

審査の結果の要旨

氏名 和氣 泰次郎

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ものであり、下記の結果を得ている。

○RFA 後血流障害に伴う肝体積変化の検討

1. 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検討したところ、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、共に強い相関を示した。これは血流障害部の体積は肝酵素で推測できることを示唆している。
2. 血流障害を起こした患者のうち 32 人中 18 人(56.3%)に体積の回復が認められた。回復した患者のうち、18 人中 14 人(77.8%)は元の肝体積の 90%以上であった。血流障害を肝梗塞患者と肝静脈うっ滞で分けて検討すると、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%)で体積の回復が見られた。
3. 血流障害を起こした患者の 6 か月後に肝機能を検討した。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。しかしながら、肝機能の改善と肝体積の改善の間に有意な関連は認められなかった。
4. 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結果、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;  $P=0.047$ )。
5. Kaplan-Meier 法を用いた血流障害による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ところ、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。

○C 型肝炎患者における SVR 後肝体積変化の検討

1. 集団を非肝硬変・肝硬変に分けて抗ウイルス治療前後の各データを検討した。両群とも経過を通して有意に血清アルブミンは改善した(順に  $P=0.004$ ,  $P<0.001$ , 線形混合効果モデル)。また ALT は 4 週の時点で著明に低下した(共に  $P<0.001$ , Wilcoxon 符号付順位和検定)。

2. 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 週後 1.054 (IQR 0.914-1.159)、48 週後 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。肝体積変化を線形混合効果モデルで解析した結果、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、非肝硬変と肝硬変で分けたサブグループ解析では、非肝硬変群では1年間で標準化肝体積 6%と有意に増加していた( $P=0.005$ )。一方、肝硬変群では変化は認めなかった( $P=0.85$ )。
3. 肝機能変化と肝体積変化の関係を検討した結果、ALT の低下とアルブミンの上昇は有意に相関していた( $P=0.018$ )。
4. 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。単変量解析では血小板の中央値 11.5 万/ $\mu\text{L}$  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( $\text{OR}=2.28$ , 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( $\text{OR}=2.69$ , 95% CI, 1.11-6.42;  $P=0.028$ )。

以上、本論文は RFA 後血流障害に伴う肝体積変化の検討と SVR が得られた C 型肝炎患者における肝体積変化の検討を行い、肝機能と肝体積変化の経過及びその関係を明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、肝体積と肝機能の関係の解明に重要な貢献をなすと考える。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。