

博士論文

3次元シミュレーション技術を応用した
肝切除術の術前リスク評価と安全性向上に関する研究

谷 圭吾

目次

要旨	2
序文	5
研究1 肝静脈解剖理論の構築	
1. 背景	11
2. 方法	12
3. 結果	14
4. 診療アルゴリズムと症例提示	27
5. 考察	33
6. 小括	37
研究2 大腸癌肝転移に対する術前化学療法後の肝容積の変化	
1. 背景	38
2. 方法	38
3. 結果	43
4. 考察	61
5. 小括	65
本研究の意義と総括	66
結論	69
謝辞	70
引用文献	71

要旨

手術手技の発達、術前リスク評価法の確立により、肝臓外科手術の安全は向上し、手術の適応は年々広がりつつある。一方、手術適応がマージナルな症例を扱う際に安全性の確保に重要となるのは言うまでもなくより精緻で正確な術前リスク評価である。肝臓外科学においてはこれまで臨床的意義が示唆されつつも、適切な解析手法が存在せず、理解の進んでいない分野が存在している。手術の安全性向上と、臨床に重要な肝臓の解剖学的・生理学的理解をより深めることを目的として、近年発展の目覚ましい3次元シミュレーション技術を用い、新しい角度から未解決問題へのアプローチを本研究では試みた。

本研究は2つの研究から成り立っている。まず、肝切除術、肝移植術において近年その重要性が認識されつつある肝静脈の解剖に関して、3次元シミュレーションを用いた血行動態・形態学的解析を基に、系統的な静脈解剖理論の構築を試みた。肝内の門脈、動脈、胆管の解剖については数多くの報告がなされてきたが、肝静脈の解剖について報告した文献は少なく、その分枝の定義も施設間で曖昧である。そこで静脈第2次分枝までの典型的解剖を系統的にまとめ、定義を行うとともに、3次元シミュレーションソフトを用いた領域計算とその分布の解析から **venous drainage map** として6つのシェーマを構築した。3次元シミュレーション技術はその重要性が認識されてはいるが、未だその導入は本邦の **high volume center** に限られており、ここで確立された静脈に関する新しい解剖理論は、複雑な肝切除や肝移植において肝の血液流

出路の確保とそのデザインの基礎となる重要な知識を提供し得る。想定を超えた腫瘍の進展や意図せぬ静脈の損傷などで術中に肝静脈切離・再建の判断を迫られる場合、ここで得られた解剖学的知識が一助となり得る。本研究は肝静脈解剖を系統的にまとめた世界初の報告であり、動脈・門脈・胆管に関する理解とともに、肝内脈管の外科解剖理論が完成したこととなる。

研究 2 では、肝内脈管を対象とする研究 1 に対して、肝実質に関する未解決問題を扱った。近年、大腸癌肝転移症例の増加に伴い、化学療法を受ける患者が増えている。化学療法は多かれ少なかれ肝実質の障害を引き起こすリスクがあり、手術のリスク予測には肝予備能の評価が必須である。術前の volumetry において、化学療法を受けた患者では肝実質が小さめであることは経験的に知られていたが、その臨床的意義や肝の dynamic な容積変化の実際に関してはこれまで報告がない。そこで本研究では 3 次元シミュレーション技術を用いた肝実質の計測から、肝の容積変化の実際を明らかにし、肝予備能や背景肝の病理学的傷害との関連を解析した。結果、大腸癌肝転移症例で化学療法を行ったケースではその大半において化学療法前後で腫瘍を除いた肝実質の容積に変化が生じていることが客観的データとして初めて明らかとなった。肝容積が減少した症例では ICG15 分停滞率が有意に悪化しており、何らかの肝予備能障害が存在していることが明らかとなり、肝容積が増加した症例では、背景肝の脂肪化が有意に多いことが示された。ICG15 分停滞率の悪化 (15%以上) に影響を与える臨床病理因子について多変量解析を用いて検討したところ、肝容積の減少が独立した

リスク因子であることが示された。肝容積が減少する機序については未だ明らかではないが、肝予備能の低下との関連は臨床上重要な知見であり、化学療法を受けている症例では注意すべき所見の一つであることが初めて示された。

3次元シミュレーション技術の応用により、これまで不可能であった新しい解剖学的・形態学的アプローチを通じ、肝内脈管、肝実質に関する肝臓外科学分野の未解決問題の検討を行った。本研究で得られた知見は、肝臓外科臨床において手術の安全性向上に重要な基礎的知見をもたらし、臨床判断の一助となることが期待される。

序文

肝切除術は腹部外科手術の中では侵襲が高く、一般に高難度手術に位置づけられる。その周術期死亡率は 1970 年代には 20%を超えていたが(1)、手術手技やデバイスの発展により、近年の本邦における NCD (National Clinical Database)のデータを用いた報告では術後 30 日以内の死亡率は 2.0%(2)と、約 10 分の 1 まで減少している。国内の High volume center を対象にした報告(3, 4)においても、肝切除後の 90 日以内の死亡率は 0-0.5%と良好な成績を収めるようになった。

肝切除術の安全性が向上した背景として、肝臓外科学における 2 つの大きな進歩が挙げられる。1 つ目は出血コントロール法の進歩である。肝臓は非常に血流の豊富な臓器であることに加え、肝細胞癌などの肝切除対象となる疾患は背景に慢性肝炎や肝硬変などを持つことが多く、そのような障害肝においては凝固能障害も伴っている頻度が高い。肝切除の安全性を高めるためには出血をいかに制御するかが大きな問題であり、これを克服するために様々な工夫が行われてきた。Pringle 法や選択的阻血法に代表される流入血遮断法の安全性が確立され(5, 6)広く行われるようになり、場合によっては肝静脈血も遮断する全肝血流遮断(7)などの手技が開発された。また麻酔医の協力を得て、過剰な輸液を避け一回換気量を少なめに設定し、中心静脈圧を低く抑えることが出血を減少させることもよく知られるようになった。加えて、手術デバイスの進歩も出血量減少に寄与した一つの要因といえる。このような方法が広まった結果、多くの施設で出血の少ない肝切除を行うことができるようになった。

2つ目は肝切除リスク評価の発展である。肝切除術において最も注意すべき術後合併症は、主に切除安全限界を超えた場合に生じる術後肝不全である。切除限界は通常、切除後の残肝容積と個々の肝臓が持つ予備能によって規定されると考えられており、術前の肝容積計算(volumetry)、ならびにインドシアニングリーン 15 分停滞率(ICG-R15)やアジアロシンチグラフィーを用いた予備能検査がそのリスク評価には必須である。本邦で広く用いられている幕内基準(8)は、腹水の有無、血清ビリルビン値、ICG-R15 により肝切除限界を決定するアルゴリズムであり、これに従った肝切除では死亡率を限りなく 0 に近づけられることが示されている(9)。

こうした肝臓外科学の進歩により、高度の手技を安全に行うことが可能となり、肝腫瘍に対する手術適応は着実に拡大してきている。一方、安全限界に近い手術適応を考える場合、より精度の高い術前評価が必要となる。そこで近年発達が目覚ましいのが、3次元シミュレーションを用いた肝切除シミュレーション技法である。

肝切除シミュレーション技法は 1990 年代終わりに登場し、肝切除における安全性評価、手術計画の立案における有用性が報告されるようになった(10-13)。初期の3次元シミュレーションは単純に CT から 3次元画像を構築するのみのものであったが、その後血管の支配領域を表示・計算する手法が開発された(13)。本邦では兵庫医科大学と日立メディコ社が共同開発した **Organs Volume Analysis (OVA)**がその先駆けとして導入され(14)、東京大学医学部附属病院をはじめ、全国のいくつかの施設で採用された。OVA は **Region Growing** 法を用いて肝実質、門脈、静脈、腫瘍をそれぞれ抽出

し、これらを合成することにより 3次元画像を構築する。指定した門脈枝の支配領域は、隣接した門脈枝との境界を血管径に比例して決定する **auto-segmentation** 法と呼ばれるアルゴリズムを用いて算出される。静脈の支配領域についても同様の方法を用いて算出される。S8 切除症例を例に、OVA を用いた 3次元解析の工程を図 1 に示す。

OVA と時期を同じくして AZE Virtual Place、MeVisLab といったワークステーションが次々に発表された。こうした肝切除シミュレーション技法はこれまで不可能であった門脈・静脈分枝レベルの領域解析を可能とし、客観的データに基づいた精確な手術計画が可能となったのみならず、新たな解剖研究のアプローチ法として、肝臓の外科解剖に関する理解が深まった。その一方、これら初期のシミュレーション技術の問題点は解析が煩雑で 1 症例解析を行うために 2-3 時間を要していたという点にある。

2008 年に富士フィルムメディカル社より 3次元シミュレーションソフト **SYNAPSE VINCENT** が発売され、解析の簡便さや肝臓解析以外の多様な機能により多くの施設に導入されるようになった。**SYNAPSE VINCENT** はそれまでのワークステーションと比較し自動抽出の性能が向上しており、1 症例あたりの解析時間が 30 分程度に短縮され施行者の負担が大幅に軽減した。解析データの信頼性に関しても OVA と遜色ないことが確認されている（東京大学、unpublished data）。肝切除シミュレーション技法には各社技巧をこらしているが、そのパフォーマンスには大差なく、**SYNAPSE VINCENT** が本邦における現在の解析の主流となっている。

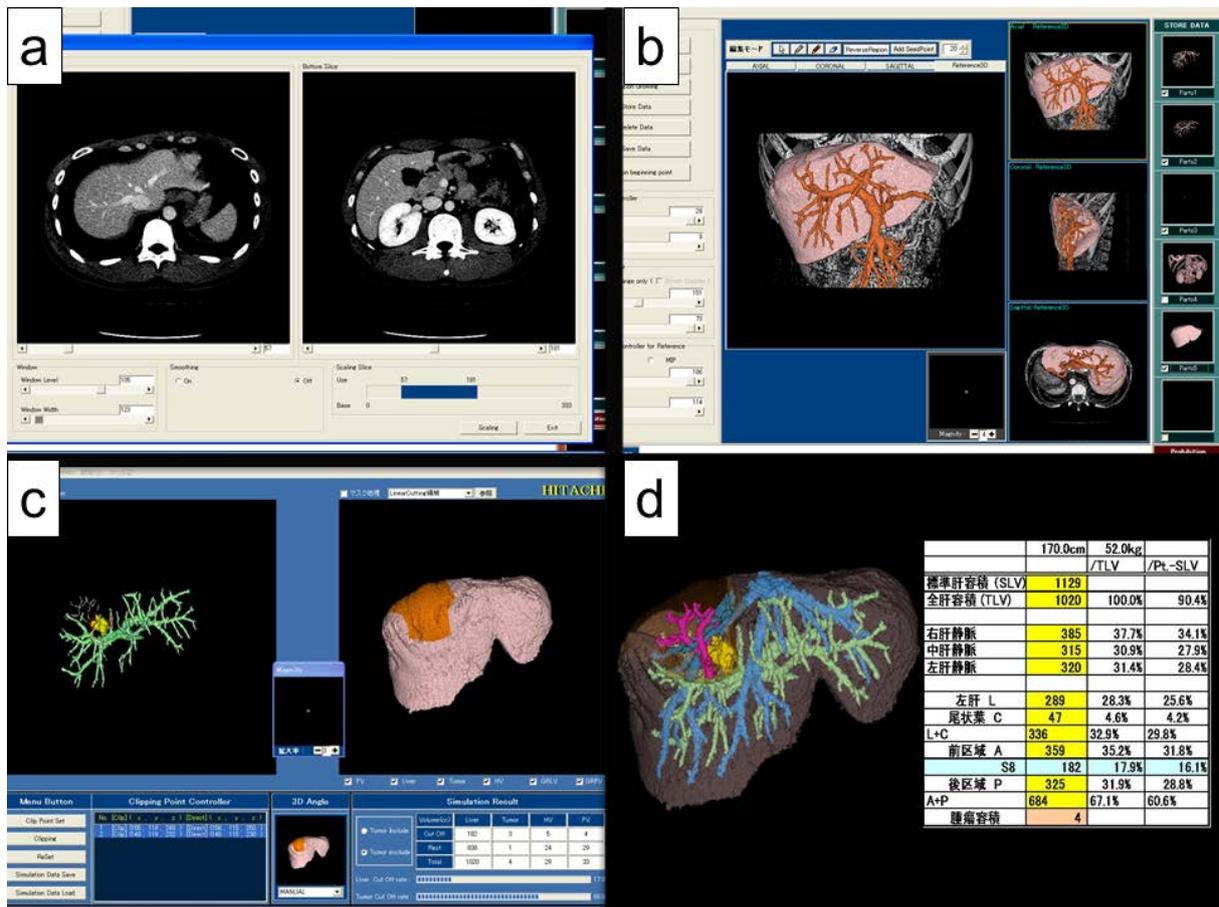


図 1. Organ volume Analysis (日立メディコ) を用いた肝 S8 切除シミュレーション

- 造影 CT 画像をソフトに読み込む。
- 肝実質・肝静脈・門脈・腫瘍をそれぞれ 3 次元パーツとして抽出し、合成する。
- 処理したい門脈枝を選択すると、その支配肝領域とその容積が表示される。
- 得られたデータに基づき術式を検討する。

現在、複雑な肝切除術の手術計画や安全性の予測には、こうしたシミュレーション技法の導入が不可欠となりつつあるが、これは従来手計算で行われていた volumetry をより正確かつ精密に行うことにより手術の安全性を追求することを主な目的としている。しかし、3次元シミュレーション技術の性質を考えた場合、これまで不可能であった様々な空間解析、容積計算が可能であり、新しい角度から手術の安全性の追求や肝の解剖学的性質の理解に応用できる可能性がある。

肝切除術や肝移植術の安全性を追求する近年の研究や臨床経験を振り返った際、その臨床的意義が示唆されつつも有効な研究手段が存在せず、未だ理解が不十分な分野がいくつか存在している。1つは肝静脈の解剖学的理解である。肝実質が100%の機能を果たすためには従来、動門脈の開存と胆管ドレナージの確保が必須と考えられてきたが、血液流出路である肝静脈の重要性が近年知られるようになってきている(15, 16)。肝静脈が閉塞または切離された場合、当該領域に「うっ血」が生じ、圧格差から門脈が流出路として機能するようになる。しかし肝うっ血を生じた領域はその機能が低下し、萎縮する傾向が知られている(15, 17)。肝移植の分野ではこうした現象がいち早く注目され、静脈再建の重要性が云われるようになってきているが、これまで2次・3次分枝レベルまでの静脈枝の正確な理解は乏しく、実際の手術において静脈の切離が必要になった場合の影響や、肝静脈再建の要否に関する解剖学的理解が進んでいるとはいえない。

もう1つは化学療法を受けた肝臓の機能的・形態学的変化の問題である。近年、大

腸癌肝転移症例が増加し、化学療法を受けて手術に臨むケースが増えている。肝切除の術前評価の一環として volumetry を行っていく中で、化学療法を受けた患者では肝実質の容積がやや小さいということが肝臓外科医の間では経験的に知られていた。しかしその臨床的意義や肝実質の dynamic な容積変化の実際についての研究報告はなく、真実はまだ不明である。大腸癌の増加に伴い、転移性肝腫瘍に対する化学療法と手術を組み合わせた集学的治療が一般的となり(18, 19)、これまで切除不能あるいは切除困難と判断されていたような症例でも根治切除を期待して手術に臨むケースが増えている(20, 21)。しかし、化学療法がその強度や期間により様々なレベルの肝障害を引き起こすこともよく知られるようになってきている(22-26)。化学療法による肝障害に関する検討は歴史が浅く、その肝予備能の評価法も従来の ICG を用いた手法に準じてはいるものの、化学療法が背景肝にもたらす影響の実際はよくわかっていない。

