

D. 考 察

肝外門脈閉塞症などの門脈血行異常を有する疾患ではしばしば食道静脈瘤を併発する。食道静脈瘤の出現を認めた際には、破裂の危険性を予見する目的で頻回なる上部消化管内視鏡検査が必要となる。又、もし静脈瘤を治療したとしても、門脈血行異常を有する限り、数年以内に高頻度で再発するため、定期的な内視鏡検査が必要となる。そういった点を考慮すると、定期的内視鏡検査がより苦痛を伴わず、コストパフォーマンスに優れば、被検者にとって許容性が高くなるといえる。その点、経鼻内視鏡検査は苦痛度が低く、セデーションが不必要なため、その分、薬剤費用も低い。これまで解像度の点で劣っていた経鼻内視鏡検査であるが、再発性食道静脈瘤診断においては今回の検討のように、FICEを併用すれば鮮明性を向上させることは可能であり、今後の定期的内視鏡検査として大変有用であると考えられる。

E. 結 論

再発性静脈瘤診断において、通常経鼻内視鏡検査は従来の内視鏡より解像度の点で劣っているものの、被検者の苦痛度が大変低く、FICEを併用することで鮮明性を向上させることが可能である。従っ

て、FICE併用経鼻内視鏡検査は今後の食道静脈瘤診断に大変有用であると思われる。

F. 文 献

- 1) Kia Saedian. Undated transnasal endoscopy: A new technique for accurately detecting and grading esophageal varices in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2246-49
- 2) Juergen Pohl, Computed virtual chromoendoscopy for classification of small colorectal lesions: A prospective comparative study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:562-9
- 3) Coriat R, Computed virtual chromoendoscopy system: a new tool for upper endoscopy? *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32:363-9

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

門脈血栓症の治療：AT-Ⅲ製剤が有効であった1例

分担研究者 北野 正剛（大分大学第一外科教授）

研究要旨

門脈圧亢進症における脾臓摘出術後、しばしば門脈血栓症が発症し、門脈圧亢進症や肝機能の悪化の原因になる。今回、術後の門脈血栓の予防のためにヘパリンを投与したにも関わらず、広範な門脈血栓症を発症し、血栓溶解にAT-Ⅲ製剤の併用が有効であった1例を経験したので報告する。症例は64歳、女性で、インターフェロン導入のための脾臓摘出目的で入院となった。術後翌日からヘパリンを持続投与するも、術後7日目のCTにて門脈本幹～右枝に広範に門脈血栓を認めた。AT-Ⅲが57%と低下していたため、ヘパリンの増量とともにAT-Ⅲ製剤を投与し、門脈血栓は速やかに消失した。門脈圧亢進症における脾臓摘出術症例において、ヘパリンなどの抗凝固薬を予防的に投与しても、門脈血栓の予防策として必ずしも十分でないと考えられた。また門脈血栓の溶解にはAT-Ⅲの値をよくモニターし、必要に応じてヘパリンにAT-Ⅲ製剤を加えるべきと思われた。

共同研究者

太田正之、甲斐成一郎、江口英利、遠藤裕一、
平下禎二郎、岩城堅太郎（大分大学第一外科）

症 例

はじめに

門脈圧亢進症に伴う門脈血栓症は脾臓摘出術後等にしばしば発症し、放置すれば肝不全などの致死的な状態になる場合もあるといわれている。そこで最近、脾臓摘出術後の門脈血栓の予防策としてAT-Ⅲ製剤投与などの報告がなされている¹⁾。しかしAT-Ⅲ製剤は血液製剤であるため、その予防的投与には倫理的問題が残されている。

われわれは脾臓摘出術後の門脈血栓の予防のためにヘパリンを投与している。しかしヘパリンを予防的に投与したにも関わらず、広範な門脈血栓症を発症し、血栓溶解にAT-Ⅲ製剤の併用が有効であった1例を経験したので報告する。

症例：64歳、女性。

主訴：インターフェロン導入のための脾臓摘出目的
既往歴：1969年帝王切開し、輸血後肝炎。1993年より高血圧内服加療中。

生活歴：特記事項なし。

現病歴：1993年の健診にて慢性C型肝炎と診断され、インターフェロン治療を行ったがウイルスの消失には至らなかった。最近、肝機能の悪化あり、主治医を変更したところ、インターフェロン治療を再度勧められ、脾臓摘出目的で2008年4月当科入院となった。

入院時現症：身長152cm、体重63kg、BMI 31kg/m²。
眼球結膜に黄染なく、腹水認めず。

入院時検査所見：血液生化学検査ではWBC 5450/ μ l、Hb 15.1g/dl、Plt 5.8 \times 10⁴/ μ lと血小板の減少を認めた。またT.Bil 1.2mg/dl、Alb 4.2g/dl、AST 40IU/L、ALT 39IU/L、PT 89%、APTT 106%、ICGR₁₅ 24.7%、Liver damage Aで肝機能は保たれて

いた。また入院時AT-Ⅲ 60%と低下を認めた。腹部CTでは肝臓は辺縁不整で肝硬変の所見を呈しており、脾臓は著明に腫大していた。上部消化管内視鏡検査では食道胃静脈瘤を認めなかった。

入院後経過：入院後全身精査で問題なく、予定通り完全腹腔鏡下に脾臓摘出術を施行した。手術時間125分、出血量少量であり、脱血後の脾重量540gであった。術後翌日よりヘパリン（未分画ヘパリン）5,000単位/日から開始し、出血の有無を見ながら2日後に10,000単位/日まで増量し、ヘパリン投与を継続した。しかし術後7日目の腹部造影CTでは、脾静脈から連なり門脈本幹に血栓を認め、また門脈右枝にも血栓を認めた（図1）。PT 81%、APTT 120%、AT-Ⅲ 57%とヘパリンの効果がほとんど認められなかったため、ヘパリンを12,500単位/日に増量し、AT-Ⅲ製剤1,500単位/日、3日間の併用を行った。さらに5日後のDoppler USでは門脈血栓は完全に消失しており、ヘパリン投与を中止しワーファリン2mg/日に切り替え、自宅退院となった（図2）。その後、外来にて再度Doppler USを行ったが門脈血栓を認めず、現在、前医にてインターフェロンを含め加療中である。

