<総 説>

肝臓外科の軌跡

有井 滋樹*

索引用語： 肝臓外科 歴史 肝切除 肝移植

はじめに

1888 年に Rex¹⁾, 1889 年には Cantlie²⁾により肝の外科解剖が記載されたが、肝臓疾患に対する体系だった外科診療のはじまりは消化管のそれに比べて遅かった。その所以は肝が横隔膜に固定され、肋骨下に埋存し、かつ血管に富む実質臓器であるという解剖学的特徴と生命維持に不可欠な物質代謝の中心臓器であり容易に手を出しがたいという側面、そして実質臓器故の診断の困難さ、手術手技の複雑さ等の幾多の要因によるであろう。しかし、20 世紀後半から今日に至る肝臓外科の展開は消化器外科の歴史において特筆に値するものである。

肝臓外科の対照疾患は種々あるが、最も多くかつ重要な疾患は肝胆道系悪性腫瘍である。術式の中心は肝切除であり、末期肝疾患に対しては肝移植術である。したがって、以下の記述は肝切除と肝移植がその中心であるが、肝切除においては肝腫瘍とくに肝(細胞)癌を念頭においたものが主体になることをお断りして進める。本稿ではこのような発展をもたらした先達の足跡を振り返ることとするが、現在の肝臓外科における問題点が明らかになれば幸甚である。

肝臓外科の黎明

1889 年に Keen が 3 例の肝切除自験例と 73 文献例を報告したが³⁾、その術式は楔状部分切除であり、現在行われているような肝広範切除を施行し、患者を救命しえた報告は 1911 年の Wendel が最初である⁴⁾。しかし、その術式に関しては記載が明瞭ではなく、肝門部にて血管処理を行った系統的な肝葉切除の第一例は戦後間もない 1949 年、後の京都大学第 1 外科教授で当時小倉記念病院外科部長であった本庄一夫の報告である⁵⁾⁶⁾。

ついで、Lortat-Yacob and Robert⁷⁾, Quattalbaum and Georgia⁸⁾, さらに Pack and Harvey⁹⁾が成功例を報告した。余談をひとつ述べる。Lortat-Yakob の生誕 100 年記念式典に招かれた幕内雅敏先生がその講演で世界最初の系統的肝切除は日本の Honjo であると述べ、会場が異様な雰囲気につつまれたとのことである。Priority を尊重する幕内先生の面目躍如といったところである。実は Foster がその著書 Solid Liver Tumor¹⁰⁾において、論文中に記載された手術日に基づけば Honjo I and Araki C が世界で最初の系統的肝切除を行ったことになる、と明記し世界に彼の業績を印象づけた。また、看過できない手技としては Pringle が 1908 年に報告した肝臓からの出血制御の手段としての肝十二指腸間膜のクロスクランプがある¹¹⁾。これは現在でもプリングル氏法として頻用されている。

肝臓外科—切除不能症例に対する努力

肝臓に対する肝切除は当時の唯一の根治的治療法であり、Healey¹²⁾, Couinaud¹³⁾らにより肝臓外科に欠かせない肝区域の同定も提唱された。しかし、未熟な診断能のため多くの肝臓は切除不能であった。日本肝臓研究会の初期の頃の追跡調査をみても切除例はきわめて少なく、後述するように 1968 年-1977 年の 10 年間において 4031 例が登録されたが、切除は 361 例。うち肝細胞癌は 288 例、そのうち記録の明らかな 191 例中、術後 1 カ月以内死亡 30 例、1 年生存率 28%、5 年生存率 0.8% であった。試験開腹術は 518 例で満足の内科的治療や化学療法もなかった。そのような症例に対する方策として開腹による肝動脈遮断術、門脈枝結紮術が考案され、この時期、それぞれ、117 例、33 例に施行された¹⁴⁾。前者は 1905 年、Haberer の研究¹⁵⁾に始まるが、彼は肝動脈結紮が肝壊死を生じることを動物実験で示した。また、Tanturi¹⁶⁾らは、肝動脈遮断の生存例を検討した結果、横隔膜動脈や、総胆管、門脈、下大静脈に沿った微細な側副血行路の発達が生存に

