

Does Modification of Portal Venous Blood Flow using  
Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration  
Affect the Mucosa of the Small Intestine?

(B-RTOによる門脈血流改変は小腸粘膜に影響を与えるか?)

氏名 横田 恭之

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用分子生命科学専攻

先端分子応用医科学分野

2016年 8月

## 目次

1.要旨	1
2.研究の背景	2
3.目的	2
4.方法	2
(1) 対象	2
(2) 方法	3
(3) 分析	4
5.結果	5
6.考察	9
7.結論	11
8.謝辞	12
9.参考文献	13



# 1. 要旨

門脈圧亢進症性小腸症はカプセル内視鏡 (CE) を用いて評価することができるが、病理学的な所見は未だに不明である。肝硬変を有する患者における胃静脈瘤や肝性脳症の治療のために実行されるバルーン閉塞逆行経静脈閉塞 (B-RT0) を行った後に、通常は門脈体循環シャントの閉塞により門脈圧は上昇する。本研究では、B-RT0を受けた9人の患者のCE所見をレトロスペクティブに比較を行い、門脈圧の増加が小腸粘膜に及ぼす影響を評価した。CEはB-RT0の前後に行われ、その間隔は29日から52日であった。前後のCEのred spot、angioectasia、varices、inflammatory-like lesionの変化を評価した。Red spotのスコアは6患者で上昇し、3患者で不変であった。Angioectasiaのスコアは4患者で上昇し、5患者で不変であった。VaricesはB-RT0前後どちらでも認められなかった。Inflammatory-like lesionのスコアは4患者で上昇、1患者で不変、4患者で低下であった。B-RT0後のred spot、angioectasiaのスコアの変化は統計学的に有意なものであり、B-RT0による門脈圧の亢進は小腸粘膜に変化を及ぼすことが示された。

## 2.研究の背景

肝硬変に伴う門脈圧亢進症患者のうち、63%から98%に門脈圧亢進症性胃症を発症し、48.6%から93%に門脈圧亢進症性腸症を発症するだけでなく、食道胃静脈瘤や直腸静脈瘤を発症する[1, 2]。一方、小腸粘膜の変化と門脈圧亢進症性小腸症(PHE)に関する報告はほとんど認められない。カプセル内視鏡(CE)の導入により、侵襲性の低い方法で小腸粘膜に関する情報を取得することができ、最近では門脈圧亢進や肝硬変の患者の小腸粘膜の所見に関する報告が発表されている[3-10]。

経頸静脈肝内門脈体循環シャント(TIPS)は門脈圧を低下させるための手技である。MatsusitaらはTIPS前後にCEを行い、小腸のred spot、edema、varicesがTIPS後に改善したことを示し、門脈圧は小腸粘膜の変化に重要な要素であることを報告した[11]。

バルーン閉塞逆行性経静脈的塞栓術(B-RT0)は胃静脈瘤や肝性脳症の治療に有用な手技であるが、B-RT0後の門脈体循環シャントの閉塞による門脈圧の上昇が懸念されており[12]、食道静脈瘤の悪化や腹水/胸水の報告がされている[13-15]。しかしB-RT0による門脈圧の変化が小腸粘膜に及ぼす影響について検討された研究はこれまでされていない。

## 3.目的

本研究ではCEを用いて、B-RT0による門脈血行動態の変化が小腸粘膜に及ぼす影響について後ろ向きに検討した。

## 4.方法

### (1)対象

2010年9月から2014年9月の間に42人の患者が当院でB-RT0を受けた。42人の患者のうち9人の患者がB-RT0前後にCEが施行された。今回の後ろ向き研究ではこれらの9人の患者からCEの情報の分析を行った。この研究は山口大学病院の人間研究に関する倫理委員会によって承認された。



## (2)方法

CEはB-RT0施行の前と5日以内とB-RT0施行後に行われた。すべての患者に対してCEの手順とリスクについて説明し、インフォームドコンセントを得た。Given Imaging社のPillCam SB CEシステムを使用し、画像解析は同社のRapid Reader software (version 5)を使用して行った。CEと分析の手順については以前に報告されている[16]。

