

機関番号：32665

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20780228

研究課題名 (和文) 犬の肝疾患における門脈圧亢進症に関する研究

研究課題名 (英文) Portal hypertension in the dogs with liver diseases

研究代表者

坂井 学 (SAKAI MANABU)

日本大学・生物資源科学部・講師

研究者番号：90366625

研究成果の概要 (和文)：

本研究は、肝疾患で肝性脳症や腹水など重要な病態に関与する門脈圧亢進症の診断および治療を最終目的としている。そこで3カ年にわたり、自然発症の肝疾患犬から門脈圧亢進症の発生状況について臨床的考察を行うとともに、門脈圧亢進症の病態、診断、治療について門脈圧評価法、生理活性物質などから検討した。

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2008年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2009年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2010年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,800,000 | 840,000 | 3,640,000 |

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産・獣医学・臨床獣医学

キーワード：門脈、肝疾患、慢性肝炎、原発性門脈低形成、犬、エンドセリン

1. 研究開始当初の背景

肝疾患の病態は、肝細胞の減少による肝機能不全と門脈圧亢進症 (PH) に分けられる。肝疾患でよく認められる腹水の貯留や肝性脳症は、これら二つの病態が複雑に相まって出現すると考えられる。犬の肝疾患の病態は、肝機能不全の側面から今まで数多く研究報告されてきた。肝機能は血液中の蛋白質 (特にアルブミンや凝固因子) や総胆汁酸を測定することにより容易に評価できる。一方、門脈圧の評価は一般に外科的介入が必要となり、肝硬変などの内科疾患に対しては、門脈圧の測定 (評価) を積極的に実施されてこなかった背景がある。そのため、国内外においても内科領域の肝疾患における門脈圧亢進症について詳細な報告は認められない。しか

し、医学領域ではカテーテルを用いた肝静脈圧較差を利用し、容易かつ低侵襲に門脈圧亢進症を診断しており、さらに門脈圧を降圧する目的で薬物療法も臨床応用されている。そこで、PH は犬の肝疾患の病態把握および治療に重要であることが示唆され、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究は、犬の肝疾患における門脈圧亢進症 (PH) の診断および治療のため、その病態を把握することを目的として、犬の肝疾患における門脈圧亢進症の発生状況、門脈圧評価法の検討として PH の門脈圧および門脈径の変化、PH に関与する生理活性物質の変化について考察した。

3. 研究の方法

(1) 犬の PH の発生状況

過去 10 年間 (2000 年 11 月から 2011 年 3 月までの期間) に日本大学動物病院に来院し PH が併発する可能性のある疾患 (慢性肝炎: CH、原発性門脈低形成: PHPV、門脈血栓症: PVT、Budd-Chiari-like syndrome: BCLS) の犬 99 頭について調査した。さらに、古典的かつ間接的な PH の評価法である後天性門脈体循環側副路 (APSCs) と腹水の出現の有無について、腹腔鏡、経脾臓的門脈造影、超音波検査、CT 検査で確認した。

(2) 門脈圧 (PVP) の評価

PVP の簡易的な評価法として腹腔鏡下で脾髄内圧 (SPP) の測定を、先天性門脈体循環シャント (CPSS 群)、APSCs を伴う CH および PHPV (PH 群)、健康群で実施し比較検討した。さらに、PH をヒトでは末梢静脈からカテーテルを用いて肝静脈圧を測定することで PVP を間接的に調べられるだけではなく、そのパターンで PH を詳細に分類することも可能である。そこで犬の PH 評価法の基礎研究として、健康犬の頸静脈から 5.2Fr バルーンカテーテルを導き、自由肝静脈圧 (FHVP)、閉塞肝静脈圧 (WHVP) を測定し、右心房内圧 (RAP) と後大静脈圧 (CVP) と比較した。また、超音波ガイド下で脾静脈からカテーテルを門脈本幹にアプローチして PVP を開腹せずに測定した。

(3) 門脈径の変化

犬の肝外の門脈径 (PV) は、肝外の CPSS では血流が肝臓に流入する前に迂回するため縮小する反面、CH では PH により PV が拡大すると以前に報告されている。そこで、PV の変化が PH の病態を反映している可能性が示唆されるため、以前の報告と同様に超音波検査で PV と大動脈径 (Ao) の比 (PV/Ao 比) を用いて健康群、肝外 CPSS 群、PH 群 (APSCs+) で PV の変化について検討した。また、CT は腹腔内の血管系を詳細かつ正確に評価することができるため、PV/Ao 比を CT でも解析した。

