

- Convention of American Institute of  
Ultrasound in Medicine 2009年 4月 ニュ  
ーヨーク
- 87) Matsutani S, Fukuzawa T, Mizumoto H,  
Suzuki Y Assessment of early phase portal  
hypertension with ultrasono- graphy in  
compensated chronic liver disease patients.  
17 th Congress of United European  
Gastroenterology Federation 2009年 11月  
ロンドン
- 88) 松谷正一 慢性肝疾患における門脈血流と肝機  
能異常の関連について. 第11回肝不全治療研究  
会 2009年 9月 郡山
- 89) 小林照宗、水本英明、辰巳優子、安藤 健、松  
谷正一 虚血性腸炎に合併した門脈血栓症の1  
例. 第51回日本消化器病学会大会 2009年 10  
月 京都
- 90) 松谷正一 経皮経肝門脈造影 (PTP) を安全  
に行うための超音波の応用について. 日本超音  
波医学会関東甲信越地方会 第21回学術集会  
2009年 11月 東京
- 91) 高槻光寿、江口 晋、蒲原行雄、山之内孝彰、  
猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、黒木保、田島  
義証、兼松隆之 生体肝移植ドナー手術におけ  
る術後合併症の予防第109回日本外科学会定期  
学術集会 (福岡) 2009. 4. 2-4
- 92) 江口 晋、高槻光寿、蒲原行雄、山之内孝彰、  
宮崎健介、猪熊孝実、朝長哲生、黒木 保、田  
島義証、兼松隆之 生体肝移植での肝静脈灌流  
温存肝グラフト採取の効果とその後の静脈再建  
の工夫  
第109回日本外科学会定期学術集会 (福岡)  
2009. 4. 2-4
- 93) 肝再生刺激と IFN signaling からみた肝移植後  
IFN 開始至適時期の検討  
濱崎幸司、江口 晋、蒲原行雄、高槻光寿、山  
之内孝彰、宮崎健介、猪熊孝実、朝長哲生、黒  
木保、田島義証、兼松隆之  
第109回日本外科学会定期学術集会 (福岡)  
2009. 4. 2-4
- 94) 山之内孝彰、江口 晋、蒲原行雄、高槻光寿、  
宮崎健介、猪熊孝実、朝長哲生、黒木 保、田  
島義証、Chandan Guha、兼松隆之  
肝X線照射による移植肝細胞生着促進効果の検  
討ー肝実質・非実質細胞への影響と併せてー第  
109回日本外科学会定期学術集会 (福岡)  
2009. 4. 2-4
- 95) 宮崎健介、江口 晋、蒲原行雄、高槻光寿、山  
之内孝彰、猪熊孝実、朝長哲生、黒木 保、田  
島義証、兼松隆之  
体内スペースの有無は肝再生調節因子になるの  
か? 第109回日本外科学会定期学術集会 (福岡)  
2009. 4. 2-4
- 96) 井上 諭、江口 晋、高槻光寿、蒲原行雄、黒  
木 保、宮崎健介、猪熊孝実、朝長哲生、田島  
義証、兼松隆之  
血縁者で肝血管解剖に類似性はあるのか?  
第109回日本外科学会定期学術集会 (福岡)  
2009. 4. 2-4
- 97) 猪熊孝実、江口 晋、朝長哲生、宮崎健介、山  
之内孝彰、高槻光寿、黒木 保、蒲原行雄、田  
島義証、兼松隆之 大量肝切除に対する  
Curcumin の肝保護作用についての実験的検討  
第109回日本外科学会定期学術集会 (福岡)  
2009. 4. 2-4
- 98) 平原正隆、蒲原行雄、江口 晋、高槻光寿、山  
之内孝彰、黒木 保、田島義証、兼松隆之  
糖原病 Ia 型に合併した多発性肝細胞腺腫の1  
切除例 第46回九州外科学会 (福岡)  
2009. 5. 28-29
- 99) 高槻光寿、江口 晋、蒲原行雄、山之内孝彰、  
猪熊孝実、宮崎健介、朝永哲生、黒木 保、田  
島義証、兼松隆之 生体肝移植における右胃大  
網動脈を用いた肝動脈吻合の手術手技 第21回  
日本肝胆膵外科学会 (名古屋) 2009. 6. 10-12
- 100) 蒲原行雄、山之内孝彰、高槻光寿、江口 晋、  
黒木 保、田島義証、兼松隆之  
肝予備能評価におけるアジアロシンチグラフィ  
ーの今日的意義 第21回日本肝胆膵外科学会  
(名古屋) 2009. 6. 10-12

- 101) 江口 晋、兼松隆之 肝硬変合併肝細胞癌の外科治療概念の変遷と縮小手術の妥当性の検証 第21回日本肝胆膵外科学会（名古屋）2009.6.10-12
- 102) 山之内孝彰、江口 晋、高槻光寿、蒲原行雄、宮崎健介、猪熊孝実、朝永哲生、黒木 保、田島義証、兼松隆之 肝予備能は肝細胞癌切除後QOLに影響するか？ 第21回日本肝胆膵外科学会（名古屋）2009.6.10-12
- 103) 江口 晋、高槻光寿、山之内孝彰、日高匡章、曾山明彦、黒木 保、田島義証、兼松隆之 第一選択は左葉系である。第34回日本外科系連合学会学術集会（東京）2009.06.18-19
- 104) 日高匡章、江口 晋、高槻光寿、山之内孝彰、宮崎健介、猪熊孝実、朝長哲生、谷口 堅、黒木 保、田島義証、兼松隆之 肝切除を含めた集学的治療後の再発肝細胞癌に対する生体肝移植 第45回日本肝癌研究会（福岡）2009.07.03-04
- 105) 江口 晋、兼松隆之、有井滋樹、市田隆文、小俣政男、工藤正俊、坂本亨宇、高安賢一、中島収、幕内雅敏、門田守人、松山 裕 肝細胞癌治療切除後10年無再発生存例の特徴 第45回日本肝癌研究会（福岡）2009.07.03-04
- 106) 江口 晋、高槻光寿、山之内孝彰、日高匡章、曾山明彦、宮崎健介、猪熊孝実、朝長哲生、黒木 保、田島義証、兼松隆之、松崎寿久、市川辰樹、中尾一彦 エコ肝移植—シンバイオティクス療法による感染防御効果の前向きランダム化試験 第27回日本肝移植研究会（静岡）2009.07.10-11
- 107) 曾山明彦、江口 晋、高槻光寿、山之内孝彰、日高匡章、Sijbrand Hofker、Robert Porte、兼松隆之 本邦における脳死肝移植ドナー手術に関する教育システムの必要性 第27回日本肝移植研究会（静岡）2009.07.10-11
- 108) 市川辰樹、松崎寿久、福島真典、宮明寿光、田浦直太、江口 晋、高槻光寿、兼松隆之、中尾一彦 成人発症2型シトルリン血症にアルギニン製剤内服と栄養指導を行い3年間意識障害を回避している1例 第27回日本肝移植研究会（静岡）2009.07.10-11
- 109) 山之内孝彰、江口 晋、高槻光寿、日高匡章、宮崎健介、猪熊孝実、曾山明彦、黒木 保、田島義証、兼松隆之 生体肝移植後のサイトメガロウイルス感染に関する検討 第27回日本肝移植研究会（静岡）2009.07.10.-11
- 110) 松崎寿久、市川辰樹、宮明寿光、江口 晋、蒲原行雄、兼松隆之、水田陽平、中尾一彦 Basiliximabが著効した生体肝移植後 de novo自己免疫性肝炎の一例 第27回日本肝移植研究会（静岡）2009.07.10-11
- 111) 高槻光寿、江口 晋、山之内孝彰、日高匡章、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、黒木 保、田島義証、兼松隆之 血液型不適合症例に対し局所療法を行わなかったにも関わらず良好な経過を辿った生体肝移植の2例 第27回日本肝移植研究会（静岡）2009.07.10-11
- 112) 福島真典、小澤栄介、松崎寿久、江口 晋、高槻光寿、奥平定之、林徳真吉、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、兼松隆之、中尾一彦 肝癌の根治的治療後に生体肝移植を行い移植17ヶ月後に骨盤内再発を来した一例 第27回日本肝移植研究会（静岡）2009.07.10-11
- 113) 奥平定之、曾山明彦、日高匡章、山之内孝彰、高槻光寿、江口 晋、田島義証、松崎寿久、市川辰樹、安倍邦子、林徳真吉、兼松隆之 B型肝硬変・肝細胞癌に対する生体肝移植後に原因不明の肝線維化が進行している1例 第27回日本肝移植研究会（静岡）2009.07.10-11
- 114) 黒木 保、田島義証、常岡伯紹、足立智彦、小坂太一郎、岡本辰哉、江口 晋、高槻光寿、蒲原行雄、兼松隆之 腹腔鏡下腓尾側切除術—完全鏡視下から用手腹腔鏡補助下手術への変遷— 第64回日本消化器外科学会総会（大阪）2009.07.16-18
- 115) 山之内孝彰、江口 晋、高槻光寿、蒲原行雄、宮崎健介、猪熊孝実、朝長哲生、黒木 保、田島義証、兼松隆之 高齢肝細胞癌患者に対する

