

る主要な因子である血液中のアンチトロンビンⅢ (ATⅢ) とプロテインC (PC) について門脈血行異常症における門脈血栓形成との関連で検討を行ったところ、門脈圧亢進症では原因疾患によりATⅢならびにPC活性値の変化は異なっており、LCやIPHでは低値から正常域まで幅広い範囲の活性値を示したがEHOでは大部分が正常域であった。またLCとIPHでは、特にLC例での低値が目立った。ATⅢとPCは、ほぼ同様の変化を示したが、IPH例ではATⅢに比べてPC低下例がやや多くみられた。門脈圧亢進症におけるこのようなATⅢやPCの変化は肝機能、とくに肝細胞での蛋白合成能との関連が明瞭であったことから、原因疾患の肝重症度に依存して変化していくものと考えられた。非硬変性の門脈血行異常症のなかでもIPHとEHOは共に門脈血栓とのかかわりが深い疾患であるがIPHでは長期経過のなかで肝機能の低下をきたしATⅢやPCの低下をきたしていくものと考えられる。しかしEHOでは門脈の海綿状変化が発達して安定すると肝機能も長期にわたって保たれる例が多くみられることから、ATⅢやPCの先天的な欠損症による例を除くとEHOでは血液中の凝固関連因子の異常は比較的乏しいのではないかと推定された。またこのような長期経過における肝機能変化の相違は両者における肝の血行異常の差を反映し、IPHにおける、より複雑な肝血行動態を示しているものとも考えられた。ATⅢやPCの変化と門脈血栓との関連についても門脈圧亢進症の原因疾患による相違がみられ、LCでは血栓合併例のほとんどがATⅢやPCがともに低値の領域に分布していたのに対し、IPHでは血栓例が低値から正常域まで幅広い領域に分布しており、両者における血栓形成の背景の差を表すものとも考えられた。血栓の形成には血液凝固関連物質の異常に加えて、血流の緩徐化や乱れ、血管内皮細胞などの血管壁の変化が大きく関与する。IPHでは門脈圧亢進がLCに比べて長期に持続することからも門脈圧の上昇や血流増加に伴う血管壁へのストレス増加が血栓形成の誘因になりうるものと考えられる。このようにIPHでの門脈血栓の成因としては血液中の抗凝固因子の異常に

加えて血管壁の病変や血流の異常など血行動態因子についても考慮していくことが重要と考えられた。

E. 結 論

血液中の抗凝固因子の低下は門脈圧亢進症における門脈血栓形成の成因として重要であった。しかし抗凝固因子の異常は門脈圧亢進症の病因によっても異なり、門脈血栓の形成には門脈血行異常症の病因ごとに異なる背景をもつことが推察された。

F. 参考文献

- 1) Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:881-894
- 2) Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374
- 3) Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hyper-tension in Japan. *Liver International* 2005; 25: 978-983
- 4) Northup PG. Hypercoagulation in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 109-116.
- 5) Zocco MA, Di Stasio E, De Cistofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51: 682-689
- 6) Weber A, Krebs S, Lenhardt C, et al. Correlation of routinely used coagulation parameters and presence of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2009; 39: 882-887.
- 7) Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis on patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol*

Hepatol 2009; 10.1111/j.1440-1746. 2009. 05921. x

- 8) Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Ann Surg 2010; 25: 76-83

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松谷正一：腸管内容と静脈瘤血流。日本門脈圧亢進症学会雑誌 2008；14：340-341
- 2) 松谷正一：門脈圧亢進症と側副血行路。超音波医学 2009；36：319-327
- 3) Huet PM, Vincent C, Deslauriers J, Cote J, Fenyves D, Matsutani S, Boileau R, Kerckvoorde JH, Portal hypertension in primary biliary cirrhosis (PBC): A reversible condition? Yes, but not in all UDCA treated patients. Hepatology Research 2009; 39: 1032-1038
- 4) Okugawa H, Maruyama H, Kobayshi S, Yoshizumi H, Matsutani S, Yokosuka O. Therapeutic effect of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices in relation to haemodynamics in the short gastric vein. British Journal of Radiology 2009; 82: 930-935

2. 学会発表

- 1) Matsutani S, Fukuzawa T, Mizumoto H,

Suzuki Y Sonographic assessment of early porta lhypertension in patients with compensated chronic liver diseases. Annual Convention of American Institute of Ultrasound in Medicine 2009年4月 ニューヨーク

- 2) Matsutani S, Fukuzawa T, Mizumoto H, Suzuki Y Assessment of early phase portal hypertension with ultrasonography in compensated chronic liver disease patients. 17 th Congress of United European Gastroenterology Federation 2009年11月 ロンドン
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

H. 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

門脈血行異常症におけるアンチトロンビン遺伝子変異解析

研究分担者 小嶋 哲人（名古屋大学医学部教授）

研究要旨

バッドキアリ症候群（BCS）や肝外門脈血栓症（EHO）など、門脈血行異常症の基礎疾患には、アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症などの血栓性素因が数多く報告されている。今回、我々は本研究班の検体保存センターに収集された日本人BCSならびにEHO症例において、アンチトロンビン遺伝子（*SERPINC1*）を解析しその変異検出を試みた。BCS 13症例、EHO 1症例解析の結果、*SERPINC1* 遺伝子に数種のSNPを認めるのみで、門脈血行異常症の基礎疾患となるような明らかな遺伝子変異は検出されなかった。

A. 研究目的

門脈血栓症の発症要因に、まれではあるが血栓性素因の関与が指摘されており、今までに我々も本研究班において日本人に比較的多くられる血栓性素因のアンチトロンビン欠損症、プロテインS欠損症に伴う門脈血栓症の病態解析研究の報告をしてきた。

バッドキアリ症候群（BCS）や肝外門脈血栓症（EHO）など、門脈血行異常症の基礎疾患には、アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症などの血栓性素因が数多く報告されている。今回、我々は本研究班の検体保存センターに収集されたBCS症例においてこのアンチトロンビン遺伝子（*SERPINC1*）を解析しその変異検出を試みた。

B. 研究方法

各施設倫理委員会承認のもと、本研究班の検体保存センターに収集されたBCS症例13例ならびにEHO症例1例において、各ゲノムDNAのアンチ

トロンビン遺伝子（*SERPINC1*）の特異的なプライマーを用いイントロンならびにその境界領域を含めて各エクソンのPCR増幅を行った。PCR増幅後、そのPCR産物をQIAEX IIキットを用いてゲル生成し、これをDirect Sequence法にて*SERPINC1* 遺伝子の各エクソンおよびエクソン-イントロン境界領域の塩基配列を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守するとともに、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て解析した。

C. 研究結果

本研究班の検体保存センターに収集された日本人症例BCS 13例、ならびにEHO 1例において、アンチトロンビン遺伝子（*SERPINC1*）を解析した結果、*SERPINC1* 遺伝子に数種のSNPを認めるのみで、門脈血行異常症の基礎疾患となるような明らかな遺伝子変異は検出されなかった（表1）。

表 1. *SERPINC1* SNPs in patients with BCS

	BCS												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
exon 5 rs5877	A/G	A/A	A/A	G/G	G/G	A/A	G/G	A/G	G/G	G/G	A/A	G/G	A/G
exon 5 rs5878	A/G	A/A	A/A	G/G	G/G	A/A	G/G	A/G	G/G	G/G	A/A	A/G	A/A
intron 5 rs2759328	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	C/T	C/C	C/C	C/C
intron 6 rs677	G/G	G/G	G/G	G/G	C/G	G/G	G/G	G/G	C/G	C/G	G/G	C/G	G/G

