

# 造影超音波検査による 部分的脾動脈塞栓療法の 治療効果判定の有用性

氏名 福井 悠美

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用分子生命科学系専攻 消化器内科学分野

平成30年12月

## 目次

1. 要旨	3
2. 研究の背景および目的	4
3. 方法	4
(1) 対象	4
(2) 方法	4
(3) 解析	6
4. 結果	6
5. 考察	9
6. 結語	11
7. 謝辞	11
8. 参考文献	12

## 1. 要旨

【背景】部分的脾動脈塞栓療法 (PSE) は、肝硬変における門脈圧亢進症に伴う血小板減少改善目的で施行される。一般に、施行後の脾臓塞栓率 (SIR) は、造影 CT (CECT) で算出する (CT-SIR)。しかし、CECT は被曝などの侵襲が問題となるため、非侵襲的に検査が行える造影超音波検査 (CEUS) を用いて、脾臓塞栓率の評価を試みた (US-SIR)。

【方法】2013 年 7 月から 2016 年 10 月までに、当科で肝硬変に伴う門脈圧亢進症に対して PSE を施行した 18 症例を対象とした。血液検査を施行前、施行後 1 週間、1 か月、6 か月で行い、CT および US での評価は施行前、施行後 1 週間で行った。

【結果】患者の性別は男性 11 人、女性 7 人、年齢の中央値は 67 歳であった。肝硬変の原因は、HCV 11 症例、アルコール 2 症例、非 B 非 C 5 症例であった。全症例で血小板減少を認め、US で肝硬変を呈していた。PSE 後の SIR の中央値は CT-SIR 74.9%、US-SIR 77.4% であり、両者は良好な相関を示した。血小板数は、施行前、施行後 1 週間、1 か月、6 か月がそれぞれ、4.6, 12.8, 11.4, 10.2 × 10<sup>4</sup> /μl であった。1 か月後の血小板増加数は CT-SIR と正の相関を認めたが、US-SIR とは有意な相関は示さなかった。6 か月後の血小板増加数は CT-SIR だけでなく、US-SIR でも正の相関を認めた。

【考察】我々は、CT-SIR と US-SIR が良好な相関を示し、CT-SIR にやや劣るものの US-SIR も PSE 施行後血小板増加数と相関することを明らかにした。CEUS の欠点は検査者の技術や脾臓の形に左右されやすいという点であるが、非侵襲的にベッドサイドでリアルタイムに評価でき、また CT に比べ医療費が低価格であるという利点がある。

【結論】PSE 施行後の CEUS による SIR の評価は有用である。

## 2. 研究の背景および目的

肝硬変 (liver cirrhosis, LC) は, C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus, HCV), B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV), アルコールや他の因子による慢性肝疾患の終末像である [1]. 肝線維化進展に伴い門脈圧亢進症 (portal hypertension, PH) が生じ, 脾腫や食道胃静脈瘤, 肝性脳症などの症状が出現する [2]. 腹部超音波検査 (ultrasonography, US) は非侵襲的に繰り返し行える検査であり, LC を含めた慢性肝疾患の評価に広く使用されている.

部分的脾動脈塞栓療法 (partial splenic embolization, PSE) は, PH に伴う脾機能亢進症の治療目的で施行される [3-9]. PSE 後の脾臓塞栓率 (spleen infarction rate, SIR) は, 血小板増加と関連すると報告されている [6-11]. これらの研究では, 造影 CT (contrast-enhanced computed tomography, CECT) を用いて SIR を算出しているが, CECT に伴う放射線被曝や腎毒性などの侵襲性が問題となる. そこで, 本研究では, 非侵襲的な検査方法である造影 US (contrast-enhanced US, CEUS) を用いた SIR の評価を試みた.

## 3. 方法

本研究プロトコル (H27-180) は, 山口大学医学部附属病院の院内倫理委員会の承認を得, ヘルシンキ宣言の倫理的指針に則って実施した.

