

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

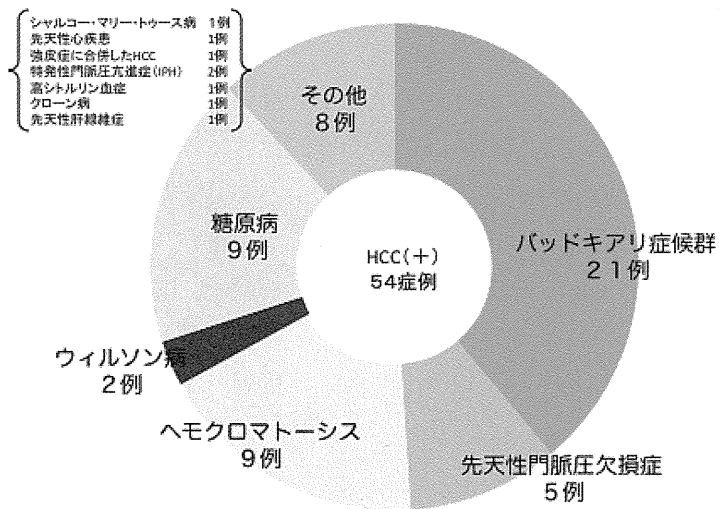


図1. HCC 合併 BCS の全国調査結果。非B非C肝炎に合併した肝細胞癌の成因別内訳



図2. 肝細胞癌合併 BCS 症例の県別の症例数。

ただし、沖縄の14例は琉球大学の國吉らの報告である。



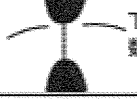
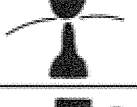

Ia	 膜様閉塞、肝静脈開存	9例
Ib	 膜様閉塞、肝静脈閉塞	0例
II	 下大静脈が1/2から数椎体にわたる完全閉塞	3例
III	 膜様閉塞、肝部下大静脈の狭窄	3例
IV	 肝静脈のみの閉塞 (狭義のBCS)	1例

図3. HCC 合併 BCS 症例の肝部下大静脈・肝静脈の閉塞タイプと症例数

HBsAg	5	(1/21)
HBsAb	15	(2/13)
HBcAb	17	(2/12)
HCVAb	0	(0/21)

(%) (陽性例/症例数)

表1. HCC 合併 BCS 症例の肝炎ウイルスマーカーの陽性率

# Budd-Chiari 症候群患者の予後関連因子について

## — 臨床調査個人票の集計結果 —

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～2010年度の新規申請者を対象とし、以降の更新情報に基づき、疾患の予後を追跡した。予後指標として用いた項目は、更新申請時の「吐下血」である。予後との関連を検討した項目は、新規申請時の年齢、性別、臨床症状、および各種検査所見などである。

2001年度～2010年度の新規申請者135人のうち、更新時の情報が得られた66人を解析対象とした。この中で、更新時に「吐下血」を発現した者は6人であり、Incidence Rateは1000人当たり34.2であった。経過中の「吐下血」に関連する因子は、「女性」、「新規申請時の年齢45歳以上」、「推定発症年齢37歳以上」によるHR低下、「腹水」、「吐下血の既往」、「貧血、出血傾向（脾機能亢進）」、「病期分類Ⅱ以上」、「肝腫大」、「肝静脈の閉塞」によるHR上昇などであった。

臨床調査個人票を用いた予後の検討では、既存資料を用いた検討であることによるいくつかの限界点はあるものの、比較的 reasonable な結果が得られている。今後、肝がんの発生など他の予後指標に関する検討も実施し、Budd-Chiari 症候群の予後に関する論拠を蓄積していく予定である。

### 研究協力者

大藤さとこ

（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師）

村井 陽子

（相愛大学人間発達学部発達栄養学科准教授）

### A. 研究目的

Budd-Chiari 症候群は稀少疾患であり、予後関連因子を含め、過去の疫学研究報告は限られている。

このような背景の中、当研究班ではこれまでに全国疫学調査を複数回実施し、性比、年齢分布、臨床症状、予後などの臨床疫学特性を検討してきた<sup>1,2)</sup>。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代であり、予後として「悪化／死亡」を報告した者は21%である<sup>2)</sup>。ただし、全国疫学調査はある1時点における有病者を対象とした結果であり、Length biasを受けている可能性は否定できない。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る。

そこで、本研究では2001年度～2010年度の 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。

### B. 研究方法

厚生労働省から2001年度～2010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20ファイルで構成されている。そこで、更新時の情報を患者ごとに連結させるため、個人識別 ID 番号を用いて、総てのファイルの Data Linkage を行なった。ID 番号は必ずしも同一患者を表しているとは限らないため、患者の性別、生年、発病年月などの情報により、Data Linkage が正確にできたかどうかの確認を行った。

本研究では、2001年度～2010年度に特定疾患治療研究事業による医療費公費負担受給者証の交付を受けた Budd-Chiari 症候群患者のうち、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、更新申請時の「吐下血」である。予後との関連を検討した項目は、新規申請時の年齢、性別、臨床症状、および各種検査所見などである。追跡期間は、新規申請時から、結果指標を発生した者では結果指標の確認日まで、結果指標を発生しなかった者では最終更新日までの期間として計算した。解析では、Incidence rate の算出を行い、Cox proportional hazards model を用いて各要因のハザード比 (HR) および95%信頼区間 (95% CI) を算出した。

(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られている。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2010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）135人のうち更新時の情報が得られ

た66人（49%）を解析対象とした。男性は半数を占め、新規申請時年齢は median (range) =46歳 (10-87)、推定発症年齢はmedian(range)=37歳 (3-69) であり、発症から新規申請までに median (range) = 0年 (0-28) の期間が経過していた (data not shown)。

更新時に「吐下血」を発現した者は6人であり、Incidence Rate は1000人当たり34.2であった (表1)。

以下、更新申請時の「吐下血」に対するオッズ比が0.5以下あるいは2倍以上となった変数を中心に記述する。

#### 1) 性別、年齢との関連 (表1)

男性より、女性で「吐下血」の Incidence Rate が低く、HRは低下を示した (HR=0.22, 95% CI:0.03-1.91)。新規申請時年齢に関しては、45歳未満と比し45歳以上で「吐下血」の Incidence Rate が低く、HRの低下を認めた (HR=0.42, 0.08-2.30)。推定発症年齢についても、37歳未満と比し37歳以上で HR は低下していた (HR=0.46, 0.08-2.54)。

#### 2) 社会活動や受診状況との関連 (表1)

新規申請時に「就労/就学/家事労働」の状況にあった者と比較すると「在宅療養/入院/入所」であった者では、更新時の「吐下血」に対するHRの上昇を認めた (HR=2.09, 0.41-10.6)。受診状況で「入院」を要した者でも更新時の「吐下血」に対するHRは上昇していた (HR=1.76, 0.32-9.76)。

