日消外会誌　26（3）：755～763，1993年

会長講演

Simulationによる肝病態の客観的評価

東京慈恵会医科大学第1外科
桜　井　健　司

肝組織量を大幅に減少させる肝切除，肝機能障害患者の手術では周手術期の肝臓の病態を的確に推測，評価しておきたい．

肝病態を数値的に評価する方法として，1）血中indocyanine green（ICG）動態，2）肝臓の3次元画像，を解析した．血中ICGの消失曲線から肝機能，循環血液量などを含む各種パラメータの算出が可能である．肝臓の3次元画像を構築からは，肝臓の各領域の容積算出，肝病変（腫瘍）の位置決め，肝腫瘍/正常肝の容積比，肝切除術後の肝再生動態の把握，またコンピュータ・シミュレーションによって最適切除面，手術様式の決定，残存肝予備能の推測などができる．

肝臓の病態は形態的，また機能的に独立したものではない．これらの計測値およびシミュレーションを総合的に理解すれば，肝臓の病態，また想定した特定の治療後の状態を客観的に予測，評価するのに役立つ．

Key words: kinetic behavior of indocyanine green, three dimensional image of the liver, estimation of hepatic functional reserve by computer simulation

はじめに

侵襲が大きな手術を数多く施行するようになった現代では，肝機能およびその予備能は外科医にとって大きな関心事の1つである．

とくに肝組織量を大幅に減少させる肝切除，肝機能障害患者の手術，肝血流を障害する術式では周手術期の肝臓の病態を的確に推測，評価しておきたい．

これまでわれわれは肝臓の病態を客観的に把握する1つの手段として，いろいろなシミュレーションによる研究を試みてきた．機能的な研究としては，indocyanine green（ICG）動態のシミュレーション，糖負荷シミュレーション，肝血流シミュレーション，胆道・静脈reflux シミュレーション，そして形態的研究としては肝臓の3次元画像によるシミュレーションなどである．

ここでは血漿中ICG動態のシミュレーションによる周手術期の肝機能，循環血液量，機能的肝細胞総量などの数値的把握，および肝臓の3次元画像によるシミュレーションから肝腫瘍/正常肝の容積比，選択する肝切除術式の肝切除率などの推測，術後の肝再生動態の数値的評価を試みた．

なお本論文は第40回日本消化器外科学会総会での会長講演を原著形式に改編したものである．

方　法

1．血中ICGの動態

血液中に注入されたICGは，1）肝臓からのみ排出される．2）腸肝循環をしない，3）物質代謝を受けない，という仮定に基づいてRichardsら[1]およびStoeckelら[2]のtwo compartment theoryを応用したモデルを構築した．なおすべてのシミュレーションはgeneral purpose circuit simulator PSpice（MicroSim社）およびSCoP（Simulation Control Program, National Biomedical Simulation Resource, Duke University）を利用してパーソナルコンピュータPC9801あるいはIBM PC/AT上で行った．

Fig. 1はPSpice用のmodel schemaを，また**Fig. 2**，**3**はSCoPを利用して血漿ICG濃度の実測値からICG排出に関与するパラメータの算出（parameter optimization），感度解析（sensitivity analysis）の基本式を示したものである．

なおSCoPの感度解析は各パラメータが1％増加したとき，血漿中ICG濃度（CP）がどの程度影響を受

＊第40回日消外会総会

＜1992年12月9日受理＞別刷請求先：桜井　健司
〒105　港区西新橋3―25―8　東京慈恵会医科大学第1外科

Fig. 1 Schematic simulation diagram for PSpice. Two compartment model where a: represents plasma-liver transfer rate, b: liver-plasma transfer rate, h: liver-bile transfer rate.

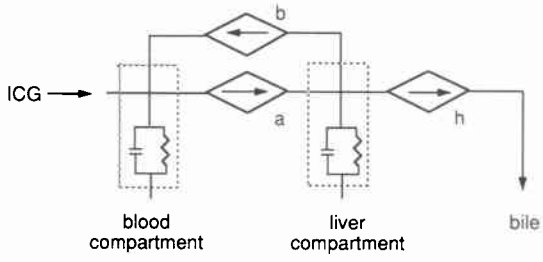
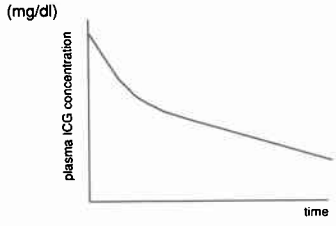


Fig. 2 The two compartment model would be described by differential equations. Vm (Rmax) is the maximal removal rate from the blood compartment to the liver compartment.



$$dCP/dt = -Vm * CP/(Km+CP) + CL * VL * b/VP$$
$$dCL/dt = Vm * CP * VP/VL * (Km+CP) - (b+h)CL$$

CP: plasma ICG concentration
CL: liver ICG concentration
Vm: maximal removal rate
Km: Michaelis-Menten constant
VP: ICG plasma distribution volume
VL: ICG liver distribution volume
b: liver・plasma transfer rate
h: liver・bile transfer rate

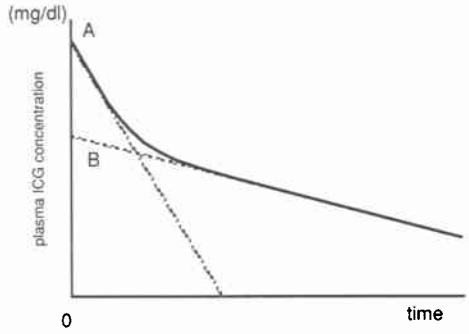
けるかを示す.

