

博士論文

肝胆膵手術におけるホモグラフトを使用した静脈再建の
安全性と有用性の検討

山本 雅樹

論文タイトル：肝胆膵手術におけるホモグラフトを使用した静脈再建の安全性
と有用性の検討

所属：東京大学大学院博士課程 医学系研究科 外科学専攻 肝胆膵外科

指導教員：長谷川潔

申請者：山本雅樹

目次

要旨	2
序文	3
研究1 膵頭十二指腸切除におけるホモグラフトを用いた門脈再建	
1. 方法	8
2. 結果	12
3. 考察	23
4. 小括	27
研究2 肝切除におけるホモグラフトを用いた肝静脈再建	
1. 方法	28
2. 結果	32
3. 考察	47
4. 小括	52
総括	53
参考文献	55
本研究の発表	66
謝辞	69

要旨

本研究は二つの研究から成り立つ。まずは周術期合併症率の高い門脈合併脾頭十二指腸切除において、当科で施行した凍結保存同種移植片（以下、ホモグラフトと呼ぶ）を使用した門脈再建の安全性の検討を行った。ホモグラフトを使用した門脈再建の周術期成績やグラフト開存率を提示し、他のグラフト使用の報告を引用し、安全性と有用性を示した。

次に、肝静脈合併肝切除における静脈再建におけるホモグラフト使用の安全性と有用性を検討した。肝静脈再建においても、十分な短期成績が示された。

進行した肝胆膵悪性腫瘍の静脈切除再建において、ホモグラフトを使用することで、手術の安全性を向上させる可能性がある事を示した。

序文

肝胆膵領域の手術は、患者に与える侵襲も高く術後の合併症率が高い事で知られている。膵頭部癌や肝悪性腫瘍の患者が長期生存を得られる唯一の予後因子は、治癒切除を達成することである¹⁻⁴。腫瘍の進行の程度によっては治癒切除を達成するため、門脈合併切除や肝静脈合併切除を含めた拡大手術が必要となる事がある。このような、拡大手術を行う際には、十分に手術の安全性を担保することが必要である⁵⁻⁷。具体的には門脈合併膵頭十二指腸切除後に門脈再建を行う際には、門脈血流を維持するために長期的に狭窄を回避することが必要であり、また肝静脈再建においては残肝を最大限に機能させるため、残肝のうっ血を回避する目的で施行される。肝静脈再建の重要性に関しては生体肝移植の分野で議論されてきた^{8,9}。

本研究では、門脈合併膵頭十二指腸切除と肝静脈合併肝切除における静脈再建の安全性を探究するため、当科で施行しているホモグラフトを使用した静脈再建に着目して安全性と有用性を検討した。

切除された静脈の再建法は自家静脈グラフトを用いた再建、人工血管グラフトを用いた再建、グラフトを使用しない再建が主に報告されているが周術期の安全性や術後の再建静脈の開存率の観点からどの方法が最も優れているか結論は出ていない。自家静脈グラフトには左腎静脈^{10,11}、外腸骨静脈¹²、性腺静脈⁵、

¹³、大伏在静脈¹⁴などを使った報告があるが、自家静脈グラフトの採取には手術創の追加や採取部位での合併症の報告があり、使用できるグラフトの長さも限られている。人工血管グラフトは長い距離で使用が可能であるが、潜在的に感染や血栓症¹⁵を引き起こす可能性を秘めている。グラフトを使用しないで行う再建静脈の端端吻合や単純閉鎖の手術手技は単純ではあるが、技術的に不可能な場合も多く、また再建後に吻合した血管の張力が狭窄の原因となる¹⁶。ホモグラフトは、自家静脈では採取できないような下大静脈、腸骨静脈、大腿静脈を計画的に使用することが出来る点で優れている。

生体肝移植術におけるホモグラフト使用の安全性と有用性に関しては、過去に報告されているが^{8,17}、肝胆膵悪性腫瘍の静脈合併切除後のホモグラフトを使用した静脈再建において、開存率を含めたグラフトの予後、手術の安全性、有用性を報告した論文は殆どみられない¹⁸。特に、肝悪性腫瘍の肝切除におけるホモグラフト使用の静脈再建に関してはいまだかつて報告がない。

ゆえに、本報告は肝胆膵手術におけるホモグラフトを使用した静脈再建の安全性と有用性を検討した希少な報告となる。

ホモグラフトとは

ホモグラフトとは、英語では **homologous graft** が正式名称となるが、**allogenic graft** や **allograft** などと呼ばれることもある。ホモグラフトは人から提供された組織片、特に心臓弁、血管を指し示す。現在では全て凍結され組織バンクに保存されているため、凍結保存同種移植片とほぼ同義である。

ホモグラフトの歴史

ホモグラフトは主に心臓血管外科の分野で使用されてきた。20 世紀初頭に動物実験を経て、Dubost ら¹⁹により初めて臨床応用されたが、我が国で様々な施設で使用されるようになったのは 1960 年台であった。O'Brien ら²⁰により凍結保存の技術が開発され、1980 年代後半から国内でも凍結保存法を用いたホモグラフトの移植が施設レベルで準備されるようになった。

東京大学附属病院においては、1999 年に心臓血管外科が中心となり「同種凍結保存組織移植の臨床的研究」として医学部研究倫理審査委員会の承認を得て使用が可能となった。

肝胆膵・肝移植の分野に関しては血管グラフトを沢山必要とするような大規模な血行再建の頻度は低く、初期の頃、ホモグラフトは全く注目されていなかった。同分野でホモグラフトが注目されるようになったのは、右肝グラフトが生体肝移植の分野で積極的に使用されるようになった 1998 年以降である。右肝グ

ラフトを選択する際、中肝静脈の分枝である V5,V8 再建の必要性が主張され^{21,22}、ここでグラフトの肝静脈再建の際に下大静脈から V8,V5 までをカバーする血管グラフトが必要となった。

東京大学附属病院肝胆膵・人工臓器移植外科では 2000 年ころから生体肝移植の際の静脈再建にホモグラフトを使用するようになり、その流れで、膵頭十二指腸切除や肝切除術における静脈再建にも徐々にホモグラフトを使用するようになった。

2006 年に先進医療として認可を受け、2016 年に K939-6「凍結保存同種組織加算」として保険収載され、2018 年には K939-6「凍結保存同種組織加算」が 81,610 点に増点され今に至る。

ホモグラフト採取～使用まで

ホモグラフトはドナーカードにて提供の意思表示を示している、または家族の同意が得られている心停止または脳死ドナーから提供される。血管の種類には下大静脈、腸骨静脈、大腿静脈、門脈などが採取される。摘出された組織は抗生剤が入ったメディウムに移し、4℃で 24 時間浸したのちにクリーンベンチにて採取の際に付随した脂肪式や結合組織などのトリミング作業を行う。トリミング後は凍結保存薬を含んだメディウムに移し、液体窒素に耐えうる特殊な滅菌パックにて二重包装される。段階的に冷却できるプログラムフリーザーで凍

結し、使用までは液体窒素の気体相の中で約-180℃で冷凍保存する。使用の際には解凍した後に、メディウムを洗い流す。解凍後はバックテーブル手術を施行し、グラフトをよく観察し、血管の分枝がある際は結紮し小孔などの損傷がある際は 6-0Prolene などを用いて結紮修復処理を行っておく。後は、グラフトが必要な部位に移植するのみである。

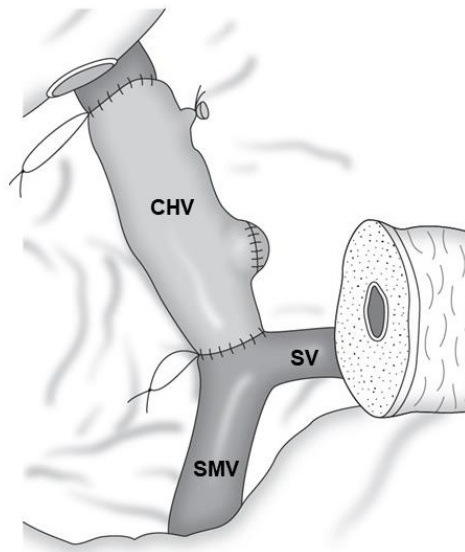
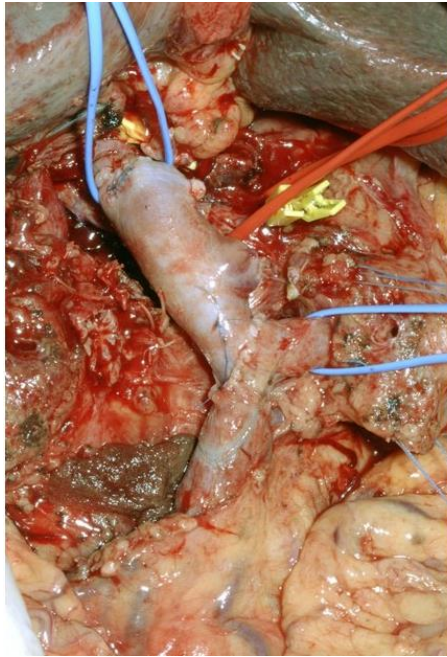
研究 1 膵頭十二指腸切除におけるホモグラフトを用いた門脈再建

方法

当科で膵頭十二指腸切除の技術を標準化し、ホモグラフトを門脈・上腸間膜静脈の再建に使用開始した 2000 年から 2014 年までに施行した膵癌に対して膵頭十二指腸切除を施行した患者を対象とした後ろ向き研究である。

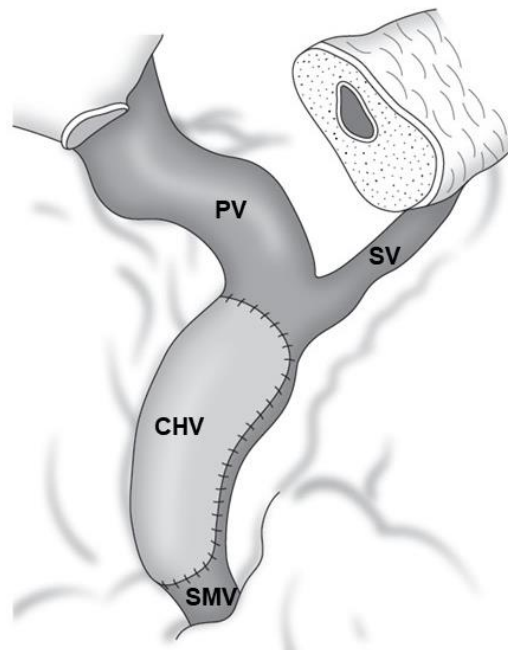
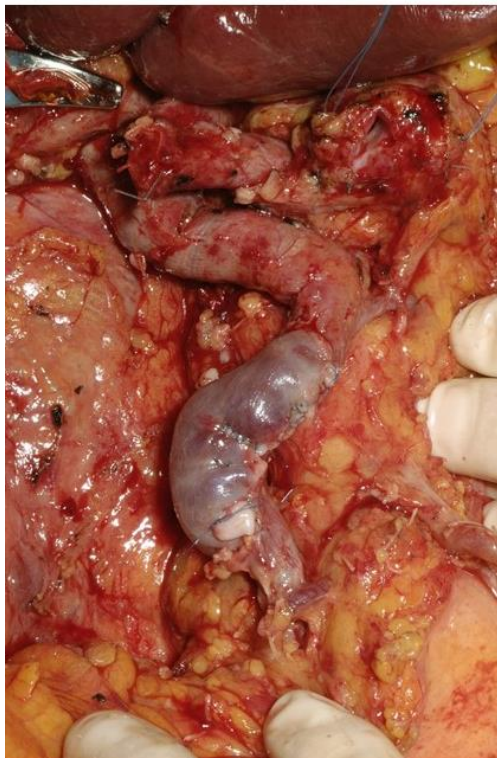
当科では全ての膵癌患者において、膵頭部、右胃大網動脈、総肝動脈、上腸間膜動脈周囲のリンパ郭清と上腸間膜動脈右半周の神経叢郭清を伴う膵頭十二指腸切除を行っている。門脈合併切除の必要性は術前の CT、MRI に基づいて決定し、最終的には術中に判断される。切除法 (環状切除、楔状切除) 及び、再建法 (単純閉鎖、端端吻合、グラフトを使用したパッチ形成、又は間置グラフト) は責任ある術者によって決定される。全ての患者から術前に自家静脈を採取する事または、ホモグラフトを移植されることに同意を得ている。どちらを使用するかは執刀医にゆだねられている。原則として環状切除、または楔状切除の際に少なくとも 2 cm 以上の切除が必要であった時に好んでホモグラフトは使われる。ホモグラフトによる再建一例を図 1-1A,B に示した。再建直後と手術を終了するときに再建静脈の血流をエコーにて観察している。