- 肝切除の検討 第64回日本消化器外科学会総会  
(大阪) 2009. 07. 16-18
- 116) 高槻光寿、江口 晋、蒲原行雄、山之内孝彰、猪熊孝実、宮崎健介、朝長哲生、黒木 保、田島義証、兼松隆之 生体肝移植後1年以降に入院加療を要した症例の検討 第64回日本消化器外科学会総会(大阪) 2009. 07. 16-18
- 117) 江口 晋、高槻光寿、山之内孝彰、宮崎健介、猪熊孝実、朝長哲生、黒木 保、蒲原行雄、田島義証、兼松隆之 肝細胞癌に対する肝切除のシンバイオティクス療法の感染防御効果—前向きランダム化試験— 第64回日本消化器外科学会総会(大阪) 2009. 07. 16-18
- 118) 蒲原行雄、朝長哲生、宮崎健介、猪熊孝実、山之内孝彰、高槻光寿、黒木 保、江口 晋、田島義証、兼松隆之 中等度肝障害を有する肝細胞癌症例の切除範囲設定におけるアジアロシチの意義 第64回日本消化器外科学会総会(大阪) 2009. 07. 16-18
- 119) 宮崎健介、山之内孝彰、江口 晋、蒲原行雄、高槻光寿、猪熊孝実、朝長哲生、黒木 保、田島義証、兼松隆之 移植肝細胞増殖刺激による肝代謝性疾患の低襲治療効果 第64回日本消化器外科学会総会(大阪) 2009. 07. 16-18
- 120) 藤田文彦、虎島泰洋、望月聡之、宮崎健介、井上悠介、荒木 寛、黒木 保、江口 晋、谷口堅、田島義証、兼松隆之 大腸癌肝転移再発症例の検討 第71回大腸癌研究会(埼玉) 2009. 07. 03
- 121) 市川辰樹、江口 晋、宮明寿光、松崎寿久、田浦直太、高槻光寿、奥平定之、兼松隆之、中尾一彦 長崎大学病院における肝移植後原疾患の再発、特に原因不明肝硬変例について 第45回日本移植学会(東京) 2009. 09. 16-18
- 122) 高槻光寿、江口 晋、山之内孝彰、日高匡章、猪熊孝実、朝長哲生、谷口 堅、黒木 保、田島義証、兼松隆之 成人間生体肝移植における計画的免疫抑制剤減量 第45回日本移植学会(東京) 2009. 09. 16-18
- 123) 曾山明彦、Ilona Pereboom、江口 晋、兼松隆之、Robert Porte 脳死肝移植後にドナーからの伝播と考えられる特発性血小板減少性紫斑病を発症した一例 第45回日本移植学会(東京) 2009. 09. 16-18
- 124) 江口 晋、高槻光寿、山之内孝彰、日高匡章、曾山明彦、黒木 保、田島義証、兼松隆之、中島正洋 被爆者に対する被爆2世からの生体肝移植 第45回日本移植学会(東京) 2009. 09. 16-18
- 125) 市川辰樹、江口 晋、中尾一彦 肝移植後の再発 HCV に対する IFN 単独療法の位置付け 第51回日本消化器病学会大会(京都) 2009. 10. 14-17
- 126) 夏田孔史、藤田文彦、朝長哲生、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、黒木 保、谷口 堅、江口 晋、兼松隆之 腹腔鏡下肝切除を施行した肝吸虫による炎症性肉芽腫の一例 第3回肝臓内視鏡外科研究会(東京) 2009. 12. 2
- 127) 望月響子、江口 晋、高槻光寿、小坂太一郎、曾山明彦、日高匡章、兼松隆之 当科での胆道閉鎖症に対する肝移植成績と問題点 第36回日本胆道閉鎖症研究会(横浜) 2009. 12. 12
- 128) 江口 晋、高槻光寿、山之内孝彰、日高匡章、兼松隆之、市川辰樹、松崎寿久、宮明寿光、中尾一彦 C型肝炎陽性患者に対する肝移植—肝移植後の再発HCV肝炎、急性拒絶反応の鑑別に FOXP3 染色は利用できるか?— 第38回日本肝臓学会西部会(米子) 2009. 12. 4-5
- 129) 日高匡章、江口 晋、高槻光寿、山之内孝彰、宮明寿光、市川辰樹、黒木 保、谷口 堅、田島義証、中尾一彦、兼松隆之 生体肝移植における HCV 治療後 SVR ドナーの選択 第38回日本肝臓学会西部会(米子) 2009. 12. 4-5
- 130) 兼松隆之、江口 晋、高槻光寿、山之内孝彰、日高匡章、曾山明彦 血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植 第23回日本エイズ学会学術集会(名古屋) 2009. 11. 26-28
- 131) Yoshida H. Interventional radiology for esophagogastric varices. A-PHPBA 2009.3.26.
- 132) Yoshida H, Mamada Y, Tani N, et al.

Simultaneous evaluation of portal hemodynamics and liver function by scintiphotosplenoportography in pediatric recipients of living-donor liver transplants. A-PHPBA 2009.3.26.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## II. 分担研究報告

# 日本病理学会の日本病理解剖輯報のデータベースに基づく 門脈血行異常症の実態解析

研究分担者 鹿毛 政義（久留米大学病理学教室教授）

## 研究要旨

特発性門脈圧亢進症 IPH の剖検症例の実態の解明を目的に、日本病理剖検輯報に登録されたIPH症例を対象に解析をおこなった。1982年から2007年いたる25年間の IPH 剖検例は327症例であった。年次別には、剖検総数は漸減し、IPH 剖検数は1995年以降、増加傾向を示した。IPH 剖検例の年代別頻度と男女の比率は、60歳代にピークがあり、40歳代以外は、どの年代も女性が優位を示した。食道静脈瘤は、各年次 IPH 症例の10～30%に合併が認められた。肝原発悪性腫瘍は、327症例中52例（15.8%）であり、その内訳は、肝細胞癌、胆管細胞癌、肝血管肉腫であり、肝細胞癌が44例（84.6%）と大部分を占めた。IPH の肝細胞癌合併例が予想以上に多く、今後これらの症例について、臨床病理学的に詳細な検討を行う必要がある。

## 共同研究者

緒方俊郎（久留米大学 外科学）

佐藤寿洋（久留米大学 外科学）

## A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症 IPH の成因は未だ明らかにされておらず、その自然史も比較的予後良好と見做されてきたが、十分に明らかにされてはいない。今回、IPH の剖検症例の実態を明らかにすることを目的に、日本病理剖検輯報に登録されたIPH症例の Data の解析を行った。

## B. 研究方法

IPH 剖検症例の解析は、日本病理剖検輯報（剖検輯報）の DATA BASE を利用した。

日本病理剖検輯報（剖検輯報）について説明する。剖検輯報は、日本病理学会（学会）の認定施設で行われた病理解剖症例を全てまとめた本で、1958

年から毎年出版されている。現在、認定施設は842施設である。認定施設は、毎年、1年間の剖検例のそれぞれについて、年齢、性、主な臨床診断と病理診断をフォーマット（約200字）に電子記入し、その data を学会の DATA BASE 管理センター提出している。管理センターは各施設の DATA を集約し、電子化された DATA BASE を構築している。この DATA BASE は、学会員、非会員問わず利用可能である。

今回、この DATA BASE からIPH 症例の抽出を管理センターに依頼し、IPH 剖検症例のプロファイルを明らかにした。

## C. 研究結果

1982年から2007年までの25年間の剖検輯報に登録された症例は、1,034,583例であり、その内 IPH は327例であった。

年次別、剖検総数と IPH 剖検数（図1）：年次別には、剖検総数は漸減し、IPH 剖検数は1995年以

降、増加傾向を示した。

IPH 剖検例の年代別頻度と男女の比率 (図2) : 60歳代に頻度のピークがあったが、30歳未満の若年例が11例あった。男女の比率は、40歳代で男性が優位を示した以外は、どの年代も女性が優位を示した。

#### IPH の合併症 :

1. 食道静脈瘤 (図3) : 各年次 IPH 剖検例の10~30%に食道静脈瘤の合併が認められた。年次別には、剖検例が増加した1995年以降、食道静脈瘤の合併例数も増えた。食道静脈瘤破裂の症例は、各年を通して顕著な変化はなかった。

