

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

共同研究者

九州大学大学院消化器・総合外科（第二外科）

島袋 林春、堤 敬文、起田 桂忠

赤星朋比古、富川 盛雅、杉町 圭蔵

九州大学大学院災害救急医学

小西 晃造、後藤 謙和

はじめに

わが国における Budd-Chiari 症候群（BCS）の病因については、従来より広岡の先天性血管形成異常説が主流であるが、欧米では後天的血栓説が主流である。また、われわれはこれまでの当班会議において、わが国における BCS の成因について調査を行い、欧米とは異なった血液凝固因子活性異常が BCS の成因に関与している可能性があることを報告した。このことから BCS の成因に人種差および地域差があることが強く示唆される。

目 的

本研究では、BCS の疫学、病因、病態、診断、治療、予後、特に、血液凝固活性異常や遺伝子異常、病理学的項目について国際間の比較検討を行うことで、わが国における BCS の特徴を明らかにする。

対象と方法

まず、門脈血行異常症調査研究班構成員、日本門脈圧亢進症学会役員、研究協力者に対して外国の研究施設の紹介を依頼した。次に、紹介頂いた各国の研究施設に当共同研究への賛否を問い、賛同を得られた施設に対してはアンケート用紙を郵送した。返信されてきたアンケートの結果を分析し、本邦での BCS と比較することで、その特徴を明らかにする。

アンケート用紙は、わが国と各国との比較検討が行えるようにするために、厚生省特定疾患調査研究事業の門脈血行異常症調査個人表に準じて作成した。特に、重要検討項目である疫学、病因、血液凝固活性異常、血液凝固因子遺伝子異常の項目を追加して作成した。

また、直接海外の協力施設を訪問し、患者データの確認と検体の採取を行い、我が国の症例との比較検討を行う。

結果および考察

門脈血行異常症調査研究班構成員 5 名、日本門脈圧亢進症学会役員 20 名、研究協力者 2 名計 27 名に対して外国の研究施設の紹介を依頼した。紹介頂いた研究施設は 74 施設であった。74 施設に対して共同研究の賛否を依頼し、平成 12 年 11 月 30 日現在 27 施設からの回答を頂いた。そのうち賛同をいただけたとの返事を 15 施設より頂き、その 15 施設に対して 275 症例分のアンケート用紙を郵送した。

賛同頂いた研究施設の分布を表に示す（図 1）。ヨーロッパではイタリア、スイス、チェコ共和国、アジアでは中国、韓国、インド、ネパール、その他にアメリカ、ブラジルの計 15 施設より賛同するとの回答を得た。

平成 12 年 11 月 30 日までに、韓国、イタリア、米国、インド、チェコ共和国の施設よりアンケート用紙が返送されている（表 1）。

患者背景を比較すると、我が国に比べ韓国では有意に低年齢層に発症していることが分かった(表2)。輸血歴や理学所見では有意差は認めなかった。(表3)。理学所見では有意差を認めなかった(表4)。血小板数の低下を認めた症例は、韓国、イタリアの症例において有意に小数であった(表5)。血清アルブミン値の低下を認めた症例は、韓国の症例において有意に小数であった(表6)。画像上の所見を比較すると、韓国の症例において脾腫をきたす症例は有意に小数であった(表7)。血管造影上の所見を比較するとイタリアでは下大静脈単独に狭窄・閉塞をきたしていた症例は有意に小数であった。また、韓国では日本と同様の狭窄・閉塞形態を示していた(表8)。各国の治療法を比較すると、韓国ではIVR(Interventional Radiology)による治療法を選択することが多く、イタリアではシャトン術を選択することが多かった。ただし、これはそれぞれ1施設から寄せられた回答であったため各国の治療の特徴とすることはできない。病因に関しては我が国と韓国は原因不明の症例が多く、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(表10)。

今後の展望

欧米ではBCSの70%が基礎疾患を有すると報告されており、特に、最近の報告では活性型プロテインCに先天的に抵抗性を持つ病態(APCレジスタンス)¹⁾や第V因子の遺伝子異常²⁾などが報告されている。われわれは平成10年度の班会議において、わが国のBCSに関して様々な血液凝固因子活性異常や遺伝子異常について調査を行い、これらの因子がBCSの成因に関与していることが強く示唆され

ると報告した³⁾。しかし、本疾患の明らかな病因は現在でも分かっておらず、今後も検討を重ねていく必要がある。

本研究では、世界各国におけるBCSの疫学、病因、病態、診断、治療、予後に関してアンケートを行い、国際間比較を行うことでわが国におけるBCSの特徴を明らかにしていく。また、特に、血液凝固活性異常や遺伝子異常、病理学的項目についての検討を行うことで、わが国におけるBCSの各国との違いが明らかになり、病因の解明につながると考えられる。

今後も引き続き定期的な調査依頼を継続し、調査対象症例を増やすことにより、我が国と海外のバッドキアリ症候群症例の相違を明確にしていく。また、直接海外の協力施設の患者のデータの確認と検体の採取を目的として現地を訪問する予定である。

文 献

- 1) Dahlback B. Carlsson M. Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 90: 1004-8, 1993.
- 2) Mahmoud AE. Elias E. Beauchamp N. Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. Gut. 40: 798-800, 1997.
- 3) 杉町圭蔵ほか：バッドキアリ症候群の遺伝子異常に関する研究。厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成10年度研究報告書。p36-38, 1999.

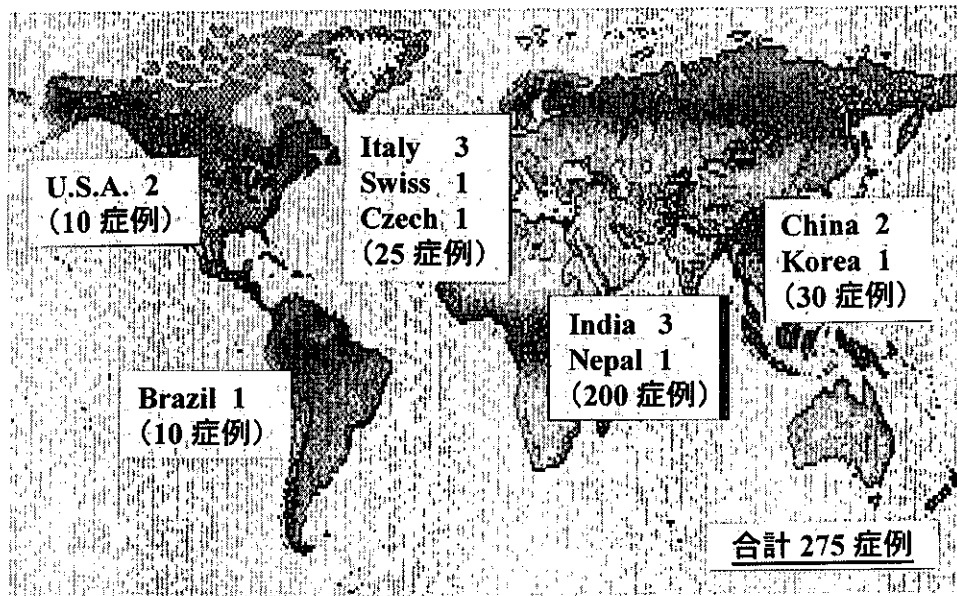


図1 協力施設分布

表1 回答症例

国名	症例数
韓国	20
イタリア	6
米国	1
インド	1
チェコ	1

(平成12年11月30日現在)

