

主論文の要旨

**Liver remnant volume to body weight ratio of 0.65%
as a lower limit in right hepatic trisectionectomy
with bile duct resection**

胆道再建を伴う肝右三区域切除における
残存肝体積体重比の下限は0.65%

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野
(指導：江畑 智希 教授)

林 大介

【緒言】

胆道癌に対する胆管切除、胆道再建を伴う広範囲肝切除は、長期生存のための標準的外科治療である。しかし手術リスクが高く、特に肝右三区域切除は残存肝臓が 20%程度と少なくなり、肝不全リスクが高いため術後死亡率も 20-25%に到達すると言われている。機能的安全基準として予定残肝のインドシアニングリーン (ICG) 消失率 (K) (ICGK-F) ≥ 0.05 が本邦では広く用いられているが、この基準では最大肝切除量となる肝右三区域切除の適応は限定される。また、ICG 検査は片側胆道ドレナージや門脈塞栓術施行後の患者に対しても肝臓全体の機能が均一であることを前提に評価されており、実際よりも過小評価され得る。

そこで我々は ICGK-F ではなく、残存肝体積 (FLR) が重要であるという仮説を立てた。本研究は肝右三区域切除症例における術後肝不全の予測因子として FLR を用いることで広範囲肝切除の新たな安全基準を提案することを目的とした。

【方法】

対象は、2004-2021 年に施行した肝右三区域+肝外胆管切除例(臍頭十二指腸同時切除施行例は除外した)。年齢、性別、体重、術前血液検査項目、全肝体積 (TLV)、FLR、FLR 体重比 (FLR/BW, mL/kg/10)、予定残肝率 (FLR/TLV, %)、ICGK、ICGK-F などの肝予備能因子と補正出血量 (出血量/体重, mL/kg) などについて、肝不全 (ISGLS 基準 Grade B/C) をエンドポイントとして検証した。

【結果】

対象となった 91 例の内訳は、胆道癌は 82 例、その他の 9 例は転移性肝腫瘍や肉腫、肝細胞癌などであった (表 1)。年齢中央値は 66 歳 (22-81)、男女比は 49 例対 42 例であった。術前胆道ドレナージは 80 名に、門脈塞栓術は 82 名に実施された。ICGK-F、FLR、および FLR/BW の中央値は、それぞれ 0.057 (範囲、0.027-0.099)、392 mL (145-705)、および 0.78% (0.40-1.37) であった。

術後肝不全を 23 例に認め、うち 1 例が肝不全で死亡した。大量出血は、非肝不全群よりも肝不全群でより高率に認められた。肝不全群では患者の年齢はより高齢であり、FLR (%)、ICGK-F、および FLR/BW は肝不全群でより低かった (表 2)。

肝不全の発生率は、ICGK-F < 0.05 の患者 25 例中 10 例 (40%)、ICGK-F ≥ 0.05 の患者 65 例中 12 例 (18%) であった ($P = 0.053$)。一方で FLR/BW $< 0.65\%$ の患者 25 例中 13 例 (52%)、FLR/BW $\geq 0.65\%$ の患者 66 例中 10 例 (15%) に肝不全が発生した ($P = 0.001$) (図 1)。

FLR/BW、FLR (%)、ICGK-F、出血量体重比、年齢は肝不全発生率と関連していた (図 2)。肝不全発生率が 50% を超えたのは、FLR/BW $< 0.65\%$ (52.0%、13/25)、ICGK-F < 0.04 (100%、3/3)、FLR (%) $< 30\%$ (56%、5/9)、出血量体重比 30 mL/kg (56%、9/16) の群で認められた。カットオフ値は ROC 曲線を参照して年齢 ; 65 歳、FLR (%) ; 35%、FLR/BW ; 0.65%、出血量体重比 ; 25 mL/kg と設定した。ICGK-F カットオフ値は日本のガイドラインに従って 0.05 に設定した。

単変量解析により、研究期間、年齢、FLR/BW、手術時間、および出血量は肝不全の潜在的な予測因子であるが、性別、術前胆管炎、および ICGK-F は予測因子ではなかった(表 3)。

多変量解析により、FLR/BW<0.65%(オッズ比、11.7; P=0.005)、年齢≥65 歳(オッズ比、31.7; P<0.001)、および出血量体重比≥25 mL/kg(オッズ比、22.1 ; P=0.004)は肝切除後肝不全の独立した予測因子であったが、ICGK-F<0.05 は独立した予測因子ではなかった(P=0.499)。

年齢≥65 歳、FLR/BW<0.65%、出血量体重比≥25mL/kg の 3 因子について散布図をみると、リスクが重複する患者群では肝不全発生率が高かった(図 3)。肝切除後肝不全の発生率は、因子が 0 の患者では 22 例中 0 例(0%)、因子が 1 つの患者では 43 例中 6 例(14%)、因子が 2 または 3 ある患者では 26 例中 17 例(65%)(P<0.001)と、危険因子の一致数が増加するにつれて、発生率は上昇した(図 4)。

【考察】

本研究では、胆管切除を伴う右三区域切除術を受けた 91 例の患者のうち 23 例が肝不全を発生しており、1 例(4.3%)が死亡した。既報と比べ致死率はそれほど高くなかった。

今回設定した FLR/BW のカットオフ値 0.65%は、ICGK-F、FLR(%)よりも高精度に肝不全発生を予測し、サイズが重要であることを示した。FLR/BW と肝不全との間ではいわゆる「大きいほど良い結果になる」という現象は観察されなかった。年齢と出血量も肝不全発生の良好な予測能力を示しており、複数の要因が相互に関連しあって肝不全を引き起こしていると考えられた。

本研究においては、ICGK-F のカットオフ値 0.05 は肝不全発生の予測能力を証明できなかったが、この値は研究期間中の安全性ガイドとして前向きに使用されており我々の以前の研究結果と矛盾した。これについては研究期間の違いや手術手技、周術期管理の向上などによりある程度説明できるだろう。「ICGK-F≥0.05」という従来のは、15 年以上前の後方視研究によって周術期死亡を回避するために提案されたものであり、実際には死亡例をみると ICGK-F よりも年齢や出血量がより強く関与していた。

FLR の適正值は、体表面積や体重、全肝体積比など様々な比率を用いて検討されており、何を選択するかについては議論の余地がある。FLR/BW は、肝機能の左右差がある患者においても身体サイズで補正する方法として適しており、日常診療での使いやすさと生体肝移植における移植片対レシピエント重量比(GRWR)の類似性を考慮して、本研究で FLR/BW を使用した。

本研究の限界としては、単施設の後方視研究であり、ICG 消失率が良好な患者に右三区域切除術を行っているという患者・術式の選択バイアスがある。現状我々は肝予備能評価として FLR 体積、FLR(%)、FLR/BW、ICGK を含む 4 つの指標を使用しており ICG 検査を否定するわけではない。本研究では ICGK-F が過小評価されている可能性もあり、そのまま胆道癌手術における全ての術式に当てはめることは難しい。残

肝の体積か機能のどちらがより重要かの課題は継続的に研究する必要がある。

【結論】

本研究は、 $FLR/BW \geq 0.65\%$ という安全基準を明確にし、胆管切除を伴う右三区域切除術における肝不全発生の予測スコアを提示した。どちらも、術前患者選択および術後肝不全予測における指標になる可能性がある。今後はすべての胆管切除を伴う肝切除術を受ける患者への一般化について検証されるべきであり、 0.65% という値は、将来的に再評価され、患者の年齢に基づいて最適化されるべきである。