そこで本研究では3次元シミュレーションを用いることで、これら臨床上の新しい問題点に関して新しい研究アプローチを試み、肝切除術の更なる安全性の向上に向けた基礎的検討を行うことを目的とした。研究は肝内脈管に関する未解決問題、肝実質に関する未解決問題の2つのパートから構成される。まず、肝の血管構築・血流動態を記述する新しい言語として静脈解剖に関する系統的な理論を構築し、実臨床における肝静脈の再建の可否を決定するための基礎的理論を確立することを目指した。次に、肝実質に注目し、その容積の dynamic な変化の実際と肝予備能との関係、さらに病理性肝障害との関連についての検討を行った。

研究1 肝静脈解剖理論の構築

1. 背景

肝静脈のうっ血は肝機能や肝再生に悪影響を与え、主肝静脈の合併切除と残肝の大きなうっ血域が予想されるような症例では肝静脈再建を考慮する必要がある(27)。通常、術前にシミュレーションソフトを用いた綿密な手術計画が練られるが、すべての施設でシミュレーションソフトを使用できるわけではなく、また術前シミュレーションを行っていても予期しなかった状況により術中に主肝静脈枝切離、肝静脈再建の可否の判断を迫られる場合もある。

肝切除の歴史の中で門脈、動脈や胆管の分岐形態に関しては多くの研究がなされてきているが、静脈、特に末梢の分岐に関する解剖学的研究は、肝門からの流入路である動脈や門脈と異なり染色が難しく、肉眼的観察から系統性を持った理論として構築することが困難でほとんど行われてこなかった(28)、また静脈灌流域の分布や頻度に関しても生体肝移植の手術計画において1例1例検討は行われることはものの、系統だった解析はこれまでになく、ほとんど知られていないのが実情である。静脈枝の命名も施設により様々であり、解剖研究、臨床報告において混乱を招いている。そこで本検討では、3次元シミュレーションを用いて主要肝静脈枝の典型的な分岐形態から主要な肝静脈枝を形態学的に明確に定義するとともに、その灌流域を解析し各静脈分枝の分布の特徴を系統立てた理論として構築することを目標とした。

2. 方法

(1) 対象

2004年2月から2009年5月に東京大学医学部附属病院で生体肝移植の術前に肝シミュレーションソフトを用いた3次元解析を行われた100人のドナー候補者を対象とした。年齢の中央値（範囲）は40歳（20-63歳）、男女比は52:48であった。すべてのドナー候補者はプロトコールに則り造影CTを撮影され、3次元解析には肝シミュレーションソフト(Organs Volume Analysis; Hitachi Medico Inc, Tokyo, Japan)を用いた。Organs Volume Analysisによる解析方法を図1に示す。

この後ろ向き研究には東京大学大学院医学系研究科倫理委員会の許可を得た包括同意によって得られたデータベースを用いた（倫理番号2158-(5)）。また、本研究につき開示すべき利益相反はない。

(2) 亜区域と肝静脈枝の定義

肝亜区域はCouinaudの亜区域分類により定義し、命名法にはBrisbane 2000 terminology(29)を用いた。Segment VIII (S8)は既報(30)の通り、腹側領域と背側領域に分類した。肝静脈の分枝は表1の如く定義した。肝静脈の分枝は日常臨床で日本語表記されることはほとんどないため、本研究でも英語表記を用いた。

表 1. 肝静脈の主要分枝の定義

左肝静脈(LHV)の分枝

Left superficial vein (LSV)

LHV または直接 IVC に流入する。S2 の横隔膜直下を走行し、S2 の頭側を灌流する。

Umbilical fissure vein (UFV)

LHV または MHV またはその合流部に流入する。臍静脈裂に沿って走行し、S3 と S4 を灌流する。

中肝静脈(MHV)の分枝

Superior vein for Segment IV (V4sup)

LHV または MHV に流入する。臍静脈裂に現れることはない。S4 の頭側を灌流するが、臍静脈裂の左側を灌流することはない。

Inferior vein for Segment IV (V4inf)

MHV の左側の末梢枝である。S4 の尾側を灌流し、V5 と合流し MHV 本幹を形成する。

Ventral vein for Segment VIII (V8v)

MHV の分枝で、S8 腹側領域を灌流する。S8 背側領域を灌流することはない。

Intermediate vein for Segment VIII (V8i)

MHV または RHV の分枝である。主門脈裂に現れることはない。S8 腹側領域と背側領域の間をこの領域を灌流しながら走行する。

Veins for Segment V (V5)

MHV の右側の末梢枝である。S5 を灌流し、V4inf と合流し MHV 本幹を形成する。

右肝静脈(RHV)の分枝

Right superficial vein (RSV)

RHV または直接 IVC に流入する。S7 の横隔膜直下を走行し、S7 の頭側を灌流する。

Dorsal vein for Segment VIII (V8d)

RHV の分枝で、S8 背側領域を灌流する。S8 腹側領域を灌流することはない。

副肝静脈

Inferior right hepatic vein (IRHV)

IVC に直接流入する。通常、S6 門脈枝と並走する。S6 の一部または全体を灌流する。

Middle right hepatic vein (MRHV)

IVC に直接流入する。S7 の一部を灌流するが、S6 を灌流することはない。

(3) 統計分析

統計分析には、JMP pro 9 software (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan)を用いた。すべての解析にノンパラメトリック解析を行った。P値は0.05以下を統計学的有意差ありとした。すべての解析は東京大学医学部附属病院の倫理ガイドラインに基づいて行われた。

3. 結果

Couinaudの各亜区域と主要肝静脈の灌流域の容積を表2に示す。

表 2. 亜区域と肝静脈の容積データ

	容積 (mL)	対 TLV (%)
全肝容積(TLV)	1138.0±208.8	100
左肝	377.0±81.6	33.2±4.7
右肝	717.1±144.4	63.0±5.1
亜区域容積		
S1	89.3±46.5	7.6±3.3
S2	94.1±35.0	8.3±3.0
S3	112.6±38.8	10.0±3.2
S4	128.6±37.7	11.3±2.8
S5	130.2±53.1	11.5±4.7
S6	137.9±63.7	12.1±4.8
S7	167.7±75.0	14.6±5.6
S8	269.3±78.8	23.8±5.6
静脈灌流容積		
左肝静脈(LHV)	234.2±61.6	20.7±4.4
中肝静脈(MHV)	369.3±96.6	32.7±7.7
右肝静脈(RHV)	456.7±188.1	39.6±12.5
副肝静脈		
Middle right hepatic vein (MRHV) ^a	88.4±53.7	8.0±4.8
Inferior right hepatic vein (IRHV) ^b	117.3±75.6	10.6±6.3

平均値±標準偏差

^a20 人の平均、^b34 人の平均

(1) 左肝静脈領域

左肝静脈(LHV)は、平均して全肝の 20.7%を灌流した。図 2 に典型的な左肝静脈分枝の形態と平均的な灌流域を示す。

left superficial vein (LSV)と umbilical fissure vein (UFV)はそれぞれ 46%、96%に認められた。UFV は 87.2%が LHV に注入したが、7.3%は MHV に流入した。LSV は S2 を灌流し、UFV は S3 と S4 の両方を灌流した。LSV は S2 の 22.9%を灌流し、UFV は S3 の 18.5%と S4 の 23.9%を灌流した。S2 と S3 のほとんどは LHV 本幹(V2, V3)によって灌流された。注目すべきことに、S4 の 76.1%が MHV の分枝により灌流され、LHV の分枝に還流されるのは残りの 23.9%のみであった。

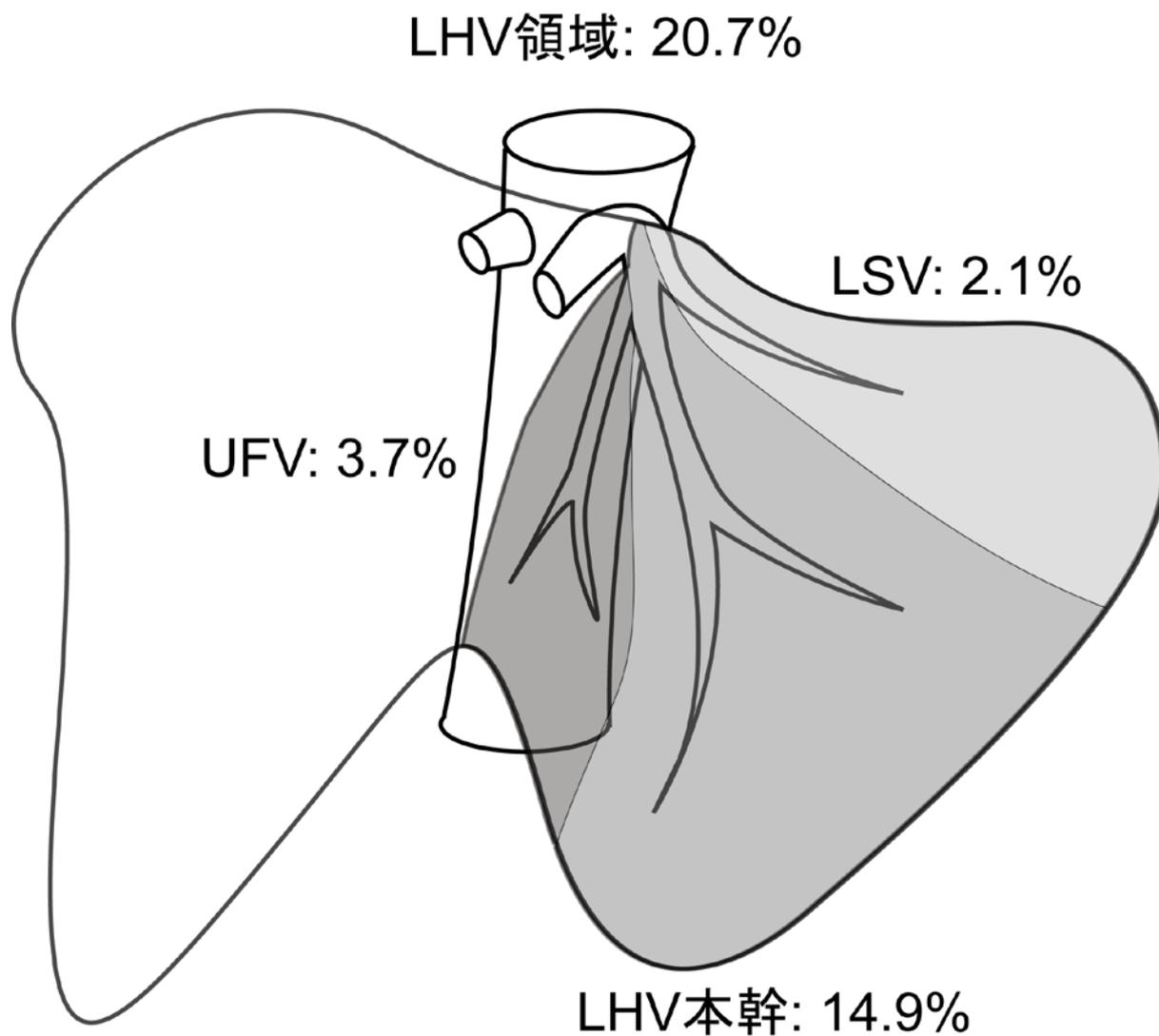


図 2. 左肝静脈領域の静脈灌流

LHV: left hepatic vein, LSV: left superficial vein, UFV: umbilical fissure vein

(2) 中肝静脈領域

中肝静脈(MHV)は全肝の 32.7%を灌流した。MHV は両側に 5 本の主要分枝を持つ。中肝静脈の分枝とそれぞれの灌流容積を図 3 に示す。superior vein for segment IV (V4sup)は S4 の頭側を灌流し、根部付近で MHV に合流する。inferior vein for segment IV (V4inf)は MHV の左側の末梢を構成する。intermediate vein for segment VIII (V8i)は S8 の腹側領域と背側領域の境界を走行する。V5 は MHV の右側の末梢を構成する。ventral branches of segment VIII (V8v)は S8 の腹側領域を灌流する。これらのうち、V8i、V4inf、V5 はすべての症例で確認された。V4sup は通常径が細く、CT で確認できたのは全症例の 64%であった。V8v と定義される分枝が確認できたのは全症例の 52%であった。これらのうち、V8i より下で MHV に合流するものが 67%、V8i より上で MHV に合流するものが 29%であった。MHV 領域の主要分枝の灌流域を合計すると 94.5%にしかないが、これは残りの 5.5%が MHV に直接流入する細い分枝によって灌流されたことによる。

通常、MHV は右傍正中領域の腹側領域を灌流し、背側領域は RHV によって灌流される。つまり、傍正中領域門脈枝と V8i により形成される平面が明瞭な分水嶺となる。この分水嶺は常に S8 に見られる。しかし、右傍正中領域の尾側、つまり S5 領域の灌流パターンは様々であり、時に V5 が右外側領域まで伸び S6 の一部を灌流する症例も見られた(8%)。右傍正中領域のおよそ半分は V8i を含む MHV に還流され(56.1%)、残り(43.9%)は RHV に還流される。生体部分肝移植では、左肝グラフトまたは右肝グラ

フトのどちらを用いる場合においても、特殊な場合を除いて **MHV** を左肝側に付けるのが一般的である。よって **MHV** の灌流域が **RHV** の灌流域より大きい症例では、左肝グラフトを用いた生体部分肝移植を行った場合に、ドナー側のうっ血のリスクが大きくなると考えられる(31)。今回の研究では、19%の症例で **MHV** の灌流域が **RHV** の灌流域より大きかった。

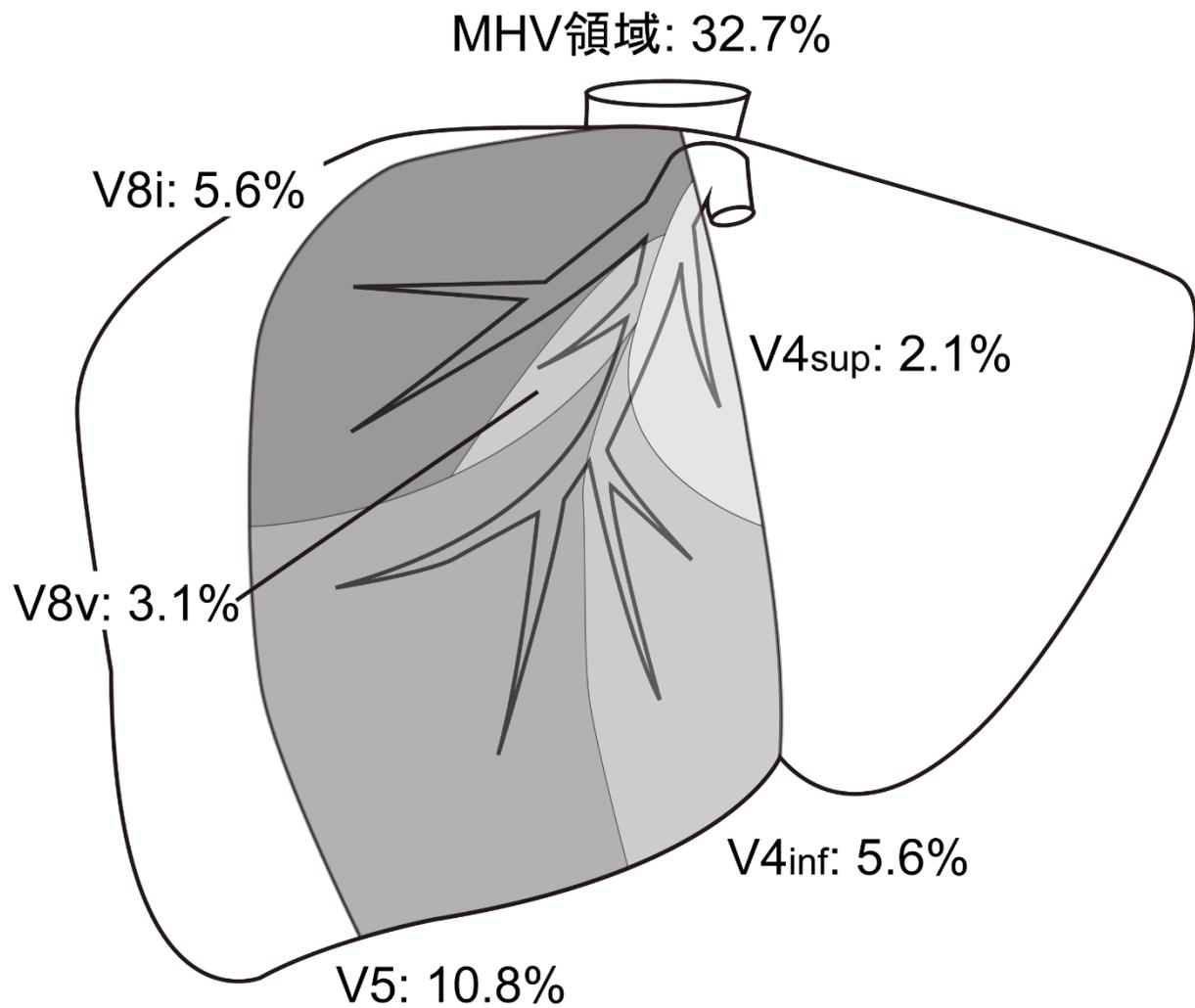


図 3. 中肝静脈領域の静脈灌流

MHV: middle hepatic vein, V4sup: superior vein for segment IV, V4inf: inferior vein for segment IV, V8i: intermediate vein for segment VIII (V8i), V8v: ventral branches of segment VIII, V5: vein for segment V

