

201024026A

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

平成 22 年度 研究報告書

平成 23 年 3 月

主任研究者 森 安 史 典

厚生労働省特定疾患

門脈血行異常症調査研究班  
平成二十二年度研究報告書

平成 23 年 3 月

班 長 森 安 史 典

# 序 文

昭和59年、厚生省特定疾患「門脈血行異常症」調査研究班が編成された。これは、昭和50年以来、厚生省特定疾患「特発性門脈圧亢進症」調査研究班が検討を行っていた、特発性門脈圧亢進症（IPH）に、肝外門脈閉塞症（EHO）およびバッド・キアリ症候群（BCS）を対象疾患として加え、再編成されたものである。

当研究班は、亀田治男（昭和59年～同63年）、小幡裕（平成元～同3年）、二川俊二（平成4～同7年）、杉町圭蔵（平成8～同13年）、橋爪誠（平成14～同19年）、森安史典（平成20年～）の各班長に引き継がれ、今日に至っている。

この間、多くの班員、研究者の努力により、これらの疾患の病因、病態、病理、疫学、診断、治療、および予後などについて精力的に研究が推進された。特に IPH では、肝硬変症との差異、および IPH 特有の門脈血行動態が明らかになった。病因に関しては、末梢リンパ球 Autologous mixed lymphocyte reaction (AMLR) の低下、脾内リンパ球 T 細胞サブセットの変化など、自己免疫異常を示唆する病態が明らかになってきた。

さらに、3 疾患の病因・病態の解明は、分子生物学的解析や遺伝子解析を行うことで、新たな展開を迎えた。マイクロアレイなどの最先端の分子生物学的手法を使い、IPH には、Connective tissue growth factor (CTGF) が過剰発現し、Heme oxygenase-1 (HO-1) の発現が低下していることを発見した。また、ネパール、カナダにおける BCS の検討を行い、国際間比較もなされた。

一方、社会的には、平成10年度に、BCS が治療研究対象疾患に採択されたことは、患者にとって大きな福音となった。平成12年12月には、「門脈血行異常症の診断と治療（2001年）」を基準として設定し、さらにこれを改訂し「門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン（2007年）」として新基準を作成することができたのは大きな成果である。

未だ門脈血行異常症 3 疾患の病因は不明であるが、IPH における免疫異常や血管増殖因子の関与、BCS、EHO における凝固線溶系の異常と遺伝子異常が次第に明らかと成りつつあり、研究は着実に進歩している。

最新の分子生物学的、遺伝子学的アプローチのみならず、臨床的には、医用画像工学など、幅広い手法で研究を続けることで、更なる原因解明ができるものと期待される。そして、これらの原因解明の成果を、臨床の場で、診断・治療に応用することが今後の課題である。

本年度も、分子生物学的手法を駆使した基礎的なものから臨床研究まで、幅広い研究がなされた。IPH では、肝、脾組織内および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示唆された。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が導入され、IPH 肝における特異的蛋白の検索と、蛋白ネットワークの解析が行われた。本研究班の検体保存センターに収集された BCS と EHO 症例の検体を用いて、アンチトロンビン遺伝子 (SERPINC1) を解析し、その変移検出を試みている。その結果、BCS、EHO 症例では、SERPINC1 遺伝子に数種の SNP を認めたが、門脈血行異常症に特異的な遺伝子変異は検出されなかった。

一方、臨床分野では、FICE (Flexible Imaging Color Enhancement) を併用した内視鏡により、食道静脈瘤の診断能が向上したこと、造影超音波画像のコンピューター自動計測により、門脈圧亢進症における肝内門脈枝の特異的変化が起きていることなどの画像診断の進歩が報告された。外科的な検討で

は、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）と肝硬変で比較し、IPHにおける食道静脈瘤の治療法として、DSRSの優位性が示された。

今年度も、ここに研究成果をとりまとめることができ、各疾患の病因、病態の解明に貢献できたと確信している。

最後に、厚生労働省保健医療局疾病対策課のご指導、ご支援に厚くお礼を申し上げるとともに、本研究班の班員、研究協力者の先生方、ならびに関係諸氏に深く感謝する次第である。

平成23年3月

厚生労働省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

班長 森 安 史 典

# 目 次

## 序 文

### I. 総括研究報告

門脈血行異常症に関する調査研究

東京医科大学消化器内科 森安 史典 … 1

### II. 分担研究報告

1. C型肝硬変における脾摘後、肝・脾組織の免疫組織学的検討

久留米大学病院病理部教授 鹿毛 政義 … 11

2. Budd-Chiari 症候群における肝臓の酸化ストレスに関する病理学的検討

久留米大学病院病理部教授 鹿毛 政義 … 20

3. 門脈血栓症における血栓画像の短期経過での変化に関する検討

—抗凝固療法の効果との関連について—

千葉県立保健医療大学教授 松谷 正一 … 30

4. 門脈血行異常症におけるプロテイン C 遺伝子変異解析

名古屋大学医学部教授 小嶋 哲人 … 35

5. 門脈圧亢進症と免疫異常

昭和大学内科学講座消化器内科学部門講師 馬場 俊之 … 38

6. IPH 肝組織特異タンパクのネットワーク解析

大阪市立大学大学院医学研究科核医学教授 塩見 進 … 41

7. IPH における抗血管内皮細胞抗体の出現と病態形成への関与

金沢大学医学系研究科形態機能病理学教授 中沼 安二 … 45

8. 検体保存センターの登録及びデータ解析の現況について

九州大学大学院医学研究院・教授 橋爪 誠 … 49

9. Budd-Chiari 症候群患者における予後関連因子

—臨床調査個人票の集計結果—

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授 廣田 良夫 … 52

10. 胃・十二指腸静脈瘤に B-RTO 施行後、腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した 1 例

