

博士論文

肝切除手術における  
術中ナビゲーションの発展に向けた研究  
： ICG 蛍光法を用いた系統的肝切除と  
術中エコーナビゲーション

宮田明典

## 目次

略語一覧.....	4
要旨.....	5
第1章：序文.....	6
第1節：肝切除術前シミュレーション.....	6
第2節：肝切除術ナビゲーションとしての Indocyanine green 蛍光法.....	12
第3節：肝切除術ナビゲーションとしての Fusion imaging.....	17
第4節：本研究の目的.....	20
第2章：研究1 「ICG 蛍光法による肝系統的染色法を用いた系統的肝切除の検討」 .....	21
第1節：研究1の方法.....	21
第2節：研究1の結果.....	25
第3章：研究2 「Fusion imaging を用いた肝切除ナビゲーションシステムに関する検討」 .....	34
第1節：研究2の方法.....	34
第2節：研究2の結果.....	41

第4章：考察.....	47
第5章：引用文献.....	56
第6章：研究結果の公表.....	65
第7章：謝辞.....	69

## 略語一覧

CT: Computed tomography

DICOM: Digital Imaging and Communication in Medicine

ICG: Indocyanine green

ICG R15: ICG retention rate at 15 minutes

MRI: Magnetic resonance imaging

RVS: Real time Virtual Sonography

## 要旨

安全で正確な肝切除を施行するための術中ナビゲーションシステムは確立していない。本研究では Indocyanine green (ICG) 蛍光法と fusion imaging の一つである Real time Virtual Sonography (RVS; 日立アロカメディカル, 現日立製作所) に着目した。正確な系統的切除を施行するナビゲーションとして ICG 蛍光法を用いた肝区域染色法に関して検討し、従来のインジゴカルミン染色よりも肝区域境界を明瞭に認識できることを示した。また RVS を肝切除に使用した際の誤差が約 10 mm であり、術中ナビゲーションとして許容できる範囲であることを示した。

## 第1章：序文

### 第1節：肝切除術前シミュレーション

肝悪性腫瘍に対する肝切除術は最も根治を目指せる治療法の一つであるが、肝切除は術後肝不全などの致死的な周術期合併症のリスクもあり死亡率の高い手術であった。術後肝不全のリスクとしては術前肝機能不良、肝切除後の残肝容量不足などが関係していると考えられている。術前肝機能評価として Indocyanine green (ICG)15分停滞率測定が挙げられる。ICGは血液内に投与されると肝細胞に取り込まれたのちに胆汁中に排泄されるが、肝臓での代謝能が落ちると胆汁中への排泄が遅れ、血中 ICG の割合が高くなる。ICG を静脈内に投与してから 15 分後に血中に残っている割合を ICG15 分停滞率として測定し、10%未満であれば正常肝、10%以上は障害肝として扱われる。術前肝機能が悪い場合、肝切除後の残肝が少ないと肝不全のリスクになると考えられ、幕内基準は術前の ICG15 分停滞率に応じた肝切除量を規定した。[1] (図 1) 幕内基準は ICG15 分停滞率に加え、腹水の有無、血清ビリルビン値を加味した術式選択基準で、ICG15 分停滞率が 10%未満の正常肝であれば肝実質容量の約 2/3 まで切除可能、10%から 19%の慢性肝炎では約 1/3 まで切除可能、20%から 29%では約 1/6 まで切除可能、30%から 39%では部分切除のみ、40%以上では核出術にとどめるべきと定めている。この幕内基準による術式選択が広く普及し、さらに手術技術の向上、術後管理の定型化などにより肝切除の安全性は向上し

た。[2-5]

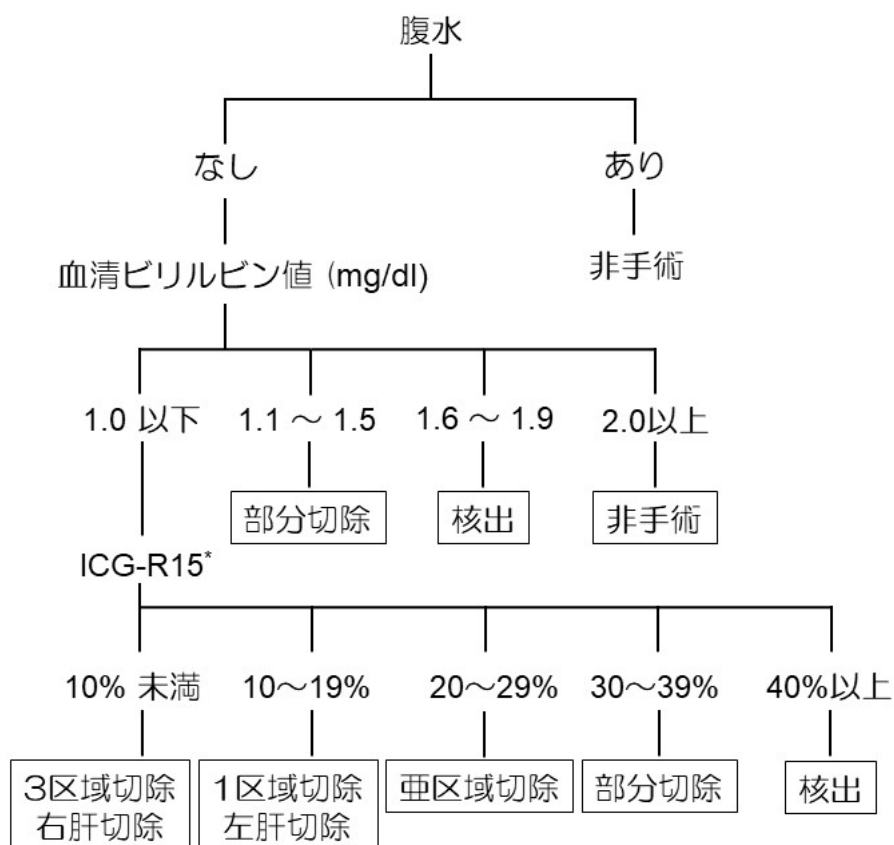


図 1. 幕内基準 (文献 1 より改定して引用)

腹水、血清ビリルビン値、ICG15 分停滞率により可能な術式を定めている。

\* ICG R15, indocyanine green retention rate at 15 minutes

また、この幕内基準を満たす残肝容積を確保できない場合、全肝に対する残肝割合を増やして肝不全を予防する工夫として門脈塞栓術が開発された。[6, 7] 肝臓の流入血には肝動脈血流と門脈血流があり、門脈塞栓術は切除予定肝の門脈血流を塞栓物質で閉塞させる処置で、門脈が閉塞した領域の肝実質割合は相

対的に縮小するため、全肝に対する残肝の割合を増やすことができる。門脈塞栓術の適応は ICG15 分停滞率が 10%未満の正常肝の場合に残肝が 40%未満、ICG15 分停滞率が 10%から 20%未満の慢性肝炎の場合に残肝が 50%未満の場合としている。

このように、幕内基準を満たす肝切除であるか、または門脈塞栓術の適応があるかなどの術前計画を立てるためには全肝における残肝の容積評価が不可欠である。肝臓の容積算出方法として、従来は術前 **computed tomography (CT)** 画像の肝臓を 1 スライスごとに白紙に筆記具でトレースし、その面積をグラフィックソフトにより求めて積分の要領で重ね合わせることで体積を算出していたが、算出までの手数が多く時間を要するものであった。また、残肝の容積を算出する際、解剖学的なメルクマールとなる肝静脈や肝円索などを境界とする肝区域であれば術前 CT 画像上で区域の境界を線引きできるが、門脈の血流域ごとに区切られる Couinaud の Segment [8] (図 2)にはかならずしも解剖学的境界が存在しないため、正確な容積を求めることはできなかった。



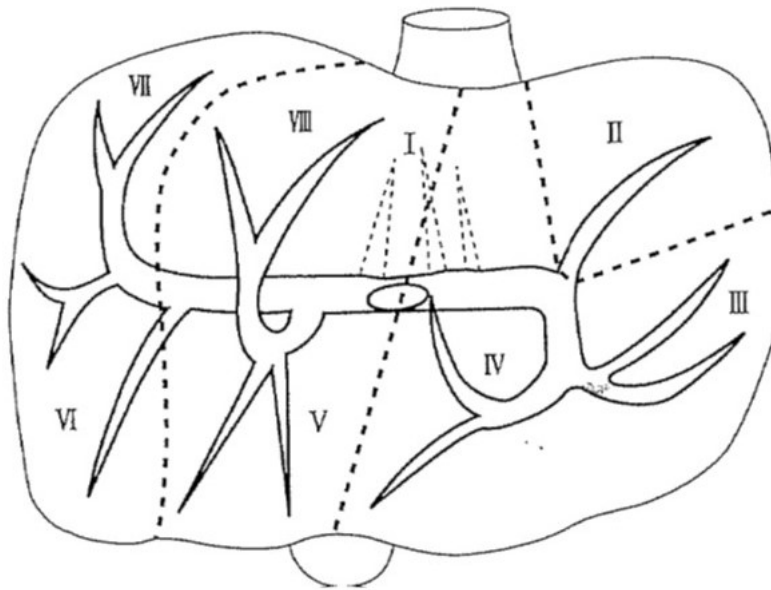


図 2. Couinaud の segment (文献 8 より引用)

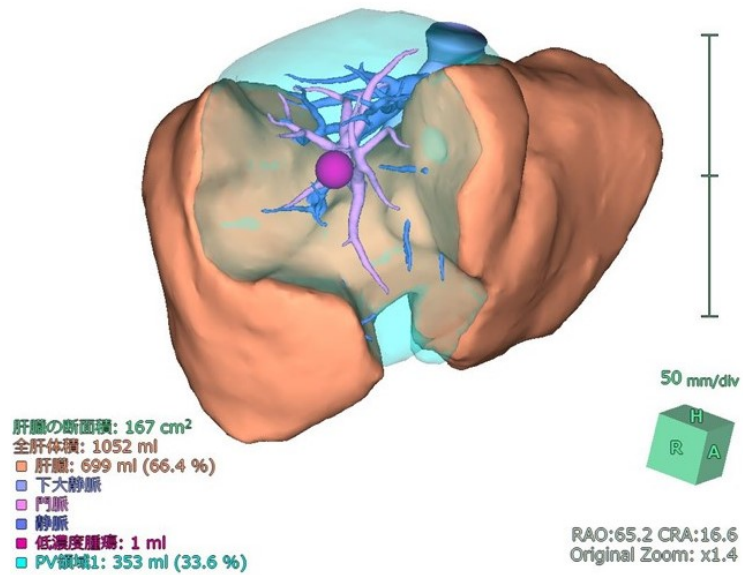
肝を Segment1(S1)から S8 までの segment に分類した。肝背側を S1 と定め、3 本の肝静脈(左肝静脈、中肝静脈、右肝静脈)はそれぞれ S2、S3+S4、S5+S8、S6+S7 の境界をなしている。S3 と S4 の境界は鎌状間膜により隔てられる。一方、S5 と S8、S6 と S7 の境界は門脈左枝横走部と門脈右枝起始部を結ぶ main portal arch により隔てられるが、明らかな構造物としてのランドマークを持たない。

上記のような不足点を解消するため、近年 3D シミュレーションソフトが開発された。これは CT 画像から肝臓を抽出し、自動的に肝臓の容積が算出されるソフトで、肝臓を自由な離断ラインで分割してその容積を測定することができる。また、門脈を認識しボロノイ法を用いてその支配領域を可視化し、さらにその容積を求めることもできる。ボロノイ法とは隣り合う母点間を結ぶ直線に垂直二等分線を引き、各母点の最近隣接領域を分割する手法で、門脈の支配

領域を算出する際はこの母点に門脈を用いている。シミュレーションソフトの導入により従来の手作業による容積計算が不要になったばかりでなく、門脈の血流域ごとに容積計算が可能となったため従来では不可能であった Couinaud の segment ごとの肝容積計算が可能となり、より正確で実際の手術に近い残肝容積予想による術前検討ができるようになった。[9-13] (図 3A) この 3D シミュレーションは 2008 年には先進医療として認可され、その有効性が認められ 2012 年には保険収載となり、現在では手術計画の立案に不可欠となった。

一方で肝切除術の難易度は依然として高く、肝切除には高度な技能が要求される。その理由として肝実質内の脈管や腫瘍が肉眼で確認できないことがあげられる。一方、肝臓は極めて血流が豊富で内部を脈管が錯綜しており、内部構造を把握せずに安易に肝実質離断を行うと予期せぬ肝内血管の損傷を招き、大出血や重大な肝血流不全を引き起こす。従来術者は術前 CT 画像や術中超音波画像から肝内の立体解剖をイメージして手術に臨むことが必須とされるが、この点においても前述の 3D シミュレーションソフトにより作成した肝内脈管や腫瘍を表現した 3D 画像が有用となる。これまでは多数の症例をこなすことで習得した肝内の立体解剖の把握を、肝切除初心者にも容易に理解可能な 3D 画像を用いることで術前のイメージの手助けとなった。[11] (図 3B)

