

3次元画像処理技術による肝うっ血領域定量的評価法の、
肝切除への臨床応用に関する研究

三瀬 祥弘

目次

略語一覧	2
要旨	3
第一章 序文	4
第二章 方法	7
第一節 対象	7
第二節 肝切除における 3 次元画像処理技術の概要	10
第三節 Dynamic CT 撮影方法	12
第四節 手術前評価	12
・ 第一項 肝容積評価	12
・ 第二項 肝うっ血領域評価	12
第五節 肝静脈再建要否の判定基準	16
第六節 手術手技による症例振分け	18
第七節 術後評価事項	20
第八節 統計解析	20
第三章 結果	21
第一節 術前うっ血領域評価	21
第二節 手術手技	24
第三節 手術成績	27
第四節 症例提示	31
第四章 考案	35
第五章 結語	38
参考文献	39

略語一覧

ICGR15 ; indocyanine green retention : インドシアニングリーン試験 15 分値

T-Bil ; total bilirubin : 血清総ビリルビン値

Vcongestion : 残肝におけるうっ血容積

NCLR ; non-congestive liver remnant : 残肝における非うっ血容積

IOUS ; intraoperative ultrasound : 術中超音波検査

ALT ; alanine aminotransferase level : 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ値

PT : prothrombin time : プロトロンビン時間

要旨

肝静脈再建の検討が必要な肝癌症例において、3次元画像処理技術を応用して肝静脈還流領域を定量的に評価し、肝予備能と機能的残肝容積から肝静脈再建の要否を術前に判定した。肝静脈還流を犠牲にした群の術後検査データ、残肝再生は、肝静脈還流を温存した群と遜色なく、我々の基準に基づき安全に主要肝静脈を犠牲にできる事が示された。また温存が不要な症例では、主要肝静脈を犠牲にすることにより、術後経過に影響を及ぼすことなく、手術時間・出血量などの手術侵襲を軽減することが可能であった。3次元画像処理技術を用いた詳細な評価により、従来は知り得なかった領域の評価が可能となり、より安全な肝切除手術を目指すことができる。

第一章 序文

肝切除手技、周術期管理の向上に伴い、従来は積極的な治療の対象とならなかった肝悪性腫瘍に対する根治手術の適応は拡大した。主要肝静脈に浸潤する肝癌に対しては、根治的な肝静脈合併切除後に、静脈還流を温存しうっ血を回避する目的に、肝静脈再建術が併施される¹⁻⁷。

肝静脈の処理に伴ううっ血の弊害については、静脈間の交通枝があるためあまり問題にならないとされて来た⁸⁻¹⁰。しかし近年、特に生体肝移植の領域で静脈還流温存の重要性が多く報告されており¹¹⁻¹⁷、ドップラーエコーによる検索で静脈間の交通枝の存在頻度は比較的低いことが明らかとなった¹⁴。うっ血により、その領域の門脈が代償性に還流血管として機能し、逆流する(図1)。そしてその逆流によって門脈灌流が阻害されることにより、術後肝機能の回復が遷延し^{17, 18}、残肝再生も障害される事が報告されている^{11, 16, 17, 19}。

肝静脈再建の重要性や、手技に関する報告は多く認められるが、肝静脈処理に伴ううっ血が残肝に及ぼす障害の程度に関する研究は十分になされておらず、肝静脈再建要否の判定基準は未だ確立していない。その理由として、症例によって多種多様な肝静脈の還流領域を、CT画像上で区分けする事が難しく、従来の Hand-trace 法による容積計算でうっ血の程度を定量的に評価することが困難である事が挙げられる。根治的に肝静脈合併切除を行った際の再建要否の判定は、肝静脈の径や^{7, 20}、肝動脈遮断により肝表に現れる変色領域の程度など^{14, 20}、主観的な評価に基づき行われているのが現状である。

近年の画像処理技術の進歩は目覚しく、なかでも MDCT の登場によって従来の平面的な画像情報は、視覚的に理解しやすい3次元空間へと広がった。そして肝切除手術の領域においては、視覚的診断からさらに一步進んだ、機能的診断を可能にする肝画像シミュレーションソフトが開発され、既に多くの施設で導入されている²¹⁻²⁷。このソフトは血行動態に基づき各門脈・肝静脈の支配肝容積を計算する事ができ、ソフト上で行う仮想肝切除に

より、処理する門脈・肝静脈に応じた切除後の残肝容積・うっ血容積を術前に定量的に評価することが可能となった。

我々はこの3次元画像処理技術を応用して残肝容積・うっ血容積を評価し、肝予備能と残肝容積に基づく従来の肝切除許容範囲基準に基づいて、肝静脈再建要否の判定基準を設定した²⁸⁻³⁰。本研究では、この基準に基づき手術を行った肝静脈浸潤肝癌症例の手術成績と残肝再生を解析し、肝静脈処理に伴ううっ血の許容範囲について検討し、3次元画像処理技術による肝うっ血領域定量的評価法の有効性について検証した。

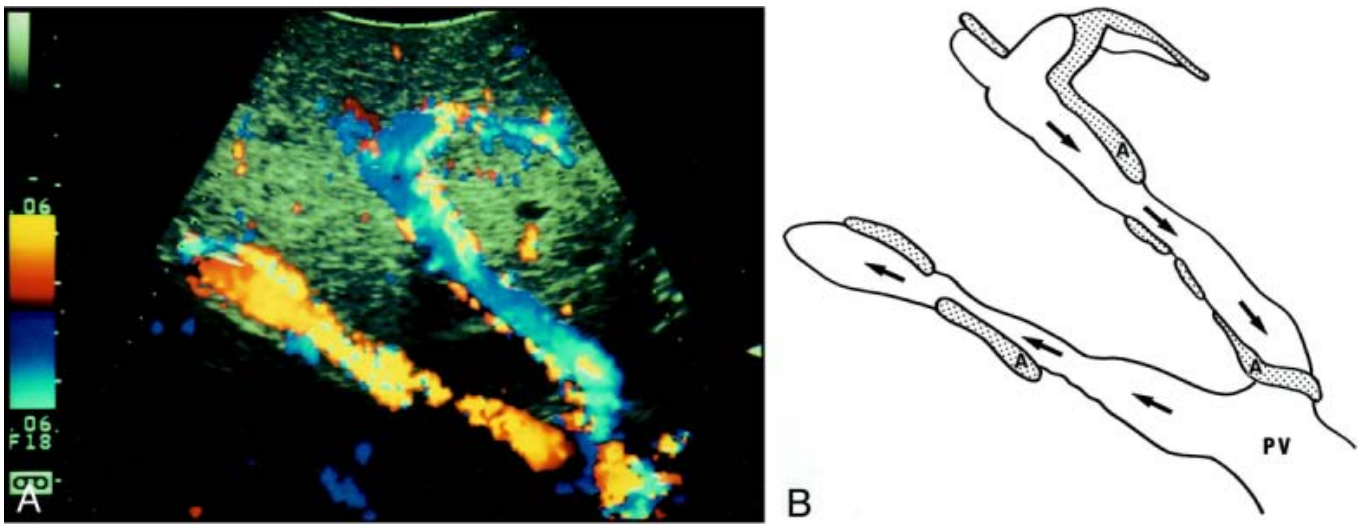


図 1. 肝静脈遮断領域における門脈血流の逆流（文献 14 より引用）

A) 生体肝移植ドナーにおいて、中肝静脈遮断後の前区域門脈血流をドップラー超音波で描出。肝静脈還流が遮断されている領域で、門脈が遠肝性に流れている（青色）。

B) 図 A のシェーマを示す。矢印：血流方向、PV：門脈、A：肝動脈

第二章 方法

第一節 対象

2004年6月から2009年10月までに東京大学医学部附属病院肝胆膵・人工臓器移植外科で悪性腫瘍に対して肝切除手術を行った996例のうち、術前の画像診断（CT, MRI, 超音波検査）により、106例（11%）で主要肝静脈への腫瘍浸潤ありと診断された。インドシアニン・グリーン試験15分値（以下ICGR15）が20%を超える23例では、肝機能が不良であるため3次元画像処理技術による術前評価を行うことなく肝静脈再建を行う方針とした。残る83例で、肝静脈合併切除後の肝静脈再建要否を判定する必要があるがあった。このうち28例では巨大腫瘍による脈管の圧排（15例）、血管内腫瘍栓（13例）により、評価に用いるCT画像で脈管の描出が不鮮明となり、3次元画像処理技術が適応できなかった。これら28例では、術中所見に基づき術者の判断で肝静脈再建の要否を決定した。よって3次元画像処理技術による術前評価は、肝静脈再建要否の判定が必要な83例中55例（66%）で施行可能であり、この55例を本研究の対象とした（図2）。対象の背景を表1に示す。

3次元画像処理技術を用いた肝切除術前評価に関する研究は、東京大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている。

