

博士論文

肝実質温存手術の意義と有用性

小林 光助

肝実質温存手術の意義と有用性

東京大学大学院医学系研究科 医学系研究科 外科学専攻

指導教員：長谷川 潔

氏名：小林 光助

目次

略語一覧	5
要旨	6
<u>第1章：序文</u>	7
<u>第2章：外側区域における Parenchyma-sparing liver resection の意義</u>	11
<第1節 方法>	11
第1項 選択基準	11
第2項 S2 系統的切除、S3 系統的切除	12
第3項 肝容積分析	14
第4項 統計解析	14
<第2節 結果>	15
第1項 患者選択および患者背景	15
第2項 術中・術後成績の比較	18
第3項 術前および術後肝容積の比較	20
第4項 全生存率および無再発生存率の比較	21
第5項 Propensity score-matching を使用した全生存の比較	24
<第3節 ICG 蛍光法による肝区域同定>	27
<第4節 ICG 蛍光法を用いた区域同定と肝切除の一例>	30

<u>第3章：Parenchyma-sparing liver resection の一例：拡大 S2 亜区域切除術</u>	31
<第1節 方法>	31
第1項 患者選択、患者背景	31
第2項 手術手技	34
第3項 Umbilical fissure vein の定義	35
<第2節 結果>	36
<u>第4章：考察</u>	39
<第1節 外側区域における Parenchyma-sparing liver resection の意義>	39
<第2節 Parenchyma-sparing liver resection の一例：拡大 S2 亜区域切除術>	42
<第3節 今後の展望・課題>	44
<u>第5章：結論</u>	45
引用文献	46
本研究の公表について	61
謝辞	62

略語一覧

HCC ; hepatocellular carcinoma 肝細胞癌

CLM ; colorectal liver metastasis 大腸癌肝転移

LLS ; Left lateral sectionectomy 外側区域切除術

AR ; anatomic resection 解剖学的切除

CT ; computed tomography

ICG ; indocyanine green インドシアニングリーン

ICG-R15 ; ICG 検査 15 分値

TLV ; total liver volume 全肝容積

OS ; overall survival 全生存率

RFS ; recurrence free survival 無再発生存率

要旨

近年、術後肝不全の予防や再肝切除率の向上という観点から残肝容積をできるだけ温存する肝切除術（Parenchyma-sparing liver resection）が行われる機会が増えている。今回、肝外側区に存在する肝細胞癌（hepatocellular carcinoma；HCC）に対し、Segment 2/ Segment 3 解剖的切除（anatomic resection: AR）（S2 / S3 AR）を施行した患者と外側区域切除（Left lateral sectionectomy: LLS）を施行した患者の術後肝容積と短期・長期術後成績を比較した。また、新たな術式として、左肝静脈の合併切除が必要な S2 の肝腫瘍に対して umbilical fissure vein（UFV）を温存することで、S3 のうっ血を回避することが可能であった拡大 S2 亜区域切除術を報告する。

外側区域に位置する HCC の S2 / S3 AR は、LLS と比較して全生存期間および無再発生存期間に差がなく、術後に再生した肝容積は LLS 群より大きかった。拡大 S2 亜区域切除術は、初回手術における腫瘍学的な根治度を下げることなく、肝実質を安全に温存することが可能であり、再発時の治療の選択肢を広げる可能性のある術式と考えられた。

第 1 章 序文

肝切除は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma ; HCC) や大腸癌肝転移 (colorectal liver metastasis ; CLM) などの肝腫瘍に対する根治的治療である。HCC は経門脈的に進展し門脈侵襲や肝内転移することが知られており、担癌門脈領域を解剖学的に切除することが根治性の向上につながる(1, 2)。根治性を保ちつつ肝切除量を最小限に抑える方法として、HCC に対する解剖学的切除の有用性が報告された(3)。Imamura らの報告によると、解剖学的切除は、HCC の肝切除後の無再発生存期間に寄与し(4)、更に Shindoh らは、根治的切除を施行した直径 5cm 以下の原発性孤立性 HCC において、非解剖学的切除が術後再発の重大な危険因子であることを報告した(2)。また、近年では、術後肝不全の予防や再肝切除率の向上という観点から残肝容積をできるだけ温存する肝切除法 (parenchyma-sparing liver resection) を推奨する報告が増えてきている(5-11)。外側区域切除術 (Left lateral sectionectomy: LLS) は、外側区域に位置する HCC の外科的治療にしばし選択されている術式である。近年、腹腔鏡下肝切除の普及により外側区域に位置する HCC に対して parenchyma-sparing liver resection (すなわち Couinaud segment 2 または Couinaud segment 3 の解剖学的切除 [anatomic resection: AR]、以下[S2 AR]および[S3 AR]とする) ではなく、技術的に単純な

ことを理由に LLS が選択されている可能性が懸念される。実際、腹腔鏡下肝切除に関する第 1 回および第 2 回の国際コンセンサス会議では、腹腔鏡下 LLS を標準治療とみなすべきであると推奨された(12, 13)。第 2 回国際コンセンサス会議に関連した開腹手術と腹腔鏡手術に関する調査報告によると、LLS では他の肝切除術式よりも腹腔鏡アプローチがより頻繁に使用されていると報告された(14)。HCC に対する肝切除では、可能な限り多くの肝実質を維持しながら、手術断端の癌陰性を確保する必要がある、外側区域に位置する HCC を parenchyma-sparing liver resection の strategy で治療する際には S2 AR または S3 AR が検討すべき術式と考えられる (図 1)。Kawaguchi らは腹腔鏡下および開腹の肝切除術式を難易度・術後合併症発生率を基に 3 つの Grade に層別化した。LLS は Grade 1 (beginning level) に、S2 AR および S3 AR は Grade 2 (Intermediate level) に分類されている。Grade 2 に分類される parenchyma-sparing liver resection (S2 AR、S3 AR) は技術的には LLS に比べ難易度が高く、合併症発生率も major resection に分類される左肝切除に比べて同等もしくは多いことが報告されている(15-17)。当科では、肝右葉の Couinaud segment 8 に対する、解剖学的切除の有用性を報告している(18)。外側区域に位置する腫瘍に対し、2 つの異なるアプローチ (つまり parenchyma-sparing liver resection strategy vs. LLS) で肝切除を行っ

た際の肝再生の程度や長期予後の差異に関して報告はみられない。

解剖学的切除を行う際には従来、術中超音波を使用して Couinaud 解剖に基づき(19)目標とする門脈枝にインジゴカルミンを 5 mL 注入し、担癌門脈領域の肝表面を染色することで肝区域境界を確認していた(3)。しかし、癒着の強い症例や肝硬変の症例では、肝表面の色素による色調の変化を認識しづらく、肝区域境界の同定に難渋することがあった。インドシアニングリーン (ICG)は、肝細胞のみに取り込まれる色素で、肝予備能評価の検査(20)や眼底検査(21)に使用されてきた薬剤であるが、血中リポタンパクの一種である α 1-lipoprotein と結合した ICG に 760nm の近赤外光をあてることで呈する蛍光を画像化することで術中ナビゲーションとして応用することができる。近年、この特性を利用した術中ナビゲーション (ICG 蛍光法) は、乳癌のセンチネルリンパ節生検(22)、血管バイパス手術時のグラフト評価(23, 24)など臨床的に広く応用されている。肝胆膵外科領域においては、ICG を胆管内注入もしくは静注し、術中に胆道を蛍光画像として可視化する胆道造影法(25-27)や肝悪性腫瘍の同定(28, 29)、肝区域同定(30, 31)、肝動静脈の評価(32, 33)、肝静脈の閉塞を中心とした肝臓への perfusion 評価(34, 35)があげられる。特に ICG 蛍光法を使用した肝区域同定に関しては、ICG 5mg を門脈枝に注入し、近赤外観察カメラを用いて観察すると、肝区域境界を

術中に同定できることが報告された(36)。従来の色素による方法に比べ、ICG 蛍光法を用いることで肝区域の視認性が向上したと報告されている(30, 37)。

今回、parenchyma-sparing liver resection を施行した際の肝再生率と長期予後を明らかにするため、肝外側区域に位置する HCC に対して parenchyma-sparing liver resection (S2 AR または S3 AR) を受けた患者と LLS を受けた患者の術後肝容積と短期・長期術後成績を比較した。Parenchyma-sparing liver resection の一例として、ICG 蛍光法を用いた S2 AR を、また新たな Parenchyma-sparing liver resection の術式として、左肝静脈 (left hepatic vein ; LHV) の合併切除が必要な S2 の肝腫瘍に対して umbilical fissure vein (UFV) を温存することで、S3 のうっ血を回避することが可能であった拡大 S2 亜区域切除術を報告する。

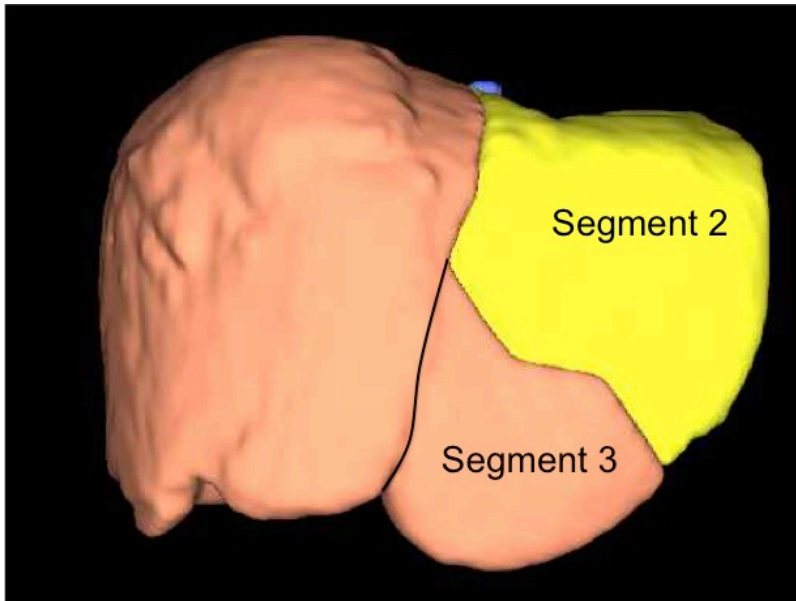


図 1. Segment 2 および Segment 3

肝外側頭側（黄色領域）が Segment 2、尾側が Segment 3

第 2 章：外側区域における Parenchyma-sparing liver resection の意義

< 第 1 節 方法 >

第 1 項 選択基準

1994 年から 2014 年まで、東京大学肝胆膵外科、人工臓器・移植外科で肝切除を受けた 1,679 人の HCC 患者を対象とした。患者情報、周術期情報（術中因子、病理学的結果、および術後転帰）は臨床データベースから取得し、LLS および S2 AR または S3 AR を受けた患者を抽出した。本研究は、東京大学の組織倫理審査委員会（ID：2158-5）の承認を得て実施された。