さらに算出された代表的な健常および肝硬変症例のパラメータ値（健常症例：ICG除去率（Rmax）=0.364, Michaelis-Menten常数（Km）=1.30, 肝一血漿移行率（b）=0.004, 肝一胆汁排出率（h）=0.043, 肝硬変症例：Rmax=0.062, Km=1.00, b=0.0092, h=0.0345）を用いてICGを同一日に反復静注するシミュレーションを行った.

2. 3次元画像による肝腫瘍の評価

肝3次元画像は, 叺村ら[3]の方法でcomputed tomography（CT）, ultrasonography（US）, あるいはmagnetic resonance for imaging（MRI）などの一定間隔で並んだ断層像からdigitizerで, その輪郭情報をprofile dataとしてコンピュータに取り込み, 1）肝臓の各領域の容積算出, 2）肝病変（腫瘍）の位置決め, 3）肝腫瘍/正常肝の容積比, 4）最適切除面, 手術様式の決定, 5）手術による肝組織切除率の算出, 6）残存肝予備能の推測, 7）肝切除術後の肝再生動態の把握, などを試み, 臨床上の有用性を検討した.

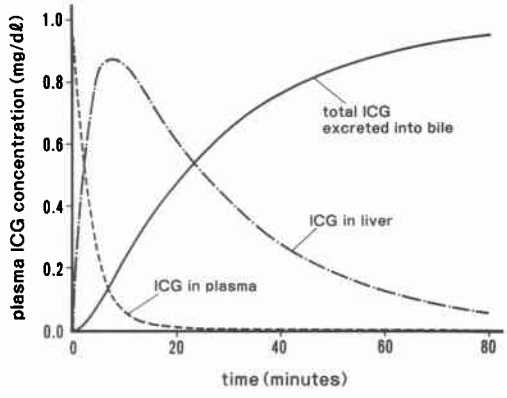
Fig. 3 Semi-log plot of a single intravenous injection of ICG. The change in plasma concentration (CP) of ICG consists of two phases and it is expressed in the form of listed equation.



$$CP = A * e^{-\alpha T} + B * e^{-\beta T}$$

CP (plasma ICG concentration)
a (plasma・liver transfer rate)=(Aα +Bβ)/(A+B)
b (liver・plasma transfer rate)=(α+β)-(a+h)
h (liver・bile transfer rate)=α*β/a
VP (ICG plasma distribution volume)=Dose/(A+B)
VL (ICG hepatic distribution volume)=VP*(a/b)

Fig. 4 Transient patterns of ICG concentration in each compartment, and total ICG excreted into bile.

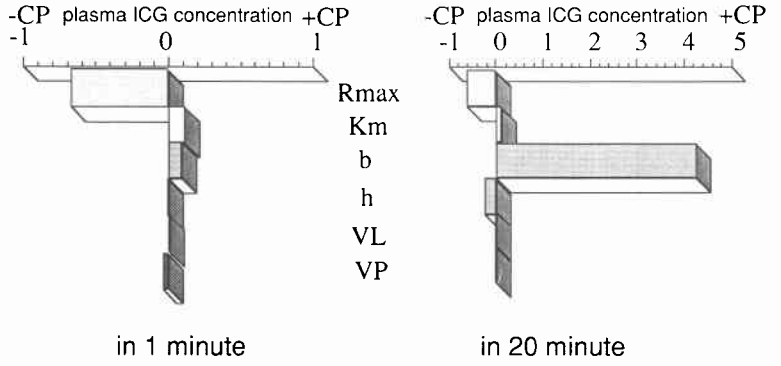


成　績

1. 血中ICGの動態

特定量のICG（通常0.5mg/kg）を静注後, 経時的に測定した血漿中のICG濃度を入力すれば, 連立微分方

Fig. 5 Sensitivity analysis done in 1 and 20 minutes following ICG injection. The ICG plasma concentration (CP) is recalculated by 1% increase of each parameter value. Bars represent CP changes elicited by the 1% changes.



程式および非線形最小二乗法によってRmax, Km, 血漿一肝移行率（a），肝一血漿移行率（b），肝一胆汁排出率（h），血漿ICG分布容積（VP），肝臓ICG分布容積（VL）などが算出できる（**Fig. 2, 3**）.