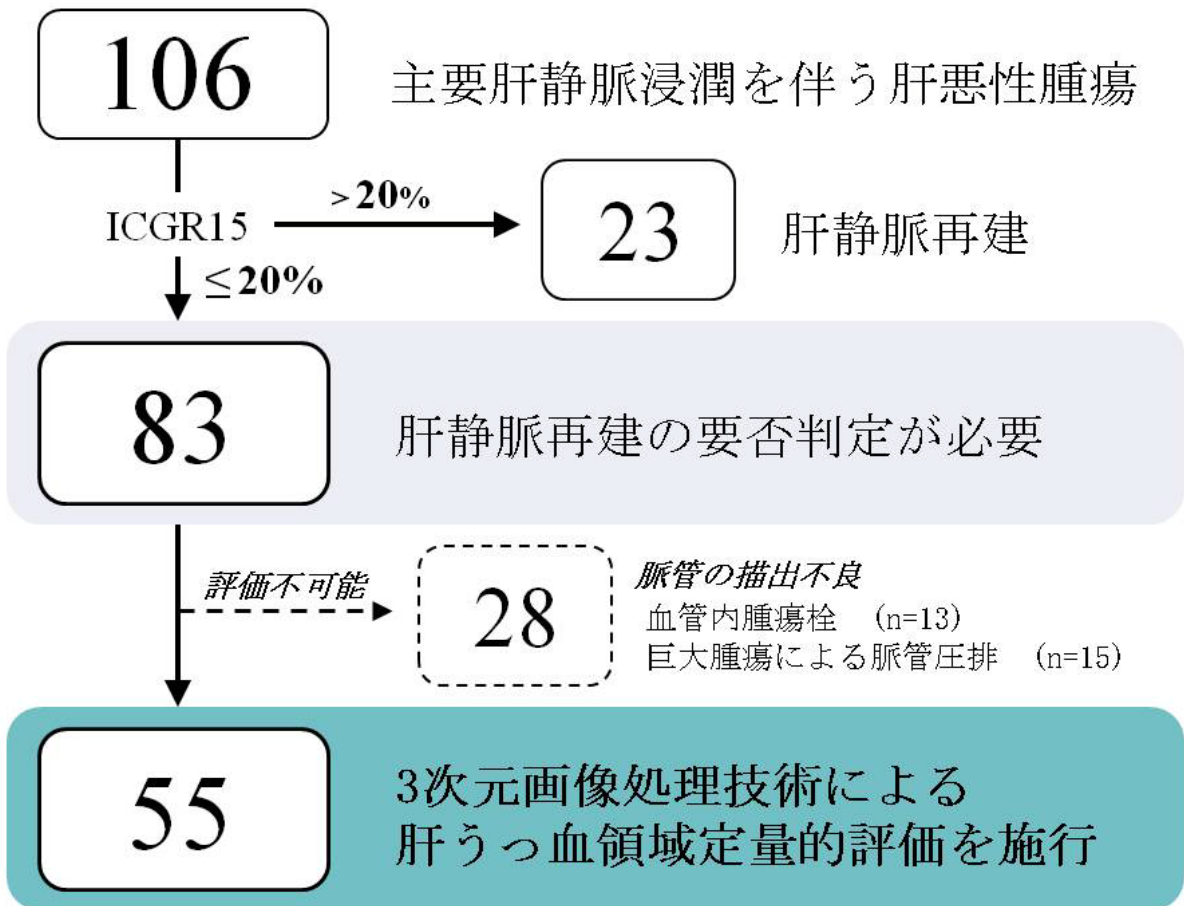


図 2. 術前肝うっ血領域定量的評価の対象症例選択の流れ

年齢(歳)*	64 (40 - 82)
性別(男性/女性)	43/12
疾患(肝細胞癌/転移性肝癌/肝内胆管癌)	19/32/4
肝切除手術既往(あり/なし)	10/45
腫瘍数*	1 (1 - 16)
腫瘍最大径(cm)*	3.5 (1.0 - 12.0)
Child-Pugh 分類 (A/B/C)	53/2/0
ALT (IU/L)*	20 (7 - 67)
総ビリルビン値 (mg/dl)*	0.7 (0.1 - 2.4)
ICGR15 (%)*	8.2 (1.6 - 19.3)

表 1. 術前肝うっ血領域評価を行った 55 症例の背景
*中央値 (範囲) で示す。

第二節 肝切除における 3 次元画像処理技術の概要

本研究で使用した肝画像シミュレーションソフト（OVA: Organ Volume Analysis, 日立メディコ株式会社）は、通常の診療で使用する Dynamic CT から肝実質・肝静脈・門脈・腫瘍を 3 次元化し、脈管の径と距離から各々の門脈・静脈枝の血行支配容積を自動計算する²³⁻²⁶。ソフトが予想する門脈支配領域の境界とその容積は、術中に門脈染色法で描出される Demarcation line と切除した標本重量に相似する²³。

肝切除術前シミュレーションは図 3 の 4 つの工程からなり、その作業には 1 症例につき約 2 時間を要する。

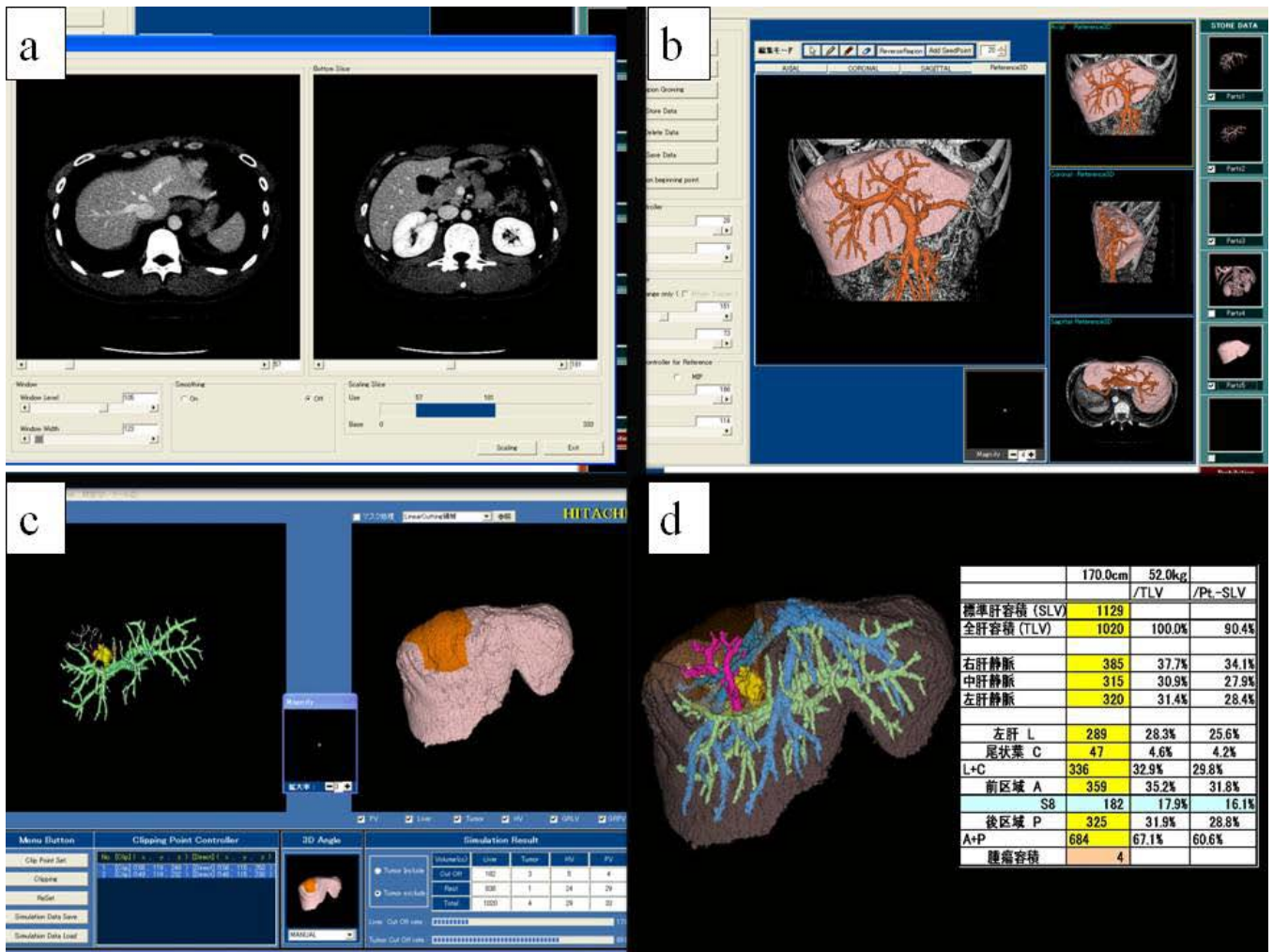


図 3. 肝切除術前シミュレーションの 4 工程

- 経静脈造影 CT 画像を肝画像処理ソフトに取り込む。
- 肝実質・肝静脈・門脈・腫瘍を 3 次元パーツ作成：同等の CT 値の部位をソフトが自動選択していき 3 次元パーツが出来上がる。
- 仮想肝切除：切除予定の門脈を選択すると、その支配肝領域と容積が表示される（図は肝 S8 切除）。
- 得られたデータに基づく術式の検討：3 次元画像と肝容積・静脈還流容積から術式を検討する。

第三節 Dynamic CT 撮影方法

撮影装置は東芝社製マルチスライス CT (Aquillion) を使用し、スライス幅 2mm でヘリカルスキャンした。造影剤はオムニパーク 350 (第一製薬株式会社) を、2mL/体重 (最大 100mL)、30 秒で静注した。造影剤注入後 25 秒後に動脈相を、35 秒後に門脈相を、120 秒後に平衡相を各々撮影した。

第四節 手術前評価

肝切除手術の適応は、腹水、血清総ビリルビン値 (Total bilirubin 以下 T-Bil) と ICGR15 による幕内基準 (図 4) に基づき³¹、術式は腫瘍の部位、大きさ、以下の肝容積評価をもとに決定した。

・第一項 肝容積評価

肝画像シミュレーションソフトを用いて、全肝容積、門脈灌流に基づき右外側区域 (Couinaud's segment VI, VII)、右傍正中領域 (Couinaud's segment V, VIII)、Couinaud's segment VI、Couinaud's segment II+III を求めた (図 5b)。亜区域切除等の詳細な肝切除を予定した場合は、相当する門脈枝を選択しその容積を求めた。主要肝静脈は、右肝静脈、中肝静脈、左肝静脈、右中肝静脈、右下肝静脈^{32, 33}とし、同ソフトを用いて還流領域を計算した (図 5c)。主要肝静脈幹部で浸潤を受ける場合、その部位での再建を想定し、末梢側の還流領域を求めた。腫瘍は非機能領域とみなし、肝容積から差し引いて計算した。

・第二項 肝うっ血領域評価

上記肝画像シミュレーションソフトを用い、門脈灌流に基づき予定手術を行った場合の残肝容積を求める。腫瘍浸潤を認める肝静脈の還流領域を、肝静脈を犠牲にした際に生じるうっ血領域とみなし、残肝におけるうっ血容積 (以下 *Vcongestion*) を計算する。残肝非うっ血容積 (non-congestive liver remnant, 以下 *NCLR*) を下記の式で求める。

$NCLR = \text{残肝容積} - V_{congestion}$ (図 5d)

