

## 肝機能障害を伴う食道癌症例の治療成績 —Indocyanine green 15分値による検討—

久留米大学医学部第1外科

大田 準二 藤田 博正 南 泰三  
白水 玄山 山名 秀明 掛川 暉夫

食道癌手術の術前肝機能評価の中で、indocyanine green 負荷による15分停滞率（以下  $R_{15}ICG$ ）に着目し、その値と術式、術後合併症および予後につき比較検討した。 $R_{15}ICG$  が15%以上の胸部食道癌手術症例40例を対象にその値が15%以上20%未満をA群（21例）、20%以上25%未満をB群（10例）、25%以上をC群（9例）に分けた。術式はA、C群で右開胸1期手術が多かった。術後合併症の発症率はA群で71%（15/21）、B群で80%（8/10）、C群では全症例であり、その主なものは後出血、縫合不全、膿胸、敗血症であった。死因はB、C群では術後合併症によるものが多く、直接死亡例もB、C群で多かった。C群の姑息切除症例はすべて在院死亡であり、その75%（3/4）は術後合併症によるものであった。 $R_{15}ICG$  が20%以上では重篤な合併症や在院死亡が多く、手術適応、術式の選択には慎重な考慮が必要である。特に25%以上では姑息切除の適応は再考すべきである。

**Key words:** esophageal cancer, indocyanine green excretion test, postoperative complication, hospital mortality

### はじめに

近年食道癌の外科治療において、手術手技や術前後の管理の進歩とともに、その予後の向上がみられるようになった。しかし食道癌患者は高齢に加え種々のリスクファクターを有し、また過大な手術侵襲によって、その手術安全性は依然満足すべきものではない<sup>1)</sup>。

リスクファクターの1つである肝機能障害の中で、肝硬変併存食道癌に対する手術適応は教室の山名ら<sup>2)</sup>がすでに報告しているが、その後の症例の積み重ねとともに術式の変更もみられたので、新たな視点特に肝予備能を示す indocyanine green 負荷による15分停滞率（以下  $R_{15}ICG$ ）に着目し、その値と術式、根治度および予後との関連性を検討した。この結果をもとにして肝障害を有する食道癌の手術術式について、われわれの治療方針を提示したのでご批判を仰ぎたい。

### 対象および方法

1981年1月より1990年12月までの10年間に当科に入院した食道癌患者は438例で、手術症例は341例（77.9%）であった。手術症例のうち術前検査で  $R_{15}$

$ICG$  が15%以上の肝機能障害を示すものは、43例（12.6%）であった。また  $R_{15}ICG$  が15%以上の手術症例で他の臓器障害を合併したものは31例（72.1%）であり、肝機能障害のみをしめすものは少なかった。

以下、占居部位、進行度および根治度の分類は食道疾患研究会編の「食道癌取扱い規約」<sup>3)</sup>を用いた。今回の検討では  $R_{15}ICG$  が15%以上で胸部食道癌切除術の行われた40例を対象にした。対象例の臨床像は男性39例、女性1例で、平均年齢は62.2±9.2歳であった。癌の占居部位はIuが5例（13%）、Imが25例（63%）、EiEaが10例（25%）であった。進行度では0期—8例（20%）、I期—1例（3%）、III期—16例（40%）、IV期—15例（38%）でIII、IV期が78%を占めた。

$R_{15}ICG$  の値により15%以上20%未満をA群：21例（53%）、20%以上25%未満をB群：10例（25%）、25%以上をC群：9例（23%）に分け術式、根治度、術後合併症および手術成績について比較検討した。各群ごとの臨床像を **Table 1** に示す。肝予備能の grading は山名の分類<sup>2)</sup>に従った。また術中肝生検が行われた21例中14例（67%）が病理組織学的に肝硬変（乙型）と診断された。各群別でみると、A群では55%（6/11）、B群では50%（2/4）、C群では6例すべてが肝硬変で

