

## 論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 河口義邦

### 【背景】

肝臓の血流は、肝動脈・門脈を流入路とし、肝静脈を流出路としている。肝静脈の閉塞や還流障害は、Budd-Chiari 症候群や心不全に伴う鬱血性肝炎に認められるように肝機能の低下を来すことが知られている。肝切除や移植後に生じた肝血流の流出路が障害された領域(肝静脈閉塞領域)では術後の壊死や、肝再生障害が報告されており、肝静脈断端は術中に再建されることがある。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評価することが可能となっているが、肝静脈閉塞領域の機能に関して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、その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。近年、インドシアニングリーン (ICG) を用いた蛍光イメージング技術が肝胆膵手術・移植に応用されており、同技術を胆道、肝腫瘍、肝区域の同定に使用する報告が報告されている。そこで本研究ではまず肝切除後残肝、移植・再建後のグラフトにおいて、肝臓の領域によって異なる ICG 蛍光強度を測定し、ICG の肝取り込み能を評価することで、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：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。肝切除後、グラフト採取後、グラフト移植と肝血管再建後に、残肝容積1mL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。蛍光強度測定ソフトウェアにより測定された蛍光強度を濃度に変換することで、それぞれの領域におけるプラトーICG濃度、肝取り込み定数を算出し比較した。最後に機能的残

肝容積を (非閉塞領域) + (肝静脈閉塞領域) × (プラトーICG 濃度比[閉塞領域/非閉塞領域]) と定義し術後肝機能の指標となる変数との関係の評価した。

2.肝切除への応用、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し、ICG (2.5 μg/肝容積 mL) を静注後に近赤外観察カメラを用いて観察した。合併切除された肝静脈の還流域における術後肝内静脈コミュニケーションの発達を評価した (21 人 : 国保旭中央病院、2012 年 4 月-2013 年 10 月)。

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、ICG (2.5 μg/グラフト mL) を静注後に近赤外観察カメラを用いて観察した。

**【結果】**

1.肝静脈閉塞領域の肝機能評価

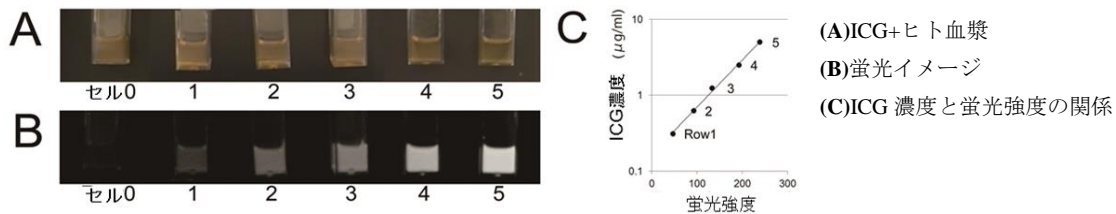
i) 蛍光強度と ICG 濃度の関係

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 1)。

セル 0 : ヒト血漿のみ (コントロール)、1 : 0.5×2-4 μg/mL、2 : 0.5×2-3 μg/mL、3 : 0.5×2-2 μg/mL、4 : 0.5×2-1 μg/mL、5 : 0.5 μg/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。

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

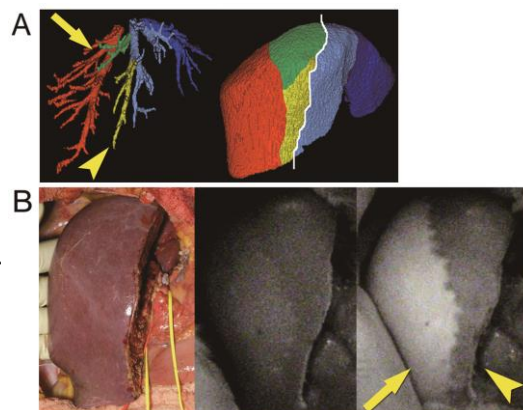


ii) 肝表面の蛍光イメージングの観察

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示す。術前シミュレーション (A) 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

(A : 矢頭と矢印、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

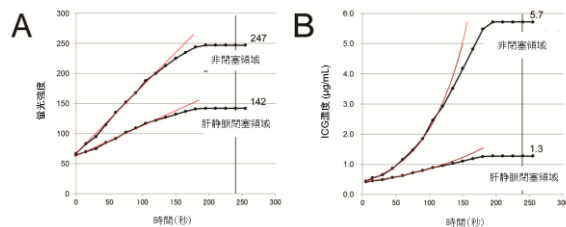
られた。術中の肉眼による肝表観察では、肝静脈閉塞領域と非閉塞領域の境界は不明瞭であるが (B : 左)、0.41mL (2.5 μg/残肝 mL) の ICG を静注射後に近赤外観察カメラで 300 秒間観察し



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 (B : 中央と右)。

iii)肝静脈閉塞領域と非閉塞領域内における蛍光強度と ICG 濃度の変化

肝表面の蛍光強度 (A) を、i)で得られた変換公式を用いて濃度 (B) に換算しプロットした。本例では、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。