大分大学第一外科教授 北野 正剛 … 57

11. 生体肝移植を施行した veno-occlusive disease (VOD) の 1 例

長崎大学大学院移植・消化器外科 兼松 隆之 … 60

12. Virtual Touch Tissue Quantification による肝脾硬度測定と 末梢血中 CD4+CD25+ T 細胞計測による特発性門脈圧亢進症の解明	東京医科大学消化器内科教授 森安 史典 …	66
13. 慢性肝疾患における肝内脈管の形態変化 ーソナゾイド造影超音波 MFI による解析	東京医科大学消化器内科教授 森安 史典 …	69
14. 肝移植後のバッドキアリ症候群症例の流体力学解析	九州大学大学院医学研究院教授 橋爪 誠 …	77
15. 食道・胃静脈瘤出血に対するバルーンタンポナーデ法の検討	大分大学第一外科教授 北野 正剛 …	81
16. 門脈欠損症に対する肝移植の役割	久留米大学病院病理部教授 鹿毛 政義 …	84
17. 生体肝移植前後の門脈圧および食道静脈流の評価	順天堂大学肝胆脾外科教授 川崎 誠治 …	87
18. 門脈血行異常症における脾臓摘出術の意義についての検討	九州大学大学院医学研究院消化器総合外科学教授 前原 喜彦 …	89
19. バッドキアリ症候群直視下手術後の早期・遠隔期の食道静脈瘤の経過と 肝組織に関する臨床的研究	琉球大学大学院医学研究科胸部心臓血管外科学講座教授 國吉 幸男 …	92
20. 特発性門脈圧亢進症の血行動態と手術療法	日本医科大学多摩永山病院外科 吉田 寛 …	94
<b>Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....		97
<b>Ⅳ. その他</b>		
平成22年度門脈血行異常症班会議総会プログラム .....		105
門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン .....		108
平成22年度門脈血行異常症調査研究班名簿 .....		115

# I. 総括研究報告

## 門脈血行異常に関する調査研究

主任研究者 森安 史典（東京医科大学 内科学第4講座主任教授）

### 研究要旨

本研究班では、原因不明で門脈血行動態の異常をきたす、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）を対象疾患として、その病因病態解明のため、1）病理学的・分子生物学的検討、2）臨床的検討、3）疫学的検討、の各側面から研究を行った。基礎的分野では最新の分子生物学的手法や病理学的検討を行うことで、門脈血行異常症の病因病態をより深く解明することができた。また、臨床分野では、検体保存センターの活用、門脈血管や異常血行路の血行動態の解析、門脈圧亢進症における脾摘術・シャント術や肝移植などの手術成績の検討から、これら3疾患の診断精度の向上が期待され、治療法の選択や術式の改善により予後の向上が期待できる。

### 分担研究者

橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院）  
兼松隆之（長崎大学大学院 移植・消化器外科）  
川崎誠治（順天堂大学肝胆膵外科）  
北野正剛（大分大学第一外科）  
前原喜彦（九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科）  
馬場俊之（昭和大学内科学講座消化器内科学部門）  
塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科核医学）  
小嶋哲人（名古屋大学医学部）  
國吉幸男（琉球大学医学部 機能制御外科）  
廣田良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
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）  
鹿毛政義（久留米大学医学部病理学教室）  
松谷正一（千葉県立保健医療大学健康科学部看護学科）  
吉田 寛（日本医科大学多摩永山病院外科）

### A. 研究目的

本研究班の研究目的は、原因不明で門脈血行動態の異常を来す、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）などを対象疾患として、これらの疾患の病

因および病態の追求とともに、患者発生状況、治療法、予後などの実態を正確に把握し、予後の向上のために診断、治療上の問題点を明らかにするところにある。

### B. 研究方法

IPH、EHO、BCSの病因病態の解明のため、以下の項目に研究課題を分担して検討を行った。

- 1）病理学的・分子生物学的検討
- 2）臨床的検討
- 3）疫学的検討

なお、各項目の検討に際しては、当疾患が極めて稀である状況から、検体保存センターの症例及び検体を有効に活用した。また、特に病理学的検討及び分子生物学的検討では、国際間比較のため本邦だけではなく国外の症例に関しても積極的に研究対象としている。

（倫理面への配慮）

研究対象者から血液を採取して遺伝子異常の検討を行うにあたり、ヒトゲノム・遺伝子解明研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部科学省・厚生



労働省・経済産業省告示第1号)を遵守するとともに、各大学における倫理委員会の承諾を得た。

### C. 研究結果および考察

#### 【病理学的・分子生物学的検討】

馬場らは、特発性門脈圧亢進症 (IPH) の病因に免疫異常の関与を指摘した。IPH では制御性T細胞 (Treg) の減少に伴う免疫活性化状態を観察し、病因との関連を示唆した。

塩見らは、質量分析装置を用いて IPH 特異タンパクの解析を行った。その結果、特異的なネットワークを認め、heat shock protein (HSP) がその候補として挙げられた。さらに、各種 term を追加して解析し、脂肪肝や骨・軟骨疾患との関連性を指摘した。

小嶋らは、本研究班の検体保存センターに収集された日本人 BCS および EHO 症例において、プロテイン C 遺伝子 (*PROC*) を解析した。その結果、BCS の13例中2例に *PROC* 遺伝子の原因と思われる遺伝子変異を認めたが、プロテイン S 遺伝子 (*PROS1*) 解析では遺伝子変異を認めなかった。

中沼らは、IPH において、抗血管内皮細胞抗体 (anti-endothelial cell antibody, AECA) の病態形成における関与を、血管内皮細胞のアポトーシス、ならびに血管内皮細胞における線維化関連分子の発現との関連から検討した。ヒト皮膚微小血管内皮細胞 (human dermal microvascular endothelial cell, HMVEC) におけるアポトーシス誘導や elastin の発現誘導における AECA の直接的な関与は低いと思われた。しかし、IPH 患者の血清中には血管内皮細胞のアポトーシスを誘導する因子、さらに、血管内皮細胞における elastin の発現を誘導する何らかの因子が存在する可能性が示され、IPH の病態形成への関与が示唆された。

鹿毛らは、肝硬変における脾摘前後の肝・脾組織を用いて、脾摘の肝再生に与える影響を免疫組織学的検査により検討した。その結果、肝硬変では肝組織の Kupffer 細胞は up-regulate され、脾摘により脾臓由来の TGF- $\beta$  の除去、及び門脈圧の低下

に伴い Kupffer 細胞は down-regulate されることにより、脾摘後の肝再生を促進している可能性が示唆された。

また、鹿毛らは、バッド・キアリ症候群における肝臓の酸化ストレスに関する病理学的検討を行い、酸化ストレスによる微小循環障害や、肝星細胞の活性化などが、うっ血性肝病変の病態形成や線維化の進行に関与する可能性を示した。