**Table 1** Clinical features

	Group A (n=21)	Group B (n=10)	Group C (n=9)
Sex (male/female)	21/0	9/1	9/0
Age	60.6±8.6	66.4±9.6	61.1±9.5
Location of the tumor <sup>3)</sup>			
Iu	4 (19%)	1 (10%)	0
Im	12 (57%)	5 (50%)	8 (89%)
EiEa	5 (24%)	4 (40%)	1 (11%)
Stage <sup>3)</sup>			
0	5 (24%)	2 (20%)	1 (11%)
I	0	0	1 (11%)
III	9 (43%)	5 (50%)	2 (22%)
IV	7 (33%)	3 (30%)	5 (56%)
Curability <sup>3)</sup>			
III	7 (33%)	4 (40%)	4 (44%)
II	3 (14%)	3 (30%)	1 (11%)
I	3 (14%)	0	0
0	8 (38%)	3 (30%)	4 (44%)
Yamana's classification (Grade) <sup>2)</sup>			
I	15 (71%)	7 (70%)	2 (22%)
II	4 (19%)	1 (10%)	0
III	2 (10%)	2 (20%)	7 (78%)
Histological finding			
chronic hepatitis	0	2/4 (50%)	0
liver fibrosis	5/11 (45%)	0	0
liver cirrhosis	6/11 (55%)	2/4 (50%)	6/6 (100%)

**Table 2** Operative procedures

	Group A (n=21)	Group B (n=10)	Group C (n=9)
Right thoracotomy	15 (71%)	2 (20%)	5 (56%)
ante-thoracic reconstruction	9	0	0
retro-sternal reconstruction	6	2	5
Right or left thoracotomy			
Staged operation	2 (10%)	4 (40%)	2 (22%)
Left thoracotomy	3 (14%)	4 (40%)	2 (22%)
ante-thoracic reconstruction	1	0	0
retro-sternal reconstruction	0	1	0
intra-thoracic reconstruction	2	3	2
Others (Blunt dissection)	1 (5%)		

**Table 3** Postoperative complications

	Group A (n=21)	Group B (n=10)	Group C (n=9)
Postoperative bleeding	3 (14%)	2 (20%)	2 (22%)
Anastomotic leakage	6 (29%)	1 (10%)	3 (33%)
Pyothorax*	3 (14%)	3 (30%)	4 (44%)
Sepsis	3 (14%)	2 (20%)	2 (22%)
Hepatic failure	1 ( 5%)	1 (10%)	1 (11%)
Pulmonary failure	1 ( 5%)	0	2 (22%)
Others (Pneumonia etc.)	8 (38%)	5 (50%)	5 (56%)
total	15 (71%)	8 (80%)	9 (100%)

(\*Chyro-pyothorax included)

**Table 4** Cause of death

Cause of death	Group A (n=11)	Group B (n=5)	Group C (n=9)
Complication	3 (27%)	3 (60%)	5 (56%)
Cancer	5 (45%)	2 (40%)	2 (22%)
Others	3 (27%)	0	2 (22%)

あった。

推計学的有意差の検定には  $\chi^2$  検定を用い  $p < 0.05$  を有意差とした。また A, B, C 群における背景因子として、性、年齢、癌の占居部位、進行度および根治度を設定したが、それぞれに有意差はなかった。

### 結 果

#### 1) 手術術式

各群と手術術式には有意差はなかったが、A, C 群に 1 期的右開胸食道切除術が多い傾向がみられた。C 群で右開胸食道切除・胸骨後再建術が行われた 5 例は 1981 年から 1983 年の症例で、いまだ肝障害例に対する手術適応が確立されていなかった時期のものであった (Table 2)。

#### 2) 術後合併症

術後合併症の発生率は各群で有意差はなく、A 群で 71% (15/21)、B 群で 80% (8/10)、C 群ですべての症例にみられた。しかし術後合併症の中で肝障害と関連がある後出血、縫合不全、膿胸、敗血症は A 群に比べ B, C 群に多い傾向がみられた。また各群において術後

肝機能の増悪による肝不全の発生も認められた (Table 3)。

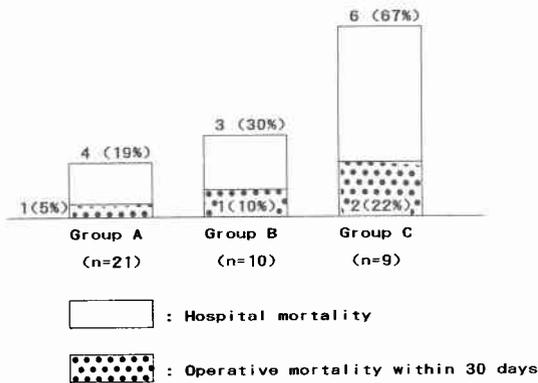
#### 3) 死因

B, C 群ではいずれも過半数が術後合併症による死亡であった。死因となった術後合併症は B 群では膿胸・敗血症、乳糜胸・膿胸、術後肝不全がそれぞれ 1 例ずつで、C 群では縫合不全による膿胸・敗血症が 3 例、乳糜胸・膿胸、術後肝不全が 1 例ずつみられた。術後肝不全による在院死亡が各群で認められ、また退院後に肝不全で死亡した症例もあった (Table 4)。

