

原 著

バリエーション解析からみた肝切除クリニカルパスの適応

国立がんセンター東病院上腹部外科

後藤田直人 小西 大 中郡 聡夫
高橋進一郎 木下 平

はじめに：クリニカルパスの視点で術後バリエーションが多いと考えられる肝切除術周術期管理において、当院では肝機能/肝切除量に応じた2種類の術後の輸液指示の異なるクリニカルパス（以下：パス）を作成し導入してきた経緯から、このパスのバリエーションやアウトカムを解析し、問題点およびその適応について検討した。対象と方法：2004年1月から12月までに当院で行われた肝切除例120例（胃癌および結腸/直腸癌同時肝切除症例を除く）のうち、パス適応となった115例を解析の対象とし、術後のバリエーション発生とアウトカム、術前肝機能・手術侵襲因子との相関関係を解析した。結果：パスが完遂された症例は115例中92例（80%）であった。術後平均在院日数はバリエーション発生しなかった全症例で平均9.0日であった。バリエーション発生に寄与する臨床的因子は疾患内訳、術式、手術時間、出血量、輸血の有無であった。また、術後2日目の経口摂取不良もバリエーション発生に関連していた。考察：2種類のパスのうち高度肝機能不良、大量肝切除症例への適応を想定して作られたパスは使用頻度も完遂率も低かった。そうした症例はパス適応外とするか、適応とするならば指標としては手術侵襲、特に手術時間5時間以内の症例が対象となるのではないかと考えられた。予定手術時間が5時間以上、かつ他の解析で求められた手術侵襲因子のカットオフ値も越えることが予想されるような場合はパスの適応外と考えられた。

緒 言

近年、消化器外科領域においてもクリニカルパス（以下、パス）の普及は目覚しく¹⁾²⁾、治療の安全性の向上のみならず医療経済効果に貢献することが上げられている^{3)~6)}。また、パス作成がこれまでの治療や検査そしてその経過を見直すきっかけとなり、不要と考えられる薬剤投与や検査の削減が実現され治療効率の向上も達成されている。しかし、手術侵襲が大きかったり、多彩な病態を呈する患者、腫瘍を有する疾患などにおける周術期ではバリエーションが多いためパス導入は遅れている^{7)~9)}。

我々は、複雑な患者背景、肝機能低下を有し、術式・手術侵襲の差のある肝切除術に対し2003

年から1年の試行期間を経て2004年より正式に医療用、患者用パスを作成・導入し、現在に至っている。今回、このパスのバリエーションやアウトカム解析を行い、肝切除術におけるパスの問題点およびその適応について検討した。

対象と方法

国立がんセンター東病院にて2004年1月から12月までに行われた肝切除症例120例（胃癌/結腸・直腸癌同時肝切除症例を除く）のうち、パスの適応とし115例を検討対象とした。胆道再建を要する4例と術前よりネフローゼを合併した症例1例はパスの適応外とした。経口摂取を肝切除術翌日より開始している。胆道再建（消化管再建）を要する肝切除症例については経口摂取開始を遅らせるためパス適応外とした。

肝切除パスの導入に際し工夫点として、複雑な患者背景や肝機能、また手術術式や手術侵襲の程

<2005年6月22日受理>別刷請求先：後藤田直人
〒277-8577 柏市柏の葉6-5-1 国立がんセンター
東病院上腹部外科

Table 1 Differences between CP type A and CP type B

	CP type A	CP type B
Indication		
Liver function (Liver damage) or liver resection	A/B or 2 ≤ Segment	B/C or 2 ≥ Segment
Parenteral nutrition	Common parenteral fluids are administered through a peripheral venous catheter	Hyper alimentation is administered through a central venous catheter and fresh frozen plasma
Hospital discharge	POD 8 ~ 10	POD 10 ~ 12

Table 2 Patient characteristics in each CP

	CP type A	CP type B	P value
No. of patients	100	15	
Age (years)	64 (37–87)	63 (52–78)	NS*
Sex (M/F)	73/26	12/3	NS§
Disease			
Hepatocellular carcinoma	56	12	NS§
Liver metastases of colorectal/gastric carcinoma and others	43	3	
Liver resection			
Partial resection	79	2	
Minor (1 ≥ Segment)	11	2	< 0.0001§
Major (2 ≤ Segment)	9	11	

Values represent (mean (range), NS, not significant)

* : Statistical significance between groups was analyzed by Mann-Whitney's U test