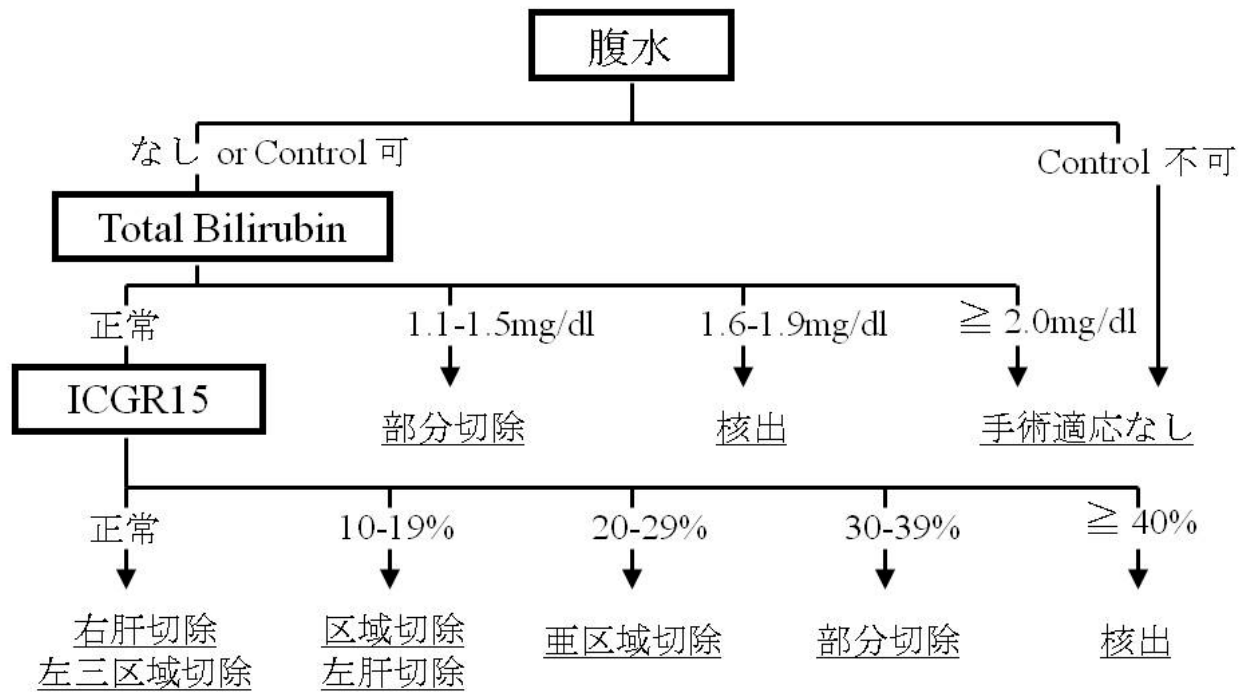


図 4. 腹水、血清総ビリルビン値と ICGR15 による肝切除手術適応基準（幕内基準）（文献 31 より引用）

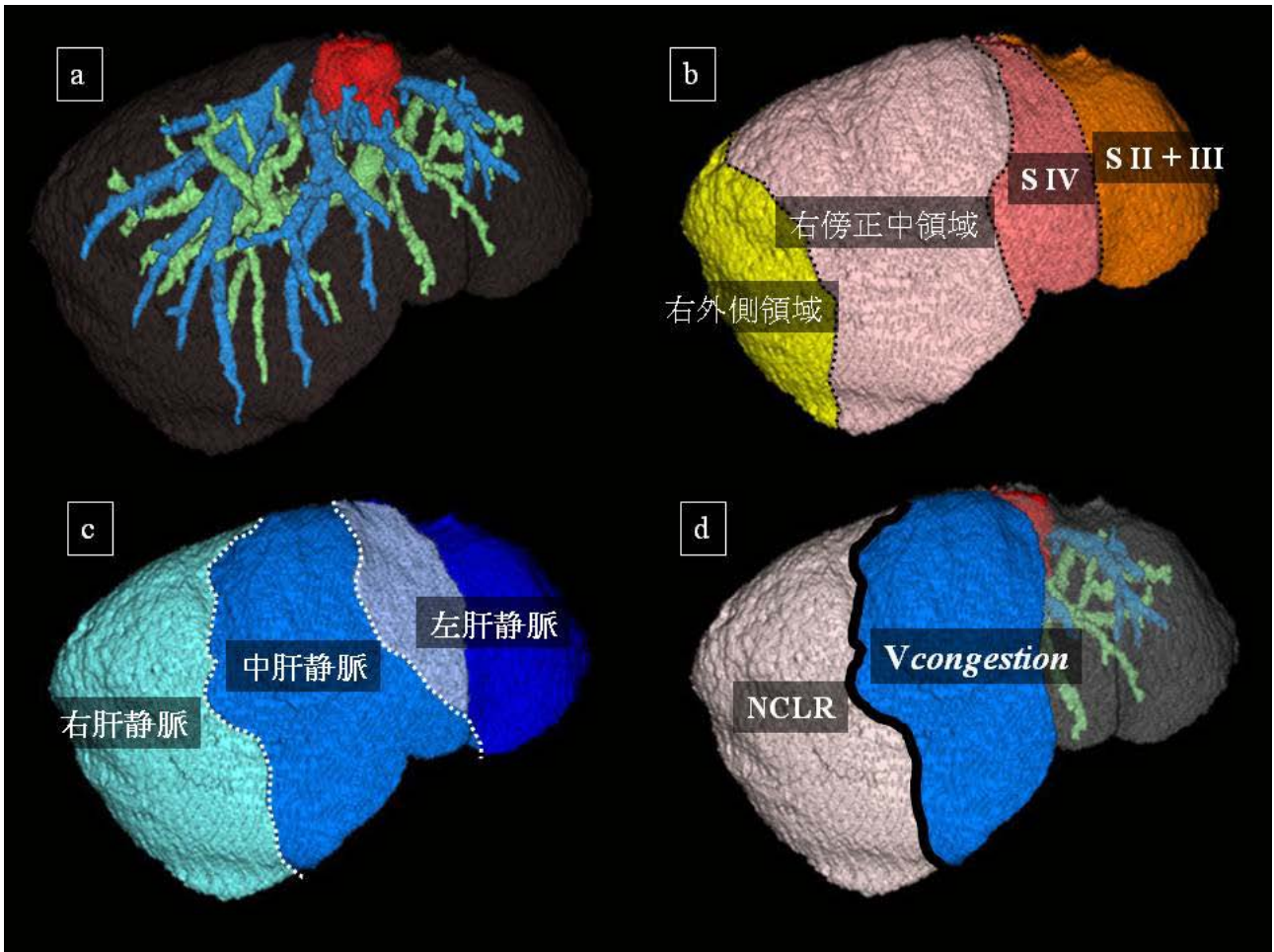


図 5. 中肝静脈浸潤を伴う Segment IV 腫瘍に対する仮想左肝切除

- a) 3次元画像：Segment IV の腫瘍（赤）は中肝静脈根部に浸潤する。
- b) 門脈灌流に基づく肝容積評価
- c) 主要肝静脈還流領域の評価
- d) 中肝静脈合併切除の左肝切除を施行した場合の肝うっ血領域評価：残右肝におけるうっ血容積（*Vcongestion*）を算出し、残肝非うっ血容積（NCLR）を求める。

第五節 肝静脈再建要否の判定基準（図 6）

肝静脈再建要否の判定基準は、肝切除における術前門脈塞栓術の適応基準に基づき設定した。門脈塞栓術は、ICGR15 が 10%未満の正常肝、10%-20%の中等度障害肝で、予想残肝容積の全肝比がそれぞれ 40%未満、50%未満の場合に、切除側肝の萎縮・残肝の代償性肥大を目指し施行されている²⁸⁻³⁰。本研究で、我々はおつ血領域を非機能肝とみなし、ICGR15 が 10%未満、10-20%の症例で、NCLR の全肝比がそれぞれ 40%未満、50%未満の場合は、肝静脈を再建する方針とした（Deficient NCLR 群）。上記基準を満たす症例では、術中超音波検査（Intraoperative ultrasound 以下 IOUS）で肝静脈浸潤ありと最終的に診断した上で肝静脈再建不要とした（Sufficient NCLR 群）。

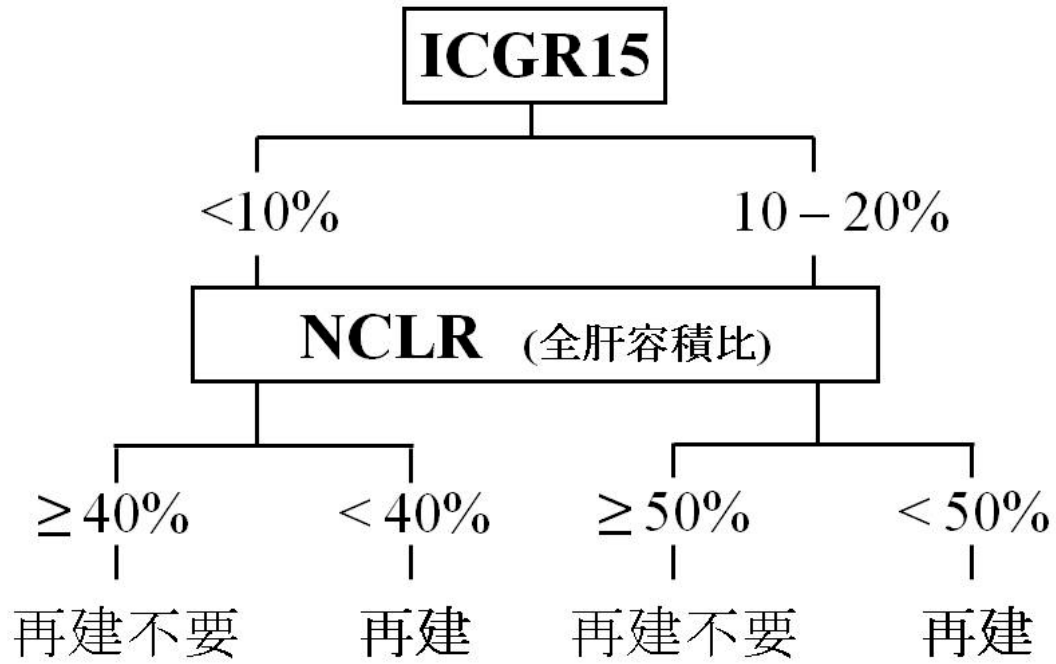


図 6. 肝静脈再建要否の判定基準

ICGR15 が 10%未満、10-20%の症例で、NCLR の全肝比がそれぞれ 40%未満、50%未満の場合は、肝静脈を再建する。

第六節 手術手技による症例振分け

実際に行った手術手技に基づき、症例を 2 群に振分けた。上記再建判定基準を満たし肝静脈を再建なく犠牲にした症例を、**Sacrifice** 群とした。肝静脈再建によって静脈還流を温存した症例、術中に肝静脈浸潤なしと診断され静脈を温存した症例を、**Preserve** 群とした。