表2 患者背景

国名 (症例数)	発症年齢	男女比
韓国 (20)	38.2±9.8*	8:12
イタリア (6)	46.3±21.5	4:2
米国 (1)	59	0:1
インド (1)	23	0:1
チェコ (1)	50	0:1
日本 (43)	47.0±16.8	17:26

* p<0.05 (平成12年11月30日現在)

表3 輸血歴・感染症

国名 (症例数)	輸血歴	HBsAg(+)	HCVAb(+)
韓国 (20)	—	1 (5.0)	—
イタリア (6)	—	—	—
米国 (1)	—	—	—
インド (1)	—	—	—
チェコ (1)	1 (100)	—	—
日本 (43)	2 (4.7)	—	1 (2.3)

(平成12年11月30日現在)

表4 理学所見

国名 (症例数)	黄疸	腹水	腹壁静脈怒張
韓国 (20)	10 (50.0)	3 (15.0)	13 (65.5)
イタリア (6)	—	4 (66.7)	—
米国 (1)	1 (100)	1 (100)	—
インド (1)	—	1 (100)	—
チェコ (1)	—	—	—
日本 (43)	20 (46.5)	14 (32.6)	18 (41.9)

(平成12年11月30日現在)

表5 検査結果(1)

国名(症例数)	WBC	Ht	Plt
韓国 (20)	6 (30.0)	6 (30.0)	7 (35.0)*
イタリア (6)	—	—	1 (16.7)*
米国 (1)	1 (100)	—	1 (100)
インド (1)	—	—	—
チェコ (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
日本 (43)	13 (30.2)	11 (25.6)	30 (69.8)

* p < 0.05 (平成12年11月30日現在)

表6 検査結果(2)

国名(症例数)	Alb	T-bil
韓国 (20)	1 (5.0)*	10 (50.0)
イタリア (6)	1 (16.7)	—
米国 (1)	1 (100)	1 (100)
インド (1)	1 (100)	—
チェコ (1)	—	—
日本 (43)	17 (39.5)	20 (46.5)

* p < 0.05 (平成12年11月30日現在)

表7 画像所見

国名(症例数)	肝腫大	肝萎縮	脾腫
韓国 (20)	6 (30.0)	7 (35.0)	8 (40.0)*
イタリア (6)	5 (83.3)	—	3 (50.0)
米国 (1)	1 (100)	—	—
インド (1)	1 (100)	—	1 (100)
チェコ (1)	1 (100)	—	—
日本 (43)	22 (51.2)	21 (48.8)	32 (74.4)

* p < 0.05 (平成12年11月30日現在)

表8 血管造影よりみた狭窄・閉塞

国名(症例数)	下大静脈	肝静脈	混合型
韓国 (20)	13 (65.0)	1 (5.0)	6 (30.0)
イタリア (6)	1 (16.7)*	1 (16.7)	4 (66.7)
米国 (1)	—	1 (100)	—
インド (1)	—	1 (100)	—
チェコ (1)	—	—	1 (100)
日本 (43)	21 (48.8)	1 (2.3)	21 (48.8)

* p < 0.05 (平成12年11月30日現在)

表9 治療

国名(症例数)	直達手術	シャント術	IVR	薬物療法
韓国 (20)	2 (10.0)	1 (5.0)	13 (65.5)*	—
イタリア (6)	—	4 (66.7)*	1 (16.7)	1 (16.7)
米国 (1)	—	—	—	1 (100)
インド (1)	—	1 (100)	—	—
チェコ (1)	—	—	—	1 (100)
日本 (43)	13 (30.2)	4 (9.3)	11 (25.6)	5 (11.6)

* p < 0.05 (平成12年11月30日現在)

表10 病因

国名(症例数)	血液疾患	膠原病	不明
韓国 (20)	1 (5.0)	—	19 (95.0)
イタリア (6)	4 (66.7)* *	—	2 (33.3)*
米国 (1)	—	—	1 (100)
インド (1)	—	—	1 (100)
チェコ (1)	1 (100)	—	—
日本 (43)	1 (2.3)	2 (4.7)	40 (93.0)

* * p < 0.001 * p < 0.05 (平成12年11月30日現在)

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

共同研究者

大阪市立大学医学部第三内科学

森川 浩安、西口 修平

岡山大学歯学部生化学教室

中西 徹、滝川 正春

はじめに

IPH 症例においては、古くから高 γ -グロブリン血症、自己抗体発現の併発が報告され、免疫系の異常が関与していると推測されてきた。¹⁾⁻³⁾ 前回報告例から我々は遺伝子解析の手法を用い病因検索にあたっている。⁴⁾ 遺伝子解析法のひとつであるマイクロアレイにより IPH 症例の肝臓に高発現している遺伝子として、Connective tissue growth factor を認めた。IPH 症例血清を用いた ELISA 測定では健康人と比較し、有意に高値であった。IPH 症例群と C 型慢性肝炎症例群間では有意差を認めず、CH 症例群の中の線維化進展度分類間でも有意差を認めなかった。さらに、IPH 症例群に高値例が多いことが示唆された。今回、IPH 肝での組織中での CTGF 発現を検討した。

対象と方法

全国検体保存センターに供与された IPH 症例肝臓組織を用いた。組織は凍結保存された切片とパラフィン切片を用いた。

in-situ hybridization 法

DIG RNA-labeling kit , DIG nucleic acid detection kit (Boehringer Mannheim Biochemica, Germany) を用いた。プローベは岡山大学より提供を受けた。

免疫染色

ABC 法を用い、抗体は抗ヒト CTGF 抗体 (M-295, 8-86-2) を用いた。⁴⁾

結 果

in-situ hybridization

8 パラフィン切片について検索したが、検体保存不良例が多く、mRNA 検索には不向きであった。RNA が保たれていた 4 切片のうち、2 切片に CTGF mRNA の発現が認められた。発現部位については、2 切片とも門脈域に限局しており、肝実質内での発現は認めなかった。発現細胞については、胆管上皮が最も強発現し、他に血管内皮細胞、線維芽細胞に発現を認めた。(Fig. 1)

免疫染色

凍結切片について検討した。門脈線維化部域内の細胞や血管内皮にその発現を認めた。また、線維芽細胞と考えられる線維化内の紡錘形の細胞にも発現を認めた。

考 察

CTGF は結合組織成長因子であり、CCN ファミリーに属する遺伝子である。CTGF は当初、抗血小板由来増殖因子 (PDGF) 抗体に反応する PDGF 関連物質として見いだされた。その主な細胞に対する

働きは、線維芽細胞に対して走化作用や増殖促進作用を示すこと、また、血管内皮細胞に対しては bFGF 依存的に DNA 合成促進作用を示すことが挙げられる。⁵⁾ さらに注目すべきこととして線維化の過程で TGF- β の作用を仲介することが挙げられる。肝疾患との関わりについては胆道閉鎖症における血清中 CTGF 高値、⁶⁾ CH における肝組織中の星細胞での CTGF の発現が確認されている。⁷⁾ また、他の臓器疾患では肺では肺線維症が、皮膚では強皮症がその病因、病態に関連していることが既に報告されている^{8,9)}。

