

の性別、生年、発病年月などの情報により、Data Linkage が正確にできたかどうかの確認を行った。

本研究では、2001年度～2009年度に特定疾患治療研究事業による医療費公費負担受給者証の交付を受けた Budd-Chiari 症候群患者のうち、新規申請者を対象とし、以降の更新情報に基づき、その予後を追跡した。予後を表わす指標（結果指標）として使用した項目は、更新申請時の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能障害）」であり、予後との関連を検討した項目は、新規申請時の年齢、性別、臨床症状、各種検査所見および治療などである。追跡期間は、新規申請時から、結果指標を発生した者では結果指標の確認日まで、結果指標を発生しなかった者では最終更新日までの期間として計算した。解析では、Incidence rate の算出を行い、Cox proportional hazards model を用いて各要因のハザード比（HR）および95%信頼区間（95%CI）を算出した。

#### （倫理面への配慮）

厚生労働省から使用許可を得た臨床調査個人票は、研究使用への同意が得られたものに限られている。また、臨床調査個人票データには、氏名、施設名、カルテ番号は記載されておらず、独自の個人識別ID番号のみ記載されている。

なお、本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

2001年度から2009年度の間に初めて特定疾患医療受給者証の交付を受けた Budd-Chiari 症候群患者（新規申請者）は119人、このうち新規申請時に「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能障害）」の所見がなかった者は44人（37%）であった。さらに、この中で、更新時に「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能障害）」を発現した者は6人であり、Incidence Rate は1000人当たり146であった。

#### 1) 性別、新規申請時年齢との関連（表1）

男性は半数を占め、新規申請時の年齢は median (range)=47歳（10-83）であった。男性より、女性で肝機能障害の Incidence Rate が高く、HR は上

昇を示した（HR=4.24、95% CI：0.60-30.2）。新規申請時年齢を中央値で分割したところ、47歳未満と比し47歳以上で Incidence Rate が低く、HR の低下を認めた（HR=0.29、0.04-2.07）。

#### 2) 新規申請時の臨床症状との関連（表2）

新規申請時に「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能障害）」の所見がなかった44人では、「腹水」、「下腿浮腫、下肢静脈瘤」、「食道静脈瘤」、「貧血、出血傾向（脾機能亢進）」を4割から7割に認めた。一方、「胃静脈瘤」、「吐下血」を有した者は比較的少なく、それぞれ18%、9%であった。

新規申請時に「腹水」、「下腿浮腫、下肢静脈瘤」を有した者では、経過中に肝機能障害を発現するケースが多く、それぞれ HR が高値を示した（腹水：HR=3.23、0.51-20.4；下腿浮腫、下肢静脈瘤：HR=3.77、0.43-33.4）。

#### 3) 新規申請時の血液検査所見との関連（表3）

新規申請時に、「白血球減少」、「ヘモグロビン減少」、「血小板減少」を示した者は、それぞれ49%、37%、70%であった。

これら新規申請時の汎血球減少と更新時の肝機能障害発現との関連は明らかではなかった。

#### 4) 新規申請時の画像所見との関連（表4）

画像所見では、「脾腫大」を有するものが最も多く、約8割に認められた。「肝腫大」、「肝尾状葉の腫大」、「肝部下大静脈の逆流」は約5割に認めた。「門脈の狭窄/閉塞」を認めた者は5%と少ないが、「下大静脈の狭窄/閉塞」は約8割、「肝静脈の狭窄/閉塞」は約5割の者が報告していた。

超音波検査で新規申請時に「門脈の狭窄/閉塞」を認めた2人のうち1人に、その後肝機能障害が発現しており、HR は予後悪化との関連を示唆した（HR=9.22、0.62-138）。

#### 5) 新規申請時の治療状況との関連（表5）

新規申請時までに「閉塞・狭窄に対する治療」を受けていた者は約6割であり、「静脈瘤に対する治療」を受けていた者は約4割であった。

「閉塞・狭窄に対する治療」を受けていた者では、更新時の肝機能障害の Incidence Rate は低く、HR は低下を示した（HR=0.18、0.01-3.03）。

## D. 考 察

今回の解析では、経過中の肝機能障害発現に関連する因子として、「女性」、「新規申請時の年齢47歳未満」、「腹水」、「下腿浮腫、下肢静脈瘤」、「門脈の狭窄/閉塞」が考えられた。過去の研究では、2009年のヨーロッパの報告で、Invasive Interventionに対する予測因子として「男性」(HR=1.69)、診断時の「腹水」(HR=8.22)が挙げられている<sup>3)</sup>。結果指標は異なるものの、「腹水」の存在は、予後の予測因子として本研究の結果と一致していた。

新規申請時に、「門脈の狭窄/閉塞」を認めた者は2人と限られていたため、肝機能障害発現との関連は偶然得られた結果である可能性も否定できない。一方、「閉塞・狭窄に対する治療」の効果が示唆されたが、先のヨーロッパの研究でも、治療オプションの利用による生存率の向上が報告されている<sup>3)</sup>。その結果によると、1年のSurvival rateは全体で87%、Intervention-freeで44%であった。

ただし、今回の解析では、対象者数が限られていたため、検出力が不足し、どの因子についても有意差を認めるには至らなかった。

また、予後指標として用いた更新申請時の医師診断による「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感(肝機能障害)」はやや主観的な指標であるため、今後はInvasive treatmentなどの客観的な指標に対しても検討する必要がある。

さらに、新規申請者のうち約半数が非更新者であったため、解析対象者の代表性には疑問が残る。例えば、今回の解析に含まれなかった非更新者が、軽快したために更新しなかったのであれば、今回の対象者は病状が重いものに偏る。また、逆に、病状の悪化などによる死亡のために更新していないということであれば、今回の対象者は病状が軽いものに偏っている。現行の臨床調査個人票の登録システムでは、非更新者の理由を把握することができないため、その解釈は困難である。また、臨床調査個人票のデータ入力率が約40%~60%であるため、この入力率によっても影響を受けている可能性は否定でき

ない。しかし、入力率は患者の特性とは関連なく生じたものであると考えられるため、結果の妥当性には影響しないと考えている。

加えて、総ての患者が毎年更新しているとは限らないため、1年毎に更新していない患者では正確なincident timeを同定するのは困難である。また、更新時の臨床調査個人票では「最近の1年間の状態」を報告することになっているため、1年毎に更新していない患者では追跡データが不完全となっている可能性がある。

## E. 結 論

Budd-Chiari 症候群：臨床調査個人票の解析では、「女性」、「新規申請時の年齢47歳未満」、「腹水」、「下腿浮腫、下肢静脈瘤」、「門脈の狭窄/閉塞」が、更新時の「肝機能障害」発現に関連する因子として認められた。一方、「閉塞・狭窄に対する治療」を受けた者で肝機能障害を呈する者は少なく、予後改善の可能性を示唆していた。

## 参考文献

- 1) 田中 隆、廣田良夫、ほか：門脈血行異常症全国疫学調査二次調査集計報告 厚生労働科学研究特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成12年度研究業績集
- 2) 大藤さとこ、廣田良夫、ほか：門脈血行異常症の全国疫学調査 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班 平成18年度分担研究報告書
- 3) Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al; EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, Management, and Outcome of the Budd-Chiari Syndrome. *Ann Intern Med.* 2009; 151(3): 167-175

## F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

なし

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

表1 更新時の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能障害）」に係る予後因子（性、年齢；新規申請時）

変数	n (%)	Person-years	Incident cases	Incidence Rate <sup>1</sup>	単変量解析		多変量解析 <sup>2</sup>	
					HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
性別								
男性	22 (50)	23	2	87	1.00		1.00	
女性	22 (50)	18	4	222	2.31 (0.42 - 12.6)	0.333	4.24 (0.60 - 30.2)	0.149
新規申請時年齢								
<47	21 (48)	14	3	214	1.00		1.00	
47+	23 (52)	27	3	111	0.62 (0.12 - 3.25)	0.572	0.29 (0.04 - 2.07)	0.216

<sup>1</sup> cases / 1000 person-years

<sup>2</sup> 性別、新規申請時年齢で調整

表2 更新時の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能障害）」に係る予後因子（臨床症状；新規申請時）

