



Assessment of ISGLS Definition of Posthepatectomy Liver Failure and Its Effect on Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Fukushima, Kenji

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2014-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6069号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006069>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Assessment of ISGLS Definition of Posthepatectomy Liver Failure and Its Effect on Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma

国際肝臓外科研究会の提唱する肝切除後肝不全の定義の
肝細胞癌患者における妥当性と長期予後に与える影響

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
肝胆脾外科学
(指導教員: 具 英成 教授)

福島 健司

【背景】

肝切除は肝細胞癌に対する最も根治性が高く長期予後が期待できる治療法である。近年の手術手技や術後管理の進歩により、肝切除の安全性は向上したが、術後合併症の発症率はいまだ高率である。特に肝切除後肝不全は発症すると治療が困難で死亡に至る場合あり、その対策が重要となっている。肝切除後肝不全の発症頻度は4~19%と報告によって差を認めるが、これは肝切除後肝不全の統一された国際基準が存在しなかったことが一因と考えられている。2010年、国際肝臓外科研究会 (ISGLS) は、術後5日目またはそれ以降の血液検査で International normalized ratio (INR) と総ビリルビン値の両方が異常高値を示す症例を肝切除後肝不全と新たに定義し、その程度により重症度を Grade A~C の3段階に分類した。今回我々は肝細胞癌肝切除例を対象とし、この定義の妥当性、長期予後に及ぼす影響および新定義に基づく肝切除後肝不全発症の危険因子について検討を行った。

【対象と方法】

本研究は2005年1月から2010年12月までに当院肝胆脾外科で実施した肝細胞癌に対する初回肝切除279例中、肉眼的根治切除210例を対象とした。観察期間中央値は35.2カ月(1.7~80.7カ月)であった。統計的手法として、二群間の比較には χ^2 およびFisherの正確確立検定を、生存率の解析には Kaplan-Meier 法および log-rank 検定を用いた。また予後因子の多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを、肝切除後肝不全発症危険因子の多変量解析には logistic 回帰モデルを使用し、 $P < 0.05$ の場合有意とした。

【結果】

対象患者210例のうち男性は175例、女性は35例で、年齢中央値は69歳(32~87

歳) であった。肝切除後肝不全、胸水、創感染など計 119 事象の術後合併症を 71 例 (33.8%) に認めた。術後合併症の中では肝不全の頻度が最も高く、39 例 (18.6%) であった。重症度別では Grade A が 10 例 (4.8%)、Grade B が 26 例 (12.4%)、Grade C が 3 例 (1.4%) であった。術後在院日数および合併症発症率は肝不全の重症度と相関して上昇し ($P < 0.001$)、在院死 3 例 (1.4%) はすべて肝不全を合併した (Grade B ; 1 例、Grade C ; 2 例)。

長期予後の解析では、肝不全非合併例の 1 年、3 年、5 年全生存率が 93.5%、72.5%、57.8% であったのに対し、肝切除後肝不全例では 69.1%、45.1%、45.1% と有意に低下した ($P = 0.002$)。さらに長期予後に対する術後短期での死亡例の影響を除くため、術後 90 日以内に死亡または観察不能となった 5 例を除いて同様の解析を行った結果、全症例を対象とした時と同様に肝切除後肝不全合併例で有意な長期生存率の低下を認めた ($P = 0.043$)。同様に無再発生存率について検討した結果、肝切除後肝不全非合併例で 1 年、3 年、5 年が 65.9%、38.3%、20.3% であったのに対し、肝不全合併例では 40.9%、15.7%、15.7% と有意な低下を認めた ($P = 0.003$)。全生存率と無再発生存率について多変量解析を行った結果、全生存率では年齢 (Hazard ratio : 以下 HR 1.87, $P = 0.042$)、腫瘍病期 (HR 4.79, $P < 0.001$)、肝切除後肝不全合併の有無 (HR 2.17, $P = 0.047$) が、無再発生存率では腫瘍病期 (HR 2.83, $P < 0.001$)、肝切除後肝不全合併の有無 (HR 1.98, $P = 0.019$) がそれぞれ独立した予後因子として抽出された。肝切除後肝不全以外の合併症についても同様の検討を行ったが、有意な予後因子は抽出されなかった。

