

200936171A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

非ウイルス性鬱血性肝硬変の
病態解析・治療法確立に関する研究

平成21年度研究報告書

総括

平成 22 年 3 月

研究代表者 橋 爪 誠

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

非ウイルス性鬱血性肝硬変の
病態解析・治療法確立に関する研究
平成21年度研究報告書

平成 22 年 3 月

研究代表者 橋 爪 誠

目 次

I. 総括研究報告

非ウイルス性鬱血性肝硬変の病態解析・治療法確立に関する研究

九州大学大学院医学研究院先端医療医学教授 橋爪 誠 … 1

II. 分担研究報告

1. バッドキアリ症候群手術における右心房までの拡大法に関する検討

琉球大学医学部機能制御外科教授 國吉 幸男 … 7

2. 非ウイルス性鬱血性肝硬変の病態解析・治療法確立に関する研究

久留米大学医学部病理部教授 鹿毛 政義 … 10

3. 非ウイルス性鬱血性肝硬変の治療法開発のための医用画像応用法の検討

九州大学大学院医学研究院未来医用情報応用学客員准教授 富川 盛雅 … 13

4. 非ウイルス性鬱血性肝硬変の病態解析のための流体力学解析用静脈モデルの構築法の検討

九州大学デジタルメディシン・イニシアティブ准教授 諸岡 健一 … 17

5. 非ウイルス性鬱血性肝硬変の病態解析のための流体力学的モデルの構築

九州大学大学院医学研究院未来医用情報応用学助教 小西 晃造 … 20

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 23

IV. 非ウイルス性鬱血性肝硬変の病態解析・治療法確立に関する研究班 班員名簿 …………… 24

I. 総括研究報告

非ウイルス性鬱血性肝硬変の病態解析・治療法確立に関する研究

研究代表者 橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院先端医療医学教授）

研究要旨

非ウイルス性鬱血性肝硬変における肝静脈一下大静脈合流部の狭窄、血栓形成には、高壁面せん断応力・よどみ域の形成などの流体力学的な因子が関与している可能性が高い。本研究ではわが国の実態を把握し、医療画像を用いた数値流体解析を行い、血管内流れ場を再現して血栓形成に寄与する流体力学的病態解析と治療法確立に向けた研究を行う。

分担研究者

國吉幸男（琉球大学医学部機能制御外科）
鹿毛政義（久留米大学医学部病理学教室）
富川盛雅（九州大学大学院医学研究院）
諸岡健一（九州大学デジタルメディスンイニシアティブ）
小西晃造（九州大学大学院医学研究院）

国剖検症例データベースの本格的解析を行う。その結果をふまえ、非ウイルス性鬱血性肝硬変の疫学的基礎データベースの確立を当面に達成すべき課題として位置づける。また、平成22年度から23年度までに、本邦で把握しうる新規の症例を可及的、網羅的に研究対象とし、流体力学的解析を行う。さらにこの解析と並行して、沖縄県など本邦で症例の多い地域の疫学調査、CT検査データ、MRI検査データ、エコードプラデータの集積を行い、流体力学的モデルのパラメーター補完し、さらなる高精度の解析モデルを作成する予定である。研究の方向性として健常症例との比較、他の解剖学的部位との定量的比較、疾患重傷度別の解析を行い、形態学的因子の抽出に力点を置く。

（倫理面への配慮）

臨床データの解析には厚労省ヒトゲノム解析研究に関する指針に基づき、患者の同意および倫理委員会の承認を得た上で行う。動物実験は九州大学動物実験施設の定めた実験指針、倫理指針を順守して行う。

A. 研究目的

肝静脈あるいは下大静脈閉塞に続発する病態は Budd-Chiari 症候群（BCS）として知られ、厚労省研究班（門脈血行異常症調査研究班）により研究が推進されてきたがその病因、根本的治療法は未だ明らかとされていない。本研究では非ウイルス性鬱血性肝硬変の実態を把握し、さらに医用画像解析技術、流体力学的解析技術を用いて非ウイルス性鬱血性肝硬変の病態を明らかにし、その発症要因の再現および肝癌発癌機序の解明および新たな診断・治療法の開発を目的として研究を行う。

B. 研究方法

非ウイルス性鬱血性肝硬変の実態把握のため、全

C. 研究結果

全国病理データベースに登録されている鬱血性肝

硬変という臨床診断名で登録されているのは、105897例（2004—2008年）で、非ウイルス性は55例であった。久留米大学病理学教室において病理組織学的検討を行ったところ、急性心不全に伴う鬱血性肝硬変と血栓性閉塞に伴う鬱血性肝硬変では肝内酸化ストレスに関する因子に差があることが観察されたため、詳細な解析検討を行っているところである。

さらに、血栓形成がなぜ肝静脈や肝部下大静脈に起きるのかを形態学的に証明する手法として、医用画像解析、流体力学的解析を行った。健常協力者4名と肝静脈閉塞患者5例のCT、MR画像の解析を行い、数値流体解析（Computational Fluid Dynamics: CFD）による非定常解析のための血管モデルの構築を行った。その結果、肝静脈—下大静脈系の形態と血管壁のずり応力の相関が一部で証明された。また、薄スライスの造影CTであれば画像解析によって閉塞血管を含めた血管モデルの構築が可能であることが明らかとなった。このため、従来十分に活用されていなかった医用画像が、今後改めて血流解析データ資産として診断基準又は治療指針の作成、疫学調査などに活用できる可能性が示された。

