

博士論文

肝切除後の肝容量および肝機能回復に関する研究

山口 教宗

肝切除後の肝容積および肝機能回復の研究

指導教員 長谷川 潔 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 26 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

申請者 山口 教宗

要旨

肝細胞癌の患者では、再発後も繰り返し切除術が生存期間を延長することが知られている。しかしながら、繰り返し肝切除が術後肝再生および肝機能に及ぼす影響についてはほとんど知られていない。本研究の目的は、繰り返し肝切除が術後肝再生および肝機能に及ぼす影響を調査することである。今回肝細胞癌に対し繰り返し肝切除を行ったのべ 162 症例で術前術後の全肝容積を測定し、少なくとも四回目までの繰り返し肝切除は肝容量の再生を損なわないことを示した。術後の肝機能も初回切除と有意差なく回復した。一方、Couinaud の 2 セグメント以上の肝切除は肝容量の再生に影響を与える可能性も示唆された。以上の結果から、肝細胞癌の再発診断時に肝機能が保たれ十分な残肝容積が確保されれば、3・4 回目の切除も完全に実施できると考えられる。

略語表

ICG-R15: IndoCyanine Green Retention rate at 15 minutes (ICG15 分值)

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

FLR: Future Liver Remnant

TLV: Total Liver Volume

CT: Computed Tomography

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

RI: Regeneration Index

SLV: Standard liver volume

ALBI score: Integration of albumin-bilirubin score

HGF: hepatic growth factor

TNF- α : tumor necrosis factor- α

IL-6 : Interleukin-6

PNI : prognostic nutritional index

目 次

目次	4
I. 序文.....	7
II. 繰り返し肝切除が術後肝再生率および肝機能に及ぼす影響の検討	
1. 背景.....	12
2. 方法.....	13
1) 解析対象症例	13
2) 再肝切除の適応基準.....	13
3) 肝容積の測定方法.....	14
4) 再生指数(Regeneration index: RI).....	14
5) 術前肝機能評価.....	14
6) 術後肝機能評価.....	15
7) 肝切除術式.....	15
8) サブグループ解析.....	16
9) 統計手法.....	17
3. 結果.....	18
1) 対象患者.....	18

2) 患者詳細、腫瘍条件.....	18
3) 術中・術後成績.....	19
4) 肝容量解析.....	19
5) 術後肝機能評価.....	21
4. 考察.....	22
 Ⅲ. 大腸癌肝転移に対する右肝切除 71 例における肝容量再生の検討	
1. 背景.....	28
2. 方法.....	29
1) 解析対象症例.....	29
2) 肝容積の測定方法.....	29
3) 再生指数(Regeneration index: RI).....	29
4) 術前肝機能評価.....	30
5) 統計手法.....	30
3. 結果.....	31
1) 患者詳細.....	31
2) 術中・術後成績.....	31
3) 肝容量解析.....	32

4. 考察.....	34
IV. 総括.....	39
V. 結語.....	41
引用文献.....	42
謝辞.....	48
図表.....	49

I. 序文

肝細胞癌患者の大部分は何らかの肝基礎疾患を有している(1)。したがって、術後の肝不全や死亡を避けるためには、肝機能の正確な術前評価が不可欠となる。安全な肝切除のための肝機能評価基準を開発するための多くの試みがなされている(2-5)。肝細胞癌の外科的切除後には肝不全のリスクがあると報告されている。この報告に基づき、AASLD(American Association for the Study of Liver Diseases)/BCLC(Barcelona Clinic Liver Cancer 肝臓癌病期分類システムおよび治療ガイドライン)では、門脈圧亢進症は肝切除の禁忌であるとされている(1, 6)。しかし最近の報告では、門脈圧亢進症自体は外科的切除の禁忌ではないが、門脈亢進症を合併した患者では術後の長期成績が有意に劣るとされている(7)。肝細胞癌患者の肝切除の外科的適応を決定するために、ICG15 分値(ICG R15: Indocyanine Green Retention rate at 15 minutes)が日本、韓国、台湾、香港を含む東アジアで広く使用されており、この地域の治療ガイドラインの 1 つは ICG 15 分値を推奨している(8)。しかし、欧米では ICG15 分値が診療方針の決定に用いられることは少ない。ICG15 分値は東アジアでは肝切除術後の死亡率を下げるのに有用であったが、欧米の実臨床においてはエビデンスが不足している。

Johnson らは血清アルブミン値および血清ビリルビン値に基づく、Integration

of albumin-bilirubin (ALBI)スコアと呼ばれる肝機能スコアリングシステムを考案した。著者らは、術後予後を ALBI スコアにおいて分類した。しかし、肝細胞癌に対する肝切除は、通常正常な血清ビリルビン値を有する患者に限定される(1, 9)。したがって、外科手術候補者における ALBI スコアは、単に血清アルブミン値のみによって評価されていることになる。近年の外科技術や周術期管理の進歩の恩恵を被り、肝切除は許容可能な死亡率の下で施行可能となっている(10, 11)。したがって、肝細胞癌の手術適応を評価するにあたっては、Child-Pugh スコア、末期肝疾患 (Model for End-Stage Liver Disease: MELD) スコア、ICG15 分値のみに基づく肝機能解析、または門脈圧亢進症よりも、より敏感で正確な基準が必要となる。Child-Pugh スコアは、食道静脈瘤出血のために食道切除術を施行した患者の臨床成績に基づいて考案されており、肝切除後の術後の肝不全の予測は元々の目的ではない。外科的切除を検討している患者ではChild-Pugh 分類中の多くの因子 (肝性脳症、血清ビリルビン高値、腹水) に異常を認めないため、術前肝機能を Child-Pugh 分類で評価するのは難しい。しかしながら、Child-Pugh 分類は肝切除の適応決定において広く用いられており、周知の術後肝合併症の危険因子である。これらの事実は、Child-Pugh 分類中における肝性脳症・血清ビリルビン高値・腹水以外の項目である、血清アルブミ

ン値が外科手術候補者の肝機能を評価する重要な因子であることを示している。

外科技術と周術期管理の進歩に伴い、より大規模な肝臓切除が行われるようになってきている(12-14)。しかし、このように積極的に大容量肝切除を施行することによる術後合併症の増加、特に肝不全の増加(15)および 5%~8%の致死率が複数の施設から報告されている(16-18)。

残存肝容積と残肝機能は密接に関連しているため(19)、肝切除術後残肝容積 (FLR volume) の測定は、術前に術後残肝機能を予測する上で重要であり術前評価の一環として行われている。肝切除術後残肝容積は通常、肝切除術後残肝容積対全肝容積比 (FLR volume/TLV) として評価され、computed tomography (CT) によって直接測定されることが多い。腫瘍体積は機能的な肝臓容積に寄与しないため、測定された全肝容積から差し引く。この計算方法には多発肝腫瘍では全肝容積の測定が正確に出来ないなど(20)いくつかの欠点があり、これらの限界を克服するため体表面積 (BSA) に基づいて全肝容積を推定する標準化容積法と呼ばれる方法が提案されている (20, 21)。

肝切除は肝細胞癌の治癒的治療法であるが、治癒切除後も 5 年再発率は 70~80%と高い(22-26)。東京大学医学部附属病院肝胆膵外科ではこれまで、3 回以上の繰り返し切除が患者の生存期間を延長させるのに不可欠であると報告した

(27)。また肝細胞癌に対する積極的外科的切除および再切除が複数の施設から推奨されている(28, 29)。反復的な切除のためには、肝容積の十分な再生および肝機能の維持が不可欠である。しかしながら、3回以上の繰り返し肝切除が術後肝再生および肝機能回復に及ぼす影響については報告がない。

肝容積の再生に影響を及ぼしうる、もしくは及ぼさない多くの因子が報告されている。例えば、肥満患者における肝切除術後の肝再生は緩徐になり(30)、術前の Bevacizumab の投与は肝切除後の肝再生を損なわないと報告されており(31)、また細胞周期の減少および細胞アポトーシスの増加のため加齢は術後の肝再生を妨げると報告されている(32)。

Yamanaka らは、同等の切除率の患者において、正常肝では容量において障害肝の少なくとも2倍再生することを報告している(33)。また Nagasue らは、慢性肝炎および肝硬変の患者では、正常肝と比較して残存肝容積がより緩徐に増加すると報告している(34)。しかしながら、これらの報告はすべて初回肝切除を対象としている。

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科では3回目・4回目の切除は比較的頻繁に行われているが、3回以上の繰り返し切除後の肝容量および肝機能における肝再生についての報告はない。したがって本研究では、3回以上の繰り返し肝切

除が術後肝再生率および肝機能に及ぼす影響を検討した。また、3 回以上の繰り返し肝切除が術後肝再生率および肝機能に及ぼす影響の検討において、Couinaud の 2 セグメント以上の肝切除は肝容量の再生に有意に影響を与えた。大容量肝切除が肝容量の再生における影響を検討するため、大腸癌肝転移症例において右肝切除術後の肝容量再生を検討した。

Ⅱ. 繰り返し肝切除が術後肝再生率および肝機能に及ぼす影響の検討

1. 背景

初回肝切除後の肝容量や肝機能は術前とほぼ同じ値に復することは知られている。その前提のもと、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科では肝細胞癌再発に対し初回切除と同じ基準に沿って 2 回目切除をおこなっている。しかしながら、肝細胞癌は再発率が高く、3 回目・4 回目と繰り返し切除が必要となることが多い。よって、すでに初回切除の段階で繰り返し切除を想定した治療戦略を立てる必要がある。東京大学医学部附属病院肝胆膵外科では 3 回目・4 回目の切除となっても根治手術を積極的に適用してきたが、繰り返し切除後の肝容量および肝機能における肝再生についての文献はない。よって現状では初回切除と同じ切除基準を適応し良好な手術成績を収めているものの、その根拠となる臨床研究は行われていなかった。したがって本研究では、3 回以上の繰り返し肝切除が術後肝再生率および肝機能に及ぼす影響を検討した。

2. 方法

1) 解析対象症例

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科において 1994 年 11 月から 2013 年 12 月の間に、肝細胞癌に対し延べ 1558 人の患者に対し肝切除術を施行した。そのうち、2001 年 5 月から 2013 年 12 月までに 71 人の患者に対し 3 回以上の繰り返し肝切除を施行した。肝容積を評価するにあたって CT 画像の再評価が必要となるが、71 例のうち CT データは初回切除 36 例、2 回目切除 49 例、3 回目切除 53 例、4 回以上切除 24 例で利用可能であった (図 1)。

本研究の参加者には研究目的での匿名化したデータ利用に関して包括的な同意を得ており (東京大学医学部倫理委員会審査番号 : 2158)、データを匿名化することで、プライバシーの保護に細心の注意を払いながら研究を遂行した。

2) 再肝切除の適応基準

再発肝細胞癌の外科的治療の適応基準は、初回肝切除に対するものと基本的に同じであり、研究期間を通じて一貫していた(10, 35)。十分な肝臓残存量を残してすべての腫瘍を切除することが可能な場合に肝切除術を施行した。ICG15 分值に基づいて、肝切除の程度を決定した。

3) 肝容積の測定方法

全肝容積は肝切除約1か月前および開腹手術後中央値5ヶ月（範囲：45～1124日）の造影CT画像を用いて算出した。実際の全肝容積はSynapse Vincent（富士フィルム）を用いて測定した（図2）。肝内の血管内の血液および腫瘍体積は肝容積から除外した。

4) 再生指数（Regeneration Index: RI）

再生指数（RI）を術後全肝容積 / 術前全肝容積 × 100（%）と定義し各肝切除毎に計算して、再生の程度を評価した（図3）。

5) 術前肝機能評価

各肝切除術前にはICG15分値を用いて肝機能を評価した。10mlの蒸留水に溶解した50mgのインドシアニングリーン（5mg / mL）を患者の体重（0.1mL / kg）に基づいて静脈注射し、血液ICG濃度を5分ごとに測定した。ICG15分値は、血液ICG濃度時間経過から計算した。またビリルビン値（mg / dL）、アルブミン（g / dL）、合計タンパク質（g / dL）、およびプロトロンビン時間（%）を比較した。また Onodera らは予後栄養指数（PNI: prognostic nutritional index=10×