2. 肝原発悪性腫瘍 (図4、5) : IPH の合併症の内、肝原発悪性腫瘍は、327症例中52例 (15.8%) であった、なお、全ての剖検症例の中では、肝原発悪性腫瘍症例は65,733例 (6.4%) であった。肝原発悪性腫瘍の内訳は、肝細胞癌、胆管細胞癌、肝血管肉腫であり、肝細胞癌が44例 (84.6%) と大部分を占めた。

3. 自己免疫疾患 (表1) : IPH 症例の自己免疫疾患の合併例は、22例 (7%) に認められた。合併した自己免疫疾患の中で、全身性紅斑性狼瘡 (SLE) が8例で、最も多かった。

4. その他の合併症 : 肝限局性結節性過形成 (FNH) の合併は、IPH 症例中5例 (1.4%) に認められた、門脈血栓症の合併は、22例 (7.7%) であった。但し、肝内外の門脈系における血栓形成の部位や血栓の性状は不明であった。

#### D. 考 察

本班会議の平成18年度の研究報告書では、全国疫学調査では IPH の患者数は850人で、5年間の経過で顕著な変化はみられないが、IPH の新患数は減少していると報告されている。今回の検討では、年次的には剖検総数は漸減する一方、IPH の剖検数は近年増加傾向がみられた。この理由は明らかでない。必ずしも IPH 患者の増加を意味するものではなく、IPH 症例が多かった世代が徐々に高齢化し、死亡例が増加しているからかもしれない。

今回の検討で興味深い点は、肝原発悪性腫瘍が、IPH 327症例中52例 (15.8%) にみられ、中でも肝細胞癌が主体をなしたことである。従来から、IPH に肝細胞癌が合併することは極めてまれとされ、本邦では、数例の報告をみるに過ぎない。今回の検討では、肝細胞癌合併 IPH 症例は44例あり、IPH 症例における合併頻度は13.4%であった。剖検されていない肝細胞癌合併IPH症例、すなわち剖検輯報に記載されていない症例もあると考えられるので、IPH の肝細胞癌合併例は、実際には、さらに多いと推測される。また、肝細胞癌合併頻度も今まで考えられていた程、低くない可能性がある。これら IPH に合併した肝細胞癌の成因の詳細は不明である。従来、B型肝炎やC型肝炎を罹患した症例とともに、ウイルス肝炎の関与のない症例が報告されている。今回の検討症例では、ウイルス肝炎の罹患の記載があった症例は44例中7例であった。残りの症例が、ウイルス肝炎に罹患していたか否かは不明である。IPH の自然史を理解する上で、IPH の肝細胞癌合併頻度を明確にすることは重要である。

#### E. 結 論

過去25年間の本邦の IPH 剖検症例のプロフィールを明らかにした。ただし、剖検輯報に記載された各々の症例の病理診断の内容は詳細ではなく、実態を深く解析することはできなかった。今後、今回の検討で予想以上に多かった IPH の肝細胞癌合併例について、各施設に協力を願い、症例ごとに臨床病理学的に詳細な検討を行う必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

International Consensus Group for  
Hepatocellular Neoplasia The

International Consensus Group for  
Hepatocellular Neoplasia. Pathologic  
Diagnosis of Early Hepatocellular  
Carcinoma:A Report of the International  
Consensus Group for Hepatocellular  
Neoplasia.  
Hepatology49(2), 658-664, 2009

