

肝切除における胆汁漏リスクスコアの提唱

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

梶原 崇弘

申請年 2017 年

指導教員 高山 忠利

目次

1、	概要	1
2、	諸言	
	2-1、術後胆汁漏の発生頻度	3
	2-2、胆汁漏の定義	3
	2-3、胆汁漏の重症度判定	4
	2-4、胆汁漏への取り組み	4
	2-5、胆汁漏リスク因子の検討	4
	2-6、リスクスコアの提唱	5
3、	対象と方法	
	3-1、対象	6
	3-2、外科的手技	6
	3-3、胆汁漏・胆汁漏重症度の定義	7
	3-4、リスクスコア	7
	3-5、統計学的解析	8
4、	結果	
	4-1、患者背景	9
	4-2、胆汁漏	9
	4-3、術後経過	10
	4-4、危険因子	10
	4-5、リスクスコア	11
5、	考察	12
6、	まとめ	16
7、	謝辞	17
8、	表	18
9、	図	24
10、	引用文献	27
11、	研究業績	30

1、概要

目的：肝切除における胆汁漏の潜在的リスクを予測するために、リスクスコアの提唱を行った。

背景：手術技術の向上と術前検査により肝切除は安全な手術となった。術式も定型化され多くの施設で可能なものとなっている。しかし、手術の安全性は向上したものの、胆汁漏は、術後合併症の最も一般的な要因である。胆汁漏の発生因子についての検討も散見されるが、リスクスコアは提唱されていない。

方法：2008年から2010年の間に、日本大学板橋病院で施行した胆道再建のない根治的肝切除症例、518例の術後経過の分析を行い、胆汁漏の独立予測因子を求めた。胆汁漏は2011年にInternational Study Group of Liver Surgery (ISGLS)により定義された、「術後の3日目のドレーンビリルビン値が血清ビリルビン値の3倍以上、または、胆汁貯留や胆汁腹膜炎のために放射線透視下処置やの再開腹が必要となったもの。」を用いた。胆汁漏のグレードに関しても、ISGLSにより提唱された基準であるgrade A (追加診断や治療を必要としないもの)、grade B (Aの中で1週間以上ドレーン管理が必要なもの)、grade C (合併症治療に再開腹などが必要なもの)をもとに検討を行った。胆汁漏発生リスク予測因子の解析にはそれぞれの独立した因子に対しロジスティック回帰分析を行った。

結果：胆汁漏を合併した81 (15.6%) 症例のうち、76症例はgrade A・Bの胆汁漏であり、5症例はgrade Cであった。術後在院日数の中央値は、胆汁漏群 (14日、8-34) が胆汁漏なし群 (11日、5-62; $P = 0.001$) と比べて有意に長かった。18の臨床病理学的因子のうち、インドシアニングリーンの15分クリアランス値 (ICGR15) ($P = 0.02$)、アルブミン値 ($P = 0.04$)、手術時間 ($P = 0.001$)、肝阻血時間 ($P = 0.008$)、術中出血量 ($P = 0.004$)、切除術式 (解剖学的系統切除、非系統切除) ($P = 0.01$)、腫瘍脈管浸潤の有無 ($P = 0.04$)、切除検体の重さ ($P = 0.006$)の8因子に胆汁漏との因果関係

を認めた。多重ロジスティック解析により求められた、術後胆汁漏の独立予測因子は、非系統的切除 (OR 3.16、95%の CI: 1.72-6.07、P 0.001)、ICGR15 (2.43、1.32-7.76、P = 0.004)、アルブミン値 (2.29、1.23-4.22、P = 0.01)、切除検体の重さ (1.97、1.11-3.51、P = 0.02) の 4 因子であった。オッズ比に基づき非系統的切除に 2 点、他 3 因子に 1 点を割り当て、1 点以下を低リスク群、2、3 点を中リスク群、4 点以上を高リスク群とした。低リスク群 122 人 (23.5%)、中リスク群 316 人 (61.0%)、高リスク群 80 人 (15.5%) に割り振られ、それぞれの群での胆汁漏の発生頻度は 12 人 (9.8%)、51 人 (16.1%)、18 人 (22.5%) であった。高リスク群の胆汁漏の相対リスクは低リスク群の 2.64 (95%CI : 1.12-6.41、P = 0.04) であり有意差を認めた。

結論： 本リスクスコアは、肝切除後胆汁漏発生リスクの予測を可能にする。

2、諸言

2-1、術後胆汁漏の発生頻度

肝臓切除は、原発性及び転移性肝がんにおいて唯一の根治状態を得られる治療として認識されている。手術技術の向上と術前精査による手術適応の検討により、ハイボリュームセンターを中心に、肝切除関連死亡率は減少し、安全な手技になってきている⁽¹⁻³⁾。さらに、術式の定型化により一般的外科手技として多くの施設で施行可能な術式となってきた。しかし、胆汁漏は肝切除後の最も一般的な合併症の1つであり、その発生頻度は、3.6%から15.9%⁽⁴⁻¹²⁾と高く、患者の術後経過や在院日数に大きく影響を与えている。術後胆汁漏に関する論文は散見するが、もともになる胆汁漏の定義が様々であることがあり共有する知見に至っていなかった。

2-2、胆汁漏の定義

胆汁漏は肝切除において最も頻度の高い合併症であるため、さまざまな研究が行われるとともに、研究ごとに定義が提唱されてきた⁽⁴⁻¹²⁾。大半はドレーンビリルビン濃度と排泄量に基づいている。ドレーンビリルビン濃度の観点からは、術後1週間以上ドレーン排泄ビリルビン値が5mg/dlを超えているもの⁽¹³⁾、術後2週間ドレーン排泄ビリルビン値が20mg/dl以上のものと定義されてきた⁽⁵⁾。排泄量の観点からは、術後1～3日で50ml以上の胆汁量のもの^(10,14)と定義されている。ほかに、再開腹や経皮ドレナージ施行時に腹腔内に貯留した胆汁量や、胆道造影により明らかに胆汁漏を認めるものと定義とした報告もある⁽⁸⁾。しかし、研究ごとに提唱された定義とそれに従った検討であり共通した胆汁漏の定義はなかった。2011年、肝切除国際学会(ISGLS)により、胆汁漏の定義として「術後の3日目のドレーンビリルビン値が血清ビリルビン値の3倍以上、または、胆汁貯留や胆汁腹膜炎のために放射線透視下処置やの再開腹が必要となったものと定義した。」が提唱された⁽¹⁵⁾。本研究

でも ISGLS の定義に従った (Table 1)。

2 - 3、胆汁漏の重症度判定

胆汁漏の重症度判定についても、さまざまであったが ISGLS によって grade A, B, C と定義づけられた。胆汁漏が患者の臨床管理に影響を及ぼさず、追加診断や治療を必要としないものを grade A、再開腹なしで保存的加療が可能な胆汁漏と 1 週間以上ドレーン管理を必要とする grade A を grade B、合併症治療に再開腹を必要とする胆汁漏を grade C と定義された⁽¹⁵⁾ (Table 1)。

