

表5 門脈血行異常症患者における診断時の重症度

項目	全体(N=35)		IPH(N=15)		EHO(N=5)		BCS(N=15)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
肝性脳症	なし	32	(91)	14	(93)	5	(100)	13	(87)
	軽度	2	(6)	1	(7)	0	(0)	1	(7)
	時々昏睡	1	(3)	0	(0)	0	(0)	1	(7)
腹水	なし	23	(66)	12	(80)	4	(80)	7	(47)
	コントロール可	9	(26)	3	(20)	1	(20)	5	(33)
	コントロール不能	3	(9)	0	(0)	0	(0)	3	(20)
重症度	I	2	(6)	2	(13)	0	(0)	0	(0)
	II	6	(17)	3	(20)	0	(0)	3	(20)
	III	19	(54)	9	(60)	2	(40)	8	(53)
	IV	6	(17)	1	(7)	2	(40)	3	(20)
	V	2	(6)	0	(0)	1	(20)	1	(7)

表6 平成21年以降に診断された門脈血行異常症の新患患者のうち、手術に至った症例

項目	全体(N=35)		IPH(N=15)		EHO(N=5)		BCS(N=15)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
手術	あり	16	(46)	6	(40)	1	(20)	9	(60)
術前の重症度	I	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	II	2	(13)	0	(0)	0	(0)	2	(22)
	III	12	(75)	6	(100)	4	(100)	5	(56)
	IV	1	(6)	0	(0)	0	(0)	1	(11)
	V	1	(6)	0	(0)	0	(0)	1	(11)
術式	閉塞狭窄に対する治療	6	(17)	0	(0)	0	(0)	6	(40)
	下大静脈パッチ拡大術							5	
	膜様部切除下大静脈形成術							1	
	静脈瘤に対する治療	3	(9)	0	(0)	1	(20)	2	(13)
	EVL							1	
	血行遮断術					1			
	下大動脈開通術							1	
	脾腫に対する治療	7	(20)	6	(40)	1	(20)	0	(0)
	脾臓摘出術			3					
	脾臓摘出術+左胃静脈シャント結紮			1					
	選択的脾動脈塞栓術			2					
	肝移植	1	(3)	0	(0)	0	(0)	1	(7)
術後の経過	軽快	14	(88)	5	(83)	1	(100)	8	(89)
	不変	1	(6)	0	(0)	0	(0)	1	(11)
	悪化	1	(6)	1	(17)	0	(0)	0	(0)
	死亡	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

表7. 定点モニタリング調査(2009年～)のIPH新患症例と、全国疫学調査(2005年)のIPH新患症例の比較

項目		全国疫学調査(N=15)	定点モニタリング調査(N=15)
診断した医療機関	他院	2(13%:-4-30%)	2(13%:-4-30%)
生検	あり	9(60%:35-85%)	15(100%:100%)
性別	男性	5(33%:9-57%)	6(40%:15-65%)
診断年齢(歳)	Mean(SD)	52.4(19.9)	47.2(20.7)
発病年齢(歳)	Mean(SD)	52.0(21.8)	44.7(18.2)
発病～診断の年数(年)	Mean(SD)	2.1(2.7)	4.5(4.1)
診断時の症状	吐血	5(33%:9-57%)	1(7%:-6-20%)
	腹水	3(20%:0-40%)	3(20%:0-40%)
	浮腫	2(13%:-4-30%)	0(0%)
	下肢静脈瘤	1(7%:-6-20%)	0(0%)
	意識障害	0(0%)	1(7%:-6-20%)
	黄疸	0(0%)	0(0%)
	肝機能異常	3(20%:0-40%)	7(47%:22-72%)
	脾腫	13(87%:70-104%)	12(80%:60-100%)
診断時の血液検査	Hb<12.4(M),11.3(F)	10(71%:47-95%)	6(40%:15-65%)
	WBC<4300	10(67%:43-91%)	11(73%:51-95%)
	PLT<10万	10(71%:47-95%)	10(67%:43-91%)
	T-Bil≥1.0	6(43%:17-69%)	7(47%:22-72%)
	アルブミン<3.5	4(27%:4-50%)	3(20%:0-40%)
	PT<80%	6(50%:22-78%)	7(47%:22-72%)
診断時の内視鏡所見	食道静脈瘤 有	13(87%:70-104%)	9(60%:35-85%)
	F2以上	11(73%:51-95%)	6(40%:15-65%)
	RC+	10(67%:43-91%)	6(40%:15-65%)
	胃静脈瘤 有	12(80%:60-100%)	8(53%:28-78%)
	F2以上	4(27%:4-50%)	2(13%:-4-30%)
	RC+	3(20%:0-40%)	1(7%:-6-20%)
診断時の画像所見	異所性静脈瘤	1(7%:-6-20%)	0(0%)
	肝萎縮	1(7%:-6-20%)	5(33%:9-57%)
	肝腫大	8(53%:28-78%)	3(20%:0-40%)
	肝腫瘍	1(7%:-6-20%)	1(7%:-6-20%)
	脾腫	13(87%:70-104%)	15(100%)
	肝内門脈血栓	0(0%)	4(27%:4-50%)
	肝外門脈血栓	0(0%)	3(20%:0-40%)
肝外門脈の狭窄・閉塞	0(0%)	3(20%:0-40%)	

表内の数値は、n(%:95%信頼区間)またはmean(SD)。

D. 考 察

班員の所属施設合計14施設を「定点」として、門脈血行異常症患者を登録するシステムを平成24年より開始した。平成21年以降に診断された患者は合計35人であり、診断年別にみると、平成21年～23年の間、毎年、約10人ずつが班員所属施設で新たに診断されており、平成24年、25年は新患が少なかった。

診断に至る過程について、「生検あり」の分布をみると、IPHでは全例が確定診断に「生検」を用いていると考えられたが、EHO、BCSでは画像所見などから診断している例もあることが示唆される。

また、「発病時年齢が不明の者」の分布や「発病から診断までの経過時間」をみると、EHOやBCSに比しIPHでは診断が困難であることがうかがえる。

家族歴を有した者はIPHの1人のみと少ないため、現時点では家族歴が疾患の発生に関連しているかどうかを判断することはできない。一方、飲酒歴に関しては、2010年の国民健康・栄養調査の結果と比べても、BCS患者で飲酒歴を有する者が多いと考えられた。従って、BCSの発生に飲酒習慣が関与している可能性が推察される。ただし、その因果性を解明するには、分析疫学手法による検討が必要である。

経過中、IPH患者では脾臓摘出術を4人(27%)、

脾動脈塞栓術を2人(13%)に施行されていた。また、BCS患者では閉塞狭窄部の治療を6人(40%)、静脈瘤の治療を2人(13%)、肝移植を1人(7%)に施行されていた。術後の経過は8割強が軽快を示したが、IPHで脾動脈塞栓術を受けた1人は悪化したとの報告であった。これらの情報は、門脈血行異常症の治療に関する現状をあらわす指標となろう。

平成24年度での解析結果に比べると、今年度の登録数が増えたことで、95%信頼区間の幅がせまくなり、統計学的検出力が増加したことがうかがえる(data not shown)。従って、今後のさらなる登録蓄積により、門脈血行異常症の貴重なデータベースとなることが期待できる。

