

原 著

慢性肝疾患における門脈血流 —2次元シネフェイズコントラストMRAを利用した門脈血流測定—

山内 篤^{1)*}, 本田 憲業²⁾, 川本 智章^{1)*}, 屋嘉比 康治¹⁾

1)埼玉医科大学 総合医療センター 消化器・肝臓内科

2)埼玉医科大学 総合医療センター 放射線科

※現所属：日本医科大学 内科学講座 循環器・肝臓・老年・総合病態部門

Portal blood flow in chronic liver disease: measurement of portal blood flow using 2D-cine phase contrast magnetic resonance angiography

Atsushi Yamauchi^{1)*}, Norinari Honda²⁾, Chiaki Kawamoto^{1)*}, Koji Yakabi¹⁾

Purpose: The evaluation of portal venous hemodynamics may help determine disease progression and prognosis in patients with chronic liver disease. Although pulsed Doppler ultrasound is used to measure portal venous flow, accuracy of this method is dependent on the proficiency of the operator, the obesity of the subject and the presence of gastrointestinal gas. We used two-dimensional cine phase contrast MR angiography (2D-CPC MRA), a technique not affected by the factors described above, to measure portal venous blood flow (PBF) in patients with chronic liver disease to test the clinical value of the measurement.

Material and Methods: This study consisted of 43 subjects: 35 patients with chronic liver disease (13 with chronic hepatitis, 22 with cirrhosis) and 8 healthy volunteers. A 1.5-T MR imaging unit was used. The cross-section, plethysmography-gated, multiphase images of 2D-CPC MRA were obtained from the center of the portal trunk. PBF was calculated from this area and the mean velocity of portal vein at each phase. Boundaries of the liver were traced manually on T₁- or T₂-weighted transverse images covering the whole liver to calculate the volume of the liver. PBF was divided by liver volume (PBF/LV) to obtain volume-corrected index. Doppler US of the abdomen was performed on the same day as 2D-CPC MRA. The indocyanine green retention at 15 minutes post-injection (ICG R₁₅%) was also measured when the subjects' condition permitted.

Results: PBF was significantly reduced in patients with cirrhosis compared with healthy volunteers (mean ± SD; 511.0 ± 204.6 and 889.8 ± 289.5 ml/min, respectively).

PBF/LV correlated positively with hepatic volume in healthy volunteers ($r=0.8$, $P<0.05$) and in patients with chronic hepatitis ($r=0.20$, $P<0.05$), but correlated negatively in patients with cirrhosis ($r=-0.60$, $P<0.001$). PBF by 2D-CPC MRA correlated with that by Doppler US measurements ($r=0.5$, $P<0.05$). PBF by 2D-CPC MRA weakly, but significantly correlated with ICG R₁₅% ($r=-0.16$, $P<0.05$).

Conclusion: PBF was reduced in patients with cirrhosis in this study. PBF/LV correlated negatively with the liver's volume in patients with cirrhosis, but positively correlated in healthy volunteers and in patients with chronic hepatitis. These results show that PBF and PBF/LV by 2D-CPC MRA may be used as an index for disease progression.

J Saitama Medical University 2011; 37: 103-112

(Received March 3, 2010 / Accepted December 21, 2010)

Keywords: measurement of portal blood flow, magnetic resonance angiography, chronic liver dysfunction, pulsed Doppler ultrasound, indocyanine green retention

*著者：埼玉医科大学 総合医療センター 消化器・肝臓内科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981番地 Tel: 049-228-3564 Fax: 049-225-6649 E-mail: aagkmysr@nyc.odn.ne.jp [平成22年3月3日受付 / 平成22年12月21日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

【緒 言】

肝臓に流入する血管には肝動脈と門脈があり、肝臓への流入血液量の約70%は門脈に由来するとされている。慢性肝疾患では、その病勢により門脈血行動態は様々に変化するが、これを正しく評価する事は慢性肝疾患々者の病勢、予後を知る上で有用な指標となる可能性があると考えられる。従来から門脈血行動態を評価する方法として、カテーテルを用いた経皮経肝門脈造影¹⁾や、経脾門脈造影²⁾などが利用されてきた。これらは側副血行路の描出や門脈圧測定も可能であるが、侵襲が大きく容易に行える検査ではない。一方、簡便で非侵襲的かつ生理的条件下での血流測定法には超音波ドップラー法がある。この方法はSatomuraらによりドップラー効果を利用した血流速度測定法として本邦で1956年に考案された³⁾。当初は、連続ドップラー法であり、浅在血管の計測に限られていたが、Bakerらが超音波パルスドップラー法を1970年に開発することによって、超音波ドップラー法は距離分解能を持つことになった⁴⁾。これにより任意の深さの血流測定が可能となり、深層の臓器血流測定に利用されるようになった。そして、超音波パルスドップラー法を用いて門脈血流を測定し、慢性肝疾患の病態について検討した報告もいくつか見られるようになった⁵⁻⁹⁾。

MRIでは軟部組織内の血管構造がよく描出される事は知られているが、MR angiography (MRA)は軟部組織の信号を極端に低下させる事により、血管構造を描出し、血流の情報を強調する方法である。造影剤を用いず非侵襲的に血管を描出でき、血流のみの情報を取り出し得るMRAは、Time-of-flight法(TOF法)^{10,11)}と、Phase contrast法(PC法)^{12,13)}の二つに大別される。TOF法は撮像スライス面に流入した血流が高信号になることを利用し、その高信号を取り出し撮像する方法であり、PC法は血流が特殊な傾斜磁場内を移動することにより、プロトンの位相のずれが生じることを利用して、血流のみから信号が出てくるように工夫された撮像方法である。この場合、位相のずれ量は速度に比例するため、PC法は流速を反映した画像であり、定量性を有する撮像方法と言える。PC法は超音波パルスドップラー法による門脈血流動態の測定にくらべ、操作者技術への依存性の少ない点、および被験者の肥満度や、消化管内ガスによる悪影響が少ない点で優れている。PC法には比較的短時間で撮影できる2次元法と空間分解能に優れた3次元法があるが、我々は2次元シネモードを用いたPC法(2D-cine phase contrast MR angiography; 2D-CPC MRA)を利用し、慢性肝疾患々者の門脈血流動態を検討し、病勢の評価に使用し得るか否か検討するため、本研究をおこなった。2D-CPC MRAでもとめた門脈血流動態の測定結果と、超音波パルスドップラー法による門脈血流動態の

