

# I. 総説

## I. 肝細胞癌に対する外科治療の進歩と最近のトピックス

有井 滋樹

神戸市立医療センター西市民病院 病院長

### 要旨

肝細胞癌に対する治療は病態に応じて多岐にわたるが、外科治療が最も根治性に優れていることには変わりはない。本稿では主として外科治療におけるトピックスを取り上げ、その変遷と進歩を概説する。最も大きな変革は肝切除に関連する領域であり、これらは医用工学の進歩によるところが大きい。列挙すると、1) 腹腔鏡下肝切除の導入と普及、2) 術前シミュレーション、3) 手術ナビゲーション 4) 造影超音波、5) ALPPS などである。さらには我が国のデータに基づいた肝移植の適応拡大もなされた。分子標的薬そして免疫チェックポイント阻害剤の開発も目覚ましいが、外科治療にも影響を与えることであろう。さらには今後一層の発展が期待されるゲノム医療の導入は今後の臨床を変えていくと思われる。

キーワード：腹腔鏡下肝切除、術前シミュレーション、ナビゲーションシステム、分子標的薬  
免疫チェックポイント阻害剤、ゲノム医療

(神戸市立病院紀要 59: 1-8, 2020)

## Recent progress in the surgical treatment of hepatocellular carcinoma

Shigeki Arii

Director, Kobe City Medical Center West Hospital, Kobe, Japan

### Abstract

By virtue of the advancements in science and technology, hepatic resection and other related areas have seen remarkable innovations. Among them, technical and instrumental improvements in laparoscopic hepatic resection are major topics of interest. This progress may lead to laparoscopic hepatectomy being regarded as the standard procedure for hepatic resection. Other important innovations include advances in preoperative simulation methods, the development and clinical application of navigation systems in hepatic resection, the intraoperative use of contrast-enhanced ultrasound, and the development of the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy technique for two-stage extended hepatectomy. Additionally, on the basis of a Japanese nationwide survey, the liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma has been expanded. Regarding medical treatment, the major point is the development of molecular target drugs and immune checkpoint inhibitors that may also influence surgical treatment. In the near future, the development of genomic medicine will enable the establishment of novel therapeutic strategies for the treatment of hepatocellular carcinoma.

Key words ; laparoscopic hepatic resection, preoperative simulation method, navigation system, molecular targeted drug, immune checkpoint inhibitors, genomic medicine

(Kobe City Hosp Bull 59: 1-8, 2020)

## はじめに

肝細胞癌の発生にはB型、およびC型肝炎ウイルスの持続感染が深く関わっていることはよく知られた事実であるが、Direct acting antivirals (DAA製剤)の登場によりこれらウイルス感染が高率に制圧されるようになった。その結果、ウイルス肝炎由来の肝細胞癌の発生はすでに減少しており、今後さらにこの傾向は著しくなることであろう。一方、非B非C型の肝細胞癌の割合が著しく増加し、Tateishiらは全国調査のデータから1991年では10.0%、2015年では32.5%と報告している<sup>(1)</sup>。さらに重要なことは発生数も大幅に増加し、20年前に比べて約5倍になっている。

一方、世界に目を転じると、国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer : IARC)によるGLOBOCAN 2012の集計によれば、肝細胞癌による死亡者総数は約74万人で、全がん種中第2位(9.1%)であり、依然として多くの命を奪っている疾病である。

治療法については他の癌腫に比べて病態に応じた多彩の治療法があり、それぞれにおいて大なる進歩がみられている。

本稿では外科医の立場から外科治療の現況と進歩につき述べ、その責を果たしたい。

## 1. 外科治療の位置づけ

肝細胞癌の治療には外科治療(肝切除)、Radio Frequency Ablation (RFA)に代表される内科的局所治療、肝動脈塞栓療法(TACE)などの放射線科的IVR、重粒子・陽子線照射、そして抗がん剤や分子標的薬による薬物治療、そして肝移植が主たるものである。それぞれの治療法の適応は病態(患者の年齢や心肺機能を含む一般状態、肝予備力、癌の局在や進行度)によって決定される。

昨今では当然、ガイドラインが大きな指針を示すことになるが、図1に示すように治療アルゴリズムも各々の病態につき複数の治療法が併記されているのが実情である。したがって最終的には医師の裁量が重要となるが、各種治療法の成績を十分に知り、選択の根拠を患者に合理的に説明できなければならない。

