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［全文の要約］
Author(s)	久保, 公利
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。　配架番号：2204 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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	https://hdl.handle.net/2115/61790
Type	doctoral thesis
File Information	Kimitoshi_Kubo_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文（要　約）

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)

2016 年 3 月

北　海　道　大　学

久　保　公　利

【背景と目的】

肝線維化を評価することは，慢性肝疾患の病勢を把握する上で重要である．肝生検は肝線維化診断のゴールドスタンダードであるが，侵襲的な検査であり，出血や疼痛等の合併症のリスクがある．また，微小検体からの診断を余儀なくされることから，正診率の低下やサンプリングエラーの問題もある．これまでの非侵襲的な肝線維化診断法として，ヒアルロン酸（HA），Ⅲ型プロコラーゲンN末端ペプチド（P-Ⅲ-P），Ⅳ型コラーゲン・7S（Ⅳ-collagen)といった血清肝線維化マーカー，Forns’Index，Fibro Index等の肝線維化指数の有用性が報告されてきた．近年，超音波エラストグラフィによる肝弾性度診断は，肝生検に代わる非侵襲的肝線維化診断方法として有用視されている．中でも，最もよく知られた方法はTransient Elastography（TE)とVirtual Touch Quantification（VTQ)である．TEは専用プローブから放出された単回の剪断波が肝臓を伝播する速度を測定し，測定値を圧単位［kPa］で表示する.一方VTQは収束超音波パルスによって発生した剪断ひずみが剪断弾性波として伝播する速度を測定し，測定値を速度単位［m/s］で表示する．TEと比較してVTQは，肝臓を超音波で目視化して関心領域を選択し，同部の肝弾性度を測定することかできる．さらに，収束超音波は腹水を超えて伝播可能であるため，TEでは測定不能な腹水を有する患者においても肝弾性度の測定が可能である．近年，いくつかのメタ解析においてTEとVTQは慢性肝炎や肝硬変で高い肝線維化診断能を有することが報告されている.

閉塞性黄疸は主に胆膵疾患に付随して生じる症候である．過去の研究において，閉塞性黄疸は胆汁うっ滞性の肝細胞障害と胆管上皮細胞増生を伴い，肝線維化を生じることが報告されている．一方で肝線維化とは別に，閉塞性黄疸と肝弾性度が密接に関わっているとする報告も見られる.閉塞性黄疸における胆道ドレナージ術前後のTEとVTQの両者を用いた肝弾性度や血清肝線維化マーカーの変化およびそれらの相関に関する報告はこれまでない.

今回われわれは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計画した.

【対象と方法】

2013 年 7 月から 2015 年 1 月までの間,胆道ドレナージ術予定の閉塞性黄疸患者に対し，本人より文書での同意を取得し，試験参加とした．使用機器はFibroscan（Echosens社製)，ACUSON S2000（Mochida SIEMENS Siemens Medical Systems社製)．閉塞性黄疸患者 20例（T-Bil＞2 mg/dl）に対して,胆道ドレナージ術前に TEおよびVTQを使用して，それぞれ肝弾性度（前者の測定値をTE，後者の肝左葉での測定値をVTQ-L，肝右葉での測定値をVTQ-Rと定義した）を測定した．その他，血清生化学検査として T-Bil，AST/ALT，γ-GTP,ALP,Alb,γ-glo,Ch-E,T.cho値,肝線維化マーカー（HA,P-Ⅲ-P,IV-collagen）を測定し，繊維化指数（Forns’Index，Fibro Index）も併せて評価した．血液検査，TE，VTQ測定は胆道ドレナージ術施行前 3日以内と施行 2 日後（血清肝線維化マーカーを除く）(前後1日間まで許容)，1 週間後，減黄後（2週間以降，T-Bil＜2 mg/dl）(退院後，実施可能であった場合のみ)とした.