変数	n (%)	Person-years	Incident cases	Incidence Rate <sup>1</sup>	単変量解析		多変量解析 <sup>2</sup>	
					HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
腹水								
なし	27 (61)	30	2	67	1.00		1.00	
あり	17 (39)	11	4	364	3.87 (0.68 - 22.0)	0.127	3.23 (0.51 - 20.4)	0.213
下腿浮腫、下肢静脈瘤								
なし	24 (55)	13	1	77	1.00		1.00	
あり	20 (45)	28	5	179	2.83 (0.32 - 24.8)	0.347	3.77 (0.43 - 33.4)	0.233
胸腹壁の上行性皮下静脈怒張								
なし	31 (70)	27	5	185	1.00		1.00	
あり	13 (30)	14	1	71	0.50 (0.06 - 4.27)	0.523	0.55 (0.06 - 5.37)	0.611
食道静脈瘤								
なし	14 (40)	19	3	158	1.00		1.00	
あり	21 (60)	10	2	200	0.97 (0.15 - 6.14)	0.975	NA	
胃静脈瘤								
なし	27 (82)	24	5	208	1.00		1.00	
あり	6 (18)	5	0	0	NA		NA	
吐下血								
なし	40 (91)	39	6	154	1.00		1.00	
あり	4 (9)	2	0	0	NA		NA	
貧血、出血傾向（脾機能亢進）								
なし	23 (53)	29	3	103	1.00		1.00	
あり	20 (47)	11	2	182	1.66 (0.27 - 10.1)	0.585	1.56 (0.25 - 9.83)	0.633

<sup>1</sup> cases / 1000 person-years

<sup>2</sup> 性別、新規申請時年齢で調整

表3 更新時の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能障害）」に係る予後因子（血液検査所見：新規申請時）

変数	n (%)	Person-years	Incident cases	Incidence Rate <sup>1</sup>	単変量解析			多変量解析 <sup>2</sup>			
					HR (95%CI)	p		HR (95%CI)	p		
白血球 (/mm <sup>3</sup> )	正常	22 (51)	28	4	143	1.00			1.00		
	異常 (4300未満)	21 (49)	12	2	167	1.19 (0.22 - 6.58)	0.842		1.25 (0.22 - 7.27)	0.802	
ヘモグロビン (g/dl)	正常	27 (63)	16	2	125	1.00			1.00		
	異常 (男12.4, 女11.3未満)	16 (37)	24	4	167	1.38 (0.25 - 7.53)	0.713		1.60 (0.29 - 8.86)	0.589	
血小板 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	正常	13 (30)	18	3	167	1.00			1.00		
	異常 (18万未満)	30 (70)	22	3	136	0.93 (0.19 - 4.61)	0.928		1.74 (0.20 - 15.2)	0.615	

<sup>1</sup>cases / 1000 person-years<sup>2</sup>性別、新規申請時年齢で調整

表4 更新時の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能障害）」に係る予後因子（画像所見：新規申請時）

変数	n (%)	Person-years	Incident cases	Incidence Rate <sup>1</sup>	単変量解析			多変量解析 <sup>2</sup>			
					HR (95%CI)	p		HR (95%CI)	p		
肝腫大	なし	20 (45)	18	2	111	1.00			1.00		
	あり	24 (55)	23	4	174	1.53 (0.27 - 8.60)	0.627		1.04 (0.16 - 6.75)	0.969	
脾腫	なし	9 (20)	15	1	67	1.00			1.00		
	あり	35 (80)	26	5	192	2.45 (0.28 - 21.5)	0.418		1.53 (0.15 - 15.5)	0.721	
肝尾状葉の腫大	なし	20 (50)	24	3	125	1.00			1.00		
	あり	20 (50)	13	3	231	1.67 (0.33 - 8.54)	0.540		1.68 (0.29 - 9.90)	0.566	
肝内腫瘍性病変	なし	38 (93)	34	5	147	1.00			1.00		
	あり	3 (7)	3	1	333	1.53 (0.18 - 13.1)	0.699		1.51 (0.17 - 13.5)	0.712	
肝部下大静脈の逆流	なし	18 (50)	19	3	158	1.00			1.00		
	あり	18 (50)	20	1	50	0.39 (0.04 - 3.85)	0.418		0.22 (0.02 - 2.87)	0.248	
肝静脈の逆流	なし	21 (58)	25	3	120	1.00			1.00		
	あり	15 (42)	14	1	71	0.73 (0.08 - 7.02)	0.784		0.36 (0.03 - 4.67)	0.435	
門脈	開存	38 (95)	40	5	125	1.00			1.00		
	狭窄/閉塞	2 (5)	1	1	1000	6.00 (0.62 - 57.7)	0.121		9.22 (0.62 - 138)	0.108	
下大静脈	開存	7 (18)	5	1	200	1.00			1.00		
	狭窄/閉塞	33 (82)	36	5	139	1.08 (0.12 - 9.38)	0.945		0.53 (0.05 - 6.15)	0.609	
肝静脈	開存	19 (48)	15	2	133	1.00			1.00		
	狭窄/閉塞	21 (52)	26	4	154	0.96 (0.17 - 5.37)	0.958		0.53 (0.07 - 4.00)	0.538	

<sup>1</sup>cases / 1000 person-years<sup>2</sup>性別、新規申請時年齢で調整

表5 更新時の「黄疸・肝性脳症・全身倦怠感（肝機能障害）」に係る予後因子（治療状況：新規申請時）

変数	n (%)	Person-years	Incident cases	Incidence Rate <sup>1</sup>	単変量解析			多変量解析 <sup>2</sup>			
					HR (95%CI)	p		HR (95%CI)	p		
閉塞・狭窄に対する治療	なし	9 (41)	10	2	200	1.00			1.00		
	あり	13 (59)	17	1	59	0.32 (0.03 - 3.51)	0.348		0.18 (0.01 - 3.03)	0.237	
静脈瘤に対する治療	なし	13 (65)	16	2	125	1.00			1.00		
	あり	7 (35)	2	0	0	NA			NA		

<sup>1</sup>cases / 1000 person-years<sup>2</sup>性別、新規申請時年齢で調整

## 胃・十二指腸静脈瘤に B-RTO 施行後、腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した 1 例

研究分担者 北野 正剛（大分大学第一外科教授）

### 研究要旨

肝硬変に伴う門脈圧亢進症においては、肝機能低下に加えて静脈瘤や脾腫などを認め、多岐にわたる治療が必要となる。今回、胃・十二指腸静脈瘤にそれぞれ B-RTO 施行後、腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した 1 例を経験したので報告する。症例は 54 歳、男性で、アルコール性肝硬変に伴う胃・十二指腸静脈瘤および脾腫を認め、当科を受診した。肝炎ウイルスマーカーは陰性であり、血小板は  $3.8 \times 10^4/\mu\text{l}$  であった。胃・十二指腸静脈瘤に対してそれぞれ B-RTO、脾腫に対して腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した。脾臓摘出術後の血小板数は  $15 \times 10^4/\mu\text{l}$  程度で推移し、経過は良好であった。肝硬変に伴うさまざまな合併疾患に対して時期を分けて治療することにより、安全に治療が施行可能であった。

### 共同研究者

平下 禎二郎（大分大学第一外科）

太田 正之（大分大学第一外科）

江口 英利（大分大学第一外科）

既往歴：糖尿病

入院時現症：貧血、黄疸、腹水は認めない。

血液検査所見：RBC  $440 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 14.6g/dl、Ht 41.2%、WBC  $3780/\mu\text{l}$ 、Plt  $3.8 \times 10^4/\mu\text{l}$  と血小板の減少を認めた。Alb 3.7g/dl、T-bil 1.7mg/dl、AST 44IU/l、ALT 48IU/l、PT 76.7%、APTT 63.9%、ICGR<sub>15</sub> 40.6%であり、Child-Pugh A、Liver damage B であった。また、AFP 11.0ng/ml、PIVKA-II 27.0U/ml、HBs-Ag (-)、HCV-Ab(-)であった。

### はじめに

肝硬変に伴う門脈圧亢進症においては、肝機能低下に加えて静脈瘤や脾腫などを認めるため、多岐にわたる治療が必要となる。

今回われわれは、アルコール性肝硬変に伴う胃・十二指腸静脈瘤にそれぞれ B-RTO 施行後、腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例：54 歳、男性。

主 訴：なし。

現病歴：20 歳代より焼酎を 3 合/日以上飲んでいった。2009 年 3 月腹痛と吐き気があり、近医を受診し、アルコール性肝硬変と診断された。その後は症状なく経過し、2009 年 11 月胃・十二指腸静脈瘤および脾腫を指摘され、当科紹介受診となった。

上部消化管内視鏡検査所見：胃穹窿部に Lg-f F<sub>2</sub> Cw RC<sub>0</sub> の胃静脈瘤を認めた。また、十二指腸下行脚に緊満感のある静脈瘤を認めた。

腹部 CT 検査所見：胃上部、十二指腸下降脚に静脈瘤を認めた。また、脾臓は  $16 \times 10\text{cm}$  と腫大していた。

経過：2009 年 12 月胃静脈瘤に対し、B-RTO を施行した。流入血管は left gastric vein と short gastric vein、流出血管は gastro-renal shunt であった。5% オルダミン 17ml を 40 分かけて注入した後、8ml 回収し、バルーンを抜去した。

