

厚生労働省特定疾患

門脈血行異常症調査研究班
平成十二年度研究報告書

平成13年3月

班長 杉 町 圭 蔵

序 文

昭和50年、厚生省特定疾患「特発性門脈圧亢進症」調査研究班が発足した（班長：杉浦光雄）。その後、肝外門脈閉塞症（EHO）、バッドキアリ症候群（BCS）が加わって、「門脈血行異常症」調査研究班として再編成され、奥田、亀田、小幡、二川各班長に引き継がれ、今日に至っている。この間、多くの班員、研究者の努力により、これら疾患の病因、病態、病理、疫学、診断、治療、予後などについて精力的に研究が推進され、わが国における患者数、新規患者発生の現況が明らかにされた。昭和62年（1987年）には特発性門脈圧亢進症（IPH）、EHO、平成2年（1990年）にはBCSの診断の手引きが作成され、平成2年（1990年）には治療指針も作成された。しかし、長年の努力にも拘らず、これら疾患の原因は現在も尚、明らかでなく、治療にしても原因療法に至らず、対症療法に留まっているのが現状である。本研究班が杉町のもとに再編、継続された平成8年から平成10年までの3年間、3疾患の原因解明は、分子生物学的解析や遺伝子解析を新たに行うことで、新たな展開を迎えた。また、平成10年度には、BCSが治療研究対象疾患に採択され、患者にとって大きな福音となった。

本年度は、この3年間の「門脈血行異常症」調査研究班の活動成果が認められ、新たな3年間の研究計画の2年目となったわけであるが、各班員ともこれまでの研究を踏まえ、さらに進んだ発表及び議論をして頂くことができた。IPHの病因に関する基礎的な研究ではDNAマイクロアレイを用いた新たな遺伝子異常の解析が進んだ。BCSでは韓国、インド、ネパールなどの国際間比較が行われた。EHOでは血液凝固能異常が指摘された。そして、診断と治療については、従来の基準を2年余にわたる討議を経て見直し、平成12年12月の班会議において「門脈血行異常症の診断と治療（2001年）」として新基準を設定することができた。

全国患者登録及び検体保存センターは今年4年目を迎えるが、IPH86例、EHO44例、BCS29例の計159例の登録と検体の保存を完了し、さらに登録症例を増やしつつある。これにより、さらなる研究の進展と治療への貢献が期待される。

今年度も、ここに研究成果をとりまとめることができ、わずかでも各疾患の病因、病態の解明に貢献することができたと確信している。最後に、厚生労働省保健医療局疾病対策課のご指導、ご支援に厚く御礼申し上げるとともに本研究班の班員、研究協力者の先生方、ならびに関係諸氏に深く感謝する。

平成13年3月

厚生労働省特定疾患
「門脈血行異常症」調査研究班
班 長 杉 町 圭 蔵

厚生労働省 特定疾患
門脈血行異常症 平成12年度研究報告書
目 次

序 文

I 総括研究報告	班長 杉 町 圭 藏……………	1
II 分担研究報告		
A 病理・病因・疫学		
IPH 線維化における CTGF、MMP-2、MMP-9の発現パターン： 線維増生/分解のバランスを中心に	金沢大学医学部第二病理 中 沼 安 二……………	5
ネパールの Budd-Chiari 症候群の組織像について	久留米大学医学部病理学教室 鹿 毛 政 義……………	9
Budd-Chiari syndrome に関する病因に関する検討	九州大学大学院消化器・総合外科(第二外科) 杉 町 圭 藏……………	12
Budd-Chiari 症候群の疫学、病因等に関する国際間の比較検討	九州大学大学院災害救急医学 橋 爪 誠……………	16
B 実験・遺伝子異常		
特発性門脈圧亢進症の遺伝子に関する研究	大阪市立大学医学部第三内科学 塩 見 進……………	20
門脈圧亢進症ラット胃潰瘍に対する omeprazole の治癒評価	大分医科大学第一外科 北 野 正 剛……………	23
肝外門脈閉塞症における病因・病態の研究	長崎大学医学部第二外科 兼 松 隆 之……………	26
C 病 態		
肝硬変症および特発性門脈圧亢進症における heme oxygenase-1の 発現異常とその意義	慶應義塾大学医学部医化学 末 松 誠……………	29
IPH におけるエンドセリン-1 の関与に関する検討	順天堂大学医学部第二外科 二 川 俊 二……………	32
EHOにおける異所性静脈瘤の検討	順天堂大学医学部第二外科 二 川 俊 二……………	35

D	全国調査		
	門脈血行異常症全国疫学調査二次調査集計報告	大阪市立大学医学部公衆衛生学 廣田良夫	38
	全国検体保存センターの現況	九州大学大学院消化器・総合外科(第二外科) 杉町圭藏	44
E	症例		
	IPH長期経過例の検討	大分医科大学第一外科 北野正剛	46
	門脈本幹が造影されないIPHの1症例	北海道大学大学院腫瘍外科 加藤紘之	48
III	その他		
	経過報告(總會のプログラム)		51
	門脈血行異常症の診断と治療(2001年)		53
	門脈血行異常症調査研究班		61

I 総括研究報告

総括研究報告

班長 杉町 圭 蔵 (九州大学大学院消化器・総合外科 (第二外科))

I. 研究の目的

本研究班の研究目的は、原因不明で門脈血行動態の異常を来す特発性門脈圧亢進症 (IPH)、肝外門脈閉塞症 (EHO)、バッドキアリ症候群 (BCS)、などを対象疾患として、これらの疾患の病因および病態の追求とともに、患者発生状況、その予後などが国における実態を正確に把握し、予後の向上のために治療上の問題点を明らかにするところにある。

本研究班は、昭和50年以降厚生省特定疾患として検討されてきた IPH 以外に、EHO、BCS などを含み、昭和59年に発足した。しかし、長年の班員の努力にもかかわらず、未だその病因は不明である。そのため、平成8年度より、班長をはじめとして班員および研究協力者を組み替え、近年の分子生物学的アプローチと遺伝子学的アプローチに重点を置き、これらの疾患の解明を行うこととした。

II. 研究成果

【病理・病因・疫学】

中沼は、IPH における connective tissue growth factor (CTGF) の発現パターンを IPH 肝組織で免疫組織学的に検討した。IPH では門脈域での CTGF の発現が亢進しており、炎症細胞や myofibroblast への発現に比して胆管上皮や血管内皮細胞への発現が高頻度にみられ、IPH の門脈域、特に胆管上皮の膠原線維増生に CTGF が関与している可能性が示唆された。また、MMP-9は IPH で胆管上皮や血管内皮、浸潤細胞に発現増加がみられ、サイトカインによる制御を受けている可能性が考えられた。そして、MMP-9陽性細胞は門脈域内ではなく、主に類洞内に存在しており、IPH 門脈域の細胞外マトリッ

