

治 療 指 針

特発性門脈圧亢進症（IPH）に対する治療指針

I. 食道静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法、ピトレスシン点滴静注などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的硬化療法、静脈瘤結紮術などの内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 保存的処置で止血した症例では状態改善後、上記の内視鏡的治療の継続ないし待機手術を考慮する。
3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療ないし手術を考慮する。
4. 手術方法としては腹式、胸式または合併式で、下部食道～胃上部に離断または切除を加え、脾摘術、血行遮断を合併した「直達手術」、「選択的シャント手術」、「内視鏡的治療と脾摘術、胃上部の血行遮断術の併用法」を考慮する。

II. 胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、第I項の食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。
2. 胃穹窿部の孤立性静脈瘤に対しては、状況に応じてバルーンタンポナーデ法、内視鏡的治療、IVR(Interventional radiology)あるいは下部食道・胃上半部の血行遮断、脾摘術などの手術を考慮する。

III. 脾腫、脾機能亢進に対しては

巨脾に合併する症状（疼痛、圧迫）が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少（血小板 5×10^4 以下、白血球3,000以下、赤血球 300×10^4 以下のいずれか1項目）で出血傾向などの合併症があり、内科的治療では管理が難しい症例では部分脾動脈塞栓術ないし脾摘術または遠位脾腎静脈吻合術を考慮する。上記手術に際しては、副血行路の遮断に配慮が必要である。

付）食道静脈瘤は軽度で、脾腫は第III項に該当しない程度の症例でも、第I項の4に記載された手術を付加することがある。

肝外門脈閉塞症（EHO）に対する治療指針

（一次性肝外門脈閉塞症に対する治療）

I. 食道静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法、ピトレスシン点滴静注などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的硬化療法、静脈瘤結紮術などの内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 保存的処置で止血した症例では状態改善後、上記の内視鏡的治療の継続ないし待機手術を考慮する。
3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療ないし手術を考慮する。
4. 手術方法としては腹式、胸式または合併式で、下部食道～胃上部に離断または切除を加え、脾摘術、血行遮断を合併した「直達手術」、「選択的シャント手術」、「内視鏡的治療と脾摘術、胃上部の血行遮断術の併用法」を考慮する。

II. 胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、第I項の食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。
2. 胃穹窿部の孤立性静脈瘤に対しては、状況に応じてバルーンタンポナーデ法、内視鏡的治療、IVR(Interventional radiology)あるいは下部食道・胃上半部の血行遮断、脾摘術などの手術を考慮する。

III. 脾腫、脾機能亢進に対しては

巨脾に合併する症状（疼痛、圧迫）が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少（血小板 5×10^4 以下、白血球3,000以下、赤血球 300×10^4 以下のいずれか1項目）で出血傾向などの合併症があり、内科的治療では管理が難しい症例では部分脾動脈塞栓術ないし脾摘術または遠位脾腎静脈吻合術を考慮する。上記手術に際しては、副血行路の遮断に配慮が必要である。

付) 食道静脈瘤は軽度で、脾腫は第III項に該当しない程度の症例でも、第I項の4に記載された手術を付加することがある。

(二次性肝外門脈閉塞症に対する治療)

各種原因疾患に応じて必要とされる適切な治療を選択する。

バッドキアリ症候群に対する治療指針

(一次性バッドキアリ症候群に対する治療)

肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄に対する治療によって、下大静脈閉塞による症状および門脈圧亢進による症状がともに改善することが望ましい。また門脈圧亢進による症例が主である症例に対しては食道・胃静脈瘤に対する治療を行う。

- I. 肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄に対しては臨床症状、閉塞・狭窄の病態に対応して、カテーテルによる開通術や拡張術、ステント留置あるいは閉塞・狭窄を直接解除する手術、もしくは閉塞・狭窄部上下の大静脈のシャント手術などを選択する。

II. 食道静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法、ピトレスシン点滴静注などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的硬化療法、静脈瘤結紮術などの内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 保存的処置で止血した症例では状態改善後、上記の内視鏡的治療の継続ないし待機手術を考慮する。
3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療ないし手術を考慮する。
4. 手術方法としては腹式、胸式または合併式で、下部食道～胃上部に離断または切除を加え、脾摘術、血行遮断を合併した「直達手術」、「選択的シャント手術」、「内視鏡的治療と脾摘術、胃上部の血行遮断術の併用法」を考慮する。

III. 胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、第II項の食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。
2. 胃穹窿部の孤立性静脈瘤に対しては、状況に応じてバルーンタンポナーデ法、内視鏡的治療、

IVR(Interventional radiology)あるいは下部食道・胃上半部の血行遮断、脾摘術などの手術を考慮する。

IV. 脾腫、脾機能亢進に対しては

巨脾に合併する症状（疼痛、圧迫）が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少（血小板 5×10^4 以下、白血球3,000以下、赤血球 300×10^4 以下のいずれか1項目）で出血傾向などの合併症があり、内科的治療では管理が難しい症例では部分脾動脈塞栓術ないし脾摘術または遠位脾腎静脈吻合術を考慮する。上記手術に際しては、副血行路の遮断に配慮が必要である。

付) 食道静脈瘤は軽度で、脾腫は第IV項に該当しない程度の症例でも、第II項の4に記載された手術を付加することがある。

V. 肝不全症例に対しては、肝移植術を考慮する。

(二次性バッドキアリ症候群に対する治療)

