

## 食道胃静脈瘤の治療方針とその成績

研究分担者 北野 正剛（大分大学第一外科教授）

### 研究要旨

当科で過去6年間に治療をおこなった食道胃静脈瘤の成績を検討し、治療方針を再検討した。食道静脈瘤の待期・予防例については肝機能や肝癌の合併を考慮し、内視鏡的硬化療法（EIS）と内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）+EIS 併用療法を選択した。また孤立性胃静脈瘤の待期・予防例については原則としてバルーン下逆行性経静脈的塞栓術（B-RTO）を行った。食道静脈瘤に対する EVL+EIS 併用療法は、静脈瘤の再発が多いものの、合併症は少なく、肝機能不良例などには良い適応と考えられた。また孤立性胃静脈瘤については、そのほとんどが B-RTO で治療可能であり、出血も1例も認めなかった。食道静脈瘤は肝機能などの全身状態に応じて内視鏡的治療を選択すべきであり、孤立性胃静脈瘤は B-RTO を治療法の第一選択にすべきと考えられた。

### 共同研究者

太田正之、甲斐成一郎、江口英利、平下禎二郎  
（大分大学第一外科）

### A. 研究目的

われわれは以前から食道静脈瘤に対し下部食道粘膜完全消滅法の内視鏡的硬化療法（EIS）を行っており、良好な長期成績を報告してきた<sup>1)</sup>。しかし EIS は硬化剤を使用するため、少なからず合併症も経験し、最近では肝癌合併例や肝機能不良例に対しては内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）と EIS の併用療法も行っている。また孤立性胃静脈瘤の待期・予防例に対してはバルーン下逆行性経静脈的塞栓術（B-RTO）を治療の第一選択としている。今回、当科の過去6年間の治療成績を検討し、治療方針を再検討することとした。

### B. 研究方法

過去6年間に32例（食道静脈瘤25例、胃静脈瘤14例）、計39の食道胃静脈瘤の治療を行った。それら

32例の平均年齢は63±11歳で、男性23例、女性9例で、基礎肝疾患は肝硬変症30例、特発性門脈圧亢進症1例、その他1例で、11例（34%）に肝癌を合併していた。また食道胃静脈瘤の治療適応は緊急例9例、待期・予防例30例であった。

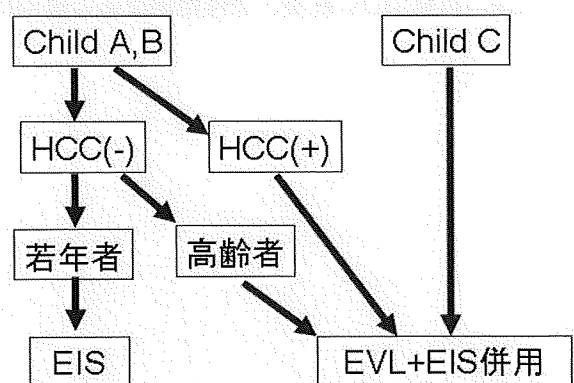


図1 食道静脈瘤の治療方針

食道静脈瘤の治療方針は図1のように行い、緊急例に対しては EVL で全例止血を行った。食道静脈瘤に対する EIS は硬化剤として5%エタノラミンオレイト（5% EO）を使用し、初回はオーバーチューブ（STE-1）を用い、治療目標は下部食道粘膜

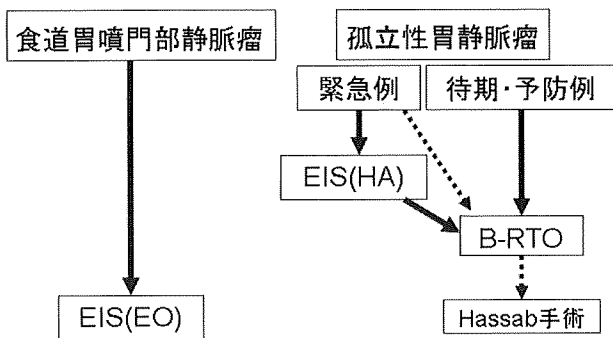


図2 胃静脈瘤の治療方針

完全消滅とした<sup>2)</sup>。EVL+EIS 併用療法は最初の2回EVL (ニューモ・アクティベイトEVLデバイス) を出来る限り行い、3回目以降 EIS の追加を行い、静脈瘤完全消失を治療目標とした。胃静脈瘤の治療方針は図2のように食道胃噴門部静脈瘤については食道静脈瘤に準じ EIS にて治療を行った。孤立性胃静脈瘤については、緊急例にはヒストアクリル (HA) を用いた EIS、待期・予防例に対しては B-RTO で主に治療を行った。B-RTO の手技については右大腿静脈からカテーテルをアプローチし、硬化剤として5% EO イオパミドールを用い、原則1時間カテーテル留置を行った。

(倫理面への配慮) 特になし。

### C. 研究結果

緊急例9例(食道静脈瘤4例、胃静脈瘤5例)は全例止血可能であり、再出血を1例も認めなかった。胃静脈瘤出血の1例が術後軽度の心筋梗塞を起こした他は、合併症も認めなかった。

肝機能不良で EVL 後の EIS が追加できなかった症例や他院での治療既往例を除いた、食道静脈瘤の待期・予防例18例について EIS 群と EVL+EIS 群に分けて比較検討を行った(表1)。施行回数、静脈瘤完全消失、合併症発生、食道静脈瘤出血で両群に差を認めなかったが、硬化剤の使用量で統計学的有意差を認めた。また食道静脈瘤の3年累積非出血率は EIS 群100%、EVL+EIS 群75%で統計学的有

表1 食道静脈瘤の治療成績

	EIS	EVL+EIS	p Value
症例数	6	12	
施行回数	3.8±0.4	4.0±0.7	N.S.
総結紮数		17±9	
硬化剤 EO (ml)	53±13	17±6	p<0.01
静脈瘤完全消失	6 (100%)	12 (100%)	N.S.
合併症	1 (17%)	1 (8%)	N.S.
食道静脈瘤出血	0 (0%)	1 (8%)	N.S.

