

学位論文題名

Preoperative evaluation of hepatic functional reserve by converted ICGR15 calculated from  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA scintigraphy

( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA シンチグラフィを用いた換算 ICGR15による  
肝予備能の術前評価)

学位論文内容の要旨

緒 言

肝予備能は肝切除範囲を決定するに当たり非常に重要な因子である。特に肝炎ウイルスに感染し慢性肝疾患を伴っている肝癌の切除ではその正確な評価が特に重要である。これまではChild-TurcotteスコアやChild-Pughスコアが伝統的に肝予備能評価のゴールドスタンダードとして用いられてきたが、現在では、特に本邦においてICGR15が肝予備能評価のために広く用いられるようになってきている。しかし黄疸やシャントがある場合、採血時間の厳守がなされない場合などはICGR15による評価の信頼性がなくなるという問題があり、それらの場合は他の客観的肝機能検査が必要である。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA シンチグラフィは肝細胞膜上に存在するasialoglycoprotein receptorが肝細胞障害の程度に応じて減少することを利用した既存の検査法とは異なった観点からの肝機能評価法である。そして急性および慢性肝障害において従来の肝機能検査と相関し、またシャントや黄疸の影響を受けないことから急速に普及した。しかし、術式決定のために $^{99m}\text{Tc}$ -GSA シンチグラフィから得られる情報をどのように解析するのが良いのかは一定の見解が得られていない。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA シンチグラフィでは一般にreceptor index (LHL15値) と、blood clearance index (HH15値) を用いて肝機能評価を行うが、そのLHL15値またはHH15値とICGR15値との相関関係から得られる1次回帰式を用いてICGR15値に換算する方法が簡便な肝予備能評価法であると考えられる。本研究で我々はICGR15値との相関がより良好となるようなLHL15値、HH15値の特性を考慮した換算方法を検討した。

対象と方法

1995年6月から2004年12月までに $^{99m}\text{Tc}$ -GSA scintigraphyおよびICG負荷試験を施行後、肝切除を行った282例を対象とした。平均年齢は $61.0 \pm 10.0$ 歳。男210例、女72例。疾患内訳は肝癌205例、胆管細胞癌25例、肝エキノコッカス19例、転移性肝腫瘍16例、肝内胆管癌7例、肝血管腫3例、その他7例。肝障害度はliver damage A 233例、liver damage B 49例、damage C 0例。術式は亜区域切除以下115例、区域切除 68例、2区域切除85例、2区域以上の切除14例。

統計学的検討はregression analysis, Turkey's HSD test,  $\chi^2$ -testを用いた。相関関係はPearson's correlation coefficientsで評価し、換算式はlinear regressionモデルから得た。p値は0.05未満で有意差ありとした。

結 果

LHL15値とICGR15値、HH15値とICGR15値にはそれぞれ有意な相関を認めたが、それほど強い相関ではなかった( $r=0.52$ ,  $r=0.48$ )。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA シンチグラフィでは肝障害度が軽度の場合はHH15値の、高度の場合はLHL15値の分散が大きくなる特性を認めたことから、高い相関を得るために肝障害度別に分けた回帰式をもとめた。liver damage Aでは $\text{ICGR15} = 87.0 - 79.6 \times \text{LHL15}$ 、liver damage Bでは $\text{ICGR15} = -23.3 + 72.4 \times \text{HH15}$ の変換式が得られ、肝障害度別に分けない場合に比べてICGR15値との相関が高かった( $r=0.61$ )。さらに、2区域切除以上を行った症例において換算ICGR15値、実測

ICGR15値、術後高ビリルビン血症(4mg/dl以上)との関係を検討した。術後高ビリルビン血症の発生率は換算ICGR15値,実測ICGR15値のともに12%以上である場合(Group1:28%), 換算ICGR15値のみが12%以上である場合(Group2:25%), 実測ICGR15値のみが12%以上である場合(Group3:23.1%)は高く, 換算ICGR15値,実測ICGR15値のともに12%未満である場合(Group4:3.4%)は低かった。 Group1, Group2はGroup4に対し有意差をみとめた。