各種原因疾患に応じて必要とされる適切な治療を選択する。

平成16年度 門脈血行異常症に関する調査研究班名簿

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 | 役 職 |
|---------|---|---|-----|
| 班 長 | 橋 爪 誠 | 九州大学大学院医学研究院災害・救急医学 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 TEL：092-642-6222 FAX：092-642-6224 | 教 授 |
| 分担研究者 | 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 〒852-8501長崎市坂本1-7-1 TEL：0958-49-7312 FAX：0958-49-7319 | 教 授 |
| | 川 崎 誠 治 | 順天堂大学医学部肝胆膵外科 〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 TEL：03-3813-3111 (内線3391) FAX：03-5802-0434 | 教 授 |
| | 北 野 正 剛 | 大分大学医学部腫瘍病態制御講座第1外科 〒879-5593 大分県狭間町医大ヶ丘1-1 TEL：0975-86-5840 FAX：0975-49-6039 | 教 授 |
| | 森 安 史 典 | 東京医科大学内科学第四講座 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 TEL：03-5325-6838 FAX：03-5325-6840 | 教 授 |
| | 前 原 喜 彦 | 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 TEL：092-642-5461 FAX：092-642-5482 | 教 授 |
| | 井 廻 道 夫 | 昭和大学医学部消化器内科学 〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8 TEL：03-3784-8662 FAX：03-3784-5715 | 教 授 |
| | 塩 見 進 | 大阪市立大学大学院医学研究科核医学 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3 TEL：06-6645-3885 FAX：06-6646-0686 | 教 授 |
| | 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 〒460-0001 名古屋市中区三の丸四丁目1番1号 TEL：052-951-1111 (内線2200) FAX：052-951-0559 | 院 長 |
| | 古 謝 景 春 | 琉球大学医学部機能制御外科学分野 〒903-0125 沖縄県中頭郡西原町字上原207 TEL：098-895-1166 FAX：098-895-1422 | 教 授 |
| | 末 松 誠 | 慶應義塾大学医学部医化学教室 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 TEL：03-5363-3753 FAX：03-3358-8138 | 教 授 |
| | 廣 田 良 夫 | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3 TEL：06-6645-3755 FAX：06-6645-3757 | 教 授 |
| | 中 沼 安 二 | 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学 〒920-8640 金沢市宝町13-1 TEL：076-265-2195 FAX：076-234-4229 | 教 授 |
| 鹿 毛 政 義 | 久留米大学医学部病理学教室 〒830-0011 久留米市旭町67 TEL：0942-31-7546 FAX：0942-32-0905 | 教 授 | |
| 松 谷 正 一 | 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 〒260-8670 千葉市中央区支鼻1-8-1 TEL：043-226-2083 FAX：043-226-2088 | 講 師 | |

Ⅱ 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

| 著 者 氏 名 | 論文タイトル名 | 書 籍 名 | 出版社 | ページ | 出版年 |
|--|---|--------------------------|-----------------|---------|------|
| 松本敏文, 板東登志雄, 北野正剛 | 出血に対する緩和内 視鏡治療 C. 食道静 脈瘤出血 鈴木博昭・ 鈴木 裕 編集 | 緩和内視鏡治療 | 医学書院 | 20-24 | 2002 |
| 橋爪 誠, 川中博文, 富川盛雅 訳 | 第11章 肝動脈と肝静 脈：循環障害と肝臓 | “シャーロック” 肝臓病学 監訳；小侯政夫 | 西村書店 | 161-176 | 2004 |
| 太田正之, 柴田浩平, 佐々木淳, 松本敏文, 北野正剛 | 第10章 門脈系と門脈 圧亢進症 (翻訳) 小侯 政男 監訳 | シャーロック肝臓病学 | 西村書店 | 127-160 | 2004 |
| 北野正剛 | 食道 序説－最近の 動向 丹羽寛文監修 | 消化器内視鏡 NOW2004 | 日本メディ カルセンター | 18-19 | 2004 |
| 二川俊二, 蓮見昭武, 深澤正樹, 松村雅彦, 村田宣夫, 吉田智治, 森安史典, 磯部義憲, 近森丈夫, 松谷正一, 村島直哉, 鈴木博昭, 小原勝敏, 田尻 孝, 矢崎康幸, 山本 学, 森内博康, 金沢秀典, 北野正剛, 國分茂博, 豊永 純, 萩原 優, 橋爪 誠, 渡辺勲史, 鹿毛政義, 荒川正博, 大部 誠, 中沼安二, 増田友之 | 日本門脈圧亢進症学 会編 | 門脈圧亢進症取扱い規約 改訂第2版 | 金原出版 株式会社 | | 2004 |