意差を認めなかったが、3年累積再発率は EIS 群20%、EVL+EIS 群76%で統計学的有意差を認めた。

胃静脈瘤の待期・予防例について、噴門部静脈瘤3例は EIS で治療を行い、静脈瘤完全消失は全例で達成された。また孤立性胃静脈瘤11例中9例は B-RTO で治療を行い、造影剤アレルギーなどによる B-RTO 不能例2例に対し、EIS と Hassab 手術をそれぞれ一例ずつ行った。10例(91%)で静脈瘤完全消失が達成され、胃静脈瘤出血も1例も認めなかった。

### D. 考察

日本消化器内視鏡学会の消化器内視鏡ガイドラインは、食道静脈瘤の出血例について Sengstaken-Blakemore (S-B) tube や EIS ないしは EVL による内視鏡的治療の一時止血を推奨している<sup>3)</sup>。それに対し食道静脈瘤の待期・予防例については、第一選択は EIS であり肝機能不良例でのみ EVL を推奨している。EVL は侵襲性が小さく静脈瘤消失効果も優れているが、その持続性が悪く、短期再発が多いことに由来している。日本門脈圧亢進症学会は平成5~8年の治療症例のアンケート調査を行った<sup>4)</sup>。この4年間に食道胃静脈瘤に対し内視鏡的治療が行われたのは1,726例であり、EVL と EIS の併用症例を含めると、EVL 施行例は839例(49%)と約半数に達していた。その後、10年以上が経過しており、臨床の現場ではますます EVL の比重が高まってい

ることが推測される。また前述のガイドラインは孤立性胃静脈瘤の出血例については、組織接着剤であるシアノアクリレート化合物を使った EIS を推奨している<sup>3)</sup>。待期・予防例については短絡路などを考慮し、内視鏡的治療、B-RTO、手術の選択が示されている。

今回の検討では当科の6年間の成績を検討し、治療方針を再検討した。緊急例は食道静脈瘤ならびに胃静脈瘤ともに満足な成績が得られていた。また肝癌合併例や肝機能不良例に対し行っている EVL+EIS 併用療法は、静脈瘤の再発が多いものの、合併症は少なく、肝機能不良例が多いことを考えると満足すべき結果と思われた。また孤立性胃静脈瘤については、そのほとんどが B-RTO で治療可能であり、B-RTO を治療法の第一選択にすべきと考えられた。

## E. 結 論

食道静脈瘤は肝機能などの全身状態に応じて内視鏡的治療を選択すべきであり、孤立性胃静脈瘤は B-RTO を治療法の第一選択にすべきと考えられた。

## 文 献

- 1) Tomikawa M, Hashizume M, Okita K, Kitano S, Ohta M, Higashi H, Akahoshi T. Endoscopic injection sclerotherapy in the management of 2105 patients with esophageal varices. *Surgery* 2002;131:S171-5
- 2) Kitano S, Koyanagi N, Iso Y, Higashi H, Sugimachi K. Prevention of recurrence of esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy with ethanalamine oleate. *Hepatology* 1987;7:810-5
- 3) 小原勝敏、豊永 純、國分茂博：食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン。消化器内視鏡ガイドライン、第3版、日本消化器内視鏡学会卒後

教育委員会（編）、医学書院、東京、p215-233、2006

- 4) 日本門脈圧亢進症学会学術委員会：高度の食道胃静脈瘤を有する門脈圧亢進症例調査（平成5～8年度症例調査）最終報告書。日門亢会誌 2000；6（appendix）：1-37

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 太田正之、江口英利、甲斐成一郎、平下禎二郎、北野正剛：食道・胃静脈瘤に対する内視鏡的治療。外科2010；72：18-23
- 2) 太田正之、甲斐成一郎、江口英利、平下禎二郎、遠藤裕一、北野正剛。食道静脈瘤出血に対する緊急止血術。日門亢会誌（印刷中）

### 2. 学会発表

太田正之、甲斐成一郎、江口英利、平下禎二郎、北野正剛。当科における食道胃静脈瘤の治療方針とその成績。第16回日本門脈圧亢進症学会総会 2009. 9. 10-11、郡山、シンポジウム。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

なし

## 小児生体肝移植における直接的肝血流量計測による肝血行動態の検討

研究分担者 川崎 誠治（順天堂大学肝胆膵外科教授）

### 研究要旨

成人生体肝移植後はレシピエントにおける肝の肝血行動態はドナーにおけるグラフトの血行動態と比べ著しく変化することをこれまで報告してきたが、小児生体肝移植前後における肝血行動態の変化に関する研究はほとんど行われていない。今回、肝左葉グラフトを用いた成人生体肝移植と肝外側区域グラフトを用いた小児生体肝移植における肝血行動態の変化を、血流を直接計測することで比較検討した。

### 共同研究者

大森 聡（順天堂大学 肝胆膵外科）

石崎 陽一（順天堂大学 肝胆膵外科 先任准教授）

### A. 研究目的

肝左葉グラフトを用いた成人生体肝移植と肝外側区域グラフトを用いた小児生体肝移植における肝血行動態の変化を、血流を直接計測することで比較検討した。

### B. 研究方法

2003年7月から2009年10月までの当科で施行した小児生体肝移植11例と2004年1月から2006年4月までの当科で施行した成人生体肝移植19例を対象とした。小児、成人ともにトランジットタイム超音波血流計を使用し、肝摘出直前と移植後に門脈血流量と肝動脈血流量を測定し、ドナーの左門脈血流量と左肝動脈血流量とで比較検討した。総肝血流量は門脈血流量と肝動脈血流量の総量として算定し、全例で脾摘、脾動脈結紮、門脈間シャントなどのグラフト肝への門脈血流修飾術は施行しなかった。

### C. 研究結果

GV/SV比は成人では平均38.0%であったが、小児においては平均99.9%であった。肝動脈血流においては、成人で平均ドナー左肝動脈血流量は149ml/min、再灌流後のレシピエントの平均肝動脈血流量は133ml/minと軽度の低下を認めるのみで有意な変化はなかった。小児では再灌流後、レシピエントの肝動脈血流量はドナー左肝動脈血流量153ml/minとレシピエント移植前肝動脈血流量67ml/minより低下していた。門脈血流に関しては、成人で再灌流後、レシピエント平均門脈血流量は1341ml/minとドナーの左門脈血流量217ml/minより著明に増加していたが、小児では再灌流後、レシピエント門脈血流量が219ml/minとドナーの左門脈血流量388ml/minより低下する傾向にあった。再灌流後のレシピエント門脈血流量/総肝血流量比は成人においては90%と著明に増加していたが、小児においては再灌流後、レシピエント門脈血流量/総肝血流量比は73%となり、ドナーの門脈血流量/総肝血流量比69%とほぼ同率に復していた。