クスは MMP-9陽性細胞に非親和性であると考えられた。

鹿毛は、ネパールの Budd-Chiari 症候群68例の針生検肝を対象に病理学的検討を行った。約半数の症例がうっ血性肝病変を呈し、約1/4の症例がアルコール性肝病変を示した。ネパールの BCS では背景として低栄養、アルコール中毒などがあり細菌感染を契機に好発するといわれているが、今回の検討ではこれらの背景因子を反映するように、うっ血性肝病変以外にもアルコール性肝病変が約1/4の症例にみられた。また、敗血症ないしは菌血症を示唆する類洞内のリンパ球や好中球の増生が観察された症例もあった。ネパールの BCS の成因は明確にはできないが、おそらくは感染により肝部下大静脈の血栓性静脈炎が生じ、器質化血栓の転機として BCS が形成されると推察された。

杉町は、我が国の BCS の病因として抗リン脂質抗体症候群の関与を検討した。我が国の検討でも BCS 患者15例中5例(33%)に抗カルジオリピン抗体高値症例を認め、我が国でも欧米と同頻度で BCS に対する抗リン脂質抗体症候群の関与が示唆された。

橋爪は BCS の疫学について国際間比較をすることで、本邦における BCS の特徴を明らかにした。方法は当研究班の研究に賛同を得られた外国の施設に対するアンケートにより行い、韓国、イタリア、米国、インド、チェコ共和国からのアンケートを解析した。韓国では、有意に低年齢層に発症していた。イタリアでは血管造影上、下大静脈単独に狭窄・閉塞をきたしていた症例は有意に少数であった。また、韓国では日本と同様の狭窄・閉塞形態を示していた。また、治療法では韓国では IVR を選択することが多く、イタリアではシャント手術を選択するこ

とが多かった。病因に関しては我が国と韓国は原因不明な症例が多く、イタリアでは基礎疾患に血液疾患を認めた症例が有意に多かった。

【実験・遺伝子異常】

塩見は、マイクロアレイにより IPH 症例の肝臓に高発現していることが分かった Connective tissue growth factor を IPH 肝での組織中で検討した。mRNA レベルの発現では、門脈域にのみ発現を認め、肝実質では認めないこと、星細胞での発現がないことから慢性肝炎時の病態と相違することが分かった。また、門脈域での発現細胞を検討すると、胆管上皮細胞が最も強く発現し、他に血管内皮細胞、線維芽細胞に発現を認め、発現パターンも慢性肝炎時と違い、IPH 病態における線維化の特殊性が確認できた。以上より IPH を引き起こす首座として CTGF 関与の可能性が示唆され、その病態形成は他の慢性肝炎と相違するものと考えられた。

北野は、門脈圧亢進症(PHT)ラット胃潰瘍モデルを用いて、omeprazole による胃潰瘍治癒の有用性を潰瘍面積、PCNA labeling index、血清 gastrin 値の側面から論じた。Omeprazole の10日間投与により、PHT ラットの潰瘍面積は無治療群と比べて、有意に縮小し、胃粘膜上皮の増殖を反映する PCNA Labeling Index も有意に高値となった。また、血清 gastrin 値の持続的高値も認めた。Omeprazole は門脈圧亢進症を伴う胃潰瘍の治癒遷延に対して有用であった。

兼松は、肝外門脈閉塞症の病因について、血栓形成との関連性が最近指摘されるようになった抗カルジオリピン抗体とプラスミノゲンに関連して検討した。抗カルジオリピン抗体は22例中3例(13.6%)が基準値以上に上昇していたが、基準値上限を僅かに越える程度で、今回得られた異常値を病的上昇と判定するのは困難であった。また、プラスミノゲンは23例中7例(30.4%)にその活性低下が認められ、血栓形成との関連性が指摘された。

【病態】

末松は、ヒトにおける血管拡張性ガスである CO

を生成する heme oxygenase の発現を門脈圧亢進症において検討するため、IPH 症例および肝硬変症例の肝臓生検組織における heme oxygenase の発現を免疫組織学的に解析した。その結果ヒト肝硬変症例では肝臓における誘導型 heme oxygenase が発現上昇する一方、特発性門脈圧亢進症では著明に発現低下が起こることが明らかになった。肝硬変では Kupffer cell が hemeoxygenase-1の発現上昇に関与しており、ヒト単球系細胞株 U937を用いて本酵素の高発現株を樹立、transcriptome を解析したところ抗炎症性、抗線維化遺伝子の発現変化が認められた。

二川は、近年、肝類洞抵抗の決定因子として重要な役割を演じていると考えられる ET-1及び NO について、IPH 患者の血中 ET-1及び nitrite/nitrate 濃度を測定し、その臨床的意義を検討した。また、肝組織内の ET-1、ET receptor および nitric oxide synthase (NOS) の局在同定を免疫組織学的に試みた。IPH での血中 ET-1濃度はコントロール群より有意に高値であった。また、肝組織内で ET-1、ET receptor の過剰発現を認め、eNOS の発現は乏しかった。これは IPH においても stellate cell が contraction を起こしている可能性を示唆させる。しかし、血中 ET-1濃度、免疫組織染色の程度はともに肝硬変群より有意に低値であったため、ET-1の類洞への影響、門脈圧亢進症への関与が肝硬変よりも低いと考えられる。従って、ET-1が IPH における門脈圧亢進の直接的原因とは考えにくく、他因子の関与が示唆された。

また、二川は、EHO における異所性静脈瘤の検討を行った。EHO では大腸静脈瘤の合併が20例中9例(45%)と、肝硬変(11%)、IPH(16%)に比して高頻度に認められた。しかし、EHO の大腸静脈瘤破裂例の多くは血管造影上動静脈瘻を合併しており、肝硬変、IPH のような門脈側副血行路としての静脈瘤とは異なり、その成立に何らかの血管性病変が関与している可能性が示唆された。また、直接的胆道造影をした症例では、胆管壁内外に発生した球形肝性側副血行路によるものと考えられる肝外胆管狭窄や肝内胆管拡張、胆管様変化を認めた。これらの

