

GR-15に次ぐ高いodds比を示し、有意な因子であった (Table 2)。多変量解析では、ICGR-15のみが有意な因子であった (Table 3)。

### 3.2. BTR4未満群とBTR4以上群とのShunt indexの平均値の比較

BTR4未満群のSIの平均値は(38.4+28.0%)、BTR4以上群(17.3+14.3%)に比して、有意に高値であった(p=0.0388; Mann-Whitney U-test, Fig. 2)。

### 3.3. BTR4未満群とBTR4以上群とのBCAA, tyrosine, BTR平均値の比較

BTR4未満群と、BTR4以上群のBCAA及びtyrosine濃度を比較した。両群で、BCAAの濃度に有意差はなかったが、tyrosine濃度はBTR4未満群が有意に高値であり(p=0.0081; Mann-Whitney U-test)、結果BTRの平均値には有意差があった(p=0.012; Mann-Whitney U-test, Table 4)。

## 考 察

本研究の対象である代償期肝硬変において、分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸 (BTRでは、tyrosine) 比は、径直腸門脈シンチで測定したSIと密接に相関した。BTRは、有効肝血流の指標であるICGR-15値と最も良く相関し、次いで門脈—大循環短絡を表すと考えられるSIと強い相関を示した。また、BTR4未満群の平均SIは、BTR4以上群のSIより有意に高値であった。これまでは、肝硬変におけるBCAA/AAA比の低下の機序に関しては、BCAA低下のメカニズムは種々のアプローチが前述の如くされているが、AAAの上昇に関しては、肝のみで代謝されるAAAは肝細胞機能の低下に伴う処理能低下のみが言われてきたが<sup>9)</sup>、今回我々は、AAAの上昇に関して、早期肝硬変であっても、SIが表す門脈—大循環シャントが一定の関与をする事を示した。今回の結果から、肝細胞機能の低下が顕著となる以前の早期肝硬変におけるBCAA/AAA比の低下には、門脈—大循環シャントの関与を一考する必要があると思われた。

## 参考文献

- 1) 1. Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM, et al. Plasma amino acid pattern in hepatic encephalopathy of different etiology. *Gastroenterology* 1977; 72: 483-487.
- 2) Watanabe A, Hayashi S, Higuchi T, et al. Characteristics change in serum amino acid levels in different type of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Jpn* 1982; 17: 218-223.
- 3) Morgan MY, Marshall AW, Milsom JP, et al. Plasma amino acid patterns in liver disease. *Gut* 1982; 23: 362-370.
- 4) Tajika M, Kato M, Mohri H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18: 229-234.
- 5) Morgan MY, Milsom JP, Sherlock S. Plasma ratio of valine, leucine and isoleucine to phenylalanine and tyrosine in liver disease. *Gut* 1978; 19: 1068-1073.
- 6) Marchesini G, Forlani G, Zoli M, et al. Effect of euglycemic insulin infusion on plasma levels of branched-chain amino acids in cirrhosis. *Hepatology* 1983; 3: 184-187.
- 7) Wannemacher RW Jr. Key role of various individual amino acids in host response to infection. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1269-1280
- 8) Hayashi M, Ohnishi H, Kawada Y, et al. Augmented utilization of branched-chain amino acids by skeletal muscle in decompensated liver cirrhosis in special relation to ammonia detoxication. *Gastroenterol Jpn* 1981; 64: 64-70.
- 9) O'Keefe SJD, Abraham R, EL-Zayadi A, Marshall W, Davis M Williams R. Increased plasma tyrosine concentrations in patients with cirrhosis and fulminant hepatic failure associated with increased plasma tyrosine flux

- and related hepatic oxidation capacity. Gastroenterology 1981; 81: 1017-1024.
- 10) Tietge UFJ, Bahr MJ, Manns MP, et al. Plasma amino acids in cirrhosis and after liver transplantation: influence of liver function, hepatic hemodynamics and circulating hormones. Clin Transplant 2002; 16: 9-17.
- 11) Shiomi S, Kuroki T, Kurai O, et al. Portal circulation by technetium-99m pertechnetate per-rectal portal scintigraphy. J Nucl Med 1998; 29: 460-465.
- 12) Shiomi S, Kuroki T, Ueda T, et al. Clinical usefulness of evaluation of portal circulation by per-rectal portal scintigraphy with technetium-99m pertechnetate. Am J Gastroenterol 1995; 90: 460-465.
- 13) Azuma Y, Maekawa M, Kuwabara Y, et al. Determination of branched-chain amino acids and tyrosine in serum of patients with various hepatic diseases, and its clinical usefulness. Clin Chem 1989; 35: 1399-403.
- 14) Campallo O, Sprengers D, McIntyre N. The BCAA/AAA ratio of plasma amino acid in three different groups of cirrhotics. Rev Invest Clin 1992; 44: 513-518.
- 15) Kawamura YN, Kaito M, Nakagawa N, et al. Evaluating response to nutritional therapy using the branched chain amino acid tyrosine ratio in patients with chronic liver disease. J Clin Lab Anal 1999; 13: 31-34.

Table 1. 両群の背景因子

	BTR<4.0 (n = 13)	BTR>4.0 (n = 27)	P value
Sex (male/female)	2/11	10/17	ns
Average age (yo)	52.9 ± 11.0	48.4 ± 12.4	ns
HBV/HCV	5/8	11/16	ns
Albumin (g/dl)	3.6 ± 0.1	3.7 ± 0.1	0.003
Platelets (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	10.2 ± 2.9	14.5 ± 5.1	0.007
Total bilirubin (mg/dl)	1.4 ± 1.0	0.8 ± 0.3	0.005
Prothrombin test (%)	74.0 ± 18.4	89.7 ± 15.3	0.01
ICGR-15 (%)	27.5 ± 9.9	15.2 ± 8.7	0.0006
NH <sub>3</sub> (μ g/dl)	71.3 ± 21.6	37.6 ± 18.0	0.01

Mann-Whitney U test for age, serum albumin, platelets, Total bilirubin, prothrombin test, ICGR-15 and NH<sub>3</sub>; chi-square test for sex ratio and HBV/HCV.