## D. 考 察

当科ではドナーの安全を第一に考慮し、左葉グラフトを用いており、グラフトの大きさを評価する指標として、GV/SV 比が30%以上であることを移植適応の基準としている。成人が小さなグラフトを用いた移植を受けると、グラフト肝とレシピエント肝との間のサイズ不一致が起これ、移植後に過剰な門脈血流負荷がかかるためグラフト障害を引き起こすことは small-for-size graft syndrome として知られている。一方、小児における生体肝移植はサイズ不一致となることはほとんどなく、一般的に小児レシピエントに必要な代謝機能を十分に持ち合わせたグラフトとなる。今回の検討で、成人の肝外側区域を用いた小児生体肝移植において GV/SV は平均 99.9%であり、適切なサイズでの移植が行なわれていた。肝血行動態に関しては、再灌流後のレシピエント肝動脈血流量は、ドナーの左肝動脈血流量と移植前肝動脈血流量より低くなり、レシピエント門脈血流量もドナーの左門脈血流量に比べ低くなる傾向にあった。総じて、再灌流後のレシピエント総肝血流量はドナーのほぼ 1/2 になり、再灌流後のレシピエント門脈血流量/総肝血流量比はドナーとほぼ同率に復す結果となった。このことは、生体肝移植において適切なサイズのグラフトを用いれば、レシピエントでもドナーと同じような血行動態となると考えられた。

## E. 結 論

生体肝移植において、適切なサイズのグラフトが移植されれば、門脈血流量・総肝血流量比は正常肝とほぼ同率に復すると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Omori S, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Imamura H, Yamataka A, Kawasaki S. Direct measurement of hepatic blood flow during living donor liver transplantation in children. J Pediatr Surg (in press) Journal of Pediatric Surgery; article in press
- 2) Konishi N, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Miwa K, Kawasaki S. Impact of a left lobe graft without modulation of portal flow in adult-to-adult living donor liver transplantation. Am J Transpl 8:170-174, 2008

### 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

## バッドキアリ症候群手術における右心房までの拡大法に関する検討

研究分担者 國吉 幸男（琉球大学医学部機能制御外科教授）

### 研究要旨

当科におけるバッドキアリ症候群に対する手術は、部分体外循環補助下に閉塞ないし狭窄した肝部下大静脈を拡大し、さらに閉塞肝静脈を可及的に再開通するものである。今回、下大静脈拡大部位を右房まで広げたバッドキアリ症候群直達根治術の1例を報告する。症例は37歳、男性。交通外傷による肝損傷後より門脈圧亢進症状も出現した。精査したところ肝部下大静脈に狭窄部位を認め、二次性バッドキアリ症候群と診断され、2006年12月某病院でPTA施行された。狭窄部位は5mmから10mmへ拡張されたが、残存する症状より精査加療を希望され当科紹介、2009年9月手術目的入院した。術前CT、血管造影では右房直下のIVCに狭窄を認めた。以上の所見より根治術を希望されたので手術を施行した。本症例では狭窄部位は右房直下であり、そのためパッチ拡大範囲を右房まで広げる必要があったため、体外循環は右大腿動脈送血、IVC脱血に加え、SVCを脱血を施行し、パッチ拡大操作の際、細動発生器にて一時的心房細動とし右心系へのエアーの引き込みによるair embolismを防ぐようにした。右房直下のIVC狭窄部は術中計測上11mmで自己心膜でパッチ拡大を行った。正常心拍動より一時的に心房細動とすることで右心系へのエアーの引き込みによるair embolismを防ぎ、パッチ拡大部を右房まで広げることが可能であった。

### 共同研究者

盛島裕次、稲福 斉（琉球大学医学部 機能制御外科）

### A. 研究目的

我々はこれまでに59例のバッドキアリ症候群に対して直達根治術を施行し良好な結果を得てきた。我々の手術は、部分体外循環下に閉塞または狭窄した肝部下大静脈を拡大し、さらに閉塞肝静脈を可及的に再開通させることであるが、今回はこれまでの症例のうち拡大範囲を右房まで広げて行った2症例を呈示し術式の工夫について報告する。

### B. 研究方法

当科における標準的な直達根治術の手術方法は、左半側臥位で右前側方開胸および開腹し、肝後方の

肝部下大静脈に到達、部分体外循環補助下に、狭窄部あるいは閉塞部を拡大するとともに、閉塞肝静脈は可及的に再開通させるといった術式である。通常は右房に近いIVCには遮断をおくが、今回提示する2症例は右房まで拡大範囲をひろげるために工夫をおこなったので提示する。

### C. 症例提示

【症例1】37歳男性、県外からの紹介患者でした。交通外傷による肝損傷後よりIVCの狭窄が出現され、肝機能障害・食道静脈瘤・門脈圧亢進症状を呈したため、2006年12月に某大学病院でPTA施行され、狭窄部位は5mmから10mmへ拡張され、症状も改善傾向でしたが、労作時息切れ、両下肢腫脹感の残存があるということでさらなる精査加療を希望され当科紹介があり、2009年9月に入院した。

術前 CT 上は右房直下の IVC の狭窄部位を認めた。腹水貯留やうっ血肝等のみられなかった。血管造影では、右房直下の IVC に狭窄部位を認め、RA-IVC 圧較差は 5 mmHg であった。重篤な IVC、肝静脈閉塞はないものの残存する症状に対する根治術を希望されたので手術を施行した。本症例では狭窄部位は右房直下であり、そのためパッチ拡大範囲を右房まで広げる必要があったため、体外循環は右大腿動脈送血、IVC 脱血に加え、SVC を脱血を施行し、パッチ拡大操作の際、細動発生器にて一時的心房細動とし右心系へのエア어의引き込みによる air embolism を防ぐようにした。右房直下の IVC 狭窄部は術中計測上 11mm で自己心膜でパッチ拡大を行った。術後血管造影では狭窄部はパッチにて良好に拡大されており、圧較差は消失した。