(3) 右肝静脈領域

右肝静脈は全肝の 39.6%を灌流した。図 4 に示すように、right superficial vein (RSV)、dorsal vein for segment VIII (V8d)が主要な静脈枝として知られている。RSV は 98%の症例で認められ、全肝の 4.8%、右肝の 10.9%を灌流した。RSV は通常、下大静脈靱帯の直下を走行する。時に RHV と同程度の太さを持ち、RHV 領域の 20%以上を灌流することがある(20%)。もう一つの主要肝静脈枝である V8d は右傍正中領域の背側の大部分を灌流する。V8d は全例 RHV に流入し、全肝の 5.0%を灌流する。また、通常 MHV の分枝である V8i が約 6%の症例で RHV に流入した。

右肝静脈領域で興味深いのは副肝静脈、つまり middle right hepatic vein (MRHV)、inferior right hepatic vein (IRHV)の存在である。IRHV は S6 を灌流し IVC に直接流入する静脈として定義される。S7 を灌流する副肝静脈は MRHV と定義される。今回の研究では MRHV が 20%、IRHV が 34%の症例に認められ、MRHV と IRHV はそれぞれ全肝の 8.0%、10.6%を灌流した。径 3mm 以下の複数の細かい MRHV は術中に短肝静脈として確認されるものと同じと考えられるが、これらは CT で明瞭に確認することは難しいため、本研究では 3D 解析による灌流域の計算は行っていない。一方、IRHV は全症例で 1 本のみ同定され、複数の IRHV を持つ症例はなかった。注目すべきは、RHV 灌流域の全肝に対する割合が、MRHV が存在する症例で 40.2%、IRHV が存在する症例で 34.1%、MRHV と IRHV が両方存在する症例で 20.9%であり、これらの存在により RHV の灌流域が減少することである (図 5a~c)。

S6の領域はRHV、IRHVとまれにMHVに流入するV6(32)により灌流されるが、IRHVが存在する症例ではS6の70.8%がIRHVによって灌流された。IRHVが大きく、S6のすべてが灌流された症例は11例(11/34, 32%)であった。この場合、IRHVはS6だけでなくS7の28.8%の灌流も担い、全肝比では14.5%を灌流した。

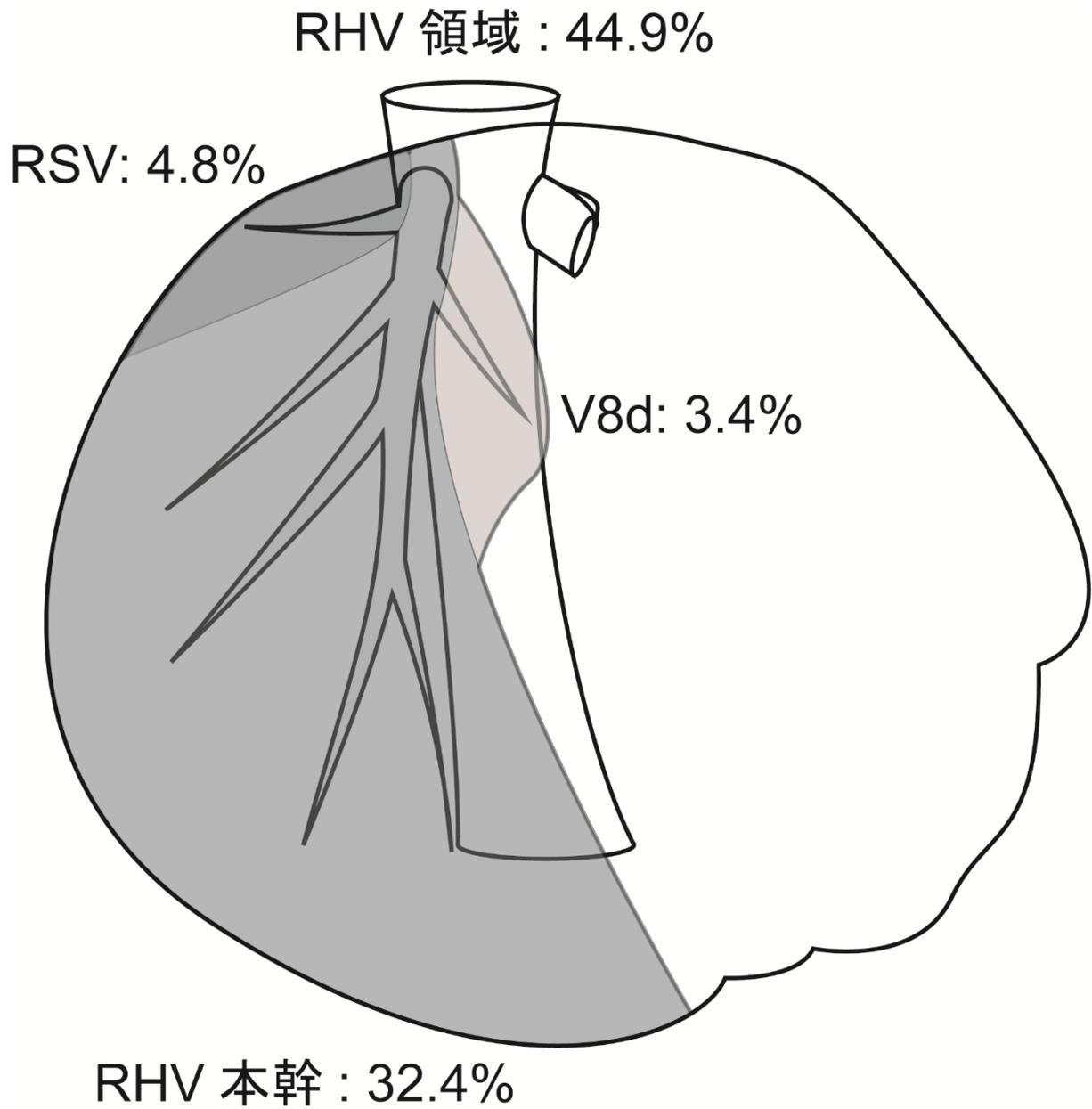


図 4. 右肝静脈領域の静脈灌流

RHV: right hepatic vein, RSV: right superficial vein, V8d: dorsal vein for segment VIII

RHV+MRHV (n=8)

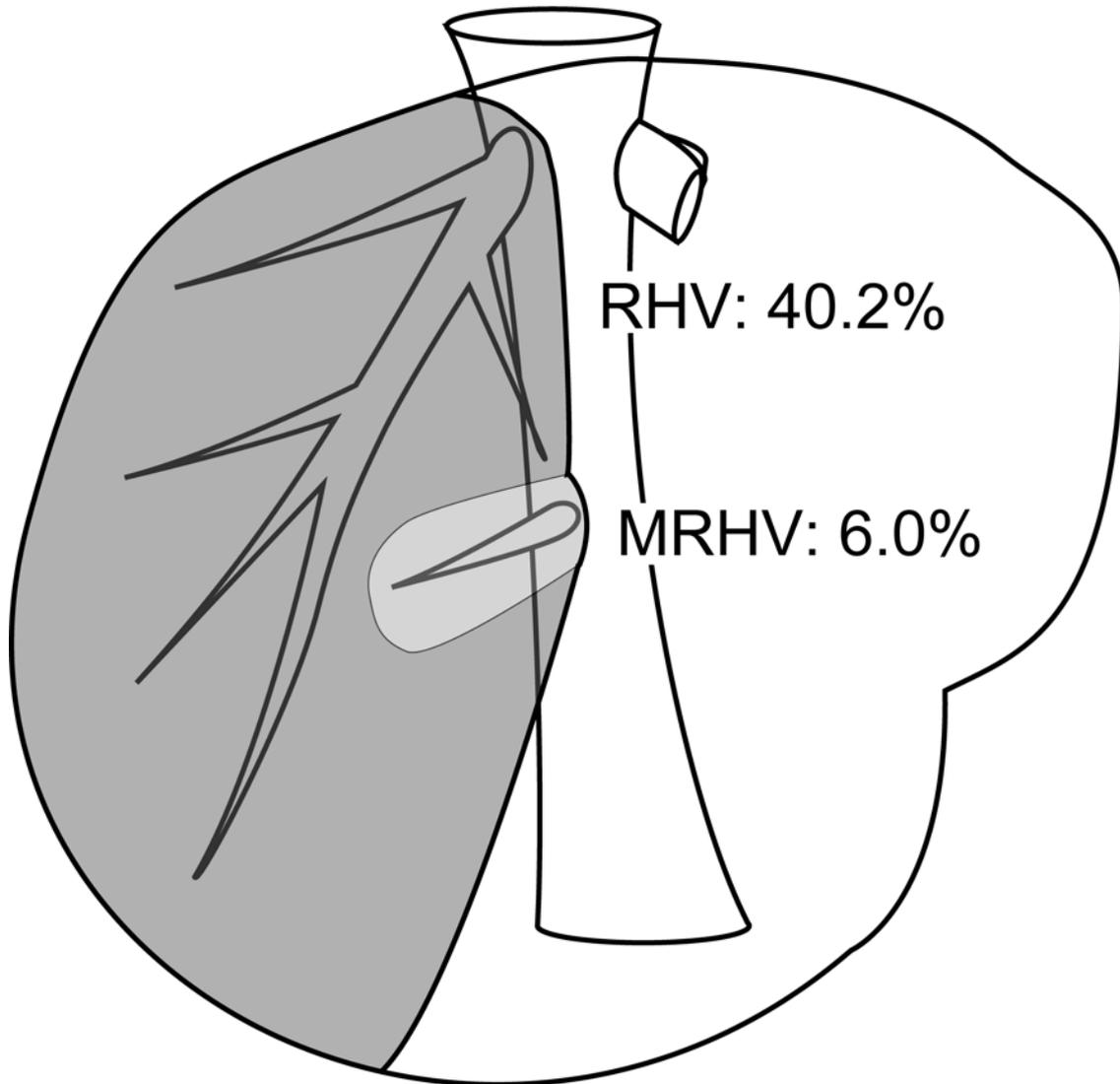


図5a. MRHVが存在する場合(n=8)のRHVとMRHVの静脈灌流

RHV: right hepatic vein, MRHV: middle right hepatic vein

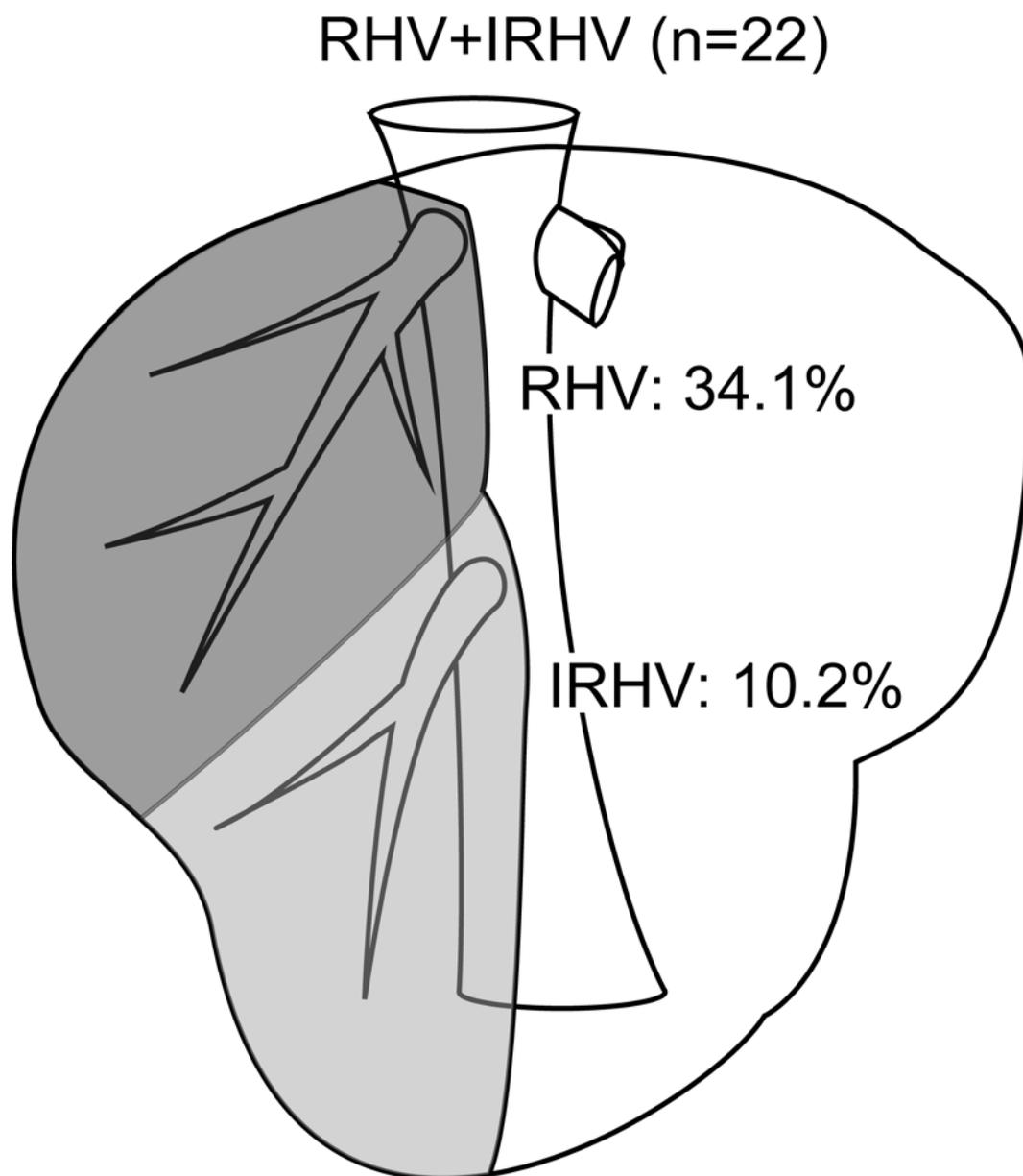


図5b. IRHVが存在する場合(n=22)のRHVとIRHVの静脈灌流

RHV: right hepatic vein , IRHV: inferior right hepatic vein

RHV+MRHV+IRHV (n=12)

