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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12100
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62457
Type	doctoral thesis
File Information	Kimitoshi_Kubo.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

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

学　位　論　文

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

目　　次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・1 頁

緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2 頁

略語集・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・3 頁

研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・4 頁

研究結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8 頁

考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19 頁

総括および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・22 頁

謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・23 頁

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24 頁

発 表 論 文 目 録 お よ び 学 会 発 表 目 録

本研究の一部は以下の雑誌に投稿中である。

1. Kimitoshi Kubo, Hiroshi Kawakami, Masaki Kuwatani, Mutsumi Nishida, Kazumichi Kawakubo, Shuhei Kawahata, Yoko Taya, Yoshimasa Kubota, Toraji Amano, Hiroki Shirato, Naoya Sakamoto
Liver Elasticity Measurement Before and After Biliary Drainage in Patients With Obstructive Jaundice-A Prospective Cohort Study
BMC Gastroenterology (投稿中)

本研究の一部は以下の学会において発表した。

1. 久保　公利、河上　洋、桑谷　将城、川久保　和道、阿部　容子、川畑　修平、坂本　直哉、作原　佑介、白土　博樹、工藤　悠輔、西田　睦
閉塞性黄疸患者における胆道ドレナージ術前後の肝硬度の変化
JDDW 2015、2015 年 10 月 8 日～11 日、東京

緒　　言

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[1]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[2,3]。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[4]。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[5-7]。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[8]。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[9]、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[10]、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[11-13]。

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[14-16]。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[17-22]。閉塞性黄疸における胆道ドレナージ術（減黄術）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。

略　　語　　集

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

APRI	aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index
AST	aspartate aminotransferase
EBS	endoscopic biliary stenting
ENBD	endoscopic nasobiliary drainage
EUS-CDS	endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy
HA	hyaluronic acid
IQR	interquartile range
Plt	platelet
P-Ⅲ-P	procollagen-Ⅲ-peptide
ROI	resion of interest
T-Bil	total bilirubin
T-cho	total cholesterol
TE	transient elastography
VTQ	virtual touch™ quantification
VTQ-L	virtual touch™ quantification-Left lobe
VTQ-R	virtual touch™ quantification-Right lobe
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase
Ⅳcollagen	type Ⅳcollagen 7S

研　究　方　法

【試験デザイン】

単施設前向き観察試験

【対象患者】

2013 年 7 月から 2015 年 1 月までの間、胆道ドレナージ術（減黄術）予定の閉塞性黄疸患者（T-Bil ＞ 2mg/dl）20 例を対象とした。

登録症例の除外基準は、各種慢性肝疾患（下記に記載）、画像検査にて肝内にびまん性の腫瘍疾患を認める例、急性胆管炎を生じている例、体外式超音波検査が不可能である例、内視鏡検査が禁忌である例、妊婦、授乳婦あるいは妊娠している可能性がある症例、事前の試験参加の説明に同意が得られない症例、その他、試験担当医師が対象として不適当と判断した場合、とした。

表 1　除外する慢性肝疾患

1)	アルコール性肝障害 常習飲酒家（3 合/日、5 年以上）女性ではその 2/3 とする。
2)	非アルコール性脂肪性肝疾患 BMI30 以上で、画像上脂肪肝を認めるもの。
3)	慢性Ｂ型肝炎 HBs 抗原、HBc 抗体陽性であるもの。
4)	慢性Ｃ型肝炎 HCV 抗体陽性であるもの。
5)	自己免疫性肝炎 抗核抗体陽性で血清 IgG 値 2g/dl 以上を認めるもの。
6)	原発性胆汁性肝硬変 血清抗ミトコンドリア抗体，抗ミトコンドリア M2 抗体のいずれかが陽性であるもの。

【試験のアウトライン】

胆道ドレナージ術予定の閉塞性黄疸例（T-Bil ＞ 2mg/dl）に対して、胆道ドレナージ術前に Fibroscan®（Echosens、Paris、France）を使用して、肝弾性度を測定した（測定値を TE と定義した）。同様に ACUSON S2000®（Mochida SIEMENS Medical Systems、Tokyo、Japan）を使用して，肝弾性度を測定した（肝右葉における測定値を VTQ-R、肝左葉における測定値を VTQ-L と定義した）。さらに血清中の T-Bil、AST/ALT，γ-GTP、ALP、Alb、γ-globulin、Ch-E、T-cho 値、血清肝線維化マーカー（HA、P-Ⅲ-P、Ⅳ-collagen）も併せて測定し、肝線維化指

数（Forns’Index、Fibro Index、APRI）も算出した。B 型・C 型・自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変などの基盤肝病変の存在診断も併せて行った。胆道ドレナージ術後に同様に TE と VTQ、上記血清項目の測定、肝線維化指数の算定をした。

血液検査、TE、VTQ の測定時期は、胆道ドレナージ術施行前 3 日以内（検査項目の一部は術施行前日もしくは当日に行う）と施行 2 日後（前後 1 日間まで許容とする）、1 週間後、減黄後（2 週以降, T-Bil ＜ 2mg/dl）（測定可能例のみ）とした。

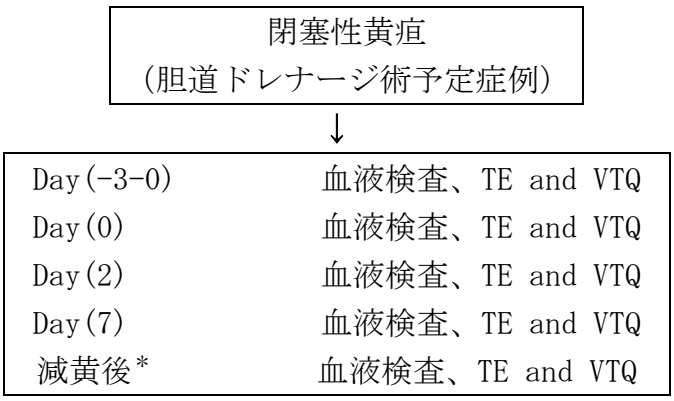


図 1　試験のフローチャート
＊胆道ドレナージ術後 2 週以降、T-Bil ＜ 2mg/dl で計測可能な場合のみ施行。

【超音波エラストグラフィの測定方法】

一人の熟練した医師（申請者）が、Fibroscan®(Echosens、Paris、France)を使用した TE と ACUSON S2000®(Mochida SIEMENS Medical Systems、Tokyo、Japan)を使用した VTQ により、全ての患者で同時に肝弾性度を測定した。

TE は右上肢を挙上し肋間を広げ、プローブを皮膚に垂直に押し当て、体表から 25～65mm の部位で計測した(図 2)。測定は肝右葉で脈管や腫瘤のない部位で、計 10 回測定した中での中央値を測定値とした（値：kPa)。

VTQ は肝表面から 20～40mm の部位に region of interest（ROI）を設定して計測した（図 3)。測定は肝右葉と左葉のそれぞれで脈管や腫瘤のない部位で、計 10 回測定した中での中央値を測定値とした（値：m/s)。いずれも原則として絶食下に行った。

TE, VTQ ともに測定施行回数に対して測定可能回数が 60%未満の場合、あるいは四分位範囲/測定中央値が 0.3 を超える場合は測定値の信頼性が低いと判断し、不採用とした。

