

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17165

研究課題名（和文）生体肝移植における過小グラフト症候群と門脈壁剪断応力：4DFlowとCFD解析

研究課題名（英文）Small-for-size syndrome and portal vein wall shear stress in living donor liver transplantation: 4D Flow and CFD analysis

研究代表者

兵藤 良太（Hyodo, Ryota）

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80831388

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：肝移植領域（ドナー及びレシピエントの術前後）、消化器内科領域（肝性脳症に対する経皮経カテーテル的塞栓術前後）、消化器外科領域（経皮経肝門脈塞栓術前後など）の門脈領域の4D flow MRIを撮像することで、正常肝～硬変肝の門脈血流や4D flowで計測可能な血流パラメーターを取得し、これらの変化からin-vitroで示されている肝再生の仕組みがin-vivoでも適応可能か検討し、さらに各疾患などの治療適応や治療効果について検討した。その結果、基礎研究で示されている壁剪断応力の上昇後の肝再生に関してin-vivoで確認でき、その他の治療に関しても治療後の血流変化から治療効果を視覚化できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

いままでも基礎研究でのみ示されてきた肝再生と門脈の壁剪断応力の関係が、実際の人体から得られたデータで矛盾のないことが示された。また、様々な肝疾患における門脈血流の変化・分布と治療後の改善（流量や流れの形状変化など）が示されたことで、いままでも経験則や理論から行われてきた治療に対し、4D flow MRIを用いることで実測での証明が可能と思われることが示された。

研究成果の概要（英文）：By imaging 4D flow MRI of the portal venous system in liver transplantation (before and after donor and recipient surgery), gastroenterology (before and after percutaneous transcatheter embolization for hepatic encephalopathy), and gastroenterology surgery (before and after percutaneous transhepatic portal vein embolization, etc.), we can obtain portal vein blood flow and blood flow parameters that can be measured with the 4D flow in normal and cirrhotic livers. Based on these changes, we examined whether the mechanism of liver regeneration shown in in-vitro can be applied in-vivo, and also examined the indications and therapeutic effects of treatment for each disease. As a result, we were able to confirm in-vivo the liver regeneration after an increase in wall shear stress as shown in basic research, and were also able to visualize the therapeutic effects of other treatments based on the changes in blood flow after treatment.

研究分野：門脈領域の4D flow MRI

キーワード：4D flow MRI 肝移植 門脈 壁剪断応力

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦では2016年に438例の肝移植が行われたが、その87.0%が生体肝移植であった(日本肝移植研究会データ)。生体肝移植ではドナーの安全性が重視され、限られた体積の部分肝の移植であるため、門脈の吻合形態も複雑化することが多い。従って、移植肝に供給される門脈血流も流線・流量共に生理的とは言えず、中には過小グラフト症候群(Small-for-size syndrome; SFSS)を発症し、遷延性の胆汁うっ滞、難治性腹水、凝固異常、肝性脳症などの症状をきたす症例がある(Liver Transpl. 2003; 9: S29.)。全肝移植の場合、門脈供血量は130 ml/min/100g graft weight程度であるのに対し、260 ml/min/100g graft weightを超える場合は、緩衝反応から肝動脈血流の低下をきたし、肝再生を阻害し、肝機能障害へと進展していくSFSSが発症するとされる(Clin Transplant. 2010; 24: 520.)。その病態には、門脈内皮細胞が過大な壁剪断応力(WSS)を受け、その防御反応として門脈収縮、血栓化、炎症細胞浸潤を促す mediator を分泌するという説が提示されている(Transplant Proc. 2005; 37(2): 1108. Hepatogastroenterology. 2004; 51(56): 329.)

また一方、肝切除・肝移植後の肝再生(肥大)にも門脈のWSSが関与しているとも考えられている(Dig Dis Sci. 2013; 58(10): 3001)。このことから研究代表者は、移植肝分節の門脈血流量とWSS測定から移植後早期に、SSFSを拒絶反応と区別して診断でき、その後の肝分節再生の程度を予測できるのではないかと、あるいは移植後の門脈血流・門脈壁WSSを最適化するための吻合形態を探索できるのではないかと考えた。これまで、画像検査の技術的限界から、門脈WSSが肝移植のアウトカムに与える影響に関しては、積極的な研究は行われてこなかった。研究開始当初まで in-vivo で移植肝門脈のWSSが計測されたことは無く、辛うじてCFDによるシミュレーションが行われてきたのみであった。