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

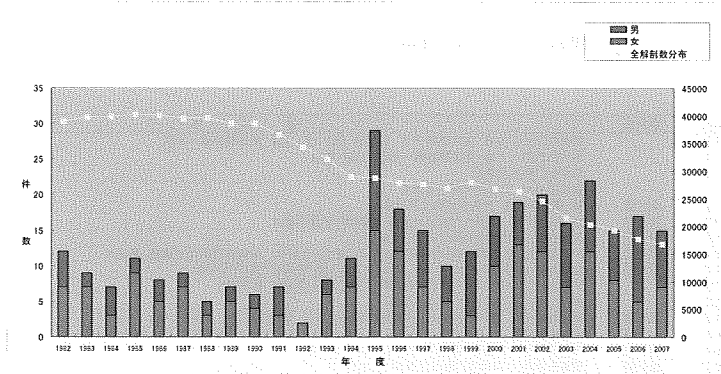


図1. IPHの男女別・剖検数の変化

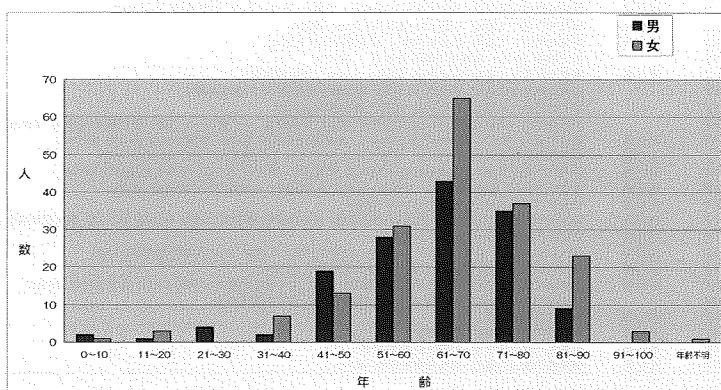


図2. IPH剖検例《男女年齢別頻度》

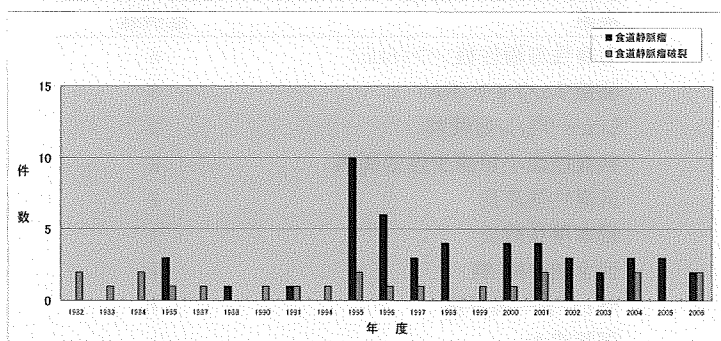


図3. 食道静脈瘤を併発したIPH症例数の年度別変化



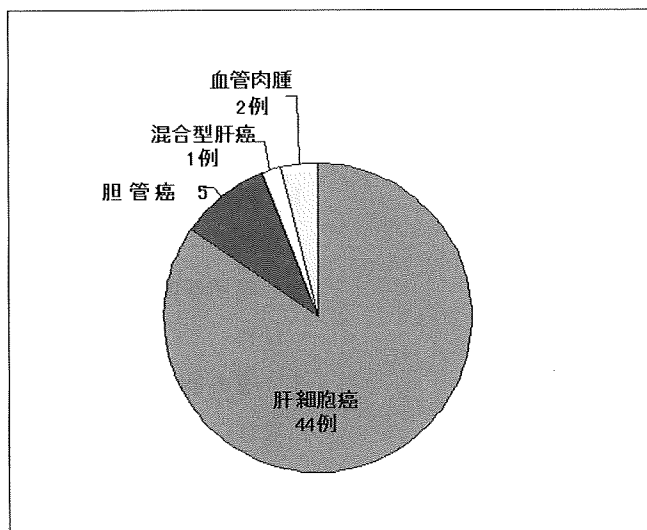


図4. IPH剖検例の肝原発悪性腫瘍の内訳

| 年度 | 性別   | 年齢 | 進行癌 | 診断名  |
|----|------|----|-----|--|
| 1  | 1982 | 女  | 62才 | 特発性門脈圧亢進 良性腫瘍・子宮・筋腫等 肺うつ血・水腫 食道静脈瘤一破裂                    |
| 2  | 1983 | 女  | 59才 | 特発性門脈圧亢進 食道静脈瘤一破裂 出血・失血                                  |
| 3  | 1993 | 男  | 45才 | 特発性門脈圧亢進症  |
| 4  | 1994 | 女  | g   | 慢性肝炎N 特発性門脈圧亢進症  |
| 5  | 1995 | 男  | 62才 | 進行癌 胃・腸管内出血 特発性門脈圧亢進症                                    |
| 6  | 1995 | 男  | 83才 | 進行癌 慢性C型肝炎 特発性門脈圧亢進症 萎縮腎・腎硬化症N                           |
| 7  | 1995 | 男  | 53才 | 進行癌 慢性肝炎N 特発性門脈圧亢進症 黄疸N                                  |
| 8  | 1995 | 男  | 68才 | 進行癌 門脈血栓症 食道静脈瘤破裂 気管支肺炎 慢性C型肝炎 特発性門脈圧亢進症 黄疸N             |
| 9  | 1995 | 男  | 57才 | 進行癌 静脈萎縮・静脈血栓症N 肺炎N 肺水腫・肺うつ血 特発性門脈圧亢進症                   |
| 10 | 1995 | 男  | 77才 | 進行癌 肝腫瘍 特発性門脈圧亢進症 萎縮腎・腎硬化症N 脾腫N 肺気腫N                     |
| 11 | 1997 | 女  | 72才 | 慢性C型肝炎 特発性門脈圧亢進症   |
| 12 | 1997 | 男  | 64才 | 進行癌 間質性肺炎N 慢性C型肝炎 特発性門脈圧亢進症 慢性肺炎(非アルコール性)                |
| 13 | 1998 | 男  | 76才 | 進行癌 慢性B型肝炎 特発性門脈圧亢進症 食道静脈瘤N 気管支肺炎 間質性肺炎N 粥状動脈硬化症 前立腺肥大   |
| 14 | 1999 | 男  | 29才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 脾腫N 脾梗塞 黄疸N 肥満                             |
| 15 | 1999 | 男  | 79才 | 進行癌 間質性肺炎N 特発性門脈圧亢進症 腹水貯留                                |
| 16 | 1999 | 男  | 44才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 食道静脈瘤破裂 脾腫N 腹水貯留 肺水腫・肺うつ血                  |
| 17 | 1999 | 男  | 70才 | 特発性門脈圧亢進症 胃・腸管内出血  |
| 18 | 2000 | 男  | 60才 | 進行癌 肺水腫・肺うつ血 糖尿病(DMN) 特発性門脈圧亢進症 脳梗塞N 心肥大N 脾梗塞            |
| 19 | 2001 | 女  | 75才 | 特発性門脈圧亢進症 門脈血栓症 肝細胞壊死 腹水貯留 肺炎N 心褐色萎縮・心筋変性                |
| 20 | 2001 | 女  | 91才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 敗血症N                                       |
| 21 | 2001 | 女  | 71才 | 特発性門脈圧亢進症  |
| 22 | 2002 | 男  | 52才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 凝固障害N(出血傾向) 胆嚢炎 気管支肺炎 副腎萎縮 腹水貯留            |
| 23 | 2002 | 男  | 67才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 心肥大N 糖尿病(DMN) 黄疸N                          |
| 24 | 2002 | 男  | 75才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 肺血管疾患N 凝固障害N(出血傾向)                         |
| 25 | 2003 | 男  | 75才 | 腹水貯留 胸水N 特発性門脈圧亢進症 心肥大N                                  |
| 26 | 2003 | 男  | 71才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 腹水貯留 黄疸N 出血N 2次性腎障害N                       |
| 27 | 2004 | 男  | 53才 | 特発性門脈圧亢進症 肺水腫・肺うつ血 粥状動脈硬化症 十二指腸潰瘍N                       |
| 28 | 2004 | 男  | 55才 | 特発性門脈圧亢進症 自然気胸・気胸N 粥状動脈硬化症                               |
| 29 | 2004 | 女  | 72才 | 特発性門脈圧亢進症 黄疸N 出血性素因 食道静脈瘤破裂 消化管びらん・壊死 急性肺炎・肺炎壊死 肺炎患N 肺水腫 |
| 30 | 2004 | 男  | 64才 | 進行癌 慢性肝炎N 黄疸N 特発性門脈圧亢進症 食道静脈瘤破裂 脾腫N 気管支肺炎N 肺水腫・肺うつ血      |
| 31 | 2004 | 男  | 77才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 肝性脳症 気管支肺炎 敗血症N 心筋梗塞(新・旧)N 糖尿病(DMN)        |
| 32 | 2004 | 女  | 79才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 食道静脈瘤N 肺出血・気道出血 肺虚脱・無気肺 肝内外胆道結石 胸水N        |
| 33 | 2004 | 男  | 60才 | 進行癌 慢性B型肝炎 慢性C型肝炎 アルコール性肝炎・脂肪肝 特発性門脈圧亢進症 黄疸N             |
| 34 | 2005 | 女  | 76才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 糖尿病(DMN) 胸水N                               |
| 35 | 2005 | 男  | 57才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 食道静脈瘤N 腹水貯留 糸球体障害(糖尿病DM性) 肺水腫・肺うつ血 粥状動脈硬化症 |
| 36 | 2006 | 男  | 57才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 急性尿細管壊死                                    |
| 37 | 2006 | 男  | 79才 | 進行癌 腹水貯留 成人呼吸切迫S(ARDS・DAD) 特発性門脈圧亢進症 糸球体障害(糖尿病DM性)       |
| 38 | 2006 | 男  | 74才 | 進行癌 腹腔内出血 特発性門脈圧亢進症 急性尿細管壊死 結核N                          |
| 39 | 2006 | 男  | 71才 | 進行癌 門脈血栓症 特発性門脈圧亢進症 胃・腸管内出血 成人呼吸切迫S(ARDS・DAD) 気管支肺炎 胸水N  |
| 40 | 2006 | 男  | 65才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 肺水腫・肺うつ血 気管支肺炎 急性尿細管壊死                     |
| 41 | 2007 | 女  | 84才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症  |
| 42 | 2007 | 男  | 70才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 腹水貯留                                       |
| 43 | 2007 | 男  | 77才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 陈旧性結核(呼吸器)                                 |
| 44 | 2007 | 女  | 71才 | 進行癌 特発性門脈圧亢進症 急性尿細管壊死 胸水N                                |

図5. 肝細胞癌合併症IPH症例の病理解剖診断一覧

| 疾患             | 症例数 |
|----------------|-----|
| 全身性紅斑性狼ソウ(SLE) | 8   |
| 関節リュウマチ(RA)    | 3   |
| シェーグレン症候群      | 3   |
| 特発性血小板減少性紫斑病   | 2   |
| 汎発性強皮症         | 2   |
| 橋本甲状腺炎         | 1   |
| 混合結合織病         | 1   |
| ウェジナー肉芽腫       | 1   |
| 膠原病N           | 1   |

表1. IPH剖検例の自己免疫疾患の合併

## IPH における抗血管内皮細胞抗体の出現

研究分担者 中沼 安二（金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学教授）

### 研究要旨

特発性門脈圧亢進症（IPH）では全身性硬化症（SSc）を合併することがあり、我々はこれまでにIPHとSScの病態の共通性に着目し、IPHの病態解明を試みてきた。SScでは患者血清中に抗血管内皮細胞抗体（anti-endothelial cell antibody, AECA）が存在し、病態形成に関与していることが報告されている。今回、IPH患者血清におけるAECAの存在の有無を予備的に検討した。培養血管内皮細胞（human dermal microvascular endothelial cell, HMVEC）を用い、患者希釈血清を1次抗体とした間接酵素抗体法によるAECAの検出を試みた。HMVECの染色強度は0（陰性～弱陽性）、1+（中等度陽性）、2+（強陽性）の3段階で評価した。IPH患者血清（n=33）を用いた場合、HMVECの染色強度は2+が6例、1+が4例、0が23例であった。対照としたウイルス性肝炎／肝硬変患者血清（n=19）では1+が2例、0が17例、健常人血清（n=16）では2+が1例、0が15例であった。陽性率はIPHで高い傾向にあったが、IPHと対照群との間に統計学的有意差はなかった。今回の方法は必ずしもAECAを検出しているとは限らないが、IPH患者血清中に血管内皮細胞に存在する何らかの抗原に対する抗体が、ウイルス性肝炎／肝硬変患者や健常人と比較してより高い頻度（あるいは高力価）で存在する可能性が示唆された。IPHとして総称される症候群の中にAECAが病態形成、特に portal venopathy に関与している一群があるかも知れない。

### 共同研究者

佐藤保則（金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学）

### A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症（IPH）は全身性硬化症（SSc）を合併することがあり、我々はIPHとSScの病態の共通性に着目しIPHの病態解明を試みてきた（1、2）。SScの皮膚線維化には、血管内皮細胞の筋線維芽細胞様細胞への形質変換（endothelial to mesenchymal transition, EndMT）に基づく細胞外マトリックス産生が関与していることが報告されているが（3）、これまでに我々は、IPHにおける肝内末梢門脈枝の硬化・潰れにも、門脈血管内皮細胞の筋線維芽細胞様細胞への形質変換（EndMT）

が関与している可能性があることを示した（4）。

SScでは15-84%の患者血清中に抗血管内皮細胞抗体（anti-endothelial cell antibody、AECA）が存在することが報告されている（5）。AECAはSScのほか、全身性エリテマトーデス（15-84%）などの自己免疫疾患や、高安動脈炎（95%）、川崎病（65%）などの原発性血管炎に高率に認められる自己抗体であり、健常人にも高率に存在するとされている（5、6）。AECAの臨床的意義に関しては不明な点が多いが、SScでは患者血清を培養血管内皮細胞に作用させると血管内皮細胞にアポトーシスが誘導され、さらにcollagen生合成に関与するfibrillin-1の発現が亢進することが報告されている（7）。

