

- 緒方俊郎、奥田康司、堀内彦之、石川博人、安永昌史、桑原礼一郎、神代龍吉、黒松亮子、小金丸雅道、鹿毛政義、佐田通夫、木下壽文、白水和雄
第29回日本肝移植研究会、仙台. 2011.7.22-23
- 6) 肝肺症候群を伴う特発性門脈圧亢進症に対する脾摘+シャント結紮術の一例
緒方俊郎、佐藤寿洋、平川雄介、野村頼子、安永昌史、奥田康司、木下壽文、鹿毛政義
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 7) 巨脾に伴う突発性門脈圧亢進症に対する脾動脈バルン閉塞下、腹腔鏡補助下脾摘術
平川雄介、緒方俊郎、塩田浩二、佐藤寿洋、野村頼子、安永昌史、木下壽文、鹿毛政義
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 8) 肝硬変に対するインターフェロン治療 C型肝硬変に対する脾摘の Phagocytotic activity に及ぼす影響
佐藤寿洋、緒方俊郎、野村頼子、安永昌史、奥田康司、鹿毛政義、木下壽文
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 9) 慢性肝疾患治療のブレイクスルーを目指して脾摘 vs PSE 肝硬変合併細胞癌治療のブレイクスルー 脾摘後、肝細胞癌治療の長期成績
緒方俊郎、奥田康司、佐藤寿洋、野村頼子、塩田浩二、安永昌史、佐藤英博、鹿毛政義、木下壽文
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 10) 門脈圧亢進症の病理 肝内血管系病変を中心に
鹿毛政義
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 11) 肝硬変に対する脾摘の免疫機能に及ぼす影響
佐藤寿洋、緒方俊郎、野村頼子、鹿毛政義、奥田康司、堀内彦之、木下壽文
第15回日本肝臓学会、福岡. JDDW
2011.10.20-21

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

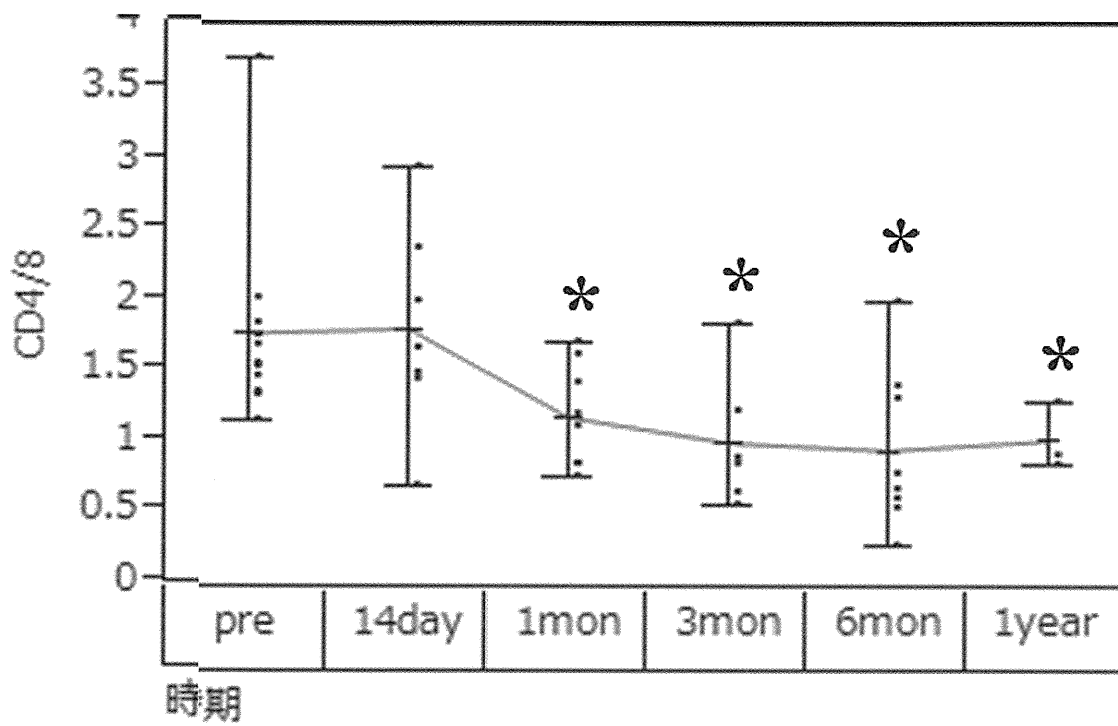


表 1. 脾摘後の抹消血リンパ球の CD4/CD8 比の経時的変化

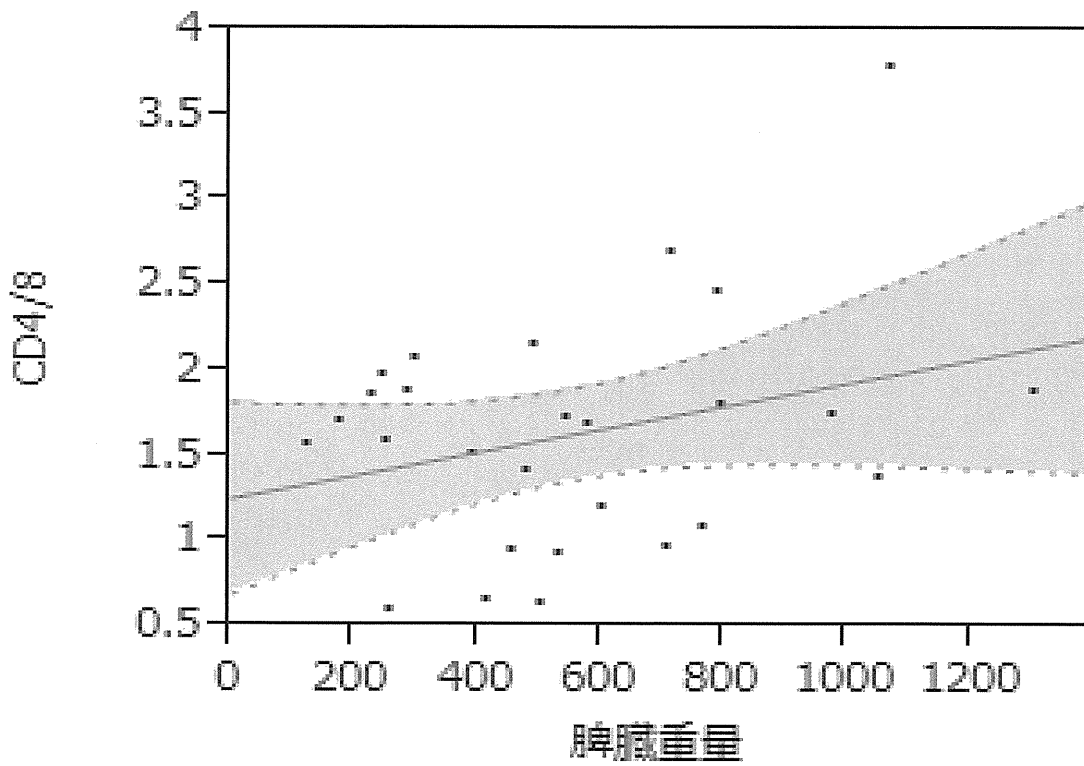


表 2. 脾重量と抹消血リンパ球の CD4/CD8 との関係

バッドキアリ症候群発症要因としての経口避妊薬の分子機序解析

研究分担者 小嶋 哲人（名古屋大学医学部教授）

研究要旨

門脈血行異常症の一つであるバッドキアリ症候群（BCS）の発症には、我々がこれまで門脈血行異常症で報告してきた種々の先天性血栓性素因の関与や、様々な真性多血症や経口避妊薬服用などの後天的リスク要因が知られている。一方、BCSの発症要因は日本人患者と欧米人患者ではかなり異なることも知られており、欧米女性でのBCS症例の約半数に経口避妊薬の服用既往があることが報告されている。今回我々は、経口避妊薬の服用がBCS発症要因となる機序を解明することを目的に、経口避妊薬の主成分の一つである女性ホルモン（エストラジオール）による肝由来細胞株での生理的抗血栓因子・プロテインSの産生抑制と、その細胞内での詳細な分子機序を解析した。経口避妊薬服用女性ではエストラジオール血中濃度の上昇にともなう血中プロテインS濃度の低下による抗血栓性低下がBCS後天的リスク要因となることが推察された。