また、定点モニタリングシステムにおける登録患者の代表性について、2005年に実施された全国疫学調査データと比較したところ、一般的な検査所見については、定点モニタリング症例と全国疫学調査症例で同様の結果であった。しかし、定点モニタリング症例は診断時年齢が若い、画像検査での異常所見が多い傾向を認め、大規模医療機関における専門医の存在に影響を受けた可能性が考えられた。

E. 結 論

研究班・班員の所属施設および関連病院の協力を得て、門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングするためのシステム(定点モニタリングシステム)を、平成24年度より開始した。門脈血行異常症は患者数が非常に少ないため、登録数の蓄積には時間を要することが予測される。しかし、例数が蓄積するに従って、より精度の高い結果が得られつつあり、継続的に実施することで門脈血行異常症の貴重なデータベースになろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki Y, Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Enomoto M, Habu D, Iwai S, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Shiomi S, Kawada N, Hirota Y. Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C virus infection: A hospital-based cohort study. PLoS One. 2013;8(12): e83382.
- 2) Hara M, Ohfuji S, Fukushima W, Hirota Y. Principles and Methods for Vaccine Epidemiology: Evaluation of Immunogenicity and Effectiveness of Pandemic H1N1 Influenza Vaccine. Nihon Eiseigaku Zasshi. 2013;68(3): 153-60.
- 3) Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013 (In Press).
- 4) Ohfuji S, Fukushima W, Sasaki Y, Tamori A, Kurai O, Kioka K, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Influenza A (H1N1) pdm09 vaccine effectiveness and other characteristics associated with hospitalization in chronic liver disease patients. Liver Int. 2013 (In Press).

- 5) Saida T, Fukushima W, Ohfuji S, Kondo K, Matsunaga I, Hirota Y. Effect modification of body mass index and body fat percentage on fatty liver disease in a Japanese population. J Gastroenterol Hepatol. 2013 (In Press).
- 6) Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Hirota Y. Infant feeding practices and risk of dental caries in Japan : the Osaka Maternal And Child Health Study. Pediatr Dent. 2013;35 (3) :267-71.
- 7) Palacpac NM, Ntege E, Yeka A, Balikagala B, Suzuki N, Shirai H, Yagi M, Ito K, Fukushima W, Hirota Y, Nsereko C, Okada T, Kanoi BN, Tetsutani K, Arisue N, Itagaki S, Tougan T, Ishii KJ, Ueda S, Egwang TG, Horii T. Phase 1b randomized trial and follow-up study in Uganda of the blood-stage malaria vaccine candidate BK-SE36. PLoS One. 2013;8 (5) : e64073.
- 8) Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S, Hirota Y. Socioeconomic status and risk of dental caries in Japanese preschool children : the Osaka Maternal and child health study. J Public Health Dent. 2013;73 (3) :217-23.
- 9) 福島若葉、大藤さとこ、廣田良夫. 臨床医のための疫学と統計学の基本. 日本整形外科学会雑誌2013; 87 (7) :563-571.
- 10) 廣田良夫. 感染症 現状の問題点と未来への展望 インフルエンザワクチンの有効性. 臨床と微生物 2013; 40 (4) :353-357.
- 11) 江藤 隆、松原 恵、永水美里、石橋元規、都留智巳、伊藤一弥、大藤さとこ、福島若葉、入江 伸、廣田良夫. 糖尿病患者におけるインフルエンザ A (H1N1) pdm09 ワクチンの免疫原性. 糖尿病 2013;56 (4) :219-226.

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

B-RTO が肝硬変患者の血行動態・耐糖能に及ぼす影響

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

肝硬変患者における耐糖能障害および糖尿病の合併率は非常に高く、いわゆる肝性糖尿病の特徴は「食後高血糖」、「高インスリン血症」、「インスリン抵抗性」と報告されている。またこれまでの検討から、その発生には門脈一大循環シャントの存在と肝実質細胞の機能異常が密接に関与していると考えられている。バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術（balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, B-RTO）は門脈一大循環シャントを閉塞することで胃静脈瘤や肝性脳症の改善をもたらすことがすでに証明されているが、本研究では B-RTO が肝硬変患者のインスリン抵抗性および高インスリン血症に及ぼす影響について検討する。

共同研究者

石川 剛（山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学）
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

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術（balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, B-RTO）が肝硬変患者のインスリン抵抗性および高インスリン血症に及ぼす影響を及ぼすかについて検討する。

B. 研究方法

2009年5月から2012年12月の間に、門脈一大循環シャントを伴う胃静脈瘤および肝性脳症を合併する肝硬変患者に対して当科で施行した B-RTO 症例のうち、糖尿病に対する治療歴のない25例（表1）を対象とした。シャント閉塞と糖およびインスリン代謝の関連性について、治療前・治療1ヶ月後の血液生化学検査、各種画像検査結果を比較・解析した。

<検査・評価項目>

1) 総ビリルビン (T-Bil)・アルブミン (Alb)・

(表1) 患者背景 (25例)

年齢	69.6 ± 1.9 歳 (53-86 歳)
性別	男 / 女 = 13/12
成因	HCV / アルコール / NASH = 14/6/5
C-P	score 6.8 ± 0.3 点 class A/B/C = 10/15/0
目的	胃静脈瘤 / 肝性脳症 = 20/5

HCV; C型肝炎ウイルス、NASH; 非アルコール性脂肪性肝炎、C-P; Child-Pugh
平均±標準誤差

コリンエステラーゼ (ChE)・プロトロンビン活性 (PT)・アンチトロンビンⅢ活性 (ATⅢ)・アンモニア (NH₃)・ICG15分値 (ICG-R15)・窒素酸化物 (NO_x)

2) 空腹時血糖値 (PG)・空腹時インスリン値 (IRI)・ヘモグロビン A1c (HbA1c)・グリコアルブミン (GA)

3) HOMA-IR (空腹時 IRI (μU/ml) × 空腹時 PG (mg/dl) / 405)
HOMA-β (空腹時 IRI (μU/ml) × 360 / { 空腹時 PG (mg/dl) - 63})

4) 心臓超音波検査; 心拍出量 (cardiac output, CO)

- 5) 門脈血流量 (portal flow volume, PFVo)・門脈血流速度 (portal flow velocity, PFVe)
 6) 肝静脈楔入圧 (wedged hepatic venous pressure, WHVP)・肝静脈圧較差 (hepatic venous pressure gradient, HVPG)

<手技・方法>

【B-RTO】

金川らが報告した原法1)をovernightで完遂する変法にて施行し、排血路(胃腎シャント・脾腎シャント)を50%ブドウ糖液と5%EOI(モノエタノールアミノレイン酸塩・イオパミドール1:1混合液)を用いて塞栓した。

【WHVP・HVPG測定】

WHVP・自由肝静脈圧 (free hepatic venous pressure, FHVP) 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。

C. 研究結果

【血行動態の変化】

PFVoの増加に伴って、WHVP, HVPGはいずれも有意に上昇した。またCOは4.6±0.4 L/minから4.0±0.3 L/minに有意に減少した。(表2)

【肝機能の変化】

(表3)の如く、T-Bil, Alb, ChE, PT, AT III,

(表2) B-RTO 前後の血行動態の変化

	Before	After (1 M)
WHVP (mmH2O)	251.8 ± 10.9	314.4 ± 11.3 **
HVPG (mmH2O)	143.2 ± 9.7	177.6 ± 11.4 **
PFVe (cm/s)	13.1 ± 0.9	14.1 ± 0.7
PFVo (mL/min)	917.4 ± 98.7	1163.5 ± 78.7
CO (L/min)	4.6 ± 0.4	4.0 ± 0.3 **
NOx (μ mol/l)	26.8 ± 4.2	29.6 ± 4.5

WHVP, wedged hepatic venous pressure; HVPG, hepatic venous pressure gradient; PFVe, portal flow velocity; PFVo, portal flow volume; CO, cardiac output; NOx, nitrogen oxide; 1M, 1 month.

