



Title	超音波パルスドブラ法を用いた健常者における拍動性門脈血流の成立機序の解明
Author(s)	小野田, 愛梨
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第16817号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16817
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99662
Type	doctoral thesis
File Information	Airi_Onoda.pdf, 全文



学 位 論 文

超音波パルストプラ法を用いた健常者における
拍動性門脈血流の成立機序の解明

小 野 田 愛 梨

北海道大学大学院保健科学院
保健科学専攻保健科学コース

2025年度

目 次

要約	1
略語リスト	4
第 1 章 心不全における体静脈うっ血の基礎と肝・門脈系の解剖	6
1-1. 心不全の病態・疫学・予後	6
1-2. 臓器うっ血の非侵襲的評価と臨床的意義	7
1-3. 肝臓および門脈系の解剖と病態生理	7
1-3-1. 肝臓の解剖と類洞構造	7
1-3-2. 門脈系の二重毛細管網構造	8
1-4. 参考文献	10
第 2 章 超音波ドプラ法による門脈血流評価の臨床的意義	13
2-1. 超音波ドプラ法の原理とその血流計測における臨床応用	13
2-2. 超音波パルスドプラ法による体静脈うっ血評価	13
2-2-1. 肝静脈血流速度波形による右房圧評価	13
2-2-2. 門脈血流速度波形のうっ血評価と臨床的意義	15
2-3. 門脈血流速度波形の評価に影響を及ぼす因子	15
2-3-1. 脂肪性肝疾患	15
2-3-2. 肝硬変	16
2-3-3. その他の生理的要因	17
2-4. 小括	17
2-5. 参考文献	18
第 3 章 健常者における拍動性門脈血流の成立機序の解明	21
3-1. はじめに	21
3-2. 対象と方法	22
3-2-1. 対象	22
3-2-2. 腹部超音波検査	23

3-2-2-1. 肝静脈、肝動脈および門脈血流速度波形の時相解析	25
3-2-2-2. 上腸間膜動脈および門脈血流速度波形の時相解析	27
3-2-2-3. 下肢挙上負荷に伴う肝静脈、上腸間膜動脈および門脈血流速度波形変化 の計測.....	27
3-2-2-4. 超音波エラストグラフィ	28
3-2-3. 心臓超音波検査	29
3-2-4. 統計学的分析方法.....	30
3-3. 結果	30
3-3-1. 対象の基本特性と各種計測値.....	30
3-3-2. 肝静脈、肝動脈および門脈血流速度波形の出現時相の解析	32
3-3-3. 上腸間膜動脈と門脈血流速度波形の比較.....	34
3-3-4. 下肢挙上負荷に伴う肝静脈、上腸間膜動脈および門脈血流速度波形の変化	35
3-3-5. 若年健常者群と高齢健常者群との間における門脈血流速度波形の拍動性の 頻度と拍動指数の比較.....	39
3-3-6. 右房圧正常例における門脈血流速度波形の拍動性の頻度.....	40
3-3-7. 門脈血流速度波形の拍動指数の規定因子	41
3-4. 考察	42
3-4-1. 本研究の結果のまとめ.....	42
3-4-2. 右房圧と門脈血流速度波形との関連性.....	42
3-4-3. 門脈周囲血管と門脈血流速度波形との関連性.....	43
3-4-4. 門脈血流速度波形の拍動性に影響を与える基本特性	44
3-4-5. 門脈周囲の血管による門脈血流速度波形への直接的な影響.....	45
3-4-6. 本研究の臨床的意義	46
3-4-7. 本研究の限界	47
3-5. 結論	48
3-6. 参考文献	48
 第4章 謝辞.....	 54
 第5章 業績リスト	 55

要約

【背景・目的】超音波パルソドプラ法による門脈血流速度波形の分析は、びまん性肝疾患患者の病態評価や心不全患者における静脈うっ血の重症度評価に有用であり、近年では救急診療の領域においても注目されている。心不全患者では、右房圧が上昇し、体静脈うっ血により肝臓がうっ血すると、門脈血流速度波形は拍動性を呈する。一方、肝血流動態が正常である健常者の門脈血流速度波形は一般に拍動性の乏しい連続性パターンを示すとされるが、拍動性を示す場合があるとの報告も少数みられる。健常者にみられる拍動性門脈血流の成立機序について、いくつかの研究により正常範囲の右房圧や門脈周囲の動脈血流が影響する可能性が報告されているが、一定の見解が得られておらず、未だに不明の点が多い。そこで本研究では、心電図同期下で門脈血流速度波形を記録し、これを種々の動静脈血流速度波形と比較することにより、健常者における門脈血流速度波形の拍動性の頻度と成立機序を明らかにする。加えて、体格や年齢などの背景因子が拍動性に与える影響についても検討する。

【対象・方法】ポスター掲示により募集した健康な若年者（18～28歳）とシルバー人材センターに所属する健康な高齢者（60歳以上）の計74名の研究協力者を対象とした。心血管疾患の既往や心臓超音波検査で異常所見が見られた例、脂肪性肝疾患が疑われる例、門脈血流速度波形の記録不良例は解析から除外した。最終的に、若年健常者30例（男性15例、年齢 22 ± 2 歳）と高齢健常者26例（男性15例、年齢 70 ± 5 歳）の計56例を解析対象とした。腹部大動脈前面で肝左葉前後径を計測した。仰臥位で、門脈、肝静脈、肝動脈および上腸間膜動脈の血流速度波形を心電図同期下で記録した。門脈血流速度波形では、心電図を参考に心房収縮期渾み（PV_A）、心室収縮期渾み（PV_V）、収縮期順行波（PV_S）、拡張期順行波（PV_D）を同定し、それぞれの流速を計測した。その最大流速（V_{max}）と最小流速（V_{min}）を用いて、門脈拍動指数＝ $[(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}]$ を算出し、0.3以上を軽度の拍動性あり、0.5以上を高度の拍動性ありと定義した。さらに、心電図P波からPV_Aまでの時間、心電図R波からPV_V、PV_SおよびPV_Dまでの時間をそれぞれ計測し、RR間隔で補正した（順にcP-RV_A、cR-RV_V、cR-RV_S、cR-RV_D）。肝静脈血流速度波形でも同様に、心電図P波ないしR波から心房収縮期逆行波（HV_A）、心室収縮期逆行波（HV_V）、収縮期順行波（HV_S）および拡張期順行波（HV_D）のピークまでの時間をそれぞれ計測し、RR間隔で補正した（順にcP-HV_A、cR-HV_V、cR-HV_S、cR-HV_D）。肝動脈血流速度波形では、心電

図 R 波から収縮期ピークまでの時間を計測し、RR 間隔で補正した (cR-HA_S)。上腸間膜動脈血流速度波形では、心電図 R 波から収縮期ピークまでの時間を計測した (R-SMA_S)、門脈血流速度波形において、同じく R 波から PV_A までの時間を計測した (R-PV_A)。FibroScan により超音波減衰量を測定した。心窩部矢状断面で呼気時と吸気時の下大静脈径をそれぞれ計測し、呼吸性変動率を求めた。呼気時下大静脈径と呼吸性変動率から、推定右房圧を正常 (3mmHg)、中間 (8mmHg)、上昇 (15 mmHg) に分類した。

【結果】 全 56 例中、門脈の PV_A を 23 例、PV_V を 42 例、PV_S を 34 例、PV_D を 38 例に認めた。PV_A と PV_V は、それぞれ対応する HV_A および HV_V のピーク時相の近傍に認め (cP-PV_A vs. cP-HV_A : 0.17 vs. 0.14、 $p=0.11$; cR-PV_V vs. cR-HV_V : 0.42 vs. 0.43、 $p=0.25$)、PV_D は HV_D よりも遅れて認められた (cR-PV_D vs. cR-HV_D : 0.65 vs. 0.58、 $p<0.01$)。一方、PV_S は HV_S より有意に早い時相に認められた (cR-PV_S vs. cR-HV_S : 0.20 vs. 0.23、 $p=0.03$)。門脈血流の PV_S は、肝動脈血流の HA_S より有意に早い時相に認められた (cR-PV_S vs. cR-HA_S : 0.20 vs. 0.24、 $p<0.05$)。上腸間膜動脈の R-SMA_S は RR 間隔と粗な相関を示し、RR 間隔の延長に対する変動幅が小さく、動脈性血流の特徴を示した ($y=0.06x+0.14$ 、 $r=0.30$ 、 $p=0.02$)。一方、門脈血流の R-PV_A と RR 間隔との間には強い正相関がみられ ($y=1.37x+0.36$ 、 $r=0.95$ 、 $p<0.001$)、PV_A が静脈系に由来することが示唆された。右房圧が正常と判定された 54 例において、軽度の拍動性を 42 例 (78%) に、高度の拍動性を 29 例 (54%) に認めた。門脈拍動指数は若年で高齢より有意に大であった (0.65 ± 0.15 vs. 0.34 ± 0.16 、 $p<0.01$)。目的変数を拍動指数、説明変数を年齢、体格指数、呼気時下大静脈径、肝左葉前後径および超音波減衰量とする重回帰分析を行った結果、門脈拍動指数の独立規定因子として、年齢 ($\beta=-0.56$ 、 $p<0.01$) のみが選択された。

【考察】 門脈血流速度波形の窪みと順行波は、その多くが対応する肝静脈血流速度波形のピーク時相の近傍またはわずかに遅れて出現することが明らかとなった。このことは、門脈血流速度波形の窪みと順行波の出現時相が肝静脈血流速度波形の拍動性成分の出現時相、すなわち心周期に伴う右房圧変動に深く関与していることを示唆する。一方、門脈血流速度波形の拍動性は、肝動脈血流や上腸間膜動脈血流との間に対応関係が認められなかった。このことから、門脈血流の拍動性の成因にこれらの動脈系が関与することは否定的であると考えられた。さらに、本研究では、正常な右房圧を有する健常者の多くで門脈血流速度波形が拍動性を呈することに加えて、その拍動性は

加齢の影響を受けて低下することを明らかにした。加齢による肝小葉の器質的変化として **pseudocapillarization**、すなわち類洞内皮細胞の肥大、基底膜の形成およびディッセ腔へのコラーゲン沈着を特徴とする偽毛細血管化が報告されており、これにより類洞内腔の狭小化が生じるとされている。また、加齢による肝細胞の器質的変化として脂肪沈着が報告されており、脂肪沈着に起因する肝細胞容積の増大により類洞内腔の圧排が生じる可能性がある。高齢者では、これらの類洞の加齢性変化が門脈への右房圧の伝播を遮断し、門脈血流速度波形の拍動性が低下したものと考えられた。

【結論】 本研究では、健常成人の門脈血流速度波形は高頻度で拍動性を呈し、肝静脈血流速度波形に類似していることを示した。この発見は、門脈血流の拍動性が、病的な右房圧上昇がなくても類洞を介した右房圧の伝播により生じ得ることを示すものである。さらに、この圧伝播は加齢の影響を受けて減衰し、高齢者では門脈拍動指数が低下する傾向があることを明らかにした。門脈拍動指数を静脈うっ血の指標やびまん性肝疾患の病態評価に臨床応用する際には、このような門脈血流の生理学的特性を考慮すべきである。

略語リスト

cP-HV_A	心電図 P 波の開始から HV _A までの時間を RR 間隔で除した補正值
cP-PV_A	心電図 P 波の開始から PV _A までの時間を RR 間隔で除した補正值
cR-HA_S	肝動脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から収縮期ピークまでの時間を RR 間隔で除した補正值
cR-HV_D	心電図 R 波の頂点から HV _D までの時間を RR 間隔で除した補正值
cR-HV_S	心電図 R 波の頂点から HV _S までの時間を RR 間隔で除した補正值
cR-HV_V	心電図 R 波の頂点から HV _V までの時間を RR 間隔で除した補正值
cR-PV_D	心電図 R 波の頂点から PV _D までの時間を RR 間隔で除した補正值
cR-PV_S	心電図 R 波の頂点から PV _S までの時間を RR 間隔で除した補正值
cR-PV_V	心電図 R 波の頂点から PV _V までの時間を RR 間隔で除した補正值
HV_A	肝静脈血流速度波形における心房収縮期逆行波
HV_D	肝静脈血流速度波形における拡張期順行波
HV_H	肝静脈血流速度波形における拡張末期逆行波
HV_S	肝静脈血流速度波形における収縮期順行波
HV_V	肝静脈血流速度波形における心室収縮期逆行波
MAFLD	代謝異常関連脂肪性肝疾患 (Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease)
MASLD	代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
NAFLD	非アルコール性脂肪性肝疾患
NASH	非アルコール性脂肪性肝炎
POCUS	ポイント・オブ・ケア超音波 (Point of care ultrasound)
PV_A	門脈血流速度波形における心房収縮期逆行波
PV_D	門脈血流速度波形における拡張期順行波

PV_s	門脈血流速度波形における収縮期順行波
PV_v	門脈血流速度波形における心室収縮期逆行波
R-PV_A	心電図 R 波の頂点から PV _A までの時間
R-SMA_s	心電図 R 波の頂点から SMA _s までの時間
SMA_s	上腸間膜動脈血流速度波形における収縮期ピーク
V_{max}	門脈最大流速
V_{min}	門脈最小流速

第 1 章 心不全における体静脈うっ血の基礎と肝・門脈系の解剖

1-1. 心不全の病態・疫学・予後

日本循環器学会と日本心不全学会は共同で、心不全を、「心臓の構造・機能的な異常により、うっ血や心内圧上昇、および/あるいは心拍出量低下や組織低灌流をきたし、呼吸困難、浮腫、倦怠感などの症状や運動耐容能低下を呈する症候群」と定義している¹⁾。心臓に構造ないし機能的な異常が生じると、自律神経系や内分泌系を介する循環調節機構が作動し、心拍出量を保つために拡張期の心室充満圧を異常に上昇させる。このように、心不全は、十分な血液を駆出するために心室充満圧が異常に上昇している病態であり、この異常に上昇した心室充満圧によりうっ血と呼ばれる肺や全身への体液貯留がもたらされ、心不全症状の主因となる²⁾。左室をはじめとする左心系の疾患により生じる左心不全は、左室充満圧（左房圧）の上昇に伴う肺毛細管圧の上昇による肺うっ血を主体とする病態であり、肺や右心系の疾患に基づき生じる右心不全は、右室充満圧（右房圧）の上昇に伴う全身の静脈や毛細管圧の上昇による体静脈うっ血を主体とする病態である。

心不全はほとんどすべての心疾患に合併し、人口の高齢化や生活習慣病の増加、さらには、各種循環器疾患に対するエビデンスに基づいた標準的薬物治療の確立やデバイス治療などの非薬物治療の確立による生命予後の改善を背景に、その患者数は爆発的に増加している³⁾。世界的にみても、心不全患者は 6,400 万人に及び^{1,4)}、欧米では毎年 100 万人以上が心不全により入院していると推定されている^{5,6)}。わが国においても、厚生労働省による令和 6 年の統計では、年間 1,605,298 人の総死亡のうち、死因順位別死亡数の第 2 位にあたる 226,277 人（14.1%）が心疾患により死亡しており⁷⁾、その大半に心不全が関与すると推定される。高齢化の急速な進展とともに心不全の患者数は増加の一途を辿っており、2050 年には 140 万人に到達するであろうと予想されている^{1,8)}。加えて、国立社会保障・人口問題研究所の将来推計人口データに基づく疫学調査によると、2040 年には、1 日あたりの心不全による入院患者数は 4 万人を超えるであろうと推察されている⁹⁾。昨今、このような状況は、感染症の大流行になぞらえて「心不全パンデミック」と呼ばれ、重要な社会問題のひとつとなっている。

左心不全による左房圧の上昇は、肺毛細管圧の上昇を経て肺動脈圧を上昇させる。肺動脈圧の上昇による右室への圧負荷が続くと、これがしばしば右心不全の原因となる。肺や右心系の疾患による純粋な右心不全の頻度は少なく、右心不全は、このよう

な左心不全に続発する、いわゆる両心不全の形で見られることが多い¹⁰⁾。右房圧の上昇に続発する体静脈うっ血は、種々の心疾患患者の予後と強く関連することが知られている¹¹⁻¹³⁾。その理由として、全身のうっ血、とくに肝臓をはじめとする腹部内臓のうっ血による機能障害が関与していることが示されている^{13,14)}。うっ血肝¹⁵⁾は、心不全患者の 15～65%に合併し、心不全の重症度に伴って合併率が高くなることが報告されている^{14,16)}。心不全患者におけるうっ血肝は、心臓性肝硬変、肝細胞癌や肝不全へと進展し、患者予後を大きく左右することから、うっ血を正しく評価することの意義は大きい。

1-2. 臓器うっ血の非侵襲的評価と臨床的意義

健常者では、高い静脈コンプライアンスを有し、右房圧は低く保たれ、心臓への生理的な静脈還流が維持されている。しかし、心不全患者では、上昇した右房圧の逆行性の圧伝播により臓器うっ血がもたらされ、これに続発する臓器障害が重要な予後不良因子となる¹⁷⁾。急性期診療において、除水すべきか輸液すべきかの判断は常に求められる。欧州心臓病学会では、静脈うっ血の早期かつベッドサイドでの評価の重要性を強調し、断層法を用いた肺エコーの B ラインや下大静脈形態の評価を含むベッドサイドで行う超音波検査 (Point of Care Ultrasound : POCUS) を用いた多角的評価を提唱している¹⁸⁾。しかし、肺エコーの B ラインは肺疾患の影響を受けやすく特異度に問題がある。また、下大静脈形態を用いた評価は中等度の右房圧上昇と高度上昇を判別するのが難しく、静脈うっ血の評価指標としては限界がある。近年、静脈うっ血に伴う肝臓などの腹部臓器のうっ血の程度をより正確に評価するための指標として、超音波パルスドプラ法による肝静脈や門脈の血流速度波形パターンの有用性が相次いで報告され、注目を集めている¹⁹⁻²¹⁾。

1-3. 肝臓および門脈系の解剖と病態生理

1-3-1. 肝臓の解剖と類洞構造

肝臓は、腹腔内で最大の臓器であり、糖質、脂質、蛋白質をはじめとする生体の維持に必要な多様な物質の代謝をはじめ、生体にとって不要あるいは有害な物質の分解や解毒、さらには胆汁の生成と分泌など、極めて多くの役割を担っている。肝臓は血流が非常に豊富な臓器であり、肝臓には心拍出量の 25%に相当する大量の血液が流入する。肝動脈は酸素に富む動脈血を、門脈は消化管で吸収された栄養分に富む血液を、

およそ 3 対 7 の割合で、それぞれ肝臓に供給する。肝臓の最小の機能的単位である肝小葉は、全長数 mm、直径 0.8~2 mm の多角柱構造を有する^{22,23)} (図 1a)。肝小葉は中心静脈を中心に同心円状に配列した肝細胞索から構成され、隣接する肝小葉を隔てる線維性中隔、すなわちグリソン鞘内には、門脈、肝動脈、胆管の各枝（それぞれ小葉間静脈、小葉間動脈、小葉間胆管）が走行し、門脈三つ組を形成する (図 1a、b)。小葉間動脈と小葉間静脈からの血流は、ともに類洞へ流入する²⁴⁾。類洞は赤血球と同等の太さの毛細血管様の微小循環路で、門脈三つ組と中心静脈を連結し、その距離は約 1 mm である。ヒトの肝臓には約 10 億本の類洞があり、豊富な毛細血管網を形成している²⁴⁾。類洞内皮細胞は、類洞の壁を覆い、主に門脈から流入する類洞血と肝細胞とを隔てている。これらの細胞は非常に薄く、直径約 50~150 nm の多数の窓孔を有しており、このため、血漿成分が肝細胞へ効率的に濾過され、類洞と肝細胞の間での迅速な物質交換を可能にする構造となっている²⁴⁾。このような血管構造により、血液と肝臓の間での効率的な物質交換が行われるとともに、免疫細胞や様々なコロイド粒子、水溶性の高分子老廃物との相互作用のための広範な内皮表面積が提供される。

