

氏 名	石 井 正 嗣
(ふりがな)	(いしい まさつぐ)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 28 年 12 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Prediction of postoperative liver regeneration from clinical information using a data-led mathematical model (臨床データにより構築した数理工学的モデルによる 切除後肝再生の予測)
論文審査委員	(主) 教授 樋 口 和 秀 教授 廣 瀬 善 信 教授 前 村 憲 太 朗

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《研究目的》

今日、肝切除術における画像支援システムは確立され、術前に予測肝切除率を正確に測定し残肝体積を評価することで、安全に肝切除術を施行することが可能となりつつある。しかし一方で、術後の肝再生が不良なため肝不全を合併し死に至る症例が少なからず存在し、早急な対策が望まれる重要な課題の一つである。

本研究では、肝切除術後の残肝組織の再生率に着目し、数理工学的手法を用いて肝再生予測方程式を構築することを目的とした。また、構築した微分方程式を交差検証し、構築後の異時性集団でその正確性を評価した。

《対象と方法》

2009年3月から2014年6月までの間に、大阪医科大学附属病院一般・消化器外科教室

において、胆道・消化管再建を伴わない肝切除術を施行した 123 例をトレーニングコホートとした。画像解析アナライザー (Synapse Vincent™) を用いて肝切除術前、術後 7 日目、1、2、5、12、24 ヶ月目に血液検査、腹部造影 CT 検査を行い、周術期因子や病理学的因子を含め、残肝体積の推移に基づき、数理的解析を用いた肝再生予測方程式を構築した。。構築した方程式によるトレーニングコホートでの肝再生予測的中率を、線形判別分析、交差検証にて評価した。また、肝再生予測方程式構築後の異時性集団 (2014 年 6 月から 2016 年 5 月までに肝切除術を施行した症例) 39 例をバリデーションコホートとして、その方程式の有用性をさらに検討した。

《結果》

我々は肝切除術後の残肝体積が指数増殖的に増加するモデルではなく、上限・下限容量を設ける拡張型ロジスティック方程式を用いて表現できると推定し、肝再生予測の微分方程式を構築した。それから導かれる肝体積 $y(t)$ は以下の様に表記された。

$$y(t) = \frac{CKe^{r(K-M)t} + M}{1 + Ce^{r(K-M)t}}$$

トレーニングコホートにて術後肝体積が増大する群、縮小する群を、おのおの K 群、M 群としたところ、K 群は 99 例、M 群は 24 例であった。構築した数式より各症例における肝再生速度 r は非線形最小 2 乗法にて推定した。その結果、肝再生速度 r は、術前肝体積、切除レベル、失血量と相関し、正規分布であった。

線形判別解析の結果、肝再生速度 r は、術前臨床情報あるいは術前・術中臨床情報により以下の関数で判別された。

(術前臨床情報による判別関数) $D1 = 0.040 \times \text{PLT} - 0.014 \times \text{ICGR15} + 0.047 \times \text{BMI} - 0.0034 \times \text{Preoperative liver volume} + 2.5 \times \text{Resection level} + 2.4$

(術前および術中臨床情報による判別関数) $D2 = 0.012 \times \text{PLT} - 0.036 \times \text{ICGR15} + 0.068 \times \text{BMI} - 0.0033 \times \text{Preoperative liver volume} + 4.4 \times \text{Resection level} - 0.00053 \times \text{Blood loss} - 0.00062 \times \text{Operation time} + 1.3$ で与えられ、その判別的中率はそれぞれ 86.4%、89.3%であった。また、交差検証の結果はそれぞれ 85.4%、87.4%であった。

異時性集団 39 例によるバリデーションコホートにても同様の評価を行ったところ、術前臨床情報では 84.6%、術前および術中臨床情報 87.2%の判別的中率、と良好な結果であった。

《考察》

本研究では、臨床情報をもとに、肝切除後の肝再生速度を、数理生物学手法を用いて予測する方程式と臨床情報から肝再生の可否を判別する関数を構築し、それらを交差検証および異時性集団によるバリデーションコホートにて検証した。

本研究から、術後肝再生の定量的な予測が可能となり、肝再生見込みの乏しい症例を術前に判別することが可能となった。これにより肝切除施行の是非、手術時間、出血量や肝切除率を考慮した術式選択など、術後合併症発生の低減につながる可能性があることが示唆された。

《結論》

今回われわれは臨床情報に基づいた数理学的手法により構築した肝再生予測方程式は、術後肝再生の定量的な予測に有用である可能性が示唆された。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

肝切除術後の肝再生が不良なため、肝不全を合併し死に至る症例が少なからず存在し、早急な対策が望まれている。

申請者はまず、胆道・消化管再建を伴わない肝切除を施行した 103 例をトレーニングコホートとし、肝切除後の残肝体積の再生率に着目し、数理学的手法を用いた肝再生予測方程式の構築を試みた。構築した方程式は、線形判別分析、交差検証を用いて評価した。また、肝切除を施行した 39 例を異時性のバリデーションコホートとし、その方程式の正確性を検証した。

その結果、肝切除後の肝体積が上限・下限容量を設ける拡張型ロジスティック方程式を用いて表現できると推定し、以下の肝再生予測方程式を構築した。

$$y(t) = \frac{CKe^{r(K-M)t} + M}{1 + Ce^{r(K-M)t}}$$

トレーニングコホートにおいて、術後肝体積増大群、縮小群を K 群、M 群とし、K 群は 99 例、M 群は 24 例であった。肝再生速度 r は、臨床データより得られた術後残肝体積の推移と相関し、正規分布であった。肝再生速度 r をさらに術前・術中臨床情報と検討したところ、(術前臨床情報を用いた判別関数) $D1 = 0.040 \times \text{PLT} - 0.014 \times \text{ICGR15} + 0.047 \times \text{BMI} - 0.0034 \times \text{Preoperative liver volume} + 2.5 \times \text{Resection level} + 2.4$

(術前および術中臨床情報を用いた判別関数) $D2 = 0.012 \times \text{PLT} - 0.036 \times \text{ICGR15} + 0.068 \times \text{BMI} - 0.0033 \times \text{Preoperative liver volume} + 4.4 \times \text{Resection level} - 0.00053 \times \text{Blood loss} - 0.00062 \times \text{Operation time} + 1.3$ との説明変数および係数にて表記された。

さらに今回構築した微分方程式の妥当性の検証では、線形判別分析、交差検証、バリデーションコホートのいずれにおいても概ね 85% 以上と、良好な結果であった。

本研究は、肝切除時の臨床情報を用いて、新たな数理学的微分方程式を構築し、肝再生の正確性を評価した。肝再生予測方程式により、肝切除術後の肝再生を定量的に予測することが可能となり、肝再生の見込みの乏しい症例を術前に判別し、術後合併症発生を減少させる有用なツールになる可能性が期待された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Scientific Reports

6: 34214., 2016 doi: 10.1038/srep34214. 〈オンライン掲載〉