

Impact of Postoperative Complications on Long-
Term Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients
After Liver Resection

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

望月 晋

申請年 2022 年

指導教員 岡村行泰



Impact of Postoperative Complications on Long-Term Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients After Liver Resection

Susumu Mochizuki, Hisashi Nakayama, Yutaka Midorikawa, Tokio Higaki, Masamichi Moriguchi, Osamu Aramaki, Tadatoshi Takayama

Department of Digestive Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

Objective: The effect of postoperative complications including red blood cell transfusion (BT) on long-term survival for hepatocellular carcinoma (HCC) is unknown. The purpose of this study was to define the relationship between postoperative complications and long-term survival in patients with HCC.

Methods: Postoperative complications of 1251 patients who underwent curative liver resection for HCC were classified, and their recurrence-free survival (RFS) and cumulative overall survival (OS) were investigated.

Results: Any complications occurred in 503 patients (40%). Five-year RFS and 5-year OS in the complication group were 21% and 56%, respectively, significantly lower than the respective values of 32% ($P < 0.001$) and 68% ($P < 0.001$) in the no-complication group ($n = 748$). Complications related to RFS were postoperative BT [hazard ratio (HR): 1.726, 95% confidence interval (CI): 1.338–2.228, $P < 0.001$], pleural effusion (HR: 1.434, 95% CI: 1.200–1.713, $P < 0.001$) using Cox proportional-hazard model. Complications related to OS were postoperative BT (HR: 1.843, 95% CI: 1.380–2.462, $P < 0.001$), ascites (HR: 1.562, 95% CI: 1.066–2.290, $P = 0.022$), and pleural effusion (HR: 1.421, 95% CI: 1.150–1.755, $P = 0.001$).

Conclusions: Postoperative complications were factors associated with poor long-term survival. Postoperative BT and pleural effusion were noticeable complications that were prognostic factors for both RFS and OS.

Key words: Hepatocellular carcinoma – Postoperative complication – Liver resection – Blood transfusion – Pleural effusion

Advances in surgical techniques and perioperative management have successfully reduced postoperative complications following liver resection (LR) for hepatocellular carcinoma (HCC).¹ The criteria for determining the extent of LR based on the indocyanine green retention rate at 15 minutes (ICG-R₁₅)¹ and volumetry by 3-dimensional computed tomography indicate the liver volume that can safely be resected,² and they are effective in preventing liver failure. Intermittent clamping of the hepatoduodenal pedicle using the Pringle maneuver has decreased intraoperative hemorrhage,³ and perioperative steroid administration has lowered postoperative serum bilirubin levels.⁴ However, postoperative complications remain a major problem, occurring in 36% (25%–49%) of cases.^{5–12} The 5-year recurrence rate of patients who have undergone curative resection of HCC is more than 70%,¹³ and reducing early posttreatment recurrence will be key to the treatment of HCC.

There have been only limited studies of the association between short-term and long-term outcomes after LR,^{14–21} although bile leakage,^{15,16} red blood cell transfusion (BT),^{17–20} and intraperitoneal hemorrhage²¹ have been shown to be complications that adversely affect long-term survival; however, which postoperative complications are long-term prognostic factors is unclear. In particular, the relationship between postoperative BT categorized in the Clavien-Dindo grade II and a patient's long-term survival remains controversial.^{22,23} Thus, in the present study, post-LR complications were classified, and which of them were related to oncological long-term survival was investigated.

Methods

Patients

The subjects of this study were patients who underwent LR for liver cancer in Nihon University Itabashi Hospital between 2000 and 2018. Clinicopathologic data and outcomes after LR were prospectively followed and compared. The study design conformed to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki. Individually signed, written, informed consent forms were obtained before surgery. This study was approved by the institutional review board of Nihon University (ID: RK-200702-2). Informed consent was waived, because of the retrospective nature of the study using anonymized data obtained from routine care.

Inclusion and exclusion criteria

All patients scheduled to undergo LR for hepatic tumor were considered potential participants in this trial. Those who met the following criteria at the time of surgery were excluded from the study, and patients who had undergone curative LR were considered candidates for follow-up: (1) pathologic diagnosis other than HCC; (2) recurrent HCC; (3) repeat LR; (4) extrahepatic metastasis, including lung or lymph node metastasis; (5) tumor embolism of a major vessel (including the main portal vein or its primary branch, the main left, middle, or right hepatic vein or the inferior vena cava, or a primary branch of the intrahepatic bile duct or the common bile duct); or (6) obvious residual cancer.

Surgical procedures and postoperative care

All patients received open laparotomy for HCC. Surgical procedures were determined according to the criteria with a decision tree based on the ICG-R₁₅, ascites, and jaundice.¹ All liver transections were performed using the clamp crushing method. The total inflow occlusion technique (Pringle maneuver) was applied in an intermittent manner, with 15 minutes of occlusion alternating with 5 minutes of reperfusion.³ Patients received 500 mg hydrocortisone immediately before hepatic pedicle clamping, 300 mg on postoperative day (POD) 1, 200 mg on POD 2, and 100 mg on POD 3.⁴ Standard systemic antibiotic therapy with cefazolin (Cefamezin α , Astellas, Tokyo, Japan), a first-generation cephalosporin, was routinely administered immediately before surgery and then given twice daily on PODs 1 to 3.

Blood transfusion

BT was defined as transfusion of allogeneic red blood cells, excluding fresh frozen plasma or albumin. Intraoperative BT was decided according to the amount of intraoperative blood loss, hemodynamical stability, patient's hemoglobin level, and anesthesiologists' judgment. BT was started with an intraoperative hemoglobin value of 7 g/dL or less as a trigger value. Postoperative BT was performed during the hospital stay after surgery, and the BT was decided according to the policy that BT was avoided unless the hemoglobin value fell to below 7 g/dL.²⁴

Postoperative complication

The modified Clavien-Dindo grading was used to classify complications according to severity and

thereby define postoperative risks of LR for HCC.²⁵ Postoperative BT and unexpected antibiotic administration were categorized grade II. Pleural effusion requiring thoracentesis, drain infection requiring tube-exchange under radiological intervention, and atelectasis requiring bronchoscope were categorized grade IIIa.

Follow-up after operation

All patients were followed for postoperative recurrence as described previously.¹³ Briefly, tumor marker levels including alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin were measured, and imaging studies, including computed tomography and ultrasonography, were performed every 3 months in all patients. Recurrence was diagnosed by dynamic computed tomography and/or gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. The date of recurrence was defined as the date of examination when the recurrent HCC was noted.

Statistical analysis

The clinical characteristics and outcomes were compared between the complication and no-complication groups. Data collected from each patient were analyzed with Fisher's exact test, χ^2 test and the Wilcoxon rank-sum test. Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. Prognostic factors for overall survival were identified with a Cox proportional hazards regression model. A P -value < 0.05 was set as the cutoff value for elimination. The following 12 complications, considered potential confounders, were examined: pleural effusion, ascites, bile leakage, intra-abdominal abscess, intra-abdominal hemorrhage, pneumonia, atelectasis, drain infection, wound infection, portal thrombosis, ileus, and postoperative BT.

Results

Patients

Of 1893 patients who underwent surgery for a diagnosis of primary liver cancer, 175 had a pathologic diagnosis other than HCC, 389 underwent repeat LR, and 78 underwent noncurative resection. After these were excluded, the remaining 1251 patients were followed up (Fig. 1). Complica-

tions of some sort occurred within 30 days postoperatively in 503 patients (40.2%). Compared with those patients who did not develop complications (no-complication group, $n = 748$), those who did develop complications (complications group, $n = 503$) were significantly older ($P = 0.002$) and had low platelet count ($P < 0.001$), low albumin ($P < 0.001$), low prothrombin ($P < 0.001$), high ICG-R₁₅ ($P < 0.001$), and high alpha-fetoprotein ($P = 0.016$) (Table 1).

Operative data

Major surgery comprising the resection of 3 or more Couinaud segments was performed in 82 cases (6.6%), and minor resection of fewer than 3 segments was performed in 1169 (93.4%). In the complications group, operating time ($P < 0.001$) and the time spent on the Pringle maneuver ($P < 0.001$) were both significantly longer, and major intraoperative hemorrhage ($P < 0.001$) and the presence of liver cirrhosis ($P < 0.001$) were both significantly more likely (Table 2). There was no significant difference between the 2 groups in terms of surgical procedure used, resected liver volume, or tumor diameter.