1-3-2. 門脈系の二重毛細管網構造

門脈系は生体内でも特徴的な二重の毛細血管網を有する循環系である。消化管、膵臓、胆嚢、脾臓において、第 1 の毛細血管を通過した後の静脈血は肝門脈に集まり、肝下面で肝内に流入する。肝門脈は肝内で動脈と同様に細かく分岐し、第 2 の毛細血管様の構造である類洞内皮細胞に囲まれた類洞へ移行して物質交換に関与する²⁵⁾。類洞を通過した門脈血は中心静脈に注ぎ、肝静脈に集められて、下大静脈が横隔膜を通過する手前で下大静脈へ流入し、最終的に心臓の右房へ還流する²⁴⁾ (図 1)。このように門脈循環は肝静脈系と連続しているが、その間には高いコンプライアンスをもつ類洞床が介在するため、心周期に伴う右房圧変動の影響は肝内で大きく減衰する。したがって、健常者の門脈血流速度波形は一般に拍動成分が乏しい連続性パターンを示すとされる¹⁷⁾。この特殊な二重毛細管網構造と高コンプライアンスの介在は、後述する門脈ドプラ波形の解釈を複雑にする一因でもある。

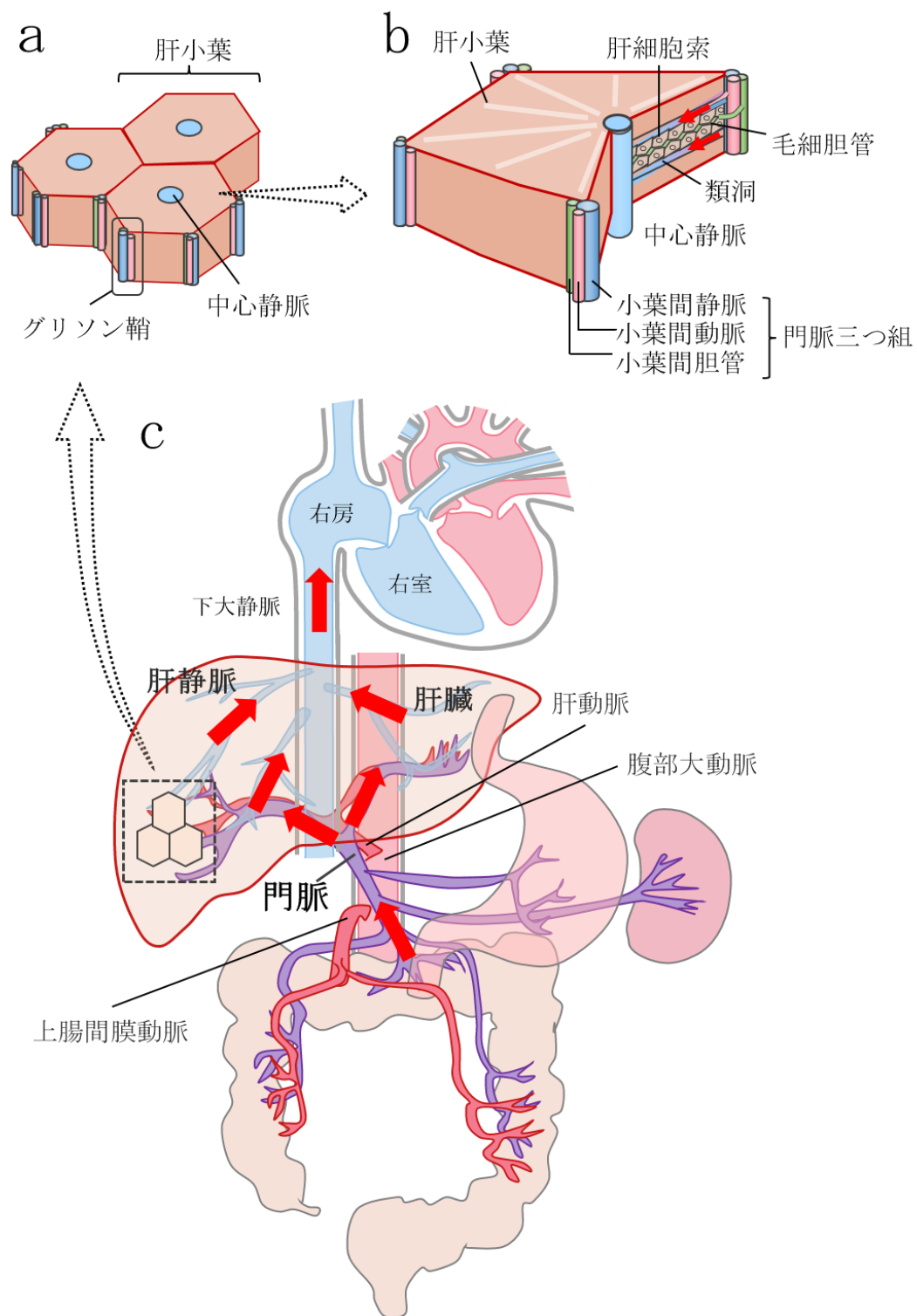


図 1. 肝臓および門脈系の解剖

肝小葉は多角柱構造を有する (図 1a)。肝小葉の周囲には、小葉間静脈、小葉間動脈および小葉間胆管が配列し、これを門脈三つ組とよぶ。小葉間動脈と小葉間静脈を流れる血液は、ともに類洞を通して中心静脈へ注ぐ (図 1b)。消化管、脾臓、胆嚢、脾臓からの静脈血は門脈に集まり、肝下面で肝内に流入する。類洞を通過した門脈血は中心静脈、肝静脈、下大静脈へと流れ、最終的に心臓の右房へ灌流する (図 1c)。なお、図 1b、c では、血流の方向を矢印で示している。

1-4. 参考文献

- 1) 加藤貴雄他. 日本循環器学会/日本心不全学会 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2025 年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf
アクセス日時: 2025 年 11 月 18 日
- 2) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128: 1810-1852.
- 3) Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, Elkind MSV, Evenson KR, Ferguson JF, Gupta DK, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Lee CD, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Lutsey PL, Ma J, Mackey J, Martin SS, Matchar DB, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Roth GA, Samad Z, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Stokes A, VanWagner LB, Wang NY, Tsao CW. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143: e254-e743.
- 4) Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82: 2350-2473.
- 5) Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, Polovina M, Gale CP, Lund LH, Lopatin Y, Lainscak M, Savarese G, Huculeci R, Kazakiewicz D, Coats AJS. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23: 906-914.
- 6) Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, Allison M, Hemingway H, Cleland JG, McMurray JJV, Rahimi K. Temporal trends

- and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018; 391: 572-580.
- 7) 厚生労働省. 令和 6 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai24/dl/h10.pdf>
アクセス日時: 2025 年 11 月 18 日
- 8) Fujimoto W, Toh R, Takegami M, Hayashi T, Kuroda K, Hatani Y, Yamashita S, Imanishi J, Iwasaki M, Inoue T, Okamoto H, Okuda M, Konishi A, Shinohara M, Murata S, Ogata S, Nishimura K, Hirata KI. Estimating incidence of acute heart failure syndromes in Japan - An analysis from the KUNIUMI registry. *Circ J*. 2021; 85: 1860-1868.
- 9) Ejiri K, Noriyasu T, Nakamura K, Ito H. Unprecedented crisis-Heart failure hospitalizations in current or future Japan. *J Cardiol*. 2019; 74: 426-427.
- 10) Francis GS, Tang WHW, Walsh RA. Pathophysiology of heart failure. *The Heart*, 13th ed, Fuster V et al edited, McGRAW-HILL, New York, 2011; 719-738.
- 11) Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, Roger VL, Redfield MM. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 2014; 130: 2310-2320.
- 12) Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 582-588.
- 13) Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 589-596.
- 14) Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions. *JACC Heart Fail*. 2019; 7: 87-97.
- 15) Lemmer A, VanWagner LB, Ganger D. Assessment of advanced liver fibrosis and the risk for hepatic decompensation in patients with congestive hepatopathy. *Hepatology*. 2018; 68: 1633-1641.

- 16) van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail.* 2010; 16: 84-90.
- 17) Deschamps J, Denault A, Galarza L, Rola P, Ledoux-Hutchinson L, Huard K, Gebhard CE, Calderone A, Canty D, Beaubien-Souligny W. Venous Doppler to assess congestion: a comprehensive review of current evidence and nomenclature. *Ultrasound Med Biol.* 2023; 49: 3-17.
- 18) Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21: 137-155.
- 19) Bouabdallaoui N, Beaubien-Souligny W, Oussaïd E, Henri C, Racine N, Denault AY, Rouleau JL. Assessing splanchnic compartment using portal venous Doppler and impact of adding it to the EVEREST score for risk assessment in heart failure. *CJC Open.* 2020; 2: 311-320.
- 20) Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation.* 1996; 93: 1160-1169.
- 21) Fadel BM, Husain A, Alassoussi N, Dahdouh Z, Mohty D. Spectral Doppler of the hepatic veins in pulmonary hypertension. *Echocardiography.* 2015; 32: 170-173.
- 22) John EH. ガイトン生理学. 原著第 13 版. Elsevier Japan, 東京. 2018: 799-805.
- 23) 坂井建雄, 大谷修. プロメテウス解剖学アトラス 胸部／腹部・骨盤部. 医学書院, 東京. 2020: 250-255.
- 24) Le Couteur DG, Warren A, Cogger VC, Smedsrød B, Sørensen KK, De Cabo R, Fraser R, McCuskey RS. Old age and the hepatic sinusoid. *Anat Rec (Hoboken).* 2008; 291: 672-683.
- 25) Richard LD, A. Wayne Vogl, Adam WM. グレイ解剖学. 原著第 4 版. Elsevier Japan, 東京. 2019: 214-230.

第2章 超音波ドプラ法による門脈血流評価の臨床的意義

2-1. 超音波ドプラ法の原理とその血流計測における臨床応用

超音波ドプラ法は、音源と観測者との相対的な運動によって音の周波数が変化するドプラ効果を応用した計測手法である。この手法は、生体に照射した超音波の反射波から、血液の反射源である赤血球からの超音波ドプラ信号を検出し、血流速度と方向を非侵襲的に測定することが可能である。実際に超音波装置の探触子が受信するのは、多数の赤血球からの反射波の合成波であり、多くの周波数成分を含んでいる。超音波ドプラ法で得られた刻々の血流速度情報は、縦軸に速度を、横軸に時間を取り、信号強度はグレースケールの輝度として表示される。本研究で用いる超音波パルスドプラ法では、短いパルス状の超音波を一定の時間間隔で送信し、送信と送信との間に反射してきた超音波を受信する。超音波パルスの送信から反射波受信までの時間は超音波が探触子と反射点の間を往復するのに要する時間なので、パルス送信から一定時間後の受信信号のみを収集することにより、超音波ビーム上のある特定の部位（サンプルボリューム）からのドプラ信号のみを得ることができる。この技術により、体内の任意の場所の血流速度を選択的に測定することが可能となり、高い距離分解能を持つことがパルスドプラ法の特徴である。その臨床応用は当初、心臓の血流分析に限られていたが¹⁾、その後、全身の動静脈の血流計測に用いられるようになった。動脈血流は、一般に、収縮期に血流速度が上昇し、拡張期に漸減するという比較的単純な血流速度波形を呈する。一方、静脈血流はより複雑な波形を呈し、心疾患や肝疾患における病態評価に応用されている²⁾。

2-2. 超音波パルスドプラ法による体静脈うっ血評価

2-2-1. 肝静脈血流速度波形による右房圧評価

一心周期における肝静脈血流速度波形は右房圧波形を直接反映し、その成立機序は次のように整理できる³⁾（図2）。心房収縮期にみられる逆行波（HV_A）は、右房収縮に伴う肝静脈への逆流波であり、右房圧曲線のa波に一致する。心室収縮期にみられる順行波（HV_S）は、右室収縮と三尖弁輪下降によりもたらされる右房容積の増大に起因する右房への受動的血液充満に由来し、これは右房圧曲線のx谷に一致する。心室の収縮末期にみられる逆行波（HV_V）は、右房への血液充満による右房圧の上昇に

由来し、右房圧曲線の v 波に一致する。心室拡張期にみられる順行波 (HV_D) は、三尖弁開放による右室への急速流入開始後から右房収縮開始までの血流移動に由来し、右房圧曲線の y 谷に一致する。徐脈傾向の人では、 HV_D のあとに、長い拡張期の結果生じる拡張末期逆行波 (HV_H) がみられることがある。このように、肝静脈血流は、右房圧が高い時相では逆行性に、低い時相では順行性に流れるため、その血流速度波形は右房圧波形とよく似た形を呈する。心不全例では右房圧曲線における v 波が増高し、これにより心室収縮期における心臓への静脈還流が障害され、肝静脈血流の HV_S が減高する²⁾。さらに右房圧が高度に上昇すると、 HV_S は消失あるいは逆行性に変化し得る⁴⁾。

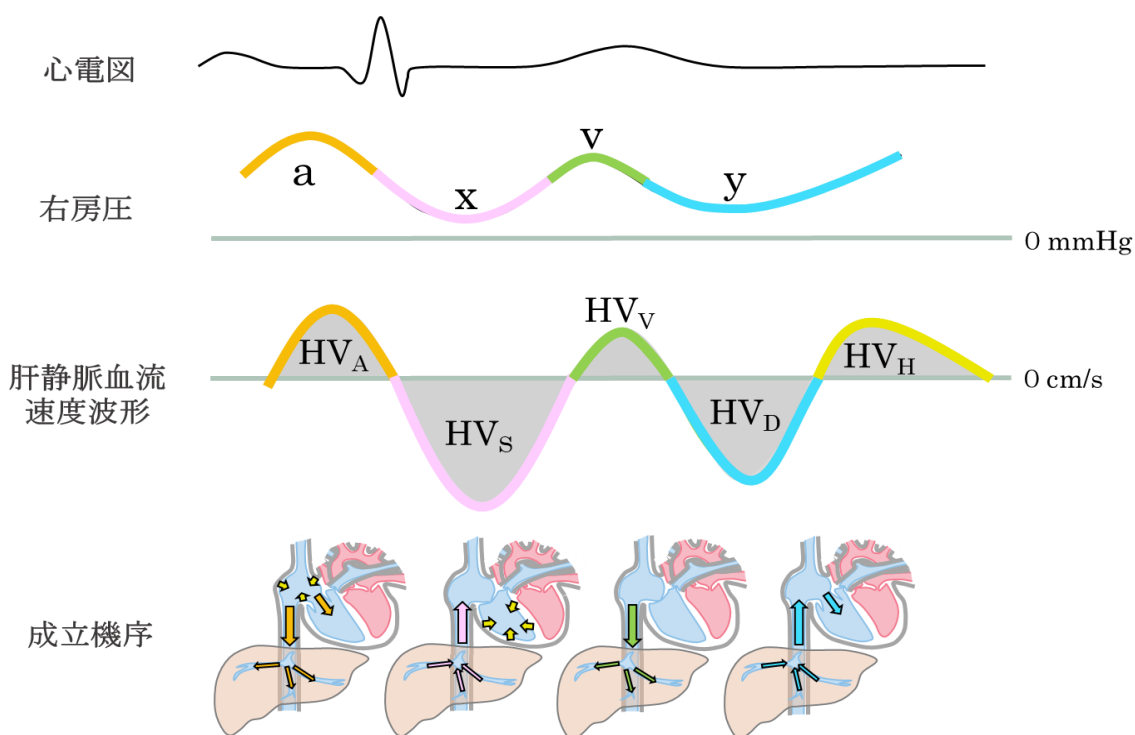


図 2. 右房圧と肝静脈血流速度波形との関係

HV_A は、右房収縮に伴う肝静脈への逆流波であり、右房圧曲線の a 波に一致する。 HV_S は、右室収縮と三尖弁輪下降によりもたらされる右房容積の増大に起因する右房への血液充満に由来し、 x 谷に一致する。 HV_V は、右房への血液充満による右房圧の上昇に由来し、 v 波に一致する。 HV_D は、三尖弁開放による右室への血流移動に由来し、 y 谷に一致する。徐脈傾向の人では、 HV_D のあとに、長い拡張期の結果生じる HV_H がみられることがある。このように、肝静脈血流速度波形は右房圧波形とよく似た形を呈する。

HV_A ＝肝静脈血流速度波形における心房収縮期逆行波； HV_S ＝肝静脈血流速度波形における収縮期順行波； HV_V ＝肝静脈血流速度波形における心室収縮期逆行波； HV_D ＝肝静脈血流速度波形における拡張期順行波； HV_H ＝肝静脈血流速度波形における拡張末期逆行波

2-2-2. 門脈血流速度波形のうっ血評価と臨床的意義

1-3-2 で述べたように、健常者では、右房圧の影響は類洞において減衰し、門脈血流は拍動性の乏しい連続性パターンを呈すると考えられている²⁾。一方、右房圧上昇を伴う心不全患者では、一心周期における右房圧波形の変動が類洞を介して逆行性に門脈まで伝播する²⁾。その結果、心不全患者における門脈血流速度波形は拍動性を呈するようになり、これが静脈うっ血の指標として臨床応用されている²⁾。日常臨床で広く用いられる拍動性の指標として、心周期における最大流速（Vmax）と最小流速（Vmin）を測定し、両者の差を Vmax で除すことにより求められる拍動指数がある⁵⁾。

$$\text{門脈拍動指数} = (\text{Vmax} - \text{Vmin}) / \text{Vmax}$$

Stycinsky らは、150 例の急性非代償性心不全患者を対象とした研究において、拍動指数 > 0.5 の高度の拍動性門脈血流が胆汁うっ滞酵素である血清ビリルビンの異常高値の予測因子となることを示した⁶⁾。Ikeda らは、224 例の心不全患者を対象として、退院時に評価した門脈拍動指数が退院後の心血管イベント発生と関連することを報告した⁷⁾。続いて Bouabdallaoui らも、95 例の急性非代償性心不全患者を対象として、門脈拍動指数が全死亡率の予測に有用であることを報告した⁸⁾。

2-3. 門脈血流速度波形の評価に影響を及ぼす因子

2-3-1. 脂肪性肝疾患

脂肪性肝疾患は、肝臓に過剰な脂肪が蓄積する病態であり、従来、ウイルス性、自己免疫性、薬物性などの慢性肝疾患を除外した上で、アルコール性脂肪肝と明らかな飲酒歴がない非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）に大別されてきた。しかし、NAFLD という名称が病態生理を正しく反映していないという理由から、2020 年に metabolic dysfunction-associated fatty liver disease（MAFLD）という疾患概念が提唱された。さらに、「fatty」という言葉の使用は差別や患者にとっての不利益につながるという理由から、2023 年に metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease（MASLD）が提唱された⁹⁾。

脂肪性肝疾患は、組織学的には、肝細胞の 5%以上に脂肪滴が認められる場合に脂肪変性（steatosis）と定義される¹⁰⁻¹²⁾。従来は、慣習的に中等度以上の重症度を示す目安として「肝細胞の 30%以上に脂肪滴を認めるもの」が用いられていた時期もあった。しかし、近年では心血管疾患や代謝異常との関連性から、軽度な脂肪変性段階から疾患として認識し、介入を行うという臨床的な重要性の高まりを反映して、現在で

は 5%以上が診断基準として確立されている。日常臨床における脂肪性肝疾患の診断は、超音波検査の断層法により行われており、代表的な所見として実質エコーレベルの上昇（高輝度肝）、肝腎コントラストや深部エコー減衰などがある¹³⁾。しかし、肝脂肪化が 30%以下の場合には、これらの所見の感度と特異性が低下するとされている¹⁴⁻¹⁶⁾。一方、近年、超音波の組織内での減衰度を定量的に評価する超音波減衰量を用いた手法が日常臨床にも導入され、5%の肝脂肪化の検出も可能となった¹⁷⁾。脂肪性肝疾患における門脈血流速度波形の特徴については、病態の進行に伴い門脈血流動態が変化し、健常者に比して門脈の拍動性が減弱することが報告されている¹⁸⁻²⁰⁾。Erdogmus らは、NAFLD 患者を対象に、門脈血流の拍動性および平均血流速度の低下を報告した²⁰⁾。その機序として、脂肪沈着した肝細胞による類洞の圧排が²¹⁾、門脈への右房圧の伝播を遮断した可能性が示唆された。このように、脂肪性肝疾患では、脂肪蓄積とそれに伴う肝実質の変化により門脈血流の拍動性が健常者と比較して減弱する傾向にある。このような病態では、門脈血流速度波形を用いたうっ血評価の解釈に注意する必要があるが、脂肪性肝疾患における病態の進行を把握する上では重要な指標となり得る。

