

博士論文

蛍光イメージングを用いた  
肝静脈閉塞領域の肝機能評価と  
肝切除・肝移植への応用

河口義邦

蛍光イメージングを用いた  
肝静脈閉塞領域の肝機能評価と  
肝切除・肝移植への応用

東京大学大学院医学系研究科 平成 23 年 4 月入学

医学博士課程 外科学専攻 肝胆膵外科学

指導教員 國土典宏

申請者 河口義邦

目次

要旨	3
序文	4
方法	10
結果	16
考察	32
結論	37
引用文献	38
研究結果の公表	50
謝辞	54

## 【要旨】

肝切除・移植中にインドシアニングリーン(ICG)を静注することで得られる肝表面の蛍光イメージングを用いて、肝静脈閉塞領域の肝取り込み能は非閉塞領域より 30-40%に低下していることが分かった。同法を用いることで肝静脈合併切除を要する肝切除において当該肝静脈を一時的に遮断することで ICG 静注後に得られる蛍光イメージングを基に肝静脈の再建要否判定へ応用することや肝移植において再建肝静脈の成否判定へ応用することが可能であった。本報告で得られた結果は、肝静脈閉塞領域の ICG 取り込み能評価を通して同領域の機能と広がり術中リアルタイムに推測することを可能とし、肝切除・肝移植の安全性の向上に貢献する可能性がある。

**【序文】**

肝切除の成功例は 1950 年代に報告されたが、その後も長い間、術中・術後合併症が高い比率で認められ、安全性の高い手術とはいえない状況であった。その原因として、肝臓の大部分が肋骨の背後に隠れており手技が困難な点、血流が豊富な点、血管構造が肝実質内で不可視な点など挙げられる。そのため、肝切除はそのほかの消化管手術に比べ、ゆっくりと発展してきた[1]。1980 年代になり、CT、MRI や術中超音波[2]といった画像技術の発達やそれに伴う肝臓解剖の理解の向上によってその基本的な手技が安定してきた[1, 3-5]。結果として、術後死亡率は世界的に 5%以下に低下しており、安全性も向上している[1, 6-8]。現在では、さらなる手術手技の工夫や手術機器の進歩とともに、困難な症例にも適応が拡大され手術が施行される機会が増えている。最近の 3 次元 CT 技術と肝手術シミュレーション技術の発達により、肝臓の区域容積や肝静脈の還流領域を術前に正確に評価することが可能になっており[9-11]、肝切除や生体肝移植の安全性向上に貢献している。

肝臓は血流に富んだ臓器であり、心臓からのアウトプットの 1/4 が肝動脈・門脈を通して肝臓に流入している[12]。その後、肝に流入した血流は肝小葉に取り込まれ、その中心部を流れる静脈（中心静脈）を通して、左・中・右肝静脈に流出する。さらに下大静脈を経て右心房に至る[13]。肝静脈の閉塞や還流障害に

起因する病態が報告されているが、それらは閉塞部位に応じて、以下のように3つのレベルに分けられる：(1) シヌソイド閉塞症候群（シヌソイドや肝小葉レベルの静脈での還流障害）、(2) Budd-Chiari 症候群（肝静脈から下大静脈レベルでの還流障害）、(3) 鬱血肝（心臓レベルでの還流障害）[13, 14]。それぞれ一般的に肝機能の低下を来すことが知られている。シヌソイド閉塞症候群はシヌソイドの内皮細胞障害により3週間程度ののちに発症し、Budd-Chiari 症候群や鬱血肝は、数日のうちに発症することもあれば静脈血栓や心不全により数年を経て発症することもある。これら肝静脈閉塞性疾患に共通の症状として、肝腫脹による腹痛、黄疸、門脈圧亢進による腹水があげられる[14]。慢性的な Budd-Chiari 症候群の症状として肝硬変、下腿浮腫、腹腔内静脈吻合がみられることがある。また鬱血肝を呈する患者においては、心不全に付随する症状として頸静脈怒張、下腿浮腫、呼吸困難を認めることがある。それぞれの疾患には、閉塞部位に特徴的な症状の多彩性がみられるが、組織学的な所見はほぼ同一である。つまりシヌソイドの鬱血、肝細胞壊死と線維化の発達である[12, 13, 15, 16]。血液検査所見は、それぞれの疾患において共通のことが多く、高ビリルビン血症、高 aminotransferase 血症、高 alkaline phosphatase 血症などが観察される[17]。

肝臓手術に目を向けると肝切除や生体部分肝移植において肝静脈を合併切除することでその還流域が障害された領域（肝静脈閉塞領域）を生じることがあ

る。そのような肝静脈閉塞領域において発達する病態は、肝内の同領域で肝小葉の流出路障害が生じているものと考えられ、先述のシヌソイド閉塞症候群に類似した状態と考えられる。シヌソイド閉塞症候群は 1954 年に Bras らによりジャマイカの子供たちにおけるアルカロイド中毒に関連した肝静脈流域の閉塞に起因した病態として報告された[18]。またシヌソイド閉塞症候群という用語は、2002 年に DeLeve らの研究によりシヌソイドの内皮細胞障害に基づく肝静脈の還流障害に対する総称として名づけられた[19]。本症候群は、造血幹細胞移植[20]、高線量放射線治療後[21]、ある種の化学療法やアルカロイド摂取後[22-24]、肝移植後[25-27]に発症すると報告されている。シヌソイド閉塞症候群の初期症状として右季肋部痛、肝腫脹が挙げられており[28]、深刻な症状を呈する場合はビリルビンの上昇速度の増大や浮腫、腹水の増悪がみられ、発症後の死亡率は 3%-67%と報告されている[29, 30]。DeLeve らはマウスの肝静脈閉塞モデルを用いることで、初期の組織学的な変化としてシヌソイドの内皮細胞の脱落と内皮細胞バリアーにおける隙間の発達が存在することを報告した[31]。その他の初期の組織学的所見として、内皮細胞の浮腫、肝細胞の壊死による肝小葉や中心静脈の狭小化、肝細胞の壊死が報告されている。シヌソイド閉塞症候群の治療として利尿剤の投与と塩分のバランス管理が有用である。肝毒性のある薬剤の投与は避けるべきで、感染徴候がある場合には即時的な治療が必要である。組織型プラ

スミノゲン・アクチベーター、持続ヘパリン療法、アンチトロンビン III 投与、プロスタグランジン E1 製剤の有効性も報告されている[32-36]。

肝切除量限界に関する基準は確立しておらず、既報によれば安全とされる残肝容積に関しては 20%-40%と幅がある[37, 38]。それぞれ施設の基準に基づいて切除計画をたてているのが現状である。また残肝内に門脈血流のない領域を意図的に残すことは通常行わないが、腫瘍の切除のために肝静脈を一部合併切除することや、肝移植術において肝機能と肝容積、レシピエントの状態を考慮し、選択的に肝静脈を再建することは一般的である。そのため肝切除後や肝移植術後には、部分的に肝静脈の流出路が障害された領域（肝静脈閉塞領域）を生じることが日常診療においてみられることである。肝切除後、肝移植後に生じることのある部分的な肝静脈閉塞領域（部分的なシヌソイド閉塞症候群）に関しては、全肝において肝静脈の流出障害が生じているわけではないため、シヌソイド症候群と同様の病態を呈するわけではないが、以下のような事象が報告されている。同領域に流入する門脈が肝血流の流出路として機能する可能性があること[27]、同領域の壊死が認められることがあること[26]、同領域の肝再生が障害されること[25]といった事象である。そのため肝静脈閉塞領域の機能障害を防止するために、肝静脈断端は肝切除・肝移植術中に再建されることがある[39-41]。

3次元 CT 技術の発達により、肝臓の区域容積や肝静脈の還流領域を術前に正確



に評価することが可能となっている[9-11]。また肝静脈閉塞疾患の患者における肝機能は正常肝より低下していることが報告されている。術後残肝において肝静脈閉塞領域の肝機能は、肝静脈閉塞疾患を念頭に置くと正常な肝血流領域よりも低下しているとは予想されているものの、どの程度低下しているのかは未だに一定の見解がない状態である。肝静脈閉塞領域の肝機能の評価することが可能となれば、術前3次元CTによる領域の容積測定とあわせてさらに正確な術後残肝の機能も加味した容積を推定することや肝静脈を再建する基準を設定することが可能となる。インドシアニングリーン (ICG) は、これまで肝機能の評価に臨床応用された薬剤である。ICG濃度を測定できる近赤外線スペクトロスコピーを用いた研究で肝静脈閉塞領域におけるICG濃度を評価し、シヌソイドにおける還流が非閉塞領域のそれより低下していることが既報により示された[42]。同報告によると肝静脈閉塞領域のICG取り込み率の中央値は、非閉塞領域に対して0.5倍(範囲:0.1-0.9倍)と推測されたが、同時に同領域の定点観測による結果であることが研究の欠点として挙げられた。近年、タンパク質と結合したICGに近赤外光を照射することで呈する蛍光を画像化する技術が実臨床に応用されている(ICG蛍光法)。当初は心臓の冠動脈バイパスの吻合部の成否を判定すること[43]やリンパ管の吻合に応用されたり[44]、乳癌手術[45]や胃手術[46]においてセンチネルリンパ節の同定に応用された。さらに同イメージング

技術は肝胆膵手術、肝移植に応用されている。具体的には、経静脈的に投与された ICG は 100% 肝臓にとりこまれ、胆道にのみ排泄されることを原理とし、胆道同定法が報告された（蛍光胆道造影）[47-49]。さらに術前に投与された ICG が肝細胞癌や、周囲の腫瘍組織において排泄遅延が起こることを原理とした肝腫瘍同定法が報告された[50, 51]、また同様に肝区域を蛍光で同定する方法[52] や排泄遅延の生じる胆汁鬱滞領域を蛍光で同定する方法[53]がこれまで報告されている。

