

# Budd-Chiari 症候群に合併した肝細胞癌症例の検討

久留米大学病理学教室  
鹿毛政義

## はじめに

Budd-Chiari 症候群 (BCS) に肝細胞癌が合併することはよく知られている。BCS の肝細胞癌の合併頻度は、約40%と高率の報告もあるが、平成3年度の厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班の全国調査では、BCS 症例157例中10例、6.4%と報告されている。非癌部は大部分の症例で肝硬変と報告されているが、病理学的に詳細に検討された報告はなく、本症における肝癌の発癌機序は明らかにされていない。慢性うっ血性病変に肝炎ウイルスなど何らかの発癌因子が加重し発癌する可能性とともに、慢性のうっ血単独でも発癌の因子になりうる可能性がある。また、非癌部の肝線維化の状態を明らかにすることも、肝発癌を視野に入れた経過観察を行う上で重要と考えられる。今回、肝細胞癌を合併した BCS 症例のなかで、肝炎ウイルス・マーカー陰性の症例、すなわち肝炎ウイルスの関与がないと判断された症例について検討した。

## 症例 1

53歳、男性。1981年肝硬変、食道静脈瘤を指摘され、翌1982年に食道離断術および摘脾を施行された。その際輸血を受けた。手術時に施行された肝生検では、中心静脈から類洞にうっ血と拡張が認められた。以後近医で経過観察されていたが、1991年肝性脳症が出現。腹部超音波検査および腹部 CT 検査、下大静脈造影にて下大静脈の狭が認められ、BCS と診断された。腹部では肝を触知しなかったが、腹壁表在静脈の拡張がみられた。肝左葉 S 2 に径 3 cm の腫瘤を認め、精査の結果肝細胞癌と診断され、肝動脈塞栓療法にて治療された。肝細胞癌のコントロー

ルは良好であったが、肝不全のため約2年後に死亡した。飲酒歴なし。血清 HBsAg、HBcAb、HCV-Ag、HCV-RNA  $\phi$  S て陰性。

剖検所見：下大静脈は、肝静脈流入部直上で線維性の閉塞をきたしており、肝静脈の拡張を認めた。また、閉塞部直下から奇静脈への側副血行路を形成していた。肝臓は、重量1,250g、表面は、灰緑褐色で1~3 mm 大の結節状を呈し、剖面は、細結節状で左葉 S 2 に径1.5cm の黄褐色調の柔らかい結節性病変を認めた。病理組織学的に、結節性病変は、肝細胞癌で中等度分化、索状型であった。非癌部の肝組織はうっ血性肝硬変の所見を呈し、幅の広い間質を有する再生結節の形成を認めた。13年前の組織と比較して明らかに線維成分の増加が認められた。剖検肝、生検肝ともにウイルス肝炎を示唆する所見は認められなかった。

## 症例 2

65才、男性。20歳頃より腹壁静脈の怒張を自覚していたが放置していた。40才代、全身倦怠感や下腿の浮腫も自覚するようになった。44歳時、突然の吐血を来し、上下大静脈造影検査により BCS と診断された。肝性脳症のため入退院を繰り返していた。63歳時には肝細胞癌と診断された。肺高血圧の合併が認められた。肝性脳症を繰り返し、肝不全で死亡した。HBs 抗原、HCV 抗体はともに陰性で、抗核抗体をはじめとする自己抗体も陰性であった。

剖検所見(図1)：身長165cm、肝臓は重量1682g と腫大、肝部下大静脈は漏斗状に狭窄していた。肝細胞癌は中等度分化、索状型であり、巨大な腫瘤を形成していた。非癌部はうっ血性肝線維症を呈し、中心帯領域から線維が肝小葉内に進展し、小葉構築の改変が認められた。壊死炎症反応は認められなかった。

### 症例 3

80才、男性。肝腫瘍 (17×19mm) を指摘され精査入院。65才時に下大静脈の膜様閉塞と診断され、経過を観察されていた。腫瘍は低エコー、肝動脈造影にて腫瘍濃染像を呈した。肝細胞癌と診断されTAEが施行された。画像で奇静脈、半奇静脈の拡張が観察された。肝炎ウイルスA、B、C、D、EおよびGのマーカーは、免疫血清学的検索およびPCRによるウイルス遺伝子検索にても陰性であった。

肝針生検の組織像：非結節部は、中心帯領域の類洞は拡張し、小葉下静脈が癆痕様線維化により閉塞しうっ血性肝線維症を呈していた。血栓により閉塞した肝静脈の再疎通像も観察された。門脈域には著変を見ず、壊死炎症反応を欠いていた。うっ血性肝線維症と判断された。肝硬変の所見は認めなかった。肝細胞癌に対する生検は行われなかった。

### 症例 4

50才、カナダ人男性。40才に腹水、食道静脈瘤が認められ、画像検査にて肝静脈の閉塞が確認され、BCSの診断がなされた。以後、経過観察されていたが、肝細胞癌を合併したため、肝移植が施行された。HBs抗原、HCV抗体はともに陰性で、抗核抗体も陰性であった。

摘出肝の病理所見(図2)：肝細胞癌は、中等度分化、索状型であった。非癌部は、軽度のうっ血性肝線維症であり、中心静脈から軽度小葉内に伸展する線維化が観察された。旺盛な肝細胞の再生所見が観察され、これら再生肝細胞には軽度の異型がみられた。ウイルス肝炎を示唆する変化はなかった。

### まとめ

1) 肝炎ウイルスマーカー陰性の肝細胞癌を合併したBCSの4症例を検討した。2) 発癌までの病脳期間は約10から40年と長かった。3) 非癌部肝病変は、1例がうっ血性肝硬変、他はうっ血性肝線維症を呈していた。その内、1例の線維化は軽度であった。4) ウイルス肝炎を示唆する組織学的変化は認めなかった。

### 考 察

BCSの肝癌発生の機序について、BCSによる持続したうっ血が長年に亘り肝細胞壊死と再生をもたらし、発癌物質に対する肝細胞の感受性をより高めるのではないかと推測されてきた。南アフリカでは地域によりBCSに伴う肝癌の発生頻度が異なることから、環境に関連した発癌物質の関与が疑われている。また、ウイルス肝炎の関与についても議論のあるところである。今回の検討した症例は、肝炎ウイルスの関与がないと考えられ症例であり、非癌部は典型的な慢性うっ血性肝病変であった。慢性肝うっ血は単独で肝細胞癌のリスクファクターになりうる可能性が示された。また肝細胞癌は必ずしも肝硬変を基盤とせず、軽いうっ血性肝線維症の状態からも発生することが明らかになった。病脳期間が長いBCS症例では、うっ血性肝線維症の状態でも発癌のリスクがある銘記すべきであり、注意深い経過観察とともに肝静脈・下大静脈の閉塞を速やかに開存し、肝うっ血を解除することが肝要と考えられる。

謝辞：貴重な材料を提供して頂いた佐世保市立総合病院病理部、愛媛大学病理学教室に深謝します。

### 文 献

1. Okuda H, Yamagata H, Obata H, et al. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. *J Hepatology* 22; 1-9, 1995
2. 山口香苗、生野信弘、谷岡一ほか：13年後に肝細胞癌を合併したBudd-Chiari症候群の1剖検例 癌の臨床 44；909-913, 1998
3. 日浅 豪、兎玉光司、岡山英樹ほか：Budd-Chiari症候群による肝硬変に合併した肺高血圧症の1剖検例 呼吸と循環 46, 1247-1251, 1998
4. Kawaguchi T, Sata M, Ono N, et al. Budd-Chiari syndrome complicated by hepato-

cellular carcinoma with no evidence of infection with hepatitis virus: A case report. Hepato-Gastroenterology 46: 3237-3240, 1999

5. Tanaka M, Wanless I. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: Portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and

large regenerative nodule. Hepatology. 27; 488-496, 1998

6. Kew MC, McKnight, Hodgkinson J, et al. The role of membranous obstruction of the inferior vena cava in the etiology of hepatocellular carcinoma in Southern African blacks. Hepatology 9; 121-125, 1989

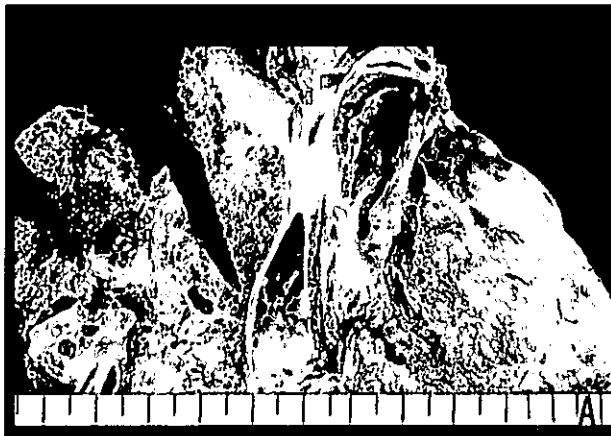


図1 (A) BCS の剖検症例の肝部下大静脈の漏斗状閉塞 (B) 肝細胞癌の組織像。(C) 非癌部の組織像。うっ血性肝線維症。(HE 染色)

