

博士論文（要約）

肝ダイナミック CT による非侵襲的門脈圧推定法の検討

大倉 直樹

論文の内容の要旨

論文題目 肝ダイナミック CT による非侵襲的門脈圧推定法の検討

氏名 大倉 直樹

【背景】門脈圧亢進症は肝切除術後肝不全のリスク因子である。門脈圧 (portal vein pressure、以下 PVP) の直接測定は、開腹下に、もしくは経皮経肝的に門脈穿刺を要するため侵襲性が高く、近年では経皮経静脈的に測定される hepatic venous pressure gradient (以下 HVPG) によって間接的に門脈圧を評価する方法が広く用いられている。Bruix らは HVPG ≥ 10 mmHg の門脈圧亢進が術後肝不全に寄与する唯一の因子であったとしており、欧米のガイドラインでは手術適応の決定のための門脈圧評価が推奨されている。しかし、本邦のガイドラインでは門脈圧評価は必須とはされていない。Ishizawa らは、門脈圧亢進症があったとしても、ある程度縮小した肝切除術式を選択すれば禁忌ではないと主張している。Cucchetti らも、HVPG ≥ 10 mmHg の門脈圧亢進と術後合併症率に相関はあるものの、肝切除の禁忌とすることについては疑問を呈している。このように肝切除術前に侵襲的な HVPG 測定を全例で施行すべきかは結論が出ておらず、非侵襲的な門脈圧推定法が望まれている。CT に基づく非侵襲的門脈圧推定法として、Iranmanesh らによる脾体積 (肝/脾体積比) に腹水を加えた HVPG の予測式がある。また Kihira らは、静脈瘤の部位数、腹水、脾臓の径を用いたスコアリングシステムを開発している。このほかに CT に基づく門脈圧の予測式の報告はなく、PVP の予測式は示されていない。近年、Chen らは PVP ≥ 16 cmH₂O で ISGLS の分類で Grade A、PVP ≥ 20 cmH₂O で Grade B/C に相当する術後肝不全の発症率が上がったと報告しており、PVP の推定は術後肝不全のリスク評価に寄与すると考えられるため、我々は CT に基づく PVP の予測式を検討した。また、門脈圧は肝ダイナミック CT における造影効果に影響を与えるとされているが、定量的な研究は乏しいため、我々は肝ダイナミック CT の造影効果を門脈圧予測因子に加えることで、更に予測精度を高められないかを検討した。

<1. 肝ダイナミック CT における門脈の造影効果を用いた門脈圧推定法>

【目的 1】脾体積や臨床データに基づく PVP の予測式を算出し、門脈の造影効果など肝ダイナミック CT の情報を加えることで、予測精度が改善するかどうかを検証する。

【方法 1】2013 年 1 月から 2016 年 6 月までの間に肝切除術前の門脈塞栓術が施行された連続 72 例のうち、塞栓術前に肝ダイナミック CT が施行された 45 例を後ろ向きに抽出し、脾摘や塞栓術、腎不全による造影剤減量などの 5 例を除外した 40 例を対象とした。肝ダイナミック CT の単純および門脈相における門脈の濃度を計測してその差を門脈の造影効果とし、門脈相における門脈径、脾体積、肝体積も測定した。臨床データとして、肝炎ウイルス感染の有無、血小板数、血清総ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間%、ICG 15 分停滞率も用いた。

これらの項目から、門脈塞栓術中に測定した PVP と関連する因子を絞り込み、回帰分析によって PVP の予測式を算出し、PVP \geq 25 cmH₂O、20 cmH₂O、16 cmH₂O の場合について AUC、感度および特異度を算出した。

