

# 博士論文

論文題目 ICG15 分値による肝機能と  
肝ダイナミック CT の増強効果との関連について

氏 名 三瀬 葉子

## 目次

略語一覧.....	3
要旨.....	4
第一章 序文.....	5
第二章 方法.....	12
第一節 対象.....	12
第二節 肝ダイナミック CT 撮影方法.....	15
第三節 CT 画像評価.....	17
第四節 肝機能評価.....	21
第一項 Child-Pugh スコアの算出方法	
第二項 ICGR <sub>15</sub> の算出方法	
第五節 肝炎ウイルス感染の有無とその他の背景因子の評価 .....	23
第六節 統計解析.....	25
第三章 結果.....	27
第一節 対象の背景 .....	27
第二節 門脈濃度と ICGR <sub>15</sub> の関係 .....	43
第三節 ICGR <sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度の比較 .....	65
第四節 遅延相の門脈濃度ごとの ICGR <sub>15</sub> 高値の割合 .....	71
第五節 症例呈示.....	74
第四章 考察.....	78
第五章 結語.....	83
参考文献.....	84
謝辞.....	94

## 略語一覧

Alb ; 血清アルブミン

BMI ; Body Mass Index

CT ; Computed tomography ; コンピュータ断層撮影

Gd-EOB DTPA ; ガドキセト酸ナトリウム(商品名 EOB プリモビスト)

HBV ; Hepatitis B virus ; B 型肝炎ウイルス

HCV ; Hepatitis C virus ; C 型肝炎ウイルス

HU ; Hounsfield Unit

ICG ; Indocyanine green ; インドシアニングリーン

ICGR<sub>15</sub> ; Indocyanine green retention rate ; インドシアニンググリーン試験 15 分値

MRI ; Magnetic Resonance Imaging ; 核磁気共鳴画像

PT% ; Prothrombin time % ; プロトロンビン時間%

PV ; Portal vein ; 門脈

ROI ; Region of Interest ; 関心領域

TAE ; Transcatheter Arterial Embolization ; 肝動脈塞栓術

T-Bil ; Total Bilirubin ; 血清総ビリルビン

VIF ; Variance inflation factor ; 分散拡大係数

## 要旨

本研究の目的は肝ダイナミック CT の門脈濃度が  $ICGR_{15}$  高値であるほど低下するという仮説の真偽を証明し、門脈濃度の値から肝機能低下を予測できるか検証する事である。肝切除術前患者 229 名 243 件に対し、肝ダイナミック CT の門脈相、遅延相の門脈濃度と門脈径を測定し、性別、年齢、身長、体重、BMI、背景疾患、B 型・C 型肝炎ウイルス感染の有無、 $ICGR_{15}$ 、Child-Pugh スコア（血清 T-Bil 値、血清 Alb 値、PT%）、肝切除術と TAE の既往、脾腫や遠肝性側副路、腹水の有無との関連について多変量解析を行った。 $ICGR_{15}$  高値群は正常群に比べ、遅延相の門脈濃度が有意に低下することが証明されたが、門脈濃度の値から肝機能低下を予測するには至らなかった。

## 第一章 序文

慢性肝炎や肝硬変に罹患している患者は肝細胞癌の発生リスクが健常者より高まるため、定期的な画像検査によるスクリーニングが推奨されており、コンピュータ断層撮影(Computed tomography、以下 CT)はその手段の一つである<sup>1</sup>。CTで肝腫瘍の発見やその質的診断を行うには肝ダイナミック撮影が有用である<sup>2-5</sup>。肝ダイナミックCTは非造影(単純)撮影後に造影剤を急速静注し、動脈相、門脈相(平衡相)、遅延相などの複数の時相で撮影する検査で、静脈ルート確保からの撮影時間は5分程度と短時間で施行でき、かつ診断能が高い検査と言える。

CT検査で肝細胞癌や転移性肝腫瘍など外科治療が必要な病変が認められた場合には、肝切除術の適応を判断するため患者の肝予備能を評価する必要がある。本邦ではインドシアニングリーン(indocyanine green、以下 ICG)試験が広く用いられている。ICGは血中からほぼ肝臓によってのみ摂取され、胆汁排泄が高率である。ICGの15分血中停滞率を示すICG15分値(indocyanine green retention rate、以下 ICGR<sub>15</sub>)は肝臓による血中色素の摂取と排泄機能を反映する指標で、肝機能の定量的な評価が可能である。ICGR<sub>15</sub>の正常値は10%未満で、肝疾患の場合は健常者に比べ高値となる。

肝切除の術式決定には ICGR<sub>15</sub>、腹水、血清総ビリルビン (Total Bilirubin、以下 T-Bil) 値により、手術の適応や切除許容範囲を決定する「幕内基準」が広く用いられている<sup>6</sup> (図 1)。Imamura らはこの基準を遵守した 1056 例の肝切除では手術死亡率 0%であったと報告しており<sup>7</sup>、術前の入念な肝機能評価による肝切除範囲の決定は術後肝不全の予防に重要であるとされている<sup>8-9</sup>。しかし、ICG 試験を日常的に行っている国は日本とアジア、ヨーロッパの一部の施設に留まり、欧米の多くの施設では ICG 試験は行われず、Child-Pugh 分類<sup>10-11</sup> (表 1) をもとに術式決定がなされているのが現状である。本邦でも手術の前後には ICG 試験を行う事は一般的であるが、手技がやや煩雑で時間がかかる事から患者や検査担当者の負担も大きく、通常は外来の度に施行されることはない。肝動脈塞栓術 (Transcatheter Arterial Embolization、以下 TAE) 術前の患者に対しても、直近の血液検査から Child-Pugh 分類にて肝機能評価をし、手技が決定される事が多い。しかし、Child-Pugh 分類で肝機能が最も良い A に分類された患者の中には ICGR<sub>15</sub> 高値の肝機能低下患者が含まれる事が知られており、Child-Pugh 分類は ICG 試験と比べて軽度から中等度の肝障害をとらえにくいとされている<sup>12</sup>。

近年は肝シンチグラフィや肝 Perfusion (灌流) CT、ガドキセト酸ナトリウム (商品名 EOB プリモビスト、以下 Gd-EOB DTPA) を用いた造影核磁気共鳴画像

(Magnetic Resonance Imaging、以下 MRI)、超音波エラストグラフィ等の画像検査から得られる情報から肝機能を評価する方法も報告されている<sup>13</sup>。

肝シンチグラフィのうち肝機能を評価するアシアロシンチグラフィは放射性医薬品  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA を投与して肝実質細胞機能を画像化する手法で、肝機能の指標と解析方法は複数存在する<sup>14-17</sup>。最も広く利用されているのは、血中停滞率指標の HH15 と肝摂取率指標の LHL15 で、20 分間のダイナミック撮影で心臓と肝臓に関心領域 (Region of Interest ; ROI) を設定し、作成される時間放射性曲線から算出される。多くの施設で施行可能で肝機能の定量的評価が可能であること、ICG が門脈-体循環シャントの影響で高値となり実際の肝機能との乖離が生じるのに比べ、シャントの影響を受けにくいことは利点である。しかし、撮影に時間がかかる点や、基準値が施設ごとに異なること、CT や MRI と比べて空間分解能が低く、得られる情報が限られることは欠点と言える。

肝Perfusion CTはヨード造影剤を用いて肝組織への血行動態を測定し、その結果を画像化するものである<sup>18-22</sup>。肝ダイナミックCT同様に、肝機能評価と腫瘍の評価が同時に可能なこと、通常の検査装置を用いて短時間で施行可能なことは利点であるが、検査時の造影剤注入速度が5ml/秒と通常の肝ダイナミックよりさらに速いスピードでの注入が必要であり、静脈確保の時間延長や造影剤の血管外漏出のリスクが高まる点、評価には特別な解析が必要となる点で、簡易

とは言えない。

Gd-EOB DTPAは造影MRIに用いられる従来のガドリニウム造影剤の特性に加え、肝細胞に特異的に取り込まれる性質がある造影剤で、正常肝実質との造影剤分布差から多くの腫瘍を明確に検出することが可能であり、肝細胞癌や転移性肝腫瘍の診断に広く使用されている。Gd-EOB DTPA造影MRIによる肝機能評価には様々な手法があるが、肝実質の増強効果を用いる方法と、胆道へ排泄された造影効果を用いる方法に大別される<sup>23-27</sup>。肝実質の増強効果を用いる方法には肝脾の信号比、T1やT2\*の緩和時間の計測、ダイナミック造影によるPerfusion評価法がある。胆道排泄された造影剤の信号強度を用いる手法は造影剤投与30分後の胆道の信号を計測する方法である。いずれの手法も検査時間の延長や特別な解析が必要であり、多くの施設では一般的に行われていない。

ファイブロスキャン（FibroScan<sup>®</sup>、ECOSENS社、フランス）に代表される超音波エラストグラフィは体表から肝臓に剪断波を送出し、肝臓内を伝搬する速度を超音波で計測する事で肝臓の弾性値を計算する方法で、非侵襲的で定量的な評価が可能である。肝臓の弾性値は肝線維化の程度と相関しており、肝線維化や肝硬変の診断に有用である<sup>28-30</sup>。弾性値はICGR<sub>15</sub>や術後肝不全の発生率との相関が得られたとの報告もあり、アレルギーやシャントがあり、ICGR<sub>15</sub>が測定できない患者に対しても施行できる有用な手段と言える。しかし、現時点で

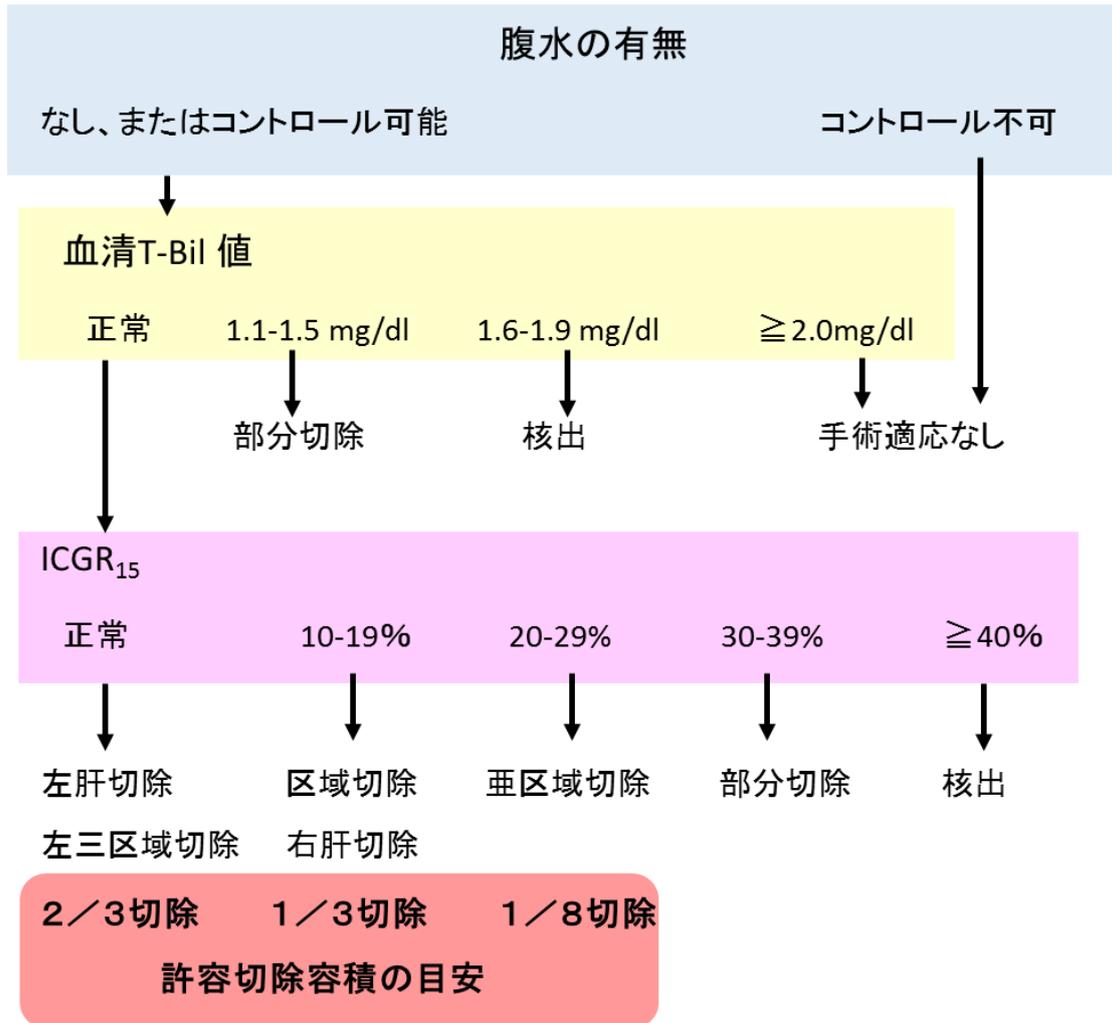
は弾性値から肝切除範囲を決定する明確な基準を設定するには至っていない。

肝ダイナミック CT は切除予定の肝臓の容積や残肝容積を計算する術前シミュレーションができる画像支援ナビゲーションシステムにも利用されている<sup>31-39</sup>。術前シミュレーションでは CT 画像から門脈や肝静脈を抽出して、肝臓を三次元画像化する。作業時間は 1 症例あたり約 2 時間を要する。門脈と肝静脈を同時に抽出するには遅延相の画像を使用する。正確な肝切除範囲の決定には門脈の増強効果が良好であることが不可欠であるが、肝硬変患者では門脈や肝静脈の造影効果が不十分であるケースや肝実質の濃度が不均一であるケースなど脈管抽出が困難となる場合があり<sup>40</sup>、問題視されている。その原因や対策については未だ十分な見解が得られていない。そこで、ICGR<sub>15</sub> 高値の患者は門脈の造影剤濃度が低下するという仮説を設定した。

肝ダイナミック CT を利用した肝機能評価は確立した方法はなく、過去にも報告されていない。肝臓の腫大や形態変化、脂肪肝、多量の腹水貯留などの所見が認められる場合には肝障害を予測することが可能な場合もあるが、肝障害があっても肝の形態変化や腹水貯留などの所見を伴わない場合も多い。設立した仮説が真であれば、門脈濃度の値から肝機能低下を予測できる可能性がある。

本研究は ICGR<sub>15</sub> 高値の患者は門脈濃度が低下することを証明し、門脈濃度の値から肝機能低下を予測できるか検証することを目的とする。

図1 肝機能に基づく術式の選択（幕内基準）



文献6より引用

T-Bil ; 血清総ビリルビン値

ICGR<sub>15</sub> ; インドシアニングリーン試験 15 分値

表1 Child-Pugh 分類 (文献 10-11 より引用)

項目	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	時々昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清T-Bil値 (mg/dl)	2.0未満	2.0-3.0	3.0超
血清Alb値 (g/dl)	3.5超	2.8-3.5	2.8未満
PT (%)	70超	40-70	40未満

各項目のポイントを加算し、合計点によって以下のように分類される。

A (5-6点)、B (7-9点)、C (10-15点)

肝機能が良好な順に、Child-Pugh A、B、C と判定される。

## 第二章 方法

### 第一節 対象

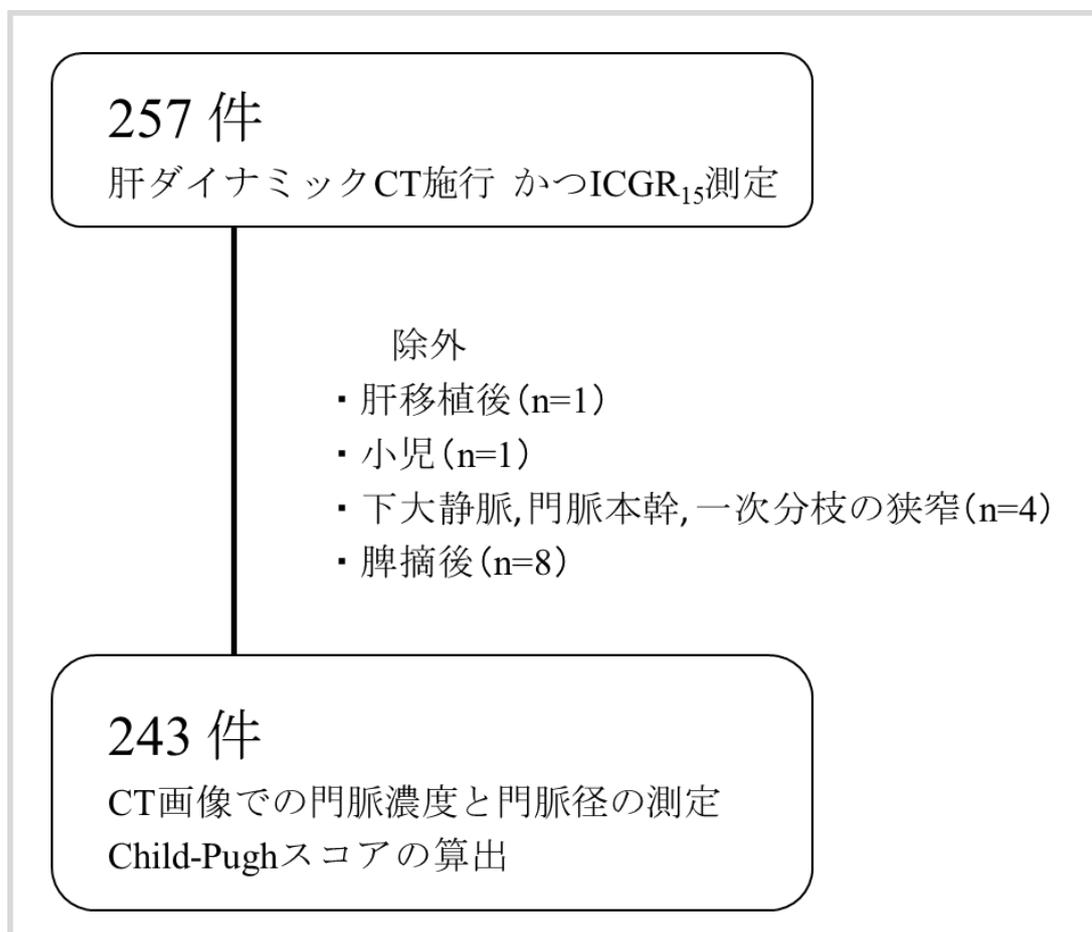
東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科にて 2013 年 1 月から 2014 年 9 月に肝切除術を受けた患者のうち、手術前に ICGR<sub>15</sub> を測定されており、当院で肝ダイナミック CT（ボーラストラッキング法）の門脈相、遅延相を撮影された連続 257 件を後ろ向きに抽出した。このうち、肝移植後の 1 件、小児 1 件、CT で下大静脈、門脈本幹や一次分枝（門脈左右枝）に血栓または腫瘍栓を認めた 4 件と脾摘後の 8 件を除外した 243 件（229 名）を本研究の対象とした。下大静脈や門脈に血栓または腫瘍栓による狭窄のある場合および脾摘後の場合は、門脈濃度や門脈径に影響を及ぼす可能性があるため対象から除外した。対象の抽出の流れを図 2 に示す。229 名のうち 14 名は調査期間中に 2 回手術を受けており、手術の度に ICG 試験と肝ダイナミック CT は新たに施行された。

対象 229 名の男女比は 167:62 名で男性が多かった（男性 73%、女性 27%）。背景疾患は肝細胞癌が最多の 115 名（50.2%）、続いて転移性肝腫瘍 79 名（34.5%）、肝内胆管癌 16 名（7.0%）の順に多かった。その他の疾患 19 名の内訳は、肝門部胆管癌 8 名、肝内結石症 3 名、胆管内乳頭状腫瘍 3 名、肝芽腫 1 名、肝血管筋脂肪腫 1 名、嚢胞腺癌 1 名、肝嚢胞 1 名、肉芽腫 1 名であった。

重複患者は男性 10 名、女性 4 名の計 14 名で、背景疾患は肝細胞癌が 9 名、転移性肝腫瘍が 5 名であった。

本研究は倫理委員会の承認を得ている「医用画像の診断に関する包括的な後ろ向き研究（審査番号 2561-10）」を元に行っている。後ろ向き研究のため、倫理委員会の指示に従い、個人からの同意書の取得は省略した。また、データから個人が特定されることのないよう個人情報保護に最大限留意して行われた。

図2 対象の抽出の流れ



肝切除術前に肝ダイナミックCTとICG試験を受けた257件のうち、肝移植後の1件、小児1件、下大静脈・門脈本幹や一次分枝に血栓または腫瘍栓を認めた4件、脾摘後8件を除外した243件（重複患者14名含む）を本研究の対象とした。

## 第二節 肝ダイナミック CT 撮影方法

撮影に使用した CT 装置は 4 種類で、Aquilion 64 (東芝社、日本)、Aquilion ONE Global edition/Vision edition (東芝社、日本)、LightSpeed VCT (GE 社、アメリカ合衆国)、Discovery CT 750HD (GE 社、アメリカ合衆国) であった。CT の撮像条件を表 2、曝射線量と実効線量を表 3 に示す。

造影剤は非イオン性造影剤のイオヘキソール注射液 (商品名：オムニパーク 350、オムニパーク 370、第一三共株式会社、日本)、イオパミドール注射液 (商品名：イオパミロン 350、イオパミロン 370、バイエル薬品株式会社、ドイツ) を使用した。体重 60kg 未満の患者はヨード含有量 350mg/ml の製剤を、体重 60kg 以上の患者にはヨード含有量 370mg/ml の製剤を使用し、体重当たり 2ml (最大投与量 100ml) を 30 秒間で急速静注した。体重 50kg 未満の 45 件 (18.5%) にはヨード含有量 350mg/ml の製剤を体重当たり 2ml、体重 50kg 以上 60kg 未満の 83 件 (34.2%) にはヨード含有量 350mg/ml の製剤を 100ml、体重 60kg 以上の 115 件 (47.3%) にはヨード含有量 370mg/ml の製剤 100ml が投与された (表 4)。

撮像タイミングはボーラストラッキング法にて下行大動脈に正円形の関心領域 (Region of Interest、以下 ROI) を設定し、平均 CT 値が 200HU (Hounsfield Unit、以下 HU) に到達してから 12 秒後に動脈相、動脈相の 40 秒後に門脈相、造影開始から 180 秒後に遅延相を撮影した。

表2 肝ダイナミック CT の撮影条件

製造会社 CT機器	管電圧	撮影スライス厚	ピッチ ファクタ	標準偏差	再構成関数	再構成画像 スライス厚
東芝 Aquilion 64	120kV	1mm x 32列	0.656	13	FC4	5mm
東芝 Aquilion ONE	120kV	0.5mm x 64列	0.703	13	FC4	5mm
GE LightSpeed VCT	120kV	0.65mm x 64列	0.984	9.88	standard	5mm
GE Discovery CT 750HD	120kV	0.65mm x 64列	0.984	9.88	standard	5mm