外科治療を行うに当たっては当該腫瘍を根治的に切除するに適切な切除量が許容できる肝機能を有することが大前提である。腫瘍サイズの制限はない。腫瘍個数についてはガイドラインでは3個以内とされているが、私見としてはこれには異存がある。主腫瘍の近傍たとえば同一区域や亜区域に肝内転移病巣として3個以上が存在し(腫瘍は4個以上となる)、一括切除可

能な場合には大いに切除適応があると考ええる。また、肝細胞癌では多中心性発がんが少なくないが、癌腫が4個以上あってもそれらが多中心性発がんである場合には肝内転移による場合よりも切除による根治度は高まると考えられる。実際、私の自験例の検討でも塞栓術よりも切除が良好であった。したがって、単に個数で一律に考えるのではなく、その様態を深く考慮することが大切である。

適応は前述したように各種治療法がオーバーラップすることも少なくないが、3cmを超えるとRFAの適応ではないとされているので、3cmが一つの境界点である。3cm以下ならば切除、RFAのどちらを選択してもよいが、確実にRFAで制御できるサイズは実は必ずしも明らかではない。RFAの術者の技量にもよるであろうし、癌腫の局在にもよる。私見であるが、2cm以下ならば完全制御の確率が高いのでRFAを選択することに依存はない。ただ、大血管の近傍、肝門部近傍(とくに胆管損傷が危惧される場合)の癌腫では2cm以下でもRFAでは遺残の可能性や胆管損傷の確率が高まると考えられるので、外科治療が望ましい。問題は2cm-3cmであるが、前述したような局在を勘案し、内科、外科合同で協議することを推奨する。

なお、日本肝臓学会による第20回全国原発性肝細胞癌追跡調査報告(2019)によるデータではChild-Pugh A (n=22258、1998-2009)に対する肝切除の生存中央値は96.9か月、5年、10年生存率は65.8%、44.0%、内科的局所治療では生存中央値は81.4か月、5年、10年生存率は63.8%、23.2%である<sup>(2)</sup>。

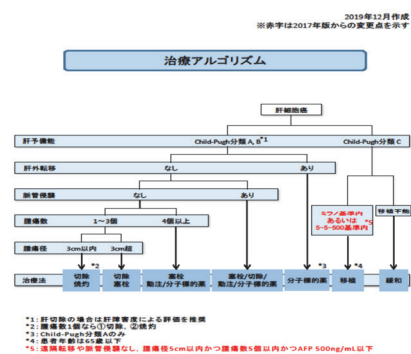


図1 肝細胞癌治療アルゴリズム

日本肝臓学会 編「肝臓診療ガイドライン2017年版補訂版」2020年、P 70、金原出版

## 2. 肝細胞癌に対する肝切除の特殊性

肝切除自体の特殊性と、肝細胞癌特有の問題がある。いうまでもなく肝臓は腹部臓器で唯一生命に直結する臓器であり、全摘すればI-3日で死に至るとさ

れているが、そうでなくとも一定以上の肝臓容量がなければ致命的な肝不全となり、死に至る。生体部分肝移植においては全肝の35%以上を温存すればドナーは肝不全に陥ることなく安全とされており、安全限界は25-30%と考えられている。ドナーは一般に正常肝であるので、この安全限界は正常肝についてのみ当てはまることであり、傷害肝には適用できない。

転移性肝癌と違って肝細胞癌は多くの場合、傷害肝を母地として発生し、しかも傷害の程度は症例により異なる。ここに肝細胞癌手術における肝予備力判定の重要性がある。

肝切除自体も他の消化器系の手術と様相は大きく異なる。最大の違いは肝臓が大きな塊の3次元臓器であり、内部には脈管(動脈、静脈、門脈、胆管)が豊富に走行しているにもかかわらず、肝を割っていかない限りそれらを直視することができない(図2)。さらに切除の対象となる癌腫すら見えない、あるいは触知できないことも少なくない。他方、一般の消化器手術はほとんどの場合、脈管は透見することができ、3次元を2次元展開して手術を進めることができる。

