

vessels are depicted. In dynamic studies, at the first arrival of the contrast agent after intravenous bolus injection, the hepatic artery is imaged, followed by the portal vein after a delay of 7–10 s. However, in MFI, microbubbles in the blood vessels immediately outside the scan volume flow in when the microbubbles are reperused into the scan volume. Therefore, if MFI is performed in the portal venous and equilibrium phases, microbubbles flow into the hepatic arterial and portal venous branches almost at the same time. Accordingly, in MFI, performed in this time phase, it is usually difficult to separately depict the hepatic artery and portal vein.

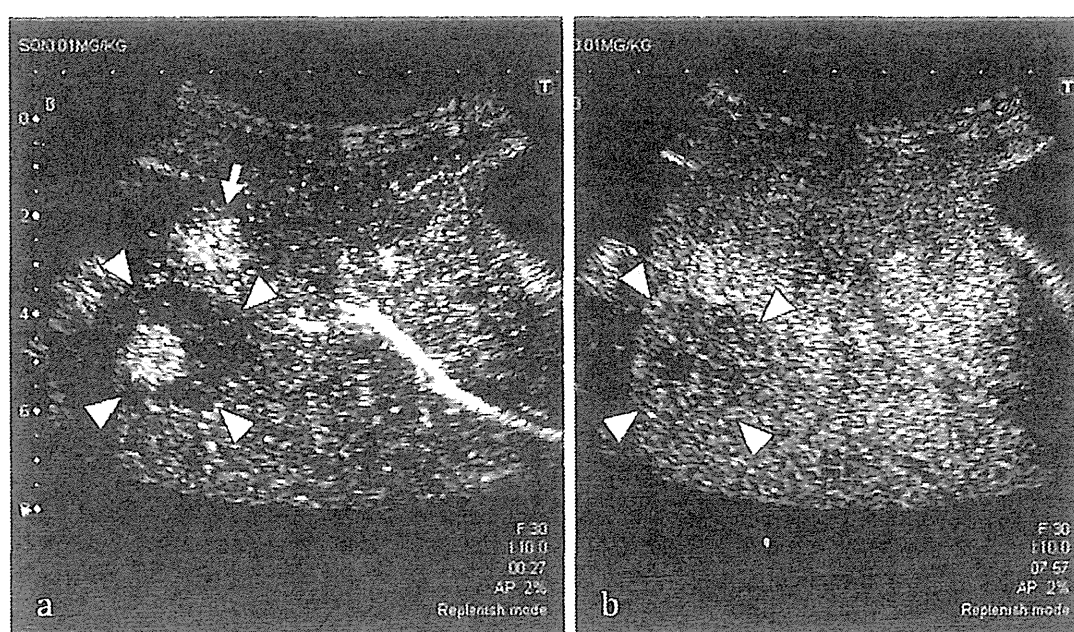


Figure 9.13 Harmonic images obtained 27 s after intravenous injection of 0.01 mL/kg of Sonazoid. In the arterial phase (a), the hepatic artery is imaged and a tumour is visualised near the surface of the liver (arrowhead). Within the tumour, nodules with decreased arterial blood flow contain nodules with increased arterial blood flow. The former were diagnosed as well-differentiated HCC and the latter as moderately differentiated HCC. An AP shunt is seen in the vicinity (arrow). A Kupffer image obtained 8 min after intravenous injection of Sonazoid in the same patient is shown in (b). The uptake of Sonazoid bubbles is slightly reduced in the tumour as compared with that in the surrounding liver parenchyma (arrowhead). Furthermore, uptake of bubbles is absent in the inner nodules with increased arterial blood flow, indicating that these nodules lacked Kupffer cells and represented areas of dedifferentiated carcinoma.

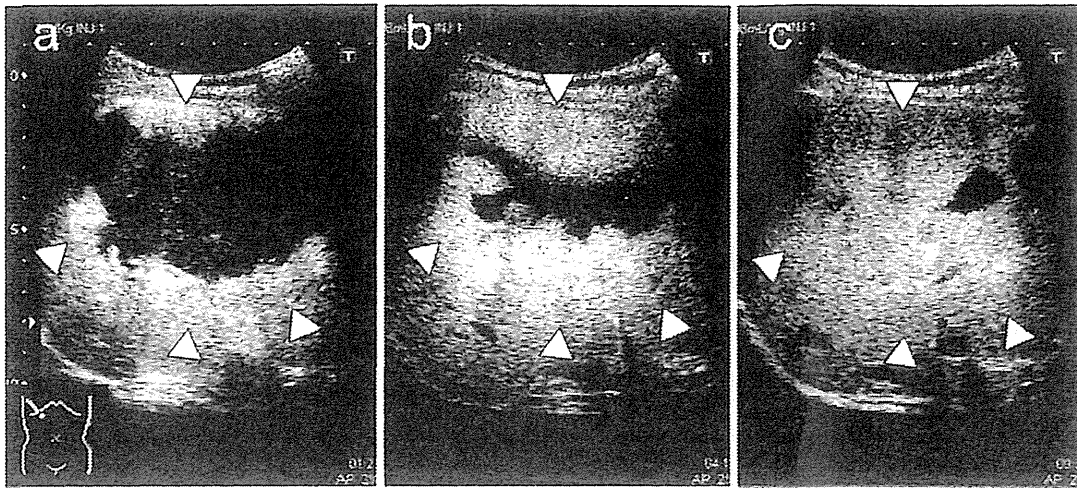


Figure 9.14 Low acoustic power harmonic images obtained after intravenous injection of 0.008 mL/kg of Sonazoid. In the image obtained at 1 min 23 s (a): heterogeneous imaging started from the periphery. At 4 min 12 s, (b) a considerable part of the tumour is stained, and at 9 min 32 s (c) the tumour is almost completely stained. A slow imaging pattern such as this is a characteristic feature of HEM.

9.2.7.3 Kupffer images (Fig. 9.20)

Kupffer images are obtained more than 10 min after intravenous injection of Sonazoid. The timing of Kupffer image acquisition is when bubbles circulating in the hepatic artery and portal vein are reduced so that they do not affect signals from bubbles accumulated in the parenchyma. This varies according to the dose of Sonazoid and the imaging mode used. The lower the dose, the higher the disappearance rate in the blood and the earlier the timing of the image acquisition.

Usually, the scan is initiated 10 min after the intravenous injection. However, if the recommended dose of 0.015 mL/kg is given, the blood level of the contrast agent is still high at 10 min, and purer Kupffer images can be obtained after 20 min. By using the recommended dose, Kupffer images sufficient for diagnosis can usually be obtained for 3 h.

If Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography is performed mainly for detecting liver tumours, the throughput of the examination can be increased by moving patients to the examination room more than 30 min after intravenous Sonazoid injection only for obtaining Kupffer images.