A. 研究目的

門脈血行異常症の発症要因には、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、アンチトロンビン欠損症などの先天性血栓性素因が知られており、これまで我々も本研究班において日本人での門脈血行異常症におけるこれら先天性血栓性素因の関与について報告をしてきた。

バッドキアリ症候群（BCS）は門脈血行異常症の一つで、その要因には上述の先天性血栓性素因のほか、後天性疾患として真性多血症が知られており、その原因遺伝子変異である Janus kinase 2 tyrosine kinase (JAK2) V617F 変異は欧米人 BCS 症例の約半数に認めると報告されている。しかし、本研究班で集積された日本人 BCS 症例での解析では、この JAK2 V617F 変異を 1 例も検出しなかった。このように、BCS の発症要因には日本人症例と欧米人症例ではかなり異なることも判明してきている。一方、欧米女性での BCS 症例の約半数に経口避妊薬の服用既往があることが報告されているが、経口避妊薬服用がBCS発症要因となる原因は解明されてい

い。

今回我々は、経口避妊薬の主成分の一つ女性ホルモン（エストラジオール）が肝細胞での生理的な抗血栓因子であるプロテインSの産生抑制を惹起することを観察し、その細胞内での詳細な分子機序を解析したので報告する。

B. 研究方法

解析細胞株はプロテインSの主な産生臓器由来であるヒト肝癌細胞株 HepG2 を用いた。HepG2 は Estrogen Receptor (ER) をほとんど発現していないため、ER α 安定発現株 (HepG2-ER α) を樹立し、以下のエストラジオール処理前後でのプロテインS発現量に及ぼす影響についての実験に用いた。プロテインS抗原量はELISA、プロテインSmRNA量は定量RT-PCR法（Real-time PCR）を用いて定量した。PROS1プロモーター解析はルシフェラーゼレポーター解析、結合転写因子の同定はelectromobility shift assay (EMSA) およびDNA pull-down assay、chromatin immunoprecipitation

(ChIP) assay により行った。また、市販の初期培養肝臓細胞を用いて、エストラジオール処理前後でのプロテイン S 発現量を定量 RT-PCR 法にて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は細胞株を用いた研究であり、ヒトゲノム・遺伝子解析を行っていない。

C. 研究結果

HepG2-ER α 細胞をエストラジオールで刺激したところ、プロテイン S の mRNA 量および抗原量がともに約70%までの低下が観察された。また、ルシフェラーゼレポーター解析では、*PROS1* プロモーター活性はエストラジオールにより50%~60%までの低下がみられ、このには-168と-158に存在する2つの隣接するGC-rich motifが必要であった(図1)。

さらに EMSA および DNA pull-down assay を

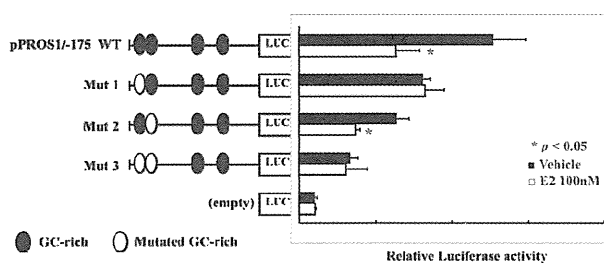


図1 *PROS1* プロモータ懐石

行った結果、2つの GC-rich motif を含む領域には Sp1 および Sp3 に加え、ER α が結合することが示された。ChIP assay により *PROS1* プロモータ上への種々転写因子の結合を検証したところ、エストラジオールの非刺激時では主に Sp3 の結合がみられ、刺激後には Sp1 の結合が強くなり、ER α 、抑制補助因子 NCoR/SMRT、ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC3 の結合増強が認められた。また、HDAC 阻害薬 (Trichostatin A) 処理においてはエストラジオールによるプロテイン S mRNA 発現抑制効果の消失が観察された(図2)。

以上の結果から、*PROS1* の転写は高濃度エストラジオールの存在下において ER α 、ならびに過去の報告と同様 Sp1 および Sp3 により調節されて

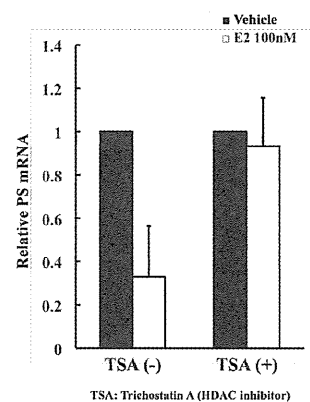


図2 TSA 処理によるエストラジオールのプロテイン S mRNA 発現抑制解除

いることが確認された。

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することができるとされる。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。我々が報告した世界初の *PROS1* プロモータ変異 (c.-168C>T) によるプロテイン S 欠損症は、まさに今回同定した GC-rich motif 領域に存在していたことより、エストラジオール非存在下ではこの GC-rich motif 領域に転写因子 Sp1、Sp3 が結合し転写促進因子複合体を形成し *PROS1* 発現促進に寄与しているものと思われる。

一方、高濃度エストラジオールの存在下では同じ *PROS1* プロモータ GC-rich motif 領域に、ER α /Sp1 結合に起因する NCoR/SMRT-HDAC3 複合体をリクルートし *PROS1* 遺伝子でのヒストン脱アセチル化を介した負の転写調節を示すことが示唆された。