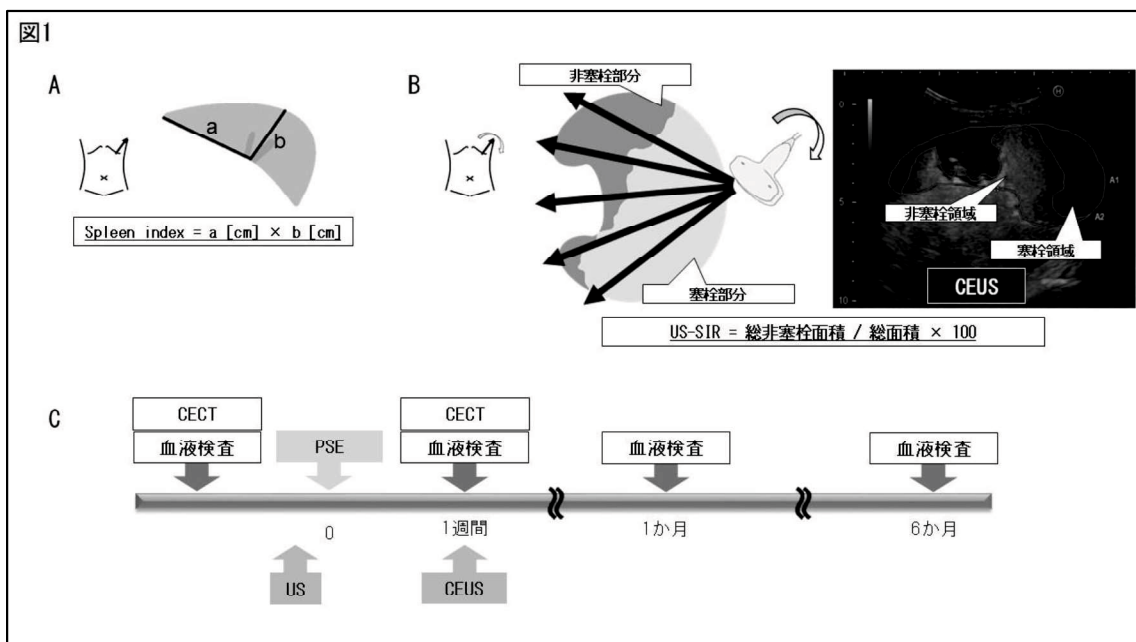
### (1) 対象

2013 年 7 月から 2016 年 10 月の期間に, 当院で PSE を施行した 18 症例を対象とした. いずれの症例においても, US で LC パターンを呈し, 血小板減少を伴っていた.

### (2) 方法

PSE は Yoshida らの報告 [4] に準じて行った. US 評価には HI VISION Ascendus®

(Hitachi Ltd., Tokyo, Japan, EUP-C715 & EUP-L52 probe)を使用した。USでの脾臓サイズの評価は、Matsutaniらの報告[12]による spleen index (SI)を用いた(図 1A)。加えて、real-time tissue elastography (RTE)を右肋間走査で5回測定し、mean RTE を得た。さらに、PSE 後一週間で CEUS および CECT 撮影し、SIR を評価した。US の造影剤として Sonazoid® (NC100100, Daiichi Sankyo Company Limited, Tokyo, Japan)を使用し、Sonazoid 0.5ml をボース投与し、生理食塩水 10ml でフラッシュ後、10 分経過してから、左肋間走査で脾臓の最大縦断面が描出できる位置にプローブを固定し、5 から 7 枚の断面像として脾臓を描出した。脾臓総断面積および脾臓非塞栓断面積のそれぞれの総和を求め、US-SIR を算出した(図 1B)。CT では、5mm スライスの脾臓断面積の総和に 5mm をかけたものを脾臓体積とし、CT-SIR も算出した。全ての症例で、PSE 施行前、施行後 1 週間、1 か月、6 か月の計 4 つの時点で血液検査を施行し、血小板数、アルブミン、総ビリルビン、PT-INR を評価した(図 1C)。肝機能や血小板数の変化と関連する因子を調べた。



