The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Proposal of Fibrosis Index Using Image Analyzer as a Quantitative Evaluation of Histological Liver Fibrosis in Biliary Atresia
Author(s)	棚野, 博文
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44528
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　棚野博文（たなの ひろふみ）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　17205　号

学位授与年月日　平成14年5月15日

学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当

学位論文名　Proposal of Fibrosis Index Using Image Analyzer as a Quantitative Evaluation of Histological Liver Fibrosis in Biliary Atresia
（胆道閉鎖症における肝組織での定量的線維化判定方法の有用性に関する検討：画像解析装置を用いた肝線維化指数の計測）

論文審査委員　（主査）
教　授　岡田　正

（副査）
教　授　門田　守人　　教　授　青笹　克之

論文内容の要旨

【目的】

胆道閉鎖症（以下本症）の根治術として肝門部空腸吻合術が広く行われているが、その長期予後は必ずしも良好なものではない。これらの症例に対する治療方針を決定し長期予後を予測する為には術後の肝線維化の程度を評価する事が重要である。肝線維化の評価は従来組織学的所見による分類（大隈分類）が用いられて来たが主観的評価基準であり経時的変化の追跡には不適当である。今回、本症における肝線維化の組織学的定量法として、画像解析装置を用いて肝線維化指数（Fibrosis Index）を計測し、この経時的変化が本症の予後を予測する上で有用か否かを検討した。

【方法】

対象は26年間に根治手術が施行された本症46例である。46例中43例に腸瘻造設が行われ、うち26例において腸瘻閉鎖術が施行された。他疾患にて開腹術が施行され、肝機能が正常であった8例を対照群とした。

術中に肝生検組織を採取し、この標本にAzan-Mallory染色処理を行ない光学顕微鏡にて検鏡した。この画像を画像解析装置を用いて2値化処理を行ない視野全体に対する線維結合組織の面積比率を算出し、肝線維化指数（Fibrosis Index、以下FI）とした。更に根治術から腸瘻閉鎖術までのFIの変化量を両者の期間（月数）で除したものを経時的肝線維化指数変化率（Chronological Difference Rate of Fibrosis Index、以下FIDR）とした。

FI計測時の至適拡大率を評価する為に、3種類の拡大率において各々のFIを計測し、変動係数を計算した。標本採取部位による測定値のがらつきを評価する為に、肝移植が施行された5症例において全肝組織の異なる5ケ所でのFIの変動係数を計算した。

大隈分類におけるFIを計測した。根治術施行時と腸瘻閉鎖術時でのFIを血液生化学検査結果（T-Bil、D-Bil、AST、ALT、γGTP、Al-P、TP、Alb、T-Chol、Ch-E、TBA、PT、HP）と比較した。

本症の長期予後判定の指標としての有用性を評価するために、術後5年目での減黄の程度（Group-1：黄疸消失群T-Bil＜2.0 mg/dl、Group-2：黄疸遷延群T-Bil≧2.0 mg/dl）、食道静脈瘤の程度（V-0：静脈瘤未確認群、V-1：R-C sign陰性静脈瘤確認群、V-2：R-C sign陽性静脈瘤確認群）、及びICG-K値（$\log 2/T_{1/2}$）とFI及びFIDRを比較した。またこれらを大隈分類におけるgradeの変化量と比較した。

【成績】

光学顕微鏡での画像拡大率によるFIの変動係数より、以下の検討は40倍の拡大率にて行なった。全肝組織の異なる部位でのFIの変動係数は2.3～7.0%であった。

FIは根治術時（15.8±5.9%）と腸瘻閉鎖術時（20.9±5.1%）のいずれも対照群（3.5±1.2%）に比べて有意の高値を示した。大隈分類においてはⅠ度：11.3±3.8%、Ⅱ度：17.4±3.3%、Ⅲ度：29.2±4.5%で、いずれの群間にも有意差を認めた。根治術時においてはFIとγGTPにおいて有意の相関を認め、腸瘻閉鎖術時においてはFIとT-Bil、D-Bil、Ch-E、TBAの各々と有意の相関を認めた。

FIDRはGroup-1（0.16±0.15）において、Group-2（0.49±0.17）より有意の低値を示した。また大隈分類におけるgradeの変化量はGroup-1とGroup-2の間で有意差を認めた。FIDRはV-2（0.40±0.22%/M）において、V-0（0.17±0.14%/M）、V-1（0.17±0.11%/M）より有意に高値を示した。一方、同分類におけるgradeの変化量はV-0、V-1、V-2のいずれの群間でも有意差を認めなかった。ICG-K値はFIDRとの間に有意の負の相関を認めた。

【総括】

1．胆道閉鎖症における肝線維化の組織学的定量法として画像解析装置を用い肝線維化指数（FI）を計測した。
2．肝門部空腸吻合術時及び腸瘻閉鎖時のFIは対照群より有意に高値を示した。
3．肝門部空腸吻合術時のFIはγGTPと、腸瘻閉鎖時のFIはT-Bil、D-Bil、Ch-E、TBAとの間に有意の相関を認めた。
4．経時的肝線維化指数変化率（FIDR）は術後5年目の減黄群において非減黄群より有意に低値であった。またR-C sign陽性食道静脈瘤群ではその他の群に比べて有意に高値を示した。さらにICG-K値との間に有意の相関を認めた。

以上より、FIは本症における胆汁うっ滞の程度を反映し、FIDRは長期予後の予測に有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

胆道閉鎖症（以下本症）の術後長期予後は必ずしも良好なものではなく、これらの症例に対する治療方針を決定し長期予後を予測する為には肝線維化の程度を評価することが重要である。本研究では、本症における肝線維化の組織学的定量法として画像解析装置を用いて肝線維化指数（Fibrosis Index、以下FI）を計測し、この経時的変化量である経時的肝線維化指数変化率（Chronological Difference Rate of Fibrosis Index、以下FIDR）が本症の予後予測に有用であるか否かを検討した。

FIの計測値の再現性の検討を行ない、画像入力時の拡大率を40倍とした。FIは根治術時と腸瘻閉鎖時のいずれも対照群に比べて有意の高値を示した。大隈分類においてもFIはいずれの群間にも有意差を認めた。根治術時FIはγ-GTPとの間に、また腸瘻閉鎖時FIはT-Bil、D-Bil、Ch-E、TBAのそれぞれとの間に有意の相関を認めた。

FIDRは術後5年目での減黄の有無との比較において、非減黄群で減黄群に比べて有意に高値を示した。食道静脈瘤の程度との比較においては、FIDRはR-C sing陽性静脈瘤存在群でその他の群と比べて有意に高値を示した。ICG-K値はFIDRとの間に負の相関を認めた。

以上より、本症の肝組織像にて画像解析装置を用いて、肝線維化指数（FI）を提唱し、計測の妥当性を認めた。また、経時的肝線維化指数変化率（FIDR）は本症の予後予測に有用であり、学位論文に値すると考えられる。