E. 結論

経口避妊薬中のエストラジオールは肝臓での *PROS1* 遺伝子発現を抑制して血中プロテイン S 活

性の低下を招き、この血栓傾向が経口避妊薬服用による BCS の発症要因となることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyata T, Hamasaki N, Wada H, Kojima T: Venous thromboembolism and a race-specific genetic variation, protein S K196E, in Japanese. J Thromb Haemost. 2011 Dec 5. [Epub ahead of print].
- 2) 鈴木敦夫、小嶋哲人：エストロゲンによる Protein S 産生抑制 日本血栓止血学会誌 2011 22(5), 285-288
- 3) 小嶋哲人：血栓性素因の病因と病態 臨床血液 2011 52(10), 1454-60
- 4) 鈴木伸明、小嶋哲人：先天性血栓性素因 III. 血小板・凝固線溶系疾患「専門医のための薬物療法 Q&A：血液」小松則夫/片山直之/富山佳昭：編 中外医学社 東京 2011 pp 379-387
- 5) 中山享之、小嶋哲人：ワルファリンの薬効評価 V 抗血栓療法の薬効評価は？—そこが知りたい 抗血栓療法— 後藤信哉編 メジカルビュー社 東京 2011 122-128,
- 6) 小嶋哲人：基礎の立場からみた新規抗凝固薬 日本血栓止血学会誌 2011 22(4), 151-155
- 7) 小嶋哲人：新規抗凝固薬 脈管学 2011 51(3), 315-320
- 8) 小嶋哲人：経口ロロンピン阻害薬では、なぜ頭蓋内出血の頻度が少ないのか—基礎の立場から— 日本心電学会誌 2011 31(3), 287-291
- 9) 菅原宏丈、鈴木宗三、惣宇利正善、小嶋哲人、一瀬白帝：東北地方に置ける血友病インヒビター調査のまとめ 山形医学 2011 29(2), 37-44
- 10) Saito H, Matsushita T, Kojima T: Historical perspective and future direction of coagulation research. J Thromb Haemost. Suppl 1 : 2011 352-63
- 11) Iwaki T, Tanaka A, Miyawaki Y, Suzuki A, Kobayashi T, Takamatsu J, Matsushita T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Terao T, Kanayama N: Life-threatening hemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete plasminogen activator inhibitor-1 deficiency in humans. J Thromb Haemost. 2011 9(6): 1200-6
- 12) 小嶋哲人：抗Xa薬 カレントセラピー 2011 29(6), 512-516
- 13) 小嶋哲人：先天性凝固阻止因子欠乏症 (antithrombin, protein C, protein S欠損症) わかりやすい血栓と止血の臨床 日本血栓止血学会編集 南江堂 東京 2011 pp107-9,
- 14) Ikesue M, Matsui Y, Ohta D, Danzaki K, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Kojima T, Tsutsui H, Uede T: Syndecan-4 deficiency limits neointimal formation after vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell proliferation and vascular progenitor cell mobilization. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 31(5): 1066-74
- 15) Matsui Y, Ikesue M, Danzaki K, Morimoto J, Sato M, Tanaka S, Kojima T, Tsutsui H, Uede T: Syndecan-4 prevents cardiac rupture and dysfunction after myocardial infarction. Circ Res. 2011 108(11): 1328-39
- 16) Katsumi A, Nishida T, Murata M, Terakura S, Shimada K, Saito S, Kobayashi M, Kodaira A, Shibata S, Oda I, Yagi T, Kiyoi H, Matsushita T, Kojima T, Naoe T: Virus-associated hemophagocytic syndrome caused by pandemic swine-origin influenza A (H1N1) in a patient after unrelated bone marrow transplantation. J Clin Exp Hematop. 2011 51(1): 63-5
- 17) 鈴木敦夫、小嶋哲人：プロテイン S 異常症・欠損症の遺伝子解析 臨床検査 2011 55(4), 347-55

18) 宮田敏行、川崎富夫、坂田洋一、村田満、小嶋哲人：日本人の血栓性素因 特にプロテイン S 欠損症を中心に 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2011 20(2), 75-82

2. 学会発表

- 1) 小嶋哲人：新規抗凝固薬の特徴について 抗凝固薬セミナー、東京
- 2) 藤田絢子、牧明日加、奥山恵理子、村田 萌、宮脇由理、鈴木敦夫、松下 正、國島伸治、高木 明、小嶋哲人：GPIIb 遺伝子において複合ヘテロ変異を認めた血小板無力症の一症例解析 第12回日本検査血液学会学術集会、倉敷
- 3) 高木 明、宮脇由理、鈴木敦夫、藤田絢子、牧明日加、奥山恵理子、村田 萌、村手 隆、松下 正、小嶋哲人：アンチトロンビン抵抗性を検出するトロンビン不活化動態解析法の開発 第12回日本検査血液学会学術集会、倉敷
- 4) Iwaki T, Kobayashi T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Kanayama N: PAI-1 DEFICIENCY IN HUMANS AND MICE XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 5) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujimori Y, Fujita J, Maki A, Takagi A, Murate T, Sakai M, Okamoto K, Matsushita T, Kojima T: A NOVEL PROTHROMBIN GENE MUTATION LEADS TO AN AT-RESISTANT THROMBIN IN A FAMILY WITH INHERITED THROMBOPHILIA. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 6) Fujita J, Suzuki A, Miyawaki Y, Maki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Suzuki N, Saito H, Kojima T: DISTINCT X-CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS WITH *F8*-INTRON22 INVERSION IN THREE UNRELATED JAPANESE SEVERE HEMOPHILIA A PATIENTS WITH HIGH TITER INHIBITOR. XXIIIrd Congress of

International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan

- 7) Suzuki A, Miyawaki Y, Fujita J, Maki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Teranishi M, Matsushita T, Saito H, Kojima T: NOVEL L13Q MUTATION OF ENDOGLIN GENE IN HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA CAUSED IMPAIRED COTRANSLATIONAL PROCESSING AND CELL-SURFACE EXPRESSION. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 8) Uchida Y, Takeshita K, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, Matsushita T, Nakamura H, Kojima T, Murohara T: STRESS-INDUCED ADIPOSE INFLAMMATION PROMOTES A PROCOAGULANT STATE AND IMPAIRS INSULIN SENSITIVITY BY ADIPOCYTE-DERIVED MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 9) Saito H, Matsushita T, Kojima T: Historical perspective and future direction of coagulation research. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 10) Katsumi A, Takasu T, Kobayashi M, Kaneda N, Matsushita T, Kojima T, Naoe T, Kaibuchi K: PROTEOME ANALYSIS AND BIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF NOVEL RHOH EFFECTORS. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan
- 11) Suzuki N, Sanda N, Matsushita T, Kojima T, Yamamoto K, Katsumi A, Hirashima K, Kajiura Y, Takatsu M, Naoe T: USE OF RECOMBINANT FACTOR VIIA PLUS CONTINUOUS INFUSION OF RECOMBINANT FACTOR VIII IN THE HEMOSTASIS OF

TYPE 3 VON WILLEBRAND DISEASE WITH ANAPHYLACTIC ANTI-VWF INHIBITOR. XXIIIrd Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan

- 12) Suzuki A, Miyawaki Y, Okuyama E, Murata M, Fujita J, Maki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Teranishi M, Matsushita T, Saito H, Kojima T: Novel L13Q mutation identified in endoglin gene caused impaired cell-surface expression in hereditary hemorrhagic telangiectasia. 第9回血液オルビス、東京
- 13) 小嶋哲人: 教育講演: 基本シリーズ: 血栓・止血 血栓性素因の病因と病態 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 14) Suzuki N, Kunishima S, Takeshita K, Ikejiri M, Maruyama M, Sone S, Takagi A, Ikawa M, Okabe M, Kojima T, Saito H, Naoe T, Matsushita T: PL-3: R702C Mutation of the MYH9 Gene causes great changes in blood cell and other organs in mice model. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 15) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Kunishima S, Sakai M, Okamoto K, Matsushita T, Kojima T: OS-3-120: Molecular basis of an AT-resistant variant thrombin found in a Japanese family with thrombophilia. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 16) Maki A, Fujita J, Okuyama E, Murata M, Miyawaki Y, Suzuki A, Takagi A, Murate T, Kojima T: PS-1-63: Thrombophilia and *JAK2* V617F mutations in Japanese patients with Budd-Chiari syndrome. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 17) Fujita J, Miyawaki Y, Suzuki A, Maki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Suzuki N, Saito H, Kojima T: PS-1-72: Unusual X-chromosomal rearrangements with F8-int22 inversion in three severe hemophilia A patients. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 18) Kobayashi M, Ito H, Hagiwara K, Murakami M, Hoshikawa A, Mizutani N, Sobue S, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Naoe T, Ohnishi O, Murate T: PS-2-197: Overexpression of DNA dependent protein kinase (DNA-PK) in multidrug resistant leukemia cells. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋
- 19) Mizutani N, Ito H, Hagiwara K, Murakami M, Kobayashi M, Hoshikawa A, Sobue S, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Naoe T, Daibata M, Murate T: PS-1-72: The role of K-rasG12A mutation in IL-2 independent growth of a LGL leukemia cell line, PLT-2. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋

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。

門脈圧亢進症症例における門脈流体力学解析

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

門脈圧亢進症患者に対し、門脈の流体力学的解析を行い、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。インターベンションの適応となり肝静脈圧勾配（HVPG）を測定した症例を対象に、治療前のCT画像から門脈を再構築し、門脈血流速度は超音波診断装置により測定した。これら医用情報から流体力学的解析を行い求めた門脈圧は、実測値であるHVPGと相関関係を示した。この結果から医用画像を用いた血管血流解析シミュレーションは実行可能であり、より高精度に行なうことができれば、非侵襲的に門脈圧を測定できる可能性があり、門脈圧亢進症患者の血行動態を把握し、治療方針を系統立てるためのツールとなりうると考えられた。

研究協力者

長尾 吉泰（九州大学病院）

富川 盛雅（九州大学病院）

赤星 朋比古（九州大学大学院医学研究院）

A. 研究目的

門脈圧亢進症患者の門脈圧をモニターすることは、患者の治療方針を決定する上で重要である。現在門脈圧をモニタリングする方法は肝静脈圧勾配（HVPG）が一般的であるが、入院が必要な検査であり、大きな侵襲を伴う。近年の医工連携の進歩により流体力学的解析が非侵襲的に仮想空間で可能となった。その例として、脳動脈瘤の形成・拡張・破裂の予測をするために動脈瘤の血管血流解析シミュレーションを行ない、その有用性が報告されている¹⁾。この医用画像を用いた血管血流解析シミュレーションを門脈で行なうことにより非侵襲的に門脈圧をモニタリング可能かどうか、そのfeasibilityを検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

<対象>

2011.4～2011.10 に Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (B-RTO) 等の治療のため HVPG を測定するに至った門脈圧亢進症患者5例を対象とした。その内訳を表1に示す。全症例で治療前の腹部造影 CT を撮影しており、以下に示す流体力学的解析のため、治療当日の朝に門脈本幹、門脈左枝および門脈右枝（短い場合は前区域枝および後区域枝）における血流速度を測定した。

<腹部血管抽出>

DICOM ビューワーソフト 3-D Slicer (Brigham Women's Hospital, Boston, MA) を用いて、腹部造影 CT 画像から、門脈を抽出し 3次元再構成を行った (図1 a)。同ソフトを用い、抽出したモデルに対し、Smoothing 処理を行い、STL 形式ポリゴンモデルを出力した。

<血管血流解析>

上記血管モデルに対し、メッシュ作成ソフト ICEM CFD-12.1 (ANSYS, Inc, Pennsylvania, U.S. A.) を用いて、各流入口及び流出口に対し助走

区間を設けた解析用メッシュモデル (図 1 b) を構築した。本血管モデルに対し、流体解析ソフトウェアパッケージ CFX-12.1 (ANSYS, Inc, Pennsylvania, U.S.A.) を用いて、血管内を流れる血流の状態及び血流によって生じる血管壁のせん断応力の分布を解析した。境界条件は、血管壁は滑りがなく変形を伴わない剛体、流体の物性値は動粘性係数 $0.0042 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ 、密度 $1 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ とした(2)。

C. 研究結果

HVPG の実測値と、門脈における血管血流解析シミュレーションにより計算した門脈本幹における血管モデルの門脈圧 (計算値) の比較を表 2 に示す。計算値は実測された HVPG と正の相関を示していた ($p = 0.03$)。また門脈圧が高い症例程、門脈分岐部において渦巻き上の複雑な乱流が生じていることが明らかとなった (図 2)。

D. 考 察

本研究では、医用画像を用いて門脈における血管血流解析シミュレーションが可能かどうかを検討するために、HVPG の実測値と数値流体解析を用いた流体解析結果の比較を行った。これまでに流体解析の精度について議論や、精度検証手法について多くの検討がなされているが、特に生体医工学分野ではその検証自体が難しく、in vitro での報告(3)はあるものの、in vivo における精度検証は希少である。今回、我々が行った検証における計算値はすべて非観血的に得られる医用画像情報であり、観血的手技 (HVPG) により測定した実測値との比較の意義は高い。今回は 5 例での検討であるが、HVPG とは相関関係を示していた。この値が信頼できるものかどうかは今後の検討症例数を増やしていくこと、また門脈圧そのものの実測値との比較も重要であると考えられる。

このような医用画像を用いた血管血流解析シミュレーションは実行可能であり、より高精度になれば、門脈圧亢進症患者の門脈圧をモニタリングする

のに有用であるばかりでなく、胃静脈瘤や肝性脳症に対する Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration、血管内ステント挿入術、人工血管を使用したシャント手術などさまざまな血管内治療の治療前シミュレーションにも有用であると考えられる。

本手法の精度を検証し、より信頼できる手法を確立するために、同様の手法を用いた血流解析の症例数を増やしていくことが重要である。

E. 結 論

医用画像を用いた血管血流解析シミュレーションは実行可能であることが明らかとなった。さらに、このような流体力学シミュレーションが、侵襲的治療を最適化するツールとなり得ると考えられ、さらなる症例の積み重ねが重要である。

F. 参考文献

- 1) Alberto Marzo, Pankaj Singh, Ignacio Larrabide, et al. Computational Hemodynamics in Cerebral Aneurysms: The Effects of Modeled Versus Measured Boundary Conditions. *Annals of Biomedical Engineering*, 2011;39, 2;884-896.
- 2) Matsubara M, Watanabe M, Watanabe S, et al. Fluid Dynamic Study on Budd-Chiari Syndrome: Sensitivity Study of Vessel Reconstruction on Image-Based Simulation. *Journal of Biomechanical Science and Engineering*. 2007;2:69-80
- 3) Paul R, Klaus S, Siess T, Reul H. Assessment of Hemolysis Related Quantities in a Microaxial Blood Pump by Computational Fluid Dynamics. 2001;25:341-347

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 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 : 対象

患者	性別	年齢	ethiology	C-P score	肝線維化
#1	F	78	Alcohol	6	F2
#2	F	55	non B, non C	8	-
#3	F	60	non B, non C	7	F4
#4	M	30	IPH	6	F3
#5	F	69	BCS	6	F2

表 2 : 計算値と実測値の比較

患者:No	計算値(Pa)	計算値(cmH ₂ O)	実測値(cmH ₂ O)
#1	83	0.85	10.5
#2	51	0.52	7
#3	58	0.59	6.5
#4	125	1.27	13.5
#5	218	2.22	24

実測値 (cmH₂O)

