

IPHの病態形成におけるNOSの関与 -脾でのiNOS, eNOSの発現を中心に-

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
佐藤保則、澤田星子

はじめに

我々は門脈血行異常症に関する調査研究班の活動の一環として、IPHの肝病変、脾病変を特に血管作動性物質との関連から検討し、IPHの門脈圧亢進症発生過程における血管作動性物質の関与を明確にすることを目標の一つとしている。今回はIPH症例の脾臓を用い、一酸化窒素(NO)合成を介して強力な血管拡張作用を示すiNOSとeNOS、ならびに代表的な血管収縮因子であるエンドセリン-1(ET-1)の発現を検討した。

対象と方法

対象としてIPH患者10例、LC患者10例(いずれもウイルス性)、対照症例20例の脾臓を使用した(IPHの4例は外科的切除材料、その他36例は剖検材料)。各症例群の詳細を表1に示す。脾臓からホルマリン固定パラフィン包埋切片を作製した後、iNOS、eNOS、ET-1に対する1次抗体を用いて免疫染色を行った。DABにて発色を行った後、iNOS、eNOSの発現強度を3段階(-~±, 1+, 2+~3+)で評価した。ET-1陽性細胞は任意の200倍10視野における合計細胞数で評価した。統計学的検討はSpearman rank correlation testとStudent's t-testを用いて行った。

結 果

各症例群の典型的な脾の病理組織像を図1に示す。

IPH、LCとも赤脾髄領域が拡大し脾索の線維性肥厚、洞内皮細胞の腫大がみられるが、特にIPHで脾洞の拡張が顕著であった。

IPH脾におけるiNOSの発現は脾洞内皮にびまん性かつ高度にみられた(図2A、2B)。これに比してLC症例の脾洞内皮におけるiNOSの発現強度は明らかに弱く(図2C)、対照脾ではiNOSの発現はみられない、もしくは極めて弱いという結果であった(図2D)。eNOSの陽性所見も脾洞内皮に認められたが、特にIPHでその発現の程度が強く、検討した3群における染色態度はiNOSと概ね同様の傾向を示した(図3)。脾におけるET-1の陽性所見は、3群とも赤脾髄の単核細胞(白血球)の細胞質にみられた。LCではET-1陽性細胞がやや多い傾向にあったが、3群ともにその数は多くはなく、散在性に赤脾髄に陽性細胞をみるにとどまった。

iNOS、eNOSの発現を半定量的に評価した結果、IPH、LC、対照群間で統計学的な有意差を認めた(図4A、4B)。また、赤脾髄におけるET-1陽性細胞数は、LCにおいてIPHおよび対照群より有意に多かった(図4C)。

考 察

今回の検討から、IPH脾では脾洞内皮におけるiNOS、eNOSの発現が亢進していることが明らかとなった。IPHの原因は現在も不明であるが、その病態形成には肝内小型門脈枝の狭小化および門脈域の線維化による、前類洞性の肝内門脈血管抵抗の増加が主体をなすと考えられている^{1,2)}。また、IPHでは門脈本幹~1次・2次分枝の拡張を伴う著明な脾血流量および門脈血流量の増加

があることが知られているが、これらは肝内門脈血管抵抗の増加のみからは説明が困難である^{1,2)}。今回の結果から、IPHでは脾洞内皮におけるNOSの発現亢進があり、脾局所におけるNOの産生が亢進した結果、脾洞が拡張し脾腫が生ずる機序が考えられる。また、脾で産生されたNOが脾静脈から門脈血へと流出し、脾静脈と太いレベルの門脈を拡張させることが予測される。これらの変化により、脾静脈と門脈血流が増加し門脈圧亢進に繋がる機序が考えられる。このように、IPHの門脈圧亢進には、肝内門脈血管抵抗の増加に加えて、脾臓もNOの産生亢進を介して病態形成に積極的に関与している可能性が示唆される。なお、今回の結果からは、IPHの門脈圧亢進における脾由来のET-1の関与は低いと思われる。

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
2. Nakanuma Y et al: Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996, 28:195-204

表1. 今回検討した症例の詳細

	n	性別 (男:女)	年齢	脾重量 (g)
IPH	10	3:7	59 ± 19	473 ± 310
LC	10	4:6	67 ± 10	368 ± 142
Control	20	13:7	68 ± 16	93 ± 43

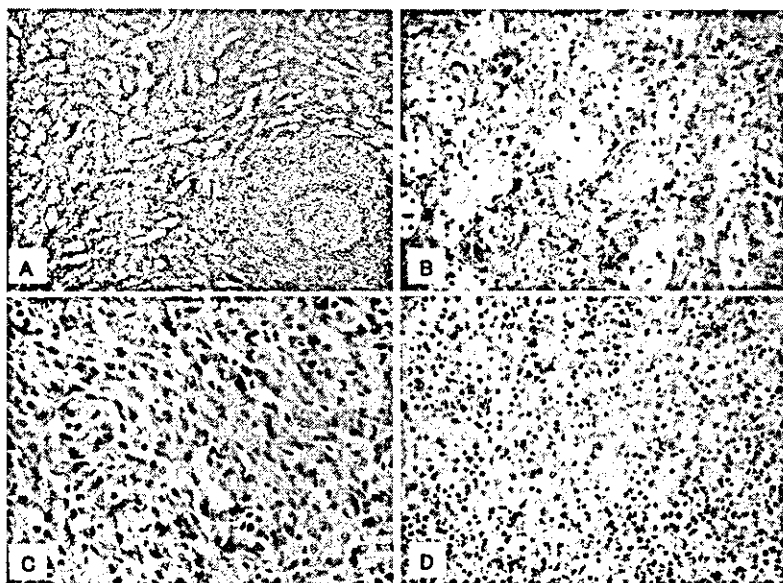


図1 脾の病理組織像。A, IPH, 弱拡大。B-D, 赤脾髄の拡大像。B, IPH; C, LC; D, 対照症例。IPHでは赤脾髄・脾洞の拡張が顕著である。PAS染色。

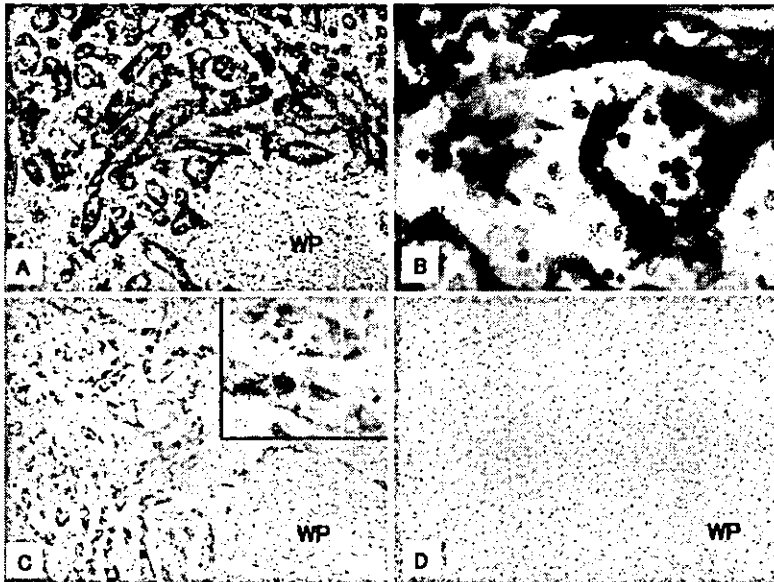


図2 脾におけるiNOSの発現(免疫染色)。A,B; IPH(Bは赤脾髄の拡大像)。B, LC(インセットは赤脾髄の拡大像)。C, 対照症例。IPHの脾洞内皮にびまん性かつ強度のiNOS陽性所見をみる。WP, 白脾髄。