東京医科歯科大学肝胆脾・総合外科

*Corresponding author: ars.msrg@tmd.ac.jp

寄与することを示した。治療目的で行われたのは 1951 年, Reinhoff¹⁷⁾, Berman¹⁸⁾, 本邦では本庄ら¹⁹⁾が門脈圧亢進症患者に対して, 門脈圧の低下, 食道静脈瘤の消失, 腹水の軽減を意図して行ったのが最初である。本庄は実験を重ねた後, 内科的治療に反応しない腹水を有する患者 5 人に対し本術式を施行し 1 例にのみ効果がみられた。肝動脈遮断後には門脈圧は約 5cm 水柱低下し, 門脈血酸素含有量も 10-30% 増加した。この門脈圧の低下は肝硬変症における肝内動脈門脈異常吻合を介しての動脈圧の関与が除外されるためと考えた。しかし, 本術式が肝硬変の病態を大きく改善するものではなく, その後は臨床応用されることはなかった。肝癌に対する応用は 1966 年, Nilsson²⁰⁾²¹⁾, Plengvanit²²⁾であり, 肝癌の支配血管が肝動脈であることを利用したものであった。すなわち, Breedis²³⁾らは動物に原発性・転移性肝癌を作成し, 色素注入により血行動態を観察した結果, 腫瘍組織はほとんどが動脈血により栄養されており, ヒトの肝癌の剖検標本でも同様であることを証明した。Healey²⁴⁾, Gelin²⁵⁾らも相次いで同様の知見を報告した。1968 年の Almersjö²⁶⁾の論文には 11 例の転移性肝癌に対して肝動脈結紮, 肝鎌状間膜, 肝胃間膜および横隔膜付着面の切離を行い, 7 例に有意な臨床症状の改善を認め, 残りの 4 例は剖検または再手術により腫瘍の壊死を確認, うち 1 例が肝不全で 3 日目に死亡と記載されている。同時に側副血行路の研究も積極的に行われた。1953 年, Michels は 200 例の剖検例を検討した結果, 肝動脈結紮後には 26 種類の側副血行路発生の可能性を示した²⁷⁾。Bengmark²⁸⁾, Koehler²⁹⁾らは臨床例の血管撮影により, 肝内経路, 胃十二指腸動脈, 肋間動脈, 横隔膜動脈, 胃動脈を介する経路を挙げた。また, 側副血行路は術後比較的速やかに発達し, 4 時間後に既に認められることもあり, 3-6 カ月後にはほぼ完成するものと考えた。

この肝動脈結紮術は 1970 年代まで切除不能肝癌に対してしばしば行われた。1972 年 Balasegaram³⁰⁾は原発性肝癌 24 例に本術式を行い, 20.7% が 1 年以上生存し, 対照群の平均生存期間 2 カ月に比べて有効であったと結論した。Fortner は 23 例の原発性・転移性肝癌に対し, 肝動脈結紮術に結紮動脈の肝臓側よりの Methotrexate の投与を併用し, 50% に腫瘍の縮小をみた³¹⁾。17 例の肝癌症例に肝動脈結紮と門脈内抗ガン剤投与を施行した Nagasue らは, その平均生存期間は肝動脈よりの抗ガン剤投与のそれが 13 週であるのに比し 28 週と良好であったと報告した³²⁾。岡本らは肝動脈結紮術に

症例に応じて肝部分切除を加えた 99 例報告した³³⁾。その結果, 病巣が肝内にとどまり肝動脈遮断効果が腫瘍全体に及んだ症例では 1 年, 2 年, 3 年生存率は各々, 68%, 49%, 17.5% であり, 本法は優れた姑息的治療であると結論した。そしてこの理念は 1970 年後半から始まった肝動脈塞栓術へと発展した。

門脈枝結紮術は 1920 年, Rous and Larimore が実験的に明らかにした結紮葉の萎縮と非結紮葉の代償性再生肥大の知見に基づき³⁴⁾, 本庄が 1961 年に臨床応用を試みたのが最初である³⁵⁾。すなわち, 原発性・転移性肝癌, 胆嚢癌, 胆管癌などの肝切除に際して, 予定残肝容積が過小であり, 術後肝不全が危惧される場合に予定残肝の再生肥大を期待して, まずは担癌葉の門脈枝を結紮し, その約 2-3 週後に萎縮した担癌葉の切除を行うというものである。ただ, 当時は interventional radiology が未発達であり, 経皮的ではなく, 開腹下に行われていたが, その方法では肝門部の癒着も激しいということで大きな発展には繋がらなかった。一方, Kraus³⁶⁾, Hirono³⁷⁾らはラットの実験肝癌に対して門脈枝を結紮することにより, 腫瘍が縮小することを報告した。最初の臨床応用は 1975 年, 本庄らが切除不能原発性・転移性肝癌に対して腫瘍縮小効果を狙って門脈枝結紮術を行ったものである³⁸⁾。当時, 肝癌の血流支配が動脈血のみか, 門脈血も関与しているのかについては必ずしも明らかではなく, 腫瘍の辺縁には門脈血が流入しているという見解も発表され, これが門脈枝結紮術が腫瘍縮小効果をもたらず理論的根拠と考えられた。抗腫瘍効果を狙った門脈枝結紮術はその後, 行われなくなったが, 後述するように肝切除を安全に行うための門脈枝塞栓術として発展し, 広く応用されるに至っている。

日本肝癌研究会の設立

上述したように 1960-1970 年前半は華々しい肝臓外科が生まれる前の陣痛のような時期であった。このような時代背景のもとに, 菅原克彦, 葛西洋一を发起人として本庄一夫, 土屋涼一が参画して準備がなされ, 1967 年 3 月に第 1 回日本肝癌研究会が本庄一夫を会長として開催された³⁹⁾。日本肝臓学会は 1965 年に設立されており, これと回数を合わせるために同年に 3 回開催された。1974 年 6 月に第 10 回日本肝癌研究会が京都で開催された際に, 第 1 回幹事会が開かれ会則が策定され, 日本肝臓学会の分科会として肝臓学会総会の前日に研究会学術集會が開催されることが決まった。内