表 2. Prevalence of *SERPINC1* SNPs in patients with BCS

	mRNA position	codon	AA position	hetero	homo	No. of alleles	prevalence	ref.
exon 5 rs5877	1057A	GTA	327V	1,8,13	2,3,6,11	11	0.423	0.480
	1057G	GTC	327V	1,8,13	4,5,7,9,10,12	15	0.577	
exon 5 rs5878	1087A	CAA	337Q	1,8,12	2,3,6,11,13	13	0.500	0.480
	1087G	CAG	337Q	1,8,12	4,5,7,9,10	13	0.500	
intron 5 rs2759328	1154-53C	-	-	10	1-9,11-13	25	0.962	0.833
	1154-53T	-	-	10	-	1	0.038	
intron 6 rs677	1218+27G	-	-	5,7,9,10,12	1-4,6,8,11,13	21	0.808	0.842
	1218+27C	-	-	5,7,9,10,12	-	5	0.192	

また、これらの SNP の頻度解析を行ったところ、今回の門脈血行異常症症例でのアレル頻度は、いずれも Database に報告のある頻度と近似の値が得られ、各 SNP のゲノム型と門脈血行異常症との明らかな関連は認められなかった (表 2)。

D. 考 察

BCS の発症リスクは、遺伝的および後天的な凝固亢進や他の様々な原因を含めて、およそ75パーセントの患者に特定できるとされる。また、しばしば複数の発症リスクの存在が指摘されることがあり、その発症リスクとしてアンチトロンビン欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症などの血栓性素因が知られている。

今回、本研究班・全国検体保存センターに収集された BCS 13例ならびに EHO 1例において、アンチトロンビン遺伝子 (*SEPIN1*) 解析を行った結果、いずれの検体においても異常を検出しなかったが、その欧米での報告頻度は 5 パーセント程度とされ、さらに症例を増やして解析することが必要と思われた。

一方、BCS の病態が欧米人では肝内肝静脈閉塞が多く、日本人では肝部下大静脈の膜様閉塞が多いとされ、原因が異なる可能性も指摘されている。従

って、昨年度に我々が報告した日本人症例には欧米人症例に多く見られる *JAK2* V617F 変異がほとんどないこともあわせ、人種間で BCS 発症リスクが異なり、アンチトロンビン遺伝子異常が少ないことも予想される。

E. 結 論

本研究班・全国検体保存センター収集された日本人 BCS 症例13例、EHO 症例1例において血栓性素因・アンチトロンビン欠損症を起こす *SERPINC1* 変異を検索した結果、変異は認められなかった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M Miyachi, H Yazawa, M Furukawa, K Tsuboi, M Ohtake, T Nishizawa, K Hashimoto, T Yokoi, T Kojima, Takashi Murate, M Yokota, T Murohara, Y Koike, K Nagata: Exercise training alters left ventricular geometry and attenuates heart failure in dahl salt-sensitive hypertensive rats. Hypertension. 53(4): 701-707, 2009.
- 2) K Yamamoto, K Takeshita, T Kojima, J Takamatsu: Stress-induced PAI-1 expression is suppressed by pitavastatin in vivo. Int J Hematol. 89(4), 553-554, 2009.
- 3) A Takagi, R Tanaka, D Nakashima, Y Fujimori, T Yamada, K Okumura, T Murate, M Yamada, Y Horikoshi, K Yamamoto, A Katsumi, T Matsushita, T Naoe, T Kojima: Definite diagnosis in Japanese patients with protein C deficiency by identification of causative PROC mutations. Int J Hematol. 89(4): 555-557, 2009.
- 4) 宮田敏之、岡田浩美、川崎富夫、辻肇、窓岩清

- 治、坂田洋一、小嶋哲人、村田満、池田康夫：
日本人の血栓性素因 臨床血液 50(5), 381-388,
2009.
- 5) 小嶋哲人：血栓性疾患 先天性凝固阻止因子欠
乏症 (antithrombin, protein C, protein S 欠損
症) 日本血栓止血学会誌 20(5), 484-486, 2009.
- 6) K Yamamoto, S Shibayama, K Takeshita, T
Kojima, J Takamatsu: A novel cholesterol
absorption inhibitor, ezetimibe, decreases
adipose-derived and vascular PAI-1 expression
in vivo. Thromb Res. 124(5): 644-645, 2009.
- 7) A Furuhata, A Kimura, K Shide, K Shimoda,
M Murakami, H Ito, S Gao, K Yoshida, Y
Tagawa, K Hagiwara, A Takagi, T Kojima,
M Suzuki, A Abe, T Noae, T Murate: p27
deregulation by Skp2 overexpression induced
by the JAK2V617 mutation. Biochem Biophys
Res Commun. 383(4): 411-416, 2009.
- 8) A Furuhata, M Murakami, H Ito, S Gao, K
Yoshida, S Sobue, R Kikuchi, T Iwasaki, A
Takagi, T Kojima, M Suzuki, A Abe, T
Noae, T Murate: GATA-1 and GATA-2
binding to 3' enhancer of WT1 gene is
essential for its transcription in acute
leukemia and solid tumor cell lines. Leukemia.
23 (7) : 1270-1277, 2009.
- 9) T Yamada, Y Fujimori, A Suzuki, Y
Miyawaki, A Takagi, T Murate, M Sano, T
Matsushita, H Saito, T Kojima: A novel
missense mutation causing abnormal LMAN1
in a Japanese patient with combined
deficiency of factor V and factor VIII. Am.
J. Hematol. 84 (11) : 738-742. 2009.
- 10) R Tanaka, D Nakashima, A Suzuki, Y
Miyawaki, Y Fujimori, T Yamada, A
Takagi, T Murate, K Yamamoto, A
Katsumi, T Matsushita, T Naoe, T Kojima:
Impaired secretion of carboxyl-terminal
truncated factor VII due to an F7 nonsense
mutation associated with FVII deficiency.
Thromb Res. in press.
- ## 2. 学会発表
- 1) 宮脇由理、鈴木敦夫、藤森祐多、山田貴之、高
木 明、村手 隆、小嶋哲人：重症血友病Aを
引き起こす血液凝固第 VIII 因遺伝子逆位の
新解析法～Inverse Shifting-PCR 法～ 第10回
愛知県医学検査学会、津島
- 2) 鈴木敦夫、中島大輔、宮脇由理、藤森祐多、山
田貴之、高木 明、村手 隆、小嶋哲人：遺伝
性出血性末梢血管拡張症の1症例 第10回愛知
県医学検査学会、津島
- 3) 山田貴之、藤森祐多、鈴木敦夫、宮脇由理、高
木 明、村手 隆、松下 正、佐野雅之、齋藤
英彦、小嶋哲人：新規遺伝子変異による血液凝
固第 V・VIII 因子合併欠損症の分子病態解析
第32回日本血栓止血学会学術集会、北九州
- 4) 鈴木伸明、松下 正、中山享之、西田徹也、勝
見 章、高松純樹、山本晃士、平島寛司、小嶋
哲人、直江知：酢酸デスマプレッソン (DDAVP)
で小手術管理を行った後天性血友病Aの一例
第32回日本血栓止血学会学術集会、北九州
- 5) 宮脇由理、鈴木敦夫、藤森祐多、山田貴之、高
木 明、村手 隆、小嶋哲人：重症血友病Aに
おける血液凝固第 VIII 因遺伝子の逆位解析法
～Long PCRとInverse Shifting-PCR 法～ 第
10回日本検査血液学会学術集会、甲府
- 6) A Suzuki, N Sanda, K Makita, Y Miyawaki,
Y Fujimori, T Yamada, A Takagi, T Murate,
H Saito, T Kojima : Down-regulation of
protein S expression by 17 β -estradiol in
HepG2 cells. XXIIIrd Congress of International
Society on Thrombosis and Haemostasis,
Boston, USA.
- 7) T Yamada, Y Fujimori, A Suzuki, Y
Miyawaki, A Takagi, M Sano, T Matsushita,
H Saito, T Kojima : A novel homozygous
missense mutation in the LMAN1 gene in a
Japanese patient with combined factors V
and VIII deficiency. XXIII rd Congress of

International Society on Thrombosis and Haemostasis, Boston, USA.