肝切除の適応は、前述の定義に基づき、肝予備能、腫瘍位置、および担癌門脈域に基づいて、当科会議で決定された。S2 AR および S3 AR は、ICG 検査 15 分値 (ICG-R15) 30%未満の患者に対して、担癌門脈が segment 2 (P2) または segment 3 (P3) に流入する門脈であった場合に施行され、また肝予備能的には LLS が施行可能な患者に対しても S2 AR および S3 AR を施行された。対照的に、P2 と P3 の両門脈が担癌門脈である場合、ICG-R15 20%未満の患者に対して LLS が施行された。非解剖学的部分切除は、肝予備能が乏しい場合や HCC が外側区域の端に位置する場合に施行された。術後合併症率と術後死亡率は、それぞれ手術後 90 日以内の合併症、死亡として定義し、術後合併症は、Clavien-Dindo 分類に従って分類した(38)。

第 2 項 S2 系統的切除、S3 系統的切除

S2 AR および S3 AR の典型例を図 2 に示す。外側区域を授動した後、S2 と S3 の境界は S2 or S3 の Glisson 鞘のクランプ、または S2 or S3 の門脈枝に術中超音波ガイド下で直接染色することで同定された。

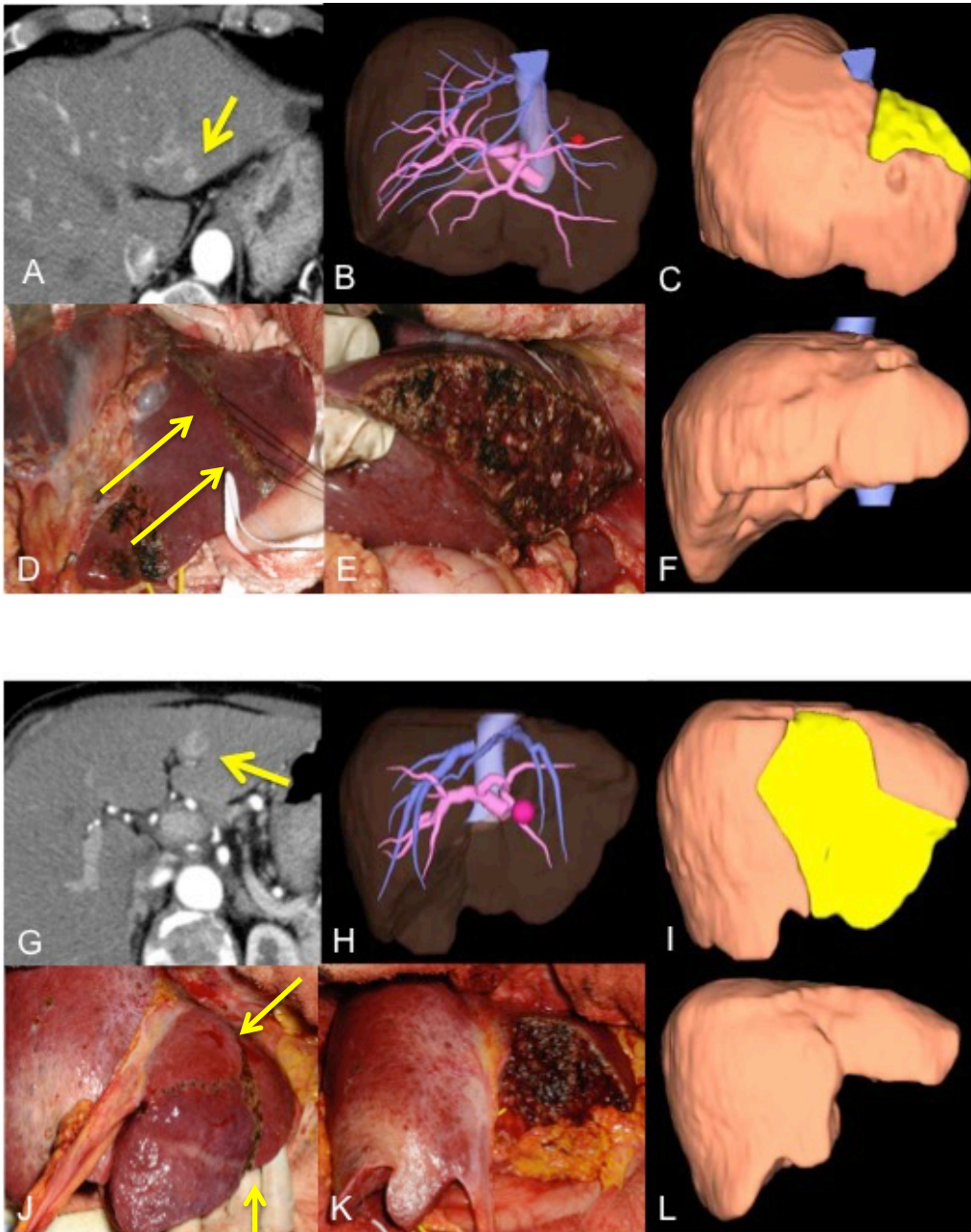


図 2 解剖学的 S2 および S3 切除(39)

- (A) 動脈相造影 computed tomography (CT) : S2 に位置する肝細胞癌 (矢印)。
 (B) 3D 構築 CT および腫瘍 (赤)。門脈はピンク、肝静脈および下大静脈は青色で示されている。
 (C) 3D 構築 CT で S2 は黄色の領域として示されている。
 (D) 肝実質離断前の肝臓の肉眼的初見。切断線は電気メスでマーキングした (黄色矢印)。
 (E) 解剖学的 S2 切除の肝離断面。

- (F) 解剖学的 S2 切除後 4 ヶ月後の CT を 3D 構築。
- (G) 動脈相造影 CT : S3 に位置する肝細胞癌 (矢印)。
- (H) 3D 構築 CT および腫瘍 (赤)。
- (I) 3D 構築 CT で S3 は黄色の領域として示されている。
- (J) 肝実質離断前の肝臓の肉眼的初見。切断線は電気メスでマーキングした (黄色矢印)。
- (K) 解剖学的 S3 切除の肝離断面。
- (L) 解剖学的 S3 切除後 4 ヶ月後の CT を 3D 構築。
(Kobayashi K et al. HPB (Oxford). 2018;20(10):949-55.許可を得て引用)

第 3 項 肝容積分析

腫瘍体積を除く肝容積は、computed tomography (CT) および 体積分析ソフトウェア (Synapse Vincent; Fujifilm, Tokyo, Japan) を用いて測定した。術後の残肝容積は、肝切除の約 4 ヶ月後の CT で解析し、術前肝容積と比較した。

第 4 項 統計解析

名義変数は、数値と%で記載した。フィッシャーの正確検定またはカイ 2 乗検定を適宜使用し、各群間で比較した。続変数は中央値を用い、Wilcoxon's rank-sum 検定を使用して比較した。全生存率 (OS) および無再発生存率 (RFS) は、再肝切除患者を除外し最初の肝切除の時点から評価した。生存曲線は、Kaplan–Meier 法を使用し、log-rank 検定で比較した。再発は、画像所見、臨床初

見、および組織病理学的研究に基づいて診断された。Propensity score-matching 法(40, 41)を使用して、背景因子を調整した患者グループでも長期成績を比較した。Propensity score は、p 値が 0.10 より小さい変数に対して調整されたロジスティック回帰モデルを使用して推定し、キャリパーを 0.05 に設定した。p 値は 0.05 未満を統計的に有意な差を示すと考えた。統計分析は、JMP®Pro (version 12; SAS Institute Inc., Cary, NC) を使用した。

< 第 2 節 結果 >

第 1 項 患者選択および患者背景

1679 人の患者のうち、LLS または S2 / S3 AR を施行された 89 人を抽出した。これら 89 人の患者のうち、49 人が LLS を施行され (LLS 群)、40 人が S2 AR (n = 11) または S3 AR (n = 29) を施行された (S2 / S3 AR 群)。LLS 群において、担癌門脈域が P2 と P3 両門脈枝は 87.2% (n = 43)、P2 のみは 10.6% (n = 5)、P3 のみが 2.1% (n = 1) であった。6 症例において以下の理由で S2 AR または S3 AR の代わりに LLS が選択されていた：腫瘍径が 5cm 以上 (n = 5)、残 S3 容積が小さい (n = 1、50mL、外側区域の 28%)。患者背景を表 1 に示す。S2 / S3 AR

群の肝機能予備能は LLS 群よりも低かった：プロトロンビン時間 (S2 / S3 AR 群 vs. LLS 群、81.5 vs. 89.0%、 $p=0.030$)、ICG-R15 (9.7% vs. 15.5%、 $p=0.004$)。肝硬変患者の割合に、有意差はみられないが S2 / S3 AR 群で LLS 群よりも高かった (67.5% vs. 46.9%、 $p=0.055$)。des- γ -carboxyprothrombin 値 (DCP) は、S2 / S3 AR 群で LLS 群よりも有意に低かった (76.0 mAU/mL vs. 26.5 mAU/mL、 $p<0.001$) (39)。

表 1. 患者背景

	S2/S3 AR (n=40)	LLS (n=49)	<i>p</i> value
年齢, 年	68 (22-82)	66 (33-82)	0.888
性別, 男性 : 女性	31 : 9	40 : 9	0.792
背景肝			
HCV	24 (60.0%)	24 (49.0%)	0.393
HBV	14 (35.0%)	10 (20.4%)	0.157
NASH	2 (5.0%)	8 (16.3%)	0.175
Others	1 (2.5%)	7 (14.3%)	0.069
肝硬変/慢性肝炎			
肝硬変	27 (67.5%)	23 (46.9%)	0.058
慢性肝炎	12 (30.0%)	23 (46.9%)	0.129
通常肝	1 (2.5%)	3 (6.1%)	0.624
アルブミン, g/dl	3.7 (3.0-4.5)	3.8 (2.7-4.7)	0.807
総ビリルビン, mg/dl	0.8 (0.1-1.4)	0.7 (0.3-1.4)	0.310
PT, %	81.5 (57.4-100)	89.0 (61.7-100)	0.030
ICG-R15, %	15.5 (2.9-29.5)	9.7 (1.0-27.8)	0.004
AFP, ng/mL	20.0 (1.4-1848.0)	10.0 (0.8-3566.0)	0.795
DCP, mAU/mL	26.5 (10.0-13610)	76.0 (11.0-25000)	<0.001

略称 : HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus, NASH, non-alcoholic steatohepatitis, PT, prothrombin time, ICG-R15, indocyanine green retention rate at 15 minutes, AFP, alfa-fetoprotein, DCP, des- γ -carboxyprothrombin,

