

# 博士論文

肝切除の安全性を高めるための  
最適な肝離断法および周術期管理法の  
確立に関する臨床研究

市田晃彦

# 目次

略語一覧	3
要旨	4
第1章：序文	
第1節：肝切除の歴史	5
第2節：本研究の目的	8
第2章：研究1「肝離断中出血量軽減を目的としたエネルギーデバイスの有用性に関するランダム化比較試験」	
第1節：研究1の背景	
第1項 肝離断法の変遷とエネルギーデバイスの使用	9
第2項 研究1の目的	16
第2節：研究1の方法	
第1項 患者の選択基準	17
第2項 割り付け	19
第3項 手術手技	21
第4項 評価項目	23
第5項 統計解析	24
第3節：研究1の結果	
第1項 試験のフローチャート	27
第2項 コントロール群とエネルギーデバイス群の患者背景	29
第3項 コントロール群とエネルギーデバイス群の周術期アウトカム	30
第4項 3群の中でのアウトカムの比較	32
第5項 サブグループ解析	36
第4節：研究1の考察	
第1項 出血量軽減におけるエネルギーデバイスの有用性	39
第2項 副次評価項目について	42
第3項 他の解析結果について	43

第4項	本研究の制限	45
<b>第3章：研究2「肝切除後いつどのようにドレーンを抜くべきか：術後3日目抜去と1日目抜去の検証」</b>		
<b>第1節：研究2の背景</b>		
第1項	肝切除後のドレーン管理について	46
第2項	当科におけるドレーン管理と研究2の目的	49
<b>第2節：研究2の方法</b>		
第1項	患者の選択基準	51
第2項	手術手技	52
第3項	ドレーンの管理と術後管理	54
第4項	解析手順と用語の定義	56
第5項	統計解析	58
<b>第3節：研究2の結果</b>		
第1項	試験のフローチャート	59
第2項	早期抜去基準を満たした患者の比較	61
第3項	規定の日に実際にドレーンが抜去された患者のアウトカム	64
第4項	早期抜去基準を満たしていたが実際にはドレーンが 抜去されなかった患者のアウトカム	65
第5項	抜去基準を満たさなかった患者のアウトカム	68
<b>第4節：研究2の考察</b>		
第1項	早期ドレーン抜去の安全性と有用性について	69
第2項	本研究の制限	72
<b>第4章：総括と今後の展望</b>		
引用文献		
75		
本研究の公表について		
90		
謝辞		
92		

## 略語一覽

ICG; Indocyanine green

BVSD; bipolar vessel sealing device

UAD; ultrasonically activated device

RCT; randomized controlled trial

ICG-R15; indocyanine green retention rate at 15 minutes

ALT; alanine transaminase

BMI; body mass index

POD; postoperative day

ISGLS; International Study Group of Liver Surgery

## 要旨

肝離断法およびドレーン管理は肝切除の成績を左右する重要項目である。近年広く使われるようになった 2 種類のエネルギーデバイスを用いて肝離断を行うことで肝切除における重要な評価項目とされている出血量を減らすことができるかどうかランダム化比較試験で検証した。また、基準を決めてドレーンを早期抜去することで安全性を損なわず術後在院日数・逆行性感染を減らせるかどうか検証した。前者の試験ではエネルギーデバイスを併用することで肝離断中出血量は減少した。後者の試験では術後 3 日目抜去は合併症を増加させず、術後在院日数・逆行性感染を減少させた。術後 1 日目抜去も術中所見を加味して判断すれば安全に施行可能であった。

## 第1章：序文

### 第1節：肝切除の歴史

肝切除は肝実質離断時に出血がかさむことから1950年代後半に finger fracture 法 [1]が報告されるまではほとんど行われてこなかった。この finger fracture 法は親指と他のもう1本の指を用いて肝実質を破碎し、でてきた脈管を結紮切離する方法である。しかし微小血管の処理が困難であったことから十分な出血コントロールは得られなかった。この欠点を補うため、ペアンなどのより繊細な器具を用いて肝実質を破碎し、でてきた脈管を結紮切離する clamp crushing 法[2]が1970年代に報告された。また、1970年代後半には術中超音波が導入された。肝臓は実質臓器であり、以前は術中にリアルタイムで肝内の状況を確認する方法はなく、術前に指摘されていなかった新規病変や腫瘍栓が発見された場合など不測の事態への対応は非常に困難であった。しかし術中超音波が導入され、視触診では検出できない腫瘍、肝内転移、腫瘍栓などが術中に確認できるようになり、腫瘍と脈管の立体的な位置関係も把握できるようになった [3,4]。しかし1970年代の肝切除は命がけの大手術であり本邦の報告でも術死率は19.2%、入院死を含む6ヶ月以内の死亡は30.8%、両者を合わせると実に半数は6ヶ月以内に死亡していた[5]。

1970年代までは「流入血の遮断は危険なこと」と認識されていた。当時の肝切除症

例は背景に何らかの肝疾患を有する症例が多く、特に肝硬変を有する症例では流入血遮断に伴う虚血が術後肝不全のリスクを高めると考えられていたからである[6-8]。しかし、1980年代から肝片葉阻血法[9,10]や間欠的流入血遮断法[6,11]が徐々に行われるようになり、その安全性が確認された。肝臓は血流が豊富な臓器であり、肝硬変を伴う症例では凝固能・血小板低下の影響もあり出血の制御が困難であったが、流入血の遮断が行われるようになり肝離断中出血量は著明に減少した。また、1980年代前半には切除量の大きい肝切除の安全性を高める工夫として門脈塞栓術[12,13]が報告された。1987年には肝切除を安全に行うための基準として、腹水の有無・血清ビリルビン値・ICG15分停滞率をもとに肝予備能を評価し肝の切除範囲を規定する幕内基準[5]が公表された。肝切除後の肝不全は重篤化した際には救命が困難であるが、この基準を遵守して肝切除を行うことで術後肝不全の発生率は著明に低下した。これらの技術を駆使することで肝切除の安全性は飛躍的に高まった。当科でも1994年から2002年までに行った1056例の肝切除において手術死亡がなかったことを報告している[14]。

2000年代には、multi-detector raw CT、EOB-MRI、造影超音波などの導入・普及により画像診断の質がさらに向上した。これらの画像をもとに肝切除の質を向上させるため、術前シュミレーションや術中造影超音波などが行われるようになった。術前シュミレーションは画像処理ソフトを用いて造影CTの画像をもとに腫瘍や肝内脈管

を含めた肝の 3D 画像を作成する技術であり、予想切除肝容量・門脈や静脈分枝の支配領域とその容積が正確かつ簡便に計算できるようになった[15]。2007 年に日本に導入された第二世代超音波造影剤であるペルフルブタン(ソナゾイド<sup>®</sup>、GE Healthcare, Oslo, Norway)を用いた術中造影超音波は病変をより明確・境界明瞭に描出できるようになり、新規病変の検出や腫瘍と周囲構造物との位置関係の把握などに用いられるようになった[16,17]。また、近年は Indocyanine green (ICG) 蛍光法による蛍光胆道造影、肝腫瘍の術中イメージング、肝区域染色、なども行われるようになってきている[18]。現在もより安全で質の高い肝切除を行うため、様々な工夫・技術開発が行なわれている。



## 第2節：本研究の目的

本研究では肝切除の安全性・質をさらに高めるため、肝切除の成績を左右する重要項目である「肝離断法」と「肝切除後ドレーン管理」に着目し、検討を行うこととした。本研究は2つの phase から構成されている。研究1では「肝離断中出血量軽減を目的としたエネルギーデバイスの有用性に関するランダム化比較試験」と題し、近年一般外科領域で広く使われるようになった2つのエネルギーデバイスを肝離断に用いることで、肝切除における重要な評価項目とされている出血量の軽減効果があるのかどうかを検証した。研究2では「肝切除後いつどのようにドレーンを抜くべきか：術後3日目抜去と1日目抜去の検証」と題し、安全性を損なうことなく早期にドレーンを抜去することが可能か、そして早期にドレーンを抜去することで逆行性感染や術後在院日数を減らすことができるかどうかを検証した。

## 第2章：研究1「肝離断中出血量軽減を目的としたエネルギーデバイスの有用性に関するランダム化比較試験」

### 第1節：研究1の背景

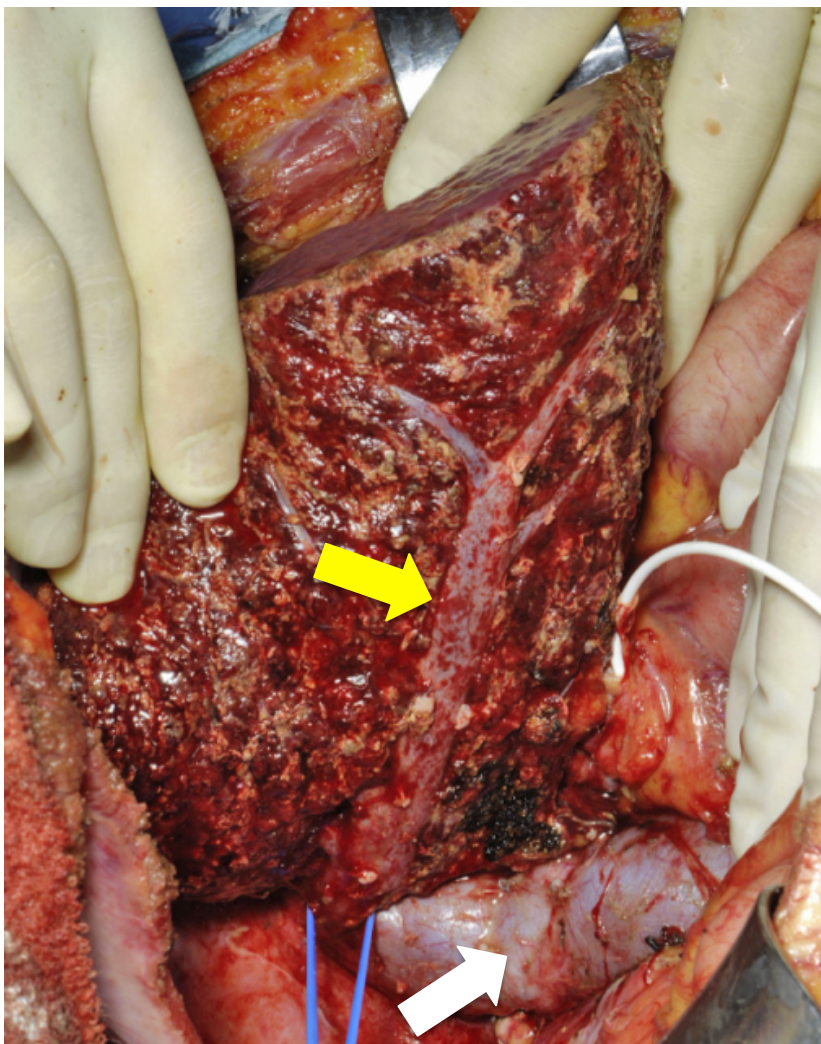
#### 第1項 肝離断法の変遷とエネルギーデバイスの使用

肝切除の質・成績に大きく影響する肝離断法に関して様々な方法が開発・使用されてきた。なかでも、前述の **clamp crushing** 法[2]は特別なコストもかからず出血もコントロールしやすいため、広く用いられてきた。**Clamp crushing** 法はペアン1本で離断面を自由にデザインし、ランドマークとなる肝静脈などの脈管を離断面に露出することができる(図 1-1)。しかし、肝離断面に露出される脈管の結紮は習熟した技術を要する操作であり、操作の的確さおよび所要時間が手術助手の技能により左右されるといふ難点があった。

図 1-1a ; Clamp crushing 法で肝実質を破砕する際に用いるペアン



図 1-1b ; Clamp crushing 法による肝後区域切除後の離断面



肝離断面には右肝静脈(黄色矢印)が露出されている。白い矢印は下大静脈。

Clamp crushing 法以外に肝実質を除去し、重要な構造物である血管や胆管を露出する技術・手術機器として、1980 年代に water-jet dissector[19]が、1990 年代に超音波破碎吸引装置(CUSA など)[20]が報告された。超音波破碎吸引装置はその操作のしやすさから広く普及した。

2000 年代はじめには生理食塩水併用ラジオ波凝固装置(Dissecting Sealer など)[21]が開発された。機器の先端から滴下する生理食塩水を通してラジオ波エネルギーを伝達し、肝離断面の組織を水の沸点である 100°C に保つことでコラーゲンを収縮・変性させ、肝内脈管を安定的に閉鎖することで止血効果が得られる。

また、近年は脈管を凝固止血するために超音波凝固切開装置(Ultrasonically activated device; UAD) [22]や bipolar vessel sealing device (BVSD) [23]が広く使われるようになった。UAD は先端のブレードが高速で振動することにより熱を発生させ、組織中のタンパク質を変性させることで凝固止血・切開することが可能である。BVSD はバイポーラ電極を介した通電により脈管壁に含まれるコラーゲンとエラスチンを変性させることで凝固止血が可能となっている。

多くの外科医がエネルギーデバイスの有用性を実感していたため、これらの有用性を検証するためさまざまな研究が行われてきた。しかし、2009 年以前に行われたランダム化比較試験(Randomized controlled trial; RCT)ではおのこの試験において設定さ

れた主要評価項目について、エネルギーデバイスの優越性は示されなかった(表 1-1)。

それゆえに 2009 年～2013 年に報告されたコクランレビューをはじめとするメタアナ

リシスではエネルギーデバイスを用いない clamp crushing 法が肝離断のゴールドスタ

ンダードと結論づけられた[33-35]。

表 1-1 エネルギーデバイスの有用性に関するランダム化比較試験

	症例数*	デバイス	結論
Takayama ら (2001) [24]	66	超音波破碎吸引装置	出血量は減少せず、 肝切除の質は低下
Arita ら (2005) [25]	40	生理食塩水併用ラジオ 波凝固装置	肝離断中出血量は有意差なし
Lesurtel ら (2005) [26]	25	超音波破碎吸引装置、 water-jet dissector、 生理食塩水併用 ラジオ波凝固装置	手術時間・出血量・輸血頻度ともに clamp crushing 法が最もよい
Saiura ら (2006) [27]	30	BVSD	肝離断中出血量は有意差を 認めなかったが離断速度は 有意に速くなった
Lupo ら (2007) [28]	24	Radiofrequency assisted liver resection	術後合併症が増加した
Ikeda ら (2009) [29]	60	BVSD	手術時間や出血量の 軽減にはつながらない
Kaibori ら (2013) [30]	54	生理食塩水併用 ラジオ波凝固装置	出血を減らし 離断速度を向上させる
Muratore ら (2014) [31]	50	BVSD	出血・離断時間は同等
Gotohda ら (2015) [32]	104	UAD or BVSD	出血量は同等、肝離断時間・胆汁漏 発生率が減少する