雑 誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻 号 | ページ | 出版年 |
|---|-------------------------------------|------------------|--------|---------|------|
| 小西晃造, 橋爪 誠, 金城 直, 山口将平, 赤星朋比古, 富川盛雅, 前原喜彦 | 難治性食道胃静脈瘤に対する 腹腔鏡下 Hassab 手術 | 日本門脈圧亢進症 学会雑誌 | 8(4) | 258-262 | 2002 |
| 赤星朋比古, 橋爪 誠, 川中博文 | 門脈圧亢進症 (病態生理) | 肝臓 | 43(2) | 54-59 | 2002 |
| 板東登志雄, 北野正剛 | 門脈圧亢進症 | 外科 | 64(12) | 1592 | 2002 |
| 板東登志雄, 松本敏文, 甲斐成一郎, 北野正剛 | 食道胃静脈瘤手術後の内視鏡 像 | 消化器内視鏡 | 14(3) | 380-384 | 2002 |
| 松本敏文, 其田和也, 甲斐成一郎, 武内 裕, 荒巻政憲, 板東登志雄, 川野克則, 北野正剛 | 左側門脈圧亢進症による胃静 脈瘤出血3例に対する治療経 験 | 日本門脈圧亢進症 学会雑誌 | 7(4) | 158-162 | 2002 |
| 北野正剛, 村島直哉 | 手術・内視鏡治療は門脈圧亢 進症の生命予後を改善したか? | 日本門脈圧亢進症 学会雑誌 | 7(3) | 165-166 | 2002 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|-----------------------------|--------|-----------|------|
| 松谷正一, 丸山紀史, 秋池太郎, 野本裕正, 税所宏光, 大藤正雄 | ティッシュ・ハーモニック・ イメージングによる肝疾患の 診断 | 臨床消化器内科 | 17 | 33-39 | 2002 |
| Hashizume M, Tomikawa M, Akahoshi T, Tanoue K, Gotoh N, Konishi K, Okita K, Tsutsumi N, Shimabukuro R, Yamaguchi S, Sugimachi K | Laparoscopic Splenectomy for Portal Hypertension. | Hepato- Gastroenterology | 49 | 847-852 | 2002 |
| Yoshida N, Kawasaki S | Evaluation of a non-shunting operation by measurement of the blood flow velocity using transendoscopic microvascu- lar Doppler sonography for esophageal and gastric vari- ces | Hepatology Research | 24(1) | 60-71 | 2002 |
| Kawasaki S | Living-donor liver transplan- tation for hepatocellular car- cinoma | Hepatogastroen- terol | 49 | 53-55 | 2002 |
| Tomikawa M, Hashizume M, Okita K, Kitano S, Ohta M, Higashi H, Akahoshi T | Endoscopic injection sclerpth- erapy in the management of 2105 patients with esophageal varices | Surgery | 131(1) | 171-175 | 2002 |
| Yamamoto K, Takeshita K, Shimokawa T, Yi H, Isobe K, LoskutoffDJ, Saito H | Plasminogen activator inhi- bitor-1 is a major stress- regulated gene: Implications for stress-induced thrombosis in aged individuals | Proc Natl Acad Sci (USA) | 99(2) | 890-895 | 2002 |
| Yanada M, Kojima T, Ishiguro K, Nakayama Y, Yamamoto K, Matsushita T, Kadomatsu K, Nishimura M, Muramatsu T, Saito H | Impact of antithrombin defici- ency in thrombogenesis: lip- opolysaccharide and stress- induced thrombus formation in heterozygous antithrom- bin-deficient mice | Blood | 99(7) | 2455-2458 | 2002 |
| Yamamoto K, Shimokawa T, Yi H, Isobe K, Kojima T, Loskutoff DJ, Saito H | Aging accelerates endotoxin- induced thrombosis. Increa- sed responses of plasminogen activator inhibitor-1 and lip- opolysaccharide signaling with aging | Am J Pathol | 161 | 1805-1814 | 2002 |
| Yamamoto K, Shimokawa T, Yi H, Isobe K, Kojima T, Loskutoff DJ, Saito H | Aging and obesity augment the stress-induced expression of tissue factor gene in the mouse | Blood | 100 | 4011-4018 | 2002 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|-------------------------|---------|-------------|------|
| Takeshita K, Yamamoto K, Ito M, Kondo T, Matsushita T, Hirai M, Kojima T, Nishimura M, Nabeshima Y, Loskutoff DJ, Saito H, Murate T | Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 with fibrin deposition in a murine model of aging "Klot ho" mouse | Semin Thromb Hemost | 28 | 545-553 | 2002 |
| Kashiwagi S, Kajimura M, Yoshimura Y, Suematsu M | Nonendothelial source of nitric oxide in arterioles but not in venules: Alternative source revealed in vivo by diamino-fluorescein microfluorography | Circ Res | 91(12) | 55-64 | 2002 |
| Ozawa N, Goda N, Makino N, Yamaguchi T, Yoshimura Y, Suematsu M | Leydig cell-derived heme oxygenase-1 regulates apoptosis of premeiotic germ cells in response to stress | J Clin Invest | 109(4) | 457-467 | 2002 |
| Hori R, Kashiba M, Goda N, Kajimura M, Yachie A, Toma K, Makino N, Soejima A, Nagasawa T, Nakabayashi K, Suematsu M | Gene transfer of H25A mutant heme oxygenase-1 protects cells against hydroperoxide-induced cytotoxicity | J Biol Chem | 277(12) | 10712-10718 | 2002 |
| Tsuneyama K, Harada K, Katayanagi K, Watanabe K, Kurumaya H, Minato H, Nakanuma J Y | Overlap of idiopathic portal hypertension and scleroderma: Report of two autopsy cases and a review of literature | Gastroenterol Hepatol | 17(2) | 217-223 | 2002 |
| Zen Y, Sunagozaka H, Tsuneyama K, Terasaki S, Kaneko S, Kabayashi K, Nakanuma Y | Incomplete septal cirrhosis associated with Wegener's granulomatosis | Liver | 22(5) | 388-393 | 2002 |
| Saito T, Harada K, Nakanuma Y | Granulomatous phlebitis of small hepatic vein | J Gastroenterol Hepatol | 17(12) | 1334-1339 | 2002 |
| Tsuneyama K, Koda W, Nakanuma Y | Portal and parenchymal alterations of the liver in idiopathic portal hypertension: a histological and immunohistochemical study | Pathol Res Pract | 198(9) | 597-603 | 2002 |
| Hirata M, Hara T, Kage M, Fukuma T, Sendo F | Neutropenia augments experimentally induced Schistosoma japonicum egg granuloma formation in CBA mice, but not in C57BL/6 mice | Parasite Immunology | 24 | 749-488 | 2002 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|------------------------|---------|-----------|------|
| Sudhamshu KC, Matsutani S, Maruyama H, Fukamachi T, Nomoto H, Akiike T, Ebara M, Saisho H | Portal-systemic encephalopathy in two patients without liver cirrhosis and portal hypertension | Hepatology Research | 23 | 122-129 | 2002 |
| 橋爪 誠 | シャントは閉じるべきかー選択的シャント手術と硬化療法ー | 日本門脈圧亢進症学会雑誌 | 9(3) | 188-191 | 2003 |
| 橋爪 誠 | 胃上部局所循環亢進状態の病態：胃動静脈吻合を中心として | 日本門脈圧亢進症学会雑誌 | 8(3) | 194-200 | 2003 |
| 吉田範敏, 川崎誠治 | 食道胃静脈瘤に対する初回治療が奏功しない症例の対策 | 消化器 | 36(3) | | 2003 |
| 川崎誠治 | 成人生体肝移植：その適応をめぐる：劇症肝炎 | 診療と新薬 | 40 | 467-481 | 2003 |
| 須郷広之, 川崎誠治 | 生体肝移植における保険診療の問題点 | 今日の移植 | 16 | 492-494 | 2003 |
| 須郷広之, 川崎誠治 | 生体肝移植の現状 | Medical Science Digest | 29 | 540-542 | 2003 |
| 須郷広之, 川崎誠治 | 生体肝移植と倫理 | 臨床検査 | 47 | 1529-1531 | 2003 |
| 川崎誠治 | 3. 治療学：肝移植 杉本恒明、他 総編集 | 内科学 | | 289-292 | 2003 |
| 太田正之, 松本敏文, 甲斐成一郎, 富永昌幸, 北野正剛 | 食道胃静脈瘤に対する EVL が困難な症例への対応 | 消化器の臨床 | 6(5) | 516-520 | 2003 |
| 太田正之, 北野正剛 | 特発性門脈圧亢進症における脾臓摘出術直後の門脈血栓症 | 日本門脈圧亢進症学会雑誌 | 9(4) | 250-252 | 2003 |
| 松谷正一, 丸山紀史, KC スダムス, 秋池太郎, 小林 哲, 吉住博明, 税所宏光 | 肝臓の血流 | 臨床画像 | 124-128 | 19(増刊) | 2003 |
| 松谷正一, 丸山紀史, 神津照雄 | 上部消化管における超音波ドブラ、造影超音波の応用 | 消化器病セミナー | 92 | 151-159 | 2003 |
| Eguchi S, Yanaga K, Okudaira S, Sugiyama N, Miyamoto S, Furui J, Kanematsu T | Changes in serum levels of hepatocyte growth factor in patients undergoing adult-to-adult living-donor liver transplantation | Transplantation | 76 | 1769-1770 | 2003 |
| Eguchi S, Yanaga K, Sugiyama N, Okudaira S, Furui J, Kanematsu T | Relationship between portal venous flow and liver regeneration in patients after living donor right-lobe liver transplantation | Liver Transpl | 9 | 547-551 | 2003 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---------------------|---------|-------------|------|
