

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 久保 公利

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)

【背景と目的】

肝線維化の評価は、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。これまで肝線維化の非侵襲的診断法として、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)、Forns' Index、Fibro Index 等の血清マーカー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 は放出された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。

閉塞性黄疸は主に肝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にない。

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 \pm 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 ($P = \text{NS}$) 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】TE と VTQ により測定された肝弾性度は, 血清肝線維化マーカー (HA, P-III-P) と共に, 胆道ドレナージ術後に有意に減少し, T-Bil, HA, P-III-P 値と相関することが確認された。減黄後 2 日間で肝弾性度が急激に低下していること, また肝線維化が 2 日という短期間で改善することは考えにくいことから, 肝弾性度の上昇の大部分は肝線維化以外の要素によるものであったと考えられる。すなわち, 胆道ドレナージ術後の肝弾性度, HA, P-III-P の有意な低下は, 閉塞性黄疸によってもたらされた胆汁うっ滞および胆道内圧上昇に関連した胆道周囲への浮腫や炎症の改善を反映していたと考えられる。

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) 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 ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィ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。