- 8) A Suzuki, Y Miyawaki, Y Fujimori, T Yamada, A Takagi, T Murate, H Saito, T Kojima : Down-regulation of protein S expression by 17 β -estradiol in HepG2 cells. 第71回日本血液学会総会、京都
- 9) 鈴木敦夫、小嶋哲人 : 血栓性素因部会シンポジウム「血栓性素因・プロテインS欠乏症/欠損症をめぐる最近の話題」女性ホルモンとプロテインS欠乏症 SSC シンポジウム2009、東京
- 10) A Suzuki, Y Miyawaki, Y Fujimori, T Yamada, A Takagi, T Murate, H Saito, T Kojima : Anticoagulant protein S expression

is down-regulated by ERalpha/Sp1 interaction recruiting NCoR/SMRT and HDAC3 in HepG2 cells. 第32回日本分子生物学会年会、横浜

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

全国検体保存センターの登録及びデータ解析について

研究分担者 橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院教授）

研究要旨

門脈血行異常症に関する調査研究班の研究対象となる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)の病因は未だ不明である。これら三疾患は、全国的にみても症例数が少なく、比較的まれな疾患である。これら三疾患の病因・病態を解明することを目標とし、平成9年に検体登録制度および全国検体保存センターを設立した。しかし、この検体保存センター運営はシステム上の問題点も出現してきた。

当研究班では、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」に従い、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(新検体保存センターの設置)を行った。

新検体保存センターの設置後、平成22年2月現在で新たに計30症例の検体登録がなされた(内容:BCS 17例 IPH 3例 EHO 1例 対照 LC 4例)。今後登録施設と登録症例数を増やすとともに、病因・病態解明に役立つ幅広いデータを検討していく予定である。

共同研究者

富川盛雅（九州大学大学院医学研究院）

小西晃造（九州大学大学院医学研究院）

A. 研究背景

門脈血行異常症に関する調査研究班の研究対象となる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)の病因は未だ不明である。これら三疾患は、全国的にみても症例数が少なく、比較的まれな疾患である。よって、病因・病態の解明を行うにあたり、調査研究対象となる症例を確保することが必要である。

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ことにより、これら三疾患の病因・病態を解明することを目標とし、平成9年に検体登録制度および全国検体保存センターを設立した。さらに、運営上生じた様々な問題点を克服すべく、平成18年度に新検体保存センターシ

ステムを設立した。

B. 目的

全国からの症例データを収集・集中し、当研究班における病因・病態解明への研究を円滑にすることを目的とする。

C. 新検体保存センターへの移行

当研究班では上記目的の達成のため、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年度までに研究協力を依頼した施設は666施設、研究協力に同意した施設は258施設であり、IPH 98例、EHO 51例、BCS 39例の計188例の検体の登録を完了している。

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。

そこで、当研究班では、平成14年3月25日、九州大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会において「門脈血行異常症の遺伝子異常に関する調査研究（杉町班）」が承認され、その後大阪市立大学、昭和大学、長崎大学、琉球大学にても同様に承認を得たのちに検体保存センターの再編（新検体保存センターの設置）を行った。

D. 新検体保存センターの現況

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諾を受けた。その後、九州大学大学院災害救急医学および消化器・総合外科、長崎大学大学院移植消化器外科、大阪市立大学大学院核医学および公衆衛生学、大分大学第一外科、琉球大学

機能制御外科、昭和大学消化器内科の計6施設において倫理委員会での承諾が完了した。新検体保存センターの設置後、検体の整理を行い、解析可能な検体をまとめたところ、平成22年1月現在で解析可能な症例は合計35症例の検体登録がなされた（内容：血液検体35症例、脾臓・肝臓組織検体7症例）。
症例の内訳は、IPH：4症例、EHO：1症例、

BCS：23症例、肝硬変対象群：7症例。これらの検体を一元的に管理し、必要に応じて各分担研究者に提供を行っている。今後登録施設と登録症例数を増やすとともに、各分担研究班で検体を有効活用し、病因・病態解明に役立つデータを提示していく予定である。

E. 最後に

平成9年度に設置された検体保存センターの更なる発展を期待し、諸問題を克服したうえで新検体保存センターを確立した。今後、登録症例数を増やすとともに、三疾患における病因・病態の更なる解明を進めていく必要がある。

F. 文献

なし

G. 研究発表

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

Budd-Chiari症候群患者の予後について — 臨床調査個人票による解析 —

研究分担者 廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授）

研究要旨

電子入力された臨床調査個人票の情報を用いて、縦断的手法により Budd-Chiari 症候群の予後を検討した。

2001年度～2008年度の新規申請者を対象とし、以降の更新情報に基づき予後を追跡した。予後指標として用いた項目は、最終更新時の「最近の経過」であり、（1. 悪化 2. 不変／軽快）の2カテゴリーに分類した。予後との関連を検討した項目は、新規申請時の臨床症状、各種検査所見、治療状況などである。

2001年度～2008年度の新規申請者103人のうち、更新情報が得られた44人を解析対象とした。新規申請から最終更新までの経過期間は平均2.7年であり、最終更新時に病状の悪化を報告したものは13人（29%）であった。病状の悪化に関連する因子は、新規申請時の「腹水」、「食道静脈瘤」、「胃静脈瘤」、「白血球減少」、「アルブミン減少」、「ビリルビン異常」などであった。これらはいずれも肝予備能を示す指標であるため、新規申請時の肝予備能と病状経過との関連性が示唆される。また、新規申請までに「閉塞・狭窄に対する治療」を受けていた者では、統計学的な有意差は認めないものの病状悪化に対するオッズ比が低下し、予後改善の可能性を示唆していた。

共同研究者

大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学助教）

村井 陽子（相愛大学人間発達学部発達栄養学科講師）

きない。一般的に、予後の検討には、横断的手法よりも、精度の高い情報が得られる縦断的手法の方が適していると考えられている。

そこで、本研究では2001年度以降の Budd-Chiari 症候群：臨床調査個人票データを患者毎に連結させ、縦断的手法により同疾患の予後を検討した。

A. 研究目的

Budd-Chiari 症候群に関しては、これまでに複数回、全国疫学調査が実施されており、いずれにおいても性比、年齢分布、臨床症状、予後などの臨床疫学特性が報告されている^{1,2)}。直近の調査（2005年実施）によると、2004年1年間の年間受療者数（95%信頼区間）は推定270人（190–360人）、確定診断時の年齢ピークは20–30代、予後として「悪化／死亡」を報告した者は21%である²⁾。ただし、全国疫学調査はある1時点における有病患者としての検討であり、Length bias を受けている可能性は否定で

