



Title	超音波エラストグラフィによる肝弾性度と肝予備能との相関性の検討
Author(s)	杉浦, 諒
Description	配架番号 : 2462
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13448号
Issue Date	2019-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13448
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74615
Type	doctoral thesis
File Information	Ryo_Sugiura.pdf



学 位 論 文

超音波エラストグラフィによる肝弾性度と 肝予備能との相関性の検討 (Correlation between liver elasticity by ultrasound elastography and liver functional reserve)

2019 年 3 月

北 海 道 大 学

杉 浦 諒

学 位 論 文

超音波エラストグラフィによる肝弾性度と 肝予備能との相関性の検討 (Correlation between liver elasticity by ultrasound elastography and liver functional reserve)

2019 年 3 月

北 海 道 大 学

杉 浦 諒

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
方法	8 頁
結果	13 頁
考察	19 頁
結論	21 頁
謝辞	22 頁
利益相反	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. Ryo Sugiura, Masaki Kuwatani, Mutsumi Nishida, Koji Hirata, Itsuki Sano, Shin Kato, Kazumichi Kawakubo, Masato Nakai, Takuya Sho, Goki Suda, Kenichi Morikawa, Koji Ogawa, Naoya Sakamoto

Correlation between liver elasticity by ultrasound elastography and liver functional reserve

Digestive Diseases and Sciences (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 杉浦 諒、栗谷 将城、西田 睦、平田 幸司、加藤 新、川久保 和道、坂本 直哉

超音波エラストグラフィによる肝弾性度と肝予備能との相関性の検討

日本超音波医学会 第 47 回北海道地方会学術集会、2017 年 12 月 23 日、札幌

2. 杉浦 諒、栗谷 将城、西田 睦、平田 幸司、加藤 新、川久保 和道、坂本 直哉

超音波検査を用いた肝予備能評価の検討

日本超音波医学会 第 91 回学術集会、2018 年 6 月 8-10 日、神戸

要 旨

【背景と目的】肝胆道系疾患の病態に伴い様々な治療が存在するが、肝門部領域胆管癌や肝内胆管癌などの肝悪性腫瘍については、外科的切除が唯一根治を期待できる治療である。しかし、広範な肝切除は肝不全のリスクとなるため、それによる術後の合併症発症率や死亡率を低下させるためには、術前の肝予備能評価が重要である。肝予備能の評価方法としては

Technetium-^{99m}-diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin(^{99m}Tc-GSA)シンチグラフィ、Indocyanine green(ICG)負荷試験などがある。ただし、^{99m}Tc-GSA は高価で、放射性被爆のリスクがあり、ICG 負荷試験は薬量や採血時間の厳密性、検査前の安静などが要求され、閉塞性黄疸など様々な因子の影響を受けることから、いずれも世界的な標準検査法とはなっておらず、簡便、非侵襲的な肝予備能の評価方法が求められている。一方、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り、肝生検は肝線維化診断の標準的な方法であるが、侵襲的であり出血や疼痛等の合併症のリスクがあるため、非侵襲的な肝線維化診断法が望まれていた。近年、超音波エラストグラフィと呼ばれる超音波診断方法が確立され、それは体表から超音波プローブを用手的に押し付けて組織を圧迫・弛緩させ、その際の内部を伝播する弾性波の速度を測り、肝臓の硬さ(肝弾性値)を求める非侵襲的な方法である。臨床現場で広く用いられており、その有用性が多く報告されている。しかし、肝弾性度と肝予備能との関連については十分に明らかとはなっていない。本研究では、超音波エラストグラフィによる肝弾性度が肝予備能測定の手段として利用可能かどうかを検証するため、超音波エラストグラフィによる肝弾性度と肝予備能との相関性を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】2016 年 10 月-2018 年 1 月、北海道大学病院にて肝胆道系疾患に対して肝切除を予定し、肝硬度測定(VTQ)と ^{99m}Tc-GSA シンチグラフィを行った 40 例を前方視的に検討した。使用装置は Siemens 社製 S2000、使用探触子は 4C-1 transducer (1.0-4.5MHz)。術者間のばらつきを無くすため、1 名の消化器内科専門医が施行した。閉塞性黄疸例では本来の肝予備能に関わらず VTQ 値が高値となるため、胆道減圧術後(血清総ビリルビン値 2 mg/dl 以下に減少後)に検査を行った。肝左葉(VTQ-L)、肝右葉(VTQ-R)で各々測定し、その平均値を mVTQ とした。胆管拡張や肝腫瘍で適切な VTQ-L、VTQ-R 値測定ができない

症例については、片葉のみの VTQ 値を mVTQ として評価した。^{99m}Tc-GSA シンチグラフィは、185MBq 相当の ^{99m}Tc-GSA を急速静注した後にシンチカメラを使って測定し、心臓及び肝臓に region of interest を設定し時間放射能曲線を作成、3 分後の心臓(H3)、15 分後の心臓(H15)と肝臓(L15)のデータを元に LHL15(L15/(H15+L15))、HH15(H15/H3)を求めた。ICG 負荷試験は、ICG を体重 1kg 当たり 0.5mg に相当する量を末梢静脈より静脈注射し、注射前、注射後 5 分後、10 分後、15 分後に採血し、ICG 消失率 15 分値(ICG-R15)と ICG の消失する傾きから ICG-K を求めた。検討項目は 1)患者背景、2)mVTQ、^{99m}Tc-GSA シンチグラフィ、ICG 負荷試験の結果、3)mVTQ と LHL15/HH15 の相関、4) VTQ-R/VTQ-L と LHL15/HH15 の相関、5) mVTQ と ICG-R15/ICG-K の相関、6) VTQ-R/VTQ-L と ICG-R15/ICG-K の相関(Pearson の相関係数を用いて検定)、とした。

【結果】1) 患者背景は男性 32 例、女性 8 例であり、年齢中央値は 69 歳(範囲 43-84 歳)であった。原疾患は肝門部領域胆管癌が 15 例、肝細胞癌が 9 例、肝内胆管癌が 8 例、遠位胆管癌が 2 例、胆嚢癌が 2 例、肝内胆管結石症が 2 例、肝血管腫が 1 例、肝血管肉腫が 1 例であった。肝細胞癌 9 例の原因は C 型肝炎ウイルスが 5 例、B 型肝炎ウイルスが 2 例、アルコールが 1 例、非アルコールが 1 例であった。2) mVTQ 1.35 ± 0.39 m/s(40 例)、VTQ-R 1.26 ± 0.42 m/s(40 例)、VTQ-L 1.47 ± 0.48 m/s(36 例)、LHL15 0.932 ± 0.038 (40 例)、HH15 0.567 ± 0.082 (40 例)、ICG-R15 $13.5 \pm 9.0\%$ (38 例)、ICG-K 0.153 ± 0.041 min⁻¹(26 例)であった。3) mVTQ と LHL15 の相関は $r = -0.42$ ($P < 0.01$)、mVTQ と HH15 の相関は $r = 0.48$ ($P < 0.01$)で中等度の相関であった。4) VTQ-R と HH15 の相関は $r = 0.47$ ($P < 0.01$)であり中等度の相関であった。VTQ-R と LHL15 の相関は $r = -0.32$ ($P = 0.02$)、VTQ-L と LHL15 の相関は $r = -0.39$ ($P < 0.01$)、VTQ-L と HH15 の相関は $r = 0.37$ ($P = 0.01$)であり弱い相関であった。5) mVTQ と ICG-R15 の相関は $r = 0.53$ ($P < 0.01$)、mVTQ と ICG-K の相関は $r = -0.61$ ($P < 0.01$)であり中等度の相関であった。6) VTQ-R と ICG-R15 の相関は $r = 0.41$ ($P < 0.01$)、VTQ-R と ICG-K の相関は $r = -0.48$ ($P < 0.01$)、VTQ-L と ICG-R15 の相関は $r = 0.50$ ($P < 0.01$)、VTQ-L と ICG-K の相関は $r = -0.64$ ($P < 0.01$)であり、いずれも中等度の相関であった。