平均±標準誤差, ** p<0.01

(表3) B-RTO 前後の肝機能の変化

	Before	After (1M)
C-P score	6.8 ± 0.3	6.2 ± 0.2 **
T-Bil (mg/dl)	1.4 ± 0.1	1.2 ± 0.1 *
Alb (g/dl)	3.4 ± 0.1	3.5 ± 0.1
ChE (IU/L)	163.8 ± 13.1	207.6 ± 11.9 **
PT (%)	68.5 ± 3.2	73.5 ± 4.1 *
AT III (%)	64.7 ± 3.0	70.6 ± 3.1 **
NH3 (μ mol/l)	59.4 ± 6.1	49.3 ± 5.4
ICG-R15 (%)	36.8 ± 3.4	32.5 ± 4.7

C-P, Child-Pugh; T-Bil, total bilirubin; Alb, albumin; ChE, cholinesterase; PT, prothrombin time; AT, anti-thrombin; NH3, ammonia; ICG-R15, indocyanine green retention rate at 15 min; 1M, 1 month.

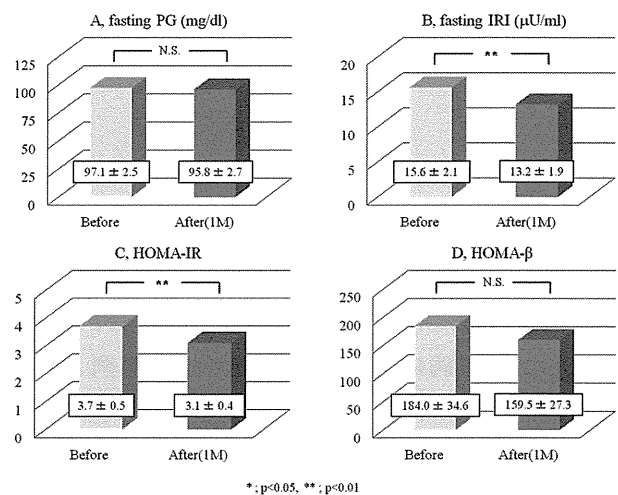
平均±標準誤差, * p<0.05, ** p<0.01

NH3, ICG-R15の改善に伴って、Child-Pugh scoreも有意に低下した。

【耐糖能の変化】

空腹時IRIおよびHOMA-IRはB-RTOによって有意に低下し、シャント閉塞による高インスリン血症・インスリン抵抗性の改善が明らかになった。一方、空腹時PGおよびHOMA-βに有意な変化は認められなかった(図1)。

(図1) B-RTO 前後の耐糖能の変化



*, p<0.05, **, p<0.01

PG, plasma glucose; IRI, immunoreactive insulin; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-β, homeostasis model assessment of β-cell function; 1M, 1 month.

平均±標準誤差, **p<0.01

D. 考 察

肝硬変患者において、その約60%で耐糖能障害を、約20%で糖尿病を合併すると報告されている²⁾。「肝性糖尿病」はいわゆる2型糖尿病とは根本的に異なり³⁾、空腹時のみならず糖負荷後の高血糖・高インスリン血症・インスリン抵抗性に特徴付けられる⁴⁾⁵⁾。また、肝硬変患者の高インスリン血症の発生には、「肝におけるインスリンクリアランスの低下」、「門脈—大循環シャントの存在」、「インスリン抵抗性に伴う膵β細胞からのインスリン分泌の増加」が密接に関与していると考えられている⁶⁾⁷⁾。一方、術後にB-RTOと全く逆の血行動態を呈する経頸静脈的肝内門脈静脈短絡術(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)により、インスリン抵抗性の増悪に伴って血糖コントロールが悪化するとの報告も近年散見される⁸⁾⁹⁾。そこで我々は、B-RTO後の血行動態および糖代謝の変化を評価することで、シャント閉塞が門脈圧亢進症を伴う肝硬変患者における高インスリン血症・インスリン抵抗性に及ぼす影響について検討することとした。

本研究では、B-RTOによるシャント血流減少と門脈血流増加に伴って、肝へのインスリン取り込み増加と肝でのインスリンクリアランス増加がもたらされることが証明された。また既報の如く、胃腎・脾腎シャントの閉塞が肝機能を有意に改善することが明らかとなり、さらに心拍出量の低下を介して肝硬変患者特有のhyperdynamic circulationの是正にも寄与する可能性が示唆された。一方、膵インスリン分泌能を示すHOMA-βに有意な変化が認められないことから、B-RTOは門脈圧亢進症を伴う肝硬変患者において、インスリン抵抗性の軽減によって高インスリン血症を改善することが結論付けられた。

これまでの報告から、高インスリン血症およびインスリン抵抗性は肝線維化さらには肝発癌の促進因子と考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。またいくつかのメタ解析より、肝臓のみならず大腸や膵臓などの他臓器における発癌機構にも、糖尿病が密接に関わっていることが報告されている¹²⁾¹³⁾。本研究より、糖および

インスリン代謝を改善させるB-RTOは肝線維化・肝発癌の抑制をもたらし、その結果肝硬変患者の予後を改善する可能性を持ち合わせている。今後B-RTO施行患者の長期的な経過観察により、それが証明されることが期待される。

E. 結 論

門脈—大循環シャントを閉塞することによって、門脈血流の増加、肝機能の促進、肝でのインスリンクリアランスの改善を介して、インスリン抵抗性に起因する高インスリン血症が軽減されることが示唆された。高インスリン血症およびインスリン抵抗性は肝線維化・肝発癌のリスク因子として報告されており、これらを改善させるB-RTOは肝硬変患者をマネジメントするうえで重要な役割を果たすと考えられる。

F. 文 献

- 1) Kanagawa H, Mima S, Kouyama H, Gotoh K, Uchida T, Okuda K. Treatment of gastric fundal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996; 11 (1) : 51-8.
- 2) Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, Nakamura H, Toda K, Shiraki M, Nagaki M, Yamamoto M, Tomita E, Moriwaki H. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;40 (2) :116-22.
- 3) Nolte W, Hartmann H, Ramadori G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1995;103 (2) :63-74.
- 4) Iversen J, Vilstrup H, Tygstrup N. Kinetics of glucose metabolism in relation to insulin concentrations in patients with alcoholic cirrhosis and in healthy persons. *Gastroenterology.* 1984;87 (5) :1138-43.
- 5) Petrides AS, Schulze-Berge D, Vogt C,