考 察

現在、わが国では肺血栓塞栓症/深部静脈塞栓症予防ガイドラインが発表されており、一般外科手術では40歳以上の癌の大手術などの高リスク症例には、未分画ヘパリンの投与が推奨されている³⁾。その投与量は10,000~15,000単位/日とされているが、脊椎麻酔や硬膜外麻酔の前後では5,000~7,500単位/日の減量も考慮されている。そこで今回、肝硬変症例であったため、術翌日よりヘパリン5,000単位/日より開始し、10,000単位/日まで増量した。しかしPT、APTT、AT-Ⅲの十分なモニターを怠ったためか、十分な門脈血栓の予防効果は認められなかった。APTTの値をよくモニターしてヘパリンの増量を行うべきであったと考えられるが、その場合、術後出血を引き起こしていたかもしれない。

脾臓摘出術後の門脈血栓予防の報告には前述の

AT-Ⅲ製剤の他にも、第Xa因子の阻害作用を増強するダナバロイドナトリウム（オルガラン[®]）の報告もなされている³⁾。ヘパリンと比較するとAT-Ⅲによるトロンビン及び第IXa因子の阻害作用が弱く、出血を引き起こす可能性は低いと考えられている。また最近、合成第Xa因子阻害剤であるフォンダパリヌクスナトリウム（アリクストラ[®]）が腹部手術の血栓予防の適応で追加承認され、保険の下で新しい血栓予防薬が使用可能となっている。しかしもともAT-Ⅲが減少している肝硬変症例では、ヘパリンを使用した今回の症例と同様に、これらの血栓予防薬ではいずれもその予防効果に限界があると考えられる。

また血栓溶解療法についてはわが国ではウロキナーゼやTissue plasminogen activatorなどが用いられているが、海外ではヘパリンやワーファリンを使った方法がよく報告されている。われわれも門脈血栓に対しヘパリン・ワーファリン療法を行い、その良好な成績を報告してきた⁴⁾。一般にヘパリンやワーファリンには直接の血栓溶解作用は認められないが、凝固系の抑制により相対的に線溶系の亢進状態となり血栓の溶解が起こると考えられている。ただしヘパリンはAT-Ⅲとの相互作用で第X因子やプロトロンビンに作用し抗凝固作用を表し、AT-Ⅲ 60%未満ではヘパリンは十分な抗凝固作用を表すことはできないとされている³⁾。本症例では入院時よりAT-Ⅲは60%程度であり、門脈血栓形成時には57%に低下していた。しかしAT-Ⅲの投与を行うことで速やかに門脈血栓が消失し、ヘパリン投与時のAT-Ⅲのモニターの重要性を改めて痛感した。

結 語

門脈圧亢進症における脾臓摘出術症例において、ヘパリンなどの抗凝固薬を予防的に投与しても、門脈血栓の予防策として必ずしも十分でないと考えられた。また門脈血栓の溶解にはAT-Ⅲの値をよくモニターし、必要に応じてヘパリンにAT-Ⅲ製剤を加えるべきと思われた。

文 献

1. 川中博文、小西晃造、吉田大輔、他：肝硬変症に対する腹腔鏡下脾摘術後の門脈血栓症の予防について。日門亢会誌2007;13:53
2. 肺血栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓症)予防ガイドライン作成委員会：肺血栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓症)予防ガイドライン。メディカル フロント インターナショナルリミテッド、東京、2004.
3. 緒方俊郎、奥田康司、守永暁生、他：肝硬変合併脾腫に対する脾摘後早期門脈血栓症の予防-Danaparoid sodium の効果。日門亢会誌 2007; 13:54
4. 北野正剛、岩城堅太郎、富永昌幸、他：門脈圧亢進症における門脈血栓症の治療。厚生労働省特定疾患 門脈血行異常症調査研究班平成17年度研究報告書2006:62-65
5. 岩倉 篤、米田正始、藤田正俊：ヘパリン、低分子ヘパリン。診断と治療 増刊号2000;88 Suppl:468-473



図1 脾臓摘出術後7日目の腹部CT所見
矢印のように門脈右枝～本幹にかけて
血栓形成が認められた。



図2 本症例の抗凝固/血栓溶解療法のまとめ

Budd-Chiari syndromeの拡大再建術

—右心房までの拡大再建術—

分担研究者 國吉 幸男（琉球大学医学部機能制御外科学分野教授）

研究要旨

我々が従来行ってきたBudd-Chiari syndrome（BCS）に対する手術術式を、今まで手術適応外となっていた病型にも適応すべく術式の工夫を行った。要点は、右心房に対して外科操作を加えることができるように、体外循環の脱血部位を下大静脈に加えて上大静脈からも行い、心停止下に1）肝静脈の再開通、2）肝部下大静脈の再構築、3）右心房の拡大術を行うことが可能であった。亜急性に肝部下大静脈全長および肝静脈の器質化完全閉塞を来した症例について、上記術式を施行した。術後造影CTで新たな肝部下大静脈の形成、また閉塞していた肝静脈の再開通が確認された。

共同研究者

稲福 斉（琉球大学医学部機能制御外科学分野）

加えることが必要となる。今回、上記病態を呈する症例に対して、心停止下に外科的修復を行うことができたので報告する。

A. 研究目的

従来我々は、独自に開発した術式で過去28年間に52例のBCSに対して、直視下拡大術を行ってきた^{1,2)}。本邦で報告される、標準的なBCSの病態は、1）肝静脈の閉塞、2）肝部下大静脈の閉塞であり、心拍動下の部分体外循環を用いてこれらを解除してきた。すなわち、下大静脈を肝臓の末梢側および中枢側で遮断して、閉塞肝部下大静脈および閉塞肝静脈の再開通を行うが、その際の遮断末梢側の下大静脈の血液鬱滞に対しては下大静脈へ脱血管を挿入して体外循環へ誘導し、また閉塞下大静脈および閉塞肝静脈の再開通時に流出してくる血液は吸引にて体外循環へ回収することにより、循環動態を安定させながら手術を遂行しえた（図-1）。しかしながら、肝部下大静脈および肝静脈が完全に器質化閉塞をきたしているBCS症例に対しても手術適応を拡大するためには、従来の補助手段法に加えて上大静脈からの脱血を行い、心停止下に右心房へも手術操作を