科から市田文弘、奥田邦夫、病理から志方俊夫、中島敏郎の各先生が加わり体制が整った。

また、1969年徳島にて陣内伝ノ助が第5回日本肝癌研究会を開催した際に村上文夫が肝癌切除例の全国集計を初めて実施した⁴⁰⁾。これが後の世界に誇る追跡調査の端緒となった。第4回の追跡調査報告は奥田邦夫により1968-1977年の10年間でまとめられたものであるが、切除は10年間でわずか361例、治療成績は前述したように惨憺たるものであった¹⁴⁾⁴¹⁾。その後、2年ごとに追跡調査が行われることとなり、外科切除症例の解析を主体とした論文が刊行された^{42)~45)}。そして1996年には日本肝臓学会から独立し、肝臓学会総会前日に開催するという規約が改訂され、今日に至っている。

肝臓外科の発展と確立

1970年後半から新たな展開が始まった。それは超音波検査、CTが臨床に導入されたことがもっとも大きな理由と考えられる。消化管が内視鏡の進歩により目覚ましい診療の進歩をもたらしたように、肝のような実質臓器においても遅ればせながら非侵襲的かつ精度の高い診断機器が出現したことの意義は計り知れないほど大きかった。とくに肝細胞癌は慢性肝障害患者がハイリスクグループであることがすでに知られていた故に、subclinicalな時期にこれら非侵襲的画像診断を駆使して、比較的小型の腫瘍の発見率が一気に高まることとなった。そしてこれらは診断のみならず経皮的局所治療の発展へと展開することにもなる。それ以前では、上腹部腫瘍触知、腹部膨満、黄疸、腹水などの臨床症状が発見の端緒であった。Subclinicalな小型肝癌ではAFPで疑い、血管造影、シンチグラフィーで局在診断し、切除に踏み切っていた。しかし、CT、超音波検査のない局在診断はきわめて不確かなものであり、深部に存在する小型肝癌では術中といえども硬い肝臓を触っても癌は触れることはできず、術前の右葉にあるか左葉にあるかくらいの判断でしかなく、必然的に多くは葉切除となった。しかも肝臓の外科解剖の知識も不十分であり、過大切除、大量出血により高率に肝不全に陥るという有様であった。したがってCT、超音波検査の役割は大であるが、とくに手術のガイドという点で術中超音波検査はこれを克服した画期的な方法である⁴⁶⁾⁴⁷⁾。すなわち小さく見つけて小さく切除することを可能ならしめた最大の功労者である。しかし、それでも腫瘍学的に、あるいは肝予備力の面から、どのような切除（範囲）が適切かということがいまだ明らかで

はなく、過大侵襲となり、肝不全に陥る症例を多く経験することとなった。そして、術後の肝不全治療として血漿交換、肝補助装置の臨床応用が試みられた。しかし、これらはさほどの有効性を発揮するに至らず、肝不全を起こさないための肝予備力評価の研究が活発となった。多くの症例の周術期の成績と切除量との関連性についてのデータが集積され、術前の肝機能から個々の患者の肝予備力判定についての激しい議論が展開された。通常のアルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン時間に加えて、ICG停滯率/消去率、ICGR-max、種々のrapid turn over proteinの測定、ガラクトース負荷試験、グルカゴン負荷試験、血中ケトン体比などの意義についての数多くの発表がなされた^{48)~52)}。そして、多変量解析を駆使して肝切除後の肝不全を予測する式も考案された⁵³⁾。この頃には肝門部におけるグリソン系脈管処理先行型の肝葉切除、区域切除の術式は確立していたが、より小範囲の系統的切除として亜区域切除が提唱され、実践された⁴⁷⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾。このような系統的切除の基本理念は画像診断の進歩による比較的小型の肝細胞癌発見の増加、高率に合併する肝硬変、術中超音波検査の開発などを背景にして、そして切除標本から明らかにされた経門脈進展という事実から、担瘤門脈域を肝予備力にに応じて切除するというものであった。すなわち、この術式は肝予備力の保持と癌の経門脈的肝内転移制御の両立を計るという意味において論理的に優れた術式と高く評価しうるものであり、現在の標準術式と考えられる。また、肝機能と切除後の推定残肝容積の関係から、術後肝不全が危惧される症例には術前門脈枝塞栓術が試みられるようになり⁵⁶⁾⁵⁷⁾、安全性に寄与することが確認された。以上のような努力により、手術死亡率は第4回追跡調査では15%であったが、第8回調査では3%と著しく低下した(Fig. 1)。また、長期生存率においても第4回調査では1年生存率28%、3年生存率18%、5年生存率0.8%にすぎなかったが、第8回調査(1984-1985)では各々、約67.1%、39.6%、28.5%と大きく上昇した。しかし、このような術式の発展にもかかわらず、切除後の再発率の高さが問題となり、様々な角度から再発予知因子の臨床病理学的解析が進められた。そして例外なく挙げられる因子が門脈腫瘍栓であり⁴⁵⁾、系統的亜区域切除の開発の一方ではより広範囲に切除して再発を克服しようとする拡大肝切除も試みられた。さらには、門脈、下大静脈心房などの腫瘍栓を有する高度進行症例に対してもtotal hepatic vascular exclusion technique (THVE) そし

Fig. 1 Hepatic resection for HCC patients—operative death rate.