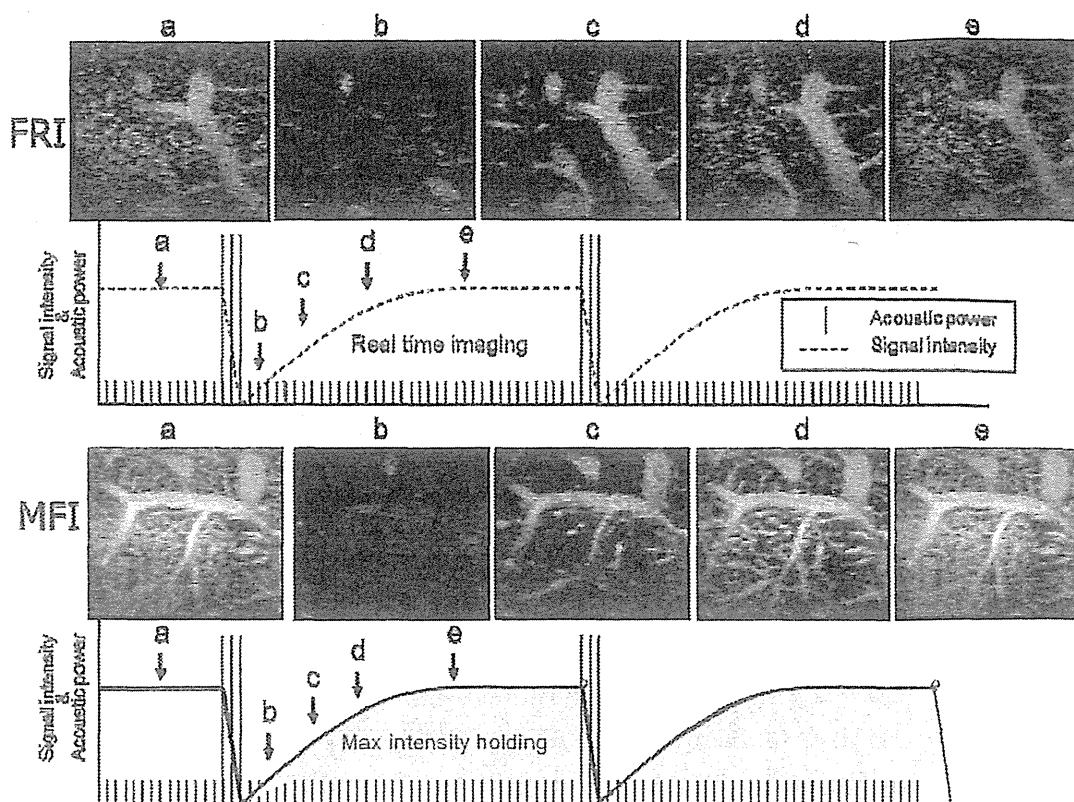


Figure 9.15 Flash replenishment imaging (FRI) and microflow imaging (MFI) methods. The observation is conducted by the low acoustic power harmonic method, and when the scan volume is filled with bubbles, high acoustic power is applied to eliminate the bubbles entirely from the scan volume. Then, reperfusion with new bubbles can be observed by low acoustic power contrast harmonic imaging. This is the FRI method. On the reperfusion images, when the signal intensity of each pixel reaches the maximum, the intensity is maintained to trace the stream of bubbles and visualise fine blood vessels. This is the MFI method.

As described above, somewhat higher acoustic power is required for Kupffer imaging than for vascular imaging. This is because bubbles in the blood are preferentially destroyed as a result of vibration by lower acoustic power than those in the cytoplasm.

The low acoustic power contrast harmonic imaging mode is used for real-time observation of the whole liver. The whole liver can be repeatedly observed if the acoustic power is optimal.

If too much contrast agent is administered, deeper areas cannot be examined due to the strong attenuation. In addition, if the acoustic power is too high, bubbles are destroyed and the quality of imaging is lost in the superficial areas.

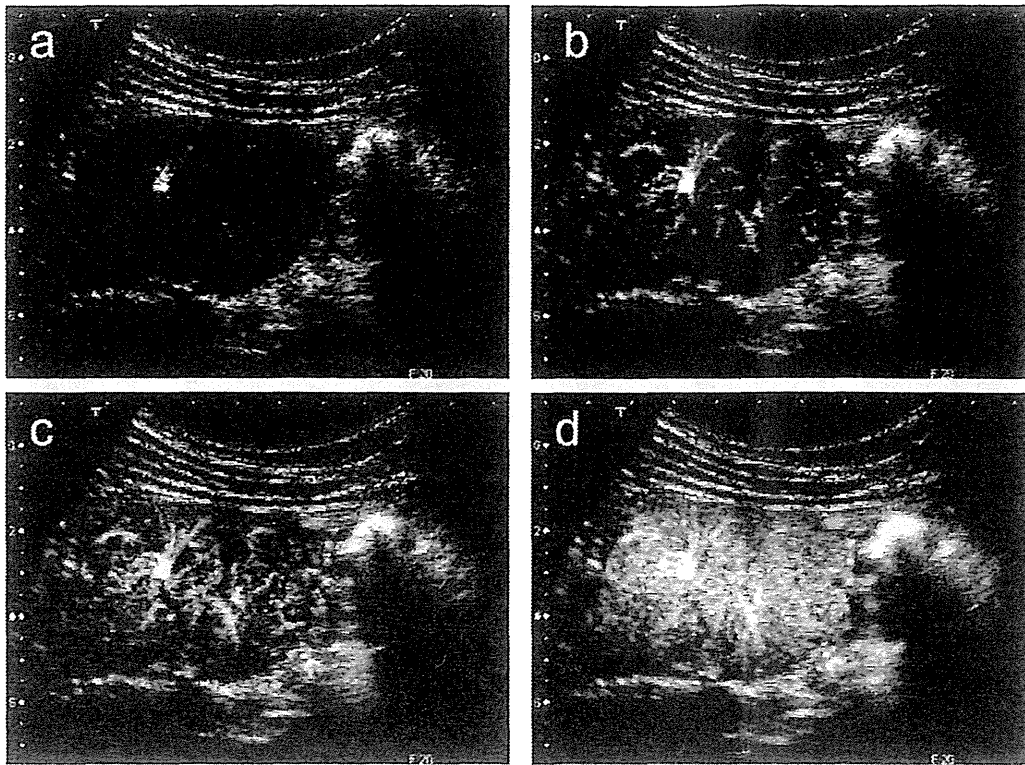


Figure 9.16 MFI images of FNH. Images obtained 1 s (a), 2 s (b), 3 s (c) and 5 s (d) after flushing are shown. Tumour vessels radiating from the centre of the axle are continuously visualised, and at 5 s, they are strongly stained.

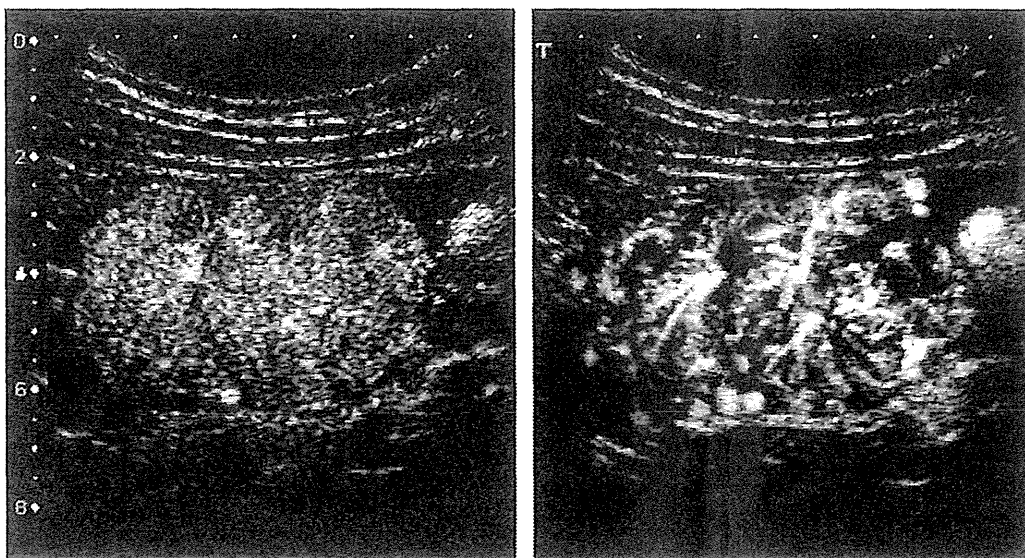


Figure 9.17 Sonazoid imaging of FNH. The left panel shows a normal low-acoustic power harmonic image in the arterial phase obtained 16 s after intravenous injection of 0.5 mL of Sonazoid. The parenchyma is visualised, the tumour vessels are only poorly visualised. The right panel shows the MFI image obtained 25 s after intravenous injection of Sonazoid. Bubbles in the parenchyma have disappeared and axle-like tumour vessels are well depicted. Four central scars are seen.