このように肝切除は他の消化器系手術とは全く異なる側面を有している。ここに後述するようなテクノロジーが導入されている所以がある。

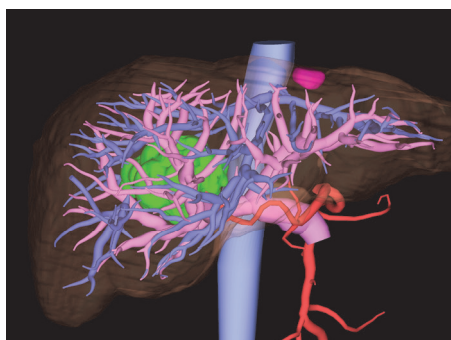


図2 肝臓の豊富な脈管と癌腫の関係性を示す 赤；肝動脈、ピンク；門脈、青；肝静脈、緑；腫瘍

### 3. 肝予備能評価

術式は主として癌腫の存在範囲と肝予備力判定により決定される。肝機能の評価にはChild-Pugh (C-P)分類がよく用いられるが、本来、肝硬変の障害度を表す指標であり、切除許容量を精密に決定する方法としては不十分である。すなわちC-P分類Aといっても肝予備力には大きな幅があるので、さらに細かい分類が必要である。そのため、従来より多くの指標が提唱されてきた。ICG 停滞率/消去率、ICGRmax, 種々の rapid turnover 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

について数多くの発表がなされた。そのなかで現在も頻用されている方法はICG 停滞率/消去率である。なかでも肝切除量とビリルビンとを組み合わせた幕内基準<sup>(3)</sup>が簡便でよく用いられている。この基準は40年以上前に作成されたものであり、その後の肝切除術の向上、術前術後管理の進歩などを勘案するとさらに新たな基準が作成されることを期待したい。

### 4. 肝切除術の進歩

以下の1) - 5)で肝切除術に関する最近の進歩について述べるが、その前に、肝切除の歴史をごく簡単に振り返っておくことにする<sup>(4)</sup>。

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1949年、後の京都大学第一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(図3)<sup>(5)</sup>。余談ですが、私は本庄教授に憧れて第一外科に進みました。従来の定説はLortat-Yacob and Robertが第一例を行ったとされていたが、Fosterがその著書Solid Liver Tumor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が世界で最初であると述べたのである<sup>(6)</sup>。

その後、大きな進展はみられなかったが、1970年代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による。この非侵襲的診断の進歩により切除の対象となる小型肝癌の発見が増加した。さらに術中超音波検査が開発され、血管支配に準拠した系統的な区域、亜区域切除が確立されていった。その後、より積極的な血行再建を伴う拡大切除がtotal hepatic vascular exclusion techniqueや、様々なV-Vシャント、さらには心房にまで腫瘍栓が進展している症例には人工心肺を駆使した肝切除が行なわれるようになった(図4,5)。この手技は1988年に第一例が行われた生体部分肝移植へとつながっていくことになる<sup>(7)</sup>。しかし、このような血管再建を伴う血管合併切除は当然手術侵襲が大きく、必ずしも良好な治療成績がおさめられないことが明らかとなり、より厳格な適応の下で行うことになっていくと同時に以下に述べるような低侵襲を目指した手術や精緻で洗練されたナビゲーションによる方向へと向かっていった。