#### 3) 新規申請時の臨床症状との関連 (表2)

新規申請時に「腹水」を有した者では、経過中に「吐下血」を発現するケースが多く、HRは約2.5倍に上昇した (HR=2.55, 0.44-14.7)。また、新規申請時に「吐下血」の既往を有した者や「貧血、出血傾向 (脾機能亢進)」を呈した者でも、更新時の「吐下血」に対する HR 上昇を認めた (吐下血: HR= 10.1, 1.88-54.5、脾機能亢進: HR=8.32, 0.95-72.9)。

新規申請時の病期分類では、I と比較すると II や III 以上では更新申請時の「吐下血」に対するHRが上昇していた (II: HR=2.47, 0.24-25.3、III: HR=1.75, 0.10-31.4)。

#### 4) 新規申請時の血液検査所見との関連 (表3)

新規申請時の血液検査所見では、更新申請時の

「吐血」に対して2倍以上のHR上昇を示す変数は認めなかった。

肝機能異常を示す項目との関連では、更新時の「吐血」の発生数が少ないために、ほとんどの項目でHRの計算ができなかった。しかし、更新時の「吐血」の発生は、「ビリルビン上昇」や「PT減少」、「ICG上昇」の項目で「あり」の者に偏って認められた。一方、「AST上昇」や「ALT上昇」の項目では、いずれも「なし」の者で更新時の「吐血」発生を認め、結果指標との関連がないことを示唆していた。

#### 5) 新規申請時の画像所見との関連 (表4)

内視鏡検査所見との関連を検討したところ、更新時の「吐血」発生は、新規申請時に「食道静脈瘤」を有した者、「胃静脈瘤」を有さなかった者に偏っていた。

超音波検査所見との関連では、「肝腫大」や「肝静脈の閉塞」を呈した者で、更新時の「吐血」に対するHRが約2.5倍に上昇していた(肝腫大: HR=2.65, 0.29-24.3、肝静脈の閉塞: HR=2.59, 0.28-24.2)。

### D. 考 察

Budd-Chiari 症候群の新規申請者を対象に、臨床調査個人票を用いた縦断的手法により疾患の予後を検討した。更新時の情報が得られた66人のうち、更新時に「吐血」を報告した者は6人であり Incidence rate は1000人当たり34.2であった。更新時の「吐血」に対する予測因子を検討したところ、「女性」、「新規申請時の年齢45歳以上」、「推定発症年齢37歳以上」でHRが0.5以下に低下、新規申請時に「腹水」、「吐血」、「貧血、出血傾向(脾機能亢進)」を呈した者、病期分類でⅡ以上、超音波検査で「肝腫大」、「肝静脈の閉塞」を呈した者で「吐血」に対するHRが2倍以上に上昇していた。

新規申請時の「吐血」、「貧血、出血傾向(脾機能亢進)」によるHR上昇、新規申請時に「食道静脈瘤」を有した者に偏って認められた「吐血」の発生は、従来からも指摘されてきたように「食道静

脈瘤」を有する患者に対する慎重な経過観察を支持する結果と考えられる。

一方、2009年にヨーロッパで実施されたInvasive Interventionの予測因子に関する研究では、「男性」(HR=1.69)、診断時の「腹水」(HR=8.22)を予測因子として挙げている<sup>3)</sup>。本研究では、「吐血」に対する予測因子として、「女性」(HR=0.22)、「腹水」(HR=2.55)が認められたが、これらの結果はヨーロッパでの研究結果と一致している。性別による予後の違いについては、女性ホルモンの影響や貧血の程度が関与している可能性も考えられる。しかし、そのようなメカニズムを検討した報告はなく、今後の論拠の蓄積が必要である。一方、「腹水」に関しては、そのメカニズムとして、腹圧の上昇が「吐血」につながる可能性が考えられる。

肝機能異常との関連では、「吐血」を発生したものの偏りを考えると、AST値やALT値よりも、ビリルビン上昇やPT減少、ICG上昇が「吐血」の予測因子となりうる可能性がある。つまり、肝予備能の低下が「吐血」の発生に関与していることが示唆される。ただし、これらの関連については、結果指標の発生数が少ないためにHRの算出はできていない。今後、症例数の蓄積により確認することが必要であろう。

臨床調査個人票を用いた予後の検討では、以下の限界点がある。

1点目、Budd-Chiari 症候群の場合は、申請者数が少なく結果指標の発生数も限られていたため、検出力不足によりほとんどの項目で有意差を認めるには至らなかった。従って、新規申請者数の蓄積および追跡期間の蓄積により再検討する必要がある。

2点目として、既存情報を用いた解析のために、関連因子、結果指標とも欠損値の存在がある。従って、検討できない項目が存在したり、交絡因子を考慮しきれていないという限界点は否定できない。

3点目、新規申請者のうち約半数が非更新者であったため、解析対象者の代表性には疑問が残る。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っている。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。しかし、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。

さらに、総ての患者が毎年更新しているとは限らないため、1年毎に更新していない患者では正確な incident time を同定するのは困難である。また、更新時の臨床調査個人票では「最近1年間の状態」を報告することになっているため、1年毎に更新していない患者では追跡データが不完全となっている可能性がある。

しかし、これらの限界点はあるものの、「吐血」の関連因子として比較的 reasonable な結果が得られている。臨床調査個人票を用いた解析で生じる限界点を十分に理解した上で検討すれば、予後検討の1手段として有用となる。

今後、肝がんの発生など他の予後指標に関する検討も実施し、Budd-Chiari 症候群の予後に関する論拠を蓄積していく予定である。

## E. 結 論

Budd-Chiari 症候群：臨床調査個人票を用いて予後の検討を行ったところ、「女性」、「新規申請時の年齢45歳以上」、「推定発症年齢37歳以上」では、経過中に「吐血」を発生しにくく、新規申請時に「腹水」、「吐血の既往」、「貧血、出血傾向（脾機能亢進）」を呈した者、病期分類でⅡ以上、超音波検査で「肝腫大」、「肝静脈の閉塞」を呈した者では、経過中に「吐血」を発生しやすい可能性が示唆された。「静脈瘤」や「腹水」を有する者に対しては、慎重な経過観察が必要であると考えられた。

## 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) Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al; EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, Management, and Outcome of the Budd-Chiari Syndrome. *Ann Intern Med.* 2009; 151(3): 167-175