異所性静脈瘤の治療に際しては、胆管、十二指腸、結腸全域に亘る高度の静脈瘤で治療に難渋する症例があることから、適切な治療法の確立と嚴重な経過観察が必要と思われた。

【全国疫学調査調査】

廣田は、全国疫学調査二次調査に基づいて、門脈血行異常症3疾患の臨床疫学特性（既往歴、合併症、画像診断、臨床検査成績など）の解析を行った。

【全国患者登録および検体保存センターの現況】

門脈血行異常症である特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群の3疾患は、全国的に症例数が限られているため、これら3疾患の病因や病態の解明をおこなうには、調査対象症例の確保が必要である。全国検体保存センターおよび患者登録センターを設置し、全国より広く検体を集め、症例を登録することで、3疾患の病因や病態に必要な検体の確保を行うため研究班では、門脈血行異常症患者（IPH、EHO、バッドキアリ症候群）に関して全国患者登録及び検体の保存センターを設立した。現在までに研究協力を依頼した施設は666施設、研究協力に同意した施設は258施設（内訳：174大学、病院84施設）であった。実際に登録症例のあった施設は167（25%）施設、さらに検体提供のあった施設は59（9%）施設であった。平成12年12月31日現在、IPH67例、EHO29例、バッドキアリ症候群24例の検体の登録を完了した。全血検体よりDNAを抽出し、血漿および血清は凍結保存した。遺伝子解析を行うにあたり、その研究の結果が様々な倫理的・法的・社会的問題を十分考慮しなければならない。そのため平成13年3月29日付けで告示された文部科学省・

厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に定められた手続きを遵守することが求められている。現在、九州大学大学院医学系研究院の遺伝子解析倫理審査委員会に「門脈血行異常症の遺伝子異常に関する調査研究」の審査を申請し、審議を委ねているところである。

【症例】

北野は、治療後10年以上を経過した19例の検討を行った。術後15年の静脈瘤累積再発率及び累積生存率は、それぞれ45.7%、72.9%であり、19例中4例に門脈血栓を認めた（1例は死亡）。IPHの食道胃静脈瘤治療後は門脈血栓の管理が長期予後の向上のために重要であると考えられた。

加藤は、肝内門脈枝が造影されず、porta-systemic shuntを有した一例を報告した。画像所見ではIPHが疑われたが、肝生検による組織学的所見では線維化や炎症細胞浸潤といったIPHに特徴的な所見がなく門脈の欠損が主病態と考えられた症例であった。治療は脾摘、shuntの温存しつつ胃壁流入路を遮断する直達術を施行し、静脈瘤への血流消失と脾機能亢進症の改善の結果を得た。

【新基準の制定】

昭和62年（1987年）には、IPHとEHO、平成2年（1990年）にはBCSの診断の手引きは作成され、平成2年（1990年）には治療指針も作成された。しかし、時代の変遷とともに診断と治療が進歩し、従来基準では合わないところがでてきた。そこで、従来基準を2年余にわたる討議を経て見直し、平成12年12月の班会議において「門脈血行異常症の診断と治療（2001年）」として新基準を設定した。

II 分担研究報告

IPH 線維化における CTGF、MMP-2、MMP-9 の 発現パターン：線維増生/分解のバランスを中心に

金沢大学医学部第二病理

中沼 安二

共同研究者

金沢大学医学部第二病理

常山 幸一

はじめに

我々は前回、IPH と強皮症の合併例が最近時々報告されていること、さらに両疾患が臨床病理学的に多くの類似点を有することを報告し、両疾患の線維化メカニズムに共通性がみられる可能性を示した¹⁾。今回、強皮症の線維化に関与する増殖因子として注目されている connective tissue growth factor (CTGF) の発現パターンを IPH 肝組織で免疫組織学的に検討した。さらに、IPH 線維化の特徴として、胆管周囲の膠原線維増生に加え²⁾、脈管周囲性～びまん性の弾性線維沈着が見られることから³⁾、弾性線維分解能を有するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-2, 9 の発現を免疫組織化学的に検討した。

対象と方法

IPH12症例を対象とし、慢性ウイルス肝炎/肝硬変(CVH/LC)を16症例、正常肝を7症例対照とした。いずれもホルマリン固定パラフィン包埋標本。但し、CTGF は標本作製時の条件により染色不能症例があるため、染色可能であった IPH8症例、CVH/LC10症例、正常肝7症例を用いた。一次抗体はヤギポリクローナル抗 CTGF 抗体 (R&D、USA)、マウスモノクローナル抗 MMP-2 抗体、MMP-9 抗体 (ともに Fuji chemical, Toyama) を用いた。染色は ABC 法または Envision 法 (DAKO, Denmark) で行い、DAB もしくは Fast Red で発色した。観察は光学顕微鏡及び共焦点レーザー顕微鏡にて行った。

結 果

1. 門脈域における CTGF の発現パターン

正常肝では胆管上皮に CTGF の軽度発現が見られたが、血管内皮や浸潤細胞、細胞外基質への発現は見られなかった。IPH、CVH/LC では胆管上皮への発現が全例で増強しており、CVH/LC に見られる増生細胆管にも発現増強が見られた。IPH や CVH/LC では血管内皮への発現がそれぞれ50%、20%に見られた。CTGF 陽性浸潤細胞は CVH/LC の70%、IPH の25%に見られた。IPH では少数であるが胆管周囲に多数浸潤する例も見られた。また、細胞外マトリックスに一致したびまん性発現も CVH/LC の80%、IPH の50%に見られた。(図1、表1)。

2. 門脈域における MMP-2 の発現パターン

MMP-2 はいずれも肝細胞が弱陽性に染色されるのみで、胆管上皮細胞、血管内皮、細胞外マトリックス、浸潤細胞への発現は殆ど見られなかった。

3. 門脈域における MMP-9 の発現パターン

MMP-9 は胆管上皮や増生細胆管、血管内皮、浸潤単核細胞に種々の程度で陽性像が見られた。胆管上皮への発現は IPH が83%、CVH/LC が94%と差は見られなかったが、血管内皮への発現は CVH/LC が56%に対し、IPH が17%と減少傾向が見られた。MMP-9 陽性細胞浸潤は CVH/LC の75%に見られ、類洞内のみならず門脈域にも多数の MMP-9 陽性細胞浸潤が見られたが、IPH では25%に見られるのみであり、その殆どが類洞内に存在し、門脈域内にはごく少数しか認められなかった。細胞外基質への発現はいずれにも見られなかった (図2、表2)。

