

画像的肝機能評価を用いた
肝切除後重症合併症予測スコアの提唱と
術式決定法の検討（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系放射線診断学専攻

渋谷 和

修了年 2020年

指導教員 岡田 真広

1. 緒言

肝細胞癌の肝切除後合併症の発生率は、4.1%から 47.7%と報告され(1, 2)、肝切除後合併症は無病生存率をも短縮させる(3)。

近年、CT volumetry (CTV) の解析により、予定残肝容積 (Future remnant liver volume : FRLV) の測定が可能になり(4)、予定残肝容積が少ないと肝切除後合併症が発生しやすいと報告されている(5, 6)。しかし、残肝容積は肝機能を直接的に反映するとは限らない(7)。

ガドキセト酸は肝特異的 MRI 造影剤であり、肝臓の造影効果が弱い症例では肝切除後合併症が起きやすいという報告が見られる(8)。また MR エラストグラフィ (MR elastography : MRE) を用いて測定した肝硬度 (Liver stiffness measurement : LSM) が高い症例では、肝切除後合併症が起きやすいという報告が見られる(9, 10)。

当院では幕内基準を用いて肝切除術式 (肝切除量の上限) が決められている(11)。今回、画像的肝機能評価を用いて肝切除術を決定する画像的術式選択を提案し、PRMC を減らすことができれば臨床的に有用である。

本研究の目的は、画像的肝機能評価と臨床データの中から肝切除後重症合併症 (Post-liver resection major complication : PRMC) のリスク因子を探索し、PRMC を予測するスコアリングシステムを検証すること、さらに画像的肝機能評

価に基づく肝切除術式決定が幕内基準と比べてPRMCを減らすことが可能かどうかを検討することである。

2. 対象と方法

2. 1 対象

2015年2月から2017年7月までに当施設で肝切除術が予定された連続症例で、造影CT、ガドキセト酸造影MRI、MREを行っている者を抽出した。その中から、以下の者を対象から外した。1) 病理診断がHCCでなかった者。2) 肝切除できなかった者、3) 画像検査実施が肝切除の4週間以上前の者、4) 肝右葉切除後の者、脾臓摘出後の者、5) 解析に適切な画像品質を満たさない者。

2. 2 肝切除方法

肝切除の適応、術式は幕内基準に則り決められた(11)。その上で、腫瘍の大きさ、場所、予定残肝容積などを考慮して、幕内基準内で手術された。Couinaud分類におけるⅡ区域で3Ⅱ区域以上の肝切除をMajor resectionとし、それ以外をminor resectionとした。

2. 3 術後合併症

術後合併症はClavien-Dindo分類によって重症度分類がなされた(12)。重症合併症はGradeⅢ以上とした。

2. 4 肝線維化の病理学的評価法

病理学的評価は摘出病理検体を用いて行われ、肝線維化病期は新犬山分類を用いた(13)。

2. 5 肝切除術前の臨床データの収集

AST/platelet ratio index (APRI) (14)、FIB-4 index (Fibrosis-4 index) (15)は文献による算出式を用いて算出した。インドシアニンググリーン停滞率については、0.5 mg/kg の ICG を静注し、静注後 15 分後の血液サンプリングを行い、算出した。

2. 6 CT、MR 技術

術前 CT は、16 列、320 列の 2 種類の CT 装置を用いた。肝体積測定における CTV には門脈優位相を用いた。MRE については、2D スピンエコー・エコープランナー法 (SE-EPI 法) のシークエンスで画像を取得した。

2. 7 画像解析

CT ボリュームメトリーを用いて予定残肝容積を測定した。ガドキセト酸造影 MRI の肝細胞相では円状関心領域を置き、測定値をもとに残肝取り込み指標

(remnant hepatocyte uptake index : rHUI) が算出された。rHUI は残肝におけるガドキセト酸の取り込み能の指標であり、以下の計算式で算出される(16)。

$$\text{rHUI} = \text{FRLV} \times [(\text{L20} / \text{S20}) - 1]$$

FRLV は予定残肝容積 (単位 : リットル [L, liter])、L20 は造影 20 分後の肝臓信号強度、S20 は造影 20 分後の脾臓信号強度を示す。L20/S20 は造影 20 分後の肝臓と脾臓の信号強度比を示す。