33 日後の 2010 年 1 月に十二指腸静脈瘤に対し、B-RTO を施行した。流入血管は PSPDV、流出血

管は duodeno-renal shunt であった。5%オルダミンを7.2ml 使用したが、血流の残存を認めたため、14日後に2回目の B-RTO を施行し、ヒストアクリルを併用して完全に塞栓した。

その後の血液検査で  $\text{Plt} 2.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$  と低下し、脾機能亢進が進行しており、2010年2月腹腔鏡下脾臓摘出術を行った。術中所見では脾臓は著明に腫大し、肝臓は肝硬変の所見であった。手術時間194分、出血量85ml、脱血後の摘出脾臓重量785gであった。

術後血小板数は  $15 \times 10^4 / \mu\text{l}$  以上で経過しており、現在も外来通院中で、経過は良好である。

## 考 察

十二指腸静脈瘤は異所性静脈瘤の32.9%を占め、直腸(44.5%)について多いとされている<sup>1)</sup>。発生部位は下行脚が74.4%と最も多く、水平脚20.5%、球部5.1%である。流入路は IPDV41%、SMV10.2%、DV 7.7%、SPDV 7.7%であり、流出路は gonadal vein52.6%、renal vein5.3%、IVC5.3%と報告されている。治療法は緊急例では内視鏡的治療が多く、待期例や予防例では IVR が多く施行されている。消失率は73.4%であり、23.6%に遺残や再発を認めている。

B-RTO は安全で成功率の高い治療として支持され、胃静脈瘤に対して最も行われている治療法である。また、B-RTO は十二指腸静脈瘤や猪瀬型肝性脳症の治療にも応用されている<sup>3,4)</sup>。B-RTO の利点は、5%オルダミンをバルーン付のカテーテルで注入するため、静脈瘤のみならず流入路や流出路を閉塞させることが可能であり、根治率が高いことである。主な合併症はオルダミンによる腎不全であるが、ハプトグロビンの使用やオルダミンを治療域から漏らさないことにより予防することができる。B-RTO は肝硬変の患者に対しても安全に施行できる治療である。

腹腔鏡下脾臓摘出術は遺伝性球状赤血球症や特発性血小板減少性紫斑などの血液疾患や肝硬変に伴う脾機能亢進症に対して施行されている。近年の腹腔鏡技術の進歩に伴い安全な術式となっているが、大

量出血などにより開腹移行することもある。当科で以前に行った腹腔鏡下脾臓摘出術の検討では、開腹移行はなく、門脈圧亢進症や肝機能障害が大量出血の危険因子であった<sup>4)</sup>。また、Casaccia ら<sup>5)</sup>は、5.8%に開腹移行を認め、そのリスクは Body mass index、血液の悪性疾患であるとしており、術後合併症のリスクは脾臓径と開腹移行であったと報告している。

## 結 語

胃・十二指腸静脈瘤に B-RTO 施行後、腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した1例を経験した。肝硬変に伴うさまざまな合併疾患に対し、時期を分けて治療することで、安全に治療が施行可能であった。

## 文 献

- 1) 渡辺勲史、他 本邦における異所性静脈瘤の実態 —全国アンケート調査結果より— 日門亢会誌 2009;15:131-42
- 2) Hotta M, Yoshida H, Mamada Y, et al: Successful management of duodenal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. J Nippon Med Sch 2008; 75: 36-40
- 3) Ohta M, Yasumori K, Saku M, et al: Successful treatment of bleeding duodenal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: a transjugular venous approach. Surgery 1999; 126: 581-583
- 4) Ohta M, Nishizaki T, Matsumoto T, et al. Analysis of risk factors for massive intraoperative bleeding during laparoscopic splenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005; 12: 433-7.
- 5) Casaccia M, Torelli P, Pasa A, et al. Putative predictive parameters for the outcome of laparoscopic splenectomy: a multicenter analysis performed on the Italian Registry of Laparoscopic Surgery of the Spleen. Ann Surg. 2010; 251: 287-91.

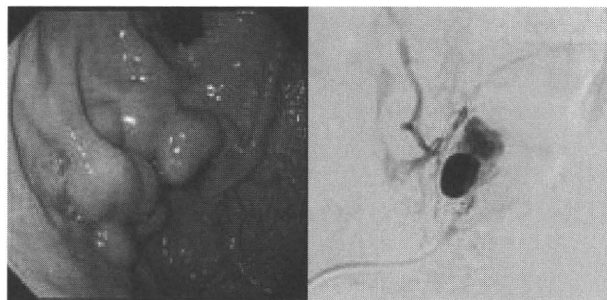


図1 胃静脈瘤の内視鏡所見と B-RTO 所見

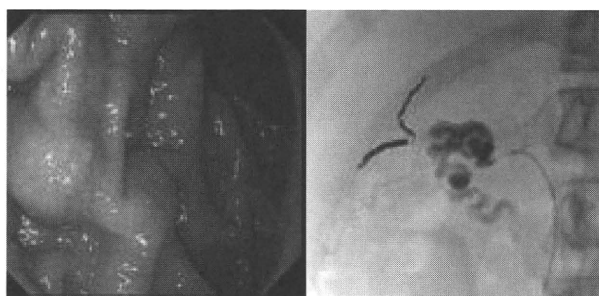


図2 十二指腸静脈瘤内視鏡所見と B-RTO 所見

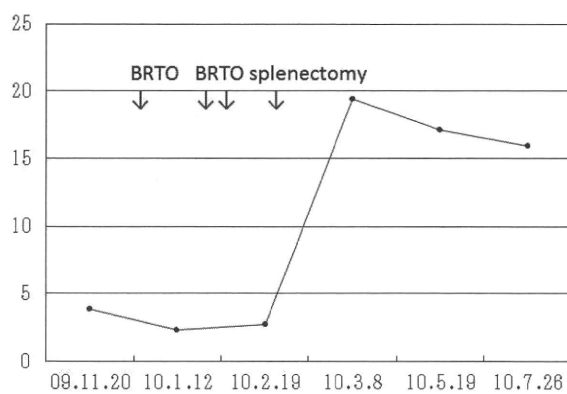


図3 血小板数の推移

# 生体肝移植を施行した veno-occlusive disease (VOD) の 1 例

研究分担者 兼松 隆之（長崎大学大学院移植・消化器外科）

## 研究要旨

肝不全を呈した veno-occlusive disease (VOD) に対し、生体肝移植で救命できた症例を経験したので報告する。症例は30歳女性。大量腹水を伴う肝不全あり、臨床所見から Budd-Chiari 症候群を疑われ生体肝移植を施行した。下大静脈や主肝静脈に閉塞なく、中心静脈や細肝静脈の閉塞あり、病理所見からは VOD と診断された。術後経過は良好であり、肝移植が奏功した。

## 共同研究者

高槻光寿（長崎大学大学院移植・消化器外科）

江口 晋（長崎大学大学院移植・消化器外科）

## A. はじめに

肝硬変を伴わず門脈血行異常を呈する疾患は種々あり、veno-occlusive disease (VOD) はそのひとつである。骨髄移植後や抗癌剤をはじめとする薬剤投与後に多くみられ、重症型の予後は不良とされる。今回、同疾患に対し生体肝移植を施行した症例を経験したので報告する。

## B. 症 例

30歳女性。2008年8月に不正性器出血を認め、2009年1月より1ヶ月間低用量ピル内服。2009年5月より腹水を伴う肝機能異常を認め、腹部造影CT/下大静脈造影検査より Budd-Chiari 症候群を疑われた。2009年9月、前縦隔腫瘍を認め、ホジキンリンパ腫（StageIIA）の診断で多剤併用化学療法（アドリアマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン）および根治的マントル野照射を施行。2010年3月より腹水コントロール不良となり肝不全進行。同5月3日、父親をドナー（右葉

グラフト）として生体肝移植を施行した。手術時、大量の腹水を認めた。摘出肝はいわゆるうっ血肝で尾状葉が著明に腫大しており、左・中・右肝静脈は全て肝内で閉塞しているようにみえた（図1）。また、計3個の結節病変を認めた。肝外門脈および下大静脈、肝静脈は開存しており、通常の肝移植手技で手術を終えた。術後経過は順調で、現在術後8か月で肝機能・血流ともに良好である。