考察・結論

肝臓での CTGF の発現パターンは慢性肝炎を中心にいくつかの報告がある⁴⁾。今回の検討では CVH/LC、IPH のいずれにおいても門脈域での CTGF 発現が亢進しており、胆管上皮や増生細胆管、血管内皮、myofibroblast と思われる浸潤細胞が陽性であった。IPH では炎症細胞や myofibroblast への発現に比して胆管上皮や血管内皮細胞への発現が高頻度に見られ、少数ながら胆管周囲に CTGF 陽性細胞浸潤が目立つものも見られた。IPH 門脈域、特に胆管周囲の膠原線維増生に CTGF が関与している可能性が示唆された。また、細胞成分以外に、細胞外マトリックスへの CTGF のびまん性発現も認められた。CTGF は硫酸化糖鎖やヘパリンとの結合部位を有しており⁵⁾、細胞によって産生された CTGF が門脈域の細胞外マトリックス（ヘパリン硫酸プロテオグリカン等）に結合し、局所にリザーブされている可能性が考えられた。門脈域における CTGF の作用を検討するには、産生細胞のみならず、リザーバー因子としての細胞外マトリックスに注目する必要があると考えられた。

MMP は TNF- α や IL-1 に反応して発現が変化するグループと細胞種特異的な恒常的発現パターンを示すグループに分けられ、MMP-9 は前者に、MMP-2 は後者に分類される⁶⁾。我々の検討でも MMP-2 は疾患間に大きな差異は見られなかった。一方、MMP-9 は CVH/LC や IPH で胆管上皮や血管内皮、浸潤細胞に発現増加が見られ、サイトカインによる制御を受けている可能性が考えられた。CVH/LC に比して IPH では血管内皮や浸潤細胞への発現率が低かった。また、CVH/LC では門脈域内に多数の MMP-9 陽性細胞が浸潤しているのに対し、IPH では MMP-9 陽性細胞は主に類洞内に存在しており、その分布に差異が見られた。IPH 門脈域の細胞外マトリックスは MMP-9 陽性細胞に非親和的であると考えられた。これまで脾臓の炎症細胞や末梢血で TNF- α や IL-1、IFN- γ 、TGF- β などの各種サイトカイン高値が報告されており、その原因として細菌感染や自己免疫などが推測されている⁷⁾。門脈を介し

て末梢門脈枝に流入したこれらサイトカインにより末梢門脈域でのサイトカインバランスが崩れ、結果として線維増生と分解のバランス異常が生じる可能性が推察された。CVH/LC では進行性の肝細胞障害がありそれを補填するように周囲への線維隔壁の伸びだしが見られるが、IPH では進行性の肝細胞障害がないため、局所で産生された線維が既存の門脈域内に高密度に沈着するのではないかと考えられた。

文 献

- 1) 中沼安二、常山幸一：IPH における肝内血行動態の異常：組織学的検討 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班 平成11年度研究報告書 2000；3-10
- 2) 中沼安二、湊宏、小幡裕：肝内胆管周囲線維化を示す特発性門脈圧亢進症の病理学的検討：原発性硬化性胆管炎との比較 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班 平成3年度研究報告書 1992；63-64
- 3) 内田俊和：特発性門脈圧亢進症における弾性線維の分布 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班 昭和60年度研究報告書 1986；43-45
- 4) Paradis V, Dargere D, Vidaud M, et al. Expression of connective tissue growth factor In experimental rat and human liver fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 968-976.
- 5) Steffen CL, Ball-Mirth DK, Harding PA, et al. Characterization of cell-associated and soluble forms of connective tissue growth factor (CTGF) produced by fibroblast cells in vitro. *Growth Factors* 1998; 15(3): 199-213
- 6) 岡崎勲、渡辺哲、朴沢重成、荒井正夫、丸山勝也。肝線維化改善の分子生物学－細胞外マトリックス酵素の遺伝子発現と遺伝子治療の可能性。肝臓、41(11)741-753
- 7) 山内克巳、青柴智子、磯野悦子、他。IPH 患者における各種サイトカインの検討 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班 平成4年度研究報告書 1993；70-71

表1 門脈域における CTGF の発現パターン

	BD*	Vas	Cell	ECM
IPH	8/8 (100%)	4/8 (50%)	2/8 (25%)	4/8 (50%)
CVH	10/10 (100%)	2/10 (20%)	7/10 (70%)	8/10 (80%)

BD, 胆管/細胆管; Vas, 血管内皮/平滑筋; cell, 浸潤単核球; ECM, 細胞外マトリックス, *, 正常肝の胆管上皮も弱陽性に染色されるため、明らかな発現増強が見られるものを陽性と評価

表2 門脈域における MMP-9 の発現パターン

	BD*	Vas	Cell (P型 : S型)*
IPH	10/12(83%)	2/12(17%)	3/12(25%) (0:3)
CVH	15/16(94%)	9/16(56%)	12/16(75%) (5:7)

BD, 胆管/細胆管; Vas, 血管内皮/平滑筋; cell, 浸潤単核球; ECM, 細胞外マトリックス, *, 200倍視野で浸潤細胞が5個以上のものを陽性とし、門脈域優位の浸潤パターンをP型、類洞優位の浸潤パターンをS型とする。