FC4 ; FedoraCore4

表3 曝射線量と実効線量

	CTDI (mGy)	DLP (mGy-cm)
非造影	15.1 ± 8.2	383.6 ± 227.9
ダイナミック	63.1 ± 84.1	20.4 ± 23.6
動脈相	16.4 ± 7.3	379.7 ± 190.3
門脈相	17.1 ± 7.0	840.6 ± 402.1
遅延相	16.4 ± 7.3	381.0 ± 188.4
合計	—	2036.0 ± 949.0

※ 値は平均値±標準偏差を表す。

CTDI ; CT dose index : CT線量指標、DLP ; dose-length product : 線量長さ積

表4 体重ごとの造影剤の選択と投与量

体重	件数(割合*)	造影剤の種類	投与量	ヨード投与量
50kg未満	45 (18.5%)	イオパミロン350 オムニパーク350	2ml/kg	700mg/kg
50kg以上60kg未満	83 (34.2%)	イオパミロン350 オムニパーク350	100ml	35000mg
60kg以上	115 (47.3%)	イオパミロン370 オムニパーク370	100ml	37000mg

\* 全体 243 件に対する割合を示す。

### 第三節 CT 画像評価

評価を始める前に、対象すべての肝ダイナミック CT が造影剤の皮下漏れや注入の中断、撮影タイミングの遅延などがなく実施された事を確認した。1人の放射線診断医が、肝ダイナミック CT の門脈相・遅延相の画像を使用して、門脈内の造影剤濃度と門脈径を測定した。また、腹水・脾腫・遠肝性側副路の発達の有無の判定を行い、門脈-体循環シャントがない事を確認した。術前に門脈塞栓術を実施した場合は塞栓日より以前の CT 画像を使用した。

門脈径の測定と ROI の設定部位を図 3 に示す。門脈径の測定は肝ダイナミック CT 門脈相のスライス厚 5mm/スライス間隔 5mm の画像で門脈一次分枝の分岐部直前の断面を利用して、門脈本幹の前壁と後壁の接線に垂直な直線を目視で描いて計測した。撮影スライス厚の 2 倍 (1mm) 未満のサイズ計測値は誤差が大きく再現性に乏しいため、測定値の小数点第一位以下は四捨五入した。測定方法の信頼性は、対象の中から 20 件を抽出し、3 回測定して結果が 1mm の単位で一致することで確認した。また、同一の測定者が同一の方法にて、門脈径を 1 ヶ月後に再測定したところ、測定値の差の平均±標準偏差は  $0.061\pm 0.97$  (mm) であった。

門脈濃度の測定は門脈本幹に正円形の ROI を設定し、CT 値を測定して平均値を求めた。門脈濃度の測定は門脈相と遅延相で各々行った。

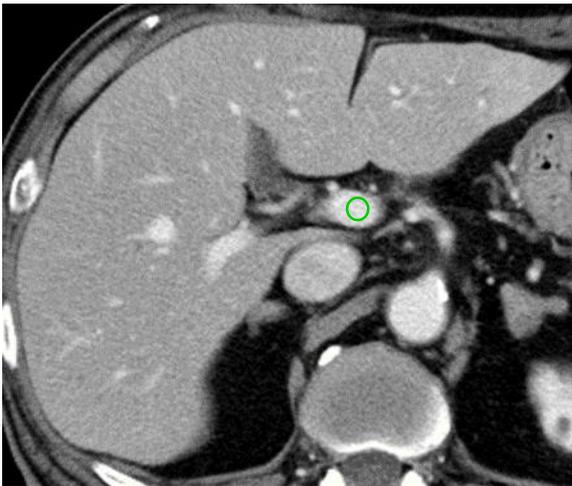
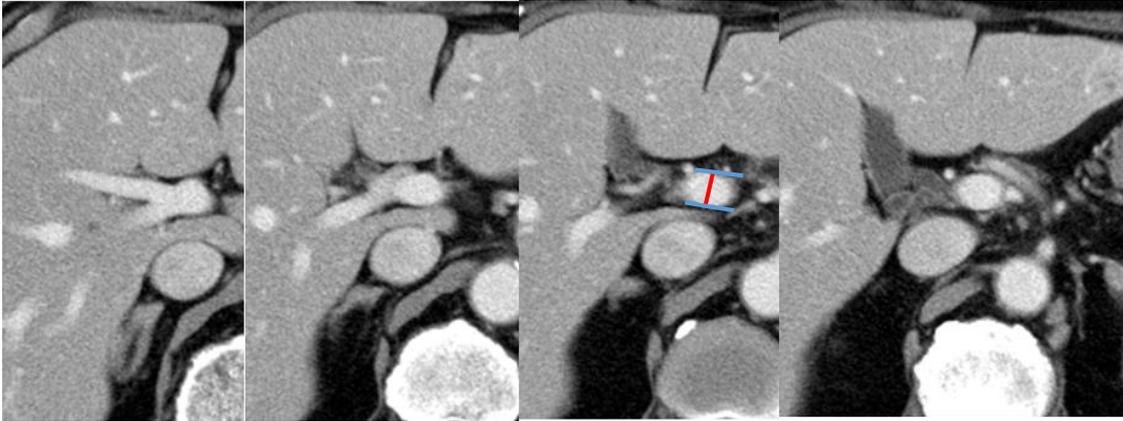
腹水の有無と脾腫、遠肝性側副路の発達の有無は肝ダイナミック CT 門脈相の画像で評価した。脾腫の有無は **spleen index** を用いて判定した<sup>41-42</sup> (図 4)。

遠肝性側副路は胃食道静脈瘤、胃腎シャント、胃脾シャント、傍臍静脈の拡張の所見が認められた場合に「遠肝性側副路の発達あり」と判断した。腹水は骨盤部が撮像範囲外の場合は上腹部の画像のみで有無を判断した。

門脈-体循環シャントの有無は門脈相の画像を用いて判定し、全件でシャントが存在しないことを確認した。

図3 門脈径と門脈濃度の測定方法

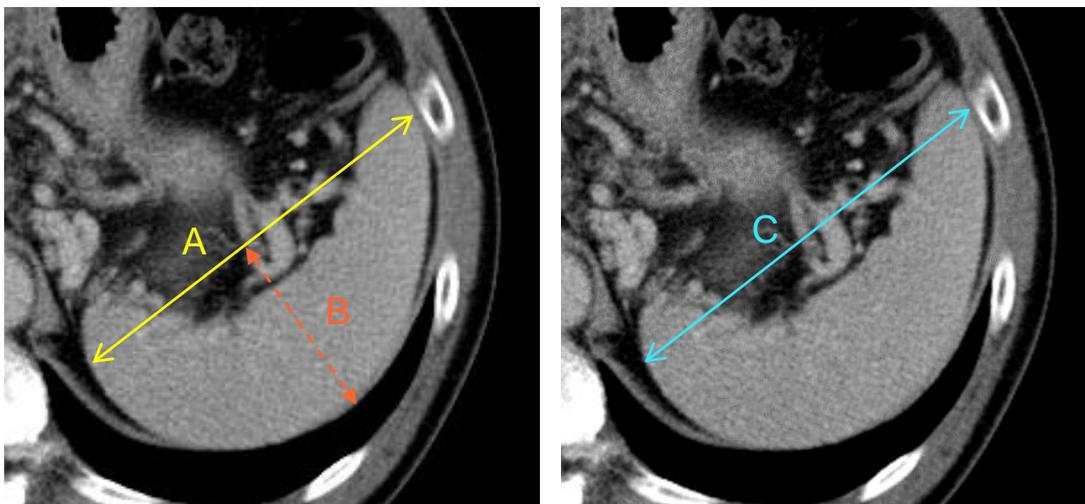
門脈径は門脈一次分枝の分岐部直前の断面において、門脈本幹の前壁と後壁に垂直な直線を目視で描いて計測した。門脈濃度は門脈本幹に正円形の ROI を設定し、平均 CT 値を測定した。図はいずれも門脈相である。



- 門脈本幹の前壁と後壁の接線
- 門脈径の測定部位
- 門脈濃度の関心領域 (ROI) 測定部位

図4 脾腫の判定方法

spleen index ;  $A+B \geq 40\text{cm}$  または  $C \geq 10\text{cm}$  を脾腫ありと判定した。



A ; 黄実線、B ; 朱色点線、C : 青実線

#### 第四節 肝機能評価

肝機能については、ICGR<sub>15</sub>と Child-Pugh 分類による評価を行った。算出のための血液検査はいずれも術前に行われた。

##### 第一項 Child-Pugh スコアの算出方法

Child-Pugh スコアはダイナミック CT と最も近い日付の血液データから算出した。腹水の有無は上述の通り、肝ダイナミック CT 画像から判断した。脳症の項目はカルテに特別な記載がない場合は「脳症はない」と判断した。

##### 第二項 ICGR<sub>15</sub>の算出方法

ICG 試験薬 25mg と無菌蒸留水 5ml の混合液を体重 10kg あたり 1ml の割合で静脈注射し、注射 5 分後、10 分後、15 分後に対側の肘静脈より採血を行い、ICG 濃度を測定した。ICGR<sub>15</sub>は ICG15 分血中停滞率を示し、次式により算出した。

$$\text{ICGR}_{15} (\%) = C_{15}/C_0 \times 100$$

C<sub>15</sub> : 15 分時における ICG 血中濃度 (mg/dl)

C<sub>0</sub> : 投与時の平均 ICG 濃度で、C<sub>0</sub> =1 とした。

ICG 試験は肝ダイナミック CT の前後 29 日以内 (中央値 0 日、-28-29 日) に行われた (図 5、表 5)。ICG 試験が CT 後 1-10 日の間に実施されたのは 75 件 (30.9%) と最多であった。CT 前 10 日以内に行われたのは 47 件 (19.3%)、CT と ICG 試験が同日に行われたのは 38 件 (15.6%) であった。

図5 肝ダイナミックCTとICG試験の実施日の間隔

243件中38件(15.6%)はCTとICG試験は同日に行われた(0日)。CTとICG試験の実施日は最大で29日の差があった。

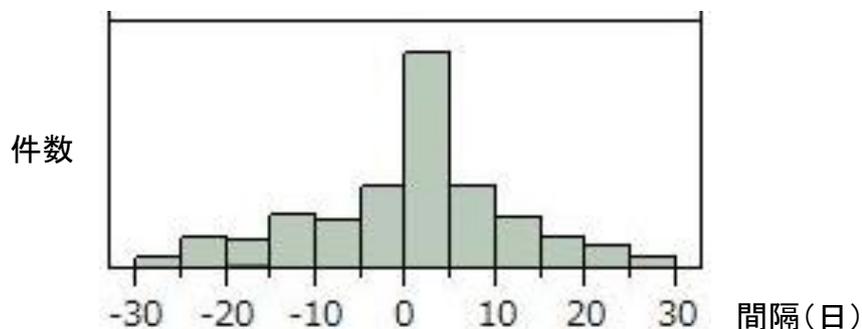


表5 CTとICG試験の実施日の間隔と件数(割合)

ICG試験実施日	CTとの間隔(日)	件数(割合*) 全体243件
CT前	21-28	14(5.8%)
	11-20	30(12.3%)
	1-10	47(19.3%)
CT当日	0	38(15.6%)
CT後	1-10	75(30.9%)
	11-20	28(11.5%)
	21-29	11(4.5%)

\* 全体243件に対する割合を指す。小数点第二位以下は四捨五入した。

## 第五節 肝炎ウイルス感染の有無とその他の背景因子の評価

B型肝炎またはC型肝炎ウイルス感染の有無は術前の血液検査で判定された。HBs抗原、HBe抗原、HCV抗体のいずれかが陽性の場合には「肝炎ウイルスあり」と判断した。HBs抗原、HBe抗原、HCV抗体のすべてが陰性の場合には、「肝炎ウイルスなし」と判断した。HBs抗体のみ陽性（ワクチン接種後、もしくは既感染でウイルス排除後）の場合は「ウイルスなし」に含めた。

肝切除術の既往やTAEの既往は電子カルテの記載から有無を判断し、患者への問診は直接行っていない。

身長と体重は手術目的で入院した日に測定されたものを使用した。BMI (Body Mass Index、以下BMI)は下記の式より算出し、小数点第二位以下は四捨五入した。

$$\text{BMI}=\text{体重 kg}/(\text{身長 m})^2$$

対象となった 243 件のうち、131 件に術前心臓超音波検査が施行されていた（重複患者なし）。心臓超音波検査が行われた 131 件に対しては、左室駆出率（ejection fraction; EF）を抽出した。心臓超音波検査は複数の医師または技師によって施行された。M モードにて左室長軸像を計測し、Teichholz 法にて以下の式より左室容積を算出した。

$$V = 7.0 / 2.4D \times D^3$$

この値を用いて、EF は以下の式で自動計算された。

$$EF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \times 100(\%)$$

LVEDV（left ventricular end-diastolic volume；左室拡張末期容積）

LVESV（left ventricular end-systolic volume；左室収縮末期容積）

## 第六節 統計解析

調査した項目は、性別、年齢、身長、体重、BMI、背景疾患、B型・C型肝炎ウイルス感染の有無、ICGR<sub>15</sub>、Child-Pughスコア、血清T-Bil値、血清アルブミン（以下、Alb）値、プロトロンビン時間%（以下、PT%）、肝切除術の既往、TAEの既往、脾腫・遠肝性側副路の有無、腹水の有無、肝ダイナミックCTの門脈相、遅延相での門脈濃度、門脈径である。

対象の背景因子について、肝炎ウイルスの有無による有意差がないか確認した（対応のないt検定）。また、CTで測定した門脈濃度と門脈径に、TAE・肝切除の既往や脾腫、遠肝性側副路の発達の有無による有意差がないか確認した（対応のないt検定）。また、術前に心臓超音波検査が施行された対象については、左室駆出率と門脈濃度に相関がないことを確認した（単回帰分析）。

調査項目のうち定量的変数（連続変数）については、ICGR<sub>15</sub>や門脈濃度と関係がある因子を特定するため、ノンパラメトリック法にて多変量の相関を解析し、Spearmanの相関係数を比較した。相関の強さは相関係数0.7以上を強い相関、0.4-0.7を中等度の相関、0.2-0.4を弱い相関、0.2未満をほとんど相関はないと判断した（Guildford's Rule of Thumb）<sup>43-45</sup>。統計学的有意であり、相関係数0.2以上の相関が認められた因子に単回帰分析を施行した。ICGR<sub>15</sub>との相関が有意であった項目を抽出し、最小二乗法による多重回帰分析を追加して、門脈

濃度と  $ICGR_{15}$  の相関が統計学的有意であるかを検証した。多重回帰分析では、相関が強い（相関係数 0.7 以上）項目同士は  $ICGR_{15}$  との相関係数が最も大きい因子 1 つを選択して解析に使用した。

また、 $ICGR_{15}$  異常群と正常群での門脈濃度の比較を行い、有意差があるかを検証した（対応のない t 検定）。

門脈濃度から  $ICGR_{15}$  を予測する値（回帰式）が得られない場合は、門脈濃度の値から対象を 4 グループに分類し、グループごとに  $ICGR_{15}$  高値（異常）の割合を算出する事とした。 $ICGR_{15}$  高値（異常）となる割合が 50%以上となるグループの門脈濃度を肝機能低下の可能性のある値と判断した。また、各グループの  $ICGR_{15}$  の値に有意差があるかを検証した。

$ICGR_{15}$  は正規分布に近似させるため自然対数に変換した値（ $\log ICGR_{15}$ ）を用いた。統計ソフトは JMP10 (SAS Institute Japan) を使用し、p 値は 0.05 未満の場合に統計学的に有意であると判断した。

### 第三章 結果

#### 第一節 対象の背景

対象の背景を表 6 に示す。年齢の中央値（範囲）は 66（17-85）歳、身長  
の中央値（範囲）は 164（116-186）cm、体重の中央値（範囲）は 58.6（33.7-91.8）  
kg、BMI の中央値（範囲）は 22.4（15.8-31.4）であった。ICGR<sub>15</sub> の中央値（範  
囲）は 8.88（0.7-42.86）、Child-Pugh 分類では肝機能が最も良い Child-Pugh A  
に分類されたのは 227 件で、全体の 93.4% を占めた。Child-Pugh B は 16 件（6.6%）、  
Child-Pugh C は 1 件（0.4%）であった。

対象とした 243 件のうち、肝切除の既往があったのは 61 件（25.1%）、TAE  
の既往があったのは 34 件（14.0%）であった。

背景因子の肝炎ウイルス感染の有無による比較を表 7 に示す。肝炎ウイルス  
感染の有無によって、年齢、身長、体重、BMI、Child-Pugh スコア、血清 T-Bil  
値、血清 Alb 値、PT% に有意差を認めなかった。ICGR<sub>15</sub> は「肝炎ウイルス感染  
あり」の群が「ウイルス感染なし」の群より有意に高かった（図 6）。

肝ダイナミック CT の門脈相と遅延相での門脈濃度の中央値（範囲）は、門  
脈相で 171.6（108.9-243.1）HU、遅延相で 123.3（86.4-171.9）HU であった。遅延  
相の門脈濃度は門脈相より 243 件全てで低下した。

肝炎ウイルスの有無による門脈濃度の比較を図 7 に示す。門脈相、遅延相の門脈濃度ともに、肝炎ウイルス (HBV・HCV) 感染の有無によって門脈濃度に有意差を認めなかった (門脈相  $p=0.8397$ 、遅延相  $p=0.8779$ )。腹水の有無による門脈濃度の比較を図 8 に示す。門脈相、遅延相の門脈濃度ともに、腹水の有無による有意差は認められなかった (門脈相  $p=0.847$ 、遅延相  $p=0.5179$ )。肝切除術の既往の有無による門脈濃度の比較を図 9 に示す。門脈相、遅延相の門脈濃度ともに、肝切除の既往の有無による有意差は認めなかった (門脈相  $p=0.1406$ 、遅延相  $p=0.4458$ )。TAE の既往の有無による門脈濃度の比較を図 10 に示す。門脈相、遅延相の門脈濃度ともに、TAE の既往の有無による有意差を認めなかった (門脈相  $p=0.3038$ 、遅延相  $p=0.8444$ )。

門脈径の中央値 (範囲) は 12 (8-18) mm であった。肝炎ウイルス感染の有無による門脈径の比較を図 11 に示す。門脈径に肝炎ウイルスの有無による有意差は認められなかった ( $p=0.6056$ )。また、肝切除の有無によっても有意差を認めなかった ( $p=0.8875$ )。TAE の既往の有無による有意差も認められなかった ( $p=0.9888$ )。

脾腫の有無による  $ICGR_{15}$  と門脈径、門脈濃度の比較を表 8 に示す。脾腫の有無で統計学的有意差を認めたのは、門脈径と遅延相の門脈濃度であった。「脾

腫あり」の群は、「脾腫なし」の群より門脈径が太く、遅延相の門脈濃度は低かった ( $p=0.0384$ )。脾腫の有無と門脈濃度の比較を図 12 に示す。

遠肝性側副路の発達の有無による  $ICGR_{15}$  と門脈径、門脈濃度の比較を表 9 に示す。遠肝性側副路の有無で統計学的有意差を認めたのは  $ICGR_{15}$  のみであった。「遠肝性側副路の発達あり」の群は、「遠肝性側副路発達なし」の群より  $ICGR_{15}$  が高値であった (図 13、 $p=0.0184$ )。

術前に心臓超音波検査を施行された 131 件の左室駆出率 (ejection fraction; EF) の中央値 (範囲) は 69 (46-85) % であった。EF が 55% 未満の患者は 4 名 (3.1%) であった。EF と門脈濃度の関係を図 14 に示す。EF と門脈相の門脈濃度の相関係数は 0.046 ( $p=0.6034$ )、EF と遅延相の門脈濃度の相関係数は 0.68 ( $p=0.4401$ ) で、門脈相、遅延相の門脈濃度ともに、EF との有意な相関は認められなかった。

表 6 対象の背景

項目	件数 / *中央値 (範囲)
年齢 (歳) *	66 (17-85)
身長 (cm) *	164 (116-186)
体重 (kg) *	58.6 (33.7-91.8)
BMI *	22.4 (15.8-31.4)
ICGR <sub>15</sub> (%) *	8.88 (0.7-42.86)
Child-Pugh分類 (A/B/C)	226/16/1
血清T-Bil値 (mg/dl) *	0.8 (0.2-2.7)
血清Alb値 (g/dl) *	3.9 (2.4-5)
PT% *	100 (28-100)
腹水 (あり/なし)	32/211
HBV・HCV(陽性/陰性)	82/161
肝切除術の既往 (あり/なし)	61/182
TAEの既往 (あり/なし)	34/209
脾腫 (あり/なし)	40/203
遠肝性側副路発達 (あり/なし)	13/230

BMI ; Body Mass Index

ICGR<sub>15</sub> ; インドシアニンググリーン試験 15 分値

T-Bil ; 総ビリルビン

Alb ; アルブミン

PT% ; プロトロンビン時間

HBV ; B 型肝炎ウイルス

HCV ; C 型肝炎ウイルス

TAE ; Transcatheter Arterial Embolization : 肝動脈塞栓術

表7 肝炎ウイルスの有無による比較

ICGR<sub>15</sub> は「肝炎ウイルスあり」の群が「ウイルスなし」の群に比べ、有意に高値であった。その他の項目には肝炎ウイルスの有無による有意差はなかった。

	ウイルスあり n=82	ウイルスなし n=161	p値
年齢 (歳)	65 (34-83)	66 (17-85)	0.41
身長 (cm)	164.6 (139.7-186.0)	163.5 (116-181.2)	0.94
体重 (kg)	59 (37.3-84.5)	58.1 (33.7-91.8)	0.78
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 (15.8-30.1)	22.2 (16.2-31.4)	0.80
血清総ビリルビン値 (mg/dl)	0.8 (0.3-2.7)	0.8 (0.2-1.9)	0.34
血清アルブミン値 (g/dl)	4.0 (2.6-5.0)	3.9 (2.4-4.9)	0.05
PT%	100 (41-100)	100 (28-100)	0.23
Child-Pughスコア	5 (5-8)	5 (5-10)	0.29
ICGR <sub>15</sub> (%)	9.71 (0.7-42.86)	8.33 (1.12-41.68)	<0.01†

