

200500835A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# 門脈血行異常症調査研究班 平成十七年度研究報告書

平成 18 年 3 月

班 長 橋 爪 誠

# 序 文

昭和59年、厚生省特定疾患「門脈血行異常症」調査研究班が編成された。これは、昭和50年以來、厚生省特定疾患「特発性門脈圧亢進症」調査研究班が検討を行っていた特発性門脈圧亢進症（IPH）に、肝外門脈閉塞症（EHO）およびバッドキアリ症候群（BCS）を対象疾患として加え、再編成されたものである。

当研究班は亀田治男（昭和59～63年）、小幡裕（平成元～3年）、二川俊二（平成4～7年）、杉町圭蔵（平成8～13年）、橋爪誠（平成14年～）の各班長に引き継がれ、今日に至っている。この間、多くの班員、研究者の努力により、これら疾患の病因、病態、病理、疫学、診断、治療、予後などについて精力的に研究が推進された。特にIPHでは、肝硬変症との差異およびIPH特有の門脈血行動態が明らかになり、病因に関しては、末梢リンパ球 Autologous mixed lymphocyte reaction（AMLR）の低下、脾内リンパ球T細胞サブセットの変化など、自己免疫異常を示唆する病態が明らかになってきた。そしてその後、3疾患の病因病態の解明は、分子生物学的解析や遺伝子解析を新たに行うことで、新たな展開を迎えた。マイクロアレイなどの最先端の分子生物学的手法を使い、IPHには Connective tissue growth factor（CTGF）が過剰発現し、Heme oxygenase-1（HO-1）の発現が低下していることを発見した。また、ネパール、カナダにおけるBCSの検討を行い、国際間比較もなされた。一方、社会的には、平成10年度に、BCSが治療研究対象疾患に採択され、患者にとって大きな福音となり、平成12年12月には「門脈血行異常症の診断と治療（2001年）」を新基準として設定することができたのである。

未だ門脈血行異常症3疾患の病因は不明であるが、IPHにおける免疫異常や血管増殖因子の関与、BCS、EHOにおける凝固線溶系の異常と遺伝子異常が次第に明らかと成りつつある。さらに分子生物学的、遺伝子学的アプローチを続けることでさらなる原因解明ができるものと期待される。そして、これらの原因解明を、臨床の場で診断・治療に応用することが今後課題である。

本年度も、分子生物学的手法を駆使した基礎的なものから臨床研究まで幅広い研究がなされた。基礎的分野では、IPHの病態形成におけるFibulin-5の関与、IPH脾臓における各種サイトカインmRNA発現の検討、門脈血栓におけるプロテインS遺伝子解析、流体力学的手法によるバッドキアリ症候群発症機序の解明などが検討された。一方、臨床分野では、門脈血行異常症の全国疫学調査が10年ぶりに行われ、本邦におけるIPH、EHO、BCSの現状が明らかにされた。今後、これらの結果をもとに、当研究班で作成された基準「門脈血行異常症の診断と治療（2001年）」を現状に合わせて改訂することが必要になってくると思われる。

今年度も、ここに研究成果をとりまとめることができ、わずかでも各疾患の病因、病態の解明に貢献することができたと確信している。最後に、厚生労働省保健医療局疾病対策課のご指導、ご支援に厚く御礼申し上げるとともに本研究班の班員、研究協力者の先生方、ならびに関係諸氏に深く感謝する。

平成18年3月

厚生労働省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  
班 長 橋 爪 誠

厚生労働省 特定疾患  
門脈血行異常症 平成17年度研究報告書

目 次

序 文

I 総括研究報告

II 分担研究報告

〔病 理〕

1. 予後不良 IPH の臨床病理学的検討 — 肝移植例を中心に —

金沢大学医学系研究科形態機能病理学 中 沼 安 二 …… 8

2. 肺高血圧症を合併した Budd-Chiari 症候群の 1 例

久留米大学医学部病理学教室 鹿 毛 政 義 …… 12

3. IPH の病態形成における Fibulin-5 の関与

金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学 中 沼 安 二 …… 16

〔病因・病態〕

1. メタボローム解析技術による門脈血行病態での代謝マーカー解析

慶應義塾大学医学部医化学教室 末 松 誠 …… 22

2. CTGF 組み換えアデノウイルス感染ラットにおける肝病変の検討

大阪市立大学大学院医学研究科核医学 塩 見 進 …… 25

3. 門脈血栓症に認められたプロテイン S 欠損症の分子病態解析

名古屋大学医学部保健学科 小 嶋 哲 人 …… 29

4. 特発性門脈圧亢進症における免疫異常

— 制御性 T 細胞との関連 —

昭和大学医学部消化器内科 井 廻 道 夫 …… 32

5. 医用画像解析及び流体力学的手法によるバッドキアリ症候群発症機序の解明

九州大学大学院工学研究院機械科学部門 渡 部 正 夫 …… 36

6. 門脈血行異常症における脾臓の微小循環障害およびその分子機序

九州大学大学院医学研究院災害・救急医学 橋 爪 誠 …… 42

7. 門脈血行異常症における脾の積極的な関与に関する検討

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科 前 原 喜 彦 …… 45

〔全国調査・疫学〕

1. 門脈血行異常症の全国疫学調査 ― 中間報告 ―  
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 廣 田 良 夫 …… 50
2. 全国検体保存センターの現状および再編  
九州大学大学院医学研究院災害・救急医学 橋 爪 誠 …… 58

〔臨 床〕

1. 門脈圧亢進症における門脈血栓症の治療  
大分大学医学部第一外科 北 野 正 剛 …… 62
2. 脾摘後の門脈血栓症の予測因子についての検討  
九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科 前 原 喜 彦 …… 66
3. Budd-Chiari 症候群患者における手術後肝機能改善の検討  
琉球大学医学部機能制御外科学分野 國 吉 幸 男 …… 71
4. 成人生体肝移植における左葉グラフト移植前後の肝血行動態の検討  
順天堂大学医学部肝胆膵外科 川 崎 誠 治 …… 74
5. プロプラノロールによる左胃静脈血行動態の変化について  
千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 松 谷 正 一 …… 77
6. Budd-Chiari 症候群における3D-CT の有用性  
東京医科大学消化器内科 森 安 史 典 …… 80
7. 急性門脈閉塞による急性脂肪肝  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科 兼 松 隆 之 …… 84
8. 肝内門脈に血栓を伴ったIPH 症例の検討  
千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学 松 谷 正 一 …… 87

