

# 門脈圧亢進症ラット胃粘膜における adaptive cytoprotection の検討

大分大学医学部腫瘍病態制御講座第1外科  
北野正剛

共同研究者

大分大学医学部腫瘍病態制御講座第1外科  
富永昌幸、太田正之、岩城堅太郎、甲斐成一郎

## 研究要旨

門脈圧亢進症 (PHT) ラットの胃粘膜では易障害性が認められ、その原因として nitric oxide (NO) 等の関与と共に adaptive cytoprotection の低下も原因の一つであると考えられている。また、Heat shock protein (Hsp) である Hsp90 は NO 産生を調節していることが明らかとなっている。今回我々は、門亢症胃粘膜における adaptive cytoprotection と HSP90 および eNOS の発現との関連について検討を行った。PHT ラットを作成し、胃粘膜における HSP90 および eNOS mRNA 発現の検討、胃粘膜障害と Hsp90 との関連の検討を行った。PHT ラットでは Hsp90 mRNA 発現の有意な発現低下が認められ、10% エタノール投与により著明な発現亢進を認めた。また、PHT ラットでは eNOS mRNA 発現の有意な発現亢進が認められ、10% エタノール投与によりさらに著明な発現亢進を認めた。また、SO ラットでは 10% エタノール投与による粘膜障害の有意な軽減が認められたが、PHT ラットでは認められなかった。さらに、Hsp90 阻害剤投与により SO ラットでは粘膜障害の有意な増悪が認められたが、PHT ラットでは粘膜障害が軽減された。以上より、PHT ラット胃粘膜においての胃粘膜刺激では、Hsp90 および eNOS 発現亢進により、adaptive cytoprotection の障害が惹起されていることが示唆された。

## はじめに

門脈圧亢進症 (PHT) ラットの胃粘膜では、エタノール等の刺激に対する易障害性が認められている。PHT ラット胃粘膜における易障害性の原因としては、nitric oxide 等の関与が挙げられるが、adaptive cytoprotection の低下も原因の一つであると考えられている。adaptive cytoprotection とは、強い障害物質を負荷する前に、ごく軽度の障害を負荷しておくことにより、後に強い障害が惹起されることを防ぐことができるという現象である<sup>1)</sup>。この現象は、胃粘膜内の

内因性 prostaglandin (PG) の関与が示されているが、PG だけでは説明できない現象も多く報告されている。当教室では、ラットにおいて adaptive cytoprotection が障害され、その原因の1つとして hexosamine の産生低下を報告した<sup>2)</sup>。

一方、Heat shock protein (Hsp) は、細胞が熱ショックのみならず、化学的、生化学的、物理的ストレスなどにさらされた際に、細胞内で合成される蛋白質であり、細胞内で各種ストレスにより変性した蛋白質の構造をシャペロンとして働くことにより正常化されるといわれている。特に Hsp90 はステロイドホルモン受容体などの複合体に結合・解離することでシグナ

ル伝達系において重要な役割を果たしており、近年 endothelial nitric oxide synthase (eNOS) と結合し、NO 産生を調節していることが明らかとなっている<sup>3)</sup>。そこで今回私たちは門亢症胃粘膜における adaptive cytoprotection と HSP90 および eNOS の発現との関連について検討をおこなった。

## 対象と方法

6 週齢、雄性の Sprague-Dawley rat を対象とした。門脈 2 段階結紮モデルにて門脈圧亢進症 (PHT) ラットを作成し<sup>4)</sup>、2 週間後に以下の検討をおこなった。

### 実験 1 胃粘膜における HSP90 および

#### eNOS mRNA 発現の検討

Sham-operated (SO)ラットおよびPHT ラットにおいて、10% エタノール (10 ml/kg) 経口投与による adaptive cytoprotection を行い、胃を摘出した。摘出標本から mRNA を抽出し cDNA を作成し、real-time PCR 法にて定量化した。

### 実験 2 胃粘膜障害の検討

10% エタノール (10 ml/kg) 経口投与 3 時間後、70% エタノール (10 ml/kg) を投与し、1 時間後胃を摘出し、ホルマリンによる半固定をおこなった。デジタルカメラにて胃標本を撮影し、NIH image を用いて障害を受けた胃粘膜を計測し injury index を算出した。また同時に 10% エタノール (10 ml/kg) 経口投与 1 時間前に Hsp90 阻害剤である geldanamycin を腹腔内投与 (0.3 mg/kg) 投与した場合の injury index の変化も検討した。

## 結 果

### 実験 1

Hsp90 mRNA 発現は、PHT ラットでは SO ラットと比較して有意に発現が低下しており ( $0.22 \pm 0.04$  vs  $0.49 \pm 0.11 \times 10^{-1}$ ,  $P < 0.05$ )、10% エタノール投与により、著明な発現の亢進を認めた ( $0.22 \pm 0.04$  vs  $2.87 \pm 0.73 \times 10^{-1}$ ,  $P < 0.01$ )。また eNOS mRNA 発現は、PHT ラットでは SO ラットと比較して有意に発

現が亢進しており ( $3.46 \pm 0.79$  vs  $1.64 \pm 0.29 \times 10^{-4}$ ,  $P < 0.05$ )、10% エタノール投与により、さらに著明な発現の亢進を認めた ( $3.46 \pm 0.79$  vs  $14.6 \pm 1.56 \times 10^{-4}$ ,  $P < 0.01$ )。

### 実験 2

SO ラットでは 10% エタノール投与により、粘膜障害の有意な軽減が認められたのに対し (図 1)、PHT ラットでは同様の効果は認められなかった (図 2)。また geldanamycin 投与により SO ラットでは粘膜障害が有意に増悪したのに対し ( $p < 0.05$ ) (図 1)、PHT ラットでは粘膜障害が軽減された (図 2)。