第 2 項 術中・術後成績の比較

術中および術後成績を表 2 に示した。術中出血量は、S2 / S3 AR 群で LLS 群よりも有意に高かった (453 vs. 260 mL、 $p=0.024$)。腫瘍径および手術断端距離は、S2 / S3 AR 群で LLS 群よりも有意に小さかった (腫瘍径 : 22.0 vs. 35.0 mm、 $p<0.001$) (手術断端距離 : 4.5 vs. 9.0 mm、 $p=0.010$)。手術時間、病理学的結果、術後合併症に 2 群間で有意な差は認めなかった(39)。

表 2. 術中および術後結果

	S2/S3 AR (n=40)	LLS (n=49)	<i>p</i> value
術中結果			
手術時間、分	280 (115-464)	240 (90-637)	0.201
出血量、mL	453 (0-3150)	260 (0-1140)	0.024
輸血	10.0%	6.1%	0.696
腹腔鏡下手術	0	7 (14.3%)	0.015
病理組織学的結果			
腫瘍数	1 (1-4)	1 (1-18)	0.649
腫瘍最大径、mm	22.0 (9.0-60.0)	35.0 (10.0-150.0)	< 0.001
手術断端腫瘍露出、陽性	8 (20.0%)	7 (14.3%)	0.573
手術断端距離、mm	4.5 (0-18.0)	9.0 (0-55.0)	0.010
腫瘍分化度			0.579
Well	12 (30.0%)	10 (20.4%)	
Moderate	25 (62.5%)	35 (71.4%)	
Poor	3 (7.5%)	4 (8.2%)	
肝内転移	3 (7.5%)	7 (14.3%)	0.502
脈管浸潤	13 (32.5%)	12 (24.5%)	0.480
術後合併症			
Clavien-Dindo classification I or II	9 (22.5%)	15 (30.6%)	0.475
Clavien-Dindo classification III or IV	0	2 (4.1%)	0.500
死亡率	0	0	
術後在院日数、日	15 (7-30)	13 (4-41)	0.139

略称: well, well-differentiated, Moderate, moderate-differentiated, poor, poorly differentiated,

第3項 術前および術後肝容積の比較

89人の患者のうち、45人で術前および術後のCTデータが得られた。肝容積分析の結果を表3に示した。術前総肝容積は、S2/S3 AR群およびLLS群間で差は認めなかった(1069mL vs. 1117mL、 $p = 0.705$)。術前外側区域容積は、S2/S3 AR群がLLS群よりも有意に大きかった(312mL vs. 176 mL、 $p = 0.002$)。S2/S3 AR群において、残外側区域の中央値(範囲)は191 mL(43–589 mL)で、残総肝容積の14.5%(8.5%–46.1%)に相当した。S2/S3 AR群では、術後肝容積は術前肝容積と同等であったが($p=0.114$)、LLS群の術後肝容積は術前肝容積よりも有意に小さかった($p = 0.019$) (図3) (39)。

表3. 肝容積解析

	S2/S3 AR (n=18)	LLS (n=27)	<i>p</i> value
術前総肝容積、mL	1069 (532-1871)	1117 (565-1849)	0.705
術前外側区域容積、mL	312 (89-816)	176 (58-410)	0.002
切除肝容積、mL	208 (47-355)	176 (58-410)	0.655
外側区域の残肝容積、mL	191 (43-589)	-	-
4ヶ月後の残肝容積、mL	1150 (500-1660)	1042 (616-1824)	0.808

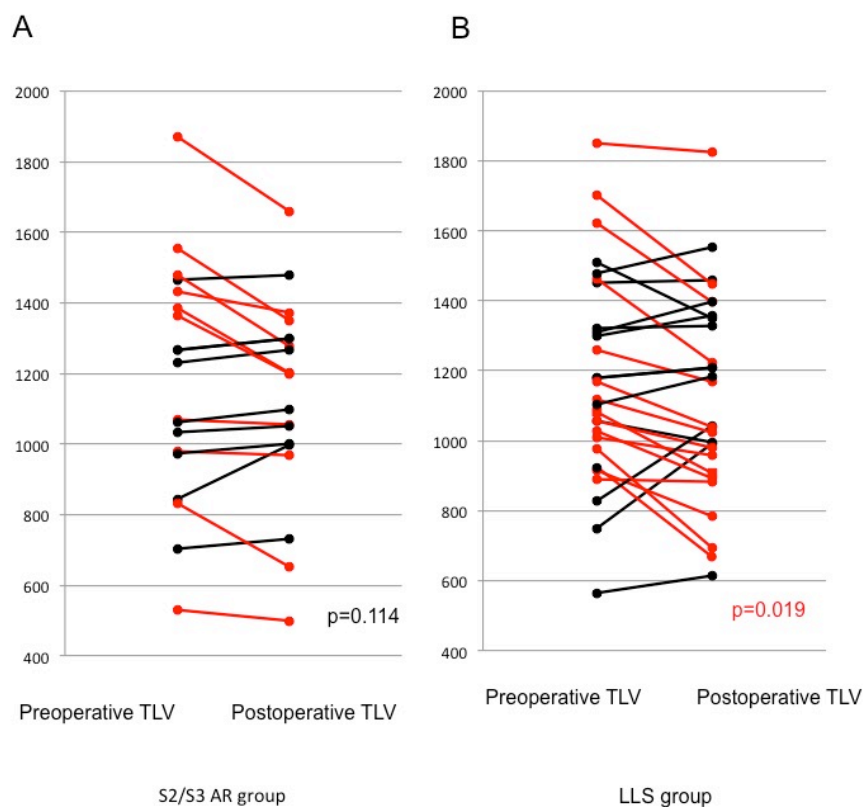


図 3 肝容積解析(39)

(A) Segment 2 および Segment 3 の解剖学的切除において、術後肝容積は術前肝容積と同等であった($p=0.114$)。

(B)外側区域切除において、術後肝容積は術前肝容積よりも有意に小さかった($p=0.019$)。

(Kobayashi K et al. HPB (Oxford). 2018;20(10):949-55.許可を得て引用)

第 4 項 全生存率および無再発生存率の比較

89 人の患者のうち、外側区域に位置する HCC に対し初回肝切除を施行された患者は 67 人であり、長期生存解析の対象とした (LLS 群、 $n = 45$ 、S2 / S3 AR 群、 $n = 22$) (図 4)。追跡期間の中央値は、LLS 群で 66.9 ヶ月 (6.0–238.7 ヶ月)、

S2 / S3 AR 群で 78.6 ヶ月 (20.9–179.2 ヶ月) であり、有意な差は認めなかった ($p = 0.883$)。12 ヶ月、36 ヶ月、60 ヶ月の OS は、LLS 群でそれぞれ 97.7%、92.9%、79.1%、S2 / S3 AR 群でそれぞれ 100.0%、81.1%、66.8%であった。12 ヶ月、36 ヶ月、60 ヶ月の RFS は、LLS 群でそれぞれ 83.6%、59.6%、48.8%、S2 / S3 AR 群でそれぞれ 72.7%、39.4%、24.6%であった。2 群間で OS と RFS に有意な差は認めなかった (OS : $p = 0.056$ 、RFS : $p = 0.102$) (図 4)。S2 / S3 AR 群で、患者の 82.0% (22 人中 18 人) で HCC 再発が認められ、残外側区域再発が 33.3% ($n = 6$) およびその他区域再発 (segment 4–8) が 66.7% ($n = 12$) であった。一方、LLS 群では患者の 60.0% で HCC 再発を認めた (45 人中 27 人)。再発時の再肝切除率は、S2 / S3 AR 群と LLS 群間で有意差は認めなかった (66.7% vs. 51.9%、 $p = 0.763$)。これらの患者のうち、segment 4 から 8 の HCC 再発に対する再肝切除率は、LLS 群よりも S2 / S3 AR 群で高かった : S2 / S3 AR 群 75.0% ($n = 9$) vs. LLS 群 51.9% ($n = 14$) $p = 0.175$) (39)。

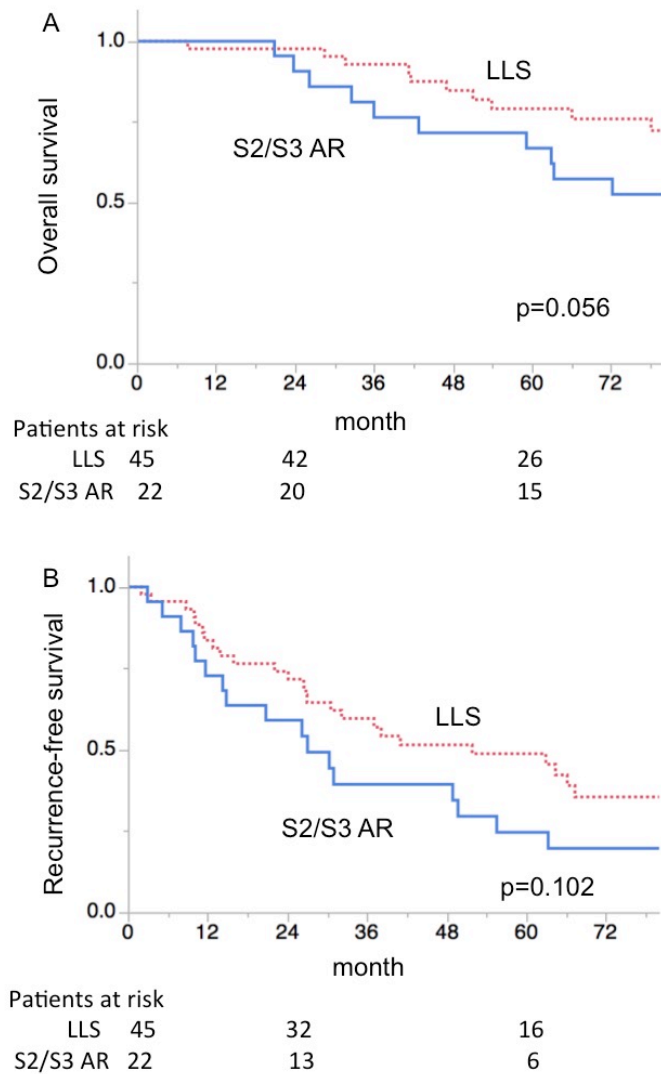


図 4 長期生存解析(39)

各群における (A) 全生存率 overall survival および (B) 無再発生存率 (overall survival, p=0.056; recurrence-free survival, p=0.102).