Table 2. BTR 低下に及ばず各要因の単変量解析

	Odds ratio	95% CI	P - value
Total bilirubin (1.0+/<1.0)	4.57	1.12 – 18.73	0.035
Serum albumin (<3.5/3.5+)	5.34	1.27 – 22.52	0.022
Platelet count (<120/120+)	5.34	1.27 – 22.52	0.022
Prothrombin test (<80/80+)	3.17	0.79 – 12.75	0.105
ICGR-15 (20+/<20)	15.00	2.54 – 88.70	0.003
Shunt Index (30+/<30)	7.04	1.60 – 30.97	0.010

Table 3. BTR 低下に及ぼす各要因の多変量解析

	Odds ratio	95% CI	P - value
Total bilirubin (1.0+/ $<1.0$ )	2.36	0.37 – 14.85	0.362
Serum albumin ( $<3.5/3.5+$ )	1.61	0.25 – 10.31	0.616
Platelet count ( $<120/120+$ )	1.86	0.30 – 11.67	0.818
ICGR-15 (20+/ $<20$ )	9.06	1.35 – 60.72	0.023
Shunt Index (30+/ $<30$ )	2.68	0.40 – 17.99	0.309

Table 4. BTR4未満群と BTR4以上群との BCAA, tyrosine, BTR の平均値の比較

	BTR $<4$ (n = 13)	BTR $>4$ (n = 27)	P value
BCAA ( $\mu$ mol/l)	600.6 $\pm$ 186.0	711.0 $\pm$ 255.2	ns
Tyrosine ( $\mu$ mol/l)	176.2 $\pm$ 46.3	132.6 $\pm$ 46.1	0.012
BTR	3.4 $\pm$ 0.6	5.4 $\pm$ 0.8	$<0.001$

Mann-Whitney U test for BCAA, tyrosine and BTR.

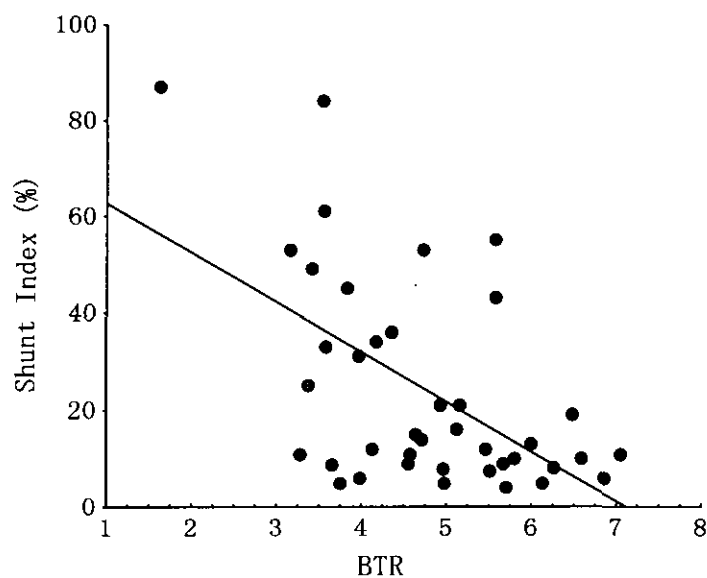


Fig. 1. BTR と shunt index の関連性

Shunt index は、BTR と有意な相関関係を示した ( $r = -0.558$ ,  $P < 0.0002$ )。

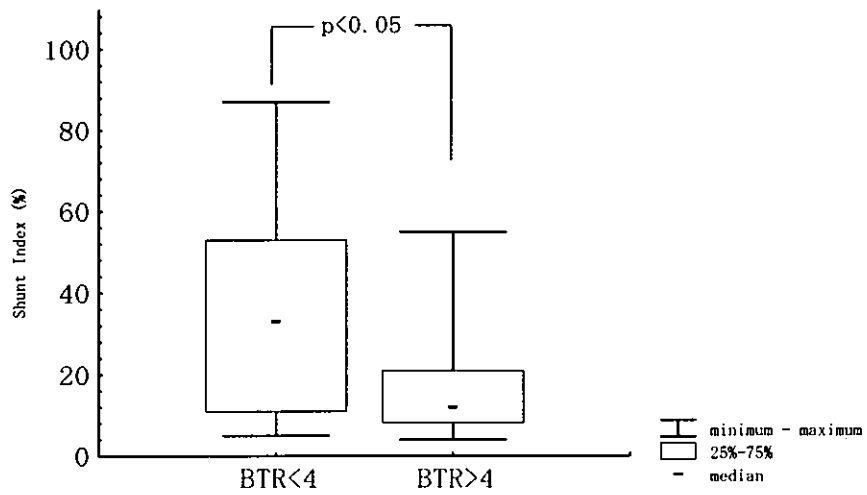


Fig. 2. BTR4未満群と BTR4以上群との Shunt index の平均値の比較

BTR4未満群の shunt index の平均値 (38.48±28.0%) は、BTR4以上群 (17.38±14.3%) より有意 ( $p=0.0388$ ; Mann-Whitney U-test) に高値を示した。

# Budd-Chiari 症候群に対する生体肝移植後の血行動態

長崎大学大学院移植・消化器外科  
兼松隆之

共同研究者  
長崎大学大学院移植・消化器外科  
蒲原行雄

## はじめに

Budd-Chiari 症候群は肝流出血行路である肝静脈・下大静脈の閉塞により生じ、進行性に肝機能低下を呈する。本症の治療として外科的あるいは Interventional Radiology による血管形成やシャント術が行われてきたが、肝不全を併発した場合には肝移植以外には有効な治療法がないのが現状である<sup>1)</sup>。われわれは、本研究班において門脈-肝臓-大循環経路を門脈-大循環シャントに肝臓という機能体が組み込まれた形態として血行動態を解析してきた。今回は肝移植を受けた Budd-Chiari 症候群の血行動態について検討したので報告する。

## 症 例

### 現病歴

症例は63歳・男性。1988年より肝機能異常を指摘されていたが放置。2001年4月、全身倦怠感が出現し近医受診。経過中に肝障害は増悪し、精査にて肝静脈・下大静脈血栓および高度の肝萎縮を呈する慢性型 Budd-Chiari 症候群と診断された。経過中に症状は増悪し、肝性昏睡 III 度となったため肝移植目的で当院紹介入院となった。

### 入院時現症

身長168.2cm、体重64.2kg、栄養状態不良。意識清明で失見当識や羽ばたき振戦を認めず。皮膚：眼球・皮膚の黄染は著明で、腹部は両側腹部に軽度の上行性静脈拡張と中等度の腹水を触知した。筋肉

は萎縮傾向で下肢には浮腫を認めた。

### 血液生化学検査

肝炎ウイルス陰性、血小板 $5.3$ 万/ $\text{mm}^3$ 、総ビリルビン $5.3$ mg/dl、アルブミン $2.6$ g/dl、総コレステロール $52$ m/dl、プロトロンビン活性 $65\%$ （血漿交換後）と肝機能の著明な低下を認めた。プロテインCおよびS値は正常で抗リン脂質抗体も陰性であった。

### 画像所見

腹部造影 Computed Tomography (CT) で下大静脈の膜様閉鎖と肝静脈および下大静脈内に血栓の充満と中心部の再開通を認めた。肝葉は著明に萎縮し尾状葉のみが肥大していた。Magnetic Resonance Image (MRI) では前述の所見に加え遠肝性の側副血行路の発達を認めた。超音波下 doppler では肝内門脈血流は減少し肝外への逆流を認めた。

