

令和 7 年 6 月 4 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2024

課題番号：21K07562

研究課題名（和文）肝内門脈側副路の評価と肝静脈塞栓を組み込んだ拡大肝切除のためのIVRの新戦略

研究課題名（英文）A new strategy of IVR for extended hepatic resection incorporating evaluation of intrahepatic portal collateral tracts and hepatic vein embolization

研究代表者

駒田 智大（Komada, Tomohiro）

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80718354

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、拡大肝切除前に予定残肝（FLR）の肥大を予測・促進するための2つのアプローチを検討した。

第1に、門脈塞栓術（PVE）時にdual-energy CTを用いてFLR内のヨード含有量を定量し、術後のFLR肥大との関連を39例で解析した。結果、早期相および後期相において、ヨード含有量とFLRの肥大速度や肥大率に有意な相関が認められ、予測指標としての有用性が示唆された。

第2に、6例に対してPVE後に肝静脈塞栓術を追加し、その安全性と有効性を評価した。一部の症例では顕著なFLR肥大を得たが、多くの症例で効果は限定的であった。安全性には大きな問題はなかったが、今後の症例追加は見送る方針とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、拡大肝切除を予定する患者に、門脈塞栓術後の予定残存の肥大を予測・評価するため、Dual-Energy CTによるヨードマップを活用し、新たな画像診断手法を確立した点に学術的意義がある。従来では困難であったPVE効果の早期判定が可能となり、切除不能例の早期選別や治療戦略の柔軟な変更が可能となる。

また、PVEに肝静脈塞栓術を追加施行することで、術後の安全な肝切除を実現する補助手技の有効性と限界を実証した点も臨床応用の観点から重要である。

社会的意義としては、評価の精度向上による合併症リスクの低減、手術成功率の向上、患者の予後改善に寄与し、低侵襲かつ効率的な集学的治療の実現に貢献する。

研究成果の概要（英文）：This study assessed two strategies to enhance future liver remnant (FLR) hypertrophy before major hepatectomy.

First, dual-energy CT (DECT) iodine mapping was performed during portal vein embolization (PVE) in 39 patients. Iodinated contrast was injected via a portal catheter, and iodine content in the non-embolized liver was quantified. Significant correlations were found between iodine content and both degree of hypertrophy (DH) and kinetic growth rate (KGR), suggesting that DECT-based iodine quantification may help predict post-PVE FLR growth.

Second, hepatic vein embolization (HVE) was performed in six patients after PVE. A modified percutaneous approach using vascular plugs and NBCA achieved marked hypertrophy in one case (up to 81%), but results were inconsistent in others. In one case, minor NBCA migration to the pulmonary artery was observed without adverse events. Due to limited effectiveness and potential risks, further use of HVE was discontinued.

研究分野：放射線医学

キーワード：門脈塞栓術 肝静脈塞栓術 Dual energy CT ヨードマップ 経皮経肝門脈塞栓術

## 1. 研究開始当初の背景

門脈塞栓術 (Portal Vein Embolization: PVE) は、拡大肝切除を予定している症例において、切除予定肝区域の門脈枝を術前 3~4 週間前に塞栓することにより、残存肝 (Future Liver Remnant: FLR) の肥大を促し、術後の肝不全を予防することを目的とした低侵襲的治療法である。我々が実施した 136 例の PVE 症例における FLR の平均肥大率は  $30.7 \pm 25.6\%$  であり、症例間で大きなばらつきが認められた (Komada et al., *Acta Radiol Open*, 2018)。中には、十分な肥大が得られなかった症例も存在した。

PVE 後に FLR の肥大が不十分、肥大までの時間が長く腫瘍進行をきたす、といった理由で、肝切除が不可能となる症例は 2~20% に上ると報告されている。これまでに、FLR の肥大不良に関連する因子として、高齢、男性、初期 FLR 体積の大きさ、糖尿病、胆汁うっ滞、肝硬変、術前化学療法などが指摘されている。また、FLR への門脈血流を相対的に減少させる要因として、肝内における門脈側副血行路 (intrahepatic portal venous collaterals) の存在も影響している可能性がある。

