

## 論文の内容の要旨

論文題目 種々の肝病態における肝体積変化の検討

氏名 和氣 泰次郎

### ○第一章 RFA 後血流障害に伴う肝体積変化の検討

【序文】肝臓は障害後に再生能を持つ臓器である。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。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。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、肝細胞癌に対して広く行われる有効な局所治療であるが、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、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。肝体積は CT 画像から短時間で測定することが可能であり、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が報告されている。肝切除において切除後の肝臓体積は増加するが、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。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。

【方法】我々は 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 人から血流障害に伴う合併症を起こした 44 人を抽出した。CT または 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。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。

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非造影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。RFA 1-3 日後に 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。門脈閉塞を伴う楔状の非造影域を肝梗塞、静脈閉塞を伴う斑状の非造影域を肝静脈うっ滞、両所見を満たした病態を混在型と診断した。

肝体積の測定に関しては 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 か月後の時点で測定した。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)の体積を測定した。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。

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

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 値と ALT 値の推移を検討した。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。

【結果】患者背景は年齢の中央値は 69 歳、男性は 63%、HCV 陽性が 69%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 最高値の中央値は各々 798 U/L、745 U/L であった。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は相関係数が 0.8( $P < 0.001$ )と強い相関を認めた。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。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 ヶ月後の肝体積が 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。

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検討した。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。3-8 か月後肝体積が元の肝体積の 90%以上であった患者とアルブミンの増加した患者の間に関連は認めなかった( $P = 0.14$ )。

単変量ロジスティック回帰分析では、肝静脈うっ滞患者は肝梗塞患者と比較して、有意に肝体積が回復していた (OR = 10.6, 95% CI, 1.4-227;  $P = 0.047$ )。

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。コホート全体を RFA 直後の血流障害部を除いた肝体積の中央値で分けた結果、肝体積が大きい群(標準化肝体積  $> 0.9035$ )は有意に生存率が良好( $P = 0.0204$ , log-rank 検定)であった。

【結語】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

【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、肝硬変や肝細胞癌の原因となる。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るが、随伴する副作用も多い。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。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り、Child-Pugh分類やMELD score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。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。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。

【方法】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。また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により診断した。本研究では年齢、性別、肥満(BMI 25 kg/m<sup>2</sup>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、血清アルブミン値、総ビリルビン値、AST、ALT、 $\gamma$ -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。血清アルブミン値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。肝体積はSynapse Vincent Ver. 4を用いて抗ウイルス治療前、治療開始後24週、48週時の時点で測定した。第一章と同様に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。

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。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】患者背景は年齢の中央値は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) cm<sup>3</sup>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。血清アルブミンとALTの経

時的变化を非肝硬変群、肝硬変群に分けて検討した。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、血清アルブミン値は 84 人(78%)で上昇し、ALT は 95 人(88%)で低下していた。

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,  $P<0.001$ )。標準化肝体積の中央値はそれぞれ抗ウイルス治療前 1.057 (IQR 0.937-1.180)、24 週 1.054 (IQR 0.914-1.159)、48 週 1.032 (IQR 0.932-1.167)であった。抗ウイルス治療前と比べて、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。線形混合効果モデルにおいて、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( $P=0.2$ )。しかしながら、サブグループでは非肝硬変群で 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、肝硬変群では変化を認めなかった( $P=0.85$ )。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。血清アルブミン、ALT、肝体積の変化量の関係を検討した。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( $P=0.018$ )。

肝体積改善に関与した因子についてロジスティック回帰を用いて検討した。血小板の中央値で区切ると、血小板が高い群で有意に肝体積は改善していた(OR = 2.69, 95% CI, 1.11-6.42;  $P=0.028$ )。

**【結語】** C 型肝炎患者において 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。