ALB 値+0.005×リンパ球数)を提唱している。さらに、消化管手術において PNI が 40 を下回る症例は切除・吻合を施行すべきでないと報告している(36)。PNI が RI に与える影響を合わせて検討した。

6) 術後肝機能評価

術後の肝機能は、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科では ICG15 分値での術後肝機能評価は行っておらず、術前との純粋な比較ができなかった。術後に測定しない理由は、ICG15 分値測定過程では血液採取以外に多くの処置を必要とし、また術後肝機能の評価には临床上必要無いためである。そこでプロトロンビン時間値、アルブミン値および血小板数を退院時の値、中央値 27 日（範囲：7-49 日）で追跡し、回復の程度を評価した。

7) 肝切除術式

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科における肝切除術式はこれまで複数回報告されている(37-39)。簡潔にまとめると、逆 L 字または J 字の切開を用いて開腹を行い、次いで肝臓の術中超音波検査を行う。切除可能性を確認後、肝授動を行う。肝離断は Pringle 法(40)と呼ばれる断続的な肝門部遮断下に行う。初回

のみ 10 分間の遮断、続いて 5 分間遮断解除、二回目以降は循環動態が安定していれば 15 分間の遮断と 5 分間の遮断解除を繰り返す。

肝切除の程度は、限定的な非解剖学的切除（116 例）、Couinaud (41)の 1 セグメント切除（25 例）、Couinaud の 2 セグメント切除（18 例）、左肝切除および右肝切除（3 例）のように分類した。

8) サブグループ解析

初回肝切除群（n = 36）、2 回目肝切除群（n = 49）、3 回目肝切除群（n = 53）、4 回目以上肝切除群（n = 24）の 4 群間で RI の比較を行った。

また 1) で述べた通り、2000 年以前の CT 情報が肝容量解析に使用できないことから、初回切除の肝容量測定ができない症例が存在した（図 1）。そこでより正確な比較検討を行うため、3 回の肝切除を受け、3 回切除の前後それぞれの肝容量測定が可能であった 33 例を選択した。この 33 例においても RI を含めた解析を行った。33 例においても初回肝切除群、第 2 回目肝切除群、第 3 回目肝切除群で比較を行った。

9) 統計手法

統計分析は、JMP11(SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いて行った。カテゴリ変数は、必要に応じて χ^2 検定またはフィッシャー正確検定を使用して分析した。連続変数は、Student t 検定または Mann-Whitney U 検定を適宜用いて分析した。P 値が 0.05 未満の場合に統計的有意性を示すと定義した。3 群以上の比較は、Kruskal-Wallis 検定（ノンパラメトリック法）を用いておこなった。多変量解析は、単変量解析（表 5 参照）で有意差を示した ICG R15 値（ $\geq 20\%$ 対 20%未満）、C 型肝炎ウイルス感染（陽性対陰性）、および肝切除の程度（Couinaud の 2セグメント以上切除術対 2セグメント未満切除）と再生指数（RI）において、重回帰分析により行った。

3. 結果

1) 対象患者

1994年11月から2013年12月の間に、肝細胞癌患者は合計1558人が東京大学医学部附属病院肝胆膵外科で肝切除を受けた。そのうち、2001年5月から2013年12月までに3回以上の肝切除を受けた患者は71人であった。さらにその71人において、最初の切除CTデータは36例、第2回目切除では49例、第3回目切除では53例、第4回以上切除では24例において利用可能であった（図1）。3Dシミュレーションによる肝容量評価には電子化されたCT画像情報が必要であり、2000年以前の肝切除例の肝容量評価はCT画像情報が無く不可能であった。

2) 患者詳細、腫瘍条件

対象症例の詳細情報および肝細胞癌の腫瘍条件を表1にまとめた。腫瘍径は初回切除で有意に大きかった。これは、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科では初回切除以降外来で定期的にCTを撮影して再発の調査をしており、早期に再発を指摘できていることによると考えられた。術前の血清ビリルビン値（mg/dL）、血清アルブミン値（g/dL）、血清総タンパク質値（g/dL）を含む術前肝

機能検査結果は、4 群間で類似しており統計学的有意差を認めなかった。術前プロトロンビン値には 4 群間で有意差を認めた ($p=0.0057$)。

3) 術中・術後成績

手術時間、入院期間に有意差を認めなかったが、術中出血量において有意差を認めた (表 2 : $p=0.017$)。また術後死亡は発生しなかった。

4) 肝容量解析

図 4 に示すように繰り返し肝切除における術前・術後の全肝容量を測定した。初回切除、第 2 回目切除、第 3 回目切除、4 回以上切除群での肝容量情報を表 3 に要約する。また初回肝切除症例と 2 回目以上の肝切除症例の比較では RI に有意差を認めた (表 4 : $p= 0.004$)。初回肝切除症例の RI は中央値 93.2 (範囲: 62.7-112.4) であり、また 2 回目以降肝切除群では中央値 97.2 (範囲: 72.9-116.4) であった。初回肝切除、第 2 回目切除、第 3 回目切除および 4 回目以上切除の比較では RI に有意差を認めたが、初回肝切除で RI が最も小さく、再肝切除を行うことで RI が有意に低下することは無かった (図 5)。さらに、RI を Couinaud の 1 セグメント以下と 2 セグメント以上の肝切除群で比較したところ、

有意差を認めた ($p=0.005$)。RI は 1 セグメント以下の肝切除群では中央値 98.1 (範囲: 72.9-119.9)、2 セグメント以上の肝切除群では 中央値 90.5 (範囲: 62.6-113.6) であった。RI は 2 セグメント以上の肝切除群では有意に小さかった ($p=0.004$)。多変量解析においても同様の結果が得られた ($p=0.001$) (表 5)。

また 3 回以上の肝切除を受け、かつ初回から第 3 回目切除まで連続して術後の肝容量評価が可能であった 33 人の患者を選択して評価をした結果を表 6 に示す。RI における有意差は、同様に Couinaud の 1 セグメント以下と 2 セグメント以上の肝切除群の比較で認められ ($p=0.029$)、多変量解析においても同様であった ($p=0.0035$)。初回、2 回目、3 回目肝切除において比較した RI (図 6) では有意差を認めたが ($p=0.028$)、および ICG 15 分値 (図 7) には有意差を認めなかった ($p=0.61$)。全肝容積の推移は図 8 のようになった。

また PNI が RI に与える影響を合わせて検討した結果を表 7 に示す。再生指数は PNI が 40 以上の症例($n=135$)では中央値 96.2%(範囲: 62.7-112.5)であり、また PNI が 40 未満の症例($n=26$)では中央値 97.1%(範囲: 69.4-119.9)であった。両群に有意差を認めなかった ($p=0.77$)。

5) 術後肝機能評価

表 8 に全ビリルビン値、プロトロンビン時間値、アルブミン値および血小板数を退院時直前、中央値 27 日（範囲: 7-49 日）で追跡した結果を示す。全ビリルビン値、アルブミン値および血小板数には有意差を認めなかったが、プロトロンビン時間値にのみ有意差を認めた ($p=0.0035$)。しかしながら、プロトロンビン時間は初回よりも複数回切除後の方が高くなっていた。これは表 2 に示した通り、肝切除の程度が初回切除においてより大規模となる傾向があることによると考えられた。複数回切除後の肝機能を全ビリルビン値、プロトロンビン時間値、アルブミン値および血小板数で評価した場合、その回復が悪くなることは無かった。

4. 考察

本研究結果は、軽度または中等度に傷害を受けた肝臓を有する患者であっても、繰り返し肝切除の回数が肝再生または術後肝機能に影響しないことを示した。残存肝容積は肝切除術後中間値 5 ヶ月の時点で術前全肝容積の中央値 97.2% (範囲 62.7%~120%) に再生した。当研究では、肝細胞癌の再発に対する初回切除と同様の基準で選択された、3 回目から 5 回目の繰り返し肝切除症例では肝容量の回復が繰り返し切除により減退することはなかった。繰り返し肝切除は少なくとも 4 回目までは安全に施行できると考えられた。

本研究は 71 例のみを対象としていたが、肝容積の解析は同じソフトウェアを使用して同じ外科医 (山口教宗) によって行われた。当ソフトウェアは肝実質や門脈、肝静脈を自動的に認識できるが、例えば胃や十二指腸、脾臓等を肝と同時に認識してしまうなどエラーも多く、その都度修正する必要がある。本研究では同じ外科医によって解析が行われたため、測定によって生じる誤差は最小限でありデータの信頼性は高いと考えられた。

次の肝切除を考慮すると、術後数か月を経て完成した総肝容量および ICG R15 値が重要な因子であると考えた。他の報告では再生指数(RI)は、[(肝切除

後再評価時の全肝容積 - 肝切除時の残肝容積) / 肝切除後再評価時の全肝容積]

と定義されることが多い。これは主にどの程度肝容量が増加したかを検討している。しかし、本研究は繰り返し肝切除における肝容積再生に焦点を当てているため、切除肝容積は比較的小さく肝容量の増加量についての検討はそれほど重要でなかった (表 3、表 4)。以上から本研究では術後全肝容積を主に評価し、再生指数(RI)は術後全肝容積 / 術前全肝容積 × 100 (%) と定義した。

実質肝切除率、すなわち[(切除容量 - 腫瘍容積) / (全肝容積 - 腫瘍容積)] および ICG R15 値は、患者の予後と相関すると報告されている(42)。しかしながらこの方法では、全肝容積の再生を直接的に比較することは出来ない。対照的に本研究では、再生指数を用いて全肝容積の再生を明瞭に実証することができた。

術後の肝容積測定の時期は重要である。本研究は後ろ向き研究であり、肝容量測定のためだけに肝切除後一定期間後に施行された CT データを得ることは出来なかった。しかしながら全ての症例では切除後中間値 5 ヶ月の時点で CT 検査が行われていた。この理由は、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科では肝

細胞癌術後の症例を定期的に外来経過観察しており、定期的に CT を撮影して再発腫瘍の早期発見に努めているためである。

肝再生を評価するために肝容量の測定を行った報告は少ない。これらの研究のほとんどは、生体肝移植ドナーにおける早期肝再生指数を測定している。

Zeppa らは、右肝切除術後の肝再生の 56%～58%が肝切除術後 1 週以内に起こると報告した(43)。Kele らは手術後 6 ヶ月の再生指数が切除容積と相関していることを報告した(44)。Yamanaka らは障害肝においては肝容積再生に 3 から 5 ヶ月を要すると報告した(33)。以上の既報告を鑑み、肝切除術後中間値 5 ヶ月で術後総肝容積を測定すれば、ほぼ肝再生の終了した肝容積測定として許容できると考えた。

術後肝再生に影響する因子として肥満や加齢が報告されている(30, 32)。また慢性肝炎および肝硬変を有する患者では、術後残肝容積は正常肝よりも緩徐に増大すると報告されている(33)。本研究では表 5 に示した通り、年齢 (> 65 歳対 65 歳以下)、Child-Pugh スコア (A 対 B)、背景肝 (肝硬変対慢性肝炎/慢性肝炎) および糖尿病歴の有無によって肝容量再生に有意差を認めなかった。これらの結果は、むしろ高齢者および肝硬変患者において肝切除を繰り返す傾向

があるため、重要である。一方、ICG R15 ($\geq 20\%$ 対 $< 20\%$) および HCV 感染の有無により肝容積再生に有意差を認めた。しかしながら、再生指数は ICG R15 が術前に 20%以上および HCV 陽性患者の方が大きかった。

日本における肝移植の適応基準は非常に狭い。切除不能な肝細胞癌を有する症例で、ミラノ基準を満たし(45)かつ肝機能が Child 分類 C と悪い場合に考慮される。しかも脳死ドナーは非常に稀であるため、生存ドナーを持たない症例で肝移植を施行することは非常に困難となる。よって、再発肝細胞癌の治療における繰り返し肝切除は本邦において重要な選択肢である。

