

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 消化器外科学分野 矢越雄太
<p>(論文題目)</p> <p>Non-invasive quantification of liver damage by a novel application for statistical analysis of ultrasound signals  (超音波信号の統計学的解析技術による、肝障害の非侵襲的定量)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>背景:</b> 肝への脂肪沈着とアルコール摂取との関連は古くから知られていたが、近年肥満人口の増加とともに、メタボリックシンドロームの表現型である非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)の増加が問題となっている。</p> <p>NAFLD は、単純性脂肪肝と進行性の非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH)を含む疾患概念であり、肝硬変から肝細胞癌へ進展し得ることが報告されており、その早期診断と早期治療が重要である。また脂肪肝は、全身化学療法後の大腸癌肝転移症例や、肝移植ドナーにおいて、周術期経過に悪影響を与えることが問題となっている。現在のところ、脂肪肝の確定診断は肝生検によるが、合併症のリスクを考慮すると、肝生検に代わる非侵襲的評価法の確立が望まれる。</p> <p>脂肪肝のスクリーニングには、腹部超音波が広く用いられているが、その画像所見の判定は客観性や定量性に乏しいことが問題であった。近年、Acoustic Structure Quantification (ASQ)法と呼ばれる、超音波画像解析方法が開発された。これは、実質臓器に超音波を照射した際に得られる反射信号の振幅の確率密度関数(probability density function: PDF)を統計学的に分析する手法である。組織の音響的特徴を可視化および定量化することを可能にした。ASQは、線維化が進行した肝炎や肝硬変の検出に有用とする報告があるものの、脂肪肝の診断については明らかにされていなかった。</p> <p>そこで今回私達は、外科的肝切除標本における病理組織学的な脂肪肝の程度と、術前に行われたASQの所見とを比較検討した。</p> <p><b>方法:</b> 2012年4月から2013年8月までに、当科で肝切除術が施行された43例を対象とした。腹部超音波検査は術前に施行され、ASQ法による解析を行い、局所不均一性の指標であるFocal disturbance ratio (以下FD比)を算出した。肝切除標本は、NAFLD活動性スコア(以下NAS)に基づいて評価し、FD比との相関を検討した。また術前に測定されたbody mass index (以下BMI)および血液生化学検査と病理組織学的所見との比較も行った。</p> <p><b>結果:</b> 43症例の男女比は、31:12、平均年齢は64.1 ± 11.1歳であった。疾患の内訳は、結腸直腸癌肝転移22例、肝細胞癌11例、胆道癌10例であった。</p> <p>組織学的な脂肪肝の評価では、それぞれgrade 0が23例、grade 1が17例、grade 2が3例であり、grade 3は認めなかった。Kruskal-Wallis testによる3群全体の比較では、FD比(p &lt; 0.001)およびBMI (p = 0.021)において有意差を認め、脂肪肝のgradeに応じて、それぞれ段階的な減少および増加を示した。FD比の中央値(範囲)は、grade 0で0.157 (0.039-0.410)、grade 1で0.085 (0.021-0.159)、grade 2で0.039 (0.021-0.047)であり、BMIは、grade 0で21.22 (16.98-28.91)、grade 1で22.66 (17.22-27.68)、grade 2で25.03 (24.68-26.80)であった。各群の中央値を、Mann-Whitney U testを用いて比較した結果、FD比ではgrade 0-1間(p = 0.001)およびgrade 0-2間(p = 0.007)で有意差を認めた。grade 1-2間では有意差は認めなかった(p = 0.050)。BMIでは、grade 0-2</p>	

間で有意差を認め( $p = 0.013$ ), grade 0-1 間( $p = 0.081$ )および grade 1-2 間( $p = 0.050$ )では有意差を認めなかった. Spearman の順位相関係数を求めたところ, 脂肪肝の grade と FD 比は有意に負の相関を認めた( $r = -0.608$ ,  $p < 0.001$ ).

**考察:** 脂肪肝の検出においては, 体表超音波による検査が高感度であることが広く認識されているが, 客観性や定量性に欠けることが問題であった. 肝への脂肪沈着の重症度を推測するための定量的な方法は, これまでに確立されていなかった.

ASQ 法は, 超音波画像の「粗さ」を定量化するツールである. 具体的には, 超音波画像上に設定した関心領域(region of interest: ROI)の中の「局所性不均一」と, 「びまん性不均一」および「びまん性均一」の比を解析し, FD 比として出力する. ここで, 脂肪肝がある場合, 肝細胞そのものの輝度が上昇(bright liver pattern)し, また脂肪滴沈着により肝細胞は腫大し, 物理的な肝組織圧上昇が引き起こされ, 肝内脈管の圧排に伴う不明瞭化(vascular blurring)が起こる. これらの要因によって ROI 内における「局所性不均一」成分が低下し, 「びまん性均一」成分が増加するため, 結果として FD 比が低下したものと考えられる.

ASQ による解析においては, 脂肪肝の grade 0 と 1 とを区別することから, 軽度の脂肪肝を鋭敏に検出することが可能であり, 早期診断および治療的介入に有用と考えられる. また, 超音波を用いた検査であるため, 非侵襲性, 低コスト, 繰り返し施行可能な点が利点として挙げられる. さらに, 肝生検と比較して, 特定の領域だけの評価ではなく, 全肝を評価することが可能である.

パラメータとして FD 比を用いる, 超音波信号の統計学的解析手法である ASQ は脂肪肝の定量的評価に有用であり, 脂肪肝の早期発見, 定量的評価における生物学的指標となり得ることが示唆された.