

肝細胞癌の肝切除術における短期および
長期アウトカムに対する高度技能専門医制度の影響

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

北條暁久

申請年 2022 年

指導教員 岡村 行泰

肝細胞癌の肝切除術における短期および
長期アウトカムに対する高度技能専門医制度の影響

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

北條暁久

申請年 2022 年

指導教員 岡村 行泰

目次

1. 概要	1
2. 緒言	3
3. 対象と方法	5
患者ならびに高難度肝手術の基準	5
術式と術後追跡	6
傾向スコアマッチングおよび統計解析	6
4. 結果	7
5. 考察	9
6. まとめ	14
7. 謝辞	15
8. 表	16
9. 図	25
10. 引用文献	32
11. 研究業績	36

概要

目的

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) の肝切除術において日本肝胆膵外科学会により 2008 年に制定された高度技能専門医認定制度 (Japanese Board Certification System for Expert Surgeon: JBCSES) が術後合併症や生存アウトカムに与える影響について評価する。

方法

1990 年～2019 年に一区域 (one-segment: 0Seg) 肝切除術および超一区域 (more-than-one-segment: M0Seg) 肝切除術による高難度肝切除術を受けた患者 493 例の術後アウトカムを、JBCSES が施行される前後で比較した。さらに高度技能専門医 (高度技能指導医含む) の有無による影響を検討するため、JBCSES の施行後 (2008 年～2019 年) の患者を対象に傾向スコアマッチング (propensity score matching: PSM) 法を用いて患者背景因子を均てん化の後、評価した。

結果

JBCSES の施行前 (n=215) と後 (n=278) で、高難度肝切除後の術後総合併が 108 例 (50.2%) から 106 例 (38.1%) へと低下した (P=0.008)。そのうち Clavien-Dindo class IIIb 以上の合併症は 10.2% から 5.0% (P=0.035) へと低下し、90 日以内死亡は 5.1% から 0.7% へと低下した (P=0.003)。一方、5 年全生存率は 51.4% から 63.9% へ上昇した (P=0.009)。

PSM を用いて、高度技能専門医が参加した 0Seg 肝切除術 (n=48) と、参加しなか

った OSeg 肝切除術 (n=48) を比較したところ、高度技能専門医が参加した手術では、術中出血量が有意に少なかった (平均、340 vs. 473 mL; P=0.033) 。これらのグループ間で、短期および長期予後に有意差はなかった。高度技能専門医が参加した MOSeg 肝切除術 (n=26) と、関与しなかった MOSeg 肝切除術 (n=26) を比較したところ、手術因子、合併症、長期生存に有意差はなかった。

結論

JBCSES の制定後は高難度肝切除術の術後合併症は減少し長期生存率は高まった。高度技能専門医が参加することで、OSeg 肝切除後の術中出血量は有意に減少した。

緒言

日本肝胆膵外科学会 (Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery General incorporated association: JSHBPS) は、高難度肝胆膵手術の安全性と信頼性を高めるため、2008 年に高度技能専門医認定システム (Japanese Board Certification System for Expert Surgeon: JBCSES) を承認し設立した [1]。JBCSES は高度技能専門医と高度技能指導医からなり、専門医の申請には表 1 に示した高難度手術を 50 例以上、学会の認める修練施設において、術者として肝胆膵外科高度技能指導医あるいは高度技能専門医の指導の下で経験することが必要である。指導医申請には 100 例以上の実施が必要となり、いずれも手術実績の提出と学会によるビデオ審査に基づき認定される。また受験資格として、既に消化器外科専門医であること、日本肝胆膵外科評議員であることが求められる。

肝胆膵手術のうち肝切除は、極めて困難な手術のひとつと考えられており、National Clinical Database (NCD) のデータを用いた超一区域 (more-than-one-segment: MOSeg) 肝切除術に関する研究では、高度技能専門医が手術に参加することで、高度技能専門医が参加しない場合と比較して手術死亡率が低い (3.5% vs. 4.3%, $P=0.012$) ことが明らかになった [2]。肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) や肝転移、肝内胆管癌、肝門部胆管癌、胆嚢癌などの疾患に対する肝切除において高度技能専門医が参加した場合は、参加しなかった場合よりも、手術時間は有意に長くなったが、出血量は少なかった。米国では、肝切除術の実施件数の多い病院では、実施件数の少ない病院と

比較して、肝切除後の死亡率が低く[3]、この考え方にに基づき JBCSES は、高難度手術を多く実施する病院を認定した。

HCC では肝切除術が標準治療であるが、多くの患者が慢性肝炎や肝硬変を経験する[4]。そのため、重度の肝硬変を伴っている患者では術後に肝不全となるリスクが高く[7]、肝機能を温存するために後区域切除、前区域切除、葉切除などの major resection [5, 6]を避けるほうが望ましいと考えられてきた。そのため、術後肝機能温存と根治性確保の二律背反を打開する方法として解剖学的一区域切除術が開発された。最初に、Couinaud が、発生学的観点から門脈枝の分岐に基づいた理論的区域解剖を提唱した[8]。次に、Makuuchi が担癌門脈枝を染色することで単一区域 (0Seg) 肝切除を実現した[9]。0Seg 肝切除も MOSeg 肝切除も JBCSES の高度技能肝切除術に含まれているが、両者は全く異なる手順で行われる[10]。MOSeg 肝切除では、肝門切離法[11]や Glissonean 茎切離法[12, 13]が用いられるが、0Seg 肝切除では染色法が一般的である[9, 14]。しかし、JBCSES の効果を評価するために、0Seg 肝切除術と MOSeg 肝切除術の安全性と有効性を比較した報告は皆無である。

本研究の第一目的は、JBCSES が確立する前と後での合併症頻度および患者生存率の変化について評価することである。第二に、0Seg 肝切除術と MOSeg 肝切除術に関して、傾向スコアマッチング法を用いて高度技能専門医の影響について評価する。すなわち、高度技能専門医の手術参加の有無に基づいて手術アウトカムを評価した。

対象と方法

患者ならびに高難度肝手術の基準

1990年から2019年までの間に日本大学医学部附属板橋病院で肝切除を受けたHCC患者1,987例のうち、高難度肝手術を受けた493例を対象とした(図1)。

表1のうち、肝三区域切除、肝葉切除[13, 15, 16]、肝中央二区域切除[17]、

肝 sectionectomy (lateral sectionectomyを除く) [18]、および肝

segmentectomy (S1, S2, S3, S5, S6, S7, S8=本論文で扱う0Seg肝切除)を

JSHBPSが定義した高難度肝手術とみなした[1]。腹腔鏡下肝切除を受けた患者

は除外した。General Rules for the Clinical and Pathological Study of

Primary Liver Cancer (臨床・病理原発性肝癌取扱い規約) [19, 20]の根治度

Cに相当する非根治的肝切除術を受けた患者も除外した。

手術を受けた時期に従って、患者を以下のように分けた：1990-2007年、

JBCSESが承認される前の期間(第一期間；n=215)、および2008-2019年、

JBCSES承認後の期間(第二期間；n=278)。解剖学的な肝 segmentectomy (一

区域切除)は0Seg肝切除と定義し、複数の区域にわたる解剖学的肝切除は

MOSeg肝切除と定義した。高度技能専門医(指導医を含む)は2008年には3名、

2009年から2013年は2名、2014年から2019年は4名が肝切除術を実施し

た。また、2008年から2019年までの間に、高度技能専門医として未認定の15

名が肝切除術を実施した。研究のデザインはヘルシンキ宣言の倫理ガイドライ

ンに沿ったものであり、日本大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た(ID:

RK-200702-1)。

術式と術後追跡

手術適用と術式は、ICG-R₁₅ 値に基づく肝切除範囲の決定[21]、染色法による肝区域の特定[9, 14]、Pringle 操作による肝流入血遮断[22, 23]、Pean forceps fracture (ペアン鉗子離断) 法による肝切離[24]で構成された。術後合併症分類は、Clavien-Dindo 分類[25]を用いた。30 日死亡は、入院中か退院後かに関わらず、肝切除後 30 日以内に死亡したものと定義した。手術関連死亡には、入院期間中 (最長 90 日) と退院後の 30 日間に死亡したすべての患者を含めた。術後患者追跡は AFP および PIVKA-II の腫瘍マーカー、腹部超音波検査、ダイナミック造影 CT を 3 ヶ月毎に実施した。

傾向スコアマッチングおよび統計解析

短期および長期手術アウトカムに対する高度技能専門医の参加の影響を調べるため、JBCSES が施行された 2008 年以降を対象として 0Seg 肝切除または M0Seg 肝切除を受けた患者を傾向マッチング法により区分した。キャリパー幅 0.2 を用いたそれぞれの患者の推定傾向スコアをもとに、高度技能専門医の参加と非参加を比較する 1 対 1 マッチング解析を実施した[26, 27]。

手術の決定に影響を及ぼす可能性のある因子には、年齢 (60 歳以上か 60 歳未満)、性別 (男性か女性)、HBsAg (陽性か陰性)、HCVAb、血小板数 ($\geq 10^4/\mu\text{L}$ か $< 10^4/\mu\text{L}$)、血漿アルブミンレベル (≥ 3.5 か < 3.5 g/dL)、総ビリルビン値 (> 0.7 か ≤ 0.7 mg/dL)、プロトロンビン活性レベル ($\geq 70\%$ か $< 70\%$)、ICG-R₁₅ 値

($\geq 10\%$ か $< 10\%$)、腫瘍のサイズ(≥ 5 か < 5 cm)、腫瘍数(単一か複数)を含めた。これらの 11 の変数を選択してロジスティック回帰モデルを用いた傾向スコアを生成した。

臨床カテゴリー変数と連続変数は、それぞれ Fisher 直接法と Wilcoxon rank-sum 検定を用いて比較した。Kaplan-Meier 生存曲線を作成し、log-rank 検定を用いて比較した。統計的有意性を $P < 0.05$ に設定した。ロジスティック回帰分析を用いて、術中出血に寄与する因子の多変量解析を行った。すべての統計解析および傾向スコアマッチングは SPSS version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いて実施した。

結果

JBCSES の施行前と施行後の高難度肝手術の比較

1990 年から 2019 年までの間に HCC の肝切除を受けた患者 1,987 例のうち、493 例が高難度肝手術を受け、このうち 215 例と 278 例の手術が、それぞれ第一期間と第二期間に実施された(図 1)。第二期間に治療された患者は、第一期間に治療された患者より高齢であったが、肝硬変と食道静脈瘤の割合は少なかった(表 2)。第二期間に治療された患者は、第一期間に治療された患者と比較して血小板数が多く、低アルブミン血症の割合が低かったが、ICG-R₁₅ 値や Child-Pugh グレードには有意差を認めなかった。アルブミン測定法に関しては、200 年台始めころまでは、bromocresol green (BCG) 法が用いられていたが、途中から bromocresol purple (BCP) 改良法に変更されているため、特にアルブミンが

低下する病態では、第二期間の方が低く示されている可能性がある。

第二期間には、第一期間よりも手術時間と Pringle 時間が長く、出血量と輸血量は有意に少なかった。総合的な合併症の罹患率と重度合併症の頻度は、第二期間のほうが第一期間よりも有意に低かった。手術死亡率は 5.1%から 0.7%に低下した ($P=0.003$)。493 例全ての患者の追跡期間の中央値は、4.4 [範囲、0.1-18.6]年であった；第一期間と第二期間については、それぞれ 3.4 [範囲、0.1-18.6]年と 3.5 [範囲、0.1-12.2]年であった。第二期間の 5 年総生存率は、63.9%と有意に良好であり、これに対して、第一期間では 51.4%であった ($P=0.009$) (図 2a)。死因で検討すると、肝癌死は第一期間(93 例：70%)と第二期間(79 例：76%)で差を認めなかった。無再発生存率に関しても第 2 期間で有意に改善を認めた (図 3)。

第二期間では、高度技能専門医が 192 件の高難度肝切除に参加しており、86 件では参加していなかった。傾向スコアマッチング法を用いて、高度技能専門医が参加した手術 85 件と参加しなかった手術 85 件を比較し、2 群間の総生存率に有意差はなかった (図 2b)。

OSeg 肝切除に対する高度技能専門医の影響

第二期間に、高度技能専門医が 98 件の OSeg 肝切除に参加しており、51 件では参加していなかった。それらの影響について適切に評価するため、傾向スコアマッチング法を用いて、高度技能専門医が参加した 48 例と参加しなかった 48 例を作成した (表 3)。マッチングを実施した後には、患者プロフィール、併存

疾患、術前臨床検査ファクターは均等に分布していた。術中の平均出血量は、高度技能専門医が参加した手術のほうが参加していなかった手術よりも少なかった（それぞれ 340、473 mL ; P=0.033）。合併率、入院期間、あるいは長期予後については、両群間に有意差はなかった(図 2c)。

MOSeg 肝切除に対する高度技能専門医の影響

第二期間に高度技能専門医が 94 件の MOSeg 肝切除に参加しており、35 件の手術には参加していなかった。傾向スコアマッチング法を用いて 26 例の患者を高度技能専門医が参加した手術と参加しなかった手術に均等に分布させた(表 4)。両群間に、手術に関する因子、合併症、死亡率、あるいは総生存率に関して有意差を認めなかった(図 2d)。Grade 別の具体的合併症を表 5 に示した。

考察

JBCSES の意義について評価するため、本研究では HCC の高難度肝手術に焦点をおいた。JBCSES システムが確立する前の期間と確立した後の期間の手術アウトカムに関しては、第二期間の肝切除に要した手術時間は第一期間のものよりも長かったが、術中出血量と輸血量は有意に少なかった。合併症の罹患率および重度合併症の頻度は減少した。高度技能専門医が参加した OSeg 肝切除では、参加しなかった肝切除と比較して出血量が有意に少なかった。これらの知見は、JBCSES が導入されたことが、より安全な手術を促進するのに重要な役割を果たしたこと、ならびに、高度技能専門医が参加したことが、OSeg 肝切除での

少ない出血量に寄与していることを示唆している。

本研究の結果から、4つの重要な疑問が生じる。第一の疑問は、第二期間では合併症が減少する傾向と、患者の生存率が改善される傾向があることに関してである。このことを説明する最も重要な理由は、肝切除術の実施の急峻な習熟曲線である[28, 29]。第一期間には、切離法に関して外科医に十分な経験がなく、当院では、平均すると年間わずか12件の高難度肝手術しか実施していなかった。第二期間には、ペアン鉗子離断法を用いて肝実質の切離を行うことと、出血なしの肝切除を促進する手技が良好に確立するようになった。第二期間には、注意深く切開を行ったので、手術時間が長かった。麻酔技術ならびに周術期管理の進展も寄与していると考えられる。高難度肝手術の件数も、平均すると年間23件まで倍増し、当院は、日本での手術件数の多い病院になった。このことで合併症が少ないことも説明し得る。“高度技能専門医修練施設(A)”の認定基準の一つは、HCC、肝転移、胆管がんにおける肝切除、ならびに肝癌および膵癌における膵切除を含む50件以上の高難度肝胆膵手術を毎年実施していなければならないというものである[1]。ただし、第一期間ではICG15分値に基づく肝機能評価と手術適応などについて、まだコンセンサスが得られていないいわば黎明期にあたり、第二期間と比べ、全体的に肝機能が悪い患者が多く含まれていたことも考慮する必要がある。また、第一期間の手術手技においては、肝阻血法は片葉阻血とPringle法、離断法はマイクロウエーブ・クーパー・キューサー・鉗子破碎法などが混在しており、術後管理も一定の様式に定まっていなかった。そして第二期間においては、第一期間の経験から手術