【考察】超音波エラストグラフィによる肝弾性度は肝予備能と相関した。肝弾性度と肝予備能との関連性の過去の報告は 2 報のみである。肝細胞癌症例で超

音波エラストグラフィの弾性値を 2 群に分け、弾性値が高値の群で ICG-R15 は有意に上昇していたという報告があるが、相関は示されていない。単発の肝腫瘤症例で VTQ-R と ICG-R15 は順相関を示したとの報告もある。本研究は既報と異なり、背景疾患は様々であり、胆道系疾患が多く含まれていた。肝切除が必要となる胆道系悪性腫瘍では、右葉、左葉に関わらず切除予定肝は胆道減圧術を行わずに手術待機することが多く、右肝動脈と肝門部領域胆管が接している解剖学特性から右葉切除が選択される場合が多い。そのため予備能の評価は VTQ-R のみならず、VTQ-L/mVTQ の評価が必要となるが、本研究では VTQ-L/mVTQ でも良好な相関を認めたことからそれぞれ肝予備能評価に有用であると考えられた。

【結論】超音波エラストグラフィによる肝弾性度は肝予備能に相関した。超音波エラストグラフィは非侵襲的かつ反復施行が可能であり、肝切除を予定した際の肝予備能の予測因子となりうる。

略 語 表

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。

HH15	blood clearance ratio of technetium- ^{99m} -diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin
ICG	indocyanine green
ICG-K	indocyanine green elimination rate constant
ICG-R15	indocyanine green retention value at 15 minutes
LHL15	hepatic uptake ratio of technetium- ^{99m} -diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin
mVTQ	mean value of Virtual Touch™ Quantification value values in both lobes of the liver
ROI	region of interest
T-Bil	total bilirubin
VTQ	Virtual Touch™ Quantification
VTQ-L	Virtual Touch™ Quantification value in the left lobe of the liver
VTQ-R	Virtual Touch™ Quantification value in the right lobe of the liver
^{99m} Tc-GSA	technetium- ^{99m} -diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin

緒 言

肝胆道系疾患ではその病態に伴い様々な治療が存在する。肝門部領域胆管癌や肝内胆管癌などの肝悪性腫瘍については外科的切除が唯一根治を期待できる治療であることから、根治を目的とした外科的切除を治療の第一選択とすることが多い(Nimura et al., 1998; Miyazaki et al., 2007)。しかし、広範な肝切除は肝不全のリスクとなるため(Breitenstein et al., 2010; Lock et al., 2009)、それに伴う術後の合併症発症率や死亡率を低下させるためには、術前の肝予備能評価が重要である(Mizumoto et al., 1979)。肝予備能の評価方法として technetium-^{99m}-diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin(^{99m}Tc-GSA)シンチグラフィ(Kwon et al., 1995)、indocyanine green(ICG)負荷試験(Lau et al., 1997)、Child-Pugh 分類(Testa et al., 1999)、肝障害度(Hasegawa et al., 2013)、などが実臨床で用いられている。^{99m}Tc-GSA シンチグラフィは、肝臓にアシアロ糖タンパクと特異的に結合する受容体が存在し、アシアロ受容体の数や機能は肝細胞を反映するため、Technetium-^{99m}で標識したアシアロ糖タンパクを用いて肝臓への取り込みをみることにより肝予備能を検査することができる(Kwon et al., 1995; Hwang et al., 1999)。一方で、^{99m}Tc-GSA シンチグラフィは放射性被爆のリスクがあるため放射性同位元素管理区域での施行が必要であり、また高価であることが欠点である。ICG 負荷試験はアジアで広く用いられている(Lau et al., 1997)。静脈投与された ICG は血清アルブミンと β リポプロテインと完全に結合し、肝臓に輸送され、未変化のまま胆汁にのみ排出される(Caesar et al., 1961)。血中の ICG 量の減少する程度や投与してからある時点での濃度を測定することにより、肝予備能を検査することができる(Caesar J et al., 1961)。ICG 負荷試験の欠点として、薬量や採血時間の厳密性、検査前の安静などが要求され、閉塞性黄疸など様々な因子の影響を受けることが挙げられる。いずれの検査方法も世界的な標準検査法とはなっておらず、簡便、非侵襲的な肝予備能の評価方法が求められている。

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(Castera L, 2011)。肝生検は肝線維化診断の標準的な方法であるが(Bravo AA et al., 2001)、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ため(Gilmore IT et al., 1995)、非侵襲的な肝線維化診断が望まれていた。近年、超音波エラストグラフィと呼ばれる超音波診断方法が確立され、それは体表から

超音波プローブを手動的に押し付けて組織を圧迫・弛緩させ、その際の内部を伝播する弾性波の速度を測り、肝臓の硬さ(肝弾性値)を求める簡便で低侵襲な方法である。繰り返し施行可能な方法であるため、臨床現場で広く用いられている。中でも最も知られた方法は Virtual Touch™ Quantification(VTQ)であり、その有用性が多く報告されている(Sporea I et al., 2013; Potthoff A et al., 2013; Friedrich-Rust M et al., 2012; Bota S et al., 2014; Chen SH et al., 2012; Litchfield IJ et al., 2014; Armstrong MJ et al. 2012)。しかし、肝弾性度と肝予備能との関連についての報告はわずかしかなかく(Fung J et al., 2013; Sun XL et al., 2015)、いずれも単発の肝腫瘍症例において肝右葉の肝弾性度と ICG 負荷試験による肝予備能が関連しているとの報告であった。術前の様々な種類の肝胆道系疾患に対して、肝左葉あるいは両葉での肝弾性度と肝予備能の相関に関する報告はこれまでにない。

今回、我々は、肝右葉、左葉における肝弾性度が術前の肝胆道系疾患の肝予備能測定的手段として利用可能かどうかを検証するため、VTQ を用いた超音波エラストグラフィによる肝弾性度と肝予備能との相関性を明らかにすることを目的に、単施設前向き観察研究を計画した。

