

論文の内容の要旨

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

【背景と目的】

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、肝ダイナミックコンピュータ断層撮影（以下、CT）はその手段の一つである。肝ダイナミック CT 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り、本邦ではインドシアニンググリーン（以下 ICG）試験が広く用いられている。ICG の 15 分血中停滞率を示す ICG15 分値（以下、ICGR₁₅）を使用した肝切除範囲の決定は術後の肝不全予防に重要である事が知られている。

また、肝ダイナミック CT は肝切除術前シミュレーションにも利用されている。術前シミュレーションでは遅延相の 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し、切除肝および残肝容積を計算する。正確な肝切除範囲の決定には脈管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増強効果が不十分で脈管抽出が困難となる場合があり、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、ICGR₁₅ 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。

近年、画像検査による肝機能評価方法も複数報告されているが、肝ダイナミック CT を利用した肝機能評価については確立した方法はなく、過去にも報告がない。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機能障害を予測することが可能な場合もあるが、肝機能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。

本研究の目的は ICGR₁₅ 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事である。

【方法】

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 $ICGR_{15}$ を測定されており、当院で肝ダイナミック CT（ポ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（患者 229 名）を本研究の対象とした。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。

1 人の放射線診断医が CT 画像を利用し、門脈相、遅延相の門脈濃度と門脈径の測定、脾腫や遠肝性側副路の発達の有無、腹水の有無の評価を行った。電子カルテより、性別、年齢、身長、体重、Body Mass Index（以下、BMI）、背景疾患、 $ICGR_{15}$ 、Child-Pugh スコア、血清総ビリルビン（以下、T-Bil）、血清アルブミン（以下 Alb）、プロトロンビン時間%（以下、PT%）のデータを抽出、B 型・C 型肝炎ウイルス感染の有無、肝切除術の既往、肝動脈塞栓術（以下、TAE）の既往を確認した。術前に心臓超音波検査が行われた 131 件に対しては、左室駆出率（以下、EF）を抽出し、門脈濃度と相関がない事を確認した。

調査した項目について、 $ICGR_{15}$ 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。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および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。続いて、 $ICGR_{15}$ 高値群と正常群で門脈濃度の比較を行い、有意差があるかを検証した。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、門脈濃度ごとに対象を 4 つのグループに分類し、 $ICGR_{15}$ 高値の割合を算出する事とした。 $ICGR_{15}$ 高値となる割合が 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（ $\log ICGR_{15}$ ）を解析に使用した。

【結果】

門脈濃度の中央値（範囲）は、門脈相 171.6 (108.9-243.1) HU、遅延相 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、腹水の有無、肝切除や TAE の既往の有無、遠肝性側副路の発達の有無によって門脈濃

度に有意差は認められなかった。脾腫の有無による比較では、遅延相の門脈濃度が「脾腫あり」群は「なし」群より有意に低かった。門脈径の中央値（範囲）は 12 (8-18) mm で、肝炎ウイルスの有無や TAE、肝切除の既往による有意差は認められなかった。

多変量の相関解析において、ICGR₁₅との相関が統計学的有意であった因子は、年齢、体重、BMI、門脈径、血清T-Bil、血清Alb、PT%、門脈相と遅延相の門脈濃度であった。ICGR₁₅と身長、Child-Pughスコアとの有意な相関は認められなかった。ICGR₁₅と門脈相の門脈濃度の相関係数は-0.18 ($p < 0.01$) と低かった。ICGR₁₅と遅延相の門脈濃度の相関係数は-0.24 ($p < 0.01$) で弱い負の相関が認められたが、自由度調整R²は0.04で回帰式への当てはまりはよくなかった。

ICGR₁₅と相関が認められた因子のうち、年齢、BMI、血清 T-Bil、Alb、PT%、遅延相の門脈濃度、門脈径について多重回帰分析を施行した。ICGR₁₅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。続いて、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。

ICGR₁₅高値群と正常群の門脈濃度の比較では、ICGR₁₅高値群は遅延相の門脈濃度が正常群より有意に低かった。グループごとの割合計算では、遅延相の門脈濃度が 110HU 未満の対象 38 件のうち 24 件 (63.2%) が ICGR₁₅高値であり、遅延相の門脈濃度 120HU 以上のグループの ICGR₁₅高値の割合が約 3 割であるのに比べ、有意に高かった。

【考察】

本研究により、ICGR₁₅が高値であるほど門脈濃度が低下する傾向にある事、ICGR₁₅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。遅延相の門脈濃度の方が門脈相より ICGR₁₅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。門脈濃度は門脈径が大きくなるにつれ低くなる傾向にあるため、門脈圧亢進により門脈径が拡大している肝硬変患者は門脈濃度が低くなる可能性がある。また腹水や浮腫のある場合は、造影剤が血管外組織へ漏出しやすい傾向にある事が考えられ、門脈濃度の低下に関与している可能性が考えられる。

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、測定値から ICGR₁₅高値群と正常群を区別する値を求めるには至らず、門脈濃度から ICGR₁₅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も原因の一つと考えられる。また、造影剤投与量が体重により決定され上限があるため、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、ICGR₁₅との相関が出にくい結果となった。高体重・高身長患者におけるヨード投与量の補正や肝硬変患者に対する適切な造影、CT撮影条件の設定は今後の課題と考えられる。

【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 ICGR₁₅ 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 ICGR₁₅ 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。身長や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考えられる。

門脈濃度の値から ICGR₁₅ 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 割以上が ICGR₁₅ 高値であり、門脈濃度が 120HU 以上のグループの ICGR₁₅ 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 ICGR₁₅ 高値である可能性があり、この一群に対しては、Child-Pugh 分類で A と判定される場合であっても、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。