今回、IPH患者血清におけるAECAの存在の有無（もしくはその出現頻度）を予備的に検討した。

## B. 研究方法

対象とした IPH 患者血清は33症例。コントロールとしてウイルス性肝炎／肝硬変患者血清 (n=19)、健常人血清 (n=16) を使用した。培養血管内皮細胞 (human dermal microvascular endothelial cell, HMVEC) を用い、間接酵素抗体法による AECA の検出を試みた。HMVEC をパラフィン包埋したセルブロックからパラフィン切片を作製後、患者血清 (50倍希釈) を1次抗体として反応させた。2次抗体として HRP 標識抗ヒト IgG 抗体を反応させ、ジアミノベンチジンで発色した。発色強度を0 (陰性～弱陽性)、1+ (中等度陽性)、2+ (強陽性) の3段階で評価した。統計学的解析は Mann-Whitney U-test によった。

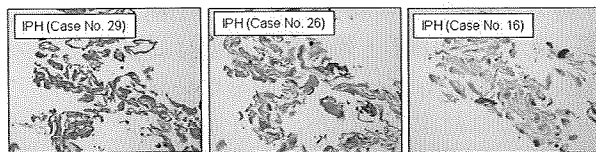


図1. IPH患者希釈血清を1次抗体とした免疫染色結果

## C. 研究結果

IPH患者血清 (n=33) を用いた場合、HMVEC は症例により様々な程度に染色された。染色例を図1に示す。HMVEC の染色強度を半定量的に評価した結果、2+が6例、1+が4例、0が23例であった。ウイルス性肝炎／肝硬変患者血清 (n=19) では1+が2例、0が17例、健常人血清 (n=16) では2+が1例、0が15例であった。陽性率はIPHで高い傾向にあったが、統計学的検討の結果、IPHとウイルス性肝炎／肝硬変の2群間では $p=0.0792$ 、IPHと健常人の2群間では $p=0.0718$ であり、統計学的有意差はなかった (図2)。

## D. 考 察

AECA の対応抗原は多様であり、現在まで対応

抗原が分かっていないものも多く、その臨床的意義は不明な点が多い。すなわち、AECA が血管内皮細胞に対して細胞障害性を有するか否か、個々の対応抗原蛋白が内皮細胞に特異的か否かなど、今後検討すべき点が多く残されている。

AECA の測定方法に関しては培養血管内皮細胞を用いた測定方法が一般的であり、indirect immunofluorescence や cell-based ELISA、flow cytometry analysis、radio-immunoassayなどの方法があるが、測定に使用する培養血管内皮細胞の種類 (ヒト臍帯静脈内皮細胞 [HUVEC]、ヒト微小血管内皮細胞 [HMVEC] など) により異なった結果が出るとされている (5)。

今回、HMVEC を用い、患者希釈血清を1次抗体とした間接酵素抗体法により IPH 患者血清中の AECA の存在の有無を検討した。その結果、IPH ではウイルス性肝炎／肝硬変や健常人より高い頻度で血清中に AECA が存在する可能性を示唆する結果を得た。対照群との間に統計学的有意差はなかったが、IPH には血管内皮細胞の何らかの抗原に反応する抗体が血清中に存在する症例があることが示された。

この結果をIPHの病態と関連づけた場合、IPHでみられる肝内末梢門脈枝の硬化・潰れにこれらの抗体が関与している可能性も考えられる。今後、IPH患者血清を培養血管内皮細胞に作用させた際のアポトーシスの誘導や線維化関連分子の発現動態を中心に検討を行いたい。

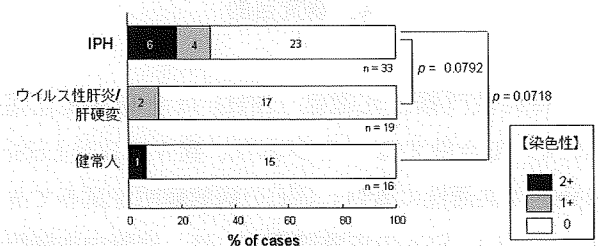


図2. 免疫染色の半定量的評価結果

## E. 結 論

今回は予備的なスクリーニング結果であり、必ずしも AECA を検出しているとは限らないが、IPH 患者血清中には血管内皮細胞に存在する何らかの抗

原に対する抗体が、ウイルス性肝炎／肝硬変患者や健常人と比較してより高い頻度（あるいは高力価）で存在する可能性が示唆された。IPHは単一の疾患ではなくあくまで症候群と考えられるが、その症候群の中に AECA が病態形成、特にportal venopathy に関与している一群があるかも知れない。

## F. 文 献

- 1) Tsuneyama K, Nakanuma Y et al. Overlap of idiopathic portal hypertension and scleroderma: report of two autopsy cases and a review of literature. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:217-23.
- 2) Nakanuma Y et al. Pathology and pathogenesis of portal venopathy in idiopathic portal hypertension: Hints from systemic sclerosis. Hepatol Res 2009;39:1023-31.
- 3) Chaundhuri V et al. Inflammatory cytokines induce the transformation of human dermal microvascular endothelial cells into myofibroblasts: a potential role in skin fibrogenesis. J Cutan Pathol 2007;34:146-53.
- 4) Kitao A et al. Endothelial to mesenchymal transition via transforming growth factor-beta1/Smad activation is associated with portal venous stenosis in idiopathic portal hypertension. Am J Pathol 2009;175:616-26.
- 5) Tobon GJ et al. Are autoantibodies triggering endothelial cell apoptosis really pathogenic?. Autoimmun Rev 2009;8:605-10.
- 6) Servettaz A et al. Natural anti-endothelial cell antibodies. Autoimmun Rev 2008;7:426-30.
- 7) Ahmed SS et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing

anti-endothelial cell antibodies. Arthritis Rheum 2006;54:2250-62.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakanuma Y, Sato Y, Kitao A. Pathology and pathogenesis of portal venopathy in idiopathic portal hypertension: Hints from systemic sclerosis. Hepatol Res 2009;39:1023-31.
- 2) Kitao A, Sato Y, Kitamura S, Harada K, Sasaki M, Morikawa H, Shiomi S, Honda M, Matsui O, Nakanuma Y. Endothelial to mesenchymal transition via transforming growth factor-beta1/Smad activation is associated with portal venous stenosis in idiopathic portal hypertension. Am J Pathol 2009;175:616-26.

### 2. 学会発表

- 1) 北尾梓、佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、松井修、中沼安二. 特発性門脈圧亢進症（IPH）における TGF- $\beta$  アンタゴニスト BMP 7 の発現とその役割。第45回日本肝臓学会総会、2009年6月、神戸。

### 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 特発性門脈圧亢進症と免疫異常

研究分担者 馬場 俊之（昭和大学内科学講座消化器内科学部門講師）

### 研究要旨

特発性門脈圧亢進症（IPH）の病因には免疫異常の関与が推測されている。IPH では肝および脾組織内、末梢血において制御性T細胞（Treg）が減少しており、免疫亢進状態が惹起されている可能性がある。引き続き多数例における検討を加え、研究を進めていく予定である。

### A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症（IPH）では自己免疫疾患の合併（12%）、自己抗体陽性（40%）、高ガンマグロブリン血症（26%）などが高頻度に認められ、免疫異常の関与が推測されている。また免疫の調節機構にはヘルパーT細胞（Th）1、Th2、制御性T細胞（Treg）、Th17などが複雑に関与しているが、IPHでは相対的にTh1優位と報告されている。

これまでの検討では、IPHにおける肝浸潤単核球中のTregの割合は、自己免疫性肝炎（AIH）、C型慢性肝疾患（HCV-CLD）、転移性肝腫瘍の非病変部肝組織（control）よりも低く、殆ど認められなかった。また脾組織内単核球中のTregは、腓粘液性嚢胞腺腫の非病変部脾組織（control）では少数認められたが、IPHでは殆ど認められなかった。現在、Tregの減少とIPHの病因について検討を進めている。

### B. 研究方法

- ①末梢血中のTreg（FoxP3陽性細胞）の頻度：PBMC中のCD4<sup>+</sup>/FoxP3<sup>+</sup>細胞をFACSで解析した。
- ②Th1/Th2バランス：PBMC（2×10<sup>5</sup>細胞）をPHA

で刺激し、IFN- $\gamma$ とIL-4産生細胞をELISPOT法で解析した。Th1/Th2バランスの指標は、IFN- $\gamma$  spots/IL-4 spotsとした。

- ③血清IL-17濃度：血清IL-17濃度をELISAで測定し、末梢血中のTregの頻度との関連を調べた。

（倫理面への配慮）検体提供者に対し十分な説明を行い、文書にて同意を得る。

### C. 研究結果

- ①末梢血中のTregの頻度

平均値（最小値-最大値）を示す。AIH（2例）：1.3（1.2-1.5）%、HCV-CLD（12例）：3.8（1.6-6.7）%、アルコール性肝障害（ALD）（7例）：2.7（0.4-6.4）%、IPH（3例）：2.0（1.6-2.3）%、健常者（HD）（6例）：2.1（0.5-4.0）%であった。症例が少なく統計学的解析は行っていないが、HDと比較し、AIHとIPHでは低く、HCV-CLDでは高かった。