図 2　TE 測定の実際

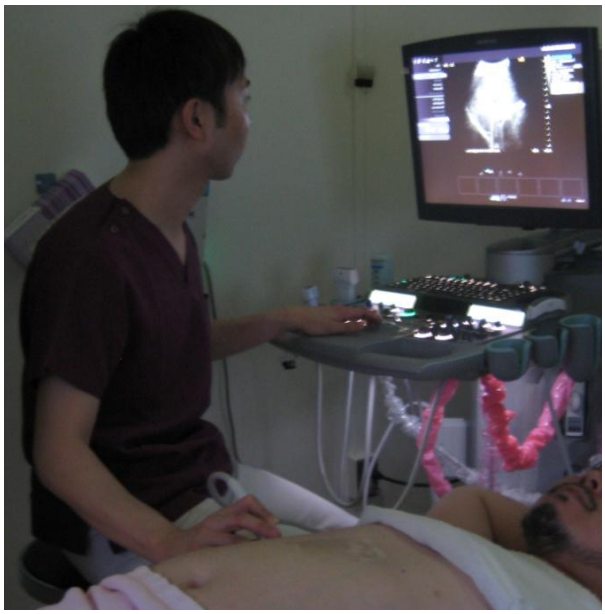


図 3　VTQ 測定の実際

【評価項目】

主要評価項目は胆道ドレナージ術前後の肝弾性度（TE, VTQ）の変化、副次評価項目は胆道ドレナージ術前後の血清肝線維化マーカー，肝線維化指数（Forns' Index: 7.811－3.131 log Plt［10^9/L］＋0.781 log γ-GT［IU/L］＋3.467 log 年齢［年］－0.014 T-cho［mg/dL］、Fibro Index: 1.738－0.064（Plt［×10^4/mm^3］＋0.005 AST［IU/L］）＋0.463（γ-globulin［g/dL］）、APRI:（AST［IU/L］/正

常上限値)/Plt［×10^9/L］×100 ）の変化、T-Bil・肝弾性度・血清肝線維化マーカーの相関とした。

【有害事象】

超音波の出力に関し、生体への影響が懸念される物理現象はキャビテーションによる組織への物理・化学的影響と、超音波の熱的作用による温度上昇である。特に VTQ に用いられる超音波は従来の超音波診断装置と異なり、持続時間の長いパルス波形が用いられているため、厚生労働省の認証基準を満たしていることが必要であるが、日本超音波医学会により VTQ がこの基準を満たしていることが確認されている。基本的に検査は全くの無痛性であり、被験者は軽度の圧迫感を自覚するだけである。

【症例数設定の根拠】

本試験における目標症例数は 20 例とした。胆道ドレナージ術前後値の相関係数を 0.5 と仮定し、閉塞性黄疸患者において肝弾性度を評価した報告[19]から想定される TE の値の変化を 3.8 とすると「TE の胆道ドレナージ術前後値の相関が全くない」とする帰無仮説に対し、有意水準 0.05（両側)、検出力 90%で必要とする症例数は 14 例であった。脱落例などを考慮して計 20 例とした。

【統計解析】

統計解析には JMP ver 10.0.2 （SAS Institute Institute、Cary、NC、USA)を用いた。連続変数の解析には対応のある t 検定を使用し、パラメーター間の相関の解析にはピアソンの積率相関係数を使用した。いずれの検定においても、P 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であると判断した。

【臨床試験登録】

この臨床試験は本学の自主臨床研究審査委員会の承認を経て、University Hospital Medical Information Network (UMIN) に登録した上で行った (UMIN 00001284313)。

研　究　結　果

【患者背景】

悪性腫瘍による閉塞性黄疸に対して、胆道ドレナージ術の適応があった 22 例が登録された。20 例において胆道ドレナージ術前後に肝弾性度を測定し、2 例についてはそれぞれ ERCP 後膵炎、早期ステント閉塞により正確な評価が得られなかったため解析から除外した。また、経過観察から逸脱した 4 例、転院となった 3 例、外科手術を施行した 3 例を除いた 10 例において、減黄後の肝弾性度を測定した（図 4)。

登録および胆道ドレナージ術前後に肝弾性度を測定された 20 例のうち、12 人が男性、8 人が女性であり、平均年齢は 69.9(59-88)歳であった。Body mass index の平均は 22.0 kg/m^2であった。基礎疾患は、膵癌 10 例、胆管癌 7 例、乳頭部癌 2 例、胆嚢癌 1 例であった。胆道ドレナージ術の内訳は Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy(EUS-CDS)7 例、Endoscopic biliary stenting（EBS）7 例、Endoscopic nasobiliary drainage（ENBD）6 例であった。平均観察期間は 38.9（8-136）日であった（表 2)。

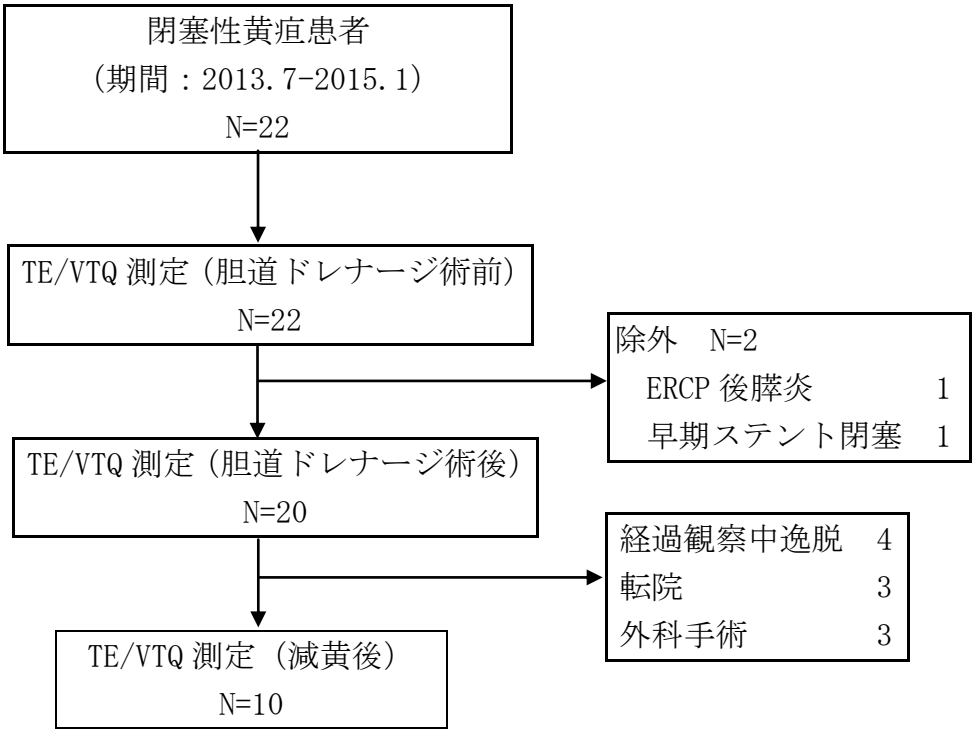
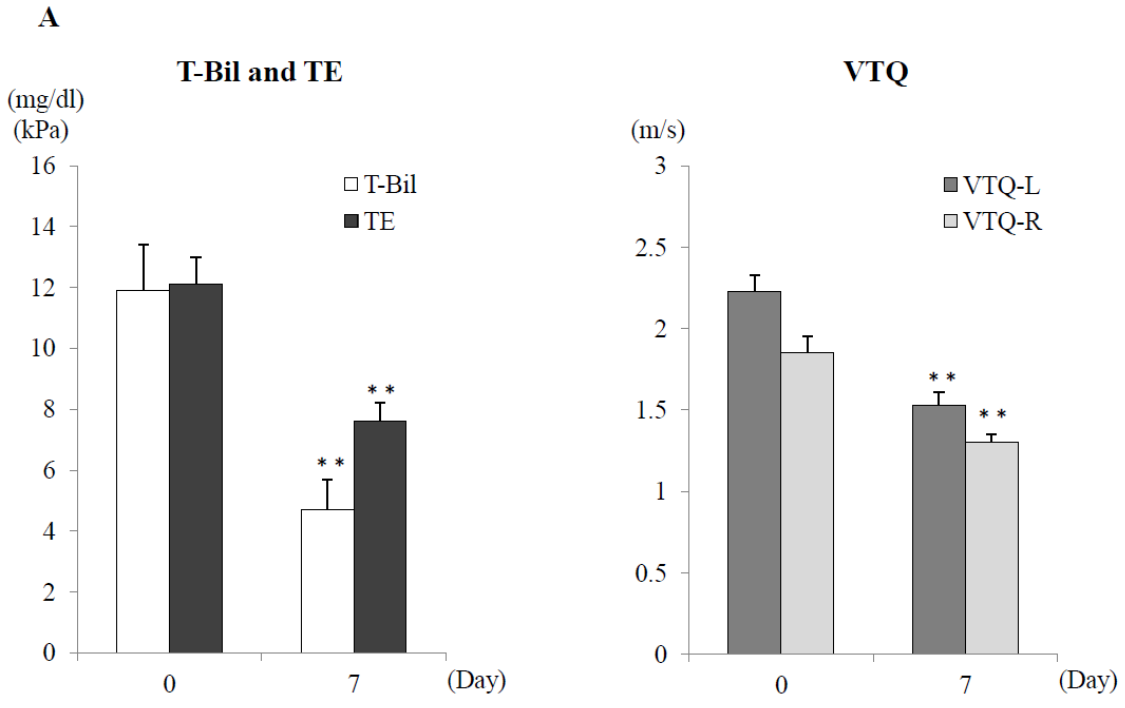