| Ide T, Ohno Y, Nakanuma Y, Kanematsu T | Early development of cavernomatous vasculatures in portal vein thrombosis: morphometric kinetics in rabbit model | Hepatology Research | 27 | 136-142 | 2003 |
| Nakazawa Y, Chisuwa H, Mita A, Ikegami T, Hashikura Y, Terada M, Nakayama J, Kawasaki S | Life-threatening veno-occlusive disease after living-related liver transplantation | Transplantation | 75 | 727-730 | 2003 |
| Kawasaki S, Imamura H, et al | Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization | Ann Surg | 238 | 84-92 | 2003 |
| Kawasaki S | Left lobe living donor liver transplantation: technical consideration | Transplant Proc | 35 | 952 | 2003 |
| Takeuchi Y, Kitano S, Bandoh T, Matsumoto T, Baatar D, Kai S | Acceleration of gastric ulcer healing by omeprazole in portal hypertensive rats: is its action mediated by gastrin release and the stimulation of epithelial proliferation | Eur Surg Res | 35(2) | 75-80 | 2003 |
| Murai M, Yoneyama H, Ezaki T, Suematsu M, Terashima Y, Harada A, Hamada H, Asakura H, Ishikawa H, Matsushima K | Subendothelial dome of gut Peyer's patches is the essential anatomical site in initiating acute graft-versus-host disease | Nature Immunology | 4(2) | 154-160 | 2003 |
| Ogishima T, Kinoshita JY, Mitani F, Suematsu M, and Ito A | Identification of outer mitochondrial membrane cytochrome b5 as a modulator for androgen synthesis in Leydig cells | J Biol Chem | 278(23) | 21204-21211 | 2003 |
| Kato Y, Shimazu M, Kondo M, Kumamoto Y, Wakabayashi G, Kitajima M, Suematsu M | Bilirubin rinse: A simple protectant against the rat liver graft injury mimicking heme oxygenase-1 preconditioning | Hepatology | 38(2) | 364-373 | 2003 |
| Mukai K, Mitani F, Nagasawa H, Suzuki R, Suzuki T, Suematsu M, Ishimura Y | An inverse correlation between expression of a preprocathepsin B-related protein with cysteine-rich sequences and steroid 11 β -hydroxylase in adrenocortical cells | J Biol Chem | 278(19) | 17084-17092 | 2003 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|------------------------------------|-------|-----------|------|
| Tsunayama K, Ohba K, Zen Y, Sato Y, Niwa H, Minato H, Nakanuma Y | A comparative histological morphometric study of vascular changes in idiopathic portal hypertension and alcoholic fibrosis/cirrhosis | Histopathology | 43(1) | 55-61 | 2003 |
| Kage M | What features of pathological morphology of the liver increase the accuracy of diagnostic imaging for cirrhosis? | J Gastroenterol | 38 | 202-203 | 2003 |
| Nakashima T, Kage M, Hirata M | A historical view of schistosomiasis japonica in the Chikugo river basin. What can we learn from autopsy? | Parasitology International | 52 | 327-334 | 2003 |
| Matsutani S, Maruyama H, Sato G, Fukuzawa T, Mizumoto H, Saisho H | Hemodynamic response of the left gastric vein in patients with portal hypertension and esophageal varices | Ultrasound in Medicine and Biology | 29 | 13-17 | 2003 |
| Maruyama H, Matsutani S, Saisho H, Mine Y, Yuki H, Miyata K | Extra- low acoustic power harmonic images of the liver with: perflutren: novel imaging for real-time observation of liver perfusion | Journal of Ultrasound in Medicine | 22 | 931-938 | 2003 |
| Sudhamshu KC, Kozu T, Matsutani S, Hishikawa E, Saisho H | Early endoscopic treatment of intramural hematoma of the esophagus | Gastrointestinal Endoscopy | 58 | 297-301 | 2003 |
| Nishiguchi S, Shiomi S, Kurooka H, Iwata Y, Sasaki N, Tamori A, Habu D, Takeda T, Seki S, Ochi H. | Portal hemodynamics in primary biliary cirrhosis as evaluated by per-rectal portal scintigraphy with Tc-99m pertechnetate | Hepato-Gastroenterol | 50 | 1535-1538 | 2003 |
| Nishiguchi S, Shiomi S, Ishizu H, Iwata Y, Sasaki N, Tamori A, Habu D, Takeda T, Ochi H | Usefulness of pre-rectal portal scintigraphy with technetium-99m pertechnetate for prognosis of primary biliary cirrhosis | Hepato-Gastroenterol | 50 | 1783-1786 | 2003 |
| Habu D, Nishiguchi S, Nakatani S, Kwamura E, Ishizu H, Lee C, Ofuji S, Fukushima W, Tanaka T, Kawamura T, Shiomi S. | Relationship between branched-chain amino acid to tyrosine ratio and porto-systemic shunt in the Child-Pugh grade A cirrhosis determined by per-rectal portal scintigraphy | Hepatol Res | 27 | 57-61 | 2003 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-------------------------|--------|-----------|------|
| 川中博文, 橋爪 誠 | 門脈圧亢進症における脾の役割 | 肝胆臓 | 49(1) | 31-35 | 2004 |
| 山口将平, 橋爪 誠 | 門脈圧亢進症の血行動態とそのメカニズム | 肝臓 | 45(10) | 517-525 | 2004 |
| 板谷光慶, 川崎誠治 | 肝移植患者の栄養管理 | 臨床看護 | 30(1) | | 2004 |
| 須郷広之, 川崎誠治 | ウイルス性肝炎に対する肝移植の適応と有用性 | Medical Practice | 21 | 473-477 | 2004 |
| 須郷広之, 川崎誠治, 深澤正樹, 岩瀬博之, 鈴木州美, 吉本次郎, 三輪 健, 藤原典子, 渡邊 繁, 武井雅彦, 板谷光慶, 松本浩次, 野村良平, 渡野邊郁雄, 中山 昇, 塚田 瞭, 皆川智海, 真野恵美子 | 順天堂医院における生体肝移植の1例 | 順天堂医学 | 49 | 487-491 | 2004 |
| 吉本次郎, 川崎誠治 | 門脈血栓症 | 消化器画像 | 6 | 173-178 | 2004 |
| 吉本次郎, 川崎誠治 | 肝管空腸吻合 | 手術 | 58 | 364-368 | 2004 |
| 川崎誠治 | 全国アンケート調査結果ープロトコルの最適プロトコル | 今日の移植 | 17 | 251-255 | 2004 |
| 川崎誠治 | 肝臓移植の現状 | 順天堂医学 | 50 | 41-47 | 2004 |
| 川崎誠治 | 劇症肝炎と肝移植 | Hepatic Transplantation | 2 | 2-5 | 2004 |
| 川原敏靖, 川崎誠治 | 肝臓、小腸移植の最前線：免疫寛容に関する将来展望 | 小児外科 | 36 | 756-761 | 2004 |
| 石崎陽一, 川崎誠治 | 生体肝移植に必要な臨床局所解剖 | 手術 | 58 | 1599-1607 | 2004 |
| 杉町圭蔵, 二川俊二, 加藤絃之, 兼松隆之, 北野正剛, 塩見 進, 岩瀬弘明, 富川盛雅, 田上和夫, 加藤益弘, 橋爪 誠 | 門脈血行異常症（門脈圧亢進症）による上部消化管出血に対する塩酸プロプラノロールの予防効果および安全性の検討 | 肝臓 | 45(5) | 248-260 | 2004 |
| 太田正之, 甲斐成一郎, 富永昌幸, 松本敏文, 北野正剛 | 食道出血と内視鏡的治療 | 救急医学 | 28(6) | 665-670 | 2004 |
| 松谷正一, 丸山紀史, 税所宏光 | 門脈圧亢進症 | Medicina | 41 | 283 | 2004 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|------------------------------------|--------|-----------|------|
| Hashikura Y, Kawasaki S | Living donor liver transplantation: issues regarding left liver grafts | HPB Surg | 6 | 99-105 | 2004 |
| Okada H, Takagi A, Murate T, Adachi T, Yamamoto K, Matsushita T, Takamatsu J, Sugita K, Sugimoto M, Yoshioka A, Yamazaki T, Saito H, Kojima T | Identification of protein S α gene mutations including four novel mutations in eight unrelated patients with protein S deficiency | Br J Haematol | 126 | 219-225 | 2004 |
| Tomita K, Azuma T, Kitamura N, Nishida J, Inokuchi S, Nishimura T, Suematsu M, and Ishii H | Pioglitazone prevents alcohol-induced fatty liver in rats through upregulation of c-Met | Gastroenterology | 126(3) | 873-885 | 2004 |
| Nakanuma Y | Peribiliary cysts have at least two different pathogeneses | J.Gastroenterol | 39(4) | 407-408 | 2004 |
| Kage M | Budd-Chiari syndrome and hepatocellular carcinoma | J.Gastroenterol | 39 | 706-707 | 2004 |
| Maruyama H, Matsutani S, Saisho H, Mine Y, Yuki H, Miyata K | Different behaviors of microbubbles in the liver: time-related quantitative analysis of two ultrasound contrast agents, Levovist and Definity | Ultrasound in Medicine and Biology | 30 | 1035-1040 | 2004 |