2 - 4、胆汁漏への取り組み

胆汁漏の発生頻度を軽減させるために、術中胆汁リークテスト⁽¹³⁾、術中胆管造影⁽¹⁶⁾、肝離断面へのフィブリン接着剤の使用⁽¹⁷⁾ など様々な手技が検討されてきた、胆汁漏の頻度を低下させる効果はあったものの、この合併症を完全に回避することはできない。軽微な胆汁漏の大部分のケースは、制御可能で、保存的加療により治癒できる⁽¹¹⁾。しかし、胆汁漏が深刻で適切なコントロールができない場合、難治性腹水や腹腔内感染症の発生頻度が上昇する、さらに腹腔内感染に伴う敗血症や肝不全につながる可能性があり、在院日数の延長や術後関連死につながるリスクがある⁽¹⁸⁾。したがって、胆汁漏のリスクが高い症例を特定することは、臨床的に重要である。

2 - 5、胆汁漏リスク因子の検討

肝切除後の胆汁漏の発生率は高く、術後経過に大きく影響するため、胆汁漏を軽減する取り組みは行われてきた。しかし、胆汁漏そのものの定義がさまざまであったため、正確にこの合併症のリスクを評価することは行われていなかった。さらに、リスク因子についての報告はあるが、術後にスコア化してリスクを検討する報告はなかった。

2-6、リスクスコアの提唱

胆汁漏が避けがたい合併症であるため、胆汁漏のリスクが高い症例を術後より認識し、より慎重なケアや対応を行うことが必要である。

そのため、本研究では多重ロジスティック解析によって求められた危険因子のオッズ比に従いスコア化をおこなった。リスクスコアを明確にすることにより、術直後より胆汁漏リスクの認識を容易にかつ客観的に持つことができる。

3、対象と方法

3-1、対象

2008年から2010年の間に、日本大学板橋病院（東京）で施行した根治的肝切除症例を対象とした。当研究では肝離断面からの胆汁漏のリスクを検討する目的であるため、胆道再建を行った症例は対象外とし、518例で検討をおこなった。

3-2、外科的手技

肝細胞がんにおける、外科的切除適応と手術術式は、幕内基準⁽¹⁹⁾に従った。クイノー領域の解剖学的系統切除を第一選択術式とした。肝予備能、腫瘍条件によっては非系統切除を選択した症例もある。結腸直腸がんの転移性肝がん症例では解剖的系統切除は施行せずに、腫瘍から適切な切除距離を確保したうえで非解剖学的切除が行われた。

開腹後、安全に手術が施行可能な状態となるまで肝を授動した。必要に応じて開胸もおこない間の脱転を行った。肝切除施行前に術中超音波を施行し腫瘍の部位と個数を同定、適宜腫瘍生検なども行った。肝細胞がんで術前同定しえない病変を認めた場合、同領域内であれば合わせて切除を行うか部分切除を施行した。肝離断面は術中超音波でガイドを行い、肝門遮断による流入血遮断下に、クランプ粉碎法を用いて肝離断を行った。グリソンは絹糸による結紮切離で処理を行った^(13,20)。

肝切除終了時に、肝離断面にガーゼを貼付し胆汁染色の有無を確認することにより、胆汁漏の有無の確認を行った。複数領域切除や肝葉切除施行症例において、胆のう管より胆汁漏出テストを行った[13]。確認処置終了後、フィブリン接着剤（Beriplast®; CSL ベーリング社、日本国東京）を肝離断面に散布した。

先端開口型で2つの側孔のあるシリコンゴム製のドレーン（内径、10mm、プリーツ drain®;住友社、日本国東京）を腹壁から最短のルートを選択し、屈曲のない状態で、

肝臓の各々の離断面に留置した。周術期の感染症予防としてセファゾリンによる標準的な全身抗生剤投与を、術直前と術後 1～3 日、1 日 2 回行った。術後ドレーン排液ビリルビン値が 5mg/dl 未満、かつ細菌学検査陰性であれば、術後 3 日目によりドレーンの抜去を行った⁽²¹⁾。複数本ドレーンが挿入されている場合は 1 日 1 本ずつ連日抜去を行った。

手術手技のバイアスを考慮し、本研究では術者の条件も明確にした。2 人の肝臓外科指導医 (T.T.と T.H.) が、全症例の 4 分の 3 の手術を行った。それぞれ 3,000 件と 1,000 例の肝切除経験を有している。残りの 4 分の 1 症例においては、前 2 者のアシストのもと、5 人の専門医 (100 例以上の肝切除術者又は第一助手経験者) が行った。執刀者に関して特定の割当ては行わなかった。研究期間内、外科や麻酔の手技やデバイスは適宜改良されている⁽²²⁾。

3 - 3、胆汁漏・胆汁漏重症度の定義

当研究では、国際的に提唱された胆汁漏の定義、及び胆汁漏のグレーディングを用いたことにより共有認識しうる結果を導くことを目標とし、前述の ISGLS の定義に従って胆汁漏と胆汁漏重症度の評価を行った (Table 1)。

3 - 4、リスクスコア

当研究では、国際的に提唱された胆汁漏の定義及、及び胆汁漏のグレーディングを用いたことにより共有認識しうる結果を導くことを目標とした。過去の論文で指摘されている因子をもとに^(4-5,7-12)、交絡関係のないと考えられる 18 の臨床病理学的因子に対し単変量解析を行い、胆汁漏と因果関係を認めた 8 因子を求めた。さらにこの 8 因子に対し多重ロジスティック解析を行い、胆汁漏の独立したリスク因子を求めた。多重ロジスティック解析によりえた独立危険因子のオッズ比をもとにスコア化を行った。

1点以下を低リスク群、2, 3点を中リスク群、4点以上を高リスク群とした。全症例をスコアにより3群に分類し、各群の胆汁漏発生の有意差を検討した。

3 - 5、統計学的解析

症例の胆汁漏危険因子は Fisher の正確検定と Welch の t 検定を用いた。ドレーン排液量、抜去日数と術後在院日数は、Kaplan-Meier 法により作成し、二群間の比較は log-rank 検定により行った。p 値 < 0.05 を統計学的に有意差ありとした。多重ロジスティック解析の適合度評価は Hosmer-Lemeshow 検定により行い、 $P \geq 0.05$ をモデルの適合度ありと判定した。統計の解析およびデータ計算には、統計ソフトウェア・パッケージ (JMP 版 8.0、SAS 研究所社、ケアリー、NC、USA) を用いた。

4、結果

4-1、患者背景

肝切除を施行した 518 例で検討をおこなった。疾患内容は、肝細胞がん (HCC) 364 例、転移性肝がん 130 例、肝内胆管がん 14 例、肝外腫瘍の肝浸潤 2 例、悪性リンパ腫 1 例と良性肝腫瘍 7 例であった (Table 2)。症例の年齢の中央値は 68 歳 (20~84) であり、性別に関しては、男性 364 人、女性 154 人であった。肝機能においては Child-Pugh 分類の A が 511 人、B が 7 人であり、C はいなかった。

4-1、胆汁漏

518 人の症例のうち、81 例 (15.6%) に胆汁漏を認めた。HCC に 54 例、HCC 以外で 27 例認め、それぞれ胆汁漏の発生率は 14.8%、17.8% であり疾患の間に有意差は認めなかった。