て、血管合併切除を駆使して切除する機運も高まった。

肝臓外科のさらなる挑戦

THVE とは肝の流入・流出血行を完全に遮断することであり、1966 年の Heaney の報告が最初であろう⁵⁸⁾。この方法は必ずしも体外灌流システムを必要としない。肝がどこまでの虚血に耐えうるか、ヒトにおいて正確なデータを得ることは困難であるが、一般に正常肝では 90 分、障害肝では 60 分が一つの目安と考えられているが、障害肝といってもその障害度は一様ではない。また、臨床例において虚血時間の限界に挑戦することは通常の状態では許されない。門脈遮断では腸管鬱血も問題となる。したがって、血圧の維持が困難な場合は当然であるが、長時間の THVE を必要とする時にも体外灌流システム、さらには肝の冷却を必要とする。1974 年、Fortner が肝の冷却灌流下に THVE を行う方法を報告⁵⁹⁾、さらには 1978 年には常温下の方法が Huguet により発表された⁶⁰⁾。これらの対象症例はすべて高度に進展した腫瘍栓を有するものであった。我が国では都築らが 1988 年に門脈、肝静脈、下大静脈、右房に腫瘍栓を有する症例に試みたのが最初の報告である⁶¹⁾。腫瘍栓が心房にまで達する場合には人工心肺による体外循環下の切除であり、それ以外の場合には門脈・下大静脈一上大静脈系(鎖骨下静脈、内頸静脈)、下大静脈一上大静脈系、門脈一下大静脈の V-V シャントが

使用された。1989 年には Pichlmayr が体外に肝を取り出し、bench surgery にて肝切除を行い、体内に戻す方法を発表した⁶²⁾。我が国では Kumada らが 1992 年に同様の手技を報告した⁶³⁾。これは一種の自家移植であり、生体部分肝移植へと繋がっていくことになる。このような外科医の高度進行肝臓に対する挑戦は一定の意義を有することと評価されるが、長期予後という点においては一般に満足されるものではない。しかし、このような症例は肝移植の適応にもならず、しかも化学療法が奏効しないとすれば今後もひとつの治療選択枝としての意義はあるものと考ええる。また、肝を可及的に温存し、かつ根治性を計るとの考えから、主幹静脈浸潤例に対して当該静脈のドレナージ領域をすべて切除するのではなく、根治性を損なわない程度に肝実質を温存し、同静脈を再建するという手技も発表された⁶⁴⁾。適応病態はさほど多くはないと思われるが、肝静脈閉塞時の血流動態の理解を進め、また、なによりも、その手技は切除適応の拡大をもたらすものであった。

癌治療における肝臓外科の再評価

このように幾多の試練を乗り越えて肝切除手技の安全性を高め、手術直接死亡率(術後 1 カ月以内死亡率)も著しく低下した。しかし、この頃より肝臓外科医は肝細胞癌切除後の再発に悩むことになる。拡大手術が再発低下にはそれほど寄与しないこと、系統的切除に

も再発抑制に対しては大きな限界があることを知ることとなった。そして硬変肝においては肝機能の維持により主眼をおいた limited resection も有効であることがすでに報告されていた⁶⁵⁾。この頃、多くの切除標本を用いて病理学的検索が進み、肝細胞癌の病態が次々と明らかにされ、多中心性発癌の概念が外科医を揺さぶることとなった。これまでは再発を予知する因子、あるいは予後に関わる因子については腫瘍因子と外科治療学的因子の解析であったが、肝機能因子が非常に大きく予後を左右することが主に内科から発表されるに至った。この肝機能因子は純然たる肝機能と多中心性発生の母地としての意味合いを持つ。この事実は狙った腫瘍を確実に摘除するという意味で最も根治的である肝切除の意義を相対的に低下させるものと考えられた。このような背景のもと、1980 年前半にエタノール注入療法、そして 1999 年頃より RFA 熱凝固療法が出現することになった。ただ、日本肝癌研究会の追跡調査を見る限り、肝癌切除例は減少していないことも事実である (1988-1989 年, 10082 例中 3065 例, 30.4% ; 1988-1999 年, 17885 例中 5217 例, 29.2% ; 2002-2003 年 15681 例中 5268 例, 33.6%)。これら非観血的局所治療と切除治療との優劣について適切にデザインされた比較試験がまだ本邦では行われておらず、今後の課題となっている。2005 年に出版された科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムでは基本的には単発で肝障害度 A, B では肝切除が第 1 選択とされている⁶⁶⁾。その根拠は日本肝癌研究会の追跡調査による肝切除とエタノール注入療法の治療成績によっており⁶⁷⁾、内科的局所治療の主体が RFA と変化した現状では再考を要するであろう。この点が診療ガイドライン改訂の最大のポイントになることと思われる。ただ、このような内科的治療や肝動脈塞栓療法の進歩は肝切除後の再発治療に対しても意義を有し、切除後の生存率を高めることに貢献している。ちなみに 2002-2003 年の第 17 回追跡調査における切除後の 1 年, 3 年, 5 年生存率は各々, 87.8%, 69.2%, 53.4% であり⁶⁸⁾、前述した約 20 年前の成績と比べても隔世の感があり、この間の肝臓外科およびその周辺領域の目覚ましい進歩を如実に示している。