最後に肝切除後肝不全を発症する危険因子を抽出するために多変量解析を行った結果、肝切除範囲 (Odds ratio : 以下 OR 12.21, $P < 0.001$)、術中出血量 (OR 6.57, $P = 0.002$)、肝線維化の程度 (OR 3.49, $P = 0.040$) が独立した危険因子として抽出された。また肝切除後肝不全の発症率は、肝切除範囲および肝線維化の程度と相関して上昇することが明らかとなった。

【考察】

本研究により国際肝臓外科研究会の提唱する肝切除後肝不全の新定義は肝細胞癌患者の肝切除後死亡率、合併症発症率、ならびに在院期間と非常によく相関し、肝細胞癌肝切除例においても肝不全の定義として有用であることが明らかとなった。さらに多変量解析の結果、肝不全の合併例では全生存率と無再発生存率の両方が有意に低下することが明らかとなった。

これまでに術後合併症により肝細胞癌患者の全生存率が低下するという報告は認められるが、各々の術後合併症の影響は明らかではなかった。今回の我々の検討は肝切除後肝不全以外の合併症は予後に影響せず、肝不全のみが長期予後の危険因子であることが明らかとなった。

また、術後 90 日以内の死亡例を除外した検討においても、肝切除後肝不全合併例の全生存率は非合併例に対して有意に不良であった。この結果から、肝切除後肝不全は肝細胞癌患者の短期のみならず、長期予後も低下させることが示された。肝切除後肝不全が長期予後に影響を及ぼす原因としては、肝不全を発症した例では、肝予備能が低下し、再発時の治療が制限されること等が推測された。肝切除後肝不全例で無再発生存率が低下する機序は不明であるが、肝不全例では残肝の予備能低下を補うべく Hepatocyte growth factor (HGF) の分泌が亢進し、癌細胞を刺激することで高い再発率へと至っている可能性も推測される。

また肝不全発症の独立した危険因子として、肝切除範囲、術中出血量、肝線維化の程度が抽出された。このうち術前に評価し得る肝切除範囲および肝線維化の 2 項目を用いて肝切除後肝不全の発症率を層別化することが可能であった。この結果、肝線維化の程度と切除範囲に応じて肝不全の発症率を術前に予測でき、長期予後を勘案した術式選択が重要と考えられた。

【結語】

本研究により国際肝臓外科研究会の提唱する肝切除後肝不全の新定義は肝細胞癌肝切除症例においても肝切除後肝不全の定義として有用であることが明らかとなった。今後は肝線維化の程度に基づき術式を慎重に選択することで肝切除後肝不全の発症が予防可能と考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2431号	氏名	福島 健司
論文題目 Title of Dissertation	<p>Assessment of ISGLS Definition of Posthepatectomy Liver Failure and Its Effect on Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma</p> <p>国際肝臓外科研究会の提唱する肝切除後肝不全の定義の肝細胞癌患者における妥当性と長期予後に与える影響</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner</p> <p>副査 Vice-examiner</p> <p>副査 Vice-examiner</p>	<p>狩野 吉弘 河山 隆 溝淵 和司</p>	

(要旨は1,000字～2,000字程度)

肝切除は肝細胞癌に対する最も根治性が高く長期予後が期待できる治療法である。近年の手術手技や術後管理の進歩により、肝切除の安全性は向上したが、術後合併症の発症率はいまだ高率である。特に肝切除後肝不全は発症すると治療が困難で死亡に至る場合あり、その対策が重要となっている。2010年、国際肝臓外科研究会（ISGLS）は、術後5日目またはそれ以降の血液検査で International normalized ratio (INR) と総ビリルビン値の両方が異常高値を示す症例を肝切除後肝不全と新たに定義し、その程度により重症度を Grade A～C の3段階に分類した。本研究では肝細胞癌肝切除例を対象とし、この定義の妥当性、長期予後に及ぼす影響および新定義に基づく肝切除後肝不全発症の危険因子について検討を行った。

本研究は2005年1月から2010年12月までに当院肝胆脾外科で実施した肝細胞癌に対する初回肝切除279例中、肉眼的根治切除210例を対象とした。観察期間中央値は35.2カ月（1.7～80.7カ月）であった。

