

<研究 2 >

HVPG の実測値と、門脈における血管血流解析シミュレーションにより計算した門脈本幹における血管モデルの門脈圧（計算値）の比較を（図 2）に示す。

計算値は実測値に比べ約 10 分の 1 と低い値ではあったが、実測値と正の相関を示していた ($p < 0.001$)。また門脈圧が高い症例ほど門脈分岐部において渦巻き状の複雑な乱流が生じていることが明らかとなった（図 3）。

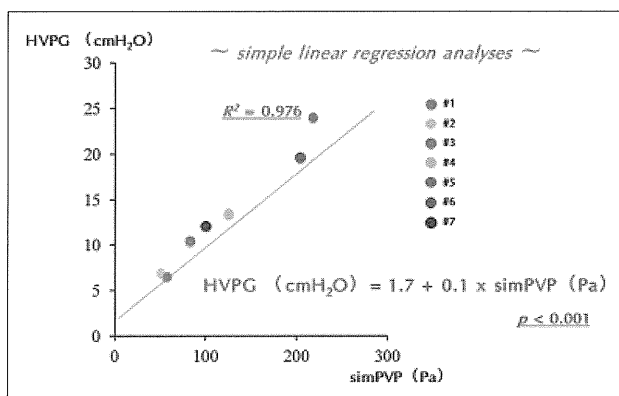


図 2

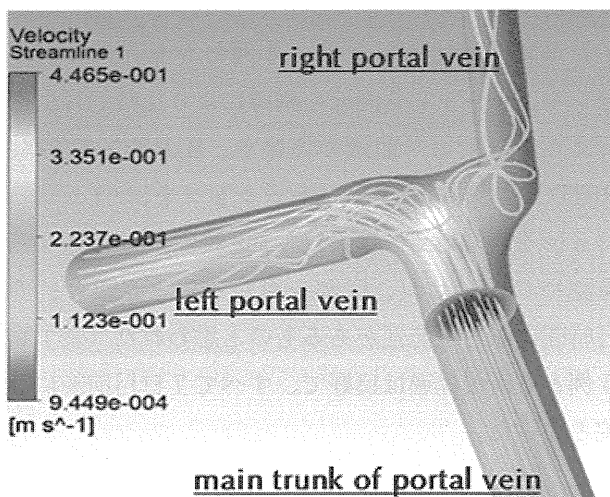


図 3：流速とストリームラインの解析
門脈の一次分枝付近に乱流が認められる。

D. 考 察

医用画像によるフライスルー軌跡解析とカテーテル挿入シミュレーションは、B-RTO において所要

時間の短縮と治療適応の拡大をもたらす可能性がある。

流体解析を生体に応用した報告は少なく (3)、in vivo における精度検証は希少であり、観血的手技 (HVPG) により測定した実測値との比較の意義は高い。今回は 7 例での検討であるが、HVPG とは相関関係を示していた。

医用画像を用いた IVR 治療のシミュレーションおよび血管血流解析シミュレーションは臨床応用可能であり、より高精度になれば、B-RTO を中心とした門脈圧亢進症患者の治療方針決定に重要な役割を果たすばかりでなく、他の疾患に対する血管内ステント挿入術、人工血管を使用したシャント手術などさまざまな血管内治療の治療前シミュレーションにも有用であると考えられる。

E. 結 論

医用画像を応用した 3 次元フライスルー軌跡解析シミュレーションおよび流体力学的シミュレーションは、門脈血行異常症患者に対する治療適応の拡大に貢献できる可能性がある。

F. 文 献

- 1) Hayashi Y, Mori K, Hasegawa J, et al. A method for detecting undisplayed regions in virtual colonoscopy and its application to quantitative evaluation of fly-through methods. Acad Radiol 2003;10:1380-91
- 2) Matsubara M, Watanabe M, Watanabe S, et al. Fluid Dynamic Study on Budd-Chiari Syndrome: Sensitivity Study of Vessel Reconstruction on Image-Based Simulation. Journal of Biomechanical Science and Engineering 2007;2:69-80
- 3) Paul R, Klaus S, Siess T, et al. Assessment of Hemolysis Related Quantities in a Microaxial Blood Pump by Computational Fluid Dynamics 2001;25:341-347

- 4) Coriat R. Computed virtual chromoendoscopy system: a new tool for upper endoscopy? Gastroenterol Clin Biol. 2008;32:363-9
- 5) Osawa K. Diagnosis of endoscopic Barrett's esophagus by transnasal flexible spectral imaging color enhancement. J ournal of Gastroenterol. 2009; 44: 1125-32

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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

門脈血行動態からみた門脈血栓症の臨床病態について

研究分担者 松谷 正一（千葉県立保健医療大学健康科学部看護学科教授）

研究要旨

門脈血栓の形成機序解明とその制御は門脈血行異常症の予後向上を図る上で重要である。そこで本研究では、超音波ドプラによる門脈血流の解析により血栓症の背景となる血行異常について検討を行った。まず、肝硬変や特発性門脈圧亢進症では健常者に比べて門脈血流速度の低下がみられた。特に特発性門脈圧亢進症では血栓発症例での血流速度低下が顕著であったことから、血栓形成の背景因子として重要と考えられた。また門脈内では血流速度分布の非対称性がみられ、腹側の門脈壁近傍の血流速度は背側に比べて低下していた。門脈幹では腹側での血栓が高頻度であったことから、血栓の形成とこのような局所的な血流速度低下との関連が示唆された。門脈血行異常症では門脈血流速度低下などの血行動態異常が血栓形成の背景因子として重要と考えられた。

研究協力者

水本 英明（船橋市立医療センター消化器内科）

B. 研究方法

A. 研究目的

門脈血行異常症では門脈血栓の形成が高頻度である。また門脈血栓は門脈血行異常症の発症や病態の進展に深く関わることから、その形成機序の解明と制御は門脈血行異常症の診療効果や予後改善を図る上で重要となる^{1,2}。しかし門脈系にのみ血栓が形成される機序については、十分に明らかにされていない。血栓の形成には、血液の過凝固性、血管内皮や血流の異常が複雑に係わることが知られている³。門脈血行異常症では、発症の要因に加えて長期の門脈圧亢進状態に伴う様々な血流異常が門脈系に生じる⁴。そこで、本研究では、門脈血行動態からみた門脈血行異常症における血栓形成関連因子について検討を行った。

検討 1. 門脈血流速度と血栓形成との関連について

門脈血栓を伴わない肝硬変症（LC）204例、特発性門脈圧亢進症（IPH）21例ならびに対照とした非肝疾患56例において門脈幹での血管径と血流速度を検討した。検討には超音波を用い、門脈幹の中央部付近にて、自然呼吸下での計測を行った。また超音波ドプラでは血管径に近似したサンプル幅を用いて時間平均血流速度を計測した。対象例中LC 16例、IPH 8例では、血流計測後の経過で門脈幹での血栓形成がみられたことから、これらの例では血栓発症前の血流速度を血栓非合併例と比較した。