## C. 病理診断

肝は全体に小葉中心性に出血を伴う肝細胞脱落がみられ、中心静脈と細肝静脈に内膜肥厚および内腔閉塞がみられた（図2、3）。下大静脈や主肝静脈に明らかな閉塞がないので Budd-Chiari 症候群は除外され、中心静脈や細肝静脈の閉塞を認めたため、病理学的には VOD と診断された。結節病変はいずれも過形成結節であった。

## D. 考 察

本症例の病理所見に関しては、久留米大学病理部の鹿毛政義先生より、以下のコメントであった。『中心静脈や細肝静脈に閉塞がなく、種々の原因で類洞レベルでの血流障害を呈する症例があり、



sunusoidal obstruction syndrome (SOS) と呼ばれる。これらの症例では最初のイベントは類洞の閉塞であり、二次的に中心静脈や細肝静脈の閉塞が生じるため、VOD と診断している症例の多くの本態は、「類洞の微小循環障害であろう」との考えである。中心静脈や細肝静脈が開存しているのであれば SOS と診断するのが病態を適切に表現する診断名かもしれないが、本例ではそこに閉塞があるので VOD でよいと思う。』

本例での循環障害の原因は定かでないが、低用量ピル内服後より腹水出現し、化学療法後に増悪がみられたため、薬剤性の障害から肝不全に陥ったと推測される。VOD の重症型の予後は不良であるとされるが、生体肝移植で救命され、現在のところ原疾患の再発を認めていない。

#### E. 結 論

稀な病態である VOD から肝不全に陥った症例に対し、生体肝移植が有効であった。

#### F. 文 献

- 1) Mochizuki S, Kawashita Y, Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Tokai H, Hidaka M, Soyama A, Nagayoshi S, Kanematsu T. Liver repopulation by transplanted hepatocytes in a rat model of acute liver failure induced by carbon tetrachloride and a partial hepatectomy. *Ann Transplant*. 2010;15(4):49-55.
- 2) Yamanouchi K, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Kanematsu T, Eguchi S. Significance of serum  $\beta$ -D: -glucan levels in recipients of living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Dec 1
- 3) Yamanouchi K, Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Kamohara Y, Miyazaki K, Hamasaki K, Tajima Y, Kanematsu T. Management of fungal colonization and infection after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(101):852-7.
- 4) Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Muraoka I, Tomonaga T, Shimokawa I, Kanematsu T. Lack of Grafted Liver Rejuvenation in Adult-to-Pediatric Liver Transplantation. *Dig Dis Sci*. 2010 Oct 9.
- 5) Hamasaki K, Eguchi S, Takatsuki M, Miyazaki K, Soyama A, Hidaka M, Yamanouchi K, Tajima Y, Kanematsu T. A combination procedure with thrombolytic therapy and balloon dilatation for portal vein thrombus enables the successful performance of antiviral therapy after a living-donor liver transplantation: report of a case. *Surg Today*. 2010;40(10):986-9.
- 6) Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Kanematsu T. Technical refinements of bile duct division in living donor liver surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Aug 31.
- 7) Takatsuki M, Eguchi S, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Miyazaki K, Tajima Y, Kanematsu T. The outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living donor liver transplantation in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(6):839-43.
- 8) Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation. A prospective randomized study. *Am J Surg*. 2010 Jul 7.
- 9) Yanaga K, Eguchi S, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, Kanematsu T. Two-staged living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(97):146-8.
- 10) Miyazaki K, Eguchi S, Tomonaga T, Inokuma T, Hamasaki K, Yamanouchi K,

Takatsuki M, Kamohara Y, Tajima Y, Kanematsu T. The Impact of the Intra-Abdominal Space on Liver Regeneration After a Partial Hepatectomy in Rats. J Surg Res. 2010 Feb 4.

- 11) Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Tomonaga T, Muraoka I, Kanematsu T. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection. World J Surg. 2010;34(5):1034-8.

### G. 研究発表

- 1) 山之内孝彰、江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、宮崎健介、村岡いづみ、Chandan GUHA、兼松隆之  
非侵襲的な移植肝細胞の定量法—磁気共鳴分光法 (MRS) 応用の可能性  
第9回日本再生医療学会総会 (広島)  
2010. 03. 18-19
- 2) 宮崎健介、山之内孝彰、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、朝長哲生、黒木保、谷口堅、江口晋、兼松隆之  
肝X線照射と移植肝細胞増殖刺激による肝代謝性疾患への低侵襲治療効果  
第9回日本再生医療学会総会 (広島)  
2010. 03. 18-19
- 3) 江口晋、高槻光寿、兼松隆之  
生体肝移植ドナーの中長期予後— SF36 を用いた health-related QOL 評価を含めて—  
第96回日本消化器病学会総会 (新潟)  
2010. 04. 22-24
- 4) 日高匡章、江口晋、奥平定之、高槻光寿、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、井上悠介、梶山實香、原貴信、渡邊健人、黒木保、谷口堅、宮明寿光、市川辰樹、中尾一彦、兼松隆之  
肝細胞癌に対する集学的治療効果の検証 移植摘出肝を用いて

第96回日本消化器病学会総会 (新潟)  
2010. 04. 22-24

- 5) 高槻光寿、江口晋、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、村岡いづみ、北里周、足立智彦、黒木保、兼松隆之  
生体肝移植後胆管吻合部狭窄に対する内視鏡的ステント治療の長期成績  
第96回日本消化器病学会総会 (新潟)  
2010. 04. 22-24
- 6) 山之内孝彰、江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、村岡いづみ、Cahndan Guha、兼松隆之  
移植肝細胞による病的間の置換再生—肝X線照射と再生刺激を用いて—  
第46回日本肝臓学会総会 (山形)  
2010. 05. 27-28
- 7) 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、村岡いづみ、小坂太一郎、黒木保、谷口堅、兼松隆之  
生体肝移植における血流最大保持を目指した胆道再建法—ドナー手術からチューブスプリントの利用、抜去までの工夫—  
第22回日本肝胆膵外科学会学術集会 (仙台)  
2010. 05. 26-28
- 8) 高槻光寿、江口晋、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、村岡いづみ、黒木保、北里周、足立智彦、谷口堅、兼松隆之  
生体肝移植での肝拡大左葉グラフト採取における胆管切離の工夫  
第22回日本肝胆膵外科学会学術集会 (仙台)  
2010. 05. 26-28
- 9) 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、足立智彦、北里周、黒木保、兼松隆之  
肝静脈個別テーピングと Liver hanging maneuver を用いた肝中央二区域切除術  
第22回日本肝胆膵外科学会学術集会 (仙台)  
2010. 05. 26-28
- 10) 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、小坂太一郎、黒木保、谷口堅、兼松隆之

- 無輸血にて施行した生体肝移植症例の検討  
第22回日本肝胆膵外科学会学術集会（仙台）  
2010. 05. 26-28
- 11) 高槻光寿、江口晋、山之内孝彰、日高匡章、曾山明彦、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、村岡いづみ、黒木保、北里周、谷口堅、兼松隆之  
3次元的な胆管解剖および切離のタイミングを考慮した合理的な生体肝移植ドナー手術  
第110回日本外科学会定期学術集会（名古屋）  
2010. 04. 08-10
- 12) 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、山之内孝彰、村岡いづみ、小坂太一郎、朝長哲生、黒木保、谷口堅、兼松隆之  
生体肝移植ドナー年齢に関する一考察—移植された高齢者肝臓は若返るのか？—  
第110回日本外科学会定期学術集会（名古屋）  
2010. 04. 08-10
- 13) 原貴信、江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、山之内孝彰、村岡いづみ、小坂太一郎、朝長哲生、黒木保、谷口堅、兼松隆之  
生体肝移植周術期の経管栄養の意義と問題点  
第110回日本外科学会定期学術集会（名古屋）  
2010. 04. 08-10
- 14) 望月響子、江口晋、高槻光寿、小坂太一郎、日高匡章、黒木保、谷口堅、兼松隆之  
長崎大学における小児肝移植の長期経過と問題点  
第110回日本外科学会定期学術集会（名古屋）  
2010. 04. 08-10
- 15) 山之内孝彰、江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、谷口堅、黒木保、兼松隆之  
生体肝移植ドナーの術後 Quality Life は保たれているのか？  
第110回日本外科学会定期学術集会（名古屋）  
2010. 04. 08-10
- 16) 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、山之内孝彰、日高匡章、黒木保、谷口堅、兼松隆之  
臓器移植に対する社会のさらなる信頼と普及を目指した外科医教育・認定制度の一考察—ヨーロッパでの経験を参考に—  
第110回日本外科学会定期学術集会（名古屋）  
2010. 04. 08-10
- 17) 猪熊孝実、江口晋、村岡いづみ、朝長哲生、濱崎幸司、宮崎健介、曾山明彦、日高匡章、山之内孝彰、高槻光寿、黒木保、谷口堅、蒲原行雄、田島義証、兼松隆之  
ラット術後肝不全モデルに対する curcumin の抗酸化作用についての実験的検討  
第110回日本外科学会定期学術集会（名古屋）  
2010. 04. 08-10
- 18) 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、村岡いづみ、朝長哲生、足立智彦、黒木保、Porte Robert、兼松隆之  
脳死肝移植発展の為のシステム構築—ヨーロッパの現状を参考に—  
第28回日本肝移植研究会（広島）  
2010. 07. 01-02
- 19) 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、小坂太一郎、村岡いづみ、朝長哲生、足立智彦、黒木保、兼松隆之  
生体肝移植での肝静脈再建—標準化のための工夫—  
第28回日本肝移植研究会（広島）  
2010. 07. 01-02
- 20) 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、朝長哲生、小坂太一郎、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、兼松隆之  
高齢ドナーにおけるグラフト選択での限界点  
第28回日本肝移植研究会（広島）  
2010. 07. 01-02
- 21) 高槻光寿、江口晋、日高匡章、曾山明彦、朝長哲生、村岡いづみ、松島肇、黒木保、足立智彦、兼松隆之  
生体肝移植後、免疫抑制剤減量症例における拒絶反応のモニタリング：ImmuKnow<sup>®</sup>による免疫活性測定の意義  
第28回日本肝移植研究会（広島）  
2010. 07. 01-02
- 22) 松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、田浦直太、高