2-3-2. 肝硬変

肝硬変は、著明な線維化とともに肝実質の再生結節形成を示す肝障害の終末像である²²⁾。わが国における肝硬変の成因として、B 型および C 型肝炎ウイルスの持続感染が最も多いが、自己免疫性肝炎や原発性胆汁性胆管炎、薬物性肝障害なども重要な成因となる。また、近年では、肥満や生活習慣病に関連する非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）やアルコールを原因とする脂肪性肝疾患など非ウイルス性の肝硬変の患者数が増加している²²⁾。わが国における肝硬変の患者数は 40～50 万人程度と推計されているが、そのうち医療機関受療者は約 56,000 人である。また、年間死亡数で約 17,000 人と報告されている²³⁾。

超音波検査の断層法による所見として、肝右葉萎縮と左葉腫大、肝表面の凹凸不整、実質粗造などがあげられる¹³⁾。肝硬変における門脈血流速度波形の特徴については、健常者に比して門脈の拍動性が減弱し平坦化することが知られている。Barakat M らは、肝硬変患者を対象に超音波パルスドプラ法を用いて門脈血流の拍動指数を評価し²⁴⁾、健常群に比して肝硬変群では拍動指数が有意に低値であったことを示した²⁴⁾。肝硬変における門脈拍動性の減弱は、肝線維化に伴う静脈コンプライアンスの著しい低下による右房圧伝播の減衰あるいは遮断に起因すると解釈されている²⁴⁻²⁶⁾。

2-3-3. その他の生理的要因

門脈血流速度波形の拍動性は、少数の報告で健常者においても観察されることが報告されている^{2,27)}。Gallix らは、健常者を対象とした検討において、約半数で拍動指数 >0.5 の高度な拍動性を認めることを報告した²⁷⁾。彼らは、門脈血流の拍動性に影響を与える主要な生理的要因として、体格、体位および呼吸の影響を示した。特に体格との関連性が強く、痩せ型で強い拍動が認められた²⁷⁾。この機序として、腹腔内圧が低いことで右房圧の変動が門脈へ強く伝播するためと考えられている²⁷⁾。さらに、拍動指数は仰臥位と比較して座位で低下し、深吸気時にも低下したことから、体位変換や呼吸による変化は、腹腔内圧の上昇が門脈血流の拍動性を抑制する共通の因子であることが示唆された²⁷⁾。これらの生理的要因による変化は、門脈拍動性を静脈うっ血の診断に用いる際に、特に痩せた患者で非病的な拍動の過大評価につながる可能性がある。

2-4. 小括

第1章では、心不全の病態と疫学、ならびに右心不全に伴う体静脈うっ血の概念を概説し、特に腹部臓器の中でも肝臓および門脈系に着目し、その解剖と類洞を介した特殊な循環動態について述べた。門脈系は、消化管、脾臓、膵臓などの腹部臓器からの静脈血を集めて肝臓へ運び、肝臓に流入した門脈血は類洞を介して中心静脈、肝静脈、下大静脈へと至り、最終的に心臓の右房へ還流する。このように門脈循環は肝静脈系と連続しているが、その間には高いコンプライアンスをもつ類洞床が介在するため、心周期に伴う右房圧変動の影響は肝内で大きく減衰する。このため、健常者における門脈血流速度波形は、一般に拍動性の乏しい連続性パターンを呈すると考えられている。続く第2章では、超音波パルスドプラ法による門脈血流の測定原理と臨床応用の一端を概説した。心不全による右房圧の上昇は、肝静脈血流波形に変化をもたらし、さらに右房圧の変動が門脈にまで逆行性に伝播することで、門脈血流が拍動性を示すようになる。この拍動性は心不全の重症度や予後と関連することが報告されており、体静脈うっ血の重要な評価指標となっている。一方、健常者においても門脈血流速度波形が心不全例にみられるような拍動性を示すとの報告が少数ながら存在し、正常範囲の右房圧でも類洞を介した圧伝播が生じるのか、また、体格など門脈血流速度波形のパターンに影響を及ぼす因子の実態は明らかでない。以上より、健常者における門脈血流速度波形の拍動性の頻度と成立機序には未解明の点が残されており、さ

らなる検討が必要である。

2-5. 参考文献

- 1) Johnson SL, Baker DW, Lute RA, Dodge HT. Doppler echocardiography. The localization of cardiac murmurs. *Circulation*. 1973; 48: 810-822.
- 2) Deschamps J, Denault A, Galarza L, Rola P, Ledoux-Hutchinson L, Huard K, Gebhard CE, Calderone A, Canty D, Beaubien-Souligny W. Venous Doppler to assess congestion: A comprehensive review of current evidence and nomenclature. *Ultrasound Med Biol*. 2023; 49: 3-17.
- 3) Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. *Radiographics*. 2009; 29: 2081-2098.
- 4) Pinto FJ, Wranne B, St Goar FG, Schnittger I, Popp RL. Hepatic venous flow assessed by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17: 1493-1498.
- 5) Hu JT, Yang SS, Lai YC, Shih CY, Chang CW. Percentage of peak-to-peak pulsatility of portal blood flow can predict right-sided congestive heart failure. *World J Gastroenterol*. 2003; 9: 1828-1831.
- 6) Styczynski G, Milewska A, Marczevska M, Sobieraj P, Sobczynska M, Dabrowski M, Kuch-Wocial A, Szmigielski C. Echocardiographic correlates of abnormal liver tests in patients with exacerbation of chronic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 132-139.
- 7) Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, Nabeta T, Nakatani E, Maekawa E, Yanagisawa T, Koitabashi T, Inomata T, Ako J. Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2018; 33: 740-751.
- 8) Bouabdallaoui N, Beaubien-Souligny W, Oussaïd E, Henri C, Racine N, Denault AY, Rouleau JL. Assessing splanchnic compartment using portal venous Doppler and impact of adding it to the EVEREST score for risk assessment in heart failure. *CJC Open*. 2020; 2: 311-320.
- 9) Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez

- M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73: 202-209.
- 10) 日本肝臓学会（編）. NASH・NAFLD の診療ガイド. 文光堂, 東京. 2015.
 - 11) 日本消化器病学会（編）. NAFLD/NASH 診療ガイドライン. 南江堂, 東京. 2014.
 - 12) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of liver diseases. *Hepatology.* 2018; 67: 328-357.
 - 13) 西田睦（編著）. パッと出してすぐわかる 肝・脾 超音波アトラス. メジカルビュー社, 東京. 2019: 10-61.
 - 14) Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis.* 2008; 28: 386-395.
 - 15) Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2011; 21: 87-97.
 - 16) 日本超音波医学会用語・診断基準委員会 腹部超音波がん検診のカテゴリーに関する小委員会. 腹部超音波検診判定マニュアル 改訂版（2021 年）
<https://www.jsgcs.or.jp/files/uploads/manual2021.pdf>
 アクセス日時: 2025 年 11 月 17 日
 - 17) 日本超音波医学会. 脂肪肝の超音波診断基準
https://www.jsum.or.jp/uploads_files/guideline/shindankijun/fatty_liver.pdf
 アクセス日時: 2025 年 11 月 18 日
 - 18) Baikpour M, Ozturk A, Dhyani M, Mercaldo ND, Pierce TT, Grajo JR, Samir AE. Portal venous pulsatility index: a novel biomarker for diagnosis of high-risk nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 214: 786-791.
 - 19) Balci A, Karazincir S, Sumbas H, Oter Y, Egilmez E, Inandi T. Effects of

- diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. J Clin Ultrasound. 2008; 36: 134-140.
- 20) Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, Yazici B, Buyukkaya A, Korkut E, Alcelik A, Korkmaz U. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Tohoku J Exp Med. 2008; 215: 89-93.
- 21) Akamatsu K, Nishinobu M, Ohuchi T, Tada K, Ohta Y. Effect of chronic alcohol intake on rat liver microcirculation assessed by the multiple indicator dilution technique. Alcohol Alcohol Suppl. 1993; 1a: 53-58.
- 22) 日本肝臓学会. 肝がん白書 令和4年度
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/liver_cancer_2022.pdf
アクセス日時: 2025年11月18日
- 23) 厚生労働省. 令和6年人口動態統計月報年計(概数)の概況
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai24/dl/h10.pdf>
アクセス日時: 2025年11月20日
- 24) Barakat M. Portal vein pulsatility and spectral width changes in patients with portal hypertension: relation to the severity of liver disease. Br J Radiol. 2002; 75: 417-421.
- 25) Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Zironi G, Benzi G, Santi V, Barbara L. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. Radiology. 1991; 178: 513-516.
- 26) Ohta M, Hashizume M, Kawanaka H, Akazawa K, Tomikawa M, Higashi H, Kishihara F, Tanoue K, Sugimachi K. Prognostic significance of hepatic vein waveform by Doppler ultrasonography in cirrhotic patients with portal hypertension. Am J Gastroenterol. 1995; 90: 1853-1857.
- 27) Gallix BP, Taourel P, Dauzat M, Bruel JM, Lafortune M. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. AJR Am J Roentgenol. 1997; 169: 141-144.

第3章 健常者における拍動性門脈血流の成立機序の解明

3-1. はじめに

超音波パルストプラ法による門脈血流速度波形の分析は、びまん性肝疾患患者の病態評価^{1,4)}や心不全患者における静脈うっ血の重症度評価に有用であり⁵⁾、近年では救急診療の領域においても注目を集めている^{6,8)}。静脈うっ血を呈する心不全患者では、病的な右房圧の上昇が類洞を介して門脈に逆行性に伝播し、収縮期の門脈血流速度を低下させるため、門脈血流速度波形は拍動性を呈する⁹⁾。一方、一般に肝血流動態が正常である健常者の門脈血流速度波形は拍動性の乏しい連続性パターンを示すとされているが⁹⁾、拍動性を示す場合があるとの報告も少数みられる^{10,11)}。

健常者にみられる拍動性門脈血流の成立機序については、正常範囲の右房圧^{12,13)}や門脈周囲の動脈血流からの影響^{13,14)}を想定する仮説が提唱されてきた。Abu-Yousefらは、健常者11人を対象とした検討において、門脈血流速度波形が肝静脈血流速度波形と類似した拍動性を示すことを見出し、正常範囲の低い右房圧でも心周期に伴う右房圧変動が門脈血流を拍動させる可能性があると考えた¹²⁾。Niheiらは、健常のミニブタを用いた動物実験において、腸間膜動脈血流のクランプ操作により門脈が下大静脈の血流波形と類似した形に変化することを示し、門脈血流が右房圧変動の影響を受けている可能性を示した¹³⁾。一方、Sugimotoらは、肝障害のない対象者33例において、門脈血流速度波形に肝動脈血流速度波形の収縮期ピークに一致する拍動成分が認められることを発見し、*vasa vasorum*を介した肝動脈からの影響を示唆した¹⁴⁾。これに対し、Niheiらは、肝動脈血流を一時的にクランプしても門脈血流波形に変化がみられなかったことから、肝動脈血流は門脈血流の拍動性に寄与しないことを指摘した¹³⁾。一方、門脈血流波形の収縮期にみられる窪みの出現時相と心拍数との関係性が、動脈性血流の特徴を有していたことから、腸間膜動脈が門脈に影響を与えていると結論した¹³⁾。このように、健常者における門脈血流の拍動の機序について、右房圧由来であるとする報告と動脈由来とする報告が併存し、一定の結論は得られていない。加えて、これまでの研究の多くは視覚的な血流速度波形の類似性の評価や動物実験に基づくものであり、ヒト健常者を対象として、血流速度波形の定量評価により機序を検証した報告はない。

そこで、本研究の目的は、健常者における門脈血流速度波形の拍動性の成立機序と頻度、および拍動性に影響を与える因子を明らかにすることである。本研究では、若年および高齢健常者を対象に、超音波パルストプラ法により心電図同期下で門脈血流

速度波形の記録を行い、これと肝静脈血流速度波形、ならびに肝動脈と上腸間膜動脈血流速度波形の記録を行い、以下を検証する。なお、健常者を対象とした本研究では、侵襲的に右房圧を測定することは倫理的に許容されないため、肝静脈血流速度波形を右房圧波形の非侵襲的代替指標として用いた¹⁵⁾。(1) 門脈血流速度波形にみられる窪みや順行波の出現時相は、心周期における右房圧変化が類洞を介して伝播する時間の遅れを伴うと予想されるため、肝静脈血流速度波形の対応成分の近傍ないし遅れて出現するか否かを定量評価し、門脈血流速度波形の拍動性への右房圧の逆行性伝播の関与を検証する。(2) 肝動脈と上腸間膜動脈血流速度波形の拍動成分である収縮期ピーク時相と門脈血流速度波形との対比により、門脈血流速度波形への動脈由来成分の寄与を定量評価する。(3) 静脈還流量を一時的に増加させる下肢挙上負荷を実施し、負荷前後で各腹部血管の波形変化を比較し、門脈血流速度波形への右房圧の影響を評価する。(4) 体格や年齢などの背景因子が門脈血流速度波形の拍動性に与える影響を評価する。これらの検討により、健常者にみられる拍動性門脈血流の生理学的機序とともに、日常臨床で使用するにあたり波形の解釈時に配慮すべき因子の同定を目指す。

3-2. 対象と方法

3-2-1. 対象

2023 年 5 月から 2024 年 9 月の期間に、北海道大学大学院保健科学研究院内掲示板での対象者募集のポスター掲示により募集した健康な若年者（18～28 歳）とシルバー人材センターに所属する健康な高齢者（60 歳以上）の合計 74 名の研究協力者を対象とした。シルバー人材センターは、高齢者の地域参加を促進し、就労を通じて生きがいを提供することを目的とした組織であり、同センターに所属する者は、一般的に健康な高齢者とみなされている。研究協力者のうち、(1) 心血管疾患の既往歴を有する 2 例、(2) 心臓超音波検査で異常所見が見つかった 3 例、(3) 腹部超音波検査の断層像（肝腎コントラストの増強および高輝度肝）または超音波エラストグラフィ（超音波減衰量 ≥ 275 dB/m）¹⁶⁾により脂肪性肝疾患が疑われた 10 例、(4) 門脈血流速度波形の記録が不良であった 3 例は除外した。最終的に、56 例の健常対象者（若年健常者 30 例、高齢健常者 26 例）を解析対象とした（図 3）。

本研究は、前向き観察研究として、北海道大学大学院保健科学研究院倫理審査委員会（承認番号：23-5）の承認を得たうえで、対象者全員から研究参加前に文章による説明と承諾を得て実施した。また、本研究に関連して実施した超音波検査において異

常が認められた場合には、近隣の医療機関への受診を提案した。

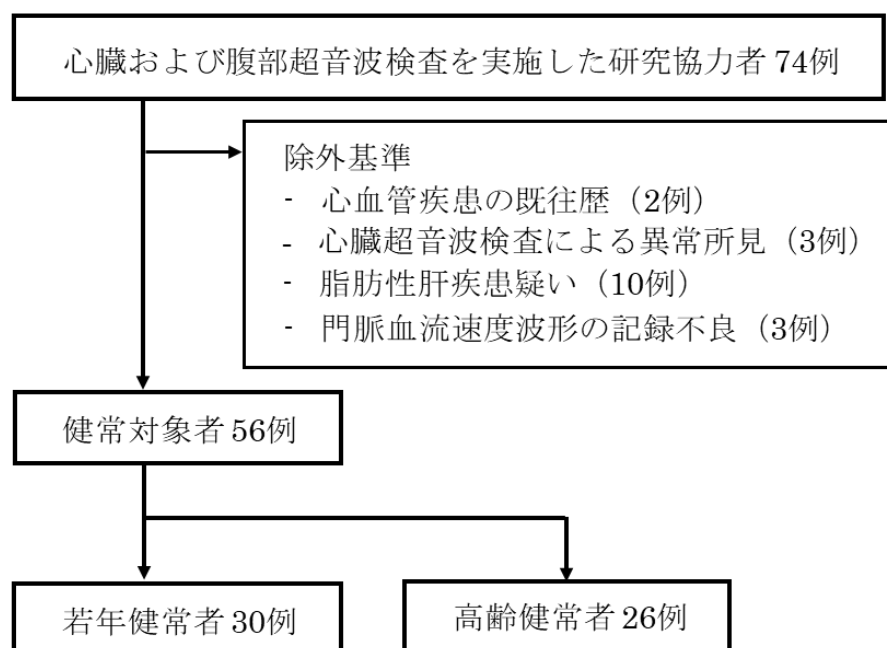


図 3. 研究対象者フローチャート

3-2-2. 腹部超音波検査

Aplio 500/i700 と PVT-375BT/PVI-475BX 探触子 (キヤノンメディカルシステムズ社製、大田原市、日本) を用いて、仰臥位の被検者に対して腹部超音波検査を実施した。対象者に対し、少なくとも検査前 4 時間以上の絶食を指示した。正中縦走査により肝臓を描出し、腹部大動脈前面で肝左葉前後径を計測した。また、右前腋窩線縦走査により右腎前面で肝右葉前後径を計測した¹⁷⁾。肝静脈⁹⁾、肝動脈、上腸間膜動脈および門脈の血流速度波形を、断層法またはカラー Doppler 法ガイド下のパルス Doppler 法により、浅呼吸位の息止め下で、心電図とともに記録した。血流速度波形の記録にあたっては、断層像上の血管走行に基づき Doppler 入射角度を確認し、60°未満となるように角度補正を行った。肝静脈血流速度波形は、3~5 mm のサイズに設定したサンプルボリュームを下大静脈から 2~3 cm 末梢側の肝静脈内に設置して記録した^{18,19)}。肝動脈血流速度波形は、血管径の 3 分の 2 以上のサイズに設定したサンプルボリュームを総肝動脈から分岐する固有肝動脈に設置して記録した²⁰⁾。上腸間膜動脈血流速度波形の記録は、サンプルボリュームを血管径の 3 分の 2 以上に設定し、腹部大動脈起始部から 2~3 cm の位置に設置して記録した²¹⁾。門脈血流速度波形は、血管径の 3