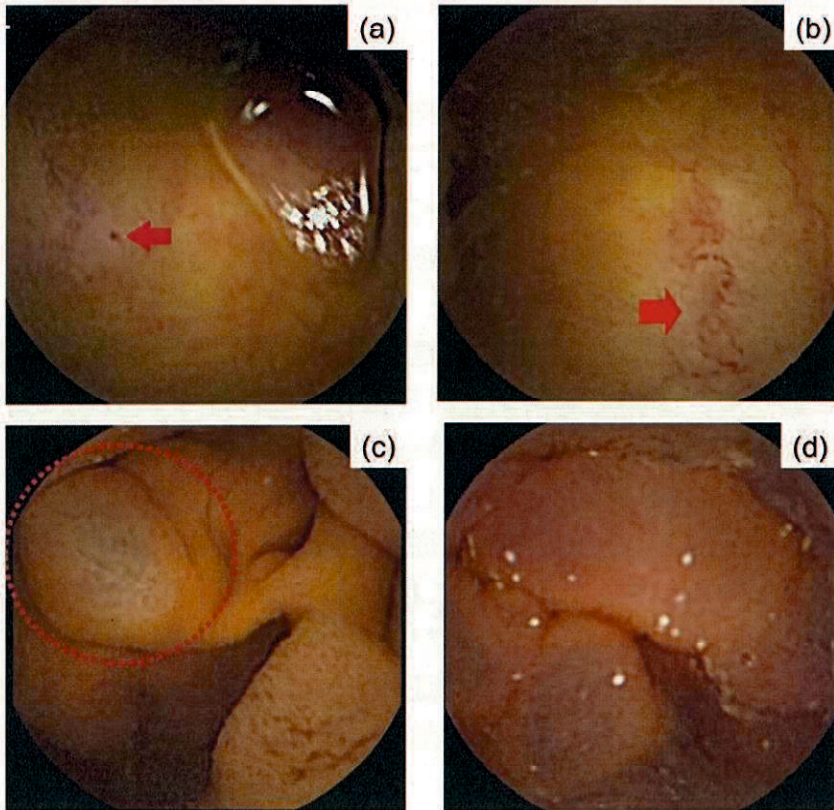
胃通過時間 (GTT) はカプセルが胃に到達してから十二指腸に到達するまでの時間と定義した。小腸通過時間 (SBTT) はカプセルが十二指腸に到達してから盲腸に到達するまでの時間と定義した。評価のためにSBTTを3つの区画に分け、口腔側から領域1、2、3、とし小腸を3領域に分けた。

B-RT0はKanagawaらが記載した方法に従って行った[17]。前述したように我々は手順プロトコルに従った[18]。これらの手順の間に、溶血による腎不全を防ぐため4000単位のハプトグロブリンを静脈内に投与した。

本研究では肝静脈楔入圧 (WHVP) を門脈圧の代わりに使用した[19]。我々は以前に報告したようにWHVPはB-RT0の前後にバルーンカテーテルを用いて測定した[18]。

PHEに関するCE所見はDe PalmaらやAbdelaalらの分類方法に基づいてred spot、angioectasia、varicesに分類し、mucosal edema、erythema、granularityはinflammatory-like lesionと定義した。所見を (Fig 1.) に例示した。Matsushitaらによって報告されたスコアリングシステムを修正し、次に示すように小腸全体のred spot、angioectasia、varicesの数を評価した[11]。所見がないものを0点、所見が1から5か所のものを1点、所見が6から10か所のものを2点、所見が11から15か所のものを3点、所見が16か所以上のものを4点とした。Inflammatory-like lesionは小腸の各領域ごとに所見が無いものを0点、所見があるものを1点とし、小腸の各領域ごとのスコアを合計した。





(Fig 1.) 小腸のカプセル内視鏡像.

a red spot, b angioecyasia, c SB varices, and d, inflammatory-like lesion

### (3)分析

定量的データは中央値や平均±SDで表した。B-RT0前後のGITTやSBTTの変化は対応のあるt検定を用いて評価し、red spot、angioectasia、varices、inflammatory-like lesionのスコアの変化はWilcoxonの符号順位検定を用いて評価した。P値<0.05を統計学的有意であるとみなした。すべての統計解析はStata社のSTATA13を用いて行った。