以上の所見から肝不全を併発した Budd-Chiari 症候群の根治療法として学内の肝移植専門委員会・倫理委員会の審議・認可を経て43歳の息子をドナーとした生体肝移植術を施行した。

### 手術所見

ドナー肝右葉 $640$ g（レシピエント標準肝容積の $55\%$ ）を採取した。レシピエントは門脈-下大静脈を体外循環で接続し、肝全摘後段階的に下大静脈を縦切開し血栓を除去、縫合閉鎖した。右葉グラフトを同所性に移植し胆道はドナーとレシピエントの胆管（右肝管）を端々吻合した。手術時間：29時間17分、出血量： $51,415$ g、阻血時間：8時間34分（冷阻血8時間28分、温阻血6分、吻合41分）、無肝時

問：8時間48分であった。

### 摘出肝所見

摘出肝重量は871gで肝内に広範な血栓の形成を認め、組織学的にも器質化した血栓と広範な線維化が著明であった。

### 術後経過

順調に回復し、術後3週で退院・自宅療法となった。術後約1年目に胆管狭窄に起因する胆管炎が反復したため経皮経肝ドレナージを行い、チューブによる内瘻化した。この経過中に一旦消失した側副血行路が再度認められるようになった。術後3年の現在、若干の肝機能異常を認めるもののチューブ内瘻化の状態で在宅で特に問題なく生活中である。

## 考 察

Budd-Chiari 症候群に対する肝移植は米国 UNOS の集計で0.7%、本邦では肝移植研究会における2001年までの集計で10例(0.9%)と稀で、自験例のような下大静脈の完全な閉塞を伴った症例の報告は見られなかった。京都大学の報告では、急性増悪で緊急肝移植に踏みきった症例が9例中3例あり、移植適応の時期を早期決定する必要性が指摘されている<sup>2)</sup>。自験例も同様に本症においては肝移植の手術侵襲の高さを考慮すると早期診断と移植の時期を念頭においた経過観察が重要と考えられる。

成因は本邦の約90%が特発性で下大静脈の膜様閉塞が認められているのに対し、欧米では血栓症を基礎疾患に有する場合が多いとされる。自験例では下大静脈の膜様構造物と血栓が認められるが、基礎疾患に血栓症を発症するものがないことから血栓は二次的なものと考えられた。

血行動態に関しては前回の班会議を含め、門脈一肝一大循環を門脈一大循環短絡内に肝臓という機能体が付加された状態と考え、特に部分肝では肝臓の状態により血行動態が容易に修飾されることを報告してきた<sup>3)</sup>。自験例では、まず肝静脈の流出障害により短肝静脈系からのドレナージが発達し、それに伴い尾状葉が肥大したものと考えられた。その後、

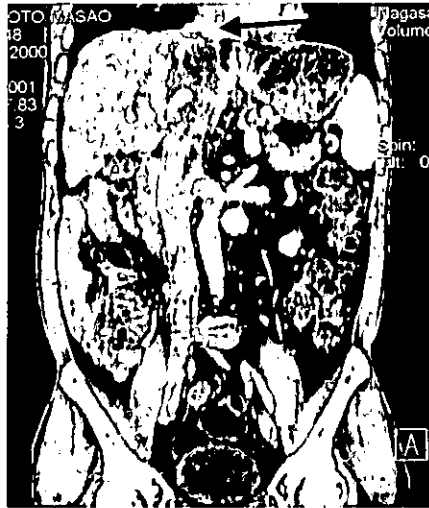
血栓の進展によって下大静脈自体の閉塞が生じ、主肝葉はうっ血性に萎縮をきたし門脈血流は遠肝性を呈するに至ったものと推定される(図3)。この時点では、機能体である肝臓は肝内血行路が不可逆的に再構築され肝不全状態となり、もはや原因である流出路の治療だけでは改善しない状態に陥っている。流出路の形成と肝置換を行う肝移植は根治的で血行動態・肝機能ともに正常の構築を取り戻すことが可能であった。自験例では経過中に胆汁うっ滞が生じ、遠肝性側副血行路の再開通が生じている。胆道ドレナージにより経過は安定しているが、容量の小さい部分肝移植では、移植肝が求肝性門脈血流による強いストレスを受けることに加え、肝臓そのものの状態(拒絶、胆道狭窄など)で門脈逆流が再度生じることを念頭に置く必要がある(図4)。

## 結 語

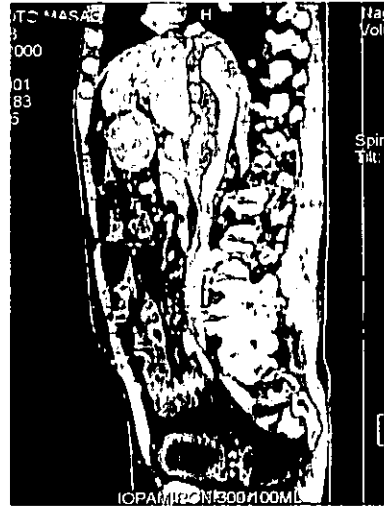
Budd-Chiari 症候群に対する流出路形成と肝移植は門脈一大循環血行動態からも有効な治療法と考えられる。術後、原疾患の再発予防とともに門脈血行動態のモニタリングが重要である。

## 参考文献

- 1) Ringe B, Lang H, Oldhafer KJ, et al. Which is the best surgery for Budd-Chiari syndrome: venous decompression or liver transplantation? A single center experience with 50 patients. *Hepatology* 21: 1337-1344, 1995.
- 2) 小川絵里、笠原群生、木内哲也ほか Budd-Chiari 症候群に対して緊急肝移植を施行した1例。移植37; 177-182, 2003.
- 3) Eguchi S, Yanaga K, Kanematsu T, et al. Relationship between portal venous flow and liver regeneration in patients after living donor right-lobe liver transplantation. *Liver Transpl.* 9: 547-551, 2003.