検討 2. 門脈内での局所的な血流速度と血栓形成との関連について

LC 6例、非LC 6例において、門脈幹における局所的な血流速度を超音波ドプラにより検討した。超音波ドプラではサンプル幅を最小に設定して、門

脈幹の腹側ならびに背側の門脈壁近傍での血流速度を計測した。また門脈幹に片側性の血栓がみられた31例において血栓の形成部位を超音波により検討した。門脈幹の描出は右季肋部での右斜走査により行い、縦断像での体表側を腹側とし、深部側を背側とした。

平均値の差の検定にはKruskal-Wallis検定、Mann-Whitney U検定、二群間の頻度の比較には χ^2 検定を用いた。

C. 研究結果

1. 門脈血行異常症における門脈血行動態について

門脈径の検討ではLC、IPHともに対照例に比べて径の増大がみられた(平均±SD 対照:9.7±1.3mm、LC:11.8±2.2mm、IPH:11.1±3.5mm)。また血流速度は対照、LC、IPHの順に低下していた(図1)。

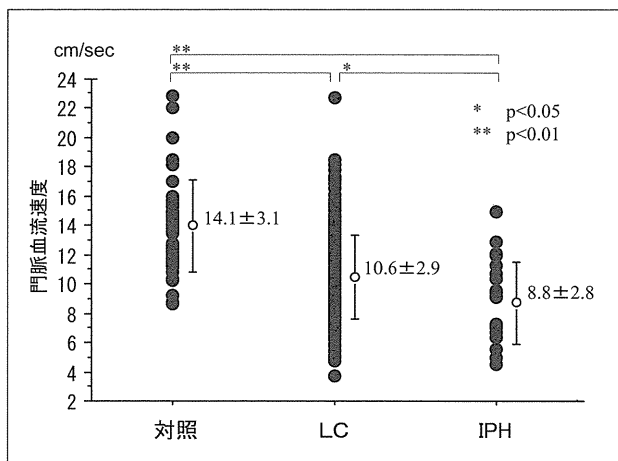


図1. 対照、肝硬変症、特発性門脈圧亢進症における門脈血流速度

2. 門脈血栓発症例における門脈血行動態について

血栓発症例ではLC、IPHともに血栓非発症例に比べて血流速度が低値を示した(LC 非血栓例:10.7±2.9cm/sec、血栓例:8.8±1.8cm/sec IPH 非血栓例;10.1±2.8cm/sec、血栓例;6.9±1.4cm/sec)(図2、3)。特にIPHでは血栓発症例での血流速度低下がLCに比べて顕著であった(図4)。

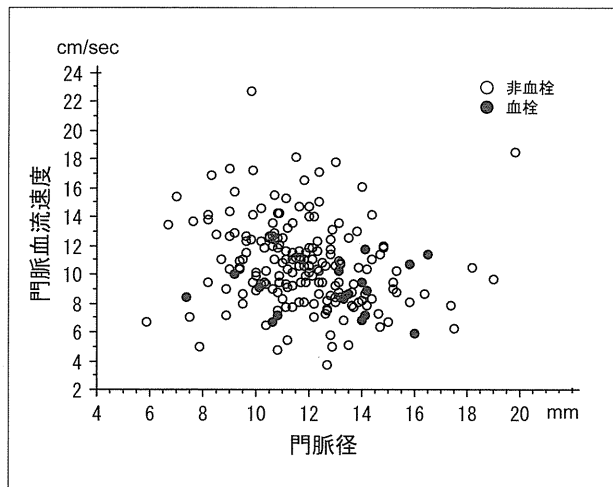


図2. 門脈血栓の発症からみた肝硬変における門脈血行動態

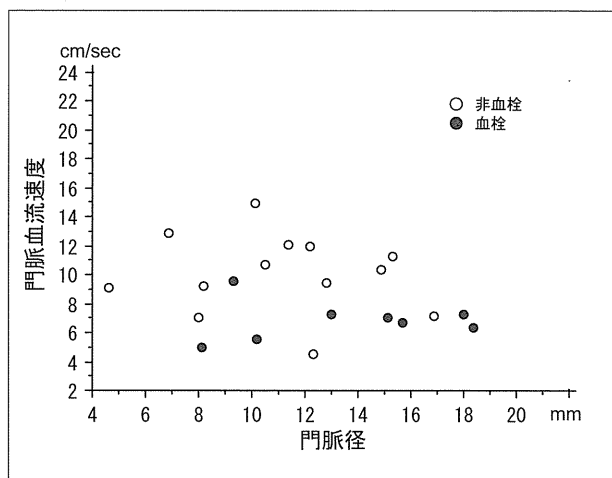


図3. 門脈血栓の発症からみた特発性門脈圧亢進症の門脈血行動態

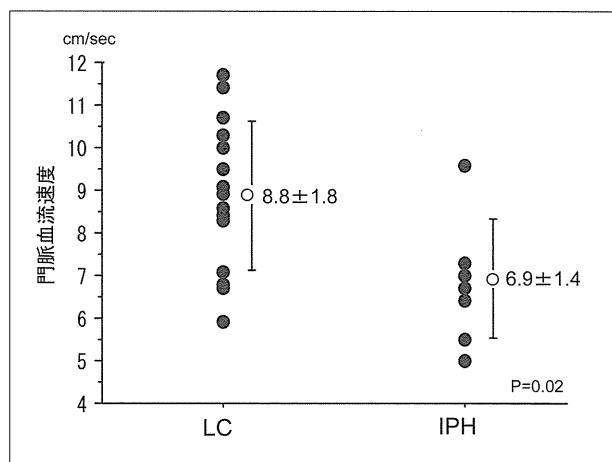


図4. 肝硬変、特発性門脈圧亢進症での門脈血栓発症例における門脈血流速度

3. 門脈内における血流速度分布について

門脈幹内での局所的な血流速度を検討したところ、腹側の門脈壁近傍での血流速度は背側門脈壁近傍での速度に比べて低速であった（図5、6）。

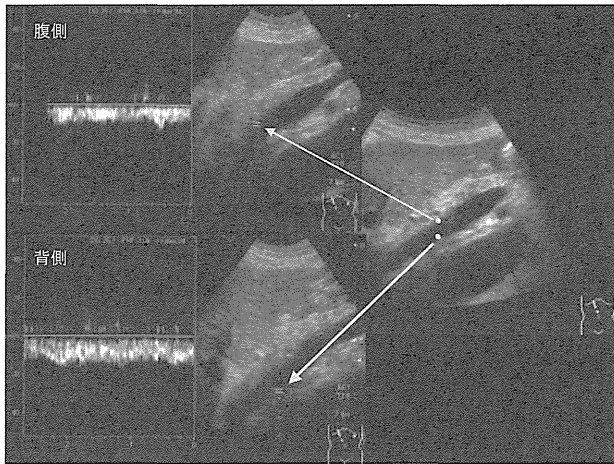


図5. 門脈壁近傍における血流速度の計測

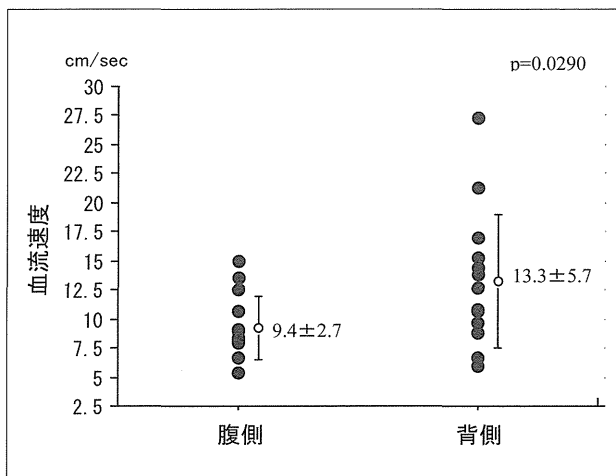


図6. 門脈壁近傍における血流速度の比較

4. 門脈内における血栓形成部位について

門脈幹での非閉塞性血栓の付着部位は、腹側の門脈壁での付着が背側壁に比べて高頻度にみられた（腹側：28例 90.3%、背側：3例 9.7%、 $p < 0.01$ ）。