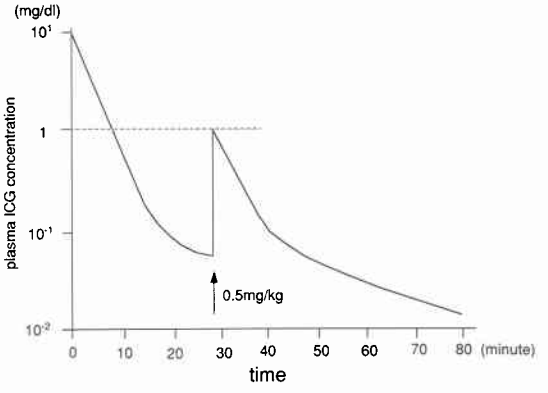
Fig. 4に健常症例の各コンパートメント内の典型的なICG量の推移を示す．血液コンパートメント内に入ったICGの動態には血球成分は関与しないので血漿中のみに存在し，肝臓コンパートメントに急速に取り込まれ，一部は血漿に逆移行するものの大部分は胆汁に排出されて血漿中からは消失する．

ICG排出に関与するパラメータの感度解析の結果をみると（**Fig. 5**），ICG静注後1分後ではRmaxが1％上がると血漿中ICG濃度は0.67mg/dl下がり，Kmが1％大きいと血漿中ICG濃度は1.11mg/dl高くなる．注射後20分が経過すると，血漿中のICG濃度に最も影響するパラメータは肝臓から血漿に逆流する肝一血漿移行率bである．bが1％大きくなると血漿中ICG濃度CPは4.25mg/dlも上昇する．経過中肝臓のICG分布容積VLの関与はほぼゼロである．

次に異なった量のICGを同一日に反復注射するシミュレーションでは，初回静注量を5mg/kg，後続静注量を0.5mg/kgとした場合，初回静注による血漿中残存ICGが後続静注の血漿消失率（plasma disappearance rate）に影響しない程度にまで下降するには健常症例で30分（**Fig. 6**），肝硬変症例では140分以上待たなければならない（**Fig. 7, 8**）ことが分かる．この待期時間は初回注射量を0.5mg/kgと少なくして後続静注量を5mg/kgと逆にすれば，正常症例で約8分以上と大幅に短縮できる（**Fig. 8**）.

2. 3次元画像による肝腫瘍の評価

Fig. 6 Plasma ICG concentration against time following successive 5mg/kg and 0.5mg/kg ICG administration in patient with normal liver function (semi-log plot). Virtually no additive effect is observed after 30 minutes' waiting, indicating the normal ICG removal would take place as if the secondary ICG dose was injected on different day.



構築された3次元画像から最終的には肝臓の各領域の容積，表面積，肝腫瘍/正常肝組織の容積比，任意平面で切離した場合の容積，肝切除後の肝再生動態などが目的に応じて算出，あるいは描出することが可能であった．

それらのサンプル画像を提示する．まず**Fig. 10**は3次元画像によって肝臓各領域，そしてそれらの容積比を表示したものである．

70歳の男性で健常人のこの症例では，右葉が63%，左葉内側区域23%，同外側区域が14%を占めている．

Fig. 11は65歳の男性，転移性肝癌で手術をした症

Fig. 7 Successive ICG injections in cirrhotic patient with impaired liver function (semi-log plot). ICG (5mg/kg) injection in 30 minutes results in much higher CP level than it should and the excretion speed becomes entirely different.

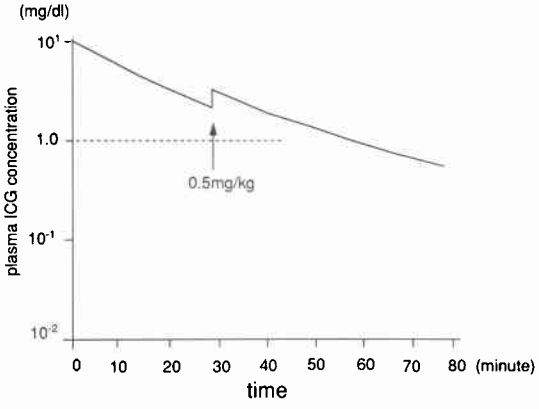


Fig. 8 Successive ICG injections in cirrhotic patient with impaired liver function (semi-log plot). There should be 140 minutes of longer waiting period to expect the exactly same excretion rate as 5mg/kg of ICG is given intravenously on another day.

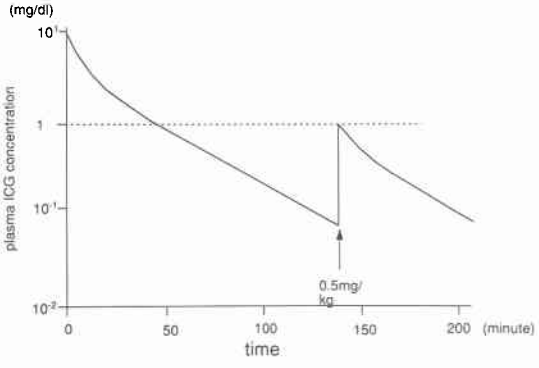


Fig. 9 Successive ICG injections in patient with normal liver function (semi-log plot). If 0.5mg/kg of ICG is administered initially followed by 5 mg/kg dose, 8minutes in long enough for the removal rate to be same as it is given on later day. The CP is lowered to negligible level (65ug/dl) in 8 minutes.

