動脈血中ケトン体比を測定し，その変化を検索するとともに，肝切除部位別に術後の合併症発現率を検討し，さらにこれらに対するprostaglandin E_1（PGE_1）投与の効果についても検討した．また肝硬変合併肝癌critical risk（総合的risk 4）症例における肝切除後の合併症発生率の変化を最近の集中管理による成績と対比した．

4）重要臓器障害ならびに高齢者の集中管理

心肺腎機能面からみた肝切除後の重要臓器障害を検索し，特に70歳以上の高齢者肝切除例32例と70歳未満の249例の各臓器障害の発生頻度を比較検討し，高齢者の肝切除の可能性および集中管理の重要性について検討した．

3）統計学的検討

paired and unpaired student t-test及びχ^2 testを用い，$p<0.05$を有意差ありと判定した．

成　績

1．肝切除成績

1）手術死亡率と合併症

肝切除の手術死亡率は全281例中5.7%，原発性肝癌136例中6.6%であるが，このうち肝細胞癌のみに手術死亡が認められており，特に肝硬変合併例の手術死亡率が8.2%と最も高率であった（**Table 1**）．肝切除後の合併症発現率をみると術前合併肝病変を有するものでは手術死亡率8.7%，術後6か月以内の肝不全死亡率15.2%と高率であったが，その年次別推移をみると教室で肝臓外科における手術危険度の判定法が確立した1981年以前では肝硬変合併例ではそれぞれ20.0%，22.9%と高率であったが，1982年以降は次第に減少し，最近の3年間では肝硬変合併例といえども1例も手術死亡例はなく，術後合併症も著しく減少している．

2）原発性肝癌の遠隔成績

肝細胞癌切除例の累積5年生存率は全体では25.5%にすぎないが，治癒切除例では61.1%と良好であり，一方TAEや肝動脈結紮術等の姑息的治療法では長期生存は得られていない．

また肝2区域を占拠した腫瘍径11cmの巨大肝細胞癌症例でも肝右葉切除後6年9か月の現在無再発生存中であり，癌の生物学的特性にも着目する必要がある．さらに，下大静脈に肝癌の突出した症例に対しても下大静脈―腋窩静脈バイパスを用いた肝移植の手法にて肝切除兼下大静脈合併切除を行い，良好な成績を得ている．

肝細胞癌の腫瘍存在範囲（H）と肝切除範囲とから予後をみると，術後6か月以内の肝不全死を除いた1年および3年生存率は**Fig. 1**中太線の左に示すように，腫瘍存在範囲よりも大きな肝切除を行った症例ではいずれも3年以上の長期生存が得られているが，太線の右に示すごとく，腫瘍存在範囲ぎしぎりまでの肝切除では3年生存率は極めて低率であり，長期生存を得るためには腫瘍が存在する区域を越えた肝広範切除が必要である．一方，術後6か月以内の肝不全死をみると**Fig. 2**中太線の左に示すように腫瘍の存在範囲を越えた肝切除では50%以上が術後肝不全を発生して死亡しており，太線の右に示すごとく腫瘍存在範囲ぎりぎりの肝切除であれば術後肝不全で死亡するものは少ない．すなわち，癌再発の立場からみれば肝広範切除が

Fig. 1 Extent of hepatic resection and prognosis of the patients with hepatocellular carcinoma —1-year and 3-year survival rate, excluding death of hepatic failure within 6 months after hepatectomy. —97(84.7%) of all 115 cases were associated with liver cirrhosis

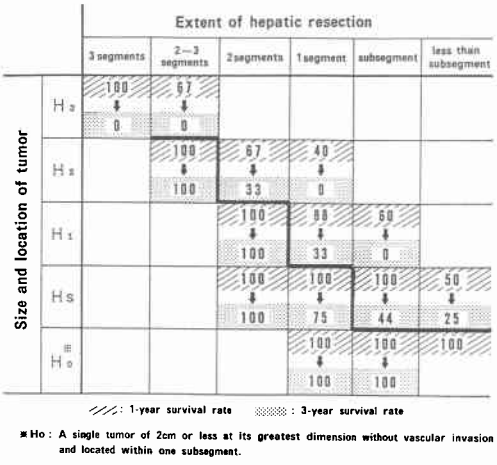
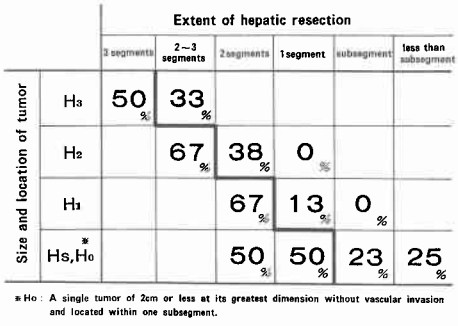