【症例 2】41 歳、男性。県外からの紹介患者。 Budd-Chiari 症候群の他、抗リン脂質抗体症候群があり、重度の DVT、血栓性素因の合併症を有したりスクの高い患者であった。術前 CT 上、右房に至る IVC 血栓閉塞およびうっ血肝、著明な腹水貯留を認めました。通常手術より難しい症例でしたが、脱血は SVC より行い、心室細動下に右房切開し、右房から肝部下大静脈に至る器質化血栓除去、右房より自己心膜パッチ縫着を行い、右房の処理終了の時点で遮断鉗子をかけ、洞調律へ戻し、肝臓組織を切除し肝静脈再開通させ、自己心膜パッチ拡大を終了した。術後 CT では、パッチ拡大部および開通させた肝静脈の血流が確認された。

#### D. 考 察

我々は 1979 年より BCS に対して独自の直視下根治術による治療を行い、良好な成績を得てきた。直達根治術の標準的術式は左半側臥位で右前側方開胸および開腹し、肝後方の肝部下大静脈に到達、部分体外循環補助下に、狭窄部あるいは閉塞部を拡大するとともに、閉塞肝静脈は可及的に再開通させるといった手術法である。今回の 2 例では狭窄部あるいは閉塞部が右房直下あるいは右房まで達していたた

め、これを拡大するために、これまでの脱血法に加え、SVC 脱血を行い、さらに、右心系へのエア어의引き込みによる air embolism を防ぎために心拍を正常洞調律より心房細動、心室細動とし、部分体外循環補助下に右房下の中枢側遮断を行わずに右房から肝部下大静脈をパッチ拡大した。今回の方法により右房にまで拡大範囲を広げることが可能であった。

#### E. 結 論

右房直下の IVC を拡大するために正常洞調律より心房細動あるいは心室細動下の部分体外循環補助下に直達根治術を行った。心房細動あるいは心室細動とすることで右心系へのエア어의引き込みによる air embolism を防ぎ、パッチ拡大部を右房まで広げることが可能であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hitoshi Inafuku, Yuji morishima, Yukio Kuniyoshi.: A three-decade experience of radical open endvenectomy with pericardial patch graft for correction of Budd-Chiari syndrome. Journal of Vascular Surgery, volume 50, Number 3, 590-593, September 2009.

##### 2. 学会発表

稲福 斉、前田達也、喜瀬勇也、盛島裕次、永野貴昭、新垣勝也、山城 聡、國吉幸男。全肝静脈閉塞の Budd-Chiari 症候群に対する直視下根治術の効果の検討。第 39 回日本心臓血管外科学会。富山。2009. 4. 22.

## 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



## 特発性門脈圧亢進症における遠位脾腎静脈吻合術の有用性

研究分担者 吉田 寛（日本医科大学多摩永山病院外科准教授）

### 研究要旨

食道胃静脈瘤に対する手術療法としてシャント手術と直達手術があるが、今回、遠位脾腎静脈吻合術（DSRS）の治療成績を特発性門脈圧亢進症（IPH）と肝硬変（LC）で比較検討した。IPHにおける食道胃静脈瘤に対する治療法として、DSRS群の治療成績は良好であった。

### A. 研究目的

近年、食道胃静脈瘤に対する治療法として内視鏡的硬化療法（EIS）、内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）などの内視鏡的治療が第1選択となってきたが、難治例には手術が行われる。食道胃静脈瘤に対する手術療法としてシャント手術と直達手術があるが、今回、遠位脾腎静脈吻合術（DSRS）の治療成績を特発性門脈圧亢進症（IPH）と肝硬変（LC）で比較検討した。

### B. 研究方法

1984～2008年までに当科で食道胃静脈瘤に対してDSRSを施行した47例を対象とした。内訳は男40例、女7例、年齢は23～64歳（平均年齢48.8歳）、Child-Pugh A25例、B22例、時期は予防11例、待期36例、平均経過観察期間は93.0か月、手術法は、Warren原法11例、Warren原法+splenopancreatic disconnection 12例、Warren原法+splenopancreatic disconnection+胃離断24例であった。基礎疾患別に、IPH群（4例）、LC群（43例）に分類し、手術成績、生存率について比較検討した。

### C. 研究結果

IPH群とLC群の間には性別（M/F 2/2、38/5）、年齢（47.0、49.4歳）、時期（予防/待期 2/2、9/34）に有意差なく、Child-Pugh分類はIPH群では全例Aで、LC群ではA21例、B22例であった。平均観察期間（M）はIPH群（190.3）がLC群（83.9）に比して有意に長かった（ $p < 0.006$ ）。両群ともに再発、再出血例は認めなかった。IPH群では高アンモニア血症の出現は認めず、LC群での累積高アンモニア血症出現率は、1年13.7%、3年16.9%、5年20.9%、10年25.3%、15年34.6%であった。累積生存率は、IPH群では死亡例は認めず、LC群では1年86.0%、3年80.6%、5年77.6%、10年68.3%、15年27.7%であった。

### D. 考察

肝硬変合併食道胃静脈瘤に対するDSRSはWarren原法や+splenopancreatic disconnectionを施行しても高率に門脈血流がシャントに流出する選択性の喪失を認めた。しかしIPHにおいて術後高アンモニア血症は認められなかった。またIPHに対するDSRSの長期成績が良好であったことから、IPH

では脾臓の血流が門脈に流入しなければ、病態は安定する可能性が示唆された。

## E. 結 論

IPH における食道胃静脈瘤に対する治療法として、DSRS 群の治療成績は良好であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Tajiri T. Partial splenic embolization. *Hepatology Reserch* 38; 225-233: 2008.
- 2) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N. et al. Simultaneous evaluation of portal hemodynamics and liver function by scintiphotosplenoportography in pediatric recipients of living-donor liver transplants. *Hepatogastroenterol* 56; 819-823: 2009.
- 3) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N. et al. Interactions between anti-ulcer drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhotic patients with bleeding esophagogastric varices. *Hepatogastroenterol* 56; 1366-1370: 2009.
- 4) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Tajiri T. New trends in surgical treatment for portal

hypertension. *Hepatology Reserch* 39; 1044-1051: 2009.

- 5) Tajiri T, Yoshida H, Obara K. et al. General Rules for Recording Endoscopic Findings of Esophagogastric Varices (The 2nd Edition). *Digestive Endoscopy* 22; 1-9: 2010.
- 6) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N. et al. Shunting and nonshunting procedures for the treatment of esophageal varices in patients with idiopathic portal hypertension. *Hepatogastroenterol* (in press)

### 2. 学会発表

- 1) Yoshida H. Interventional radiology for esophagogastric varices. A-PHPBA 2009.3.26.
- 2) Yoshida H, Mamada Y, Taniai 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.