B. 研究方法

厚生労働省から2001年度～2009年度の Budd-Chiari 症候群：臨床調査個人票の使用許可を得て、集計解析を行った。

電子入力された臨床調査個人票データは、申請年度別、および新規・更新別の合計14ファイルで構成されている。そこで、個人識別 ID 番号を用いて、総てのファイルのデータを Linkage した。また、

患者の性別、生年、発病年月などの情報により、Data Linkage が正確に実施できたかどうかの確認を行った。

本研究では、2001年度から2008年度の新規申請者を対象とし、以降の更新情報に基づき、その予後を追跡した。予後を表わす指標（結果指標）として使用した項目は、最終更新時の「最近の経過」であり、（1. 悪化 2. 不変／軽快）の2カテゴリーに分類した。

予後との関連を検討した項目は、新規申請時の臨床症状、各種検査所見および治療である。

本研究では、予後指標として使用した項目が不可逆的な要素を持つこと、年度ごとの更新情報であるため発生時点の同定が困難であったことなどから、解析モデルには Logistic regression model を選択した。Logistic model ではオッズ比（OR）および95%信頼区間（95% CI）を算出し、各要因と予後との関連の度合いを評価した。

（倫理面への配慮）

厚生労働省から使用許可を得た臨床調査個人票は、研究使用への同意が得られたものに限定されている。また、臨床調査個人票データには、氏名、施設名、カルテ番号は記載されておらず、独自の個人識別 ID 番号のみ記載されている。

なお、本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2001年度から2008年度の間に初めて特定疾患医療受給者証の交付を受けた Budd-Chiari 症候群患者（新規申請者）は103人であった。このうち更新情報が得られた44人（43%）を今回の解析対象とした。

1) 対象者の特性

男性は約半数を占め、新規申請時の年齢は平均47.2歳（図1）である。

また、発病時年齢は平均42.1歳（図2）であり、発病から新規申請までに平均4.5年が経過していた。

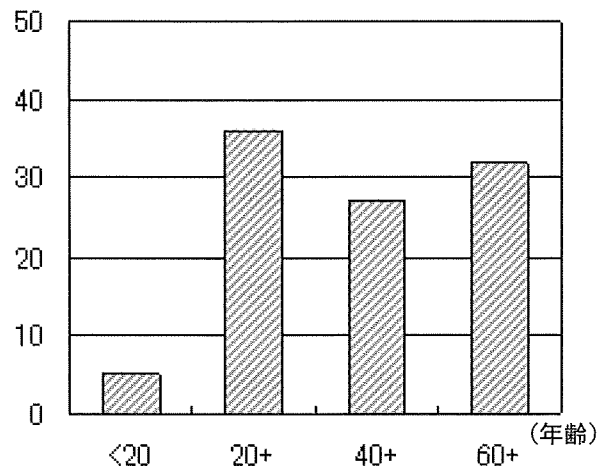


図1. 新規申請時の年齢分布

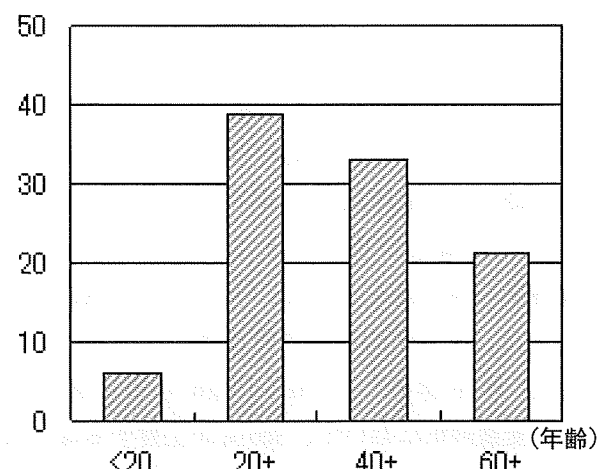


図2. 発病時の年齢分布

新規申請者の臨床症状として高頻度に認めたものは、「腹水」、「下腿浮腫」、「食道静脈瘤」、「貧血、出血傾向（脾機能亢進）」であり、有症割合はそれぞれ55%、59%、69%、54%であった（表1）。

血液検査所見では、「白血球減少」、「血小板減少」などの汎血球減少を4割から6割に認めた。「アルブミン減少」、「ビリルビン異常」を示した者はそれぞれ44%、59%であったが、「ALT異常」を示す者は18%と比較的少なかった。Child-Pugh 分類ではBが約半数を占め、Cは12%であった（表1）。

画像所見では、「脾腫」を約8割に、「肝腫大」、「肝尾状葉の腫大」を約6割に認めた。「門脈狭窄／閉塞」を認めたものは7%と少ないが、半数以上の者が「下大静脈」「肝静脈」の狭窄／閉塞を報告

していた (表1)。

新規申請時まで「閉塞・狭窄に対する治療」を受けていた者は約6割であり、「静脈瘤に対する治療」を受けていた者は約4割であった (表1)。

2) 最終更新時の病状との関連

新規申請から平均2.7年 (標準偏差: 1.5) が経過した最終更新時において、病状の「悪化」を報告した者は13人 (29%) であった。

最終更新時の病状と新規申請時の臨床症状との関連を表2に示す。「腹水」を有する者では病状悪化に対する OR が有意に上昇し (OR=8.62, 95% CI: 1.37-54.4)、予後悪化との関連が示唆された。また、「食道静脈瘤」や「胃静脈瘤」の存在に関しても OR の上昇を認めた (食道静脈瘤: OR=6.55, 0.60-72.0; 胃静脈瘤: OR=5.08, 0.79-32.5)。

新規申請時の検査所見との関連では (表3)、「白血球減少」、「アルブミン減少」を呈する者で OR の上昇を認め (白血球減少: OR=4.00, 0.95-16.8; アルブミン減少: OR=3.55, 0.80-15.7)、それぞれ境界域の有意差を示した。「ビリルビン異常」については、統計学的な有意差は認めないものの、ORの上昇を認めた。Child-Pugh 分類に関しては、単変量解析において、Score が上昇するほど病状悪化に対する OR が上昇するという傾向を認めた。しかし、対象者が少ないこともあり、多変量解析では明らかな関連を示すことはできなかった。

いずれの画像所見も、予後との明らかな関連を認めなかった (表4)。

治療状況との関連では、新規申請時まで「閉塞・狭窄に対する治療」を受けていた者で病状悪化に対する OR が低下していた (OR=0.08, 0.004-1.93)。一方、静脈瘤治療との関連は明らかではなかった (表5)。

D. 考 察

過去の報告では、Budd-Chiari 症候群の予後は比較的良好であり、5年生存率は約90%と報告されている³⁾。しかし、本研究では、最終更新時 (平均2.7年後) に病状の「悪化」を報告したものが約30%を占めた。このような差異が生じた理由として、本研

究で用いた予後指標 (最終更新時の「悪化 vs. 不変/軽快」) が、「死亡」に比べると特異性の低い基準であったことが考えられる。

病状の悪化に関連する因子として、新規申請時の「腹水」、「食道静脈瘤」、「胃静脈瘤」、「白血球減少」、「アルブミン減少」、「ビリルビン異常」などが挙げられた。これらはいずれも肝予備能を表わす指標であるため、新規申請時の肝予備能がその後の病状経過に関連する可能性を示唆している。

治療に関しては「閉塞・狭窄に対する治療」で予後に対する OR の低下を認めた。2005年の全国疫学調査によると、閉塞・狭窄部位に対する治療の大部分は IVR 治療であったが²⁾、本研究では手術が約6割を占めていた。ただし、本研究で「閉塞・狭窄に対する治療」に関する情報が得られたものは、約半数のみである。