Fig. 2 Extent of hepatic resection and prognosis of the patients with hepatocellular carcinoma —Rate of development of hepatic failure within 6 months after hepatectomy—17(14.8%) of all 115 operative cases developed hepatic failure—



必要であり，術後肝不全という立場からみればできるだけ肝切除範囲を縮小する必要があり，肝硬変合併肝癌の手術に際して外科医が絶えず遭遇しているジレンマである．

次に肝内胆管癌についてみると，閉塞性黄疸を合併している症例が少なくないが手術死亡例は1例もない．遠隔成績をみると高度進展例が多く，いずれもstage III, IV の症例であったが，切除例16例の累積5年生存率は16.4%で，いずれも末梢型肝内胆管癌であった．最長生存の1例は血清 T-Bil. 23.5mg/dl の高度黄疸に対し，PTBD で減黄後，肝右3区域切除を行い，術後11年の現在（平成2年4月）無再発生存中で，本邦最長生存例であり，世界でも第2位の長期生存例である．

2．肝切除限界

1）総合的 risk

総合的 risk が1であれば2区域以上の肝切除を安全に行うことができ，2であれば2区域切除，3であれば1区域切除が可能という成績であった．しかるに総合的 risk 4では肝血行遮断（肝動脈結紮あるいは門脈枝結紮）や肝動脈内制癌剤持続注入用カテーテル挿入などの手術は安全に行うことができたが，亜区域または部分切除では約50%の症例が予後不良で，手術成功率は50%であった．さらに総合的 risk 5のものはいかなる手術も致命的であり，手術不能と考えられた．このような retrospective study の正診率は95.4%であったが，1982年以降の prospective study でもその正診率は96.5%と良好であり，この基準は極めて信頼性が高いものと考えられた（**Fig. 3**）．

2）残存肝予備力—残存肝 Rmax

1981年12月までの retrospective study では術前予測した残存肝 Rmax が0.4mg/kg/min 以上あれば肝切除量の大きさに関係なくほぼ全例術後経過は良好であったが，残存肝 Rmax が0.4～0.2mg/kg/min のものでは50%前後の症例に高度肝障害の発生を認めており，さらに残存肝 Rmax が0.2mg/kg/min 以下の症例

Fig. 3 Relationship between the total risk and operative results depending on the type of operation.

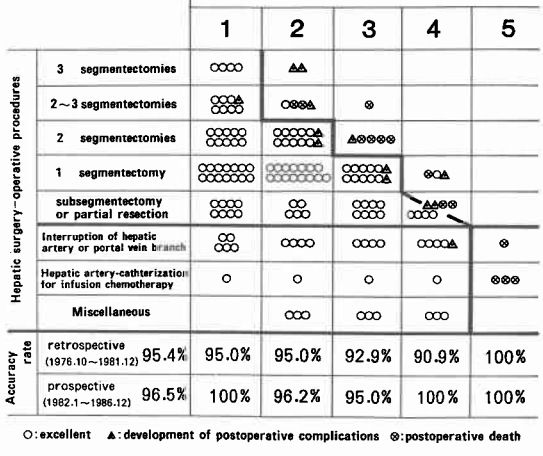
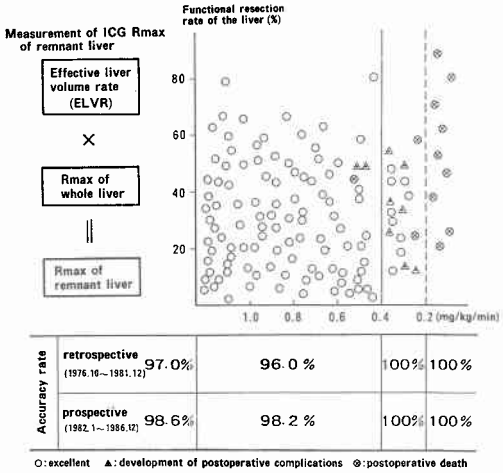


Fig. 4 Relationship between ICG Rmax of the ramnant liver estimated preoperatively and postoperative course



では全例予後不良という成績であって，その正診率は全体で97%と極めて良好であり，1982年以降の prospective study でも全体で98.6%を示し，われわれの残存肝 Rmax からみた肝切除限界の判定法は極めて有用であることが示されている（**Fig. 4**）.