前回報告では、IPH 症例における CTGF 関与を血清中 CTGF 測定にて確認した。本報告では、IPH 肝組織における発現を確認した。

mRNA レベルでの発現では、第一に門脈域にのみその発現を認め、肝実質では認めないことから、肝類洞壁細胞とくに星細胞での発現がないことが確認でき、他の慢性肝炎時の病態と相違することが伺えた。次に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た。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された。

免疫染色においても、mRNA レベルと同様の所見をえたが、切片により偏りが有り、また、他の報告例にて CTGF 蛋白の不安定性を指摘されており⁷⁾、今後の特異性の高い抗体の開発が期待される。

前回報告とあわせて、IPH を症候群としてみたとき、IPH 病態を引き起こす首座として CTGF 関与の可能性が示唆され、また、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る。

今後は CTGF トランスジェニックマウスを用いて、線維化における機能解析を進めていきたい。

- 1) 黒木哲夫ほか：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 P.149. 1992.
- 2) 黒木哲夫ほか：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 P.76. 1993.
- 3) Tokusige K, et al. Abnormal T cell activation and skewed T cell receptor V β repertoire usage in Japanese patients with idiopathic portal hypertension. Clin. Immunol. Immunopathol. 75: 206, 1995.
- 4) 塩見 進ほか：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 P.76. 2000.
- 5) 中西 徹ほか：結合組織成長因子 CTGF/Hsc24 の生理機能 生化学 1999; 71: 429-432.
- 6) Tamatani T, et al. Establishment of the enzyme-linked immunosorbent assay for connective tissue growth factor (CTGF) and its detection in the sera of Billiary Atresia. BBRC 1998; 251: 748-752.
- 7) Paradis V, et al. Expression of connective tissue growth factor in experimental rat and human liver fibrosis. Hepatology 1999; 30: 968-976.
- 8) Lasky JA, Ortiz LA, Tonthat B, Hoyle GW, Corti M, Athas G, Lungarella G, Brody A, Friedman M. Connective tissue growth factor mRNA expression is upregulated in bleomycin-inducing lung fibrosis. Am J Physiol 1998; 275: L365-371.
- 9) Sato S, Nagaoka T; Hasegawa M, Tamatani T, Nakanishi T; Takigawa M, Takehara K. Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. J Rheumatol 2000; 27: 149-154.

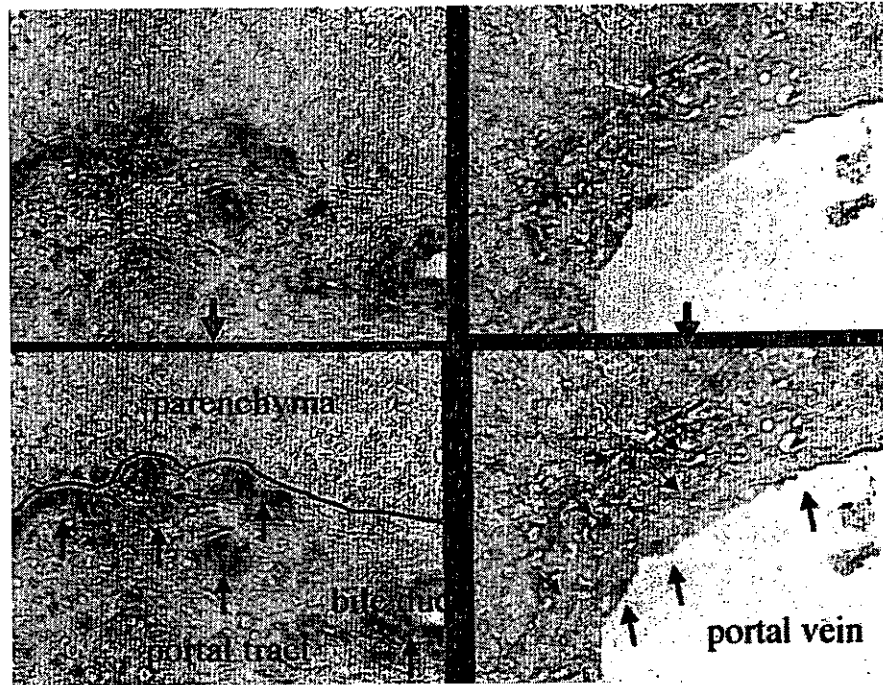


Fig.1 門脈域と肝実質領域

門脈域において、胆管上皮細胞が最も強発現し、血管内皮細胞、線維芽細胞にも発現を認めた。

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

共同研究者

大分医科大学第一外科

武内 裕、板東登志雄、松本 敏文、甲斐成一郎

はじめに

門脈圧亢進症 (PHT) を伴った肝硬変患者に胃潰瘍の発生頻度は高く¹⁾、さらに潰瘍治癒は不良で、H2 blocker に対してもしばしば抵抗性を示すことが報告されている²⁾。一方、強力な胃酸分泌阻害剤である proton pump Inhibitor (PPI)、omeprazole (OPZ) は胃内の酸度低下とともに、これに伴い分泌される gastrin の胃粘膜上皮促進作用により潰瘍を治癒させ、その効果は H2 blocker より強力であると報告されている³⁾。これまで PHT を伴う胃潰瘍に対する OPZ の効果に関する報告はほとんどなく、その有用性については不明である。今回我々は、PHT ラットの酢酸胃潰瘍に対する OPZ の有用性について検討した。

対 象

7 週齢の雄性 Sprague-Dawley (SD) ラット 80 匹

方 法

門脈の 2 段階結紮による PHT ラット及び対照として開腹のみ施行した sham operation (SO) ラットに酢酸を用いて胃潰瘍を作成した⁴⁾。潰瘍作成日を 0 日目とし、4 日目より OPZ (50mg/kg) あるいは vehicle の投与を開始し、評価時期を投与前 (4 日目)、OPZ5、10 日間投与後 (9 日目、14 日目) とし、それぞれの時点で犠牲死させ、以下の検討を行った (図 1)。

検討項目

- ①潰瘍面積
- ②PCNA Labeling Index (PCNA LI)
- ③血清 gastrin 値

結 果

① 潰瘍面積 (図 2a, 2b)

投与前の潰瘍面積は PHT 群 $30.5 \pm 3.8 \text{mm}^2$ 、SO 群 $29.7 \pm 5.0 \text{mm}^2$ と同程度であった。5 日間投与後の潰瘍面積は、OPZ 非投与では PHT 群、SO 群それぞれ $6.9 \pm 1.6 \text{mm}^2$ 、 $6.3 \pm 1.4 \text{mm}^2$ であったのに対し、OPZ 投与によりそれぞれ $5.1 \pm 1.6 \text{mm}^2$ 、 $2.8 \pm 2.4 \text{mm}^2$ と SO 群においてのみ有意な縮小を認めた。10 日間投与後の潰瘍面積は、OPZ 非投与で PHT 群 $6.4 \pm 2.4 \text{mm}^2$ 、SO 群 $3.3 \pm 1.2 \text{mm}^2$ と SO 群で有意に縮小したのに対し、OPZ 投与では、それぞれ $1.4 \pm 0.5 \text{mm}^2$ 、 $1.1 \pm 0.7 \text{mm}^2$ と同程度で、さらに両群ともに OPZ 投与により有意に縮小した。

