

学位番号乙第 2654 号

学位申請者 : もみ やま こう いち
 : 紘 山 浩 一

主 論 文 : Comparison of the hemodynamics between patients with
 alcoholic or HCV-related cirrhosis

(アルコール性肝硬変と C 型肝炎ウイルス関連肝硬変
患者における循環動態の比較)

著 者 : Kouichi Momiyama, Hidenari Nagai, Yasukiyo Sumino

公 表 誌 : Hepato-Gastroenterology 58 : 2036—2040, 2011

論文内容の要旨 :

【背景・目的】: 肝硬変では肝実質の炎症、壊死、線維化などの組織学的変化と伴に循環動態の亢進がみられる。実験的な肝硬変モデルやヒトの代償期肝硬変における循環動態の変化は、循環血液量増加、平均動脈圧低下、心拍出量の増加、全身末梢血管抵抗の低下によって特徴づけられる。血管拡張は、血管収縮因子への反応低下と血管拡張因子への反応の亢進のメカニズムに起因して引き起こされ、通常、肝疾患の病因とは独立していると考えられており、アルコール性肝硬変患者とウイルス性肝硬変患者における循環動態の違いはよく理解されていない。今回の研究ではアルコール性肝硬変患者と C 型肝炎ウイルス肝疾患患者の循環動態を比較し、病因による循環動態の違いを明らかにすることを目的とした。

【対象および方法】: 2000 年から 2005 年までの 6 年の期間に、18 人の健常者、10 人の C 型肝炎患者、46 人の C 型肝炎患者、22 人のアルコール性肝硬変患者を対象とした。C 型肝炎患者を 34 人の無腹水群と 12 人の有腹水患者群、アルコール性肝硬変患者を 11 人の無腹水群と 11 人の有腹水群に分けた。肝疾患の診断は、臨床経過、生化学検査、および腹部超音波と腹部 CT 検査、そして肝生検結果に基づき行った。慢性肝炎群は、線維化スコアで F1、F2 に限定した。なお、高血圧、腎不全、担癌患者または門脈大静脈シャントの存在する患者は、この研究から除外した。1 週間 6g/日の塩分摂取制限の後、早朝安静空腹時に血圧測定及び東芝 Sonolayer SSA-270A を使用し、心拍出量、門脈血流、平均門脈血流速度、門脈断面域などの各種パラメーターの測定を行った。全身の

末梢血管抵抗や肝うっ血係数は各パラメーター値より算出した。また、肝静脈圧較差は肝静脈カテーテル法で閉塞肝静脈圧と肝静脈圧を測定し算出した。

【結果および考察】:平均血圧は各群間で違いはなく、心拍出量はC型肝硬変患者群とアルコール性肝硬変患者群が健常者群と比べ統計学的に有意に高く、全身の末梢血管抵抗はC型肝硬変患者群とアルコール性肝硬変患者群が健常者群と比べ統計学的に有意に低かった。これらの結果は、全身の循環動態が肝病変の進行とともに亢進することを示唆した。また、この変化は、特にアルコール性肝硬変患者群でより顕著であった。アルコール性肝硬変患者では平均血中エンドトキシン濃度が非アルコール性肝硬変患者より有意に高いと報告されており、エンドトキシンの増加は平均動脈圧の減少、中心静脈圧と心拍数を増やすとも報告されている。また、エンドトキシン血症は一酸化窒素合成を促進し、末梢血管拡張が一酸化窒素合成の増加と関係しているとの報告もある。今回の検討においてアルコール性肝硬変ではC型肝炎・肝硬変に比し、エンドトキシンの誘導により、末梢血管抵抗をさらに低下させることが循環動態の重要な違いの1つであることが推察された。循環動態と腹水の関連は、アルコール性肝硬変患者では全身末梢血管抵抗は無腹水群、有腹水群ともに健常者群と比し有意に低かった。また、門脈血流速度においては健常者、C型肝硬変患者、アルコール性肝硬変患者で違いはなかった。しかしながら門脈断面域はアルコール性肝硬変の有腹水群は健常者群と比し有意に大きく、門脈血流速度と門脈断面域から算出した肝うっ血係数は、アルコール性肝硬変の有腹水群は健常者群に比し有意に大きかった。アルコール性肝硬変はウイルス性肝硬変に比し肝内門脈灌流の変化や肝重量の増加が顕著であり、異なる血行動態のパターンがあると報告されている。また我々は、アルコール性肝疾患患者では肝動脈、門脈、肝静脈の分枝間の肝内シャントが肝硬変の発症前に起こり、さらに動脈化を誘発する可能性を造影超音波を用いて明らかとしている。さらにこの現象はアルコール性肝疾患ではウイルス性肝疾患よりも早期に起こることも明らかにしている。今回の検討における肝うっ血係数の高値はアルコールによる肝内シャントや動脈化により引き起こされた可能性が示唆された。

