

Budd-Chiari 症候群の病因に関する検討

九州大学大学院医学研究院災害・救急医学
橋爪 誠

共同研究者
九州大学大学院医学研究院災害・救急医学
山口 将平、赤星朋比古、安永 武史、小西 晃造、村垣 善浩
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科
金城 直、前原 喜彦

はじめに

Budd-Chiari syndrome(BCS)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考えられるようになった。また、欧米においては Factor V 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。よって、本邦においては未だ BCS の原因として遺伝子異常は報告されていないが、その関連性は十分に考えられる。

我々は当班会議において Factor V (codon830, 897) の遺伝子多型性に注目し、本邦の BCS 症例では欧米型の遺伝子配列が多い傾向にあることを報告した。そこで、今回我々は検体保存センターの本邦 BCS 症例、及びネパール BCS 症例において、Factor V の codon830, 897の遺伝子多型性を検討した。また、欧米の BCS 症例において既に報告されている Factor V の Leiden mutation、Prothrombin (Exson14 ; G20210A) mutation についても検討した。

対象と方法

全国検体保存センターに登録された本邦の BCS 症例27例、及びネパール BCS 症例21症例に対して以下の項目を検討した。

- 1) Factor V codon830,897の SNP 解析
- 2) Factor V Leiden mutation
- 3) Prothrombin (Exson14 ; G20210A) mutation (本邦症例のみ)

結果および考察

今回我々は Factor V の SNP 解析を行った。Factor V の遺伝子多型は6カ所に認められ、そのうち codon830, 897が missense 変異である(図1)。そして、これら Codon830, 897の遺伝子多型の組み合わせは3種類に限られる(連鎖不平衡)。本邦健常人では (Lys/Lys ; Lys/Lys) の型が一番多く(本邦型) 60.3%に認められ、欧米に多いとされる (Arg/Arg ; Glu/Glu) の型(欧米型)、(Arg/Lys ; Glu/Lys)の型(中間型)もそれぞれ、4.4%、35.3%に認められる(図2)。我々は今まで本邦 BCS 症例においては、Factor V codon830, 897の遺伝子多型が健常人よりも欧米型、中間型に多い傾向にあることを報告したため(図3)、さらに症例を重ねて本邦、そして新たにネパールの症例に関して、Factor V codon830, 897の遺伝子多型の解析を行った。

解析の結果、最終的には本邦そしてネパールの症例とも、本邦健常人と有意差を認めなかった(図4)。欧米人に多い血栓症に関連して、BCS が Factor V の遺伝子多型(欧米型)と関連があると予想されたが、期待された結果は得られなかった。現在、遺伝子多型(SNP)の病気との関連性が注目されている。今回 BCS との関連性を見つけることができない

かったが、今後他の凝固関連遺伝子の多型性をさらに検討するべきと考える。

凝固因子 Factor V は、プロテイン C により、その活性が抑制されている。近年、欧米において BCS の原因として Factor V の Leiden mutation が報告された。Factor V Leiden mutation では活性型プロテイン C に抵抗性をもつ病態 (APC レジスタンス) になり、凝固亢進状態になると言われている^{1) 2)}。今回、本邦、ネパールの症例において Leiden mutation を検討したが、1 症例も認めることができなかった(図 4)。また、本邦の症例に限って Prothrombin (Exson14 ; G20210A) mutation も検討したが、同様に認めなかった(図 5)。

欧米においては、BCS も含めた血栓症の原因として、様々な mutation が報告されているが、本邦では未だその報告はない。本邦の BCS の原因は欧米とは異なる可能性が考えられる。しかし、一方で欧米と同様に、本邦においても BCS に抗カルジオリピン抗体高値例を多数認めることが報告され、血栓症との関連性も十分に考えられる³⁾。今後、さらに症例を増やし、本邦 BCS の原因を追求していき

たいと考える。

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) 橋爪 誠ほか：Budd-Chiari 症候群における病因に関する検討。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成13年度研究報告書。p8-10, 2002.

Results of Factor V sequencing

Nucleotide No. (Codon No.)	Amino Acid Change	Mutation
495(107)	GCG(Ala) to GCA(Ala)	silent
642(156)	TCG(Ser) to TCT (Ser)	silent
2663(830)	AGA(Arg) to AAA(Lys)	missense
2763(863)	GGG(Gly) to GGA(Gly)	silent
2863(897)	GAG(Glu) to AAG(Lys)	missense
5112(1646)	GGA(Gly) to GGG(Gly)	silent

Coordinate refer to nucleotide positions in GenBank M16967

図 1

Results of Factor V sequencing (連鎖不平行)

Codon 830	Codon 897	Healthy control
Arg/Arg	Glu/Glu	6(4.4%) 欧米型
Arg/Arg	Glu/Lys	0(0%)
Arg/Arg	Lys/Lys	0(0%)
Arg/Lys	Glu/Glu	0(0%)
Arg/Lys	Glu/Lys	48(35.3%) 中間型
Arg/Lys	Lys/Lys	0(0%)
Lys/Lys	Glu/Glu	0(0%)
Lys/Lys	Glu/Lys	0(0%)
Lys/Lys	Lys/Lys	82(60.3%) 本邦型
		Total 136(100%)

図 2

Result

at codons 830 and 897

	欧米型	中間型	本邦型
BCS(n=9)	1(11.1%)	5(55.6%)	3(33.3%)
Cont(n=136)	6(4.4%)	48(35.3%)	82(60.3%)

at codon 506(Leiden mutation)

	Arg/Arg	Arg/Glu	Glu/Glu
BCS(n=9)	7(100%)	0(0%)	0(0%)
Cont(n=136)	136(100%)	0(0%)	0(0%)

図 3

Result

at codons 830 and 897

	欧米型	中間型	本邦型
BCS:Japan(n=27)	1(4.8%)	9(38.1%)	17(57.1%)
BCS:Nepa(n=21)	2(9.5%)	10(47.6%)	9(42.9%)
Cont(n=136)	6(4.4%)	48(35.3%)	82(60.3%)

at codon 506(Leiden mutation)

	Arg/Arg	Arg/Glu	Glu/Glu
BCS:Japan(n=27)	7(100%)	0(0%)	0(0%)
BCS:Nepal(n=21)	21(100%)	0(0%)	0(0%)
Cont(n=136)	136(100%)	0(0%)	0(0%)

図 4

Prothrombin (Exon14;G20210A)の 遺伝子異常の解析 (PCR-RFLP法)

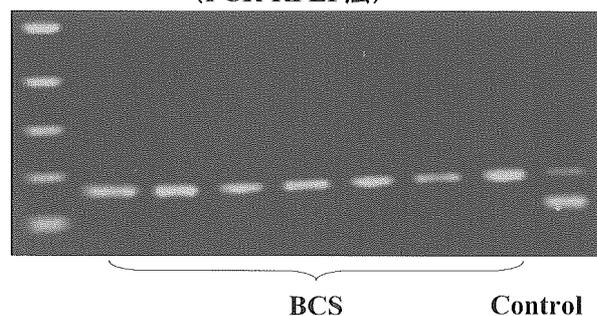


図 5

ネパールの Budd-Chiari 症候群

— 第 2 報 —

久留米大学医学部病理学教室

鹿毛 政義

はじめに

ネパールの Budd-Chiari 症候群 (BCS) の病理組織像の概要については、すでに本研究班で報告した。その後も BCS の肝生検例が増加したので、これら BCS 症例の臨床ならびに病理形態のプロフィールについてまとめた。

対象と方法

カトマンズの Bir 病院で BCS 症例に対して施行された肝生検症例 81 例を対象とした。内訳は男 45 人、女 36 人であり、平均年齢は 38 才 (5 才~74 才) であった。これらの症例を、臨床経過から 3 型、すなわち急性型、亜急性型、慢性型に分類¹⁾し、臨床病理学的検討を行った。

結 果

BCS 症例の 93.0% が、膜様閉塞 (MOVC) と呼ばれる肝部下大静脈の閉塞性変化を主病変とし、超音波検査や下大静脈造影の画像所見は、肝部下大静脈は膜状変化や狭窄を呈し、これらの変化は血栓によるものであると判断された。