方 法

【試験デザイン】

単施設での前向き観察研究を行った。

【対象患者】

2016 年 10 月から 2018 年 1 月までの間、肝切除を予定している肝胆道疾患を有する者を対象とした。登録症例の除外基準は、画像検査にて肝内にびまん性の腫瘍性疾患を認める例、急性胆管炎を生じている例、閉塞性黄疸を呈し、かつ胆道ドレナージ術を施行後も血清 total bilirubin(T-Bil)値が 2 mg/dl を超えている例、体外式超音波検査が不可能である例、妊婦、授乳婦あるいは妊娠している可能性がある例、事前の試験参加の説明に同意が得られない例、その他、試験担当医師が研究対象者として不適当と判断した例、とした。

なお、本研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従い、北海道大学病院・自主臨床研究審査委員会による承認を受けて実施した(016-0188)。研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得した。

【試験のアウトライン】

肝切除を予定している肝胆道系疾患例に対して、超音波エラストグラフィを用いて肝弾性度(VTQ 値)を測定した。また、肝予備能として ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィと ICG 負荷試験を施行した。 ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィの施行は肝弾性度の測定から前後 2 週間以内とした。なお、閉塞性黄疸が肝弾性度を上昇させるため(Kubo K et al., 2016; Pfeifer L et al., 2014; Attia D et al., 2014)、閉塞性黄疸例(血清 T-Bil > 2 mg/dL)に対しては胆管ドレナージ術を施行し、減黄後(血清 T-Bil $\leq$ 2mg/dL)に VTQ、 ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィ、ICG 負荷試験を施行した。血清 aspartate aminotransferase、血清 alanine aminotransferase、血清 alkaline phosphatase、血清 γ -Glutamyltranspeptidase、血清 albumin、prothrombin time 値についても、閉塞性黄疸例については同様に減黄後に測定した(図 1)。

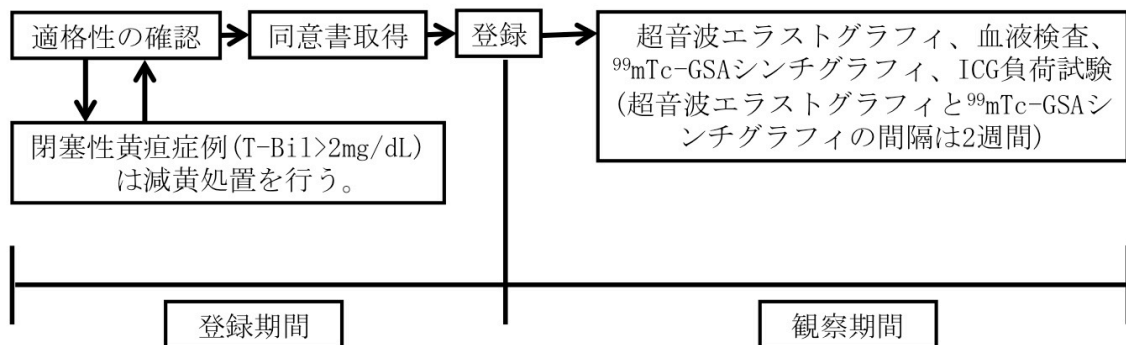


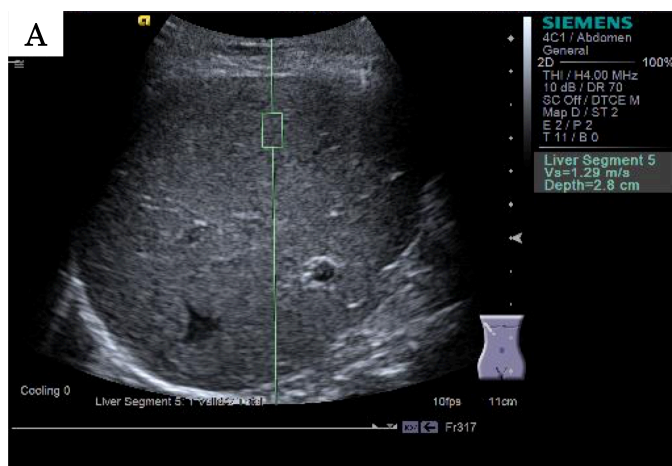
図1 試験のフローチャート

適格性の確認を行い、閉塞性黄疸症例に対しては減黄処置を施行した後に、試験に登録した。

【超音波エラストグラフィの測定方法】

一人の消化器内科医師(申請者)が VTQ を用いて肝弾性度を測定した。使用装置は ACUSON S2000®(Mochida SIEMENS Medical Systems, Tokyo, Japan)、使用探触子は 4CI ultrasound probe(1.0–4.5 MHz)を用いた。肝表面から 2～4cm の部位に region of interest(ROI)を合わせて測定し、測定は肝右葉(図 2A)と左葉(図 2B)のそれぞれで脈管や腫瘍のない部位で、計 10 回測定した中での中央値を測定値とした(値: m/s)。右葉での測定値を VTQ-R (m/s)、左葉での測定値を VTQ-L (m/s)とし、VTQ-R と VTQ-L の平均値を mVTQ (m/s)とした。胆管拡張や肝腫瘍で適切な VTQ-R、VTQ-L が測定できない症例は、片葉のみの VTQ 値を mVTQ として評価した。いずれも絶食下に行った。

VTQ の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。



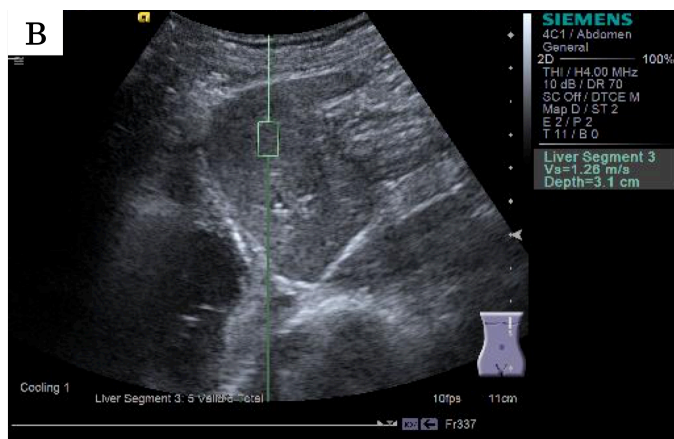


図 2 VTQ 測定の実際

肝表面から 2～4cm の部位に region of interest を合わせ、測定は(A)肝右葉と(B)左葉のそれぞれで脈管や腫瘍のない部位で測定した。

【 ^{99}mTc -GSA シンチグラフィの測定方法】

185megabecquerel 相当の ^{99}mTc -GSA(Nihon Medi-Physics, Nishinomiya, Japan)を急速に静脈内投与し、ガンマカメラ(Mochida SIEMENS Medical Systems)で経時的に心臓及び肝臓に ROI を設定し時間放射能曲線を作成した。 ^{99}mTc -GSA 投与 15 分後の肝臓の放射活性を ^{99}mTc -GSA 投与 15 分後の肝臓と心臓の放射活性の和で除し、肝集積率(LHL15)を求めた。また、 ^{99}mTc -GSA 投与 15 分後の心臓の放射活性を ^{99}mTc -GSA 投与 3 分後の心臓の放射活性で除し、血中消失率(HH15)を求めた。