## 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

## 脾臓がT細胞応答に与える影響の検討

研究分担者 前原 喜彦（九州大学大学院医学研究院消化器総合外科学教授）

### 研究要旨

【背景／目的】脾臓がT細胞応答に及ぼす影響に関しては明らかになっていない部分が多い。今回、ヒト脾臓が宿主のT細胞応答に与える影響を①摘出脾臓での局所免疫応答および②脾摘が末梢免疫応答に与える影響を検討することでこれを明らかにすることとした。

【方法】当院で摘出したC型肝硬変症患者（15例）および肝疾患がなく脾腫のない患者（7例）の脾臓および末梢血より密度勾配法にて単核球を採取した。CD4<sup>+</sup>T細胞、ミエロイド系樹状細胞は各々のイムノビーズを用いて分離し下記の検討を行った。(1)T細胞における非特異的刺激下での細胞増殖能、サイトカイン産生能。(2)樹状細胞における共刺激分子の発現。(3)Foxp3<sup>+</sup>制御性T細胞の頻度。(4)T細胞における表面マーカーの発現。(5)単核球におけるT細胞リガンドの発現、脾臓での局在の検討。さらに、同様の検討を脾摘前後の末梢血単核球（11例）を用いて行った。

【結果】肝硬変症患者においては、末梢血と比較して脾臓のCD4<sup>+</sup>T細胞増殖能・サイトカイン産生能の有意な低下を認めたが、樹状細胞の共刺激分子の発現ならびに制御性T細胞の頻度の変化はなかった。T細胞の抑制性マーカー（CTLA-4）およびexhaust（疲弊）T細胞のマーカーであるPD-1は、脾臓で有意に発現亢進しており、肝硬変脾臓ではその発現の有意な亢進を認めた。更には脾臓においてPD-1リガンドの有意な発現亢進を認めていることも明らかになった。HCV陽性肝硬変症においては、脾摘後にT細胞のIFN- $\gamma$ 産生が回復し、またPD-1陽性T細胞の頻度は減少していた。

【考察】脾臓はPD1/PD1リガンドを介して、末梢免疫寛容の誘導を部分的に担うことが示され、かつHCV陽性肝硬変症においてはこのシグナルの亢進を認めることより、脾摘後にCD4<sup>+</sup>T細胞のTh1応答性が回復することが示された。

### 共同研究者

橋本 直隆（九州大学消化器総合外科学）

下田 慎治（九州大学病態修復内科学）

赤星朋比古（九州大学消化器総合外科学）

### A. 研究目的

近年、HCV陽性肝硬変症患者に付随する脾機能亢進症による汎血球減少症が抗ウイルス療法の導入・継続に支障を来す症例に対して脾臓摘出術を積極的にやっている。

脾臓は、生体内において重要な免疫担当臓器であ

る。細菌感染症において、脾臓は従来より莢膜抗原の取り込みや抗体産生を担うことが報告されており、このことは脾摘後重症細菌感染症の関与として知られている。一方で、T細胞での脾臓特異的免疫応答ならびに脾摘の末梢免疫応答に与える影響に関しては十分に解明されていない。

本研究は、ヒト脾臓が宿主のT細胞応答に与える影響を①摘出脾臓での局所免疫応答および②脾摘が末梢免疫応答に与える影響を検討することでこれを明らかにすることとした。

## B. 研究方法

### 【検体】

当院で摘出したC型肝炎患者（15例）および肝疾患がなく脾腫のない患者（7例）の脾臓および末梢血単核球。

ならびに、C型肝炎患者の脾臓後末梢血単核球（11例）。

### 【方法】

#### I. 脾臓におけるT細胞応答の検討

(1)CD4<sup>+</sup>T細胞における非特異的刺激下での細胞増殖能、サイトカイン産生能

単核球より immuno-beads を用いて CD4<sup>+</sup>T細胞を採取し、anti-CD3<sup>+</sup>IL2による刺激を加えることでのT細胞の細胞増殖能（<sup>3</sup>Hの取り込みをβシンチレーションカウンターにて測定）、上清中のIFN-γ・IL-10・IL-4をELISAにて測定した。

(2)樹状細胞における共刺激分子の発現

単核球より immuno-beads を用いて CD1c<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>myeloid DCを採取した。

これにおけるCD40、CD80、CD83、CD86の発現をflowcytometryにて解析した。

(3)Foxp3<sup>+</sup>制御性T細胞の頻度

単核球におけるCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>foxp3<sup>+</sup>Tregの細胞数をflowcytometryにて計測した。

(4)T細胞における表面マーカーの発現

CD4<sup>+</sup>T細胞におけるCD28、CD154（CD40 ligand）、CTLA-4、PD-1の発現細胞数をflowcytometryにて解析した。

(5)単核球におけるT細胞リガンドの発現

単核球におけるPD-1 ligand（PD-L1/PD-L2）の発現をflowcytometryにて解析した。

#### II. 脾臓が末梢免疫応答に与える影響の検討

(1)脾臓前後でのCD4<sup>+</sup>T細胞の反応性の検討

脾臓後の末梢血CD4<sup>+</sup>T細胞を採取し、脾臓前と同様にanti-CD3<sup>+</sup>IL2による非特異的刺激を加えたのちに細胞増殖能、サイトカイン産生量を測定し脾臓前後で比較検討した。

(2)脾臓前後でのT細胞表面マーカー発現の変化

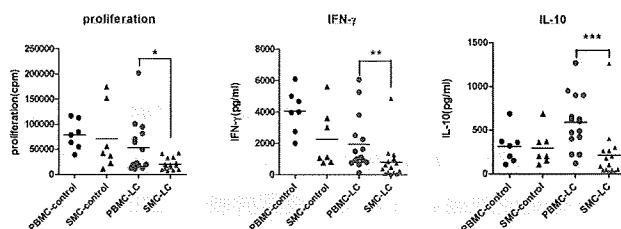
脾臓後のT細胞表面マーカー（CTLA-4、PD-1）発現を同様に解析し、脾臓前後で比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究プロトコルは、九州大学倫理委員会において承認済みであり、検体の採取においては患者からインフォームド・コンセントを取得の上で行った。