肝内には門脈枝間の交通路が存在し、PVE 後にそれらが発達することで、本来門脈血流が遮断されるべき塞栓葉に再び血流が供給され、FLR の肥大が抑制される症例がある。研究代表者は、実際にこのような門脈側副血行の発達により FLR の肥大が不十分であった症例を経験している。しかし、従来の画像診断法では、この副血行路の存在や発達程度を定量的に評価することは困難であった。

近年では、異なる管電圧で撮影可能な Dual-Energy CT (DECT) を用いることで、ヨード造影剤の分布に基づいたヨードマップを作成することが可能となっている。さらに、DECT 機能を搭載した IVR-CT を用いることで、経皮経肝的に門脈内に挿入されたカテーテルからヨード造影剤を注入し、門脈血流に起因する肝実質のヨードマップを得ることができる。この門脈造影に基づくヨードマップでは、肝動脈血の影響を受けずに、従来の血管造影では検出困難であった塞栓葉 (切除予定葉) への微細な門脈側副血行を可視化できる可能性がある。これにより、肝内門脈側副血行が塞栓後の塞栓葉の萎縮や非塞栓葉 (FLR) の肥大に与える影響を明らかにすることが期待される。

この肝内門脈側副血行を外科的に遮断することで急速な FLR 肥大を得る手法として、「ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy)」手術がある。しかし、同手術は高侵襲であり、術後死亡率が 9~15% と高く、安全性に課題がある。一方、肝静脈塞栓術 (Hepatic Vein Embolization: HVE) は、PVE 後に切除予定葉の肝静脈を塞栓することで、FLR 肥大をさらに促進する IVR 技術で、ヨーロッパを中心として報告されてきている。HVE により、肝内門脈側副血行を介して塞栓葉に再還流される門脈血流や動脈血流を低下させ、塞栓葉の萎縮と FLR の肥大を同時に誘導することが可能である。

HVE は、PVE 単独で十分な肥大効果が得られない症例に対する有用な補助手段であると考えられるが、PVE 後の効果判定までに 3~4 週間を要し、その間に腫瘍が進行して切除不能となるリスクがある。そのため、PVE 後早期に FLR の肥大効果を予測できる非侵襲的な評価法の確立が強く求められている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、PVE 施行時に取得される DECT データを活用し、肝内門脈側副血行の存在と影響を非侵襲的に評価することで、FLR 肥大の予測に資する指標を確立することである。加えて、HVE を補助手技として導入することにより、さらなる FLR 肥大の誘導が可能であるかを検証することを目的とする。

具体的には、以下の 2 点を主要な検討項目とする：

### (1) 門脈塞栓時における DECT を用いた肝実質評価

PVE 施行時に門脈造影下で DECT を撮影し、肝実質のヨードマップを作成する。得られたヨード濃度を指標として、切除予定葉 (塞栓葉) における肝内門脈側副血行の影響を定量的に評価し、その後生じる塞栓葉の萎縮および非塞栓葉 (残存予定葉) の肥大との相関を明らかにする。

### (2) 肝静脈塞栓術の補助手技としての有用性の検討

PVE 後の DECT 所見から、肝内門脈側副血行の発達が認められ、FLR の十分な肥大が期待できないと判断された症例に対し、HVE を追加施行する。その後の FLR 体積変化および肝切除後の短期的転帰を評価し、HVE の補助手技としての有効性を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 肝実質ヨードマップの作製および門脈内側副血行の定量法の確立

本研究では、PVE 前後に、門脈内へ挿入したカテーテルよりヨード造影剤を注入し、DECT 撮影を実施することで、肝実質ヨードマップを作製する。造影剤の濃度、注入速度、ならびに CT 撮影のタイミングは、最適条件を検討のうえ調整する。

造影剤の肝内移行動態はコンパートメントモデルに基づき、以下の一次微分方程式により表現される：

$$\frac{dCt(t)}{dt} = \frac{K1}{Cp(t - \tau)} - K2 \cdot Ct(t)$$

- $Cp(t)$  : 門脈内における造影剤濃度
- $Ct(t)$  : 肝実質における造影剤濃度
- $\tau$  : 門脈から肝実質への造影剤到達遅延時間
- $K1$  : 門脈から肝実質への移行速度係数
- $K2$  : 肝実質から体循環への排出速度係数