D. 考 察

本研究のような流体力学的解析から病因の本質を追究する研究手法は、これまでの門脈血行異常症調査研究班やその他の研究に類を見ないものであり、非ウイルス性鬱血性肝硬変の本質的な病因究明につながる可能性があると同時に、本研究手法は全身に生じる他の血栓形成性疾患の病態解明、動脈硬化性疾患、動脈瘤発症部位の予測、破裂予測などにも応用が可能であり、血栓形成性疾患の標準的な解析手法、標準的な血栓形成性疾患モデルさえも確立されることが期待される。

以上のように、一機体より複数回取得できる臨床画像データからさまざまな興味ある研究が派生する可能性が本研究により示されれば、従来からの問題点であり難病研究の宿命でもある機体数の少ない対象からのデータ取得の困難性が打破できる可能性が

ある。難病研究の飛躍的發展が期待され社会的意義が大きいものと考えられる。

E. 結 論

非ウイルス性鬱血性肝硬変の実態を把握し、さらに医用画像解析技術、流体力学的解析技術を用いて非ウイルス性鬱血性肝硬変の病態を明らかにするために病理データベースの解析ならびに肝静脈—下大静脈のモデル構築ならびに臨床データの解析を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maeda T, Hong J, Konishi K, Nakatsuji T, Yasunakga T, Yamashita Y, Taketomi A, Kotoh K, Enjoji M, Nakashima H, Tanoue K, Maehara Y, Hashizume M: Tumor ablation therapy of liver cancers with an open magnetic resonance imaging-based navigation system. *Surg Endosc* 23: 1048–1053, 2009
- 2) Ogura G, Nakamura R, Muragaki Y, Hashizume M, Iseki H: Development of an articulating ultrasonically activated device for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 23 (9): 2138–2142, 2009
- 3) Ohuchida K, Kenmotsu H, Yamamoto A, Sawada K, Hayami T, Morooka K, Takasugi S, Konishi K, Ieiri S, Tanoue K, Iwamoto Y, Tanaka M, Hashizume M: The frontal cortex is activated during learning of endoscopic procedures. *Surg Endosc* 23 (10), 2296–2301, 2009
- 4) Kobayashi Y, Onishi A, Hoshi T, Kawamura K, Hashizume M, Fujie M: Development and

- validation of a viscoelastic and nonlinear liver model for needle insertion. *Int J CARS* 4 (1): 53-63, 2009
- 5) Ohuchida K, Kenmotsu H, Yamamoto A, Sawada K, Hayami T, Morooka K, Hoshino H, Uemura M, Konishi K, Yoshida D, Maeda T, Ieiri S, Tanoue K, Tanaka M, Hashizume M: The effect of CyberDome, a novel 3-dimensional dome-shaped display system, on laparoscopic procedures. *Int J CARS* 4 (2): 125-132, 2009
- 6) Hong J, Hashizume M: An effective point-based registration tool for surgical navigation. *Surg Endosc.* 2009 (in press)
- 7) Tomikawa M, Akahoshi T, Sugimachi K, Ikeda Y, Yoshida K, Tanabe Y, Kawanaka H, Takenaka K, Hashizume M, Maehara Y: Laparoscopic splenectomy may be a superior supportive intervention for cirrhotic patients with hypersplenism. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 (in press)
- 8) Shimabukuro R, Kawanaka H, Tomikawa M, Akahoshi T, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Uehara H, Hashimoto N, Hashizume M, Maehara Y: Effect of Thrombopoietin on Platelet Counts and Liver Regeneration After Partial Hepatectomy in a Rat Model. *Surgery Today* 39 (12): 1054-1059, 2009
- 9) Hitoshi Inafuku. Yuji morishima. Yukio Kuniyoshi.: A three-decade experience of radical open endvenectomy with pericardial patch graft for correction of Budd-Chiari syndrome. *Journal of Vascular Surgery*, volume 50, Number 3, 590-593, September 2009.
- 10) Anegawa G, Kawanaka H, Uehara H, Akahoshi T, Konishi K, Yoshida D, Kinjo N, Hashimoto N, Tomikawa M, Hashizume M, Maehara Y: Effect of laparoscopic splenectomy on portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 24 (9): 1554-1558, 2009
- 11) 諸岡健一, 陳 献, 倉爪 亮, 内田誠一, 原健二, 砂川賢二, 橋爪 誠: 非線形有限要素解析を模したニューラルネットワークを用いた軟性臓器ボリュームモデルの変形シミュレータ 電子情報通信学会論文誌, J93-D (3), 365-376, 2010.
- 12) 田村暁斗, 諸岡健一, 倉爪 亮, 岩下友美, 内田誠一, 原 健二, 中西洋一, 橋爪 誠, 長谷川勉: AdaBoostによる気道・食道自動識別 電子情報通信学会論文誌, J92-D (12), 2249-2260, 2009.
- 13) 家永貴史, 千田陽介, 有田大作, 木室義彦, 長谷川勉, 諸岡健一, 剣持 一, 田上和夫, 橋爪 誠: 電子タグと車いすロボットを使った病院環境の情報構造化 日本ロボット学会誌, 27 (8), 877-884, 2009

2. 学会発表

- 1) 富川盛雅, 洪 在成, 小西晃造, 東 真弓, 前田貴司, 杉町圭史, 祇園智信, 武富紹信, 古藤和浩, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI システムを応用したリアルタイム3次元ナビゲーションによる肝癌の局所治療. 第109回日本外科学会定期学術集会. 2009年4月4日, 福岡
- 2) 稲福 斉, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 永野貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男: 全肝静脈閉塞の Budd-Chiari 症候群に対する直視下根治術の効果の検討. 第39回日本心臓血管外科学会. 富山. 2009.4.22.
- 3) 富川盛雅, 橋爪誠, 前原喜彦: Open MRI を応用したリアルタイム3次元ナビゲーションシステムによる肝癌の局所治療. 第95回日本消化器病学会総会. 2009年5月8日, 北海道
- 4) 富川盛雅, 洪 在成, 小西晃造, 東 真弓, 前田貴司, 杉町圭史, 祇園智信, 武富紹信, 古藤和浩, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪

- 誠：Open MRI システムを応用したリアルタイム3次元ナビゲーションによる肝癌の局所治療。第45回日本肝臓学会総会。2009年6月4日，神戸
- 5) 富川盛雅，小西晃造，前原喜彦，橋爪 誠：マルチモダリティを用いた一般外科領域におけるリアルタイムナビゲーション。第9回日本脳神経外科術中画像研究会，2009年6月6日，東京
 - 6) 富川盛雅，洪 在成，小西晃造，東 真弓，杉町圭史，祇園智信，武富紹信，家入里志，田上和夫，前原喜彦，橋爪 誠：Open MRI を応用したリアルタイムナビゲーションによる肝細胞癌に対するRFA。第21回日本肝胆膵外科学会・学術集会。2009年6月12日，名古屋
 - 7) 小西晃造，富川盛雅，赤星朋比古，田上和夫，橋爪 誠，前原喜彦：流体工学シミュレーションを用いた Budd-Chiari 症候群病態解析の試み。第87回日本消化器内視鏡学会九州支部例会。2009年6月19日，福岡
 - 8) 富川盛雅，洪 在成，小西晃造，東 真弓，前田貴司，杉町圭史，祇園智信，武富紹信，古藤和浩，家入里志，田上和夫，前原喜彦，橋爪 誠：Open MRI 下リアルタイム・バーチャルリアリティ・ナビゲーションシステムの肝細胞癌局所経皮治療における有用性の検討。第87回日本消化器内視鏡学会九州支部例会。2009年6月20日，福岡
 - 9) Morooka K, Tamura A, Kurazume R, Iwashita Y, Uchida S, Hara K, Nakanishi Y, Hasegawa T, Hashizume M: Classification of Trachea and Esophagus Images by AdaBoost Algorithm for Automatic Tracheal Intubation The 5th Asian Conference on Computer Aided Surgery, 2009年7月，Taiwan
 - 10) 富川盛雅，洪 在成，小西晃造，杉町圭史，祇園智信，武富紹信，家入里志，田上和夫，前原喜彦，橋爪 誠：Open MRI を応用したリアルタイム3次元ナビゲーションシステムによる肝癌の局所治療。第64回日本消化器外科学会総会，2009年7月17日，大阪
 - 11) Morooka K, Miyagi Y, Fukuda T, Okamoto T, Hayami T, Chen X, Sunagawa K, Tobimatsu S, Yoshiura T, Hashizume M: Digital Brain Atlas for Safe and Accurate Stereotactic Neurosurgery 6th Annual World Congress for Brain Mapping and Image Guided Therapy, 2009年8月，U.S.
 - 12) 富川盛雅，赤星朋比古，金城 直，小西晃造，川中博文，田上和夫，橋爪 誠：門脈圧亢進症末期例の腹部ヘルニアに対するメッシュ修復術の安全性と有用性の検討 第16回日本門脈圧亢進症学会総会，2009年9月10日，郡山
 - 13) 小西晃造，富川盛雅，赤星朋比古，田上和夫，橋爪 誠：流体工学シミュレーションを用いた Budd-Chiari 症候群病態解析の試み。第16回日本門脈圧亢進症学会総会，2009年9月10日，郡山
 - 14) 富川盛雅，洪 在成，小西晃造，赤星朋比古，武富紹信，家入里志，田上和夫，前原喜彦，橋爪 誠：Open MRI 治療室でのリアルタイム3次元ナビゲーションシステムによる肝癌の局所治療。第4回肝癌治療シミュレーション研究会，2009年9月19日，神戸
 - 15) Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, Okamoto T, Chen X, Hayami T, Tobimatsu S, Yoshiura T, Sunagawa K: Three-dimensional reconstruction of human brain histological section: a novel computer graphic technique for the development of digitalized human brain atlas Neuroscience 2009, 2009年10月，U.S.
 - 16) 富川盛雅，洪 在成，小西晃造，東 真弓，前田貴司，杉町圭史，祇園智信，武富紹信，古藤和浩，家入里志，田上和夫，前原喜彦，橋爪 誠：Open MRI 下リアルタイム・バーチャルリアリティ・ナビゲーションシステムの肝細胞癌局所経皮治療における有用性の検討。第13回日本肝臓学会大会 (JDDW)，2009年10月15日，京都

- 17) 富川盛雅, 小西晃造, 赤星朋比古, 洪 在成, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI 治療室で行う腹腔鏡下外科手術とその環境整備. 第18回日本コンピュータ外科学会大会, 2009年11月23日, 東京
- 18) 富川盛雅, 小西晃造, 赤星朋比古, 洪 在成, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI 治療室で行う内視鏡外科手術とその環境整備. 第22回日本内視鏡外科学会総会, 2009年12月4日, 東京
- 19) 小西晃造, 富川盛雅, 橋爪 誠: 検体保存センターの登録及びデータ解析について. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究 (H20 — 難治 — 一般 — 26) 平成21年度第1回班会議, 2009年12月7日, 東京

- 20) 小西晃造, 赤星朋比古, 富川盛雅, 橋爪 誠: バッドキアリ症候群に対する流体力学解析～臨床例の検討～ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究 (H20 — 難治 — 一般 — 26) 平成21年度第1回班会議. 2009年12月7日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分担研究報告