- Matthews DE, Strohmeier G. Glucose resistance contributes to diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*. 1993;18 (2) :284-91.
- 6) Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol*. 1989;8 (1) :107-14.
- 7) Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaud MC, Strati F, Tisone G, Casciani CU, Capocaccia L. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology*. 1999;30 (3) :649-54.
- 8) Su AP, Cao SS, Le Tian B, Da Zhang Z, Hu WM, Zhang Y, Wang ZL, Babu SR, Hu T. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on glycometabolism in cirrhosis patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36 (1) :53-9.
- 9) Holland-Fischer P, Nielsen MF, Vilstrup H, Tønner-Nielsen D, Mengel A, Schmitz O, Grønbaek H. Insulin sensitivity and body composition in cirrhosis: changes after TIPS. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299 (2) :G486-93.
- 10) Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology*. 2003;125 (6) :1695-704.
- 11) Saito K, Inoue S, Saito T, Kiso S, Ito N, Tamura S, Watanabe H, Takeda H, Misawa H, Togashi H, Matsuzawa Y, Kawata S. Augmentation effect of postprandial hyperinsulinaemia on growth of human hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2002;51 (1) :100-4.
- 12) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97 (22) :1679-87.
- 13) Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92 (11) :2076-83.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanimoto H, Terai S, Taro T, Murata Y, Fujisawa K, Yamamoto N, Sakaida I. Improvement of liver fibrosis by infusion of cultured cells derived from human bone marrow. *Cell Tissue Res*. 2013 Dec;354 (3) :717-28.
- 2) Ishikawa T, Shiratsuki S, Matsuda T, Iwamoto T, Takami T, Uchida K, Terai S, Yamasaki T, Sakaida I. Occlusion of portosystemic shunts improves hyperinsulinemia due to insulin resistance in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol*. 2013 Oct 5.
- 3) Oono T, Yamasaki T, Zaitso J, Saeki I, Iwamoto T, Harima Y, Marumoto Y, Hidaka I, Urata Y, Ishikawa T, Takami T, Segawa M, Uchida K, Terai S, Kunitugu I, Tanabe T, Sakaida I. Association of tyrosine with insulin resistance in hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2013 Aug 1.
- 4) Quintanilha LF, Takami T, Hirose Y, Fujisawa K, Murata Y, Yamamoto N, Goldenberg RC, Terai S, Sakaida I. Canine mesenchymal stem cells show antioxidant properties against thioacetamide-induced liver injury in vitro and in vivo. *Hepatol Res*. 2013 Jul 25.

- 5) Sakaida I, Okita K. Correlation between changes in bodyweight and changes in ascites volume in liver cirrhosis patients with hepatic edema in short-term diuretic therapy. Hepatol Res. 2013 May 27.
- 6) Sakaida I, Yamashita S, Kobayashi T, Komatsu M, Sakai T, Komorizono Y, Okada M, Okita K; ASCITES 14-Day Administration Study Group. Efficacy and safety of a 14-day administration of tolvaptan in the treatment of patients with ascites in hepatic oedema. J Int Med Res. 2013 Jun;41 (3) :835-47.
- 7) Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, Saito T, Okuse C, Takaguchi K, Okada M, Okita K; ASCITES-DOUBLEBLIND Study Group. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hepatol Res. 2013 Apr 3.

2. 学会発表

Ishikawa T, Matsuda T, Iwamoto T, Terai S, Sakaida I.

Occlusion of portosystemic shunts improves hyperinsulinemia due to insulin resistance in cirrhotic patients with portal hypertension. The Liver Meeting 2013. Washington DC, USA. 2013. 11. 1-5

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

門脈圧亢進症における PSE の有用性 ～適応疾患とその手技～

研究分担者 國分 茂博（順天堂大学練馬病院消化器内科先任准教授）

研究要旨

2006年から2013年7月までの当科で施行したPSE 43例を対象とし、2006前半期21例と後半期22例に群別した。前半期では内視鏡的硬化療法、インターフェロン導入、肝癌治療前など血小板数増多目的が主であり、後半期ではBRTOに加え、門脈圧亢進症性胃腸症(PHG)(図2)、左側門脈圧亢進症(LPH)など門脈圧低減目的PSEが27.%(6/22)に増加していた。当施設ではPSEにおいて、C-arm CT併用PSEを基本手技とし①脾門部血管解剖の把握 ②脾外動脈派生の確認 ③至適FPD角度の決定 ④塞栓脾動脈分枝毎の撮影 ⑤塞栓終了時の脾動脈造影の5ステップで行った。前期のうち3例は二期的塞栓、後期はすべて一期的塞栓で行い、脾梗塞率は後期は7割超であり、門脈血栓が2例、脾静脈血栓が2例出現したが、血栓溶解療法が奏功した。PSEは肝癌・門脈圧亢進症の治療前血小板増加目的のみならず、門脈圧低下目的にも選択される治療の一つに成り得ると考えられた。

共同研究者

大久保裕直（順天堂大学練馬病院消化器内科）
川崎 剛（順天堂大学・熊本大学消化器内科）
中山 秀苗（順天堂大学練馬病院消化器内科）
深田 浩大（順天堂大学練馬病院消化器内科）
宮崎 招久（順天堂大学練馬病院消化器内科）

C-arm CT併用しているが、その内容は後半期で改良が得られた。

本研究では、PSEの対象疾患の推移、手技の変遷と、合併症につき検討する。

B. 研究方法

A. 研究目的

部分的脾動脈塞栓術(Partial splenic embolization, PSE)は1973年Maddison¹⁾がtotal splenic embolizationを行ったのに端を発し、その後いくつかの報告がみられるも、脾膿瘍・脾破裂など、重篤な合併症例が多かった。1979年Spigosら²⁾が抗菌剤の予防的投与と、部分的塞栓術の安全性を報告して以来、重篤な合併症が減り、安全な治療法として施行されるようになった。

当初は、門脈圧亢進症や静脈瘤に対する門脈圧低下目的に施行されていた。しかし、近年ではC型肝炎のIFN療法導入、肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術前の血小板増多目的など、その適応は広まりつつある^{3,4)}。また、当施設ではPSE時、全例で

2006年から2013年7月までの当科で施行したPSE 43例を対象とし、2006年から2010年までの前期21例と2011年から2013年7月までの後期22例に群別した。当施設ではPSEにおいて、C-arm CT併用を基本としている。C-arm CTとはFlat panel detector (FPD)を搭載したCアーム型多目的血管造影装置(C-arm CT, Cone beam CT)⁵⁾の事で、FPDは5～10秒で200度回転し、補正処理(散乱線除去、アーチファクト低減、基準CT値変換)の後、ワークステーションに転送され、CT様画像(CT like imaging)が得られ、横断像、冠状断、矢状断が同時に確認可能である。このデータはVR(volume rendering), MPR (multiplanar reconstruction), MIP (maximum intensity projection)法などの画像として表示可能である。

我々は C-arm CT 併用 PSE の手技を

- ① 脾門部血管解剖の把握
- ② 脾外動脈派生の確認
- ③ 至適 FPD (Flat panel detector) 角度の決定
- ④ 塞栓脾動脈分枝毎の撮影
- ⑤ 塞栓終了時の脾動脈造影