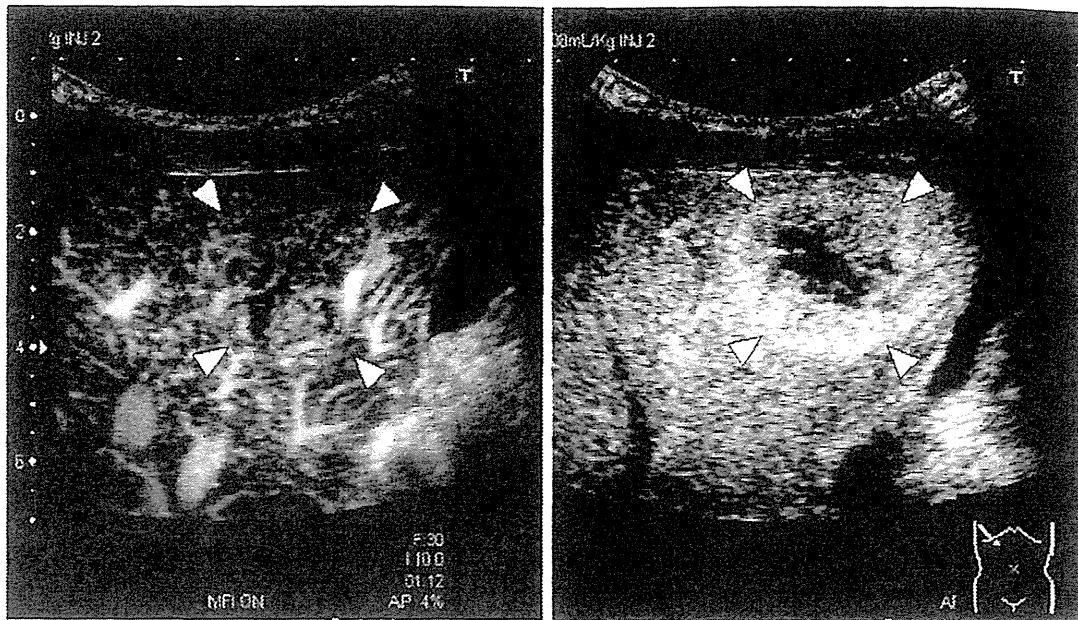


Figure 9.18 MFI images of a metastatic liver cancer obtained using Sonazoid. Tumour vessels irregularly distributed within the tumour periphery are gradually visualised, with the parenchyma also eventually visualised. The vessels within the tumour are distributed in the tumour periphery, and the parenchyma in the central portion is not stained due to necrosis.

9.2.8 Differential Diagnosis of Liver Tumours

9.2.8.1 Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Blood vessels from around nodules to tumours are observed in the early phase of serial imaging. Thereafter, outflow blood vessels are sometimes observed. In addition, perfusion images are often observed within tumours in the late vascular phase. Similar patterns are also observed in many hypervascular HCCs measuring ≤ 20 mm in diameter. In MFI, the structures of the vessels within the tumours are depicted in great detail. The degree of differentiation could be diagnosed based on the blood vessel pattern visualised by MFI, and future studies are awaited. Anyway, in the case of HCC, the degree of tumour differentiation and haemodynamics are varied, but diagnosis can be made based on the disparity, displacement and blocking of blood vessels in many cases (Fig. 9.12, 9.13).

It is difficult to diagnostically image borderline lesions (dysplastic nodules) in a rigorous manner, but the abundance of portal venous and arterial blood flow in the nodules can be revealed by using Sonazoid as a minimally invasive method. In addition,

repeated observation of continuity with the portal vein using MFI and intratumoural reperfusion using the above described FRI makes it easier to diagnose intratumoural vessels. Furthermore, nodules and the state of the surrounding Kupffer cells, such as changes in their number and reduction in their function, can be observed simultaneously by Kupffer-phase imaging (Fig. 9.21).

9.2.8.2 Haemangioma (HEM)

In hepatic haemangioma, if the tumour itself has a high echo density, it needs to be distinguished from early HCC with fatty metamorphosis and underlying chronic hepatitis or cirrhosis. We have reported that speckle fluctuation and fluttering signals within tumours in the B-mode are characteristic features of HEM and also that HEM imaging patterns are varied in Levovist contrast-enhanced ultrasonography. Blood pooling in tumours is a characteristic feature of many HEMs, and in the vascular phase, it is observed that blood gradually fills in tumours from the surrounding tissues after injection of Sonazoid (Fig. 9.14, 9.19). Sequential imaging of blood in fine blood vessels, which look like feathers in the tumours, can be observed with Sonazoid, but not with Levovist. If the tumours are large, blood sometimes flows in very slowly, and such an imaging pattern is a characteristic feature of haemangiomas.

9.2.8.3 Focal Nodular Hyperplasia (FNH)

In focal nodular hyperplasia, in the vicinity of the fibrous septa, arterial blood flows into the sinusoids from the muscular blood vessels in the fibrous septa through capillaries, and blood in the sinusoids flows out into the hepatic vein directly or through the sinusoids in the nodules. In any image, spoke-like blood vessels are a characteristic feature, but such a feature is not always observed in all blood vessels. Levovist imaging is characterised by abundant arterial blood flow, because of the lack of the portal vein, the blood flow extending from almost the central portion to the periphery in the vascular phase, being equivalent to that in the surrounding liver in the late vascular phase and being almost equivalent to that in the surrounding liver parenchyma reflecting Kupffer cells in the Kupffer phase. However in Sonazoid imaging, drainage from the tumours to

the hepatic veins is often found in addition to the imaging pattern extending from the tumour to the periphery. This is frequently found by careful observation. In addition, normal imaging of FNH with Sonazoid can be performed, because serial imaging of tumours is possible because of the increased frame rate. Radial blood vessels can also be easily recognised. Central scars are clearly depicted in the late vascular phase. Furthermore, the use of MFI increases the diagnostic usefulness of tumours in an axle-like pattern (Fig. 9.16, 9.17). In the Kupffer phase, tumours are imaged as in Levovist imaging.

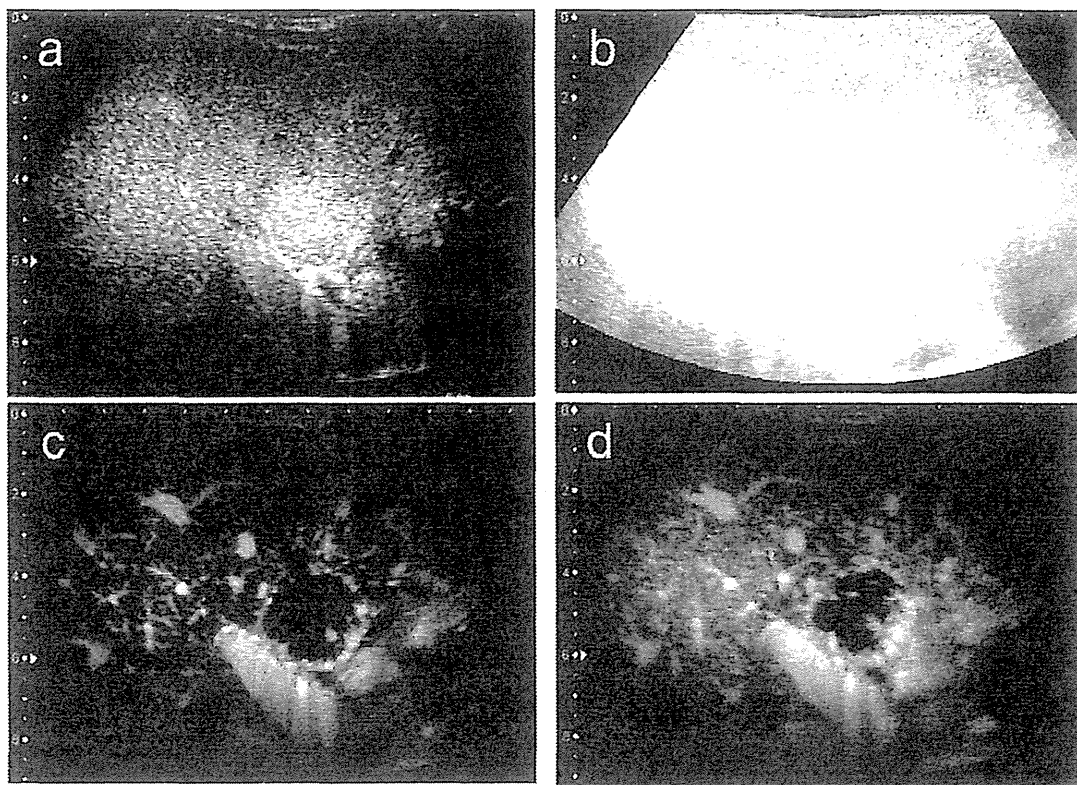


Figure 9.19 MFI images of a haemangioma. a: In the image obtained 1 min 12s after intravenous injection of 0.5 mL of Sonazoid, the entire tumour is visualised; however, discrimination from other tumours such as HCC is difficult. b: High acoustic power scanning eliminated the bubbles in the scan volume. c: In the MFI image obtained 2 s after reperfusion, the vessels within the tumour are sparsely imaged in a dot pattern. d: In the MFI image obtained 5 s after reperfusion, the blood vessels in the liver are visualised up to the periphery, and within the tumour, a loose extension of fine blood vessels is imaged in a cotton-like form.