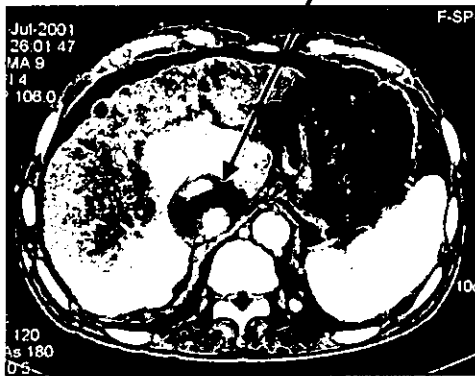
前額断



矢状断

図1 腹部 CT

下大静脈の膜様閉塞(→)と血栓の充満が認められる



A)



B)

図2 A) 腹部 CT 下大静脈血栓(→)、肝葉の萎縮、尾状葉の肥大が認められる  
B) 腹部 MRI 遠肝性側副血行路の発達(→)

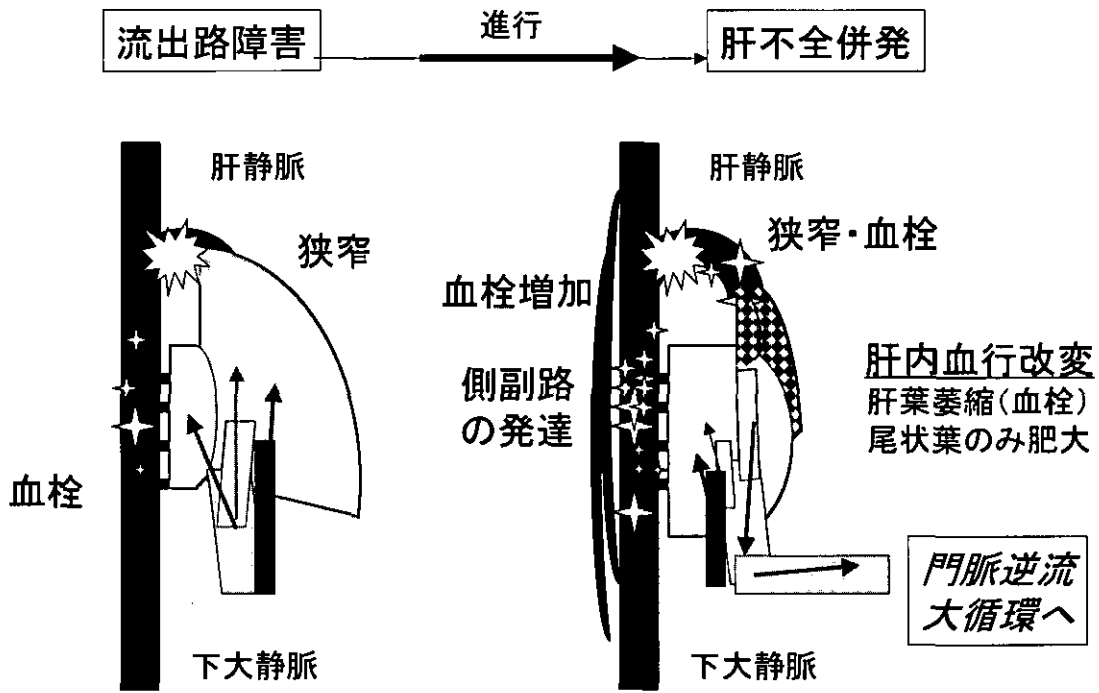


図3 Budd-Chiari 症候群における血行動態

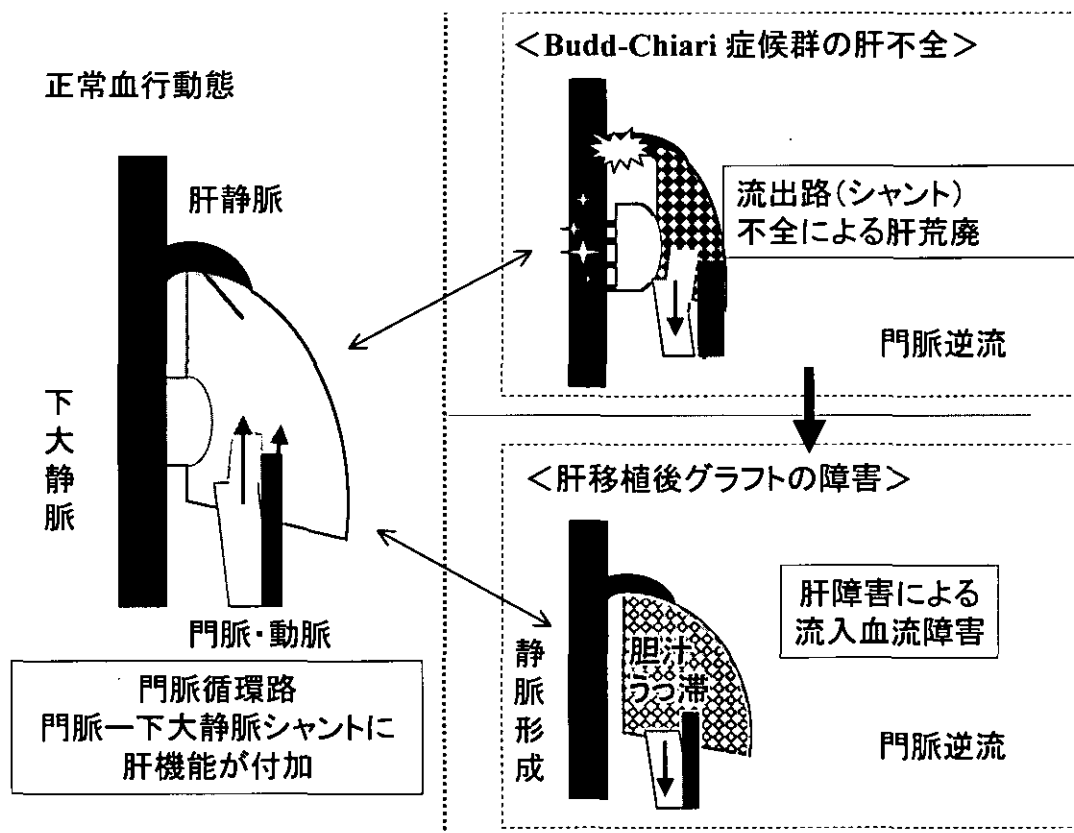


図4 門脈血行動態



# 特発性門脈圧亢進症における門脈血栓の検討—長期経過との関連について

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  
丸山紀史、K.C スダムス、秋池太郎、小林 哲、吉住博明

門脈内の血栓形成は特発性門脈圧亢進症 (IPH) の成因や病態に、深く関連することが知られている。しかし、血栓の成因や、その実態ならびに IPH の病態に及ぼす影響については、不明な点が少なくない。そこで、本研究では、長期経過からみた IPH における血栓の発生と、その臨床病態につき検討を行った。

## 対 象

腹部手術歴のない IPH23例 (♂2例 ♀21例)、年齢は  $64 \pm 10$  歳である。観察期間は  $12 \pm 5$  年、初診時の年齢は  $51 \pm 11$  歳である。脾腫を22例、血球減少を23例、静脈瘤を21例、肝性脳症を2例に認めている。また、内視鏡的静脈瘤治療は18例に行った (出血例8例)。