### (3) 解析

統計解析には、JMP v.13.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。カテゴリ変数を度数として示し、群間比較を chi-square-test または Fisher' s exact test によって分析した。連続変数は、平均値±標準偏差または中央値(四分位範囲)として表した。結果は、対応のあるまたは対応のない t 検定, Wilcoxon rank-sum test, Wilcoxon signed-rank test を用いて検討した。また、血小板増加と関連する因子を Spearman' s rank moment correlation coefficient によって分析した。統計的有意性は、 $p < 0.05$ として定義した。

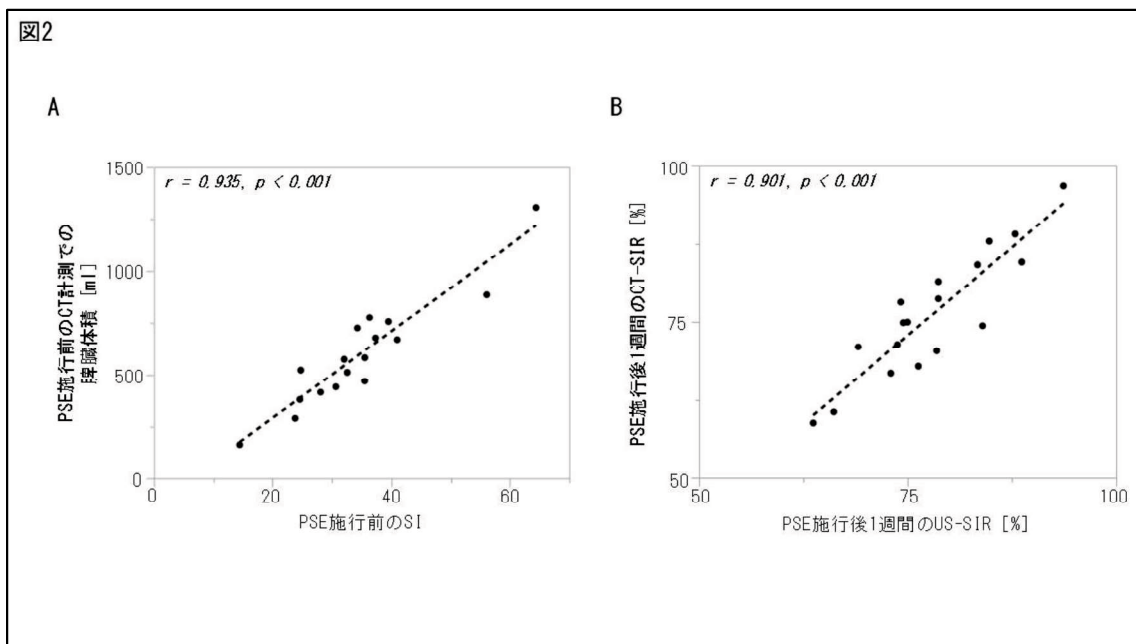
### 4. 結果

患者背景および血液検査結果を表1に示す。性別は男性11人、女性7人、年齢中央値は67歳であった。慢性肝疾患の原因は、HCVが11人と最多で、アルコールが2人、非B非Cが5人であった。全症例で血小板減少を認め、USでLCとして矛盾しない形態を示していた[SI 34.9(27.3-39.5), mean RTE 77.0(66.6-85.8)]。