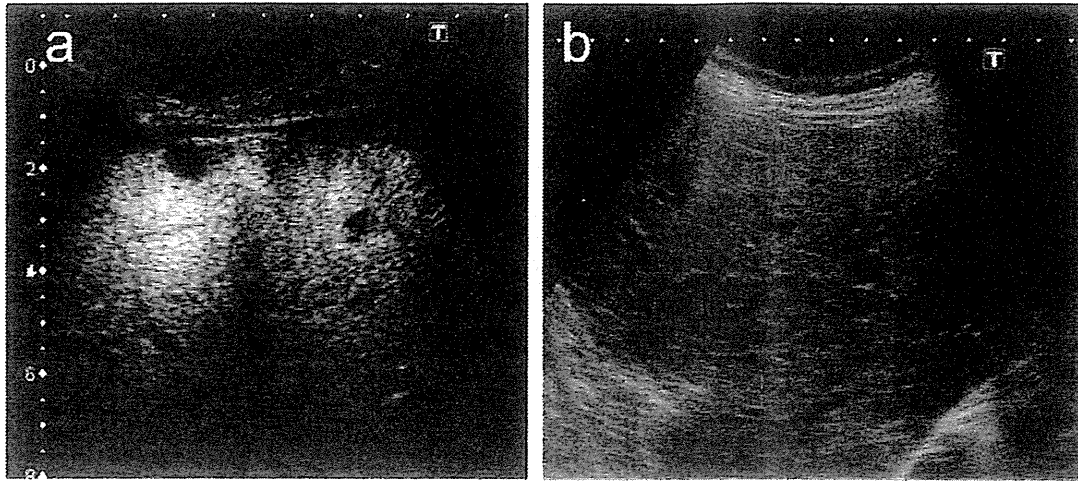


Figure 9.20 A Kupffer image obtained 15 min after intravenous injection of 1 mL of Sonazoid (a). Scanning of the entire liver in the harmonic mode with an acoustic power represented by a MI of 0.2 revealed 8 and 5 mm sized lesions as shadow-less images. The patient had undergone duodenal carcinoid surgery 2 years earlier. The non-contrast-enhanced B mode image shows no tumours in the liver (b).

9.2.8.4 Metastatic liver cancer

Metastatic liver cancer is characterised by poor arterial blood flow in the central tumour area because of the vulnerability of this region to necrosis and hypervascularity in the peripheral areas (Fig. 9.18). Therefore, in the vascular phase, ring-shaped blood flow signals are often seen in the tumour periphery, as in contrast-enhanced CT and other diagnostic imaging methods. The portal vein branches in the liver tissue surrounding the tumours are occluded, which results in a compensatory increase of the arterial blood flow to the tumours. In addition, in the Kupffer phase, metastatic lesions are often completely not visualised. Sonazoid imaging is useful for visualising small metastatic foci ≤ 5 mm in diameter, which cannot be detected by the usual B-mode ultrasonography (Fig. 9.20).

9.2.9 Summary

The actual procedures of Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography for the diagnosis of hepatic mass lesions are outlined. In Japan, only Levovist was available for use for approximately 10 years, and Sonazoid ultrasonography was not

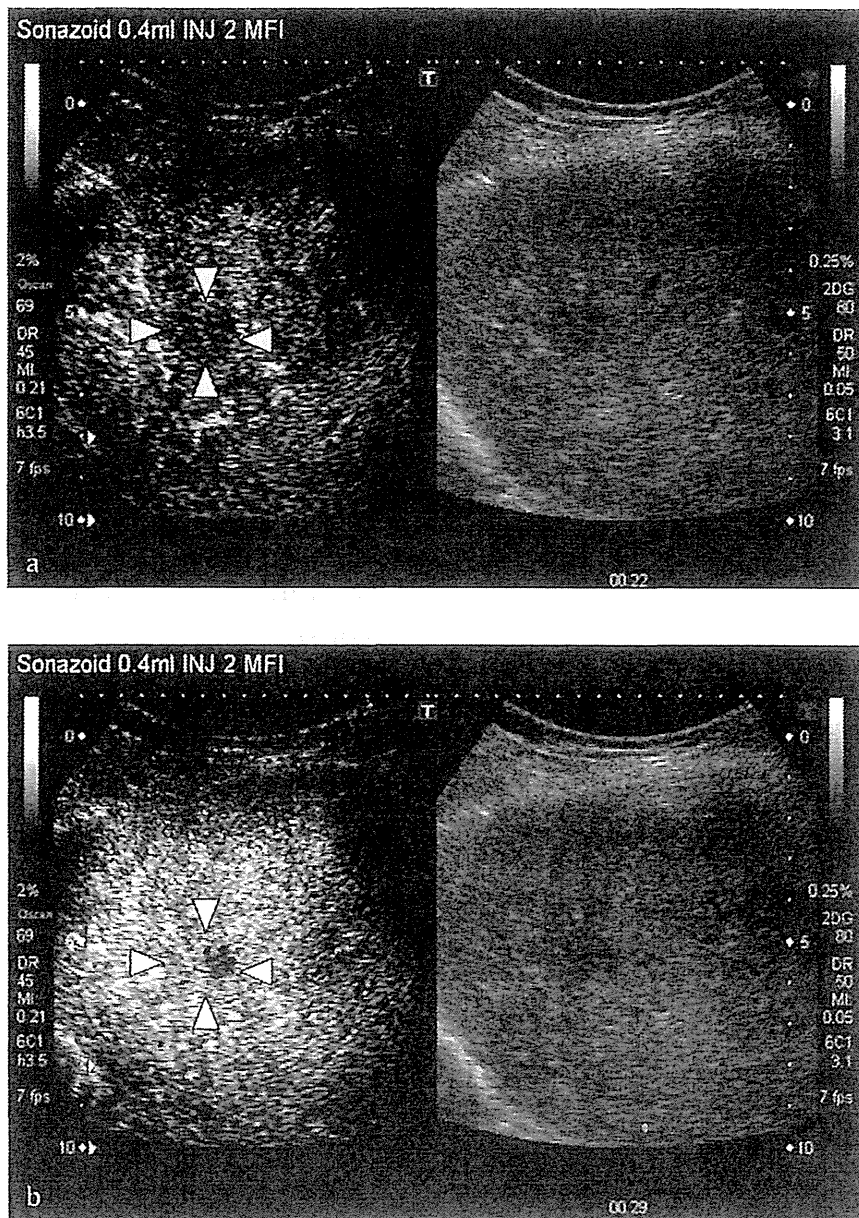


Figure 9.21 a Sonazoid images of a 1.5 cm sized, poorly demarcated low-echoic nodule. The images were obtained by low acoustic power B-mode ultrasonography in the monitor mode (right panel) and low acoustic power B-mode ultrasonography in the harmonic mode (left panel). The number of arteries visualised in the tumour (arrowhead) is reduced in the arterial phase imaged 22s after intravenous injection of 0.4 mL of Sonazoid. b Image in the portal venous phase obtained 29s after intravenous injection of Sonazoid in the same patient. Portal venous blood flow shows iso-signal intensity (equivalent to that of the surrounding liver) in most part of the tumour, and a borderline lesion was suspected; however, the tumour also contains nodules partially lacking in portal venous blood flow; biopsy of this area showed well-differentiated HCC.

widely used because of reasons such as the complicated imaging procedures. However, both vascular-phase and Kupffer imaging can be obtained by a single method, and Sonazoid ultrasonography is now considered to be highly advantageous for patients, also considering the health insurance coverage. Furthermore, it is considered that Sonazoid will contribute significantly to the dissemination of contrast-enhanced ultrasonography because this method is minimally invasive and can be easily performed in outpatient settings by only learning the procedures. It would be of great advantage to patients if invasive tests can be avoided to the extent possible and the QOL of the patients can be improved by the use of this diagnostic method.