\*1 群あたりの症例数。Kaibori らの研究のみ両群で超音波破碎吸引装置が使われていた。Gotohda らの研究では両群において術者の好みで clamp crushing 法と超音波破碎吸引装置が使われていた。その他の試験ではいずれの研究においても clamp crushing 法・糸による脈管の結紮を基本とし、エネルギーデバイス群と比較していた。BVSD: bipolar vessel sealing device, UAD; ultrasonically activated device

その後もエネルギーデバイスの改良・開発は進み、その性能は向上し近年一般外科領域の手術において特に UAD と BVSD が広く使われるようになった。UAD の 1 つである Harmonic FOCUS™ Long Curved Shears (Ethicon Endo-Surgery Inc., Ohio, USA) は 2010 年に発売され、2012 年 1 月に国内導入されている(図 1-2a)。以前のモデルと比べ、形状が従来の手術用鉗子に近づけられ、把持力が強くなったことでシーリング力・速度が向上した。長さもより長くなり、深い部位でも安定した使用が可能となった[36]。また、BVSD の 1 つである LigaSure™ Small Jaw (Covidien, Dublin, Ireland) は 2011 年に発売され、2011 年 7 月に国内導入されている(図 1-2b)。新たなジェネレータ (ForceTriad™ Energy Platform, COVIDIEN) を用いることでより短い時間で安定したシーリングが可能となった。握り込む際に触れる位置に出力スイッチがつき、シールした組織をそのままカットできるように形状を改良することで器具の持ち替えが減少した[37,38]。

図 1-2a ; Harmonic FOCUS™ Long Curved Shears



ETHICON web site より許可を得て引用[36]。先端のブレードで組織をはさみ、手元の青いボタンを押すことで組織の凝固・切離が可能である。

図 1-2b ; LigaSure™ Small Jaw



COVIDIEN web site より許可を得て引用[37]。先端で組織をはさみ、手元を握り込むことで紫色のスイッチが押され組織を凝固止血することができる。その後、灰色のレバーを手前に引くことで凝固した組織をカットすることができる。

2013 年以降に発表された RCT では徐々にエネルギーデバイスの有用性が示されるようになってきた(表 1-1)。Gotohda らは Harmonic FOCUS™ Long Curved Shears もしくは LigaSure™ Small Jaw を用いることで肝離断時間が短くなり、胆汁漏の発生率が低下することを報告している[32]。しかし試験のデザインが非劣性試験であり出血量に関してエネルギーデバイス群の優越性は示されなかった。肝切除の短期および長期成績を左右する重要な評価項目とされている出血量[39,40]の軽減について、長年にわたってゴールドスタンダードとされてきた clamp crushing 法・糸による結紮との比較でエネルギーデバイス使用群の優越性を示した RCT はまだない。



## 第2項 研究1の目的

当科では本研究開始前に Harmonic FOCUS™ Long Curved Shears および LigaSure™ Small Jaw を実際に使用し、安全性・止血能はともに同程度であり、出血量軽減に有用であると実感した。そこで今回我々は前項で述べた現状をふまえ、

「clamp crushing 法と併用して UAD もしくは BVSD を用いることで従来のエネルギーデバイスを用いない clamp crushing 法・糸による結紮と比較して肝離断中の出血量を減らすことができる」と仮説をたて、これを検証すべく RCT を計画した。

## 第2節：研究1の方法

### 第1項 患者の選択基準

2012年7月から2014年5月に東京大学医学部附属病院もしくは日本大学医学部附属板橋病院で原発性もしくは転移性肝腫瘍に対して開腹肝切除が予定された患者がこの2施設共同単盲検並行群間 RCT の対象とされた。他の患者選定基準は、米国東海岸がん臨床試験グループで定められた performance status が0から2であること、幕内基準[5,41]を満たしていること、とされた。腹腔鏡下肝切除を受ける患者、胆道再建を要する患者、肝外に悪性病変を有する患者、癒着その他の理由により肝離断中の流入血遮断が困難と予想される患者、肝移植ドナー、胆嚢以外の他臓器合併切除を要する患者、重篤な並存疾患(推定糸球体濾過量 20ml/分/1.73m<sup>2</sup>以下の腎機能障害、インターベンションを要するもしくは ejection fraction 50%未満の心疾患、%肺活量 60%未満もしくは一秒率 50%未満の呼吸機能障害など)を有する患者は除外された。

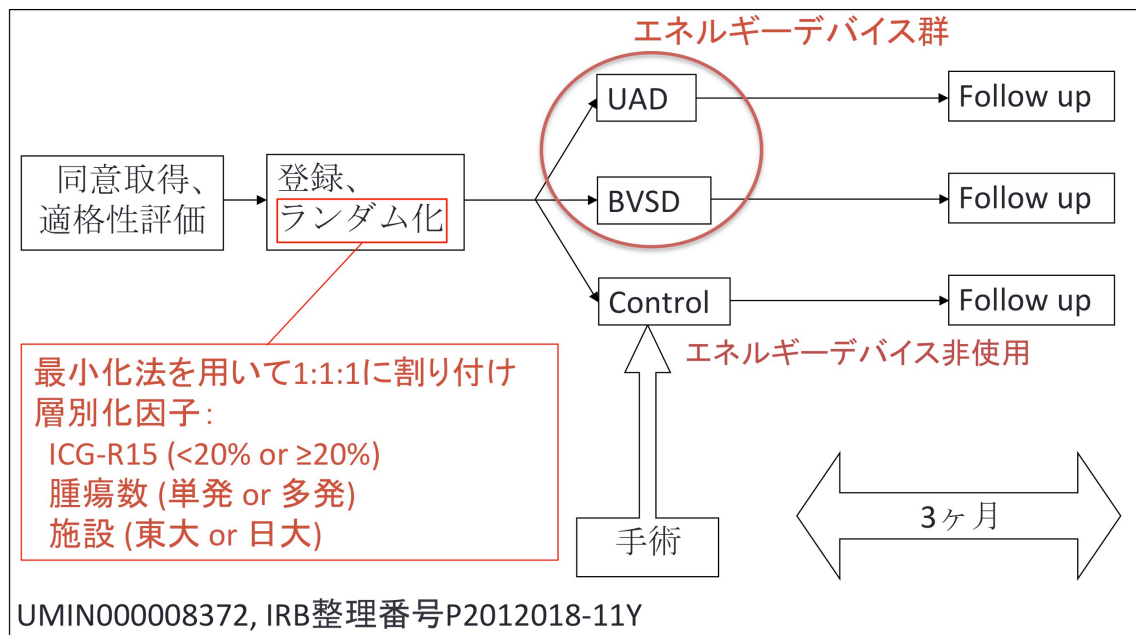
本研究参加施設は2施設とも東京都内の大学病院であり、各々年間200症例以上の肝切除(胆道再建を伴う切除、腹腔鏡下肝切除、生体肝移植ドナー手術を含む)が行われている。本研究のプロトコールは東京大学医学部附属病院の施設内審査委員会の承認が得られている(整理番号：**P2012018-11Y**)。また、英語のプロトコールサマリ

ーは大学病院医療情報ネットワーク研究センター  
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>)の臨床試験登録に提出されている  
(registration ID C000008372)。本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行われ、登録前  
にすべての患者から書面によるインフォームドコンセントが得られている。なお、本  
研究に関して開示すべき利益相反はない。

## 第2項 割り付け

担当医が手術前日までにすべての対象患者を登録した(図 1-3)。インフォームドコンセントを得たのち、試験参加者はランダムに 1:1:1 の割合でコントロール群(エネルギーデバイスを用いずに clamp crushing 法で肝離断を行う)、UAD 群、BVSD 群に割り付けられた。割り付けは PCG Solutions 社 (Uppsala, Sweden)提供のオンラインランダム化システム(VIEDOCT™)を用いて行い、割り付けの順序はこのシステムによって隠された。ランダム化は①ICG15 分停滞率(ICG-R15 20%未満 or 20%以上)、②腫瘍数(単発 or 複数)、③施設(東京大学医学部附属病院 or 日本大学板橋病院)の 3 つを層別化因子とした最小化法で行った。UAD 群と BVSD 群をあわせてエネルギーデバイス群とした。割り付け結果は外科医および調査者には伝えられたが試験参加者は盲検化された。

図 1-3 ; 試験の概要



術後は安全性への配慮として有害事象発生の有無を 3 ヶ月間フォローアップした。  
 UAD, ultrasonically activated device; BVSD, bipolar vessel sealing device; ICG-R15, ICG15 分停滞率

### 第3項 手術手技

術式の選択は幕内基準をもとに以前報告したアルゴリズムにしたがって選択された[41]。すべての患者において肝離断中は間欠的流入血遮断として **Pringle 法**(15分遮断、5分解放)が用いられた(肝離断時間は肝阻血時間と等しい)。

コントロール群では肝被膜を電気メスで焼灼したのち、肝実質はペアンを用いて破碎した[24,25,29]。露出した脈管は3-0もしくは4-0の絹糸を用いて結紮し切離した。微小な脈管やわずかな血液のにじみは電気メスで焼灼した。

UAD群では肝被膜を電気メスで焼灼もしくはUADを用いて凝固・切開したのち、肝実質はペアンもしくはUADを用いて破碎した。BVSD群では肝被膜を電気メスで焼灼したのち、肝実質はコントロール群と同様にペアンで破碎した。グリソンや肝静脈などの残った脈管の径が2mm未満の場合は割り付けられたデバイス(UADもしくはBVSD)を用いて凝固・切離した。2mm以上の脈管は従来通り結紮したのち切離した[29]。脈管の径が2mm未満か2mm以上であるかは術中に術者が判断した。わずかな血液のにじみは電気メスを用いて焼灼した。

すべての群において肉眼的に確認された胆汁漏の部位は吸収性の編み糸を用いて縫合した。出血点は電気メスによる焼灼が有効でない場合は非吸収性の編み糸を用いて縫合した。止血をより確実にするため、フィブリンのり(Beriplast<sup>R</sup> P; CSL Behring,

King of Prussia, Pennsylvania, USA)を肝離断面に塗布した。各々の肝離断面に対して1本のドレーンを留置した。

#### 第4項 評価項目

主要評価項目は肝離断中出血量とした。出血量はガーゼに吸収された血液の重さと吸引ボトルにたまった血液量を合計して計算した。肝離断中出血量は肝切除の他の局面とわけて測定した。副次評価項目は肝離断時間、肝離断速度、手術時間、総出血量、術中赤血球輸血量、術後在院日数、手術死亡、術後血清アラニンアミノ基転移酵素 (Alanine transaminase; ALT)、術後肝機能(術後3日目、7日目の血清総ビリルビン・プロトロンビン時間から推定)、主要な合併症の発生率(胆汁漏、術後3日目までの出血、胸水貯留、膿瘍形成、他の感染症など)、とした。肝離断速度( $\text{cm}^2/\text{min}$ )は肝離断面積を肝離断時間で割ることで算出した。肝離断面積( $\text{cm}^2$ )は紙にトレースした肝離断断面をスキャンし Adobe Photoshop Elements<sup>R</sup> 11 (Adobe System, San Jose, California, USA)を用いて算出した[24,25,29]。胆汁漏は臨床的に意味があると考えられるケース、すなわち the International Study Group of Liver Surgery の定義で **grade B** もしくは **C**[42]のときのみ胆汁漏ありとした。主要な合併症は Clavien-Dindo 分類[43]に従い、再手術を要する術後出血、穿刺を要する胸水貯留、穿刺ドレナージもしくは再手術を要する膿瘍形成、38度以上の発熱と抗生剤投与を伴う他の感染、その他生命に関わるイベントとした。



## 第5項 統計解析

まずコントロール群とエネルギーデバイス群の間でアウトカムの比較を行った。3つの群のなかでのペアごとの比較はエネルギーデバイス群においてコントロール群と比較し優位性が示されたアウトカムについてのみ行った。検定の多重性調整のため固定順序法を用いた。これらの比較のため、サンプルサイズの計算を行った。

東京大学で過去に行った研究[29]において肝離断中出血量の平均値は 462ml、中央値は 315ml であった。肝離断中出血量の分布は対数正規分布(対数変換後の平均値 5.73、標準偏差 1.01)にあてはまりがよかった。100ml 以上の出血量減少(肝離断中出血量全体の約 30%)が臨床的に有意義と考え、コントロール群の出血量を 315ml、UAD 群もしくは BVSD 群の出血量が少なくとも 100ml 少ない(それぞれ 215ml と 200ml)と仮説をたてた。標準偏差 1.01 の対数変換後のデータにおいて一元配置分散分析を用いてこの差を検出するために必要なサンプルサイズは各群 111 人と計算された。このサンプルサイズは type I error を 5%、検出力を 80%とした際にコントロール群とエネルギーデバイス群、およびコントロール群と UAD 群もしくは BVSD 群の差を統計学的に有意と検出できるサイズとなっている。各々のデバイス群のアウトカムとコントロール群のアウトカムが比較できるように割り付けは 1:1:1 の比率で行うこととし、試験参加者の必要総数は 333 人と計算された。10%程度のドロップアウトを考慮

し目標症例数は当初 350 例としていたがドロップアウト数が予想よりも多かったため、最終的にドロップアウト率を 15%程度とし 380 例を目標症例数とした。UAD 群と BVSD 群の比較も予定したが、検出力はこの比較には不十分となっている。プロトコールに記載しているとおおり、中間解析は行わない方針とし、深刻な有害事象が発生した際にのみ試験の中止を考慮することとした。

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科がデータを収集し、マスク化された統計学者によって解析が行われた。

カテゴリー変数に関して、コントロール群とエネルギーデバイス群の評価項目は Fisher の正確検定を用いて比較した。連続変数に関して、各々の群の評価項目の平均値は対数変換後に一元配置分散分析を用いて比較した。コントロール群、UAD 群、BVSD 群の間でのすべてのペアでの比較は対数変換後に Tukey-Kramer 法を用いて行った。

主要評価項目に関して本試験の結果がさまざまな状況下で適用できるかどうか調べるため、コントロール群とコントロール群よりも優位性が示された群の間で比較するサブグループ解析を行った。ICG-R15、腫瘍数、肝切除の範囲(major hepatectomy or minor hepatectomy)によってサブグループを作成した。各々のサブグループにおいて、差の大きさがわかりやすいように「肝離断中出血量の平均値」の差とその 95%