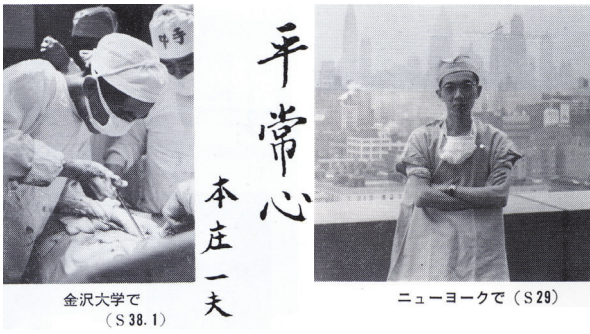


図3 本庄一夫先生 左：金沢大学教授時代、右：ニューヨーク講演旅行時  
 〈三重大学名誉教授 水本龍二先生から頂戴したものです〉

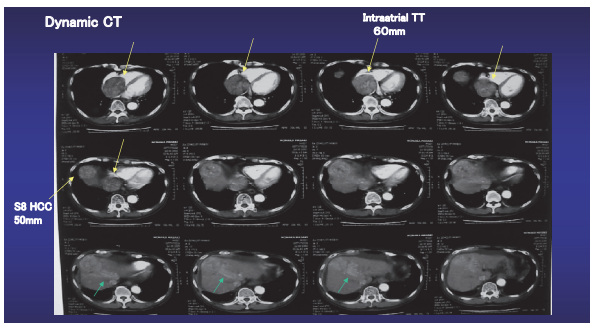


図4 心房内腫瘍栓を示すCT像

## 心房内腫瘍栓摘除

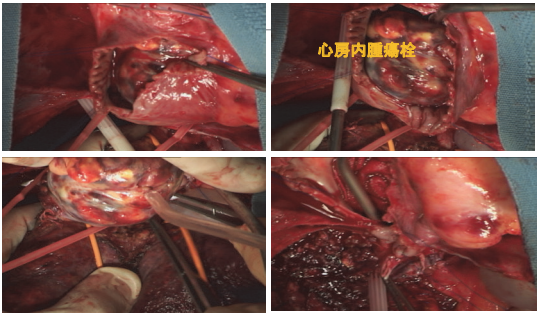


図5 図4の症例の術中写真

### 1) 腹腔鏡下肝切除、ロボット(ダヴィンチ)支援手術

腹腔鏡下肝切除の導入と発展、そして普及が最近の最大のトピックであろう。

世界最初の報告は1991年であるが、その後さまざまなデバイスの進歩とともに症例数は年を経るごとに著しく増加している。その目覚ましい普及の理由はデバイスの進歩以外に、術後の疼痛が少ないこと、そして在院日数が短いことであり、

いわゆる低侵襲手術として認知され、保険収載されたことによる。そして少なくとも短期成績では開腹手術に勝るとも劣らないことが明らかにされている。また、術式としては部分切除が大多数を占めていたが(2010年に保険収載)、最近では2016年に全例登録制の下で、葉切除、区域切除、亜区域切除も保険収載され、開腹切除に近い精緻さが達成されようとしており、症例登録数もほぼ1万例となっている。

他方、ロボット支援手術については前立腺や大腸の切除術における普及に比べて明らかに遅い感がある。もちろん、保険収載がなされていないことも大きいですが、腹腔鏡下肝切除に勝るメリットが現時点ではあまりないという点にある<sup>(8)</sup>。デメリットとしては肝臓の実質切除に使える精緻なエネルギーデバイスが少ないとされている。一方、吻合を伴う手術においてはダヴィンチは優れているので胆道再建を要する肝門部胆管癌などへの活用が今後期待される。また、2019年にダヴィンチ サージカルシステムが20年間の特許が切れたので、新規の手術ロボットの開発が活発化することにも期待したい。

### 2) 術前シミュレーション

従来は造影CTの画像を用いて全肝容積、各区域の容積、さらには3D画像を構築して血管走行を把握していたが、近年、シミュレーションソフトが開発され<sup>(9)</sup>血管走行の微細で精緻な描出、任意の肝領域の容量、さらには血管支配領域の同定が可能となり、切除による鬱血領域まで知ることができるようになった。これにより綿密な切除のプランニングが可能となった。実際、切除量と術前のシミュレーションで測定した推定切除容積がよく近似することも示された。(図6, 7)

## 症例2: S8a+S5a (肝前区腹側領域) 切除

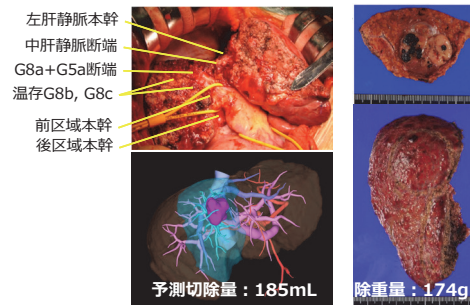


図6 シミュレーションによる切除の1例

## シミュレーション結果と実際の肝切除量

n=80 (シミュレーションと術式が一致した症例)

