

博士論文

種々の肝病態における肝体積変化の検討

和氣 泰次郎

種々の肝病態における肝体積変化の検討

医学系研究科内科学専攻

指導教員：小池 和彦

申請者：和氣 泰次郎

目次

要旨	5
第一章	6
1. 序文	7
2. 方法	10
2-a) 倫理規定	10
2-b) 対象患者	10
2-c) RFA 手法	11
2-d) 血流障害の定義	11
2-e) 肝体積の測定	14
2-f) データと血流障害部体積	17
2-g) 統計的手法	17
3. 結果	19
3-a) 患者背景	20
3-b) データと血流障害部体積	23
3-c) 体積変化	25
3-d) 合併症 6 か月後の肝機能	27
3-e) 肝体積変化に関わる因子	29
3-f) 再発と生存期間	32
4. 考察	34

第二章	37
1. 序文	38
2. 方法	41
2-a) 倫理規定	41
2-b) 対象患者	41
2-c) 検討したデータ	43
2-d) 肝体積の測定	43
2-e) 統計学的手法	45
3. 結果	46
3-a) 患者背景	46
3-b) データの推移	49
3-c) 肝体積の変化	52
3-d) 肝機能と肝体積の関係	59
3-e) 肝体積改善に寄与した因子	61
4. 考察	64
まとめ	68
謝辞	69
参考文献	70

要旨

本研究はラジオ波焼灼術(Radiofrequency ablation, RFA)後血流障害を起こした肝細胞癌患者と持続的ウイルス学的著効(Sustained virologic response, SVR)が得られたC型慢性肝炎患者を対象に、肝合成能と肝体積の経時的変化を検討した。肝体積は volume analyzer Synapse Vincent[®]を用いて測定した。血流障害を起こした患者の半数強で合併症発症直後と比較して経時的に肝体積の回復が認められたが、残りの患者では持続的な肝体積の縮小が認められた。C型肝炎患者を対象とした検討では、肝硬変合併の有無にかかわらず、SVR後にアルブミンの上昇が認められたが、肝体積は非肝硬変患者でのみ増加していた。肝硬変患者においては、SVR後肝合成能の改善は肝細胞自体の機能改善が関与していることが示唆された。

第一章

RFA 後血流障害に伴う肝体積変化の検討

1. 序文

肝臓は障害後に再生能を持つ臓器であり、再生は特定の外部刺激によって誘導される遺伝子発現の変化を伴う組織化された反応と定義される。再生の過程において様々な growth factor や cytokine が重要な役割を果たす[1]。

肝臓の再生能力を利用した処置は外科分野でよくみられる。例えば、肝切除後に肝臓は短期間に再生することが知られている[2, 3]。生体肝移植後ではグラフト肝は術後 2 か月以内に肥大し元の肝体積近くまで大きくなることが知られている[4]。また、門脈塞栓術は切除において残肝が少ないときに非塞栓葉の肝肥大を促して、切除後肝不全のリスクを減らすために行われる[5, 6]。

肝臓の再生率は正常肝の方が障害肝より速いことが知られている。Yamanaka らは拡大肝切除 1 か月後では肝臓は $20 \text{ cm}^3/\text{day}$ の再生速度であるのに対して、慢性肝炎、肝硬変ではそれより遅い速度で再生が行われることを報告している[7]。また Ju らはドナー肝と障害肝の再生力を比べており、ドナー肝では術後 7 日に残肝の 73%増加するのに対して肝硬変では 55%の増加にとどまることを報告している[8]。しかしながら、これらの報告は肝機能が保たれた外科領域の話であることを念頭に置く必要がある。

ラジオ波焼灼術(Radiofrequency ablation, RFA)は、肝切除と比べ侵襲が少ない治療法であり、肝細胞癌の局所治療として広く使用されている。そのため切除不能な低肝機能患者にも適応される場合がある[9-11]。比較的低侵襲であるとされる RFA においても約 2.2%に重篤な合併症が発生する。その中に肝梗塞があり、Bertot らによる肝腫瘍に対して RFA とマイクロ波凝固療法と経皮的エタノール注入療法を行った際の合併症のシステマティックレビューによれば、肝

梗塞の頻度は 0.13%であった[12]。肝臓は動脈系と門脈系から血流供給を受けているため肝梗塞は比較的稀な合併症ではあるが、時に致死的な経過をたどることが報告されている[13]。これまでの症例報告によると、特徴としては動脈系と門脈系の両方が閉塞されることにより虚血が惹起され、肝酵素の大幅な上昇と画像上、門脈域に沿った楔状の造影不良域を認めることが示されている[14, 15]。Kim らは肝梗塞のリスク因子として年齢と腫瘍径を挙げており、その理由として高齢患者は動脈系の機能が弱く損傷を受けやすいこと、より大きな腫瘍は焼灼域が広範囲に及び血管損傷のリスクを高めることを考察している[16]。しかしながら、肝梗塞後の長期経過を示した文献はなく、どのような転帰をたどるかははっきりとわかっていない。

肝体積は冒頭で示した通り外科領域において重要な臨床パラメーターであり、CT 画像から短時間で測定することが可能である。肝体積は病因及び疾患の重症度と強く相関し、患者生存の予測因子であることも報告されている[17, 18]。一般に肝硬変は進行するにつれ肝臓が萎縮し肝体積は小さくなる。Hagan らは 323 人の肝硬変患者を追跡した。肝体積が小さい群は肝移植または死亡率が増加し、肝体積は末期肝疾患モデル(Model for end-stage liver disease, MELD)とは無関係な死亡予測因子であることを報告した[19]。また、Patel らは肝細胞癌のサーベイランスを受けている患者に対して年齢、性別、人種、BMI がマッチした肝疾患のない患者をコントロールとして生存率を比較した。その結果、ベースラインの肝体積は肝硬変患者の死亡率の独立した予測因子であることを報告した[20]。

肝切除において切除後の肝臓体積は増加するが、肝切除例は肝予備能が比較的良好であり、手術適応にならないほど進行した肝硬変において広範な肝障害が起こった場合、肝臓が再生するかどうかは不明である。またそのような患者の予後を追跡した報告はない。今回、我々は RFA 後に血流障害を起こした患者の臨床経過と肝体積の経時的変化、及び予後を検討した。

2. 方法

2-a) 倫理規定

本研究は文部科学省、および厚生労働省によって定められた疫学研究に関する倫理ガイドラインに則り計画され、東京大学医学部倫理委員会に承認されている(承認番号 2058)。

2-b) 対象患者

我々は 1985 年以降消化器内科で診断を受けた肝細胞癌患者のデータを収載したデータベースを運用している。データベースには、RFA に関する患者データに加えて RFA 関連合併症が前向きに登録されている[10, 21, 22]。本データベース上で 1999 年 2 月から 2013 年 12 月までに肝細胞癌と診断された患者のうち、RFA を施行した 8118 人から血流障害を起こした 44 人を抽出した。

コンピュータ断層撮影法(Computed tomography, CT)または核磁気共鳴画像法(Magnetic resonance imaging, MRI)に基づき、動脈相で濃染し、平衡相あるいは肝細胞相で周囲肝実質と比較して CT で低吸収または MRI で低信号に描出される結節をもって肝細胞癌と診断した[23]。画像上、肝細胞癌が確定診断できない場合は超音波ガイド下に腫瘍生検を施行し、病理学的に診断した[24]。

44 人中、PACS(picture archiving and communication system)上に画像が保存されていない患者 7 人、腎障害で造影 CT が撮像できなかった患者 2 人を除外し、35 人の患者で RFA 前後の肝体積を測定した。RFA 3-8 か月後のフォローアップ CT が得られた患者は 32 人であり、3 人は転医していた。血流障害後の肝体積回復に関する解析については、この 32 人を対象とした。

2-c) RFA 手法

以下 RFA の手法を記載する。先端絶縁部が 2cm あるいは 3cm の Radionics 社製 17G cool-tip 針を使用した。超音波ガイド下に肝腫瘍に電極を挿入し、2cm 電極の場合は 40W、3cm 電極の場合は 60W で開始し、1 分ごとに 20W ずつ上昇させた。インピーダンスの急激な増加が観察されたとき出力を最小化し 15 秒間おいてからより低い出力で再焼灼を行った。焼灼時間は 3cm 電極で 12 分、2cm 電極で 6 分とした。結節の長径が 2cm より大きい場合は複数回焼灼を行った。治療の総焼灼時間が 60 分を超えた場合には治療を 2 回に分けた。1 つ以上の腫瘍に対して行われる 1 回以上の焼灼及び腫瘍の完全焼灼を目的とした単回のインターベンションを 1 セッションと定義した。詳細は別途に記載したとおりである[22]。

治療評価のために RFA 前 1 か月以内に 5mm スライス CT または MRI を施行した。治療後の評価 CT は RFA 1-3 日後に施行し、RFA 前の画像と比較して焼灼による造影されない領域が元の腫瘍に対して十分な margin を得ている所見をもって治療終了と判断した。治療効果が不十分であると判断した場合は、追加の RFA を同一入院中に行った。

2-d) 血流障害の定義

RFA 1-3 日後に aspartate aminotransferase (AST) が 500 U/L 以上を示し、かつ RFA 1-3 日後 CT で以下に示すような所見があれば血流障害と判断した。焼灼部と血流障害部の境界が判断困難な患者も認められ、全例焼灼域も含めた領域を血流障害部とした。門脈閉塞を伴った楔状の非造影域を肝梗塞(図 1A)、静脈閉塞を

伴う斑状の非造影域を肝静脈うっ滞(図 1B)、両所見を満たした病態を混在型と診断した(図 1C)。

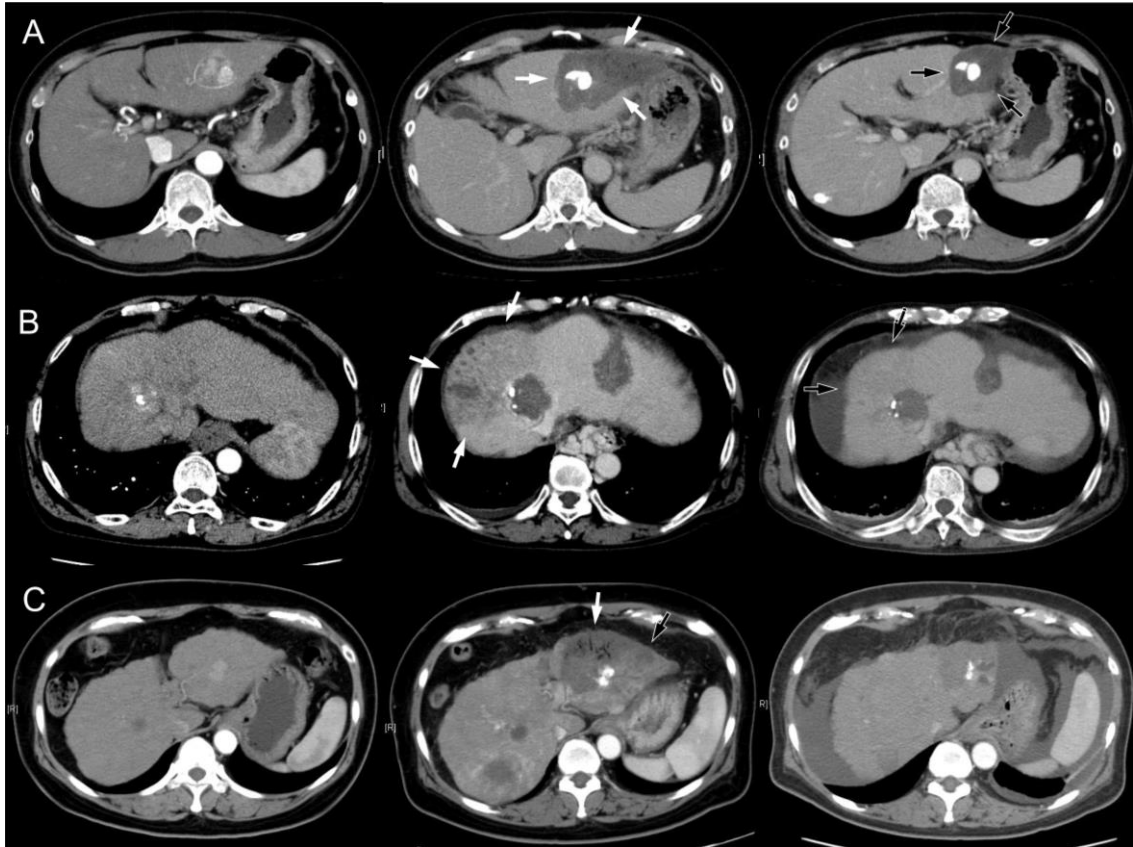


図 1. RFA 後血流障害の画像 (A)肝梗塞 (B)肝静脈うっ滞 (C)混在型 文献[25]より引用

- (A) S3 HCC に対して TACE 後に RFA を施行した。術直後、楔状の造影不良域を認め、肝梗塞と診断した。壊死領域(白矢印)にはガスを伴う。3 か月後に肝実質の萎縮(黒矢印)を認めた。
- (B) S8 HCC に対して TACE 後に RFA を施行した。術直後、斑状の造影不良域(白矢印)を認め肝静脈うっ滞と診断した。3 か月後に肝実質の萎縮(黒矢印)と周囲腹水を認めた。
- (C) S3 HCC に対して TACE 後に RFA を施行した。術直後、肝梗塞(白矢印)と肝静脈うっ滞(黒矢印)の両所見を認めた。4 か月後に同部位の萎縮と腹水を認めた。

略号 HCC; hepatocellular carcinoma, RFA; radiofrequency ablation
TACE; transcatheter arterial chemoembolization

2-e) 肝体積の測定

CT volume analyzer (Synapse Vincent® Ver.4; Fujifilm Corp, Tokyo, Japan)を用いて RFA 術前と術直後と治療 3-8 か月後の肝体積を測定した。我々は当初治療 3-5 か月後と 6-8 か月後の 2 回に分けて肝体積を測定したが、欠損値を複数例認めため、RFA からの経過日数が小さい方を採用することとした。生体肝移植後ではグラフト肝はおおよそ 2-3 か月後で 9 割が再生する報告を参考にして、RFA 後最低 3 ヶ月以上経過した時点の CT を採用した[4]。

Synapse Vincent®は三次元画像解析ソフトウェアで、肝臓の詳細な血管解剖を視覚化しシミュレートすることにより実際の手術の安全性を高める効果がある[26, 27]。日本では 95%以上の high volume centers で使用されている。原理は以下の通りである。

まず肝臓のセグメンテーションを作成する。肝実質は連続した CT 画像から半自動的に抽出される。肝臓の大まかな 3D 画像は顔認識技術としてデジタルカメラでも使用されている形状認識アルゴリズムにより数秒で構成される。ランオーバー領域を削った後、門脈と静脈の描出を行う。これらは肝実質に対してコントラストを持つ CT 画像を使用して、静脈のハウスフィールドユニットを増やすことにより描出される。開始点と方向を設定することにより、領域拡張法により設定された自動アルゴリズムが適切な CT 値を持つ連続ボクセルデータと血管の分岐角度を選択する。腫瘍は横断像を用いて指定され手動で補正する。最後に抽出された肝実質、血管、腫瘍を重ねて 3D 画像が作成される。