References

1. Suzuki S, Iijima H, Moriyasu F, Sasaki S, Yanagisawa K, Miyahara T, Oguma K, Yoshida M, Horibe T, Ito N, Kakizaki D, Abe K, Tsuchiya K (2004) Differential diagnosis of hepatic nodules using delayed parenchymal phase imaging of levovist contrast ultrasound: comparative study with SPIO-MRI, *Hepatol Res*, **29** (2), 122–126.
2. Giorgio A, Ferraioli G, Tarantino L, de Stefano G, Scala V, Scarano F, Coppola C, Del Viscovo L (2004) Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance, *AJR Am J Roentgenol*, **183**(5), 1319–1326.
3. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Sidhu PS, Leen EL, Basilico R, Pilcher JM, Bushby LH, Hoffmann CW, Harvey CJ, Lynch M, MacQuarrie J, Paul D, Cosgrove DO (2004) Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study, *Radiology*, **232**(3), 799–809.
4. Iijima H, Sasaki S, Moriyasu F, Suzuki S, Yoshida M, Horibe T, Tsuchiya K (2007) Dynamic US contrast study of the liver: Vascular and delayed parenchymal phase, *Hepatol Res*, **37**, 27–34.
5. Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, Metoki R, Yamada M, Imai Y, Iijima H (2008) Analysis of morphological vascular changes of hepatocellular carcinoma by microflow imaging using contrast-enhanced sonography, *Hepatol Res*, **38**(8), 790–799.
6. Sugimoto K, Moriyasu F, Saito K, Taira J, Saguchi T, Yoshimura N, Oshiro H, Imai Y, Shiraishi J (2012) Comparison of Kupffer-phase Sonazoid-enhanced sonography and hepatobiliary-phase gadoxetic

- acid-enhanced magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma and correlation with histologic grading, *J Ultrasound Med*, **31**(4), 529–538.
7. Moriyasu F, Itoh K (2009) Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial, *Am J Roentgenol*, **193**(1), 86–95.
 8. Sugimoto K, Moriyasu F, Shiraishi J, Saito K, Taira J, Saguchi T, Imai Y (2012) Assessment of arterial hypervascularity of hepatocellular carcinoma: comparison of contrast-enhanced US and gadoxetate disodium-enhanced MR imaging, *Eur Radiol*, **22**(6), 1205–1213.

特集Ⅱ

門脈圧亢進症の治療法の選択とその成績

肝機能温存を目的とした
集学的食道静脈瘤治療*古市好宏**
森安史典**

Key Words : esophageal varices, liver cirrhosis, branched-chain amino acids, nutritional status, late evening snack

はじめに

蛋白エネルギー栄養障害は肝硬変患者の約65～90%にみられるといわれている¹⁾。そして、この蛋白エネルギー栄養障害が患者のquality of lifeや生命予後に影響する²⁾。進行した肝硬変患者では血漿分岐鎖アミノ酸(BCAA)が低下し、芳香族アミノ酸が増加している。しかし、BCAAを投与することで肝不全への進行を遅らせ、生命予後を改善することが前向き研究で証明されている^{3,4)}。現在はエネルギー栄養障害の対処法として、頻回な食事摂取や夜食(late evening snack ; LES)が推奨されており、LESとして就寝前にBCAA含有経腸栄養剤を内服する有用性も報告されている⁵⁾。

これらのことから、肝硬変患者に絶食させることは生命予後を悪化させる危険性が高いことが予想される。肝硬変は進行すると食道静脈瘤を併発するが、red color signを伴う食道静脈瘤は治療の適応となる⁶⁾。本邦においては硬化療法(EIS)や結紮術(EVL)などの内視鏡治療が第1選択となるが、治療の際には禁食が必須であり、術後も流動食や分粥食に制限される。その結果、

肝硬変患者は蛋白エネルギー栄養障害をきたし、肝予備能が低下する可能性がある。そのため、食道静脈瘤の治療中は何らかの方法で蛋白質や熱量の補充が必要と考えられる。これらのことを踏まえ、私見を交えて肝機能温存を目的とした集学的食道静脈瘤治療法について述べたい。

肝硬変患者の栄養状態と測定

肝硬変患者は正常者よりも蛋白栄養状態が異化傾向となっている。さらに、肝硬変患者が1日絶食することは、正常者の2～3日絶食分に匹敵するといわれている⁷⁾。蛋白エネルギー栄養障害は肝硬変患者に共通してみられ、その発生率は65～90%ときわめて高い。特に肝移植後などではこの栄養状態が肝硬変患者の長期生命予後に影響する⁸⁾。蛋白栄養障害は血清アルブミン値や骨格筋量で判定できる。骨格筋量は上腕筋周囲長(AMC)を計測することで推定可能である。一方、エネルギー栄養障害は一酸化炭素や脂肪酸などを計測することで推測できる。具体的には、間接熱量計を用いて非蛋白質呼吸商を測定することが多いが、高額な機器であるため一般病院に普及していないことが難点である。その代わりに上腕三頭筋皮下脂肪厚(TSF)を用いて、エネルギー栄養障害の間接的な指標とすることが多い。蛋白栄養障害とエネルギー栄養障害の指標設定は各施設で違いはあるが、当院では表1の

* Multidisciplinary therapy of esophageal varices intending to preserve hepatic function.

** Yoshihiro FURUICHI, M.D., Ph.D. & Fuminori MORIYASU, M.D., Ph.D.: 東京医科大学消化器内科(〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1) ; The Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo 160-0023, JAPAN

表 1 当院における栄養障害の基準設定

エネルギー 栄養障害	BMI<18.5% 入院時と比較し5%以上の体重低下 入院時と比較し10%以上の%TSF低下
蛋白栄養 障害	ALB<3.5 g/dl 入院時と比較し10%以上のALB低下 入院時と比較し10%以上の%AMC低下

BMI : Body Mass Index, TSF : triceps skin fold thickness (上腕三頭筋部皮下脂肪厚), AMC : arm musculature circumference (上腕筋周囲長), ALB : albumin

基準表のうち、いずれかを満たすものを栄養障害と診断している。

次に、肝硬変時の肝臓および筋肉におけるBCAAの代謝と肝臓における蛋白合成の低下について述べる。通常、BCAAは肝臓でほとんど代謝を受けることなく筋肉に運ばれ、エネルギーとして働く(図1)⁹⁾。そして、BCAAは蛋白合成の信号を細胞に送り他のアミノ酸とともに蛋白合成に使われる。しかし、肝硬変の状態になると、アミノ酸の合成不均衡が生じ、高アンモニア血症を呈する。さらに、食事からのエネルギー不足、肝臓でのグリコーゲン蓄積の低下、耐糖能異常、高インスリン・グルカゴン血症に伴い、このBCAAが筋肉で多く消費されるようになる。かつ、高アンモニア血症に対しても解毒のためにBCAAが消費されるようになり、BCAAが大きく低下する。こうした病態下で肝機能低下とともに、蛋白合成能の低下が生じるようになる。

食道静脈瘤の治療法と食事制限

食道静脈瘤の治療法は、内視鏡治療、IVR治療、外科的治療、保存的治療に大きく分けられる(表2)。各種治療法にはそれぞれの特徴があり、利点欠点を把握した上で適切な治療法を選択することが肝要である。本邦では手技の簡便さやその治療効果などから、EISやEVLなどの内視鏡治療を選択されることが多いが、内視鏡治療で静脈瘤を消失させるには数回(セッション)かかる。さらに、食事制限が必須であるため、長期間栄養不足になる可能性がある。我が施設では、2001~2011年の間に予防的EIS治療を325症例施行してきたが、平均治療回数(セッション)は3.4±1.4回(セッション)であった。EISは1週間に1回(セッション)治療を行うので、約3~4週間にわたって肝硬変患者が食事制限を余儀なくされることを意味する。当院におけるEIS時の食事スケジュールを表3に示す。肝硬変患者は少しの食事制限でも栄養障害をきたしやすいことは前述したが、このようにEIS治療では長期間の食事制限が必要なため、多少なりとも肝予備能に影響を及ぼす可能性が高い。また、外科的治療でもIVR治療でも期間の差異はあれ、少なからず食事制限が必要であり、同様に肝予備能に影響を与える可能性がある。