以上のようにして慢性肝障害を基盤とする肝細胞癌の外科治療が今日まで発達してきたが、この過程で体得した手術手技、周術期管理のノウハウはその背景肝の障害が軽微な肝内胆管癌、肝門部胆管癌、胆嚢癌、転移性肝癌に対する肝切除、そして肝臓同時切除など

にも当然生かされることになる。肝門部胆管癌、胆嚢癌は胆道外科の範疇ということでここでは割愛することにする。肝内胆管癌に対する外科治療が肝細胞癌のそれとまったく異なる点は多くの場合、葉切除、区域切除といった広範肝切除が安全に行えること、肝内胆管癌といえども胆管浸潤型では胆管切離断端の癌浸潤を術中にチェックして必要あらば胆管切除・再建を要すること (肝細胞癌でも胆管腫瘍栓症例にはまれに必要となるが)、そしてリンパ行性転移を考慮した対応が必要であることである。本疾患については真に有効な化学療法がない現在、局所進行例についても積極的な外科治療を追求しなければならない。転移性肝癌についてはどこまでを (転移個数、リンパ節転移の状況など) 切除の適応にするか、切除のタイミングをどうするかなどの問題があるが、それらは本稿の趣旨に少しはずれるのでここでは述べない。強調したい点は前述した外科手技の進歩により個数についてはたとえば術中超音波検査によって切除範囲をうまくデザインしてかなり対応できること、二期分割切除⁶⁹⁾、門脈枝塞栓術併用、血行再建の併用、化学療法によるダウンスレージング後の切除などでもって外科治療をふるえる状況は非常に多いことである。一方では化学療法の進歩も著しい故に、これら積極的な外科治療がどのように位置づけられるのかに関して、適切な研究デザインに基づくデータが望まれる。

肝移植の展開

1990 年代に入り、生体肝移植が導入・普及し、ようやく我が国において移植という選択肢が現実のものとなった。1980 年代後半に積極的に血管合併切除、体外循環装置の使用などで肝移植の機運も高まっており、この頃、多くの肝臓外科医が海外の移植先進国に留学した。ここで肝移植の歴史について述べる。

脳死肝移植

初めて全肝移植の概念が提唱されたのは 1955 年、Welch CS によってである⁷⁰⁾。その成功には拒絶反応が大きく立ちはだかっていることがすでに予想されていたが、ボストン、シカゴなどで、犬を用いて移植手技などに関する実験が始められていた。当時の技術上の大きな問題は移植自体の手技は勿論のことであるが、それ以外にグラフト摘出時の保存と疎血時間、そしてレシピエントの無肝期の際の内臓・大静脈系の閉塞の V-V シャントによる減圧に関するものであった。とく

生体部分肝移植はこのような状況において發展することになるが、我が国では脳死が法的に認められないという事情のもとに始まった。第1例は1988年、ブラジルのRaiaらにより行われ⁷⁶⁾、1989年にはオーストラリアのStrongら⁷⁷⁾、そして我が国の永末らが続いた。その後京都大学が堰を切ったように症例を重ね、信州大学がそれに続いた。当初は小児の胆道閉鎖症などの胆汁鬱滯性肝疾患、代謝性肝疾患、急性肝壊死などとその適応疾患であった。生体部分肝移植は全肝移植と比べて、手術手技も精緻さを要求された。当初の困難は肝動脈吻合、門脈吻合における血栓形成、肝静脈吻合部のねじれ、閉塞などの脈管再建に伴う手術手技がもっとも大きな問題であったが、マイクロサージェリーの導入⁷⁸⁾をはじめとした幾多の改良が加えられた⁷⁹⁾。そして1993年には信州大学で成人間移植が世界で初めて行われた⁸²⁾。末期肝疾患患者は当然のことながら、小児より成人にはるかに多いわけであるから、この成人間移植の成功は大幅に生体部分肝移植の適応患者を増大することになった。実際、Table 1に示すように年を重ねるごとに成人症例が数、比率ともに増大している。そして同時に親から小児に対する移植では大きな問題にならなかったグラフトサイズの問題が発生した。すなわち、レシピエントが順調に経過するためにはどの程度の肝容積が必要であるか、そしてもっとも重要なドナーの安全性が確保されるには残肝容積が如何ほど必要かという問題である。正常肝ならば30%の残肝容積があれば問題ないということは肝臓外科の経験から判明しているものの、それをそのままレシピエントに移植するグラフト容積と考えることは必ずしも適切でないことは予測される。すなわち、様々な悪条件下の末期肝疾患患者ではそのメタボリックロードの増大も