本研究では DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)フォーマットの CT 画像データをサーバーからワークステーションに取り込んだ。CT の平

衡相を用いて血流障害を受けた部分(非造影域)と受けていない部分(造影域)との体積を測定した(図 2)。以前に RFA を施行した部分や嚢胞は除外した。以下の式を用いて患者ごとの標準肝体積を計算し、測定された肝体積を標準肝体積で除することで標準化肝体積を求めた[28]。

$$\text{Standard liver volume (cm}^3\text{)} = 706.2 \times \text{body surface area (cm}^2\text{)} + 2.4.$$

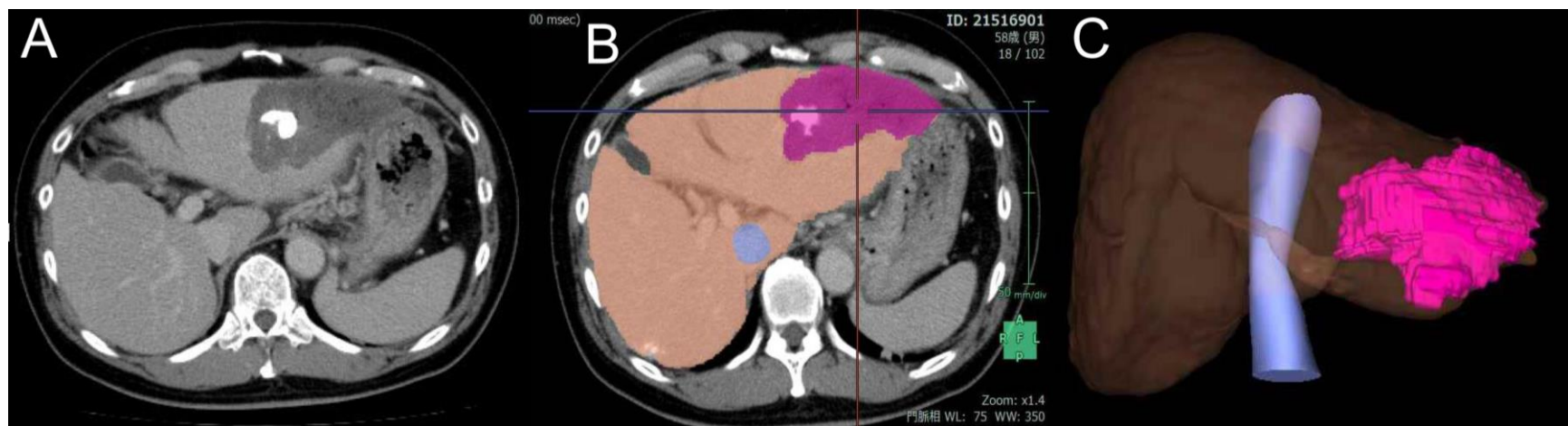


図 2. Synapse Vincent[®]を用いた肝体積の測定 文献[25]より引用

(A) S3 の肝梗塞画像。

(B) DICOM CT 画像を読み込んで自動的に血流障害部は赤色、正常肝実質部分は橙色に層別化する。

(C) 血流障害を呈した領域の 3D 再構成画像を示す。

略号 CT; Computed tomography, DICOM; Digital Imaging and Communications in Medicine

2-f) データと血流障害部の肝体積

RFA 施行前の背景として年齢、性別、病因、Child-Pugh 分類、腫瘍径、腫瘍数、腫瘍マーカーを検討した。血流障害前後の AST と alanine aminotransferase (ALT)の推移を検討した。血清アルブミン、総ビリルビンについて肝機能の改善を評価するため血流障害 6 か月後の値を検討した。

2-g) 統計的手法

量的変数については中央値および四分位範囲(interquartile range, IQR)で表記した。質的変数については個数および割合(%)で表記した。AST および ALT の最高値と血流障害部肝体積の関係は散布図と Pearson の相関係数を用いて評価した。

血流障害部肝体積は術前の機能的全肝容量に対する比率で表した。また、肝体積変化は術前の肝体積を 1 として、血流障害部を除いた肝実質体積を術直後と 3-8 か月後で測定した。6 か月後の肝機能と体積の関係の評価するため、集団を RFA 3-8 か月後の肝体積が術前体積の 90%以上に回復しているか否かで 2 群に分けた。この値は統計精度を確保するため中央値を用いた。血清アルブミン及び総ビリルビンの変化量は 2 群間で Wilcoxon 検定を用いて比較した。単変量ロジスティック回帰分析を用いて肝体積回復に関する因子を検討した。肝体積回復は血流障害を起こした RFA 直後の肝体積と比べて RFA 3-8 か月後の肝体積が増加していることと定義した。入院時に得られた以下のデータを解析に使用した。年齢、性別、BMI (body mass index)、RFA 前の TACE (transcatheter arterial chemoembolization)の有無、HBs 抗原、HCV 抗体、血小板数、腫瘍径、腫瘍数、

AFP (alpha-fetoprotein), DCP (des-gamma-carboxy prothrombin), AFP-L3 (lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP)、RFA 直前の肝体積、血流障害部肝体積、腫瘍の部位、血流障害の種類。対象者の人数が少ないため多変量解析は省略した。単変量解析の結果はオッズ比 (odds ratio, OR)、および 95%信頼区間 (confidence interval, CI) で表記した。生存期間は血流障害を起こしてから死亡または最終受診までの期間とした。観察期間は 2015 年 12 月 31 日で打ち切りとした。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて作成した。肝体積の中央値で 2 群に分けて log-rank 法により 2 群の生存率を比較した。P 値は 0.05 以下を有意差ありとして全ての解析は R (ver. 3.2.3; 16 R Development Core Team, Vienna, Austria) を用いて行った。

3. 結果

3-a) 患者背景

対象となった 35 人の患者は計 76 病変に対して 56 セッションの RFA を受けていた。血流障害は初回セッション後に 29 人、2 回目のセッション後に 6 人に認められた。患者背景を表 1 に示す。年齢の中央値は 69 歳、男性は 63%、HCV 陽性が 69%であった。腫瘍径の中央値は 2.4cm であった。血流障害の内訳は肝梗塞が 14 人(40%)、肝静脈うっ滞が 11 人(31.4%)、混在型が 10 人(28.6%)であった。RFA 前の機能的全肝容量に対する血流障害部肝体積の割合は中央値で 13%であった。AST 及び ALT の最高値の中央値は各々 798 U/L、745 U/L で、共に RFA 2 日後に最高値を示し AST は ALT に比べて速やかに上昇した。白血球は 2 日後に、CRP (C-reactive protein)は 3 日後に最高値を示した。これらの変化を図 3 に示す。血流障害発症時に他の合併症を認めた患者はいなかった。

表 1. 患者背景 文献[25]より引用(一部改変)

Variable	N = 35
年齢 (y)*	69 (64-76)
男性, n (%)	22 (62.8)
BMI > 25 kg/m ² , n (%)	9 (25.7)
背景肝疾患, n (%)	
HBV	7 (20)
HCV	24 (68.6)
HBV+HCV	1 (2.9)
非 HBV 非 HCV	5 (14.3)
アルコール摂取量 >80 g/day, n (%)	5 (14.3)
TACE 併用, n (%)	17 (48.6)
Child-Pugh 分類, n (%)	
Class A	27 (77.1)
Class B	8 (22.9)
Class C	0 (0)
初回治療例, n (%)	14 (40.0)
腫瘍径 (cm)*	2.4 (1.9-3.0)
≤ 2.0 cm, n (%)	10 (28.6)
> 2.0 cm, n (%)	25 (71.4)
腫瘍数, n (%)	
単発	16 (45.7)
≥ 2	19 (54.3)

腫瘍マーカー, n (%)	
AFP > 100 ng/mL	8 (22.9)
DCP > 100 mAU/mL	4 (11.4)
AFP-L3 > 15%	8 (22.9)
RFA 後 AST 最高値(U/L)*	798 (702–1080)
RFA 前肝体積 (cm ³)*	1192 (1009–1412)
全肝に対する血流障害部肝体積 (%)*	13.0 (8.7–17.0)
RFA 前標準化肝体積*	1.073 (0.923–1.205)
RFA 直後標準化肝体積*	0.9035(0.83–1.031)

* 中央値 (四分位範囲)

略号 AST; aspartate aminotransferase, BMI; body mass index, AFP; alpha-fetoprotein, AFP-L3; lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP, DCP; des-gamma-carboxy prothrombin.; HBV; hepatitis B virus; HCV; hepatitis C virus, RFA; radiofrequency ablation, TACE; transarterial chemoembolization

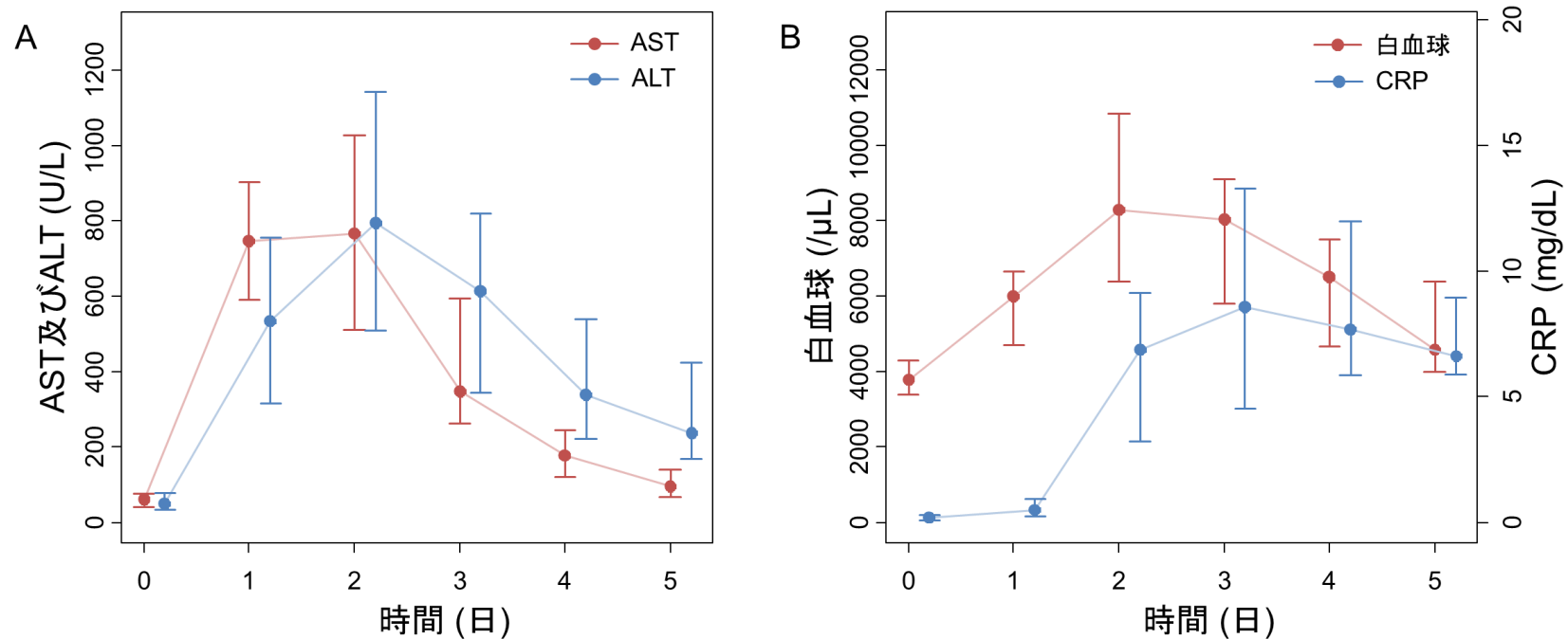


図3. 肝酵素と炎症反応の経時的推移 文献[25]より引用(一部改変)

点とエラーバーは中央値と四分位範囲を示す。

(A) AST、ALTは2日目に最高値を示し、ASTはALTに比べて速やかに上昇した。

(B) 白血球は2日目に最高値を示し、CRPは白血球より遅れて上昇した。

略号 AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, CRP; C-reactive protein

3-b) データと血流障害部肝体積

AST 及び ALT の最高値と RFA 前の機能的全肝容量に対する血流障害部肝体積比の関係を図 4 に示す。AST 最高値と血流障害部肝体積は相関係数が 0.84($P < 0.001$)、ALT 最高値と血流障害部肝体積は相関係数が 0.83($P < 0.001$)であり、共に強い相関を認めた。

この結果から AST、ALT、血流障害部肝体積(%)を計算するための回帰式は以下の通りになる。

$$y = 0.0126 \times x_1 + 1.85$$

$$y = 0.0143 \times x_2 + 2.34$$

x_1 、 x_2 は各々 AST 及び ALT の最高値、 y は血流障害部肝体積を比率(%)で表したものである。例として AST 1000 U/L で血流障害部肝体積 14.5%に相当する。