の 5 ステップに分けている。特に後半期は④塞栓脾動脈分枝毎の撮影をルーチン化した。

C. 研究結果

<適応疾患の推移>

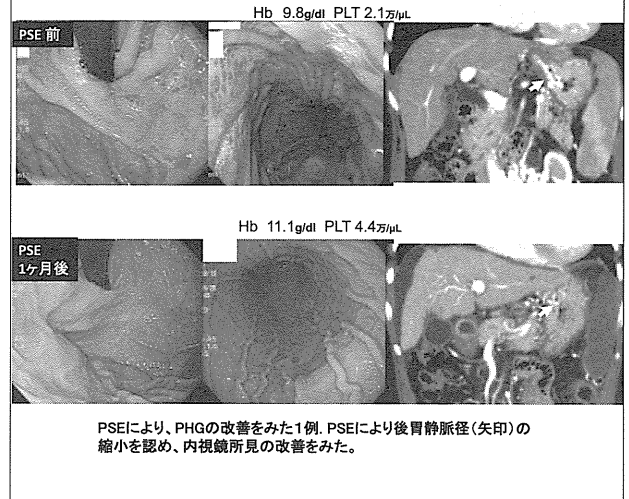
2006年から2013年7月までのPSE症例は43例の患者背景と対象疾患を(図1)に示す。男女比、年齢、術前血小板数に有意差は認めなかった。対象疾患は前半期では内視鏡的硬化療法、インターフェロン導入、ラジオ波熱凝固療法、化学療法、肝動脈塞栓療法といった血小板数増多目的が主たるを占めており、門脈圧低下目的はBRTO前のみで9.5% (2/21)であった。一方、後半期ではBRTOに加え、門脈圧亢進症性胃腸症 (PHG) (図2) 左側門脈圧亢進症 (LPH) など門脈圧低減目的PSEが27.%(6/22)に増加していた。

<手技の工夫>

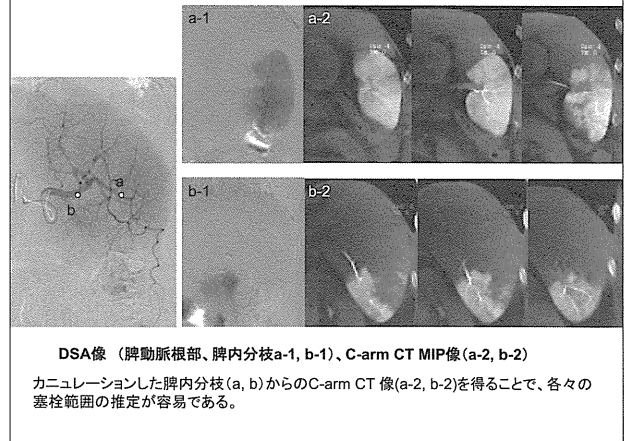
後半期は塞栓脾動脈分枝毎の撮影をルーチン化した。具体的には脾内分枝にカニューレーション

し、塞栓予定動脈からのC-arm CT像を得ることで、撮影を行いMIP像を作成し(図3)、塞栓範囲の3次元的ボリュームの把握が容易となり、各々の塞栓範囲の推定が容易となった。

(図2) PHG 難治例

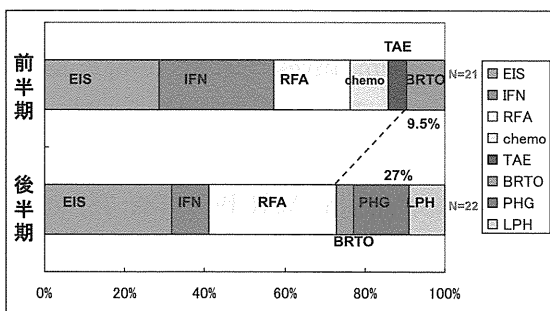


(図3)



(図1) PSE対象例と治療適応

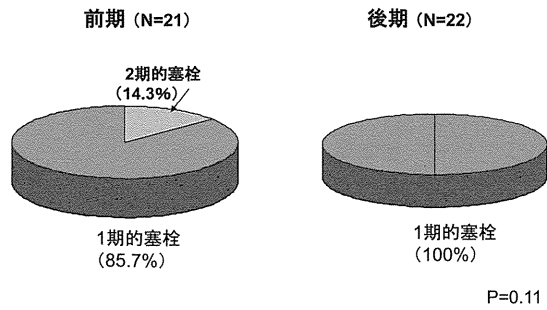
	前半期 (N=21)	後半期 (N=22)	
男性 / 女性	13 / 8	9 / 13	N.S
年齢	63.3±9.3	61.4±11.1	N.S
血小板数	4.56±1.79	5.44±4.4	N.S



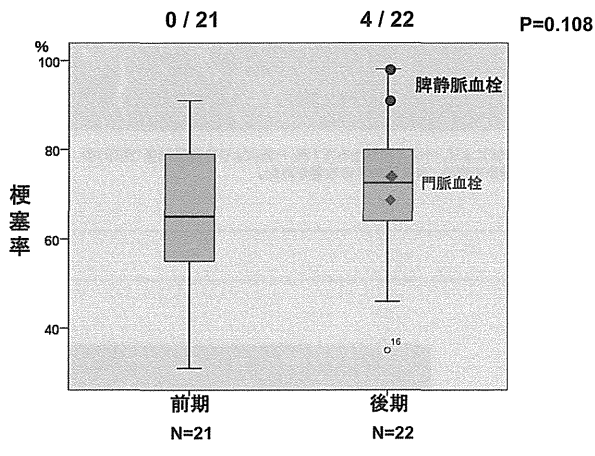
<塞栓回数と合併症の推移>

塞栓回数は、前半期は14.3% (3/21)に2期的塞栓が必要となるも、後半期は全例で1期的塞栓にてPSEが完了した(図4)。梗塞率は(図5)の如く有意差はみられないもの後半期で大きい傾向がみられた。なお、合併症は前半期にはみられないものの、後半期で9% (2/22)に門脈血栓, 9% (2/22)に脾静脈血栓がみられた。なお脾静脈血栓2例は経口Warfarinのみで消失、門脈血栓例も抗X a製剤などで門脈血流は改善した。

(図4) 塞栓施行回数



(図5) 梗塞率と合併症



D. 考 察

PSE の適応疾患は前半期では血小板数増加目的が多いものの、比較的安全にその手技が施行できたこともあり、後半期は門脈圧低下作用を期待した疾患が多い傾向がみられた。

例えば PHG 治療の第一選択は β ブロッカーや ARB などを用いた薬物療法であり⁶⁾、TIPS もその即時的門脈圧低下を目的に選択される治療法である。しかし我々は吐血を 5 回繰り返し、他院で治療法に難渋した出血コントロール不能例において血小板が 2 万台であったことから PSE を先行させたところ、PHG の内視鏡所見が消失し (図 2) 同時に食道胃静脈瘤の平低化も得られた (以後 3 年間一度も再出血はない)。従って PSE は TIPS とならび治療の選択肢の一つになるとも言え、さらに左側門脈

圧亢進症や十二指腸静脈瘤、孤立性胃静脈瘤などで血小板の高度低下を伴う例では安全性からも、むしろ先ず PSE を施行すべきであると考えられる。

PSE を施行する際、画像上もとめられるのはリアルタイム性と三次元的情報である。通常の血管造影施行中に、FPD を回転するだけで CT 様画像が得られる C-arm CT のメリットは大きい。脾門部解剖の正確な把握に加え、脾外動脈の同定も容易となり、PSE の安全性、確実性、円滑性を支援する装置である。

従来の DSA での 2 次元での梗塞率の推定とは異なり、C-arm CT では 3D 再構成画像で評価できるため、より正確な梗塞率の推定が可能となり、治療終了の判断指標と成り得る。従って梗塞率を過小評価することによる複数回の塞栓を回避できる可能性を有する一方で、梗塞率の推定が容易になったこともあり、後半期では梗塞率の設定を前半期より高めに設定するようになったこともあり、やや過度の梗塞に陥り、門脈血栓、脾静脈血栓などの合併症発症頻度が増した。しかし抗 Xa 製剤などによる血栓溶解療法が奏功し、門脈血流の改善によるコントロールが可能であった。

E. 結 論

PSE は、血小板減少を中心とする血小板低下の改善に加え、本研究での食道胃静脈瘤の平定化など門脈圧を低下させる作用も確認されており、その適応疾患は広がり、C-arm CT を駆使することで、その手技の精度は向上してきている。

F. 文 献

- 1) Maddison FE: Embolic therapy for hypersplenism. Invest Radiol 1973; 8: 280-281.
- 2) Spigos DG, Jonasson O, Mozes M, et al: Partial splenic embolization in the treatment of hypersplenism. AJR 1979; 132: 777-782.
- 3) Palsson B, Verbaan H: Partial splenic embolization as pretreatment for antiviral therapy in hepatitis C virus infection. Eur J

Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 1153-1155.

