



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 閉塞性黄疸患者における胆道ドレナージ術前後の肝弾性度測定〔論文内容及び審査の要旨〕                                                                                 |
| Author(s)           | 久保, 公利                                                                                                                    |
| Description         | 配架番号 : 2204                                                                                                               |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                     |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                                    |
| Dissertation Number | 甲第12100号                                                                                                                  |
| Issue Date          | 2016-03-24                                                                                                                |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/61788">https://hdl.handle.net/2115/61788</a>                                         |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                           |
| File Information    | Kimitoshi_Kubo_review.pdf, 審査の要旨                                                                                          |



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名   久保   公利

|       |    |     |    |    |
|-------|----|-----|----|----|
|       | 主査 | 教授  | 平野 | 聡  |
| 審査担当者 | 副査 | 教授  | 坂本 | 直哉 |
|       | 副査 | 教授  | 武富 | 紹信 |
|       | 副査 | 准教授 | 本間 | 明宏 |

## 学 位 論 文 題 名

閉塞性黄疸患者における胆道ドレナージ術前後の肝弾性度測定  
(Liver Elasticity Measurement Before and After Biliary Drainage in Patients  
With Obstructive Jaundice—A Prospective Cohort Study)

申請者は、閉塞性黄疸患者に対して、超音波エラストグラフィであるTEとVTQを用いて、胆道ドレナージ術前後での肝弾性度と血清肝線維化マーカーの変化を比較検討し、それらの相関を明らかにすることを目的に、単施設前向き観察試験を施行した。その結果、閉塞性黄疸に伴って肝弾性度は上昇し減黄により減少すること、肝弾性度と血清肝線維化マーカー（P-III-P、HA）の間には有意な相関があることが明らかとなった。

学位論文発表後、審査にあたり、まず副査の本間明宏 准教授より、肝生検や血清肝線維化マーカーに加えて肝弾性度測定を行う意義、肝弾性度の早期減黄効果判定への応用、TEとVTQの有用性の差異についての質問があった。申請者は、肝生検で得られる組織は肝臓全体の3万分の1程度と限られていること、サンプリングエラーの問題があること、また線維化の進行に伴う不均一性により再現性に問題が生じること、侵襲性と偶発症の問題から繰り返し行うのは困難であると回答した。血清肝線維化マーカーは他の疾患の合併により検査結果にばらつきが生じ、肝生検に代わるほどの精度には至っていないため、超音波を用いた肝弾性度診断は非侵襲的かつ低リスクな肝線維化評価法として注目されており測定の意味があると回答した。早期減黄効果判定への応用については、良好な減黄が得られた場合には肝弾性度測定を行う意義はないが、ステント留置後に一過性にT-Bilが上昇して早期閉塞を疑う症例などに対して応用できると回答した。TEとVTQの有用性の差異については、VTQはBモード下に測定可能である点、両葉で測定できる点、腹水を有する患者においても測定できる点でTEよりも優越性があると回答した。副査の武富紹信 教授より、TEとVTQの測定原理の違い、実臨床におけるVTQの応用と今後の課題についての質問があった。申請者は、TEは体表から肝に50 Hzの剪断弾性波を単回送信し、伝播速度を測定することにより、弾性度を測定する方法であると回答した。またVTQは約200～300  $\mu$ sの収束超音波パルスの照射によって発生した横波の剪断弾性波を超音波パルスで追跡し、その伝搬速度を測定することにより、弾性度を測定する方法であると回答した。実臨床におけるVTQの応用と今後の課題については、VTQとICG試験や<sup>99m</sup>Tc-GSAシンチグラフィという

った肝予備能検査との相関の検討を行う事で、肝門部胆管癌術前検査への応用が期待できる。肝門部胆管癌における緩和的ステント治療のゴールは肝容積の 50%以上のドレナージが必要とされており、VTQを使用した最適ドレナージ領域の予測は、切除不能悪性肝門部胆管狭窄のドレナージ術前検査として応用できる可能性があると回答した。副査の坂本直哉 教授より、減黄後に肝弾性度が正常化していない理由についての質問があった。申請者は、TE の平均値が 6.7 kPa と軽度高値であったのは、減黄後に測定した 10 人の患者の中に肝門部胆管癌片葉ドレナージ症例を含んでいたことによると回答した。また VTQ-L の平均値は 1.28 m/s, VTQ-R の平均値は 1.16 m/s であり、VTQ については正常化していると回答した。主査の平野 聡 教授より、減黄後に肝線維化マーカーが正常化していない理由、肝門部胆管癌片葉ドレナージ症例と胆道ドレナージの方法によるバイアスについての質問があった。申請者は、減黄後に HA 117.96 ng/ml, P-III-P 0.99 U/ml, IV-collagen 6.45 ng/ml と高値であったのは、肝線維化マーカーが閉塞性黄疸の結果として生じた軽度の線維化の程度を反映していた可能性があると回答した。肝門部胆管癌片葉ドレナージ症例と胆道ドレナージの方法によるバイアスについては、さらに厳格な条件で試験を行うのであれば Bismuth II 以上の肝門部胆管癌症例を除外すべきであり、本試験の限界点の 1 つと考える。胆道ドレナージの方法については、患者の臨床状況に応じて選択するドレナージ法を決定するため一定にするのは困難であると回答した。

この論文は単施設前向き観察試験によって TE と VTQ によって測定された肝弾性度が胆道ドレナージ術後に血清肝線維化マーカー (P-III-P, HA) とともに有意に減少し、T-Bil, P-III-P, HA と相関することを初めて示した点で高く評価され、今後肝門部胆管癌術前検査への応用といった実臨床における肝弾性度の新たな位置づけや意義が明らかになることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。