Postoperative complications

Of the 503 patients with complications, 446 (88.7%) were Grade I–IIIa, and 57 (11.3%) were Grade IIIb–V according to the Clavien-Dindo classification. Details of complications are shown in Table 3. Although no significant differences in preoperative variables were noted between the patients who developed pneumonia and those who did not, the values of preoperative hemoglobin (12.9 versus 13.4, $P < 0.001$), platelet count (12.2 versus 15.2, $P < 0.001$), albumin (3.7 versus 4.0, $P < 0.001$), prothrombin (94 versus 99, $P = 0.002$), and ICG-R₁₅ (13.9 versus 12.2, $P = 0.005$) were significantly worse, and thoracotomy (44% versus 34%, $P = 0.011$) were higher in patients who developed pleural effusion than in those who did not (units are same as shown in Table 1). There were 2 in-hospital deaths, of which 1 was due to pneumonia and 1 to ruptured esophageal varices.

Survival

In the study population as a whole, 5-year recurrence-free survival was 27.4%, and 5-year overall survival was 62.8%. In the complications group,

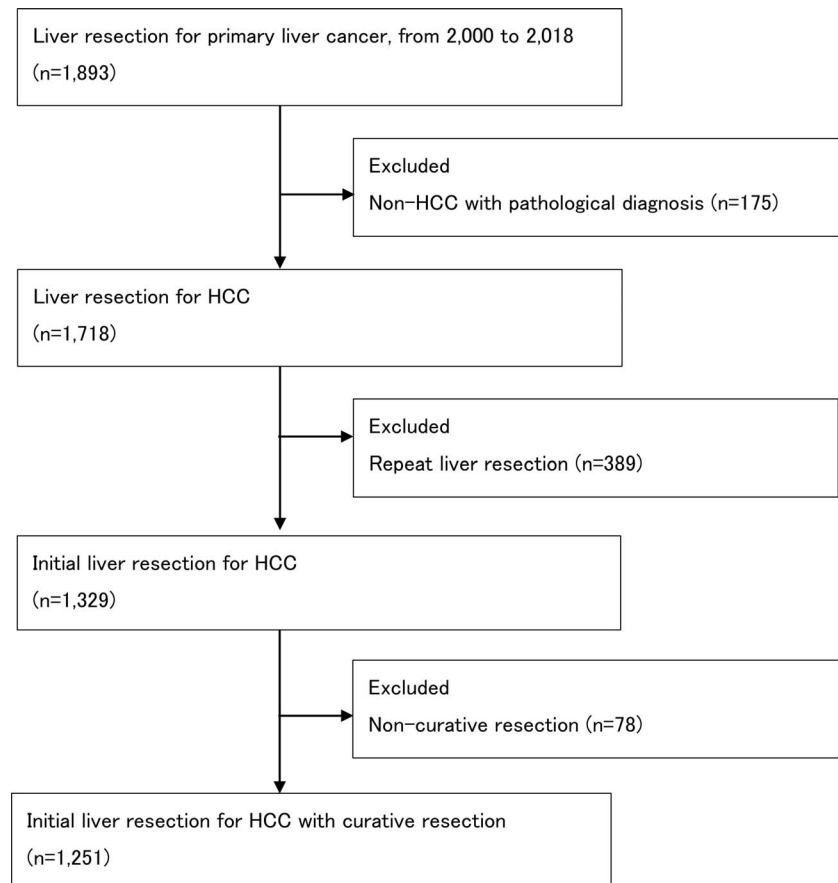


Fig. 1 Flow diagram of patient recruitment.

Table 1 Patients' characteristics

Variable	Complications group (n = 503)	No-complication group (n = 748)	P
Sex, male, n (%)	371 (73.8)	587 (78.5)	0.057
Age, y	70 (31–85)	68 (33–86)	0.002
PS, 0, n (%)	501 (99.6)	747 (99.9)	0.161
Hepatitis B, n (%)	54 (10.7)	145 (19.4)	<0.001
Hepatitis C, n (%)	298 (59.2)	334 (44.7)	<0.001
Alcohol intake, n (%)	147 (29.2)	199 (26.6)	0.334
Smoking, n (%)	270 (53.7)	424 (56.7)	0.297
Diabetes mellitus, n (%)	173 (34.4)	230 (30.7)	0.195
Hypertension, n (%)	301 (59.8)	368 (49.2)	<0.001
Varices, n (%)	139 (27.6)	133 (17.8)	<0.001
Hemoglobin, g/dL	13.0 (8.1–17.6)	13.6 (8.1–18.2)	<0.001
Platelets, 10 ⁴ /μL	13.8 (3.2–52.7)	15.4 (2.4–68.6)	<0.001
Albumin, g/dL	3.8 (2.2–5.4)	4.0 (2.3–6.9)	<0.001
Bilirubin, mg/dL	0.64 (0.19–2.22)	0.64 (0.20–3.41)	0.462
Prothrombin, %	95.0 (30.0–100.0)	100 (27.0–109.0)	<0.001
ICG-R ₁₅ , n (%)	13.9 (1.9–56.4)	11.9 (1.3–82.3)	<0.001
Child-Pugh, A, n (%)	489 (97.2)	735 (98.3)	0.237
Alpha-fetoprotein, ng/mL	16.7 (0.6–53,460)	12.1 (0.7–541,432)	0.016
DCP, mAU/mL	63.0 (6.1–251,000)	59.0 (1.0–75,000)	0.881

Data are presented as medians with range, if not specified.

DCP, des-gamma-carboxyprothrombin; ICG-R₁₅, indocyanine green retention rate at 15 minutes; PS, performance status.

Table 2 Operative and pathologic data

Variable	Complication group (n = 503)	No-complication group (n = 748)	P
Major LR, n (%)	29 (5.8)	53 (7.1)	0.415
Operative time, min	345 (107–1004)	295 (75–803)	<0.001
Ischemic time, min	73 (0–304)	66 (0–281)	<0.001
Blood loss, mL	365 (5–4665)	227 (5–7066)	<0.001
Thoracotomy, n (%)	201 (40.0)	243 (32.7)	0.008
Intraoperative BT, n (%)	55 (10.9)	33 (4.4)	<0.001
Pathology			
No. of tumors, multiple, n (%)	136 (27.0)	169 (22.6)	0.081
Tumor size, cm	3.1 (0.8–21.0)	3.0 (0.7–19.0)	0.466
Por, n (%)	49 (10.0)	66 (9.2)	0.462
Vascular invasion, n (%)	113 (22.5)	147 (19.7)	0.256
Cirrhosis, n (%)	205 (40.8)	220 (29.4)	<0.001

BT, red cell blood transfusion; Major LR, liver resection of 3 or more Couinaud segments; Por, poorly differentiated.

these figures were 21.4% and 55.7%, respectively, significantly lower than the corresponding figures for the complication-free group of 31.7% ($P < 0.001$) and 67.9% ($P < 0.001$) (Figs. 2 and 3).

Cox proportional hazards regression analysis revealed that postoperative BT and pleural effusion were independent predictors of recurrence-free survival, and postoperative BT, ascites, and pleural effusion were independent predictors of overall survival (Table 4).

Regarding the relationship between postoperative BT and other complications. although postoperative intra-abdominal hemorrhage occurred in 19 cases (3.8%), postoperative BT was required in 84 cases (16.7%). Of the 84 with postoperative BT, 32

(38.1%) had pleural effusion and 12 (14.3%) had ascites (Table 5).

Discussion

Patients with HCC arising from chronic liver disease who undergo LR are vulnerable to postoperative complications that may lead directly to in-hospital death, such as intra-abdominal hemorrhage, bile leakage, and intra-abdominal abscess. Even if these patients successfully overcome such serious complications thanks to improved perioperative management, their long-term survival is unknown. This study investigated which postoperative complications determined long-term survival in a large number of patients with HCC from a single high-volume center. It was found that patients with postoperative complications had worse recurrence-free survival and cumulative survival compared with those without complications, a result similar to those of previous studies.^{20,21} However, multivariate regression analysis showed that postoperative hemorrhage, bile leakage, and intra-abdominal abscess were not prognostic factors for long-term survival, whereas pleural effusion, and postoperative BT were determinative for recurrence-free survival, and postoperative BT, ascites, and pleural infusion were determinative for overall survival. Clavien-Dindo grading was also unrelated to overall survival duration. These findings showed that even a seemingly mild complication may be a long-term risk factor for the patient, and they are consistent with the results reported from the resection of hepatic colorectal metastases.²⁶

The factors associated with both recurrence and death were pleural effusion and postoperative BT.