分の 2 以上のサイズに設定したサンプルボリュームを脾静脈と上腸間膜静脈の合流後の肝門部付近の門脈本幹内に設置して記録した²⁰⁾。門脈血流速度波形において、心電図 P 波の後に出現する窪みを心房収縮期窪み (PV_A)、T 波終末後に出現する窪みを心室収縮期窪み (PV_V) と定義した。また、心電図 R 波から T 波終末までの時相に出現する順行性の波を収縮期順行波 (PV_S)、T 波終末から次の P 波までの時相に出現する順行性の波を拡張期順行波 (PV_D) と定義し、それぞれの流速を計測した (図 4)。計測された流速のうち、最大流速 (V_{max}、cm/s) と最小流速 (V_{min}、cm/s) を用いて、門脈拍動指数を下式により算出した²²⁾ (図 5)。

$$\text{門脈拍動指数} = (V_{\text{max}} - V_{\text{min}}) / V_{\text{max}}$$

門脈拍動指数に基づき、0.3 以上を軽度の拍動性あり、0.5 以上を高度の拍動性ありと定義した^{6,23)}。

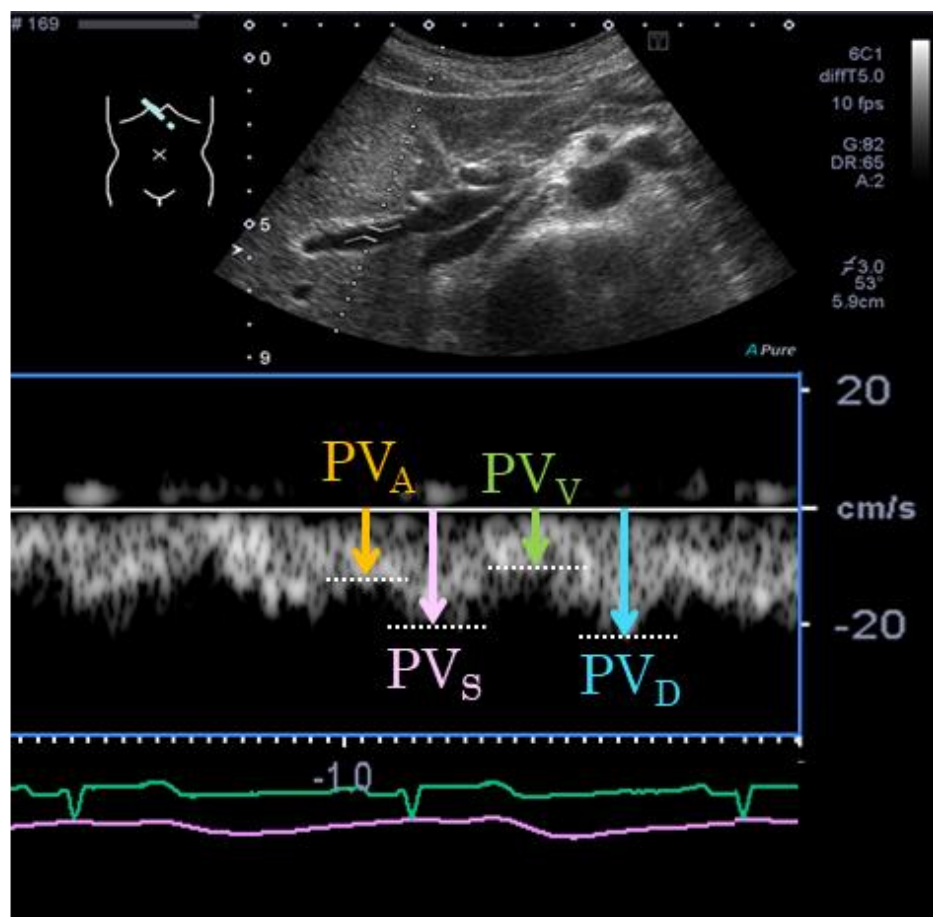


図 4. 門脈血流速度波形のピーク流速の計測

PV_A=門脈血流速度波形における心房収縮期の窪み；PV_V=門脈血流速度波形における心室収縮期の窪み；PV_S=門脈血流速度波形における収縮期順行波；PV_D=門脈血流速度波形における拡張期順行波

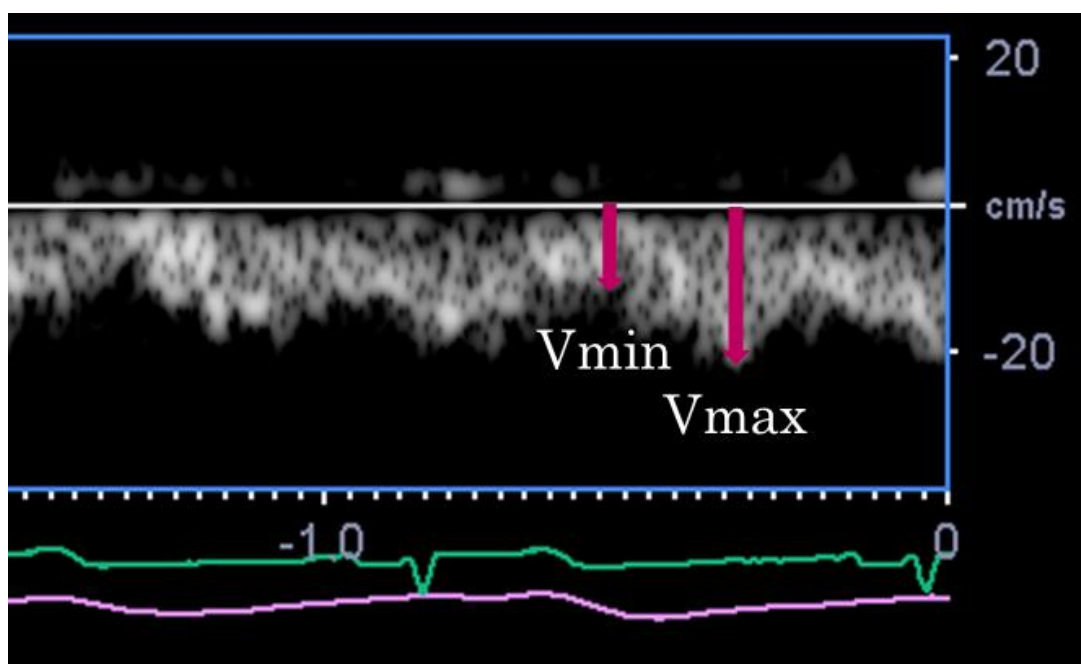


図 5. 門脈血流速度波形の拍動指数の算出

門脈血流速度波形から $V_{\max}$ と $V_{\min}$ を計測し、拍動指数 = $(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$ を算出した。

$V_{\max}$ = 門脈最大流速 ; $V_{\min}$ = 門脈最小流速

3-2-2-1. 肝静脈、肝動脈および門脈血流速度波形の時相解析

肝静脈血流速度波形において、心電図 P 波の開始から右房圧 a 波に起因する心房収縮期逆行波 (HV_A) のピークまでの時間、心電図 R 波の頂点から右房圧 v 波に起因する心室収縮期逆行波 (HV_V)、右房圧 x 谷に対応する収縮期順行波 (HV_S) および右房圧 y 谷に対応する拡張期順行波 (HV_D) のピークまでの時間をそれぞれ計測し、心拍数の影響を除外するために RR 間隔で除して補正した (順に $cP-HV_A$ 、 $cR-HV_V$ 、 $cR-HV_S$ 、 $cR-HV_D$) (図 6a)。肝動脈血流速度波形において、心電図 R 波から収縮期ピークまでの時間を計測し、RR 間隔で補正した ($cR-HA_S$) (図 6b)。門脈血流速度波形において、心電図 P 波の開始から PV_A までの時間、心電図 R 波の頂点から PV_V 、 PV_S および PV_D までの時間をそれぞれ計測し、RR 間隔で補正した (順に、 $cP-PV_A$ 、 $cR-PV_V$ 、 $cR-PV_S$ 、 $cR-PV_D$) (図 6c)。全ての時相解析について 3 心拍の平均値を用いた。

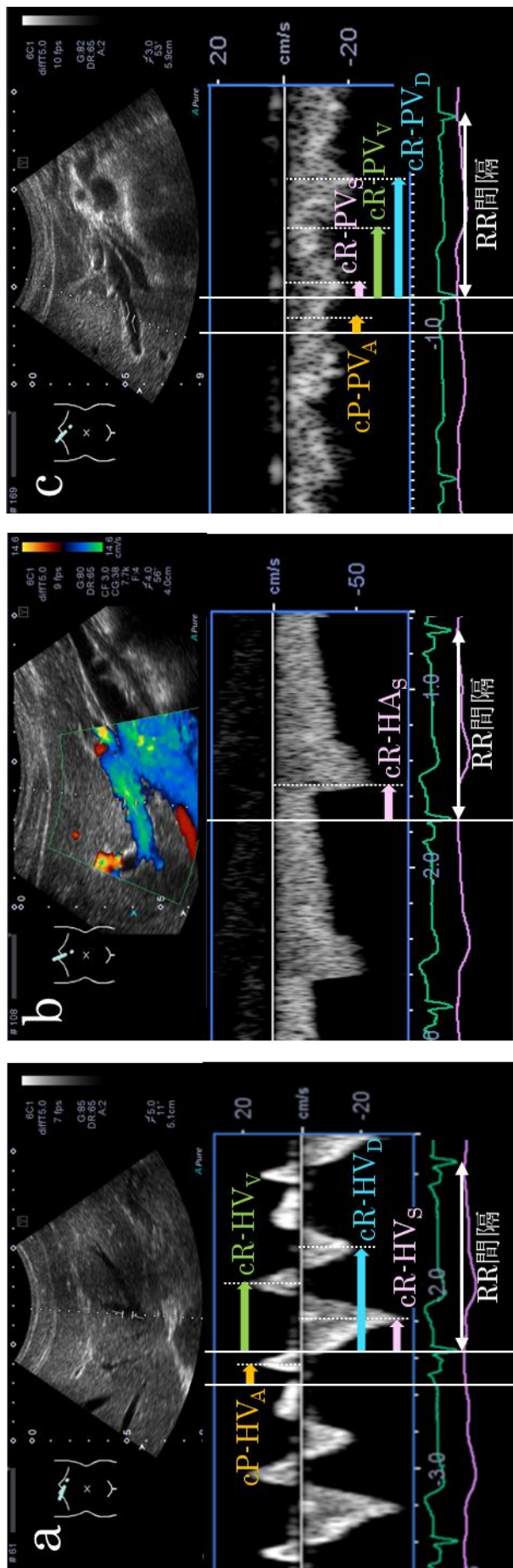


図 6. 肝静脈 (a)、肝動脈 (b) および門脈 (c) 血流速度波形の時相解析

cP-HV_A＝肝静脈血流速度波形における心電図 P 波の開始から心房収縮期逆行波 (HV_A) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-HV_V＝心電図 R 波の頂点から心室収縮期逆行波 (HV_V) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-HV_S＝心電図 R 波の頂点から収縮期順行波 (HV_S) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-HV_D＝心電図 R 波の頂点から拡張期順行波 (HV_D) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-HV_S＝心電図 R 波の頂点から収縮期順行波 (HV_S) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-HV_D＝心電図 R 波の頂点から拡張期順行波 (HV_D) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cP-PV_A＝門脈血流速度波形における心電図 P 波の開始から心房収縮期の窪み (PV_A) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-PV_S＝心電図 R 波の頂点から心室収縮期の窪み (PV_V) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-PV_V＝心電図 R 波の頂点から収縮期順行波 (PV_S) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-PV_D＝心電図 R 波の頂点から拡張期順行波 (PV_D) までの時間を RR 間隔で除した補正值

3-2-2-2. 上腸間膜動脈および門脈血流速度波形の時相解析

上腸間膜動脈血流速度波形において、心電図 R 波から収縮期ピーク (SMA_S) までの時間を計測した (R-SMA_S) (図 7a)。門脈血流速度波形において、同じく心電図 R 波の頂点から PV_A までの時間を計測した (R-PV_A) (図 7b)。全ての時間計測について 3 心拍の平均値を用いた。

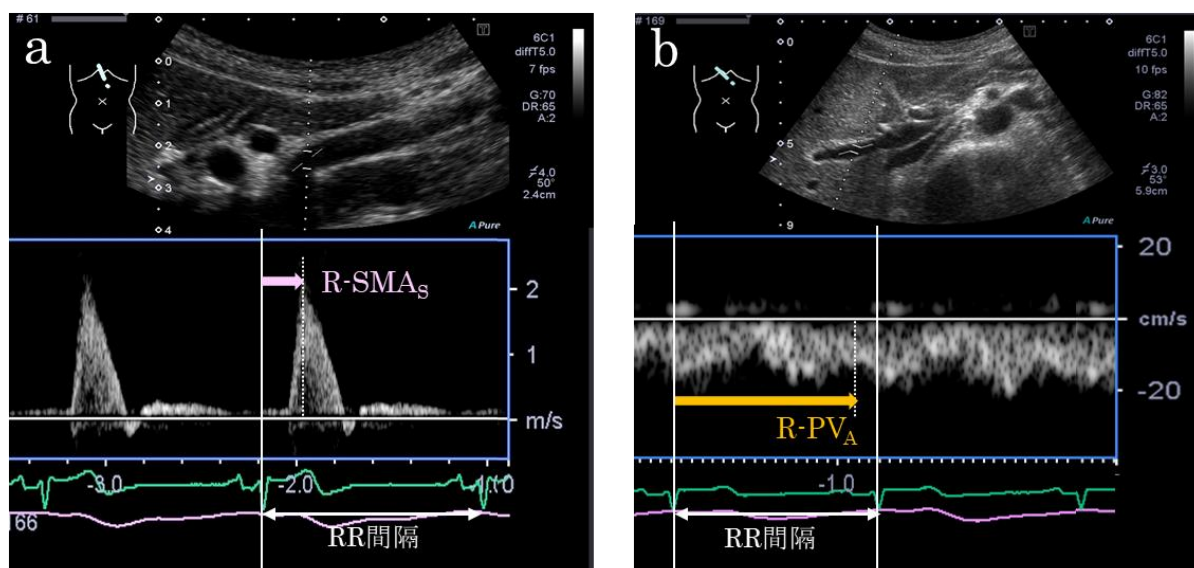


図 7. 上腸間膜動脈 (a) および門脈 (b) 血流速度波形の時相解析

R-SMA_S=上腸間膜動脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から収縮期ピークまでの時間；R-PV_A=門脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から心房収縮期の窪み (PV_A) までの時間

3-2-2-3. 下肢挙上負荷に伴う肝静脈、上腸間膜動脈および門脈血流速度波形変化の計測

前負荷を増大させたときの肝静脈、上腸間膜動脈および門脈血流速度波形の変化を評価するため、下肢挙上負荷操作を実施した。下肢挙上は、体幹とベッドを水平位置に保った状態で股関節を 45°屈曲させて実施した²⁴⁾。各波形は下肢挙上直後に記録し、5 分以内に記録を完了した²⁵⁾。仰臥位と下肢挙上時のそれぞれにおいて、肝静脈血流速度波形から HV_A、HV_V、HV_S、HV_D (図 8a) の、上腸間膜動脈血流速度波形から SMA_S (図 8b) の、門脈血流速度波形から PV_A、PV_V、PV_S および PV_D の流速を計測した (図 4)。血流速度の計測は、ベースラインより上の波形成分は正の値として、ベースラインより下の成分は負の値として行った。肝動脈血流速度波形については、下肢挙上後 5 分以内に記録できなかった例があったため本検討からは除外した。

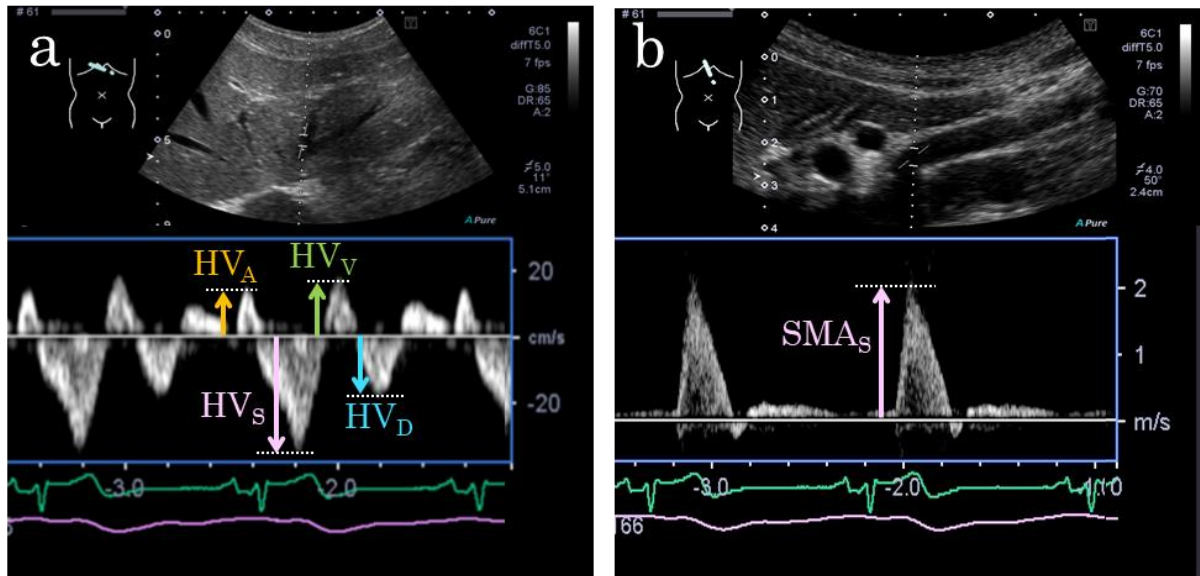


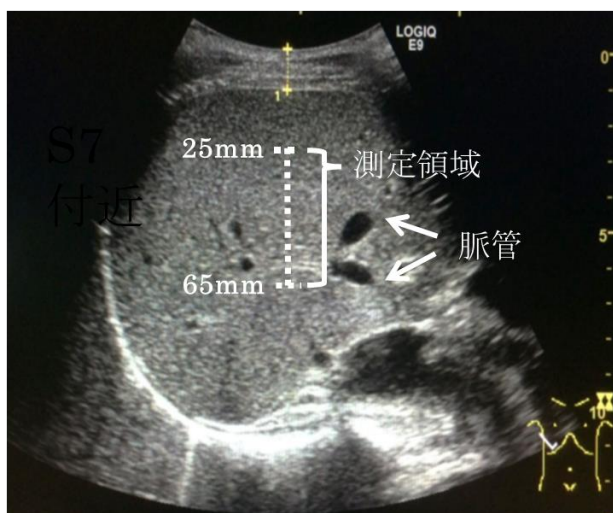
図 8. 肝静脈 (a) および上腸間膜動脈 (b) 血流速度波形のピーク流速の計測

HV_A＝肝静脈血流速度波形における心房収縮期逆行波；HV_V＝肝静脈血流速度波形における心室収縮期逆行波；HV_S＝肝静脈血流速度波形における収縮期順行波；HV_D＝肝静脈血流速度波形における拡張期順行波；SMA_S＝上腸間膜動脈血流速度波形における収縮期ピーク

3-2-2-4. 超音波エラストグラフィ

超音波エラストグラフィによる超音波減衰量および肝硬度測定は、FibroScan^R Touch 502 (Echosens 社、フランス・パリ) を用いて実施した。超音波断層法により、仰臥位右肋間走査で肝臓 S5 付近を描出した。その際、肝実質をできるだけ広く描出でき、かつ、測定領域である体表から 25 mm から 65 mm の範囲に脈管を含まないような肋間を選択した (図 9a)。FibroScan の検査画面 (図 9b) 上、M モード像の輝度が均一で、A モード像が直線的であることにより、脈管や肺のガス像の影響がないことを確認した上で、自然呼吸下または軽い息止め下で、超音波減衰量と肝硬度を測定した。有効測定値が 10 回得られた時点での中央値を以下の検討に用いた²⁶⁾。

a



b

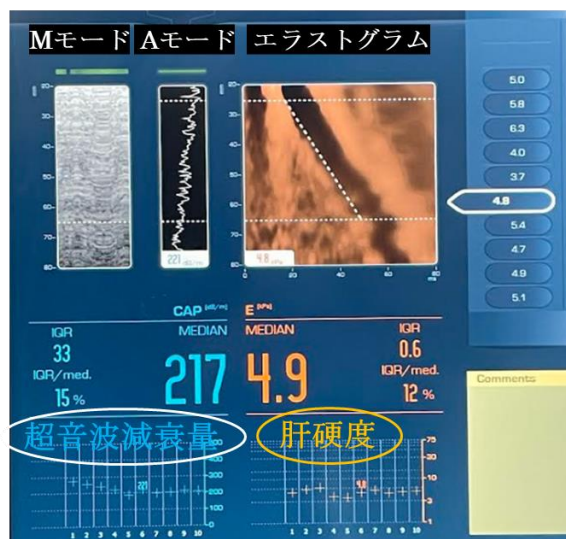


図 9. 腹部超音波検査による測定断面の選択 (a) および FibroScan の検査画面 (b)