過去の研究では、Budd-Chiari 症候群の Prognostic indices として「Child-Pugh score」、「Rotterdam BCS index」、「Bilirubin」を挙げている⁴⁾。「Child-Pugh score」は腹水、脳症、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性値の5項目⁵⁾、「Rotterdam BCS index」は腹水、脳症、プロトロンビン時間、血清ビリルビン値の4項目⁶⁾により点数化を行い評価するものであるが、本研究では既存情報を用いた解析であるため、脳症、プロトロンビン時間に関して欠損が多く十分な検討をするのが困難であった。しかし、本研究において「Child-Pugh score」や「Bilirubin」に関しては予後悪化に対する OR の上昇を認め、過去の研究結果を支持する所見がみられた。

ただし、本研究では、予後指標 (最終更新時の「最近の経過」) として用いた項目がやや主観的な指標であったため、今後は Invasive treatment などの客観的な指標に対しても同様の検討を行うことが必要と考えられる。

また、今回の解析対象は、新規申請者のうち更新時の情報が入手できたものに限られているため、Selection bias を生じた可能性がある。例えば、今回の解析に含まれなかった非更新者が、軽快したために更新しなかったのであれば、今回の対象者は病

状が重いものに偏る。また、逆に、病状の悪化などによる死亡のために更新していないということであれば、今回の対象者は病状が軽いものに偏る。現行の臨床調査個人票の登録システムでは、非更新者の理由を把握することができないため、その解釈は困難である。また、臨床調査個人票のデータ入力率が約40%~60%であるため、この入力率によっても影響を受けている可能性は否定できない。ただし、入力率は患者の特性とは関連なく生じたものであると考えられるため、結果の妥当性には影響しないと考えている。

E. 結 論

電子入力された臨床調査個人票の情報を利用し、縦断的手法により Budd-Chiari 症候群患者の予後を検討した。

新規申請者（103人）のうち、更新情報が得られた44人を解析対象としたところ、新規申請から平均2.7年で約3割が病状の悪化を報告していた。病状の悪化に関連する因子は、新規申請時の「腹水」、「食道静脈瘤」、「胃静脈瘤」、「白血球減少」、「アルブミン減少」、「ビリルビン異常」などであった。これらはいずれも肝予備能を示す指標であるため、新規申請時の肝予備能と病状経過との関連性が示唆された。一方、新規申請までに「閉塞・狭窄に対する治療」を受けていた者では、病状悪化に対するORの低下を認めた。

参考文献

1) 田中隆、廣田良夫、ほか：門脈血行異常症全国

疫学調査二次調査集計報告、厚生労働科学研究特定疾患対策研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成12年度研究業績集、

- 2) 大藤さとこ、廣田良夫、ほか：門脈血行異常症の全国疫学調査、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 門脈血行異常症に関する調査研究班 平成18年度分担研究報告書、
- 3) Valla DC. Primary budd-chiari syndrome. J Hepatol 2009 ; 50 : 195-203.
- 4) Rautou PE et al. Prognostic indices for Budd-Chiari syndrome: valid for clinical studies but insufficient for individual management. Am J Gastroenterol 2009 ; 104 : 1140-6.
- 5) 日本肝臓学会. 臨床・病理原発性肝臓癌取り扱い規約 (第4版). 東京:金原出版, 2001 : pp.11.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

表1. Budd-Chiari症候群患者:新規申請者の特性

項目			n/N (%)	項目			n/N (%)
【臨床症状】				【画像所見】			
腹水			24/44 (55)	肝腫大			25/43 (58)
下腿浮腫、下肢			26/44 (59)	脾腫			33/41 (80)
胸腹壁の上行性皮下静脈怒張			15/43 (35)	肝尾状葉の腫大			15/26 (58)
食道静脈瘤			24/35 (69)	肝内腫瘍性病変			6/42 (14)
胃静脈瘤			11/35 (31)	肝部下大静脈の逆流			9/32 (28)
吐血			4/29 (14)	肝動脈の逆流			10/34 (29)
貧血、出血傾向(脾機能亢進)			15/28 (54)	門脈狭窄/閉塞			2/29 (7)
黄疸、肝性脳症、全身倦怠感(肝機能障害)			14/29 (48)	下大静脈狭窄/閉塞			33/42 (79)
【血液検査所見】				【治療状況】			
白血球(/mm ³)	<4,300		19/44 (43)	閉塞・狭窄に対する治療			12/20 (60)
ヘモグロビン(g/dl)	男:<12.4, 女:<11.3		20/44 (45)	静脈瘤に対する治療			7/17 (41)
血小板($\times 10^4$ /mm ³)	<18		29/44 (66)				
アルブミン(g/dl)	<3.5		18/41 (44)				
総ビリルビン(mg/dl)	1.0+		26/44 (59)				
ALT(IU/l)	41+		8/44 (18)				
NH ₃ (μ g/dl)	80+		6/14 (43)				
PT(%)	<80		20/27 (74)				
ICGR ₁₅ (%)	15+		12/19 (63)				
【Child-Pugh 分類】							
	A		8/25 (32)				
	B		14/25 (56)				
	C		3/25 (12)				

表2. 最終更新時の病状に係る予後因子(臨床症状;新規申請時)

変数		悪化		単変量解析			多変量解析 [*]		
		n / N (%)	OR	(95%CI)	p value	OR	(95%CI)	p value	
腹水	なし	2 / 20 (10)	1.00			1.00			
	あり	11 / 24 (46)	7.62	(1.44 - 40.3)	0.017	8.62	(1.37 - 54.4)	0.022	
下腿浮腫、下肢静脈瘤	なし	4 / 18 (22)	1.00			1.00			
	あり	9 / 26 (35)	1.85	(0.47 - 7.32)	0.379	2.42	(0.46 - 12.8)	0.300	
胸腹壁の上行性皮下静脈怒張	なし	8 / 28 (29)	1.00			1.00			
	あり	5 / 15 (33)	1.25	(0.32 - 4.83)	0.746	1.28	(0.31 - 5.26)	0.730	
食道静脈瘤	なし	1 / 11 (9)	1.00			1.00			
	あり	9 / 24 (38)	6.00	(0.66 - 55.0)	0.113	6.55	(0.60 - 72.0)	0.125	
胃静脈瘤	なし	5 / 24 (21)	1.00			1.00			
	あり	5 / 11 (45)	3.17	(0.68 - 14.8)	0.143	5.08	(0.79 - 32.5)	0.086	
吐血	なし	5 / 25 (20)	1.00			1.00			
	あり	2 / 4 (50)	4.00	(0.45 - 35.8)	0.215	1.43	(0.13 - 15.6)	0.771	
貧血、出血傾向(脾機能亢進)	なし	1 / 13 (8)	1.00			1.00			
	あり	6 / 15 (40)	8.00	(0.81 - 78.7)	0.075	11.2	(0.48 - 258)	0.132	
黄疸、肝性脳症、全身倦怠感(肝機能障害)	なし	3 / 15 (20)	1.00			1.00			
	あり	4 / 14 (29)	1.60	(0.29 - 8.90)	0.591	1.24	(0.16 - 9.46)	0.837	

^{*}性別、新規申請時年齢、新規申請から最終更新までの期間で調整

表3. 最終更新時の病状に係る予後因子(血液検査所見;新規申請時)