Table 3 Postoperative complications (n = 503)

Characteristics	n	%
Clavien-Dindo classification		
Total	503	100
Grade I-IIIa	446	88.7
Grade IIIb-V	57	11.3
Variable		
Pleural effusion	189	37.6
Drain infection	98	19.5
Wound infection	96	19.1
Bile leakage	85	16.9
Postoperative BT	84	16.7
Ascites	59	11.7
Atelectasis	58	11.5
Intra-abdominal hemorrhage	19	3.8
Intra-abdominal abscess	19	3.8
Pneumonia	19	3.8
Ileus	12	2.4
Portal thrombosis	8	1.6
Others	67	13.3

A patient may have more than one complication.
BT, red blood cell transfusion.

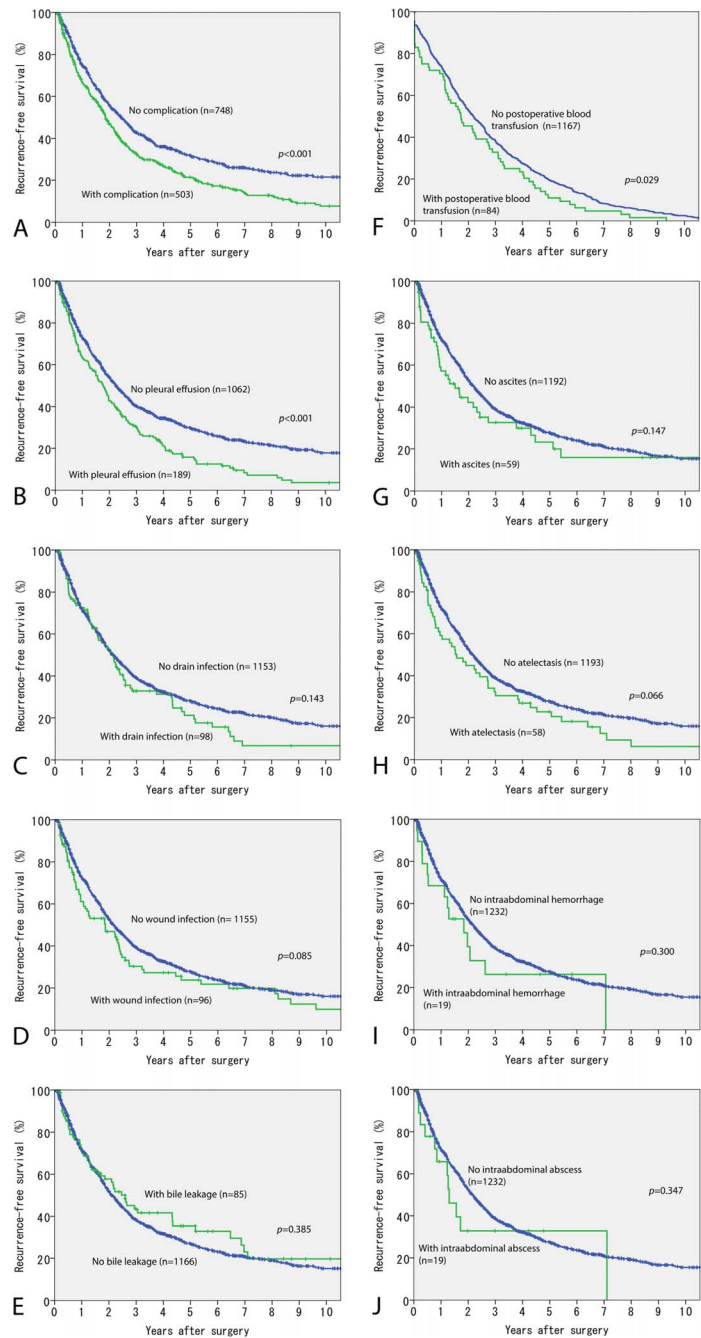


Fig. 2 Recurrence-free survival of patients with HCC with/without postoperative complications. All complications (a), pleural effusion (b), drain infection (c), wound infection (d), bile leakage (e), postoperative BT (f), ascites (g), atelectasis (h), intra-abdominal hemorrhage (i), and intra-abdominal abscess (j) are compared, respectively.

The questions arise as to why these patients have poor prognosis.

First, the conditions that cause pleural effusion after LR all derive from cardiorespiratory function, hepatic function, or surgical stress. Patients with heart failure or respiratory failure often have pleural effusions, but these conditions could be ruled out in the patients with LR in the present study on the basis of preoperative tests. The performance status of almost all patients was 0, and their quality of life

had been maintained. On the other hand, blood tests such as hemoglobin, platelet count, albumin, prothrombin, and ICG-R₁₅ were damaged in the patients who developed pleural effusion. In addition, secondary analysis using logistic regression analysis to identify hepatic function parameters implicated in the development of pleural effusion in our patients identified hepatitis C antibody [hazard ratio (HR): 2.27, 95% confidence interval (CI): 1.55–3.34, $P < 0.001$], platelet count (HR: 1.04,

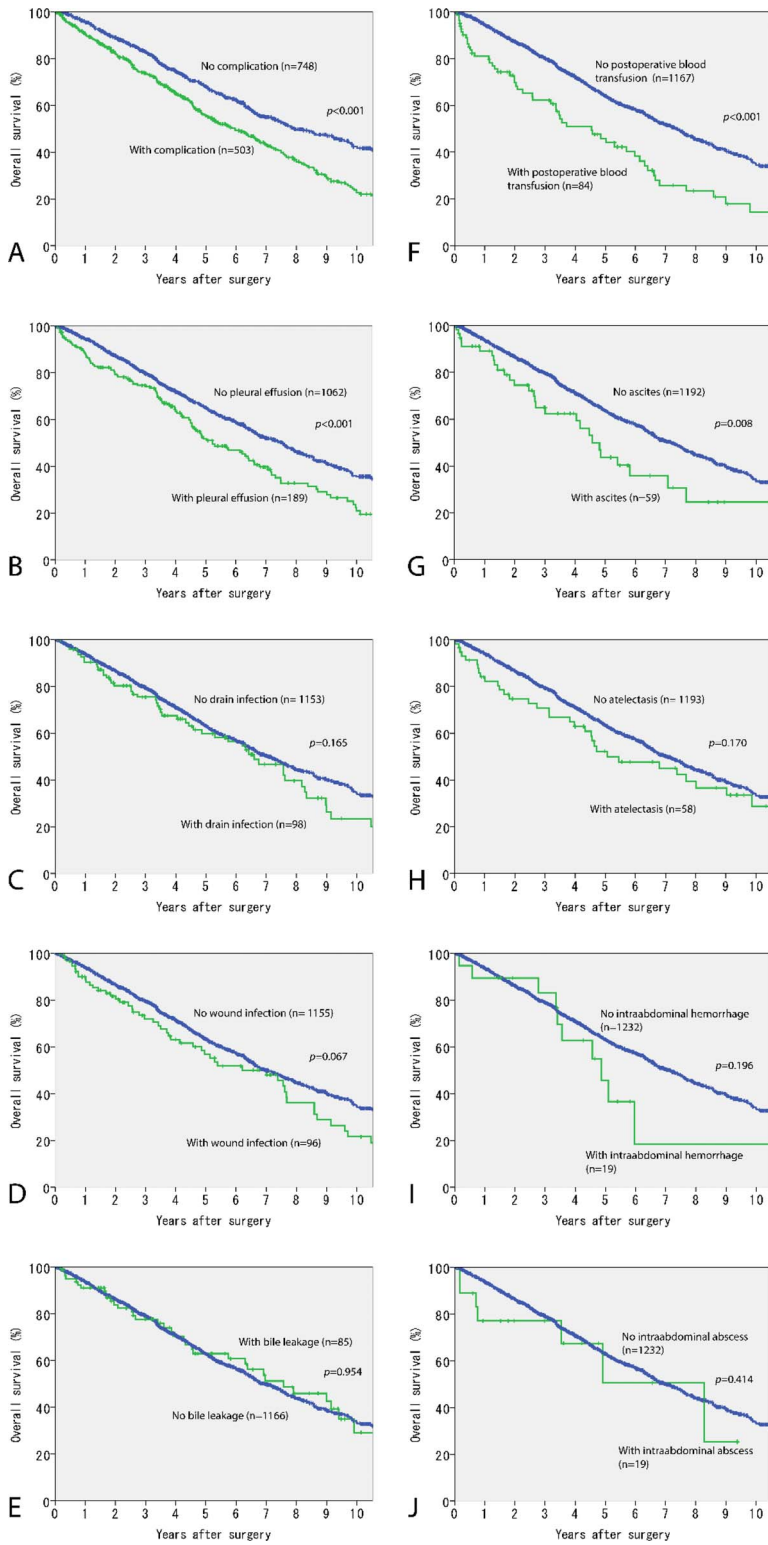


Fig. 3 Overall survival of patients with HCC with/without postoperative complications. All complications (a), pleural effusion (b), drain infection (c), wound infection (d), bile leakage (e), postoperative BT (f), ascites (g), atelectasis (h), intra-abdominal hemorrhage (i), and intra-abdominal abscess (j) are compared, respectively.