最適化された DECT 条件下で得られた肝実質ヨード濃度をもとに、PVE 前後の塞栓葉および非塞栓葉における門脈血流量の変化を定量化する。特に、非塞栓葉から門脈内側副血行を介して塞栓葉へ供給される血流量を評価する。

また、CT 画像を SYNAPSE VINCENT®ワークステーションにて解析し、PVE 前後の塞栓葉および非塞栓葉の体積を定量計測する。定量化された副血行の指標と、残存予定葉 (FLR) の体積増加との相関を統計的に解析する。

## (2) 肝静脈塞栓術の安全性および有効性の評価

肝実質ヨードマップの解析結果により、十分な FLR 肥大が得られないと予測される症例に対しては、切除予定葉の HVE を追加施行する。

具体的には、ガイディングシースおよびカテーテルを用いて、切除予定葉の肝静脈に対し Vascular Plug と NBCA (n-ブチルシアノアクリレート) / Lipiodol 混合剤を用いた塞栓を行う。

HVE 施行後には、以下の項目を評価する：

- 手技に伴う合併症の有無
- 肝胆道系酵素 (AST, ALT, ALP,  $\gamma$ -GTP 等) の変動
- 退院までの日数
- 疼痛の有無と持続時間
- CT 画像による肝体積の変化
- 肝切除後における肝不全の発生とその転帰

なお、前年度までの検討で、肝実質ヨード濃度と FLR 肥大との相関が得られない場合には、PVE 単独で十分な FLR 肥大が得られなかった症例や、肝切除体積が大きく FLR 比率が 30%未満である症例を対象に、HVE を追加施行し、その安全性および有効性を再評価する。

## 4 . 研究成果

### (1) 肝実質ヨードマップの作製および門脈内側副血行の定量法の確立

本研究は、院内の倫理審査委員会の承認を得たうえで開始され、研究への参加に同意いただいた患者には文書によるインフォームド・コンセントを取得した。

対象は、当院で拡大肝切除を目的として門脈塞栓術 (PVE) を施行した患者とした。PVE 終了後、経皮経肝的に門脈内に留置されたカテーテルより、ヨード造影剤 (Iopamidol 370) を生理食塩水で 5 倍に希釈し、60 mL を 5 mL/秒の速度で注入した。注入後、IVR-CT 装置に搭載された DECT により、6 秒後 (早期相) および 15 秒後 (後期相) に撮影を行った (図 1)。

CT 撮影条件は以下の通りである：

スキャナ：320 列検出器 CT (Aquilion ONE®)

管電圧：高速 kV スイッチング (135/80 kV)

管電流：CT-AEC (SD 3.5, CT DI vol 8.6 ± 1.2 mGy)

コリメーション：320 × 0.5 mm

回転時間：0.5 秒/回転

再構成法：深層学習ベースのスペクトラル再構成 (Spectral Body Standard)

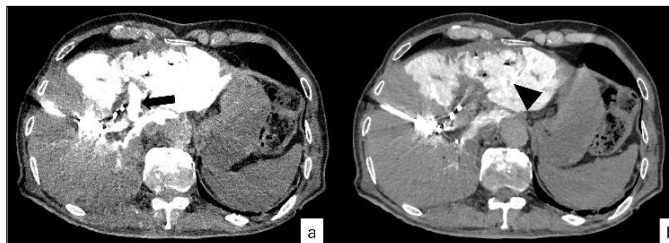


図 1  
門脈右枝の塞栓後に、門脈内に挿入したカテーテルから造影剤を注入し、Dual energy CT で撮影して得られた画像。  
a : 造影剤注入 6 秒後に撮影。肝左葉の実質のみが造影されている。門脈内に造影剤が残存する (矢印)。b : 造影剤を注入 15 秒後に撮影。門脈内の造影剤は washout し、肝静脈に造影剤が移行している (矢頭)。