信頼区間は対数変換をせずに提示した。しかし肝離断中出血量の平均値の差に関する

*P*値は対数変換後に *t* 検定を用いて計算した。

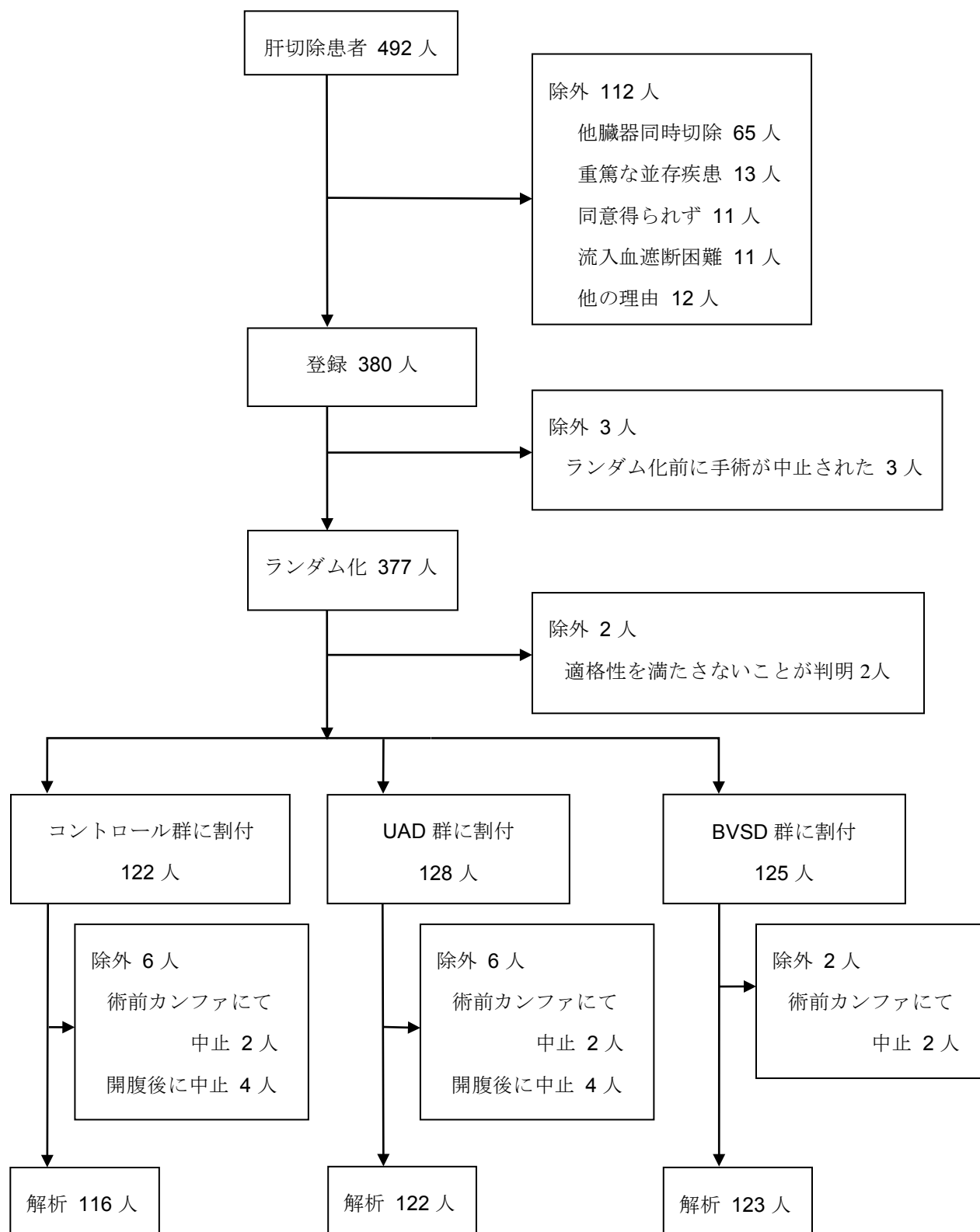
すべての解析は intention-to-treat 解析をもとに行った。データ解析の前に統計解析計画書を作成し、すべての解析はこの計画書にそって行った。*P* 値が 0.05 未満の再統計学的に有意と定義した。すべての統計解析は SAS<sup>R</sup> 9.3 software (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を用いて行った。

### 第3節：研究1の結果

#### 第1項 試験のフローチャート

試験期間中に 492 人の患者が肝切除を受けた。そのうち、112 人が除外され残りの 380 人が登録された(図 1-4)。ランダム化の前に 3 人の患者で手術が中止されたため、377 人がランダム化された。ランダム化の後、2 人の患者は試験の適格性を満たさないことが判明した。残りの 375 人のうち、122 人はコントロール群に、128 人は UAD 群に、125 人は BVSD 群に割り付けられた。さらに術前カンファレンスの後に手術が中止された患者や開腹後に肝切除が中止された患者がいたため、最終的に解析が行われた患者数はコントロール群 116 人、UAD 群 122 人、BVSD 群 123 人となった。コントロール群に割り付けられたが Spiegel 葉からの出血をとめるために BVSD を使用した患者が 1 人確認された。UAD 群と BVSD 群の患者をあわせてエネルギーデバイス群(患者数 245 人)とした。

図 1-4 ; 試験のフローチャート



## 第2項 コントロール群とエネルギーデバイス群の患者背景

開胸を行った患者の割合と肝硬変の割合を除いて患者背景はコントロール群とエネルギーデバイス群の間で差を認めなかった(表 1-2)。開胸を行った患者の割合はコントロール群で高い傾向を認めた。

表 1-2 コントロール群とエネルギーデバイス群の患者背景

	コントロール群 N=116	エネルギーデバイス群 N=245
年齢 (歳)*	69 (34-85)	69 (29-87)
男女比 (男:女)	88:28	179:66
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	23 (17-35)	23 (15-39)
疾患		
原発性肝腫瘍	84 (72.4%)	171 (69.8%)
転移性肝腫瘍	32 (27.6%)	74 (30.2%)
腫瘍数		
単発	71 (61.2%)	152 (62%)
複数	45 (38.8%)	93 (38%)
腫瘍の最大径 (mm)*	30 (6-180)	25 (7-220)
再肝切除	32 (27.6%)	64 (26.1%)
肝切除の範囲		
Major hepatectomy	17 (14.7%)	40 (16.3%)
Minor hepatectomy	99 (85.3%)	205 (83.7%)
開胸	38 (32.8%)	48 (19.6%)
ICG-R15 (%)*	10.5 (1.8-54)	11 (0.7-41.7)
肝硬変	17 (14.7%)	61 (24.9%)
術前化学療法	12 (10.3%)	39 (15.9%)
血清 ALT (IU/L)*	29 (7-157)	24 (6-202)
血清総ビリルビン (mg/dL)*	0.7 (0.2-1.4)	0.7 (0.2-2.2)

\*中央値(範囲) Major hepatectomy は Couinaud の 3 区域以上の切除とした。BMI, body mass index; ICG-R15, ICG15 分停滞率; ALT, alanine aminotransferase

### 第3項 コントロール群とエネルギーデバイス群の周術期アウトカム

周術期のアウトカムはまずコントロール群とエネルギーデバイス群の間で比較した(表 1-3)。肝離断中出血量の中央値はエネルギーデバイス群 190 (範囲 0~3573) ml でありコントロール群 230 (範囲 3~1570) ml と比較し有意に少なかった( $P=0.048$ )。対数変換後の肝離断中出血量の平均値の差は 0.327(95%信頼区間は 0.003~0.651)であった。単位面積あたりの肝離断中出血量の中央値もエネルギーデバイス群は 3.19 (範囲 0~53.06) ml/cm<sup>2</sup> とコントロール群 4.07 (範囲 0.11~58.82) ml/cm<sup>2</sup> に比べて少なかった( $P=0.027$ )。肝離断時間の中央値はエネルギーデバイス群で 56 (範囲 8~183) 分でコントロール群 68 (範囲 9~211) 分と比べ短かった( $P=0.003$ )。肝離断速度もエネルギーデバイス群 1.11 (範囲 0.06~3.68) cm<sup>2</sup>/min とコントロール群 0.86 (範囲 0.07~3.06) cm<sup>2</sup>/min と比べ速かった( $P=0.004$ )。また、術後 3 日目の血清 ALT の中央値はエネルギーデバイス群で 114 (範囲 7~1212) IU/L とコントロール群 134 (範囲 31~920) IU/L と比べ低かった( $P=0.008$ )。

術後有害事象の発生率には差を認めなかった。本試験では 2 人の手術関連死亡を認めた。UAD 群の 1 人は術後肺炎から重篤な肝不全を引き起こした。BVSD 群のもう 1 人は術後門脈内血栓が原因で死亡した。本試験の介入に関連した重篤な有害事象は認めなかった。

表 1-3 コントロール群とエネルギーデバイス群における周術期アウトカムの比較

	コントロール群 N=116	エネルギー デバイス群 N=245	P†
総出血量 (mL)*	460 (35-4840)	340 (5-5103)	0.086 †
肝離断中出血量 (mL)*	230 (3-1570)	190 (0-3575)	0.048 †
単位面積当たり 肝離断中出血量 (mL/cm <sup>2</sup> )*	4.07 (0.11-58.8)	3.19 (0-53)	0.027 †
肝離断時間 (分)*	68 (9-211)	56 (8-183)	0.003 †
肝離断面積 (cm <sup>2</sup> )*	56 (3-183)	62 (1-274)	0.747 †
肝離断速度 (cm <sup>2</sup> /分)*	0.86 (0.07-3.06)	1.11 (0.06-3.68)	0.004 †
手術時間 (分)*	327 (109-669)	300 (91-839)	0.096 †
赤血球輸血	7 (6.0%)	14 (5.7%)	1.000
新鮮凍結血漿輸血	14 (12.1%)	28 (11.4%)	0.986
術後 3 日目血清 ALT (IU/L)*	134 (31-920)	114 (7-1212)	0.008 †
術後 3 日目 血清総ビリルビン (mg/dL)*	0.8 (0.4-2.0)	0.8 (0.3-4.4)	0.548 †
術後有害事象			
胆汁漏	8 (6.9%)	10 (4.1%)	0.371
胸水貯留	18 (15.5%)	27 (11.0%)	0.300
腹腔内膿瘍	4 (3.5%)	3 (1.2%)	0.306
出血	2 (1.7%)	4 (1.6%)	1.000
感染	14 (12.1%)	23 (9.4%)	0.542
Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症	24 (20.7%)	37 (15.1%)	0.242
手術関連死亡	0	2 (0.8%)	0.920
術後在院日数 (日)*	11 (7-45)	11 (7-97)	0.691 †

\*中央値(範囲) †Fisher の正確検定。ただし †は対数変換し一元配置分散分析を行った後に対比分析。ALT, alanine aminotransferase



#### 第4項 3群の中でのアウトカムの比較

コントロール群とエネルギーデバイス群の間で主要評価項目を含む5項目において有意差を認めた(表1-3)ため、さらにコントロール群、UAD群、BVSD群の間でもこれらの項目の比較を行うこととした。患者背景は年齢、開胸の割合を除いて差は認めなかった(表1-4)。周術期のアウトカムのまとめは表1-5に示した。出血量はBVSD群が最も少なく、コントロール群が最も多かった。

3つの群の中でのペアごとの比較結果は表1-6に示した。肝離断中出血量はBVSD群がコントロール群と比べ有意に少なかった( $P=0.043$ )。対数変換後のコントロール群とBVSD群の肝離断中出血量の平均値の差は0.456(95%信頼区間0.011~0.900)であった。コントロール群とUAD群の差は0.199(95%信頼区間-0.248~0.646)、UAD群とBVSD群の差は0.257(95%信頼区間-0.183~0.698)であった。

表 1-4 コントロール群、UAD 群、BVSD 群の患者背景

	コントロール群 N=116	UAD 群 N=122	BVSD 群 N=123
年齢 (歳)*	69 (34-85)	70 (34-87)	67 (29-85)
男女比 (男:女)	88:28	89:33	90:33
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	23 (17-35)	23 (15-33)	23 (17-39)
疾患			
原発性肝腫瘍	84 (72.4%)	89 (73.0%)	82 (66.7%)
転移性肝腫瘍	32 (27.6%)	33 (27.0%)	41 (33.3%)
腫瘍数			
単発	71 (61.2%)	77 (63.1%)	75 (61.0%)
複数	45 (38.8%)	45 (36.9%)	48 (39.0%)
腫瘍の最大径 (mm)*	30 (6-180)	25 (8-220)	26 (7-130)
再肝切除	32 (27.6%)	31 (25.4%)	33 (26.8%)
肝切除の範囲			
Major heaptectomy	17 (14.7%)	23 (18.9%)	17 (13.8%)
Minor heaptectomy	99 (85.3%)	99 (81.1%)	106 (86.2%)
開胸	38 (32.8%)	23 (18.9%)	25 (20.3%)
ICG-R15 (%)*	10.5 (1.8-54)	11.5 (1.6-41.7)	10.1 (0.7-38.6)
肝硬変	17 (14.7%)	33 (27.0%)	28 (22.8%)
術前化学療法	12 (10.3%)	15 (12.3%)	24 (19.5%)
血清 ALT (IU/L)*	29 (7-157)	26 (9-202)	23 (6-126)
血清総ビリルビン (mg/dL)*	0.7 (0.2-1.4)	0.7 (0.2-1.3)	0.7 (0.3-2.2)

\*中央値(範囲) Major heaptectomy は Couinaud の 3 区域以上の切除とした。UAD, ultrasonically activated device; BVSD, bipolar vessel sealing device; BMI, body mass index; ICG-R15, ICG15 分停滞率; ALT, alanine aminotransferase