D. 考 察

血栓形成の背景因子としては、従来、血管内皮細胞障害や血液成分における凝固関連因子の異常ならびに血流の停滞や乱れによる凝固の促進が関係する

ことがVirchow's triadとして知られている³。しかし門脈血栓の原因疾患は多岐にわたることから、その要因も実際には複雑なことが予想される⁵。原因疾患のなかでも消化管や膵・胆道の炎症、感染症ならびに外傷や腹部手術に起因するものは、門脈壁への直接的な侵襲が血栓形成の要因になるものと考えられる。しかしLCやIPHなどの門脈血行異常症や門脈圧亢進症では門脈血栓が高頻度であるものの、門脈系にのみ血栓が形成される機序については十分に明らかにされていない。欧米では、門脈血栓症の原因として、血液中の凝固関連因子に関する遺伝子変異や潜在性の骨髄増殖性疾患に伴った血液の過凝固性が関与することが報告されている。しかし、我が国での例では、このような異常の報告は少ない。血液の過凝固性については、自験例において抗凝固因子の変化と門脈血栓形成との関連について検討を行ったところ、LCでは肝細胞機能の低下に伴った抗凝固因子の低下例で血栓が多くみられた。しかしIPH例では同様の傾向がみられなかったことから、門脈圧亢進症に伴う門脈血栓の形成には、原因疾患により背景因子が異なることが推察された⁶。

血栓形成の背景と考えられる因子としては血流の異常も重要である。血流の停滞や乱れは血小板の凝集やトロンビン濃度の上昇をきたすことにより血栓形成を促進することが考えられている。LCやIPHでは、健常者に比べて門脈血流速度の低下がみられる。これは門脈圧亢進症に伴った門脈血流抵抗の増大や門脈大循環短絡路の発達が複雑に係わって生じる現象であり、門脈圧亢進症における基本的な病態と考えられる⁷。そこで、このような血流速度の低下と血栓形成との関連を検討してみると、血栓発症例の血流速度は非発症例に比べてさらに低値であった。このことから門脈圧亢進症における門脈血栓形成には、このような血流速度の低下が重要な因子となることが考えられた⁸。特にIPH例ではLC例に比べてさらに血流速度の低下が顕著であったことから、IPHで門脈血栓が高頻度であることの背景にはこのような血流の停滞が深く関与することが示唆さ

れた。

血管内の血液の流れは、通常、血管の中心部が最も速く血管壁に近づくにつれて血流速度が低下していくものと考えられている⁹。そこで、今回、血栓形成の観点から門脈幹内での局所的な血流速度の差について検討を試みた。超音波ドプラによる計測であることから、計測の部位は限定されるが、門脈幹での腹側壁と背側壁近傍で血流速度の計測を試みたところ、腹側での血流速度が背側に比べて低速となる傾向がみられた。そこで、このような観点から門脈幹での血栓の形成部位を検討したところ、血栓の付着する部位にも差がみられ、背側に比べて腹側壁での付着が高頻度であった。今回の検討は限られた血流計測点での結果であったことから、門脈内の流れの全体像を評価することはできないが、このような局所的な血流の異常も血栓形成の背景になることが示唆された。門脈幹内での血流速度分布が非対称性になることの原因はあきらかではない。前述のような基本的な流れ方は血管の分岐部や合流部では様々に変化することが知られている⁹。従来、門脈幹では脾静脈と腸間膜静脈からの血流が合わさることから、門脈内で異なった stream line を形成するとの考え方もあり、このような現象が今回の結果と関連することも推測される。合流と分岐が複雑な門脈系では、層流のような基本的な流れ方に加えて、様々な流れの変化が生じていることが予想される。血栓形成と関連する流れ方の特徴については今後も検討を要するものと考えられる。また血管壁近傍の血流は、血管壁や内膜の異常による影響も受ける。特に IPH では LC に比べて長期にわたる門脈圧上昇の影響を受ける。そのため圧負荷による門脈壁の変化も生じるものと考えられ、血流の異常と合わせて血栓形成の背景となることが推察される¹⁰⁻¹¹。

E. 結 論

門脈血行異常症では門脈血流速度の低下が門脈血栓形成の背景となり、特に IPH での血栓形成に深

く関わることを示された。また門脈内では局所的な血流速度の相違がみられ、血栓形成部位との関連がみられた。門脈血流の異常は血栓形成の背景因子として重要と考えられた。

参考文献

- 1) Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver Int* 2005; 25: 978-983.
- 2) Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transplantation* 2010; 16: 83-90.
- 3) Mitchell RN. Thrombosis. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease* 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 130-135.
- 4) Ohnishi K, Saito M, Sato S, et al. Portal hemodynamics in idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) Comparison with chronic persistent hepatitis and normal subjects. *Gastroenterology* 1987; 92: 751-758.
- 5) Deleve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1729-1764.
- 6) 松谷正一：門脈圧亢進症における血液凝固関連因子の検討—門脈血栓との関連について。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成 21 年度研究報告書 2010: 31-35
- 7) Moriyasu F, Nishida O, Ban N, et al. Measurement of portal vascular resistance in patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1986; 90: 710-717.
- 8) Zocco MA, Di Stasio E, De Chiristofaro R,

et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. J Hepatol 2009; 51: 682-689.

- 9) Burns PN. Hemodynamics. In: Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT, editors. Clinical applications of Doppler ultrasound 2nd edition. New York: Raven Press; 1995. p. 35-53.
- 10) 佐藤保則、北村星子、北尾 梓、中沼安二：特発性門脈圧亢進症の病理と形態. 肝胆膵 2010; 61: 133-140.
- 11) Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. Liver Int 2012; 32:199-213.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsutani S, Mizumoto H. To-and-fro waveforms in the left gastric vein in portal hypertension. Journal of Medical Ultrasonics 2012; 39: 101-104
- 2) 松谷正一：Retzius の静脈について. 日本門脈圧亢進症学会雑誌 2012; 18: 9-13
- 3) 松谷正一：バンチ症候群. 内科 2012; 109: 1232-1233
- 4) 松谷正一：静脈瘤結紮術既往・門脈内血栓例への抗凝固薬投与. 日本医事新報 2012; 4612: 52-53
- 5) 松谷正一、福沢 健、水本英明：左胃静脈血行動態の診断. 食道・胃静脈瘤 改訂第3版 村島直哉、國分茂博、近森文夫編. 日本メディカルセンター、東京、2012, p93-98.