図 4　参加患者のフローチャート

表 2　患者背景

男性/女性	12/8
年齢（平均、範囲）	69.9（59-88）
Body mass index（kg/m^2）（平均、範囲）	22.0（16.1-33.6）
基礎疾患	
膵癌	10
胆管癌	7
乳頭部癌	2
胆嚢癌	1
Intervention（biliary drainage）	
EUS-CDS	7
EBS	7
ENBD	6
平均観察期間（日）（範囲）	38.9（8-136）

【T-Bil と肝弾性度の変化】



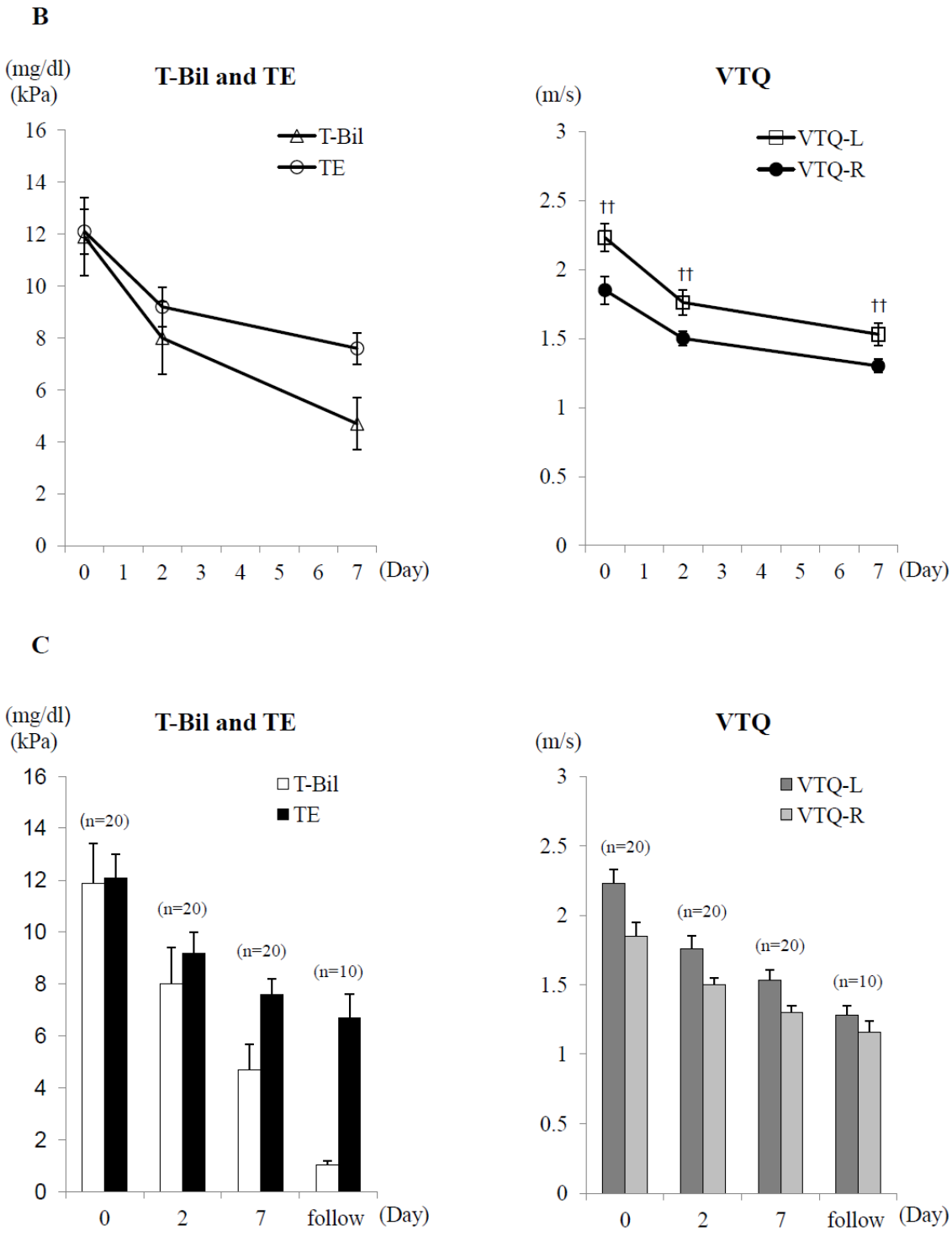


図 5　T-Bil と肝弾性度の変化（Data are shown as means ± SE. **P < 0.01 versus Day0. ††P < 0.01 versus VTQ-R）。T-Bil、TE、VTQ-L、VTQ-R は減黄術後 7 日目に有意な低下を示した（A）。それらの低下は特に 2 日間で急速であり（B）、減黄後に測定された 10 人においては、それらの値はさらに低下した（B、C）。