値は中央値 (範囲) を示す。

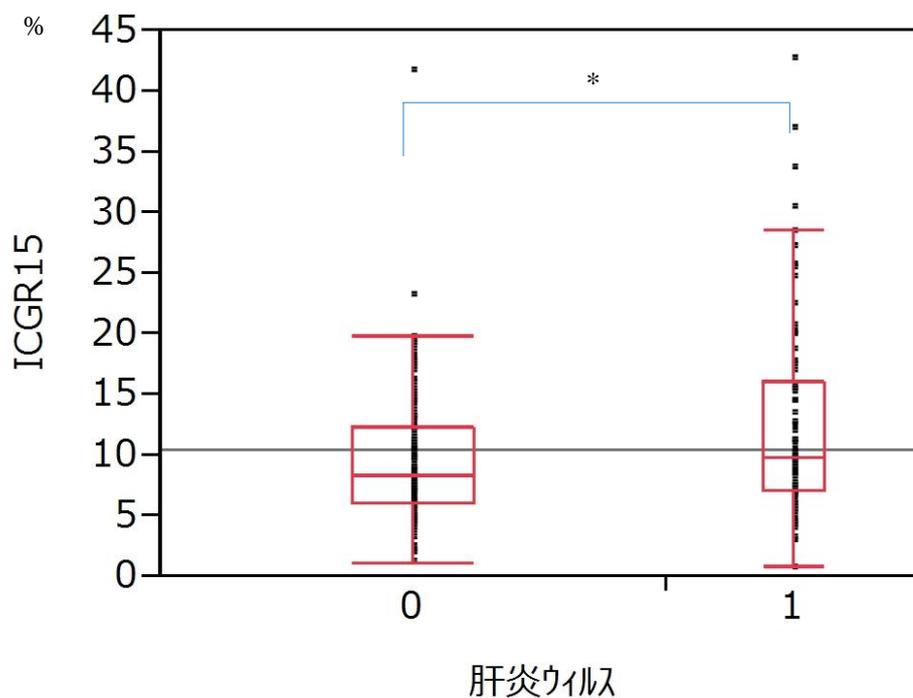
全体 n=243、肝炎ウイルスあり n=82、ウイルスなし n=161

† 統計学的有意、 p<0.05

図6 肝炎ウイルスの有無によるICGR<sub>15</sub>の比較

肝炎ウイルスなし (0) 161件、ウイルスあり (1) 82件、計243件

ICGR<sub>15</sub>は「肝炎ウイルスあり」の群が「ウイルスなし」の群に比べ、有意に高値であった。



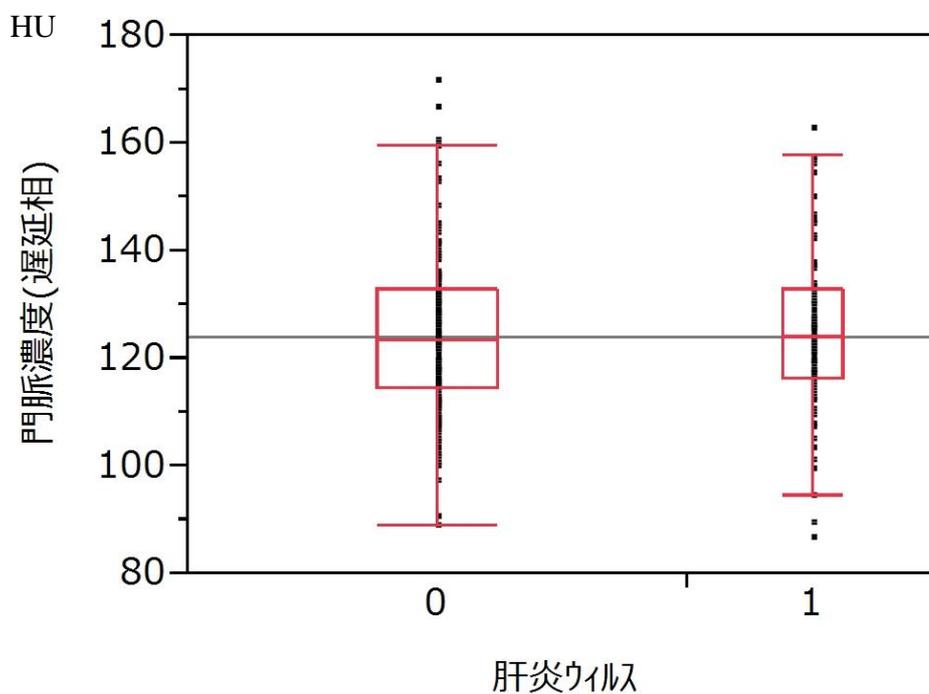
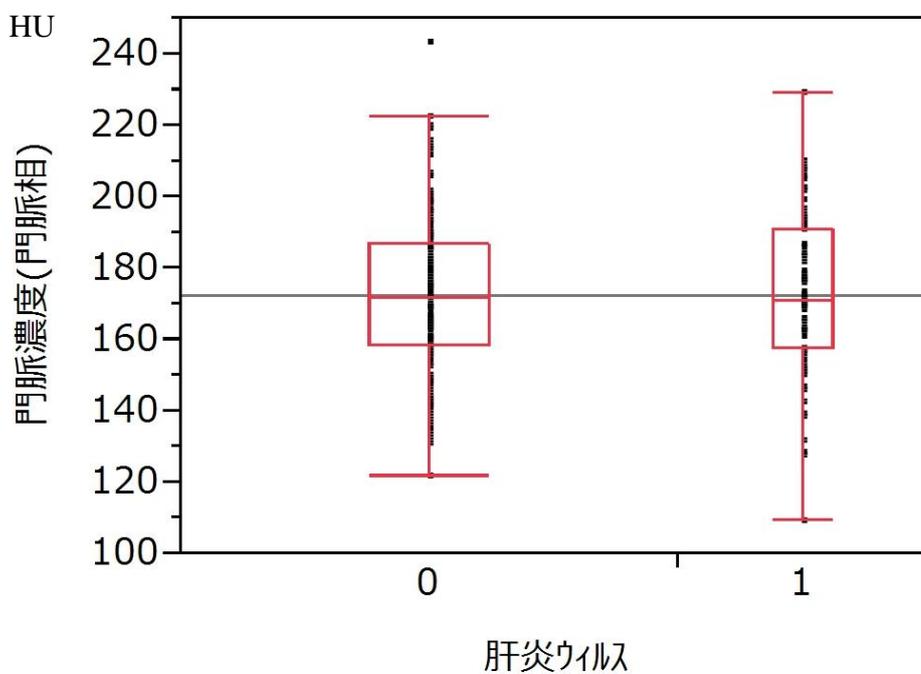
※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

\* 統計学的有意、 $p < 0.05$

図7 肝炎ウイルスの有無による門脈濃度の比較

肝炎ウイルスなし (0) 161件、ウイルスあり (1) 82件、計 243件

門脈相、遅延相の門脈濃度に肝炎ウイルスの有無による有意差はなかった。

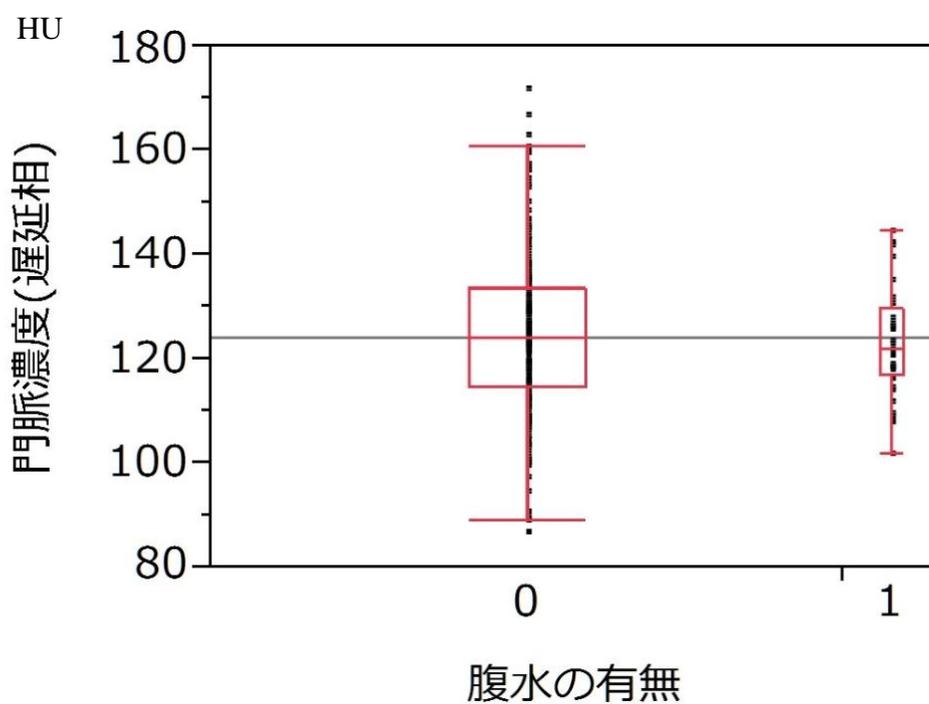
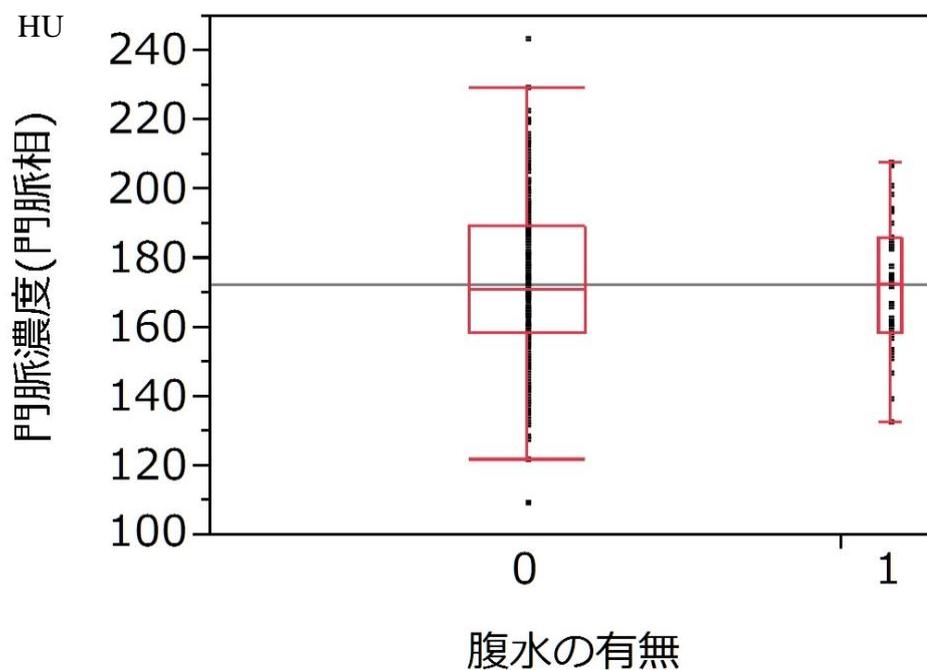


※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

図8 腹水の有無による門脈濃度の比較

腹水なし (0) 211 件、腹水あり (1) 32 件、計 243 件

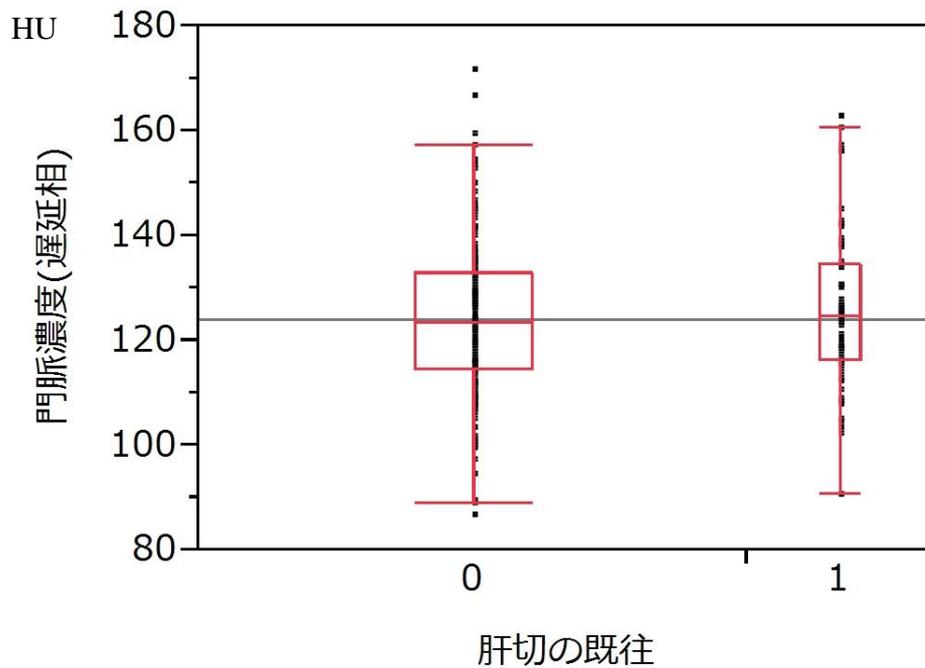
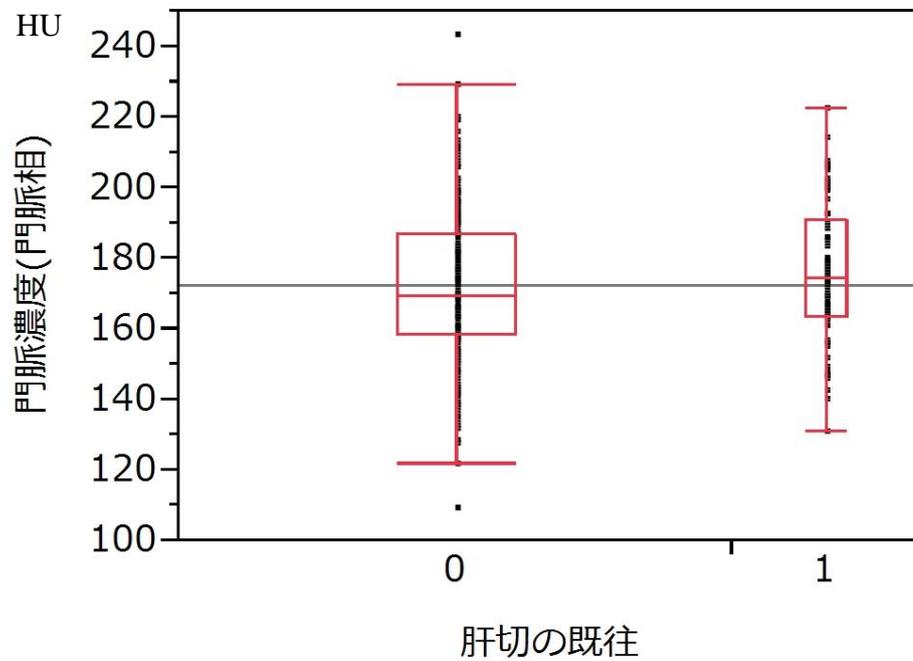
門脈相、遅延相の門脈濃度に腹水の有無による有意差はなかった。



※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

図9 肝切除の既往の有無による門脈濃度の比較

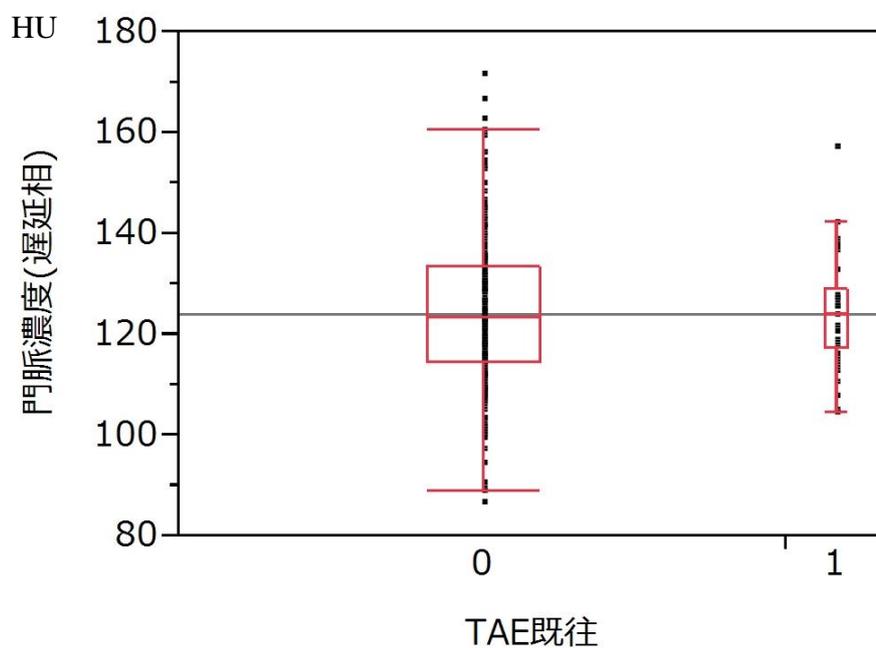
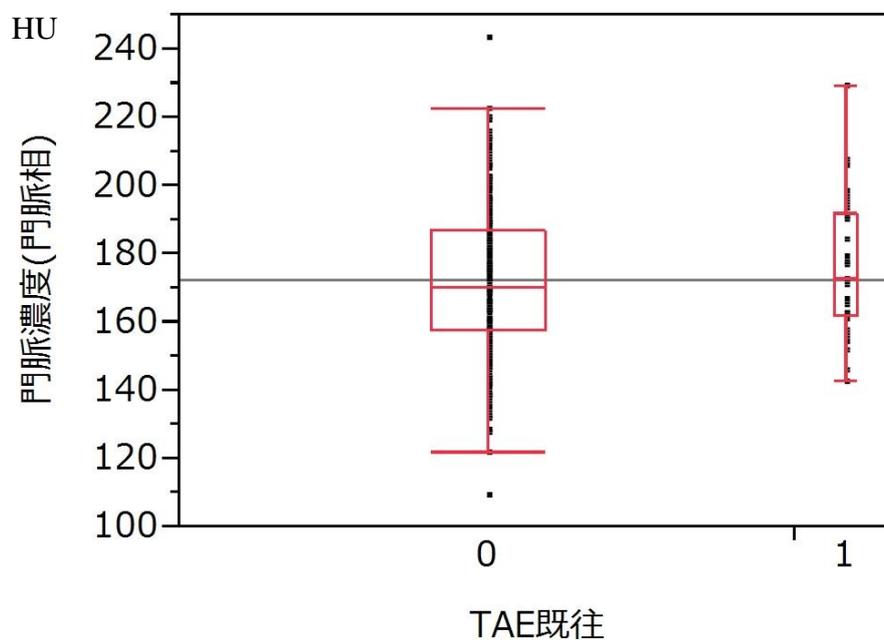
肝切除の既往なし (0) 182 件、肝切除の既往あり (1) 61 件、計 243 件  
門脈相、遅延相の門脈濃度に肝切除の既往の有無による有意差はなかった。



※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

図 10 TAE の既往の有無による門脈濃度の比較

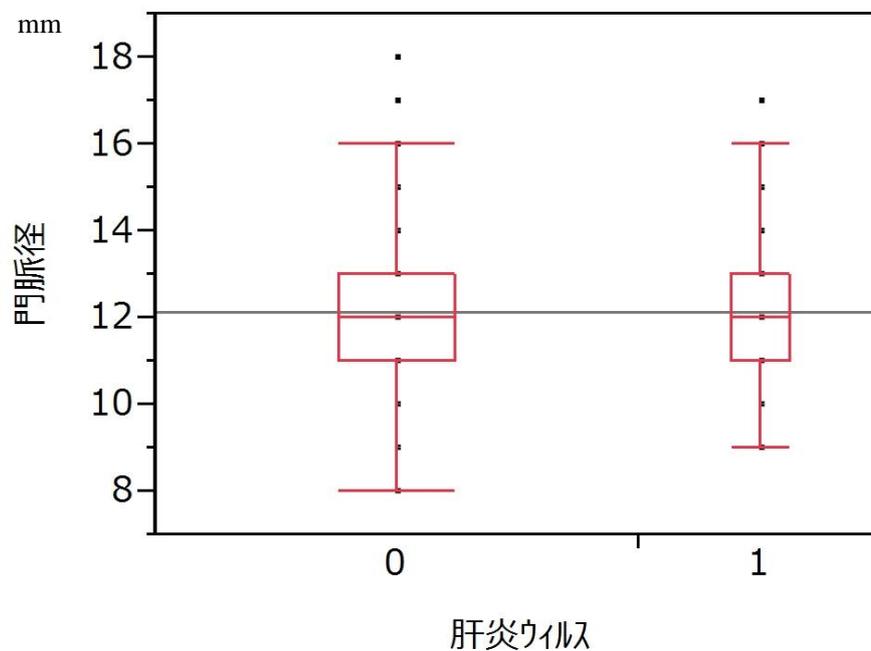
TAE 既往なし (0) 210 件、TAE 既往あり (1) 33 件、計 243 件  
門脈相、遅延相の門脈濃度に TAE の有無による有意差はなかった。



※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

図 11 肝炎ウイルスの有無による門脈径の比較

肝炎ウイルスなし (0) 161 件、ウイルスあり (1) 82 件、計 243 件  
門脈径には肝炎ウイルスの有無による有意差はなかった。



※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

表 8 脾腫の有無による比較

脾腫の有無で統計学的有意差を認めしたのは門脈径と遅延相の門脈濃度であった。「脾腫あり」の群は、「脾腫なし」の群より門脈径が太く、遅延相の門脈濃度は低かった。

	全体	脾 腫		
		あり n=40	なし n=203	p値
ICGR <sub>15</sub> (%)	8.88 (0.7-42.86)	9.92 (0.7-42.86)	8.66 (1.18-41.68)	0.0595
門脈径(mm)	11.9 (8.3-18)	13 (9-16)	12 (8-18)	0.0159†
門脈濃度[門脈相] (HU)	171.6 (108.9-243.1)	166 (127.8-211.6)	172.6 (108.9-243.1)	0.1267
門脈濃度[遅延相] (HU)	123.3 (86.4-171.9)	118.5 (90.7-157.5)	123.4 (86.4-171.9)	0.0326†