表1

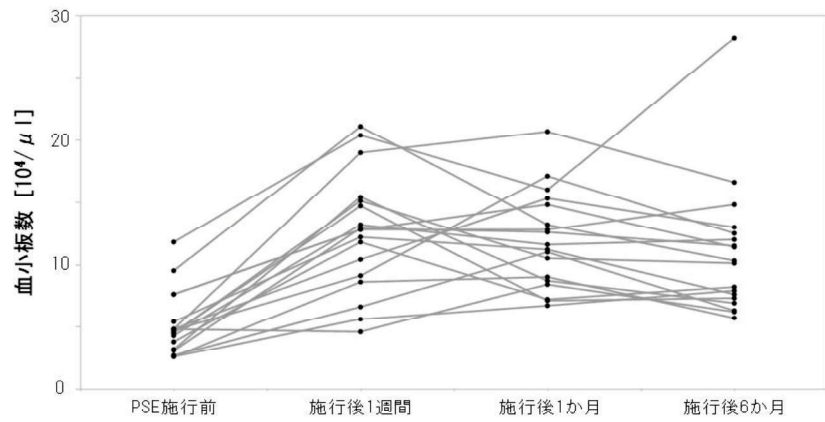
慢性肝疾患原因 (HCV/アルコール/非B非C)	11/2/5
性別 (男性/女性)	11/7
年齢 [歳]	67.0 (63.3 - 72.8)
血小板数 [ $10^4/\mu\text{l}$ ]	PSE施行前 4.6 (3.2 - 6.0)
	施行後1週間 12.8 (9.0 - 15.2)
	施行後1か月 11.4 (8.6 - 14.9)
	施行後6か月 10.2 (7.2 - 12.6)
アルブミン [g/dl]	PSE施行前 3.5 (3.0 - 3.7)
	施行後1週間 2.9 (2.7 - 3.2)
	施行後1か月 3.3 (2.9 - 3.5)
	施行後6か月 3.6 (3.2 - 4.1)
総ビリルビン [mg/dl]	PSE施行前 1.3 (1.1 - 1.7)
	施行後1週間 1.4 (1.0 - 1.9)
	施行後1か月 1.2 (0.9 - 1.6)
	施行後6か月 1.2 (0.8 - 1.7)
PT-INR	PSE施行前 1.19 (1.12 - 1.29)
	施行後1週間 1.19 (1.15 - 1.29)
	施行後1か月 1.16 (1.11 - 1.34)
	施行後6か月 1.10 (1.02 - 1.23)

PSE が施行された 18 症例のうち、施行前の Child-Pugh は 10 症例 (56%) で class A, 8 症例 (44%) で class B であった。PSE 施行後 1 週間で 11 症例 (61%) において腹水の増加を軽度認めたが、PSE に伴う合併症はいずれも軽微なものであった。CT で測定した脾臓体積は 577.4 (435.0-756.7) ml であり、US で測定した SI は 34.9 (27.3-39.5) であった。これらは、有意な正の相関を示した ( $r = 0.935$ ,  $p < 0.001$ ) (図 2A)。我々は、血管造影時における PSE の塞栓率目標を 70%程度に設定して施行し、1 週間後に SIR を評価した。その結果、CT-SIR は 74.9 (69.7-84.2)%, US-SIR は 77.4 (73.6-84.2)% であり、両者は良好な相関関係を示した ( $r = 0.901$ ,  $p < 0.001$ ) (図 2B)。