## 5.結果

### 患者背景

当研究では男性5名、女性4名で53歳から86歳の平均71歳の患者が含まれていた。そのほかの関連する特徴を表1に示した。すべての患者は様々な原因に伴う肝硬変を有していた。C型肝炎ウイルス4例、アルコール2例、B型肝炎ウイルス1例、非アルコール性脂肪性肝炎1例、C型肝炎とアルコールの組み合わせ1例であった。B-RTOの適応としては胃静脈瘤5例、肝性脳症4例であった。1度目と2度目のカプセル内視鏡施行の間隔は29日から52日の範囲で中央値37日であった。使用された経口薬は降圧薬5例、利尿薬3例、抗凝固薬3例、非ステロイド性抗炎症薬1例であった。(Table 1.)

Table 1. B-RTOの適応やカプセル内視鏡の前後の間隔などを含む患者特徴.

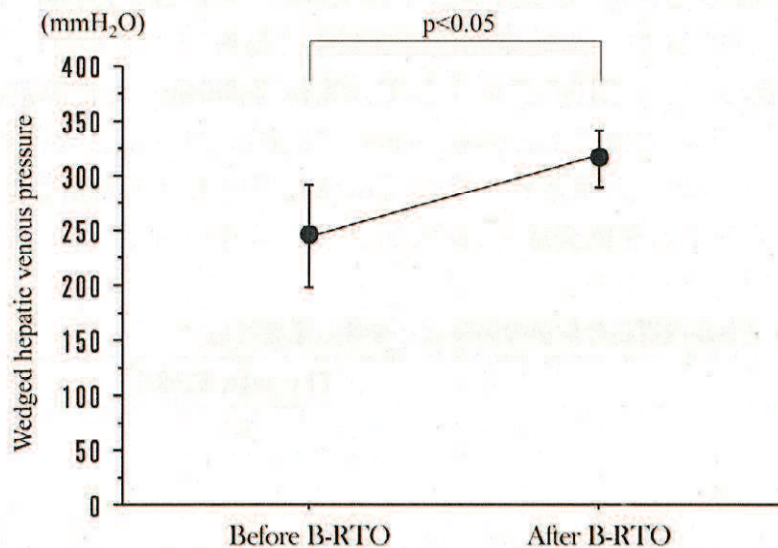
Age (years)	71 (range 53–86)
Sex (male/female)	5/4
Etiology of LC	
Hepatic C virus	4
Alcohol	2
Hepatic B virus	1
Hepatic C virus + alcohol	1
Non-alcohol steatohepatitis	1
Indication	
Gastric varices	5
Hepatic encephalopathy	4
Capsule endoscopy interval (days)	37 (range 29–52)

B-RTO, balloon-occluded retrograded transvenous obliteration; LC, liver cirrhosis



## B-RTO

シャント閉塞はすべての患者で重篤な合併症なく正しく行われた。Child-Pugh scoreはB-RTO後に6例で改善し2例で変化なく1例で悪化した。WHVPはB-RTO施行時とB-RTO施行後に9症例中4症例で測定し、4症例すべてで増加した(Fig 2.)。



(Fig 2) B-RTO前後のWHVP.

WHVPはB-RTO後に著明に上昇した。データは平均±SD値を表す。

## CE手順

CEはすべての患者のB-RTO前後ともにバッテリー有効時間内に正常に盲腸まで到達し、小腸全体の観察が可能であった。CE施行による滞留などの有害事象は認められなかった。GTTはB-RTO前後で比較し、B-RTO前は平均45.1分でB-RTO後は平均24.4分であった。SBTTはB-RTO前は平均306.7分、B-RTO後は平均409.0分とB-RTO後に有意に延長された (Table 2.)。

Table 2. B-RTO前後のGTTとSBTTの比較

	Before B-RTO	After B-RTO	p-value
GTT	45.1 ± 54.5	24.4 ± 20.0	0.3738
SBTT	306.7 ± 161.0	409.0 ± 137.9	0.0339*