測定結果と比較検討した。

【対象および方法】

本研究は、通常の診療に必要と判断され施行された検査の結果を後方視的に分析した研究であり、本研究実行時点での倫理指針では倫理審査の必要がないとされていたものに該当する。2D-CPC MRA含め、全ての検査は、ボランティア(全て研究に賛同した医師)、または、患者に口答で同意を得て施行された。平成5年1月より平成6年12月までの間に、埼玉医科大学総合医療センター第一内科に慢性肝疾患として入院ないし外来通院している患者のうち、以下の基準で慢性肝炎、または肝硬変と診断された35例を対象患者とした。患者には確定診断を目的に、全例に血液検査、腹部超音波検査、必要に応じて腹部CT検査を行った。血液検査で6ヶ月以上にわたり肝逸脱酵素値が上昇し、異常値を示したものを慢性肝炎とし、AST優位の肝逸脱酵素値の上昇を認め、血清アルブミン値低下(<3.7 g/dl)、血小板数の低下(<10万/ml)、プロトロンビン時間の延長(>13.5 sec)、%PTの低下(<80%)の全てを満たし、かつ、腹部超音波検査で、肝表面の凹凸、肝辺縁の鈍化、肝実質エコーの不均一化、脾腫の全てを認める、または、腹部CTにて肝表面の凹凸、辺縁の鈍化、脾腫の全てを認める場合に肝硬変と診断した。肝生検を施行した7例では、その結果をもって確定診断とした。

対象は、上記の対象患者(20歳から78歳)35例と、対照として肝機能が正常な健常ボランティア8例(男性5例、女性3例;平均年齢±SD:39.1±8.8歳)の計43例である。対象患者のうち、慢性肝炎は13例(男性8例、女性5例;平均年齢±SD:51.9±11.9歳)、うちB型慢性肝炎2例、及びC型慢性肝炎11例であった。残り22例は肝硬変で(男性14例、女性8例;平均年齢±SD:61.3±9.4歳)、うちB型肝硬変2例、C型肝硬変15例、アルコール性肝硬変1例、原因不明4例であった。

肝硬変患者の中には肝細胞癌担癌患者10例を含み、これらは総て肝細胞癌に対しTAE(Transcatheter arterial embolization)¹⁴⁾やPEIT(Percutaneous ethanol injection therapy)^{15,16)}をすでに受けていた。

以上の対象について2D-CPC MRAを用い門脈血流動態を安静、空腹時に検討した。可能な例にはICG負荷試験を行い15分停滞率(ICG R₁₅%)を測定した。さらに超音波パルスドップラー法を用い、門脈の描出が良好な慢性肝疾患々者19例(慢性肝炎3例、肝硬変16例)について門脈血流動態を検討し、2D-CPC MRAの結果と比較した。

1.2 D-CPC MRAによる門脈血流動態の測定

a. 断層面の選定と撮影法

1.5T MRI装置(Signa Advantage, GE Medical

Systems, Milwaukee, Wis. USA) を使用し, Gradient echo 法による呼吸停止下における冠状断撮像により門脈本幹を同定した. 門脈本幹中央に測定面を設定し2D-CPC MRAを撮像した. 前半の28例では測定面として横断像を用い, 後半の15例ではMRI装置の改良に伴い門脈本幹に直交する斜横断像を用いた (Fig. 1a).

指尖脈波によるRetrospective gatingにより一心周期を32 (前半28例), 又は16 (後半15例) 位相に分割して, 振幅画像 (通常のMRI画像) と位相画像とを撮像した. 撮像パラメーターをTable 1に示す.

b. 門脈血流速度及び門脈血流量測定

2D-CPC MRAの位相画像上で, 門脈本幹を囲む関心領域 (Region of interest, 以下ROI) を各脈波位相ごとに設定し, 該当脈波位相でのROI内平均血流速度を測定した. 「ROI面積×ROI内平均血流速度×次位相との時間差」を各脈波位相ごとに求め, 一心周期にわたって積算した後, 心拍数 (/min) を乗じて門脈血流量 (ml/min) を求めた (Fig. 1b).

c. 観察者間, 及び観察者内変動の測定

二人の観察者 (観察者A, 観察者B) が独立にROIを設定し門脈血流量をもとめた. 観察者内の変動を知るため, 一カ月の忘却期間の後に観察者Aが被験

Table 1. Acquisition parameters for cine 2D-cine phase contrast MR angiography

- 1) Imaging plane:
 - transverse passing through the center of portal trunk:
 - first 28 cases
 - perpendicular to portal trunk passing through the center of the trunk:
 - last 15 cases
- 2) TR: 26.0 - 36.0 ms
- 3) TE: 9.9 ms: first 28 cases
12.8 ms: last 15 cases
- 4) Flip angle: 20.0 degrees
- 5) Section thickness: 5.0 mm
- 6) Acquisition matrix: 256×192
- 7) Field of view: 30-38 cm
- 8) Number of excitation: 2
- 9) Velocity encoding value: 30 cm/sec
- 10) Encoding direction: perpendicular to the imaging plane
- 11) Retrospective gating with fingertip plethysmography
 - number of time frames
 - 32/heart beat: first 28 cases
 - 16/heart beat: last 15 cases

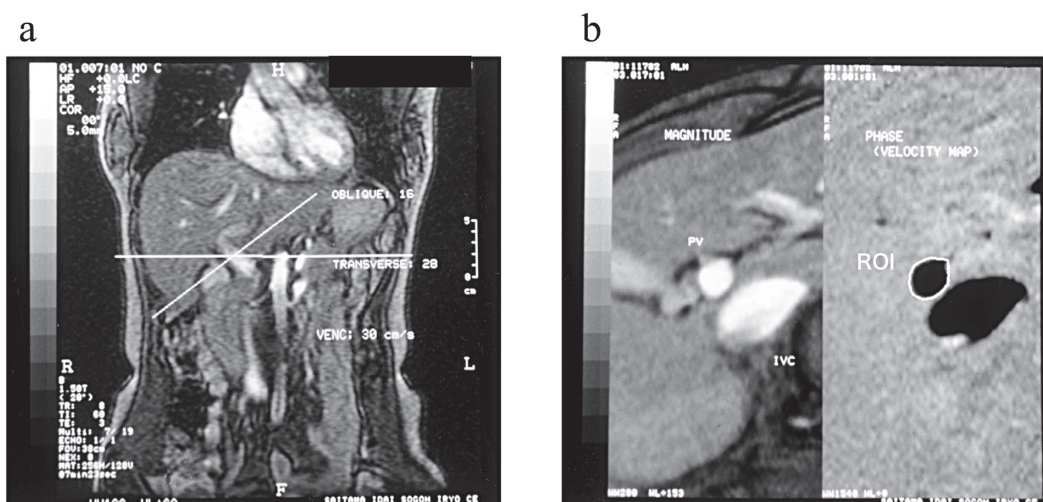


Fig 1. Measurement by 2D-CPC MRA. Measuring plane was prescribed on a breath-hold coronal image passing through the center of the portal trunk in transverse plane or oblique plane perpendicular to the portal trunk (a). Region-of-interest was placed on the portal vein in a phase image of 2D-CPC MRA at each phase of plethysmography-gated images (b).