肝硬度は、治療経過を知らない放射線科医師 1 名が MRE を用いて肝右葉で測定した。

2. 8 肝切除後重症合併症予測のためのスコアリングの作成

対象患者群を、development cohort と validation cohort に無作為に分割した。development cohort における回帰式の係数を参考に PRMC スコアリング・グレードシステムを作成し、validation cohort にあてはめた。PRMC 予測能について、ROC 解析と層別尤度比を用いて検証した。

2. 9 画像的術式選択法の立案

Development cohort における L20/S20、肝硬度のパーセンタイルを参考にし、画像的術式選択のスコアリングを作成した。作成した画像的術式選択を

validation cohort に当てはめ、幕内基準と画像的術式選択の一致性を検証した。

2. 1 0 統計解析

比率と順序変数との傾向検定には、Cochran-Armitage trend test を用いた。臨床データを含めた多重ロジスティック回帰により PRMC のリスク因子の分析を行った。PRMC 予測能評価のため、ROC 分析を行い、ROC 曲線下面積 (Area under the curve : AUC) を求めた。幕内基準での術式と画像的術式選択での術式の合致性の評価のために、重み付けカッパ係数を求めた。特に断りがなければ有意水準は $p < 0.05$ で設定した。

3. 結果

3. 1 患者

対象患者は 104 名の男性、34 名の女性からなり、年齢中央値は 68 歳 (range: 42-86 歳) であった。Child-Pugh 分類 A 群は 130 名 (94.2%)、B 群は 8 名 (5.8%) で、C 群は見られなかった。

3. 2 手術情報、術後合併症

対象患者 138 名のうち 25 名 (18.1%) の患者で PRMC が見られた。肝切除範囲 (切除術式: 順序変数) と PRMC の発生頻度には傾向検定で統計学的有意性が見られた ($p = 0.002$)。

3. 3 病理学的肝線維化評価

病理学的肝線維化ステージングは F0 から F4 まで順に、3 名、39 名、31 名、32 名、33 名であった。

3. 4 画像検査から得られた測定値

PRMC 発生群では、非発生群に比べて、rHUI、FRLV、L20/S20 は有意に低かった。PRMC 発生群における肝硬度は、非発生群に比べ有意に高値であった。肝硬

度と病理学的肝線維化との関連は、F0からF4の中央値はそれぞれ順に2.5 kPa、3.41 kPa、4.01kPa、4.08kPa、6.01 kPaであった。肝硬度と肝線維化ステージとの間には、有意な相関関係が見られた($r = 0.673$, $p < 0.001$)。

3. 5 肝切除後重症合併症のリスク因子

major resection($p = 0.011$)、rHUI($p < 0.001$)、肝硬度($p < 0.001$)の3変数がPRMCのリスク因子として選択された。

3. 6 ROC 曲線の解析の結果

ROC 解析における肝硬度の AUC は 0.789 であった (カットオフ値 4.514 kPa : 感度 77.4%、特異度 80.9%)。rHUI の AUC は 0.740 であった (カットオフ値 0.269L : 感度 75.6%、特異度 78.3%)。

3. 7 肝切除後重症合併症予測のためのスコア、グレード

対象患者を 70 名の development cohort、68 名の validation cohort に無作為に分割した。rHUI が 0.25L 未満、以上の場合それぞれ 2 点、0 点、肝硬度が 4.0kPa 以上、未満の場合それぞれ 1 点、0 点、major resection がある、ない場合それぞれ 1 点、0 点を割り当てた。rHUI、肝硬度、major resection によるス