臨床症状

表 1 に示すように、肝腫大、腹水、腹部膨満、発熱が、3 型に共通して高頻度に観察され、腹痛、下痢などの腹部症状の頻度も高かった。急性型では、黄疸の出現が 8 例に認められた。食道静脈瘤は慢性型に 9 例にのみに認められた。ただし、急性型に対しては、内視鏡検査、食道造影検査はほとんど行われていなかった。臨床的にアルコール性肝障害と診

断された症例の頻度は、表 2 に示すように急性型が高く、53% であった。亜急性型でも約 3 分の 1 の症例はアルコール性肝障害と診断されていた。

血液培養

動脈血培養結果を表 3 に示す。陽性を示した症例は全体で 18 例であり、急性型では 8 例と最も 3 型の中で頻度が高かった。最も頻度が高かった細菌は、黄色ブドウ球菌であり、その他種々の細菌が検出された。

肝生検組織像

臨床病型ごとに組織所見をまとめた (図 1)

急性型：12 例 (60%) がアルコール性肝病変を示し、そのうち 1 例はうっ血肝の所見も重複して観察された。うっ血肝のみ認められた症例は 3 例 (15%) であった。残り 5 例は非特異性肝炎 (NSRH) の所見を呈した。

亜急性型：10 例 (50%) にうっ血性肝病変が観察され、そのうち、うっ血性肝線維症とうっ血性肝硬変がそれぞれ 1 例認められた。8 例 (40%) がアルコール性肝病変を示し、うち 3 例はうっ血肝の所見も併せてみられた。9 例は NSRH であった。

慢性型：うっ血性肝線維症とうっ血性肝硬変が主体をなし、アルコール性肝障害像を呈した症例はなかった。NSRH は 9 例 (40%) に見られ、そのうち 4 例には、うっ血性肝病変に併存していた。

考 案

肝生検が施行されたネパールの BCS の症例の臨床病理像の特徴を病型別に明らかにした。急性型ではアルコール性中毒患者が多く、病理組織学的にもアルコール性肝炎をはじめとしてアルコール性肝障害像を呈する症例が主体をなした。急性型の症例に

は、肝部下大静脈の閉塞や狭小化が存在するにも拘わらず、肝うっ血が目立つ症例は少なかった。この理由は明らかでない。急性型では肝うっ血の程度が軽いため、アルコール性肝病変によって肝うっ血がマスクされるのかも知れない。亜急性型では、病変は多様であり、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の広がりが見られ、かつアルコール性肝障害や NSRH などの病変を呈する症例が混在した。しかも、同一症例において、これらの所見が複合して観察された。慢性型では、うっ血性肝線維症とうっ血性肝硬変を呈する症例が主体をなし、アルコール性肝障害像を呈する症例は認められなかった。これは、アルコール中毒患者は短命であるため、肝硬変に進展する前に死亡するためであろうと推測された^{1, 2)}。

ネパールの BCS では、細菌感染を契機に MOVC が好発することはすでに報告され、感染による下静脈の血栓性静脈炎が成因として重視されている^{1, 3)}。今回も18症例に血液培養検査で細菌が証明された。ただし、細菌培養を施行された症例は少なく、実際にはもっと多くの症例に細菌感染が生じている可能性はある。NSRH を呈した症例の多くは、門脈域や類洞への炎症細胞の浸潤は軽度であったが、敗血

症を強く示唆する類洞の好中球の増生と Knopfer 細胞の活性化を呈する症例もあった。いずれの病型にも見られた NSRH の所見は、ネパールの BCS の成因に細菌感染が深く関与している可能性が推察される。

文 献

- 1) Shrestha SM, Okuda K, Uchida T, 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) Okuda K, Kage M, Shrestha SM: Proposal of a new nomenclature for Budd-Chiari syndrome. Hepatic vein thrombosis versus thrombosis of the inferior vena cava at its hepatic portion. *Hepatology* 28, 1191-1198 1998

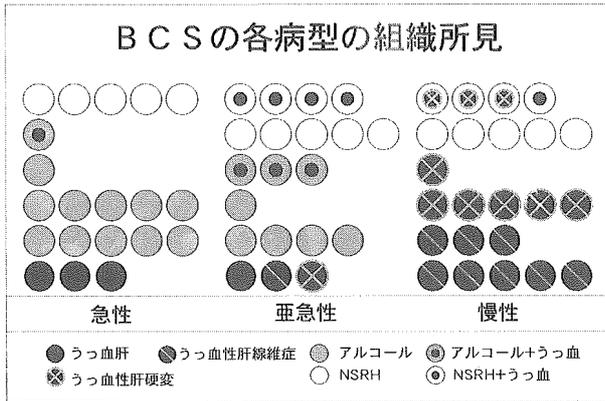


図1. 3病型の肝組織像

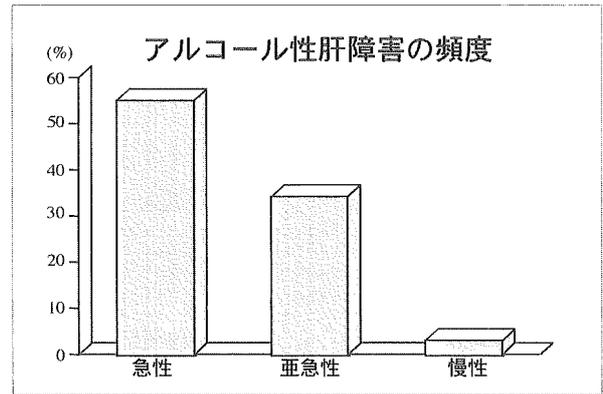


表2. 3病型のアルコール性肝障害の頻度

BCSの主な臨床症状

急性 (n=22)		亜急性 (n=28)		慢性 (n=31)	
肝腫大	21	肝腫大	26	肝腫大	25
腹水	15	腹水	19	腹痛	20
発熱	14	腹部膨満	19	発熱	15
腹部膨満	12	発熱	17	腹水	14
下肢の浮腫	9	腹痛	15	脾腫	10
脾腫	8	腹壁静脈怒張	11	腹壁静脈怒張	9
黄疸	8	脾腫	7	下肢の浮腫	9
腹痛	6	下肢の浮腫	6	食道静脈瘤	7
腹壁静脈怒張	5				
下痢	5				

表1. 3病型の主な臨床症状

血液の細菌培養の結果

	急性	亜急性	慢性	全体
Staphylococcus aureus	4	1	6	11
Escherichia coli	2	0	1	3
Coliform organism	2	0	0	2
Klebsiella sp.	0	1	0	1
Staphylococcus epidermidis	0	0	1	1
計	8	2	8	18

表3. 3病型の血液培養の結果

Incomplete septal cirrhosis の病理

金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
中沼 安二

共同研究者
金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
佐藤 保則、澤田 星子

はじめに

Incomplete septal cirrhosis (ISC) は、特発性門脈圧亢進症 (IPH) とともに、原因不明の非硬変性門脈圧亢進症に含まれる代表的肝病変の一つである¹⁾。ISC の病理組織学的特徴として、肝小葉構造の乱れと肝実質の結節化、狭い不完全な線維性隔壁の多発、低形成性門脈域の出現、異常血行路の出現と類洞の拡張、肝細胞の過形成と周囲の鍍銀線維の凝集、慢性活動性肝炎を伴わない、という所見があげられる^{2, 3)}。しかし、ISC と IPH の相互の組織像を合併することもしばしば経験され、ISC と IPH の病理組織学的な異同については必ずしも明確ではない。今回我々は、門亢症を呈した ISC の剖検を 2 例経験したので報告する。

症例 1

死亡時73歳の女性。胸部X線で異常陰影を指摘され、10年前、開胸肺生検を施行。Wegener 肉芽腫症疑いと診断され、p-ANCA 陽性も指摘された。免疫抑制療法を受けたが、軽快、再発を繰り返していた。9年前、肝線維症を指摘され肝生検が行われたが、原因不明で経過観察されていた。今回（死亡の2ヶ月前）、Wegener 肉芽腫症治療目的で入院。1ヶ月前から肝性脳症、腹水など肝機能障害の悪化を認め、また、特発性細菌性腹膜炎を合併。多臓器不全で死亡した。

剖検所見：軽度の脾腫（180g）と食道静脈瘤が

あり、黄色混濁腹水を2600ml 認めた。肝臓は700g と萎縮し、表面は凹凸不整で深い切れ込みがみられた（ポテト肝）。剖面では、肝実質はびまん性に結節状で、所々に薄い線維性隔壁を認めた（Fig. 1）。肝硬変はなかった。