変数	悪化		単変量解析			多変量解析 [※]		
	n/N	(%)	OR	(95%CI)	p value	OR	(95%CI)	p value
白血球(/mm ³)	<4300	9 / 19 (47)	4.73	(1.17 - 19.1)	0.030	4.00	(0.95 - 16.8)	0.058
	4300+	4 / 25 (16)	1.00			1.00		
ヘモグロビン(g/dl)	男: <12.4, 女: <11.3	7 / 20 (35)	1.62	(0.44 - 5.95)	0.471	1.70	(0.43 - 6.71)	0.451
	男: 12.4+, 女: 11.3+	6 / 24 (25)	1.00			1.00		
血小板(×10 ⁴ /mm ³)	<18万	10 / 29 (34)	2.11	(0.48 - 9.24)	0.324	2.11	(0.45 - 9.95)	0.344
	18万+	3 / 15 (20)	1.00			1.00		
アルブミン(g/dl)	<3.5	8 / 18 (44)	3.80	(0.92 - 15.8)	0.066	3.55	(0.80 - 15.7)	0.095
	3.5+	4 / 23 (17)	1.00			1.00		
総ビリルビン(mg/dl)	<1.0	3 / 18 (17)	1.00			1.00		
	1.0+	10 / 26 (38)	3.13	(0.72 - 13.6)	0.129	2.31	(0.47 - 11.3)	0.301
ALT(IU/l)	<41	11 / 36 (31)	1.00			1.00		
	41+	2 / 8 (25)	0.76	(0.13 - 4.36)	0.756	0.48	(0.07 - 3.36)	0.459
Child-Pugh分類	A	1 / 8 (13)	1.00			1.00		
	B	4 / 14 (29)	2.80	(0.26 - 30.7)	0.399	4.04	(0.13 - 122)	0.422
	C	1 / 3 (33)	3.50	(0.15 - 84.7)	0.441	1.26	(0.03 - 58.6)	0.905

※性別、新規申請時年齢、新規申請から最終更新までの期間で調整

表4. 最終更新時の病状に係る予後因子(画像所見;新規申請時)

変数	悪化		単変量解析			多変量解析 [※]		
	n/N	(%)	OR	(95%CI)	p value	OR	(95%CI)	p value
肝腫大	なし	6 / 18 (33)	1.00			1.00		
	あり	7 / 25 (28)	0.78	(0.21 - 2.89)	0.707	0.53	(0.12 - 2.43)	0.416
脾腫	なし	2 / 8 (25)	1.00			1.00		
	あり	10 / 33 (30)	1.30	(0.22 - 7.61)	0.768	0.78	(0.11 - 5.63)	0.807
肝尾状葉の腫大	なし	4 / 11 (36)	1.00			1.00		
	あり	3 / 15 (20)	0.44	(0.08 - 2.55)	0.358	0.23	(0.02 - 2.82)	0.249
肝内腫瘍性病変	なし	12 / 36 (33)	1.00			1.00		
	あり	1 / 6 (17)	0.40	(0.04 - 3.82)	0.426	0.45	(0.04 - 4.68)	0.502
肝部下大静脈の逆流	なし	6 / 23 (26)	1.00			1.00		
	あり	3 / 9 (33)	1.42	(0.27 - 7.52)	0.683	2.37	(0.31 - 17.9)	0.403
肝静脈の逆流	なし	5 / 24 (21)	1.00			1.00		
	あり	3 / 10 (30)	1.63	(0.31 - 8.68)	0.568	2.55	(0.35 - 18.7)	0.356
門脈狭窄/閉塞	なし	6 / 27 (22)	1.00			1.00		
	あり	1 / 2 (50)	3.50	(0.19 - 64.7)	0.400	1.53	(0.08 - 30.4)	0.779
下大静脈狭窄/閉塞	なし	4 / 9 (44)	1.00			1.00		
	あり	7 / 33 (21)	0.34	(0.07 - 1.60)	0.171	0.43	(0.08 - 2.27)	0.319
肝静脈狭窄/閉塞	なし	3 / 15 (20)	1.00			1.00		
	あり	9 / 26 (35)	2.12	(0.47 - 9.50)	0.327	1.64	(0.30 - 9.13)	0.571

※性別、新規申請時年齢、新規申請から最終更新までの期間で調整

表5. 最終更新時の病状に係る予後因子(治療状況;新規申請時)

変数	悪化		単変量解析			多変量解析 [※]		
	n/N	(%)	OR	(95%CI)	p value	OR	(95%CI)	p value
閉塞・狭窄に対する治療	なし	4 / 8 (50)	1.00			1.00		
	あり	2 / 12 (17)	0.20	(0.03 - 1.56)	0.125	0.08	(0.004 - 1.93)	0.121
静脈瘤に対する治療	なし	4 / 10 (40)	1.00			1.00		
	あり	4 / 7 (57)	2.00	(0.28 - 14.2)	0.488	1.94	(0.22 - 17.3)	0.552

※性別、新規申請時年齢、新規申請から最終更新までの期間で調整

脾腎シャントによる肝性脳症に対して脾摘＋ シャントバインディングを施行した一例

研究分担者 鹿毛 政義（久留米大学病理学教授）

研究要旨

肝硬変を背景とする脾腎シャントによる肝性脳症に対して脾腎シャントの血流減量、及び肝血流改善の目的で、脾摘及び門脈圧モニター下に脾腎シャントバインディングを施行した症例を経験したので報告する。

共同研究者

緒方俊郎（久留米大学 外科学）
奥田康司（久留米大学 外科学）
佐藤寿洋（久留米大学 外科学）
木下寿文（久留米大学 外科学）
青柳成明（久留米大学 外科学）
鹿毛政義（久留米大学 病理学）

A. 研究目的

生体肝移植における small-for-size syndrome では、過剰な門脈血流の増加、門脈圧の上昇が肝障害の原因となるが、portsystemic shunt、脾摘にて門脈圧をコントロール（20mmHg以下）すると liver graft function が良好となることが報告されている（1, 2）。今回、肝硬変を背景とする脾腎シャントにより肝性脳症を繰り返す症例で、脾腎シャントの血流減量、及び肝血流改善の目的で、脾摘、及び門脈圧モニター下に脾腎シャントバインディングを施行した症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

症 例：56歳、男性
主 訴：意識障害

現病歴：2008年3月、アルコール性肝硬変、肝性脳症にて近医にて加療。2009年6月上旬、意識障害、尿失禁にて近医に救急搬送。肝性脳症の診断で入院加療。6月下旬、再び、意識障害を認め、前医に再入院。BRTOを施行したが、脾腎シャントの径がバルン径より大きくてシャント閉塞は断念した。2009年10月、肝性脳症の治療のため、当科転院。

既往歴：1995年12月 脳出血、左片麻痺、2007年4月 肝細胞癌（S6）にてRFA治療

家族歴：特記事項なし

生活歴：ビール3-5本、焼酎3-5杯／日、20年間、喫煙 20/日、20年間

現症：脳症（－）、眼球結膜：黄疸（－）、眼瞼結膜：貧血（－）、

腹部：平坦軟、圧痛（－）

入院時採血：血中アンモニア 160ug/dl、血小板 8.5万/ul、肝機能はT.Bil 1.0mg/dl、Alb 3.0g/dl、PT 58%、ICG（15min）78.4%、Child B（8点）（表1）。

・上部消化管内視鏡検査：慢性胃炎、胃食道静脈腫は認めない。

・腹部CT：脾門部に最大径34mm、らせん状の巨大な脾腎 Shunt を認め、流入血管は脾静脈、流出血管は左腎静脈であった。肝臓は萎縮、腹水は認めなかった（図1）。