図 1-1A 門脈の環状切除及び、ホモグラフトを使用した間置再建



CHV:ホモグラフト、SV:脾静脈、SMV:上腸間膜静脈

図 1-1B 上腸間膜静脈の楔状切除及び、ホモグラフトを使用したパッチ再建



CHV:ホモグラフト、SV:脾静脈、SMV:上腸間膜静脈、PV:門脈

ホモグラフトの準備

冷凍保存同種移植片、すなわちホモグラフトは東京大学組織バンクより提供される²³。ホモグラフトの採取から保存、準備に関しては前項を参照されたい。ホモグラフトの使用の際はドナーとレシピエントの血液型が適合しているものを選び、同バンクから SHIPPING される。組織片の移植後の患者に免疫抑制剤の投与は行っていない。

術後合併症の調査と再建静脈の開存率

門脈合併脾頭十二指腸切除後、ホモグラフトを使用して門脈・上腸間膜静脈の再建を行った患者の術後合併症と開存率の調査を行った。術後脾液漏の評価は International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) の基準²⁴に従って行った。術後合併症は Clavien-Dindo 分類²⁵に従って行った。再建後の門脈は術後 1～7 日目まではドップラーエコーにて血流を精査する。術後 1 ヶ月で造影 CT を撮影し、再建静脈の流れや開存を確認した後は 3 か月おきに再発や開存を精査するために造影 CT を撮影している。臨床的に有意な狭窄は術前の CT と比較して血管径の 50% 以上狭窄しているものとした。

統計解析

連続変数は中央値と最小値、最大値で記載し、Mann-Whitney の U 検定を用いてグループ間の比較を行った。名目変数は数字と割合 (%) で表し、比較は χ^2 検定または Fisher の確率正確検定を使用した。再建した門脈の開存率に与える因子

の解析は Cox の比例ハザードモデルを単変量解析として用いて解析した。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて構築し、二群間は Log-rank 試験を行って比較した。全ての解析は SPSS 解析ソフトを使用して行った。

結果

144 人の患者が膵頭部癌にて膵頭十二指腸切除を施行されていた。そのうち 36 人 (25%) の患者が門脈の切除、再建を併せて施行しており、その内訳を図 1-2 に示した。36 人中 23 人が男性で、13 人が女性であった。年齢の中央値が 70 歳 (31～81 歳) であった。American Joint Committee on Cancer 第 7 版の TNM 分類によると門脈、または上腸間膜静脈が腫瘍による浸潤を受けているため Stage II に分類された。

ホモグラフトを使用して門脈・上腸間膜静脈の再建を行った患者は 18 人 (50%)、18 人すべての症例においてドナーの門脈・上腸間膜静脈が使用されていた。ホモグラフトを使用しないで再建を行った患者は残りの 18 人 (50%) であった。ホモグラフトを使用して再建した患者のうち 11 人は間置再建を施行し、7 人の患者はパッチ再建を施行されていた。ホモグラフトを使用せずに再建した患者のうち、4 人で端端吻合、8 人でパッチ再建、6 人で単純閉鎖が施行されていた(図 1-2)。自家静脈によるパッチ再建が施行された 8 例では、静脈片は全て性腺静脈から採取されていた。観察期間中央値は 18 ヶ月 (2 ヶ月～152 ヶ月) であった。全生存率は 1 年、2 年、3 年で 81%、53%、42% であった。

再建静脈の狭窄は観察期間中に 9 人 (25%) に認められた。狭窄の原因は局所再発、再発ではない術後性変化、血栓に分類された。再発でない術後性の変化

による狭窄と再発による狭窄の区別がつきにくい場合は腫瘍マーカーや時系列での転移再発の有無などの臨床経過も考慮に入れた。局所再発が3例に、軟部組織の増生が5例、門脈血栓が1例に認められた。狭窄を生じた症例の原因を表1-1に纏めた。

全ての再建静脈 (N=36)の開存率を図1-3に示した。開存率は1年、2年で76%、71%であった。

図 1-2 膵頭十二指腸切除門脈合併切除再建の再建法内訳

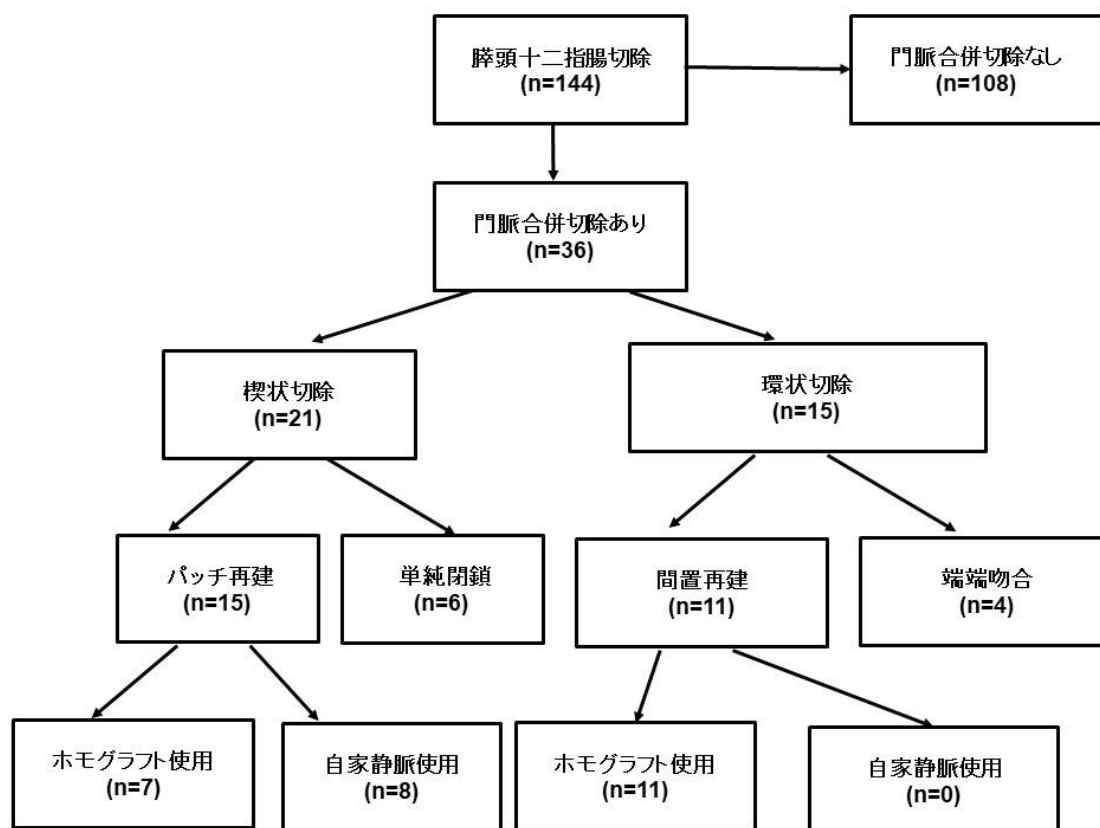
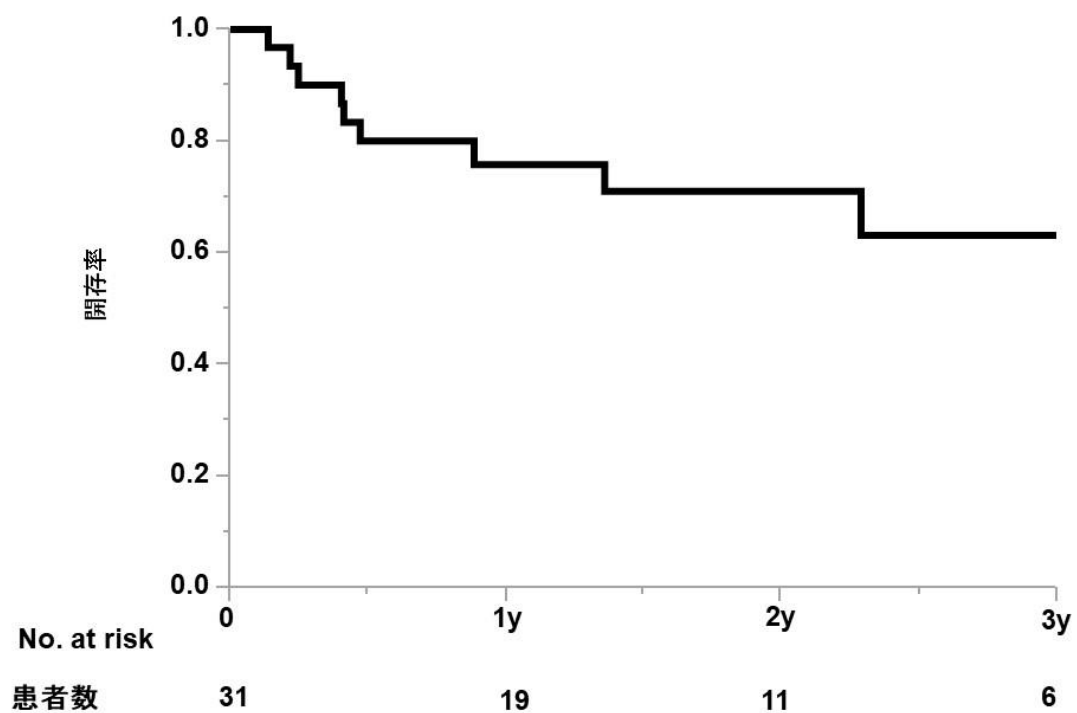


表 1-1 再建静脈の狭窄の原因

	閉塞/狭窄	原因
<u>楔状切除(n=21)</u>		
ホモグラフトパッチ再建 (n=7)	0	
自家静脈パッチ再建 (n=8)	1	局所再発
単純閉鎖 (n=6)	1	局所再発
<u>環状切除 (n=15)</u>		
ホモグラフト間置再建 (n=11)	5	周囲軟部組織の増生
端端吻合 (n=4)	2	周囲軟部組織の増生 1 例、血栓 1 例

図 1-3 対象症例全体の再建静脈の開存率



二群の比較 (再建にホモグラフトを使用した群 VS 使用しなかった群)

二群間を比較した結果を表 1-2 に記載した。手術時間、門脈遮断時間、門脈の再建長がホモグラフト使用群で有意に長く、出血量はホモグラフト使用群でより多かった。また、画像的な門脈・上腸間膜静脈浸潤の度合いはホモグラフト使用群でより強く、再建様式はホモグラフト使用群でより間置再建が使用されていた。病理所見、術後の合併症率、在院死亡率では有意差は認められなかった。

再建静脈の 1 年後、2 年後の開存率はホモグラフトを使用した群でそれぞれ 67%、67%であり、ホモグラフトを使用しなかった群でそれぞれ 87%、73%であった (図 1-4A)。二群間に有意差は認められなかった。

再建静脈狭窄のリスク因子 (表 1-3)

単変量解析では環状切除(Hazard ratio: 9.92 CI: 2.29- 68.6 P=0.002)、門脈・上腸間膜静脈の組織学的な侵襲 (Hazard ratio: 4.95 CI: 1.18- 33.6 P=0.028)が開存率に与える因子として有意差が得られた。その他の手術時間、門脈遮断時間、術中出血量、門脈・上腸間膜静脈浸潤の程度、再建長、切除様式、ホモグラフトの使用の有無、抗凝固薬の使用、臍液漏、R1/R0 切除は開存率に影響を与える因子としては有意ではなかった。

再建様式ごとの門脈・上腸間膜静脈の開存率

ホモグラフトによるパッチ再建 7 例と自家静脈によるパッチ再建 8 例の再建静脈の開存曲線を図 1-4B に示した。また、ホモグラフトを使用した間置静脈再建 11 例とホモグラフトを使用していない端端吻合 4 例の再建静脈の開存率を図 1-4C に示した。どの比較においても、有意差は認められなかった。