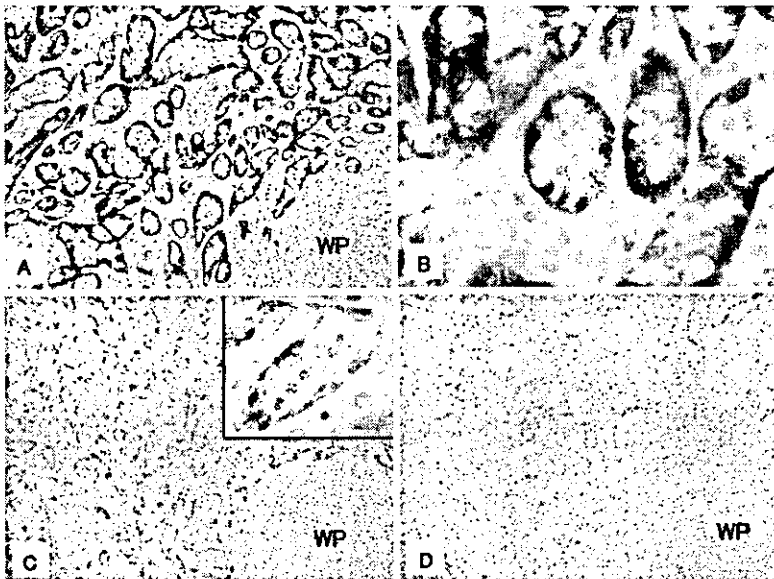


図3 脾におけるeNOSの発現(免疫染色)。A,B; IPH(Bは赤脾髄の拡大像)。B, LC(インセットは赤脾髄の拡大像)。C, 対照症例。iNOSと同様, IPHの脾洞内皮にびまん性かつ強度のeNOS陽性所見をみる。WP, 白脾髄。

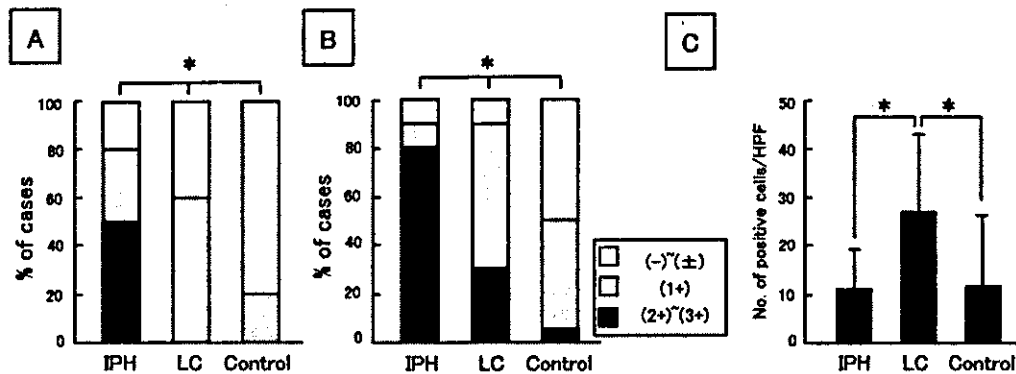


図4 免疫染色結果の評価。A, iNOS。B, eNOS。C, ET-1。*, $p < 0.05$ 。

門脈圧亢進症における脾病理組織 ～リンパ路に着目した組織学的変化～

久留米大学医学部病理学教室
鹿毛政義

共同研究者
久留米大学医学部病理学教室
高須 修

はじめに

白脾髄はサブセットの異なるリンパ球が整然と規則的に配列し、リンパ球の流出、再循環(ホーミング)、分化・増殖、アポトーシスなどの動的バランスの上に成り立っている。白脾髄の形態や構成するリンパ球サブセットは、末梢血リンパ球の動態と密に関係すると考えられるが、リンパ球の流出やホーミング機構は未だ十分には解明されていない。ことリンパ球流出路に関してはわずかな報告^{1,2)}がみられるのみで、各疾患におけるリンパ路の変化や病態との関連はほとんど検討されていない。特発性門脈圧亢進症や肝硬変症の脾における洞増生には、動脈系組織の破壊性変化³⁾が関与するが、リンパ路にも何らかの組織学的変化が生じている可能性が推測される。そこで肝硬変症脾を用いリンパ路に着目した検討を行ったので報告する。

対象と方法

肝硬変症脾においてリンパ路(管)、リンパ球の移動・流出像に関連した病理組織学的変化の有無を検討した。剖検脾のうち、臨床上・剖検上感染症の合併を否定しえた次の2群を対象とした。

- 1) 心筋梗塞、動脈瘤破裂による急死群(以下N群)9例
- 2) 肝硬変症を背景とする食道・胃静脈瘤破裂による急死群(以下PH群)11例

H E 染色、D2-40モノクローナル抗体によるリンパ管免疫染色、CD20,CD45ROモノクローナル抗体によるリンパ球免疫染色、ベルリン青染色標本をN群・PH群で比較検討し、両群に共通するD2-40陽性像とPH群に特徴的な像を抽出した。なお、N群・PH群の平均年齢、脾、肝重量は、各々65±14歳・58±11歳、92±24 g・400±184g、1337±362g・1198±293gであった。

結 果

- 1) N群、PH群の両群で、脾柱静脈内皮直下、脾柱動脈周囲、中心動脈周囲と濾胞内部、脾柱周囲にD2-40陽性リンパ管が認められた(図1)。
- 2) PH群では、脾柱末梢の帯状裂開部や傍脾柱領域、濾胞周囲などの線維化部に一致して、D2-40陽性の新生リンパ管とその拡張を認めた(図2)。
- 3) 脾柱末梢の帯状裂開部で、赤血球と混在し、すだれ状に連なるリンパ球像はPH群の400g以上の脾腫と白脾髄萎縮傾向のある例に特徴的で、同部ではCD20陽性リンパ球とCD45RO陽性リンパ球が混在していた。
- 4) PH群ではGamna-Gandy結節内とその周囲に高度なリンパ管増生がみられ、D2-40抗体とベルリン青染色による2重染色では、標本内で両者の陽性部位の分布がほぼ一致した。

考 察

両群に共通して認められたD2-40陽性リンパ管は、福田²⁾が報告したヒト脾臓リンパ管のperivenous lymphaticsとperiarterial lymphaticsに相当すると考えられる(図1)。すなわち脾柱静脈内皮直下のリンパ管は前者に相当し、腫瘍細胞の浸潤や敗血症などの高度侵襲時にリンパ球浸潤を認める部位である。perivenous lymphatics に関してはPH群とN群で差は認められなかった。一方、脾柱内の動脈周囲あるいは中心動脈周囲と濾胞内、脾柱周囲に認められたD2-40陽性リンパ管は後者に相当すると考えられ、両者はともに通常のリンパ路として機能していると推測される。これに対しPH群では、脾柱末梢の帯状裂開部で、線維化とともにD2-40陽性リンパ管の新生がみられるのが特徴的で、同部は洞増生に関連し動脈系組織の融解性変化が生じている³⁾と考えられ場所である。その他Gamma-Gandy結節内部、傍脾柱領域や濾胞周囲など動脈系組織の融解や洞増生が生じていると考えられる部位でもやはり、D2-40陽性リンパ管の増生がみられた。特に脾柱の帯状裂開部ではCD20陽性リンパ球とCD45ROリンパ球が混在してみられ、これらのことから動脈系組織の融解・変性とともにリンパ路(流)に変化が生じ、洞新生のみならずリンパ管

新生と増生が同時に生じている可能性が考えられた。すなわちPH群では、perivenous lymphaticsよりもperiarterial lymphaticsを介すリンパ路に何らかの変化が生じている可能性が推察された。

まとめ:PH群では、特に動脈系の破壊と洞新生、線維化が生じている場所に一致してリンパ管の新生が認められた。periarterial lymphaticsを介す脾内リンパ流・リンパ路の変化が何らかの免疫反応を修飾している可能性が考えられるが、病態との関連については今後さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Pellas TC, Weiss L: Deep splenic lymphatic vessels in the mouse: a route of splenic exit for recirculating lymphocytes. *Am J Anat* 1990, 187:347-54.
- 2) Fukuda T: Deep lymphatics of the spleen. *Tohoku J Exp Med* 1963, 79:281-92.
- 3) 中川定明、島 栄、日浦研哉他.: 特発性門脈圧亢進症 (IHP) の脾における洞増生の発生病理. 厚生省特定疾患特発性門脈圧亢進症調査研究班, 昭和57年度研究報告書, 厚生省, 東京, 1983, 86-94.