A



B

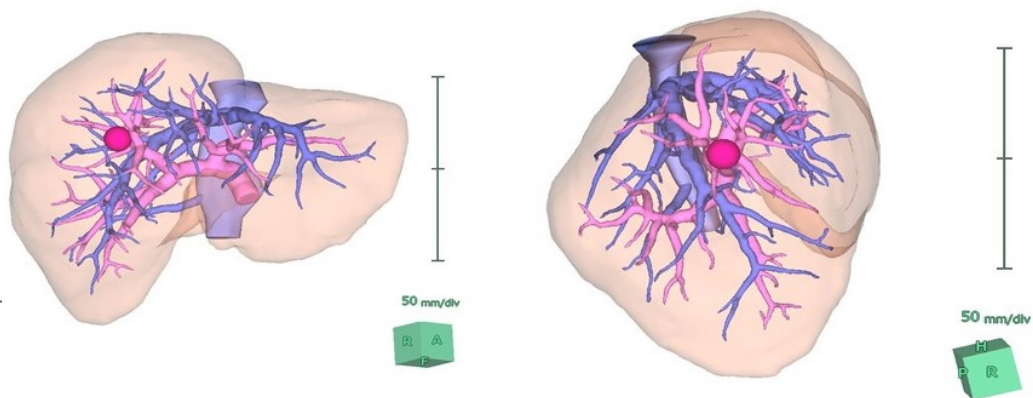


図 3 3D シミュレーションソフトによる解析

(A) 従来の手作業による容積計算に比べ、より実際の離断ラインに近い切除予想肝容積が瞬時に算出可能。図は前区域切除術のシミュレーション例。予想切除肝容積が 33.6%、残肝容積が 66.4%であることが示されている。

(B) 脈管と腫瘍の位置関係を様々な角度から確認することが可能。

しかし、この術前シミュレーションは術野に直接反映されるものではなく、実際の手術では作成された 3D イメージを参考にしつつ、最終的には術者が自分で解剖をイメージしながら手術を進めるしかないのが現状である。術中に肝実質内の解剖や腫瘍を同定する唯一方法として、幕内らが術中エコーを開発したが[14, 15]、肝臓に当てるエコーの向きや角度により描出される画像は変わるため誰でもすぐに習得できる方法ではない。また、個々の症例で肝内解剖は異なるため、エコーで描出されている脈管が術前 CT のどの脈管に相当するかを瞬時に認識するには相当の修練が必要である。過不足のない肝離断には肝内の解剖把握が重要であり、つまり手術が安全かつ正確に行われるかは依然として術者の経験、技量に左右される部分がほとんどである。

前述のシミュレーションソフト導入により肝切除術の術前計画の正確性が増し、可視化されることで理解しやすくなったが、次の段階として、術前のシミュレーションを実際の術野に反映し、術者を正確な手術へ誘導する術中ナビゲーションシステムの確立が必要である。

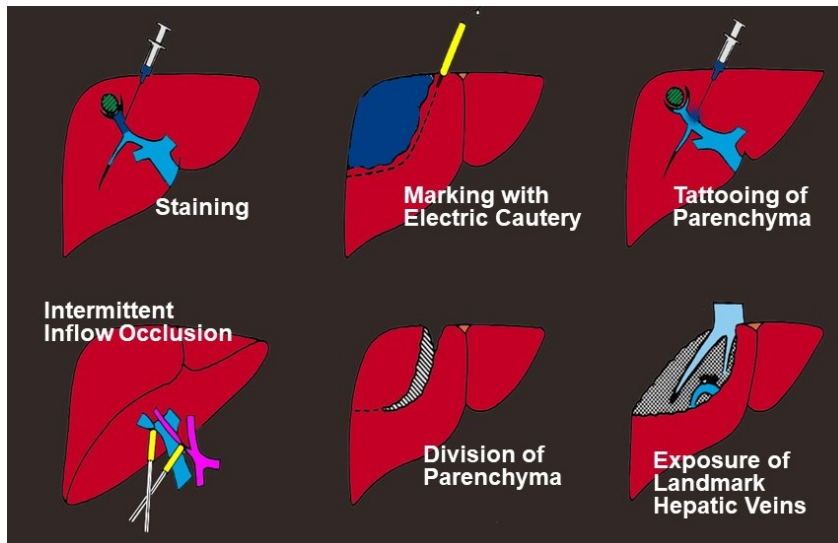
## 第 2 節：肝切除術ナビゲーションとしての Indocyanine green 蛍光法

肝腫瘍に対する肝切除には、門脈の解剖学的分布に基づいた Couinaud の segment や肝区域、あるいは左右片肝を切除するような系統的肝切除と、腫瘍

核出術や部分切除などの肝区域に基づかない非系統的切除に二分される。特に肝細胞癌は腫瘍細胞が経門脈的に肝内に転移すると考えられ[15]、この肝内転移を予防的に切除する概念として門脈血流域を切除する系統的切除が肝細胞癌の予後を改善することが示された。[16, 17] また、その他の多くの肝悪性腫瘍でも腫瘍を遺残なく切除するために近接する門脈枝を合併切除する場合があるが、切除される門脈枝によっては残肝の血流が低下し阻血に陥り、阻血域が大きくなれば術後に肝障害や肝膿瘍のリスクになり得るため、時として合併切除する門脈支配域の肝実質を過不足なく切除する系統的切除が必要になる。系統的肝切除を施行するには Couinaud の segment である segment 1(S1)から S8 までの同定が必要になるが、肉眼では解剖学的左葉(S2+S3)と右葉(S4-S8)との境界が門脈臍部と肝鎌状間膜付着部で認識される以外、肉眼的に segment 間あるいは区域間の境界を認識することはできない。この肝区域同定法として、Couinaud の segment が門脈の血流域に準じていることから 1985 年に幕内らによって術中エコーガイド下に門脈穿刺、インジゴカルミンを注入し肝表を染色し肝区域の境界を描出する穿刺染色法による系統的肝切除が報告され[15] (図 4)、以後この方法により主に肝細胞癌に系統的肝切除が適応されてきた。この方法は術中エコーガイド下に 22G カテラン針を用いて目標とする門脈を穿刺しインジゴカルミンを注入する。注入されたインジゴカルミンは門脈血流に沿っ

て流れ、肝表面の当該門脈枝による支配領域が青色に染まる。この領域の境界を電気メスで焼灼することによりマーキングする。肝内の動脈血によるインジゴカルミンの wash out を避けるため、マーキングが終了するまで肝十二指腸間膜内を走行する固有肝動脈をクランプすることが推奨されている。

A



B



図4 インジゴカルミン染色による肝系統的切除

- (A) エコーガイド下で門脈を穿刺し、インジゴカルミンを注入することにより肝表面に染色域を確認する。染色域に沿って電気メスでマーキングし、肝離断を行う。(文献15より引用)
- (B) インジゴカルミンによるS7領域の染色例。境界が明瞭に同定できる。(文献18より引用)

しかし、インジゴカルミンによる染色法には2つの問題があった。一つ目は門脈支配領域の肝表面境界は分かるが肝実質内の境界は分からないことである。肝離断は肝表面から始めるため肝離断の開始には問題ないが、肝表面から離れた肝実質内では実際の離断面が正しいものかどうかを確認する術がなかった。そして二つ目は肝硬変で線維化が強い症例や再肝切除症例で癒着剥離後肝表面に結合組織が付着している症例ではインジゴカルミンによる肝表の染色が不十分になる場合が経験されたことである。前者の問題を解決すべく、超音波診断用造影剤を用いた方法が考案された。超音波診断用造影剤を混入したインジゴカルミンを門脈に注入しエコーで肝実質を確認することにより、超音波診断用の造影剤が注入された領域の肝実質は高輝度となり境界を明瞭に描出することを可能にした方法で、有田ら[19]により犬の肝臓を使用した実験で有用性が示され、進藤ら[20]により実際の肝切除での使用が報告された。また、後者の問題を解決すべく、ICG 蛍光法を用いた肝系統的染色法が考案された。ICG 蛍光法とは ICG が生体内の蛋白と結合し近赤外光(760 nm)照射下に 830 nm 前後にピークを示す蛍光を発する性質[21, 22]を利用し、赤外観察カメラで ICG を含む生体構造を手術中に描出する方法で、この技術は乳癌のセンチネルリンパ節同定[23]、動脈血流の評価[24]、胆管[25, 26]、肝腫瘍の描出[27, 28]などで臨床応用されている。そして青木らにより染色液に ICG を用いた肝系統的染色法



が報告された。[29] この ICG 蛍光法は肝表でコントラストが強く表示されるため、染色液に用いることで segment 境界の同定に有用であることが期待され、3D シミュレーションソフトを用いて綿密に計算された術前シミュレーションを術中に反映する術中ナビゲーションとして活用できる可能性がある。しかし、従来のインジゴカルミンによる染色法との比較は十分にされていない。

### 第 3 節：肝切除術ナビゲーションとしての fusion imaging

肝切除での肝内解剖把握の手段として以前より術中エコーが重要な役割をしていたが[14, 30]、目的とする肝内脈管の描出には技量が必要で、あらかじめ肝内解剖のイメージが頭に入っており、肝臓のどこにどの向きでエコープローブを当てるとどのような画像が得られるかをよく分かっている習熟した術者のみが術中エコーを理解し有効に利用することができる。また、目的とする肝腫瘍が小さい場合や、周囲肝実質のエコー輝度の差が少ない（等エコーな）場合には描出されにくいことも経験される。一方、エコーに比較し CT 画像は客観性が高く、肝内の脈管構造や微小な腫瘍も、だれの目でも同じように確認しやすい特徴がある。2003 年に日立アロカメディカル(現日立製作所)より fusion imaging technology として Real time Virtual Sonography (RVS)が開発された。これは CT や magnetic resonance imaging (MRI)画像を再構成してエコーで表示して

いるはずの断面と同じ肝断面の画像(仮想エコー画像)を作成し、磁気式位置センサーによるエコープローブの存在場所と向きを検出するシステムを用いて、仮想エコー画像をエコープローブの動きに合わせてリアルタイムに表示するシステムである。エコープローブの通常の働きにより得られる実際のエコー画像と、左記のように CT や MRI 画像とエコープローブの位置と向きの情報から作成する仮想エコー画像をリアルタイムに同一モニター上に並べることで肝内脈管の解剖把握や、エコーのみでは認識しにくい腫瘍描出の手助けとなることが期待される。例えば、術前の CT や MRI で腫瘍の診断をして手術適応とすることがほとんどであるが、術中超音波検査では必ずしも腫瘍が明瞭に描出されるとは限らない。このような場合に術前 CT や MRI をエコー画像と並べて比較することで腫瘍を探す手助けになる可能性がある。さらに 3D シミュレーションソフトにより CT 画像の脈管に種類ごとに（肝静脈は青、門脈枝はピンク、など）色を付けたり、想定肝離断ラインを色付けすることも可能で、色付けされた CT 画像を用いた仮想エコー画像を RVS に使用することで通常のエコー画像で現在見えている脈管がどの種類なのかを容易に理解できたり、通常のエコー画像で見えている肝離断面が術前予想した肝離断面と似通っているかが分かたりする。(図 5)

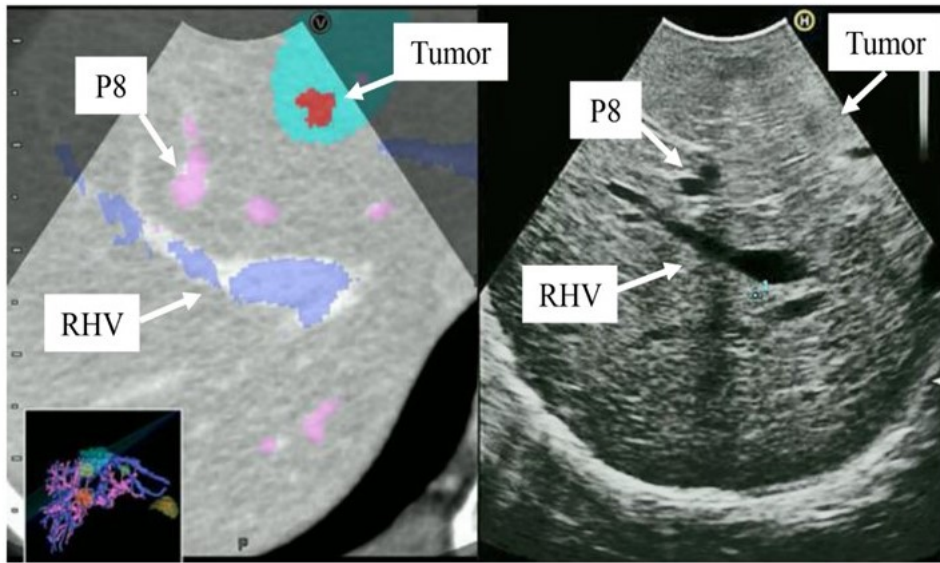


図 5 術中 Real time Virtual Sonography のモニター画像 (文献 31 より引用)

術中エコー画像が画面右側に表示され、CT を再構成しエコーと同じ断面を表示する仮想エコー画像が画面左側に表示される。画面左側の仮想エコー画面内で門脈をピンク色、静脈を青色に示しており、画面右側の術中エコー画像把握の補助となっている。