従来、MRIで移植肝の分節門脈枝の流速・WSSを計測するには、データ収集と再構成に多大な時間を要した。3次元シネ位相コントラスト法(4D-Flow)は約10分のデータ収集の後に関心領域の時空間の全ての流速データが得られ、後方視的に任意門脈枝の流速計測が可能である。さらに血流解析アプリケーションによって、3次元流速ベクトル解析、流線解析、WSS3次元マップ、その他 oscillating shear index (OSI)、gradient oscillatory number (GON)などの流速から派生する指標が3次元マップとして再構成可能である。

2. 研究の目的

MRによる in-vivo 3次元門脈血流計測と computational fluid dynamics (CFD) とを用いて、生体肝移植において、1) 移植肝容積と移植直後の門脈血行動態(供血量、壁剪断応力)の関係を明らかにすることにより、過小グラフト症候群の発生を予知できるかを検討すること。2) 門脈血流・WSSが移植後の肝再生に与える影響を明らかにすること。更に、複合領域設計探査アプリケーションを用いて 3) どのような門脈の吻合形態(断面積と流速)が移植肝の正常なWSSと肝再生をもたらすか探索し最適化すること。これら3つを目的として研究を計画した。

この研究に関して、名古屋大学移植外科からの全面的なバックアップが得られることとなった。しかし、名古屋大学移植外科では2021-2022年に生体肝移植手術が停止されたため、その間には上記の目的での研究は行えなかった。そのため、移植後の合併症に対する治療(門脈狭窄に対するステント留置術など)や、消化器内科との共同での肝性脳症や胃静脈瘤に対する経皮経カテーテル的塞栓術前後にも4D-Flow MRIを撮像し、これらの治療適応や異常な門脈・血流形態と関連する病態の解明、さらに治療効果の適切な評価が可能かについても検討を行った。

3. 研究の方法

まずは4D-Flowによる流量などの解析結果が実際の流量と一致しているかを流体ファントームを用いて検討した。これは最初に直管ファントームを、その後には実際の患者の門脈形態データから3Dプリンタで作成した門脈鋳型ファントームを使用して行った。名古屋大学医学部附属病院の研究に用いる3T MRI (Prisma; Siemens AG Healthineers, Erlangen, Germany)を使用し、血液を模した疑似体液(グリセリン溶液)を通したファントームをポンプに接続し、間のチューブに接続した流量計のデータをゴールドスタンダードとして4D-Flowを撮像してそのデータを比較した。

また、実際の患者に対しては名古屋大学移植外科と連携し、ドナーおよびレシピエントに対し術前にインフォームドコンセントを得て4D-Flowを撮像した。もともと、臨床的に術前後の評価は必要であり、これに4D-Flowを追加する形とした。そのため、ドナーは術前の胆管評価(MRCP)に単純4D-Flowを追加し、術後は合併症評価のためのdynamic MRIに造影後の4D-Flowを追加撮像した。レシピエントは術前後とも肝細胞癌や門脈側副血行路、あるいは合併症の評価のためにdynamic MRIを撮像し、これに造影後4D-Flowを追加した。研究目的の項目にも記載したように、一時期生体肝移植手術が停止されたため、当科でのinterventional radiology (IVR) 症例に対しても事前にインフォームドコンセントを取得して治療前後で同様にdynamic MRIに造影

4D-Flow を追加した。研究の除外項目としては検査拒否、MRI 不適応、造影検査の場合は腎不全や MRI 造影剤等での合併症既往とし、術前検査は行ったが手術や IVR は中止された症例も検討から除外、とした。

得られたデータは匿名化して血流解析ソフトウェア(iTFlow; Cardio Flow Design, Tokyo, Japan)に読み込み、門脈形態の作成と血流評価を行った。この際に、門脈や残存分枝の流速、流量、WSS や OSI を取得した。また、肝体積に関しては術前および術後 3 か月程度での CT から体積を計測した。これらの結果を統計解析ソフトウェア StatFlex version 7 (Artech Co., Osaka, Japan)で行った。

4. 研究成果

直管ファントムでは門脈を模して定常流として 4D-Flow を撮像したが、超音波流量計で 10.6ml/sec. の流速に対し、4D-Flow では 10.5ml/sec. となり、その誤差は-0.19%と非常に良好であった。また、門脈鑄型ファントムに関してもチューブでの流量と 4D-Flow での計測の一致率は高く(誤差率 門脈本幹 0.106%、上腸間膜静脈 0.219%、門脈右枝 0.374%、門脈左枝 0.157%)、4D-Flow の計測結果は妥当であると示された。