2. 学会発表

- 1) 松谷正一 門脈血栓症の病態と対策
第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012年9月 東京
- 2) 石神智行、水本英明、今関 洋、高木いぶき、関 厚佳、小林照宗、安藤 健、丸山尚嗣、松谷正一 高度な門脈圧亢進症を呈した臍動静脈瘤の1例 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012年9月 東京
- 3) 平田 篤史、水本英明、石神智行、今関 洋、高木いぶき、関 厚佳、小林照宗、安藤 健、松谷正一 Dual B-RTO が有効であった十二指腸静脈瘤の1例. 第322回日本消化器病学会関東支部例会 2012年12月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得、実用新案登録なし

門脈圧亢進症に対する IVR 治療が全身循環に及ぼす影響

研究分担者 坂井田 功（山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学教授）

研究要旨

慢性肝疾患における門脈圧亢進症は、肝内血管抵抗上昇だけに限局する病態ではなく、全身内臓系循環亢進状態 (hyperdynamic circulation) を伴う systemic disease と捉えるべきである。当科ではこれまでに、慢性肝疾患患者における心機能・血管内皮機能に関する検討を行い、それらが肝障害・線維化の程度と密接に関連することを報告してきた。一方近年当科では、部分的脾動脈塞栓術 (PSE) やバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) など門脈圧亢進症に対する種々の IVR 治療を積極的に施行してきた。本研究では、それらの手技による心拍出量・血管拡張能などの変化を解析し、全身循環動態に及ぼす影響について検討する。

研究協力者

石川 剛（山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学）
松田 崇司（山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学）
岩本 拓也（山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学）

A. 研究目的

部分的脾動脈塞栓術 (PSE)・バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) が心機能・血管内皮機能などの全身循環動態に及ぼす影響を明らかにする。

B. 研究方法

2011年9月から2012年10月の間に当科で施行した PSE 12症例（表1-A）・B-RTO 11症例（表1-B）を対象とし、心機能・血管内皮機能および血清マーカーなどについて治療前と治療1ヶ月後の変化を比較・解析した。

表1-A：PSE 12症例

年齢	67.3 ± 9.7 歳
性別	男 / 女 = 7/5
成 因	HCV/NASH = 10/2
C - P	score 6.7 ± 1.8 点 class A/B/C = 6/6/0
目 的	IFN/ その他 = 3/9

表1-B：B-RTO 11症例

年齢	66.9 ± 11.7 歳
性別	男 / 女 = 5/6
成 因	HCV/Alcohol/ NASH = 5/3/3
C - P	score 7.2 ± 1.0 点 class A/B/C = 3/8/0
目 的	GV/SE = 7/4

〈検査・評価項目〉

- 1) 心臓超音波検査; Cardiac output (CO;L/min)
- 2) 血管内皮機能検査; Flow-mediated vasodilatation (FMD;%)
- 3) 血液検査; 一酸化窒素酸化物 (NO_x; μmol/L)
- 4) 門脈血流; Portal venous flow (PVF; mL/min)
- 5) 肝静脈楔入圧; Wedged hepatic venous pressure (WHVPmmH₂O)
- 6) 肝静脈圧較差; Hepatic venous pressure gradient (HVPGmmH₂O)

〈手 技〉

PSE は、高塚らが報告した手法¹⁾にて施行し、マイクロコイルとゼラチンスポンジを用いて脾臓の約70%を梗塞させた。

B-RTO は、金川らが報告した原法²⁾を overnight で完遂する変法にて施行し、排血路を50%ブドウ糖液と5%EOI (モノエタノールアミンオレイン酸塩・イオパミドール1:1混合液)を用いて塞栓した。

WHVP・自由肝静脈圧 (Free hepatic venous pressure, FHVP; mmH₂O) は、バルーンカテーテルを右肝静脈に挿入してそれぞれ測定し、その差より HVPG を算出した。

また、血管内皮機能を数値化するために施行した FMD 検査 (血流依存性血管拡張反応検査)³⁾の方法および算出式は以下の通りである。

- ① 15分以上の仰臥位安静 (超音波診断装置を用いて安静時右上腕動脈径を測定)
- ② 右前腕部に巻いた血圧測定用マンシェットを用いて収縮期血圧 +50mmHg の圧で5分間駆血
- ③ 駆血解除後に右上腕動脈径の変化を3分間計測
- ④ 算出式: FMD (%) = (拡張反応時最大血管径 - 安静時血管径) / 安静時血管径 × 100

C. 研究結果

〈検討 1, PSE〉

PVF の減少に伴って、WHVP, HVPG はいずれも有意に低下した。CO は 4.7 ± 2.0L/min から 4.2 ± 1.2L/min に、また FMD も 5.0 ± 3.4% から 4.2 ± 1.9% に明らかに減少した。一方、その過程において血管拡張物質である NO_x は 33.8 ± 23.0 μmol/L から 28.3 ± 16.7μmol/L に有意に低下した (表2)

表2: PSE前後の血行動態の変化

	Before	After (1M)
PVF (mL/min)	965.8 ± 342.1	879.8 ± 369.4
WHVP (mmH ₂ O)	250.0 ± 52.3	226.3 ± 47.4**
HVPG (mmH ₂ O)	158.8 ± 55.3	126.9 ± 56.6**
CO (L/min)	4.7 ± 2.0	4.2 ± 1.2
NO _x (μmol/L)	33.8 ± 23.0	28.3 ± 16.7*
FMD (%)	5.0 ± 3.4	4.2 ± 1.9

* p<0.05, ** p<0.01

〈検討 2, B-RTO〉

PVF の有意な増加に伴って、WHVP, HVPG はいずれも有意に上昇した。CO は 5.4 ± 1.7L/min から 4.5 ± 1.4L/min に有意に減少し、また FMD も 5.1 ± 2.0% から 4.4 ± 1.9% に明らかに低下した。一方、その過程において NO_x は 23.5 ± 13.4 μmol/L から 29.9 ± 18.1μmol/L に上昇傾向を示した (表3)

表3: B-RTO前後の血行動態の変化

	Before	After (1M)
PVF (mL/min)	780.6±202.8	1199.3±246.5*
WHVP (mmH ₂ O)	244.4±34.1	311.9±50.6*
HVPG (mmH ₂ O)	139.4±30.2	182.5±51.8*
CO (L/min)	5.4±1.7	4.5±1.4*
NO _x (μmol/L)	23.5±13.4	29.9±18.1
FMD (%)	5.1±2.0	4.4±1.9

* p<0.05

D. 考 察

慢性肝疾患における門脈圧亢進症は、肝内血管抵抗上昇だけに限局する病態ではなく、全身内臓系循環亢進状態 (Hyperdynamic circulation) を伴う systemic disease と捉えるべきである。