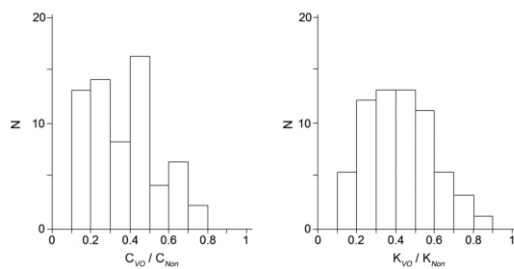


続いて以下の ICG 濃度モデルにおける取り込み係数  $K$  をそれぞれ求めた。

$$(\text{ICG 濃度}) = A \times \exp(K \times t) \quad t: \text{ICG 投与後の時間 (秒)}、K: \text{取り込み係数 (s}^{-1}\text{)}$$

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、 $0.007 \text{ s}^{-1}$  ( $R^2 = 0.998, P < 0.001$ )、 $0.017 \text{ s}^{-1}$  ( $R^2 = 0.996, P < 0.001$ )であった。

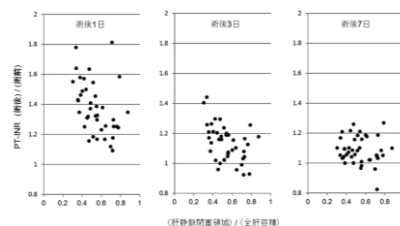
肝静脈閉塞領域のプラトーICG 濃度の非閉塞領域に対する比 ( $C_{VO}/C_{Non}$ ) と肝静脈閉塞領域における取り込み係数の非閉塞領域に対する比 ( $K_{VO}/K_{Non}$ ) の分布は以下の通りであった。



$C_{VO}/C_{Non}$  (左)  
 中央値 0.34 (幅 : 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 (幅 : 0.15–0.85)  
 平均値±標準偏差  $0.42 \pm 0.16$  (95% confidence intervals, 0.38–0.46)

iv)機能的残肝容積と術後肝機能の関係

(非閉塞領域容積) + (肝静脈閉塞領域容積)  $\times C_{VO}/C_{Non}$  と定義された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

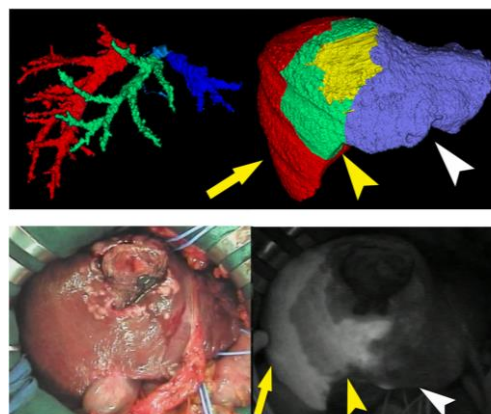


( $\rho = -0.470; P = 0.002$ ) で有意な相関がみられた。また術後 7 日目の aspartate aminotransferase にも有意な相関がみられた( $\rho = -0.552; P < 0.001$ )。

2.肝切除への応用：肝静脈再建の要否判定法 (肝静脈クランプ法)

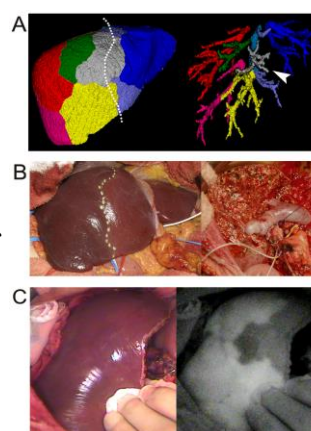
中肝静脈合併切除を要する拡大左肝切除術中を例に示す。左肝動脈・門脈を結紮し、中肝静脈を一時的に遮断した。その後 ICG を  $2.95\text{mg}$  静注し赤外観察カメラを用いて 300 秒間観察した。肝静脈閉塞領域 (矢頭 :  $75 \text{ mL}$ )、非閉塞領域 (矢印 :  $669 \text{ mL}$ ) と明瞭な境界を示しながら肝表面の蛍光強度は上昇し最終的にプラトーに達した。阻血域 (白矢印 :  $436 \text{ mL}$ ) の蛍光強度は上昇しなかった。結果 1 より、肝静脈閉塞領域の取り

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、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。肝静脈非再建 (閉塞) 領域の還流路は、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。



### 3. 肝移植への応用：肝静脈再建の成否判定法

右肝グラフトを移植され、右肝静脈、V5 (肝区域 5 の肝静脈)、V8 (肝区域 8 の肝静脈) を再建されたレシピエントを例に示す。術前シミュレーション (A) により V5、V8 以外にも左右肝の境界を走行する肝静脈 (A: 矢頭、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、肝静脈非再建とした。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 637 mL (レシピエントの標準



肝容積の 51.4%) 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 (B) に ICG を 1.65 mg 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 (C) 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非再建とした。

### 【結論】

本研究により肝静脈閉塞領域の 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。本法の最大の利点は術中リアルタイムに肝表面の蛍光イメージを応用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。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は正確な機能的肝容積を推測することを可能とし、ま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に應用することが可能であった。本研究により肝静脈閉塞領域のすべての肝機能を評価できたわけではないが、本報告で得られた結果は、ICG 取り込み能評価を通して同領域の機能と広がりを推測することにより肝切除・肝移植の安全性の向上に貢献することが期待される。