症例の選択基準が厳密になったこと、画像診断技術が向上し術前に CT 画像などから全肝容量、切除肝容量などを術前に推定できるようになったり、肝実質破碎ペアンや電気メスなどが改良されたりしたことも合併症の発生率、術後死亡率の低下につながったと考えられる。最近、C 型肝炎と HCC の罹患率は、ヨーロッパで頭打ちになり、一部の地域では減少している [30, 31]。日本でも患者数が減少していることから (図 4)、HCC の肝切除件数は減少し、肝硬変などの肝臓の様々な条件での肝切除術について学習する機会が同様に減少するものと思われる。そのため、肝機能が不良の患者で肝切除を安全に実施する方法を外科医に教育する方法を開発することが、今後の課題となるであろう。

第二の疑問は、第二期間での 0Seg 肝切除と MOSeg 肝切除での合併症の罹患率が同程度であったことである。NCD に登録されている患者 11,000 例の中では、MOSeg 肝切除のほうが 0Seg 肝切除よりも多くの合併症が生じていた。前者では切除範囲がより広いのに対し [32]、0Seg 肝切除では、より高度でデリケートな手技を必要とするからである [9, 14]。われわれは、切除判定基準に厳格に従い、ICG-R₁₅ 値が 0Seg 肝切除と MOSeg 肝切除の境界線上にある場合には、範囲の広くない切除法を意識して選択した [33]。従って、安全のため切除範囲の狭い肝切除術を選択したことで、術後合併症が最小限に留まったことに寄与しているものと考えられる。

第三の疑問は高度技能専門医の評価に関連するものである。認定修練病院と非認定修練病院を比較した研究で、出血量や輸血量、合併症、30 日死亡率を低減させることに関して、前者のほうが優れていると報告されている [2]。われわ

れの病院のように手術件数の多い医療施設では、外科医の手技が一様に向上するものと思われる[34]。そのことで、0Seg 肝切除や M0Seg 肝切除に高度技能専門医が参加しているかどうかに関わらず、合併症の罹患率や累積生存率が同様であることを説明するものと考えられる。傾向スコアマッチングを行った後に、高度技能専門医が参加した 0Seg 肝切除で出血量が有意に少なかったことは、JBCSES の効果を示すアウトカムである。出血量が少なければ、術後管理を安定して行うことができ、合併症の罹患率を下げるものと考えられる。したがって、手術件数の多い医療施設を含む全ての医療施設で、出血量は、高度技能専門医のテクニックを評価するための有効な指標である。しかし、両方のタイプの肝切除術ではなく 0Seg 肝切除においてのみ出血量に有意差があった理由については不明である。M0Seg 肝切除に関しては、高度技能専門医が参加したグループと参加していなかったグループの間で出血量にかなりの違いがあったことを、手技の違いでは説明できなかった。M0Seg 肝切除では、肝切開後の肝臓の表面は平坦であり、肝臓の切離手術は比較的簡単なものになる。しかし、0Seg 肝切除に関しては、肝切開後の肝臓の表面は、三次元的であり、肝切離は困難であり、複数の肝静脈を露出させる必要がある。このことが、手術中の出血量の違いを説明すると思われる。別の研究では、3 名以上の高度技能専門医が参加することが、全てのタイプの肝切除を受けた患者での 90 日死亡率が低かったことに寄与していることを示したが[35]、その研究では、高難度肝切除に参加する高度技能専門医の意義について調べていなかった。

第四の疑問は、研究の設定に関したものである。研究の結果は、手術件数の多

い1つの病院からのデータに基づくものであった。JBCSES の効果を一般化できる可能性について評価するには、日本全国の認定医療機関が参加した研究をさらに行う必要がある。NCD のデータを用いることで、OSeg 肝切除と MOSeg 肝切除での術後合併症を評価することは可能であったが、高度技能専門医の参加に関する情報は収集されていない。データベースに新しい変数として、そのような情報を追加することを、われわれは提唱する。Otsubo は、全ての高難度肝胆膵手術についての年間死亡率が 2011-2015 年に有意に低下したと報告した [1]。2012, 2013, 2014, 2015 年における 30 日死亡率は、それぞれ 0.9%, 0.7%, 0.6%, 0.6%であった。しかし、2012 年から 2015 年までの認定臨床施設 1 施設あたりの HCC 手術件数は、その研究では年間 12-15 件であり、われわれの年間 23 件と比較すると相当に少ない件数であった。肝切除術の専門レベルをさらに高めるため、特定の HCC または高リスク患者を、実施件数の多い病院で治療することを推奨する。さらに、われわれの研究には、腹腔鏡下手術も新しい手術デバイスを用いた手術も含まれていなかった。最近、これらのものが多くの医療機関での肝切除術に採用されてきている。腹腔鏡下手術や新しい手術デバイスを用いた手術を含めた OSeg 肝切除と MOSeg 肝切除における高度技能専門医の役割について、腹腔鏡下切除を視野に入れた新しい手術難易度が提唱されており [36]、腹腔鏡手術が高難度肝切除手術に与える影響についてもさらに調べる必要があると考える。今後の研究では、より多くの施設で、より多くの症例を含めるようにするべきであり、肝切除以外の高難度肝胆膵手術についても今後の評価が求められる。

まとめ

高度技能専門医が HCC に対する高難度肝切除術を施行するための日本肝胆膵外科学会専門医システムの要件は適切であり、HCC の高難度肝切除の合併症を低減させ、長期生存率を高めるものと思われる。特に、0Seg 肝切除に高度技能専門医が参加することで術中の出血量を有意に低減させた。

謝辞

本研究において、研究並びに学位論文のご指導、ご校閲を賜りました日本大学医学部外科学系消化器外科学分野 岡村行泰博士に深謝いたします。また、本研究に関し、研究デザインと英文作成のご指導を頂きました 中山壽之博士、ご協力を頂いた教室員の皆様に厚く御礼申し上げます。

表 1 高難度肝胆膵外科手術の区分

肝胆道手術
肝三区域切除
肝葉切除および拡大肝葉切除
肝中央二区域切除
区域切除；後区域、前区域、内側区域（外側区域は除く）
亜区域切除（S1,S2,S3,S5,S6,S7,S8,であり、原則として非定型的部分切除は除く）
肝移植レシピエントの移植手術
肝移植ドナーの肝切除
胆管切除を伴う肝切除（ただし、肝葉切除および肝 S4a+S5 切除以上）
胆嚢胆管切除+胆管消化管吻合（先天性胆道拡張症に対するもののみ）
膵臓手術
膵全摘術（残膵全摘も含む）
膵頭十二指腸切除（幽門輪温存を含む）
膵体尾部切除（D2 リンパ節郭清を伴った膵癌に限る）
膵中央切除
十二指腸温存膵頭部切除
膵頭温存十二指腸切除
Ventral pancreatectomy
下膵頭切除
Beger 手術
膵移植レシピエント手術
膵移植ドナーの膵切除
血管合併切除再建
門脈切除再建を伴う肝胆膵領域の手術
肝部下大静脈再建を伴う肝胆膵領域の手術
肝静脈切除再建を伴う肝胆膵領域の手術
上腸間膜動脈切除再建を伴う肝胆膵領域の手術
肝動脈（腹腔動脈系）切除再建を伴う肝胆膵領域の手術