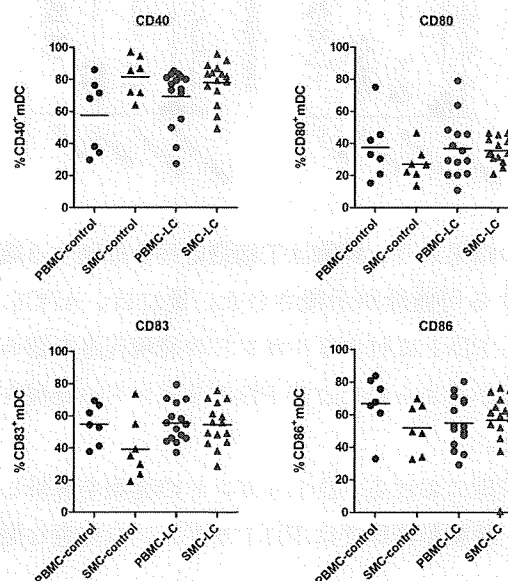
## C. 研究結果

肝硬変症患者においては、末梢血と比較して脾臓のCD4<sup>+</sup>T細胞増殖能・IFN-γ産生能の有意な低下を認めた（図1）。

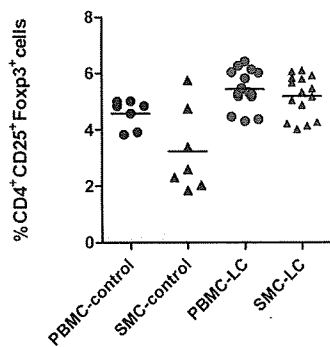


なお、本研究においては脾臓の免疫応答の解析が目的であるため、健常者・肝硬変患者群での有意差検定は行わなかった。

続いて、T細胞応答の活性化に寄与するprofessional APCとしてミエロイド系樹状細胞の共刺激分子の発現を検討した。その結果、CD40、CD80、CD83、CD86の発現は末梢血と脾臓間での有意差は認めなかった（図2）。

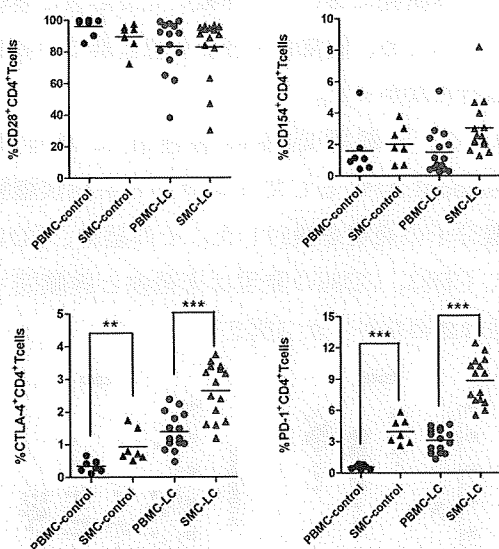


これに加えて、ヒトにおいては、制御性T細胞の頻度は末梢血・脾臓間での有意差を認めなかった(図3)。



T細胞の表面マーカーに関して、活性化マーカー(CD28, CD154)、抑制性マーカー(CTLA-4)および exhaust (疲弊) T細胞のマーカーであるPD-1の発現を検討した。

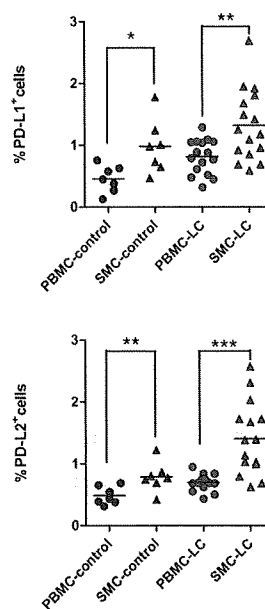
この結果、CTLA-4 および PD-1 の脾臓における有意な発現亢進を認めた。また、CTLA-4、PD-1 は肝硬変症脾臓において、健常脾臓と比較しても有意にその発現が亢進していた(図4)



この結果より、脾臓はT細胞応答を抑制する機序を有する可能性が示唆された。更には、APCにおいてもPD-1に対するリガンドの発現亢進を認める可能性が考えられたためPD-1リガンドの発現を検討した。

単核球におけるPD-1リガンドの発現を解析した結果、脾臓単核球ではPD-1リガンドの有意な発現

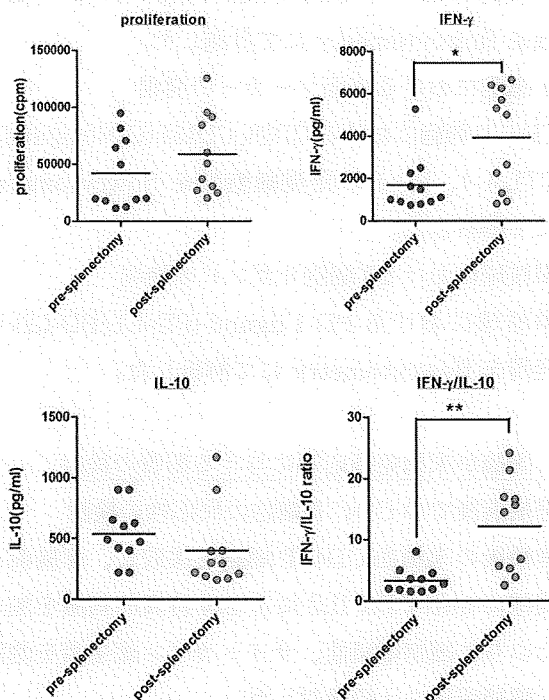
亢進を認めた(図5)。



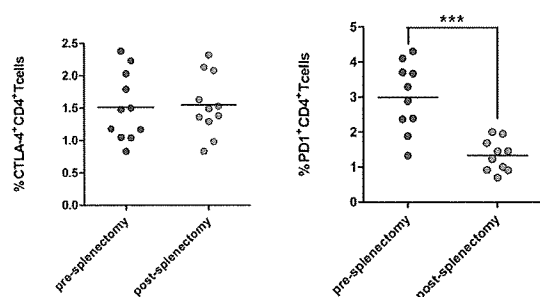
また、この結果、肝硬変症脾臓では健常脾臓と比較してPD-1リガンドの有意な発現亢進も明らかとなった。