§ : Statistical significance between groups was analyzed by Chi-square test

度の違いを一つのパスにまとめることは困難と考えられたため、肝機能・肝切除量に着目し周術期管理を分けて術後輸液内容の異なる2種類のパスを作成した(医療用, 患者用を分けると計4種類)。肝機能が肝障害度AもしくはBの症例または2区域切除以下の肝切除量を予定する症例のパス(以下, 肝切除Aのパス)と肝障害度BもしくはCの症例または2区域切除以上の大量肝切除を予定する症例のパス(以下, 肝切除Bのパス)を作成した。主な相違点はTable 1に示すように肝切除Aのパス(CP type A)では末梢血管確保のみによる通常の1号, 3号液を中心とした組成の輸液指示を, 肝切除Bのパス(CP type B)では術前より中心静脈ラインを確保し術後の輸液内容は新鮮凍結血漿投与も予定にいった糖やナトリウム, カリウムなどの組成を計算した輸液内容でパスを作成した。また, 肝切除Bのパスを選択する際は高度

肝機能不良あるいは大量肝切除といった大きな手術侵襲が加わり, 回復期間を要すると思われたため, 予定退院日を肝切除Aで術後8~10日目, 肝切除Bで術後10~12日目と違いをもたせて設定した。肝切除パスAとBの大きな相違はこの2点でその他ドレーン抜去は術後3~5日目, 経口摂取は術翌日昼より全粥(朝から水分可)を開始, 離床・歩行開始も術翌日からとAB同じ設定とした。各症例に対しどちらのパスを採用するかは明確な基準を設けず各担当医が決めることとした。患者の体格指数(body mass index: BMI)の違いや術直後の尿量, 経口摂取の増減に応じての輸液の追加, 減量はパス逸脱とせず, アウトカムの一つである予定退院日を守れないような合併症が生じた場合, バリエーション発生, パス逸脱とした。また, こうした起こりうる術後合併症については術前より文書を用いて説明し, 実際に合併症が起こ

Table 3 Preoperative liver function and surgical stress in each CP

	CP type A (n = 100)	CP type B (n = 15)	P value
Preoperative liver function			
Total bilirubin (mg/dl)	0.9 (0.3—1.7)	0.9 (0.4—1.5)	NS *
Albumin (g/dl)	3.9 (3.1—4.8)	3.7 (3.2—4.1)	NS *
Prothrombin time (PT) (%)	79.6 (39.4—109.8)	75.9 (58.3—91.0)	NS *
ICG R15 (%)	13.5 (3.3—36.3)	14.4 (7.0—30.9)	NS *
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	17.7 (4.5—35.6)	19.1 (7.0—42.2)	NS *
Hemoglobin (g/dl)	13.3 (9.0—15.8)	13.2 (11.3—15.2)	NS *
Surgical stress			
Operative time (min.)	201 (55—515)	318 (160—558)	< 0.0001 *
Hepatic ischemic time (min.)	68 (15—176)	87 (25—148)	0.02 *
Blood loss (ml)	919 (10—7,270)	3,245 (605—14,399)	< 0.0001 *
Resected liver weight (g)	216 (5—1,780)	779 (190—2,000)	< 0.0001 *

Values represent (mean (range)). NS : not significant)

* : statistical significance between groups was analyzed by Mann-Whitney's U test

Table 4 Variance in each CP

	CP type A (n = 100)	CP type B (n = 15)	P value
Variations (total)	16 (16%)	7 (47%)	0.0112
Postoperative complications			
Bile leakage	5	1	
Poor oral intake	2	2	
Pulmonary infarction	0	1	
Wound infection	1	2	
Intestinal tract injury	3	1	
Cholangitis	2	0	
Prolonged jaundice	1	0	
Change of operative procedure	2 (2%)	0	

Data are shown as numbers of patients (percentage) and analyzed by chi-square test.

りバリエーションが発生した際にはそれに対する必要な処置（例えば絶飲食など）を患者に説明し、パス逸脱とした。

なお、各解析結果は連続変数に関しては平均値（範囲）で表記、統計学的検定は Mann-Whitney's U 検定にて比較検定および単回帰分析を、名義変数に関してはカイ 2 乗検定により比較検定を行った。また術後バリエーション発生に寄与する独立因子検索にはロジスティック回帰分析を用いた。いずれも $P < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

結 果

パス適応となった 115 例のうち 100 例に肝切除 A が、15 例に肝切除 B のパスが用いられた。肝切除 A と B における患者背景（年齢・性別）および疾患内訳に有意差を認めなかったが、肝切除術式として肝切除 A 群に肝部分切除が、肝切除 B 群に 2 区域以上の肝切除が多く行われている傾向が認められた (Table 2)。同様に手術侵襲因子の比較検討でも手術時間、肝阻血時間、出血量、肝切除重量のすべてにおいて肝切除 B 群で有意差が認められた (Table 3)。一方で術前の血液・生化学検査

Table 5 Outcomes in cases without variances

	CP type A (n = 84)	CP type B (n = 8)	P value
Removal drains (POD)	3.7	4.5	NS
Postoperative hospital stay (days)	8.9	10	0.0035
Oral intake			
POD1 diet (%)	43.7	38.1	NS
POD2 diet (%)	69.4	70.0	NS

Data are analyzed by Mann-Whitney's U test.