(a) 仰臥位右肋間走査による超音波断層像である。肝臓 S5 付近を含む肝実質を広く描出し、測定領域に脈管を含まない断面を用いた。

(b) FibroScan の検査画面を示す。3 つの画像の縦軸はすべて体表からの深さを表す。横軸は、A モードでは減衰値を、エラストグラムでは振動波の伝播時間を表し、それぞれの傾きが超音波減衰量と肝硬度に相当する。

3-2-3. 心臓超音波検査

心臓超音波検査は、Aplio 500/i700 (PST-30BT/PSI-30BX 探触子、キヤノンメディカルシステムズ社製、大田原市、日本) を用いて、仰臥位または左側臥位の対象者に対して検査を行った。米国心エコー図学会のガイドラインに基づき、左心系と右心系の形態・機能評価、ならびに弁逆流の重症度評価を行った²⁷⁻³⁰⁾。右室フォーカス四腔断面から、右室拡張末期基部径を計測した。右室調整四腔像において右室自由壁の三尖弁輪に M モードカーソルを配置し、右室収縮機能指標として三尖弁輪収縮期移動距離を計測した³¹⁾。心窩部矢状断面から、呼気時および吸気時の下大静脈径をそれぞれ計測し、次式により sniff による下大静脈の呼吸性変動率を求めた。

下大静脈の呼吸性変動率 (%) = [(呼気時下大静脈径 - 吸気時下大静脈径) / 呼気時下大静脈径] × 100

これらに基づき、推定右房圧を、呼気時下大静脈径 ≤ 21 mm で sniff 時の呼吸性変

動率>50%の場合には 3 mmHg、呼気時下大静脈径>21 mm で呼吸性変動率<50%の場合には 15 mmHg、それ以外の場合は 8 mmHg とした。推定右房圧が 8 mmHg と判定された場合は、副次的指標（右室流入血流速度波形、拡張早期三尖弁輪運動速度波形および肝静脈血流速度波形）の評価を追加で行い、ひとつも基準を満たさなければ 3 mmHg へ、副次的指標の基準をひとつでも満たせば 15 mmHg へ振り分けた¹⁸⁾。

3-2-4. 統計学的分析方法

統計解析は、標準的な統計ソフトウェア (IBM SPSS ver. 26 for Windows、IBM Co、Armonk、NY、USA) を用いて行った。連続量の統計値は、平均値±標準偏差で表記した。2 群間の連続変数の比較には、正規分布に従うデータに対しては Student の t 検定を、非正規分布の場合には Wilcoxon の順位和検定を用いた。肝静脈および肝動脈が門脈血流速度波形に与える影響や体位変換時の肝静脈と門脈血流速度波形の変化の比較には、対応のある t 検定を用いた。上腸間膜動脈血流が門脈血流に与える影響を検討するための両波形の出現時相と RR 間隔との関係の評価には一次相関回帰分析を用いた。門脈血流の拍動指数に影響を与えると考えられる複数の因子（年齢、性別、体格指数、体表面積、下大静脈の径とその呼吸性変動率、肝臓サイズ、超音波減衰量）との関連を評価するために、重回帰分析を行った。まず、一次相関回帰分析において有意水準を満たした因子を説明変数として多変量モデルに組み込み、門脈拍動指数の独立規定因子を特定した。すべての検定において危険率 (p) 5%未満を有意と判定した。

3-3. 結果

3-3-1. 対象の基本特性と各種計測値

対象の基本特性と超音波検査の計測値を表 1 に示した。解析対象 56 例のうち、若年健常者 30 例の年齢は 22±2 歳 (19~28 歳) で、男性 15 例であった。高齢健常者 26 例の年齢は 70±5 歳 (60~79 歳) で、男性 15 例であった。高齢健常者群では若年健常者群に比して、血圧が高く、左室拡張末期径が小さく、心室中隔厚および左室後壁厚が高値であった。呼気時下大静脈径は若年健常者で高齢者より大きかったが、呼吸性変動率と推定右房圧には差がなく、推定右房圧 15 mmHg に分類された対象者はいなかった。肝臓のサイズには差がなかったが、超音波減衰量は高齢者群で若年者群に比し有意に大であった。

表 1. 対象の臨床的背景と各種計測値

指標	若年健常者 (n=30)	高齢健常者 (n=26)	p 値
臨床的背景			
年齢 (歳)	22 ± 2	70 ± 5	<0.001
性別 (男/女、人)	15/15	15/11	>0.999
身長 (cm)	166 ± 10	163 ± 8	0.121
体重 (kg)	58 ± 10	58 ± 10	0.987
体格指数 (kg/m ²)	21 ± 2	22 ± 2	0.112
体表面積 (m ²)	1.64 ± 0.18	1.61 ± 0.17	0.552
心拍数 (bpm)	59 ± 8	62 ± 9	0.147
収縮期血圧 (mmHg)	107 ± 9	121 ± 17	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	65 ± 7	78 ± 11	<0.001
心臓超音波検査			
左室拡張末期径 (mm)	47 ± 4	44 ± 5	0.031
左室収縮末期径 (mm)	29 ± 4	28 ± 3	0.165
左室駆出率 (%)	68 ± 7	68 ± 3	0.809
心室中隔厚 (mm)	7.3 ± 0.7	8.0 ± 1.0	0.004
左室後壁厚 (mm)	7.1 ± 0.8	7.6 ± 1.0	0.027
右室拡張末期基部径 (mm)	36 ± 4	37 ± 6	0.533
三尖弁輪収縮期移動距離 (mm)	25 ± 4	24 ± 4	0.390
呼気時下大静脈径 (mm)	18 ± 5	13 ± 3	<0.001
下大静脈の呼吸性変動率 (%)	60 ± 9	65 ± 11	0.050
推定右房圧、n (%)			
15 mm Hg	0 (0)	0 (0)	1.000
8 mm Hg	2 (7)	0 (0)	0.184
3 mm Hg	28 (93)	26 (100)	0.184
腹部超音波検査			
肝左葉前後径 (mm)	47 ± 9	49 ± 13	0.546
肝右葉前後径 (mm)	102 ± 9	102 ± 11	0.773
門脈最大流速 (cm/s)	46 ± 25	41 ± 28	0.430
門脈最小流速 (cm/s)	15 ± 11	24 ± 14	0.007
門脈拍動指数	0.65 ± 0.15	0.34 ± 0.16	<0.001
軽度の拍動性あり、n (%)	29 (97)	15 (58)	0.029
高度の拍動性あり、n (%)	27 (90)	4 (15)	<0.001

PV _A 流速 (cm/s)	-24 ± 17	-29 ± 18	0.514
PV _V 流速 (cm/s)	-16 ± 11	-26 ± 16	0.017
PV _S 流速 (cm/s)	-47 ± 27	-49 ± 38	0.859
PV _D 流速 (cm/s)	-37 ± 17	-41 ± 21	0.567
超音波エラストグラフィ			
超音波減衰量 (dB/m)	190 ± 34	210 ± 30	0.022
肝硬度 (kPa)	4.3 ± 0.9	4.0 ± 1.0	0.327

PV_A=門脈血流速度波形における心房収縮期の窪み；PV_V=門脈血流速度波形における心室収縮期の窪み；PV_S=門脈血流速度波形における収縮期順行波；PV_D=門脈血流速度波形における拡張期順行波

3-3-2. 肝静脈、肝動脈および門脈血流速度波形の出現時相の解析

全 56 例中、門脈血流速度波形の PV_A を 23 例 (41%)、PV_V を 42 例 (75%)、PV_S を 34 例 (61%)、PV_D を 38 例 (68%) に認めた。門脈血流速度波形の PV_A および PV_V は、それぞれ対応する肝静脈血流速度波形の HV_A および HV_V のピーク時相の近傍に認められた (cP-PV_A vs. cP-HV_A : 0.17 ± 0.08 vs. 0.14 ± 0.03 , $p=0.109$; cR-PV_V vs. cR-HV_V : 0.42 ± 0.09 vs. 0.43 ± 0.06 , $p=0.246$) (図 10a および表 2)。門脈の PV_D は、対応する肝静脈の HV_D よりも遅れて認められた (cR-PV_D vs. cR-HV_D : 0.65 ± 0.12 vs. 0.58 ± 0.08 , $p=0.001$) (図 10a および表 2)。一方、門脈の PV_S の出現時相は、肝静脈の HV_S のピーク時相より有意に早い時相に認められた (cR-PV_S vs. cR-HV_S : 0.20 ± 0.07 vs. 0.23 ± 0.03 , $p=0.032$) (図 10a および表 2)。さらに、門脈血流の PV_S の出現時相は、肝動脈血流の HA_S のピーク時相より有意に早い時相に認められた (cR-PV_S vs. cR-HA_S : 0.20 ± 0.07 vs. 0.24 ± 0.06 , $p=0.048$) (図 10b および表 3)。

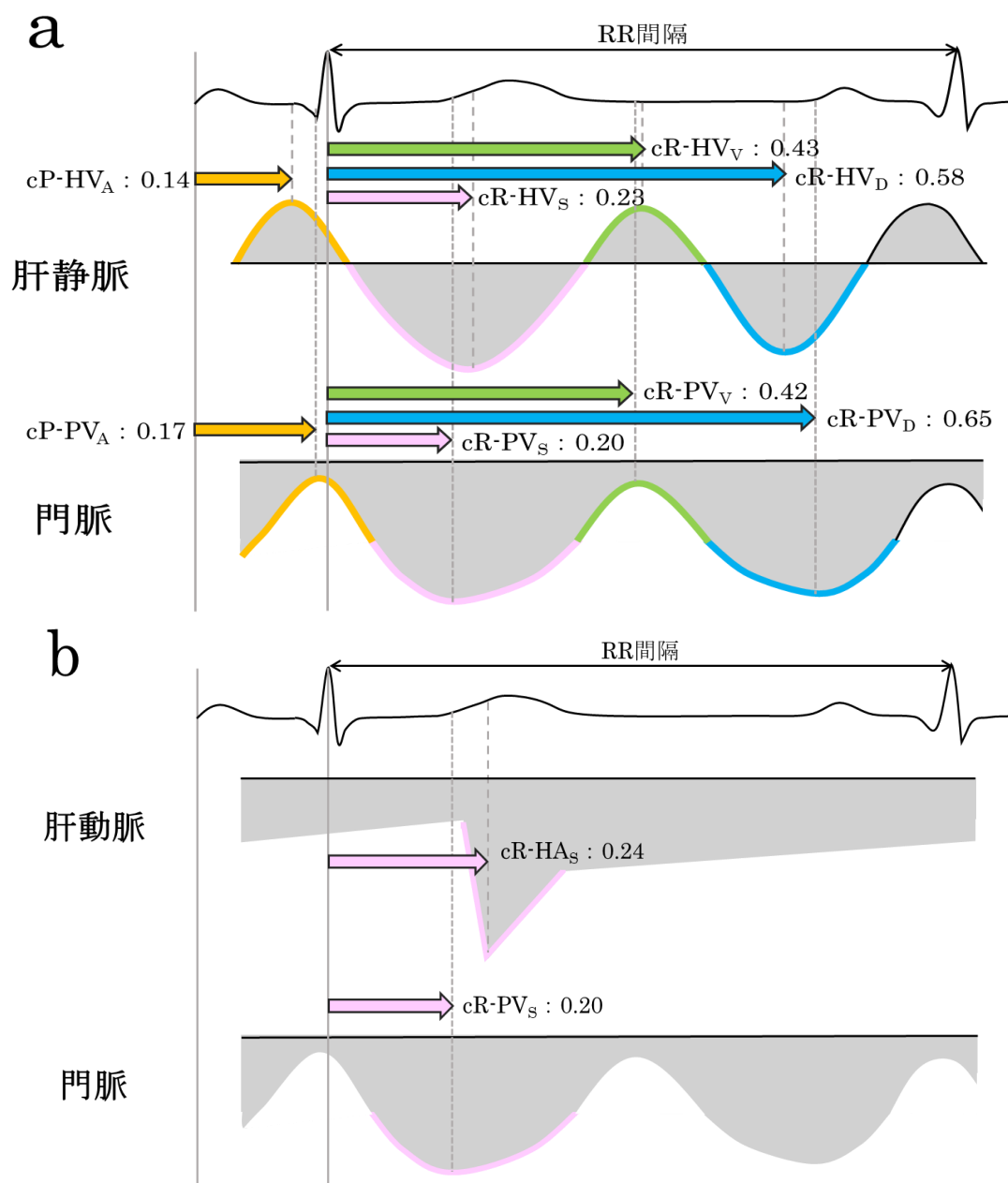


図 10. 門脈と肝静脈 (a) および肝動脈 (b) 血流速度波形における出現時相の解析結果

cP-HV_A = 肝静脈血流速度波形における心電図 P 波の開始から心房収縮期逆行波 (HV_A) までの時間を RR 間隔で除した補正值 ; cR-HV_V = 心電図 R 波の頂点から心室収縮期逆行波 (HV_V) までの時間を RR 間隔で除した補正值 ; cR-HV_S = 心電図 R 波の頂点から収縮期順行波 (HV_S) までの時間を RR 間隔で除した補正值 ; cR-HV_D = 心電図 R 波の頂点から収縮期順行波 (HV_D) までの時間を RR 間隔で除した補正值 ; cP-PV_A = 門脈血流速度波形における心電図 P 波の開始から心房収縮期の窪み (PV_A) までの時間を RR 間隔で除した補正值 ; cR-PV_V = 心電図 R 波の頂点から心室収縮期の窪み (PV_V) までの時間を RR 間隔で除した補正值 ; cR-PV_S = 心電図 R 波の頂点から収縮期順行波 (PV_S) までの時間を RR 間隔で除した補正值 ; cR-PV_D = 心電図 R 波の頂点から拡張期順行波 (PV_D) までの時間を RR 間隔で除した補正值 ; cR-HA_S = 肝動脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から収縮期ピークまでの時間を RR 間隔で除した補正值

表 2. 肝静脈血流速度波形と門脈血流速度波形の時相解析

	n	肝静脈血流速度波形	門脈血流速度波形	p 値
cP-HV _A vs cP-PV _A	23	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.08	0.109
cR-HV _V vs cR-PV _V	41	0.43 ± 0.06	0.42 ± 0.09	0.246
cR-HV _S vs cR-PV _S	34	0.23 ± 0.03	0.20 ± 0.07	0.032
cR-HV _D vs cR-PV _D	38	0.58 ± 0.08	0.65 ± 0.12	0.001

cP-HV_A＝肝静脈血流速度波形における心電図 P 波の開始から心房収縮期逆行波 (HV_A) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cP-PV_A＝門脈血流速度波形における心電図 P 波の開始から心房収縮期の窪み (PV_A) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-HV_V＝肝静脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から心室収縮期逆行波 (HV_V) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-PV_V＝門脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から心室収縮期の窪み (PV_V) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-HV_S＝肝静脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から収縮期順行波 (HV_S) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-PV_S＝門脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から収縮期順行波 (PV_S) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-HV_D＝肝静脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から収縮期順行波 (HV_D) までの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-PV_D＝門脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から拡張期順行波 (PV_D) までの時間を RR 間隔で除した補正值

表 3. 肝動脈血流速度波形と門脈血流速度波形の時相解析

	n	肝動脈血流速度波形	門脈血流速度波形	p 値
cR-HA _S vs cR-PV _S	34	0.24 ± 0.06	0.20 ± 0.07	0.048

cR-HA_S＝肝動脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から収縮期ピークまでの時間を RR 間隔で除した補正值；cR-PV_S＝門脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から収縮期順行波までの時間を RR 間隔で除した補正值

3-3-3. 上腸間膜動脈と門脈血流速度波形の比較

上腸間膜動脈の R-SMA_S および門脈の R-PV_A と RR 間隔との関連を図 11 に示す。R-SMA_S は RR 間隔と有意に関連したものの、RR 間隔の延長に対する変動幅はかなり小さく（傾きが緩やかで）、動脈性血流の特徴を示した ($y=0.06x+0.14$, $r=0.30$, $p=0.024$)。一方、門脈血流の R-PV_A と RR 間隔との間には強い正の相関がみられ ($y=1.37x+0.36$, $r=0.95$, $p<0.001$)、PV_A が静脈系に由来することが示唆された。

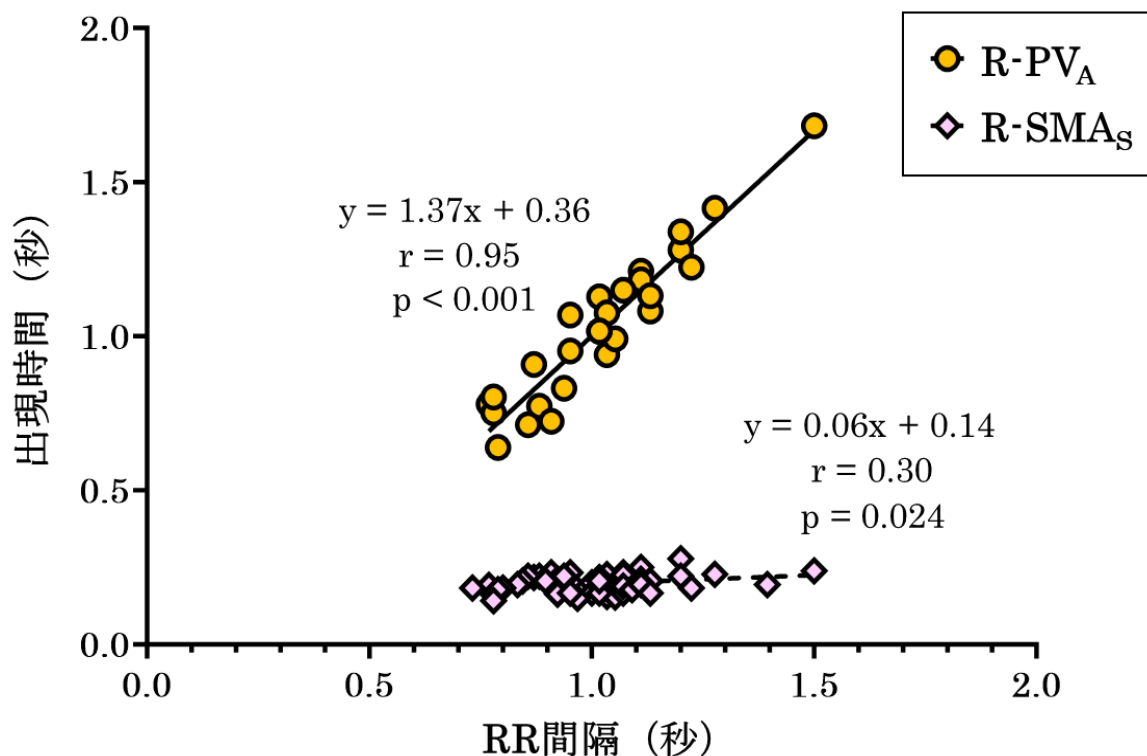


図 11. 上腸間膜動脈および門脈血流速度波形の出現時相と RR 間隔との関係

R-SMA_S=上腸間膜動脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から収縮期ピークまでの時間；R-PV_A=門脈血流速度波形における心電図 R 波の頂点から心房収縮期の窪みまでの時間

3-3-4. 下肢挙上負荷に伴う肝静脈、上腸間膜動脈および門脈血流速度波形の変化

若年健常者群では、仰臥位と下肢挙上負荷時との間において、肝静脈、上腸間膜動脈および門脈血流速度波形に有意な変化は認められなかった（図 12）。一方、高齢健常者群では、下肢挙上負荷時に HV_Aは有意に増加し、HV_Vには増加傾向が認められた。これらの肝静脈血流速度波形の変化に一致して、門脈血流速度波形の PV_Aおよび PV_Vは下肢挙上負荷に伴い有意に増加した（図 13 および図 14）。また、肝静脈血流速度波形の HV_Sは有意に低下したが、HV_Dには変化を認めず、門脈血流速度波形の PV_Sおよび PV_Dにも変化を認めなかった。上腸間膜動脈血流速度波形の SMA_Sには変化を認めなかったのに対して、門脈血流速度波形の PV_Aは下肢挙上負荷に伴い有意に増加した。