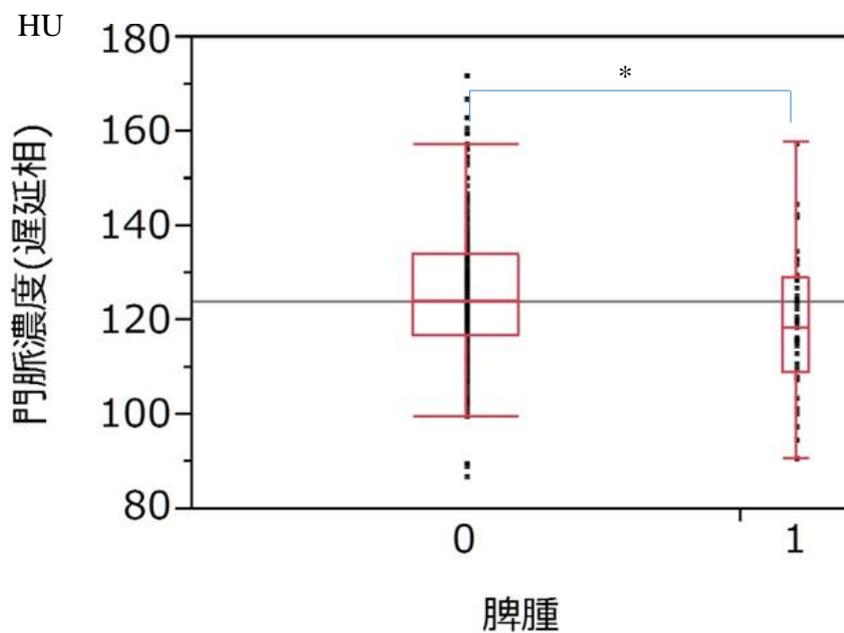
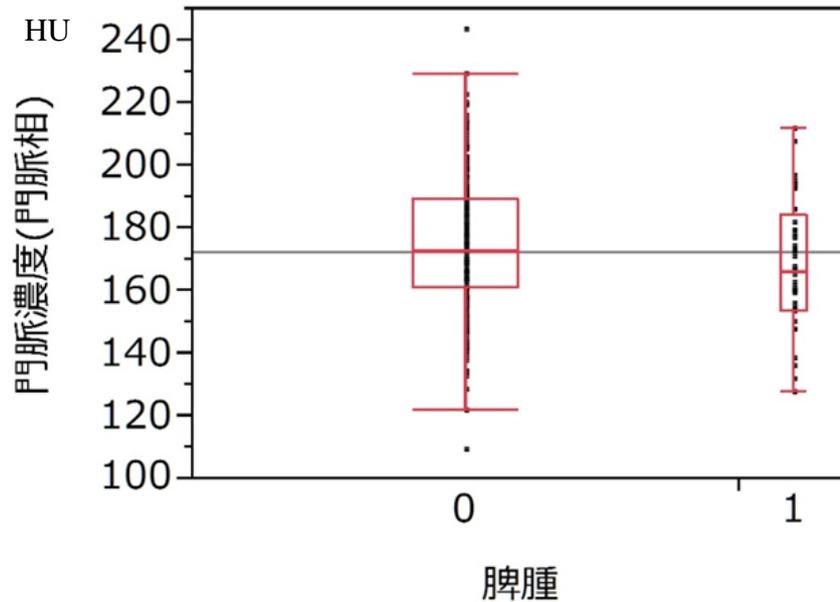
※ 値は範囲(中央値)を示す。

† 統計学的有意、 $p < 0.05$

図 12 脾腫の有無による門脈濃度の比較

脾腫なし (0) 203 件、脾腫あり (1) 41 件、計 243 件

遅延相の門脈濃度は「脾腫あり(1)」の患者は「なし(0)」の患者より有意に低かった。門脈相の門脈濃度には脾腫の有無による有意差を認めなかった。



※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値  
\* 統計学的有意、 $p < 0.05$

表 9 遠肝性側副路の有無による比較

遠肝性側副路の有無で統計学的有意差を認めたのは ICGR<sub>15</sub> のみであった。「遠肝性側副路の発達あり」の群は、「側副路発達なし」の群より ICGR<sub>15</sub> が高値であった。

	全体	遠肝性側副路の発達		
		あり n=13	なし n=230	p値
ICGR <sub>15</sub> (%)	8.88 (0.7-42.86)	14.78 (4.04-41.68)	8.67 (0.7-42.86)	0.0184†
門脈径(mm)	11.9 (8.3-18)	13 (9-16)	12 (8-18)	0.6119
門脈濃度[門脈相] (HU)	171.6 (108.9-243.1)	166.1 (137.9-207.4)	171.7 (108.9-243.1)	0.8184
門脈濃度[遅延相] (HU)	123.3 (86.4-171.9)	118.7 (107.3-157.5)	123.6 (86.4-171.9)	0.8394

※ 値は範囲(中央値)を示す。

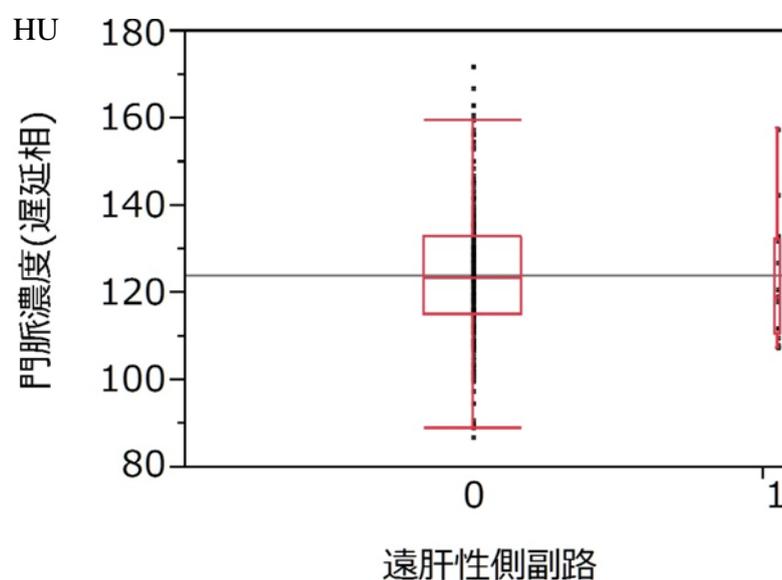
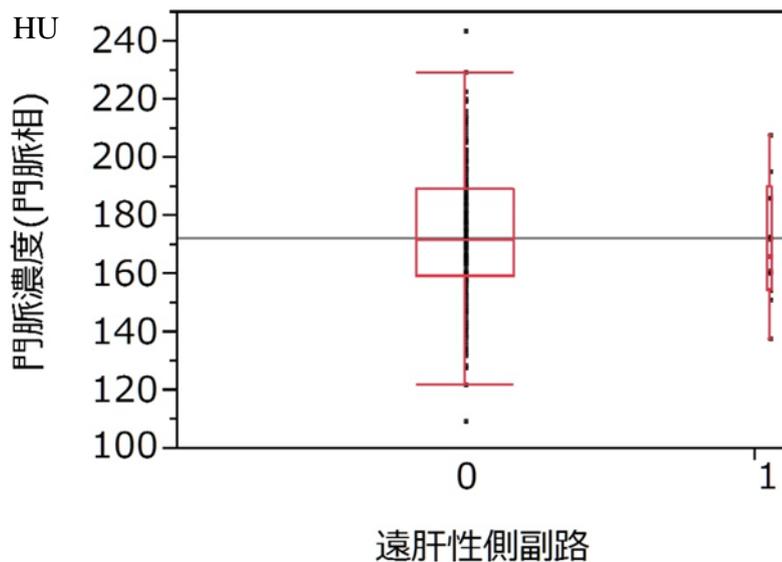
† 統計学的有意、 p<0.05

図 13 遠肝性側副路の発達の有無による門脈濃度の比較

遠肝性側副路の発達なし (0) 231 件、

遠肝性側副路の発達あり (1) 13 件、計 243 件

門脈相、遅延相の門脈濃度ともに、遠肝性側副路の発達の有無による有意差は認められなかった。



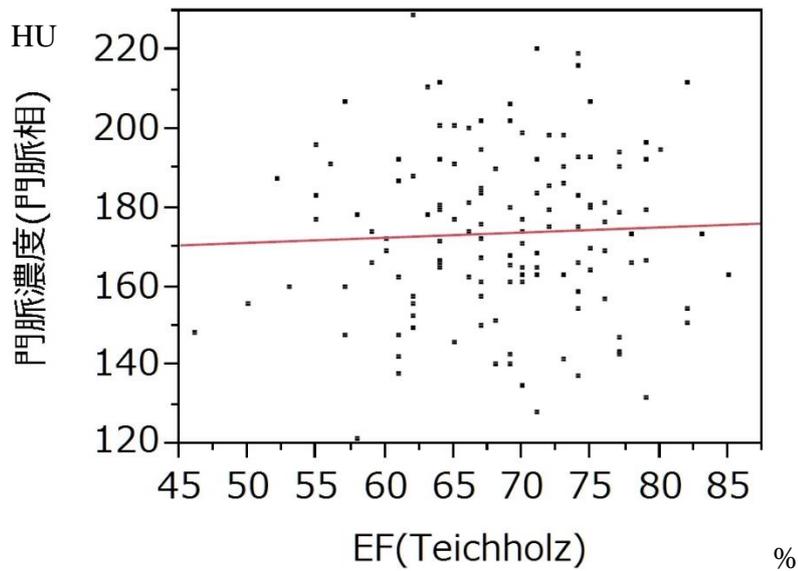
※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

図 14 心臓超音波検査による左室駆出率と門脈濃度の関係

左室駆出率 (ejection fraction; EF) と門脈濃度に有意な相関を認めなかった (門脈相  $p=0.6034$ 、遅延相  $P=0.4401$ )。

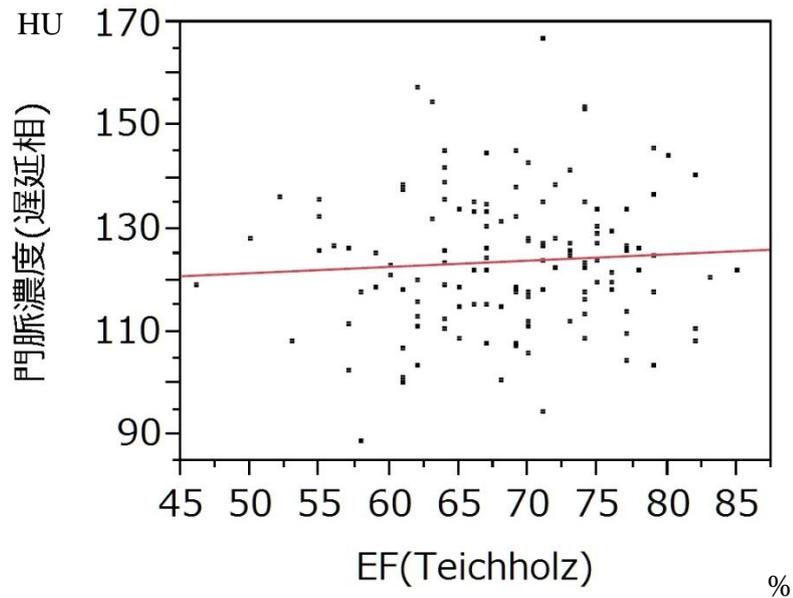
【13a】 門脈濃度(門脈相) =  $164.6509 + 0.1306588 * EF$

自由度調整 R2 ; -0.00564



【13b】 門脈濃度(遅延相) =  $115.43127 + 0.1209052 * EF$

自由度調整 R2 ; -0.00309

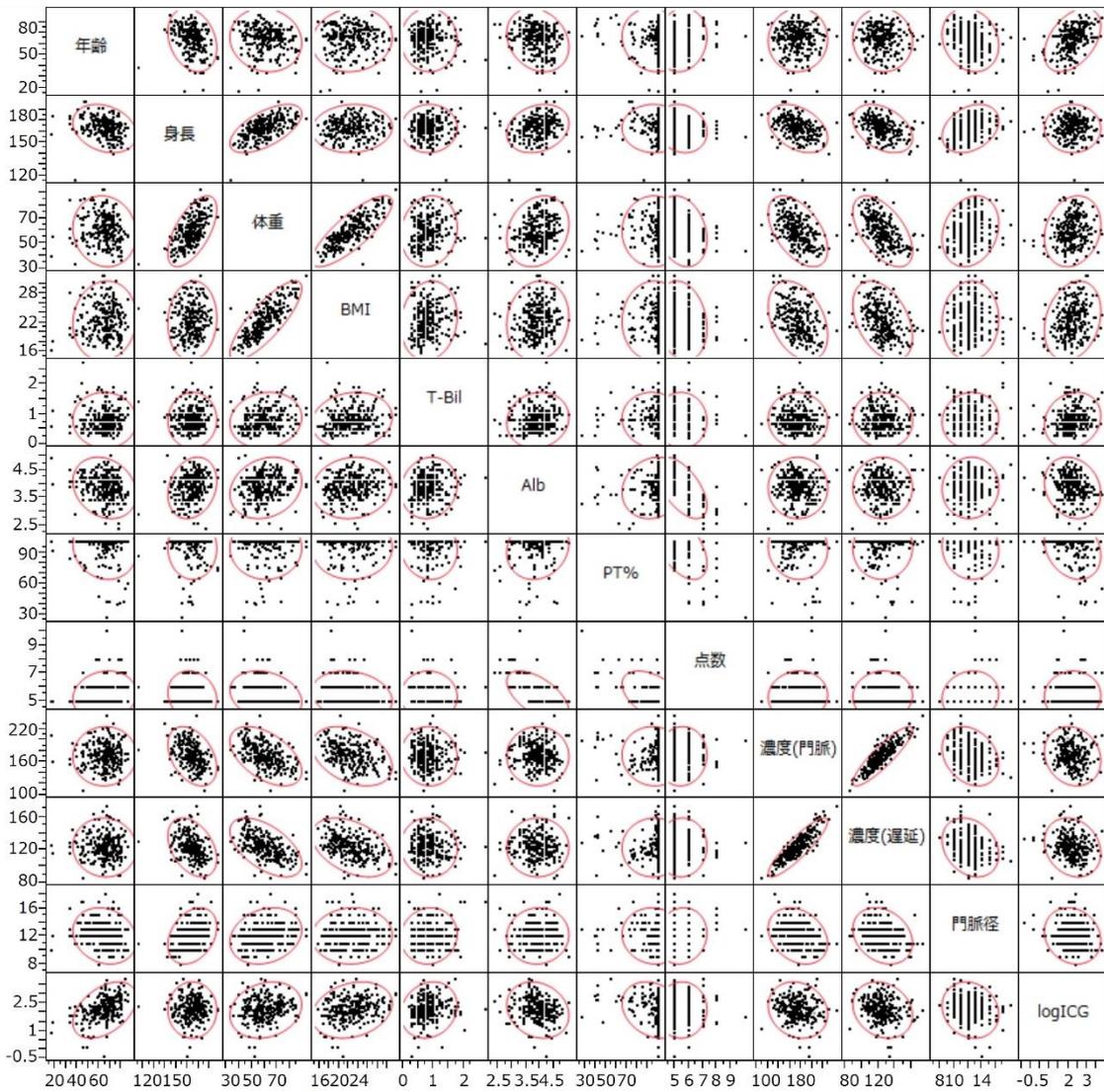


## 第二節 門脈濃度と ICGR<sub>15</sub> の関係

### 〈多変量の相関〉

調査項目の多変量の相関と散布図を示す（表10、図15）。多変量の相関解析において、ICGR<sub>15</sub>との相関が統計学的有意であった因子は、年齢、体重、BMI、血清T-Bil、血清Alb、PT%、門脈相と遅延相の門脈濃度、門脈径であった。相関係数において、ICGR<sub>15</sub>と身長、Child-Pughスコアに有意な相関は認められなかった。ICGR<sub>15</sub>と門脈相の門脈濃度との相関は統計学的有意であったが、相関係数は-0.18（ $p < 0.01$ ）と低かった。遅延相の門脈濃度との相関係数は-0.24（ $p < 0.01$ ）で弱い相関が認められた。すべての独立変数の分散拡大係数は10未満であり、多重共線性は認められなかった。

図 15 多変量の相関（散布図）



門脈相と遅延相の門脈濃度、体重と BMI には直線に近い分布が認められ、強い相関が示唆される。

表 10 多変量の相関（相関係数の比較）

門脈相と遅延相の門脈濃度は相関係数 0.86、体重と BMI は相関係数 0.81 で強い相関が認められた。

年齢												
-0.32 <.01	身長											
-0.13 0.04†	0.61 <.01†	体重										
0.06 0.36	0.09 0.14	0.81 <.01†	BMI									
0.03 0.62	0.06 0.35	0.14 0.03†	0.17 <.01†	T-Bil								
-0.21 <.01†	0.23 <.01†	0.21 <.01†	0.10 0.13	0.13 0.04	Alb							
-0.11 0.10	-0.004 0.95	-0.05 0.43	-0.05 0.42	-0.19 <.01†	0.16 0.01†	PT%						
0.07 0.25	-0.18 <.01†	-0.24 <.01†	-0.18 <.01†	-0.03 0.59	-0.56 <.01†	-0.20 <.01†	点数					
0.03 0.61	-0.44 <.01†	-0.53 <.01†	-0.36 <.01†	-0.06 0.36	-0.04 0.54	0.01 0.93	0.06 0.35	濃度 門脈相				
-0.06 0.38	-0.43 <.01†	-0.59 <.01†	-0.43 <.01†	-0.07 0.30	-0.03 0.62	0.02 0.72	0.08 0.19	0.86 <.01†	濃度 遅延相			
-0.21 <.01	0.31 <.01	0.23 <.01	0.05 0.44	-0.01 0.83	0.05 0.47	-0.05 0.45	-0.07 0.27	-0.26 <.01†	-0.25 <.01†	門脈 径		
0.42 <.01†	0.03 0.59	0.20 <.01†	0.24 <.01†	0.20 <.01†	-0.20 <.01†	-0.24 <.01†	0.04 0.49	-0.18 <.01†	-0.24 <.01†	-0.13 0.04†	ICGR	

上段: Spearmanの順位相関係数(ノンパラメトリック法)  
下段: p値  
† 統計学的有意、p<0.05

※ 相関の強さ(相関係数) ; 統計学的有意な項目のみ色分けした。

- 強い(0.7以上)
- 中等度(0.4-0.7)
- 弱い(0.2-0.4)
- ほぼ相関なし

BMI ; Body Mass Index

T-Bil ; 血清総ビリルビン

Alb ; 血清アルブミン

PT% ; プロトロンビン時間

濃度 ; 門脈濃度

ICGR ; インドシアニングリーン試験 15 分値

〈単回帰分析〉

多重回帰分析を行う前に、多変量の相関において門脈濃度および ICGR<sub>15</sub> と相関が認められた因子について、各々単回帰分析を追加した。

表 10 より、門脈濃度との相関が統計学的有意であったのは、他相の門脈濃度、身長、体重、BMI、門脈径、ICGR<sub>15</sub> であった。

門脈相と遅延相の門脈濃度には正の相関が認められた (図 16)。相関係数 0.86 で強い相関であった ( $p < 0.0001$ )。

門脈相および遅延相の門脈濃度と身長・体重・BMI との相関を図に示す (図 17-18)。門脈相の門脈濃度と身長・体重・BMI の相関係数は身長-0.44 (中等度)、体重-0.53 (中等度)、BMI-0.36 (弱い相関) であった。自由度調整 R<sup>2</sup> は各々 0.15、0.26、0.13 で、直線回帰式への当てはまりがよいとは言えなかった (図 17)。

遅延相の門脈濃度と身長・体重・BMI にも負の相関が認められ、相関係数は身長-0.43、体重-0.59、BMI-0.43 でいずれも相関の強さは中等度であった。自由度調整 R<sup>2</sup> は各々身長 0.15、体重 0.31、BMI 0.17 であり、身長と BMI の直線回帰式への当てはまりがよいとは言えなかった (図 18)。

続いて、門脈相・遅延相の門脈濃度と門脈径の関係を図 19 に示す。門脈径と門脈相・遅延相の門脈濃度には負の相関が認められた。相関係数は門脈相 -0.26、遅延相 -0.25 で弱い相関であった。自由度調整 R<sup>2</sup> は各々 0.07、0.06 で

当てはまりはよくなかった。さらに門脈径と身長・体重・BMIとの相関解析を追加したところ、門脈径と身長・体重には正の相関が認められ（図 20）、相関係数は身長 0.31、体重 0.23 で弱い相関であった。自由度調整 R<sup>2</sup> は各々 0.10、0.05 で回帰式への当てはまりがよいとは言えなかった。門脈径と BMI に有意な相関は認められなかった。

表 10 より、ICGR<sub>15</sub> との相関が統計学的有意であったのは、年齢、体重、BMI、血清 T-Bil、血清 Alb、PT%、門脈相・遅延相の門脈濃度、門脈径であった。各々の因子との単回帰分析を図示する（図 21-25）。

ICGR<sub>15</sub> と年齢・体重・BMI には正の相関が認められた（図 21）。相関係数は年齢 0.42 で中等度、体重 0.20、BMI 0.24 で弱い相関であった。自由度調整 R<sup>2</sup> は各々 0.20、0.03、0.06 で回帰式への当てはまりがよいとは言えなかった。

ICGR<sub>15</sub> と血清 T-Bil には正の相関が、血清 Alb、PT% には負の相関が認められた（図 22）。相関係数は血清 T-Bil が 0.21、Alb -0.20、PT% -0.24 で弱い相関が認められた。自由度調整 R<sup>2</sup> は各々 0.02、0.03、0.06 で回帰式への当てはまりはよくなかった。

ICGR<sub>15</sub> と門脈径には負の相関が認められた（図 23）。相関係数 -0.13 で統計学的有意であったが、相関は弱かった。自由度調整 R<sup>2</sup> は 0.02 で回帰式への当てはまりはよくなかった。

ICGR<sub>15</sub>と門脈相の門脈濃度には負の相関が認められた(図 24)。統計学的有意であったが、相関係数-0.18 で相関は弱かった。自由度調整 R<sup>2</sup> は 0.02 で回帰式への当てはまりはよくなかった。

ICGR<sub>15</sub>と遅延相の門脈濃度には負の相関が認められた(図 25)。相関係数-0.24 で弱い相関であった。自由度調整 R<sup>2</sup> は 0.04 で回帰式への当てはまりはよくなかった。