本研究では、まず肝切除後の残肝、移植・再建後のグラフトにおいて、ICG 静注により得られる肝表面の蛍光イメージングを観察することを試みた。さらにその蛍光強度を測定することで、ICG の肝取り込み能を評価し、肝静脈閉塞領域の肝機能を術中リアルタイムに推測することを目的とした。また本法と肝静脈閉塞領域の蛍光イメージングに関する知見を実臨床における肝切除、肝移植へ応用する方法についても評価したため詳述する。

## 【方法】

### 1. 肝静脈閉塞領域の肝機能評価

本研究は、倫理委員会による承認をうけて実施された（東京大学：

UMIN000003656, <http://center.umin.ac.jp/ctr/index.html>；国保 旭中央病院：

2013011505）。またすべての患者、ドナーからの同意をもとに本研究は施行された。

#### a. 対象

2010年6月から2011年9月までに東京大学医学部附属病院、肝胆膵外科・人工臓器移植外科において肝静脈合併切除を伴う肝切除を施行された22人、生体肝移植のレシピエント23人、同ドナー18人の計63人を対象とした。

#### b. 術前肝臓領域の容積測定

3次元CTと臓器容積解析ソフトウェア (Organ Volume Analysis: 日立メディコ、千葉市、日本) を用いて門脈の流入域・肝静脈の還流域をそれぞれ計算した。

#### c. ICG 蛍光法を用いた肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の術中肝取り込み能評価

##### i) 蛍光強度と ICG 濃度の関係

ICG をヒト血漿と混和し、5 つの異なる濃度に調節されたセルとコントロール（ヒト血漿のみ）の計 6 セルを用意し、それぞれの蛍光強度を蛍光強度測定ソフトウェア（U1147：浜松ホトニクス）で測定し、蛍光強度と ICG 濃度の関係を評価した。

#### ii) 肝表面の蛍光イメージングの観察

肝切除後、グラフト採取（ドナー手術）後、グラフト移植と肝血管再建（レシピエント手術）後に施行した。残肝容積 1mL あたりに対し 2.5 $\mu$ g となるよう調節された ICG を経静脈的に投与し、近赤外観察カメラ（PDE：浜松ホトニクス、浜松市、日本）を用いて肝表面で描出される蛍光イメージングを 300 秒観察し記録した。観察中は手術用電灯を消灯した状態で、カメラ本体を肝臓から 20cm の位置に固定して施行した。カメラのダイオードからの 760nm 波長の出力は 0.21mW/cm<sup>2</sup> と設定した。肝表面に描出された蛍光イメージングの蛍光強度を、蛍光強度測定ソフトウェア（U1147：浜松ホトニクス）を用いて 3 点測定しその平均値をもとに蛍光強度を算出した。肝静脈閉塞領域内でも明らかに蛍光強度の異なる領域が描出された場合、その低い領域の値を採用した。

#### iii) ICG 取り込み係数、ICG プラトー濃度

ICG 投与後 120 秒間の ICG 取り込み係数 ( $K s^{-1}$ )、240 秒時点のプラトーに達した ICG 濃度 ( $\mu g / mL$ ) を計算し、肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の間で比較した。

d. 残肝における肝静脈閉塞領域と術後肝機能・肝再生の関係の評価

機能的残肝容積を肝静脈閉塞領域の取り込まれた ICG のプラトー濃度 ( $C_{VO}$ ) と非閉塞領域の同濃度 ( $C_{Non}$ ) をもとに以下のように定義した。

$$(\text{機能的残肝容積}) = (\text{非閉塞領域容積}) + (\text{肝静脈閉塞領域容積}) \times C_{VO}/C_{Non}$$

全肝容積における機能的残肝容積の割合と術後肝機能の指標となる変数 (serum aspartate aminotransferase、alanine aminotransferase、ビリルビン値、PT-INR) との関係をレシピエント 23 例を除いた 41 例で評価した。レシピエントの肝機能指数は移植前の末期肝不全の状態の差が大きいことを考慮し除外した。また左肝グラフト採取術を施行された肝移植ドナー9 例において肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の術後 30 日の時点での肝再生率を 3 次元 CT、臓器容積解析ソフトウェアを用いて計測し比較した。左肝グラフトを採取する場合、通常中肝静脈を左肝に含んだ状態で採取するため、ドナーの残右肝において中肝静脈による還流域は術後に肝静脈閉塞領域として観察される。また右肝グラフトを採取する場

合、中肝静脈はドナーの残左肝に温存されるため、肝静脈閉塞領域は残存しないか中肝静脈の末梢領域で比較的小さく観察される（図1）。

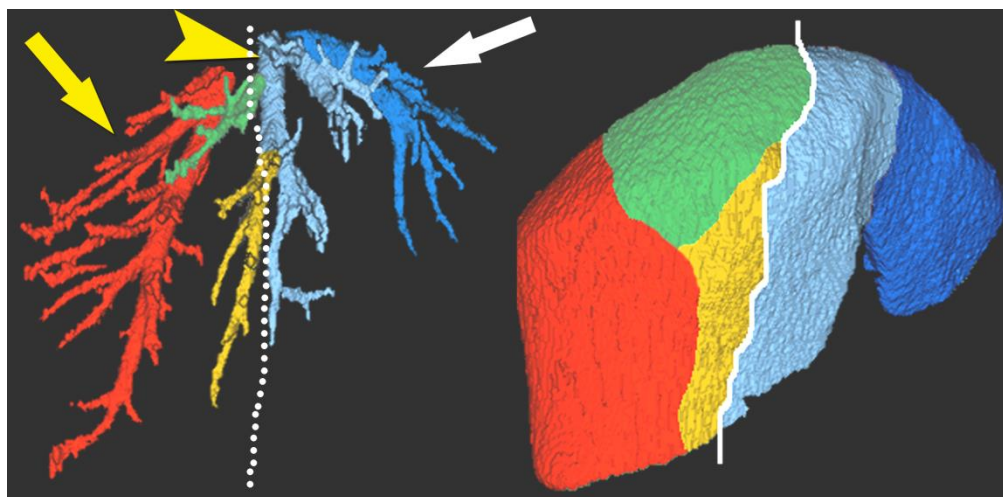


図1.肝グラフト採取と中肝静脈の関係

肝臓の主肝静脈は、右肝静脈（左：矢印）、中肝静脈（左：矢頭）、左肝静脈（左：白矢印）からなっている。左肝グラフトも右肝グラフトも切除ラインは同様である（左：白点線、右：白実線）。左肝グラフトを採取する場合、通常中肝静脈を含んだ状態で採取するため、レシピエントの下大静脈と左・中肝静脈共通幹を再建する。一方、ドナー側残右肝では、中肝静脈の還流域（右：黄と緑の領域）が肝静脈閉塞領域として残存する。また右肝グラフトを採取する場合、中肝静脈を含まない状態で採取するため、レシピエントの下大静脈と右肝静脈を再建し、V5（肝区域5の肝静脈）、V8（肝区域8の肝静脈）に関してはグラフト容積に応じて再建される（東京大学人工臓器移植外科基準[54, 55]）。一方ドナー側残左肝では、肝静脈閉塞領域は残在しないか、中肝静脈末梢領域で比較的小さく観察される。

## 2. 肝切除への応用：肝静脈再建の要否判定法

### a. 肝静脈再建の要否判定法（肝静脈クランプ法）

肝切除術中に合併切除を要する肝静脈を鉗子で一時的に遮断（クランプ）し、肝容積 1mL あたりに対し 2.5 $\mu$ g となるよう調節された ICG を経静脈的に投与し、近赤外観察カメラ（PDE：浜松ホトニクス）を用いて肝表面で描出される蛍光イメージングを観察し記録した。蛍光イメージを参照しつつ surgical margin が保たれる限り、肝静脈閉塞領域を温存するよう最終的な離断線を確定した。術後残肝容積に関しては、幕内基準[37]に基づき、肝機能良好例については、全肝の 40%、肝機能低下例については、全肝の 50%を確保することとした。生体肝移植ドナーの場合、腫瘍による修飾がないこと、良好な肝機能を有していることが推測されるため、東京大学人工臓器移植外科の基準にて術後残肝容積は 30%としている [54]。

#### b. 肝静脈非再建（閉塞）領域の還流路の発達評価

対象は肝静脈合併切除を伴う肝切除を施行された 21 人とした（国保旭中央病院、2012 年 4 月-2013 年 10 月）。合併切除され非再建にて処理された肝静脈の還流域において他の肝静脈への還流路（コミュニケーション）の発達を術後 30 日後の造影 CT、Doppler 超音波を用いて評価した。切除非再建により処理された肝静脈に造影効果を認めた場合、他の肝静脈と交通が見られた場合、Doppler 超音波で血流が観察された場合にコミュニケーションの発達ありと判断した。また

コミュニケーション発達群と非発達群において肝静脈閉塞領域の ICG 蛍光強度、容積との関係性を評価した。

### 3. 肝移植への応用：肝静脈再建の成否判定法

グラフトを移植し、肝血管を再建されたレシピエントに対し、グラフト容積 1 mL あたり 2.5 $\mu$ g となるよう調節された ICG を経静脈的に投与し、近赤外観察カメラ（PDE：浜松ホトニクス）を用いてグラフト表面で描出される蛍光イメージングを観察し記録した。グラフト容積は、東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科の基準[54, 55]に基づき、レシピエント標準肝容積[56]に対して、最低 40% 以上確保することとした。