Ⅲ その他

- 平成17年度門脈血行異常症班会議総会プログラム …… 95
- 門脈血行異常症の診断と治療（2001年） …… 97
- 平成17年度門脈血行異常症調査研究班名簿 …… 105

# I 総括研究報告

# 総括研究報告

班長 橋爪 誠 (九州大学大学院医学研究院災害・救急医学)

## I. 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) 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治療上の問題点を明らかにし、予後の向上を目指すところにある。

本研究班は、昭和50年以降厚生省特定疾患として検討されてきた IPH 以外に、EHO、BCS などを含み、昭和59年に発足した。しかし、長年の班員の努力にもかかわらず、未だその病因は不明である。そこで、最新の研究手技を用いた分子生物学的アプローチに重点を置き、これらの疾患の解明を行うこととした。

## II. 研究成果

### 【病理】

中沼らは、わが国における IPH 症例の肝移植の実態を検討した。肝移植を行っている4施設を抽出し、これらの施設での肝移植症例の調査を行った結果、肝移植例の中に2例のIPHが含まれていた。

1例は進行性の肝不全を呈したため、他の1例は高度でコントロール不良の胸腹水、浮腫のため、生体肝移植が行われた。病理学的には、両例とも肝の萎縮が目立った。IPHの組織所見(門脈域の硬化、弾力線維の沈着、門脈枝の狭小化、異常血行路等)に加え、部位により線維性隔壁形成や再生結節の形成をみる部位があり、むしろ incomplete septal cirrhosis に近い病態であった。今後、IPH およびその類縁疾患症例で進行性肝不全を呈す症例、消化

管出血や胸腹水のコントロール困難な症例は、肝移植の適応となりうると考えられた。

鹿毛らは、Budd-Chiari 症候群に肺高血圧症を合併した稀な剖検症例を報告した。剖検にて、肝部下大静脈の器質化血栓による漏斗状狭窄が認められ、肝臓はうっ血性肝線維症で、肝細胞癌の合併が認められた。肺の組織像は、Heath-Edwards 分類の grade V に相当する細小動脈の筋性肥厚や内腔の狭小化、plexiform lesion など肺高血圧性血管病変が認められた。

中沼らは、生体内でのエラスチン合成に必須の分子である fibulin-5 について、IPH 肝における発現を免疫組織化学的に検討し、対照症例群との比較を行った。IPH では、約半数の症例で大型～中型の門脈壁に fibulin-5 の発現がみられ、IPH の末梢門脈域における fibulin-5 の発現は全例で陰性であった。対照症例群における fibulin-5 の発現は、大型～中型門脈壁および末梢門脈域のいずれにおいても fibulin-5 の発現はなかった。以上より、IPH では肝内大型～中型門脈壁における fibulin-5 の発現亢進があり、これが血管壁の硬化と門脈圧亢進に深く関与している可能性が示された。

### 【病因・病態】

末松らは、病態時に誘導される肝臓内代謝リモデリングを明らかにするために、肝臓内代謝変動を網羅的に全代謝産物(メタボローム)解析する実験系の確立とその有用性について肝再生モデルを用いて検討を行った。代謝活性変動を明らかにするために、メタノール・クロロホルム抽出により肝臓から分子量 5 kDa 以下の分画を採取し、キャピラリー電気泳動-質量分析計(CE-MS)にかけ34種の陰イオン、56種の陽イオンおよび31種のヌクレオチドを測

定した。再生肝では肝臓内アミノ酸含有量が著明に増加し、それに伴い尿素回路および糖新生経路の活性化が認められた。一方、解糖系およびペントースリン酸回路は肝再生過程では抑制されることが明らかになった。これらの結果より、CE-MSを用いたメタボローム解析は大部分の肝臓内代謝活性変動を捉えることのできる有効な方法であると考えられた。また、肝再生過程においては血糖維持のためにタンパク質分解による糖新生経路の活性化が起きていることが確認できた。

塩見らは、IPHの動物モデル作成を検討するため、connective tissue growth factor (CTGF) 遺伝子の肝臓へ及ぼす影響を検討した。方法は Adenovirus Expression Vector Kit を用いて、human CTGF の cDNA をコスミドベクターの E1 領域に導入することにより CTGF 組み換えアデノウイルス (adeno-CTGF) を作成した。7 週齢 Wister 系雄性ラットに adeno-CTGF および大腸菌の  $\beta$ -galactosidase 遺伝子を導入したコントロール用アデノウイルスベクターを静注し、経時的に肝組織の CTGF 遺伝子の発現を検討した。CTGF は投与 3 日目に肝に発現していたが 7 日目、14 日目には認められず、肝での発現は一過性であった。さらに adeno-CTGF 単独および TGF- $\beta$ 、thiacetamide (TAA) との併用効果を検討したが、いずれの場合も肝組織の変化は軽度であった。その原因として CTGF の肝臓での発現が一過性であることが考えられた。今後、動物モデルの作成には CTGF 遺伝子組み換えアデノウイルスを繰り返し投与する必要があると考えられた。

小嶋らは、門脈血栓症を発症して凝血学的検査の結果プロテイン S 欠損症が強く疑われた症例について、PS  $\alpha$  遺伝子解析を含めてその病因・病態の解明を試みた。解析の結果、プロテイン S  $\alpha$  遺伝子の蛋白翻訳領域には病因と思われる遺伝子変異は見つからなかったが、プロテイン S  $\alpha$  遺伝子のプロモーター領域である転写開始点の 21bp 上流に C $\rightarrow$ T の点突然変異を同定した。ルシフェラーゼ・レポーターを用いたプロテイン S  $\alpha$  遺伝子プロモーター活性解析の結果、C-21T 変異は野生型に比べ著しくプロモ-