以上の結果より、脾臓はPD1/PD1リガンドを介して末梢免疫寛容の誘導を部分的に担うことが示され、特にHCV陽性肝硬変症ではこの機序がup-regulateされていることにより末梢免疫応答の低下に寄与することが示唆された。

続いて、脾臓摘出が末梢T細胞応答に与える影響



を解析するために肝硬変症患者を対象として脾摘前後のT細胞応答を検討した。非特異的的刺激下でのT細胞応答を検討したところ、脾摘後には細胞増殖能の回復を認め、IFN- $\gamma$ 産生量の有意な増加を認めた。さらには、感染症における菌排除においてIFN- $\gamma$ /IL-10 ratioの重要性が示されているが、脾摘後にはIFN- $\gamma$ /IL-10 ratioの有意な増加を認めた(図6)。



さらに、この際のT細胞表面マーカー変化を検討したところPD-1の発現が有意に低下していた(図7)。

#### D. 考 察

本研究の結果、脾臓はPD1/PD1リガンドを介して、末梢免疫寛容の誘導を部分的に担うことが示された。これに加えて、HCV陽性肝硬変症においてはこのシグナルの亢進を認めることが明らかになった。

HCV陽性肝硬変患者においては、HCV感染に伴い宿主の獲得免疫が修飾され、これがHCV感染の遷延化につながることは周知された事実であるが、本研究の結果は、その一因を脾臓が担う可能性を示唆することとなった。

T細胞に関しては、HCVウイルス駆除においてTh1サイトカインであるIFN- $\gamma$ がkey cytokineであると報告されており、マウスにおいては、PD-1/PD1-ligandのsignalをblockingすることで慢性感染症の治療が得られることが証明されており、この際には抗原反応性T細胞のIFN- $\gamma$ 産生が回復することに寄与するとして知られている。

PD-1/PD1-ligand signalを介した免疫寛容誘導は、PD-1ligandを発現した抗原提示細胞がT細胞と直接の接触を行うことで誘導されると考えられている。

つまり、脾摘がPD-1/PD-1ligand signalを部分的に解除する機序としては、PD-1ligandの発現亢進を認める抗原提示細胞とT細胞の直接の接触が減ることに寄与するのではないかと考えている。

HCV肝硬変患者では、PD-1/PD-1ligand blockingと同様の効果を部分的に脾摘によって得ることができ、抗ウイルス療法を行う上で好ましい結果になる可能性がある。

今後は、実際の脾摘症例の抗ウイルス療法の治療成績、重篤な細菌感染症罹患率など、臨床経過を追跡しながら本研究の結果を確認する必要がある。

#### E. 結 論

脾臓はPD1/PD1リガンドを介して、末梢免疫寛容の誘導を部分的に担うことが示され、かつHCV陽性肝硬変症においてはこのシグナルの亢進を認めることより、脾摘後にCD4<sup>+</sup>T細胞のTh1応答性が回復することが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

投稿中。

##### 2. 学会発表

第45回肝臓学会総会(2009年)

一般演題口演「肝硬変症脾臓における抗原提示細胞の機能解析」

第16回日本門脈圧亢進症学会総会(2009年)

シンポジウム「肝硬変症脾臓における臓器特異的T細胞の機能解析」

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>森安史典</u>	消化器内科医が語る「新しい治療法と免疫細胞治療を組み合わせ、再発を抑える。目指すのは、患者さんにとって負担の少ない治療」	監：武藤徹一郎	がん専門医が語るがん治療の新戦略	幻冬舎		2009	180-189
小西晃造、橋爪 誠	3章メディカル・ロボティクス の基礎と応用.	呉 景龍、津本周作	神経医工学-脳神経科学・工学・情報科学の融合-	株式会社オーム社	東京	2009	29-155
石崎陽一、川崎誠治	肝胆膵腫瘍学	樋野興夫	がん医療入門	朝倉書店	東京	2009	126-134
石崎陽一、川崎誠治	肝細胞癌治療の実際	消化器外科	消化器癌診断、治療のすべて	へるす出版	東京	2009	830-837
<u>北野正剛</u>	門脈圧亢進症（食道静脈瘤を含む）	山口徹 北原光夫 福井次矢	今日の治療指針—私はこう治療している	医学書院	東京	2009	393
太田正之、甲斐成一郎、北野正剛	治療: 食道・胃静脈瘤の治療にはどのようなものがあるか?	河田純男、佐々木裕	肝臓病診療Q&A	中外医学社	東京	2009	243-246
<u>塩見 進</u>	特発性門脈圧亢進症	杉本恒明、小俣政男、他	内科学症例図説	朝倉書店	東京	2009	264-265
藤森祐多 小嶋哲人	抗凝固薬—最近の進歩	高久史磨 ほか編	Annual Review 血液 2009	中外医学社	東京	2009	244-250
<u>小嶋哲人</u>	凝固障害、線溶障害	小川聡編	改訂第7版 内科学書 Vol.6 血液・造血器疾患、神経疾患	中山書店	東京	2009	181-187