### 4. 統計分析

連続変数は中央値（範囲）を用いて記載し、Wilcoxon's rank-sum test を用いて比較した。量的変数は、Fisher's exact test を用いて比較した。蛍光強度と ICG 濃度関係、機能的残肝容積と術後肝機能の指標となる変数との間の関係は、Spearman's rank-correlation test を用いて行った。 $P < 0.05$  の場合に統計的な有意差ありと判断した。統計分析は JMP ソフトウェア（バージョン 9.02、SAS institute Inc., Cary, NC）を用いて行った。



## 【結果】

### 1. 肝静脈閉塞領域の肝機能評価

#### b. 術前肝臓領域の容積測定

術前シミュレーションによる肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の容積を表 1 にまとめた。肝静脈閉塞領域のドナー残肝に対する比率は、左肝グラフト採取後（残右肝）のほうが右肝グラフト採取後（残左肝）よりも優位に高かった（29.0 [15.8-34.0] % vs. 2.7[1.5-24.3] %、 $P<0.001$ ）。また肝静脈閉塞領域の移植後グラフトに対する比率は、右肝グラフトの方が左肝グラフトより優位に高かった（27.5 [10.8-61.4] % vs. 7.6 [2.6-18.7] %、 $P<0.001$ ）。

表 1. 肝静脈閉塞領域、非閉塞領域の術前容積評価

	残肝・グラフト容積 (ml)	肝静脈閉塞領域		肝静脈閉塞領域 / 残肝・グラフト容積 (%)
		閉塞部	容積 (mL)	
肝切除 (n = 22)	682 365 - 1564	非再建肝静脈領域	113 5-270	15.9 0.6-36.0
ドナー				
左肝採取 中央値 (n = 9)	750	残右肝中肝静脈領域 (S5、S8)	187	29.0
幅	401-996		109-254	15.8-34.0
右肝採取 中央値 (n = 8)	372	残左肝中肝末梢静脈領域	10	2.7
幅	313-500		5-92	1.5-24.3
後区域採取 (n = 1)	836	残左肝+前区域の右肝静脈領域	292	34.9
レシピエント				
左肝グラフト 中央値 (n = 8)	417	中肝静脈末梢領域	30	7.6
幅	382-478		12-84	2.6-18.7
右肝グラフト 中央値 (n = 13)	749	S5 もしくは S8	208	27.5
幅	507-1004		71-460	10.8-61.4
後区域グラフト (n = 1)	491	中肝静脈末梢領域	84	17.1
左肝グラフト (APOLT) (n = 1)	223	中肝静脈末梢領域	10	4.5

略語: APOLT, auxiliary partial orthotopic liver transplantation.

### c. ICG 蛍光法を用いた肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の術中肝取り込み能評価

#### i) 蛍光強度と ICG 濃度の関係

ICG をヒト血漿と混和し、以下のような 5 種類の濃度に調節したセルを作成した (図 2)。

セル0 : ヒト血漿のみ (コントロール) 、 1 :  $0.5 \times 2^{-4} \mu\text{g/mL}$ 、 2 :  $0.5 \times 2^{-3} \mu\text{g/mL}$ 、  
 3 :  $0.5 \times 2^{-2} \mu\text{g/mL}$ 、 4 :  $0.5 \times 2^{-1} \mu\text{g/mL}$ 、 5 :  $0.5 \mu\text{g/mL}$

それぞれのセルの蛍光強度を測定した後に、ICG 濃度を対数表示し最小 2 乗法を用いて以下のような蛍光強度と ICG 濃度の変換公式を導出した。

$$(\text{ICG 濃度}) = 0.167 \times \exp(0.014 \times [\text{蛍光強度}]) \quad (R^2=0.995, P<0.001)$$

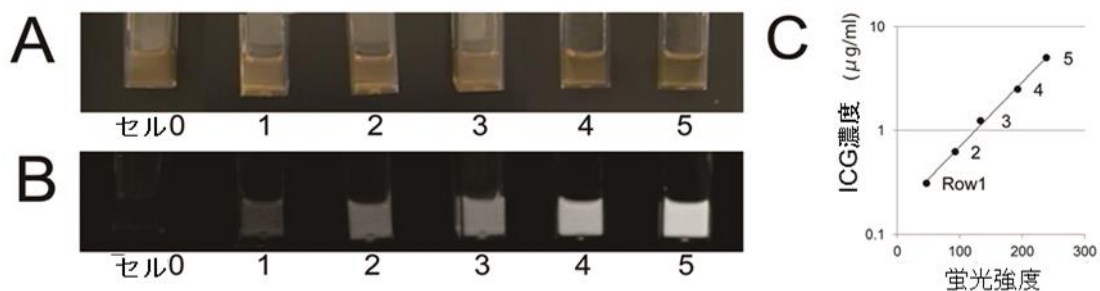


図 2. ICG濃度と蛍光強度の関係

(A)ICG+ヒト血漿 (B)蛍光イメージ

(C)ICG 濃度と蛍光強度の関係

セル 0:  $0 \mu\text{g/mL}$ 、蛍光強度 0、セル 1 :  $5 \times 2^{-4} \mu\text{g/mL}$ 、蛍光強度 47、セル 2 :  $5 \times 2^{-3} \mu\text{g/mL}$ 、蛍光強度 93、セル 3:  $5 \times 2^{-2} \mu\text{g/mL}$ 、蛍光強度 133、セル 4:  $5 \times 2^{-1} \mu\text{g/mL}$ 、蛍光強度 193、セル 5:  $5 \mu\text{g/mL}$ 、蛍光強度 239

最小 2 乗法により対数化した ICG 濃度と蛍光強度の間に線形相関が得られた。

$$(\text{ICG 濃度}) = 0.167 \times \exp(0.014 \times [\text{蛍光強度}]) \quad (R^2=0.995, P<0.001)$$

(Kawaguchi Y et al. J Hepatol. 2013 Feb;58(2):247-53.許可を得て改変)

## ii) 肝表面の蛍光イメージングの観察

肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の肝表面の蛍光イメージの継時的な変化を左肝採取後のドナー残右肝を例に図3に示す。術前肝容積評価により、ドナー残右肝（405mL）では、左肝グラフトに左肝静脈と中肝静脈を確保するために、中肝静脈の還流域が肝静脈閉塞領域（110mL）となり、右肝静脈の還流域が非閉塞領域（295mL）となることが考えられた。術中の肉眼による肝表観察では、肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の境界は不明瞭であるが、0.41mL（2.5 $\mu$ g/mL）のICGを静注射後に近赤外観察カメラで300秒間観察したところ、肝静脈閉塞領域と非閉塞領域で明瞭な境界を示しながら肝表面の蛍光強度はそれぞれ単調に上昇し、最終的にプラトーに達した。

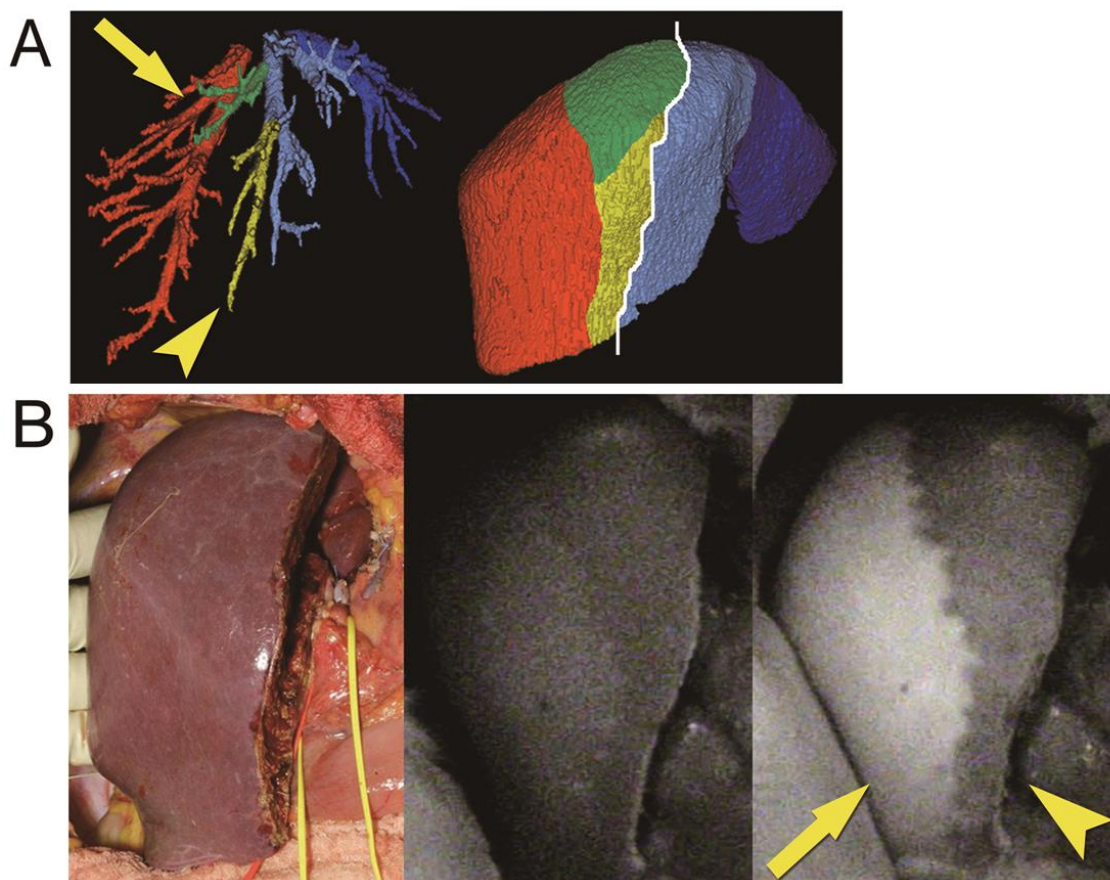


図3. 残右肝に対する蛍光イメージングによる肝静脈閉塞領域評価

(A) 3次元CTをもとにした肝静脈閉塞領域の容積測定

左肝静脈、中肝静脈は左肝グラフトとともに切除予定のため、残右肝の還流静脈は右肝静脈のみである。そのため、V8 (矢印)、V5 (矢頭) の領域を肝静脈閉塞領域と評価した。