このうちの 76 例は、放射線透視下処置や再開腹 (94%) を必要としなかった (grade A または B)。5 症例は胆汁漏に対し再開腹を行った (grade C)。術後 3 日目のドレーン胆汁濃度 20 mg/dl 以上で術後 1 日目のドレーン胆汁濃度より上昇しており、かつ排液 100ml/日の症例は再開腹の適応としている。5 症例中 4 症例は基準に従っていた。胆汁漏群とコントロール群のドレーンビリルビン濃度の分布は、胆汁漏群の中央値 3.13 mg/dl (IRQ 2.44-5.53)、コントロール群 1.57 mg/dl (IRQ 1.18-2.01) であった (図 1A)。grade A,B 群と grade C 群のドレーンビリルビン濃度の分布は A,B 群の中央値 3.1 mg/dl (IRQ 2.44-5.01)、C 群 9.15 mg/dl (IRQ 5.38-26.96) であった (図 1B)。術後ドレーン抜去までの期間の中央値を比較すると、grade C (再開腹群) が 40 日 (14~107) であり、grade A,B (保存的加療群) の 8 日 (4~191) に比して有意に長かった ($P=0.029$)。術後在院日数に関しても、grade C 症例 5 例は 24 日 (13~34) 日であり grade A,B 症例 76 例の 14 日 (8~28) に比して有意に長かった ($P=0.007$)

(Table 3)。

4 - 2、術後経過

術後 3 日目によりドレーンの抜去を行い、複数本ドレーンが挿入されている場合は 1 日 1 本ずつ連日抜去を行った。ドレーン無 1 例、1 本 322 例、2 本 126 例、3 本 69 例であった。ドレーン抜去の期間の中央値は、胆汁漏なし群 5 日 (2~65) と胆汁漏群 10 日 (4~191) で有意差を認めた ($P = 0.001$) (図 2A)。術後在院日数においても胆汁漏なし群 11 日 (5~62) と胆汁漏群 14 日 (8~34) で有意差を認めた ($P = 0.003$) (図 2B)。肝不全を発症する症例はなく、手術関連死も認めなかった。

4 - 3、危険因子

18 の臨床病理学的因子のうち、インドシアニングリーンの 15 分クリアランス値 (ICGR15) ($P = 0.02$)、血清アルブミン値 ($P = 0.04$)、手術時間 ($P = 0.001$)、肝阻血時間 ($P = 0.008$)、術中出血量 ($P = 0.004$)、切除術式 (解剖学的系統切除、非系統切除) ($P = 0.01$)、腫瘍脈管浸潤の有無 ($P = 0.04$)、切除検体重量 ($P = 0.006$) の 8 因子は、胆汁漏 (Table 4) と因果関係を認めた。ICGR15 のカットオフ値は多くの論文^(9,23)で 10–20% が major hepatectomy 実施可能の閾値として報告されているため本研究では 15% に設定した。血清アルブミン値は Child-Pugh スコアで採用されている値であり、検査基準でも下限の値であるため 3.5g/L をカットオフ値とした。切除検体重量は 518 例の切除検体重量より ROC 曲線作成し 75g をカットオフ値とした。ほかの因子は中央値をカットオフ値としている。背景肝、切除個数、肝切除歴などは胆汁漏のリスク因子と指摘されることがあるが、有意差を認めなかった。ほかに糖尿病の有無、肝脂肪化の有無、血小板に関する有意差を認めなかった。

それぞれの因子に対して多重ロジスティック解析を行うと、非解剖学的切除 (オッズ

比 [OR]、3.16; 95%の信頼区間 [CI]、1.72~6.07; P 0.001)、ICGR15 (2.43; 1.32~7.76; P = 0.004)、アルブミン値 (2.29; 1.23~4.22; P = 0.01)、切除検体の重さ (1.97; 1.11~3.51; P = 0.02) が胆汁漏の独立したリスク因子であった (Table 5)。また、Hosmer-Lemeshow により検定を行い、モデルが適合していることを確認した (P = 0.412)。

4-4、リスクスコア

リスクスコアではそれぞれのオッズ比を考慮し、ICGR15 が 15%未満、3.5g/L 未満の血清アルブミン値、75g 以上の切除検体量に対し、それぞれ 1 点、非解剖学的切除に対して 2 点を割り当てた。

1 点以下の群を低リスク群、2,3 点の群を中リスク群、4 点以上を高リスク群とした (表 4)。低リスク群 122 人 (23.5%)、中リスク群 316 人 (61.0%)、高リスク群 80 人 (15.5%) に割り振られ、それぞれの群での胆汁漏の発生頻度は 12 人 (9.8%)、51 人 (16.1%)、18 人 (22.5%) であり有意差を認めた (P = 0.04) (Table 6)。本研究で再開腹となった Grade C 症例は、高リスク群 3 名 (5 点 1 名、4 点 2 名)、中リスク群 2 名 (3 点 2 名) であった。

5、考察

本研究では、肝切除後の胆汁漏発生リスクの高い患者を同定するためのリスクスコアを開発した。胆汁漏の独立した危険因子として非解剖学的切除、ICGR15 値、アルブミン値、切除検体量の4つの因子を同定し、これに基づいてスコア化を行った。変数の範囲が予測モデルに関与するため、それぞれのウエイトが必要になる。統計学的計算より得られた回帰モデルを用いて、イベントのリスクによって患者を分類することができるが⁽²⁴⁾、回帰モデルは複雑であり、臨床で使用するには適さなかった⁽²⁵⁾。本研究において、胆汁漏の危険性に関連した変数を求め、オッズ比に従ってこれらの変数に実験的に重さを割り当てた。これにより、回帰モデルを単純化し、日常的な臨床使用が容易になった。我々のスコアリングにより、患者は3つの胆汁漏リスク群に分けることができた。

我々は肝切除の範囲を幕内基準⁽¹⁹⁾に従って決定した。幕内基準は、ICGR15、血清ビリルビン値、脳症、腹水の有無に基づいている。ICGR15 低値は肝機能が良好であることを意味しており、肝切除後の合併症リスクとして肝硬変や Child-Pugh B,C を挙げている報告^(4,5,9)から、研究前は ICG 高値の症例のほうが胆汁漏の頻度が高いと予想していた。しかし、実際は低値のほうが胆汁漏のリスクが高くなった。これは、ICG 低値の症例のほうがより広範囲な肝切除を施行する可能性があり、肝離断面の面積が大きくなる傾向にあるからと考えられる。血清アルブミン値低値なほど胆汁漏のリスクが高いことは肝予備能、凝固能などを反映していると考えられる。これは予測通りであった。切除検体 70g 以上が胆汁漏のリスク因子に入ったことは、広範囲の肝切除が肝機能の低下に関連した可能性と肝離断面が広範囲になり胆汁漏のリスクが上昇した可能性が考えられる。

胆汁漏のリスクとして背景肝や切除回数、肝切除の既往がリスクと指摘する報告があるが⁽²⁶⁾、硬変肝と転移性肝がんなどの正常間での胆汁漏の差は認めなかった、こ

れは前述したように適切な手術適応のもとに術式を選択し、熟練した手技による慎重な施行と離断後の確認により合併症の差をみなかったものと考えられる。切除個数に関しても同様に、肝細胞がんにおいては幕内基準を順守し、転移性肝がんなどにおいても各々の腫瘍に対してグリソンの中枢と末梢を意識して慎重に処理をすることにより有意差にはいたらなかったと考えられる。再肝切除の場合、癒着剥離操作と肝授動施行時の肝離断面以外からの不慮の胆汁漏が術後胆汁漏増加の一因と考えられるが、熟練した術者による再開腹手技と肝切除後に肝離断面以外もガーゼによる胆汁漏検査を行っているために本研究では有意差を認めなかったと考えられる。