図-1：本邦における典型的なBCSのシェーマおよび部分体外循環下の修復術のシェーマ。肝部下大静脈の閉塞および肝静脈の閉塞をきたしている。これらは、下大静脈を肝臓の末梢側、中枢側の2カ所で遮断して、その間の下大静脈および肝静脈を再開通させる。その際の肝部下大静脈の鬱血は大腿静脈を介して脱血し体外循環回路へ、また術野からの流出血は吸引して体外循環へ返し、大腿動脈から送血する。BCS: Budd-Chiari syndrome

B. 症 例

症例は20歳代の男性。Behcet 症候群を合併し、腹部膨満を初発症状として2年ほどの病悩期間をえてBCSの診断をえた。術前のCT(図-2)では、1)肝部下大静脈の完全閉塞、2)器質化血栓の右心房内進展、3)3本の肝静脈の完全閉塞が確認された。

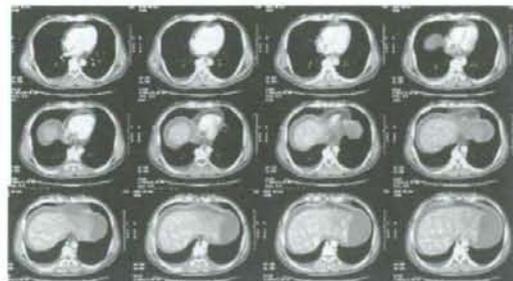


図-2：造影CT

肝部下大静脈の閉塞とそれより右心房内に進展する器質化血栓(下向き矢印で示す。手術にて確認)を認める。肝部下大静脈は器質化しており内腔も閉塞し(上向き矢印で示す)、さらに肝静脈は肝部下大静脈から約5cmまで閉塞していた。

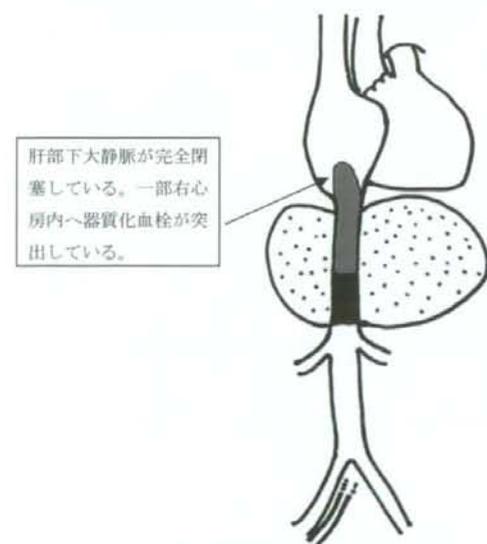


図-3：図のごとく、肝部下大静脈が肝静脈とともに完全閉塞し、器質化血栓が一部、右心房内へ突出している病態については、本例のごとく大腿静脈と上大静脈を脱血部位とした体外循環を確立する必要がある。



図-4：術中写真。上大静脈に脱血管(矢印)が挿入されている。心停止下に右心房が切開され、心房内の器質化血栓が摘除された。また器質化して閉塞していた肝部下大静脈に沿って、新たに肝部下大静脈を再建し、また肝実質を切除して肝静脈を再開通させた。



図-5：切開した右心房壁および新たに作成した肝部下大静脈を自己心膜にてパッチ(矢印)拡大した術式終了の術中写真。

本例においては、1)右心房内の器質化血栓の摘除術、2)新たな肝部下大静脈の作成、3)肝静脈の再開通を行う必要があり、そのためには心停止状態(心室細動)として、右心房を開き上記を行う必要がある。従来の補助手段法(図-1)から、さらに上大静脈にも脱血管を挿入して、心臓への還流血を完全に人工心肺へ誘導する完全体外循環を確立した(図-3)。かかる後に心室細動として、右心房を切開し右心房内の器質化血栓の摘除を行った(図-4)。その後は切開右心房を自己心膜にてパッチ拡大

した。心拍動を再開して、あとは肝静脈を再開通すべく、肝実質を肝静脈が開口するまで切除していった。肝静脈の再開通後、再建した肝部下大静脈部位を、右心房拡大に用いた自己心膜にて拡大補填した(図-5)。術後2週目に行った造影CTでは、新たに作成した肝部下大静脈と肝静脈の交通が認められた(図-6)。

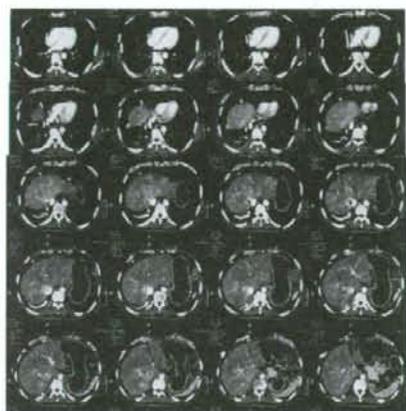


図-6:術後のCTでは、新たに作成された肝部下大静脈と、肝静脈との交通が確認された(下段 矢印)。

C. 考 察

BCSの定義については歴史的に変遷しており、現時点では肝静脈の流出障害が存在すれば広義のBCSとするとの見解が出され、最も妥当な解釈であると考えられる³⁾。この解釈でいくと従来の典型的な症例を含めてその数は増加することが考えられる。今

回の症例は従来の補助手段では外科的治療が行えない症例であり、補助手段法を工夫して可能であった症例と考えている。しかしながら、本術式の遠隔成績、すなわち肝静脈の開存性やあらたに作成した肝部下大静脈の開存性に関してはまだ結論がえられていない。今後の結果を待つ必要がある。これらの症例は、その経過から急性に肝部下大静脈および肝静脈閉塞が発症して、比較的短期間で経過した症例と考えられる。したがって、この亜急性期に上記外科治療をおこなえば、肝機能障害の残存を最低限にして治療することが可能であると考えられる。