表 1-5 コントロール群、UAD 群、BVSD 群の周術期アウトカム

	コントロール群 N=116	UAD 群 N=122	BVSD 群 N=123
総出血量 (mL)*	460 (35-4840)	365 (34-5103)	300 (5-3887)
肝離断中出血量 (mL)*	230 (3-1570)	200 (1-3575)	165 (0-1530)
単位面積当たり 肝離断中出血量 (mL/cm <sup>2</sup> )*	4.07 (0.11-58.8)	3.55 (0-53)	2.63 (0-24.8)
肝離断時間 (分)*	68 (9-211)	56 (11-170)	54 (8-183)
肝離断面積 (cm <sup>2</sup> )*	56 (3-183)	60 (1-206)	64 (2-275)
肝離断速度 (cm <sup>2</sup> /分)*	0.86 (0.07-3.06)	1.12 (0.08-3.60)	1.11 (0.06-3.68)
手術時間 (分)*	327 (109-669)	294 (113-839)	301 (91-627)
赤血球輸血	7 (6.0%)	10 (8.2%)	4 (3.3%)
新鮮凍結血漿輸血	14 (12.1%)	15 (12.3%)	13 (10.6%)
術後 3 日目血清 ALT (IU/L)*	134 (31-920)	116 (7-779)	111 (14-1212)
術後 3 日目 血清総ビリルビン (mg/dL)*	0.8 (0.4-2.0)	0.8 (0.3-2.5)	0.8 (0.3-4.4)
術後有害事象			
胆汁漏	8 (6.9%)	7 (5.7%)	3 (2.4%)
胸水貯留	18 (15.5%)	14 (11.5%)	13 (10.1%)
腹腔内膿瘍	4 (3.5%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
出血	2 (1.7%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
感染	14 (12.1%)	10 (8.2%)	13 (10.6%)
Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症	24 (20.7%)	22 (18%)	15 (12%)
手術関連死亡	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
術後在院日数 (日)*	11 (7-45)	11 (7-97)	11 (7-51)

\*中央値(範囲) UAD, ultrasonically activated device; BVSD, bipolar vessel sealing device; ALT, alanine aminotransferase

表 1-6 ペアでの比較における *P* 値\*

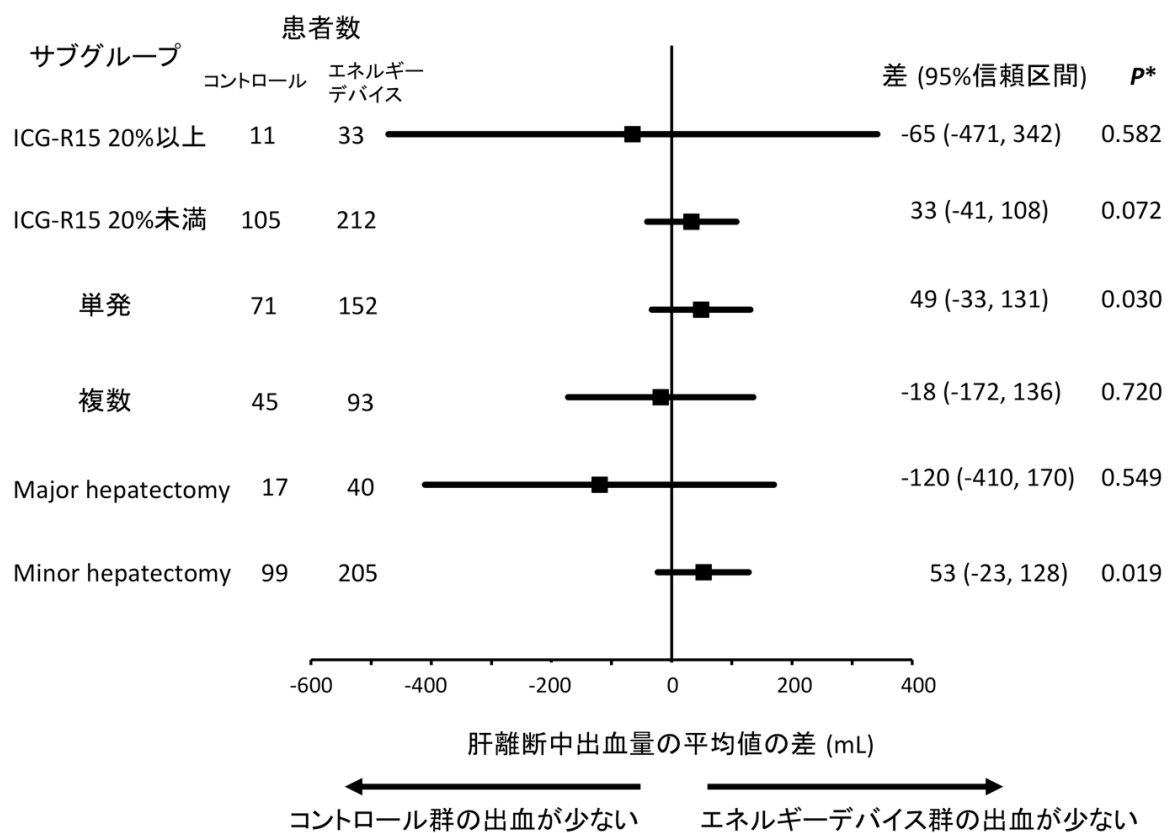
	コントロール群	コントロール群	UAD 群
	vs	vs	vs
	UAD 群	BVSD 群	BVSD 群
肝離断中出血量	0.549	0.043	0.356
単位面積あたり 肝離断中出血量	0.543	0.015	0.184
肝離断時間	0.028	0.018	0.990
肝離断速度	0.021	0.045	0.952
術後 3 日目血清 ALT	0.031	0.088	0.900

ペアでの比較はコントロール群と比べてエネルギーデバイス群がまさっていたアウトカムについてのみ行った。\*対数変換後に Tukey-Kramer 法で解析。UAD, ultrasonically activated device; BVSD, bipolar vessel sealing device; ALT, alanine aminotransferase

## 第5項 サブグループ解析

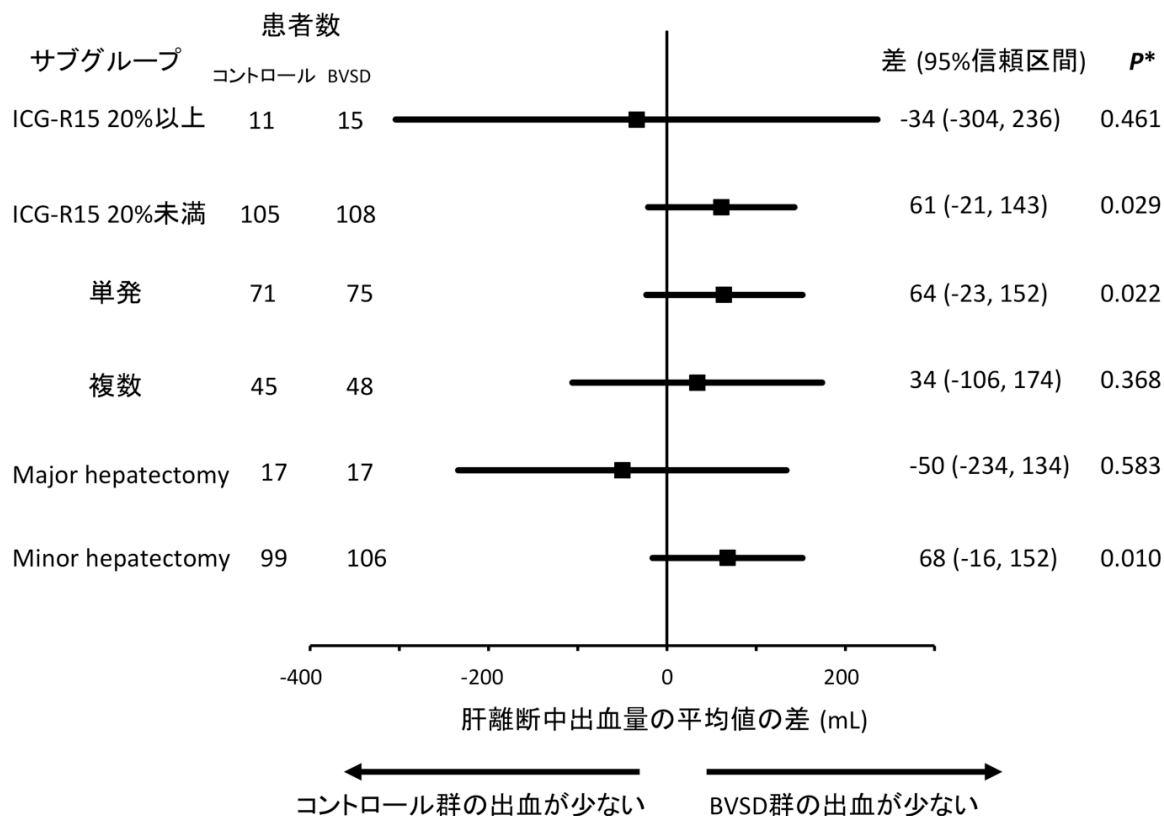
エネルギーデバイス群と BVSD 群は主要評価項目である肝離断中出血量がコントロール群よりも少ないことが判明した(表 1-3、表 1-6)。これらの結果の一般化可能性を評価するため、サブグループ解析を行った(図 1-5、図 1-6)。ICG-R15 20%未満、単発の腫瘍、minor hepatectomy を行ったサブグループではグループ間の主要評価項目(肝離断中出血量)の平均値の差はほぼ正で *P* 値も小さく、全体の結果と一致するものであった。しかし ICG-R15 20%以上、複数の腫瘍、major hepatectomy を行ったサブグループではエネルギーデバイス群においても BVSD 群においても出血量減少効果はみられなかった。

図 1-5 ; 主要評価項目に関するサブグループ解析：コントロール群とエネルギーデバイス群の比較



差の大きさがわかりやすいように「肝離断中出血量の平均値」の差とその 95%信頼区間は対数変換をせずに提示した。「肝離断中出血量の平均値」の差に関する P 値\*は対数変換後に t 検定を用いて計算した。ICG-R15, ICG15 分停滞率

図 1-6 ; 主要評価項目に関するサブグループ解析：コントロール群と BVSD 群の比較



差の大きさがわかりやすいように「肝離断中出血量の平均値」の差とその 95%信頼区間は対数変換をせずに提示した。「肝離断中出血量の平均値」の差に関する P 値\*は対数変換後に t 検定を用いて計算した。BVSD, bipolar vessel sealing device; ICG-R15, ICG15 分停滞率

## 第4節：研究1の考察

### 第1項 出血量軽減におけるエネルギーデバイスの有用性

本研究では、UAD もしくは BVSD を clamp crushing 法と併用することで、従来のエネルギーデバイスを用いない clamp crushing 法・糸による結紮と比べて肝離断中出血量を減らすことができた。本研究では出血量軽減におけるエネルギーデバイスの有用性を示すことができたが、その理由として今回使用したエネルギーデバイスの性能が著しく向上していることが挙げられる。また、結紮との比較ではエネルギーデバイスには2つの利点があると考えられる。1つ目は止血能が手術助手の技量に左右されないことである。脈管が細く、術野が狭い場合には技術的に結紮の難易度は高くなる。一方でエネルギーデバイスはそのような脈管を容易に凝固止血することができる。2つ目の利点は肝離断時間が短くなることである。注意深く止血しながら肝離断を進めていたとしても離断面や肝静脈の壁から oozing が持続することがある。離断時間が短くなることでそのような oozing からの出血量を減少させることができる。

今回の試験ではエネルギーデバイスは直径 2mm 未満の脈管に対して使用し、2mm 以上の脈管はすべての群において結紮した。細い血管からの出血は出血点を同定しづらいことが多く、そのような出血が起こることで肝離断面にあらわれた他の脈管が同定しづらくなりより太い脈管の損傷や合併症につながる可能性がある。従って細い血



管の止血は非常に重要である。また、太い脈管へのエネルギーデバイスの使用は再出血や胆汁漏のリスクがあり、その適用に関しては慎重に判断する必要がある。

エネルギーデバイスを用いることで肝離断中出血量は 40ml 減少し総出血量は 120ml 減少した(表 1-3)。これらの出血減少量は予想よりも少ないものであったがその理由として、過去の試験と比較して本試験の出血量が少なかったことがあげられる。本試験の出血減少量は仮説通り約 30%であり、臨床的にも有意義と考えられる。

本試験の結果を解釈するにあたり、患者背景の違いを考慮に入れる必要がある(表 1-2)。コントロール群の患者において開胸の割合が高かったが、確実に結紮をするためにはより広い術野が必要だったのではないかと考えられる。開胸することが有利に働くことが多い肝 S7/8/1 に位置する腫瘍を有する患者の割合はコントロール群で 60.3%(70 例)、エネルギーデバイス群で 59.2%(145 例)と差を認めなかった。背景肝の違いについて、患者は ICG-R15 値をもとに層別化されていたが切除標本の病理所見からはエネルギーデバイス群の患者に肝硬変がより多くみられた。肝硬変の患者はより出血しやすいことが知られているため、この患者背景の違いは少なくともエネルギーデバイス群に有利に働くものではなかったと考えられる。

肝離断以外の操作時の出血量に関しても、エネルギーデバイス群の方がコントロール群よりも少なかった。本試験は肝離断中出血量の差が検出できるようにデザインさ

れているため、肝離断以外の操作時におけるエネルギーデバイスの止血能に関して明確な結論を得ることはできない。しかしこれらのデバイスはもろい脂肪組織、リンパ節、癒着組織などからの出血やリンパ漏を止める際にも有用であると推察される。

## 第2項 副次評価項目について

副次評価項目に関して、過去に報告されているように[27,32]エネルギーデバイスを  
用いることで肝離断速度は速くなった(表 1-3)。BVSD は改良によりシール速度が速  
くなり、機器の持ち替え回数も減少した[37,38]。今回用いた UAD も BVSD と同程  
度の速度で脈管を凝固・切離することができた(表 1-5)。

主要な合併症の発生率はコントロール群とエネルギーデバイス群でほぼ同等であ  
り 2mm 以下の脈管にエネルギーデバイスを用いることは従来の結紮と同程度に安全  
と考えられた。近年、細い胆管は安全にシールできると報告されている[32,44,45]が  
初期の報告では太い胆管をエネルギーデバイスでシールすることにより胆汁漏の  
リスクが増えることが報告されていた[46,47]。それゆえに太い胆管をエネルギー  
デバイスでシールする際には注意が必要である。

### 第3項 他の解析結果について

サブグループ解析では ICG-R15 20%未満、単発の腫瘍、minor hepatectomy を行ったサブグループにおいてエネルギーデバイス群のほうが出血量は少ない傾向が見られた(図 1-4)。これらの3つの要因はいずれも出血量が少なくなることと関連しているものであり、肝切除がより困難な症例においてはエネルギーデバイスを用いるメリットは減少してしまう可能性があると考えられた。また、単発の腫瘍、minor hepatectomy のサブグループにおいてエネルギーデバイス群の出血量が少なかった理由として、部分切除などの術式における狭い術野での細い脈管の処理は結紮の難易度が高い一方でエネルギーデバイスによる凝固止血が非常に有効だった可能性が推察された。本試験では ICG-R15 20%以上、複数の腫瘍、major hepatectomy を行ったサブグループの患者数が少なく、これらの要因の影響を検証するためにはさらなる研究が必要と思われた。