表 1-2 患者背景と周術期成績

	Total	ホモグラフト使 用群	ホモグラフト不 使用群	P value
	(N=36)	(N=18)	(N=18)	
年齢	70 (31-81)	70 (31-81)	70 (59-81)	0.728
性別				0.882
男	22 (61%)	10 (56%)	12 (67%)	
女	14 (39%)	8 (44%)	6 (33%)	
Body Mass Index (kg/m ²)	21.1 (15.6-27.6)	22.2 (15.9-27.6)	20.9 (15.6-27.6)	0.648
併存疾患				
高血圧	15 (42%)	10 (56%)	5 (28%)	0.152
糖尿病	14 (39%)	8 (44%)	6 (33%)	0.681
脂質異常症	3 (8.3%)	1 (5.6%)	2 (11%)	0.474
甲状腺機能亢進症	2 (5.6%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0.932
術前化学療法	1 (2.8%)	1 (5.6%)	0	0.526
術後化学療法	31 (86%)	15 (83%)	16 (89%)	0.733
静脈侵襲の度合い (%)	25 (10-100)	63 (25-100)	25 (10-50)	<0.001
再建様式				<0.001
間置再建	11 (31%)	11 (61%)	0	
パッチ形成	15 (42%)	7 (39%)	8 (44%)	
単純閉鎖	6 (16%)	-	6 (33%)	
端端吻合	4 (11%)	-	4 (22%)	
手術時間 (分)	636 (370-1158)	762 (610-1158)	596 (370-787)	<0.001
門脈遮断時間 (分)	23 (0-115)	31 (10-115)	16.5 (0-80)	0.013
出血量 (ml)	938 (160-4350)	1258 (690-4350)	770 (160-1540)	<0.001
再建長 (cm)	2.2 (0.1-7)	4 (1-7)	1.5 (0.1-4)	0.001
病理学的 Stage (IIa/IIb)	11/25	6/12	5/13	
病理学的門脈侵襲	17 (47%)	10 (56%)	7 (39%)	
門脈壁	15 (42%)	9 (50%)	6 (33%)	
内腔に露出	2 (5.6%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	
リンパ節転移	25 (69%)	12 (66%)	13 (72%)	
R1 * 切除	6 (17%)	8 (44%)	6 (33%)	
R0† 切除	12 (33%)	10 (56%)	12 (66%)	
瘻液漏				0.541
なし	33 (92%)	17 (94%)	16 (89%)	

Grade A	2 (5.6%)	0	2 (11%)	
Grade B/C	1 (2.8%)	1 (5.6%)	0	
胃内容排泄遅延				0.951
Grade A	2 (5.6%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	
Grade B/C	2(5.6%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	
手術創感染	3 (8.3%)	2 (11%)	1 (5.6%)	0.543
胆汁漏	0	0	0	
腸閉塞	1 (2.7%)	1 (5.6%)	0	0.526
合併症 (Clavien-Dindo grade)				0.2004
≥3a	0	0	0	
2	7 (19%)	2 (11%)	5 (28%)	
1	8 (22%)	3 (8.3%)	5 (28%)	
0	21 (58%)	13 (72%)	8 (44%)	
在院日数 (日)	25 (12-105)	28 (18-105)	23 (12-40)	0.064
在院死亡	0	0	0	

R1：顕微鏡的癌の遺残あり, R0：癌の治癒的切除

表 1-3 再建静脈狭窄のリスク因子

変数	単変量解析		
	HR	95% CI	P value
手術因子			
手術時間 (≥636 分)	1.97	0.511-9.42	0.331
門脈遮断時間 (≥23 分)	2.24	0.526-15.2	0.291
出血量 (≥930 ml)	2.23	0.597-11.0	0.230
門脈侵襲度 (≥25%)	1.72	0.449-6.90	0.427
再建長 (≥2.2cm)	1.43	0.377-5.82	0.240
環状切除/ 楔状切除	9.92	2.29-68.6	0.002
ホモグラフト(使用/ 未使用)	1.52	0.162-2.50	0.533
術後因子			
抗凝固薬 (使用/ 未使用)	1.85	0.13-2.07	0.362
瘝液漏 (あり/ なし)	2.90	0.421-12.83	0.240
病理学的因子			
病理学的門脈侵襲	4.95	1.18-33.6	0.028
R1 切除/ R0 切除	1.73	0.457-7.01	0.412

HR : Hazard ratio

CI : Confidence interval

R1 : 顕微鏡的癌の遺残

R0 : 癌の遺残なし

図 1-4A 再建静脈の開存率 (ホモグラフト使用と未使用)

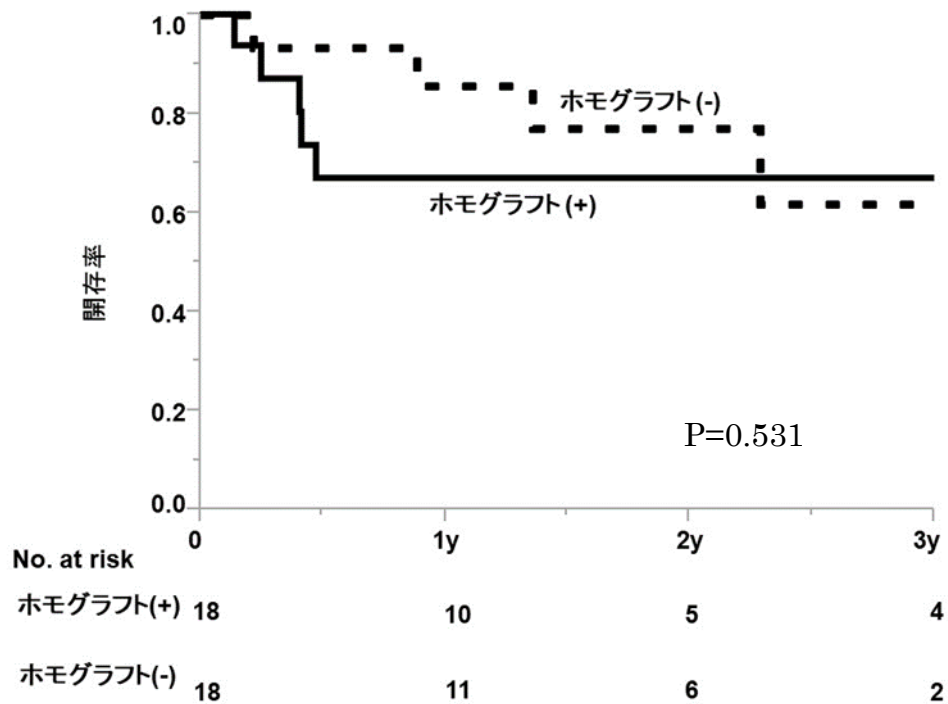


図 1-4B 再建静脈の開存率 (パッチ再建)

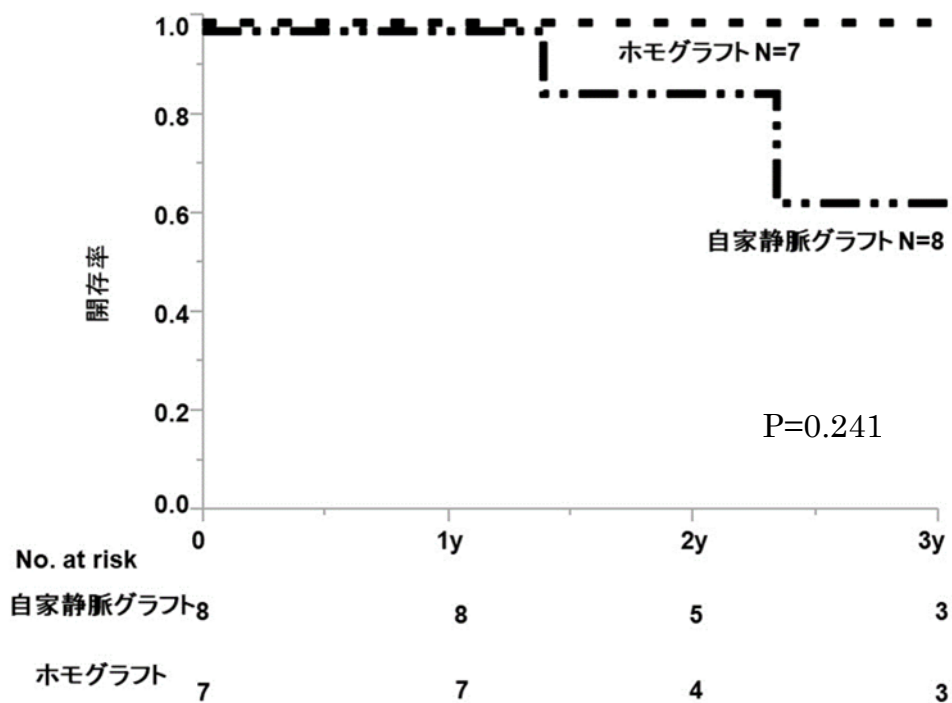
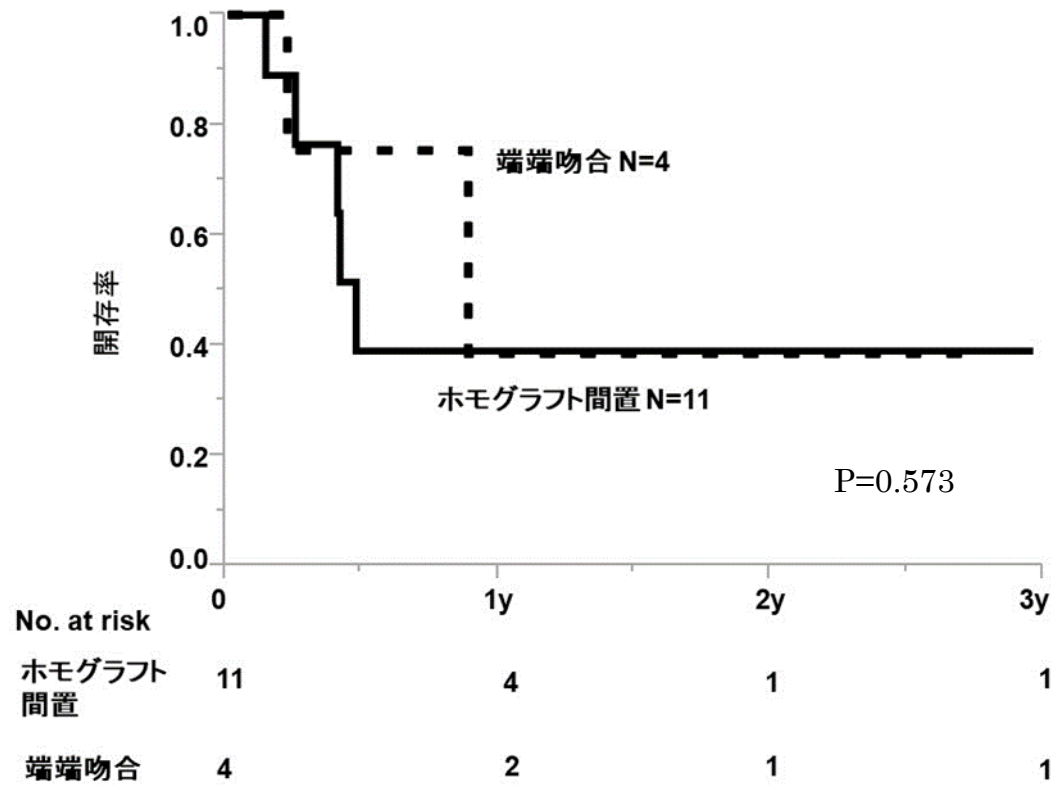


図 1-4C 再建静脈の開存率 (環状切除)



考察

門脈合併膵頭十二指腸切除を施行することの妥当性はR0切除を実現することで得られる。門脈と門脈に接した腫瘍の体系的な En bloc 切除により R0 切除がしやすくなり、R0 切除が得られれば局所再発をコントロール出来、生命予後の改善をもたらすことも知られてきた²⁶⁻²⁸。加えて、Multi-detector CT などによる放射線画像の進歩や手術技術の進歩、術前補助化学療法の発達により門脈合併膵頭十二指腸切除の合併症率や死亡率が低下している。近年の High volume center からの門脈合併膵頭十二指腸切除と膵頭十二指腸切除を比較した報告では、周術期の合併症率や在院死亡率が変わらないと報告している^{28,29}。一方で門脈合併切除膵頭十二指腸切除を行っても生命予後が改善しない^{5,30}と主張している報告も見られる。つまり、根治切除を目指した Aggressive な門脈合併膵頭十二指腸切除は安全性が担保されて初めて正当化される。

合併切除後の門脈再建には多くの場合は端端吻合が施行される一方で、腫瘍の浸潤の程度や浸潤部位により様々な再建方法が提示されてきている。腫瘍が一部の門脈に接している程度の短い距離の浸潤であれば、楔状に切除した後に単純閉鎖にて縫合することができるであろう。Siriwardana ら³⁰による Review では単純閉鎖が最も行われており全体の 89%、続いて 10%が自家静脈を使用しており、2%が人工血管を使用していたと報告している。自家静脈再建に使用され

