

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

門脈血行異常症に関する調査研究
平成14年度～16年度 総合研究報告書

平成 17 (2005) 年 3 月

主任研究者 橋 爪 誠

目 次

I. 総合研究報告	
門脈血行異常症に関する調査研究	1
橋爪 誠	
(資料) 門脈血行異常症の診断と治療 (2001年)	13
(資料) 門脈血行異常症に関する調査研究班名簿	21
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	23
III. 研究成果の刊行物・別冊	31

I 総括研究報告

門脈血行異常症に関する調査研究

主任研究者 橋爪 誠 (九州大学大学院医学研究院災害・救急医学)

研究要旨

本研究班では、原因不明で門脈血行動態の異常をきたす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) を対象疾患として、その病因病態の解明のため、1) 病理学的検討 2) 分子生物学的検討 3) 臨床的検討 4) 疫学的検討の側面から研究を行った。研究に際しては、平成9年度に設立した検体保存センターの検体を有効に利用し、最新の分子生物学的手法を用いることで、門脈血行異常症 (IPH、EHO、BCS) の病因病態をより深く解明することができた。また、当研究班で作成した診断・治療指針により臨床的に良好な治療成績を残すことができた。今後、さらなる病因・病態の解明を進め、門脈血行異常症3疾患の根本的治療につなげていくのが今後の課題である。

分担研究者

井廻 道夫 (昭和大医学部消化器内科学)
鹿毛 政義 (久留米大学医学部病理学教室)
加藤 紘之 (北海道大学大学院医学研究科腫瘍外科)
兼松 隆之 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科)
川崎 誠治 (順天堂大学医学部肝胆膵外科)
北野 正剛 (大分大学医学部腫瘍病態制御講座第一外科)
古謝 景春 (琉球大学医学部機能制御科学分野)
齋藤 英彦 (独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター)
杉町 圭蔵 (公立学校共済組合九州中央病院)
塩見 進 (大阪市立大学大学院医学研究科核医学)
末松 誠 (慶應義塾大学医学部医化学教室)
中沼 安二 (金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学)
廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
前原 喜彦 (九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科)
松谷 正一 (千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学)
森安 史典 (東京医科大学内科学第四講座)

1. 研究目的

本研究班の研究目的は、原因不明で門脈血行動態の異常を来す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) などを対象疾患として、これらの疾患の病因および病態の追求とともに、患者発生状況、その予後などわ

が国における実態を正確に把握し、予後の向上のために治療上の問題点を明らかにするところにある。

2. 研究方法

IPH、EHO、BCS の病因病態の解明のため、以下の項目に研究課題を分担して検討を行った。

- 1) 病理学的検討
- 2) 分子生物学的検討
- 3) 臨床的検討
- 4) 疫学的検討

なお、各項目の検討に際しては、当疾患が極めて稀である状況から、平成9年度に設置した全国症例登録制度および検体保存センター (計189例の登録完了) の症例及び検体を有効に活用した。また、特に病理学的検討及び分子生物学的検討では、国際間比較のため本邦だけではなく国外の症例に関しても積極的に研究対象とした。
(倫理面への配慮)

研究対象者から血液を採取して遺伝子異常の検討を行うにあたり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号) を遵守した。また、門脈血行異常症調査研究班事務局である九州大学医学部のヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会、およびIPH 遺伝子の解析を行う大阪市立大学倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果及び考察

1) 病理学的検討

【IPH 肝中枢部の検討】

IPH 肝中枢部 (perihilar region) での変化を検討するため、まず典型的な正常肝と、IPH 肝の perihilar region に関して、剖検例を用いて検討した。正常肝では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分かった。また、IPH の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様の変化を認めた。(H14 中沼)

【IPH 病期分類の画像診断】

IPH の病期分類が臨床的に造影 CT にて判定可能であるかどうか検討した。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。下大静脈から P5/8 分岐点までの距離を、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”の指標として検討した。peripheral atrophy index が55%以上であれば、放射線科専門医の判断と72.7%で一致した。造影 CT にて臨床的にIPHの病期分類を行い、high risk 群を選定し得る可能性が示唆された。(H15 中沼)

【IPH での肝内小型胆管消失像】

IPH でみられる肝内小型胆管消失像について、Peribiliary Vascular Plexus (PVP) の異常との関連性を検討した。肝内胆管は、肝動脈枝からの分枝であると呼ばれる血管網により栄養されているが、IPH 症例には門脈血流異常があるため胆管消失に関係している可能性がある。著明な胆管消失像をみたIPH剖検肝3例において、小型門脈域のPVP数計測を行った。胆管消失像が著明な症例においては、ほかの症例よりもPVP数が減少している傾向があった。(H15 中沼)

【IPHにおけるNitric oxide (NO)】

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。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のに対し、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、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。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。IPH では脾洞内皮における NOS の発現亢進による NO の産生が亢進した結果、脾洞が拡張し脾腫が生じ、さらに脾で産生された 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推測された。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た。(H16 中沼)

【IPHの死因】

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IPHの死因を検討した。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。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。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、IPHの病態自体に関連する死因が半数を占めた。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。しかし、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と考えられた。(H16 中沼)

【Incomplete septal cirrhosis (ISC)】

中沼らは、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 Incomplete septal cirrhosis (ISC) 剖検例 2 例を報告した。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、慢性活動性肝炎と伴わない、という所見があげられる。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。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 が形成されたと考えられた。症例 2 では、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 Glisson 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が考えられた。(H14 中沼)

【カトマンズの BCS】

カトマンズの Budd-Chiari 症候群 (BCS) 症例に対して施行された肝生検症例 81 例を対象にし、臨床経過から 3 型、すなわち急性例、亜急性例、慢性例に分類し、臨床病理学的検討を行った。急性型ではアルコール性肝障害像を呈する症例が主体をなした。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。(H14 鹿毛)