- ②Th1/Th2バランス（IFN- $\gamma$  spots/IL-4 spots）

平均値（最小値-最大値）を示す。AIH（2例）：16.6（10.0-23.1）、HCV-CLD（14例）：22.7（1.5-75.7）、ALD（6例）：56.4（5.3-137.6）、IPH（3例）：32.2（3.7-88.0）、HD（15例）：14.7（1.8-107.0）であった。症例が少なく統計

学的解析は行っていないが、HDに比較し、AIH、HCV-CLD、ALD、IPHいずれも高く、一定の傾向は認められなかった。

### ③血清 IL-17濃度と末梢血中の Treg の頻度

IL-17産生あり (AIH: 0例、HCV-CLD: 2例、ALD: 3例、IPH: 1例、PBC: 1例、HD: 1例) : 11.3%、IL-17産生なし (AIH: 1例、HCV-CLD: 6例、ALD: 6例、IPH: 1例、PBC: 1例、HD: 3例) : 14.5%であり、有意差は認められなかった ( $p=0.3172$ )。

## D. 考 察

IPHでは末梢血、肝組織、脾組織において Treg の頻度が低かった。特に各種肝疾患における末梢血中の Treg の頻度は、これまでの報告に一致していた。しかし、Treg の動態を反映するような、免疫状態の異常は見いだせなかった。

IPHの肝組織では、各種肝疾患、controlと比較し、Tregの頻度が低かったが、IPHは壊死、炎症反応を背景する肝疾患とは異なることから、Tregの頻度から病因を推測して良いのか検討が必要である。

引き続き検討を進めるが、今後の課題として、PD-1/PD-L1、Th17 関連サイトカインについて検

討する予定である。

## E. 結 論

IPHの病因として免疫異常と Treg との関連について検討中である。肝臓、脾臓、末梢血の Treg の減少が免疫の調節機構へどのように影響しているのか、特に末梢血の多数例における検討を加え、研究を進めていく予定である。

## F. 健康危険状態

なし。

## G. 研究発表

なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

## IPH 肝組織特異タンパクのネットワーク解析

研究分担者 塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科核医学教授）

### 研究要旨

IPH 病態解明のため質量分析による臨床プロテオーム解析を導入し、IPH 肝臓における特異的蛋白の検索と IPH 肝臓における蛋白ネットワークの解析を行った。IPH 肝臓において66% confidenceで発現が同定された蛋白数は73であった。IPH 肝臓において collagen type I、fructose-1, 6-bisphosphatase 1、diazepam binding inhibitor が高発現していた。ネットワーク解析において、heat shock protein の発現が注目された。

### 共同研究者

森川浩安（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵内科）

田守昭博（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵内科）

川村悦史（大阪市立大学大学院医学研究科核医学）

### A. 研究目的

我々は、以前より特発性門脈圧亢進症（IPH）検体の収集、保存を行ってきた。また、その IPH 検体を用いて、IPH に特異的に発現する遺伝子、蛋白の解析を行ってきた。Atlas cDNA expression macroarray を用いた解析では、Connective tissue growth factor (CTGF) に注目し、CTGF がC型肝疾患において線維化ステージに相関して発現していること、IPH 症例において異常高値に発現している群が存在することが確認された。また、mRNA レベルでの発現を IPH 肝組織中に確認した (1)。さらに IPH 血清での原発性胆汁性肝硬変と比較したプロテインチップを用いた検索では CXCL4、CXCL7 が認められた (2)。今回、平成20年度に引き続いて臨床プロテオーム解析を継続し、IPH 肝臓における特異的蛋白を解析した。

### B. 研究方法

IPH 症例の肝臓6検体と他疾患治療時摘出正常肝3検体を用いた。臨床プロテオーム解析は、QSTAR Elite LC-Ms/Ms system を用いた。Tissue Protein Extraction Reagent を使用し、各肝臓組織からタンパク質を抽出した。IPH 群では各症例16  $\mu$ g に調整し、正常肝群では各症例32  $\mu$ g に調整した。前年度は各症例において標識を行ったが、今回は IPH 群と正常肝群別に混合し、総量を各96  $\mu$ g とし、両群を iTRAQ<sup>®</sup> 試薬を用いて標識した。QSTAR<sup>®</sup> Elite Hybrid LC/MS/MS System にて測定は3回行い、2回以上検出された蛋白のみリストアップした。得られた測定結果を Ingenuity Pathways Analysis (INGENUITY<sup>®</sup> SYSTEMS) を用いてネットワーク解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪市立大学倫理委員会の承認を受け、同意を得た検体のみを使用し蛋白分析のみを行った。

### C. 研究結果

66% confidence で発現が同定された蛋白数は73で

あった。有意差をもって、IPH群で発現が高かった蛋白数は49で発現が抑制されていた蛋白数は2であった。下記の表に高発現していた蛋白を示す。

**IPHにおける高発現する上位10遺伝子**

| Symbol | Entrez Gene Name                                       | Fold changes (v.s. Non-IPH) | Location            |
|--------|--|-----------------------------|---------------------|
| COL1A2 | collagen, type I, alpha 2                              | 9.4                         | Extracellular Space |
| FBP1   | fructose-1,6-bisphosphatase 1                          | 7.8                         | Cytoplasm           |
| DBI    | diazepam binding inhibitor                             | 7.4                         | Cytoplasm           |
| COL1A1 | collagen, type I, alpha 1                              | 7.2                         | Extracellular Space |
| FABP1  | fatty acid binding protein 1, liver                    | 6.5                         | Cytoplasm           |
| GSTA3  | glutathione S-transferase alpha 3 betaine-homocysteine | 6.5                         | Cytoplasm           |
| BHMT   | methyltransferase                                      | 6.5                         | Cytoplasm           |
| DDT    | D-dopachrome tautomerase                               | 6.1                         | Cytoplasm           |
| ACY1   | aminoacylase 1   | 4.8                         | Cytoplasm           |
| PSAP   | prosaposin   | 4.3                         | Extracellular Space |

ネットワーク解析では Developmental disorder, tumor morphology 系のネットワークと Drug metabolism, lipid metabolism 系の2つのネットワークが指摘された。(図1、図2)

**D. 考 察**

前年度のIPH 肝臓における高発現蛋白とそのネットワーク解析では脂肪酸代謝や細胞骨格に関与する蛋白が注目された。前年度の各症例を標識して、それぞれの発現状況を比較する手法を今年度は採ら

ず、各症例の抽出蛋白量を調整し、IPH 群とコントロール群に分け、混合したものを標識し2群にて比較検討した。

IPH 群に高発現していた蛋白として、collagen-type-I, fructose-1-6-bisphosphatase 1, diazepam binding inhibitor, fatty acid binding protein 1等が分かった。collagen type 1は線維性コラーゲンの主成分であり、IPHにおいても線維増生の亢進が起きていることが示唆された。fructose 1-6 bisphosphatase 1は尿細管障害時に認められることが報告されており、肝臓での発現も確認されているが、意義については明確ではない。diazepam binding inhibitorはacyl-CoA transporterであり、fatty acid binding protein 1とともに昨年度に報告した脂肪酸代謝に関連する蛋白であった(3)。

ネットワーク解析では2個のネットワークが指摘され、Developmental disorder, tumor morphology 系と Drug metabolism, lipid metabolism 系であった。ネットワーク解析では Developmental disorder, tumor morphology 系において、heat shock protein (HSP) が注目された。HSPはAtlas cDNA expression macroarrayを用いた遺伝子レベルの解析においても発現が認められていた。今後、IPH各症例における肝組織、血清でのHSP発現の確認を検討したい。