Ⅲ 研究成果の刊行物・別冊

<原 著>

門脈血行異常症(門脈圧亢進症)による 上部消化管出血に対する塩酸プロプラノロールの 予防効果および安全性の検討

杉町 圭蔵¹⁾ 二川 俊二²⁾ 加藤 紘之³⁾ 兼松 隆之⁴⁾
北野 正剛⁵⁾ 塩見 進⁶⁾ 岩瀬 弘明⁷⁾ 富川 盛雅⁸⁾
田上 和夫⁹⁾ 加藤 益弘¹⁰⁾ 橋爪 誠¹¹⁾*

要 旨：門脈圧亢進症患者における上部消化管出血に対する塩酸プロプラノロールの予防効果および安全性について検討した。硬化療法を受けていない未処置の易出血性食道静脈瘤および胃静脈瘤を有する門脈圧亢進症患者 46 例を対象とし本薬を長期投与した。維持用量は心拍数が 25% の低下を示す投与量とした。有効性解析対象 45 例における本薬の維持用量は 48.4 ± 20.6 mg/日で、維持用量投与 1 週後の心拍数の低下率は $23.7 \pm 8.4\%$ であった。維持用量の投与期間は 33.5 ± 19.6 週で、上部消化管出血は 45 例中 3 例 (6.7%) にみられ、52 週後の累積非出血率は 90.9% であった。食道・胃静脈瘤の形態および発赤所見はともに投与前と比較し有意に改善した。有害事象は安全性解析対象 46 例中 5 例 8 件に発現し、4 例が有害事象のため投与中止となったが、臨床上問題と判断された症例はなかった。有効性と安全性より本薬は門脈圧亢進症患者における上部消化管出血予防に有用な薬剤であると判断された。

索引用語： 塩酸プロプラノロール 門脈圧亢進症 食道・胃静脈瘤
上部消化管出血予防

はじめに

門脈圧亢進症においては、食道・胃静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症 (PHG)、難治性腹水、肝性脳症などの様々な症状、所見が出現してくる。特に、食道・胃静脈瘤出血や PHG 出血は生命に関わる重篤な合併症である。わが国において、食道・胃静脈瘤の出血時治

療、予防的治療として、内視鏡的硬化療法や内視鏡的静脈瘤結紮術が一般的に行われている¹⁾。

門脈圧亢進症に対する薬物療法として、1980 年に Lebec ら²⁾ は門脈圧亢進症患者の食道静脈瘤破裂による再発性出血の予防に塩酸プロプラノロールが有効である可能性について報告した。塩酸プロプラノロー