当初は塞栓葉におけるヨード濃度を測定し、肝内門脈側副血行の発達を定量的に評価する計画であった。しかし、一部の症例において塞栓葉にも淡く不均一な造影効果が認められたが、定量評価における再現性と客観性に課題があった。そこで、評価対象を非塞栓葉のヨード量とし、右門脈枝を塞栓する症例に絞って解析を行った。

DECT で得られたヨードマップ上において、肝左葉(S2, S3, S4)にそれぞれROIを設置し、各部位のヨード濃度を測定した(図2)。その平均値と造影される左葉の体積を掛け合わせることで、Future Liver Remnant (FLR) のヨード含有量(mg)を算出した:

**FLR のヨード含有量(mg) = 肝 S2, S3, S4 のヨード濃度の平均 × 左葉造影領域の体積**

なお、一定量の造影剤を一定速度で注入した上で撮影しているため、FLR のヨード含有量が多いほど、塞栓葉への造影剤の漏出が少なく、門脈側副血行の影響が小さいと解釈される。

PVE 前後に撮影された Dynamic CT (スライス厚 2 mm 以下) 画像を用い、SYNAPSE VINCENT® (富士フイルム) にて肝体積を計測した。また、電子カルテより体表面積 (BSA) を算出し、以下の式を用いて標準肝体積 (sTLV) を求めた:

$$sTLV = -794.41 + 1267.28 \times BSA (m^2)$$

さらに、FLR 肥大率 (Degree of Hypertrophy: DH) および肥大速度 (Kinetic Growth Rate: KGR) を以下の式で算出した:

$$DH (\%) = \frac{FLR \text{ 体積 (PVE 後)} - FLR \text{ 体積 (PVE 前)}}{sTLV} \times 100$$

$$KGR (\%/week) = \frac{DH}{PVE \text{ 後の CT までの期間 (週)}}$$

計 39 症例を解析した結果、早期相におけるヨードマップ上の FLR ヨード含有量と KGR の間に有意な正の相関が認められた ( $r = 0.395$ ,  $p = 0.031$ )。また、後期相では、FLR ヨード含有量と DH ( $r = 0.363$ ,  $p = 0.023$ )、KGR ( $r = 0.319$ ,  $p = 0.047$ ) との間に有意な相関を認めた。

これらの結果より、PVE 時に施行する門脈造影 DECT を用いた FLR 内ヨード含有量の定量は、術後の FLR 肥大を予測するための有用なアプローチであり、術前に FLR 肥大不良が予測される症例の早期同定に寄与する可能性が示唆された。この結果については、European Congress of Radiology 2025 で発表するとともに、現在、英文誌へ投稿中である。

## (2) 肝静脈塞栓術の安全性および有効性の評価

HVE は標準手技ではないため、院内の手術手技専門審査委員会の承認を得たうえで施行した。

当院ではこれまでに 6 例の拡大肝切除術予定患者に対して HVE を実施している。最初の 2 例では、左三区域切除を予定し、門脈左枝および前区域枝の塞栓から 1 週間後に右肝静脈を Vascular Plug により塞栓した。その結果、FLR 肥大率は平均 56%に達し、良好な肥大が得られた。

後続の 4 例では、門脈右枝塞栓後も十分な FLR 肥大が得られなかった症例に対し、追加で右肝静脈の塞栓を実施した。初回症例では、右肝静脈に経静脈的に 2 本の Vascular Plug を留置し、さらに右副肝静脈を経皮経肝的に Vascular Plug と金属コイルで塞栓した。しかし、PVE 後の FLR 肥大率は 36%であったが、HVE 追加後には FLR 体積はほとんど増加しなかった。