D. 結 論

従来の術式に、さらに上大静脈に脱血管を挿入し、心停止とすることで右心房への外科操作が可能となった。従来、手術適応から外されていたBCSへの術式適応の拡大が可能となることが示唆された。

E. 文 献

- 1) Kojima K, Kusaba A, Kuniyoshi Y, Iha K, Akasaki M, Miyagi K. Radical open endovenectomy with autologous pericardial patch graft for correction of Budd-Chiari syndrome. *Cardiovasc Surg.* 1996;4:500-4.
- 2) Kuniyoshi Y, Kojima K, Akasaki M, Miyagi K, Shimoji M, Kudaka M, Uezu T. Improvement in esophageal varices and liver histology postoperatively in Budd-Chiari syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1711-4.
- 3) Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med.* 2004 5;350: 578-85

門脈の一時的閉塞に関する研究

分担研究者 兼松 隆之（長崎大学大学院 移植・消化器外科教授）

研究要旨

一時的な急性門脈閉塞による脂肪変性有無、肝再生の有無、その可逆性の有無は検討されていない。そこで一時的門脈閉塞による門脈閉塞葉・非閉塞葉の経時的变化をラットにて検討する。結果1. 非閉塞葉でもたらされた肝再生刺激は、再灌流48時間後でも持続していたことより、一時的門脈閉塞は、12時間閉塞でも有意な肝再生のトリガーとなりうる。2. 門脈一時的虚血により、中心静脈周囲の大滴性肝脂肪化を来す事が明らかとなった。

共同研究者

江口 晋、濱崎 幸司

C. 研究結果

A. 研究目的

我々は一時的な急性門脈閉塞により、肝のびまん性脂肪化がみられた症例を経験し報告した(Eguchi et al, Transplantation, 2007)。また門脈の恒久的閉塞はPTPEなど臨床応用されているように、肝再生を惹起することは周知である。しかしどの程度の一時的門脈閉塞が脂肪変性を来すか、また肝再生を促すか、またその可逆性の有無は検討されていない。そこで本研究の目的は一時的門脈閉塞による門脈閉塞葉・非閉塞葉の経時的变化を検討することである。

B. 研究方法

雄性 Wister ラット（8w）の肝前葉（70%）の門脈をそれぞれ12/24/36/48時間閉塞し、再灌流48時間後で犠牲死するモデルを作製（各群モデル：n=10）。同一ラット肝における、門脈一時的閉塞後に各葉から行った肝生検と、犠牲死時の摘出肝との病理学的経時変化、肝再生状況を比較した。

脂肪化：閉塞葉では、閉塞時間に比例して中心静脈領域に胞体の淡明化を、また大滴性脂肪化を認めた。また非閉塞葉では肝細胞が小型化し、小滴性脂肪化がみられた。

・肝再生：閉塞葉において、肝重量/体重比は閉塞時間に従い、有意に低下した。PCNA Labeling Index (LI) は、閉塞葉では生検時ほとんど陽性細胞は見られなかったが（12/24/36/48時間閉塞モデル=2/2/8/10%）、犠牲死時はLIの増加を認めた（各群モデル=14/12/15/19%）。一方、非閉塞葉では、肝重量/体重比は増加したものの、各群で有意差はなかった。LIは生検時（各群モデル=24/32/36/31%）、犠牲死時（各群モデル=33/32/36/32%）、ともに門脈閉塞時間に比例し、閉塞葉に比べ有意に増加する傾向が見られた。

D. 考察

1. 非閉塞葉でもたらされた肝再生刺激は、再灌流48時間後でも持続していたことより、一時的門脈閉塞は、12時間閉塞でも有意な肝再生のトリガーと

なりうる。2. 門脈一時的虚血により、中心静脈周囲の大滴性肝脂肪化を来す事が明らかとなった。

E. 結 論

一時的門脈閉塞での非閉塞葉と閉塞葉の組織学的変化が明らかとなった。また、脂肪化の機序も今後解明することが可能である。

F. 文 献

Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Tokai H, Hamasaki K, Tajima Y, Kanematsu T. Acute fatty liver after acute portal venous occlusion: A Report of Two cases. Transplantation. 2007;83:1-2.

G. 研究発表

濱崎幸司、江口 晋ら 門脈の一時的閉塞により肝組織はどの様に変化するか？ 第63回日本消化器外科学会 2008 7/16-18 札幌

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

脾摘術後の門脈血栓ハイリスク症例に対する AT-III 製剤投与の有用性についての検討

分担研究者 前原 喜彦（九州大学大学院消化器・総合外科教授）

研究要旨

インターフェロン治療導入目的や門脈圧亢進症治療目的、肝脾相関の観点から、肝硬変症における脾摘は有用であると考えられるが、術後の門脈血栓症の問題がいまだ解決されていない。そこで、門脈血栓の原因を究明し、門脈血栓を予防することを目的として、研究をおこなってきた。本研究により、術後門脈血栓の危険因子として、脾静脈径および術後の門脈血流の低下が関与していることが判明した。予防治療の適応として、脾静脈径9mm以上を高リスク、脾静脈径15mm以上、あるいは左胃静脈-傍食道静脈シャントの発達した症例を超高リスクと設定し、AT-III製剤を中心とした予防治療を行うことで、脾摘術後の門脈血栓症の発症を予防できることがわかった。

共同研究者

川中博文、赤星朋比古（九州大学病院）
金城 直、上原英雄、橋本直隆、長尾吉泰
（九州大学大学院医学研究院）

危険群において、AT-III製剤による予防が可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

A. 研究目的

インターフェロン治療導入目的や門脈圧亢進症治療目的、肝脾相関の観点から、肝硬変症における脾摘の有用性が認識されている。また、脾摘術後の門脈血栓症の発症は、稀ではなく¹⁻⁵⁾、肝不全や門脈圧亢進の増悪など重篤な合併症につながる可能性がある。しかし、門脈血栓症の予防治療について確立されたものはないのが現状である。