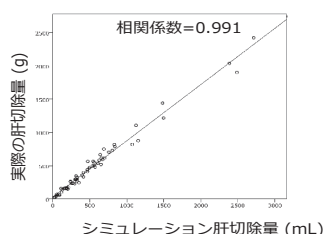


図7 切除重量と術前シミュレーションとの相関

### 3) 術中造影超音波

術中超音波は肝切除で不可欠の手技である。これによりはじめて小さく深部の癌腫であってもその局在、血管走行との関係性を知ることが出来、切除のナビゲーションとしても欠かせないものである。これに加えて近年の進歩として造影超音波がある。造影剤であるソナゾイドを静注することにより肝内の動脈、門脈、静脈そして腫瘍血管がリアルタイムに描出され、腫瘍と血管との位置関係のみならず、腫瘍の腫瘍学的特性を推察することが出来る<sup>(10)</sup>。さらにはpostvascular phaseでは数mm程度の小腫瘍の発見にも優れており、時に門脈腫瘍栓も描出されることもある。

### 4) ICG注入による小腫瘍の同定と切除ナビゲーション

ICG試験は前述したように肝予備力判定に必須であるが、近年、肝腫瘍の同定と切除のナビゲーションに使用されており、徐々に一般化されつつある。これはインドシアニングリーンが蛍光を発することを利用したものである<sup>(11)</sup>。本色素は細胞内に取り込まれた後、胆汁中に排泄されるが、がん細胞には一般にその排泄機能がないため腫瘍内に長時間とどまる。この性質を利用して術中の小腫瘍の同定に応用されているが、深部に存在する場合には描出力は劣る。また、門脈枝の選択的遮断下にインドシアニンを門脈内に注入することにより非遮断領域を染色し切離ライン/面を同定することができるので、切離に際してのナビゲーションとして活用しうるものである。しかし、この方法では術者はICG蛍光画像を写しているモニターと術野をともに見る必要があるために頻回の視線移動が必要である。また、2)で述べたシミュレーションは術中のリアルタイムの情報ではないことと術中の臓器の変形や動きに対応できないのでナビゲーションには適

さない。これらの問題を克服するため京都大学肝胆膵・移植外科 波多野(現兵庫医大教授)、西野、瀬尾、新田(現西市民病院外科医長)らはパナソニックと共同でプロジェクションマッピングの手法で手術中の臓器に直接ICG画像を投影する可視光投影装置(Medical Imaging Projection System)を開発した(図8,9)<sup>(12)</sup>。この方法により前述した欠点が克服され、現在、臨床で使用するに至っており今後の普及が期待される。

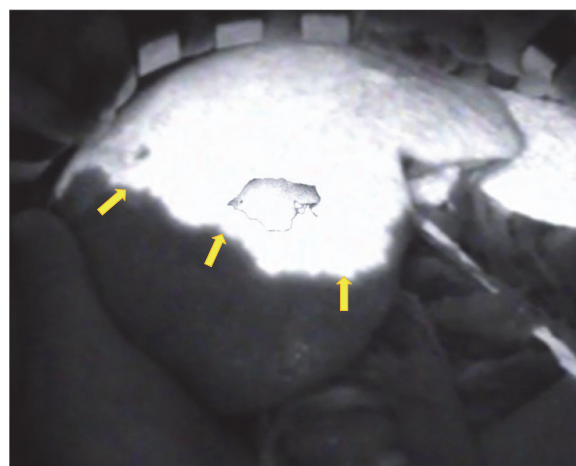


図8 後区域グリソン枝の血流遮断下に注入したICGで示されたdemarcation line (→)をモニター画像にて確認

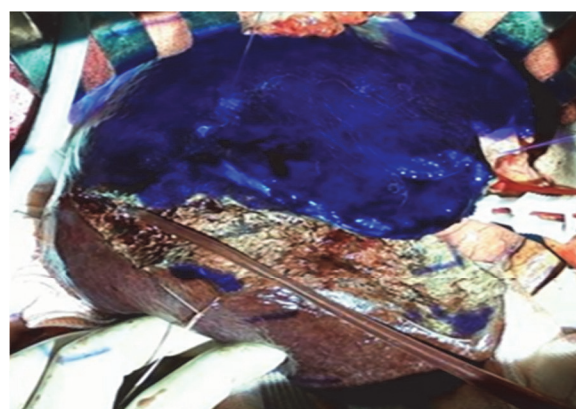


図9 可視光投影装置(Medical Imaging Projection System)により肝臓に投影されたICG染色面にしたがって肝実質切離を進め、後区域切除を行っている