対象患者210例のうち男性は175例、女性は35例で、年齢中央値は69歳（32～87歳）であった。肝切除後肝不全、胸水、創感染など計119事象の術後合併症を71例（33.8%）に認めた。術後合併症の中では肝不全の頻度が最も高く、39例（18.6%）であった。重症度別ではGrade Aが10例（4.8%）、Grade Bが26例（12.4%）、Grade Cが3例（1.4%）であった。術後住院日数および合併症発症率は肝不全の重症度と相關して上昇し（ $P < 0.001$ ）、在院死3例（1.4%）はすべて肝不全を合併した（Grade B；1例、Grade C；2例）。

長期予後の解析では、肝不全非合併例の1年、3年、5年全生存率が93.5%、72.5%、57.8%であったのに対し、肝切除後肝不全例では69.1%、45.1%、45.1%と有意に低下した（ $P = 0.002$ ）。さらに長期予後にに対する術後短期での死亡例の影響を除くため、術後90日以内に死亡または観察不能となった5例を除いて同様の解析を行った結果、全症例を対象とした時と同様に肝切除後肝不全合併例で有意な長期生存率の低下を認めた（ $P = 0.043$ ）。同様に無再発生存率について検討した結果、肝切除後肝不全非合併例で1年、3年、5年が65.9%、38.3%、20.3%であったのに対し、肝不全合併例では40.9%、15.7%、15.7%と有意な低下を認めた（ $P = 0.003$ ）。全生存率と無再発生存率について多変量解析を行った結果、全生存率では年齢（Hazard ratio：以下 HR 1.87、 $P = 0.042$ ）、腫瘍病期（HR 4.79、 $P < 0.001$ ）、肝切除後肝不全合併の有無（HR 2.17、 $P = 0.047$ ）が、無再発生存率では腫瘍病期（HR 2.83、 $P < 0.001$ ）、肝切除後肝不全合併の有無（HR 1.98、 $P = 0.019$ ）がそれぞれ独立した予後因子として抽出された。肝切除後肝不全以外の合併症についても同様の検討を行ったが、有意な予後因子は抽出されなかった。

最後に肝切除後肝不全を発症する危険因子を抽出するために多変量解析を行った結果、肝切除範囲（Odds ratio：以下 OR 12.21、P < 0.001）、術中出血量（OR 6.57、P = 0.002）、肝線維化の程度（OR 3.49、P = 0.040）が独立した危険因子として抽出された。また肝切除後肝不全の発症率は、肝切除範囲および肝線維化の程度と相関して上昇することが明らかとなった。

本研究により国際肝臓外科研究会の提唱する肝切除後肝不全の新定義は肝細胞癌患者の肝切除後死亡率、合併症発症率、ならびに在院期間と非常によく相関し、肝細胞癌肝切除例においても肝不全の定義として有用であることが明らかとなった。さらに多変量解析の結果、肝不全の合併例では全生存率と無再発生存率の両方が有意に低下することが明らかとなった。

これまでに術後合併症により肝細胞癌患者の全生存率が低下するという報告は認められるが、各々の術後合併症の影響は明らかではなかった。今回の検討では肝切除後肝不全以外の合併症は予後に影響せず、肝不全のみが長期予後の危険因子であることが明らかとなった。

また肝不全発症の独立した危険因子として、肝切除範囲、術中出血量、肝線維化の程度が抽出された。このうち術前に評価し得る肝切除範囲および肝線維化の 2 項目を用いて肝切除後肝不全の発症率を層別化することが可能であった。この結果、肝線維化の程度と切除範囲に応じて肝不全の発症率を術前に予測でき、長期予後を勘案した術式選択が重要と考えられた。

本研究により国際肝臓外科研究会の提唱する肝切除後肝不全の新定義は肝細胞癌肝切除症例においても肝切除後肝不全の定義として有用であることが明らかとなった。今後は肝線維化の程度に基づき術式を慎重に選択することで肝切除後肝不全の発症が予防可能と考えられた。

以上、本研究は、国際肝臓外科研究会による肝切除後肝不全の新定義が肝細胞癌症例においても有効で、また肝不全合併例では短期成績のみならず長期予後も低下することを初めて明らかにした。さらに肝線維化の程度に基づいた術式選択など肝不全予防に関する重要な知見を得ており、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。