表 2 高度技能肝切除術を受けた患者

	全患者数 (n = 493)	高度技能専門医制度		P value
		設立前 (n = 215)	設立後 (n = 278)	
患者背景				
年齢、平均	65.2	63.0	66.6	< 0.001
性別、%	80.5	83.7	78.1	0.136
PS 0, %	99.0	98.6	99.3	0.657
BMI, 平均	23.5	23.0	23.8	0.040
併存症				
飲酒歴, %	30.6	37.7	25.2	0.003
喫煙歴, %	61.1	69.8	54.3	0.001
肝硬変, %	27.4	37.7	19.4	< 0.001
食道静脈瘤, %	16.6	24.7	10.4	< 0.001
術前血液検査結果				
HBsAg +, %	18.9	19.5	18.3	0.817
HCVAb +, %	48.7	61.9	38.5	< 0.001
ヘモグロビン, g/dL, 平均	13.4	13.1	13.6	< 0.001
血小板, 10 ⁴ /μL, 平均	17.6	15.7	18.9	< 0.001
アルブミン, g/dL, 平均	4.0	3.9	4.1	< 0.001
ビリルビン, mg/dL, 平均	0.67	0.70	0.69	0.631
AST, IU/L, 平均	47.4	52.5	44.9	0.003
プロトロンビン, %, 平均	93.3	90.7	94.6	< 0.001
ICG-R ₁₅ , %, 平均	13.0	13.2	13.0	0.183
AFP, ng/mL, 平均	4918	15121	4962	0.001
PIVKA-II, mAU/mL, 平均	4114	1755	5620	< 0.001
Child-Pugh, A, %	97.6	96.7	98.2	0.380
手術因子				
Oseg / MOseg 肝切除, n	277 / 216	128 / 87	149 / 129	0.201
手術時間, 分, 平均	366.6	319.7	393.0	< 0.001
肝血流遮断時間, 分, 平均	81.8	64.0	90.3	< 0.001
出血量, mL, 平均	688.9	972.6	539.2	< 0.001
輸血量, mL, 平均	85.4	114.5	67.3	0.001
腫瘍因子				
腫瘍数, 単結節, %	76.3	75.3	77.0	0.671
腫瘍径, cm, 平均	5.3	5.0	5.5	0.890

Surgical margin, mm, 平均	5.2	5.4	5.0	0.052
合併症, n (%)	214 (43.4%)	108 (50.2)	106 (38.1)	0.008
Clavien-Dindo grade				
Grade I-II, %	9.5	7.4	11.2	0.0131
Grade III-V, %	33.9	42.8	27.0	
Grade	I, n(%)	9(4.2%)	21(7.6%)	
	II, n(%)	7(3.3%)	10(3.6%)	
	IIIa, n(%)	70(32.6%)	61(21.9%)	
	IIIb, n(%)	8(3.7%)	10(3.6%)	
	IVa, n(%)	1(0.5%)	0(0)	
	IVb, n(%)	0(0)	2(0.7%)	
	V, n(%)	13(6.0%)	2(0.7%)	
死亡率と在院日数				
30日以内死亡率, %	0.6	0.9	0.4	0.583
手術死亡率, %	2.6	5.1	0.7	0.003
在院日数, 日, 平均	19.2	28.1	14.7	< 0.001

O Seg 肝切除; 1 区域のみの肝切除; MO Seg 肝切除; 2 区域以上の肝切除; PS, performance

status; BMI, body mass index; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCVAb, hepatitis C

virus antibody AST, Aspartate transaminase; ICG-R15, インドシアニンググリーン負荷試験

15 分値; NS, 有意差なし

表 3 傾向スコアマッチング前後を比較した OSeg 肝切除に対する高度技能専門

医参加の影響

	マッチング前			マッチング後		
	専門医参加 (n = 98)	専門医 不参加 (n = 51)	<i>P</i> value	専門医参加 (n = 48)	専門医 不参加 (n = 48)	<i>P</i> value
患者背景						
年齢, 歳, 平均	66.9	65.0	0.103	66.3	65.2	0.354
男性, %	76.5	74.5	0.841	68.8	72.9	0.823
PS 0, %	100	100	NS	100	100	NS
BMI, 平均	23.7	24.0	0.533	23.2	23.8	0.278
併存症						
飲酒歴, %	24.5	21.6	0.839	25.0	20.8	0.809
喫煙歴, %	54.1	37.3	0.059	52.1	37.5	0.218
肝硬変, %	31.6	27.5	0.708	37.5	29.2	0.516
食道静脈瘤, %	17.3	13.7	0.644	22.9	14.6	0.433
術前血液検査						
HBsAg +, %	15.3	19.6	0.408	20.8	18.8	1.000
HCVAb +, %	51.0	49.0	0.864	52.1	52.1	1.000
ヘモグロビン, g/dL, 平均	13.5	13.6	0.857	13.5	13.5	0.997
血小板, 10 ⁴ /μL, 平均	15.8	16.7	0.596	15.3	16.6	0.466
アルブミン, g/dL, 平均	4.1	4.0	0.379	4.1	4.1	0.974
ビリルビン, mg/dL, 平均	0.66	0.71	0.307	0.65	0.72	0.206
AST, IU/L, 平均	43.6	46.4	0.252	47.4	46.6	0.809

プロトロンビン, %, 平均	94.4	95.7	0.671	95.0	95.5	0.558
ICG-R ₁₅ , %, 平均	13.6	14.3	0.573	14.5	14.5	0.590
Child-Pugh, A, %	98.0	100	0.547	100	100	NS
手術因子						
手術時間, 分, 平均	348.3	350.5	0.986	341.5	350.6	0.977
肝血流遮断時間, 分, 平均	78.3	89.8	0.202	78.1	88.9	0.416
出血量, mL, 平均	325.7	464.9	0.033	340.1	473.1	0.033
輸血量, mL, 平均	25.7	60.4	0.398	25.7	60.4	0.979
腫瘍因子						
腫瘍数, 単結節, %	82.7	82.4	1.000	81.3	83.3	1.000
腫瘍径 cm, 平均	3.3	3.2	0.599	3.3	3.0	0.600
Surgical margin, mm, 平均	6.3	6.4	0.965	5.0	6.5	0.534
合併症, n (%)	40 (40.8)	17 (33.3)	0.478	21 (43.8)	17 (35.4)	0.532
Clavien-Dindo grade						
Grade I-II, %	13.3	7.8	0.752	10.4	8.3	1.000
Grade III-V, %	27.6	25.5		33.3	27.1	
Grade I, n (%)	8 (20%)	3 (17.6%)		3 (14.3%)	3 (17.6%)	
II, n (%)	5 (12.5%)	1 (5.9%)		2 (9.5%)	1 (5.9%)	
IIIa, n (%)	21 (52.5%)	10 (58.8%)		13 (61.9%)	10 (59.8%)	
IIIb, n (%)	5 (12.5%)	2 (11.8%)		2 (9.5%)	2 (11.8%)	
IVa, n (%)	0	0		0	0	
IVb, n (%)	1 (2.5%)	0		1 (4.8%)	0	
V, n (%)	0	1 (5.9%)		0	1 (5.9%)	

死亡率と在院日数

30 日以内死亡率, %	1.0	0	1.000	0	0	NS
手術死亡率, %	0	2.0	0.342	0	1.0	1.000
在院日数, 日, 平均	14.3	14.0	0.163	14.5	14.3	0.382