### 5) ALPPS、PVE

肝切除に際し、予定残肝容積が十分でなく、術後の重篤な肝不全が予測される場合、門脈枝の塞栓術(portal vein embolization, PVE)がしばしば行われる。これに先立って、本庄一夫が動物実験の結果<sup>(13)</sup>を臨床応用した。すなわち、片葉の門脈枝を結紮し、非結紮葉が再生肥大したのち結紮



葉を切除する二期的肝切除を行った<sup>(14)</sup> <sup>(15)</sup>。幕内、木下らは本庄の門脈枝結紮術にヒントを得て、結紮の代わりに塞栓物質で切除予定側の門脈枝を塞栓したのち、3-4週間後に塞栓葉を切除する方法を開発した。この方法はIVRの発展により可能となったものであり、比較的簡便であり、切除の安全性を高める手法として広く普及している。しかし、欠点としては再生肥大するまでに塞栓後3-4週間が必要であること、また、必ずしも予定どおり十分な残存肝容量が得られないこともある。

以上のようなPVEの欠点を補うような方法として Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for staged hepatectomy (ALPPS)が、近年、注目を集めた。最初の報告はドイツの Hauke Lらがケープタウンで開催されたE-AHPBAのポスターセッションであった。(Baumgart et al, HPB (Oxford) 2011; 13 (suppl 2): 1-145)。正式な論文としての最初の発表は2012年の Schnitzbauer AAらによる Ann Surg誌である<sup>(16)</sup>。切除側の門脈枝を結紮(塞栓ではない)し、同時に切除予定としている切離面で肝実質の離断を行うことを一期目の手術とする方法である。本法の最も大きな利点は9-14日程度で大きな再生肥大(増大率約80%)が得られることである。ただ、一期目の手術自体の侵襲も低いとは言えず、合併症も少なくない。最近では肝細胞癌や胆道再建を伴う手術ではとくに合併症率も高いことが明らかとなっている。最も良い適応としては肝障害が併存していない大腸がんの多発肝転移症例であろう。しかし、私見ではあるが、多くの多発肝転移症例では部分切除などを組み合わせたり、PVEや、二期的切除などを駆使することにより切除できることも少なくなく、ALPPSが適応となる症例は意外と少ないように考えている。

## 5. 肝移植適応の拡大

わが国のデータを根拠にして2019年8月に肝細胞癌に対する肝移植の適応が拡大された<sup>(17)</sup>。従来のミラノ基準(腫瘍条件として腫瘍径3cm以内、腫瘍個数3個以内、または5cm単発、かつ脈管侵襲なし、肝外転移なし)に加えて、腫瘍径5cm以内かつ腫瘍個数5個以内かつAFP 500ng/ml以下(5-5-500基準)となった。このJapan criteriaにより適応となる症例が約19%増加するものと見込まれている。

## 6. 薬物治療の進歩、ゲノム医療の保険収載と外科治療への影響

外科治療のトピックが腹腔鏡下肝切除とすれば薬物治療のトピックは分子標的薬の進歩とゲノム医療の保険収載である。1990年代に血管新生因子が固形癌の増殖に深く関わるという研究が盛んとなり、筆者もこのような研究に従事した時期がある。その時、現在西市民病院乳腺外科部長の三瀬昌宏が筆頭著者となり、肝細胞癌の腫瘍血管新生にVEGFが関わっていることを世界で初めて示した(図10)<sup>(18)</sup>。さらに、現大阪赤十字病院外科医長の森章がVEGFの受容体であるflt-1のsoluble typeを投与してVEGFをブロックすることにより肝がんの増殖を抑えることを動物実験にて明らかにした(図11)<sup>(19)</sup>。このような研究がVEGFなどを標的とする分子標的薬ソラフェニブの開発へと進展し、2009年に切除不能肝癌に対して保険収載され、広く使われることとなった。その後はソラフェニブを凌ぐ薬剤が長い間現れなかったが、2017年にレゴラフェニブ、2018年にレンバチニブが本邦で承認されるに至った。外科治療のような根治性は有さないが、治療アルゴリズムに示されるようにその治療上の役割は増大している。外科医として興味深いことはレンバチニブの腫瘍縮小効果が他の分子標的薬に比べて大きいため、レンバチニブの術前投与により外科切除不能が可能になるというconversion surgery<sup>(20)</sup>が期待されることである。