肝機能の良好な症例では HH15 の分散が大きくなり、肝機能の不良な症例では LHL15 の分散が大きくなるという特性があり(Kawamura H et al., 2008)、本研究では肝切除を予定した症例を登録したことから、LHL15 を下記に述べる主要評価項目の因子とした。

【ICG 負荷試験の測定方法】

ICG (Daiichi Sankyo Co., Ltd, Tokyo, Japan) を体重 1 kg 当たり 0.5 mg に相当する量を注射用水で 5mg/mL に希釈し、肘静脈もしくは前腕の末梢静脈より 30 秒以内に徐々に静脈注射した。注射前、注射後 5 分後、10 分後、15 分後に採血し、ICG15 分停滞率(ICG-R15) (%)と ICG の消失する傾きから ICG 消失率(ICG-K) (min^{-1})を求めた(Hsieh CB et al., 2004)。検査は起床後に早朝、安静、

絶食の状態で行った。

【Child-Pugh 分類の測定方法】

身体所見と血液検査の結果により、各項目のポイントを加算し、合計点によって A(5-6 点)、B(7-9 点)、C(10-15 点)の 3 段階に分類を行った(Testa et al., 1999) (表 1)。

表 1 Child-Pugh 分類

	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 total bilirubin 値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清 albumin 値 (g/dL)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
Prothrombin time 値 (%)	70 超	40～70	40 未満

【肝障害度の測定方法】

各項目の重症度を求め、2 項目以上があてはまる肝障害度に分類した。また、2 項目以上があてはまる肝障害度が複数あった場合には、より高い肝障害度に分類した(Hasegawa et al., 2013) (表 2)。

表 2 肝障害度

	A	B	C
腹水	ない	治療効果あり	治療効果少ない
血清 total bilirubin 値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清 albumin 値 (g/dL)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
Prothrombin time 値 (%)	70 超	40～70	40 未満
ICG-R15 (%)	15 未満	15～40	40 超

【慢性肝障害の診断方法】

血清 hepatitis B surface 抗原、hepatitis B core 抗原、hepatitis B virus DNA を認め、6 ヶ月以上の肝機能障害を認めた症例を慢性 B 型肝炎と診断した。血清 anti-hepatitis C virus 抗体、hepatitis C virus RNA を認め、6 ヶ月以上の肝

機能障害を認めた症例を慢性 C 型肝炎と診断した。肝生検あるいは肝切除で得られた肝組織で確認され、肝機能障害と腹部超音波検査で脂肪肝を認め、他の原因による肝疾患を除外された症例を非アルコール性脂肪性肝炎と診断した (Gaia S et al., 2011)。

【評価項目】

主要評価項目は mVTQ と LHL15 との相関係数とした。副次的評価項目は mVTQ と HH15 との相関係数、VTQ-R/VTQ-L と LHL15/HH15 の相関係数、mVTQ と ICG-R15/ICG-K の相関係数、VTQ-R/VTQ-L と ICG-R15/ICG-K の相関係数、胆道ドレナージ術を施行した領域のみでの VTQ 値と ^{99}mTc -GSA シンチグラフィ/ICG 負荷試験の値の相関係数、とした。

【症例数設定の根拠】

VTQ と LHL15 の相関係数を -0.5 と仮定し、「VTQ の値の変化に対して LHL15 の値の変化が 0 である」とする帰無仮説に対し、有意水準 0.25 (片側)、検出力 90% で必要とする症例数は 37 例であったことから、約 10% の脱落を見込んで目標症例数を 40 例とした。

【統計解析】

統計解析には GraphPad Prism software 7.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) を用いた。量的変数に関しては平均値(標準偏差)、ノンパラメトリック変数に関しては中央値(範囲)、カテゴリー変数に関しては百分率で表した。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。相関係数は $|r| < 0.2$ (ほとんど相関がない)、 $|r| = 0.2-0.4$ (弱い相関がある)、 $|r| = 0.4-0.7$ (中等度の相関がある)、 $|r| \geq 0.7$ (強い相関がある)、とした。腫瘍の部位における VTQ 値の比較は one-way ANOVA 検定を使用した。 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。

結 果

【患者背景】

適格基準を満たした 40 例が登録された。31 人が男性、9 人が女性であり、年齢中央値は 69 歳（範囲 43-84）であった。Body mass index 中央値は 23.4 kg/m²（範囲 16.8–31.7）であった。基礎疾患は肝門部領域胆管癌 15 例、肝細胞癌 9 例、肝内胆管癌 8 例、遠位胆管癌 2 例、胆嚢癌 2 例、肝内胆管結石症 2 例、肝血管腫 1 例、肝血管肉腫 1 例であった。肝細胞癌の原因として慢性 C 型肝炎ウイルス 5 例、慢性 B 型肝炎ウイルス 2 例、アルコール 1 例、非アルコール 1 例であった。全例で血液検査を施行し、血清 AST 中央値 34 U/L（範囲 13-211）、血清 ALT 中央値 39 U/L（範囲 5-615）、血清 ALP 中央値 430 U/L（範囲 91-2366）、血清 γ -GTP 中央値 162 U/L（範囲 12-1659）、血清 T-Bil 中央値 0.9 mg/dL（範囲 0.3-2.0）、血清 Alb 中央値 3.9 g/dL（範囲 2.1-4.8）、PT 中央値 88.6 %（範囲 60.8-125.8）であった。VTQ と血液検査の間隔中央値 4.5 日（範囲 0-24）であった。Child-Pugh 分類は A が 39 例、B が 1 例であり、C は認めなかった（表 3）。

表 3 患者背景

男性/女性 (例)	32 / 8
年齢 (歳) (中央値、範囲)	69 (43-84)
Body mass index (kg/m ²) (中央値、範囲)	23.4 (16.8-31.7)
基礎疾患 (例)	
肝門部領域胆管癌	15
肝細胞癌	9
肝内胆管癌	8
遠位胆管癌	2
胆嚢癌	2
肝内胆管結石症	2
肝血管腫	1
肝血管肉腫	1
肝細胞癌の原因	
慢性 C 型肝炎ウイルス	5
慢性 B 型肝炎ウイルス	2
アルコール性	1
非アルコール性	1
Aspartate aminotransferase (U/L) (中央値、範囲)	34 (13-211)
Alanine aminotransferase (U/L) (中央値、範囲)	39 (5-615)
Alkaline phosphatase (U/L) (中央値、範囲)	430 (91-2366)
γ-Glutamyltranspeptidase (U/L) (中央値、範囲)	162 (12-1659)
Total bilirubin (mg/dL) (中央値、範囲)	0.9 (0.3-2.0)
Albumin (mg/dL) (中央値、範囲)	3.9 (2.1-4.8)
Prothrombin time (%) (中央値、範囲)	88.6 (60.8-125.8)
Child-Pug 分類 (例) (A / B / C)	39 / 1 / 0