【BCS と肝細胞癌】

Budd-Chiari 症候群 (BCS) と肝細胞癌との関連について臨床病理学的検討を行い、沖縄の肝細胞癌合併 BCS 症例を検討した。BCS に肝細胞癌が合併することはよく知られているが、その合併頻度は、

報告者により大きく異なる。今回検討した琉球大学の BCS の肝細胞癌合併率は 24% と高率であり、ウイルス肝炎と同様に BCS は肝細胞癌の高危険因子であることが改めて示された。また、BCS に対する根治術により、うっ血が解除されても肝細胞癌の発生が見られる症例があり、肝硬変の前段階のうっ血性肝線維症の状態からも発癌している症例もあった。さらに、肝細胞癌合併 BCS の非癌部には、肝細胞の dysplasia が目立った。dysplasia は、慢性ウイルス性肝炎に通常みられる所見であり、現在前癌病変とは考えられていないが、肝細胞癌の非癌部に高率に出現する変化である。すでに報告したようにカナダの肝細胞癌合併 BCS の非癌部肝組織にも旺盛な肝細胞再生とともに dysplasia も目立った。肝細胞の再生変化や dysplasia についての病理学的検討は、BCS の発癌機序の解明に手掛りを与える可能性があると考えられた。(H15, 16 鹿毛)

【肝硬変脾におけるリンパ路】

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。肝硬変症脾では、脾柱末梢の带状裂開部で、線維化とともに D2-40 陽性リンパ管の新生がみられた。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と考えられ場所である。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。すなわち肝硬変症脾では、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。(H16 鹿毛)

2) 分子生物学的検討

【IPH 特異的タンパク】

プロテインチップシステムを用いて、IPH に特異的に発現するタンパク質の解析を行った。プロテインチップシステムを用いることにより、7770Da と 9290Da のタンパクが IPH 患者に特異的に発現していることが判明した。Tag I dent による検察の

結果、7770Da と9290Da のタンパクはそれぞれケモカインである CXCL4、CXCL7 とほぼ等しい分子量を有していた。ケモカインは白血球に対する遊走性をもつ低分子タンパク質で、アレルギーや自己免疫疾患などの炎症、免疫反応のみならず、免疫システムの構築、造血、ウイルス感染、成人病など多彩な整理、病理現象に関与している。今回同定された CXCL4、CXCL7 はいずれも CXC ファミリーであるが、両者は血小板から産生されることより、IPH の病態から考えてもその関連性が疑われた。(H14,15 塩見)

【IPH における免疫学的異常】

IPH における Treg の関与をはじめ、Th 1 /Th 2 バランス、Th 1 および Th 2 タイプの各種サイトカインに関する検討を加え、免疫学的側面から病態を考察した。IPH では、何らかの要因による hyperimmunity の結果、活性化された脾内 Th 1 type の CD4 細胞が増加し、さらに IFN- γ 、TNF- α の放出が促進し、肝血管内皮細胞上に発現増強された HLA-DR 分子や ICAM-1、VCAM-1 などの接着分子を攻撃することにより門脈の炎症、潰れが発症し、脾腫や門脈圧亢進を発症すると推測された。また、免疫調節において、サイトカイン産生パターンの違いによって分類される Th 1 /Th 2 バランスの制御機構が破綻すると、Th 1 への偏向により自己免疫疾患が、Th 2 への偏向によりアレルギー疾患が発症することがいわれている。IPH では、末梢血および脾内リンパ球のサイトカイン産生パターンによる検討から、Th 2 への偏向が抑制され、結果的に Th 1 優位となることが明らかとなってきた。一方正常固体において、自己反応性 T 細胞は、様々の制御を受けている。特に CD4⁺CD25⁺ T 細胞 (Treg) は、Th 1 /Th 2 バランスに深く関与しており、その異常が自己免疫疾患の発症に関与すると考えられ、IPH における Treg の関与が示唆された。(H16 井廻)

【EHO・BCS に対する PAI-1 の役割】

後天性血液凝固亢進状態により門脈血行異常症が

引き起こされるかを動物モデルにより検討した。ストレスが後天性血液凝固亢進状態を引き起こすことが最近注目されているため、拘束ストレス法を利用し、ストレスによる血栓形成における線溶阻害因子 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の発現変化について解析を行った。若年マウスでは、拘束ストレス負荷後、血中 PAI-1 抗原量はストレス負荷前に比べ著明に上昇し、組織での PAI-1 mRNA 発現量も顕著に増加した。また、老齢マウスでは PAI-1 の発現増加は若年マウスに比べより著明であった。また、組織において微小血栓の存在を検索したところ、若年マウスではまったく血栓の沈着を認めなかったが、老齢マウスではほぼ全例に脂肪組織の微小血管内や腎糸球体の毛細血管内に微小血栓の沈着を認めた。しかし、門脈などの大静脈には血栓は認められなかった。以上より、ストレスにより誘発される血栓症/血栓傾向には、組織における PAI-1 の発現増強が強く関与していると考えられ、その反応は加齢依存的に増大することが示された。しかし、このマウスモデルにおいては門脈に血栓をつくることは出来ず、血管壁の傷害などの他の要因が複合的に重なることが必要だと考えられた。(H16 齋藤)

【BCS における遺伝子異常】

Budd-Chiari 症候群 (BCS) の病因に関して、本邦及びネパールの BCS の Factor V codon830,897 の遺伝子多型性、Leiden mutation、Prothrombin gene mutation を検討した。本邦及びネパールの BCS の遺伝子多型性は類似性があったが、Control とは有意差がなかった。また、Leiden mutation 及び Prothrombin gene mutation は認められなかった。(H14 橋爪)

【Factor V R2 haplotype】

Factor V R2 haplotype のメカニズムを分子生物学的に解析した。Factor V R2 haplotype に含まれる変異のうち、機能的に重要であると考えられる 4 つの変異を導入したりコンビント Factor V R2 haplotype を in vitro の発現系で発現させ、