3）単位肝容積当りの Rmax

これが0.8μg/kg/min/cm^{3}以上あれば残存肝の機能的回復や形態的再生はいずれも良好であり，これが0.8～0.5μg/kg/min/cm^{3}のものでは機能的回復が得られず，形態的再生は軽度に認められたが，50%の症例に重篤な合併症が発生した．また，これが0.5μg/kg/min/cm^{3}未満のものでは残存肝 Rmax は不変かもしくは低下して改善することなく，長期予後も不良であった．これらの成績を1981年12月までの retrospective study と1982年1月以降の prospective study に分けて正診率をみるといずれも100%であり，この単位肝容積当りの Rmax は肝切除後の長期予後を判定する上で有用な指標と考えられた．

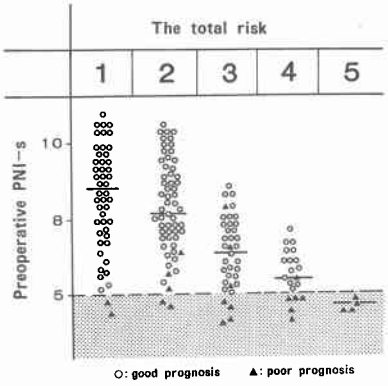
4）凝固線溶系機能

術前 DIC 危険群の判定項目8項目中5項目以上が陽性であった9例では全例が3,000ml 以上の術中出血をきたしており，うち4例（44.4%）が術後に DIC を併発し，その後肝不全に陥って死亡した．これに対し，陽性項目数が4項目以下のものでは術後 DIC を発生した症例はなかったが，3～4項目陽性の22例でも術中3,000ml 以上の出血を12例（54.5%）に認めており，

Table 2 Intraoperative blood loss and postoperative complications, relation to the positive number among all 8 items in the potential DIC risk.

Positive number of items	Number of cases	Number of cases with more than 3,000ml blood loss during operation (%)	Number of cases with DIC after hepatectomy (%)	Number of cases with hepatic failure within 6 months after hepatectomy (%)
0～3	42	8 (19.0)	0	3 (7.1)
3～4	22	12 (54.5)	0	6 (27.2)
More than 5	9	9 (100)	4 (44.4)	4 (44.4)
Total	73	29 (39.7)	4 (5.5)	13 (17.8)

Fig. 5 The total risk calculated by liver function tests and the Prognotic Nutritional Index for surgery (PNI-s)



かつ6例（27.2%）が術後6か月以内に肝不全で死亡した．一方，陽性項目数が2項目以下の42例では術中3,000ml 以上の出血例は8例(19.0%)と少なく，6か月以内の肝不全発生例も3例(7.1%)にすぎなかった（**Table 2**）.

5）総合的栄養評価—PNI-s

肝切除例の術前 PNI-s と手術成績との関係をみると，1区域以上の肝切除では PNI-s 8以上が手術安全域と考えられ，亜区域や部分切除でも5以下のものでは全例が術後合併症を発生して危険であり，PNI-s 8～5のものは1区域～部分切除で約半数の症例に術後合併症の発生を認めた．一方，この PNI-s と肝細胞機能からみた総合的 risk との関係をみると，PNI-s が5未満のものは総合的 risk 1や2と良好なものでも予後は不良であった．従って，PNI-s を少なくとも5以上に改善することができれば，総合的 risk に相当する術式の安全性は一層高くなり，手術適応の判定の上で栄養評価の必要性が指摘された（**Fig. 5**）.

6）網内系機能

術前の lipid emulsion test T1/2 15分以上，FDP 10 μg/ml 以上，limulus test 陽性あるいは endotoxin(定量) 40ng/ml 以上，血漿 fibronectin 150μg/ml 以下は術後合併症を発生するものが多く，例え肝細胞機能が良好であっても，これらに対して術前術後の適切な補正が必要である．すなわち，肝切除後1週目の血中 endotoxin と血漿 fibronectin との関係をみると，術前予測した残存肝 Rmax が0.8mg/kg/min 以上と良好なものは endotoxin は低値を示し，fibronectin は高値をとって経過良好であったが，endotoxin が高値をとるものでは fibronectin は低値を示し予後不良であり，これらは残存肝 Rmax の不良のものに多かった（**Fig. 6**）．したがって術前のみならず術後においても内因性 endotoxin に対する腸洗浄や感染の予防，ならびに fibronectin の補充などが必要と考えられた．

Fig. 6　Correlation between endotoxin (Et : Toxicolor test) and plasma fibronectin (FN) at one week after hepatic resection.