予想されるであろうし、グラフトが100%, その機能を発揮するとは限らない。そこで当初はドナーの安全性が一層高いと考えられる左葉グラフトが中心であったが、1994年、京都大学において右葉グラフトの移植⁸¹⁾、さらには1997年、香港のグループによって中肝静脈を右葉につける拡大右葉グラフトの移植が行われた⁸²⁾。そして多くの症例の成績を解析して、信州大学からレシピエントの推定標準肝容積の35%に相当するグラフトが必要であるとの見解や⁸³⁾、京都大学からはレシピエントの体重の0.8%以上が望ましいというデータが発表され⁸⁴⁾、グラフト選択の指針となった。そして、ドナーの肝容積を確保し、レシピエントに少しでも大きなグラフトを移植する方法として尾状葉をつける工夫⁸⁵⁾や後区域グラフトなどが考案された⁸⁶⁾。また、中肝静脈のない右葉グラフトの場合には前区域の一部にoutflow blockが生じることが多い⁸⁷⁾。したがって、グラフトの機能を十分に発揮させるために同部の静脈再建も症例によっては必要となる⁸⁸⁾。このような努力を重ねても成人間では十分な容積のグラフトを確保し難い場合があり、黄疸の遷延、難治性の腹水を主徴とする過小グラフトの克服が現在の課題となっている。

肝細胞癌に対する肝移植は、欧米においてはすでに脳死肝移植によって行われており、1991年のPenの報告では5年生存率18%と他疾患に比べてきわめて不良であった⁸⁹⁾。ただ、この成績は高度進行肝癌を多く含んでいるためであり、Mazzaferroが示したミラノ基準に合致する小型肝細胞癌においては決して他の肝疾患に劣るものではないことが判明した⁹⁰⁾。しかし、生体肝移植の成績は皆無であり、1999年に京都大学で遠隔転移、大血管侵襲がなく、かつ他に適切な治療法がない肝細胞癌患者に対する肝移植が開始された。その後、多くの施設で試みられるようになり、2004年、我が国の肝細胞癌に対する生体肝移植の治療成績が集計された⁹¹⁾。その結果、生体肝移植においてもMazzaferroが提唱したミラノ基準合致例が非合致例に比べて成績が良好であることが明らかにされた。ただ、ミラノ基準以外にもいくつかの適応基準が発表されており⁹²⁾⁹³⁾、どの基準が生体移植において適切であるか、現在の検討課題となっている。また、我が国では約30%の症例がC型肝炎ウイルス関連の疾患であり、移植後のC型肝炎ウイルスの再感染の問題も惹起されている。

このように我が国では様々な困難を克服し、生体部分肝移植の目覚ましい発展をみたが、脳死肝移植が遅々として進まないこともTable 1は示している。我が国で

は生体肝移植が99%以上を占めているが、欧米では90%が脳死肝移植であることを銘記すべきであろう。

おわりに

肝臓外科の歴史は1973年卒業の筆者にとっては意外と身近なものであり、多くの優れた外科医が出血や術後肝不全などの試練を乗り越えつつ、病態に応じた外科治療を模索、挑戦し、現在の発展があることをあらためて知った。外科の観点に絞って記述させていただいたが、この過程において多くの内科医、放射線医、小児科医、病理・解剖・基礎研究者のご尽力があったことは申し述べるまでもない。今後、肝臓外科がどのような展開を示すか筆者には適切に予測する自信がないが、若い外科医が大いなる魅力を感じる領域であり続けることを確信する。

文 献

- 1) Rex H. Beitrage zur Morphologie der Saugerleber. Morpholog Jahrbuch 1888; 14: 517—626
- 2) Cantlie MA. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. Proceeding of the anatomical Society of Great Britain and Ireland 1898; 32: 4—9
- 3) Keen WW. Report of a case of resection of the liver for the removal of a neoplasm, with a table of seventy-six cases of resection of the liver for hepatic tumors. Ann Surg 1899; 30: 267
- 4) Wendel W. Beitrage zur Chirurgie der Leber. Arch Klin Chir 1911; 95: 887
- 5) 本庄一夫. 肝臓右葉（亜）全切除について. 手術 1950; 4: 345—349
- 6) Honjyo I, Araki C. Total resection of the right lobe of the liver. J Internat Coll Surgeons 1955; 23: 23
- 7) Lortat-Jacob JL, Robert HG. Well defined technique for right hepatectomy. Press Med 1952; 60: 549—551
- 8) Quattlebaum JK, Georgia S. Massive resection of the liver. Ann Surg 1953; 137: 787—796
- 9) Pack GT, Harvey WB. Total right hepatic lobectomy. Ann Surg 1953; 138: 253—258
- 10) Foster JH, Berman MM. Solid Liver Tumors, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1967
- 11) Pringle JH. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. Ann Surg 1908; 48: 541—549