肝移植後レシピエントの門脈吻合部狭窄による肝血流低下症例に対するステント留置前後の 4D-Flow MRI の検討では、術前の狭窄部のジェット流、狭窄後拡張部の乱流とこれによる肝内血流不均等分布を認めた。ステント留置後はこれらが改善し、肝内血流の均等化が起こることが客観的に示された。これは部分的には超音波検査でもわかるが、全体像の評価は超音波検査では難しく、また流量の正確性も超音波ビームの角度などによって変わり、再現性も乏しい。4D-Flow MRI では撮像による上腹部の三次元空間+時間軸の血流ベクトルデータがすべて取得されているので、後方視的に誰がやっても同じような結果を出すことが可能である。この客観的で包括的、また再現性のあるデータで門脈狭窄による血流異常と治療後の改善が示され、ステント治療の血流再分布に対する有用性が示された。また、術前に見られた門脈の遠肝性側副路が、ステント留置直後は形態的に変化がなかったものの、内部の流線が著明に減少しており、その後の側副血行路の縮小を予見することができた。これらの成果を査読有りの英文雑誌に投稿した(Hyodo R, et al. Magn Reson Med Sci. 2021 Sep 1;20(3):231-235.)

研究の方法で示したように、肝移植症例の研究ができなかった期間は消化器内科の症例の検討を行った。まず、肝性脳症に対し、当科で門脈遠肝性側副路を塞栓した症例の治療前後での 4D-Flow MRI を撮像して、治療効果や病態の評価を行った。これによると、肝性脳症のうちの一部(肝障害のみが肝性脳症の原因ではない症例)では、上腸間膜静脈の血流が肝臓に流れずに体循環にシャントしてしまうことが肝性脳症と関連すると考えられた。これはアンモニアなどの肝臓で代謝されるはずの毒性物質が肝臓に入らずに直接体循環に流れることが原因と思われる。これに対し、体循環へのシャント血管を塞栓することで、上腸間膜静脈の血流がすべて肝臓に入るようになり、肝性脳症は改善した。4D-Flow MRI では上腹部~骨盤上部までを撮像範囲とすることで、これら門脈本幹・上腸間膜静脈・脾静脈・側副血行路を一度にすべて評価でき、視覚的・定量的に上記のストーリーを示すことができた。血管造影でも一部は評価できるが、侵襲性があること、カテーテルの下流側しか描出不能なこと、流量の評価は難しいこと、カテーテルが入ることにより生理的な流れでなくなること、などの問題があり、これらの問題点のない 4D-Flow MRI が術前・術後の病態・治療適応・治療後評価に有用であることを示した。これらの成果を査読有りの英文雑誌に投稿した(Hyodo R, et al. Hepatol Res. 2021 Mar;51(3):343-349.)。また肝静脈閉塞及び下大静脈膜様閉鎖のある Budd-Chiari 症候群の症例に対してもカテーテル治療前後で 4D-Flow MRI を撮像して評価した。術前評価により、血管内でのねじれるような血流や側副路への流出などが描出され、下大静脈の膜様部にもジェット流があり完全閉塞ではないことを示した。完全閉塞でなければカテーテル治療時にガイドワイヤーで突破する必要がなく、手技としてはかなり余裕をもって行うことができる。実際に比較的容易に治療できた。また治療後の 4D-Flow MRI を撮像することで、下大静脈の血流上昇およびジェットの改善、下大静脈下方の血流うっ滞の改善などを認めた。これらは臨床所見と一致し、病態評価や治療効果判定に有用と考えられた。この結果も査読有りの英文雑誌に投稿した(Hyodo R, et al. Magn Reson Med Sci. 2023 Jan 1;22(1):1-6.)

肝移植症例のうち、レシピエントに関しては腎不全がある患者も複数あり、残念ながら研究期間内に集積した症例が少なく(6 例のみ)、検討を行うまでには至らなかった。これに関しては今後も症例集積を進めていく方針である。

肝移植症例のうち、ドナーに関しても上記のように手術のできない期間があったため、研究期間で計 15 例の検査にとどまり、論文作成はできていない。しかし、このうち 13 例を用いて術前後の門脈血流を検討し、2023 年 3 月のヨーロッパ放射線学会(European congress of radiology 2023)に報告した(タイトル:Hemodynamic changes in liver transplant donors after surgery: analysis with 4D flow MRI、発表者:兵藤良太)。これによると、肝移植ドナー手術により門脈本幹の流量や壁剪断応力には有意な変化がなかったが、残存する門脈一次分枝(例えば肝右葉摘出症例ならば門脈左枝)の流量、血管の体積、壁剪断応力、エネルギー喪失が有意に上昇し、振動剪断指数(OSI)が有意に低下した。これは術後に門脈本幹の血流がすべて残存肝片葉に流れることにより、その一次分枝の血流が増大するとともに圧力の上昇から血管径が拡張し、血流による血管壁への摩擦の比較的均一な上昇が起こり、そのために摩擦によるエネルギーの喪失が