バッドキアリ症候群手術における 右心房までの拡大法に関する検討

研究分担者 國吉 幸男（琉球大学医学部機能制御外科教授）

研究要旨

当科におけるバッドキアリ症候群に対する手術は、部分体外循環補助下に閉塞ないし狭窄した肝部下大静脈を拡大し、さらに閉塞肝静脈を可及的に再開通するものである。今回、下大静脈拡大部位を右房まで広げたバッドキアリ症候群直達根治術の1例を報告する。症例は37歳、男性。交通外傷による肝損傷後より門脈圧亢進症状も出現した。精査したところ肝部下大静脈に狭窄部位を認め、二次性バッドキアリ症候群と診断され、2006年12月某病院でPTA施行された。狭窄部位は5mmから10mmへ拡張されたが、残存する症状より精査加療を希望され当科紹介、2009年9月手術目的入院した。術前CT、血管造影では右房直下のIVCに狭窄を認めた。以上の所見より根治術を希望されたので手術を施行した。本症例では狭窄部位は右房直下であり、そのためパッチ拡大範囲を右房まで広げる必要があったため、体外循環は右大腿動脈送血、IVC脱血に加え、SVCを脱血を施行し、パッチ拡大操作の際、細動発生器にて一時的な心房細動とし右心系へのエアーの引き込みによるair embolismを防ぐようにした。右房直下のIVC狭窄部は術中計測上11mmで自己心膜でパッチ拡大を行った。正常心拍動より一時的に心房細動とすることで右心系へのエアーの引き込みによるair embolismを防ぎ、パッチ拡大部を右房まで広げることが可能であった。

共同研究者

盛島裕次（琉球大学医学部機能制御外科）

稲福 齊（琉球大学医学部機能制御外科）

A. 研究目的

我々はこれまでに59例のバッドキアリ症候群に対して直達根治術を施行し良好な結果を得てきた。我々の手術は、部分体外循環下に閉塞または狭窄した肝部下大静脈を拡大し、さらに閉塞肝静脈を可及的に再開通させることであるが、今回はこれまでの症例のうち拡大範囲を右房まで広げて行った2症例を呈示し術式の工夫について報告する。

B. 研究方法

当科における標準的な直達根治術の手術方法は、左半側臥位で右前側方開胸および開腹し、肝後方の肝部下大静脈に到達、部分体外循環補助下に、狭窄部あるいは閉塞部を拡大するとともに、閉塞肝静脈は可及的に再開通させるといった術式である。通常は右房に近いIVCには遮断をおくが、今回提示する2症例は右房まで拡大範囲をひろげるために工夫をおこなったので提示する。

C. 症例提示

【症例1】37歳男性、県外からの紹介患者でした。

交通外傷による肝損傷後より IVC の狭窄が出現され、肝機能障害・食道静脈瘤・門脈圧亢進症状を呈したため、2006年12月に某大学病院で PTA 施行され、狭窄部位は 5 mm から 10mm へ拡張され、症状も改善傾向でしたが、労作時息切れ、両下肢腫脹感の残存があるということでさらなる精査加療を希望され当科紹介があり、2009年9月に入院した。

術前 CT 上は右房直下の IVC の狭窄部位を認めた。腹水貯留やうっ血肝等は見られなかった。血管造影では、右房直下の IVC に狭窄部位を認め、RA-IVC 圧較差は 5 mmHg であった。重篤な IVC、肝静脈閉塞はないものの残存する症状に対する根治術を希望されたので手術を施行した。本症例では狭窄部位は右房直下であり、そのためパッチ拡大範囲を右房まで広げる必要があったため、体外循環は右大腿動脈送血、IVC 脱血に加え、SVC を脱血を施行し、パッチ拡大操作の際、細動発生器にて一時的心房細動とし右心系へのエアの引き込みによる air embolism を防ぐようにした。右房直下の IVC 狭窄部は術中計測上 11mm で自己心膜でパッチ拡大を行った。術後血管造影では狭窄部はパッチにて良好に拡大されており、圧較差は消失した。

【症例 2】41歳、男性。県外からの紹介患者。バッドキアリ症候群の他、抗リン脂質抗体症候群があり、重度の DVT、血栓性素因の合併症を有したりスクの高い患者であった。術前 CT 上、右房に至る IVC 血栓閉塞およびうっ血肝、著明な腹水貯留を認めました。通常手術より難しい症例でしたが、脱血は SVC より行い、心室細動下に右房切開し、右房から肝部下大静脈に至る器質化血栓除去、右房より自己心膜パッチ縫着を行い、右房の処理終了の時点で遮断鉗子をかけ、洞調律へ戻し、肝臓組織を切除し肝静脈再開通させ、自己心膜パッチ拡大を終了した。術後 CT では、パッチ拡大部および開通させた肝静脈の血流が確認された。

D. 考 察

我々は1979年より BCS に対して独自の直視下根治術による治療を行い、良好な成績を得てきた。直

達根治術の標準的術式は左半側臥位で右前側方開胸および開腹し、肝後方の肝部下大静脈に到達、部分体外循環補助下に、狭窄部あるいは閉塞部を拡大するとともに、閉塞肝静脈は可及的に再開通させるといった手術法である。今回の2例では狭窄部あるいは閉塞部が右房直下あるいは右房まで達していたため、これを拡大するために、これまでの脱血法に加え、SVC 脱血を行い、さらに、右心系へのエアの引き込みによる air embolism を防ぐために心拍を正常洞調律より心房細動、心室細動とし、部分体外循環補助下に右房下の中枢側遮断を行わずに右房から肝部下大静脈をパッチ拡大した。今回の方法により右房にまで拡大範囲を広げることが可能であった。

E. 結 論

右房直下の IVC を拡大するために正常洞調律より心房細動あるいは心室細動下の部分体外循環補助下に直達根治術を行った。心房細動あるいは心室細動とすることで右心系へのエアの引き込みによる air embolism を防ぎ、パッチ拡大部を右房まで広げることが可能であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hitoshi Inafuku, Yuji morishima, Yukio Kuniyoshi.: A three-decade experience of radical open endvenectomy with pericardial patch graft for correction of Budd-Chiari syndrome. Journal of Vascular Surgery, volume 50, Number 3, 590-593, September 2009.