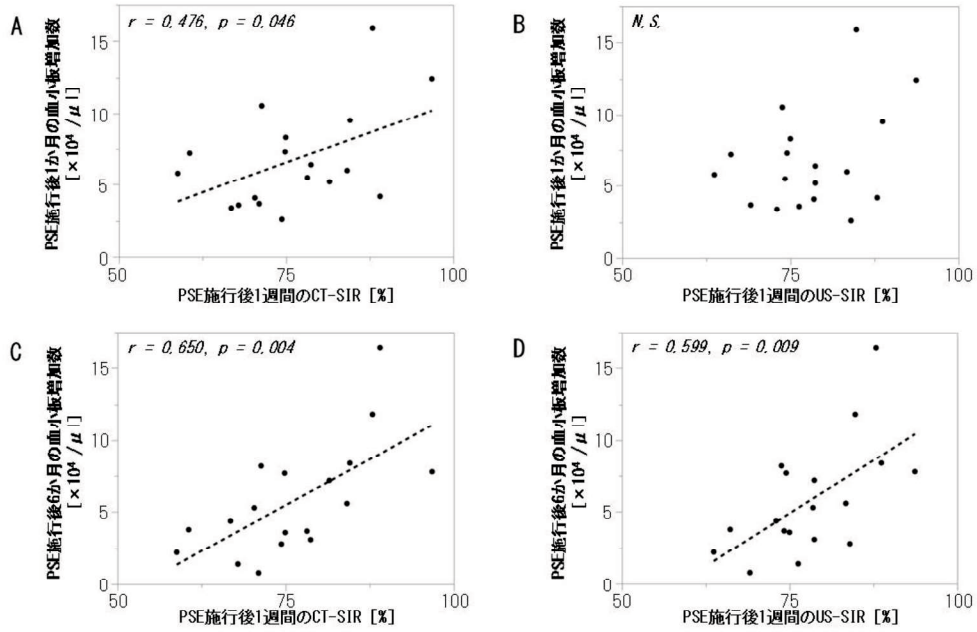
血清アルブミンは、PSE 施行後 1 か月で有意に減少したが、6 か月後には施行前と同等まで改善していた。血小板数は、PSE 施行前、PSE 施行後 1 週間、1 か月、6 か月がそれぞれ、4.6 (3.2-6.0), 12.8 (9.0-15.2), 1 か月 11.4 (8.6-14.9), 10.2 (7.2-12.6)  $\times 10^4 / \mu\text{l}$  であった (図 3)。すなわち、血小板増加数は PSE 施行後 1 週間、1 か月、6 か月で 7.4 (5.0-10.3), 5.9 (4.0-8.6), 4.9 (3.0-7.9) であった。

図3



PSE 施行後 1 か月の血小板増加数は CT-SIR と有意な相関を示した ( $r = 0.476$ ,  $p = 0.046$ ) が, US-SIR とは有意な相関を示さなかった ( $r = 0.346$ ,  $p = 0.159$ ) (図 4A, B). 一方, PSE 施行後 6 か月の血小板増加数は CT-SIR ( $r = 0.650$ ,  $p = 0.004$ ) のみでなく US-SIR ( $r = 0.599$ ,  $p = 0.009$ ) とも有意な相関を示した (図 4C, D).

図4





## 5. 考察

PSE は 1979 年に Spigos らにより初めて実用化された手技である [13]. PSE は LC に伴う脾腫による血小板減少に対する治療として確立され, 脾臓摘出術に劣らない効果が得られる [4]. PSE により血小板数が増加する機序として, 脾臓における血小板プールの増加を減少させるだけではなく, 免疫機構による血小板破壊を改善させ得ることが考えられている [6]. いくつかの報告によると, PSE 施行後の血小板数のピークは 1 から 2 週間後であり, 1 か月後の時点でも施行前に比較し 2 から 3 倍の値が維持される [6-11]. 本研究でも, 1 週間後に血小板数は施行前の 3 倍まで増加し, 1 か月後でも 2 倍程度で安定していた (表 1, 図 3).

また, SIR は 50 から 70% が一般的であり, 血小板増加と相関するだけでなく合併症とも関連すると報告されている [6-11]. PSE に伴う合併症として, 発熱, 疼痛, 嘔気, 嘔吐, 門脈血栓, 胸水, 脾膿瘍などがある [4, 5]. また, 脾臓塞栓体積も血小板増加と相関すると報告されている [14]. これらの報告では, SIR や脾臓塞栓体積は CECT で評価されており, 放射線被曝や腎機能障害が臨床上問題となるが, CEUS はこれらの危険性がなく検査が可能である.