肝静脈再建手技に先立ち、術中にドップラー超音波検査と肝動脈遮断により、うっ血の状態を評価した^{11, 14, 20, 34}。肝静脈切除後に還流障害のある領域では、前述のとおり門脈が代償性に還流血管として機能し、その領域の求肝性血流は肝動脈のみとなる。この肝動脈を一時的に遮断する事により、肝静脈還流障害領域が阻血により変色し、うっ血領域を肝表から観察することができる（肝動脈遮断法）³⁴。ドップラー超音波で主要肝静脈間の交通枝を認め、うっ血の予測される領域の門脈逆流がなく、かつ肝動脈遮断法による肝表の変色を認めない場合は、血行動態的に有効な交通枝が存在すると判断し、肝静脈を再建なく犠牲にした。これらの症例では、交通枝により静脈還流が温存されているとみなし **Sacrifice** 群には振分けなかった。

肝静脈再建は、肝静脈浸潤の範囲・部位に応じて、直接縫合閉鎖、パッチ閉鎖、グラフト置換を行う方針とした。使用するグラフトに関して、術前画像診断で広範な肝静脈浸潤が予想される場合は凍結保存同種血管グラフト³⁵を準備して手術に臨み、浸潤が軽度で直接縫合閉鎖やパッチ閉鎖による再建が可能と判断した場合、または切除側肝静脈を再建グラフトとして使用可能と考えられる場合は、自家静脈グラフトを用いる方針とした。図 7 にグラフト置換による肝静脈再建手技を術中写真を用いて示す。

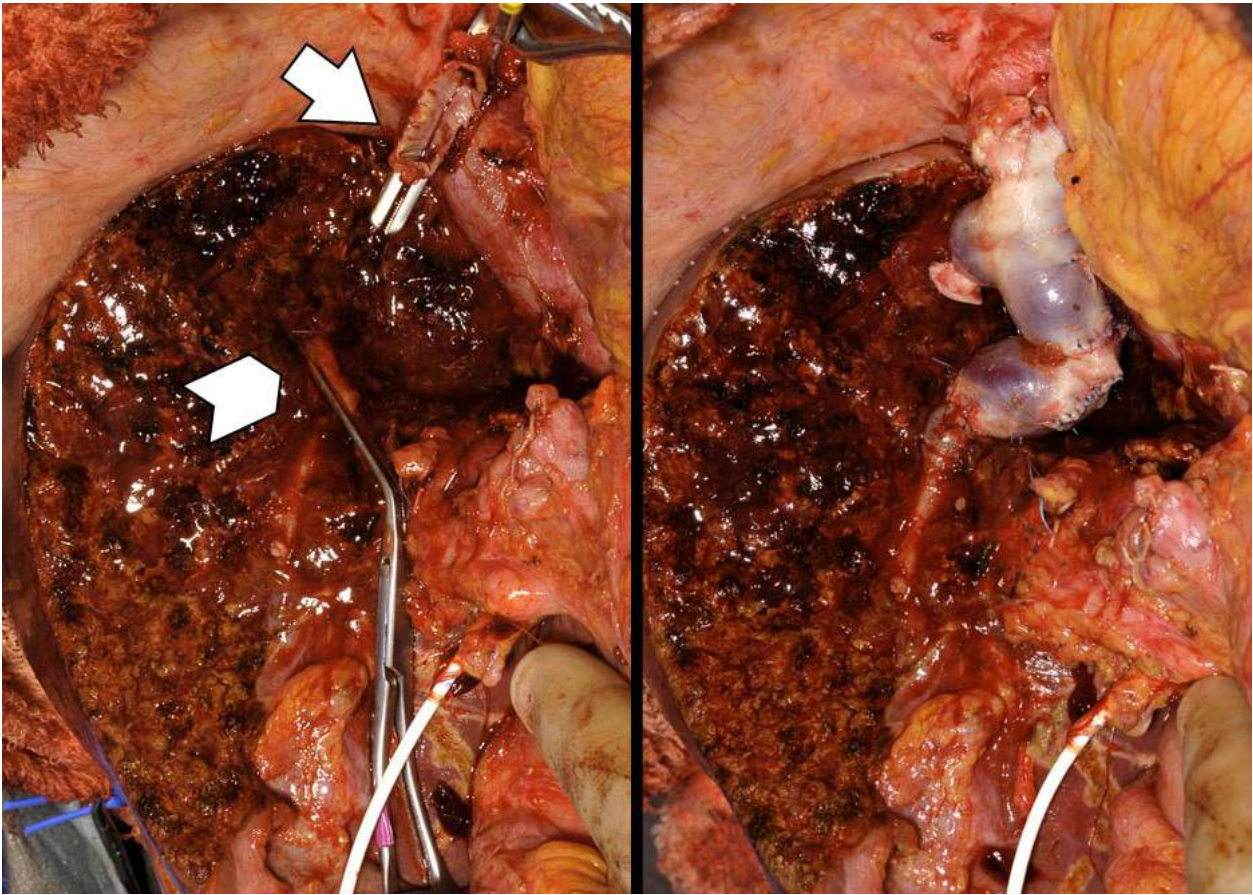


図7. グラフト置換法による肝静脈再建手技

中肝静脈根部に浸潤する Segment I の腫瘍を有する Deficient NCLR 群症例に対し、中肝静脈を合併切除する左肝切除後に、グラフト置換法による肝静脈再建を施行した。中肝静脈を露出しながら肝離断を行い、中肝静脈浸潤部位の中枢側（矢印）と末梢側（矢頭）を血管鉗子でクランプし、中肝静脈幹部とともに腫瘍を摘出した。凍結保存同種血管グラフト（総腸骨静脈）を間置き、下大静脈側より端端吻合を行い肝静脈を再建した。

第七節 術後評価事項

血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下 ALT）、T-Bil、プロトロンビン時間（以下 PT）を術後 1、2、3、5、7 病日に測定した。術後 3 ヶ月後に造影 CT を撮影し、上記肝画像シミュレーションソフトを用いて 3 ヶ月後の全肝容積を求め、残肝容積の増加率、回復率を下記の式で計算した^{11, 16, 19}。

3 ヶ月容積増加率 = (3 ヶ月後全肝容積 - 切除直後残肝容積) / 切除直後残肝容積 x 100 (%)

3 ヶ月容積回復率 = 3 ヶ月後全肝容積 / 術前全肝容積 x 100 (%)

切除直後残肝容積 = 術前全肝容積 - (切除標本重量 - 腫瘍容積)

術中所見により追加切除等の術式変更の可能性があるため、切除直後の残肝容積は、切除標本重量を用いて計算した。

第八節 統計解析

統計解析は JMP8 (SAS Institute Japan) を用いた。Sacrifice 群と Preserve 群の手術成績、術後血液データ、3 ヶ月容積増加率、3 ヶ月容積回復率をノンパラメトリック法で解析した。

P 値は 0.05 未満の場合に統計的に有意な差があると判断した。

第三章 結果

第一節 術前うっ血領域評価

55 症例の NCLR と、Deficient NCLR 群の 18 例で肝静脈再建を想定した場合の再建後 NCLR の全肝比を図 8 に示す。Deficient NCLR 群の 18 例では、術前画像診断に基づき 13 例で凍結保存同種血管グラフト、5 例で自家静脈グラフトを肝静脈再建で使用する方針とした。

図 9 に半肝切除を施行した 22 例の、中肝静脈を犠牲にした場合の *Vcongestion* の全肝比の分布を示す。左肝切除を施行した 13 症例の *Vcongestion* 全肝比の中央値は 27% (範囲 6-48%)、右肝切除を施行した 9 症例の *Vcongestion* 全肝比の中央値は 11% (範囲 10 - 16%) であり、中肝静脈還流領域は、右肝内優位で、個体差も右肝内で大きいことが示された。