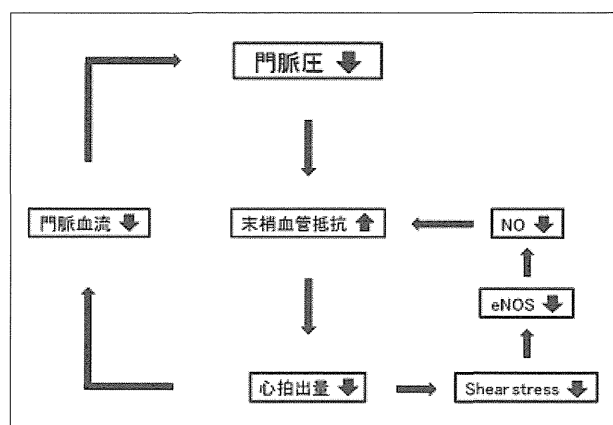
Hyperdynamic circulation に至る機序として、「門脈圧上昇⇒末梢血管抵抗低下⇒レニン-アンギオテンシン-アルドステロン (R-A-A) 系亢進⇒CO 増加⇒shear stress 上昇⇒NO 増加⇒末梢血管抵抗低下」という malignant cycle が考えられている⁴⁾。一方、慢性肝疾患患者においてはその重症度に従ってCOが増加し、またNO_xの増加に伴って血管内皮機能 (血管拡張能) が維持されることが報告されている⁵⁾。

食道胃静脈瘤、脾機能亢進に伴う汎血球減少、難治性胸腹水、肝性脳症は門脈圧亢進症の代表的な合併症であり、近年当科では脾機能亢進症に対してPSE、孤立性胃静脈瘤やシャント脳症に対してB-RTOを積極的に施行している。本研究ではそれらの手技によって生じる心機能・血管内皮機能などの全身循環動態の変化について検討することとした。

PSEにおいては、過去の報告通り門脈圧を反映するWHVP、HVPGがいずれも有意に低下し、それに伴ってCOが明らかに減少した。CO減少によってshear stressが低下することが示唆され、それを反映すべくNO_xの有意な低下が証明された。さらに、CO低下により門脈血流減少がもたらされ、PSE後の脾静脈灌流量減少による直接的な門脈圧降下に加えて、二次的な門脈圧低下効果が生じる可能性が示唆された (図1)。

B-RTOでは門脈-大循環シャントの血流を遮断させるためCOは有意に低下した。CO減少に伴うNO_xの低下が予想されたが、一方ではB-RTOによって有意に門脈圧上昇が生じるため、NO_xはむしろ増加傾向を示した。B-RTOによって血管拡張物質であるNO_xが増加傾向 (p=0.06) を示したに

図1; PSE後の全身循環の変化 (模式図)



もかわらず、FMDすなわち血流依存性血管拡張反応は低下傾向 (p=0.29) を呈した。FMDには様々なメカニズムが関与しており、安静時の血管径に対する反応性充血血管拡張反応を相対的割合として算出した値であるため、安静時の血管が既に拡張傾向にあればshear stressに対する拡張反応は低く、血管拡張能を過小評価する可能性も考えられる。

PSE後の血行動態の変化は比較的シンプルではほぼ想定通りであったが、B-RTOにおける変化は非常に複雑で現状ではそのプロセスが解明できとは言えない。今後さらに症例数を増やすことによって、それらが心機能・血管内皮機能などの全身循環動態に及ぼす影響が明確にされると期待したい。また肝臓と他臓器の相関が注目される昨今、門脈圧亢進症を伴う慢性肝疾患と心・肺・腎との関連性についてさらに解析していくことが必須と思われる。

E. 結 論

PSEおよびB-RTOが全身循環に及ぼす影響について検討した。PSEによってCO, NO_x, FMDはいずれも明らかに低下した。一方、B-RTOによってCOは有意に低下したが、NO_xの軽度増加とFMDの軽度低下という相反する結果が得られた。今後のさらなる検討により、門脈圧亢進症に対するIVR治療が心機能・血管内皮機能に及ぼす影響について解明していきたい。

F. 文 献

- 1) Shimizu H. *et al.* Partial splenic embolization reserves insulin resistance in patients with Liver cirrhosis. *Inter Med* 2009; 48: 747-751
- 2) 金川博史 他. バルーン下逆行性経静脈的塞栓術 (Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) による胃静脈瘤の1治験例. *日消誌* 1991; 88: 1459-1462.
- 3) Corretti MC. *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 257-265
- 4) Schrier RW. *et al.* Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157
- 5) Suenaga H. *et al.* Arteriosclerosis and vascular endothelial function in chronic Liver disease. *Bull Yamaguchi Med School* 2010; 57: 33-40

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

1. 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

各種肝疾患の診断・治療における超音波 elastography の臨床的意義

研究分担者 森安 史典（東京医科大学内科学第四講座）

研究要旨

近年、組織の硬さを計測し組織性状を診断する Elasticity imaging（弾性映像法）が注目を集め、多くの装置に搭載され急速に普及している。当科では Elasticity imaging に使用する超音波画像診断装置として定量的に組織弾性をリアルタイムで測定・表示することを可能にした ShearWave Elastography（SWE）を導入している。慢性肝疾患における肝線維化の程度を非侵襲的に評価できるだけでなく、急性肝炎や肝腫瘍、特に肝細胞癌（HCC）の診断や、ラジオ波焼灼療法（RFA）などの局所療法後の治療効果判定に役立つのではと考えており、検討結果を報告する。

研究協力者

平良 淳一（東京医科大学 内科学第四講座）
安藤 真弓（東京医科大学 内科学第四講座）
佐野 隆友（東京医科大学 内科学第四講座）
村嶋 英学（東京医科大学 内科学第四講座）
杉本 勝俊（東京医科大学 内科学第四講座）
中村 郁夫（東京医科大学 内科学第四講座）
今井 康晴（東京医科大学 内科学第四講座）
古市 好宏（東京医科大学 内科学第四講座）

男性24例、女性12例、平均年齢70.5±8.4歳（49～84）、平均腫瘍径21.8±16.0mm（7.0～90.0）、背景肝の内訳はHBV 2例、HCV21例、アルコール8例、NonB・NonC 4例、PBC 1例であった。

2) 局所療法後の治療効果判定

ラジオ波焼灼療法（RFA）を施行し、右肋間より治療部が描出可能であった症例の弾性係数測定を行った。

A. 研究目的

SWEにおける各種肝疾患の診断・治療における有用性を検討する。

3) 急性肝炎

2症例に対し数日毎に右肋間より背景肝弾性係数測定を行った。

B. 研究方法

1) 肝細胞癌

2010年7月から2012年8月までの間に当科にて組織学的に肝細胞癌と診断（経皮経肝針生検）され、全例右肋間より腫瘍が描出可能であり、腫瘍弾性係数測定が可能であった36症例38結節を対象とした。

C. 研究結果

1) 肝細胞癌

腫瘍分化度別の平均腫瘍弾性係数は高分化型肝癌（8結節）8.2±3.4kPa、中分化型肝癌（24結節）20.0±9.8kPa、低分化型肝癌（6結節）47.3±18.3kPaと分化度が進行するにつれ腫瘍弾性係数は高値となる傾向にあった（高分化:中分化 P<0.05、