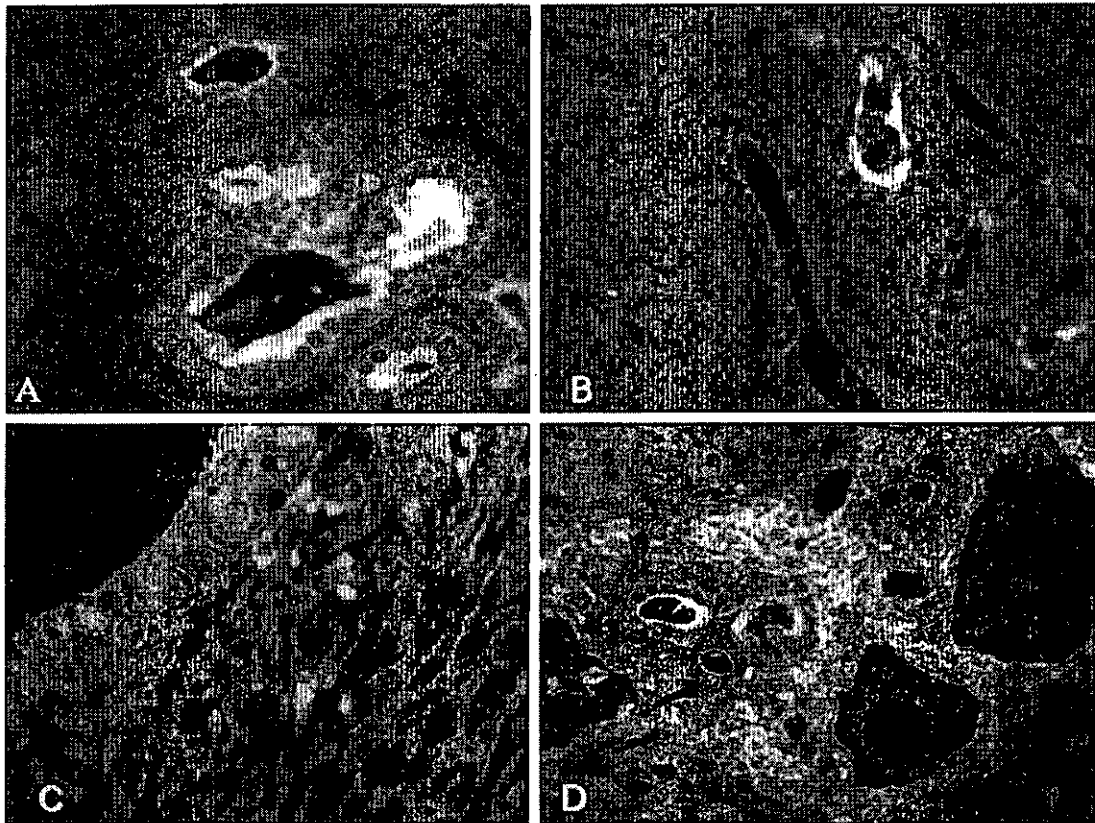


図1 IPH門脈域における CTGF の発現

A) 胆管上皮、B)血管内皮、C)胆管周囲浸潤細胞、D)門脈域の細胞外マトリックスに陽性像が見られる。共焦点レーザー顕微鏡像。

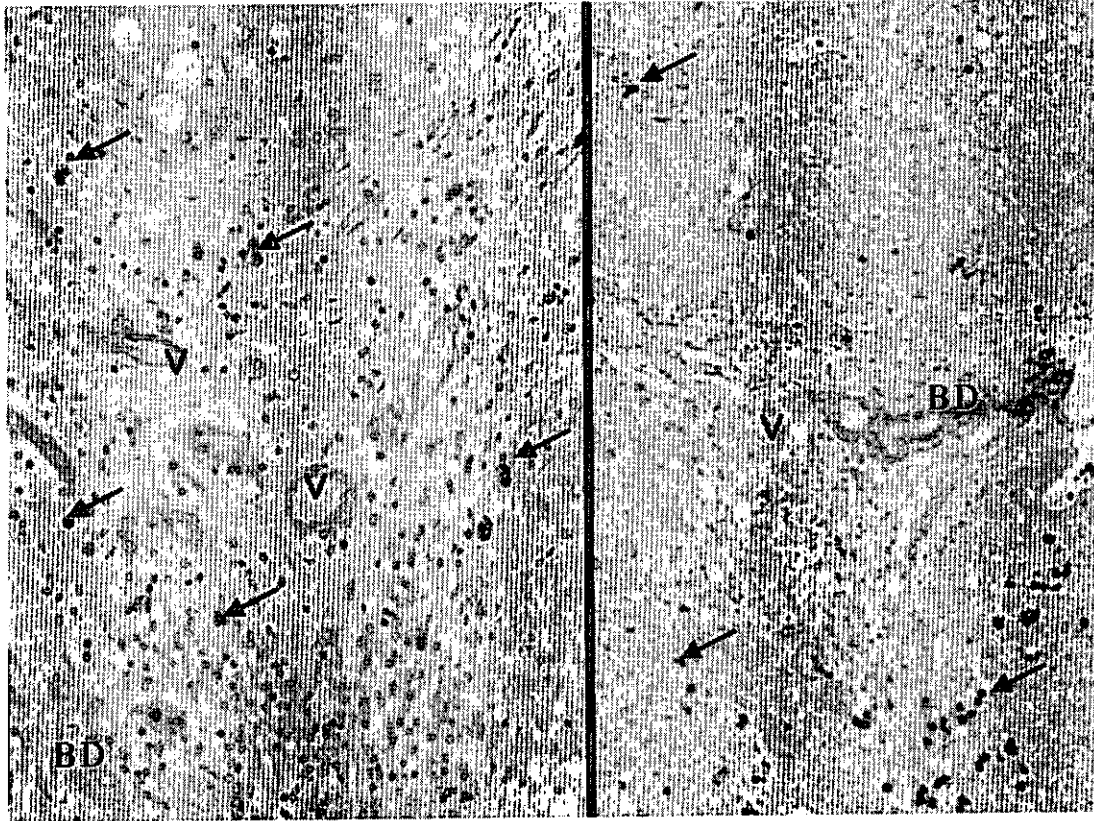


図2 MMP-9の発現パターン

- 左) CVH 門脈域。血管内皮(V)、胆管上皮(BD)に加え、多数の陽性細胞浸潤が門脈域内に見られる(矢印)。
- 右) IPH 門脈域。胆管上皮(BD)に発現が見られるが血管内皮(V)は陰性。陽性細胞は類洞内に散見されるが(矢印)門脈域内には見られない。

ネパールの Budd-Chiari 症候群の組織像について

久留米大学医学部病理学教室

鹿毛 政義

はじめに

ネパールでは、Budd-Chiari 症候群 (BCS) が多発している。Shrestha は、1992年から1995年の3年間の慢性肝疾患患者866例のうち147例 (17.3%) が BCS であったと報告している^{1,2)}。1996年、厚生省特定疾患研究班研究の一環として、千葉大学内科、奥田邦雄教授とネパールの Bir 病院を視察し、ネパールで BCS が多発していることを現認し、私共の BCS の血栓説の妥当性を改めて認識した³⁾。爾来3年にわたり、Shrestha から、肝生検診断の依頼を受け、病理診断を行ってきた。今回、これら BCS 症例の肝生検組織の病理像をまとめた。

対象と方法

過去2年間に Bir 病院で慢性肝疾患症例に対して施行された肝生検症例は186例であり、内68例 (38%) (男39人、女29人、平均年齢38才) が BCS であった。これらの症例の針生検肝を対象に病理学的検討を行った。

結 果

図1に肝生検組織像の内訳を示す。約半数の症例がうっ血性肝病変を呈し、約1/4の症例がアルコール性肝病変を示した。

BCS 症例の病理組織像について説明する。

1. うっ血性肝病変を呈する症例。急性のうっ血肝からうっ血性肝硬変に至るうっ血性肝病変のスペクトラムが見られた。急性期、亜急性期の症例では、肝小葉中心帯領域の類洞の拡張が目立ち、赤血球の充満うっ血が観察された (図2A)。うっ血が高度の症例では、中間帯領域に出血と肝細胞の壊死が認