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、Couinaud の 2 セグメント以上の切除をした症例が非常に少ないことがある ($n = 21$)。肝細胞癌再発に対し東京大学医学部附属病院肝胆膵外科では縮小肝切除を施行することが多いことがこの要因である (表 4)。肝切除が肝容積再生に及ぼす影響については改めて別に検討する必要がある。

第 2 に、肝実質の浮腫や炎症が術後残存肝ではしばしば観察される(44)。従って、総肝容積の増加は必ずしも実際の肝再生を反映しない。肝容積と肝機能との関係を検証するためには、より多くの研究が必要である。

第3に、繰り返し肝切除の適応とならなかった症例については解析を行わず、繰り返し肝切除の適応症例のみに焦点を当てた。したがって、肝機能をバイアスなしで比較することは困難である。

第4に、本研究では分子レベルにおける肝再生解析を行っていない。肝切除後最初の1時間以内に発現が変化する数千の肝細胞遺伝子が知られている(46)。また肝切除の直後には hepatic growth factor (HGF)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、Interleukin (IL) 6 などの血中濃度が急激に上昇し肝再生に寄与していると考えられている(47-49)。HGF を測定することで、肝切除の規模や繰り返し肝切除が肝切除術直後の HGF 産生に与える影響を検討できた可能性があった。

最後に、肝機能は切除前の ICG R15 値を用いて評価した。ICG 検査は血液採取以外に多くの処置を必要とし、術後肝機能の評価には必要ない。したがって、我々は肝切除後に ICG 検査を実施していない。肝機能の再生を評価するために、その後の肝切除直前の ICG R15 値を用いた。

結論：本研究では4回までの繰り返し肝切除が肝容量および肝機能の回復に影響を与えないことが示された。肝細胞癌再発に対する繰り返し肝切除は、安

全に施行できると考えられた。一方、Couinaudの2セグメント以上の肝切除は肝容量の再生に影響を与えるようであり、各自の肝切除において必要以上の肝実質を切除しないことが、術後再発に対する再切除を安全に行うために重要であることが示唆された。

Ⅲ. 大腸癌肝転移に対する右肝切除 71 例における肝容量再生の検討

1. 背景

Ⅱ.において、肝細胞癌に対する肝切除の程度（Couinaud の 2 セグメント以上切除術対 2 セグメント未満切除）の肝容量再生における影響を検討した。これは肝切除容量が大きいほど肝再生が抑制されるという仮説に基づいている。実際、RI は 2 セグメント以上の肝切除群では有意に小さかった（ $p=0.004$ ）。しかしながら表 4 に示した通り、本検討では比較的小規模な肝切除を施行した症例が多く、Couinaud の 2 セグメント以上の切除はのべ 162 例中 21 例にとどまった（13%）。したがって、肝容量再生における大肝切除の影響をより正確に検討するため、大腸癌肝転移に対する右肝切除 71 例における肝容量再生の検討を新たに行った。具体的には、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科の基準では正常肝には全肝容量の約 70%までの肝切除を行う(37)が、化学療法後の症例では全肝容積の約 60%までの肝切除にとどめている。しかしながらスイス・ローザンヌ大学ではさらに積極的な肝切除を施行することもある。予想残肝容量の全肝容積における割合を計算し、残肝容量の全肝容積における割合が、40%未満・40~50%・50%を超える 3 群で同じく肝容量の再生を比較した。術前化学療法の有無で肝容量回復の程度を比較した。

2. 方法

1) 解析対象症例

2005年1月から2017年6月の間に大腸癌肝転移に対し右肝切除術を施行した症例のうち、術前後で高水準の腹部CTが撮影されており、肝容積測定を行える71例を対象とした。内訳は東京大学医学部附属病院肝胆膵外科39例およびスイス・ローザンヌ大学医学部附属病院腹部外科32例である。

2) 肝容積の測定方法

全肝容積は肝切除約1か月前および開腹手術後中央値約6ヶ月（範囲:14-1524日）の造影CT画像を用いて算出した。実際の全肝容積はSynapse Vincent（富士フィルム）を用いて測定した（図2）。肝内の血管内の血液および腫瘍体積は肝容積から除外した。

3) 再生指数（Regeneration Index: RI）

対象が右肝切除を施行された症例のみであり、再生指数は複数の指標を用いて多角的に評価することとした。再生指数（RI）を術後全肝容積/術前全肝容積×100（%）（図3）および術後全肝容積/術前予測残肝容積×100（%）（図9）

の2つの方法で肝容量の再生を検討した。

4) 術前肝機能評価

術前の血清における全ビリルビン値 (mg / dL)、アルブミン値 (g / dL) およびプロトロンビン時間 (%) を肝機能評価の指標として用いた。

5) 統計手法

統計分析は、JMP11(SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いて行った。カテゴリ変数は、必要に応じて χ^2 検定またはフィッシャー正確検定を使用して分析した。連続変数は、Student t 検定または Mann-Whitney U 検定を適宜用いて分析した。P 値が 0.05 未満の場合に統計的有意性を示すと定義した。3 群以上の比較は、Kruskal-Wallis 検定 (ノンパラメトリック法) を用いておこなった。

3. 結果

1) 患者詳細

対象患者 71 例の患者詳細を表 9 にまとめた。年齢は中央値 64 歳（範囲: 35-80 歳）、このうち 65 歳以上は 32 症例（45.1%）であった。性別は 41 例（57.7%）と男性が多く、術前の血清ビリルビン値 0.67 ± 0.32 (mg/dL, 平均 \pm SD), 血清アルブミン値 3.83 ± 0.57 (g/dL, 平均 \pm SD) , PT 時間 94.7 ± 11.4 (% , 平均 \pm SD) であった。術前化学療法は 53 例（74.6%）、術前門脈塞栓術は 38 例（53.5%）で施行されていた。術前門脈塞栓術施行から肝容量測定目的の CT までの日数は、中間値 23 日（range:1-175 日）であった。予測残肝容量の全肝容積における割合が、40%未満・40~50%・50%を超える 3 群で同じ術前情報を比較したところ、術前化学療法施行症例数のみに有意差を認めた（表 10, $p=0.0295$ ）。

2) 術中・術後成績

予測残肝容量の全肝容積における割合が、40%未満・40~50%・50%を超える 3 群で術中・術後成績を比較した。手術時間、術中出血量、入院期間および合併症発生率に有意差を認めなかった（表 11）。また術後 90 日以内の死亡は発生しなかった。71 症例全体では、手術時間中央値 381 分（範囲: 180-725 分）、

術中出血量中央値 800ml (範囲: 200-4000ml)、入院期間中央値 16 日 (範囲: 7-74 日)、Clavien-Dindo 分類で Grade 3a 以上の合併症発症率は 28.1% (20 例) であった。

3) 肝容量解析

全 71 例において術前全肝容積は中央値 1358 cm³ (範囲: 620-2314 cm³)、術前予測残肝容積は中央値 652cm³ (範囲: 358-1197 cm³)、術後全肝容積は中央値 964cm³ (範囲: 391-1876 cm³) であった。今回再生指数として検討した、術後全肝容積 / 術前全肝容積 × 100 (%) および術後全肝容積 / 術前予測残肝容積 × 100 (%) の値を表 1 2 に示す。

予測残肝容量 40%未満・40~50%・50%を超える 3 群での比較では、表 1 3 に示すように全ての項目で有意差を認めた。特に再生指数では、術後全肝容積 / 術前全肝容積 × 100 (%) は図 1 0 (p=0.0377)、術後全肝容積 / 術前予測残肝容積 × 100 (%) は図 1 1 (p<0.0001) に示すように明確な有意差を認めた。

また術前化学療法施行群(n=53)と非施行群(n=18)の比較では、術後全肝容積 / 術前予測残肝容積 × 100 (%) においては有意差を認めなかった。術後全肝容積 / 術前全肝容積 × 100 (%) では術前化学療法施行群において有意差を認め、かつ化

学療法施行群で再生指数が大きかった。術前化学療法施行群では中央値 78.1% (範囲: 53.6-109.3%)に対して非施行群では中間値 65.4% (43.8-88.1%)であった。

(表 1 4: p=0.0065)

術前門脈塞栓術施行群 (n=38) と非施行群 (n=33) の比較では、術後全肝容積/術前予測残肝容積×100 (%)および術後全肝容積 /術前全肝容積×100 (%)において有意差を認めなかった (表 1 5)。

4. 考察

本検討は肝容量再生における大肝切除の影響を検討するために行った。右肝切除後の肝容量再生については多くの報告があるが、その大部分は生体肝移植ドナーであり、また術後早期（1週間後）の肝容量再生について検討している(43, 44, 50, 51)。Zappaらは右肝切除を受けた患者の肝容量再生の56%は術後1週間で起こると報告している(43)。しかしながら、右肝切除術後完全に再生した肝容量が術前と比較してどの程度かについては、報告は少ない。Aokiらは、右肝切除術後の生体肝移植ドナー25例において、全肝容量は術後6ヵ月の時点で術前全肝容量と比較して 78.9 ± 7.30 (平均 \pm SD)(%)、また術後4年追跡できた13例において 89.3 ± 5.70 (平均 \pm SD)(%)まで増加したと報告している(52)。本検討では右肝切除術後の全肝容量は術後中央値6ヵ月の時点で、中央値 964 cm^3 (範囲: 391-1876)となっていることが示された。またこの容積は術前全肝容量と比較して中央値で76.2%(範囲: 43.8-109.3%)であった。

「繰り返し肝切除が術後肝再生率および肝機能に及ぼす影響の検討」ではCouinaudの2セグメント未満の症例がのべ162例中141例(87%)と多かった。この集団では、残存肝容積は肝切除術後中間値5ヶ月の時点で術前全肝容

積の中央値 97.2%（範囲: 62.7%～120%）に再生した。背景肝が異なるため厳密には比較できないが、大肝切除を行うほどプラトーに達した時点での術後全肝容量は減少することが示唆された。

また当研究では右肝切除における切除量の比較方法として、残存肝の容積が術前全肝容積に占める割合を使用した。右肝切除を施行した 71 例を、予測残肝容積の術前全肝容量に占める割合が 40%未満の群、40~50%の群、50%を超える群の 3 群に分けて比較を行った。化学療法を施行している患者において、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科では残肝容積 40%以上を切除基準としている。また残肝容積が 50%ある切除では残肝容量において左肝切除に近い、比較的余裕のある切除となることが多い。よって 40%未満の群、40~50%の群、50%を超える群の 3 群を設定した。

3 群の比較では有意差は認めるものの、プラトーに達した全肝容積に大きな違いは認められなかった（図 10、表 13）。すなわち、予想残肝容積の術前全肝容積に占める割合が小さい群ほど、術後の肝再生が容量・比として有意に大きかった（図 11、表 13）。

大腸癌肝転移に対する肝切除を考慮するにあたっては、術前化学療法を施行されている症例が大半を占めるため、化学療法の肝容量再生に対する影響を考慮することが重要となる。Karoui らは術前化学療法は、特に投与回数が多い症例では肝切除術後合併症の独立危険因子であることを示した(53)。また、Aussilhou らは Bevacizumab の投与は術前門脈塞栓術後の肝容量増加を阻害すると述べている(54)。しかしながら、Gruenberger らは肝切除術前の Bevacizumab 投与は肝切除術後 3 ヶ月の肝容量に影響を与えないと報告している(55)。また Gruenberger と同じグループはまた、Bevacizumab を Oxaliplatin と組み合わせて使用すると、Oxaliplatin による肝障害である sinusoidal obstruction syndrome を軽減すると述べている(56)。また Yamashita らは術前化学療法は全肝容積を縮小させることがあり、化学療法による 10%以上の肝容量減少は術後肝不全や死亡の独立危険因子であると報告している(57)。このように肝切除術前化学療法の影響は種々の報告があるものの、一定した見解は得られておらず今後も検討する必要がある。本研究における術前化学療法施行群(n=53)と非施行群(n=18)の比較では、術後全肝容積/術前予測残肝容積×100 (%)と[(術前全肝容積-術前予測残肝容積)/術前予測残肝容積]×100 (%)においては有意差を認めなかった。術後全肝容積/術前全肝容積×100 (%)では術前化学療法施行群において有意差を認

