

肝切除後の形態的, 機能的肝再生

京都府立医科大学第2外科

塚本 賢治 弘中 武 園山 輝久
野中 雅彦 牧野 弘之 岡 隆宏

京都府立与謝海病院外科

鴻 巢 寛

明石市民病院外科

山 谷 和 則

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL LIVER REGENERATION AFTER HEPATECTOMY

Kenji TSUKAMOTO, Takeshi HIRONAKA, Teruhisa SONOYAMA,
Masahiko NONAKA, Hiroyuki MAKINO and Takahiro OKA

The Second Department of Surgery Kyoto Prefectural University, School of Medicine

Hiroshi KOHNOSU

Department of Surgery Kyoto Prefectural Yosanoumi Hospital

Kazunori YAMAYA

Department of Surgery Akashi City Hospital

肝切除後の形態的, 機能的肝再生を知る目的で, 肝切除23例を対象とし, Computed tomography(以下CTと略す)を用い肝体積を経時的に反復測定し, 経時的に行った肝機能検査と比較検討した。非硬変大量切除例においては肝体積の回復は復元率平均82%, 機能的にもほぼ術前値に復した。中少量切除例において, 非硬変例は体積の有意な回復は示さなかったが, 機能的には術前値に復した。しかし, 硬変例では有意な体積の回復があるにもかかわらず, 機能的には術前値に復さず, 硬変中少量切除例は形態的には再生しても機能的な再生は不良であった。

索引用語: 肝切除, 肝再生, 肝体積

1. はじめに

肝切除を行う者にとって, 肝切除後の肝再生は非常に興味あるところであり, その再生過程を知ること, 肝切除の安全性および予後向上に寄与するものと考えられる。そこで, 肝切除後の肝体積を経時的に測定し, 肝機能検査の推移と比較検討した。

2. 対象

昭和57年1月から昭和60年3月までに当科で行われた肝切除78例中, 追跡可能であった23例を対象とした。対象の原疾患別内訳は原発性肝癌17例(硬変併存11

例, 慢性肝炎3例, 正常肝3例), 胆嚢癌, 肝門部胆管癌, 原発性肝平滑筋肉腫, 肝肉芽腫(結核性), 転移性肝癌, 肝血管腫各1例であった(表1)。肝硬変11症例

表1 対象症例(1982. 1. ~1985. 3.)

原発性肝癌	17	硬変(+)	11
		硬変(-)	6
		慢性肝炎	3
		正常肝	3
胆嚢癌	1		
肝門部胆管癌	1	[切除術式]	
肝平滑筋肉腫	1	亜区域	2
肝血管腫	1	1区域	7
肝肉芽腫	1	2区域	13
転移性肝癌	1	3区域	1
合計	23例		23例

<1986年4月9日受理>別刷請求先: 塚本 賢治
〒602 京都市上京区河原町広小路上ル梶井町465 京
都府立医科大学第2外科

の術前の肝硬変の程度としては、大量切除例（後述）では3例ともChild分類¹⁾のA, 中少量切除例（後述）ではChild分類のA 5例, 同B 3例であった。また切除術式としては亜区域切除2例, 1区域切除7例, 2区域切除13例, 3区域切除1例であり, 肝切離の方法としては, 亜区域切除例では系統的亜区域切除²⁾, 1区域以上切除症例は肝門処理による系統的切除を行った。

術後1年以内の死亡例は7例で, その内訳は肝不全5例, 癌性腹膜炎, 原発性肝癌残肝再発による癌死各1例であった。

術前閉塞性黄疸は3例あるが, この3例はすべて, 経皮経肝の胆道ドレナージにより減黄され, 術直前の血清総ビリルビン値は2.0mg/dl未満であり, しかも術直前のCTおよび超音波検査により肝内胆管の拡張を認めず, 胆汁うっ滞のほぼ消失していると考えられるものであった。また, 肝体積に占める腫瘍の大小による差をなくすために肝実質のみの切除率を