本研究では、解剖学的系統切除は、胆汁漏のリスクを減少させた。これは、グリソン鞘の露出が胆汁漏の独立した危険因子であるという報告^(7,8,26)と反する。正確な解剖学的系統切除を行うことにより、グリソン鞘を露出するのではなく中枢側で結紮処理されることと、解剖学的系統切除により肝離断面に露出する末梢枝数も理論的には少ないためと考えられる⁽²²⁾。非系統切除の場合グリソン鞘の途中で胆管の結紮切離が行われる、そのため、残肝の末梢胆管の胆汁が離断面に漏出する可能性があると考えられリスクが上昇すると考えられる。末梢の肝実質は術後血流低下により萎縮し、肝再生期まで胆汁造成は低下すると考えられるため、末梢肝実質からの胆汁漏は経過観察可能と考えられ、これは胆汁漏の重症度の結果と矛盾しない。

手術時間、肝阻血時間、術中出血量では単変量解析では有意差を認めたものの、多重ロジスティック解析では残らなかった。しかし、胆汁漏のリスクに手術時間を上げる報告もあり、正確で無駄のない手術手技に努めることは大切である(図3)。

BMI>35が胆汁漏のリスク因子であるとの報告⁽¹⁴⁾や臨床経験より糖尿病の既往や脂肪肝は、創傷治癒の遅延の面からもリスク因子になりうると予想していた。しかし、実際はどちらの有意差も認めなかった。周術期の血糖コントロールだけでなく、手術施行時により慎重に手技を行うことによるバイアスがある可能性も考えられる。

肝切除後のドレーンは、最近の無作為対照化試験⁽²⁷⁻²⁹⁾で注目されている。しかし、既報告と本研究でも全体の約15%に胆汁漏を認め、術後胆汁漏が珍しいイベントでないことが再度確認された。本研究結果では、胆汁漏の危険債が高い患者のサブグループが明らかに存在する、そして、今回のリスクスコアによって、肝離断終了時に高リスク患者を特定することができる。我々はドレーンを留置し、術後3日目に確認を行って抜去を開始している⁽²¹⁾が、ドレーン不要とする施設⁽²⁹⁾においても、特に高リスク患者においては、肝切除後のドレーン留置を推奨する。

胆汁漏の管理に関しては、ビガーノらは、保存的加療にて患者の76%は保存的加療で改善したと報告している。しかし、手術関連死を2例(0.3%)認め、手術関連死なしの我々の研究とは周術期の管理の質が異なると考える。さらに、術後10日目にドレーン排液量が100mlを超える場合が保存的加療では改善しない予測因子であると報告しているが、保存的加療にて改善した症例の、ドレーン抜去までの中央値は15日間(4-180)であり術後在院日数も23日であった⁽¹¹⁾。本研究においても胆汁漏を認めた81症例のうちgrade A,Bの76症例は保存的加療にて改善した。ドレーン抜去までの中央値は8日(4-191)であり、術後在院日数は14日(8-28日)と前研究の保存的加療の在院日数より短かった(図2)。胆汁漏を認めた81症例のうちの5人は再手術を施行した。再手術を受けた患者の術後在院日数の中央値は24日(13-34日)であった。前研究の保存的加療と比較しても術後在院日数はほぼ変わらず、保存的加療困難症例を早期に判定し後治療を施行することで術後在院日数の短縮と敗血症などの合併症回避につながると考えられる。同様に山下らも胆汁漏が深刻で適切なコントロールができない場合、難治性腹水や腹腔内感染症の頻度が上昇し、腹腔内感染に伴う敗血症や肝不全につながり在院日数の延長や術後関連死のリスクが上昇すると報告している⁽¹⁸⁾。当研究においてドレーン感染に関してgrade A, Bで2.6%、grade Cで40%であったが両群で有意差は認めず、敗血症や肝不全をきたす症例は認めなかった。胆

汁漏のない症例に関しては早期にドレーン抜去（中央値 5 日）を行い、軽度胆汁漏群も早期（中央値 8 日）にドレーン抜去を行うことでドレーン感染のリスクを回避するとともに、保存的加療が困難な症例を早期に同定し治療を行うことで重症な感染症を予防できると考えられる。したがって、我々が再開腹の基準とする、術後 3 日目のドレーン胆汁濃度 20 mg/dl 以上で改善の兆しを認めず、排液 100ml/日と高ビリルビン濃度の胆汁漏が持続する症例は、再手術の良い適応であると考ええる。

今回のリスクスコアでは高リスク群は低リスク群に対し 2.3 倍リスクがあることが分かった。このリスクスコアは肝離断終了時に施行することができる。高リスク群は腹腔洗浄を行い閉腹するまでの間、ガーゼを貼付による肝離断面の胆汁染色有無の確認を数回行うとともに、適切なドレーン留置が望ましい。

胆汁漏に伴う周術期合併症は患者の QOL の低下や在院日数の延長につながる、また術後合併症管理は医療コスト、従事者の負担の増加につながる。肝切除後のドレーン不要との報告もあるが、胆汁漏は依然高頻度の合併症であり当リスクスコアで中、高リスク症例にはドレーン留置を推奨する。

6、まとめ

本研究で得たリスクスコアは肝切除後の胆汁漏のリスクを効果的に予測できる。
ハイリスク症例は、この合併症に伴う深刻な状態不良を回避するために適切なドレーン留置と管理を行い、難治性胆汁漏に対しては迅速に後治療を行うべきである。

7、謝辞

本研究は日本大学医学部消化器外科において実施されたものです。

本研究の計画立案から学位論文の作成に至るまで、御指導ならびに御鞭撻を賜りました 高山 忠利 教授、緑川 泰 准教授に心より感謝を申し上げます。

本研究は歴代の消化器外科医局員の先生方が積み重ねて来られた、癌登録用紙や診療記録の詳細な記載により成り立っております。常日頃からお世話になっている日本大学医学部消化器外科の先生方、本研究にあたり御協力を頂きました全ての皆様に心より感謝を申し上げます。

8、表

Table 1 Definition and Grading of bile leakage after hepatobiliary surgery

Definition	
Bile leakage is defined as fluid with an increased bilirubin concentration in the abdominal drain or in the intra-abdominal fluid on or after postoperative day 3, or as the need for radiologic intervention because of biliary collections or relaparotomy resulting from bile peritonitis. Increased bilirubin concentration in the drain or intra-abdominal fluid is defined as a bilirubin concentration at least 3 times greater than the serum bilirubin concentration measured at the same time.	
Grade	
A	Bile leakage requiring no or little change in patients' clinical management
B	Bile leakage requiring a change in patients clinical management (eg, additional diagnostic or interventional procedures) but manageable without relaparotomy, or a Grade A bile leakage lasting for >1 week
C	Bile leakage requiring relaparotomy

Koch M, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011; 149: 680-688. より引用

Table 2, Indication for hepatic resection and incidence of bile leakage (n=518)

Diagnosis	n	Bile leakage
Malignant lesions	511	81(15.6%)
Hepatocellular carcinoma	364	54(14.8%)
Cholangiocarcinoma	14	3(21.4%)
Metastatic liver tumor	130	24(17.6%)
Other lesions	3	0(0%)
Benign lesions	7	0(0%)
Focal nodular hyperplasia	2	0(0%)
Angiomyolipoma	1	0(0%)
Other lesions	4	0(0%)

Table 3. Bile leakage

	Healed spontaneously (N = 76)	Reoperation (N = 5) *	<i>p</i> value
Bilirubin concentration, mg/dl (range)	3.0(1.4-42.1)	26.9(5.3-55.2)	<0.001
Culture, n (%)	2(2.6%)	2(40%)	0.092
Discharge, day (range)	14(8-28)	24(13-34)	0.007
Drain removal	8(4-191)	40(14-107)	0.029

*, 1 patient underwent both percutaneous drainage and reoperation.