平成17年度の研究報告で、肝硬変症における脾摘術後の門脈血栓症の危険因子として、脾静脈径9mm以上を報告した。平成18年度の研究報告では、肝硬変症に対する腹腔鏡下脾摘術後の門脈血栓症の発症をAT-III製剤（アンスロピンP 1500単位を術後3日間投与）にて予防できることを報告した。そこで、今回は、脾静脈径9mm以上の門脈血栓症の高

研究1

2006.7~2007.6に腹腔鏡下脾摘術を施行した肝硬変症例49例を対象とし、脾静脈径が9mm以上を高リスク群、9mmより細い症例を低リスク群に分類した。高リスク群にのみ門脈血栓の予防的治療として、術翌日よりアンスロピンP（1500単位/日 x 3日間）を投与し、その予防効果を判定した。門脈血栓の評価は、術後7日目まで連日超音波ドブラを施行し、7日目、1ヶ月目、3ヶ月目にCTを施行することによって行った。患者の内訳は表1に示す。

C. 研究結果

研究1

適応1を用いたところ、低リスク群の9例では、門脈血栓の発症はなかった。高リスク群40例中、

rapid PVT (術後7日以内の超早期の門脈血栓)は3例、early PVT (術後1ヶ月以内の早期の門脈血栓)は3例であった(表2)。過去の症例から集計をとると、高リスク群(脾静脈径9mm \leq)における門脈血栓発生率は40%(14/35)であったのが、今回は15%(6/40)と改善していた。

D. 考 察

AT-III製剤を使用しても、門脈血栓症を予防できなかった6例の原因を検討したところ、脾静脈径が15mm以上では、3例中2例(67%)に門脈血栓を発症していた。一方9-14mmの37例中では4例(11%)の発症にとどまっていた。さらに、門脈血栓を発症した6例中4例(67%)に、左胃静脈一傍食道静脈シャントの著名な発達を認めており、術後1日目より門脈血流が低下していた。

そこで2007.7より、脾静脈径が9mm以上の高リスク群をさらに再分化し、高リスク群の内、門脈大循環短絡路が発達している症例や、脾静脈径が15mm以上となる症例を超高リスク群に分類した。超高リスク群への予防治療は高リスク群への予防治療であるアンスロピンP(1500単位/日 \times 3日間)に加え、オルガラン(2500単位/日 \times 10-14日間)および、ワーファリン(INR 2.0前後)を投与した。患者の内訳は表3に示す。

このように脾静脈径15mm以上あるいは、門脈大循環シャントを有する症例を設定し、AT-III製剤のみならず、ダナパロイドNa(オルガラン)の併用を行ったところ、超高リスク群でも、門脈血栓の発症を予防できる可能性があることを、19年の報告に示した(表4)。今後はこれらの臨床研究をIRBを通した二重盲検化試験にて、再評価・立証していく予定である。

E. 結 論

術後門脈血栓の危険因子として、脾静脈径9mm以上を高リスクと設定したところ、高リスク群に対するAT-III製剤を中心とした予防治療は、脾摘術

後門脈血栓の発症予防に有用である可能性が示唆された。

F. 参考文献

- 1) Eguchi A, Hashizume M, Seigo K, Kazuo T, Wada H, Sugimachi K. High rate of portal thrombosis after splenectomy in patients with esophageal varices and idiopathic portal hypertension. Arch Surg 1991; 126: 254-257
- 2) Van't Riet M, Burger JWA, van Muiswinkel JM, Kazemier G, Schipperus MR, Bonjer HJ. Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis following splenectomy. Br J Surg 2000; 87: 1229-33
- 3) Mahmoud AEA, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. Gut 1997; 40:798-800
- 4) Thompson EN, Sherlock S. The aetiology of portal vein thrombosis with particular reference to the role of infection and exchange transfusion. Q J Med 1964; 33: 465-80
- 5) Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, Kubota M, Ikenaga M, Yamamoto H, Fujiwara Y, Ohue M, Yasuda T, Imamura H, Tatsuta M, Yano M, Furukawa H, Monden M. High incidences of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy. Ann Surg 2005; 241: 208-216

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

1. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

表1 適応1を用いた肝硬変症49例の内訳

因子	低リスク群 (9mm >) (n=9)	高リスク群 (9mm <) (n=40)	P value
性別 (M/F)	3/6	19/21	0.49
年齢 (y.a.)	64±8	57±11	<0.05
Etiology of cirrhosis			
HBV	1	4	0.47
HCV	8	27	
Alcohol	0	4	
Others	0	5	
Child-Pugh score	5.6±0.9	7.5±1.9	<0.0001
ICG Ris (%)	19.4±7.9	36.2±20.0	<0.001
手術適応			
出血傾向	0	4	<0.05
IFN治療	3	19	
HCC治療	5	4	
難治性食道胃静脈瘤	1	13	

表2 適応1を用いた肝硬変症における門脈血栓発生率

Indication	Rapid PVT (1d~7d)	Early PVT (7d~1M)	Late PVT (1M~3M)
低リスク群 (n=9)	0/9 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/9 (0.0%)
高リスク群 (n=40)	3/40 (7.5%)	3/40 (7.5%)	0/40 (0.0%)
Total (n=49)	3/49 (6.1%)	3/49 (6.1%)	0/49 (0.0%)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表3 適応2を用いた肝硬変症17例の内訳

因子	低リスク群 (n=4)	高リスク群 (n=9)	超高リスク群 (n=4)	P value
性別 (M/F)	1/3	3/6	4/0	n.s.
年齢 (y.a.)	65±6	56±9	54±9	<0.05
Etiology of cirrhosis				
HBV	0	0	2	<0.01
HCV	4	9	0	
Alcohol	0	0	2	
Child-Pugh score	7.3±1.5	7.4±1.3	8.3±1.5	<0.05
ICG Ris (%)	33.0±12.8	37.1±18.9	30.2±12.0	n.s.
手術適応				
出血傾向	0	0	2	0.07
IFN治療	2	5	0	
HCC治療	1	3	0	
難治性食道胃静脈瘤	1	1	2	