肝実質切除率（以下切除率と略）

$$= \frac{\text{非腫瘍部切除肝体積}}{\text{非腫瘍部総肝体積}} \times 100 (\%)$$

として計算し, 切除率40%以上を大量切除, 40%未満を中少量切除の2群に群別し, さらに硬変の有無により2群にわけ以下比較検討を行った。

3. 方法

肝体積の測定にはCTを用い, 岡本ら³⁾の方法に準じて行った。術前CTフィルムより肝切離予定線を設定し, 切除予定肝体積および, 手術時残存予定肝体積を算出した。この切離予定線の決定には正確を期するために, 対象症例23例中21例は1区域切除以上の症例を選んだ。

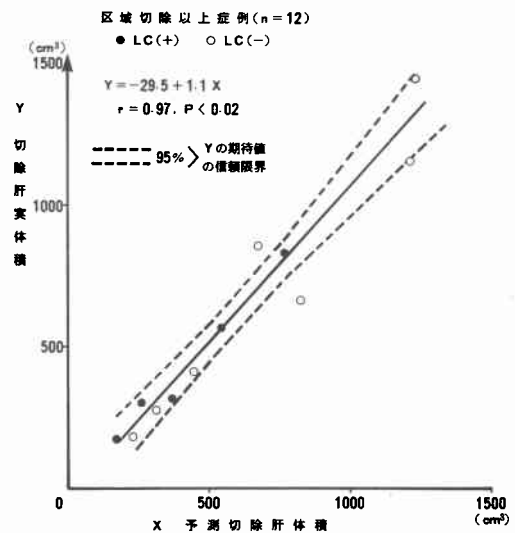
また, 機能的肝再生の指標として, ヘパラスチンテスト(以下Hptと略), コリンエステラーゼ値(以下ChEと略), 総コレステロール値(以下T. Cholと略), ICGR₁₅, ICGK値を術前, 術後に経時的に測定し, 体積の変化と比較検討した。

4. 成績

1) CTを用いた肝体積測定の正確度

生体ではCTにて測定した肝体積と実肝体積とを同時に比較することは困難であるので, 肝切除時の肝切離予定線が比較的信頼できると思われる1区域以上切除の症例12例を対象に, 肝切離予定線が正確であると仮定し, CTにて予測した腫瘍も含んだ予測切除肝体積と, 実際に切除された肝体積とを比較した(図1)。

図1 切除予測体積と切除肝実体積



予測切除肝体積(X)と実切除肝体積(Y)との間には $Y = -29.5 + 1.1X$, $r = 0.97$, $p < 0.02$ なる有意の相関があり, Yに対するXの誤差の平均は12.7%であった。

つぎに, この一次回帰式から, CTにより算出された肝体積より期待される実肝体積の95%信頼限界を算出し, 図1に示した。これを基に個々の症例の体積の増減を検討した。

2) 個々の症例の体積変化

図2, 3にCTにより算出された個々の症例の肝体積の推移を示した。復元率は以下の式であらわした。

$$\text{復元率} = \frac{\text{術後肝体積}}{\text{術前非腫瘍部肝体積}} \times 100 (\%)$$

しかし, これらはCTにより算出されたもので, 絶対的信頼がおけるとは言い難い, そこで図1で示したように, CTによる計測値より実体積の期待値幅を求め, 個々の症例の肝体積の増減に有意差がある否かを検討したのが表2, 3である。

(1) 大量切除例

図2上段は非硬変大量切除例の体積変化を示している。全例手術時より術後1カ月までは急激な増加を示し, 以後緩徐な増加が術後3~6カ月まで続き, その後プラトーになるように見える。表2上段を見ると, 手術より術後1カ月までには6例全例に有意な体積増加を認め, 術後1カ月より術後3~6カ月まで有意な体積増加をしめしたのは6例中4例であり, 術後6カ月以後は有意な増加をしめすものはなかった。また,

図2 術後肝体積の推移 (大量切除症例)