【結論】:C型肝硬変やアルコール性肝硬変などの肝疾患の進展は循環動態亢進を引き起こし、特に全身の末梢血管抵抗の低下はアルコール性肝硬変患者で顕著であった。肝うっ血係数の増加が有腹水アルコール性肝硬変患者でのみ認められたのは、ウイルス性肝硬変患者に比し、動脈化による門脈血流を超えた肝動脈血流の増大と肝内シャントの増加によって引き起こされる可能性が示唆された。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2654 号	氏 名	一 浩 山 毅
論文審査担当者	主 査	前 谷 容
	副 査	金 子 弘 真
	副 査	五 十 嵐 良 典
	副 査	鈴 木 康 夫
	副 査	瓜 田 純 久
<p>論文審査の結果の要旨 :</p> <p>【背景・目的】肝硬変では肝実質の炎症、壊死、線維化などの組織学的変化と伴に循環亢進状態がみられることが知られており、血圧 (BP) は正常ないし低下、心拍出量 (CO) の増加、全身末梢血管抵抗 (SVR) の低下が特徴とされる。しかし、アルコール性肝硬変患者とウイルス性肝硬変患者における循環動態の違いはよく理解されていない。本研究ではアルコール性肝硬変患者 (ALC) と C 型肝炎ウイルス肝疾患患者 (CLC) の循環動態の違いを明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】2000 年～2005 年に、18 例の健常者 (HV)、10 例の C 型肝炎患者 (CH)、46 例の CLC 患者 (無腹水 34 例、有腹水 12 例)、22 例の ALC 患者 (無腹水 11 例、有腹水 11 例) に対して 1 週間 6g/日の塩分摂取制限の後、早朝安静空腹時の血圧測定及び腹部超音波観測装置 (US) を用いて CO、門脈血流量 (PBF volume)、平均門脈血流速 (PBF velocity)、門脈断面積 (PVCA) などの測定を行った。SVR や肝うっ血係数 (HCI) は測定値から算出した。また、肝静脈圧較差 (HVPG) も併せて測定し算出した。</p> <p>【結果および考察】BP は各群間で違いはなく、CO は CLC 群と ALC 群が HV 群と比べ有意に高く、一方 SVR は CLC 群と ALC 群が HV 群と比べ有意に低かった。これらの変化は ALC 群で顕著であった。腹水の関連も考慮すると、ALC 群では SVR は無腹水群、有腹水群ともに HV 群と比し有意に低かった。また、PBF velocity においては HV 群、CLC 群、ALC 群で違いはなかった。しかしながら PVCA は ALC の有腹水群は HV 群と比べて PVCA および HCI が有意に大きかった。</p> <p>【結論】肝硬変患者では循環亢進状態を引き起こし、特に CO 増加と SVR の低下が ALC で顕著であった。ALC 群は HCI が増加傾向 (有腹水 ALC 患者では HV 群より有意に高値) で、ALC では CLC と比較して肝門脈系のうっ血が多く関与する可能性が示唆された。この現象は、循環亢進状態に加え、肝内シャント形成が CLC と比較してより早期から発生する (申請者らの既報にて示された知見) ことが関与していると推察した。公開審査では種々の質問が審査者より寄せられた。「進行度をそらえた検討ではどうだったか?」「静脈瘤症例ではどうだったか?」「生検は全例で行ったか?」「門脈圧に関連する薬剤の使用者は含まれなかったか?」等の質問に対し、申請者は的確に回答した。これまで US を用いて ALC と CLC の血行動態を比較した研究は報告されておらず、本研究では ALC と CLC との血行動態の違いを明らかにし、特に有腹水 ALC 患者で HCI が有意に増加していることを示し、HCI の増加は ALC の進行や腹水の予測因子になる可能性を示した有意義な研究であり、学位授与に値すると判断した。</p>		