- 4) Hidaka H, Kokubu S, Nakazawa T, et al: Therapeutic benefits of partial splenic embolization for thrombocytopenia in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation. *Hepatol Res* 2002; 39:772-778.
- 5) Linsenmaier U, Rock Clemens, Euler Ekkenhard, et al. Three-dimensional CT with a modified C-arm image intensifier: Feasibility. *Radiology* 2002; 224: 286-292.
- 6) Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: a review. *Liver Int* 2010; 30: 1094-1102.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okubo H, Mogami M, Ozaki Y, Igusa Y, Aoyama T, Amano M, Kokubu S, Miyazaki A, Watanabe S. Liver function test by gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging with consideration of intrahepatic regional differences. *Hepatogastroenterology*;60 (127). 2013 Aug 9doi: 10.5754/hge13291. [Epub ahead of print]
PMID: 23933786 [PubMed-as supplied by publisher] Related citations
- 2) Yoshiaki Tanaka, Takahide Nakazawa, Shouko Komori, Hisashi Hidaka, Yusuke Okuwaki, Juichi Takada, Masaaki Watanabe, Akitaka Shibuya, Tsutomu Minamino, Hajime Yamamoto, Shigehiro Kokubu, Kazushige Hayakawa, Wasaburo Koizumi.
Radiotherapy for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels: efficacy and outcomes. *Journal of Gastroenterology*

and Hepatology. 2014 (in press)

DOI: 10.1111/jgh.12333

- 3) 國分茂博;、第IX章肝疾患、8. 門脈圧亢進症: 肝臓専門医テキスト(日本肝臓学会編)、南江堂、東京、p220~223、2013
- 4) 大久保裕直、國分茂博;第IX章肝疾患、25. 特発性門脈圧亢進症: 肝臓専門医テキスト(日本肝臓学会編)、南江堂、東京、p220~223、2013
- 5) 國分茂博:第XV章門脈圧亢進症の治療、内視鏡的硬化療法(EIS):、肝臓専門医テキスト(日本肝臓学会編)、南江堂、東京、p426~429、2013
- 6) 國分茂博:第XV章門脈圧亢進症の治療、経皮経肝の門脈塞栓術(PTO)、肝臓専門医テキスト(日本肝臓学会編)、南江堂、東京、p436~438、2013
- 7) 國分茂博:第XV章門脈圧亢進症の治療、経皮的シャント塞栓術:、肝臓専門医テキスト(日本肝臓学会編)、南江堂、東京、p441~444、2013.
- 8) 國分茂博、磯部義憲、金沢秀典、國土典宏、中村健治、野波敏明、日高 央、吉田 寛: V. 治療. 門脈圧亢進症取扱い規約【第3版】(日本門脈圧亢進症学会編) 金原出版、東京、p63~71、2013

門脈圧亢進症に伴った門脈血栓の自然経過について

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

門脈血行異常症に伴った門脈血栓症への対策との関連で、自然経過での門脈血栓の変化について検討を行った。未治療で経過を観察した門脈血栓症46例での血栓の変化は多彩であり、約半数で縮小・消失がみられたが約3割では血栓が増大した。原因疾患別ではIPHに比べてLCでの消失頻度が高かった。診断時の血栓の程度と経過中の変化についての関連みられなかった。経過中の臨床事象としては、約2割の例で新たな血栓関連症候の発生がみられ、未治療で経過をみる場合の問題点と考えられた。特に診断時に無症候であった25例においても6例（24%）に血栓関連症候（静脈瘤出血、腹水など）が出現した。門脈血行異常症での門脈血栓では、未治療経過での自然消退を期待できるが、血栓の残存例では新たな症候の発症に留意する必要がある。門脈血行異常症における門脈血栓への対策のなかで、門脈血栓の自然経過予測因子の解明は重要と考えられた。

共同研究者

水本 英明（船橋市立医療センター消化器内科）

B. 研究方法

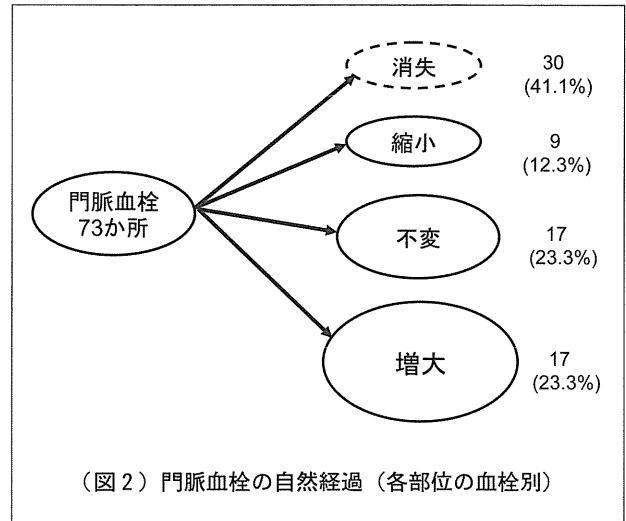
A. 研究目的

門脈血行異常症では門脈での血栓形成が高頻度に見られる。また門脈血栓は門脈圧亢進症の増悪や門脈血行異常症での長期予後に影響をおよぼすことから、その対策は門脈血行異常症を適切に診療していくために重要である。門脈血栓症の治療法としては抗凝固療法が一般的であり、その有用性が多く報告されている。しかし門脈血行異常症での抗凝固療法では出血合併症の危険度など、その実施に際して考慮すべき諸問題が多くみられる。また門脈血栓症では診断時に無症候であることも多くみられることから、抗血栓治療の必要性についても未解決な点が少なくない。そこで本研究では、このような問題についての臨床判断を行っていく上で参考にする必要がある病態として、自然経過における門脈血栓や臨床病態の変化について検討を行った。

未治療で経過を観察した門脈血栓症46例を対象とした。基礎疾患は肝硬変症（LC）33例、特発性門脈圧亢進症（IPH）13例、肝重症度はChild A 16例、B 19例、C 11例であった。静脈瘤は44例（うち21例は治療後）に伴っていた。血栓診断時の症候は静脈瘤関連14例、腹水関連5例、胃潰瘍出血1例、胆管炎1例、無症候25例であった。血栓症の診断ならびに経過観察は超音波検査により行い、適宜、造影X線CT所見を参考にした。血栓を門脈の部位（門脈左右枝、門脈幹、脾静脈、上腸間膜静脈）ごとに検討すると、対象例では73か所に血栓が存在した（表1）。また各部位での血栓の程度は画像診断所見を参考にして壁在性、半周性あるいは半周以上（半周～）、閉塞性の3群に分類した（表1）。平均観察期間は43.7ヶ月（2-144）であった。