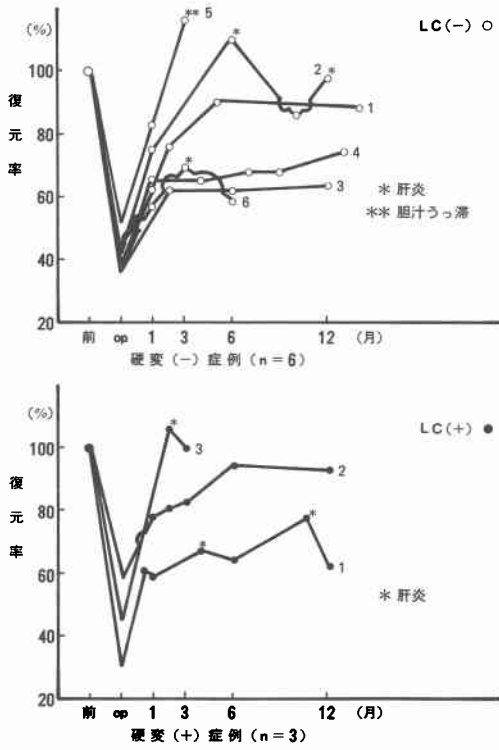


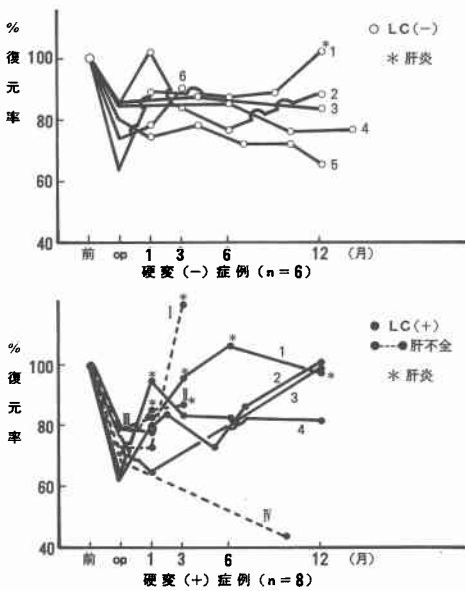
表2 肝体積増減の検定 (大量切除例)

症例 No.	術後月数											
	op	1	2	3	6	9	12					
非硬変例												
1	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
2	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
3	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
4	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
5	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
6	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
術後1ヶ月増加 5/5 術後1ヶ月~6ヶ月増加 4/6 術後1年増加 4/4 * 肝炎 ** 胆汁うっ滞 ↗ 増加 p<0.05 ↘ 減少 p<0.05 — N.S.												
硬変例												
1	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
2	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
3	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
術後1ヶ月増加 3/3 術後1年増加 2/2												

表3 肝体積増減の検定 (中少量切除例)

症例 No.	術後月数											
	op	1	2	3	6	9	12					
非硬変例												
1	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
2	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
3	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
4	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
5	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
6	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
術後1ヶ月増加 2/4 術後1年増加 1/5 — N.S. * 肝炎												
硬変例												
1	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
2	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
3	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
4	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
5	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
6	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗
肝不全(-) 術後1ヶ月増加 2/4 術後1年増加 4/4 肝不全(+) 術後1ヶ月増加 1/3												

図3 術後肝体積の推移 (中少量切除例)



手術時と術後1年目とを比較すると4例全例に有意な体積増加が認められた。したがって非硬変大量切除例

では術後1カ月までの急激な体積増加, それに続いて術後3~6カ月までの緩徐な体積増加, 以後プラトーとなった。硬変併存大量切除例も非硬変例と同様の体積推移をしめすようであった(図2, 表2, 下段)。

(2) 中少量切除例

図3上段は非硬変例の個々の体積推移をしめしている。切除率36%の症例1は術後1カ月にて急激な体積の増加があるが, 他の5例は有意な体積の増減はしめさなかった(表3)。手術時と術後1年との比較でも有意な増加をみたのは5例中1例のみであった。とくに切除率20%以下の4症例では切除後1年目までに有意に体積の増加する症例はなかった。