組織所見：肝実質には、細い線維性隔壁が多発し、肝細胞の過形成からなる結節形成がみられた（Fig. 2 A）。グ鞘は全般に低形成で、門脈枝の潰れが所々にみられ（Fig. 3 A）、肝実質にはヘルニア状に突出した異常血行路もみられた（Fig. 3 B）、グ鞘および肝実質に目立った炎症はなかった。中等大の門脈枝には陳旧な壁在血栓を認めた。線維性隔壁には部分的に太いものもみられ、同隔壁部ではエラストーシスが顕著で、また、門脈、動脈、胆管の骨格が残存してみられ、過去の虚血による肝細胞脱落が考えられた。肝細胞が膠原線維により取り囲まれた像もみられ、現在も肝の虚血が進行していることが示唆された。なお肺には、活動性動脈炎と肺実質の肉芽腫性病変を認めたが、肝臓には動脈炎や肉芽腫はなかった。

症例 2

死亡時78歳の女性。13年前に原因不明の肝硬変と診断され、通院加療を受けていたが、9年前からこれを放置。死亡の1ヶ月前、屋外で転倒、意識レベルが低下し、救急外来を受診。頭部 CT で左小脳出血と診断。採血上、進行した肝硬変があり、手術適応なしとされた。入院後、脳幹部圧迫、水頭症が出現し、また、肝性脳症も疑われた。溶血性貧血があ

り、輸血も施行された。意識レベルは回復に向かったが、浮腫、腹水、尿量減少が出現。全身状態が徐々に悪化し死亡した。肝炎ウイルスマーカーは陰性。

剖検所見：脾腫（390g）と食道静脈瘤を認め、黄色透明腹水が1300ml貯留していた。肝臓は500gと萎縮し、表面は凹凸不整でポテト肝を呈していた。剖面では、肝実質に結節形成がみられ、門脈には器質化血栓を認めた。

組織所見：肝実質には、不完全な線維性隔壁の多発、および肝細胞の過形成からなる結節形成を認めた（Fig. 2 B）。グリソン鞘には、門脈枝の潰れとエラストーシスを認め、小葉間胆管の消失や動脈の低形成も目立った（Fig. 4 A）。グリソン鞘の動脈には、不規則な壁肥厚、内腔の狭窄したものみられ（Fig. 4 B）、動脈壁や肝細胞に軽度のヘモジデリン沈着を認めた。拡張した毛細胆管には胆汁栓がみられた。結節の辺縁部等には著明な細胆管増生を認めた。

考 察

Wegener 肉芽腫症では、稀に肉芽腫性変化が主体の肝病変を合併するとされており、また、本例と類似した門脈域の線維化を呈した症例報告もある⁴⁾。p-ANCA と肝病変については、結節性動脈炎11例全例に壊死性肝動脈炎を合併したという報告もあり⁵⁾、症例1では、Wegener 肉芽腫症あるいはp-ANCA 陽性の自己免疫を基盤とした、門脈あるいは肝動脈の障害があり、肝実質の虚血性変化によりISCが形成されたという機序を考えた。症例2では、症例1と比較して小葉間胆管の消失が顕著であり、

また、門脈枝の潰れに加えてグリソン鞘の動脈壁肥厚、狭窄が目立ったことから、虚血によるISC形成、および胆管周囲血管叢の血流障害による小葉間胆管消失という機序も考えられた。

ISCは、我が国の通常型肝硬変分類（三宅分類）では乙'型肝硬変に近い概念と思われるが、今後、乙'型肝硬変も加えたISC症例を収集し、それらの成因やIPHとの異同について検討していきたい。

文 献

- 1) Y. Nakanuma et al.: Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996, 28: 195-204.
- 2) 中沼安二他：いわゆる Incomplete septal cirrhosis の病理学的検討. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成7年度研究報告書 p.21-23, 1996.
- 3) R. Sciote et al.: Incomplete septal cirrhosis: histopathological aspects. *Histopathology* 1988, 13: 593-603.
- 4) C. Boissy et al.: Wegener's granulomatosis disclosed by hepato-splenic involvement. *Gastroenterol Clin Biol* 1997, 21: 633-635.
- 5) T. Matsumoto et al.: The liver in collagen disease: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteries, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000, 20: 366-373.

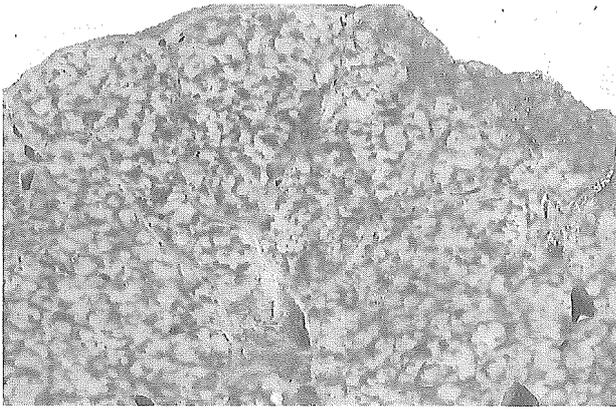


Fig. 1 肝肉眼像（症例1）。肝重量は700gと萎縮し、特に肝被膜下での萎縮が著明。薄い線維性隔壁がみられ、肝実質に過形成結節をみる。

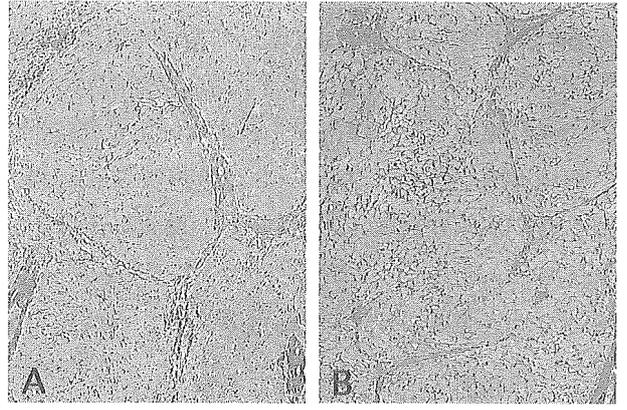


Fig. 2 薄い線維性隔壁に境された肝細胞の過形成結節をみる。鍍銀染色。A、症例1。B、症例2。

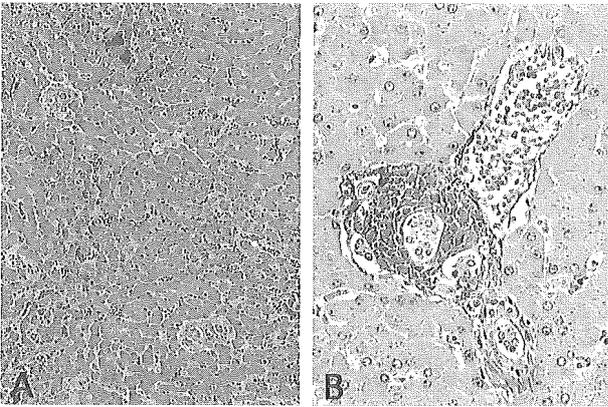


Fig. 3 症例1。A、門脈域は低形成性で、門脈枝の潰れをみる。HE染色。B、門脈域から肝実質にヘルニア状に突出した異常血行路をみる。Elastica Van Gieson染色。

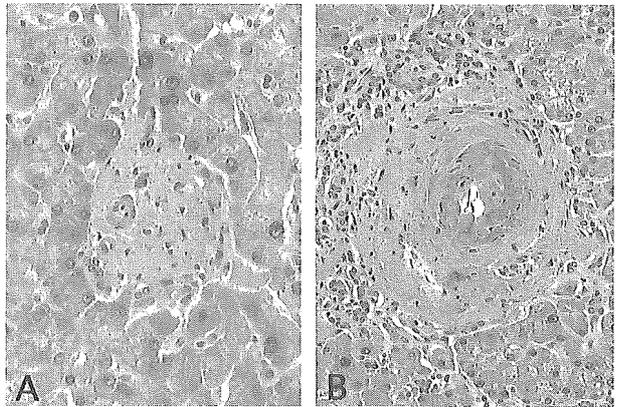


Fig. 4 症例2。A、門脈枝の潰れ、小葉間胆管の消失をみる。動脈も低形成性である。HE染色。B、門脈域には、壁が肥厚し内腔の狭窄した動脈もみられる。HE染色。