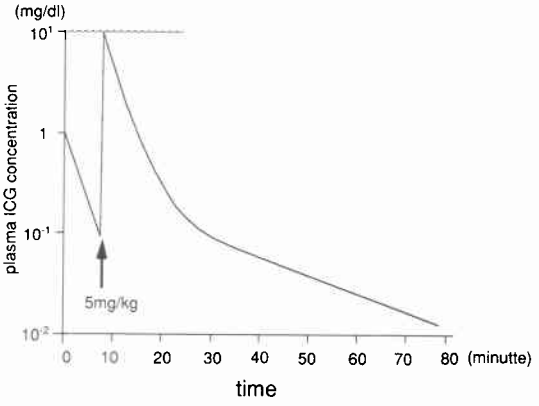
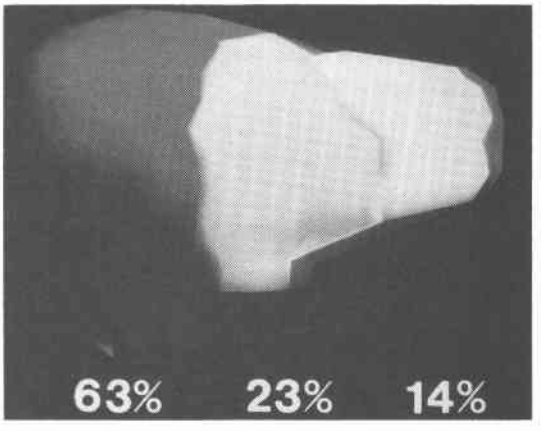


Fig. 10 By constructing the three dimensional image of the liver, regional volume is well calculated.



例では，術前の3次元画像と手術標本とを対比した．この白黒画像では不鮮明であるがカラーにすると肝腫瘍の位置，腫瘍周辺の肝静脈が腫瘍によって圧排されている様子がはっきり伺える．

肝切除の様式も任意に設定して，それによる肝容積の増減を算出可能である．これは複数の切除面を設定し，肝腫瘍を切除する過程を示したものである．**Fig. 12**は2つの切除面を想定して，これらに挟まれた領域を切除するシミュレーション画像である．

Fig. 13は肝切除面を移動したときの切除肝容積の変化をシミュレーションしたものである．右葉の腫瘍を切除する際に，腫瘍から2cm離したとき，1cm離したとき，腫瘍ぎりぎりのとき，という3種類の切除面を想定すると切除する肝容積はそれぞれ63.8%，57.6%，44.0%と算出できる．

周手術期に3次元画像で再生，増大する肝容積をfollowすることもできる．**Fig. 14**に示す症例は肝細胞癌で右葉切除をした64歳の男性患者で，術前の正常

Fig. 11 Preoperative 3 dimensional image of the metastatic tumor and resected specimen. This image was assembled from US. In color imaging, a lesion compressing the adjacent hepatic vein tributary is clearly demonstrated.

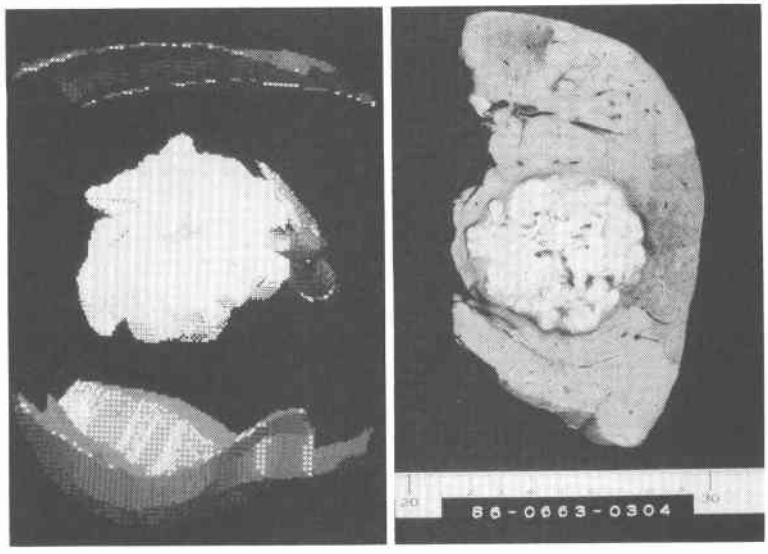


Fig. 12 By utilizing computer graphic technique, various resectional planes are set and shown on monitor screen. With the set resection plane, computer outputs liver tissue mass and estimates expected postoperative liver function, thus leading to reasonable operative procedure.