高分化:低分化 $P < 0.001$ 、中分化:低分化 $P < 0.05$)。腫瘍径別についても平均腫瘍弾性係数を検討したが、腫瘍径20mm未満(24結節) $22.3 \pm 15.0\text{kPa}$ 、20mm以上(14結節)では $20.9 \pm 18.0\text{kPa}$ と有意な差は認められなかった ($P = \text{NS}$)。

2) 局所療法後の治療効果判定

ラジオ波焼灼療法(RFA)後の焼灼範囲と考えられる部位の弾性係数が上昇し、カラーマップ上、焼灼の中心から放射状に赤から青へと変化する傾向を認めた。また同部位はソナゾイト造影超音波において欠損像として描出され、カラーマップ上、弾性係数が上昇した領域と一致していた。

3) 急性肝炎

①胆汁鬱滞型薬剤性肝炎

肝機能障害の改善とともに肝弾性係数値は $12.1\text{kPa} \rightarrow 10.5\text{kPa} \rightarrow 8.7\text{kPa} \rightarrow 7.9\text{kPa} \rightarrow 5.5\text{kPa}$ と低下を認めた。

②劇症肝炎

肝機能障害の悪化、劇症化に伴い肝弾性係数値は $16.3\text{kPa} \rightarrow 25.6\text{kPa} \rightarrow 38.7\text{kPa}$ と上昇を認めた。

D. 考 察

慢性肝疾患における肝線維化の程度(staging)の評価は、病態の把握、予後予測、治療法の選択において重要である。その指標は現在もなお経皮的肝生検が主流であるが、合併症の危険性を伴い侵襲的であるため、それに代わる非侵襲的であるElasticity imaging(弾性映像法)が開発された。現在では様々な機種に搭載されており、その有用性が数多く検討されている。

しかし、急性肝炎や肝腫瘍、治療後の評価に対する有用性の報告は未だ少ない。

当科ではElasticity imagingに使用する超音波画像診断装置として定量的に組織弾性をリアルタイム

で測定・表示することを可能にしたShearWave Elastography(SWE)を導入している。

SWEは用手的にプローブを動かし組織を圧迫するのではなく、プローブを測定部に接触させるだけで、リアルタイムに定量的なElastographyを行うことができるため、スキルに依存することがない。用手的にプローブを動かすことにより測定することが困難であった腹部領域においては、プローブによる圧迫の不要な本機器は有用であると考えられる。定量的に組織弾性をリアルタイムで測定・表示することを可能であり背景肝組織だけでなく腫瘍の弾性も評価することが可能となった。

今回の検討では肝細胞癌の分化度が進行するに伴い腫瘍の弾性係数は上昇する傾向にあった。また、局所治療後には治療部の硬度が上昇することが知られており、SWEが治療効果判定にも役立つのではと考えられた。実際、ラジオ波焼灼療法(RFA)後の焼灼範囲と考えられる部位の弾性係数が上昇した。しかし、治療に伴ううっ血や炎症性変化による弾性係数の上昇の影響も考えられ、今後造影CTや造影超音波等との詳細な比較検討が必要であると考えられる。

急性肝炎に関してはまだ症例が少なく更なる症例の蓄積が必要であるが、急性肝炎急性期に肝硬度が上昇するという報告もあり、弾性係数値の測定が重症度や病態を反映する予後予測となる可能性がある。

また、SWEにより脾・肝硬度比等を算出し、食道静脈瘤予測や門脈圧亢進症領域における診断・治療にも応用可能であると考えており、今後検討する予定である。

E. 結 論

SWEは慢性肝炎における肝線維化のStage分類だけでなく、急性肝炎の重症度予測、肝腫瘍性病変の鑑別や悪性度診断の補助、治療効果判定の一助になる可能性が期待でき、門脈圧亢進症領域にも応用可能であると考えられる。

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

1) 平良淳一、今井康晴、森安史典

超音波 elastography による肝癌の分化度診断
と局所治療の評価

第20回日本消化器関連学会週間

ワークショップ11

2) 平良淳一、今井康晴、森安史典

超音波 elastography による肝癌の分化度診断
と局所治療の評価

日本超音波医学会第85回学術集会

ワークショップ6

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

HIV/HCV 重複感染患者における非硬変性門脈圧亢進症とその予後

研究分担者 江口 晋（長崎大学大学院移植・消化器外科教授）

研究要旨

HIV/HCV 重複感染患者30例の肝機能検査を施行したところ、Child-A の症例が大半であるにも関わらず、CT や内視鏡検査で門脈圧亢進症の所見が強い症例が多いことが明らかとなった。今回さらに、Child-A の患者において Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) による肝硬度のデータを解析したところ、やはり健常人と比較して硬度が増しており、ヒアルロン酸や4型コラーゲン、さらにアシアロ肝シンチ LHL15 と有意な正負の相関がみられた。同患者群は血友病を有しているため肝生検による組織評価は困難であり、今後 ARFI が非侵襲的で有用な検査となりうると思われる。

研究協力者

高槻 光寿（長崎大学大学院 移植・消化器外科）

曾山 明彦（長崎大学大学院 移植・消化器外科）

Imaging (ARFI) により肝の硬度を測定した。対照として、生体肝移植ドナー10例のデータを用いた。

（倫理面への配慮）

研究に当たっては倫理面に十分配慮し、長崎大学病院での倫理委員会の承認を得た。

A. 研究目的

肝移植適応基準を確立する目的で、すでに長崎大学で集積された HIV/HCV 重複感染者の肝検診のデータを解析することにより HIV/HCV 重複患者特有の病態を明らかにすること、また血友病のため肝生検が困難な同患者群に対し、非侵襲的かつ効果的な診断法を模索すること、を目的とした。

B. 研究方法

薬害による HIV/HCV 重複感染患者のうち、社会福祉法人はばたき福祉事業団の管理下にある症例で同意を得られた患者を対象に全国より30例の HIV/HCV 重複感染患者を受け入れ、肝機能検査(血算、凝固能、生化学検査、ICG15分値、アシアロ肝シンチ)を施行、さらにその結果 Child-A の症例のうち10例に Acoustic Radiation Force Impulse

C. 研究結果

30例中27例(90%)が Child-A であり、黄疸や腹水を認めることなく肝機能良好であった。しかし、CT 検査では17例(57%)に脾腫を認め、肝機能に比し門亢症が強いことが示唆された。血小板数、脾容積、ARFI の結果を重複感染で Child-A 症例10例と生体肝移植ドナー10例で比較したところ、重複感染者で有意に血小板数低値(中央値 $15 \text{万} / \mu\text{l}$ (8.6万-34.8万 vs 22万 (17.3万-35.9万), $P < 0.05$)、脾容積大 (382.1ml (164.7-689.6) vs 153.6ml (41.5-261.1), $P < 0.01$)、ARFI 高値 ((1.15Vs (1.03-1.29) vs 1.47Vs (1.14-2.28), $P < 0.01$) であった。また、重複感染患者における ARFI の結果は、ALT、T.bil、血小板とは相関がみられなかったが、