② PCNA LI (図 3a, 3b)

5 日間投与後の PCNA LI は、PHT 群で $10.9 \pm 0.8\%$ vs $8.0 \pm 1.2\%$ 、SO 群で $12.6 \pm 1.8\%$ vs $9.2 \pm 1.8\%$ と両群ともに OPZ 投与により有意に高値を示した。10 日間投与後においては、OPZ 非投与の PCNA LI は PHT 群 $7.2 \pm 0.6\%$ 、SO 群 $11.2 \pm 1.0\%$ と有意に SO 群で高値であった。一方、OPZ 投与では、PHT 群、SO 群それぞれ $11.8 \pm 1.2\%$ 、 $12.0 \pm 1.1\%$ と差はなく、PHT 群においてのみ OPZ 投与で有意に高値を示した。

③ 血清 gastrin 値 (図 4)

OPZ 非投与で PHT 群 $93.8 \pm 20.2 \text{pg/ml}$ 、SO 群

142.6±37.4pg/ml で有意差なく、OPZ 投与ではそれぞれ303.1±81.4pg/ml、193.0±92.2pg/ml と PHT 群で有意に高値を示し、さらに非投与との比較においても約3倍の高値を示した。

考 察

これまでに我々は、PHT ラットの胃潰瘍は治癒が遅延し、原因の一つとして潰瘍辺縁における胃粘膜上皮の増殖阻害があることを報告した⁵⁾。本実験では、PHT ラットにおいて、OPZ は治癒を促進し、血清 gastrin 値を上昇させ、潰瘍辺縁における胃粘膜上皮の増殖を刺激、促進することが示された。

PPI は、胃壁細胞内における酸分泌機構の最終段階である H⁺/K⁺-ATPase を特異的に阻害し、治癒早期における胃酸分泌阻害及び胃粘膜上皮の遊走促進作用を有する⁶⁾。OPZ の5日間投与で有意に潰瘍面積が縮小したのは SO ラットのみであった。PHT ラットでは短期間の胃酸分泌阻害だけでは治癒に十分な効果が得られなかったと考えられる。一方、OPZ 10日間投与により、無治療の PHT ラットが治癒遅延しているのに対して、胃粘膜上皮の増殖を反映する PCNA LI の高値とともに、潰瘍面積は SO ラットと同程度まで縮小した。また、同時に gastrin 値が有意な高値を認めたことから、10日間の OPZ 投与により惹起された高 gastrin 血症により胃粘膜上皮の遊走、増殖が刺激され治癒が促進したと考えられた。SO ラットにおいても OPZ による効果的な治癒を認めたが、今回の検討からは高 gastrin 血症や胃粘膜上皮の増殖との関連は不明であった。この両者の違いは、門脈の2段階結紮により作成した PHT ラットで形成された側副血行路の存在が大きく関与していると思われる。側副血行路の存在下での OPZ 投与後の gastrin 代謝に関しては不明であるが、肝臓は gastrin の代謝臓器であり⁷⁾、PHT ラットにおいては、側副血行路により肝での gastrin 代謝が減少し、これに伴う血清 gastrin 値の持続的高値を来す可能性が考えられる。以上より、PHT ラットでは、酸分泌低下よりも、惹起された高 gastrin 血症、これによる胃粘膜上皮の増殖刺激が潰瘍治癒に重要

な因子と考えられる。

潰瘍治癒には上皮系組織と間葉系組織が重要な役割を担っている。潰瘍底の血流、線維性増殖など間葉系組織の治癒過程を評価する上で、OPZ と血管新生や VEGF、basic FGF などの成長因子との関連を検討し、総合的に評価することが今後の課題である。

結 語

omeprazole は門脈圧亢進症に伴う胃潰瘍の治癒遅延に対して有用である。

文 献

- 1) Chen LS, Lin HC, Hwang SJ, et al: Prevalence of gastric ulcer in cirrhotic patients and its relation to portal hypertension. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 11: 59-64.
- 2) Walker S, Krishna DR, Klotz U, et al: Frequent non-response to histamine H₂-receptor antagonists in cirrhotics. *Gut* 1989; 30: 1105-1109.
- 3) Takeuchi K, Johnson LR: Effect of cell proliferation on healing of gastric and duodenal ulcers in rats. *Digestion* 1986; 33: 92-100.
- 4) Tsukimi Y, Okabe S: Effect of anterior unilateral vagotomy on healing of kissing gastric ulcers induced in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 1994; 66: 105-114.
- 5) Baatar D, Kitano S, Yoshida T, et al: Delayed healing of acetic-acid-induced gastric ulcer in portal hypertensive rats. *Eur. Surg. Res.* 1999; 31: 340-346.
- 6) Schmassmann A, Tarnawski A, Peskar BM, et al: Influence of acid and angiogenesis on kinetics of gastric ulcer healing in rats: interaction with indomethacin. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: G276-285.
- 7) Doyle JW, Wolfe MM, McGuigan JE: Hepatic clearance of gastrin and cholecystokinin peptides. *Gastroenterology* 1984; 87: 60-68.

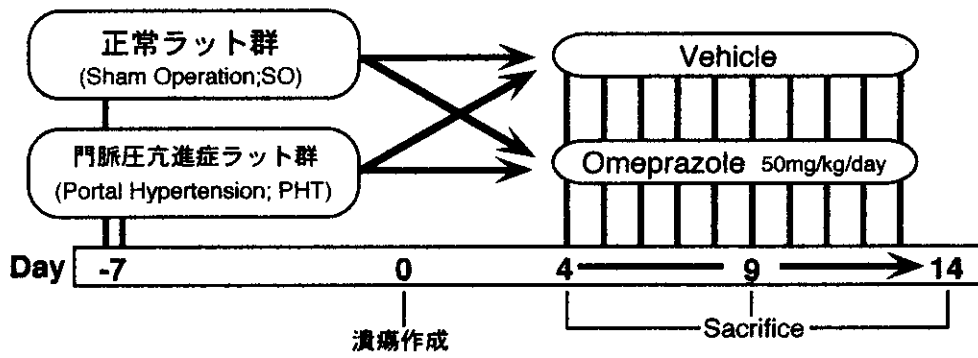


図1 プロトコル

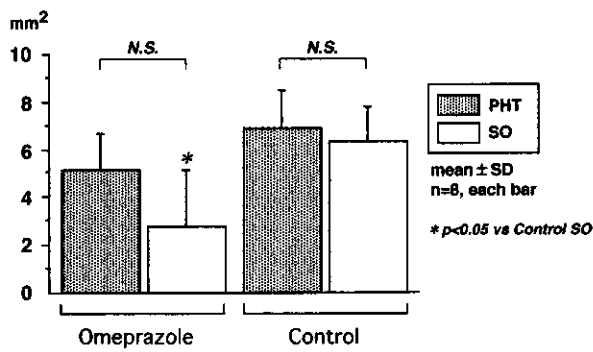


図2a 潰瘍面積 (9日目)