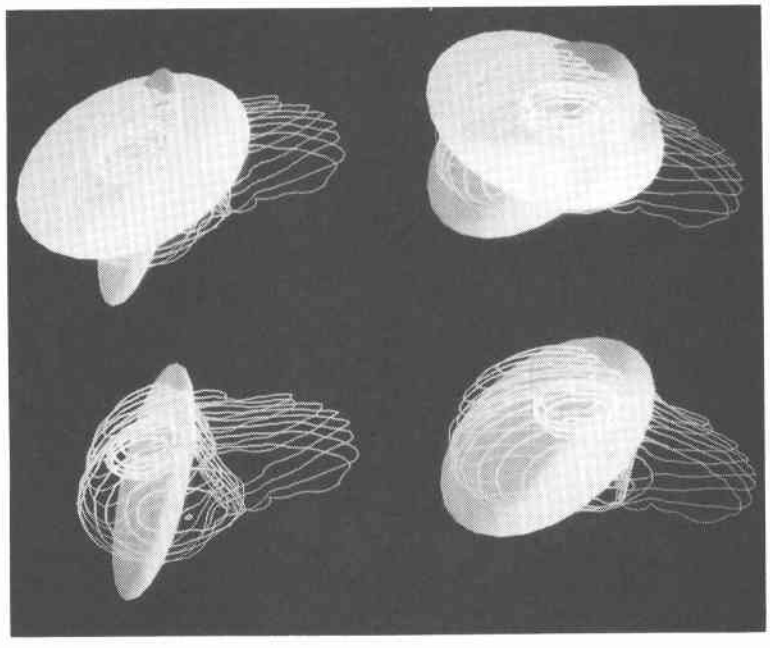
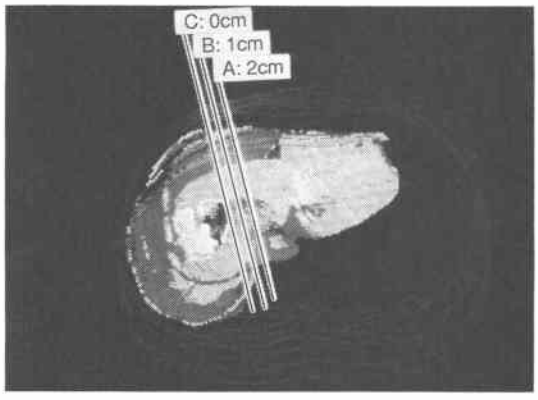


Fig. 13 Imaginal resection planes are placed for this hepatocellular carcinoma (HCC). A: 2cm apart from the tumor margin, B: 1cm and C: close to the tumor. Computer tells surgeons how much tissues they are removing.



肝組織の容積は1,147ml，それに腫瘍容積は88mlであった．切除直後の残存肝組織量は469mlとなったが，1週間後に560mlとなった．術後6週間目には1,060mlとなり，術直後の2.3倍となっている．

この時点で術前の正常肝組織量と，ほぼ同等の容積にまで再生したことを示している．

Fig. 15は肝切除前の肝容積を1.0としたとき，肝再生の推移を10例について測定したものである．肝再生率は症例によってかなり異なり肝切除症例では6週間経過しても半分程度しか再生しない症例もあった．

考　察

かなりの病変があっても正常値を示すことが少なくない多くの肝機能検査の中で，ICGを用いたRmax，KICGなどは肝細胞機能，有効肝細胞総量などを示すパラメーターとして理論的であると考えられてきたためか，これまで消化器外科領域でも多くのいい研究がされてきた．

実際，肝切除後submaximalの量のICG(10mg/kg)を静注すると，再現性のあるRmaxが得られ，しかもRmaxが術後の肝細胞量と密接に相関するというRikkersら[4]の報告，また切除する肝組織量から術後のRmaxの低下程度を計算，推測してリスク判定，肝予備能の評価に利用しようとする方法は，外科医にとって確かに魅力的である．しかし一方，ICG Rmaxが異常な高値を示したり，マイナスになったり，またKICGとRmaxが相関しない症例に遭遇することもあって，一部にはRmaxが真の肝細胞量を反映しないのではないかと不信感を持つものもいる．ここで試みたICG動態の簡単なシミュレーションを通してもICG排出

Fig. 14 Regenerating (recovery) rate of the liver after hepatectomy. This 64 year old male patient underwent right lobectomy for HCC which occupied 88ml in volume. Quantitative regeneration mode is well demonstrated.

