HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Application of contrast-enhanced ultrasonography of the hepatic vein for the differentiation of canine diffuse liver disease [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	森下, 啓太郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第7026号
Issue Date	2017-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66525
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Keitaro_Morishita_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）　　氏名：　森下　啓太郎

審査委員

主査　教　授　　滝口　満喜
副査　教　授　　稲葉　睦
副査　准教授　　高木　哲
副査　講　師　　大田　寛

学位論文題名

Application of contrast-enhanced ultrasonography of the hepatic vein for the differentiation of canine diffuse liver disease

（犬のびまん性肝疾患の鑑別における肝静脈造影超音波検査の応用）

慢性肝炎から肝硬変へと進行するに従い、肝臓ではその不可逆的な組織学的変化と共に様々な血行動態の変化も起きている。ヒトでは超音波造影剤の肝静脈への到達時間（Hepatic vein arrival time: HVAT）が肝硬変患者では有意に短縮していることが知られており、これは線維化や門脈圧の上昇に起因する門脈静脈短絡・動脈静脈短絡の形成によるものと考えられてきた。その後の研究で HVAT は肝臓の線維化スコアと相関することが示され、肝生検に代わる非侵襲的な検査法として注目されている。本研究では、超音波造影剤ソナゾイドを用いた犬の肝静脈造影超音波検査（Contrast-enhanced ultrasonography: CEUS）の手法を確立し、犬のびまん性肝疾患の鑑別、特に慢性肝炎や肝硬変の診断に寄与することを目的とした。

実験 1 では正常犬の基準値の確立と検査の再現性評価を行った。肝静脈 CEUS は、ソナゾイド 0.01 mL/kg を静脈内投与後から 2 分間行い、肝静脈内のエコー輝度の経時的変化を Time-intensity curve（TIC）として表し、TIC 上に HVAT、最高点到達時間（TTP）、最高相到達時間（TTPP）、および減衰率（WR）の 4 つの測定項目を設定した。CEUS はプロポフォールの持続点滴によって不動化を実施した鎮静群（n=6）と用手保定のみの覚醒群（n=6）を対象に実施し、測定項目の基準値および検査の再現性を評価するため変動係数（CV）を算出した。その結果、両群の測定項目に有意差は認められず、覚醒群の CV は WR（7.6%）以外では 25.3–29.7%であり、鎮静群と比較して高い傾向であることがわかった。

実験 2 ではビーグル犬 6 頭に門脈高血圧を誘導し、CEUS の測定項目の変化および門脈圧との相関性を調べた。開腹手術下で膵十二指腸静脈から挿入したカテーテルの先端を肝門部の門脈本幹で固定し、対側のポート部を右上腹部の皮下に縫合した。直径 150–300 μm のマイクロビーズ 10–15 mg/kg を 5 日間隔でポート部より投与し、肝内門脈を徐々に塞栓させることで門脈圧を上昇させた。全ての犬で門脈

高血圧を誘導することが可能であり、必要なビーズ量の中央値は 170 mg/kg（範囲：105–285 mg/kg）であった。肝静脈は門脈高血圧を誘導する前と比較し急速に造影増強され、TIC の立ち上がり角度が上昇していた。4 つの測定項目のうち、TTP、TTPP の有意な短縮が認められた。単回帰分析の結果、TTPP と門脈圧との間に負の相関が認められた（$R^2 = 0.548$; $P = 0.014$）。以上の結果から、門脈高血圧によって TTPP が短縮することが明らかとなった。

実験 3 として、2012 年 11 月から 2016 年 5 月に北海道大学附属動物病院に来院し、びまん性肝疾患と診断された犬 41 頭を対象に肝静脈 CEUS を行った。肝生検や臨床病理検査結果をもとに、対象犬を肝炎群、原発性門脈低形成群、先天性門脈体循環シャント群、その他の肝疾患群に分類し、正常犬のデータを合わせて各群の測定項目の差異を調べた。その結果、肝炎群における WR（中央値 18.0%、範囲 2.0–37.0%、n=14）は、原発性門脈低形成群（中央値 52.2%、範囲 11.5–86.3%、n=7）、先天性門脈体循環シャント群（中央値 60.0%、範囲 28.6–77.4%、n=9）、その他の肝疾患群（中央値 70.5%、範囲 26.6–88.4%、n=11）、正常犬（中央値 78.0%、60.7–91.7%、n=6）に比べ有意に低値であった。受信者操作特性（Receiver operating characteristic: ROC）解析の結果、WR を≦37.1%とした場合の慢性肝炎の診断精度は、ROC 曲線下面積 0.960、感度 100%、特異度 85.2%であった。

以上の研究から、ソナゾイドを用いた犬の肝静脈 CEUS の手法が確立され、TIC 上に設定した測定項目のうち、WR は犬の慢性肝炎の診断に有用である可能性が示唆された。超音波造影剤ソナゾイドは肝臓の Kupffer 細胞によって貪食される性質を有する。従って WR が低下する要因として、炎症による Kupffer 細胞の貪食能の低下、組織構造の破壊や小肝症による Kupffer 細胞数の減少が挙げられた。さらに類洞の狭小化によって有効類洞血流量が減少し、貪食される造影剤の量が減少した可能性も考えられた。WR は他の測定項目と比較し良好な再現性を有することから、今後の臨床応用も期待できる。一方、門脈高血圧モデル犬の結果から、門脈圧の上昇に伴い TTPP が短縮することが示された。よって同一個体内の TTPP の経時的変化を追うことによって、門脈圧の上昇を予測できる可能性が示唆された。

よって，審査委員一同は，上記学位論文提出者森下啓太郎氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。