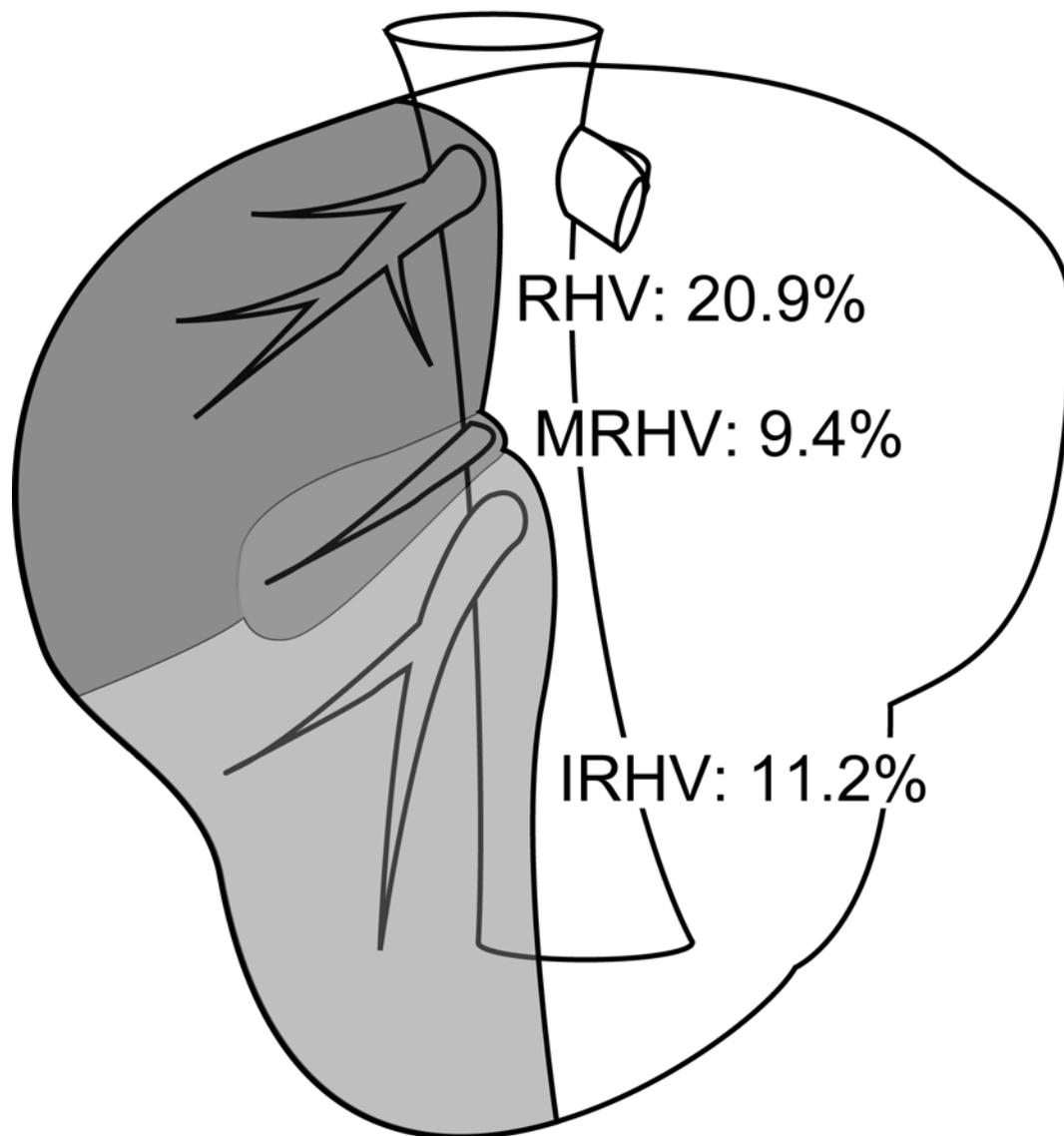


図5c. MRHVとIRHVが存在する場合(n=12)のRHVとMRHV、IRHVの静脈灌流

RHV: right hepatic vein, MRHV: middle right hepatic vein, IRHV: inferior right hepatic vein

(4) 尾状葉の静脈灌流

尾状葉は通常、短肝静脈により灌流される。短肝静脈の灌流域を全肝容積から主肝静脈の灌流域を引いて計算すると、短肝静脈の灌流域は全肝の 1.8%、S1 の 24.5% と算出された。ドナー100 例のうち、80 例で Kogure ら(33)により proper hepatic veins of the caudate lobe と命名された尾状葉静脈を CT 上認めたが、十分な径(>3mm)を持つものは見られなかった。よって、尾状葉の詳細な灌流容積解析については困難と考えられた。

4. 診療アルゴリズムと症例提示

図 6 に東京大学肝胆膵外科における肝静脈再建アルゴリズムを示す(27)。術前に 3 次元シミュレーションを用いた静脈灌流域の解析ができなかったと仮定し、このアルゴリズムに照らし挙げながら、実際の症例を用いて Venous drainage map の有用性を検討する。

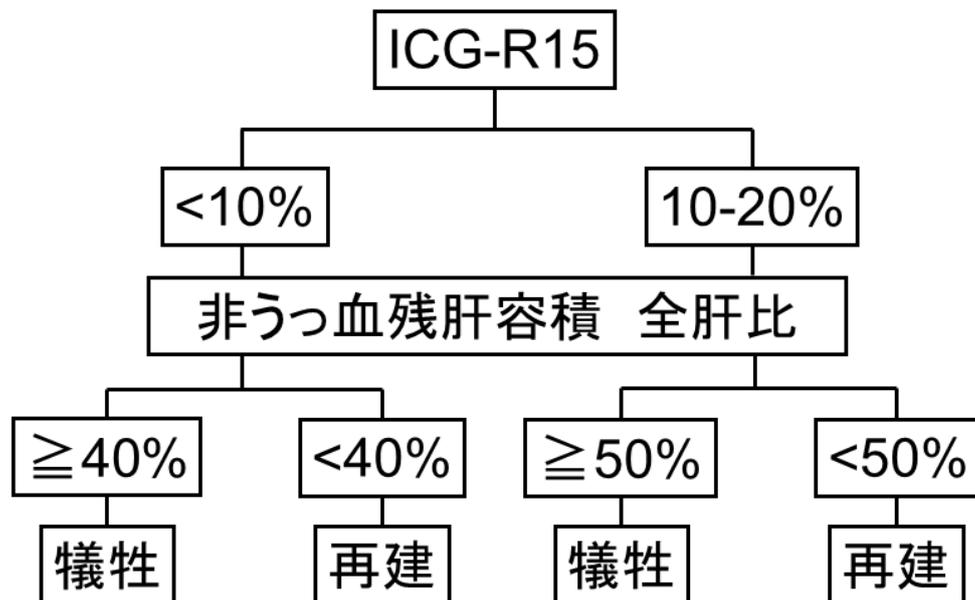


図 6. 肝静脈再建要否の判断基準

ICG-R15 値が 10%未満の症例で非うっ血残肝容積の全肝容積に対する比が 40%未満の場合は肝静脈再建を考慮する。ICG-R15 値が 10-20%の場合は 50%未満で肝静脈再建を考慮する。(文献 27 より改変して引用)

(1) 症例 1

症例は 63 歳男性。肝 S8 に中肝静脈根部への浸潤が疑われる大腸癌肝転移を認めた (図 7a)。ICG 検査は正常であった。肝 S8 部分切除に加え中肝静脈合併切除が必要であるが、ここで中肝静脈のうっ血域が問題となる。中肝静脈を根部で切離した場合、venous drainage map のデータを用いると平均的な中肝静脈の灌流領域の割合は 32.7% であり、その領域がうっ血すると予想される。一方で S8 部分切除では切除される肝実質はこのうっ血域の中に入っており、肝実質の容積の喪失分は少ない。従って、中肝静脈を再建しなくても約 60% の非うっ血残肝容積が確保されることが予想できる。図 6 の診療アルゴリズムに照らし合わせた場合、静脈再建は不要と判断され、中肝静脈非再建の S8 部分切除が許容できる。実際にはシミュレーションが行われ、予想うっ血域は 35.0% と算出されていた。中肝静脈は再建しなかったが (図 7b-d)、術後合併症なく 9 日目に退院した。

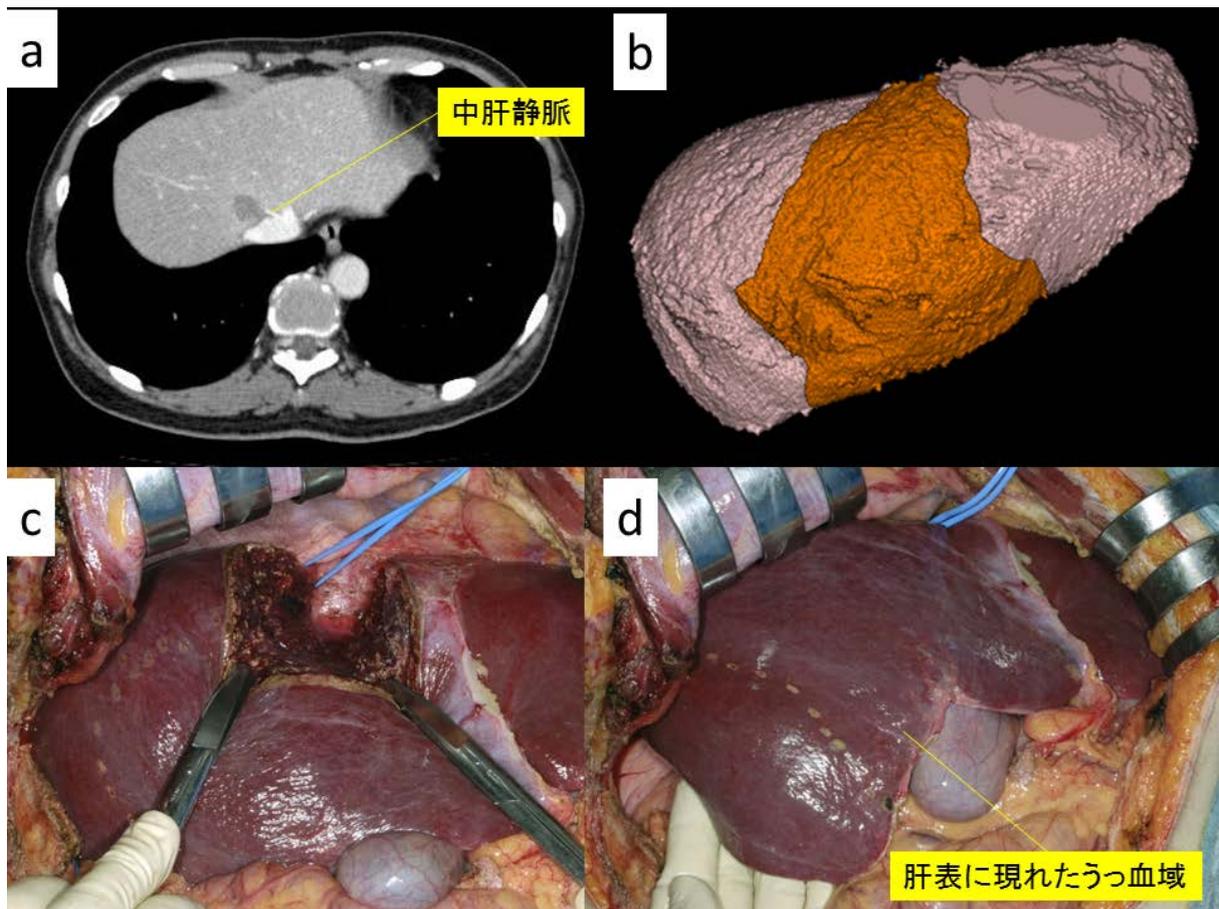


図7. 大腸癌肝転移に対してS8部分切除、中肝静脈合併切除を施行した症例

- a. S8 腫瘍の中肝静脈への浸潤が疑われる。
- b. シミュレーションを用いた中肝静脈の灌流域の計算。予想うっ血域は35.0%であった。(Venous drainage map を用いて算出したうっ血域は32.7%)
- c. S8 部分切除、中肝静脈合併切除を施行。
- d. 肝表にうっ血域が確認された。

(2) 症例 2

症例は 67 歳、男性。肝 S4 から外側区域を占拠し、中肝静脈と左肝静脈に根部で浸潤する肝内胆管癌に対し左肝切除、中肝静脈合併切除が必要と考えられた (図 8a)。

ICG15 分停滞率は 12.1% と軽度の肝予備能低下を認めた。全肝容積に対する左肝、右肝の容積はそれぞれ 32%、68% であったため、単純に幕内基準に則れば左肝切除は可能と判断できる。しかし中肝静脈合併切除を行った場合には V8i、V8v、V5 の領域がうっ血するため、Venous drainage map のデータを用いて計算を行うとうっ血域は合計で 19.5%、非うっ血残肝容積は 48.5% と推定される。図 6 のアルゴリズムに従うと ICG15 分停滞率が 10% 以上の場合は 50% 以上の非うっ血残肝容積を確保することが望ましく、本症例では中肝静脈を再建することが推奨される。実際に行われたシミュレーションでは非うっ血残肝容積は 47.8% と算出された。本症例ではホモグラフトを用いた中肝静脈再建が行われた (図 8b-d)。術後合併症はなく、17 日目に退院した。

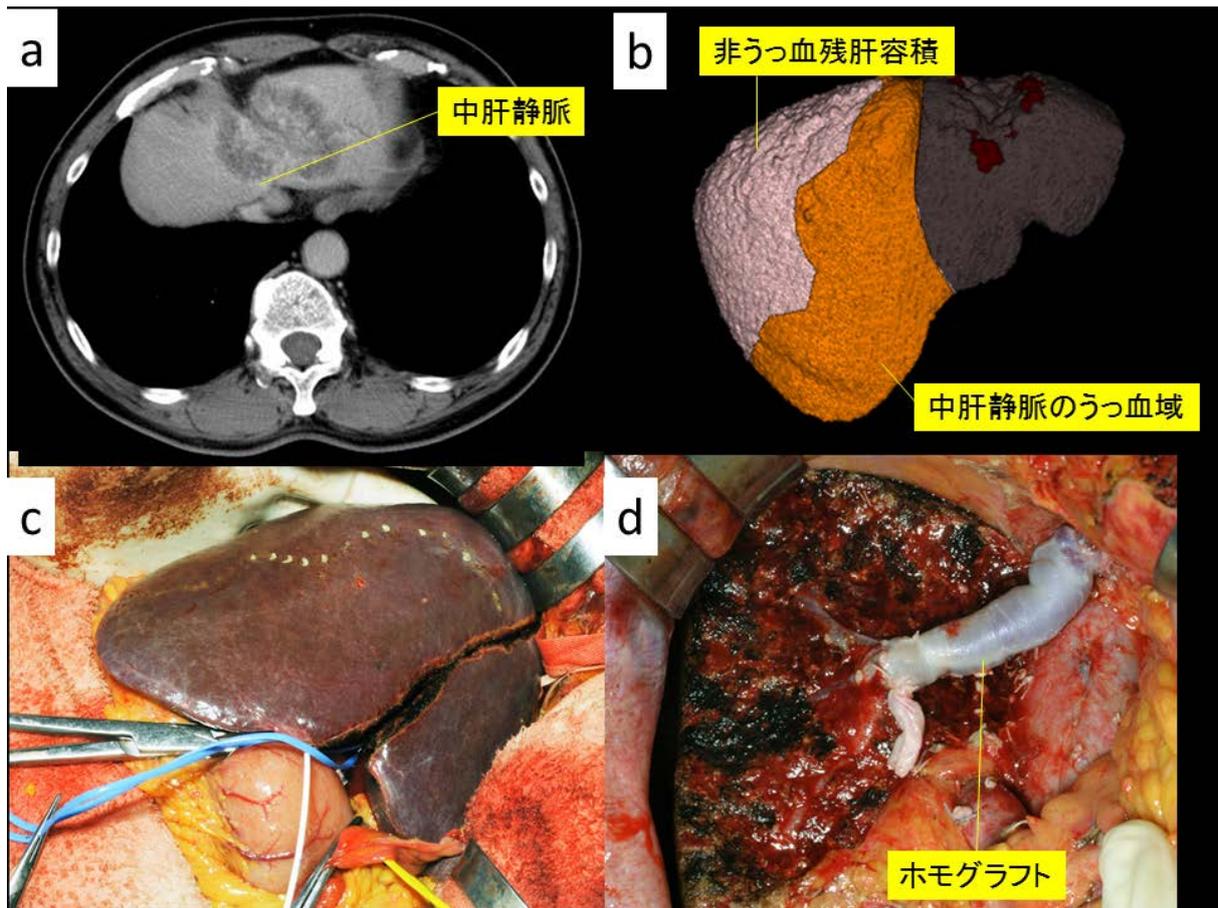


図 8. 肝内胆管癌に対して左肝切除、中肝静脈合併切除を施行した症例

- a. 腫瘍の中肝静脈への浸潤が疑われる。
- b. 実際のシミュレーションを用いた中肝静脈の灌流域の計算。非うっ血残肝容積は47.8%と算出された。(Venous drainage map を用いて算出したうっ血域は19.5%、非うっ血残肝容積は48.5%)
- c. 左肝切除、中肝静脈合併切除を施行。
- d. ホモグラフトを用いた中肝静脈の再建。