め、かつ化学療法施行群でむしろ再生指数が大きかった。化学療法施行群で再生指数が大きかった理由は、Yamashita らが報告しているように(57)、術前全肝容量が化学療法施行により通常より縮小しており、それが術後長期間（中央値6ヵ月）を経て正常な容積に回復した可能性が考えられた。いずれにしても本検討では化学療法の肝容量回復への負の影響は示されなかった。

本研究にはいくつかの限界がある。第1にスイスと日本の症例が混在していることである。Kokudo Tらが報告しているように(58)、肝容量は欧米人では大きい傾向にある。また本検討ではスイス症例の肝再生は早くかつ量も大きかった（表13）。第2に化学療法施行群はスイスと日本の症例が混在しているが、非施行群は日本の症例のみである。化学療法の負の影響がスイス症例によってマスクされている可能性がある。第3に化学療法のレジメンが不明な症例があり、レジメンが肝容量再生に与える影響の検討が出来なかった。第4にCT撮影のタイミング（門脈塞栓術後・術後）にばらつきがあった。今後はCT撮影のタイミングをそろえた前向き研究の施行を検討する。最後に、予想残肝容積の術前全肝容積に占める割合についても人種差の影響が考えられた。40%未満の群は全てスイスの症例である。

化学療法や肝切除の大きさ・割合による肝容量再生への影響は興味深い。しかしながら、今後の検討においては人種差による影響を最小限とするため、人種差を考慮した標準肝容積 (Standard liver volume : SLV) との比を求めるなどの調節が必要と考えられた。

総 括

本研究では、まずのべ 162 例の検討で肝細胞癌に対し肝切除を繰り返すことによる肝容量再生および肝機能への影響は少ないことがわかった。しかしながら、Couinaud の 2 セグメント以上の切除をした症例では肝容量における再生が有意に減少しており、初回肝切除の規模が 2 回目以降の肝切除に影響を与える可能性があると考えられた。Couinaud の 2 セグメント以上の切除をした症例が非常に少ない ($n = 21$) という弱点を補うため、大腸癌肝転移における右肝切除症例 71 例における肝容量再生の研究を行った。初回切除術後の完成した肝容量は中央値 76.2% (範囲 : 43.8-109.3%) と、繰り返し切除症例群の初回切除中央値 97.1% (範囲 : 62.6-119.9%) と比較して明らかに小さかった。初回切除時に大容量肝切除を意識的に避けることが、腫瘍再発時の外科的選択肢を増やす可能性がある。

今後は肝細胞癌に対する 2 回までの再切除をおこなっている症例群まで対象を増やし、肝細胞癌における大容量肝切除の影響を検討することを計画中である。大容量肝切除を施行された症例の追跡調査も行い、腫瘍再発時の外科的選

損傷に対する影響を検討する。肝容量における肝再生については人種間に差がある可能性があり、Kokudo Tらが開発したSLVとともに検討を計画中である。

結 語

本研究は、少なくとも肝細胞癌に対する4回目までの繰り返し肝切除は肝臓の容量における再生を損なわないことを示した。肝機能の悪化を認めず腫瘍条件の許す肝細胞癌の再発症例では、安全に繰り返し肝切除を行うことができる。

しかしながら、Couinaudの2セグメント以上の肝切除は肝容量の再生に影響を与えるようであり、これは大腸癌肝転移に対する右肝切除施行71例における肝容量再生において同様の結果であった。初回切除時に大容量肝切除を意識的に避けることが、腫瘍再発時の外科的選択肢を増やす可能性がある。

引用文献

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
2. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
3. Donadon M, Costa G, Cimino M, Procopio F, Fabbro DD, Palmisano A, Torzilli G. Safe hepatectomy selection criteria for hepatocellular carcinoma patients: a validation of 336 consecutive hepatectomies. The BILCHE score. *World J Surg* 2015;39:237-243.
4. Ichikawa T, Uenishi T, Takemura S, Oba K, Ogawa M, Kodai S, Shinkawa H, et al. A simple, noninvasively determined index predicting hepatic failure following liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:42-48.
5. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
6. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181-200.
7. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-536.
8. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, Uemoto S, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015;45.
9. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatol Res* 2009;39:107-116.
10. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138:1198-1206; discussion 1206.
11. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999;229:322-330.

12. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, Kenamer DL, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004;239:722-730; discussion 730-722.
13. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, Seehofer D. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1602-1608.
14. Natsume S, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Shimoyama Y, Nagino M. Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy. *Ann Surg* 2012;255:754-762.
15. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:854-862; discussion 862-854.
16. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-406; discussion 406-397.
17. Halazun KJ, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Malik HZ, Attia MS, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Right hepatic trisectionectomy for hepatobiliary diseases: results and an appraisal of its current role. *Ann Surg* 2007;246:1065-1074.
18. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009;250:540-548.
19. Truant S, Boleslawski E, Sergent G, Leteurtre E, Duhamel A, Hebbar M, Pruvot FR. Liver function following extended hepatectomy can be accurately predicted using remnant liver volume to body weight ratio. *World J Surg* 2015;39:1193-1201.
20. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512-519.
21. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, Lerut J, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 2002;8:233-240.
22. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-

117.

23. Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, Ishida K, Shimada R, Miyagawa S, Makuuchi M, et al. Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:1032-1038.

24. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, Del Gaudio M, Cescon M, Cavallari A, Mazziotti A. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001;234:71-78.

25. Nakajima Y, Ko S, Kanamura T, Nagao M, Kanehiro H, Hisanaga M, Aomatsu Y, et al. Repeat liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001;192:339-344.

26. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-382.

27. Mise Y, Hasegawa K, Shindoh J, Ishizawa T, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. The Feasibility of Third or More Repeat Hepatectomy for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2015;262:347-357.

28. Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, Shindoh J, Takemura N, Aoki T, Sakamoto Y, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol* 2014;61:583-588.

29. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, Vauthey JN, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013;257:929-937.

30. Truant S, Bouras AF, Petrovai G, Buob D, Ernst O, Boleslawski E, Hebbar M, et al. Volumetric gain of the liver after major hepatectomy in obese patients: a case-matched study in 84 patients. *Ann Surg* 2013;258:696-702; discussion 702-694.

31. Millet G, Truant S, Leteurtre E, Hebbar M, Zerbib P, Huet G, Boleslawski E, et al. Volumetric analysis of remnant liver regeneration after major hepatectomy in bevacizumab-treated patients: a case-matched study in 82 patients. *Ann Surg* 2012;256:755-761; discussion 761-752.

32. Enkhbold C, Morine Y, Utsunomiya T, Imura S, Ikemoto T, Arakawa Y, Saito Y, et al. Dysfunction of liver regeneration in aged liver after partial hepatectomy. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1217-1224.
33. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, Kato T, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, et al. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology* 1993;18:79-85.
34. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg* 1987;206:30-39.
35. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993;9:298-304.
36. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85:1001-1005.
37. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:346-350.
38. Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, Kosuge T, Takayasu K, Yamazaki S, Hasegawa H. A new method for mapping hepatic subsegment: counterstaining identification technique. *Surgery* 1991;109:226-229.
39. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, Sano K, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005;242:252-259.
40. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg* 1908;48:541-549.
41. Couinaud C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver]. *Presse Med* 1954;62:709-712.
42. Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, Tanaka N, Kuwata K. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 1984;95:586-592.
43. Zappa M, Dondero F, Sibert A, Vullierme MP, Belghiti J, Vilgrain V. Liver regeneration at day 7 after right hepatectomy: global and segmental volumetric analysis by using CT. *Radiology* 2009;252:426-432.
44. Kele PG, de Boer M, van der Jagt EJ, Lisman T, Porte RJ. Early hepatic

regeneration index and completeness of regeneration at 6 months after partial hepatectomy. *Br J Surg* 2012;99:1113-1119.

45. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.

46. Mohn KL, Laz TM, Hsu JC, Melby AE, Bravo R, Taub R. The immediate-early growth response in regenerating liver and insulin-stimulated H-35 cells: comparison with serum-stimulated 3T3 cells and identification of 41 novel immediate-early genes. *Mol Cell Biol* 1991;11:381-390.

47. Michalopoulos GK. Principles of liver regeneration and growth homeostasis. *Compr Physiol* 2013;3:485-513.

48. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol* 2007;213:286-300.

49. Zimmers TA, McKillop IH, Pierce RH, Yoo JY, Koniaris LG. Massive liver growth in mice induced by systemic interleukin 6 administration. *Hepatology* 2003;38:326-334.

50. Kwon KH, Kim YW, Kim SI, Kim KS, Lee WJ, Choi JS. Postoperative liver regeneration and complication in live liver donor after partial hepatectomy for living donor liver transplantation. *Yonsei Med J* 2003;44:1069-1077.

51. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Gordon FD, Erbay N, Lyn Price L, Lewis WD, Jenkins RL. Liver regeneration and surgical outcome in donors of right-lobe liver grafts. *Transplantation* 2003;76:5-10.

52. Aoki T, Imamura H, Matsuyama Y, Kishi Y, Kobayashi T, Sugawara Y, Makuuchi M, et al. Convergence process of volumetric liver regeneration after living-donor hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1594-1601.

53. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1-7.

54. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1553-1559.

55. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for

patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-1835.

56. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, Koelblinger C, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:515-520.

57. Yamashita S, Shindoh J, Mizuno T, Chun YS, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN. Hepatic atrophy following preoperative chemotherapy predicts hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastases. *J Hepatol* 2017;67:56-64.

58. Kokudo T, Hasegawa K, Uldry E, Matsuyama Y, Kaneko J, Akamatsu N, Aoki T, et al. A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight. *J Hepatol* 2015;63:848-854.

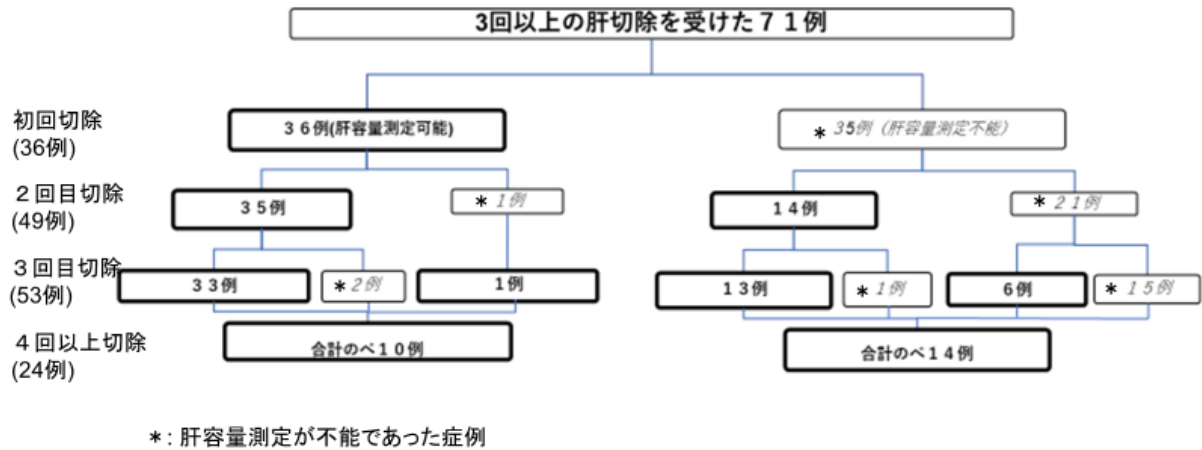
謝 辞

本研究の遂行および論文作成にあたり、多大なる御指導、御支援、御協力を賜りました東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器外科学教室教授の長谷川潔先生に深謝致します。本研究の遂行にあたり、ご協力いただきました国立研究開発法人 国立国際医療研究センター理事長の國土典宏先生、杏林大学医学部外科学教室教授の阪本良弘先生、東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器外科学教室講師の金子順一先生、同講師の赤松延久先生、同講師の有田淳一先生に深謝致します。

本研究内容の一部は、World journal of Surgery 誌（2018年6月12日）およびスイス外科学会（スイス・ルガノ、2016年2月、Congrès annuel de la Société Suisse de Chirurgie、優秀演題セッション）で公表しました。