表4 適応2を用いた肝硬変症における門脈血栓発生率

Indication	Rapid PVT (1d~7d)	Early PVT (7d~1M)	Late PVT (1M~3M)
低リスク群 (n=4)	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)
高リスク群 (n=9)	0/9 (0.0%)	0/9 (0.0%)	0/9 (0.0%)
超高リスク群 (n=4)	1/4 (25.0%)	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)
Total (n=17)	1/17 (5.9%)	0/17 (0.0%)	0/17 (0.0%)

左葉グラフトを用いた成人間生体肝移植における門脈血流量調節の必要性

分担研究者 川崎 誠治（順天堂大学肝胆脾外科教授）

研究要旨

成人間生体肝移植において移植後の腹水量は移植後の門脈圧に相関した。門脈圧が高い症例（25mm Hg 以上）では脾動脈結紮により、移植後の難治性腹水を軽減させる可能性が示された。

た。

A. 研究目的

生体肝移植における左葉グラフトは移植後に過剰な門脈血流負荷がかかり、難治性の腹水が認められる症例が少なからず認められる。今回、難治性腹水を来す要因と門脈血流量調節により腹水量が減少するかどうか検討した。

B. 研究方法

成人生体肝移植例を対象とし、ドナーの左肝動脈、門脈左枝、移植後のレシピエントの門脈、肝動脈血流量を測定。移植前後にレシピエントの門脈圧を測定。腹水は腹腔ドレナージチューブの排液量より移植後2週間の一日平均腹水量を算出した。

C. 研究結果

術後2週間の一日平均腹水量と移植後の門脈圧の回帰分析では正の相関が認められた（ $R=0.760$ 、 $P=0.047$ ）。門脈圧が25mm Hg 以上あった5症例で、脾動脈結紮を行った。移植前門脈圧は平均29.4mm Hg が脾動脈結紮後に23.4mm Hg に低下し

D. 考 察

過小グラフト症候群に対して、脾動脈結紮、脾摘、門脈下大静脈シャント作成などが報告されている。脾動脈結紮は最も簡便な方法で、容易に門脈圧を下げる事が可能である。

E. 結 論

移植後の腹水量は、GV/SV比、門脈血流量と相関せず、門脈圧と相関した。門脈圧が25mmHg 以上の症例で脾動脈結紮を行い、有意な門脈圧の低下が認められた。

F. 文 献

Konishi N, Ishizaki Y, Sugo H, et al. Impact of a left-lobe graft without modulation of portal flow in adult-to-adult living donor liver transplantation. Am J Transpl 2008;8:170-4.

ミクリッツ病に合併した門脈圧亢進症の例

分担研究者 川崎 誠治（順天堂大学肝胆脾外科教授）

研究要旨

IgG4関連全身性疾患に合併した稀な難治性局所性門脈圧亢進症を経験した。

共同研究者

われた。

内藤 滋俊

E. 結 論

A. 研究目的

IgG4関連全身性疾患が、局所性門脈圧亢進症の原因となるか検討した。

IgG4 関連全身性疾患に合併した稀な難治性局所性門脈圧亢進症を経験した。自己免疫性疾患に関連した、門脈圧亢進症による静脈瘤に対しても、手術での効果を期待できると思われる。

B. 研究方法

症例は60歳、女性。画像、免疫学的検査、採血データなどより、IgG4関連全身性疾患でフォロー中に吐血を来し、食道静脈瘤が明らかとなった。門脈圧亢進症の原因を検討した。

F. 文 献

C. 研究結果

自己免疫性膵炎の合併が確認され、これによる脾静脈の狭小化が門脈圧亢進症の原因と考えられた。IVR行うも静脈瘤改善認めず、Hassab手術施行した。術後、静脈瘤は縮小しており、改善を認めた。

1. Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, Isshiki H, Ohara M, Suzuki C, Yamamoto H, Kokai Y, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2008 Feb; 31(1): 1-8.
2. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). Autoimmun Rev. 2005 Apr; 4(4): 195-200. Epub 2004 Nov 17.

D. 考 察

自己免疫性疾患に関連した、門脈圧亢進症による静脈瘤に対しても、手術での効果を期待できると思

G. 研究発表知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

特になし。

Ⅱ. 分担研究報告

【後 期】

肝硬変における肝と脾の血小板の局在に関する研究

分担研究者 鹿毛 政義（久留米大学病理学教授）

研究要旨

肝硬変による門脈圧亢進症の結果、脾腫に至ると末梢血における血小板の低下が生じる。しかしながら、門脈圧亢進症での肝あるいは脾における血小板の分布の変化はほとんど知られていない。今回我々は、肝硬変症例の肝および脾における血小板の分布と数的変化について検討した。9症例の肝および脾の組織を用い、抗血小板抗体であるCD41を用いて免疫組織学的に検討した。脾において血小板は脾索に存在し、脾腫を伴う肝硬変症例において有意に単位面積当たりの血小板数が減少していた。肝においては、血小板は炎症の強い症例においてよりびまん性に分布する傾向がみられた。肝硬変では、門脈圧亢進にともない血小板の分布に変化が見られることが明らかとなった。

共同研究者

秋葉 純（久留米大学病理学）
高須 修（同 救急医学）
緒方俊郎（同 外科学）
嬉野光俊

した。

B. 研究方法

肝細胞癌切除時に脾合併切除を施行され、背景肝を組織学的にF3あるいはF4と診断した9例を対象とした（男性1例、女性8例、平均年齢63.3歳）。ホルマリン固定後のパラフィン包埋標本を用い、HE標本における組織学的な観察と血小板を認識するCD41抗体を用いて免疫染色を施行し、血小板の局在を組織学的に検索し、さらに画像解析ソフト（Win ROOF V5.7）を用い血小板の密度を計測した。脾の対照として胃癌切除時に脾を合併切除された8例と外傷により脾摘された1例の計9例を用いた（男性7例、女性2例、平均年齢56.4歳）。