(表1) 血栓の部位と性状

		壁在	半周～	閉塞
門脈右枝	24	10	10	4
門脈左枝	13	7	5	1
門脈幹	25	13	12	0
腸間膜静脈	7	4	3	0
脾静脈	4	3	1	0

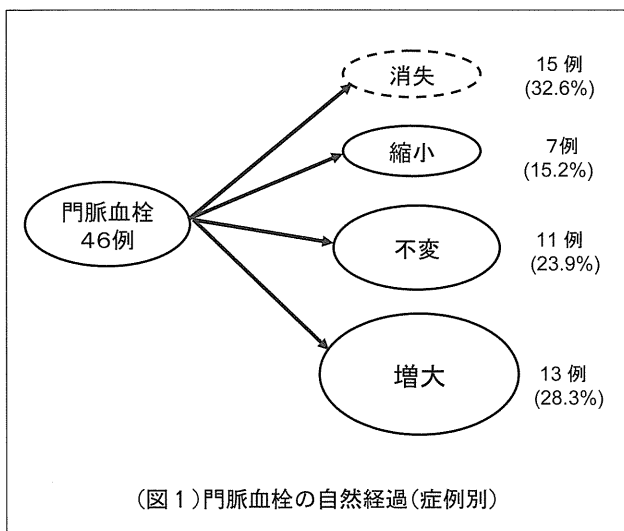


C. 研究結果

1) 門脈血栓の自然経過について

未治療で経過をみた血栓例ごとの全体的な経過は、自然経過での縮小あるいは消失例が約半数に、増大が約3割にみられた(図1)。

また各部位の血栓ごとの変化についても、ほぼ同様の経過を示した(図2)。なお各症例で変化が観察された時期をみると縮小・消失例では増大例に比べて短い経過で変化がみられた(消失例7.6±5.3ヶ月、縮小例5.0±2.2ヶ月、増大例23.3±22.7ヶ月、平均±SD)。また基礎疾患別に血栓の変化をみると、LCではIPHに比べて消失例が多くみられた(表2)。診断時の血栓の程度と自然経過との関連は明らかではなかった(表3)。



(表2) 基礎疾患と門脈血栓の自然経過

		消失	縮小	不変	増大
LC	33	13 (39.4%)	4 (12.1%)	7 (21.2%)	9 (27.3%)
IPH	13	2 (15.4%)	3 (23.0%)	4 (30.8%)	4 (30.8%)

(表3) 血栓の性状からみた自然経過

		消失	縮小	不変	増大
壁在	37	18 (48.6%)	0	10 (27.0%)	9 (24.3%)
半周～	31	9 (29.0%)	9 (29.0%)	5 (16.1%)	8 (25.8%)
閉塞	5	3 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0

2) 自然経過例での臨床経過について

血栓診断後の経過では血栓関連臨床事象が新たに9例(19.6%)でみられた(食道静脈瘤出血2例、食道静脈瘤増大1例、消化管出血1例、難治性腹水4例、急性腹痛1例)。診断時の症候との関連では、無症候25例中6例(24%)で自然経過中に臨床事象の新たな出現がみられた。血栓の経過と新たな臨床事象の出現との関連をみると、消失例でのみ臨床事

象の発症はみられなかった。しかし血栓残存例では変化の程度と臨床事象の頻度との関連はみられなかった。(表4)

(表4) 未治療で経過をみた血栓例における臨床経過

血栓の変化	血栓関連事象の出現
消失 15	0
縮小 7	2 (28.5%)
不変 11	3 (27.2%)
増大 13	4 (30.8%)

3) 診断時の臨床検査所見と血栓の経過との関連について

血栓の自然経過と診断時の臨床検査値(血小板、血清ビリルビン、アルブミン、アンチトロンビン、プロテイン、D-ダイマー、血漿プロトロンビン)との関連では、血清ビリルビン値のみに差がみられ、増大例や不変例では縮小・消失例に比べて血栓診断時の血清ビリルビンが高値であった(消失例:1.0±0.3、縮小例;0.9±0.2、不変例:1.8±1.1、増大例:1.8±1.4、平均値±SD mg/dL、p=0.05)。

D. 考 察

門脈血行異常症では門脈血栓の形成が高頻度であることや持続的な血栓の合併は予後にも影響を及ぼすことから、その対策は重要である¹⁾²⁾。しかし門脈血行異常症では基礎疾患に伴った血小板や血液凝固因子の減少による出血傾向に加えて、出血危険度の高い静脈瘤を伴うことが多いことから、血栓症の治療として通常行われている抗凝固療法は出血合併症の点から躊躇する場合が少なくない³⁾。また、門脈血栓では症候の乏しい例も少なからずみられ、治療の適応や時期についても未確定な点が多い。そこで本研究では、門脈圧亢進症に伴った門脈血栓への対策を確立していく上で明らかにしていく必要があり、また従来の検討が少ない、未治療で経過をみた場合の門脈血栓の変化や臨床経過について検討を行った。

自然経過での門脈血栓の変化に関する報告は少ない。また、従来、急性の門脈血栓に対する抗凝固療法についての研究では、対照となった未治療例での血栓は変化しないとの報告が多い⁴⁾。しかし、門脈血栓例では自然経過で血栓が縮小する例も時に経験される⁵⁾。そこで、今回の検討結果をみると、自然経過においても門脈血栓例の約3割で消失がみられた。また縮小例も含めると、約半数で自然経過での門脈血栓の改善がみられた。このような血栓の消失や縮小は約6ヶ月と比較的短期間の経過で生じることが多いことも特徴であった。また門脈血行異常症の原因疾患別に自然経過をみると、LC例ではIPH例に比べて血栓の消失例が多い傾向にあった。LC例では血液中の抗凝固因子だけでなく凝固因子も低下することから、過凝固と低凝固の両相を有する病態を形成することが考えられている⁶⁾⁷⁾。この二つの病相が複雑に係わることが、血栓が高頻度であるにもかかわらず自然消失も高率にみられることの要因となることが推察される。一方、IPH例の門脈血栓形成の背景には門脈血流速度の低下が関与することから、持続的な要因が血栓の継続をもたらしやすいことが考えられる⁸⁾。

血栓の自然消失が比較的高頻度にみられたことは門脈血行異常症の病態に良い影響を及ぼすことが期待されるが、今回の検討では、自然経過での血栓増大例も消失例と同様に約3割でみられた。このことは未治療で経過をみる上での大きな問題になる。しかし、血栓の増大は縮小消失に比べてやや長い経過で生じることが多かったことから、緊急的な血栓治療を要しない例では慎重な観察を短期間行ったうえで、抗凝固療法の適応を決めていくことも可能なのではと考えられる。このような血栓の自然経過に影響を及ぼす因子については、診断時の血栓の部位や程度と血栓の経過との間には一定の傾向はみられなかったが、血清ビリルビン値については縮小消失例で低く、不変・増大例で高値を示していた。今回の検討では、血栓の経過を確実に予測できる因子は明らかではなかったが、自然経過でみることの臨床判断を行う上では、経過予測因子についての今後の検討が必要と考えられる。