2. 学会発表

稲福 斉, 前田達也, 喜瀬勇也, 盛島裕次, 永野

貴昭, 新垣勝也, 山城 聡, 國吉幸男. 全肝静脈閉塞の Budd-Chiari 症候群に対する直視下根治術の効果の検討. 第39回日本心臓血管外科学会. 富山. 2009.4.22. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

非ウイルス性鬱血性肝硬変の病態解析・ 治療法確立に関する研究

研究分担者 鹿毛 政義（久留米大学医学部病理部教授）

研究要旨

本邦におけるうっ血性肝疾患の実態を明らかにすることを目的に、日本病理学会の剖検輯報の DATA BASE の中から、2004年から2008年の5年間の剖検例を対象に、「うっ血肝」と「うっ血性肝硬変」と診断された症例を抽出し、解析を行った。総剖検例の8.7%に「うっ血肝」が記載されていた。「うっ血性肝硬変」は55例で、その基礎疾患は、心臓疾患が41例（74.5%）と主体をなし、その内訳は、弁膜症が最も多く14例（25.4%）であり、次いで心筋梗塞、心奇形、心筋症、慢性心外膜炎の順であった。肺疾患は9例（16.3%）であった。Budd-Chiari 症候群は2例（3.6%）であり、1例は肝細胞癌を合併していた。

A. 研究目的

本邦におけるうっ血性肝疾患の実態を明らかにすることを目的に、本邦の剖検症例を対象に解析を行った。

間の総剖検数95,867例（男62,329例、女33,319例、不明219例）を対象に、病理診断名で「うっ血肝」と「うっ血性肝硬変」と記載された症例を夫々抽出した。「うっ血肝」の症例については、年齢別症例数を明らかにし、「うっ血性肝硬変」症例については、その基礎疾患を明らかにした。

B. 研究方法

病理解剖症例の解析は、日本病理学会の剖検輯報のデータを用いた。剖検輯報は、日本病理学会（学会）の認定施設で行われた全ての病理解剖症例の臨床・病理診断を、集約した本である。1958年以来、毎年出版されている。現在、認定施設は842施設であり、認定施設は、毎年、1年間の剖検例の全例について、年齢、性、主な臨床診断と病理診断をフォーマット（約200字）に記入し、そのデータを学会の DATA BASE 管理センター提出、管理センターは各施設のデータを集約している。今回、この DATA BASE の中から、2004年から2008年の5年

C. 研究結果

「うっ血肝」の症例は、合計9,214例（男6,033例、女3,176例、不明5例）であった。5年間の総剖検例の8.7%に「うっ血肝」が記載されていた。図1に、「うっ血肝」の年代別症例数を示した。うっ血肝の合併は全年齢層に見られたが、年齢層別にみると、70歳代にピークがあった。

「うっ血性肝硬変」の症例は、55例で、男性33例、女性22例であった。平均年齢は63.8歳であった。

うっ血性肝硬変の基礎疾患は、心臓疾患が41例（74.5%）と主体をなし、その内訳は、弁膜症が最も

多く14例(25.4%)であり、次いで心筋梗塞、心奇形、心筋症、慢性心外膜炎の順であった(図2)。肺疾患は9例(16.5%)であった。Budd-Chiari症候群は2例(3.6%)であり、原因が不明な症例は2例であった。

基礎疾患別の内訳を記す。弁膜症12例の内訳は、僧房弁膜症もしくは三尖弁膜症、あるいは両者の合併例が10例であり、「連合弁膜症」の記載例が1例、不明が1例であった。弁膜症12例中10例は弁膜症に対する術後の症例であった。心筋梗塞の9例は、陳旧性心筋梗塞8例、急性心筋梗塞1例であった。心奇形の9例の内訳は、心房中隔欠損症が3例であり、その他、Ebstein奇形、Fallot四徴症、大血管転位、大動脈開存症など奇形は多様であった。

心筋症の7例中6例は拡張型心筋症であり、1例は肥大型心筋症であった。拡張型心筋症の1例のうっ血性肝硬変は広範肝細胞壊死を伴っていた。慢性心外膜炎は4例であり、その内2例は収縮性心外膜炎と診断されていた。

肺疾患6例の内訳は、間質性肺炎2例、肺結核2例、慢性肺梗塞1例、慢性肺血栓塞栓症1例であった。肺性心を合併した例が2例あった。

Budd-Chiari症候群は2例の内、1例は肝細胞癌を合併しており、血性腹水、脾腫、食道静脈瘤、腹壁静脈怒脹を併発していた。うっ血性肝硬変55例中、肝細胞癌の合併がみられた症例はBudd-Chiari症候群1例のみであった。

D. 考 察

今回の検討で、剖検例では、うっ血肝が高い頻度で合併することが明らかになった。これは、死亡前には、通常心不全を伴うことを反映していると思われる。ただし、「うっ血肝」の症例の中には、病理所見の記載に「肝壊死」と併記された例もある。うっ血肝により、肝不全を含む種々の程度の肝障害が生じた可能性が示唆された。