ーター活性が低下 (20.1%) させることが判明し、C-21T 変異は本患者におけるプロテイン S 欠損症の原因と考えられた。

井廻らは、肝内に浸潤している Treg、つまり FoxP3 陽性細胞と病態との関連を検討した。各種肝疾患を対象に、パラフィン包埋した肝組織を用いて CD4、CD8、FoxP3 の免疫染色を行い、CD8<sup>+</sup>細胞と CD4<sup>+</sup>細胞の合計に対する FoxP3 陽性細胞数の割合を検討した。肝内に浸潤している FoxP3 陽性細胞の頻度は、自己免疫性肝炎 (AIH) や原発性胆汁性肝硬変 (PBC) よりも C 型慢性肝炎 (CH-C) で増加していたことから、Treg の動態を反映していたものと考えられた。

橋爪らは、バッドキアリ症候群 (BCS) の発症に及ぼす肝静脈一下大静脈合流部付近の血流の流体力学的な因子に着目し、医用画像解析と数値流体力学的手法を用いて流体力学的に流れ場を解析することを目的とした。健常者の MRI 画像より、肝静脈一下大静脈合流部付近の血管を医用画像処理の手法を用いて抽出し、超音波 CT により得られた血流速度を代表速度として定常血流動を仮定の下で血流の流れ場シミュレーションを行った。その結果、血管合流部下流側で複雑流れ場が形成されていることが観察され、血管壁面せん断応力の上昇がみられた。

橋爪らは、門脈血行異常症の脾臓の微小循環障害およびその分子機序を解明するため、肝硬変ラットモデルを作成し、その脾臓を解析した。肝硬変の脾臓では、正常の脾臓に比べ、脾組織血流量が低下していた。さらに Hb 含有量、非酸素化 Hb 含有量が増加しており、肝硬変の脾臓のうっ血を反映するものと考えられた。さらに、eNOS 活性の低下、およびその上流の Akt 活性の低下がみられ、Akt-eNOS シグナル伝達系の down-regulation が脾組織血流量の低下に関与しているものと考えられた。

前原らは、特発性門脈圧亢進症において、脾は肝に積極的に関与していることを遺伝子発現レベルで検討した。対象は脾摘術を施行した特発性門脈圧亢進症症例 (IPH 群) で、同時期に脾摘術を行った非門脈圧亢進症症例 (特発性血小板減少症、脾嚢胞、脾腫瘍、自己免疫性溶血性貧血) を対照群とした。

方法はRNAを抽出・cDNAを作成し、下記サイトカインのmRNA発現に関してrealtimePCR法にて半定量解析を行った。TNF $\alpha$ 、ET1、ECE、TGF $\beta$ いずれも非門亢症症例に比べ、IPH群では有意に増加していた。それぞれの発現差は約6倍、13倍、13倍、5倍であった。以上より特発性門脈圧亢進症において、脾でmRNAレベルでTNF $\alpha$ 、ET1、ECE、TGF $\beta$ の発現が亢進しており、これらのサイトカインが門脈を介して肝臓に作用している可能性があると考えられた。

### 【全国調査・疫学】

廣田らは、「特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者：永井正規）」と共同で、門脈血行異常症（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）の全国疫学調査を実施した。一次調査の結果、2004年1年間の受療患者数（95%信頼区間）は、IPH：850人（640-1,070）、EHO：450人（340-560）、BCS：270人（190-360）と推定された。男女比は、IPH 1：2.3、EHO 1：0.7、BCS 1：1.3であった。確定診断時の年齢分布については、IPHでは40-50代にピークを認めた。EHOでは20歳未満および40-50代に2峰性のピークを認めたが、若年層に多く分布していた。主要症候については、食道静脈瘤および脾腫を3疾患共に高頻度で認めた。「最も重要な主要症候」については、3疾患共に「食道静脈瘤」と回答した症例が最も多かった。治療内容は、食道静脈瘤に関しては内視鏡的治療と外科的手術がほぼ半数ずつであった。胃静脈瘤に対する治療は手術が優勢であり、脾機能亢進症に対しては全例が手術による治療であった。BCSの閉塞・狭窄部位に対する治療に関しては、IVR治療が圧倒的に優位であった。

### 【全国検体保存センターの現状】

当研究班では、数少ない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ために、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。平成17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。血液検体よりDNAを抽出し、血漿および血清は凍結保存した。

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。

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17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、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、検体を提供する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。また、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されなければならない。一般病院では倫理審査委員会が設置されていないところが多く、また匿名化を行うシステムも構築されていない。そのため、せっかく研究協力で同意した施設がその気になっても、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。

当研究班では上記の問題点を克服し、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、検体保存センターの再編を行った。まず、倫理



審査委員会の承認および匿名化の必要性から、検体を提供する施設をそのようなシステムが構築されている分担研究者の施設のみに限定した。さらに、データ創出のための有機的つながりを持ったシステムを構築するため、対照群を設定し、臨床データの付記を追加することとした。また、基本的な血液データ等は最初の検体提出の時点で測定し（エスアールエルに依頼）、検体とともに検体保存センターに保存することとした。この新検体保存センターによる門脈血行異常症の病因・病態の解析は平成18年3月2日に九州大学大学院医学研究院倫理委員会において、同年3月8日に九州大学大学院ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会において承認を受けた。今後、分担研究者の所属する各施設においても倫理委員会の承認を得た後、平成18年度より新検体保存センターシステムを行っていく予定である。

#### 【臨床】

北野らは、経験した門脈血栓症とその治療成績について報告した。3年間に当科で経験した門脈圧亢進症患者は37例で、そのうち4例（10.8%）に門脈血栓を合併した。発症の経緯は脾臓摘出術後2例、肝切除術後1例、自然発症1例であった。治療は門脈血栓発見後ヘパリン持続投与を開始し、その後ワーファリン経口内服に切り替え治療を継続した。いずれの症例もヘパリン投与1週間後には門脈血栓は縮小し、症状も改善した。その後外来にてワーファリンの投与を継続し、術後1～4ヵ月後には門脈血栓は完全に消失した。門脈圧亢進症における門脈血栓症に対しては早期発見・早期治療が重要であり、ヘパリン・ワーファリン療法は第一選択の治療になりうると思われた。