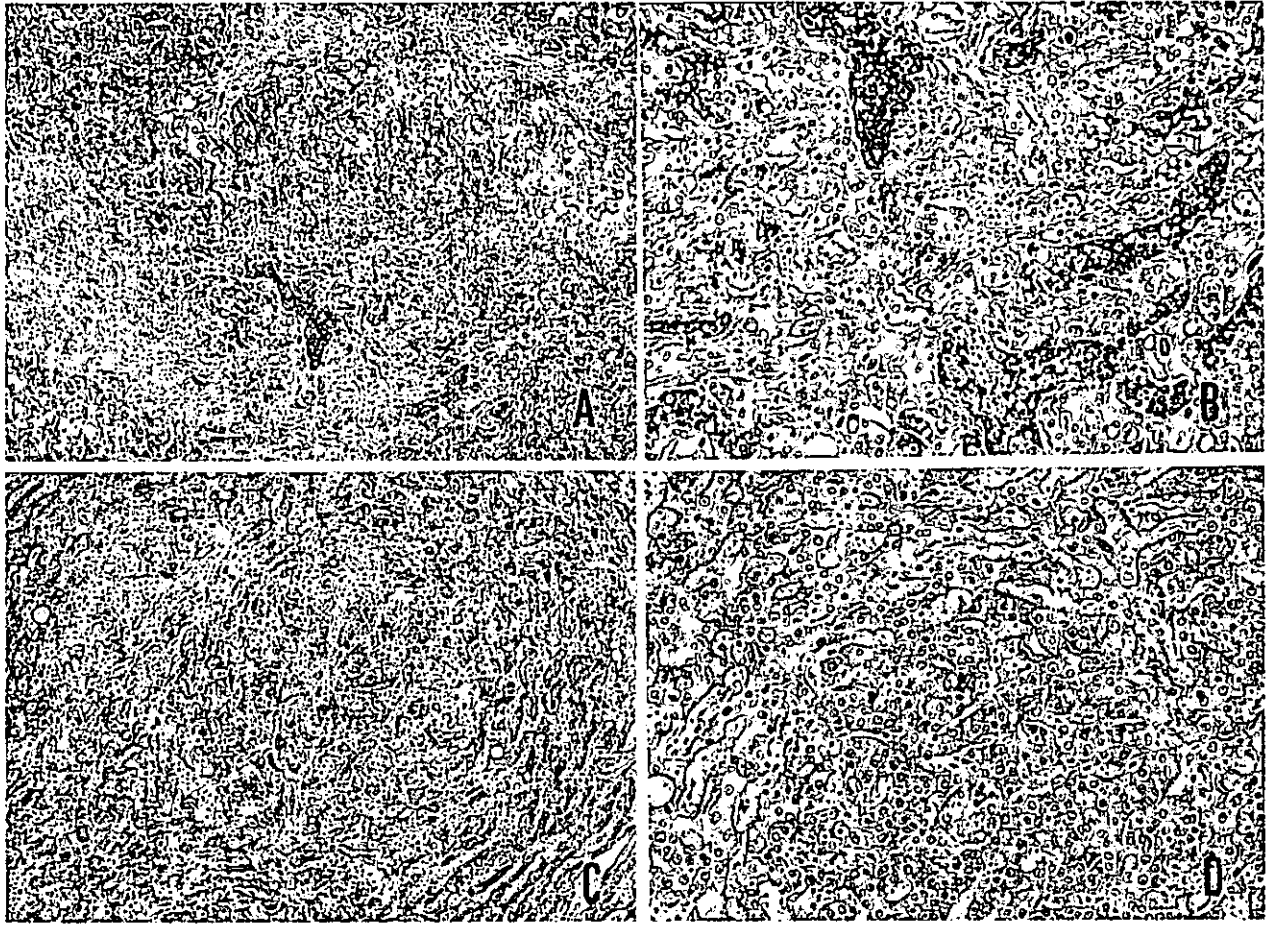


図2 (A) BCSの摘出肝の非癌部組織像。軽度の肝線維化。(B) うっ血による類洞の拡張。(C) 旺盛な肝細胞再生 (D) 軽度異型を呈する肝細胞 (HE 染色)

# 特発性門脈圧亢進症およびその類縁疾患剖検例の全国調査

— 胆管病変を中心に —

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、小坂一斗、佐藤保則

## はじめに

特発性門脈圧亢進症 (IPH) は、肝内小型門脈域での弾性線維の沈着を伴う線維化、小型門脈枝の潰れ、異常血行路の出現などを特徴とする非硬変性前類洞性門脈圧亢進症である。

さて、IPH において、肝内小型胆管の消失像を見ることが知られている。我々は今までに、著明な小葉間胆管消失像を伴う IPH 剖検例を 2 例経験している。私どもは、小葉間胆管の消失と肝内小型門脈枝の潰れには、共通の病的機序が関与しているとの仮定で研究を進めている。今回、著明な胆管消失像を伴う IPH 症例の概略を報告し、さらに、全国より IPH と診断された剖検例の収集を行い、その胆管消失像について検討した。

なお、肝内胆管は、肝動脈枝からの分枝である Peribiliary Vascular Plexus (PVP) と呼ばれる血管網により栄養されている。IPH 症例には門脈血流異常があり、肝内血行動態が変化していると考えられる。そこで今回、小葉間胆管消失と PVP の異常との関連性を観察、検討した。

## 方法・結果

### 1) 当施設で経験した胆管消失が高度な IPH 2 剖検例 (症例 1、症例 2)

症例 1 は 78 歳、女性。原因不明の肝硬変と診断されていた。小脳出血を契機とする循環不全により死

亡。剖検時、肝臓は 500g と萎縮し、脾臓は 390g、食道静脈瘤、腹水 1,300ml を認めた。組織学的には、肝の門脈域には強い弾性線維沈着が見られ、細かい線維性隔壁の形成も見られた (図 1 A)。小型門脈域では門脈枝の潰れとともに、胆管消失像が見られた (図 1 B)。

症例 2 は 53 歳、女性。糖尿病にて経過観察中、腹水や門脈圧亢進症状が出現した。肝不全、腎不全で死亡。剖検時、肝臓は 720g、脾臓は 290g で、食道静脈瘤、腹水 10,600ml を認めた。組織学的には、門脈域には強い弾性線維沈着が見られ、細かい線維性隔壁の形成も見られた (図 2 A)。小型門脈域では多数の胆管消失を見た (図 2 B)。

### 2) 全国各施設からの IPH 剖検例の収集

日本病理学会・剖検輯報データベースを用いて、1986 年 (昭和 61 年) ~ 1997 年 (平成 9 年) に剖検された全 412,189 例から、IPH (コード No. K766) をキーワードとして症例を検索した (日本病理学会剖検情報委員会の承認済み)。その結果、256 例 (約 0.06%) が抽出された。その中から、肝癌、肝炎・肝硬変などの合併例を除外し、96 例を選定した。IPH 症例の剖検例は、年平均 8 例であった。剖検時の年齢分布には、60 歳代にピークがあり、男女比は 3 : 7 と女性に多く、男性には 70 歳代に低いピークが、女性では 60 歳代にピークが見られた (図 3)。

該当症例の剖検施設に研究協力を依頼し、症例の収集を行った (現在までに 35 症例を収集済み)。HE 染色、EVG 染色等を行い、小型門脈域における小葉間胆管消失像の有無を中心に組織学的に検討した。

そのうち1例に、小型門脈域における著明な小葉間胆管消失像を認めた(症例3)。

症例3は77歳、男性。原因不明の肝硬変と診断されていた。食道静脈瘤破裂による大量出血を見、不整脈により死亡。剖検時、肝臓は1100g、脾臓は450g、食道・胃静脈瘤、腹水100mlを認めた。肝組織は、門脈域には弾性線維沈着を見、異常血行路も見られた(図4A)。小型門脈域には胆管消失像が見られた(図4B)。

### 3) 著明な胆管消失を伴った3例の観察 (PVPの観察を含む)

症例1-3において、約1/4~3/4の小型門脈域で胆管消失像を見た。胆管消失像を伴う門脈域には、弾性線維沈着が著明なものが多かった。

抗CD34抗体を用いて血管内皮の免疫染色を行い、PVPを同定した(図5)。著明な胆管消失像を見たIPH剖検肝3例において、小型門脈域のPVP数計測を行った。対照は、胆管消失像が目立たないIPH剖検肝4例(平均65.8歳(60-75歳)、すべて女性)、正常肝と診断された剖検肝5例(平均75.2歳(50-85歳)、男性2例・女性3例)を用いて、同様の計測を行った。著明な胆管消失像を伴った症例1-3と、対照としたIPH肝4症例、正常肝5例ともに、1, 2個のPVPを持つ小葉管胆管が半数以上であった。しかし、症例2、症例3においては、PVP数1, 2個の占める割合は、対照としたIPH肝、正常肝の平均と比較して、増加していた(図6)。

## 考 察

IPHおよびその類縁疾患である Incomplete septal cirrhosis (ISC)や Nodular regenerative hyperplasia (NRH)に、胆管周囲線維化、軽度の胆管炎、さらに胆管消失像を伴うことは、既に報告されている<sup>1)</sup>。IPHでは、組織学的には、門脈枝の潰れや門脈域の線維化が見られ、肝内の虚血機序が関与していると考えられ、IPHにおける胆管消失