## 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

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

表1. 新規申請時の各種背景因子による更新時・吐下血の発生状況、およびその関連

変数	N	Person-years	no. of cases	Incidence Rate (/1000PY)	単変量解析			多変量解析*		
					HR	(95%CI)	P	HR	(95%CI)	P
全対象者	66	175.5	6	34.2						
性別										
男性	32	91.5	5	54.6	1.00			1.00		
女性	34	84	1	11.9	0.21	(0.03-1.83)	0.159	0.22	(0.03-1.91)	0.171
新規申請時年齢(歳)										
<45	32	78.5	4	51.0	1.00			1.00		
45+	34	97	2	20.6	0.40	(0.07-2.17)	0.284	0.42	(0.08-2.30)	0.316
推定発症年齢(歳)										
<37	27	66	4	60.6	1.00			1.00		
37+	28	84.5	2	23.7	0.41	(0.07-2.23)	0.298	0.46 <sup>a</sup>	(0.08-2.54)	0.371
data missing	11	25	0							
発症からの年数(年)										
<1	31	91.5	4	43.7	1.00			1.00		
1+	24	59	2	33.9	0.80	(0.15-4.40)	0.799	0.92	(0.16-5.19)	0.922
data missing	11	25	0							
社会活動										
就労/就学/家事労働	43	114	3	26.3	1.00			1.00		
在宅療養/入院/入所	18	49.5	3	60.6	2.20	(0.44-10.9)	0.335	2.09	(0.41-10.6)	0.375
data missing	5	12	0							
日常生活										
正常	37	103	4	38.8	1.00			1.00		
やや不自由/部分介助/全面介助	24	59.5	2	33.6	0.88	(0.16-4.86)	0.882	0.73	(0.13-4.13)	0.718
data missing	5	13	0							
受診状況										
主に通院/入院通院なし	32	89.5	2	22.3	1.00			1.00		
主に入院/入院と通院半々	34	86	4	46.5	2.05	(0.38-11.2)	0.408	1.76	(0.32-9.76)	0.520

※性別、新規申請時年齢で調整

a 新規申請時年齢の代わりに発病時年齢をモデルに組み込んで計算。

表2. 新規申請時の症状による更新時・吐下血の発生状況、およびその関連

	N	Person-years	no. of cases	Incidence Rate (/1000PY)	単変量解析			多変量解析*		
					HR	(95%CI)	P	HR	(95%CI)	P
主要症状										
腹水										
なし	32	88	2	22.7	1.00			1.00		
あり	34	87.5	4	45.7	2.09	(0.38-11.5)	0.398	2.55	(0.44-14.7)	0.295
下腿浮腫、下肢静脈瘤										
なし	29	71	4	56.3	1.00			1.00		
あり	37	104.5	2	19.1	0.37	(0.07-2.00)	0.246	0.48	(0.08-2.83)	0.415
胸腹壁の上行性皮下静脈怒張										
なし	41	110.5	4	36.2	1.00			1.00		
あり	23	59	2	33.9	0.93	(0.17-5.09)	0.933	0.81	(0.15-4.52)	0.813
data missing	2	6	0							
吐下血										
なし	56	158.5	3	18.9	1.00			1.00		
あり	9	14	3	214.3	8.74	(1.74-43.9)	0.009	10.1	(1.88-54.5)	0.007
data missing	1	3	0							
貧血、出血傾向(脾機能亢進)										
なし	36	106.5	1	9.4	1.00			1.00		
あり	28	64	5	78.1	6.94	(0.81-59.5)	0.077	8.32	(0.95-72.9)	0.056
data missing	2	5	0							
黄疸、肝性脳症、全身倦怠感(肝機能障害)										
なし	29	81	3	37.0	1.00			1.00		
あり	37	94.5	3	31.7	0.90	(0.18-4.50)	0.898	1.11	(0.21-5.83)	0.907
病期分類										
I	13	38	1	26.3	1.00			1.00		
II	38	100.5	4	39.8	1.36	(0.15-12.2)	0.783	2.47	(0.24-25.3)	0.445
III/IV/V	15	37	1	27.0	0.95	(0.06-15.2)	0.971	1.75	(0.10-31.4)	0.704
					(Trend P=0.968)			(Trend P=0.679)		

※性別、新規申請時年齢で調整

表3. 新規申請時の血液検査所見による更新時・吐血の発生状況、およびその関連

		N	Person- years	no. of cases	Incidence Rate (/1000PY)	単変量解析			多変量解析※		
						HR	(95%CI)	P	HR	(95%CI)	P
白血球減少 ( $<4300/\text{mm}^3$ )	なし	37	113	4	35.4	1.00			1.00		
	あり	27	60	2	33.3	0.85	(0.15-4.69)	0.851	1.11	(0.20-6.17)	0.907
	data missing	2	2.5	0							
ヘモグロビン減少 (男: $<12.4\text{g}/\text{dl}$ 、女: $<11.3\text{g}/\text{dl}$ )	なし	40	118	3	25.4	1.00			1.00		
	あり	24	55	3	54.5	1.87	(0.38-9.29)	0.443	1.78	(0.35-9.01)	0.485
	data missing	2	2.5	0							
血小板減少 ( $<18\text{万}/\text{mm}^3$ )	なし	24	68.5	2	29.2	1.00			1.00		
	あり	40	104.5	4	38.3	1.21	(0.22-6.61)	0.826	1.41	(0.25-7.86)	0.693
	data missing	2	2.5	0							
アルブミン減少 ( $<3.5\text{g}/\text{dl}$ )	なし	40	98.5	5	50.8	1.00			1.00		
	あり	19	56.5	0	0.0	NA			NA		
	data missing	7	20.5	1	48.8						
総ビリルビン上昇 ( $1.0\text{mg}/\text{dl}+$ )	なし	24	71.5	0	0.0	1.00			1.00		
	あり	39	99.5	6	60.3	NA			NA		
	data missing	3	4.5	0							
AST上昇 ( $41.0\text{IU}/\text{l}+$ )	なし	49	128	6	46.9	1.00			1.00		
	あり	15	45	0	0.0	NA			NA		
	data missing	2	2.5	0							
ALT上昇 ( $41.0\text{IU}/\text{l}+$ )	なし	52	147	6	40.8	1.00			1.00		
	あり	12	26	0	0.0	NA			NA		
	data missing	2	2.5	0							
NH <sub>3</sub> 上昇 ( $80\mu\text{g}/\text{dl}+$ )	なし	18	48	2	41.7	1.00			1.00		
	あり	14	31.5	1	31.7	0.77	(0.07-8.70)	0.831	0.80	(0.06-10.9)	0.866
	data missing	34	96	3	31.3						
PT減少 ( $<80\%$ )	なし	16	56	0	0.0	1.00			1.00		
	あり	43	106.5	6	56.3	NA			NA		
	data missing	7	13	0							
ICG上昇 ( $15\%+$ )	なし	5	13.5	0	0.0	1.00			1.00		
	あり	10	24	2	83.3	NA			NA		
	data missing	51	138	4	29.0						