- 槻光寿、江口晋、兼松隆之、中尾一彦  
血清H BV コア関連抗原と肝組織中 CCCDNA  
の肝移植後 HBV 再感染マーカーとしての意義  
第28回日本肝移植研究会（広島）  
2010. 07. 01-02
- 23) 市川辰樹、田浦直太、宮明寿光、松崎寿久、小  
松直広、日野直之、江口晋、高槻光寿、奥平定  
之、林徳真吉、兼松隆之、中尾一彦  
肝移植後再発 HCV 感染への peg-IFN、リバビ  
リン併用療法無効例に対する IFN-  $\beta$  の意義  
第28回日本肝移植研究会（広島）  
2010. 07. 01-02
- 24) 松島肇、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、日高匡  
章、村岡いづみ、朝長哲生、足立智彦、黒木  
保、兼松隆之  
生体肝移植後の高ビリルビン血症例の予後とそ  
の予測因子  
第28回日本肝移植研究会（広島）  
2010. 07. 01-02
- 25) 河久由紀子、高槻光寿、曾山明彦、日高匡章、  
朝長哲生、村岡いづみ、松島肇、足立智彦、黒  
木保、高崎賢治、江口晋、兼松隆之  
生体肝移植後アスペルギルスによる副鼻腔真菌  
症を発症した1例  
第28回日本肝移植研究会（広島）  
2010. 07. 01-02
- 26) 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、松島  
肇、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、兼松隆之  
門脈腫瘍栓 Vp 3、4 を伴う肝細胞癌症例に対  
する手術手技の工夫  
第46回日本肝癌研究会（大阪）2010. 07. 08-09
- 27) 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、藤田  
文彦、虎島泰洋、望月聡之、宮崎健介、足立智  
彦、黒木保、兼松隆之  
大腸癌切除後の補助化学療法中に出現した肝転  
移切除例の予後  
第46回日本肝癌研究会（大阪）2010. 07. 08-09
- 28) 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、朝長  
哲生、小坂太郎、村岡いづみ、足立智彦、黒  
木保、松崎寿久、宮明寿光、市川辰樹、中尾一  
彦、兼松隆之  
アルコール性肝硬変に発生し肝細胞癌との鑑別  
が困難であった多血性結節の2例  
第46回日本肝癌研究会（大阪）2010. 07. 08-09
- 29) 日高匡章、江口晋、高槻光寿、奥平定之、曾山  
明彦、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、松崎寿  
久、宮明寿光、市川辰樹、中尾和彦、兼松隆之  
Gd-EOB-MRI による硬変肝での肝細胞癌の検  
出能—移植摘出肝での検討—  
第69回日本癌学会（大阪）2010. 09. 22-24
- 30) 曾山明彦、江口晋、高槻光寿、日高匡章、村岡  
いづみ、朝長哲生、兼松隆之  
部分肝グラフト評価における3次元画像解析シ  
ステムの有用性に関する検討  
第46回日本移植学会総会（京都）  
2010. 10. 20-22
- 31) 高槻光寿、江口晋、日高匡章、曾山明彦、朝長  
哲生、村岡いづみ、兼松隆之  
生体肝移植ドナーの術後合併症  
第46回日本移植学会総会（京都）  
2010. 10. 20-22
- 32) 江口晋、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、朝長  
哲生、村岡いづみ、足立智彦、黒木保、兼松隆  
之  
生体肝移植後、免疫抑制剤減量症例における拒  
絶反応のモニタリング：ImmuKnow<sup>®</sup>による  
免疫活性測定の意義  
第46回日本移植学会総会（京都）  
2010. 10. 20-22
- 33) 江口晋、宮崎健介、兼松隆之  
体内スペースの有無は肝再生調節因子になるの  
か？  
第52回日本消化器病学会大会（横浜）  
2010. 10. 13-16
- 34) 江口晋、宮崎健介、兼松隆之  
体内スペースの有無は肝再生調節因子になるの  
か？  
第14回日本肝臓学会大会（横浜）  
2010. 10. 13-14
- 35) 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、足立

智彦、黒木保、兼松隆之

術中門脈圧は肝細胞癌に対する肝切除後の長期成績を反映するか？

第14回日本肝臓学会大会（横浜）

2010.10.13-14

36) 日高匡章、江口晋、高槻光寿、曾山明彦、足立智彦、黒木保、兼松隆之

CUSAとTissue Linkを用いたTwo surgeon法による肝切除の工夫

第72回日本臨床外科学会総会（横浜）

2010.11.21-23

## F. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

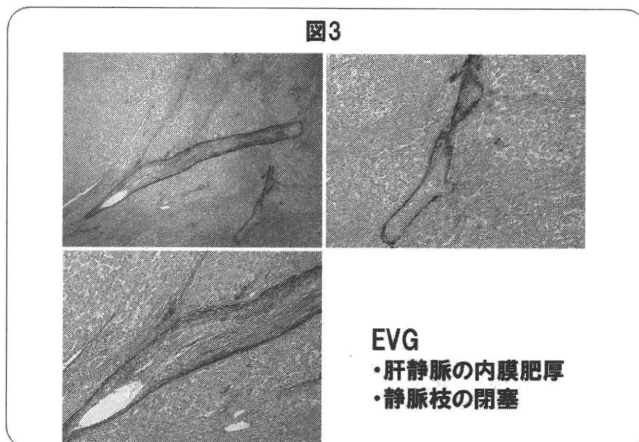
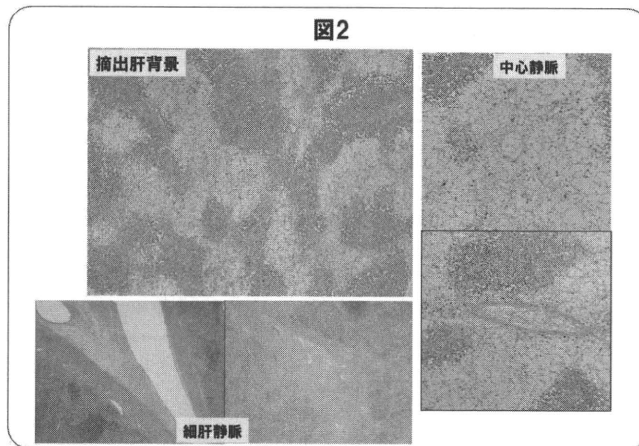
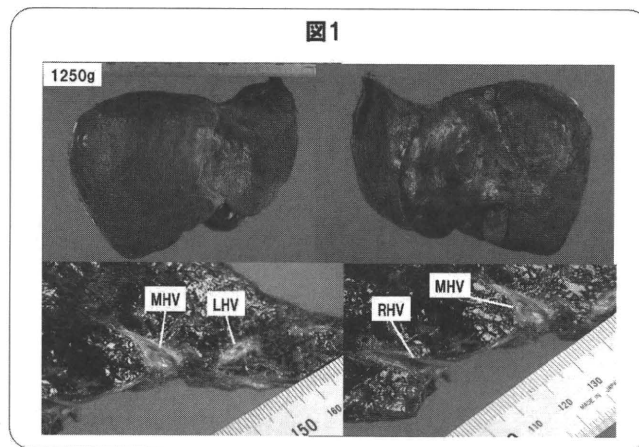
なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