うっ血性肝硬変の症例は、全剖検例からみると少数ではあるが存在し、種々の心臓疾患、肺疾患などの基礎疾患に合併する実態が明らかになった。これ

らの症例の剖検病理診断には、うっ血性肝硬変症の合併症と考えられる肝不全、食道静脈瘤破裂、腹水、肺高血圧症などの疾患が記載されている。うっ血性肝硬変は何らかの疾患を基準に2次的に生じる病態であるが、看過できない重要な疾患と考えられる。

うっ血性肝硬変における肝細胞癌の合併は、55例中1例と合併頻度は低かった。その1例は、Budd-Chiari症候群であった。Budd-Chiari症候群では、他の成因のうっ血性肝硬変と異なり、高い頻度で肝細胞癌を合併することが知られている。剖検例を対象に行った我々の検討で、Budd-Chiari症候群のうっ血肝は、心不全に起因した急性・亜急性うっ血肝に比べ、高酸化ストレス状態であることが明らかにされている。今後、心疾患や肺疾患に続発したうっ血性肝硬変の酸化ストレス状態について病理学的に解明することは意義あると考える。

E. 結 論

本邦のうっ血性肝疾患の剖検症例のプロフィールを明らかにした。ただし、剖検輯報に記載された各々の症例の病理診断の内容は詳細ではなく、実態を深く解析することはできなかった。今後、うっ血性肝硬変症例について、症例ごとに臨床病理学的に詳細な検討を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

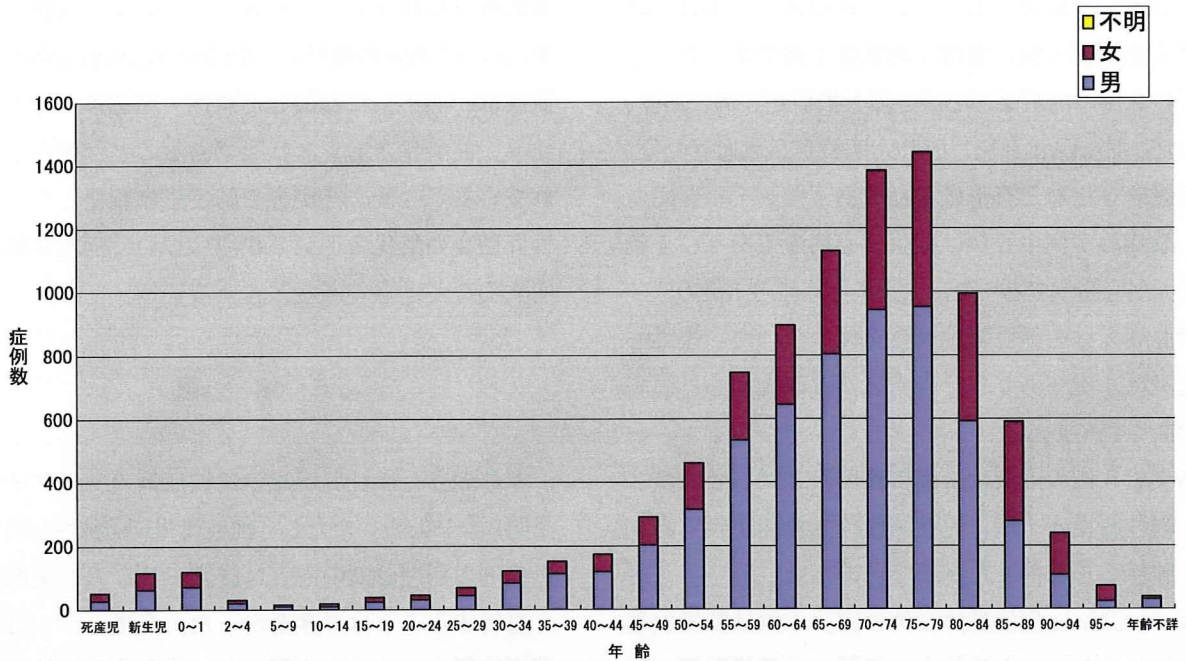


図1 うっ血肝の年齢別症例数 (2004年～2008年)