肝門部と肝末梢域での血行動態の差異：門脈血行異常症での検討

金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

中沼 安二

共同研究者

金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

澤田 星子、佐藤 保則

はじめに

特発性門脈圧亢進症（IPH）では、肝被膜下での肝実質の萎縮が目立ち、相対的に肝門部肝実質が保存される¹⁾。この現象は peripheral atrophy, central hypertrophy と呼ばれ、臨床的、肝画像学的にも注目されている。原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎、また肝外門脈閉塞症でも類似の現象が観察されている。しかし、この現象が発生する背景となる肝内の血行動態とその異常に関して不明な点が多く残されている。

さて、我々の組織計測学的な検討で、IPH では、肝被膜下では門脈枝の潰れがあるが、肝動脈血の増加はない。一方、肝硬変では門脈血の減少があるが、これを相補する様に肝動脈血の増加がみられる²⁾。この違いは IPH と肝硬変の基本的な肝血行動態を反映していると考えられる。なお、これらの疾患の肝門部あるいは肝中枢部（perihilar region）での変化は知られていない。これらの血行動態の変化を知るためには、perihilar region での解剖と循環系を詳細に検討する必要がある。

IPH にみられるこれらの現象を病理学的に解析するため、1) 正常肝での perihilar region での循環系、解剖学的所見を検討する、2) IPH を含め、肝内の血行動態の異常を示す疾患を用い、正常肝と比較して perihilar region での循環系、解剖学的所見にどのような変化がみられるかを検討する。まず、preliminary な検討として、典型的な正常肝と IPH の perihilar region を比較、検討した。

対象と方法

材料：IPH 剖検肝 3 例（2 例は門脈本幹に血栓形成を認めた）と正常剖検肝 3 例（いずれも、肝被膜下の萎縮を認めない）。

方法：IPH および正常肝の肝門部（perihilar region を含む）および肝被膜下から、2～3 個の肝標本を作成し、ホルマリン固定後パラフィン包埋を行い、HE 染色、EVG 染色、アザンマロリ染色を行い、組織学的に検討した。

結 果

正常肝：肝門部の結合組織に接して、小型の門脈域がみられた。これらの門脈域は、肝門部の胆管および肝動脈枝から直接派生している様に見えた (Fig.1)。また、中等大の門脈域が肝門部あるいは肝内の大型門脈域から直接派生し、これらは分岐を繰り返して、小型門脈域に移行していた。

IPH：肉眼的に、3 例全例において肝被膜下に萎縮を認めたが、perihilar region での萎縮は明らかではなかった (Fig.2)。組織学的にも、肝被膜下では萎縮が高度であった (Fig.3)。一方、perihilar region では、萎縮は進行しておらず (Fig.4)、また血栓形成を認めない例では、肝門部付近の小型門脈域には門脈枝の変化は軽度であった。一方、門脈本幹に血栓形成を示す例では、肝門部の小型門脈域や中等大の門脈域の門脈枝に狭小化や壁の肥厚

を認め、肝被膜下と同様の変化を認めた。

考 察

門脈、胆管、肝動脈は、肝門部から肝実質に入り、分岐を繰り返し、肝被膜下に達すると考えられている。しかし、その正確な分枝の形態、特に perihilar region での血行支配あるいは胆管支配に関しては未だ不明な点が多く残されており、教科書にも述べられていない。今回の正常剖検肝を用いた検討で、肝門部付近の肝実質には、肝門部の胆管、動脈からの分枝が直接、門脈域を構成して肝実質内に侵入し、支配していることが明らかとなった。

また、IPH では、病期の進行していない症例では、perihilar region の門脈枝に変化は乏しいが、進行した症例では肝末梢域の門脈枝と同じ変化を認めた。今後、perihilar region の血行動態の特徴を

肝門部肝実質内の小型門脈域内胆管、動脈、門脈の由来するかを中心に検討する。さらに、正常肝と病的肝の perihilar region での血行動態の違いを IPH と肝硬変を中心に検討する。

文 献

- 1) Nakanuma Y, et al. Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver. *Pathol Res Pract.* 2001;197:65-76.
- 2) Tsuneyama K, et al. Hepatic arterial increase fails to compensate for portal vein branch obliteration in idiopathic portal hypertension: a histological and morphometrical study (in submission).



図 1. 正常剖検肝の肝門部。肝門部から直接、小型の門脈域 (矢印) が肝内への分布する。HE 染色。



図 2. IPH 剖検肝。肝被膜下の萎縮が目立つが、perihilar region は比較的保存されている。肝門部の門脈本幹には血栓形成をみる。

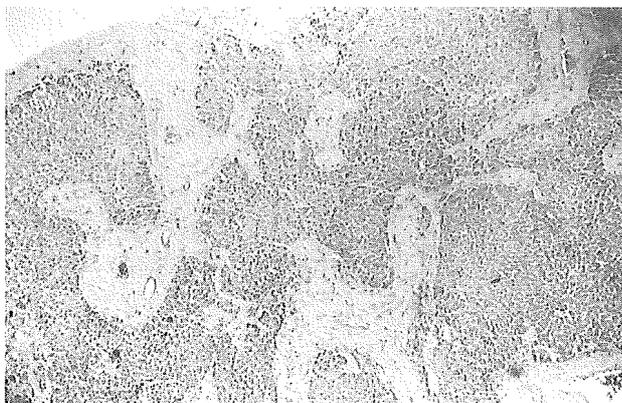


図 3. IPH の肝被膜下。門脈域には線維化がみられ、相互の接近が明らかで、萎縮が明瞭。HE 染色。



図 4. IPH の perihilar region。肝萎縮は軽度。門脈域では、門脈枝の狭小化を示すものと示さないものが混在している。

Endothelin antagonistによる門亢症胃粘膜下微小循環の変化

— In Vivo Microscopy による解析 —

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
甲斐 成一郎、松本 敏文

はじめに

門脈圧亢進症性胃症 (Portal Hypertensive Gastropathy: PHG) は門脈圧亢進症 (PHT) にしばしば認められる病態であり、門亢症患者の上部消化管出血の原因¹⁾となり、予後規定因子の一つと考えられている。PHG では様々な刺激に対する易傷害性²⁾や、粘膜傷害の治癒遷延³⁾が認められており、Endothelin (ET)⁴⁾やNitric Oxide (NO)^{5) 6)}などの関与が示唆されている。PHGの原因として胃壁の微小循環異常⁷⁾が言われており、胃粘膜血流量は増加している⁸⁾との報告が多くなされているが、減少している⁹⁾との報告もあり、いまだ一定の見解が得られていない。我々は門亢症ラット胃粘膜下の微小循環を In Vivo Microscope を用いて観察し PHG における微小循環異常の血行動態は active congestion を呈する hyperdynamic state であると報告した。この active congestion の原因物質として先にも述べた ET や NO の関与が考えられているが、今回我々は、ET-1に着目し、ET receptor antagonist による微小循環の変化を In vivo microscopy にて観察し、ET と PHG の関係について検討した。

対象と方法

5週齢の雄性 Sprague-Dawley (SD) Rat を用いて実験を行った。PHT ラットは門脈の2段階結紮法により作製し、対象群は開腹のみを行った sham

operation (SO) ラットとした。微小循環の観察は初回結紮の14日後に行った。Pentobarbital 50mg/kg 腹腔内投与にて麻酔後、気管切開、大腿動静脈 (平均動脈圧測定用) にカニューレションを行い、正中切開で開腹後、十二指腸を結紮し経口的に胃内へプラスチックチューブを挿入し頸部食道を結紮した。腸間膜静脈にカニューレションを行いマノメーターを用いて門脈圧を測定した。胃内へ空気を注入し胃壁を伸展させ、胃体中部前壁の5mm四方の漿膜筋層を丁寧に除去後、胃内の空気を自然脱気し、フルオレセインで標識した赤血球を静注後30分してから倒立式蛍光顕微鏡のステージに腹臥位にのせ、漿膜筋層を除去した胃壁の粘膜下の微小循環を高感度高速カメラで観察、録画した。ET receptor antagonist は ET の A、B それぞれの receptor に選択的なもの (ET-A antagonist: BQ-485、ET-B antagonist: IRL-1038) をそれぞれ500 μ g/kg 静注し、経時的に観察した。録画した画像を用いて動静脈径と血管内赤血球移動速度をコンピューター解析し、血管内血流量を算出した¹⁰⁾。