には胆管虚血が関与しているのではないかと予測された。

現在、肝内胆管消失の機序は、免疫性、薬剤性、虚血性、感染性などの要因が知られている。このうち、虚血性の胆管消失として、Transcatheter arterial embolization (TAE)による変化が知られている。TAE後の門脈域では、胆管周囲の線維化、胆管壊死とともに、門脈枝の潰れや門脈域の線維化などが見られるが、これらの変化は動脈閉塞による虚血によると考えられている。そこで今回、肝内胆管を栄養するPVPに着目して、PVP数と胆管消失像の有無とに何らかの相関がないかを検討した。胆管消失像が著明な症例において、他の症例よりもPVP数が減少している印象を受けた。しかし、多数の胆管およびPVPを数えると、期待に反して目立ったPVPの減少は認められなかった。IPH症例では正常肝と比較して、門脈域内の小型血管は減少していたという報告や、門脈血流減少にもかかわらず、代償性に動脈血流が増加していないという報告がある<sup>2)</sup>。これらのことから、PVPが胆管消失に関与していると考えられ、今後、更なる検討が必要である。また、胆管消失像を伴う門脈域には、弾性線維沈着が顕著であった。この組織像が胆管消失および門脈枝の潰れにどのように関与するのかも今後の検討課題としたい。

## 文 献

- 1) Nakanuma Y, et al. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology*. 1996; 28: 195-204.
- 2) 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調査研究班 平成11年度報告書. 2000: 5-7