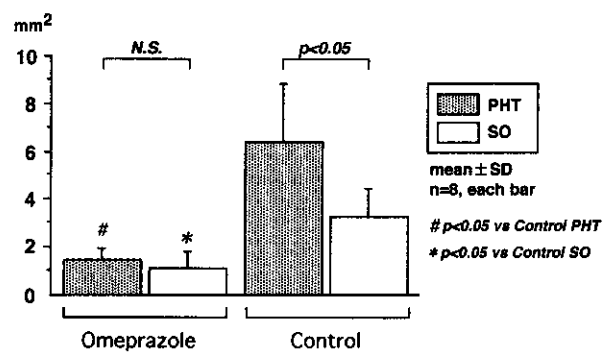


図2b 潰瘍面積 (14日目)

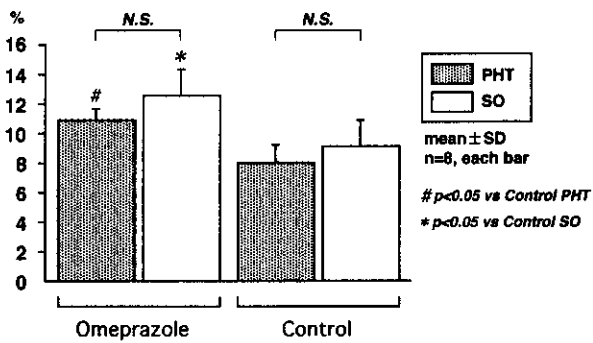


図3a PCNA labeling index (9日目)

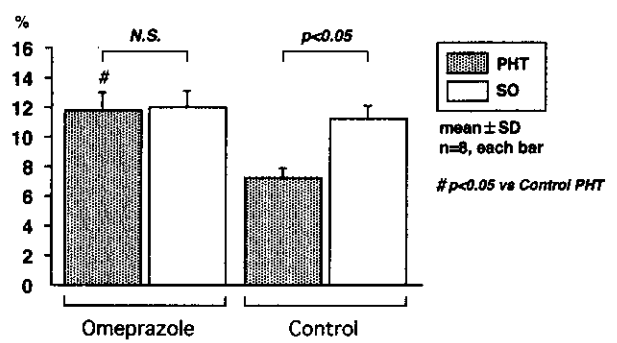


図3b PCNA labeling index (14日目)

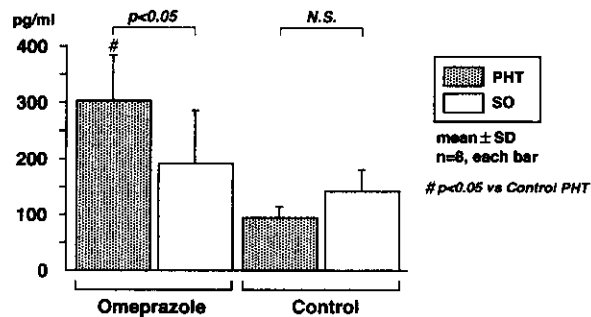


図4 血清 gastrin 値 (14日目)

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

共同研究者

長崎大学医学部第二外科

大野 康治

はじめに

肝外門脈閉塞症（以下 EHO）は一次的 EHO と二次的 EHO に分類され、その発症年齢は10歳未満と40歳代の2つのピークをもつ。肝外門脈に局所的に血栓が形成される正確な機序に関しては今だ明らかにされていない。著者らは厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班の一員として、肝外門脈閉塞症の動物モデルの開発¹⁻⁴⁾、診断基準の改定⁵⁾、遺伝子異常の検討^{6,7)}等に從事してきた。

平成11年度の報告において、Factor V 関連遺伝子を中心とした遺伝子解析と凝固系の異常に関する検討を行ったが、顕著な異常は認めなかった。今回、新たに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ーゲンに関して検討した。

対象と方法

本班会議では、活動の一環として、全国検体保存センターおよび患者登録システムを設置しており、現在23例の EHO 症例が登録されている。これらの症例の検体に対して以下の項目を検討した。

- (1) 抗カルジオリピン抗体
- (2) プラスミノーゲン

結 果

対象例での検討項目の変化は以下の通りである。

- (1) 抗カルジオリピン抗体 (n=22) :
平均 4.6 ± 4.26 (U/ml) で22例中3例 (13.6%)

が基準値より上昇していた (図1)。

- (2) プラスミノーゲン (n=23) :
平均 87.7 ± 19.5 (%) で23例中7例 (30.4%) が基準値より低下していた (図2)。

前回の検討項目も含めた測定結果を表1に示す。

考 察

SLE などの膠原病に合併しやすく習慣性流産等を主症状とする抗リン脂質抗体症候群では下肢静脈血栓症を合併しやすいといわれている。同症候群においては抗カルジオリピン抗体やループス抗凝固因子などの抗リン脂質抗体が陽性となる。抗カルジオリピン抗体によるプロテインC活性の阻害により血栓形成が惹起されるものと推測されているが、正確な機序は明らかではない。最近、Blanc ら⁸⁾により抗カルジオリピン抗体と腸間膜静脈血栓症との関連性が報告され、また、Lee ら⁹⁾により、腸間膜静脈および門脈閉塞を合併した抗リン脂質抗体症候群の58歳男性例が報告された。これらの詳細な機序は明らかではないが、抗カルジオリピン抗体と腸間膜静脈血栓症との関連は極めて興味深い問題である。

今回の検討において、22例中3例 (13.6%) で抗カルジオリピン抗体が基準値以上に上昇していた。しかし、得られた異常値は11.5、13.8、14.4 (U/ml) と基準値上限を僅かに越える程度であった。抗カルジオリピン抗体症候群、SLE、自己免疫疾患等では20-120 (U/ml) と高値を呈する症例も多く、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、プラスミノーゲンは23例中7例 (30.4%) に

においてその活性が低下していた。プラスミノーゲンは線溶系因子であり、組織プラスミノーゲンアクチベーターにより活性化を受けプラスミンに変換され、このプラスミンがフィブリノーゲンそのものあるいは凝固反応にて生成されたフィブリンを特異的に分解する働きを持っている。線溶系で重要な働きを持つプラスミノーゲンの分子異常と血栓との関係が報告されており¹⁰⁾、この点の解析は今後の問題であると考えている。

Janssen ら¹¹⁾は、Factor V 関連遺伝子異常と遺伝性プロテインC欠乏が Budd-Chiari 症候群や門脈血栓症の重要な危険因子になりうると報告した。著者らも表1に呈示した各凝固因子の異常を症例毎に検討してみたが、症例特異的な凝固因子異常の組み合わせなどは認められなかった。この点も今後の課題であると考えている。本研究班では門脈血行異常症例の血液を全国から集め、検体保存センターに保存するシステムを採用している。今後症例の集積を待って、更なる解析を行う予定である。