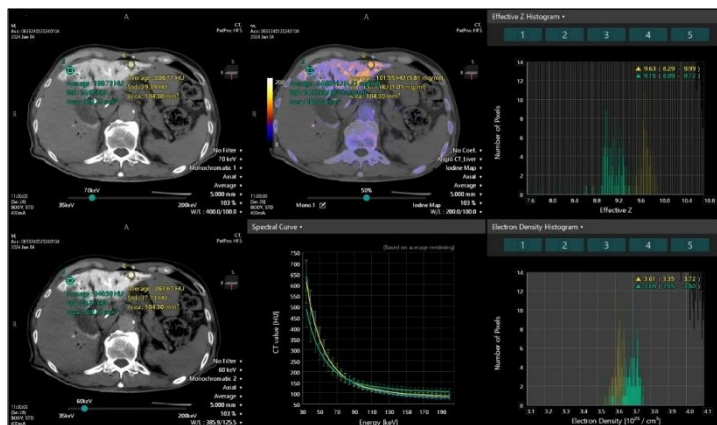


図2 Dual energy CTで得られたデータより作成されたヨードマップ画像。ROIでヨード濃度を測定している。

HVE 後に FLR 肥大が得られなかった理由として、肝静脈間の吻合 (V-V シヤント) により、中枢側の塞栓のみでは血流遮断が不十分であったことが原因と推察された。そこで、手技を改良し、右肝静脈を経皮経肝的に塞栓し、中枢側を Vascular Plug、末梢側を NBCA/Lipiodol により塞栓する方法に変更した。また、経静脈的塞栓では可能な限り末梢までガイディングシースを進め、遠位部から Vascular Plug を留置する方針とした (図 3)。

この改良法により施行した症例では、Vascular Plug7 本および NBCA による塞栓により、PVE 後の FLR 肥大率が 54%、HVE 追加後は 81%に達し、予定通りの肝切除が可能となった。

その後の 2 症例でも同様の方法で HVE を施行したが、いずれも FLR 体積のさらなる増加は認められなかった。また 1 症例において、V-V シヤントを介して、少量の NBCA/Lipiodol が肺動脈に迷入したが、少量であったため特に治療は必要なかった。そのほかには、肝機能異常などの合併症は見られなかった。外科チームと協議のうえ、中肝静脈の塞栓を追加する案も検討されたが、側副路の発達により手術操作が困難になる可能性があるため採用されなかった。以上の結果から、HVE の効果には限界があり、現時点でさらなる症例の追加は行わない方針となった。

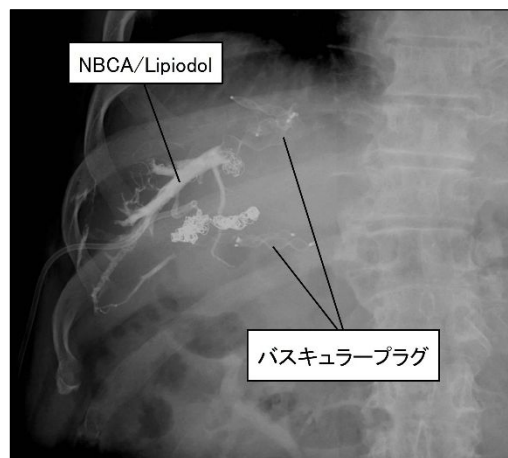


図 3

門脈塞栓術後に残肝肥大が十分でなかったため、肝静脈塞栓を追加で行った症例で、肝静脈をバスキュラープラグやNBCA/Lipiodolで塞栓した後のX線画像。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomohiro Komada, Yuki Sato, Daiki Tamashiro, Ken Nagasaka, Ryota Horiguchi, Ryota Hyodo, Masaya Matsushima, Kyoko Ito, Shinji Naganawa
2. 発表標題 Can the measurement of contrast iodine in the liver using DECT with portal venography serve as a predictive factor for the hypertrophy of the future remnant liver after PVE?
3. 学会等名 ECR 2025 (国際学会)
4. 発表年 2025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
研究分担者	松島 正哉  (Masaya Matsushima)  (80528761)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師    (13901)	
研究分担者	長坂 憲  (Ken Nagasaka)  (00907868)	名古屋大学・医学部附属病院・助教    (13901)	
研究分担者	馬越 弘泰  (Yasuhiro Umakoshi)  (10892391)	名古屋大学・医学部附属病院・病院助教    (13901)	

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
---------	---------