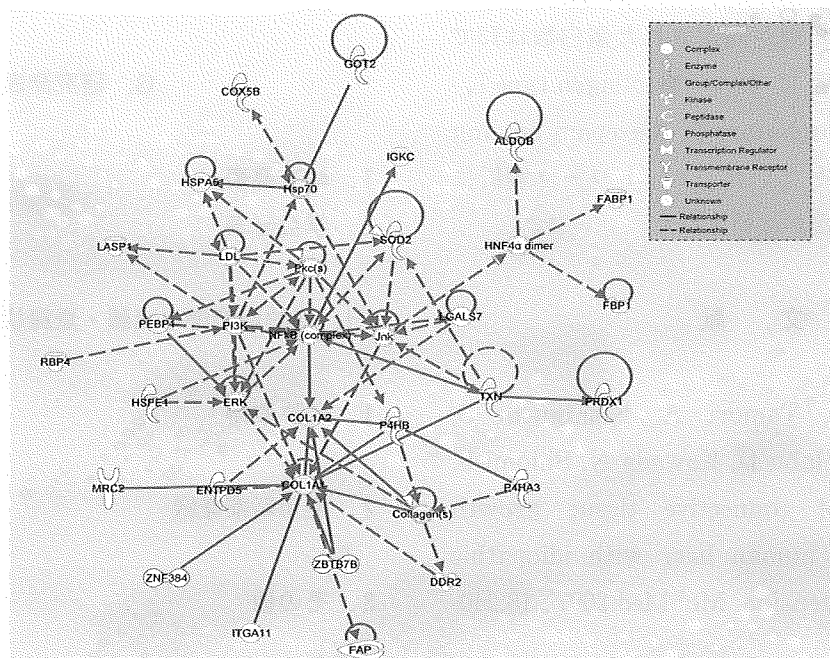


図1. Network 1. Developmental disorder, tumor morphology



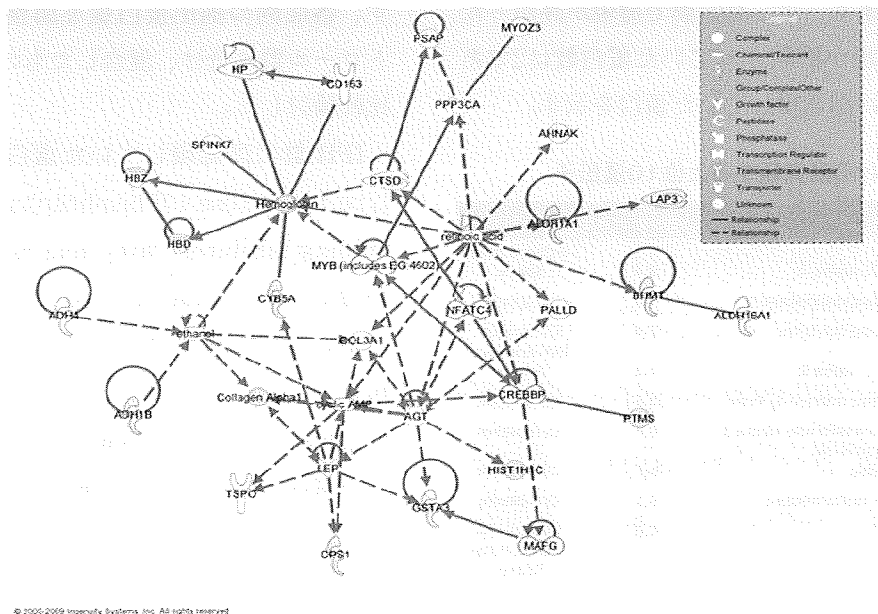


図2. Network 2. Drugmetabolism, lipid metabolism

他のネットワークが lipid metabolism 系であること、高発現蛋白として acyl-CoA 関連蛋白が指摘されていることから、現在までの報告になかった脂肪酸代謝の IPH の関連が示唆された。

### E. 結 論

IPH 肝臓における特異的蛋白の検索と IPH 肝臓における蛋白発現ネットワークの解析を臨床プロテオーム解析を導入して行った。IPH 肝臓において 66% confidence で発現が同定された蛋白数は73であった。IPH 肝臓において collagen type I、fructose-1,6-bisphosphatase 1、diazepam binding inhibitor が高発現していた。ネットワーク解析において、HSP の発現が注目された。

### 文 献

- 1) Morikawa H, Tamori A, Nishiguchi S, Enomoto M, Habu D, Kawada N, Shiomi S. Expression of connective tissue growth factor in the human liver with idiopathic portal hyper- tension. Mol Med 2007 ; 13:240-245.
- 2) 塩見 進、森川浩安、西口修平、他：特発性門

脈圧亢進症の遺伝子に関する研究。厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成15年度研究報告書2004：5-8.

- 3) 塩見 進、他：質量分析を用いた IPH 肝組織特異タンパクの解析。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成20年度研究報告書 2009：74-76.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

# 門脈圧亢進症における血液凝固関連因子の検討 — 門脈血栓との関連について

研究分担者 松谷 正一（千葉県立保健医療大学教授）

## 研究要旨

門脈血行異常症では門脈血栓の形成が高率であり臨床病態に深く関わる。本研究では門脈血栓形成の背景にある血液凝固不活化機構の異常について検討を行った。門脈圧亢進症では肝機能異常に依存して抗凝固因子である血漿アンチトロンビンⅢやプロテインCの活性が低下していた。病因別には肝外門脈閉塞症では特発性門脈圧亢進症にくらべてこれらの異常が乏しく肝硬変症では低下が最も顕著であった。抗凝固因子異常と門脈血栓との関連は門脈圧亢進症の病因による相違がみられ、肝硬変症では抗凝固因子低下例で血栓合併が高率であったが、特発性門脈圧亢進症では血栓の合併が抗凝固因子低下例から正常例まで幅広く分布していた。特発性門脈圧亢進症では抗凝固因子の異常に加えて血管壁や血流の異常など血行動態因子も門脈血栓の成因として重要と考えられた。

## A. 研究目的

門脈圧亢進症では門脈血栓の合併が病態や予後に深く関わっている<sup>1,2</sup>。特に特発性門脈圧亢進症などの門脈血行異常症では門脈血栓が高率に伴うことが知られている<sup>3</sup>。しかし門脈圧亢進症で門脈にのみ血栓を生じる成因については不明な点が少なくない。門脈圧亢進症では脾機能亢進症による血小板の減少や肝機能異常による凝固因子低下をきたすことから、通常は血栓ができにくいことが想定される。そのため門脈血栓の背景として抗凝固因子や線溶系の異常による過凝固状態についての検討を要するものと考えられる。そこで本研究では門脈圧亢進症におけるアンチトロンビンⅢやプロテインCなど血液凝固抑制因子の臨床病態と門脈血栓との関連について検討を行った。

## B. 研究方法

静脈瘤を伴った門脈圧亢進症90例を対象とした。

門脈圧亢進症の原因疾患としては肝硬変（LC）62例、特発性門脈圧亢進症（IPH）20例、肝外門脈閉塞症（EHO）8例であった。超音波ならびに超音波ドプラを用いた検討ではLCで9例（14.5%）、IPHで11例（55.0%）に門脈血栓が合併していた。なおEHOの成因として2例では広範囲な門脈血栓からの移行例であった。これら2例も含めてEHO症例では経過中の新たな血栓の合併はみられていない。血液中の抗凝固因子としては血漿アンチトロンビンⅢ活性（クロモレイトATⅢ（C）Ⅱ、三菱化学メディエンス、正常値：82-132%）、プロテインC活性（エルピアエースPCⅡ、三菱化学メディエンス、正常値：60-150%）について測定した。平均値の差の検定にはKruskal-Wallis検定、Mann-Whitney U検定、相関の検定には単回帰分析（Pearson）を用いた。

## C. 研究結果

### 1. 血液中の抗凝固因子の検討

#### A. 血漿アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）活性

ATⅢ活性はLC例でIPH例、EHO例に比べて低下がめだち、活性値60%以下の高度な低下がLCでは20例(32.3%)とIPH(1例、5%)に比べて高頻度であった(図1)。またIPHでの低下例8例中4例ならびにEHOでの低下例1例は活性値70%以上の軽度低下例であった。

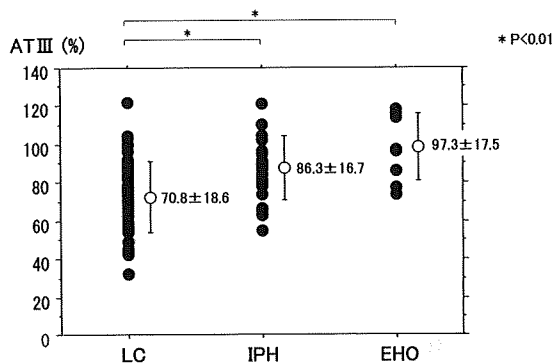


図1 門脈圧亢進症における血漿アンチトロンビンⅢ活性

### B. プロテインC活性(PC活性)

PC活性値はLC群でEHO群にくらべて有意の低下がみられた(図2)。低下例(正常値以下)の頻度はLCで45例(72.6%)と高率であったが、IPHにおいても10例(50.0%)とATⅢ活性に比べて低下例が増加した。EHOでの低下例は2例(25.0%)であった。