文 献

- 1) 兼松隆之 他 肝壊死実験モデルにおける門脈血栓の検討. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成8年度研究報告書
- 2) 兼松隆之 他 門脈血栓症モデルの確立と病態解明. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成9年度研究報告書
- 3) 兼松隆之 他 門脈血栓症モデルにおける異常脈管様構造物の検討. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成9年度研究報告書
- 4) 兼松隆之 他 肝外門脈閉塞症実験モデルの作成. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成10年度研究報告書
- 5) 兼松隆之 肝外門脈閉塞症(EHO)の重症度基準案. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成10年度研究報告書
- 6) 兼松隆之 肝外門脈閉塞症(EHO)の遺伝子異常に関する研究. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成9年度研究報告書
- 7) 兼松隆之 他 肝外門脈閉塞症(EHO)の遺伝子異常に関する研究. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成10年度研究報告書
- 8) Blanc P et al. Superior mesenteric vein thrombosis associated with anticardiolipin antibody without autoimmune disease. *Am J Hematol* 48: 137, 1995.
- 9) Lee et al. Mesenteric and portal venous obstruction associated with primary antiphospholipid antibody syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 12: 822-826, 1997.
- 10) Tsutsumi S et al. Genetic diagnosis of dysplasminogenemia: detection of an Ala601-Thr mutation in 118 out of 125 families and identification of a new Asp676-Asn mutation. *Thromb Haemost* 76: 135-8, 1996.
- 11) Janssen HLA et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 96: 2364-2368, 2000.

表1 各凝固因子の異常例の頻度

アンチトロンビン-III	5/14 (35.7%)
Factor V	1/14 (7.1%)
プロテインC	2/14 (14.3%)
プロテインS	0/14 (0%)
プラスミノーゲン	7/23 (30.4%)
抗カルジオリピン抗体	3/22 (13.6%)

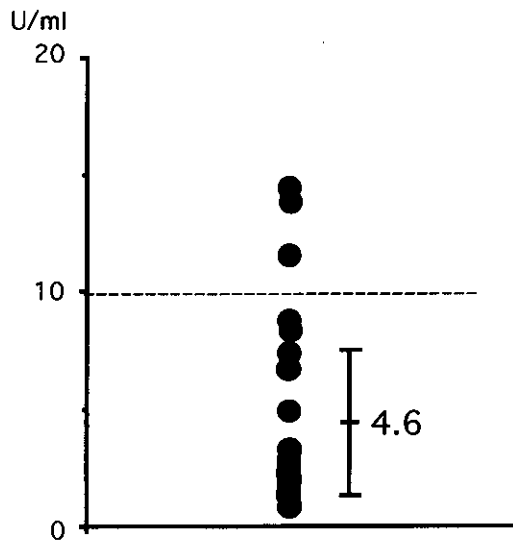


図1 EHOにおける抗カルジオリンピン抗体の変化 (n=22)

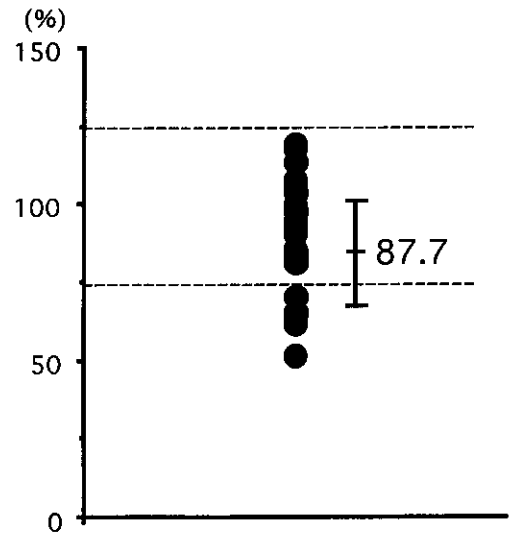


図2 EHOにおけるプラスミノーゲンの変化 (n=23)

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

目 的

門脈血行異常症のうち特発性門脈圧亢進症 (IPH) は原因不明の前類洞性血管収縮反応による門脈圧の上昇を呈する疾患と考えられている。しかし門脈終末枝周辺の血管抵抗が上昇するメカニズムについては明らかにされていない。従って本疾患の機序に関連した重症度判定を客観的に行う指標も見い出されていない。一方近年 Rockey らの実験的肝硬変ラットを用いた解析により、門脈圧亢進の一因として血管拡張性ガスメディエータである一酸化窒素の合成酵素 (NO synthase) の低下が関与することが示唆されている。しかしながらヒト本症における NO synthase の発現異常の原因は不明である。我々はヒトにおける血管拡張性メディエータの生成異常、とくに新しい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ことを本研究の目的とした。このために大阪市立大学医学部内科の門脈血行異常症検体センターおよび防衛医科大学外科、名古屋大学医学部第一外科の協力のもとに 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。

対象と方法

著者らが作成した抗ラット Heme oxygenase (HO)-1 抗体 (文献 1) のヒト抗原に対する交叉反応性を Western blot analysis により検討した。ヒト由来 monoblastic leukemia cell line である U937 を用いてすでに樹立したヒト HO-1 cDNA および HO-2 cDNA の transfectant から cell lysate を作成し

Western blot を行ったところヒト HO-1 に対しては交叉反応性を示し、HO-2 に対しては反応性を示さなかった。このことから本抗体はヒトの細胞における HO-1 発現解析に有用であることが示された。

昨年度から解析の対象に用いてきた生検標本は臨床的および組織学的検索により肝硬変と診断された症例 5 例と IPH 症例 5 例である。肝硬変症例はすべてウイルス性肝炎の進展によるものである。また対照群として転移性肝癌の肝切除標本の健常部分から採取した組織を検索に用いた。また IPH の一例は重症の汎血球減少症を呈したため脾摘を施行しており、この症例については脾臓の組織解析も試みた。

結果および考察

まず健常群では HO-1 は類洞壁に分布する不定形の突起を呈する細胞に強陽性に認められ、肝実質細胞には発現を認めなかった。HO-1 陽性細胞を特定するために、免疫二重染色を用いて検討した結果、HO-1 陽性細胞はほとんどが Kupffer cell であり、伊東細胞における発現はごくわずかであった。また Kupffer cell も傍門脈域のものは HO-1 陽性率が高く、中心静脈域での陽性率は低下した。これに対して肝硬変症では HO-1 発現が肝臓全体で著明に増加していた。とくに Kupffer cell では HO-1 の発現が著明に増加し、門脈域のみならず中心静脈域での発現も上昇していた。しかも肝硬変群では肝実質細胞における HO-1 の発現も亢進した。マクロファージのマーカーである KiM2R と HO-1 の免疫二重染色により確かに HO-1 が Kupffer cell に発現していることも確認された。

一方 IPH 症例では HO-1 発現は肝硬変群とは対照

的に正常に比べて顕著な発現の低下が認められた。また肝臓実質での HO-1 発現もほとんど認めなかった。Morphometrical analysis により各群で Kupffer cell の総数に対する HO-1 陽性細胞率を検討した結果、健常群では74.0±4.8%であったものが肝硬変群では100.4±7.1%と上昇し、逆に IPH 群では35.4±21.3%と著明に低下した。また脾組織の検討を行った IPH の1例では、赤脾髄の拡大とともに同部位のマクロファージにおける HO-1 発現が著明に亢進していることも明らかになった。従って IPH における肝臓の Kupffer cell での HO-1 発現低下は本症の原因ではなく、肝臓局所における HO-1 発現機序がなんらかの理由で阻害を受けた結果を反映しているものと考察した。