5. 考察

これまで肝静脈の解剖学的バリエーションに関してはいくつかの報告(34-36)があるものの、肝静脈枝の命名は施設によって異なっているのが現状であり、またそれぞれの静脈枝の灌流領域を検討した報告もない。本研究では、主要な肝静脈枝を定義しその典型的な形態と灌流容積を **venous drainage map** と名付けた 6 つのシェーマで示した。肝静脈枝は基本的には灌流する亜区域に基づいた名を用い、特徴的な分枝は個々に命名した。生体肝移植の領域でよく用いられる名前を優先して使用した。

LHV は全肝の約 20% を灌流する。一般的に LHV に灌流される容積は残肝に比して小さいことが多く、LHV 領域のうっ血が問題になることは多くない。V2、V3 によって構成される LHV 本幹は S2 と S3 の境界を走行し MHV と共通管を形成した後、IVC に流入する。まれに LHV と MHV が共通管を形成しない症例があることが Nakamura ら(36)により報告されているが、本研究では全例で LHV と MHV が共通管を形成した。LSV は S2 の横隔膜面を走行し S2 の頭側を灌流するため、肝離断の際に離断面に現れ問題になることは少ない。しかし、LSV は左下横隔静脈と合わさり、LHV に合流することなく直接 IVC に流入することがある。このコミュニケーションは CT で確認できることは少なく、術中に気付くことが多い。外科医は左肝授動の際にこれを損傷しないよう注意を払う必要がある。UFV は S3 と S4 の間を走行し、LHV に流入する。まれに MHV に流入することもある。それゆえ、UFV は S4 系統的切除など、S3 と S4 の間を離断する際にランドマークとなる。

MHV は Rex-Cantlie line として知られる肝臓の左右境界を走行し、その両側を広く灌流しながら合計で全肝の約 30%を灌流する。そのため、MHV のうっ血は他の主肝静脈のうっ血より臨床的に問題になることが多い。前述したように MHV は S4 の 76.1%を灌流する。つまり、MHV 合併切除を伴う右肝切除や、MHV なしの左肝グラフトにより S4 の大部分がうっ血する可能性がある。この場合、左肝の約 26%がうっ血する計算になる。また右側の分枝、つまり V8i、V8v、V5 の灌流域の合計は全肝の 19.5%、右肝の 31.0%になる。これは右肝グラフトにおける V8、V5 再建の重要性を示唆する所見である(37)。

RHV は全肝の 39.6%を灌流し、主肝静脈のうち最も大きな領域を灌流する静脈である。RSV は LHV に相対する静脈であるが、LSV は CT で確認できる症例が約半数であるのに対し、RSV はほぼ全例で確認することができる。術中超音波では CT とは異なり、多くの症例で十分な太さを持った LSV が同定できる。これは LSV が左横隔膜の直下を走行しているため、心拍動の影響を受けて CT での描出が低下することによって考えられる。RSV が下大静脈靱帯の直下に見られることが多いという事実は臨床的な重要性を持つ。下大静脈靱帯の処理には結紮またはエネルギーデバイスによる十分なシーリングを行う必要がある。RHV 本幹は V6、V7 が次々に合流して形成されるが、その形態は多岐に及んでおり簡潔に分類することは難しい。S6 を灌流する IRHV が存在する場合、RHV に流入する V6 は少なく RHV 本幹は大部分が V7 により形成されることになる。V8d はほぼ全例で確認されるが、RHV 合併切除を伴う後区域切

除など V8d を切離する術式においても、残肝容積に対するうっ血域は通常小さいため、V8d 領域のうっ血が臨床的に問題になることはほとんどない。

腫瘍による浸潤で RHV を合併せざるを得ない症例に対しても IRHV を温存することでうっ血を回避した手術が成立する(38)。このように S6 の灌流パターンの理解は、大きな臨床的意義を持つ。また、十分なサイズを持った MRHV や IRHV は右肝グラフィトを用いた生体肝移植の際にも重要である(39, 40)。

これまでに詳細な肝静脈の灌流パターンについての報告はないが、大まかな肝静脈の灌流領域については報告されている。Neumann ら(41)は MHV の 4 つの主要な分枝の灌流容積を計算し、V4inf と V5 の形態に注目して 3 つのタイプに分けている。Radtke ら(31)は主肝静脈と副肝静脈の灌流領域を計算し、支配形態により分類した。大きな MHV を持つタイプと大きな副肝静脈(IRHV, MRHV)を持つタイプは肝移植後のうっ血のリスクが高いことを示している。

肝静脈の末梢での結合は、正常肝において CT で確認されることが少ないため、考慮されていない。つまり、主肝静脈を合併切除した場合にも、静脈末梢のコミュニケーションをバイパスとして別の主肝静脈に流入し、うっ血域が出現しないこともある(42)。ただし、術前にコミュニケーションの有無を確認することは困難であるため、術式はコミュニケーションがないものとして計画する必要がある。

肝静脈分枝の定義についてはコンセンサスがなく、それぞれの名前についても詳しくまとめられたものはない。また静脈枝の命名は様々である。LSV は left superior vein 、

UFV は left medial vein、fissural vein などと呼ばれることもある(36, 43)。MHV の分枝では、V4、V5、V8 という呼び名は広く用いられているが、V4sup、V4inf、V8i、V8v のように灌流域によって詳細に分けた報告はない。V4sup、V4inf、V8i、V8v をそれぞれ、left superior branch、left inferior branch、right superior branch、right inferior branch と命名している報告もわずかにある(41)。さらに LSV と同様、RSV は right superior vein と呼ばれることがある。V8d の定義について報告した文献は少数である(44)。MRHV、IRHV という用語は肝胆膵領域で広く使われている。

本検討では CT の 3D 解析を基に主要な肝静脈枝を簡潔に定義し、それぞれの平均的な灌流域を解析した。統一された定義、用語は肝静脈解剖の理解を深め、この venous drainage map から得られる灌流容積の知識は肝臓手術の際に肝静脈再建の有用な指標となり得ると考えられる。

6. 小括

100例の肝移植ドナーの肝静脈分枝形態を解析し、肝静脈枝を簡潔に定義した上で、3次元シミュレーションを用いて主要な分枝それぞれの平均的な灌流域を算出した。左肝静脈、中肝静脈、右肝静脈はそれぞれ全肝の20.7%、32.7%、39.6%を灌流した。左肝静脈の分枝は、LSV、UFVがそれぞれ全肝の2.1%、3.7%を灌流した。中肝静脈の分枝は、V4sup、V4infがそれぞれ2.1%、5.6%、V8i、V8v、V5がそれぞれ5.6%、3.1%、10.8%を灌流した。右肝静脈の分枝は、RSV、V8dがそれぞれ4.8%、3.4%を灌流した。副肝静脈（MRHVまたはIRHV）と尾状葉静脈は左肝静脈、中肝静脈、右肝静脈領域以外の7.0%を灌流した。副肝静脈は、MRHVが20%、IRHVが34%に存在し、それぞれが存在した場合に全肝の8.0%、10.6%を灌流した。右肝静脈の灌流域は副肝静脈の存在で変化し、MRHVのみ存在した場合; 40.2%、IRHVのみ存在した場合; 34.1%、MRHVとIRHVが両方存在した場合; 20.9%であった。

本検討は肝静脈を2次分枝レベルまで定義し、その領域分布と平均的な灌流容積を系統的に示した世界初の報告であり、手術計画や静脈再建の要否に関する術中判断の一助となる情報を提供し得ると思われる。

研究2 大腸癌肝転移に対する術前化学療法後の肝容積の変化

1. 背景

肝のvolumetryは術前評価として全例でルーチンに行われるが、特に化学療法を受けた既往のある症例で肝実質の萎縮が見られることはしばしば経験されてきた。劇症肝炎や肝硬変症例では肝臓が萎縮することがよく知られているが、化学療法が肝容積に影響を与えることについて検討した報告はない。この研究では、化学療法と肝容積変化の関係について検討し、化学療法を受けた症例における肝容積ないし肝容積変化率の臨床的意義について検討を行った。

2. 方法

(1) 患者背景

2015年1月から2015年12月の間に、大腸癌肝転移に対し初回肝切除を施行された465人（東京大学医学部附属病院肝胆膵外科：205人、日本赤十字社医療センター：145人、虎の門病院：115人）を対象とした。そのうち154人が肝切除前に化学療法を施行されており、単純CTのみ、5mmより大きなスライス幅のみで撮影されているなど、CTの質が低くシミュレーションソフトによる容積測定に適さなかった44人を除いた110人について解析を行った。

この後ろ向き研究には東京大学大学院医学系研究科倫理委員会の許可を得た包括

同意によって得られたデータベースを用いた（倫理番号2158-(5)）。また、本研究につき開示すべき利益相反はない。

（2）術前検査

肝切除前には造影CT撮影とICG-R15値を用いた肝機能検査がルーチンに行われた。肝切除の術式は肝予備能と予想残肝容積を基にした基準（幕内基準）に則して決定された(8)。予想残肝容積が40%を下回るようであれば、術後肝不全を予防するために術前門脈塞栓術もしくは術中門脈塞栓を伴う二期的肝切除が選択された。

（3）肝容積の解析

全肝容積（TLV）は腫瘍容積を除いた正常肝実質の容積と定義した。肝容積測定は造影CTのDICOM画像データから平衡相、5mmスライスの画像を抽出し、肝シミュレーションソフト（SYNAPSE VINCENT、富士フィルム社）による解析を行った。シミュレーションソフトを使用することで肝実質、腫瘍および主要血管は半自動的に抽出されるが、肝実質や腫瘍の境界が正確に抽出されているかスライスごとに確認し、ずれている部分は手動で修正した。図8に実際の抽出時の画像を示す。この後、TLVと腫瘍容積は自動的に積分法を用いて計算される。門脈塞栓術を施行された症例については門脈塞栓術前のCT画像、二期的肝切除を施行された症例は一期目の肝切除前のCT画像が用いられた。標準肝容積（standard liver volume; SLV）は以下に示す浦田の

式(45) : $SLV = 706.2 \times \text{体表面積} + 2.4$ を用いて算出された。

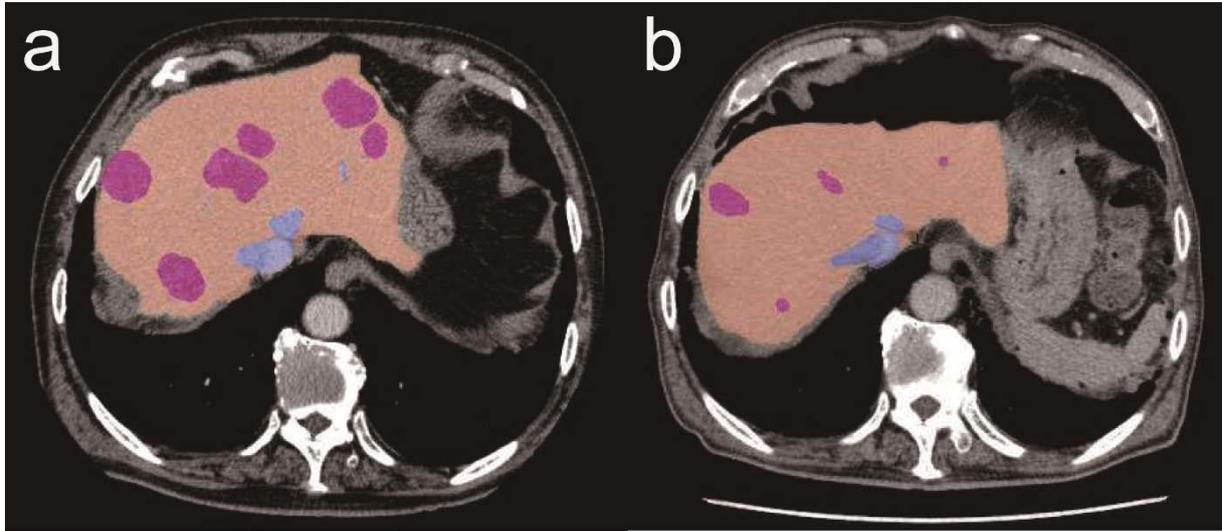


図8. 肝シミュレーションソフトSYNAPSE VINCENTを用いた肝容積測定
シミュレーションソフトを使用することで肝実質、腫瘍および主要血管は半自動式に抽出されるが、肝実質や腫瘍の境界が正確に抽出されているかスライスごとに確認し、ずれている部分は手動で修正した。これを全スライスで行うことで正確な肝容積、腫瘍容積が自動的に計算できる。aは化学療法前、bは同じ症例の化学療法後のvolumetryの様子を示している。

(4) 術後合併症の定義

肝切除は全例で根治切除を目的として行われた。術後合併症はClavien-Dindo分類(46)を用いて分類され、Grade III以上を主要な合併症と定義した。術後肝不全の定義は、血清ビリルビン値のピークが7mg/dL以上(47)とした。術後90日以内の死亡を手術関連死亡と定義した。

(5) 背景肝の評価

病理組織学検査はヘマトキシリン・エオジン染色したスライドを用いて行った。評価は各施設の病理医により行われた。脂肪化は、なし：0点、軽度：1点、中等度：2点、高度：3点としてスコアリングされた。2点以上を脂肪化ありと定義した。脂肪肝炎はKleigerらのスコアリングシステム(48)を用い、脂肪化は、5%以下：0点、5～33%：1点、33～66%：2点、66%以上：3点、実質炎症は、200倍1視野あたりのfociの数が、なし：0点、2個以下：1点、2-4個：2点、4個以上：3点、風船化は、なし：0点、少数：1点、多数：2点とした。脂肪化、実質炎症、風船化の合計で表される非アルコール性脂肪肝(Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)活動スコアが4以上で脂肪肝炎と診断した。類洞障害の診断には、以下に示すRubbia Brandtらのスコアリングシステム(49)を用いた。類洞障害なし：0点、軽度（小葉中心障害が小葉の1/3に限局）：1点、中等度（小葉中心障害が小葉の2/3に拡大）：2点、高度（完全小葉障害）とし、2点以上を類洞障害ありとした。

(6) 統計解析

連続変数にはWilcoxonの符号順位検定を用い、カテゴリー変数にはカイ二乗検定とFisherの正確検定を適宜用いた。3群間の検定にはKruskal-Wallisの検定を用いた。また、2変量の相関を表すためにPearsonの積率相関係数を用いた。肝予備能の低下に関連する因子を決定するため、ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析を行った。統計学的有意差は $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計解析はJMP Pro 9 (SAS institute Japan, Tokyo, Japan)を用いて行った。

3. 結果

(1) 患者背景

110人の患者の特徴を表4に示した。年齢の中央値(範囲)は63(28 - 81)歳で、63人(53.6%)が男性であった。ウイルス性肝炎および肝障害の既往のある患者はいなかった。腫瘍数の中央値(範囲)は5(1 - 67)個、腫瘍径の中央値(範囲)は3.8(0.6-20)cmであった。69人(87%)が単一レジメン、9人(8.2%)が2ライン、5人(4.5%)が3ライン以上の化学療法を術前に受けていた。化学療法サイクル数の中央値は6(1 - 75)サイクルであった。レジメンはすべての患者が5-フルオロウラシル(5-FU)ベースであり、オキサリプラチンが87例(79.1%)、イリノテカンが6例(5.5%)、オキサリプラチンおよびイリノテカンが14例(12.7%)に加えられた。5-FU単独は3例(2.7%)であった。分