者23人を無作為に抽出し、同様に門脈血流量をもとめた。両者の測定散布図を作成し、相関分析をおこなった。以後の解析には観察者Aの1回目の測定値を用いた。

対象を健常・慢性肝炎・肝硬変の3群、または、Child-Pugh 機能分類A・B・Cの3群に、それぞれ分け、門脈血流量の群間比較を行った。

2. 超音波パルスドップラー法による門脈血流動態の測定

測定は森安らの方法⁷⁾に従って行った (Fig. 2)。発振周波数3.5 MHzのコンベックス型プローブを用い、安静空腹時に仰臥位にてスキャンした。門脈本幹とドップラービームの入射角は60度以内となるようにした。なお、ドップラービームの入射角が60度以上となる例、門脈本幹描出困難例については除外した。測定は2D-CPC MRA施行に引き続き同日に行なった。超音波診断装置はALOKA SSD-2000 (ALOKA, Tokyo, Japan)を用いた。超音波パルスドップラー法による門脈血流量と2D-CPC MRAによる門脈血流量の直線相関分析を行った。

3. ICG R₁₅%

ICG R₁₅%は可能な例について行なった。2D-CPC MRA検査終了直後にDiagnogreen® (第一製薬株式会社, 東京) 0.5 mg/kgを静脈内注入し、注入15分後に採血して血中停留率 (ICG R₁₅%) を求めた。2D-CPC MRAによる門脈血流量とICG R₁₅%の直線相関分析を行った。

4. 肝容積の測定

2D-CPC MRAの施行日と同日に、肝のSpin echo法T₁、又は高速Spin echo法T₂強調横断像を撮影し、その中から肝境界の明瞭な方を選択した。各スライスごとに肝境界を手動的にトレースし、ROI内面積を求めた。この面積とスライス間隔との積を、肝臓を含む断面の範囲で加算し、肝容積とした。ただし、肝細胞癌担癌患者では癌部分は除外して測定した。肝容量、および、肝容量は体格でも規定されることから肝容積/体表面積 (L/m²) のそれぞれを、健常・慢性肝炎・肝硬変の3群間で比較した。同じ三群間で肝容積の分散の差を検定した。

5. 単位体積門脈血流量

門脈血流量を肝容積で除した値、すなわち肝単位体積あたりの門脈血流量 (PBF/LV) を算出し、肝容積の影響を除外した指標とした。対象を健常、慢性肝炎、肝硬変の3群にわけ、PBF/LV値の群間比較を行った。この3群のそれぞれで、肝容量とPBF/LVとの直線相関分析を行った。

6. 統計処理

統計検定は、群間比較にはKruskal-Wallis検定とこれに引き続きScheffe法を、相関の検定にPearson t検定を、分散の検定にF検定を、それぞれ使用した。危険率5%以下を有意とした。

【結果】

2D-CPC MRAと同時に行ったMRIでは、対象35例には、門脈側副血行路および腹水を認めなかった。対象中の担癌患者には、2D-CPC MRA直近の腹部CTで門脈腫瘍塞栓、APシャント、動脈優位相での濃染を示すものはなかった。高ビリルビン血症は2D-CPC撮影時 (ICG R₁₅%施行日)には存在しなかった。

1. 観察者間、及び観察者内変動

門脈本幹は、すべての症例で容易に描出することができた (Fig. 1)。門脈血流量の観察者間の相関係数は、 $r=0.97$ ($p<0.001$)、観察者内の相関係数は、 $r=0.97$ ($p<0.001$) で、統計的に有意、かつ、きわめて良好な正相関を示した (Fig. 3)。

2. 慢性肝疾患における門脈血流量の比較検討

門脈血流量の平均値は健常者群では 889.8 ± 289.5 ml/min、慢性肝炎患者群では 674.1 ± 239.0 ml/min、肝硬変患者群では 511.0 ± 204.6 ml/minであった。門脈血流量は、健常者群と肝硬変患者群の間に有意差を認めた ($p<0.05$) (Fig. 4)。

3. 肝硬変重症度 (Child-Pugh 分類) と門脈血流量の比較検討

門脈血流量はChild-Pugh A群 (9例) で 589.0 ± 166.8 ml/min、Child-Pugh B群 (8例) では 528.2 ± 196.0 ml/min、Child-Pugh C群 (5例) では 336.9 ± 210.8 ml/minであったが、三群間に統計的有意差は認めなかった (Fig. 5)。

4. 2D-CPC MRA法と超音波パルスドップラー法の比較

2D-PC MRA法と超音波パルスドップラー法との比較検討では、門脈血流量について、両者間に統計的に有意な比較的良好な正相関が見られた ($r=0.5$, $p<0.05$) (Fig. 6)。

5. 門脈血流量とICG R₁₅%

ICG R₁₅%は慢性肝炎13例中12例に、肝硬変22例中18例、計30例について測定できた。慢性肝疾患が

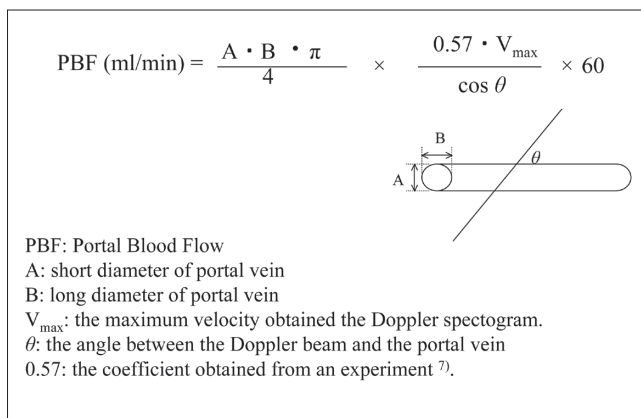


Fig 2. Principle of flow measurement by pulsed Doppler ultrasonography. Adapted from reference 7.

進行するに従いICG R_{15} %は増加した. 2D-CPC MRAにて測定し得た門脈血流量とICG R_{15} %間の相関は, 統計的に有意であるものの相関係数 $r = -0.16$ ($p < 0.05$) とやや不良な逆相関があった (Fig. 7).