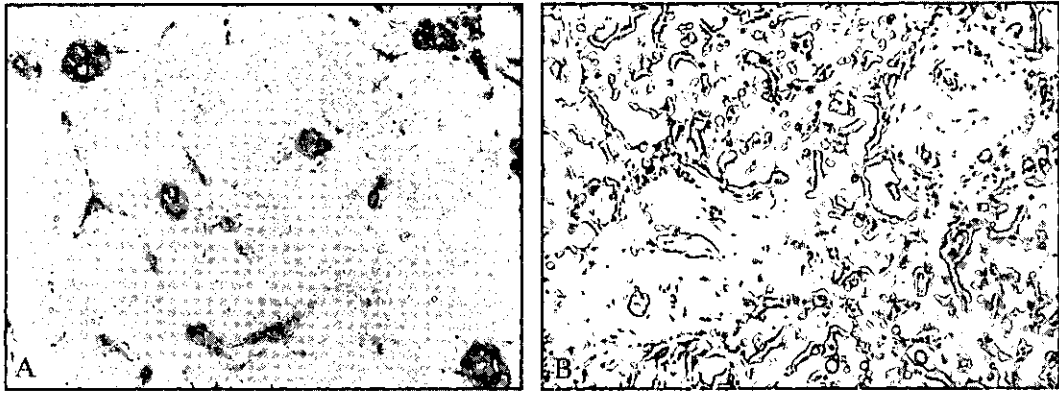


図1 症例1の組織像。A；EVG染色、B；HE染色

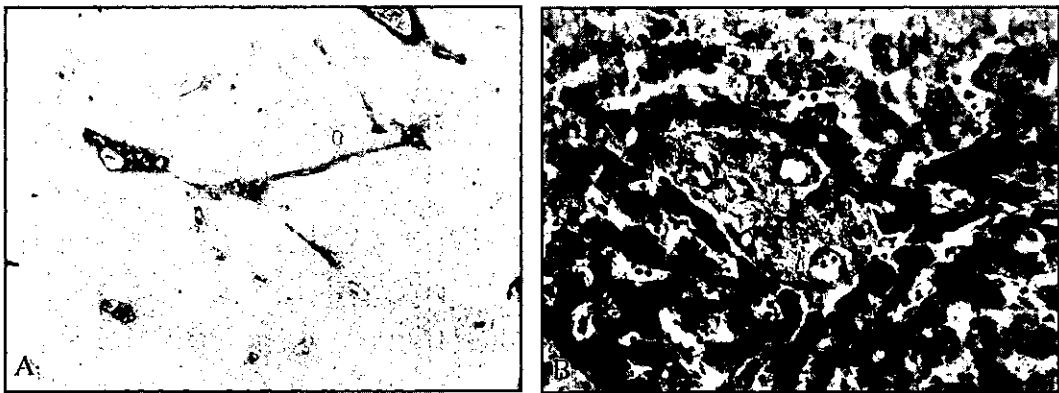


図2 症例2の組織像。A；EVG染色、B；HE染色

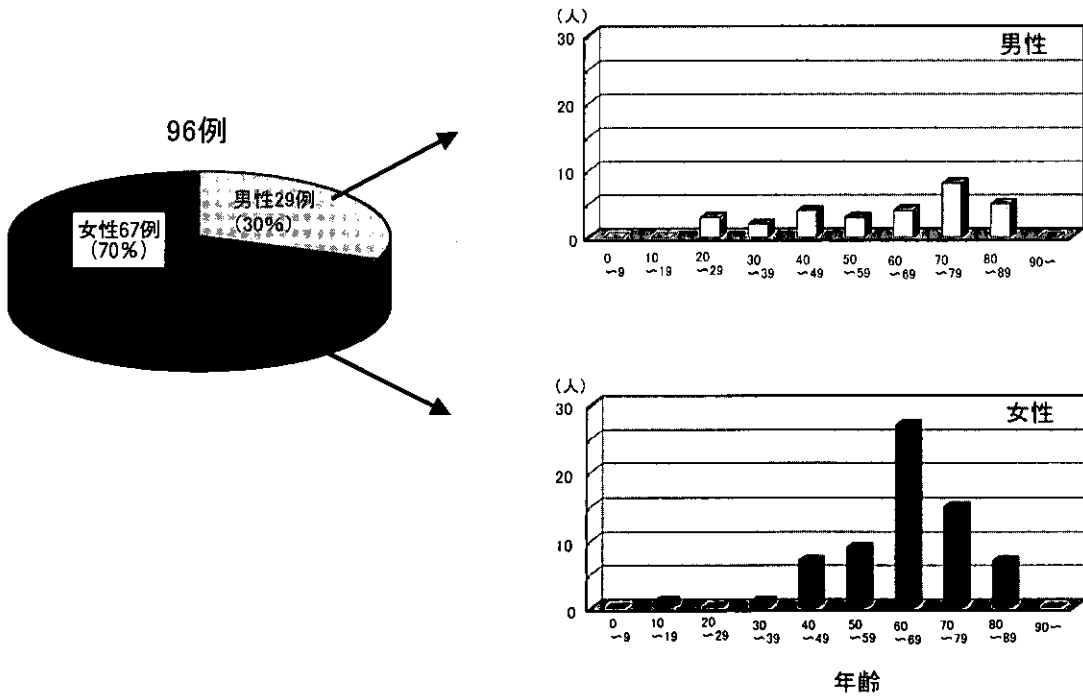


図3 該当96症例の男女比と年齢分布

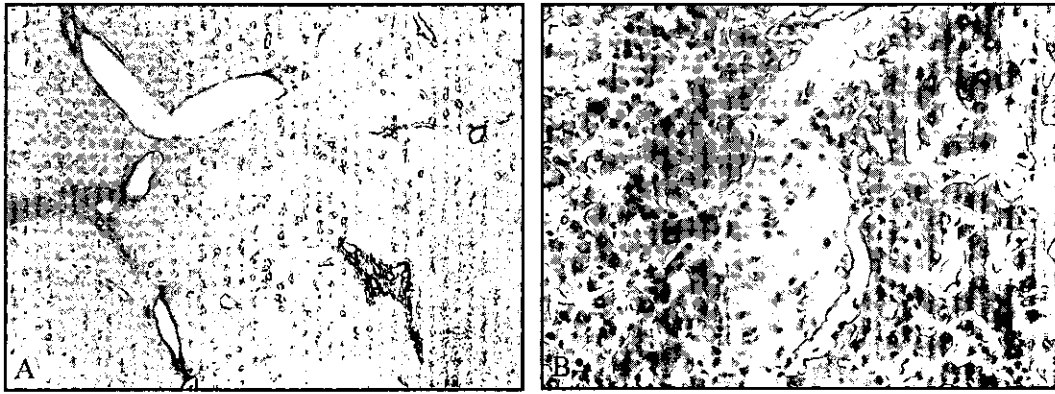


図4 症例3の組織像。A；EVG染色、B；HE染色

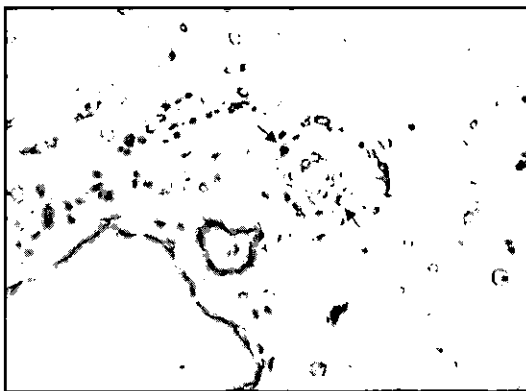


図5 抗CD34抗体によるPVPの免疫染色。矢印がPVP

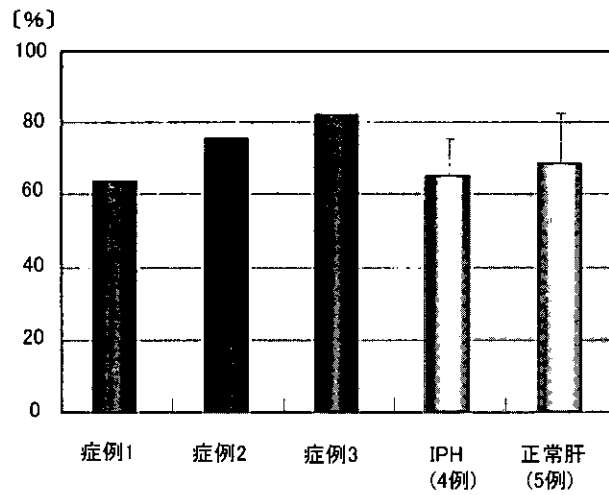


図6 小型門脈域でのPVP計測数における、PVP数1、2個の占める割合



# IPH の病期分類

## — 画像による推定と臨床応用の試み —

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  
小坂一斗、澤田星子、佐藤保則

### はじめに

特発性門脈圧亢進症 (IPH) は長年に及ぶ原因不明の前類洞性の門脈圧亢進を特徴とし、巨脾を伴う。また肝では肝内小葉門脈域の線維化と小型門脈枝の閉塞・狭窄を伴い、肝末梢域、特に肝小葉内への門脈血流の低下が必発する。そのため経過と共に、肝被膜下での肝実質の萎縮・脱落が進行し、次第に肝全体が萎縮すると考えられ、事実、IPH 肝は剖検時に高度の萎縮を示す例が多い。また、閉塞性門脈血栓塞栓が稀ならずみられ、特に剖検例で多い<sup>1)</sup>。IPH 例での門脈血栓塞栓は臨床的に肝機能低下や門脈圧亢進の急な増悪などをきたす重要な予後因子であり、門脈血栓塞栓は肝萎縮の進行した IPH 肝で発生しやすいとされている。これらの経験と成績より、IPH の病期分類を行い、IPH 患者を経過観察し、high risk 群を選定することは臨床的に意義があると考えられる。

我々は平成10年本学会において、剖検肝を用い IPH 肉眼的病期分類を提案した<sup>2)</sup>。すなわち肝全体および肝被膜下肝実質の脱落や萎縮がないものを stage I、肝全体に萎縮はないが肝被膜下肝実質の脱落や萎縮が見られるものを stage II、肝全体に萎縮が見られるものを stage III、門脈血栓塞栓があるものを stage IV とした(図1)。

今回この IPH の肉眼的病期分類が画像(造影 CT など)で判断できるかどうかを検討したので報告する。

### 対象と方法

IPH 肝11例、(平均55歳(36-75歳)、男女比2:9)と正常肝10例、(平均53歳(33-80歳)、男女比3:7)の臨床例。なお、今回検討した IPH 肝11例中、閉塞性門脈血栓塞栓を伴った例はなかった。

これらの患者の CT 画像を用い①肝被膜下の萎縮の有無、②肝全体の萎縮の有無を以下の如く計測し判断した。さらに放射線専門医5名が経験に基づき、CT 画像より①と②の所見を判断した。

①肝被膜下萎縮の計測による判定：門脈前上下枝(P5/8)分枝部あるいは門脈前上枝腹側枝分枝部(P8)を CT にて同定した。次いで下大静脈から各々の点までの距離を、下大静脈から肝表までの距離で除したものを peripheral atrophy index (%)とし、“肝末梢域の萎縮”の指標とした。

②肝全体の萎縮の計測による判定：患者の身長・体重を用い、標準肝容積( $\text{cm}^3$ ) =  $706.2 \times$  体表面積( $\text{m}^2$ ) + 2.4 にて算出され、この妥当性が Urata らにより確認されている<sup>3)</sup>。そこで肝 volumetry で求められた患者の肝容積を標準肝容積で除したものを volume index (%) と定義し、“肝全体の萎縮”の指標とした。

## 結 果

### 肝被膜下の萎縮の判定

#### ①放射線専門医の判定

IPH 肝11例中、肝被膜下に萎縮がないと判断された例は4例、萎縮があると判断された例は7例であった。また正常肝で萎縮があると判断された例はなかった。

#### ②peripheral atrophy index を用いた判定

P5/8分枝点から肝被膜までの距離を測定した結果、IPH 肝11例全体の peripheral atrophy index (P5/8) は $58.6 \pm 7.8\%$ であり、正常肝10例の平均 $51.5 \pm 7.4\%$ との間には有意差は認められなかった。しかし放射線科医が肝被膜下の萎縮があると判定した IPH 肝7例の平均 peripheral atrophy index (P5/8) は $60.8 \pm 7.4\%$ であり、正常肝10例の平均 $51.5 \pm 7.4\%$ との間に有意差を認めた ( $p < 0.05\%$ ) (図3)。P8腹側枝分枝点から肝被膜までの距離での検討では、IPH 肝11例全体の peripheral atrophy index (P8) は $68.1 \pm 8.2\%$ であり、正常肝10例の平均 $62.2 \pm 7.3\%$ との間には有意差は認められなかった。放射線科医が肝被膜下の萎縮があると判定した IPH 肝7例の平均 peripheral atrophy index (P8) は $70.1\% \pm 7.6\%$ であり、正常肝10例の平均 $62.2 \pm 7.3\%$ との間に有意差は認められなかった。

以上より、P5/8を用いた peripheral atrophy index が臨床応用可能と判断された。

### 肝全体の萎縮の検討

IPH 肝11例中、肝容積測定をし得た IPH 肝は5例であった。

#### ①放射線専門医の判定

5例中肝全体の萎縮があると判断されたのは2例であった。

#### ②volume index を用いた判定

5例の平均 volume index は $104.7 \pm 27.0\%$ であった。放射線科専門医に萎縮があると判定された2例の平均 volume index は $81.8 \pm 10.1\%$ であった(図4)。萎縮が見られないと判断された3例では $120.0 \pm 29.9\%$ であった。この2者において有意差は認め

られなかった。

### 具体的な画像の提示

図2に各 stage の典型的な CT 像を示す。病初期の IPH 肝では肝容積あるいは画像で見える範囲での門脈枝に異常は認められず、正常肝との区別は困難である(図2-a)。末梢門脈枝のつぶれが進行するにつれて、被膜下肝実質の萎縮・脱落が認められるようになり、画像上、中等度の門脈枝が被膜下近くに平行に走行する所見が認められる(図2-b)。さらに進行すると肝全体の容積の減少が認められるようになり(図2-c)、画像上硬変肝類似の変形を認める。

## 考 察

本研究では我々が平成10年に剖検肝を観察して作成した IPH 病期分類が臨床的に画像にて判定可能であるか検討した。なお本分類の基本は肝被膜下肝実質の萎縮、肝全体の萎縮、それに肝内外門脈での閉塞性血栓である。

肝被膜下の萎縮が画像で判断されれば本分類が臨床的に応用可能である。肝被膜下の萎縮の画像所見として、中等度の大きさの門脈枝あるいは肝静脈が接近する所見、あるいはそれらの脈管が肝表に接近する所見が考えられる<sup>4)</sup>。従来画像上、肝門側と肝末梢側の明確な境界が定義されていない。そこで今回、P5/8分枝点あるいはP8腹側枝分枝部を肝門側と肝末梢側の境界として用いた。つまり、肝被膜下の萎縮があるものは肝門側の代償性腫大と相まってP5/8分枝点あるいはP8腹側枝分枝点は末梢側に偏位すると予想される。これを定量化するために、下大静脈から各々の点までの距離を、下大静脈から肝表までの距離で除したものを peripheral atrophy index (%) とし、萎縮がある例ではこの値が高くなると考えられる。P5/8分枝点を用いた検討では、放射線専門医が肝被膜下の萎縮があると判定した IPH 肝7例と正常肝10例において有意な差が認められた。peripheral atrophy index (P5/8) が55%以上であれば放射線科専門医の判断と72.7% (8/11) で一致した。なおP8腹側枝分枝部の検討では正常肝と IPH 肝において有意差は得られなかつ

た。門脈枝は破格が比較的少ないとされており、特に右枝はCT画像（軸位断）に対して垂直に走行するため、同定が容易である。P5/8分枝部の同定は多少の解剖学的破格があるものの比較的容易であり、良好な結果が得られたと思われる。しかし、P8分枝のような末梢枝になると同定が若干困難であったため、コントロール群と有意差が得られなかったものと思われる。

次に、進行したIPH肝では肝全体の萎縮が認められる。この萎縮の程度は肝 volumetry により客観的に評価されると考えられる。今回肝容積測定ができたIPH肝は5例であった。近年のCTデータであれば肝容積のより正確な値の算出が可能である。volume index を用い90%未満を萎縮ありと判断したが、今回の検討では症例数が少ないためか、放射線科医が判断した萎縮肝と非萎縮肝の volume index に有意差は見られなかった。この値についてはさらに多くの症例での検討が必要である。