ゲノム医療については肝癌の全ゲノムシーケンスも解析され、driver変異として、Wntシグナル、TP53, TERT, SWI/SNF複合体の変異などが高い頻度で生じていることが明らかにされている<sup>(21)(22)</sup>。今後、ゲノム医療はさらに普及するであろうが、ゲノム異常が見つかった際に対応する薬剤がどの程度存在するかどうか、すなわちactionabilityが重要となる。Hardingらのデータでは24%となっているが、わが国の実情ではこれより低いことが推測される。一方、薬剤の効果を事前に予測するbiomarker探索も大切であるが、肝癌において保険収載されている種々のマルチキナーゼ阻害剤の効果を予測するゲノム変異は明らかではない。唯一、ラムシルマブにおいてaフェトプロテイン400ng/ml以上が効果予測因子として認められているに過ぎない<sup>(23)</sup>。

免疫療法についてはまさにブレイクスルーがなされた。それは1987年に活性化T細胞上に発現する受容体CTLA-4分子<sup>(24)</sup>、1992年に京都大学の本庶佑先生のグループからPD-1分子<sup>(25)</sup>が発見されたことによる。ともに2018年のノーベル医学生理学賞を受賞されたことは記憶に新しい。抗CTLA-4抗体(tremelimumab)、抗PD-1抗体(nivolumab,pembrolizumabなど)、抗

PD-L1抗体(atelozolizumabなど)が単独あるいは血管新生阻害を主とする分子標的薬との併用の臨床試験が開始されている。まだ第3相試験の結果は論文としては報告されていないが、nivolumabによる第1/2相の非比較試験では214名中CR3名、PR39名、奏効率19.6%というかなり良好な成績が報告されている。<sup>(26)</sup>

さらについで最近、薬物療法歴のない進行または切除不能肝細胞癌で、C-PAの患者を対象としてアテゾリズマブ(ATZ, 抗PD-L1抗体) + ベバシズマブ(BEV, 高VEGF抗体)とソラフェニブ群を比較した第3相試験の結果が発表された<sup>(27)</sup>。それは薬物治療のパラダイムを変えるような成績であった。生存期間においてATZ + BEVが対照群に比べてハザード比0.58,と有意(p=0.0006)に良好であり、無増悪生存期間においても同様であった(ハザード比0.59, p = 0.0001)。本治療法は忍容性も良好であり、切除不能肝細胞癌治療の標準的の一次治療として位置づけられたといえる。

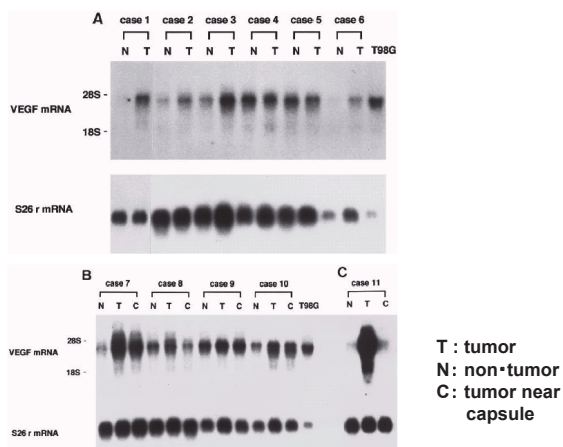


図10 肝細胞癌切除標本のVEGF mRNA発現；Tではおしなべて他より高発現を示している。

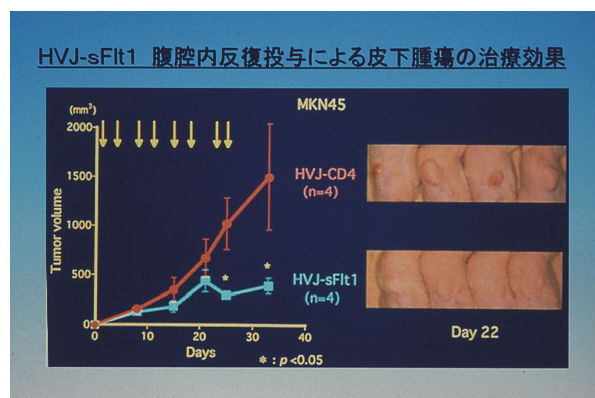


図11 VEGF受容体に対する可溶性抗体の腫瘍増殖抑制効果；HVJ-CD4を投与された対照群に比べてHVJ-sFlt1投与群では有意に腫瘍増殖が抑制されている。

## おわりに

新しい術式の開発は外科医による研究の王道である。同時に外科は周辺領域の進歩とともに発展してきた事実を鑑みれば、外科研究は手術手技に関すること以外にも非常に幅広いものである。どうか安全性を担保しつつ、新しいことに挑戦されることを願う次第である。