#### 【臨床的検討】

森安らは、肝内にせん断弾性波を生じせしめ、その伝播速度から組織硬度を定量化する超音波的手法を用いて、非侵襲的に肝臓と脾臓の硬度を測定した。その結果、特発性門脈圧亢進症では他の慢性肝疾患と比べ、肝臓と脾臓の硬度に違いがあることを見いだした。

また森安らは、超音波の造影手法である Micro flow imaging (MFI) を用い、硬変肝の微小な門脈枝を描出し、その変化をコンピュータ支援診断 (Computer aided diagnosis, CAD) を用いて定量的に解析している。それにより、門脈血行異常症に特異的な画像特徴を抽出することに成功し、今後の門脈圧亢進症の診断に寄与すると思われる。

橋爪らは、生体肝移植術後症例において、医用画像を用いた血管血流解析シミュレーションの feasibility を検討した。その結果、肝移植術の術前シミュレーションに本法が有用であることを示した。

また橋爪らは、検体保存センターにおいて、門脈血行異常症の検体だけでなく、健常人、肝硬変、非肝硬変肝疾患患者の対照群についても検体保存することとした。検体は臨床データ (個人調査表) と匿名連結可能なようにし、各研究者が共有できるものとした。その結果、平成22年12月現在までにヒトゲノム倫理審査委員会の承認が得られている施設は6施設であり、登録状況は現在35例であった。

兼松らは、veno-occlusive disease (VOD) に生体肝移植を施行した症例を報告した。術後経過は良好であり、肝移植が奏功したとしている。

川崎らは、生体肝移植前後の門脈圧および食道静脈瘤の血流を定量的に評価した。その結果、グラフ

ト移植直後の門脈圧は低下しなかったが、上部消化管内視鏡により生体肝移植後約3ヶ月で食道脈瘤は軽快し、食道静脈瘤血流速度の低下が確認された。

北野らは、食道・胃静脈瘤出血に対するバルーンタンポナーデ法施行症例について検討した。治療された症例の83%で静脈瘤出血は止血されたが、緊急搬送例でS-Bチューブの誤った使用方法が認められた。今後バルーンタンポナーデ法を含めた門脈圧亢進症に対する治療の啓蒙活動が必要であるとしている。

前原らは、門脈血行異常症における脾臓摘出術の意義について検討し、脾臓摘出後に、肝機能の改善と汎血球減少症の改善を認めている。術後合併症として門脈血栓と臍液漏を挙げている。

國吉らは、バッド・キアリ症候群の直視下手術後の食道静脈瘤と、肝組織の経時的変化を検討し、術後の食道静脈瘤と肝組織の改善を報告した。

吉田らは、特発性門脈圧亢進症 (IPH) における食道胃静脈瘤に対し、シャント手術として遠位脾腎静脈吻合術 (DSRS) を、直達手術として Hassab 手術や食道離断術 (ET) を施行し、その治療成績を比較検討した。その結果、IPH における食道胃静脈瘤の治療法として、DSRS は治療成績が良好であったと報告した。

松谷らは、腹部の炎症性疾患を背景に発症した門脈血栓症例で、血栓の超音波画像の検討を行っている。その結果、血栓周囲の血流残存例では、抗凝固療法による血栓縮小・消失効果がみられた。また治療不応性血栓と治療効果のあった血栓とは異なる画像を呈していた。抗凝固療法の治療効果に関連した病態の検討や、治療不応例への対策が、門脈血行異常症の予後改善に重要であることを示した。

#### 【疫学的検討】

廣田らは、電子入力された臨床調査個人票の情報を用いて、縦断的手法によりバッド・キアリ症候群の予後関連因子を検討した。経過中の肝機能障害の発現に関連する因子は、「女性」、「新規申請時の年齢47歳未満」、「腹水」、「下腿浮腫、下肢静脈瘤」、「門脈の狭窄/閉塞」などであった。一方、「閉塞・狭窄に対する治療」を受けた患者では、肝機能障

害を呈する例は少なく、予後改善の可能性を示唆していた。

## D. 結 論

最新の分子生物学的手法を用いることで、門脈血行異常症 (IPH、EHO、BCS) の病因病態をより深く解明することができた。また、臨床的検討から、門脈血行異常症の診断精度、治療効果の向上が期待される。

今後、さらなる病因・病態の解明を進め、門脈血行異常症3疾患の根本的治療につなげていくのが今後の課題である。

## E. 健康危険情報

該当無し

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 森安史典 腹部・消化器系の症候 腹部の超音波診断 医学書院, 今日の診断指針 第6版, 2010 361-365
- 2) 森安史典 第6章 医療分野 3 マイクロバブルを使った造影超音波診断 シーエムシー出版, マイクロバブル・ナノバブルの最新技術 II, 2010 213-221
- 3) Liu GJ, Wang W, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY, Moriyasu F, Lu MD Real-time contrast-enhanced ultrasound imaging of focal liver lesions in fatty liver Clin Imaging 2010 34(3):211-221
- 4) Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, Kokudo N, Kokubu S, Sakaida I, Sata M, Tajiri H, Tsukada K, Nonami T, Hashizume M, Hirota S, Murashima N, Moriyasu F, Saigenji K, Makuuchi H, Oho K, Yoshida T, Suzuki H, Hasumi A, Okita K, Futagawa S, Idezuki Y General rules for

- recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc* 2010 22(1):1-9
- 5) 杉本勝俊、白石順二、森安史典、市村茂輝、目時 亮、土井邦雄 非侵襲的肝病態評価法の進歩：慢性肝疾患における肝内脈管の形態変化 ソナゾイド造影超音波 MFI による解析 *消化器内科* 2010 50(5)：426-434
- 6) 山田昌彦、森安史典 肝の 3D・4D 画像診断の臨床動向 4D-US の有用性を中心に *INNERVISION* 2010 25(5)：35-37
- 7) 杉本勝俊、森安史典 臨床的有用性を実証する：肝臓造影超音波におけるコンピュータ支援診断 (CAD) 月刊 *新医療* 2010 5月号：112-115
- 8) 森安史典 巻頭言：造影超音波は臨床を変えるか *肝胆膵*60(3): 333-334, 2010
- 9) 森安史典 門脈血行動態の異常：基礎および臨床からのアプローチ 門脈血行異常の診断、治療をめぐる諸問題 *肝胆膵* 2010 61(2)：133-140
- 10) Kataoka M, Kawai T, Yagi K, Tachibana C, Tachibana H, Sugimoto H, Hayama Y, Yamamoto K, Nonaka M, Aoki T, Oshima T, Fujiwara M, Fukuzawa M, Fukuzawa M, Kawakami K, Sakai Y, Moriyasu F. Clinical evaluation of emergency endoscopic hemostasis with bipolar forceps in non-variceal upper gastrointestinal bleeding *Dig Endosc* 2010 22(2):151-5
- 11) Ikeuchi N, Futami J, Hosoi A, Noji S, Kurachi M, Ueha S, Fujii S, Yamada H, Matsushima K, Moriyasu F, Kakimi K. Efficient cross-presentation of soluble exogenous antigens introduced into dendritic cells using a weak-based amphiphilic peptide *Biochem Biophys Res Commun* 2010 392(2):217-222
- 12) Noguchi N, Goto K, Ro T, Narui K, Ko M, Nasu Y, Utsumi K, Takazawa K, Moriyasu F, Sasatsu M  
Using the tannase gene to rapidly and simply identify *Staphylococcus lugdunensis* *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010 66(1): 120-123
- 13) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M ; PERFECT Study Group Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan *Hepatol Res* 2010 40(2): 135-44
- 14) Liu GJ, Moriyasu F, 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* 2010 36(1): 78-85
- 15) Kawai T, Yamamoto K, Fukuzawa M, Yamagishi T, Yagi K, Fukuzawa M, Kataoka M, Kawakami K, Itoi T, Sakai Y, Moriyasu F, Takagi Y, Aoki T *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in young and middle-aged Japanese subjects *J Gastroenterol Hepatol(Suppl 1)* 2010 : S80-85
- 16) Saito K, Araki Y, Park J, Metoki R, Katsuyama H, Nishio R, Kakizaki D, Moriyasu F, Tokuyue K Effect of Gd-EOB-DTPA on T2-weighted and diffusion-weighted images for the diagnosis of hepatocellular carcinoma *J Magn Reson Imaging* 2010 32(1):229-34
- 17) 河合 隆、山本 圭、福澤麻理、酒井義浩、森安史典 内視鏡・内視鏡外科治療最前線 低侵襲治療の進歩：内視鏡・内視鏡外科診療技術の開発と進歩 細径経鼻内視鏡 *日本臨床* 2010 68(7)：1264-1267
- 18) 森安史典 超音波 "Innovation" 診断から治療までの最新動向 コントラスト・3D・HIFU *INNERVISION* 2010 25(8)：88-90
- 19) Sugimoto K, Shiraishi J, Ichimura S, Metoki R, Doi K, Moriyasu F. Analysis of intrahepatic vascular morphological changes of chronic

- liver disease for assessment of liver fibrosis stages by micro-flow imaging with contrast-enhanced ultrasound: preliminary experience Eur Radiol 2010 20; 2749-2757
- 20) Tomikawa M, Akahoshi T, Sugimachi K, Ikeda Y, Yoshida K, Tanabe Y, Kawanaka H, Takenaka K, Hashizume M, Maehara Y: Laparoscopic splenectomy may be a superior supportive intervention for cirrhotic patients with hypersplenism. J Gastroenterol Hepatol 25(2): 397-402, 2010
- 21) Matsuoka Y, Murata M, Fujisaki Y, Narahara S, Shinzato N, Hashizume M: Molecular imaging contrast media for visualization of liver function. Magnetic Resonance Imaging 28(5): 708-715, 2010
- 22) Tomikawa M, Akahoshi T, Sugimachi K, Ikeda Y, Korenaga D, Takenaka K, Hashizume M, Maehara Y: An assessment of Surgery for Portal Hypertensive Patients Performed at a Single Community Hospital. Surgery Today 40 (7): 620-625, 2010
- 23) 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 45: 545-8, 2010
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 江口英利、太田正之、衛藤剛、平下禎二郎、白石憲男、北野正剛 特集「危ない静脈瘤出血」胃癌合併症例 消化器内視鏡2010 ; 22 : 1813-1818
- 27) 太田正之、甲斐成一郎、北野正剛 食道静脈瘤 編集：桑野博行、エキスパートが伝える食道外科 up-to-date 中外医学社、東京、2010 pp79-89
- 28) A Suzuki, N Sanda, Y Miyawaki, Y Fujimori, T Yamada, A Takagi, T Murate, H Saito, T Kojima: Down-regulation of *PROS1* gene expression by 17 $\beta$ -estradiol via estrogen receptor  $\alpha$  (ER  $\alpha$ )-Sp1 interaction recruiting receptor-interacting protein140 and the corepressor-HDAC3 complex. J. Biol. Chem. 285(18): 13444-13453, 2010.
- 29) H Okada, S Kunishima, M Hamaguchi, A Takagi, K Yamamoto, J Takamatsu, T Matsushita, H Saito, T Kojima, T Yamazaki: A novel splice site mutation in intron C of *PROS1* leads to markedly reduced mutant mRNA level, absence of thrombin-sensitive region, and impaired secretion and cofactor activity of mutant protein S. Thromb Res. 2010 May;125(5):e246-50.
- 30) H Okada, Y Toyoda, A Takagi, H Saito, T Kojima, T Yamazaki: Activated protein C resistance in the Japanese population due to homozygosity for the factor V R2 haplotype. Int J Hematol. 91(3): 549-550, 2010.
- 31) Y Miyawaki, A Suzuki, Y Fujimori, A Takagi, T Murate, N Suzuki, A Katsumi, T Naoe, K Yamamoto, T Matsushita, J Takamatsu, T Kojima: Severe hemophilia A in a Japanese female caused by an F8-intron 22 inversion associated with skewed X chromosome inactivation. Int J Hematol. 92(2): 405-408, 2010.
- 32) 國吉幸男 Budd-Chiari 症候群の成因と病態肝胆膵、61巻2号 : 141-148、2010.
- 33) Inoue R, Nakazawa A, Tsukada N, Katoh Y, Nagao T, Nakanuma Y, Mukai K. POEMS syndrome with idiopathic portal hypertension: autopsy case and review of the