(B) 蛍光イメージングにより肝静脈閉塞領域 (矢頭) と非閉塞領域 (矢印) が同定された。

(左: 残右肝術中写真、中: ICG 投与直後の蛍光イメージ、右: ICG 投与 240 秒後の蛍光イメージ)

(Kawaguchi Y et al. J Hepatol. 2013 Feb;58(2):247-53.許可を得て改変)

赤外観察カメラを用いて経時的に観察された肝表面の蛍光イメージの蛍光強度

を、変換公式を用いて濃度に換算しプロットした (図4)。本症例では、ICG

のプラトー濃度 ( $C_{Vo}$ ) は  $1.3\mu\text{g/mL}$  であり、非閉塞領域の同濃度 ( $C_{Non}$ ) は  $5.7\mu\text{g/mL}$

であった。続いて以下の ICG 濃度モデルにおける肝取り込み係数  $K$  をそれぞれ求めた。

$$(\text{ICG 濃度}) = A \times \exp(K \times t)$$

$t$ : ICG 投与後の時間 (秒)、 $K$ : 肝取り込み係数 ( $s^{-1}$ )

肝静脈閉塞領域の取り込み係数( $K_{Vo}$ )、非閉塞領域の取り込み係数( $K_{Non}$ )はそれぞれ  $0.007 s^{-1}$  ( $R^2 = 0.998, P < 0.001$ )、 $0.017 s^{-1}$  ( $R^2 = 0.996, P < 0.001$ )であった。

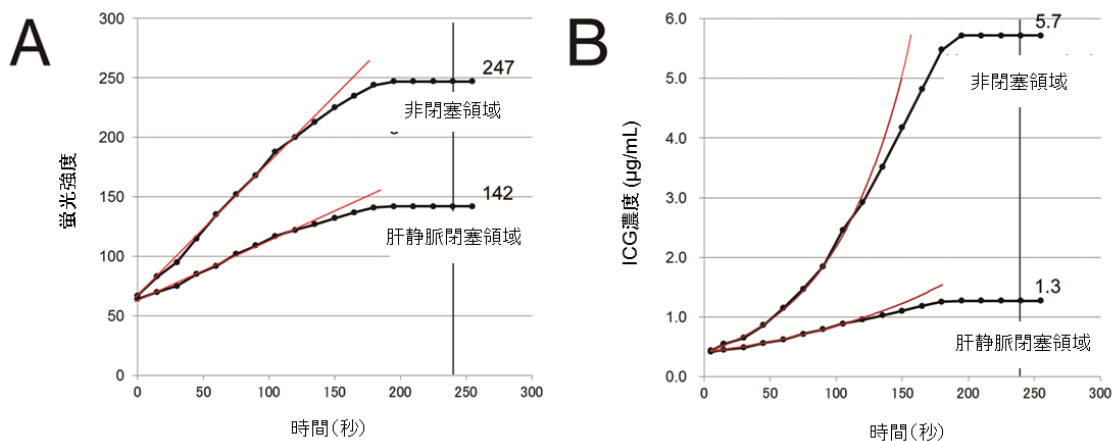


図4. ICG 蛍光法を用いた肝取り込み能評価

(A) ICG 投与後の肝静脈閉塞領域と非閉塞領域における蛍光強度の変化

(B) 肝静脈閉塞領域と非閉塞領域における ICG 濃度の変化の予測

(Kawaguchi Y et al. J Hepatol. 2013 Feb;58(2):247-53.許可を得て改変)

プラトーICG濃度、肝取り込み係数の評価を同様に全例において施行した(表2)。肝静脈閉塞領域のプラトーICG濃度は非閉塞領域に比べて、肝切除(0.75 [0.29–2.0]  $\mu\text{g/ml}$  vs. 3.0 [0.46–6.4]  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.001$ )、肝移植ドナー(0.69 [0.29–1.9]  $\mu\text{g/ml}$  vs. 2.4 [0.46–6.4]  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.001$ )、肝移植レシピエント(0.75 [0.34–1.8]  $\mu\text{g/ml}$  vs. 1.8 [0.54–6.4]  $\mu\text{g/ml}$ ,  $P<0.001$ )のそれぞれにおいて有意に低かった。また肝取り込み係数も肝静脈閉塞領域において非閉塞領域に比べて肝切除(0.004 [0.001–0.012]  $\text{s}^{-1}$  vs. 0.011 [0.002–0.020]  $\text{s}^{-1}$ ,  $P<0.001$ )、肝移植ドナー(0.003 [0.001–0.008]  $\text{s}^{-1}$  vs. 0.011 [0.004–0.018]  $\text{s}^{-1}$ ,  $P<0.001$ )、肝移植レシピエント(0.004 [0.001–0.012]  $\text{s}^{-1}$  vs. 0.009 [0.003–0.026]  $\text{s}^{-1}$ ,  $P<0.001$ )のそれぞれにおいて有意に低かった。

表2. 肝静脈閉塞領域、非閉塞領域のプラトーICG濃度、肝取り込み係数

	プラトーICG濃度			肝取り込み係数				
	肝静脈閉塞領域	非閉塞域	<i>P</i> 値	肝静脈閉塞領域	非閉塞域	<i>P</i> 値		
肝切除								
中央値	0.75	0.29–	3.0	<0.001	0.004	0.011	<0.001	
範囲	2.0	0.46–6.4		0.001–0.012	0.002–0.020			
肝移植								
ドナー								
中央値	0.69	0.29–	2.4	0.46–	<0.001	0.003	0.011	<0.001
範囲	1.9	6.4		0.001–0.008	0.004–0.018			
レシピエント								
中央値	0.75	0.34–	1.8	0.54–	<0.001	0.004	0.009	<0.001
範囲	1.8	6.4		0.001–0.012	0.003–0.026			

図5に肝静脈閉塞領域のプラトーICG濃度の非閉塞領域に対する比 ( $C_{VO}/C_{Non}$ ) と肝静脈閉塞領域における取り込み係数の非閉塞領域に対する比 ( $K_{VO}/K_{Non}$ ) の分布をまとめる。 $C_{VO}/C_{Non}$ は中央値 0.34 (範囲: 0.10–0.80)、平均値±標準偏差  $0.36 \pm 0.17$  (95% confidence intervals、0.32–0.40) であった。また  $K_{VO}/K_{Non}$ は中央値 0.41 (範囲: 0.15–0.85)、平均値±標準偏差  $0.42 \pm 0.16$  (95% confidence intervals、0.38–0.46) であった。

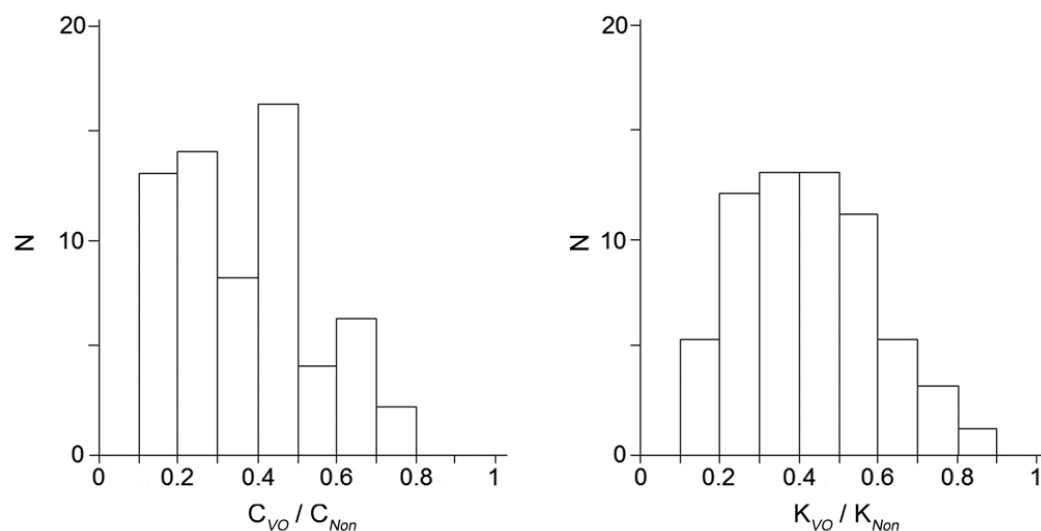


図5. 肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の取り込み能

$C_{VO}/C_{Non}$  (左) : 中央値 0.34 (範囲: 0.10–0.80)

平均値±標準偏差  $0.36 \pm 0.17$  (95% confidence intervals、0.32–0.40)

$K_{VO}/K_{Non}$  (右) : 中央値 0.41 (範囲: 0.15–0.85)

平均値±標準偏差  $0.42 \pm 0.16$  (95% confidence intervals、0.38–0.46)

(Kawaguchi Y et al. J Hepatol. 2013 Feb;58(2):247-53.許可を得て改変)