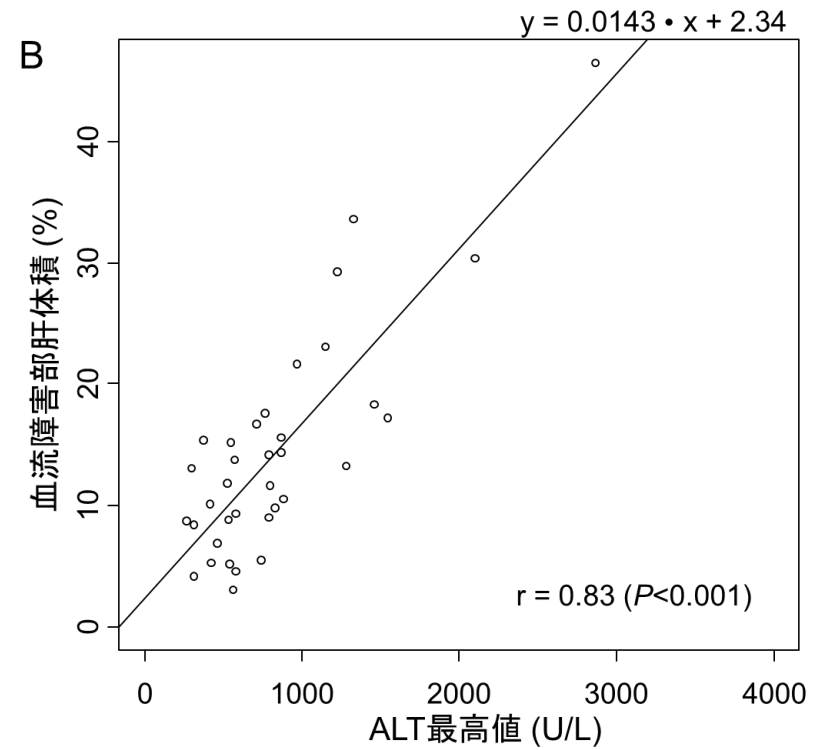
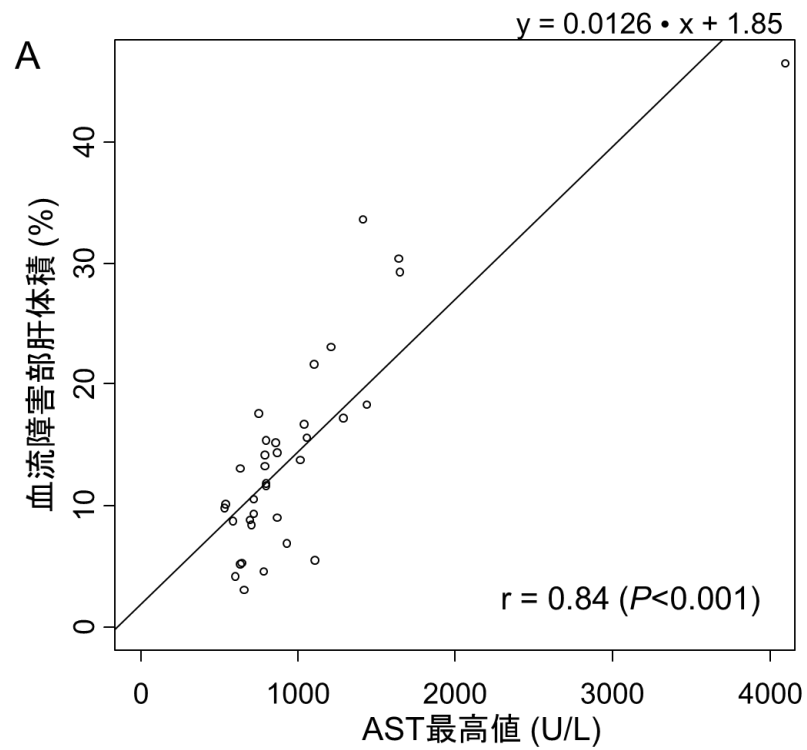


図4. 肝酵素とRFA前の機能的全肝容量に対する血流障害部肝体積の比率の関係 文献[25]より引用
 (A) AST最高値との関係 (B) ALT最高値との関係。共に高い相関を示した。

略号 AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferas

3-c) 体積変化

RFA 3-8 か月後のフォローアップ CT が得られた患者 32 人において、RFA 前、RFA 直後、3-8 か月後の機能的肝体積を比較した。転医した 3 人の血流障害の内訳は肝静脈うっ滞が 2 人、混在型が 1 人であった。図 5 は RFA 後と 3-8 か月後の肝体積を RFA 前の肝体積を 1 として比率で表したものである。RFA 直後と比べて 3-8 か月後に肝体積が増加している患者は全体では 32 人中 18 人(56.3%)、肝梗塞患者では 14 人中 6 人(42.9%)、肝静脈うっ滞患者では 9 人中 8 人(88.9%) あった。3-8 か月後の肝体積が RFA 前の 80%以上であった患者は全体では 18 人、90%以上であった患者は 14 人であった。

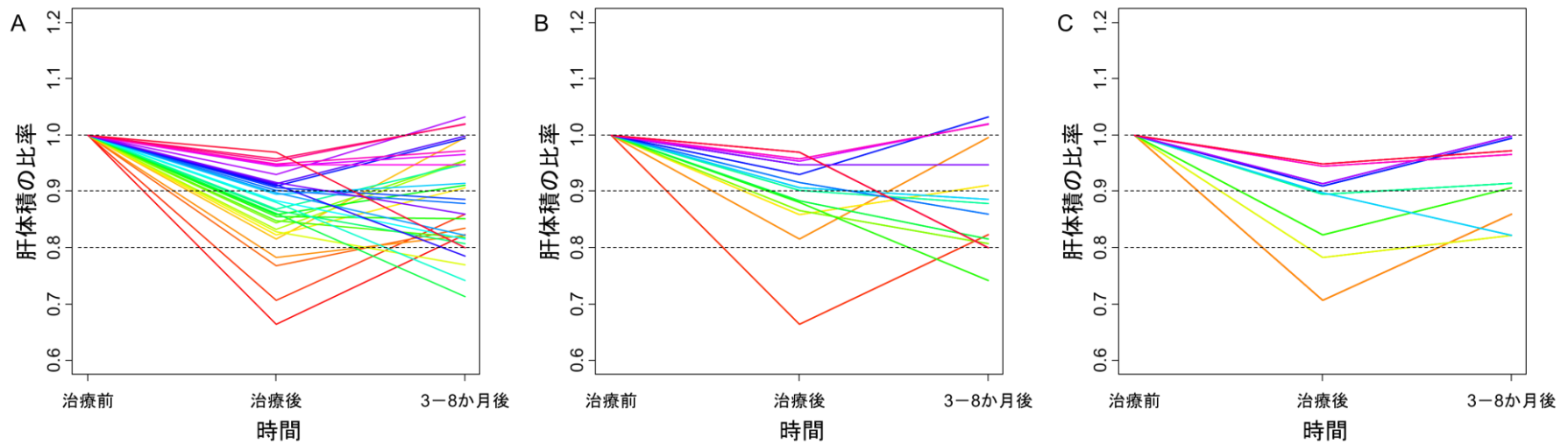


図5. RFA 前を1とした血流障害部を除いた肝実質体積の経時的変化 文献[25]より引用(一部改変)

異なった色線は各々の患者を示す。

(A) 血流障害患者全体の肝体積変化 (N = 32)

血流障害発症直後と比較して、3-8 か月後に機能的肝体積は18人で増加していたが、14人はさらに減少していた。

(B) 肝梗塞後の肝体積変化 (N = 14)

3-8 か月後に機能的肝体積は6人で増加していたが、8人はさらに減少していた。

(C) 肝静脈うっ滞後の肝体積変化 (N = 9)

3-8 か月後に機能的肝体積は8人で増加していたが、1人はさらに減少していた。

略号 RFA; radiofrequency ablation

3-d) 合併症 6 か月後の肝機能

RFA 3-8 か月後の CT が得られた 32 人において、RFA 前と 6 か月後の血清アルブミン変化及び総ビリルビン変化を図 6 に示した。血清アルブミンは 32 人中 22 人(68.8%)で低下し、総ビリルビンは 32 人中 19 人(59.4%)で増加した。血清アルブミンは 1 人で変化がなく、総ビリルビンは 4 人で変化を認めなかった。3-8 か月後肝体積が術前肝積の 90%以上であった患者は 15 人、90%未満であった患者は 17 人であった。3-8 か月後肝体積が術前肝積の 90%以上であった患者のアルブミン変化量は-0.2 g/dL、90%未満であった患者のアルブミン変化量は-0.3 g/dL であり有意差は認めなかった($P = 0.14$)。

また血清アルブミンが低下した群と 3-8 か月後肝体積が術前肝体積の 90%未満であった群の間に有意な関係は認めなかった($P = 0.14$)。同様に総ビリルビンが上昇した群と 3-8 か月後肝体積が術前肝体積の 90%未満であった群の間に有意な関係は認めなかった($P > 0.99$)。

3-e) 肝体積変化に関わる因子

単変量ロジスティック回帰分析を使用して肝体積回復に関与した因子を検討した (表 2)。肝静脈うっ滞を起こした患者は、肝梗塞を起こした患者と比較して、有意に肝体積が回復していた (OR = 10.6, 95% CI, 1.4-227; $P = 0.047$)。

表 2. 肝体積回復に関与した因子* 文献[25]より引用

Variable	Univariate	
	OR (95% CI)	P
年齢 1 歳増加	1.03 (0.94-1.13)	0.56
男性 vs. 女性	1.18 (0.28-4.96)	0.82
BMI 1 kg/m ² ごと	0.82 (0.62-1.04)	0.12
RFA 前 TACE	0.48 (0.11-1.95)	0.31
HBV	3.71 (0.47-77.8)	0.27
HCV	0.26 (0.03-1.36)	0.14
総ビリルビン 1.0 mg/dL ごと	0.42 (0.05-3.04)	0.42
アルブミン 1.0 g/dL ごと	2.03 (0.38-12.7)	0.42
ALT ≥ 40 U/L	1.04 (0.21-4.97)	0.96
Child-Pugh Score, 1 point ごと	0.99 (0.42-2.36)	0.98
血小板数, 10 ⁴ /μL ごと	0.88 (0.73-1.02)	0.13
RFA 前肝体積, 0.1 ごと†	0.74 (0.47-1.08)	0.137
血流障害部体積, 0.1 ごと†	1.52 (0.68-4.40)	0.362
合併症の部位：右葉 vs 左葉	2.6 (0.61-12.0)	0.20
血流障害の種類		
肝静脈うっ滞 vs 梗塞	10.6 (1.4-227)	0.047
混在型 vs 梗塞	1.07 (0.19-5.88)	0.94
腫瘍径 ≥ 2.0 cm	0.43 (0.08-1.99)	0.30
腫瘍数 ≥ 2	0.22 (0.04-0.98)	0.059

AFP > 100 ng/mL	0.31 (0.04-1.91)	0.22
DCP > 100 mAU/mL	0.75 (0.08-6.99)	0.79
AFP-L3 >15 %	0.31 (0.04-1.91)	0.22

* 全てのデータは RFA 前の数値 † 標準化された値

略号 ALT; alanine aminotransferase, AFP; alpha-fetoprotein, AFP-L3; lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP, BMI; body mass index, CI; confidence interval, DCP; des-gamma-carboxyprothrombin, HBV; hepatitis B virus, HCV; hepatitis C virus, OR; odds ratio, RFA; radiofrequency ablation, TACE; transcatheter arterial chemoembolization

3-f) 再発と生存期間

全ての患者で完全焼灼が達成されていた。RFA 後血流障害による合併症から平均 4.8 年(範囲 0.67-12.6 年)の観察期間中に 35 人中 33 人で再発が認められた。合併症を起こした際に治療した結節について局所再発を認めなかった。

観察期間中に 26 人が死亡した。死亡の原因は 17 人が肝癌死、5 人が肝不全、1 人が消化管出血、3 人が肝関連以外の死亡であった。Kaplan-Meier 法を用いた合併症後の生存率は 1、3、5、10 年で各々 85.7%、62.9%、45.7%、20.5%であった(図 7A)。コホート全体を RFA 直後の血流障害部を除いた肝体積中央値で分けた場合、肝体積が大きい群(標準化肝体積 >0.9035)は小さい群と比べて有意に生存率が良好($P = 0.0204$, log-rank 検定)であった(図 7B)。

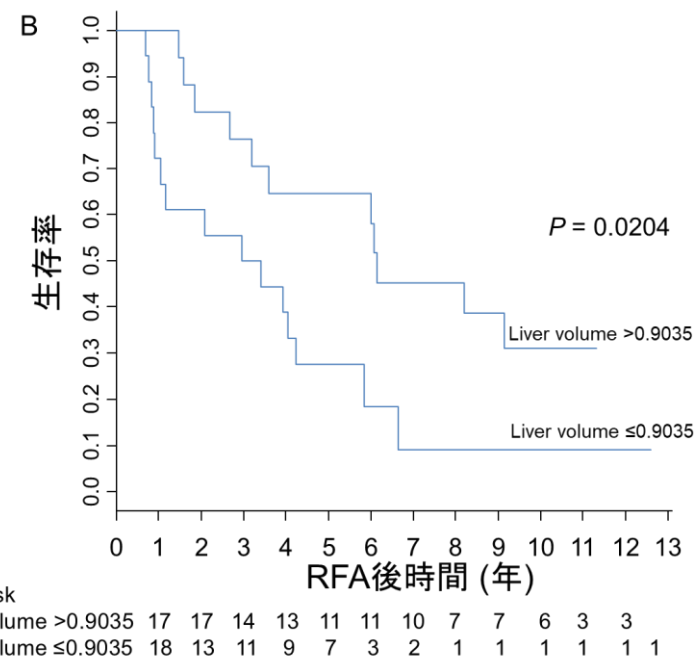
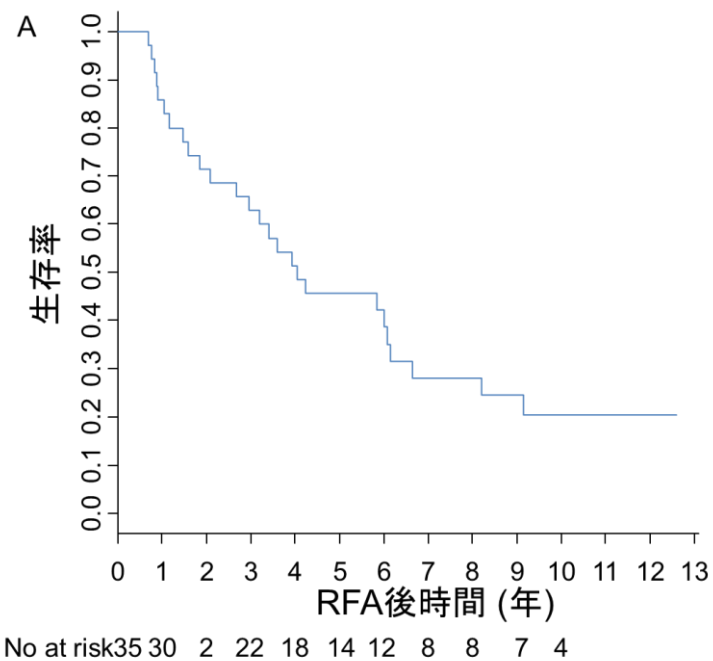


図7 生存曲線 文献[25]より引用

(A) 血流障害による合併症全例の生存期間。1、3、5、10年の生存率は各々85.7%、62.9%、45.7%、20.5%であった。
 (B) 標準化された肝体積で層別化した。肝体積が大きい(>0.9035)群は有意に生存率が良好であった($P < 0.0204$)。

略号 RFA; radiofrequency ablation

4. 考察

肝臓は動脈系と門脈系により血流が供給され、静脈系によりドレナージされる。肝梗塞は動脈系の血流の閉塞や全身の循環不全による肝血流低下で起こり [29, 30]、肝静脈うっ滞は右心不全による血流の停滞により肝静脈の圧が上昇して起こる場合や移植後の静脈狭窄で起こることが報告されている [31, 32]。我々は今回 RFA 後血流障害を起こした患者において、動脈系の閉塞に起因した肝障害を肝梗塞、静脈系の閉塞に起因した肝障害を肝静脈うっ滞として各患者を検討した。本研究において、肝体積は約半数の患者で血流障害直後と比較して増加したが、残りの患者では肝体積は時間経過を通して減少し続けていた。