### 考 察

肝予備能を評価するための解析法は大きく分けてコンパートメント解析とLHL15値, HH15値による簡便法があるが, 当教室ではLHL15値およびHH15値を用いて<sup>99m</sup>Tc-GSAシンチグラフィーで肝予備能評価を行っている。その理由は簡便であること, 一般的に広く使用されている解析法を用いた方が他施設で検討する際にも用いやすいことなどである。また<sup>99m</sup>Tc-GSAシンチグラフィーから得られるデータから直接に切除可能範囲を決定するためには<sup>99m</sup>Tc-GSAシンチグラフィーから得られるデータと肝切除率および肝不全発生の関係を検討する必要があるが, 最近は術前評価や手術手技の進歩により術後肝不全は皆無に近く, それらを検討することが不可能な状況であるため, 過去にさまざまな検討が行われているICGR15値に換算することで肝予備能の指標とした。

LHL15値, HH15値からICGR15値を換算するには, それぞれの回帰分析から得られる回帰式を用いて換算することで可能であるが, それだけでは強い相関は得られなかった。そこで我々はLHL15値, HH15値の特性を考慮し, より強い相関が得られるような改善策を検討した。LHL15値とHH15値の関係を散布図みた場合, それらは逆相関の関係にあるが直線的でなく上に凸の曲線となる。これは肝機能の良好な症例ではHH15値の分散が大きくなり, 肝機能の不良な症例ではLHL15値の分散が大きくなるという特性があることを示していることから, LHL15値やHH15値を用いた解析は肝障害程度で分けて行った方が正確であると考えられる。

liver damage別に分けてLHL15値, HH15値とICGR15値との相関関係を検討すると, liver damage AではLHL15値の方が, liver damage BではHH15の方が相関が良好であった。よってliver damage別に換算ICGR15値をもとめるためにliver damage AではLHL15値とICGR15値との回帰分析から得られた1次回帰式, liver damage BではHH15値とICGR15値との回帰分析から得られた1次回帰式を用いて算出した。このようにliver damage別に分けて換算したICGR15値とliver damage別に分けて換算した場合を比べると前者の方が強い相関が得られ, 換算ICGR15値が実測のICGR15値と同じような使い勝手で使用可能となり, また実測のICGR15値の弱点も<sup>99m</sup>Tc-GSAシンチグラフィーから換算したICGR15値が補完し得ると考えられる。

さらに術前肝予備能を実測のICGR15値だけでなく換算ICGR15値も用いて評価することによって術後高ビリルビン血症の予測もできる可能性がある。2区域以上の肝切除を施行した症例で検討すると実測のICGR15値, 換算ICGR15値のいずれか一つでも高い場合は術後高ビリルビン血症の発生率が高くなっていた。換算ICGR15値を用いることにより術後経過をより正確に予測することにも役立つと考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 藤 堂 省

学 位 論 文 題 名

## Preoperative evaluation of hepatic functional reserve by converted ICGR15 calculated from $^{99m}\text{Tc}$ -GSA scintigraphy

( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA シンチグラフィを用いた換算 ICGR15による  
肝予備能の術前評価)

肝予備能は肝切除範囲を決定するに当たり非常に重要な因子である。特に肝炎ウイルスに感染し慢性肝疾患を伴っている肝癌の切除ではその正確な評価が特に重要である。現在では、特に本邦においてICGR15が肝予備能評価のために広く用いられるようになってきている。しかし黄疸やシャントがある場合、採血時間の厳守がなされない場合などはICGR15による評価の信頼性がなくなるという問題があり、それらの場合は他の客観的肝機能検査が必要である。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAシンチグラフィは肝細胞膜上に存在するasialoglycoprotein receptorが肝細胞障害の程度に応じて減少することを利用した既存の検査法とは異なった観点からの肝機能評価法である。そして急性および慢性肝障害において従来の肝機能検査と相関し、またシャントや黄疸の影響を受けないことから急速に普及した。しかし、術式決定のために $^{99m}\text{Tc}$ -GSAシンチグラフィから得られる情報をどのように解析するのが良いのかは一定の見解が得られていない。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAシンチグラフィでは一般にreceptor index (LHL15値)と、blood clearance index (HH15値)を用いて肝機能評価を行うが、そのLHL15値またはHH15値とICGR15値との相関関係から得られる1次回帰式を用いてICGR15値に換算する方法が簡便な肝予備能評価法であると考え、本研究ではICGR15値との相関がより良好となるようなLHL15値、HH15値の特性を考慮した換算方法を検討した。