る血管には左腎静脈^{10,11}、外腸骨静脈¹²、内頸静脈^{31,32}、大腿静脈³³、大伏在静脈¹⁴など様々な血管が良好な成績で報告されている。しかしながらこれらの血管を採取することは、手術創の追加や延長、手術時間の延長、採取術に関連した合併症などが問題となる。左腎静脈の採取は腎機能の悪い症例では避けるべきであり、外腸骨静脈の採取により下肢に浮腫を来す例も報告されている³²。加えて、自家静脈は利用できる大きさや長さにおいて制限がある。この点において、人工血管はいろいろな径や長さに対応でき、その有用性や安全性が単純閉鎖や自家静脈による再建と比較して遜色ないことが報告されている^{34,35}。しかしながら、人工血管を使った臍頭十二指腸切除には移植片の感染や血栓症が問題となりうる³⁶。近年、Dokmak らが壁側腹膜を自家静脈の代わりに門脈再建に使用した 11 再建例を報告している³⁷。また、Meniconi ら¹⁸は 11 例の門脈再建を施行した患者においてホモグラフトの使用成績を報告した。9 ヶ月 (1 ヶ月-23 ヶ月)の観察期間中に上腸間膜静脈に 1 例血栓を認めた以外、狭窄は認めなかったと報告している。我々の報告と比較して開存率の点で優れているように見えるが、観察期間が短く、原発疾患に神経内分泌腫瘍が含まれている為、直接の比較は困難と考える。我々の報告も Meniconi らの報告もホモグラフトによる門脈再建の安全性と有用性を示すものである。

我々は肝移植の分野で安全性と有用性が確立されたホモグラフトを門脈再建

に好んで使用している¹⁷。ホモグラフトを使用した場合と使用しなかった場合で術後経過に有意差は認められなかったが、ホモグラフト使用症例において腫瘍の門脈浸潤傾向が強く、門脈の切除長が長く、手術時間が長く、術中出血量が多かったことから、ホモグラフトはより切除が困難な膵癌において短期、長期成績を悪化させることなく安全に使用可能であることが示唆される。加えて、膵液漏や胃内容排泄遅延、手術創感染、入院期間の延長を含めたその他の合併症がホモグラフトの使用で助長されることは無い事も示された。

再建静脈の開存率に関しては、再建静脈の閉塞に関わる危険因子を検討している報告はほとんどない^{38,39}。Aggressiveな手術の性質、複雑な手術手技上、局所再発以外の閉塞に関わる因子を同定する事は困難であると考ええる。Kangら³⁸は膵頭十二指腸患者術後の826人を調査して門脈閉塞に関わる因子を検討した。彼らは門脈合併切除、術前化学療法、腫瘍の部位が独立因子であると報告している。膵癌に限れば門脈合併切除と腫瘍の再発が再建静脈の閉塞に関わる独立因子であると報告している。我々の結果に基づけば、膵頭十二指腸切除の手技中に門脈・上腸間膜静脈の再建が必要であった場合、楔状切除とパッチ再建が開存率の観点から好ましいということになっている。

この試験の制限は後ろ向き試験であるという試験の特徴と、サンプルサイズが少なく信頼できる統計処理が出来ない点である。加えて、局所再発と軟部組

織の増生との判断が付きにくいことで、正確な統計処理が出来ていない可能性がある。

小括

本研究では、切除が困難な膵癌に対する膵頭十二指腸切除の際にホモグラフトを門脈再建に使用することにより良好な短期・長期成績を得られる可能性が示された。

研究2 肝切除におけるホモグラフトを用いた肝静脈再建

方法

2002 年から 2014 年までに施行した全ての肝切除症例を後ろ向きに調査した。その中で肝切除とともに静脈切除と再建を行った症例をこの試験の対象とした。本研究はプロジェクト番号 2158 番で東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得ている。

肝切除に際する術前評価

当科では原則として、血清ビリルビン値とインドシアニンググリーン 15 分停滯率 (以下、ICGR₁₅ と呼ぶ) の値から肝切除の範囲を決定する⁴⁰。最終的には腫瘍の場所、大きさ、肝機能、残肝容量を考慮して術後肝不全が生じないように術式が計画される。

肝容積解析

我々の施設では、肝切除を予定する患者には富士フィルム社の画像処理ソフト SYNAPSE VINCENT を使用して 3 次元シミュレーションを行っている。このソフトは肝臓の亜区域の容積を計算するだけでなく、術前の Dynamic CT から得られたデータに基づき肝静脈と肝実質を再構築することで、腫瘍の大きさや肝静脈の還流域の容積をも計算する⁴¹。

静脈うっ血域の予想と肝静脈再建の基準

肝静脈再建の基準は以前報告したとおりである⁴²。簡潔に述べると、正常の肝機能 (ICGR₁₅ 値が 10%未満)の時、非うつ血残肝容量を全肝容量の 40%以上残すようにしている。障害肝 (ICGR₁₅ 値が 10%~20%)の場合、非うつ血域を全肝容量の 50%以上残すようにしている。全ての症例において、肝容積の計算を行っているが 2002 年から 2005 年は手計算で行い、2006 年から 2015 年にかけては富士フィルム社の SYNAPSE VINCENT もしくは日立メディコ社の Organs volume analysis を使用した。本研究では、Synapse Vincent を使用して非うつ血残肝容量や全肝容量を計算し直している。非うつ血残肝容量が前述の基準に満たない場合は、術後の肝不全が危惧されるため肝静脈再建を行っていた⁴²。

肝切除と静脈再建の手術手技

我々の施設での標準的な肝切除の手技に関しては以前に詳細を報告している^{1,43}。肝実質の離断にはプリングル手技下に Clamp-crushing 法を用いて行っている。腫瘍に浸潤を受けた静脈の周囲の肝実質を十分に離断して、腫瘍浸潤部を露出した後に末梢側と中枢側に血管テープを通しておく。腫瘍の浸潤が局所的な場合には当該静脈を浸潤部でサイドクランプして楔状に切除する。環状に切除が必要である場合は、当該静脈根部をクランプして腫瘍と静脈を合併切除し管状の静脈移植片を両方の静脈の端に吻合して間置再建とした。肝静脈の再建を行うときには通常はホモグラフトの大腿静脈を移植片として使用しており、

下大静脈を再建するときはホモグラフトの下大静脈の移植片を使用している。

ホモグラフトは前述の方法で使用が決まった時に準備している²³。

術後合併症と再建静脈の開存率の調査

術後の合併症や開存率を調査した。術後合併症率と死亡率は Clavien-Dindo 分類に従って計算した²⁵。再建した静脈は、術後 1 から 7 日目までエコー検査にて血流を評価する。その後は術後 1 ヶ月後に肝臓の形態学的な変化と肝静脈の開存率を評価するために造影 CT を撮影し、3 ヶ月毎に造影 CT を撮影して肝静脈の開存の有無を確認している。有意な狭窄は術前の CT と比較して血管径の 50% 以上の狭窄とした。

切除された腫瘍、静脈、移植された静脈の病理学的検索

切除された全ての腫瘍と静脈は、腫瘍の組織、サージカルマージン、静脈への浸潤の有無を病理学的に精査される。移植した静脈片に異時性に腫瘍が再発して初回手術の二年後に腫瘍と移植片の摘出を行った患者が一名おり、再発腫瘍と移植片を病理学的に検索した。移植片が摘出され標本化されることは非常にまれである為、Hematoxylin-Eosin 染色により血管壁の細胞や内皮細胞、血管壁構造を精査した。また、血管内皮細胞の有無を調べるため、CD31, CD34 抗体による免疫化学染色も追加した。

統計解析

連続変数は中央値を最大最小値と共に記し、二群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を行った。名目変数は数と割合 (%) で示し、必要に応じて二群間は Fisher の正確確率検定もしくはカイ二乗検定を行った。再建静脈の狭窄に関わる因子を推測するのに Cox 比例ハザードモデルを使用した。単変量解析にて $P < 0.10$ を示した因子を潜在的な危険因子と考えて、多変量解析を行った。それぞれの変量に対して Hazard ratio と 95% 信頼区間を算出した。再建静脈の開存率は Kaplan-Meier 法にて開存率曲線を構築し、Log-rank 試験を使用して二群間の比較を行った。 P 値は 0.05 以下を有意とした。全ての統計の解析は SPSS 解析ソフトを使用して行った。

結果

2002 年から 2014 年までの肝切除を施行した 2387 人の患者の内 39 人 (1.8%) の患者で肝切除と共に肝静脈の合併切除が施行されていた。39 人の患者の内、2 人が同時に異なる二つの静脈の再建を行っていたので、合計 41 静脈の開存率を調査した。患者の詳細は表 2-1 に示した。男性が 22 人、女性が 17 人であり年齢の中央値は 70 歳 (31-81 歳)であった。最も頻度の高い疾患は大腸癌の肝転移で 29 例、肝内胆管癌 7 例、肝細胞癌 2 例、間葉系腫瘍 1 例と続く。ホモグラフトを使用した肝静脈再建は 30 静脈で行われ、残り 11 静脈は自家静脈により再建されていた。ホモグラフトを用いた再建の中で間置再建 21 静脈、パッチ再建が 9 静脈に行われていた。自家静脈を用いた再建の中で間置静脈再建は 2 静脈、パッチ再建は 9 静脈に行われていた。自家静脈は切除された標本の肝静脈 (N=5)、性腺静脈 (N=4)、大伏在静脈 (N=2)から得られていた。観察期間の中央値は 24.5 ヶ月 (2.4-105.7 ヶ月)であった。

表 2-1 患者背景

	全体 (N=39)	ホモグラフト (N=28)	自家静脈 (N=11)	P value
年齢 (歳)	62 (43-83)	64 (42-83)	60 (43-73)	0.393
性別 (男性/女性)	22 (56)/ 17 (43)	13 (46%)/ 15 (54%)	9 (82%)/ 2 (18%)	0.753
BMI (kg/m ²)	21.6 (17.2-30.9)	21.5 (17.2-30.9)	22.4 (18.6-29.1)	0.814
併存症				
糖尿病	4 (10%)	4 (14%)	0	0.599
高血圧	10 (26%)	8 (29%)	2 (18%)	0.694
脂質異常症	4 (10%)	3 (11%)	1 (9.1%)	1
疾患				
HCC*	2 (5.1%)	2 (7.1%)	0	
ICC†	7 (17%)	6 (21%)	1 (9.1%)	
CRLM‡	29 (74%)	19 (68%)	10 (91%)	
間葉系腫瘍	1 (2.6%)	1 (3.6%)	0	
肝切除の既往	6 (15%)	5 (18%)	1 (9.1%)	1
腫瘍の数	2 (1-19)	2 (1-19)	3 (1-13)	0.694
腫瘍の最大径 (mm)	41 (22-140)	50 (17-140)	35 (22-92)	<0.0001
血液検査				
CEA§ (ng/ml)	15.8 (0.8-721.2)	17.2 (0.8-721.2)	35.8 (1.4-321)	0.809
CA19-9 ¶ (U/ml)	39 (1-4020)	41 (1-4020)	27 (1-524)	0.317
血清ビリルビン (mg/dl)	0.6 (0.1-2.4)	0.55 (0.1-2.4)	0.7 (0.4-0.9)	0.123
ICGR ₁₅ (%)	8.8 (2.0-19.5)	8.4 (2.0-20.0)	8.8 (5.2-18.6)	0.479
術前化学療法	16 (41%)	13 (46%)	3 (27%)	0.478
予定残肝量/ 全肝容量 (%)	76.1 (46.1-98)	76.7 (46.1-97.3)	75.1 (70.5-96.0)	0.678
予定残肝非うっ血域/ 全肝容量 (%)	37.8 (32.4-48.0)	35.4 (32.4-48.0)	38.1 (32.8-42.1)	0.742
(静脈を切除した場合)				

HCC*:肝細胞癌, ICC†:肝内胆管癌, CRLM‡:大腸癌肝転移; CEA§:carcinoembryonic antigen; CA19-9 ¶, Carbohydrate antigen 19-9

手術成績

典型的なホモグラフトを使用した肝静脈再建を図 2-1～2-3 に示した。肝静脈再建は後に述べる 3 つのタイプの再建に分類される。

#1 Type A:絶対的適応 (N=7)

全ての肝静脈が腫瘍による浸潤を受けており、残された肝静脈の再建が必須となる。代表的な症例 1 を図 2-1 に示した。この症例では大きな肝内胆管癌が左肝静脈と中肝静脈に浸潤しており、一部が右肝静脈に接している (図 2-1A,B)。