我々は合併症前の肝予備能が良好であるほど肝体積は回復すると考えていたが、血清アルブミンや血小板などの因子は肝体積回復の有無と関連を認めなかった。腫瘍因子では、サイズは肝体積回復に関係しなかった。一般に完全焼灼した場合、腫瘍サイズの増大とともに焼灼肝体積も増加する。しかし、長径 3cm の球体の体積は約 15cm^3 であることを考えると、本研究の血流障害部肝体積は中央値で 100cm^3 を超え、焼灼による体積よりも大幅に大きいため、腫瘍サイズは肝体積回復の有無と関係しなかったのではないかと考えられる。一方で腫瘍数が多いことが、肝体積回復を起こりにくくしている傾向が認められた。合併症の原因となった結節以外にも焼灼対象となる結節が存在することで、合併後の肝体積回復が阻害されている可能性がある。他の因子でみると血流障害部体積が大きい方が肝体積は改善しやすい傾向にあった。肝臓の再生率は切除率に比例することが報告されており [7, 33]、この結果は妥当な結果である。本研究では血流障害部の体積は中央値でみると全体の約 13%と肝切除と比べると圧倒的に

小さく、これが体積回復との関係に有意差が生じなかった原因の可能性もある。一方で肝静脈うっ滞は梗塞に比べて肝体積は有意に回復していた。肝静脈うっ滞では斑状の非造影域を示すことから推定すると、肝梗塞と比較して非造影域内の肝細胞の壊死が低密度なのかもしれない。動物実験では、静脈閉塞は動脈閉塞と比べて cytokine を放出して炎症反応を惹起させることが報告されている[34, 35]。本研究においても、ALT 最高値は肝静脈うっ滞と肝梗塞で各々 792 U/L、583 U/L であり、肝静脈うっ滞の障害が強い傾向にあったが、統計学的な有意差は認めなかった($P=0.396$)。肝静脈うっ滞による壊死や炎症は静脈閉塞後早期に認めることが報告されており[36]、肝梗塞と比べて肝静脈うっ滞では肝体積回復の代償機構が働いたのかもしれない。

本研究では虚血性肝炎の病態と類似している。虚血性肝炎は全身血圧の低下により肝血流の低下を起し、肝細胞の酸素低下及び壊死によりびまん性の肝障害を起こす病態である。背景に急性心不全や敗血症などを認めることが多く、大幅な肝酵素の上昇を特徴とする。Seeto らは虚血性肝炎では肝酵素は正常値上限の 20 倍以上を示し、発症後 48 時間以内に AST 優位の肝酵素上昇を認めることを報告している。また肝静脈うっ滞を引き起こす右心不全が肝障害の原因になることを考察している[37]。本研究においても同様に肝酵素は 48 時間以内に最高値を示した。また、別の報告では肝障害の程度は肝酵素の上昇と強く相関していることが示されている[38]。本研究では、血流障害部の肝体積と AST 及び ALT の最高値は強く相関しており、AST が 1000 U/L 上昇すると血流障害は全肝の 15%程度に及ぶことが分かった。この結果はデータにより血流障害に至った体積を推定できることを意味する。

広範囲に及ぶ血流障害は長期予後に影響する可能性が高いと考えられる。実際、合併症を起こした患者の約 60%で 6 か月後の血清アルブミンが低下していた。血流障害を呈した患者の生存率を解明するためには患者・腫瘍条件をマッチングさせた RFA 後非血流障害患者と比較する必要があるが困難であり、今回我々は術直後の肝体積に分けて生存を解析した。結果は血流障害後の機能的残肝体積は生存率に影響していた。Hagan らは肝硬変患者の肝体積は予後因子であることを示しており[19]、同様の結果であった。RFA 後の肝細胞癌患者の予後を肝機能に分けて検討した既報では Child-Pugh A の方が B/C と比べて生存率が良いことを示している[22]。肝硬変の状態が非代償性に進行すれば肝体積は一般的に減少する。今回の結果は、肝体積が Child-Pugh 分類や MELD score と同様に肝疾患の進行度や予後予測因子になりうる可能性があることを示唆している。

今回の研究では以下に示す Limitation がある。第一に血流障害部肝体積は CT 画像をもとに算出されており、切除体積よりは正確性に欠けるかもしれない。血流障害部と正常肝実質の境界が視認しづらいケースがあった。第二にサンプル数が少ないため、血流障害後の肝体積回復に関与する因子を特定できなかった。第三に CT では肝実質の質が評価困難である点である。肝硬変患者においては、肝体積の相当量を線維成分が占めており、同一体積であっても線維化の少ない患者と比べて機能的肝実質の量が少ないことが想定される。これは肝体積の変化と血清アルブミンの変化が関連しなかった理由とも考え得る。

結論として、RFA 後合併症において、血流障害部体積は AST、ALT の最高値と強く相関する。肝硬変患者であっても障害後に肝実質の再生は起こるが、一部の患者ではさらなる肝実質の減少を認める。

第二章

C 型肝炎患者における SVR 後肝体積変化の検討

1. 序文

C型肝炎患者は世界で1億8千万人以上存在すると言われており[39]、肝硬変や肝細胞癌の原因となる[40, 41]。C型肝炎は一度慢性化するとウイルスが自然に排除されることは稀であり、肝の炎症に伴って線維化が発生することが知られている。その後、長い年月をかけて進行し最終的に肝硬変に至る[42]。インターフェロン(Interferon, IFN)治療はC型肝炎に対してウイルス学的著効(Sustained virologic response, SVR)を示し、線維化の進行を抑えることが可能であり、肝細胞癌のリスクを減らすことが報告されている[43-45]。しかしながらIFN治療は線維化進行例や肝硬変例では随伴する血小板減少や副作用のために用量調節が必要であることに加え、IFN自体の有効性も低いことが知られている[46-48]。近年、IFNフリー療法である経口直接ウイルス阻害薬(Direct-acting antiviral, DAA)が主流となり、従来IFNの適応とならなかった患者でも100%近いSVRを得られるようになった[49-51]。

CTはC型肝炎患者の経過観察に広く用いられ、肝臓の形態変化に基づく肝硬変の評価が可能であり、合併症の管理にも有用である。肝体積はCTからボリュームソフトを用いて短時間で測定することが可能である。Heymsfieldらが1979年に初めて測定して以来[52]、研究者らはCTで測定した肝体積と実際の肝体積の差が小さいことを報告している[53, 54]。データ収集と画像処理が速くスライス厚が薄いため、呼吸運動からのアーチファクトが少なく、CTから正確な肝体積の測定が可能である。現在では様々な臨床現場で応用されている。例えば、肝切除前の残肝体積や生体肝移植前のグラフト肝体積を測定すること

により、術後の肝不全のリスクを減らし安全な手術が可能である。Urata らや Vauthey らは肝体積と体表面積に有意な相関があることを示している[28, 55]。

肝硬変は肝臓の形態変化と機能悪化を伴う進行性の病態であり、重症度の評価として Child-Pugh 分類や MELD score が臨床現場では使用されている。しかしながら、これらの項目は臨床的介入の影響を受けやすく短時間で劇的に変動する可能性がある[56]。肝体積はこれらの項目と比べて影響を受けにくく、より安定した一貫したパラメーターである。また、肝体積は肝細胞の数だけではなく、肝臓の血液灌流や代謝状況にも反映すると言われている[57, 58]。Tong らは正常人と肝硬変患者と急性肝不全患者の臨床データを集めて肝体積との関係を調査した。その結果、肝硬変患者の肝体積は Child-Pugh A、B で違いはみられなかったが、Child-Pugh C では A、B と比べて低下していた。また急性肝不全の死亡グループの肝体積は生存グループより有意に低く、肝体積の変化は肝機能とよく相関し、肝硬変患者や急性肝不全患者の予後に関連することを報告した。

C 型肝炎患者において、SVR が得られるとたとえ肝硬変患者であっても肝機能は早期に改善することが報告されている[59]。また冒頭で述べた通り、IFN 治療は長期的には病理学的な線維化の改善が報告されている。一方で DAA 治療は病理学的な線維化の評価はまだはっきりしていなが、IFN と同様長期的には改善が見込まれている。DAA 治療は早期のウイルス除去を引き起こし、急速な肝機能の改善につながることを示されている。しかしながら、そのような肝機能・線維化の改善に伴い、肝体積に変化があるのかははっきりわかっていない。

今回、我々は抗ウイルス治療で SVR を達成した患者において、肝体積の経時的変化及び肝機能検査と肝体積の関係を検討した。

2. 方法

2-a) 倫理規定

本研究は文部科学省、および厚生労働省によって定められた疫学研究に関する倫理ガイドラインに則り計画され、東京大学医学部倫理委員会に承認されている（承認番号 2058）。

2-b) 対象患者

以下、IFN 治療とは、ペグインターフェロン、リバビリン、単剤の DAA を含むものとし、DAA 治療とは経口剤のみの治療を指すものとする。当科にて肝細胞癌既往があり、通院中の C 型肝炎患者のうち、2003 年 3 月から 2017 年 11 月まで IFN または DAA 治療によって SVR が達成された患者を対象とした。SVR は治療終了 24 週間後 HCV RNA 定量検査でウイルスが検出されないものと定義した。通常これらの患者では肝細胞癌再発発見のため定期的な腹部 CT 検査を行っている。MRI で経過観察されている患者や抗ウイルス治療開始後 1 年以内に肝細胞癌再発の治療を受けている患者は除外した(図 1)。また 3 つの観察時点、すなわち抗ウイルス治療開始前 16 週以内、開始後 24 週、48 週の時点での CT 画像が入手出来なかった患者は除外した。肝硬変の診断は生検もしくは門脈圧亢進症の臨床兆候すなわち脾腫を伴う血小板減少、腹水、胃食道静脈瘤、側副血行路(左胃静脈、短胃静脈、傍臍静脈、脾静脈)により診断した。

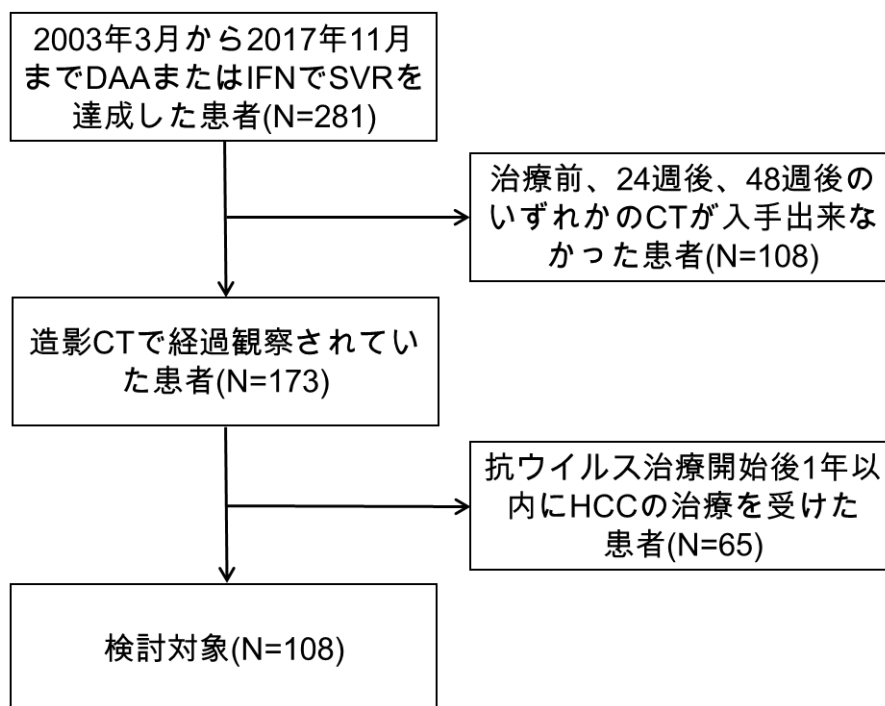


図 1. 対象患者選定の過程

略号 CT; computed tomography, DAA; direct-acting antiviral, HCC; hepatocellular carcinoma, IFN; interferon, SVR; sustained virologic response

2-c) 検討したデータ

本研究では下記に列挙する臨床的・身体因子について検討した。年齢、性別、肥満(BMI 25 kg/m² 以上)、アルコール消費量、肝硬変の有無、糖尿病(diabetes mellitus, DM)の有無、血清アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、 γ -glutamyltransferase (GGT)、prothrombin time (PT)、血小板、クレアチニンは、全て抗ウイルス治療開始前のデータとした。血清アルブミンは抗ウイルス治療開始前、開始後 12 週、24 週、48 週で評価した。ALT は抗ウイルス治療開始前、開始後 4 週、8 週、12 週で評価した。血小板と総ビリルビンは抗ウイルス治療開始前、開始後 24 週、48 週で評価した。

2-d) 肝体積の測定

原理については第一章に詳細を記載した。CT volume analyzer (Synapse Vincent Ver. 4 ®; Fujifilm Corp, Tokyo, Japan)を用いて抗ウイルス治療前、治療開始後 24 週、48 週時の肝体積を測定した[26]。まず、DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)フォーマットの CT 画像データをサーバーからワークステーションに取り込んだ。肝体積は CT 画像の平衡相を用いて測定した。造影されていない領域(嚢胞、以前 RFA を行った部分、リピオドール沈着)は除外した。以下の式を用いて患者ごとの標準肝体積を計算し、測定された肝体積を標準肝体積で除することで標準化肝体積を求めた[28]。

$$\text{Standard liver volume (cm}^3\text{)} = 706.2 \times \text{body surface area (cm}^2\text{)} + 2.4.$$

肝体積は測定に習熟した肝臓専門医(T.W)が測定した。測定した肝体積の再現性を評価するため、10 人をランダムに選択してもう一人の測定訓練を受けた肝臓医(T.F)が検討対象の3 時点の肝体積を測定した。

2-e) 統計学的手法

量的変数について、年齢は平均値±標準偏差、その他は中央値および四分位範囲(interquartile range, IQR)で表記した。質的変数については個数および割合(%)で表記した。肝体積は抗ウイルス治療前の機能的全肝容量に対する比率で評価した。肝体積の測定値の再現性は、2人の観察者間の相関係数により評価した。

肝体積、ALT、血清アルブミン、血小板、総ビリルビンの経時的な変化を検討するため線形混合効果モデルまたは Wilcoxon の順位和検定を使用した。サブグループ解析はコホート全体を非肝硬変と肝硬変に分けて行った。ALT、血清アルブミン、肝体積の関係は散布図と Spearman の相関係数を用いて評価した。肝体積改善は抗ウイルス治療開始前の肝体積と比べ 48 週後の肝体積が増加していることと定義した。肝体積改善に関与する因子を検討するため、各種臨床的・身体的因子を独立変数として単変量ロジスティック回帰分析を行い、その後 *P* 値が 0.1 以下であった因子を用いて多変量解析を行った。単変量解析・多変量解析の結果はオッズ比(odds ratio, OR)、および 95%信頼区間(confidence interval, CI)で表記した。

P 値 0.05 未満を統計学的有意水準として全ての解析は R software(version 3.2.3; R Development Core Team, Vienna, Austria)を用いて行った。

3. 結果

3-a) 患者背景

患者背景を表 1 に示す。年齢の中央値は 69 歳、男性は 74 人(68%)であった。肝硬変は 78 人(72.2%)であった。肝体積の中央値は 1238 (IQR 1033-1439) cm³であった。SVR を達成できた治療法の内訳は、IFN が 41 人、DAA が 67 人であった。

表 1. 患者背景

Variable	N = 108
年齢 (y)*	69.5 (62-76)
男性, n (%)	74 (68)
BMI > 25 (kg/m ²), n (%)	27 (25)
飲酒量 > 80 (g/day), n (%)	7 (6.5)
肝硬変, n (%)	78 (72)
糖尿病, n (%)	22 (20)
アルブミン (g/dL)*	3.8 (3.5-4.0)
総ビリルビン (mg/dL)*	0.8 (0.7-1.0)
AST (U/L)*	57 (41-76)
ALT (U/L)*	57 (34-80)
GGT (U/L)*	42 (27-64)
血小板 (×10 ⁴ /μL)*	11.5 (8.8-15.6)
クレアチニン (mg/dL)*	0.74 (0.65-0.85)
肝体積 (cm ³)*	1238 (1033-1439)
治療レジメン, n (%)	
PEG-IFN	8 (7.4)
PEG-IFN/RBV	30 (27.8)
IFN α	1 (0.9)
PEG-IFN/RBV/DAA	2 (1.9)
DCV/ASV	19 (17.6)

SOF/RBV	11 (10.2)
SOF/LDV	33 (30.5)
EBV/GZV	4 (3.7)

* 中央値 (四分位範囲)

略号 ALT; alanine aminotransferase, AST; aspartate aminotransferase, ASV; asunaprevir, BMI; body mass index, DAA; direct-acting antiviral, DCV; daclatasvir, EBV; elbasvir, GGT; γ -glutamyltransferase, GZV; grazoprevir, IFN; interferon, LDV; ledipasvir, PEG-IFN; pegylated interferon, RBV; ribavirin, SOF; sofosbuvir.