・腹部血管造影：SMA 造影にて門脈は造影されず、脾静脈-脾腎シャントを經由し左腎静脈に流入していた。腹腔動脈造影では、静脈相にてわずか門脈は造影されるが大部分は脾腎シャント-左腎静脈が描出された。脾動脈造影では脾腎シャント-左腎静脈が描出され、門脈は造影されなかった。

C. 研究結果

・入院経過

門脈、及び脾腎シャントの血流シエーマを示す(図2)。治療は脾腎シャント血流減少、及び肝血流改善を目的に脾摘+Shunt binding 術を施行した。開腹時門脈圧12mmHg、脾摘後門脈圧12mmHg、Shunt binding は術中門脈圧モニタリング下に門脈圧20mmHg以下を維持するようにシャント径を25mmから15mmにbindingし、binding 後門脈圧は15mmHgとなった(図3)。術中肝生検では、肝細胞 ballooning、細胆管の増生、門脈枝の狭小、再生結節がみられ、病理診断は、Liver cirrhosis (新犬山分類 F4A2 相当)であった(図4)。

術後経過は良好で腹水(-)、術後1日目、7日目、術後1ヶ月、3ヶ月の血中アンモニアは、61→33→82→35 ug/dl と改善し、TBil は低下傾向、Alb は変化なしであった(表2)。腹部ドップラー超音波検査では、術前肝血流は動脈優位で門脈は求肝性血流は認められず遠肝性血流であったが、術後門脈血流は遠肝性血流と共に求肝性血流もdetectされた(図5)。術後14日目に退院した。現在、術後3ヶ月と間もないが、脳症は認められず、外来通院中である。

D. 考 察

大循環シャントによる肝性脳症に対する治療の報告は、IVR 治療では、BRTO によるシャント閉鎖(3)、外科治療では、肝移植、開腹下シャント結紮、脾摘、Hassab 術、左胃動静脈の結紮などが報告されている(4)。脾腎シャントを伴う肝性脳症に対する BRTO では高アンモニア血症、肝機能の改

善が報告されているが(5)、一方で門脈圧の上昇、胃食道静脈瘤の憎悪する症例もあり(6)、シャント流量が多い場合、肝不全に陥る可能性もある。生体肝移植における small-for-size syndrome では、過剰な門脈血流の増加、門脈圧の上昇が肝障害の原因となるが、portsystemic shunt、脾摘にて門脈圧をコントロール(20mmHg以下)すると liver graft function が良好となることが報告されている(1, 2, 7)。そこで、今回、肝硬変を背景とする脾腎シャントにより肝性脳症を繰り返す症例で、脾腎シャントの血流減量、及び肝血流改善の目的で、脾摘、及び門脈圧モニター下に脾腎シャントバイディングを施行した。門脈血流は遠肝性血流であったため、術中門脈圧は、脾摘後、変化なく(開腹時：12mmHg、脾摘後：12mmHg)、脾腎シャントの血流量は、脾静脈から脾腎シャントへ流入する血流が減少することになる。そこで、我々は求肝性門脈血流の増加、肝機能改善を目的に脾腎シャントをbindingし、求肝性門脈血流の増加を試みた。門脈圧が20mmHg以上となると肝障害が生じることが報告されているため(1, 2)、門脈圧をモニター下にシャント径を25mm→15mmにbindingし、門脈圧は15mmHgとなった。術後、Doppler US による門脈血流は、術前みられなかった求肝性血流がdetectされ、術後高アンモニア血症が改善した。今後、肝血流、肝機能の変化を長期間 follow up していく必要があるが、門脈圧亢進症に伴う巨大な脾腎シャントを伴う症例では、脾摘+脾腎シャントバイディング治療は肝性脳症に有効であると考えられた。

E. 結 論

肝硬変を背景とする門脈圧亢進症で、脾腎シャントによる肝性脳症に対して、脾腎シャントの血流減量、肝血流改善の目的で、脾摘、及び門脈圧モニター下に脾腎シャントバイディングを施行した。術後、高アンモニア血症、及び門脈血流の改善を認め、脾摘+脾腎シャントバイディング治療は大循環シャントによる肝性脳症に対する治療選択の一つ

になる可能性が示唆された。

2. 学会発表

なし

G. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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

表1. 血液検査所見

(CBC)	(Chemical analysis)	(Virul infection)
RBC 327万/ul	AST 16 U/l	HBs-Ag (-)
Hb 11.4 g/dl	ALT 9 U/l	HBs-Ab (-)
Ht 32.9%	LDH 169 U/l	HCV-Ab (-)
WBC 3800/ul	ALP 332 U/l	(Tumor marker)
Plt 8.5万/ul	γ-GTP 43 U/l	CEA 3.5 ng/ml
	Ch-E 128 U/l	CA19-9 42.3 U/ml
	Alb 3.0 g/dl	AFP 1.4 ng/ml
	T.Bil 1.0 mg/dl	
	PT 58 %	Child-Pugh 分類 B (8点)
	ICG(15) 78.4%	Liver damage B
	Hyaluronan 213 ng/ml	
	NH3 160 ug/dl	

表2. 周術期肝機能の推移

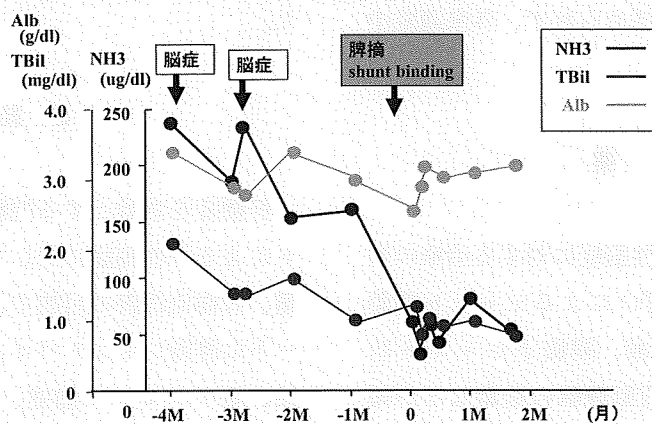
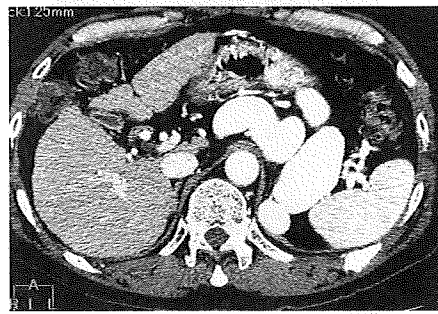