個々の変異が異常蛋白質の発現に及ぼす影響を解析した。また、pulse-chase を用いて、リコンビナント FV R2 の細胞内輸送、細胞内修飾について詳細に解析した。Asp2194 to Gly 変異の存在がリコンビナント FV R2 分子の粗面小胞体から Golgi 体への細胞内輸送を障害し、細胞培養上清中への最終的な発現量を低下させることが判明した。(H14 齋藤)

さらに、FV R2 haplotype における FV の凝固抑制機能のメカニズム、我が国における FV R2 haplotype の頻度を検索した。日本人44人より提供されたゲノム DNA88alleles において、9 alleles が FV R2 haplotype であった。また、FV R2 haplotype に含まれる変異のうち、機能的に重要と考えられる4つの変異を導入したりコンビナント FV 分子では APCcofactor 活性は4つの各変異単独では何の影響も見られなかったが、M385T+D2194G または H1299R+M1736V が同時に存在すると有意な低下を示した。(H15 齋藤)

【肝線維化】

肝線維化の原因遺伝子を解明するため、遺伝子発現プロファイルによる解析を行った。DMN を使用した肝線維化モデルにおいて、1週間ごとに採取した肝より RNA を抽出し、affimetrix の装置とチップ (ラット遺伝子 RG-U34A) を用い、gene chip 測定 (8,000遺伝子) を行った。4日目、7日目、14日目、21日目、28日目の遺伝子発現のパターンは多様な増減を示し、これら遺伝子群において、特に有意の変動を示す遺伝子および血中ヒアルロン酸、肝ハイドロキシプロリンと有意の相関を示す60遺伝子を選択した。(H16 塩見)

【肝脾相関】

門脈血行異常症における脾臓の役割を肝脾相関の観点から検討した。ラット肝硬変モデルの脾臓では非肝硬変の脾臓に比べ、TGF- β 1の高発現が認められた。また、肝硬変完成後、脾摘群は非脾摘群に比べ有意に肝線維化改善傾向が認められ、肝再生の増加も認められた。これらに対する脾臓の関与を明

らかにするために、門脈血中の TGF- β 1濃度を測定したところ、脾摘群が非脾摘群に比べ低下しており、脾臓由来の TGF- β 1が肝線維化を促進し、肝再生を抑制している可能性が示唆された。ヒト肝硬変症の脾臓による検討では、TNF- α 、ET-1、TGF- β の mRNA の発現が正常の脾臓に比べ亢進しており、同様の機序が推測された。(H16 橋爪)

【肝内微小循環障害に対する HO-1の役割】

Kupffer cell においては CO を生成する heme oxygenase (HO) の誘導型アイソザイムである HO-1 が恒常的に発現し、IPH では発現低下、肝硬変では発現増加が起きることをヒト生検標本で証明した。そして、HO-1 の発現変動が肝臓組織のリモデリングに及ぼす影響を詳細に調べるために、HO-1 高発現ヒト単球細胞株 U937細胞を用いて、網羅的解析法 (transcriptome analyses) により downstream で変動する遺伝子の解析を行った。HO-1 の発現に伴いマクロファージでは MCP-1 の低下など炎症反応の低下に関与するものばかりでなく、PAI-1 の低下や CTGF の低下など組織の再生や線維化抑制に関与する可能性を示唆する反応が認められた。HO-1 酵素活性依存性変化は CD11a、IL-8、MCP-1 の発現低下として mRNA、Protein level で証明できた。また一方、elastase は酵素活性非依存性に変化している可能性が示唆された。さらに、肝臓微小循環機能解析として、分離還流肝臓の微小循環系を倒立型レーザー共焦点顕微鏡で観察した。肝臓を 8 hr cold storage-reperfusion などの侵襲を加えると蛍光消失速度は著明に遅延した。この遅延は genetic に mrp2 を欠損しているラットで著明であったが、Kupffer cell を deplete できる薬剤で処理した場合、あるいは Kupffer cell が存在しても thromboxane synthase inhibitor を処理した肝臓ではこの post-cold ischemic injury が著明に抑制された。Kupffer cell が thromboxane の resource として mrp2 の分泌機能を規定している可能性が示唆された。(H14,15 末松)

【肝臓のリモデリングに対する HIF-1 α の役割】

肝実質細胞内酸素濃度応答機構の破綻が臓器としての肝臓のリモデリング機構に如何なる影響を及ぼしうのかを解析するために、肝実質細胞特異的な HIF-1 α 遺伝子欠損マウス (HIFDFAlbCre) を用いて肝再生応答における HIF-1 の生物学的意義について検討を行った。HIFDFAlbCre における70% 肝切除後の肝再生過程はコントロール群と比較して有意に遅延すること、またこの遅延効果は肝実質細胞の細胞増殖反応の減少を伴っていることが明らかになった。これらの結果より、HIF-1は肝再生過程の重要な制御因子として機能していることが示された。(H16 末松)

【門脈圧亢進症性胃症 (PHG)】

ラット門脈圧亢進症性胃症 (Portal Hypertensive Gastropathy) の 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 in vivo microscopy を用いて検討した。胃粘膜血管径は動脈径、静脈径とも門脈圧亢進症 (PVL) 群の方が sham operation (SO) 群より有意に拡張していた。また、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。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。(H14 北野)

ラット門脈圧亢進症胃粘膜における胃粘膜の ET receptor 発現およびその局在について検討した。免疫組織学的染色により ETAR および ETBR の発現の局在を検討したところ、ETAR 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。ETBR 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こ認められなかった。このことは ET の作用として粘膜表層では ETAR を介する血管収縮を、また、粘膜深層から粘膜下では ETBR 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。(H15 北野)

ラット門脈圧亢進症胃粘膜 (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。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。PHG 胃粘膜は TNF- α 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た。TNF- α 中和抗体投与で、ラット PHG 胃粘膜の PTEN 活性、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- α 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た。(H15 橋爪)

