

学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 黒 田 太 良

学位論文名 門脈圧亢進を伴う肝硬変患者における膵うっ血およびインスリン分泌能低下

学位論文の要約

[背景と目的]

門脈圧亢進を有する肝硬変 (LC) 患者はしばしば糖尿病を合併するが、LC 患者特有の代謝障害や栄養障害のためその治療に難渋することが多い。糖尿病に膵は重要な臓器である。LC 患者では門脈圧亢進により膵から門脈への排血障害が想定され、膵血流異常が膵の内分泌機能に影響することが推測される。しかし門脈圧亢進による膵血流異常と内分泌機能の関連を検討した報告はこれまでにない。

申請者は、門脈圧亢進症を有する LC 症例において、膵の血流動態および内分泌機能を評価し、さらに膵組織を評価することで、1) 生体内における膵血流異常が内分泌機能に関連するか、2) LC 患者の膵組織において門脈圧亢進に伴う膵組織学的変化がみられるか、について明らかにすることを目的とし研究を行った。

[対象と方法]

1. 造影超音波による検討

LC 患者と非 LC 患者の膵血流動態の違いを評価するために以下の検討を行った。膵血流を直接評価するためには、膵への流入血管や膵からの流出血管の血流圧を測定する必要がある。しかし生体内でそれら进行评估するためには、動脈や門脈穿刺を用いた血管造影が必要になり高度な侵襲を伴う。そこで、非侵襲的かつリアルタイムで血流評価が可能な造影超音波を用いて膵血流評価を行った。対象は 2012 年 4 月から 2013 年 7 月までに当科で肝生検により診断した LC 群 20 例と非 LC 群 21 例。両群に造影超音波を行い、膵における血流変化を Time Intensity Curve に変換し前向きに比較検討した。

次に評価した血流と内分泌機能の間に相関関係があるかどうかを確認するため、膵内分泌機能評価としてグルカゴン負荷試験を行い、膵からの排血時間と Δ C-peptide immunoreactivity (Δ CPR) の関連性を評価した。

2. 病理組織学的検討

LCによる門脈圧亢進症とそれによる膵病理組織学的変化について評価することを目的に、LC患者と非LC患者における膵組織の比較検討を行った。対象は2000年4月から2012年10月までに当科を含めた2施設で病理解剖を行ったLC群20例と非LC群23例。膵血管はElastic-Masson染色、Picrosirius Red染色を用いて血管形態を評価し、膵島はインスリン免疫染色を用いて膵島径、およびインスリン陽性細胞比率を評価した。

[結果と考察]

1. 造影超音波による検討

LC群では門脈圧亢進を示唆するパラメーター（腹水、静脈瘤、脾重量、門脈本幹径）が有意に高値で、血小板数は有意に低かった。LC群では出血時間が有意に遅延しており（LC群 5.6秒；非LC群 3.0秒、 $P < 0.0001$ ）、 ΔCPR も低下していた（LC群 2.3ng/mL；非LC群 3.7ng/mL、 $P = 0.005$ ）。出血時間と ΔCPR の間には有意な負の相関がみられた（ $R = 0.42$ 、 $P = 0.0069$ ）。以上より門脈圧亢進症を伴うLC症例では膵血流の出血遅延に伴い膵うっ血がみられ、膵うっ血に相関して膵内分泌機能低下がみられることが明らかになった。

2. 病理組織学的検討

LC群の膵組織では静脈壁が有意に肥厚していた（LC群 40.2 μm ；非LC群 22.3 μm 、 $P = 0.0014$ ）。Picrosirius-red染色において肥厚した静脈壁（主に内膜）には3型コラーゲンの沈着がみられ、圧損傷に伴う代償性変化が推測された。非LC患者群にはこの変化はみられなかった。さらにLC群では膵島の過形成がみられ（LC群 320.8 μm ；非LC群 141.5 μm 、 $P < 0.0001$ ）、インスリン陽性細胞比率は有意に低下していた（LC群 45.8%；非LC群 75.5%、 $P < 0.0001$ ）。静脈壁の厚さとインスリン陽性細胞比率の間には有意な負の相関がみられた（ $R = 0.63$ 、 $P < 0.0001$ ）。門脈亢進症を有するLC患者では膵うっ血に伴う3型コラーゲンを主体とした静脈壁肥厚がみられ、肥厚の程度が強いほど内分泌機能が低下していることが示唆された。

[結論]

門脈圧亢進症を有するLC症例において、膵うっ血が存在し、膵うっ血に関連して膵の静脈壁肥厚、膵島過形成、インスリン陽性細胞比率の低下、インスリン分泌機能低下がみられた。LC患者における膵内分泌機能障害のメカニズムの1つとして、門脈圧亢進に伴う膵血流変化が関与している可能性が考えられる。肝性糖尿病の治療として、門脈圧亢進症に対する積極的な治療が有効となりうると考えられた。今後前向きな臨床研究で、門脈圧亢進症と膵内分泌機能低下の直接的な関係についてさらに明らかにしていきたい。

なお、この学位論文の内容は以下の原著論文に既に公表済である。

主論文： Taira Kuroda, Masashi Hirooka, Yoichi Hiasa, et al. Pancreatic congestion in liver cirrhosis correlates with impaired insulin secretion. *Journal of Gastroenterology*. [Epub ahead of print]
DOI: 10.1007/s00535-014-1001-8