- literature. *Pathol Int* 2010;60:316-20.
- 34) 佐藤保則、北村星子、北尾梓、中沼安二 特発性門脈圧亢進症の病理と病態。肝胆膵 2010; 61:133-40.
- 35) General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, Kokudo N, Kokubu S, Sakaida I, Sata M, Tajiri H, Tsukada K, Nonami T, Hashizume M, Hirota S, Murashima N, Moriyasu F, Saigenji K, Makuuchi H, Oho K, Yoshida T, Suzuki H, Hasumi A, Okita K, Futagawa S, Idezuki Y. *Dig Endosc.* 2010 Jan;22(1):1-9
- 36) Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Kimura A, Kage M, Nagata I, Mushiake S, Ohura T, Tazawa Y, Maisawa S, Tomomasa T, Abukawa D, Okano Y, Sumazaki R, Takayanagi M, Tamamori A, Yorifuji T, Yamato Y, Maeda K, Matsushita M, Matsuishi T, Tanikawa K, Kobayashi K, Saheki T. *Hepatol Res.* 2010 Mar; 40(3):295-303
- 37) Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. Yasuni Nakanuma, Yoh Zen, Kenichi Harada, Motoko Sasaki, Akitaka Nonomura, Takeshi Uehara, Kenji Sano, Fukuo Kondo, Toshio Fukusato, Koichi Tsuneyama, Masahiro Ito, Kenichi Wakasa, Minoru Nomoto, Hiroshi Minato, Hironori Haga, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Joji Haratake, Shinichi Aishima, Tomoyuki Masuda, Hajime Aoyama, Aya Miyakawa-Hayasahino, Toshiharu Matsumoto, Hayato Sanefuji, Hidenori Ojima, Tse-Ching Chen, Eunsil Yu, Ji-Hun Kim, Young Nyun Park and Wilson Tsui. *Pathology International.* 2010 Mar; 60(3): 167-174.
- 38) Comparison of liver regeneration after a splenectomy and splenic artery ligation in a dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. Morinaga A, Ogata T, Kage M, Kinoshita H, Aoyagi S. *HPB(Oxford, England).* 2010 Feb; 12(1): 22-30.
- 39) 【病理形態学キーワード】 肝孤在性動脈・異常動脈 谷川健、中島収、鹿毛政義 病理と臨床 28巻臨増 162-163
- 40) 肝硬変に対する脾摘を再考する その変遷と功罪 緒方俊郎、鹿毛政義 肝臓 51巻5号 205-218
- 41) 門脈圧亢進症の病理 肝内血管系病変を中心に 鹿毛政義 *Minophagen Medical Review* 55巻 3号 228-289
- 42) 松谷正一、福沢 健、渡辺悠人、水本英明、横須賀 収：門脈血栓症の診断と治療。肝胆膵 2010; 61: 259-268.
- 43) Maruyama H, Ishihara T, Ishii H, Tsuyuguchi T, Yoshikawa M, Matsutani S, Yokosuka O. Blood flow parameters in the short gastric vein and splenic vein on Doppler ultrasound reflect gastric variceal bleeding. *European Journal of Radiology* 2010; 75: e41-e45
- 44) Kasuga H, Mizumoto H, Matsutani S, Kobayashi A, Endo T, Ando T, Yukisawa H, Maruyama H, Yokosuka O. Portal hemodynamics and clinical outcomes of patients with gastric varices after balloon-occluded retro-grade transvenous obliteration. *Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Science* 2010; 17: 898-903
- 45) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Hirakata A, Kawano Y, Kakinuma D, Mineta S, Tajiri T. Simultaneous evaluation of portal hemodynamics and liver function by scintiphotosplenoportography in pediatric recipients of living-donor liver transplants. *Hepatogastroenterol* 56; 819-

823: 2009.

46) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Bando K, Mineta S, Kawano Y, Kakinuma D, Kanda T, Tajiri T. Interactions between anti-ulcer drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhotic patients with bleeding esophagogastric varices.

Hepatogastroenterol 56; 1366-1370: 2009.

47) Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Tajiri T. New trends in surgical treatment for portal hypertension. Hepatology Reserch 39; 1044-1051: 2009.

48) Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, Kokudo N, Kokubu S, Sakaida I, Sata M, Tajiri H, Tsukada K, Nonami T, Hashizume M, Hirota S, Murashima N, Moriyasu F, Saigenji K, Makuuchi H, Oho K, Yoshida T, Suzuki H, Hasumi A, Okita K, Futagawa S, Idezuki Y. General Rules for Recording Endoscopic Findings of Esophagogastric Varices (The 2nd Edition). Digestive Endoscopy 22; 1-9: 2010.

49) 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 57: 1139-1144 ; 2010.

50) Kanda T, Ishibashi O, Kawahigashi Y, Mishima T, Takuji K, Mizuguchi Y, Shimizu T, Arima Y, Yokomuro S, Yoshida H, Tajiri T, Uchida E, Takizawa T. Identification of Obstructive Jaundice-related MicroRNAs in Mouse Liver. Hepatogastroenterol (in press)

## 2. 学会発表

1) Moriyasu F Current status and prospect of contrast enhanced ultrasonography KSAR-GE Healthcare Grand Symposium Abdominal Radiology (2010.1.16) Seoul, Korea

2) Moriyasu F CEUS clinical trails USA/Europe/

Japan : Sonazoid experience in Japan Th

25th Annual Advances in Contrast Ultrasound/ ICUS Bubble Course 2010 (2010.9.30-2010.10.1) Chicago, USA

3) 石田秀明\*、山田昌彦 パネルディスカッション：各領域における3D, 4Dの現況(座長) 日本超音波医学会第83回学術集会(2010.5.29-2010.5.31) 京都

4) 森安史典 ランチョンセミナー：最新の超音波医療の潮流(座長) 日本超音波医学会第83回学術集会(2010.5.29-2010.5.31) 京都

5) 森安史典 検査士・専門医を目指す人のための超音波講座-ドプラ・造影編-(座長) 日本超音波医学会教育委員会主催第9回教育セッション(2010.5.29-2010.5.30) 東京

6) 森安史典、国土典宏\* シンポジウム：食道胃静脈瘤治療の理論と実践(司会) 第17回日本門脈亢進症学会総会(2010.9.9-2010.9.10) 富山

7) 森安史典、國分茂博\* ワークショップ：門脈圧亢進症の病態と治療(司会) 第14回日本肝臓学会大会・第52回日本消化器病学会大会合同(2010.10.14) 横浜