ペアでの比較では BVSD 群はコントロール群と比べて肝離断中出血量が少なかった(表 1-6)。出血量の中央値は BVSD 群が最も少なく(表 1-5)、BVSD は UAD と比べてより安定した凝固止血が可能であることを示唆していると思われた。試験期間中に実際にこれらの機器を使用し、特に BVSD は壁の薄い微小な肝静脈からの出血を止める際に非常に有用であった。しかし UAD 群と BVSD 群の直接の比較では有意差は

認めず、本研究のデザインはデバイス同士の比較において差が検出できるように設定されていないため、本研究の結果からどちらのデバイスがすぐれているか結論づけることはできないと考えられた。

#### 第4項 本研究の制限

本研究は2施設で行われ、肝切除や周術期の管理はほぼ同様のやり方で行われた。そのため、異なった方法で肝切除および周術期管理を行う他の施設において本研究の結果を適用する際には注意が必要と思われた。

また、本研究では clamp crushing 法との併用におけるエネルギーデバイスの有用性が示されたが、他に考慮すべき点としてデバイスの費用の問題がある。今回使用した UAD と BVSD のハンドピースはいずれもディスポーザブル製品であり、1本あたりの定価はともに 83000 円である。この値段を高いとするかどうかは社会的な状況にもよるが、これらの機器はコストに見合う価値があるように思われる。

### 第3章：研究2「肝切除後いつどのようにドレーンを抜くべきか：術後3日目抜去と

#### 1日目抜去の検証」

#### 第1節：研究2の背景

##### 第1項 肝切除後のドレーン管理について

肝切除の成績に影響を与える術後管理の重要項目の1つがドレーン管理である。ドレーン留置の目的は①情報ドレーン、②予防的ドレーン、③治療的ドレーンの3つとされている。肝切除においては従来、術後出血・胆汁漏の有無を早期発見する情報ドレーンとして、腹腔内の液体貯留を予防する予防的ドレーンとして、そして胆汁漏や腹腔内感染が起きた際にこれらをドレナージする治療的ドレーンとして腹腔内ドレーンは用いられてきた[48]。しかし近年、逆行性感染、術後在院日数の延長、術後疼痛の一因となりうること、離床をさまたげること、医療スタッフの仕事量増加、などドレーン留置の弊害が認識されるようになった[49]。

1990年代から、肝切除後ドレーン留置の必要性を検証するため、6つのRCTが行われてきた[50-55](表2-1)。試験ごとに患者背景は異なっていたが6つのうち5つの試験ではドレーン留置は不要と結論づけられた[50,51,53-55]。これらの結果から、過去のメタアナリシスでは難易度の高くない肝切除後のドレーン留置を支持する根拠はない、と結論づけられている[48,56]。しかしこれらのRCTには2つの大きな問題

が存在する。1つ目は、4つの試験において仮説の設定、主要評価項目の定義がなされていないことである[50-52,55]。さらに他の2つの試験では主要評価項目は局所の創関連合併症、すなわち創感染、創哆開、創部もしくはドレーン留置部からの腹水漏れ、となっている[53,54]。これらの合併症のほとんどは現在では Clavien-Dindo 分類 grade I に分類されるものである[43]。問題は grade III 以上の重大な合併症の頻度が適切に調査されていないことである。2つ目の問題は5つの試験において胆汁漏が明確に定義されていないことである[50,52-55]。さらに、4つの試験では胆汁漏の発生率はそれぞれ 0%、1.9%、0%、1.5%と報告されており[52-55]、過去の文献で肝切除後の胆汁漏発生率が 3.6%~17%である[57-59]ことを考慮するとこれらの発生率はあまりにも低く、調査の質に疑問が持たれる。

肝切除後ドレーン管理に関する過去の RCT にはこのように方法論的な問題があり、現状では明確なエビデンスなくドレーンが管理されている。これらの試験後も当科を含む多くの施設でドレーンは留置されている[60-62]。



表 2-1 肝切除後ドレーン管理に関するランダム化比較試験

	症例数*	結論
Belghiti ら (1993) [50]	40	Minor hepatectomy はドレーン非留置のほうが安全
Fong ら (1996) [51]	60	待機的肝切除ではドレーン不要
Fuster ら (2004) [52]	20	門脈圧亢進症を伴う肝硬変患者の肝切除においては ドレーン留置が望ましい
Liu ら (2004) [53]	52	慢性肝疾患を有する肝切除症例では ドレーン留置は禁忌
Sun ら (2006) [54]	60	Clamp crushing 法を用いた待機的な肝切除では ドレーン不要
Kim ら (2014) [55]	100	待機的肝切除ではドレーン不要

\*1 群あたりの症例数。

## 第2項 当科におけるドレーン管理と研究2の目的

当科では肝切除後すべての症例においてドレーンを留置してきた。これらのドレーンは術後7日目から徐々に引き抜きを行い、通常2週間以内に抜去してきた。このような注意深い管理を行うことで、我々の過去の報告では術後死亡率は0.07%と低い値であった[63]。しかし2010年1月から12月に肝切除を受けた117人の患者の調査では術後ドレーン感染率は12%、術後在院日数中央値は14日と満足いく結果ではなかった。そこで我々は安全性を損なうことなくこれらのアウトカムを改善するため、ドレーン管理の方針を変更することとした。

まずどこを変更すべきか考えるにあたり、過去のRCTの結果、すなわち「ドレーン非留置による術後管理」の導入は慎重に検討すべきであると考えられた。なぜなら、前述の方法論的な問題点のみならず外的妥当性の問題も懸念されたからである。術式の選択、肝離断の方法、周術期管理、術後成績は施設ごとに大きく異なっている。また、近年我々は肝細胞癌に対して肝切除を受ける患者においてドレーンが術後4日目で降も留置されていた症例において逆行性感染が増加することを報告した[64]。これらのことを考慮し、我々はまず術後早期ドレーン抜去を導入することとした。我々と同様に clamp crushing 法で肝切除を行っている施設からの近年の報告では、ドレーン排液のビリルビン値が3mg/dl未満であれば術後3日目にドレーンを抜去すること

が提唱されている[65,66]。これらの報告と我々の過去の症例のデータをもとに、我々は術後早期ドレーン抜去基準を作成した。この抜去基準を適用し、我々は患者の安全性を配慮し段階的にドレーン抜去の方針を変更した。2012年1月から2013年2月までの期間は術後3日目に、2013年2月から12月までの期間は術後1日目にドレーン抜去を試みた。本試験では術後3日目ドレーン抜去と術後1日目ドレーン抜去のアウトカムをレトロスペクティブに検証した。

## 第2節：研究2の方法

### 第1項 患者の選択基準

東京大学医学部附属病院にて開腹肝切除を受けた患者を対象とした。①胆道再建を要する患者、②胆嚢を除く他臓器の切除を要する患者、③肝外に悪性腫瘍を要する患者、④20歳未満もしくは80歳以上の患者、⑤ICG-R15 20%以上の患者、⑥重篤な並存疾患(推定糸球体濾過量 20ml/分/1.73m<sup>2</sup>以下の腎機能障害、インターベンションを要するもしくは ejection fraction 50%未満の心疾患、%肺活量 60%未満もしくは一秒率 50%未満の呼吸機能障害など)を有する患者は除外した。

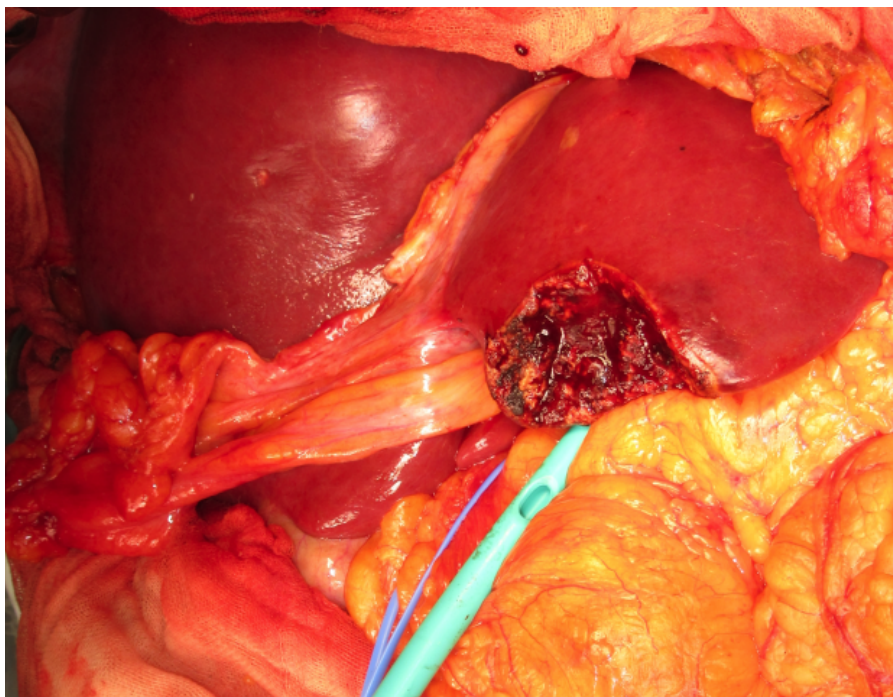
本研究は東京大学医学部附属病院の施設内審査委員会の承認が得られている(倫理審査番号：2158)。本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行われている。本研究に関して開示すべき利益相反はない。

## 第5項 手術手技

術式の選択は幕内基準をもとに以前報告したアルゴリズムにしたがって行われた[41]。肝離断は clamp crushing 法を用いて行い、術者の好みにあわせて 2mm 以下の脈管を凝固止血するため UAD もしくは BVSD が用いられた[67]。すべての患者において間歇的流入血遮断法として Pringle 法(15 分血流遮断、5 分開放)が用いられた。

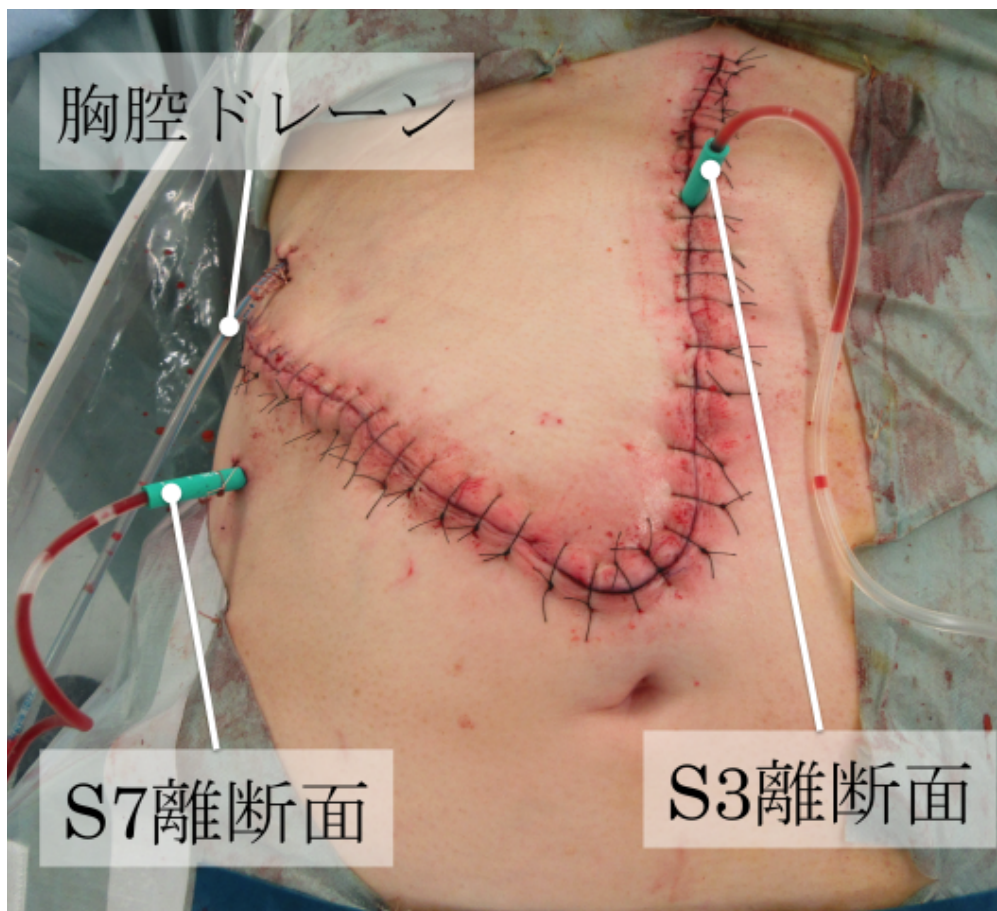
肝離断終了後、胆汁漏の有無をチェックするため肝離断面にガーゼを置いて胆汁の付着の有無を確認した。胆汁漏のリスクが高いと考えられた患者では胆嚢管から胆管内に挿入したチューブを用いて胆汁リークテストを行った[68]。すべての手技を終了してからフィブリンのり(Beriplast<sup>R</sup> P; CSL Behring, King of Prussia, Pennsylvania, USA)を肝離断面に塗布した。先端に 1 箇所、側面に 2 箇所穴があいた内径 8mm のシリコン製閉鎖式吸引ドレーン(Phycon drain; Fuji system, Tokyo, Japan)を腹壁からの距離が最短になるように各々の離断面に留置した(図 2-1)。

図 2-1a ; ドレーン留置の実際 肝 S3 部分切除後



肝 S3 離断面にドレーンが留置されている。

図 2-1b ; ドレーン留置の実際(閉創後) 肝 S3・S7 部分切除後



肝 S3・S7 それぞれの離断面にドレーンが留置されている。

## 第6項 ドレーンの管理と術後管理

2012年より前にはドレーンは術後7日目から1日に2cmずつ徐々に引き抜き、通常14日以内に抜去を行ってきた[63]。ドレーン排液は術後1日目と3日目を含め週に2回以上検体検査(総ビリルビン値測定および細菌培養)に提出した。抜去基準①ドレーン排液の総ビリルビン値が2回続けて5mg/dl未満であること、②ドレーン排液量が500ml/日未満であること、③細菌培養が陰性で肉眼的に感染兆候や胆十漏の所見を呈していないこと、のすべてを満たした場合に術後7日目以降ドレーンの引き抜きを行った[63]。これらの基準を満たさない場合には基準を満たすようになるまでドレーンは動かさず留置のままとした。2010年1月から12月に肝切除を受けた患者をコントロール群とし、そのアウトカムをレトロスペクティブに調査した。