3-b) データの推移

血清アルブミンと ALT の経時的変化を非肝硬変群、肝硬変群に分けて示した (図 1)。血清アルブミンは治療開始後 48 週の経過を通して上昇していた(順に $P = 0.004, P < 0.001$, 線形混合効果モデル)。ALT は治療開始後 4 週の時点で両群とも速やかに低下した(共に $P < 0.001$, Wilcoxon 符号付順位和検定)。全体では、血清アルブミンは 84 人(78%)で上昇し、ALT は 95 人(88%)で低下していた。血小板と総ビリルビンの経時的変化を図 2 に示す。血小板は非肝硬変群、肝硬変群で有意に上昇していた(順に $P = 0.035, P < 0.001$, 線形混合効果モデル)。総ビリルビンについては有意な変化を認めなかった(順に $P = 0.07, P = 0.81$)。

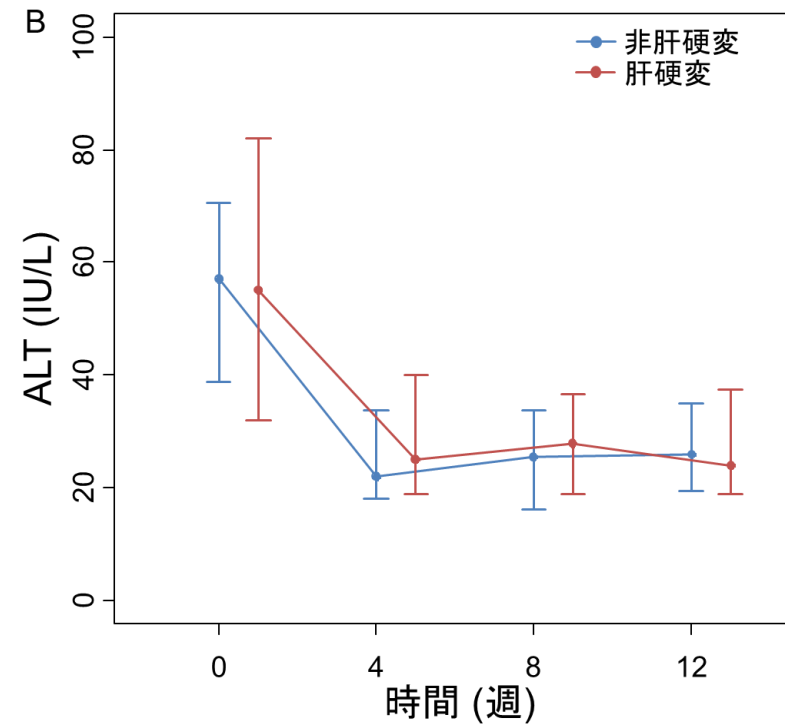
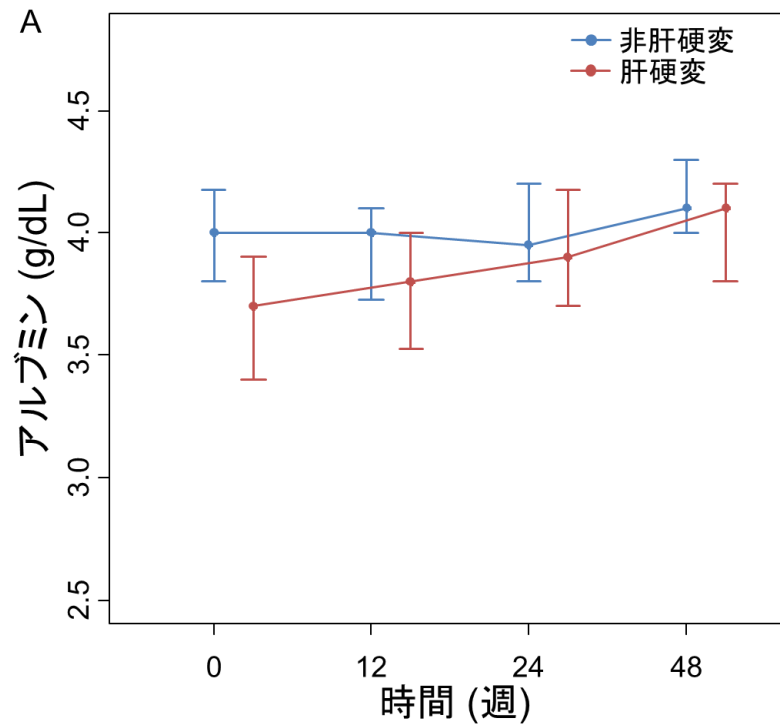


図 1. 非肝硬変と肝硬変で分けた(A)血清アルブミン(B)ALT の経時的な変化 点とエラーバーは中央値と四分位範囲を示す。
 (A) 非肝硬変群ではベースの値が保たれているため増加はわずかであった($P = 0.004$, 線形混合効果モデル)。肝硬変群では顕著に増加が見られた($P < 0.001$, 線形混合効果モデル)。
 (B) 両群とも 4 週の時点で著明に低下した(共に $P < 0.001$, Wilcoxon の順位和検定)。

略号 ALT; alanine transaminase

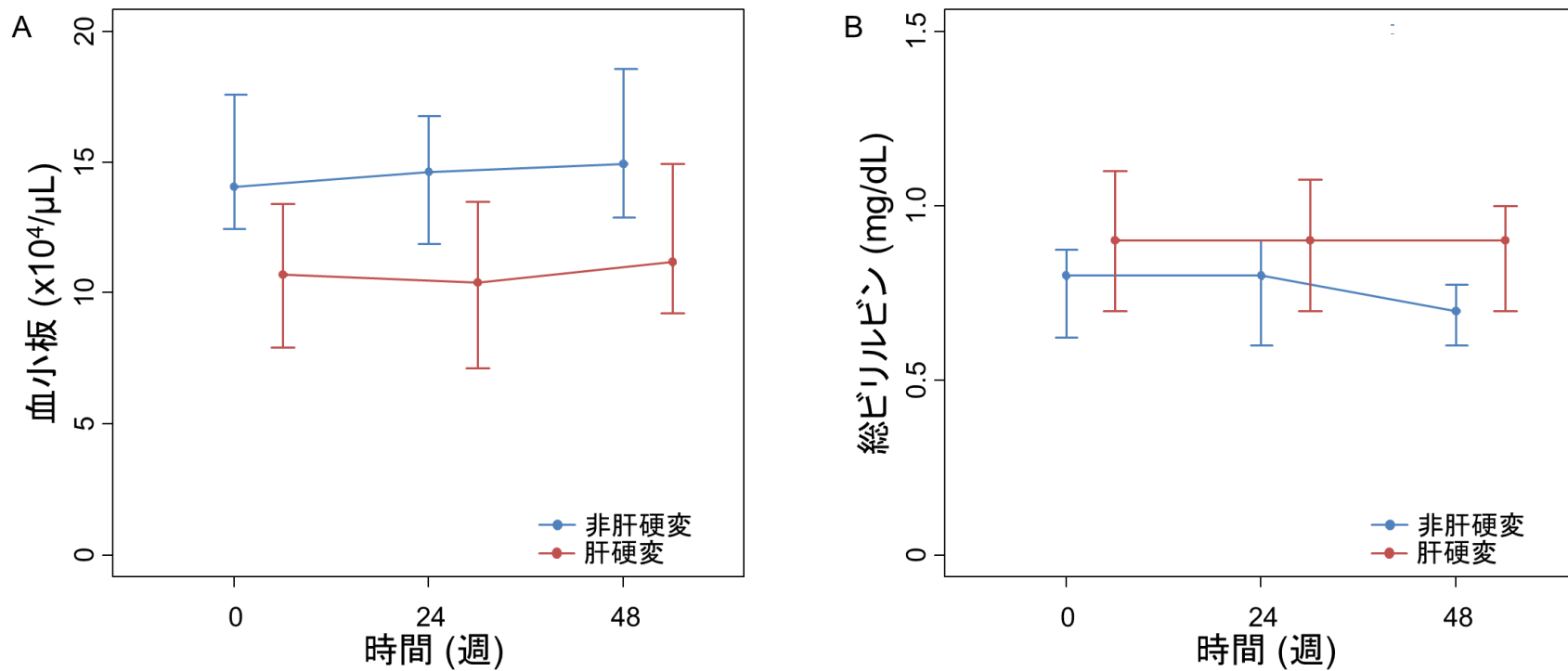


図 2. 非肝硬変と肝硬変で分けた(A)血小板(B)総ビリルビンの経時的変化 点とエラーバーは中央値と四分位範囲を示す。
 (A) 血小板は非肝硬変群、肝硬変群で有意に増加した(順に $P = 0.035$, $P < 0.001$, 線形混合効果モデル)。
 (B) 総ビリルビンは非肝硬変群、肝硬変群共に変化を認めなかった(順に $P = 0.07$, $P = 0.81$, 線形混合効果モデル)。

3-c) 肝体積の変化

肝体積の測定値は観察者間で強く一致した(決定係数 0.99, $P < 0.001$)(図 3)。図 4 に抗ウイルス治療開始前と開始後 24 週と 48 週の肝体積の経時的変化を示した。標準化肝体積の中央値はそれぞれ 1.057 (IQR 0.937-1.180)、1.054 (IQR 0.914-1.159)、1.032 (IQR 0.932-1.167)であった。治療前の値と比べて、48 週後の肝体積は非肝硬変群 30 人中 16 人(53%)で、肝硬変群 78 人中 29 人(37%)で増加していた(図 5)。

表 2 に肝体積変化を線形混合効果モデルで解析した結果を示す。肝体積は抗ウイルス治療開始後に有意な変化は認めなかった($P = 0.2$)。表 3 に非肝硬変と肝硬変で分けたサブグループ解析の結果を示す。非肝硬変群において 1 年間に標準化肝体積 6%と有意に増加していた($P = 0.005$)。一方、肝硬変群において変化は認めなかった($P = 0.85$)。