【結果】

登録された20症例のうち，12人は男性であり，年齢中央値は69.9歳であった．原因疾患は全て悪性腫瘍であり，内訳は膵臓癌10例，胆管癌7例，乳頭部癌2例，胆嚢癌1例であった.症例はいずれもドレナージ後に良好な減黄効果が得られた.減黄前後の肝弾性度，血清肝線維化マーカー,肝線維化指数の評価は20人の全患者において施行された．胆道ドレナージ術前のT-Bil値，TE，VTQ-L，VTQ-Rは 11.9 ± 1.5 mg/dl，12.1 ± 0.9 kPa，2.23 ± 0.10 m/s，1.85 ± 0.10 m/s（いずれも平均値 ± 標準偏差）と高値を示し，術

後 1 週間で 4.7 ± 1.0 mg/dl (*P*<0.001), 7.6 ± 0.6 kPa (*P*<0.001), 1.53 ± 0.08 m/s (*P*<0.001), 1.30 ± 0.05 m/s (*P*<0.001) とそれぞれ有意に低下した. 特にこれらの変化はドレナージ後 2 日間で急速だった. 減黄後 (2 週間以降, T-Bil＜2 mg/dl) の T-Bil 値, TE, VTQ-L, VTQ-R は 1.0 ± 0.1 mg/dl, 6.7 ± 0.9 kPa, 1.28 ± 0.07 m/s, 1.16 ± 0.08 m/s とさらに減少した. 同様の変化は血清肝線維化マーカーでも認められた. 胆道ドレナージ術前に HA, P-Ⅲ-P, IV-collagen 値は 324.2 ± 61.4 ng/ml, 1.40 ± 0.10 U/ml, 7.9 ± 0.9 ng/ml と高値を示し, 術後 1 週間で 199.9 ± 41.6 ng/ml (*P*=0.002), 1.14 ± 0.07 U/ml (*P*=0.004), 7.2 ± 0.6 ng/ml (*P*=NS)とそれぞれ低下した. 減黄後に HA, P-Ⅲ-P, IV-collagen 値は 118.0 ± 25.7 ng/ml, 0.09 ± 0.08 U/ml, 6.5 ± 0.8 ng/ml とさらに減少した. 肝弾性度と T-Bil 値の間にはそれぞれ相関があり, 強い相関が VTQ-L と VTQ-R (r=0.70, *P*<0.001), VTQ-L と TE (r=0.71, *P*<0.001) の間に, 中等度の相関が TE と T-Bil 値(r=0.51, *P*<0.001), VTQ-L と T-Bil 値(r=0.65, *P*<0.001), VTQ-R と T-Bil 値 (r=0.41, *P*<0.001), VTQ-R と TE (r=0.63, *P*<0.001) の間に認められた. さらに肝弾性度と血清肝線維化マーカー (HA, P-Ⅲ-P)との間にもそれぞれ相関があり, 中等度の相関が TE と P-Ⅲ-P 値 (r=0.66,*P*<0.001),VTQ-L と P-Ⅲ-P 値 (r=0.63,*P*<0.001),VTQ-R と P-Ⅲ-P 値 (r=0.67, *P*<0.001), TE と HA 値 (r=0.47, *P*<0.001), VTQ-R と HA 値 (r=0.50, *P*<0.001)の間に, 弱い相関が VTQ-L と HA 値 (r=0.35, *P*<0.001)の間に認められたが, IV-collagen についてはいずれも相関がみられなかった.

【考察】

本研究の結果より, TE と VTQ によって測定された肝弾性度は, 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すること, さらに T-Bil, P-Ⅲ-P, HA と相関することが明らかとなった.

これまでに TE もしくは VTQ によって測定された肝弾性度が閉塞性黄疸患者において上昇し, 減黄後に減少することについてはいくつかの報告がある. 報告された胆道ドレナージ術後の肝弾性度の測定間隔は, 2-11 日, 1-2 日と 3.0±9.31 週, 27-32 日, 5-45 日, 3-12 日, と様々である. 近年, 2 つの研究において VTQ の有用性が示された. しかし, 一方は胆管炎といった閉塞性黄疸以外の要素を含んでおり, もう一方では少数例の報告 (10 例) である事と胆道ドレナージ術後の測定間隔のばらつきといった研究の限界がある. 本研究では, 慢性肝障害, 肝腫瘍, 腹水, 急性胆管炎のある患者は肝弾性度に影響を与えるために除外した. さらに, 観察期間のバイアスを除外するために胆道ドレナージ術後 2 日目と 7 日目の短期間で肝弾性度を測定した. ごく最近, 術者関連ならびに患者関連因子により TE における肝弾性度測定値に有意差が生じることが報告された. 本研究では, 術者関連因子によるバイアスを除外するために, 一人の熟練した術者により肝弾性度を測定した. 従って, 本研究は過去の研究と比較してバイアスが少なく, より信頼できる研究結果であると考える.