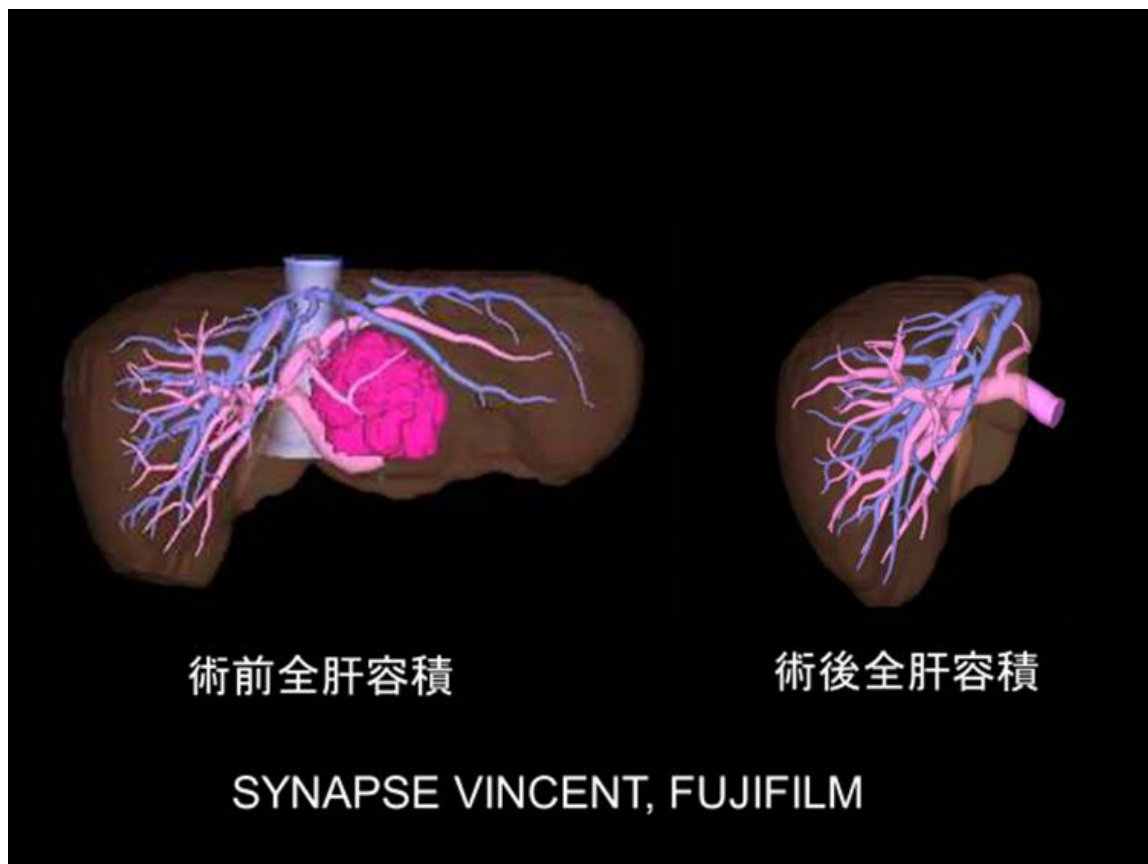
図表

図1 肝容量評価が可能であった症例



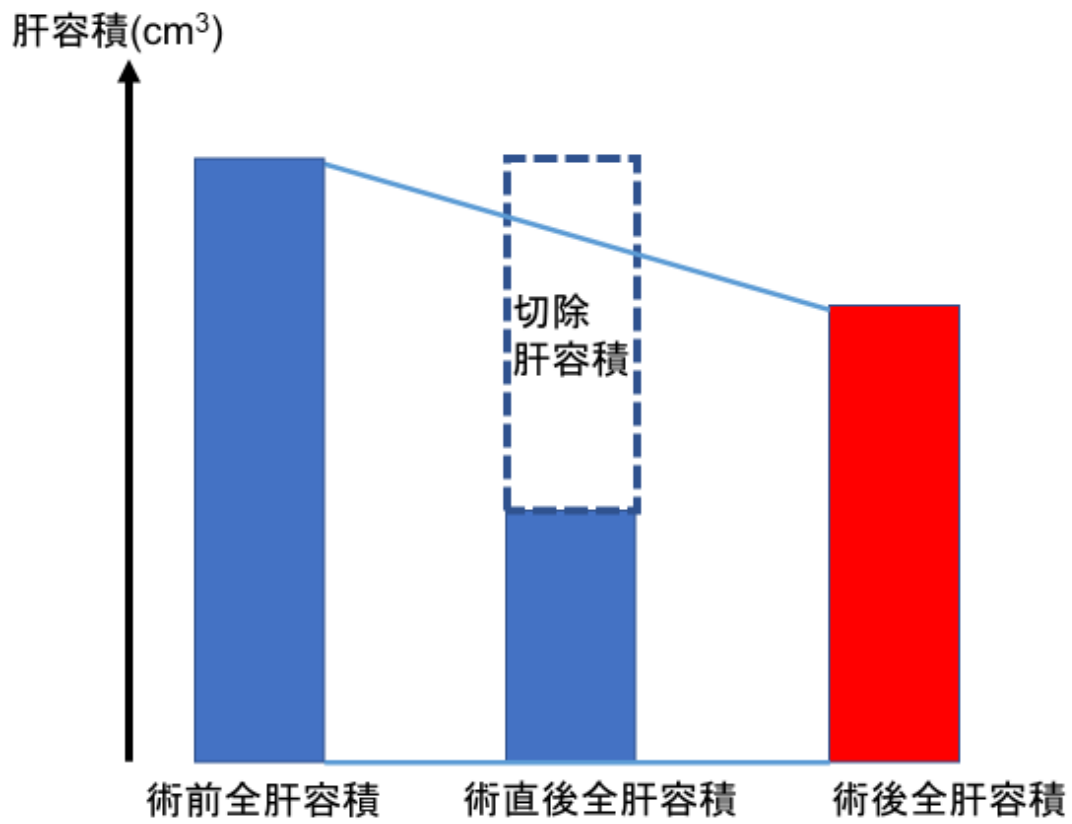
東京大学医学部附属病院肝胆膵外科において3回以上の肝切除を施行した71例に対し解析をおこなった。2000年以前の症例ではCTデータが利用不可能であったため、初回切除ではのべ36例、2回目切除ではのべ49例、3回目切除ではのべ53例、4回以上切除症例ではのべ24例でのみ肝容量解析が可能であった。

図 2 術前・術後全肝容積の測定方法 Synaps Vincent, Fujifilm



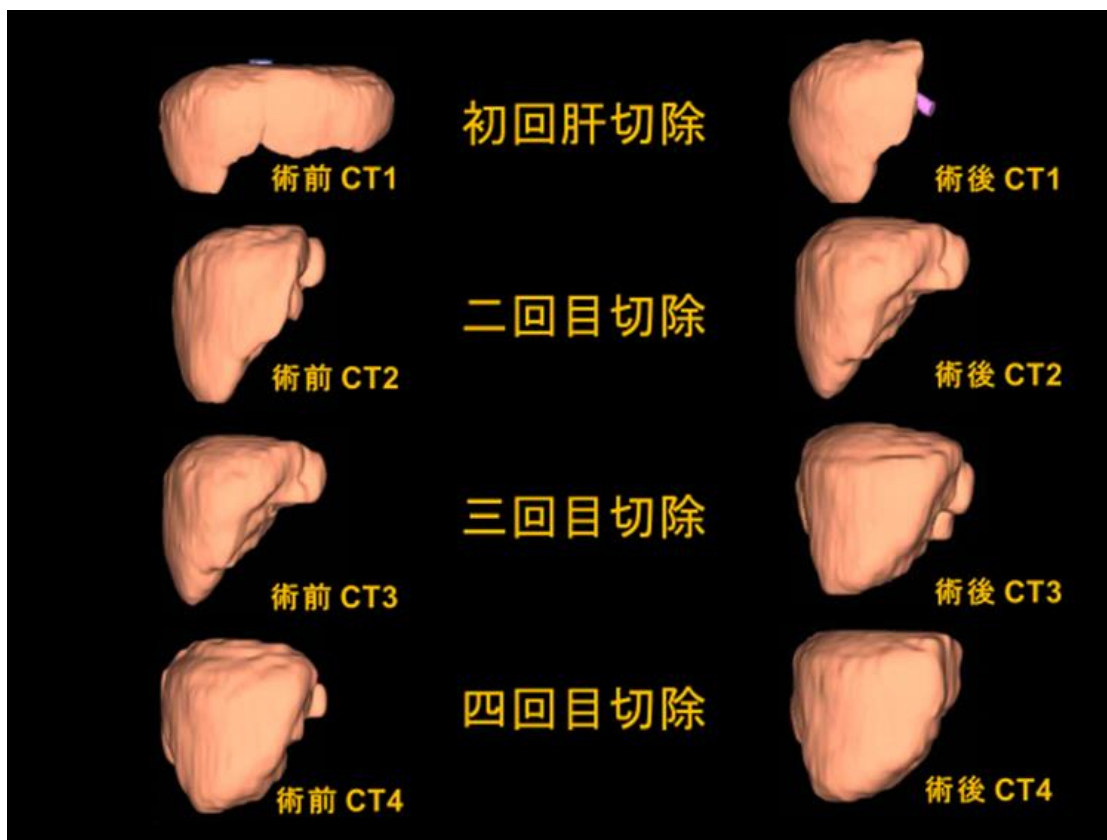
術前・術後の全肝容積は Fujifilm の Synaps Vincent を用いて行った。
肝内の下大静脈・肝静脈・門脈・腫瘍の容積は差し引いた。

図3 肝容量再生の指標その1 (術後全肝容積/術前全肝容積)



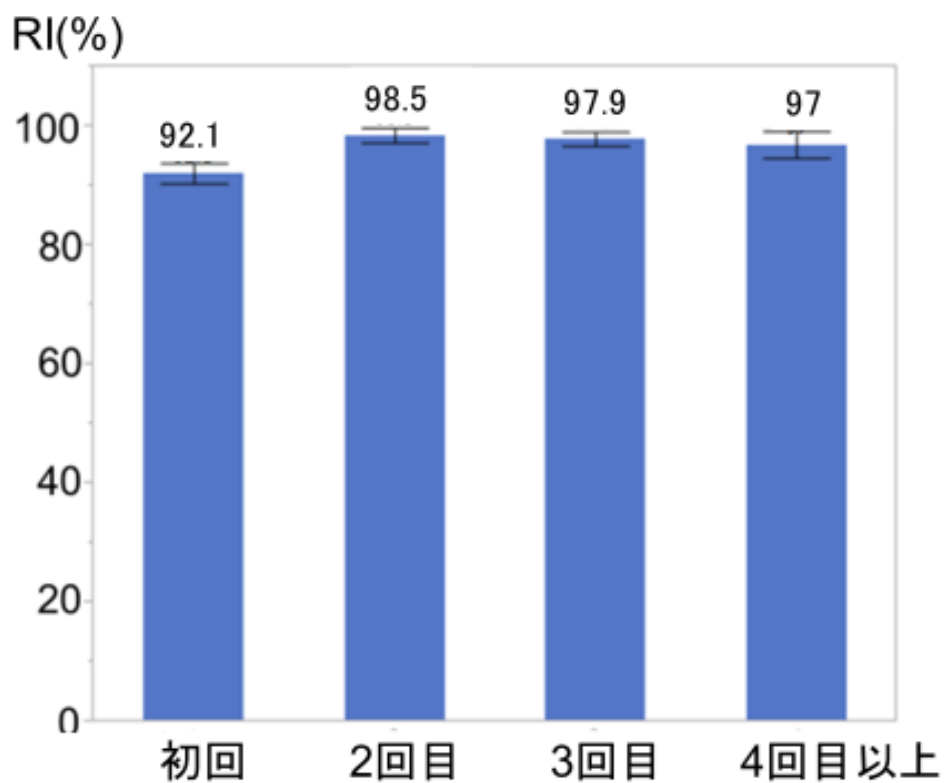
術後全肝容積どれだけ術前の値に近づいたかを評価するため、術後全肝容積を術前全肝容積で除すことでその比をもとめた。