RHV:右肝静脈、P8:Segment 8 領域の門脈枝

この RVS は肝腫瘍に対するラジオ波焼灼療法[32, 33]や乳癌のエコーガイド下針生検[34-36]での有用性が報告され、肝切除に対しては佐藤らにより術前シミュレーションで想定された離断ライン通りに肝切除が進められているかの確認に有用であったことが示された。[13] しかし、肝切除術での RVS の問題点として、仮想エコー画像と実際のエコー画像との間に生じるずれがある。RVS は仮想エコー画像と実際のエコー画像との間で画像の位置合わせを行い、エコープローブに取り付けられた磁気式位置センサーを用いてエコープローブの動き

に連動して仮想エコー画像が動くが、この二つの画像は完全に一致しないのが現状である。このずれに関する報告は少なく、その理由も定かではない。

#### 第4節：本研究の目的

本論文では術前シミュレーションを術野に反映する術中ナビゲーション法として ICG 蛍光法と RVS に着目し、ICG 蛍光法による肝系統的染色法の有効性と、術中 RVS の仮想エコー画像と実際のエコー画像の誤差に関して検討し、これらの術中ナビゲーションが肝切除術の質の向上に寄与できる可能性を検討した。

## 第2章：研究1 「ICG 蛍光法による肝系統的染色法を用いた系統的肝切除の検討」

### 第1節：研究1の方法

#### ・対象

2012年2月から2014年7月までの期間に東京大学医学部附属病院において染色法による系統的肝切除を施行された56症例のうち、任意で選択された30症例を対象とした。系統的切除の定義は Couinaud の segment に相当する門脈枝あるいは一つ末梢の門脈分枝の支配肝実質を過不足なく完全切除するものとし、腫瘍の局在によっては隣り合う二つ以上の門脈枝を切除する術式とした。本研究は探索的研究であり、「ICG 蛍光法と直視による術中動脈、胆道、肝うっ血域の認識率の比較」として東京大学医学部倫理委員会の承認を得た(審査番号 P2011013-11X)。また、対象となるすべての患者から書面による同意を得た。本研究に開示すべき利益相反関連事項はない。

#### ・術前術式検討

全例術前に造影 CT を施行し、肝腫瘍と肝内脈管の位置関係を確認した。また撮影した CT 画像を 3D シミュレーションソフト(SYNAPS VINCENT; 富士フィルム)に取り込み立体画像を再構築して予定される系統的切除を施行した場合の切除肝容積、残肝容積を計算し、ICG15分停滞率と切除肝容積で規定される切除基準を満たすかを検討した(図6)。切除基準は、ICG15分停滞率が10%未

満、10%以上 20%未満、20%以上 30%未満の場合にそれぞれ全肝容積の 2/3 切除、1/3 切除、1/6 切除を可能とした。

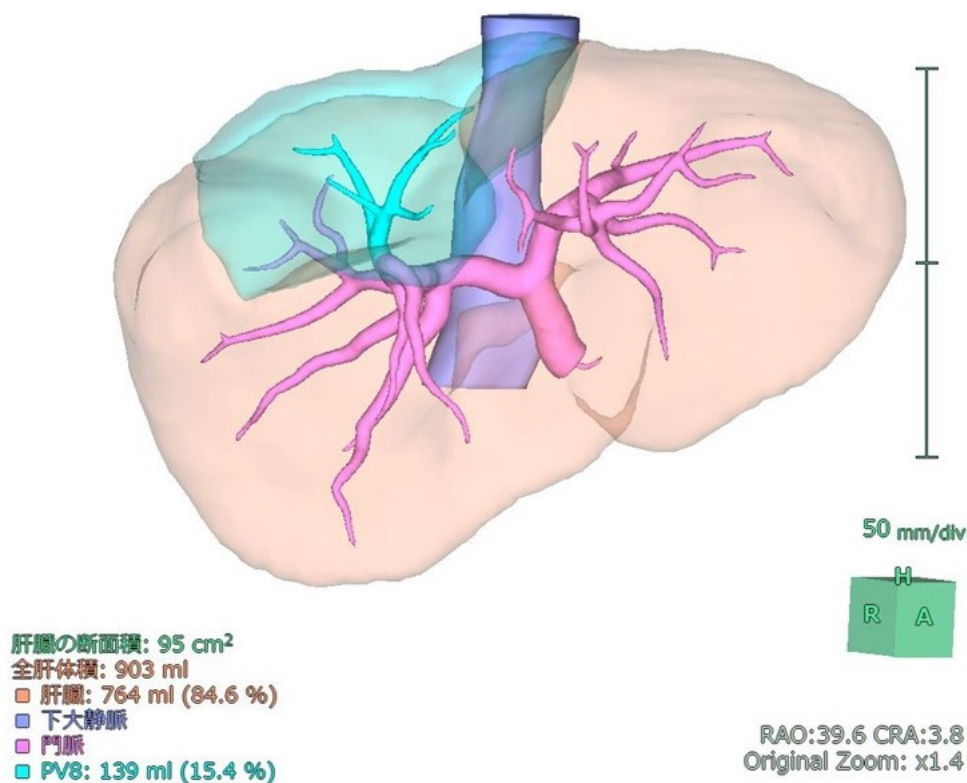


図 6 系統的切除シミュレーション例

SYNAPSE VINCENT による Segment 8 領域の系統的切除のシミュレーション例。水色の門脈枝を穿刺染色した場合の領域が水色に表示され、その予想容積が 139ml で全肝に対して 15.4%であることが自動表示される

・ ICG 蛍光法を用いた系統的肝切除

開腹、肝授動後、術中エコーにより腫瘍を含む切除予定肝実質を支配する門脈を同定した。穿刺予定門脈を長軸に描出し、22G カテラン針を用いてエコー

ガイド下に穿刺した。注入液は 2.5mg/ml の ICG (ジアグノグリーン注射用, 第一三共) 0.1 ml[37]と、インジゴカルミン(インジゴカルミン注, 第一三共)5 ml[15]の混合液とした。インジゴカルミンによる肝表面の色調変化を肉眼で観察し、その後 ICG 蛍光法による肝表面の染色を ICG 蛍光観察システム(PDE-neo; 浜松ホトニクス)で観察した。切除予定肝実質を支配する門脈が穿刺困難な場合、切除予定部に隣接する温存肝側の門脈を counter staining として染色し境界を肝離断予定線とした。[38] 肝離断は染色域に沿って clamp-crushing 法で行い、途中 segment 境界のメルクマールとなる静脈を露出しながら切除するグリソン根部へ至った。術中エコーと穿刺染色は肝切除術者が行った。

#### ・インジゴカルミンによる染色と ICG 蛍光法による染色の評価

本研究では、まず各手術において予定術式通りの染色がされているかを確認した。次に、その場でそれぞれの染色法による領域染色状態を染色した術者にアンケートすることで評価した。この染色の評価をした術者は本研究の解析にはかかわらないことを前提とした。領域染色状態は以下の 3 段階に分類した。

①“effective” : 染色領域境界を全周にわたり評価できる、②“fair” : 染色領域境界を部分的に確認できる、③“poor” : 染色領域境界が不明瞭(図 7)。

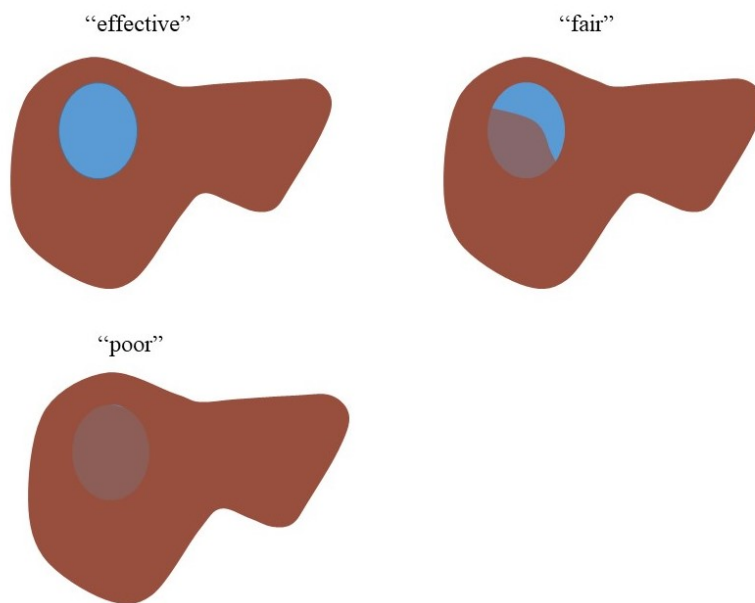


図 7 染色法による領域染状態分類

- ① “effective” 染色領域を全長にわたり評価できる、②“fair” 染色領域を部分的に確認できる、③“poor” 染色領域が不明瞭。

門脈穿刺染色直後にインジゴカルミンによる染色の評価を行い、引き続いて ICG 蛍光法による評価を行った。インジゴカルミンによる染色では肉眼で青色に染まった肝表面と周囲非染色域肝表面との境界に関して評価した。また、ICG 蛍光法による染色では、ICG 色素が発する波長をより鋭敏に認識するために術野を照射する无影灯を消し可視光波長の減少につとめた。ICG 蛍光法専用の赤外線観察カメラによる映像上で、ICG が存在することを表現する白色に映される染色域と色のつかない非染色域との境界に関して評価した。また、肝切除検体摘出後、切除検体の重量を測定し、SYNAPSE VINCENT による術前シミュレーションで予想された切除容積との相関に関する検討も行った。



- ・統計学的解析

連続変数は中央値と range を代表値として記載した。二群間の連続変数の比較には Wilcoxon rank-sum test、二群間の割合の比較には Fisher exact test を用いた。いずれの検討においても両側  $P < 0.05$  で統計的有意差ありとした。統計解析は JMP(version 9.0.0; SAS Institute)を用いた。

## 第 2 節：研究 1 の結果

患者背景を表 1 に示した。系統的切除を施行した 30 症例のうち、肝細胞癌は 26 例、転移性肝癌は 3 例、肝内胆管癌は 1 例であった。術式は Couinaud の segment 切除が 18 例、肝区域切除(前区域切除、後区域切除、外側域切除、内側区域切除)が 9 例、それ以上の系統的切除が 3 例であった。手術時間中央値は 372 分 (range 184-641 分)、出血量は 550 mL (range 95-1919 mL)であった。注入したインジゴカルミンまたは ICG に対する副作用を呈した患者はいなかった。

表 1 研究 1 の患者背景

n = 30	
年齢*	70 (55-78)
性別 男/女	22/8
B 型肝炎	6
C 型肝炎	9
<b>背景肝</b>	
正常肝/慢性肝炎	24
肝硬変	6
ICG R15 (%)*	10.6 (5.7-20.3)
肝切除既往	8
<b>診断</b>	
肝細胞癌	26
転移性肝癌	3
肝内胆管癌	1
<b>術式</b>	
区域切除	18
二区域切除	9
三区域切除	3
手術時間 (分)*	327 (184-641)
出血量 (ml)*	550 (95-1919)

ICG R15, indocyanine green retention rate at 15 minutes

\* Median with range

インジゴカルミンによる染色の結果、**effective** と判定されたのは 17 例 (57%)、**fair** と判定されたのは 13 例 (43%)であった。一方、ICG 蛍光法による染色の結果、30 例すべてで **effective** と判定された。うち 4 例は染色液を注入した門脈枝の末梢側の分岐で染色液の流入量に差が生じたため ICG 蛍光強度の差が生じ、より詳細な Couinaud の segment を識別することが可能であった。(図

8)

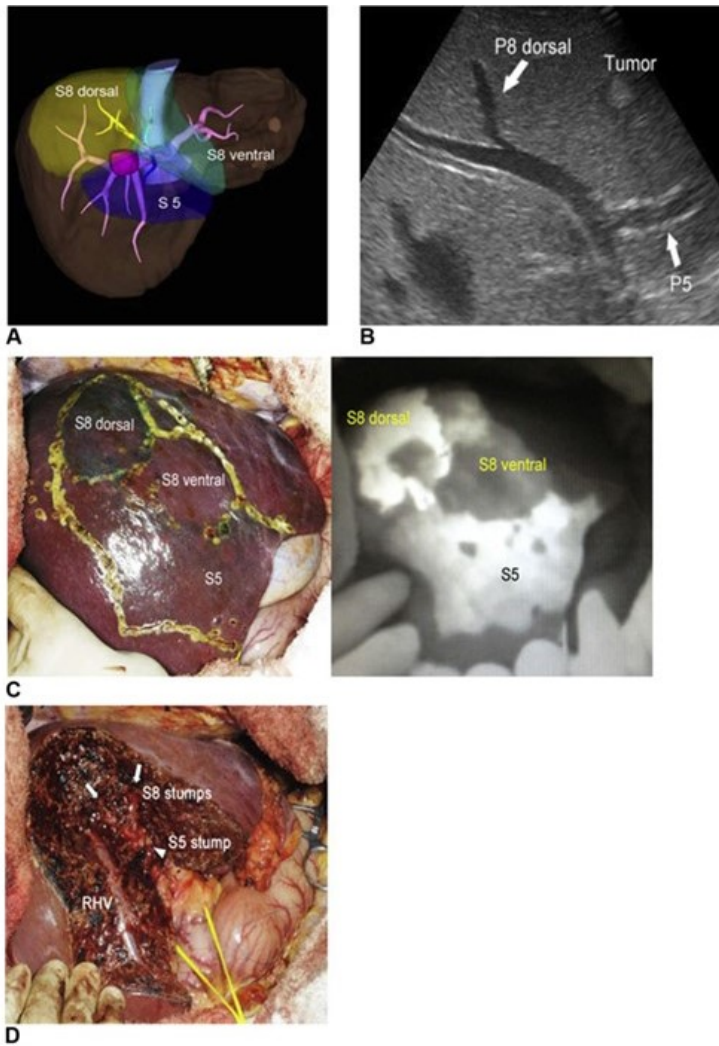


図8 インジゴカルミンと indocyanine green (ICG)蛍光法による染色 (文献 39

より引用)