められ、広範な肝細胞壊死を呈する症例もあった。6ヶ月以上長期にうっ血が経過する慢性期の BCS では、中間帯領域に肝細胞の脱落とともに線維化が観察された。線維化の進展に伴い、中心静脈相互間の線維性架橋が生じ、肝小葉の逆転を来とし、さらに、うっ血性肝硬変を呈する症例も認められた (図2B)。慢性のうっ血性肝病変を基盤として、急性のうっ血像が加重した組織像を呈する症例も3例に見られた。

2. アルコール性肝障害像を呈する症例。Mallory body、類洞内線維化、好中球浸潤など特徴的なアルコール性肝炎を呈する症例 (図3) や小結節性のアルコール性肝硬変が観察された。これらの症例の多くでは、画像診断で下大静脈の閉塞が確認されているにもかかわらず、中心帯領域の類洞の拡張がみられる程度で、アルコール性障害像が主体をなし、うっ血性病変が判然としなかった。

3. 軽度の壊死炎症反応を呈する非特異性肝炎症例。これは、多くは腹膜炎などの腹腔内感染症例にしばしば観察された。組織所見は、肝細胞索は保たれており、類洞内にリンパ球や好中球の増生、散在する巣状壊死、類洞壁細胞の活性化などであった (図4)。

考 察

ネパールの BCS は、本邦と同様、特発性の BCS、いわゆる膜様閉塞 (MOV) と呼ばれる肝部下大静脈の膜状の閉塞を伴うことが多く、ネパールの BCS 症例の93.0%が、特発性 MOV である¹⁾。カトマンズの MOV の疫学と臨床像の特徴は、衛生環境の悪い地域の社会経済の低い階層で、低栄養、アルコール中毒などの背景因子を有し、細菌感染を契機に MOV が好発するようである^{1,2)}。約3分の1の症

例では、大腸菌、ブドウ球菌などの起炎菌が血液培養にて確認されている。今回の組織学的検討でも、これらの背景因子を反映するように、うっ血性肝病変以外にもアルコール性肝病変も約1/4の症例にみられた。また、敗血症ないしは菌血症を示唆する、類洞内のリンパ球や好中球の増生が観察された症例もあった。ネパールのBCSの成因は明確にはできないが、おそらくは感染により肝部下大静脈の血栓性静脈炎が生じ、器質化血栓の転帰としてMOVCが形成されると推察される。

- 1) Shrestha SM, Okuda K, et al: Endemicity and clinical Pictures of liver disease due to obstruction of the hepatic portion of inferior vena cava in Nepal. J Gastroenterol Hepatol 11: 170-179. 1996
- 2) Shrestha SM: Membranous obstruction of the hepatic portion of inferior vena cava: is this an underdiagnosed entity in developing country? Am J Gastroenterol 90: 303-306. 1995
- 3) Kage M, Arakawa M, et al: Pathology of membranous obstruction of the hepatic portion of inferior vena cava in the Budd-Chiari syndrome. Gastroenterology 102, 2081-2090, 1992

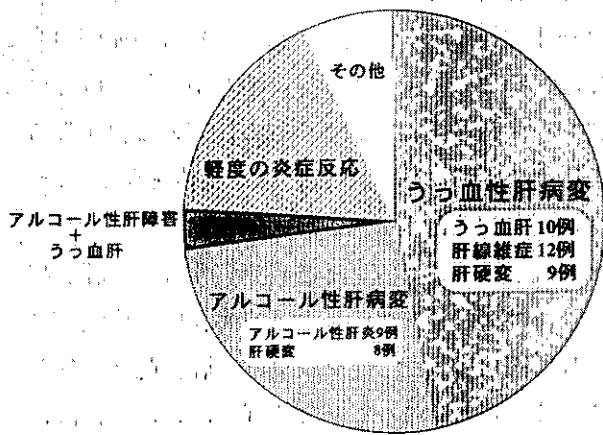


図1 ネパールのBCS 68例の肝組織像

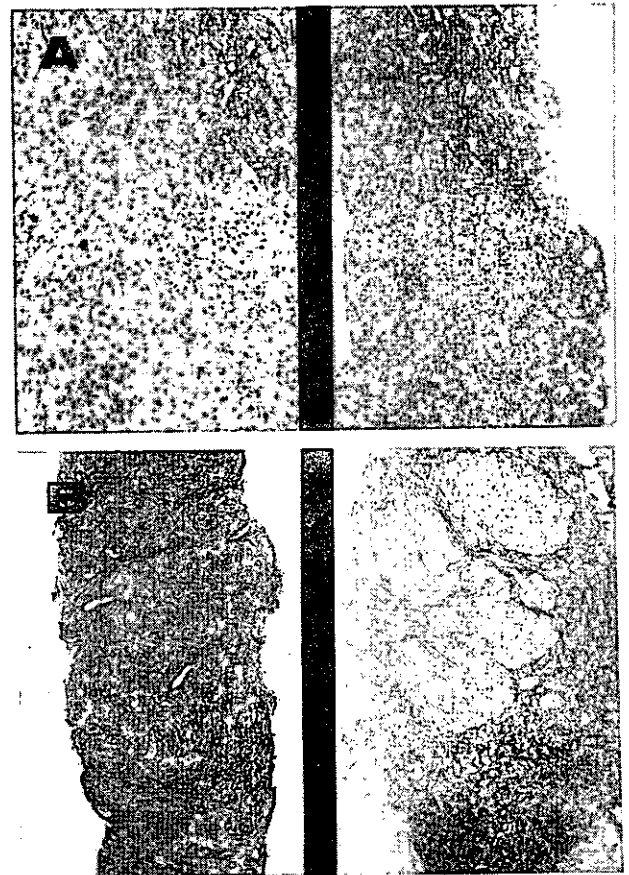


図2 A : 急性のうっ血肝(左、HE×100、右、HE×50)、B : うっ血性肝硬変(左、Azan×50) 線維性隔壁内に急性のうっ血が観察される(右、HE×50)。