T-Bil（mean ± SE）、TE（mean ± SE）、VTQ-L（mean ± SE）、VTQ-R（mean ± SE）は、閉塞性黄疸時に 11.9 ± 1.5 mg/dl、12.1 ± 0.9 kPa、2.23 ± 0.10 m/s、1.85 ± 0.10 m/s といずれも高値を示し、減黄術後 7 日目には、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）にそれぞれ有意に低下した（図 5 A)。

特にこれらの値の変化は減黄術後 2 日間で急速であった（図 5 B)。

減黄後に測定された 10 人の患者の TE、VTQ-L、VTQ-R は、6.7 ± 0.9 kPa、1.28 ± 0.07 m/s、1.16 ± 0.08 m/s にそれぞれ更に減少した（図 5 C）。

また VTQ-L は全ての測定点において、VTQ-R よりも有意に高値であった（図 5 B）。

【血清肝線維化マーカー、肝線維化指数の変化】

表 3　胆道ドレナージ術前後の肝弾性度、血清検査、血清肝線維化マーカー、肝線維化指数の変化

	Day 0 (n=20)	Day 2 (n=20)	Day 7 (n=20)	> Day 7 (n=10)	P
TE (kPa)	12.1 ± 0.9	9.2± 0.8	7.6 ± 0.6	6.7 ± 0.9	<0.001
VTQ-L (m/s)	2.23 ± 0.10	1.76 ± 0.09	1.53 ± 0.08	1.28 ± 0.07	<0.001
VTQ-R (m/s)	1.85 ± 0.10	1.50 ± 0.05	1.30 ± 0.05	1.16 ± 0.08	<0.001
T-Bil (mg/dl)	11.9 ± 1.5	8.0 ± 1.4	4.7 ± 1.0	1.0 ± 0.1	<0.001
AST (U/L)	209.8 ± 28.8	129.4 ± 23.0	66.8 ± 7.7	34.3 ± 6.6	<0.001
γ-GTP (U/L)	1123.7 ± 166.2	839.0 ± 123.2	416.6 ± 63.7	202.4 ± 51.1	<0.001
Plt ($\times 10^4/\mu$l)	25.9 ± 1.3	26.3 ± 1.5	29.2 ± 1.7	24.2 ± 1.7	NS
γ-globulin (g/dl)	1.20 ± 0.05		1.14 ± 0.06	1.09 ± 0.09	0.011
T-cho (mg/dl)	243.7 ± 17.5		186.5 ± 13.8	172.9 ± 12.4	<0.001
Hyaluronic acid (ng/ml)	324.2 ± 61.4		199.9 ± 41.6	118.0 ± 25.7	0.002
P-III-P (U/ml)	1.40 ± 0.10		1.14 ± 0.07	0.09 ± 0.08	0.004
IV collagen (ng/ml)	7.9 ± 0.9		7.2 ± 0.6	6.5 ± 0.8	NS
Forns' Index	6.98 ± 0.41		6.76 ± 0.42	6.56 ± 0.46	NS
Fibro Index	1.69 ± 0.18		0.73 ± 0.13	0.61 ± 0.25	<0.001
APRI	2.60 ± 0.40		0.79 ± 0.15	0.43 ± 0.11	<0.001

All data are shown as means ± SE.
*in comparison with Day0 and Day7

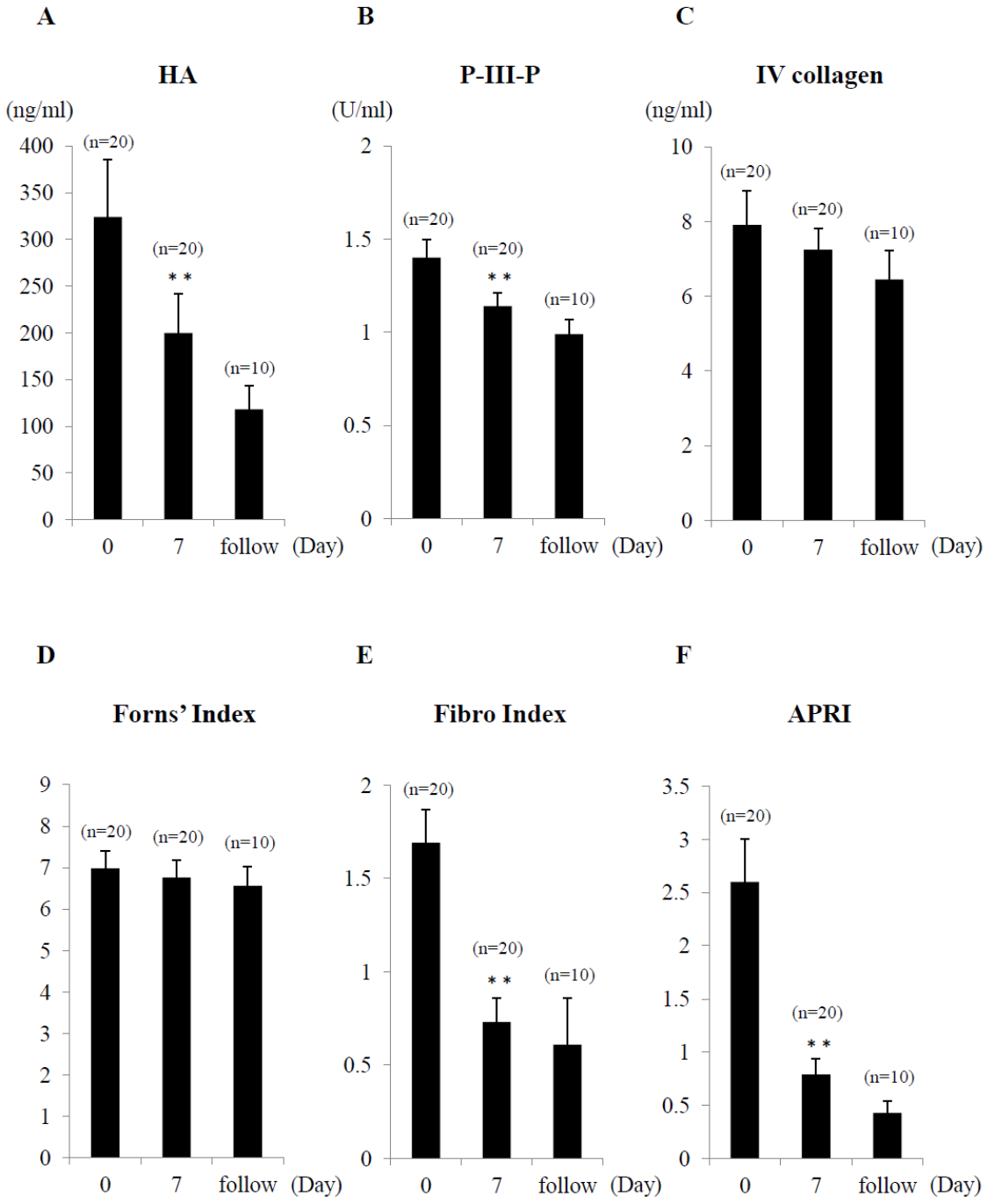
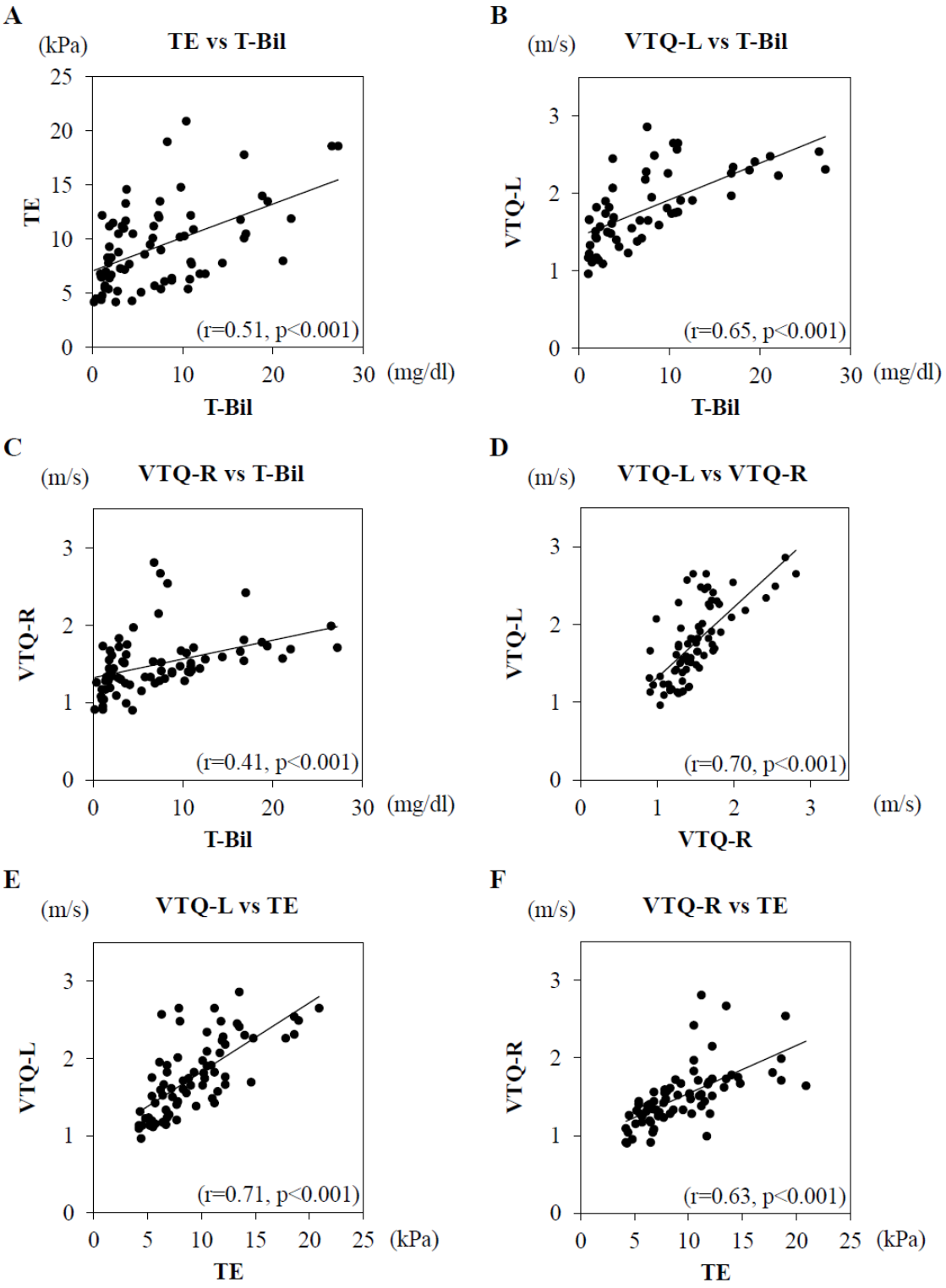