前原らは、門脈血栓の予測因子について解析した。開腹または腹腔鏡下脾摘術を施行し、術後CTまたは腹部超音波にて術後門脈血栓の有無を評価した72症例を対象とした。術後門脈血栓は18症例（25%）に認められた。血栓形成群（PVT、n=18）と非形成群（nonPVT、n=54）に分け各因子を比較すると、単変量解析では術前血小板数、脾静脈径、術式、出血量、脾重量に関して両群間に差を認め、多変量解

析では脾静脈径に有意差を認めた。術後門脈血流量 術前、術後1日目の門脈血流量を測定したところ、non PVT群に比べPVT群では術後門脈血流の低下を認めた。脾摘後門脈血栓の機序として、術後門脈血流の低下による脾静脈内から門脈系への血栓の進展が明らかとなった。術後門脈血栓の予測に脾静脈径や門脈血流量測定が有用であると考えられた。

國吉らは、過去26年間で、Budd-Chiari 症候群に対して直視下根治術を行った46例に対し、術後の肝機能改善を評価するために、術中採取した肝組織所見により患者を2グループに分類し、術前後の肝機能、食道静脈瘤の推移および肝組織の変化を中心に比較検討した。肝組織標本により肝硬変（n=30）をI群、肝線維症（n=14）および肝鬱血（n=2）をII群（n=16）とした。術前肝機能検査ではTOT（I群；62.1±22.5、II群；74.9±22.5；p<0.05）およびアンモニア（I群；100±44、II群；66.9±32.3；p<0.05）において両群間に有意差を認めた。ICG試験や血小板数は両群ともに良好に改善した。退院時に8例、遠隔期に2例の食道静脈瘤消失を認めた。術後肝機能改善には、肝組織の変化の少ない早期の根治術が肝要であると考えられた。

川崎らは、左葉グラフトを用いた成人間生体肝移植に関連し、過小グラフトの有効性や安全性さらに問題点と術後の影響について血行動態と関連づけるため、移植前後のレシピエントの門脈血流量、肝動脈血流量、門脈圧と術後腹水量の関係について検討した。

松谷らは、食道静脈瘤の出血予防における薬物治療の意義と問題点を検討した。食道静脈瘤（F2以上）を伴った肝硬変10例において、超音波ドプラを用いてプロプラノロールによる左胃静脈血流の変化を検討した。左胃静脈での遠肝性血流速度は、プロプラノロール（30mg/日）により有意に減少した。しかし対照例（血管作動性薬物治療を行っていない肝硬変30例）との比較から、血流速度の有意な低下がみられたのは4例（40%）であった。これら4例中3例では、静脈瘤の縮小が内視鏡で観察された。プロプラノロールは静脈瘤血流の減少効果が認めら

れ、静脈瘤出血予防に関連する血行動態の変化と考えられた。また、左胃静脈血行動態の評価は静脈瘤薬物治療の効果判定や効果予測に応用可能であった。

森安らは、下大静脈閉塞・狭窄型のBCSの血行動態の把握に、下大静脈造影検査として、下肢末梢静脈から造影剤を注入し3D-CTを施行した症例を報告した。この条件下で行った3D-CTより構築した下大静脈・肝内・肝外側副血行路は、門脈や他の脈管と区別され、従来の血管造影検査よりも、構造を明瞭に観察することが可能であった。下大静脈閉塞・狭窄型のBCSの血行動態の把握に、下肢からの造影剤注入下3D-CTは、簡便かつ低侵襲で有用な検査あると考えられた。

兼松らは、門脈の急性一時的閉塞により急性脂肪肝を来した2例を報告し、門脈血行動態の肝に対する初期影響（脂肪化）について考察した。

松谷らは、門脈血栓の早期診断治療の観点から肝

内門脈での限局した血栓の臨床について検討を行った。症例はIPH2例で、両症例とも静脈瘤に対する内視鏡治療後の長期経過で超音波により肝内門脈の限局した血栓が検出された。症例1では定期検査時に、症例2では腹水を契機に診断された。血栓診断時には両症例とも血算・肝機能検査値に変化はなく、腹痛や発熱は見られなかった。両症例とも自然経過（症例1：2ヶ月、症例2：4ヶ月）での縮小が見られなかったため、アスピリンを経口にて用いたところ、1ヶ月後には血栓の縮小が見られた。しかし両症例とも、その後の経過で血栓の再増大が見られたため、ワルファリンによる抗凝固療法を行ったところ血栓の再縮小が得られた。血液凝固関連因子として、両症例とも血栓診断前の経過にて血中プロテインC活性の軽度な低下がみられた。軽度な門脈血栓の病態と治療適応ならびにアスピリン等による血栓予防は検討すべき課題と考えられた。

## II 分担研究報告

〔病 理〕

# 予後不良 IPH の臨床病理学的検討

— 肝移植例を中心に —

金沢大学医学系研究科形態機能病理学  
中沼安二

共同研究者  
金沢大学医学系研究科形態機能病理学  
澤田星子、佐藤保則

## 研究要旨

わが国における IPH 症例の肝移植の実態を検討した。肝移植を行っている 4 施設を抽出し、これらの施設での肝移植症例の調査を行った結果、肝移植例の中に 2 例の IPH が含まれていた。1 例は進行性の肝不全を呈したため、他の 1 例は高度でコントロール不良の胸腹水、浮腫のため、生体肝移植が行われた。病理学的には、両例とも肝の萎縮が目立った。IPH の組織所見（門脈域の硬化、弾力線維の沈着、門脈枝の狭小化、異常血行路等）に加え、部位により線維性隔壁形成や再生結節の形成をみる部位があり、むしろ incomplete septal cirrhosis に近い病態であった。今後、IPH およびその類縁疾患症例で進行性肝不全を呈す症例、消化管出血や胸腹水のコントロール困難な症例は、肝移植の適応となりうると考えられた。