【VTQ、⁹⁹mTc-GSA シンチグラフィ、ICG 負荷試験、肝障害度の結果】

40 例全例で VTQ と ⁹⁹mTc-GSA シンチグラフィを行った。VTQ と ⁹⁹mTc-GSA シンチグラフィの間隔中央値 1 日 (範囲 0-13)であった。VTQ-L はドレナージ不良に伴う胆管拡張により 2 例で、巨大な肝腫瘍により 2 例で、測定できなかった。残り 36 例では VTQ-L を適切に測定できた。VTQ-R は 40 例全例で適切に測定できた。ICG 負荷試験は ICG へのアレルギー疑いにより 1 例で、脳梗塞後の拘縮により 1 例で、施行できなかった。残り 38 例で ICG 負荷試験を行い、その全例で ICG-R15 を測定できた。ICG-K は 14 例で測定可能で、24 例は主治医判断で測定しなかった。VTQ と ICG 負荷試験の間隔中央値 1.5 日 (範囲 0-75)であった。肝障害度は障害度 A が 34 例、障害度 B が 6 例であり、障害度 C は認めなかった。mVTQ 1.35 ± 0.39 m/s (40 例)、VTQ-R 1.26 ± 0.42 m/s (40 例)、VTQ-L 1.47 ± 0.48 m/s (36 例)、LHL15 0.932 ± 0.038 (40 例)、HH15 0.567 ± 0.082 (40 例)、ICG-R15 13.5 ± 9.0 % (38 例)、ICG-K 0.153 ± 0.041 min⁻¹ (26 例)であった(表 4)。

表 4 肝弾性度と肝予備能の結果

	例	平均 ± 標準偏差
mVTQ (m/s)	40	1.35 ± 0.39
VTQ-R (m/s)	40	1.26 ± 0.42
VTQ-L (m/s)	36	1.47 ± 0.48
LHL15	40	0.932 ± 0.038
HH15	40	0.567 ± 0.082
ICG-R15	38	13.5 ± 9.0
ICG-K	26	0.153 ± 0.041

【VTQ の腫瘍部位別の結果】

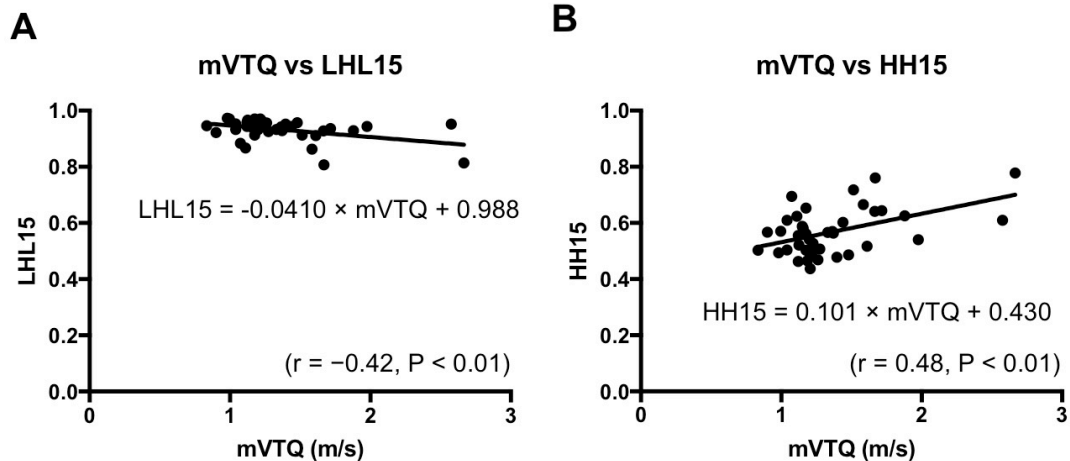
腫瘍部位(肝右葉、肝左葉、両葉/肝外胆管)での VTQ-R、VTQ-L の変化についても検討した。腫瘍部位が肝右葉、肝左葉、両葉/肝外胆管各々の VTQ-R は 1.44 ± 0.53 m/s (12 例)、 1.18 ± 0.27 m/s (12 例)、 1.19 ± 0.40 m/s (16 例)であり、腫瘍部位での差は認めなかった($P = 0.24$)。同様に、腫瘍部位が肝右葉、肝左葉、両葉/肝外胆管各々の VTQ-L は 1.65 ± 0.64 m/s (12 例)、 1.44 ± 0.46 m/s (12 例)、 1.35 ± 0.29 m/s (16 例)であり、腫瘍部位での差は認めなかった($P = 0.27$) (表 5)。

表 5 腫瘍部位による肝弾性度の比較

腫瘍部位	肝右葉 (12 例)	肝左葉 (12 例)	両葉/肝外胆管 (16 例)	<i>P</i> 値
VTQ-R (m/s) (平均 ± 標準偏差)				
	1.44 ± 0.53	1.18 ± 0.27	1.19 ± 0.40	0.24
VTQ-L (m/s) (平均 ± 標準偏差)				
	1.65 ± 0.64	1.44 ± 0.46	1.35 ± 0.29	0.27

【VTQ と ^{99}Tc -GSA シンチグラフィの相関】

mVTQ と LHL15 の相関係数は $r = -0.42$ ($P < 0.01$) (40 例) と中等度の相関であり、線形回帰は $\text{LHL15} = -0.0410 \times \text{mVTQ} + 0.988$ であった(図 3A)。mVTQ と HH15 の相関係数は $r = 0.48$ ($P < 0.01$) (40 例) と中等度の相関であり、線形回帰は $\text{HH15} = 0.101 \times \text{mVTQ} + 0.430$ であった(図 3B)。VTQ-R / VTQ-L と LHL15 / HH15 との相関係数は図 3C-F に示した。VTQ-R と HH15 の相関係数は $r = 0.47$ ($P < 0.01$) (40 例) と中等度の相関であった。VTQ-R と LHL15 の相関係数は $r = -0.32$ ($P = 0.02$) (40 例)、VTQ-L と LHL15 の相関係数は $r = -0.39$ ($P < 0.01$) (36 例)、VTQ-L と HH15 の相関係数は $r = 0.37$ ($P = 0.01$) (36 例) と弱い相関であった。