¹⁾九州中央病院(九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科)

²⁾順天堂大学医学部第 2 外科学

³⁾北海道大学大学院医学研究科腫瘍外科

⁴⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科

⁵⁾大分医科大学医学科第 1 外科

⁶⁾大阪市立大学大学院医学研究科核医学(同 消化器器官制御内科学・肝胆膵病態内科学)

⁷⁾国立名古屋病院消化器科

⁸⁾九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科(国立病院九州医療センター外科)

⁹⁾福岡市民病院外科(国立病院九州医療センター外科)

¹⁰⁾アストラゼネカ株式会社研究開発本部

¹¹⁾九州大学大学院医学研究院災害救急医学

()内は試験実施当時の所属、*臨床試験調整医師

<受付日 2003 年 11 月 13 日>

Table 1 Listing of study institutions and investigators

| Study institutions | Investigators |
|--|---|
| Department of Surgery & Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University | Keizo Sugimachi, Tomohiko Akahoshi, Rinshyun Shimabukuro, Norikazu Goto |
| Department of Surgery (II), School of Medicine, Juntendo University | Shunji Futagawa, Kaoru Ohashi, Shigeru Takamori, Shujiro Ohta, Kunimi Suzuki |
| Department of Surgical Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine | Hiroyuki Katoh, Yoshiyasu Anpo, Satoshi Hirano, Satoshi Kondo, Ryo Oumi |
| Department of Transplantation and Digestive Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences (Nagasaki) | Takashi Kanematsu, Takashi Azuma, Junichiro Furui, Hikaru Fujioka, Yoshitsugu Tajima, Yukio Kamohara, Sadayuki Okudaira |
| Department of Surgery I, School of Medicine, Oita Medical University | Seigo Kitano, Toshio Bandoh, Takanori Yoshida, Toshifumi Matsumoto, Yu Takeuchi |
| Department of Gastroenterology & Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine | Susumu Shiomi, Shuhei Nishiguchi, Tadashi Takeda, Daiki Habu, Yoshihiko Saeki |
| The Department of Gastroenterology, National Nagoya Hospital | Hiroaki Iwase |
| Department of Surgery, National Kyushu Medical Center | Morimasa Tomikawa, Kazuo Tanoue |

ルはその後の臨床試験において有効性が確認され、米国ならびに欧州の主要国において、「門脈圧亢進症および食道静脈瘤を有する患者における上部消化管出血の予防」の適応症としても承認されている。

わが国においても、門脈圧亢進症患者の食道・胃静脈瘤出血および内視鏡所見に対する塩酸プロプラノロールの効果について検討され、有効性が示されている³⁻⁸⁾。しかし、現在のところ、塩酸プロプラノロールは本疾患に対して、保険適応となっていない。

難治疾患・希少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究(厚生科学研究)において、塩酸プロプラノロールの門脈圧亢進症に対する適応外使用は科学的根拠の妥当性評価結果として最も高いI-aと評価された⁹⁾。そこで、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業において、わが国の門脈圧亢進症患者における塩酸プロプラノロールの用量設定を行い、上部消化管出血に対する予防効果、安全性を検討するため本臨床試験を実施することとした。

I 試験方法

本臨床試験は1999年7月から2001年5月にかけて、

Table 1に示した8施設において実施した。なお、本臨床試験の実施について、各施設の倫理委員会において、試験実施の適否に関して審議され、承認された。

1) 対象

対象は内視鏡検査により確認された、硬化療法を受けていない未処置の易出血性食道静脈瘤および胃静脈瘤(日本門脈圧亢進症研究会食道静脈瘤内視鏡所見記載基準¹⁰⁾により、大きさがF2ないしはF3のもので、かつ発赤所見が+以上のもの)が確認された20歳以上65歳未満の患者とした。ただし、静脈瘤およびPHGからの出血の既往がないこととした。

なお、①塩酸プロプラノロールの投与が禁忌の患者、②予後に影響を及ぼす危険因子として癌を合併している患者、③重度の肝障害(Child-Pugh分類のクラスC)または腎障害を有する患者、④妊娠中または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者、⑤過去3カ月以内に他の臨床試験または治験に参加した患者、⑥薬物過敏症の既往歴または重度のアレルギーのある患者、⑦試験開始前に塩酸プロ

ラノロールを服用している患者、⑧ 肝性脳症の患者、⑨ その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者は除外することとした。

臨床試験の実施にあたって、予め患者本人に本臨床試験について十分な説明を行い、試験参加に対し自由意志による同意を文書により得た。

2) 投与方法および投与期間

塩酸プロプラノロールを1日30 mg(1日3回毎食後、分割経口投与)から投与を開始し、安静時心拍数のおよそ25%減少を目標に増量し、心拍数が25%減少した投与量を維持用量とし、以降継続することとした。増量する場合は、1週間の間隔を開けて1日量30 mgずつ増量を行うこととした。ただし、1日最大投与量は120 mgとした。徐脈等安全性に問題が生じた場合以外には、投与量の減量は行わないこととした。

投与期間は維持用量に到達してから1年間とした。

3) 併用禁止薬および併用禁止療法

血管拡張作用を有する α -遮断薬、 β -刺激薬、Ca拮抗剤のうちベラパミルおよびジルチアゼム等陰性変時・変力作用(心機能低下)を有する薬剤、抗血小板・抗凝固剤ならびにチオリダジン(2000年10月以降に新たに併用禁忌薬として追加)の併用投与を禁止した。試験期間中における食道及び胃静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の併用を禁止した。被験者が出血した場合には、直ちに内視鏡的硬化療法を含む適切な処置を実施し、当該被験者は試験完了例として取扱った。

4) 評価項目と評価方法

a) 内視鏡的検査および吐下血の有無

スクリーニング時(投与開始1週間前)、維持用量投与4週時、それ以降は12週ごと、および中止時に内視鏡的検査を実施した。食道・胃静脈瘤については、日本門脈圧亢進症研究会食道静脈瘤内視鏡所見の記載基準¹⁰⁾に従い、部位、形態および発赤所見を評価した。PHGはその部位(部位①:噴門部、穹窿部、胃体部、胃角部、前庭部、幽門部、部位②:小彎、大彎、前壁、後壁)と程度(++、+, -)を評価した。また、来院毎に吐下血の有無を確認した。