(A) 術前 3D シミュレーション。Segment 5 (S5)と S8 背側領域 (S8 dorsal)の間に肝細胞癌を認める。

(B) S5 領域の門脈枝と S8 背側領域の門脈枝にエコーガイド下でインジゴカルミンと ICG の混合液を注入。

(C) インジゴカルミンによる染色(左)と、ICG 蛍光法による染色(右)。インジゴカルミンによる染色域は明瞭に描出され、“effective”と判断された。少量の染色

液が S8 腹側領域 (S8 ventral)に流入したため、ICG 蛍光法では S8 腹側領域も薄い蛍光で認識された。

(D) S5 領域と S8 領域の系統的切除後の肝離断面。それぞれのグリソンの根部が切離され、切離境界に位置する右肝静脈が露出された。

インジゴカルミン染色または ICG 蛍光法による染色のどちらも poor と判定された症例はなかった。インジゴカルミン染色における effective 群と fair 群の詳細を表 2 に示した。再肝切除の症例はインジゴカルミン effective 群の方が fair 群に比較して有意に少なかったが(46% 対 11%、 $P = 0.035$ 、図 9 A)、術前の ICG 15 分停滞率、肝硬変の有無に関しては両群間に有意差を認めなかった。しかし、肝硬変症例では 2 例でインジゴカルミン染色が “fair” と診断されたが、いずれの症例も ICG 蛍光法では “effective” と判定された(図 9 B)。Counter staining は 5 例で施行された(図 10)。

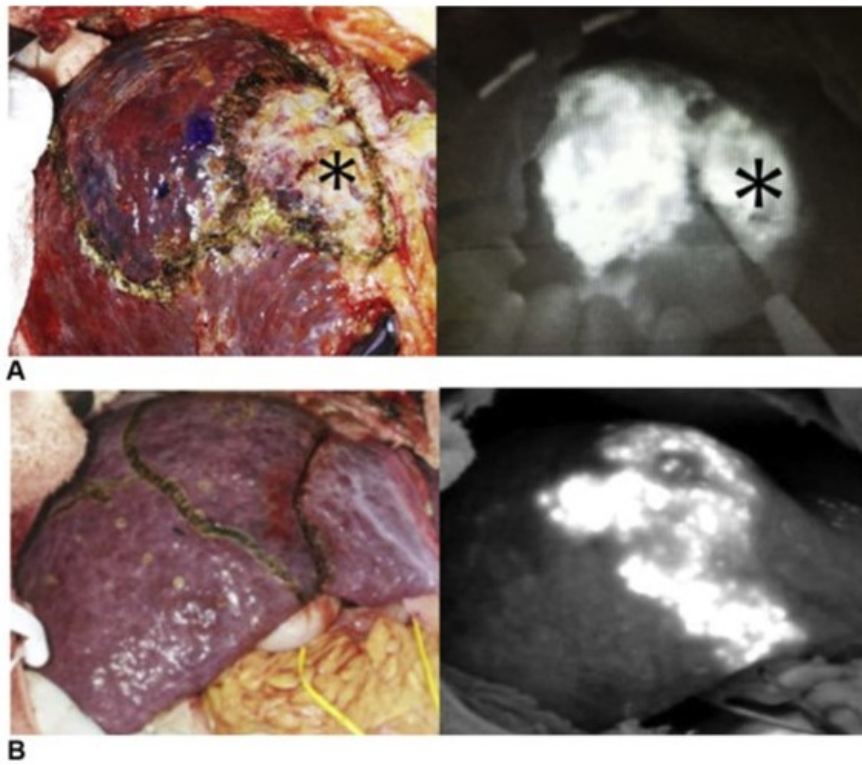


図 9 ICG 蛍光法により境界が明瞭に認識された症例（文献 39 より引用）

(A) 再肝切除症例での区域同定。インジゴカルミン染色(左)では一部の領域で境界が不明瞭で“fair”と判断されたが(\*), ICG 蛍光法では明瞭に同定された(右)。

(B) 肝硬変症例での区域同定。インジゴカルミン染色では十分な染色はされず“fair”と判断されたが(左)、ICG 蛍光法では明瞭に境界が同定された(右)。

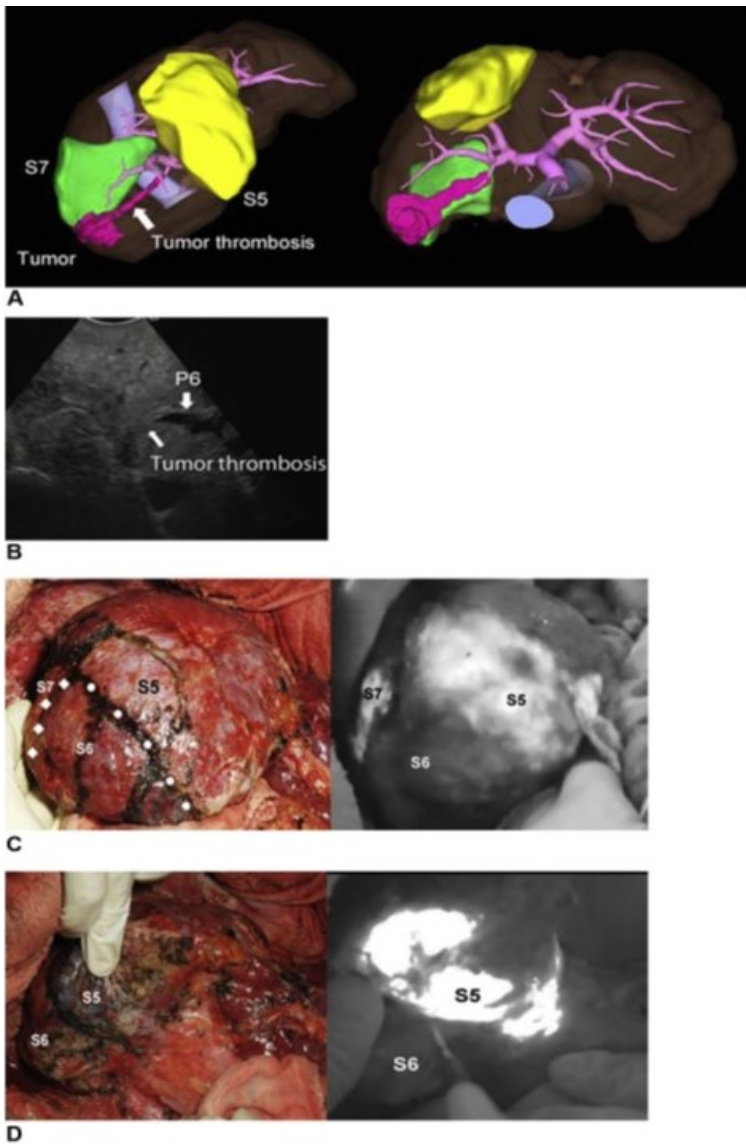


図 10 Counter staining による肝区域同定 (文献 39 より引用)

- (A) 術前 3D シミュレーション。Segment 6 (S6) に肝細胞癌と腫瘍栓を認め、S6 の系統的切除が必要であった。
- (B) 術中エコーでも S6 領域の門脈枝(P6)に腫瘍栓を認め、S6 領域の門脈枝の穿刺染色は困難であった。
- (C) S5 領域の門脈枝と S7 領域の門脈枝を穿刺染色することによる counter staining。再肝切除症例で癒着剥離により肝表面に結合組織の付着を認め、インジゴカルミン染色は一部不明瞭であったが、ICG 蛍光法では S5 領域と S6 領域の境界(●)と、S7 領域と S5 領域の境界(◆)は明瞭であった。
- (D) ICG 蛍光法は肝臓側面での S5 領域と S6 領域の境界描出も明瞭であった。

表 2 インジゴカルミン 染色による“effective”グループと “fair”グループ別の患者因子、手術因子（文献 39 より改定して引用）

	Indigo-carmin effective (n=17)	Indigo-carmin fair (n=13)	p
ICG R15 (%)*	10.5 (4.0–20.3)	12.0 (6.7–18.7)	0.480
肝硬変	4 (23%)	2 (15%)	0.580
再肝切除	2 (11%)	6 (46%)	0.035
<b>術式</b>			
区域切除	10 (59%)	8 (61%)	-
二区域切除	5 (29%)	4 (31%)	-
三区域切除	2 (12%)	1 (8%)	-
染色門脈枝数 (≥2)	11 (64%)	6 (46%)	0.310
Counter-staining	2 (11%)	3 (23%)	0.410

ICG R15, indocyanine green retention rate at 15 minutes

\* Median with range

インジゴカルミン染色は数分で色素が流れて染色域が消えてしまうが、ICG 蛍光法による染色は全例で肝離断終了まで染色が残ることが確認できた。ICG を注入してから肝離断が終了するまでは中央値で 111 分(range 28 分-309 分)であった。肝離断中にも肝表面のみならず肝実質内の ICG 蛍光を確認することができ、また切除検体の ICG 蛍光を確認することもできた。(図 11)

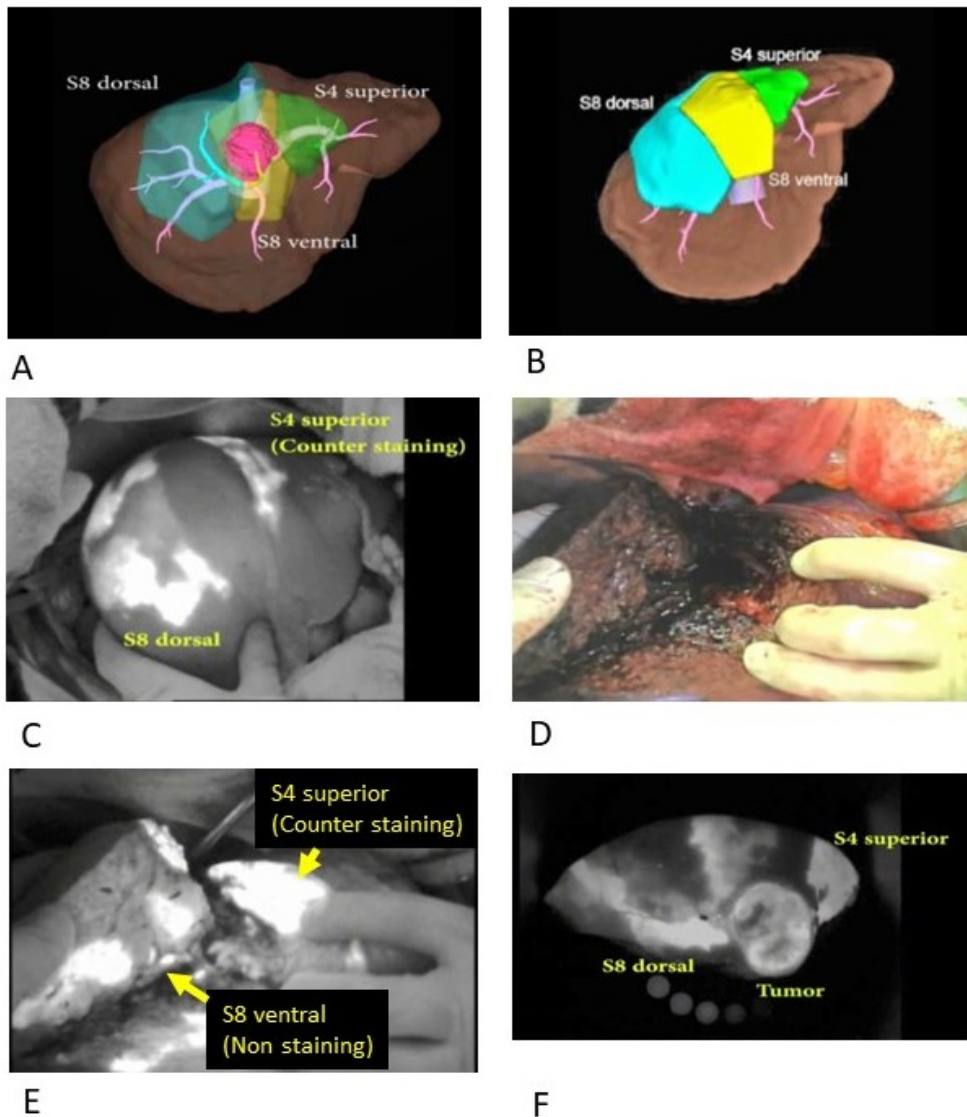


図 11 肝離断中の ICG 蛍光法による染色領域確認

(A)(B) 術前シミュレーション。S8 腫瘍に対して S8 の系統的切除予定。(C) S8 背側領域(S8 dorsal)を染色。S8 腹側領域(S8 ventral)は染色せずに、S4 上領域(S4 superior)を counter staining して S4 領域との境界を確認。(D)肝離断中の肉眼所見。肝実質にはインジゴカルミンの染色はみられなかった。(E)肝離断中に肝実質の ICG 蛍光を確認。温存側(S4 superior)に蛍光が見られ、切除側の非染色域(S8 ventral)には一部に蛍光がみられるのみであった。(F)切除検体。切除後も肝実質の ICG 蛍光が確認された。