左 3 区域切除と浸潤を受けた右肝静脈の合併切除再建が必要となった。

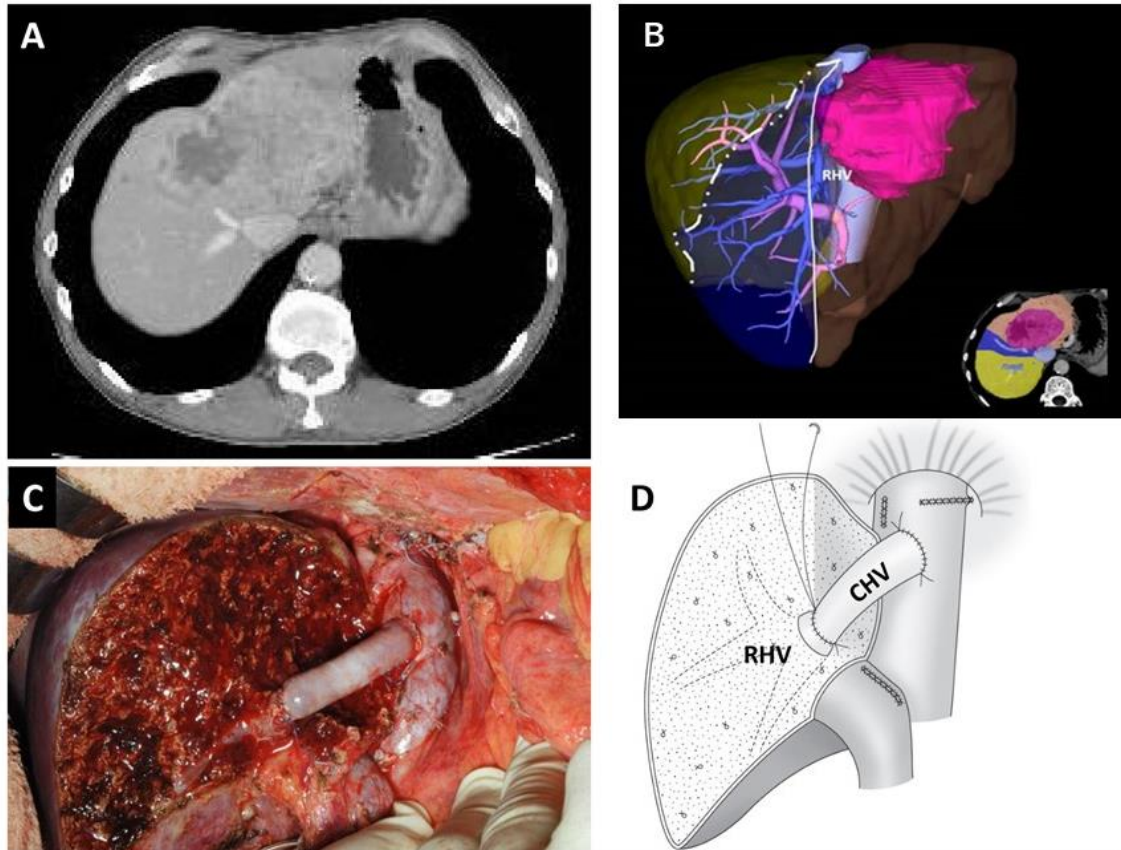
#2 Type B:残肝の主となる肝静脈還流の確保 (N=30)

先に述べた基準で残肝のうっ血域の回避とそれに続く肝不全を回避するために、多くは中肝静脈の再建が行われる。代表的な症例 2 を図 2-2 に示した。この症例では先に行われた左肝切除後に 11 個の大腸癌からの転移性肝癌が残肝に見つかり肝切除が行われた。その中で 3 個の腫瘍が中肝静脈に浸潤しており中肝静脈を切除してしまうと全肝の 25%程度のみしか残存せず、中肝静脈の再建が必要となった (図 2 A,B)。再建のシェーマは (図 2-2 C,D)に示した。

#3 Type C:下大静脈の切除と再建 (N=4)

腫瘍の下大静脈への浸潤が認められる患者に施行される。下大静脈の欠損が大きく、単純閉鎖では狭窄をきたす場合にはパッチ再建が行われる。この試験の 4 症例全てにホモグラフトによるパッチ再建が行われていた (図 2-3)。

図 2-1 Type A



CHV: ホモグラフト、RHV: 右肝静脈

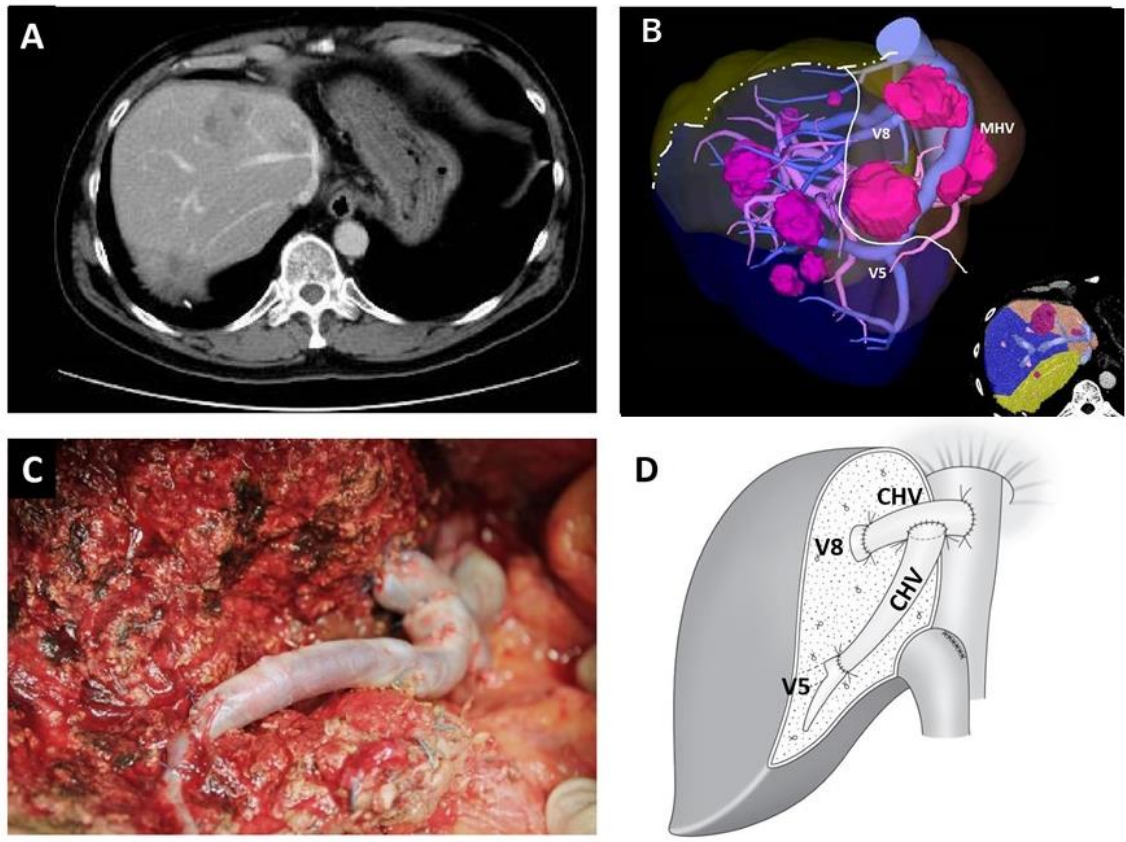
A: 造影 CT

B: 右肝静脈を切除した後に出来るうっ血域が青い領域で示されている。中央の白い実線が肝離断線、破線がうっ血域と非うっ血域の境界を指し示している。

C: 再建後に手術中に撮影した写真

D: 再建後のシェーマ

図 2-2 Type B



MHV: 中肝静脈

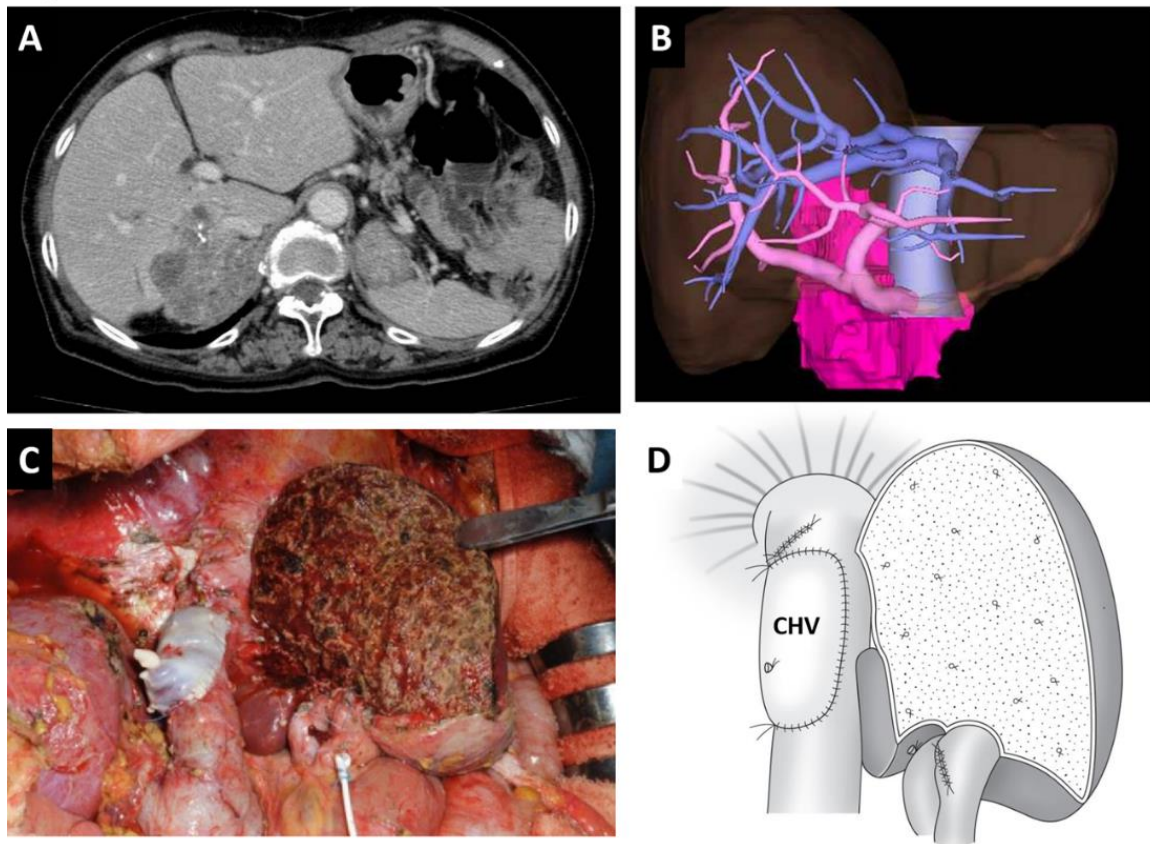
A: 造影 CT

B: 中肝静脈を切除した後に出来るうっ血域が青い領域で示されている。中央の白い実線が肝離断線、破線がうっ血域と非うっ血域の境界を指し示している。

C: 再建後に手術中に撮影した写真

D: 再建後のシェーマ

図 2-3 Type C



A:造影 CT

B:3-D シミュレーション。腫瘍と下大静脈の関係を示した。

C:再建後に手術中に撮影した写真

D:再建後のシェーマ

ホモグラフトと自家静脈再建の使用にて分類された周術期成績は表 2-2 に記した。間置グラフトがより多く ($P=0.003$)、切除長はより長く ($P=0.007$)、病理学的静脈浸潤はより頻繁に ($P=0.002$)ホモグラフト使用群で認められた。このことはホモグラフトがより進行した症例に使用されたことを示唆している。

再建様式と静脈の切除法の観点からホモグラフト使用群と自家静脈群を比較すると、全てパッチで再建された下大静脈の再建を除いて両群に有意差は認められなかった。その他の、切除肝容量の割合、肝静脈のクランプ時間、術中出血量、輸血の有無、癌の遺残において両群に有意差を認めなかった。加えて術後のトランスアミナーゼの値、残肝容量の増加又は回復率に差は認められなかった。術後成績に関しては術創感染、合併症率、死亡率、在院日数に有意差は認められなかった。死亡は無かったが、Clavien-Dindo grade IIIa 以上の合併症が 5%で認められた。1 年、3 年、5 年の生存率はホモグラフト再建群で 95%、49%、26%であり、自家静脈再建群では 100%、60%、40%であった。二群間に有意差は認められなかった。