今回は門脈血栓塞栓を認めた症例はなかった。しかし、閉塞性の門脈血栓塞栓は造影CTで明瞭な造影剤欠損像として描出されるため、評価は容易と思われる。

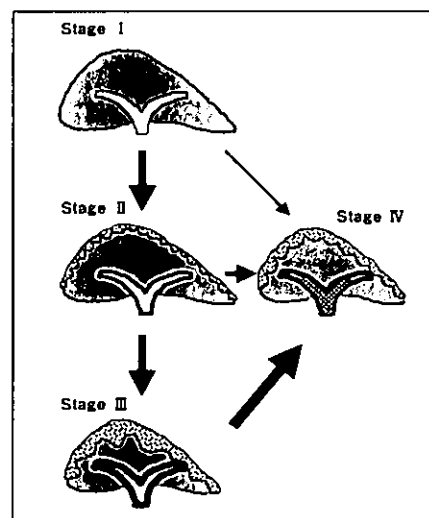
最後に画像を用いたIPH病期分類のフローチャート(案)を図5に示す。造影CTで門脈血栓塞栓が認められればstage IV、認められなければ肝全体の萎縮を評価する。volume index において90%未満であれば萎縮肝と判断し、stage III。90%以上であれば肝被膜下の萎縮を評価する。peripheral atrophy index (P5/8)が55%以上であれば肝被膜下の萎縮があると判断し、stage II、55%未満であれば肝被膜下の萎縮がないと判断し stage I と分類される。

IPHは比較的前後がよく、長期観察される病態である。しかし、萎縮が進行すると門脈血栓塞栓が発生しやすくなり、臨床症状が悪化し、死亡する例があるので慎重な観察が必要となる。IPHの病期分類を作成し、high risk 群を選定することでより慎重な経過観察あるいは早急な治療指針の決定がなされる。今回、臨床に上り可能な病期分類の応用を造影CTにて検討した。今後さらに症例を増やし、

本分類法の有用性について検討したい。

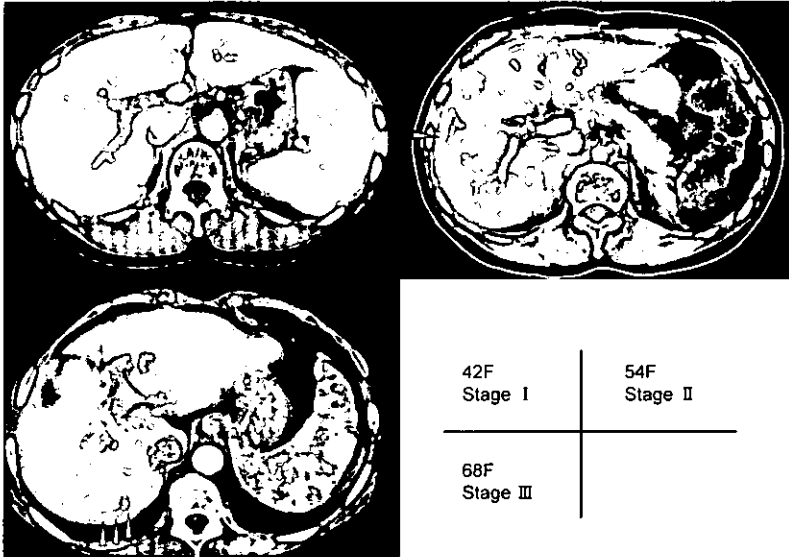
## 文 献

- 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) 中沼安二他：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 p.13-14, 1996
- 3) Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:1317-1321
- 4) Arai K, et al. MR imaging in Idiopathic Portal Hypertension. *Journal of Computer Assisted Tomography.* 1991; 15: 405-408.



- Stage I  
肝容積の減少はなく、肝被膜下肝実質の萎縮・脱落を認めないもの。
- Stage II  
肝容積の減少はないが、肝被膜下肝実質の萎縮・脱落を認めるもの。
- Stage III  
肝容積の減少を認めるもの。
- Stage IV  
肝の萎縮に関わらず、門脈血栓塞栓を認めるもの。

図1 IPH病期分類（文献1より引用）



- a. 42歳女性。造影 CT 門脈相。CT 上、肝に異常は認められない。stage I。
- b. 54歳女性。経動脈性門脈造影 CT。肝表に中等度の門脈枝が認められ、肝表に平行に走行している（矢印）。肝末梢の萎縮の所見と考えられる。肝全体の容積減少は認められない。stage II。
- c. 68歳女性。造影 CT 門脈相。肝表に中等度の門脈枝が認められ、肝表に平行して走行している（矢印）。肝全体の容積減少も認める。門脈一次分枝レベルの拡張を認めるが、門脈血栓塞栓は認められない。stage III。

図2 各病期のCT像

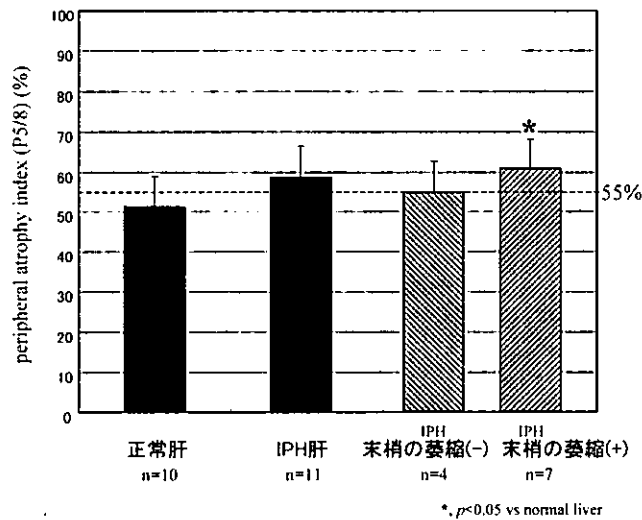


図3 肝被膜下の萎縮の評価結果

放射線科専門医が肝被膜下肝実質に萎縮があると判断した IPH 肝 7 例は正常肝とくらべ、有意に peripheral atrophy index が高かった。

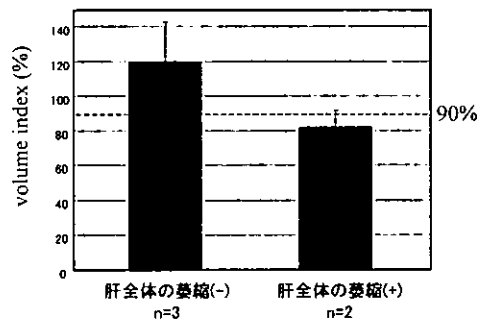


図4 肝全体の萎縮の評価結果

放射線科専門医が肝容積減少と考えられた 2 例はともに volume index 90%以下であった。

造影CTとIPH病期分類(案)

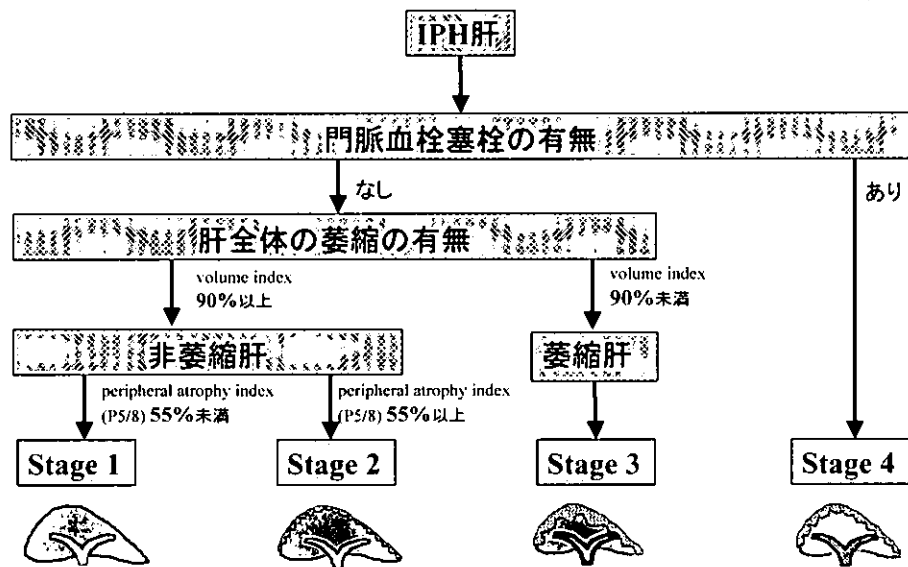


図5 造影CTによるIPH病期分類(案)

門脈血栓塞栓が認められれば stage IV、認められなければ肝全体の萎縮を評価する。volume index において90%未満であれば萎縮肝と判断し、stage III。90%以上であれば肝被膜下の萎縮を評価する。peripheral atrophy index (P5/R) を用い、55%以上であれば肝被膜下の萎縮があると判断し、stage II、55%未満であれば肝被膜下の萎縮がないと判断し stage I と分類する。

# 門脈圧亢進症性胃症の創傷治癒障害における PTEN 発現異常と治療への応用

九州大学大学院災害・救急医学  
橋爪 誠

共同研究者

九州大学大学院災害・救急医学  
津川康治、山口将平、小西晃造、川中博文  
九州大学大学院消化器・総合外科  
金城 直、堤 敬文、富川盛雅、前原喜彦

## はじめに

門脈圧亢進症性胃症 (portal hypertensive gastropathy : 以下 PHG) は、致死的な大量出血を引き起こす肝硬変症の主要な合併症で、以前より創傷治癒の遅延が指摘されているが、その機序は未だ解明されていない。

一方、PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) は、癌抑制遺伝子として知られ、Akt を抑制する機能を持つ。Akt は組織障害の治癒における細胞増殖、遊走、生存、血管新生に不可欠な因子であるため、PTEN も同様に癌のみならず、創傷治癒においても重要な役割を果たすとされている。