LHL15値とICGR15値、HH15値とICGR15値にはそれぞれ有意な相関を認めたが、それほど強い相関ではなかった( $r=0.52$ ,  $r=0.48$ )。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAシンチグラフィでは肝障害度が軽度の場合はHH15値の、高度の場合はLHL15値の分散が大きくなる特性を認めたことから、高い相関を得るために肝障害度別に分けた回帰式をもとめた。liver damage Aでは $\text{ICGR15}=87.0-79.6\times\text{LHL15}$ 、liver damage Bでは $\text{ICGR15}=-23.3+72.4\times\text{HH15}$ の変換式が得られ、肝障害度別に分けられない場合に比べてICGR15値との相関が高かった( $r=0.61$ )。さらに、2区域切除以上を行った症例において換算ICGR15値、実測ICGR15値、術後高ビリルビン血症(4mg/dl以上)との関係を検討した。術後高ビリルビン血症の発生率は換算ICGR15値、実測ICGR15値のともに12%以上である場合(Group1;28%)、換算ICGR15値のみが12%以上である場合(Group2;25%)、実測ICGR15値のみが12%以上である場合(Group3;23.1%)は高く、換算ICGR15値、実測ICGR15値のともに12%未満である場合(Group4;3.4%)は低かった。Group1、Group2はGroup4に対し有意差をみとめた。

公開発表後、副査の玉木教授より 1) liver damage A では LHL15, liver damage では HH15 を用いた理由は何か、2) 残肝予定部分の肝機能評価が本来、重要なのではないかとの質問があった。それらに対し、1) 肝障害程度が重い場合は LHL15, 軽い場合は HH15 の分散が大きくなる特性があること、また、そのような特性の原因について推論を加え説明した。また 2) に対し、現在のところ ICG15 も GSA シンチグラフィーも、全肝の肝機能検査しか行えないが、GSA SPECT を用いた解析が発達すればそれが可能になってくることを説明した。主査の浅香教授からは 1) ICG は lipoprotein と結合し、肝細胞に取り込まれるが GSA はどのように肝細胞に取り込まれていくのか、2) ICG 試験は非常に優れた検査であり、一方 GSA シンチグラフィーはコストが高くその有用性はどのような場合にあるのか、3) GSA シンチグラフィーでは ICG 検査のような不耐症は存在しないのかとの質問があった。それらに対し、1) GSA も蛋白 (galactosyl human serum albumin), その内 galactose 基が asialoglycoprotein receptor に認識され肝細胞内に取り込まれていること、2) ICG 不耐症やシャント、黄疸がある症例ではやはり GSA シンチグラフィーは有用であることのべた。また、3) については、現在のところ GSA シンチグラフィーの不耐症は報告されていないことを説明した。副査の藤堂教授から asialoglycoprotein receptor の存在部位について質問があり、哺乳類の肝細胞膜表面にのみ存在することを説明した。さらに藤堂教授から今後、GSA シンチグラフィーを用いた分肝的機能イメージングの実用化をめざして解析を進めたいとの発言があった。

本研究により今後、<sup>99m</sup>Tc-GSA シンチグラフィーが換算 ICG15 値を算出することにより肝予備能検査として使用可能となり、また実測の ICG15 値の弱点も補完し得ると考えられた。さらに術前肝予備能を実測の ICG15 値だけでなく換算 ICG15 値も用いて評価することによって術後高ビリルビン血症の予測に役立つと期待された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。