Table 6 Clinical factors associated with failure of CP type A

Clinical factors	P value
Age	NS
Sex	NS
Disease	0.0108
Operative procedure	0.0381
Preoperative liver function	
Total bilirubin	NS
Albumin	NS
Prothrombin time	NS
ICG R15	NS
Platelet	NS
Hemoglobin	NS
Surgical stress	
Operative time	< 0.0001
Hepatic ischemic time	NS
Blood loss	0.0025
Resected liver weight	NS
Blood transfusion	< 0.0001
Oral intake	
POD1 diet	NS
POD2 diet	0.0167

* : Statistical significance between CP type A with/without variances groups was analyzed by Logistic regression. NS : not significant

結果については、肝切除 A と B において各数値間に有意差を認めなかった。

バリエーションが発生することなくパスが完遂された症例は肝切除 A と B 群合わせて 115 例中 92 例 (80%) であった。それぞれでみるとバリエーションが発生した症例は肝切除 A 群で 16 例 (16%)、肝切除 B 群で 7 例 (47%) で、肝切除 B 群においてパス完遂率が低かった (Table 4)。術後合併症につい

ては胆汁漏、経口摂取不良、肺梗塞、創感染、術中腸管損傷による術後絶飲食、胆管炎による発熱、遷延性の黄疸などが認められた (Table 4)。術後合併症以外でパス逸脱の原因として術式の変更が 2 例あった。1 例は転移性肝癌症例で開腹時に腹膜播種を認め試験開腹のみとなり、もう 1 例は同じく転移性肝癌症例で胃への直接浸潤があり胃全摘を併施した症例であった。

バリエーションのなかった症例におけるパスのアウトカム解析においては Table 5 に示すように肝切除 A と B 群それぞれにおいてドレーン抜去は術後平均 3.7 日目と 4.5 日目で有意差はなかった。ドレーン抜去と同様、術後の経口摂取量は術後 1 日目と 2 日目ともに肝切除 A と B において有意差を認めなかった。術後平均在院日数についてはパス間で設定が異なるため、8.9 日と 10 日で有意差を認めた。術後在院日数に関してはバリエーション発生がなかった症例では肝切除 A と B 群合わせても平均 9.0 日で、バリエーションの発生したパス逸脱症例も含めたすべての症例では平均 11.7 日であった。術後第 1, 2 日目の経口摂取量はバリエーションの発生しなかった症例を対象とすると手術侵襲程度に差があっても同程度摂取していた。

パス逸脱率が高く、有効性の低かった肝切除 B 群を除いた肝切除 A 群の症例群において検討した結果、バリエーション発生に寄与する臨床的因子は術前としては疾患内訳と術式で、手術侵襲因子としては手術時間、出血量、輸血の有無であった。また、術後の経口摂取量において術後 2 日目の摂取不良はバリエーション発生に寄与していた (Table 6)。さらにこの術後 2 日目の経口摂取量と背景因

Table 7 Correlation between oral intake on POD2 and Clinical factors

Clinical factors	P value
Age	NS [§]
Sex	< 0.0001*
Disease	0.0126*
Operative procedure	NS*
Preoperative liver function	
Total bilirubin	NS [§]
Albumin	NS [§]
Prothrombin time	NS [§]
ICG R15	NS [§]
Platelet	NS [§]
Hemoglobin	NS [§]
Surgical stress	
Operative time	0.0070 [§]
Hepatic ischemic time	0.0024 [§]
Blood loss	NS [§]
Resected liver weight	NS [§]
Blood transfusion	0.0076*
Morbidity	NS*

* : Statistical significance between CP type A with/without variances groups was analyzed by Logistic regression. § : Simple regression analysis was done to evaluate the relation between specific variables. NS : not significant

子について相関を解析したところ、Table 6に示したパス逸脱とほぼ同様の相関関係を認めたが、他の因子として女性であることと術中肝阻血時間が長くなるにつれ術後第2日目の経口摂取が不良となる傾向を認めた (Table 7)。