そこで、今回 PHG の創傷治癒障害における PTEN の発現異常およびその治療応用の可能性について検討した。

## 対象と方法

### 実験 1 (in vivo)

1) 8 週齢の雄性 Sprague Dawley ラットに対し、門脈二段階結紮による門脈圧亢進モデル (portal hypertension : PHT 群) と対照群として Sham 手術 (SO 群) を作成し、14 日目に両群に 70% エタノールを 2.0 mL 経口投与し、3、6、12、24 時間後に障害胃を摘出、以下の項目を検討した。

(1) Akt 活性

(2) PTEN 活性

(3) TNF- $\alpha$  蛋白発現

(4) 胃粘膜障害面積及び上皮再生率

2) さらに、11、13 日目に両群の半数に PI 3-kinase の促進因子である腫瘍壊死因子 TNF- $\alpha$  の中和抗体を投与し、上記項目につき検討した。

### 実験 2 (in vitro)

1) ラット胃粘膜上皮細胞 (RGM1) 及びラット胃粘膜内皮細胞 (RGMEC) における PTEN の発現を検討した

2) RGM1 における TNF- $\alpha$  投与に対する PTEN の発現誘導を検討した。

## 結果及び考察

### 実験 1 - 1)

(1) Akt 活性

Akt 活性は SO 群においては、エタノール障害後速やかに上昇し、エタノール投与 6 時間後にピークを迎えた。一方、PHT 群においては、エタノール障害前は SO 群に比べ有意に高いが、障害後は上昇せず低下した。

(2) PTEN 活性

PTEN 活性は SO 群においては、エタノール障害 6 時間後をピークに低下し、その後上昇した。それに対して、PHT 群において、障害前は SO 群に比

べ有意に低いですが、障害後は低下せず上昇した。

### (3) TNF- $\alpha$ 蛋白発現

PTEN、Akt の経路の上流にあたる TNF-a 発現は、PHT 群において SO 群よりも有意に増加しており、エタノール投与によりさらに増加した。

### (4) 胃粘膜障害面積及び上皮再生率

PHT 群において胃粘膜障害面積は SO 群に比べ有意に増加し、胃粘膜上皮再生率は SO 群に比べ、有意に減少した。

### 実験 1-2) TNF- $\alpha$ 中和抗体投与

TNF- $\alpha$  中和抗体投与により、PHT 群における Akt 活性低下、PTEN 活性上昇は、SO 群と同様のレベルまで改善された。また、胃粘膜障害面積、胃粘膜上皮再生率も SO 群と同様のレベルまで改善された。

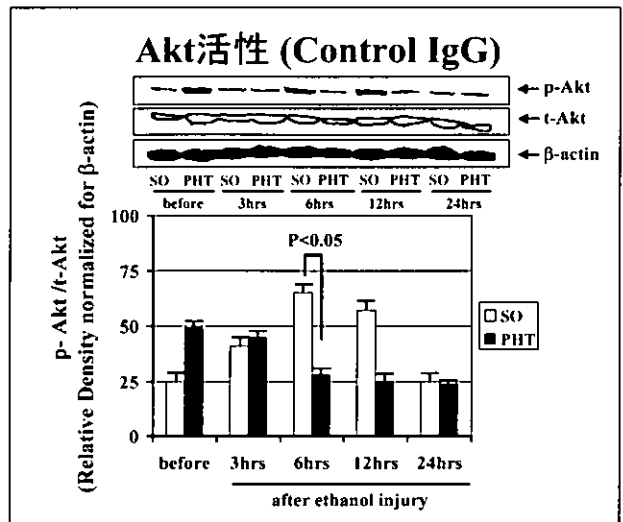
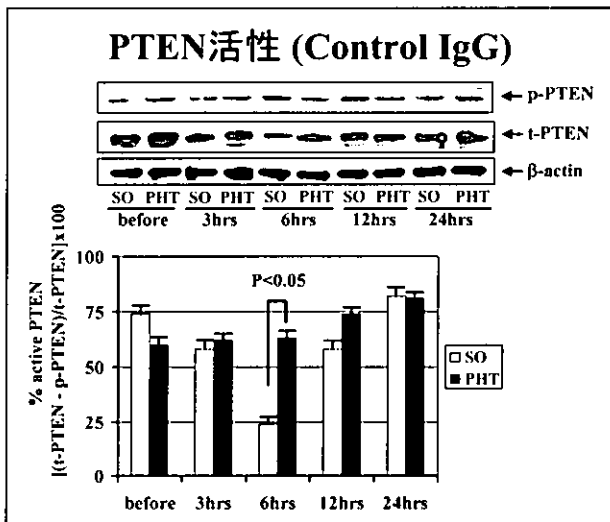
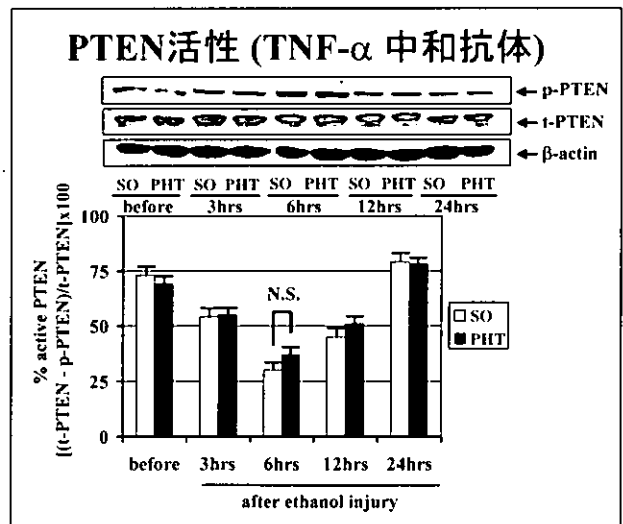
## 実験 2

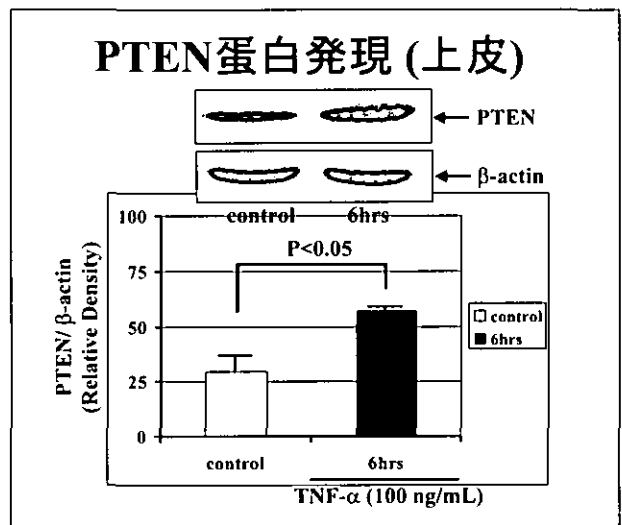
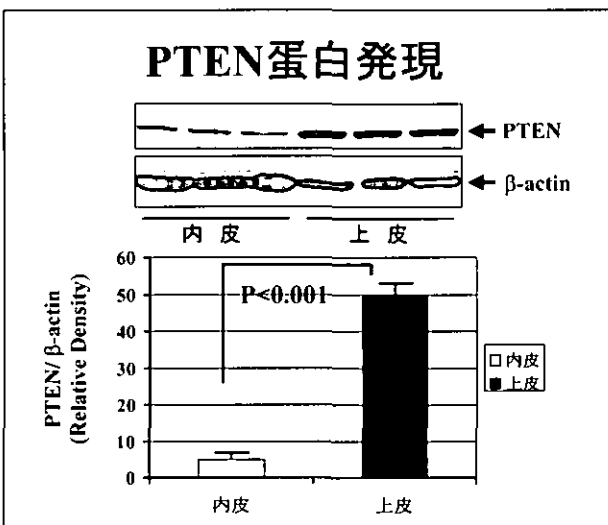
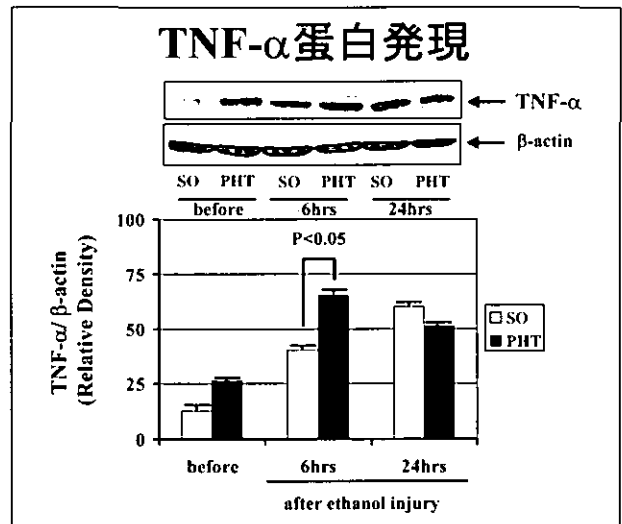
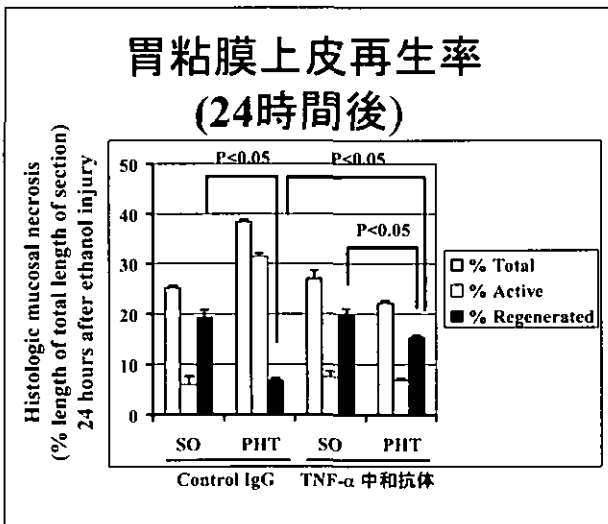
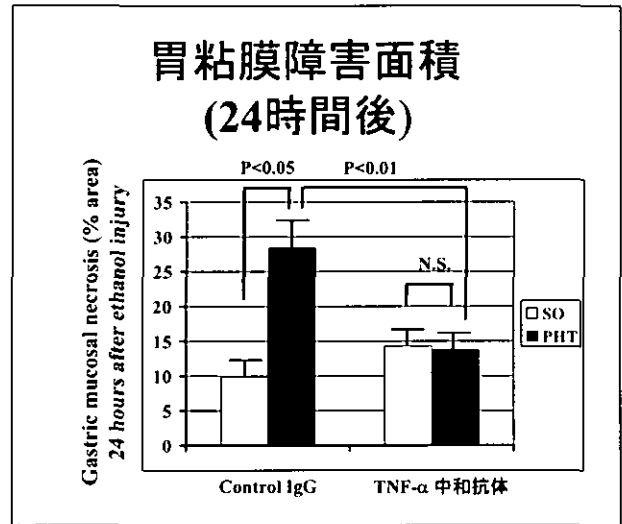
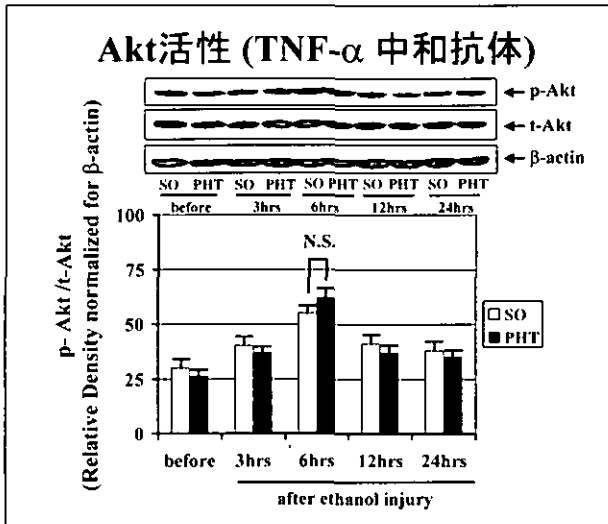
1) PTEN 蛋白発現はラット胃粘膜上皮細胞 (RGM1) においてラット胃粘膜内皮細胞 (RGMEC) に比べ10倍高値であった。RGM1 における TNF-a 投与に対する PTEN の発現誘導を検討したところ、recombinant TNF-a の投与により、胃粘膜上皮の PTEN 蛋白発現は、6 時間後に上昇を認めた。

