

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 26 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22591419

研究課題名（和文） 肝静脈還流障害による肝再生病態の分子解析と治療アプローチに関する研究

研究課題名（英文） Study on molecular analysis for pathological condition of liver regeneration by hepatic venous reflux disorder and its treatment approach

研究代表者

杉本 貴昭 (SUGIMOTO TAKAAKI)

兵庫医科大学・医学部・研究生（研究員）

研究者番号：60399152

研究成果の概要（和文）：

肝切除シミュレーションシステムを用いて解剖学的解析を行い、門脈3次分枝の灌流領域は頭側尾側型・腹側背側型・多分岐型に分類された。腹側背側型に関連する術式の検討は肝予備能に準じた合理的術式の検討に有用であり、また脈管解剖の詳細な検討による鬱血領域を回避する術式の検討は、安全で確実な手術の遂行に寄与した。静脈還流障害を受けた肝組織は、還流障害を受けない組織と比較し肝再生能が乏しい傾向にあり、病態のさらなる解析を要すると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Perfusion area for the third-order portal branches was categorized to cranio-caudal type, antero-posterior type, and multiple type while conducting anatomical analysis with using a hepatectomy simulation system. The consideration for operative procedure in relation to antero-posterior type was useful to examine a rational operative procedure in accordance with hepatic functional reserve, and the consideration for operative procedure avoiding congested area with closely examining vascular anatomy contributed to the execution of safe/reliable surgery. The hepatic tissue with venous reflux disorder tended to be poor hepatic regeneration ability in comparison with tissue without reflux disorder; therefore, further analysis for the pathological condition would be required.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：肝切除シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

肝静脈還流障害による鬱血性肝障害は、複雑肝切除、生体肝移植、骨髄移植後の hepatic veno-occlusive disease における再生遅延、肝不全の原因となり、その病態解明と治療への臨床応用に関する基礎的研究は急務と考えられる。本学および日立メディコにて開発された 3次元肝切除シミュレーションシステムにより、肝循環に基づいた肝切除体積の正確な算出が可能となり、さらに肝臓を構成する脈管の立体解剖および門脈灌流領域の立体構築による精密な解剖学的評価が可能となった。

2. 研究の目的

肝予備能に準じた肝切除術式の検討には、門脈灌流領域と静脈還流領域の肝体積算出と立体構築の解剖学的理解を基に、過不足の無い安全確実な肝切除を行うための術前シミュレーションが極めて重要であるが、複雑な肝の脈管構造と立体構築、個体間の形態差によりその評価は時に難渋する。肝切除シミュレーションシステムを用いて解剖学的解析を行い、実際の手術症例におけるうっ血領域と肝再生の関連について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本学および日立メディコにより開発された 3次元肝切除シミュレーションシステム (Organ volume Analysis; OVA) を使用し、Multi-detector CT より脈管・腫瘍・肝実質を抽出、3D 統合画像を作成した。統合画像に基づき、

(1) 門脈3次分枝灌流領域の立体構築及び肝静脈ドレナージ領域を解剖学的に評価し、門脈灌流領域・肝静脈ドレナージ領域の肝体積を算出した。

(2) 腹側背側領域に関連した術式の検討を行った。

(3) 手術咳王症例の術前術後 CT からうっ血領域の肝再生体積を算出した。

4. 研究成果

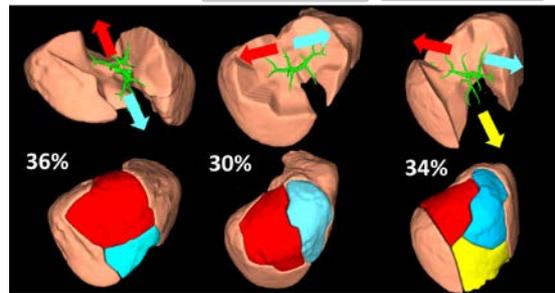
(1)

<対象>肝癌切除症例 350 例。

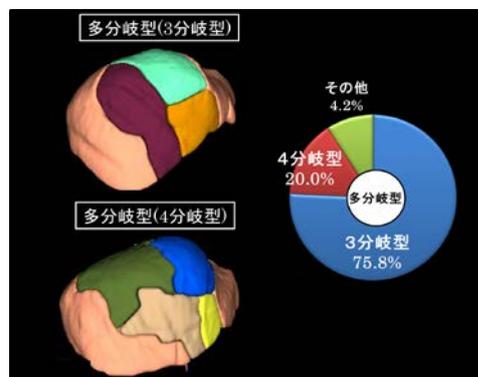
<方法>シミュレーションソフトを用いた門脈分岐形態及び門脈灌流領域の解剖学的解析

<結果>①門脈分岐形態：門脈3次分枝は頭側尾側(CC)型 36%、腹側背側(VD)型 30%、多分岐(Mu)型(門脈3次分枝が同時に3本以上分岐) 34%であった。従来の肝解剖における Couinaud 分類における S5-S8 型は全体の 1/3 を占めるに過ぎないことが判明した。