OSeg 肝切除; 1 区域のみの肝切除; PS, performance status; BMI, body mass index; HBsAg,

hepatitis B surface antigen; HCVAb, hepatitis C virus antibody AST, Aspartate

transaminase; ICG-R15, インドシアニングリーン負荷試験 15 分値; NS, 有意差なし

表 4 傾向スコアマッチング前後を比較した MOSeg 肝切除に対する高度技能専門医参加の影響

	マッチング前			マッチング後		
	専門医参加 (n = 94)	専門医 不参加 (n = 35)	<i>P</i> value	専門医参加 (n = 26)	専門医 不参加 (n = 26)	<i>P</i> value
患者背景						
年齢, 歳, 平均	66.2	68.7	0.393	68.3	68.6	0.653
男性, %	83.0	74.3	0.318	76.9	88.5	0.465
PS 0, %	98.9	97.1	0.471	100	96.2	1.000
BMI, 平均	23.2	25.2	0.014	23.3	24.1	0.234
併存症						
飲酒歴, %	27.7	25.7	1.000	30.8	34.6	1.000
喫煙歴, %	60.6	62.9	0.842	65.4	73.1	0.764
肝硬変, %	5.3	11.4	0.253	0	11.5	0.235
食道静脈瘤, %	4.3	2.9	1.000	0	3.8	1.000
術前血液検査						
HBsAg +, %	24.5	8.6	0.051	19.2	11.5	0.703
HCVAbs +, %	24.5	25.7	1.000	11.5	23.1	0.465
ヘモグロビン, g/dL, 平均	13.6	13.8	0.998	13.5	13.9	0.641
血小板, 10 ⁴ /μL, 平均	22.5	21.5	0.287	21.4	22.2	0.654
アルブミン, g/dL, 平均	4.0	4.0	0.861	4.0	3.9	0.315
ビリルビン, mg/dL, 平均	0.74	0.58	0.003	0.62	0.61	0.680
AST, IU/L, 平均	46.9	40.7	0.170	42.8	42.9	0.687

プロトロンビン, %, 平均	93.8	96.7	0.066	94.3	96.4	0.185
ICG-R ₁₅ , %, 平均	12.2	9.5	0.937	11.7	11.3	0.167
Child-Pugh, A, %	96.8	100	0.562	100	100	NS
手術因子						
手術時間,分, 平均	453.4	418.3	0.137	436.1	424.0	0.891
肝血流遮断時間,分, 平均	99.4	100.3	0.861	93.6	104.4	0.297
出血量, mL, 平均	766.3	635.6	0.951	430.9	638.4	0.082
輸血量, mL, 平均	126.0	32.0	0.234	27.7	32.3	0.960
腫瘍因子						
腫瘍数, 単結節, %	73.4	62.9	0.280	80.8	61.5	0.220
腫瘍径, cm, 平均	8.4	7.0	0.113	6.8	7.9	0.336
Surgical margin, mm, 平均	3.1	4.3	0.157	4.8	4.3	0.697
合併症, n (%)	35 (37.2)	14 (40.0)	0.839	7 (26.9)	12 (46.2)	0.249
Clavien-Dindo grade						
Grade I-II, %	10.6	11.4	1.000	11.5	11.5	0.617
Grade III-V, %	26.6	28.6		15.4	34.6	
Grade I, n (%)	6 (17.1%)	4 (28.6%)		1 (14.3%)	3 (25%)	
Grade II, n (%)	4 (11.4%)	0		2 (28.6%)	0	
Grade IIIa, n (%)	21 (60%)	9 (64.3%)		3 (42.9%)	8 (66.7%)	
Grade IIIb, n (%)	2 (5.7%)	1 (7.1%)		1 (14.3%)	1 (8.3%)	
Grade IVa, n (%)	0	0		0	0	
Grade IVb, n (%)	1 (2.9%)	0		0	0	
Grade V, n (%)	1 (2.9%)	0		0	0	

死亡率と在院日数

30 日以内死亡率, %	0	0	NS	0	0	NS
術死率, %	0	1.1	1.000	0	0	NS
在院日数, 日, 平均	15.9	13.9	0.562	16.4	14.0	0.706

MOSeg 肝切除; 2 区域以上の肝切除; PS, performance status; BMI, body mass index;

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCVAb, hepatitis C virus antibody AST, Aspartate

transaminase; ICG-R15, インドシアニンググリーン負荷試験 15 分値; NS, 有意差なし

表 5 Clavien-Dindo Grade 別の具体的合併症内容

Grade	内容
I	創感染、譫妄、腸炎、胆汁漏(自然治癒)、胸水・腹水貯留(利尿剤の追加)
II	肺炎、腸炎、不整脈、高アミラーゼ血症、好中球減少症、麻痺性イレウス、無気肺(ネブライザー使用)、門脈血栓(薬物投与のみ)
IIIa	ドレーン感染(ドレーン交換)、無気肺(気管支鏡)、胆汁漏(ドレーン交換)、腹水貯留(ドレーン交換)、胸水貯留(穿刺)、イレウス(イレウス管)、腹腔内膿瘍(穿刺ドレーン)、創感染(局麻下に開放・縫合)
IIIb	胆汁漏、門脈血栓、術後出血、腹腔内膿瘍
IVa	心停止
IVb	心停止、心不全、多臓器不全
V	肝不全、腹腔内膿瘍、食道静脈瘤破裂

