

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	本明 慈彦
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 A novel model for predicting posthepatectomy liver failure based on liver function and degree of liver resection in patients with hepatocellular carcinoma (肝癌における肝機能と肝切除率に基づいた新規肝切除後肝不全予測モデル)			
論文審査担当者			
主査	教授	茶山 一彰	印
審査委員	教授	志馬 伸朗	
審査委員	准教授	上村 健一郎	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肝切除は肝癌における根治的治療法のひとつである。体内における代謝，蛋白合成，免疫などに深くかかわる肝臓は高い再生能を持つものの，慢性肝炎や肝硬変を発生母地とする肝癌患者に対する肝切除はときに過大切除となり，しばしば肝切除後肝不全（Posthepatectomy liver failure: PHLF）を生じる。PHLF は致命的経過に至る可能性を有しており，避けるべき合併症のひとつであるが，個々の症例に対して許容される肝切除範囲の明確な基準は定まっていない。近年，画像シミュレーション技術の進歩によって，肝容量や予定切除率（残肝率）を詳細に評価可能となり，肝容量の解剖学的区分の不均一性，個体差が明らかとなってきた。より明瞭かつ定量的な新規肝切除術式の指針が必要と考えられる。本研究では，既存の術前肝機能評価項目と画像シミュレーションから得られた予定肝切除率（残肝率）に基づいた新たな PHLF 予測スコアを考案し，その有用性について検証した。</p> <p>著者らは，2013 年 12 月～2015 年 12 月に広島大学病院で肝細胞癌に対して系統的肝切除を施行した 122 例を Training set とし，統計学的手法により新規 PHLF 予測スコアを構築した。2016 年 1 月～2017 年 12 月に Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO) の 8 施設（広島大学病院を含む）において系統的肝切除を施行した 213 例を Validation set とし，外的妥当性を検証した。肝部分切除や肝外胆管切除，術前門脈塞栓を施行した症例は除外した。術前肝機能と肝切除率（残肝率）が PHLF の発生と深く関係していることから，肝予備能の評価項目（T-bil, ALT, ICG R15）には残肝率を，肝障害度の評価項目（Alb, ChE, PLT, PT）には肝切除率をそれぞれ乗じて求められる値（容量関連肝機能指標）を検討項目とした。PHLF の定義には International Study Group of Liver Surgery の基準を用い，臨床的意義のある PHLF Grade B-C を本研究のアウトカムとした。</p> <p>全 335 例中，PHLF grade A, B, C はそれぞれ 36 例（10.7%），48 例（14.3%），6 例（1.8%）であった。まず Training set において，年齢，性別，ウイルス性肝炎の有無，再肝切除の有無と，容量関連肝機能指標を含む 11 因子について多変量解析を行った結果，PHLF <math>\geq</math> B の独立したリスク因子として 3 項目が抽出され，それらを用いたロジスティック回帰モデルより PHLF 予測スコアを求める回帰式を構築した：回帰式 = <math>1.08 \times [\text{ICG R15} (\%) \times \text{切除率} \geq 3.0: 1, &lt; 3.0: 0] + 0.94 \times [\text{PLT} (\times 10^3/\mu\text{L}) \times \text{残肝率} \leq 130: 1, &gt; 130: 0] + 1.00 \times [\text{PT} (\%) \times \text{残肝率} \leq 70: 1, &gt; 70: 0]</math>。この回帰式における各項目の係数は近似していることから，簡易化のため係数を 1.00 に統一し，新規 PHLF 予測スコア（Volume-associated ICG-PLT-PT score; VIPP score）とした：VIPP score = <math>[\text{ICG R15} (\%) \times \text{切除率} \geq 3.0: 1, &lt; 3.0: 0] + [\text{PLT} (\times 10^3/\mu\text{L}) \times \text{残肝率} \leq 130: 1, &gt; 130: 0] + [\text{PT} (\%) \times \text{残肝率} \leq 70: 1, &gt; 70: 0]</math>。VIPP score の PHLF <math>\geq</math> B 予測にお</p>			

ける AUROC は 0.864 (95% CI, 0.784–0.928) であり、先の回帰式における AUROC (0.872, 95% CI 0.784–0.928) との間に有意差を認めず ( $P = 0.515$ )、従来の肝機能評価指標と比較して有意に良好な結果であった。VIPP score = 0, 1, 2, 3 における PHLF  $\geq$  B の発生率はそれぞれ 0.0% (0/19), 2.2% (1/44), 17.9% (7/39), 60.0% (12/20) であり、VIPP score = 3 をカットオフ値とした際の感度、特異度はそれぞれ 0.60 (95% CI, 0.39–0.78), 0.92 (95% CI, 0.85–0.96) であった。つづいて Validation set を用いて VIPP score の PHLF 予測能を検証した。Validation set における PHLF  $\geq$  B の発生率は、VIPP score = 0, 1, 2, 3 においてそれぞれ 1.6% (1/61), 10.3% (7/68), 18.9% (10/53), 51.6% (16/31) であり、その感度、特異度はそれぞれ 0.47 (95% CI, 0.31–0.63), 0.92 (95% CI, 0.87–0.95) であった。VIPP score の AUROC は 0.794 (95% CI 0.707–0.860) であり、他の指標と比較して有意に良好であった。VIPP score の PHLF 予測能は Validation set においても Training set と同等の結果であることが確認された。

以上の結果から、本論文は VIPP score を用いた新たな肝切除基準は、従来の肝機能評価項目に肝切除率または残肝率を組み合わせた汎用性のある指標であり、高い PHLF 予測能を有していることが確認された。PHLF を回避するための許容肝切除率を定量的に求めることで、肝臓に対する安全性の高い肝切除術式選択に有用である可能性がある。

よって審査委員会委員全員は、本論文が本明慈彦に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。