## d. 残肝における肝静脈閉塞領域と術後肝機能・肝再生の関係の評価

本研究で定義した機能的残肝容積を再度以下に示す。

$$(\text{機能的残肝容積}) = (\text{非閉塞領域容積}) + (\text{肝静脈閉塞領域容積}) \times C_{VO}/C_{Non}$$

機能的残肝容積の全肝容積に対する比は、PT-INRの術後/術前比と術後1日目

(Spearman's rank correlation coefficient,  $\rho = -0.495$ ;  $P = 0.001$ )、術後3日目 ( $\rho = -0.470$ ;  $P = 0.002$ ) で有意な相関がみられた (図 6 A)。術後7日目の aspartate aminotransferase にも有意な相関がみられた ( $\rho = -0.552$ ;  $P < 0.001$ )。それ以外の術後肝機能の指標となる変数との間に有意な相関は認められなかった。また肝移植ドナー9例における肝再生率の検討において、右内側区域 (術後の肝静脈閉塞領域) の再生率は、右外側区域 (術後の非閉塞領域) のそれより、有意に低かった (1.2 [0.86 – 1.4] vs. 1.3 [1.1 - 1.5],  $P = 0.008$ ) (図 6 B)。

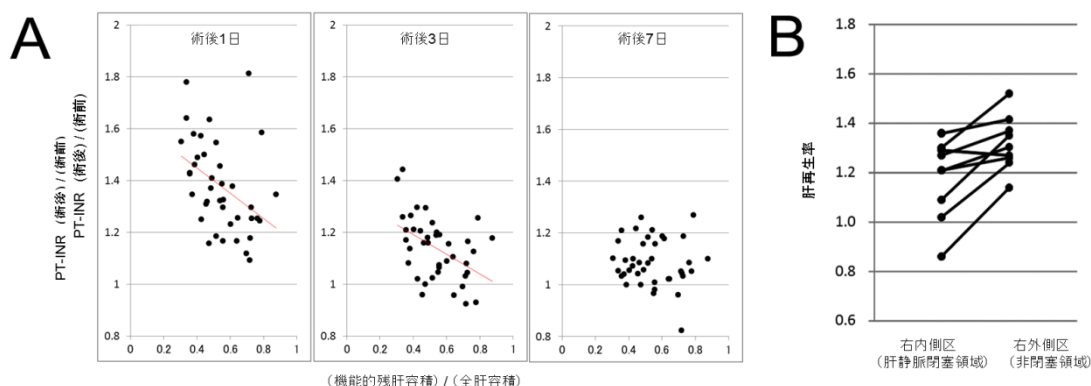


図 6. 肝静脈閉塞領域の術後肝機能・肝再生への影響

(A) 機能的残肝容積の全肝容積に対する比は、PT-INRの術後/術前比と術後1日目

(Spearman's rank correlation coefficient,  $\rho = -0.495$ ;  $P = 0.001$ )、術後3日目 ( $\rho = -0.470$ ;  $P = 0.002$ ) で有意な相関がみられた

(B) 右内側区(肝静脈閉塞領域に相当)の肝再生率は、右外側区(非閉塞領域に相当)のそれより有意に低かった(1.2 [0.86 – 1.4] vs. 1.3 [1.1 - 1.5],  $P = 0.008$ )。左肝グラフト採取術を施行されたドナー9例での検討。

(Kawaguchi Y et al. J Hepatol. 2013 Feb;58(2):247-53.許可を得て改変)

## 2. 肝切除への応用：肝静脈再建の要否判定法

### a. 肝静脈再建の要否判定法（肝静脈クランプ法）

肝静脈合併切除を伴う肝切除の術中に同静脈再建の要否判定法として、蛍光イ

メージングを応用した。中肝静脈合併切除を要する拡大左肝切除術中を例に図

7に示す。左肝動脈・門脈を結紮し、中肝静脈を一時的に遮断した。その後、ICG

を投与し赤外観察カメラを用いて 300 秒間観察した。肝静脈閉塞領域（クラン

プされた中肝静脈領域：75 mL）、非閉塞領域（右肝静脈領域：669 mL）と明瞭

な境界を示しながら肝表面の蛍光強度は上昇し最終的にプラトーに達した。阻

血域（左肝動脈・門脈による供血域：436 mL）の蛍光強度は上昇しなかった。

結果 1 より、肝静脈閉塞領域の取り込み能は、非閉塞領域の 30-40% と推測されたため、肝静脈閉塞領域の機能を非閉塞領域の 30% と見積もり、機能的残肝容積を以下の式により予測した。

$$\text{（機能的残肝容積）} = \text{（非閉塞領域）} + \text{（肝静脈閉塞領域）} \times 0.3$$

その結果、肝切除後に中肝静脈を再建しない場合の機能的残肝容積は、692 mL

（全肝容積の 58%）と予測されたため、中肝静脈非再建にて術後の肝機能が保

障されると判断した。

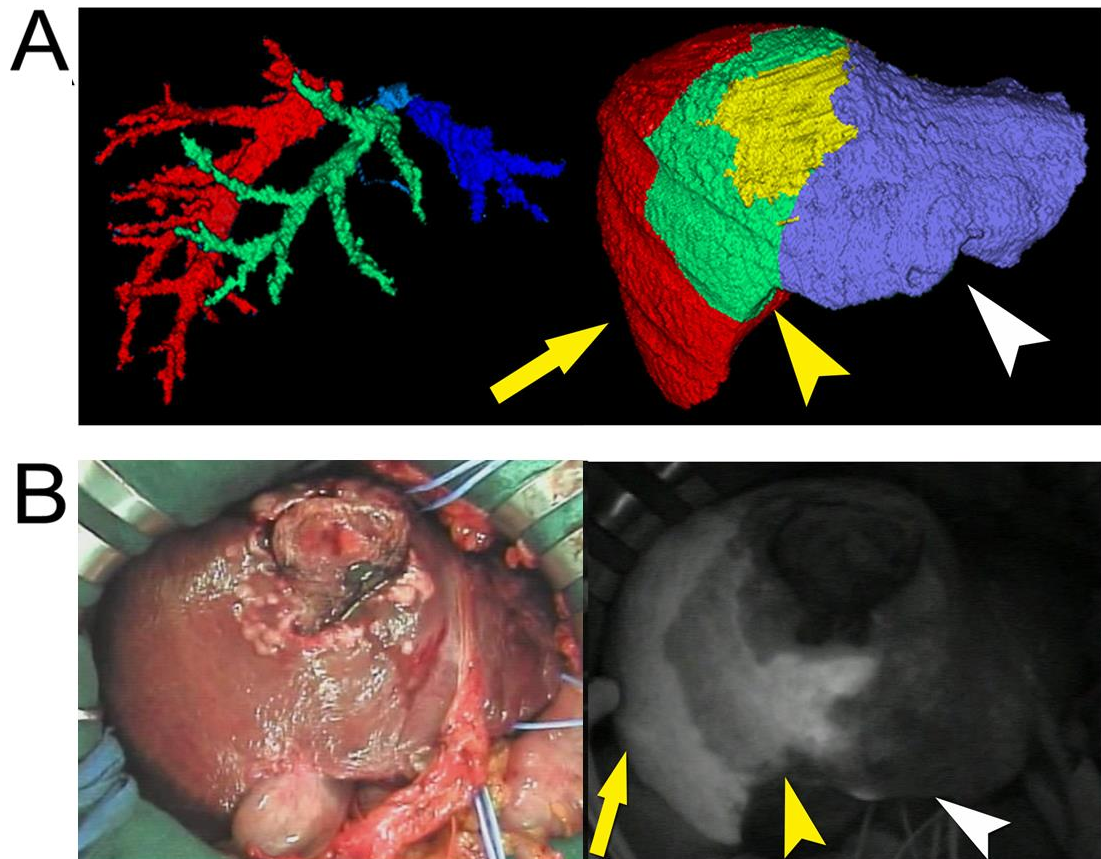


図7. 予測肝静脈閉塞領域（肝静脈クランプ法）

(A) 3次元CTをもとにした術前シミュレーション

中肝静脈（左：緑）は腫瘍（右：黄）による浸潤のため拡大左肝切除が予定された。肝容積はそれぞれ、肝静脈閉塞領域（右：矢頭、75 mL）、右肝静脈領域（右：矢印、669 mL）、左肝阻血域（右：白矢頭、436 mL）と予測された。