\* $p < 0.05$ ; B-RTO, balloon-occluded retrograded transvenous obliteration; GTT, gastric transit time; SBTT, small bowel transit time



## CE所見

Red spotは B-RT0後に9例中6例でスコアの増加を認め、3例で不変であった。AngioectasiaはB-RT0後に9例中4例でスコアの増加を認め、5例は不変であった。VaricesはB-RT0前、後ともに1例も認めなかった。Inflammatory like lesionはB-RT0後に9例中4例でスコアの増加を認め、1例は不変であり、4例で減少した (Table3)。

Table 3. B-RT0前後のカプセル内視鏡所見のスコアの変化

Patient	Red spot		Angioectasia		Varices		Inflammatory-like lesion	
	Before B-RT0	After B-RT0	Before B-RT0	After B-RT0	Before B-RT0	After B-RT0	Before B-RT0	After B-RT0
1	1	1	1	1	0	0	1	0
2	1	2	0	1	0	0	1	1
3	0	1	1	1	0	0	1	2
4	1	1	1	1	0	0	2	1
5	1	2	1	1	0	0	2	3
6	3	3	2	2	0	0	3	2
7	0	2	1	3	0	0	2	3
8	1	2	2	3	0	0	1	3
9	2	3	2	4	0	0	3	2

対象症例全体のB-RT0前後における比較では、red spotおよびangioectasiaはB-RT0後に有意にスコアの増加を認めたが、inflammatory like lesionは有意な増加を認めなかった (Table 4)。

Table 4. B-RT0前後のカプセル内視鏡の小腸病変の比較

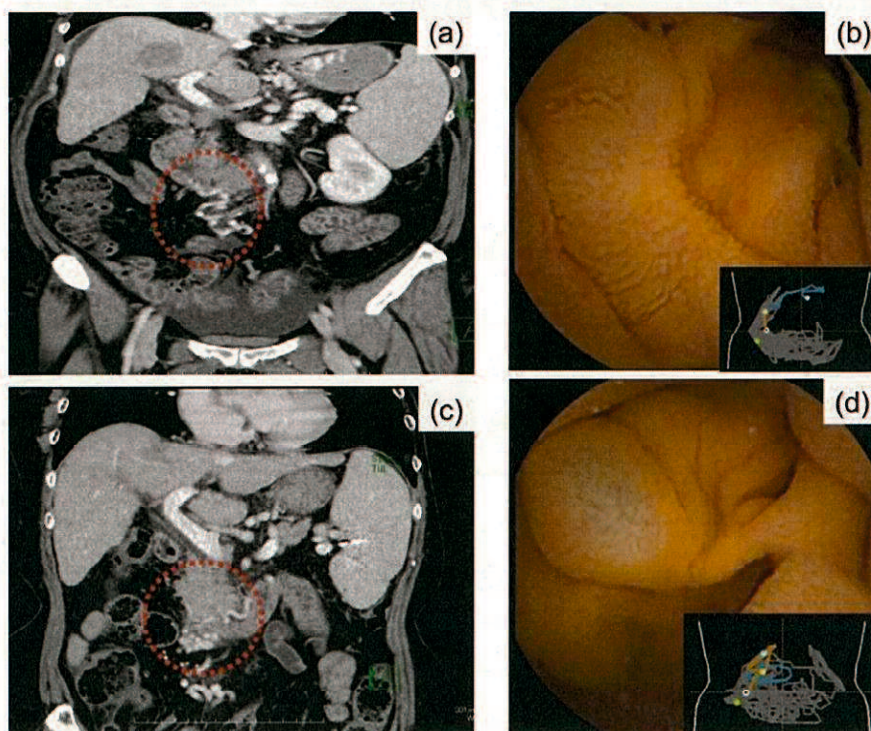
	Before B-RT0	After B-RT0	p-value
Red spot	1.1±0.9	1.9±0.8	0.0158*
Angioectasia	1.2±0.7	1.9±1.2	0.0474*
Varices	0	0	
Inflammatory-like lesion	1.8±0.8	1.9±1.1	0.8026*

\*p<0.05; CE, capsule endoscopy; B-RT0, balloon-occluded retrograde transvenous obliteration.