8) 古市好宏、河合 隆、森安史典 細径(経鼻・経口)内視鏡コンセンサス：食道静脈瘤におけるFICE併用経鼻内視鏡検査の診断能と有用性(特別シンポジウム) 第79回日本消化器内視鏡学会総会(2010.5.13-2010.5.15) 東京

9) 山田昌彦 肝腫瘍の超音波診断基準の検証：門脈優位相における造影エコーの撮像法の工夫—Replenishment等—(特別企画) 日本超音波医学会第83回学術集会(2010.5.29-2010.5.31) 京都

10) 杉本勝俊、白石順二\*、市村茂輝、目時 亮、土井邦雄\*、森安史典 ソナゾイド造影超音波による慢性肝疾患の肝内血管の形態的変化の解析(ワークショップ) 日本超音波医学会第83回学術集会(2010.5.29-2010.5.31) 京都

11) 森安史典 超音波検査による肝疾患の診断(講演) 第14回熊本画像診断テクノロジー研究会(2010.7.30) 熊本

- 12) 古市好宏、市村茂輝、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、山田幸太、山田昌彦、今井康晴、森安史典 門脈圧亢進症の血行動態：胃静脈瘤治療前後の肝静脈 Arrival Time 計測が術後腹水を予見する（シンポジウム）第17回日本門脈亢進症学会総会（2010.9.9-2010.9.10）富山
- 13) 佐野隆友、古市好宏、村嶋英学、市村茂輝、平良淳一、杉本勝俊、山田幸太、山田昌彦、今井康晴、森安史典 食道・胃静脈瘤の予防的治療：高齢肝硬変症例における食道静脈瘤予防的治療の有用性（パネルディスカッション）第17回日本門脈亢進症学会総会（2010.9.9-2010.9.10）富山
- 14) 古市好宏、今井康晴、山田幸太、市村茂輝、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、山田昌彦、森安史典 門脈圧亢進症と栄養管理：内視鏡的食道静脈瘤硬化療法が及ぼす肝硬変患者の栄養状態～分岐鎖アミノ酸製剤投与による前向き研究から～（ワークショップ）第17回日本門脈亢進症学会総会（2010.9.9-2010.9.10）富山
- 15) 古市好宏、市村茂輝、佐野隆友、平良淳一、宮田祐樹、村嶋英学、杉本勝俊、山田昌彦、今井康晴、森安史典 肝病態と門脈圧：Virtual Touch Tissue Quantificationによる肝脾硬度測定と、末梢血中CD4+CD25+T細胞計測による特発性門脈圧亢進症の解明（要望演題）第17回日本門脈亢進症学会総会（2010.9.9-2010.9.10）富山
- 16) 古市好宏、市村茂輝、森安史典 門脈亢進症の病態と治療：胃静脈瘤治療前後の肝静脈Arrival Time計測が術後腹水を予見する（ワークショップ）第14回日本肝臓学会大会・第52回日本消化器病学会大会合同（2010.10.14）横浜
- 17) 杉本勝俊、白石順二\*、市村茂輝、目時 亮、佐野隆友、宮田祐樹、村嶋英学、平良淳一、山田幸太、古市好宏、山田昌彦、今井康晴、中村郁夫、土井邦雄、森安史典 肝血流イメージの新技术-US・CT・治療：慢性肝疾患評価におけるソナゾイド造影超音波検査の有用性 第16回肝血流動態イメージ研究会（2010.1.30-2010.1.31）神戸
- 18) 今井康晴、佐野隆友、村嶋英学、宮田祐樹、市村茂輝、平良淳一、杉本勝俊、山田幸太、古市好宏、山田昌彦、中村郁夫、森安史典 肝血流イメージの新技术-EOB：Gd-EOB-DTPA 造影MRIのDICOM dataを用いたReal-time Virtual Sonography 第16回肝血流動態イメージ研究会（2010.1.30-2010.1.31）神戸
- 19) 本定三季、杉本勝俊、山田昌彦、今井康晴、森安史典 ソナゾイド造影超音波による慢性肝疾患の肝内血管の形態的変化の解析 第93回新都心臓血管研究会・第28回東京脈管研究会（2010.5.17）東京
- 20) 市村茂輝、古市好宏、宮田祐樹、辻雄一郎、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、今井康晴、森安史典 GR shunt と心嚢静脈の同時閉塞による B-RTO にて治療し得た孤立性胃静脈瘤の一例 第17回日本門脈亢進症学会総会（2010.9.9-2010.9.10）富山
- 21) 辻雄一郎、古市好宏、市村茂輝、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、山田昌彦、今井康晴、森安史典 肝硬変と腎不全に伴う門脈圧亢進症性腸症出血の一例 第17回日本門脈亢進症学会総会（2010.9.9-2010.9.10）富山
- 22) 植松淳一、古市好宏、宮田祐樹、市村茂輝、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、山田昌彦、今井康晴、森安史典 再発性胃底部静脈瘤に対する dual B-RTO 法の一例 第17回日本門脈亢進症学会総会（2010.9.9-2010.9.10）富山
- 23) 古市好宏、河合 隆、市村茂輝、宮田祐樹、佐野隆友、村嶋英学、平良淳一、杉本勝俊、山田幸太、山田昌彦、今井康晴、森安史典 経鼻内視鏡による食道静脈瘤治療 第80回日本消化器内視鏡学会総会（2010.10.13-2010.10.16）横浜
- 24) 森安史典 腹部超音波 診断から治療まで—3D、Contrast、Volume image、HIFU GE Healthcare Japan、社内勉強会（2010.6.3）東京
- 25) 植村宗則、小西晃造、赤星朋比古、富川盛雅、橋爪 誠