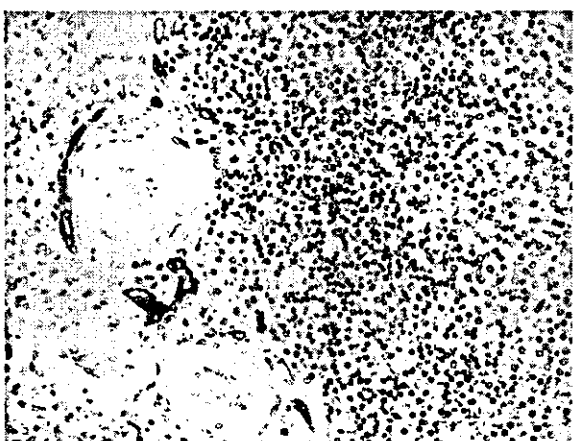
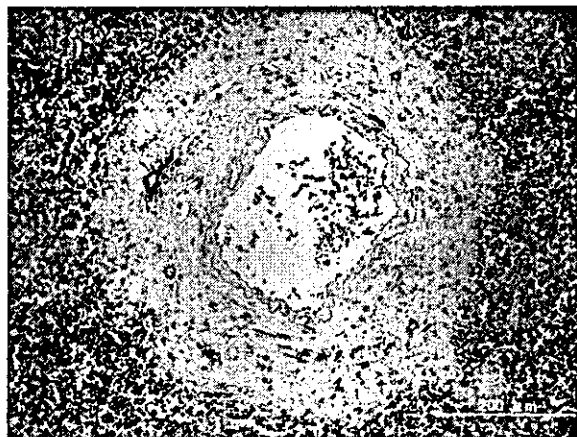
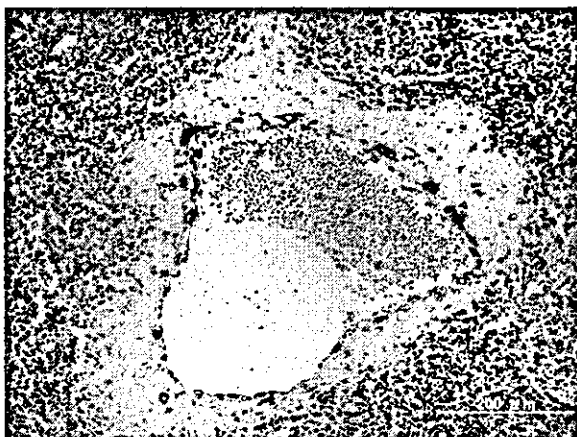


図1. 脾柱におけるD2-40陽性リンパ管
 (N群:D2-40抗体による免疫染色標本)
 左上:脾柱静脈内皮下のリンパ管
 perivenous lymphatics
 右上:脾柱動脈周囲のリンパ管
 periarterial lymphatics
 左下:中心動脈周囲のリンパ管
 periarterial lymphatics

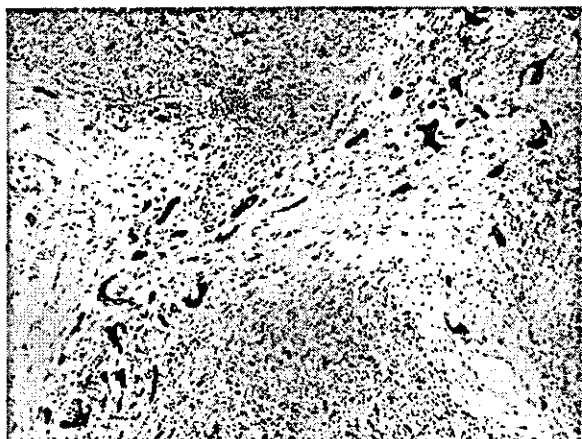


図2.脾柱の帯状裂開部
 (PH群:D2-40抗体による免疫染色標本)
 すだれ状のリンパ球像とD2-40陽性のリンパ管
 増生を認める.

特発性門脈圧亢進症剖検症例の死因：IPH剖検例全国調査から ～リンパ路に着目した組織学的変化～

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) は、肝内門脈末梢枝の閉塞・狭窄により前類洞性の門脈圧亢進症をきたす原因不明の疾患で、病態に関しても未だ十分に解明されていない。長期観察例でも肝硬変に至ることはなく、肝不全での死亡はまれとされ、治療としては、食道静脈瘤破裂等に対する対症療法が主体となっている。IPH症例では、閉塞性門脈血栓塞栓を認めることがあり、臨床的には肝機能低下や門脈圧亢進の増悪をきたす重要な予後因子と考えられ、我々は以前、IPHのhigh risk群として、門脈血栓塞栓があるものをIPH病期分類stage IVとした¹⁾。

ウイルス性等の肝硬変症例では、門脈血栓から連続した上腸間膜静脈血栓による小腸出血性梗塞が報告されているが、我々は最近、IPH例において、同様の小腸出血性梗塞により死亡した症例を経験した。そこで今回、全国より収集したIPH剖検症例と当教室で経験した剖検症例を用いて、門脈血栓との関連を含めて、その死因を検討した。

対象と方法・結果

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、『特発性門脈圧亢進症(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、その中から、肝炎・肝硬変、肝癌などの合併

例を除外し、96例を選定した。該当症例の剖検施設に研究協力を依頼し、症例の収集を行い、自験例をあわせてIPH65症例について、その死因の検討を行った。

65例の内訳は、男性19例、女性46例で、男性は70～80歳代の症例が多く、女性には60歳代にピークが見られた(図1)。この分布は最初に選定した96例の割合、分布と一致していた²⁾。

死因としては、感染症(肺炎、敗血症)が18例(27%)と最も多くみられた(図2A)。従来、多くのIPH症例の死因とされていた食道・胃静脈瘤破裂は、10例(16%)と大きな割合を占めていたが、肝性脳症、肝腎症候群を含む肝不全による死亡も、10例(16%)と同数認められた。また、小腸出血性梗塞による死亡も5例(8%)あり、その他、大量腹水・腹膜炎や血小板減少による出血傾向に起因する頭蓋内出血をあわせると、IPHの病態自体に関連する死因が半数を占めた(図2A)。

門脈血栓の有無を調べると、肝内門脈の主要分枝、門脈本幹、脾静脈、上腸間膜静脈のいずれかに血栓を認めた症例は、29例(45%)であった。IPHの病態自体に関連する死因と考えられる、食道・胃静脈瘤破裂、肝不全、小腸出血性梗塞により死亡した症例で門脈血栓の有無を検討すると、静脈瘤破裂、肝不全が死因となる症例では、門脈血栓を認めない症例が多かったが、小腸出血性梗塞の症例では、全例に門脈血栓があり(図2B)、いずれの症例でも血栓は門脈本幹から上腸間膜静脈へ連続していた。