また、IFN と DAA に分けて解析を行ったが明らかな肝体積の変化は認めなかった(表 4)。

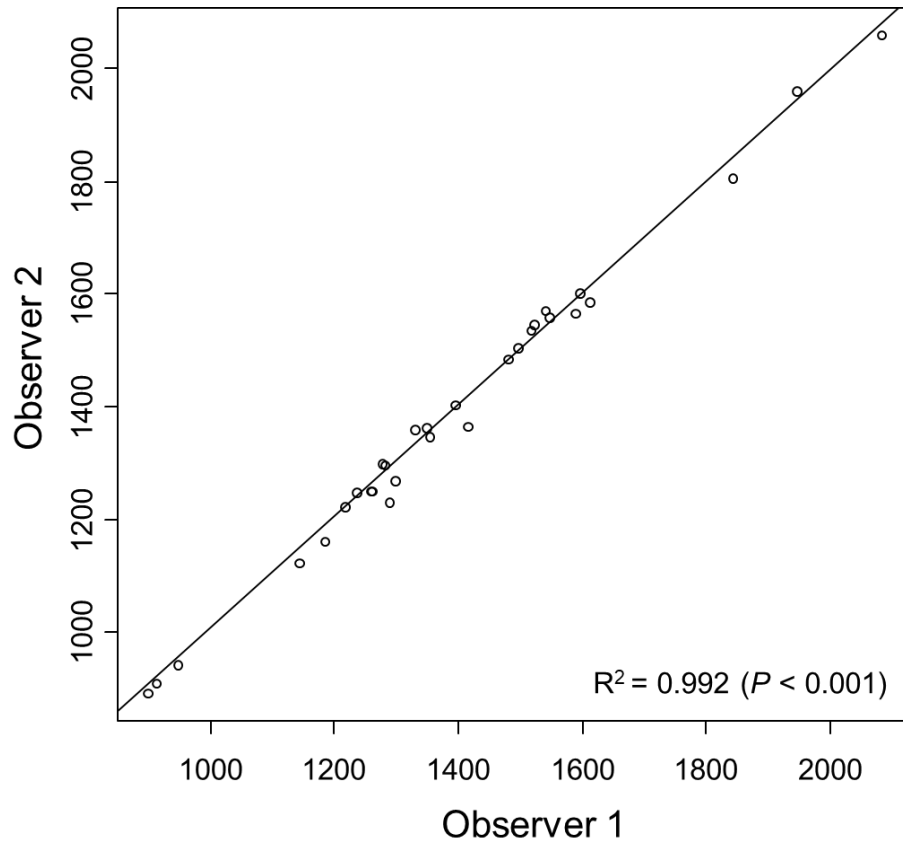


図 3. 観察者間での肝体積測定値の相関
決定係数 $0.992(P < 0.001)$ と強い一致を示した。

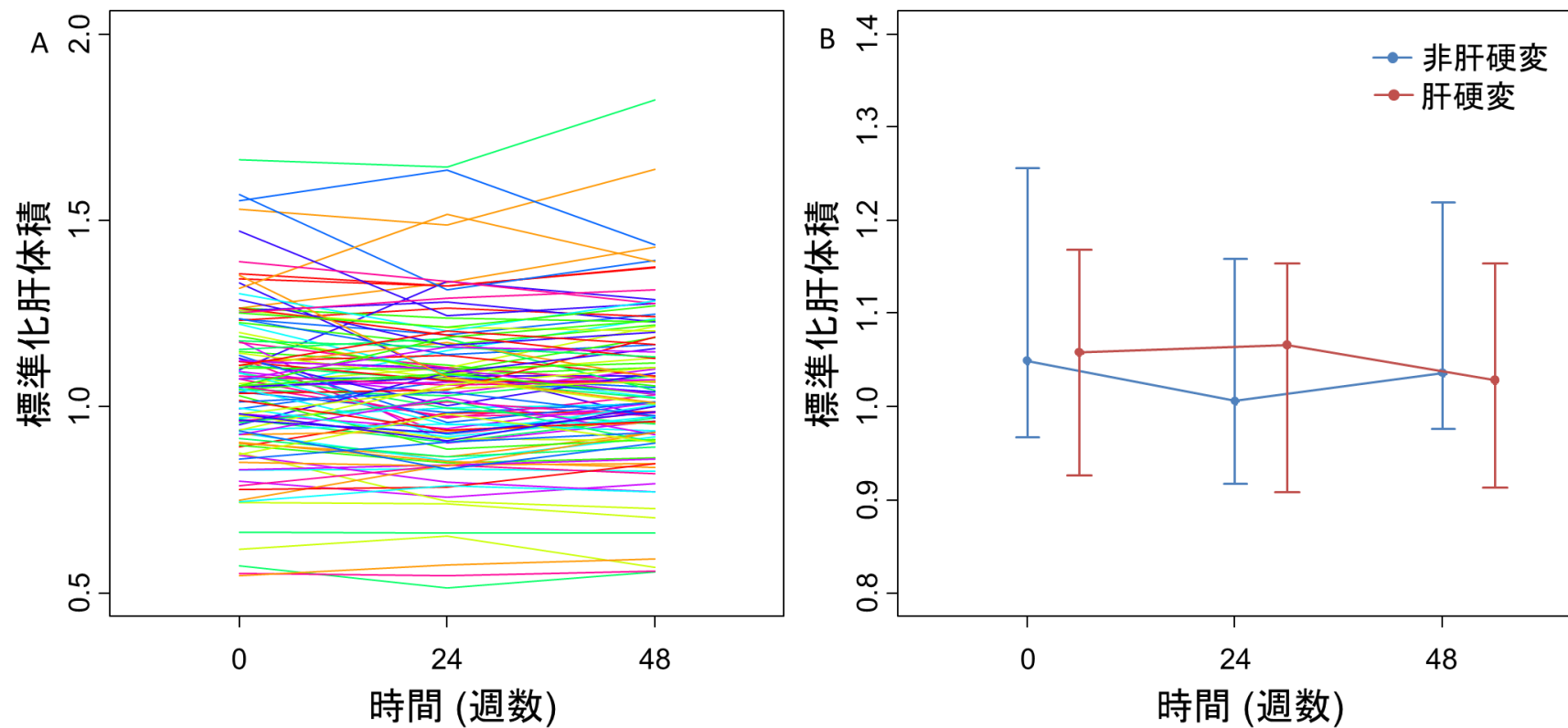


図 4. (A)全体の体積推移を表したスパゲッティプロット、(B)非肝硬変と肝硬変で分けた体積推移

(A)色線は各患者を表す。抗ウイルス治療前の値と比べて48週後の肝体積は108人中45人(42%)で増加していた。

(B)点とエラーバーは中央値と四分位範囲を示す。標準化肝体積は抗ウイルス治療前、24週後、48週後で非肝硬変群では各々1.049、1.007、1.036、肝硬変群では1.059、1.067、1.029であった。

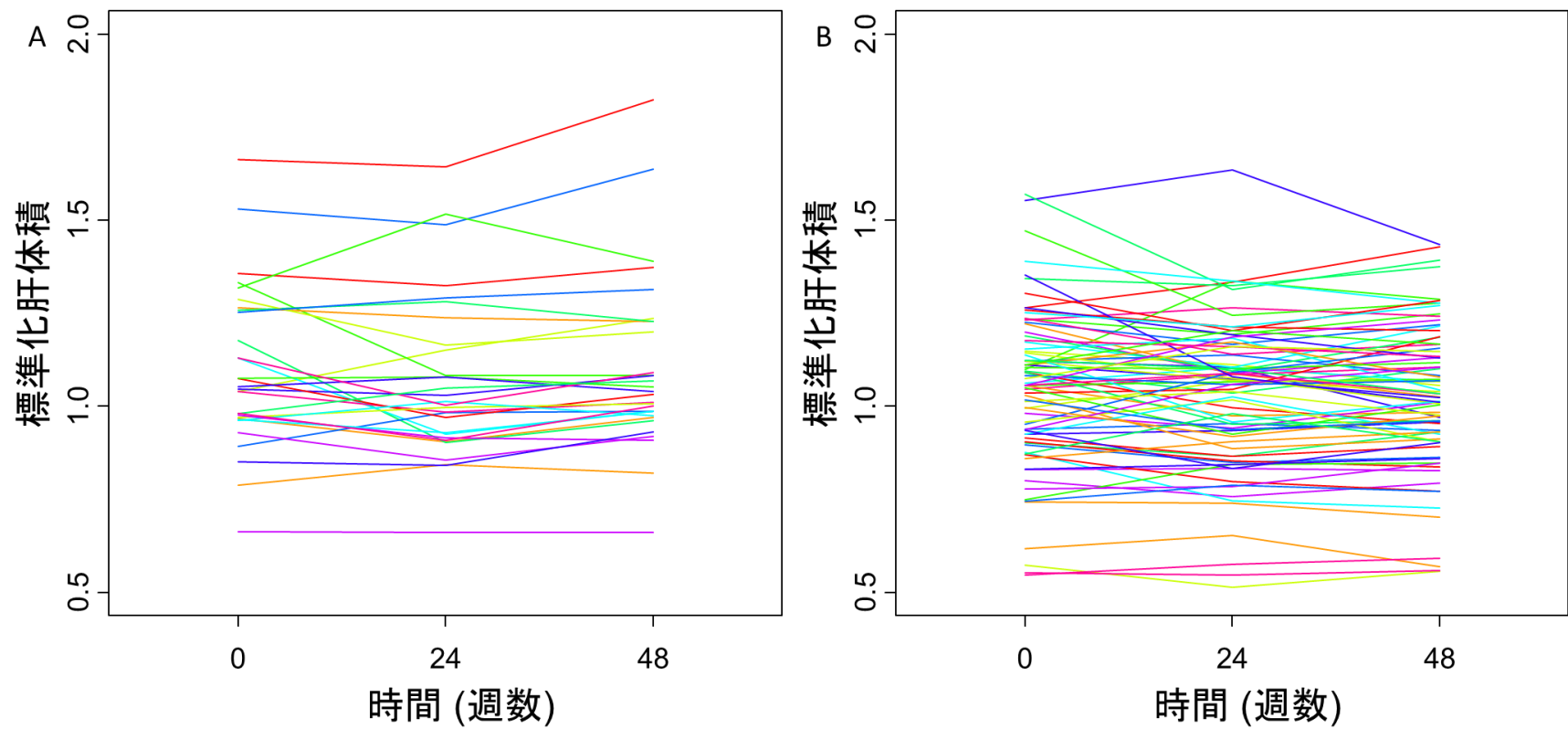


図 5. (A) 非肝硬変と(B) 肝硬変で分けた体積推移を表したスパゲッティプロット

色線は各患者を表す。抗ウイルス治療前の値と比べて 48 週後の肝体積は非肝硬変群 30 人中 16 人(53%)で、肝硬変群 78 人中 29 人(37%)で増加していた。

表 2. 肝体積の線形混合効果モデル (N = 108)*

Variable	Regression Coefficient	95% CI	P value
年齢, 1 歳増加	-0.007	-0.096 to -0.082	0.002
男性 vs 女性	0.034	-0.04–0.11	0.38
アルブミン, 1.0 g/dL ごと	0.146	0.059–0.233	0.001
ALT, 1.0 U/L ごと	0.001	0.0004–0.002	0.003
経過時間, 48 週ごと	0.016	-0.009–0.04	0.2

* 全てのデータは抗ウイルス治療開始前の値 肝体積は標準化肝体積を使用

略号 ALT; alanine aminotransferase, CI; confidence interval

表 3. 非肝硬変と肝硬変で分けた肝体積の線形混合効果モデル*

Variable	非肝硬変 (N = 30)			肝硬変 (N = 78)		
	Coefficient	95% CI	P value	Coefficient	95% CI	P value
年齢, 1 歳増加	-0.010	-0.023–0.003	0.13	-0.006	-0.01 to -0.002	0.008
男性 vs 女性	0.06	-0.16–0.28	0.58	0.026	-0.06–0.11	0.53
アルブミン, 1.0 g/dL ごと	0.26	-0.08–0.61	0.13	0.13	0.03–0.23	0.009
ALT, 1.0 U/L ごと	0.001	-0.002–0.004	0.37	0.001	0.0004–0.002	0.003
経過時間, 48 週ごと	0.06	0.019–0.107	0.005	-0.003	-0.031–0.025	0.85

* 全てのデータは抗ウイルス治療開始前の値 肝体積は標準化肝体積を使用

略号 ALT; alanine aminotransferase, CI; confidence interval

表 4. IFN と DAA で分けた肝体積の線形混合効果モデル*

Variable	IFN 群 (N = 41)			DAA 群 (N = 67)		
	Coefficient	95% CI	P value	Coefficient	95% CI	P value
年齢, 1 歳増加	-0.007	-0.014–0.0007	0.08	-0.01	-0.02 to -0.005	0.0001
男性 vs 女性	0.08	-0.09–0.24	0.37	0.05	-0.04–0.14	0.31
アルブミン, 1.0 g/dL ごと	0.19	0.03–0.34	0.02	0.13	0.02–0.24	0.016
ALT, 1.0 U/L ごと	0.0006	-0.0009–0.002	0.41	0.001	0.0004–0.002	0.008
経過時間, 48 週ごと	0.020	-0.013–0.054	0.24	0.012	-0.02–0.046	0.45

* 全てのデータは抗ウイルス治療開始前の値 肝体積は標準化肝体積を使用

略号 ALT; alanine aminotransferase, CI; confidence interval, DAA; direct-acting antiviral, IFN; interferon

3-d) 肝機能と肝体積の関係

図 6 に血清アルブミン、ALT、肝体積の変化量の関係を示した。ALT の低下と血清アルブミンの上昇は有意に相関していた($P=0.018$)。一方で肝体積の変化量と血清アルブミン、ALT の変化量に明らかな関連は認めなかった(各々 $P = 0.37$, $P = 0.89$)。

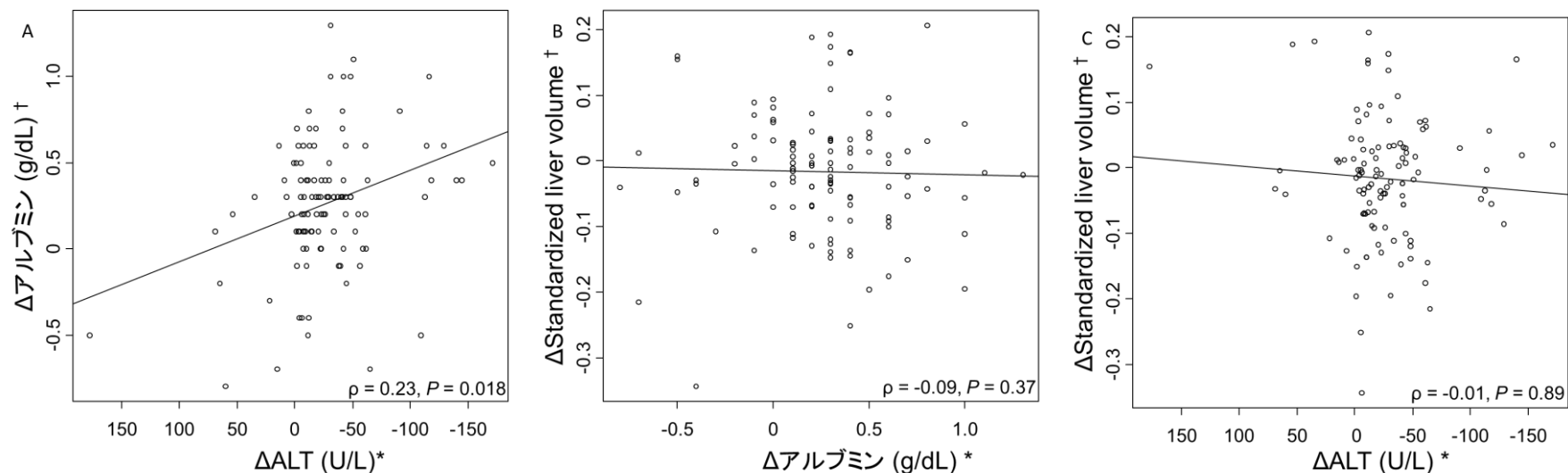


図 6. 肝機能と肝体積の関係 (A) ALT とアルブミンの関係、(B) アルブミンと肝体積の関係、(C) ALT と肝体積の関係

(A) ALT の低下とアルブミンの上昇は有意に相関していた($P = 0.018$)。* Δ ALT = 12 週後 ALT-治療前 ALT, † Δ アルブミン = 48 週後アルブミン-治療前アルブミン

(B) アルブミンと肝体積に関連は認めなかった。* Δ アルブミン = 48 週後アルブミン-治療前アルブミン, † Δ Standardized liver volume (SdLV) = 48 週後 SdLV-治療前 SdLV

(C) ALT と肝体積に関連は認めなかった。* Δ ALT = 12 週後 ALT-治療前 ALT, † Δ Standardized liver volume (SdLV) = 48 週後 SdLV-治療前 SdLV

略号 ALT; alanine aminotransferase SdLV; standardized liver volume

3-e) 肝体積改善に関与した因子

ロジスティック回帰分析を用いて肝体積回復に関する因子を検討した。結果を表 5 に示す。単変量解析では血小板の中央値で区切ると血小板が高い患者で有意に肝体積が改善していた(OR = 2.28, 95% CI, 1.04-5.01; $P = 0.039$)。多変量解析では同様に有意差を認めた(OR = 2.69, 95% CI, 1.11-6.42; $P = 0.028$)。

表 5. 肝体積改善に関与した因子* (N = 108)

Variable	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
年齢, 1 歳増加	0.98 (0.94-1.02)	0.43		
男性 vs. 女性	2.15 (0.92-5.30)	0.08	1.81 (0.71-4.57)	0.28
BMI > 25 kg/m ² , n (%)	1.16 (0.48-2.80)	0.74		
飲酒量 ≥ 80 g/day	3.81 (0.78-27.5)	0.12		
肝硬変あり	0.52 (0.22-1.21)	0.13		
糖尿病あり	0.76 (0.28-1.96)	0.57		
アルブミン, 1.0 g/dL ごと	1.49 (0.54-4.28)	0.44		
総ビリルビン, 1.0 mg/dL ごと	0.64 (0.20-1.90)	0.44		
AST ≥ 57 U/L	1.47 (0.68-3.16)	0.10	1.68 (0.55-5.1)	0.36
ALT ≥ 57 U/L	1.90 (0.88-4.12)	0.10	1.29 (0.44-3.76)	0.26
GGT ≥ 40 U/L	1.21 (0.56-2.6)	0.63		