## はじめに

特発性門脈圧亢進症（IPH）は持続する前類洞性、肝内性の門脈圧亢進症を特徴とし、いくつかの類縁する病態が知られている<sup>1)</sup>。IPH およびその類縁疾患は、原因不明であるが、その病態は本研究班の研究が中心となりかなり解明されている。そして、これらの症例は食道静脈瘤のコントロールが良好であれば、比較的予後良好な疾患とされている。しかし我々は、剖検例を用いた検討から、大量の消化管出血や進行性の肝不全が死因となった IPH 症例が少なからず存在することを明らかにしつつある<sup>2)</sup>。また Ichimura らは、171 例の IPH 症例を経過観察した結果、20 例が死亡し、死因の内訳は 6 例が消化管出血、5 例が肝不全、9 例はその他の複数の原因が死因となっている<sup>3)</sup>。現在わが国では、これら予後

不良の IPH 症例の病態の解析や治療指針は未だ、十分には検討されていない。

近年、米国を中心に、IPH およびその類縁疾患の肝移植の経験例が報告されて、移植後の予後は良好であったと報告している<sup>4,5)</sup>。しかし、わが国での IPH 肝移植の実態は不明である。そこで今回、わが国の肝移植を行っている数カ所の施設でアンケート調査を行い、さらに分担者が肝病理所見を直接検討し、IPH およびその類縁疾患症例の肝移植の実態を調査した。

## 対象と方法

現在、肝移植例を多数行っている九州大学附属病院、京都大学附属病院、信州大学附属病院、金沢大学附属病院の肝移植症例を対象とし、検討した。まず、これら病院の病理部に手紙を出し、特発性門脈

圧亢進症、非 B 非 C 型の肝硬変、非 B 非 C 型の肝不全、非 B 非 C 型の門脈圧亢進症に関連する病態（吐血、下血、高度の食道静脈瘤、難治性腹水）と診断された症例の有無を調べた。次いで、これらの該当症例がある場合、分担者が直接、それぞれの病院に出向き、該当症例の臨床病歴をチェックし、摘出肝の肉眼所見、HE 染色を検討し、IPH あるいはその類縁疾患であるかどうかを検討した。なお、九州大学付属病院の肝移植症例は、九州大学病院の肝臓病理専門医（相島先生）がサーベイした。

## 結 果

### 1. IPH およびその類縁疾患の定義

IPH は、本研究班の診断基準に従った。Nodular regenerative hyperplasia (NRH) は、周囲に線維化を伴わない肝細胞性結節性病変が多発する症例とした<sup>1)</sup>。Incomplete septal cirrhosis は、IPH の所見に加えて、部分的な線維性隔壁、結節形成が目立つ症例とした。Partial nodular transformation とは、IPH の肝病変を背景に、結節性病変が肝門部に多発性、癒合性にみられる症例とした。

### 2. 肝移植例での IPH およびその類縁疾患の

#### サーベイ結果

九州大学付属病院には IPH 症例はなかった。京都大学付属病院では、1129 例中 1 例が IPH に相当した病態と病理組織像を呈した（35 才女性）。信州大学付属病院では 1 例の非 B 非 C 型肝硬変があったが、分担者が検討した結果、IPH 症例はなかった。金沢大学付属病院では 27 例中 1 例が IPH に類縁する症例があった（57 才男性）。

### 3. 肝病理所見

金沢大学、京都大学の 2 症例に共通している所見として、いずれも肝の萎縮があり（740g と 630g）、組織学的に通常の IPH にみられる門脈域の線維化、弾力線維の増生、門脈の狭小化、閉塞、NRH 様の肝細胞の結節性病変、さらに肝実質内に異常血行路がみられた（図 1 - 3）。なお金沢大学の症例では、

肝門部の門脈に器質化血栓がみられた。これらの 2 症例に共通して、通常の IPH に比べ、線維性隔壁を伴う肝線維化が強く、さらに、部位により再生結節の形成がみられた（図 4）。Incomplete septal cirrhosis に近い病態であった。

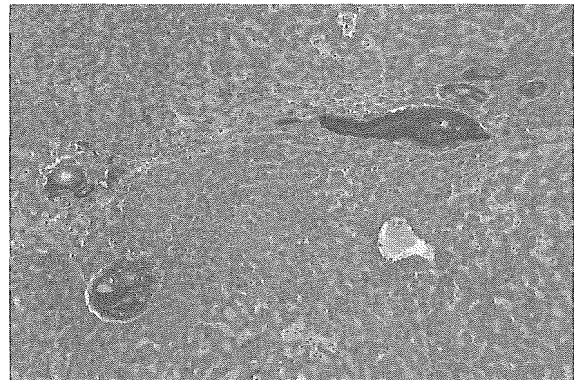


図 1 金沢大学症例。門脈域での弾力線維の増加をみる。EVG 染色。



図 2 金沢大学症例。門脈域での線維化、門脈枝の狭小化をみる。EVG 染色。

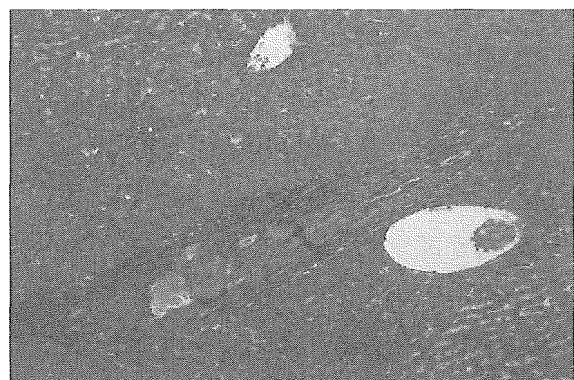


図 3 金沢大学症例。門脈域の硬化、門脈域に接して拡張した異常静脈をみる。HE 染色。

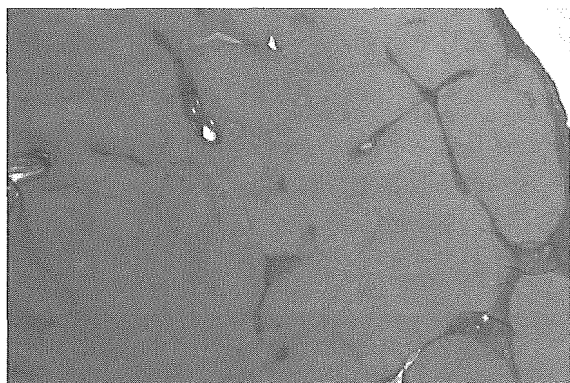


図4 金沢大学症例。肝被膜下で、線維性隔壁の多発をみる。EVG染色。

## 考 察

IPHは、消化管出血のコントロールが良好な症例では予後が良いとされ、多くは経過観察されている。しかし、我々は剖検輯報を用いてIPHの剖検症例を検討した結果、IPHは感染症、脳出血、心不全などの肝外の疾患が原因で死亡する症例に加え、肝障害や門脈圧亢進症、門脈・腸管膜静脈血栓症に関連して、消化管出血、肝不全、腸管梗塞などで死亡する症例が少なからず存在することが明らかとなった<sup>2)</sup>。この事実は、これら予後不良例に対して、病態解析と新たな治療法の開発が必要であることを示す。