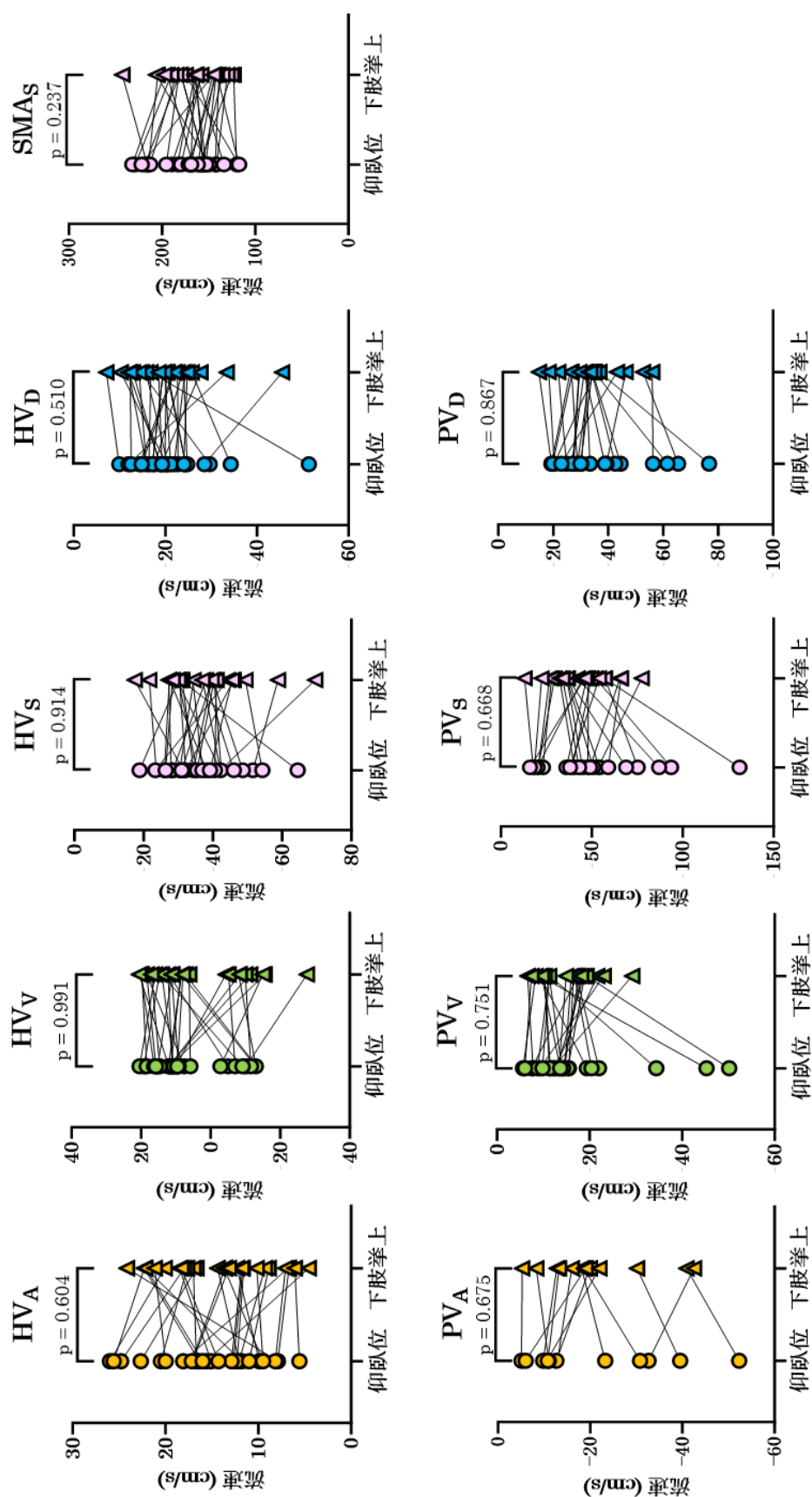


図 12. 若年健康者における下肢拳上に伴う肝静脈、上腸間膜動脈および門脈血流速度波形の変化

HVA＝肝静脈血流速度波形における心房収縮期逆行波；HVV＝肝静脈血流速度波形における心室収縮期逆行波；HVS＝肝静脈血流速度波形における収縮期順行波；HVD＝肝静脈血流速度波形における拡張期順行波；SMA＝上腸間膜動脈血流速度波形における収縮期ピーク；PVA＝門脈血流速度波形における心房収縮期の窪み；PVV＝門脈血流速度波形における心室収縮期の窪み；PVS＝門脈血流速度波形における収縮期順行波；PVD＝門脈血流速度波形における拡張期順行波

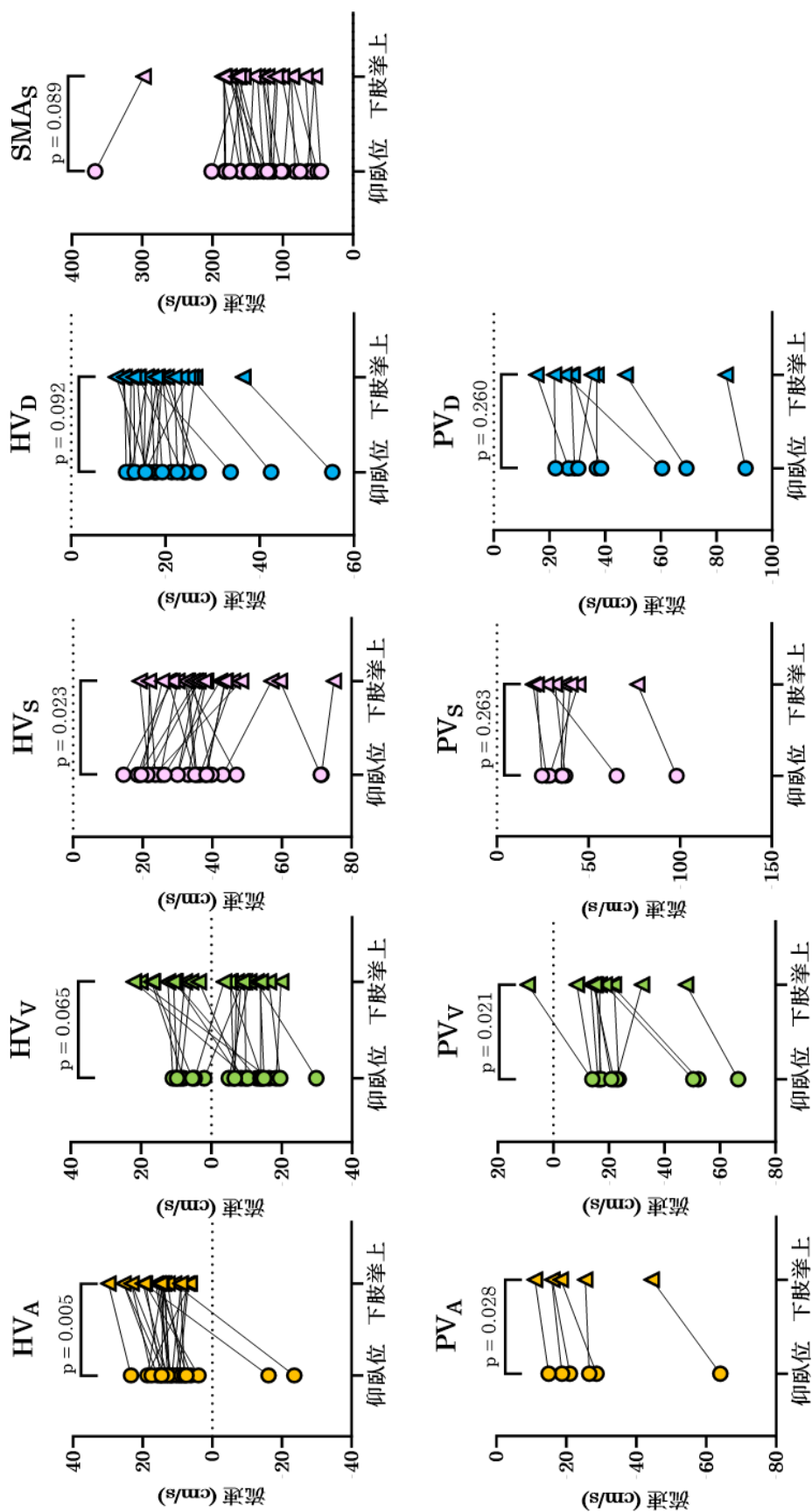


図 13. 高齢健常者における下肢拳上負荷に伴う肝静脈、上腸間膜動脈および門脈血流速度波形の変化

HVA＝肝静脈血流速度波形における心房収縮期逆行波；HVV＝肝静脈血流速度波形における心室収縮期逆行波；HV_s＝肝静脈血流速度波形における収縮期順行波；HV_d＝肝静脈血流速度波形における拡張期順行波；SMA_s＝上腸間膜動脈血流速度波形における収縮期順行波；PVA＝門脈血流速度波形における心房収縮期の窪み；PVV＝門脈血流速度波形における心室収縮期の窪み；PV_s＝門脈血流速度波形における収縮期順行波；PV_d＝門脈血流速度波形における拡張期順行波

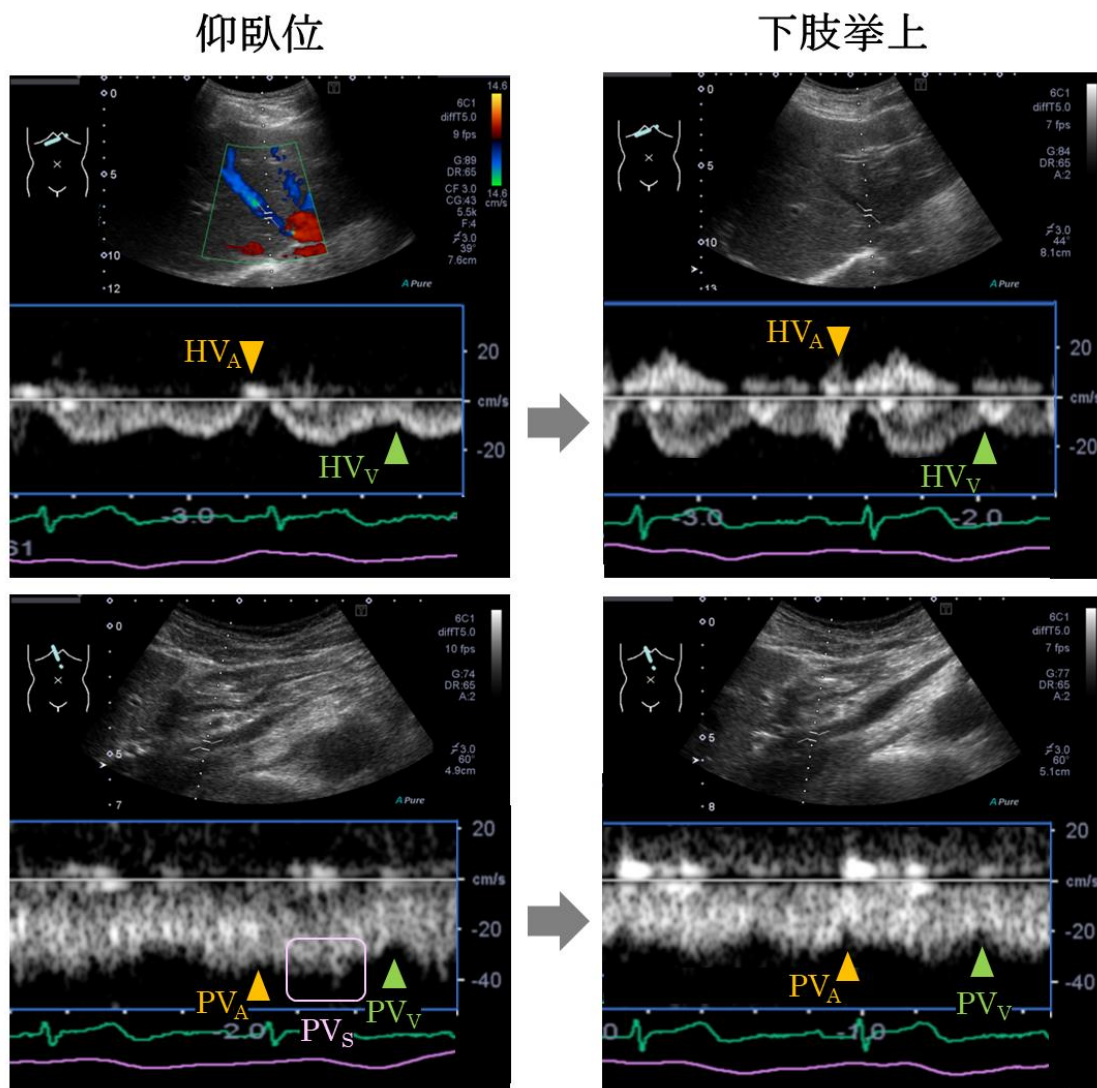


図 14. 高齢健常者における下肢挙上負荷に伴う肝静脈と門脈血流速度波形の変化を示す代表例

下肢挙上負荷時に HV_A および HV_V が増加する (HV_A : $6.2 \text{ cm/s} \rightarrow 15.4 \text{ cm/s}$ 、 HV_V : $-9.7 \text{ cm/s} \rightarrow -9.5 \text{ cm/s}$)。さらに、肝静脈血流速度波形の変化に対応し、下肢挙上時には PV_A と PV_V の両方が増加する (PV_A : $-28.6 \text{ cm/s} \rightarrow -18.4 \text{ cm/s}$ 、 PV_V : $-23.5 \text{ cm/s} \rightarrow -21.8 \text{ cm/s}$)。

HV_A = 肝静脈血流速度波形における心房収縮期逆行波； HV_V = 肝静脈血流速度波形における心室収縮期逆行波； PV_A = 門脈血流速度波形における心房収縮期の窪み； PV_V = 門脈血流速度波形における心室収縮期の窪み； PV_S = 門脈血流速度波形における収縮期順行波

3-3-5. 若年健常者群と高齢健常者群との間における門脈血流速度波形の拍動性の頻度と拍動指数の比較

図 15 に若年健常者と高齢健常者のそれぞれについて、門脈血流速度波形の拍動性を認めた代表例を示す。門脈血流速度波形の軽度の拍動性は、若年健常者群の 29 例（97%）に、高齢健常者群の 15 例（58%）に認められた（ $p=0.029$ ）。高度の拍動性は、若年健常者群の 27 例（90%）に、高齢健常者群の 4 例（15%）に認められた（ $p<0.001$ ）。結果として、門脈血流速度波形の拍動指数は、若年健常者群で高齢健常者群に比し有意に高値であった（ 0.65 ± 0.15 vs. 0.34 ± 0.16 , $p<0.001$ ）（表 1）。

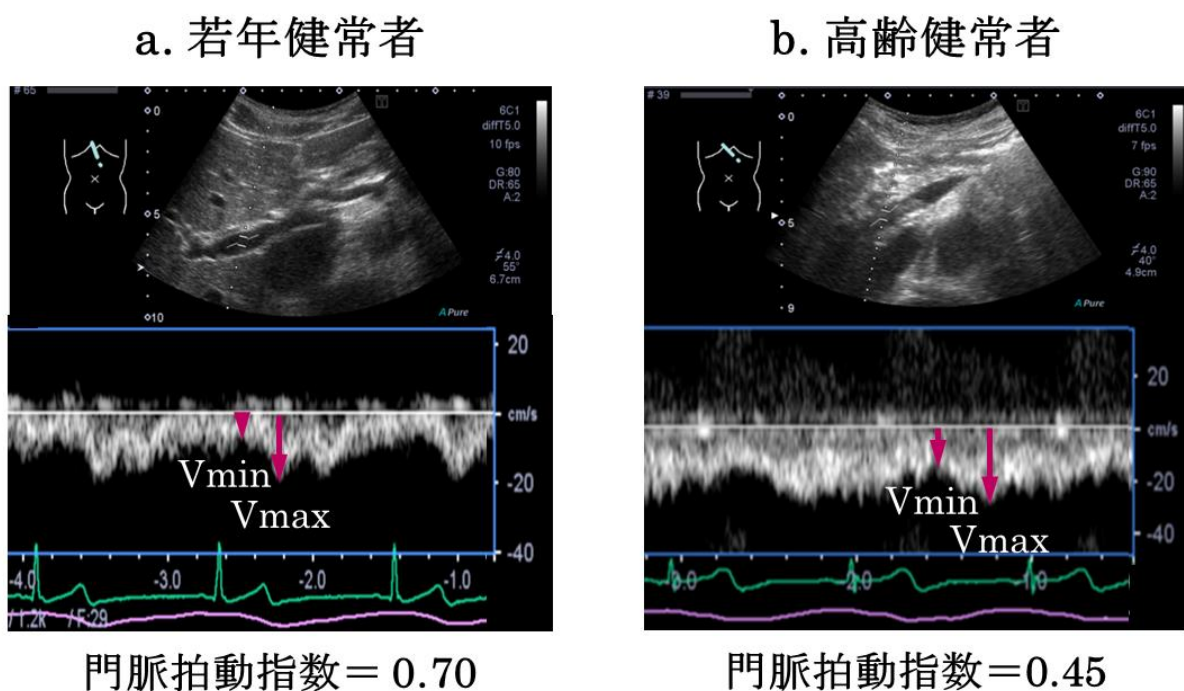


図 15. 若年および高齢健常者における門脈血流速度波形の拍動性を認めた代表的な 2 例

(a) 門脈拍動指数 0.70 を示す若年健常者例：拍動指数 = $(20.1 - 6.0) / 20.1 = 0.70$ ；

(b) 門脈拍動指数 0.45 を示す高齢健常者例：拍動指数 = $(29.0 - 16.0) / 29.0 = 0.45$

Vmax = 門脈最大流速；Vmin = 門脈最小流速

3-3-6. 右房圧正常例における門脈血流速度波形の拍動性の頻度

右房圧が正常（推定右房圧 3 mmHg）と判定された若年および高齢健常者の計 54 例において、門脈血流速度波形の拍動性の頻度を検討した（図 16）。軽度のうっ血を示唆する軽度の拍動性は 42 例（78%）に、比較的高度のうっ血を示唆する高度の拍動性は 29 例（54%）に認められた。一方、拍動性を認めず、うっ血なしと判断される例は 12 例（22%）のみであった。

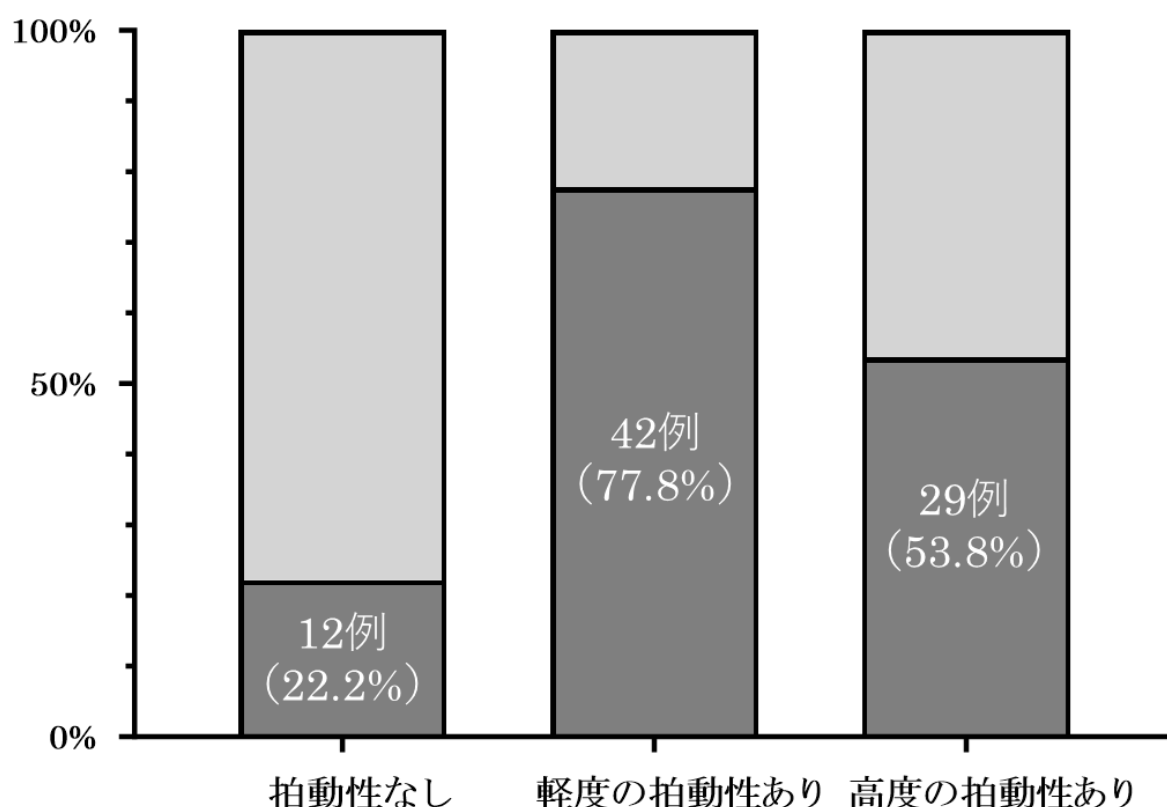


図 16. 右房圧正常例における門脈血流速度波形の拍動性の頻度

門脈血流速度波形の軽度の拍動性は 42 例（78%）に、高度の拍動性は 29 例（54%）に認められた。一方、拍動性を認めなかった例は 12 例（22%）のみであった。