中少量切除例のうち硬変を有しながら肝不全をおこ

さなかつた4例では切除率の平均が30%と大きいためか、術後1カ月間の有意な体積増加は4例中2例に、術後1カ月以後の有意な体積増加が4例中2例に、術後1年目の有意な体積増加は4例全例に認められた。すなわち、硬変中少量切除例では1カ月以後にでも体積増加が継続していた。

一方、肝不全をきたした4例中3例は術後肝炎炎合併例であり、肝不全時にCTが行われた2例では両例とも肝炎発症前に比べ有意な体積増加を認めた。術後10カ月目のCTで残肝の著明な萎縮を認めた症例IVは術後左門脈内血栓症を併発し肝不全となっていた症例である。

3) 最終肝体積の復元

先に個々の症例の変化で示したように、切除率の大小、硬変の有無にかかわらず、術後6カ月以後には、肝体積の変動はほとんど認められない。そこで術後1年目のものを復元する最終肝体積と考えると、復元率は大量切除群では非硬変例が82±6%(m±se)、硬変例が78±15%であり、中少量切除群では非硬変例が85±5%、硬変例は90±6%であった。しかし、切除率の多少や硬変合併の有無による最終肝体積の復元率に有意差はなかった(図4)。

4) 切除率と肝再生率について

肝再生率を次式のごとくあらわし、20症例につき切除率との相関関係を検討した。

肝再生率

$$= \frac{\text{術後肝体積} - \text{手術時残存肝体積}}{\text{術前非腫瘍部全肝体積}} \times 100 (\%)$$

図5は術後1カ月目の肝再生率(Y)と切除率(X)との関係を示した。硬変例(n=9)では、 $Y = -21.9 + 1.0X$, $r = 0.77$, $p < 0.02$ 。非硬変例(n=11)では $Y = -2.5 + 0.48X$, $r = 0.73$, $p < 0.01$ と硬変の有無にかかわらず、切除率と再生率の間には有意の正相関が認められた。

5) 肝体積と肝機能推移との比較

(1) Hpt, ChE, T. Chol

大量切除例

Hptは非硬変例では、術直後に63%まで低下し、術後3~4日目ごろより回復しはじめ、術後1カ月で87%にまで回復、以後術後1年目まで緩徐に上昇し99%まで回復する。術後1カ月までの急激な回復は体積の急速な増加とよく一致するが、体積の増加が停止した後もまだ回復を続けている。一方、硬変例では術後1カ月で76%から89%と回復するが、1カ月以後は

図4 肝切除後の肝体積の推移

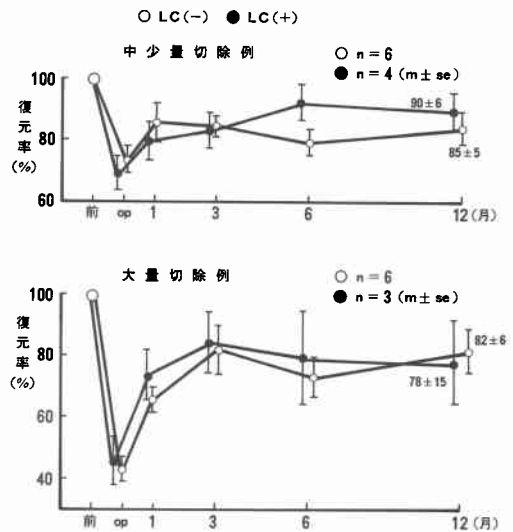
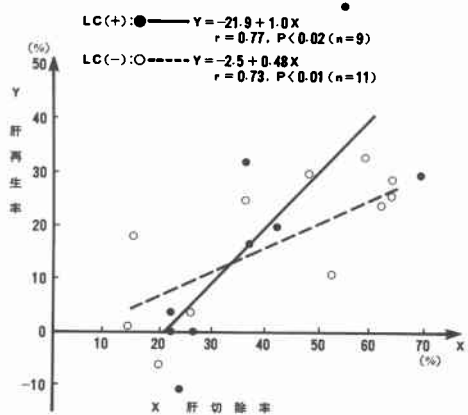