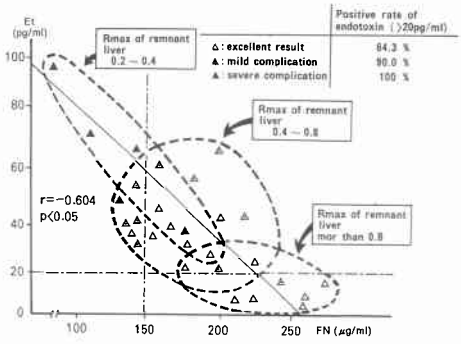
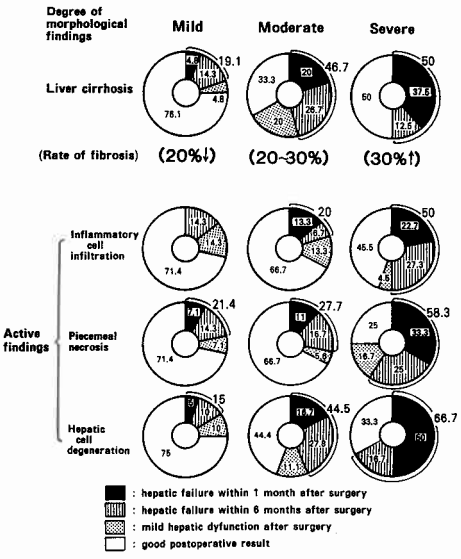


Fig. 7　Morphological findings of the liver and prognosis after hepatectomy.
—44 cases of hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis—



7）肝の形態的所見と肝切除成績

肝硬変合併肝癌切除44例について，肝硬変の程度をその線維化率でみると，20%以下の軽度のものでは術後肝不全発生率は19.1%であったが，肝の線維化率が20～30%の中等度および30%以上の高度のものではそれぞれ46.7%，50%に肝不全を発生しており，かつ30%以上の高度線維化例では37.5%が術後1か月以内に肝不全を発生した．一方，細胞浸潤や picemeal necrosis，細胞変性などの actve な所見が高度なもの程，肝障害や肝不全の発生率が高率であり（**Fig. 7**），これらのなかには肝機能面では比較的良好な risk を示した症例があり，僅かではあるが形態との機能の解離例が経験された．また肝に active な所見を示した症例では HBsAg 陽性例が少なくなく，さらに HBsAg 陽性の肝硬変合併例では術後の重篤な合併症発現率が47.4%と高率であったのに対し，HBsAg 陰性例では24.1%であって，術後合併症は明かに HBsAg 陽性例で高率であった（**Table 3**）．

3．手術危険度や肝障害の改善による手術適応の拡大

1）PSE による凝固線溶系機能の改善

PSE 後肝切除を行った9例中8例が入院時の総合的 risk が4であって高度肝障害例が圧倒的に多かった．さらに DIC 危険群判定基準陽性項目数は9例中6例（66.7%）が5項目以上陽性で，DIC 危険群と判定されたが，PSE 後には著明な改善が得られ，術中術後

Table 3　Incidence of postoperative complications after resection of hepatocellular carcinoma with regard to HBsAg.

Liver cirrhosis	HBsAg	No. of resected cases	No. of cases with severe complications (%)	Total no. of cases with complications (%)
Present	⊕	19	**9 (47.4)**	**11 (57.9)**
	⊖	29	7 (24.1)	11 (37.9)
Absent	⊕	6	1 (16.7)	2 (33.3)
	⊖	16	2 (12.5)	5 (31.3)

Table 4 Effects of PSE and operative results of hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis

Case	Age-Sex	Total risk before → after PSE	Positive number of 8 items in the potential DIC risk before PSE → after PSE	Operative procedures	Prognosis after surgery
1	53・F	4 → 4	7 → 2	subsegmentectomy	3Y 4M alive
2	39・M	4 → 3	5 → 1	1 segmentectomy	3Y 2M alive
3	58・M	4 → 3	6 → 1	1 segmentectomy	2Y 8M alive
4	65・F	4 → 4	5 → 1	partial resection	2Y alive
5	56・M	3 → 3	4 → 1	1 segmentectomy	1Y 5M alive
6	53・M	4 → 4	6 → 2	partial resection	1Y 2M alive
7	51・M	4 → 4	6 → 2	subsegmentectomy	10M alive
8	51・M	4 → 4	0 → 0	subsegmentectomy	9M alive
9	66・F	4 → 4	3 → 2	partial resection	7M alive

の出血量は著しく減少し，全例術後合併症はなく良好に経過した（**Table 4**）．しかもこれらは肝予備力の極めて不良な症例であったのにもかかわらず，残存肝の比較的良好な機能的回復や形態的再生も認められた．

2）栄養管理と長期予後の改善

術後の投与カロリーに基づいてPNI-sの推移と長期予後との関係をみると，術前のPNI-sが10以上のⅠ群では予後良好で，5以下のⅢ群は不良であって，いずれも投与カロリーによる差はみられなかった．一方，術前のPNI-sが5～10とcriticalなものでは40±5 kcal/kg/dayを投与したIIa群では術後1か月目のPNI-sは6以上に維持され，予後も良好であったが，24±9kcal/kg/dayしか投与できなかったIIb群では予後不良であって，術前のPNI-sを少なくとも5以上に改善し，術後も積極的な栄養管理に努めることが必要である（**Fig. 8**）．また，アミノ酸代謝の立場から，残存肝Rmax 0.4～0.2mg/kg/min，術前PNI-s 10～5のcritical caseに対する肝2区域以上の切除をとりあげてみると，残存肝の形態的再生や機能的回復はいずれも36%BCAA液投与群では22%BCAA液投与群おのびアミノ酸非投与群に比べ，有意に良好であり（**Fig. 9**）また長期管理に当たってはBCAA顆粒を経口投与してBCAA/AAAを1.5以上に維持するように努めることにより，良好な結果を得ており，BCAA投与により肝再生能を促進させることができるという成績であった．さらに，最近では適切なBCAAの投与を行いつつ，呼気ガス分析による間接熱量計を用いて安静時エネルギー消費量（REE）を測定し，術後の代謝栄養状態を正確に把握して術後管理に

Fig. 8 Perioperative changes in PNI-s and long-term results after hepatectomy for hepatocellular carcinoma.

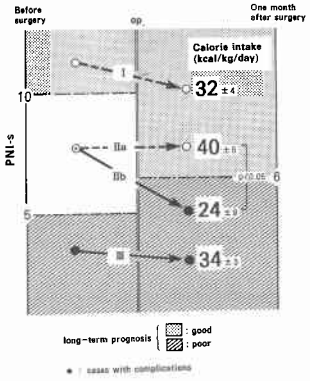
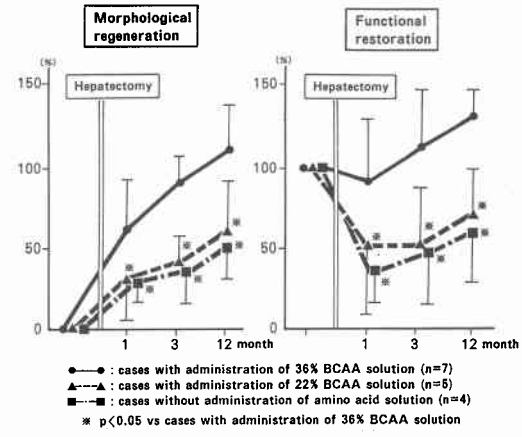


Fig. 9 Rate of morphological regeneration and functional restoration in the remnant liver.
—Studies on critical cases with hepatectomy more than two segments—
（Preoperative estimation of Rmax in the remnant liver：0.4～0.2, PNI-s before surgery：10～5）



$$\text{Morphological regeneration}(\%)=\frac{\text{Postoperative liver volume} - \text{Preoperative estimation of the remnant liver volume}}{\text{Resected liver volume}}\times 100$$

(liver volume: all were measured by CT scan)

$$\text{Functional restoration}(\%)=\frac{\text{Postoperative ICG Rmax}}{\text{Preoperative estimation of Rmax in the remnant liver}}\times 100$$

役立てている．

3）術中術後の肝障害とその改善

肝脱転操作に伴う肝組織血流量や動脈血中ケトン体比の変動をみるといずれも肝脱転操作により低下するが，総合的risk 2以上の肝2区域切除例や総合的risk 3の1区域切除例では閉腹時には開腹時の成績にほぼ