- CFD (数値流体力学) を用いた血管血流シミュレーションにおける feasibility の検討 平成22年度日本生体医工学会九州支部学術講演会 福岡 2011. 1. 8
- 26) 小西奈々美、石崎陽一、野村良平、森岡健介、吉本次郎、藤原典子、須郷広之、今村 宏、川崎誠治 生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価。第22回日本肝胆膵外科学会学術集会2010. 5. 26. 仙台
- 27) 小西奈々美、石崎陽一、野村良平、森岡健介、吉本次郎、藤原典子、須郷広之、今村 宏、川崎誠治 生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価。第46回日本肝臓学会総会 2010. 5. 27. 山形
- 28) 小西奈々美、石崎陽一、野村良平、森岡健介、吉本次郎、藤原典子、須郷広之、今村 宏、川崎誠治 生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価。第17回日本門脈圧亢進症学会総会 2010. 9. 10. 富山
- 29) 太田正之、甲斐成一郎、江口英利、平下禎二郎、北野正剛 食道・胃静脈瘤に対するバルーンタナーデ法の検討 第17回日本門脈圧亢進症学会総会 2010. 9. 9-10、富山、パネルディスカッション
- 30) 江口英利、平下禎二郎、太田正之、北野正剛 悪性リンパ腫を合併した Budd-Chiari 症候群の1例 第17回日本門脈圧亢進症学会総会 2010. 9. 9-10、富山、一般演題
- 31) 宮脇由理、鈴木敦夫、藤森祐多、山田貴之、高木 明、村手 隆、鈴木明伸、勝見 章、松下正、小嶋哲人：複合的遺伝子再構成を認めた重症血友病A症例 第33回日本血栓止血学会学術集会、鹿児島
- 32) 小嶋哲人：プロテイン S と血栓症—日本人血栓症予防におけるプロテイン S 定量の意義— 第11回日本検査血液学会学術集会、東京
- 33) K Yokoyama, T Kojima, Y Sakata, T Kawasaki, H Tsuji, T Miyata, S Okamoto, M Murata: A survey of venous thromboembolism in Japanese patients with inherited anticoagulant deficiency 第72回日本血液学会総会、横浜
- 34) A Suzuki, Y Miyawaki, J Fujita, A Maki, Y Fujimori, A Takagi, T Murate, M Teranishi, H Saito, T Kojima : A novel endoglin gene mutation associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia in a Japanese 第72回日本血液学会総会、横浜
- 35) N Suzuki, N Sanda, T Mtsushita, T Kojima, K Yamamoto, A Katsumi, K Hirashima, Y Kajimura, M Takatsu, T Naoe: A case of type 3 von Willebrand Disease who developed anaphylactic anti-VWF inhibitor. 第72回日本血液学会総会、横浜
- 36) T Kojima : Genetic Disorders Related to Coagulopathy Prevalent in the Far East. 6th Congress of the Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (APSTH Bali 2010)), Bali
- 37) A Suzuki, Y Miyawaki, J Fujita, A Maki, Y Fujimori, A Takagi, T Murate, H Saito, T Kojima : Receptor interacting protein 140 (RIP140) mediated ER $\alpha$ -Sp1 and corepressor-HDAC3 complex association in 17 $\beta$ -estradiol dependent down-regulation of protein S. 第33回日本分子生物学会年会生化学会、神戸
- 38) 盛島裕次、新垣涼子、前田達也、中村修子、喜瀬勇也、仲栄真盛保、永野貴昭、新垣勝也、山城聡、國吉幸男 右房まで拡大範囲を広げたパッドキアリ症候群直達根治術 第38回日本血管外科学会総会 埼玉 2010. 5. 20-22.
- 39) 佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、中沼安二 特発性門脈圧亢進症 (IPH) における抗血管内皮細胞抗体の出現 第46回日本肝臓学会総会 山形 2010年5月
- 40) 佐藤保則、中沼安二 特発性門脈圧亢進症における血管内皮細胞のアポトーシスの関与 第14回日本肝臓学会大会 横浜 2010年10月
- 41) 緒方俊郎、奥田康司、佐藤寿洋、酒井久宗、安永昌史、塩田浩二、堀内彦之、木下寿文、青柳成明、鹿毛政義 C型肝硬変における肝再生に与える影響 日本肝胆膵外科学会・学術集会プ



- 42) 緒方俊郎、奥田康司、佐藤寿洋、塩田浩二、酒井久宗、安永昌史、堀内彦之、木下寿文、青柳成明、鹿毛政義 肝硬変合併肝細胞がんの対処法－補助両方としての脾摘の意義－日本門脈圧亢進症学会雑誌 16巻2号 67
- 43) 佐藤寿洋、塩田浩二、酒井久宗、安中昌史、奥田康司、堀内彦之、木下寿文、青柳成明、鹿毛政義 巨大脾腎 Shunt による肝性脳症に対して脾摘及び Shunt binding を施行した一例 日本門脈圧亢進症学会雑誌 16巻2号 86
- 44) 渡辺悠人、水本英明、小山田新、小林照宗、安藤健、松谷正一 経皮経肝的塞栓術 (PTO) による治療を行った直腸静脈瘤の一例 第2回集学的静脈瘤治療研究会 2010年5月 東京
- 45) 松谷正一、福沢 健、水本英明 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 第17回日本門脈圧亢進症学会総会 2010年9月 富山
- 46) Yoshida H. Interventional radiology for esophagogastric varices. A-PHPBA 2009.3.26.
- 47) 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.
- 48) Yoshida H. General Rules for Recording Endoscopic Findings of Esophagogastric Varices in Japan. Symposium on Gastrointestinal Endoscopy (Jakarta) 2010.12.4
- 49) Yoshida H. Management and Endoscopic Treatment for Bleeding Esophagogastric Varices in Japan Symposium on Gastrointestinal Endoscopy (Jakarta) 2010.12.5

## 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

## C型肝硬変における脾摘後、肝・脾組織の免疫組織学的検討

研究分担者 鹿毛 政義（久留米大学病院病理部教授）

### 研究要旨

我々は血小板減少を伴う肝硬変に対して IFN 治療、肝細胞癌治療の目的に1999年より脾摘を施行し、肝硬変における脾摘は肝再生促進に関与することを報告した。肝硬変における脾摘前後の肝・脾組織の5例を用いて脾摘の肝再生に与える影響を免疫組織化学検査（CD14染色、CD68染色による Kupffer cell の発現、肝再生の変化を Ki67 染色、TGF- $\beta$  染色）にて検討した。肝硬変の肝組織では CD14、CD68が高発現、脾組織では TGF- $\beta$ が高発現し、脾摘後、CD14、CD68は減少傾向であった。Ki67染色は肝硬変における脾摘後有意に増加した。肝硬変では肝組織の Kupffer cell は up-regulate されており、脾摘により脾臓由来の TGF- $\beta$  の除去、及び門脈圧の低下に伴い Kupffer cell は down-regulate されることが、脾摘後肝再生促進に関与している可能性が示唆された。