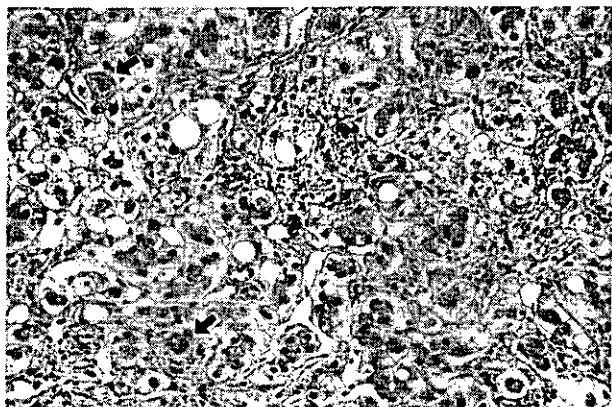


図3 アルコール性肝炎を呈するBCSの肝組織像。
Mallory body (矢印)、類洞内線維化、好中球
浸潤などが認められる (HE×200)。

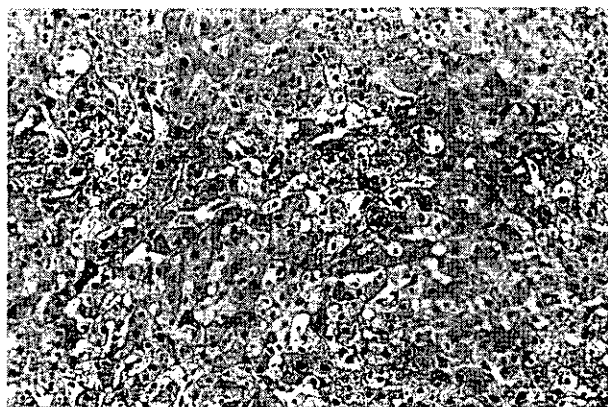


図4 敗血症を反映する類洞内の炎症細胞の増生を
呈するBCSの肝組織像 (HE×200)。

Budd-Chiari syndrome に関する病因に関する検討 (抗リン脂質抗体症候群の関与についての検討)

九州大学大学院消化器・総合外科（第二外科）

杉町 圭蔵

共同研究者

九州大学大学院消化器・総合外科（第二外科）

赤星朋比古、富川 盛雅、島袋 林春、堤 敬文

九州大学大学院災害救急医学

橋爪 誠、後藤 謙和、小西 晃造

はじめに

Budd chiari syndrome (BCS) においては従来より、先天的血管異常説が唱えられてきた。しかし近年、膜様構造や肝静脈起始部の狭窄や閉塞が血栓とその器質化によって説明できることから後天的血栓説がその原因として注目されている。また欧米においては、第 V 凝固因子の point mutation (Leiden mutation) が報告されて以来、BCS と凝固因子の遺伝子異常が注目されている。

当研究班においても、遺伝子解析を行ってきたが本邦の症例には Leiden mutation は、見られなかった。よって日本と欧米とでは、異なる病因が BCS に関与しているものと考えられる。

今回、我々は、新たな BCS の病因として抗リン脂質抗体症候群の関与を検討するとともに当科において抗リン脂質抗体症候群を呈した BCS 症例について呈示する。

対象と方法

1992年10月から2000年1月までに全国検体保存センターに登録された24例のうち15例において、現在、BCS と関連が報告されている血液凝固因子（アンチトロンビン、プロテインC、S、プラスミノーゲン）と抗リン脂質抗体症候群に認められる抗カルジオリピン抗体値およびループスアンチコアグラント値を

Enzyme immunoassay 法を用いて計測し、肝硬変患者10例と比較検討した。

統 計

2グループ間の比較は t 検定および χ^2 検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差とした。

結 果

BCS 15 症例の平均年齢は 59.6 歳（27～70 歳、男性 8 例、女性 10 例）であった。肝癌の合併は 2 例に認め、下大静脈のみの閉塞症例 6 例で肝静脈のみの閉塞が 2 例、下大静脈と肝静脈の閉塞または狭窄を認めた症例が 7 例であった。一方、肝硬変症例は、C 型肝硬変が 7 例、B 型肝硬変が 3 例で肝癌の合併は 2 例に認めた。平均年齢 60.3 歳（46～68 歳、男性 5 例、女性 5 例）であり、肝硬変症例と BCS 症例において年齢、性差、肝機能、肝癌合併率の背景因子について有意差は認めなかった。

アンチトロンビン、プロテイン C、S、プラスミノーゲンは肝硬変症例と BCS 症例において有意差を認めなかった。しかし肝硬変症例においてその活性値は低い傾向にあった（図 1、2）。

抗カルジオリピン抗体の正常値は 10.0 以下であり、今回のカットオフ値を 10.0 と設定した。BCS 症例の抗カルジオリピン抗体値は、 17.5 ± 31.5 unit/

ml (0.7~60unit/ml) であり、BCS15例中5例 (33.3%) に抗カルジオリピン抗体高値症例を認めた。一方、肝硬変では1例 (10%) のみに認めた (図3)。

ループス抗凝固因子は、BCSの1例のみ異常症例を認めたが肝硬変症例では1例も認めなかった (図3)。

また今回、抗カルジオリピン抗体高値を呈した5症例を表1に提示する。1例は当科の症例であり、上腹部痛にて近医受診したところ、エコーにて肝臓の異常を指摘され、精査の結果、肝静脈の閉塞と下大静脈の狭窄にて当科に治療目的にて入院した。CTにて右肝静脈を認めず、右葉の萎縮と左葉の再生結節が著名であった (写真1)。下大静脈造影では、肝部下大静脈の狭窄を認め、下肢静脈造影にて深部静脈血栓症も合併していた (写真2)。本症例には、バルーン拡張術を施行したのち上腸管膜静脈一下大静脈シャント手術を施行し、現在外来にて経過観察中である。

考 察

我々の検討では、5/15 (33.3%) において抗カルジオリピン抗体高値症例を認めた。これは Aggarwal R et al.¹¹⁾らの報告 (32%) とほぼ一致する頻度であった。一方肝硬変症例においては1例 (10%) のみに抗カルジオリピン抗体高値症例を認め、健常者においては認めなかった。

抗リン脂質抗体症候群とは、血中にリン脂質にたいする抗体が証明され、動静脈血栓症、習慣性流産、血小板減少をきたす自己免疫性疾患である。

抗リン脂質抗体は、リン脂質 (Phosphatidyl serin, Phosphatidyl choline, and lysophospholipid) に対する抗体で、カルジオリピンはミトコンドリア膜の主要構成成分である。抗リン脂質抗体のなかで抗カルジオリピン抗体は直接的に Hypercoagulopathy との関連が示唆されており、動静脈血栓症にとってのリスクファクターである。²⁾ 正確な抗カルジオリピン抗体の血栓症との関連の機序は明らかではないが、仮説として1)内皮への抗体の接着が内皮から

の抗血栓物質であるプロスタサイクリンの放出の抑制、2)Protien C、Sなどの放出を低下3)血小板の活性化4)内皮からのプラスミノーゲンアクチベータの放出抑制などがある。^{3,4)}

血栓形成は全身に出現しうるが、静脈系では下肢深部静脈に多く、動脈系では脳梗塞や一過性脳虚血発作がある。

しかし最近では、肝静脈、下大静脈の血栓症の患者には抗カルジオリピン抗体高値例がみとめられることが報告され、BCSの病因としての重要性が指摘されている。^{5,6)}