Table 4. Univariate analyses

	Bile leakage (n = 81)	Control (n = 437)	<i>P</i> value
Age, years (range)	68 (44-84)	68 (20-84)	0.91
Background liver, NL/CH+LC	26/55	143/294	0.91
ICG-R ₁₅ , % (range)	9.95(2.05-34.83)	11.38(1.14-43.1)	0.03*
Child-Pugh, A/B	80/1	431/6	0.92
Diabetes mellitus (+/-)	22/59	118/319	0.92
Steatosis, +/-	31/50	137/300	0.29
Aspartate transaminase, IU/L (range)	28 (9-213)	32 (11-265)	0.06
Total bilirubin, mg /dl (range)	0.58 (0.19-1.62)	0.59 (0.19-3.51)	0.37
Platelet count, ×10 ⁵ (range)	17.9 (5-41.4)	16.4 (4.2-54.9)	0.26
Albumin, g/L (range)	3.8 (2.7-4.7)	4.1 (2.4-5.3)	0.04*
Operation time, min (range)	425 (141-752)	356 (115-803)	0.004*
Ischemia time, min (range)	91 (10-240)	72 (0-243)	0.008*
Intraoperative blood loss, ml (range)	407 (17-3777)	266 (10-850)	0.004*
Anatomic resection, +/-	16/65	144/293	0.01*
Primary/repeated	63/18	108/329	0.64
Resected number, single/multiple	59/22	321/116	0.9
Vascular invasion, +/-	20/61	62/375	0.04*
Weight of resected specimen, g	90 (10-730)	64.5(2-1635)	0.006*

*, significant difference between 2 groups; NL, normal liver; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; ICG-R₁₅, indocyanine green clearance rate at 15 min; AST, aspartate aminotransferase; HCC, hepatocellular carcinoma

Table 5. Multivariate analyses

	Adjusted odds ratio (95% CI)	Score	<i>P</i> value
Anatomic resection (+/-)	3.16 (1.72-6.07)	2	0.0001
ICG-R ₁₅ (<15%)	2.43 (1.32-7.76)	1	0.004
Albumin (g/L) (3.5 \geq)	2.29 (1.23-4.22)	1	0.01
Weight of resected specimen	1.97 (1.11-3.51)	1	0.02

95% CI, 95% confidence interval; ICGR15, indocyanine green retention rate at 15 minutes

Table 6. Risk score for bile leakage

Risk score	No. of patients (%)	Bile leakage (%)	Odds ratio (95%CI) *	<i>P</i> value
Low	122(23.5)	12(9.8)	1	
Middle	316(61.0)	51(16.1)	1.76(0.88-3.77)	0.04
High	80(15.5)	18(22.5)	2.64(1.12-6.45)	

Low risk, risk score 0 or 1; Middle risk, 2 or 3; High risk, 4 or 5, respectively. * Each odds ratio was calculated relative to the low-risk group;

9、☒

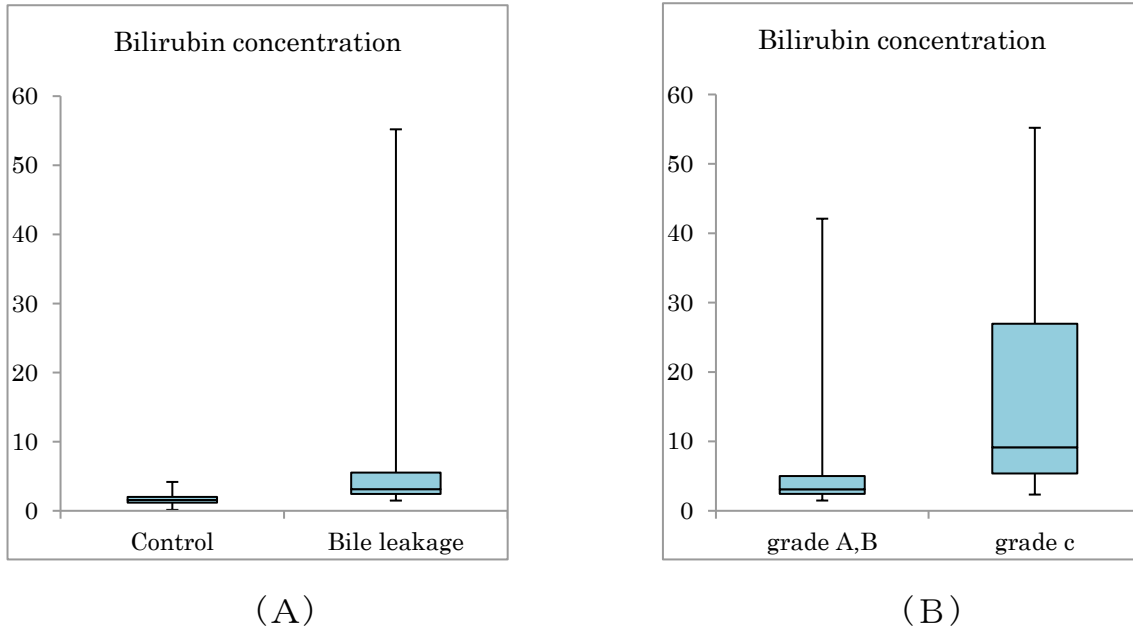


Fig.1. Bilirubin concentration control (Median : 1.57 IQR : 1.18-2.01) and bile leakage (Median : 3.13, IQR: 2.44-5.53) (A) .

Bilirubin concentration grade A, B (Median : 3.1 IQR : 2.44-5.01) and C (Median : 9.15 IQR : 5.38-26.96) (B).