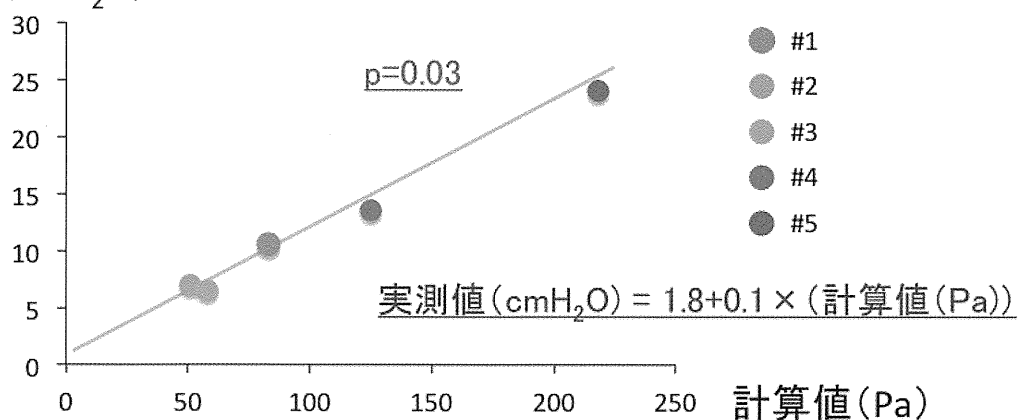
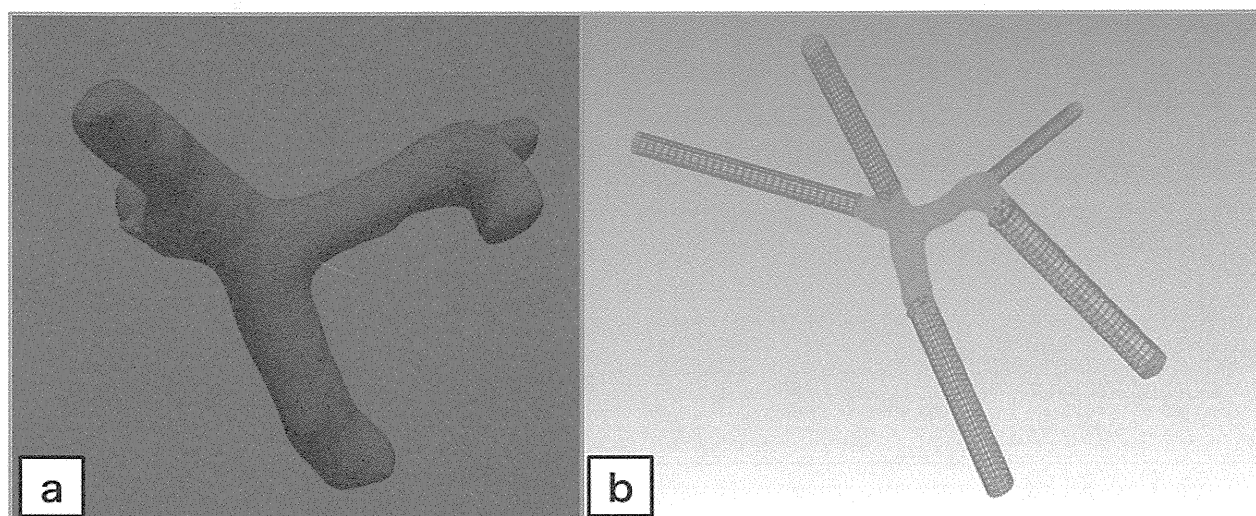
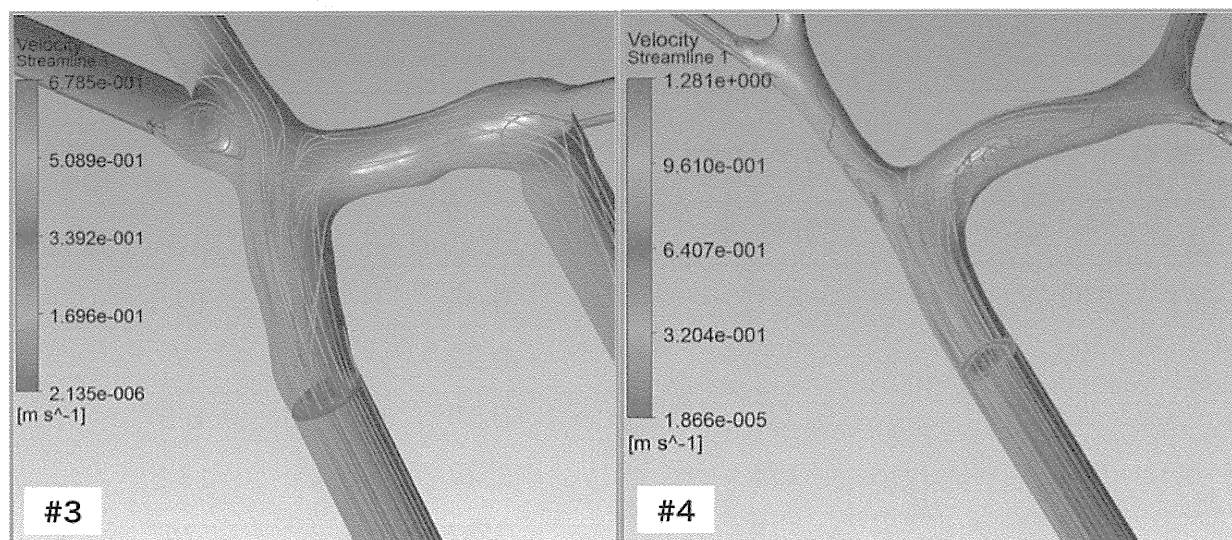


図1：3D門脈モデル



a：造影CTから再構築された3D門脈モデル
b：入口および出口の助走区間を設けた解析用3D門脈メッシュモデル

図2：数値流体解析結果



B-RTO が心機能・血管内皮機能に及ぼす影響

研究分担者 坂井田 功（山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学教授）

研究要旨

慢性肝疾患における門脈圧亢進症は、肝内血管抵抗上昇だけに限局する病態ではなく、全身内臓系循環亢進状態 (Hyperdynamic circulation) を伴う systemic disease と捉えるべきである。近年当科では孤立性胃静脈瘤やシャント脳症に対してバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) を積極的に施行しているが、それが心機能および血管内皮機能に及ぼす影響については未だ明らかにされていない。本研究では、B-RTO によって生じる心拍出量・血管拡張能などの変化を解析し、全身循環動態に及ぼす影響について検討する。

研究協力者

石川 剛（山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学）
浜辺 功一（山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学）
岩本 拓也（山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学）

A. 研究目的

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (B-RTO) が心機能・血管内皮機能などの全身循環動態に及ぼす影響を明らかにする。

B. 研究方法

2011年9月から11月の間に当科で施行した B-RTO 4 症例（表 1）を対象とし、心機能・血管内

皮機能および血清マーカーについて治療前と1ヶ月後の変化を比較・解析した。

＜検査・評価項目＞

- 1) 心臓超音波検査；Cardiac output (CO)
- 2) 血管内皮機能検査；Flow-mediated vasodilatation (FMD)
- 3) 血液検査；一酸化窒素酸化物 (NO_x)、エンドセリン-1 (ET-1)

B-RTO は、金川らが報告した原法¹⁾を overnight で完遂する変法にて施行し、排血路を50%ブドウ糖液と5%EOI（モノエタノールアミノレイン酸塩・イオパミドール1：1混合液）を用いて塞栓した。

また、血管内皮機能を数値化するために施行した FMD 検査（血流依存性血管拡張反応検査²⁾）の方法および算出式は以下の通りである。

- ① 15分以上の仰臥位安静（超音波診断装置を用いて安静時右上腕動脈径を測定）
- ② 右前腕部に巻いた血圧測定用マンシットを用いて収縮期血圧 +50mmHg の圧で5分間駆血
- ③ 駆血解除後に右上腕動脈径の変化を3分間計測
- ④ 算出式：FMD (%) = (拡張反応時最大血管径 - 安静時血管径) / 安静時血管径 × 100

（表 1）

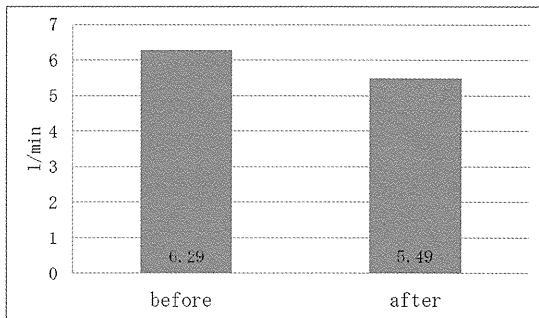
症例	年齢/性別	目的	成因	C-P
①	53 歳/男性	SE	HCV	7
②	84 歳/男性	SE	HCV	8
③	80 歳/女性	GV	NASH	6
④	80 歳/女性	GV	NASH	8

