

超長時間肝臓手術における術後 肝不全予測因子の後ろ向き検討

永田麻里子, 原 嘉孝, 柴田純平, 栗山直英, 中村智之, 幸村英文, 内山壮太, 西田 修

藤田保健衛生大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座

キーワード: 超長時間手術, 術後肝不全, 予測因子

連絡先: 西田 修

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98

Tel : 0562-93-9008

Fax : 0562-93-0080

E-mail : nishida@fujita-hu.ac.jp

受理日 2017年8月14日:掲載決定 2018年3月7日

要 旨

長時間手術の明確な定義はないが, 我々は手術時間が12時間を超える症例を超長時間手術と定義している. 近年, 術前管理や手術技術が向上してきているものの, 肝臓手術においては, 術後肝不全は未だ周術期死亡率の重大な合併症として懸念されている. 今回, 我々は超長時間肝臓手術症例に対し, 術前, 術中およびICU入室後のデータを後ろ向きに検討し, 術後肝不全に関連する因子を探った.

2014年1月~2016年7月の間で, 超長時間肝臓手術後にICU入室した症例を対象とした. 術後肝不全をISGLS基準に従い分類し, 非臨床的肝不全群 (Non-CLF群) と臨床的肝不全群 (CLF群) に分けた. データは中央値で表記し, Mann-Whitney U検定, カイ2乗検定を行った. 44例 (男28, 女16), 年齢69.5歳, 身長163cm, 体重59.2kg, BMI21.8kg/cm², 麻酔時間16.6h, 手術時間14.7h, 平均輸液速度5.2ml/kg/h, 平均輸血速度2.7ml/kg/h, 平均出血速度1.9ml/kg/h, 入室時血中乳酸値36mg/dl, 入室時血糖値145 mg/dlであった. Non-CLF群 (n=27), CLF群 (n=17) の両群間で, 術前体重 (p=0.01), BMI (p=0.02) について有意差を認めた. 麻酔時間および手術時間はCLF群で有意に長く (p=0.004, p=0.007), 平均輸液速度, 平均輸血速度, 平均出血速度はCLF群で速かった (p=0.03, p=0.04, p=0.01). ICU入室時の乳酸値 (p=0.006), 白血球数 (p=0.04), 血小板数 (p=0.02), 術後5日目のアンモニア値 (p=0.006) に有意差を認めた. また, ICU滞在日数についてはCLF群で有意に長く (p=0.03), 90日生存率は有意に低かった (p=0.0007).

術後肝不全に関与する因子として, 体重およびBMI, 手術時間, ICU入室時乳酸値, 血小板数, 総ビリルビン値が挙げられた.

はじめに

長時間手術の明確な定義はないが, これまでに6時間以上の手術を長時間手術として検討された報告がある¹⁾. 我々は, 6時間をはるかに超える

12時間以上の手術を, 超長時間手術と定義し, これまでに種々の検討を行ってきた. 肝臓切除においては, 近年, 術前管理や手術技術が向上してきているものの, 術後肝不全は未だ肝臓切除後の

重大な合併症の1つであり、1.2%-70%の発症率である^{2,3)}。今回我々は、12時間を超える長時間の肝臓手術を行い、術後ICU管理を行った症例を対象に、術後肝不全に関連する因子を後ろ向きに検討した。

対象と方法

2014年1月～2016年7月の期間で、手術時間が12時間以上の肝臓手術のうち、術後ICUに入室した44例（男28、女16）を対象とした。

術後肝不全の定義と分類

2011年 International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) が提唱した定義および重症度分類を用いた⁴⁾ (表1)。我々はさらに、臨床的管理に影響を与えないGrade Aと非術後肝不全症例を非臨床的肝不全群 (non clinical liver failure: Non-CLF) とし、臨床的管理に影響を与えるGrade B, Cを臨床的肝不全群 (clinical liver failure: CLF) として2群比較を行った。