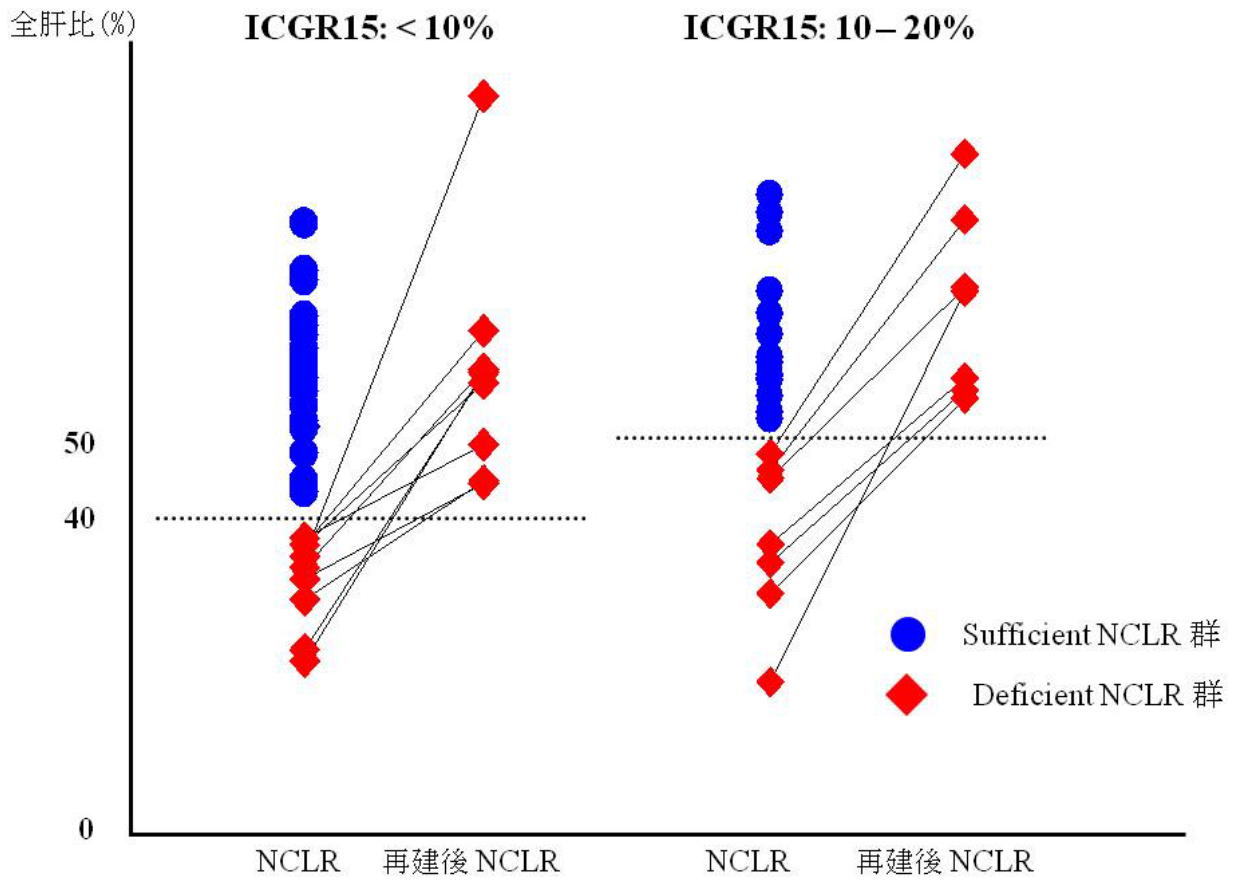


図 8. 55 症例の NCLR と Deficient NCLR 群 18 例で肝静脈再建を想定した再建後 NCLR の全肝比

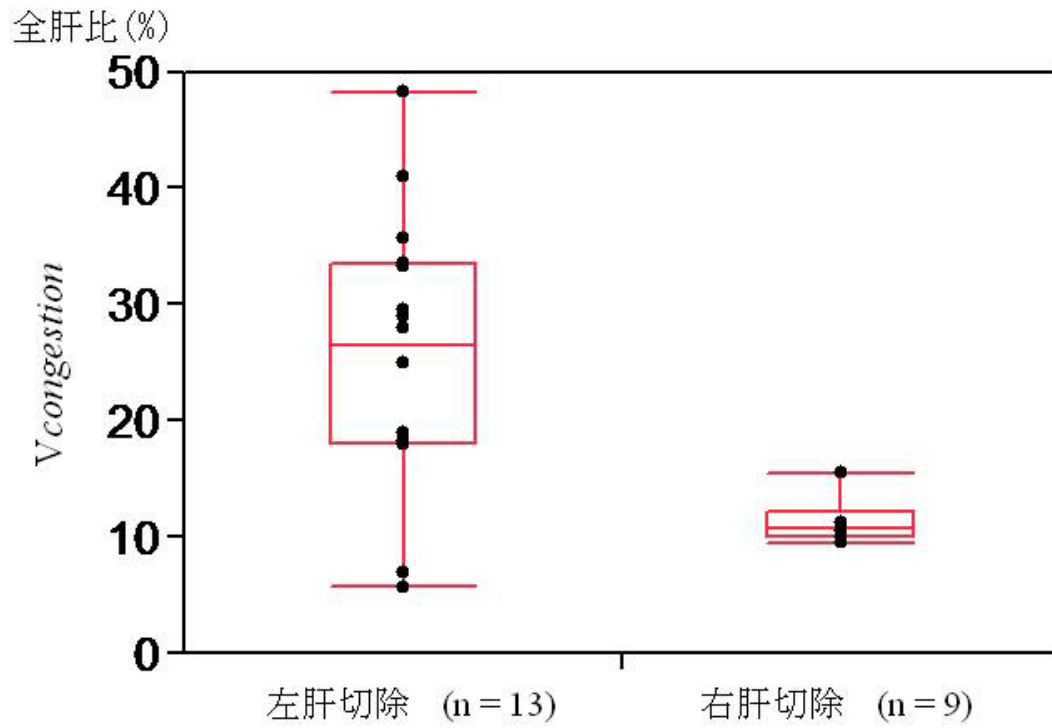


図 9. 半肝切除症例における中肝静脈を犠牲にした場合の *Vcongestion* 全肝比の分布

第二節 手術手技

術中に **Sufficient NCLR** 群の 8 症例、**Deficient NCLR** 群の 3 症例で肝静脈浸潤なしと診断され、最終的に 29 症例が **Sacrifice** 群、24 症例が **Preserve** 群に振分けられた。残る **Deficient NCLR** 群の左肝切除を施行した 2 症例では、中肝静脈と右肝静脈間に血行動態的に有効な交通枝が確認され、浸潤を受ける中肝静脈は再建なしに合併切除した。

術前うっ血領域評価、実際の手術手技に基づく症例振分けの推移を図 10 に示す。また、表 2 に肝静脈再建を行った 13 例の患者背景、手術手技を示す。本評価法により手術適応外となった症例はなかった。

55 症例

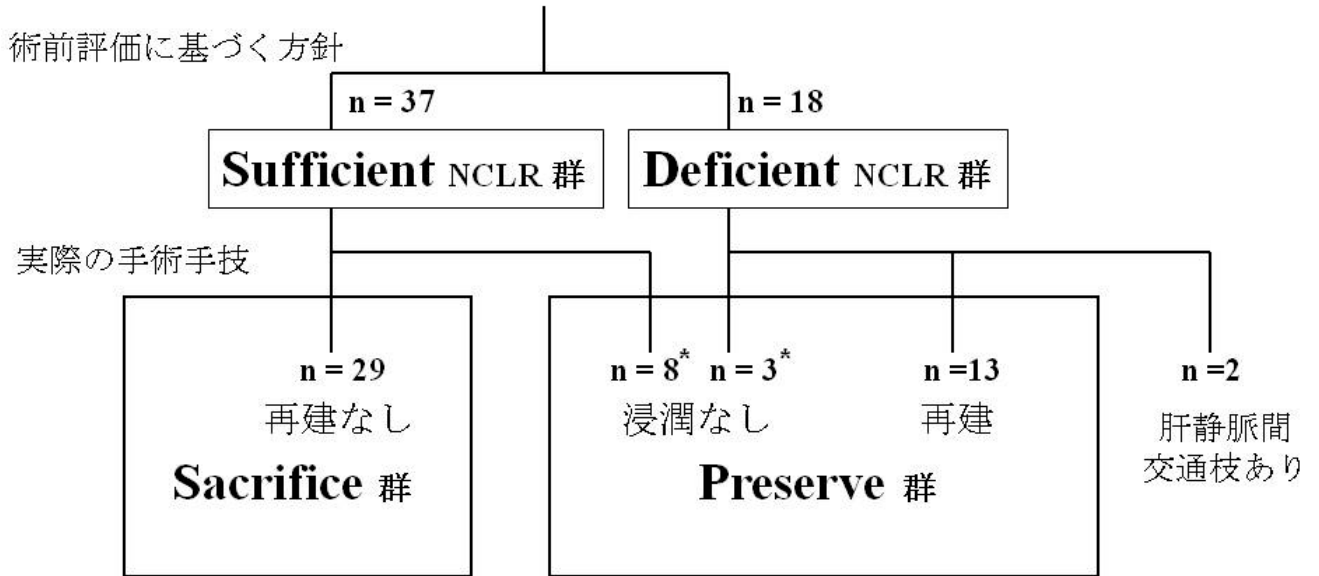


図 10. 術前うっ血領域評価、実際の手術手技に基づく症例振分けの推移

*Sufficient NCLR 群、Deficient NCLR 群各々8例、3例では術中診断で腫瘍による肝静脈浸潤なしと診断された。

年齢/ 性別	診断	ICGR15 (%)	腫瘍			肝切除手術	肝静脈再建手技
			部位	径 (cm)	肝静脈浸潤		
48/男	肝細胞癌	4.3	S4	3	中肝静脈	左肝切除	縫合閉鎖
59/女	転移性肝癌	5.1	S1	4.5	右肝静脈	右傍正中領域切除	縫合閉鎖
61/男	転移性肝癌	7.8	S1	2.3	右肝静脈	左肝切除	縫合閉鎖
67/男	肝細胞癌	12.6	S1	2	中肝静脈	右傍正中領域切除	縫合閉鎖
57/男	肝細胞癌	15.2	S7	5.2	右肝静脈	右外側領域切除	縫合閉鎖
63/男	転移性肝癌	16.7	S4	2.8	中肝静脈	亜区域切除	縫合閉鎖
61/男	転移性肝癌	18.2	S8	6	右肝静脈	右傍正中領域切除	縫合閉鎖
51/男	転移性肝癌	6.2	S4	2.2	中肝静脈	左肝切除	自家静脈グラフト
60/女	転移性肝癌	6.3	S1/S7	2.8	右肝静脈	部分切除	自家静脈グラフト
64/男	肝細胞癌	8.0	S8	2.6	中肝静脈	右肝切除	自家静脈グラフト
66/男	転移性肝癌	8.1	S1	3.4	中肝静脈	左肝切除	凍結保存同種グラフト
67/男	肝内胆管癌	12.1	S4	8.4	中肝静脈	左肝切除	凍結保存同種グラフト
69/女	肝内胆管癌	19.3	S1	4.5	中肝静脈	左肝切除	凍結保存同種グラフト

表 2. 肝静脈再建を行った 13 症例の背景と手術手技

第三節 手術成績

55 症例で周術期死亡例はなく、術後入院日数中央値は 14 日（範囲 10-36 日）であった。胸水貯留を 5 例、胆汁瘻を 5 例、創感染を 1 例、肺水腫を 1 例で認めたがいずれも保存的加療で軽快した。

Sacrifice 群と Preserve 群の手術成績を表 3 にまとめた。両群の術式に差を認めなかったが、Sacrifice 群で有意に手術時間が短く、出血量も少なかった。両群で術後 ALT、T-Bil、PT に有意差を認めなかった（図 11）。3 ヶ月後の造影 CT で、肝静脈再建を行った 13 例中 11 例（85%）で再建した肝静脈の開存を確認できた。

肝容積再生の評価は以下の 2 例を除く 53 例で行われた。Sacrifice 群の中肝静脈に浸潤する segment IV の 6cm 大腫瘍を有する 1 症では、術中に右肝内に多数の肝内転移を認め、腫瘍破裂を予防する目的に姑息的左肝切除を行った。また Preserve 群の 1 例は、術後のフォローアップが他国で行われたため CT データが得られなかった。

Sacrifice 群では 3 ヶ月容積増加率、3 ヶ月容積回復率ともに Preserve 群と有意差を認めなかった（表 3）。両群の 3 ヶ月容積回復率分布を図 12 に示す。

静脈間交通枝を認めた 2 例は、術後合併症なく各々 13 病日、15 病日に退院し、3 ヶ月容積回復率は各々 83%、95%であった。

	Sacrifice 群 (n=29)	Preserve 群 (n=24)	p 値
肝切除手術 (minor/major*)	9/20	8/16	0.86
切除容積†/全肝容積 (%)	22 (11 - 48)	27 (10 - 61)	0.93
手術時間(分)	465 (239 - 678)	523 (285 - 811)	0.03
血行遮断時間(分)	70 (42 - 169)	106 (30 - 292)	0.06
出血量(g)	580 (275 - 1650)	815 (500 - 2420)	0.01
赤血球輸血(あり/なし)	2/27	6/18	0.06
腫瘍露出(あり/なし)	3/26	4/20	0.49
術後合併症(あり/なし)	6/23	6/18	0.71
術後入院日数	14 (10 - 26)	17 (10 - 36)	0.14
3ヶ月容積増加率 (%)‡	10 (1 - 36)	11 (1 - 27)	0.86
3ヶ月容積回復率 (%)‡	88 (74 - 110)	87 (62 - 109)	0.69