表 2-2 周術期成績

	全体 (N=39)	ホモグラフト (N=28)	自家静脈グラフト (N=11)	P value
再建静脈				
右肝静脈	9 (22%)	6 (20%)	3 (27%)	
中肝静脈	23 (56%)	16 (53%)	7 (64%)	
左肝静脈	5 (12%)	4 (13%)	1 (9.1%)	
下大静脈	4 (9.8%)	4 (13%)	0	
Major hepatectomy	16 (41%)	12 (43%)	4 (36%)	
再建様式				
Type A	7 (17%)	6 (20%)	1 (9.1%)	0.343
Type B	30 (73%)	20 (67%)	10 (91%)	0.112
Type C	4 (9.8%)	4 (13%)	0	0.024
再建法				0.003
パッチ再建	11 (27%)	9 (30%)	9 (82%)	
間置再建	30 (73%)	21 (70%)	2 (18%)	
切除肝容量 (%)	23.8 (1 -53.9)	23.3 (1 -53.9)	23.2 (1-29.5)	
手術時間 (分)	614 (225-1116)	622 (451-1116)	535 (225-934)	0.728
肝血流遮断時間 (分)	95 (32-292)	85 (32-273)	114 (50-292)	0.823
出血量 (g)	1400 (340-10550)	1400 (340-10550)	1330 (405-4660)	0.827
赤血球輸血	16 (41%)	13 (46%)	3 (27%)	0.472
肝静脈切除長 (cm)	3 (0.4-9)	4 (1.2-9)	1.3 (0.4-4)	0.007
腫瘍の遺残 (R0/ R1)	22 (56%)/ 17 (44%)	16 (57%)/ 12 (43%)	6 (56%)/ 5 (44%)	1
病理学的静脈浸潤	13 (32%)	13 (43%)	0	0.002
CD grade2 以上合併症	13 (33%)	10 (36%)	3 (27%)	0.343
胆汁漏	3 (7.7%)	3 (11%)	0	0.423
肝不全	0	0	0	
胸水貯留	4 (10%)	2 (7.1%)	2 (18%)	0.542
手術創感染	5 (13%)	4 (14%)	1 (9.1%)	0.542
その他の合併症	4 (10.2%)	3 (11%)	1 (9.1%)	0.756
CD grade 3a 以上合併症	2 (5.1%)	1(3.6%)	1 (9.1%)	0.543
観察期間 (月)	24.5 (2.4-105.7)	29.3 (2.4-92.9)	25 (12-106)	0.537
在院期間 (日)	21 (11-64)	23 (11-64)	18 (12-33)	0.338
肝容量増加率 (%)	17.4 (-18.2 -80.6)	19.0 (-18.2 -80.6)	15.6 (-9.67 -78.2)	0.673
肝容積回復率 (%)	88.9 (52.2- 126)	89.5 (55.2 -126)	85.5 (-9.7 -78.3)	0.938

CD† grade: Clavien-Dindo grade

再建静脈の開存率と開存率に影響を与える因子の解析

開存率の解析は肝静脈再建の症例 35 例に行われた。観察期間中に肝静脈の閉塞を含めた狭窄は 15 例に認められた。4 例は局所再発が原因で狭窄を来しており、11 例は血栓で閉塞を来している。1 年、2 年、3 年の全ての再建静脈の開存率は 55%、46%、46%であり、ホモグラフト使用群では 49%、49%、49%、自家静脈群では 68%、41%、41%であった。二群間に有意差は認められなかった。

(図 2-4)

再建静脈の開存率に影響を与える因子の解析を行った (表 2-3)。単変量解析では ICGR15 ($\geq 8.4\%$)、再建長 (≥ 3 cm)、切除様式が開存率に与える因子であった。Cox の比例ハザードモデルでは再建長 (≥ 3 cm)だけが開存率に与える因子として有意であった。(Hazard ratio 2.92、95%信頼区間 1.06-9.37、 $P=0.037$)

図 2-4 再建静脈の開存率

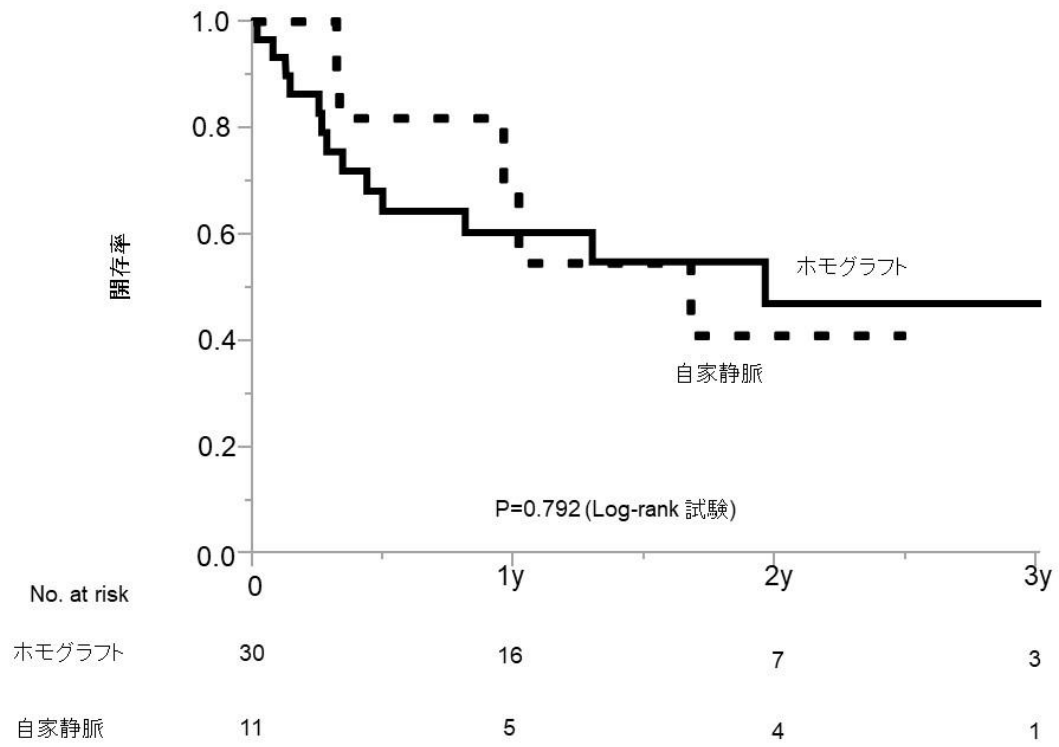


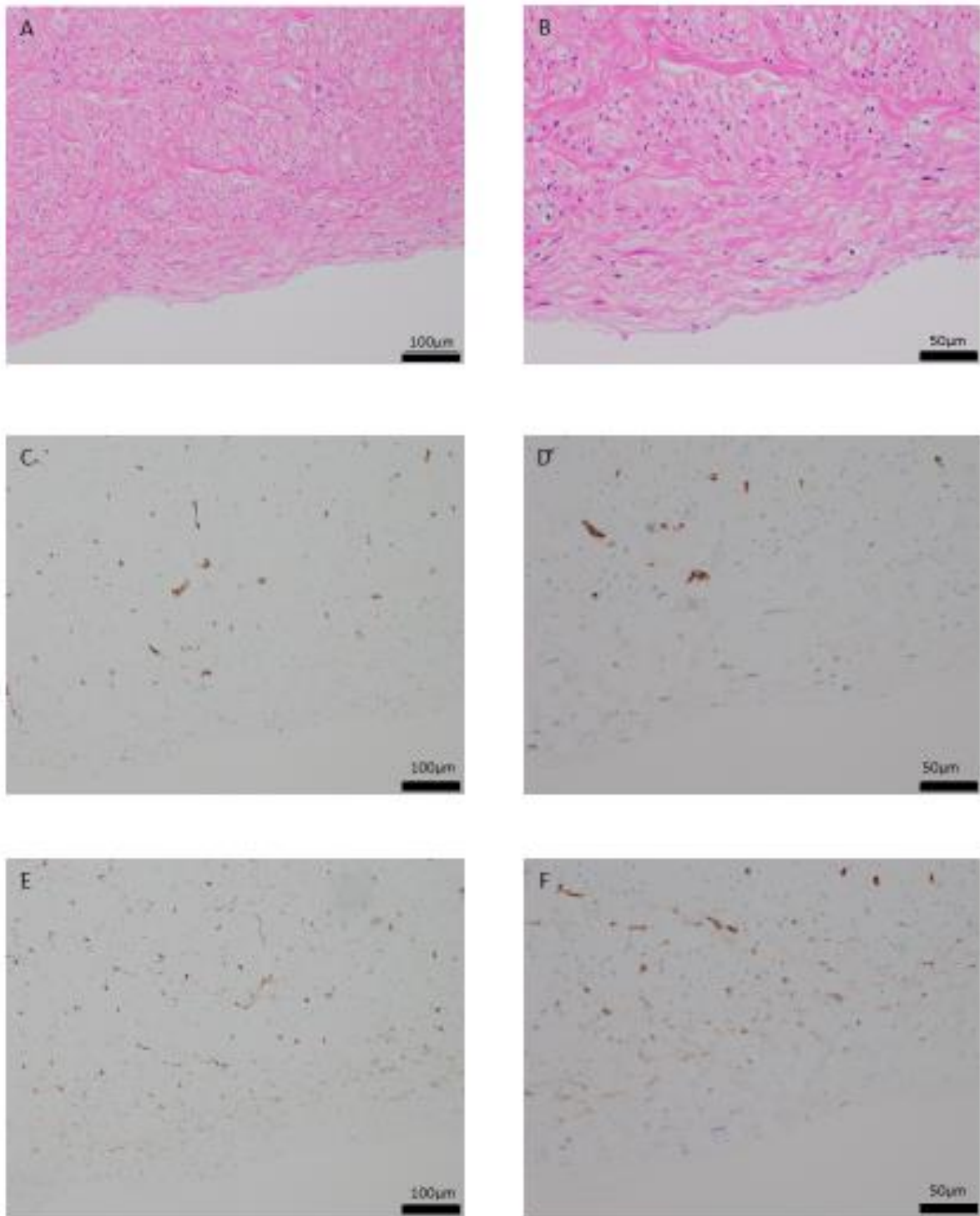
表 2-3 再建静脈の閉塞に与える因子 Cox の比例ハザードモデルで解析

変量	単変量解析			多変量解析		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
患者因子						
性別, 男性/ 女性	1.85	0.697-5.768	0.225			
年齢						
≥71 歳 / ≤70 歳	1.87	0.599-4.980	0.259			
BMI (< 20 kg/m ²)	0.56	0.089-1.957	0.407			
併存症						
糖尿病	2.64	0.606-8.078	0.172			
高血圧症	0.49	0.137-1.373	0.182			
高脂血症	0.31	0.017-1.529	0.177			
CEA (≥17.1ng/ml)	1.06	0.412-2.704	0.909			
CA19-9 (≥41 U/ml)	0.83	0.321-2.139	0.693			
ICGR ₁₅ (≥8.4 %)	2.61	1.007-7.509	0.048	2.27	0.826-6.889	0.113
術前化学療法	1.61	0.580-4.218	0.348			
手術因子						
手術時間 (≥614 分)	0.99	0.386-2.531	0.980			
肝血流遮断時間 (≥107 分)	0.93	0.329-2.521	0.888			
出血量 (≥1400 g)	1.28	0.506-3.373	0.595			
赤血球輸血 (あり/なし)	1.23	0.478-3.546	0.673			
再建長 (≥3 cm)	3.08	1.157-9.633	0.023	2.92	1.062-9.366	0.0374
切除様式 (環状切除/ 楔状切除)	3.21	1.202-10.069	0.019	2.03	0.710-6.722	0.192
グラフト (ホモグラフト/ 自家静脈)	1.10	0.414-3.435	0.855			
術後因子						
抗凝固療法 (あり/ なし)	1.33	0.523-3.635	0.551			
合併症						
胆汁漏	2.68	0.613-8.362	0.167			
腹腔内膿瘍 (CD≥2)	0.57	0.089-2.008	0.420			
組織学的因子						
病理学的静脈浸潤	1.51	0.552-3.852	0.406			
R1 vs R0 切除 (R1/R0)	0.93	0.341-2.368	0.880			

移植された静脈の病理学的所見

一例の患者で異時性の局所再発にて移植されたホモグラフトが2年後に摘出された。移植されたホモグラフトとその中枢、末梢の血管には血栓は無く血流が認められたが、移植部と腫瘍の局所再発部が近接していたため摘出が必要とされた。摘出された静脈の病理学的検査を詳細に行った。Hematoxylin-eosin 染色とCD31,CD34抗体を用いた免疫化学染色では血管内皮細胞が認められなかった。また、血管壁内にはCD31, CD34 陽性細胞が認められた。血管壁内の細胞質の菲薄な細胞は線維芽細胞と考えられ、壁在小血管の内皮細胞も同様に染色されているように見えるが、非特異的染色の可能性も否定できない。(図 2-5)

図 2-5 摘出したホモグラフトの病理学的検索



- A: Hematoxylin-eosin 染色 弱拡大
- B: Hematoxylin-eosin 染色 強拡大
- C: 免疫化学染色 (CD31 抗体) 弱拡大
- D: 免疫化学染色 (CD31 抗体) 強拡大
- E: 免疫化学染色 (CD34 抗体) 弱拡大
- F: 免疫化学染色 (CD34 抗体) 強拡大