門脈相または遅延相の門脈濃度から ICGR<sub>15</sub>の値を予測する有意な回帰式は求められなかった。

図 16 門脈相と遅延相の門脈濃度の関係

門脈相と遅延相の門脈濃度は正の相関が認められた。相関係数 0.86 で強い相関であった。直線回帰式を下記に示す。

- ◆ 回帰式 ; 門脈濃度(遅延相) = 22.053245 + 0.5914995\*門脈濃度(門脈相)  
自由度調整 R2 ; 0.79

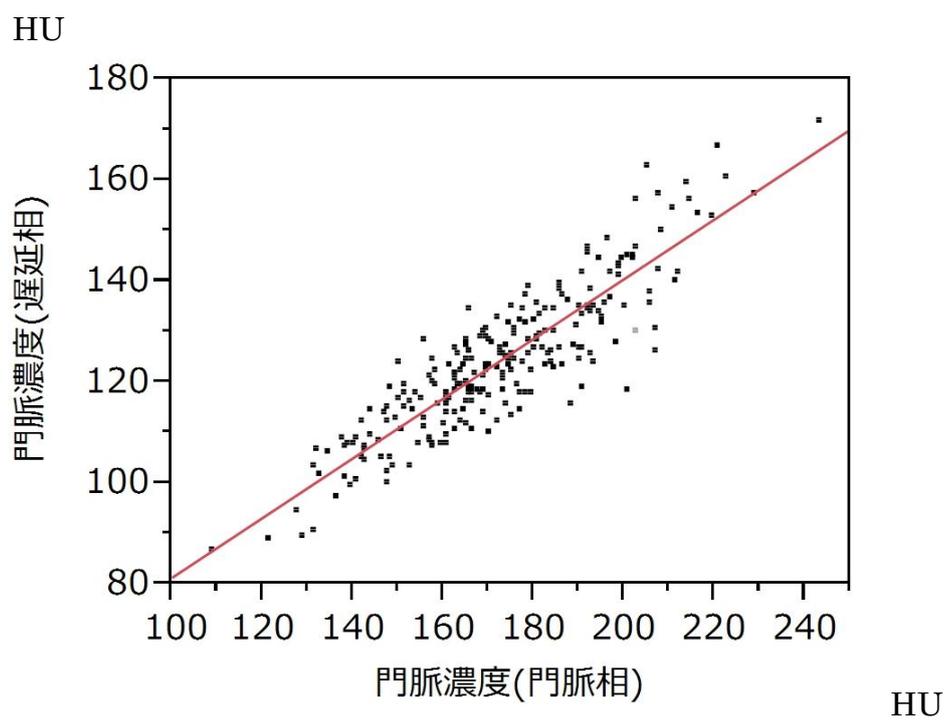
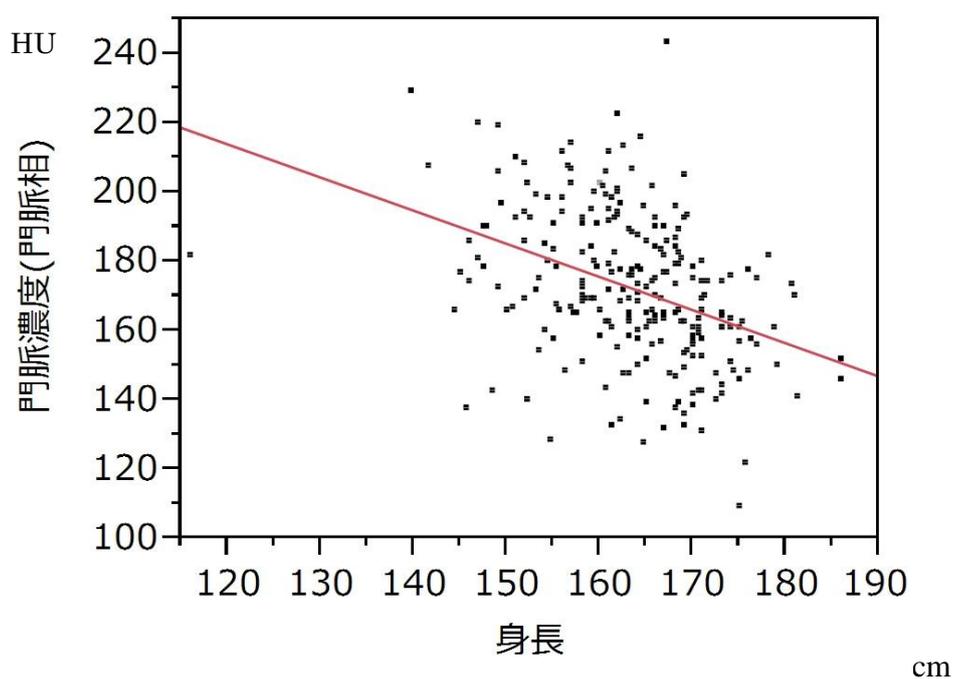


図 17 門脈相の門脈濃度と身長・体重・BMI の関係

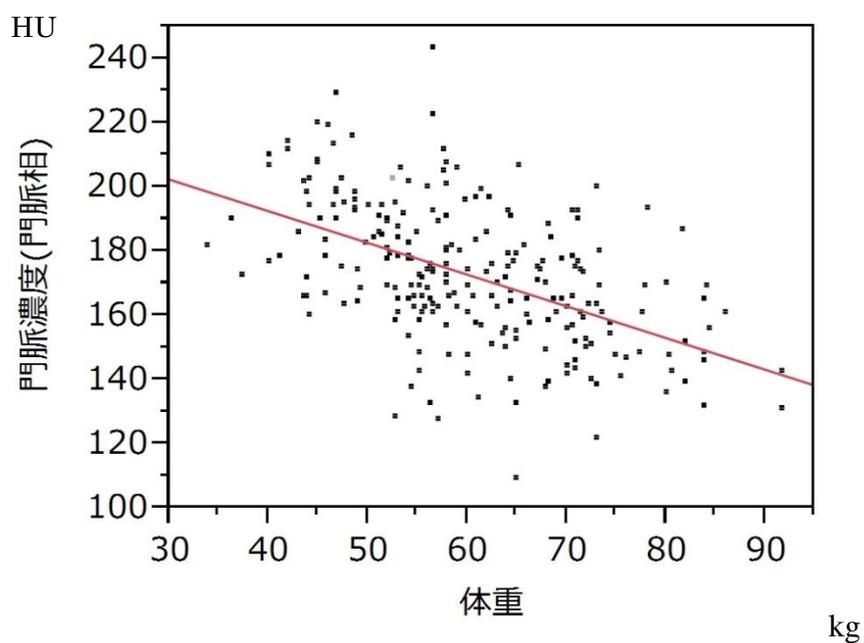
門脈相の門脈濃度と身長・体重・BMI には負の相関が認められた。相関係数は身長 -0.44、体重 -0.53 で中等度の相関、BMI -0.36 で弱い相関を認めた。直線回帰式を下記に示す【17 a-c】。自由度調整 R2 は各々0.15、0.26、0.13 で、回帰式への当てはまりがよいとは言えない。

【17a】 門脈濃度(門脈相) = 328.84466 - 0.9577556\*身長、自由度調整R2 ; 0.15



【17b】 【17c】 次ページ

【17b】 門脈濃度(門脈相) = 231.93694 - 0.9859487\*体重、自由度調整R2 ; 0.26



【17c】 門脈濃度(門脈相) = 226.07094 - 2.3806523\*BMI、自由度調整R2 ; 0.13

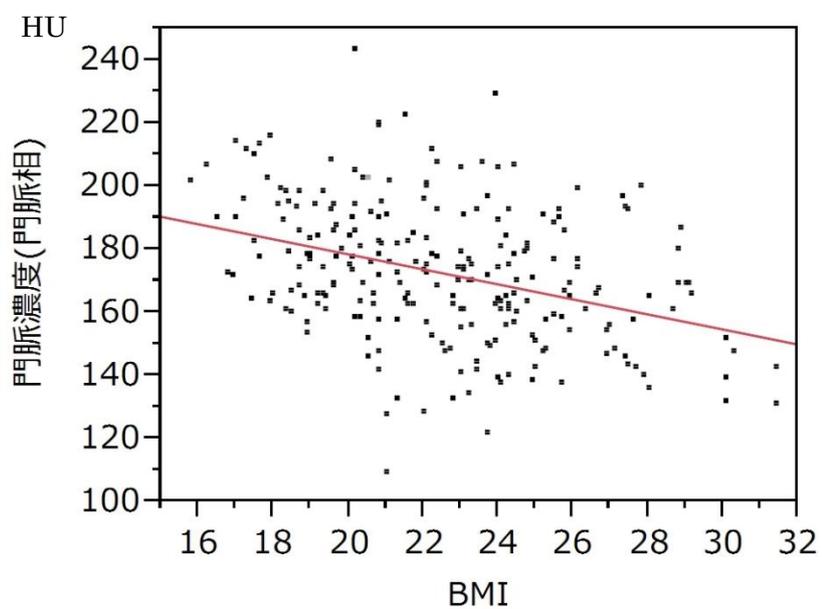
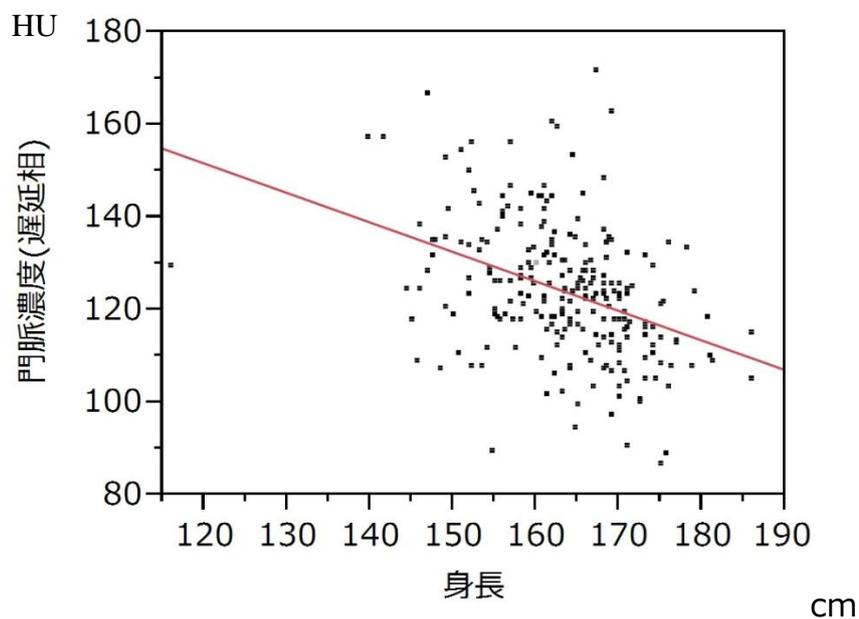


図 18 遅延相の門脈濃度と身長・体重・BMI の関係

遅延相の門脈濃度と身長・体重・BMI には負の相関が認められた。相関係数は身長 -0.43、体重 -0.59、BMI -0.43 で、いずれも相関の強さは中等度であった。直線回帰式を下記に示す【18 a-c】。自由度調整 R2 は各々0.15、0.31、0.17 であり、身長と BMI の回帰式への当てはめはよくない。

【18a】 遅延相の門脈濃度と身長の関係

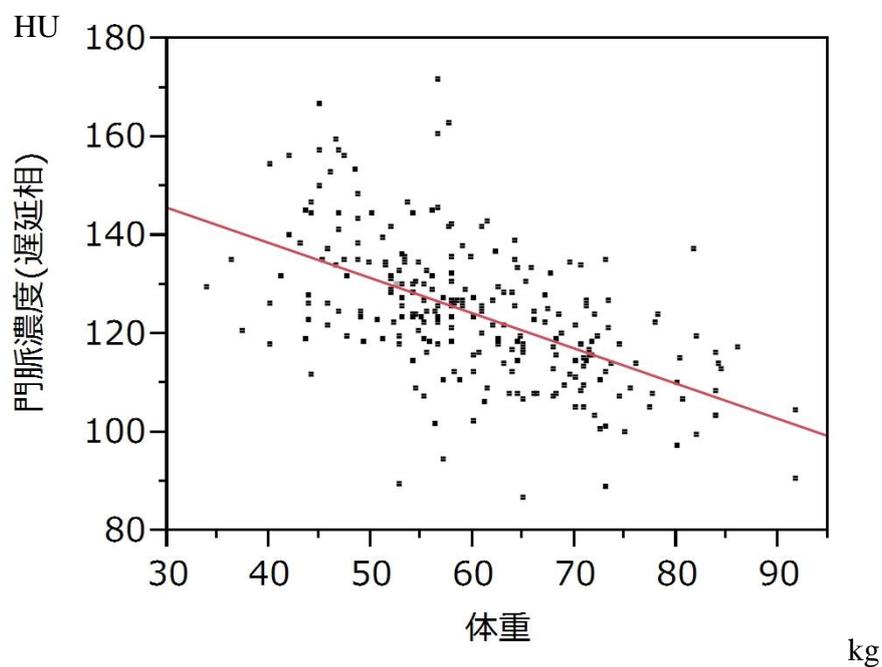
回帰式 ; 門脈濃度(遅延相) = 228.15871 - 0.6375182\*身長、自由度調整R2 ; 0.15



【18b】 【18c】 次ページ

【18b】 遅延相の門脈濃度と体重の関係

回帰式 ; 門脈濃度(遅延相) = 167.08463 - 0.7131669\*体重、自由度調整R2 ; 0.31



【18c】 遅延相の門脈濃度とBMIの関係

回帰式 ; 門脈濃度(遅延相) = 164.60608 - 1.8003551\*BMI、自由度調整R2 ; 0.17

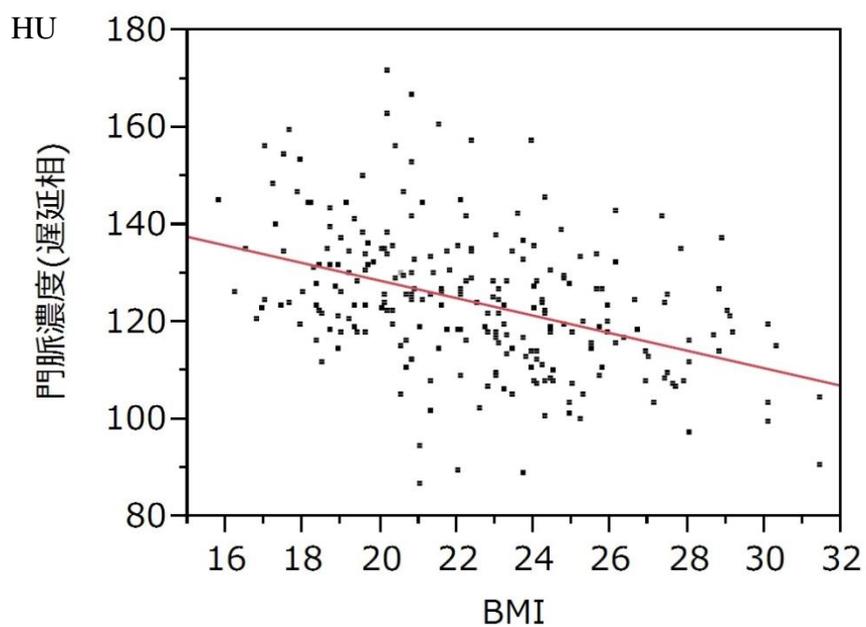
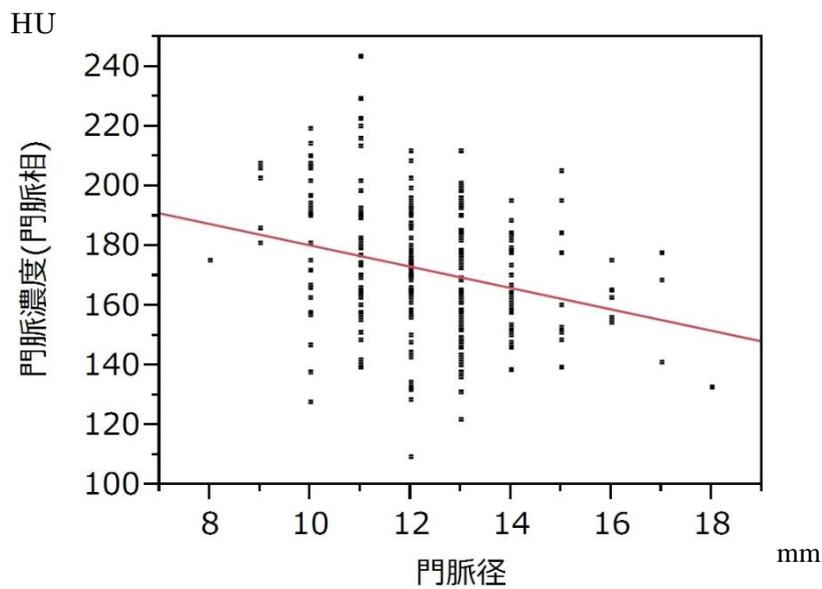


図 19 門脈濃度と門脈径の関係

門脈相・遅延相の門脈濃度と門脈径には各々弱い負の相関が認められた（相関係数；門脈相 -0.26、遅延相 -0.24）。直線回帰式を下記に示す【19a-b】。自由度調整 R2 は各々0.07、0.06 で当てはまりはよくなかった。

【19a】門脈径と門脈濃度（門脈相）の関係

回帰式；門脈濃度(門脈相) = 216.07684 - 3.5745945\*門脈径、自由度調整 R2 ; 0.07



【19b】門脈径と門脈濃度（遅延相）の関係

回帰式；門脈濃度(遅延相) = 150.68458 - 2.1817377\*門脈径、自由度調整 R2 ; 0.06

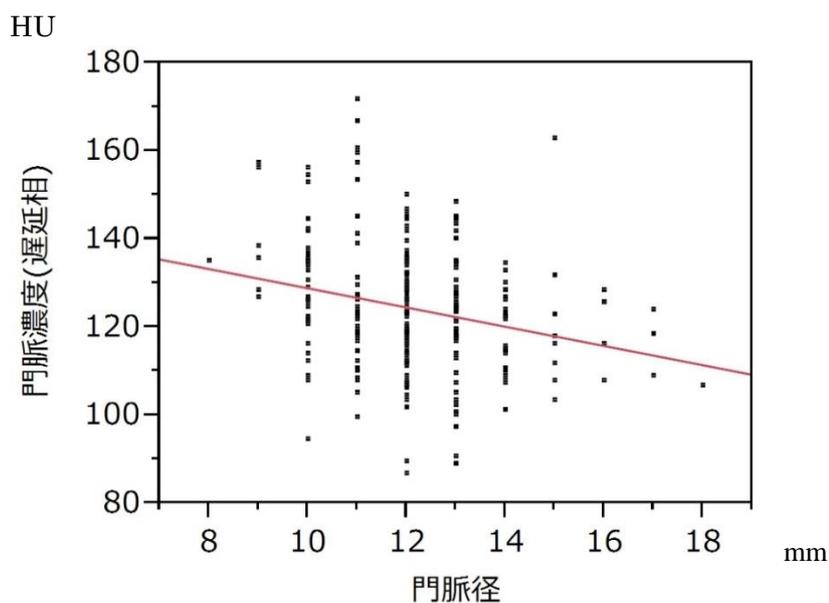
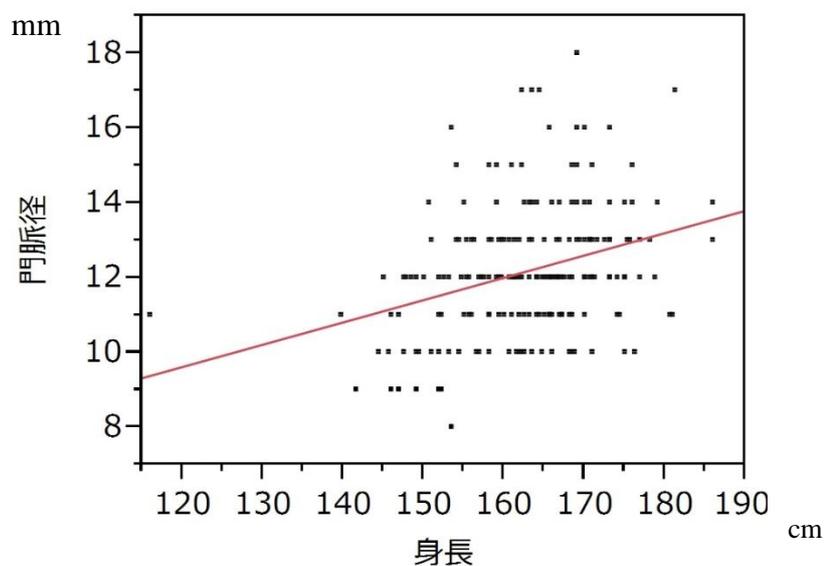


図 20 門脈径と身長・体重・BMI の関係

門脈径と身長・体重には正の相関が認められた。相関係数は身長 0.31、体重 0.23 で弱い相関であった。直線回帰式を下記に示す【20 a-b】。自由度調整 R2 は各々 0.10、0.05 で回帰式への当てはまりがよいとは言えない。門脈径と BMI に有意な相関は認められなかった。

【20a】 門脈径と身長の関係

回帰式；門脈径 = 2.4629083 + 0.0596439\*身長、 自由度調整R2 ; 0.10



【20b】 門脈径と体重の関係

回帰式；門脈径 = 10.27897 + 0.0318727\*体重、 自由度調整R2 ; 0.05

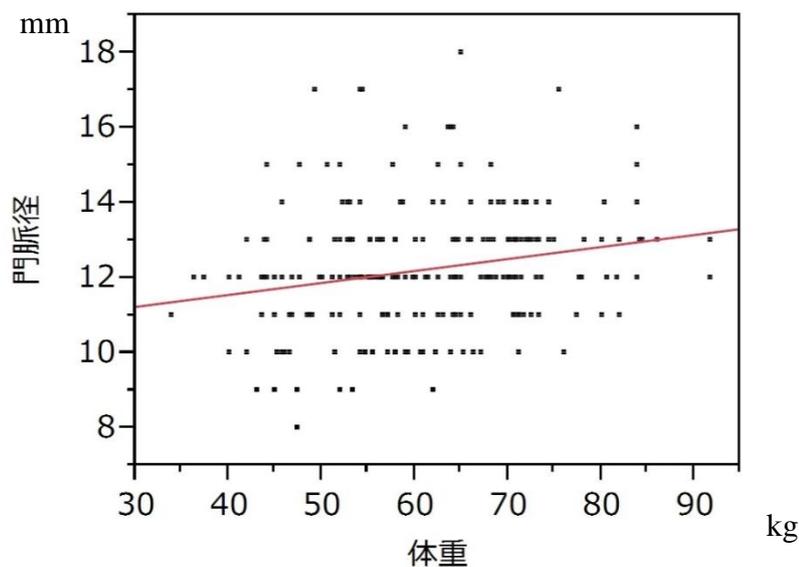
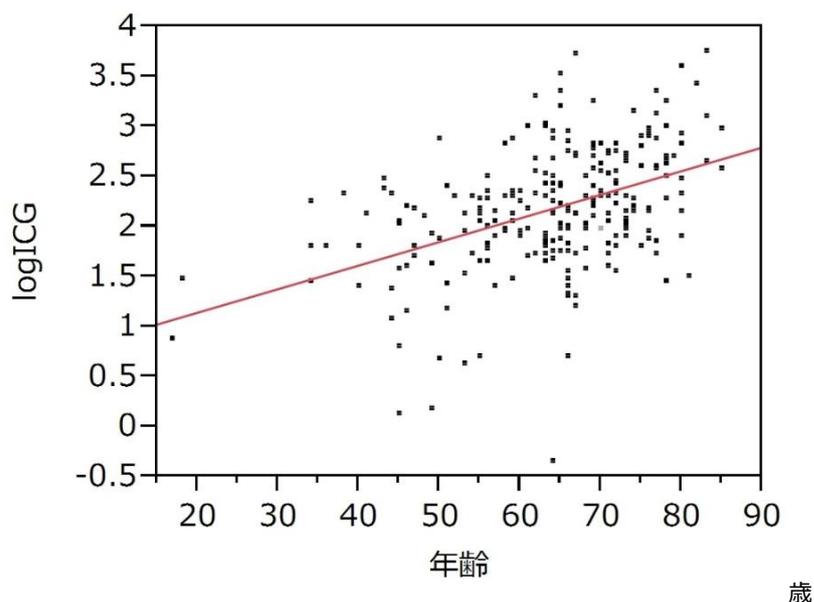


