The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Presence of Active Hepatitis Associated with Liver Cirrhosis is a Risk Factor for Mortality caused by Post-Hepatectomy Liver Failure
Author(s)	江口, 英利
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41754
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	江　口　英　利（えぐちひでとし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　15306　号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	Presence of Active Hepatitis Associated with Liver Cirrhosis is a Risk Factor for Mortality caused by Post-Hepatectomy Liver Failure （肝硬変に随伴した活動性肝炎は肝切除術後の肝不全死の危険因子である）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　門田　守人 （副査） 教　授　林　　紀夫　　教　授　青笹　克之

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

肝細胞癌に対する肝切除術では多くの症例で肝機能障害を伴っているため、術後肝不全死が重要かつ深刻な合併症である。これまでに年齢、ICG15分値、肝線維化の程度、肝切除量といった因子が術後肝不全の危険因子として同定されてきた。しかしこれらを考慮して手術を行っても肝不全に陥る症例が存在するため、これらとは別の因子が術後肝不全に影響する可能性があると考えられる。我々は、肝細胞癌の肝切除術における非癌部の肝組織の肝炎の活動性に注目し、肝炎の活動性が術後肝不全の危険因子であるかどうかを多変量解析にて検討した。

【対象と方法】

1980年10月から1996年9月に当科で施行した肝切除症例285例を対象とした。組織学的に肝硬変群180例、慢性肝炎群68例、その他37例に分類し、うち前二者を随伴する肝炎の活動性にて高活動性群と低活動性群に細分化し以下の検討を行った。高活動性肝炎随伴肝硬変群は46人、低活動性肝炎随伴肝硬変群は134人、慢性肝炎高活動性群は15人、慢性肝炎低活動性群は53人であった。肝炎の活動性はBianchiらの国際基準に基づいて病理学的に判定した。対象症例の性別、年齢、術前肝機能、切除肝重量、出血量、随伴する肝炎の活動性を変数とし、術後肝不全死の発生との関連を単変量解析、多変量解析（Cox's proportional hazard model）にて検討した。また手術時に採取した非癌部の肝組織を抗Fas抗体、抗Fas ligand抗体にて免疫組織化学的に検索し、肝炎の活動性との関連を検討した。

【成績】

285人の内、8人が術後死亡したが、全例が肝不全死であった。肝硬変群における肝不全死の頻度（3.3%）は慢性肝炎群での頻度（2.9%）と有意差はなかった。肝硬変群では、高活動性肝炎群での肝不全死の発生頻度（8.7%）は低活動性肝炎群での頻度（1.5%）より有意に高かった（$p<0.05$）。慢性肝炎群でも高活動性群では肝不全死の発生頻度が高い傾向にあったが有意差はなかった（6.7% vs 1.9%）。

肝硬変群での単変量解析で、ICG15分値、術前総ビリルビン値、随伴する肝炎の活動性が肝不全死の有意な危険因子であった。また多変量解析にて、ICG15分値、随伴する肝炎の活動性が術後肝不全死の独立した危険因子であった。AST値は有意な因子とはならなかった。

検索し得た38例（高活動性肝炎群20例、低活動性肝炎18例）にて、肝組織の門脈域の浸潤単核球のFas ligandの発現を検討したところ、高活動性肝炎群では70%の症例にFas ligand陽性単核球を認めたのに対して、低活動性肝

炎群では11%のみに発現を認めた。一方 Fas の発現はすべての症例の肝細胞で発現していた。さらに連続切片による検索にて、高活動性肝炎症例の Fas ligand 陽性単核球に隣接した領域の肝細胞の apoptosis を TUNEL 法で確認し得た。

【総括】

本研究では、肝切除術後の肝不全死の危険因子として、従来の肝機能検査のみならず随伴する肝炎の活動性も独立した危険因子であることを明らかにし、しかも肝炎の活動性は生化学的検査ではなく組織学的検索が必要であることを示した。また高活動性肝炎症例では浸潤単核球の Fas ligand の発現率が有意に高く、しかもその浸潤単核球の周囲には肝細胞の apoptosis が観察された。このことより、活動性肝炎症例では肝細胞がより apoptosis に陥りやすい状態にあり、そこに外科的侵襲が加わると肝細胞が apoptosis になる可能性があることを示唆するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

肝細胞癌に対する肝切除術では、多くの症例で肝機能障害を伴っているため、術後肝不全死が深刻な合併症である。しかしこれまでに報告されている生化学的な肝機能検査等の危険因子を考慮して手術を行っても、肝不全に陥る症例が存在する。本研究では、肝切除術後の肝不全死の危険因子として、従来の肝機能検査のみならず、組織学的に評価した肝炎の活動性も独立した因子であることを明らかにした。また高活動性肝炎症例では、浸潤単核球の Fas ligand の発現例が有意に多いことを示した。このことより、活動性肝炎症例では、肝細胞がより apoptosis に陥りやすい状態にあり、そこに外科的侵襲が加わると肝細胞が apoptosis になる可能性があることを示した。

本研究は、組織学的に評価した非癌部の肝炎の活動性という因子が術後肝不全に対して重要であることを多変量解析で示したものであり、今後臨床においても肝切除術後の予後改善のために重要な因子を示したものと評価でき、博士（医学）の学位に値するものと認める。