長田らは食道静脈瘤に対してEIS治療が必要な肝硬変症に対し、治療前後での栄養状態を検討

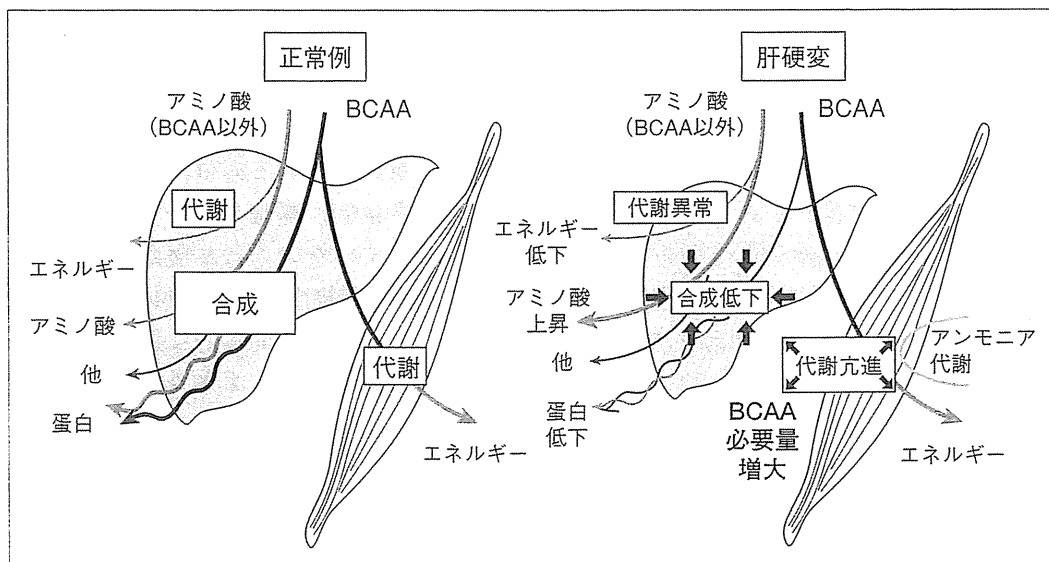


図 1 肝硬変患者のBCAA代謝と蛋白エネルギー合成能(文献⁹⁾より引用改変)

している¹⁰⁾。それによると、治療2週間後はアルブミン値、体重、%TSF、%AMCが治療前値に比べ有意に低下しており、それは退院3か月後にも持続していた。つまり、EIS時における食事制限は大きく肝予備能に影響を与えていると考えられる。そのため、EISによる食事制限時にはなんらかの方法でカロリーと蛋白量を維持させることが必要となってくる。

肝硬変とBCAAの補充

肝硬変患者は異化が亢進し飢餓状態になりやすいため夜食摂取(LES)が推奨されている。LESとして就寝前にBCAA含有経腸栄養剤(アミノレバン[®])を内服すると血清アルブミン値とエネルギー栄養障害が改善する¹¹⁾。また、BCAA製剤(リーバクト[®])を朝食後1包、就寝前2包内服すると肝硬変に伴う疲労感やこむら返りが改善するという報告もある¹²⁾。BCAAは肝不全への進行を遅らせ生命予後を改善することも大規模前向き研究から明らかになっている^{3,4)}。また、肝細胞癌発生の予防効果も期待され、BCAAは肝硬変患者には必要不可欠な治療薬であるといえる。

肝機能温存を目的とした集学的EIS治療

EIS治療中に食事制限が必要となるのは前述したとおりであるが、治療中の肝機能温存を目的としてBCAA含有経腸栄養剤就寝前投与を開始し、栄養障害の程度について倫理委員会承認のもと、前向きに検討してみた。

目的は①EISが肝硬変患者に栄養障害をもたらすかどうか、また、②治療時から開始したBCAA含有経腸栄養剤が与える効果を明らかにすることである。

対象はインフォームドコンセントが得られた食道静脈瘤を伴う肝硬変61症例である。それを

表2 食道静脈瘤の各種治療法

内視鏡的治療	1. EIS
	2. EVL
	3. Clipping
IVR治療	4. PTO
	5. TIPS
	6. PSE
外科的治療	7. 直達術(食道離断法, Hassab法)
	8. シャント術(Warren変法など)
保存的治療	9. Sengstaken-Blakemore tube
	10. 薬物療法

EIS : endoscopic injection sclerotherapy, EVL : endoscopic variceal ligation, PTO : percutaneous transhepatic obliteration, TIPS : transjugular intrahepatic portosystemic shunt, PSE : partial splenic embolization

(食道・胃静脈瘤. 第3版. p. 171. 引用一部改変)

無作為に2群(EIS治療単独群が31例, EIS時BCAA開始群が30例)に割り付けた(表4)。両群に性差, 肝機能などの有意差はないが, 降圧剤使用例, 肝細胞癌合併例, 静脈瘤破裂緊急例, 治療前からのBCAA内服歴がある症例は除外している。EIS時BCAA開始群は, 治療当日からBCAA含有経腸栄養剤(アミノレバン[®])1包をLESとして就寝前に投与開始し(210 kcal), 退院3か月後まで内服継続させた。退院後は蛋白1.2 g/kg(標準体重), 熱量35 kcal/kg(標準体重), 塩分10 g/日の食事療法を厳守させた。

そして, エネルギー栄養障害, 蛋白栄養障害を表1のとおり設定し, EIS前, 退院時, 退院3か月後で対象症例の栄養状態を評価し比較した(表5)。

エネルギー栄養障害については, 治療前にEIS単独群が0%, BCAA群が7%であったが, 退院時には(EIS単独群:BCAA群)=(81%:47%)へそれぞれ上昇し, 退院3か月後も[55%:40%]と持続している。EISがエネルギー栄養障害をもた

表3 EIS時の食事スケジュール

日程	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
食事	禁食	流動食	3分粥	5分粥	7分粥	全粥食	肝臓食
蛋白量(g)			40	45	50	50	60
熱量(kcal)	800	1,000	1,300	1,300	1,500	1,700	1,800
	(輸液のみ)		(輸液含む)				

EIS : endoscopic injection sclerotherapy

表 4 内視鏡的食道静脈瘤硬化療法を要する肝硬変61例

項目	EIS単独群	BCAA開始群	P value
症例数	31	30	NS
性差(男:女)	22:9	20:10	NS
年齢(歳)	64.3±9.7	66.8±11.3	NS
Child-pugh score(点)	6.0±1.1	6.2±1.0	NS
血小板数(×10 ⁴ /μl)	7.3±3.3	7.6±3.5	NS
内訳			NS
HBV:	5	5	
HCV:	18	15	
NBNC:	8	10	

HBV: B型肝炎ウイルス, HCV: C型肝炎ウイルス, NBNC: 非B非C型肝炎

表 5 EIS時に開始したBCAAがもたらす効果

項目	群別	EIS前	退院時	退院3か月後
エネルギー栄養障害	EIS単独群	0% (0/31)	81% (25/31)	55% (17/31)
	BCAA開始群	7% (2/30)	47% (14/30)	40% (12/30)
蛋白栄養障害	EIS単独群	32% (10/31)	39% (12/31)	32% (10/31)
	BCAA開始群	70% (21/30)	43% (13/30)	30% (9/30)

EIS: endoscopic injection sclerotherapy, BCAA: 血漿分岐鎖アミノ酸

らしていることがわかった。また、退院時のエネルギー栄養障害の割合はBCAA群の方が低く、BCAA含有経腸栄養剤を投与することで、その発現を抑えていることが証明された。蛋白栄養障害については、治療前でEIS単独群32%、BCAA群70%と2群間で差異があったため一概に比較はできないが、退院時には[EIS単独群: BCAA群]=[39%: 43%]となり、BCAA群で治療前後を比較すると発現率の低下が著明であった。さらに、退院3か月後には[32%: 30%]となり、BCAA含有経腸栄養剤の投与がEIS中の蛋白代謝障害の発症を抑制していることが判明した。このように、EISは肝硬変患者へエネルギー栄養障害をもたらし、BCAA含有経腸栄養剤の就寝前投与がエネルギー栄養障害と蛋白栄養障害を改善することが今回の検討からわかった。

まとめ

食道静脈瘤を合併した肝硬変患者には内視鏡治療の適応となるのが一般的であるが、治療中は長期間の食事制限が必要であるため、エネルギー栄養障害が生じてしまう。しかし、BCAA含有経腸栄養剤をLESとして就寝前に投与することでエネルギー栄養障害と蛋白栄養障害を抑制することができ、結果として肝硬変患者の肝予備

能維持と生命予後改善に役立つと考えられる。今回の試験は単施設での検討であるため結果としての推測にも制限がある。今後、多施設での検討が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Tajika M, Kato M, Mohri H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18: 229.
- 2) Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445.
- 3) Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 705.
- 4) Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1792.
- 5) Nakaya Y, Harada N, Kakui S, et al. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino acid enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol* 2002; 37: 531.