(4) PH に関与する生理活性物質の変化

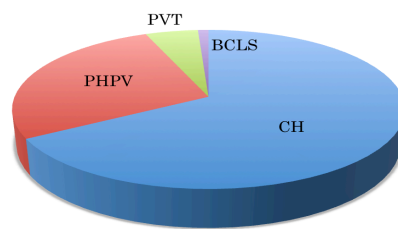
肝硬変により PH を伴ったヒトで血漿中のエンドセリン-1 (ET-1) 濃度が上昇するため、この生理活性物質が PH と深く関与していることが示唆されている。しかし、PH の犬では ET-1 について評価した報告はない。そこで肝生検で CH または PHPV と診断した犬の肝臓中および血漿中の ET-1 濃度について評価した。

4. 研究成果

(1) 犬の PH の発生状況

①犬の肝疾患の発生と PH 分類

CH は 66 頭、PHPV は 27 頭、PVT は 5 頭、BCLS は 1 頭であり、これら疾患を肝性、肝前性、肝後性で PH 分類すると肝性が 93.9%、肝前性が 5.1%、肝後性が 1.0%であった。なお、PVT の 2 例は CH、3 例は膵炎に起因するものであった。また、CH ではラブラドルレトリバー、コッカースパニエルなどの品種、PHPV は若い年齢で高率に発生している傾向が認められた。以上、CH や PHPV などの肝性 PH は犬で発生率が高く臨床重要疾患であることが明らかとなった。



②APSCs と腹水の出現

APSCs は CH の 40.9%、PHPV の 92.6%、PVT の 40.0% で認められた。BCLS で、APSCs は出現していなかった。腹水は CH の 40.9%、PHPV で 44.4%、PVT で 40.0%、BCLS で 100% であった。以上、APSCs は PHPV で高率に認められていたが、CH は重症度によってその出現率が変化するものと考えられた。腹水は低アルブミン血症とも関与しているため肝性 PH は 40% 程度でしか認められなかったと思われた。なお、BCLS では後大静脈圧も高いため APSCs (-)、腹水 (+) といった典型的な肝後性 PH の所見が認められた。

(2) PVP の評価法

①SPP

健康群の SPP は 5.6 mmHg であるのに対し PH 群では 10.1 mmHg と有意に上昇していた。また CPSS 群の SPP は 3.7 mmHg と健康群、PH 群と比較して有意に低下していた。以上、APSCs により間接的に評価していた PH が SPP で容易かつ安全に評価することができた。また、CPSS を伴う犬では PVP が低いことが以前より報告されており、SPP で同様な結果が得られたことから、本法は PVP を正確に反映していると示唆された。

②その他

WHVP は 7.8 mmHg、FHVP は 5.0 mmHg、肝静脈圧較差 (HVPG) は 2.8 mmHg であった。また、RAP と CVP はそれぞれ 4.3 mmHg、4.8 mmHg であった。なお PVP は 6.3 mmHg

であった。以上、類洞内圧に相当する WHVP は PVP と比較して高い傾向が認められたが、ヒトで報告されている WHVP、FHVP、HVPG のパターンと本結果は類似していることから、犬においても PH の病態がさらに明らかになると考えられた。なお、超音波ガイド下 PVP 測定法は低侵襲に PVP を直接測定できる方法であったが、高度な技術が必要であること、腹水や出血傾向が認められる犬では禁忌であることから、WHVP と比較して利便性や安全面に劣ると考えられた。

(3) 門脈径の変化

①超音波

健常群の PV/Ao 比は 0.90 であるのに対し、CPSS 群では 0.51 と有意に縮小しており、以前の報告を支持する結果であった。しかし、APSCs を有する CH と PHPV の PV/Ao 比はそれぞれ 0.76、0.56 であり、CH では健常群と有意な差は認められず、PHPV は有意に縮小していた。以上、CPSS の結果から PV/Ao 比は門脈の病態を反映していると考えられた。しかし、PH を伴う犬の PV は拡大していなかった。APSCs を伴う CH では圧が CVP に逃げるため PV が十分に拡大していないことが推測された。そのため、CH は重症度によって PV の程度が変化すると推測された。APSCs を伴う PHPV では有意に縮小していた結果は、CH と同様に圧が CVP に逃げていくことが予想され、さらに本疾患では先天性に肝外 PV の発育不全が示唆されていることから、これら両者が PV/Ao 比を低下させたと考えられた。

②CT

健常群の PV/Ao 比は 0.97 であるのに対し、CPSS 群では 0.37 と有意に縮小していた。しかし、APSCs を有する CH と PHPV の PV/Ao 比はそれぞれ 1.50、0.52 であった。以上、CT においても CPSS の結果から PV/Ao 比は門脈の病態を反映していると考えられたが、CH および PHPV については門脈圧を反映していなかった。PV の変化と PH の関係については APSCs を伴わない CH でさらなる評価が必要であり、また PHPV の病態発生についてもさらなる解析が必要であると考えられた。

(4) PH に関与する生理活性物質の変化

①血漿中 ET-1 濃度

健常群の血漿中 ET-1 は 0.85 pg/ml であるのに対し、PH の犬では 1.27 (CH: 1.36 pg/ml、PHPV: 1.13 pg/ml) pg/ml と上昇していた。以上、線維化に関与しない PHPV においても血漿 ET-1 濃度の上昇が認められたことから、血漿 ET-1 濃度は PH の病態と密接に関連している可能性が示唆された。