今回, 超音波造影剤として用いた Sonazoid は, 第二世代超音波造影剤であり, 2007 年 1 月に日本で発売された. Sonazoid は, perfluorobutane ( $C_4F_{10}$ ) のマイクロバブルガスの脂質安定化懸濁液からなり, このガスはほぼ全量呼気中に排出される. その特徴は, 第一世代超音波造影剤である Levovist 以上に肝臓などの網内系に取り込まれ易く, post vascular phase (Kupffer phase) を有することである [15, 16]. 本研究では, 脾臓が網内系であるという特徴を用いて, この post vascular phase での観察を行った.

Hidaka らは, Sonazoid および 3D US を用いて脾臓塞栓体積を評価したことを報告している [17]. 我々は, より簡便な手法である CEUS 単独での SIR の算出を

試みた。そもそも、LCにおけるPH症例において、画像検査で評価可能な血小板減少に関わる因子として脾臓サイズは最も重要であり、脾臓サイズと血小板数は負の相関にある[2, 6]。本研究では、脾臓サイズをCTおよびUSで測定し、CTで測定した脾臓体積はUSで測定したSIと非常に近似した相関関係を示し( $r = 0.935$ ,  $p < 0.001$ ) (図2A)、USで脾臓サイズ評価が十分に行えることを確認した。同様に、CT-SIRとUS-SIRも良好な相関を示し( $r = 0.901$ ,  $p < 0.001$ ) (図2B)、CEUSでもCECTと同程度のSIRの評価が可能であることが明らかとなった。しかし、SIRと血小板増加について検討したところ、CT-SIRはPSE施行後1か月および6か月の血小板増加数と正の相関を示した(図4A, C)のに対して、US-SIRは施行後1か月の血小板増加数と相関傾向を認めるものの有意ではなく(図4B)、6か月でのみ有意な相関を認めた(図4D)。施行後1か月の血小板増加数とCT-SIRは相関して、US-SIRは相関を示さない点に関して以下の可能性が考えられた。第一にCT-SIRに比べUS-SIRは測定に主観的要素が入る点、第二にPSE施行後の炎症などに伴い、血小板数が安定するのに時間を要することが影響している点である。

本研究の限界として、USでの測定はCTに比較し脾臓の形態に影響を受けやすく、術者の技術にも左右される点がある。しかしながら、腹部領域において、CEUSは、放射線被曝や腎毒性がなく、ベッドサイドでリアルタイムに観察を行うことができ、CTおよびMRIに匹敵する正確な診断情報を得ることが可能であり、費用対効果にも優れた診断方法である[18, 19]。他方、単一の医療機関で少ない症例を対象とした点も挙げられるが、PSEは限られた症例に行われる手技であり、本研究が意義のあるものと我々は信じている。

## 6. 結語

非侵襲性，簡便性などで優れる US は，肝臓だけでなく脾臓を評価する上でも有用であり，特に CEUS は CECT に代わる PSE 施行後の塞栓率の評価方法となり得る。

## 7. 謝辞

本稿を作成するにあたり，指導いただいた坂井田功教授および共著者の先生方に厚く御礼申し上げます。

## 8. 参考文献

1. Aubé, C., Oberti, F., Korali, N., Namour, M.A., Loisel, D., Tanguy, J.Y., Valsesia, E., Pilette, C., Rousselet, M.C., Bedossa, P., Rifflet, H., Maïga, M.Y., Penneau-Fontbonne, D., Caron, C. and Calès, P.: Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J. Hepatol.*, 30: 472-478, 1999.
2. Berzigotti, A., Zappoli, P., Magalotti, D., Tiani, C., Rossi, V. and Zoli, M.: Spleen enlargement on follow-up evaluation: a noninvasive predictor of complications of portal hypertension in cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 6: 1129-1134, 2008.
3. Segawa, M. and Sakaida, I.: Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Hepatol. Res.*, 39: 1039-1043, 2009.
4. Yoshida, H., Mamada, Y., Tani, N. and Tajiri, T.: Partial splenic embolization. *Hepatol. Res.*, 38: 225-233, 2008.
5. Hadduck, T.A. and McWilliams, J.P.: Partial splenic artery embolization in cirrhotic patients. *World J. Radiol.*, 6: 160-168, 2014.
6. Noguchi, H., Hirai, K., Aoki, Y., Sakata, K. and Tanikawa, K.: Changes in platelet kinetics after a partial splenic arterial embolization in

