

太田尾 龍氏の学位論文審査の要旨

血清胆汁酸と肝切除後の肝再生との関連性

(The relationship between serum bile acid and liver regeneration after major hepatectomy)

肝切除術後の肝不全は重篤な合併症であり、致命的な転機をとる場合がある。従って術後肝再生の度合いを正確に予測することは临床上、重要な課題である。従来、肝予備能の指標として、血清ビリルビン値、プロトロンビン時間、indocyanine green 15 分停滞率などの検査値や、それらを内包した肝機能の総合的な評価スケールとして Child Pugh Score、肝障害度が広く使用されてきた。しかしこれらは肝機能が一定以上に低下しない限りは異常値を示さないため、肝予備能の鋭敏な指標として用いることは妥当でない。一方、マウスの肝切除モデルによる検討から、胆汁酸が核内受容体の一つである Farnesoid X Receptor (FXR) を介して、肝再生と密接に関わることが明らかとなった。そこで申請者は、胆汁酸がヒト肝再生に関与する可能性を考え、周術期の血清胆汁酸値と肝再生との関連について検討を行った。

2006 年から 2009 年までに熊本大学消化器外科で右肝または左肝切除 (Hr2 or Hr2+) を施行した 46 例を対象とした。術中に経胆嚢管的胆管ドレナージチューブ (C-Tube) を留置して胆汁を外瘻化した群 (外瘻群: 29 例) と C-Tube を留置しなかった群 (非外瘻群: 17 例) に分類し、周術期の血清胆汁酸値の推移と CT volumetry により評価した肝再生量・再生率とを比較し、血清胆汁酸値と肝再生の関連について検討を行った。その結果、術後 3 日目の血清胆汁酸値は、外瘻群で $2.7 \pm 2.1 \mu\text{mol/L}$ 、非外瘻群で $11.6 \pm 13.5 \mu\text{mol/L}$ と非外瘻群で有意に高値であった ($P=0.003$)。また術後 7 日目の肝再生を比較すると、外瘻群で $40.0 \pm 158.8 \text{ mL}$ に対して非外瘻群で $138.1 \pm 135.9 \text{ mL}$ と非外瘻群で有意に高値であった ($P=0.038$)。同様に肝再生率についても、外瘻群で $11.0 \pm 24.7\%$ に対して非外瘻群で $22.5 \pm 27.6\%$ と、非外瘻群で高値な傾向にあった ($P=0.15$)。さらに術後の血清胆汁酸値と術後 7 日目の肝再生量・率は正の相関を示すことが明らかとなった。加えて肝再生量は、 $\text{肝再生量 (mL)} = \text{術後 3 日目の血清胆汁酸値} (\mu\text{mol/L}) \times 7.83 + 68.664$ ($R = 0.55, P = 0.006$)。肝再生率は、 $\text{肝再生率} (\%) = \text{術後 3 日目の血清胆汁酸値} (\mu\text{mol/L}) \times 2.124 + 4.81$ ($R = 0.76, P < 0.001$) という式で各々予測可能であった。一方、術後胆汁漏の発生率については両群間に差を認めなかった。

本研究から、外瘻化による胆汁酸の喪失により術後血清胆汁酸値は低下すること、また術後の血清胆汁酸値と肝切除術後の肝再生との間に正の相関関係があることが明らかになった。その理由として、胆汁酸をリガンドとする FXR を介した細胞増殖のシグナル経路が外瘻化により活性化されないことが原因と考えられ、胆汁の外瘻化は肝再生を阻害する可能性がある」と結論した。

審査では、胆汁酸の代謝と生理作用、胆汁酸投与による肝再生促進の可能性、外瘻群と非外瘻群の 2 群間での比較の妥当性、肝再生率と肝機能や予後との関連、CT volumetry による肝容積と切除肝重量との関連、肝再生因子の臨床応用、外瘻群と非外瘻群の 2 群間での肝再生速度の違い、肝疾患の成因による肝再生速度の相違、FXR の生理的意義などについてさまざまな質疑応答がなされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。本研究は血清胆汁酸と肝切除後肝再生との関連を臨床的に明らかにし、肝再生促進のための新たな周術期ケアに直結するものとして高く評価された。

審査委員長 消化器内科学