#### 4) 直接死亡・在院死亡

A 群における在院死亡の割合は 19%、B 群で 30%、

**Fig. 1** Hospital mortality and operative mortality within 30 days



C群で67%であり、A群とC群においてのみ有意差を認め(p<0.05)、R<sub>15</sub>ICGと在院死亡の頻度には相関性が認められた。また直接死亡率もA群5%、B群10%、C群22%とR<sub>15</sub>ICGと相関して高くなる傾向がみられた。在院死亡の原因はA群では縫合不全・膿胸、ARDS (adult respiratory distress syndrome)、術後肝不全、合併療法による死亡がそれぞれ1例ずつ認められた。B群の在院死亡の原因は、すべて3)で述べた術後合併症によるもので、C群では術後合併症死に加え、頸部リンパ節転移による頸動脈の破裂症例が1例あった(Fig. 1)。

5) 根治度と在院死亡

根治度別にみた在院死亡の比率は各群で有意差はなかったが、さらに細かく検討すると、いくつかの特徴が認められた。すなわち、姑息的切除(根治度0度)症例は全体の38%(15/40)を占め、姑息切除症例中在院死亡の占める割合はA群で13%(1/8)、B群で33%(1/3)であるのに比べ、C群ではすべてが在院死亡であった。また根治度III度であってもB群とC群は、その半数が在院死亡であった(Table 5)。

6) 姑息切除(C0)症例の死因

A群の姑息切除(C0)症例の死因を検討すると、4例(67%)が癌死であり、他の2例の死因は術後1年3か月後の肝不全死と術後化学療法中に発生した腎不全であった。一方、C群では癌死は1例(25%)のみで、他の3例(75%)は術後合併症による死亡であり、その原因は縫合不全による膿胸、敗血症、肝不全であった(Table 6)。

考 察

食道癌患者の手術成績および予後は癌の進行度や根

**Table 5** Curability of resection and hospital mortality

	Group A (n=21)	Group B (n=10)	Group C (n=9)
C 0	1/8 (13%)	1/3 (33%)	4/4 (100%)
C I	0/3	0/0	0/1
C II	1/3 (33%)	0/3	0/0
C III	2/7 (29%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)

**Table 6** Cause of death after noncurative resections

Cause of death	Group A (n=6)	Group B (n=2)	Group C (n=4)
Complication	0	1 (50%)	3 (75%)
Cancer	4 (67%)	1 (50%)	1 (25%)
Others	2	0	0

治度と並んで、手術術式の適確な選択と術前術後管理によって決まるといっても過言ではない。ことに肝障害を伴う症例では、術後肝機能の増悪に加え、種々の合併症の誘因となり不幸な転帰をとることも少なくない。われわれは術後の在院死亡をいかに防止するかという観点からこの検討を行った。

肝障害例における手術危険度の判定に際し、肝臓の予備能力を表す指標としてChild分類、血清albumin値、choline esterase、KICG、ICGRmax、prothorombin活性、hepaplantin testなどが参考にされている<sup>24)</sup>。食道癌手術においても、前述の値を用いた肝機能の評価がなされているが、いずれも症例数が少なく、実際の手術適応や術式の選択の決定に役立つものは多くない。R<sub>15</sub>ICGは当科における食道癌手術症例のすべてに施行されていたので、肝予備能と術式や予後の関係を検討することが可能な症例数を得ることができた。実際に適応や術式を決定する場合には、食道静脈瘤の有無や他の肝機能検査の結果を加えた総合的な判定を行っているが、今回の検討ではR<sub>15</sub>ICGに着目してみた。

R<sub>15</sub>ICGは有効肝血流量と肝細胞機能によって影響を受ける。したがって心不全のない患者ではR<sub>15</sub>ICGと肝臓の組織学的所見はかなり相関する。当科の食道癌手術症例において、術中の肝生検による肝組織とR<sub>15</sub>ICGの関係をみると、R<sub>15</sub>ICGが15%以下の症例で組織学的に肝硬変の診断を得たものは341例中3例(0.9%)にすぎず、慢性肝炎または肝線維症と診断さ