- cirrhotic patients with hypersplenism. *Hepatology*, 22: 1682–1688, 1995.
7. Sakai, T., Shiraki, K., Inoue, H., Sugimoto, K., Ohmori, S., Murata, K., Takase, K. and Nakano, T.: Complications of partial splenic embolization in cirrhotic patients. *Dig. Dis. Sci.*, 47: 388–391, 2002.
8. Lee, C.M., Leung, T.K., Wang, H.J., Lee, W.H., Shen, L.K., Liu, J.D., Chang, C.C. and Chen, Y.Y.: Evaluation of the effect of partial splenic embolization on platelet values for liver cirrhosis patients with thrombocytopenia. *World J. Gastroenterol.*, 13: 619–622, 2007.
9. Fukui, Y., Saeki, I., Matsuda, T., Maeda, M., Hisanaga, T., Iwamoto, T., Matsumoto, T., Hidaka, I., Ishikawa, T., Takami, T., Yamasaki, T. and Sakaida, I.: Utility of contrast-enhanced ultrasonography for the evaluation of partial splenic embolization. *The bulletin of the Yamaguchi Medical School*, 66(1–2), 2019.
10. Zhu, K., Meng, X., Qian, J., Huang, M., Li, Z., Guan, S., Jiang, Z. and Shan, H.: Partial splenic embolization for hypersplenism in cirrhosis: a long-term outcome in 62 patients. *Dig. Liver Dis.*, 41: 411–416, 2009.
11. Ou, M.C., Chuang, M.T., Lin, X.Z., Tsai, H.M., Chen, S.Y. and Liu,

Y.S. : A novel method for the angiographic estimation of the percentage of spleen volume embolized during partial splenic embolization. *Eur. J. Radiol.*, 82: 1260–1265, 2013.

12. Okuda, K. and Benhamou, J.P. (eds.), *Portal Hypertension*, Springer, Tokyo, 1991, pp. 197–206.

13. Spigos, D.G., Jonasson, O., Mozes, M. and Capek, V. : Partial splenic embolization in the treatment of hypersplenism. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 132: 777–782, 1979.

14. Hayashi, H., Beppu, T., Masuda, T., Mizumoto, T., Takahashi, M., Ishiko, T., Takamori, H., Kanemitsu, K., Hirota, M. and Baba, H. : Predictive factors for platelet increase after partial splenic embolization in liver cirrhosis patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 22: 1638–1642, 2007.

15. Yanagisawa, K., Moriyasu, F., Miyahara, T., Yuki, M. and Iijima, H. : Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. *Ultrasound Med Biol.*, 34: 3–18, 2015.

16. Kanemoto, H., Ohno, K., Nakashima, K., Takahashi, M., Fujino, Y. and Tsujimonoto, H. : Vascular and Kupffer imaging of canine liver and spleen

using the new contrast agent Sonazoid. *J Vet Med Sci.*, 70: 1265–8, 2008.

17. Hidaka, H., Wang, G., Nakazawa, T., Kida, M., Yanagihara, M., Fujii, S., Shibuya, A., Koizumi W.: Total and viable residual splenic volume measurement after partial splenic embolization by three-dimensional ultrasound. *J. Med. Ultrasonics*, 40: 417–24, 2013

18. Wilson, S.R., Greenbaum, L.D. and Goldberg, B.B.: Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? *AJR Am. J. Roentgenol.*, 193: 55–60, 2009.

19. Chung, Y.E. and Kim, K.W.: Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography*, 34: 3–18, 2015.