最近、欧米での肝移植症例の中に、IPHおよびこれに関連する症例が含まれていることが報告されており、これらの症例では肝移植後の予後は良好とされている<sup>4,5)</sup>。そして、肝機能障害は軽度であるが高度の合併症や肝不全進展例が、肝移植の適応となることが報告されている。さらに、興味深いことに、1例では肝移植後にIPHの組織所見の1つであるNRHが再発したことが報告されている。

今回、わが国で行われた肝移植例をサーベイした結果、2例においてIPH類似所見が認められた。1例は進行性の肝不全を呈し、他の1例は治療困難な難治性の肝性胸腹水、浮腫が進行し、肝移植が行われた。病理学的にこれらの症例では、IPHの肝組織像所見がみられた。さらに、肝線維化の進展し

た部位や再生結節の形成部位もみられ、むしろincomplete septal cirrhosisに近い症例と考えられた。

今後、IPHおよびその類縁疾患で、進行性肝不全の症例、消化管出血や胸腹水のコントロール困難な症例は、肝移植の適応と考えられる。しかし、欧米での肝移植例の経験では、1例において再発も知られており、新たな問題も浮上している<sup>4,5)</sup>。

## 結 語

わが国の肝移植例の中にIPH症例が2例で含まれていた。いずれも門脈圧亢進症に加え、進行性の肝不全、コントロール不能な胸腹水があり、肝移植されている。肝病理所見では、IPHの所見に加え、部分的に進行した肝線維化を認めた。欧米での経験を考慮すると、肝不全への進歩を含め、肝移植もIPHの治療法の1つと考えられた。

## 謝 辞

今回、貴重な症例を検討させて頂きました九州大学肝移植外科・病理学教室、信州大学肝移植外科・病理学教室、京都大学肝移植外科・病理学教室、金沢大学肝移植外科・診断病理部の先生方に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Nakanuma Y, et al. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology*. 1996; 28: 195-204.
- 2) Sawada S, et al. Pathological study of idiopathic portal hypertension with an emphasis on cause of death based on records of annuals of pathological autopsy cases in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 (in press).
- 3) Ichimura S, et al. The prognosis of idiopathic portal hypertension in Japan. *Intern Med*. 1993; 32: 441-4.

4) Krasinska AM, et al. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transplant* 2005; 11: 627-634.

5) Fiel MI, et al. Hepatoportal sclerosis as a cause of liver failure necessitating liver transplantation *Hepatology* 42; 4: suppl 1, 411A, 2005.



# 肺高血圧症を合併した Budd-Chiari 症候群の 1 例

久留米大学医学部病理学教室

鹿毛政義

## 研究要旨

Budd-Chiari 症候群に肺高血圧症を合併した稀な剖検症例を報告した。症例は65歳の男性である。20歳頃より腹壁静脈の怒張を自覚していた。40歳代には軽度の全身倦怠感や下腿の浮腫も自覚し、44歳時、突然の吐血および意識消失を来し、上下大静脈造影検査により Budd-Chiari 症候群と診断された。53歳時、胃十二指腸潰瘍や肝性脳症のため入退院を繰り返し、心電図、胸部 X 線写真、心エコー検査にて右室の圧負荷所見を疑われ、カテーテル検査の結果、肺高血圧と診断された。63歳時には肝細胞癌と診断され、65歳時、肝腎不全のため死亡した。剖検にて、肝部下大静脈の器質化血栓による漏斗状狭窄が認められ、肝臓はうっ血性肝線維症で、肝細胞癌の合併が認められた。肺の組織像は、Heath-Edwards 分類の grade V に相当する細小動脈の筋性肥厚や内腔の狭小化、plexiform lesion など肺高血圧性血管病変が認められた。

## はじめに

門脈圧亢進症には、まれに肺高血圧症を合併することがある。門脈圧亢進症の基礎疾患は主に肝硬変であるが、非硬変性門脈圧亢進症にも肺高血圧症の合併が報告されている。今回、愛媛大学ゲノム病理学教室で経験された肺高血圧症を合併した Budd-Chiari 症候を能勢真人教授のご許可を頂き報告する。

## 症 例

65歳、男性。

主 訴：全身倦怠感、呼吸困難。

現病歴：20歳頃より腹壁静脈の怒張を自覚していたが放置していた。40歳代の初めには軽度全身倦怠感や下腿の浮腫も自覚した。44歳時、突然の吐血および意識消失を来し、上下大静脈造影検査により Budd-Chiari 症候群と診断されたが、根治術は患者

本人が希望しなかった。53歳時、胃十二指腸潰瘍や肝性脳症などのため入退院を繰り返していた。62歳時、心電図や胸部 X 線写真、心エコー検査にて右室の圧負荷所見を疑われ、右心カテーテル検査を施行し、肺高血圧（平均肺動脈圧52mmHg、心係数2.73 l/min/m<sup>2</sup>）。胸部 X 線写真は、初診時に比し心陰影の拡大ならびに肺門部肺動脈の拡大と末梢肺動脈枝の急激な狭細化を認め、全体的に肺野は血管影に乏しかった（図1）。心エコー検査：右室拡張末期径は38mmと拡大し、一方左室は右室により圧排されていた。63歳時には肝細胞癌と診断されたが、肝予備能が不良のため侵襲的な治療はしなかった。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長165cm、体重66kg、呼吸数22回/分、血圧104/66mmHg。皮膚、眼球結膜に黄疸を認める。心臓の聴診上、II音肺動脈成分の亢進。肺野にはラ音を聴取しなかった。腹部は膨隆し、腹壁静脈怒張および波動を認めた。両下腿に浮腫を認