図 6　血清肝線維化マーカーおよび肝線維化指数の変化（Data are shown as means ± SE. **P < 0.01 versus Day0)。減黄術後 7 日目の有意な減少が HA、P-Ⅲ-P、Fibro Index、APRI でみられた（A、B、E、F)。

全ての患者においてHA（mean ± SE）、P-Ⅲ-P（mean ± SE）、Ⅳ collagen（mean ± SE）、Forns'Index（mean ± SE）、Fibro Index（mean ± SE）、APRI（mean ± SE）は閉塞性黄疸時に324.2 ± 61.4 ng/ml、1.40 ± 0.10 U/ml、7.9 ± 0.9 ng/ml、6.98 ± 0.41、1.69 ± 0.18、2.60 ± 0.40 といずれも高値を示し、減黄術後7日目には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）、6.76 ± 0.42（P = NS）、0.73 ± 0.13（P < 0.001)、0.79 ± 0.15（P < 0.001)にそれぞれ減少した（表3、図6)。特にHA、P-Ⅲ-P、Fibro Index、APRI の減少は有意であった。

減黄後に測定された10人の患者のHA、P-Ⅲ-P、Ⅳ collagen、Forns' Index、Fibro Index、APRIはそれぞれ118.0 ± 25.7 ng/ml、0.09 ± 0.08 U/ml、6.5 ± 0.8 ng/ml、6.56 ± 0.46、0.61 ± 0.25、0.43 ± 0.11と更に減少した（表3、図6)。