- 6) Tajiri T, Yoshida H, Obara K, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc* 2010 ; 22 : 1.
- 7) Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983 ; 72 : 1821.
- 8) Selberg O, Böttcher J, Tusch G, et al. Identification of high and low risk patients before liver transplantation : a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997 ; 25 : 652.
- 9) Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, et al. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 313 : 405.
- 10) 長田成彦, 沼田 誠, 広瀬俊治, ほか. 肝硬変患者の食道静脈瘤治療前後の栄養評価. *日本門脈圧亢進症学会雑誌* 2008 ; 14 : 201.
- 11) Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 2007 ; 23 : 113.
- 12) Hidaka H, Nakazawa T, Kutsukake S, et al. The efficacy of nocturnal administration of branched-chain amino acid granules to improve quality of life in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol* 2013 ; 48 : 269.

* * *

1 超音波検査

要点

- 近年、肝臓の画像診断の進歩は著しい。特に超音波においては、基本画像であるBモードにおいても、tissue harmonic imaging法が開発され、S/N比と空間分解能がともに高い断層像が得られるようになった。

I 肝細胞癌サーベイランスとしての超音波検査

肝細胞癌のハイリスクグループである、B型肝炎、C型肝炎などのウイルス肝炎後の肝硬変やNASHなどの非ウイルス性肝硬変は肝細胞癌のハイリスクである。このような肝細胞癌のハイリスク患者の肝臓サーベイランスには、血液検査による腫瘍マーカーと並んで超音波検査が用いられる。

さらに、肝細胞癌を発症して、肝部分切除術や局所治療により局所制御できた症例では、それ以降の異所再発率が著しく高いため、これらの患者は肝細胞癌の“スーパーハイリスクグループ”と呼ばれる。この“スーパーハイリスク”グループのサーベイランスには、超音波検査に並んでEOB-MRI検査が用いられる。これは、EOB-MRI検査を用いることにより、血流が変化していない早期肝細胞癌においても腫瘍細胞はEOBを取り込むことができず、検出感度が高率なためである。また前癌病変であるdysplastic noduleでは、

EOBの取り込みがあるため、早期肝細胞癌との鑑別が可能となるためである。

超音波検査では、このような早期肝細胞癌が腫瘍細胞内の脂肪沈着のため高エコーを示し、一方細胞密度が増加することにより低エコーになるため、血流や肝細胞機能の異常によらず、病変が検出される。

II 超音波検査の理論と実際

I Bモード検査

肝臓の診断に用いられるプローブは主にコンベックスタイプであり、周波数は3.5MHz前後である。肝臓において最も深い部分が15cmほどであり、その深さに超音波が届き、かつ診断に必要な空間分解能が得られる周波数が3~4MHzである。

1走査線上に1回のパルス波を送受信する従来の方法から、位相変調法と呼ばれる、位相を反転させた2つパルス波により、組織からの非線形信号(ハーモニック信号)を取り出し映像化するtissue harmonic法によるBモードが主流になりつつある。これにより、ノイズが低減された高画質のBモード像が得られる(図1a)。

ハーモニックイメージングは造影超音波においても用いられるが、造影超音波検査の場合は、位相は変えず振幅を変えた2つのパルス波を用いることによって、組織からのハーモニック信号を抑えマイクロバブルからの信号を効率よく取り出すことができる(図1b)。

肝細胞癌の肉眼型は、1) 小結節境界不明瞭型、2) 単純結節型、3) 単純結節周囲増殖型、4) 多結節癒合型、5) 浸潤型に分けられ、これらの肉眼型は生物学的悪性度との相関があるため治療前の肉眼型の診断は重要である。

小結節境界不明瞭型は早期肝細胞癌に相当するが、超音波画像では境界が不明瞭で被膜様構造を示さないため、検出が困難である。ごくわずかな高エコーや低エコーを示す領域を探して診断するためには、高性能の診断装置と経験・修練を積んだ医師ないしは超音波検査技師の技術を要する。

単純結節型は被膜エコーにより診断され、単純結節周囲増殖型は被膜エコーを超えて周囲への浸潤像で診断する。多結節癒合型はモザイクパターンで診断され、浸潤型は被膜エコーを示さず境界不明瞭な増殖像を特徴とする。

二次元画像で、上記のような肉眼型を正確に診断することはときに困難である。特に単純結節周囲増殖型は、断層面の方向により増殖像が捉えられないこともあるためである。

2 ドプラ検査

1. 検査の意義と実際

- 血流速度の定量的測定に用いられるパルスドプラ法と、血管内血流をカラー表示するカラードプラ法がある。
- パルスドプラ法は、Bモード断層内の血管にサンプルボリュームを置き、流れる赤血球からの散乱超音波のドプラシフトを検出し、それから血流速度を測定し表示するものである。
- Bモード断層像において血管断面積を測定し、血流速度との積から分時血流量を求めることもできる。測定技術に依存した測定誤差もあるが、門脈のように、太く、定常流で乱流を示さない場合、臨床的に有用な定量的血流情報を与える。
- カラードプラには、血流の速度と方向を表示するカラードプラ法と、血流量を半定量的に表示するパワードプラ法がある。

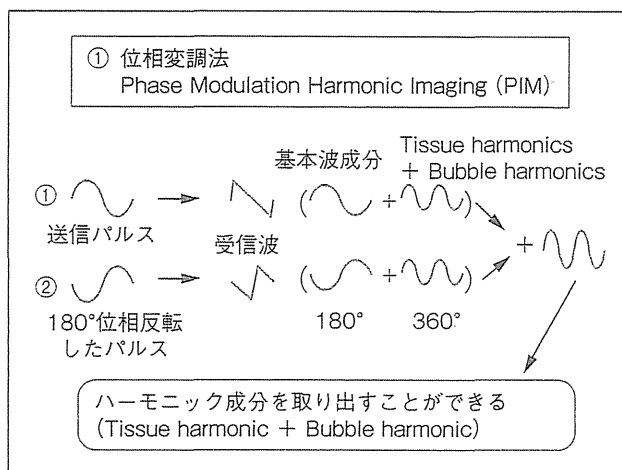


図1a 位相変調法の原理

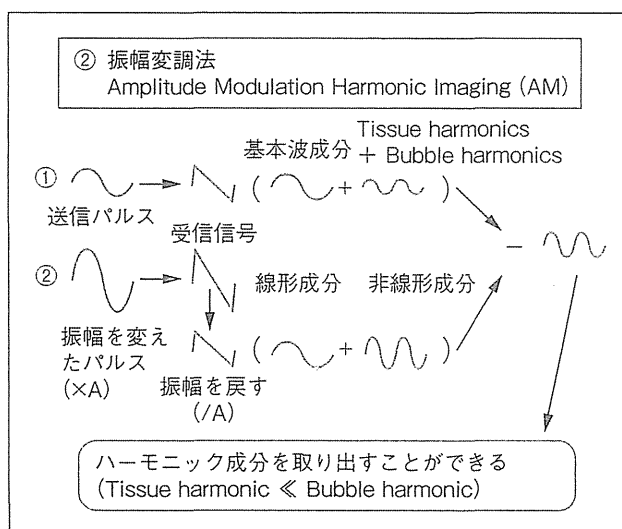


図1b 振幅変調法の原理

3 超音波エラストグラフィ

1. 検査の意義

臓器の硬さを知ることにより、疾患の診断、病態の把握に用いる画像診断法がエラストグラフィである。

2. 検査の実際と適応

臨床的に用いられるエラストグラフィには、超音波エラストグラフィとMRエラストグラフィがある。前者の方が簡便でコスト面でも有利なため、肝臓疾患の診断に臨床的に広く用いられるようになりつつある。