②肝組織中 ET-1 濃度

健常群で肝組織中 ET-1 は 2.59 pg/mg であるのに対し、CH の犬で 11.35 pg/mg、PHPV の犬の肝臓組織中 ET-1 は 6.04 pg/mg であった。以上、肝組織中 ET-1 濃度もまた PH の病態と密接に関与していることが示唆された。そのため、エンドセリン受容体拮抗薬が犬の PH に対する治療薬として応用できる可能性が考えられるため、本薬剤の治験が必要であると思われた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

①坂井学. 門脈圧亢進症. Journal of small animal medicine. 査読無 73(6). 2011. 印刷中

②坂井学. 犬の慢性肝炎. Journal of small animal medicine. 査読無 73(6). 2011. 印刷中

③坂井学. イラストと内視鏡像から学ぶ犬の腹部超音波診断アトラス-門脈. CLINIC NOTE. 査読無 66(1):53-72. 2011.

④坂井学. 病態に基づく診断アプローチ-犬の慢性肝炎. 獣医畜産新報. 査読無 61(12):977-982. 2008.

[学会発表] (計 15 件)

①阪本裕美、坂井学、早川修平、北川勝人、亘敏広. 膵炎と肝炎に関与した門脈血栓症の犬 5 例. 日本獣医内科学アカデミー (2011 年 3 月 12 日、東京)

②西山優子、坂井学、阪本裕美、早川修平、亘敏広、上地正実. 猫の肝リポドーシスに認められた門脈血栓症の 1 例. 日本獣医内科学アカデミー (2011 年 3 月 12 日、東京)

③佐野正典、坂井学、阪本裕美、亘敏広、上地正実. 右肋間アプローチによる超音波検査で評価した犬の PV/Ao 比の検討. 日本獣医内科学アカデミー (2011 年 3 月 12 日、東京)

④坂井学. 内科医の考える肝生検-確定診断と治療に向けて. 日本獣医内科学アカデミー (2011 年 3 月 12 日、東京)

⑤坂井学. 門脈圧亢進症. 動物臨床医学会年次大会 (2010 年 11 月 21 日、大阪)

⑥阪本裕美、坂井学、大橋慎也、西村力也、早川修平、中山智宏、亘敏広.

Budd-Chiari-like syndrome の犬の 1 例. 動物臨床医学会年次大会 (2010 年 11 月 20 日、大阪)

⑦阪本裕美、坂井学、浅野和之、亘敏広. 犬の肝疾患におけるエンドセリン-1 の評価. 日本獣医学会学術集会 (2010 年 9 月 16 日、帯広)

⑧吉田昂生、坂井学、阪本裕美、亘敏広、上地正実. 門脈圧亢進症の評価を目的とした肝静脈圧測定の基礎的検討. 日本獣医学会学術集会 (2010 年 9 月 16 日、帯広)

⑨ M Sakai, Y Sakamoto, S Hayakawa, N Takiyama, H Koie, T Watari, M Uechi. Primary hypoplasia of the portal vein with acquired portosystemic collaterals in eleven dogs. European college of veterinary internal medicine (2010 年 9 月 9 日、フランス)

⑩阪本裕美、坂井学、亘敏広. 門脈圧亢進症を伴う肝疾患の犬の脾髄内圧と PV/Ao 比の関係. 日本獣医学会学術集会 (2010 年 3 月 27 日、東京)

⑪浜崎香織、坂井学、阪本裕美、早川修平、上地正実、亘敏広. 腹腔鏡検査で診断した慢性肝炎の犬 20 例. 日本獣医内科学アカデミー (2010 年 2 月 13 日、東京)

⑫坂井学. 門脈圧亢進症. 日本獣医内科学アカデミー (2010 年 2 月 13 日、東京)

⑬八巻佳佑、阪本裕美、坂井学、枝村一弥、中山智宏、浅野和之、上地正実、亘敏広. 犬の先天性肝外門脈シャントにおける PV/Ao 比の評価. 日本獣医学会学術集会 (2009 年 9 月 26 日、鳥取)

⑭阪本裕美、坂井学、滝山直昭、鯉江洋、上地正実、佐藤常男、亘敏広. 門脈圧亢進症を伴った原発性門脈低形成のミニチュア・ダックスフンドの 5 例. 動物臨床医学会年次大会 (2008 年 11 月 16 日、大阪)

⑮M Sakai, Y Sakamoto, M Watanabe, M Uechi. Measuring splenic pulp pressure in the evaluation of portal hypertension in dogs. American college of veterinary internal medicine (2008 年 6 月 4 日、米国)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂井 学 (SAKAI MANABU)

日本大学・生物資源科学部・講師

研究者番号：90366625