# Virtual Touch Tissue Quantificationによる肝脾硬度測定と末梢血中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞計測による特発性門脈圧亢進症の解明

研究分担者 森安 史典（東京医科大学消化器内科教授）

## 研究要旨

Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) とは音響放射圧を用いて組織変位を促し、せん断弾性波を発生させ、その伝播速度 (Vs) から組織硬度を定量化する超音波学的手法である（組織が硬いほど高値を示す）。この手法を用いることで、特発性門脈圧亢進症では他の慢性肝疾患と比べ、肝臓と脾臓の硬度にどのような違いが生じているのかを検討した。また特発性門脈圧亢進症における末梢血液中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞（制御性T細胞）頻度が他の肝疾患と比べ、どのように変化しているのかも検討した。

### 共同研究者

古市好宏（東京医科大学消化器内科）

市村茂輝（東京医科大学消化器内科）

佐野隆友（東京医科大学消化器内科）

杉本勝俊（東京医科大学消化器内科）

今井康晴（東京医科大学消化器内科）

せん断弾性波伝達速度 (Vs) を5回計測し平均値を求めた。

また、対象群における末梢血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞（≡制御性T細胞）頻度をFACS解析し、免疫学的影響について検討した (Figure 1、2)。さらに脾臓の大きさを spleen index(SI) にて算出した。

## A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症 (IPH) では他の慢性肝疾患と比べ、肝臓と脾臓の硬度にどのような違いが生じているのか Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) を用いて超音波学的に解明する。また末梢血液中の CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T細胞頻度についても検討する。

## B. 研究方法

組織検査にて確定診断された IPH 13例、慢性肝炎 (CH) 7例、肝硬変 (LC) 18例を対象とした。また正常例 (NC) 8例についても検討を行った。

超音波装置は SIEMENS 社製 ACUSON S2000 を用い VTTQ mode で測定した。体表から 3cm に ROI を定め、上記対象群に対して肝臓と脾臓のせん断弾性波伝達速度 (Vs) を5回計測し平均値を求めた。

Figure. 1 Methods

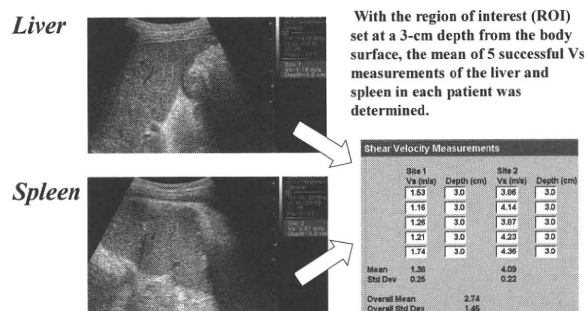
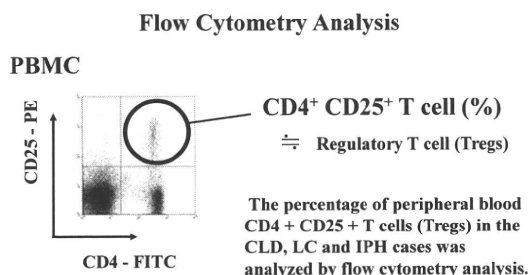


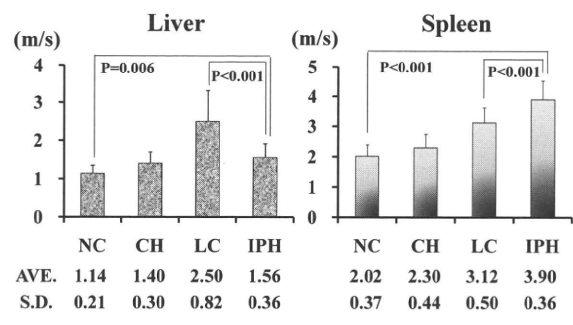
Figure. 2 Methods



### C. 研究結果

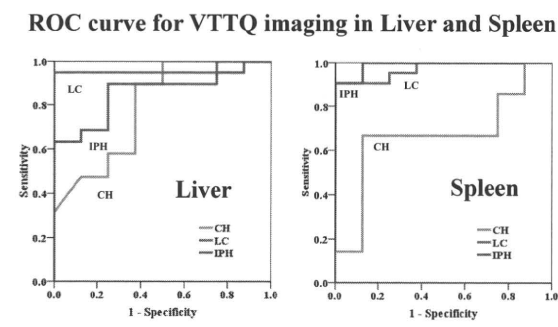
VTTQにて計測した肝硬度の平均値 (NC:CH:LC:IPH) は (1.14±0.21:1.43±0.30:2.50±0.82:1.56±0.36)m/secであった。IPHではLCに比べ肝硬度が低く (p<0.001)、CHと同程度であった (p=NS)。一方、脾臓に関しては、(NC:CH:LC:IPH) = (2.02±0.37:2.30±0.44:3.12±0.50:3.90±0.36)m/secで、IPHのほうがCHやLCよりも脾硬度が有意に高かった (p<0.001) (Figure 3)。

**Figure 3.** The Vs value of liver and spleen



次に、正常例を対照とし、CH、LC、IPHにおける肝臓・脾臓硬度 (Vs値) のROC曲線を作成した (Figure 4)。

**Figure 4.**



肝臓に対するVTTQ測定のアUC値はCH、LC、IPHそれぞれ0.79、0.96、0.86であった (いずれもNCに対して)。また脾臓に対するアUC値は、それぞれ0.67、0.97、0.99であった (Table 1)。またIPHにおいて、肝硬度 (Liver-Vs) のcut-off値を1.23m/secに設定すると感度89.5%、特異度75.0%であったが、脾硬度 (Spleen-Vs) のcut-off値を2.88m/secにした場合には感度90.5%、特

異度100%であった (Table 2)。即ち、IPHとNCの鑑別診断に際しては、肝臓よりも脾臓に対して硬度測定を行うほうが優れていることが判明した。またLCに関しては、肝硬度測定の方が高い感度を示していた。

**Table 1.**

	Liver			Spleen		
	CH	LC	IPH	CH	LC	IPH
AUC	0.79	0.96	0.86	0.67	0.97	0.99
P value	0.018	<0.001	0.004	0.172	<0.001	<0.001
95%C.I.	0.60-0.99	0.88-1.00	0.71-1.00	0.45-0.88	0.92-1.00	0.96-1.00

Analyzed by SPSS 1.6 j software

**Table 2.**

	Liver			Spleen		
	CH	LC	IPH	CH	LC	IPH
Cut off (m/s)	1.14	1.54	1.23	2.44	2.61	2.88
Sensitivity (%)	89.5	94.7	89.5	66.7	90.5	90.5
Specificity (%)	62.5	100	75.0	87.5	100	100
PPV (%)	66.7	100	89.5	80.0	100	100
NPV (%)	83.3	88.9	75.0	77.8	80.0	88.9

末梢血液中の制御性T細胞 (Tregs) をリンパ球当たりの割合で測定すると、IPHでは有意に低下しており、血液1μl当たり中のカウント数でも低値をしめした (Figure 5)。したがって、IPHの成因には免疫学的関与の可能性があったと思われる。

また、脾臓の大きさをSpleen Index (木村法)

**Figure 5.**

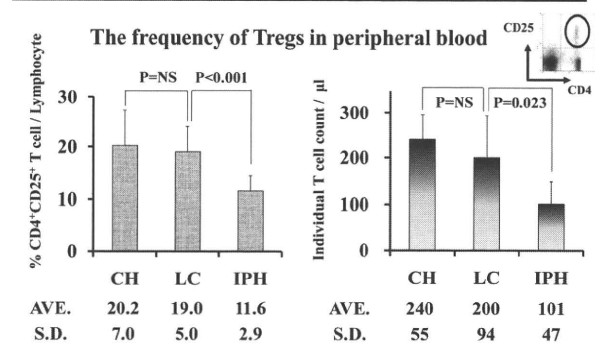
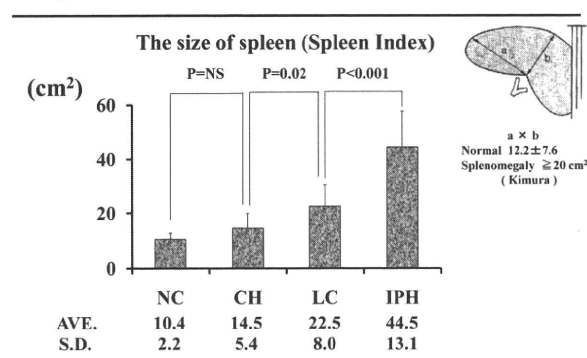


Figure 6.