SE；シャント脳症、GV；孤立性胃静脈瘤、HCV；C型肝炎ウイルス、NASH；非アルコール性脂肪性肝炎、C-P；Child Pugh score

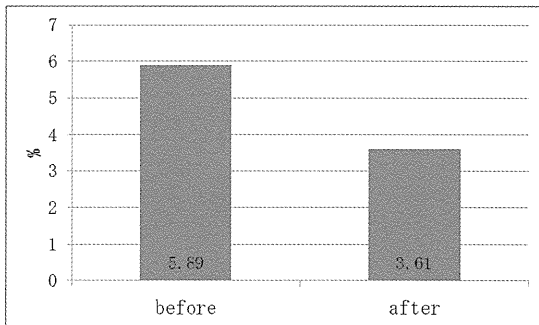
C. 研究結果

CO は 6.29 ± 2.09 l/min から 5.49 ± 1.65 l/min に減少し ($p=0.28$, 図1)、FMD は 5.89 ± 2.27 % から 3.61 ± 0.24 % に低下した ($p=0.18$, 図2)。一方、血管拡張物質である NOx と収縮物質である ET-1 の治療前後比 (B-RTO 1 ヶ月後/B-RTO前) はそれぞれ 1.39 ± 0.81 ($p=0.07$)、 0.96 ± 0.15 ($p=0.47$) であった (図3)。

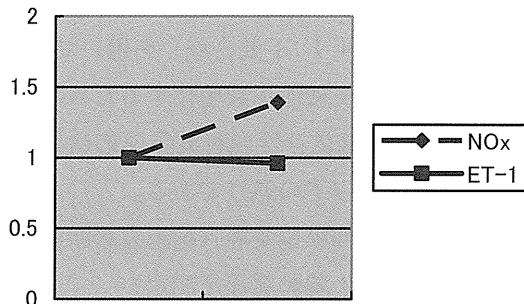
(図1 : CO)



(図2 : FMD)



(図3 : NOx, ET-1)



D. 考 察

慢性肝疾患における門脈圧亢進症は、肝内血管抵抗上昇だけに限局する病態ではなく、全身内臓系

循環亢進状態 (Hyperdynamic circulation) を伴う systemic disease と捉えるべきである。Hyperdynamic circulation に至る機序として、「門脈圧上昇⇒末梢血管抵抗低下⇒レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(R-A-A)系亢進⇒CO増加⇒shear stress 上昇⇒NO増加⇒末梢血管抵抗低下」という malignant cycle が考えられている³⁾。一方、慢性肝疾患患者においてはその重症度に従って CO が増加し、また NOx の増加に伴って血管内皮機能 (血管拡張能) が維持されることが報告されている⁴⁾。近年当科では孤立性胃静脈瘤やシャント脳症に対して B-RTO を積極的に施行しているが、本研究では B-RTO によって生じる心機能・血管内皮機能などの全身循環動態の変化について検討することとした。

B-RTO では門脈-大循環シャントの血流を遮断させるため CO が減少すると推測されたが、実際には明らかな変化は認められなかった。その理由として、B-RTO 後に必発する門脈圧上昇によって R-A-A 系の亢進・循環血漿容量の増加が生じるため、シャント血流の減少が相殺されて CO 自体に有意な変化が生じなかったものと考えている。一方、B-RTO によって血管拡張物質である NOx が明らかな増加傾向 ($p=0.07$) を示したにもかかわらず、FMD すなわち血流依存性血管拡張反応は低下傾向 ($p=0.18$) を呈した。FMD には様々なメカニズムが関与しており、安静時の血管径に対する反応性充血血管拡張反応を相対的割合として算出した値であるため、安静時の血管が既に拡張傾向にあれば shear stress に対する拡張反応は低く、血管拡張能を過小評価する可能性も生じると考えられる。

今後はさらに症例数を増やし、B-RTO が心機能・血管内皮機能に及ぼす影響を明確にしていくとともに、門脈圧亢進症に対する種々の治療 (部分的脾動脈塞栓術; PSE、内視鏡的静脈瘤硬化療法; EIS) における全身循環動態の変化についても解析していきたい。

E. 結 論

B-RTO によって CO に有意な変化は生じなかつ

た。また血管拡張物質である NO_x は明らかに増加したが、血管拡張反応は低下傾向を示した。今後のさらなる検討により、B-RTO が心機能・血管内皮機能に及ぼす影響が解明されることが期待される。

disease. Bull Yamaguchi Med School 2010; 57: 33-40

F. 文 献

- 1) 金川博史 他、バルーン下逆行性経静脈的塞栓術(Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration)による胃静脈瘤の1治験例、日消誌 1991; 88: 1459-1462.
- 2) Corretti MC. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 257-265
- 3) Schrier RW. et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology 1988; 8: 1151-1157
- 4) Suenaga H. et al. Arteriosclerosis and vascular endothelial function in chronic liver

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし (現在準備中)

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

検体保存センターの登録と解析について

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

はじめに：門脈血行異常症研究班の対象とする IPH, BCS, EHO の病因は未だ不明である。3 疾患は、全国的にみても症例数が少なく、系統的な疾患の研究解析が困難であるのが現状である。対象と方法：厚生労働省の倫理指針に沿った新しい検体保存センターの再編として、ゲノム、遺伝子解析における倫理審査委員会の審査のできる施設として、承認検体提供施設は分担研究者施設のみ限定した。また、検体保存センターとしての九州大学では、全国から集められた検体の匿名化の円滑な運営体制を確立した。また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。結果：平成18年に九州大学にてヒトゲノムに関する倫理委員会の承認の後、平成23年4月に承認期限が終了したため、再申請を行い、平成23年12月より5年間の承認を得た。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8施設であり、登録状況は現在46症例であった。考察：症例登録および解析においてもそれぞれの施設が倫理委員会の承認をとっていることから今後は症例の蓄積が可能になるものと考えられる。また、研究手法の進歩もあり、検体保存においては、採血からの DNA の保存だけでなく、脾臓や血球における遺伝子発現の網羅的解析を可能とする検体保存方法も検討する必要がある。

研究協力者

について検討した。

赤星 朋比古（九州大学大学院医学研究院）

富川 盛雅（九州大学大学院医学研究院）

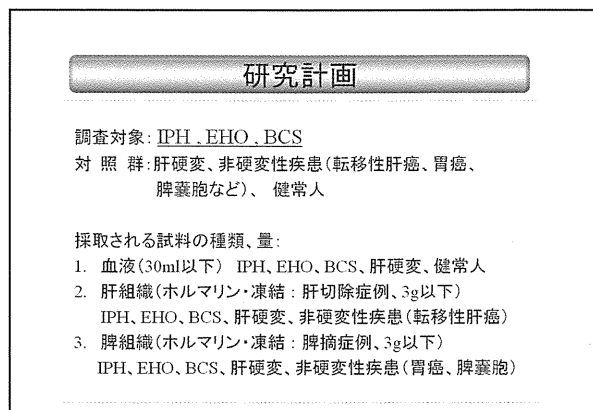
B. 研究方法

A. 研究目的

近年のヒトゲノムおよび遺伝子解析研究における倫理指針の改訂にともない、当班会議においても、現在の社会情勢に沿った検体保存センターのシステム作りが必要となった。平成18年3月、厚生労働省の倫理指針に沿った新しい検体保存センターが、九州大学大学院医学研究院倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会により承認されたが、検体を解析する施設はもとより登録する施設にも施設倫理委員会の承認がひつようとなった。各施設での倫理委員会の承認状況と登録症例の現状に