抗リン脂質抗体症候群の治療は、血栓形成の予防が主体であり、抗血小板療法と抗凝固療法が行われる。欧米においては、急性期にヘパリンを、慢性期にワーファリンを用いる傾向にある。また免疫抑制剤は抗リン脂質抗体価を下げる目的で重症例に投与される。つまり抗リン脂質抗体症候群を念頭に入れておけば、BCSにおける治療戦略も立てやすくなるものと考えられる。

欧米においては、BCSと抗リン脂質抗体症候群の報告は以前より報告されていたが、日本においては報告例が少なく、肝部下大静脈の膜様閉塞型が多いことから原因としてはあまり関心がなかったが、今回のわれわれの検討では約1/3の症例に抗カルジオリピン抗体症候群の関与が認められたことから、わが国でも今後検討してゆく必要があると考えられる。

また、当科で経験した症例のように抗カルジオリピン抗体症候群を合併する症例には他の部位にも血栓症を合併している可能性もあり、注意を要すると思われた。

今後、検討症例を増やし、わが国におけるBCSと抗リン脂質抗体症候群の関係について明らかにしたいと考える。

結 語

我が国におけるBCSの原因として抗リン脂質抗体症候群の関与を認める症例があることが分かった。今後BCSにおいては抗リン脂質抗体症候群も念

頭に置き診断、治療を行う必要があると考えられる。

文 献

- 1) Aggarwal R, Ravishankar B, Misra R et al. Significance of Elevated IgG Anticardiolipin Antibody Levels in Patients With Budd-Chiari Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1988; 6: 954-957.
- 2) Mor F, Beigel Y, Inbal A et al. Hepatic infarction in a patient with the lupus Anticoagulant *Arthritis Rheum* 1989; 32: 491-5.
- 3) Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid and

thrombosis syndromes. *Thromb Hemostasis* 1994; 20: 3-15.

- 4) Brey RL, Coull BM. Antiphospholipid antibodies: Origin, specificity and mechanism of action. *Stroke* 1992; 23: (suppl 1): 15-18
- 5) Van Steenberg W, Beyles J, Vernylen J, et al. Lupus anticoagulant and thrombosis of hepatic veins (Budd-Chiari syndrome) Report of 3 cases and review of literature. *J Hepatol* 1986; 3: 87-94.
- 6) Pomeroy C, Knodell RG, Swain ER, et al Budd-Chiari syndrome in a patients with the lupus anticoagulant. *Gastroenterol* 1984; 86: 158-61.

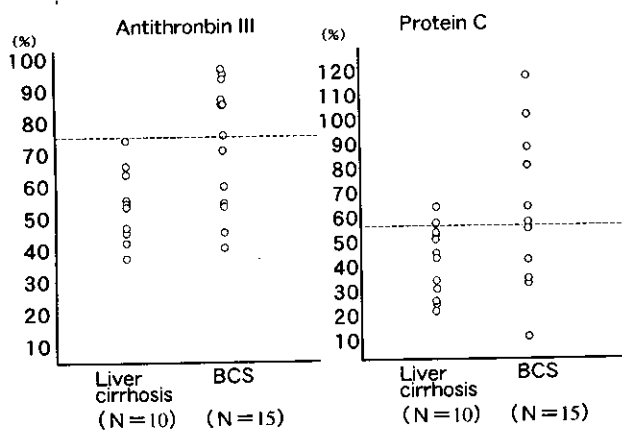


図 1

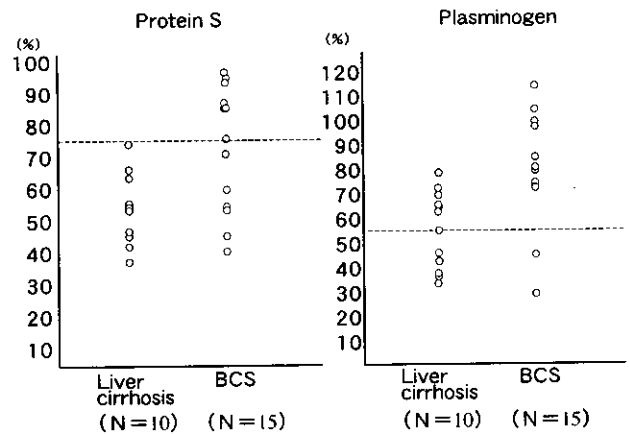


図 2

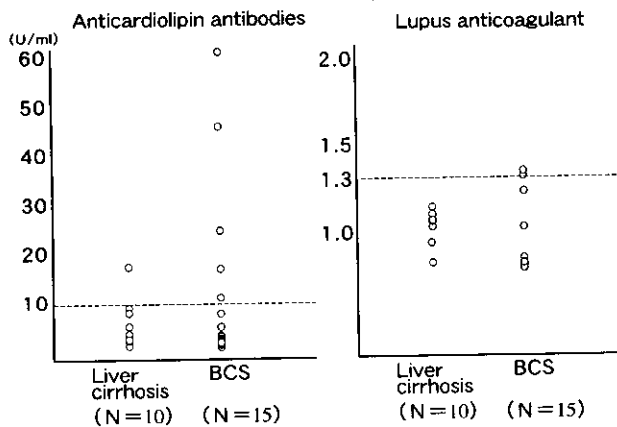


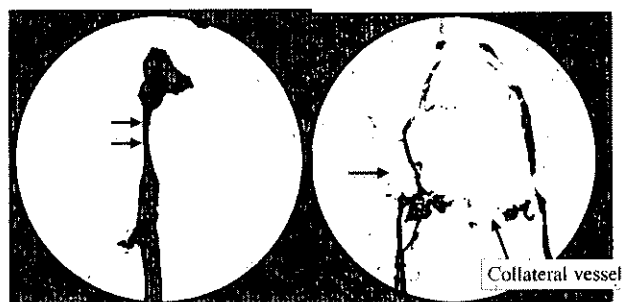
図 3

表1 Anticardiolipin antibody (ACA) 高値を認めた5症例

CASE	ACA	出生地	肝機能	下大静脈	肝静脈	静脈瘤
1. 70M	11.9	愛媛県	Child B	閉塞	開存	F1 (E)
2. 27 F	49.4	大阪府	Child B	狭窄	閉塞	F1 (E& G)
3. 57M	23.5	愛媛県	Child B	狭窄	開存	F2 (E)
4. 69F	46.1	秋田県	Child A	閉塞	開存	—
5. 43F	60.1	宮崎県	Child A	狭窄	一部閉塞	F2 (E)



写真1 症例画像1



下大静脈造影

下肢静脈造影

写真2 症例画像2