図5 術後1カ月目の肝再生率と肝切除率



回復の傾向がみられない。

ChEとT. Cholは硬変の有無を問わず、術後1カ月に最底となり、以後上昇し術後3カ月で前値に復する(図6)。

中少量切除例

Hptは非硬変例では、術後軽度の低下を示すが、術後1カ月目には前値に復するのに対し、硬変例では、術後3カ月まで低下したままの状態、その後上昇はするものの、術後1年を経ても前値には復さない。ChEは非硬変例では、術後わずかに低下するが、術後3カ月までには前値に復する。硬変例では術後3カ月まで低下した後、術後6カ月まで上昇し、以後プラトーとなる。T. Cholは非硬変例では、ほとんど変化がみられ

図6 大量切除例

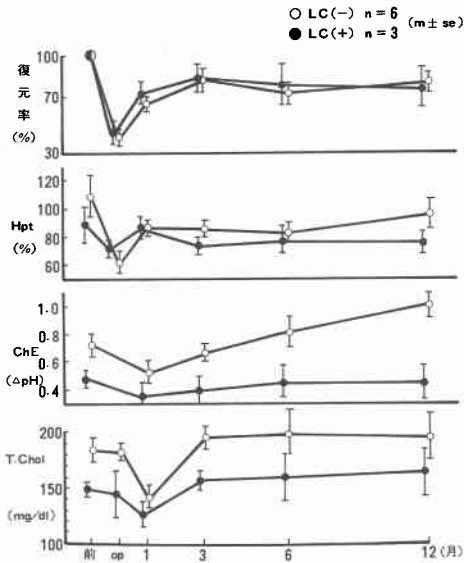


図7 中少量切除例

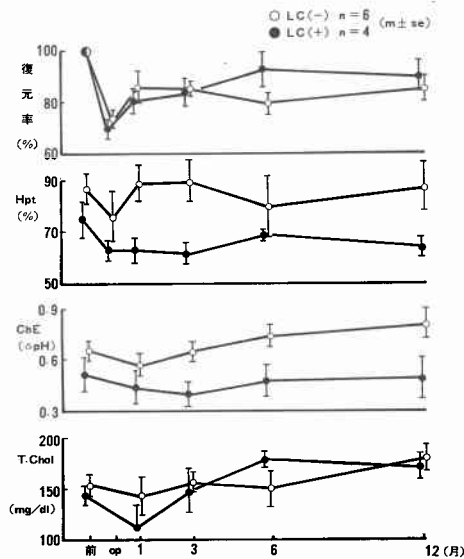


図8 ICG R₁₅

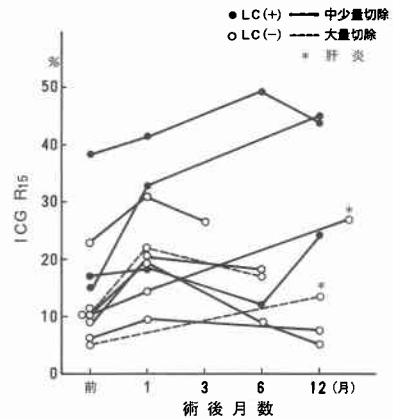
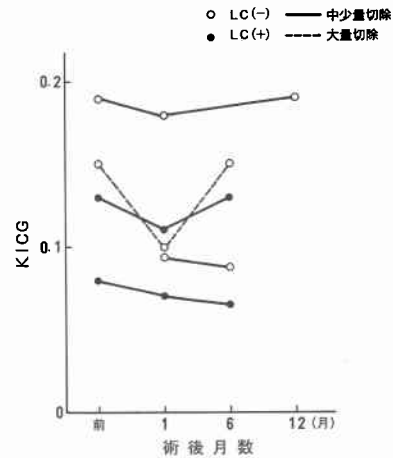