(Kobayashi K et al. HPB (Oxford). 2018;20(10):949-55.許可を得て引用)

第 5 項 Propensity score-matching を使用した全生存の比較

両群の背景因子の比較（表 1）において $p < 0.10$ であった因子、背景肝（肝硬変の有無）、プロトロンビン時間、ICG-R15、DCP を調整因子に 1:1 Propensity score-matching を施行したところ、S2 / S3 AR 群の 13 人と LLS 群の 13 人が選択された。患者背景、術中、組織病理学的、および術後の結果に関して、マッチング後の両群間に有意な差は認めなかった（表 4）。OS と RFS は、Propensity score-matching 後のグループ間で有意な差は認めなかった（OS : $p = 0.781$ 、RFS : $p = 0.376$ ）（図 5）（39）。

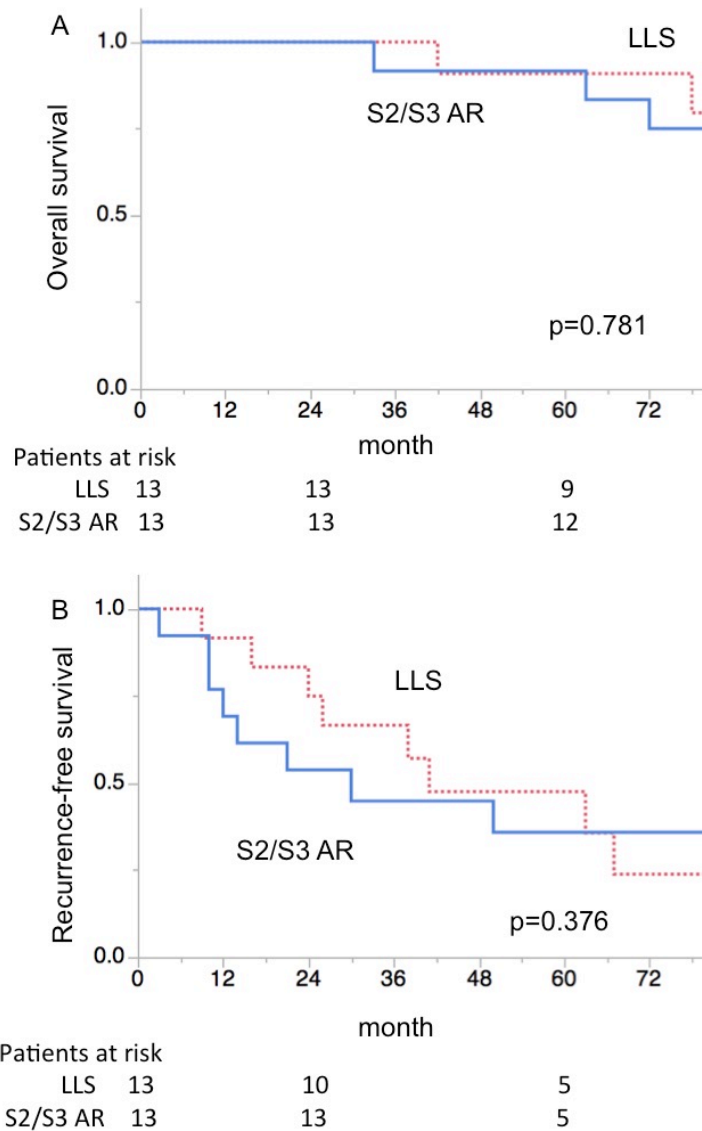


図 5 傾向スコアマッチング後の長期生存解析(39)

傾向スコアマッチング後、(A) 全生存率 (overall survival) および (B) 無再発生存 recurrence-free survival は両群間で差は認めなかった (overall survival, p=0.781; recurrence-free survival, p=0.376)。

(Kobayashi K et al. HPB (Oxford). 2018;20(10):949-55.許可を得て引用)

表 4. 傾向スコアマッチング前後の患者背景

Variables	Non-matching		<i>p</i> value	Matching		<i>p</i> value
	S2/S3 AR	LLS		S2/S3 AR*	LLS	
患者背景						
年齢, 年	60 (22-82)	66 (33-82)	0.508	67 (22-82)	66 (33-75)	0.644
性別, 男性 : 女性	17 : 15	37 : 8	0.745	11 : 2	12 : 1	0.999
背景肝						
HCV	14 (63.6%)	21 (46.7%)	0.207	7 (53.9%)	6 (46.2%)	0.999
HBV	8 (36.6%)	10 (22.2%)	0.250	6 (46.2%)	4 (30.8%)	0.688
NASH	0	8 (17.8%)	0.046	0	2 (15.4%)	0.480
Others	1 (4.6%)	6 (13.3%)	0.412	0	1 (7.7%)	0.999
肝硬変/慢性肝炎						
肝硬変	16 (72.7%)	20 (44.4%)	0.038	8 (61.5%)	9 (69.2%)	0.999
慢性肝炎	6 (27.3%)	22 (48.9%)	0.117	5 (38.5%)	3 (23.1%)	0.673
通常肝	0	3 (6.7%)	0.545	0	1 (7.7%)	0.999
Albumin, g/dl	3.7 (3.1-4.5)	3.8 (2.7-4.7)	0.449	3.7 (3.5-4.5)	3.8 (3.5-4.5)	0.717
Total bilirubin, mg/dl	0.8 (0.1-1.4)	0.7 (0.3-1.4)	0.285	0.7 (0.3-1.4)	0.7 (0.5-1.1)	0.979
PT, %	80.1 (60.4-100)	89.0 (61.7-100)	0.041	86.7 (65.4-100)	87.2 (64.1-100)	0.856
ICG-R15, %	15.6 (2.9-27.2)	9.2 (1.0-27.8)	0.006	14.2 (2.9-19.4)	13.3 (5.1-25.0)	0.739
AFP, ng/mL	20.0 (3.0-144.0)	9.0 (0.8-3566.0)	0.784	18.0 (3.0-83.0)	7.4 (2.0-1936)	0.719
DCP, mAU/mL	28.0 (10.0-354.0)	86 (11-25000)	0.002	17.0 (10.0-354)	33.0 (11.0-305)	0.486
術中結果						
手術時間, min	280 (115-464)	235 (90-637)	0.167	300 (115-464)	207 (90-500)	0.123
出血量, mL	453 (0-3150)	260 (0-1140)	0.155	510 (0-1535)	150 (10-1050)	0.112
輸血	9.1%	6.7%	0.723	7.7%	0	0.308
腹腔鏡下手術	0	7 (15.6%)	0.051	0	3 (23.1)	0.066
病理結果						
腫瘍数	1 (1-4)	1 (1-18)	0.694	1 (1-4)	1 (1-9)	0.192
最大腫瘍径, mm	22.5 (10.0-60.0)	35.0 (13.0-110.0)	0.012	20.0 (10.0-60.0)	25.0 (13.0-45.0)	0.608
手術断端, 陽性	5 (22.7%)	6 (13.3%)	0.330	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0.539
手術断端距離, mm	4.5 (0-18.0)	9.0 (0-55.0)	0.049	5.0 (0-15.0)	15.0 (0-45.0)	0.141
腫瘍分化度						
Well	7 (31.8%)	10 (22.2%)	0.397	4 (30.8%)	5 (38.5%)	0.680
Moderate	15 (68.2%)	32 (71.1%)	0.806	9 (69.2%)	8 (61.5%)	0.680
Poor	0	3 (6.7%)	0.215	0	0	-
肝内転移	0	5 (11.1%)	0.104	0	1 (7.7%)	0.308
脈管浸潤	5 (22.7%)	11 (24.4%)	0.877	1 (7.7%)	3 (23.1%)	0.277
術後合併症合						
C-D classification I or II	5 (27.8%)	14 (34.2%)	0.630	3 (25.0%)	3 (25.0%)	>0.999
C-D classification III or IV	0	0	-	0	0	-
死亡率	0	0	-	0	0	-
術後在院日数, 日	16 (7-29)	13 (4-39)	0.166	13 (7-22)	12 (7-39)	0.817

略称: HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus, NASH, non-alcoholic steatohepatitis, PT, prothrombin time, ICG-R15, indocyanine green retention rate at 15 minutes, AFP, alfa-fetoprotein, DCP, des- γ -carboxyprothrombin, well, well-differentiated, moderate, moderate-differentiated, poor, poorly differentiated; C-D classification, Clavien-Dindo classification.

*S2AR (n=4) and S3 AR (n=9)

<第3節 ICG 蛍光法による肝区域同定>

肝実質を温存しつつ長期成績を担保するための方法として特に HCC に対して
担癌門脈領域の切除の有用性が報告されている。我々のグループは肝区域同定
法として胆管門脈の直接穿刺による ICG 注入や切除区域（もしくは温存区域）
を阻血させたあとに ICG を静脈注射する方法など以下に示す 5 つのテクニッ
クを報告した(31)。(1)Single staining technique：術中超音波を用いて、HCC の担
癌門脈枝を直接穿刺し、ICG を注入する。(図 6-A) (2)Multiple staining
technique：腫瘍に 2 つ以上の門脈枝が流入している場合、複数の担癌門脈枝を染
色し、複数の蛍光領域を 1 つの領域として統合し切除範囲とする。(図 6-B)
(3) Counterstaining technique：Counterstaining technique は 1991 年に高山らによっ
て最初に報告された(42)。彼らの研究では、色素は担癌門脈枝の代わりに隣接す
る門脈に色素を注入しているが、この手法は担癌門脈枝に腫瘍が浸潤した場合
に特に有用である。周囲の門脈領域が染色領域または蛍光領域として識別され
るため、腫瘍を含む門脈領域は無蛍光領域として識別される。(図 6-C)
(4) Negative staining technique：腫瘍の浸潤または門脈塞栓により担癌門脈枝が閉
塞した場合や、または鉗子で一時的に遮断し、ICG を静脈注射することで切除
される肝実質は無蛍光領域として識別できる。(図 6-D) (5) Paradoxical negative

staining technique : 門脈の逆流は、対応するドレナージ肝静脈が閉塞したときに発生する(43)。そのような状況では、逆流した門脈領域に門脈枝に穿刺して ICG を注入した場合でも担癌門脈枝領域が無蛍光領域として描出される。(図 6-E)

従来色素による染色法に比べ、ICG 蛍光法を用いることで肝区域の視認性が向上したと報告されている(30, 37)。また、肝離断中にも ICG 蛍光法によって離断面の蛍光像を観察することで、意図する肝切離面のナビゲーションとして使用できる。一方、ICG 蛍光法を用いた肝区域同定は、蛍光画像が直接肝表面に投影されないため、モニター越しに確認する必要がある点が欠点である。最近では projection mapping の技術を応用して、直接肝表面に蛍光像を投影する技術も報告されており(44)、今後のさらなる臨床応用が期待される。