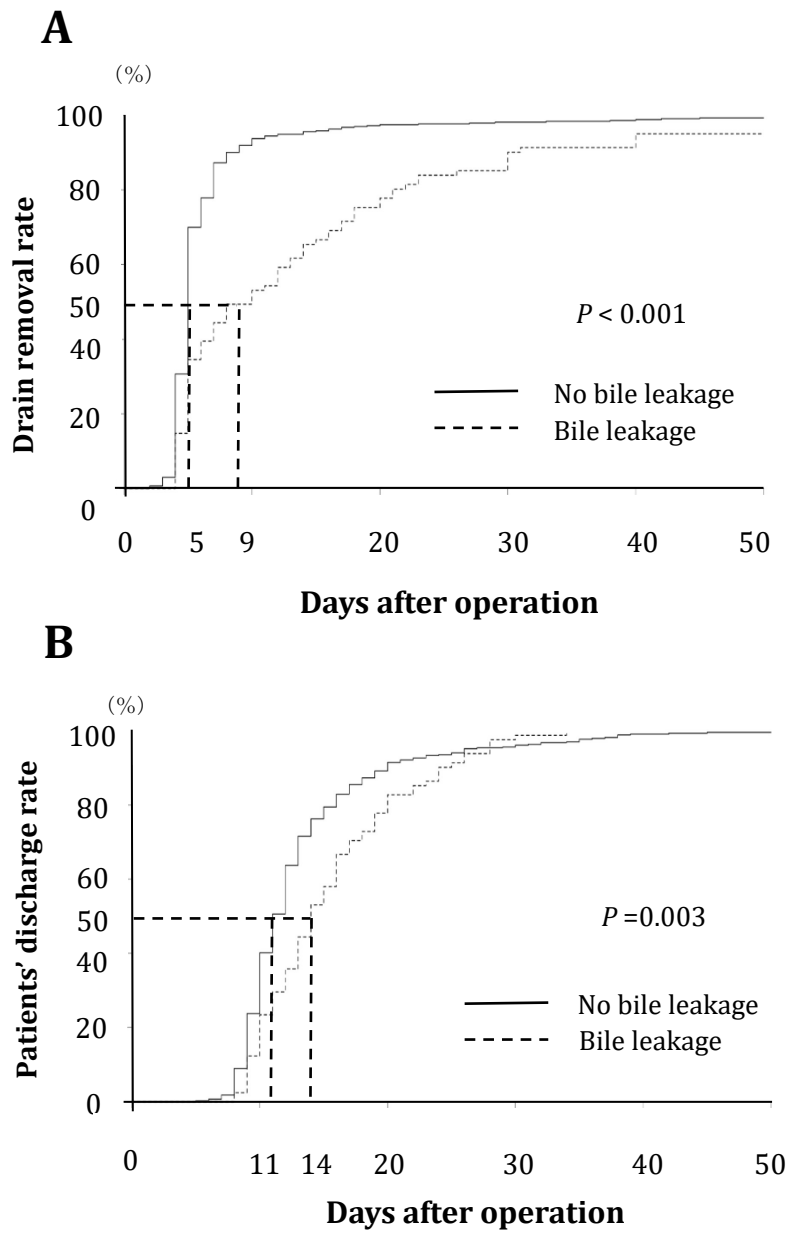


Fig. 2. Cumulative rates of the postoperative drain removal (A) and patients' discharge (B). There were significant differences between the two groups in both the duration of abdominal drainage ($P < 0.001$) and the discharge rate ($P = 0.003$).

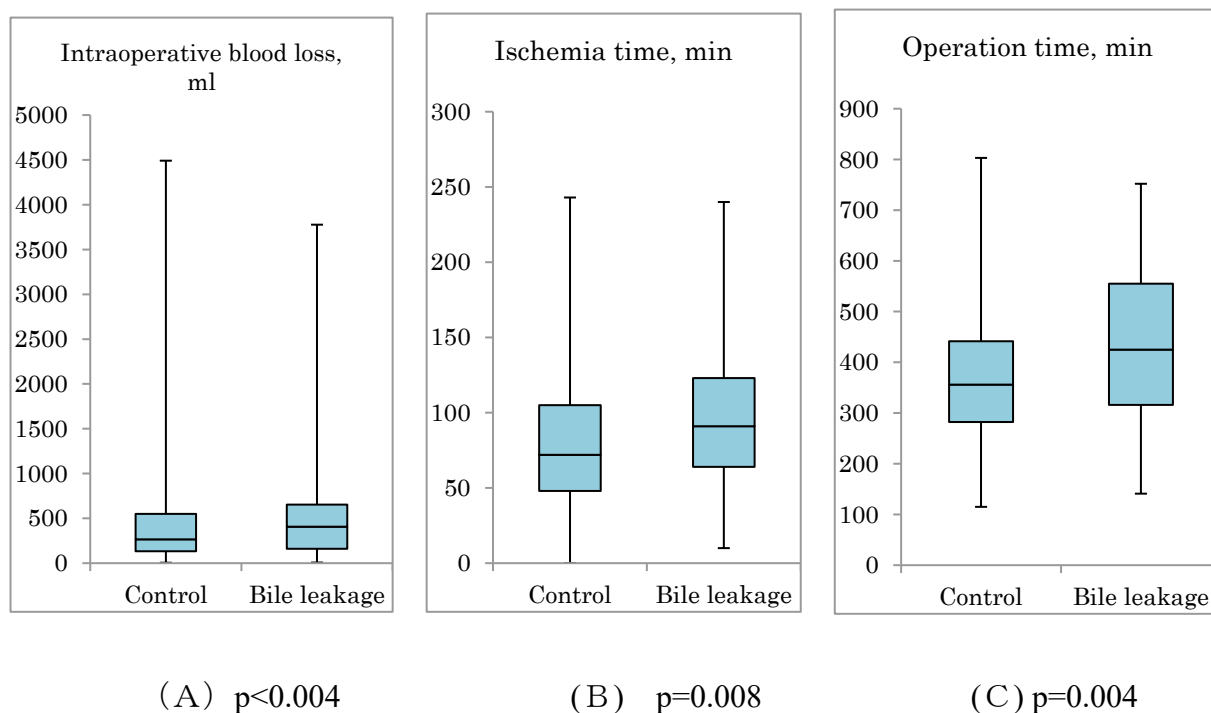


Fig. 3. Comparison of control and bile leakage.

There were significant differences between the two groups in both the intraoperative blood loss ($p < 0.004$) (A), ischemia time ($p = 0.008$) (B) and operation time ($P = 0.004$) (C).

However, there was not the significant difference for the multivariate analysis.

10、引用文献

- (1) Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003; 138: 1198-1206.
- (2) Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl.* 2004; 10: S46-52.
- (3) Takayama T. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41: 447-454.
- (4) Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Longnecks Arch Surg.* 2007; 392: 45-54.
- (5) Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, et al. Bile leakage and liver resection: Where is the risk? *Arch Surg.* 2006; 141: 690-694.
- (6) Kyoden Y, Imamura H, Sano K, et al. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010; 17: 186-192.
- (7) Lee CC, Chau GY, Lui WY, et al. Risk factors associated with bile leakage after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52: 1168-1171.
- (8) Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Biliary complications after hepatic resection: risk factors, management, and outcome. *Arch Surg.* 1998; 133: 156-161.
- (9) Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg.* 2004; 240: 698-708.

- (10) Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. *J Am Coll Surg*. 2002; 195: 484-489.
- (11) Vigano L, Ferrero A, Sgotto E, et al. Bile leak after hepatectomy: predictive factors of spontaneous healing. *Am J Surg*. 2008; 196: 195-200.
- (12) Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, et al. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007; 204: 1284-1292.
- (13) Ijichi M, Takayama T, Toyoda H, et al. Randomized trial of the usefulness of a bile leakage test during hepatic resection. *Arch Surg*. 2000; 135: 1395-1400.
- (14) de Castro SM, Kuhlmann KF, Busch OR, et al. Incidence and management of biliary leakage after hepaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9: 1163-1171.
- (15) Koch M, Garden OJ, Padbury R, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011; 149: 680-688.
- (16) Kubo S, Sakai K, Kinoshita H, et al. Intraoperative cholangiography using a balloon catheter in liver surgery. *World J Surg*. 1986; 10: 844-850.
- (17) Kohno H, Nagasue N, Chang YC, et al. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *World J Surg*. 1992; 16: 966-969.
- (18) Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, et al. Bile leakage after hepatic resection. *Ann Surg*. 2001; 233: 45-50.
- (19) Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*. 1993; 9: 298-304.