回復した．しかるに総合的 risk 4の critical な症例では肝脱転操作後の肝組織血流量やケトン体比の低下が著しく，亜区域・部分切除の小範囲切除でありながら閉腹時でも開腹時の値には回復しなかった(**Fig. 10**)．また，左右別に肝切除後の合併症発生率を総合的 risk 3または4に対する critical な肝切除症例でみると，右側切除の合併症発生率は78.6%，術後6か月以内の死亡率は57.1%と左側切除のそれぞれ53.8%，15.4%に比べて高率であって，右側切除の方が侵襲が大きく，これは肝脱転操作やその他の手術操作の残存肝に与える影響が右側で大きいためと考えられた(**Fig. 11**)．そこで critical risk 症例の肝切除術中および術後に PGE_1 を末梢静脈内に投与してみたところ，術中肝組織血流量は閉腹時には全例開腹時と同等もしくはこれを上回る値を示し，ケトン体比も術直後0.4以下と著しい低値を示したものでも改善が認められた(**Fig. 12**)．さらに総合的 risk 4の高度肝硬変合併例に対する亜区域・部分切除後の高度肝障害を中心とした合併症発生率を切除部位別にみると，S_2，S_3 あるいは S_5 や S_6 の亜区域または部分的切除では全例経過良好であったが，これらの切除に比べて手術手技の上で複雑で，明かに

Fig. 10 Surgical damage to the liver due to mobilization of the liver during surgery.

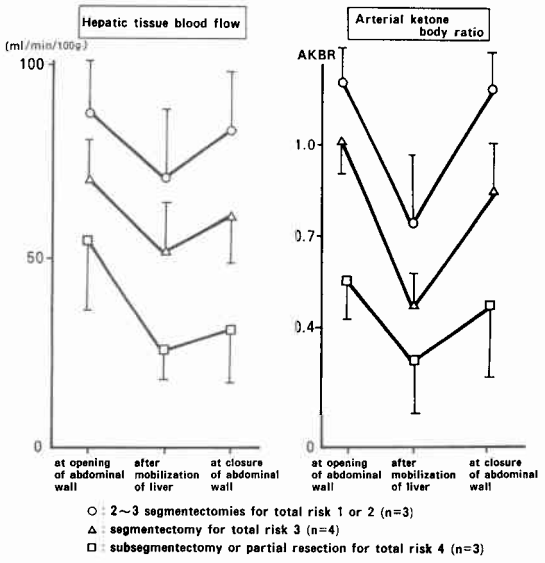


Fig. 11 Postoperative complications and mortality in critical cases, with special reference to right-side or left-side hepatectomy.

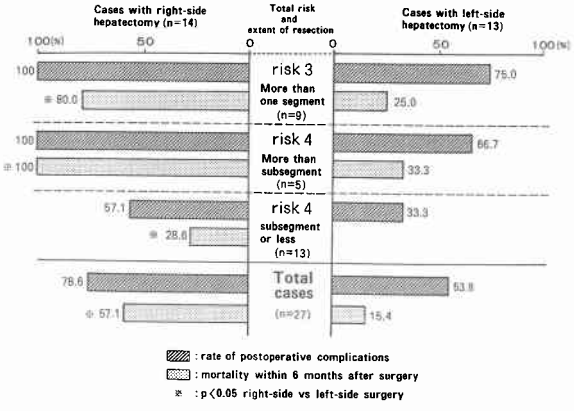


Fig. 12 Effects of intravenous prostaglandin E_1 infusion.

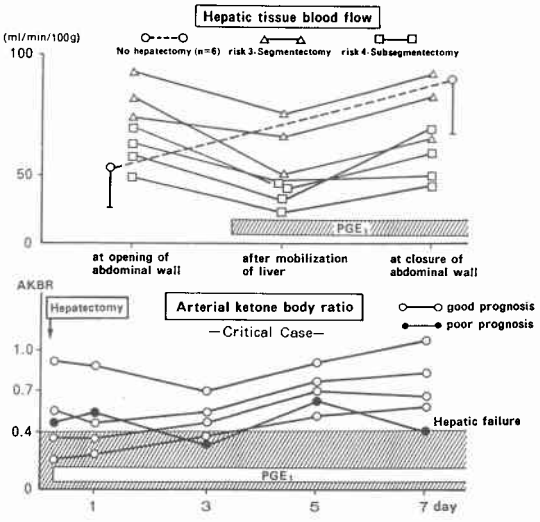
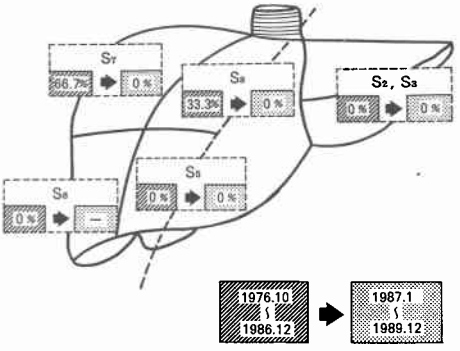