血小板 ≥ 11.5 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	2.28 (1.04-5.01)	0.039	2.69 (1.11-6.42)	0.028
クレアチニン ≥ 0.7 mg/dL	1.15 (0.51-2.57)	0.73		
肝体積 ≥ 1238 cm ³	0.68 (0.32-1.47)	0.33		
IFN vs. DAA	1.36 (0.62-3.00)	0.44		

* 全てのデータは抗ウイルス治療前の数値

略号 ALT; alanine aminotransferase, AST; aspartate aminotransferase, BMI; body mass index, CI; confidence interval, DAA; direct-acting antiviral, GGT; γ -glutamyltransferase, IFN; interferon, OR; odds ratio

4. 考察

DAA 登場前の標準レジメンであったペグインターフェロン+リバビリン療法は進行した肝硬変患者に対して使用できず、また治療後の SVR 率も非肝硬変と比較して低率であったため、一部の肝硬変患者しか抗ウイルス治療の恩恵を受けることが出来なかった。しかしながら DAA 治療は肝硬変患者のほとんどで使用でき、なおかつ SVR 率も 100%に近いと、今回の研究では非肝硬変患者と肝硬変患者の両方で評価可能であった。

本研究では SVR 後の肝体積の変化及び肝機能と肝体積の関係を検討した。結果、集団全体では体積変化は認めなかったが非肝硬変患者では肝機能は改善し、標準化肝体積は 1 年で 6%増加した。肝硬変患者では肝機能は改善したが肝体積の変化は認めなかった。

肝体積の増加は、肝細胞一つ一つの体積の増加と肝細胞数の増加が寄与しているとされている[60]。これは肝機能維持のための重要なメカニズムであり、肝機能が低下した時に開始される。しかしながら、肝硬変患者では肝障害が繰り返されているため、肝体積は形態的に変化することに加え減少する。さらに正常肝に比べると肝硬変患者の再生過程は不完全である[7]。非肝硬変患者において肝体積が増加したことは、慢性炎症によって障害されていた肝細胞機能が改善したと思われる。一方、肝硬変患者においては既報から非肝硬変患者よりも肝再生の程度は小さいことが予想され、実際本研究では肝体積の増加を検出できなかった。

既報では、SVR 後血清アルブミンで代表される肝合成能が改善することが示されていたが[61, 62]、本研究において肝硬変患者でも同様に SVR 後にアルブミ

ンが改善することが示された。一方で、肝体積は肝硬変患者では増加しなかった。SVR 後にアルブミンの合成が改善することには、肝体積の増加より肝細胞の機能自体の改善が関与していることが想定される。また SVR 後に、血清アルブミン増加と ALT 低下の間に有意な相関を認め既報と同様の所見であった[63]。この結果は肝臓の炎症が改善すると肝細胞の機能が改善することを示唆している。Moshage らはテルペンチンで炎症を惹起させたラットにおいて血清アルブミン合成と messengerRNA が低下することを報告している[64]。

肝体積改善の因子として血小板が高い方が改善することがわかった。血小板は病理学的評価が得られない場合の肝線維化の指標になりうる項目であり、門脈圧亢進からの脾機能亢進を反映する。血小板数が多いほどこれらの影響が小さく肝体積が改善しやすいといった結果は妥当な結果と考える。外科領域でも肝切除や生体肝移植後の肝再生を促進する因子として血小板は挙げられている[65, 66]。

我々は抗ウイルス治療開始後 1 年間の肝体積の追跡を行った。これは肝切除後の肝再生はおおよそ 3-6 か月で行われることを参照にした。肝切除とは違い、抗ウイルス治療の効果はゆっくりと最小限に行われるのかもしれない。

我々は肝体積に関与した因子をさらに評価するために IFN と DAA で分けて解析した。IFN はウイルス感染した細胞に分泌し、ウイルス増殖を抑える働きがある。各 cytokine や growth factor は肝再生において重要な役割を果たすことが知られており、IFN が肝再生や抗線維化作用を示す報告がある[67, 68]。結果としては肝体積の経時的変化に両群で有意な違いは認めなかった。ウイルスクリア

ランスによる肝体積の増加自体が微小であることに加え、線維化の改善と肝体積の増加はまた別の視点から考える必要がある。

本研究と異なり、既報では抗ウイルス治療により SVR を達成した患者は、肝体積が増加していた[69]。この理由として既報では IFN+リバビリン投与患者のみを対象としていたため、登録した患者 22 人中 20 人は肝硬変患者ではなかったことが考えられる。さらに本研究より年齢が若いことも関係しているかも知れない(47 歳 vs 67 歳)。

本研究では以下に述べる **Limitation** が存在する。第一に肝細胞癌既往の患者を集めたこと。ただし当施設では肝細胞癌既往でない患者は定期的な CT 検査を行うことは稀である。過去の肝細胞癌の治療は肝再生能力を妨げている可能性があるかもしれない。しかしながら、このような患者でも肝細胞癌既往がない患者と同様に血清アルブミンは増加していたため、今回の結果は肝細胞癌がない患者にも外挿可能であると思われる。第二に約 40%の患者は経過観察中に肝細胞癌再発があり除外された。ただし、抽出した患者と除外した患者の患者特性は類似しており(表 6)、この選択バイアスは大きくないかもしれない。第三に観察期間が 1 年であったこと。我々はこの期間の妥当性について既報に加え、肝切除後の再生が 3-6 か月で行われることを参照にした。しかしながら、IFN 治療による線維化の改善は数年後に認めた報告もあり[70]、肝線維化の改善に伴う肝体積の増加を検出するには観察期間が不足していたのかもしれない。

結論として、SVR 後の肝機能は肝硬変患者であっても改善した。しかしながら肝体積の増加は非肝硬変患者のみに認められた。

表 6. 除外した患者の背景

Variable	N = 173
年齢 (y) *	72 (65-78)
男性, n (%)	108 (62)
アルブミン (g/dL)*	3.7 (3.3-3.9)
総ビリルビン (mg/dL)*	0.9 (0.7-1.2)
AST (U/L)*	50 (37-75)
ALT (U/L)*	45 (30-64)
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)*	11.6 (8.8-15.3)

* 中央値 (四分位範囲)

ALT; alanine aminotransferase, AST; aspartate aminotransferase

まとめ

肝は再生する臓器であるが、血流障害後の肝体積の検討では、時間経過とともに肝体積が減少し続ける患者が存在し、背景肝の状態や合併症の発生状態によって、肝再生が起こらない場合がある事が分かった。既報上、肝硬変が進行しているほど肝体積は改善しにくいことが予想されるが、本研究では患者数の点から予測因子の解析には検出力不足であった可能性が高い。

抗ウイルス治療を受けた C 型肝炎患者においては、肝の炎症の改善とともにアルブミンの明確な改善をほとんどの患者で認めたが、肝硬変患者においては、肝体積の増加を伴っておらず、肝合成能の改善には必ずしも肝体積の増加を必要としないことが分かった。肝体積は、肝予備能評価において必ずしも **Gold Standard** とならないことを示唆していると思われる。

謝辞

本研究をまとめるにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました東京大学消化器内科小池和彦教授に謹んで御礼を申し上げます。

本研究の遂行にあたり以下の先生方に特に多大なるご協力を賜りましたことを以下に記し、深く感謝申し上げます。

東京大学 消化器内科

建石 良介先生、福本 剛先生、中込 良先生、木下 瑞希先生、中塚 拓馬先生、佐藤 雅哉先生、南 達也先生、内野 康志先生、榎奥 健一郎先生、中川 勇人先生、浅岡 良成先生、藤永 秀剛先生、田中 康雄先生、大塚 基之先生

東京大学 肝胆膵外科

谷 圭吾先生、長谷川 潔先生

最後に本研究は東京大学消化器内科の皆様のご支援とご協力の賜物であります。皆様に深く御礼を申し上げたく存じます。本当にありがとうございました。

※本論文の第一章は Ischemic complications after percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors: Liver volume loss and recovery. *Hepatol Res* 2019; 49: 453-461 に掲載されております。

参考文献

- [1] G. K. Michalopoulos, and M. C. DeFrances, "Liver regeneration," *Science*, vol. 276, no. 5309, pp. 60-6, Apr 04, 1997.
- [2] M. F. Chen, T. L. Hwang, and C. F. Hung, "Human liver regeneration after major hepatectomy. A study of liver volume by computed tomography," *Ann Surg*, vol. 213, no. 3, pp. 227-9, Mar, 1991.
- [3] P. G. Kele, M. de Boer, E. J. van der Jagt, T. Lisman, and R. J. Porte, "Early hepatic regeneration index and completeness of regeneration at 6 months after partial hepatectomy," *Br J Surg*, vol. 99, no. 8, pp. 1113-9, Aug, 2012.
- [4] S. Kawasaki, M. Makuuchi, H. Matsunami, Y. Hashikura, T. Ikegami, Y. Nakazawa, H. Chisuwa, M. Terada, and S. Miyagawa, "Living related liver transplantation in adults," *Ann Surg*, vol. 227, no. 2, pp. 269-74, Feb, 1998.
- [5] E. K. Abdalla, M. E. Hicks, and J. N. Vauthey, "Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects," *Br J Surg*, vol. 88, no. 2, pp. 165-75, Feb, 2001.
- [6] O. Farges, J. Belghiti, R. Kianmanesh, J. M. Regimbeau, R. Santoro, V. Vilgrain, A. Denys, and A. Sauvanet, "Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial," *Ann Surg*, vol. 237, no. 2, pp. 208-17, Feb, 2003.
- [7] N. Yamanaka, E. Okamoto, E. Kawamura, T. Kato, T. Oriyama, J. Fujimoto, K. Furukawa, T. Tanaka, F. Tomoda, and W. Tanaka, "Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function," *Hepatology*, vol. 18, no. 1, pp. 79-85, Jul, 1993.
- [8] M. K. Ju, G. H. Choi, J. S. Park, D. S. Yoon, J. Choi, M. S. Kim, and S. I. Kim, "Difference of regeneration potential between healthy and diseased liver," *Transplant Proc*, vol. 44, no. 2, pp. 338-40, Mar, 2012.
- [9] S. Shiina, T. Teratani, S. Obi, S. Sato, R. Tateishi, T. Fujishima, T. Ishikawa, Y. Koike, H. Yoshida, T. Kawabe, and M. Omata, "A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma," *Gastroenterology*, vol. 129, no. 1, pp. 122-30, Jul, 2005.
- [10] S. Shiina, R. Tateishi, T. Arano, K. Uchino, K. Enooku, H. Nakagawa, Y. Asaoka, T. Sato, R. Masuzaki, Y. Kondo, T. Goto, H. Yoshida, M. Omata, and K. Koike, "Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors," *Am J Gastroenterol*, vol. 107, no. 4, pp. 569-77; quiz 578, Apr, 2012.
- [11] L. Zhang, N. L. Ge, Y. Chen, X. Y. Xie, X. Yin, Y. H. Gan, B. H. Zhang, J. B. Zhang, R. X. Chen, Y. H. Wang, S. L. Ye, and Z. G. Ren, "Long-term outcomes and prognostic analysis of radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: 10-year follow-up in Chinese patients," *Med Oncol*, vol. 32, no. 3, pp. 77, Mar, 2015.

- [12] L. C. Bertot, M. Sato, R. Tateishi, H. Yoshida, and K. Koike, "Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review," *Eur Radiol*, vol. 21, no. 12, pp. 2584-96, Dec, 2011.
- [13] G. Poggi, C. Teragni, C. Gazzaruso, and G. Bernado, "Massive hepatic infarction complicating ultrasound-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation," *Liver Int*, vol. 24, no. 6, pp. 704-5, Dec, 2004.
- [14] B. L. Holbert, R. L. Baron, and G. D. Dodd, 3rd, "Hepatic infarction caused by arterial insufficiency: spectrum and evolution of CT findings," *AJR Am J Roentgenol*, vol. 166, no. 4, pp. 815-20, Apr, 1996.
- [15] G. S. Smith, B. A. Birnbaum, and J. E. Jacobs, "Hepatic infarction secondary to arterial insufficiency in native livers: CT findings in 10 patients," *Radiology*, vol. 208, no. 1, pp. 223-9, Jul, 1998.
- [16] Y. S. Kim, H. Rhim, H. K. Lim, D. Choi, W. J. Lee, and S. H. Kim, "Hepatic infarction after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with an internally cooled electrode," *J Vasc Interv Radiol*, vol. 18, no. 9, pp. 1126-33, Sep, 2007.
- [17] X. P. Zhou, T. Lu, Y. G. Wei, and X. Z. Chen, "Liver volume variation in patients with virus-induced cirrhosis: findings on MDCT," *AJR Am J Roentgenol*, vol. 189, no. 3, pp. W153-9, Sep, 2007.
- [18] X. Z. Lin, Y. N. Sun, Y. H. Liu, B. S. Sheu, B. N. Cheng, C. Y. Chen, H. M. Tsai, and C. L. Shen, "Liver volume in patients with or without chronic liver diseases," *Hepatogastroenterology*, vol. 45, no. 22, pp. 1069-74, Jul-Aug, 1998.
- [19] M. T. Hagan, G. S. Sayuk, M. Lisker-Melman, K. M. Korenblat, T. A. Kerr, W. C. Chapman, and J. S. Crippin, "Liver volume in the cirrhotic patient: does size matter?," *Dig Dis Sci*, vol. 59, no. 4, pp. 886-91, Apr, 2014.
- [20] M. Patel, P. Puangsricharoen, H. M. S. Arshad, S. Garrison, W. Techasatian, M. Ghabril, K. Sandrasegaran, S. Liangpunsakul, and M. Tann, "Does providing routine liver volume assessment add value when performing CT surveillance in cirrhotic patients?," *Abdominal radiology (New York)*, vol. 44, no. 10, pp. 3263-3272, 2019.
- [21] S. Shiina, R. Tateishi, M. Imamura, T. Teratani, Y. Koike, S. Sato, S. Obi, F. Kanai, N. Kato, H. Yoshida, M. Omata, and K. Koike, "Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors," *Liver Int*, vol. 32, no. 9, pp. 1434-42, Oct, 2012.
- [22] R. Tateishi, S. Shiina, T. Teratani, S. Obi, S. Sato, Y. Koike, T. Fujishima, H. Yoshida, T. Kawabe, and M. Omata, "Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases," *Cancer*, vol. 103, no. 6, pp. 1201-9, Mar 15, 2005.
- [23] N. Kokudo, K. Hasegawa, M. Akahane, H. Igaki, N. Izumi, T. Ichida, S. Uemoto, S. Kaneko, S. Kawasaki, Y. Ku, M. Kudo, S. Kubo, T. Takayama, R. Tateishi, T. Fukuda, O. Matsui, Y. Matsuyama, T.