Table 4 Cox proportional hazards regression analysis for risk factors associated with recurrence-free survival and overall survival

Variable	HR	(95%CI)	P
Prognostic factors for recurrence-free survival			
Postoperative BT	1.726	(1.338–2.228)	<0.001
Pleural effusion	1.434	(1.200–1.713)	<0.001
Prognostic factors for overall survival			
Postoperative BT	1.843	(1.380–2.462)	<0.001
Ascites	1.562	(1.066–2.290)	0.022
Pleural effusion	1.421	(1.150–1.755)	0.001

HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

95% CI: 1.001–1.07, $P = 0.019$), albumin (HR: 2.56, 95% CI: 1.73–3.77, $P < 0.001$), and ICG-R₁₅ (HR: 1.03, 95% CI: 1.001–1.05, $P = 0.011$). If these hepatic function parameters are low, greater caution is required when determining surgical indications, and surgical procedure must be carried out with care. Conventionally, surgical procedures that are directly related to the occurrence of pleural effusion include thoracotomy or liver mobilization from diaphragm, so fine ligation of the cut surface and argon beam coagulator are used for the prevention of pleural effusion.²⁷ Patients who developed pleural effusion despite the use of these procedures in our series were thought to have a poor prognosis due to reduction of hepatic functional reserve.

Second, the relationship between postoperative BT and long-prognosis for HCC is controversial. Several previous studies, including a propensity score matching analysis, have found that BTs are associated with a poor prognosis in LR.^{23,28,29} However, other propensity score matching analysis reported that perioperative BT had no effect on prognosis.^{22,30,31} In our study, postoperative BT as postoperative complication had a negative impact on long-term survival. The purposes of postoperative BT are, first, to supply sufficient oxygen to tissues and organs, and, second, to maintain circulating blood volume. Necessity of blood transfusion after LR includes not only postoperative hemorrhage but also consumptive anemia associated with cirrhosis. For postoperative bleeding, BT is performed with surgical hemostasis, and the triggers with hemoglobin concentration of 7 g/dL are recommended.²⁴ In liver cirrhosis, leakage of interstitial fluid and decrease of functional circulating blood volume due to pleural effusion and ascites are observed, so the same trigger may be recommended for consumptive anemia. Complications do not necessarily increase with a larger volume of hemorrhage, and because there are 2 peaks at 820 mL and

Table 5 Relationship between postoperative blood transfusion and other complications

	Postoperative BT (n = 84), n (%)
Pleural effusion	32 (38.1)
Drain infection	12 (15.5)
Wound infection	9 (10.7)
Bile leakage	14 (16.7)
Ascites	12 (14.3)
Atelectasis	5 (6.0)
Intra-abdominal hemorrhage	13 (15.5)
Intra-abdominal abscess	2 (2.4)
Pneumonia	3 (3.6)
Ileus	2 (2.4)
Portal thrombosis	2 (2.4)

A patient may have more than one complication.

BT, red blood cell transfusion.

490 mL,¹² keeping the amount below this reference value is believed to be effective in reducing complications. To evaluate the effect of postoperative BT more equitably, analysis by prospective study is desired.

Third, bile leakage has been reported to have an adverse effect on overall survival¹⁵; however, the present study showed no worse relationship between bile leakage and long-term survival. In our hospital, if the bilirubin level in the drainage fluid is at least 5 times that of serum bilirubin, we perform a repeat laparotomy as early as possible to repair the bile leakage. It has been suggested that, compared with conservative treatment, early repeat laparotomy is more effective in preventing serious intra-abdominal abscess formation or consumable anemia.

Conclusions

Postoperative complications were factors associated with poor long-term survival. Especially, postoperative BT and pleural effusion were noticeable complications that were prognostic factors for both recurrence-free survival and overall survival.

Acknowledgments

There were no sources of support in the form of grants, equipment, or drugs. The study design conformed to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki. Individually signed, written, informed consent forms were obtained before surgery. This study was approved by the institutional review board of Nihon University (ID: RK-200702–2). Author contributions: Susumu Mochizu-

ki was the guarantor and designed the study; Hisashi Nakayama and Tadatoshi Takayama participated in the acquisition and analysis and drafted the initial manuscript; Yutaka Midorikawa and Tokio Higaki participated in the interpretation of the data; Masamichi Moriguchi and Osamu Aramaki revised the article critically for important intellectual content. The authors declare no conflict of interest for this article. The authors received no specific funding for this work.

References

- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K *et al.* One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;**138**:1198–1206; discussion 206.
- Saito S, Yamanaka J, Miura K, Nakao N, Nagao T, Sugimoto T *et al.* A novel 3D hepatectomy simulation based on liver circulation: application to liver resection and transplantation. *Hepatology* 2005;**41**:1297–1304.
- Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1996;**224**:155–161.
- Hayashi Y, Takayama T, Yamazaki S, Moriguchi M, Ohkubo T, Nakayama H *et al.* Validation of perioperative steroids administration in liver resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2011;**253**:50–55.
- Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C *et al.* Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999;**229**:322–330.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg* 2007;**245**:51–58.
- Taura K, Ikai I, Hatano E, Yasuchika K, Nakajima A, Tada M *et al.* Influence of coexisting cirrhosis on outcomes after partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria: an analysis of 293 patients. *Surgery* 2007;**142**:685–694.
- Chok KS, Ng KK, Poon RT, Lo CM, Fan ST. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2009;**96**:81–87.
- Ishizuka M, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Kato M, Sawada T. Duration of hepatic vascular inflow clamping and survival after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011;**98**:1284–1290.
- Hsu KY, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Predicting morbidity and mortality after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: the role of Model for End-Stage Liver Disease score. *World J Surg* 2009;**33**:2412–2419.
- Kubota K, Aoki T, Kumamaru H, Shiraki T, Miyata H, Seto Y *et al.* 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* 2019;**26**:331–340.
- Aramaki O, Takayama T, Higaki T, Nakayama H, Ohkubo T, Midorikawa Y *et al.* Decreased blood loss reduces postoperative complications in resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;**21**:585–591.
- Nakayama H, Takayama T, Okubo T, Higaki T, Midorikawa Y, Moriguchi M *et al.* Proposal of objective morphological classification system for hepatocellular carcinoma using preoperative multiphase computed tomography. *J Gastroenterol* 2014;**49**:1430–1437.
- Harimoto N, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Maeda T, Kajiyama K *et al.* Postoperative complications are predictive of poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 2015;**199**:470–477.
- Yamamoto M, Kobayashi T, Kuroda S, Hamaoka M, Honmyo N, Yamaguchi M *et al.* Impact of postoperative bile leakage on long-term outcome in patients following liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020;**27**:931–941.
- Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon AH. Postoperative infectious and non-infectious complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2011;**58**:1747–1756.
- Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H *et al.* Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 1994;**115**:303–309.
- Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, Iida T, Matsumoto M, Sakamoto T *et al.* Negative impact of blood transfusion on recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2009;**13**:1636–1642.
- Kusano T, Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Shibata K *et al.* Predictors and prognostic significance of operative complications in patients with hepatocellular carcinoma who underwent hepatic resection. *Eur J Surg Oncol* 2009;**35**:1179–1185.
- Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Nishioka Y, Sugawara T, Amini N *et al.* Prognostic impact of complications after resection of early stage hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2017;**115**:791–804.
- She WH, Chan AC, Cheung TT, Chok KS, Dai WC, Chan SC *et al.* Short- and long-term impact of reoperation for complications after major hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2016;**160**:1236–1243.
- Yang T, Lu JH, Lau WY, Zhang TY, Zhang H, Shen YN *et al.* Perioperative blood transfusion does not influence recurrence-free and overall survivals after curative resection for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *J Hepatol* 2016;**64**:583–593.