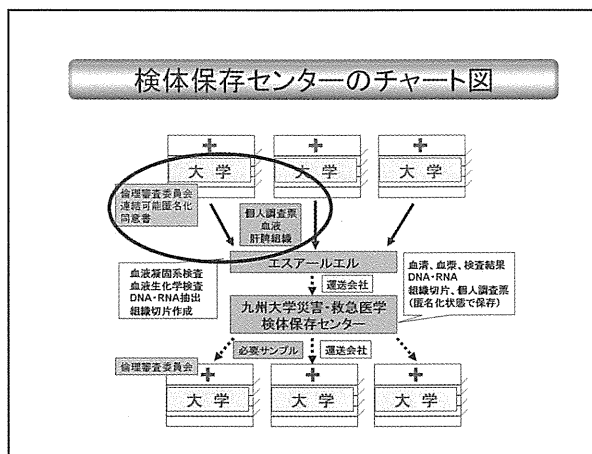
現在の厚生労働省の倫理指針に沿った新しい検体保存センターの再編として、1. 倫理審査委員会の設置（検体提供施設、検体保存施設、検体解析施設）2. 匿名化のシステムが確立3. 同意書取得を網羅したシステムづくりを行った。これにより検体提供施設は分担研究者施設のみ限定した。また門脈血行異常症の検体だけでなく、健常人、肝硬変、非肝硬変肝疾患患者の対照群についても検体保存することとした。検体は臨床データ（個人調査表）と匿名連結可能なようにし、各研究者が共有できるものとした。具体的には調査対象：IPH, EHO, BCS、対照群：肝硬変、非硬変性疾患（転移性肝癌、胃

癌、脾嚢胞など)、健常人とした。採取される試料の種類と量については、血液 (30ml以下)、肝組織 (ホルマリン・凍結: 肝切除症例、3g以下) 脾組織 (ホルマリン・凍結: 脾摘症例、3g以下) とした。(図1)



(図1)

検体保存センターの流れとしては図2の如く倫理委員会承認施設にて、患者からの同意を得、検体を連結可能匿名化した後にエスアール社にて検体の回収とDNA抽出を行い九州大学にある検体保存センターにて登録保存する。(図2)



(図2)

C. 研究結果

平成23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九州大学大学院 災害救急医学、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、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、久留米医科大学、東京医科大学と昨年より2施設増え、8施設となった。登録状況は現在46症例(IPH:12例、EHO:1例、BCS:25例と対照症例7例)であった。登録症例の検体を用いて、H23年度においては 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 (パラフィン切片)、門脈血行異常症におけるプロテインC 遺伝子変異解析、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 (血清) についての解析が行われ、第二回班会議では、その成果が報告された。

D. 考 察

ヒトゲノム遺伝子検査における指針の改定により、検体登録および解析施設には、倫理委員会審査および承認の必要性が生じた。それに伴い、検体登録施設は、倫理委員会の設置される協力施設のみでなければ登録できず、新しい倫理委員会承認のもと、5年間で門脈血行異常症検体保存センターに登録された症例は46症例のみで、まだまだ少ない登録数である。

以前の研究班では、研究班の努力により666施設もの協力施設えることができ、170症例もの門脈血行異常症の登録を得ることができていたが、近年の登録数はすくなく、国内のかなりの門脈血行異常症の症例が登録されていないのが、現状である。今後の方策として、症例が発生した場合には、倫理委員会の承認がえられている施設に患者を紹介してもらい、その後に同意を得、検体登録する必要がある。検体保存センターとしても、中規模病院以上には、積極的に症例の登録を働きかけ、この検体保存センターの存在を周知いただくような努力を関係学会を通じて行ってゆきたいと考える (図3, 4)。登録症例の増加が、今後の大阪市立大学公衆衛生学でおこなわれる門脈血行異常症の定点モニタリングシステムの研究とともに原因と治療と予後を有機的にむすびつけ、原因不明である三疾患の病態解明に寄与するものと考えられる。

検体保存センター登録手続き

【前準備】

1. 事務局による実務担当者の確認
2. 各施設倫理委員会の承認をいただく
(事務局より資料を配付します)

【検体提出時】

1. 患者さんに対する説明および同意書取得 (各担当医師から)
2. 個人調査票・登録用紙を記載 (各施設に送付します)
3. 全国検体保存センター(事務局:九州大学)に登録用紙をFAX
4. 事務局から登録番号を通知(匿名化)
5. 登録番号受領後SRL担当者に連絡 (SRL用伝票は送付します)
6. 血清・血漿を分離し(あるいは肝・脾臓を採取し)、SRL担当者に伝票とともに手渡す

(図 3)

システム運営上のお願い

- ・ 実施担当者の確認
→事務局から確認の連絡を行います。
- ・ 分担研究施設の倫理審査委員会に提出する各種資料、書類
→事務局から資料を配付を行います。

症例登録の際はまず、全国検体保存センター事務局
九州大学大学院 先端医療医学講座;担当 赤星または富川
まで事務的にご連絡ください。
電話:092-642-5992
E-メール: tomohiko@surg2.med.kyushu-u.ac.jp
mtomikaw@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

(図 4)

E. 結 論

門脈血行異常症症例の登録数増加には、研究分担施設すべての倫理委員会の承認が不可欠である。本

班会議の意図する、稀少疾患の集約と体系的研究の推進を図る上で研究分担施設が協力する体制を今後さらに強化することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

未発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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。

肝細胞癌合併 Budd-Chiari 症候群の全国調査

— 第47回日本肝癌研究会ワークショップ —

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

本邦における肝細胞癌合併 Budd-Chiari 症候群（HCC 合併 BCS）の実態を明らかにする目的で、アンケートによる全国調査を行った。HCC 合併 BCS 症例を有する施設は、244施設の中54施設、症例数は83例であり、二次調査の回答が得られた HCC 合併 BCS 症例は21例であった。「非 B 非 C 肝炎からの肝細胞癌」症例の成因別内訳では、BCS 症例が約4割を占め、最も多かった。HCC 合併 BCS 症例は、沖縄では多いが、関東と西日本においては、地域的偏在は見られなかった。

研究協力者

中島 収（久留米大学病院 臨床検査部）
野村 頼子（久留米大学 病理学）
緒方 俊郎（久留米大学 外科学）
佐藤 寿洋（久留米大学 外科学）
福興健次郎（久留米大学 外科学）
平川 雄介（久留米大学 外科学）
近藤礼一郎（久留米大学 病理学）
木下 壽文（久留米大学 外科学）

A. 研究目的

Budd-Chiari 症候群（BCS）は、進行性の慢性肝疾患であり、肝硬変に至ると肝細胞癌（HCC）が高率に合併する。しかし、本邦における HCC 合併 BCS 症例の実態は必ずしも十分に明らかにされていない。HCC 合併 BCS の実態の解明を目的に全国調査を行った。

B. 研究方法

この全国調査は、第47回日本肝癌研究会（平成23年7月、静岡開催）におけるワークショップ「非 B

非 C 肝炎からの肝細胞癌—特殊な基礎疾患を背景とした肝細胞癌の実像」の取組みの一環として行われた。全国調査は、日本肝癌研究会の施設に対し、まず一次アンケート調査票を郵送し、「非 B 非 C 肝炎からの肝細胞癌」症例の有無について調査した。ただし、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）と自己免疫性肝炎は調査対象から除外した。また、東日本大震災のため東北地方、北海道の施設に対するアンケート調査が一部にしか実施できなかった。一次アンケート調査の結果、HCC 合併 BCS 症例を有する施設に対して二次アンケート調査を行った。

C. 研究結果

一次アンケート調査の結果、486施設から244施設（52%）から回答があった。この244施設の中で HCC 合併 BCS 症例を有する施設は54施設であり、症例数は83例であった。この83例について二次アンケート調査を行った。