子標的薬として抗VEGF抗体（ベバシズマブ）が65例、抗EGFR抗体（セツキシマブまたはパニツムマブ）が41例に加えられた。RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)を用いた化学療法効果判定ではPR: 63人(57%)、SD: 34人(31%)、PD: 13人(12%)であった。標準肝容積の中央値（範囲）は1125 mL (868-1524 mL)であり、ICG-R15の中央値（範囲）は9.0% (1.0-27.3%)であった。前述した基準に則して、術前門脈塞栓術は8人(7%)、二期的肝切除は6人(5%)に行われた。

表 4. 患者背景

背景因子	患者数	割合(%)
年齢(歳)		
中央値	63	
範囲	28-81	
性別		
男性	63	57.3
女性	47	42.7
原発巣		
大腸	65	59.1
直腸	45	40.9
肝転移個数		
中央値	5	
範囲	1-67	
化学療法前腫瘍最大径(cm)		
中央値	3.8	
範囲	0.6-20.0	
化学療法ライン数		
1	96	87.3
2	9	8.2
3	5	4.5
化学療法サイクル数		
中央値	6	
範囲	1-75	
≥6	70	63.6
<6	40	36.4
細胞障害性薬剤		
オキサリプラチン	87	79.1
オキサリプラチンおよびイリノテカン	14	12.7
イリノテカン	6	5.5
5-FU 単独	3	2.7
分子標的薬		
ベバシズマブ	60	54.5
セツキシマブ	26	23.6
パニツムマブ	10	9.1
ベバシズマブおよびセツキシマブ	4	3.6

ベバシズマブおよびパニツムマブ	1	0.9
なし	9	8.2
RECIST		
PR	63	57.3
SD	34	30.9
PD	13	11.8
標準肝容積(SLV) (mL)		
中央値		1125
範囲		868-1534
化学療法後 ICG-R15 値 (%)		
中央値		9.0
範囲		1.0-27.3
肝不全予防のための処置		
門脈塞栓術	8	7.3
二期的肝切除	6	5.5

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors、PR: Partial Response、SD: Stable Disease、PD: Progressive Disease

(2) ICG検査の結果

ICG-R15は107人の患者で測定された。ICG不耐症の患者1人を除き、106人について値を解析した。ICG-R15の中央値（範囲）は9.0 (1.0-27.3)であった。術前にもICG-R15が測定されていた患者が25人おり、この集団におけるICG-R15の中央値（範囲）は化学療法前9.9 (2.8-23.7)、化学療法後8.7(2.3-27.3)であった。

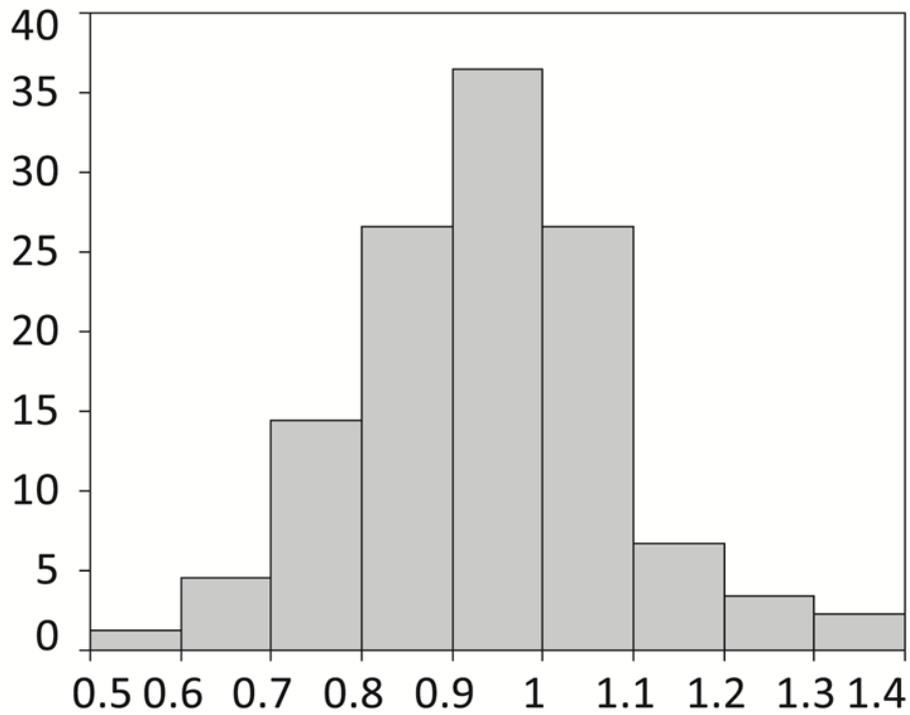
(3) TLVの変化

TLVの変化率を図9に示す。全肝容積の減少（ $TLV_{post}/TLV_{pre} < 1$ ）は75例(68.2%)で認められた。全症例で見ても、全肝容積中央値（範囲）は化学療法前1242 mL (723-1965 mL)から化学療法後1114mL (710-2193mL)と有意な減少が見られた($P < 0.001$)。中央値で見ると、全体の容積の減少率は10.3%であった。約半数が対象となると予想される10%をカットラインに設定し、さらにそれに合わせて10%増加群を設定した。多くの症例で化学療法前後にTLVの変化があることが示された。同一施設で化学療法と肝切除が行われデータが得られた47人において体重の変化を検討したところ、体重の中央値（範囲）は化学療法前が55 (38.4-90)kg、化学療法後が56.9 (34.8-96)kgであり化学療法前後で有意な体重の変化は見られず($P=0.581$)、今回のTLVの変化が体重変化に依存した可能性は低いと考えられた。また、この47人についてALT値の変化についても検討した。ALT値の中央値（範囲）は化学療法前が20 (10-84) IU/L、化学療法後が20 (10-136) IU/Lであり、化学療法前後で有意な変化を認めなかった($P=0.582$)（図

10a)。またALT変化率とTLV変化率の間に相関関係は認められなかった($r=-0.02$, $P=0.920$) (図10b)。

続いて、TLVの変化と肝予備能との関連を調べるため、TLVの変化率と化学療法後ICG-R15を散布図に示した(図11)。両者に弱い負の相関関係($r=-0.34$, $P=0.0003$)が見られた。つまり、TLVが縮小した症例では化学療法後のICG-R15が高い値を示すことがわかった。また、TLV変化を10%以上減少群(Group 1)、10%以内群(Group 2)、10%以上増加群(Group 3)の3群に分けて検討を行った。Group 1は42人(38.2%)、Group 2は57人(51.8%)、Group 3は11人(10.0%)であった。3群それぞれTLVのSLVに対する割合(TLV/SLV)を算出し、化学療法前TLV_{pre}/SLV、化学療法後TLV_{post}/SLVとした。これを図12に示す。3群それぞれ中央値(四分位範囲)を算出すると、Group 1ではTLV_{pre}/SLVが1.16(1.07-1.29)と1より高い値を示し、TLV_{post}/SLVは0.91(0.84-1.04)と1より低い値を示した。一方、Group 2ではTLV_{pre}/SLVは1.00(0.95-1.12)、TLV_{post}/SLVは1.00(0.93-1.11)と両者ともほぼ1に近い値を示した。またGroup 3ではTLV_{pre}/SLVは1.05(0.94-1.09)と1に近い値を示しTLV_{post}/SLVは1.19(1.05-1.37)と1より高い値を示した。つまり、TLVがほとんど変化しない症例では化学療法前後においてTLVが標準的な値を示し、TLVが増加する症例では化学療法前のTLVは標準的な値を示すが、化学療法後には標準より大きなTLVを示す。さらに、TLVが減少する症例は化学療法前に標準より大きなTLVを示すのにも関わらず、化学療法後には標準より小さな値を示した。

患者数(人)



TLVの化学療法前後比

図9. TLV の化学療法前後比とその人数

多くの症例で TLV が化学療法後に減少している。一方で化学療法後に増加する症例も見られる。

TLV: 全肝容積

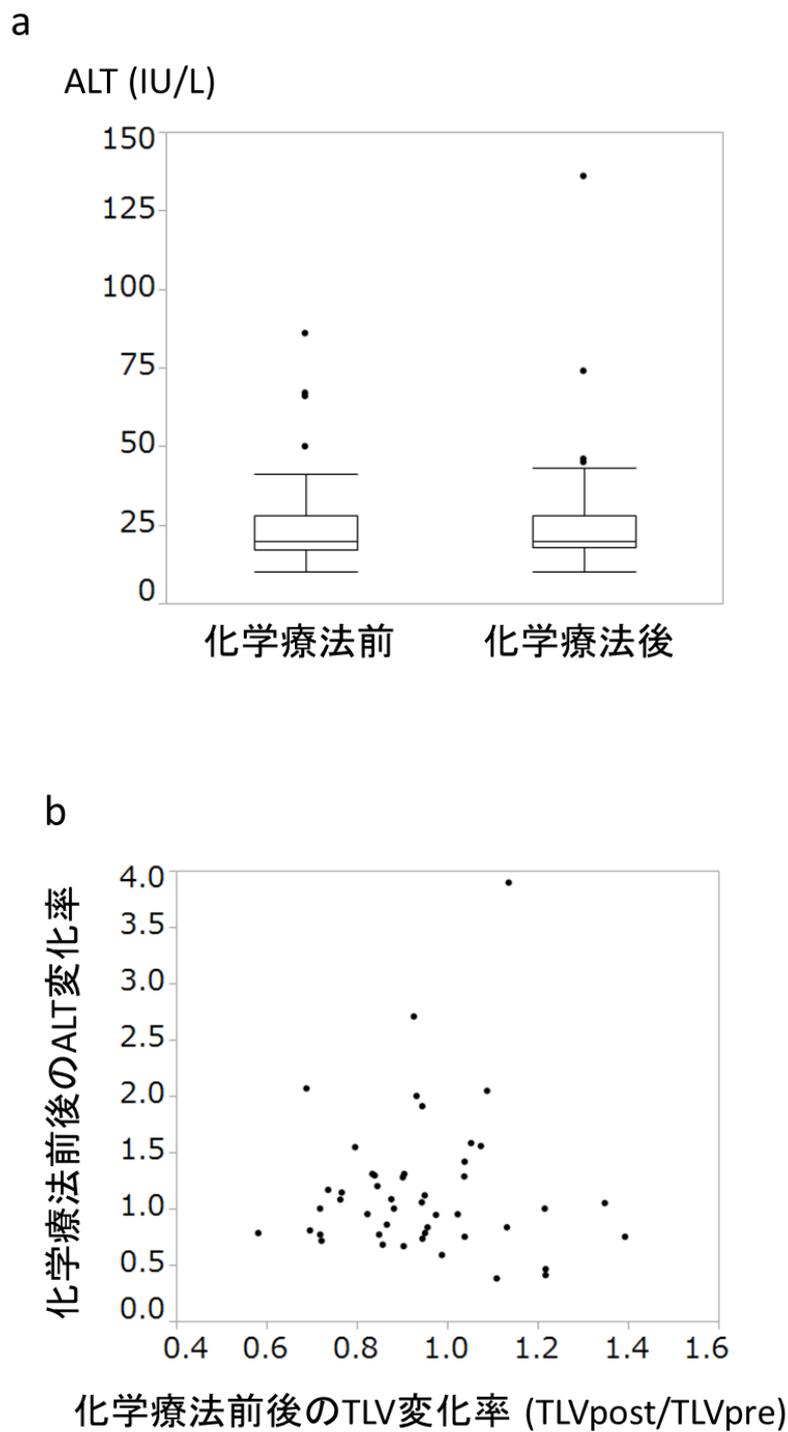


図 10. ALT 値の変化

a. 化学療法前後の ALT 値の変化(n=47)

中央値 (範囲) は化学療法前が 20 (10-84)IU/L、化学療法後が 20 (10-136) IU/L であり、化学療法前後で有意な変化を認めなかった(P=0.582)。

b. TLV 変化率と ALT 変化率の間に相関関係は認められなかった($r=-0.02$, $P=0.920$)

TLV: 全肝容積

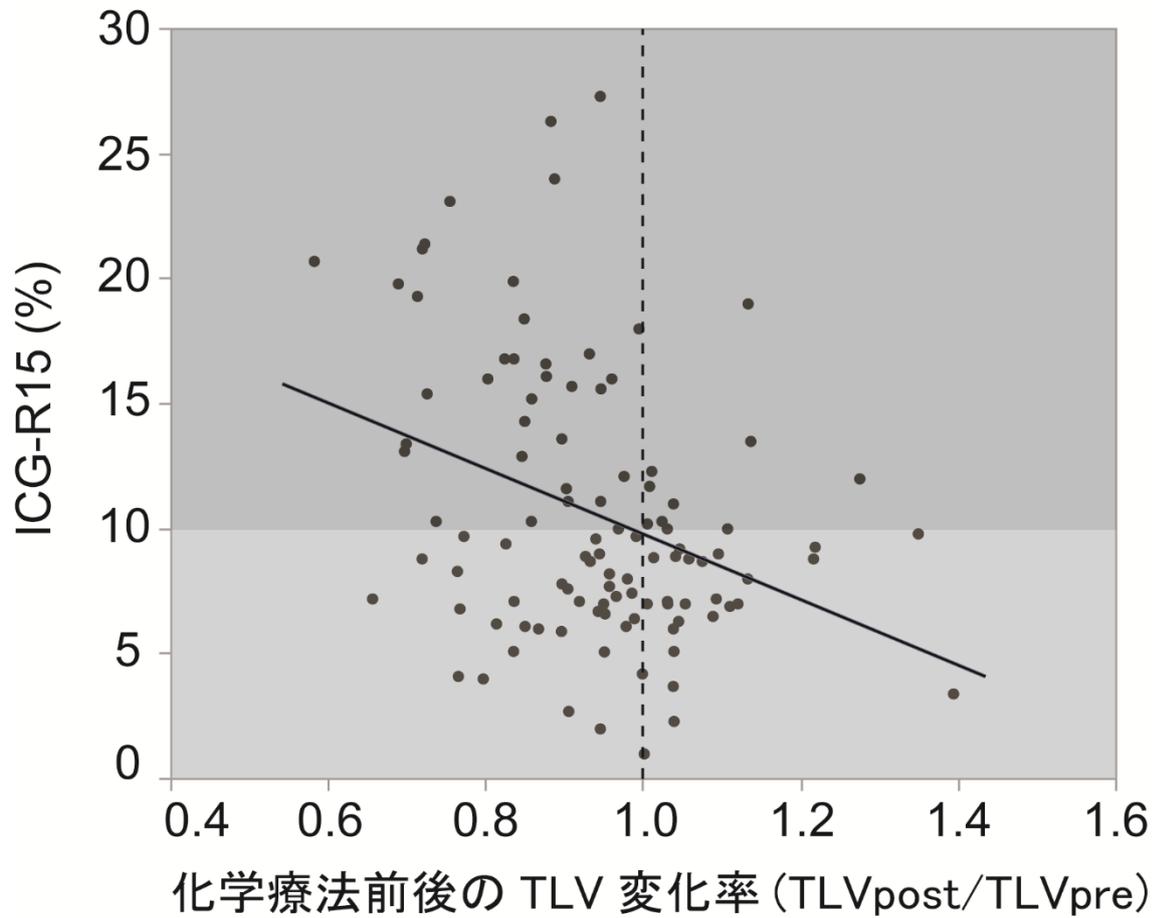


図 11. 化学療法前後の TLV 変化率(TLVpost/TLVpre)と ICG-R15 の関係
 TLV 変化率と ICG-R15 に弱い相関($r=-0.34$, $P=0.0003$)が認められた。
 TLV: 全肝容積