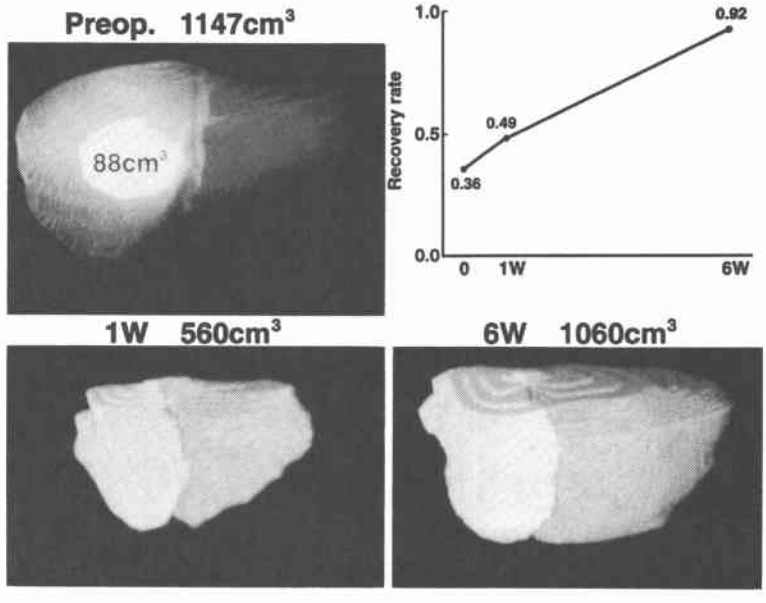


Fig. 15 The recovery rate as a function of week, measured on 10 patients. It was calculated after dividing postoperative liver mass by preoperative volume. Not all patients recovered to preoperative level in 6 weeks.

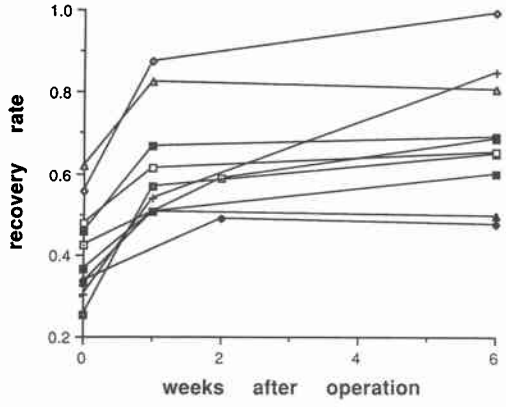
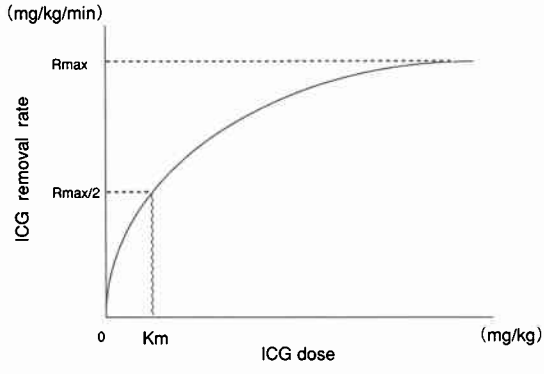


Fig. 16 Relationship between ICG removal rate and dose in accordance to Michaelis-Menten enzyme kinetics. As dose increases, so does the removal rate and it reaches to Rmax. Km (Michaelis-Menten constant) is equal to the dose which provides for half maximal removal rate. The curve is hyperbolic in nature and is also provided by Rmax and Km values as the equation here indicates.



$$V = \text{hyperbol (dose Rmax Km)} = \frac{Rmax \cdot dose}{Km + dose}$$

試験の問題点，意義などのいくつかが分かる．

Paumgartner らがいうように「血漿中 ICG の消失には酵素反応における Michaelis-Menten kinetics が適応される」とすれば，ICG 動態には最大除去率 Rmax，Michaelis-Menten 常数 Km，それに基質としての ICG 濃度が関与してくる．Rmax は肝細胞のすべての receptor が ICG 処理に関与したと考えられるとき，つまり基質 ICG の濃度を増して ICG 摂取機構が飽和状態になった時の最大反応量（除去量）を意味し，Km は肝細胞の ICG に対する親和性で，ICG 除去率が 1/2の時の ICG 量である．したがって ICG 除去率（v）と Rmax，Km の関係は **Fig. 16** のようになる．

Fig. 17 For easier understanding of the relationship between ICG removal rate and dose, curves are shown with Rmax being fixed at 3 and with Km being variable. Since the curves obtained for patients with impaired liver function tend to become steeper, trivial technical failure in CP measurement often invites notable fallacy of the removal rate in small ICG dose loading.

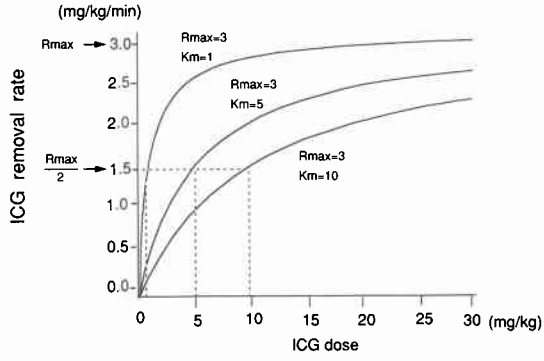


Fig. 16 を見ていると次の 5 つに気がつく．

第 1 に ICG 除去率と基質濃度との関係は hyperbolic で，その形は Rmax と Km で決まる．第 2 は，除去率は基質濃度が Km 値に比較して大きければ Rmax に近づき，十分小さければ Rmax/Km になる．第 3 は Km 値が小さいと曲線は急峻となり，小量の ICG 負荷で直ぐ Rmax に到達してしまうことを意味し，肝機能障害例ともいえる．第 4 は，したがって ICG 負荷量が Km 値よりかなり小さいと基質濃度の小さな測定誤差も比較的大きな除去率の誤差につながることを意味する．そして最後に問題なのは本来は Rmax を正確に求めるには Km 値より大きい基質濃度で測定すべきでなのに，実際には ICG の負荷量は0.5mg/kg か，せいぜい5mg/kg で測定している．**Fig. 17** はこれらの関係を分かりやすくするため Rmax 値を3.0 に固定して，Km 値だけを 1，5，10と変動させてみたものである．