3) 臨床的検討

【食道静脈瘤の門脈血行動態】

門脈血行異常症を含めた食道静脈瘤症例 (肝硬変、IPH、EHO) を左胃動脈造影、腹腔動脈造影、上腸間膜動脈造影によって、左胃静脈の血流方向を遠肝性、求肝性、両方向、非造影の4群に分類し、発生頻度、静脈瘤の形態、治療成績との関連などについて検討した。Child 分類との関連では、Child A,B,C と肝障害が進むに従って遠肝性血流群が増加するのに対して求肝性血流群は減少した。術中測定門脈圧との関連では遠肝性血流群では500mmH20以上の高値を示すものもあったが、全体としては各群間に有意差を認めなかった。静脈瘤形態との関連では遠肝性血流群でF3症例が有意に高頻度であった。またRCsign陽性例も遠肝性で88%、求肝性で58%と遠肝性で高頻度に見られた。また、治療成績との関連では、遠肝性血流群で累積再発率が高値になる傾向が示された。(H14 川崎)

【肝移植周術期の門脈血行動態】

門脈血行異常の解析を、肝移植周術期の画像、血流の見地から検討した。生体肝移植前の門脈血行異常は24例中4例に認めた。右葉グラフト移植後の門

脈流速、流量は、肝硬変群で2週目まで徐々に上昇し、劇症肝炎群、対照群に比し約2倍と高値であった。また、右葉グラフト肝の標準肝容積比は肝硬変群が劇症肝炎群より迅速高値で、1ヶ月後にて両群間に有意差があった。(H14 兼松)

【BCSの門脈血行動態】

生体肝移植を受けた Budd-Chiari 症候群症例について血行動態を検討した。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た。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、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。(H15 兼松)

【グルカゴンと門脈血行動態】

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。負荷前後の血流速度の変化率は門脈本幹より左胃静脈で有意に高値であった。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。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、新たな血流を受け入れられなくなるなどが、このような現象の背景として考えられた。(H14 松谷)

【超音波造影剤を用いた門脈血行動態の評価】

肝血流動態を経時的に視認できる超音波造影剤

(レボピスト)を用い、静脈瘤を有する症例の治療前後における肝の循環動態の変化について、肝静脈到達時間を測定することにより検討した。肝硬変例及び特発性門脈圧亢進症例では正常例と比較してレボピストの門脈から肝静脈到達までの時間が短縮していた。食道静脈瘤治療前後では肝静脈到達時間に変化がなかったが、胃・十二指腸静脈瘤に対する経静脈的塞栓術後にはレボピストの門脈から肝静脈到達までの時間が延長し、ICG15分値が改善した。肝硬変においては肝内シャントなどの影響によって肝静脈到達時間が短縮するものと考えられているが、肝硬変症例の門脈大循環短絡を閉鎖させることは、短期的には肝予備能を改善させ、肝内の微小循環を正常に近づける効果を有するものと考えられた。(H16 森安)

【経直腸門脈シンチグラフィーを用いた門脈血行動態の評価】

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に関し経直腸門脈シンチグラフィーを用いて解析した。アミノ酸代謝異常の指標として Fischer 比に変わって、BCAA/Tyrosine 比 (BTR) を用いた。BTR は、有効肝血流の指標である ICGR-15 値と最も良く相関し、ついで門脈-大循環短絡を表すと考えられる SI と強く相関を示した。AAA の上昇に関して、早期肝硬変であっても SI を表す門脈-大循環シャントが一定の関与があることを示した。(H15 塩見)

^{99m}Tc pertechnetate による経直腸門脈シンチグラフィを用いて算出した Portal Shunt Index (PSI) と、肝細胞癌、肝不全 (Child-Pugh 分類の stage 進行)、静脈瘤出血の経過との関係を検討した。PSI と累積肝細胞癌発症率の間に明らかな統計学的有意差はみられなかったが、PSI 高値群は PSI 低値群に比べ、PSI と Child A から B への累積進行率が有意に高かった。多変量解析 (Cox's regression model) 上の比較においても、Child A から B への累積進行率に関して PSI の高値群は他の因子と比して有意な予後予測因子であった。経直腸門脈シンチは主に下腸間膜静脈が形成する門脈系

シャントの程度を反映しており、門脈系シャントの評価が間接的であるという弱点があるが、手法の簡便さ・非侵襲性の点から、早期肝硬変における潜在的な門脈圧亢進の評価および肝不全の予測に有用であると考えられた。(H16 塩見)

【IPHにおける淡蒼球MRI高信号所見】

肝性脳症や慢性肝不全を伴う肝硬変(LC)患者での報告がなされている頭部MRI-T1強調画像における淡蒼球高信号所見に関し、IPH患者での検討を行った。頭部MRIT1強調像から淡蒼球と前頭葉白質の信号強度を測定し、その比を Pallidal Index (PI) として定量化し淡蒼球信号強度の指標とした。IPH、LCにおけるPIは非肝疾患群に比べ高値を示した。また、IPHはLCに比べ高い傾向が見られた。また、肝外短絡率とPI値は相関が認められ、IPHではLCに比べより高い相関が認められた。頭部MRI淡蒼球高信号所見は、今後、門脈大循環短絡の新たな定量的指標として臨床応用が可能と考えられた。(H16 松谷)