※性別、新規申請時年齢で調整

NA: not applicable



表4. 新規申請時の画像所見による更新時・吐血の発生状況、およびその関連

変数	N	Person-years	no. of cases	Incidence Rate (/1000PY)	単変量解析			多変量解析※			
					HR	(95%CI)	P	HR	(95%CI)	P	
<b>内視鏡検査</b>											
食道静脈瘤	なし	15	46.5	0	0.0	1.00			1.00		
	あり	33	79.5	5	62.9	NA			NA		
	data missing	18	49.5	1	20.2						
胃静脈瘤	なし	31	97.5	5	51.3	1.00			1.00		
	あり	17	28.5	0	0.0	NA			NA		
	data missing	18	49.5	1	20.2						
<b>超音波検査</b>											
肝腫大	なし	22	68.5	1	14.6	1.00			1.00		
	あり	41	103	5	48.5	3.03	(0.35-26.0)	0.312	2.65	(0.29-24.3)	0.389
	data missing	3	4	0	0.0						
脾腫	なし	14	43.5	0	0.0	1.00			1.00		
	あり	48	119	6	50.4	NA			NA		
	data missing	4	13	0	0.0						
肝尾状葉の腫大	なし	25	61	2	32.8	1.00			1.00		
	あり	35	97.5	4	41.0	1.10	(0.20-6.07)	0.911	0.82	(0.14-4.97)	0.832
	data missing	6	17	0	0.0						
肝内腫瘍性病変	なし	50	134.5	5	37.2	1.00			1.00		
	あり	12	33	1	30.3	0.82	(0.10-7.01)	0.854	1.11	(0.12-9.98)	0.926
	data missing	4	8	0	0.0						
肝部下大静脈の逆流	なし	36	98	3	30.6	1.00			1.00		
	あり	16	46	1	21.7	0.73	(0.08-7.06)	0.788	0.83	(0.09-8.07)	0.873
	data missing	14	31.5	2	63.5						
肝静脈の逆流	なし	32	87.5	3	34.3	1.00			1.00		
	あり	18	48.5	1	20.6	0.56	(0.06-5.43)	0.620	0.52	(0.05-5.22)	0.577
	data missing	16	39.5	2	50.6						
門脈、下大静脈、肝静脈	開存	1	3	0	0.0	1.00			1.00		
	狭窄	63	170.5	5	29.3	NA			NA		
	data missing	2	2	1	500.0						
門脈	開存	61	165.5	6	36.3	1.00			1.00		
	狭窄	3	7	0	0.0	NA			NA		
	data missing	2	3	0	0.0						
下大静脈	開存	15	28	2	71.4	1.00			1.00		
	狭窄/閉塞	49	145.5	3	20.6	0.26	(0.04-1.64)	0.152	0.23	(0.03-1.59)	0.135
	data missing	2	2	1	500.0						
肝静脈	開存	22	65.5	1	15.3	1.00			1.00		
	一枝/二枝/三枝閉塞	40	105	4	38.1	2.57	(0.29-23.1)	0.399	2.59	(0.28-24.2)	0.405
	data missing	4	5	1	200.0						

※性別、新規申請時年齢で調整

NA: not applicable

## 門脈血行異常症に関する定点モニタリングシステムの構築

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

研究班・班員の所属施設および関連病院の協力を得て、門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングするためのシステム（定点モニタリングシステム）を構築する。

各協力医療機関において門脈血行異常症の新患・手術例・死亡例を診療した場合、所定の調査票（A4：1枚）を調査事務局に提出することにより、登録を行う。なお、初年度は、過去3年間の該当患者を抽出し、登録することとする。解析では、患者の臨床疫学特性の経時的なモニタリングのみならず、手術率や死亡率、手術や死亡に対する予測因子の検討等を実施する予定である。

今年度は、本研究計画に関する立案を行い、実施要領および調査書式を作成した。本研究の実施については、平成23年9月に大阪市立大学・倫理審査委員会の承認を得て、以降、各協力医療機関において倫理審査の申請を実施中である。

今後、登録数の蓄積を待って、門脈血行異常症患者の臨床疫学特性に関する解析に着手する。

### 研究協力者

大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師）

新患・手術例・死亡例を継続的に登録するシステム（定点モニタリングシステム）を構築することとした。

### A. 研究目的

我々は、これまでに、門脈血行異常症の臨床疫学特性を明らかにするため、全国疫学調査や臨床調査個人票を用いた検討を実施してきた。しかし、全国疫学調査は単年の調査であり、縦断的な検討は不可能である。また、臨床調査個人票は Budd-Chiari 症候群のみに適用されているシステムであり、特発性門脈圧亢進症や肝外門脈閉塞症に関するデータはないという限界点を有する。

そこで、門脈血行異常症患者の臨床疫学特性をモニタリングする新たな手法として、門脈血行異常症患者が集積する特定大規模施設（班員の所属施設および関連病院）を「定点」とし、門脈血行異常症の

### B. 研究方法

研究班・班員の所属施設および関連病院の協力を得て、実施する。

各協力医療機関において、以下1)～3)の基準を満たす患者を診療した場合、所定の調査票（A4：1枚）を記載して、調査事務局（大阪市立大学公衆衛生学）に郵送することにより登録を行う。

- 1) 新患：各医療機関において、初めて門脈血行異常症と診断された者、他院からの紹介患者も含む
- 2) 手術例：各医療機関において、門脈血行異常症に関する手術治療を受けた者
- 3) 死亡例：各医療機関において、門脈血行異常症にて死亡した者

なお、初年度は、過去3年間の該当患者を抽出

し、登録することとする。

解析では、患者の臨床疫学特性の経時的なモニタリングのみならず、手術率や死亡率、手術や死亡に対する予測因子の検討等を実施する予定である。

(倫理面への配慮)

1) 本研究で収集した情報は、研究成果を報告するまでの間、個人情報漏洩、盗難、紛失が起これないよう研究責任者、実施分担者の所属施設において厳重に保管する。また、解析の際には情報を総て数値に置き換え、個人が特定できないようにする。

2) 「疫学研究に関する倫理指針」の「インフォームドコンセント等」によると、本研究は「既存資料のみ使用する研究」に該当する。従って、対象者からインフォームドコンセントを受けることを必ずしも必要としないが、当該研究の目的を含む研究の実施について情報を公開することが必要である。本研究の情報公開は、参加施設の外来および病棟に「門脈血行異常症の患者様へ～お知らせとお願い～」というポスターを掲示することにより行う。