23. Wada H, Eguchi H, Nagano H, Kubo S, Nakai T, Kaibori M *et al*. Perioperative allogenic blood transfusion is a poor prognostic factor after hepatocellular carcinoma surgery: a multi-center analysis. *Surg Today* 2018;**48**:73–79.
24. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C *et al*. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**10**:CD002042.
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;**240**:205–213.
26. Correa-Gallego C, Gonen M, Fischer M, Grant F, Kemeny NE, Arslan-Carlon V *et al*. Perioperative complications influence recurrence and survival after resection of hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;**20**:2477–2484.
27. Kise Y, Takayama T, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S *et al*. Comparison between thoracoabdominal and abdominal approaches in occurrence of pleural effusion after liver cancer surgery. *Hepatogastroenterology* 1997;**44**:1397–1400.
28. Matsumata T, Ikeda Y, Hayashi H, Kamakura T, Taketomi A, Sugimachi K. The association between transfusion and cancer-free survival after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993;**72**:1866–1871.
29. Bennett S, Baker LK, Martel G, Shorr R, Pawlik TM, Tinmouth A *et al*. The impact of perioperative red blood cell transfusions in patients undergoing liver resection: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2017;**19**:321–330.
30. Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, Oshita A, Amano H, Ohdan H. No impact of perioperative blood transfusion on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *World J Surg* 2012;**36**:651–658.
31. Peng T, Zhao G, Wang L, Wu J, Cui H, Liang Y *et al*. No impact of perioperative blood transfusion on prognosis after curative resection for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *Clin Transl Oncol* 2018;**20**:719–728.

補足資料: 本論文に記載した以外に、以下を追加記載する。

背景と目的

肝切除術は肝細胞癌(HCC)に対して最も一般的で効果的な治療法である。HCCは慢性肝疾患に発生し、従来、肝切除術後の合併症発生率や死亡率は高度であったが、手術技術や周術期管理の発達はこれらの成績を改善してきた[1]。しかし、合併症のひとつである胆汁漏は依然 3.0-8.7%に発生し、治療に難渋することもしばしば報告されている[1-3]。また、術後胸水や腹水に治療を要する症例や輸血が必要な症例も報告されており[4-6]、HCCに対する周術期管理は依然予断を許さないものであることは間違いない。Chokらは、863例について肝切除後の短期アウトカムである術後合併症と長期アウトカムである患者累積生存との関係を調査し、術後合併症は累積生存率を悪化させると報告している[7]。Harimotoらは966例について短期アウトカムをClavien-Dindo分類を用いてGrade評価し、長期アウトカムである無再発生存率および累積生存率との関連性を検討、Grade III以上ではGrade II以下よりいずれの生存率も不良であったことを報告している[8]。しかし、彼らの評価にはGrade IIに含まれる輸血は対象外であった。具体的な合併症と長期予後との関連では感染症[9]、胆汁漏[10]、胸水[11]などの単一の術後合併症を取り上げて評価した報告が散見される。我々は、肝切除後の輸血は予後に関与する可能性のある合併症の1つであると考え、輸血を回避する策として術中出血量を減少させる肝離断術[12]、術中に切除方針を再検討する出血量基準[13]などを報告してきた。HCCは障害肝を基礎に発生し肝予備能が不良であるため、肝切除後は軽微なものから重篤なものまで複数の合併症が起こりうることから[7, 8]、合併症をどのように分類するか、Grade IIの輸血を合併症に含めるか否か、どのような合併症が患者予後を規定するかなど議論がなされている。

本研究の目的は、1000例を超えるHCC肝切除患者を対象に合併症の詳細と患者長期予後との関連性を評価し、どのような合併症が予後規定因子となりうるかを検討することである。

方法

本論文では、Clavien-Dindo 分類の Grade I 未満を合併症なし、Grade I 以上を合併症ありと評価したが、追加検討として、Grade II 以上を合併症ありとした場合、Grade IIIa 以上を合併症ありとした場合についても評価した。合併症の定義について、その詳細を表 1、表 2 に提示する。すべての合併症は、行った治療内容に基づき Clavien-Dindo 分類に従って定義した。

また、胸水は予後規定因子に加わる可能性があるため、胸水発生に関与した肝機能因子を logistic regression 解析により 2 次解析する。また、開胸例と非開胸例で胸水貯留の発生を比較する。

結果

Grade 分類ごとの症例数を表 3 に、Grade I の内訳を表 4 に提示した。

合併症の有無による長期生存成績について、Grade II 以上を合併症ありとした場合を図 1 に、Grade IIIa 以上を合併症ありとした場合を図 2 に、それぞれの生存曲線を提示した。

どのような合併症が長期予後に関与するかの検討について、本論文 745 頁左段で示した 12 個の合併症因子について Grade II 以上を合併症ありと再評価し、Cox 多変量解析を行った。その結果を表 5 に提示した。本論文では、overall survival に寄与する結果であった腹水は、HR 1.630 (0.983-2.704)、 $p=0.058$ で有意差を得られなかった。

胸水発生に関与した肝機能因子は C 型肝炎(HR=2.27, 95%CI(1.55-3.34), $p<0.001$)、血小板数(HR=1.04, 95%CI(1.001-1.07)、血漿アルブミン値(HR=2.56, 95%CI(1.73-3.77), $p<0.001$)、ICG15 分值 (HR=1.03, 95%CI(1.001-1.05), $P=0.011$ であった。胸水発生率は開胸例 46%、非開胸例 34%で、前者で有意に高率に発生していた($p=0.007$)。

考察

本研究では術後輸血が予後規定因子の1つとして挙げられた。これは術中出血量に関連する合併症であり、肝切除術における出血量の管理について考察を加える。我々は、肝切除の出血量と短期予後との関連性を検討し報告したが、出血量の増加に従って一律に合併症が増えるわけではなく、490mlと820mlに二峰性のピークがあることを指摘した[13]。実際の肝切除術においては、術中出血量が490mlに近づいた時点で術者を交代するとか、切除範囲を変更するなどの考慮がなされ、820mlを超えた時点では、切除方針の転換も含めて対応を検討している。過去には、800mlを超えた時点で治癒切除が困難と判断された例を単開腹に変更し、TACE治療が行われた。このように490mlと820mlを使い分けている状況である。いずれにせよ、このような出血量に至る前に治療方針を再確認することが合併症回避の要因であると考えている。

Yamamotoらは、胆汁漏が患者予後を悪化させると発表しているが[10]、この報告における対象患者や手術手技は我々の方法とは異なっており、同等に扱うことは困難である。5年生存率に関して、彼らの報告は胆汁漏発生群と無発生群で41.0 vs. 56.4% ($p=0.013$)と有意差を認めたが、我々の結果は胆汁漏発生群と無発生群で63.0 vs. 62.8% ($p=0.954$)と差を認めていない。その理由として、彼らの対象患者にはChild-Pugh Bが11.6~14.3%、肝硬変が50%存在したが、我々の対象はChild-Pugh Bは1.7~2.8%、肝硬変は29.4~40.8%と肝機能が良好であった。また3区域以上のMajor肝切除は彼らの10.7~25.5%に比較して我々は5.8~7.1%と小範囲切除が多くを占めていたことが挙げられる。さらに、彼らは肝離断にCUSA(超音波メス)やbipolar forcepsを使用しているが、我々はペアン破碎法を用いており、これらの因子が複雑に関与して結果に違いがあると考えられる。また、当科の合併症への対応は他施設と異なっており、一般に軽度と思われる内容でも積極的早期介入しClavien-Dindo分類上はGradeが上昇する傾向にある。他施設では保存的治療されている胆汁漏(Grade II-IIIa)に対して、積極的開腹術を行うことで(Grade IIIb)、腹腔内膿瘍の予防と在院日数の短縮に努めている。このような背景を基に、胆汁漏による長期入院が避けられ、栄養状態が保たれたことも一つの要因と考えられる。当科では胆汁漏に対する再手術

は保存的治療に比べて早期に感染状態から脱却でき、長期管理による栄養状態の悪化を回避できると考えている[14]。胆汁漏が発見された時点で、早期に開腹し胆管修復を行うことで、通常の術後回復より1-2日程度の延長をみるのみで、安閑と保存的治療を行うよりはるかに効果的な治療方法と考えている。そもそも、当科で発生した胆汁漏は最小胆管からわずかに漏出した胆汁を胆汁漏と認定していることが多く、大グリソンがすっぽ抜けるような胆汁漏は1例も経験していない。このように、微小胆汁漏に対する開腹処置の侵襲はそれほど大きくないと考えるが、胆汁漏に対する治療方針は施設ごとに異なっており、今後は各施設の背景因子を揃えて保存的加療群と積極的再手術群とを比較検討することが結果の普遍性につながると思われる。