図 21 ICGR<sub>15</sub> と年齢・体重・BMI の関係

ICGR<sub>15</sub> と年齢・体重・BMI には正の相関が認められた。相関係数は年齢は 0.42 で中等度、体重は 0.20、BMI は 0.24 で弱い相関であった。直線回帰式を下記に示す【21a-c】。自由度調整 R<sup>2</sup> は各々 0.20、0.03、0.06 で回帰式への当てはまりがよいとは言えない。

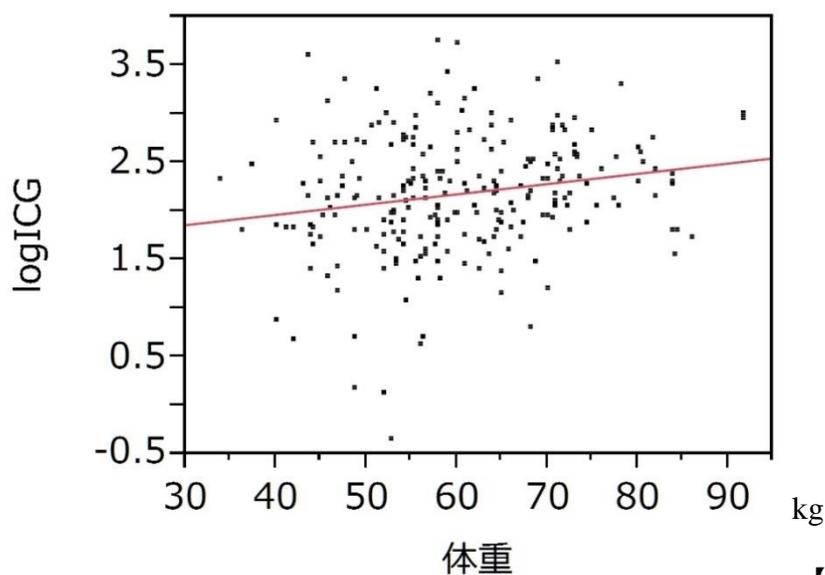
【21a】 ICGR<sub>15</sub> と年齢の関係

回帰式 ;  $\log\text{ICG} = 0.6681781 + 0.023593 \times \text{年齢}$ 、自由度調整 R<sup>2</sup> ; 0.20



【21b】 ICGR<sub>15</sub> と体重の関係

回帰式 ;  $\log\text{ICG} = 1.5397473 + 0.0105569 \times \text{体重}$ 、自由度調整 R<sup>2</sup> ; 0.03



【21c】 次ページ

【21c】 ICGR<sub>15</sub>とBMIの関係

回帰式 ;  $\log\text{ICG} = 1.1650102 + 0.0449206 \cdot \text{BMI}$ 、自由度調整R<sup>2</sup> ; 0.06

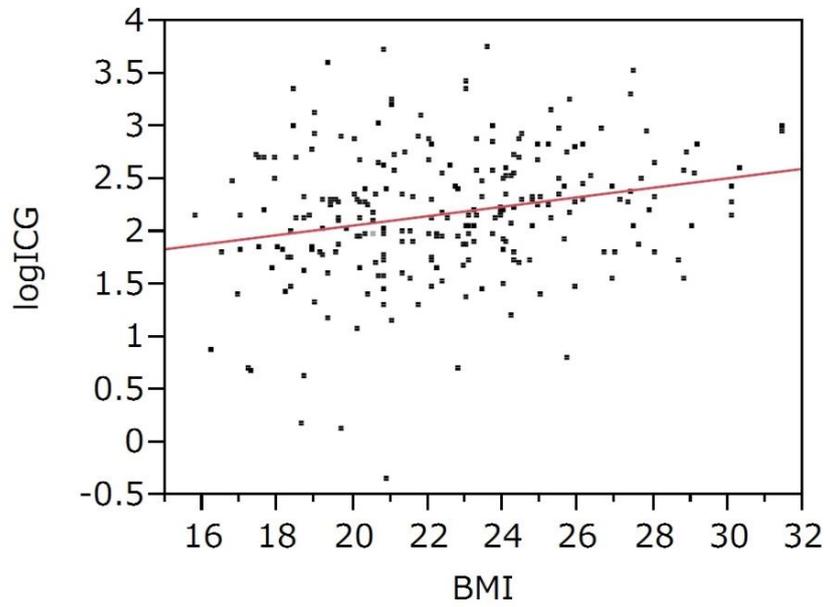
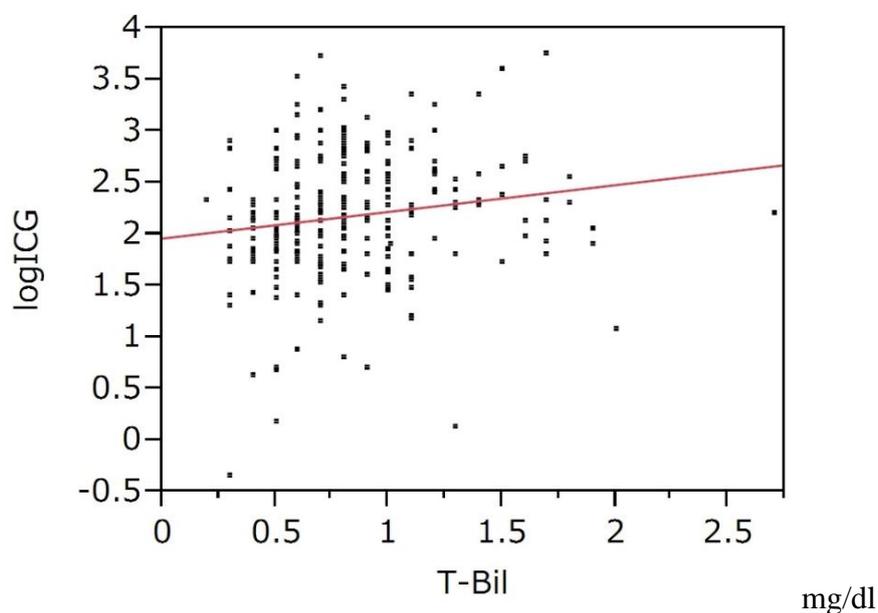


図 22 ICGR<sub>15</sub> と血清 T-Bil・Alb・PT% の関係

ICGR<sub>15</sub> と血清 T-Bil には正の相関が、血清 Alb、PT% には負の相関が認められた。相関係数は血清 T-Bil が 0.21、Alb -0.20、PT% -0.24 で弱い相関であった。直線回帰式を下記に示す【22a-c】。自由度調整 R<sup>2</sup> は各々 0.02、0.03、0.06 で回帰式への当てはまりはよくない。

【22a】 ICGR<sub>15</sub> と血清 T-Bil の関係

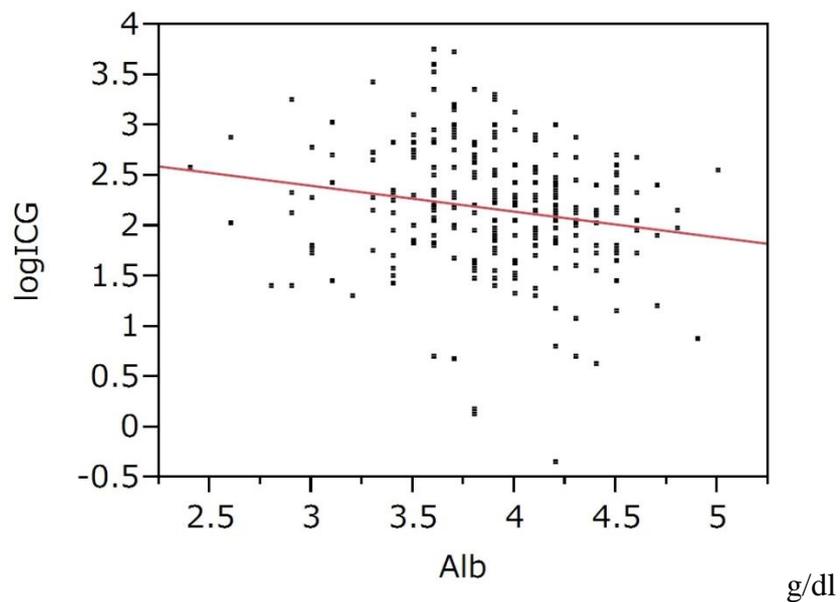
回帰式 ;  $\log\text{ICG} = 1.9600245 + 0.2590859 * \text{T-Bil}$ 、自由度調整 R<sup>2</sup> ; 0.02



【22b】 【22c】 次ページ

【22b】ICGR<sub>15</sub>と血清Albの関係

回帰式 ;  $\log\text{ICG} = 3.1733578 - 0.2564229 * \text{Alb}$ 、自由度調整R<sup>2</sup> ; 0.03



【22c】ICGR<sub>15</sub>とPT%の関係

回帰式 ;  $\log\text{ICG} = 3.3406231 - 0.0122701 * \text{PT}\%$ 、自由度調整R<sup>2</sup> ; 0.06

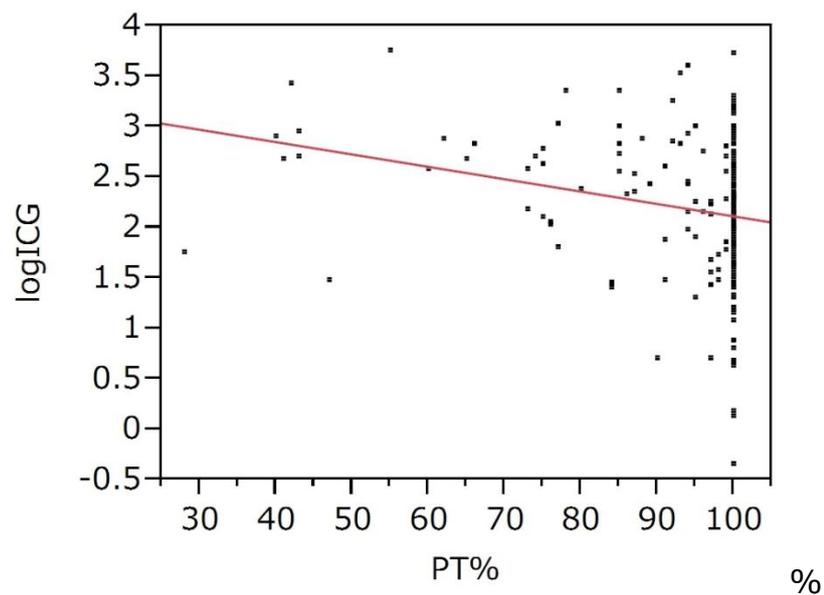


図 23 ICGR<sub>15</sub> と門脈径の関係

ICGR<sub>15</sub> と門脈径には負の相関が認められた。相関係数  $-0.13$  で統計学的有意であったが、相関は弱かった。直線回帰式を下記に示す。自由度調整 R<sup>2</sup> は  $0.02$  で回帰式への当てはまりはよくない。

- ◆ 回帰式 ;  $\log\text{ICG} = 2.8839308 - 0.0579718 \times \text{門脈径}$ 、  
自由度調整 R<sup>2</sup> ;  $0.02$

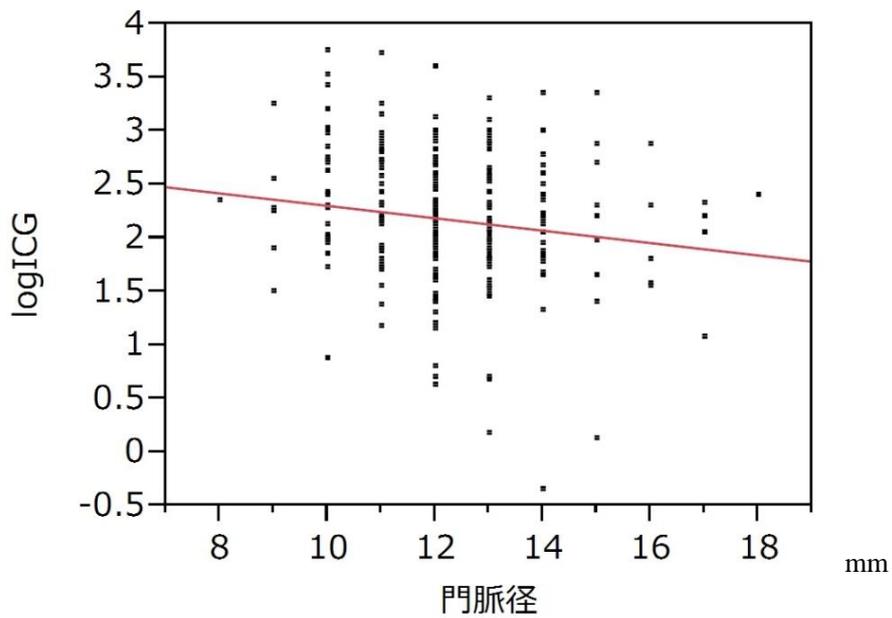


図 24 ICGR<sub>15</sub> と門脈相の門脈濃度の関係

ICGR<sub>15</sub> と門脈相の門脈濃度には負の相関が認められた。統計学的有意であったが、相関係数 -0.18 で相関は弱かった。直線回帰式を下記に示す。自由度調整 R<sup>2</sup> は 0.04 で回帰式への当てはまりはよくない。

- ◆ 回帰式 ;  $\log\text{ICG} = 2.9333539 - 0.0043881 * \text{門脈濃度(門脈相)}$ 、  
自由度調整 R<sup>2</sup> ; 0.02

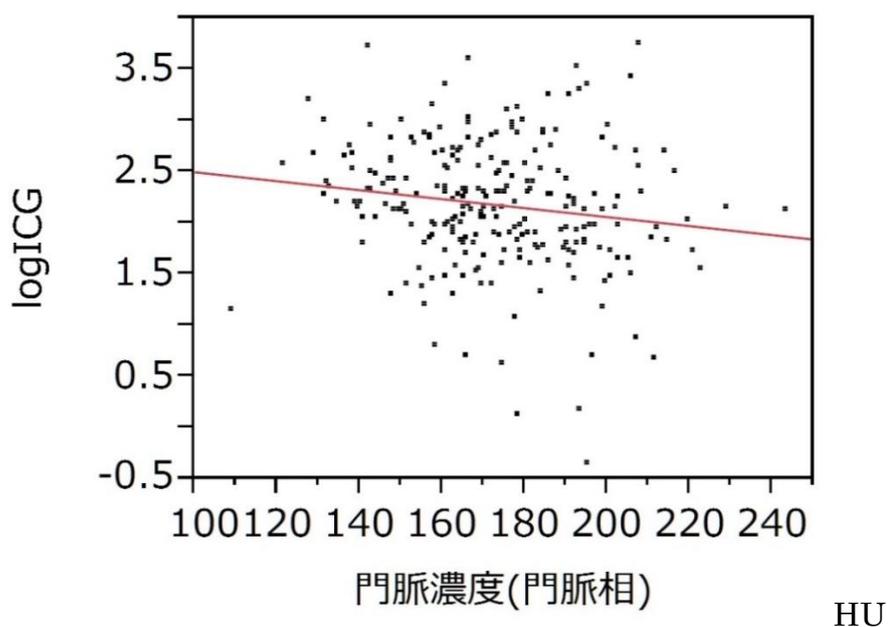
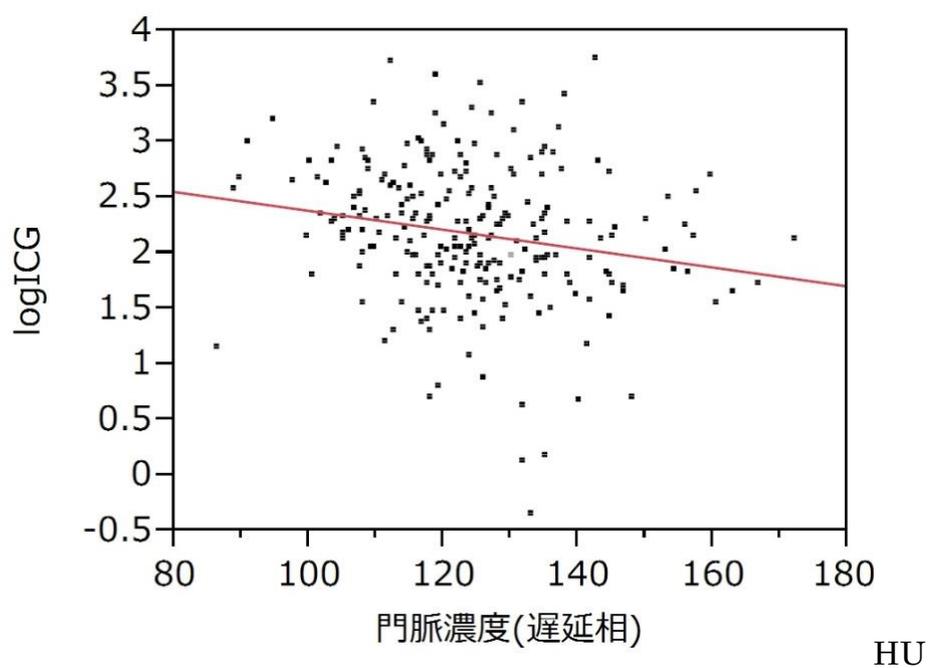


図 25 ICGR<sub>15</sub> と遅延相の門脈濃度の関係

ICGR<sub>15</sub> と遅延相の門脈濃度には負の相関が認められた。相関係数 -0.24 で弱い相関が認められた。直線回帰式を下記に示す。自由度調整 R<sup>2</sup> は 0.04 で回帰式への当てはまりはよくない。

- ◆ 回帰式 ;  $\log\text{ICG} = 3.2298966 - 0.0084901 \times \text{門脈濃度(遅延相)}$ 、  
自由度調整 R<sup>2</sup> ; 0.04



### 〈多重回帰分析〉

多重回帰分析により  $ICGR_{15}$  と各因子の相関が統計学的有意であるか検証した。説明因子に設定された項目は 7 項目で、遅延相の門脈濃度、年齢、BMI、門脈径、血清 T-Bil、血清 Alb、PT%であった。門脈相と遅延相の門脈濃度、体重と BMI は強い相関が認められたため、多重回帰分析では相関係数がより大きい BMI と遅延相の門脈濃度を説明因子として選択した。多重回帰分析の結果を表 11 に示す。

$ICGR_{15}$  と遅延相の門脈濃度の標準偏回帰係数は  $-0.14$  ( $p < 0.05$ ) であり、統計学的有意であった。偏回帰係数が最も高値であったのは年齢で  $0.36$  ( $p < 0.01$ ) であった。PT%  $-0.19$  ( $p = 0.01$ )、BMI  $0.16$  ( $p < 0.01$ )、血清 T-Bil  $0.15$  ( $p < 0.01$ )、門脈径  $-0.15$  ( $p < 0.05$ )、血清 Alb  $-0.11$  ( $p = 0.06$ ) であった。

以上より、 $ICGR_{15}$  との相関は弱いものの、遅延相の門脈濃度が低いほど、 $ICGR_{15}$  が高値になる傾向があり、統計学的有意である事が示された。また高齢、BMI 高値、門脈径が小さい場合や、PT%・血清 Alb が低値である場合、血清 T-Bil 高値である場合は  $ICGR_{15}$  が高値になる傾向にあった。

表 11 ICGR<sub>15</sub> と年齢・BMI・血清 T-Bil・Alb・PT%・門脈径・門脈濃度の関係

	重回帰分析			多重重回帰分析		
	相関係数*	p値	R <sup>2</sup>	偏回帰係数**	p値	VIF
門脈濃度(門脈相)	-0.18	<0.01†				
門脈濃度(遅延相)	-0.24	<0.01†	0.04	-0.14	<0.05†	1.30
年齢	0.42	<0.01†	0.19	0.36	<0.01†	1.11
身長	0.03	0.59				
体重	0.20	<0.01†				
BMI	0.24	<0.01†	0.05	0.16	<0.01†	1.25
門脈径	-0.13	<0.05†	0.02	-0.15	<0.05†	1.12
Child-Pughスコア	0.04	0.49				
血清総ビリルビン	0.20	<0.01†	0.02	0.15	<0.01†	1.04
血清アルブミン	-0.20	<0.01†	0.03	-0.11	0.06	1.10
PT%	-0.24	<0.01†	0.06	-0.19	0.01†	1.05

\*Spearman の順位相関係数 (ノンパラメトリック法)

\*\* 標準偏回帰係数 (最小二乗法)

VIF ; variance inflation factor (分散拡大係数)

† 統計学的有意、 p<0.05

### 第三節 ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度の比較

ICGR<sub>15</sub> が 10%以上を異常群、10%未満を正常群に分類して、門脈相および遅延相の門脈濃度の比較を行った。ICGR<sub>15</sub> 異常群は 98/243 件 (40.3%)、正常群は 145/243 件 (59.7%) であった。門脈相の門脈濃度の中央値 (範囲) は ICGR<sub>15</sub> 異常群で 166.2 (121.4-216.2) HU、ICGR<sub>15</sub> 正常群で 173.9 (108.9-243.1) HU であった (表 12)。遅延相の門脈濃度の中央値 (範囲) は ICGR<sub>15</sub> 異常群で 119.0 (88.7-159.6) HU、ICGR<sub>15</sub> 正常群で 125.4 (86.4-171.9) HU であり、門脈相・遅延相ともに、ICGR<sub>15</sub> 異常群の門脈濃度は正常群より有意に低かった (表 12・図 26)。

対象を体重ごとに 3 つのグループに分け、ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度の比較を行った。

体重 50kg 未満のグループには、体重あたり 2ml の造影剤が投与されている。このグループにおいては、ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度は門脈相のみ有意差が認められ ( $p=0.0307$ )、異常群の方が正常群より有意に低かった (図 27)。遅延相の門脈濃度に ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群で有意差を認めなかった ( $p=0.1278$ )。

体重 50-60kg 未満のグループに対しては、オムニパーク 350 またはイオパミロン 350 が 100ml 投与されている。このグループにおいては門脈相、遅延相

ともに ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度に有意差があり（図 28）、異常群の方が正常群より有意に低かった（門脈相 p=0.0359、遅延相 p=0.0220）。

体重 60kg 以上のグループにはオムニパーク 370 またはイオパミロン 370 が 100ml 投与されている。このグループは門脈相、遅延相ともに ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度に有意差を認めなかった（図 29、門脈相 p=0.8364、遅延相 p=0.2520）。