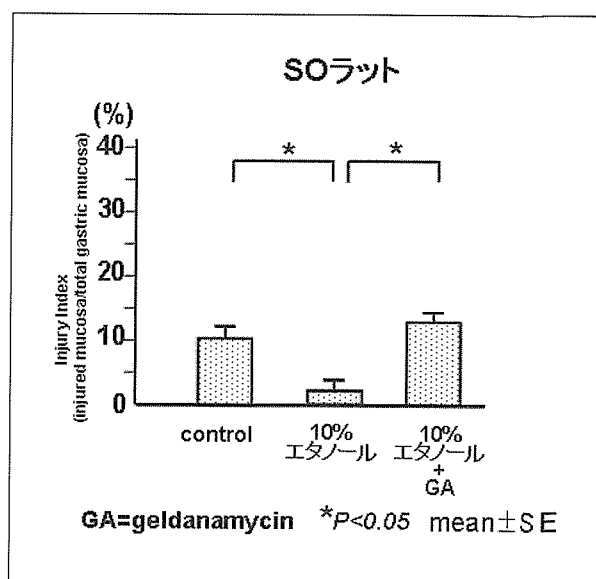


図 1

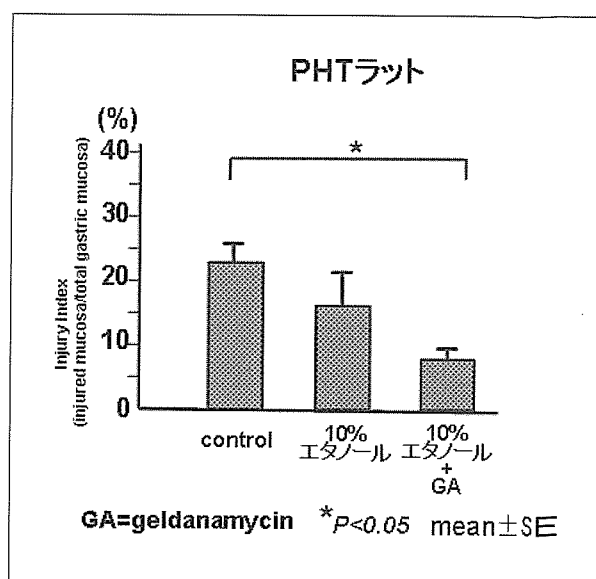


図 2

## 考 察

Adaptive cytoprotectionの概念は、1983年 Robertらによって提唱されたものである<sup>1)</sup>。当初は胃粘膜内の内因性 prostaglandin (PG) の関与が示されていたが、いまだにそのメカニズムは不明である。今回の私たちの検討により、PHT ラットの胃粘膜においては、SO ラットと比較して HSP90 mRNA 発現が低下しており、10% エタノール投与により著明に発現が亢進することが示された。主要な分子シャペロン種の一つである Hsp90 は、Hsp70/Hsp40 とともにタンパク質のフォールディング、安定化、機能修飾に重要な役割を担っており、特にシグナル伝達因子の調節に関与しているといわれている。PHT ラットにおける胃粘膜の易障害性に Hsp90 発現低下が関与している可能性が考えられる。

1998年 Garcia-Cardenaらは、Hsp90 は eNOS と結合することにより、eNOS 活性を大幅に亢進させ、NO の産生を亢進させ、この NO の産生亢進は Hsp90 阻害剤である geldanamycin により阻害されることを示した<sup>3)</sup>。また1999年 Shahらは、PHT ラットにおいて認められる NO の過剰産生に Hsp90 が関与していることを報告した<sup>5)</sup>。今回の私たちの検討では、PHT ラットでは SO ラットと比較して eNOS mRNA 発現が亢進しており、10% エタノール投与により著明に発現が亢進することが示された。以上の結果より、10% エタノール投与により Hsp90 および eNOS の過剰発現し、eNOS-Hsp90 結合による eNOS 活性の大幅な亢進がおこりうるものと考えられる。eNOS 活性の過剰な亢進は、NO の過剰産生の原因になりうる。

1997年当教室の太田らは、PHT ラットの胃粘膜において eNOS 発現は亢進しており、NO は適量であれば保護的な作用をもつが、過剰な NO の産生は胃粘膜障害を惹起しうることを報告した<sup>6)</sup>。今回の私たちの検討においても、Hsp90 阻害剤である geldanamycin 投与により、SO ラットでは粘膜障害が増悪し、PHT ラットでは粘膜障害が軽減された。つまり geldanamycin 投与により SO ラットにおいては NO の産生が過少であるために粘膜障害が増悪し、PHT ラットにおいて

は過剰な NO 産生が抑制されたため粘膜障害が軽減された可能性が考えられた。

## 結 語

門脈圧亢進症ラット胃粘膜においては、低濃度アルコール刺激により Hsp90 および eNOS 発現亢進により、adaptive cytoprotection の障害が惹起されている可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Robert, A., Nezamis, J. E., Lancaster, C., Davis, J. P., Field, S. O., and Hanchar, A. J. Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *Am J Physiol*, 245: G113–121, 1983.
- 2) Ninomiya, K., Kitano, S., Yoshida, T., Bandoh, T., Baatar, D., and Tsuboi, S. Impaired adaptive cytoprotection to ethanol-induced damage in gastric mucosa of portal hypertensive rats. *Dig Dis Sci*, 44: 1254–1260, 1999.
- 3) Garcia-Cardena, G., Fan, R., Shah, V., Sorrentino, R., Cirino, G., Papapetropoulos, A., and Sessa, W. C. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. *Nature*, 392: 821–824, 1998.
- 4) Sarfeh, I. J., Tarnawski, A., Malki, A., Mason, G. R., Mach, T., and Ivey, K. J. Portal hypertension and gastric mucosal injury in rats. Effects of alcohol. *Gastroenterology*, 84: 987–993, 1983.
- 5) Shah, V., Wiest, R., Garcia-Cardena, G., Cadelina, G., Groszmann, R. J., and Sessa, W. C. Hsp90 regulation of endothelial nitric oxide synthase contributes to vascular control in portal hypertension. *Am J Physiol*, 277: G463–468, 1999.

6) Ohta, M., Tanoue, K., Tarnawski, A. S., Pai, R., Itani, R. M., Sander, F. C., Sugimachi, K., and Sarfeh, I. J. Overexpressed nitric oxide synthase in portal-hypertensive stomach

of rat: a key to increased susceptibility to damage? *Gastroenterology*, *112*: 1920-1930, 1997.

(臨 床)

# Budd-Chiari 症候群の肝組織規定因子に関する検討

琉球大学医学部生体制御医科学講座機能制御外科学分野  
國吉幸男

共同研究者  
琉球大学医学部生体制御医科学講座機能制御外科学分野  
稲福 齊

## 研究要旨

我々は、Budd-Chiari症候群に対して、独自で開発した根治術を行いその良好な手術成績について報告してきた。術後の肝機能に関する検討では、肝線維症の段階での根治術がより良好な結果を示した<sup>1, 2, 3)</sup>。今回、肝線維症の段階での手術を行う目的で、BCSにおける肝組織を規定する因子をについて検討した。その結果、手術時肝硬変まで至った症例は有意に高齢で且つ病悩期間が長い傾向を認め、また 42.3歳以下の肝硬変患者は認めず、8.8年以上の病悩期間を有する肝線維症患者は認められなかったことから、BCS根治術の至適手術時期は、42.3歳以下で、病悩期間が8.8年以下が妥当であることが示された。

## はじめに

Budd-Chiari 症候群 (Budd-Chiari Syndrome; 以下 BCS) は、英国の内科医であった George Budd (1845 年)、とオーストラリアの病理学者であった Hans Chiari (1899 年) により、肝静脈閉塞をきたした剖検例を報告しており、かれらの名前を冠して Budd-Chiari 症候群と命名されている。初期には、“Chiari 病” と冠する論文の名で示すように主として肝静脈閉塞による病態であった。1900 年代になると、下大静脈閉塞を伴う症例が、とくに、アジア、アフリカ、インド等からの多く報告されてきた。この下大静脈閉塞併存形態が、本邦での BCS 症例の多くを占めると考えられており、一般的にその臨床経過は慢性に経過する。一方、欧州からの報告症例は、急性発症型が多く、その予後も不良である<sup>1)</sup>。いずれの病態も肝静脈閉塞がその原因であるが、慢性に経過する本邦の症例は、その肝静脈閉塞から肝線維症、肝硬変まで至

る各段階でのさまざまな肝病理組織を有する。我々は、Budd-Chiari 症候群に対して、独自で開発した根治術を行いその良好な手術成績について報告してきた。術後の肝機能に関する検討では、肝線維症の段階での根治術がより良好な結果を示した<sup>2, 3, 4)</sup>。今回、肝線維症の段階での手術を行う目的で、手術症例を用いて、肝組織病変を規定する因子に関して検討を加え、またその至適手術時期についても検討したので報告する。