合併症が予後不良を来たす理由は未だに良くわかってないが、術後合併症は全身性炎症を悪化させる可能性が指摘されている。これは、免疫抑制の状態を更新させていると報告されている[15]。今回の我々の結果はこの可能性を裏付けるもので、合併症発生群では累積生存率や無再発生存率の低下をみた。術中輸血は、その他の術後合併症を悪化させる因子として知られているが[16-19]、その機序として輸血がナチュラルキラー(NK)細胞と細胞障害性T細胞を減少させ、免疫抑制を誘発する可能性が指摘されている[19]。反復輸血はヘルパー/サプレッサーT細胞を低下させ、NK細胞を減少させ、免疫抑制を誘発する可能性が悪性腫瘍の再発や転移に関与するという報告もある[20]。術後の腹水も患者予後を悪化させる因子として知られており、その発生機序や予後との関連性についてはいくつかの仮説が報告されている。正常な肝機能患者の場合、肝切除後の肝機能は2-3週間以内に回復するが、障害肝患者ではさらに長期間を要し、肝切除後の肝機能修復が十分でないため腹水が発生するとされている。肝再生に関与するケモカインや成長因子の影響が長引くことで、肝細胞再生のプロセスにおいて休眠していたり体内を循環していたりする遺残癌細胞が成長し、HCCの再発をもたらす可能性が指摘されている[5]。肝切除後の胸水についても術後の全身性炎症反応の上昇に伴う免疫能の低下が考えられる。肝臓は右横隔膜窩に位置し、頭側は胸腔と横隔膜で隔てられ、背側は裸地で後腹膜と接している。HCC

の肝切除においては、これらの組織に対して剥離、切離、凝固などの処置を行うことから、創傷治癒と肝機能修復に時間を要するものと考えられる。すなわち、腹水と同様に肝機能修復に関連する因子の影響が予後に関連する可能性が考えられる[11]。

本研究の limitation について考察を加える。本研究は肝切除のハイボリューム単施設おけるデータを集積したものである。イントロダクションで示した既報の胆汁漏と長期予後との関係とは異なる結果も認められた。胆汁漏に対して早期に再開腹術を行うなど、我々の施設特有の周術期管理が結果に影響した可能性も否定できない。従って、肝切除後の合併症と患者予後との関連性について普遍的に評価をするためには、日本全体のデータベース、例えば National Clinical Database (NCD) や日本肝癌研究会の原発性肝癌追跡調査を用いて検討することが望ましい。NCD を用いた場合では、ハイボリュームセンターと対峙する少数例の手術実施施設も含まれるため、施設規模を層別化項目に採用することで、施設規模ごとの結果が得られる可能性がある。また、原発性肝癌追跡調査を用いた場合は、日本中の肝癌取扱い専門施設のデータが集積されるため、集学的治療の成果を含めた特有の結果が示される可能性がある。また、本研究の対象は開腹手術のみであるが、今後は腹腔鏡手術も対象に加えた結果が期待されている。さらに、合併症の術後輸血として赤血球輸血を取り上げたが、血小板輸血など他の血液製剤の影響も検討に値すると言える。以上の内容は本研究の limitation と考えられ、今後の追加研究が期待される。

今後の展望について考察する。本研究結果では、胸水貯留と術後輸血が肝癌の再発を促進させ、患者生命予後を短縮させることが判明した。これらを予防することが患者にとって有利であることは自明であるが、現在のところ、具体的な単独の対策は無い。胸水貯留を防ぐためには開胸操作を行わず、肝授動に際して裸地剥離を最小限に行い、電気デバイスによる焼灼を抑制し、露出した微小リンパ管は極力結紮するなどの複合的な手術手技が効果的であると考えられる。術後輸血の予防については、術中出血の抑制だけでなく、栄養状態の改善、高蛋白食の投与、場合によりエリスロポエチンの使用など多角的対策の必要性が考えられる。

一般的に Clavien-Dindo 分類の Grade I および II は軽微なものであり、合併症として算出しないとする意見があり、Grade III 以上を有意な合併症として検討している報告もある [8]。本研究の結果では、Grade II に含まれる術後輸血が肝切除後の予後規定因子として取り上げられた。Clavien-Dindo 分類は、Grade が高いほど患者予後を規定するとの概念により評価が設定されている。我々の術後輸血と予後との結果は、Grade が低くても予後に関与する可能性を示しており、Clavien-Dindo 分類における輸血の Grade を見直す機会であるかもしれない。現在、手術中に無輸血で終わった症例について、術後輸血の有無で予後が変化するか否かを検討中である。また、我々は障害肝に発生する HCC では軽微な合併症でも重篤な状態に移行することをしばしば経験しており、HCC における合併症については、Grade I や II でも有意に取扱うべきであることを提唱する。

参考文献

1. Kyoden Y, Imamura H, Sano K, et al (2010) Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 17:186-192
2. Nakagawa K, Tanaka K, Nojiri K, et al (2017) Predictive factors for bile leakage after hepatectomy for hepatic tumors: a retrospective multicenter study with 631 cases at Yokohama Clinical Oncology Group (YCOG). *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 24:33-41
3. Brooke-Smith M, Figueras J, Ullah S, et al (2015) Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of bile leak after a liver resection and the role of routine operative drainage: an international multicentre study. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 17:46-51
4. Chu KJ, Yao XP, Fu XH (2007) Factors related to pleural effusion following hepatectomy for primary liver cancer. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* 6:58-62
5. Chan KM, Lee CF, Wu TJ, et al (2012) Adverse outcomes in patients with postoperative ascites after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery* 36:392-400
6. Xun Y, Tian H, Hu L, et al (2018) The impact of perioperative allogeneic blood

- transfusion on prognosis of hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine* 97:e12911
7. Chok KS, Ng KK, Poon RT, et al (2009) Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery* 96:81-87
 8. Harimoto N, Shirabe K, Ikegami T, et al (2015) Postoperative complications are predictive of poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *The Journal of surgical research* 199:470-477
 9. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al (2011) Postoperative infectious and non-infectious complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 58:1747-1756
 10. Yamamoto M, Kobayashi T, Kuroda S, et al (2020) Impact of postoperative bile leakage on long-term outcome in patients following liver resection for hepatocellular carcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 27:931-941
 11. Uchiyama H, Harimoto N, Itoh S, et al (2017) Pleural Effusion After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Risk Factor Analyses and Its Impact on Oncological Outcomes. *World journal of surgery* 41:1089-1099
 12. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, et al (2001) Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 136:922-928
 13. Aramaki O, Takayama T, Higaki T, et al (2014) Decreased blood loss reduces postoperative complications in resection for hepatocellular carcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 21:585-591
 14. 中山 壽, 高山 忠, 緑川 泰, et al (2018) 肝胆膵外科高難度手術の総括-安全性と成績-肝細胞癌高難度手術の合併症対策. *日本外科学会定期学術集会抄録集* 118 回:481
 15. Balkwill F, Mantovani A (2001) Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357:539-545
 16. Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S, et al (2007) Trends in morbidity and mortality after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: an institute's experience with 625 patients. *Journal of the American College of Surgeons* 204:580-587
 17. Harimoto N, Shirabe K, Abe T, et al (2011) Prospective randomized controlled trial investigating the type of sutures used during hepatectomy. *World journal of gastroenterology* 17:2338-2342
 18. Katz SC, Shia J, Liau KH, et al (2009) Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery* 249:617-623
 19. Gascón P, Zoumbos NC, Young NS (1984) Immunologic abnormalities in patients

- receiving multiple blood transfusions. *Annals of internal medicine* 100:173-177
20. Kaplan J, Sarnaik S, Gitlin J, et al (1984) Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions. *Blood* 64:308-310

表 1 Clavien-Dindo 分類 Grade 別の具体的合併症内容

Grade	内容
I	創感染(ベッドサイドで創開放)、譫妄、腸炎(食事指導で改善)、胆汁漏(自然治癒)、胸水・腹水貯留(利尿剤の追加)、尿路感染
II	肺炎、腸炎(輸液・薬剤を追加)、不整脈(薬物投与)、高アミラーゼ血症(薬物投与)、好中球減少症(G-CSF 投与)、麻痺性イレウス(輸液を追加)、門脈血栓(薬物投与)、膵炎(薬物投与)、貧血(輸血)
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(腹腔穿刺・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(穿刺ドレージ)、創感染(局麻下に開放・縫合)、不整脈(ペースメーカー挿入)、自然気胸(ドレナージ)
IIIb	胆汁漏、門脈血栓、腹腔内出血、腹腔内膿瘍、創感染・創離開、イレウス、腸管穿孔:(すべて全身麻酔下手術)
IVa	脳梗塞、腎不全、心不全
IVb	心停止、多臓器不全
V	肺炎による呼吸不全、食道静脈瘤破裂