表 3. Sacrifice 群と Preserve 群の手術成績

連続変数は中央値（範囲）で示す。

*Couinaud 分類 2 亜区域切除以上を major 肝切除とする。

† 切除容積 = 切除標本重量 - 腫瘍容積

‡ 51 症例で評価

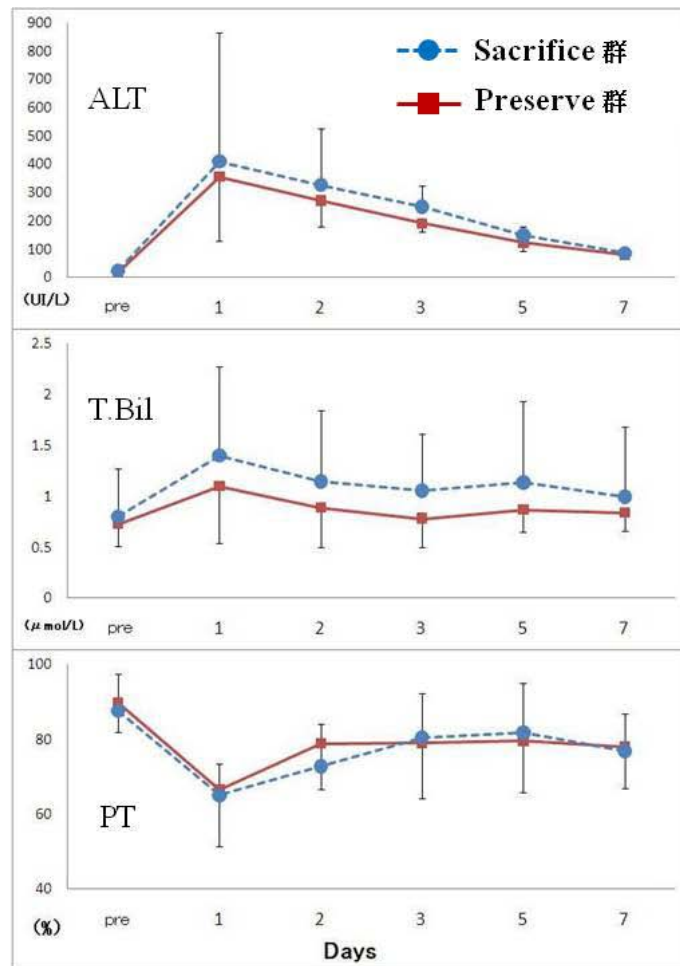


図 11. Sacrifice 群（点線）、Preserve 群（実践）の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、総ビリルビン値（T-Bil）、プロトロンビン時間（PT）の平均値、標準偏差の推移

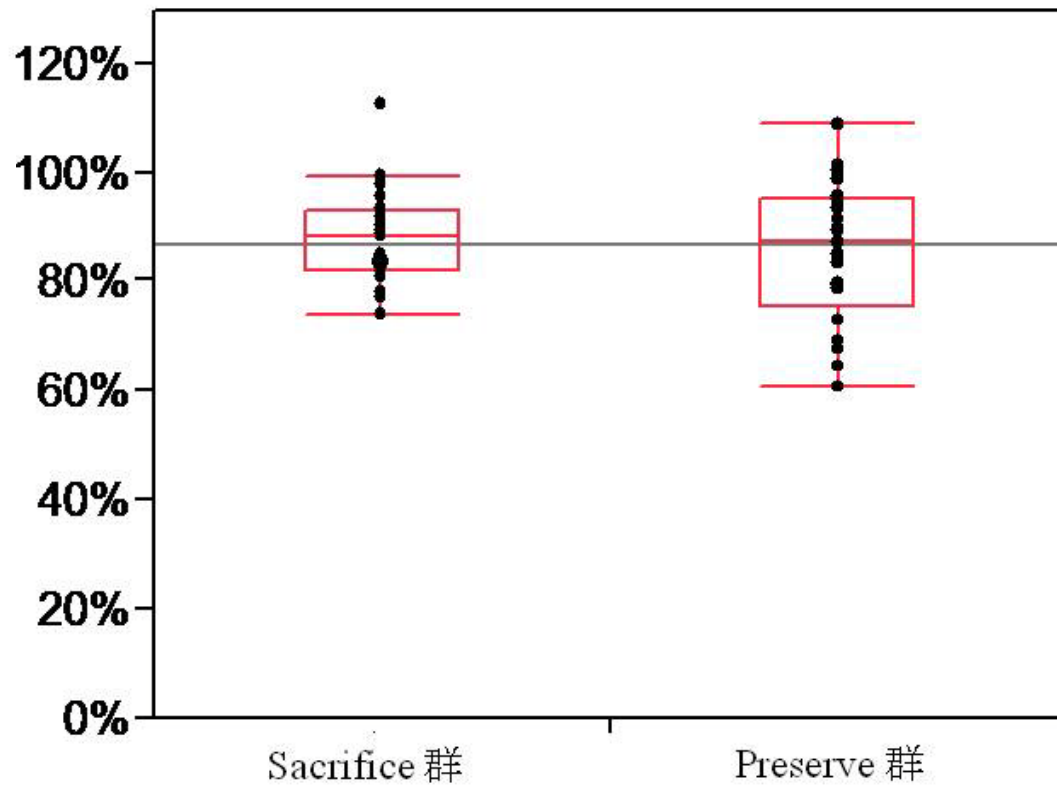


図 12. 3ヶ月容積回復率
Sacrifice 群、Preserve 群両群に有意差なし。

第四節 症例提示

Sacrifice 群、Preserve 群各々一例の、術前うっ血領域評価に基づく手術治療について症例提示する。

症例 1 (Sacrifice 群)

53 歳女性。Segment VIII に中肝静脈と右肝静脈に浸潤する異時性大腸癌肝転移を認める (図 13a, b)。術前 T-Bil、ICGR15 はいずれも正常であった。肝容積計算では、右肝、右傍正中領域の容積は、各々全肝比で 64%、27%と計算され、右傍正中領域切除を行う方針とした。本症例では、太い右中肝静脈、右下肝静脈が存在しており、うっ血領域評価で、中肝静脈と右肝静脈をともに犠牲にした際の NCLR の全肝比は 47%に保たれると予想された (図 13c)。基準に基づき中肝静脈と右肝静脈をともに犠牲にする右傍正中領域切除を施行し (図 13d)、術後は合併症なく経過し 26 病日に退院した。

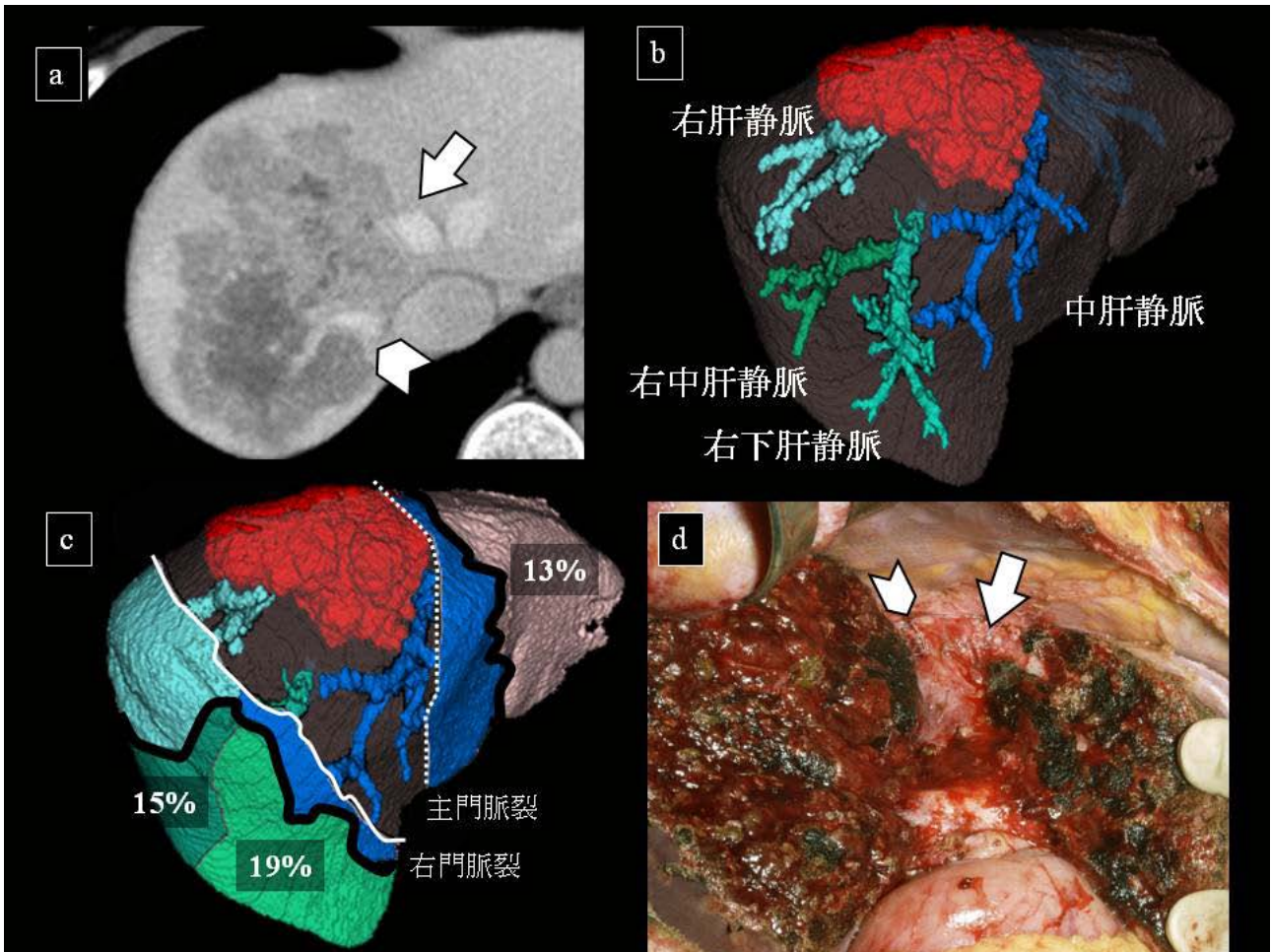


図 13. 症例提示 1：肝静脈を犠牲にした症例

- a) 中肝静脈（矢印）と右肝静脈（矢頭）に浸潤する転移性肝癌
- b) 3次元画像：本症例では太い右中肝静脈と右下肝静脈が存在する。
- c) 肝うっ血領域評価：中肝静脈、右肝静脈合併切除の右傍正中領域切除を行った場合のNCLRの全肝比は47%と算定された。
- d) 中肝静脈、右肝静脈を合併切除、再建なしの右傍正中領域切除を施行（矢印：中肝静脈根部断端、矢頭：右肝静脈根部断端）。