コアの合計が 0 点の場合、1 点または 2 点の場合、3 点または 4 点の場合をそれぞれ低リスク群、は中リスク群、は高リスク群とした。このスコアリング・グレードシステムを、validation cohort の 68 名に当てはめた結果、それぞれの群における PRMC の発生頻度は 27 人中 1 人 (3.7%)、29 人中 2 人 (6.9%)、12 人中 7 人 (58.3%) となり、低リスクから高リスクへとなるに従い PRMC の発生頻度が増加するという統計学的有意性が証明された (傾向検定: $p < 0.001$)。rHUI と肝硬度を用いた PRMC 予測の層別尤度比は、低リスク群、中リスク群、高リスク群の順に、0.26、0.43、8.12 であった。ROC 解析の結果、Scoring (5 区分) の場合、AUC は 0.871、Grading (3 区分) の場合、AUC は 0.841 で、肝硬度単独や rHUI 単独の AUC よりも高かった。

3. 8 画像的術式選択

Development cohort における L20/S20 の 25%タイル (1.231) や、肝硬度の 2.5%タイル (2.51kPa)、75%タイル (5.12kPa) を参考に、肝切除術式を決定する幕内基準に近似した、画像的術式選択(スコアリングシステム)が作成された。L20/S20 の値に基づいた点数、LSM に基づいた点数を合計した総合点に基づいて術式選択された。

Validation cohort では、幕内基準と画像的術式選択について、重み付けカッ

係数は一次の重み付けで 0.75 であった。画像的術式選択により切除範囲拡大となった症例が 5 名（うち PRMC 発生群 0 名）、切除範囲の変更がなかった症例が 23 名（うち PRMC 発生群 3 名）、切除範囲縮小となった症例が 40 名（うち PRMC 発生群 7 名）であった。

4. 考察

本研究では、肝切除範囲が広くなると、術時間(出血量)、PRMC の発生頻度が多くなり、肝切除範囲が狭くなると、PRMC の発生頻度が少なくなることが示された。肝硬度、rHUI という画像的肝機能評価と major resection の有無を用いた PRMC 予測スコアに基づいて全患者を低、中、高リスク群に分類した場合の AUC は 0.841 であり、rHUI、肝硬度、ICGR15 それぞれの AUC を超えた。そして、我々が作成した画像的術式選択を用いると、PRMC が見られた症例は幕内基準と比べ切除範囲の少ない術式へとシフトした。このことは、画像的肝機能評価は幕内基準よりもさらに安全性を重視した評価になり得ることを示したと考えられる。

PRMC の予測能を肝硬度、rHUI、ICGR15 で比較すると肝硬度が最も優れ、続いて rHUI、ICGR15 の順であった。先行研究では、肝硬度における PRMC の予測能は Abe らの報告では AUC は 0.81(9)、Sato らの報告では AUC は 0.813 であり(10)、本研究の結果は先行研究と矛盾せず、画像的肝機能評価の PRMC 予測能は高いことが示された。

PRMC 予測グレードを validation cohort に用いたところ、PRMC の発生率、層別尤度比は、低リスク群、中リスク群、高リスク群の順にそれぞれ、3.7%、6.9%、58.3%、0.26、0.43、8.12 であり、中低リスク群と比べ高リスク群になると PRMC が高頻度に生じることが予測された。この予測グレードは、rHUI (計算式に予定

残肝容積を含む)、major resectionの有無といった術式に関わる情報を含む。

例えば rHUI が 2 点、肝硬度が 0 点の場合、major resection (1 点) を選択すると PRMC 予測スコアが 3 点になり高リスク群に分類されるため、高頻度に PRMC が起きること (高リスク群の層別尤度比は 8.12) を主治医と患者は知らなければならぬ。一方上記の場合、minor resection を選択すれば PRMC 予測スコアが 2 点になり、中リスク群に分類される。このように、術式決定の段階で PRMC が高頻度に生じる患者を識別できるため、術前患者の管理に有用である。