## 方 法

門脈血栓の診断には超音波検査 (6ヶ月から1年毎) を用いた。血栓の程度は、門脈壁に限局しているもの (壁在性)、門脈内を半周程度に占拠しているもの (半周性)、門脈全体を閉塞しているもの (充満性) の3群に分類した。13例では最終観察時期での、血中アンチトロンビンⅢ値 (%)、プロテインC値 (%)、ループスアンチコアグラントを測定した。統計解析は、Student の t 検定、 $\chi^2$  検定を用いて行い、 $p$  値  $< 0.05$  を有意とした。

## 結 果

### 1. 門脈血栓の頻度と発生時期について

対象23例中11例 (47.8%) に門脈血栓の合併が見られた。血栓の部位と程度は、表1に示した。初診時に血栓をみとめた2例を除いた検討では、血栓の診断時期は初診後  $8.9 \pm 5.1$  年 (3-17年) であった。発症の契機として、脾動脈塞栓療法後に生じた例が1例見られた。内視鏡的静脈瘤硬化療法との関連は見られなかった。

### 2. 門脈血栓と臨床所見について

血栓例では診断時に、腹水が8例 (73%) に見られた。他の臨床所見の急激な変化は見られなかった。経過観察を開始した時期 (初診時) では、血栓の合併例と非合併例で、肝機能検査値、血小板値、脾腫の程度、腹水の有無について差は見られなかった (表2)。しかし、観察最終時期での検討では、門脈血栓合併例では、アルブミン値、血小板数の低下、脾腫、腹水の合併が、血栓非合併例に比べて高度であった (表3)。

### 3. 門脈血栓と抗凝固因子との関連について

最終観察時期における検討では、門脈血栓合併例、非合併例とも、血中プロテインC値は軽度低下していた (表4)。また、血中アンチトロンビンⅢ値は門脈血栓合併例で低い傾向が見られた。ループスアンチコアグラントは全例で陰性であった。

#### 4. 門脈血栓の経過について

血栓の経過は、消失1例、減少2例、不変7例、増大1例と、持続例が高率であった。また、血栓合併例では死亡例が3例に見られ、死因は肝不全1例、感染症1例、原因不明の急死が1例であった。

#### 考 察

門脈血栓は、門脈血行異常症の成因や病態の形成に重要な因子である。特に、肝外門脈閉塞症や Budd-Chiari 症候群では、その主要な病因と考えられる。IPH においては、病因との関連で多くの研究が行われたが、現在では、二次的な血栓の合併が主であるとされている。しかし、その実態や臨床病態におよぼす影響については不明な点が少ない。IPH における門脈血栓の頻度は、対象や検索方法によって異なり、血管造影による検討では2.86%、剖検病理の検討では94%と報告されている。今回の検討では、約半数に門脈血栓の合併が見られ、従来の臨床例での報告に比べ高い頻度となっていた。これは、長期間の経過での頻度であること、また、超音波検査は門脈血栓の診断に優れていることが関連したものと考えられる。IPH における門脈血栓の成因としては、脾摘や静脈瘤治療の影響が報告されている。しかし対象例は外科手術を行っていない例であり、また、内視鏡的な静脈瘤治療を多数行っているが、血栓の形成との関連は見られないようであった。従って、今回の、検討例での血栓は、IPH の自然経過に関連したものと考えられる。ここで、最近、血栓症の形成素因として、抗凝固物質の異常による過凝固状態が、重要視されている。今回の、検討でも、血中プロテインC値は対象例全例で低下傾向にあったことから、IPH においても、このような異常の存在について考慮する必要があるものと考えられる。

門脈血栓が IPH の臨床病態にどのような影響をあたえるかについては、不明な点が少ない。今回の検討では、門脈血栓の合併例では、非合併例に比べて、肝での蛋白合成の低下や脾腫や腹水などの門脈圧亢進所見の増悪が顕著であった。これらは、

血栓の形成による門脈血流の減少と門脈血流抵抗の増大に伴った現象と考えられる。とくに、従来、IPH のような前類洞型の門脈圧亢進症では、一般に、腹水の発生はすくないとされているが、IPH においても門脈血栓の合併に伴って、門脈血行動態も変質していく可能性がある。また、肝機能からも蛋白合成能は低下するが、ビリルビン値は保たれており、肝硬変で見られる肝不全とは異なった病態を有することが考えられる。

門脈血栓の合併が IPH の予後にどのような影響を与えるかについては不明な点が多い。今回の検討では、門脈血栓の非合併例では、静脈瘤の治療以外には極めて良好な経過をたどっている。一方、門脈血栓を合併している例では、種々の合併症を伴うことが多く、死亡例も見られる。血栓の合併が、本症の終末期に生じているのか、血栓の合併による二次的な病状の悪化なのかは明らかではないが、血栓に対する対処は、IPH の予後関連因子として重要と考えられる。本症に合併する血栓は、亜急性か慢性の血栓であることから、抗凝固療法が適応になる。その治療効果ならびに病状や予後の改善に寄与するかなどについて今後の検討を要する。

#### 文 献

1. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis, An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89: 279-86.
2. 鹿毛政義：特発性門脈圧亢進症. 中島敏郎、鹿毛政義 編 門脈圧亢進症の病理 肝内血管系の変化を中心に、医学書院、東京、1996、pp65-87.
3. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51: 275-80.
4. Eguchi A, Hashizume M, Kitano S, et al. High rate of portal thrombosis after splenectomy in patients with esophageal varices and idiopathic portal hypertension.

5. 松谷正一: 抗凝固療法を行った門脈血栓症の二  
症例. 厚生労働省特定疾患・門脈血行異常症調査

2003, 45-47.

表 1

## 特発性門脈圧亢進症における門脈血栓

部位	性状		
	壁在性	半周性	充満性
肝内門脈	1	0	2
門脈幹	1	6	0
脾静脈	1	0	0

表 2

経過観察開始時期における臨床検査所見		
	門脈血栓	
	(-)	(+)
総ビリルビン(mg/dl)	1.3±0.5	1.1±0.6
アルブミン(g/dl)	4.1±0.2	4.0±1.2
ヘモグロビン(g/dl)	12.7±1.7	11.1±2.2
血小板(/mm <sup>3</sup> )	9.0±3.0	6.9±2.9
脾臓(cm <sup>2</sup> )	35.2±9.3	47.1±16.4
腹水	0	1/9(11.1%)

表 3

経過観察最終時期における臨床検査所見		
	門脈血栓	
	(-)	(+)
総ビリルビン(mg/dl)	1.5±0.6	1.8±1.2
アルブミン(g/dl)	4.0±0.3	3.3±0.8
ヘモグロビン(g/dl)	12.8±2.3	10.6±1.6
血小板(/mm <sup>3</sup> )	10.2±4.7	5.0±2.1
脾臓(cm <sup>2</sup> )	30.2±10.8	47.3±18.3
腹水	1/12(8.3%)	7/11(63.6%)

