

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	黒田太良
審査委員	主査 高田 泰次 副査 望月 輝一 副査 北澤 理子 副査 大沼 裕 副査 福田 光成

論文名 門脈圧亢進症を伴う肝硬変患者における臍うっ血及びインスリン分泌能低下
審査結果の要旨 (2,000字以内)

本論文の要旨を以下に記す。

[背景と目的]

門脈圧亢進症を有する肝硬変 (LC) 患者はしばしば糖尿病を合併する。その発症機序として門脈圧亢進による臍から門脈への排血障害が臍内分泌機能に影響することが推測されるが、この関連を検討した報告はこれまでに無い。申請者は、1) LC 患者の生体内における臍血流異常が内分泌機能に影響するか、2) 病理解剖を行った LC 患者の臍組織において門脈圧亢進に伴う組織学的変化が見られるか、を検討することにより臍うっ血と臍内分泌機能との関連を明らかにすることを目的に研究を行った。

[対象と方法]

1. 造影超音波検査による検討

2012年4月から2013年7月までに当院第3内科で肝生検により診断したLC患者20例と非LC患者21例を対象に、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検査を行い臍血流動態を評価した。造影剤注入後の臍における血流変化を **Time Intensity Curve** に変換し比較検討した。同時に臍内分泌機能評価としてグルカゴン負荷試験を行い臍からの排血時間と **delta C-peptide immunoreactivity (Δ CPR)** の関連性を評価した。

2. 病理組織学的検討

2000年4月から2012年10月までに当院を含めた2施設で死後病理解剖を行ったLC患者20例と非LC患者23例を対象に膵病理組織学的変化を検討した。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及びインスリン陽性細胞比率を算出した。

[結果と考察]

1. 造影超音波検査による検討

LC群では腹水や静脈瘤、脾腫、血小板低値などの所見から門脈圧亢進が示唆され、超音波検査では排血時間が有意に延長し(LC群5.6秒 vs. 非LC群3.0秒, $P<0.0001$)、 Δ CPRも低下していた(2.3ng/ml vs. 3.7ng/ml, $P=0.005$)。排血時間と Δ CPRの間には有意な負の相関が見られた($R=0.42$, $P=0.0069$)。以上より門脈圧亢進を伴うLC症例では膵血流の排血遅延に伴う膵うっ血があり、これに相関してインスリン分泌機能低下が見られることが示された。

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(LC群 $40.2\mu\text{m}$ vs. 非LC群 $22.3\mu\text{m}$, $P=0.0014$)、Picrosirius-red染色において肥厚した静脈壁には3型コラーゲンの沈着が見られた。LC群では膵島の過形成が見られ、さらにインスリン陽性細胞比率は有意に低下していた(45.8% vs. 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見られた($R=0.63$, $P<0.0001$)。以上より門脈圧亢進を伴う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見られ、肥厚の程度が強いほどインスリン分泌機能が低下していることが示唆された。

[結論]

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うっ血が関与している可能性が考えられる。

本論文の公開審査は平成27年7月8日に実施された。申請者はまず、本論文の内容ならびに研究意義について英語により明解な発表を行った。審査委員からは1)対象から糖尿病患者を除外しているがその除外基準はどのような根拠で設定したのか、2)造影超音波検査による血流評価についてROIを設定する部位によって測定値が変わり再現性に問題がでることはないか、3)血流評価ではLC群では排血時間だけでなく流入時間も遅延しているがこれはどのように考えるのか、4)膵内分泌機能の評価法としてグルカゴン負荷試験を用いた理由は何か、経静脈的糖負荷試験(iv-GTT)の方が適当ではなかったか、5)病理組織学的検討において、静脈壁のコラーゲン増量と静脈圧上昇とはどのように関連するのか、また毛細血管の形態はどうであったのか、6)LC群では膵島の過形成が起こるがどのような細胞成分が増加しているのか、またグルカゴン分泌細胞は減少せずにインスリン分泌細胞だけが選択的に減少しているのは何故か、などの質問やコメントがあり、それらすべてに対して明確に回答した。また、本研究結果を踏まえてLC患者の糖尿病治療法の今後の展望についても申請者の考えを述べた。

以上から審査委員は本論文を高く評価し、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。