A. 研究目的

HBVあるいはHCV感染に伴う慢性炎症あるいはアルコールの過剰な摂取にて肝の線維化が進行し、肝硬変に至ると門脈圧亢進の結果、脾腫が生じる。脾腫により血小板の破壊が亢進し、肝硬変患者では血小板の低下がしばしば臨床問題となる。血小板減少の原因としてはそのほか肝疾患におけるトロンボポエチンの産生低下、血小板膜糖蛋白に対する自己抗体の産生なども関わっているとされる。また、血小板の産生するPDGFは、肝細胞の再生を促すとともに肝細胞癌の増殖にも促進的に作用するとされる。このように血小板は、門脈圧亢進症の病態形成に深く関わっているが、その局在に関する詳細な検討はいまだなされていない。そこで今回我々は、肝硬変における血小板の局在を肝および脾において検討

C. 研究結果

今回、対象とした症例の脾重量は、平均509g（87～655g）、末梢血の血小板数は、平均 $5.5 \times 10^4/\text{ml}$ （ $3.4 \sim 7.4 \times 10^4/\text{ml}$ ）であった。肝硬変症例において脾は、対照脾（図1）と比較し、強いうっ血を示

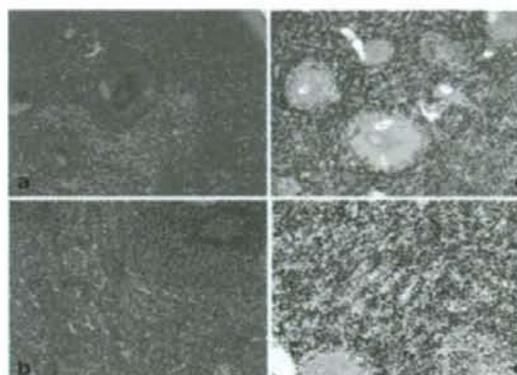


図1 対照脾の組織像と血小板

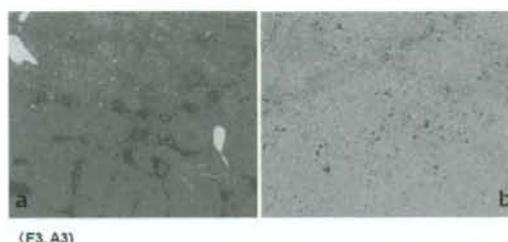
a), b) 正常の白脾髄とうっ血のない赤脾髄。
c), d) 免疫組織化学 (CD41) 結果。血小板の局在。
血小板はびまん性に且つ極めて密に存在する。



図2 肝硬変症脾の組織像と血小板

a), b) 白脾髄の萎縮と赤脾髄のうっ血と腺維化。
c), d) 免疫組織化学 (CD41) 結果。血小板の局在。
血小板はびまん性に認められるが、数は少ない。主に脾索に分布する。

し、白脾髄の萎縮が見られた (図2)。CD41 の免疫染色にて血小板は、脾においては主として脾索に存在していた (図2)。脾における単位面積当たりの血小板面積は、9.34で、対照 (32.85) と比較して有意に低下していた ($p < 0.001$)。肝臓においては、炎症の強い症例では、血小板は門脈域および小葉内の類洞などにびまん性に分布する傾向が見られた (図3)。一方、炎症の乏しい症例では、血小板の分布は、門脈域および門脈域周囲の類洞に限局していた (図4)。



(F3, A3)

図3 肝臓における血小板の分布

a) 前肝硬変 (犬山分類; F 3, A 3)。線維化が進行し、再生結節形成傾向。
b) 免疫組織化学 (CD41) 結果。小葉内の類洞にびまん性に局在。



(F4, A1)

図4 肝臓における血小板の分布

a) 肝硬変 (犬山分類; F 4, A 1)。明瞭な再生結節形成。
b) 免疫組織化学 (CD41) 結果。線維性隔壁の周囲の類洞に主に局在。

D. 考 察

脾における単位面積あたり血小板数は、肝硬変症例で有意に減少していた。しかしながら、今回使用した症例では脾腫が見られ、脾全体にプールの血小板数は、脾腫を伴わない症例と比較して差がない可能性も考えられる。肝における血小板の分布は、炎症との関連が示唆された。肝に浸潤するリンパ球などが産生する種々の炎症性サイトカインな

どが血小板の遊走に関与しているものと思われる。

E. 結 論

脾における単位面積当たりの血小板の部分は、肝硬変症例で有意に減少していた。また、肝臓にも種々の程度に血小板が存在し、特に炎症の強い症例において血小板がびまん性に存在する傾向が見られた。今後、肝硬変症例における血小板の役割をさらに検討していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, Itani T, Kasugai H, Kanematsu M, Ito K, Usuki N, Shimamatsu K, Kage M, Kojiro. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study.. Intervirology Volume: 51 Suppl 1 (2008-01-01) p. 17-26.

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

門脈血行異常症に関する調査研究 門脈圧亢進症脾におけるmarginal zoneの変化について

分担研究者 鹿毛 政義（久留米大学病理学教授）

研究要旨

白脾髄の最外層に位置するmarginal zone（以下MZ）は、脾臓の免疫学的機能を決定づける最も特徴的な領域の一つである。非肝硬変例における脾MZは、CD27陽性B細胞が層状に配置する構造をとるが、肝硬変脾においては、約半数の症例でMZの萎縮、MZ B細胞の減少が認められた。本研究では、MZ萎縮の原因は明らかではないが、今後、MZの細網性構築上に発現する細胞接着因子とリンパ球上の受容体との関係を検討することにより背景にある免疫異常の病態解析が行える可能性があると考えられた。

共同研究者

高須 修（久留米大学救急医学）

緒方俊郎（同 外科学）

秋葉 純（同 病理学）

学的な変化を検討した。

B. 研究方法

外傷（脾損傷）摘出脾、脾血管腫（非腫瘍部）および胃腫瘍手術時の合併摘出脾を対照として（対照群n=6、脾重量 88 ± 12 g）、肝硬変症摘出脾（脾機能亢進症あるいはインターフェロン治療導入目的に行われた脾摘出術）（肝硬変群n=17、脾重量 593 ± 248 g）の組織像を比較検討した。パラフィンブロックに包埋された組織から、HE染色標本、抗CD27抗体による免疫染色標本、抗CD27抗体と抗CD3抗体による二重免疫染色標本および抗CD27抗体と抗 α SMA抗体による二重免疫染色標本を作成し検討した。