図9 KICG



ない。硬変例では術後1カ月でやや低下するが、3カ月では前値に復している(図7)。

(2) ICG 負荷試験

肝細胞のもつ機能的予備力を現しているとはいえないが、有効肝血流量を反映するといわれる⁹⁾ ICG R₁₅、KICG を肝機能の一指標として術後経時的に測定した ICG R₁₅ は術後1カ月目には術前に比べ悪化するが、その後は改善の傾向がみられる、術後6カ月以後もさ

らに悪化する症例があるが、これらはすべて硬変例か慢性肝炎例であった(図8)。KICG も症例数は少ないが、術後1カ月以後に改善傾向をしめし、有効肝血流量は術後1カ月以後に改善傾向がしめされた(図9)。

5. 考 察

肝切除後の肝体積再生過程についての報告は多い⁵⁾⁶⁾、しかしその多くは肝シンチグラフィを用いての体積変化を指標としており、その正確さには問題がある⁷⁾。その点 CT を用いた肝体積測定には定評がある⁷⁾⁸⁾。剖検屍を用いた Heimsfield ら⁹⁾の報告では実測値との誤差は平均5.6%であり、岡本ら⁷⁾の生体における肝体積測定の誤差は平均9.9%であったという。われわれの生体肝における誤差は平均12.7%であり、生体においてはおよそ10%の誤差は避けられない。しかし、CT を用いた肝体積の測定は生体に非侵襲的で、同一

個体での経時的な反復測定が可能であるという利点があり、現在用いる最も適切な手段である。CTを用いての体積測定上の問題点は、体積の質的变化、すなわち、実質の増大か間質の増大か、炎症性またはうっ血による腫大かの鑑別ができない点である。

肝切除後の肝再生肥大には一定量以上の肝切除が必要とされているが、われわれの症例では非硬変例において、切除率20%以下では術後1年目に切除時より有意な増加をしめす症例はなく、切除が体積増加の trigger とはならないようであった。しかし切除率20%以下の症例では術後の体積の変動幅が小さいので、われわれの測定法における誤差12%では有意の増減となつてあらわれないとも考えられた。

硬変肝の再生について Lin ら⁹⁾は肝切除後の残存肝の生検の組織学的所見より硬変肝は再生しないと述べている。しかし、組織学的に硬変があつても大量切除に耐術した症例では非硬変例に劣らない体積の回復がみられた。中少量切除例の硬変肝でも肝不全に至らなかった4例では、術後1年目には確実に肝体積は増加し、非硬変例には劣るものの機能的にも回復がみられたことから、硬変肝でも再生はありうると考えられる。

肝体積再生の終了時期は Lin ら⁹⁾は術後6カ月までは形態的には増大するが、それ以後は変化がみられないとし、Starzl ら¹⁰⁾は2~3カ月であるとしているが、われわれが示した結果からもわかるように、切除量、硬変の有無によって終了時期は異つている。われわれの検討では非硬変例のうち大量切除例では3~6カ月、中少量切除例では術後1カ月でほぼプラトーに達しており、切除率が大きいほど、その体積再生の終了時期は遅延していた。硬変肝においては中少量切除例でも3~6カ月と、体積再生には非硬変例より多くの時間を要した。

硬変の有無を問わず、肝切除後肝体積が最も著明に増加するのは1カ月以内であるが、turnoverの遅いタンパク合成能、ICG 負荷試験では、機能的回復は1カ月以後にあり、肝体積の増加が機能回復に先行していた。肝予備能の小さい硬変肝では肝体積の増加が機能回復の必要条件であると思われた。

非硬変中少量切除例は肝予備能が大きいかかわらず、切除量が少ないために、肝再生の刺激が小さく有意の体積増加がえられなかったと考えているが、硬変中少量切除例では、切除量は少ないが、肝予備能が小さいために、肝再生が長期に継続した結果、術後1年目に有意の体積増加がえられたものと考えている。