6. 肝容積

肝容積はすべての症例で容易に測定できた. 健常者群の肝容積の平均は 1132.2 ± 170.1 ml, 慢性肝炎患者群では 963.6 ± 333.1 ml, 肝硬変患者群では 1097.9 ± 473.6 ml であり, 三群間に有意差は見られなかった (Fig. 8a). 肝容積/体表面積 (L/m^2) の群間比較では同じ三群間に有意差は認めなかった (Fig. 8b). 同じ三群間で肝容積の分散 (すなわち, 肝容積の個人間変動) に有意差はなかった ($p = 0.1 - 0.2$)

7. 肝疾患群間のPBF/LVの比較

1) PBF/LVの平均値は, 健常者群で 0.8 ± 0.1 /min, 慢性肝炎患者群で 0.7 ± 0.2 /min, 肝硬変患者群では 0.6 ± 0.4 /min であった. PBF/LVは三群間に有意差は認めなかった (Fig. 9).

2) 肝容積と門脈血流量およびPBF/LVとの相関

健常者群では肝容積と門脈血流量, PBF/LVの間に正の相関を認めた ($r = 0.8 - 0.98$, $p < 0.05$). また, 慢性肝炎患者群では, 肝容積と門脈血流量, PBF/LVの間に, 弱い正の相関を認めた ($r = 0.2 - 0.48$, $p < 0.05$). 肝硬変群では, 肝容積と門脈血流量の間には有意な相関は認めなかったが, 肝容積とPBF/LVの間に負の相関を認めた ($r = -0.6$, $p < 0.001$). 各疾患群におけるPBF/LVと肝容積の散布図をFig. 10に示す.

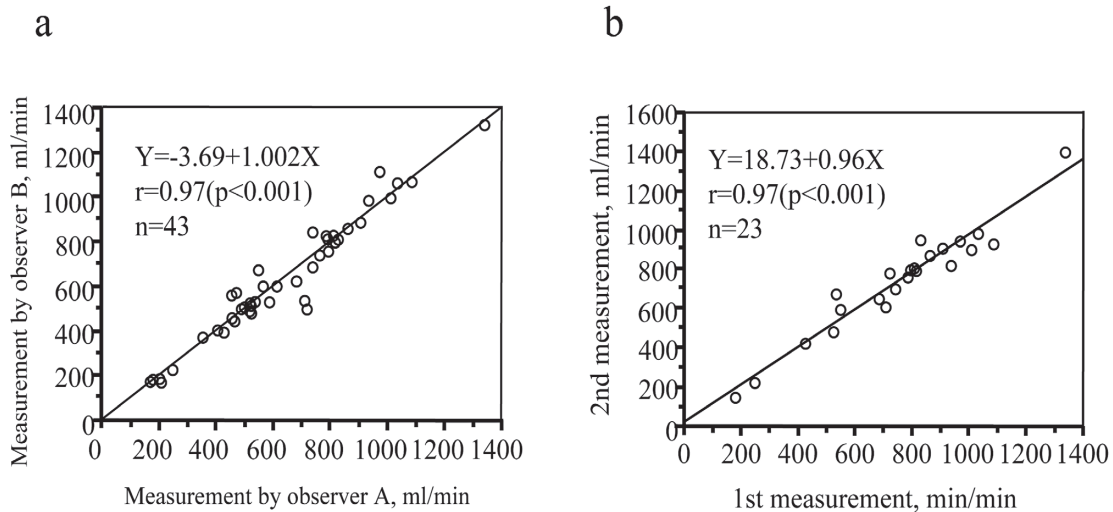


Fig 3. Reproducibility of 2D-CPC MRA flow measurement: inter-observer variation (a), intra-observer variation (b).

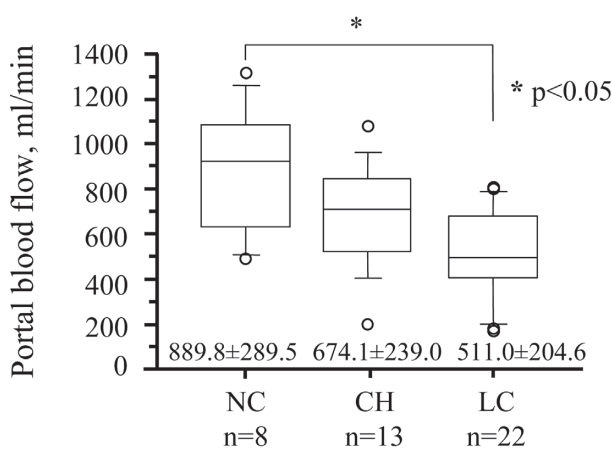


Fig 4. Group comparison of portal blood flow by 2D-CPC MRA stratified by disease: normal control (NC), chronic hepatitis (CH) and cirrhosis (LC).

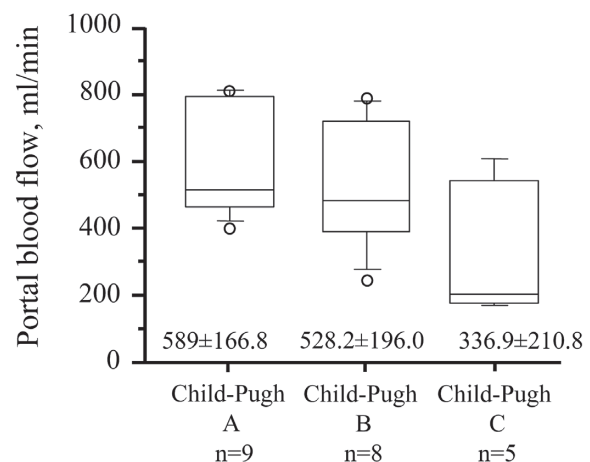


Fig 5. Group comparison of portal blood flow by 2D-CPC MRA stratified by functional category of Child-Pugh classification. There were no statistically significant difference.

【考 察】

近年 MRA の進歩により動, 静脈の構造や, 血流を簡単に描出できるようになり, 広く臨床応用されている. 特に PC 法により, 超音波検査や血管造影と同様に, 慢性肝疾患々者の門脈は, 容易に同定でき, 血流の方向も正確に描出が可能である¹⁷⁾. 最近では主に血流の描出のみならず, MRA による血流の定量化についても検討されている. 1991 年に Caputo らは, PC 法を用いて肺動脈と心室の血流速度及び血流量について検討した. フローファントム実験では超音波パルスドップラー法を用いた測定値とよく一致し, PC 法による健康者を対象とした肺動脈血流速度, 及び肺動脈血流量の測定精度と再現性は良好であることを報告している¹⁸⁾. 同年 Kondo らも, 大動脈及び肺動脈血流速度と血流量は, 超音波ドップラー法の測定値とよく一

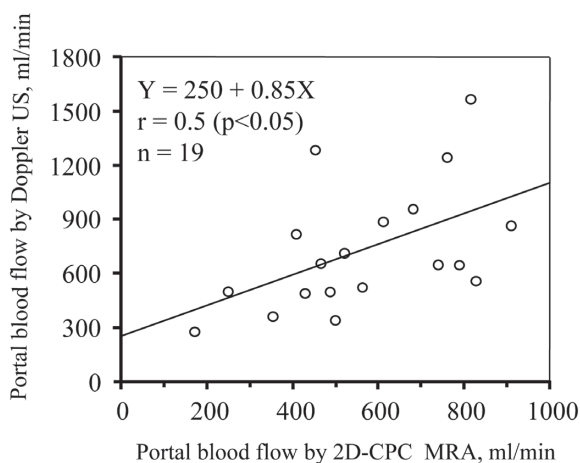


Fig 6. Correlation between portal blood flow measured by 2D-CPC MRA and that by pulsed Doppler ultrasonography. There are statistically significant, but fair correlation.