3-3-7. 門脈血流速度波形の拍動指数の規定因子

表 4 に、年齢、性別、心拍数、体格指数、体表面積、心臓超音波検査および腹部超音波検査指標と門脈拍動指数との関係を示す。単回帰分析では、高齢、体格指数の高値、呼気時下大静脈径の拡張、肝左葉前後径の拡大および超音波減衰量の高値は拍動指数の低値と有意に関連したが、性別、心拍数、体表面積、下大静脈径の呼吸性変動率、肝右葉前後径および肝硬度は拍動指数と関連しなかった。そこで、拍動指数を目的変数、単回帰分析で有意であった年齢、体格指数、呼気時下大静脈径、肝左葉前後径および超音波減衰量を説明変数とする重回帰分析を行った結果、門脈拍動指数の独立規定因子として年齢 ($\beta = -0.56$ 、 $p < 0.001$) のみが選択された。

表 4. 門脈血流速度波形の拍動指数の規定因子

説明変数	単回帰分析		重回帰分析	
	β	p 値	β	p 値
年齢 (歳)	-0.70	<0.01	-0.56	<0.01
性別 (男/女、人)	0.10	0.48		
心拍数 (bpm)	-0.07	0.62		
体格指数 (kg/m^2)	-0.40	<0.01	-0.22	0.10
体表面積 (m^2)	-0.08	0.54		
呼気時下大静脈径 (mm)	0.33	0.01	0.15	0.22
下大静脈の呼吸性変動率 (%)	-0.23	0.09		
肝左葉前後径 (mm)	-0.32	0.02	-0.16	0.15
肝右葉前後径 (mm)	-0.14	0.30		
超音波減衰量 (dB/m)	-0.32	0.02	-0.01	0.94
肝硬度 (kPa)	0.20	0.13		

本モデルにおいて、多重共線性の証拠は認められなかった (分散拡大係数<5)。

3-4. 考察

3-4-1. 本研究の結果のまとめ

本研究では、健常者を対象に門脈と周囲血管の詳細な血流速度波形分析を行い、以下を明らかにした。(1) 門脈血流速度波形の窪みと順行波は、多くが対応する肝静脈血流速度波形のピーク時相の近傍またはわずかに遅れて出現した。(2) 門脈血流の PV_A の出現時間は RR 間隔と強い正相関を示し、静脈性血流の特徴を有することが示された。(3) 門脈血流速度波形の PV_S は肝動脈血流速度波形の HA_S の出現時相より有意に早期に認められた。(4) 高齢健常者では、下肢挙上負荷により前負荷が増大すると、肝静脈血流速度波形の変化に一致して門脈血流速度波形が変化した。(5) 多くの健常者で門脈血流は拍動性を呈した。(6) 門脈拍動指数は若年健常者に比し高齢健常者で低く、加齢の影響を強く受けて低下した。

これまでに、健常者にみられる拍動性門脈血流の成立機序に関するいくつかの説が報告されてきた¹²⁻¹⁴⁾。本研究の結果から、健常者にみられる門脈血流の拍動は、類洞を介した正常範囲の右房圧の逆行性伝播が主要な機序の一つであることが示された。さらに、肝動脈および上腸間膜動脈などの動脈血流の影響は、少なくとも本研究の対象では支持されなかった。加えて、門脈血流速度波形の拍動性が加齢の影響を受けて低下することをはじめて明らかにした。

3-4-2. 右房圧と門脈血流速度波形との関連性

Abu-Yousef らは、若年健常者 11 例において拍動性門脈血流が認められ、その波形が視覚的に肝静脈血流速度波形に類似することを報告した。しかし、呼吸に伴う門脈血流速度波形の変化は、肝静脈のそれよりも乏しく、両波形の関連性や時相の対応はなお不明であった¹²⁾。彼らの研究は、正常範囲の右房圧であっても、心周期に伴う右房圧変動が門脈血流速度波形の拍動に影響を及ぼしている可能性を示唆したが、拍動性門脈血流の成立機序は依然として明らかでなかった。Nihei らは、健常のブタを用いた動物実験において、腸間膜動脈を一時的に遮断すると、門脈血流速度波形が下大静脈血流速度波形によく似た形に変化することを報告した。彼らは、この理由について、門脈血流が類洞を介して下大静脈血流の影響を受けているためと考察した¹³⁾。彼らの研究は、動物実験により右房圧が門脈血流速度波形へ影響を与えることを実証したものであるが、ヒトにおいては確認されていない。

本研究は、血流速度波形の詳細な時相解析により、門脈血流速度波形の窪みや順行波 (PV_A 、 PV_V および PV_D) が、対応する肝静脈血流速度波形の HV_S 波を除く各波 (HV_A 、 HV_V および HV_D) のピーク時相の近傍またはわずかに遅れて出現すること

を明らかにした（図 10、表 2）。このことは、門脈血流速度波形の窪みと順行波の出現時相が肝静脈血流速度波形の拍動性成分の出現時相、すなわち心周期に伴う右房圧変動に深く関与することを示唆する。肝静脈血流速度波形の HV_D と門脈血流速度波形の PV_D との関係に認められたわずかな時相の遅れは、右房圧が肝静脈に伝播した後、類洞を介して門脈に伝播するまでの時間を反映していると考えられた。一方、門脈血流速度波形の PV_S が肝静脈血流速度 HV_S より早期に出現した原因ははっきりしないが、 PV_S が他の波形に比しドーム状を呈することが多く（図 14）、ピーク時相を正確に判断するのが難しかったため、計測値に誤差が生じた可能性が考えられる。また、本研究は、門脈血流の PV_A の出現時間と RR 間隔との間に強い正相関があることを明らかにした（図 11）。静脈系の波形にみられる窪みの出現時間は RR 間隔の延長に伴い遅れを生じることが知られている¹¹⁾。したがって、本研究の結果は、門脈血流の PV_A が心周期と強く連動する静脈系由来であることを裏付けていると考えられた。さらに、高齢健常者では、下肢挙上負荷に伴う肝静脈血流速度波形の変化に連動して門脈血流速度波形の変化が認められた（図 13）。このことは、下肢挙上負荷による前負荷の増大に起因する右房圧の上昇が、門脈血流速度波形を変化させたことを示唆する。これらの時相解析と下肢挙上負荷操作により得られた知見は、門脈血流速度波形が肝静脈血流速度波形、すなわち右房圧波形によって形作られる可能性を示すものである。これらの現象から、病的に右房圧が上昇している場合だけでなく^{9,22,32,33)}、正常な右房圧においても、類洞を介した右房圧伝播に起因する門脈血流の拍動が生じていることが示唆された。本研究は、間接的ではあるが、健常者における正常な右房圧が、類洞を介して伝播し、門脈血流速度波形に影響を及ぼす可能性を示した初めての研究として価値があると考えられる。

3-4-3. 門脈周囲血管と門脈血流速度波形との関連性

Sugimoto らは、肝障害のない患者 33 例の 7 割において、門脈血流速度波形に肝動脈血流速度波形の収縮期ピークの時相に一致する鋭いスパイク波が認められたと報告した¹⁴⁾。彼らは、スパイク波を認めた群で認めなかった群に比し肝動脈の HAs が有意に高かったことを理由に、肝動脈血流が *vasa vasorum* を介して門脈血流に直接影響を及ぼす可能性を示唆した¹⁴⁾。これに対し Nihei らは、ミニブタを用いたクランプ実験において、肝動脈血流を一時的に遮断しても門脈血流速度波形が変化しないことを示し、肝動脈血流が門脈血流の拍動性に寄与しないことを指摘した¹³⁾。本研究の詳細な時相解析では、 PV_S が HAs よりも早期に出現することが確認され、肝動脈血流は門脈血流に影響を与えないという Nihei らの見解を支持する結果が得られた。

Nihei らは、同様のミニブタを用いた実験研究を実施し、腸間膜動脈の拍動が消化管の毛細血管を介して門脈に伝播し、門脈血流波形に影響を与える可能性も指摘した¹³⁾。彼らは、門脈血流速度波形の収縮期にみられる窪み、つまり PV_A の出現時間と心拍数との関係が、動脈性血流の特徴を有していたことから、門脈血流に腸間膜動脈血流が関与すると結論づけた¹³⁾。一方、ヒト健常者を対象とした本研究では、Nihei らと異なる結果が得られた。第一に、上腸間膜動脈血流の SMA_S の出現時間は RR 間隔に対して変動が少なかったが、門脈血流の PV_A の出現時間は RR 間隔と強く正相関した (図 11)。静脈系の波形の出現時間は RR 間隔の延長に伴い遅れて出現するのに対し、動脈系の波形は RR 間隔に関係なく出現することが知られている¹¹⁾。したがって、本研究の結果は、門脈血流の PV_A が動脈ではなく静脈由来の成分であることを示唆している。第二に、下肢挙上負荷により、高齢健常者群において門脈血流速度波形の PV_A が有意に増加したが、上腸間膜動脈血流の SMA_S には差が認められなかった。このことは、前負荷の増大に伴う門脈血流の変化が、上腸間膜動脈血流の変化と関係なく生じていることを示唆する。Nihei らと異なる結論が導かれた理由として、ブタの肝臓とヒトの肝臓との解剖学的な差異があげられる。ヒトと異なりミニブタの肝臓は 6 葉に分かれ、結合組織によって明確に区切られていること、また、上腸間膜動脈と下腸間膜動脈の区別がなく 1 本の腸間膜動脈が小腸と大腸に血液を供給しており、このためブタの門脈血流はほぼ完全に 1 本の血管によって制御されているという違いがある。このように、ブタとヒトにおける肝臓の解剖学的な差異により、腸間膜動脈の門脈への影響が大きく異なった可能性がある。さらに、ヒト生体内における毛細血管網による強い減衰作用³⁴⁾を考慮すると、腸間膜動脈が毛細血管を介した先の門脈血流に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、ミニブタで観察された動脈由来の現象が、ヒトの門脈血流拍動に存在するか否かは依然として不明である。

3-4-4. 門脈血流速度波形の拍動性に影響を与える基本特性

Gallix らは、若年～中年健常者 23 例を対象とした検討において、門脈拍動指数と体格指数との間に逆相関が認められることを報告し、この理由について、体格指数の増加に伴う腹腔内圧の上昇が門脈血流速度波形を連続性パターンに近づけるためと説明した¹⁰⁾。本研究では、Gallix らの報告と一致して、単回帰分析において体格指数が高いほど拍動指数が低下するという結果が得られたが、多変量解析の結果、門脈血流速度波形の拍動性に影響を与える因子は年齢のみであることが明らかになった。

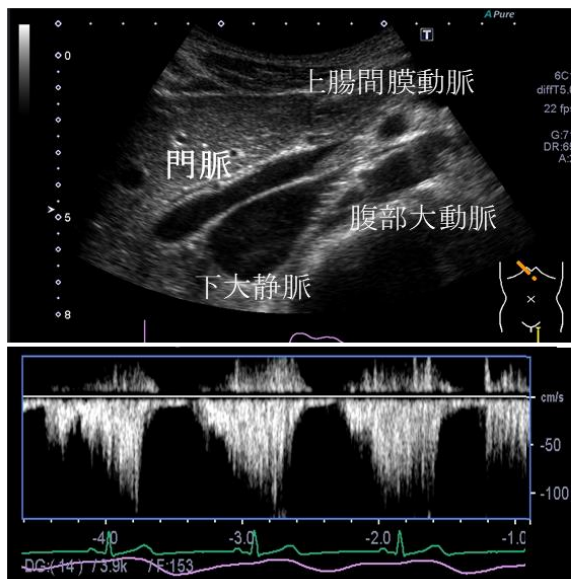
加齢による肝小葉の器質的变化として pseudocapillarization、すなわち類洞内皮細胞の肥大、基底膜の形成およびディッセ腔へのコラーゲン沈着を特徴とする偽毛細血

管化が報告されており³⁵⁾、これにより類洞内腔の狭小化が生じるとされている^{36,37)}。また、加齢による肝細胞の器質的变化として脂肪沈着が報告されている^{38,39)}。Balci らは、脂肪性肝疾患により拍動指数が低下することを発見し²⁾、Akamatsu らは、これを肝細胞の細胞質の脂肪沈着に起因する肝細胞容積の増大により類洞内腔が圧排されるためと説明した⁴⁰⁾。続いて Mohammadi らは、脂肪肝では類洞の血管コンプライアンスの低下が引き起こされ、これにより拍動指数の低下が生じることを報告した⁴¹⁾。本研究では、脂肪性肝疾患のない健常者を対象としているが、健常高齢者においても、上述の機序により多少とも類洞の圧排が生じている可能性がある。したがって、これらの類洞の加齢性変化が、門脈への右房圧の伝播を遮断し、高齢者では門脈血流速度波形の拍動性が低下したものと考えられた。

3-4-5. 門脈周囲の血管による門脈血流速度波形への直接的な影響

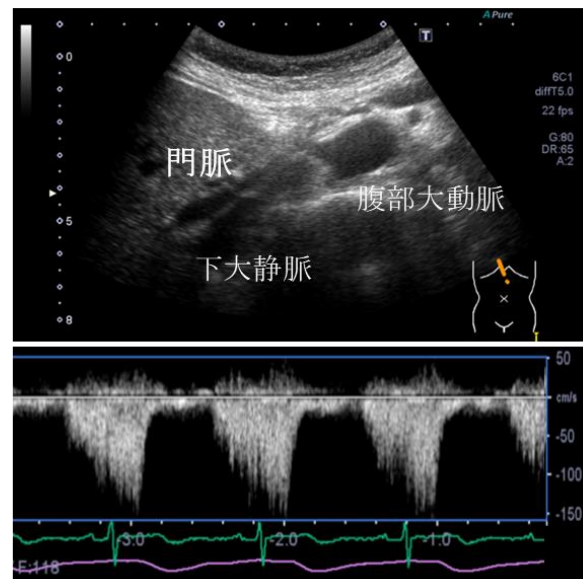
Gallix らは、若年～中年健常者 23 例を対象とした検討において、M モード法により心周期に伴う下大静脈の径変化が門脈の径変化と連動することを見出し、下大静脈の拍動が門脈血流の拍動性に直接影響を与えている可能性を指摘した¹⁰⁾。一方、本研究では、痩せ型の 2 例の健常対象者において（体格指数 15.2 および 16.7）、門脈本幹が腹部大動脈を横断して走行しており、門脈壁が腹部大動脈に接する部位で直接圧迫される様子が観察された（図 17）。この腹部大動脈からの圧排により、収縮中期から拡張早期にかけて門脈血流が途絶し、拍動指数が高値となる現象が認められた。このことは、門脈血流速度波形が周囲の血管の拍動による直接的な影響を受ける可能性を示唆しており、特に痩せ型や解剖学的変異を有する患者において注意が必要と考えられた。

例 1



門脈拍動指数=0.85

例 2



門脈拍動指数= 0.86

図 17. 門脈本幹が周囲の脈管から圧排されている様子を認めた 2 例

痩せ型の 2 例において、門脈壁が腹部大動脈や上腸間膜動脈から直接圧迫されている様子。門脈血流が収縮中期から拡張早期にかけて途絶し、拍動指数が増強して高値になっている。

例 1：門脈拍動指数 0.85 を示す若年健常者例：拍動指数= $(131.2-19.4)/19.4 = 0.85$

例 2：門脈拍動指数 0.86 を示す高齢健常者例：拍動指数= $(142.3-20.5)/20.5 = 0.86$

3-4-6. 本研究の臨床的意義

日常臨床において、超音波パルスドプラ法による門脈血流速度波形分析は、心不全患者における静脈うっ血の評価に用いられる^{6,9)}。Bouabdallaoui らは、心不全患者において、退院時に評価した門脈拍動指数の高値は、全死亡率の上昇と関連することを報告した⁵⁾。続いて Beaubien-Souligny W らは、門脈拍動指数が心臓手術後の急性腎障害の発症予測に有用であることを報告した⁶⁾。本研究では、心臓超音波検査により右房圧が正常（推定右房圧 3 mmHg）、すなわちうっ血がないと判定された健常者 54 例のうち、軽度の拍動性を 78%、高度の拍動性を 54%に認めた。拍動性門脈血流は、これまで右心不全や高度の三尖弁逆流などの右房圧の上昇による静脈うっ血の所見として使用されてきた^{9,22)}。一方、本研究は、正常な右房圧の健常者においても門脈血流は高頻度に拍動性を呈すること、さらに加齢により拍動性が低下することを明らかにした。したがって、門脈血流速度波形を用いて心不全患者の静脈うっ血の程度

を評価する際には、年齢を考慮するとともに、身体所見、下大静脈の形態、肝静脈血流速度波形などの他の所見を総合して判断する必要があると考えられた。このように、本研究の成果は、健常者における門脈血流の生理的特性の理解を深め、門脈血流速度波形の解釈の精度向上に資する基礎データとなると考えられる。

3-4-7. 本研究の限界

本研究の限界として、第一に、研究対象が健常者であったため右心カテーテル検査を実施できず、門脈血流速度波形と実測の右房圧波形との直接的な比較ができなかったことがあげられる。本研究では、門脈血流速度波形と右房圧波形を反映する肝静脈血流速度波形と比較し、右房圧が門脈血流に及ぼす影響を考察したが、この解釈は推測の域に留まらざるを得ない。さらに侵襲的な右房圧測定を行わなかったため、対象者に右房圧上昇例を含んだ可能性を完全には否定できない。しかし、全ての対象者に対し心臓超音波検査を実施しており、右房圧上昇を示唆する所見が認められなかったことを確認した。第二に、プローブの傾斜や圧迫によりドプラ入射角を 60 度以下に保つよう努めたものの、対象者間のドプラ入射角度の差異が結果に影響を与えた可能性がある。第三に、血液生化学的検査は実施されなかったことがあげられる。本研究では、腹部超音波検査の断層像および／または超音波エラストグラフィに基づき脂肪性肝疾患が疑われた対象者を除外し、肝硬度が 7.0 kPa を超える参加者がいないことを確認した⁴²⁾。しかし、びまん性肝疾患患者が含まれていた可能性は否定できない。第四に、病理組織学的検討が行えていなかったことがあげられる。このため、高齢健常者における類洞の pseudocapillarization や肝細胞への脂肪沈着などの加齢による類洞構造の変化を証明できていない。本研究の結果を検証するためには、今後、ラット等の動物実験により、門脈拍動指数と右房圧ならびに類洞の組織像との関連を明らかにする必要がある。第五に、対象の年齢に壮年層および中年層が含まれていなかったことがあげられる。今後、幅広い年齢層を含む健常者を対象として研究を進めることにより、門脈血流の拍動性が低下し始める年齢を明らかにできる可能性がある。最後に、若年健常者の大半で門脈拍動指数が高値を示したことから、心不全患者の診断や予後予測においては、門脈血流の平均血流速度が拍動指数よりも適切な指標となる可能性がある。ただし、臨床現場における静脈うっ血の評価において、門脈平均血流速度などの指標が実際に拍動指数より有用であるか否かは、さらなる研究が必要である。

3-5. 結論

本研究では、健常成人の門脈血流速度波形は高頻度で拍動性を呈し、肝静脈血流速度波形に類似していることを示した。この発見は、門脈血流の拍動性が、病的な右房圧上昇がなくても類洞を介した右房圧の伝播により生じ得ることを示すものである。さらに、この圧伝播は加齢の影響を受けて減衰し、高齢者では門脈拍動指数が低下する傾向があることを明らかにした。門脈拍動指数を静脈うっ血の指標やびまん性肝疾患の病態指標として臨床応用する際には、このような門脈血流の生理学的特性を考慮すべきである。

3-6. 参考文献

- 1) Barakat M. Portal vein pulsatility and spectral width changes in patients with portal hypertension: relation to the severity of liver disease. *Br J Radiol.* 2002; 75: 417-421.
- 2) Balci A, Karazincir S, Sumbas H, Oter Y, Egilmez E, Inandi T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. *J Clin Ultrasound.* 2008; 36: 134-140.
- 3) Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, Yazici B, Buyukkaya A, Korkut E, Alcelik A, Korkmaz U. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Tohoku J Exp Med.* 2008; 215: 89-93.
- 4) Baikpour M, Ozturk A, Dhyani M, Mercaldo ND, Pierce TT, Grajo JR, Samir AE. Portal venous pulsatility index: A novel biomarker for diagnosis of high-risk nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 214: 786-791.
- 5) Bouabdallaoui N, Beaubien-Souligny W, Oussaïd E, Henri C, Racine N, Denault AY, Rouleau JL. Assessing splanchnic compartment using portal venous doppler and impact of adding it to the EVEREST score for risk assessment in heart failure. *CJC Open.* 2020; 2: 311-320.
- 6) Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, Denault AY. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020; 12: 16.