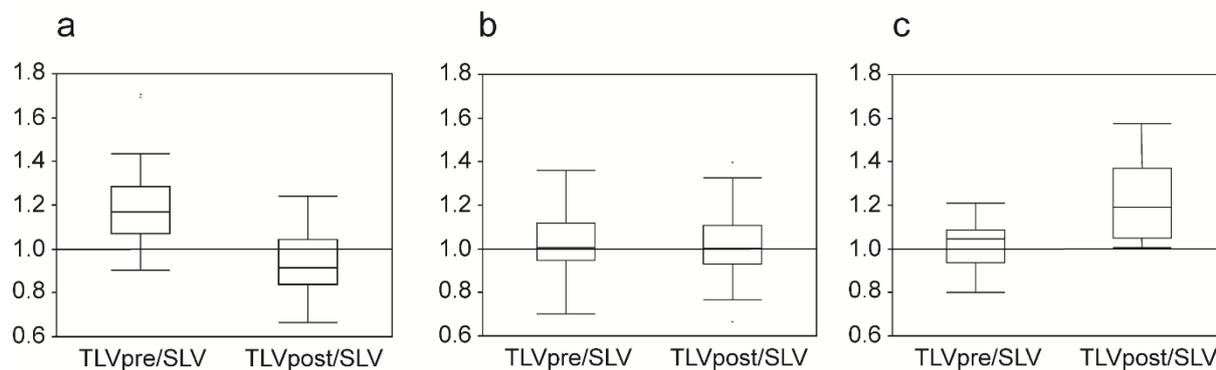


図 12. TLV の SLV に対する割合(TLV/SLV)

a. 10%以上減少群(Group 1)

化学療法前の TLV は SLV より大きな値をとるが、化学療法後には SLV より小さな値をとる(P<0.001)。

b. 10%以内群(Group 2)

化学療法前後で TLV は減少するものの、ともに TLV は SLV に近い値をとる(P=0.045)。

c. 10%以上増加群(Group 3)

化学療法前の TLV は SLV に近い値を示すが、化学療法後には SLV より大きな値をとる(P<0.001)。

(4) 肝容積変化に関連する因子

TLV変化の程度によって分けた3群と他の臨床因子との関係を表5に示した。年齢、性別、腫瘍数、化学療法ライン数、期間、レジメン、腫瘍の縮小率は3群間で差がなかった。化学療法前の腫瘍最大径はGroup 1で有意に大きかった($p=0.001$)。前述の如く、TLVpre/SLVはGroup 1で有意に大きく($p<0.001$)、TLVpost/SLVはGroup 3で有意に大きかった($p<0.001$)。また腫瘍の圧排による主肝静脈狭窄は、有意差はないものの10%以上減少群に多い傾向にあった($p=0.118$)。化学療法の治療効果を見てみると、PRはGroup 1に多い傾向にあったが、実際の腫瘍縮小率に統計学的有意差は見られなかった($p=0.170$)。ICG-R15はGroup 1で有意に高い値を示した($p=0.004$)。脂肪化はGroup 3で有意に多く($p<0.001$)、脂肪肝炎も有意差はないもののGroup 3に多い傾向にあった($p=0.128$)。類洞障害、脾容積、術後合併症率はTLV変化との間に関連を認めなかった。

表 5. TLV 変化率別の臨床病理因子

	10%以上減少群 n=42	10%以内群 n=57	10%以上増加群 n=11	P value
年齢(歳)	64 (37-77)	62 (28-81)	64 (35-77)	0.899
性別(男性の割合)	25/42 (59.5%)	30/57 (52.6%)	8/11 (72.7%)	0.643
腫瘍数 2 個以上	34/42 (81.0%)	49/57 (86.0%)	8/11 (72.7%)	0.459
化学療法前腫瘍最大径 (cm)*	5.8 (3.3-8.8)	3.1 (1.7-5.5)	4 (1.3-5.6)	0.001
化学療法前の門脈2次分枝 の腫瘍による狭窄	12/42 (28.6%)	11/57 (19.3%)	3/11 (27.3%)	0.701
化学療法前の肝静脈の腫 瘍による狭窄	22/42 (52.4%)	17/57 (29.8%)	4/11 (36.4%)	0.118
化学療法ライン数(2 以上)	6/42 (14.3%)	5/57 (8.8%)	3/11 (27.3%)	0.477
化学療法の期間(3 週以上)	28/42 (66.7%)	35/57 (61.4%)	7/11 (63.6%)	0.903
細胞障害性薬剤				
オキサリプラチン	39/42 (92.9%)	52/57 (91.2%)	10/11 (90.9%)	0.904
イリノテカン	9/42 (21.4%)	7/57 (12.3%)	4/11 (36.4%)	0.292
分子標的薬				
ベバシズマブ	23/42 (54.8%)	36/57 (63.2%)	5/11 (45.5%)	0.676
セツキシマブまたは パニツムマブ	17/42 (40.5%)	19/57 (33.3%)	5/11 (45.5%)	0.834
腫瘍容積縮小率 e*	-42% (-54% - -22%)	-32% (-52% - -2%)	-25% (-47% - +25%)	0.170
TLVpre/SLV	1.17 (0.90-1.71)	1.00 (0.70-1.36)	1.05 (0.80-1.21)	<0.001
TLVpost/SLV	0.91 (0.66-1.24)	1.00 (0.66-1.40)	1.19 (1.01-1.57)	<0.001
RECIST				
PR	29/42 (69.1%)	29/57 (50.9%)	5/11 (45.5%)	0.445
SD	10/42 (23.8%)	21/57 (36.8%)	3/11 (27.3%)	
PD	3/42 (7.1%)	7/57 (12.3%)	3/11 (27.3%)	
化学療法後 ICG-R15 (%) *	13.4 (7.2-18.4)	8.5 (6.6-10.3)	9.3 (7.0-12.0)	0.004
脾容積変化率*	1.05 (0.87-1.16)	1.11 (0.97-1.22)	1.07 (0.96-1.10)	0.333
術後合併症				
すべて	11/42 (26.2%)	19/57 (33.3%)	4/11 (36.4%)	0.855
重大	5/42 (11.9%)	5/52 (8.8%)	0/11 (0%)	0.806
背景肝の病理所見				
脂肪化	4/42 (9.5%)	5/57 (8.8%)	7/11 (63.6%)	<0.001
脂肪肝炎	2/42 (4.8%)	3/57 (5.3%)	3/11 (27.3%)	0.128
類洞障害	4/42 (9.5%)	4/57 (7.0%)	0/11 (0%)	0.894

中央値(範囲)または *中央値(四分位範囲)

TLV: 全肝容積、SLV: 標準肝容積、RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors、PR: Partial Response、SD: Stable Disease、PD: Progressive Disease

(5) 肝予備能低下に関連する因子

肝予備能低下(ICG-R15 >15%)に対する多変量解析の結果を表6に示す。ロジスティック回帰分析は以下の12個の臨床因子：年齢65歳以上、性別、化学療法2ライン以上、期間12週以上、オキサリプラチンの有無、イリノテカンの有無、ベバシズマブの有無、セツキシマブまたはパニツムマブの有無、肝容積10%以上減少、脾容積10%以上減少、脂肪肝炎の有無、類洞障害の有無、について行った。解析の結果、男性(オッズ比: 4.8、95%信頼区間: 1.3-23.3、 $p=0.027$)、肝容積10%以上減少(オッズ比: 8.8、95%信頼区間: 2.8-33.3、 $p=0.0001$)が肝予備能低下と有意に関連した。

表 6. 肝予備能低下(ICG-R15 \geq 15%)と関連する臨床病理因子

	ICG-R15 $>$ 15% n=24	単変量解析			多変量解析		
		P	OR	95% CI	P	OR	95% CI
年齢(歳)							
>65	8/42 (19.1%)	0.474					
\leq 65	16/64 (25.0%)						
性別							
男性	20/62 (32.3%)	0.005	4.7	1.5-15.2	0.027	4.8	1.3-23.3
女性	4/44 (9.1%)						
化学療法ライン数							
1	21/92 (22.8%)	0.907					
2 以上	3/14 (21.4%)						
化学療法の期間(週)							
12 以上	17/68 (25.0%)	0.438					
12 未満	7/38 (18.7%)						
オキサリプラチン							
あり	20/97 (20.6%)	0.102					
なし	4/9 (44.4%)						
イリノテカン							
あり	7/20 (35.0%)	0.143					
なし	17/86 (19.8%)						
ベバシズマブ							
あり	12/60 (20.0%)	0.458					
なし	12/46 (26.1%)						
セツキシマブまたはパニツムマブ							
あり	9/40 (22.5%)	0.662					
なし	15/66 (22.7%)						
TLV 変化							
10% 以上減少	17/39 (43.6%)	<0.001	6.6	2.4-18.1	0.0001	8.8	2.8-33.3
10% 以内							
または 10% 以上増加	7/67 (10.5%)						
脾容積増加							
10% 以上	10/44 (22.7%)	0.979					
10% 未満	14/61 (23.0%)						
脂肪肝炎							
あり	3/8 (37.5%)	0.296					
なし	21/98 (21.4%)						

類洞障害

あり 4/8 (50.0%) 0.055

なし 20/98 (20.4%)

OR: オッズ比、TLV: 全肝容積

(6) 化学療法前後の肝容積変化とICG-R15変化の関係

術前後にICG-15Rを測定されていた25人に注目し、肝容積変化とICG-R15変化の関連を調べた(図13)。肝容積変化とICG-R15変化にはやや弱いながらも相関がみられた($r=-0.33$, $P=0.080$)。この25人のうち、肝容積10%以上減少は11人に見られ、そのICG-R15の中央値(範囲)は化学療法前8.5(3.7-18.0)、化学療法後13.4(4.1-26.3)であった。この集団内でもICG-R15の悪化を認めた。

ICG-R15変化率

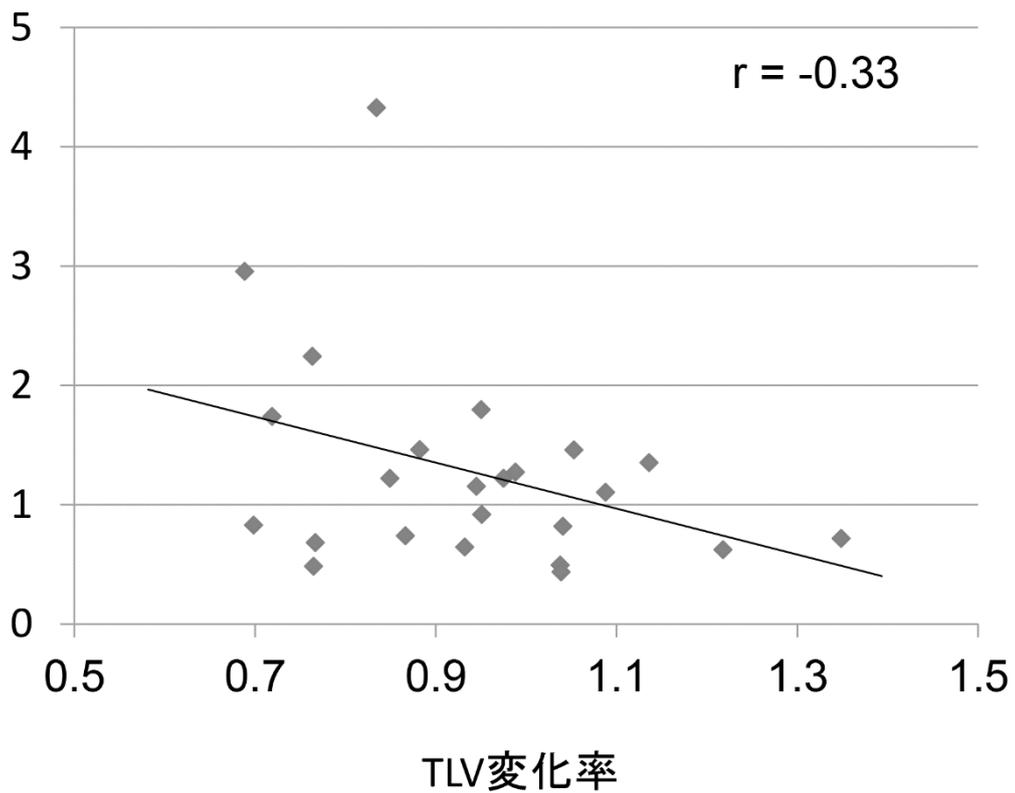


図 13. 肝容積変化と ICG-R15 変化の関係

化学療法前後に ICG-R15 を測定していた 25 例について、肝容積変化率と ICG-R15 変化率を散布図に示した。有意差はないながらも中等度の相関を示した($r=-0.33$, $p=0.080$)。

4. 考察

本研究では、化学療法前後の肝容積の変化とその臨床的な意義を解析した。約50%の症例で化学療法後に肝容積が10%以上減少し、肝容積の減少は肝予備能の低下に関連した。また、肝容積の増加は脂肪化および脂肪肝炎の出現と関連した。化学療法後の肝容積の変化とICG-R15の変化の間には相関が認められ、これは正常肝実質の減少が化学療法を誘因とする肝障害を反映する可能性が示唆された。

術前化学療法の期間が長くなるにつれて起こる脂肪化、脂肪肝炎、類洞障害など様々な肝障害と、それが術後合併症率、死亡率について与える影響はこれまでに多数報告されている(22, 24, 26, 50-52)。大腸癌肝転移に対する術前化学療法の目的が主に切除困難病変の根治切除率の向上であることを考えると、そのような患者には根治切除を達成するために大量肝切除が必要となることが多く、すなわち安全性を確保するために正確な残肝容積と肝予備能の評価が不可欠である。サンプリングエラーの問題と、背景肝の病理所見のみで肝予備能を判断することが困難であることから、術前の肝生検は一般的でない。それゆえ、この研究では化学療法後の肝容積の臨床的重要性、特に肝予備能の変化に主眼に置いて調査を行った。

ICG検査は肝予備能を測る感度の高い指標とされ、また化学療法関連肝障害の評価にも有用であることが報告されている(25, 53)。ICGは血漿中の蛋白に結合し、選択的に肝細胞に取り込まれた後、代謝されることなく胆汁中に排泄される。つまりICGの排泄速度は肝血流量、肝細胞の機能、胆汁排泄能を反映する。ICG-R15は、肝内シャ

ント形成や類洞毛細血管化により肝硬変の患者で高値を示すことが多い。類洞毛細血管化はアルブミンのような高分子蛋白の拡散を阻害し、またICGに結合した蛋白の取り込みを減少させる。その結果、ICGのクリアランスは肝硬変患者で遅延し、ICG-R15の上昇は肝機能障害を反映することになる(54)。Naritaらは化学療法による類洞障害による肝障害は類洞毛細血管化と関連し、類洞障害の病理所見とICG-R15がよく相関することを報告した(23)。一方で、WakiyaらはICG-R15が類洞障害やNAFLD活動スコアと相関しないことを報告しており(55)、ICG-R15と背景肝の病理所見との関連については議論の余地が残されている。本研究でもICG-R15と類洞障害や脂肪肝炎との間に明らかな関連は見られなかった。

一方、肝容積の減少とICG-R15の値の間には有意な相関が認められ、また多変量解析でも肝容積の10%以上の減少が肝予備能の低下(ICG-R15 \geq 15%)に関連する独立した因子であることが確認された。本研究の対象患者の中には活動性の肝炎患者や肝炎ウイルス既感染患者はおらず、生活習慣に関連する慢性肝疾患が存在する可能性はあるものの、肝予備能の低下は主に化学療法関連肝障害に起因する可能性が高い。この集団では、肝予備能の低下の頻度に対して、類洞障害や脂肪肝炎などの病理学的変化の頻度が少なかった。これらの結果により、化学療法中の早い段階で肝実質の病理学的変化として同定できない肝障害が存在し、また肝容積の変化がICG-R15の変化のみに表される肝予備能の低下を反映する可能性が示唆された。