表 2 合併症ごとの定義と対応する Clavien-Dindo 分類の Grade

胸水	胸水貯留に対して追加治療を行ったものと定義。 定例外の利尿剤を追加したもの。全例にアルダクトンが投与されているが、これは合併症に含まれない。	Grade I
	胸腔穿刺により排液を行ったもの。開胸例では胸腔ドレーン 抜去後に胸水再貯留し胸腔穿刺を行ったもの。	Grade IIIa
ドレーン感染	ドレーン排液は#1、#3、#5 病日に細菌培養を行い有意な排菌 を検出したもの、もしくは明らかに排膿を認めたもの。感染 と判断したものは全例に局所麻酔下のドレーン交換を施行。	Grade IIIa
創感染	創感染により創開放したもの。状況により Grade は異なる。	
	ベッドサイドで開放。	Grade I
	局所麻酔下および透視下に処置。	Grade IIIa
	全身麻酔下に処置。	Grade IIIb
胆汁漏	ドレーン排液は#1、#2、#3 にビリルビン値を測定し、血清値 の 3 倍超のものを胆汁漏と定義。	
	数日で自然軽快。	Grade I
	透視下でドレーン交換。	Grade IIIa
	全身麻酔下に胆管修復術。	Grade IIIb
術後輸血	術後の赤血球輸血。	Grade II
腹水	腹水貯留に対して追加治療を行ったものと定義。定例の利尿 剤は合併症に含まれない。	
	利尿剤を追加投与。	Grade I
	腹腔穿刺またはドレーン交換。	Grade IIIa
無気肺	気管支鏡による処置を必要としたもの。理学療法のみで改善 したものは含めず。	Grade IIIa
腹腔内出血	処置を行った腹腔内出血。内容により Grade は異なる。	
	開腹せず輸血のみ行ったもの。	Grade II
	開腹止血術を行ったもの。	Grade IIIb

腹腔内膿瘍	画像診断や臨床所見により膿瘍腔を認めたもの。	透視下にドレナージ	Grade IIIa
		開腹ドレナージ	Grade IIIb
肺炎	CT 肺炎像および喀痰の菌検出に対し抗菌剤投与		Grade II
イレウス	イレウス像に対して処置を行ったもの	禁食と輸液追加	Grade II
		透視下にイレウス管挿入	Grade IIIa
		全身麻酔下にイレウス解除術	Grade IIIb
門脈血栓	CT、US の門脈血栓像に対し処置を行ったもの	血栓溶解剤投与	Grade II
		全身麻酔下に開腹処置	Grade IIIb

表 3 合併症 Grade ごとの症例数

合併症	度数	%
なし	748	59.8
あり	503	40.2
Grade I	77	6.2
Grade II	67	5.4
Grade IIIa	302	24.1
Grade IIIb	37	3.0
Grade IVa	4	0.3
Grade IVb	14	1.1
Grade V	2	0.2

表 4 Grade I (n=77)の内訳

Grade I の内訳	例数
創感染	30
腹水	29
胆汁漏	10
譫妄	6
胸水・イレウス・心不全・腸炎・尿路感染	各 1

表 5

Variable	HR	(95%CI)	<i>p</i>
Prognostic factors for recurrence-free survival			
Postoperative BT	1.673	(1.299-2.156)	<0.001
Pleural effusion	1.404	(1.177-1.676)	<0.001
Prognostic factor of overall survival			
Postoperative BT	1.818	(1.358-2.432)	<0.001
Pleural effusion	1.419	(1.147-1.756)	0.001

HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval, BT, blood transfusion.

図1 合併症の有無による長期生存の比較

(Grade I 以下(n=825)を合併症なし、Grade II 以上(n=426)を合併症ありに分類)

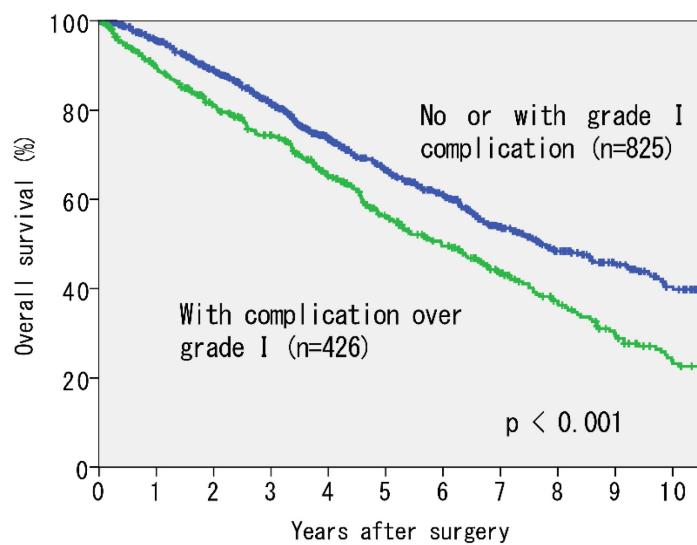
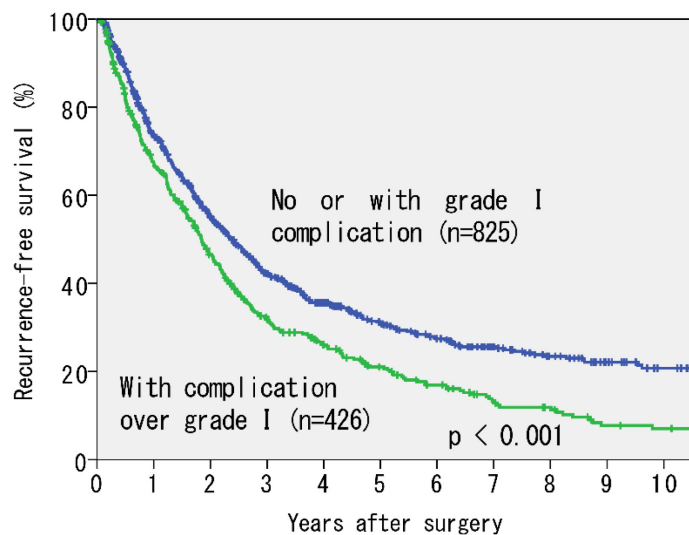
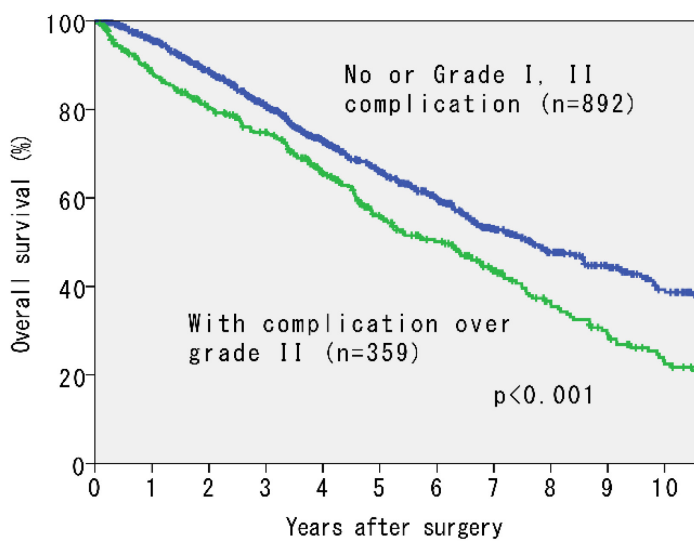
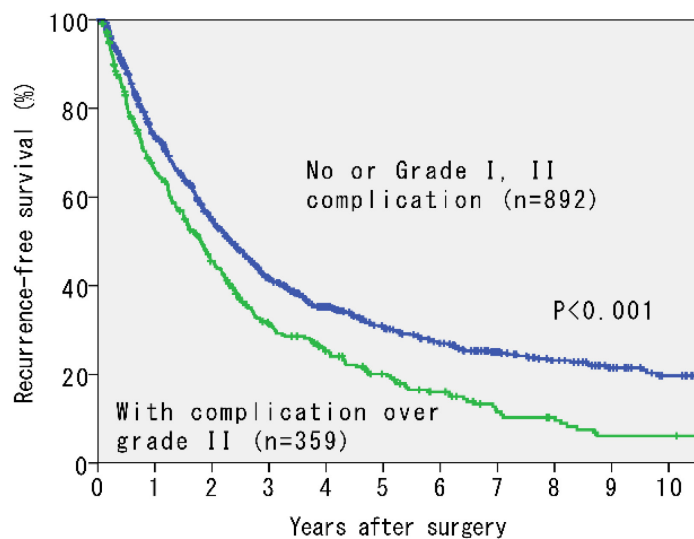