めた。

入院時検査成績：赤沈（1時間値）67mm、CRP0.47mg/dl、赤血球数 $354 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、白血球数 $2,100/\mu\text{l}$ 、血小板数 $5.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、GOT189 IU/l、GPT47IU/l、LAP65 IU/l、ALP380 IU/l、アルブミン2.7g/dl、BUN15mg/dl、Cr0.9mg/dl

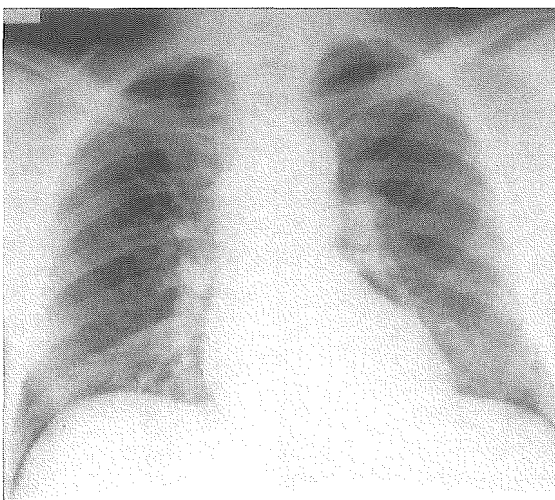
入院後経過：利尿薬、アルブミン製剤、アミノ酸製剤の投与などの治療により、全身倦怠感、下腿の浮腫と腹水は軽減した。呼吸困難はジルチアゼムの投与によって一時軽快したが、腎不全を併発し、肝腎不全のため死亡した。

病理解剖所見：肝臓は重量1682gと腫大し、肝細胞癌（高分化型、細索状型）がその約80%を占拠していた。非癌部は、うっ血性肝線維症の状態で、中心静脈から線維化伸展し、うっ血が存在した。肝部下大動脈は漏斗状に狭窄し、この部では層状に形成された線維の沈着が目立つ器質化血栓により閉鎖していた。肺の実質には著明な変化はなかったが、約直径 $100\mu\text{m}$ の細小動脈内膜の線維性肥厚と中膜の筋性肥厚が見られ、内腔は狭小化し、稀に完全に閉塞した細小動脈も観察された。plexiform lesionを認め、Heath-Edwards分類のgrade Vに相当する肺高血圧性血管病変が認められた（図2）。心臓は右室の拡大と壁肥厚（10mm）を認めたが、心血管系の奇形はなかった。

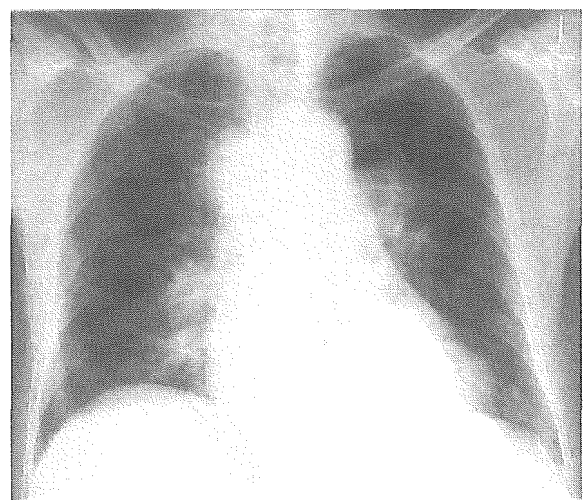
## 考 察

門脈圧亢進症を来す疾患にも肺高血圧症を合併することが知られており、門脈圧亢進症が、年余に亘り持続し長い経過をたどってから肺高血圧症が発症するようである。しかし、その合併頻度は低く、Rutterらは765例の肝硬変症例中、肺高血圧症を合併した2例（0.26%）と報告している。肝硬変と肺高血圧症は偶然の併発とする考えもあるが、肝硬変患者の剖検における器質的肺血管病変の合併率が0.25~0.73%と原発性肺高血圧症の有病率より有意に高く、肝硬変と肺高血圧症との間の因果関係が推察されている。通常肺高血圧症を伴う門脈圧亢進症の原因は肝硬変症であるが、肝硬変以外にも、稀ではあるが肝外門脈閉塞症や特発性門脈圧亢進症など非硬変性門脈圧亢進症例にも合併することが報告されている。ただし、今までのところ Budd-Chiari 症候群での合併報告例はない。

肝硬変を含む門脈圧亢進症に肺高血圧症が合併する機序は不明であるが、血栓説、体液因子説、肺血流増加説、自己免疫異常説などが提唱されている。血栓説は、門脈系に生じた血栓が門脈、大静脈間の副血行路を介して、肺動脈に達し、肺塞栓を繰り返して肺高血圧症を引き起こすとする考えである。体液因子説は、正常で不活化される腸管由来の血管作