致する事を示しており¹⁹⁾, 津野田らは, 電磁流量計と PC 法とを使い, フローファントムにおける基礎的検討において, 両者の流速および流量の計測値はよく一致すること, 同時に検討した健常者の平均門脈血流速度, 平均門脈血流量についても, 超音波パルスドップラー法による測定値と大きな差はなかったと報告した²⁰⁾. Pelc らは犬を用いた研究で, PC 法と超音波パルスドップラー法を利用して門脈血流及び, 腎動静脈, 総腸骨動脈等の血流について比較検討しているが, その測定値は両者で良く相関することを 1992 年に報告している²¹⁾. Applegate らは, PC 法は胆管癌, 肝硬変, 肝細胞癌, 肝炎, 転移性肝癌の患者の門脈の描出能力, 血流の方向性の認識能, 門脈血流速度定量化につい

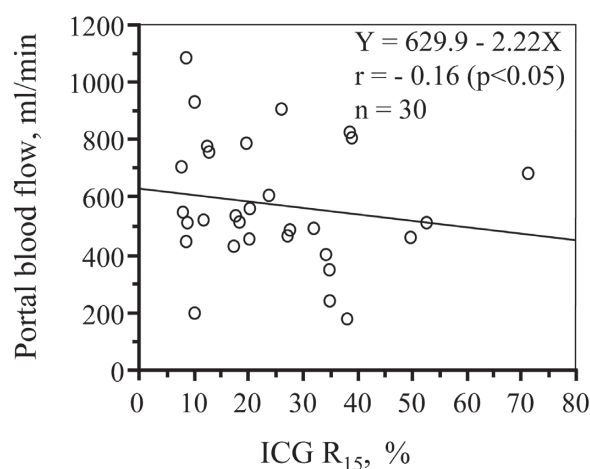


Fig 7. Correlation between portal blood flow by 2D-CPC MRA and indocyanine green retention 15 minutes after injection (ICG R₁₅ %). There are statistically significant, but rather weak correlation.

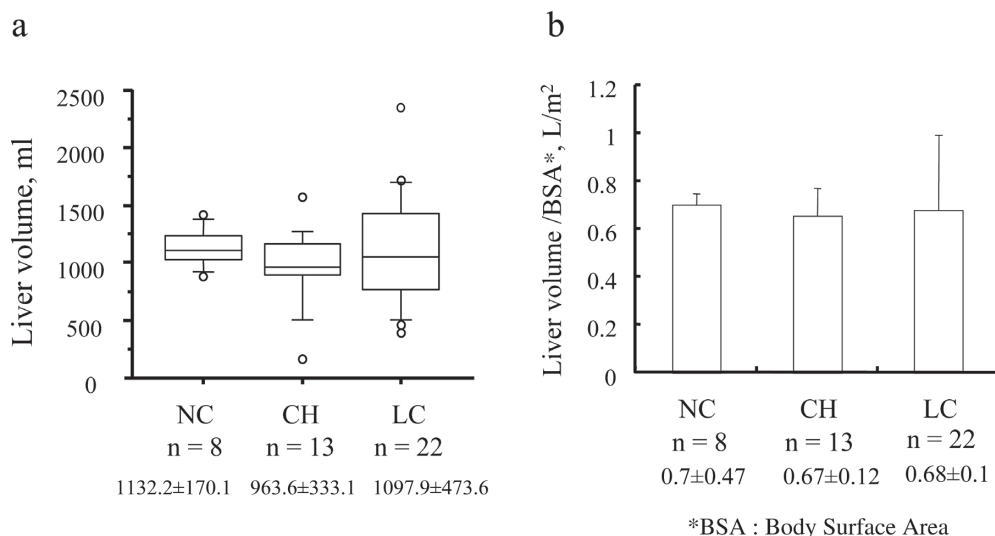


Fig 8. Group comparison of liver volume (a) and volume/body surface area (b) stratified by disease: normal control (NC), chronic hepatitis (CH) and cirrhosis (LC).

では、超音波検査と同等であると1993年に報告している²²⁾。これらの既報と同様に、今回の我々の検討でも、本法における門脈の描出能力は非常に優れており、健康者、慢性肝疾患々者の門脈の描出および門脈血流量、門脈血流速度は、すべての被検者が全例において容易に測定可能であった。そして、本法と超音波パルスドップラーを利用し測定した門脈血流量の間に、正の相関が見られた (Fig. 6)。本法は造影剤の使用は無く、門脈血流の測定は自然呼吸下で施行できることがあげられ、検者の熟練を要しないこと、肥満や消化管ガスの影響を受けないこと、肝臓の萎縮の程度に左右されないこと、一般ルーチン検査のなかで短時間で施行できることなど利点が多い²³⁾。本法の問題点は、手術により磁性体金属が腹腔内に存在する例や、ペースメーカー装着例、閉所恐怖症例には施行できないなどのMRI検査一般の問題点と同様である。

流速の測定誤差が生ずる場合があるが、その原因は速度ベクトルの方向と、速度エンコードグラディエントを印加する方向が平行でない場合である。このため血流速測定時には速度ベクトルに平行に速度エンコードグラディエントを印加し、撮像面は同ベクトルに垂直になるように設定することが望ましいとされる。従って本研究では門脈血流速の集計は行わなかった。つまり、最初の28例は横断面で測定しており、門脈血流の方向と門脈断面の方向と直交していない。一方、後半の15例では、門脈血流の方向と門脈断面の方向が直交しているため、門脈血流速度について前半と後半

の両者をひとまとめにして集計することにより、誤差が生ずるからである。しかし、門脈血流量については、斜交断面での2D-CPC MRAによる流速の過小評価は、断面積の過大評価により相殺され、正確な値が算出されることが理論的にも実験的にも確認されている^{24,25)}。したがって、本研究では門脈血流量を測定・報告した。

本法での門脈血流量の観察者間および観察者内変動は相関係数 0.97 と高い正の相関を示していた。この結

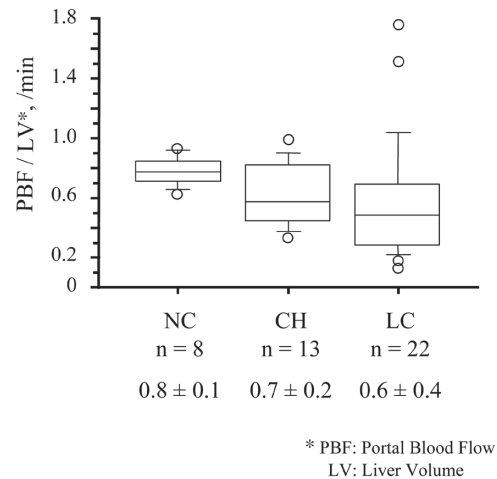


Fig 9. Group comparison of portal flow/liver volume stratified by disease: normal control (NC), chronic hepatitis (CH) and cirrhosis (LC). There were no statistically significant difference.