二次アンケート調査で回答の得られた症例は21例であった。内訳は男11人、女9人、不明1人であり、平均年齢は57.4歳（40歳～89歳）であった。

図1に「非B非C肝炎からの肝細胞癌」症例の成因別内訳を示した。HCC 合併 BCS 症例が約4割を占め、最も多かった。

図2に HCC 合併 BCS 症例数の県別分布を示した。症例は関東と西日本に偏在する結果であるが、これは前述したように東日本大震災のため東北地方のアンケート調査に制約が生じたためと考えられる。関東と西日本では各県1～2例であり、県別の偏りは見られなかった。沖縄県では14例で最も多かった。

図3は、BCS 症例を肝部下大静脈・肝静脈の閉塞のタイプ別に分類した結果である。Ia（膜様閉塞、肝静脈開存）が9例と最も多かった。

HCC 合併 BCS 症例のウイルスマーカー陽性頻度を表1に示した。HBs 抗原陽性者は1例（5%）であり、HCV 抗体陽性者はいなかった。輸血歴は17例中4例（23.5%）であった。アルコール歴は21例中6例（28.6%）で すべて機会飲酒者であった。

BCS の診断から HCC 発生までの期間は、2年から25年で、平均14.4年であった。HCC の占拠部位は右葉15例、左葉4例、不明2例であった。HCC のサイズは1 cmから13cmまで様々で偏りはなかった。HCC の治療内容は、肝切除が10例、TAE もしくは TACE が14例（うち4例は肝切除前後に併用）、RFA は4例に施行されていた。再発は15例中9例（60%）に認められた。治療後、6人の死亡が確認されたが、死因は HCC による癌死が3人、肝不全1人、大腸癌による癌死1人、不明1人であった。

D. 考 察

今回の調査によって、非B非C肝炎の肝細胞癌症例を成因別にみると BCS 症例の占める割合が高く、稀とはいえ BCS 症例の HCC 合併は重要と考えられる。BCS 症例における HCC の発癌機序は明らかにされていないが、今までの報告と同様に、発癌の危険因子とされる肝炎ウイルスやアルコールの過飲の関与は乏しいと推測される。

沖縄を除いた関東と西日本においては、HCC 合併 BCS 症例の発生に地域的偏在は見られなかつ

た。沖縄県では、琉球大学の機能制御外科学教室の HCC 合併 BCS 症例は他施設に比べ著しく多いので、事前に今回の全国調査から切り離し、ワークショップでは琉球大学単独での発表となった。琉球大学の國吉らの発表では、過去30年で59例の BCS 中14例（23.4%）と高い合併頻度を報告した。さらに、彼らの症例において HCC 合併は遠隔予後の規定因子とはならないこと、また、術後経過観察の重要性を報告した。なぜ沖縄が、他の地域に比べて BCS の頻度が高いか、その理由は明らかでない。何らかの沖縄固有の環境因子が BCS の発生に関与しているのかもしれない。

E. 結 論

非B非C肝炎からの肝細胞癌症例の成因の中で BCS の占める割合は大きい。HCC 合併 BCS 症例は、沖縄では多く、沖縄を除く関東と西日本においては、地域的偏在は見られなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Evaluation of the Mean and Entropy of Apparent Diffusion Coefficient Values in Chronic Hepatitis C: Correlation with Pathologic Fibrosis Stage and Inflammatory Activity Grade.

Fujimoto K, Tonan T, Azuma S, Kage M, Nakashima O, Johkoh T, Hayabuchi N, Okuda K, Kawaguchi T, Sata M, Qayyum A. Radiology. 2011 Mar ;258(3):739-48.

2) CD14 expression and Kupffer cell dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis: SPIO-MRI and pathologic correlation.

Tonan T, Fujimoto K, Qayyum A, Morita Y, Nakashima O, Ono N, Kawahara A, Kage M, Hayabuchi N, Ueno T. J Gastroenterol

Hepatol. 2011 Dec 21.

- 3) 【早期肝細胞癌：病理と画像の interplay】早期肝細胞癌（肝癌）と前癌病変の病理
中島 収、谷川 健、秋葉 純、小笠原幸子、鹿毛政義、神代正道、安永昌史、奥田康司、木下壽文、黒松亮子、田中正敏、佐田通夫、隈部力、矢野博久
肝蔵 2011年7月 52巻7号 406-414ページ

2. 学会発表

- 1) Splenectomy is effective adjuvant therapy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenic thrombocytopenia. Toshiro Ogata, Koji Okuda, Toshihiro Sato, Koji Shiota, Hisamune Sakai, Masafumi Yasunaga, Hidehiro Sato, Yoriko Nomura, Masayoshi Kage, Hisafumi Kinoshita
1Department of Surgery, Kurume University School of Medicine, 2Department of Surgery, Kyoaikai Kyoritsu Hospital 3Department of pathology, Kurume University School of Medicine, 21th World congress of the international association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO). Tokyo, November 9-12, 2011
- 2) 巨脾に対する脾動脈バルン閉塞下、腹腔鏡補助下脾摘術の1例
白岩祥子、緒方俊郎、塩田浩二、佐藤寿洋、酒井久宗、安永昌史、御鍵和弘、堀内彦之、奥田康司、木下壽文、鹿毛政義
第48回九州外科学会 宮崎 2011.5.20-21
- 3) 肝硬変における脾摘の免疫機能に与える影響
佐藤寿洋、緒方俊郎、奥田康司、御鍵和弘、酒井久宗、塩田浩二、安永昌史、鹿毛政義、木下壽文 第23回日本肝胆膵外科学会. 東京 2011.6.8-10
- 4) 肝硬変に対する脾摘の免疫機能に及ぼす影響
佐藤寿洋、緒方俊郎、奥田康司、御鍵和弘、酒井久宗、塩田浩二、安永昌史、鹿毛政義、木下壽文

第66回日本消化器外科学会

名古屋 2011.7.13-15

- 5) 生体肝移植後、Spontaneous Mesocaval shunt 閉鎖の適切なタイミングは？
緒方俊郎、奥田康司、堀内彦之、石川博人、安永昌史、桑原礼一郎、神代龍吉、黒松亮子、小金丸雅道、鹿毛政義、佐田通夫、木下壽文、白水和雄 第29回日本肝移植研究会
仙台 2011.7.22-23
- 6) 肝肺症候群を伴う特発性門脈圧亢進症に対する脾摘+シャント結紮術の一例
緒方俊郎、佐藤寿洋、平川雄介、野村頼子、安永昌史、奥田康司、木下壽文、鹿毛政義
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 7) 巨脾に伴う突発性門脈圧亢進症に対する脾動脈バルン閉塞下、腹腔鏡補助下脾摘術
平川雄介、緒方俊郎、塩田浩二、佐藤寿洋、野村頼子、安永昌史、木下壽文、鹿毛政義
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 8) 肝硬変に対するインターフェロン治療 C型肝硬変に対する脾摘のPhagocytotic activityに及ぼす影響
佐藤寿洋、緒方俊郎、野村頼子、安永昌史、奥田康司、鹿毛政義、木下壽文
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 9) 慢性肝疾患治療のブレイクスルーを目指して脾摘 vs PSE 肝硬変合併細胞癌治療のブレイクスルー 脾摘後、肝細胞癌治療の長期成績
緒方俊郎、奥田康司、佐藤寿洋、野村頼子、塩田浩二、安永昌史、佐藤英博、鹿毛政義、木下壽文
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16
- 10) 門脈圧亢進症の病理 肝内血管系病変を中心に
鹿毛政義
第18回日本門脈圧亢進症学会
福岡 2011.9.15-16