考 察

一般的に他の消化器外科手術に比べて肝切除術は手術にともなう危険性が高く術後合併症も生じやすい。しかし、そうした肝切除術も年間手術件数の多い施設では術後の安全性は高いとされている¹⁰⁾。当科における肝切除術は年間100例を越え、いわゆる high volume center として肝切除術の手術成績は安定しており、バリエーション発生も少なくパス導入は可能であると考えられた。

佐野¹¹⁾や及川¹²⁾は予備能良好な正常肝に対する肝切除の術後輸液管理は他の腹部手術後の輸液管理と同様でよいとしている。我々もこれまでの肝切除後の輸液内容を見直すと症例毎に輸液指示

が異なるものの大きく分けて2通りに分けることができ、一方は通常の腹部手術と同様の輸液管理を行っていた。そこで今回肝切除術に対するパス導入に際してはこの2通りのパスを作成した。こうした我々の工夫により予定していた胆道再建を伴わない肝切除術のほとんどの症例にパスを適応することができ80%の完遂率が達成された。

しかし、パスを実際に使用してみて2種類のパスのうち高度肝機能不良、大量肝切除症例への適応を想定して作られた肝切除Bのパスは逸脱率が高かったことが問題点として挙げられる。さらに、Table 3に示したように2種類のパスの使い分けは術前肝機能によらず、手術侵襲の大きさによってなされていたことが明らかとなった。肝切除Bのパスは術後指示が肝切除Aに比べるとあらゆる点で煩雑となっている。大きな手術侵襲を想定して作成したので肝切除Bの煩雑さはやむをえないがAとBの選択基準を設けなかったためにAとBどちらを選択してもよいと考えられる症例には術後指示のシンプルな肝切除Aが選択される傾向が強かったと思われる。そのため、肝切除Aのパスに比べBのパスは選択率が低くなった(15/115; 13%)と推測される。手術侵襲が大きいという選択バイアスが強く働いているものの肝切除Bのパスは完遂率も低かった(8/15; 53%)。さまざまな術式・手術侵襲に対応すべく2種類のパスを作成したが、結果的には肝切除Bのパスは使用頻度、完遂率ともに低いという有効性があまり認められなかった。

次にパス完遂率も高く、有効性も認められた肝切除Aのパスについて検討すると、原発性よりも転移性肝癌の手術症例にバリエーション発生を高率に認めた (Table 6)。転移性肝癌の手術症例では癒着剥離操作があり、その影響で術後腸管蠕動の回復遅延から嘔気、食思不振の遷延や剥離操作の際の腸管損傷により術直後からの絶飲食という要因でバリエーションが多く発生していた。術前肝機能因子はパス逸脱に影響はなく、手術侵襲、特に手術時間、出血量、輸血の有無がバリエーション発生に大きく寄与していた。また、経口摂取量でみると術翌日の摂取量よりも術後2日目の経口摂取量がパス

Table 8 Indication of CP in hepatectomy

Surgical stress	Cut off point	Incidence of variance in CP type A	
		Sensibility	Specificity
Operative time (min.)	300	8/16 (50%)	80/84 (95%)
Hepatic ischemic time (min.)	90	6/16 (38%)	69/84 (82%)
Blood loss (ml)	3,000	3/16 (19%)	83/84 (99%)
Resected liver weight (g)	800	2/16 (13%)	82/84 (98%)

逸脱に関与していることが認められた。これは術後2日目まで経口摂取不良が続くとその後の経過中、バリエーションが発生しパスから逸脱する可能性が高くなる、という非常に興味深い結果を得た。そこでその背景因子について検討を行ったところ、パス逸脱とほぼ同様の因子と相関関係を認めたが、それ以外では術後2日目の経口摂取量不良例は女性に多く、また術中肝阻血時間と相関していた(Table 7)。性別因子についてはカイ2乗検定にて疾患内訳因子と強い相関を認め($p=0.0120$)、今回の検討では転移性肝癌の切除例が女性に多かったためによる2次的な相関関係であると考えられた。また、手術侵襲としては肝阻血時間が術後2日目の経口摂取量へ影響していることが明らかとなり、腸管循環の阻血が術後の経口摂取量に関与しているのではないかと推測された。

以上、今回のバリエーション、アウトカム解析結果から肝切除Aのパスでは術後管理が難しいと考えられる症例は肝切除Bのパスを適応しても逸脱する確率は高く、また肝切除Bのパスの適応と考えられる症例そのものが年間を通じて少ないため、そういった症例は肝切除パスの適応外としてもよいと考えられた。具体的な適応基準設定を目的とし判別分析も行ったが、良好な予測式を得ることができなかった。しかし、逸脱率の高かった肝切除Bのパス群におけるTable 3に示した手術侵襲因子の各平均数値を参考にカットオフ値を推定し、肝切除Aの症例で検証すると感度・特異度の両面から特に手術時間5時間がパス適応の一つの指標として有効ではないかと考えられた (Table 8)。今後、当院での肝切除における術後管理の方針としてはAとBという手術侵襲で2種類のパスを使い分けるよりも肝切除Aのパスで一本