【T-Bil、肝弾性度、血清肝線維化マーカー、肝線維化指数の相関】



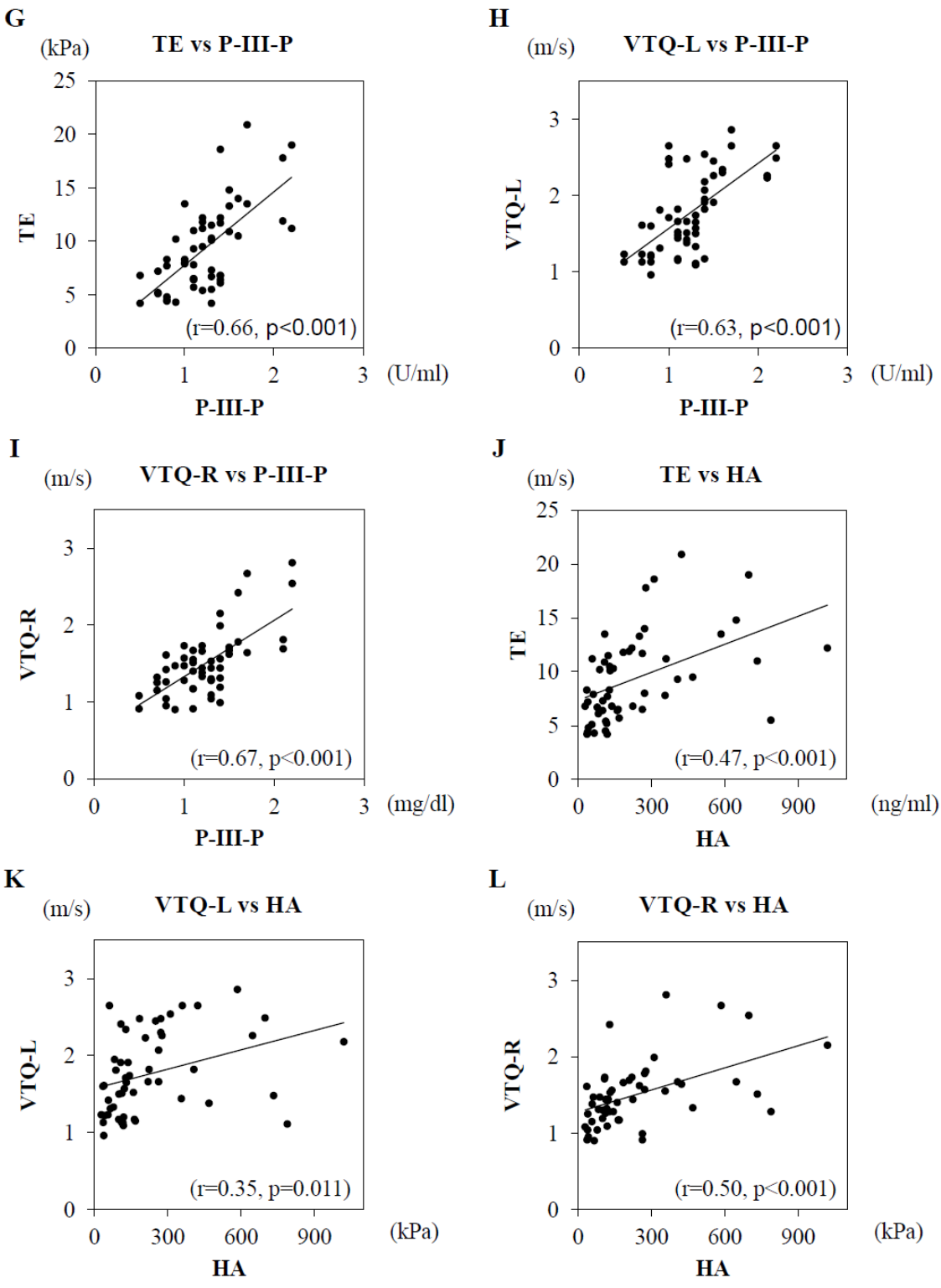

G
TE vs P-III-P
(kPa)
TE
P-III-P
(U/ml)
(r=0.66, p<0.001)
H
VTQ-L vs P-III-P
(m/s)
VTQ-L
P-III-P
(U/ml)
(r=0.63, p<0.001)
I
VTQ-R vs P-III-P
(m/s)
VTQ-R
P-III-P
(mg/dl)
(r=0.67, p<0.001)
J
TE vs HA
(m/s)
TE
HA
(ng/ml)
(r=0.47, p<0.001)
K
VTQ-L vs HA
(m/s)
VTQ-L
HA
(kPa)
(r=0.35, p=0.011)
L
VTQ-R vs HA
(m/s)
VTQ-R
HA
(kPa)
(r=0.50, p<0.001)

図 7　T-Bil、肝弾性度、血清肝線維化マーカーの相関。肝弾性度に関して、強い相関が VTQ-L と VTQ-R、VTQ-L と TE の間に認められた（D、E)。T-Bil と肝弾性度に関して、中等度の相関が TE と T-Bil、VTQ-L と T-Bil、VTQ-R と T-Bil、VTQ-R と TE の間に認められた（A、B、C、F)。さらに、血清肝線維化マーカーと肝弾性度に関して、中等度の相関が TE と P-Ⅲ-P、VTQ-L と P-Ⅲ-P、VTQ-R と P-Ⅲ-P、TE と HA、VTQ-R と HA の間に認められた（G、H、I、J、L)。弱い相関が VTQ-L と HA の間に認められた（K)。

T-Bil と肝弾性度の相関について検討した（図 7 A-F)。強い相関が VTQ-L と VTQ-R の間（r = 0.70、$P < 0.001$)、VTQ-L と TE の間（r = 0.71、$P < 0.001$）に認められた（図 7 D、E)。さらに、中等度の相関が TE と T-Bil の間（r = 0.51、$P < 0.001$)、VTQ-L と T-Bil の間（r = 0.65、$P < 0.001$)、VTQ-R と T-Bil の間（r = 0.41、$P < 0.001$)、VTQ-R と TE の間（r = 0.63、$P < 0.001$）に認められた（図 7 A、B、C、F)。

さらに肝弾性度と胆道ドレナージ術後に有意に減少した血清肝線維化マーカー（P-Ⅲ-P、HA）の相関について検討した。Fibro Index と APRI の減少は AST の減少（表 2）に影響をうけたと考えられたため、解析には加えなかった。その結果、中等度の相関が TE と P-Ⅲ-P の間（r = 0.66、$P < 0.001$)、VTQ-L と P-Ⅲ-P の間（r = 0.63、$P < 0.001$)、VTQ-R と P-Ⅲ-P の間（r = 0.67、$P < 0.001$)、TE と HA の間（r = 0.47、$P < 0.001$)、VTQ-R と HA の間（r = 0.50、$P < 0.001$）に認められた（図 7 G、H、I、J、L)。加えて、弱い相関が VTQ-L と HA の間（r = 0.35、$P < 0.001$）に認められた（図 7 K)。

以下に減黄術後に特殊な経過をとった例を提示する。

【症例（1）：減黄術後の早期胆管ステント閉塞例】

早期胆管ステント閉塞により解析から除外した 1 例を提示する。症例は 68 歳の男性で自己免疫性膵炎による閉塞性黄疸と診断し、胆道ドレナージ術として胆管ステントを留置した。5 日目から持続する発熱を認め、ステント閉塞による急性胆管炎と診断し、8 日目に ENBD チューブを留置した。TE、VTQ-L、VTQ-R は、閉塞性黄疸時に 12.5 kPa、2.91 m/s、2.40 m/s といずれも高値を示し、減黄術後 2 日目に 11.3 kPa、2.23 m/s、1.59 m/s にそれぞれ低下した。ステント閉塞による減黄不良に伴い、12.2 kPa、2.19 m/s、1.88 m/s と TE、VTQ-R は再上昇した（図 8）。

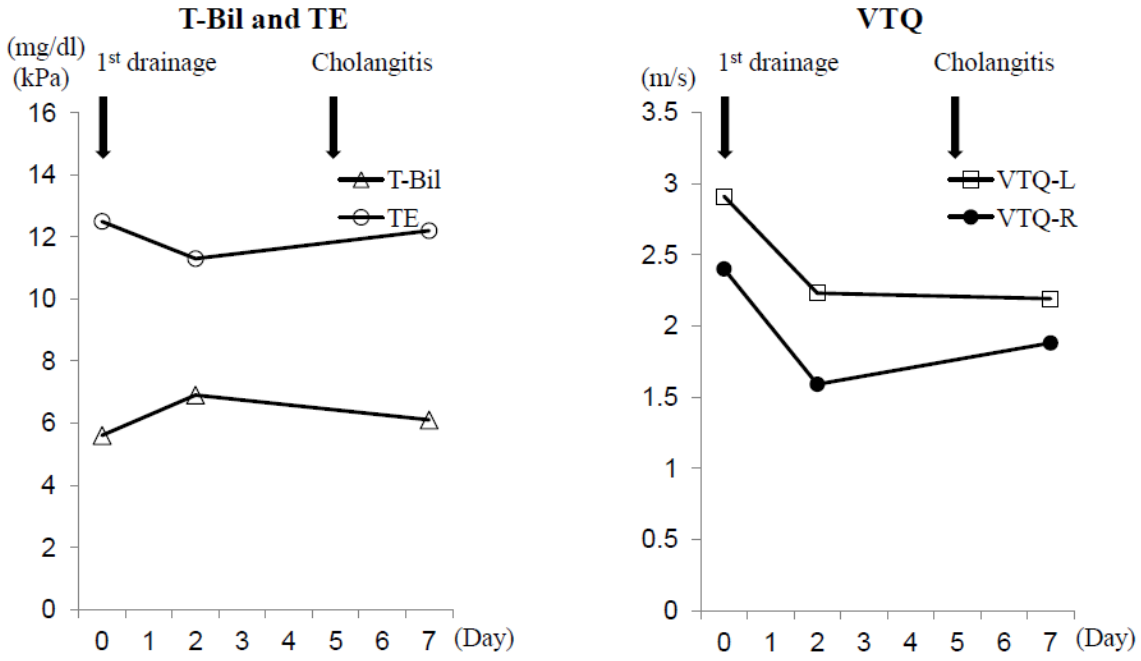


図 8　減黄術後の早期胆管ステント閉塞の 1 例。閉塞性黄疸に伴って TE、VTQ-L、VTQ-R は高値を示し、減黄術後 2 日目に減少したが、ステント閉塞に伴う減黄不良のため TE、VTQ-R は 7 日目に再上昇した。