### 共同研究者

奥田 康司（久留米大学 外科学）  
佐藤 寿洋（久留米大学 外科学）  
野村 頼子（久留米大学 外科学）  
酒井 久宗（久留米大学 外科学）  
安永 昌史（久留米大学 外科学）  
塩田 浩二（久留米大学 外科学）  
近藤礼一郎（久留米大学 病理学）  
木下 寿文（久留米大学 外科学）  
青柳 成明（久留米大学 外科学）

### A. 研究目的

脾機能亢進を伴う肝硬変では、血小板数低下が肝炎のための Interferon (IFN) 治療、あるいは肝細胞癌（肝癌）治療の妨げとなり、高度の血小板低下を伴う肝癌合併肝硬変は一般的に肝切除の適応外と考えられてきた。当施設では1999年、肝癌合併肝硬変に対して脾摘をしたところ血小板数増加の他に肝機能が改善する症例を経験して以降、血小板数低下により肝癌治療、IFN 治療の困難な肝硬変患者に

対して、肝癌治療、IFN 治療を目的に積極的に脾摘を施行し、2005年肝硬変に対する脾摘の効果は血小板数増加、食道静脈瘤、高アンモニア血症などの門脈圧亢進症の改善、及び肝機能改善が得られ、その後の IFN 治療、肝癌治療を可能にすることを報告した。他施設からも脾機能亢進症を伴う肝癌合併肝硬変において脾摘は肝機能を改善し、肝切除の安全性を高める報告がある。しかし、肝硬変における脾摘が肝機能を改善するか否かは、術後 IFN 療法が肝機能改善に影響を与えた可能性があるため、我々は脾摘後 IFN 非施行例における肝機能の変化、及び肝再生に与える影響を CT volumetry による肝容量の変化にて評価したところ、脾摘後 IFN 非施行症例では術後肝機能改善と共に肝容量は増大し、肝硬変における脾摘は肝再生促進に関与する可能性が示唆された。当科における肝硬変ラットの実験では、脾摘は肝線維化、肝再生を改善したが、肝硬変患者における脾摘の肝再生に与える影響を病理学的に検討した報告はない。今回、我々は、肝硬変患者における脾摘の肝再生に与える影響を脾摘前後の肝・脾組織を用いて免疫組織化学検査にて検討した。

## B. 研究方法

### 対 象

当科にて肝硬変に対して脾摘を施行した症例中、脾摘時、及び術後1-2年の肝癌治療時に肝組織が採取できた5症例。内訳を表1に示す。

(コントロール)

- ・正常肝組織 5例：転移性肝癌の非癌部の肝組織
- ・非肝硬変の脾組織 5例：胃癌、外傷にて脾摘した脾組織 (脾重量：86±23 g)

### 方 法

肝硬変における脾摘時の肝・脾組織、及び脾摘後1-2年の肝組織を下記の免疫組織化学検査を施行し、正常肝組織、非肝硬変の脾組織と比較した。

#### 1. HE 染色

#### 2. 免疫組織化学検査

- ・肝再生の変化：Ki67 Labeling index (LI) Ki67 LI=Ki67 陽性肝細胞数/全肝細胞数×100 (400倍、5視野の平均)
- ・Kupffer cell の変化：CD68 染色
- ・活性化 Kupffer cell の変化：CD14 染色
- ・脾内の CD14 発現：CD14 染色
- ・肝・脾組織の TGF-β 発現：TGF-β 染色CD68、CD14、TGF-β の結果は画像解析 soft Win ROOF、Version 5.7 (MITANI Corporation) を用いて解析した (200倍、5視野の平均)

統計学的解析は Stat View program (version 5.0, Abacus Concepts, Berkely, CA, USA) を用い、2群間の比較は t 検定にて解析した。全データは mean±SD で表示し、p 値 0.05 未満を有意差とした。

## C. 研究結果

### (1) 脾摘後、肝・脾組織の HE 染色 (図1)

肝硬変の肝組織は、正常肝に比較して中等度の炎症細胞浸潤を認めたが、脾摘後、肝組織の炎症細胞

浸潤は軽減した。脾組織で免疫応答細胞である T 細胞、B 細胞が局在する白脾髄は、非肝硬変に比較して肝硬変にて著明な萎縮を認めた。

### (2) 脾摘後、肝組織における Ki67 発現 (図2)

肝硬変の肝組織の Ki67 LI は、正常肝に比較して有意に増加した。肝硬変に対する脾摘後、肝組織の Ki67 発現は、脾摘前に比較して、Ki67 LI は  $3.8 \pm 2.2\%$  から  $13.2 \pm 6.5\%$  に有意に増加した。

### (3) 脾摘後、肝組織における CD68 発現 (図3)

肝組織の CD68 発現は、正常肝に比較して肝硬変で有意に増加した ( $P < 0.05$ )。肝硬変に対する脾摘後の肝組織の CD68 発現は、脾摘前と比較して有意差は認めなかったが低下傾向であった ( $P = 0.0824$ )。

### (4) 脾摘後、肝組織における CD14 発現 (図4)

肝組織の CD14 発現は、正常肝に比較して肝硬変で有意に増加した ( $P < 0.05$ )。肝硬変に対する脾摘後の肝組織の CD14 発現は、脾摘前と比較して有意差は認めなかったが低下傾向であった ( $P = 0.1594$ )。

### (5) 脾組織における CD14 発現 (図5)

肝硬変における脾組織の CD14 発現は、正常脾臓に比較しては有意差はないが増加傾向であった ( $P = 0.063$ )。

### (6) 脾摘後、肝組織における TGF-β 発現 (図6)

肝組織における TGF-β 発現は、正常肝と肝硬変で有意差は認めなかった。肝硬変に対する脾摘では、肝組織の TGF-β 発現は、脾摘前に比較して有意差はないが減少傾向であった ( $P = 0.1974$ )。

### (7) 脾組織における TGF-β 発現 (図7)

肝硬変における脾組織の TGF-β 発現は、非肝硬変と比較して有意に上昇した ( $P < 0.05$ )。