C. 研究結果

1) HE染色標本における評価： 対照群6例においては、いずれも、細胞質の乏しいリンパ球の集合体であるリンパ濾胞（1次および2次濾胞）を、細胞質の比較的豊富な中型のリンパ球が層状に密に配置した明瞭なMZを有してい

A. 研究の背景と目的

脾臓のリンパ装置である白脾髄のうち、赤脾髄との境界に位置する白脾髄最外層のmarginal zone（以下MZと略す）は、脾臓の免疫学的機能を決定づける最も特徴的な領域の一つとされる。MZの免疫学的な機能に関する知見は、げっ歯類を主とする実験モデルから得られたものがほとんどで、ヒト脾臓における機能や病理組織学的な特徴については十分に検討されているとは言い難い。特発性門脈圧亢進症と肝硬変症は、いずれも自己免疫疾患を合併することが多く、何らかの免疫異常が生じていると考えられ、その原因・病態解析にリンパ球分析等が行われてきた。しかしMZの病理組織学的変化に着目した検討は行われていない。そこで本研究では、外科的に摘出された組織を用いて、ヒト脾臓のMZの特徴と肝硬変症例にみられるMZの病理組織

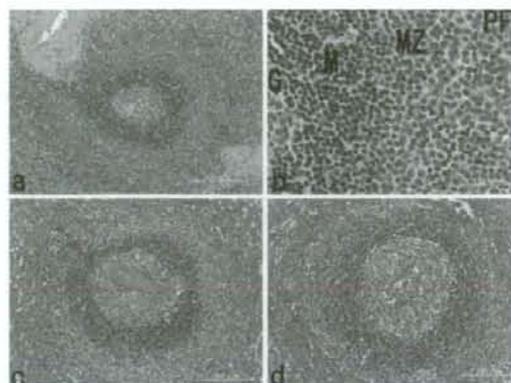


Fig. 1 HE染色標本

- a) 対照脾白脾髄。胚中心を伴う2次濾胞で、好塩基性の強い mantle zone の周囲に、好塩基性のやや劣る marginal zone が認められる。
- b) aの拡大像。marginal zone は mantle zone の細胞に比べ、細胞質のやや豊富な中型リンパ球からなる。G: 胚中心, M: mantle zone, MZ: marginal zone, P: perifollicular zone.
- c, d) 肝硬変脾の白脾髄。cの marginal zone は明瞭であるが、dの marginal zone は層が薄く不明瞭である。

た (Fig. 1a, 1b)。これに対し肝硬変群では、濾胞そのものの大きさに差がみられ、約半数では濾胞が全体的に小型か、あるいは大小不同が顕著であった。また、濾胞の大きさにかかわらず、約半数で MZ が不明瞭かあるいは層の減少がみられた (Fig. 1c, 1d)。

- 2) 抗 CD27 抗体による免疫染色標本および抗 CD27 抗体と抗 CD3 抗体による2重免疫染色標本における評価: 対照群6例においてはいずれも、MZ の中型リンパ球とともに、PALS 領域 (Tリンパ球優位の中心動脈周囲鞘) のリンパ球も CD27 陽性で、どちらも陽性リンパ球が層状に配置していた (Fig. 2a)。抗 CD27 抗体と抗 CD3 抗体による二重染色から、MZ の大部分の CD27 陽性細胞は、CD3 陰性の、すなわち B細胞 (MZ B細胞) と考えられ (subtractive

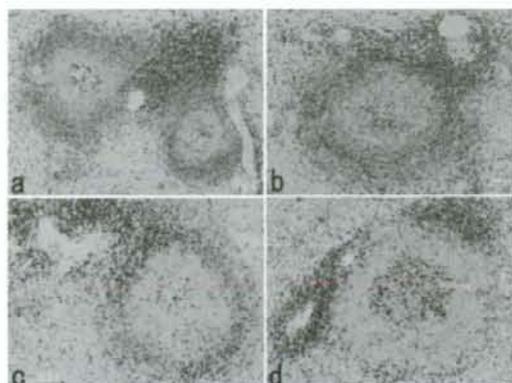


Fig. 2 抗 CD27 抗体による免疫染色 (a) と、抗 CD27 抗体 (紫)、抗 CD3 抗体 (茶) による二重免疫染色標本 (b, c, d)

- a) 対照脾。CD27陽性細胞は、marginal zone と PALS 領域に層状に見られる。
- b) 対照脾。marginal zone の CD27 陽性細胞は大部分が CD3 陰性の細胞 (MZ B細胞、memory B細胞) である。
- c, d) 肝硬変脾。いずれも濾胞の大きさは保たれているが、cでは marginal zone および marginal zone B細胞はわずかに残存する程度で、dでは marginal zone B細胞はほとんどみられず、明らかに marginal zone が萎縮している。CD3 陽性の T細胞がわずかに残存している。

staining method)、MZ内に少量の CD3 陽性細胞が混在がしていた (Fig. 2b)。一方、肝硬変群では、一部、大型の濾胞を有し MZ の明瞭なものも見られたが、半数で MZ B細胞による層構造は薄く、MZ B細胞の減少、MZ の萎縮がみられ (Fig. 2c)、症例によっては PALS 領域の CD27 陽性細胞 (memory T細胞) のみが残存する濾胞もみられた (Fig. 2d)。脾重量の増加が著しい症例において、MZ の萎縮傾向が強く伺われた。

- 3) 抗 CD27 抗体と抗 α SMA 抗体による2重免疫染色標本における評価: 対照群、肝硬変群ともに、MZ から PALS 領域にかけて、脾柱から連続する α SMA 陽性の細網性構築が存在し、これに一致して CD27 陽性細胞が分布した (Fig. 3a)。対照群では、層状に分布する CD27