肝硬変，肝機能障害症例などでは肝予備能を評価する意味でも Rmax が重要視されるが，そのような症例

こそKm値も小さく，基質濃度測定の小さな誤差がRmaxの大きな誤差につながり，結果的にあまり信頼できないRmaxにもとづいて臨床的な意義づけをしようとしていることに無理があるともいえる．

一般的にRmaxおよびKm値はLineweaver-Burkのplotを用いて算出されているが，経時的に測定した血漿中ICG濃度CPが分かれば，前述のtwo compartment modelによっても算出が可能で，さらに血漿中ICG分布容積(VP)，肝ICG分布容積(VL)，肝一血漿移行率(b)，肝一胆汁移行率(h)なども分かる．このようにして求められたRmax，Kmなどは従来のPaumgartner法で測定したものとはほぼ等しい値を示すという[5]．

もしICGを静注して，その血漿中の濃度をfollowするだけでこれらのパラメータが分かるとすれば，それは外科医にとって貴重である．

周手術期の循環血漿量，肝機能，手術侵襲，有効肝細胞量の増減，などが推測できることをも意味するからである．そこで著者は積極的にコンピュータ上で，また生体でICG負荷量を変えながらRmax，Kmをはじめとする各種パラメータを周手術期に算出してみた．

その結果では測定可能な，また測定誤差の少ないとみられる濃度域のICG濃度が比較的長時間続く5mg/kgの方が0.5mg/kg負荷より，Rmax，Km，血漿中ICG分布容積(VP)などのパラメーター値の集束がよく，また肝ICG分布容積(VL)はあてにならないといえるほど集束しなかった．また肝ICG分布容積(VL)の関与がほぼゼロであったことはVLが変化しても，血漿中のICG濃度は影響されないことを意味している．

つまり血漿中のICG濃度の推移から肝ICG分布容積を推測するのは無理だともいうことになる．

次にRmaxは一般に異なる量のICGを2回ないしは3回，少なくとも1日おいて静注し，おのおの5，10，15分後に採血して血漿消失率(k＝0.693/t1/2)を算出し，さらにLineweaver-Burkの回帰直線から求めている．しかし肝切除後，手術侵襲，肝再生などでRmaxの変化が著しい時期に，このような時間をかけるのではRmaxの意義が薄れる．そのためRmaxを1日で測定する試みが以前からあった[6]．その試みではICGを同一日に反復静注することになるので，再静注時の残存血中濃度が問題になる．ICG除去率は血中濃度によって異なるからである．ICG除去率は反復静注する場合も酵素反応速度的に，特定量のICGを日を変えて静注したときと同じでなければならない．

しかしICGを静注する間隔を必要かつ十分に長くとればこれは不可能ではない．**Fig. 6**は循環血漿量が30dlと仮定した症例に，まず5mg/kgのICGを静注し，30分後に0.5mg/kgを反復静注したものである．片対数グラフでは残存ICGが存在するように見えても実際はICG再静注後の血漿中濃度は1mg/kg以上にはならず，酵素反応速度的には日を変えて試験したと同じKICGが得られることを示している．

ただ血中ICGの消失が遅れる肝硬変症例では事情が異なる．血漿一肝移行率が0.062/min，肝一血漿移行率：0.0092/min，肝一胆汁移行率：0.0345/minの症例に(**Fig. 7**)，初回5mg/kgのICG負荷後30分後に0.5mg/kgのICGを反復静注すると，日をあらためて0.5mg/kgを静注すると到達するであろうと考えられるpeak値1mg/dlを大幅に上回ってしまう．これでは反応速度が異なり0.5mg/kgのICG負荷に対する正確なKICG値は得られない．シミュレーションしてみると血漿中のICG濃度が65ug/dl以下になれば，次のICG負荷をしても血中残存ICGの影響は無視できることが分かるので，この症例では140分以上待てばよいことになる(**Fig. 8**)．

繰り返すが初回ICG負荷量を5mg/kgではなく，血中からの消失が早いであろう0.5mg/kgと減量すれば，この待期時間は正常例なら8分以上となる．すなわち5分，10分，15分の採血が終わったら，直ぐ次のICG負荷を行っても残存ICGを無視できるKICG値が得られることを意味する(**Fig. 9**)．