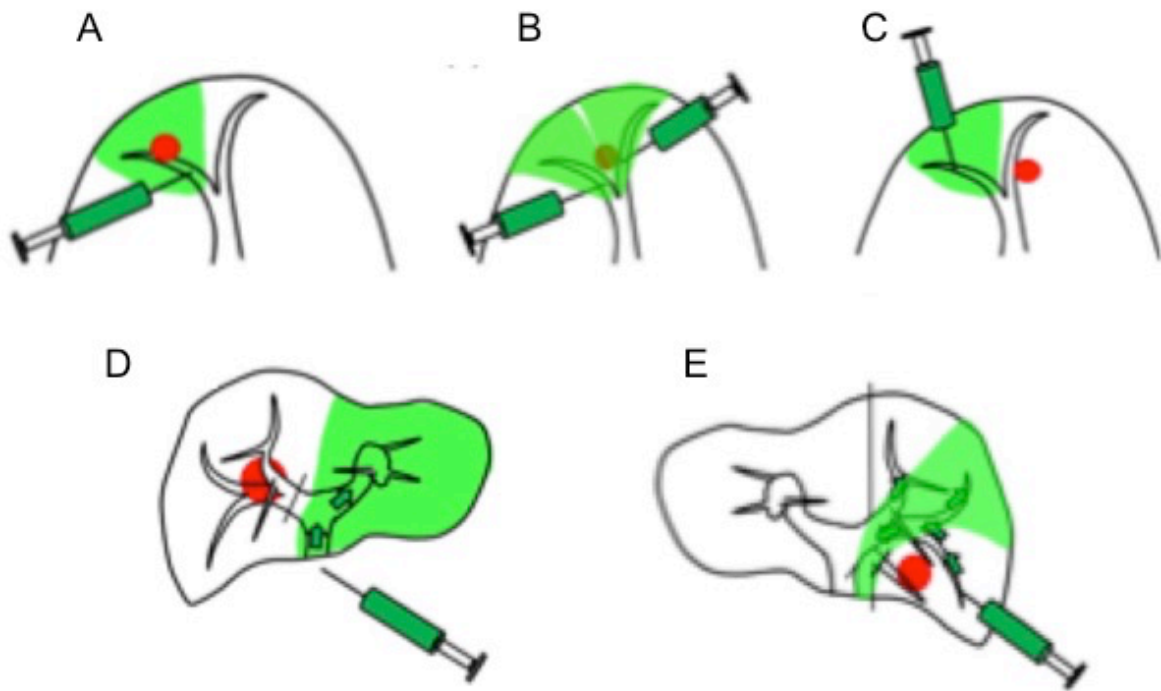


図 6 ICG 蛍光法による肝区域同定 (31)

(A) Single staining technique

(B) Multiple staining technique

(C) Counterstaining technique

(D) Negative staining technique

(E) Paradoxical negative staining technique

(Kobayashi Y et al. J Surg Oncol. 2017;116(7):921-31.許可を得て改変)

<第4節 ICG 蛍光法を用いた区域同定と肝切除の一例>

S2 に位置した HCC に対し、S2 系統的切除を計画した。術中に S2 の Glisson 鞘をクランプし、ICG を 1mL (2.5mg) 静脈注射し、PINPOINT を用いて肝表面の観察を行った。S2 には ICG が流入しないため、数秒後に S2 が非蛍光域として、S2 以外が蛍光域として描出された (図 7)。肝表面も臓側面も明瞭に描出された。蛍光境界をマーキングし、肝離断を開始した。深部では左肝静脈を S3 との境界の標識として露出させながら肝離断をすすめ、S2 解剖学的切除を行った。

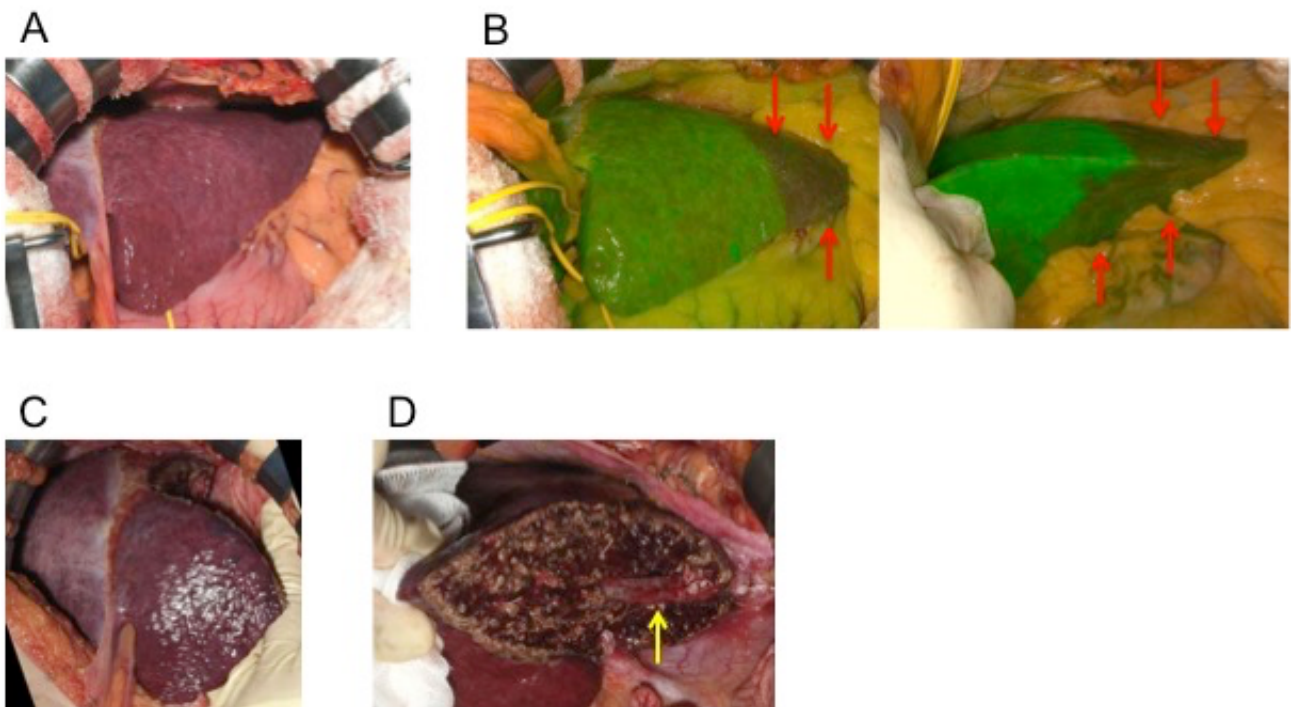


図 7 ICG 蛍光法を用いた S2 系統的切除

(A) 肝外側区区域の肉眼像。(写真上が患者頭側、写真右が患者左)

(B) Glissonean pedicle2 をクランプ後に ICG (2.5mg) を静脈注射。切除側 (S

2) が非蛍光領域（赤矢印で囲まれた領域）として、温存側が蛍光領域として明瞭に描出されている。

左：横隔面

右：臓側面

(C) S2 解剖学的切除後。

(D) S2 解剖学的切除後。離断面に左肝静脈（黄色矢印）が描出されている

第3章：Parenchyma-sparing liver resection の一例：拡大 S2 亜区域切除術

<第1節 方法>

第1項 患者選択、患者背景

近年、parenchyma-sparing liver resection を推奨する報告が増えてきており、ICG 蛍光法を利用した、外側区域に位置する HCC への parenchyma-sparing の一例を前述した。一方、残肝のうっ血は、肝機能低下や肝再生の遅延、または肝壊死を招く可能性があり、残肝の静脈還流を維持することは肝切除において重要である。腫瘍が S2 に位置し左肝静脈（left hepatic vein ; LHV）に浸潤している症例では、LHV 切除により S3 にうっ血が生じるため、通常は外側区域切除が選択される。Parenchyma-sparing liver resection の一例として、LHV の合併切除が必要な S2 の肝腫瘍に対して umbilical fissure vein (UFV) を温存することで、S3 のうっ血を回避することが可能であった拡大 S2 亜区域切除術を報告する。

2014年9月～2015年6月までに東京大学肝胆膵外科、人工臓器・移植外科でHCCまたはCLMに対して拡大S2 亜区域切除術を3例施行した。術前診断はHCCが1例、CLMが2例であった。患者背景を表5に示す。症例1はS2およびS8にHCCを認め、S8腫瘍はラジオ波焼灼療法（radiofrequency ablation ; RFA）で治療可能と考えられたが、S2腫瘍はRFA後の局所再発であり、LHVに近接していることから肝切除が選択された。症例2はS2およびS8にCLMを認め、症例3はS2およびS4、S6、S7、S8に計8つのCLMを認めた。症例2、症例3のS2腫瘍はともにLHVに浸潤しており、3例ともにLHV合併切除が必要と考えられた。Child-Pughは全例Aであったが、症例1および症例2のICGR15は10%以上であった(45)。

表 5. 患者背景および術前肝容積解析

	症例 1	症例 2	症例 3
患者背景			
年齢, 年	67	77	66
性別	Female	Male	Female
診断	HCC	CLM	CLM
術前治療	RFA	化学療法	化学療法
腫瘍数	2	2	9
Body mass index, kg/m ²	27.7	20.3	19.1
ICGR-15, %	14.5	14.2	3.7
Child-Pugh score	5	5	5
肝容積解析			
術前 TLV, mL	1515	1013	999
術前 S2 容積, mL (% of TLV)	285 (18.8)	109 (10.8)	111 (11.1)
術前 S3 容積, mL (% of TLV)	162 (10.7)	110 (10.9)	86 (8.6)
術前外側区域容積, mL (% of TLV)	447 (29.5)	219 (21.7)	197 (19.7)
予想切除量 S4 - S8 (S2 除く), mL (% of TLV)	0	92 (9.1)	128 (12.8)
予想残肝容積 (LLS+他切除), mL (% of TLV)	1068 (70.5)	702 (69.3)	674 (67.4)
予想残肝容積 (ES2+他切除), mL (% of TLV)	1230 (81.2)	812 (80.2)	760 (76.0)

略称: HCC, 肝細胞癌(hepatocellular carcinoma); CLM, 大腸癌肝転移(colorectal liver metastasis); RFA, radiofrequency ablation; ICG-R15, indocyanine green retention rate at 15 min; TLV, 全肝容積(total liver volume); LLS, 外側区域切除(left lateral sectionectomy); ES2, 拡大 S2 亜区域切除 (extended segmentectomy II)

第 2 項 手術手技

J 字切開または上腹部正中切開で開腹を行った。まず左肝の授動を行い、左三角間膜を切離した。術中超音波にて腫瘍と LHV の関係进行评估し、合併切除の必要性を確認した。S2 門脈をエコーガイド下に穿刺し、インジゴカルミンで染色し、S2 / S3 の境界を同定した。肝辺縁の境界より umbilical portion に向かって肝離断を開始した。肝離断は Pringle 法下に(46)、clamp-crushing 法で肝実質離断を行い、細い脈管は適宜結紮・切離した。S2 の Glisson 鞘を同定し、切離したうえで頭側に離断を行った。UFV の S2 を還流する分枝を結紮・切離し、LHV と UFV の分岐部に向かって UFV を露出しながら肝離断を行った。LHV を結紮・切離し、標本を摘出した。最後に S3 の肝表面にうっ血を示唆する所見がなく、S3 の門脈および UFV の血流に問題ないことを術中超音波で確認した(図 8) (45, 47)。