にて測定すると、IPH では $44.5 \pm 13.1 \text{ cm}^2$ で、CH や LC に比べ有意に上昇していた (Figure 6)。

#### D. 考 察

VTTQ による測定で IPH の肝硬度は LC よりも低く、CH と同程度であった。また脾硬度は CH や LC よりも高かった。以上のことから IPH は比較的やわらかい肝臓と硬い脾臓を呈する疾患であると考えられる。ROC 曲線を基に肝硬度 (Liver-Vs) の cut-off 値を IPH 対 NC で  $1.23 \text{ m/sec}$  と設定とした場合よりも、脾硬度 (Spleen-Vs) の cut-off 値を  $2.88 \text{ m/sec}$  と設定した方が特異度は高かった。つまりこのことは、IPH が脾臓の硬度上昇を特有とすることを意味しており、診断においては肝硬度計測よりも脾硬度計測が有用であるといえる。しかし、LC においては脾硬度よりも肝硬度測定の方がやや感度が高い。肝疾患の鑑別においては肝・脾両方の硬度測定が必要と考えられる。

末梢血液中の制御性 T 細胞の存在割合は IPH で有意に低下していた。IPH の成因に免疫学的な関与が影響している可能性がある。また、IPH で脾腫を呈し脾硬度が上昇する原因についてもこれらの免疫学的な影響があるのかもしれないが、今後更なる検討を有す。

IPH は肝内末梢門脈枝の閉塞が原因だといわれているが、その成因については明らかになっていない。確定診断には肝臓組織検査と血管造影検査が必須で、それらの検査は侵襲的であるため入院が不可欠となる。VTTQ による肝・脾硬度計測と末梢血液中の制御性 T 細胞測定、および脾腫測定で IPH と

確定診断することが可能となれば、非侵襲的であるため被検者にとって大変有用であると考えられる。

#### E. 結 論

IPH は LC に比べ肝硬度が低く CH と同等であったが、脾硬度は CH や LC よりも高値であった。脾硬度の上昇が IPH の特徴である可能性がある。他の肝疾患との鑑別には VTTQ による肝・脾硬度測定が有用であり、制御性 T 細胞測定と脾腫計測も診断の一翼を担うと思われた。

#### F. 文 献

- 1) Friedrich-Rust M. Noninvasive Assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. Radiology 2009; 252: 595-604
- 2) 飯島尋子 Acoustic radiation force impulse による非侵襲的肝線維化診断法の有用性 肝臓 2010; 51: 54-55

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

無し

##### 2. 実用新案登録

無し

##### 3. その他

無し



## 慢性肝疾患における肝内脈管の形態変化 —ソナゾイド造影超音波 MFI による解析

研究分担者 森安 史典（東京医科大学消化器内科教授）

### 研究要旨

肝硬変は病理形態学的に、びまん性の再生結節形成と線維性隔壁に特徴付けられるが<sup>(1)</sup>、肝内の血管構築の改変も重要な病理組織学的変化であり、門脈圧亢進症の病態に深く関与している。

肝硬変における、肝内の血管構築の改変は以前より報告されている。Daniel らは<sup>(2)</sup>肝硬変モデルの動物に血管造影を行い、門脈枝の走行の不整と肝実質の造影性の低下を報告している。さらに、Popperらは<sup>(3)</sup>肝硬変の剖検肝を用いた検討で、門脈—肝静脈の短絡が生じることを報告し、そのことが、肝硬変症の病態の進展に重大な影響を与えるとしている。しかし、これらの報告は肝硬変モデルの動物やヒトの剖検肝での検討であり、ヒトの、しかも生理的な条件下で、慢性肝炎や肝硬変における肝内の脈管の形態的な変化を報告したものはない。

造影超音波は空間・時間分解能に優れ、これらの点において CT や MRI を凌駕している。さらに、東芝の新しい超音波の造影手法である micro-flow imaging (MFI; Toshiba, Otawara, Japan) 一画像ピクセル毎の最大輝度保持を行う手法である—により、微細な血管であっても、その形態を連続的に、しかも実時間に描出することが可能である<sup>(4-6)</sup>。加えて、超音波造影剤は CT や MRI の造影剤とは異なり径2-3 $\mu\text{m}$ のマイクロバブルで出来ている。そのため、血管外への染み出しはないと言われている<sup>(7)</sup>。したがって、マイクロバブルを用いた MFI による造影超音波検査は、血管形態を描出する手法として非常に有用と考えられる。

### 共同研究者

杉本勝俊（東京医科大学消化器内科）  
市村茂輝（東京医科大学消化器内科）  
目時 亮（東京医科大学消化器内科）  
平良淳一（東京医科大学消化器内科）  
今井康晴（東京医科大学消化器内科）

の仮説が正しいとすると、門脈枝の形態的变化を解析することにより、肝線維化の程度を評価可能かどうか検討する。

### A. 研究目的

肝臓の線維化が増加するにつれて、門脈枝の形態的变化（分岐角度の鈍角化；走行の不整；消失）が強く出現するといった仮説を立てた。本研究の目的は、第1にこの仮説の正当性を立証する。第2に、こ

### B. 研究方法

#### 対象と方法

#### 患者

2007年12月から2008年12月までに、当院で肝生検を行った60名の連続した患者を対象とした。その内、高度の脂肪肝のため、造影超音波画像が不良であった3名と、生検所見が、肝線維化の評価に不十分と考えられた6名の患者は、本研究の対象から除

外した。したがって、本研究は51名の患者を対象とした。その内訳を Table 1 に示す。

Table 1. Causes of Liver Disease

Cause	No. of patients
Hepatitis C virus	36 (70.6%)
Hepatitis B virus	4 (7.8%)
Alcohol intake	2 (3.9%)
Alcohol intake, hepatitis B virus	1 (2.0%)
Autoimmune hepatitis	2 (3.9%)
Hepatitis C virus, autoimmune hepatitis	1 (2.0%)
Unclassified	5 (9.8%)
Total	51 (100%)

### 正常症例

2007年12月から2008年12月までに、以下の条件を満たす11名の連続した患者を対象とした：肝細胞癌やその他のびまん性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease、nonalcoholic steatohepatitis）のサーベイランス目的で造影超音波検査を行った患者ではない；インフォームドコンセントを行い同意が得られている；肝疾患のリスクファクターを有さない患者である（過度の飲酒歴、ウイルス性肝炎、および薬物乱用歴）；造影超音波検査を行った日から1カ月以内に行った肝機能検査値が正常である；ウイルスマーカーが陰性である。

### 観察者実験のトレーニング症例と同一症例で造影超音波検査を2度施行した症例

観察者実験で使用するインターフェースの操作や、評価方法に慣れる目的で、62症例の内の5症例をトレーニング症例として使用した（4症例は肝生検症例、1症例は健常例）。したがって、本研究では最終的に57名の患者：（35 男性、12 女性；平均年齢、64.2±14.3歳）と10例の健常例：（5 男性、5 女性；平均年齢、42.2±10.8歳）を対象とした。

さらに、造影超音波検査の再現性（信頼性）を評価する目的で、51名の患者の内22名と11名の健常例の内5名（計27症例）に対し同一症例に2度の造影超音波検査を行った。その際には、観察する右肋間を2回の検査で変更し、同一のオペレータが検査を行った。

### 造影超音波検査

MFI は、高音圧送信によりスキャン断面内のマイクロバブルを壊し、その後再還流の様子を、画像ピクセル毎の最大輝度を保持することにより映像化する造影手法である。この手法により、微細な血管を連続的に、しかも実時間に描出することが可能である<sup>(4, 6)</sup>。

用いた超音波造影剤はソナゾイド（Daiichi Sankyo, Tokyo, Japan）であり、0.5ml をボラス静注して使用した。超音波診断装置は東芝 AplioXG（Toshiba, Otawara, Japan）を用い、3.75MHz のコンベックスプローブ（PVT-375BT）を使用した。

全ての造影超音波検査は、患者の右肋間より施行した。造影超音波の設定は以下のとおりである：デプスは体表から5cm；フォーカスは体表から4cm；フレームレートは15fps；ダイナミックレンジは35dB。音圧は低音圧（<0.2）とし、造影剤を静注後、肝実質の染影がピークに達した時点でMFIを行った。動画像は、高音圧送信後の20秒間を記録し、オフサイトでの解析に使用した。

### 組織学的検討

肝生検を行った47名の患者は、全て右肋間から超音波ガイド下で、18ゲージの生検針（Angiotech、FL、USA）を使用して行った。全ての肝組織検体は、超音波結果および臨床経過を知らない、経験のある病理医が評価した。肝線維化の程度は以下のように新犬山分類<sup>(8)</sup>を用いて評価した：スコア0、線維化なし；スコア1、門脈域の線維性拡大；スコア2、線維性架橋形成；スコア3、小葉のひずみを伴う線維性架橋形成；スコア4、肝硬変。