初診時（53歳）



入院時（65歳）

図1 胸部X線写真

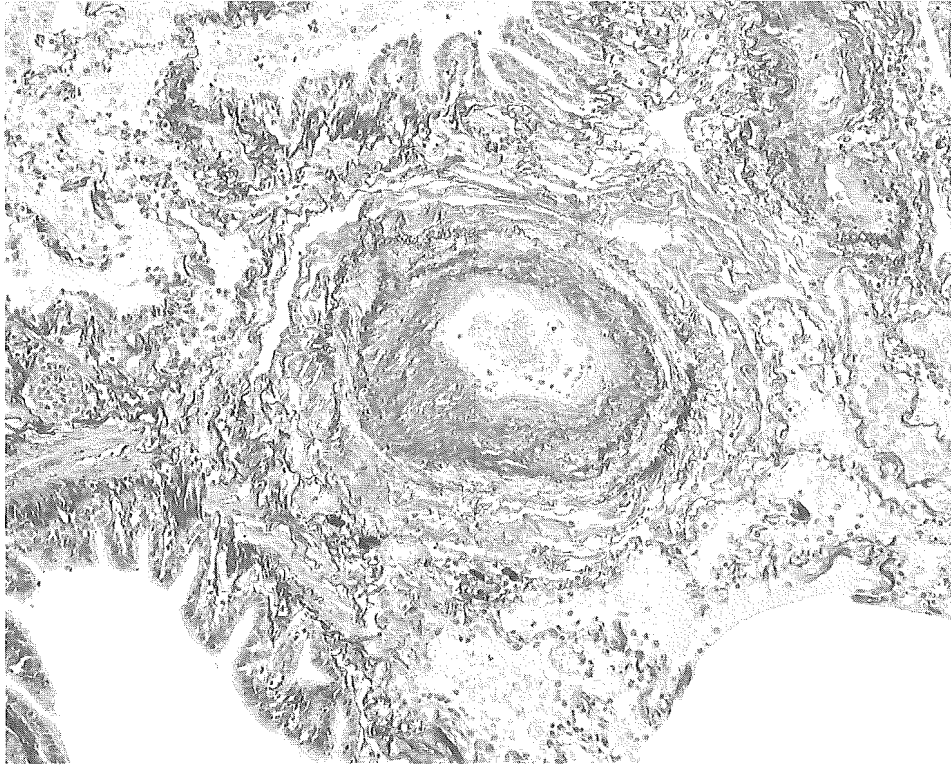


図2 肺の組織像、小動脈の中膜と内膜肥厚による狭小化像、EVG X100

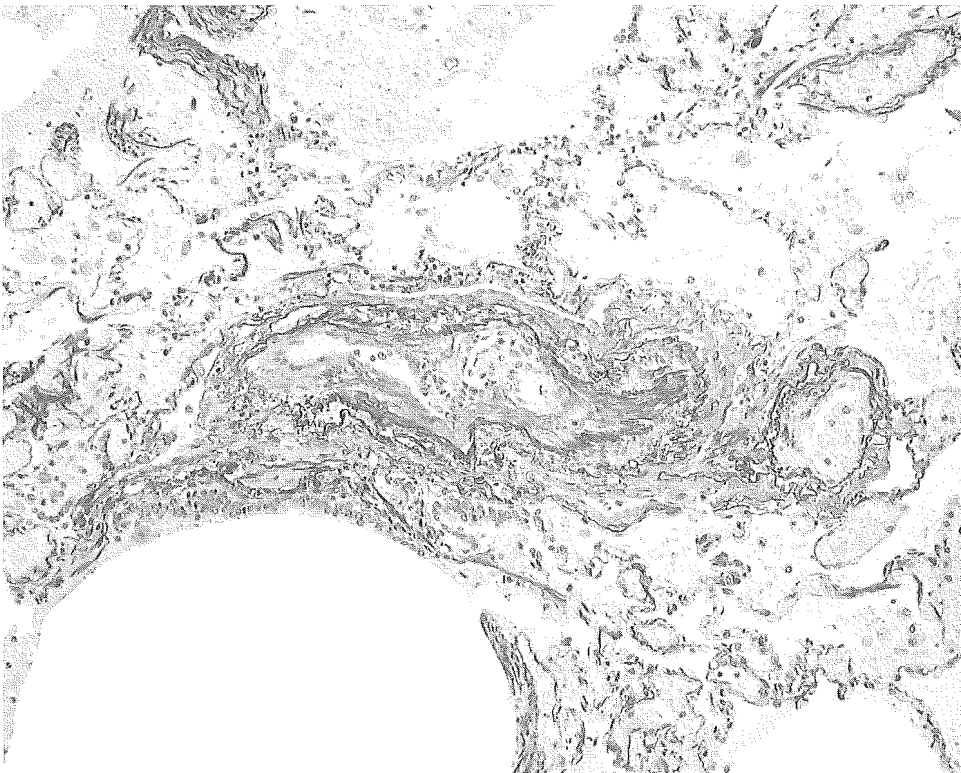


図3 肺の組織像、Plexiform lesion、内腔が狭小化し蔓状に屈曲蛇行する小動脈、EVG X50

動物質が肝で代謝を受けず、副血行路より直接肺循環に入るために発症するとする説である。肺血流増加説は、循環血液量、心拍出量の増加による、肺動脈圧の上昇を推定する説である。本症例の肺高血圧の成因について、剖検所見において肺動脈の血栓および腫瘍塞栓像や門脈血栓像は認められず、血栓説では成因を説明できない。循環血液量の増加や肝臓で不活化されなくなったヒスタミンやセロトニンなどの肺血管収縮物質が肺高血圧症の原因になった可能性が示唆されるが、それらを測定しておらず、原因を明らかにすることはできなかった。

肺高血圧の肺病理組織所見は、中膜の筋性肥大、求心性内膜線維化、壊死性動脈炎、plexiform lesion という特徴を有する肺血管病変と規定されている。本症例では、筋性肺動脈の中膜の肥大が随所に観察され、plexiform lesion の存在から進行した肺高血圧と判断される。このような肺血管病変の成因は不明だが、肺血管攣縮因子の関与や、血管平滑筋の増生、コラーゲン、エラスチンなど matrix protein の増加が重視されている。また血管内皮細胞で産生される endothelin による血管収縮も重要な肺高血圧の増悪の因子になり得る可能性も示唆されている。

## 結 語

本症例は腹壁静脈の怒張を初発症状とすると発症

から40余年の長期の経過をたどり、肺高血圧と肝細胞癌を合併した極めてまれな症例と考えられる。Budd-Chiari 症候群に対する根治手術を行わなわず経過観察された本例は、Budd-Chiari 症候群の自然史を理解するうえで貴重な症例と考えられる。

## 文 献

1. 日浅豪、児玉光司、岡山英樹、他：Budd-Chiari 症候群による肝硬変に合併した肺高血圧症の1剖検例。呼と循 46：1247, 1998
2. Lebec D, Capron JP, Dhumeax D, et al: Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. Am Rev Resp Dis 120:849,1970
3. MacDonell JP, Toye PA, Hutchins GM: Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: Are they related? Am Rev Resp Dis 127:437, 1983
4. Mantz FA, Craige E: Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale. Arch Path 52: 91, 1951
5. Heath D, Edwards JE: The pathology of hypertensive pulmonary vascular-disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac defects. Circulation 18: 533, 1958