論文の内容の要旨

論文題目　肝切除後の肝容量および肝機能回復に関する研究
氏名　山口 教宗

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。また、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回目切除を行っている。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。当科では３回目・４回目の切除は比較的頻繁に行われているが、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少ない。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。また 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る。しかしながら、前述の対象症例群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%）。肝容量再生における大容量肝切除の影響を検討するため、右肝切除 71 例における肝容量再生の検討を合わせて行った。

1.　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

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。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。

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。初回肝切除症例と 2 回目以上の肝切除症例では RI に有意差を認めた（P = 0.004）。初回肝切除症例の RI は中央値 97.1（範囲 62.6-119.9）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。しかしながら、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 に有意差を認めなかった。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間値 98.1（範囲: 72.9-119.9）、2 セグメント以上の肝切除群では 中間値 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。多変量解析においても同様の結果が得られた（p=0.001）。

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。

2. 右肝切除 71 例における肝容量再生の検討

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。

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。

全 71 例において術前全肝容積は中央値 1358 cm^3（範囲：620-2314 cm^3）、術前予測残肝容積は中央値 652cm^3（範囲：358-1197 cm^3）、術後全肝容積は中央値 964cm^3（範囲：391-1876 cm^3）であった。再生指数では、術後全肝容積 /術前全肝容積×100 (%)は中央値 76.2%（範囲：43.8-109.3%）、術後全肝容積/術前予測残肝容積×100 (%)は中央値 159%（範囲：95.0-258.7%）であった。予測残肝容量 40%未満・40~50%・50%を超える 3 群での比較では、全ての項目で有意差を認めた。

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、大容量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。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。

3. 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択肢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。