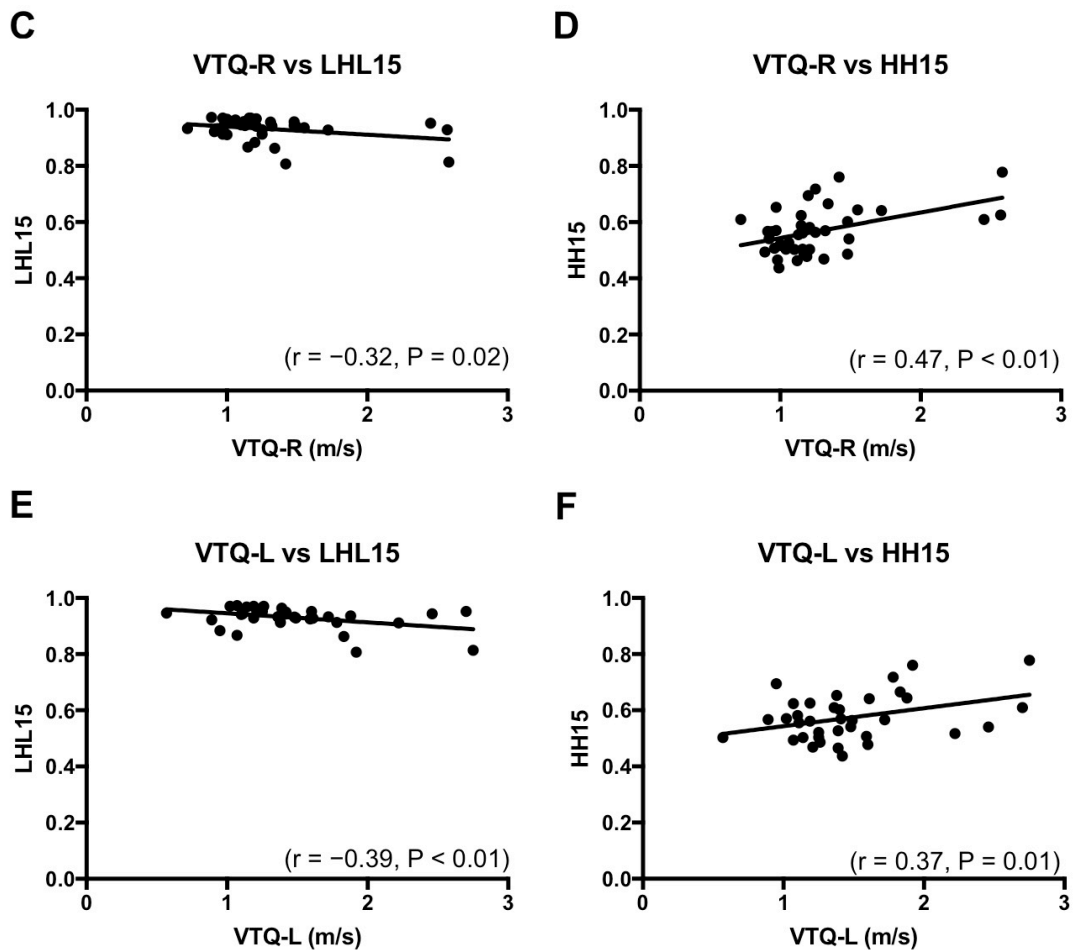


図3 肝弾性度と肝予備能(^{99}mTc -GSA シンチグラフィ)の相関

VTQ の測定値と ^{99}mTc -GSA シンチグラフィの測定値はいずれも中等度の相関、あるいは弱い相関を認めた。

【VTQ と ICG 負荷試験の相関係数】

mVTQ と ICG-R15 の相関係数は $r = 0.53$ ($P < 0.01$) (38 例) と中等度の相関であり、線形回帰は $\text{ICG-R15} = 13.8 \times \text{mVTQ} - 4.77$ であった(図 4A)。mVTQ と ICG-K の相関係数は $r = -0.61$ ($P < 0.01$) (26 例) と中等度の相関であり、線形回帰は $\text{ICG-K} = -0.0689 \times \text{mVTQ} + 0.242$ であった(図 4B)。VTQ-R / VTQ-L と ICG-R15 / ICG-K との相関係数は図 4C-F に示した。VTQ-R と ICG-R15 の相関係数は $r = 0.41$ ($P < 0.01$) (38 例)、VTQ-R と ICG-K の相関係数は $r = -0.48$ ($P < 0.01$) (26 例)、VTQ-L と ICG-R15 の相関係数は $r = 0.50$ ($P < 0.01$) (34 例)、VTQ-L と ICG-K の相関係数は $r = -0.64$ ($P < 0.01$) (23 例)、といずれも中等度の相関であった。

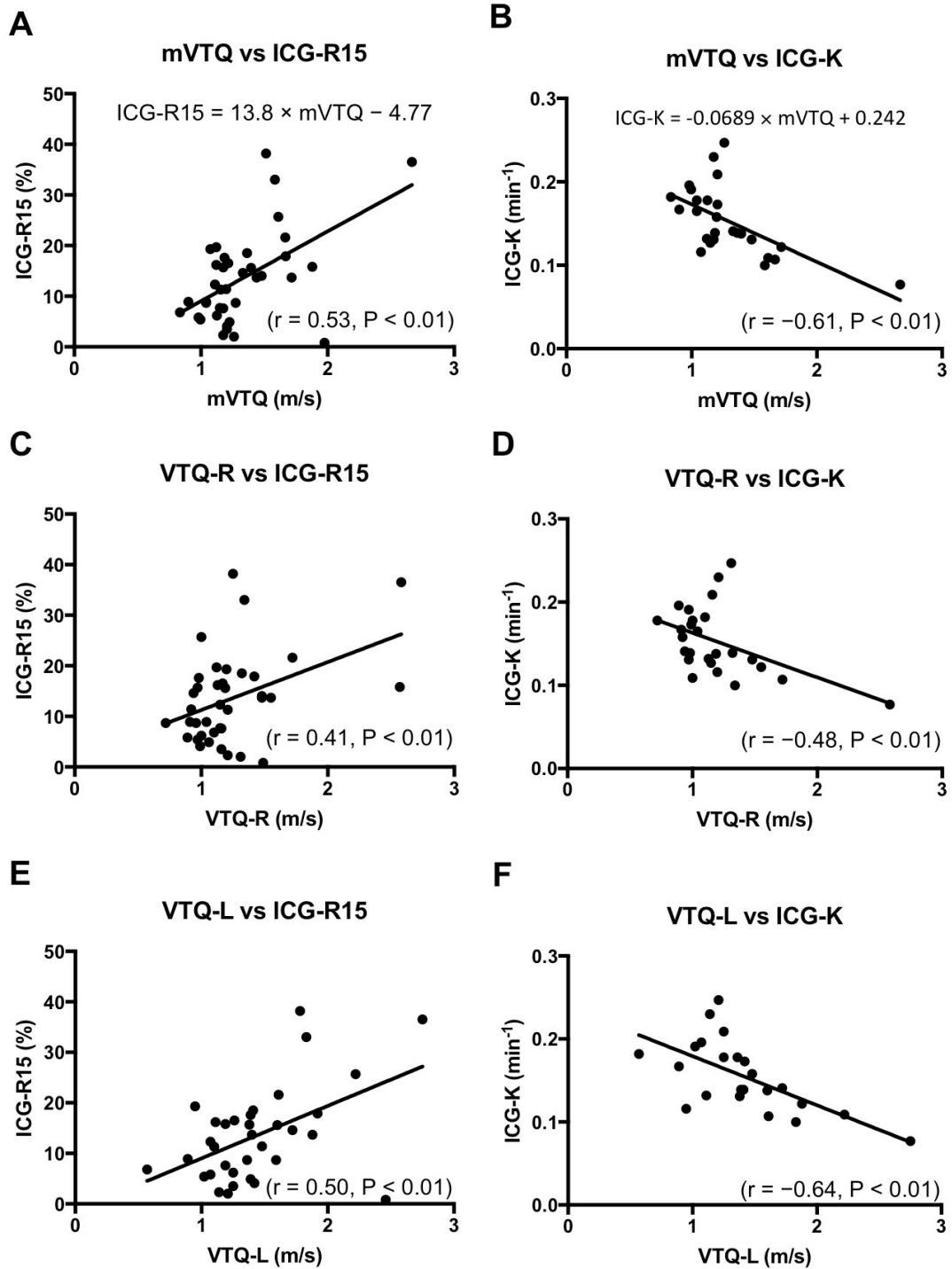


図3 肝弾性度と肝予備能(ICG 負荷試験)の相関

VTQ の測定値と ICG 負荷試験の測定値はいずれも中等度の相関を認めた。

考 察

本研究の結果より、VTQ によって測定された肝弾性度は ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィと ICG 負荷試験による肝予備能と相関することが明らかとなった。