以上の結果より、PHT 群の PHG 胃粘膜創傷治癒遅延は PTEN の活性上昇による Akt 活性の低下が関与している可能性が示唆された。Akt は組織障害の治癒における細胞増殖、遊走、生存、血管新

生に不可欠な因子であるため、Akt の低下がひいては創傷治癒遅延を引き起こす。また、PTEN は、癌抑制遺伝子として知られ、Akt を抑制する機能を持つため、創傷治癒においても重要な役割を果たす。PHG 胃粘膜ではこの PTEN の上昇が Akt 活性低下の一因と考えられる。

PHT 群の PHG 胃粘膜は TNF- $\alpha$  蛋白発現が持続的に上昇しており、エタノール投与によりさらに発現が上昇する。これがその下流にあたる PTEN 活性上昇を引き起こしている可能性が考えられる。そのため、TNF- $\alpha$  中和抗体投与で、PHT 群における PTEN 活性、ひいては Akt 活性が改善し、エタノール障害後の胃粘膜障害面積および胃粘膜上皮再生率が改善された。TNF- $\alpha$  中和抗体投与は、今後 PHG 胃粘膜に対するあらたな治療応用の可能性が示唆される。







# ラット門脈圧亢進症胃粘膜における Endothelin receptor の発現と局在について

大分大学第一外科  
北野正剛

共同研究者  
大分大学第一外科  
甲斐成一郎、太田正之、富永昌幸、松本敏文

## はじめに

門脈圧亢進症性胃症 (portal hypertensive gastropathy) において、胃粘膜血管の形態的・機能的異常がその病態に深く関わっていると考えられている<sup>1)</sup>。また門脈圧亢進症(PHT)において血管作動物質である endothelin(ET)および ET receptor の発現増加が認められているが<sup>2)</sup>、PHT 胃粘膜における ET receptor の発現と局在については明らかではない。

そこで、我々は PHT 胃粘膜における ET receptor の発現およびその局在について検討した。

## 対象と方法

5 週齢の雄性 Sprague-Dawley 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<sup>3)</sup>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。14 日後に門脈圧、平均動脈圧を測定し、各ラットより胃を摘出、組織を新鮮凍結標本およびホルマリン固定標本として保存した。凍結組織より Isogen を用いて RNA を抽出し RT-PCR 法にて ET-A receptor (ET<sub>A</sub>R) および ET-B receptor (ET<sub>B</sub>R) の発現を半定量した。また両 receptor の局在を抗 ET<sub>A</sub>R 抗体、および抗 ET<sub>B</sub>R 抗体 (IBL、群馬、日本) を用いた免疫染色法にて検討した。両群間の比較は Student t-test にて行い、 $p < 0.05$  を有意差有りとした。

## 結 果

門脈圧は PHT 群  $19.6 \pm 1.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、SO 群  $10.9 \pm 1.2 \text{ cmH}_2\text{O}$  と PHT 群で有意に高値であり ( $p < 0.05$ )、平均動脈圧は PHT 群  $109 \pm 2 \text{ mmHg}$ 、SO 群  $122 \pm 5 \text{ mmHg}$  と PHT 群が有意に低下していた ( $p < 0.05$ ) (表 1)。RT-PCR による ET<sub>A</sub>R mRNA、ET<sub>B</sub>R mRNA の半定量の結果、ET<sub>A</sub>R mRNA は PHT 群において SO 群に比べ有意に発現が増加していた ( $p < 0.05$ ) (図 1)。それに対し ET<sub>B</sub>R mRNA の発現は両群間に有意差を認めなかった。免疫染色による両レセプターの胃粘膜における発現の局在を検討したところ、ET<sub>A</sub>R は PHT 胃粘膜の表層から深層の毛細血管内皮および胃粘膜上皮に発現がみられ、粘膜下の血管内皮・血管平滑筋、さらに固有筋層にも発現がみられた (図 2)。ET<sub>B</sub>R は粘膜深層の毛細血管内皮および粘膜下の血管内皮・血管平滑筋に発現を認め、粘膜表層での発現はわずかし認められなかった (図 3)。

## 考 察

PHT 胃粘膜における血管の形態的变化についての報告はこれまでもいくつかなされている。当教室の北野は、肝硬変ラットの胃壁の血管形態について粘膜から粘膜下層の静脈系は capillary を含めて拡張していたと報告している<sup>4)</sup>。市川らは電子顕微鏡にてさらに詳細に検討し、門脈結紮法にて作成した

PHT 群において漿膜から粘膜の集合静脈まではコントロール群に比べ有意に拡張していたが、粘膜の毛細血管は逆に狭小化していたと報告している<sup>5)</sup>。

今回の我々の結果では ET<sub>A</sub>R は粘膜表層の毛細血管内皮および胃粘膜上皮に発現し、粘膜深層の毛細血管内皮および粘膜下の血管内皮・血管平滑筋では ET<sub>A</sub>R および ET<sub>B</sub>R の発現が認められていた。このことは ET の作用として粘膜表層では ET<sub>A</sub>R を介する血管収縮を、また粘膜深層から粘膜下では ET<sub>B</sub>R を介して nitric oxide の血管拡張を促進していると考えられ、PHT 胃粘膜の血管形態の変化に ET が関与していることを示唆した。また、ET<sub>A</sub>R antagonist により、PHT ラット胃粘膜のエタノールによる傷害が抑制されるとの報告があり<sup>6)</sup>、ET は ET<sub>A</sub>R を介して粘膜表層の血管形態の変化だけでなくその易傷害性にも関与していると考えられる。さらに我々が以前報告した各 receptor antagonist を用いた PHT 胃粘膜微小循環の検討<sup>7)</sup>において、ET<sub>A</sub>R antagonist によって PHT ラット胃粘膜基底部の血管が拡張、血流量が増加しており、門脈圧亢進症および PHT 胃粘膜において ET<sub>A</sub>R はその病態に深く関与していると考えられた。

## 結 語

PHT 胃粘膜において ET receptor は粘膜血管の形態的变化に深く関与していると考えられた。

## 参考文献

- 1) Tarnawski AS, Sarfeh IJ, Stachura J, *et al.* Microvascular abnormalities of the portal hypertensive gastric mucosa. *Hepatology* 1988; 8: 1488-94.
- 2) Ohta M, Pai R, Kawanaka H, *et al.* Expression of endothelin-1, and endothelin A and B receptors in portal hypertensive esophagus of rats. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 57-67.
- 3) Sarfeh IJ, Tarnawski A, Malki A, *et al.*

Portal hypertension and gastric mucosal injury in rats. Effects of alcohol. *Gastroenterology* 1983; 84: 987-93.