図4 繰り返し肝切除における肝容量測定の一例



繰り返し肝切除における肝容量測定は、上図のように各切除で切除前後の2回行った。

図5 初回・2回目・3回目・4回目以上のRI比較

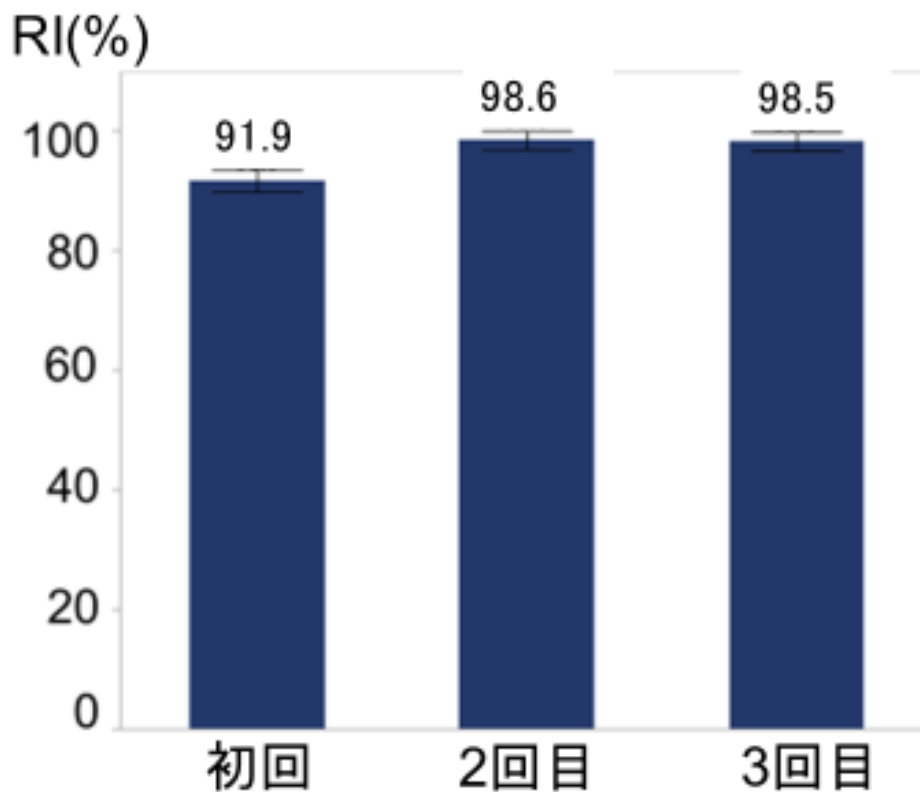


RI: regeneration index

肝切除初回・2回目・3回目・4回目以上におけるRIを示す。

数字はRIの平均値、エラーバーは平均値の標準誤差を示している。

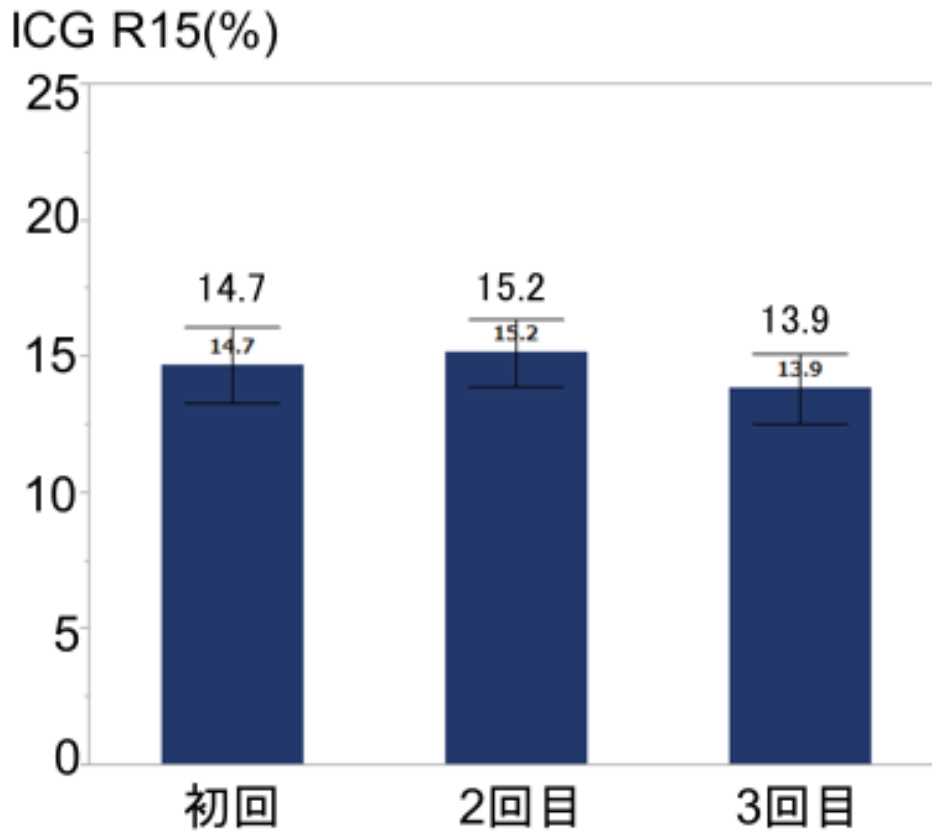
図6 33例におけるRIの移り変わり



RI: regeneration index

初回肝切除から3回目肝切除まで連続して肝容量解析を行えた33例において、初回から三回目までのRIの推移を示す。数字はRIの平均値、エラーバーは平均値の標準誤差を示している。

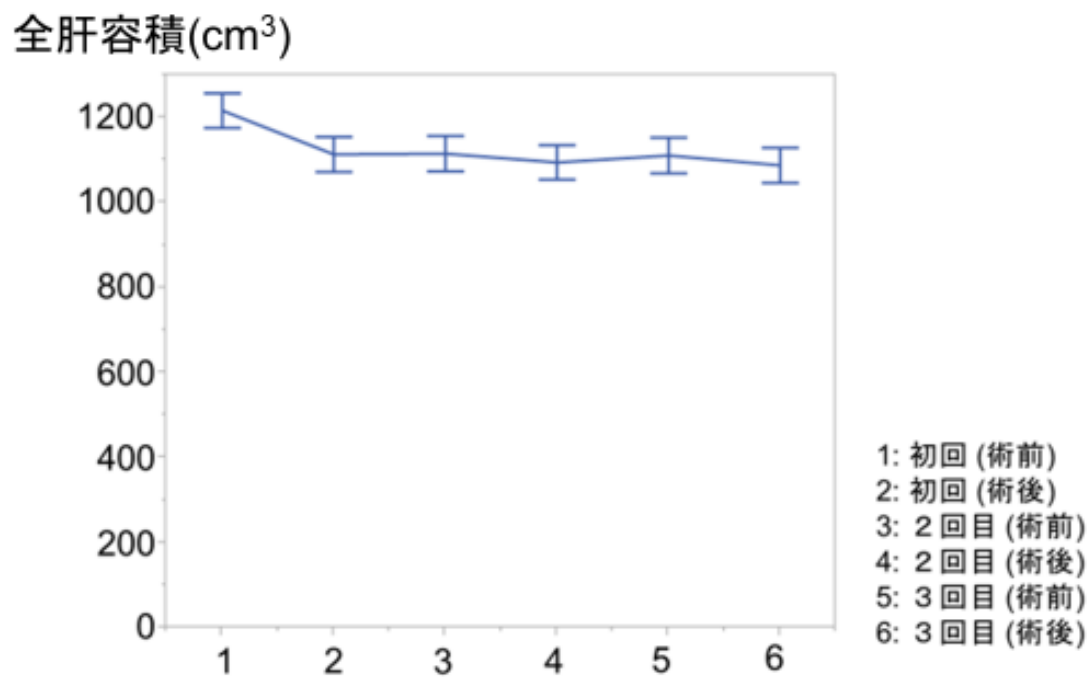
図7 33例における各術前のICG15分値



ICG R15: Indocyanine Green Retention rate at 15 minutes (ICG15分値)

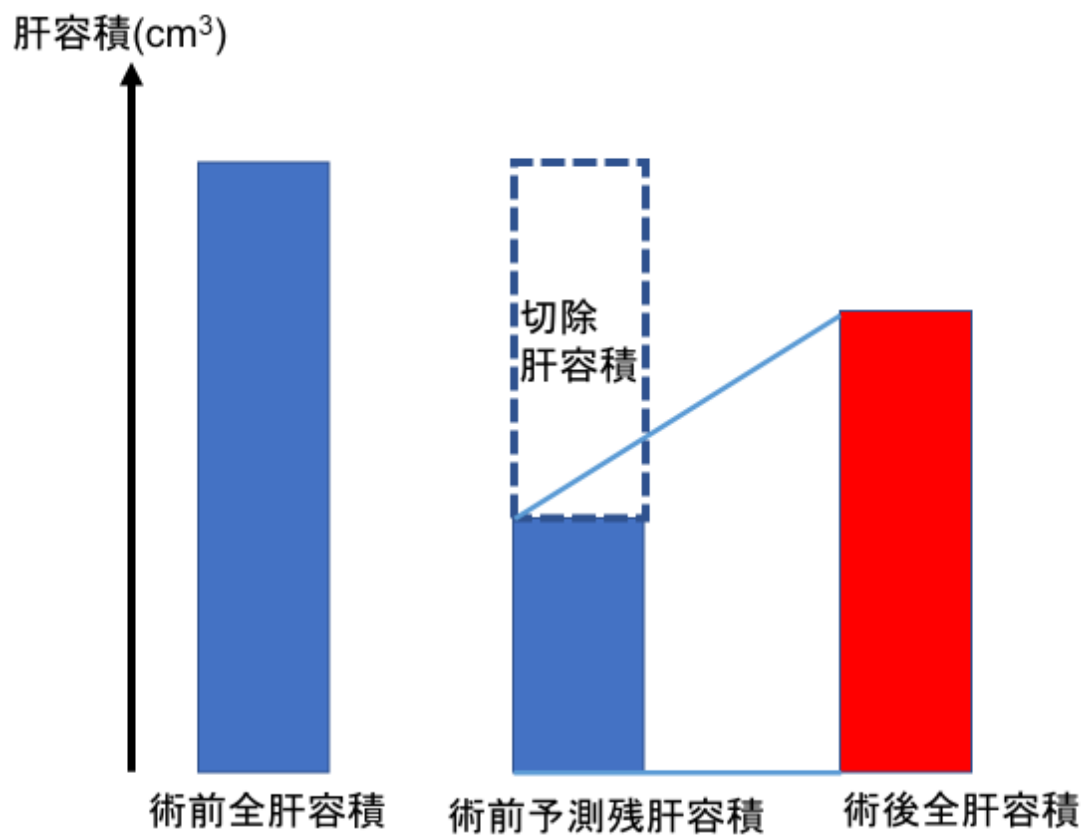
初回肝切除から3回目肝切除まで連続して肝容量解析を行えた33例において、初回から三回目までのICG15分値の推移を示す。数字はICG15分値の平均値、エラーバーは平均値の標準誤差を示している。