脾容積、ヒアルロン酸、4型コラーゲンとは有意な正の相関が、アシアロ肝シンチ LHL15とは有意な負の相関がみられた。

D. 考 察

HIV/HCV 重複感染患者ではみかけの肝機能はよく Child-A の患者が大半であるが、その割に門亢症が強い、ということが以前の研究から明らかとなっていた。今回、さらに ARFI による肝硬度の測定結果を解析したが、やはり健常人（生体肝移植ドナー）と比較して肝の硬度が増しており、HIV/HCV 重複感染患者では HCV 単独感染による肝硬変とは異なるメカニズムで肝の硬度が増し、急激に肝不全に到る一因である、ということが推測された。従来主張しているように HIV/HCV 重複感染患者では肝移植の適応を HCV 単独感染患者よりも早めに考慮する必要があると思われるが、今後、実際に肝不全に至るまでの期間が HCV 単独感染者よりもどの程度早いのかを調査する必要がある。また、ARFI の結果は一般肝機能検査とは相関がなかったが、肝の線維化マーカーや予備能検査とは相関がみられ、肝生検が困難な血友病患者に対し非侵襲的で有用な検査となる可能性が示唆された。

E. 結 論

HIV/HCV 重複感染患者では、みかけの肝機能は良好であるにも関わらず、門脈圧亢進症の所見が強い症例が多く存在し、ARFI が非侵襲的な検査として有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 高槻光寿、江口 晋、他

血液製剤による HIV-HCV 重複感染者の予後—肝移植適応に関する考察— . 肝臓 53 巻 10 号 586—590 (2012)

2) Takatuski M, Eguhci S, et al.

Liver transplantation for HIV/HCV co-infected patients. Hepatol. Research (投稿中)

2. 学会発表

1) 夏田孔史、他

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植適応判定のためのスクリーニング：ImmuKnow® による免疫活性測定の意義 .

第 112 回日本外科学会定期学術集会

2) 高槻光寿、他

HIV/HCV 重複感染患者は Child-A でも脳死肝移植適応とすべき症例が相当数存在する .

第 48 回日本肝臓学会総会

3) 夏田孔史、他

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植適応判断に際しての ARFI を用いた肝繊維化評価の有用性 .

第 74 回日本臨床外科学会総会

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

バッドキアリ症候群長期経過例の検討

研究分担者 前原 喜彦（九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学教授）

研究要旨

門脈血行異常症であるバッドキアリ症候群（BCS）、は、希少疾患であり、本邦において、その長期的経過の詳細についての報告は少ない。当科においてフォローしているバッドキアリ症候群長期経過例の治療法と経過・予後について検討する。平成11年より当科でフォローしているBCS症例は5例で、5症例とも肝静脈のみの閉塞症例であり、シャント手術を1例、肝静脈形成術を3例に施行し、その後の開存は良好である。嚴重な経過フォローにより食道胃静脈瘤の出血のコントロールは良好であった。1例は移植待機例であるが、ドナーが待ちが3年と続いている。

研究協力者

赤星 朋比古（九州大学大学院医学研究院）

C. 研究結果

A. 研究目的

門脈血行異常症であるバッドキアリ症候群（BCS）、は、希少疾患であり、本邦において、その長期的経過の詳細についての報告は少ない。当科においてフォローしているバッドキアリ症候群長期経過例の治療法と経過・予後について検討する。

B. 研究方法

九州大学消化器・総合外科（第二外科）にて1989年から2010年までの門脈圧亢進症状（主に食道、胃静脈瘤治療目的）に対して治療を行った2718例の内、

BCSの症例は14例で、1999年（平成11年）より現在まで当科でフォローしている症例について、その病態、治療方法、長期予後について検討した。

（倫理面への配慮）

特になし。

2718例の内、IPHは34例、EHO27例、BCS14例であり、全体の0.5%であった。

臨床的背景因子としてBCS症例はChild B/C症例が多く、ICG値がIPH、EHOよりも高かった。外科的治療はIPHでは、脾臓摘出術、EHOではHassab手術が外科治療として行われており、BCSに対してはシャント手術の2例のみが外科的加療を受けていた。（表1）

病因別の治療法の比較

	BCS (n=14)	IPH (n=34)	EHO (n=25)
内視鏡的治療	14	29	25
脾臓摘出術 (腹腔鏡下)	0	9 (1)	2
Hassab手術*	0	0	4
Shunt手術	2	0	0
IVR	4	2	1

* Hassab手術: 胃上部血行遮断兼脾臓摘出術

表1

平成11年（2009年）1月より当科にてフォローしている症例は5例であり、年齢は20歳から57歳で平均年齢は42.8歳と比較的若かった。4例は易出血性食道静脈瘤にて紹介となったが、出血した症例はなかった。1例は、易疲労感で血液検査で肝機能異常を指摘され、CTにてBCSと診断され、当科紹介となった。

5例中3例においては、利尿剤にてもコントロール不良な腹水を認めた。ワーファリン投与をしていた症例が1例で、門脈血栓症を伴っていたため投与されていた。（症例3：表2）（表2）

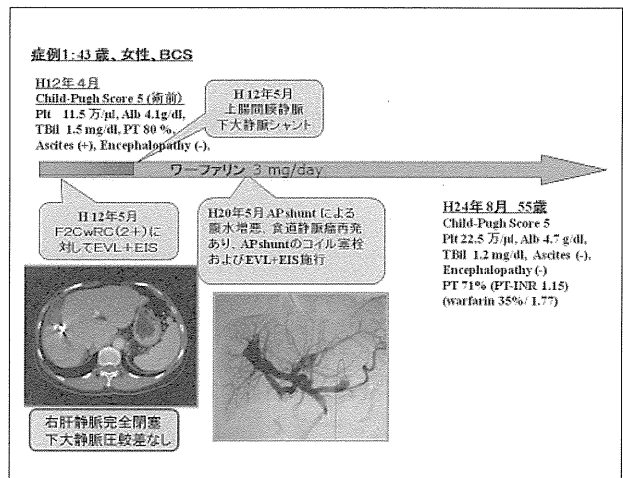


図1

対象(BCS)								
平成11年より当科において治療および経過フォローしている5例について検討した。								
症例	(年齢/性)	当科初診年月日	経過期間	症状	Alb	T-Bil	Plt	PT(%)
1	43 F SS	H12.4	12y10m	・易出血性 食道静脈瘤 ・腹水	3.6	1.3	11.5	65
2	52 M AF	H16.5	8y5m	・易出血性 食道静脈瘤 ・腹水	3.9	1.0	12.1	65
3	20 M AR	H21.9	3y1m	・易出血性 食道静脈瘤 ・腹水 ・門脈血栓	3.4	2.2	6.1	25 (War)
4	57 F FK	H21.1	3y9m	胃静脈瘤	3.8	0.6	14.9	80
5	42 M	H11.7	13y7m	易出血性 食道静脈瘤	3.9	1.2	14.5	80