また、術前シミュレーションで予想された切除検体容積と実際の切除検体重



量は強い正の相関があった( $y = -36.16 + 1.19 \times X$ ,  $R^2 = 0.782$ ,  $P < 0.001$ ) (図 12)。

予想切除容積より実際の切除肝重量が 2 倍程度重かった症例が 2 例みられたが、いずれも切除肝実質に対する腫瘍容積が大きく、予想肝切除量には腫瘍容積が含まれていなかったため乖離が生じたと思われる。

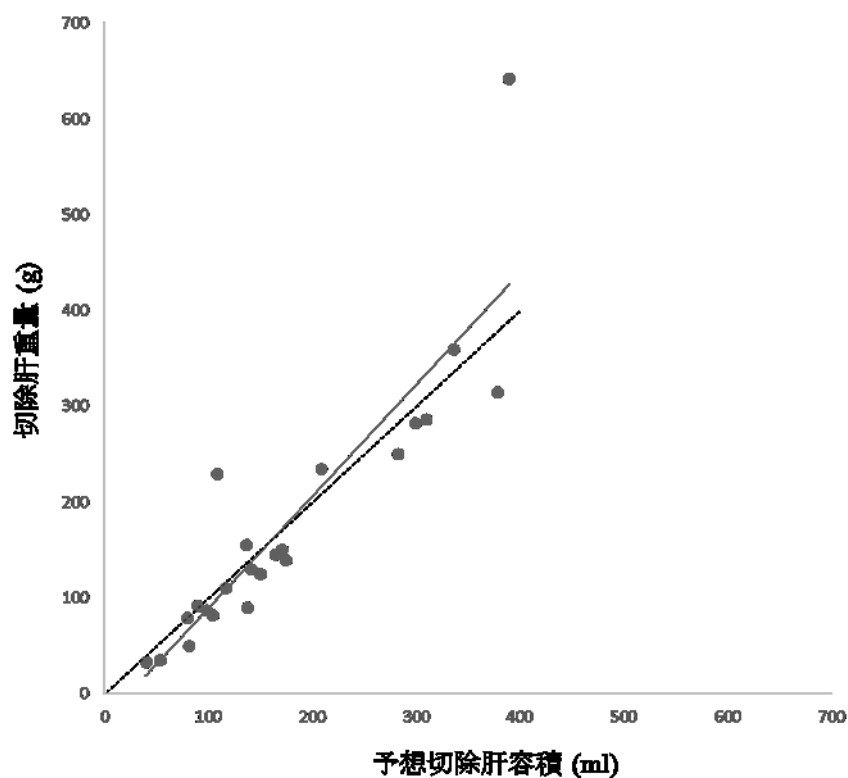


図 12 予想切除肝容積と実際の切除肝重量の相関 (文献 39 より改定して引用)

予想切除肝容積は SYNAPS VINCENT を用いた 3D シミュレーションにより計算された。予想切除肝容積と実際の切除肝重量は強い正の相関を示した。

実線：回帰直線 [ $y = -36.16 + 1.19 \times x$  ( $R^2 = 0.782$ ,  $p < 0.001$ )]

点線： $y = x$

### 第3章：研究2 「Fusion imaging を用いた肝切除ナビゲーションシステムに関する検討」

#### 第1節 研究2の方法

##### ・対象

2014年12月から2015年7月までに当院で施行された100例の開腹肝切除のうち、術中 fusion imaging として RVS が施行された 33 例が対象となった。患者選択基準は術前に造影 CT を撮影していること（空間解像度の高い RVS 画像作成に必要なため）、手術時年齢が満 20 才以上、術前に同意が取得されていることとした。RVS には磁場を発生するためペースメーカーが挿入されている患者は誤作動予防のために除外した。RVS が可能な超音波検査装置は 1 台であり、一方、同時に 3 件までの開腹肝切除が行われることがあるが、複数の肝切除が行われる場合には初回肝切除症例を優先的に選択した。本研究は探索的研究であり、「Real-time Virtual Sonography を用いた肝胆膵切除術ナビゲーションの探索的研究」として東京大学医学部倫理委員会の承認を得ている(審査番号 P2014043-11Y)。対象となった 33 例すべての患者から術前署名による同意を得た。本研究は、日立アロカメディカル(現日立製作所)との共同研究で、日立アロカメディカル(現日立製作所)からの機器提供を得て実施されたが、試験の計画及び結果、結果の解釈について日立アロカメディカル(現日立製作所)の関与はない。開示すべき利益相反関連事項はない。

・RVS システム

超音波検査装置は HI VISION Ascendus (日立アロカメディカル、現日立製作所)、コンバックスタイプ術中エコープローブ EUP-O732T(日立アロカメディカル、現日立製作所)を用いた。磁場発生装置として SHORT-RANGE TRANSMITTER (Ascension 社)を患者右側に設置し、エコープローブに磁気センサー6DOF Sensors Model 800 (Ascension 社)を取り付け、位置検出ユニットとして trakSTAR(Ascension 社) を使用した(図 13)。

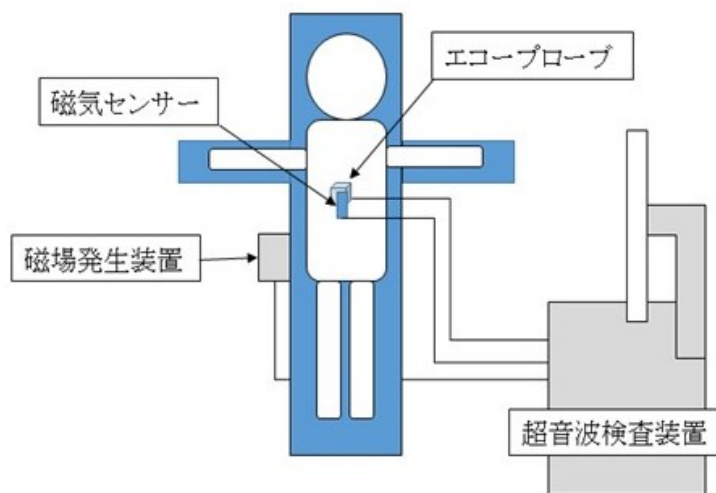


図 13 術中 Real time Virtual Sonography の仕様 (文献 31 より改定して引用)

磁場発生装置を患者右側に設置し、磁気センサーをエコープローブに取り付けた。エコープローブの三次元空間上の位置は磁場内の位置センサーユニットの位置により検出された。

術前にすべての患者でダイナミック CT を撮影し、画像データを Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM)データに変換し RVS 実施までに超音波検査装置内蔵のコンピューターに転送した。

- ・位置合わせ

開腹後、円靭帯や肝鎌状間膜を切離、肝周囲の癒着があれば適宜剥離をした。通常の超音波検査を実施して予定術式を確認し、必要に応じて肝を授動した。引き続き RVS の操作を開始した。RVS システムを起動させるとモニターの左半分に造影 CT 画像が表示され、右半分に通常のエコー画面が表示される。RVS モニター左側の CT 画像はエコー操作盤のトラックボールを動かすことで頭尾方向にスライスを動かすことができ、門脈左枝臍部が表示されるスライスを選択する。次にエコープローブを門脈左枝臍部直上において RVS モニター右側の術中エコー画像で門脈臍部を映し出し、RVS 操作盤上の同期開始ボタンを押すことで、RVS モニター左側の造影 CT 画像がエコープローブの動きに合わせた仮想エコー画像として動きだす。この“同期”では二つの画像が大まかにしか合っていないため、この後に二つの画像の位置合わせが必要であり、以下の手順で行われた。CT による仮想エコー画像で門脈前区域枝の最初の分岐を描出し、その部位に画面上でマーカーを置き画像を静止させた。術中エコー画像上でも先の CT 画像と同様に門脈前区域枝の最初の分岐を描出しマーカー

を置くことで仮想エコー画像上と術中エコー画像上に置かれたそれぞれのマーカーが X,Y,Z の空間座標上で同一点となるように自動で位置合わせされた。(これを「位置合わせ①」とした。) 位置合わせの精度を高めるために、同様の手順で門脈前区域枝と後区域枝の分岐部での位置合わせ(位置合わせ②)、門脈後区域枝の最初の分岐で位置合わせ(位置合わせ③)を行い、計3重の位置合わせで終了とした。また、CT 画像と術中エコー画像の“同期”から位置合わせ③終了までの時間を「位置合わせ所要時間」として測定した。何らかの理由で位置合わせ①から位置合わせ③の継続が不可能となった場合はその理由とともに位置合わせ不能と記載した。

#### ・誤差測定

「位置合わせ③」終了後、仮想エコー画像と術中エコー画像のずれを誤差として測定した。まず門脈前区域枝の2番目の分岐点を仮想エコー画像で描出し(点 I とする)、同部位に誤差測定用のマーカーを置いて画像を静止させるとこのマーカーと同じ X, Y, Z 軸座標の点が術中エコー画面上にも自動に表示された(点 II とする)。術中エコー画像で門脈前区域枝の2番目の分岐点を同じ見え方になるように描出し静止させた(点 III とする)。点 II と点 III 間の Z 軸方向距離(a)は自動表示され、X, Y 座標距離(b)は画像平面内で測定した。点 II と点 III の X, Y, Z 座標上の距離(c)を肝前区域の誤差とし、以下の式で求めた(図 14)。

$$c = \sqrt{a^2 + b^2}$$

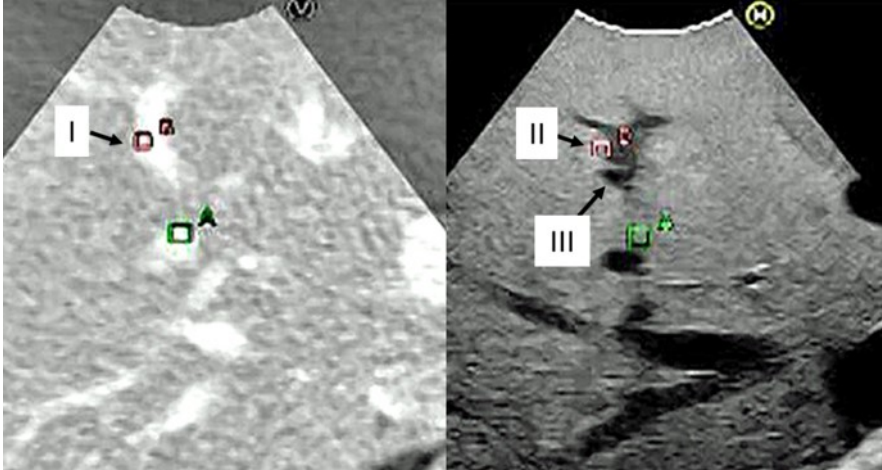


図 14 誤差測定 (文献 31 より改定して引用)

画面左側の門脈前区域枝の二つ目の分岐部にマーカーを設置(点 I)すると、画面右側の同じ X,Y,Z 座標上にそのマーカーが出現する(点 II)。術中エコー画面で門脈前区域枝の二つ目の分岐部(点 III)を描出し、点 II と点 III の距離を誤差とした。点 II と点 III の Z 軸方向距離(a)は画像上に自動表示され、X-Y 平面距離(b)は画面上で測定した。点 II と点 III の距離(c)は下記式で計算した。

$$c = \sqrt{a^2 + b^2}$$

肝前区域の誤差測定後、位置合わせをリセットし、前述の方法で位置合わせを行い、門脈後区域枝の 2 つ目の分岐で同様の方法で誤差測定を行い、肝後区域の誤差とした。また同様に左肝静脈の分枝で誤差測定を行い、左肝の誤差とした。本研究での位置合わせから誤差測定までの工程を図 15 に示した。