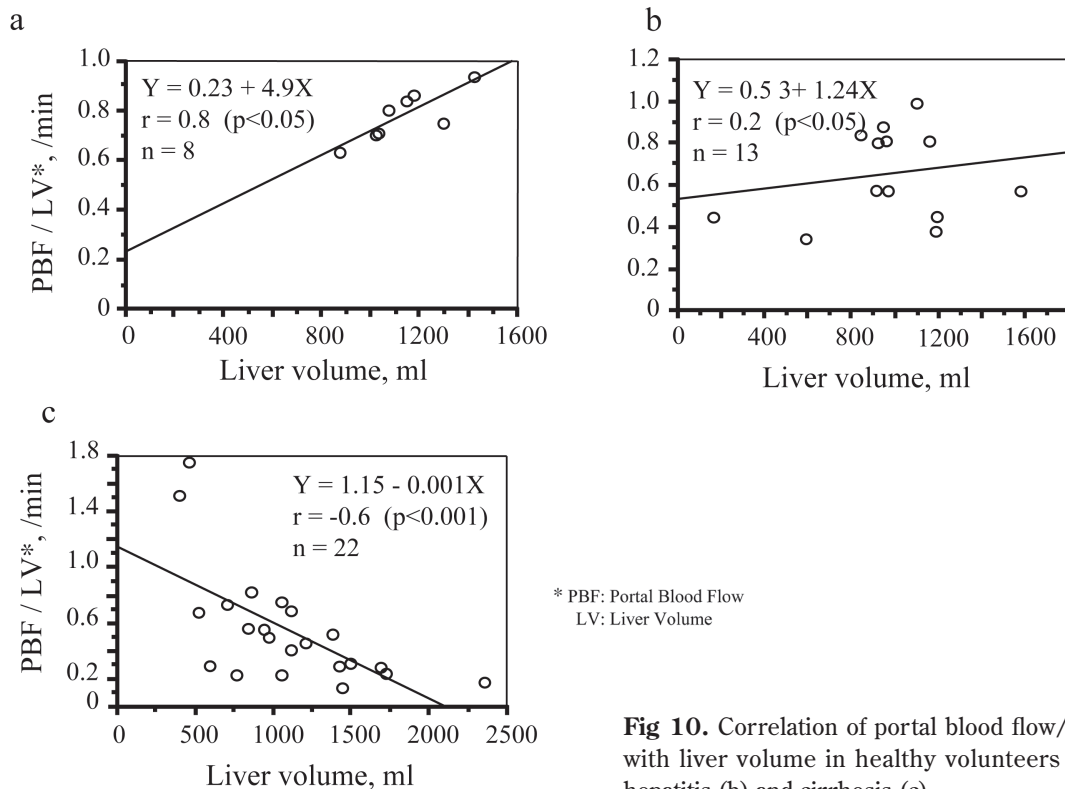


Fig 10. Correlation of portal blood flow/liver volume with liver volume in healthy volunteers (a), chronic hepatitis (b) and cirrhosis (c).

果から本法の精度と信頼性は極めて良好と考えられた (Fig. 3). 一方, 超音波パルスドップラー法による血流測定は一定の条件下では不確実になる場合がある. 我々の検討でも, 症例によってはドップラービームの入射角を60度以下に設定できないことがあり, 入射角を60度以下にするため, 不適切な位置で血流を測定せざるをえない例があった. 血管とドップラービームのなす角が大きくなるに従い加速度的に誤差が増すため, ドップラービーム入射角を60度以下に設定できない例は除外せざるをえないとされている²⁶⁾. また, 血管壁が明瞭に描出されないため, 血流と直交した血管断面積が正確に計測できない例²⁷⁾, 肥満者や消化管ガスにて正確に門脈を描出できない例, 呼吸コントロールが不十分な例では測定は不可能である. また, ドップラーエコーによる測定値は, 測定者の熟達度や, 装置の違いで差が生ずるとする報告もある²⁸⁻³⁰⁾.

古くから門脈血流は, 肝の硬変化に伴い門脈血流速度は減じるものの, 門脈血流量には変化がないとされており, これは脾臓や腹部臓器を中心とした hyperdynamic state に大きく関係していると考えられている^{31,32)}. つまり, 慢性肝疾患が進行するにつれ腫大した脾臓や腸管から門脈系に流れ込む流入血流量が増えることにより血管断面積が増加し, 門脈血流が維持されるという考え方である. 森安らは, 超音波パルスドップラー法を利用した門脈血流量の検討で, 肝疾患の重症度にかかわらず門脈血流量は変化しなかったと報告している⁶⁾. 他にも門脈血流量は変化しないとする報告が散見される^{33,34)}. Kashitani らは2D-CPC MRA法を利用した測定で, 肝内シャントを確認できる例では, 門脈血流量が増加していることを報告している²³⁾. しかし, 同じ2D-CPC MRA法を利用した我々の検討では, 健常者にくらべ肝硬変患者では有意に門脈血流が減少していた (Fig. 4). この結果は, 肝疾患の進行にかかわらず門脈血流量は変化しない, あるいは増加するといった報告とは異なった. 電磁流量計や, 超音波ドップラーを利用した門脈血行動態の検討の中では慢性肝疾患の進展とともに門脈血流量は減少するとする報告も見られ^{5,35-37)}, さらに, すでに考察したように2D-CPC MRAの精度は高いと考えられ, 本研究の結果は測定の誤りとは言えない.