表 4

	門脈血栓	
	(-)	(+)
PT(sec)	14.7±1.9	15.2±1.3
ATⅢ(%)	90.1±18.2	78.0±15.6
Protein C(%)	52.0±16.6	59.0±16.6

# 食道静脈瘤に対し遠位脾腎静脈シャント術後20年を経過した特発性門脈圧亢進症の一例

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

## はじめに

遠位脾腎静脈吻合術（以下 DSRS）の選択性喪失の予防のために、当科では、DSRS を行う場合には、脾静脈の完全剥離と胃上部の血行郭清を行う DSRS with splenopancreatic disconnection を施行してきた。今回、当科にて DSRS を施行され20年を経過した特発性門脈圧亢進症の一例を経験したので報告する。

## 症 例

54歳男性。25歳時、急性肝炎にて加療をうけ、29歳時に、十二指腸潰瘍出血の際、食道静脈瘤を指摘された。34歳時、食道静脈瘤破裂に対して、待期的に DSRS with SPD を施行された。このとき、生検にて IPH が疑われた。以後、他医にて経過観察されていたが、食道静脈瘤の再発は認められなかった。今回肝 S 5/8 に径 3 cm 大の SOL を認め、治療目的で当科に紹介となった。血液検査では、血小板  $18.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$  と正常で、肝機能は、今回腫瘍による胆管閉塞のため胆管炎を併発しており、AST 129 U/L、ALT 100U/L と高値を示した。TB 1.7mg/dL、Alb 3.8g/dL、PT85%、アンモニア  $69 \mu\text{g/dL}$  で、Child-Pugh 分類 A であった。ICG は 30.3 % と上昇し、HBV および HCV は陰性であった。

## 結 果

内視鏡検査では食道静脈瘤は認めなかった。術前の CT および血管造影所見では、胃大弯側および脾実質内に著明な Collateral Vessel の発達を認め、シャントへ流入していた(図 1)。3 DCT の画像では、右胃大網静脈および大網内静脈の著明な拡張を認め、脾門部のシャントへ流れ込んでいた。また、脾実質内の静脈の拡張とシャントが明瞭に描出された(図 2)。画像所見上、選択性が喪失されていると考えられた。術中所見では、画像所見と同様に、胃大弯側に著明な側副血行路の発達を認め、門脈圧は、170mmH<sub>2</sub>O であった(図 3)。

## 考 察

Warren の原法では、術後 2 - 3 年すると 70 - 80 % の症例に、脾や胃を介してシャントに流れ込む Collateral vessel が発達するという portal malcirculation が発生し、シャントの選択性が喪失されることが分かった。そこでいろいろな工夫がなされ、当科では 1981 年より、DSRS に脾静脈の完全剥離と Flush Ligation、胃上部の血行郭清を行う DSRS with splenopancreatic disconnection を施行してきた。

当科における DSRS with SPD の治療成績を検

討したところ、術後累積生存率は10年で49%、20年で24%であり(図4)、術後累積選択性喪失率は10年で40%、20年で69%と(図5)、非常に高率に選択性が喪失された。また、どのような症例でシャントの選択性喪失が認められるか検討したところ、術前の肝機能、術前門脈圧、術直後の門脈圧に有意差はなかったが、DSRS 前後の門脈圧格差および作成シャントの血流量に関しては、有意差はないものの、シャント流量が多く、門脈圧が下がる症例で、選択性が喪失される症例が多い傾向にあった(図6)。シャント量を調節できれば、将来の選択性喪失をコントロールできる可能性が考えられる。

今回の DSRS 後20年を経過した症例においても、シャント選択性は喪失していた。しかし食道静脈瘤の再発もなく、20年前と比較して肝機能も保たれていた(図7)。また、肝性脳症の発達も認めなかった。当科における DSRS with SPD の治療成績においても、確かに術後累積選択喪失率は高率であるが、術後累積生存率は10年で49%と非常に良好な成績をおさめている。IPH などの肝機能良好例においては、多少の選択性喪失があろうと、一度の治療で長期にわたり食道静脈瘤の消失が得られる可能性があり、DSRS with SPD は非常に QOL の高い手術であると考えられた。