図 1 肝切除を受けた HCC 患者と高難度手術および高度技能医の配分

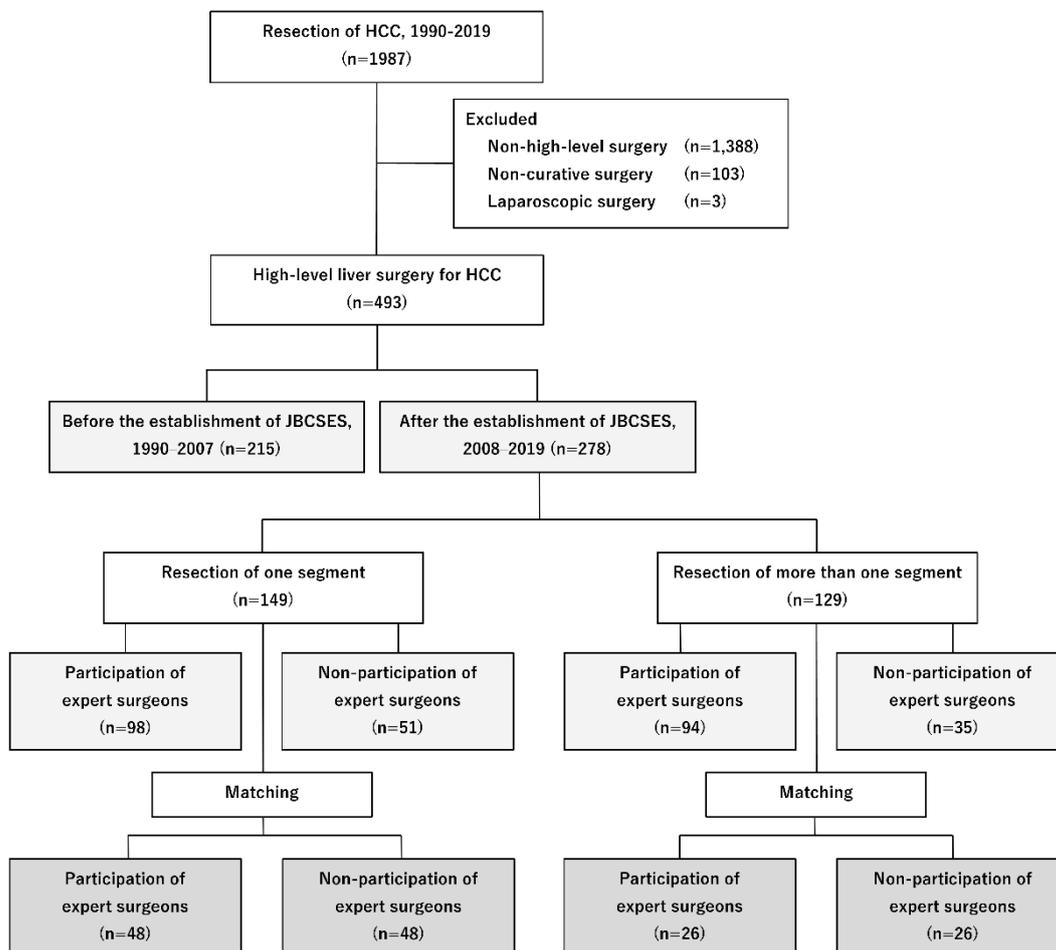
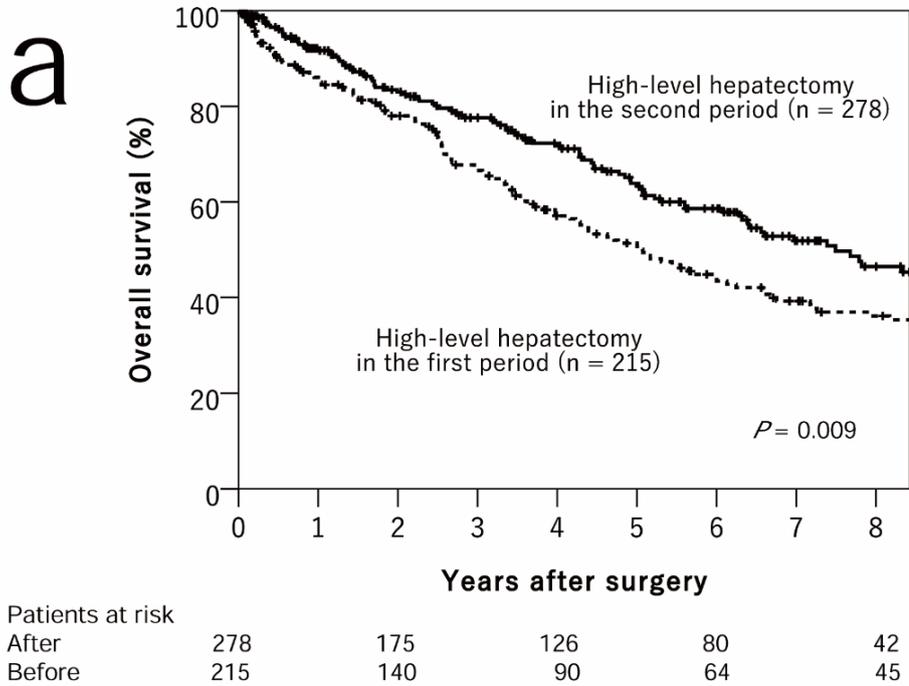
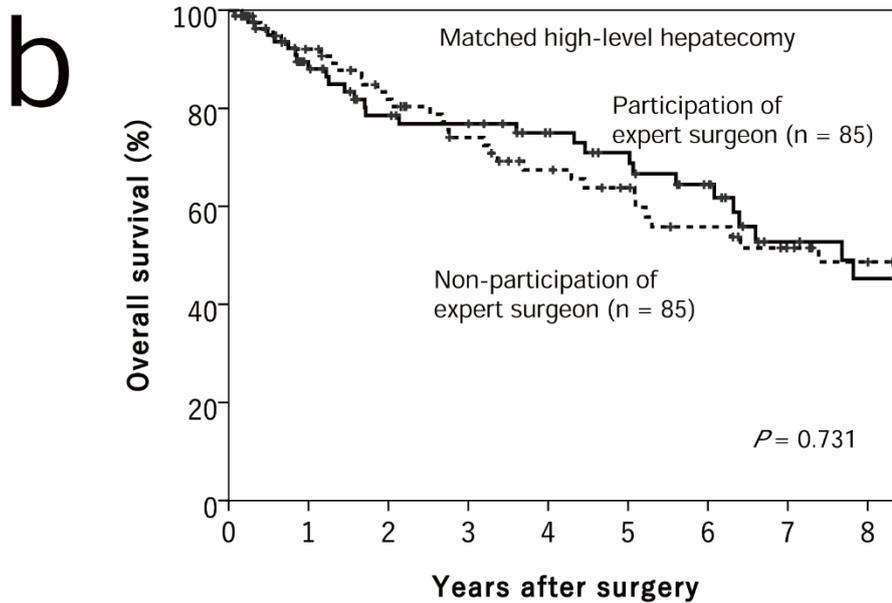


図 2 長期生存比較

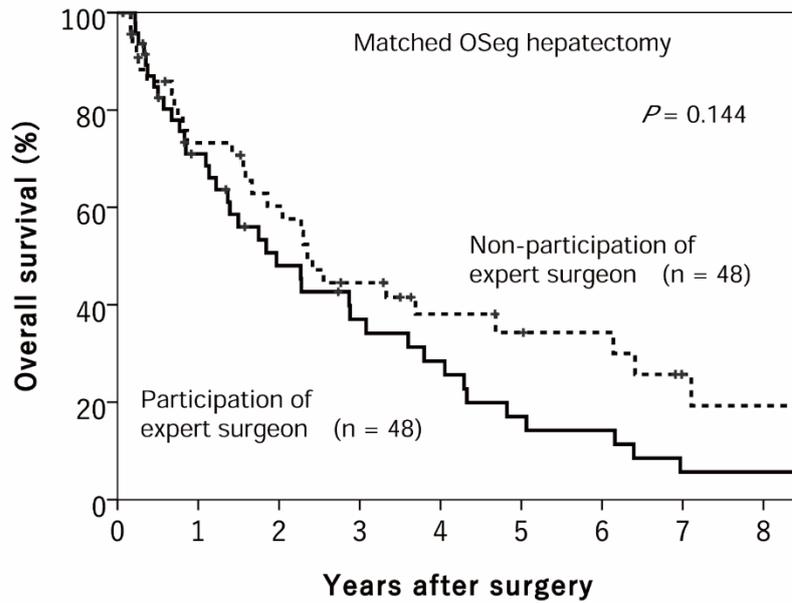


(a) 第一期間と第二期間に高難度肝切除術を受けた患者の総生存率。5年総生存率は第一期間で51.4%、第二期間で63.9%であった。(P=0.009)。



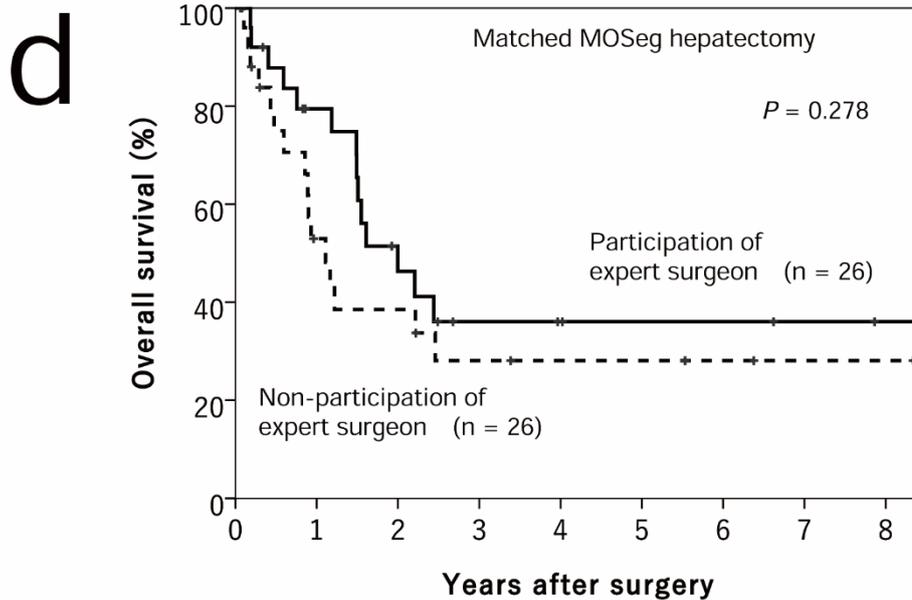
Patients at risk					
Participation	85	48	37	26	12
Non-participation	85	55	38	27	17