肝硬変では Kupffer cell に HO-1 が誘導されていることが明らかになったが、その病態生理学的意義を検討するためヒト単球系細胞株である U937 細胞を用いて HO-1 遺伝子を高発現させたときの細胞機能の変動を、細胞の異なる11,000種類の mRNA を網羅的に解析することのできる transcriptome analysis を行うことにより解析を試みた。その結果 HO-1 の発現増加を起こした細胞株では elastase-1, leukotriene B4 synthase などの mRNA の増加、あるいは接着分子 CD11a/CD18 の発現量の低下あるいは connective tissue growth factor の発現低下などの変化が起きることが明らかになった。詳細な機序は不明であるが elastase の発現増加や CTGF の発現低下は肝臓の繊維化に対しては拮抗的に作用する可能性がありその病態生理学的意義を今後さらに検討する必要があると思われる。本研究により門脈血行異常症における HO-1 発現異常がはじめて明らかにされたが、その結果肝臓機能が全体としてどのように調節されるか、また transcriptome 解析で明らかにされた発現変動を示す分子群の生物学的検討をさらに解析を進める予定である。なお本研究の内容のうち、門脈血行異常症における HO-1 の発現変化に関する記載は文献5に詳細を publication した。

謝 辞

transcriptome 解析で御助言と御助力をいただいた東京大学先端研 児玉龍彦先生、和田洋一郎先生に深謝致します。

文 献

- 1) Goda, N., Suzuki, K., Naito, M., Takeoka, S., Tsuchida, E., Ishimura, Y., Tamatani, T., Suematsu, M. Distribution of heme oxygenase isoforms in rat liver: Topographic basis for carbon monoxide-mediated microvascular relaxation. *J. Clin. Invest.* 101, 604-612, 1998
- 2) Suematsu, M., Goda, N., Sano, T., Kashiwagi, S., Egawa, T., Shinoda, Y., Ishimura, Y. Carbon monoxide: An endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver. *J. Clin. Invest.* 96, 2431-2437, 1995
- 3) Hayashi, S., Takamiya, R., Tamatani, T., Tojo, J. S., Matsumoto, K., Kitajima, M., Ishimura, Y., Suematsu, M. Induction of heme oxygenase-1 suppresses venular leukocyte adhesion elicited by oxidative stress: Role of bilirubin generated by the enzyme. *Circ. Res.* 85, 663-671, 1999
- 4) Suematsu, M., Ishimura, Y. Heme oxygenase-carbon monoxide system: A regulator of hepatobiliary functions. *Hepatology* 31, 3-6, 2000
- 5) Makino, N., Suematsu, M., Sugiura, Y., Morikawa, H., Shiomi, H., Goda, N., Sano, T., Nimura, Y., Sugimachi, K., Ishimura, Y. Altered expression of heme oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases. *Hepatology* 33, 32-42, 2001.
- 6) Kyokane, T., Norimizu, S., Tani, H., Naito, M., Takeoka, S., Tsuchida, E., Nimura, Y., Ishimura, Y., Suematsu, M. Carbon monoxide from heme catabolism protects against hepatobiliary dysfunction in endotoxintreated rat liver. *Gastroenterology* 120, 1227-1240, 2001.

- 7) Taniai, H., Suematsu, M., Suznki, T., Hori, R., Ishimura, Y., Nimura, Y. Protective roles of endothelin B receptor-mediated nitric oxide generation in hepatobiliary dysfunction in anoxia-reoxygenated perfused rat liver. *Hepatology* 33, 894-901, 2001.

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

共同研究者

順天堂大学医学部第二外科

大原 成官

はじめに

血管内皮細胞由来の強力な血管収縮ペプチドである endothelin-1 (以下、ET-1) 及び血管弛緩因子である Nitric oxide (以下、NO) が同定されて以来、大きな注目を集めている^{1),2)}。近年、ET-1 及び NO は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、そのメカニズムが解明されつつある³⁾。今回我々は Idiopathic portal hypertension (以下、IPH) 患者の末梢血中および肝静脈血中 ET-1 および nitrite/nitrate (NO の最終変換物質) 濃度を測定し、その臨床的意義を検討した。また、対象症例の肝組織内の ET-1、ET receptor および nitric oxide synthase (NOS) の局在同定を免疫組織化学的に試みた。

対象と方法

ET-1 及び nitrite/nitrate の測定

当科に入院した食道胃静脈瘤が存在する門脈圧亢進症患者30人を対象とした。原疾患の内訳は LC (LC 群) 16人、IPH (IPH 群) 14人であった。ET-1 および nitrite/nitrate 濃度については、正常血圧で肝、腎、心疾患を除外した12人の健常者をコントロール群とした。ET-1 濃度は RIA 法、nitrite/nitrate 濃度は Greiss 法により測定した。LC 群中8例、IPH 群中10例は肝静脈血中 ET-1 および nitrite/nitrate 濃度を既述の方法で測定した。

組織免疫染色

手術時に楔状生検により得られたホルマリン固定パラフィン包埋肝組織を対象にした。

免疫組織染色はマイクロウェーブによる抗原賦活の後、3,3'-diaminobenzidine hydrochloride (DAB) を発色源とし Streptavidin-biotin (SAB) 法により施行した^{4),5)}。使用した一次抗体は、抗 ET-1 ウサギ IgG (IBL, Gunma, Japan; 1: 10 dilution)、抗 ET A レセプターウサギ IgG (IBL, Gunma, Japan; 1: 50 dilution)、抗 ET B レセプターウサギ IgG (IBL, Gunma, Japan; 1: 50 dilution)、抗 iNOS ウサギ血清 (Wako, Osaka, Japan; 1:500 dilution)、抗 eNOS ウサギ血清 (Wako, Osaka, Japan; 1:500 dilution) である。

結 果

各種血中濃度

ET-1 concentration は LC 群 (6.69 ± 2.44 pg/ml) が IPH 群 (3.04 ± 0.84) ($p < 0.05$) 及びコントロール群 (1.79 ± 0.36) ($p < 0.01$) より有意に高値であった。IPH 群はコントロール群より有意に高値であった。nitrite/nitrate concentration は LC 群 (67.7 ± 38.9 μ Mol/l) が IPH 群 (32.3 ± 24.4) ($p < 0.05$) 及びコントロール群 (26.1 ± 9.8) ($p < 0.01$) より有意に高値であった。IPH 群とコントロール群との間に有意差は認めなかった。ET-1 と nitrite/nitrate との間には LC 群、IPH 群ともに有意な相関は認めなかった。

肝静脈の ET-1 concentration は LC 群で 6.27 ± 0.79 pg/ml であり、対象症例の末梢血における値 (5.35 ± 0.82) より有意に高値を示した ($p < 0.01$)。IPH 群の肝静脈中 ET-1 concentration は 3.41 ± 0.88 で、対象症例の末梢血における値 (3.04 ± 0.71) より有意に高値を示した ($p < 0.05$)。肝静脈の nitrite/nitrate concentration は LC 群では 45.6 ± 22.5 μ Mol

1) であり、対象症例の末梢血中における値 (37.9 ± 17.5) より有意に高値を示した ($p < 0.01$)。IPH 群の肝静脈の nitrite/nitrate concentration は 20.9 ± 9.8 で、対象症例の末梢血における値 (20.3 ± 10.7) と有意差を認めなかった