移植されその後、局所再発により採取されたホモグラフトの病理画像。HE、CD31,CD34 抗体による免疫化学染色からは血管内皮細胞が脱落している。血管壁内には CD31,34 陽性細胞が散見される。

考察

我々は様々な悪性腫瘍に対する根治的肝切除症例における、肝静脈切除、再建の手順と成績を報告した。我々の知りうる限りでは、肝静脈合併肝切除、再建を検討した最も症例数を有する報告であると考えられる。加えて、悪性腫瘍における肝静脈合併肝切除においてホモグラフトの有用性を示した初の報告でもある。

手術技術の向上により、肝静脈本幹に浸潤した腫瘍の切除も可能となってきた^{44,45}。これらの技術的革新の中で、特に生体肝移植の静脈再建や流出路再建が悪性腫瘍における肝切除中の静脈再建法に役立っている^{46,47}。過去に我々は生体肝移植において主に右肝グラフトにおける肝静脈流出路のホモグラフトを用いた再建において短期成績、長期成績ともに良好な成績を報告している⁸。本報告の過半数 (56%)の症例は生体肝移植の右肝グラフトの肝静脈再建と同様の中肝静脈の流出路、つまり V5,V8 の再建であり、その開存率は生体肝移植で報告した開存率とほぼ同等の結果である⁸。

本報告では、残肝の主たる静脈流出路の確保のための再建 (Type B)が半数以上の症例で行われていた。うっ血域の門脈の逆流が術後の肝機能の障害を時々引き起こすことがあり⁴⁸、時にグラフトの壊死を引き起こす²²との報告があるが、残肝に右肝静脈などの主肝静脈が残る為、残肝還流域のメインの流出路 (多

くの場合は中肝静脈)となる血管を再建することは標準手技とはなっていない⁴⁹。

術前から存在する肝静脈同士を繋ぐ側副路や、肝切除後に急速に側副血行路が発達することによって、我々の報告するような肝切除中の肝静脈再建は必要ないと主張する報告もある^{50,51}が、それらの側副路を術前に明確に予測することは困難である。従って肝静脈合併切除を伴う拡大肝切除において残肝の容量不足による肝不全が危惧される場合は、肝静脈を再建することが手術の安全性を担保する最善の方法である。我々の施設での肝切除に伴う死亡症例が極めて低いことは、一部はこのような厳正な肝静脈再建の基準によるものと考えている。

加えて、Type B で述べたようになるべく残肝のうっ血域を小さくしようとすることで、肝腫瘍によける肝実質温存肝切除を実現し患者の長期予後をもたらす可能性もあると考えている⁵²。

自家静脈や人工血管グラフトの肝静脈再建における有用性に関しては生体肝移植の分野ですでに報告されている^{53,54}。しかしながら、この二つの方法、前述の通り、創部の延長や感染症の問題を有する。我々は先にも述べたように **major hepatectomy** における静脈再建には好んでホモグラフトを使用しており、その手術手技は生体肝移植の静脈再建で確立されている⁴⁸。

開存率や臨床経過においてホモグラフトの使用群と非使用群で差が認められない一方で、ホモグラフト群で病理学的静脈浸潤が多く、静脈の切除長が長く、

間置グラフトの使用がより多く認められていたことから、ホモグラフトを使用することでより困難な肝切除も安全に施行可能であることが示唆された。加えて、ホモグラフトの使用は肝不全、胆汁漏、手術創感染を増やすことなく、在院期間を延長させることもない。本研究のデータは肝腫瘍の根治を目指した肝切除の静脈再建にホモグラフト使用の有用性と安全性を支持するものであった。

しかしながら、移植後に摘出されたホモグラフトの病理組織学的検査で内皮細胞が認められなかった。一般的に凍結保存により、ホモグラフトの内皮細胞密度は減少する⁵⁵。さらに提示した症例では、内皮細胞が完全に脱落していた。原因としては、メカニカルストレスやケミカルストレスなどによるものとする。移植による拒絶反応などの免疫学的な機序が働いた可能性も否定できないが、血管壁へのリンパ球浸潤はごく軽度である。血管壁には CD31, CD34 陽性細胞が認められたが、血管内皮細胞障害に続発して、壁在小血管が増生した可能性もあると考える。しかしながら、一例のみの検討であるので推測の域を出ない。

以上の点において、提示した症例では血栓や狭窄などの血流障害は生じていないものの、免疫学的な拒絶が生じ得ない、また新鮮な状態で使用できる自家静脈グラフトの方が優れている可能性もある。

再建された静脈の術後 1 年の静脈の開存率は約 60%程度である一方、術後 1 カ月の開存率は 95%であった。Major hepatectomy の後の肝再生は急速に起こり、

肝静脈同士の吻合が急速に発達する⁵¹ので、短期での良好な開存率は長期的な開存よりも一層重要であると考えられる

。また、切除に技術的困難を有する肝腫瘍を持つ患者の予後は、たとえ切除したとしても不良であることを考慮すると、術後の死亡率と重篤な合併症を避けられて初めてこのような患者の積極的な手術を正当化することができる。この点では、死亡例なし、低い頻度の重篤な合併症を以って、本研究の肝静脈合併肝切除、再建が正当化されうると考える。グラフトの狭窄、閉塞を予想する因子に関しては、再建長のみがリスク因子として同定された。この結果は先に報告した生体肝移植における静脈再建⁸や膵頭十二指腸切除の門脈再建の結果と一致する。

主なこの研究の制限は、肝静脈切除を伴う肝切除を行っているにもかかわらず、長期生存が良好ではないことと高いR1切除率を示していることである。しかしながら、多くの切除断端陽性は切除した静脈そのものよりも離断面の露出された腫瘍表面からである。肝静脈の切除再建が必要であったことは患者の腫瘍自体が進行していたことを表す。腫瘍が肝静脈に接していれば、直接浸潤があろうがなかろうが当該静脈の合併切除が必要となる⁵⁶一方で、病理学的肝静脈浸潤が32%のみであった(表2-2)。このコホート研究での良好でない生存率は疾患の進行したStageと腫瘍の悪性度の高さが原因であると考ええる。手術時に

すでに腫瘍が進行していることがこの試験の良好でない生存率の主な原因であるが、進行した腫瘍に対するこのような積極的な手術の適応に関しては、将来的にさらに詳細に調べていく必要があると考える。また、我々はこのような積極的な手術により R0 切除を達成することにより恩恵を被る患者もいると考えており、手術の安全性を担保することが手術の正当性を保つ上で重要と考える。

小規模なサンプルサイズと後ろ向き研究であることもこの研究の制限となると思われる。最後に、解析はしていないがホモグラフトの使用は自家静脈の使用よりもより明らかにコストが高い。この点は明確にホモグラフトが劣っている点である。ホモグラフトの使用は 2016 年 3 月まで日本の保険制度が適応されていなかったが、2016 年 4 月以降は保険制度が適応されるようになった。保険がなければ 70 万円程度かかっていたが、保険が適応されれば、9 万円程度の負担となっている。

小括

我々の研究では、ホモグラフトを肝静脈の再建に使用することは有用なオプションであることが良好な短期成績を以って示された。ここで示された技術を使用すれば、肝静脈合併切除を伴う拡大肝切除を安全に実施することが可能である。

総括

ホモグラフトを使用した膵頭十二指腸切除における門脈再建と肝切除における静脈再建の安全性、有用性を周術期成績と開存率を中心とした短期予後を提示しながら示した。パッチ再建や間置グラフトによる静脈再建は主に肝胆膵外科領域において必要とされる。門脈再建の殆どは膵悪性腫瘍手術における手技であり、肝静脈再建においては特に肝移植の分野での報告が中心となる。実際に我々のホモグラフトを使用した肝静脈再建も肝移植の分野で先行して使用開始し⁸、悪性腫瘍の肝切除にも応用してきた。

ホモグラフト再建の観点から考えると、ホモグラフトが主に使用されている分野は心臓血管外科の分野となる。但し、心臓血管外科の分野での再建は主に静脈再建ではなく動脈再建での使用報告となり、人工血管グラフトに生じた感染の救済措置としてのホモグラフト移植の有効性が報告されている^{57,58}。動脈と静脈では移植片にかかる圧力や血行動態の面で異なるが、本報告でもグラフト移植に関連した感染症は観察されず、グラフト感染に対するホモグラフトの安全性が示されている。また、この点において特に膵頭十二指腸切除などの腸管切除を伴う準清潔手術における、血行再建には人工血管グラフトは使用しにくい。自家静脈も同様に感染には強いが術創の延長、自家静脈採取そのものによ

る合併症が報告されており、ホモグラフトや人工血管グラフトと比較すれば使用可能な長さサイズに制限がある。

一方でホモグラフトは他のグラフトと比較して汎用性、コスト面で劣るものの、本報告を以って進行した肝胆膵の悪性腫瘍の静脈再建に有用、且つ安全に使用できることが示された。今後、ホモグラフトが周知され汎用されるに当たり、礎となる報告となるであろう。

参考文献

1. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg.*231:487-99 2000.
2. Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H, Miyazaki M. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg.*89:1525-31 2002.
3. Abramson MA, Swanson EW, Whang EE. Surgical resection versus palliative chemoradiotherapy for the management of pancreatic cancer with local venous invasion: a decision analysis. *J Gastrointest Surg.*13:26-34 2009.
4. Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Bramhall S, White S, Wigmore S, Imber CJ, Fusai G. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg.*218:401-11 2014.
5. Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J, Pungpapong S, Raimondo M, Woodward T, Kim G, Noh K, Wallace MB. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg.*11:1168-74 2007.
6. Nakagohri T, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K, Takahashi S. Survival benefits of

- portal vein resection for pancreatic cancer. *Am J Surg*.186:149-53 2003.
7. Muller SA, Hartel M, Mehrabi A, Welsch T, Martin DJ, Hinz U, Schmied BM, Buchler MW. Vascular resection in pancreatic cancer surgery: survival determinants. *J Gastrointest Surg*.13:784-92 2009.
 8. Akamatsu N, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Adult right living-donor liver transplantation with special reference to reconstruction of the middle hepatic vein. *Am J Transplant*.14:2777-87 2014.
 9. Toshima T, Taketomi A, Ikegami T, Fukuhara T, Kayashima H, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, Maehara Y. V5-drainage-preserved right lobe grafts improve graft congestion for living donor liver transplantation. *Transplantation*.93:929-35 2012.
 10. Miyazaki M, Itoh H, Kaiho T, Ambiru S, Togawa A, Sasada K, Shiobara M, Shimizu Y, Yoshioka S, Yoshitome H, et al. Portal vein reconstruction at the hepatic hilus using a left renal vein graft. *J Am Coll Surg*.180:497-8 1995.
 11. Suzuki T, Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Sawada S, Miyazaki M. Renal function is well maintained after use of left renal vein graft for vascular reconstruction in hepatobiliary-pancreatic surgery. *J Am Coll Surg*.202:87-92 2006.
 12. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M. Portal or superior mesenteric vein resection for

pancreatic head adenocarcinoma: prognostic value of the length of venous resection.

Surgery.145:417-25 2009.

13. Kubota K, Makuuchi M, Sugawara Y, Midorikawa Y, Sakamoto Y, Takayama T, Harihara Y. Reconstruction of the hepatic and portal veins using a patch graft from the right ovarian vein. Am J Surg.176:295-7 1998.
14. Sakamoto Y, Yamamoto J, Saiura A, Koga R, Kokudo N, Kosuge T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Reconstruction of hepatic or portal veins by use of newly customized great saphenous vein grafts. Langenbecks Arch Surg.389:110-3 2004.
15. Glebova NO, Hicks CW, Piazza KM, Abularrage CJ, Cameron AM, Schulick RD, Wolfgang CL, Black JH, 3rd. Technical risk factors for portal vein reconstruction thrombosis in pancreatic resection. J Vasc Surg.62:424-33 2015.
16. Gao W, Dai X, Dai C, Jiang K, Wu J, Li Q, Guo F, Chen J, Wei J, Lu Z, Tu M, Miao Y. Comparison of patency rates and clinical impact of different reconstruction methods following portal/superior mesenteric vein resection during pancreatectomy. Pancreatology.16:1113-23 2016.
17. Sugawara Y, Makuuchi M, Tamura S, Matsui Y, Kaneko J, Hasegawa K, Imamura H, Kokudo N, Motomura N, Takamoto S. Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation using cryopreserved vein grafts. Liver Transpl.12:1233-6

2006.