いずれにしても各症例で血漿中のICG濃度が65ug/dlになるであろうtimingはICG負荷後，最初の10分ほどの血漿中のICG濃度の推移で算出できるので，従来のLineweaver-Burkの回帰直線による方法でも，特定量のICGを反復静注するtiming，およびその順序を工夫すれば，1日で，しかも比較的短時間で実用的には問題のないRmaxを算出することが可能である．

次に肝臓の3次元画像によるシミュレーションであるが，視覚に訴える画像は理解しやすく，また理屈抜きに説得力がある．最近発達，普及してきたCT，US，MRIをはじめとする各種画像はその意味でも外科臨床に大きな貢献をしていると言える．しかもコンピュータを利用した画像処理技術の進歩は著しく，この論文が活字になるころは内容が陳腐化する恐れさえ

あるほどである．おかげで各種の2次元画像から3次元画像を構築，画像処理して前述の肝腫瘍，残存肝組織の容積，肝切除後の肝再生動態などの把握はどの施設でも比較的簡単に施行できるようになってきた．

このような3次元画像による容積測定はどのぐらい正確なのであろうか．本来なら剖検症例，また生体で実測して精度検定をすべきかも知れないが，著者の寒天を使用して肝臓と同型のphantomを作成し実験した結果では，実測値と3次元画像での計測値との間には7.2±0.8%誤差があった[3]．

ところで術前に肝腫瘍/正常肝組織の容積比，そしてシミュレーションによって予定術式施行後の残存肝組織量が算出できれば，術前の肝機能，予備能を客観的に予測，評価することも不可能ではない．肝機能予備能とは肝臓がどの程度の侵襲負荷に耐えられるのか，すなわち侵襲負荷に対する修復，復原力を問題にしているとも考えられる．とすると最大許容侵襲を数値化できる検査，あるいは仮想侵襲に対する最大復元能(maximal restoration capacity)を数値化できる検査が望ましい．

予備能を評価する目的でいくつかの検査法が推奨されているが，外科医にとっては最大許容肝切除量を分かりやすく表示できる検査法が理想である．その点，Rmaxは肝細胞のICG receptor量，すなわち機能的肝細胞総量に密接に相関していることを考えれば，予備能の評価法として現状では魅力的であるともいえる．RmaxはICG clearanceに競合する物質がないかぎり，肝切除，肝再生の過程で術後残存肝細胞量および肝再生量などを反映するはずである．ただ実際には切除した肝細胞量以上に術直後Rmaxが下がるのが普通である．Rmaxの実測値と予測値との差異は「手術侵襲」の程度を示しているのかも知れない．

肝切除直後は「侵襲」によってICG clearanceを下げるなんらかのmediatorが存在して，肝細胞機能を低下させているとも考えられる．

いずれにしても今後肝臓の機能的シミュレーションおよび形態的シミュレーションを組合せ，それらを総合的に理解すれば，肝臓の病態，また想定した特定の治療後の状態を客観的に予測，評価できると思う．

文　献

1) Richards TG, Tindall VR, Young A: A modification of the bromsulphthalein liver function test to predict the dye content of the liver and bile. Clin Sci 18：499—511, 1959
2) Stoeckel K, McNamara PJ, McLean AJ et al: Nonlinear pharmacokinetics of indocyanine green in the rabbit and rat. J Pharmacokinet Biopharm 8：483—496, 1980
3) 臥村泰樹：CT，USを用いた肝臓の三次元画像の描出と各種肝体積計測の試み—臨床応用への可能性—．画像医誌　10：184—193, 1991
4) Rikkers LF, Moody FG: Estimation of functional reserve of normal and regenerating dog livers. Surgery 75：421—429, 1974
5) 佐川　寛，善方淑子，島田長樹ほか：連立微分方程式に基づく非線形最小二乗法によるICG kineticsの算定法について．肝臓　29：1368—1373, 1988
6) 吉川　澄：肝予備能に及ぼす手術侵襲の影響—肝切除の適応と限界—．日外会誌　82：885—897, 1956

Objective Assessment of Hepatic Pathology by Computer Simulation

Kenji Sakurai
First Department of Surgery, Jikei University School of Medicine

Precise assessment of morphological and functional pathologies of the liver is required during the perioperative period of hepatectomy, which results in massive liver mass reduction, and/or the period of any operative procedure in patients with advanced liver disease. For objective and quantitative assessments of the hepatic pathologies, 1) kinetic behavior of indocyanine green (ICG) injected into circulation, and 2) three dimensional images of the liver were analyzed. It was feasible to estimate the ICG excretion parameters including liver function and circulating blood volume. The three dimensional images led me to attain regional liver volume, localization of tumors, volumetric hepatic tumor ratio, posthepatectomy regeneration modes, and to help surgeons decide optimal resectional plane and procedure by computer simulation. Hepatic pathology should not be appreciated independently based on either morphologic or functional tests. Generalized comprehension of results obtained by both tests and computer simulation is imperative for objective assessment of hepatic pathology. It would be valuable for accurate estimation of the hepatic reserve in postoperative period of preplanned certain procedure.

Reprint requests: Kenji Sakurai　First Department of Surgery, Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105 JAPAN