## 対象と方法

BCS の原因である肝静脈閉塞による肝鬱血の程度を、2つの要因により規定しうるものとして、これらの因子について検討した。

- 1) 肝鬱血の時間的要因、
  - 1-1) 手術時年齢
  - 1-2) 病悩期間：下肢浮腫、腹部膨満、吐血などの症状出現から手術までの期間

- 2) 肝鬱血の程度に関する要因、
- 2-1) 開存している肝静脈の数
  - 2-2) 開存している肝静脈の部位
  - 2-3) 開存している肝静脈の圧

2007年1月まで行った、BCS症例49例中、術中採取した肝組織から組織診断が確定した48例を対象とした。男女比は32/16であり、手術時年齢は24～76歳、平均 $48.9 \pm 13.0$ 歳であった。病愆期間は0.2～41.0年、平均 $8.9 \pm 10.9$ 年であった。採取した肝組織により、2群に分類すると、1) 肝硬変症(Liver Cirrhosis (LC群))が29例、2) 肝線維症(Liver Fibrosis (FB群))が19例であった。これら2群について1) 手術時年齢、2) 病愆期間、3) 開存肝静脈の数、分布、圧について検討した。

## 結 果

### 1) 手術時年齢 (Fig.1)

LC群： $52.7 \pm 10.4$ 才、FB群： $41.7 \pm 13.9$ 才 ( $p=0.003\%$ ) であり、肝硬変群が有意に高齢者であった。その年齢分布では42.3歳から63.1歳までの及んでおり、42.3歳以下で肝硬変症例は認められなかった。

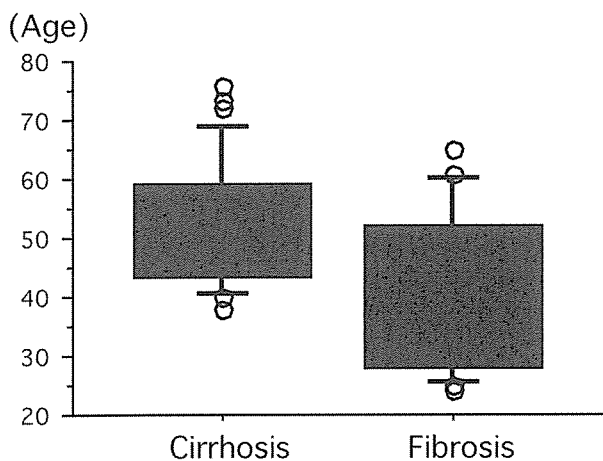


Fig.1. 肝硬変群 (LC群) と肝線維症群 (FB群) との手術時年齢の比較検討。LC群： $52.7 \pm 10.4$ 才、FB群： $41.7 \pm 13.9$ 才 ( $p=0.003\%$ ) であり、肝硬変群が有意に高齢者であった。

### 2) 病愆期間 (Fig.2)

LC群： $10.9 \pm 121.1$ 年、FB群： $4.64 \pm 4.2$ 年 ( $p=0.036\%$ ) であり、肝硬変症例ほど長い病愆期間を有していた。肝線維症群は0.4年から8.8年間に分布しており、したがって、8.8年以上の病愆期間を有する症例で肝線維症に止まっている症例は認められなかった。

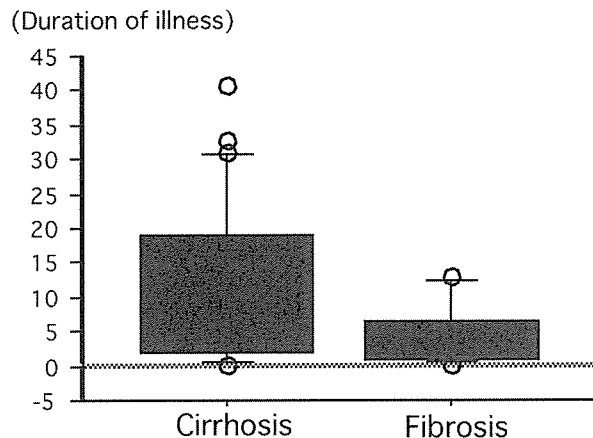


Fig.2. 肝硬変群 (LC群) と肝線維症群 (FB群) との手術時までの病愆期間の比較検討。LC群： $10.9 \pm 121.1$ 年、FB群： $4.64 \pm 4.2$ 年 ( $p=0.036\%$ ) であり、肝硬変症例ほど長い病愆期間を有していた。

### 3) 開存肝静脈数 (Fig.3)

LC群： $1.35 \pm 0.56$ 年、FB群： $1.00 \pm 0.59$ 年 ( $p=0.56\%$ ) であり、これは両群間に有意差は認められなかった。しかしながら、肝硬変群が有意に開存している肝静脈は多い傾向を示した。

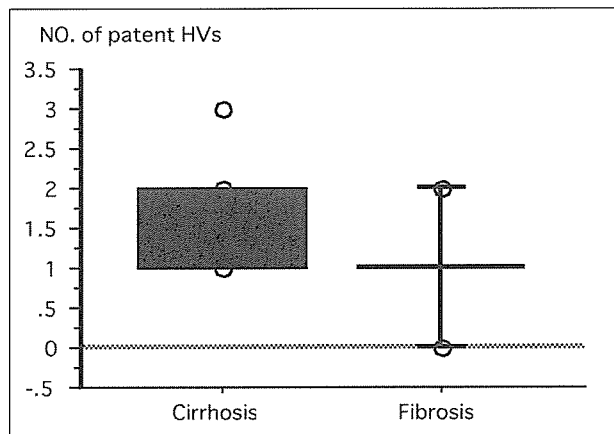


Fig.3. 肝硬変群 (LC群) と肝線維症群 (FB群) との術前開存肝静脈数の比較検討。LC群： $1.35 \pm 0.56$ 年、FB群： $1.00 \pm 0.59$ 年 ( $p=0.56\%$ ) であり、これは両群間に有意差は認められなかった。

4) 術前開存肝静脈の分布 (表) :

術前肝静脈の開存数およびその分布は表-1の如くであったが、LC群、FB群で特徴的な分布は認められなかった。しかしながら、注目すべきは3本の肝静脈完全閉塞がLC群には認められず、むしろFB群に4例認められた。また、右肝静脈の開存している症例が48例中43例(89.5%)と高率であった。

考 察

BCSの基礎疾患として様々な疾患が挙げられている。本検討対象症例の大多数が原疾患不詳であるが、いずれも肝静脈の閉塞により肝鬱血を来とし、肝線維症、肝硬変へと肝組織変化を来したものと考えられる。この肝組織変化の速度は、前述の“肝鬱血の程度”によるものと考えられ、すなわち(肝鬱血の期間)×(肝鬱血の程度)によるものと仮定して本検討を行った。肝実質の線維化が進行し、不可逆性変化を生じる前の早期の根治術が術後肝機能の改善には有利であることは、従来より我々が報告してきている通りであるが、また経過本検討は更に、BCS患者の手術の至適時期決定についても重要な情報が得られるものと考えられた。肝鬱血の期間は、肝静脈が閉塞して手術までの期間であるが、本邦BCSでは慢性に経過するため臨床的に肝静脈が閉塞した時期を特定することは出来ない。したがって、本検討では年齢および病悩期間を用いた。いずれの因子も肝鬱血の暴露時間を算出するものとしては正確なものではないが、LC群がFB群に比して有意により高齢者であり、また有意により長い病悩期間を有しており、このことは、逆に年齢、病悩期間の両因子が肝鬱血の期間の代替値になりうることを示された。