【マイクロバスキュラー・ドップラー血流計(EMDS)を用いた食道静脈瘤の評価】

最近5年間に施行した直達手術において、経内視鏡的マイクロバスキュラー・ドップラー静脈瘤血流速度計(EMDS)を用いての静脈瘤血流速度変化を測定した。EMDSにより測定した食道静脈瘤の平均血流速度は、経胸的食道離断術単独症例では術前 $14.0 \pm 1.7 \text{ cm/s}$ から術後 $0.7 \pm 0.5 \text{ cm/s}$ に減弱した。Hassab手術単独症例では術前 $10.5 \pm 1.5 \text{ cm/s}$ から術後 $1.9 \pm 0.3 \text{ cm/s}$ に減弱した。また、術後再発症例ではHassab手術前 $15.2 \pm 1.7 \text{ cm/s}$ からHassab手術後 4.2 cm/s に減弱し、EISによる追加治療を行い、 $0.7 \pm 0.5 \text{ cm/s}$ に減弱した。また、胃静脈瘤の平均血流速度は、経胸的食道離断術単独症例では術前 $14.7 \pm 2.2 \text{ cm/s}$ から術後 $0.7 \pm 0.5 \text{ cm/s}$ に減弱した。Hassab手術単独症例では術前 $13.3 \pm 1.6 \text{ cm/s}$ から術後 $0.8 \pm 0.6 \text{ cm/s}$ に減弱した。よって、Hassab手術は静脈瘤血流速度の速い高度食道静脈瘤では遺残、再発する可能性があるため追加治療が必要であり、

胃静脈瘤に対してはHassab手術は経胸的食道離断術と同等に有効であると考えられた。(H14,15 川崎)

C型肝硬変症に対する生体肝移植により食道静脈瘤が軽快したことを血流速度の観点から検討した一例を報告した。当症例では、移植術前の内視鏡所見はLmF2RC(+)で、食道静脈瘤血流速度 12 cm/sec であったが、手術施行3ヶ月後に施行した食道内視鏡検査およびEMDSでは、内視鏡所見では食道静脈瘤はF1RC(-)に軽快し、血流速度は 4 cm/sec に減弱していた。生体肝移植は静脈瘤に対する直接的な治療法ではないが静脈瘤を合併する肝疾患においては静脈瘤に対する治療法の一つと成り得ることが客観的に示された。また移植により変化すると考えられる門脈系の血行動態を解明する上で静脈瘤血流速度測定は重要な要素となると考えられた。(H16 川崎)

【門脈血栓：IPH】

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23例中11例(47.8%)と高率に門脈血栓を認め、血栓の診断時期は初診後 8.9 ± 5.1 年であった。血栓と内視鏡的硬化療法との関連性は認められなかった。また、観察最終時期における検討では血栓合併例では非合併例に比べ、アルブミン値、血小板数の低下、脾腫、腹水の合併が、高度であった。門脈血栓の経過は持続例が高率であった。(H15 松谷)

【門脈血栓と血行動態】

門脈血栓症の形成部位や範囲が静脈瘤への供血路の血流にどのような負荷を与えているかについて検討を行なった。門脈血栓合併例では、非合併例に比べて、左胃静脈径が増大していた。また、血栓合併例においては、門脈一次分枝閉塞例や門脈の半周以上を血栓が占拠した例が、血栓が半周以下の例に比べて、左胃静脈径の増大傾向がみられた。左胃静脈の血流速度は、門脈血栓の合併の有無で有意な差は見られなかったが、門脈血栓例において、門脈1次分枝の閉塞例や門脈での半周以上の血栓占拠例が、

血栓が半周以下の例に比べて、左胃静脈血流速度が高値となる傾向が見られた。中等度以上の食道静脈瘤を有する門脈圧亢進症例で血栓の部位や程度と左胃静脈血行動態との関係を見ると、血栓範囲がある程度をこえると、左胃静脈径や血流速度が増加し、食道静脈瘤への血流負荷が生じてくると考えられ、門脈血栓の範囲の判定が、食道静脈瘤への対処を決める上で、重要と考えられた。(H16 松谷)

【脾臓摘後の門脈血栓】

脾臓摘出後の門脈血栓について検討した。門脈血栓は脾臓摘出術後のどの時期にも起こりえる合併症であり、門脈血栓形成の危険因子として、術前因子では術前予測脾体積、術中因子では脾重量、術後因子では血小板数(術後2週間)が挙げられた。また、術後門脈血流が著明に減少している症例では門脈血栓ができやすいことが示唆された。また、門脈血栓に対する治療として血栓形成後の速やかな薬物療法が有用と考えられた。(H16 前原)

【門脈血栓に対する抗凝固療法】

門脈血栓の急な形成に伴って、肝不全、門脈圧亢進症の増悪をきたした2症例に対し、抗凝固療法を行い有効であった2症例を報告した。抗凝固療法の内容は、アンチトロンビンⅢ(1500U/日、6日間)、ヘパリン(初日10000U、以後5000U/日、7日間)、ヘパリン使用後はワーファリン使用とした。門脈血栓は、門脈血行異常症の病態に深く関与している。また、門脈血行異常症では、門脈血流の異常などを背景に、血栓症を合併しやすい環境にある。しかし、血栓の形成過程については、十分に明らかにされていないのが現状である。門脈血行異常症においては、凝固因子や血小板数が低下しているのにも関わらず、血栓が形成される背景には、アンチトロンビンⅢ、プロテインCなどの血液凝固抑制因子が低下していることが考えられる。比較的、急性期の門脈血栓症で、どのような治療を選択するのかについては、未確定な点が多い。特に、血栓溶解剤の使用は、早期血栓溶解を期待できる反面、出血症状等の合併症を生じることがあり、その用い方には検討を要する

点が残されている。一方、深部静脈血栓症の治療として、ヘパリンは安定した血栓縮小効果を有するため、第一選択の薬剤として用いられている。さらにアンチトロンビンⅢや凍結血漿などの補充による凝固抑制因子の補正が抗凝固療法の治療効果を補助する点で有効と考えられた。(H14 松谷)

