

## 論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 市田晃彦

はじめに：肝切除の安全性・質を高めるために様々な方法・技術が開発・導入されてきた。なかでも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。本研究は 2 部構成となっており、近年当科で行った肝切除の安全性を高めるための 2 つの研究からなっている。研究 1 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無作為化比較試験」とし、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について、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 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。

研究 1 の背景：ペアンで肝実質を破碎しでてきた脈管を結紮切離する clamp crushing 法は特別なコストもかからず出血をコントロールしやすいため広く用いられてきた。過去に様々な肝離断法・手術機器の有用性を検証するため、clamp crushing 法と比較する無作為化比較試験 (Randomized controlled trial; RCT) が行われてきたが出血量の軽減において clamp crushing 法に勝る方法はなく、過去のメタアナリシスでは 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。今回は性能の向上著しく、近年広く使われるようになったエネルギーデバイス、すなわち超音波凝固切開装置 (Ultrasonically activated device; UAD) の 1 つである Harmonic FOCUS™ Long Curved Shears (Ethicon Endo-Surgery Inc., Ohio, USA) もしくは bipolar vessel sealing device (BVSD) の 1 つである LigaSure™ Small Jaw (Covidien, Dublin, Ireland) を clamp crushing 法と併用することで肝離断中出血量を減少させる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。

研究 1 の方法：東京大学医学部附属病院もしくは日本大学板橋病院で待機的に肝切除を受ける患者を対象とし、エネルギーデバイスを用いずに clamp crushing 法・糸による結紮で肝離断を行うコントロール群、UAD 群、BVSD 群に 1:1:1 の割合で割り付けた。UAD 群・BVSD 群では clamp crushing 法で脈管を露出し、2mm 未満の脈管のみ割り付けられたデバイスで凝固・切離した。2mm 以上の脈管は従来通り結紮切離した。無作為化は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。割り付け結果は試験参加者にのみ盲検化された (単盲検試験)。主要評価項目は肝離断中出血量とし、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、術後肝機能、主要な合併症の発生率とした。東京大学の過去の症例において肝離断中出血量の中央値は 315ml でその分布は対数正規分布にあてはまりがよかった。エネルギーデバイスの使用で 100ml (約 30%) 出血量が減少しうるとの仮説をたて、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全体で 333 例と算出され、逸脱を考慮して、最終的な目標症例数は 380 例とした。UAD と BVSD のどちらがよいか本研究開始時点では定かではなかったため、両者をあわせてエネルギーデバイス群とし、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。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、3 つの群のなかでのペアごとの比較を行った。

研究 1 の結果：2012 年 7 月から 2014 年 5 月に肝切除を受けた 492 人のうち 380 例が登録され、最終的に解析さ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。エネルギーデバイス群における肝離断中出血量の中央値は 190ml (範囲は 0-3575ml) でコントロール群 (中央値 230ml、範囲 3-1570ml) よりも有意に少なかった ( $P=0.048$ )。肝離断速度の中央値はエネルギーデバイス群 1.11 (範囲 0.06~3.68)  $\text{cm}^2/\text{min}$  とコントロール群 0.86 (範囲 0.07~3.06)  $\text{cm}^2/\text{min}$  と比べ速かった ( $P=0.004$ )。Clavien-Dindo 分類 grade III 以上の合併症発生率はコントロール群 20.7%、エネルギーデバイス群 15.1% と差がなかった ( $P=0.242$ )。差を認めた項目における 3 つの群のなかでのペアでの比較では肝離断中出血量は BVSD 群がコントロール群と比べ有意に少なかった ( $P=0.043$ )。肝離断速度は UAD 群 ( $P=0.021$ )、BVSD 群 ( $P=0.045$ ) とともにコントロー

ル群よりも有意に速かった。

研究 1 の結論：clamp crushing 法にエネルギーデバイスを併用することで肝離断中出血量が減少し肝離断速度も速くなった。ペアでの比較では BVSD を併用することで肝離断中出血量が減少することが示された。

研究 2 の背景：近年、肝切除においても逆行性感染や術後在院日数延長などドレーン留置の弊害が認識されるようになった。肝切除後ドレーン管理に関して、過去に 6 つの RCT が行われており、5 つの試験で予防的ドレーンは不要と結論づけられたが主要評価項目の定義・サンプルサイズの計算・胆汁漏の定義が適切になされていない、などの方法論的な問題が認められた。当科では肝切除術後 7 日目から徐々にドレーンの引き抜くという慎重な管理を行うことで術後死亡率 0.07% と良好な成績を得たがドレーン感染率が高いこと、在院日数が長いこと、などの問題点を認めた。そこで今回我々は過去の報告・データをもとにドレーン早期抜去基準を定め、術後 3 日目・1 日目ドレーン抜去を段階的に導入した。その安全性、そして逆行性感染・術後在院日数を減少しうるかどうかをレトロスペクティブに検証した。

研究 2 の方法：対象は他臓器切除や胆管合併切除を伴わず ICG20%未満の肝切除症例とした。ドレーン早期抜去基準は①ドレーン排液中ビリルビン濃度 3mg/dl 未満、②腹水量 500ml/day 以下、③肉眼的に出血や感染兆候を認めないこと、の 3 項目とした。2010 年 1 月～12 月に肝切除を行い従来のドレーン管理（術後 7 日目から徐々に引き抜き 14 日以内に抜去）を行った 117 例のうち、術後 3 日目に上記基準を満たした 88 例をコントロール群とした。2012 年 1 月～2013 年 2 月に肝切除を行った 104 例のうち、術後 3 日目に上記基準を満たした 84 例を 3POD 群とし、術後 3 日目にドレーン抜去を試みた。さらに 2013 年 2 月～12 月までに肝切除を行った 102 例のうち、術後 1 日目に上記基準を満たした 87 例を 1POD 群とし、術後 1 日目にドレーン抜去を試みた。患者背景、手術に関するアウトカム、術後アウトカムについてコントロール群と 3POD 群、3POD 群と 1POD 群をそれぞれ比較した。

研究 2 の結果：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）と比べ短く ( $P < 0.0001$ )、1POD 群は 11 日（範囲 6-37 日）であった。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 群は 5.8% と同等であった。grade B 以上の胆汁漏発生率はコントロール群 2.3%、3POD 群 1.2% であったのに対し 1POD 群は 5.7% と高か

った。Clavien-Dindo 分類 gradeⅢ以上の合併症率もコントロール群 3.5%、3POD 群で 2.4%であったのに対し 1POD 群では 4.6%と高かった。1POD 群の症例の詳細を確認すると術中所見に何らかの不安要素を認めた症例では早期抜去基準を満たしていても実際にはドレーンは術後 1 日目には抜去されていなかった。実際に術後 1 日目にドレーンが抜去された症例のみに限定すると 1POD 群のドレーン感染率は 0%とコントロール群よりも低く、grade B 以上の胆汁漏発生率は 1.6%、gradeⅢ以上の合併症率は 3.2%とコントロール群とほぼ同等であった。

研究 2 の結論：術後 3 日目ドレーン抜去は安全に施行可能と思われた。術後 1 日目に安全にドレーンを抜去するためには術中所見を加味し判断する必要があると考えられた。

今後の展望：実臨床の現場では安全・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。研究 1 の結果からも今後はエネルギーデバイスを利用した 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 では早期抜去基準や術中所見をもとにドレーン早期抜去を行い、逆行性感染・術後在院日数が減らせることが示された。今後はドレーン非留置による術後管理がどのような患者にどのような形で適用されるべきか検証が必要である。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。