最後に、小腸出血性梗塞により死亡したIPH剖検症例の自験例を提示する。症例は61歳、女性。約2年半前、食道静脈瘤破裂によりA病院に入院し、その際、原因不

明の肝硬変と診断された。今回、腹痛・吐血にて再入院し、上部消化管内視鏡では、食道に静脈瘤を認めたが、出血部位は確認できなかった。剖検時、肝臓は550gと萎縮し(図3A)、肝内門脈右枝、門脈本幹に血栓が認められた(図3B,C)。組織学的には、門脈域の弾性線維沈着を伴う門脈枝のつぶれや異常血行路が認められ、IPH(病期分類stage IV)と診断した。門脈本幹から脾静脈、上腸間膜静脈に連続する、比較的新鮮な血栓形成があり(図4A,B)、小腸は拡張し、約90cmの範囲に出血性梗塞が認められた(図4C,D)。本症例は小腸出血性梗塞による循環不全が死因と考えられた。

考 察

IPHは肝疾患としての予後は良好とされており、食道静脈瘤破裂等への対症療法が治療の主体となっている。今回、IPH剖検症例65例において死因の検討を行ったが、食道・胃静脈瘤破裂と同程度に肝不全での死亡が認められ、小腸出血性梗塞や大量腹水・腹膜炎、頭蓋内出血をあわせると、半数がIPHの病態が直接関与する死因であった(図2A)。IPH症例において、肉眼的、組織学的に肝硬変には至らないが、臨床的に肝機能の低下があり、肝不全が死因となる例が多数存在することは、肝疾患としてのIPHの予後を考える点で重要である。

上腸間膜静脈血栓症はまれな疾患だが、診断が遅れた場合は、致命的な小腸出血性梗塞・虚血の原因となる。血栓症の原因は不明のものもあるが、外傷や門脈圧亢進症、腹部外科手術、うっ血性心不全などに続発することが知られており、その場合には、血栓が門脈より連続しているという報告がある。ウイルス性等の非癌肝硬変症例79例での検討では、門脈血栓症患者の約半数が無症状であり、門脈のカラードップラーエコーにおいて発見された。上腸間膜静脈へ連続する血栓が認められた症例では、小腸虚血・出血性梗塞を起こし、門脈本幹血栓の経過観察中に、血栓が上腸間膜静脈まで伸展し、小腸出血性梗塞を認めた例も報告されている³⁾。今回、IPH剖検症例では門脈血栓症は約半数に認められ、門脈本幹から連続した上腸間膜静脈血栓症による、小腸出血性梗塞が死因となる症例が複数認められた。門脈血栓症の症状としては、腹痛や食道静脈瘤、脾腫等の門

脈圧亢進症の症状であり、もともと門脈圧亢進症状の存在するIPHにおいて症状からその存在を予測することは困難である。門脈血栓症はカラードップラーエコー等で確認できる為、IPH例ではルーチンで門脈血栓の有無を確認することが望まれる。

今後、さらにIPH例での死因と血栓形成や組織像等との関連性を検討し、IPH患者の生命予後の改善に関連する因子の解明に努めたい。

参考文献

- 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. 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. 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班 平成十年年度研究報告書. 2004; 18-21
- 3) Amitrano L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004; 40; 736-741