表2

以下、各症例について呈示する。

症例1は、43歳女性で平成12年に当科に紹介された、他県の症例であった。易疲労感と中等度腹水による腹満感があり、内視鏡にて食道静脈瘤（F2CwRC2+）を認めた。EVLとEISにより食道静脈瘤の消失を認めたが、進行する肝機能障害と線維化の進行があるため、初診から2ヶ月目に人工血管を用いた上腸間膜静脈下大静脈シャントを行った。術後以前の肝生検が原因とされるAPシャントの増悪から、再び食道静脈瘤の増悪と腹水が出現したため、APシャントのコイル塞栓を行った。その後、食道静脈瘤の再発はなく、1年1回のワーファリン内服の調整とCTによるシャント開存のフォローをおこなっている。（図1）

症例2は食道静脈瘤にて紹介され、腹部CT検査にて右肝静脈の閉塞を認めた。肝静脈造影にて、下大静脈の狭窄はなかった。食道静脈瘤については2回のEVL施行し、左肝静脈は肝部下大静脈にて狭窄を認めたためバルーン拡張術を施行した。その後、ワーファリン内服としているが、治療後8年経過しているが、肝機能の増悪や食道静脈瘤の再発は認めない。（図2）

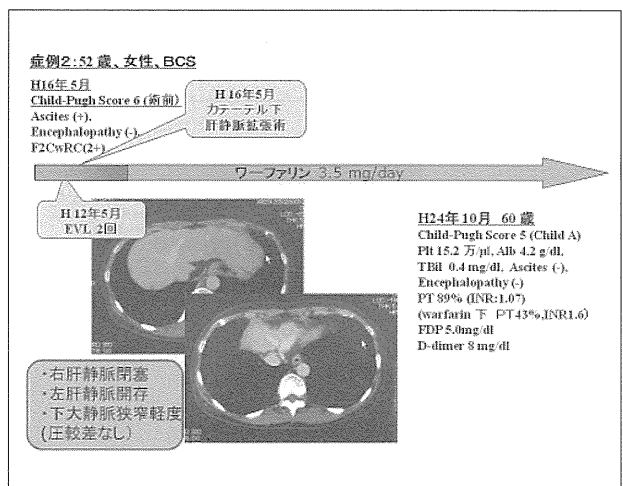


図2

症例3は他県より紹介された全肝静脈の完全閉塞の症例で、腫大した肝尾状葉により肝部下大静脈が狭窄している症例であった。門脈血栓も合併しており、直ちにATIIIおよびヘパリンの抗凝固療法を行うとともに食道静脈に対してEVL療法を行った。門脈血栓の溶解により、腹水は少量となり、易出血性

静脈瘤は消失したため、自宅退院となった。外来ではワーファリンによる抗凝固療法とプラプラノール(βブロッカー)による門脈降下療法、ラシックス160mg/dayの利尿剤投与を行っている。(図3)

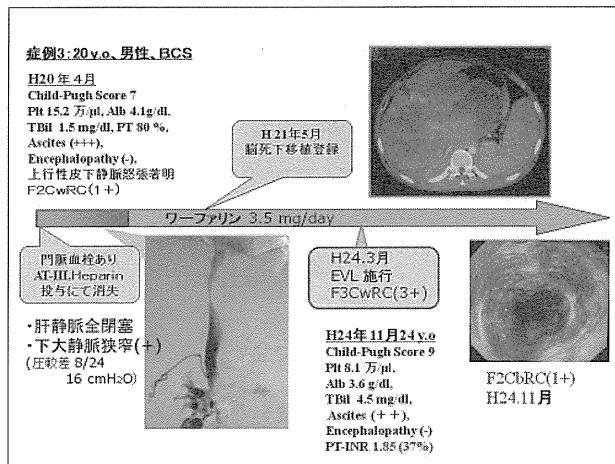


図3

症例4は右および左肝静脈起枝部の狭窄にてバルーン拡張と3ヶ月のワーファリンの投与にて肝機能障害の進行はなく、胃静脈瘤に対しては増大傾向もないため、一年の1回の経過観察のみ行っている。(図4)

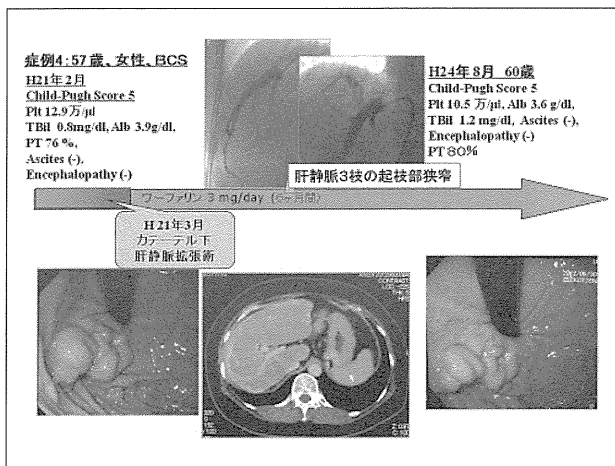


図4

症例5は右肝静脈の閉塞例で、食道静脈瘤があり紹介された。肝静脈カテーテルにての肝静脈拡張術および食道静脈瘤に対してはEVL + EIS療法を施行された。特に抗凝固療法することなく食道静脈瘤再発なく静脈の再狭窄なく経過している。(図5)

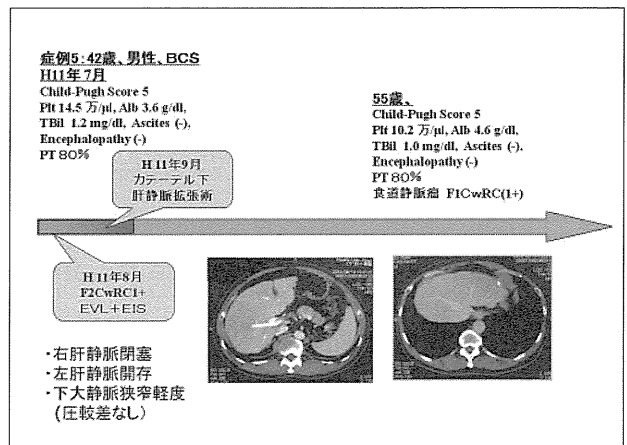


図5

D. 考 察

当科で現在フォローしている5症例を呈示した。5症例中4例は易出血性静脈瘤をきたして紹介された。いずれの症例にも肝静脈カテーテルを行い、肝静脈の狭窄がある場合には、バルーン拡張術を行うことができた。(3例に狭窄あり)これにより、その後の開存と食道静脈瘤の再発がみとめられないことから、本検査は、治療も兼ねた重要な検査と考えられる。また、5例中3例は当院での初療後1年以上以降もワーファリンによる抗凝固療法をおこなっている。症例3においては肝機能の増悪もあり、年齢も若いことから現在は、脳死肝移植待機としているが、登録3年経過するも移植できないことから、現在は生体間移植を検討している。

E. 結 論

バッドキアリ症候群において肝静脈カテーテル検査は有用であり、急性期における食道静脈瘤の出血のコントロールができれば、比較的に予後は良好なものと考えられる。

しかしながら全肝静脈閉塞型の場合には、肝移植等を考慮しなければならないが、本邦においてはドナー不足等の問題もあり、他の治療法の開発も必要である。

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

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