

京都大学	博士（医学）	氏名	吉野 健史
論文題目	The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of graft fibrosis after liver transplantation (acoustic radiation force impulse を用いた肝硬度測定による移植後肝グラフトの線維化予測)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】肝移植後におけるグラフト肝の線維化はグラフト機能不全の原因となるため、早期診断および早期の治療介入が求められる。現在、グラフト肝の線維化評価として肝生検が広く用いられているが、侵襲性や合併症、サンプリングエラーの問題がある。血清マーカーによる線維化予測の有用性が報告されているが、移植後肝という特殊な状況下において、血清マーカーは拒絶による炎症や、原疾患の病勢、治療介入などの様々な影響を受けると考えられる。近年、非侵襲的な肝線維化評価法として acoustic radiation force impulse（以下、ARFI）による肝硬度測定の有用性が報告されており、ARFI による移植後肝の線維化評価によって定期的な肝生検を回避できる可能性がある。今回、ARFI を用いた肝硬度測定による移植後グラフト肝の線維化評価における有用性について検討を行った。</p> <p>【方法】2013年9月から2017年1月までに京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科にて移植後グラフト肝に対し肝生検を行った278例を対象とした。肝線維化評価は生検組織を用い、Metavir fibrosis score に基づき評価した（F0-F4）。ARFI を用いた肝硬度測定として shear wave velocity（以下、Vs）（m/s）を測定した。検査は肋間走査とし、困難な場合は心窩部走査にて行った。Vs に加え、各種肝機能検査・肝線維化マーカー、FIB4 index や APRI における F2≤、F3≤の予測能について ROC 解析を用いて検討を行った。これらの項目からステップワイズ法を用いて変数選択を行い、ロジスティック回帰分析を用いて F2≤の予測モデルを作成した。また原疾患ごとや脾摘の有無のサブグループにおけるこれらの因子の線維化予測能を検討した。</p> <p>【結果】原疾患の内訳は先天性胆道閉鎖症が 30.0%（n=83）、C 型肝炎が 25.2%（n=70）、原発性胆汁性胆管炎が 13.7%（n=38）、劇症肝炎が 6.5%（n=18）で、移植後期間中央値は 8.3 年であった。Metavir fibrosis score の分布は F0: 74 例、F1: 138 例、F2: 52 例、F3: 14 例、F4: 0 例であった。肋間走査が 207 例で、心窩部走査が 71 例であった。Vs は F 因子と正の相関を認めた（F: 0/1/2/3、Vs: 1.26/1.44/1.73/2.00 m/s）。F2≤予測における Vs の ROC 曲線下面積（AUROC）は 0.77（95%CI: 0.70 - 0.82）、F3≤では 0.85（95%CI: 0.77 - 0.91）であり、他の血清マーカーと比べ最も高値であった。また Vs による F2≤、F3≤予測におけるオプティマルカットオフ値を設定した場合、それぞれ 1.31 m/s（感度 89.4%、特異度 53.3%、陰性的中率 94.2%、陰性尤度比 0.20）、1.53m/s（感度 92.9%、特異度 69.7%、陰性的中率は 99.5%、陰性尤度比 0.10）と陰性的中率、陰性尤度比が非常に良好であり、Vs が線維化の進行していない病状の</p>			

安定している患者の抽出に有用であることを示した。ステップワイズ法で Vs、PT-INR、総蛋白が F2≤予測における独立した有意な因子として選択され、これらの 3 因子を複合した F2≤リスク指標（ $1.74 \times Vs + 1.74 \times PT-INR + 0.56 \times \text{総蛋白}$ ）の AUROC は 0.79（95%CI: 0.72 - 0.84）であり、Vs 単独と有意差を認めなかった（ $p=0.359$ ）。また F2≤予測において原疾患（先天性胆道閉鎖症、C 型肝炎）、脾摘の有無に関わらず、Vs は他の血清マーカーと比較して最も高い AUROC を示し、Vs による肝線維化予測は患者背景によらず有用であった。肋間走査で検査を行えた場合の F2≤予測能は AUROC が 0.80（95% CI 0.72 - 0.86）であったが、心窩部走査では AUROC 0.63（95% CI 0.47-0.77）であり、肋間走査で行えない場合は線維化予測能が低下した。

【結論】ARFI を用いた肝硬度測定は移植後グラフト肝の線維化評価において原疾患や患者背景によらず有用であった。また、ARFI によって病状の安定している患者の定期的肝生検の回避につながる可能性を示した。

(論文審査の結果の要旨)

肝移植後の肝線維化はグラフト機能不全の原因となりうる。グラフト肝の線維化評価法は肝生検が標準であるが、重篤な合併症も生じうるため侵襲性の低い検査での代用が望まれている。申請者は肝移植後肝生検を行った症例に対し acoustic radiation force impulse (ARFI)により shear wave velocity (Vs)を測定し肝硬度を指標とした評価を行い、ARFI を用いた肝硬度測定が肝移植後線維化予測に有用であるか検討した。

Vs 値は組織学的肝線維化と正の相関を認めた。Vs による線維化予測能は他の血清マーカー、複合式と比較して最も良好であった。特に感度、陰性的中率、陰性尤度比が良好で肝線維化を有さない症例の抽出に有用性を示した。多変量解析で導入された独立因子である Vs、PT-INR、総蛋白を複合した risk index を作成したが、Vs 単独と比較して線維化予測能の改善を示さなかった。

原疾患別(先天性胆道閉鎖症、C 型肝炎)や脾摘の有無で症例別に検討しても Vs が最も高い線維化予測能を有していたのに対し、血清マーカーは全体的に予測能が低く安定したマーカーとはならなかった。

以上の結果から、ARFI による肝硬度測定は肝線維化を有さない症例の抽出に有用であり、肝移植後の頻回の生検を回避するための有効な検査方法となる可能性が示唆された。

以上の研究は ARFI を用いた移植後肝グラフトの線維化予測に関する有用性の解明に貢献し、今後の肝移植後患者に対するフォローアップ検査のコンプライアンス改善、安全性の向上に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 1 月 31 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降