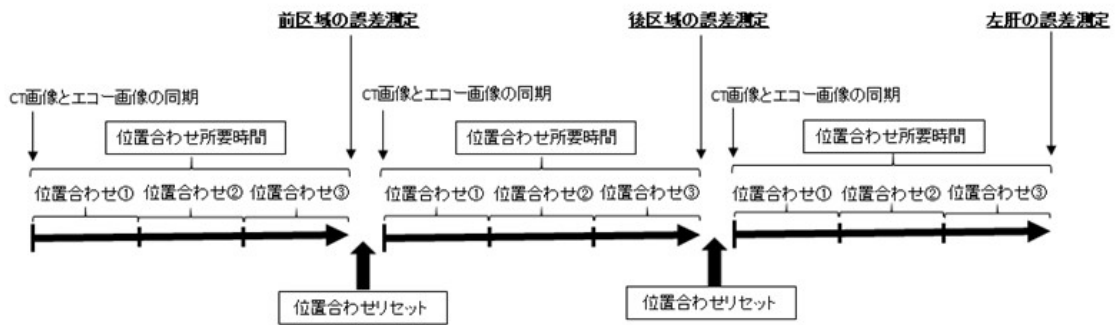


図 15 本研究での位置合わせから誤差測定までの順序 (文献 31 より改定して引用)

前区域、後区域、左肝の順に誤差測定を行った。測定区域ごとに位置合わせをリセットし、新たに位置合わせを行った。

- ・ 位置合わせ点と誤差測定点の距離測定

位置合わせに用いた門脈分岐点と誤差測定点との間の距離が誤差に影響すると仮定し、位置合わせ①で用いた門脈分岐部(D点とする)と、誤差測定で用いた門脈の分岐(E点とする)との間の距離を測定した。まず仮想エコー画像でD点を描出しマーカーを置いた。このマーカーは仮想エコー画面が動いても同じX,Y座標でモニター上に残り、Z軸方向に画面が動いた距離(d)は自動に表示される。次に仮想エコー画面でE点を描出し画像をフリーズさせる。D点のX,Y座標を示すマーカーはE点と同じ画面上に描出され、X,Y座標上の距離(e)を画像平面内で測定する。D点とE点の距離(f)は以下の式で求めた。

$$f = \sqrt{d^2 + e^2}$$

エコープローブの操作は肝臓が授動された後でも術前 CT 撮影時と同じ位置になるようにもどした状態で行った。また、呼吸による横隔膜の動きで肝臓の位置がずれるため、本研究では位置合わせや誤差測定時にマーカを設定する際はすべて呼気時に行った。エコーの操作は7年のキャリアを持つ外科医 A.M. がすべての症例に対して行った。

- ・ SYNAPSE VINCENT を用いた肝臓容積の算出

エコー施行前に肝臓を腹壁と固定している肝鎌状間膜を切離しており、切離により肝鎌状間膜が付着する左肝の誤差が大きくなることが予想された。肝鎌状間膜で仕切られる肝外側区の容積が大きいほど肝鎌状間膜切離後の左肝のずれが大きくなると仮定し SYNAPSE VINCENT を用いて全肝の容積、肝外側区の容積を算出し、誤差との関係を検討した。

- ・ 統計学的解析

連続変数は中央値と range を代表値として記載した。二群間の連続変数の比較には Mann-Whitney *U* test を、二群間の割合の比較には Fisher exact test を用いた。いずれの検討においても両側  $P < 0.05$  で統計的有意差ありとした。統計解析は SPSS statistical software version 20.2 for Windows (SPSS, inc, Chicago, IL, USA)を用いた。



## 第2節 研究2の結果

術中 RVS を施行した 33 例中、2 例は後区域切除後、1 例は外側区域切除後であったため、前区域 33 例、後区域 31 例、左肝 32 例の計 96 点が誤差測定対象となった。誤差測定対象の 96 点中、位置合わせができなかったものが 20 点あり、多くは術中エコーで位置合わせに必要な門脈の描出が悪いことが原因であった。具体的な理由として、脂肪肝などが理由で深部でのエコー減衰で脈管同定ができなかったのが 14 点、術後肝不全予防目的の門脈塞栓術施行後で門脈が内部の塞栓物質により不明瞭であったのが 2 点、巨大な腫瘍によりエコーが遮られ門脈の描出が不良であったのが 1 点であった。その他 RVS の設定上の不具合が原因で位置合わせができなかった事象が 3 点でみられた。また、位置合わせ中に仮想エコー画像が約 90 度回転するように大きくずれたために、残りの位置合わせや誤差測定が不可能であった点(過大变位)が 15 点あった。よって、残りの 61 点(25 症例)が測定対象となった(前区域 24 点、後区域 20 点、左肝 17 点)。(図 16)

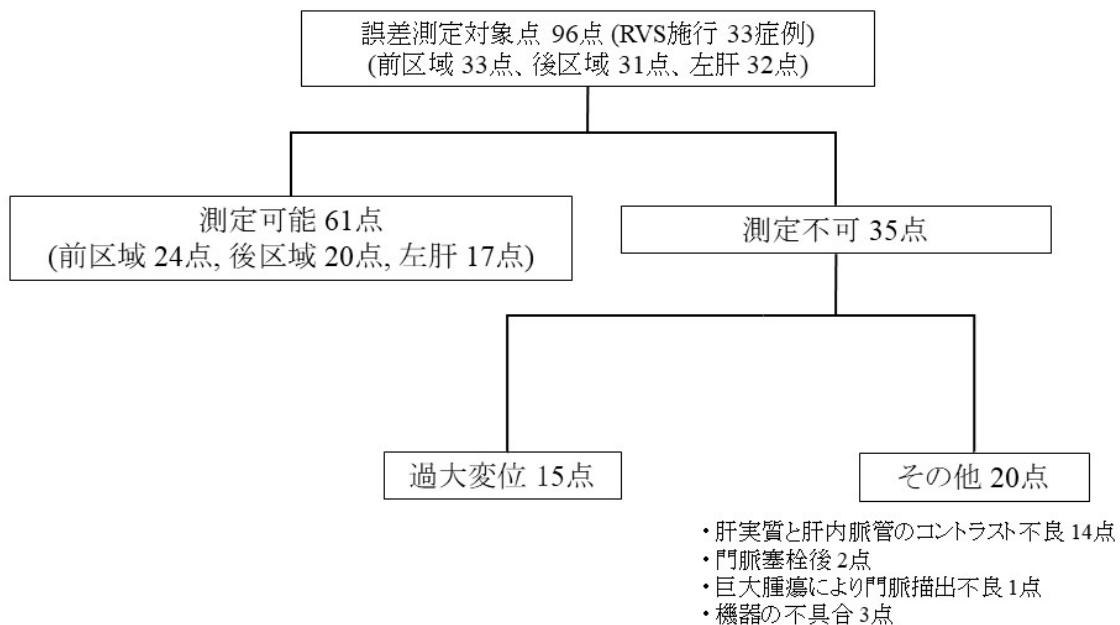


図 16 研究 2 対象者 (文献 31 より改定して引用)

誤差測定が行われた症例の手術時間中央値は 311 分(170-627 分)、出血量中央値は 330ml(35-1830 ml)であった。術後合併症は Clavien-Dindo Grade IIIa の胸水貯留を 4 例に認めたが、その他 Clavien-Dindo Grade IIIb 以上の合併症は認めず、周術期死亡も認めなかった。術中、術後に RVS 施行に起因すると考えられる合併症の出現はなかった。術後在院日数の中央値は 9 日(5-21 日)であった。

位置合わせ所要時間中央値は 105 秒(51-245 秒)であった。誤差中央値は肝前区域で 9.8 mm(2.4-37.6 mm)、肝後区域で 9.8 mm(2.7-71.5 mm)、左肝で 9.5 mm(0.9-37.6 mm)であった(図 17)。

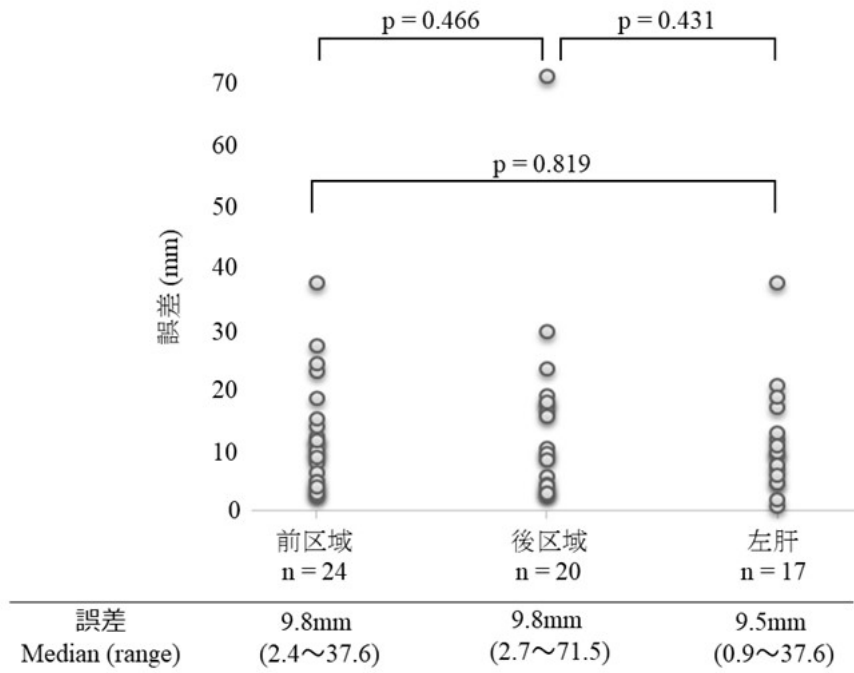


図 17 測定点ごとの誤差 (文献 31 より改定して引用)

誤差は前区域で 9.8 mm、後区域で 9.8 mm、左肝で 9.5 mm で、各 2 つの測定点ごとの統計学的有意差は認めなかった。

位置合わせ①を施行した門脈分岐と誤差測定に用いた門脈分岐との距離と、誤差との相関を検討したところ、やや正の相関を認めた( $r = 0.345$ )。また、各々の症例に関して、肝前区域の誤差と肝後区域の誤差、肝後区域の誤差と左肝の誤差、肝前区域の誤差と左肝の誤差を比較したところ、3 組すべてで正の相関がみられた(肝前区域と肝後区域,  $r = 0.574$ 、肝後区域と左肝,  $r = 0.340$ 、肝前区域と左肝,  $r = 0.345$ )。症例毎の最大誤差の中央値は 13.9 mm (3.9-71.5 mm)であったため 14.0 mm 未満と 14.0 mm 以上の二つのグループに分類し、誤差の多寡に影響を及ぼしうる患者因子や手術因子について関連を検討したが、全因子につい

て統計学的有意差は見られなかった(表 3)。

表 3 最大誤差グループ別の患者因子、手術因子の比較

		最大誤差 14.0 mm 未満 (n = 13)	最大誤差 14.0 mm 以上 (n = 12)	P 値
性別	男	9 (69%)	7 (58%)	0.440
	女	4 (31%)	5 (42%)	
BMI*	< 22	7 (54%)	8 (67%)	0.404
	≥ 22	6 (46%)	4 (33%)	
皮膚切開	J字切開	13 (100%)	10 (83%)	0.220
	正中切開	0 (0%)	2 (17%)	
肝切除既往	あり	3 (23%)	2 (17%)	0.541
上腹部開腹歴	あり	6 (46%)	6 (50%)	0.848
肝硬変	あり	2 (15%)	2 (17%)	0.672
開胸	あり	1 (8%)	1 (8%)	0.740
肝授動	あり	9 (69%)	7 (58%)	0.440
肝外側区容積割合 (%)**		17.3 (6.3-37.5)	19.1 (11.8-29.3)	0.449

\*BMI, Body Mass Index \*\* Median with range

左肝の誤差である約 10 mm を境に外側区の全肝に占める割合が左肝の誤差に影

響するかを検討したが有意差を認めなかった。(表 4)

表 4 左肝における誤差別の肝外側区容積比較

	誤差 10.0 mm 未満 (n = 10)	誤差 10.0 mm 以上 (n = 7)	P 値
肝外側区容積割合 (%)*	16.8 (10.5-37.5)	20.8 (13.8-28.3)	0.263

\* Median with range

一方、過大変位の有無に着目すると、過大変位があった症例は10例で、過大変位がなかった症例のうち、肝内脈管の描出不良などで1点も誤差測定ができなかった症例が4例、少なくとも1点は誤差測定ができた症例は19例であった。(図18)

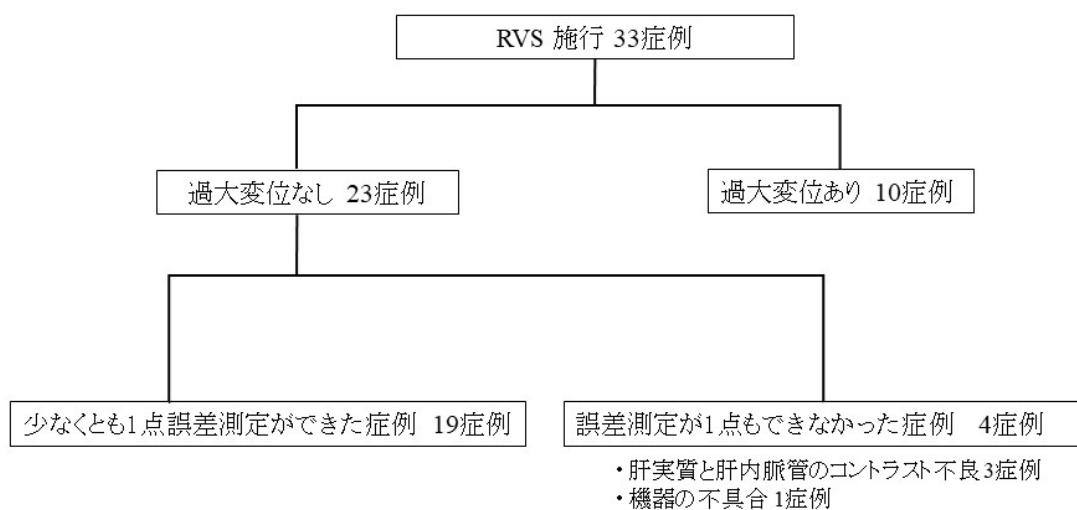


図18 過大変位有無での分類

過大変位があった症例(10症例)と過大変位がなく誤差測定が可能であった症例(19症例)を比較すると、皮膚切開が正中切開である症例で有意に過大変位が多かった(表5)。