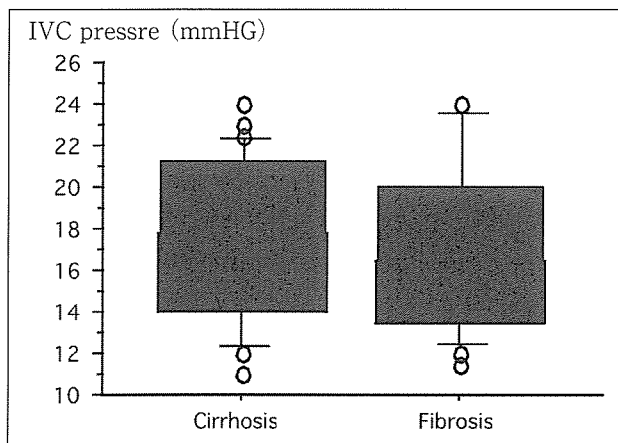
術前肝静脈開存数	開存肝静脈	LC*	FB*
1本開存	R*	20	11
	L*		
2本開存	R+L	5	2
	R+M*	3	1
3本開存	R+M+L	1	
完全閉塞			4
小計		29	18

LC: Liver Cirrhosis  
 FB; Liver fibrosis  
 R: right hepatic vein  
 M: middle hepatic vein  
 L: left hepatic vein

表：肝硬変群（LC群）と肝線維症群（FB群）との術前開存肝静脈の分布

5) 開存肝静脈圧 (Fig.4)

開存肝静脈圧は、術前肝静脈圧に相当するため、両群の下大静脈圧を比較検討したが、有意差は認められなかった。



BCS患者が、肝静脈閉塞発症よりいかなる時間的経過で肝硬変まで至るかに関する報告はまだない。本検討の結果を集約して、BCSの自然経過について推論すると、肝静脈閉塞から肝鬱血が生じ最短8.8年程を経過して肝硬変へと移行する。また、42.3歳以下の肝硬変患者が認められないことから、逆算して、最年長(42.3-8.8歳)33.5歳で肝静脈閉塞が発症することが推論される。また至適手術時期、すなわち肝組織病変が肝線維症に止まっている段階での手術を行う為には、42.3歳以下で、且つ8.8年以下の病悩期間を有する症例を対象とすべきであることが示された。

一方、肝組織と開存肝静脈数との関連では、肝硬変症例は開存肝静脈数が多く、また肝線維症症例は開存肝静脈数が少ない傾向を示した。また、開存肝静脈圧を反映する肝下部下大静脈圧は両群間で差異



を認めなかった。肝臓の循環を考えると、その流出部位である肝静脈の閉塞程度により肝鬱血は規定されると考えられるが、本検討では、逆の結果であった。この結果の解釈の一つとしては、肝静脈が多く開存しているほど、高い下大静脈圧が開存肝静脈より肝臓実質に圧負荷としてかかり、病変の進行を促進している可能性が示唆された。

## 結 語

我々のBCS手術症例48例の肝組織を規定する因子について検討した。肝鬱血による肝組織の進行を促進する因子は、手術時年齢、病悩期間であり、一方、肝静脈の閉塞は必ずしも肝組織病変を進行させる因子としては働いていない可能性が示唆された。

## 参考文献

1) Pasic M, Senning A, Von Segesser I, Carrel

T, Tunira M. Transcaval liver resection with hepatoatrial anastomosis for treatment of patients with the Budd-Chiari syndrome. Late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 ; 106 : 275-82.

2) Kuniyoshi Y, Koja K, Akasaki M, Miyagi K, Shimoji M, Uezu T. Improvement in esophageal varices and liver histology postoperatively in Budd-Chiari syndrome. *Ann Thoracic Surgery* 1998 ; 65 : 1711-4

3) 國吉幸男、稲福斉. Budd-Chiari 症候群患者における手術後肝機能改善の検討. 厚生省特定疾患、門脈血行異常症調査研究班. 2006 : 71-73

4) Kuniyoshi Y, Koja K, Miyagi K, Uezu T, Yamashiro S, Arakaki K, Mabuni K, Senaha S. Improvement of liver function after surgery for Budd-Chiari syndrome. *Surg Today* 2005 ; 35 : 122-5

# 肝細胞癌合併肝硬変患者における食道静脈瘤増悪に関する 危険因子の検討

大阪市立大学大学院医学研究科核医学

塩見 進

共同研究者

大阪市立大学大学院消化器器管制御内科学

門内かおり、樋口和秀、斯波将次、荒川哲男

大阪市立大学大学院核医学

川村悦史

## 研究要旨

近年、腹水、肝性昏睡、肝細胞癌（以下肝癌）のコントロールが良好となり肝癌合併肝硬変患者の予後は劇的に改善している。しかし、静脈瘤出血による mortality rate は依然として高いままであり、静脈瘤増悪の予測及びそれに基づいた予防治療は重要である。そこで、肝癌合併肝硬変患者における食道静脈瘤増悪の危険因子を検討し、同時に肝癌非合併肝硬変患者と比較検討した。肝癌合併肝硬変患者において、肝癌の出現自体は危険因子にはならず、門脈塞栓及び 50mm以上の大きな肝癌の存在が食道静脈瘤増悪の有意な危険因子であった。肝癌合併患者では食道静脈瘤形態の増大は必ずしも危険因子ではなかったが、肝癌非合併患者では形態の増大は大きなりスク比を有する因子であった。Child分類の進行、血小板数減少は、肝癌合併の有無にかかわらず、すべての肝硬変患者において重要な危険因子であった。

## はじめに

内科及び外科的治療の進歩により、腹水・肝性昏睡、肝細胞癌（以下肝癌）のコントロールが良好となり、肝癌合併肝硬変患者の予後は劇的に改善しているが、静脈瘤出血による mortality rate は 20-35% と依然として高いままである。従って、肝癌合併肝硬変患者の生命予後において静脈瘤増悪の予測及びそれに基づいた予防治療は重要であると考えらる。

しかし、一方で肝癌合併が静脈瘤にどのような影響を与えるか、また、臨床場で肝癌合併肝硬変患者の静脈瘤をフォローする際どのような因子に注意すべ

きかは未だ明確にはされていない。そこで、肝癌合併肝硬変患者における食道静脈瘤増悪の危険因子を検討し、同時に、肝癌合併の影響をより明らかなものとするために、肝癌非合併肝硬変患者を対照として比較検討も行った。

## 方法と対象

1996年～2000年に当院で上部消化管内視鏡を受けた肝硬変患者で、過去に食道静脈瘤破裂や食道静脈瘤に対する治療歴がなく、食道静脈瘤がないもしくは食道静脈瘤を有していてもRCサインが陰性である患者 243名（肝癌合併患者:127名、肝癌非合併患者:

116名、33-79歳、平均61.9歳)を対象にした。内視鏡にて3-6か月毎にフォローし、エンドポイントを食道静脈瘤上のRCサイン出現とした。食道静脈瘤を増悪させる因子に関し、Coxの比例ハザードモデルを用いて検討した。