【症例（2）：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】

肝門部胆管癌による閉塞性黄疸に対して片葉ならびに両葉ドレナージ術を施行し、長期に経過観察可能であった 2 例を提示する。 肝門部胆管癌の分類として Bismuth 分類[23]を使用した（図 9）。

1 例目は 60 歳女性（Bismuth ⅢⅠa）。ENBD チューブを左葉に留置した。VTQ-L、VTQ-R は、閉塞性黄疸時に 2.54 m/s、1.99 m/s といずれも高値を示し、減黄後に 1.66 m/s、1.77 m/s にそれぞれ低下した。VTQ-L と比較し VTQ-R の減少はわずかであった（図 10 A）。

2 例目は 68 歳男性（Bismuth Ⅳ）。ENBD チューブを両葉に留置した。VTQ-L、VTQ-R は、閉塞性黄疸時に 2.48 m/s、1.66 m/s といずれも高値を示し、減黄後に 1.15 m/s、1.17 m/s にそれぞれ低下した（図 10 B）。

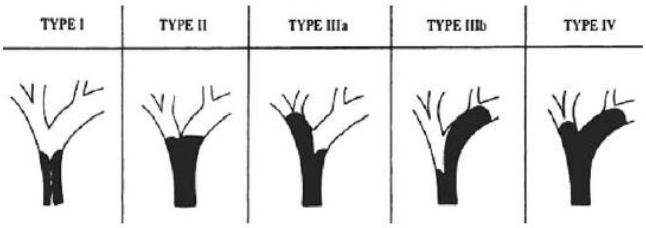


図 9　Bismuth 分類

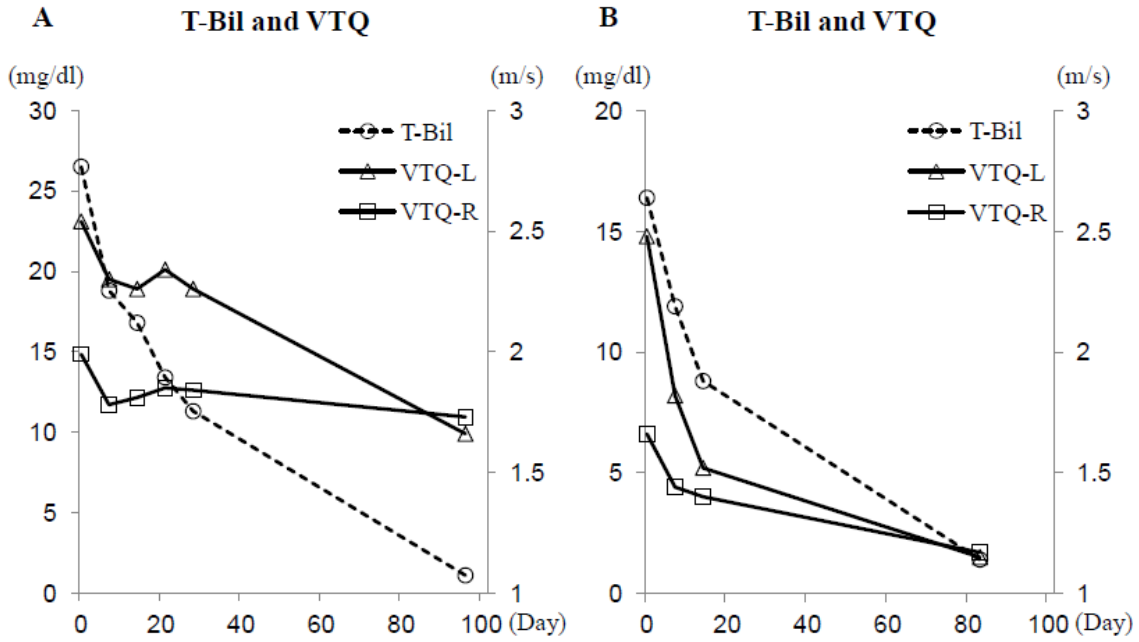


図 10　片葉（A）ならびに両葉（B）ドレナージ術を施行した肝門部胆管癌の 2 例。VTQ は閉塞性黄疸時に上昇し、減黄後ドレナージ領域において減少した（A、B）。非ドレナージ領域における VTQ の減少はわずかであった（A）。

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[17-22]。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[17]、1-2 日と 3.0±9.31 週[18]、27-32 日[20]、5-45 日[21]、3-12 日[22]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[17,18]。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[18]、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[17]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[24]。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[22]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，提示症例のようにステント閉塞に伴い肝弾性度が再上昇したことは、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[25-27]、急性肝不全[28]、心不全[29]、門脈圧亢進症[30]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[27]。

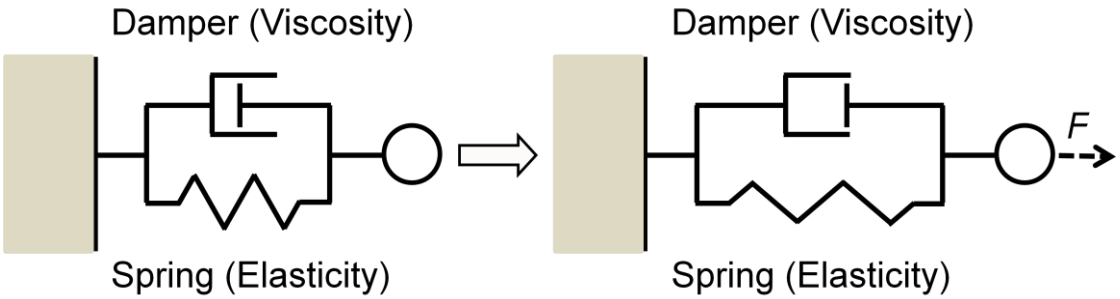


図 11　粘弾性体モデル（Kelvin-Voigt model）

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、図 11 で示すような粘弾性体モデル(弾性を Spring、粘性を Damper とする)で近似される[31]。