Fig. 13 Chronological changes in the incidence of postoperative major complications following subsegmentectomy or partial resection of the liver for critical cases of the cirrhotic patients with preoperative total risk 4.



侵襲が大きいと考えられるS_7およびS_8の亜区域または部分切除では1986年12月以前では33.3～66.7%と高率に術後合併症の発生を認めた．しかるに最近のPSEや栄養管理あるいはPGE_1投与をはじめとする集中管理を行った1987年以降の症例ではS_7, S_8の切除でも全例経過良好であって高度肝硬変合併例に対して術後合併症の軽減すなわち手術適応の拡大が得られた（**Fig. 13**）．

4）重要臓器障害とその管理

肝硬変合併例では術前よりcardiac indexが高く循環血漿量が多いため，hyperdynamic stateを示すが，有効肝血漿量は減少しており，肺内シャント率は増加していて換気不全を起こしやすく，さらに自由水クリアランスは低下して腎障害をきたしやすい．最近ではドーパミンの投与による利尿効果の維持や詳細な重要臓器の管理により，これらを乗り切ることが可能となっている．特に高度肝障害例ではlung water catheterを挿入して肺血管外水分量を経時的に測定し，輸液管理に役立てるとともに，さらにPGE_1をSwan-Ganz catheterより肺動脈内に注入して肺内シャント率の改善と肺血管外水分量の減少を得ている．

5）高齢者肝切除例の術後合併症と管理

70歳以上の高齢者肝切除例の合併症を70歳未満の肝切除例と比較すると，合併症の発生頻度は高齢者でやや高いが，有意差が認められたのは心肺腎障害であって（**Table 5**），高齢者では前述の管理を一層強化に行う必要がある．教室における最高齢者の肝切除例は89歳女性，肝門部胆管癌であり，尾状葉合併肝右葉切除に門脈を合併切除し，1年以上生存して90歳の誕生日を祝うことができた．

Table 5 Complications after hepatic resection in old patients.

Over 70 years old		Age	Under 70 years old	
Total cases	Cases with cirrhosis	No. of cases	Total cases	Cases with cirrhosis
32	9 (28%)		249	95 (38%)
9 %	22 %	Operative mortality	5 %	8 %
		Complication		
16%	22%	Hepatic failure	12%	19%
19%	33%	Cardiopulmonary failure	7%	16%
13%	22%	Renal failure	5%	10%
9%	11%	Postoperative hemorrhage	6%	13%
6%	11%	GI bleeding	6%	7%
6%	0%	D I C	3%	4%
3%	0%	others	5%	8%
13%	22%	M O F	8%	15%

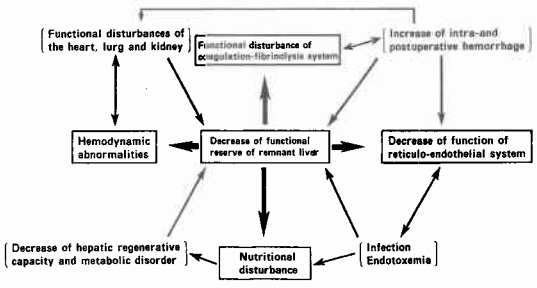
▨: $p<0.05$ vs patients under 70 years old