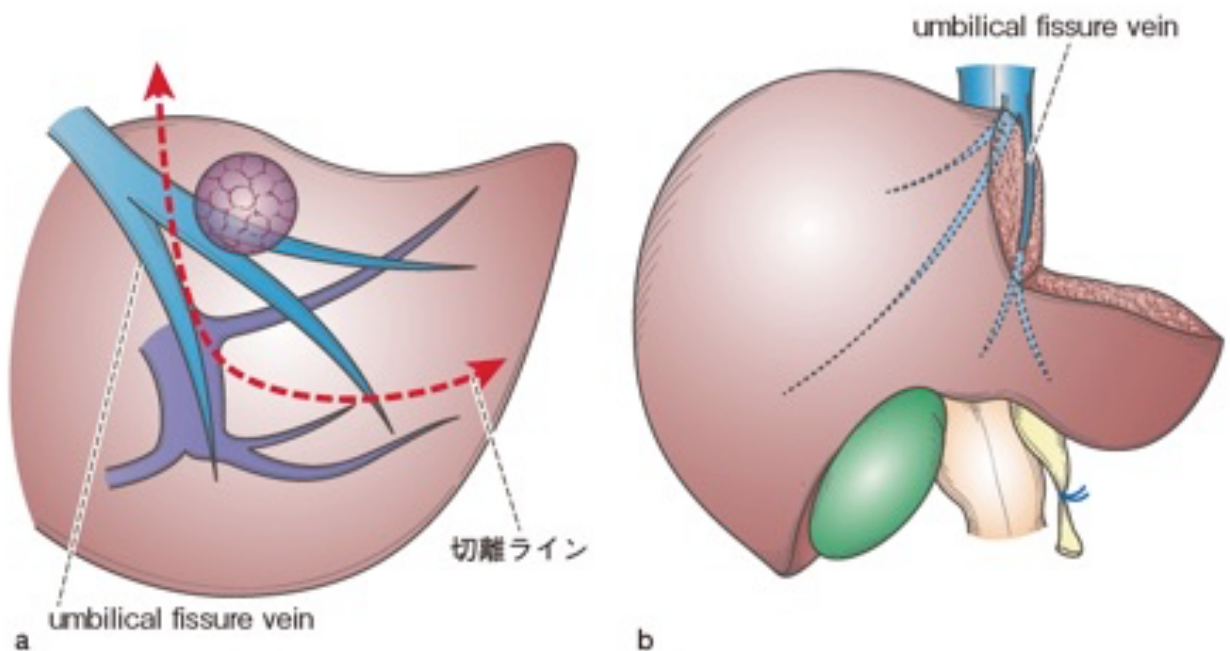


図 8 術中所見のシェーマ (47)

- (A) 肝切除予定ライン。肝辺縁の S2/S3 境界より Umbilical portion に向かい、その後 umbilical fissure vein に沿って左肝静脈根部へ離断予定とした。
- (B) 標本摘出後の肝離断面。umbilical fissure vein が肝離断面に露出されている。

(小林光助など.手術. 2018;72(5):1401-5.許可を得て引用)

第 3 項 Umbilical fissure vein の定義

UFV は、umbilical fissure に沿って走行し、LHV、中肝静脈 (middle hepatic vein ; MHV) または LHV と MHV の合流部のいずれかに流入する肝静脈であり、S3 と S4 の両亜区域を還流する(19, 48-50)。2011 年 1 月から 2017 年 3 月まで当科にて造影 CT 検査を行った 102 人のドナー候補者における UFV の頻度および分岐形態に関して解析した。

<第2節 術果>

拡大 S2 亜区域切除術を施行された 3 症例の術後短期成績および術後肝容積の変化を表 6 に示す。サージカルマージンはすべての症例において陰性であった。平均術後入院期間は 9 日 (8-10 日) であり、3 症例とも術後合併症は認めなかった。術前および術後 3 カ月後の S3 容積および全肝容積 (total liver volume ; TLV) に占める割合はそれぞれ、症例 1 で 162 mL (10.7%) および 176 mL (13.6 %)、症例 2 では 110 mL (10.9%) および 152 mL (17.7%)、症例 3 では 86 mL (8.6%) および 118 mL (12.9%) であった。術後 S3 容積の平均術後肥大率 (術後 3 カ月 S3 容積/ 術前 S3 容積) は 111.6 % (症例 1 : 108%、症例 2 : 138%、症例 3 : 137%) であったのに対し、TLV の平均術後肥大率 (術後 3 カ月 TLV / 術前 TLV) は 87.3% (症例 1 : 85.6%、症例 2 : 84.6%、症例 3 : 91.6%) であった。手術 3 カ月後の造影 CT では、S3 の不均一な造影パターンは認めず、うっ血のない正常な静脈還流が示唆され、UFV はすべての患者において開存が確認された (図 9) (45)。

ドナー候補者 102 人の造影 CT 所見の解析では、UFV は 93 例 (91.2%) に認められ、その合流部は LHV が最も多く (72.0%)、次いで MHV (17.2%)、LHV

と MHV の合流点 (10.8%) であった。また合流部の LHV および MHV の共通

幹根部からの距離は $10.6 \pm 8.0\text{mm}$ であった。

表 6. 術後短期成績および術後肝容積解析

	症例 1	症例 2	症例 3
術中結果			
手術時間, 分	288	371	217
遮断時間, 分	35	91	133
出血量, mL	260	1000	670
術後結果			
Clavien-Dindo 分類	0	0	0
術後在院日数, 日	9	8	10
肝容積解析			
術後 TLV, mL	1298	857	915
術後 S3 容積, mL (% of TLV)	176 (13.6)	152 (17.7)	118 (12.9)
術後 TLV / 術前 TLV, %	85.6	84.6	91.6
術後 S3 容積 / 術前 S3 容積, %	108.6	138.2	137.2

略称: TLV, 全肝容積(total liver volume)

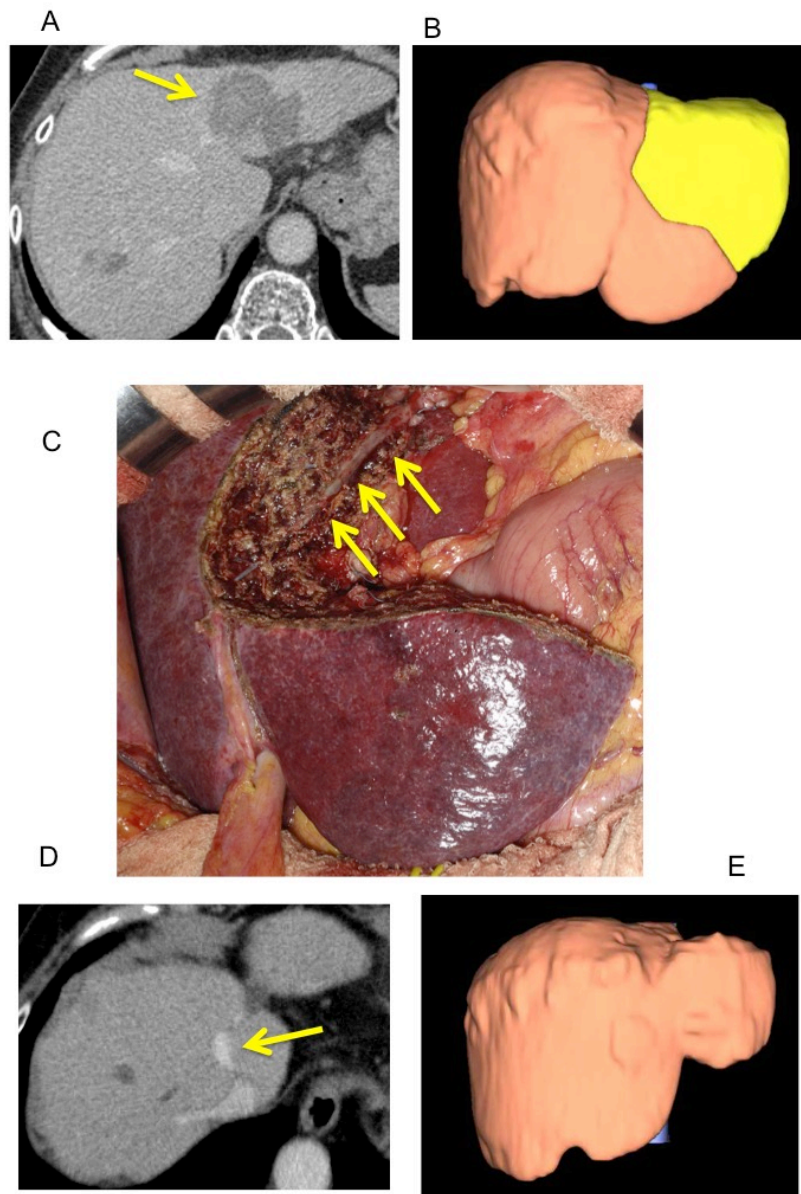


図 9 術前、術中および術後所見 (47)

- (A) 術前造影 CT : 肝細胞癌が S2 に位置し、左肝静脈に浸潤している (矢印)。
 (B) 3D 構築後の予想切除ラインおよび容積。
 (C) 肝離断後の写真。umbilical fissure vein (矢印) が離断面に露出している。
 (D) 術後造影 CT : umbilical fissure vein (矢印) の開存が確認され、S3 の不均一な造影パターンは認めないことから、鬱血のない正常な静脈還流が示唆される。
 (E) 術後 3 ヶ月の 3D 構築画像 : 術後全肝容積が術前全肝容積と比較して縮小しているのに対し、術後 S3 容積は術前 S3 容積より増大していた。

(Kobayashi K et al. J Am Coll Surg. 2017;225(3):e5-e11.許可を得て引用)

第4章：考察

本研究により以下の2つのことを明らかにした。(1) 外側区に位置する HCC に対する parenchyma-sparing liver resection は術後残肝容積の温存に有用であり、同アプローチを使用しない場合の肝切除と比べて予後に有意な差を認めないこと、(2) UFV を温存することで、LHV を合併切除した拡大 S2 亜区域切除術において S3 は鬱血することなく再生する。上記2点についてさらに詳しく考察をすすめる。