我々は上記の抜去基準を変更し、過去の報告[65,66]および過去の症例(コントロール群)のデータをもとに早期抜去基準を定めた。早期抜去基準は①ドレーン排液の総ビリルビン値が3mg/dl未満であること、②ドレーン排液量が500ml/日未満であること、③肉眼的に出血や感染の兆候を認めないこと、の3つとした。我々はコントロール群において術後3日目に早期抜去基準を満たす患者のデータを確認し、術後3日目に早期抜去基準を適用することが安全であると判断した。術後3日目に早期抜去基準を満たす患者において、実際に術後3日目にドレーンを抜去することとした。

2012年1月から2013年2月までの期間において、術後3日目に早期抜去基準を満たした場合には術後3日目にドレーン抜去を行った。ドレーン排液は術後1日目と3日目に検体検査に提出した。早期抜去基準を満たさない患者においては基準を満たすようになるまでドレーンは留置のままとした。これらの患者を3POD群とし、そのアウトカムをレトロスペクティブに調査した。

「結果」のところで後述するように術後3日目ドレーン抜去が安全であることが確認されたため、我々は次のステップとして術後1日目ドレーン抜去を行うこととした。

2013年2月から12月の期間において、術後1日目に早期抜去基準を満たした場合には術後1日目にドレーン抜去を行った。これらの患者を1POD群とし、そのアウトカムをレトロスペクティブに調査した。1POD群の患者はドレーン抜去のタイミング以外は3POD群と同様の術後管理を行った。

予防的抗生剤投与として、セファゾリンナトリウムを術後3日間投与した。術後4日目以降に37.5℃以上の発熱を認めた場合や腹部症状・血液検査所見が悪化した場合に腹部超音波を行った。さらに精査が必要な際にはCTを行った。無症候性の液体貯留は経過観察とし、侵襲的な処置は行わなかった。



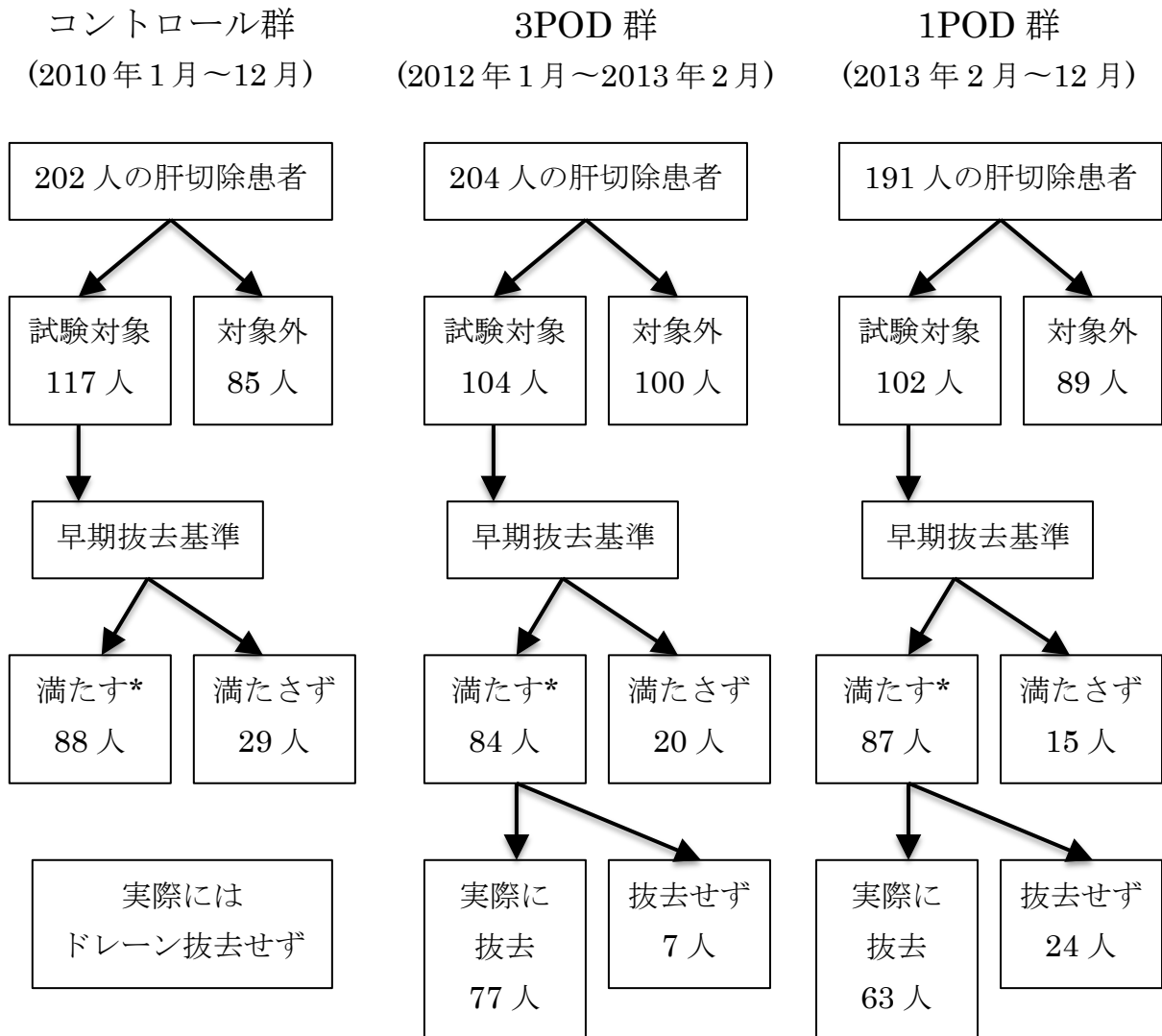
## 第7項 解析手順と用語の定義

まず、本試験の対象患者はコントロール群と 3POD 群においては術後 3 日目に、1POD 群の患者においては術後 1 日目に早期抜去基準を満たすかどうかによって分類された。その後、早期抜去基準を満たした患者は 3POD 群と 1POD 群においては決められた日に実際にドレーンが抜去されたかどうかで分類された(図 2-2)。

早期抜去基準を満たした患者において、コントロール群と 3POD 群、3POD 群と 1POD 群の間で患者背景、手術に関するアウトカム、術後アウトカムの比較を行った。術後のアウトカムはドレーン留置期間、術後在院日数、主要な合併症(ドレーン感染・胆汁漏・経皮的穿刺を要する腹腔内液体貯留など)の頻度とした。ドレーン感染に関してはドレーン排液の培養が陽性の際に「ドレーン感染あり」と判断した。胆汁漏は the International Study Group of Liver Surgery の定義[42]に従い、術後 3 日目以降にドレーン排液もしくは腹腔内の液体のビリルビン値が血清の 3 倍以上の際に「胆汁漏あり」と判断した。

規定の日に実際にドレーンが抜去された患者、早期抜去基準を満たしていたが実際にはドレーンが抜去されなかった患者、抜去基準を満たさなかった患者においても術後アウトカムを検証した。

図 2-2 ; 試験のフローチャート



\*主要な解析は早期抜去基準を満たした患者において行った。

## 第8項 統計解析

連続変数に関してはウィルコクソンの順位和検定を用いて、カテゴリー変数に関しては Fisher の正確検定もしくはカイ 2 乗検定を用いて解析した。P 値が 0.05 未満の際に統計学的有意差ありと判断した。連続変数に関しては中央値と範囲を記載した。カテゴリー変数に関しては患者数と割合を記載した。すべての統計解析は JMP Pro 9.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を用いて行った。

### 第3節：研究2の結果

#### 第1項 試験のフローチャート

2010年1月から12月の間に202人の患者が肝切除を受けた(図2-2)。そのうち117人が本試験の対象となり、コントロール群として解析された。他臓器切除(33人)、ICG-R15 20%以上(17人)、20歳未満もしくは80歳以上(16人)、胆道再建(12人)、重篤な並存疾患(4人)、腹腔鏡下肝切除(3人)の85人は除外された。試験対象患者のうち、術後3日目に早期抜去基準を満たした患者は88人であった。

2012年1月から2013年2月までの間に204人の患者が肝切除を受けた。そのうち104人が本試験の対象となり、3POD群として解析された。他臓器切除(43人)、ICG-R15 20%以上(18人)、腹腔鏡下肝切除(17人)、胆道再建(9人)、20歳未満もしくは80歳以上(7人)、重篤な並存疾患(6人)の100人は除外された。試験対象患者のうち、術後3日目に早期抜去基準を満たした患者は84人であった。77人の患者において実際に術後3日目にドレーン抜去が行われた。しかし担当医がその時点ではドレーンを抜かない方がよいと判断したため、のこりの7人ではドレーンは術後3日目には抜去されなかった。

2013年2月から12月の間に191人の患者が肝切除を受けた。そのうち102人が本試験の対象となり、1POD群として解析された。他臓器切除(26人)、胆道再建(22

人)、腹腔鏡下肝切除(20人)、20歳未満もしくは80歳以上(8人)、重篤な並存疾患(7人)、ICG-R15 20%以上(6人)の89人は除外された。試験対象患者のうち、術後1日目に早期抜去基準を満たした患者は87人であった。63人の患者において実際に術後1日目にドレーン抜去が行われた。しかし残りの24人ではドレーンは術後1日目には抜去されなかった。

## 第2項 早期抜去基準を満たした患者の比較

早期抜去基準を満たした患者において、「再肝切除を行った患者の割合」、「手術時間」、「開胸を行った患者の割合」を除いて患者背景・手術のアウトカムはコントロール群と3POD群、3POD群と1POD群の間で差を認めなかった(表2-2)。3POD群において再肝切除を受けた患者の割合は低かった。手術時間は3POD群が短かったが、再肝切除が少ないことに起因しているのではないかと思われた。コントロール群では開胸されている患者の割合が高かった。

術後のアウトカムに関して、術後在院日数中央値は3POD群で11日(範囲7-60日)とコントロール群14日(範囲7-41日)と比べ短かった( $P < 0.0001$ ) (表2-3)。ドレーン感染の発生率はコントロール群(5.7%)に比べて3POD群(1.2%)は低かったが1POD群(5.8%)のドレーン感染率はコントロール群と同じくらい高かった。1POD群でドレーン感染を認めた患者はすべて実際には術後1日目にドレーンが抜去されず、9日以上留置されていた患者でありドレーン排液から皮膚の常在菌が検出された。Grade Aの胆汁漏の発生率はコントロール群が最も高かったが、その理由としては早期にドレーンが抜去された場合にはgrade Aの胆汁漏を検出することが難しくなるためと考えられた。一方で、grade Bの胆汁漏の発生率は1POD群で最も高かった。腹腔穿刺を要した症例の割合はすべての群で同程度であった。

表 2-2 Control 群、3POD 群、1POD 群の患者背景と手術アウトカム

	Control N=88	3POD N=84	1POD N=87	<i>P</i>	
				Control vs 3POD	3POD vs 1POD
年齢 (歳)	65 (27-79)	62 (20-79)	65 (21-79)	0.288	0.196
疾患				0.473	0.784
肝細胞癌	40 (45.5%)	45 (53.6%)	43 (49.4%)		
転移性腫瘍	23 (26.1%)	18 (21.4%)	23 (26.4%)		
肝移植ドナー	15 (17.0%)	16 (19.1%)	14 (16.1%)		
その他	10 (11.4%)	5 (6.0%)	7 (8.1%)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3 (16.8-36.4)	22 (15.9-34.6)	22.8 (16.5-30.3)	0.934	0.619
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	18.9 (6.7-39.5)	19 (7.1-48.6)	20.3 (7.8-46.4)	0.331	0.510
血清アルブミン (g/dl)	3.9 (2.6-4.8)	4 (2.4-4.7)	4.1 (2.4-4.9)	0.682	0.136
血清総ビリルビン (mg/dl)	0.7 (0.3-1.7)	0.7 (0.2-2)	0.7 (0.3-1.9)	0.731	0.655
ICG-R15 (%)	8.3 (2.5-19.9)	7.7 (1.3-19.9)	7.8 (2.1-19.6)	0.188	0.588
腫瘍数	1 (0-30)	1 (0-24)	1 (0-101)	0.553	0.773
再肝切除	34 (38.6%)	13 (15.5%)	24 (27.6%)	0.0006	0.064
術前化学療法	18 (20.5%)	14 (16.7%)	20 (23.0%)	0.561	0.341
糖尿病	19 (21.6%)	24 (28.6%)	23 (26.4%)	0.298	0.864
手術時間 (分)	402 (148-843)	354 (116-565)	373 (149-675)	0.0003	0.181
出血量 (ml)	460 (60-6950)	520 (20-2790)	430 (40-3310)	0.743	0.427
輸血量 (ml)	0 (0-5320)	0 (0-2160)	0 (0-960)	0.132	0.858
肝阻血時間 (分)	67 (0-167)	77 (0-211)	65 (0-183)	0.435	0.493
開胸	51 (58.0%)	24 (28.6%)	20 (23.0%)	0.0001	0.485
Major hepatectomy	28 (31.8%)	31 (36.9%)	35 (40.2%)	0.523	0.754
解剖学的切除	52 (59.1%)	60 (71.4%)	64 (73.6%)	0.110	0.864

連続変数はウィルコクソンの順位和検定、カテゴリー変数は Fisher の正確検定もしくはカイ 2 乗検定で解析。連続変数は中央値(範囲)を、カテゴリー変数は患者数(割合)

を記載。Major hepatectomy はクイノーの 3 区域以上の切除とした。POD, postoperative day; BMI, body mass index; ICG-R15, ICG15 分停滞率。

表 2-3 Control 群と 3POD 群、3POD 群と 1POD 群における術後アウトカムの比較

	Control N=88	3POD N=84	1POD N=87	<i>P</i>	
				Control vs 3POD	3POD vs 1POD
ドレーン留置期間 (日)	10 (4-39)	3 (3-53)	1 (1-38)	<0.0001	<0.0001
術後在院日数 (日)	14 (7-41)	11 (7-60)	11 (6-37)	<0.0001	0.409
ドレーン感染	5 (5.7%)	1 (1.2%)	5 (5.8%)	0.211	0.211
胆汁漏 (ISGLS の定義)	23 (26.1%)	14 (16.7%)	6 (6.9%)	0.142	0.058
Grade A	21 (23.9%)	13 (15.5%)	1 (1.1%)		
Grade B	2 (2.3%)	1 (1.2%)	5 (5.7%)		
Grade C	0	0	0		
腹腔穿刺	1 (1.1%)	2 (2.4%)	2 (2.3%)	0.614	1.000
Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症	3 (3.5%)	2 (2.4%)	4 (4.6%)	1.000	0.682

連続変数はウィルコクソンの順位和検定、カテゴリー変数は Fisher の正確検定もしくはカイ 2 乗検定で解析。連続変数は中央値(範囲)を、カテゴリー変数は患者数(割合)を記載。POD, postoperative day; ISGLS, International Study Group of Liver Surgery.