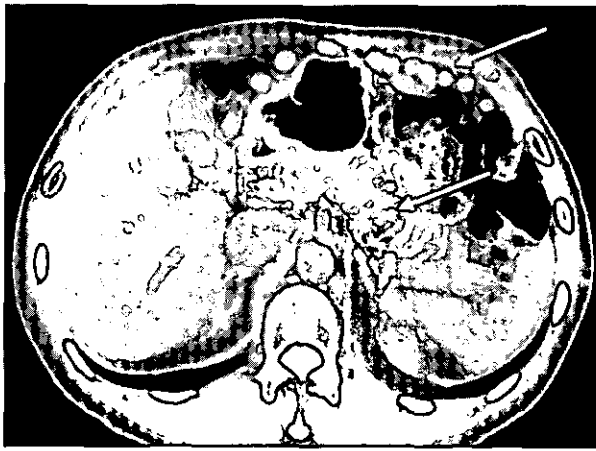


図1 CT

胃の大彎側及び脾実質内に著明な側副血行路の発達を認めた(矢印)。

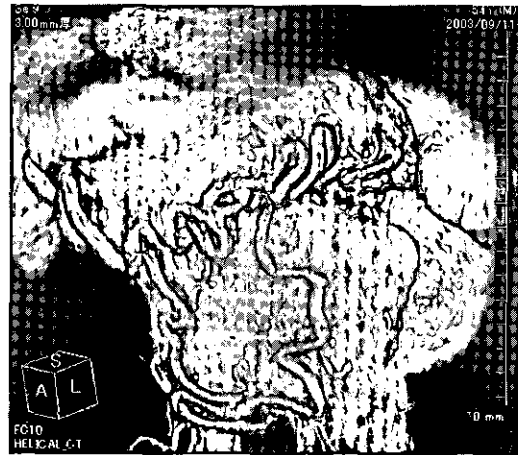


図2 3D-CT

右胃大網静脈および大網内静脈の著明な拡張を認めた。脾実質内の静脈の拡張とシャントが明瞭に描出された。



図3 術中所見

胃大彎側に著明な側副血行路の発達を認めた(矢印)。

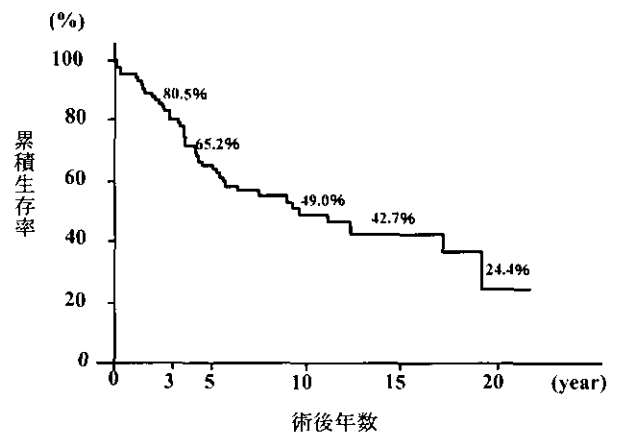


図4 術後累積生存率

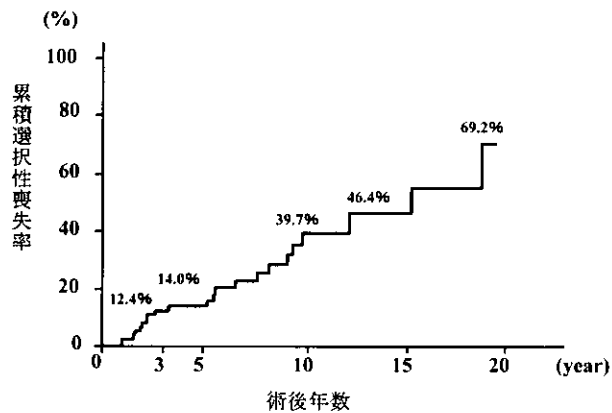


図5 術後累積選択性喪失率

項目	選択性維持群 (n = 63)	喪失群 (n = 22)	P value
Child class (A/B/C)	27/31/5	13/8/1	n.s.
ICG R15 (%)	24.3 ± 10.1	24.5 ± 9.6	n.s.
術前門脈圧 (mmHg)	292 ± 58	274 ± 63	n.s.
術後門脈圧 (mmHg)	263 ± 60	236 ± 55	n.s.
門脈圧格差	60 ± 37	93 ± 40	0.1356
Shunt血流量 (ml/min)	449 ± 271	560 ± 358	0.1463

図6 DSRS 術後の選択性維持例と喪失例の比較

項目	DSRS前(20年前)	現在
Child-Pugh's score	5	5
T.Bil (mg/dL)	0.6	1.7
Alb (mg/dL)	4.8	3.8
PT (%)	95	80
Ascites	none	none
Encephalopathy	none	none
ICG R15 (%)	4.9	30.3
門脈圧 (mmHg)	320	170

図7 DSRS 前と現在の肝機能の比較

# 全国検体保存センター登録の特発性門脈圧亢進症症例の臨床疫学像

大阪市立大学大学院公衆衛生学  
廣田良夫

共同研究者  
大阪市立大学大学院公衆衛生学  
田中 隆

大阪市立大学大学院核医学  
塩見 進

System (SAS) ver. 8.2を用いて行った。

## 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、それら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<sup>1)</sup>。その登録は順調であるが、各症例についての患者基本情報がなく、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患者基本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2003年9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、登録症例の主治医に対し、患者基本情報の収集を依頼した。調査票は、1999年に実施した全国疫学調査二次調査に使用した調査票を一部修正したものをを用いた。解析時における回収率は58% (55/95) と低く、性別内訳は男性15例、女性40例であった。この55例を集計対象として、1999年全国疫学調査二次調査の集計結果<sup>2)</sup>と比較検討した。さらに、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<sup>3)</sup>が測定されている29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

## 結果および考察

### 1) 集計結果—1999年全国調査との比較—

登録時年齢は57±17歳(男50、女60)であり、1999年調査時より平均1～2歳上昇していた。一方、確定診断時年齢は51±15歳(男42、女54)であり、全国調査と差はなかった。これは登録証例の多くが1999年調査の対象となっていた可能性を示している。

発症前の既往歴では、腹腔内手術が11例(22%)と最も高く、以下輸血歴9例(18%)、脾摘出術5例(10%)、肝炎3例(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8例(16%)、喫煙者が10例(19%)であった。

診断時合併症では、食道静脈瘤が35例(69%)と最も高く、膠原病8例(16%)と続き、悪性腫瘍の合併は1例もなかった。1999年調査に比して、膠原病合併の割合が高かった。他覚所見は、脾腫が46例(92%)と最も高く、以下、貧血9例(18%)、腹水4例(8%)、腹壁皮下静脈怒張と黄疸が3例(6%)と続いた。1999年調査に比して、脾腫の割合が高く、貧血の割合が低かった。

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35例(64%)、32例(59%)、44例(80%)、16例(29%)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12例(22%)、29例(57%)にみられた。いずれも全国調査の結果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44例(83%)と最も多く、以下、肝の委縮・変形20例(37%)、肝腫大5例(9%)と続いた。血管造影では、海綿状血管増生1例(2%)、しだれ柳状所見12例(24%)、肝静脈相互間吻合13例(26%)であり、全国調査に比し、後2者の所見の割合が2倍以上高かった。肝組織所見では、門脈枝の潰れが22例(42%)、肝の線維化が23例(48%)と、全国調査に比し高頻度に見られた。

## 2) 血清 CTGF 値との関連

血清 CTGF 値の中央値20ng/ml を cut-off 値として低値群(20ng/ml 未満)と高値群(20ng/ml 以上)に分け、調査票の各項目との間の関連を検討した。解析対象が29例と少ないこともあり、血清 CTGF 値との関連が有意な差を示す項目はなかった。しかし、表3に示すように、喫煙習慣と肝性脳症の合併の2変数で境界域の有意差を認めた。すなわち、低値群では全例が非喫煙者であり、肝性脳症の合併もなかった。また、脾腫のなかった1例は低値群であった。病態との関連が想定される肝の線維化との間には全く関連がみられなかった。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。

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、患者基本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、検体登録時に患者基本情報の同時提出という登録要領の整備が望まれる。

## 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13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	18 (33%) 29%	33 (60%) 60%	2 (4%) 2%	2 (4%)
ヘマトクリット	21 (38%) 30%	19 (35%) 36%	13 (24%) 26%	2 (4%)
血小板数	9 (16%) 18%	25 (45%) 48%	19 (35%) 25%	2 (4%)
アルブミン	36 (65%) 52%	14 (25%) 31%	2 (4%) 6%	3 (5%)
	正常	軽度上昇	高度上昇	不明
総ビリルビン	41 (75%) 66%	10 (18%) 24%	2 (4%) 1%	2 (4%)
ICGR <sub>15</sub>	10 (20%) 19%	21 (41%) 31%	8 (16%) 7%	12 (24%)