さらに、内視鏡検査時に上部消化管からの出血の有無を確認した。出血を認めた場合、出血中の所見と止血後の所見を記載した。食道・胃静脈瘤からの出血については、その部位、出血中の所見、止血後の所見を記載した。PHGからの出血については、その部位を記載した。

b) 心電図

スクリーニング時(投与開始1週間前)、維持用量決定期間は1週毎の来院時、維持用量投与4週時、52週時(または中止時)に測定した。また、維持用量投与16週、28週時および40週時は可能な限り測定することとした。

c) 血圧・心拍数

血圧・心拍数(安静時、臥位)を、スクリーニング時(投与開始1週間前)、維持用量決定期間の1週毎の来院時、維持用量投与4週時、およびそれ以降4週ごと、並びに中止時に測定した。

d) 肝性脳症の有無

来院ごとに肝性脳症の有無を臨床的に確認した。

e) 有害事象

試験薬投与期間中に生じたすべての有害事象について、重症度、重篤度、発現時期、経過、処置等を調査し、試験薬との因果関係を判定した。

f) 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査(血中アンモニア値を含む)、電解質検査、尿検査をスクリーニング時および維持用量投与4週時および以後4週ごと、並びに中止時に実施した。

5) 統計解析方法

解析に際しては全て有意水準両側0.05を用いた。食道・胃静脈瘤あるいはPHGからの累積非出血率はKaplan-Meier法で算出した。静脈瘤の形態など計数値の投与前後比較について、Wilcoxon符号付検定を行った。計量値は平均値±標準偏差で表示した。

II 結 果

1) 症例の内訳

本臨床試験では47例が登録された。登録された患者のうち塩酸プロプラノロールが投与された症例は46例であった。本試験は当初の予定どおり2001年3月で投与を終了し、終了時点で維持量投与期間が52週に満たない症例も試験完了例として扱った。本薬が投与された症例46例のうち、中止・脱落例は9例(有害事象の発現:4例。来院せず、病勢の進行、服薬不遵守、転医、同意の撤回:各1例)であり、試験完了例は37例であった。

有効性解析対象例は、用量探索期に有害事象のため中止となった1例を除外した45例で、安全性解析対象例は塩酸プロプラノロールの投与を受けた46例〔本薬投与前に突然死(肝不全死)した1例を除く〕であった。

Table 2 Patient's backgrounds

| | | All evaluable patients (46 patients) |
|---|--------------------------------|---|
| Gender | male | 33(71.7) |
| | female | 13(28.3) |
| Age(year) | Mean±SD(Range) | 58.1±8.0(33-69) |
| Height(cm) | Mean±SD(Range) | 160.6±6.3(145-171.5) |
| Body weight(kg) | Mean±SD(Range) | 60.5±10.5(36-85) |
| Medical history | + | 17(37.0) |
| | - | 29(63.0) |
| Complication | + | 13(28.3) |
| | - | 33(71.7) |
| Alcohol drinking | + | 22(47.8) |
| | - | 23(50.0) |
| | NA | 1 (2.2) |
| Smoking | + | 18(39.1) |
| | - | 27(58.7) |
| | NA | 1 (2.2) |
| Prior therapy | + | 31(67.4) |
| | - | 15(32.6) |
| Location of esophageal varix or gastric varix ^{a)} | Ls | 3 (6.5) |
| | Lm | 25(54.3) |
| | Li | 14(30.4) |
| | Lg-c | 5(10.9) |
| | Lg-f | 5(10.9) |
| Form of esophageal/gastric varix ^{b)} | F2 | 41(89.1) |
| | F3 | 5(10.9) |
| Red color sign of esophageal/gastric varix ^{c)} | + | 35(76.1) |
| | ++ | 10(21.7) |
| | +++ | 1 (2.2) |
| Degree of PHG | - | 33(71.7) |
| | + | 8(17.4) |
| | ++ | 5(10.9) |
| Underlying disease for portal hypertension | Cirrhosis | 43(93.5) |
| | Idiopathic portal hypertension | 1 (2.2) |
| | Budd-Chiari syndrome | 1 (2.2) |
| | A-P shunt | 1 (2.2) |

() : %

- a) Ls : Varix expanding to the superior esophagus Lm : Varix involving the middle esophagus
 Li : Varix localized to the inferior esophagus Lg-c : Varix close to the cardiac ring
 Lg-f : Varix far from the cardiac ring
 b) F2 : Enlarged tortuous varices F3 : Largest-sized varices
 c) - : No red color sign + : Few localized red color signs
 ++ : Mid between(+)and(+++) +++ : Many signs all around

2) 患者背景

塩酸プロプラノロールが投与された46例(全解析対

象例)の患者背景を Table 2 に示した。患者背景は男33例, 女13例, 年齢は58.1±8.0歳で, 基礎疾患は

Table 3 Maintenance dose of propranolol hydrochloride

| Propranolol hydrochloride Maintenance dose | Number of patients (45 patients) |
|--|----------------------------------|
| 30 mg/day | 22 (48.9%) |
| 50 mg/day | 2 (4.4%) |
| 60 mg/day | 15 (33.3%) |
| 70 mg/day | 1 (2.2%) |
| 90 mg/day | 5 (11.1%) |
| Mean±Standard deviation | 48.4±20.6 mg/day |

肝硬変症 43 例, 特発性門脈圧亢進症 1 例, バッドキアリ症候群 1 例および A-P シャント 1 例であった。尚, 肝硬変の原因は臨床所見より全例が肝炎後性肝硬変症と考えられたが, 内, 既往歴として 20 年以上にわたり大量の飲酒歴を認めた症例は 8 例であった。食道・胃静脈瘤の形態は F2 が 41 例, F3 が 5 例であり, 発赤所見は (+) が 35 例, (++) が 10 例, (+++) が 1 例であった。PHG の程度は (-) が 33 例, (+) が 8 例, (++) が 5 例であった。

3) 塩酸プロプラノロールの維持用量と投与期間

有効性解析対象例(45 例)における塩酸プロプラノロールの維持用量は 48.4±20.6 mg/日であった (Table 3)。維持用量の分布では, 30 mg/日が 22 例 (48.9%) と最も多く, 次いで 60 mg/日で, 最高用量は 90 mg/日で 5 例であった。