3) 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。また、班員の所属施設においても必要に応じて倫理審査委員会の承認を得る。

### C. 研究結果

今年度は、本研究計画に関する立案を行い、実施要領および調査書式を作成した。また、平成23年9月に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て、同10月に各協力医療機関に実施要領・調査書式等を送付した。以降、各協力医療機関において、倫理審査の申請を実施中である。

対象者の登録は、倫理審査の承認が得られた施設から順次開始することとしている。

今後、登録数の蓄積を待って、門脈血行異常症患者の臨床疫学特性に関する解析に着手する。

### D. 考 察

我々は、これまでに、門脈血行異常症の臨床疫学

特性を明らかにするため、全国疫学調査や臨床調査個人票を用いた検討を実施してきた。

全国疫学調査は、単年の調査であるため、門脈血行異常症の有病者の臨床疫学特性については、最も精度の高い結果が得られる。しかし、得られた調査結果が Survivor cohort を対象としたものであるという selection bias の可能性は否定できない。また、実施に係る労力が多大であるため、調査を頻回に実施するのは困難である。つまり、臨床疫学特性の経時的変化をモニタリングしたり、縦断的手法による予後の検討には不向きであると考えられる。

一方、臨床調査個人票は、Budd-Chiari 症候群のみに適用されているシステムであり、特発性門脈圧亢進症や肝外門脈閉塞症に関するデータはないという限界点を有する。また、システム上、新規申請者が必ずしも新患ではないという側面もある。さらに、縦断的な手法で疾患の予後を検討する場合には、必然的に更新者のみの検討になるという selection bias の問題や、死亡者はそもそも登録されないで、予後の検討に不可欠な死亡に関する検討ができないという限界点もある。

これらの背景を考慮すると、門脈血行異常症患者の臨床疫学特性や予後を検討するためには、新たな手法を確立することが必要であると考えられた。

定点モニタリングシステムは、患者が集積すると考えられる研究班・班員の所属施設および関連病院を「定点」として、新患・手術例・死亡例を継続的に登録するシステムである。門脈血行異常症は患者数が非常に少ないため、登録数の蓄積には時間を要することが予測される。しかし、登録数が蓄積した暁には、患者の臨床疫学特性の経時的なモニタリングのみならず、手術率や死亡率、手術や死亡に対する予測因子の検討など予後の検討にも有用なデータベースとなる。

### E. 結 論

門脈血行異常症の臨床疫学特性について経時的モニタリングを行い、予後を検討するため、研究班・班員の協力を得て、「定点モニタリングシステム」

を構築することとした。

なし

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

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

# 門脈血行異常症 定点モニタリング(新患用)

--	--	--	--	--	--

施設名： \_\_\_\_\_

記入者氏名： \_\_\_\_\_

記入年月日： 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

診断名	1. 特発性門脈圧亢進症    2. 肝外門脈閉塞症    3. バッド・キアリ症候群    (肝生検の有無: 1. なし 2. あり)				
IDもしくはカルテ番号			性別	1. 男    2. 女	
生年月	(1.明 2.大 3.昭 4.平)    年    月		推定発症年月	(1.昭 2.平)    年    月    不明	
診断した医療機関	1. 貴施設    2. 他施設    3. 不明		確定診断年月	(1.昭 2.平)    年    月    不明	
身長	cm	体重	kg	家族内同病者	1. なし    2. あり (続柄: _____)
喫煙	1. なし    2. あり(量: _____ 本/日、年間)		飲酒	1. なし    2. あり(量: _____、年数: _____ 年)	
輸血歴	1. なし    2. あり( _____ 歳時)		手術歴	1. なし    2. あり(病名: _____、 _____ 歳時)	
既往歴、または併存疾患 (有する項目に○)	1. 新生児臍炎    2. 胆嚢胆管炎    3. 膵炎    4. 静脈血栓症    5. うっ血性心不全 6. 悪性腫瘍(部位: _____)    7. 膠原病(病名: _____)    8. 血液疾患(病名: _____) 9. 糖尿病    10. 高血圧症    11. 高脂血症				
確定診断時の所見	症状 (有する項目に○)	1. 吐下血    2. 腹水    3. 浮腫    4. 下肢静脈瘤    5. 胸腹壁の上行性皮下静脈怒張 6. 意識障害    7. 黄疸    8. 肝機能異常    9. 全身倦怠感    10. 脾腫 11. その他( _____ )			
	検査所見	1. 白血球数( _____ /μl)    2. ヘモグロビン( _____ g/dl)    3. 血小板( _____ /μl) 4. T-Bilirubin( _____ mg/dL)    5. AST ( _____ IU/L)    6. ALT( _____ IU/L) 7. Albumin ( _____ g/dL)    8. PT ( _____ %)、INR ( _____ )			
	上部内視鏡所見	1. 食道静脈瘤: ( なし・あり ) → F:[ 0・1・2・3 ] RC:[ 0・1・2・3 ]			
		2. 胃静脈瘤 : ( なし・あり ) → Lg:[ Lg-c・Lg-f・Lg-cf ] F:[ 0・1・2・3 ] RC:[ 0・1・2・3 ]			
		3. 異所性静脈瘤 : ( なし・あり ) → 部位:[ _____ ] F:[ 0・1・2・3 ] RC:[ 0・1・2・3 ]			
	肝性脳症	1. なし    2. 軽度    3. ととき昏睡	腹水	1. なし    2. コントロール可    3. コントロール不能	
画像所見	1. 肝萎縮( なし・あり )    2. 肝腫大( なし・あり )    3. 肝腫瘍( なし・あり )    4. 脾腫( なし・あり ) 5. 肝内門脈血栓( なし・あり )    6. 肝外門脈血栓( なし・あり )    7. 肝内門脈( 正常・狭窄・閉塞 ) 8. 肝外門脈( 正常・狭窄・閉塞 )    9. 下大静脈( 正常・狭窄・閉塞 )    10. 右肝静脈( 正常・狭窄・閉塞 ) 11. 中肝静脈( 正常・狭窄・閉塞 )    12. 左肝静脈( 正常・狭窄・閉塞 )				
重症度*	I    II    III    IV    V				

\*参考

因子/重症度	I (診断可能だが、所見なし)	II (所見を認めるが治療を要しない)	III (所見を認め、治療を要する)	IV (身体活動が制限され、介護要)	V (肝不全・消化管出血を認め、集中治療を要する)
食道・胃・異所性静脈瘤	-	+	++ (Cb and F2≤, or RC+)	+++ (出血の既往+)	
門脈圧亢進所見	-	+	++ (門脈圧亢進症性胃症、腹水、出血傾向、脾腫、貧血のうち治療を要する所見を1つ以上)		
身体活動制限	-	-	+	++ (日中の50%以上就床)	
消化管出血	-	-	-	-	+
肝不全	-	-	-	-	+