図2 合併症の有無による長期生存の比較

(Grade II以下(n=892)を合併症なし、Grade III以上(n=359)を合併症ありに分類)



和文要約

背景と目的

肝切除術は肝細胞癌(HCC)に対して最も一般的で効果的な治療法である。手術手技と周術期管理の進歩が HCC における肝臓切除後の術後合併症を確実に減少させた。しかし、いまだ術後合併症は 25-49%に発生し重大な問題として残っている。HCC は障害肝を基礎に発生するため、依然、周術期管理は予断を許さない状況である。また、術後合併症と患者長期予後の関連性はいまだ明らかではない。本研究では、1000 例を超える HCC 肝切除患者を対象に合併症の詳細と患者長期予後との関連性を評価し、どのような合併症が予後規定因子となりうるかを検討する。

方法

2000 年から 2018 年に日本大学医学部附属板橋病院で肝切除を施行された HCC 患者を対象とした。手術に際し以下の基準を満たす人はこの研究から除外され、そして根治的な肝切除が施行された患者が追跡候補となった。1)病理検査で HCC 以外の診断、2)再発症例、3)再肝切除、4)肺、リンパ節を含む肝外に転移が存在する。5)主要脈管(門脈本幹および一次分枝、左・中・右肝静脈本幹および下大静脈、肝内胆管一次分枝および総胆管のいずれかを含む)に腫瘍栓が存在する。6)明らかな癌の遺残を認める。

手術適応と手技

肝切除の適応は幕内基準に従い、手術は Pringle 法による全肝遮断のもと、ペアン破碎法により肝実質を離断した。術後赤血球輸血はヘマトクリット 20%以下で実施した。合併症は Clavien-Dindo 分類に基づいて表記した。

経過観察

全ての患者は 3 か月ごとに腫瘍マーカーと画像診断により再発の有無が確認された。

統計学的処理

合併症の有無において無再発生存率と累積生存率を比較した。さらに多変量解析により予後規定合併症を同定した。統計学的手法として、各患者から収集したデータは、フィッシャーの正確検定、 χ^2 検定、ウィルコクソンの順位和検定を用いて分析した。生存曲線は、Kaplan-Meier 法を用いて作成し log-rank 検定で比較した。P < 0.05 をカットオフ値とした。予後関与因子として胸水、腹水、胆汁漏、腹腔内膿瘍、腹腔内出血、肺炎、無気肺、ドレーン感染、創傷感染、門脈血栓症、イレウス、術後輸血の 12 因子を取り上げ、Cox 比例ハザード回帰モデルにより評価した。本研究は日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た (ID: RK- 200702-2)。

結果

原発性肝癌と診断され手術を施行された 1890 人のうち、病理診断で HCC 以外と診断された 161 人、再肝切除 391 人、非治癒切除に終わった 74 人を除外した 1264 人を追跡した(Figure 1)。術後 30 日以内に 494 人(39.1%)になんらかの合併症を認めた。合併症群(n=494)では非合併症群(n=770)に比較して、優位に高齢(p=0.007)、多発結節(p=0.013)、低血小板数(n<0.001)、低アルブミン値(n<0.001)、低プロトロンビン値(n<0.001)、高 ICG 値(p<0.001)、高 AFP 値(p=0.018)であった。

Couinaud の 3 segment 切除以上(右葉切除、左葉切除など)である major 切除は 83 例(6.6%)、3 segment 切除未満(前区域切除、外側区域切除など)の minor 切除が 1181 例(93.4%)であった。合併症群は有意に長時間手術(p<0.001)、長時間 Pringle's maneuver(p<0.001)、多術中出血量(p<0.001)、肝硬変有り(p<0.001)であった。一方で合併症群と非合併症群とでは術式、切除された肝重量、腫瘍径に有意差を認めなかった。

合併症群患者 494 人のうち Clavien-Dindo classification grade I~IIIa は 403 人(88.3%)、IIIb~V は 58 人(11.7%)であった。合併症の詳細は主論文 Table 3 に示すように、胸水 179(胸腔穿刺 178 を含む)、周術期輸血 102、ドレーン感染 99、創感染 96、胆汁漏 87、腹水 59、無気肺 59、腹腔内出血 21、腹腔内膿瘍 19、肺炎 19、イレウス 11、門脈血栓 9 であった(重複発生有り)。肺炎発生例では非発生例に比較して術前の%VC(102(63-120) vs. 109(41-161); p<0.004)が有意に低値であった。在院死は臓器不全 9 人、食道静脈瘤破裂 1 人、門脈血栓 2 人、肺炎 1 人の 13 人であった。

全症例の 5 年無再発生存率、5 年累積生存率はそれぞれ 34.%, 60.6%であった。合併症群の 5 年無再発生存率、5 年累積生存率はそれぞれ 25.3%、55.1%で非合併症群の 41.0%(p<0.001)、64.5%(p<0.001)に比して有意に低値であった。

多変量解析で無再発生存に寄与する合併症因子は胸水(HR=1.53, 95%CI(1.26-1.86), p=0.00002)、創感染(HR=1.42, 95%CI(1.09-1.85), p=0.011)、輸血(HR=1.51, 95%CI(1.18-1.94)であった。累積生存への独立寄与合併症は門脈血栓(HR=3.75, 95%CI(1.20-11.71), p=0.023)、腹水(HR=1.54, 95%CI(1.02-2.33), p=0.039)、輸血(HR=1.35, 95%CI(1.02-1.80), p=0.039)、胸水(HR=1.30, 95%CI(1.04-1.64), p=0.024)であった。

考察

術後合併症群の無再発生存率や累積生存率は非合併症群に比して不良であった。既報とは異なり術後出血、胆汁漏、腹腔内膿瘍は長期生存の予後規定因子とはならず、胸水、創感染、周術期輸血が無再発生存に寄与し、門脈血栓、腹水、輸血、胸水が累積生存を規定すると判明した。加えて、Clavien-Dindo classification の severity は全生存期間と関係がなかった。これらの結果は一見軽症とみられる合併症であっても患者にとっては長期間の

リスク因子となることを示した。

再発と死亡の両者に一致して関与する因子は胸水と輸血であった。なぜ、これらが患者の予後を不良なものにするかを考察する。

まず、肝切除後に胸水が発生する病態は呼吸循環機能、肝機能、手術操作のいずれかに基づく。心不全や呼吸不全を伴う患者では胸水貯留をしばしば伴うが、我々が肝切除を対象とする患者からは術前検査でこのような病態は排除されていた。

従来、胸水発生に影響する直接的な手術操作として開胸、裸地剥離を伴う肝右葉脱転、横隔膜焼灼があげられ、リンパ路や横隔膜の機械的な損傷が原因と考えられている。

さて、肝切除における輸血が予後規定因子であった理由として免疫能の低下や腫瘍細胞刺激性(immunosuppression)に輸血が関与しているとの説がある。反対に輸血は予後に関与しないと報告もあるが、症例数、患者の背景因子、術式が我々と異なっている。周術期輸血が必要な状況は手術中の過多出血量を補正する場合と術後の肝再生のため消耗性貧血が進行する場合があげられる。我々は肝切除の出血量について術後合併症軽減のために 820ml 未満を目標とし、究極的ゴールは 490ml 未満であると報告した。出血量の増加に従って一律に合併症が増えるわけではなく、820ml と 490ml に 2 峰性のピークがあるため、この基準値を下回ることが合併症軽減に有効であると考えられている。多くの high-volume center では輸血率は 12-54% であるが、我々の施設では 8.1% にすぎない。我々は外科医の努力により出血量を減少することにより患者の長期予後を改善できると信じている。術後の消耗性貧血を改善するためには早期に経口摂取と離床を開始し栄養状態の改善に努めるべきである¹。

胆汁漏が全生存を悪化させるとの報告がある。我々の施設ではドレーン排液のビリルビン値が血清ビリルビン値の 5 倍以上となった場合には可能な限り早期に再開腹して胆汁漏の修復術を施行している。胆汁漏に対して保存的治療や内視鏡的ドレナージを行うより、早期再開腹することが重篤な腹腔内膿瘍の発生や免疫能の低下を防止していたと示唆される。

結語

術後合併症は累積生存を悪化させる予後因子であった。無再発生存と累積生存の両者に共通する予後規定合併症因子は胸水と輸血であった。