血管径は一本の血管につき5カ所を計測しその平均値を、赤血球速度は一本の血管につき5個のフルオレセイン標識赤血球の速度の平均値を使用した。なお、実験中は加温パットにてラットの体温を36℃前後に調節し、25ml/kg/h で生食を持続静注した。得られたデータの比較は PHT 群と SO 群間で t 検定、および repeated measure ANOVA を用いて行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

全身の血行動態は PHT 群と SO 群に差はなく、門脈圧は PHT 群 $19.6 \pm 1.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、SO 群 $10.9 \pm 1.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ と PHT 群が有意に高値を示した。Antagonist 投与による動脈圧、門脈圧の有意な変化は認めなかった。胃粘膜血管径は動脈径が PVL 群 $56.6 \pm 9.8 \mu\text{m}$ 、SO 群 $48.3 \pm 10.9 \mu\text{m}$ 、静脈径が PVL 群 $61.5 \pm 10.7 \mu\text{m}$ 、SO 群 $55.4 \pm 9.4 \mu\text{m}$ と共に PVL 群の方が有意に拡張しており、ET-A antagonist 投与により PVL 群にて動脈径・静脈径ともに更に拡張した。SO 群では有意な変化は認めなかった。また ET-B antagonist の作用による有意な変化も認めなかった (図 1)。血管内赤血球移動速度は動脈が PVL 群 $1.99 \pm 0.7 \text{ mm/s}$ 、SO 群 $1.88 \pm 0.5 \text{ mm/s}$ 、静脈が PVL 群 $1.1 \pm 0.3 \text{ mm/s}$ 、SO 群 $0.9 \pm 0.3 \text{ mm/s}$ と共に有意差はなく ET-A/B 両 antagonist 投与による変化は認めなかった (図 2)。血管径、血流速度より算出した血管内血流量は動脈で PVL 群 $49.0 \pm 18.1 \times 10^5 \mu\text{m}^3/\text{s}$ 、SO 群 $38.1 \pm 24.8 \times 10^5 \mu\text{m}^3/\text{s}$ 、静脈で PVL 群 $32.6 \pm 15.3 \times 10^5 \mu\text{m}^3/\text{s}$ 、SO 群 $22.1 \pm 9.6 \times 10^5 \mu\text{m}^3/\text{s}$ と共に PVL 群の方が有意に増加しており、ET-A antagonist 投与により血流量は有意に増加したが ET-B antagonist では有意な変化は認めなかった (図 3)。

考 察

門脈圧亢進症性胃症 (PHG) での胃粘膜血流については多くの報告がなされており⁷⁾⁸⁾⁹⁾、微小循環異常が PHG の病態の本質であると考えられている。この微小循環異常について我々は in vivo microscopy により門亢症ラット胃粘膜下の微小循環は、動脈および静脈の両者の血流量が増加した active congestion の状態であるとの知見を得ている。血流の増加は主に血管拡張によるものであり、血管作働物質の関与が考えられている。これまで、門亢症において Endothelin (ET)、Nitric Oxide (NO) などの血管作働物質の過剰発現が確認されており、これらの物質の阻害実験による胃粘膜傷害性の変化、胃粘

膜血流の変化についての報告がなされている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。今回我々は endothelin-1 に着目し、その receptor antagonist による微小循環の変化を観察したところ ET-A antagonist を作用させた場合、PVL 群において血管の有意な拡張をきたし、血流量の増加を認めた。SO 群では有意な変化を認めず、PVL 群において ET-1 が ET-A receptor にして作用していると考えられた。ET-B antagonist を作用させた場合、PVL 群において血管径がやや収縮したが有意な変化ではなく血流量にも変化は認めなかった。

以上の結果より、門亢症における ET-1 の増加は血管の拡張に対する regulator としての反応であると推測された。また ET-B antagonist による変化が認められなかったのは、ET-1 は ET-B receptor に作用し NO の産生を促し血管を拡張させるため、antagonist の 1 回投与だけでは変化が現れなかった可能性も考えられる。また ET receptor の発現の違いが antagonist の作用の違いとして認められた可能性も考えられる。

今後、門亢症胃粘膜における ET receptor の発現、NOS 阻害による微小循環の変化等を検討する意義があるものと考えられる。

結 語

門亢症ラット胃粘膜下において ET-1 は ET-A receptor を介して微小循環の regulation を行っていると考えられた。

文 献

- 1) McCormack 1985; 26: 1226-1232
- 2) Sarfer IJ, Soliman H, Waxman K, et al. Impaired oxygenation of gastric mucosa in portal hypertension: the basis for increased susceptibility to injury. Dig Dis Sci 1989; 34: 225-228
- 3) 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

4) Ohta M, Nguyen TH, Tarnawski A, et al. Overexpression of endothelin-1 mRNA and protein in portal hypertensive gastric mucosa of rats: A key to increased susceptibility to damage? *Surgery* 1997; 122: 936-942

5) Ohta M, Tanoue K, Tarnawski A, et al. Overexpression nitric oxide synthase in portal-hypertensive stomach of rats: A key to increased susceptibility to damage? *Gastroenterology* 1997; 112: 1920-1930

6) Baatar D, Kitano S, Yoshida T, et al. The role of nitric oxide in the inhibition of gastric epithelial proliferation in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1999; 30: 1099-1104

7) Kitano S, Inokuchi K, Sugimachi K, et al. Hemodynamic and morphological changes in the stomach of portal hypertensive rats. *Eur Surg Res* 1981; 13: 227-235

8) Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszman RJ. Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: A primary factor for

maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983; 244: G52-G57

9) Nishiwake H, Asai T, Sowa M, et al. Endoscopic measurement of gastric mucosal blood flow with special reference to the effects of sclerotherapy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 34-37

10) Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W, et al. Effect of endotoxemia on hepatic portal sinusoidal blood flow in rats. *J Surg Res* 2000; 89: 26-29

11) Sogni P, Moreau A, Gadano A, et al. Beneficial hemodynamic effects of Bosentan, a mixed ETA and ETB receptor antagonist, in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1998; 28: 655-659

12) Yokoyama Y, Warzyniak A, Baveja R, et al. Altered endothelin receptor expression in prehepatic portal hypertension predisposes the liver to microcirculatory dysfunction in rats. *J Hepatol* 2001; 35: 29-36