肝硬変の門脈血流量の変化について統一した見解が得られていない理由の一つに, 側副血管等の発達により, 測定点に流入しないため計測できない血流が存在することが考えられる. たとえば, 超音波ドプラーエコーを用いた田辺らの報告では, 肝硬変例と肝癌例において, 門脈本幹起始部と門脈左右枝分岐部前では血流量が異なり, 門脈左右枝分岐部前の血流量が低下している³⁶⁾としており, この2点間に存在する側副血流等により, 門脈流入血流量が減少している可能性があることを述べている. しかし, 本研究では2D-CPC

MRAと同時に撮影した腹部MRIで門脈側副血行路の存在はなかったことから, 門脈途中で側副路に流れる血流は無いと考えられ, 上記に由来する測定誤差の問題はないと考えられる. 門脈血流量は測定点により変化する可能性があることも考慮し, 測定部位を解剖学的定点とし, かつ, この定点を症例ごとに画像により同定して測定するべきであると思われる. 2D-CPC MRAは門脈血流測定点の選択は容易かつ再現性があり, 側副血行路が存在してもその血流も独立に測定可能である利点がある. 門脈血流動態の解析にはこの利点からみて2D-CPC MRAを基本とするべきと考えられる. 従来から, 肝実質細胞の予備能と有効肝血流量を最も良く反映する検査法としてICG R₁₅%があり, 血管炎, ショックなどの副作用が少なく, 最も広く普及している. ICG R₁₅%と本法で得られた門脈血流量とを比較検討したが, 有意ではあるが良好な相関ではなかった (Fig. 7). これは, ICG R₁₅%の高い3例が直線から大きく外れたためと散布図から判断できる. また, 肝予備能や肝内・外の側副路の発達に強く影響を受ける検査方法であることと, 検査手技も煩雑であり, そのため測定誤差が出やすいことが理由と考えられた. 腹水は2D-CPC MRA時のMRIで存在せず, 血液検査では黄疸は認めなかったことから, これらは測定誤差の要因ではない.

肝臓は病勢の進展に伴い腫大あるいは萎縮し, 線維性変化をとりながら変化していく. 特に肝硬変では肝臓は徐々に萎縮傾向を示し, 肝左葉は腫大し, 右葉は萎縮していくとされている. 今回の検討で, 肝硬変例で肝容積が増大しているものも経験した (Fig. 8). 門脈血行動態と肝臓の大きさの関係について論じている報告は少ないが³⁸⁾, 佐藤らは超音波ドップラーを用いて, 右門脈前区域枝と門脈臍部の門脈血流量と, B mode 超音波で肝左葉, 肝右葉の大きさとを, それぞれ, 測定して一定の肝臓の大きさあたりの門脈血流量をFlow indexとして求め, 肝の大きさと, 門脈血行動態との関係を報告した³⁹⁾. その結果, 慢性肝炎から, 肝硬変へと病勢が進行するにつれ門脈血流量は低下する傾向が見られ, Flow indexは肝硬変では左葉は腫大, 右葉は萎縮していくにもかかわらず両葉ともに減少しており肝臓の一定容積あたりの門脈血流量は減少していると報告した. 本研究では, 佐藤らが言うFlow indexと同等の指標として, 門脈血流量を実際の肝容積で除した値 (PBF/LV) を検討した結果, 肝硬変では肝容積とPBF/LVは逆相関した (Fig. 10 c). 一方, 健常者群では肝容積とPBF/LV間は正の相関を示した (Fig. 10 a). 慢性肝炎群では肝容積とPBF/LVの間も正の相関を示すが, 相関係数は健常者群よりも小さくなった (Fig. 10 b). 本論文の結果は, 上記のごとく, 佐藤らの報告と同様である.

我々は, 肝硬変におけるPBF/LVの減少について以

下の様に推論した。肝硬変では肝細胞以外の細胞や線維が増加し、これらも肝の重量や容量に寄与していると考えられる。肝細胞以外の組織が門脈以外から（たとえば肝動脈）の血流により還流されている、あるいは門脈血流は肝細胞量に規定される、あるいは、これら両者が正しいと考えれば、肝硬変で門脈血流は減少し、PBF/LVは肝容量に逆相関しても不思議ではない。慢性肝炎では門脈血流は減少しないがPBF/LVと肝容量の相関係数が減少したことは、肝細胞以外の細胞や線維の増加はあるものの肝硬変ほど高度でないと考えれば説明可能である。即ち、肝容積とPBF/LV間の相関係数は、慢性肝疾患の病勢の進展程度を反映する可能性があると考えられる。以上から2D-CPC MRAによる門脈血行動態の解析は慢性肝疾患の病勢判定に利用できる可能性が示され、さらに症例を増やして検討する価値があると思われる。特に肝容積とPBF/LV間の相関直線の傾きの意味と役割を検討する必要があると思われる。

【まとめ】

- 1) 2D-CPC MRA 法は、門脈血行動態を再現性よく定量測定できる優れた方法である。
- 2) 本法で測定した門脈血流量は、肝硬変患者で有意に減少していた。
- 3) 肝容積は肝硬変では必ずしも減少せず、逆に増加する例も見られた。
- 4) 肝容積と単位体積門脈血流量 (PBF/LV) 相関は、健常者では正相関、慢性肝炎でも正相関するも相関係数は減少した。肝硬変患者では逆相関であった。

【謝辞】

本研究の要旨は第23回日本磁気共鳴医学会大会、第4回日中肝胆膵シンポジウム、DDW 1999 (AASLD)、第85回消化器病学会総会で発表した。本稿を終えるにあたり、御指導いただいた埼玉医科大学総合医療センター旧第一内科 松崎 宸教授、近藤行男准教授に感謝するとともに、様々な支援を頂いた医局員に感謝致します。