【治療：門脈血行異常症に対する内視鏡的治療】

門脈血行異常症の食道静脈瘤に対する内視鏡的治療(EIS)の成績を検討した。対象はIPH 11例、EHO 1例、BCS 1例であった。13例中10例は、以前に手術を施行した静脈瘤再発症例であった。内視鏡的治療はfree-handによる内視鏡的硬化療法(EIS)で、治療目標を静脈瘤完全消失とした。食道静脈瘤の非再発率は5年41%、10年27%であった。また、非出血率はそれぞれ100%と良好であった。門脈血行異常症の食道静脈瘤に対する内視鏡的治療は有効であり、特に、手術後の再発症例に有用であると思われた。(H15 北野)

各施設へのアンケート調査を行い、門脈血行異常症に対する内視鏡治療の治療成績の再検討を行った。IPH、EHO、BCSに対する内視鏡的治療後の食道静脈瘤5年累積非出血率は、それぞれ100%、100%、88%であり、10年累積非出血率はそれぞれ100%、94%、88%であった。以上より、門脈血行異常症例の食道静脈瘤に対する内視鏡的治療は、静脈瘤出血を十分にコントロール可能であると考えられた。(H16 北野)

【治療：IPHに対するDSRS】

IPH症例に対する選択的シャント術(Distal splenorenal shunt with splenogastric disconnection: DSRS with SPGD)の成績を肝硬変例と比較し、IPHに対する本術式の有用性の再評価を行った。10年累積非出血率はIPH群、LC群それぞれ82.0%、86.4%であった。また、10年累積生存率はIPH群、LC群それぞれ68.8%、57.6%であった。以上より、IPHに対する本術式は静脈瘤出血を良好にコントロールできると考えられた。(H14 加藤)

【治療：DSRS の長期成績】

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の検討から、DSRS with splenopancreatic disconnection の治療効果を再検討した。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、術後累積選択性喪失率は10年で40%、20年で69%と、非常に高率に選択性が喪失された。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。また、肝性脳症の発達も認めなかった。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。(H15 橋爪)

【治療：IPH に対する Hassab 手術】

IPH 症例に対して、脾臓摘出術及び胃上部血行遮断術 (Hassab 手術) を施行し、門脈圧の低下及び肝機能の改善が得られた一例を経験した。IPH の病因は未だ明らかでないが、末梢門脈枝の狭窄が主因でうっ血により脾腫を引き起こすとする肝原説と、巨脾に伴う脾静脈血流増大で門脈圧亢進を引き起こすとする脾原説がある。脾原説の立場から考えると、脾臓摘出による hyperdynamic の解除が、門脈圧低下、肝機能改善に寄与した可能性が考えられる。(H14 橋爪)

【治療：BCS に対する後側法アプローチによる直達手術】

Budd-Chiari 症候群に対して1979年以來行ってきた後側法アプローチによる直達手術の術式概要およびその遠隔成績を報告した。術後10年、20年の累積生存率は各々85%、70%であり、満足すべきものと考えられた。(H16 古謝)

【治療：BCS に対する脾肺固着術】

脾肺固着術後長期間の経過観察をし、肝性脳症をきたした Budd-Chiari 症候群の1例を報告した。脾肺固着術による門脈肺循環短絡形成術は、脾の被膜と肺の漿膜を除去し、両臓器を固着するもので、術後の肝機能障害も少なく、Eck 瘻症候群、肝性脳症の出現が少ない術式であるといわれてきた。脾肺固着術の長所として以下のようなことが挙げられている。①脾臓を温存することによる免疫学的有利性、②短絡路の血栓形成がない、③脾臓が短絡血流量の調節機構として働くため肝血流量がよく維持され、肝機能障害、肝性脳症の発現が少ない。特に肝部下大静脈の閉塞を伴うことが多い Budd-Chiari 症候群にはその良い適応とされてきた。しかしながら本症例のように脾肺固着術後17年以上経過観察し得たという報告例は今までになく、また術後長期経過後に肝性脳症を引き起こしたという報告もなく、本症例は極めて貴重な症例と考えられた。脾肺固着術後も長期間の経過を経て肝性脳症が出現することがあり、長期に渡る経過観察が必要であると考えられた。

【治療：BCS に対する経皮的血管形成術(PTA)】

肝静脈主幹の狭窄によるバッドキアリ症候群に対し計3回のPTAを施行し、その長期経過が観察可能であった症例を報告した。経皮的血管形成術(PTA)の有用性が報告されているが、長期的効果に関しての報告は少ない。当症例においては、初回PTAから約5年の間に計3回のPTAを行うことで、その後の約6年間は特に処置を要せずに経過しており、合併症も認めなかった。IVC病変を伴わないBCSに対するPTAバルーン拡張は、複数回の施行が必要となる可能性が高いが、安全でかつ有効性も高いと考えられた。(H15 加藤)

【治療：胃静脈瘤】

孤立性胃静脈瘤に対し経静脈的塞栓術を施行した症例、すなわち胃静脈瘤を含む側副血行路を完全に塞栓した症例とEISを施行した症例を比較し、その長期予後について比較検討した。5年累積胃静脈

瘤再発率は、経静脈的塞栓術群 0 %、EIS 群40%で経静脈的塞栓術で有意に低値であった。5年累積食道静脈瘤再発（増悪）率は、経静脈的塞栓術群49%、EIS 群68%で両群間に差はなかった。5年累積出血率は、経静脈的塞栓術群 5 %、EIS 群52%で経静脈的塞栓術で有意に低値であった。5年累積生存率は、経静脈的塞栓術群64%、EIS 群49%で両群間において差はなかった。以上の結果より、胃静脈瘤を含む門脈大循環短絡路を塞栓することにより生存期間内の胃静脈瘤再発、出血は予防できるが、生命予後の改善は得られないと考えられた。(H16 森安)

