

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17059

研究課題名（和文）慢性肝疾患における門脈圧の流体力学的シミュレーション

研究課題名（英文）The fluid dynamic simulation of portal vein pressure of chronic liver disease

研究代表者

石破 博（Ishiba, Hiroshi）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・研修員

研究者番号：50803665

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000 円

研究成果の概要（和文）：我々は、2020年度より本研究助成のもと、本研究期間を通じて、肝硬変の進展に伴い、左肝静脈血流の増加と右肝静脈・門脈右枝の血流の低下することを見出した。一般に肝硬変が進展すると左葉の腫大と右葉の萎縮を認めるが、本研究における肝硬変の進展に伴う肝血流の変化は、この臨床経過を反映している可能性を見出した。また血液のレオロジー的特性はCasson modelに従うこと、非肝硬と比べ肝硬変患者の血液粘度は有意に低下していることを見出した。さらにCassonモデルより得られた門脈圧較差を算出し、本モデルにより肝硬変患者において食道静脈瘤の拾い上げ、肝不全の進行の予測できる可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

門脈圧亢進症の評価にはこれまで侵襲的な肝静脈圧較差の測定がゴールドスタンダードであり、それに変わる非侵襲的な評価はまだ確立されていない。本研究により、流体力学的、レオロジー的手法で腹部エコー検査で測定した門脈の血管径、流速と日常臨床から得られる血液生化学データから門脈の圧力変化を計算することがわかった。これにより非侵襲的に門脈圧を評価すること、さらに治療や病状の進展による圧変化を非侵襲的に繰り返し評価できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Throughout this study under this research grant since 2020, we have found that with the progression of cirrhosis, blood flow in the left hepatic vein increases and that of the right hepatic vein and the right branch of the portal vein decreases. This hepatic blood flow changes may reflect the liver changes of the left lobe swells and the right lobe atrophies with the progression of cirrhosis. Also, we found the possibility of picking up risk groups for esophageal varices using platelet count, liver elasticity, and the congestion factor, which represent stagnation of portal venous blood flow. We also found that the rheological properties of blood follow the Casson model and that the blood viscosity of cirrhosis is significantly lower than that of non-cirrhosis. Furthermore, we calculated the portal pressure gradient obtained from the Casson model and found that this model may be able to predict the progression of esophageal varices and liver failure in cirrhotic patients.

研究分野：肝硬変、脂肪肝

キーワード：肝硬変 門脈圧亢進症 レオロジー 流体力学

1．研究開始当初の背景

体循環の中で、脾静脈から右心房に至る門脈系には弁が存在しないため、この流路のどこかで血流抵抗が生じると、肝静脈圧較差（hepatic venous pressure gradient: HVPG）が上昇、門脈圧が亢進し、腹水、食道静脈瘤、肝性脳症、脾腫・血球減少などを臨床所見とする門脈圧亢進症が発症する。本邦では、門脈圧亢進症の原因として、肝硬変が全体の約 80%を占める。門脈圧亢進症は慢性肝疾患患者や肝硬変患者で見られる合併症の中心的な基礎的病態であり、生命予後やQOLを大きく左右する。このため門脈圧の的確な評価、診断は、臨床上、患者予後の改善のためにも非常に重要である。

門脈圧亢進症の評価はHVPGの上昇と定義され、診断のゴールドスタンダードはHVPGの測定である。HVPGの測定方法は侵襲を伴うカテーテル検査で、不整脈や静脈穿刺部の損傷のリスクを伴い、繰り返し行うことは現実的でない。これまで非侵襲的な評価方法が検討されてきたが、現在のところ、門脈圧評価は侵襲的手法であるHVPG測定しかなく、それに代わる非侵襲的な門脈圧評価方法の検討が非常に重要である。

2．研究の目的

これまで門脈圧亢進症の評価には、血液検査データなど臨床検査値と門脈圧亢進症の症状から検討する統計学的アプローチがなされてきたが、前述のように有用な評価方法は見出されていない。その原因として、従来の研究では血液検査値から門脈圧の変化を評価しようとしてきたが、そこには実際の門脈血流/肝血流の評価が含まれていないことが理由として考えられる。