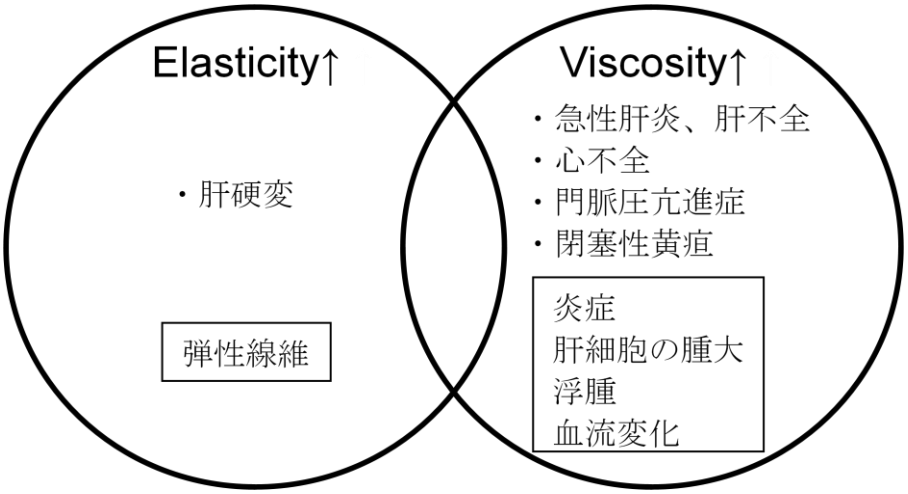


図 12　肝弾性度が上昇する疾患とその病態

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[32]。

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(図 12)。

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[33]。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[34]。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[35]。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[35]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。

総　括　お　よ　び　結　論

本研究で得られた新知見は以下のとおりである。

・閉塞性黄疸に伴って TE と VTQ によって測定された肝弾性度は上昇し、減黄により低下する。

・胆道ドレナージ術前後の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。

本研究は、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 と相関することを示した初めての報告である。

上記の新知見により、閉塞性黄疸における肝弾性度の上昇の大部分は、病理学的な肝線維化以外の要素(胆汁鬱滞に伴う細胞密度の変化に伴う粘性率の上昇)に起因していることが推測された。

今後の課題として肝弾性度と ICG 試験や 99mTc-GSA シンチグラフィーなどの肝予備能検査との相関の検討が必要と考える。それにより、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。

謝　　辞

本研究の実施および本論文の作成において、以下の先生にご協力、ご指導いただきました。この場を借りて深謝申し上げます。

北海道大学大学院医学研究科　消化器内科学分野
　　坂本　直哉　先生、川久保　和道　先生
北海道大学病院　消化器内科
　　河上　洋　先生、川畑　修平　先生、多谷　容子　先生、
　　久保田　良政　先生
北海道大学病院　光学医療診療部
　　栗谷　将城　先生
北海道大学病院　検査輸血部
　　西田　睦　先生
北海道大学病院　臨床研究開発センター
　　天野　虎次　先生
北海道大学大学院医学研究科　放射線医学分野
　　白土　博樹　先生

引　用　文　献

1 Bravo, A. A., Sheth, S. G. & Chopra, S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 344, 495-500 (2001).

2 Ahmed, A., Samuels, S. L., Keeffe, E. B. & Cheung, R. C. Delayed fatal hemorrhage from pseudoaneurysm of the hepatic artery after percutaneous liver biopsy. *Am J G astroenterol* 96, 233-237 (2001).

3 Myers, R. P., Fong, A. & Shaheen, A. A. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int* 28, 705-712 (2008).

4 Bedossa, P., Dargere, D. & Paradis, V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38, 1449-1457 (2003).

5 Forns, X. *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 36, 986-992 (2002).

6 Wai, C. T. *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38, 518-526 (2003).

7 Koda, M. *et al.* FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 45, 297-306 (2007).

8 Sporea, I., Gilja, O. H., Bota, S., Sirli, R. & Popescu, A. Liver elastography - An update. *Med Ultrason* 15, 304-314 (2013).

9 Sandrin, L. *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 29, 1705-1713 (2003).

10 Nightingale, K., McAleavey, S. & Trahey, G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol* 29, 1715-1723 (2003).

11 Friedrich-Rust, M. *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 134, 960-974 (2008).

12 Friedrich-Rust, M. *et al.* Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 19, 212-219 (2012).

13 Bota, S. *et al.* Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 33, 1138-1147 (2013).

14 MacMahon, H. E. A variant of obstructive biliary cirrhosis. *Am J Pathol* 60, 371-384 (1970).

15 Kountouras, J., Billing, B. H. & Scheuer, P. J. Prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat. *Br J Exp Pathol* 65, 305-311 (1984).

16 Geraghty, J. M. & Goldin, R. D. Liver changes associated with cholecystitis. *J Clin Pathol* 47, 457-460 (1994).

17 Pfeifer, L., Strobel, D., Neurath, M. F. & Wildner, D. Liver stiffness assessed by acoustic radiation force impulse (ARFI) technology is considerably increased in patients with cholestasis. *Ultraschall Med* 35, 364-367 (2014).

18 Attia, D. *et al.* Changes in liver stiffness using acoustic radiation force impulse imaging in patients with obstructive cholestasis and cholangitis. *Dig Liver Dis* 46, 625-631 (2014).

19 Yashima, Y. *et al.* Increased liver elasticity in patients with biliary obstruction. *J Gastroenterol* 46, 86-91 (2011).

20 Trifan, A. *et al.* Increased liver stiffness in extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis. *Hepat Mon* 11, 372-375 (2011).

21 Harata, M. *et al.* Liver stiffness in extrahepatic cholestasis correlates positively with bilirubin and negatively with alanine aminotransferase. *Hepatol Res* 41, 423-429 (2011).

22 Millonig, G. *et al.* Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 48, 1718-1723 (2008).

23 Bismuth, H., Nakache, R. & Diamond, T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 215, 31-38 (1992).

24 Nascimbeni, F. *et al.* Significant Variations in Elastometry Measurements Made Within Short-term in Patients With Chronic Liver Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13, 763-771 (2015).

25 Sagir, A., Erhardt, A., Schmitt, M. & Haussinger, D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 47, 592-595 (2008).

26 Cobbold, J. F. & Taylor-Robinson, S. D. Transient elastography in acute hepatitis: All that's stiff is not fibrosis. *Hepatology* 47, 370-372 (2008).

27 Arena, U. *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 47**,** 380-384 (2008).

28 Kuroda, H. *et al.* Liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography reflects the severity of liver damage and prognosis in patients with acute liver failure. *Hepatol Res* 45, 571-577 (2015).

29 Colli, A. *et al.* Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology* 257, 872-878 (2010).

30 Furuichi, Y. *et al.* Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. *J*

Gastroenterol 48, 1061-1068 (2013).

31 Kiss, M. Z., Varghese, T. & Hall, T. J. Viscoelastic characterization of in vitro canine tissue. *Phys Med Biol* 49, 4207-4218 (2004).

32 Chen, X. *et al.* Quantification of liver viscoelasticity with acoustic radiation force: a study of hepatic fibrosis in a rat model. *Ultrasound Med Biol* 39, 2091-2102 (2013).

33 Laurent, T. C., Laurent, U. B. & Fraser, J. R. Serum hyaluronan as a disease marker. *Ann Med* 28, 241-253 (1996).

34 Murawaki, Y., Ikuta, Y., Koda, M. & Kawasaki, H. Serum type III procollagen peptide, type IV collagen 7S domain, central triple-helix of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic viral liver disease: relationship to liver histology. *Hepatology* 20, 780-787 (1994).

35 Toshima, T. *et al.* New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol* 46, 705-711 (2011).