症例 2 (Preserve 群)

69 歳女性。Segment I の太い中肝静脈根部に浸潤する肝内胆管癌と診断された (図 14a, b)。非アルコール性脂肪性肝炎の既往があり、T-Bil は正常であったが ICGR15 は 19.3% と肝障害を認めた。肝容積評価で、左肝は全肝比で 32% と計算された。うっ血領域評価で、中肝静脈を犠牲にした左肝切除を行った場合の NCLR の全肝比が 20% と予想され、中肝静脈再建が必要と判断した (図 14c)。中肝静脈合併切除左肝切除を施行後、凍結保存同種腸骨静脈グラフトを用いて端端吻合で肝静脈再建を行った (図 14d)。術後創感染を合併したが、25 病日に退院した。

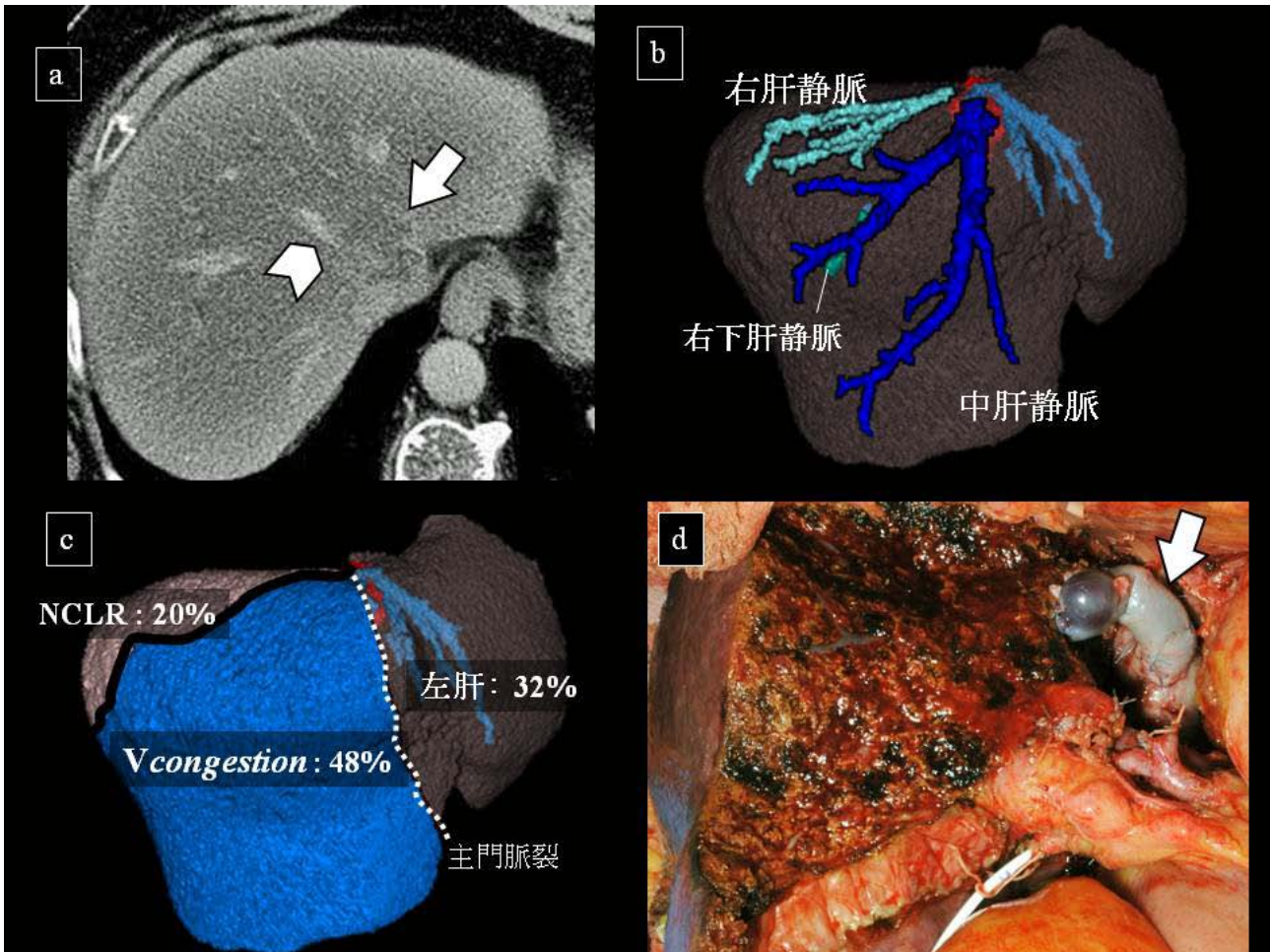


図 14. 症例提示 2：肝静脈再建を行った症例

- a) 中肝静脈根部（矢頭）に浸潤する肝内胆管癌（矢印）
- b) 3次元画像：本症例では中肝静脈が太く、右肝内を広く還流する。
- c) 肝うっ血領域評価：左肝容積は全肝比 32%であり、中肝静脈を犠牲にした左肝切除を行った場合の右肝内うっ血領域（Vcongestion）の全肝比は 48%、NCLR の全肝比が 20%と算出された。
- d) 中肝静脈合併切除左肝切除後、凍結保存同種グラフト（矢印）を用いて肝静脈再建術を行った。

第四章 考案

本研究では、3次元画像処理技術を用いて、従来では困難であった肝静脈処理に伴ううっ血領域の術前評価を行い、肝予備能と機能的残肝容積に基づく肝静脈再建基準を設定し、その基準に基づき肝静脈還流を犠牲にした群、温存した群の手術成績、残肝再生を評価した。Sacrifice 群の術後検査データ、残肝再生は Preserve 群と遜色なく、我々の設定した基準に基づき安全に主要肝静脈を犠牲にできることが示された。また温存不要症例では主要肝静脈を犠牲にすることにより、術後経過に影響を及ぼすことなく、手術時間・出血量などの手術侵襲を軽減することができる。

本研究で開発した手法により、従来は困難であったうっ血領域の定量的評価に基づき、主要肝静脈処理に伴うリスク評価が術前に可能となった。ICGR15 が 10%未満の正常肝、ICGR15 が 10%-20%の障害肝では、各々全肝比 40%、50%以上の NCLR を保てば、再建を行うことなく安全に肝静脈を犠牲にできることが示された。また、図 8 で示されるように主要肝静脈処理に伴う残肝うっ血の程度は症例により大きく異なるため、肝静脈浸潤例では症例ごとに肝静脈還流領域の評価を行い、静脈再建の要否を判断する必要があると考えられた。症例によっては、症例提示で示したように右中・下肝静脈の存在により、2本の主要肝静脈を安全に犠牲にできる場合もある^{32, 33, 36, 37}。半肝切除における残肝うっ血領域の評価では（図 9）、中肝静脈の還流領域は右肝内優位で、症例によるばらつきも右肝内で大きい事が示され、中肝静脈合併切除左肝切除では、残右肝容積が十分であっても重篤なうっ血を来たしうる点に注意する必要がある。

術前に主要肝静脈再建が不要と判断する事により、不必要な血管再建手技を回避し、手術侵襲を軽減することが可能となる。生体肝移植手術の普及により、血管再建手技は比較的安全に行われるようになった。しかし、本手技には肝移植と複雑な肝切除手術に熟達した外科医の技術が必要であり、その侵襲は再建を伴わない肝切除手術に比べ大きく^{1, 3}、周

術期死亡率が12%とする報告も認められる¹。本研究では、Sacrifice 群で Preserve 群に比べ有意に短い手術時間、少ない出血量が観察されたが、これら2要因は、肝切除手術において術後合併症に関する重要な要因であると報告されている³⁸。

また、不要な血管再建手技を回避するためには、手技に先立ち血行動態的に有効な肝静脈間交通枝の有無を確認することも重要である。本研究では、術中ドップラー超音波検査と肝動脈遮断法により、Deficient NCLR 群の18例中2例(11%)でこのような交通枝を確認し、安全に主要肝静脈を犠牲にすることが可能であった。右肝静脈と中肝静脈間に先天的な交通枝が存在する頻度は24-39%と低率であり^{14, 39}、肝硬変症例では繊維化の進行によりその頻度がさらに減少すると報告されている³⁹。しかし、腫瘍の肝静脈浸潤による還流障害によって、代償性に側副流出路が発達する可能性が指摘されており^{40, 41}、肝静脈再建が必要と判断した場合には症例ごとに交通枝の検索を行う必要がある。本研究で対象とした肝静脈再建の要否判定が必要である55例中、再建が不要と判断したSacrifice 群29例(53%)では、従来であれば再建要否を判定する目的に必要であった、術中肝動脈遮断法によるうっ血領域の描出操作を省略する事が可能であった。

術前に肝静脈再建の要否を判定することにより、再建が必要な症例では、血管再建グラフトの選択に関して、術前に詳細な検討が可能となる。当科では、準無菌手術であり、後出血の頻度が高い肝切除手術において、感染のリスクが高く、血栓予防のために抗凝固療法を要する人工血管グラフトは用いない方針としている。当院には組織バンクが存在し、凍結保存同種血管グラフトの入手は他施設に比べ容易ではあるが、この貴重なグラフトを可能な限り温存するため、自家静脈グラフトの採取・使用が可能であるかを術前画像から十分に検討した。Deficient NCLR 群の4例では、切除肝標本内から腫瘍浸潤のない肝静脈を採取し使用する方針とし、これによりグラフト採取のための新たな侵襲を加えることなくより安全な手術手技を目指すことが可能であった⁴²。特に、中肝静脈と左肝静脈に浸潤