< 第1節 外側区域における Parenchyma-sparing liver resection の意義 >

本研究により外側区域に位置する HCC の S2 / S3 AR は、LLS と比較して全生存期間および無再発生存期間に有意な差がなく、術後肝再生後の全肝容積は S2/S3AR 群で LLS 群より有意に大きいことを報告した。近年、HCC に対する parenchyma-sparing liver resection は、安全かつ低侵襲であり、同アプローチを用いない肝切除（例：左肝切除、右肝切除、など）と同等の結果であると報告されている(11, 51, 52)。ただし、外側区域に位置する HCC に対する parenchyma-sparing liver resection の肝再生に与える影響、短期・長期成績はまだ報告されていない。我々のグループは、1997 年以来、HCC の標準的な治療法

として、担癌門脈領域の切除を行ってきた(20)。この parenchyma-sparing strategy は、外側区域に位置する HCC の術式選択に適応され、S2 / S3 AR は、肝機能予備能および HCC の位置に応じて施行された。LLS 施行された患者の術後肝容積は術前肝容積よりも有意に小さかったのに対し、S2 / S3 AR を施行された患者の術後肝容積は術前肝容積と同等であった。つまり、S2 / S3 AR は LLS と比較して、より多くの残肝容積を担保可能であるといえる。

また、外側区域に位置する HCC に対する parenchyma-sparing liver resection の一例として、今回新たに LHV の合併切除が必要な S2 の肝腫瘍に対して UFV を温存することで、S3 のうっ血を回避することが可能であった拡大 S2 亜区域切除術を報告した。

肝容積の解析では、術後 TLV が術前 TLV と比較して縮小していたのにもかかわらず(中央値:87.3%)、術後 S3 容積は術前よりも増大し(中央値:111.6%)、造影CT では染まりむらなどの静脈還流障害を示すような所見は認めなかった。静脈還流障害の存在は肝再生を阻害する要因として知られており、今回残 S3 は正常な肝再生がみられたことから、還流障害がなかったと考えることができる。肝機能障害を有する患者においては腫瘍核出術も考慮されるが、今回のように LHV 合併切除を要する場合、S2 の静脈還流は断たれてしまうため S2 を温存

する利点は乏しいと考えられた。

本研究で得られた結果は、残肝実質および主要血管の温存が腫瘍再発時の再肝切除率の向上に寄与する可能性があることを示唆している。再発率が高い HCC および CLM においては、再肝切除の有用性が多く報告されていることから(4, 10, 52-54)、拡大 S2 区域切除は有用な術式であると考えられる。ICG 蛍光法を用いることで腫瘍同定、肝区域同定や肝静脈の閉塞を中心とした肝臓への perfusion 評価(34, 35)は、同術式を含む parenchyma-sparing liver resection において非常に有効であると考えられる。ICG 蛍光法を用いた肝区域同定を応用することで肝離断中に ICG 蛍光法により意図する肝切離面のナビゲーションとして使用できる。一方、ICG 蛍光法を用いた肝区域同定は、蛍光画像が直接肝表面に投影されないため、モニター越しに確認する必要があるという欠点がある。最近では projection mapping の技術を応用して、直接肝表面に蛍光像を投影する技術も報告されており(44)、今後のさらなる臨床応用が期待される。

米国および欧州では HCC の高い再発率を鑑み、再発した HCC に対しては切除よりも肝臓移植が推奨されている(55)。しかし、末期肝硬変ではない HCC 患者への肝移植は、ドナーの希少性のため、アジアのほとんどの国で実際に行われていない(56)。さらに日本では、HCC に関係なく末期肝硬変患者に対する肝

移植のみを保険対象としている。そのため本邦では HCC の治療戦略として肝切除の占める割合が大きい現状がある。parenchyma-sparing liver resection は HCC 切除の有用な戦略であり、再発時の治療の選択肢を広げる可能性がある術式といえる(57)。

この外側区域における parenchyma-sparing liver resection の意義に関する研究の主な限界としては、後ろ向き研究であること、Propensity score-matching 後の患者数の少なさが挙げられる。特に Propensity score-matching 後、各群の患者数は両群ともに 13 人であった。近年、腹腔鏡下肝切除がひろまりつつあるが、我々のコホート数が限られているため、短期および長期成績を開腹アプローチ vs. 腹腔鏡アプローチで比較することができなかった。

< 第 2 節 拡大 S2 亜区域切除 >

LHV に浸潤した肝腫瘍を有する症例において、肝機能異常を有している場合や全体に占める左肝の容積が相対的に大きい症例では、術後肝不全を回避するために LLS が適応とならない場合がある。実際、本研究において、症例 1・2 では肝機能障害があり、症例 2・3 では右肝に他の転移巣を認めていたため、残肝容積が小さいことが予想された。

肝容積の解析では、術後 TLV が術前 TLV と比較して縮小していたのにも関わらず(中央値 : 87.3%)、術後 S3 容積は術前よりも増大し(中央値 : 111.6%)、造影 CT では染まりむらなどの静脈還流障害を示すような所見は認めなかった。静脈還流障害の存在は一般的に肝再生を阻害する要因として知られており、今回残 S3 は正常な肝再生がみられたことから、還流障害がなかったと考えることができる。肝機能障害を有する患者においては腫瘍核出術も考慮されるが、今回のように LHV 合併切除を要する場合、S2 の静脈還流は断たれてしまうため、S2 を温存する利点は乏しいと考えられた。

また外側区域 HCC に対する Parenchyma-sparing liver resection (S2 / S3 AR) は LLS と比較して全生存期間および無再発生存期間に差がなく、術後に再生した肝容積は LLS より大きいことを報告した。これらの結果は、残肝実質および主要血管の温存が、腫瘍再発時の再肝切除率の向上に寄与する可能性があることを示唆している。再発率が高い HCC および CLM においては再肝切除の有用性が多く報告されている(57-63) ことから、拡大 S2 亜区域切除は有用な術式であると考えられる。

UFV は、umbilical fissure に沿って走行し、LHV、MHV または LHV と MHV の合流部のいずれかに流入する肝静脈であり、S3 と S4 の両区域を還流する肝静

脈である(19, 48, 50)。Nakamura らは LHV に the left superior vein と left medial superior vein の 2 つの分枝があることを提唱している(49)。ここで言う left medial superior vein は UFV を指しており、LHV と MHV の合流点から 2.9 ± 1.3 cm の距離に流入し、S3 と S4 の両区域を還流していると報告している。また、他の報告においても、UFV は 54.1-100% の症例で認めるとされ、我々の研究でも 91.2% の症例で認められた。合流点として最も多いのは LHV(75.1-87.2%)であり、本研究でも 72.0% と同等の結果であった(50)。

本術式は S2 に局在する腫瘍が LHV に浸潤し、かつ肝機能異常や他病変によって LLS が困難であるなどといった比較的限定された症例が適応となると考えられる。しかしながら S2 および外側区域の平均肝容積がそれぞれ 7.9-8.3%、18.3%-26.3% であることを考慮すると(50, 64)、S3 を温存することは肝機能不良症例に対し残肝容積を担保し、再肝切除率の向上に寄与する可能性があるため、治療の選択肢を広げる可能性のある術式である。

< 第 3 節 今後の展望・課題 >

現在、消化器外科領域において化学療法など手術以外の治療法も日々発展し

ているが、肝切除は依然として HCC や CLM などの肝腫瘍に対する根治的治療である。また、術後肝不全の予防や再肝切除率の向上という観点から parenchyma-sparing liver resection を推奨する報告が増えてきている。今後さらなる普及が予想される肝に対する腹腔鏡下手術においても、parenchyma-sparing liver resection は有用であるが、技術的には難易度が高いことも報告されている。今後は、ICG 蛍光法などのナビゲーションの精度が向上し、parenchyma-sparing liver resection を含む肝切除がより安全に施行できるようになる期待される。また、今後の課題として、開腹下および腹腔鏡下で十分な患者数の同様の研究が期待される。

第 5 章：結論

本研究にて以下のことを明らかにした。(1) 外側区域に位置する HCC の S2 / S3 AR は、LLS と比較して全生存期間および無再発生存期間に差がなく、術後に再生した肝容積は LLS 群より大きかった。(2) LHV へ浸潤している S2 の肝腫瘍に対して UFV を温存することにより S3 の鬱血を回避する拡大 S2 亜区域切除術は、初回手術における腫瘍学的な根治度を下げることなく、再発時の治療の選択肢を広げる可能性がある術式である。

引用文献

1. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, Sano K, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M. Prognostic Impact of Anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2005;242(2):252-9.
2. Shindoh J, Hasegawa K, Inoue Y, Ishizawa T, Nagata R, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Risk factors of post-operative recurrence and adequate surgical approach to improve long-term outcomes of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2013;15(1):31-9.
3. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;161(4):346-50.
4. Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, Ishida K, Shimada R, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 1999;86(8):1032-8.
5. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors for

perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2003;90(1):33-41.

6. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2007;204(5):854-62; discussion 62-4.

7. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, D'Angelica M. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 2008;247(1):109-17.

8. Cipriani F, Shelat VG, Rawashdeh M, Francone E, Aldrighetti L, Takhar A, Armstrong T, Pearce NW, Abu Hilal M. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Resections for Nonperipheral Liver Lesions, the Diamond Technique: Technical Aspects, Clinical Outcomes, and Oncologic Efficiency. *J Am Coll Surg.* 2015;221(2):265-72.

9. Torzilli G, Procopio F, Cimino M, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Montorsi M. Anatomical segmental and subsegmental resection of the liver for hepatocellular carcinoma: a new approach by means of ultrasound-guided vessel compression. *Ann Surg.* 2010;251(2):229-35.
10. Vigano L, Costa G, Procopio F, Donadon M, Cimino M, Del Fabbro D, Gatti A, Torzilli G. Parenchyma-Sparing Liver Surgery for Large Segment 1 Tumors: Ultrasound-Guided Lateral and Superior Approaches as Safe Alternatives to Major Hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2015;221(4):e65-73.
11. Torzilli G, Procopio F, Cimino M, Donadon M, Del Fabbro D, Costa G, Gatti A, Garcia-Etienne CA. Radical but conservative liver resection for large centrally located hepatocellular carcinoma: the mini upper-transversal hepatectomy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(6):1852.
12. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, Thomas M, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Belli G, Kaneko H, Ker CG, Scatton O, Laurent A, Abdalla EK, Chaudhury P, Dutson E, Gamblin C, D'Angelica M, Nagorney D, Testa G, Labow D, Manas D, Poon RT, Nelson H, Martin R, Clary B, Pinson WC, Martinie J, Vauthey JN,

Goldstein R, Roayaie S, Barlet D, Espat J, Abecassis M, Rees M, Fong Y, McMasters KM, Broelsch C, Busuttil R, Belghiti J, Strasberg S, Chari RS, World Consensus Conference on Laparoscopic S. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg.* 2009;250(5):825-30.

13. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Asbun H, O'Rourke N, Tanabe M, Koffron AJ, Tsung A, Soubrane O, Machado MA, Gayet B, Troisi RI, Pessaux P, Van Dam RM, Scatton O, Abu Hilal M, Belli G, Kwon CH, Edwin B, Choi GH, Aldrighetti LA, Cai X, Cleary S, Chen KH, Schon MR, Sugioka A, Tang CN, Herman P, Pekolj J, Chen XP, Dagher I, Jarnagin W, Yamamoto M, Strong R, Jagannath P, Lo CM, Clavien PA, Kokudo N, Barkun J, Strasberg SM. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg.* 2015;261(4):619-29.

14. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Strasberg SM, Kokudo N. Survey results on daily practice in open and laparoscopic liver resections from 27 centers

participating in the second International Consensus Conference. *J*

Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016;23(5):283-8.

15. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, Gayet B. Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Proposal for a New Classification. *Ann Surg.* 2018;267(1):13-7.

16. Kawaguchi Y, Tanaka S, Fuks D, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, Nakajima T, Kaizu T, Kaibori M, Kojima T, Otsuka Y, Kubo S, Hasegawa K, Kokudo N, Kaneko H, Wakabayashi G, Gayet B. Validation and performance of three-level procedure-based classification for laparoscopic liver resection. *Surg Endosc.* 2019.

17. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Tzeng CD, Mizuno T, Arita J, Sakamoto Y, Chun YS, Aloia TA, Kokudo N, Vauthey JN. Performance of a modified three-level classification in stratifying open liver resection procedures in terms of complexity and postoperative morbidity. *Br J Surg.* 2020;107(3):258-67.

18. Kishi Y, Hasegawa K, Kaneko J, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Resection of segment VIII for hepatocellular

carcinoma. *Br J Surg.* 2012;99(8):1105-12.

19. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg.* 1999;16(6):459-67.

20. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. *J Surg Oncol.* 1993;9(4):298-304.

21. Flower RW. Extraction of choriocapillaris hemodynamic data from ICG fluorescence angiograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34(9):2720-9.

22. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer.* 2005;12(3):211-5.

23. Rubens FD, Ruel M, Fremes SE. A new and simplified method for coronary and graft imaging during CABG. *Heart Surg Forum.* 2002;5(2):141-4.

24. Balacumaraswami L, Abu-Omar Y, Choudhary B, Pigott D, Taggart DP. A comparison of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency. *J Thorac*

Cardiovasc Surg. 2005;130(2):315-20.

25. Mitsuhashi N, Kimura F, Shimizu H, Imamaki M, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Takeuchi D, Takayashiki T, Suda K, Igarashi T, Miyazaki M. Usefulness of intraoperative fluorescence imaging to evaluate local anatomy in hepatobiliary surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(5):508-14.

26. Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. *Arch Surg.* 2009;144(4):381-2.

27. Ishizawa T, Tamura S, Masuda K, Aoki T, Hasegawa K, Imamura H, Beck Y, Kokudo N. Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary road map for safe surgery. *J Am Coll Surg.* 2009;208(1):e1-4.

28. Gotoh K, Yamada T, Ishikawa O, Takahashi H, Eguchi H, Yano M, Ohigashi H, Tomita Y, Miyamoto Y, Imaoka S. A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol.* 2009;100(1):75-9.

29. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, Kokudo N. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer*. 2009;115(11):2491-504.
30. Miyata A, Ishizawa T, Tani K, Shimizu A, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N. Reappraisal of a Dye-Staining Technique for Anatomic Hepatectomy by the Concomitant Use of Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):e27-36.
31. Kobayashi Y, Kawaguchi Y, Kobayashi K, Mori K, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Portal vein territory identification using indocyanine green fluorescence imaging: Technical details and short-term outcomes. *J Surg Oncol*. 2017;116(7):921-31.
32. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Masuda K, Sato S, Kaneko J, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N. Hepatobiliary surgery guided by a novel fluorescent imaging technique for visualizing hepatic arteries, bile ducts, and liver cancers on color images. *J Am Coll Surg*. 2011;212(6):e33-9.

33. Kawaguchi Y, Nagai M, Nomura Y, Kokudo N, Tanaka N. Usefulness of indocyanine green-fluorescence imaging during laparoscopic hepatectomy to visualize subcapsular hard-to-identify hepatic malignancy. *J Surg Oncol.* 2015;112(5):514-6.
34. Kawaguchi Y, Nomura Y, Nagai M, Koike D, Sakuraoka Y, Ishida T, Ishizawa T, Kokudo N, Tanaka N. Liver transection using indocyanine green fluorescence imaging and hepatic vein clamping. *Br J Surg.* 2017;104(7):898-906.
35. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Miyata Y, Yamashita S, Masuda K, Satou S, Tamura S, Kaneko J, Sakamoto Y, Aoki T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Portal uptake function in veno-occlusive regions evaluated by real-time fluorescent imaging using indocyanine green. *J Hepatol.* 2013;58(2):247-53.
36. Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, Odaira M, Niiya T, Kusano T, Mitamura K, Hayashi K, Murai N, Koizumi T, Kato H, Enami Y, Miwa M, Kusano M. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection. *World J*

Surg. 2008;32(8):1763-7.

37. Inoue Y, Arita J, Sakamoto T, Ono Y, Takahashi M, Takahashi Y, Kokudo N, Saiura A. Anatomical Liver Resections Guided by 3-Dimensional Parenchymal Staining Using Fusion Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Ann Surg.* 2015;262(1):105-11.

38. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.

39. Kobayashi K, Kawaguchi Y, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Parenchyma-sparing liver resection for hepatocellular carcinoma in left lateral section is associated with better liver volume recovery. *HPB (Oxford).* 2018;20(10):949-55.

40. Austin PC. Statistical criteria for selecting the optimal number of untreated subjects matched to each treated subject when using many-to-one matching on the propensity score. *Am J Epidemiol.* 2010;172(9):1092-7.

41. D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.*

1998;17(19):2265-81.

42. 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(2):226-9.

43. Sano K, Makuuchi M, Miki K, Maema A, Sugawara Y, Imamura H, Matsunami H, Takayama T. Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg*. 2002;236(2):241-7.

44. Nishino H, Hatano E, Seo S, Nitta T, Saito T, Masaaki N, Hattori K, Takatani M, Fuji H, Taura K, Uemoto S. Real-time Navigation for Liver Surgery Using Projection Mapping With Indocyanine Green Fluorescence. *Ann Surg*. 2018;267(6):1134-40.

45. Kobayashi K, Hasegawa K, Kokudo T, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, Kokudo N. Extended Segmentectomy II to Left Hepatic Vein: Importance of Preserving Umbilical Fissure Vein to Avoid Congestion of Segment III. *J Am Coll Surg*. 2017;225(3):e5-e11.

46. Takayama T, Makuuchi M, Inoue K, Sakamoto Y, Kubota K,

Harihara Y. Selective and unselective clamping in cirrhotic liver.

Hepatogastroenterology. 1998;45(20):376-80.

47. 小林光助、國土貴嗣、長谷川潔. 拡大 S2 亜区域切除 ;

Parenchyma-sparing liver resection の観点から. 手術. 2018;72(5):1401-5.

48. Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S, Matsunami H, Hashikura

Y, Ikegami T, Kakazu T, Hayashi K, Takayama T, Kawarazaki H. Extended

lateral segmentectomy using intraoperative ultrasound to obtain a partial

liver graft. Am J Surg. 1996;171(2):286-8.

49. Nakamura S, Tsuzuki T. Surgical anatomy of the hepatic veins and

the inferior vena cava. Surg Gynecol Obstet. 1981;152(1):43-50.

50. Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y,

Hasegawa K, Kokudo N. Venous drainage map of the liver for complex

hepatobiliary surgery and liver transplantation. HPB (Oxford).

2016;18(12):1031-8.

51. Torzilli G, Palmisano A, Procopio F, Cimino M, Botea F, Donadon M,

Del Fabbro D, Montorsi M. A new systematic small for size resection for liver

tumors invading the middle hepatic vein at its caval confluence:

mini-mesohepatectomy. *Ann Surg.* 2010;251(1):33-9.

52. Kurimoto A, Yamanaka J, Hai S, Kondo Y, Sueoka H, Ohashi K, Asano Y, Hirano T, Fujimoto J. Parenchyma-preserving hepatectomy based on portal ramification and perfusion of the right anterior section: preserving the ventral or dorsal area. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23(3):158-66.

53. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg.* 1991;214(2):114-7.

54. Fan ST, Ng IO, Poon RT, Lo CM, Liu CL, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: the surgeon's role in long-term survival. *Arch Surg.* 1999;134(10):1124-30.

55. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;150(4):835-53.

56. Lo CM. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers. *Transplantation.* 2003;75(3 Suppl):S12-5.

57. 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.* 2015;262(2):347-57.
58. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg.* 1999;229(2):216-22.
59. Chen WT, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, Wu CW. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: prognostic factors and long-term outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(4):414-20.
60. Roayaie S, Bassi D, Tarchi P, Labow D, Schwartz M. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular cancer: a Western experience. *J Hepatol.* 2011;55(2):346-50.
61. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P, Jaeck D. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol.* 1994;12(7):1491-6.

62. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Moriya Y, Sugihara K. Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 1999;178(4):275-81.
63. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, Encke A, Blumgart L, Fong Y. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg.* 2002;235(6):863-71.
64. Mise Y, Satou S, Shindoh J, Conrad C, Aoki T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Three-dimensional volumetry in 107 normal livers reveals clinically relevant inter-segment variation in size. *HPB (Oxford).* 2014;16(5):439-47.

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（筆頭著者・演者は申請者）。

1) 2016年6月4日 第28回 肝胆膵外科学会総会 口演

「外側区域肝細胞癌に対する肝実質温存手術の有用性の検討」

共著者：

河口義邦、赤松延久、有田淳一、金子順一、阪本良弘、長谷川潔、國土典宏

2) 2017年6月9日

6th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association

「Extended segmentectomy II to the left hepatic vein; the importance of preserving the umbilical fissure vein to avoid congestion of the segment III」

共著者：

長谷川潔、國土貴嗣、赤松延久、有田淳一、金子順一、阪本良弘、國土典宏

謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、ご指導を頂いた指導教官である、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 肝胆膵外科学 人工臓器・移植外科学 教授 長谷川潔先生に深く感謝致します。

また、同じく本研究の遂行、論文作成に際し、国立国際医療研究センター 理事長 国土典宏先生、杏林大学医学部 消化器・一般外科学教授 阪本良弘先生に、丁寧かつ熱心なご指導を賜りました。

また、長谷川先生のご指導の下、リサーチカンファレンス等では多くの知識や経験に基づき客観的かつ的確なアドバイスを頂いた、東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 肝胆膵外科学/人工臓器・移植外科学の有田淳一 准教授、赤松延久 講師、金子順一 講師、石沢武彰 講師、河口義邦 助教、国土貴嗣 助教を始めとする、医局員の皆様に感謝致します。