(B) 蛍光イメージングにより肝静脈閉塞領域（矢頭）、非閉塞領域（矢印）、阻血域（白矢頭）が同定された。（左：術中写真、右：ICG投与240秒後の蛍光イメージ）

肝静脈閉塞領域、非閉塞領域、阻血域の境界をそれぞれマーキングし、中肝静脈非再建拡大左肝切除術を施行した（図8）。切除後に再度蛍光観察カメラで

観察し、肝静脈閉塞領域の残肝における範囲と同領域における蛍光強度の増加が時間経過の後にもみられないことを確認した。

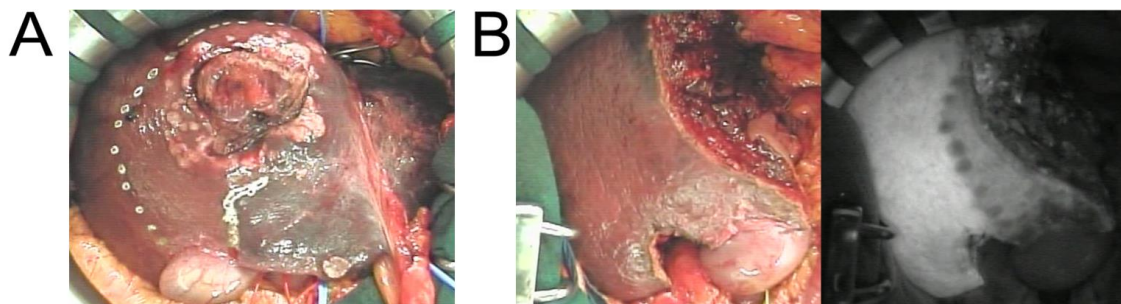


図8．肝取り込み能に準じた肝領域のマーキングと切除後評価

(A) 術中写真。右から非閉塞領域、肝静脈閉塞予定領域、阻血領域。

(B) 術中写真（左）と蛍光イメージング（右）。

#### b. 肝静脈非再建（閉塞）領域の還流路の発達評価

肝静脈間コミュニケーションは23.8% (5/21) で発達した。肝静脈非再建（閉塞）

領域の肝静脈還流路（術後静脈肝コミュニケーション）は、ICG 蛍光強度が強

く（0.81 vs. 0.57,  $P < 0.001$ ）、肝静脈閉塞領域が広い（331 vs. 75 mL,  $P < 0.001$ ）場

合に有意に発達した。

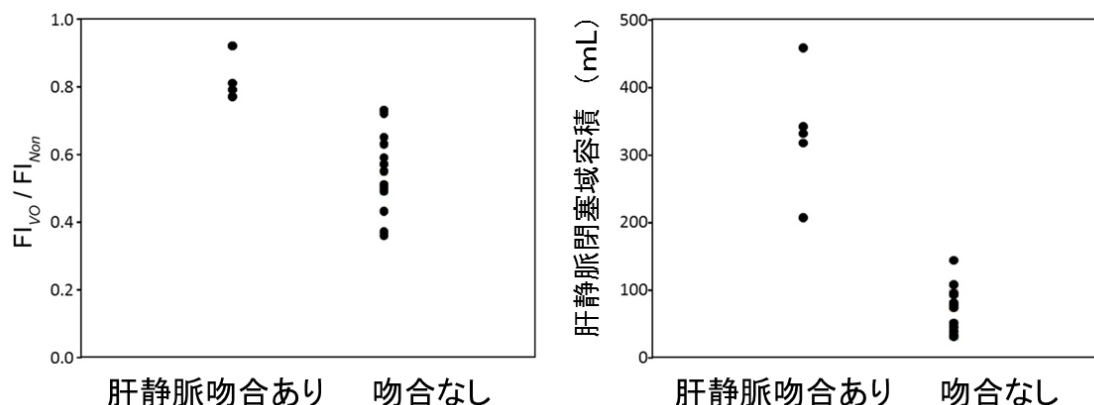


図9. 肝静脈吻合と ICG 蛍光強度、閉塞領域容積の関係

- (A) 肝静脈吻合と ICG 蛍光強度比 (閉塞領域/非閉塞領域) の関係
- (B) 肝静脈吻合と閉塞領域容積の関係

### 3. 肝移植への応用：肝静脈再建の成否判定

レシピエントに移植されたグラフトの肝血管再建後に ICG を静注することにより、肝静脈再建領域の成否判定に応用した。右肝グラフトを移植され、右肝静脈、V5、V8 を再建されたレシピエントを例に図9に示す。術前シミュレーションにより V5、V8 以外にも左右肝の境界を走行する肝静脈 (intersegmental vein) が確認されたが、同静脈はドナーの肝機能を考慮し、ドナー側に温存する方針とし、右肝の同静脈により還流される領域は、肝静脈断端を非再建とする方針とした。右肝グラフト容積は 637mL (レシピエントの標準肝容積の 51.4%) であった。右肝静脈、V5、V8 の還流域は、それぞれ 380 mL、83 mL、71 mL であり、同 3 本の静脈の再建にて 534 mL (レシピエントの標準肝容積の 43.1%) の

非閉塞領域が確保されることが予測された。右肝静脈、V5、V8を含む肝血管を再建後 ICG1.65 mg を静注し、300 秒後に肝表面を赤外観察カメラで観察した。右肝静脈、V5、V8 の還流領域の蛍光強度に差はなく、再建により還流路が確保されたと判断した。また予定通り intersegmental vein により還流される領域に関しては、蛍光強度の低下を認め、肝静脈閉塞領域となっていることが確認されたが、術前シミュレーションにより同領域の再建なしでも術後レシピエントの肝機能は保障されると判断し予定通り再建は施行しなかった（図 10）。



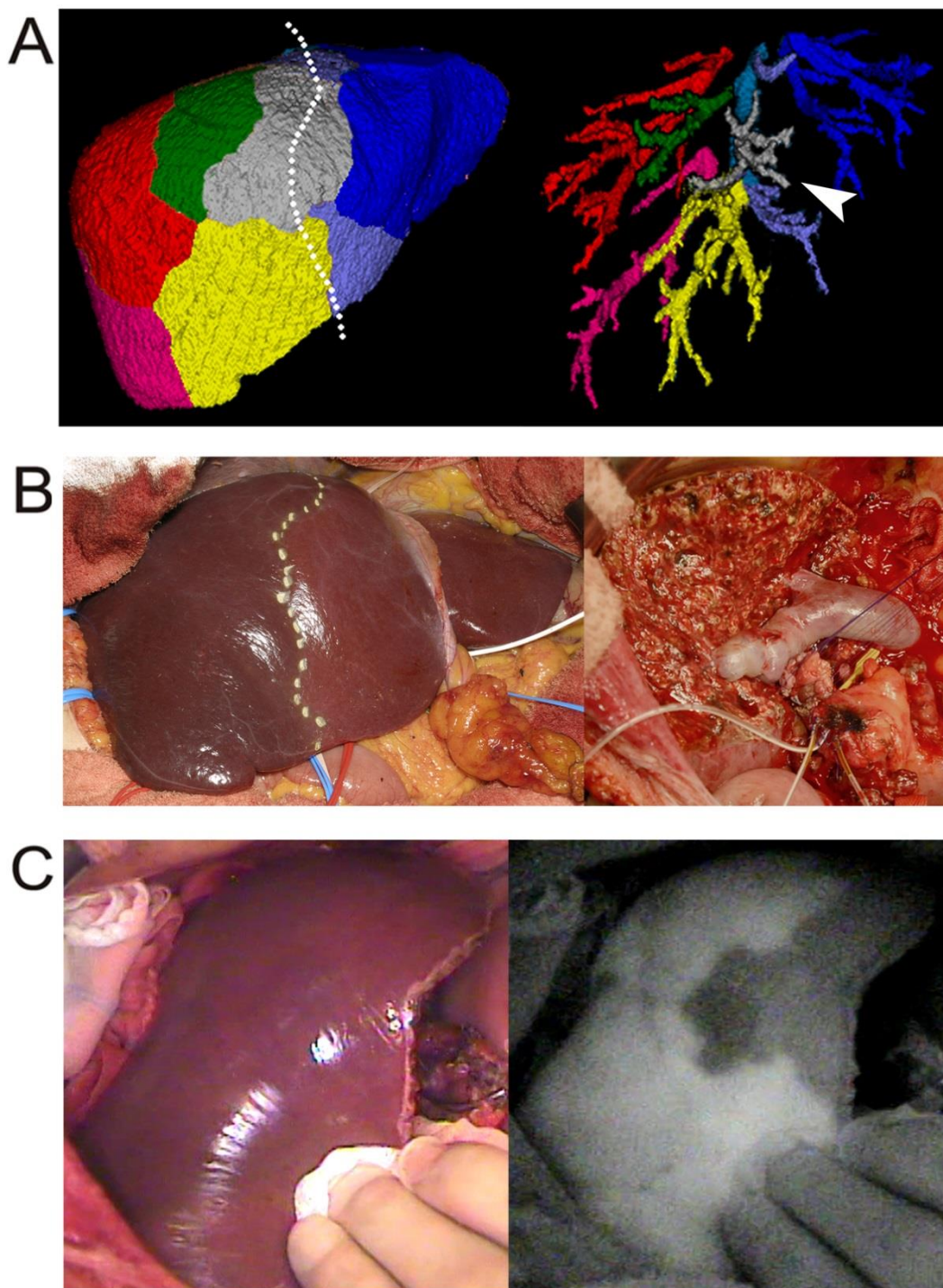


図 10. 肝移植における肝静脈再建成否判定

- (A) 術前シミュレーションにより各静脈により還流される領域が予想された。左右肝の境界 (左: 点線) を走行する静脈 (intersegmental vein、右: 矢頭) も同定された。
- (B) ドナーにおける右門脈遮断による左右肝の境界の同定 (左) とレシピエントにおける凍結同種保存血管を用いた V5、V8 再建 (右)。



(C) 術中写真（左）。蛍光イメージングにより再建された領域（右肝静脈、V5、V8）の蛍光強度の増強と非再建領域（intersegmental vein）の蛍光の低下が観察された（右）。

（Kawaguchi Y et al. Liver Transpl. 2013 Jul;19(7):778-9 許可を得て改変）

**【考察】**

本研究では、ICG 蛍光イメージングを用いた肝静脈閉塞領域の肝機能評価と肝切除・肝移植への応用法について報告した。肝静脈閉塞領域の ICG 取り込み能は、肝細胞への物質の取り込みの早期相での効率を表す肝取り込み定数、平衡相での取り込みの程度を表すプラトー ICG 濃度ともに非閉塞領域の 30-40% に低下していることがわかった (図 5)。図 5 をみると  $C_{VO}/C_{Non}$  は 0.10-0.80 とばらつきがみられている。肝静脈閉塞領域においても取り込み能が 80% 程度に保たれていた患者では超音波で同定されないような静脈間コミュニケーションによって還流路が確保されていることにより取り込みが保たれていることが示唆され、またそのような静脈間コミュニケーションに乏しい患者では 10% 程度しか肝取り込み能が保持されない可能性が考えられた。ICG 蛍光イメージングを応用し、肝切除術中の肝静脈再建の要否判定 (図 7、8) や肝移植術中の再建肝静脈の成否判定 (図 9) に応用することが可能であった。