- Murakami, S. Ariei, M. Okazaki, and M. Makuuchi, "Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines)," *Hepatol Res*, vol. 45, no. 2, Jan, 2015.
- [24] H. A. Edmondson, and P. E. Steiner, "Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies," *Cancer*, vol. 7, no. 3, pp. 462-503, May, 1954.
- [25] T. Wake, R. Tateishi, R. Nakagomi, N. Fujiwara, M. N. Kinoshita, T. Nakatsuka, M. Sato, T. Minami, K. Uchino, K. Enooku, H. Nakagawa, Y. Asaoka, Y. Tanaka, S. Shiina, and K. Koike, "Ischemic complications after percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors: Liver volume loss and recovery," *Hepatol Res*, vol. 49, no. 4, pp. 453-461, Apr, 2019.
- [26] S. Ohshima, "Volume analyzer SYNAPSE VINCENT for liver analysis," *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, vol. 21, no. 4, pp. 235-8, Apr, 2014.
- [27] T. Takamoto, T. Hashimoto, S. Ogata, K. Inoue, Y. Maruyama, A. Miyazaki, and M. Makuuchi, "Planning of anatomical liver segmentectomy and subsegmentectomy with 3-dimensional simulation software," *Am J Surg*, vol. 206, no. 4, pp. 530-8, Oct, 2013.
- [28] K. Urata, S. Kawasaki, H. Matsunami, Y. Hashikura, T. Ikegami, S. Ishizone, Y. Momose, A. Komiyama, and M. Makuuchi, "Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation," *Hepatology*, vol. 21, no. 5, pp. 1317-21, May, 1995.
- [29] M. Saegusa, Y. Takano, and M. Okudaira, "Human hepatic infarction: histopathological and postmortem angiological studies," *Liver*, vol. 13, no. 5, pp. 239-45, Oct, 1993.
- [30] M. Akahane, H. Koga, N. Kato, H. Yamada, K. Uozumi, R. Tateishi, T. Teratani, S. Shiina, and K. Ohtomo, "Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepato-cellular carcinoma: imaging spectrum and management," *Radiographics*, vol. 25 Suppl 1, pp. S57-68, Oct, 2005.
- [31] B. S. Kim, T. K. Kim, J. S. Kim, M. G. Lee, J. H. Kim, K. W. Kim, K. B. Sung, P. N. Kim, H. K. Ha, S. G. Lee, and W. Kang, "Hepatic venous congestion after living donor liver transplantation with right lobe graft: two-phase CT findings," *Radiology*, vol. 232, no. 1, pp. 173-80, Jul, 2004.
- [32] M. L. Wells, and S. K. Venkatesh, "Congestive hepatopathy," *Abdominal radiology (New York)*, vol. 43, no. 8, pp. 2037-2051, 2018.
- [33] M. Tani, T. Tomiya, S. Yamada, S. Hayashi, K. Yahata, Y. Tamura, M. Akiyama, S. Kawai, N. Masaki, K. Fujiwara, and et al., "Regulating factors of liver regeneration after hepatectomy," *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 33 Suppl, pp. S29-32, 1994.
- [34] S. Yan, B. Zhou, Q. Zhang, Z. Li, Y. Shao, H. Chen, and S. Zheng, "Hepatic venous occlusion causes more impairment after reperfusion

- compared with portal clamping in a murine model,” *J Surg Res*, vol. 169, no. 1, pp. 117-24, Jul, 2011.
- [35] E. Koc, S. Topaloglu, A. Calik, C. Sokmensuer, S. Abdullazade, E. Karabulut, and B. Piskin, “Hepatic microcirculation in inflow and inflow-outflow occlusion of the liver,” *Transplant Proc*, vol. 45, no. 2, pp. 474-9, Mar, 2013.
- [36] M. Kimura, M. Kataoka, Y. Kuwabara, A. Sato, M. Sugiura, and Y. Fujii, “Real-time energy metabolism of intestine during arterial versus venous occlusion in the rat,” *J Gastroenterol*, vol. 38, no. 9, pp. 849-53, 2003.
- [37] R. K. Seeto, B. Fenn, and D. C. Rockey, “Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis,” *Am J Med*, vol. 109, no. 2, pp. 109-13, Aug 1, 2000.
- [38] E. B. Tapper, N. Sengupta, and A. Bonder, “The Incidence and Outcomes of Ischemic Hepatitis: A Systematic Review with Meta-analysis,” *Am J Med*, vol. 128, no. 12, pp. 1314-21, Dec, 2015.
- [39] A. P. Thrift, H. B. El-Serag, and F. Kanwal, “Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease,” *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 14, no. 2, pp. 122-132, Feb, 2017.
- [40] R. G. Simonetti, C. Camma, F. Fiorello, M. Cottone, M. Rapicetta, L. Marino, G. Fiorentino, A. Craxi, A. Ciccaglione, R. Giuseppetti, and et al., “Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study,” *Ann Intern Med*, vol. 116, no. 2, pp. 97-102, Jan 15, 1992.
- [41] H. B. El-Serag, “Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma,” *Gastroenterology*, vol. 142, no. 6, pp. 1264-1273.e1, May, 2012.
- [42] T. Poynard, P. Bedossa, and P. Opolon, “Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups,” *Lancet*, vol. 349, no. 9055, pp. 825-32, Mar 22, 1997.
- [43] H. Yoshida, R. Tateishi, Y. Arakawa, M. Sata, S. Fujiyama, S. Nishiguchi, H. Ishibashi, G. Yamada, O. Yokosuka, Y. Shiratori, and M. Omata, “Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C,” *Gut*, vol. 53, no. 3, pp. 425-30, Mar, 2004.
- [44] Y. Shiratori, S. Shiina, T. Teratani, M. Imamura, S. Obi, S. Sato, Y. Koike, H. Yoshida, and M. Omata, “Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus,” *Ann Intern Med*, vol. 138, no. 4, pp. 299-306, Feb 18, 2003.
- [45] V. Mazzaferro, R. Romito, M. Schiavo, L. Mariani, T. Camerini, S. Bhoori, L. Capussotti, F. Calise, R. Pellicci, G. Belli, A. Tagger, M. Colombo, F. Bonino, P. Majno, and J. M. Llovet, “Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver

- resection in HCV cirrhosis,” *Hepatology*, vol. 44, no. 6, pp. 1543-54, Dec, 2006.
- [46] T. Minami, R. Tateishi, S. Shiina, R. Nakagomi, M. Kondo, N. Fujiwara, S. Mikami, M. Sato, K. Uchino, K. Enooku, H. Nakagawa, Y. Asaoka, Y. Kondo, H. Yoshida, and K. Koike, “Comparison of improved prognosis between hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma,” *Hepatol Res*, vol. 45, no. 10, pp. E99-e107, Oct, 2015.
- [47] L. Fartoux, F. Degos, C. Trépo, O. Gorla, P. Calès, A. Tran, C. Buffet, T. Poynard, D. Capron, J.-J. Raabe, D. Roulot, S. Naveau, J.-D. Grange, R. E. Poupon, R. Poupon, and L. Serfaty, “Effect of prolonged interferon therapy on the outcome of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized trial,” *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 5, no. 4, pp. 502-507, 2007.
- [48] R. Idilman, N. De Maria, A. Colantoni, A. Dokmeci, and D. H. Van Thiel, “Interferon treatment of cirrhotic patients with chronic hepatitis C,” *Journal of viral hepatitis*, vol. 4, no. 2, pp. 81-91, 1997.
- [49] H. Toyoda, K. Chayama, F. Suzuki, K. Sato, T. Atarashi, T. Watanabe, M. Atsukawa, A. Naganuma, K. Notsumata, Y. Osaki, M. Nakamuta, K. Takaguchi, S. Saito, K. Kato, D. Pugatch, M. Burroughs, R. Redman, K. Alves, T. J. Pilot-Matias, R. K. Oberoi, B. Fu, and H. Kumada, “Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection,” *Hepatology*, Sep 2, 2017.
- [50] H. Kumada, T. Watanabe, F. Suzuki, K. Ikeda, K. Sato, H. Toyoda, M. Atsukawa, A. Ido, A. Takaki, N. Enomoto, K. Kato, K. Alves, M. Burroughs, R. Redman, D. Pugatch, T. J. Pilot-Matias, P. Krishnan, R. K. Oberoi, W. Xie, and K. Chayama, “Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection,” *J Gastroenterol*, vol. 53, no. 4, pp. 566-575, Apr, 2018.
- [51] K. Chayama, F. Suzuki, Y. Karino, Y. Kawakami, K. Sato, T. Atarashi, A. Naganuma, T. Watanabe, Y. Eguchi, H. Yoshiji, M. Seike, Y. Takei, K. Kato, K. Alves, M. Burroughs, R. Redman, D. L. Pugatch, T. J. Pilot-Matias, P. Krishnan, R. K. Oberoi, W. Xie, and H. Kumada, “Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis,” *J Gastroenterol*, vol. 53, no. 4, pp. 557-565, Apr, 2018.
- [52] S. B. Heymsfield, T. Fulenwider, B. Nordlinger, R. Barlow, P. Sones, and M. Kutner, “Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography,” *Ann Intern Med*, vol. 90, no. 2, pp. 185-7, Feb, 1979.
- [53] J. Kalkmann, M. Forsting, and J. Stattaus, “Liver volume variations as a parameter to assess therapy response in advanced metastatic liver disease,” *Onkologie*, vol. 34, no. 1-2, pp. 30-4, 2011.

- [54] L. Dubus, M. Gayet, M. Zappa, L. Abaleo, A. De Cooman, G. Orioux, and V. Vilgrain, "Comparison of semi-automated and manual methods to measure the volume of liver tumours on MDCT images," *Eur Radiol*, vol. 21, no. 5, pp. 996-1003, May, 2011.
- [55] J. N. Vauthey, E. K. Abdalla, D. A. Doherty, P. Gertsch, M. J. Fenstermacher, E. M. Loyer, J. Lerut, R. Materne, X. Wang, A. Encarnacion, D. Herron, C. Mathey, G. Ferrari, C. Charnsangavej, K. A. Do, and A. Denys, "Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults," *Liver Transpl*, vol. 8, no. 3, pp. 233-40, Mar, 2002.
- [56] W.-B. Du, X.-P. Pan, and L.-J. Li, "Prognostic models for acute liver failure," *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*, vol. 9, no. 2, pp. 122-128, 2010.
- [57] Y. M. Li, F. Lv, X. Xu, H. Ji, W. T. Gao, T. J. Lei, G. B. Ren, Z. L. Bai, and Q. Li, "Evaluation of liver functional reserve by combining D-sorbitol clearance rate and CT measured liver volume," *World J Gastroenterol*, vol. 9, no. 9, pp. 2092-5, Sep, 2003.
- [58] R. Tu, L.-P. Xia, A.-L. Yu, and L. Wu, "Assessment of hepatic functional reserve by cirrhosis grading and liver volume measurement using CT," *World journal of gastroenterology*, vol. 13, no. 29, pp. 3956-3961, 2007.
- [59] K. Deterding, C. Honer Zu Siederdisen, K. Port, P. Solbach, L. Sollik, J. Kirschner, C. Mix, J. Cornberg, D. Worzala, H. Mix, M. P. Manns, M. Cornberg, and H. Wedemeyer, "Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 42, no. 7, pp. 889-901, Oct, 2015.
- [60] A. Z. Khan, and S. S. Mudan, "Liver regeneration: mechanisms, mysteries and more," *ANZ journal of surgery*, vol. 77, no. 1-2, pp. 9-14, Jan-Feb, 2007.
- [61] R. Sugimoto, M. Iwasa, N. Hara, Y. Tamai, K. Yoshikawa, S. Ogura, H. Tanaka, A. Eguchi, N. Yamamoto, Y. Kobayashi, H. Hasegawa, and Y. Takei, "Changes in liver function and body composition by direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection," *Hepatol Res*, vol. 48, no. 5, pp. 337-344, Apr, 2018.
- [62] M. S. Mohamed, A. S. Hanafy, M. A. A. Bassiony, and S. Hussein, "Sofosbuvir and daclatasvir plus ribavirin treatment improve liver function parameters and clinical outcomes in Egyptian chronic hepatitis C patients," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 29, no. 12, pp. 1368-1372, Dec, 2017.
- [63] T. Kan, S. Hashimoto, N. Kawabe, T. Nakano, K. Nakaoka, and K. Yoshioka, "Increase in Albumin by Daclatasvir/asunaprevir Therapy is Correlated with Decrease in Aspartate Transaminase," *J Transl Int Med*, vol. 5, no. 3, pp. 148-154, Sep, 2017.
- [64] H. J. Moshage, J. A. Janssen, J. H. Franssen, J. C. Hafkenscheid, and S. H. Yap, "Study of the molecular mechanism of decreased liver

- synthesis of albumin in inflammation,” *J Clin Invest*, vol. 79, no. 6, pp. 1635-41, Jun, 1987.
- [65] S. Murata, N. Ohkohchi, R. Matsuo, O. Ikeda, A. Myronovych, and R. Hoshi, “Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice,” *World journal of surgery*, vol. 31, no. 4, pp. 808-816, 2007.
- [66] T. Yoshizumi, S. Itoh, D. Imai, T. Ikegami, M. Ninomiya, T. Iguchi, N. Harimoto, K. Takeishi, Y. Kimura, H. Uchiyama, Y. Soejima, T. Ikeda, H. Kawanaka, K. Shirabe, and Y. Maehara, “Impact of platelets and serotonin on liver regeneration after living donor hepatectomy,” *Transplant Proc*, vol. 47, no. 3, pp. 683-5, Apr, 2015.
- [67] S. V. Sasturkar, P. David, S. Sharma, S. K. Sarin, N. Trehanpati, and V. Pamecha, “Serial changes of cytokines and growth factors in peripheral circulation after right lobe donor hepatectomy,” *Liver Transpl*, vol. 22, no. 3, pp. 344-51, Mar, 2016.
- [68] A. Mallat, A. M. Preaux, S. Blazejewski, J. Rosenbaum, D. Dhumeaux, and P. Mavrier, “Interferon alfa and gamma inhibit proliferation and collagen synthesis of human Ito cells in culture,” *Hepatology*, vol. 21, no. 4, pp. 1003-10, Apr, 1995.
- [69] J. A. Fitzpatrick, J. U. Kim, J. F. Cobbold, M. J. McPhail, M. M. Crossey, A. A. Bak-Bol, A. Zaky, and S. D. Taylor-Robinson, “Changes in Liver Volume in Patients with Chronic Hepatitis C Undergoing Antiviral Therapy,” *J Clin Exp Hepatol*, vol. 6, no. 1, pp. 15-20, Mar, 2016.
- [70] Y. Shiratori, F. Imazeki, M. Moriyama, M. Yano, Y. Arakawa, O. Yokosuka, T. Kuroki, S. Nishiguchi, M. Sata, G. Yamada, S. Fujiyama, H. Yoshida, and M. Omata, “Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy,” *Ann Intern Med*, vol. 132, no. 7, pp. 517-24, Apr 4, 2000.