各項目の上段が今回調査の n (%), 下段が1999年全国調査の%

表 2 診断時のその他の検査所見

US, CT, MRI所見	肝の萎縮・変形	門脈血栓	肝腫大	脾腫大	下大静脈 狭窄・閉塞	肝静脈 狭窄・閉塞
	20 (37%) 40%	4 ( 7%) 6%	5 ( 9%) 15%	44 (83%) 84%	1 ( 2%) 1%	0 ( 0%) 0%
血管造影所見	海面状血管増生	しだれ柳状 所見	肝静脈 相互間吻合			
	1 ( 2%) 3%	12 (24%) 12%	13 (26%) 10%			
肝組織所見	門脈枝の潰れ	肝の線維化				
	22 (42%) 20%	23 (48%) 33%				

各項目の上段が今回調査の n (%), 下段が1999年全国調査の%

表 3 血清 CTGF が測定された29例における特性比較

	CTGF value (ng/ml)		P
	< 20	20+	
性 (男 / 女)	4/11	5/9	0.605
年齢 (平均値 : 標準偏差)	58 (20)	64 (11)	0.330
喫煙			
	+ 0	3	0.063
	- 15	11	
肝性脳症			
	+ 0	2	0.092
	- 15	9	
脾腫			
	+ 14	11	0.392
	- 1	0	
肝の線維化			
	+ 5	5	1.000
	- 4	4	

# 全国検体保存センターの現況

九州中央病院  
杉町圭蔵

共同研究者  
九州大学消化器・総合外科  
富川盛雅、金城 直  
九州大学災害救急医学  
橋爪 誠、川中博文、山口将平

## 背 景

厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班の調査研究対象となる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)の病因は未だに不明である。これら3疾患は、比較的稀であり、全国的にみても症例数は多くない。このため、病因や病態の解明を行うには、調査研究対象となる症例の確保が必要である。

## 目 的

IPH、EHO、BCSの研究対象症例を確保し、その検体や臨床データを有効利用することにより、これら3疾患の病因や病態を解明することを最終目標とする。全国症例登録および検体保存センターを設立・運営することにより、全国より広く症例のデータを収集・集中し、当研究班における病因・病態解明への研究を円滑にすることを目的とする。

## 方 法

全国の大学病院、国公立病院など基幹病院に対し研究協力を要請する。研究協力に同意した施設は、IPH、EHO、BCSの症例がでた時点で、検体保存センターに症例の登録をする。研究協力施設は登録患者の同意を得た上で、検体として可能な限り全血、

血清、血漿を採取する(手術を行うIPHの患者については肝・脾組織も採取)。

検体採取日には最寄りの株式会社エスアールエルの担当者が検体の回収を行った。さらに検体の保存や検査の実施は主に株式会社エスアールエルの研究所にて行った。結果の解析は、IPHについては大阪市立大学(塩見 進)、EHOについては長崎大学(兼松隆之)、BCSについては九州大学(橋爪 誠)が担当した(図1)。

当研究班の目的や検体保存センターの趣旨に賛同し、協力していただける施設を開拓するため、昨年度新たに全国アンケート調査を行った。回答の得られた施設には検体登録用紙を配布した。

## 結 果

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(39%)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15年3月31日現在、IPH 98例、EHO 49例、BCS 38例の計185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。

## 今後の方針

BCSの特定疾患医療受給者証交付件数(累積)

は年を追うごとに増えており平成14年度には累積で186名となっている。これは当検体保存センターの症例数38よりも多い。全国疫学調査結果や特定疾患医療受給者証交付件数とのつき合わせによる症例の拾い上げが今後必要になってくる。

さらに重要なことは、遺伝子解析を行うにあたっての様々な障壁の問題がある。遺伝子を解析する研究にあたっては、研究の結果が様々な倫理的・法的・社会的問題を招く可能性を十分考慮しなければならず、試料等提供者、その家族や血縁者さらには同じような病気にかかっている他の患者の尊厳を尊重し、人権を守り、利益を保護することが重要である。平成13年3月29日付けで、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」が告示され、この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。

本研究においては、平成15年3月25日、九州大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会において「門脈血行異常に関する調査研究(橋爪班)」が承認されたばかりであり、且つ、その内容においても「共同研究機関に倫理審査委員会がある場合は、本研究計画書及びインフォームドコンセントのを審査資料として、提示し、倫理委員会の改善指示があるときは、改訂を行い、使用する」という規定が加えられることとなった。

さらに匿名化の問題がある。漏洩による提供者の

不利益を防ぐため、個人情報情報は匿名化することとされており、今回の研究承認においても「本学で提供された試料は、本学で指名する個人情報者により、連結可能匿名化を行う。共同研究機関で提供された試料は、各研究機関で指名する個人情報管理者により、連結可能匿名化を行う」と規定された。

すなわち、せっかく研究協力に同意した施設がその気になっても、倫理審査委員会の承認が得られないようであれば、貴重な症例を前にして検体の採取を断念せざるを得ない場合もでてくる可能性がある。また、匿名化はどういった方法で行うのか、あるいは患者の同意も得なければならないなど、この現状をみる限り、今後、研究協力施設の作業(負担)がさらに増えることが予想される。

稀な疾患である門脈血行異常症の病因や病態を解明するためには一人ひとりの遺伝情報の違いと疾病との関連を研究し(遺伝子解析)、それを疾病の予防、早期発見、早期治療に結びつけることが必要であり、当研究班でもこれまでにIPHにおける connective tissue growth factor (CTGF) 遺伝子異常やBCSにおける凝固因子遺伝子の多型性などを明らかにしてきた。今後は、患者のプライバシー保護を第一とし、各施設の倫理委員会にて申請認可されるようなガイドラインを作成し、登録症例のあった施設からの検体提供数の増加を図ることが重要である。

### 全国症例登録および検体保存センターの運用

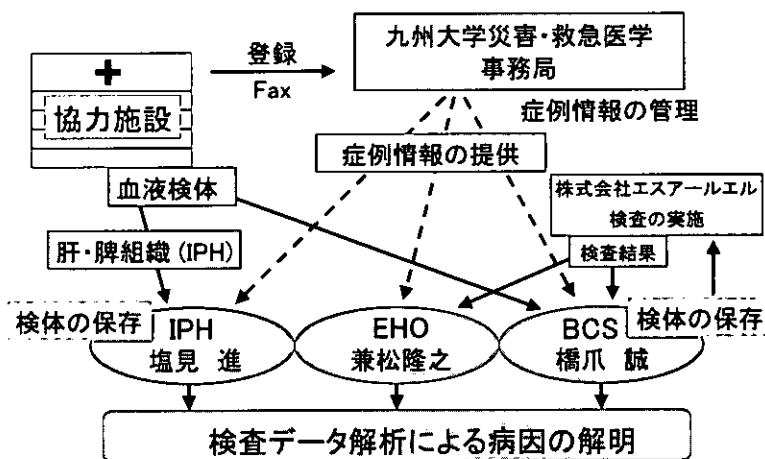


図1 全国症例登録および検体保存センターの流れ図