これまで肝切除計画を立てる場合に、肝静脈閉塞領域の機能に関しては同領域の容積を測定する方法もなかったことから考慮されてこなかった。つまり、肝静脈の閉塞した領域の容積も非閉塞領域と同等の機能があるものとして扱われていた [37, 57]。近年の 3D シミュレーション技術や臓器容積測定技術の発達のおかげで、門脈の流入域や肝静脈による還流域など詳細な肝領域の容積を測定

することが可能となった[9, 10, 58-61]。しかしながら肝静脈閉塞領域の機能低下の程度に関しては一定のコンセンサスがなかったため術後残肝における同領域の扱いはあいまいであった。また東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科では、術後の安全性を最大限に担保するため肝静脈閉塞領域の容積を推定することが可能になってからはその容積をゼロと見積もり、肝静脈再建もしくは非再建の基準を策定していた。[11]

今回肝静脈閉塞領域の取り込み能が非閉塞領域の 30-40%に低下していることを基に、実臨床において術中蛍光イメージングによる観察で蛍光強度が低下している場合は、機能的肝容積を実際の容積の 0.3 倍に見積もることで、より簡便で正確な機能も考慮した残肝容積を評価することが可能であると考えられた。実際、機能的残肝容積の全肝に対する比は術後の PT-INR の低下との相関がみられた(図6)。一律に肝静脈閉塞領域の機能を非閉塞領域の 30%と見積もる機能的残肝容積の算出法に関しては、それに基づいた肝切除計画とその術後短期成績を検討することで安全性・妥当性に関して評価することが必要である。

本研究で提示した肝静脈閉塞領域の取り込み能評価の最大の利点は、術中にリアルタイムに肝表面の蛍光イメージを通して肝内への物質の取り込みの程度と広がり判断することが出来る点である。この結果を応用し、術中に肝静脈をクランプすることで(肝静脈クランプ法)、肝離断前に肝静脈閉塞領域を予

測しその物質の取り込みの程度を評価し、肝静脈再建の要否を判定することが可能である (図7)。術中に肝静脈クランプ法で予想された肝静脈閉塞領域において肝静脈非再建による切除が施行された術後1か月後の肝静脈コミュニケーションの発達は、蛍光強度の高い領域で有意に多く認められた。つまり肝静脈クランプ法により術中蛍光強度を観察することで術後に肝静脈を非再建で処理された領域の肝静脈間の吻合による還流路の発達を予測できる可能性がある。肝血管の再建が必要な肝移植術においても、肝静脈再建による還流路の確保の成否判定を本法を用いて施行することができた。本結果で提示した右肝静脈、V5、V8を再建された右肝グラフトは通常 **modified right liver graft** と呼ばれているが、中肝静脈つき右肝グラフト (**extended right liver graft**) とはその他の肝静脈の分枝の存在のため、同等の機能を有さないことを示した (図9)。レシピエントの移植後の成績向上のためには、術前シミュレーションによる正確な区域容積評価・肝静脈再建計画と術中蛍光イメージングによる再建成否判定・機能肝容積の評価が有用であると考えられる。術中超音波検査は肝臓手術・移植術に必須の術中検査法であり、肝静脈の走行や流れる方向を評価することが可能である。しかし本法のように肝区域における物質のとりこみの程度や広がり を評価することは不可能であった。

肝静脈閉塞領域で肝取り込み定数とプラトーICG濃度が低下する理由は本研究結果では解明されていない。肝静脈閉塞領域ではICGが肝動脈によりシヌソイドに供給され、門脈から還流されることで、取り込みが低下する可能性が推測される。この点を本質的に解明するには、今後リアルタイム蛍光顕微鏡による直接的な評価が必要と考える。また今回の検討では、ICGという有機アニオンによる肝内の取り込みの程度を肝静脈の閉塞の有無で評価を行い術後肝機能の指標となる変数を用いて「肝機能」を推測したが、肝臓には免疫、代謝、解毒など様々な機能がありすべての「肝機能」を評価したとはいえない点が本研究のもう一つの問題点である。また肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の組織学的な検討もなされていない。しかし本研究で解明したように肝静脈閉塞領域の取り込み能は非閉塞領域のそれより低下しており、手術後早期の段階では肝細胞自体に領域によって差異がないことが推測されるため、肝取り込み能の低下と同程度に機能も低下しているの見積もることは現時点では妥当ではないかと考える。

今後の研究の方向性として、まず本研究結果で得られた肝静脈閉塞領域の取り込み能に関する知見をもとに、実臨床においてはより簡便に肝静脈閉塞領域の機能を非閉塞領域の30%と見積もった機能的残肝容積の活用を考えている。同機能的残肝容積をもとにした肝切除計画の確立とその安全性・妥当性を検討

することが必要である。術中に生じた肝静脈閉塞領域、非閉塞領域の組織学的所見を検討することもそれぞれの領域における機能を推測するために有用であると考えられる。さらにマウスを用いた肝静脈閉塞モデルを用いて肝静脈閉塞領域の肝容積と肝機能の関係や蛍光顕微鏡を用いてミクロな ICG の流出入を観察することは肝静脈閉塞領域の機能をさらに解明するために有用であろう。以上のような観点から今後も検討を継続し、肝機能を考慮した残肝容積予測法を確立し、肝切除・肝移植術の安全性を向上させることを目標とし研究を継続していくことが必要である。

## 【結論】

肝静脈閉塞領域の取り込み能は非閉塞領域のそれより 30-40%程度に低下している。ICG 蛍光イメージングによる術中肝静脈閉塞領域機能評価と本法を応用した肝切除における肝静脈再建要否判定法、肝移植における再建肝静脈成否判定法は、正確な機能的肝容積を推測することを可能とし、肝切除・肝移植の安全性の向上に貢献することが期待される。

【引用文献】

1. 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. *Arch Surg* 138:1198-206; discussion 206:2003.
2. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound Med Biol Suppl* 2:493-7:1983.
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. *Ann Surg* 236:397-406; discussion 06-7:2002.
4. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clin Liver Dis* 13:145-54:2009.
5. 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. *J Am Coll Surg* 191:38-46:2000.
6. Zimmitti G, Roses RE, Andreou A, Shindoh J, Curley SA, Aloia TA, Vauthey JN. Greater complexity of liver surgery is not associated with an increased incidence of liver-related complications except for bile leak: an experience with



- 2,628 consecutive resections. *J Gastrointest Surg* 17:57-64; discussion p 64-5:2013.
7. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg* 253:1069-79:2011.
  8. Dokmak S, Fteriche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB (Oxford)*:2013.
  9. 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* 96:206-13:2009.
  10. 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* 39:145-9:2007.

11. Mise Y, Hasegawa K, Satou S, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Venous reconstruction based on virtual liver resection to avoid congestion in the liver remnant. *Br J Surg* 98:1742-51:2011.
12. Lauth WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 7:952-63:1987.
13. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 6:947-67, viii-ix:2002.
14. Bayraktar UD, Seren S, Bayraktar Y. Hepatic venous outflow obstruction: three similar syndromes. *World J Gastroenterol* 13:1912-27:2007.
15. Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, Doney KC, Kopecky KJ, Gauvreau JM, Thomas ED. An analysis of hepatic venocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology* 79:1178-91:1980.
16. Tanaka M, Wanless IR. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology* 27:488-96:1998.
17. Arora A, Tandon N, Sharma MP, Acharya SK. Constrictive pericarditis masquerading as Budd-Chiari syndrome. *J Clin Gastroenterol* 13:178-81:1991.

18. Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Veno-occlusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. *AMA Arch Pathol* 57:285-300:1954.
19. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 22:27-42:2002.
20. Berk PD, Popper H, Krueger GR, Decter J, Herzig G, Graw RG, Jr. Veno-occlusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation: possible association with graft-versus-host disease. *Ann Intern Med* 90:158-64:1979.
21. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med* 104:584-8:1980.
22. Tandon BN, Tandon HD, Tandon RK, Narndranathan M, Joshi YK. An epidemic of veno-occlusive disease of liver in central India. *Lancet* 2:271-2:1976.
23. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 247:118-24:2008.

24. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* 6:162-76:2001.
25. 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* 76:832-7:2003.
26. Lee S, Park K, Hwang S, Lee Y, Choi D, Kim K, Koh K, Han S, Choi K, Hwang K, Makuuchi M, Sugawara Y, Min P. Congestion of right liver graft in living donor liver transplantation. *Transplantation* 71:812-4:2001.
27. Murata S, Itai Y, Asato M, Kobayashi H, Nakajima K, Eguchi N, Saida Y, Kuramoto K, Tohno E. Effect of temporary occlusion of the hepatic vein on dual blood in the liver: evaluation with spiral CT. *Radiology* 197:351-6:1995.
28. Carreras E, Granena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, Tassies MD, Garcia-Pagan JC, Marti JM, Bosch J, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol* 66:77-80:1993.
29. Meresse V, Hartmann O, Vassal G, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L, Lemerle J. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow

- transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant* 10:135-41:1992.
30. Ayash LJ, Hunt M, Antman K, Nadler L, Wheeler C, Takvorian T, Elias A, Antin JH, Greenough T, Eder JP. Hepatic venoocclusive disease in autologous bone marrow transplantation of solid tumors and lymphomas. *J Clin Oncol* 8:1699-706:1990.
31. DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, Hu L, McCuskey MK, Epstein RB, Kanel GC. Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 29:1779-91:1999.
32. Bearman SI, Shuhart MC, Hinds MS, McDonald GB. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of established severe venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation. *Blood* 80:2458-62:1992.
33. Higashigawa M, Watanabe M, Nishihara H, Tabata N, Azuma E, Ido M, Ito M, Sakurai M. Successful treatment of an infant with veno-occlusive disease developed after allogeneic bone marrow transplantation by tissue plasminogen activator, heparin and prostaglandin E1. *Leuk Res* 19:477-80:1995.