統計処理

データは中央値と四分位範囲で示し、解析方法はMann-Whitney U検定、カイ2乗検定を用いた。統計ソフトは、Stat flex ver4 (株式会社アーテック、大阪) を用いた。

倫理的背景

本研究は、藤田保健衛生大学倫理審査委員会の

承認を受けた (承認番号 HM16-228)。

結 果

患者背景に対する結果を示す (表2)。術前肝機能検査は、Non-CLF 群、CLF 群の2群間に有意差を認めなかった。一方、体重 ($p=0.01$) および BMI ($p=0.02$) についてはNon-CLF 群で有意に高かった。術中データに対する結果を示す (表3)。手術時間については、CLF 群で有意に長かった ($p=0.007$)。平均輸液速度、平均輸血速度、平均出血速度はCLF 群で速かった ($p=0.03$, $p=0.04$, $p=0.01$)。術後ICU入室時データ、各種スコア、ICU滞在日数や転機の結果を示す (表4)。入室時のデータでは、総ビリルビン値はCLF 群で高く ($p=0.0004$)、白血球数 ($p=0.04$) ならびに血小板数 ($p=0.02$) については、Non-CLF 群で高かった。アンモニア値については術後1日目には両群間で有意差はなかったが、術後5日目ではCLF 群で高くなった ($p=0.006$)。入室時乳酸値 ($p=0.006$) および入室24時間後の乳酸値 ($p=0.001$) はCLF 群で高かった。ICU滞在日数はCLF 群で長期であった ($P=0.03$)。転機については、28日生存率は両群間で有意差を認めなかったが、90日生存率はNon-CLF 群で高かった ($p=0.0007$)。

考 察

術後肝不全は不十分な残肝容量や手術侵襲などの要因によって左右されと考えられるため、術前の肝機能での予測は困難と考えられるが、本検

表 1 術後肝不全の定義

※術後肝不全の定義 2011 年 International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)

術後 5 日目以降の総ビリルビン上昇およびプロトロンビン時間延長

(いずれも各施設の基準値を超えるもの)

※術後肝不全の Grade 分類

Grade A : 術後管理に影響無し

Grade B : 非侵襲的術後管理で管理可 (輸血製剤、利尿剤 etc.)

Grade C : 侵襲的術後管理要 (透析、挿管 etc.)

文献(4)より引用改変

表 2 患者背景 (n=44)

	Non-CLF 群(n=27)	CLF 群(n=17)	p Value
年齢 (歳)	70.0 (63.3-77.0)	67.0 (63.5-76.0)	0.93
性別 男性/女性	19/8	9/8	0.24
身長 (cm)	163.0 (159.3-170.1)	164 (151.1-168.0)	0.51
体重 (kg)	62.2 (52.0-71.7)	49.3 (46.4-70.0)	0.01
BMI(kg/cm ²)	23.2 (21.4-25.2)	20.9(18.0-22.5)	0.02
糖尿病既往症例 (%)	6 (22)	4 (24)	0.85
HbA1c (%)	5.6 (5.3-5.9)	5.6 (5.4-6.3)	0.57
Child Pugh 分類 (A/B/C)	27/0/0	17/0/0	0.10
ICG R15(%)	10.0(7.5-13.2)	9.0 (5.4-11.7)	0.55
ICG K	0.14 (0.12-0.16)	0.13 (0.10-0.17)	0.36

BMI: body mass index, ICG: indocyanine green

CLF:clinical liver failure

表 3 術中関連データ (n=44)

	Non-CLF 群(n=27)	CLF 群(n=17)	p Value
麻酔時間(h)	16.0(15.1-17.7)	18.7(16.3-23.5)	0.004
手術時間(h)	14.6 (13.0-15.4)	16.9 (13.9-21.3)	0.007
平均輸液速度(ml/kg/h)	4.8(3.9-6.0)	6.1(4.9-8.1)	0.03
平均輸血速度(ml/kg/h)	1.6(0-3.5)	3.3(2.6-4.6)	0.04
平均出血速度(ml/kg/h)	1.5(0.5-2.9)	2.6(1.5-5.5)	0.01
平均尿量速度(ml/kg/h)	0.87(0.58-1.5)	1.6(0.79-2.2)	0.04
大量肝切除術施行症例(%)	14(52)	12(71)	0.21
プリングル法施行症例(%)	15(56)	14(82)	0.06
ノルアドレナリン使用(%)	21(78)	14(82)	0.71