高身長で体重が重いほど造影剤濃度が薄まる傾向にあり、ICGR<sub>15</sub> との相関が出にくい結果となった。

表 12 ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度の比較

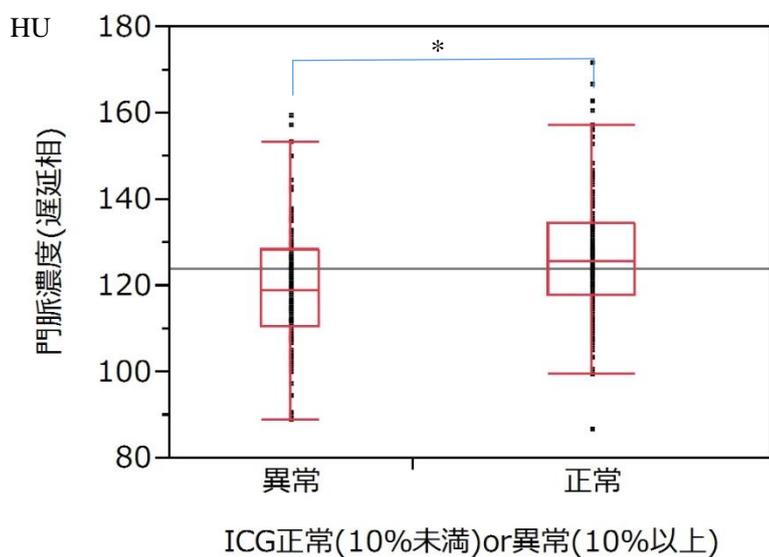
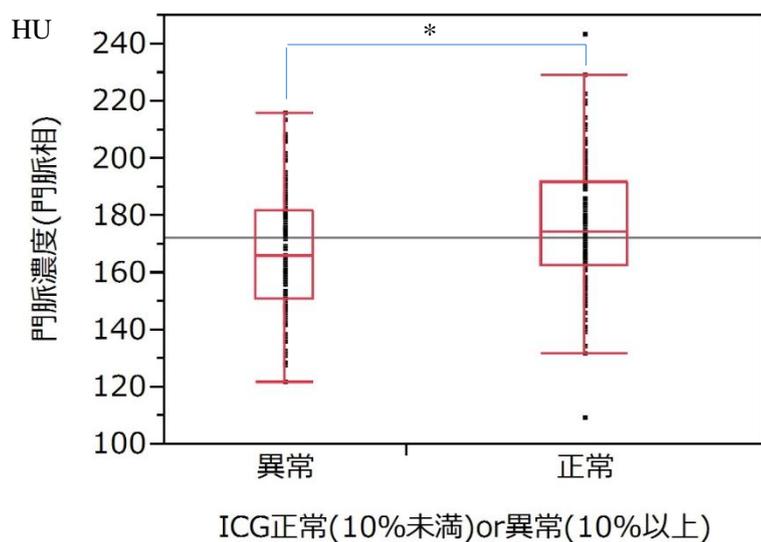
門脈濃度	ICGR <sub>15</sub> 異常群 (n=98)	ICGR <sub>15</sub> 正常群(n=145)	p 値
門脈相(HU)	166.2 (121.4-216.2)	173.9 (108.9-243.1)	p<0.01†
遅延相(HU)	119.0 (88.7-159.6)	125.4 (86.4-171.9)	p<0.01†

※ 全体 n=243、値は中央値(範囲)を示す。

図 26 ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度の比較

全体 243 件のうち、ICGR<sub>15</sub>10%以上の異常群は 98 件(40.3%)、10%未満の正常群は 145 件 (59.7%) であった。

ICGR<sub>15</sub> 異常群は正常群より門脈濃度の中央値が低く、統計学的有意であった。



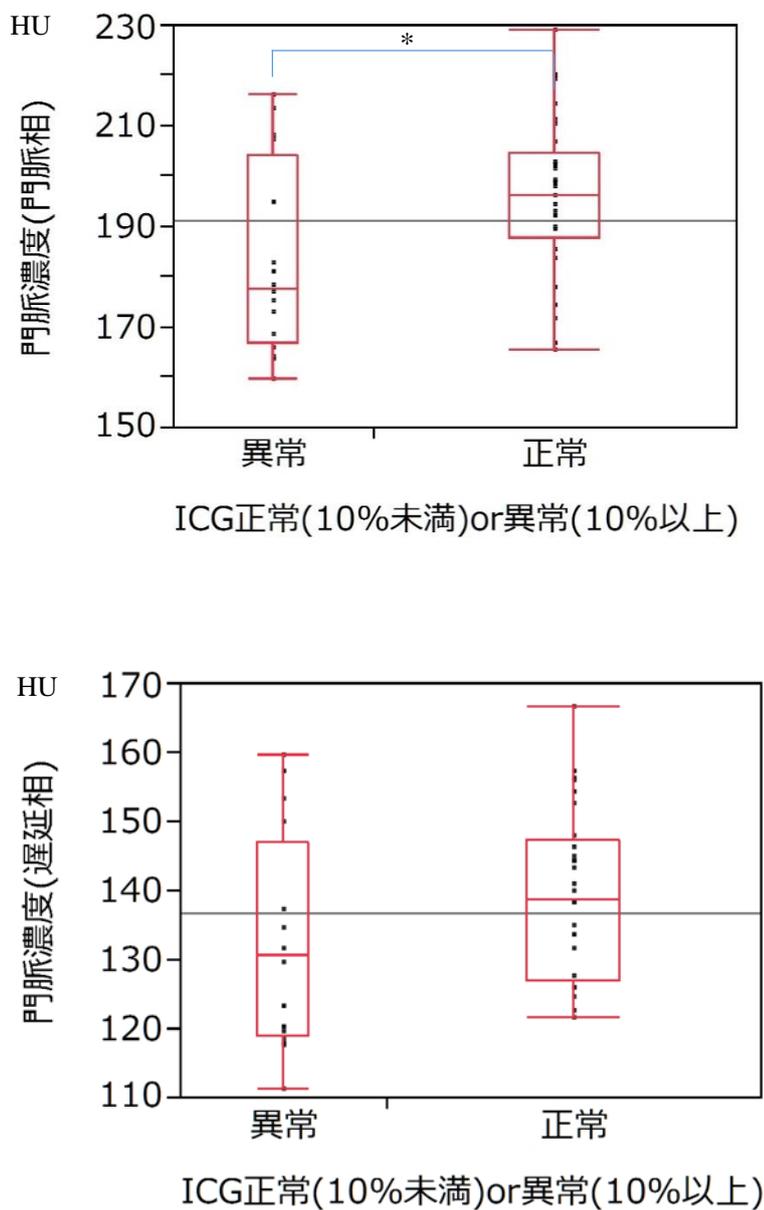
※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

\*  $p < 0.01$ †

† 統計学的有意

図 27 体重 50kg 未満の ICG<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度の比較

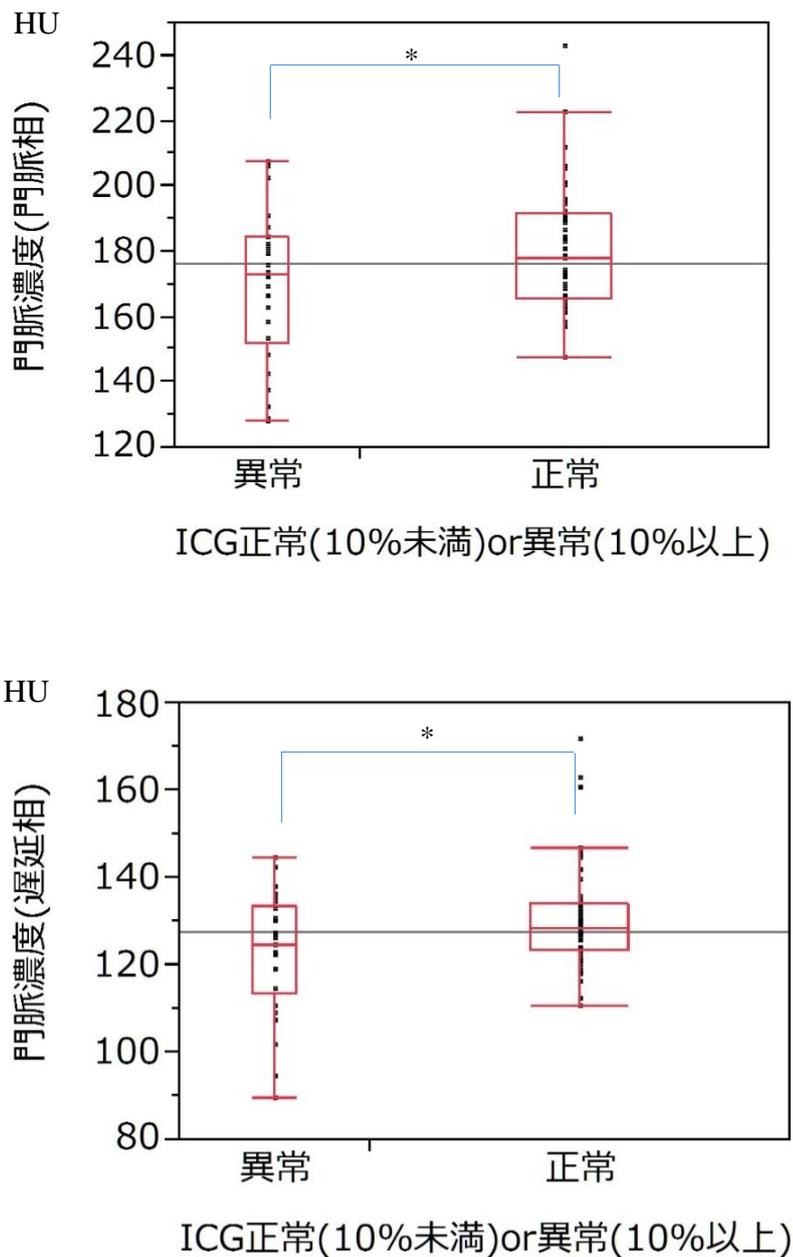
ICG<sub>15</sub>異常群と正常群の門脈濃度は門脈相のみ有意差が認められ(p=0.0307)、異常群の方が正常群より有意に低かった。遅延相の門脈濃度に ICG<sub>15</sub>異常群と正常群で有意差を認めなかった (p=0.1278)。



※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値  
\* 統計学的有意、 $p < 0.05$

図 28 体重 50-60kg 未満の ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度の比較

門脈相、遅延相ともに ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度に有意差を認め、異常群の方が正常群より有意に低かった（門脈相  $p=0.0359$ 、遅延相  $p=0.0220$ ）。

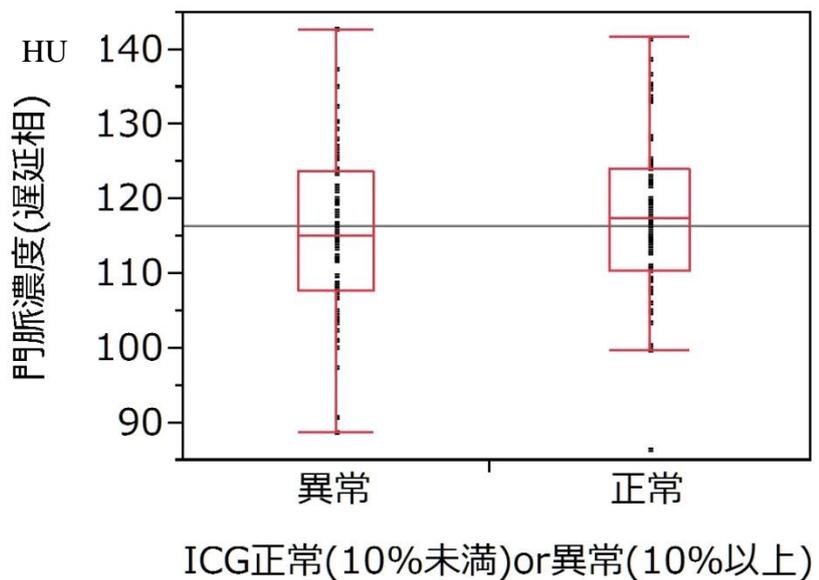
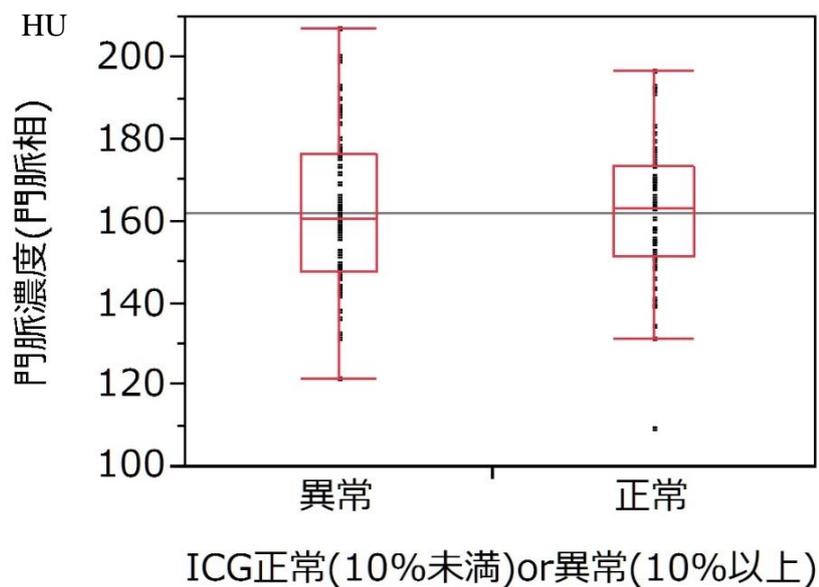


※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

\* 統計学的有意、 $p < 0.05$

図 29 体重 60kg 以上の ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度の比較

門脈相、遅延相ともに ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の門脈濃度に有意差を認めなかった（門脈相  $p=0.8364$ 、遅延相  $p=0.2520$ ）。



※ 箱：四分位点、ひげ：最小値と最大値、横線：中央値、点：外れ値

#### 第四節 遅延相の門脈濃度ごとの ICGR<sub>15</sub> 高値の割合

遅延相の門脈濃度ごとに対象を4つのグループに分類した。遅延相の門脈濃度が110HU未満をGroup 0(38件)、110-120HU未満をGroup 1(61件)、120-130HU未満をGroup 2(71件)、130HU以上をGroup 3(73件)に設定した。グループごとのICGR<sub>15</sub>の比較ではGroup 0とGroup 2-3に有意差を認めた。Group 0のICGR<sub>15</sub>はGroup 2-3のICGR<sub>15</sub>より有意に高値であった(図30)。

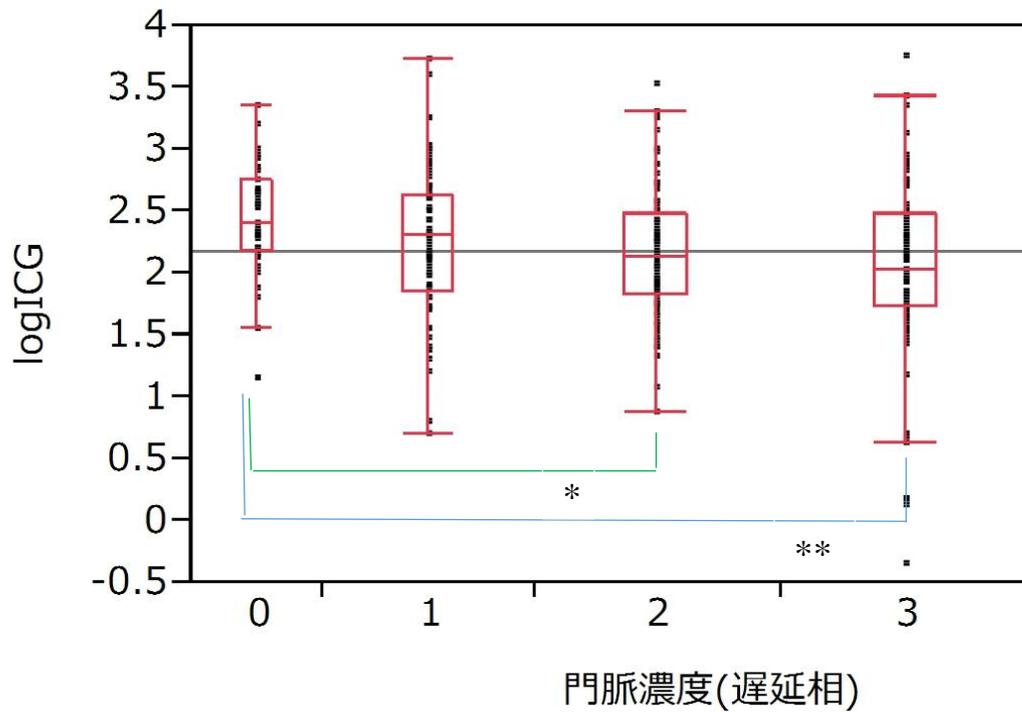
遅延相の門脈濃度グループごとのICGR<sub>15</sub>異常群と正常群の割合を示す(図31、表13)。遅延相の門脈濃度が110HU未満(Group 0)であったのは38/243件(15.6%)で、そのうち、ICGR<sub>15</sub>10%以上の症例は24/38件(63.2%)、ICGR<sub>15</sub>10%未満の症例14/38件(36.8%)であり、ICGR<sub>15</sub>高値(異常)の割合は、Group 2、Group 3(門脈濃度120HU以上)より有意に高かった。遅延相の門脈濃度が110HU未満であるグループの6割以上はICGR<sub>15</sub>高値(異常)であった。

しかし、遅延相の門脈濃度の分布にはばらつきが大きく、各グループにICGR<sub>15</sub>高値(異常)と正常の両方が存在した。門脈濃度からICGR<sub>15</sub>異常群と正常群を明確に区別する値は得られず、門脈濃度からICGR<sub>15</sub>高値(異常)を予測するには至らなかった。

図 30 遅延相の門脈濃度ごとの ICGR<sub>15</sub> の比較

Group 0 と Group 2-3 には各々有意差が認められた。Group 0 の ICGR<sub>15</sub> は Group 2-3 の ICGR<sub>15</sub> より高値であった。

門脈濃度 (遅延相) 110HU 未満 ; Group 0 (38 件)、110-120HU 未満 ; Group 1 (61 件)、120-130HU 未満 ; Group 2 (72 件)、130HU 以上 ; Group 3 (73 件)

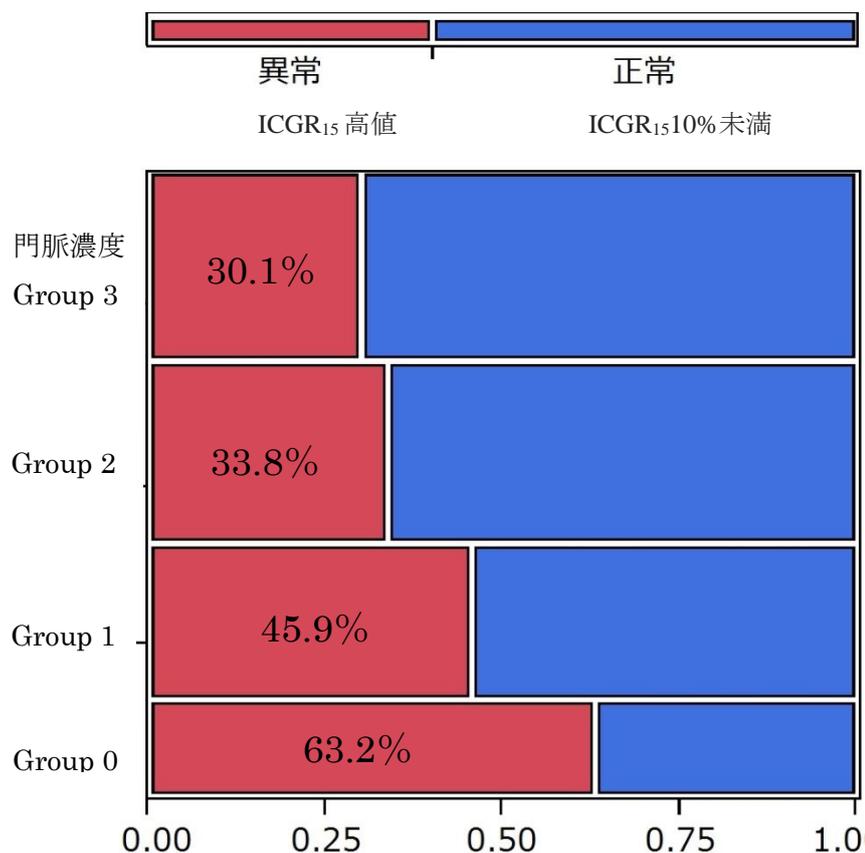


\*  $p < 0.05$  †

\*\*  $p < 0.01$  †

† 統計学的有意

図 31 遅延相の門脈濃度ごとの ICGR<sub>15</sub> 高値の割合



門脈濃度（遅延相）110HU 未満；Group 0（38 件）、  
110-120HU 未満；Group 1（61 件）、120-130HU 未満；Group 2（71 件）、  
130HU 以上；Group 3（73 件）、全体 243 件

表 13 遅延相の門脈濃度ごとの ICGR<sub>15</sub> 異常群と正常群の割合

Group 門脈濃度	異常 n=98 ICGR <sub>15</sub> 10%以上	正常 n=145 ICGR <sub>15</sub> 10%未満	全体n=243
Group 3 130HU以上	22(30.1%*)	51(69.9%*)	73(30.0%**)
Group 2 120~130HU	24(33.8%*)	47(66.2%*)	71(29.2%**)
Group 1 110~120HU未満	28(45.9%*)	33(54.1%*)	61(25.1%**)
Group 0 110HU	24(63.2%*)	14(36.8%*)	38(15.6%**)

※数値は件数（割合） \*グループごとの割合、\*\*全体に対する割合

## 第五節 症例呈示

門脈濃度の低下が認められた例と、門脈濃度の低下がない例の肝ダイナミック CT の遅延相を呈示する。門脈濃度の低下がない例（130HU 以上）では、門脈の走行が末梢まで同定可能であった（図 32）。

一方、門脈濃度が低下している例（110HU 未満）では、末梢では門脈の走行が追いにくかった（図 33）。

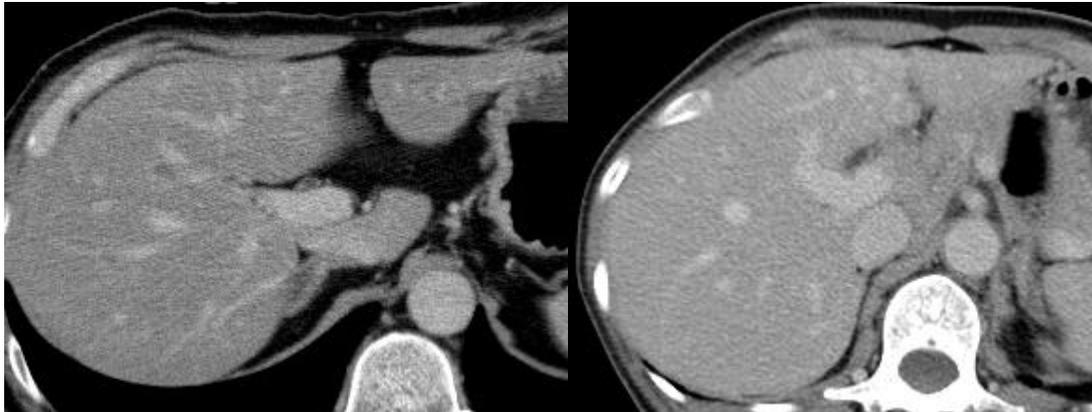
門脈濃度の低下が認められた例と、門脈濃度の低下がない例それぞれに肝機能低下（ICGR<sub>15</sub> 高値）と肝機能正常（ICGR<sub>15</sub> 正常）の症例が含まれていたが（図 34）、CT 画像から両者を区別する事は困難であった。

