

(様式4)

学位論文の内容の要旨

中島 公子 印

Visual liver assessment using Gd-EOB-DTPA –enhanced magnetic resonance imaging of patients in the early post-Fontan period

(肝細胞特異性MRI造影剤Gd-EOB-DTPAを用いたフォンタン術後早期の肝障害とその関連因子の検討)

【背景・目的】

1968年に発表されたフォンタン手術は、静脈還流を心臓から分離し、直接肺動脈へ吻合することで心室容量負荷の軽減とチアノーゼを改善させる単心室患者に対する最終姑息術である。フォンタン術後患者は近年の外科手術や周術期管理の発展により、成人期を迎えることが可能となった。一方で、中心静脈圧の上昇と低心拍出を特徴とするフォンタン循環は術後遠隔期に全身臓器の心外合併症を引き起こすことが明らかになっている。フォンタン術後遠隔期の予後に関わる心外合併症のひとつが肝線維症や肝細胞癌などのフォンタン関連肝臓病 (Fontan-associated liver disease; FALD) である。しかし、FALDに対する確立した診断法はなく、その病因や頻度、経時的変化の詳細は不明な点が多い。成人の慢性肝疾患では肝細胞特異的造影剤であるガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA; 以下EOB) を用いたMRI検査 (EOB-MRI) が非侵襲的検査として確立されている。EOBはビリルビンと同様の機序で肝細胞に特異的に取り込まれ、胆道排泄されるため、造影効果の程度により、肝機能評価が可能とされている。

本研究では、フォンタン術後早期患者におけるEOB-MRI の画像所見の特徴を明らかにすることと、異常画像所見と術後の臨床所見や血行動態指標との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】

対象は2012年3月から2017年12月に群馬県立小児医療センターでフォンタン手術を施行した40例。体内金属等でMRIが施行できない症例は除外した。EOB-MRIはフォンタン術後約1年で施行し、同時期に心臓カテーテル検査と血液生化学検査を施行、また20名に腹部エコーを施行した。単純MRIを撮影後にEOB 0.1 mg/kgを経静脈的に投与し、約20分後に肝細胞相評価の撮影を行った。MRI所見は、肝細胞相のT1強調画像の造影効果の変化に関して、Grade 1 (造影効果の減弱なし)、Grade 2 (区域性に造影効果の減弱あり)、Grade 3 (びまん性に造影効果の減弱を認めるが、肝の一部に留まる)、Grade 4 (びまん性に造影効果の減弱を認め、肝全体に及ぶ) の4つのGradeに分類した。その他、肝臓の辺縁不整、肝腫大や萎縮、門脈圧亢進所見、胆汁うっ滞の有無についても評価した。これに加えて心内形態などの患者背景の他、心臓カテーテル検査での血行動態指標として、中心静脈圧、肺動脈圧、肺血管抵抗、肺動脈インデックス、体心室の拡張末期圧、体心室の拡張末期容積係数、心係数、経皮的酸素飽和度を検討した。血液生化学検査は、AST、ALT、 γ -GTPなどの肝機能、ヒアルロン酸、IV型コラーゲンなどの肝線維化指標、心不全指標としてのBNPを検討した。

【結果と考察】

MRI施行症例は37症例で、施行時の平均年齢は 3.5 ± 1.0 歳であった。10例 (27%) にHeterotaxyが合併し、24例 (65%) が左室型単心室形態であった。1例のみ体外導管型のフォンタン手術で、22例 (59%) で開窓フォンタン手術が行われていた。EOB-MRI所見は、Grade 1、2、3、4の各々5例 (13%)、4例 (11%)、14例 (38%)、14例 (38%) であった。肝辺縁鈍化は8例 (22%)、胆汁うっ滞は5例 (14%) に認めた。主な造影異常所見は、肝静脈還流領域周囲の造影減弱に比して門脈周囲の造影効果は保たれており、特徴的な肝実質のモザイク所見

（“frog-spawn” appearance）を呈していた。EOB-MRIと腹部エコーを比較すると、EOB-MRIで認めた“frog-spawn” appearance、肝辺縁鈍化や胆汁うっ滞の所見は腹部エコーでは描出されず、肝実質の粗造化を認めるのみであった。造影所見と臨床所見の比較は、軽症群（Grade 1または2 = 9例）、中等群（Grade 3 = 14例）、重症群（Grade 4 = 14例）の3群に分けて行った。重症群においてFontan手術時年齢が高い傾向があったが、有意差は認めず、総人工心肺時間や開窓の有無に関連は認めなかった。血液生化学検査では、造影所見の重症度と関連して γ -GTPが増加する傾向を認めた（ $P = 0.016$ ）が、その他の項目では明らかな傾向は認めなかった。血行動態指標では、造影所見の重症度と関連して中心静脈圧と肺血管抵抗が上昇する傾向を認めた。（ $P = 0.006$ 、 $P = 0.003$ ）。

【考察】

本研究では、EOB-MRIによりフォンタン術後早期からの肝実質異常を描出可能であり、この組織学的変化が術後早期より生じていること、および、造影所見の重症度が、中心静脈圧、肺血管抵抗、 γ -GTPと関連していることを明らかにした。今回得られた特徴的な造影パターン（“frog-spawn” appearance）の機序は、フォンタン循環の特性から説明できると考えられる。フォンタン術後は中心静脈圧の上昇により肝類洞のうっ血と虚血が肝静脈中心から始まり、肝線維化細胞を促進するサイトカインなどの発現により肝障害を呈する機序が推察されている。つまり、“frog-spawn” appearanceはこの肝静脈領域から始まる肝障害を反映していると考えられる。また造影減弱と中心静脈圧、肺血管抵抗の上昇に関連を認めておりこの機序を裏付けている。造影減弱の重症度と γ -GTPの関連については、二心室循環の慢性心不全患者でも γ -GTPの上昇を認めることが報告されており、肝うっ血による毛細胆管の損傷や虚血などの影響が示唆されている。したがって、 γ -GTPはFALDの病初期を検出する有用なバイオマーカーになる可能性がある。EOB-MRIは造影効果の程度により、肝機能評価が可能とされており、フォンタン術後患者においても造影パターンを詳細に検討することで、FALDの病態解明に寄与することが期待される。

【結語】

EOB-MRIは非侵襲的に肝全体を精査できるため、潜在的なFALDを早期から検出できる有用な検査モダリティである。今回得られた所見がフォンタン術前から存在している可能性もあり、経年的変化も不明であることからFALDの病態生理学的プロセス解明のため更なる縦断的研究が必要である。