(b) 高難度肝切除術を受け、傾向スコアをマッチさせた患者の総生存率に対する高度技能専門医の影響。

C

Patients at risk					
Participation	48	18	10	5	2
Non-participation	48	23	11	8	3

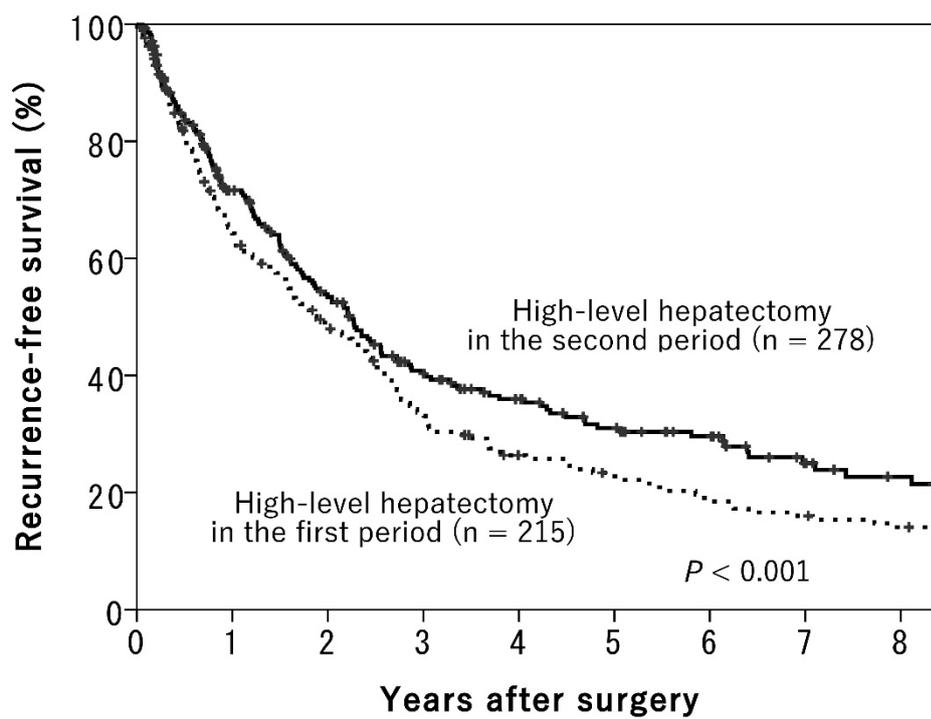
(c) 単一区域 (OSeg) 肝切除術を受け、傾向スコアをマッチさせた患者の総生存率に対する高度技能専門医の影響。



Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Participation	26		9	4	3	3				
Non-participation	26		8	4	3	2				

(d) 複数区域 (MOSeg) 肝切除術を受け、傾向スコアをマッチさせた患者の総生存率に対する高度技能専門医の影響

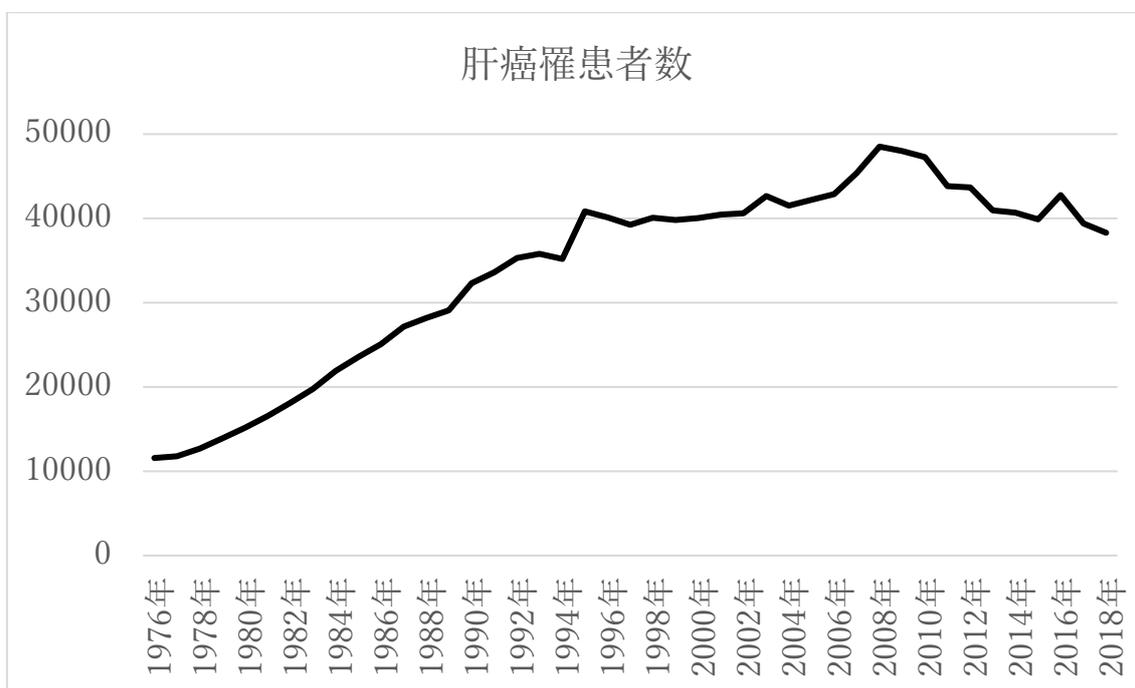
図 3



Patients at risk						
After	278	114	62	38	18	
Before	215	90	44	30	22	

高度技能専門医システムが確立する前（第一期間）と確立した後（第二期間）での高難度肝手術を受けた患者の無再発生存率。

図 4



肝癌罹患者数の推移（国立がん研究センターがん対策情報センター発表のデータを基に集計）

引用文献

1. Otsubo T, Kobayashi S, Sano K, et al. (2017) Safety-related outcomes of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery board certification system for expert surgeons. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 24:252-261
2. Miura F, Yamamoto M, Gotoh M, et al. (2016) Validation of the board certification system for expert surgeons (hepato-biliary-pancreatic field) using the data of the National Clinical Database of Japan: part 1—hepatectomy of more than one segment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 23:313-323
3. Chang CM, Yin WY, Wei CK, et al. (2014) The combined effects of hospital and surgeon volume on short-term survival after hepatic resection in a population-based study. *PLoS One* 9:e86444
4. Forner A, Reig M, Bruix J (2018) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 391:1301-1314
5. Ariizumi S, Katagiri S, Katsuragawa H, et al. (2007) Sectionectomy is suitable for patients with T2 hepatocellular carcinoma according to the modified international union against cancer TNM Classification. *Dig Surg* 24:342-348
6. Hasegawa K, Kokudo N (2009) Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 39:833-843
7. Ahn KS, Kang KJ, Park TJ, et al. (2013) Benefit of systematic segmentectomy of the hepatocellular carcinoma: revisiting the dye injection method for various portal vein branches. *Ann Surg* 258:1014-1021
8. Sutherland F, Harris J (2002) Claude Couinaud: a passion for the liver. *Arch Surg* 137:1305-1310
9. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S (1985) Ultrasonically guided

- subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 161:346-350
10. Yoshida H, Katayose Y, Rikiyama T, et al. (2012) Segmentectomy of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:67-71
 11. Kokudo N, Aoki T (2012) Hepatic hilar transection method for liver surgery (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:9-14
 12. Yamamoto M, Katagiri S, Ariizumi S, et al. (2012) Glissonean pedicle transection method for liver surgery (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:3-8
 13. Katagiri S, Ariizumi S, Kotera Y, et al. (2012) Right hepatectomy using Glissonean pedicle transection method with anterior approach (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:25-29
 14. Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, et al. (1991) A new method for mapping hepatic subsegment: counterstaining identification technique. *Surgery* 109:226-229
 15. Kubota K (2012) Right hepatic lobectomy with thoracotomy: a description (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:30-37
 16. Kobayashi A, Miyagawa S (2012) Left hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:38-43
 17. Yanaga K (2012) Central bisectionectomy (bisegmentectomy) of the liver (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:44-47
 18. Yamanaka J, Fujimoto J (2012) Sectionectomy of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:54-66
 19. Liver cancer study group of Japan (1989) The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. *Jpn J Surg* 19:98-129
 20. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. (2021) Report of the 21st Nationwide Follow-

- up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2010-2011). *Hepatol Res* 51:355-405
21. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. (2003) One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 138:1198-1206; discussion 1206
 22. Belghiti J, Noun R, Zante E, et al. (1996) Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 224:155-161
 23. Otsubo T (2012) Control of the inflow and outflow system during liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19:15-18
 24. Ishizaki Y, Yoshimoto J, Sugo H, et al. (2008) Hepatectomy using traditional Péan clamp-crushing technique under intermittent Pringle maneuver. *Am J Surg* 196:353-357
 25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205-213
 26. Rosenbaum PR, Rubin DB (1985) Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *Am Stat* 39:33-38
 27. Yasunaga H, Horiguchi H, Kuwabara K, et al. (2013) Outcomes after laparoscopic or open distal gastrectomy for early-stage gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Ann Surg* 257:640-646
 28. Gaster B (1993) A piece of my mind. The learning curve. *Jama* 270:1280
 29. Navarro JG, Kang I, Rho SY, et al. (2021) Major laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched analysis based

- on surgeons' learning curve. *Ann Surg Oncol* 28:447-458
30. Qiu D, Katanoda K, Marugame T, et al. (2009) A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958-2004). *Int J Cancer* 124:443-448
 31. Carlin DE, Fong SH, Qin Y, et al. (2019) A fast and flexible framework for network-assisted genomic association. *iScience* 16:155-161
 32. Kubota K, Aoki T, Kumamaru H, et al. (2019) Use of the National Clinical Database to evaluate the association between preoperative liver function and postoperative complications among patients undergoing hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 26:331-340
 33. Takayama T, Makuuchi M, Kojiro M, et al. (2008) Early hepatocellular carcinoma: pathology, imaging, and therapy. *Ann Surg Oncol* 15:972-978
 34. Eppsteiner RW, Csikesz NG, Simons JP, et al. (2008) High volume and outcome after liver resection: surgeon or center? *J Gastrointest Surg* 12:1709-1716; discussion 1716
 35. Arita J, Yamamoto H, Kokudo T, et al. (2021) Impact of board certification system and adherence to the clinical practice guidelines for liver cancer on post-hepatectomy risk-adjusted mortality rate in Japan: A questionnaire survey of departments registered with the National Clinical Database. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 28:802-811
 36. Kawaguchi Y, Hasegawa K, et al. (2020) Performance of a modified three-level classification in stratifying open liver resection procedures in terms of complexity and postoperative morbidity. *Br J Surg* 107:258-267

研究業績

研究業績

北條暁久

I 発表 ①一般発表 11

特別発表 なし

II 論文 ①原著論文 1 (共 1)

②症例報告 1 (共 1)

③総説 なし

III 著書 なし

以上

I 発表

① 一般発表

1. 北條暁久, 渡邊慶史, 三塚裕介, 青木優, 江原千東, 西村光司, 大久保貴生, 森口正倫, 中山壽之, 檜垣時夫, 杉谷雅彦, 荒牧修, 高山忠利: 診断に難渋した肝悪性リンパ腫の一例, 第 71 回日本臨床外科学会総会, 京都, 2009.11
2. 北條暁久, 中山壽之, 大久保貴生, 岡村明彦, 高山忠利: S 状結腸に発生した逆行性腸重積の 1 例, 第 309 回日本消化器病学会・関東支部例会, 東京, 2010.5
3. Hojo A, Nakayama H, Takayama T, Okamura A, Hirokawa A: A Case Report of Retrograde Intussusception of the Sigmoid Colon. 56th International College of Surgeons Japan Section, 東京, 2010.6
4. 北條暁久, 中山壽之, 大久保貴生, 檜垣時夫, 森口正倫, 荒牧修, 山崎慎太郎, 岡田俊次, 渡邊慶史, 間宮孝夫, 梶原崇弘, 吉田直, 高山忠利: 5cm 超肝癌における早期死亡症例の検討, 第 46 回日本肝癌研究会, 大阪, 2010.7
5. 北條暁久, 中山壽之, 大久保貴生, 檜垣時夫, 森口正倫, 荒牧修, 山崎慎太郎, 渡邊慶史, 間宮孝夫, 梶原崇弘, 高山忠利: マルチアングル術野撮影を用いた手術手技教育, 第 8 回日本消化器外科学会, 横浜, 2010.10
6. 北條暁久, 間崎武郎, 鳥飼博子, 蛭澤記代子, 万本潤, 大亀浩久, 鈴木和義, 青木信彦, 増田英樹, 高山忠利, 逸見明博: 瘰結核の一例, 第 72 回日本臨床外科学会総会, 横浜, 2010.11
7. 北條暁久, 萩原謙, 望月晋, 及川卓一, 白田保夫, 村山公, 鈴木武樹: 腹部超音波検査が契機で発見された Vater 乳頭部早期癌の一例, 73 回日本臨床外科学会総会, 東京, 2011.11
8. 北條暁久, 渡邊慶史, 石黒深幸, 真崎純一, 大森敬太, 石橋雄二, 若林和彦, 伊藤豊: 肝膿瘍破裂の 1 症例, 第 824 回外科集談会, 東京, 2012.3
9. 北條暁久, 渡邊慶史, 石黒深幸, 斉藤洋之, 真崎純一, 大森敬太, 石橋雄二, 若林和彦, 伊藤豊: 大腸癌多発肝転移に対する分子標的薬の使用経験, 第 511 回日大医学会例会, 東京, 2012.5
10. 北條暁久, 荒牧修, 黒川友晴, 蛭澤記代子, 青木優, 森口正倫, 檜垣時夫, 高山忠利: 術後瘰液瘻に伴う動脈瘤破裂に対する対応と改善点, 第 516 回日大医学会例会, 東京, 2013.2
11. 北條暁久, 高山忠利, 蛭澤記代子, 山崎慎太郎, 山岸俊介, 黒川友晴, 青木優, 東風貢: 後腹膜に発生した悪性中胚葉性混合腫瘍 (MMMT) と考えられた 1 症例, JDDW2013 第 21 回消化器関連学会週間, 東京, 2013.10

II 論文

① 原著論文

1. Hojo A, Nakayama H, Okamura Y, Higaki T, Moriguchi M, Aramaki O, Yamazaki S, Takayama T. : Evaluation of Safety-Related Outcomes of One-Segment and More-Than-One-Segment High-Level Hepatectomy in Hepatocellular Carcinoma Based on the Japanese Board Certification System,

World Journal of Surgery. 2022 46(5): 1141-1150, doi: 10.1007/s00268-022-06467-3.

② 症例報告

1. Hojo A, Nakayama H, Aramaki O, Higaki T, Moriguchi M, Sugitani M, Miura K, Takeuchi J, Nishiyama R, Moriyama M, Takayama T.: Diagnostic value of open biopsy for malignant T-cell lymphoma of the liver, International Surgery. 2013 98(1):13-8, doi: 10.9738/CC162.1.

③ 総説 なし

III 著書 なし