- 7) Spiegel R, Teeter W, Sullivan S, Tupchong K, Mohammed N, Sutherland M, Leibner E, Rola P, Galvagno SM, Jr., Murthi SB. The use of venous Doppler to predict adverse kidney events in a general ICU cohort. *Crit Care*. 2020; 24: 615.
- 8) Argaz ER. VExUS Nexus: Bedside Assessment of venous congestion. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021; 28: 252-261.
- 9) Deschamps J, Denault A, Galarza L, Rola P, Ledoux-Hutchinson L, Huard K, Gebhard CE, Calderone A, Canty D, Beaubien-Souligny W. Venous Doppler to assess congestion: a comprehensive review of current evidence and nomenclature. *Ultrasound Med Biol*. 2023; 49: 3-17.
- 10) Gallix BP, Taourel P, Dauzat M, Bruel JM, Lafortune M. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169: 141-144.
- 11) Nihei Y, Sasanuma H, Yasuda Y. Experimental evaluation of portal venous pulsatile flow synchronized with heartbeat intervals. *J Med Ultrason* (2001). 2011; 38: 141-149.
- 12) Abu-Yousef MM. Normal and respiratory variations of the hepatic and portal venous duplex Doppler waveforms with simultaneous electrocardiographic correlation. *J Ultrasound Med*. 1992; 11: 263-268.
- 13) Nihei Y, Sasanuma H, Yasuda Y. Experimental evaluation of portal venous pulsatile flow synchronized with heartbeat intervals: effects of vascular clamping on portal hemodynamics. *J Med Ultrason* (2001). 2013; 40: 9-18.
- 14) Sugimoto H, Fjsum TK, Hatsuno T, Takeda S, Inoue S, Nakao A. Qualitative and quantitative analysis of portal Doppler waveform and a novel factor of portal pulsatility: Systolic spike wave. *J Med Ultrason* (2001). 2002; 29: 91-97.
- 15) Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. *Radiographics*. 2009; 29: 2081-2098.
- 16) EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021; 75: 659-689.
- 17) Iwai T, Nishida M, Sugita J, Kudo Y, Takasugi R, Yokota I, Takagi R,

- Shibuya H, Takahashi S, Teshima T. Reliability of an ultrasonographical scoring system for diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Ultrason* (2001). 2021; 48: 45-52.
- 18) Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, Afilalo J, D'Alto M, Freed BH, Friend LB, Gargani L, Grapsa J, Hassoun PM, Hua L, Kim J, Mercurio V, Saggarr R, Vonk-Noordegraaf A. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults and special considerations in pulmonary hypertension: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025; 38: 141-186.
 - 19) Sudhamshu KC, Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, Saisho H. Doppler study of hepatic vein in cirrhotic patients: correlation with liver dysfunction and hepatic hemodynamics. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 5853-5858.
 - 20) Kikuchi M, Iwai T, Nishida M, Kudo Y, Omotehara S, Sato M, Sugita J, Goto H, Yokota I, Teshima T. Assessment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome using different scanning approaches for the ultrasonographic evaluation of portal vein blood flow and hepatic artery resistive index in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Med Ultrason* (2001). 2023; 50: 465-471.
 - 21) Vos T AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. . Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1211-1259.
 - 22) Hu JT, Yang SS, Lai YC, Shih CY, Chang CW. Percentage of peak-to-peak pulsatility of portal blood flow can predict right-sided congestive heart failure. *World J Gastroenterol*. 2003; 9: 1828-1831.
 - 23) Goncalvesova E, Lesny P, Luknar M, Solik P, Varga I. Changes of portal flow in heart failure patients with liver congestion. *Bratisl Lek Listy*. 2010; 111: 635-639.
 - 24) Hirano Y, Amano M, Obokata M, Izumo M, Utsunomiya H. Practice guidance for stress echocardiography. *J Echocardiogr*. 2024; 22: 1-15.
 - 25) Gaffney FA, Bastian BC, Thal ER, Atkins JM, Blomqvist CG. Passive leg

- raising does not produce a significant or sustained autotransfusion effect. *J Trauma*. 1982; 22: 190-193.
- 26) Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebail B, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, Bertrais S, Calès P. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013; 57: 1182-1191.
 - 27) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 1-39.e14.
 - 28) Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation*. 1996; 93: 1160-1169.
 - 29) Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30: 303-371.
 - 30) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 685-713; quiz 786-688.
 - 31) Murayama M, Kaga S, Nishino H, Yanagi Y, Goto M, Ando F, Yokoyama S, Yamaguchi M, Okada K, Nakabachi M, Kambayashi M, Shimono Y, Nakamura K, Tamaki Y, Ishizaka S, Iwano H, Nagai T, Anzai T. Optimal

- cut plane for tricuspid annular plane systolic excursion measurement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2025; 38: 516-519.
- 32) Eljaiek R, Cavayas YA, Rodrigue E, Desjardins G, Lamarche Y, Toupin F, Denault AY, Beaubien-Souligny W. High postoperative portal venous flow pulsatility indicates right ventricular dysfunction and predicts complications in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2019; 122: 206-214.
 - 33) Rengo C, Brevetti G, Sorrentino G, D'Amato T, Imparato M, Vitale DF, Acanfora D, Rengo F. Portal vein pulsatility ratio provides a measure of right heart function in chronic heart failure. *Ultrasound Med Biol.* 1998; 24: 327-332.
 - 34) Santisakultarm TP, Cornelius NR, Nishimura N, Schafer AI, Silver RT, Doerschuk PC, Olbricht WL, Schaffer CB. In vivo two-photon excited fluorescence microscopy reveals cardiac- and respiration-dependent pulsatile blood flow in cortical blood vessels in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302: H1367-1377.
 - 35) McLean AJ, Cogger VC, Chong GC, Warren A, Markus AM, Dahlstrom JE, Le Couteur DG. Age-related pseudocapillarization of the human liver. *J Pathol.* 2003; 200: 112-117.
 - 36) Le Couteur DG, Warren A, Cogger VC, Smedsrød B, Sørensen KK, De Cabo R, Fraser R, McCuskey RS. Old age and the hepatic sinusoid. *Anat Rec (Hoboken).* 2008; 291: 672-683.
 - 37) Ito Y, Sørensen KK, Bethea NW, Svistounov D, McCuskey MK, Smedsrød BH, McCuskey RS. Age-related changes in the hepatic microcirculation in mice. *Exp Gerontol.* 2007; 42: 789-797.
 - 38) Honma T, Yanaka M, Tsuduki T, Ikeda I. Increased lipid accumulation in liver and white adipose tissue in aging in the SAMP10 mouse. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2011; 57: 123-129.
 - 39) Ghosh PM, Shu ZJ, Zhu B, Lu Z, Ikeno Y, Barnes JL, Yeh CK, Zhang BX, Katz MS, Kamat A. Role of β -adrenergic receptors in regulation of hepatic fat accumulation during aging. *J Endocrinol.* 2012; 213: 251-261.
 - 40) Akamatsu K, Nishinobu M, Ohuchi T, Tada K, Ohta Y. Effect of chronic alcohol intake on rat liver microcirculation assessed by the multiple

- indicator dilution technique. *Alcohol Alcohol Suppl.* 1993; 1a: 53-58.
- 41) Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, Roger VL, Redfield MM. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* 2014; 130: 2310-2320.
- 42) Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Kowo M, Chan AW, Merrouche W, Sung JJ, de Lédinghen V. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 51: 454-462.

第4章 謝辞

本稿を終えるにあたり、研究全般にわたる終始温かいご指導および心臓超音波検査の手技と読影の丁寧なご指導をいただきました北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野の加賀早苗准教授に心から御礼申し上げます。また、本研究の実施から本論文の執筆まで終始丁寧なご指導および腹部超音波検査の手技と読影の貴重なご指導をいただきました同分野の村山迪史助教に感謝申し上げます。さらに、研究への貴重なご助言と終始懇切なるご指導をいただきました北海道大学病院超音波センター 兼 企画マネジメント部の西田睦先生、工藤悠輔先生をはじめとする技師の皆様、検査の実施にご協力いただきました北海道大学大学院保健科学院の心血管エコー研究室の皆様には深く感謝申し上げます。最後に、本研究の趣旨にご賛同いただき、ポスター掲示を通じてご参加いただいた若年研究協力者各位、ならびにシルバー人材センターを通じご協力いただきました高齢者参加者各位に、厚く御礼を申し上げます。

第5章 業績リスト

1. 著書

なし

2. 学会誌又は学術雑誌への論文掲載

I. 論文発表

1. **Onoda A**, Murayama M, Wadayama M, Kobayashi S, Tsukamoto M, Iwai T, Omotehara S, Kudo Y, Nishida M, Kaga S: Physiological mechanism of pulsatility of portal venous flow in healthy adults. Appl. Sci. 2025; 15(17): 9334
2. Murayama M, Kaga S, **Onoda A**, Nishino H, Yokoyama S, Goto M, Suzuki Y, Yanagi Y, Shimono Y, Nakamura K, Aoyagi H, Tamaki Y, Ishizaka S, Iwano H, Kamiya K, Nagai T, Anzai T: Head-to-head comparison of hepatic vein and superior vena cava flow velocity waveform analyses for predicting elevated right atrial pressure. Ultrasound Med Biol. 2024; 50(9): 1352-1360.
3. 村山迪史, 加賀早苗, **小野田愛梨**, 岡田一範, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西野久雄, 青柳裕之, 玉置陽生, 本居 昂, 石坂 傑, 岩野 弘幸, 永井 利幸, 辻野 一三, 安斉 俊久: 心エコー法による右房圧推定精度の検証: ガイドラインに基づく副次的指標の再考. 超音波検査技術. 2023; 48(4): 384-397.

II. 学会発表

a. 国際学会

【筆頭発表】

1. **Onoda A**, Murayama M, Wadayama M, Kimura K, Muto R, Tateishi Y, Yanagimoto K, Kaga S: Physiological mechanism of pulsatility of portal venous flow in healthy adults, The 7th FHS International Conference, Sapporo, 2025.10.24
2. **Onoda A**, Murayama M, Wadayama M, Kobayashi S, Sakaguchi K, Tateishi Y, Yanagimoto K, Kudo Y, Kaga S: Physiological mechanism of pulsatility of portal venous flow in healthy adults, The 20th congress of world federation for ultrasound in medicine and biology (WFUMB 2025),

Kyoto (Digital poster), 2025.5.30

3. **Onoda A**, Murayama M, Kaga S, Kudo Y, Iwai T, Yokoyama S, Nishino N, Nishida M, Ishizaka S, Iwano H, Anzai T: Novel ultrasonographic scoring system of congestive hepatopathy in heart failure patients, The 6th FHS International Conference, Sapporo, 2023.9.14
4. **Onoda A**, Murayama M, Kaga S, Okada K, Iwai T, Masauzi N, Kudo Y, Nakabachi M, Yokoyama S, Nishino H, Nishida M, Iwano H: Comparison of feasibility and accuracy of sonographic indices for estimating right atrial pressure in daily practice, The 5th FHS International Conference, Sapporo (Online), 2021.9.17

【共同発表】

5. Yanagimoto K, Murayama M, Kimura K, Wadayama M, Muto R, Tateishi Y, **Onoda A**, Kaga S: Impact of outpatient cardiac rehabilitation on left atrial reservoir function in early HFpEF, The 7th FHS International Conference, Sapporo, 2025.10.24
6. Wadayama M, Murayama M, **Onoda A**, Tateishi Y, Yanagimoto K, Kimura K, Muto R, Kaga S: Estimation of right atrial pressure based on the changes in superior vena cava flow pattern in response to postural change, The 7th FHS International Conference, Sapporo, 2025.10.24
7. Muto R, Murayama M, **Onoda A**, Tateishi Y, Yanagimoto K, Wadayama M, Kimura K, Kaga S: Optimal cutoff value of pulmonary regurgitation velocity according to the new definition of pulmonary hypertension, The 7th FHS International Conference, Sapporo, 2025.10.24 **<The 7th FHS International Conference Best Poster Award>**
8. Kimura K, Homma K, Murayama M, Wadayama M, Muto R, Tateishi Y, Yanagimoto K, **Onoda A**, Kaga S: Mechanisms of progression in ventricular secondary tricuspid regurgitation, The 7th FHS International Conference, Sapporo, 2025.10.24
9. Yanagimoto K, Murayama M, Hioka T, Kimura K, **Onoda A**, Tanemura A, Minagawa N, Tsuda M, Fukushima A, Kaga S: Impact of outpatient cardiac rehabilitation on left atrial reservoir function in early HFpEF, The 20th congress of world federation for ultrasound in medicine and biology

(WFUMB 2025), Kyoto, 2025.5.29

b. 国内学会

【筆頭発表】

10. 小野田愛梨, 村山迪史, 小林澄夏, 永井優衣, 塚本真帆, 阪口景太, 工藤悠輔, 加賀早苗: 健常人における門脈血流の拍動メカニズム: 肝静脈血流との比較に基づく検討, 日本超音波医学会第 97 回学術集会, 横浜, 2024.6.2
11. 小野田愛梨, 村山迪史, 加賀早苗, 工藤悠輔, 岩井孝仁, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西野久雄, 西田 睦, 石坂 傑, 岩野弘幸, 安斉俊久: 超音波法を用いたスコアリングによるうっ血肝診断と予後予測, 第 48 回日本超音波検査学会学術集会, 大阪, 2023.6.10 <Congress Chairperson's Award -THE YOUNG Generations Award-準優秀賞>
12. 小野田愛梨, 村山迪史, 加賀早苗, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西野久雄, 石坂 傑, 本居 昂, 青柳裕之, 玉置陽生, 中村公亮, 岩野弘幸, 安斉俊久: 心不全患者における複数の超音波指標を組み合わせたうっ血肝診断モデルの確立, 第 87 回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2023.3.10
13. 小野田愛梨, 村山迪史, 加賀早苗, 岡田一範, 田村駿樹, 工藤悠輔, 中鉢雅大, 西田 睦, 岩野弘幸, 安斉俊久: 超音波断層法を用いた心不全患者のうっ血肝診断, 日本超音波医学会第 51 回北海道地方会学術集会, オンライン, 2021
14. 小野田愛梨, 村山迪史, 加賀早苗, 岡田一範, 相庭美穂, 藤澤亮介, 中鉢雅大, 横山しのぶ, 西野久雄, 西田 睦, 岩野弘幸, 安斉俊久: 右房圧の推定に用いられる超音波指標の精度比較, 第 46 回日本超音波検査学会学術集会, オンライン, 2021.5.8
15. 小野田愛梨, 村山迪史, 加賀早苗, 岡田一範, 相庭美穂, 藤澤亮介, 中鉢雅大, 西田 睦, 岩野弘幸, 安斉俊久: 超音波法による右房圧推定指標の精度比較, 日本超音波医学会第 50 回北海道地方会学術集会, オンライン, 2020.10.10

【共同発表】

16. 木村花海, 柳本幸太, 村山迪史, 樋岡拓馬, 立石優太, 阪口景太, 小野田愛梨, 種村明日香, 皆川七穂, 津田正哉, 福島 新, 加賀早苗: 外来心臓リハビリテーションが HFpEF 患者の心機能に与える影響, 日本超音波検査学会北海道地方会第 47 回学術集会, 札幌, 2024.11.30
17. 和田山萌絵, 小野田愛梨, 村山迪史, 阪口景太, 立石優太, 柳本幸太, 工藤

悠輔，加賀早苗：健常者における門脈血流の拍動機序と加齢による影響，日本超音波医学会第 54 回北海道地方会学術集会，札幌，2024.9.14

18. 小林澄夏，小野田愛梨，村山迪史，永井優衣，塚本真帆，工藤悠輔，加賀早苗：健常人における門脈血流の拍動メカニズム，第 57 回日本臨床検査医学会北海道支部総会，札幌，2023.9.2 <学会賞>
19. 村山迪史，加賀早苗，境田ひな，小野田愛梨，中鉢雅大，西野久雄，横山しのぶ，石坂 傑，岩野弘幸，安斉俊久：静脈血流速度波形分析に基づく右房圧推定に肝静脈と上大静脈のどちらが優れるか，日本超音波医学会第 96 回学術集会，大宮，2023.5.28
20. 境田ひな，村山迪史，加賀早苗，小野田愛梨，中鉢雅大，西野久雄，横山しのぶ，石坂傑，岩野弘幸，安斉俊久：静脈血流速度波形を用いた右房圧上昇の検出：肝静脈血流か上大静脈血流か？，日本超音波医学会第 52 回北海道地方会学術集会，札幌，2022.10.15
21. 小森 葵，小野田愛梨，村山迪史，加賀早苗，工藤悠輔，岩井孝仁，中鉢雅大，岩野弘幸，西田 睦，安斉俊久，豊嶋崇徳：超音波法によるうっ血肝診断モデルの確立，日本臨床検査医学会北海道支部総会，札幌，2022.9.17
22. 村山迪史，加賀早苗，岡田一範，小野田愛梨，種村明日香，中鉢雅大，横山しのぶ，西野久雄，西田 睦，辻永真吾，岩野弘幸，安斉俊久：ガイドラインに基づく右房圧推定における副次的指標の再考，第 47 回日本超音波検査学会学術集会，東京，2022.5.29

3. 総説・解説（和文）

なし

4. 学会賞・学術賞の受賞

1. 超音波法を用いたスコアリングによるうっ血肝診断と予後予測，第 48 回日本超音波検査学会学術集会，2023.6.10，**Congress Chairperson's Award -THE YOUNG Generations Award-準優秀賞**

5. その他（研究助成金）

1. 超音波パルスドプラ法を用いた健常者における拍動性門脈血流の成立機序の解明，北海道大学 EXEX 博士人材フェローシップ（JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム、JPMJSP2119）