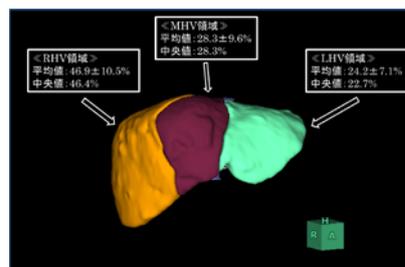
頭側尾側型 腹側背側型 多分岐型



また多分岐型は、3次分枝が3本同時に分岐するタイプが 75.8%を占め、4本分岐するタイプが 20%、その他 4.2%の結果となった。

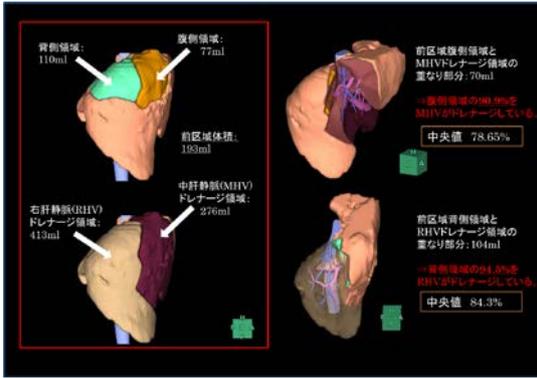


②静脈形態：右肝静脈(RHV)、中肝静脈(MHV)、左肝静脈(LHV)の還流領域体積は全肝比中央値でそれぞれ 46.4%、28.3%、22.7%であった。



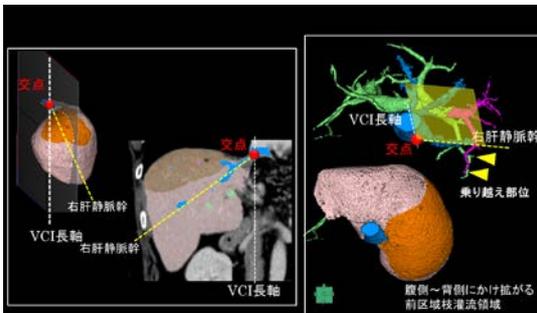
CC型；頭側領域のドレナージ静脈は 85.5%が RHV と MHV であり、V8v が MHV に V8d が RHV に流入している。

VD型；ドレナージ静脈は腹側領域の 72.7%が MHV、背側領域では 66.6%が RHV であった。さらに、VD型において、門脈前区域腹側領域枝と MHV 還流領域の重なり部分は腹側領域の 78.7%(中央値)であり、門脈前区域背側領域枝と RHV 還流領域の重なり部分は背側領域の 84.3%(中央値)であった(次図)。



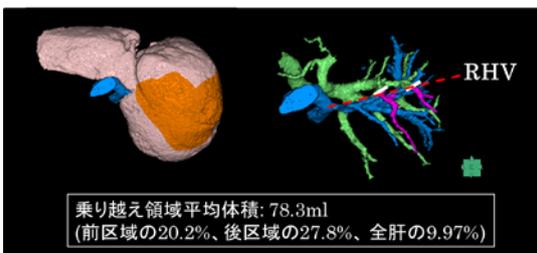
多分岐型；腹側・背側・尾側への3分岐型については腹側領域のドレナージ静脈は90.5%がMHV、背側領域は71.4%がRHVであった。さらに、Anterior fissure vein (AFV；前区域の腹側領域と背側領域の境界およびRHVとMHVの還流領域の境界を走行する静脈)をCC型では19.5%、VD型・Mu型では48.5%、46.2%と約半数に認めた。

③背側領域枝には右肝静脈を越えて背側に進展する乗り越え症例が存在する。VCIの長軸と右肝静脈幹の交点を含む平面を超えて背側領域枝が背側に進展しているものを乗り越え例とした。前区域門脈背側領域枝が右肝静脈を超えて背側まで進展する症例はCC型：29.2%、Br型：38.5%であった。VD型では66.6%と半数以上の症例で門脈背側領域枝が右肝静脈を乗り越えていた。



乗り越え領域の平均灌流体積は78.3ml、後区域平均体積の27.8%を占めた。

乗り越え枝clipping



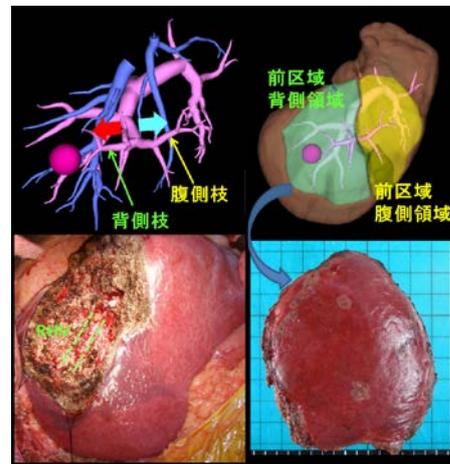
系統的肝切除の際うっ血領域が生じるリスクが高く、切離ラインの慎重な設定が重要であることが判明した。

