

論 文 の 内 容 の 要 旨

論文題目 Randomized clinical trial of the effect of a saline-linked radiofrequency coagulator on blood loss during hepatic resection

和訳 ラジオ波凝固装置の肝切除術中出血量への効果を検討するための無作為比較臨床試験

指導教員 幕内雅敏教授

東京大学大学院医学系研究科 平成 15 年 4 月入学

医学博士課程 外科学専攻

氏名 有田 淳一

はじめに

肝切除術はこの 10～20 年間に飛躍的な進歩を遂げたが、肝離断の方法も例外ではなく、何種類もの方法が開発されてきた。

肝切除術において出血量は患者の短期予後にも長期予後にも影響を与える。しかしながら、各肝離断法における肝切除術中出血量の比較化試験の報告は少数しか存在せず、同じ肝離断法に関しても報告により結果が異なっているため、術中出血量を減少させる最も優れた肝離断法は未だ確立されていないと言ってよい。

近年肝切除術用に開発された Dissecting sealer (DS 3.0® ; Tissue Link 社) は生理食塩水を併用したラジオ波凝固装置である。組織を水の沸点である 100℃に保つことでコラーゲンを収縮させ、肝内脈管を安定的に閉鎖させるため、安定し

た止血効果が期待される。

これまでに肝切除術における本機器の出血量減少効果を謳った報告が2つあるが、2つとも対象症例数が少なく、無作為比較化していない。今回われわれは本機器の肝切除術における出血量減少効果を検討するために無作為比較化臨床試験を行なったのでここに報告する。

対象と方法

肝悪性腫瘍に対して東京大学医学部附属病院において肝切除を行なった全患者を本試験登録候補とした。本試験プロトコールは東京大学医学部附属病院倫理委員会により承認を受けた。手術室で患者を全身麻酔下に開腹し、腫瘍が切除可能であることを確認した後にDS群あるいはCC群のいずれかに無作為に割り付ける。無作為化は層別最小化法により行なった。

DS群では肝離断をDissecting sealerを用いて行なう。本機器のハンドピースは図の如く出力ボタンがついたスティック型の形状で、通常の電気メス出力本体に接続する。肝離断に際してはDissecting sealerの先端を肝実質に接して予定肝離断面に沿って往復移動させ、白色凝固した肝実質を鉗子などで切離する。



図. Dissecting sealer ハンドピース全体

CC群ではペアン鉗子で予定肝離断面上の肝実質を挫滅・破碎し、破碎した肝

実質を吸引した後に脈管が確認できるときにはこれを結紮切離あるいは電気メスで凝固した後に切離する。

本研究の **Primary endpoint** は肝離断中出血量とし、術中総出血量と単位肝離断面積当たり出血量 (ml/cm^2) も測定する。**Secondary endpoint** は肝離断時間、肝離断速度 (cm^2/min)、術中赤血球輸血量、術後 3 日目の血清 GOT 値・総ビリルビン値、術後 7 日目のドレーン排液総ビリルビン値、入院期間、胆汁漏の有無、胆汁漏以外の術後合併症の有無とする。**Primary endpoint** である肝離断中出血量について、 α 誤差を 5%、検出力を 80% として両群間で 200ml の差を検出するために各群 40 症例 (計 80 症例) を予定した。

肝離断法の術中総出血量に対する影響を推測するための多変量解析を行なった。出血量に影響することが知られている年齢、肝切除回数、ICG 停滞率 15 分値、Child-Pugh 分類、切除個所数、開胸の有無、術者、多量肝切除の有無、肝流入血遮断法で補正したロジスティック回帰モデルを作成し、Dissecting sealer 使用が術中総出血量 800ml 以上であることに対するオッズ比の推定値と 95% 信頼区間ならびに尤度比検定による P 値を算出した。

結果

2003 年 10 月 17 日から 2004 年 4 月 26 日に当院で肝悪性腫瘍に対して肝切除術を行なった患者は全部で 94 人であった。この内 14 人の患者が本試験の対象から除外され、80 人を DS 群と CC 群に各々 40 人割り付けた。疾患、肝機能を含め、各患者背景因子について、両群間に統計学的有意差を認めなかった。

術中観察項目は表 1 のごとくであった。各出血量測定項目について両群間に

統計学的有意差を認めなかった。肝離断時間と肝離断速度についても両群間に統計学的有意差を認めなかった。

表1. 術中観察項目

観察項目	DS群(N=40)	CC群(N=40)	P
出血量			
総出血量, ml	665 (30-2840)	733 (40-2550)	0.450†
肝離断中, ml	373 (20-1930)	535 (30-1762)	0.252†
単位肝離断面積当たり, ml/cm ²	5.3 (0.3-25.9)	7.0 (0.7-32.4)	0.187†
肝離断時間, min	79 (18-162)	80 (17-202)	0.740†
肝離断速度, cm ² /min	0.99 (0.32-2.17)	0.89 (0.36-2.09)	0.777†
有輸血*	2 (5)	0	0.494‡

数値は中央値 (範囲); *数値は人数 (%). †Mann-WhitneyのU検定. ‡Fisherの正確確率検定.

各術後観察項目について両群間に統計学的有意差を認めなかった。周術期死亡は両群とも認めなかった。

多変量解析の結果、多量出血に対する Dissecting sealer の相関性は証明されなかった。作成したロジスティック回帰モデルにおいて、多量肝切除、複数箇所切除、有開胸が独立して有意に多量出血に相関することが示された (表 2)。

表2. 多量出血に関する多変量解析

変数	オッズ比	95%信頼区間	<i>P</i> *
多量肝切除	6.60	1.66 - 32.28	0.011
複数個所切除	4.83	1.39 - 19.01	0.017
有開胸	3.46	1.08 - 12.48	0.045
Dissecting sealerの使用	1.17	0.39 - 3.53	0.777

*尤度比検定

考察

今回われわれの行なった無作為比較化臨床試験において、Dissecting sealer の出血量減少効果は証明されなかった。Secondary endpoint に挙げた各観察項目においても DS 群と CC 群の間に統計学的有意差を見出さなかった。したがって、本試験の結果から、肝切除術において Dissecting sealer は従来のペアン破碎法に比べて臨床的に優位である点は見出されなかったと言える。

本試験に先立って Dissecting sealer と同種の生理食塩水併用ラジオ波凝固装置を肝切除に用いた論文が 2 つ報告されており、各々肝離断中出血量が 200ml 前後と少量であったと報告している。

上述の 2 つの報告と本試験の結果が異なった理由の一つとして、試験デザインの相違が挙げられるが、本研究は無作為比較化試験であるため最も信頼できる。他の理由の一つとして、機器を使用する技術的な差異が挙げられる。

サンプルサイズをさらに大きくすれば、本研究で得られた両群間の 160ml と

いう出血量の差が統計学的検定で有意であると認識されたかもしれない。しかし、本研究では臨床的有用性を実証するためには少なくとも 200ml の出血量の差が必要であると考えて設定なので結論は動かない。異なる出血量の差を検出するためには、新たな無作為比較化臨床試験が必要である。

多変量解析の結果からも *Dissecting sealer* が多量出血の減少に寄与する証拠は得られなかった。多変量解析の結果、術式・複数切除個所数・有開胸が独立して多量出血と相関したが、三因子とも術式の困難さという観点で共通していた。