染色結果

抗 ET-1 抗体、抗 ET A receptor 抗体、抗 ET B receptor 抗体による染色では LC 群、IPH 群ともに肝類洞内に染色陽性細胞を認めた (Fig. 8)。抗 eNOS 抗体による染色では LC 群、IPH 群ともに染色陽性細胞を殆ど認めなかった。抗 iNOS による染色では LC 群において肝細胞に染色陽性細胞を認めた。コントロール群ではいずれの染色においても染色陽性細胞を殆ど認めなかった。

考 察

IPH は肝内での前類洞性の門脈抵抗の増大と門脈圧亢進で特徴づけられる非硬変性肝疾患であり、その原因はいまだに不明である。臨床的に慢性に経過し、病理組織学的には肝内門脈枝の潰れが生じる⁶⁾。肝内門脈枝の潰れについては、門脈域内に占めるリンパ管の数や面積が増加し門脈枝は減少、狭小化が進んでいるとの報告がある⁷⁾。IPH に対する NO および ET-1 の関わり合いに関する報告はまだ少ない。2例という少数例での検討であるが IPH 患者の血中 ET-1 は高値ではなかったとの報告がある⁸⁾。しかし、IPH 肝組織においての ET-1、ET receptor の局在を免疫染色にて検討した報告はない。本研究は14人という比較的多数の IPH 患者の血中 ET-1 濃度を測定することができ、その値はコントロール群より有意に高値であった。その値は血中 ET-1 濃度が有意に増加する arteriosclerosis 患者のそれとほぼ同レベルであり、何らかの臨床的意味合いはあると考えられる⁹⁾。さらに本研究では IPH 肝類洞においての ET-1 の過剰発現を確認した。また、10例の検討ではあるが血中 ET-1 濃度は肝静脈血の方が末梢血より有意に高値であった。IPH 患者において、高 ET-1 血症は存在しており、その一原因として LC と同様に肝での過剰産生による spillover が考えら

れた。

IPH 群における免疫染色の結果をみると ET-1、ET A receptor、ET B receptor の過剰発現が認められる。肝類洞における ET-1 および ET A receptor の過剰発現は 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。また、LC と同様に eNOS の発現は乏しい。IPH 肝類洞においても ET-1 が NO より相対的に優位であることが推測される。しかし、血中 ET-1 濃度、免疫組織染色の程度、ともに LC 群よりは有意に低値であったそのため、ET-1 の類洞への影響、門脈圧亢進への関与が LC 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る。今のところ、IPH における高 ET-1 血症は何らかの二次的な現象と考えるのが妥当であろう。

文 献

- 1) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
- 2) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
- 3) Rocky DC. The cellular pathogenesis of portal hypertension: stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide. *Hepatology* 1997; 25: 2-5.
- 4) Guesdon JL, Ternynck T, Avrameas S. The use of avidin-biotin interaction in immunoenzymatic techniques. *J Histochem Cytochem* 1979; 27: 1131-1139.
- 5) Shi S-R, Key ME, Kalra KL. Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. *J Histochem Cytochem* 1991; 39: 741-748.
- 6) Okuda K, Nakashima T, Okudaira M, et al. Liver pathology of idiopathic portal hypertension.

- Comparison with non - cirrhotic portal fibrosis of India. The Japan idiopathic portal hypertension study. *Liver* 1982; 2: 176-192.
- 7) Oikawa H, Masuda T, Sato S, et al. Changes in lymph vessels and portal veins in the portal tract of patients with idiopathic portal hypertension: a morphometric study. *Hepatology* 1998; 27: 1607-1610.
- 8) Uchida Y, Watanabe M. Plasma endothelin-1 concentrations are elevated in acute hepatitis and liver cirrhosis but not in chronic hepatitis. *Gastroenterol Jpn*.1993; 28: 666-672
- 9) Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 997-1001.

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

共同研究者

順天堂大学医学部第二外科

深沢 正樹、織畑剛太郎、別府 倫兄

はじめに

肝外門脈閉塞症（以下 EHO）は一般に肝機能は長期に亘って保持され、肝硬変、特発性門脈圧亢進症（IPH）に比して生命予後は良好とされるが、食道・胃静脈瘤の合併率や、各種治療法での静脈瘤の再発率は高く、また食道・胃以外のいわゆる異所性静脈瘤を高頻度に合併する。そこで今回、EHOにおける門脈圧亢進状態の特異性を検索する目的で大腸や胆管などに発生する異所性静脈瘤の病態について検討した。

対 象

教室における EHO のうち大腸内視鏡を施行した 20例について、大腸静脈瘤の発生や破裂出血の頻度を肝硬変、IPH、PBC などと比較するとともに、破裂出血例の血管造影所見、各種治療成績や予後を検討した。また EHO11例に施行した ERCP、PTC などの直接的胆道造影における肝内外の胆道造影所見についても検討を加えた。

結 果

I. 大腸静脈瘤

1. 大腸静脈瘤の合併頻度

大腸内視鏡を施行した肝硬変108例中12例（11%）、IPH19例中3例（16%）、PBC 7例中2例（29%）に比して、EHO20例中9例（45%）と半数近くに大腸静脈瘤の合併を見た。

2. 大腸静脈瘤破裂頻度

これらの大腸静脈瘤症例中破裂出血をきたした症

例も EHO では9例中5例（56%）と肝硬変（17%）、IPH（0%）として高頻度であった。

3. 教室における異所性静脈瘤出血例（表1）

教室の門脈圧亢進症例598例中、異所性静脈瘤破裂症例は10例あるが、このうち EHO は症例2から症例6までの5例である。5例全例に大腸、直腸静脈瘤からの出血を認めるが、このうち4例に腹部血管造影において動脈相早期から静脈瘤が造影され（図1）、門脈相ではじめて静脈瘤が造影される肝硬変と異なり、動静脈瘻の存在が示唆された。

4. 出血性異所性静脈瘤の治療と予後（表2）

これら異所性静脈瘤に対する治療と予後を示す（表2）。肝硬変、PBC も含め、一般に腸切除や経肛門的静脈瘤結紮術、硬化療法などの積極的な治療によってその後の出血は認めていない。しかし EHO 症例で全結腸、直腸に高度の静脈瘤を認め、有効な治療が不可能で、他院にて出血死した症例もあり、今後の問題として残された。

ここで症例を提示する

【症例2】37歳、男。7歳で脾腫にて発症し食道離断術を、16歳で総胆管結石のため胆摘、総胆管切開を受けたが、その後胆道出血と思われる下血を繰り返していた。27歳で下血。精査にて十二指腸、直腸に静脈瘤の発生を認めたため、内視鏡的硬化療法、経肛門的結紮術を施行して一時止血していたが、35歳で再び出血部位不明の下血があり、現在 β -ブロッカーにて出血はコントロールされている（図2）。

【症例5】58歳、男。下血の精査中食道静脈瘤と大腸静脈瘤を指摘され、食道静脈瘤に対しては食道離断術を施行し有効であったが、全結腸、直腸全域に亘る高度の静脈瘤（図3）には有効な治療