維持用量の投与期間は 33.5±19.6 週 (1.0~59.1 週) であり, 52 週を超えた症例は 10 例であった (Table 4)。

4) 維持用量開始時の心拍数と低下率

維持用量に達し, 投与前および維持用量開始 1 週後の心拍数が測定できた 44 例における心拍数は, それぞれ 75.8±10.0 および 57.3±5.0 拍/分であり, 心拍数の低下率は 23.7±8.4% であった。

5) 有効性

a) 上部消化管出血

上部消化管(食道・胃静脈瘤および PHG)出血は 3 例 (6.7%) に, それぞれ維持用量投与 10 週目, 19 週目, ならびに 28 週目でみられた。2 例は食道・胃静脈瘤から, 1 例は PIIG からの出血であった。維持用量投与 52 週後の累積非出血率は 90.9% であった。食道・胃静脈瘤から出血した 2 例については, 出血後の

Table 4 Duration of administration of propranolol hydrochloride at maintenance dose

| Propranolol hydrochloride Duration of administration at maintenance dose | Number of patients (45 patients) |
|--|----------------------------------|
| ≤4 weeks | 2 (4.4%) |
| 4 weeks<≤16 weeks | 10 (22.2%) |
| 16 weeks<≤28 weeks | 7 (15.6%) |
| 28 weeks<≤40 weeks | 6 (13.3%) |
| 40 weeks<≤52 weeks | 10 (22.2%) |
| 52 weeks< | 10 (22.2%) |
| Mean±Standard deviation | 33.5±19.6 weeks |

処置により止血に成功した。また, PHG から出血した 1 例は自然に止血した。出血した 3 例の詳細を Table 5 に示した。

b) 食道・胃静脈瘤の所見

i) 食道・胃静脈瘤の形態

塩酸プロプラノロール維持量投与後の食道・胃静脈瘤の形態の推移を Table 6 に示した。4 週時において 7 例, 16 週時において 9 例が F1 へと改善を示し, 4 週時点で本薬の食道・胃静脈瘤の縮小効果が認められた。

本薬投与前後で比較できた 40 例における投与前および投与後最終検査時の食道・胃静脈瘤の形態を Table 7 に示した。最終検査時には 40.0% の症例で F1 となり, 投与前に F3 であった症例も 1 段階以上改善するなど, 投与前から有意に改善した ($P < 0.0001$)。

ii) 食道・胃静脈瘤の発赤所見

塩酸プロプラノロール維持量投与後における食道・胃静脈瘤の発赤所見の推移を Table 8 に示した。4 週時において 6 例, 16 週時において 13 例が (-) へと改善を示し, 4 週時点で本薬の食道・胃静脈瘤発赤所見の改善効果が認められた。

本薬投与前後で比較できた 40 例における投与前および投与後最終検査時の食道・胃静脈瘤の発赤所見を Table 9 に示した。最終検査時には 50% の症例で (-) へと改善がみられ, 投与前から有意に改善した ($P < 0.0001$)。

c) PHG の内視鏡所見

PHG の内視鏡所見に関し, 塩酸プロプラノロール維持量投与後の PHG 所見の推移を Table 10 に, 投

Table 5 Details about patients with bleeding

| Case No. | 005-001 | 005-003 | 006-004 |
|---|-------------------------------|---|-------------------------------|
| Gender | Male | Male | Male |
| Age (at the time of bleeding) | 52 years old | 65 years old | 47 years old |
| Underlying disease | Cirrhosis | Cirrhosis | A-P shunt |
| Dose at the time of bleeding | 90 mg/day | 90 mg/day | 60 mg/day |
| Time of onset of bleeding | Week 19 | Week 28 | Week 10 |
| Location of bleeding | Esophageal/gastric varix (Li) | PHG (Gastric corpus, greater curvature) | Esophageal/gastric varix (Ls) |
| Bleeding sign (esophageal/gastric varix) | Red plug | - | Red plug |
| Intervention(method) | Yes(Sclerotherapy) | No | Yes(Endoscopic ligation) |
| Presence or absence of hematemesis (amount of bleeding) | Presence (Approx. 500 ml) | Presence (Approx. 200 ml) | Presence (Approx. 200 ml) |
| Presence or absence of melena (amount of bleeding) | Presence (Approx. 1000 ml) | Presence (Approx. 1000 ml) | Absence |

と前後で比較できた40例における投与前および投与後最終検査時のPHG所見をTable 11に示した。投与前からPHG所見が(-)の症例が多く、投与前後で有意な変化は認められなかった。

6) 安全性

a) 有害事象

塩酸プロプラノロール投与後に認められた有害事象をTable 12に示した。有害事象は46例中5例(10.9%)に、肝不全(肝硬変症の急性増悪)、めまい、頭重感、急性心筋梗塞、健忘症、舌がもつれる、不穏動作、不眠の計8件認められた。このうち、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は肝不全(肝硬変症の急性増悪)の1例(Table 12, 症例番号001-005)以外の4例(8.7%)、7件であった。有害事象の発現により、5例中1例(Table 12, 症例番号001-010)は本薬を減量され、その他の4例では本薬の投与が中止された。

本薬の投与を受けた被験者において、死亡は2例

(Table 12, 症例番号001-005, 002-001)報告された。症例番号001-005は、本薬投与50日目頃より食欲不振、腹水貯留等を認め、その後58日目(本薬60mg/日投与中)に肝硬変症が急性増悪し入院となり、本薬投与を中止した(GOT 204 IU/l以上)。その後も肝機能が悪化の一途をたどり、投与中止15日後に肝不全のため死亡した。症例登録時の肝機能は十分に保たれており、本臨床試験の対象基準を十分に満たしていた。臨床経過から判断した限りにおいて、基礎疾患としての肝硬変症の急性増悪と考えられたため、本薬との因果関係は否定された。症例番号002-001は、維持用量探索期間の投与中(本薬30mg/日)の2日目に急性心筋梗塞を発症して入院し、本薬の投与を中止した。16日後に急性心筋梗塞は軽快したが、その9日後に肝不全のため死亡した。本薬と急性心筋梗塞の因果関係は、「関連あるかもしれない」と判断された。なお、本試験に登録後、本薬投与前に突然死(肝不全死)した例が1例あった。