## 結 果

肝癌合併肝硬変患者において、肝癌の出現自体はRCサイン出現の危険因子にはならず、門脈塞栓[Risk Ratio (RR) =4.58]及び50mm以上の大きな肝癌(RR=2.50)の存在が有意な危険因子であった(Table 1)。肝癌合併患者では、食道静脈瘤形態の増大(F2: RR=3.33, F3: RR=2.39)は必ずしもRCサイン出現の危険因子ではなかったが、肝癌非合併患者では形態の増大は大きなリスク比を有する危険因子であった(F2: RR=4.12, F3: RR=10.16)(Table 1, 2)。Child分類の重症度、血小板数減少は、肝癌合併の有無にかかわらず、すべての肝硬変患者において重要な危険因子であった (Table 1, 2)。

## 考 察

本邦では肝硬変患者における肝癌合併は年率6-7%と報告されており、我々の病院でも診療する肝硬変患者の約半数に肝癌の出現を見る。肝癌合併による病態の変化が肝硬変患者の静脈瘤増悪にどのような影響を及ぼすのか、そして実際の臨床の場でどのような因子に注意し肝癌合併患者の静脈瘤のフォローをするべきかを知ることは重要であると考え。そこで、今回我々は、その治療決定の際指標とされる食道静脈瘤上のRCサイン出現をエンドポイントとして、肝癌合併肝硬変患者における食道静脈瘤増悪の危険因子を検討した。

今回の研究結果より四つの主要所見が得られた。

第一に肝癌合併肝硬変患者における食道静脈瘤増悪に関し、門脈腫瘍塞栓の存在が重要な危険因子であったことである。剖検や画像による分析から門脈腫瘍塞栓は微少浸潤も含めると肝癌患者の20.3-70%に認められる頻度の高い合併であると報告されており、

腫瘍結節による肝内門脈枝の圧排、閉塞が門脈圧の上昇を引き起こし、静脈瘤を増悪させると考えられた。

第二に肝癌の存在そのものは食道静脈瘤増悪の有意な危険因子ではなかったが、50mmを超える大きな肝癌の存在は危険因子となったことである。肝癌の存在そのものは直接門脈圧に影響を及ぼさないが、大きな肝癌はしばしばAPシャントを有するため門脈血流量が増大し門脈圧を上昇させ、静脈瘤を増悪させる結果になると思われた。

第三に肝癌合併肝硬変患者では肝癌非合併肝硬変患者と異なり、食道静脈瘤の形態はRC sign出現との間に有意な関連性を認めなかったことである。これは、門脈腫瘍塞栓や大きな肝癌と、食道静脈瘤形態の間に強い相関が存在するため、後者では統計学的に有意差を生じ得なかった可能性が考えられた。

第四に高度のChild-Pugh分類、血小板数の低下は、肝癌合併及び非合併肝硬変患者に共通する危険因子であったことである。肝硬変の重症化や血小板減少は肝癌の有無に関わらず常に食道静脈瘤を増悪させる因子であることが示唆された。

以上より、肝癌合併肝硬変患者における食道静脈瘤のフォローの際は、肝硬変の重症度、血小板数に加え、門脈腫瘍塞栓や大きな肝癌の出現にも留意し、適宜検査や予防的治療を検討していく必要がある。

## 結 語

肝癌合併肝硬変患者の食道静脈瘤増悪の指標として、門脈塞栓や大きな肝癌の出現に留意する必要がある。静脈瘤形態の増大は必ずしも指標とならない可能性があると考えられた。また、重度の肝硬変症や血小板数減少は肝癌合併の有無にかかわらず、すべての肝硬変患者において食道静脈瘤を増悪させる因子であった。

## 文 献

- 1) Akanuma M, Yoshida H, Okamoto M, et al. Risk factors for esophageal variceal bleeding in patients with hepatocellular carcinoma.

*Hepatogastroenterology*. 2002; **49** : 1039 – 44.

- 2) Yeh JL, Peng YC, Tung CF, et al. Clinical predictors of large esophagogastric varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2002; **47** : 723 – 9.
- 3) Albalade RA, Matthews MJ, Saini N. Portal vein thrombosis in malignant hepatoma. *Ann Intern Med*. 1967; **67** : 337 – 48.
- 4) Price J, Chan M, Hamilton-Wood C, et al.

Sonographic diagnosis of portal vein invasion in patients with hepatocellular carcinoma: Comparison with arterial portography. *Clin Radiol*. 1990; **41** : 9 – 12.

- 5) Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, et al. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology*. 1991; **100** : 160 – 67.

	No. of patients	Cases	%	RR (95%CI)
Child-pugh classification				
A	106	27	25.5	1
B	21	11	52.4	2.44 (1.08-5.50)
Platelet count ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )				
Tertil 1 (9.5-19.6)	38	5	13.2	1
Tertil 2 (6.8-9.4)	44	13	29.5	6.11 (1.32-28.25)
Tertil 3 (2.5-6.7)	45	20	44.4	9.71 (2.17-43.45)
				P for trend 0.03
HCC size				
<50mm	109	31	28.4	1
$\geq 50\text{mm}$	18	7	38.9	2.50 (0.98-6.39)
PV tumor thrombus				
Absent	116	34	29.3	1
Present	11	4	36.4	4.58 (1.32-15.86)
Form of EV				
Absent	47	14	29.8	1
F1	53	10	18.9	0.65 (0.28-1.48)
F2	23	10	43.5	3.33 (1.32-8.42)
F3	4	4	100.0	2.39 (0.70-8.16)

RR: risk ratio; CI: confidence interval; PV: portal vein; EV: esophageal varix

Table 1. 肝細胞癌合併肝硬変患者における食道静脈瘤 RCサイン出現に対する危険因子の検討(多変量解析)

	No. of patients	Cases	%	RR (95%CI)
Child-pugh classification				
A	90	18	20.0	1
B	22	9	40.9	1.95 (0.75-5.09)
C	4	4	100.0	3.70 (1.02-13.39)
Platelet count ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )				
Tertil 1 (10.8-26.0)	37	4	10.8	1
Tertil 2 (7.8-10.7)	37	8	21.6	1.83 (0.54-6.16)
Tertil 3 (2.9-7.7)	42	19	45.2	3.67 (1.13-11.91)
				P for trend 0.02
Form of EV				
Absent	38	8	21.1	1
F1	61	14	23.0	1.10 (0.44-2.76)
F2	15	7	46.7	4.12 (1.41-12.04)
F3	2	2	100.0	10.16 (1.79-57.72)

RR: risk ratio; CI: confidence interval; EV: esophageal varix

Table 2. 肝細胞癌非合併肝硬変患者における食道静脈瘤 RCサイン出現に対する危険因子の検討(多変量解析)