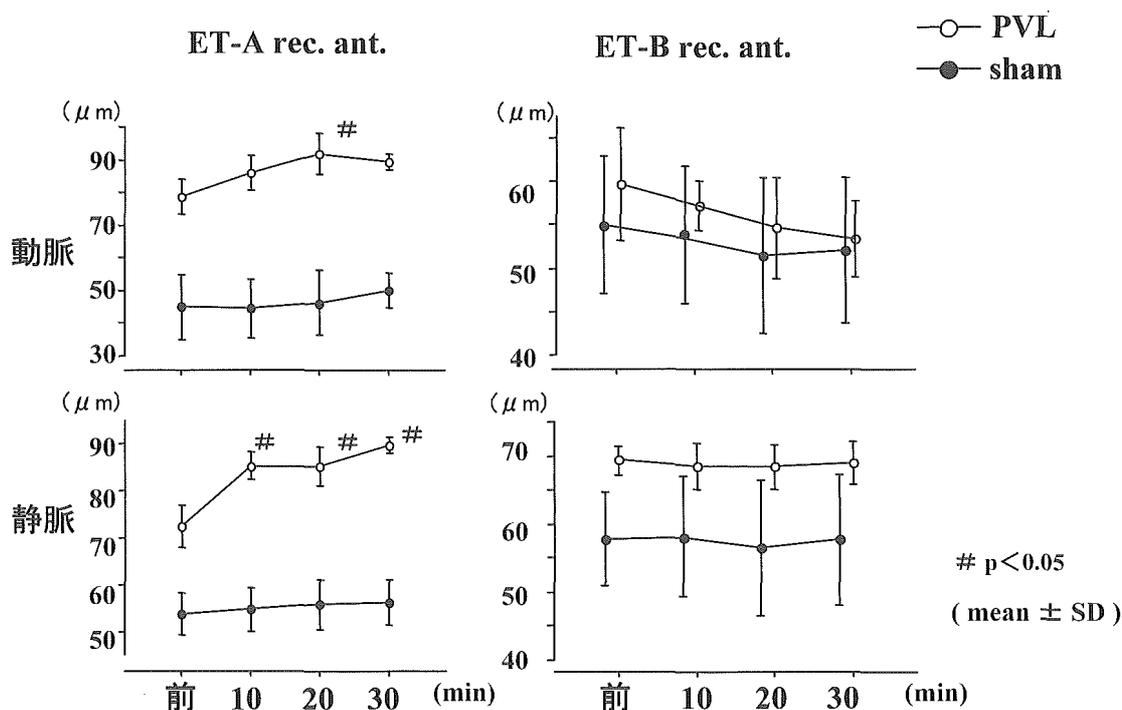


図1. 粘膜下血管径の変化

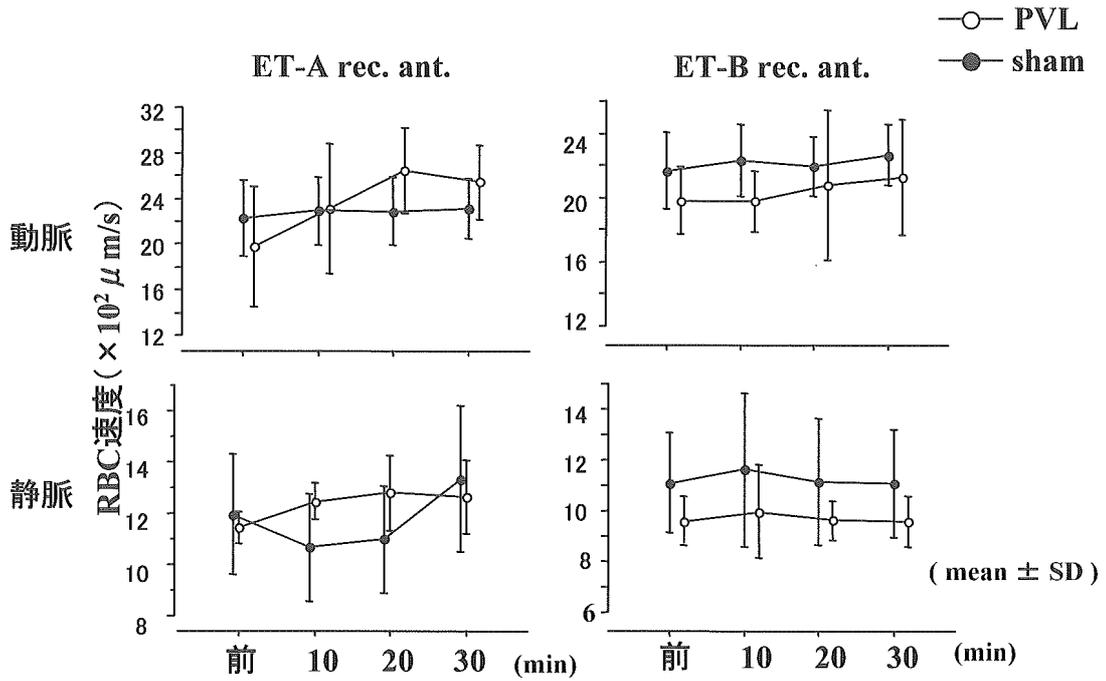
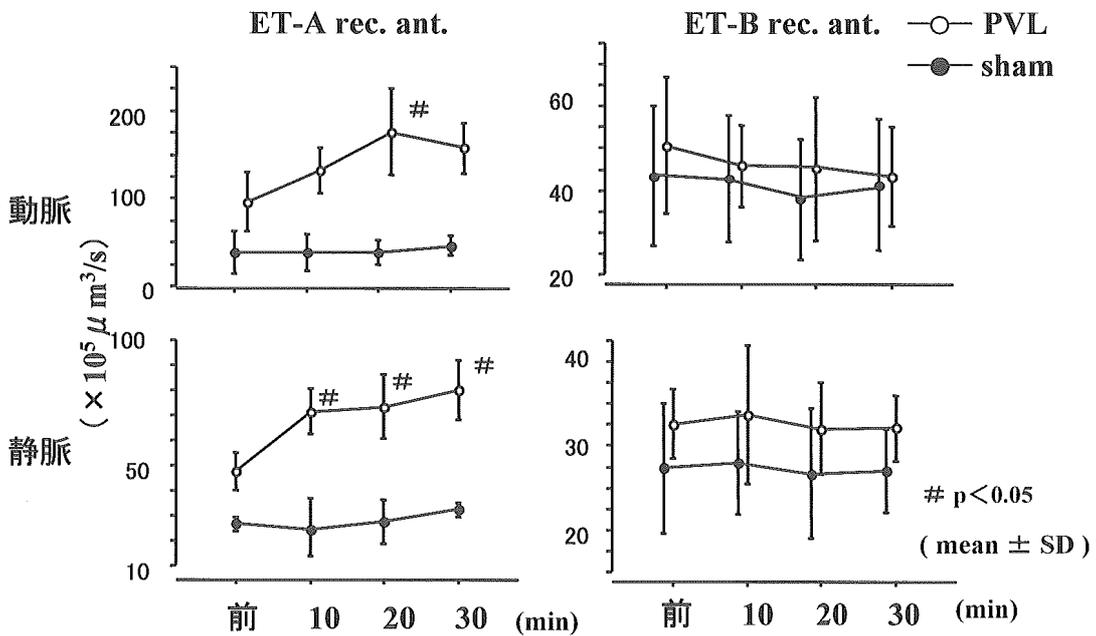


図2. 血管内血流速度の変化



※ 血流量 ($\mu\text{m}^3/\text{s}$) = $\pi \times$ 血管半径 (μm)² \times 血流速度 ($\mu\text{m}/\text{s}$)

図3. 血管内血流量の変化

門脈大循環短絡路の血行動態

— グルカゴン負荷時の変化について —

千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

松谷 正一

共同研究者

千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

秋池 太郎、丸山 紀史、KC スダムス

はじめに

門脈圧亢進症では、液性ならびに神経性の多くの血管作動性因子の異常が報告されている。このような血管作動性因子は、全身における循環亢進に加えて、門脈血流の増加や肝臓での微小循環調節を介した肝血管抵抗の変動など、門脈血行異常症の形成や進展増悪に深く関与することが知られている。これらの因子は、門脈大循環短絡路の血行動態にも影響を与え、食道胃静脈瘤の進展や静脈瘤出血に関与していることが予想されるが、その実態は未だ明らかではない。そこで、循環作動性因子がどのような変化を静脈瘤血行動態に及ぼすかを知ることは、静脈瘤出血機序の解明やその予知に貢献するものと考えられる。本研究では、循環作動性物質の食道静脈瘤血行動態への影響を明らかにする目的で、門脈血流増加作用が知られているグルカゴンを負荷した際の、食道静脈瘤血行路血流の反応性を検討した。

対象と方法

中等度（F 2）以上の食道静脈瘤を伴った門脈圧亢進症31症例を対象とした。基礎疾患は肝硬変29例、特発性門脈圧亢進症2例であった。静脈瘤内視鏡所見は、F 2：20例、F 3：11例、肝重症度（Child分類）は、A：9例、B：14例、C：8例であった。

検査は安静空腹時に施行した。計測は超音波ドプラ（東芝270A、380A、3.75MHzプローブ）を用い、門脈幹（PV, n=29）ならびに食道静脈瘤血行路と

して左胃静脈（LGV, n=31）での血管径、血流速度をグルカゴン負荷前後で求めた。なお、対象例での左胃静脈血流方向は、全例で遠肝性であった。また、血流速度は、平均変移周波数の時間平均から算出した。グルカゴン（NovoAS, Denmark）1 mgを肘静脈より注入し、計測は5-10分後に行った。対象例中6例では、左胃静脈において、継時的に（負荷前、負荷5分、10分、15分-20分）計測をおこなった。計測は、同一者が行い、検者の計測血の変動係数は、門脈幹で $10.2 \pm 6.8\%$ 、左胃静脈で $10.5 \pm 5.8\%$ であった（平均 \pm SD）。統計解析には、Student's t-test、Mann-Whitney U test、Linear Regression Analysisを用い、P値が0.05以下を有意とした。