図1. 入院時腹部CT



脾腎シャント最大径: 34mm
 上腸間膜静脈径 : 14mm
 脾静脈径(分岐部): 14mm
 脾静脈径(脾門部): 7mm
 門脈径 : 7mm

3D-CT

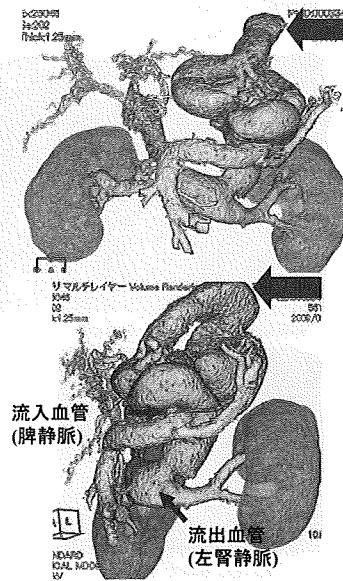


図2. 門脈、及び脾腎シャントの血流シエーマ

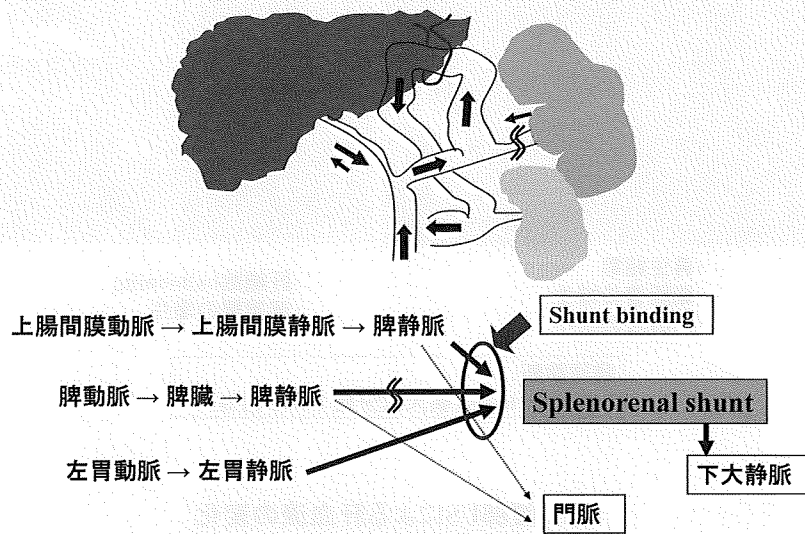


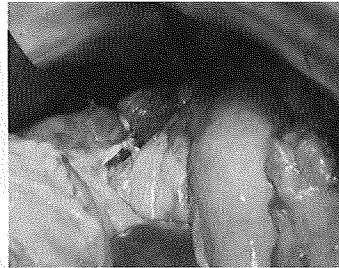
図3. 術中所見

Operation: 1. Splenectomy

2. Binding of Splenorenal shunt under monitoring PVP



Splenorenal shunt: taping



Splenorenal shunt: Binding



Liver: hard

術中門脈圧測定

開腹時 : 12mmHg

脾摘後 : 12mmHg

After shunt binding: 15mmHg

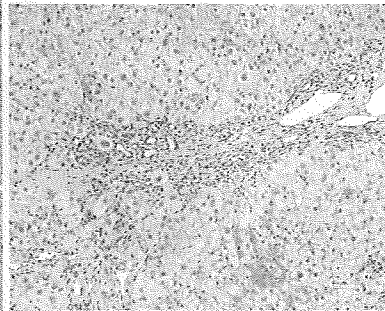
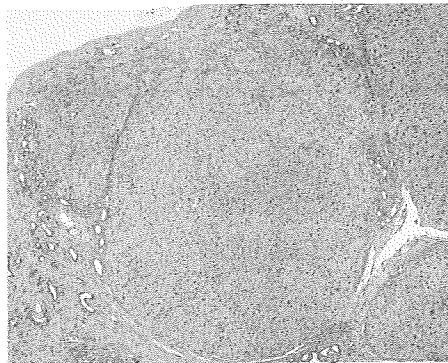
Shunt 径25mm → 15mm (40% binding)

Blood loss: 870ml

Ope time: 5h 8min

Spleen weight: 135g

図4. 術中肝生検



- ・再生結節
- ・細胆管の増生
- ・門脈枝の狭小

- ・肝細胞ballooning
- ・細胆管の増生

病理診断:

Liver cirrhosis (新犬山分類 F4A2 相当)

図5. 腹部USによる肝血流の変化

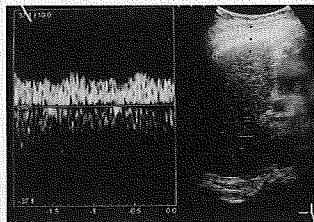
術前

術後1日目

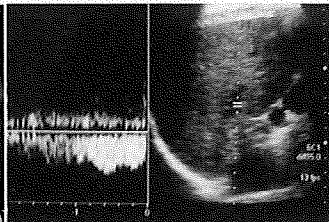
術後14日目



門脈血流: 遠肝性



門脈血流: 求肝性flowを detect



門脈血流: 求肝性flowを detect

悪性リンパ腫を合併した Budd-Chiari 症候群の 1 例

研究分担者 北野 正剛（大分大学第一外科教授）

研究要旨

Budd-Chiari 症候群は血栓によって、肝静脈および肝部下大静脈の狭窄または閉塞により門脈圧亢進症をきたす疾患である。今回、悪性リンパ腫を合併し高度の肝静脈血栓、門脈血栓をきたした Budd-Chiari 症候群の 1 例を経験したので報告する。症例は 20 歳代、女性で、腹部膨満、腹水の貯留を認め、近医にて Budd-Chiari 症候群と診断、加療目的で当科紹介入院となった。腹部 CT、血管造影検査にて、肝静脈三枝の閉塞、肝部下大静脈の狭窄、門脈血栓を認めた。胸部 CT にて縦隔リンパ節腫大を認めたため、胸腔鏡下リンパ節生検を施行し、ホジキンリンパ腫と診断した。Budd-Chiari 症候群に対しては IVR で治療困難であり、ワーファリンによる内服加療を行うこととした。ホジキンリンパ腫に対しては放射線療法を施行中である。経口避妊薬の内服に併せて悪性リンパ腫も血栓形成に関連があり、Budd-Chiari 症候群の発症への関与が考えられた。

共同研究者

江口英利、太田正之、平下禎二郎、
甲斐成一郎（大分大学第一外科）

はじめに

Budd・Chiari 症候群は、肝静脈および肝部下大静脈の狭窄ないしは閉塞をきたし門脈圧亢進症をきたす予後不良の疾患である。その成因は何らかの原因で発生した血栓が関与するとされているが、その原因に関してはまだ明らかにはされていない。今回、われわれは、悪性リンパ腫を合併した Budd-Chiari 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例：20 歳代、女性。

主 訴：腹部膨満、腹痛。

既往歴：3 年前、稽留流産

家族歴：母親が C 型肝炎に対して治療中。

現病歴：2008 年 8 月頃より不正性器出血を自覚し、

近医婦人科にて低容量ピルの内服治療を 2 週間施行された。2009 年 5 月上旬にも同様の症状を認め、再度内服治療を施行された。5 月末頃より腹部膨満、腹痛を自覚し、腹水の貯留を指摘され、6 月に腹水コントロール及び原因精査目的で近医に入院となった。Budd-Chiari 症候群と診断され、IVR による治療目的で当科入院となった。

入院時現症：腹部が膨満し、上腹部から下腹部にかけて軽度圧痛を認めた。

入院時検査所見：血液生化学検査では、Alb 2.8g/dl、T. Bil 1.6mg/dl、AST 45IU/L、ALT 36IU/L、ALP 386IU/L、 γ GTP 76IU/L、ICGR₁₅ 42.3%と肝機能低下を認め、また PT 67.8%、APTT 56.5%、フィブリノーゲン 228mg/dl、FDP-E 77.4ng/ml、D-DIMER 1.20mg/ml、AT-III 71.9%、 α 2-PI 57.1%、プラスミノーゲン 53.2%、プロテイン C 活性 52.6%と軽度凝固異常を認めた。また腫瘍マーカーで SCC 3.8mg/ml、可溶性 IL-2 レセプター 812U/ml と上昇を認めた。腹部 CT では肝脾腫をきたし、肝静脈 3 枝の閉塞と肝部下大静脈の狭窄を認めた。さらに門脈から上腸間膜静脈、