表 5 過大変位有無別の患者因子、手術因子の比較

		過大変位なく誤差測定可 (n = 19)	過大変位あり (n = 10)	P 値
性別	男	14 (74%)	6 (60%)	0.364
	女	5 (26%)	4 (40%)	
BMI*	< 22	12 (63%)	4 (40%)	0.212
	≥ 22	7 (37%)	6 (60%)	
皮膚切開	J字切開	19 (100%)	7 (70%)	<u>0.033</u>
	正中切開	0 (0%)	3 (30%)	
肝切除既往	あり	5 (26%)	2 (20%)	0.541
上腹部開腹歴	あり	10 (53%)	4 (40%)	0.400
肝硬変	あり	2 (11%)	2 (20%)	0.429
開胸	あり	1 (5%)	2 (20%)	0.267
肝授動	あり	13 (68%)	5 (50%)	0.283
肝外側区容積割合 (%) **		18.6 (6.3-37.5)	19.0 (9.1-24.8)	0.887

\*BMI, Body Mass Index    \*\* Median with range

また、左肝の誤差測定に関して、過大変位の有無を全肝にしめる外側区の容積割合で比較したが有意差を認めなかった。(表 6)

表 6 左肝における過大変位有無と肝外側区容積比較

	過大変位なし (n = 8)	過大変位あり (n = 9)	P 値
肝外側区容積割合 (%) *	19.7 (10.5-37.5)	19.1 (9.1-24.8)	0.446

\* Median with range

## 第4章 考察

本研究では術前シミュレーションを実際の術野に反映させる手術ナビゲーションとして、ICG 蛍光法 fusion imaging に着目し、ICG 蛍光法による肝表の染色の有用性と RVS の正確性に関して検討した。

研究1ではICG 蛍光法を用いた肝系統的染色法が、特に再肝切除の症例において従来のインジゴカルミン染色より明瞭に染色境界を同定する方法であることが示唆された。再肝切除症例では肝臓の癒着を剥離する際に肝表面に癒着した組織が残り、本来の肝表面が露出されないことがある。従来のインジゴカルミン染色では肝表面の染色を肉眼で確認するため、肝表面が露出されなければ染色が不明瞭になる。本研究でも再肝切除症例はインジゴカルミン染色で75%が境界一部不明瞭と判定された。一方、ICG 蛍光法は数 mm であれば深部の蛍光を確認することが可能であり、本研究では全例境界が明瞭に判別された。つまり、再肝切除症例の癒着剥離後のように肝表面に組織が付着している症例ではインジゴカルミン染色は不明瞭でも、ICG 蛍光法では十分蛍光を確認できることが判明した。また、今回の検討では統計学的に有意な結果がでなかったが、肝硬変症例では肝表の凹凸、組織の線維化によりインジゴカルミン染色による境界は不明瞭になる場合があり、ICG 蛍光法では明瞭に境界が同定された。

ICG 蛍光法のさらなる利点として、領域ごとに ICG が注入された量に差が生じた際に注入量に応じた蛍光強度の差が生じるため[40]、より詳細な肝区域を術中に知ることができる。同様に ICG を門脈に注入する際、門脈の中枢側に ICG が逆流してしまった場合でも蛍光強度の差で本来目的としていた染色域を確認することができる。一方、インジゴカルミンによる染色では ICG 蛍光法に比べて染色の濃淡差を明瞭に認識できない。また、インジゴカルミンは注入後肝臓から還流されてしまうため、肝内の血流を減少させるために動脈のクランプが必要[15]かつ、染色域が観察できるのはせいぜい数分程度の短時間であるが[41]、ICG は細胞膜のトランスポーターから肝細胞に数時間取り込まれるため[28]、動脈のクランプは不要かつ肝離断前の肝表面の染色域の確認のみならず肝離断中も肝実質内の蛍光を確認することができる。逆に一度 ICG 注入により蛍光を発した領域は時間をおいても蛍光強度が残存するため、短時間で染色が減弱するインジゴカルミンとは異なり穿刺注入をやり直す方法がとれない。例えば中枢側の門脈枝を穿刺染色後、より末梢の細かい領域を確認したい場合はインジゴカルミン染色に依存するしかない。また、ICG 蛍光法を用いて染色をしてしまうと、その領域では ICG 蛍光法を用いた肝腫瘍の同定[27, 28]ができなくなってしまうため注意が必要である。インジゴカルミン染色と ICG 蛍光法による染色の比較を示した(表 7)。



表 7 インジゴカルミン染色と indocyanine green (ICG) 蛍光法の系統的域染色の比較 (文献 39 より改定して引用)

	インジゴカルミン	ICG 蛍光法
投与量	5 ml (20 mg)	0.1 ml (0.25 mg)
機序	単純拡散	能動輸送
肝特異性	なし	あり
排泄	尿	胆汁
離断中染色同定	限定的	可能
肉眼視認	可	不可
肝動脈クランプ	推奨	不要
染色持続時間	短時間 (数分)	長時間 (5 時間)
再染色	可	不可
禁忌	-	ヨードアレルギー

ICG 蛍光法において、染色域と非染色域のコントラストをつけるためには ICG の投与量が重要と思われる。ICG が注入され体液と混ざると蛍光強度は ICG 濃度に比例し、0.25 mg / mL でピークに達すると考えられている。[42, 39]

さらに、肝細胞への取り込み限界以上の ICG が肝区域に注入された場合、ICG が肝静脈にながれ、体循環を介して全肝へ流入してしまい、穿刺した染色したい領域とのコントラストが弱くなってしまう。上記を踏まえ、本研究では 0.25mg の ICG をインジゴカルミン 5 mL へ混合し使用した。[37] 青木らの研究では本研究の 20 倍量である 5 mg の ICG を門脈へ注入しており、領域の認識率

は 94 %であったと報告している[29]。一方、井上らの研究では本研究の 10 倍量である 2.5 mg の ICG を門脈へ注入し 100 %の認識率であったとしているが、[43] 本研究ではさらに少量の 0.25 mg の ICG 注入で 100 %の認識率を得られた。容量依存性のアレルギーの副作用を考えると、より少量投与である我々の方法が望まれると考えられる。[44, 45]

染色液として ICG を単独で使用する場合と、本研究のようにインジゴカルミンと混合して使用する場合のどちらが望ましいかに関してはさらなる検討が必要だが、インジゴカルミンは安全性が高いこと、また注入しながら肉眼でも肝表が染色され確実に門脈内に注入されていることを確認することができる点から、現状では ICG とインジゴカルミンと混合した染色液を使用することがよいと考えている。

研究 2 では術前シミュレーションを実際の術野に反映させる fusion imaging の一つである RVS に関して、その誤差が約 10 mm であることを示した。実際の肝切除では 10mm 離断線がずれることで不要な肝内脈管を切離する可能性があり、一見この誤差は実際の肝切除での使用に耐えがたいと思われる。しかし、術中 RVS の利点は CT 画像から再構成された仮想エコー画像を実際のエコー画像と並べて表示し比較できる点にあり、用途によってはこの誤差でも手術ナビゲーションとして機能すると考えられる。術中 RVS の用途として、腫瘍と

周囲脈管の位置関係を仮想エコーと比較しながら確認することや、術前シミュレーションでの予定離断線を実際の術野で確認することなどが挙げられる。これらの用途は術中エコーに慣れている術者には不要かもしれないが、術中エコー初心者には CT 画像の方がはるかに解剖の認識が容易で、多少の誤差があっても術者がエコープローブを動かしながら二つの画像を交互に見比べる上では十分に有用であると思われる。また、近年切除困難または切除不能な大腸癌肝転移症例に対して術前化学療法を施行し腫瘍を縮小させてから手術を行う conversion surgery が注目されているが、[46, 47] 化学療法により腫瘍が縮小しすぎてしまい、術中エコーで腫瘍を探すのが困難になることが経験される。この場合も化学療法前の CT 検査を用いた仮想エコーと実際の術中エコーの比較により、縮小した腫瘍を探す手がかりが得られる。本研究では位置合わせを施行した部位と誤差測定を施行した部位との距離が誤差と正の相関を示した。これは位置合わせした部位に近いほど誤差が小さくなる可能性を示唆している。より正確な仮想エコー画像を得たい場所に近い部位で位置合わせをすることでより正確なナビゲーションができること考えられる。

誤差が生じる理由に関して、まず術前 CT 撮影時からの肝臓の位置のずれが考えられる。RVS は術前 CT と術中エコーを比較するため、術前 CT からの位置のずれは RVS の誤差の原因となってしまう。肝臓は肝鎌状間膜、肝冠状間

膜、三角間膜などによって固定されている。実際の手術では開腹後にこれらの靭帯や間膜を切離して肝臓の可動性を得てから肝臓を離断することになるが、それにより肝臓の位置が多少ずれることが予想される。特に肝臓は肝鎌状間膜、肝円索により腹壁に釣り上げられており、これらが切離されると肝臓が腹壁から“落ちる”ため肝臓の位置が変わることが想像される。肝外側区の容積が大きいほど、その重量で肝鎌状間膜、肝円索切離後のずれが大きくなると仮定して、全肝に占める外側区の割合と RVS の誤差を検討したが、統計学的な有意差は得られなかった。有意差が得られなかった理由として、肝円索や肝鎌状間膜切離後の肝臓のずれは外側区の容積には依存しない可能性や、そもそも肝円索切離後に肝臓の位置の変位が少ない可能性も考えられる。もう一つの誤差の原因として肝臓のゆがみが考えられる。肝臓は柔らかく、エコープローブを当てることだけでも肝表面の凹みが生じ誤差の原因となる可能性がある。本研究では各々の患者において、二つの測定ポイントの誤差は正の相関を示した。これは肝臓の位置のずれや肝臓の柔らかさなど、何らかの患者因子に影響されて誤差が生じる可能性を示唆しているとも考えられる。本研究では最大誤差により症例を二群に分けて患者因子、手術因子を比較したところ統計学的な有意差を示すことができなかったが、症例数が少なかったこともあり、さらなる検証が必要である。

位置合わせ所要時間の中央値は 105 秒であった。現状の RVS はエコー操作で位置合わせポイントの描出が必要であり、位置合わせそのものにある程度術中エコーの技量が求められる。高本ら[48]は研究開発中の自動位置合わせ機能を搭載した RVS に関して報告し、その所要時間は中央値で 36 秒であった。その報告によると、エコープローブを肝表の右上方から右下に向かって門脈を描出させながら動かすだけで自動的に門脈を認識し位置合わせを完了させることができ、本研究の RVS のように位置合わせポイントを探し求める必要がない。自動位置合わせはまだ研究段階であるが、誰でも比較的容易に位置合わせが可能な方法であり、実用化されれば理想的な術中ナビゲーションになると思われる。

本研究は、位置合わせの段階で仮想エコー画像が回転するようにならずにずれてしまい継続が不可能となり誤差測定までに至らなかった事象(過大誤差)が 96 測定候補点中 15 測定点で見られた。この原因としては周辺機器による磁場への影響が考えられるが、[48] 詳細は明らかではない。過大誤差の有無で患者因子、手術因子を比較したところ、正中切開で有意差をもって位置合わせができなかった症例が多い結果となった。正中切開のみでは右上腹部のスペースが狭く、腹壁と肝臓の間にエコープローブを入れると肝臓を圧迫してしまう。このことが肝臓のゆがみを大きくし、回転するような誤差になってしまった可能性がある。

る。また、肝臓の位置のずれや変形を予防するために、肝臓を挙上せず、もとの位置に置いたまま、正面からエコープローブを当てる必要があったため、脂肪肝などの症例では深部エコーが減衰し門脈の描出が悪く、誤差測定まで至らなかった事象が 96 測定点中 17 点みられた。上記理由により約 3 分の 1 の測定点が誤差測定されず、観測点が少なくなってしまったことが本研究の制限となってしまった。今後は磁場へ影響する因子の特定、門脈描出不良時の対応も検討が必要である。