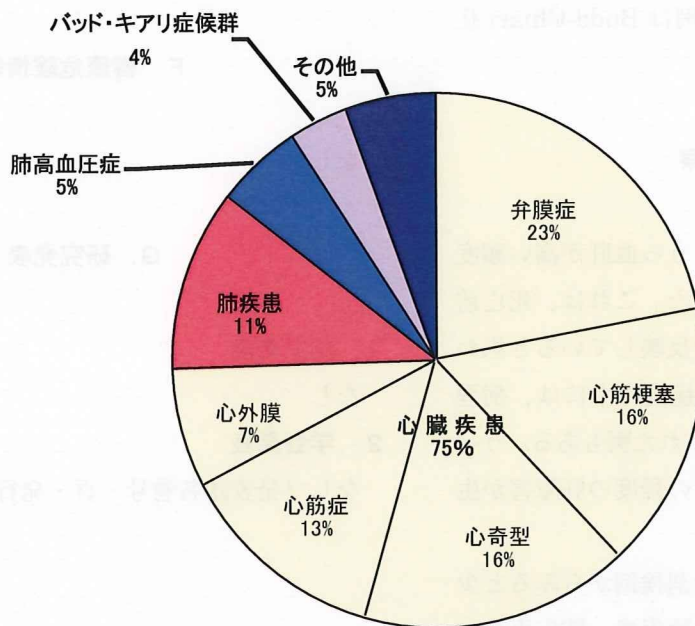


図2 うっ血性肝硬変55例の基礎疾患 内訳

非ウイルス性鬱血性肝硬変の治療法開発のための 医用画像応用法の検討

研究分担者 富川 盛雅（九州大学大学院医学研究院未来医用情報応用学客員准教授）

研究要旨

非ウイルス性鬱血性肝硬変は病態の進行に伴い肝癌を合併することが知られている。そこで、医用画像を応用したリアルタイム3次元ナビゲーションシステムによる肝癌の局所治療の研究を行った。今回は、一般の肝硬変症に肝癌を合併した症例47例に対する治療効果を検討した。全例において、腫瘍と穿刺針の三次元位置関係が把握でき、相対位置情報は誤差2—3 mmであった。特に、超音波による腫瘍の同定が困難な症例においても、安全な穿刺が可能であった。

共同研究者

諸岡健一（九州大学大学院医学研究院）

小西晃造（九州大学大学院医学研究院）

A. 研究目的

非ウイルス性鬱血性肝硬変を来す疾患、とくに Budd-Chiari 症候群（BCS）は肝部下大静脈と肝静脈に血栓性閉塞を来し、門脈圧亢進症や肝不全に至る原因不明かつ難治性の疾患である。さらに、BCS は病態の進行に伴い肝癌を合併することが知られている。そこで、医用画像を応用した肝癌に対する新たな診断・治療法の開発を目的として、リアルタイム3次元ナビゲーションシステムによる肝癌の局所治療の研究を行った。

B. 研究方法

水平型オープン MRI と患者移載板を設置した治療室内（図1）で治療を行う。治療直前に撮像した

MR 画像から病変を含む患者の3次元画像をコンピュータ（3Dスライサー）を用いて再構成する。患者の体表面と治療器具に取り付けたマーカーの実空間での位置を光学式位置センサーにて計測し、マーカー位置の対応関係から MR 画像空間と実空間の位置関係を登録する（図2）。

ナビゲーション画面では、病変、エコープローブ、穿刺針および穿刺針を含む断面画像が3次元空間に表示され、その位置関係が確認できる（図3）。

術者はナビゲーション画面を見ながら肝癌に対する経皮局所治療を行った。

C. 研究結果

まず、非ウイルス性鬱血性肝硬変のない一般の肝硬変症に肝癌を合併した症例を検討した。肝細胞癌41例、転移性肝癌6例の計47例に対し、ラジオ波焼灼術27例、経皮的エタノール注入療法19例、生検1例を行った。

全例において、腫瘍と穿刺針の三次元位置関係が把握でき、相対位置情報は誤差2—3 mmであっ

た。特に、超音波による腫瘍の同定が困難な症例においても、安全な穿刺が可能であった。軽度の出血、発熱、腹水以外に重篤な合併症は認めなかった。

D. 考 察

MRI ガイド下の治療は、特に脳外科分野で飛躍的な発展を遂げてきたのを始め、腹腔内の腫瘍に対する温熱治療や前立腺癌への体内線源留置術など多数の成果を上げてきた。九州大学でも2005年、すでに手術室内に水平磁場型オープンMRIを設置し運用を開始した。現在肝がんに対する治療以外にも乳癌や耳鼻科領域の治療にも適用を広げている。

このように、オープンMRIを用いたリアルタイム画像誘導システムは、MRI装置やその周辺器機類の改良・開発が進むに従い、爆発的に普及する可能性を秘めている。非ウイルス性鬱血性肝硬変を来す疾患では、血栓を伴う病態であることが多く、造影CTなどの従来医用画像での形態学的解析は困難であったが、MRIおよびエコードプラの各データの統合処理と閾値処理を改良することにより、肝癌の部位、閉塞部位を含む血管構築が実現するものと思われる。今後は最近急速に普及している内視鏡手術やロボット手術等の低侵襲手術にも幅広く応用され、非ウイルス性鬱血性肝硬変患者のQOLの向上にも役立つものと期待される。

E. 結 論

非ウイルス性鬱血性肝硬変に伴う肝癌を治療するための有力なシステムの開発を進めてきた。今後は、肝癌を合併したBCS症例に対する治療を積極的に行っていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomikawa M, Akahoshi T, Sugimachi K, Ikeda Y, Yoshida K, Tanabe Y, Kawanaka H, Takenaka K, Hashizume M, Maehara Y: Laparoscopic splenectomy may be a superior supportive intervention for cirrhotic patients with hypersplenism. J Gastroenterol Hepatol 25 (2): 397-402, 2010
- 2) Shimabukuro R, Kawanaka H, Tomikawa M, Akahoshi T, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Uehara H, Hashimoto N, Hashizume M, Maehara Y: Effect of Thrombopoietin on Platelet Counts and Liver Regeneration After Partial Hepatectomy in a Rat Model. Surgery Today 39 (12): 1054-1059, 2009
- 3) Anegawa G, Kawanaka H, Uehara H, Akahoshi T, Konishi K, Yoshida D, Kinjo N, Hashimoto N, Tomikawa M, Hashizume M, Maehara Y: Effect of laparoscopic splenectomy on portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients with portal hypertension. J Gastroenterol Hepatol 24 (9): 1554-1558, 2009