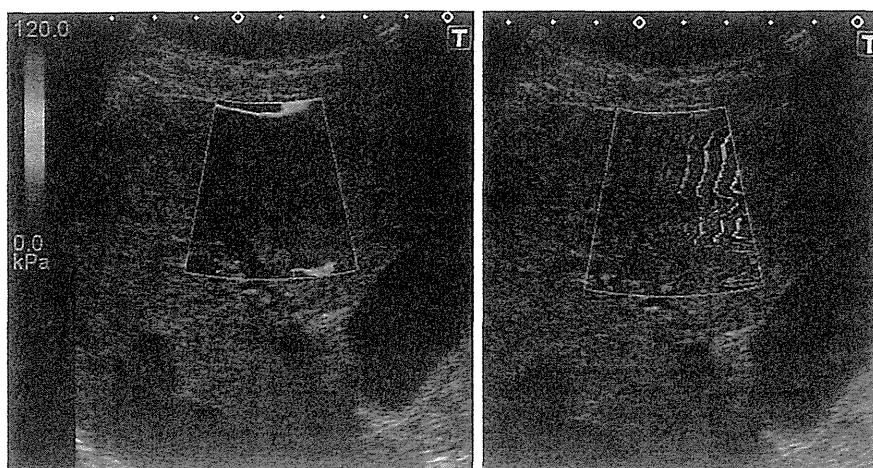


図2 shear wave elastography(カラーマッピング)

左のカラーバーにより、剪断波の伝搬速度から肝臓の硬さが弾性率(kPa)に換算されてカラー表示されていることがわかる。右は等高線表示と呼ばれており、剪断波が肝内を伝搬する様子がわかる。

表1 弾性映像法の分類

測定される物理量	加圧・加振方法	測定原理	弾性映像法・測定法(代表的な商品名 [®])
組織の歪み strain modulus	用手的加圧 受動的振動(拍動など)	組織の歪みの程度をカラー表示	static elastography (Real time tissue elastography [®])
剪断波伝搬速度 shear wave modulus	機械的振動・加圧	機械的に生じさせた剪断波の伝搬速度を超音波で測定	vibratory elastography (Fibroscan [®])
	音響的加圧	超音波で生じさせた剪断波の伝搬速度を超音波で測定	ARFI (acoustic radiation force impulse imaging) (virtual touch tissue quantification, VTTQ [®]) ShearWave Elastography [®] , SWE [®])

- 超音波エラストグラフィには、以下の2つがある(表1)。

◇strain modulus: プローブによる圧迫や心拍動が伝わることによる臓器の変形(歪み, strain)の程度を表示することにより、臓器の硬さを知る方法。

◇shear wave modulus: 横波である剪断波を臓器の中に発生させ、その伝搬速度を、縦波である超音波を用いて測定することにより、臓器の硬さを知る方法。

- strain modulusでは、患者間で圧迫や、伝わる心拍動の程度が異なるため、相対的な半定量的な情報しか得られない。C型慢性肝炎などに疾患を限定すると、肝線維化の推定が行える。
- shear wave modulusには、2つの方法が実用化されている。一つは、棒状のものをを用い、体表から機械的に肝臓内に剪断波を送り、その伝搬速度を超音波で測定する方法である。他の一つは、臓器内に焦点を結んだ超音波のpush pulseにより、その音響放射圧で剪断波を発生

させ、その伝搬速度を超音波で測定する方法である。また、伝搬速度のピクセルごとの分布をカラーマッピングする方法も開発され臨床応用されている。

shear wave modulusは、strain modulusに比べて定量性が高く、shear waveの伝搬速度(単位はm/sec)で表示することも、弾性率(ヤング率, kPa)に換算して表示することもできる。測定値を絶対値として扱えるため、患者間での比較や、cut off値を設定して線維化診断などを行うことができる。

また、カラーマッピングによって、肝や脾の占拠性疾患の診断や、局所治療の治療域の評価に用いられる(図2~4)。

4 造影超音波検査

1. 検査の意義

- 現在本邦で用いられている造影剤は、ソナゾイドとレボピストである。欧米や中国では、ソノビューやデフィニティなどの造影剤が用いられ

図3 古典的肝細胞癌のエラストグラフィ被膜を有する肝細胞癌で、腫瘍内部は周辺の肝臓に比べて硬度が低いことがわかる。ROIを腫瘍内において測定すると、9kPaであり、正常の肝臓の硬度に近い。

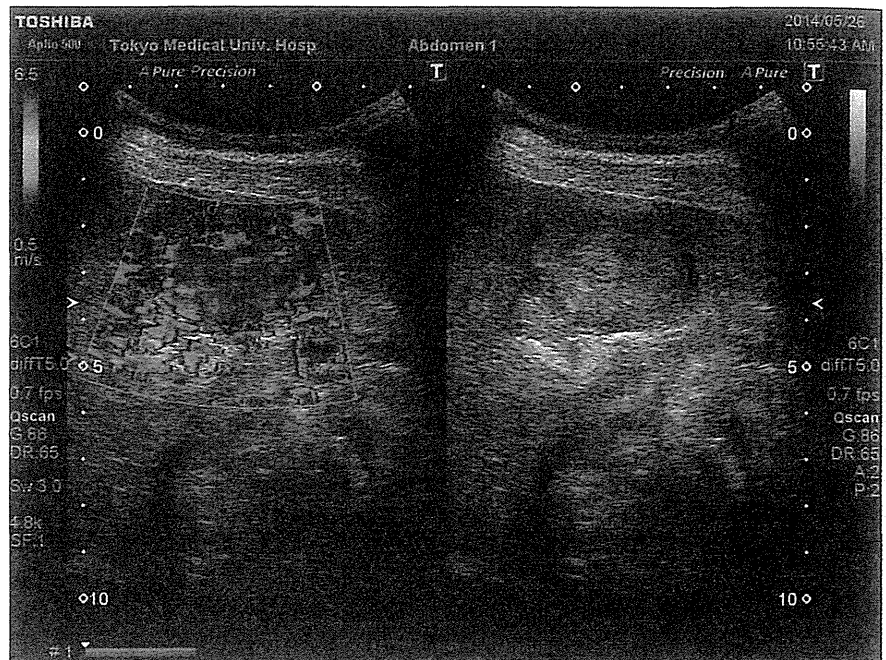
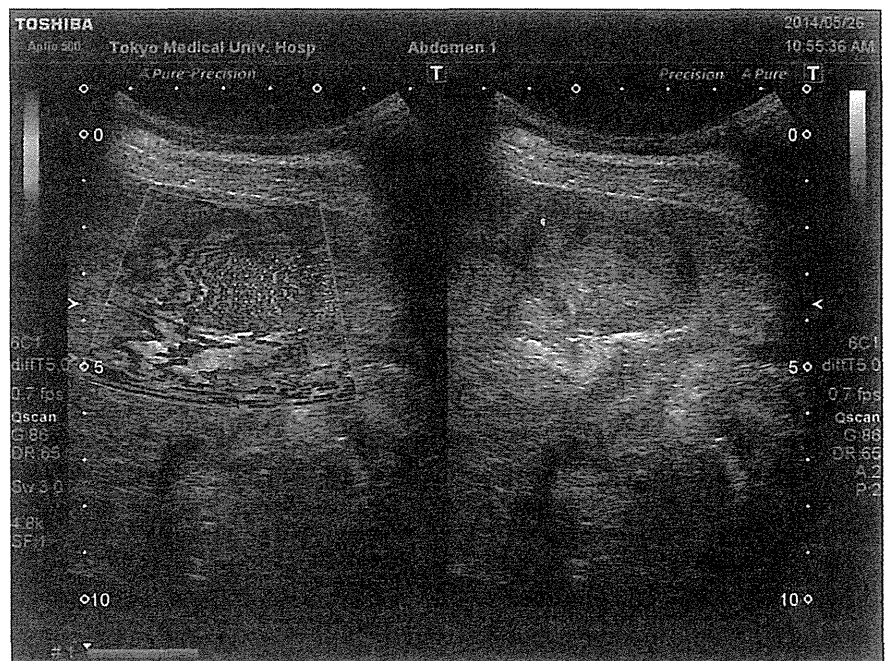


図4 図3の等高線表示腫瘍内部の等高線の間隔が周辺肝に比べてより狭く、SWの伝搬速度が遅い(軟らかい)ことがわかる。



ている。ソナゾイドの特徴は、静注されて10分以降にマクロファージに貪食されることによって、血中から肝臓や脾臓などの網内系臓器に移行することである。したがって、ソナゾイドは肝臓のKupffer細胞に貪食されて、Kupffer細胞をイメージ化することができる。

2. 検査の実際と適応

- ソナゾイド静注後、3分までの血管相の造影像は、腫瘍の鑑別診断に使われる。
- 後血管相(Kupffer細胞相)の造影像は、肝腫瘍、特に小さい転移性肝癌を検出するのに役立つ。このKupffer細胞相の病変検出能は、造影CTや造影MRIのそれより優れている。