術中ナビゲーションは正確で安全な手術支援システムであるとともに、術者がストレスなく使用できるシステムである必要がある。ICG 蛍光法は赤外観察カメラによる映像をモニターで見る必要があり、術者が術野から目をはなさなければならぬストレスがある。この欠点を改善した方法として、近年プロジェクションマッピングの技術を使い ICG 発光部位を術野に直接投影するシステムが発表され、[49] このシステムを用いれば術野から視点をずらさずに ICG 発光部位を認識することができる。また、腹腔鏡下でも赤外観察カメラの使用は可能であり、一つのモニター上で通常光画面と赤外観察カメラ画像をならべて表示し比較しながら手術を施行することも可能になっている。[50] これらの用い方であれば術野から目を離さずに正しい離断ラインで切除を進めていくことが可能かもしれない。本研究 1 は主に肝細胞癌の症例であり腫瘍断端距離と予

後との関係は明らかではなかった[51]ため検討項目には入れなかったが、腺癌系の腫瘍では腫瘍断端距離を確保することも重要である。今後これらの新しい ICG 蛍光法を確認する技術を用いて、ICG 蛍光を逐一確認しながら肝離断を進めた場合に予定通りの腫瘍断端距離が得られるかが ICG 蛍光法の術中ナビゲーションとしての評価法の一つになるかもしれない。一方、RVS は肝臓をなるべく変形させない状態で使用が求められ、また位置合わせにもいくつかの手順があり、操作への慣れが必要である。肝臓の位置のずれ、変形への対応は難しいが、位置合わせの自動化の開発[48]はすすんでおり、より簡便な仕様になることが望まれる。より簡便な位置合わせ方法が確立し、術中容易に繰り返し使用できるようになることで、肝離断中の離断ラインの確認などナビゲーションとしての有用性が高まると思われる。今後術者がストレスを感じることなく使用でき、かつ正確に手術をナビゲートするシステムの開発が期待される。

## 第5章 引用文献

1. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. *Seminars in Surgical Oncology*. 9:298-304,1993
2. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 191:38-46,2000.
3. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Annals of surgery*. 236:397-406; discussion 406-397,2002.
4. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 138:1198-1206; discussion 1206,2003.
5. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clinics in liver disease*. 13:145-154,2009.
6. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 107:521-527,1990.



7. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, Harihara Y, Takayama T. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 26:1176-1181,1997.
8. 崇正 竜, 明浩 趙 著 肝臓の外科解剖—門脈segmentationに基づく新たな肝区域の考え方, 医学書院, 2004.
9. 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. *The British journal of surgery*. 98:1742-1751,2011.
10. Mise Y, Hasegawa K, Satou S, Shindoh J, Miki K, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, Kokudo N. How Has Virtual Hepatectomy Changed the Practice of Liver Surgery?: Experience of 1194 Virtual Hepatectomy Before Liver Resection and Living Donor Liver Transplantation. *Annals of surgery*. 268:127-133,2018.
11. Takamoto T, Hashimoto T, Ogata S, Inoue K, Maruyama Y, Miyazaki A, Makuuchi M. Planning of anatomical liver segmentectomy and subsegmentectomy with 3-dimensional simulation software. *American journal of surgery*. 206:530-538,2013.
12. Nakayama K, Oshiro Y, Miyamoto R, Kohno K, Fukunaga K, Ohkohchi N. The Effect of Three-Dimensional Preoperative Simulation on Liver Surgery. *World journal of surgery*. 41:1840-1847,2017.

13. Satou S, Aoki T, Kaneko J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Arai O, Mitake T, Miura K, Kokudo N. Initial experience of intraoperative three-dimensional navigation for liver resection using real-time virtual sonography. *Surgery*. 155:255-262,2014.
14. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound in medicine & biology*. Suppl 2:493-497,1983.
15. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 161:346-350,1985.
16. 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. *Annals of surgery*. 242:252-259,2005.
17. 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. *The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 15:31-39,2013.
18. Lim C, Ishizawa T, Miyata A, Mise Y, Sakamoto Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical Indications and Procedures for Resection of Hepatic Malignancies Confined to Segment VII. *Annals of surgery*. 263:529-537,2016.
19. Arita J, Kokudo N, Zhang K, Makuuchi M. Three-dimensional visualization of liver segments on

- contrast-enhanced intraoperative sonography. *American journal of roentgenology*. 188:W464-466,2007.
20. Shindoh J, Seyama Y, Umekita N. Three-dimensional staining of liver segments with an ultrasound contrast agent as an aid to anatomic liver resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 215:e5-10,2012.
21. Landsman ML, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG. Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *Journal of applied physiology*. 40:575-583,1976.
22. Vahrmeijer AL, Hutteman M, van der Vorst JR, van de Velde CJ, Frangioni JV. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nature reviews Clinical oncology*. 10:507-518,2013.
23. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Japanese journal of clinical oncology*. 29:604-607,1999.
24. 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. *Journal of the American College of Surgeons*. 212:e33-39,2011.
25. 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. *Journal of the American College of Surgeons*. 208:e1-4,2009.
26. Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *The British journal of surgery*. 97:1369-1377,2010.
27. 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. *Journal of surgical oncology*. 100:75-79,2009.
28. Ishizawa T, Masuda K, Urano Y, Kawaguchi Y, Satou S, Kaneko J, Hasegawa K, Shibahara J, Fukayama M, Tsuji S, Midorikawa Y, Aburatani H, Kokudo N. Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 21:440-448,2014.
29. 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 journal of surgery*. 32:1763-1767,2008.
30. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. The use of operative ultrasound in surgery of primary liver

- tumors. *World journal of surgery*. 11:610-614,1987.
31. Miyata A, Arita J, Shirata C, Abe S, Akamatsu N, Kaneko J, Kokudo N, Hasegawa K. Quantitative Assessment of the Accuracy of Real-Time Virtual Sonography for Liver Surgery. *Surgical Innovation*, 27: 60-67, 2020.
32. Nakai M, Sato M, Sahara S, Takasaka I, Kawai N, Minamiguchi H, Tanihata H, Kimura M, Takeuchi N. Radiofrequency ablation assisted by real-time virtual sonography and CT for hepatocellular carcinoma undetectable by conventional sonography. *Cardiovascular and interventional radiology*. 32:62-69,2009.
33. Minami Y, Kitai S, Kudo M. Treatment response assessment of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: usefulness of virtual CT sonography with magnetic navigation. *European journal of radiology*. 81:e277-280,2012.
34. Uematsu T, Takahashi K, Nishimura S, Watanabe J, Yamasaki S, Sugino T, Oishi T, Kakuda Y, Sato M, Hayashi T. Real-time virtual sonography examination and biopsy for suspicious breast lesions identified on MRI alone. *European Radiology*. 26;1064-1072,2016.
35. Nakano S, Kousaka J, Fujii K, Yorozuya K, Yoshida M, Mouri Y, Akizuki M, Tetsuka R, Ando T, Fukutomi T, Oshima Y, Kimura J, Ishiguchi T, Arai O. Impact of real-time virtual sonography, a coordinated sonography and MRI system that uses an image fusion technique, on the sonographic evaluation of MRI-detected lesions of the breast in second-look sonography. *Breast*

- Cancer Research and Treatment.* 134:1179-1188,2012.
36. Uematsu T. Real-time virtual sonography (RVS)-guided vacuum-assisted breast biopsy for lesions initially detected with breast MRI. *Japanese Journal of Radiology.* 31:826-831,2013.
37. Ishizawa T, Zuker NB, Kokudo N, Gayet B. Positive and negative staining of hepatic segments by use of fluorescent imaging techniques during laparoscopic hepatectomy. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960).* 147:393-394,2012.
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.* 109:226-229,1991.
39. 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. *Journal of the American College of Surgeons.* 221:e27-36, 2015
40. 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. *Journal of hepatology.* 58:247-253,2013.
41. Lethco EJ, Webb JM. The fate of FD&C blue no. 2 in rats. *The Journal of pharmacology and*

- experimental therapeutics*. 154:384-389,1966.
42. 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. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 15:508-514,2008.
43. 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. *Annals of surgery*. 262:105-111,2015.
44. Rodrigues EB, Meyer CH, Mennel S, Farah ME. Mechanisms of intravitreal toxicity of indocyanine green dye: implications for chromovitrectomy. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 27:958-970,2007.
45. Speich R, Saesseli B, Hoffmann U, Neftel KA, Reichen J. Anaphylactoid reactions after indocyanine-green administration. *Annals of internal medicine*. 109:345-346,1988.
46. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 17:492-501,2010.
47. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO

- Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 25  
Suppl 3:iii1-9,2014.
48. Takamoto T, Mise Y, Satou S, Kobayashi Y, Miura K, Saiura A, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M. Feasibility of Intraoperative Navigation for Liver Resection Using Real-time Virtual Sonography With Novel Automatic Registration System. *World journal of surgery*. 42:841-848,2018.
49. Nishino H, Hatano E, Seo S, Nitta T, Saito T, Nakamura M, Hattori K, Takatani M, Fuji H, Taura K, Uemoto S. Real-time Navigation for Liver Surgery Using Projection Mapping With Indocyanine Green Fluorescence: Development of the Novel Medical Imaging Projection System. *Annals of surgery*. 267:1134-1140,2018.
50. Terasawa M, Ishizawa T, Mise Y, Inoue Y, Ito H, Takahashi Y, Saiura A. Applications of fusion-fluorescence imaging using indocyanine green in laparoscopic hepatectomy. *Surgical endoscopy*. 31:5111-5118,2017.
51. Matsui, Y, Terakawa, N, Satoi, S, Kaibori, M, Kitade, H, Takai, S, Kwon, A. H, Kamiyama, Y. Postoperative outcomes in patients with hepatocellular carcinomas resected with exposure of the tumor surface: clinical role of the no-margin resection. *The archives of surgery*. 142:596-602, 2007



## 第6章 研究結果の公表

### 論文

1. 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*. Volume: 221, issue:2, pp. e27-36. Copyright©2015

DOI:[ 10.1016/j.jamcollsurg.2015.05.005]

2. Miyata A, Arita J, Shirata C, Abe S, Akamatsu N, Kaneko J, Kokudo N, Hasegawa K, Quantitative assessment of the accuracy of real-time virtual sonography for liver surgery. *Surg innov*. Volume: 27, issue:1, pp. 60-67. Copyright©[2019].

DOI:[ 10.1177/1553350619875301]

### 学会

1. Hepatic Staining Technique Using Fluorescence Imaging for Anatomic Resection

Miyata A, Shindoh J, Ishizawa T, Akamatsu N, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N

11th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association: Seoul

2014/3/22-27

## 2. Real-time Virtual Sonography を用いた肝切除術

宮田明典, 青木琢, 三瀬祥弘, 有田淳一, 阿部学, 白田力, 山本訓史, 赤松延久,

金子順一, 阪本良弘, 長谷川 潔, 菅原寧彦, 國土典宏

第 76 回日本臨床外科学会総会 2014/11/22

## 3. Detection of invisible liver tumors using Real-time Virtual Sonography

Akinori Miyata, Yoshihiro Mise, Jyunichi Arita, Taku Aoki, Norihiro Kokudo

Annual Meeting of the Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association: Miami

2015/3/13

## 4. ICG 蛍光法を用いた系統的肝切除

宮田明典、石沢武彰、山本訓史、赤松延久、有田淳一、金子順一、阪本良弘、長

谷川潔、國土典宏

第 69 回手術手技研究会 2015/5/15

## 5. Detection of invisible liver tumors using Real-time Virtual Sonography

Miyata A, Arita J, Shirata C, Abe S, Yamamoto S, Akamatu N, Kaneko J, Sakamoto Y,  
Hasegawa K, Kokudo N

International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists Continuing  
Medical Education : Advanced Post-Graduate Course in Tokyo 2015: Tokyo 2015/6/13

6. インジゴカルミン染色法と ICG 蛍光法を併用した肝区域同定法の手技と成績  
宮田明典、石沢武彰、山本訓史、赤松延久、有田淳一、金子順一、阪本良弘、長  
谷川潔、國土典宏

第 77 回日本臨床外科学会総会 2015/11/28

7. 術中 Real-time Virtual Sonography の精度評価

宮田明典、有田淳一、小林祐太、白田力、谷圭吾、赤松延久、金子順一、阪本  
良弘、長谷川潔、國土典宏

第 52 回日本肝癌研究会 2016/7/1

8. 術中 Real-time Virtual Sonography の誤差検討

宮田明典、有田淳一、小林祐太、白田力、谷圭吾、赤松延久、金子順一、阪本  
良弘、長谷川潔、國土典宏

第 11 回肝癌治療シミュレーション研究会 2016/9/17

9. 開腹肝切除における術中 Real-time Virtual Sonography の精度検討

宮田明典、有田淳一、小林祐太、白田力、谷圭吾、赤松延久、金子順一、阪本  
良弘、長谷川潔、國土典宏

第 12 回肝癌治療シミュレーション研究会 2017/9/30

## 第7章 謝辞

本研究においてご指導を賜った、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科教授の長谷川潔先生、国立国際医療研究センター病院理事長の國土典宏先生、東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科准教授の有田淳一先生、同講師の石沢武彰先生に感謝いたします。本研究の施行にあたり、ご協力いただきました東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科講師の金子順一先生、同講師の赤松延久先生に厚く御礼申し上げます。