また、肝不全例では肝体積の回復が悪いといわれている⁷⁾が、われわれの症例では術後1カ月目の肝体積の回復は非肝不全例に比べ不良とは思われなかった。これは肝不全の誘因が4例中3例で輸血後肝炎と考えられ、過大切除によるものではなかったためかもしれない。

肝再生の経過を示す肝機能検査としては、肝不全と密接に関係する検査が臨床的には重要と考えている。高瀬¹¹⁾や垣内¹²⁾は rapid turnover protein および turnover の遅いアルブミン、コリンエステラーゼなどのタンパク合成能と、ICG 負荷試験が肝硬変患者の予後判定に有用であったとしている。われわれは rapid turnover protein として Hpt を、turnover の遅いタンパク合成能として ChE を、脂質代謝の指標として T. Chol を、色素排泄能として ICG R₁₅ および K 値を経時的に測定し、肝体積再生と比較検討した。一般的に ChE、T. Chol の回復は良好であるが、Hpt、ICG R₁₅ をみると、硬変肝は非硬変肝に比べ、機能的再生に時間を要し、しかもその回復程度も不良であった。Hpt は肝体積が急激に増加する術後1カ月以内に急速な改善をしめし、肝体積の変動とよく相関していた。非硬変中少量切除例では体積の回復が明確には認められないが、機能的にはよく回復し、硬変併存中少量切除例では体積の回復は良好であるが機能的回復は悪いという、肝体積と肝機能の回復には解離がみられた。

6. 結 語

肝切除23例を対象として肝体積、肝機能の術前、術後の推移を経時的に検討し次の結果をえた。

1. 非硬変例においては実質切除率が大きくなるほど、体積上の再生終了時期は遅延し、中少量切除で1カ月以内、大量切除で3~6カ月であった。
2. 硬変例における体積上の再生終了時期は中少量切除例でも術後3~6カ月であった。
3. 耐術した大量切除例では、肝体積の術後1年目の復元率は平均82%と良好であった。
4. 肝体積の回復は術後1カ月以内がピークであるのに対し、機能的回復は術後1カ月以後にそのピークがあり、肝体積の再生は機能的再生に先行しているようであった。

本論文の要旨は第26回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Child CG: The liver and portal hypertension. Philadelphia, WB Saunders, 1964, p50

- 2) 弘中 武, 山谷和則, 鴻巣 寛ほか: 肝亜区域切除術—肝門アプローチによる術式の試み—. 手術 37: 827—832, 1983
- 3) 岡本英三, 山中若樹, 京 明雄ほか: CT による肝切除限界の予測. 消外 4: 1373—1378, 1981
- 4) Leevy CM, Smith F, Longneville J et al: Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluated by dichromatic ear densitometry. JAMA 200: 236—240, 1967
- 5) Parker JJ, Siemsen JK: Liver regeneration following hepatectomy evaluated byscintillation scanning. Radiology 88: 347—344, 1967
- 6) Lin TY, Lee CS, Chen CC et al: Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studies by repeated liver scanning and repeated needle biopsy. Ann Surg 190: 48—53, 1979
- 7) 岡本英三, 山中若樹: 人肝再生に関する研究—Computed tomography による肝切除術残存肝体積の追跡—. 肝臓 24: 870—877, 1983
- 8) 河合庸仁: 再生過程における肝の容積と機能の変化の相関に関する実験的, 臨床的研究. 日外会誌 85: 1317—1331, 1984
- 9) Heymsfield SB, Fulenwider T, nordinger B et al: Accurate measurement of liver, kidney and spleen volume and mass by computerized axial tomography. Ann Int Med 90: 185—187, 1979
- 10) Starzl TE, Weil R, Putman CW et al: Right trisegmentectomy for hepatic neoplasma. Surg Gynecol obstet 150: 208—214, 1980
- 11) 高瀬修二郎: 肝硬変の予後判定における肝細胞機能総量の意義について. 日消病会誌 79: 1589—1596, 1982
- 12) 垣内佐十志: 肝硬変の予後推測における肝機能検査の意義について. 肝臓 25: 1110—1120, 1984