### 画像特徴

本研究では、肝線維化の進展に伴い顕在化すると考えられる3つの画像特徴を使用した。その3つの画像特徴は以下に示すとおりである：A；門脈枝の分岐角度の鈍角化（angle widening of portal-vein branching）；B；門脈枝の消失（tapering and interruption of portal-vein branches）；C；門脈枝の走行の不整（tortuosity and meandering of the

portal-vein branching)。これらの画像特徴の例を Fig.1-3 に示す。

### 観察者実験

MFI の動画像は、7 名の肝臓造影超音波検査の経験がある消化器内科医が読影を行った。各読影医は、生検結果、臨床情報、および超音波以外の画像所見は知らされていない。そして各読影医は、各画像特徴の程度について、モニターに表示されるスケールバーに、連続確信度法<sup>9)</sup>により評定を行った。この方法では、読影医がスケールバーの自由な位置に、各自の評価基準に従って評定することが可能である。

全ての読影実験で、カラー LCD モニター (Flex scan S1961-S; EIZO, Ishikawa, Japan) を使用した。読影医の集中力を維持するために、計84症例を3セットに分けて (28 cases×3 set) 実験を行った。

### 主観的判断の基準

本研究では、健常症例を基準として、各画像特徴 (門脈枝の鈍角化、消失、走行の不整) について評定を行った。しかし、それ以外の明確な判断基準は用いなかった。その代わりに、5つのトレーニング症例とその回答例を本実験前に提示することで、各読影医の主観的な判断基準の標準化を図った。

### 統計学的解析

各画像特徴の確信度と、新犬山分類の線維化スコアとの相関を、ピアソンの相関係数で評価した。また各画像特徴により、新犬山分類の線維化ステージを2つに分けた場合の診断能は、receiver operating characteristic (ROC) 解析により評価した。ROC 解析は ROCKIT0.9B (University of Chicago, Chicago, IL) を使用して行った。最終的に、感度、特異度、陽性および陰性反応的中度を95%信頼区間とともに算出した。

また、ピアソンの相関係数は MFI の再現性 (信頼性) を評価する目的でも使用した。ピアソンの相関係数では、0.00-0.20は poor agreement ; 0.21-0.40、fair agreement ; 0.41-0.60、moderate

agreement ; 0.61-0.80、good agreement ; 0.81-1.00、excellent agreement とした。ROC 解析以外の統計解析は全て、SPSS 11.0 (SPSS, Tokyo, Japan) を使用して算出した。

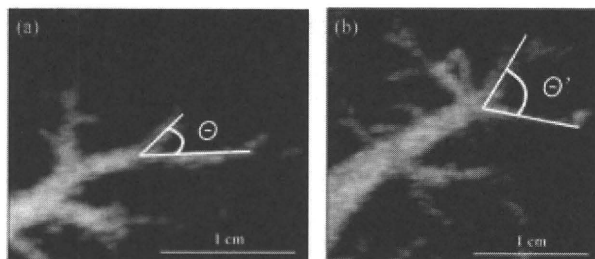


Fig. 1 — These contrast-enhanced US images with micro-flow imaging (MFI) show the sign of angle widening of portal-vein branching (a, b). The angle of portal veins with F2 disease (b) is wider than that of portal veins with normal liver (a).

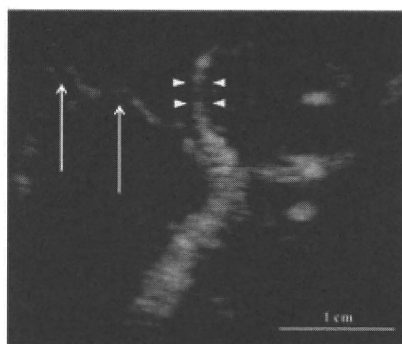


Fig. 2 — This contrast-enhanced US image with micro-flow imaging (MFI) shows signs of tapering (arrowheads) and tortuosity (arrows) of portal-vein branches.

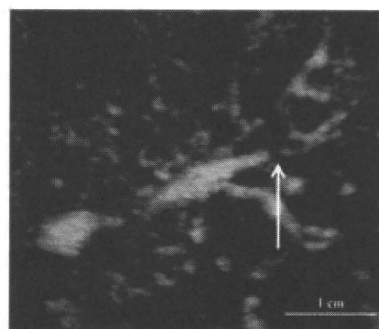


Fig. 3 — This contrast-enhanced US image with micro-flow imaging (MFI) shows the sign of interruption of portal-vein branches (arrow).

### C. 研究結果

#### 線維化ステージ

本実験期間中に行った造影超音波検査および肝生検で、明らかな有害事象を経験しなかった。肝生検を行った47症例の、新犬山分類の線維化ステージを以下に示す：F0；0(0%)、F1；9(19.1%)、F2；15(31.9%)、F3；9(19.1%)、F4；14(29.8%)。MFIの各画像特徴の評定結果と、新犬山分類の線維化ステージとの関係性を評価する際に、健常症例を normal 群として評価を行った。同一症例で2回の造影超音波検査を行った27症例の、新犬山分類の線維化ステージは以下のとおりであった：normal；4(14.8%)、F1；4(14.8%)、F2；7(25.9%)、F3；2(7.4%)、F4；10(37.0%)。

Figure 4 に示すように、各 MFI の画像特徴の主観的な確信度は、組織学的な線維化ステージが上昇するにつれて高くなり、各 MFI の画像特徴と組織学的線維化ステージの間には高い正の相関を認めた：画像特徴 A：門脈枝の分岐角度の鈍角化 ( $r = 0.794$ ,  $P < .001$ )、B：門脈枝の消失 ( $r = 0.784$ ,  $P < .001$ )、C：門脈枝の走行の不整 ( $r = 0.806$ ,  $P < .001$ )。Fig.5-7 に、組織学的な肝線維化ステージの上昇に伴う、肝内脈管の形態的变化を示す。

#### ROC 解析

Normal 群を除いた、新犬山分類の各線維化ステージを2つのカテゴリー (F1 vs. F2-4、F1-2 vs. F3-4、F1-3 vs. F4) で分類した時の、各 MFI の画像特徴における ROC 曲線下面積による診断能を Table2 に示す。

F1 vs. F2-4 で2つのカテゴリーに分類した場合、最も ROC 曲線下面積が大きかったのは、画像特徴 B (門脈枝の消失) を用いた場合であり、ROC 曲線下面積は 0.964 であった。同様に、F1-2 vs. F3-4 で2つのカテゴリーに分類した場合は、画像特徴 C (門脈枝の走行の不整) を用いた場合であり、ROC 曲線下面積は 0.968 であった。F1-3 vs. F4 で2つのカテゴリーに分類した場合は、画像

特徴 A (門脈枝の分岐角度の鈍角化) を用いた場合であり、ROC 曲線下面積は 0.910 であった。

最適なカットオフ値で分類した場合の、感度、特異度、陽性および陰性反応的中度を Table3 に示す。

Table2. Average AUC Values of Each Image Feature of MFI According to the New Inuyama Score

Image feature	F1 vs. F2-F4	F1, F2 vs. F3, F4	F1-F3 vs. F4
A	0.951 (0.859, 0.987)	0.955 (0.890, 0.985)	0.910 (0.820, 0.962)
B	0.964 (0.899, 0.990)	0.950 (0.881, 0.982)	0.905 (0.814, 0.958)
C	0.952 (0.845, 0.990)	0.968 (0.913, 0.991)	0.905 (0.811, 0.960)

Table3. Diagnostic Accuracy of MFI with Use of Optimizing Cut-off Values

	F1 vs. F2-F4	F1, F2 vs. F3, F4	F1-F3 vs. F4
Sensitivity (%)	87.7 (82.8, 89.2)	91.4 (82.5, 96.0)	95.8 (83.1, 99.2)
Specificity (%)	92.3 (70.9, 98.6)	91.4 (82.5, 96.0)	80.4 (73.8, 82.2)
Positive predictive value (%)	98.0 (92.6, 99.6)	91.4 (82.5, 96.0)	71.9 (62.3, 74.4)
Negative predictive value (%)	63.2 (48.5, 67.5)	91.4 (82.5, 96.0)	97.4 (89.3, 99.5)

#### MFI の再現性の評価

各画像特徴において、MFI を同一症例で2度施行した症例の、各読影医の評定平均値の相関係数は以下に示すとおりである：0.831、A (脈枝の分岐角度の鈍角化)；0.828、B (門脈枝の消失)；0.854、C (門脈枝の走行の不整) であった 0.838 [平均] ± 0.01 [標準偏差]。