する腫瘍に対して中肝静脈再建を伴う左肝切除を行った 1 例では、肝静脈 rotating flap 技術を応用し、左表在肝静脈を温存、合併切除した中肝静脈断端と端端吻合を行い静脈還流を再建した⁴³。

うっ血領域において、どの程度肝機能が保たれているかについては十分な研究がなされていない。本研究ではうっ血領域を非機能肝、すなわち機能ゼロとして評価したが、これは明らかに過少評価であろう。Hashimoto らは、生体肝移植ドナーにおけるうっ血領域と非うっ血領域の類洞血流を、ICG の取り込みを測定して比較し、うっ血による障害の程度は個体差が大きいと報告している⁴⁴。報告によると、非うっ血領域に対するうっ血領域の ICG 取り込み率は、症例により 13% から 94% と幅があり（中央値：47%）、最低のものでは 13% と低率であるため、患者の最大限の安全を考慮すれば、うっ血領域を非機能肝とみなす我々の方針は実用的には妥当であると考えられる。今後、より簡便で臨床的なうっ血領域の質的診断法が確立すれば、我々の提示した肝静脈再建基準は、症例ごとのうっ血域機能評価に応じて緩和できる可能性がある。

第五章 結語

主要肝静脈に浸潤する肝悪性腫瘍に対する肝切除手術において、3次元画像処理技術を用いて術前にうっ血領域を定量的に評価し、肝静脈再建基準を設けた。基準に基づき、主要肝静脈を安全に犠牲にする事が可能であり、不要な血行再建手技を回避し、手術侵襲を軽減することができる。3次元画像処理技術を用いた詳細な術前評価により、従来は知り得なかった領域の評価が可能となり、より安全な肝切除手術を目指すことができる。

参考文献

1. Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Fujita S, van der Werf WJ, Howard RJ. Hepatic vein reconstruction for resection of hepatic tumors. *Ann Surg*; 235:850-858 2002.
2. 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*; 198:366-372 2004.
3. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Zendejas I, Howard RJ, Kim RD. Role for extending hepatic resection using an aggressive approach to liver surgery. *J Am Coll Surg*; 206:870-875; discussion 875-878 2008.
4. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Harada T, Suzuki M. Preparatory hepatic resection with right hepatic vein reconstruction for paracaval liver tumor. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*; 9:265-270 2002.
5. Lodge JP, Ammori BJ, Prasad KR, Bellamy MC. Ex vivo and in situ resection of inferior vena cava with hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg*; 231:471-479 2000.
6. Nakamura S, Sakaguchi S, Hachiya T, Suzuki S, Nishiyama R, Konno H, Muro H, Baba S. Significance of hepatic vein reconstruction in hepatectomy. *Surgery*; 114:59-64 1993.
7. Nakamura S, Sakaguchi S, Kitazawa T, Suzuki S, Koyano K, Muro H. Hepatic vein reconstruction for preserving remnant liver function. *Arch Surg*; 125:1455-1459 1990.
8. Beppu M, Fukuzaki T, Mitani K, Fujimoto K, Taniguchi S. Hepatic subsegmentectomy with segmental hepatic vein sacrifice. *Arch Surg*; 125:1170-1175 1990.
9. Lasinski W, Zientarski B. [The anastomotic system of sub-hepatic veins in man]. *Bull Assoc Anat (Nancy)*; 60:559-566 1976.
10. Ou QJ, Hermann RE. The role of hepatic veins in liver operations. *Surgery*; 95:381-391 1984.
11. Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Effects of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration. *Transplantation*; 76:832-837 2003.
12. Kaneko T, Kaneko K, Sugimoto H, Inoue S, Hatsuno T, Sawada K, Ando H, Nakao A. Intrahepatic anastomosis formation between the hepatic veins in the graft liver of the living related liver transplantation: observation by Doppler ultrasonography. *Transplantation*; 70:982-985 2000.
13. 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*; 71:812-814 2001.
14. 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*; 236:241-247 2002.
15. Bockhorn M, Benko T, Opitz B, Sheu SY, Sotiropoulos GC, Schlaak JF, Broelsch

- CE, Lang H. Impact of hepatic vein deprivation on liver regeneration and function after major hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg*; 393:527-533 2008.
16. Maema A, Imamura H, Takayama T, Sano K, Hui AM, Sugawara Y, Makuuchi M. Impaired volume regeneration of split livers with partial venous disruption: a latent problem in partial liver transplantation. *Transplantation*; 73:765-769 2002.
 17. Scatton O, Plasse M, Dondero F, Vilgrain V, Sauvanet A, Belghiti J. Impact of localized congestion related to venous deprivation after hepatectomy. *Surgery*; 143:483-489 2008.
 18. Kaneko J, Sugawara Y, Sato S, Kishi Y, Akamatsu N, Togashi J, Makuuchi M. Relation between the middle hepatic vein drainage area volume and alanine aminotransferase after left liver harvesting. *Transplant Proc*; 37:2166-2168 2005.
 19. Hata S, Sugawara Y, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Volume regeneration after right liver donation. *Liver Transpl*; 10:65-70 2004.
 20. Yan L, Wu H, Chen Z, Luo Y, Lu Q, Zhang Z, Zhao J, Wang W, Ma Y, Wen T, Yang J. Intrahepatic venous collaterals formation following outflow block in adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Surg Res*; 146:172-176 2008.
 21. Marescaux J, Clement JM, Tasseti V, Koehl C, Cotin S, Russier Y, Mutter D, Delingette H, Ayache N. Virtual reality applied to hepatic surgery simulation: the next revolution. *Ann Surg*; 228:627-634 1998.
 22. Radtke A, Sgourakis G, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Saner FH, Timm S, Malago M, Lang H. Territorial belonging of the middle hepatic vein in living liver donor candidates evaluated by three-dimensional computed tomographic reconstruction and virtual liver resection. *Br J Surg*; 96:206-213 2009.
 23. Saito S, Yamanaka J, Miura K, Nakao N, Nagao T, Sugimoto T, Hirano T, Kuroda N, Iimuro Y, Fujimoto J. A novel 3D hepatectomy simulation based on liver circulation: application to liver resection and transplantation. *Hepatology*; 41:1297-1304 2005.
 24. Satou S, Sugawara Y, Matsui Y, Kaneko J, Kishi Y, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Preoperative estimation of right lateral sector graft by three-dimensional computed tomography. *Transplant Proc*; 38:1400-1403 2006.
 25. Satou S, Sugawara Y, Tamura S, Kishi Y, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Three-dimensional computed tomography for planning donor hepatectomy. *Transplant Proc*; 39:145-149 2007.
 26. Yamanaka J, Saito S, Fujimoto J. Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*; 31:1249-1255 2007.
 27. Lang H, Radtke A, Hindennach M, Schroeder T, Fruhauf NR, Malago M, Bourquain H, Peitgen HO, Oldhafer KJ, Broelsch CE. Impact of virtual tumor resection and computer-assisted risk analysis on operation planning and intraoperative strategy in major hepatic resection. *Arch Surg*; 140:629-638; discussion 638 2005.
 28. 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*; 26:1176-1181 1997.
29. 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*; 231:487-499 2000.
 30. Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg*; 238:73-83 2003.
 31. 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.
 32. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Bandai Y, Watanabe G, Ito T. The inferior right hepatic vein: ultrasonic demonstration. *Radiology*; 148:213-217 1983.
 33. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Takayasu K. Four new hepatectomy procedures for resection of the right hepatic vein and preservation of the inferior right hepatic vein. *Surg Gynecol Obstet*; 164:68-72 1987.
 34. Sano K, Makuuchi M, Takayama T, Sugawara Y, Imamura H, Kawarasaki H. Technical dilemma in living-donor or split-liver transplant. *Hepatogastroenterology*; 47:1208-1209 2000.
 35. Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. *Liver Transpl*; 10:541-547 2004.
 36. De Cecchis L, Hribernik M, Ravnik D, Gadzijeve EM. Anatomical variations in the pattern of the right hepatic veins: possibilities for type classification. *J Anat*; 197 Pt 3:487-493 2000.
 37. Nagino M, Yamada T, Kamiya J, Uesaka K, Arai T, Nimura Y. Left hepatic trisegmentectomy with right hepatic vein resection after right hepatic vein embolization. *Surgery*; 133:580-582 2003.
 38. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*; 54:289-296 2005.
 39. Sakaguchi T, Suzuki S, Inaba K, Fukumoto K, Takehara Y, Nasu H, Kamiya M, Yamashita S, Ushio T, Nakamura S, Konno H. Analysis of intrahepatic venovenous shunt by hepatic venography. *Surgery*; 147:805-810.
 40. Naganuma H, Ishida H, Konno K, Komatsuda T, Hamashima Y, Ishida J, Masamune O. Intrahepatic venous collaterals. *Abdom Imaging*; 23:166-171 1998.
 41. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Wakao F, Makuuchi M, Takayama T, Kosuge T, Okazaki N, Yamada R. Radiological study of idiopathic Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma. A report of four cases. *Am J Gastroenterol*; 89:249-253 1994.
 42. Kubota K, Makuuchi M, Kobayashi T, Sakamoto Y, Inoue K, Torzilli G, Takayama T. Reconstruction of the inferior vena cava using a hepatic venous patch obtained from resected liver. *Hepatogastroenterology*; 44:378-379 1997.
 43. Hashimoto T, Kokudo N, Aoki T, Natori T, Arita J, Sano K, Imamura H, Sugawara

- Y, Makuuchi M. Reconstruction of middle hepatic vein using a rotating left hepatic vein flap. *J Am Coll Surg*; 199:656-660 2004.
44. Hashimoto T, Miki K, Imamura H, Sano K, Satou S, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Sinusoidal perfusion in the veno-occlusive region of living liver donors evaluated by indocyanine green and near-infrared spectroscopy. *Liver Transpl*; 14:872-880 2008.

謝辞

指導教官として直接、多岐にわたり御指導くださった東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器移植外科 國土典宏教授に深く感謝の意を表します。

研究を直接御指導いただいた東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器移植外科 長谷川潔准教授に深く感謝の意を表します。

肝画像シミュレーションソフトの操作に携わっていただいた東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器移植外科 佐藤彰一先生、遠藤潤一先生、技術補佐員 海老原美紀様に深く感謝いたします。

最後に研究の機会を与えていただいた日本赤十字社医療センター 幕内雅敏院長（東京大学大学院医学系研究科肝胆膵・人工臓器移植外科 前教授）に深く感謝いたします。