(送付先) 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 廣田良夫  
TEL : 06-6645-3756

# 門脈血行異常症 定点モニタリング(手術例用)

--	--	--	--	--	--

施設名 : \_\_\_\_\_

記入者氏名 : \_\_\_\_\_

記入年月日 : 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

診断名	1. 特発性門脈圧亢進症    2. 肝外門脈閉塞症    3. バッド・キアリ症候群				
IDもしくはカルテ番号			性別	1. 男    2. 女	
生年月	(1.明 2.大 3.昭 4.平)    年    月		確定診断年月	(1.昭 2.平)    年    月    不明	
手術前の重症度*	I	II	III	IV	V
手術日			今回の手術日	平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日	
今回の術式	<p>1. 閉塞・狭窄に対する治療</p> <p>①バルーンカテーテルによる開通術・拡張術</p> <p>②ステント留置</p> <p>③用指膜破碎術</p> <p>④閉塞部穿孔術</p> <p>⑤閉塞・狭窄部上下の大静脈シャント手術</p> <p>⑥その他(術式: _____ )</p> <p>2. 食道・胃静脈瘤・異所性静脈瘤に対する治療</p> <p>(治療部位: 食道・胃・異所性 (部位: _____ ))</p> <p>①内視鏡的硬化療法</p> <p>②内視鏡的結紮術</p> <p>③BRTO</p> <p>④Hassab手術</p> <p>⑤血行遮断術</p> <p>⑥その他(術式: _____ )</p> <p>3. 脾腫に対する治療</p> <p>①脾臓摘出術</p> <p>②選択的脾動脈塞栓術</p> <p>③その他(術式: _____ )</p> <p>4. 肝移植</p>				
術後の経過	1. 軽快    2. 不変    3. 悪化    4. 死亡				

\*参考

因子/重症度	I (診断可能だが、 所見なし)	II (所見を認めるが治療を 要しない)	III (所見を認め、 治療を要する)	IV (身体活動が制 限され、介護要)	V (肝不全・消化管出血を認 め、集中治療を要する)
食道・胃・異所性静脈瘤	-	+	++	+++	
門脈圧亢進所見	-	+	++		
身体活動制限	-	-	+	++ (日中の50%以上就床)	
消化管出血	-	-	-	-	+
肝不全	-	-	-	-	+

(送付先) 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 廣田良夫

TEL : 06-6645-3756

## 門脈血行異常症 定点モニタリング(死亡例用)

--	--	--	--	--

施設名： \_\_\_\_\_

記入者氏名： \_\_\_\_\_

記入年月日： 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

診断名	1. 特発性門脈圧亢進症    2. 肝外門脈閉塞症    3. バッド・キアリ症候群		
IDもしくは カルテ番号		性別	1. 男    2. 女
生年月	( 1.明 2.大 3.昭 4.平 )    年    月	確定診断年月	( 1.昭 2.平 )    年    月    ・ 不明
死亡日	平成    年    月    日	死因 (有する項目に○)	1. 静脈瘤破裂 2. 肝がん 3. 肝不全 4. その他の疾患(病名: _____ )

(送付先) 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 廣田良夫  
TEL : 06-6645-3756

## 門脈血栓症における D-dimer 値の検討－血栓画像との関連について

研究分担者 松谷 正一（千葉県立保健医療大学教授）

### 研究要旨

門脈血栓症は門脈血行異常症の病態や予後に深く関わることから、そのサーベイランスや初期診断は臨床上極めて重要である。本研究では門脈血栓症の血液診断として血漿 D-dimer 測定の意義と問題点について検討を行った。門脈圧亢進症89例の検討では門脈血栓症例で血漿 D-dimer の有意な上昇を示したが、D-dimer は腹水例などにおける非血栓性上昇がみられることから診断上は特異度に関しての問題点がみられた。しかし血栓が明らかでない D-dimer 上昇例では、その後の経過で血栓症の発症や腫瘍性疾患の合併などが目立ったことから、門脈血行異常症における重篤な臨床事象の危険度予測に関する D-dimer の応用も示唆された。門脈血栓症では血栓量と D-dimer 値にある程度の相関がみられた。しかし血栓量に比べて D-dimer の上昇が乏しい例がみられ、D-dimer は線溶性や血栓の線溶反応性など様々な病態も反映していることが推察された。血漿 D-dimer 測定は門脈血栓のスクリーニングや画像診断の効率化に寄与するものと考えられた。

### A. 研究目的

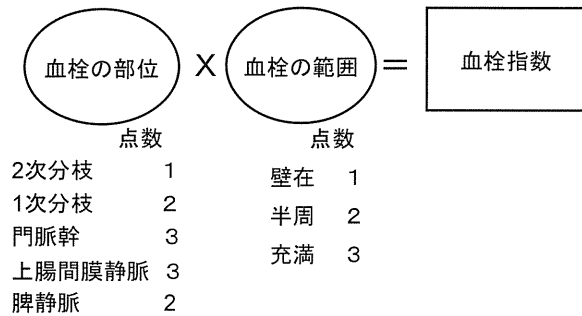
門脈血行異常症では門脈血栓を合併する頻度が高い<sup>1)</sup>。また血栓は門脈圧亢進症の増悪因子となることから門脈血行異常症の病態や長期予後への影響が危惧される<sup>2)</sup>。そのため門脈血行異常症では日常診療においても血栓症の診断が求められる。血栓性疾患の診断には画像診断が必須となるが、門脈血行異常症のような門脈血栓高危険度群では血栓症のサーベイランスの観点からも簡便な血液診断が重要である。血栓症の血液診断としては、現在、血栓の形成過程で血液中に生成される様々な物質が血栓症の分子マーカーとして検討されている<sup>3)</sup>。そのような血液中の血栓関連物質のなかでは特にD-dimerの診断的意義が高いことが報告され、深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症など血栓性疾患で広く臨床応用されている<sup>4,5)</sup>。そこで、本研究では門脈血栓症における血漿 D-dimer 測定の診断的意義と問題点につき検討を行った。

### B. 研究方法

対象は門脈圧亢進症89例である。原因疾患は肝硬変 (LC) 67例、特発性門脈圧亢進症 (IPH) 22例、肝重症度は Child A 46例、B 23例、C 20例であり、食道胃静脈瘤治療歴は51例にみられた。門脈血栓の合併は32例にみられ、特に IPH 例で高率であった (LC:19/67 28.4%, IPH: 13/22 59.1%)。血漿 D-dimer はラテックス免疫比濁法により測定した (基準値 < 1.0  $\mu\text{g/ml}$ )。門脈血栓の診断には超音波検査 (B-モード、ドプラ) を用いた。また門脈血栓量を大まかに評価するために、血栓の占拠範囲を血管腔の広さに応じて点数化し (図1)、血栓指数を算出した。また血栓が複数の部位にある場合には各部位での点数を総計した。平均値の差の検定には Kruscal-Wallis 検定、Mann-Whitney U 検定、相関の検定には単回帰分析 (Pearson) を用いた。