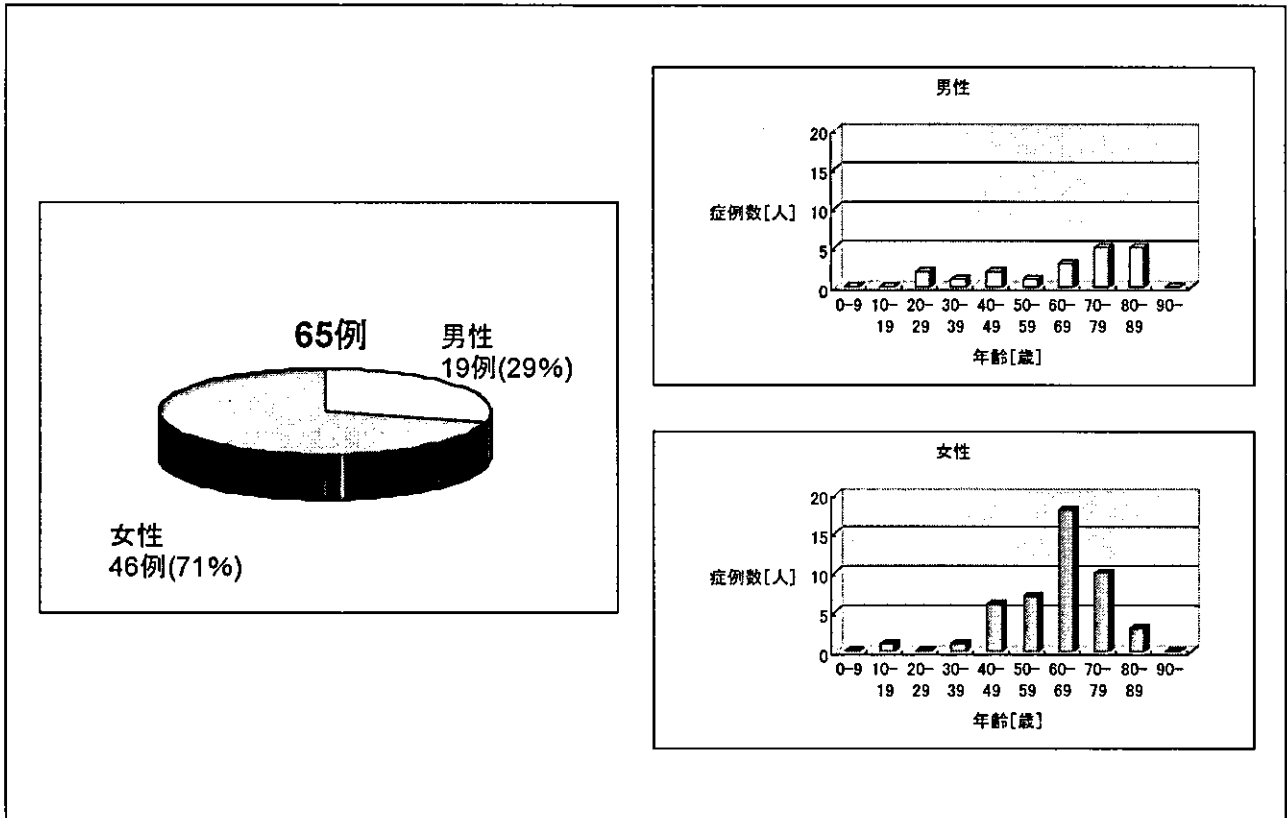


図1：IPH剖検症例65例の男女比と年齢分布。

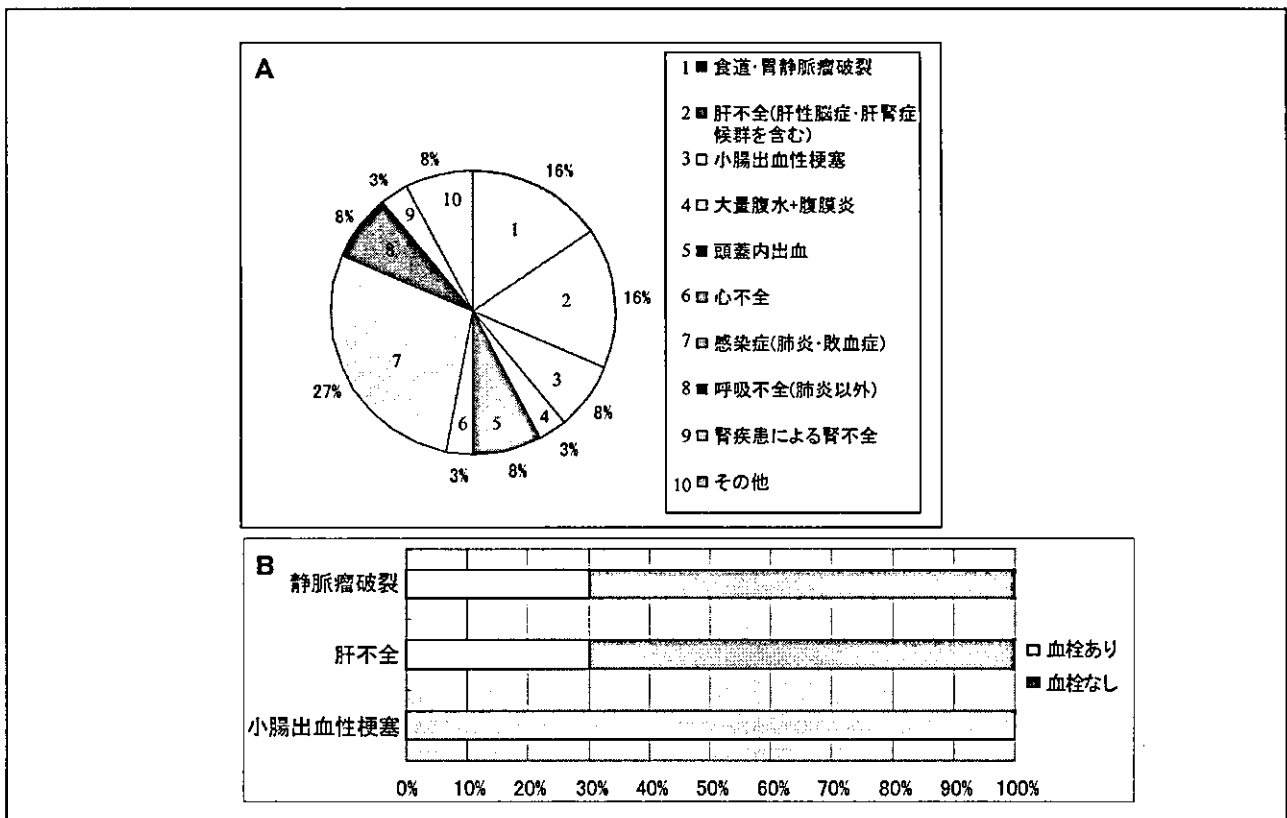


図2：(A)IPH剖検症例65例の死因。
(B)食道・胃静脈瘤破裂、肝不全、小腸出血性梗塞例における、門脈血栓の有無。

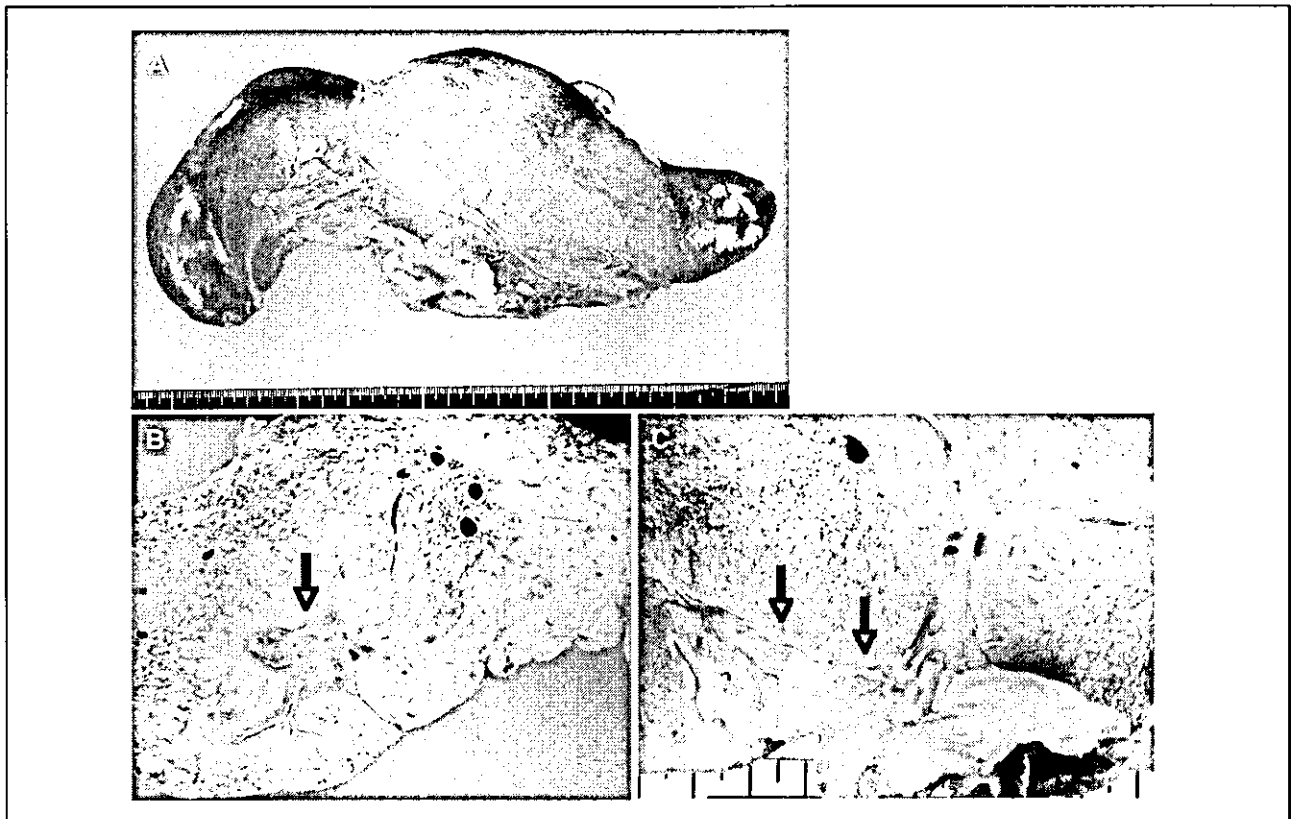


図 3 : 小腸出血性梗塞剖検例の肝臓肉眼像。(A)肝臓は右葉を中心に萎縮し、左葉の代償性肥大が見られる。(B)(C)固定後肝臓剖面。肝内門脈右枝(B)と、それに連続して門脈本幹(C)に器質化血栓が認められる(矢印)。