4) 疫学的検討

全国検体保存センターに登録されている IPH95例に対して、患者基本情報を収集し、1999年に実施した全国疫学調査と比較するとともに、生体試料からの情報との関連を検討した。解析時における回収率は58% (55/95)であった。登録時年齢は57±17歳と1999年調査時より平均1～2歳上昇していた。確定診断時年齢は前回調査時と差がなかった。診断時合併症では食道静脈瘤が35例(69%)と一番多く、膠原病8例(16%)と続いた。1999年時より膠原病合併の割合が高かった。診断時血液検査は前回調査時と差がみられなかった。診断時の画像所見では血管造影のしだれ柳状所見、肝静脈相互間吻合が1999年調査時より2倍以上高かった。肝組織所見では、門脈枝の潰れ、肝線維化が前回より高頻度であった。また、血清 CTGF 値との関連が有意な差を示すものは、喫煙習慣と肝性脳症の2変数であった。CTGF 低値群では全例が非喫煙者で、肝性脳症の合併もなかった。(H15 廣田)

1998年の1年間に受療した IPH 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上で、最終的に IPH169例を二次調査の対象として解析を行った。1998年の1年間の受療患者数は920人と推計され、推定発症年齢は男女とも40～50歳代にピークを認めた。IPHの77%に食道静脈瘤の合併を認め、79%に他覚所見としての脾腫を認めた。診断時画像所見では脾腫大はIPHの84%に認め、肝の萎縮・変形は40%、肝腫大は15%、

門脈血栓は6%に認めた。診断後に行われた治療は、50%が内視鏡的治療を受け、34%が直達手術を受けた。現在の状況は、治癒はIPHの6%に認め、改善は46%、不変は38%、悪化は8%、死亡は1%に認めた。(H16 廣田)

5) 全国症例登録制度及び検体保存センター

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。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。

現在、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・倫理委員会にても同様に承認を得た。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。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はなく、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、研究協力に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。

5. 結論

検体保存センターを有効に利用し、最新の分子生物学的手法を用いることで、門脈血行異常症（IPH、EHO、BCS）の病因病態をより深く解明することができた。また、当研究班で作成した診断・治療指針により臨床的に良好な治療成績を残すことができた。

今後、さらなる病因・病態の解明を進め、門脈血行異常症3疾患の根本的治療につなげていくのが今後の課題である。

門脈血行異常症の診断と治療（2001年）

総 則

1. 本基準の名称については「門脈血行異常症の診断と治療（2001年）」とする。
2. 本基準は診断の手引き、重症度分類、治療指針の3部よりなる。

診 断 の 手 引 き

特発性門脈圧亢進症（IPH）診断の手引

I. 概念と症候

肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る原因不明の症候群をいう。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害などの症候を示す。

II. 検査所見

1. 一般検査所見

- 1) 血液検査：一つ以上の有形成分の減少を示す（骨髄像では幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い。）
- 2) 肝機能検査：軽度異常にとどまることが多いが、重症になるにしたがい肝不全兆候を示す。
- 3) 内視鏡検査：しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2. 画像検査所見

1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

- (a) 著しい脾腫を認める。
- (b) 肝臓は病期の進行とともに萎縮する。
- (c) 肝臓の表面は平滑なことが多いが、大きな隆起と陥凹を示し全体に波打ち状を呈する例もある。
- (d) 肝内結節を認めることがある。
- (e) 肝外門脈径の増大、側副血行路の発達を認める。
- (f) 門脈血流量の増加を認める。
- (g) 二次的に肝内、肝外門脈に血栓を認めることがある。
- (h) 肝静脈は開存している。

2) 腹腔動脈造影動脈相

著明な脾動脈拡張を認める。一方、総肝動脈の狭小化、肝内動脈の狭小化、過疎化をみるのがcork screw像などの肝硬変所見を認めない。

3) 上腸間膜動脈造影門脈相ないし経皮経肝門脈造影

肝内末梢門脈枝の走行異常、分岐異常が認められ、その造影性は不良である。時に肝内大型門脈枝に血栓形成をみることがある。

4) 肝静脈造影および圧測定

しばしば肝静脈枝相互間吻合と“しだれ柳様”所見を認める。閉塞肝静脈圧は正常または軽度上昇

している。

3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の肉眼所見：肝萎縮のあるもの、ないものがある。肝表面では平滑なもの、波打ち状や凹凸不整を示すもの、さらには肝の変形を示すものがある。肝断面では、肝被膜下の肝実質の脱落をしばしばみる。肝内大型門脈枝あるいは門脈本幹は開存しているが、二次性の閉塞性血栓を認める例がある。肝硬変の所見はない。
- 2) 肝臓の組織所見：肝内末梢門脈枝の潰れや肝内門脈枝の硬化症、および異常血行路を伴う例が多い。門脈域の線維化がみられる。肝細胞の種々の程度の過形成像をみることがあるが、周囲に線維化はなく、肝硬変の再生結節とは異なる。

Ⅲ. 診 断

本症は症候群として認識され、また病期により病態が異なることから一般検査所見、画像検査所見、病理検査所見によって総合的に診断されるべきである。確定診断は肝臓の病理組織学的所見に裏付けされることが望ましい。診断に際して除外すべき疾患は肝硬変症、一次性EHO、バッドキアリ症候群、血液疾患、寄生虫症、肉芽腫性肝疾患、先天性肝線維症、慢性ウイルス性肝炎などである。

肝外門脈閉塞症（EHO）診断の手引

I. 概念と症候

肝門部を含めた肝外門脈の閉塞により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害などの症候を示す。原因の明らかでない一次性肝外門脈閉塞症と原因の明らかな二次性肝外門脈閉塞症とがある。二次性肝外門脈閉塞症としては腫瘍、血液疾患、胆嚢胆管炎、膵炎、新生児臍炎、手術、薬剤などがある。ただし、IPHの一症候としての肝外門脈血栓症はこれに含めない。

Ⅱ. 検査所見

1. 一般検査所見

- 1) 血液検査：一つ以上の有形成分の減少を示す（骨髓像では幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い）。
- 2) 肝機能検査：正常ないし軽度の異常を示す。
- 3) 内視鏡検査：しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などにいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2. 画像検査所見