# 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

共同研究者  
順天堂大学医学部肝胆膵外科  
杉山 祐之、石崎 陽一

## 研究要旨

左葉グラフトは右葉グラフトに比べ容積が小さく、移植後に過剰な門脈血流がかかりグラフト障害の原因となるが、グラフトサイズの基準は明確なものではなく、左葉グラフトでも良好な成績が報告されている。今回、左葉グラフトにおける移植前後での肝血行動態の変化に関する検討を報告する。2003年7月から2006年月6月までに施行した成人生体肝移植16例のうち、グラフト移植(尾状葉を含まない左葉グラフトを使用)前後で門脈、肝動脈血流量を測定した14例(18歳以上)を対象とし、グラフト重量、門脈血流量、肝動脈血流量、門脈圧と腹水量との関係を検討した。年齢は平均53歳、男/女は7/9例、GVは平均403g、GV/SV比は平均38.1%であった。門脈血流量は移植後には有意に増加、肝動脈血流量は移植前後で有意な変化は認めなかった。また、GV/SV比と門脈血流量の関係は負の相関を認め、GV/SV比と術後の腹水量、および門脈血流量と術後腹水量の関係に相関は認めなかった。なお、移植前後で門脈圧を比較すると、有意な変化は認めなかったが、門脈圧と術後の腹水量とは正の相関を示した。以上、左葉グラフトはGV/SV比40%以下のグラフトとなる可能性が高く、グラフトへの門脈血流量も多量であることが多くなるが、適切な術後管理により良好な生存率が期待でき、グラフト選択肢として重要と考えられた。

## はじめに

生体肝移植において私どもの教室ではドナーの安全性を考慮し、一貫して左葉グラフトを用いている。左葉グラフトは右葉グラフトに比べ容積が小さく、移植後に過剰な門脈血流がかかりグラフト障害の原因となるとする報告がある<sup>1)</sup>。しかしながらグラフトサイズの基準は明確なものではなく、左葉グラフトでも良好な成績が報告されている<sup>2)</sup>。当科では左葉グラフトにおける移植前後での肝血行動態の変化に関する検討を行っており、本稿ではその要旨を報告する。

## 対 象

2003年7月から2006年月6月までに当科にて施行した成人生体肝移植16例のうち、グラフト移植前後で門脈、肝動脈血流量を測定した14例(18歳以上)を対象とした。グラフトは全症例にて尾状葉を含まない左葉グラフトを使用した。グラフト容積(GV)の標準肝容積(SV)に対する比(GV/SV比)が30%以上を左葉グラフトの適応基準とした。グラフトへの門脈血流量の減少、門脈圧の低下を目的とした、脾摘、脾動脈結紮、門脈下大静脈シャント術は行っていない。

## 方 法

グラフト移植前後で、超音波血流計を用いて肝動脈血流量、門脈血流量を測定した。門脈圧に関しては27ゲージ針を直接門脈に穿刺し測定した。術後の腹水量は、術後第1病日から第14病日までの1日の腹水量の平均とした。

グラフト重量 (GV)、門脈血流量 (PVF)、肝動脈血流量 (HAF)、門脈圧 (PVP) と腹水量との関係を検討した。

## 結 果

年齢は22～68歳、平均53歳であり、男性7例、女性9例であった。原疾患としてはウイルス性肝硬変12例、胆道閉鎖症2例、アラジール症候群、原発性硬化性肝硬変がそれぞれ1例であった。ウイルス性肝硬変のうち肝細胞癌を合併した症例は9例であった。MELD scoreは9点以下が3例、10点から19点が9例、20点以上が4例であった。また、Child Aが3例、Child B or Cが13例であった。

GVは平均403g、GV/SV比は平均38.1%であり、最小のものは26.1%であった。グラフト/レシピエント重量比 (GRWR比) は平均0.81であった。16例中いわゆる過小グラフトといわれるグラフトが7例であった。(図1)

門脈血流量に関して、移植前が203ml/minであるのに対し移植後は1415ml/minと有意に増加した。肝動脈血流量に関して、移植前が128ml/minに対し移植後は130ml/minと有意差は認められなかった。グラフト移植前後の門脈と肝動脈血流量の合計に対する門脈血流量の占める割合 (PVF/PVF+HAF比) は、移植前が61%に対し移植後は90%と有意に増加した。(図2)

GV/SV比と門脈血流量の関係は負の相関を認めた。(図3) GV/SV比と術後の腹水量とは相関は認めなかった。門脈血流量と術後腹水量も相関は認めなかった。

移植前後で門脈圧を比較すると、有意な変化は認

めなかった。門脈圧と術後の腹水量とは正の相関を示した ( $R^2=0.578$ ) (図4)。

## 考 察

分割肝移植、生体肝移植においてGV/SV比が40%以上、GRWR比が0.8%以上のグラフトを用いた方が移植成績が良好であることが報告されている<sup>1)</sup>。Itoらは移植後早期における門脈圧の持続的亢進は、遷延する黄疸、凝固障害、大量の腹水、感染の頻度に影響を与え、グラフトの大きさ自体よりも門脈圧が鋭敏に予後に影響を与えると報告した<sup>3)</sup>。今回の検討でも術後の腹水量と移植後の門脈圧に相関が認められた。また今回の検討では、過小グラフトの症例が多く含まれていたにも関わらず、全症例にて患者は生存中である。Paulsenらは全肝移植時の門脈血流量を測定し、移植後の100gグラフト重量あたりの門脈血流量は平均130ml/min/100gであったと報告した<sup>4)</sup>。Shimamuraらは生体肝移植後の門脈血流量がこの2倍の値の260ml/min/100g以上と以下の2群に分けたところ、260ml/min/100g以上の群で有意に予後不良であったと報告した<sup>5)</sup>。門脈血流量を調節するために、脾摘<sup>6)</sup>、脾動脈結紮<sup>7)</sup>、門脈下大静脈シャント<sup>8, 9, 10)</sup>の作成等の報告がある。しかしながら我々はこうした血流調節を施行しておらず、血流測定をした14例中10例で門脈血流量は260ml/min/100gを越えていた。5例で術後に遷延する腹水が認められたものの、最終的には全症例で腹水が消失した。

以上より、左葉グラフトはGV/SV比40%以下のグラフトとなる可能性が高く、グラフトへの門脈血流量も多量であることが多くなるが、適切な術後管理により良好な生存率が期待でき、グラフト選択肢として重要と考えられた。

## 文 献

- 1) Tucker ON, Heaton N: The "small for size" liver syndrome, *Curr Opin Crit Care* 11: 150-155, 2005

- 2) Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, et al: Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg* 227:269–274,1998.
- 3) Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H et al: Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 75:1313–1317, 2003
- 4) Paulsen AW, Klintmalm GB: Direct measurement of hepatic blood flow in native and transplanted organs, with accompanying systemic hemodynamics. *Hepatology* 16: 100–111, 1992.
- 5) Shimamura T, Taniguchi M, Suzuki T, et al: Excessive portal venous flow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 33: 1331,2001.
- 6) Troisi R, Cammu G, Militerno G, et al: Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living-donor liver transplantation? *Ann Surg* 237: 429–436, 2003.
- 7) Shimada M, Ijichi H, Yonemura Y, et al: The impact of splenectomy or splenic artery ligation on the outcome of a living donor adult liver transplantation using a left lobe graft. *Hepatology* 51: 625–629, 2004.
- 8) Boillot O, Delafosse B, Mechet I, et al: Small-for-size partial liver graft in an adult recipient: a new transplant technique. *Lancet* 359: 406–407, 2002.
- 9) Takada Y, Ueda M, Ishikawa Y, et al: End-to-side portocaval shunting for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver transpl* 10: 807–810, 2004.
- 10) Masetti M, Siniscalchi A, De Pietri L, et al: Living donor liver transplantation with left liver graft. *Am J Transplant* 4: 1713–1716, 2004.