門脈血栓と症候との関連は複雑である。特に門脈

血行異常症では無症候性の血栓が多く経験されることから、抗凝固療法を行った場合の出血危険度と経過をみた場合の門脈圧亢進症の増悪についての危険度との間で難しい臨床判断を求められることが多い。今回の検討例においては経過観察中に約20%の例で静脈瘤出血、腹水の増加や急性腹痛などの血栓関連事象がみられ、未治療で経過をみる場合の大きな問題点となった。このような経過中の新たな臨床事象の出現は血栓消失例では見られなかったが、血栓残存例では血栓の程度に係わりなく発生した。そのため、未治療で経過を見る場合においても、血栓が持続する場合には新たな血栓症候に注意していくことと抗凝固療法も改めて考慮していく必要があるものと考えられる。

E. 結 論

門脈血行異常症での門脈血栓では、自然経過で縮小・消失する例が比較的多くみられたが、増大例への注意も必要であった。門脈血行異常症における門脈血栓への対策のなかで、門脈血栓の自然経過を予測できる因子の解明が今後の課題と考えられる。

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) Engiesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transplantation* 2010; 16: 83-90
- 3) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular diseases A prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008; 39: 1740-1745
- 4) Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis:

Impact of early anti-coagulation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6: 1412-1417

- 5) Banumukala V, Babu A. Spontaneous resolution of portal vein thrombosis. *Case Rep Gastroenterol* 2008; 2: 373-379
- 6) Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. In: Caldwell SH, Sanyal AJ, editors. *Coagulation and hemostasis in liver disease: controversies and advances*. Philadelphia: Saunders; 2009. p.1-9.
- 7) 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
- 8) 松谷正一：門脈血行動態からみた門脈血栓症の臨床病態について。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成24年度研究報告書2013: 76-80

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

関 厚佳、水本英明、松谷正一。肝炎ウイルス抗原・抗体・関連マーカー。 *Journal of Otolaryngology, Head and Neck Surgery* 2013; 29; 1424 - 1428

2. 学会発表

- 1) Matsutani S, Mizumoto H, Seki A, Kobayashi A, Ando T. Unusual anechoic portal vein thrombosis and its significance for predicting the response to anticoagulant therapy. Annual Convention of American Institute of Ultrasound in Medicine 2013年 4月 ニューヨーク

- 2) 松谷正一、福沢 健、水本英明、関 厚佳、小林照宗．門脈圧亢進症における門脈血流速度と門脈血栓形成との関連について．第20回日本門脈圧亢進症学会総会 2013年 9月 名古屋

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

急性肝炎におけるShear Wave Elastography (SWE) の有用性

研究分担者 森安 史典（東京医科大学内科学第四講座教授）

研究要旨

Elasticity imaging による非侵襲的肝線維化診断は、肝線維化を直接診断できるようになり、肝生検に代わる非侵襲的肝線維化診断方法として有用視されている。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。SWE は肝線維化の影響だけでなく炎症や黄疸、鬱血などの影響を受けることが知られている。急性肝炎における肝弾性係数値上昇の報告は複数あり、当科における検討結果を報告する。

共同研究者

平良 淳一（東京医科大学内科学第四講座）
古市 好宏（新座志木中央総合病院肝臓内科）
杉本 勝俊（東京医科大学内科学第四講座）
宮田 祐樹（東京医科大学内科学第四講座）
小川 沙織（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）
今井 康晴（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）

測定装置は Aixplorer (Supersonic imagine 社製、キャノンマーケティングジャパン) を使用。Depth9cm、Focus を肝表面より5cm と設定し全症例右肋間より測定した。

当科で使用している Aixplorer は ShearWave の視認が可能であり、3～5 回程度測定した後、最も ShearWave の視認が良好な数値を測定値とした。

血液生化学検査値は、SWE を施行した日から前後 1 日以内のものをを用い比較した。

対象 11 例について、測定した弾性係数値 (kpa) と AST (U/L)、ALT (U/L)、T-Bil (mg/dl)、D-Bil (mg/dl)、ALP (U/L)、 γ GTP (U/L)、PT-INR、NH₃ (μ g/dl)、Albumin (g/dl) 値を Pearson の相関係数の検定で評価した。

A. 研究目的

急性肝炎における SWE の有用性を検討する。

B. 研究方法

2012年1月から2013年5月までの間に当科にて急性肝炎と診断された症例の内、経時的に肝弾性係数を測定し、その結果を採血データと比較可能であった11症例を検討対象とした。男性6例、女性5例、平均年齢48.2±16.6歳(24～73)。急性肝炎の成因は、HAV1例、HBV7例、薬剤2例、AIH1例であった。

C. 研究結果

図1に示すように、肝弾性係数値とAST(U/L)、ALT(U/L)、T-Bil(mg/dl)、D-Bil(mg/dl)、 γ GTP(U/L)、PT-INR、Albumin(g/dl)値は有意に相関していた。

特に、PT-INRと肝弾性係数値は相関係数 γ : 0.64566312、寄与率 r^2 : 0.416880865(表1)。

Albuminと肝弾性係数値は相関係数 γ :
 -0.7051411、寄与率 r^2 : 0.497224031 (表 2) であり、
 いずれも $P < 0.001$ と有意な相関を認めた。

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。

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。

SWE によって得られた弾性係数値は肝線維化のみを示すものではなく、急性肝炎の改善経過とともに減少するという報告もある。炎症と SWE における弾性係数値との関連機序は現時点では不明であるが、炎症細胞の浸潤や壊死、実質浮腫などにより組織の粘性が上昇するためではないかと推測される。

今回検討した 11 症例の内、4 症例は重症肝炎、劇症肝炎であり、肝炎極期にはいずれも弾性係数値は 20kPa 以上であった。

急性肝炎における弾性係数値の測定が重症度や病態を反映する可能性があり、今後症例を増やしさらに検討したい。

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、急性肝炎の重症度や病態を反映する可能性が示唆された。

図 1 血液データと肝弾性係数値 (kpa)

	有意性 P値	相関係数r	寄与率 r^2
AST (U/L)	<0.01	0.46	0.21
ALT (U/L)	<0.05	0.35	0.12
T-Bil (mg/dl)	<0.001	0.49	0.24
D-Bil (mg/dl)	<0.01	0.45	0.20
ALP (U/L)	0.385	-0.14	0.02
γ GTP (U/L)	<0.05	-0.31	0.09
PT-INR	<0.001	0.65	0.42
NH3 (μ g/dl)	0.610	0.09	0.01
Albumin (g/dl)	<0.001	-0.71	0.50

ピアソン相関係数の検定

表 1 肝弾性係数値と PT-INR の相関

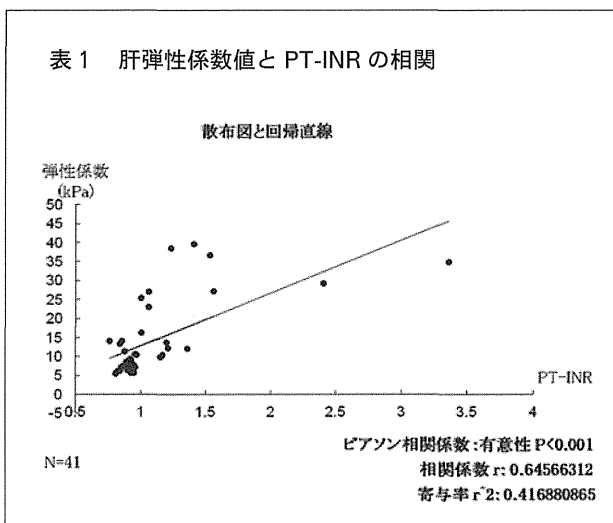


表 2 肝弾性係数値と Albumin の相関