結 果

グルカゴン負荷前後で、継時的に血流速度を計測した6例では、5例が負荷後5分で、1例が負荷後10分で最大の変化を示した（図1）。対象31症例の検討では、負荷前後の血管径は、門脈幹、左胃静脈とも有意な変化は見られなかった（PV: $12.5 \pm 1.5\text{mm} \rightarrow 12.3 \pm 1.6\text{mm}$ 、LGV: $5.7 \pm 1.7\text{mm} \rightarrow 5.8 \pm 1.7\text{mm}$ ）。血流速度の検討では、計測値の変動係数から、負荷前後での20%以上の変化を有意とすると、門脈幹では29例7例（24.1%）で増加が見られたのに対し、左胃静脈では31例中18（58.1%）で血流速度の増加が見られた。また、血流速度の変化率は、門脈幹に対し、左胃静脈で有意に高値であった（PV: $8.7 \pm 2.5 \rightarrow 9.2 \pm 2.4\text{cm/sec}$, $7.9 \pm 16.0\%$ 、LGV: 10.7 ± 3.1

→ 13.2 ± 3.6 cm/sec, $26.4 \pm 24.6\%$, 図2,3)。左胃静脈では、静脈瘤が高度になるほど、また、左胃静脈径が大きいほど、血流速度の変化率は低値であった(図4,5)。

考 察

門脈圧亢進症では、全身ならびに内臓での血流増加が見られ、門脈圧亢進症の形成や進展に關与する。内臓循環亢進には、多くの液性、神経性因子が複雑に關連する。血管作動性物質の中で、グルカゴンは、門脈血流の増加作用を有し、特に門脈圧亢進症の形成初期での循環亢進状態に關与するものと考えられている。グルカゴンは、生理的な血中濃度では、循環亢進を生じないが、消化管内視鏡検査時に用いるような薬理的な量を投与すると、内視鏡的に食道静脈瘤が増大することが報告されている。そこで、中等度以上の食道静脈瘤を有する門脈圧亢進症で、同様の負荷を行うと、肝臓へ流入する門脈血流に比べ、静脈瘤血行路である左胃静脈で血流が大きく増加した。肝内の門脈血管抵抗と門脈大循環短絡路の血管抵抗の差が、このような反応性の背景にあるものと考えられた。また、静脈瘤血行路の血流増加の程度は、血行路の発達程度により差がみられ、高度な静脈瘤あるいは静脈瘤血行路を有する例では、増加反応が鈍い傾向が見られた。グルカゴン負荷により、求肝性血流方向の左胃静脈血流が遠肝性に変化することが経験されることから、比較的発達程度の軽い静脈瘤血行路の方が、より高度に血流増加反応を示すようであった。門脈圧亢進症が高度になるほど、持続的な高グルカゴン血症の状態にあることから、グルカゴンに対する反応性が低下すること、また、静脈瘤血行路が発達するほど、高度な血流のために

血管の伸展性が限界に達し、新たな血流増加を受け入れられなくなることなどが、このような現象の背景として考えられる。血流負荷時の静脈瘤血行路の反応性が乏しいほど、より高度な門脈圧亢進症の状態になっている可能性もあるものと考えられた。静脈瘤血行路の血流変動の程度と静脈瘤出血との関連など、臨床的な意義に関しては今後の検討を要する課題である。

文 献

- 1) BassNM, Somberg KA. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. In Feldman M, ScharschmidtBF, SleisengerMH, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. Philadelphia; Saunders, 6th ed. 1998:1284-1309.
- 2) Matsutani S, Kimura K, Ohto M, Okuda K. Ultrasosography in the diagnosis of portal hypertension. In Okuda K, Benhamou JP, eds. Portal Hypertension. Tokyo; Springer-Verlag, 1991: 197-206.
- 3) Pak JM, Lee SS. Glucagon in portal hypertension. J Hepatol 1994; 20:825-832.
- 4) 板倉 勝, 松崎松平, 門坂利雄, 他: グルカゴンによる門脈血流増加作用にともなう食道静脈瘤内視鏡所見の変化. Gastroenterol Endosc 1987; 29:1715-21.
- 5) Matsutani S, Maruyama H, Sato G, et al. Hemodynamic response of the left gastric vein to glucagon in patients with portal hypertension and esophageal varices. Ultrasound Med Biol 2003; 29:13-17

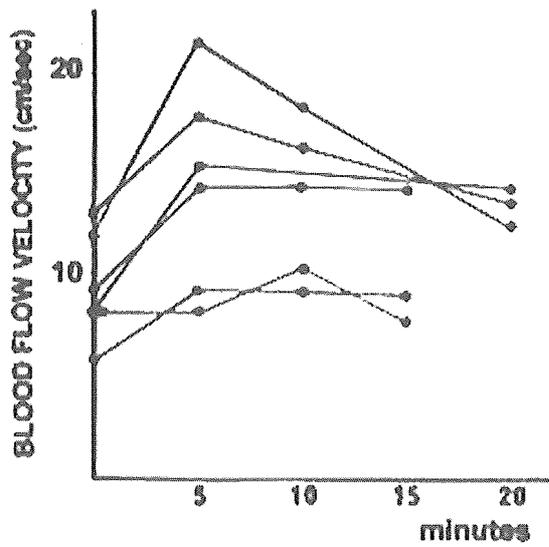


図1. グルカゴン負荷時の左胃静脈血流速度の連続的変化

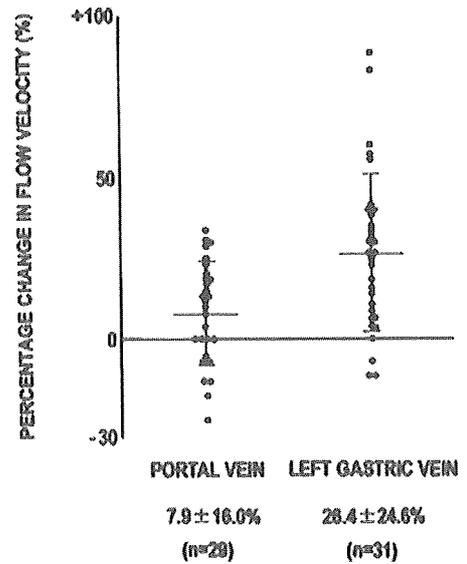
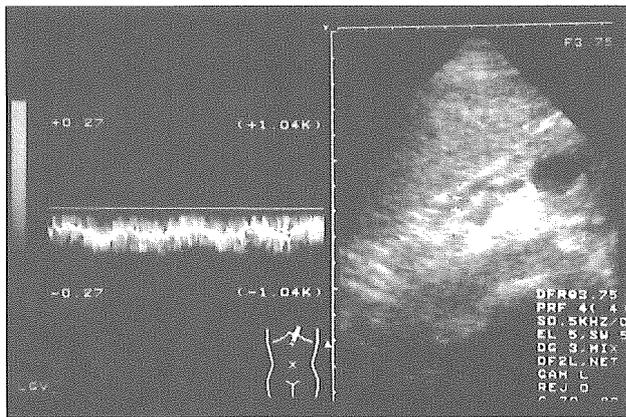
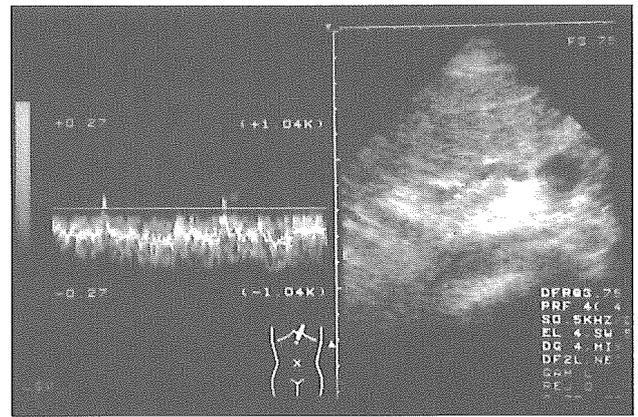