【結果 1】 肝炎ウイルスの有無によって PVP の値には有意差がみられた。その他、PVP との相関が有意であった因子は、脾体積、肝/脾体積比、門脈濃度、門脈の造影効果、門脈径であった。回帰分析の結果、脾体積による PVP の予測式として $PVP = -8.346614 + 5.4566644 * \ln(\text{脾体積})$ 、脾体積+肝炎ウイルスの有無による予測式として $PVP = -2.427 + 4.644 * \ln(\text{脾体積}) + 2.655 * \{\text{肝炎あり} \rightarrow 1, \text{肝炎なし} \rightarrow -1\}$ 、脾体積+肝炎ウイルスの有無+門脈の造影効果による PVP の予測式として、 $PVP = -12.525 + 4.548 * \ln(\text{脾体積}) + 0.077 * (\text{門脈の造影効果}) + 2.036 * \{\text{肝炎あり} \rightarrow 1, \text{肝炎なし} \rightarrow -1\}$ が得られた。ROC 解析では、脾体積のみによる予測式、脾体積+肝炎ウイルスの有無による予測式はいずれも PVP \geq 25 cmH₂O において高い予測精度、PVP \geq 20 cmH₂O においても中等度の予測精度を示したが、PVP \geq 16 cmH₂O においては低い予測精度に留まったのに対し、脾体積+肝炎ウイルスの有無+門脈の造影効果による予測式では、いずれにおいても予測精度が改善し、PVP \geq 16 cmH₂O においても中等度の予測精度を示した（表 1）。

表 1 脾体積のみ、脾体積+肝炎ウイルスの有無、脾体積+肝炎ウイルスの有無+門脈の造影効果による予測式の比較

		PVP \geq 25	PVP \geq 20	PVP \geq 16
1. 脾体積のみ	AUC	0.954	0.813	0.664
	感度	100	83.3	64.0
	特異度	88.6	75.0	80.0
2. 脾体積+肝炎ウイルスの有無	AUC	0.983	0.884	0.696
	感度	100	75.0	68.0
	特異度	91.4	100	80.0
3. 脾体積+肝炎ウイルスの有無 +門脈の造影効果	AUC	0.994	0.884	0.773
	感度	100	91.7	68.0
	特異度	97.1	85.7	86.7

【考察 1】 脾体積+肝炎ウイルスの有無に門脈の造影効果を加えた PVP の予測式により、更に高い精度で門脈圧亢進を推定できることが示された。また、門脈圧と肝ダイナミック CT の門脈相における門脈の造影効果には正の相関があることが示された。

<2. 門脈圧が肝ダイナミック CT の造影パターンに及ぼす影響>

【目的 2】 門脈は主として脾静脈と上腸間膜静脈からの血流を受けているため、門脈の造影効果を詳細に評価するためには、それぞれの造影効果も評価する必要がある。本研究の目的は、門脈

圧がこれらの血管の造影効果に及ぼす影響を調べることである。

【方法 2】1と同じ症例を対象とし、肝ダイナミック CT の動脈相・門脈相の画像を用いて、各時相における門脈・上腸間膜静脈・脾静脈の濃度を測定し、単純 CT における濃度との差を造影効果とした。単純 CT における脾静脈、上腸間膜静脈の濃度は、単純 CT における門脈濃度の計測値で代用した。PVP については 1. で計測された値を用いた。肝ダイナミック CT 動脈相および門脈相における門脈、脾静脈、上腸間膜静脈の造影効果それぞれについて多変量解析を行い、PVP および脾体積との相関を調べた。対象には体重当たりの造影剤使用量が異なる 3 群が含まれているため、体重当たりの造影剤使用量が等しい体重 50 kg 以下の群 6 名についても、別途同様の解析を行った。

【結果 2】PVP と門脈相における門脈、脾静脈の造影効果との間にはいずれも正の相関が認められ、脾静脈の方がより強い相関を示した。体重当たりの造影剤量が異なる 40 名については、脾体積と、動脈相における門脈、脾静脈の造影効果との間にいずれも負の相関が認められた。