CLF:clinical liver failure

大量肝切除：2 区域切除以上

討でも、両群間の術前肝機能に差は認められなかった。近年、集中治療領域でも、過体重や肥満は、脂肪組織による免疫力の効果や、有益なエネ

ルギーの貯蓄などの理由から、致死率を低下させるという報告がある⁵⁾。本検討でも、体重及び BMI が肝不全に関与する可能性が示唆され興味

表 4 各種スコア, ICU 入室時検査データ, ICU 滞在日数, 転機 (n=44)

	Non-CLF 群(n=27)	CLF 群(n=17)	p Value
APACHE II スコア	13.0 (11.0-17.8)	15.5 (12.5-18.5)	0.34
SOFA スコア	8.0 (6.8-9.0)	8.0 (5.0-9.5)	0.82
JAAM-DIC スコア	3.0 (2.0-4.0)	4.0 (2.8-4.3)	0.23
*乳酸値 (mg/dl)	27.5 (19.0-41.0)	47.0(35.0-72.5)	0.006
*血糖値 (mg/dL)	146.0(129.5-156.5)	141.0(94.8-177.0)	0.84
*白血球数($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.3 (5.1-7.9)	4.7 (3.8-5.9)	0.04
*血小板数($\times 10^5/\mu\text{L}$)	9.6 (8.0-13.1)	7.3 (3.8-5.9)	0.02
*総ビリルビン値(mg/dL)	2.1 (1.6-2.5)	3.1(2.7-4.4)	0.0004
* PT-INR	1.22(1.17-1.38)	1.27(1.19-1.30)	0.82
*クレアチニン (mg/dL)	1.02 (0.71-1.43)	1.1 (0.8-1.3)	0.82
入室 24h 後乳酸値(mg/dl)	12.0(9.8-16.0)	23.0(18.6-26.3)	0.001
POD1 アンモニア値($\mu\text{g/dL}$)	58.0(44.5-69.5)	75.0(44.3-83.8)	0.23
POD5 アンモニア値($\mu\text{g/dL}$)	37.0(22.8-51.3)	62.5(36.0-85.5)	0.006
POD5 T-Bil (mg/dL)	1.4(1.0-1.9)	4.6(2.1-6.3)	0.001
POD5 PT-INR	1.1(1.0-1.6)	1.2(1.1-1.4)	0.007
ICU 滞在日数	3(2-3)	4(2-10)	0.03
28 日生存率 (%)	100	93	0.06
90 日生存率(%)	100	35.7	0.0007

CLF:clinical liver failure

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, SOFA: sequential organ failure assessment, JAAM-DIC:

Japanese association for acute medicine- disseminated intravascular coagulation, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio, POD: post-operative day

*ICU 入室時測定

深い。

近年では、目標志向型輸液やゼロバランス輸液など、術中輸液量を制限することにより術後合併症が軽減されることや、病院滞在日数の短縮につながると考えられている。また、6時間以上の手術では時間輸液量の安全域が狭く、過剰輸液によ