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Liu GJ, Xu HX, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY, Lu MD, <u>Moriyasu F</u>	Does the echogenicity of focal liver lesions on baseline gray-scale ultrasound interfere with the diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound?	Eur Radiol	19(5)	1214-1222	2009
Sugimoto K, Shiraiishi J, <u>Moriyasu F</u> , Doi K	Computer-aided diagnosis of focal liver lesions by use of physicians' subjective classification of echogenic patterns in baseline and contrast-enhanced ultrasonography	Acad Radiol	16(4)	401-411	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Rexiati M, Hirokawa T, Liu GJ, <u>Moriyasu F</u>	Phagocytosis of ultrasound contrast agents and diagnostic low intensity insonation increased the expression of heat shock protein 70 in kupffer cells	J Tokyo Med Univ	67(2)	169-175	2009
<u>Moriyasu F</u> , Itoh K	Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial	Am J Roentgenol	193(1)	86-95	2009
Ono M, Matsubara J, Honda K, Sakuma T, Hashiguchi T, Nose H, Nakamori S, Okusaka T, Kosuge T, Sata N, Nagai H, Ioka T, Tanaka S, Tsuchida A, Aoki T, Shimahara M, Yasunami Y, Itoi T, <u>Moriyasu F</u> , Negishi A, Kuwabara H, Shoji A, Hirohashi S, Yamada T	Prolyl 4-hydroxylation of alpha-fibrinogen: a novel protein modification revealed by plasma proteomics	J Biol Chem	284(42)	29041-2904	2009
Saito K, Sugimoto K, Nishio R, Araki Y, <u>Moriyasu F</u> , Kakizaki D, Tokuyue K	Perfusion study of liver lesions with superparamagnetic iron oxide: distinguishing hepatocellular carcinoma from focal nodular hyperplasia	Clin Imaging	33(6)	447-453	2009
Liu GJ, <u>Moriyasu F</u> , Hirokawa T, Rexiati M, Yamada M, Imai Y	Expression of heat shock protein 70 in rabbit liver after contrast-enhanced ultrasound and radiofrequency ablation.	Ultrasound Med Biol.		[in press]	2009
今井 康晴、 <u>森安 史典</u>	肝癌 基礎・臨床研究のアップデート：肝癌の診断 画像診断 超音波検査 (US) 血流動態診断 造影超音波検査	日本臨床	67 (3)	317-321	2009
山田 昌彦、 <u>森安 史典</u>	肝癌 基礎・臨床研究のアップデート：肝癌の診断 画像診断 超音波検査 (US) 血流動態診断 三次元 (3D)、四次元 (4D) 超音波画像	日本臨床	67 (3)	327-331	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
森安 史典	ソナゾイド造影超音波検査の適応のひろがりー肝腫瘍以外への臨床応用の進展と課題ー：ソナゾイド造影超音波検査の課題と展望	INNERVISION	24 (6)	44-45	2009
山田 昌彦、 佐野 隆友、 森安 史典	新世代超音波造影剤導入による肝癌診断・治療の変革：4D超音波による肝癌の診断とRFAの治療ガイドおよび効果判定	消化器科	48(4)	475-481	2009
嶺 喜隆*、 木原 朝彦*、 小畑 秀明*、 山田 昌彦、 森安 史典	4D超音波画像の逐次的位置合わせによるラジオ波焼灼治療ナビゲーションの試み	MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY	27(Suppl)	1-10	2009
橋爪 誠	特集-医療・福祉ロボット 総論 医療ロボットの現状と将来展望	ロボット	188	1-4	2009
小西 晃造、 富川 盛雅、 赤星朋比古、 橋爪 誠	標準的腹腔鏡下脾摘出術	外科治療 増刊：マスターしておきたい標準的内視鏡外科手術	100	158-165	2009
家入 里志、 橋爪 誠	特集：近未来の新たな手術-ロボット手術とNOTES- ロボット手術の現状	外科治療	101(1)	7-14	2009
小西 晃造、 橋爪 誠	医療とロボット技術	都市問題研究	61(8)	20-32	
富川 盛雅、 小西 晃造、 赤星朋比古、 家入 里志、 田上 和夫、 橋爪 誠	特集:肝胆膵脾手術-出血を減らし合併症を起こさないコツ- 腹腔鏡下脾摘出術	手術	63 (12)	1807-1814	2009
富川 盛雅、 家入 里志、 田上 和夫、 橋爪 誠	ロボット技術と医療・介護・福祉2 手術支援ロボットによる低侵襲治療	病院	68 (3)		2009
Omori S, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Imamura H, Yamataka A, <u>Kawasaki S</u>	Direct measurement of hepatic blood flow during living donor liver transplantation in children.	Journal of Pediatric Surgery			2009
石崎 陽一、 川崎 誠治	肝移植の現況	順天堂医学	55	461-71	2009
川崎 誠治、 石崎 陽一	臨床医学の展望 肝胆膵外科	日本医事新報 (in press)			2010
Konishi N, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Miwa K, <u>Kawasaki S</u>	Impact of a left lobe graft without modulation of portal flow in adult-to-adult living donor liver transplantation	Am J Transpl	8	170-4	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawano Y, Sasaki A, Kai S, Endo Y, Iwaki K, Uchida H, Shibata K, Ohta M, <u>Kitano S</u> .	Prognosis of patients with intrahepatic recurrence after hepatic resection for hepatocellular carcinoma:A retrospective study	Eur J Surg Oncol	35(2)	174-179	2009
Endo Y, Ohta M, Sasaki A, Kai S, Eguchi H, Iwaki K, Shibata K, <u>Kitano S</u>	A comparative study of the long-term outcomes after laparoscopy-assisted and open left lateral hepatectomy for hepatocellular carcinoma	Surg Laparosc Endosc Percutan Tech	19(5)	e171-e174	2009
Tominaga M, Ohta M, Kai S, Iwaki K, Shibata K, <u>Kitano S</u>	Increased heat-shock protein 90 expression contributes to impaired adaptive cytoprotection in the gastric mucosa of portal hypertensive rats	J Gastroenterol Hepatol	24(6)	1136-1141	2009
Shimabukuro R, Kawanaka H, Tomikawa M, Akahoshi T, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Uehara H, Hashimoto N, Hashizume M, <u>Maehara Y</u> .	Effect of thrombopoietin on platelet counts and liver regeneration after partial hepatectomy in a rat model.	Surg Today.	39	1054-9	2009
Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Yamaguchi S, Uehara H, Hashimoto N, Tsutsumi N, Tomikawa M, <u>Maehara Y</u> .	Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism.	Ann Surg.	251	76-83	2010
Anegawa G, Kawanaka H, Uehara H, Akahoshi T, Konishi K, Yoshida D, Kinjo N, Hashimoto N, Tomikawa M, Hashizume M, <u>Maehara Y</u> .	Effect of laparoscopic splenectomy on portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients with portal hypertension.	J Gastroenterol Hepatol.	24	1554-8	2009
Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Yamaguchi S, Uehara H, Hashimoto N, Tsutsumi N, Tomikawa M, Koushi K, Harada N, Ikeda Y, Korenaga D, Takenaka K, <u>Maehara Y</u>	Technical standardization of laparoscopic splenectomy harmonized with hand-assisted laparoscopic surgery for patients with liver cirrhosis and hypersplenism.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	16	749-57	2009
Kawamura E, Morikawa H, <u>Shiomi S</u> , et al.	A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for pre-liver transplant status.	Liver Transpl	15	790-797	2009