【考察 2】結果から、門脈圧の上昇に伴って門脈相における門脈の造影効果が上昇する背景には、主として脾静脈の造影効果の上昇が寄与しているものと推察される。門脈圧亢進患者では脾臓での血流通過遅延が大きくなり、脾静脈の造影効果のピークが後退して門脈相の撮像タイミングに近づくのに対し、上腸間膜静脈の造影効果のピークはそれほど後退しないことが原因と推察される。40 名を対象とした解析で、脾体積と動脈相における門脈、脾静脈の造影効果との間に負の相関が認められたが、PVP と動脈相における門脈、脾静脈の造影効果の間に相関は認められなかったことから、脾体積が脾臓での血流遅延に大きく寄与している可能性があるが、一方で門脈相における門脈、脾静脈の造影効果は PVP と強く相関するのに対して脾体積との相関はなく、門脈圧亢進に伴う門脈相での門脈・脾静脈の造影効果の上昇には複合的な要因が関与していると思われる。また、門脈より脾静脈の造影効果の方が門脈圧とより強く相関する結果から、門脈の代わりに脾静脈の造影効果を用いることで、更に門脈圧の予測精度が高まるのではないかと考えられた。

<3. 肝ダイナミック CT における脾静脈の造影効果を用いた門脈圧推定法>

【目的 3】門脈の代わりに脾静脈の造影効果を用いた PVP の予測式を算出し、脾体積+肝炎ウイルスの有無、脾体積+肝炎ウイルスの有無+門脈の造影効果による予測式と比較して、より予測精度が向上するかどうかを検証する。

【方法 3】1,2 と同じ症例を対象とし、CT の計測値としては 1,2 で得られた脾体積、門脈径、門脈相における脾静脈の造影効果を用いた。PVP についても 1 の値を用いた。PVP を目的変数とし、肝炎ウイルスの有無、脾体積、脾静脈の造影効果、門脈径を説明変数として、重回帰分析に

よって予測式を算出した。ROC 曲線を用いて、PVP \geq 25 cmH₂O、20 cmH₂O、16 cmH₂O のそれぞれの場合について予測式の精度を評価し、脾体積+肝炎ウイルスの有無、脾体積+肝炎ウイルスの有無+門脈の造影効果、脾体積+肝炎ウイルスの有無+門脈の造影効果による予測式と比較した。

【結果 3】PVP の予測式として、 $PVP = -14.046 + 4.655 * \ln(\text{脾体積}) + 0.080 * (\text{脾静脈の造影効果}) + 1.931 * \{\text{肝炎あり} \rightarrow 1, \text{肝炎なし} \rightarrow -1\}$ が得られた。ROC 解析では、脾体積+肝炎ウイルスの有無+脾静脈の造影効果による予測式は、門脈の造影効果を用いた予測式と比較すると、PVP \geq 25 cmH₂O、20 cmH₂O、16 cmH₂O のいずれにおいても AUC は改善した。(表 2)。

表 2 脾体積、脾体積+門脈の造影効果、脾体積+脾静脈の造影効果による予測式の比較

		PVP \geq 25	PVP \geq 20	PVP \geq 16
1. 脾体積+肝炎ウイルスの有無	AUC	0.983	0.884	0.696
	感度	100	75.0	68.0
	特異度	91.4	100	80.0
2. 脾体積+肝炎ウイルスの有無 +門脈の造影効果	AUC	0.994	0.884	0.773
	感度	100	91.7	68.0
	特異度	97.1	85.7	86.7
3. 脾体積+肝炎ウイルスの有無 +脾静脈の造影効果	AUC	1.000	0.887	0.779
	感度	100	91.7	72.0
	特異度	100	85.7	86.7

【考察 3】脾体積+肝炎ウイルスの有無+脾静脈の造影効果による PVP の予測式は、門脈の造影効果を用いた予測式よりも高い予測精度を示した。

【結論】本研究によって、CT に基づく PVP についての予測式が得られた。また、脾体積や肝炎ウイルスの有無に加えて門脈や脾静脈の造影効果を用いることで、更に門脈圧推定の精度が高まることが示された。この門脈圧推定法に基づき、リスクの高い患者に絞って HVPG 測定を行う、もしくは縮小手術を検討するなどによって、リスクの低い患者に過剰な侵襲的検査を行うことなく、リスクの高い患者に対する手術の安全性をより高めていくことができると考えられる。