り間質への漏出が増えるという報告があり⁶⁾、12時間以上の超長時間肝臓手術を対象とした本検討では、術中輸液管理は極めて困難であると考えられる。

CLF群において、入室時乳酸値が有意に高かった理由としては、術中組織酸素代謝のバランス

や、出血量を抑える目的で施行されるプリングル法により、肝臓の虚血再灌流障害に伴う乳酸値の上昇などの可能性がある。また、乳酸は主に肝臓で代謝されるが、肝臓切除後では乳酸処理能力の低下も考えられる。さらに、肝臓切除後は門脈系への血流うっ滞による hypovolemia や、心機能低下に伴う心拍出量低下などが認められるためドブタミンによる循環管理改善を図る必要があるとの報告がある⁷⁾。本検討において、術中に使用された循環作動薬はノルアドレナリン（ノルアドレナリン[®]）のみであり、ドブタミンの使用および併用を考慮しても良いかもしれない。また、本検討は後ろ向き研究であるため、心拍出量など循環動態パラメータのデータ収集を行うことができなかった。今後の検討課題と考えられる。

肝臓切除後は肝臓の再生が起こるが、残肝容量が少ないと肝再生不良が生じ、術後肝不全の大きな要因となる。そのため、肝再生を妨げない管理が必要である。血小板の機能として、血小板に含まれる増殖因子が肝再生を促進し、低い血小板数が術後肝再生を妨げるという報告がある⁸⁾。本検討では、CLF群で有意に血小板数が低下しており、増殖因子と何らかの関係があるかもしれない。アンモニアに関しては、術後5日目にCLF群で有意に高くなっており、肝不全を反映しての結果と思われるが、術後1日目には有意な差はないこと、および数値自体は高くないことから、臨床現場でアンモニアの値で肝不全を予測することは容易ではないと思われる。白血球については、CLF群で有意に低い結果であったが、正常範囲内での変動であり、肝不全を予測する因子としてどれほど意義があるかについては不明である。

転帰について、本検討では28日生存率では有意差を認めず、90日生存率で有意差を認めた。近年では術後管理の向上により、短期の死亡率では術後死亡率を過少評価している可能性があり⁹⁾、本検討でも同様の結果と考えられる。

今回の結果より得られた知見を元に、今後はさらに症例を増やし、多変量解析などの分析を行うことで詳細な検討を重ねていきたい。

本研究の限界

本研究の限界として、症例数が非常に少ないこと、及び後ろ向き研究であることなどが挙げられる。

結 語

超長時間肝臓手術症例において、術後肝不全に関連する因子を後ろ向きに検討した。術後肝不全に関与する因子として、術前の体重およびBMI、手術時間、術後因子では入室時乳酸値、血小板数、総ビリルビン値が挙げられた。

参考文献

- 1) 高畑一貴, 出田眞一郎, 岩渕いさな, ほか: 長時間手術における1%ブドウ糖加酢酸リンゲル液の血液浸透圧と血糖に対する影響. 臨床麻酔 30:1893-5, 2006
- 2) Skrzypczyk C, Truant S, Duhamel A, et al: Relevance of the ISGLS definition of posthepatectomy liver failure in early prediction of poor outcome after liver resection: study on 680 hepatectomies. *Annals of surgery*260:865-70, 2014
- 3) Hassanain M, Schricker T, Metrakos P, et al: Hepatic protection by perioperative metabolic support? *Nutrition*24:1217-9, 2008
- 4) Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al: Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 149:713-24, 2011
- 5) Pepper DJ, Sun J, Welsh J, et al: Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical care*20:181, 2016
- 6) Tatara T, Nagao Y, Tashiro C: The effect of duration of surgery on fluid balance during abdominal surgery: a mathematical model. *Anesthesia and analgesia*109:211-6, 2009

- 7) 野浪敏明, 原田明生, 中尾昭公, ほか: 肝切除後における全身血行動態および酸素需給動態に関する実験的研究. 日消外会誌 18:76-81, 1985
- 8) Alkozai EM, Nijsten MW, de Jong KP, et al: Immediate postoperative low platelet count is associated with delayed liver function recovery after partial liver resection. Annals of surgery251:300-6, 2010.
- 9) Schiergens TS, Dorsch M, Mittermeier L, et al: Thirty-day mortality leads to underestimation of postoperative death after liver resection: a novel method to define the acute postoperative period. Surgery158:1530-7, 2015.