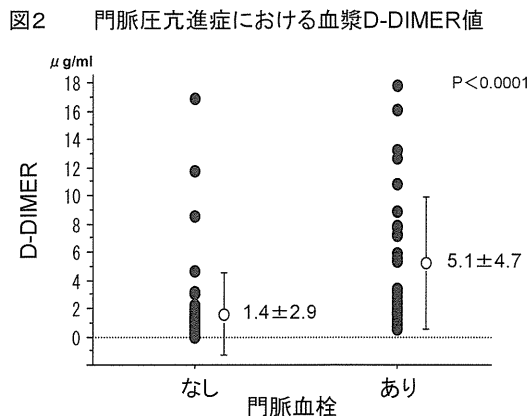
図1 超音波画像による門脈血栓量の評価  
—血栓指数の算出



### C. 研究結果

#### 1. 門脈血栓症における血漿 D-dimer 値

門脈血栓症例での血漿 D-dimer 値は血栓非合併例に比べて有意な上昇がみられた (図2)。しかし非血栓例においても平均値は基準値を超えており、基準値を超えた例は19例 (33.3%) にみられた。また非血栓例で基準値を超えた19例中8例 (42.1%) は

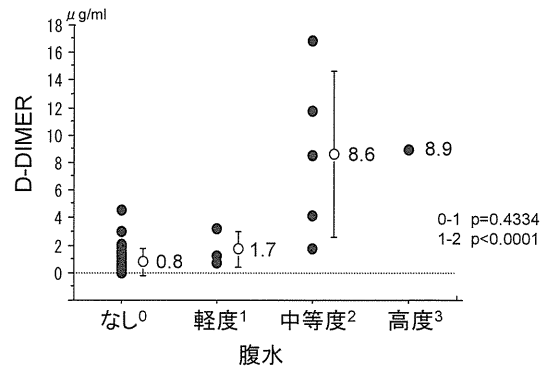


腹水あるいは胸水の合併例であった。

#### 2. 腹水量と D-dimer 値

超音波ならびに理学所見をもとに腹水量を軽度 (肝臓の周囲のみ)、中等度 (上腹部で肝臓や脾臓周囲など)、高度 (腹腔全体) に分類し、非血栓例において血漿 D-dimer 値を比較したところ、中等度あるいは高度の腹水例では血漿 D-dimer の有意な上昇がみられた (図3)。また経過中に腹水が消失した2例では D-dimer も陰性化した。

図3 腹水量と血漿D-DIMER値



#### 3. 血漿 D-dimer の門脈血栓診断能

中等度以上の腹水例を除いた検討においても門脈血栓例の血漿 D-dimer 値は血栓非合併例に比べて有意の高値を示した。また非血栓例での平均値は基準値以内となった (図4)。血栓例での最小値、基準値あるいは非血栓例での平均+2SD値を参考にしてカットオフ値を3種類設定したところ、基準値以内のカットオフ値では D-dimer は門脈血栓に対して高い感度や陰性反応的中度を示した (表1)。

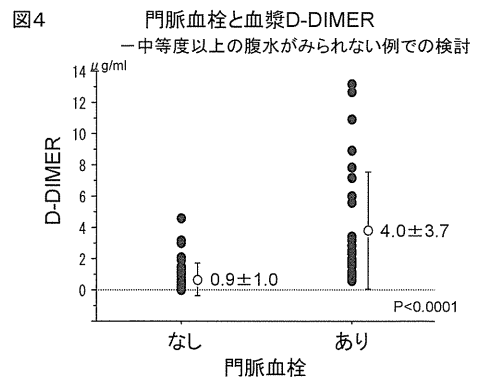


表1 D-dimerによる門脈血栓の診断能

Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
0.5 (血栓例の最小値)	100%	52.9%	52.9%	100%	69.2%
1.0 (基準値)	85.2%	74.5%	63.9%	90.5%	78.2%
3.0 (非血栓例での平均+2SD)	37.0%	92.2%	71.4%	73.4%	73.1%

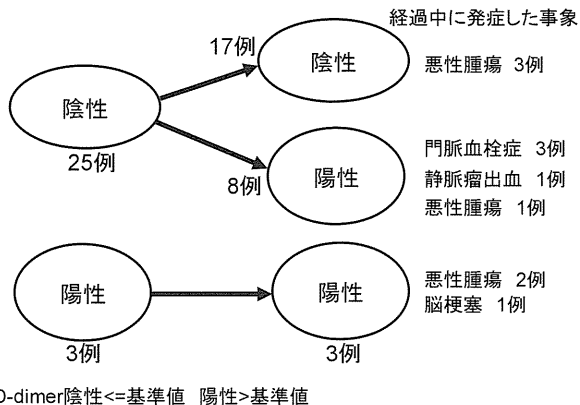
PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value

#### 4. 血漿 D-dimer の経過と臨床事象

2年以上 D-dimer ならび臨床経過を観察できた門脈血栓非合併例例でみると、D-dimer の経過は

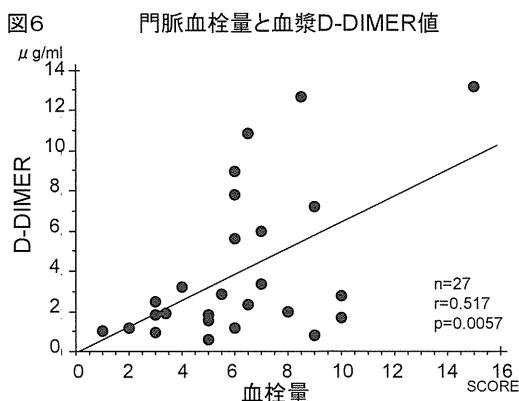
持続陰性、陽性化、持続陽性の3群に分けられた。そこで、これらの群ごとにその後の臨床事象の出現をみると、陽性化例や持続陽性例では持続陰性例に比べて経過中の血栓症や腫瘍性疾患などの発症が多くみられた(図5)。

図5 門脈血栓非合併例におけるD-dimerの経過と臨床事象



## 5. 門脈血栓量と血漿 D-dimer 値

血栓量とD-dimer値との関連を検討したところ、超音波画像から算出された門脈血栓指数は血漿D-dimer値と正の相関を示した(図6)。しかし血栓指数が増加するにつれてD-dimer値のばらつきが増加した。血栓指数に比べて血漿D-dimer値の上昇が乏しかった例では、画像上石灰化を伴った血栓や長期に亘って門脈を充満した血栓がみられた。