図 32 門脈濃度が高く、ICGR<sub>15</sub> 正常の例

図はいずれも遅延相である。門脈の走行が末梢まで同定可能であった。

症例 A ; 門脈濃度 135.2 HU

症例 B ; 門脈濃度 146.5HU



症例 A は 55 歳男性、身長 169cm、体重 64kg、Child-Pugh A、ICGR<sub>15</sub> 8.86%

症例 B は 64 歳女性、身長 157cm、体重 44kg、Child-Pugh A、ICGR<sub>15</sub> 5.25%

図 33 門脈濃度低下があり、ICGR<sub>15</sub> 高値の例

図はいずれも遅延相である。門脈の走行が末梢まで同定しにくい。

症例 a ; 門脈濃度 88.7HU

症例 b ; 門脈濃度 89.4HU



症例 a は 77 歳男性、身長 175.5cm、体重 73.1kg、Child-Pugh B、ICGR<sub>15</sub> 13.2%

症例 b は 78 歳女性、身長 154.8cm、体重 52.8kg、Child-Pugh A、ICGR<sub>15</sub> 14.4%

図 34 仮説に当てはまらなかった例

図はいずれも門脈相である。

症例 C ; 門脈濃度が高く、ICGR<sub>15</sub> 高値の例



症例 C は 66 歳女性、身長 153cm、体重 55.4kg、Child-Pugh A、ICGR<sub>15</sub> 17.49 (異常) この症例では肝辺縁に凹凸が認められ、慢性肝障害が示唆される。

症例 D ; 門脈濃度が低く、ICGR<sub>15</sub> 正常の例



症例 D は 46 歳男性、身長 175cm、体重 65kg、Child-Pugh A、ICGR<sub>15</sub> 3.15 (正常) 門脈濃度が 86.4HU と低く、肝内門脈の走行が追いきく。肝腫大や変形は認められない。

## 第四章 考察

本研究にて  $ICGR_{15}$  高値の患者は肝ダイナミック CT の門脈相、遅延相の門脈濃度が低下する事、 $ICGR_{15}$  高値群は正常群に比べ、門脈濃度が有意に低い事が示された。また、遅延相の門脈濃度の方が門脈相より  $ICGR_{15}$  との相関が強く、肝術前シミュレーションにおいて肝硬変患者が脈管描出不良になりやすい事の裏付けを示した事となる。これまで、肝硬変患者の門脈濃度低下を証明した報告はなく、原因についても十分な見解が得られていない。多変量の相関解析の結果、門脈濃度と有意な相関が認められた因子は、他相の門脈濃度と  $ICGR_{15}$  以外には、身長、体重、BMI、門脈径であった。

門脈濃度は身長・体重・BMI と正の相関があり、身長・体重・BMI が大きい患者ほど低くなる傾向にあった。これは造影剤の投与量が体重により決定され上限がある（ヨード含有量 37g）ため、高身長で体重が重い患者ほど体重あたりの造影剤ヨード投与量が減少する事が原因と考えられた。高体重・高身長患者におけるヨード投与量の補正は今後の課題と考えられる。

また、門脈濃度は門脈径と負の相関があり、門脈径が大きくなるにつれ門脈濃度は低くなる傾向にあった。門脈径は身長や体重とは正の相関があり、身長が高いほど、体重が重いほど門脈径は大きくなる傾向にある。門脈圧亢進がある患者は門脈径が拡大する傾向にあると予想されたが、 $ICGR_{15}$  との相関をみる

と門脈径とは負の相関が認められた。門脈圧亢進が背景にある肝硬変患者の門脈径については種々の報告があり<sup>46-49</sup>、正常より門脈径が太くなる例と細くなる例が認められ、分布が二峰性になるとの報告もある<sup>50</sup>。超音波検査では門脈径が15mm以上ある場合は門脈圧亢進症があると判断されるのが一般的である。CTと超音波では手段が異なるため比較はできないが、本研究においてCTで門脈径15mm以上と測定された患者の中には、肝炎ウイルスの感染がなく、肝機能正常の患者も認められた。CT画像のような水平断面での径の測定は、門脈の走行や角度によっては測定が難しく、測定者や測定部位による差が大きくなる事も予想される。門脈径の測定にはCT画像を使用せず、超音波で測定した径や断面積を利用するなどの手段も検討の余地があるものと思われる。

本研究では門脈濃度と血清Alb値に有意な相関は認められなかったが、血清Alb値が低い症例ほどICGR<sub>15</sub>は高値となる傾向にあった。腹水の有無によっても門脈濃度に有意差を認めなかったが、腹水や浮腫のある肝硬変患者は、造影剤が血管外組織へ漏出しやすい傾向になる事が考えられ、門脈濃度の低下に關与している可能性が考えられる。

以上より、門脈濃度が低くなる原因として、身長や体重が大きい事以外に、肝硬変患者に関しては門脈圧亢進に伴い門脈径が拡大すること、腹水や浮腫があり造影剤が血管外に漏出しやすい事などが原因として考えられる。

心機能と濃度との関係については、心臓超音波を施行された 131 名の EF (Teichhol 法) を抽出し門脈濃度との関係を解析した。本研究の対象は肝切除術前患者であり EF 低下の患者は少なく、EF と門脈濃度に有意な相関は認められなかった。冠動脈 CT における造影剤濃度にも EF との相関が認められなかったとの報告がある<sup>51</sup>。門脈濃度に関与する可能性のある循環系因子として、EF 以外に、心機能障害・心拡大・心肥大・弁膜症や大動脈径拡大、肺鬱血、腸管血管床拡張などが挙げられ、複数の因子が関与しているものと考えられる。

本研究の限界は以下の点である。最大の弱点は、門脈濃度のオーバーラップが大きく、門脈濃度から ICGR<sub>15</sub> 高値群と正常群を正確に区別する値を求めるには至らず、ICGR<sub>15</sub> の値を予測できるほど当てはまりの良い回帰式が得られなかった点である。これは本研究が肝切除術前患者を対象としており、肝機能低下患者が相対的に少なかった事が原因の一つと考えられる。肝移植レシピエントには肝機能低下患者が多く含まれると考えられるが、当院では移植前に ICGR<sub>15</sub> を測定していないため、本研究の対象外であった。今後、肝移植前や内科治療を選択された患者を対象に含めた研究が実現できれば、より明確な指標が得られるものとする。

割合計算から算出された ICGR<sub>15</sub> 高値が 50%以上含まれる遅延相の門脈濃度は 110HU 未満であった。この一群に対して TAE などの治療を行う場合は

Child-Pugh 分類で A と判定される場合であっても、ICGR<sub>15</sub> 高値の可能性を疑い、積極的に他の肝機能検査を追加する等して最も安全な治療を選択する事が推奨される。場合によっては 45.9%に肝機能異常が認められる門脈濃度 110HU 以上 120HU 未満の患者も含めても良いと思われる。

通常の肝ダイナミック CT から肝機能を評価する方法に関する研究は過去に報告されていない。本研究の手法は門脈濃度の測定が簡便で読影医による差が生じにくい事や、特別な解析を必要とせず、評価に時間を要しない事が利点であり、肝切除前の患者のみならず TAE 術前患者に対しても利用しうる手段である。本研究の対象のうち Child-Pugh 分類で A に分類された患者の中には、ICGR<sub>15</sub>40%以上の高度の肝機能低下患者が含まれていた (n=1)。門脈濃度の測定を追加することで、肝機能低下患者を拾い上げ、より適切な治療計画をたてるのに役立つ可能性がある。

また、遅延相の門脈の造影剤濃度が不十分な症例は、術前シミュレーションにて脈管抽出が困難となる恐れがあり、解析時間の延長に繋がりがねない。術後肝不全を予防するには術前の正確なシミュレーションが不可欠であり、肝硬変患者に対する適切な造影・撮影条件の設定が課題となる<sup>52-53</sup>。

今後さらなる研究課題として、術前と術後の門脈濃度の比較や長期間経過観察されている患者の門脈濃度の経時的変化の有無、超音波で測定される門脈血流量や血流速度と門脈濃度の関連についても検討の余地があると考ええる。

肝ダイナミック CT の主たる目的は肝腫瘍の有無や肝腫瘍の質的診断であり、肝機能評価のみを目的として肝ダイナミック CT を行うことは被曝の観点からも推奨されない。肝機能評価には複数の要因を考慮する必要があり、肝ダイナミック CT のみならず、血液検査やエコー検査等を併用して多角的に評価することが重要である。

## 第五章 結語

本研究により、肝ダイナミック CT で測定される門脈濃度は  $ICGR_{15}$  が高値になるにつれ低くなる傾向にある事が証明された。遅延相の門脈濃度の方が門脈相より  $ICGR_{15}$  との相関が強く、肝術前シミュレーションにおいて肝硬変患者が脈管描出不良になりやすい事の裏付けとなった。身長・体重が大きい事以外に門脈濃度が低くなる原因として、肝硬変患者に関しては門脈圧亢進に伴い門脈径が拡大する事、腹水や浮腫があり造影剤が血管外に漏出しやすい事などが原因として考えられる。

遅延相の門脈濃度の値から  $ICGR_{15}$  の値を予測するには至らなかったが、遅延相の門脈濃度が 110HU 未満のグループでは 6 割以上は  $ICGR_{15}$  が高値であり、門脈濃度が 120HU 以上のグループの  $ICGR_{15}$  高値の割合が約 3 割であったのに比べ、有意に高かった。肝ダイナミック CT の遅延相で門脈濃度が 110HU 未満の場合は  $ICGR_{15}$  が高値である可能性がある。この一群に対しては、Child-Pugh 分類で A と判定される患者であっても、積極的に他の肝機能検査を追加する等して最も安全な治療を選択する事が推奨される。

## 参考文献

1. 日本肝臓学会, 科学的根拠に基づく肝臓治療ガイドライン 2013 年度版, 金原出版, 2013.
2. Aramaki O, Takayama T, Higaki T, Nakayama H, Okubo T, Midorikawa Y, Moriguchi M. Preoperative diagnosis with versus without MRI in resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery*. 158(6):1512-1520, 2015.
3. Takayasu K, Muramatsu Y, Mizuguchi Y, Moriyama N, Ojima H. Imaging of early hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia (dysplastic nodules) with dynamic CT and a combination of CT and angiography: experience with resected liver specimens, *Intervirology* 47(3-5):199–208, 2004.
4. J. Bruix, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. American association for the study of liver diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update, *Hepatology* 53:1020–1022, 2011.
5. Kokudo N, Bandai Y, Imanishi H, et al. Management of new hepatic nodules detected by intraoperative ultrasonography during hepatic resection for hepatocellular carcinoma, *Surgery*, 119:634–640, 1996.

- 6 . Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 9:298-304, 1993.
- 7 . Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M, One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 138(11):1198-206, 2003.
- 8 . Hsieh CB, Yu CY, Tzao C, et al. Prediction of the risk of hepatic failure in patients with portal vein invasion hepatoma after hepatic resection. *Eur J Surg Oncol.* 32(1):72-6. 2006.
- 9 . Derpapas MK, Contis J, Fragulidis GP, Lykoudis PM, Polymeneas G, Ntourakis S, Voros D. Correlation of the ICG test with risk factors and postoperative outcomes following hepatic resection. *JBUON.* 18(3):703-707, 2013.
- 1 0 . Child CG, Turcotte JG, The liver and portal hypertension, WB Saunders company. 50-64, 1964.
- 1 1 . Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J. Surg.* 60:646-649, 1973.
- 1 2 . Seyama Y, Kokudo N, Assessment of liver function for safe hepatic resection,

Hepatology Research, 39:107-116, 2009.

- 1 3 . Geisel D, Lüdemann L, Hamm B, Denecke T. Imaging-based liver function test-past, present and future. *Rofo*. 187(10):863-71, 2015.
- 1 4 . 富安真二郎, 広田昌彦, 大嶋寿海, 坂本祐二, 山崎勝美, 小川道雄 アシ  
アロ糖蛋白処理能のパラメータを用いた肝切除術式の選択, 日消外会誌  
33(5):579-583, 2000.
- 1 5 . 川村秀樹, 神山俊哉, 倉内宣明, 中川隆公, 蒲池浩文, 横山良司, 工  
藤岳秋, 下國達志, 松下通明, 藤堂省. 99mTc-GSAシンチグラフィを用い  
た肝障害度別換算ICGR15による肝予備能の評価, 日消外会誌37(1):14-20,  
2004.
- 1 6 . Kawamura H, Kamiyama T, Nakagawa T, Nakanishi K, Yokoo H, Tahara  
M, Kamachi H, Toi H, Matsushita M, Todo S. Preoperative evaluation of hepatic  
functional reserve by converted ICGR15 calculated from Tc-GSA scintigraphy. *J  
Gastroenterol Hepatol*. 23:1235-1241, 2008.
- 1 7 . Hanazaki K, Wakabayashi M, Makiuchi A, Igarashi J, Sodeyama H, Wada  
S, Amano J. Hepatectomy of cavernous hemangioma with constitutional  
indocyanine green excretory defect. *Hepatogastroenterology*.  
47(36):1719-1721, 2000.

- 1 8 . Kim SH, Kayama A, Willmann JK. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology, *Radiology*, 272(2):322-44, 2014.
- 1 9 . Zhong L, Wang WJ, Xu JR. Clinical application of hepatic CT perfusion, *World J Gastroenterol* 15(8):907–911, 2009.
- 2 0 . Hansen ML, Norling R, Lauridsen C, Fallentin E, Bæksgaard L, Kofoed KF, Svendsen LB, Nielsen MB. Computed Tomography (CT) Perfusion in Abdominal Cancer: Technical Aspects, *Diagnostics* 3:261-270, 2013.
- 2 1 . Wang L, Fan J, Ding X, Sun J, Zhang M. Assessment of liver fibrosis in the early stages with perfusion CT, *Int J Clin Exp Med*. 8(9):15276–15282. 2015.
- 2 2 . Guan S, Zhao WD, Zhou KR, Peng WJ, Mao J, Tang F. CT perfusion at early stage of hepatic diffuse disease *World J Gastroenterol*. 11(22):3465-3467, 2005.
- 2 3 . Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Kitamura T, Araki T. Liver Parenchymal Enhancement of Hepatocyte-Phase Images in Gd-EOB-DTPA-Enhanced MR Imaging : Which Biological Markers of the Liver Function Affect the Enhancement? *J Magn Reson Imaging*, 30(5):1042 – 1046, 2009.
- 2 4 . Takao H, Akai H, Tajima T, Kiryu S, Watanabe Y, Imamura H, Akahane M, Yoshioka N, Kokudo N, Ohtomo K. MR imaging of the biliary tract with

Gd-EOB-DTPA : Effect of liver function on signal intensity. *Eur J Radiol.* 77(2): 325-329, 2011.

2 5 . Bae KE, Kim SY, Lee SS, Kim KW, Won HJ, Shin YM, Kim PN, Lee MG.

Assessment of Hepatic Function with Gd-EOB-DTPA-Enhanced Hepatic MRI,

*Dig. Dis.* 30(6):617–622, 2012.

2 6 . Haimerl M, Verloh N, Fellner C, Zeman F, Teufel A, Fichtner- Feigl

S, Schreyer AG, Stroszczyński C, Wiggermann P. MRI-based estimation of liver

function: Gd-EOB-DTPA-enhanced T1 relaxometry of 3T vs. the MELD score,

*Sci. Rep.* 4: 5621, 2014.

2 7 . Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, Kakales I, Marincek B, Weishaupt D.

Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with

liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with

normal liver parenchyma, *Eur Radiol.* (8):1577-1586, 2008.

2 8 . Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kim DY, Chon CY, Choi JS, Kim KS, Han K-H.

Prediction of postoperative hepatic insufficiency by liver stiffness measurement

(FibroScan<sup>®</sup>) before curative resection of hepatocellular carcinoma: a pilot study,

*Hepatol Int.* 2(4):471-477, 2008.

- 2 9 . Fung J, Poon RTP, Yu WC, Chan SC, Chan ACY, Chok KSH, Cheung TT, Seto WK, Lo CM, Lai CL, Yuen MF. Use of liver stiffness measurement for liver resection surgery: correlation with indocyanine green clearance testing and post-operative outcome, PLoS ONE 8(8):e72306, 2013.
- 3 0 . Kim SU, Kim BK, Han K-H. Clinical application of liver stiffness measurement using transient elastography: A surgical perspective, Digestion 88:258-265, 2013.
- 3 1 . Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, Harihara Y, Takayama T. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. Hepatology 26:1176-1181, 1997.
- 3 2 . Marescaux J, Clement JM, Tasseti V, Koehl C, Cotin S, Russier Y, Mutter D, Delingette H, Ayache N. Virtual reality applied to hepatic surgery simulation: the next revolution. Ann Surg 228(5):627-634, 1998.
- 3 3 . Saito S, Yamanaka J, Miura K, Nakao N, Nagao T, Sugimoto T, Hirano T, Kuroda N, Iimuro Y, Fujimoto J. A novel 3D hepatectomy simulation based on liver circulation: application to liver resection and transplantation. Hepatology 41(6):1297-1304, 2005.

- 3 4 . Lung H, Redtke A, Hindennach M, Schroeder T, Frühauf NR, Malagó M, Bourquain H, Peitgen HO, Oldhafer KJ, Broelsch CE. Impact of virtual tumor resection and computer-assisted risk analysis on operation planning and intraoperative strategy in major hepatic resection. *Arch Surg.* 140(7):629-638, 2005.
- 3 5 . Satou S, Sugawara Y, Matsui Y, Kaneko J, Kishi Y, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Preoperative estimation of right lateral sector graft by three-dimensional computed tomography. *Transplant Proc.*38(5):1400-1403, 2006.
- 3 6 . Fazakas J, Mándli T, Ther G, Arkossy M, Pap S, Füle B, Németh E, Tóth S, Járay J. Evaluation of liver function for hepatic resection. *Transplant Proc.* 38(3):798-800, 2006.
- 3 7 . Yamanaka J, Saito S, Fujimoto J. Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 31(6):1249-1255, 2007.
- 3 8 . Satou S, Sugawara Y, Tamura S, Kishi Y, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Three-dimensional computed tomography for planning donor hepatectomy. *Transplant Proc.* 39(1):145-149, 2007.

39. Redtke A, Sgourakis G, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Saner FH, Timm S, Malagó M, Lang H. Territorial belonging of the middle hepatic vein in living liver donor candidates evaluated by three-dimensional computed tomographic reconstruction and virtual liver resection. *Br J Surg.* 96(2):206-213, 2009.
40. 佐藤彰一, 三木健司, 國土典宏ほか, 肝シミュレーション基礎とその臨床応用 39-46, 2005
41. 古賀孝, 巴淳一, 森山正武, 石井一嘉, 肝疾患における脾の超音波断層法による定量化に関する研究. *肝臓*,13(7): 412-420, 1972.
42. Koga T, Morikawa Y. Ultrasonographic Determination of the Splenic Size and its Clinical Usefulness in various Liver Diseases. *Radiology.* 115(1):157-161, 1975.
43. Guildford J.P. *Foundamental Statistics in Psychology and Education.* 5th Edn. McGraw-Hill, 1973.
44. Cowles M. Davis C. On the origins of the .05 level of statistical significance. *American Psychologist* 37(5):553-558, 1982.
45. Fisher RA, *Statistical methods for research workers.* Oliver and Boyd. 1925.
46. Webb LJ, Berger LA, Sherlock S, Grey-scale ultrasonography of Portal vein, *Lancet*, 2(8040):675-677, 1977.

47. Berzigotti A, Reverter E, García-Criado A, Abraldes JG, Cerini F, García-Pagán JC, Bosch J. Reliability of the estimation of total hepatic flow by Doppler ultrasound in patients with cirrhotic portal hypertension, *Journal of hepatology*, 59(4):717-722, 2013.
48. 大西久仁彦, 斉藤正之, 田中秀雄, 陳信義, 佐藤慎一, 寺林秀隆, 斉藤正明, 杉田周次郎, 田辺雄一, 中田恒, 早坂章, 角田隆文, 波多野等, 中山隆雅, 野村文夫, 飯田真司, 奥田邦雄 肝硬変症の門脈血行動態—門脈圧亢進における門脈血流量と門脈血管抵抗の役割—, *肝臓* 27(7):915-923, 1986.
49. 東本恭幸 胆道閉鎖症における門脈血行動態の解析, *日小外会誌* 30(5):906-917, 1994.
50. 川崎俊彦, 森安史典, 木村達, 染田仁, 玉田尚, 山下幸孝, 小野成樹, 梶村幸三, 内野治人, 肝硬変症における門脈血流量と各種肝機能検査値により見た重症度との関係, *肝臓* 30(2):182-188, 1989.
51. Husmann L, Alkadhi H, Boehm T, Leschka S, Schepis T, Koepfli P, Desbiolles L, Marincek B, Kaufmann PA, Wildermuth S. Influence of cardiac hemodynamic parameters on coronary artery opacification with 64-slice computed tomography, *Eur Radiol*.16(5):1111-1116, 2006.

- 5 2 . Nakaura T, Awai K, Maruyama N, Takata N, Yoshinaka I, Harada K, Uemura S, Yamashita Y. Abdominal dynamic CT in patients with renal dysfunction: contrast agent dose reduction with low tube voltage and high tube current-time product settings at 256-detector row CT. *Radiology* 261(2):467-476, 2011.
- 5 3 . Nakaura T, Nakamura S, Maruyama N, Funama Y, Awai K, Harada K, Uemura S, Yamashita Y. Low contrast agent and radiation dose protocol for hepatic dynamic CT of thin adults at 256-detector row CT: effect of low tube voltage and hybrid iterative reconstruction algorithm on image quality. *Radiology* 264(2):445-454, 2012.

## 謝辞

本研究を施行するにあたりご指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科放射線診断学教授 大友 邦先生に厚く御礼申し上げます。また研究計画の検討や解析方法、論文原稿の校閲など多岐に渡りご指導いただきました東京大学医学部附属病院 放射線科 前田 恵理子先生に深く感謝いたします。

最後に研究の契機となる臨床例や外科領域に関する助言をいただきました東京大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科（現 がん研究会有明病院 肝胆膵外科）三瀬 祥弘先生にお礼を申し上げます。