34. Leahey AM, Bunin NJ. Recombinant human tissue plasminogen activator for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in pediatric bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 17:1101-4:1996.
35. Mertens R, Brost H, Granzen B, Nowak-Gottl U. Antithrombin treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in children with cancer. *Eur J Pediatr* 158 Suppl 3:S154-8:1999.
36. Ibrahim RB, Peres E, Dansey R, Abidi MH, Abella EM, Klein J. Anti-thrombin III in the management of hematopoietic stem-cell transplantation-associated toxicity. *Ann Pharmacother* 38:1053-9:2004.
37. 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.
38. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, Vauthey JN. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 250:540-8:2009.
39. Kakazu T, Makuuchi M, Kawasaki S, Miyagawa S, Nakazawa Y, Kubota T, Takayama T, Kosuge T. Reconstruction of the middle hepatic vein tributary during right anterior segmentectomy. *Surgery* 117:238-40:1995.

40. Cattral MS, Greig PD, Muradali D, Grant D. Reconstruction of middle hepatic vein of a living-donor right lobe liver graft with recipient left portal vein. *Transplantation* 71:1864-6:2001.
41. 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* 236:241-7:2002.
42. 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* 14:872-80:2008.
43. Rubens FD, Ruel M, Fremes SE. A new and simplified method for coronary and graft imaging during CABG. *Heart Surg Forum* 5:141-4:2002.
44. Ogata F, Narushima M, Mihara M, Azuma R, Morimoto Y, Koshima I. Intraoperative lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling in lymphedema. *Ann Plast Surg* 59:180-4:2007.
45. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 12:211-5:2005.

46. Miyoshi N, Ohue M, Noura S, Yano M, Sasaki Y, Kishi K, Yamada T, Miyashiro I, Ohigashi H, Iishi H, Ishikawa O, Imaoka S. Surgical usefulness of indocyanine green as an alternative to India ink for endoscopic marking. *Surg Endosc* 23:347-51:2009.
47. Mitsuhashi N, Kimura F, Shimizu H, Imamaki M, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Takeuchi D, Takayashiki T, Suda K, Igarashi T, Miyazaki M. Usefulness of intraoperative fluorescence imaging to evaluate local anatomy in hepatobiliary surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 15:508-14:2008.
48. Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 97:1369-77:2010.
49. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Masuda K, Sato S, Kaneko J, Aoki T, Beck Y, Sugawara Y, Hasegawa K, Kokudo N. Hepatobiliary surgery guided by a novel fluorescent imaging technique for visualizing hepatic arteries, bile ducts, and liver cancers on color images. *J Am Coll Surg* 212:e33-9:2011.
50. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, Kokudo N. Real-time identification of liver



- cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* 115:2491-504:2009.
51. Gotoh K, Yamada T, Ishikawa O, Takahashi H, Eguchi H, Yano M, Ohigashi H, Tomita Y, Miyamoto Y, Imaoka S. A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol* 100:75-9:2009.
52. Aoki T, Murakami M, Yasuda D, Shimizu Y, Kusano T, Matsuda K, Niiya T, Kato H, Murai N, Otsuka K, Kusano M, Kato T. Intraoperative fluorescent imaging using indocyanine green for liver mapping and cholangiography. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17:590-4:2010.
53. Harada N, Ishizawa T, Muraoka A, Ijichi M, Kusaka K, Shibasaki M, Yamamoto K, Hasegawa K, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescence navigation hepatectomy by visualization of localized cholestasis from bile duct tumor infiltration. *J Am Coll Surg* 210:e2-6:2010.
54. Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Matsui Y, Imamura H, Kokudo N. Living-donor liver transplantation in adults: Tokyo University experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10:1-4:2003.

55. Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Tailoring the type of donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 5:1694-703:2005.
56. 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* 21:1317-21:1995.
57. 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* 26:1176-81:1997.
58. 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* 140:629-38; discussion 38:2005.
59. 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* 228:627-34:1998.

60. 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* 41:1297-304:2005.
61. Yamanaka J, Saito S, Fujimoto J. Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 31:1249-55:2007.

【研究成果の公表】

論文

1. Kawaguchi Y, Ishizawa T, Miyata Y, Yamashita S, Masuda K, Satou S, Tamura S, Kaneko J, Sakamoto Y, Aoki T, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Portal uptake function in veno-occlusive regions evaluated by real-time fluorescent imaging using indocyanine green. *J Hepatol* 58:247-53:2013.

2. Kawaguchi Y, Sugawara Y, Ishizawa T, Satou S, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Identification of veno-occlusive regions in a right liver graft after reconstruction of vein segments 5 and 8: Application of indocyanine green fluorescence imaging. *Liver Transpl* 19:778-9:2013.

3. Applications of Indocyanine Green. Fluorescence Imaging to Liver Transplantation, Fluorescent Imaging: Treatment of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases. S Karger Pub; *Frontiers of Gastrointestinal Research* 31:42-48:2013.

4. Intraoperative evaluation of regional portal uptake function (WITH VIDEO). *Concepts and Applications of Fluorescence Imaging for Surgeons*, Chapter 19; SPRINGER:2015 年に公表予定

学会

1. ICG 蛍光法を応用した グラフト肝鬱血域機能評価

河口義邦、石沢武彰、増田晃一、佐藤彰一、田村純人、金子順一、阪本良弘、  
青木 琢、長谷川 潔、菅原寧彦、國土典宏

第 112 回日本外科学会、2012/4/12

2. ICG-Fluorescent Imaging during Liver Surgery for Evaluation of Portal Uptake  
Function of Venous Congested Regions.

Yoshikuni Kawaguchi, M.D., Takeaki Ishizawa, M.D., Ph.D., Yoichi Miyata, M.D.,  
Suguru Yamashita, M.D., Koichi Masuda, M.D., Shoichi Satou, M.D., Sumihito  
Tamura, M.D., Ph.D., Junichi Kaneko, M.D., Ph.D., Yoshihiro Sakamoto, M.D., Ph.D.,  
Taku Aoki, M.D., Ph.D., Kiyoshi Hasegawa, M.D., Ph.D., Yasuhiko Sugawara, M.D.,  
Ph.D., and Norihiro Kokudo, M.D., Ph.D.

10th World Congress of International Hepato-Pancreato-Biliary Association:Paris,  
2012/7/1-7/5

3. 肝臓手術における ICG 蛍光法を用いた肝血流評価の応用

河口義邦、石沢武彰、谷圭吾、原田庸寛、宮田陽一、山下 俊、増田晃一、佐藤  
彰一、田村純人、金子順一、阪本良弘、青木琢、菅原寧彦、長谷川 潔、田中信  
孝、國土典宏

第 5 回蛍光 Navigation Surgery 研究会、2012/10/20

4. ICG 蛍光法による肝静脈閉塞域の肝機能評価を応用した拡大左肝切除

河口義邦、石沢武彰、田中信孝、三瀬祥弘、田村純人、金子順一、阪本良弘、  
青木 琢、菅原寧彦、長谷川 潔、瀬尾明彦、永井元樹、野村幸弘、國土典宏  
第 113 回日本外科学会、2013.4.11-13

5. ICG 蛍光法を応用した肝静脈閉塞領域の機能評価

河口義邦、石沢武彰、田村純人、金子順一、阪本良弘、青木琢、長谷川潔、菅  
原寧彦、野村幸博、田中信孝、國土典宏  
第 67 回 手術手技研究会、2013.5.17

6. ICG 蛍光法を用いた肝静脈閉塞領域の機能評価を、静脈再建の要否判定に  
応用した肝切除

河口義邦、石沢武彰、田中信孝、伊藤橋司、山本真梨子、瀬尾明彦、永井元樹、  
野村幸弘、三瀬祥弘、田村純人、金子順一、阪本良弘、青木 琢、菅原寧彦、長  
谷川 潔、國土典宏  
第 25 回肝胆膵外科学会、2013.6.12-14

7. ICG 蛍光法を応用した肝切除・肝移植術中の肝内血流動態の評価

河口義邦、石沢武彰、永井元樹、野村幸弘、田中信孝、阪本良弘、青木 琢、菅  
原寧彦、長谷川 潔、國土典宏  
第 68 回消化器外科学会、2013.7.17-19

## 8 . Liver Resection Under the Guidance of ICG-Fluorescence Imaging

Yoshikuni Kawaguchi, Nobutaka Tanaka, Norihiro Kokudo

1ere Journée de Chirurgie HBP in Strasbourg, 2013.11.22

**【謝辞】**

本研究の遂行にあたり、ご指導をいただいた國土典宏教授に深謝いたします。

また、多くの知識や示唆をいただいた石沢武彰助教（当時）、長谷川潔准教授、

菅原寧彦准教授、青木琢講師（当時）、阪本良弘講師、そして多くのご指摘を

下さいました肝胆膵外科・人工臓器移植外科医局員の皆様に感謝いたします。