- 4) Kitano S, Inokuchi K, Sugimachi K, *et al.* Hemodynamic and morphological changes in the stomach of portal hypertensive rats. *Eur Surg Res* 1981; 13: 227-35
- 5) Ichikawa Y, Tarnawski A, Sarfeh IJ, *et al.* Distorted microangiarchitecture and impaired angiogenesis in gastric mucosa of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1994; 106: 702-8.
- 6) Ohta M, Nguyen TH, Tarnawski AS, *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: 936-42.
- 7) 北野正剛、甲斐成一郎、松本敏文 Endothelin antagonist による門亢症胃粘膜微小循環の変化—In Vivo Microscopy による解析—厚生労働省特定疾患 門脈圧異常症調査研究班 平成14年度研究報告書 平成15年3月 27-30

表1 ラット血行動態

	平均動脈圧 (mmHg)	心拍数 (bpm)	門脈圧 (cmH <sub>2</sub> O)
PVL	109 ± 2*	430 ± 20.2	19.6 ± 1.2*
SO	122 ± 5	446 ± 10.6	10.9 ± 1.2

(mean ± SE)  
\* p < 0.05

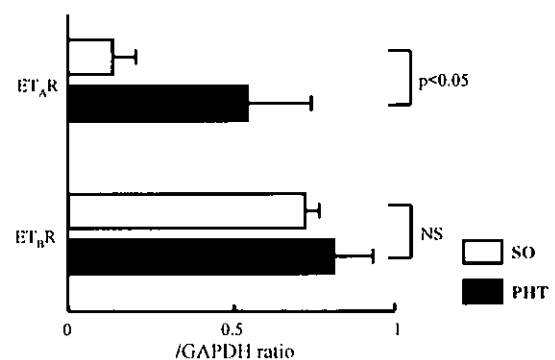


図1 ET<sub>A</sub>RおよびET<sub>B</sub>R mRNA発現(半定量)

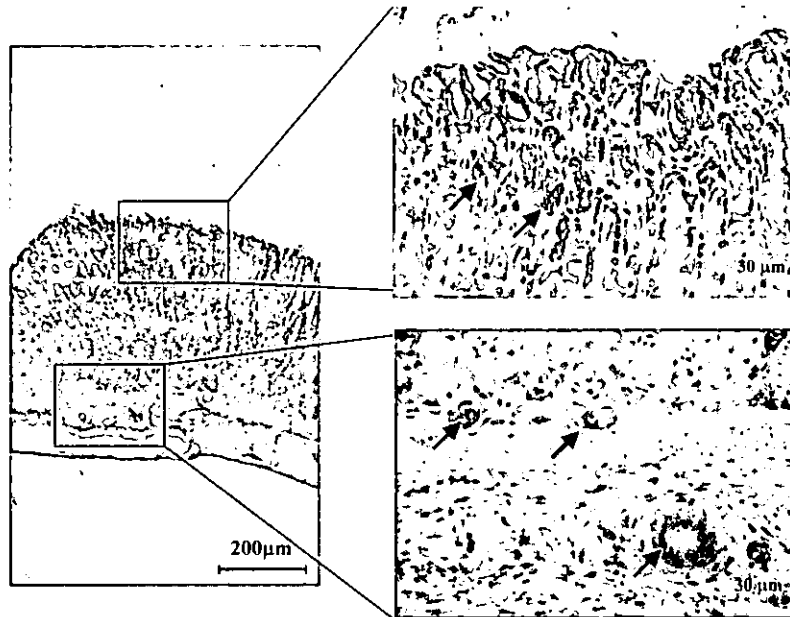


図2 門脈圧亢進症ラット胃粘膜におけるET<sub>A</sub>R発現

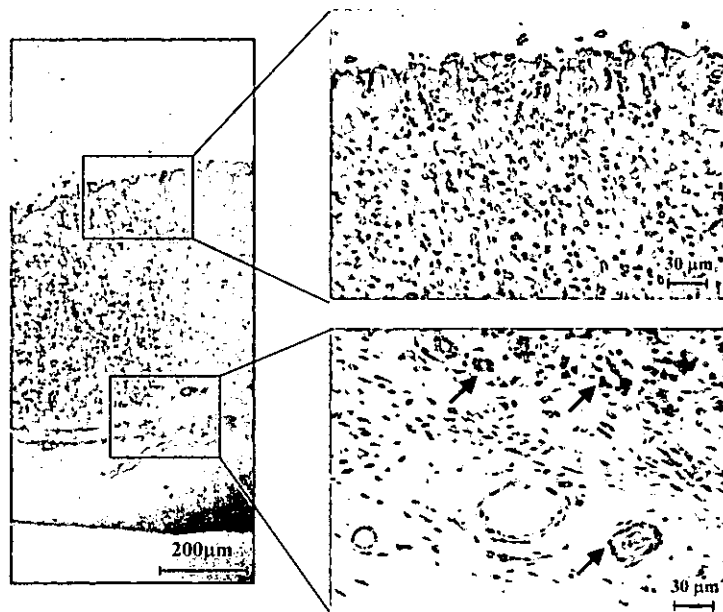


図3 門脈圧亢進症ラット胃粘膜におけるET<sub>B</sub>R発現

# 早期肝硬変における門脈—大循環シャントの Fischer 比に及ぼす影響

大阪市立大学大学院核医学  
塩見 進

共同研究者  
大阪市立大学大学院肝胆膵病態内科学  
羽生大記、西口修平

## はじめに

肝硬変に特徴的なアミノ酸代謝異常として Fischer 比 (分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比) (BCAA/AAA) の低下があり<sup>1-3)</sup>、Fischer 比の低下は肝硬変における重要な合併症である肝性脳症の直接的危険因子であるのみならず<sup>1,2)</sup>、単独の予後因子であるとの報告もある<sup>4)</sup>。Fischer 比は、慢性肝障害の進展に伴って段階的に低下する<sup>5)</sup>。

Fischer 比の分子に当る BCAA の減少の機序は諸説がある。高インスリン血症による BCAA の筋肉内への取り込みの亢進<sup>6)</sup>、直接エネルギー基質として BCAA の消費の増加<sup>7)</sup>、骨格筋におけるアンモニア代謝の増加に伴う BCAA 消費の増大<sup>8)</sup>などが報告されている。一方、分母に当たる AAA は、肝でのみ代謝されるので、代謝機能が低下する肝硬変では上昇する<sup>9)</sup>。また、AAA は、肝移植の前後で、患者の肝機能の回復に伴って急速に正常化したとされる<sup>10)</sup>。我々は、以前から径直腸門脈シンチグラフィを用いて、肝硬変の病態と門脈大循環シャントとの関連性を解析してきた<sup>11,12)</sup>。今回は、Child A の早期肝硬変における Fischer 比と門脈大循環シャントとの関連性を径直腸門脈シンチグラフィを用いて解析した。

## 対象と方法

1998年から2000年までの間に登録された Child-Pugh 分類 A の肝硬変のうち血清アルブミン値が 3.5g/dl and 3.9g/dl であった40名を対象にした。

16名が HBs 抗原陽性、24名が HCV 抗体陽性であった。

この際、アミノ酸代謝異常の指標としては、Fischer 比に代わって、BCAA/Tyrosine 比 (BTR; Ono Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan) を用いた。BTR は、その測定法が簡便で、安価であり、臨床的には概ね Fischer 比の代用として使用可能で、我が国で普及しつつある<sup>13-15)</sup>。試験に先立って、1996年3月から1997年7月までに登録された Child A の代償期肝硬変を BTR $\geq$ 4 群57名、BTR $<$ 4 群27名の2群に分けて4年間経過観察した所、4年間に一過性にでも Child B に移行した割合は、BTR $\geq$ 4 群:21%、BTR $<$ 4 群:70%で、BTR $<$ 4 群が有意に高値であった。また多変量解析において、BTR は Child B への移行に関する独立した危険因子であった (unpublished)。そこで、BTR4 を代償期肝硬変におけるアミノ酸不均衡の分岐点と考え、BTR4以上群と4未満群に分けて検討した。登録時の両群の背景因子を示す (Table 1)。

径直腸門脈シンチグラフィは、A 370 MBq portion of 99mTc-pertechnetate(2ml)を用いて既報の如くシャントインデックス(SI)を算出した<sup>11)</sup>。

## 結 果

3.1. シャントインデックス(SI)とBTRとの相関  
SI は、BTRと有意な相関関係を示した( $r=-0.558$ ,  $P<0.0002$ ; Fig. 1)。両群の関係式は、 $SI=72.9-10.2BTR$  となり、この式に BTR4 を当てはめると、SI は32.1%となる。次に、BTR が4未満である事に関与する因子の単変量解析を行った。SI は、IC