2. 学会発表

- 1) 富川盛雅, 洪 在成, 小西晃造, 東 真弓, 前田貴司, 杉町圭史, 祇園智信, 武富紹信, 古藤和浩, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪誠: Open MRI システムを応用したリアルタイム3次元ナビゲーションによる肝癌の局所治療. 第109回日本外科学会定期学術集会. 2009年4月4日, 福岡
- 2) 富川盛雅, 橋爪 誠, 前原喜彦: Open MRI を応用したリアルタイム3次元ナビゲーションシステムによる肝癌の局所治療. 第95回日本消化器病学会総会. 2009年5月8日, 北海道
- 3) 富川盛雅, 洪 在成, 小西晃造, 東 真弓, 前田貴司, 杉町圭史, 祇園智信, 武富紹信, 古藤

- 和浩, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI システムを応用したリアルタイム3次元ナビゲーションによる肝癌の局所治療. 第45回日本肝臓学会総会. 2009年6月4日, 神戸
- 4) 富川盛雅, 小西晃造, 前原喜彦, 橋爪 誠: マルチモダリティを用いた一般外科領域におけるリアルタイムナビゲーション. 第9回日本脳神経外科術中画像研究会, 2009年6月6日, 東京
- 5) 富川盛雅, 洪 在成, 小西晃造, 東 真弓, 杉町圭史, 祇園智信, 武富紹信, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI を応用したリアルタイムナビゲーションによる肝細胞癌に対するRFA. 第21回日本肝胆膵外科学会・学術集会. 2009年6月12日, 名古屋
- 6) 富川盛雅, 洪 在成, 小西晃造, 東 真弓, 前田貴司, 杉町圭史, 祇園智信, 武富紹信, 古藤和浩, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI 下リアルタイム・バーチャルリアリティ・ナビゲーションシステムの肝細胞癌局所軽皮治療における有用性の検討. 第87回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 2009年6月20日, 福岡
- 7) 富川盛雅, 洪 在成, 小西晃造, 杉町圭史, 祇園智信, 武富紹信, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI を応用したリアルタイム3次元ナビゲーションシステムによる肝癌の局所治療. 第64回日本消化器外科学会総会, 2009年7月17日, 大阪
- 8) 富川盛雅, 赤星朋比古, 金城 直, 小西晃造, 川中博文, 田上和夫, 橋爪 誠: 門脈圧亢進症末期例の腹部ヘルニアに対するメッシュ修復術の安全性と有用性の検討. 第16回日本門脈圧亢進症学会総会, 2009年9月10日, 郡山
- 9) 富川盛雅, 洪 在成, 小西晃造, 赤星朋比古, 武富紹信, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI 治療室でのリアルタイム3次元ナビゲーションシステムによる肝癌の局所治療. 第4回肝癌治療シミュレーション研究会, 2009年9月19日, 神戸
- 10) 富川盛雅, 洪 在成, 小西晃造, 東 真弓, 前田貴司, 杉町圭史, 祇園智信, 武富紹信, 古藤和浩, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI 下リアルタイム・バーチャルリアリティ・ナビゲーションシステムの肝細胞癌局所経皮治療における有用性の検討. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW), 2009年10月15日, 京都
- 11) 富川盛雅, 小西晃造, 赤星朋比古, 洪 在成, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI 治療室で行う腹腔鏡下外科手術とその環境整備. 第18回日本コンピュータ外科学会大会, 2009年11月23日, 東京
- 12) 富川盛雅, 小西晃造, 赤星朋比古, 洪 在成, 家入里志, 田上和夫, 前原喜彦, 橋爪 誠: Open MRI 治療室で行う内視鏡外科手術とその環境整備. 第22回日本内視鏡外科学会総会, 2009年12月4日, 東京
- 13) 小西晃造, 赤星朋比古, 富川盛雅, 橋爪 誠: バッドキアリ症候群に対する流体力学解析～臨床例の検討～ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究 (H20—難治—一般—26) 平成21年度第1回班会議, 2009年12月7日, 東京
- 14) 小西晃造, 富川盛雅, 橋爪 誠: 検体保存センターの登録及びデータ解析について. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究 (H20—難治—一般—26) 平成21年度第1回班会議, 2009年12月7日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



図1

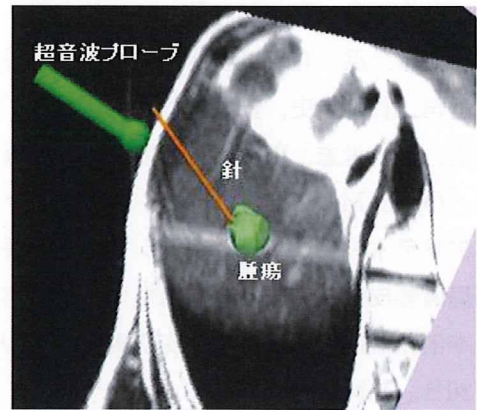


図3

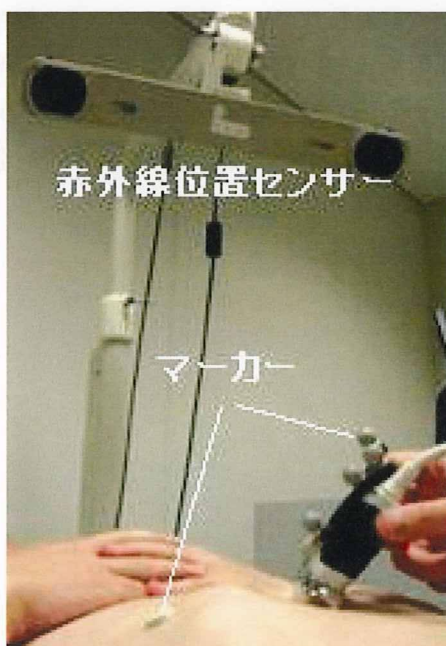


図2