閉塞性黄疸時に肝弾性度が上昇するメカニズムについては, 閉塞性黄疸ラットを用いた実験研究において胆汁流出障害に伴う肝弾性度の上昇と肝腫大が生じることが示されているが, 詳細は明らかとなってはいない. 本研究において胆道ドレナージ術後 2 日間で肝弾性度が急速に減少したことは, 閉塞性黄疸における肝弾性度の上昇が病理学的な肝線維化以外の要素に起因することを示していると考えられる. 同様に肝線維化以外に肝弾性度が上昇する疾患として, これまでに急性肝炎, 急性肝不全, 心不全, 門脈圧亢進症が報告されている. 特に急性肝炎における組織変化は線維化ではなく, 炎症や肝細胞の腫脹, 浮腫であると報告されている. 生体組織は弾性と粘性の組み合わせによる複雑な特性を示し, 多くの場合, Kelvin-Voigt model といった粘弾性体モデル(弾性を Spring、粘性を Damper とする)で近似される. また, 近年肝粘性率の変化が肝弾性度の上昇に関与する事が報告さ

れた.

したがって，肝弾性度の上昇は，肝硬変においては弾性線維の増加に伴う弾性率の上昇に起因し，急性肝炎，急性肝不全，心不全，門脈亢進症においては炎症や肝細胞の腫大，浮腫や血流変化による細胞密度の変化に伴う粘性率の上昇に起因すると考えられる．閉塞性黄疸における肝弾性度の上昇も,後者による粘性率の上昇が関与していると考えられる.

血清肝線維化マーカーである HA は肝硬変患者において高値を呈することが報告されている．さらに，P-Ⅲ-P は架橋状肝壊死や門脈周囲領域の線維化の組織学的所見と強く相関していることが報告されている．本研究では HA と P-Ⅲ-P は閉塞性黄疸時に上昇し，胆道ドレナージ術後に有意に減少した．これらは閉塞性黄疸による肝線維化の改善を部分的に反映していた可能性も考えられる．肝線維化指数は，その計算式の成り立ちから，Fibro Index の変化は AST とγ-globulin の変化を，APRI の変化は AST の変化を大きく反映し，病理学的変化である肝線維化の反映は少ないと考えられる.

VTQ は肝両葉において測定可能である点で，TE より優越性がある．実際に VTQ は肝両葉で線維化を評価するための，正確かつ信頼性・再現性がある方法であることが報告されている．本研究においては，片葉ならびに両葉ドレナージ術を施行した肝門部胆管癌の 2 例において，非ドレナージ領域の肝弾性度の減少がわずかであることが示され，VTQ は有効減黄領域の判断に応用できる可能性がある．しかし一方で，左葉における VTQ 値は，心・肺・横隔膜・胃といった臓器の動きに影響を受けるため，右葉よりも常に高くなることを考慮する必要がある．本研究においても胆道ドレナージ術前後の全ての測定点において，VTQ-L は VTQ-R よりも有位に高値であった.

本研究には限界と課題がいくつか存在する。限界は 1）単一施設試験であること，2）非盲検試験であること，3）担癌患者が多いなどの大学病院による施設バイアスがあること，4）病理組織学的評価がなされていないこと，である。今回の結果を裏付けるためには、多施設共同前向き研究が必要である．また今回の研究において，肝弾性度と ICG 試験や 99mTc-GSA シンチグラフィーといった肝予備能検査との相関は評価されておらず，今後さらなる研究により明らかにしていく必要がある.

【結論】

閉塞性黄疸に伴って肝弾性度は上昇し，減黄により低下する．また肝弾性度と血清肝線維化マーカー（HA，P-Ⅲ-P）の間には有意な相関がある.