【文献】

- 1) Smith-Laig G, Camilo ME, Dick R, Sherlock S. Percutaneous transhepatic portography in the assessment of portal hypertension. *Gastroenterology* 1980;78:197-205.
- 2) Turner MD, Sherlock S, Steiner RE. Splenic venography and intrasplenic pressure measurement in the clinical investigation of the portal venous system. *Am J Med* 1957;23:846-59.
- 3) Satomura S, Matubara S, Yoshioka M. A new method of mechanical vibration measurement and its application. *Memories of the institute of scientific and industrial research. Osaka university* 1956;13:125-33.
- 4) Baker DW. Pulsed ultrasonic Doppler blood flow sensing. *IEEE trans on sonics and ultrasonics*. 1970; SU-17(3):170-85.
- 5) 岡崎和一, 宮崎正子, 伊藤憲一, 土井忠文. 肝硬変症における超音波断層パルスドップラ法による門脈循環の検索. *肝臓* 1983;24(7):733-9.
- 6) 森安史典, 西田修, 伴信之, 中村武史, 酒井正彦, 内野治人, 他. 各種肝疾患における門脈血流量の測定—超音波パルスドップラ複合装置による定量的測程—. *肝臓* 1985;26(2):208-14.
- 7) 森安史典, 伴信之, 五十嵐昭夫, 山本富一, 塩村惟彦, 州崎剛, 他. リニア電子スキャン・パルスドップラ複合血流計による門脈血流量測定. *肝臓* 1983;24:537-44.
- 8) 斉藤正之, 寺林秀隆, 奥田邦雄, 和田勝則. パルスドップラ複合装置による門脈・脾血流量速度血流量測定の臨床的意義. *肝臓* 1984;25:1281-7.
- 9) 中谷理子. 肝硬変症の門脈循環の特性に関する考察—Pulse Doppler 法による検討—. *日本医放会誌* 1989;49(4):423-30.
- 10) Singer JR, Grooks LE. Nuclear magnetic resonance blood flow measurement in human brain. *Science* 1983;221:654-6.
- 11) Wehrli FW, Shimakawa A, Gullberg GT, MacFall JR. Time-of-flight MR flow imaging: Selective saturation recovery with gradient refocusing. *Radiology* 1986;160:781-5.
- 12) Dumoulin CL, Hart HR. Magnetic resonance angiography. *Radiology* 1986;161:717-20.
- 13) Firmin DN, Nayler GL, Kilner PJ, Longmore DB. The application of phase shift in NMR for flow measurement. *Magn Reson Med* 1990;14:230-41.
- 14) Doyon D, Mouzon A, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C. Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver tumors. *Ann Radiol* 1974;17:593-603.
- 15) 杉浦信之, 高橋健司, 大藤正雄. 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. *肝臓* 1983;24:920.
- 16) 藤本隆志, 真島康雄, 田中正俊. 小肝細胞癌に対する経皮的超音波ガイド下エタノール局注療法の検討. *肝臓* 1986;27:1559-67.
- 17) Bukart DJ, Johnson CD, Morton MJ, Ehman RL. Phase-Contrast Cine MR Angiography in Chronic Liver disease. *Radiology* 1993;187:407-12.
- 18) Caputo GR, Kondo C, Masui T, Geraci SJ, Foster E, Higgins CB. Right and left lung perfusion: In vitro

- and in vivo validation with oblique-angle, velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology* 1991;180:693-8.
- 19) Kondo C, Caputo GR, Semelka R, Foster E, Shimakawa A, Higgins CB. Right and left ventricular stroke volume measurement with velocity-encoded Cine MR imaging: in vitro and in vivo validation. *AJR* 1991;157:9-16.
- 20) 津野田雅敏, 木本真, 戸上泉, 村上公則, 粕谷尚子, 栗井左知夫, 他. 位相コントラスト法を用いたMRIによる門脈血流測定を試み. *画像医学誌* 1991;10(3):194-200.
- 21) Lorie RP, Nobert JP, Stephen CR, Luis JC, Gary HG, Robert JH, Miller DC, Jeffrey RB. Arterial and venous blood flow: noninvasive quantitation with MR imaging. *Radiology* 1992;185(3):809-12.
- 22) Applegate GR, Thaete FL, Meyers SP, Peter L, Davis PL, Talagala SL, Recht M, et al. Blood Flow in the Portal vein: Velocity Quantitation with Phase-Contrast MR Angiography. *Radiology* 1993;187:253-6.
- 23) Kashitani N, Kimoto S, Tsunoda M, Ito T, Tsuji T, Ono A, et al. Portal blood flow in the presence or absence of diffuse liver disease: measurement by phase contrast MR imaging. *Abdom Imaging* 1995;20:197-200.
- 24) Underwood SR, Firmin DN, Klipstein RH, Rees RS, Longmore DB. Magnetic resonance velocity mapping. Clinical application of a new technique. *Br Heart J* 1987;57:404-12.
- 25) Van Rossum AC, Spencer M, Visser FC, Peels KH, Roos JP. An in vivo validation of quantitative blood flow imaging in arteries and veins using magnetic resonance phase-shift techniques. *Eur Heart J* 1991;12:117-26.
- 26) Gill RW. Pulsed Doppler with B-mode imaging for quantitative blood flow measurement. *Ultrasound Med Biol* 1979;5:223-35.
- 27) Gill RW. Measurement of blood flow by ultrasound : accuracy and sources of error. *Ultrasound Med Biol* 1985;11:625-41.
- 28) 川崎俊彦, 森安史典, 木村達, 染田仁, 玉田尚, 小野成樹, 他. 超音波ドブラ法を用いた門脈及び上腸間膜動脈の定量的血流測定における精度に関する検討. *Jpn J Med Ultrasonics* 1991;18(1):71-6.
- 29) Burns P, Taylor K, Blei AT. Doppler flowmetry and portal hypertension. *Gastroenterology* 1987;92(3):824-6.
- 30) Sabbá C, Weltin GG, Cicchetti DV, Ferraioli G, Taylor KJW, Nakamura T, Moriyasu F, et al. Observer variability in Echo-Doppler measurements of portal flow in cirrhotic patients and normal volunteers. *Gastroenterology* 1990;98(6):1603-11.
- 31) 佐藤重信, 椿哲也, 賀古眞, 金井弘一. 慢性肝疾患における門脈血流の変化—超音波パルスドブラ法による検討. *日消誌* 1996;93(5):331-7.
- 32) Dicalro V, Staudaccher C, Chiesa R, Andreoni B, Cristallo M, Ronchetti E. The role of cardiovascular hemodynamics and liver histology in evaluating bleeding cirrhosis patients. *Ann Sug* 1979;190:218-26.
- 33) Ueda H, Kitani K, Kameda H. Splenic blood flow in idiopathic portal hypertension in japan measured by ^{85}Kr clearance method. *Acta Hepatosplenol* 1971;18:28-40.
- 34) Koyanagi N, Inokuchi K, Nakayama S. Decreased arteriovenous resistance in the left gastric venous area cirrhotic patients. *Eur J Clin Invest* 1981;11:355-9.
- 35) Moreno AH, Burchell AR, Reddy RV, Panke WF, Nealon TF. The hemodynamics of portal hypertension revisited: Determinants and significance of occluded portal pressures. *Surgery* 1975;77:167-79.
- 36) 田辺高由, 戸部和夫, 小出典男. 超音波パルスドブラ法による各種肝疾患の門脈血行動態の解析. *肝臓* 1985;26:65-73.
- 37) Tsujimoto F, Kawakami K, Tada S. Noninvasive detection of the portal vein flow with duplex ultrasound method. *Jikeikai Medical Journal* 1983;30:129-34.
- 38) 秋田博彰, 遠藤香澄, 羽鳥知樹. びまん性肝疾患における肝表面の結節性変化および肝脾の大きさと門脈血流に関する検討. *画像医学誌* 1992;11(1):2-11.
- 39) 佐藤裕美子, 佐藤博明, 船迫真人, 大畑雅洋, 朝井均. 慢性肝疾患における肝内門脈血流動態—肝の大きさを考慮したFLOW INDEXによる検討—. *画像医学誌* 1994;13(1):12-20.