## 文献

- 1) Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N et al : Clinical characteristics, treatment and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma : a large retrospective multicenter cohort study. J Gastroenterol, 50 : 350-360, 2015
- 2) 第20回 全国原発性肝癌追跡調査報告(2008~2009) 日本肝癌研究会追跡調査委員会 工藤正俊, 泉 並木, 久保正二, 國土典宏 他 : 258-293, 2019
- 3) 幕内雅敏, 高山忠利, 山崎晋, 他 : 肝硬変合併肝癌治療のstrategy. 外科診療 29 : 1530-1536, 1987
- 4) 有井滋樹 肝臓外科の歴史。肝臓 48 : 473-483, 2007
- 5) Honjo I, Araki C. Total resection of the right lobe of the liver. J Internat Coll Surgeons 23 : 23-28, 1953
- 6) Foter JH Berman MM. Solid Liver Tumors. W.B Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto. 1967
- 7) Raia S, Nery JR. Mies S. Liver Transplantation from live donors. Lancet 2 : 497, 1989
- 8) Zureikat AH, Borrebach J, Pitt HA et al : Minimally invasive hepatopancreatobiliary surgery in North America : an ACS-nsqip analysis of predictors of conversion for laparoscopic and robotic pancreatectomy and hepatectomy. HPB (Oxford) 19 : 595-602, 2017
- 9) Saito S, Yamanaka J, Miura K, et al : A novel 3D hepatectomy simulation based on liver circulation : Application to liver resection and transplantation . Hepatology 41 : 1297 - 1304, 2005
- 10) Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma : high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 20 : 234-42, 2013
- 11) Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, et al. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection. World J Surg, 32 : 1763-1767, 2008

- 12) Nishino H, Hatano E, Seo S et al. Real-time navigation for liver surgery using projection mapping with indocyanine green fluorescence : Development of the novel medical imaging projection system. *Ann Surg* 267 : 1134-1140, 2018
- 13) Rous P, Larimore L : Relation of the portal blood to liver maintenance. *J Exp Med* 31 : 609, 1920
- 14) 本庄一夫、小坂 進 二次の肝切除。手術 15 : 1001-1010, 1961
- 15) Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, et al. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg* 130 : 296-302, 1975
- 16) Schnitzbauer AA, Lange SA, Goessmann H et al. : Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 255 : 406-414, 2012
- 17) Shimamura T, Akamatsu N, Fujiyoshi M, et al. Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey : the 5-5-500 rule -a retrospective study. *Transplant International* 32 : 356-368, 2019
- 18) Mise M, Arai S, Higashitsuji H et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor. *Hepatology* 23 : 455-464, 1996
- 19) Morin A, Arai S, Furutani M et al. Vascular endothelial growth factor-induced tumor angiogenesis and tumorigenicity in relation to metastasis in a HT1080 human fibrosarcoma model. *Int J Cancer* 80 : 738-743, 1999
- 20) Sato N, Beppu T, Kinoshita K, et al. Conversion hepatectomy for huge hepatocellular carcinoma with arterioportal shunt after chemoembolization and lenvatinib therapy. *Anticancer Res* 39 : 5695-5701, 2019
- 21) Fujimoto A, Furuta M, Totoki Y et al. Whole genome mutational landscape and characterization of non-coding and structural mutations in liver cancer. *Nat Genet* 48 : 500-509, 2016
- 22) Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma : Clinical Implications of Next Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. *Clin Cancer Res* 25 : 2116-2126, 2019
- 23) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet Oncol* 20 : 282-96, 2019
- 24) Brunet JF, Denizot F, Luciani MF et al : A new member of the immunoglobulin superfamily-CTLA-4. *Nature* 328 : 267-270, 1987
- 25) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K et al : Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*, 11 : 3887-3895, 1992
- 26) El-Khoueiry, Sangro B, Yau T et al : Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040) : an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 389 : 2492-2502, 2017
- 27) Finn RS, Qin S, Ikeda M et al: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 382 : 1894-1905, 2020