れたものはそれぞれ12例(3.5%), 3例(0.9%)であった。この段階では肝細胞機能がまだ保たれており、有効肝血流量もほぼ正常に近い状態であると考えられる<sup>9)</sup>。一方、 $R_{15}ICG$ が15%以上25%未満の症例の中で、術中肝生検による組織学的診断が行われたものは11例あり、肝線維症が5例(45%)、肝硬変が6例(55%)であるのに対し、 $R_{15}ICG$ が25%以上の症例では、6例すべてが組織学的に肝硬変であった。 $R_{15}ICG$ と肝疾患との関係について、波久ら<sup>6)</sup>は $R_{15}ICG$ が15~20%前後の中等度停滞をしめすものは肝硬変と慢性肝炎が多く、30%以上の症例では他の肝機能検査成績が肝硬変とするのに不十分であっても肝硬変の可能性が強いと述べており、われわれの結果とほぼ一致する。また、Child分類でみると今回検討した全症例がChild Aであった。他にChild Bを4例、Child Cを2例認めたがいずれも非手術例であった。食道癌の手術適応という観点からみると、Child Aの中にも肝予備能に大きな幅があり、より細分化した綿密な検討が必要と考えられる。さらに $R_{15}ICG$ と当科で採用している肝予備能Grade<sup>2)</sup>を比較してみると、25%以下ではGrade Iが71%(22/31)を占めていたが、 $R_{15}ICG$ が25%以上ではGrade IIIが78%(7/9)と多かった。すなわち $R_{15}ICG$ が25%を越えると他の肝予備能検査値も著明な低下を示した。

食道癌の手術において根治性を重視した場合には右開胸術が、安全性を重視した場合には分割手術、左開胸術あるいは非開胸食道抜去術が選択される。今回の検討から $R_{15}ICG$ が20%未満の症例では右開胸1期手術が可能と考えている。この群では3領域郭清術が3例に施行されているが、いずれも経過、予後ともに良好であった。なお当科では、3領域郭清術は通常胸管を合併切除または結紮しているが、肝障害例では癌腫の浸潤がない限り温存するように注意している。 $R_{15}ICG$ が20%以上では3領域郭清を行った症例はなかった。われわれは $R_{15}ICG$ が20%以上の肝機能障害例においても、根治性を高める目的で右開胸による2期分割手術を行うことを原則にしている。しかし症例によっては分割手術の後再建術に至らずに院死亡となったものもある。その原因は出血、縫合不全、肝不全などの術後合併症によるもので、分割手術症例の38%(3/8)におよび、適切な手術適応の決定や術後管理の重要性が痛感された。

肝障害患者の死因を検討すると、 $R_{15}ICG$ が20%以上では過半数が術後合併症によるものであった。重篤

な肝障害を有する場合は術後合併症が直接死にいたる可能性が高く、術後管理にはいっそうの注意が必要である。岡ら<sup>7)</sup>は肝硬変患者の直接死亡の原因として肺合併症による呼吸不全を指摘しているが、今回の検討では呼吸不全による在院死亡は全症例中8%(2/40)にすぎず、直接死亡の原因となった症例もなかった。これは近年の術後呼吸管理の向上に起因すると考えられる。一方、肝障害症例の術後合併症としては縫合不全が40例中10例(25%)と高率に発症し、うち3例(30%)が致命的となった。これら死亡例は胸腔内または胸骨後吻合が行われており、縫合不全から膿胸を発症したものが多かった。Feketeら<sup>8)</sup>も肝硬変併存食道癌23例中3例に縫合不全を認め、そのうち2例(67%)が死亡し、肝硬変併存食道癌における縫合不全の予後はきわめて不良であると述べている。したがって、 $R_{15}ICG$ が20%以上の高度肝障害症例では、胸壁前再建術や分割手術により、縫合不全に起因する重篤な合併症を防止すべきと考える。