### B-RT0後長期経過後のCE所見

対象症例のうち1例 (patient number 1 in Table3) で、B-RT0から3年後に貧血を契機にCEを施行した際に、以前は認められなかった小腸静脈瘤を指摘された。造影CTでも同部に静脈瘤の形成が確認できた (Fig. 3)。



(Fig 3.) B-RT0施行後3年の60歳の女性 (Table 3, 患者1) に対して貧血の臨床評価のためにカプセル内視鏡が施行された。

この画像は外科的介入後52日目では認められなかった静脈瘤の形成を現している。

- a B-RT0後52日の造影CTにてわずかな血管拡張が上十二指腸脚に認められる (赤点線内)。
- b B-RT0後52日のカプセル内視鏡では同じ場所に静脈瘤派認められない。
- c B-RT0後3年のCT画像にて静脈瘤が認められる (赤点線内)



## 6. 考察

本研究はB-RT0による門脈血行動態の改変が小腸粘膜に及ぼす影響について、CEを用いて評価することが目的であったが、B-RT0後にred spotおよびangioectasiaの有意な増加を認めることが明らかとなり、門脈圧は小腸粘膜病変の形成に重要な因子であることが示された。

B-RT0が門脈圧に及ぼす影響に関して、超音波内視鏡を用いた評価では、B-RT0後に左胃静脈の圧や血流速度が上昇することが報告されている[19]。実際に本検討でもB-RT0後には29例中28例でWHVPの上昇が認められた。CEによる肝硬変患者の小腸粘膜病変は63.2～86.7%に認められると報告されており[4-9]。CEにおける、門脈圧亢進症性小腸症の定義としては、2005年のPalmaらの報告があり、門脈圧亢進症性小腸症の所見を粘膜のinflammatory like lesionとしてedema、erythema、granularity、friabilityに分類し血管性病変をCherry red spot、telangiectasia、angiodysplasia like lesion、varicesと定義している[10]。また、2010年に報告されたAbdelaalらの報告では、粘膜の炎症性変化としてinflammatory-like lesionsをErythema、Edematous villiと分類し、血管性病変としてVascular lesionをred spot、angioectasia、SB varicesとして定義している[5]。本検討では、Red spotはB-RT0後に9例中6例でスコアの増加を認め、AngioectasiaもB-RT0後に9例中4例でスコアの増加を認め、門脈圧の上昇がこれらのvascular lesionの悪化に関与していると考えられた。

一方でMatsushitaら[12]は、TIPSにより門脈圧が低下してもangiodysplasia-like lesionの有意な減少はみられなかったと報告している。これは、Matsushitaらの検討ではCEの間隔が2週間で、本検討では1～2か月と期間が異なることと、門脈圧が上昇する場合と低下する場合でvascular lesionへの影響がことなる可能性が考えられた。

Varicesに関しては、対象症例で1例も認めなかったため、B-RT0前後での評価は難しいが、Figure 3で示したようにB-RT0後3年でvaricesを形成した症例を経験しており、門脈圧の長期的な上昇は小腸varicesの重要な形成因子と考えられ、B-RT0施行後、長期間経過した症例では小腸varicesの合併にも注意が必要であると言える。

今回の結果では、小腸のInflammatory like lesionはB-RT0前後で有意な変化を認めなかった。Matsushitaら[12]は、TIPSにより小腸における浮腫の有意な改善を認めたことを報告しており、その他にも門脈圧が腸管浮腫に関与しているとの報告があり[20]、本検討でInflammatory like lesionの増悪がみられなかった理由としては、小腸を3つの領域に分けて所見の有り無



しでスコアリングする方法では、浮腫の重症度の評価が難しいと考えられ、CEで小腸の浮腫を詳細に評価する分類の開発が必要と考えられた。また、B-RT0は門脈圧を上昇させることにより肝機能の改善が認められることが報告されており [21, 22]、実際にB-RT0後にChild-Pugh scoreが改善した症例を6例 (33.3%) に認めたため、門脈圧と同様に、肝機能の変化もInflammatory like lesionの形成に関与している可能性が示唆された。