- (20) Imamura H, Takayama T, Sugawara Y, et al. Pringle's manoeuvre in living donors. *Lancet*. 2002; 360: 2049-2050.
- (21) Yamazaki S, Takayama T, Moriguchi M, et al. Criteria for drain removal following liver resection. *Br J Surg*. 2012; 99: 1584-1590.
- (22) Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg*. 2001; 136: 922-928.
- (23) Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995; 130: 198-203.
- (24) Freedman DA. *Statistical Models: Theory and Practice*, Cambridge University Press; 2005.
- (25) Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987; 7: 660-664.
- (26) Yoshioka R, Saiura A, Koga R, et al. Predictive factors for bile leakage after hepatectomy: analysis of 505 consecutive patients. *World J Surg*. 2011; 35: 1898-1903.
- (27) Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A, et al. Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial. *Ann Surg*. 1993; 218: 748-753.
- (28) Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. *Ann Surg*. 2004; 239: 194-201.
- (29) Fong Y, Brennan MF, Brown K, et al. Drainage is unnecessary after elective liver resection. *Am J Surg*. 1996; 171: 158-162.

11、研究業績

梶原 崇弘

I	発表	①一般発表	23
		②特別発表	1
II	論文	①原著論文	5 (共3)
		②症例報告	6 (共5)
		③総説	6 (共2)
III	著書		1

以上

I 発表

① 一般発表

1. 梶原崇弘, 林 一郎, 高木恵子, 大久保 明, 近藤俊彦, 宋 圭男, 佐藤博信, 岩井重富 : 直腸癌に合併した十二指腸カルチノイドの一例, 第 428 回日大医学会例会, 東京, 2000 年 7 月
2. 梶原崇弘, 林 一郎, 高木恵子, 大久保 明, 林 成興, 宋 圭男, 山形基夫, 村山 公, 佐藤博信, 岩井重富(外科), 絹川典子(病理) : 骨盤内腫瘍として発見された小腸腫瘍の一例, 第 431 回日大医学会例会, 東京, 2000 年 12 月
3. 梶原崇弘, 小菅智男, 島田和明, 阪本良弘, 江崎 稔, 尾島英知, 平岡伸介, 小林達伺, 水口安則 : 術前診断に難渋した肝血管肉腫の1例, 第22回フサン研究会, 東京, 2007年1月
4. 梶原崇弘, 小菅智男, 島田和明, 阪本良弘, 江崎 稔, 尾島英知, 平岡伸介, 小林達伺, 水口安則 : 術前診断に難渋した肝血管肉腫の1例, 第19回日本肝胆膵外科学会学術集会, 横浜, 2007年6月
5. 梶原崇弘, 島田和明, 江崎 稔, 阪本良弘, 小菅智男 : 主膵管拡張を伴う非機能性膵内分泌腫瘍の検討, 第 62 回日本消化器外科学会定期学術集会, 東京, 2007 年 7 月
6. 梶原崇弘, 阪本良弘, 江崎 稔, 島田和明, 小菅智男 : 膵頭十二指腸切除後の膵液漏および胃内容排泄遅延の発生危険因子, 第 108 回日本外科学会定期学術集会, 長崎, 2008 年 5 月
7. 梶原崇弘, 阪本良弘, 奈良 聡, 江崎 稔, 島田和明, 小菅智男 : 膵頭十二指腸切除後の膵液漏および胃内容排泄遅延の発生危険因子の検討, 第 63 回日本消化器外科学会総会, 札幌, 2008 年 7 月
8. 梶原崇弘, 森口正倫, 高山忠利, 井上和人, 桧垣時夫, 中山壽之, 大久保貴生, 中村正彦, 高木恵子, 渡辺慶史, 荒牧修, 間宮孝夫 : 肝細胞癌破裂(S3)症例の生存率の検討, 第 109 回日本外科学会定期学術集会, 福岡, 2009 年 4 月
9. 梶原崇弘, 森口正倫, 桧垣時夫, 中山壽之, 大久保貴生, 中村正彦, 荒牧 修, 渡邊慶史, 間宮孝夫, 宮崎晃行, 小林奈々, 高木恵子, 高山忠利 : 肝細胞癌に対する肝切除における腫瘍径と予後についての検討, 第 45 回日本肝臓研究会, 福岡, 2009 年 7 月
10. 梶原崇弘, 間宮孝夫, 渡邊 愛, 黒川智晴, 大久保貴生, 森口正倫, 杉谷雅彦, 高山忠利 : C 型

慢性肝炎に合併し、肝原発と考えられた悪性リンパ腫の1例, 第46回日本肝臓研究会, 大阪,
2010年7月

11. 梶原崇弘, 森口正倫, 檜垣時夫, 中山壽之, 大久保貴生, 荒牧 修, 山崎慎太郎, 間宮孝夫, 宮崎晃行, 小林奈々, 高山忠利 : 肝細胞癌: 腫瘍径、個数による病期分類の検討, 第8回日本消化器外科学会大会(JDDW2010), 横浜, 2010年10月
12. 梶原崇弘, 大久保貴生, 高山忠利, 中山壽之, 檜垣時夫, 森口正倫 : 転移性肝癌肝切除術後の肝外再発予測因子の検討, 第72回日本臨床外科学会総会, 横浜, 2010年11月
13. 梶原崇弘, 高山忠利, 岩間敦子, 中島洋介, 吉田直樹, 荒牧修, 森口正倫, 中山壽之, 檜垣時夫 : 肝膿瘍で発見された胆管嚢胞腺癌の一切除例, 第502回日本医学会例会, 東京, 2011年1月
14. 梶原崇弘, 森口正倫, 檜垣時夫, 中山壽之, 緑川 泰, 荒牧 修, 山崎慎太郎, 高山忠利 : Child B 症例に対するソラフェニブ使用経験, 第4回日本肝がん分子標的治療研究会, 東京, 2011年6月
15. 梶原崇弘, 森口正倫, 檜垣時夫, 中山壽之, 荒牧 修, 山崎慎太郎, 吉田直樹, 中島洋介, 高山忠利 : Child B 切除不能肝細胞癌に対する分子標的薬(ソラフェニブ)の使用経験, 第9回日本消化器外科学会大会(JDDW2011), 福岡, 2011年10月
16. Kajiwara T, Takayama T, Moriguchi M, Higaki T, Nakayama H, Midorikawa Y, Aramaki O, Yamazaki S, Yoshikawa D, Aoki M, Iwama A, Mitsuka Y, Yoshida N, Ebara C, Kubo A : Safety and tolerance of sorafenib in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma, 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, 東京, 2011年11月
17. 梶原崇弘, 森口正倫, 檜垣時夫, 中山壽之, 緑川 泰, 荒牧 修, 山崎慎太郎, 吉川大太郎, 吉田直樹, 九穂明子, 高山忠利 : ソラフェニブの開始投与量の検討, 第5回日本肝がん分子標的研究会, 東京, 2012年1月
18. 梶原崇弘, 吉田直樹, 吉川大太郎, 緑川 泰, 山崎慎太郎, 荒牧 修, 中山壽之, 森口正倫, 檜垣時夫, 高山忠利 : 消化管内視鏡偶発症に対する外科的トラブル・シューティング, 第509