われわれが避けなければならない在院死亡は、 $R_{15}ICG$ が25%以上の症例では67%(6/9)に達し、手術適応を再検討しなければならないと考える。特に $R_{15}ICG$ が25%以上の姑息切除(C0)症例のすべてが直接死亡または在院死亡で、その死因の75%(3/4)は術後合併症によるものであった。したがって高度肝障害例で姑息切除となる症例は食道内挿管術や放射線治療のような、より侵襲の少ない治療法を選択すべきである。また $R_{15}ICG$ が25%以上で根治度III度の症例では、半数(2例)は術後合併症死であり、残りの半数(2例)も3年以内に死亡していた。治癒切除が可能な症例に対しても、肝障害の程度と進行度(根治度)のバランスを考慮した縮小手術を考慮すべきではないかと考える。

実際、食道癌手術のようなmajor surgeryでは $R_{15}ICG$ をふくめた肝機能検査で異常値がみられたら、さらにKICG(ICG血漿消失率)、経口糖負荷試験、hepaplantine testなどを測定し、より広範に肝予備能を把握し、術式を決定する必要がある。もちろん肝機能以外の多くの背景因子を考慮することは当然のことである。今回われわれは $R_{15}ICG$ に着目し、retrospectiveに検討した結果、手術術式の適応を以下のように結論した。

- ①  $R_{15}ICG < 20\%$ では  
3領域郭清まで可
- ②  $20\% \leq R_{15}ICG < 25\%$ では

右開胸 2 期分割手術は可

③  $25\% \leq R_{15}ICG < 35\%$  では

右開胸 2 期分割手術による治療切除術は他の要因を考慮した上で可

姑息切除は不可

胸腔内吻合は不可

④  $35\% \leq R_{15}ICG$  では

非手術的治療

今後さらに症例を重ね安全性と根治性の両面から十分な検討を行いたい。

本論文の要旨は第37回日本消化器外科学会総会(名古屋)において発表した。

文 献

- 1) 掛川暉夫：食道癌治療のあゆみと共に。日消外会誌 23：685—694, 1990
- 2) 山名秀明, 掛川暉夫, 岩本元一ほか：肝硬変併存食

道癌の外科治療。日消外会誌 17：1918—1921, 1984

- 3) 食道疾患研究会編：臨床・病理。食道癌取り扱い規約。7版。金原出版, 東京, 1989
- 4) 水本龍二, 野口 孝, 中川 毅：肝機能予備力と手術危険度の判定。外科治療 39：71—78, 1978
- 5) 南部勝司, 及川洋子, 山城雄二ほか：ICGによる肝の functional capacity の測定。日消病会誌 74：634—644, 1977
- 6) 波久利彦, 南部勝司：血液・尿化学検査 ICG, BSP—その数値をどう読むか—。日臨 38：701—715, 1980
- 7) 岡 正朗, 石上浩一, 村上卓夫ほか：教室における他臓器の障害をもった食道癌の外科的治療。日消外会誌 17：1922—1925, 1984
- 8) Fekete F, Belghiti J, Cherqui D et al：Results of esophagogastrectomy for carcinoma in cirrhotic patients. Ann Surg 206：74—78, 1986

**The Operative Results for Esophagectomized Patients with Hepatic Dysfunction  
—Analysis by Using Indocyanine Green Excretion  
after 15 Minutes Test—**

Junji Ohta, Hiromasa Fujita, Taizou Minami, Genzan Shirouzu, Hideaki Yamana and Teruo Kakegawa  
First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine

The operative results are poor for esophagectomized patients with severe hepatic dysfunction. In order to evaluate the efficacy of Indocyanine Green Excretion after 15 minutes test (R15ICG) as an indicator of preoperative risk, R15ICG was compared according to operative procedure, postoperative complications and operative results in 40 patients who underwent resection of carcinoma in the thoracic esophagus and whose R15ICG were more than 15%. The patients were divided into three groups by R15ICG: 21 in group A, from 15% to 19%; 10 in group B, from 20% to 24%; and 9 in group C, 25% or more. Postoperative complications such as postoperative bleeding, anastomotic leakage, pyothorax, sepsis and others were found in 71% of the patients in group A, 80% of the patients in group B, and 100% of the patients in group C. Hospital mortality and operative death within 30 days were frequent in patients in group B and C. In particular, all patients in group C, who underwent palliative esophagectomy, died of postoperative complications during the primary hospitalization. Therefore, we conclude that the operative procedure of esophagectomy should be modified to a simpler procedure for patients having R15ICG of 20% or more, and palliative esophagectomy should be avoided in patients having R15ICG of 25% or more.

**Reprint requests:** Junji Ohta First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine  
67 Asahi-machi, Kurume, 830 JAPAN