- 12) Healey JE Jr, Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver: Analysis of the prevailing pattern of branching and the major variations of biliary ducts. *Arch Surg* 1953; 66: 599—616
- 13) Couinaud C. Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy: technics. *J Chir (Paris)* 1954; 70: 933—966
- 14) 日本肝癌研究会. 原発性肝癌に関する追跡調査—第4報—, 肝臓 1979 ; 20 : 433—441
- 15) Harberer H. Experimentale Unterbindung der Leberarterie. *Arch Klin Chir* 1905; 78: 577
- 16) Tanturi C, Swiganst LL, Canepa JF. Prevention of death from experimental ligation of the liver (hepatic proper) branches of the hepatic artery. *Surg Gynecol Obstet* 1950; 91: 680—704
- 17) Reinhoff WF Jr. Ligation of the hepatic and splenic arteries in the treatment of portal hypertension with a report of six cases. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1951; 88: 368—375
- 18) Berman JK. Ligation of hepatic and splenic arteries in a patients with atrophic cirrhosis of the liver. *Arch Surg* 1951; 63: 623—628
- 19) Honjo I. Pathophysiology of the interruption of the hepatic artery. Transactions of the 3rd international Symposium of the International association for the study of the liver. Sept.1966, Tokyo and Kyoto. Liver Research (Belgium) pp106
- 20) Nilsson LAV. Therapeutic hepatic artery ligation in patients with secondary liver tumors. *Rev Surg (Phila)* 1966; 23: 374—376
- 21) Nilsson LAV, Zettergren L. Effect of hepatic artery ligation on induced primary liver carcinoma in rats. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1967; 71: 187—193
- 22) Plengvanit U, Limwonges K, et al. Treatment of primary carcinoma of the liver by hepatic artery ligation: Preliminary report of 409 cases. International Association for the Study of the Liver. Liver Research; translation of the 3rd International Symposium, Tokyo and Kyoto, 1966, Antwerp, *Tijdschrift voor Gastroenterologie* 1967, p490
- 23) Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasmas in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969—977
- 24) Healey JE Jr. Vascular patterns in human metastatic liver tumors. *Surgt Gynecol Obstet* 1965; 120: 1187—1193
- 25) Gelin LE, Lewis DH, Nilsson L. Liver blood flow in man during abdominal surgery. II. The effect of hepatic artery occlusion on the blood flow through metastatic tumor nodules. *Acta Hepatosplenol* 1968; 15: 21—24
- 26) Almersjo O, Bengmark S, Engevik L, et al. Serum enzyme changes after hepatic dearterialization in man. *Ann Surg* 1968; 167: 9—17
- 27) Michels NA. Collateral arterial pathway to the liver after ligation of the hepatic artery and removal of the celiac axis. *Cancer* 1953; 6: 708—724
- 28) Bengmark S, Rosengren K. Angiographic study of the collateral circulation to the liver after ligation of the hepatic artery in man. *Am J Surg* 1970; 119: 620—624
- 29) Koehler RE, Korobkin M, et al. Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation. *Diagn Radiol* 1974; 117: 49
- 30) Balasegaram M. Complete hepatic dearterialization for primary carcinoma of the liver: Report of twenty-four patients. *Am J Surg* 1972; 14: 340—345
- 31) Fortner JG, Mulcare RJ, Solis A, et al. Treatment of primary and secondary liver cancer by hepatic artery ligation and infusion chemotherapy. *Ann Surg* 1973; 178: 162—172
- 32) Nagasue N, Inokuchi K, Kobayashi M, et al. Hepatic dearterialization for nonresectable primary and secondary tumors of the liver. *Cancer* 1976; 38: 2593—2603
- 33) 岡本英三, 田中信孝. 肝動脈遮断術. 外科 Mook 1983 ; 31 : 132—138
- 34) Rous P, Larimore L. Relation of the portal blood to liver maintenance. *J Exp Med* 1920; 31: 609
- 35) 本庄一夫, 小坂 進. 二次的肝切除法. 手術 1961 ; 15 : 1001
- 36) Kraus GE, Beltran A. Effect of induced infarction on rat liver implanted with Walker carcinoma 256. *Arch Surg* 1959; 79: 769—774
- 37) Hirono T. Effect of segmental interruption of portal venous blood supply on implanted tumor in the liver of rats. *Arch Japanese Chir* 1964; 33: 526—560
- 38) Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, et al. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg* 1975; 130: 296—302
- 39) 服部 信. 日本肝臓学会 30 年の歩み : 日本肝癌研究会. 肝臓 1998 ; 39suppl : 106—115