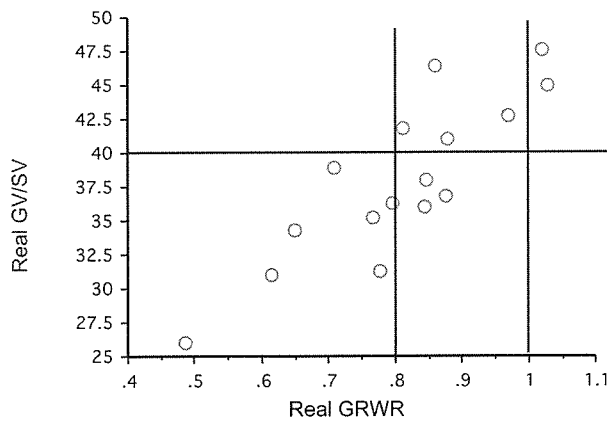


図1 GV/SVとGRWR

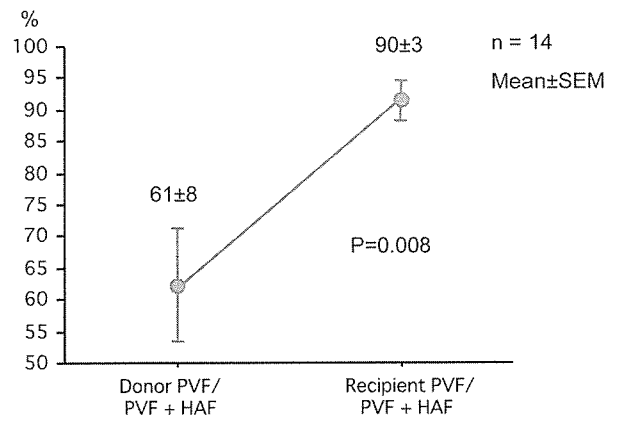


図2 移植前後の全グラフト血流量に対する門脈血流量の比率の変化

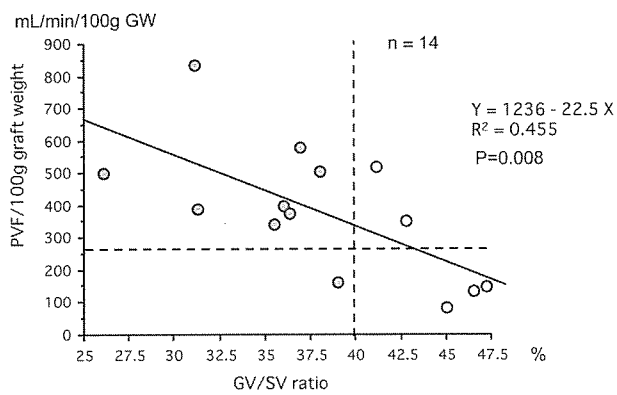


図3 GV/SVと門脈血流量

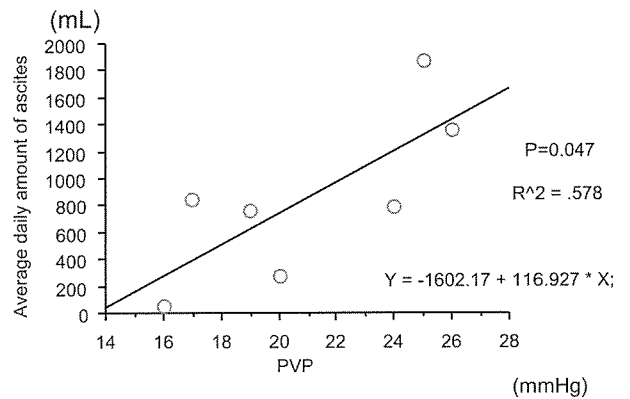


図4 腹水量と門脈圧

# IPH に発生した肝結節性過形成

長崎大学大学院医師薬学総合研究科移植・消化器外科  
兼松隆之

共同研究者

長崎大学大学院医師薬学総合研究科移植・消化器外科  
江口 晋

## 研究要旨

IPH 症例に発生した結節性肝病変につき検討した。症例は 47 歳女性、主訴：全身倦怠感。入院時検査成績で汎血球減少症を認めた。HBsAg (-), HCVAb (-)。CT で脾腫と肝臓に多発性の腫瘤を認めた。脾機能亢進症に対して脾臓摘出術を行った。術中所見で肝両葉に数 mm から 3cm 大の結節を多数認め、結節の生検と脾臓摘出術を施行した。結節は白色調で被膜の形成はなく、組織学的に結節は異型の無い過形成の肝細胞で構成され内部に門脈域が存在した。また結節内外に異常血行路、末梢門脈枝の潰れがみられた。IPH に比較的大きな結節性過形成を合併することは少ないと考えられたので、報告する。

## はじめに

IPH 肝に大きな結節が多発した稀有な症例を経験したので提示し、その画像所見、過形成の発生などにつき病理学的見地より、議論したい。

## 対象と方法

患者：47 歳女性、主訴：全身倦怠感  
現病歴：平成 8 年 11 月頃より全身倦怠感を自覚、顔面、下肢の浮腫と共に腹部膨満感が出現、次第に増悪するので近医受診。検査にて著明な貧血と腹水、脾腫、肝腫瘤を指摘され精査目的で紹介入院となる。

既往歴、家族歴：特記事項なし。

入院時現症：貧血 (+++)、黄疸 (-)。

腹部は膨隆し腹水を認めた。肝臓は触知せず、脾

臓は左肋骨弓下に 3 横指触知。

入院時の血液生化学的所見で Hb2.2g/dl と著明な貧血と共に汎血球減少症をみとめた。肝機能に問題なく、ウイルスマーカーも B 型、C 型共に陰性だった。腫瘍マーカーは CA125 が軽度上昇していた。

WBC 2200/  $\mu$  l    RBC 127x10<sup>4</sup>  $\mu$  l    Hb 2.2g/dl

Ht 9.1%    Plt 6.5x10<sup>4</sup>  $\mu$  l    TP 6.3g/dl

Alb 4.0g/dl    TB 1.27mg/dl    GOT 14 mU/ml

GPT 9 mU/ml    ALP 323 mU/ml

LAP 114 mU/ml     $\gamma$ -GTP 176 mU/ml

LDH 329 mU/ml    Ch-E0.46  $\Delta$  pH

Amylase 194 IU/l    HBs-Ag (-)    HBs-Ab (-)

HCV-Ab (-)    AFP 2.0 ng/ml    CEA 7.4 ng/ml

CA125 252 U/ml

画像所見

当院での術前 CT では S5 と肝外側区域に LDA が疑われたが質的診断は困難だった。腹部 echo では S4 と S5 に径 1.5-2.0cm 前後の iso から

hypochoic mass を認めた。GIF では下部食道に F2,CB,Rc (+) の食道静脈瘤を認めた。

## 結 果

術前診断：脾機能亢進のため手術となったが、術前に肝腫瘤に対しては質的診断は困難だった。鑑別としては肝細胞癌、FNH、等があがったが画像上 hypovascular な腫瘤であり、術中迅速にて確診することとした。

術中所見：側副血行路の発達と肝両葉に数 mm から数 cm 大の多発性の結節を多数認めた。このため結節部の部分切除を行い、術中迅速診断に提出すると過形成性の肝細胞であった。このため部分切除と脾臓摘出術に留めた。