図2. グルカゴン負荷時の血流速度変化率



A



B

図3. グルカゴン負荷時の左胃静脈血流の変化

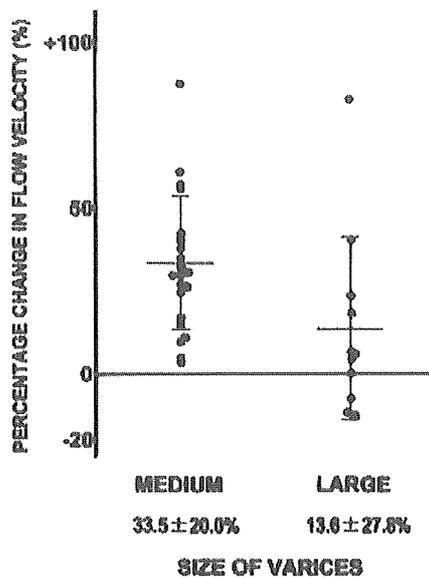


図4. 食道静脈瘤形態と左胃静脈血流速度変化率

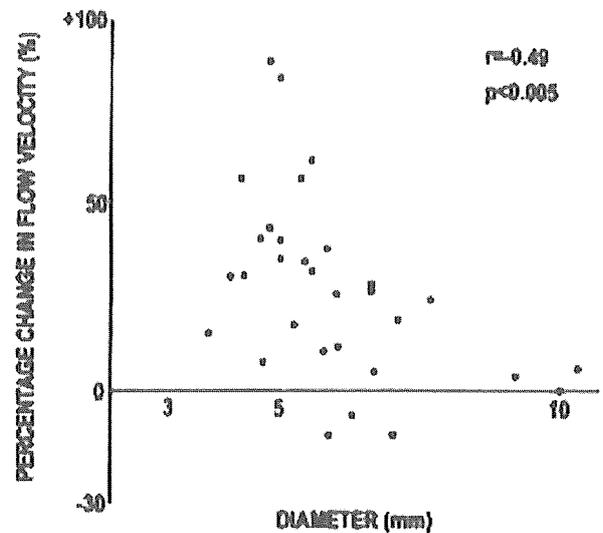


図5. 左胃静脈径と血流速度変化率

全国検体保存センター登録 IPH 症例の疫学解析 (計画)

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
廣田 良夫

共同研究者
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
田中 隆
大阪市立大学大学院医学研究科核医学
塩見 進

はじめに

門脈血行異常症 3 疾患、すなわち、特発性門脈圧亢進症 (IPH)、肝外門脈閉塞症 (EHO)、Budd-Chiari 症候群 (BCS) については、その病因や病態解明に必要な検体の確保のため、全国検体保存センターが設立された¹⁾。その登録は順調であるが、各症例についての疫学・臨床情報がなく、有効な解析が不可能である。そこで、IPH について、検体登録症例に係る疫学・臨床情報を郵送により収集し、生体試料からの情報との関連を検討する。

対象と方法

対象は 2002 年 8 月現在、全国検体保存センターに登録されている IPH 症例 95 例である。調査方法は、登録症例のあった施設に対し、疫学・臨床情報の収集を依頼する。調査票は、1998 年に実施した全国疫学調査 2 次調査に使用した調査票を一部修正したものを用いた。解析時における回収率は 42% (40/95) と低く、性別内訳は男性 12 例、女性 28 例であった。この 40 例を集計対象として、1998 年全国疫学調査の集計結果³⁾ と比較検討した。さらに、今回は、IPH の病態との関連が指摘されている connective tissue growth factor (CTGF) の血清レベル²⁾ が測定されている 20 例について、その関連を予備的に検討した。以上の集計および解析は Statistical Analysis System (SAS) ver. 8.2 を用いて行った。

結果および考察

1) 集計結果 —1998 年全国調査との比較—

登録時年齢は 58 ± 16 歳 (男 51、女 61) であり、1998 年調査時より平均 2~3 歳上昇していた。これは 1998 年全国調査の報告症例の多くが検体保存センターに登録されたことを示している。一方、確定診断時年齢は 51 ± 15 歳 (男 43、女 55) であり、全国調査と差はなかった。

発症前の既往歴では、腹腔内手術が 27% と最も高く、以下輸血歴 (25%)、脾摘出術 (8%)、肝炎 (6%) と続いた。いずれも全国調査と差はなかった。

発症前の嗜好品は、飲酒者が 16%、喫煙者が 22% であった。

診断時合併症では、食道静脈瘤が 67% と最も高く、膠原病 14% と続いた。他覚所見は、脾腫が 86% と最も高く、以下、貧血 (20%)、腹水 (11%)、腹壁皮下静脈怒張 (9%)、肝腫 (6%)、黄疸 (6%) と続いた。なお、上記合併症および所見はいずれも全国調査と差はなかった。

診断時血液検査成績を表 1 に示す。白血球数、ヘマトクリット、血小板数、および血清アルブミン値の減少がそれぞれ 66%、65%、83%、38% にみられた。一方、総ビリルビン値および ICGR₁₅ 値の上昇がそれぞれ 15%、46% にみられた。いずれも全国調査と同様の傾向がみられた。

診断時その他の検査所見を表 2 に示す。US、CT、MRI 所見では、脾腫大が 79% と最も多く、以下、肝の委縮・変形 (46%)、肝腫大 (13%) と続いた。

血管造影では、海綿状血管増生 3%、しだれ柳状所見 11%、肝静脈相互間吻合 11% であり、全国調査と同様であった。肝組織所見では、門脈枝の潰れが 37%、肝の線維化が 41%と比較的高頻度にみられた。

2) 血清 CTGF 値との関連

血清 CTGF 値の中央値 21ng/ml にて低値群 (21 ng/ml 未満)と高値群 (21ng/ml 以上) の 2 群に分けて、調査票の各項目との間の関連を検討した。解析対象が 20 例と少ないせいもあり、調査票の各項目と血清 CTGF 値との間で有意な関連がみられた項目はなかった。しかし、表 3 に示すように、低値群では肝性脳症の合併はなく、貧血のみられた症例も少なかった。また、脾腫のなかった 1 例は低値群であった。さらに、白血球数の低下のみられた症例が低値群では 50%であり、高値群の 70%に比し少ない傾向がみられた。いずれにしても解析対象数を増加させた上での詳細な検討の結果を待たねばならないであろう。

全国検体保存センターにおいて、IPH に関しては、血清のみでなく、肝および脾組織も保存されており、今後、血清 CTGF に限らず、様々な分析がなされることが予想される。しかし、その症例の基

本情報がない現状では、分析結果とリンクさせることができず、有効な解析ができない。そこで、疫学情報を収集すべく今回郵送にて収集依頼を行ったが、検体登録時期との時間的ギャップにより、返答率が極めて低かった。この解決のためには、検体登録時に疫学情報も同時に送ってもらうという、全国検体保存センターへの登録要領の再考が必要と思われる。

文 献

- 1) 杉町圭蔵、富川盛雅、起田桂志ほか：全国検体保存センターの現況．厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成 13 年度研究報告書 2002：32-33.
- 2) 塩見進、森川浩安、西口修平ほか：特発性門脈血行異常症の遺伝子異常に関する研究．厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成 113 年度研究報告書 2000：17-19.
- 3) 廣田良夫、田中隆、井出三郎ほか：門脈血行異常症全国疫学調査二次調査集計報告．厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成 12 年度研究報告書 2001：38-43.

表 1. 診断時検査成績

	正常	軽度減少	高度減少	不明
白血球数	12 (30%) 29%	25 (63%) 60%	1 (3%) 2%	2 (5%)
ヘマトクリット	12 (30%) 30%	16 (40%) 36%	10 (25%) 26%	2 (5%)
血小板数	5 (13%) 18%	19 (48%) 48%	14 (35%) 25%	2 (5%)
アルブミン	22 (55%) 52%	13 (33%) 31%	2 (5%) 6%	3 (8%)
ヘマトクリット	正常	軽度上昇	高度上昇	不明
総ビリルビン	32 (80%) 66%	4 (10%) 24%	2 (5%) 1%	2 (5%)
ICGR ₁₅	8 (22%) 19%	12 (32%) 31%	5 (14%) 7%	12 (32%)

各項目の上段が今回調査の n (%), 下段が 1998 年全国調査の%