



Title	Study on the evaluation of hepatic microvascular perfusion and hepatic fibrosis using ultrasonography in dogs with liver disease [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	田村, 昌大
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第14105号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78429
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masahiro_TAMURA_review.pdf, 審査の要旨



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：田 村 昌 大

審査委員	主査	教授	木	村	享	史
	副査	教授	滝	口	満	喜
	副査	准教授	細	谷	謙	次
	副査	講師	大	田	寛	

学位論文題名

Study on the evaluation of hepatic microvascular perfusion and hepatic fibrosis using ultrasonography in dogs with liver disease

（犬の肝疾患における超音波検査を用いた肝微小循環および
肝線維化の評価に関する研究）

肝外性先天性門脈体循環シャント（EH-CPSS）は、門脈と体循環を結ぶ異常な側副血管により門脈血が直接体循環に流入する疾患である。犬の EH-CPSS は症例数が多く、早期診断・治療の必要性から獣医学の肝疾患分野において非常に重要な疾患である。EH-CPSS は血管奇形性疾患であるため、肝微小循環の評価は本症の病態生理の理解のみならず診断にも有用である。

第1章では、造影超音波検査（CEUS）に着目し、CEUSによる定量的評価が犬の EH-CPSS に伴う肝微小循環の変化を捉えるのに有用か検討した。

各種画像検査で確定診断された EH-CPSS の犬9頭を前向きに本研究に組み込み、右肋間アプローチにて右肝実質、門脈本幹、肝動脈を対象に CEUS を実施し、健常犬と画像所見を比較した。また時間輝度曲線を作成し、最高輝度到達時間（TTP）、流入時間（RT）、および上昇率（RR）を算出した。健常犬では造影剤投与直後すぐに肝動脈が造影増強され、次に門脈、その後、肝実質が造影増強された。一方、EH-CPSS 罹患犬では、肝動脈が造影増強された後すぐに、肝実質が造影増強された。その後、数秒遅れて門脈が造影増強された。本症罹患犬では健常犬に比べ、肝動脈および肝実質の TTP および RT の有意な短縮と、RR の有意な上昇を認めた。CEUSにより EH-CPSS 罹患犬において短絡血管の存在により肝臓に流入する門脈血流が減少し、代償性に肝動脈血流が増加する“肝臓の動脈化”を捉えることができた。

第2章および第3章では、犬の肝疾患における Shear Wave Elastography (SWE) の有用性について検討した。SWE とは、組織に剪断波を発生させてその伝播速度

から組織の弾性を定量的に測定できる画像検査法である。肝線維化は、慢性肝炎などのびまん性肝疾患によって引き起こされる持続的炎症により生じる病理組織学的な変化である。医学領域では、肝線維化の進行が予後と強く相関する事が多くの研究で示され、肝線維化評価は治療適応の決定および予後予測に極めて重要とされている。SWE による肝硬度測定が病理組織学的な肝線維化ステージと強く相関することから、SWE は非侵襲的な肝線維化診断法として広く臨床応用されている。一方、獣医学領域では、近年、犬において肝線維化の重症度と予後との関連性が報告され、肝線維化評価の重要性が指摘されているが、犬における SWE を用いた肝硬度測定の情報乏しく、臨床応用の可能性は明らかにされていない。そこで SWE を用いて犬の肝線維化に対する非侵襲的診断法の可能性について検討した。

まず、8 頭の健常犬を用いて測定値の再現性、および測定部位間における肝硬度の差について検討した。肋間アプローチにて、それぞれ肝右葉および肝左葉の肝硬度を測定し、左右の肝硬度を比較した。さらに日内および日間変動について、変動係数を算出して評価した。その結果、左右ともに測定値の再現性は高く、SWE が臨床応用可能であることを示した。

次いで、臨床例を用いて、SWE による非侵襲的肝線維化予測法の可能性について検討した。SWE により肝硬度を測定し、肝生検により肝疾患と診断された 28 頭の犬を研究の対象とした。Ishak 分類を使用し、病理組織学的に肝線維化(Fibrosis: F) ステージを 5 段階、炎症(Necroinflammatory activity: A) グレードを 6 段階に分類した。対照群として健常なビーグル犬 8 頭(健常群)を使用した。臨床上有意な肝線維化である F2 を基準に、有意な肝線維化なし(F0-1 群)とあり($\geq$ F2 群)の 2 群に分類し、さらに健常群を加えて 3 群で比較検討した。炎症についても、炎症なし(A0 群)と炎症あり($\geq$ A1 群)に分類して 3 群で比較した。その結果、 $\geq$ F2 群の肝硬度は、F0-1 群および健常群と比較して有意に高値を示した。一方、F0-1 群と健常群では統計学的に有意差は認められなかった。炎症に関しては、3 群間で統計学的な有意差は認められなかった。以上の結果より、人の報告と同様に、犬においても SWE による肝線維化予測が可能であることが明らかになった。

今後の課題として、EH-CPSS に対する CEUS の診断精度を検証するため、さらなる症例の蓄積と多施設での検討が必要である。また SWE による非侵襲的な肝線維化診断法についても、症例を蓄積して肝線維化ステージ毎の診断精度を明らかにする必要がある。さらに、本研究における病理組織学的な肝線維化ステージは定性的手法を用いたが、今後、線維化の特殊染色により定量化した線維化面積率と肝硬度との関連についても検討したい。

最後に、本研究により CEUS を用いることで EH-CPSS の肝微小循環の変化を捉え、診断へ応用できる可能性が示された。また SWE は、犬においても非侵襲的に肝線維化を検出できることが明らかになった。今後、犬の肝疾患における早期診断や適切な病態把握および治療効果判定への寄与が期待される。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者田村昌大氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。