18. Meniconi RL, Santoro R, Guglielmo N, Vennarecci G, Lepiane P, Colasanti M, Ettorre GM. Pancreaticoduodenectomy with venous reconstruction using cold-stored vein allografts: long-term results of a single center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*23:43-9 2016.
19. Cervantes J. Reflections on the 50th anniversary of the first abdominal aortic aneurysm resection. *World J Surg.*27:246-8 2003.
20. O'Brien MF, McGiffin DC, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PF, McLachlan GJ, Gall K, Smith S, Murphy E. Allograft aortic valve replacement: long-term comparative clinical analysis of the viable cryopreserved and antibiotic 4 degrees C stored valves. *J Card Surg.*6:534-43 1991.
21. Gyu Lee S, Min Park K, Hwang S, Hun Kim K, Nak Choi D, Hyung Joo S, Soo Anh C, Won Nah Y, Yeong Jeon J, Hoon Park S, Suck Koh K, Hoon Han S, Taek Choi K, Sam Hwang K, Sugawara Y, Makuuchi M, Chul Min P. Modified right liver graft from a living donor to prevent congestion. *Transplantation.*74:54-9 2002.
22. Lee S, Park K, Hwang S, Lee Y, Choi D, Kim K, Koh K, Han S, Choi K, Hwang K, Makuuchi M, Sugawara Y, Min P. Congestion of right liver graft in living donor liver transplantation. *Transplantation.*71:812-4 2001.

23. Motomura N, Takamoto S, Murakawa T, Yoneda N, Shibusawa S, Maeda K, Suematsu Y, Murakami A, Nakajima J, Kotsuka Y. Short-term result of aortic valve replacement with cryopreserved homograft valve in the University of Tokyo Tissue Bank. *Artif Organs*.26:449-52 2002.
24. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*.138:8-13 2005.
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*.240:205-13 2004.
26. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, Adam U, Hopt UT. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg*.10:1106-15 2006.
27. Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Giaccaglia V, Nigri G, Ravaioli M, Cescon M, Cucchetti A, Del Gaudio M. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann Surg Oncol*.16:817-25 2009.
28. Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for

- pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg.*14:1442-52 2010.
29. Shibata C, Kobari M, Tsuchiya T, Arai K, Anzai R, Takahashi M, Uzuki M, Sawai T, Yamazaki T. Pancreatectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection for adenocarcinoma in pancreas. *World J Surg.*25:1002-5 2001.
 30. Siriwardana HP, Siriwardena AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg.*93:662-73 2006.
 31. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, El-Naggar AK, Fenoglio CJ, Lee JE, Evans DB. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg.*223:154-62 1996.
 32. Hirono S, Kawai M, Tani M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Indication for the use of an interposed graft during portal vein and/or superior mesenteric vein reconstruction in pancreatic resection based on perioperative outcomes. *Langenbecks Arch Surg.*399:461-71 2014.
 33. Fleming JB, Barnett CC, Clagett GP. Superficial femoral vein as a conduit for portal vein reconstruction during pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg.*140:698-701 2005.

34. Liao K, Wang H, Chen Q, Wu Z, Zhang L. Prosthetic graft for superior mesenteric-portal vein reconstruction in pancreaticoduodenectomy: a retrospective, multicenter study. *J Gastrointest Surg.*18:1452-61 2014.
35. Chu CK, Farnell MB, Nguyen JH, Stauffer JA, Kooby DA, Sclabas GM, Sarmiento JM. Prosthetic graft reconstruction after portal vein resection in pancreaticoduodenectomy: a multicenter analysis. *J Am Coll Surg.*211:316-24 2010.
36. Smoot RL, Christein JD, Farnell MB. Durability of portal venous reconstruction following resection during pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.*10:1371-5 2006.
37. Dokmak S, Aussilhou B, Sauvanet A, Nagarajan G, Farges O, Belghiti J. Parietal Peritoneum as an Autologous Substitute for Venous Reconstruction in Hepatopancreatobiliary Surgery. *Ann Surg.*262:366-71 2015.
38. Kang MJ, Jang JY, Chang YR, Jung W, Kim SW. Portal vein patency after pancreatoduodenectomy for periampullary cancer. *Br J Surg.*102:77-84 2015.
39. Krepline AN, Christians KK, Duelge K, Mahmoud A, Ritch P, George B, Erickson BA, Foley WD, Quebbeman EJ, Turaga KK, Johnston FM, Gamblin TC, Evans DB, Tsai S. Patency rates of portal vein/superior mesenteric vein reconstruction after pancreatectomy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.*18:2016-25 2014.

40. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*.9:298-304 1993.
41. Ohshima S. Volume analyzer SYNAPSE VINCENT for liver analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*.21:235-8 2014.
42. Mise Y, Hasegawa K, Satou S, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Venous reconstruction based on virtual liver resection to avoid congestion in the liver remnant. *Br J Surg*.98:1742-51 2011.
43. Aoki T, Sugawara Y, Imamura H, Seyama Y, Minagawa M, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M. Hepatic resection with reconstruction of the inferior vena cava or hepatic venous confluence for metastatic liver tumor from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*.198:366-72 2004.
44. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg*.77:21-6 1990.
45. Zhang KM, Hu XW, Dong JH, Hong ZX, Wang ZH, Li GH, Qi RZ, Duan WD, Zhang SG. Ex-situ liver surgery without veno-venous bypass. *World J Gastroenterol*.18:7290-5 2012.
46. Thorat A, Jeng LB, Yang HR, Li PC, Li ML, Yeh CC, Chen TH, Hsu SC, Poon KS.

Outflow reconstruction for right liver allograft with multiple hepatic veins:
 "V-plasty" of hepatic veins to form a common outflow channel versus 2 or more
 hepatic vein-to-inferior vena cava anastomoses in limited retrohepatic space. *Liver
 Transpl.*22:192-200 2016.

47. Hwang S, Ha TY, Ahn CS, Moon DB, Kim KH, Song GW, Jung DH, Park GC,
 Namgoong JM, Jung SW, Yoon SY, Sung KB, Ko GY, Cho B, Kim KW, Lee SG.
 Reconstruction of inferior right hepatic veins in living donor liver transplantation
 using right liver grafts. *Liver Transpl.*18:238-47 2012.
48. Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M.
 Surgical repair for late-onset hepatic venous outflow block after living-donor liver
 transplantation. *Transplantation.*77:1768-70 2004.
49. Kayashima H, Shirabe K, Morita K, Hashimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima
 Y, Maehara Y. Liver regeneration and venous collateral formation in the right lobe
 living-donor remnant: segmental volumetric analysis and three-dimensional
 visualization. *Transplantation.*95:353-60 2013.
50. Torzilli G, Garancini M, Donadon M, Cimino M, Procopio F, Montorsi M.
 Intraoperative ultrasonographic detection of communicating veins between adjacent
 hepatic veins during hepatectomy for tumours at the hepatocaval confluence. *Br J*

Surg.97:1867-73 2010.

51. Kaneko T, Sugimoto H, Hirota M, Kure S, Kiuchi T, Nakao A. Intrahepatic venous anastomosis formation of the right liver in living donor liver transplantation: evaluations by Doppler ultrasonography and pulse-inversion ultrasonography with Levovist. *Surgery*.138:21-7 2005.
52. Mise Y, Hasegawa K, Shindoh J, Ishizawa T, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. The Feasibility of Third or More Repeat Hepatectomy for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*.262:347-57 2015.
53. Kornberg A, Heyne J, Schotte U, Hommann M, Scheele J. Hepatic venous outflow reconstruction in right lobe living-donor liver graft using recipient's superficial femoral vein. *Am J Transplant*.3:1444-7 2003.
54. Hwang S, Jung DH, Ha TY, Ahn CS, Moon DB, Kim KH, Song GW, Park GC, Jung SW, Yoon SY, Namgoong JM, Park CS, Park YH, Park HW, Lee HJ, Lee SG. Usability of ringed polytetrafluoroethylene grafts for middle hepatic vein reconstruction during living donor liver transplantation. *Liver Transpl*.18:955-65 2012.
55. Bambang LS, Mazzucotelli JP, Moczar M, Beaujean F, Loisan D. Effects of cryopreservation on the proliferation and anticoagulant activity of human

- saphenous vein endothelial cells. *J Thorac Cardiovasc Surg.*110:998-1004 1995.
56. Hashimoto T, Minagawa M, Aoki T, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Caval invasion by liver tumor is limited. *J Am Coll Surg.*207:383-92 2008.
 57. Bossi M, Tozzi M, Franchin M, Ferraro S, Rivolta N, Ferrario M, Guttadauro C, Castelli P, Piffaretti G. Cryopreserved Human Allografts for the Reconstruction of Aortic and Peripheral Prosthetic Graft Infection. *Ann Vasc Dis.*10:391-7 2017.
 58. Lejay A, Delay C, Girsowicz E, Chenesseau B, Bonnin E, Ghariani MZ, Thaveau F, Georg Y, Geny B, Chakfe N. Cryopreserved Cadaveric Arterial Allograft for Arterial Reconstruction in Patients with Prosthetic Infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*54:636-44 2017.

本研究の公表について

本研究の結果は以下の形で公表した。(いずれも筆頭著者・演者は申請者)

学会

1) 2012 2014/4/14 第 112 回日本外科学会定期学術集会 口演

肝胆膵領域癌に対する凍結保存同種静脈片を使用した肝静脈、門脈再建手術成績の検討

共同演者：青木琢、田村純人、河口義邦、佐藤彰一、金子順一、阪本良弘、菅原寧彦、長谷川潔、本村昇、國土典宏

2) 2015/10/3 第 52 回 日本移植外科学会総会 ポスター

門脈上腸間膜静脈合併膵頭十二指腸切除における凍結保存同種静脈片移植の使用経験

共同演者：赤松延久、山本訓史、金子順一、有田淳一、田村純人、阪本良弘、長谷川潔、國土典宏

3) 2016/6/4 第 28 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 国際ビデオシンポジウム

The efficacy of cryopreserved homologous venous grafts for the reconstruction of the major vessel reconstruction in HBP surgery

Co-authors: Nobuhisa Akamatsu, Taku Aoki, Yoshihiro Sakamoto, Sumihito Tamura,
Kiyoshi Hasegawa and Norihiro Kokudo

4) 2016/7/14 第 71 回 消化器外科学会総会 ポスター

凍結保存同種静脈片による肝静脈合併切除再建例の検討

共同演者：赤松延久，金子順一 有田淳一，田村純人，阪本良弘，長谷川潔，國
土典宏

5) 2017/6/9 the Joint Congress of the 6th Biennial Congress of the Asian-Pacific

Hepato-Pancreato-Biliary Association (A-PHPBA2017) & the 29th Meeting of Japanese
Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery (JSHBPS29)

Aggressive venous reconstruction in liver resection utilizing the cryopreserved
homologous veins

Co-authors: Nobuhisa Akamatsu, Junichi Togashi, Yoshihiro Sakamoto, Sumihito
Tamura, Kiyoshi Hasegawa and Norihiro Kokudo

雑誌

6) Surgery.161:385-93 2017 February

Safety and efficacy of cryopreserved homologous veins for venous reconstruction in pancreatoduodenectomy.

Co-authors: Nobuhisa Akamatsu, Taku Aoki, Yoshihiro Sakamoto, Sumihito Tamura
Kiyoshi Hasegawa and Norihiro Kokudo

7) Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 24:511-9 2017 June

Safety and efficacy of venous reconstruction in liver resection using cryopreserved homologous veins.

Co-authors: Nobuhisa Akamatsu Akimasa Hayashi, Junichi Togashi, Yoshihiro
Sakamoto, Sumihito Tamura, Kiyoshi Hasegawa, Masashi Fukayama, Masatoshi
Makuuchi, and Norihiro Kokudo

謝辞

本研究の遂行に当たり、多岐にわたりご指導いただいた東京大学大学院医学系研究外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科・人工臓器移植外科教授 長谷川潔先生、前教授の國土典宏先生に深謝致します。

論文の執筆を直接ご指導いただきました、東京大学大学院医学系研究外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科・人工臓器移植外科講師 赤松延久先生に深謝致します。

共著者として、病理所見等直接ご指導いただいた東京大学医学部・医学系研究科 病院・病理学専攻 人体病理学・病理診断学分野教授 深山正久先生、助教 林玲匡先生、一番初めに本テーマを与えて下さった獨協大学第二外科学内教授 青木琢先生、また議論を通じ多くの知識や示唆をご教授いただいた、医療法人社団大坪会東和病院 名誉院長 幕内雅敏先生、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 准教授 阪本良弘先生、准教授 田村純人先生、助教 富樫順一先生に深謝致します。

最後に、日々の研究で多くのご指摘を頂いた東京大学医学部附属病院肝胆膵人工臓器移植外科の医局員の皆様に感謝いたします。