## D. 考 察

門脈血行異常症では門脈血栓の合併が高頻度に見られ、長期予後を向上させる観点からもその対策が求められる。門脈血栓症は門脈圧亢進症の増悪因子

となるものの、初期には症候に乏しいことが多く、臨床検査による診断が血栓症のサーベイランスを行っていくうえで重要となる。門脈血栓症の診断には画像診断が必須となるが、血栓症の簡便なスクリーニングや画像診断を効率的に行っていくためには簡便性に優れた血液診断の応用が期待される。血栓症の血液診断としては、現在、トロンビンの活性化やフィブリンの生成分解に伴って生じる様々な物質が分子マーカーとして検討されている<sup>3)</sup>。そのような物質のなかでは血栓の最終段階で形成される安定化フィブリンの分解産物であるD-dimerが診断的に有用であることが報告されている<sup>3)</sup>。実際に、深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症の診断には必須の検査として臨床応用が行われている<sup>4,5)</sup>。そこで、本研究では門脈血栓症におけるD-dimerの診断的意義について検討を行った。まず血栓の有無からみると血栓例では非血栓例に比べてD-dimerの有意な上昇がみられた。しかし非血栓例においても基準値を大きく超える例がみられたことから、D-dimerは血栓診断の特異度について大きな問題があるものと考えられた。このようなD-dimerの非血栓性上昇については深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症の診断においても同様の問題点が指摘されている<sup>6,7)</sup>。実際に血栓症以外で血漿D-dimerが上昇する原因としては高齢者や腫瘍性疾患など様々な要因が報告されているが、門脈血行異常症の場合にはさらに肝疾患や胸腹水の合併が問題となる<sup>6-8)</sup>。今回の検討でも中等度以上の腹水例では基準値を大きく超えた例が多くみられた。また腹水の消失に伴ってD-dimerが正常化した例もみられたことから、これらの上昇は偽陽性と考えられた。そのために中等度以上の腹水を有する門脈血行異常症例での門脈血栓の診断にはD-dimerは適さないものと言える。このような結果を勘案すると、D-dimerのカットオフ値を低く設定して門脈血栓の除外診断をしていくことが門脈血栓症のスクリーニングをする上での、また画像診断を効率的に行っていく上でのD-dimerの意義と考えられた<sup>9,10)</sup>。ここで門脈血栓非合併例であってもD-dimerが腹水以外に持続的な高値を示す例あるいは経過中に陽性化する例では、その後に門脈血栓症や

他の部位での血栓症の発症、腫瘍性疾患の合併が持続陰性例に比べて多くみられた。そこで、D-dimerの上昇していた場合には門脈血栓は画像上陰性であっても何らかの重大な臨床事象の徴候である可能性があり臨床的には注意を要するものと思われる。このような上昇の背景は不明であるが、D-dimerは潜在性に凝固線溶系の異常を伴うような疾病の危険度が高い状態を示している可能性もあり、疾病の非特異的なマーカーとしての応用も示唆された。

門脈血栓を合併した例におけるD-dimer値についても様々な病態を反映していることが推察される。そこで、今回は門脈血栓量との関連を検討したところ、血栓量と血漿D-dimer値の間には正の相関がみられ、D-dimerは血栓量の大まかな評価にも応用できることが示唆された。しかし血栓量の増加に伴ってD-dimer値のばらつきが大きくなる傾向がみられた。この原因のひとつとしては、門脈血栓の定量化における問題点もあるものと考えられる。今回は血管腔の広さを加味して血栓の範囲を点数化し定量化を試みたものであるが、さらに3次元画像などを用いた正確な血栓量の評価法を開発することが今後の血栓症の臨床評価に必要である。一方、明らかに血栓量が多い例においてもD-dimerの上昇に乏しい例がみられた。このような例では血栓内の石灰化や、長期の血栓性閉塞により血栓と血液との接触が少ない状態が画像で観察された。血栓量に比べてD-dimer上昇の乏しい要因としては、線溶能の程度あるいは血栓と血液との接触が少ないことや器質化した血栓における線溶の低下なども反映していることが推察される。このように門脈血栓症におけるD-dimer値も血栓量のみならず線溶能など様々な病態を反映しており、その意義についても検討を要するものと考えられた。

## E. 結 論

血漿D-dimer測定は門脈血栓症のスクリーニング法として応用可能であった。また門脈血行異常症では門脈血栓症に加えて潜在的に凝固線溶系の活性化をきたす病態を伴うことが多いことから、血漿

D-dimer測定は門脈血行異常症での様々な臨床病態の危険度を反映する血液マーカーとしても応用が期待される。

## F. 参考文献

1. Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver International* 2005; 25:978-983
2. 松谷正一、福沢 健、渡辺悠人、他：門脈血栓症の診断と治療. *肝胆膵* 2010; 61: 259-268.
3. Lippi G, Cervellin G, Franchini M, Favaloro EJ. Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30: 459-471
4. Richini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1059-1071
5. Bruinstroop E, Klok FA, Van de Ree MA, et al. Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 611-618
6. Lippi G, Franchini M, Targhwe G, Favaloro EJ. Help me, Doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med* 2008; 40: 594-605
7. Tripodi A. D-Dimer testing in laboratory practice. *Clinical Chemistry* 2011; 57: 1256-1262
8. Agarwal S, Joyner KA Jr, Swaim MWL. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3218-3224.
9. Fimognari FL De Santis A, Piccheri C, et al. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 2005; 146:

10. Donglei H, Jianyu H, Ning Y. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 116-121

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi A, Mizumoto H, Ando T, Matsutani S. Portal vein thrombosis associated with ischemic colitis. Clinical Journal of Gastroenterology 2011; 4: 147-150
- 2) 松谷正一、福沢 健、水本英明：肝血流. 臨床画像 2011; 27: 154-159
- 3) 松谷正一、小林照宗、水本英明：門脈血栓症の薬物治療. 臨床消化器内科 2012; 27: 231-236

#### 2. 学会発表

- 1) Matsutani S, Fukuzawa T, Mizumoto H, Suzuki Y Noninvasive prediction of advanced esophageal varices with Doppler sonography in patients with portal hypertension. Annual Convention of American Institute of Ultrasound in Medicine 2011年4月 ニューヨーク
- 2) 井上将法、水本英明、関 厚佳、小林照宗、安藤 健、松谷正一 高度な門脈-大循環短絡を伴った肺高血圧症合併門脈圧亢進症の1例. 第18回日本門脈圧亢進症学会総会 2011年 9月 福岡

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得なし、実用新案登録なし