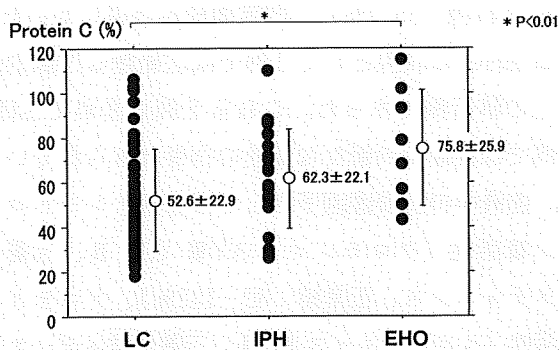


図2 門脈圧亢進症における血漿プロテインC活性

### C. ATⅢ活性値とPC活性値の関連

門脈圧亢進症におけるATⅢとPC活性値の間には正の相関がみられた(図3)。また原因疾患別にも同様の所見であった。

### 2. 肝機能と血漿ATⅢ活性とPC活性

ATⅢ活性値とPC活性値は、ともに血清アルブミン値、プロトロンビン時間との間に正の相関が、

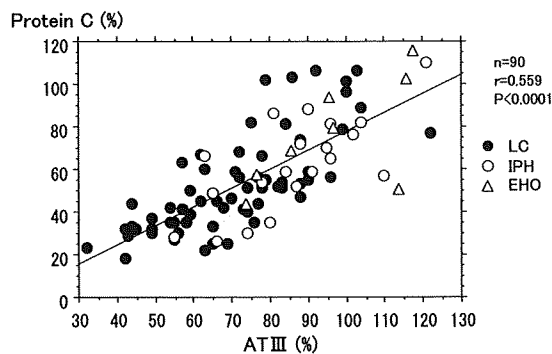


図3 血漿アンチトロンビンⅢ活性とプロテインC活性の関連

血清総ビリルビン値との間に負の相関がみられた。またATⅢ活性値、PC活性値ともアルブミン値との間に最も高い相関係数を示した(図4、5)。またこれらは原因疾患別にも同様であった。

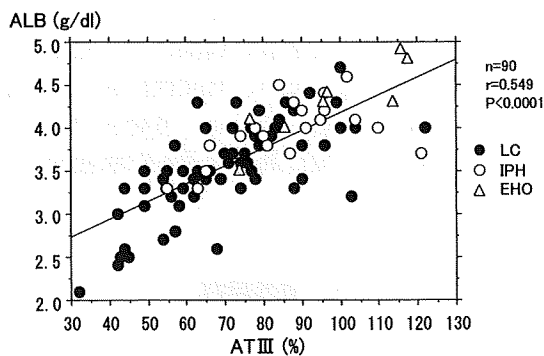


図4 血清アルブミン値と血漿アンチトロンビンⅢ活性

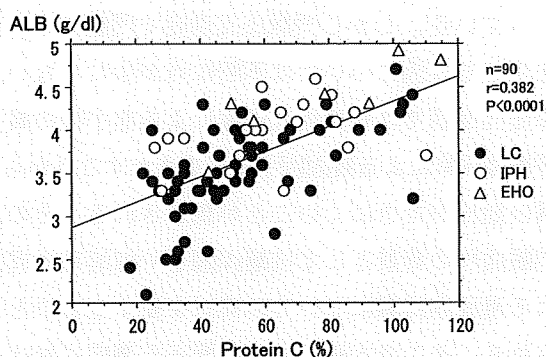


図5 血清アルブミン値と血漿プロテインC活性

### 3. 血漿中の抗凝固因子活性と門脈血栓との関連

門脈血栓と血漿抗凝固因子活性との関連については原因疾患により差がみられ、LC例ではATⅢ活性値、PC活性値ともに門脈血栓例で低下していたがIPH例では血栓の有無での差はみられなかった(図6-9)。

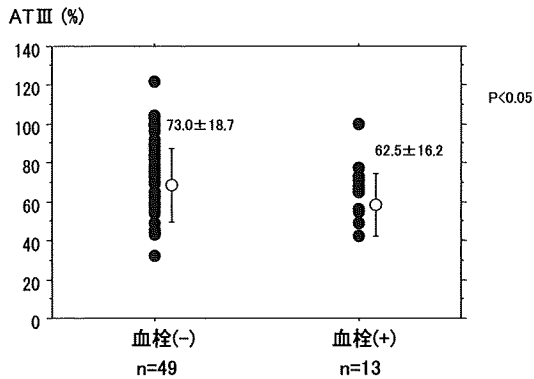


図6 肝硬変症における門脈血栓と血漿ATIII活性

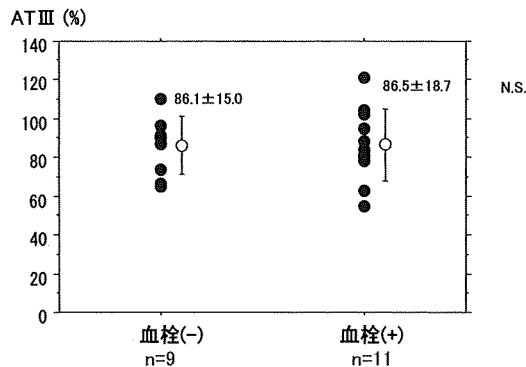


図7 IPHにおける門脈血栓と血漿ATIII活性

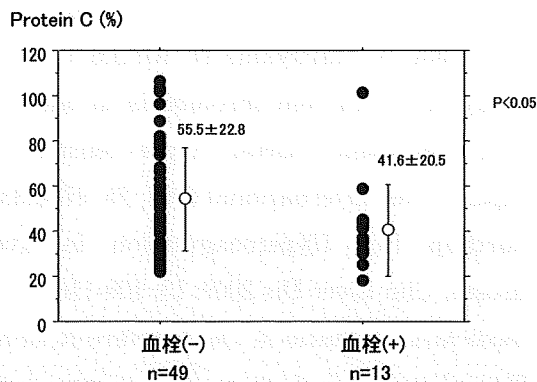


図8 肝硬変症における門脈血栓と血漿プロテインC活性

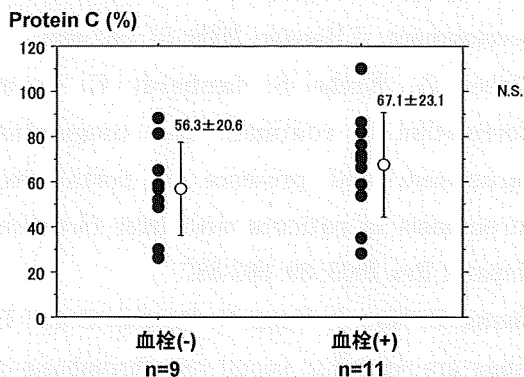


図9 IPHにおける門脈血栓と血漿プロテインC活性

また ATIII 活性値、PC 活性値の両者の関連から血栓の有無をみると、LC では両活性値ともに低値の領域に血栓例の大部分が分布していたが、IPH では低活性値の領域のみならず正常域にも同様に血栓例が分布していた (図10、11)。

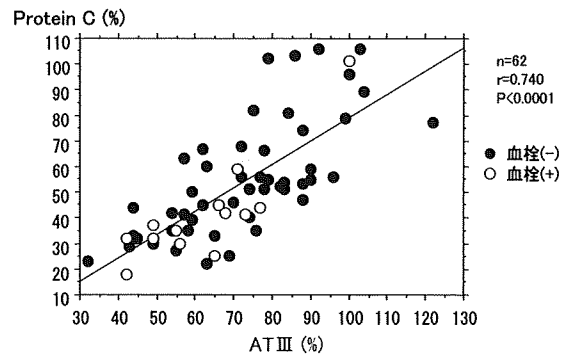


図10 肝硬変症における門脈血栓と抗凝固因子活性との関連

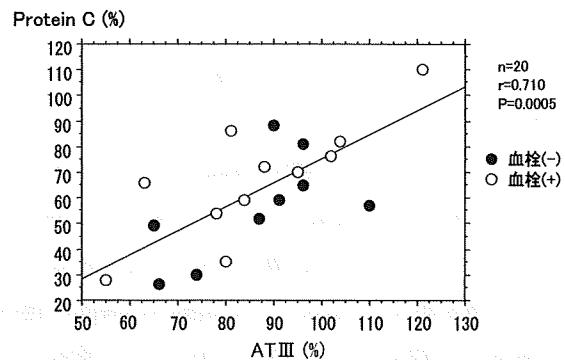


図11 IPHにおける門脈血栓と抗凝固因子活性との関連

#### D. 考 察

門脈血行異常症では門脈血栓が高率に合併し、発症から病態の進展まで本症の病態形成に深く関わっている<sup>3</sup>。しかし門脈血行異常症としての特発性門脈圧亢進症 (IPH)、肝外門脈閉塞症 (EHO) あるいは門脈圧亢進症の主要な原因疾患である肝硬変症 (LC) では脾機能亢進症に伴う血小板減少や肝機能異常に関連して血液中の凝固因子が減少しやすいことから通常は血栓ができにくい要因が存在していることが多い。ここで血栓症の成因として最近では遺伝子変異など様々な原因の血液凝固不活化機構異常により過凝固状態を生じることが報告されており門脈血栓においてもその成因として注目されている<sup>4,8</sup>。そこで本研究では血液凝固不活化機構にお