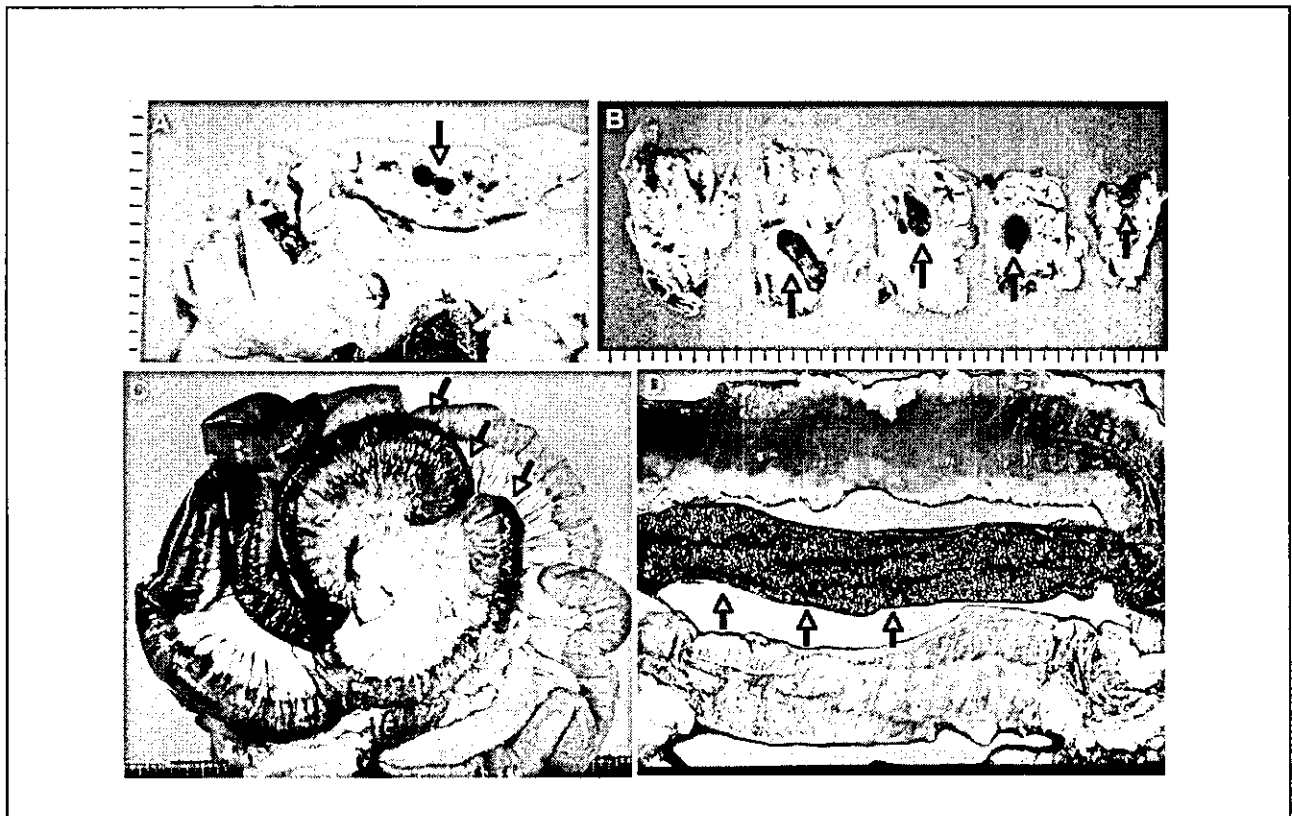


図 4 : (A)上腸間膜静脈の末梢および(B)脾静脈血栓(矢印)。両者とも比較的新鮮な血栓と考えられる。(C)小腸漿膜面。小腸は広範囲に拡張し、区域性的に出血性梗塞部が認められ、腸間膜への出血も見られる(矢印)。(D)小腸内腔面。区域性的に出血性梗塞が認められる(矢印)。それ以外の部分には発赤が見られる。

〔全国調査・疫学〕

特発性門脈圧亢進症の記述疫学

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

はじめに

特発性門脈圧亢進症 (IPH) のような難病の疫学研究の基本は記述疫学である。すなわち、患者数の推計と臨床疫学像を把握することにある。幸い、1999年には難病の疫学班との共同で全国疫学調査が実施され、その成績を検討することにより、また、2004-2005年全国疫学調査が予定されており、その成績との比較検討を視野に入れて、IPHの疫学像を要約した。

対象と方法

調査は「特定疾患に関する疫学研究班」において確立されているプロトコールに従って実施した¹⁾。第一次調査による1998年の1年間に受療した特発性門脈圧亢進症 (IPH)、肝外門脈閉塞症 (EHO)、Budd-Chiari症候群 (BCS) 各々の患者報告を得た施設に対し、個人調査票を送付し、症例毎の個人情報を収集した。調査項目は一般疫学項目 (性、生年月日、家族歴、医療費支払い区分、受療状況など)、および臨床項目 (既往歴、合併症、画像診断、臨床検査成績など) からなっている。

重複例、不適格例等を考慮し、患者数の推計後、最終的にIPH 169例を二次調査の解析対象とした。

結果および考察

1. 患者数の推計

表1のように、各対象科数、抽出率および返送率を考慮して1998年の1年間の受療患者数は920人 (710-1140人) と推計された。

2. 性・年齢分布

現年齢では、男性は20代から70代まで幅広く分布しているのに対し、女性では、60歳代にピークを認めた。推定発症年齢は男女とも40、50歳代にピークを認めた。確定診断は男性では40代に、女性では60歳代にピークがみられた。

以下の記述は、詳細な集計報告よりIPHの部分のみ抜粋したものである²⁾。

3. 発症前の既往歴

輸血歴はIPHの18%、臍帯感染は0%に、肝炎は11%に、乳幼児期の特記すべき感染症は0%、であった。脾摘出術は14%に、脾摘出術以外の腹腔内手術が22%であり、脾摘出術を含め腹腔内手術はIPHにおいて頻度が高い傾向がみられた。

3. 発症前の嗜好品・薬物

経口避妊薬の使用者はなかった。シンナー使用者はIPHに1例みられたのみであった。ほとんど毎日酒を飲むと答えた飲酒者はIPHの4%、現在の喫煙者はそれぞれ14%であり、IPHにおいて低頻度であったのは、IPHでは女性が男性に比し約3倍多いことに起因すると思われる。

4. 合併症および他覚所見 (表3)

食道静脈瘤の合併が最も多く、IPHの77%にみられた。悪性腫瘍はIPHの4%に、肝性脳症はそれぞれ7%にみられた。

他覚所見では脾腫が最も多く、IPHの79%にみられた。

肝腫、腹壁皮下静脈怒張はそれぞれ13%、6%にみられた。貧血、腹水、それぞれ43%、11%、3%にみられた。

5. 診断時検査成績(表4)

白血球数の減少はIPHにおいて高頻度(62%)であった。ヘマトクリット値の減少もIPHで多く(62%)、血小板の減少もIPHの73%と高頻度に見られた。以上の3血球系の減少は、脾腫による脾機能亢進によるものと思われるが、IPHにおいて最も顕著であった。アルブミンの減少はIPHの37%に、総ビリルビン値の上昇はIPHの25%に、ICGR15の上昇はIPHの38%にみられた。肝炎ウイルスマーカーはHBs抗原陽性者、HCV抗体陽性者がそれぞれ1%、7%であった。

6. 診断時静脈瘤の有無

食道静脈瘤は診断時すでに高頻度に認められ、IPHの78%にみられた。しかしその内、RC sign(+)以上の静脈瘤保有率はIPH70%とやはり高頻度であった。一方、胃静脈瘤の合併率は食道静脈瘤に比して少なく、それぞれ43%であった。また、吐血を呈したことがある者の割合はそれぞれ34%であり、静脈瘤の発赤所見との関連が示唆された。

7. 診断時US、CTまたはMRI所見(表5)

最も高頻度に認められたのが脾腫大であり、IPHの84%にみられた。肝の萎縮・変形はIPHの40%、に、肝腫大はIPHの15%にみられた。なお、門脈血栓は6%、下大静脈狭窄・閉塞は1%、肝静脈狭窄・閉塞も0%と低頻度であった。

8. 診断時血管造影所見(表5)

海綿状血管増生はIPH3%に、しだれ柳状所見は12%に、肝静脈相互間吻合は10%にみられた。

9. 診断時肝組織所見(表5)

門脈枝の潰れはIPHにおいて20%と高頻度であり、肝の線維化もIPHでは33%と比較的高頻度に見られた。

10. 診断後に行われた治療

IPHでは、内視鏡治療が最も多く(50%)、次いで直達術34%、薬剤治療11%、シャント術4%であった。

11. 現在の状況(診断時と比較した最終診断時の状況)(表6)

治療と回答のあったものがIPHの6%にみられた。改善はIPHの46%にみられた。不変はIPHの38%であった。一方、悪化した例はIPHの8%、に、死亡例はIPHの1%にみられた。

以上、全国疫学調査二次調査に基づいて、特発性門脈圧亢進症の臨床疫学特性を明らかにした。

なお、以上の成績は、現在登録されている全国検体保存センター登録症例95例の臨床疫学像³⁾に類似していた。これは、全国疫学調査で調査対象となった多くが、検体保存センターに登録されていることを示し、今後さまざまな調査対象となる検体保存センター登録症例は、我が国のIPH症例の代表性のあるサンプルと言えよう。

文 献

1. 川村孝, 玉腰暁子, 橋本修二: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(大野良之編), 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1994.
2. 廣田良夫, 田中隆, 井出三郎, 他: 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十二年度研究報告書, 2001: 38-43.
3. 廣田良夫, 田中隆, 塩見進: 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. 厚生労働省特定疾患 門脈血行異常症調査研究班平成十五年度研究報告書, 2004: 49-51.