化し、術前評価の中で予定手術時間が5時間以上、かつ他の手術侵襲因子のカットオフ値も越えることが予想されるような場合はパスの適応外とした方がよいのではないかと考えられた。

また従来、大量肝切除あるいは障害肝の肝切除の術後管理は新鮮凍結血漿投与も予定にいった糖やナトリウム、カリウムなどの組成を計算した輸液が必要とされてきた¹¹⁾¹²⁾。しかし、新しく我々が提案した肝切除Aのパスが適応可能となるような手術侵襲が想定される場合、正常肝だけでなく軽度の障害肝における葉切除例に対してもそうした厳密な輸液管理を行わずに通常の腹部手術と同等の輸液管理で安全に術後管理が行えるのではないかと考えられた。一方で中等度以上の肝機能障害を有する手術侵襲の大きい大量肝切除例には術後バリエーション発生頻度が高く、パス適応は難しく輸液管理もいまだ厳密に行う必要性が示唆される。

文 献

- 1) 武藤正樹：日本におけるクリニカルパスの現状と最近の話題。臨外 56：439—447, 2001
- 2) 関戸 仁, 永野靖彦, 三浦靖彦ほか：クリニカルパスにおけるバリエーション分析の有用性。日消外会誌 35：233—236, 2002
- 3) Pitt HA, Murray KP, Bowman HM et al：Clinical pathway implementation improves outcomes for complex biliary surgery. Surgery 126：751—758, 1999
- 4) Pritts TA, Nussbaum MS, Flensch LV et al：Implementation of a clinical pathway decreases length of stay and cost for bowel resection. Ann Surg 230：728—733, 1999
- 5) Porter GA, Pisters PWT, Mansyur C et al：Cost and utilization impact of a clinical pathway for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. Ann Surg Oncol 7：484—489, 2000
- 6) 袴田健一, 鳴海俊治, 豊木嘉一ほか：臨床的・経

- 済的アウトカムと患者満足度からみた臍頭十二指腸切除術に対するクリニカルパス導入の意義. 日消外会誌 37 : 369—374, 2004
- 7) 前田貴司, 橋元宏治, 三浦奈央子ほか: 肝臓外科におけるクリニカルパスの有用性と課題. 広島医 57 : 819—821, 2004
- 8) 吉村弥須子, 久保正二, 白田久美子: 肝切除術のクリニカルパス導入におけるバリエーション要因の検討. 看技 49 : 52—55, 2003
- 9) 桂巻 正: 肝切除術のクリニカルパス. 消外 26 : 425—434, 2003
- 10) Glasgow RE, Showstack JA, Katz PP et al : The relationship between hospital volume and outcomes of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Arch Surg 134 : 30—35, 1999
- 11) 佐野圭二: 輸液メニューの決め方. 幕内雅敏, 高山忠利編. 肝臓外科の要点と盲点. 文光堂, 東京, 1998, p265—267
- 12) 及川昌也, 海野倫明, 片寄 友ほか: 肝切除術後管理 (術後肝不全対策も含めて). 消外 28 : 459—463, 2005

Indication of a Clinical Pathway for Hepatectomy on Variance Analysis

Naoto Gotohda, Masaru Konishi, Toshio Nakagohri,
Shinichiro Takahashi and Taira Kinoshita

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East

Purpose : We studied the incidence of variance and outcome of a clinical pathway (CP) for hepatectomy. **Patients and Methods** : From January 2003, a CP was introduced in management of hepatectomy without reconstruction of the bile duct. From January to December 2004, a CP was implemented for 115 patients undergoing hepatectomy without reconstruction of the bile duct. **Results** : Patients completing the CP were 80%. Mean postoperative hospitalization stay was 9.0 days. Clinical factors correlated with the incidence of variance were the type of disease (primary liver cancer or metastatic liver tumor), surgical procedure, operating time, blood loss, blood transfusion, and the amount of diet on postoperative day (POD) 2. **Conclusions** : We evaluated indications of a CP for hepatectomy. The most useful clinical factor was operating time. The frequency of incidence of variance will be probably high if we cannot conduct hepatectomy within a 5-hour operation.

Key words : clinical pathway, hepatectomy, hepatocellular carcinoma, variance, outcome

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 9—15, 2006]

Reprint requests : Naoto Gotohda Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN

Accepted : June 22, 2005