これまでに肝予備能評価に対しての超音波エラストグラフィによって測定された肝弾性度に焦点を当てた報告は 2 報のみである。超音波エラストグラフィの方法として VTQ の他に Transient Elastography という方法も有用であると報告されている(Fung J et al., 2008; Fung J et al., 2011; De Robertis R et al., 2014)。Transient Elastography はエコー画面を目視することなく、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(Sandrin L et al., 2003)、測定値を圧単位(kPa)で表示する方法である。Transient Elastography を用いて肝右葉の測定値が ICG-R15 に相関性がある報告がある(Fung J et al., 2013)。しかし、Transient Elastography によって測定された肝弾性度と ICG-R15 の相関係数については示されていなかった。一方、VTQ-R と ICG-R15 の相関係数が $r = -0.617$ ($P < 0.01$)と中等度の相関があるという報告がある(Sun XL et al., 2015)。中等度の相関であったという点で本研究に類似しているが、違いとして Sun らの研究では全ての症例で肝線維化が進んだ症例あるいは肝硬変症例での検討であったのに対し、本研究では肝切除を予定した正常肝あるいはわずかな肝機能障害の症例での検討であったことが挙げられ、それらの結果により原疾患あるいは肝機能障害の程度に関わらず超音波エラストグラフィが肝予備能の評価に有用であると示唆された。

本研究では肝右葉、肝左葉での VTQ 値と肝予備能がそれぞれ相関することが示された。心臓、肺、横隔膜、胃などの臓器が拍動、運動することにより VTQ-L は VTQ-R よりも高値であることが知られている(Toshima T et al., 2011)。既報では VTQ-R と肝予備能の相関のみが報告されており(Fung J et al., 2013; Sun XL et al., 2015)、VTQ-R のみの評価はウイルス性肝炎やアルコール性肝炎などのびまん性肝疾患に対しては有用である。しかし、腫瘍による右肝動脈への浸潤により多くの場合で肝右葉切除が必要になる肝門部領域胆管癌などの症例においては、手術で残る肝左葉における肝弾性度の測定が必要になる。本研究により、VTQ-L と肝予備能が相関することが示され、肝門部領域胆管癌症例などでの術前肝予備能評価のために VTQ-L を測定することが有用であることが示唆された。

また、閉塞性黄疸時に肝弾性度が上昇することが報告されている(Kubo K et al., 2016; Pfeifer L et al., 2014; Attia D et al., 2014)。本研究では、超音波エラストグラフィを施行する際に、非ドレナージ領域の肝臓がある場合に肝弾性度が結果に影響を与える可能性を考え、肝臓全体を評価するために **mVTQ** という新しい概念を定義した。結果として、肝右葉、肝左葉でのそれぞれの **VTQ** 値と肝予備能との相関係数より、**mVTQ** と肝予備能との相関係数が高値となり、肝予備能評価のために **mVTQ** の有用性が示唆された。

本研究には限界と課題がいくつか存在する。1) 単一施設での研究であること、2) 非盲検試験であること、3) 臨床データから根治的肝切除を予定する患者が登録されるなどの選択バイアスがあること、である。肝予備能に対しての **VTQ** のカットオフ値を設定するため、大規模な検証試験が必要である。

結 論

本研究で得られた新知見は以下の通りである。

- ・肝切除を予定した肝胆道系疾患において、**VTQ** 値は肝予備能に有意な相関がある。
- ・**VTQ** 値は肝予備能評価として ⁹⁹mTc-GSA シンチグラフィ、ICG 負荷試験の測定値と相関する。
- ・肝右葉、肝左葉でのそれぞれの **VTQ** 値、それらの **VTQ** 平均値でいずれも肝予備能に有意な相関がある。

本研究は、単施設前向き観察研究によって、**VTQ** によって測定された肝弾性度が肝切除を予定した肝胆道系疾患全体において、肝臓の **VTQ** 測定部位に関わらず、⁹⁹mTc-GSA シンチグラフィと ICG 負荷試験による肝予備能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、原疾患や肝機能障害の程度に関わらず、肝切除を予定した症例において超音波エラストグラフィが有用である可能性が示唆された。

今後の課題として、肝弾性度と肝予備能との相関が示されたものの、具体的な肝弾性度のカットオフ値が示されておらず、大規模な検証試験が必要と考える。それにより、簡便で低侵襲な、繰り返し施行可能な肝予備能の評価方法と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 内科学講座 消化器内科学分野

坂本 直哉 先生、森川 賢一 先生、川久保 和道 先生

北海道大学病院 光学医療診療部

栴谷 将城 先生

北海道大学病院 消化器内科

小川 浩司 先生、須田 剛生 先生、荘 拓也 先生、

中井 正人 先生、加藤 新 先生、佐野 逸紀 先生、

平田 幸司 先生、中島 正人 先生、平田 甫 先生

北海道大学病院 検査輸血部／超音波センター

西田 睦 先生

利 益 相 反

開示すべき利益相反状態はない。

引 用 文 献

Attia, D., Pischke, S., Negm, A. A., Rifai, K., Manns, M. P., Gebel, M. J., Lankisch, T. O., and Potthoff, A. (2014). Changes in liver stiffness using acoustic radiation force impulse imaging in patients with obstructive cholestasis and cholangitis. *Dig. Liver. Dis.* 46, 625-631.

Armstrong, M. J., Houlihan, D. D., Bentham, L., Shaw, J. C., Cramb, R. Olliff, S., Gill, P. S., Neuberger, J. M., Lilford, R. J., and Newsome, P. N. (2012). *J. Hepatol.* 56, 234-240.

Bota, S., Sporea, I., Sirli, R., Popescu, A., Danila, M., Jurchis, A., and Gradinaru-Tascau, O. (2014). *Eur. J. Radiol.* 83, 268-272.

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

Breitenstein, S., DeOliveira, M. L., Raptis, D. A., Slankamenac, K., Kambakamba, P., Nerl, J., and Clavien, P. A. (2010). Novel and simple preoperative score predicting complications after liver resection in noncirrhotic patients. *Ann. Surg.* 252, 726-734.