表1. 門脈血行異常症全国疫学調査第1次調査結果

科・層	対象	調査	抽出率 (%)	科数	返送率 (%)	報告患者数		
	科数	科数		返送		IPH	EHO	Budd
<内科・消化器科>	7972	1537	19.3	782	50.9	210	110	71
<外科>	6040	1244	20.6	757	60.9	98	101	40
<消化器外科>	13	13	100.0	10	76.9	3	3	0
<小児科>	3843	918	23.9	658	71.7	5	27	3
<特別科>	1	1	100.0	1	100.0	6	0	0
合計	17869	3713	20.8	2208	59.5	322	241	114
▼推計患者数			特発性門脈圧亢進症	920	(95%信頼区間: 710-1140)			
			肝外門脈圧閉塞型	790	(95%信頼区間: 540-1040)			
			Budd-Chiari症候群	280	(95%信頼区間: 200-360)			

表2. 特発性門脈圧亢進症の性・年齢分布

性	年齢	現年齢	推定発症年齢	確定診断時年齢
男	- 9	1 (2.5)	1 (3.4)	1 (2.6)
	10-19	2 (5.0)	4 (13.8)	5 (13.2)
	20-29	4 (10.0)	3 (10.3)	4 (10.5)
	30-39	6 (15.0)	6 (20.7)	7 (18.4)
	40-49	7 (17.5)	6 (20.7)	8 (21.1)
	50-59	7 (17.5)	7 (24.1)	7 (18.4)
	60-69	6 (15.0)	1 (3.4)	3 (7.9)
	70-79	7 (17.5)	1 (3.4)	3 (7.9)
	80-	- (-)	- (-)	- (-)
	計	40 (100.0)	29 (100.0)	38 (100.0)
女	- 9	- (-)	5 (6.4)	3 (-)
	10-19	- (-)	3 (3.8)	1 (-)
	20-29	4 (3.2)	5 (6.4)	4 (3.2)
	30-39	7 (5.6)	6 (7.7)	13 (5.6)
	40-49	24 (19.0)	21 (26.9)	20 (19.0)
	50-59	23 (18.3)	22 (28.2)	43 (18.3)
	60-69	44 (34.9)	11 (14.1)	22 (34.9)
	70-79	21 (16.7)	5 (6.4)	12 (16.7)
	80-	3 (2.4)	- (-)	- (-)
	計	126 (100.0)	78 (100.0)	118 (100.0)

表3. 診断時合併症および他覚所見

診断時合併症			診断時他覚所見		
		n (%)			n (%)
食道静脈瘤	全体	130 (77)	脾腫	全体	133 (79)
	男	31 (78)		男	28 (70)
	女	97 (76)		女	105 (83)
膠原病	全体	7 (4)	肝腫	全体	22 (13)
	男	1 (3)		男	6 (15)
	女	6 (5)		女	16 (13)
血液疾患	全体	2 (1)	腹壁皮下静脈怒張	全体	10 (6)
	男	0 (0)		男	3 (8)
	女	2 (2)		女	7 (6)
悪性腫瘍	全体	7 (4)	貧血	全体	72 (43)
	男	3 (8)		男	13 (33)
	女	4 (3)		女	58 (46)
門脈血栓症	全体	8 (5)	腹水	全体	18 (11)
	男	0 (0)		男	2 (5)
	女	8 (6)		女	16 (13)
肝性脳症	全体	12 (7)	黄疸	全体	5 (3)
	男	1 (3)		男	0 (0)
	女	11 (9)		女	5 (4)
対象者総数	全体	169	対象者総数	全体	169
	男	40		男	40
	女	127		女	127

表4. 診断時検査成績

		IPH		
		n (%)	n (%)	n (%)
		正常	軽度減少	高度減少
白血球数	全体	49 (29)	101 (60)	3 (2)
	男	18 (45)	18 (45)	0 (0)
	女	29 (23)	83 (65)	3 (2)
ヘマクリット	全体	50 (30)	61 (36)	43 (26)
	男	14 (35)	15 (38)	6 (15)
	女	35 (28)	45 (35)	37 (29)
血小板	全体	31 (18)	81 (48)	42 (25)
	男	11 (28)	19 (48)	7 (18)
	女	18 (14)	62 (49)	35 (28)
アルブミン	全体	87 (52)	52 (31)	10 (6)
	男	26 (65)	9 (23)	1 (3)
	女	60 (47)	42 (33)	9 (7)
		正常	軽度上昇	高度上昇
総ビリルビン	全体	111 (66)	40 (24)	2 (1)
	男	27 (68)	10 (25)	0 (0)
	女	82 (65)	30 (24)	2 (2)
IGGR15	全体	31 (19)	53 (31)	12 (7)
	男	6 (15)	13 (33)	3 (8)
	女	25 (20)	39 (31)	9 (7)

表6. 診断時と比較した現在の状況

		IPH
		n (%)
治癒	全体	10 (6)
	男	5 (13)
	女	4 (3)
改善	全体	77 (46)
	男	16 (40)
	女	60 (47)
不変	全体	64 (38)
	男	14 (35)
	女	50 (39)
悪化	全体	14 (8)
	男	5 (13)
	女	9 (7)
死亡	全体	2 (1)
	男	0 (0)
	女	2 (2)
対象者総数	全体	169
	男	40
	女	127

表5. 各画像診断所見

US, CT または MRI 所見	n (%)	血管造影所見	n (%)	
肝の委縮・変形	全体	海綿状血管増生	全体	
	男		男	
	女		女	
門脈血栓	全体	しだれ柳状所見	全体	
	男		男	
	女		女	
肝腫大	全体	肝静脈相互間吻合	全体	
	男		男	
	女		女	
脾腫大	全体	肝組織所見	n (%)	
	男		門脈枝の潰れ	全体
	女			男
下大静脈狭窄・閉塞	全体	女		
	男	肝の線維化	全体	
	女		男	
肝静脈狭窄・閉塞	全体		女	
	男			
	女			

全国検体保存センターの現況

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消化器・総合外科
川中博文、金城 直、前原喜彦

九州大学大学院医学研究院災害・救急医学
吉田大輔、山口将平

九州大学大学院医学研究院次世代低侵襲治療学
小西晃造、田上和夫

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の症例が得た時点で、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う。検体の保存はIPH(血液検体、肝脾組織)については大阪市立大学核医学(塩見進)、EHO・BCS(血液検体)については九州大学災害・救急医学(橋爪 誠)が行う(図1)。項目によっては検査の実施を株式会社エスアールエルの研究所に依頼する。

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16年12月31日現在、IPH 98例、EHO 51例、BCS 39例の計188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。

考 察

門脈血行異常症調査研究班の調査対象であるIPH、EHO、BCSの3疾患は全国的にも症例数が限られているため、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。そのため、当研究班では平成9年に検体登録制度および検体保存センターを設立し、運営を行ってきた。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、全国の病院から広く症例を集め一人一人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る。

しかし、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るようになった。

当研究班に関しては、平成14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「門脈血行異常症の遺伝子異常に関する調査研究(杉町班)」が承認され、平成14年12月26日、大阪市立大学・倫理委員会にて同様に承認を得た。さらに、橋爪班への変更に伴い、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)」が再承認され、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいた検体保存センターの運営環境を整えていった。

しかし一方で、そのような環境は、新規検体登録状況を厳しくしていることが徐々に分かってきた。実際、平成16年12月31日現在、検体登録数は計188例になったが、新規登録数は年々減少している(図2)。その理由として考えられることとして、研究協力施設(検体を提出してくれる施設)での負担が増加してしまうことが挙げられる。検体を使用して研究を行う施設だけでなく、研究協力施設においても、倫理委員会およびそれに準じた委員会の