図8 全肝容積の移り変わり



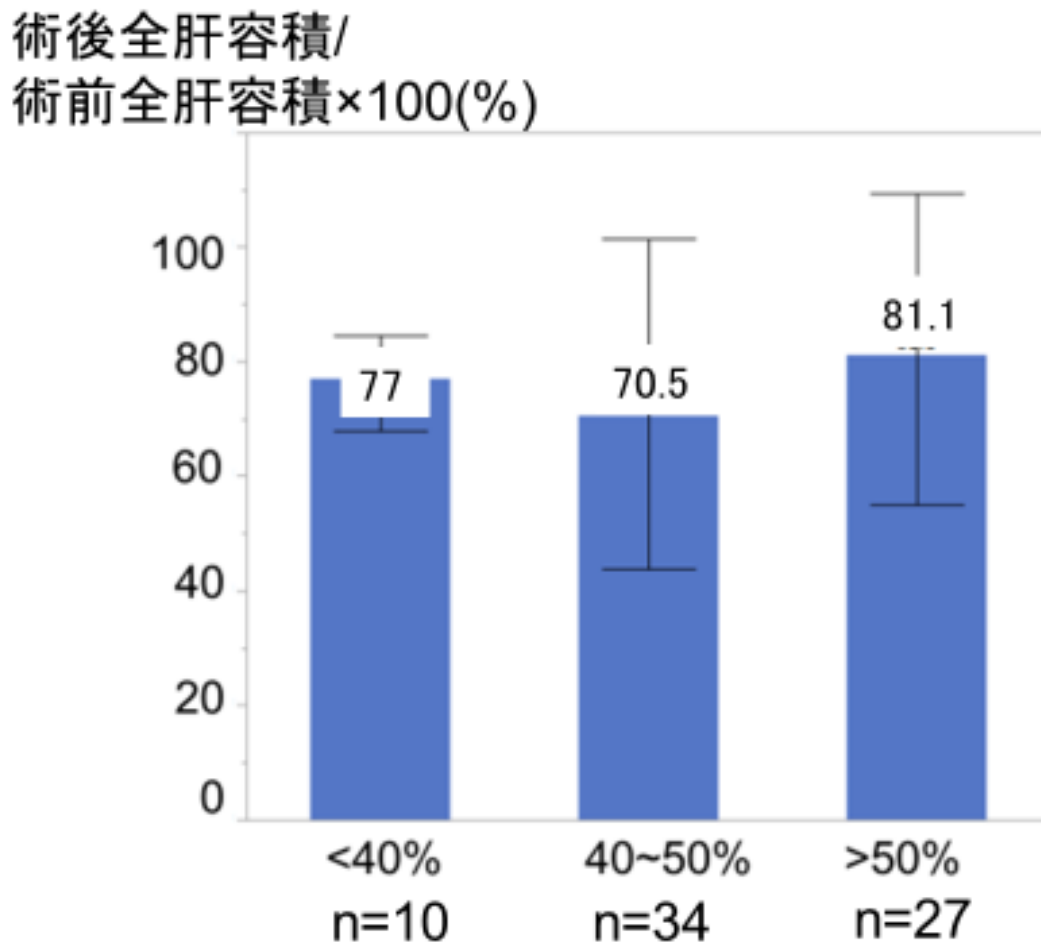
初回肝切除から3回目肝切除まで連続して肝容量解析を行えた33例において、各術前・術後の全肝容積の推移を示す。エラーバーは平均値の標準誤差を示している。

図9 肝容量再生の指標2 (術後全肝容積/術前予測残肝容積)



純粹な術直後の肝容積をソフトウェアで計算した術前予測残肝容積とほぼ同じと仮定し、それが術後どれほど大きくなるかを検討した。
術前予測残肝容積を術後全肝容積で除すことでその比をもとめた。

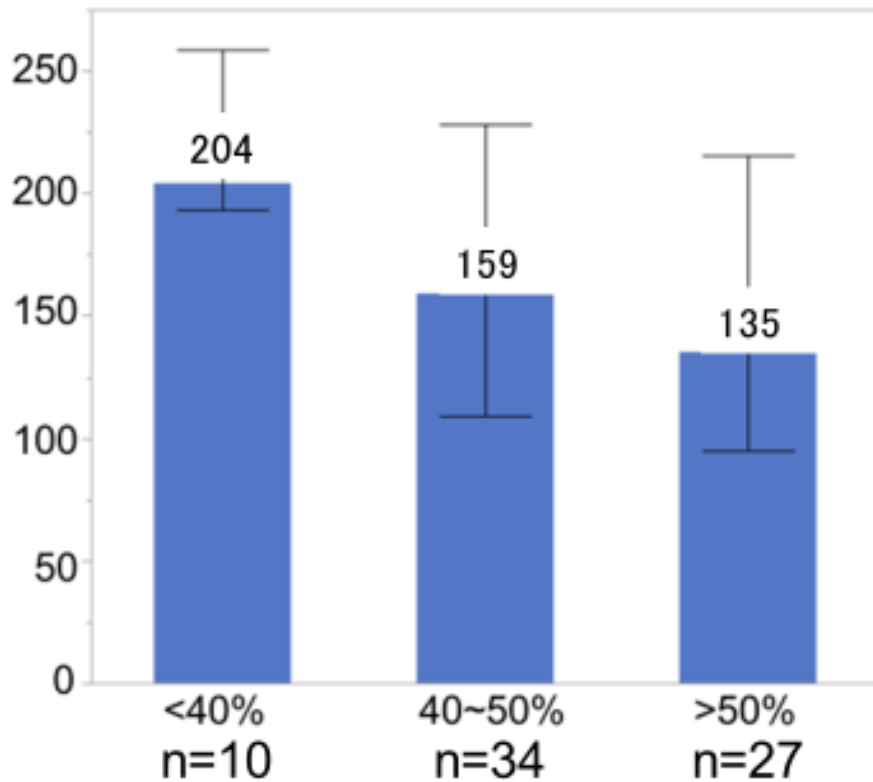
図10 予想残肝容量が<40%、40~50%、>50%の3群における術後全肝容積 / 術前全肝容積×100 (%)の比較



予想残肝容量が<40%、40~50%、>50%の3群における、術後全肝容積 / 術前全肝容積×100 (%)を示した。縦軸は(%)であり数字は中央値、バーは範囲を示している。

図 1 1 予想残肝容量が<40%、40~50%、>50%の3群における術後全肝容積 / 術前予測残肝容積×100 (%)の比較

術後全肝容積/ 術前予測残肝容積×100(%)



予想残肝容量が<40%、40~50%、>50%の3群における、術後全肝容積 / 術前予測残肝容積×100 (%)を示した。縦軸は(%)であり数字は中央値、バーは範囲を示している。

表 1 患者背景、腫瘍条件

	初回 (n = 36)	2 回目 (n = 49)	3 回目 (n = 53)	4 回目以上 (n = 24)	単変量解析 p 値
患者背景					
年齢, 年, 中央値 (範囲)	68 (39-81)	70 (40-79)	71 (40-84)	72 (50-83)	0.09
65 歳以上, n (%)	20 (56)	31 (63)	35 (66)	19 (79)	0.30
性別, 男性, n (%)	34 (94)	45 (91)	47 (88)	21 (87)	0.74
B 型肝炎陽性, n (%)	8 (22)	8 (16)	11 (21)	6 (25)	0.82
C 型肝炎陽性, n (%)	19 (53)	31 (63)	32 (60)	14 (58)	0.80
Child-Pugh 分類					0.24
A, n (%)	30 (83)	46 (94)	47 (89)	24 (100)	
B, n (%)	6 (17)	3 (6)	6 (11)	0 (0)	
術前血清ビリルビン値 (mg/dL) (平均± SD)	0.76 ± 0.29	0.75 ± 0.26	0.75 ± 0.27	0.78 ± 0.34	0.99
術前血清アルブミン値 (g/dL) (平均± SD)	3.75 ± 0.06	3.85 ± 0.05	3.82 ± 0.05	3.71 ± 0.07	0.36
術前血清総蛋白値 (g/dL) (平均± SD)	6.98 ± 0.56	7.06 ± 0.54	7.10 ± 0.55	6.95 ± 0.62	0.70
PT 時間 (%) (平均± SD)	77.9 ± 15.7	81.8 ± 12.2	83.9 ± 15.6	89.9 ± 11.5	0.0057
背景肝の病理所見					0.32
正常肝, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	
慢性肝炎, n (%)	19 (53)	32 (65)	30 (56)	17 (71)	
肝硬変 n (%)	16 (44)	17 (35)	22 (42)	7 (29)	
糖尿病, n (%)	9 (25)	11 (22)	10 (19)	5 (20)	0.91
腫瘍条件					
腫瘍数, 中央値 (範囲)	1 (1-8)	1 (1-3)	1 (1-6)	1 (1-10)	0.29
単発, n (%)	27 (75)	32 (65)	27 (50)	16 (69)	
腫瘍径 (mm), 中央値 (範囲)	40 (13-110)	15 (7-45)	17 (10-55)	18 (8-60)	<0.0001
5 cm 未満, n (%)	21 (58)	49 (100)	52 (98)	23 (96)	
α-Fetoprotein (ng/mL), 中央値 (範囲)	30 (1.6-27439)	9 (1-24720)	8 (2-11922)	9 (1-7764)	<0.0013
PIVKA-II, 中央値 (範囲)	58 (11-48571)	21.5 (10-6964)	23 (2.3-45959)	27 (11-8012)	0.0044

表 2 術中・術後成績

	初回 (n = 36)	2回目 (n = 49)	3回目 (n = 53)	4回目 以上 (n = 24)	単変量 解析 p 値
手術成績					
手術時間, 分, 中央値 (範囲)	351 (80-1020)	310 (140-595)	385 (40-698)	471 (90-797)	0.06
術中出血量, mL, 中央値 (範囲)	652.5 (20-8420)	550 (60-3320)	600 (90-1890)	335 (40-1220)	0.017
肝切除の程度					<0.0001
Limited resection	12	41	43	20	
Subsegmentectomy	9	8	7	1	
Segmentectomy	13	0	3	2	
Hemihepatectomy	2	0	0	1	
解剖学的切除, n (%)	24 (67)	9 (18)	10 (19)	4 (16)	
術後 90 日以内の死 亡, n	0	0	0	0	
入院期間, 日, 中央値 (範囲)	14 (9-41)	14 (9-76)	15 (9-70)	14 (7-50)	0.75
合併症 n (%)	12 (36)	17 (36)	27 (52)	11 (46)	0.63
Clavien-Dindo 分類					
Grade 1	2	4	4	2	
Grade 2	9	9	18	6	
Grade 3a	0	3	4	2	
Grade 3b	0	0	0	0	
Grade 4a	0	1	1	0	
Grade 4b	1	0	0	1	
Grade 5	0	0	0	0	
>Grade 3a, n (%)	1 (2.7)	4 (8.1)	5 (9.4)	3 (12.5)	0.67
胆汁漏	1	4	9	4	
胸水	4	2	4	2	
腹水	1	2	1	1	
腹腔内膿瘍	0	0	0	0	
創感染	4	6	10	5	
術後出血	0	1	1	0	
肝不全	0	0	0	0	
その他の合併症	5	7	5	3	

表 3 肝容量解析

	初回 (n = 36)	2 回目 (n = 49)	3 回目 (n = 53)	4 回目 以上 (n = 24)	単変量 解析 p 値
肝容量解析					
術前全肝容積, cm ³ , 中央値 (範圍)	1203 (630-1575)	1033 (572-1534)	1053 (535-1525)	869 (597-1550)	0.0006
術後全肝容積, cm ³ , 中央値 (範圍)	1065 (645-1521)	1057 (618-1568)	978 (489-1676)	822 (581-1592)	0.0138
RI : [術後全肝容積 / 術前全肝容積] × 100, %, 中央値 (範圍)	93.2 (62.7-112.4)	99 (79.7-119.9)	97.1 (82.2-116.3)	98.5 (73-116.4)	0.0336
切除容積, g, 中央値 (範圍)	245 (14-715)	40 (5-210)	49 (9-440)	22.5 (5-320)	<0.0001
肝機能					
ICG R15(%), 中央値 (範圍)	13.9 (5.1-33.9)	14 (6.5-39)	14.4 (5.5-35.3)	12.5 (7.2-42.8)	0.89

表 4 肝切除の程度

	初回肝切除 (n = 36)	2 回目以上 (n = 126)	単変量解析 p 値
肝切除の程度			0.79
部分切除	12	104	
1 セグメント切除	9	16	
2 セグメント切除	13	5	0.46
左肝もしくは右肝切除	2	1	
RI: [術後全肝容積 / 術前全肝容積] × 100, 中央値 (範囲)	93.2 (62.7-112.4)	97.2 (72.9-116.4)	0.004