Grade III 以上の合併症の割合は 1POD 群が最も高かった。コントロール群では腹腔穿刺を要した患者、創感染にて創部からドレナージを行った患者、血腫感染で再手術を行った患者の 3 人に grade III 以上の合併症を認めた。3POD 群では腹腔穿刺を要した 2 人の患者に grade III 以上の合併症を認めた。1POD 群では腹腔穿刺を要した 2 人の患者、術後心筋梗塞にて冠動脈バイパス術を要した患者、胆汁漏にて内視鏡的経鼻胆道ドレナージを要した患者の 4 人に grade III 以上の合併症を認めた。本試験では手術死亡は認めなかった。



### 第3項 規定の日に実際にドレーンが抜去された患者のアウトカム

表 2-3 に示した結果では grade B の胆汁漏と grade III 以上の合併症は 1POD 群で多かった。しかし実際に決められた日にドレーンを抜去した患者において比較すると、これらの発生率は他の群とほぼ同程度であった(表 2-4)。これらの患者ではドレーン感染は見られなかった。

表 2-4 決められた日に実際にドレーンが抜去された患者の術後アウトカム

	3POD N=77	1POD N=63
術後在院日数 (日)	11 (7-22)	10 (6-37)
ドレーン感染	1 (1.3%)	0
胆汁漏 (ISGLS の定義)	12 (15.6%)	1 (1.6%)
Grade A	12 (15.6%)	0
Grade B	0	1 (1.6%)
Grade C	0	0
腹腔穿刺	2 (2.6%)	2 (3.2%)
Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症	2 (2.6%)	2 (3.2%)

連続変数は中央値(範囲)を、カテゴリー変数は患者数(割合)を記載。POD, postoperative day; ISGLS, International Study Group of Liver Surgery.

#### 第 4 項 早期抜去基準を満たしていたが実際にはドレーンが抜去されなかった患者 のアウトカム

早期抜去基準は満たしていたが決められた日にドレーンを抜去しなかった理由を表 2-5 に示した。3POD 群では術中所見から胆汁漏のリスクが高いと判断された症例がほとんどであった。1POD 群では胆汁漏のリスクのみならず、術中所見から何らかの不安要素がある患者がほとんどであった。1POD 群の 24 人のうち、12 人は術後 3 日目にドレーンが抜去された。この 12 人では重大な合併症は見られなかった。

これらの患者の術後アウトカムを表 2-6 に示す。3POD 群では経過に影響するような合併症を認めたのは grade B の胆汁漏を呈した 1 人だけであった。一方、1POD 群では 4 人の患者に grade B の胆汁漏を認め、2 人の患者に grade III 以上の合併症を認めた。

表 2-5 早期抜去基準を満たしていたが決められた日にドレーンを抜かなかった理由

	N (%)
<b>3POD 群 (N=7)</b>	
胆管断端の処理が困難であった	2 (28.6%)
胆汁リークテスト陽性で C チューブを留置した	2 (28.6%)
グリソン鞘を広範囲に露出した	1 (14.3%)
C チューブが胆嚢管から逸脱した	1 (14.3%)
ドレーン排液のビリルビン値が術後 1 日目から 3 日目にかけて増加した	1 (14.3%)
<b>1POD 群 (N=24)</b>	
胆汁リークテスト陽性	7 (29.2%)
術中に胆汁漏が確認された	6 (25.0%)
出血量が多かった (1000ml 以上)	3 (12.5%)
胆管の損傷	2 (8.3%)
胆管壁を切除した	1 (4.2%)
熱が高かった	1 (4.2%)
C チューブが胆嚢管から逸脱した	1 (4.2%)
前回の手術後腹水が多かった	1 (4.2%)
腫瘍が巨大だった	1 (4.2%)
術後合併症のため慎重な管理が必要であった	1 (4.2%)

POD; postoperative day, C チューブ; cystic duct tube.

表 2-6 早期抜去基準を満たしていたが決められた日にドレーンが抜かれなかった患者の術後アウトカム

	3POD N=7	1POD N=24
ドレーン留置期間 (日)	9.5 (7-53)	4 (2-38)
術後在院日数 (日)	11 (7-22)	15 (7-31)
ドレーン感染	0	5 (20.8%)
胆汁漏 (ISGLS の定義)	2 (28.6%)	5 (20.8%)
Grade A	1 (14.3%)	1 (4.2%)
Grade B	1 (14.3%)	4 (16.7%)
Grade C	0	0
腹腔穿刺	0	0
Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症	0	2 (8.3%)

連続変数は中央値(範囲)を、カテゴリー変数は患者数(割合)を記載。POD, postoperative day; ISGLS, International Study Group of Liver Surgery.

## 第5項 抜去基準を満たさなかった患者のアウトカム

早期抜去基準を満たさなかった患者の術後アウトカムを表 2-7 に示す。Grade B もしくは C の胆汁漏の割合、grade III 以上の合併症の割合はすべての群で高かった。さらに、コントロール群の 1 人(3.4%)、3POD 群の 3 人(15.0%)、1POD 群の 1 人(6.7%) は再手術が必要であった。

表 2-7 早期抜去基準を満たさなかった患者の術後アウトカム

	Control N=29	3POD N=20	1POD N=15
ドレーン排液のビリルビン 3 mg/dl 以上	23 (79.3%)	14 (70.0%)	10 (66.7%)
ドレーン排液量 500ml/day 以上	2 (6.9%)	3 (15.0%)	4 (26.7%)
肉眼的に出血もしくは感染の兆候あり	4 (13.8%)	4 (20%)	1 (6.7%)
ドレーン留置期間 (日)	13 (7-64)	10 (4-36)	12 (3-25)
術後在院日数 (日)	17 (9-80)	16 (11-43)	13 (9-30)
ドレーン感染	9 (31.0%)	7 (35.0%)	1 (6.7%)
胆汁漏 (ISGLS の定義)	21 (72.4%)	12 (60.0%)	6 (40%)
Grade A	9 (31.0%)	5 (25.0%)	1 (6.7%)
Grade B	11 (37.9%)	5 (25.0%)	4 (26.7%)
Grade C	1 (3.4%)	2 (10.0%)	1 (6.7%)
腹腔穿刺	0	0	0
Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症	3 (10.3%)	5 (25.0%)	3 (20.0%)

連続変数は中央値(範囲)を、カテゴリー変数は患者数(割合)を記載。POD, postoperative day; ISGLS, International Study Group of Liver Surgery.

## 第4節：研究2の考察

### 第1項 早期ドレーン抜去の安全性と有用性について

本研究では、早期抜去基準を用いて術後3日目にドレーン抜去を行うことで安全性を損なうことなく術後在院日数とドレーン感染を減らせることが示された。また、早期抜去基準および術中所見をもとに判断することで術後1日目ドレーン抜去も安全に施行可能であった。これらの臨床所見に基づいたドレーン抜去は安全であり、合併症のリスクが高い患者を同定するために有用であった。

本試験開始前に、早期ドレーン抜去の利点として逆行性感染の減少と術後在院日数の短縮が期待された。実際にドレーン感染はコントロール群と比較し、3POD群では早期抜去基準を満たす患者において減少し(表 2-3)、1POD群では実際にドレーンを抜去した患者において減少した(表 2-4)。結果として、試験対象患者全体においてドレーン感染率は12%(コントロール群 117人中 14人)から6.7%(3POD群 104人中 7人)、5.9%(1POD群 102人中 6人)へと減少した。術後在院日数中央値も試験対象患者全体において14日(コントロール群、範囲7~160日)から12日(3POD群、範囲7~60日)、11日(1POD群、範囲6~37日)へと減少した。

一方で試験開始前には早期ドレーン抜去の欠点として、ドレーン抜去後の胆汁漏や症候性液体貯留が危惧された。我々は過去に37%の胆汁漏は術後3日目以降に診断さ

れるためドレーンは長く留置しておいたほうがよいと報告した[63]。しかし本試験では胆汁漏のリスクが高い患者のほとんどは早期抜去基準を用いることで術後 3 日目までに(表 2-3)、そして早期抜去基準と術中所見を用いることで術後 1 日目までに(表 2-4)同定することができた。本試験では以前の報告と比べて厳しい基準を用いたことで術後早期にリスクの高い患者を同定することが可能であったと考えられる。同定されたリスクの高い患者においてドレーン留置は非常に有用であった。早期抜去基準を満たさない患者においては **grade B** もしくは **C** の胆汁漏発生率、**grade III** 以上の合併症発生率が高かった(表 2-7)。それゆえに我々は肝切除患者全員においてドレーンは不要とする意見には賛同すべきではないと考えている。当科における肝切除の手術関連死亡率はほぼ 0%であり[14]、この安全性を維持していくために少なくともリスクの高い患者においてはドレーンを留置することが必要であると考えている。

本試験では、早期抜去基準を満たしていても担当医の判断によってドレーンが抜去されなかった症例を認めた(表 2-5, 2-6)。担当医の判断が功を奏したようにみえた症例もあったが、その判断が本当に正しかったかどうかは不明である。1POD 群では術中に胆汁漏が確認された患者 6 人、そして出血量 1000ml 以上の患者 3 人のうち数名において **grade B** の胆汁漏や **grade III** 以上の合併症が確認された。どのような術中所見があった際に実際にドレーンを抜かずに経過をみるべきか、さらなる検証が必要

である。

本試験の結果から早期ドレーン抜去の安全性と有効性が示されたが、本試験の結果は今後最適なドレーン管理法を模索する上での重要な基礎データとなりうるものである。肝細胞癌に対する解剖学的切除[69]、転移性肝癌に対する非解剖学的部分切除[70]、再発病変に対する繰り返し切除[71,72]などが当科の肝切除の特徴である。肝離断は「方法」ところで述べたように肝門部血流遮断下に clamp crushing 法を用いて行っている[67]。当科と同様の方法で肝切除を行っている施設においては本試験の結果を適用することが可能と思われる。今回の結果をもとに、今後我々はリスクの低い患者においてドレーン非留置の安全性と有用性を評価することを考えている。



## 第2項 本研究の制限

今回、我々は患者の安全性を最優先事項として配慮しながら早期ドレーン抜去を導入した。その結果、我々は段階的にドレーン管理法を変更することとなり、担当医は状況によっては早期抜去基準を満たした患者においてもドレーンを抜去せずに経過をみた。早期ドレーン抜去の安全性に関して試験開始時には確信が持てなかったため、今回 RCT は行わなかった。結果として患者背景の違いが本試験の制限となったが、我々は安全に早期ドレーン抜去を導入することができた。本研究は探索的な試験であり、解析対象患者数も限られていたため傾向スコアなどを用いた患者背景の調整は行わなかった。

他の制限として、「胆汁漏」、「ドレーン感染」、「腹腔穿刺」や「grade III 以上の合併症」発生率を検証するにはサンプルサイズが少ないことがあげられる。これらの合併症の発生率は 10%未満であるため、我々は各群のアウトカム傾向をつかむことはできたが統計学的に有意な結果を得ることはできなかった。

#### 第4章：総括と今後の展望

研究1では clamp crushing 法にエネルギーデバイスを併用することで従来の「エネルギーデバイスを用いない clamp crushing 法・糸による結紮」と比較し、肝離断中出血量が減少し肝離断時間が短縮されることが RCT において示された。Clamp crushing 法・糸による結紮は長年にわたって肝離断のゴールドスタンダードとされてきた。しかし近年、実臨床の現場ではさらに安全・迅速に肝切除を行うため、エネルギーデバイスが用いられることが多くなった。今後はエネルギーデバイスを併用した clamp crushing 法が肝離断のゴールドスタンダードになるものと思われる。

研究2では早期抜去基準・術中所見をもとに術後1日目に安全にドレーンが抜去できること、術後在院日数・逆行性感染を減らせることが示された。また、術中所見に何らかの不安要素がある場合においても術後3日目に早期抜去基準をもとにドレーン抜去の可否を判断することで安全性を損なうことなく早期にドレーンを抜去することが可能である。本研究の結果から、再手術などの侵襲的な処置を要する場合以外は図2-3に示すアルゴリズムに沿った管理が望ましいと考えられる。リスクの低い患者においてはドレーン非留置による術後管理も可能と思われるが、今後どのような患者をその候補とするか決めるにあたり、少なくとも術中所見を加味して判断する必要があると思われる。

これらの研究結果をふまえ、さらに安全で質の高い肝切除を行っていく必要がある。

図 2-3 ; 肝切除後ドレーン管理のアルゴリズム

## ドレーン管理のアルゴリズム

• 手術

ドレーンを留置

• 術後1日目

早期抜去基準を満たし術中所見に問題なし

Yes

ドレーン抜去

No

ドレーン留置継続

• 術後3日目

早期抜去基準を満たす

Yes

ドレーン抜去

No

早期抜去基準を満たすようになるまでドレーン留置継続

## 引用文献

1. Lin TY, Hsu KY, Hsieh CM, Chen CS. Study on lobectomy of the liver; a new technical suggestion on hemihepaticotomy and reports of three cases of primary hepatoma treated with total left lobectomy of the liver. *J Formosan Med Assoc* 57: 742-748, 1958.
2. Lin TY. A simplified technique for hepatic resection: the crush method. *Ann Surg* 180(3): 285-290, 1974.
3. 幕内雅敏、山崎晋、長谷川博、万代恭嗣、伊藤徹、渡邊五朗、阿部秀一、室井龍夫、儀我健二郎、河西千広. 肝手術のための術中超音波. *超音波医学* 7(1): 45-49, 1980.
4. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound Med Biol Suppl* 2: 493-497, 1983.
5. 幕内雅敏、高山忠利、山崎晋、長谷川博. 肝硬変合併肝癌治療の Strategy. *外科診療* 29: 1530-1536, 1987.
6. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg* 226(6): 704-713, 1997.

7. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, Marty J, Farges O. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 229(3): 369-375, 1999.
8. Imamura H, Kokudo N, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Takayama T, Makuuchi M. Pringle's maneuver and selective inflow occlusion in living donor liver hepatectomy. *Liver Transpl* 10(6): 771-778, 2004.
9. 幕内雅敏、長谷川博、山崎晋. 肝硬変合併小肝癌に対する系統的亜区域切除術-前上亜区域全切除. *日本臨床外科学会雑誌* 44(5) : 465-468, 1983.
10. Makuuchi M, Mori T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 164(2): 155-158, 1987.
11. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, Lienhart A, Huguet C. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 209(2): 211-218, 1989.
12. 幕内雅敏、高安賢一、宅間哲雄、山崎晋、長谷川博、西浦三郎、島村善行. 胆管癌に対する肝切除前肝内門脈枝塞栓術. *日本臨床外科学会雑誌* 45(12) : 1558-1564, 1984.

13. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 107(5): 521-527, 1990.
14. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 138(11): 1198-1206, 2003.
15. Mise Y, Hasegawa K, Satou S, Shindoh J, Miki K, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, Kokudo N. How has virtual hepatectomy changed the practice of liver surgery?: experience of 1194 virtual hepatectomy before liver resection and living donor liver transplantation. *Ann Surg* 2017 in Press.
16. Arita J, Takahashi M, Hata S, Shindoh J, Beck Y, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 254(6): 992-999, 2011.
17. Takahashi M, Hasegawa K, Arita J, Hata S, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Kokudo N. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using

- perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 99(9): 1271-1277, 2012.
18. 石沢武彰、齋浦明夫. 【肝胆膵イメージング:画像が映す分子病理】 肝疾患 ICG 蛍光イメージングの分子メカニズムと臨床応用. *肝・胆・膵* 70 巻 4 号: 567-572, 2015.
19. Baer HU, Stain SC, Guastella T, Maddern GJ, Blumagrt LH. Hepatic resection using a water jet dissector. *HPB Surg* 6(3): 189-198, 1993.
20. Hodgson WJ, Morgan J, Byrne D, DelGuercio LR. Hepatic resections for primary and metastatic tumors using the ultrasonic surgical dissector. *Am J Surg* 163: 246-250, 1992.
21. Sakamoto Y, Yamamoto J, Kokudo N, Seki M, Kosuge T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Bloodless liver resection using the monopolar floating ball plus ligasure diathermy: preliminary results of 16 liver resections. *World J Surg* 28: 166-172, 2004.
22. Kokudo N, Kimura H, Yamamoto H, Seki M, Ohta H, Matshbara T, Takahashi T. Hepatic parenchymal transection using ultrasonic coagulating shears: a preliminary report. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 7(3):295-298,

- 2000.
23. Romano F, Franciosi C, Caprotti R, Uggeri F. Hepatic surgery using the Ligasure vessel sealing system. *World J Surg* 29(1):110-112, 2005.
24. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, Ijichi M, Hasegawa K. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg* 136: 922-928, 2001.
25. Arita J, Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Sugawara Y, Makuuchi M. Randomized clinical trial of the effect of a saline-linked radiofrequency coagulator on blood loss during hepatic resection. *Br J Surg* 92(8): 954-959, 2005.
26. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. How should transection of the liver be performed? : a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. *Ann Surg* 242: 814-822, 2005.
27. Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Sakamoto Y, Kokudo N, Seki M, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial. *Am J Surg* 192: 41-45, 2006.



28. Lupo L, Gallerani A, Panzera P, Tandoi F, Di Palma G, Memeo V.  
Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection. *Br J Surg* 94(3):287-291, 2007.
29. Ikeda M, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 250(2): 199-203, 2009.
30. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Sakaguchi T, Matsushima H, Matsui Y, Kwon AH. A prospective randomized controlled trial of hemostasis with a bipolar sealer during hepatic transection for liver resection. *Surgery* 154(5): 1046-1052, 2013.
31. Muratore A, Mellano A, Tarantino G, Marsanic P, De Simone M, Di Benedetto F. Radiofrequency vessel-sealing system versus the clamp-crushing technique in liver transection: results of a prospective randomized study on 100 consecutive patients. *HPB (Oxford)* 16(8): 707-712, 2014.
32. Gotohda N, Yamanaka T, Saiura A, Uesaka K, Hashimoto M, Konishi M, Shimada K. Impact of Energy Devices During Liver Parenchymal Transection: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *World J Surg* 39:

- 1543–1549, 2015.
33. Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006880, 2009.
34. Rahbari NN, Koch M, Schmidt T, Motschall E, Bruckner T, Weidmann K, Mehrabi A, Büchler MW, Weitz J. Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? *Ann Surg Oncol* 16(3): 630-639, 2009.
35. Alexiou VG, Tsitsias T, Mavros MN, Robertson GS, Pawlik TM. Technology-assisted versus clamp-crush liver resection: a systematic review and meta-analysis. *Surg Innov* 20: 414-428, 2013.
36. HARMONIC FOCUS Long Curved Shears [ETHICON web site]. Available at: <http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/products/advanced-energy/harmonic/harmonic-focus-long>. Accessed March 28, 2017.
37. LigaSure™ Small Jaw Open Instrument [COVIDIEN web site]. Available at: <http://www.medtronic.com/covidien/products/vessel-sealing/ligasure-small-jaw>. Accessed March 28, 2017.

38. Ponsky TA, Khosla A, Rothenberg SS. Experience with a new energy source for tissue fusion in pediatric patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 19 (Suppl 1): S207-S209, 2009.
39. Bui LL, Smith AJ, Bercovici M, Szalai JP, Hanna SS. Minimising blood loss and transfusion requirements in hepatic resection. *HPB (Oxford)* 4(1): 5-10, 2002.
40. Schiergens TS, Stielow C, Schreiber S, Hornuss C, Jauch KW, Rentsch M, Thasler WE. Liver resection in the elderly: significance of comorbidities and blood loss. *J Gastrointest Surg* 18(6): 1161-1170, 2014.
41. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 9: 298-304, 1993.
42. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Büchler MW, Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and

grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery.

*Surgery* 149: 680-688, 2011.

43. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2): 205-213, 2004.
44. Romano F, Garancini M, Caprotti R, Bovo G, Conti M, Perego E, Uggeri F. Hepatic resection using a bipolar vessel sealing device: technical and histological analysis. *HPB (Oxford)* 9(5): 339-344, 2007.
45. Evrard S, Becouarn Y, Brunet R, Fonck M, Larrue C, Mathoulin-Pelissier S. Could bipolar vessel sealers prevent bile leaks after hepatectomy? *Langenbecks Arch Surg* 392(1): 41-44, 2007.
46. Matthews BD, Pratt BL, Backus CL, Kercher KW, Mostafa G, Lentzner A, Lipford EH, Sing RF, Heniford BT. Effectiveness of the ultrasonic coagulating shears, LigaSure vessel sealer, and surgical clip application in biliary surgery: a comparative analysis. *Am Surg* 67(9): 901-906, 2001.
47. Shamiyeh A, Vattay P, Tulipan L, Schrenk P, Bogner S, Danis J, Wayand W. Closure of the cystic duct during laparoscopic cholecystectomy with a new

- feedback-controlled bipolar sealing system in case of biliary obstruction--an experimental study in pigs. *Hepatogastroenterology* 51(58): 931-933, 2004.
48. Gurusamy KS, Samraj K, Davidson BR. Routine abdominal drainage for uncomplicated liver resection. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD006232, 2007.
49. Shrikhande SV, Barreto SG, Shetty G, Suradkar K, Bodhankar YD, Shah SB, Goel M. Post-operative abdominal drainage following major upper gastrointestinal surgery: single drain versus two drains. *J Cancer Res Ther* 9(2): 267-271, 2013.
50. Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A, Vilgrain V, Panis Y, Fekete F. Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial. *Ann Surg* 218(6): 748-753, 1993.
51. Fong Y, Brennan MF, Brown K, Heffernan N, Blumgart LH. Drainage is unnecessary after elective liver resection. *Am J Surg* 171(1): 158-162, 1996.
52. Fuster J, Llovet JM, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Fondevila C, Vilana R, Palacin J, Tabet J, Ferrer J, Bruix J, Visa J. Abdominal drainage after liver

- resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 51(56): 536-540, 2004.
53. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Wong Y, Ng IO, Lam CM, Poon RT, Wong J. Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. *Ann Surg* 239(2): 194-201, 2004.
54. Sun HC, Qin LX, Lu L, Wang L, Ye QH, Ren N, Fan J, Tang ZY. Randomized clinical trial of the effects of abdominal drainage after elective hepatectomy using the crushing clamp method. *Br J Surg* 93(4): 422-426, 2006.
55. Kim YI, Fujita S, Hwang VJ, Nagase Y. Comparison of Abdominal Drainage and No-drainage after Elective Hepatectomy: A Randomized Study. *Hepatogastroenterology* 61(131): 707-711, 2014.
56. Gavriilidis P, Hidalgo E, de'Angelis N, Lodge P, Azoulay D. Re-appraisal of prophylactic drainage in uncomplicated liver resections: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 19(1): 16-20, 2017.
57. Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, Rauws EA, Gouma DJ, van Gulik TM. Incidence and management of bile leakage after partial liver resection. *Dig Surg* 25(1): 60-66, 2008.

58. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol* 19(44): 7983-7991, 2013.
59. Xiong JJ, Altaf K, Javed MA, Huang W, Mukherjee R, Mai G, Sutton R, Liu XB, Hu WM. Meta-analysis of laparoscopic vs open liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 18(45): 6657-6668, 2012.
60. Butte JM, Grendar J, Bathe O, Sutherland F, Grondin S, Ball CG, Dixon E. The role of peri-hepatic drain placement in liver surgery: a prospective analysis. *HPB (Oxford)* 16(10): 936-942, 2014.
61. Squires MH, 3rd, Lad NL, Fisher SB, Kooby DA, Weber SM, Brinkman A, Sarmiento JM, Scoggins CR, Egger ME, Cardona K, Cho CS, Martin RC, Russell MC, Winslow E, Staley CA 3<sup>rd</sup>, Maithel SK. Value of primary operative drain placement after major hepatectomy: a multi-institutional analysis of 1,041 patients. *J Am Coll Surg* 220(4): 396-402, 2015.
62. Shwaartz C, Fields AC, Aalberg JJ, Divino CM. Role of Drain Placement in Major Hepatectomy: A NSQIP Analysis of Procedure-Targeted Hepatectomy Cases. *World J Surg* 41(4): 1110-1118, 2017.

63. Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M.  
Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17(2): 186-192, 2010.
64. Shirata C, Hasegawa K, Kokudo T, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Sakamoto Y, Makuuchi M, Kokudo N. Surgical site infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 2017, in press.
65. Yamazaki S, Takayama T, Moriguchi M, Mitsuka Y, Okada S, Midorikawa Y, Nakayama H, Higaki T. Criteria for drain removal following liver resection. *Br J Surg* 99(11): 1584-1590, 2012.
66. Mitsuka Y, Yamazaki S, Yoshida N, Masamichi M, Higaki T, Takayama T. Prospective Validation of Optimal Drain Management “The 3 x 3 Rule” after Liver Resection. *World J Surg* 40(9): 2213-2220, 2016.
67. Ichida A, Hasegawa K, Takayama T, Kudo H, Sakamoto Y, Yamazaki S, Midorikawa Y, Higaki T, Matsuyama Y, Kokudo N. Randomized clinical trial comparing two vessel-sealing devices with crush clamping during liver transection. *Br J Surg* 103(13): 1795-1803, 2016.



68. Ijichi M, Takayama T, Toyoda H, Sano K, Kubota K, Makuuchi M.  
Randomized trial of the usefulness of a bile leakage test during hepatic resection. *Arch Surg* 135(12): 1395-400, 2000.
69. Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y, Mise Y, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 64(3): 594-600, 2016.
70. Hasegawa K, Takahashi M, Ohba M, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Kokudo N. Perioperative chemotherapy and liver resection for hepatic metastases of colorectal cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19(5): 503-508, 2012.
71. Mise Y, Hasegawa K, Shindoh J, Ishizawa T, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. The Feasibility of Third or More Repeat Hepatectomy for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 262(2): 347-357, 2015.
72. Oba M, Hasegawa K, Shindoh J, Yamashita S, Sakamoto Y, Makuuchi M,

Kokudo N. Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery* 159(2): 632-640, 2016.

## 本研究の公表について

本研究の結果は以下の形で公表した(いずれも筆頭著者・演者は申請者)。

- 1) 2016/4/14 第 116 回日本外科学会定期学術集会 Young investigator's Award & Travel Grant (3)

「肝切除時の離断中出血量軽減を目的とした Energy Device の有用性に関する無作為化比較試験」

共著者：長谷川潔、山崎慎太郎、工藤宏樹、緑川泰、中山壽之、檜垣時夫、有田淳一、赤松延久、金子順一、阪本良弘、松山裕、高山忠利、國土典宏

- 2) 2016/9/10 WORLD CONGRESS OF IASGO 2016 (26<sup>th</sup> World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists: Korea, Oral Presentation)

“Should Energy Devices be Associated with Clamp Crushing Method to Improve Liver Parenchymal Transection? : A Two-Center Randomized Controlled Trial”

Co-authors: Hasegawa K, Yamazaki S, Kudo H, Sakamoto Y, Midorikawa Y, Higaki T, Matsuyama Y, Takayama T, Kokudo N

3) British Journal of Surgery, Volume 103, Issue 13, pages 1795-1803, December  
2016

“Randomized clinical trial comparing two vessel-sealing devices with crush  
clamping during liver transection”

Co-authors: Hasegawa K, Takayama T, Kudo H, Sakamoto Y, Yamazaki S,  
Midorikawa Y, Higaki T, Matsuyama Y, Kokudo N

4) 2016/6/3 第28回日本肝胆膵外科学会・学術集会 国際ワークショップ 4

「肝切除術後合併症とドレーン管理について：早期抜去とドレーン非留置に向けての  
取り組み」

共著者：長谷川潔、有田淳一、河野義春、赤松延久、金子順一、阪本良弘、國土典宏

## 謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、ご指導を頂いた指導教官である東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科学/人工臓器・移植外科学 前教授 國土典宏先生、准教授 長谷川潔先生に深く感謝致します。長谷川先生には研究の立案、計画、準備、論文執筆について細部まで直接ご指導いただきありがとうございました。

また、二施設共同研究である研究 1 の遂行にあたり多大なるご協力を頂いた日本大学医学部外科学系消化器外科学分野 高山忠利教授、山崎慎太郎先生ならびに同教室の皆様にご協力・ご指導頂いた東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻 生物統計学分野 松山裕教授、萩原康博先生に深く感謝申し上げます。

研究 1 の遂行にご協力頂いた東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科学/人工臓器・移植外科学 工藤宏樹先生、研究 2 の遂行にご協力頂いた同河野義春先生、佐藤祐充先生、そして術中ならびに術後管理においてご協力頂いた医局員の皆様に感謝致します。