回日大医学例会，東京，2012年2月

19. 梶原崇弘，森口正倫，檜垣時夫，中山壽之，緑川 泰，荒牧 修，山崎慎太郎，大久保貴生，吉川大太郎，吉田直樹，高山忠利：肝細胞癌、多発腹膜播腫に対し分子標的薬が奏効した高齢者の一例，第6回日本肝がん分子標的治療研究会，神奈川，2012年6月
20. 梶原崇弘，森口正倫，檜垣時夫，中山壽之，緑川 泰，荒牧 修，山崎慎太郎，吉川大太郎，吉田直樹，高山忠利：肝癌分子標的薬(ソラフェニブ)の開始投与量の検討，第67回日本消化器外科学会総会，富山，2012年7月
21. 梶原崇弘，森口正倫，檜垣時夫，中山壽之，緑川 泰，荒牧 修，山崎慎太郎，大久保貴生，吉川大太郎，吉田直樹，高山忠利：肝動注化学塞栓療法(TACA)予後不良因子のリスクスコアの検討，第113回日本外科学会定期学術集会，福岡，2013年4月
22. 梶原崇弘，森口正倫，檜垣時夫，中山壽之，緑川泰，大久保貴生，山崎慎太郎，青木優，高山忠利：TACE不応・不能の判断、早期憎悪リスクの検討，第10回日本肝がん分子標的治療研究会，兵庫，2014年6月
23. 梶原崇弘，森口正倫，檜垣時夫，中山壽之，緑川 泰，山崎慎太郎，大久保貴生，青木 優，高山忠利：肝細胞癌、多発腹膜播種に対し分子標的薬を使用し長期生存をえた高齢者の一例，第77回日本臨床外科医学会総会，福岡，2015年11月
- 24.
25. 渡部愛，東風貢，藤井雅志，加納久雄，砂川由理子，松野順敬，河合隆治，須田寛士，高山忠利：残胃癌の臨床病理学的特徴についての検討，第78回日本臨床外科学会総会，東京，2016年11月

② 特別発表

1. 梶原崇弘，高山忠利，檜垣時夫，荒牧 修，岩間敦子，中山壽之，森口正倫，中島洋介，吉田直樹：拡大左葉切除にて根治切除しえた尾状葉肝癌の一例，第23回日本肝胆膵外科学会・学術総会，東京，2011年6月（ビデオパネルディスカッション）

Ⅱ 論文

① 原著論文

1. Sakamoto Y, Shimada K, Esaki M, Kajiwara T, Sano T, Kokugi T. : Wrapping the stump of the gastroduodenal artery using the falciform ligament during pancreaticoduodenectomy. Journal of the American College of Surgeons, 20(2):334-336, 2007
2. Asakawa M, Sakamoto Y, Kajiwara T, Nara S, Esaki M, Shimada K, Hamaguchi T, Kosuge T. : Simple segmental resection of the second portion of the duodenum for the treatment of gastrointestinal stromal tumors. Langenbecks Arch Surg, 39(4):605-9, 2007
3. Sakamoto Y, Kajiwara T, Esaki M, Shimada K, Nara S, Kosuge T. : Roux-en-Y Reconstruction Using Staplers During Pancreaticoduodenectomy: Results of a Prospective Preliminary Study, 39(1):32-37, 2009
4. Kajiwara T, Sakamoto Y, Morofuji N, Nara S, Esaki M, Shimada K, Kosuge T. : An analysis of risk factors for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: clinical impact of bile juice infection on day 1. Langenbecks Arch Surg, 39(6):707-12, 2009

② 症例報告

1. 浅川真巳、江崎 稔、梶原崇弘、阪本良弘、島田和明、小菅智男 : 膵実質を広範に占拠する膵腺房細胞癌の2例. 膵臓, 22(3):415, 2007
2. Kajiwara T, Sakamoto Y : A case of cholangiocarcinoma mimicking inflammatory pseudotumor. Japanese Journal of Clinical Oncology, 37(7):555, 2007
3. 黒川友晴、森口正倫、梶原崇弘、間宮孝夫、荒牧 修、大久保貴生、中山壽之、檜垣時夫、高山忠利 : 肝細胞癌のリンパ節再発に対し動脈化学塞栓術を施行した1例 : 癌と化学療法, 37(12):2699-2701, 2010
4. Sakamoto Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Kajiwara T, Arai Y, Sano T, Yamamoto J, Kosuge T : Risk factors for early bilirubinemia after major hepatectomy for perihilar

cholangiocarcinoma with portal vein embolization. Hepatogastroenterology, 57(97):22-28, 2010

5. Oka S, Nakayama H, Takayama T, Midorikawa Y, Kajiwara T, Yoshikawa D, Moriguchi M, Sugitani M : Early gallbladder cancer discovered after cholecystectomy for gallbladder adenomyomatosis. The Nihon University Journal of Medicine, 54(1):9-15, 2012
6. Yoshida N, Midorikawa Y, Kajiwara T, Yoshida N, Nakayama H, Sugitani M, Takayama T : Hepatocellular Carcinoma with Sarcomatoid Change without Anticancer Therapies. Case Reports in Gastroenterology, 7(1):169-174, 2013
7. Takane K, Midorikawa Y, Yamazaki S, Kajiwara T, Yoshida N, Kusumi Y, Takayama T : Gastrointestinal stromal tumor with nephrotic syndrome as a paraneoplastic syndrome: a case report. Journal of Medical Case Reports, 27(8), 108-112, 2014
8. Kajiwara T, Midorikawa Y, Yamazaki S, Higaki T, Nakayama H, Moriguchi M, Tsuji S, Takayama T : Clinical score to predict the risk of bile leakage after liver resection. BMC Surgery, 16(1):30-35, 2016

③ 総説

1. 島田和明、阪本良弘、江崎 稔、梶原崇弘、浅川真巳、小菅智男 : 【肝細胞癌切除後の長期成績向上をめざして】初発病巣の治療 胆管腫瘍栓合併症の肝切除 : 外科 69(5):520-525, 2007
2. 阪本良弘、梶原崇弘、江崎 稔、島田和明、小菅智男 : 【膵頭十二指腸切除術(PD)をめぐる諸問題】中下部胆管癌に対する PD の予後因子、至適手術 : 外科 69(8):890-891, 2007
3. 梶原崇弘、高山忠利 : 処置と小手術のコツと合併症 処置各論 浣腸および高圧浣腸 : 外科 70(12):1355-1359, 2008
4. 梶原崇弘、高山忠利 : II 肝臓編 (下) 嚢胞性肝疾患 (肝嚢胞, 嚢胞肝) 肝内限局性胆汁性嚢胞 : 別冊 日本臨牀, 0(14):416-419, 2010
5. 梶原崇弘、高山忠利 : 肝細胞癌における分子標的治療 : 外科, 73(3):262-268, 2011

6. 梶原崇弘、高山忠利：肝胆膵高難度手術のすべて 肝臓手術 9. 亜区域切除術：手術,
65(10):1421-1426, 2011

Ⅲ 著書

1. 梶原崇弘、森口正倫、高山忠利：肝細胞がん根治的局所療法後の補助化学療法の有用性と今後の展望は？：EBM がん化学療法・分子標的治療法 中外医学社：120-123, 2015