- 40) 村上文夫, 岡村 純, 他. 肝疾患の外科治療法. 診療 1970 ; 23 : 265—277
- 41) Okuda K, The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 1980; 45: 2663—2669
- 42) The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 1984; 54: 1747—1755
- 43) The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan —Sixth Report—. *Cancer* 1987; 60: 1400—1411
- 44) The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Ann Surg* 1990; 211: 277—287
- 45) The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1994; 74: 2772—2780
- 46) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound Med Biol* 1983; suppl 2: 493—497
- 47) Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 155—158
- 48) Child CG, Turcotte JG. Surgery in portal hypertension. *In: Major problems in clinical surgery: The liver and portal hypertension*, Edited by CG Child, WB Saunders, Philadelphia, 1964, p1—85
- 49) Ozawa K, Ida T, Yamada T, et al. Significance of glucose tolerance as prognostic sign in hepatectomized patients. *Am J Surg* 1976; 205: 33—40
- 50) Ozawa K. Biological significance of mitochondria redox potential in shock and multiple organ failure —Redox theory—. *In: Molecular and cellular Aspects of Shock and Trauma*. Edited by AM Lefer, W Schumer, Alan R. Liss, New York, 1983, p 39—66
- 51) Moody FG, Rikkers LF, Aldrete JS. Estimation of the functional reserve of human liver. *Ann Surg* 1974; 180: 592—598
- 52) Mizumoto R, Kowarada Y, Noguchi T. Preoperative estimation of operative risk in liver surgery, with special reference to functional reserve of the remnant liver following major hepatic resection. *Jpn J Surg* 1979; 9: 343—349
- 53) Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, et al. A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. *Ann Surg* 1984; 200: 658—663
- 54) Takasaki K, Kobayashi S, Tanaka S, et al. Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonean sheath code transaction at the hepatic hilus. *Int Surg* 1990; 75: 73—77
- 55) Bismuth H, Honssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies Reglees in liver surgery. *World J Surg* 1982; 6: 10—24
- 56) Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, et al. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surgery* 1986; 10: 803—808
- 57) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521—527
- 58) Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS, et al. An improved technic for vascular isolation of the liver; Experimental study and case report. *Ann Surg* 1966; 163: 689—693
- 59) Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW, et al. Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 1974; 180: 644—653
- 60) Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, et al. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 689—693
- 61) 都築俊治, 飯田修平, 笠島 学, 他. 門脈, 肝静脈, 下大静脈, 右房に腫瘍栓を有する肝癌に対する手術—成績と問題点—. 肝臓 1988 ; 29 : 1222—1232
- 62) Pichlmayr R, et al. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg* 1988; 77: 21—26
- 63) Kumada K, Yamaoka Y, Morimoto T, et al. Partial autotransplantation of the liver in hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Br J Surg* 1992; 79: 566—567
- 64) Nakamura S, Sakaguchi S, Kitazawa T, et al. Hepatic vein reconstruction for preserving remnant liver function. *Arch surg* 1990; 125: 1455—1459
- 65) Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T, et al. Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer. *Ann Surg* 1984; 199: 51—56
- 66) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドラ

- イン 2005 年版. 金原出版, 東京, 2005.
- 67) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al for The Liver Cancer Study Group of Japan. Results of surgical and nonsurgical treatments for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224—1229
- 68) 日本肝癌研究会. 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002—2003). *肝臓* 2007; 48: 117—140
- 69) Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777—785
- 70) Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull* 1955; 2: 54—55
- 71) Marchioro TL, Huntley RT, Waddell WR, et al. Extracorporeal perfusion for obtaining postmortem homografts. *Surgery* 1963; 54: 900—911
- 72) Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 343—348
- 73) Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659—676
- 74) Calne RY, White DJH, Thiru S, et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allograft from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323—1327
- 75) Kawasaki S, Hashikura Y, Ikegami T, et al. First case of cadaveric liver transplantation in Japan. *J Hepatobiliary Pancreatic Surg* 1999; 6: 387—390
- 76) Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989; 2: 497
- 77) Strong RW, Lynch SV, Ong TH, et al. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990; 322: 1505—1507
- 78) Mori K, Nagata I, Yamagata S, et al. The introduction of microvascular surgery to hepatic artery reconstruction in living-donor liver transplantation—its surgical advantages compared with conventional procedures. *Transplantation* 1992; 54: 263—268
- 79) Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 1993; 217: 82—91
- 80) Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet* 1994; 343: 1233—1234
- 81) Yamaoka Y, Washida M, Honda K, et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation* 1994; 57: 1127—1130
- 82) Lo CM, Fan ST, Liu CLO, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997; 226: 261—270
- 83) Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 1317—1321
- 84) Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999; 67: 321—327
- 85) Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, et al. Living-related transplantation of left liver plus caudate lobe. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 633—638
- 86) Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, et al. Right lateral sector graft in adult living-related liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 111—114
- 87) Sano K, Makuuchi M, Miki K, et al. Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg* 2002; 236: 241—247
- 88) Wang HG, Lee SG, Ahn CS, et al. Composite clustered reconstruction of multiple middle hepatic vein branches in right lobe graft. *Liver Transpl* 2005; 11: 1144—1146
- 89) Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991; 110: 726—734
- 90) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693—699
- 91) Todo S, Furukawa H for Japanese Study Group on Organ Transplantation. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451—459
- 92) Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394—1403

93) Lovet JM, Fuster J, Bruix J, et al. Intention-to-treat analysis surgical treatment for early hepatocellu-

lar carcinoma: Resection versus transplantation. Hepatology 1999; 30: 1434—1440

Tracing the history of hepatic surgery

Shigeki Arii*

Key words: hepatic surgery hepatectomy hepatocellular carcinoma transplantation
Kanzo 2007; 48: 473—483

Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Tokyo Medical and Dental University

*Corresponding author: ars.msrg@tmd.ac.jp

© 2007 The Japan Society of Hepatology