摘出標本：剖面では結節は白色調で周囲肝組織とは明瞭に境界されていたが被膜の形成はみられなかった。また、結節周囲にも小さい白色調の結節を認めた。

組織学的所見(図1、2)：ルーペ像では明かな被膜を有さず、周囲肝組織を圧排し膨脹性の発育をしていた。非結節部の組織像は、被膜下領域の肝組織は萎縮性で門脈域の近接像及び門脈域相互間の軽度の線維性連結がみられた。また、結節周囲を取り囲むように存在する比較的大きい門脈域では異常血行路や、門脈壁の肥厚及び門脈域の弾性線維の増加がみられた。それより小さい門脈域では円形の線維性拡大、門脈枝が潰れがみられた。また、所々で門脈域周囲に肝細胞の小過形成巣がみられた。これらの所見より IPH を背景に NRH をきたしたと判断した。結節は門脈域を中心とした肝細胞の小過形成巣が癒合して形成されていた。結節内部の門脈域は非結節部と同様に門脈域の線維化と門脈末梢枝の潰れがみられた。以上の所見より IPH 肝を背景に Nodular regenerative hyperplasia がおこり、そのうちのいくつかの結節が癒合し通常より大きくなった状態と判断した。

術後の画像診断：肝両葉に多発性の腫瘤を認めていたが、病理診断で過形成性の肝細胞との診断あったので部分切除に終わった。このため術後に再度画像

診断を行った。

Angio：肝右葉の S5,S8 に微細な腫瘍血管像及び濃染像が疑われたがはっきりしなかった。また、肝門部に A-P shunt がみられた。

CT(図3)：単純 CT にて S3,4,5 に iso からやや low な SOL を認め、造影早期では若干の染まりがみられた。

MRI：CT と同じ部位に T1 及び T2 強調画像でやや high intensity を示す結節を認めた。

手術より約 10 年経過した現在でも、生存、外来通院中である。

## 考案・結語

本症例の過形成性変化の原因は不明だが、末梢門脈枝の潰れ、狭小化は結節内外に存在していた。また、結節を取り囲むようにその領域に不釣り合いな大きい門脈域が存在していた。このことが、門脈血流の減少を代償しひいては肝被膜下領域の atrophy に対する代償性の過形成変化をきたしたものと思われる。もしくは、逆に IPH にて被膜下組織が萎縮し、周囲組織が代償性に過形成となり、今回のような病変として捉えられた可能性も考えられた。著明な pancytopenia の病因の除外としての骨髓生検は施行していない。

## 文 献

- 1) Steiner PE : Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Pathol* 1959; 35: 943-953
- 2) Sherlock S, Feldman CA, Moran B, et al. : Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension. *Am J Med* 1966; 40: 195-203
- 3) 鹿毛政義, 荒川正博, 福田一典, 他 : 肝の partial nodular transformation の 1 例 - 特発性門脈圧亢進症との異同について - . *肝臓* 1990; 31: 777-783

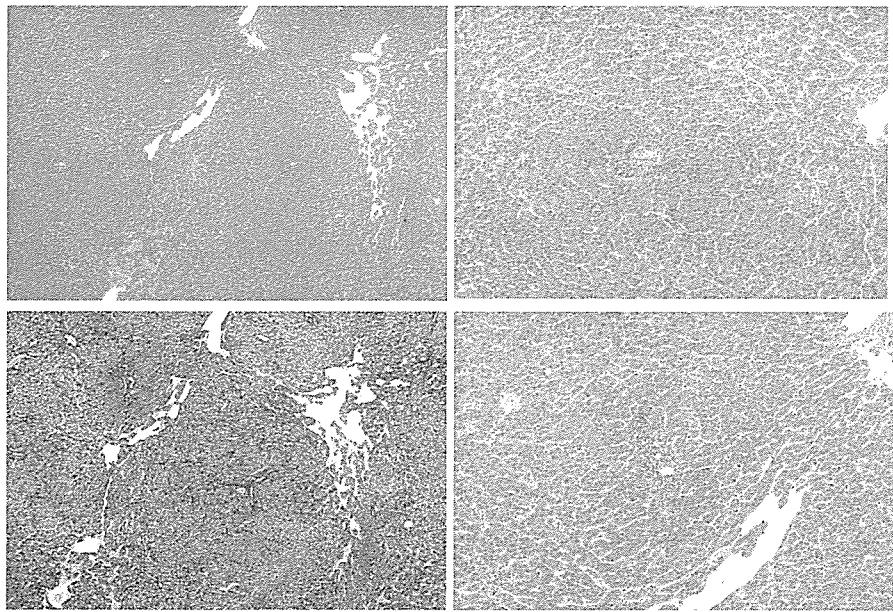


図1 肝結節部 組織像

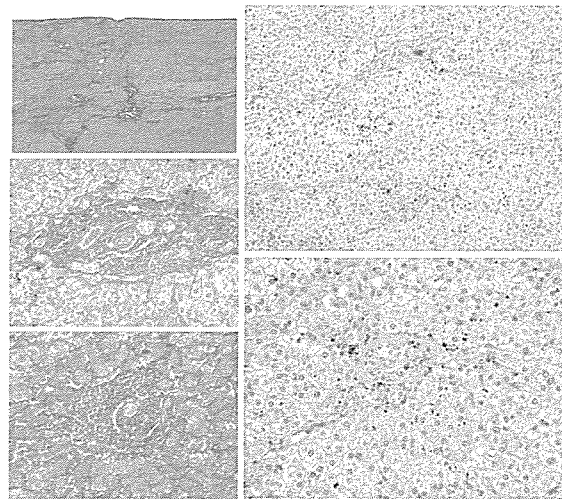


図2 背景肝 組織像

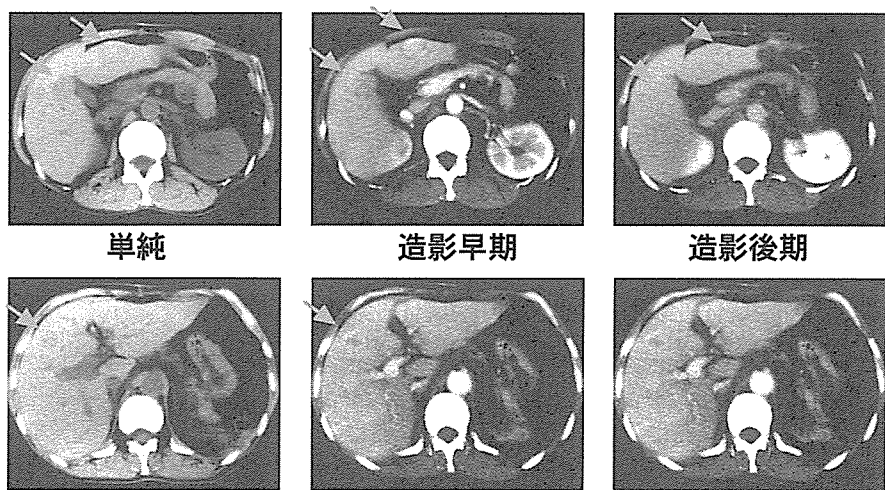


図3 術後CT

単純CTにてS 3.4.5に isoからやや lowな SOL を認め、造影早期では若干の染まりがみられた