1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

- (a) 肝門部を含めた肝外門脈が閉塞し著明な求肝性側副血行路の発達を認める。
- (b) 肝内門脈枝、肝静脈は開存している。
- (c) 脾臓の腫大を認める。
- (d) 肝臓表面は正常で肝臓の萎縮は目立たないことが多い。

2) 上腸間膜動脈造影門脈相ないし経皮経肝門脈造影

肝外門脈の閉塞が認められる。肝門部における求肝性側副血行路の発達が著明でいわゆる“海綿状血管増生”が認められる。

3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の肉眼所見：肝門部に門脈本幹の閉塞、海綿状変化が認められる。肝表面は概ね平滑である。
- 2) 肝臓の組織所見：肝の基本構造はほぼ正常に保持され、門脈枝は開存している。軽度のリンパ球浸潤、軽度の線維化を認めることがある。肝硬変の所見はない。

Ⅲ. 診 断

主に画像検査所見を参考に確定診断を得る。二次性肝外門脈閉塞症については原因疾患を明らかにする。

バッドキアリ症候群診断の手引

I. 概念と症候

肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは慢性の経過をとるが、急性閉塞や狭窄も起こり得る。原因の明らかでない一次性バッドキアリ症候群と原因の明らかな二次性バッドキアリ症候群とがある。二次性バッドキアリ症候群の原因として肝癌、転移性肝腫瘍、うっ血性心疾患などがある。

Ⅱ. 検査所見

1. 一般検査所見

- 1) 血液検査：一つ以上の有形成分の減少を示す（骨髓像では幼若細胞の相対的増加を伴うことが多い）。
- 2) 肝機能検査：正常から高度異常まで重症になるにしたがい障害度が変化する。
- 3) 内視鏡検査：しばしば上部消化管の静脈瘤を認める。門脈圧亢進症性胃症や十二指腸、胆管周囲、下部消化管などいわゆる異所性静脈瘤を認めることがある。

2. 画像検査所見

1) 超音波、CT、MRI、腹腔鏡検査

- (a) 肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄が認められる。超音波ドプラ検査では肝静脈主幹や肝部下大静脈の逆流ないし乱流がみられることがあり、また肝静脈血流波形は平坦化あるいは欠如することがある。
- (b) 門脈本幹、肝内門脈枝は開存している。
- (c) 脾臓の腫大を認める。
- (d) 肝臓のうっ血性腫大を認める。特に尾状葉の腫大が著しい。

2) 下大静脈、肝静脈造影および圧測定

肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄を認める。肝部下大静脈閉塞の形態は膜様閉塞から広範な閉塞まで各種存在する。また同時に上行腰静脈、奇静脈、半奇静脈などの側副血行路が造影されることが多い。著明な肝静脈枝相互間吻合を認める。肝部下大静脈圧は上昇し、肝静脈圧や閉塞肝静脈圧も上昇する。

3. 病理検査所見

- 1) 肝臓の肉眼所見：うっ血性肝腫大、慢性うっ血に伴う肝線維化、肝実質の脱落と再生、まれにうっ血性肝硬変の所見を呈する。
- 2) 肝臓の組織所見：肝小葉中心帯の肝類洞の拡張や線維化、あるいは肝小葉の逆転像（門脈域が中央に位置し肝細胞集団がうっ血帯で囲まれた像）の形成など慢性うっ血性変化を認める。

Ⅲ. 診 断

主に画像検査所見を参考に確定診断を得る。二次性バッドキアリ症候群については原因疾患を明らかにする。

重 症 度 分 類

IPH, EHO, バッドキアリ症候群重症度分類 (表1)

重症度Ⅰ：診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ：所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ：所見を認め、治療を要する。

重症度Ⅳ：身体活動が制限され、介護を要する。

重症度Ⅴ：肝不全ないしは消化管出血を認め、集中治療を要する。

(付記)

1. 食道・胃・異所性静脈瘤 (+)：静脈瘤を認めるが、易出血性ではない。

(++)：易出血性静脈瘤を認めるが、出血の既往がないもの。易出血性食道・胃静脈瘤とは「食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準（日本門脈圧亢進症研究会1991年）」に基づき、CbかつF2以上のもの、または発赤所見を認めるもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

(+++): 易出血性静脈瘤を認め、出血の既往を有するもの。異所性静脈瘤の場合もこれに準じる。

2. 門脈圧亢進所見 (+)：門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち一つもしくは複数認めるが、治療を必要としない。

(++)：上記所見のうち、治療を必要とするものを一つもしくは複数認める。

3. 身体活動制限 (+)：当該3疾患による身体活動制限はあるが歩行や身の回りのことはでき、日中の50%以上は起居している。

(++)：当該3疾患による身体活動制限のため介助を必要とし、日中の50%以上就床している。

4. 消化管出血 (+)：現在、活動性もしくは治療抵抗性の消化管出血を認める。

5. 肝不全 (+)：肝不全の徴候は、血清総ビリルビン値3mg/dl以上で肝性昏睡度(日本肝臓学会昏睡度分類、第12回犬山シンポジウム、1981)Ⅱ度以上を目安とする。

6. 異所性静脈瘤とは、門脈領域の中で食道・胃静脈瘤以外の部位、主として上・下腸間膜静脈領域に生じる静脈瘤をいう。すなわち胆管・十二指腸・小腸(空腸・回腸)・回盲部・直腸静脈瘤、及び痔などである。

7. 門脈圧亢進症性胃症とは、門脈圧亢進に伴う胃体上部を中心とした胃粘膜のモザイク様の浮腫性変化、点・斑状発赤、びらん、潰瘍性病変をいう。

表1

因子/重症度	I	II	III	IV	V
食道・胃・異所性静脈瘤	-	+	++	+++	+++
門脈圧亢進所見	-	+	++	++	++
身体活動制限	-	-	+	++	++
消化管出血	-	-	-	-	+
肝不全	-	-	-	-	+