考　察

肝障害を有する症例の肝切除後の病態をみると，残存肝予備力の低下を主体とし，これに凝固線溶系機能の異常や栄養障害が加わり，さらに血行動態の異常や網内系機能の低下が加わって，肝の再生や代謝が障害され，肝不全を招来し，あるいは術中，術後の出血や感染，エンドトキシン血症などを起こし，さらに心肺腎などの重要臓器障害をおこし，これが悪循環を構成して病態は増悪し，MOFを発生して予後を不良としているものと考えられる（**Fig. 14**）．したがって，肝障害例の手術，特に肝切除に際しては，術前に詳細な手術危険度を判定し，肝庇護療法やPSE，あるいは栄養補給を行って手術危険度の改善に努め，手術にあたってはriskに従った適切な手術術式を選択し，手術中は出血量の制禦に努め，できる限り肝虚血を回避し，さらに術後は経時的にLCAT活性や血漿fibronectinなどを測定して残存肝予備力の推移を迅速に追跡し，BCAAなどを投与してきめ細かい栄養管理を行うとともに重要臓器のintensive careに努めることによって，手術成績を向上し，ひいては手術適応を拡大することができるものと考えられる．

手術適応の拡大に伴う拡大肝切除の成績はcritical level以下になった残存肝機能の障害をいかに改善するかにかかっているものと考えられる．すなわち，残存肝機能障害の発生機序の一つとしてfree radicalの組織障害や，肝切除後早期の残存肝への脂肪浸潤が知られており，教室ではイヌを用い実験的にこれらを抑制するCoenzyme Q_{10}あるいはtestosteroneを投与

Fig. 14 Postoperative pathophysiology of hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis
—Chacteristics of cases with severely impaired functional reserve of the liver—



し，従来承認されてきた肝切除限界を越えて正常肝の84%切除を行った結果，血中ならびに残存肝の過酸化脂質は抑制され，脂肪浸潤は軽減して，肝機能が改善し，長期生存率を有意に向上することができた．また，門脈枝結紮後非結紮肝葉の再生肥大を待って二期的に拡大肝切除を行い，正常肝84%切除あるいはDimethylnitrosamine投与による硬変肝70%切除後の生存率を有意に向上することができており[5]，これらも手術適応拡大のための有用な方法と考えられる．

文　献

1) 水本龍二，大沢二郎，河野有朋ほか：肝硬変を合併せる原発性肝癌の手術可能限界．最新医 27：553—556，1972
2) 水本龍二，野口　孝：肝機能予備力と手術危険度—肝臓外科．肝・胆・膵 3：887—895，1981
3) Mizumoto R, Kawarada Y, Noguchi T: Preopertative estimation of operative risk in liver surgery, with special reference to functional reserve of the remnant liver following major hepatic resection. Jpn J Surg 9：343—349，1979
4) 水本龍二：肝切除術前術後管理のポイント．日消外会誌 19：91—93，1985
5) 水本龍二：肝臓外科に憶う．—過去，現在，将来—．日外会誌 87：1499—1502，1986
6) 水本龍二，野口　孝：著しい凝固線溶系機能の障害を伴った肝硬変合併肝癌に対する肝切除．外科診療 25：1543—1548，1983

Preoperative Estimation of Operative Risk and Extension of Operative Indication in Hepatic Surgery

Ryuji Mizumoto
First Department of Surgery, Mie University School of Medicine

Approximately 20 years ago, using Child's criteria I pointed out that the indication for hepatic resection in cirrhotic patients was remarkably limited. In the present study, the preoperative estimation of operative risk and the possibility of extending operative indications for heaptic surgery were investigated, according to the clinical results for 469 patients with liver diseases who visited our clinic for about 13 years. 1) Limitation in hepatectomy: The patients with a total risk of 4 calculated by various liver function tests or ICG Rmax of the remnant liver of 0.2~0.4 were at the limit of hepatectomy. Other factors influencing prognosis should be considered, such as histological findings of active hepatitis and HBV infection, disturbances in the coagulation-fibrinolysis system, poor nutritional status, hemodynamic changes in the liver during surgery and changes in cardiac, respiratory and renal functions. 2) Management of poor risk patients and surgical results: Recently, even the critically ill patients with severely impaired liver functions have been albe to undergo hepatic resection with the extension of surgical indications, achieving a good long-term outcome with intensive care before and after surgery, and introduction of the following management procedures: (1) partial splenic embolization for the patients with severe functional disturbances in the coagulation-fibrinolysis system, (2) aggressive nutritional support with BCAA administration, (3) maintenance of hepatic blood flow by infusion of PGE_1, etc. Our experimental trials for extending the operative indications and extended hepatectomy are also described.

Reprint requests: Ryuji Mizumoto　First Department of Surgery, Mie Uniersity School of Medicine
2-174 Edobashi, Tsu, 514 JAPAN