承認が必要になり、書類面での患者への説明および同意書が必要になる。さらに漏洩による提供者の不利益を防ぐため、個人情報には匿名化することとされており、研究協力施設において正式な手続きに従って匿名化を行った上で、検体を登録しないといけないのである。すなわち、せっかく研究協力を同意した施設がその気になっても、以上のような負担の多さのため、日常の臨床業務の忙しさからそれら業務を行うことができず、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と考えられる。

そのため、今後は、患者の利益・プライバシーを保護しながら、より有効な検体保存センターのシステムを構築していく必要があると考えられる。まずは、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、各施設の倫理委員会への申請を行い、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

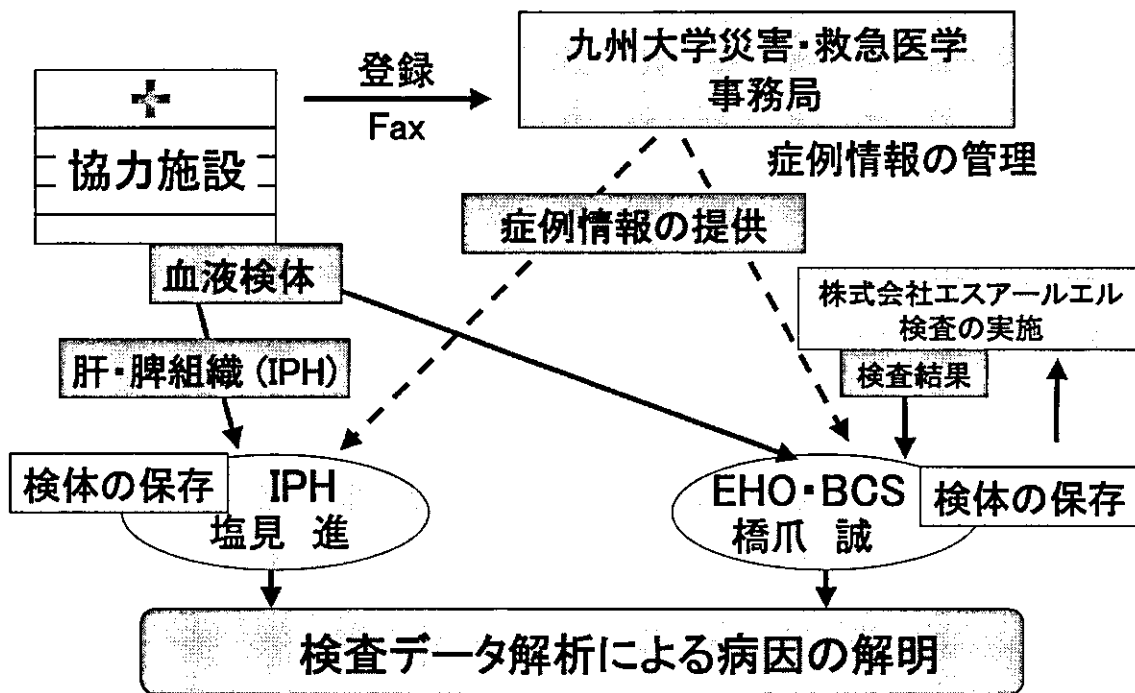


図1. 全国症例登録および検体保存センターの流れ図

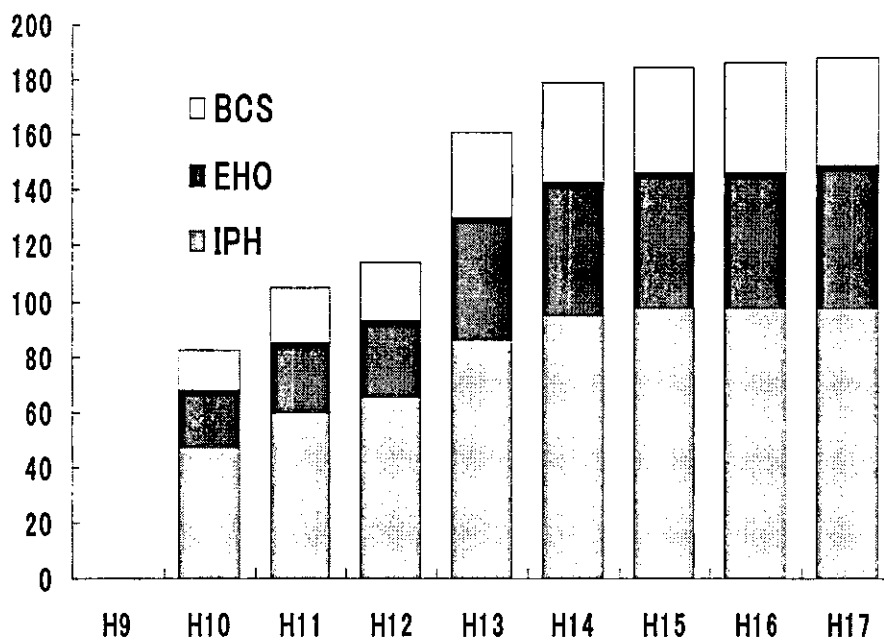


図2. 検体保存センターの新規登録数の推移

〔臨 床〕

肝移植を行った門脈瘤を有するC型肝硬変の1例

長崎大学大学院医歯薬総合研究科移植・消化器外科
兼松隆之

共同研究者

長崎大学大学院医歯薬総合研究科移植・消化器外科
蒲原行雄、川下雄丈、高槻光寿、宮本俊吾、日高匡章、渡海大隆

はじめに

肝硬変の進展に伴い様々な側副血行路が出現する。胃食道静脈瘤であれば消化管出血、門脈大循環短絡であれば肝性脳症が生じる。今回報告する症例は肝円索の開存のみを側副路とし門脈本幹に巨大な門脈瘤を生じた肝移植症例である。特異的な血行動態について考察する。

症例

患者：56歳、女性

既往歴：結核性胸膜炎(S51年)

現病歴：S51年 出産時出血に対する輸血による
輸血後肝炎罹患

この後、特に自覚症状もなく経過

H6年4月 食道静脈瘤破裂し内視鏡施行
(結紮処置 計5回)

C型肝硬変を指摘されグリチルリ
チン投与開始

H9年6月 腹水出現、利尿剤開始

H13年4月 S7/8に肝細胞癌を認め反復PEIT
施行

H15年11月 進行性の肝機能低下による黄疸
と腹水が難治性となり肝移植を
希望され当院入院

血液生化学検査

汎血球減少とタンパク合成能の著明な低下を認め、Child-Pugh scoreはCで、腫瘍マーカーはAlpha fetoprotein (AFP) 陰性であった。

画像所見

腹部超音波検査・造影Computed Tomography (CT)・Magnetic Resonance Image (MRI)、では肝萎縮著明でsS7, 8に最大約3cmで合計3個の肝細胞癌が認められた。肝内門脈は開存していたが肝臓は動脈肝となっており、上腸間膜静脈-脾静脈合流部から門脈本幹内に血栓が認められた。門脈血流は肝内へ分枝する直前で肝円索(臍静脈)へとドレナージされており、門脈本幹は径5cmに拡張し瘤化していた(図1, 2)。

全身検索で癌の肝外への転移は認められず、C型非代償性肝硬変に肝細胞を併発した症例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24歳の長女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530g(レシピエント標準肝容積の53%)を採取した。右肝静脈は口径25mmで30mmの右下肝静脈を認めたためこれも温存した。胆管は3穴であった。レシピエントは肝全摘直前まで臍静脈血行を温存し、門脈を拡張のない合流部まで露出した。肝全摘後門脈より血栓を除去し、十分な求肝性血流があることを確認した。右葉グラフトを同所性に移植し、2本の肝静脈再建と門脈は十分に距離があったため瘤を切除し本幹(合流部直上)と右門脈を端々吻合した。胆道はドナーとレシピエントの総肝管とを形成後端々吻合した。手術時間：23時間、出血量：29,000gであった。