小腸を3つのregionに分割してRed spot, Angioectasia and Inflammatory like lesionの分布について評価したところ、口側に病変が多い傾向が見られたが、症例数が少ないため有意差は得られなかった (data not shown)。ただし、B-RT0後3年で静脈瘤を形成した症例では十二指腸に病変がみられ、これまでの報告でも門脈圧亢進症の患者の小腸病変に評価において、口側に近い領域ほど病変が多く認められると報告されており [9]、その理由としては口側ほど門脈の中枢側に近いため、門脈圧上昇の影響を受けやすいと考えられている。そのことから、Esophagogastroduodenoscopyを施行する際にも、可能な限り十二指腸深部を観察することは有用かもしれない。

小腸粘膜所見を評価する方法として、CE以外にもBalloon endoscopy (BE) が普及している。BEを用いた検討では肝硬変患者における小腸粘膜病変は38.1%に認められ、門脈圧亢進症患者においては全例で何らかの小腸病変が認められたと報告されている [23]。この報告では、隆起や粘膜の欠損を伴わない発赤像であるerythemaが24%、毛細血管拡張症であるtelangioectasiaが5%、粘膜浮腫edemaが38%に認められた [24]。そのうち絨毛の短縮化と浮腫、毛細血管の拡張像を表したedemaをHerring roe appearance (数の子様粘膜) と表し、門脈圧亢進症性小腸症の特徴的所見としている [23]。ただし、バルーン内視鏡は侵襲が高く、鎮静を必要とするため、門脈圧亢進性小腸症のスクリーニングに使用することは難しい [25]。CEもretentionの危険性があるが、近年、日本ではpatency capsuleの導入に伴い安全性の確保と共にCEの適応も拡大されたため、LCの小腸スクリーニングにも積極的にCEを施行するべきと考えられる。

本検討の問題点は、単施設での少数の症例における検討であり、より明確なevidenceを得るためには、他施設でより多数の症例での検討が必要である。また、CEの間隔が29~52日と一定ではなく、経過観察の期間に関しても今後の検討の蓄積が必要である。

しかしながら、本検討はB-RT0前後でCEを施行することにより、門脈圧の上昇に伴う小腸粘膜の変化に関する初めての報告であり、門脈圧に関連する病態の中でも最も情報の少ない小腸に関して、重要なevidenceをもたらしたと考える。



## 7. 結論

この研究の主な発見は、B-RTO後の門脈圧の上昇が原因でred spotやangioectasiaなどの血管病変の悪化を小腸の粘膜にもたらす可能性があることである。研究サイズは小さいが、この証明は門脈圧と小腸病変が関連することを明確に証明している。今後はB-RTOを受けた肝硬変患者のCEを用いた長期フォローアップが望まれる。多施設共同研究により、門脈圧亢進症に関連する小腸疾患の病理学的関連を解明する必要がある。

## 8.謝辞

本論文を作成するに当たり、熱心にご指導、ご鞭撻をいただいた消化器病態内科学 坂井田功教授、橋本真一講師に心より感謝申し上げます。また、日々の議論を通じて多くの知識や示唆をいただいた消化器病態内科学の皆様にも感謝申し上げます。