(2)

本研究での門脈3次分枝の分岐形態の分類とは即ち肝右葉前区域の門脈枝灌流領域の分類であるが、前区域は肝区域の中でも最大の体積を占めるため、前区域を主座もしくは前区域に進展する腫瘍の切除術式の検討には門脈枝ごとの肝体積の評価を含めた解剖学的理解が必須であり、肝予備能に準じた切除許容肝体積の詳細な検討を行うことにより安全で確実な手術が可能となる。前項で検討した解剖学的特徴を背景とした肝切除術式を以下1、2とし、該当する28症例について検討した。

1. 肝前区域腹側領域関連術式
→腹側領域切除
左葉切除 or S4 切除+腹側領域切除
2. 肝前区域背側領域関連術式
→背側領域切除
後区域切除+背側領域切除

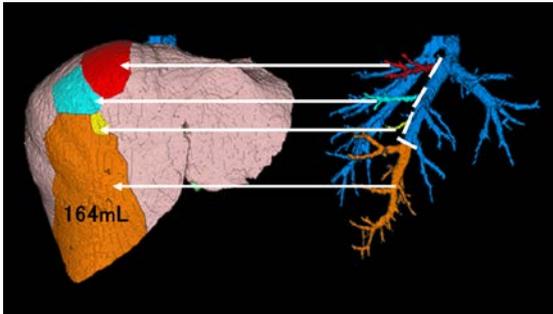
前区域切除と比較して温存可能であった肝体積は
腹側領域関連術式：平均値 151.1ml (中央値：140ml) であり、前区域切除と比較して非癌部肝実質を12.7%温存可能であった。同様に
背側領域関連術式：平均値 181.0ml (中央値：214ml) であり、前区域切除と比較して非癌部肝実質を14.2%温存可能であった。



(図；前区域背側領域切除)

(3)

肝切除シミュレーションシステムにより、肝静脈ドレナージ領域の肝体積の算出が可能となる。



肝右葉切除（中肝静脈残存）及び肝拡大右葉切除（中肝静脈処理による残肝内側区域のドレナージ静脈なし＝鬱血領域あり）症例において、内側区域の術前及び術後肝体積の評価を行った。

<対象>右葉切除 6 症例、拡大右葉切除 5 症例

<方法>術前及び術後 1-3 ヶ月後の MDCT から内側区域の体積を算出し、肝左葉（残肝全体）に占める内側区域の割合を算出。

（＝鬱血領域の有無による肝体積の回復を評価）

<結果>手術前後における、残肝内側区域の体積回復率の平均値は右葉切除：96.0%, 拡大右葉切除:88.1%であった。有意差は認めなかったものの鬱血領域を有する症例において肝体積の回復が遅延もしくは再生能の低下を示唆する結果となり、病態のさらなる解析が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔学会発表〕（計 5 件）

1) The Liver Meeting

(Boston, USA, 2012/11/12)

Hepatectomy for cholangiocarcinoma using preoperative 3-D simulation system including bile duct analysis

発表代表者：近藤 祐一

2) The Liver Meeting

(Boston, USA, 2012/11/12)

The variation of the third-order portal branches and hepatic vein branches of right anterior segment: selection of operative procedure for liver carcinoma.

発表代表者：栗本 亜美

3) 第 47 回欧州肝臓学会議

(Barcelona, Spain, 2012/4/19)

PREOPERATIVE HEPATECTOMY SIMULATION PROGRAM FOR CHOLANGIOCARCINOMA: APPLICATION TO LIVER RESECTION AND BILE DUCT RECONSTRUCTION

発表代表者：近藤 祐一

4) 第 22 回国際外科消化器科腫瘍科学会議

(TOKYO, JAPAN, 2011/11/9)

Application of 3D Hepatectomy Simulation Program to Cholangiocarcinoma

発表代表者：近藤 祐一

5) The Liver Meeting

(Boston, USA, 2010/10/29)

Application of 3D Hepatectomy Simulation Program to Hilar Cholangiocarcinoma

発表代表者：近藤 祐一

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 貴昭 (SUGIMOTO TAKAAKI)

兵庫医科大学・医学部・研究生（研究員）

研究者番号：60399152

(H22→H24)

山中 潤一 (YAMANAKA JUNICHI)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90289083

(H22)

(2) 研究分担者

藤元 治朗 (FUJIMOTO JIRO)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：90199373

平野 公通 (HIRANO TADAMICHI)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：90340968

飯室 勇二 (IIMURO YUJI)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：30252018

近藤 祐一 (KONDO YUICHI)

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：70567213