そこで本研究では、これまで評価対象ではなかった門脈血流・肝血流を用い、工学分野である流体力学的アプローチを医学的研究に応用することにより数値解析的に門脈圧をシミュレート、モデル式を作成、その臨床的意義について解析的に評価することが目的である。

3．研究の方法

本研究は、肝硬変を含む慢性肝疾患患者を対象に、腹部超音波検査により肝臓の門脈や肝静脈の血流速度、血管径、肝弾性度を測定し、肝疾患の進展によるそれら変化を評価した。さらに血液は非ニュートン流体の挙動を示すが、そのレオロジー的特性はCassonの式に従うことが経験的にわかっている。本研究では実際の肝疾患患者のサンプルを用いて、血液粘度計を用いて血液のレオロジー的特性について解析を行い、さらにCassonモデルを用いた血液の流体力学的挙動の評価、圧較差の検討を行った。

4．研究成果

我々は、2020年度より本研究助成のもと、腹部超音波検査から得られた門脈、肝静脈の血流速度、血流量、肝硬度と血液検査から得られた各検査値、血液粘度をもとに流体力学的手法を用いて、門脈圧モデル作成の研究を行ってきた。慢性肝疾患患者の血液粘度の測定とそれに寄与する因子の抽出、血液粘度のモデル式の作成を行い、血流の流体力学的特性をよく表現するCassonモデルを用いて門脈圧較差のモデル式を作成、本モデルが門脈圧亢進症評価に有用である可能性を見出し、最終年度の2023年の日本肝臓学会西部会にて報告した。現在本研究成果について論文報告予定としている。

本研究期間を通じて、肝硬変の進展に伴い、左肝静脈血流の増加と右肝静脈・門脈右枝の血流の低下することを見出した。一般に肝硬変が進展すると左葉の腫大と右葉の萎縮を認めるが、本研究における肝硬変の進展に伴う肝血流の変化は、この臨床経過を反映している可能性を報告(石破博,他.日本肝臓学会大会,2021)、さらに門脈血流の停滞を表す鬱血係数と血小板数、肝弾性度を用いて食道静脈瘤のリスク群を拾い上げられる可能性について報告した(図6、石破博,他.日本肝臓学会西部会,2021年、日本肝臓学会大会,2022年)。また血液のレオロジー的特性はCasson model に従うこと(相関係数 0.98, $p<0.01$)、非肝硬変患者と比べ、肝硬変患者の血液粘度は、有意に低下することを報告した(石破博,他.日本消化器病学会総会,2022年)。さらに上記知見をもとにCasson モデルより得られた門脈圧較差を算出、本モデルが門脈圧亢進症評価に有用である可能性を見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石破博
2. 発表標題 肝硬変における血液レオロジー特性の検討
3. 学会等名 日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石破博
2. 発表標題 慢性肝疾患における門脈血流のレオロジー的検討
3. 学会等名 第201回大阪腹部超音波研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石破博
2. 発表標題 腹部超音波検査を用いたcACLDの食道胃静脈瘤についての検討
3. 学会等名 日本肝臓学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石破博
2. 発表標題 慢性肝疾患における肝血流と肝硬度、食道胃静脈瘤の関連
3. 学会等名 日本肝臓学会大会
4. 発表年 2021年

1．発表者名 石破博
2．発表標題 門脈血流・肝弾性度を用いた非侵襲的食道胃静脈瘤の評価法
3．学会等名 日本肝臓学会西部会
4．発表年 2021年

1．発表者名 石破博
2．発表標題 肝硬変における血液レオロジー特性の検討
3．学会等名 日本消化器病学会総会
4．発表年 2022年

1．発表者名 石破博
2．発表標題 門脈圧亢進症における門脈圧のレオロジー的新規評価モデルの検討
3．学会等名 日本肝臓学会西部会
4．発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------