## 9. 参考文献

1. Piqué JM (1997) Portal hypertensive gastropathy. *Clin Gastroenterol* 11: 257–270.
2. Burak KW, Lee SS, Beck PL (2001) Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 49: 866-872.
3. Goulas S, Triantafyllidou K, Karagiannis S, Nicolaou P, Galanis P, et al. (2008) Capsule endoscopy in the investigation of patients with portal hypertension and anemia. *Can J Gastroenterol* 22: 469-474.
4. Canlas KR, Dobozi BM, Lin S, Smith AD, Rockey DC, et al. (2008) Using capsule endoscopy to identify GI tract lesions in cirrhotic patients with portal hypertension and chronic anemia. *J Clin Gastroenterol* 42: 844-848.
5. Figueiredo P, Almeida N, Lérias C, Lopes S, Gouveia H, et al. (2008) Effect of portal hypertension in the small bowel: an endoscopic approach. *Dig Dis Sci* 53: 2144-2150.
6. Abdelaal UM, Morita E, Nouda S, Kuramoto T, Miyaji K, et al. (2010) Evaluation of portal hypertensive enteropathy by scoring with capsule endoscopy: is transient elastography of clinical impact? *J Clin Biochem Nutr* 47: 37–44.
7. Mizuno H, Kagaya T, Ooishi N, Takatori H, Yamashita T, et al. (2011) Mucosal findings of the small intestine in patients with portal hypertension due to liver cirrhosis: A capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc* 53: 1600–1608.
8. Aoyama T, Oka S, Aikata H, Nakano M, Watari I, et al. (2013) Small bowel abnormalities in patients with compensated liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 58: 1390-1396.
9. De Palma GD, Rega M, Masone S, Persico F, Siciliano S, et al. (2005) Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc* 62: 529–534.
10. Akyuz F, Pinarbasi B, Ermis F, Uyanikoglu A, Demir K, et al. (2010) Is portal hypertensive enteropathy an important additional cause of blood loss in portal hypertensive patients? *Scand J Gastroenterol* 45: 1497–1502.
11. Matsushita Y, Narahara Y, Fujimori S, Kanazawa H, Itokawa N, et al. (2013) Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on changes in the small bowel mucosa of cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol* 48: 633–639.
12. Tanihata H, Minamiguchi H, Sato M, Kawai N, Sonomura T, et al. (2009) Changes in portal systemic pressure gradient after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices and aggravation of esophageal varices. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32: 1209–1216.
13. Hirota S, Matsumoto S, Tomita M, Sako M, Kono M (1999) Retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *Radiology* 211: 349-356.



14. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Morita K (1996) Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices with gastroduodenal or gastroduodenal collaterals. *Am J Roentgenol* 167: 1317–1320.
15. Kitamoto M, Imamura M, Kamada K, Aikata H, Kawakami Y, et al. (2002) Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric fundal varices with hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol* 178: 1167–1174.
16. Shibata H, Hashimoto S, Shimizu K, Kawasato R, Shirasawa T, et al. (2015) Beneficial effects of combining computed tomography enteroclysis/enterography with capsule endoscopy for screening tumor lesions in the small intestine. *Gastroenterol Res Pract* 952787.
17. Kanagawa H, Mima S, Kouyama H, Gotoh K, Uchida T, et al. (1996) Treatment of gastric fundal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 11: 51–58.
18. Ishikawa T, Shiratsuki S, Matsuda T, Iwamoto T, Takami T, et al. (2014) Occlusion of portosystemic shunts improves hyperinsulinemia due to insulin resistance in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol* 49: 1333–1341.
19. Perelló A, Escorsell A, Bru C, Gilibert R, Moitinho E, et al. (1999) Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 30: 1393–1397.
20. Akahoshi T, Hashizume M, Tomikawa M, Kawanaka H, Yamaguchi S, et al. (2008) Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric variceal bleeding and risky gastric varices: a 10-year experience. *J Gastroenterol Hepatol* 23: 1702–1709.
21. Takahashi Y, Fujimori S, Narahara Y, Gudis K, Ensaka Y, et al. (2012) Small intestinal edema had the strongest correlation with portal venous pressure amongst capsule endoscopy findings. *Digestion* 86: 48–54.
22. Higashihara H, Urakawa H, Nonokuma SY, Koura SI, Okazaki M, Yoshimitsu K (2010) Influence of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for portosystemic shunts on the liver function. *Med Bull Fukuoka Univ* 37: 175–180.
23. Fukuda T, Hirota S, Sugimura K (2001) Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices and hepatic encephalopathy. *J Vasc Interv Radiol* 12: 327–336.
24. Higaki N, Matsui H, Imaoka H, Ikeda Y, Murakami H, et al. (2008) Characteristic endoscopic features of portal hypertensive enteropathy. *J Gastroenterol* 43: 327–331.
25. Kodama M, Uto H, Numata M, Hori T, Murayama T, et al. (2008) Endoscopic characterization of the small bowel in patients with portal hypertension evaluated by



double balloon endoscopy. *J Gastroenterol* 43: 589–596.

26. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, et al. (2001) Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 53: 216-220.