幕内基準と画像的術式選択の術式の一致性は、validation cohort で 0.77 であり substantial agreement と解釈され、画像的術式選択は安全な術式決定において有用性が示された。また PRMC が生じた患者数は validation cohort では 10 名であり、その中の多く (7 名) が画像的術式選択術式によって幕内基準よりも切除範囲縮小となるため、画像的術式選択を用いると、PRMC を幕内基準よりも減らせる可能性が高いと考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。一つ目は、後ろ向き研究故に選択バイアスが避けられない点である。大規模かつ前向きの研究による検証が望まれる。二つ目は、画像的術式選択を幕内基準と比較した際、肝切除範囲を拡大した症例が、validation cohort では 68 症例中 5 症例 (7.4%) で見られる点である。幕内基準を厳守した場合は、肝切除 1056 例中死亡例は見られなかったという先行研究

が見られるが(17)、今回の画像的術式によって肝切除範囲拡大となった 5 症例に死亡例が見られないという保証はない。また今回の研究では、肝細胞癌切除の根治度についての検討はしておらず、安全性のみを重視した検討であることに注意が必要である。よって肝細胞癌の根治性、切除術の安全性の両者を検討した研究が必要と考える。

5. まとめ

画像的肝機能評価によって得られた残肝ガドキセト酸取り込み能（rHUI）や肝硬度と術式を合わせて肝切除術前に評価する PRMC 予測スコアは、術後合併症の予測能が最も高く、術式決定の段階で PRMC が高頻度に生じる患者を識別できるため、術前患者の管理に有用である。

肝切除範囲が狭くなると、肝切除後重症合併症の発生頻度が少なくなる。L20/S20 と肝硬度を用いた画像的術式選択は、多くの場合で肝切除範囲が幕内基準より狭くなり、肝切除後重症合併症を減らせる可能性がある。

6. 引用文献

1. Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Jr., Lipsett PA. Postoperative complication rates after hepatic resection in Maryland hospitals. *Arch Surg* 2003;138(1):41-46.
2. Benzoni E, Molaro R, Cedolini C, et al. Liver resection for HCC: analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. *Hepatogastroenterology* 2007;54(73):186-189.
3. Chok KS, Chan MM, Dai WC, et al. Survival outcomes of hepatocellular carcinoma resection with postoperative complications - a propensity-score-matched analysis. *Medicine* 2017;96(12):e6430.
4. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26(5):1176-1181.
5. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the*

- Society for Surgery of the Alimentary Tract 2003;7(3):325-330.
6. Kim DK, Choi JI, Choi MH, et al. Prediction of Posthepatectomy Liver Failure: MRI With Hepatocyte-Specific Contrast Agent Versus Indocyanine Green Clearance Test. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211(3):580-587.
 7. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, et al. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Ann Surg* 2013;257(1):27-36.
 8. Wibmer A, Prusa AM, Nolz R, Gruenberger T, Schindl M, Ba-Ssalamah A. Liver failure after major liver resection: risk assessment by using preoperative Gadoteric acid-enhanced 3-T MR imaging. *Radiology* 2013;269(3):777-786.
 9. Abe H, Midorikawa Y, Mitsuka Y, et al. Predicting postoperative outcomes of liver resection by magnetic resonance elastography. *Surgery* 2017;162(2):248-255.
 10. Sato N, Kenjo A, Kimura T, et al. Prediction of major complications after hepatectomy using liver stiffness values determined by magnetic resonance elastography. *The British journal of surgery*

2018;105(9):1192-1199.

11. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al. Surgery for small liver cancers. *Seminars in surgical oncology* 1993;9(4):298-304.
12. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-213.
13. Ichida F TT, Omata M. New Inuyama classification; new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *Internat Hepatol Comm* 1996;6:112-119.
14. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):518-526.
15. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46(1):32-36.
16. Yamada A, Hara T, Li F, et al. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011;260(3):727-733.

17. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. Arch Surg 2003;138(11):1198-1206; discussion 1206.