Caesar, J., Shaldon, S., Chiandussi, L., Guevara, L., and Sherlock, S. (1961). The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin. Sci.* 21, 43-57.

Castera, L. (2011). Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 25, 291-303.

Chen, S. H., Li, Y. F., Lai, H. C., Kao, J. T., Peng, C. Y., Chuang, P. H., Su, W. P., and Chiang, I. P. (2012). Effects of patient factors on noninvasive liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography

in patients with chronic hepatitis C. 12, 105.

De Robertis, R., D'Onofrio, M., Demozzi, E., Crosara, S., Canestrini, S., and Pozzi Mucelli, R. (2014). Noninvasive diagnosis of cirrhosis: a review of different imaging modalities. *World J. Gastroenterol.* 20, 7231-7241.

Friedrich-Rust, M., Nierhoff, J., Lupsor, M., Sporea, I., Fierbinteanu-Braticevici, C., Strobel, D., Takahashi, H., Yoneda, M., Suda, T., Zeuzem, S. et al. (2012). Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J. Viral. Hepat.* 19, e212-219.

Fung, J., Lai, C. L., Fong, D. Y., Yuen, J. C., Wong, D. K., and Yuen, M. F. (2008). Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis. *Liver Int.* 28, 1408-1416.

Fung, J., Lai, C. L., Seto, W. K., Wong, D. K., and Yuen, M. F. (2011). Prognostic significance of liver stiffness for hepatocellular carcinoma and mortality in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat.* 18, 738-744.

Fung, J., Poon, R. T., Yu, W. C., Chan, S. C., Chan, A. C., Chok, K. S., Cheung, T. T., Seto, W. K., Lo, C. M., Lai, C. L. et al. (2013). Use of liver stiffness measurement for liver resection surgery: correlation with indocyanine green clearance testing and post-operative outcome. 8, e72306.

Gaia, S., Carenzi, S., Barilli, A. L., Bugianesi, E., Smedile, A., Brunello, F., Marzano, A., and Rizzetto, M. (2011). Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J. Hepatol.* 54, 64-71.

Gilmore, I. T., Burroughs, A., Murray-Lyon, I. M., Williams, R., Jenkins, D.,

and Hopkins, A. (1995). Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 36, 437-441.

Hasegawa, K., Kokudo, N., Makuuchi, M., Izumi, N., Ichida, T., Kudo, M., Ku, Y., Sakamoto, M., Nakashima, O., Matsui, O. et al. (2013). Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J. Hepatol*. 58, 724-729.

Hsieh, C. B., Chen, C. J., Chen, T. W., Yu, J. C., Shen, K. L., Chang, T. M., and Liu, Y. C. (2004). Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World. J. Gastroenterol*. 10, 2394-2396.

Hwang, E. H., Taki, J., Shuke, N., Nakajima, K., Kinuya, S., Konishi, S., Michigishi, T., Aburano, T., and Tonami, N. (1999). Preoperative assessment of residual hepatic functional reserve using 99mTc-DTPA-galactosyl-human serum albumin dynamic SPECT. *J. Nucl. Med*. 40, 1644-1651.

Kawamura, H., Kamiyama, T., Nakagawa, T., Nakanishi, K., Yokoo, H., Tahara, M., Kamachi, H., Toi, H., Matsushita, M., and Todo, S. (2008). Preoperative evaluation of hepatic functional reserve by converted ICGR15 calculated from Tc-GSA scintigraphy. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 23, 1235-1241.

Kwon, A. H., Ha-Kawa, S. K., Uetsuji, S., Kamiyama, Y., and Tanaka, Y. (1995). Use of technetium 99m diethylenetriamine-pentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy in the evaluation of preoperative and postoperative hepatic functional reserve for hepatectomy. *Surgery*. 117, 429-434.

Kubo, K., Kawakami, H., Kuwatani, M., Nishida, M., Kawakubo, K.,

Kawahata, S., Taya, Y., Kubota, Y., Amano, T., Shirato, H. et al. (2016). Liver elasticity measurement before and after biliary drainage in patients with obstructive jaundice: a prospective cohort study. *Prospective cohort study*. 16, 65.

Lau, H., Man, K., Fan, S. T., Yu, W. C., Lo, C. M., and Wong, J. (1997). Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br. J. Surg.* 84, 1255-1259.

Litchfield, I. J., Lilford, R. J., Bentham, L. M., and Greenfield, S. M. (2014). A qualitative exploration of the motives behind the decision to order a liver function test in primary care. *Qual. Prim. Care.* 22, 201-210.

Lock, J. F., Reinhold, T., Malinowski, M., Pratschke, J., Neuhaus, P., and Stockmann, M. (2009). The costs of postoperative liver failure and the economic impact of liver function capacity after extended liver resection--a single-center experience. *Langenbecks. Arch. Surg.* 394, 1047-1056.

Miyazaki, M., Kimura, F., Shimizu, H., Yoshidome, H., Ohtsuka, M., Kato, A., Yoshitomi, H., Nozawa, S., Furukawa, K., Takeuchi, D. et al. (2007). Surgical treatment for liver cancer. *Current issues. Dig. Surg.* 24, 120-125.

Mizumoto, R., Kwarada, Y., and Noguchi, T. (1979). Preoperative estimation of operative risk in liver surgery, with special reference to functional reserve of the remnant liver following major hepatic resection. *Jpn. J. Surg.* 9, 343-349.

Nimura, Y., Kamiya, J., Nagino, M., Kanai, M., Uesaka, K., Kondo, S., and Hayakawa, N. J. (1998). Aggressive surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 5, 52-61.

Pfeifer, L., Strobel, D., Neurath, M. F., and Wildner, D. (2014). Liver stiffness assessed by acoustic radiation force impulse (ARFI) technology is

considerably increased in patients with cholestasis. *Ultraschall. Med.* 35, 364-367.

Potthoff, A., Attia, D., Pischke, S., Kirschner, J., Mederacke, I., Wedemeyer, H., Manns, M. P., Gebel, M. J., and Rifai, K. (2013). Influence of different frequencies and insertion depths on the diagnostic accuracy of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Eur. J. Radiol.* 82, 1207-1212.

Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Ziol, M., Poulet, B., Kazemi, F., et al. (2003). Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound. Med. Biol.* 29, 1705-1713.

Sporea, I., Gilja, O.H., Bota, S., Şirli, R., and Popescu, A. (2013). Liver elastography - an update. *Med. Ultrason.* 15, 304-314.

Sun, X. L., Liang, L. W., Cao, H., Men, Q., Hou, K. Z., Chen, Z., and Zhao, Y. E. (2015). Liver reserve function assessment by acoustic radiation force impulse imaging. 21, 9648-9655.

Testa, R., Valente, U., Risso, D., Cagliaris, S., Giannini, E., Fasoli, A., Botta, F., Dardano, G., Lantieri, P. B., and Celle, G. (1999). Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 559-563.

Toshima, T., Shirabe, K., Takeishi, K., Motomura, T., Mano, Y., Uchiyama, H., Yoshizumi, T., Soejima, Y., Taketomi, A., and Maehara, Y. (2011). 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.