表5 Regeneration index (RI)に影響を与える因子

	n	Regeneration index (%), 中間値(range)	単変量解析 p 値	多変量解析 p 値
年齢				
>65 才	105	96.5 (62.6-119.9)	0.79	
≤65 才	57	97.8 (69.4-113.4)		
性別				
男性	147	96.7 (62.6-116.4)	0.46	
女性	15	99.2 (72.9-119.9)		
B型肝炎ウイルス				
陽性	33	96.2 (75.6-113.4)	0.59	
陰性	129	97.5 (62.6-119.9)		
C型肝炎ウイルス				
陽性	96	99.1 (62.6-119.9)	0.019	0.20
陰性	66	95.1 (69.4-113.5)		
Child-Pugh 分類				
A	147	97.1 (69.4-119.9)	0.91	
B	15	97.3 (62.6-107.7)		
ICG R15(%)				
≥20	34	100 (87.1-119.9)	0.024	0.18
<20	127	96.1 (62.6-116.4)		
背景肝				
正常肝および慢性肝炎	100	96.2 (69.4-119.9)	0.19	
肝硬変	62	98.5 (62.9-112.5)		
糖尿病				
合併あり	35	93.2 (69.4-116.4)	0.21	
合併なし	127	98.2 (62.7-119.9)		
血清アルブミン値				
≤3.5 (g/dl)				
あり	43	96.7 (62.6-112.5)	0.90	
なし	119	97.5 (69.4-119.9)		
プロトロンビン時間<70%				
あり	25	96.2 (80.0-116.2)	0.74	
なし	136	97.3 (62.6-119.9)		
血清総蛋白値<7 (g/dL)				
あり	76	97.1 (62.6-116.2)	0.92	
なし	86	97.2 (69.4-119.9)		
肝切除の程度				
Couinaud 2セグメント以上	20	90.5 (62.6-113.6)	0.004	0.001
Couinaud 1セグメント以下	142	98.1 (72.9-119.9)		
解剖学的切除				
非解剖学的切除	116	97.7 (72.9-119.9)	0.05	
解剖学的切除	46	94.8 (62.6-113.6)		
術中出血量				
≥1000 mL	27	95.7 (62.6-113.3)	0.21	
<1000 mL	134	97.4 (70.6-119.9)		
手術時間				
≥6 時間	77	98.0 (62.6-116.4)	0.34	
<6 時間	84	96.1 (70.6-119.9)		

	n	Regeneration index (%), 中間値(range)	単変量解析 p 値	多変量解析 p 値
合併症, Clavien-Dindo				
≥Grade 3				
あり	55	96.5 (62.6-116.2)	0.20	
なし	101	98.3 (70.6-119.9)		
肝切除のタイミング				
初回および2回目	85	97.1 (62.6-119.9)	0.25	
3回目以上	77	97.2 (72.9-116.4)		

表 5 Regeneration index (RI)に影響を与える因子続き

表 6 選択した 33 例における肝容量解析

	初回 (n = 33)	2 回目 (n = 33)	3 回目 (n = 33)	単変量解析 p 値(3 群)	2 回目 vs. 3 回目, p 値
肝容量解析					
術前全肝容積, cm ³ , 中央値 (範囲)	1190 (630-1575)	1087 (572-1534)	1127 (565-1525)	0.56	0.81
術後全肝容積, cm ³ , 中央値 (範囲)	1051 (646-1521)	1076 (686-1568)	1049 (616-1676)	0.86	0.90
RI : [術後全肝容積 / 術前全肝容 積] × 100, 中央値 (範囲)	93.1 (62.6-112.4)	98 (82.9-119.9)	97.2 (82.2-116.3)	0.028	0.94
切除容積, g, 中央値(範囲)	245 (14-715)	32.5 (5-210)	50 (9-440)	<0.0001	0.36
肝機能					
ICG R15(%), 中央値 (範囲)	13.3 (5.1-33.9)	13.6 (6.5-39)	12.1 (5.5-35.3)	0.61	0.47

表 7 予後栄養指数 (PNI: prognostic nutritional index= $10 \times \text{ALB 値} + 0.005 \times \text{リンパ球数}$)が再生指数に与える影響

PNI \geq 40 症例 (n=136) と PNI<40 症例 (n=26) における再生指数の比較、
中央値 (範囲)

	PNI \geq 40 (n=135)	PNI<40 (n=26)	p 値
術後全肝容積/術前全肝容積 \times 100, %	96.8 (62.7-112.5)	97.1 (69.4-119.9)	0.77
		中央値(範囲)	

表 8 術後肝機能評価

	初回 (n = 36)	2 回目 (n = 49)	3 回目 (n = 53)	4 回目 以上 (n = 24)	単変量解析 (4 群), p 値
術後肝機能評価					
血清ビリルビン値 (mg/dL) (平均± SD)	0.7±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3	0.4±0.3	0.91
PT 時間 (%) (平均 ± SD)	75.1±13.2	78.4±15.1	80.9±14.9	89.1±11.3	0.0035
血清アルブミン値(g/dL) (平均 ± SD)	3.7±0.4	3.9±0.4	3.8±0.4	3.7±0.4	0.36
血小板数($10^{10}/L$) (平均 ± SD)	18.7±6.9	18.7±6.6	19.8±7.7	19.7±5.7	0.85
評価日, 中央値 (範囲)	27.5 (14-48)	27 (8-49)	27 (7-46)	26 (12-41)	0.91

表 9 大腸癌肝転移に対し右肝切除を行った 71 症例の患者背景

	合計(n=71)	日本(n=39)	スイス(n=32)	p 値
患者背景				
年齢, 年, 中央値 (範囲)	64 (35-80)	62 (35-80)	66.32(40.9-75.7)	0.09
65 歳以上, n (%)	32 (45.1%)	13 (33.3%)	19 (59.4%)	0.03
性別, 男性, n (%)	41 (57.7%)	22 (56.4%)	19 (59.4%)	0.80
術前血清ビリルビン値 (mg/dL), 平均± SD	0.67±0.32	0.67±0.32	0.62±0.44	0.15
術前血清アルブミン値(g/dL), 平均± SD	3.83±0.57	3.83±0.41	3.83±0.73	0.28
PT 時間 (%), 平均± SD	94.7±11.4	92.8±11.1	97.0±11.6	0.04
術前門脈塞栓術 n (%)	38 (53.5%)	17 (43.6%)	21 (65.6%)	0.06
術前化学療法 n (%)	53 (74.6%)	21 (53.8%)	32 (100%)	<.0001

表 10 右肝切除において予想残肝容積の違う 3 群における患者背景の比較
(<40%, 40~50%, >50%)

	<40% (n=10)	40~50% (n=34)	>50% (n=27)	p 値 (3 群比較)
患者背景				
年齢, 年, 中央値 (範囲)	69.2 (58.2-74.9)	61 (40.9-80)	64 (35-73.7)	0.10
65 歳以上, n (%)	7 (70%)	14 (41.1%)	11 (40.7%)	0.23
性別, 男性, n (%)	6 (60%)	19 (55.9%)	16 (59.2%)	0.95
術前血清ビリルビン値 (mg/dL), 平均±SD	0.62±0.43	0.69±0.39	0.59±0.33	0.38
術前血清アルブミン値(g/dL), 平均±SD	3.67±0.96	3.82±0.57	3.91±0.37	0.97
PT 時間 (%), 平均 ± SD	98.0±10.0	93.4±11.0	95.1±12.5	0.44
術前門脈塞栓術 n (%)	7 (70%)	18 (52.9%)	13 (48.1%)	0.49
術前化学療法 n (%)	10 (100%)	21 (61.7%)	22 (81.4%)	0.0295

表 1 1 右肝切除において予想残肝容積の違う 3 群における術後成績の比較
(<40%, 40~50%, >50%)

術前予測残肝容積	全 体 (n=71)	<40% (n=10)	40~50% (n=34)	>50% (n=27)	p 値 (3 群比 較)
スライス n (%)	32 (45%)	10 (100%)	12 (35.3%)	10 (37%)	0.0001
手術成績					
手術時間, 分, 中央値 (範囲)	381 (180-725)	363 (201-479)	382 (180-725)	393 (248-601)	0.48
術中出血量, mL, 中央値 (範囲)	800 (200- 4000)	1000 (300- 4000)	730 (200-2160)	700 (200-3200)	0.25
術後 90 日以内の死亡, n		0	0	0	
入院期間, 日, 中央値 (範囲)	16 (7-74)	11.5 (7-74)	17 (7-72)	14 (7-34)	0.29
合併症 n (%)	32 (45.1%)	4 (40%)	21 (61.7%)	7 (25.9%)	0.25
Clavien-Dindo 分類					
Grade 1	2	0	2	0	
Grade 2	10	1	6	3	
Grade 3a	16	2	11	3	
Grade 3b	1	0	1	0	
Grade 4a	2	1	1	0	
Grade 4b	1	0	0	1	
Grade 5	0	0	0	0	
>Grade 3a, n (%)	20 (28.1%)	3 (30%)	13 (38.2%)	4 (14.8%)	0.12
胆汁漏	3 (4.2)	1	2 (0	
胸水	6 (8.4%)	0	5	1	
腹水	2 (2.8%)	0	2	0	
腹腔内膿瘍	7 (9.8%)	0	5	2	
創感染	0 (0%)	0	0	0	
術後出血	1 (1.4%)	0	0	1	
肝不全	1 (1.4%)	1	0	0	
その他の合併症	6 (8.4%)	1	3	2	

表 1 2 右肝切除全 71 例における肝容量解析、再生指数、中央値（範囲）

	n=71
肝容量解析	
術前全肝容積, cm ³	1358 (620-2314)
術前予測残肝容積, cm ³	652 (358-1197)
術後全肝容積, cm ³	964 (391-1876)
術後全肝容積/術前全肝容積×100, %	76.2 (43.8-109.3)
術後全肝容積/術前予測残肝容積×100, %	159.0 (95.0-258.7)
	中央値(範囲)

表 1 3 予想残肝容積の違う 3 群における肝容量解析、再生指数の比較
(<40%, 40~50%, >50%)、中央値 (範囲)

	<40% (n=10)	40~50% (n=34)	>50% (n=27)	p 値 (3 群比較)
肝容量解析				
術前全肝容積, cm ³	1772.5 (1181-2314)	1372.5 (875-2032)	1223 (620-2014)	0.0026
術前予測残肝容積, cm ³	612.5 (449-794)	574 (358-944)	738 (366-1197)	0.0376
術後全肝容積, cm ³	1326 (890-1838)	839.5 (391-1616)	953 (461-1876)	0.0104
術後全肝容積/術前全肝容積 ×100, %	76.9 (67.9-84.5)	70.4 (43.8-101.4)	81.1 (55.0-109.3)	0.0377
術後全肝容積/術前予測残肝 容積×100, %	204 (193.3-258.7)	159.1 (109.2-228.2)	135.2 (95.0-215.4)	<0.0001
	中央値(範囲)			

表 1 4 術前化学療法施行群 (n=53) と化学療法非施行群 (n=18) における再生指数の比較、中央値 (範囲)

	化学療法施行群 (n=53)	化学療法非施行群 (n=18)	p 値
術後全肝容積/術前全肝容積×100, %	78.1 (53.6-109.3)	65.4 (43.8-88.1)	0.0065
術後全肝容積/術前予測残肝容積×100, %	160.6 (95.0-258.7)	144.2 (100.1-198.1)	0.06
		中央値(範囲)	

表 1 5 術前門脈塞栓術施行群 (n=38) と非施行群 (n=33) における再生指数の比較、中央値 (範囲)

	門脈塞栓術施行群 (n=38)	非施行群 (n=33)	p 値
術後全肝容積/術前全肝容積×100, %	77.7 (43.8-109.3)	75.3 (53.7-102.4)	0.58
術後全肝容積/術前予測残肝容積×100, %	161.8 (95.0-258.7)	153.9 (100.1-201.0)	0.17
		中央値(範囲)	

表 1 6 スイス症例 (n=32) と日本症例 (n=39) における再生指数の比較、
中央値 (範囲)

	スイス症例 (n=32)	日本症例 (n=39)	p 値
術後全肝容積/術前全肝容積×100, %	79.2 (55.9-105.0)	72.0 (43.8-109.3)	0.0065
術後全肝容積/術前予測残肝容積×100, %	176.7 (100.4-258.7)	146.7 (95.0-215.4)	0.06
		中央値(範囲)	