対象集団全体で見た場合、肝容積は化学療法後にやや縮小する傾向が確認されたも

の、肝容積が減少する原因については明らかになっていない。肝容積が10%以上減少した群で、腫瘍の最大径が有意に大きく、腫瘍の圧排による肝静脈狭窄の頻度が多いことを考慮すると、1つの可能性として腫瘍周囲の浮腫性変化やうっ血が化学療法による腫瘍の縮小に伴って軽減され、肝容積が減少するという説明が考えられる。実際に10%以上減少群では化学療法前の肝容積がSLVよりかなり大きい値を示している。しかし、化学療法後の肝容積がSLVより小さい値を示していることを考慮すると、浮腫性変化やうっ血のみで説明するのは難しく、肝実質を委縮させ、結果として一部の患者において肝予備能の悪化をもたらす何らかの因子が存在する可能性が考えられる。一方、肝転移の最大径が肝容積減少と関連していたものの、肝転移巣の存在自体およびその縮小がTLVの変化に影響を与えたかどうかは明らかではない。肝転移を伴わない大腸癌の症例に化学療法が行われた場合、一般的に肝予備能検査や背景肝の病理検査が行われることはないため研究の対象外としたが、そのような症例で実際に肝容積が変化していることを確認することは本研究の妥当性を示す上で意義があり、将来的な検討が必要である。この研究の限界は、後ろ向き研究であることと、対象症例が少ないことである。実際に化学療法前後でICG-R15の変化が確認できたのは25人のみである。しかし、この研究では肝容積の変化と肝予備能の悪化や病理学的変化との潜在的な相関が示唆された。実臨床では、残肝の静的な容積のみが大量肝切除後のリスク評価に用いられており、ICG検査やアジアロシンチグラフィーなどの直接的な評価法は多くの施設で行われていない。この研究で示された肝容積の動的な変化が、転

移性肝腫瘍に対する化学療法時代に重要な臨床的意義を与える可能性がある。現在、化学療法前後での肝実質容積の変化と手術成績の関係に関するvalidation studyが他施設で進行中であり、preliminaryなdataでは既に同一の結果が確認されている。今後、肝実質の容積変化をもたらすメカニズムの解明が進み、より鋭敏な肝予備能評価法に寄与することが期待される。

5. 小括

大腸癌肝転移に対する化学療法後の肝実質容積の変化について検討を行った。

68.2%の患者で正常肝容積が減少しており、肝容積減少率とICG-R15値の間に相関がみられた。肝容積変化を10%以上減少群、10%以内群、10%以上増加群の3群に分けて臨床因子との関連を解析すると、10%以上減少群ではICG-R15が有意に高い値を示し、10%以上増加群では背景肝の脂肪化が有意に多かった。多変量解析を用いて、肝予備能低下(ICG-R15>15%)に影響を与える臨床因子を検討すると、肝容積の減少が独立したリスク因子であった。さらに化学療法前後にICG-R15値を測定した集団(n=25)について解析すると、肝容積変化率とICG-R15変化率の間にも相関がみられ、dynamicな肝容積の減少が肝予備能の悪化と相関している可能性が示唆された。

大腸癌肝転移に対する術前化学療法後の肝容積の減少はICG-R15で示される肝予備能の低下と関連し、肝容積の増加は肝実質の脂肪化と関連する可能性が示された。以上より、肝容積の動的変化が肝予備能の予測の一助となり、大量肝切除後の肝不全リスク評価の指標となりうる可能性が示唆された。

本研究の意義と今後の展望

本研究の意義は、肝臓外科学分野においてこれまで有効な解析手法が存在せず、明らかにされてこなかった臨床上の疑問点を、3次元シミュレーション技法を用いることで客観的データとして示した点にある。

Venous drainage map は、3次元シミュレーションを用いることで初めて明らかにされた肝静脈に関する初の系統的な解剖理論であり、手術計画のみならず、術中に主要静脈への腫瘍の浸潤や操作中の静脈損傷など予期せぬ状況に遭遇した場合、静脈再建の可否や術後合併症リスクの予測に有用な基礎的知識を与え得るものである。3次元シミュレーション技術は high volume center を中心に一般的になりつつあるが、世界的には未だ導入は少なく、本邦でも導入していない施設が多数存在する。そうした施設において肝切除を行う場合、これまで曖昧にされてきた肝静脈の解剖に関する知識を持っておくことは、手術の安全性の確保や術中判断の一助として重要な知見をもたらさう。

さらに、肝の容積評価から明らかにされた化学療法後の肝容積変化は、化学療法の前後で肝容積にdynamicな変化があることを客観的に示した世界初の報告である。従来のhand-trace法を用いたvolumetryでは測定誤差として認識されていたであろう現象が、シミュレーション技術によるvolumetryの正確性により示されたといえる。本研究で注目すべきは肝容積が減少した場合に肝機能が悪化するという点、また肝容積が増大した場合は脂肪化などの組織障害が見られやすい点である。本邦において手術の安

全性の評価はICG検査と残肝容積を組み合わせて行われているが、国外では残肝容積の大きさのみで手術適応を決定している施設が大半であり、そのような施設においては肝容積の著明な減少を示した症例に対して、追加で肝予備能検査を行う、安易な大量肝切除を避け肝実質をなるべく温存する術式を検討するなど、リスク回避を考慮する上での指標として用いられる可能性がある。実際に肝容積変化が肝不全率や術後死亡率に影響を与えるのかという問いに対しては他施設でのvalidation studyの結果を待つ必要があるが、preliminaryなdataでは本検討と合致する結果が既に確認されており、化学療法に伴う肝容積の動的変化は、大腸癌肝転移に対する集学的治療において重要な指標として採用される可能性がある。今後、肝容積が減少するメカニズムの解明とともに、より鋭敏な術前リスク評価手法の確立が望まれる。

まとめ

- ・ 3次元シミュレーション技法を用いて主要な肝静脈枝を簡潔に定義し、それぞれの平均的な灌流域を解析した。
- ・ 左肝静脈、中肝静脈、右肝静脈はそれぞれ全肝の20.7%、32.7%、39.6%を灌流した。残りの7.0%は副肝静脈または尾状葉静脈により灌流された。副肝静脈は、MRHVが20%、IRHVが34%に存在し、それぞれ全肝の8.0%、10.6%を灌流した。
- ・ 左肝静脈の分枝は、LSV、UFVがそれぞれ全肝の2.1%、3.7%を灌流した。中肝静脈の分枝は、V4sup、V4infがそれぞれ2.1%、5.6%、V8i、V8v、V5がそれぞれ5.6%、3.1%、10.8%を灌流した。右肝静脈の分枝は、RSV、V8dがそれぞれ4.8%、3.4%を灌流した。
- ・ 右肝静脈の灌流域は副肝静脈の存在で変化し、MRHVのみ存在した場合; 40.2%、IRHVのみ存在した場合; 34.1%、MRHVとIRHVが両方存在した場合; 20.9%であった。
- ・ 大腸癌肝転移に対する化学療法後に、68.2%の患者で腫瘍を除いた正常肝容積が減少しており、肝容積減少率とICG-R15の間に相関がみられた。
- ・ TLV変化を10%以上減少群、10%以内群、10%以上増加群の3群に分けて臨床因子との関連を解析すると、10%以上減少群ではICG-R15が有意に高い値を示し、10%以上増加群では背景肝の脂肪化が有意に多かった。
- ・ 多変量解析を用いて、肝予備能低下(ICG-R15>15%)に影響を与える臨床因子を検討すると、肝容積の減少が独立したリスク因子であった。

- ・ 化学療法前にもICGを測定した集団(n=25)について解析すると、TLV変化率とICG-R15変化率の間にも相関がみられた。
- ・ 化学療法後のTLV変化は、肝切除術前リスク評価の指標となり得る可能性が示唆された。

結論

本研究では肝切除術の安全性の向上を目的に、これまで適切な解析手法がなく明らかにされてこなかった肝内脈管の解剖理論ならびに肝実質の動的容積変化について3次元シミュレーション技法を用いた検討を行った。肝静脈枝の灌流域に関する研究では、生体肝移植ドナー100例から各静脈枝の平均的な灌流域を算出し、肝静脈切離や再建の判断に必要な静脈灌流の系統的な知識が得られた。大腸癌肝転移化学療法後の肝容積変化に関する研究では、肝容積の変化が化学療法関連肝障害の新たな術前評価指標となる可能性が示唆された。本研究結果は明日からの肝臓外科学の実臨床に応用可能な新しい知見であり、今後さらなる検討とともに肝切除術の安全性向上に寄与することが期待される。

謝辞

指導教官として、多岐にわたりご指導いただいた東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科・人工臓器移植外科教授 國土典宏先生に深く感謝いたします。

研究の原案から論文の執筆、研究の総括まで、直接ご指導いただいた虎の門病院消化器外科 進藤潤一先生に深く感謝いたします。

日常の議論を通じて多くの知識や示唆をいただいた東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 臓器病態外科学講座 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 准教授 長谷川潔先生、准教授 阪本良弘先生、講師 金子順一先生、講師 赤松延久先生、講師 有田淳一先生、さらに医局員の皆様に感謝いたします。

引用文献

1. 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2006~2007): 日本肝癌研究会; 2014.
2. Kenjo A, Miyata H, Gotoh M, Kitagawa Y, Shimada M, Baba H, Tomita N, Kimura W, Sugihara K, Mori M. Risk stratification of 7,732 hepatectomy cases in 2011 from the National Clinical Database for Japan. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;218(3):412-22.
3. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, Hatano E, Tanahashi Y, Mizuguchi T, Kamiyama T, Ikeda T, Tanaka S, Taniai N, Baba H, Tanabe M, Kokudo N, Konishi M, Uemoto S, Sugioka A, Hirata K, Taketomi A, Maehara Y, Kubo S, Uchida E, Miyata H, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(10):721-7.
4. Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, Gotohda N, Mizuguchi T, Takahashi Y, Hirokawa F, Taniai N, Watanabe M, Katou M, Nagano H, Honda G, Baba H, Kokudo N, Konishi M, Hirata K, Yamamoto M, Uchiyama K, Uchida E, Kusachi S, Kubota K, Mori M, Takahashi K, Kikuchi K, Miyata H, Takahara T, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2015;22(10):711-20.
5. Imamura H, Takayama T, Sugawara Y, Kokudo N, Aoki T, Kaneko J, Matsuyama Y, Sano K, Maema A, Makuuchi M. Pringle's manoeuvre in living donors. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9350):2049-50.
6. Takayama T, Makuuchi M, Inoue K, Sakamoto Y, Kubota K, Harihara Y. Selective and unselective clamping in cirrhotic liver. *Hepato-gastroenterology*. 1998;45(20):376-80.
7. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Annals of surgery*. 1989;210(1):13-9.
8. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*. 1993;9(4):298-304.
9. 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)*. 2003;138(11):1198-206; discussion 206.
10. 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. *Annals of surgery*. 1998;228(5):627-34.
11. Lamade W, Glombitza G, Fischer L, Chiu P, Cardenas CE, Sr., Thorn M, Meinzer HP, Grenacher L, Bauer H, Lehnert T, Herfarth C. The impact of 3-dimensional reconstructions on

operation planning in liver surgery. *Archives of surgery* (Chicago, Ill : 1960). 2000;135(11):1256-61.

12. Rau HG, Schauer R, Helmberger T, Holzknecht N, von Ruckmann B, Meyer L, Buttler E, Kessler M, Zahlmann G, Schuhmann D, Schildberg FW. Impact of virtual reality imaging on hepatic liver tumor resection: calculation of risk. *Langenbeck's archives of surgery*. 2000;385(3):162-70.

13. Wigmore SJ, Redhead DN, Yan XJ, Casey J, Madhavan K, Dejong CH, Currie EJ, Garden OJ. Virtual hepatic resection using three-dimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms. *Annals of surgery*. 2001;233(2):221-6.

14. 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* (Baltimore, Md). 2005;41(6):1297-304.

15. 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*. 2002;73(5):765-9.

16. 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*. 2001;71(6):812-4.

17. 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*. 2013;58(2):247-53.

18. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Teh C, Tejpar S, Van Cutsem E, Vauthey JN, Pahlman L. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(9):729-41.

19. Kopetz S, Vauthey JN. Perioperative chemotherapy for resectable hepatic metastases. *Lancet* (London, England). 2008;371(9617):963-5.

20. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Kohne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(1):38-47.

21. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(8):1311-9.

22. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H,

- Castaing D, Adam R. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4983-90.
23. Narita M, Oussoultzoglou E, Chenard MP, Fuchshuber P, Rather M, Rosso E, Addeo P, Jaeck D, Bachellier P. Liver injury due to chemotherapy-induced sinusoidal obstruction syndrome is associated with sinusoidal capillarization. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(7):2230-7.
24. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Wei SH, Huang SY, Mahvash A, Gupta S, Wallace MJ, Vauthey JN. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(8):2493-500.
25. Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, Maruyama Y, Inoue K, Ogata S, Takemura T, Kokudo N, Makuuchi M. Recovery of liver function after the cessation of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastasis. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(10):2747-55.
26. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):2065-72.
27. 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*. 2011;98(12):1742-51.
28. Shindoh J, Kokudo N, Satou S, Sugawara Y, Makuuchi M. Volumetric analyses of venous variations in the left liver using 3D-CT venography. *Hepato-gastroenterology*. 2006;53(72):831-5.
29. Belgihiti J, Clavien P, Gadzijev. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2000;2:333-9.
30. Shindoh J, Satou S, Aoki T, Beck Y, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Hidden symmetry in asymmetric morphology: significance of Hjortsjo's anatomical model in liver surgery. *Hepato-gastroenterology*. 2012;59(114):519-25.
31. Radtke A, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Molmenti EP, Schroeder T, Saner FH, Beckebaum S, Broelsch CE, Broering DC, Malago M. Hepatic venous drainage: how much can we learn from imaging studies? Anatomic-functional classification derived from three-dimensional computed tomography reconstructions. *Transplantation*. 2010;89(12):1518-25.
32. Hashimoto T, Sugawara Y, Kishi Y, Akamatsu N, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M.

Reconstruction of the middle hepatic vein tributary in a right lateral sector graft. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2005;11(3):309-13.

33. Kogure K, Kuwano H, Yorifuji H, Ishikawa H, Takata K, Makuuchi M. The caudate processus hepatic vein: a boundary hepatic vein between the caudate lobe and the right liver. *Annals of surgery.* 2008;247(2):288-93.
34. Couinaud C. *Surgical Anatomy of the Liver Revised.* Paris, France 1989.
35. Gupta SC, Gupta CD, Gupta SB. Hepatovenous segments in the human liver. *J Anat.* 1981;133(Pt 1):1-6.
36. Nakamura S, Tsuzuki T. Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surgery, gynecology & obstetrics.* 1981;152(1):43-50.
37. Akamatsu N, Sugawara Y, Nagata R, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Adult right living-donor liver transplantation with special reference to reconstruction of the middle hepatic vein. *Am J Transplant.* 2014;14(12):2777-87.
38. 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. *Surgery, gynecology & obstetrics.* 1987;164(1):68-72.
39. 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2004;10(4):541-7.
40. Ito K, Akamatsu N, Tani K, Ito D, Kaneko J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. The reconstruction of hepatic venous tributary in right liver living-donor liver transplantation: The importance of the inferior right hepatic vein. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2015.
41. Neumann JO, Thorn M, Fischer L, Schobinger M, Heimann T, Radeleff B, Schmidt J, Meinzer HP, Buchler MW, Schemmer P. Branching patterns and drainage territories of the middle hepatic vein in computer-simulated right living-donor hepatectomies. *Am J Transplant.* 2006;6(6):1407-15.
42. 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. *Annals of surgery.* 2002;236(2):241-7.
43. 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. *American journal of surgery.* 1996;171(2):286-8.
44. Cho A, Okazumi S, Makino H, Miura F, Ohira G, Yoshinaga Y, Toma T, Kudo H, Matsubara K, Ryu M, Ochiai T. Relation between hepatic and portal veins in the right

paramedian sector: proposal for anatomical reclassification of the liver. *World journal of surgery*. 2004;28(1):8-12.

45. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1995;21(5):1317-21.

46. 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. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.

47. 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. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(5):854-62; discussion 62-4.

48. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;41(6):1313-21.

49. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(3):460-6.

50. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *The Lancet Oncology*. 2009;10(3):278-86.

51. Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, Zhu AX. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma to the liver. *The oncologist*. 2009;14(11):1095-105.

52. Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *The oncologist*. 2007;12(7):825-39.

53. Krieger PM, Tamandl D, Herberger B, Faybik P, Fleischmann E, Maresch J, Gruenberger T. Evaluation of chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastases using indocyanine green clearance testing. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(6):1644-50.

54. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2009;39(2):107-16.

55. Wakiya T, Kudo D, Toyoki Y, Ishido K, Kimura N, Narumi S, Kijima H, Hakamada K. Evaluation of the usefulness of the indocyanine green clearance test for chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastasis. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(1):167-72.