起こっていると考えると一元的に説明可能である。肝体積の変化に関してはまだデータが出そろっていない状態であるため、こちらに関してもデータがそろい次第、論文化していく方針である。

これまでの研究成果（上述した論文化していない肝移植レシピエントとドナーのデータ含む）と過去の文献報告をまとめ、門脈領域の 4D-Flow MRI の現状のすべて（4D-Flow の仕組みや撮像法、解析方法、臨床報告・応用例、他のモダリティとの比較）を網羅する査読有りの英語総説論文を作成した（Hyodo R, et al. Radiol Med. 2022 Nov;127(11):1181-1198. ）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hyodo Ryota, Takehara Yasuo, Mizuno Takashi, Ichikawa Kazushige, Yokoyama Shinya, Ishizu Yoji, Naganawa Shinji	4. 巻 -
2. 論文標題 Assessing the Complicated Venous Hemodynamics and Therapeutic Outcomes of Budd-Chiari Syndrome with Respiratory-gated 4D Flow MR Imaging During the Expiratory and Inspiratory Phases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.ici.2021-0110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hyodo Ryota, Takehara Yasuo, Mizuno Takashi, Ichikawa Kazushige, Ogura Yasuhiro, Naganawa Shinji	4. 巻 20
2. 論文標題 Portal Vein Stenosis Following Liver Transplantation Hemodynamically Assessed with 4D-flow MRI before and after Portal Vein Stenting	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 231 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.ici.2020-0057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hyodo Ryota, Takehara Yasuo, Mizuno Takashi, Ichikawa Kazushige, Ishizu Yoji, Sugiyama Masataka, Naganawa Shinji	4. 巻 51
2. 論文標題 Time resolved 3D cine phase contrast magnetic resonance imaging (4D flow MRI) can quantitatively assess portosystemic shunt severity and confirm normalization of portal flow after embolization of large portosystemic shunts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 343 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hyodo Ryota, Takehara Yasuo, Naganawa Shinji	4. 巻 127
2. 論文標題 4D Flow MRI in the portal venous system: imaging and analysis methods, and clinical applications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 La radiologia medica	6. 最初と最後の頁 1181 ~ 1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11547-022-01553-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horiguchi Ryota, Takehara Yasuo, Sugiyama Masataka, Hyodo Ryota, Komada Tomohiro, Matsushima Masaya, Naganawa Shinji, Mizuno Takashi, Sakurai Yasuo, Sugimoto Masayuki, Banno Hiroshi, Komori Kimihiro, Itatani Keiichi	4. 巻 57
2. 論文標題 Postendovascular Aneurysmal Repair Increase in Local Energy Loss for Fusiform Abdominal Aortic Aneurysm: Assessments With 4D flow MRI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1199 ~ 1211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.28359	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 兵藤良太
2. 発表標題 門脈系の4D Flow MRI
3. 学会等名 第23回放射線研究セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryota Hyodo, Yasuo Takehara, Takashi Mizuno, Kazushige Ichikawa, Masataka Sugiyama, Tomoki Ebata, Shinji Naganawa
2. 発表標題 Portal blood flow in the remnant portal branches is increased after percutaneous transhepatic portal vein embolization (PTPVE) for biliary tract cancer: An analysis with 4D flow MRI
3. 学会等名 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryota Hyodo, Yasuo Takehara, Tomohiro Komada, Masaya Matsushima, Takashi Mizuno, Kazushige Ichikawa, Yoshiaki Sugiyama, Yoji Ishizu, Yuki Sato, Yuri Ogiso, Ken Nagasaka, Masataka Sugiyama, Shinji Naganawa
2. 発表標題 A case of a large portosystemic shunt in which 4D flow MRI was useful for hemodynamic evaluation
3. 学会等名 第51回日本IVR学会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 兵藤良太
2. 発表標題 門脈領域の4D flow MRI
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryota Hyodo, Yasuo Takehara, Takashi Mizuno, Kazushige Ichikawa, Yasuhiro Ogura, Shinji Naganawa
2. 発表標題 Hemodynamic changes in liver transplant donors after surgery: analysis with 4D flow MRI
3. 学会等名 European Congress of Radiology 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 兵藤良太
2. 発表標題 4D flow MRIが血行動態把握や治療評価に有用であった Budd-Chiari症候群の1例
3. 学会等名 第50回日本IVR学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 兵藤良太	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカルアイ	5. 総ページ数 96
3. 書名 Rad Fan 9月号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------