

## 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、症例登録がすすまない状況であった。しかしながら、図3に示す如く、倫理委員会の承認の得られた施設の増加に伴い登録症例数が増えてきている。今後もこのペースで症例の登録が進むよう引き続き各施設に働きかけることは、当検体保存センターの役目でもあると考える。

## E. 結 論

本年度は研究分担施設の倫理委員会の承認が多く得られ、それに伴い、登録症例数も増加した。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の体制が出来きてきているものと考えられる。今後は、研究分担施設が協力する体制をさらにすすめ、病態解明に寄与するような献体保存センターを目指してゆきたい。

## 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

## 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例・手術例・死亡例を診療した場合、所定の調査票を調査事務局に提出することにより、患者情報の登録を行う。なお、初年度は、過去3年間の該当患者を抽出して登録することとし、平成24年より登録を開始した。解析では、新患例の臨床疫学特性を検討するとともに、診断名、カルテ番号、性別、生年月、診断日の情報を用いて、新患例と手術例・死亡例とのデータ連結を行い、患者の手術率・死亡率についても検討を加えた。

登録された新患例のうち、平成21年以降に診断された患者32人（IPH:15人、EHO:3人、BCS:14人）を解析対象とした。IPHでは、全例が「生検あり」と報告しており、確定診断に「生検」を用いていることが考えられた。一方、EHO、BCSでは画像所見などによる診断例もあることが示唆された。男性の比率は、IPH:40%、EHO:0%、BCS:50%、診断時の平均年齢はIPH:47歳、EHO:43歳、BCS:47歳であった。経過中、IPHの6人（40%）、BCSの8人（57%）では手術療法を施行されており、うちIPHの6人は総て脾腫に対する治療であった。BCSでは閉塞狭窄部の治療を5人、静脈瘤の治療を2人、肝移植を1人に施行されていた。術後の経過は8割強が軽快を示したが、IPHで脾動脈塞栓術を受けた1人は悪化したとの報告であった。経過中の死亡例は認めなかった。

ただし、現時点では未だ登録数が少ないため、結果が安定しない。今後、さらに登録数を蓄積し、結果を更新していく予定である。

### 研究協力者

大藤さところ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

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、門脈血行異常症の新患例・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。

### 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、患者情報の登録を行う。

- 1) **新患例**：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、登録することとした。

調査票により収集する調査項目は、以下のとおりである。

- 1) **新患例**：診断名、カルテ番号、性別、生年月、発症日、診断日、身長、体重、家族歴、飲酒、喫煙、輸血・手術・既往歴、確定診断時の症状、各種検査所見（血液・上部消化管内視鏡・画像所見）、重症度など
- 2) **手術例**：診断名、カルテ番号、性別、生年月、診断日、手術日、術式、術前の重症度、術後の経過
- 3) **死亡例**：診断名、カルテ番号、性別、生年月、診断日、死亡日、死因

解析では、平成21年以降に診断された新患例を対象とし、臨床疫学特性を検討した。また、診断名、カルテ番号、性別、生年月、診断日の情報を用いて、新患例と手術例・死亡例のデータ連結を行い、患者の手術率・死亡率についても検討した。

（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、紛失が起ら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（平成23年9月）。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た。

## C. 研究結果

平成24年より登録を開始し、現時点までに登録された新患例は合計41人（IPH：19人、EHO：5人、BCS：17人）である。このうち、平成21年以降に診断された患者32人（IPH：15人、EHO：3人、BCS：14人）を対象に、臨床疫学特性に関する集計解析を行った。

### 1) 基本特性（表1）

3疾患全体で見ると患者の7割は当該医療機関で診断されているが、疾患別にみるとEHOでは他院での診断例が多くを占めた。また、IPHでは全例が「生検」による診断と考えられたが、EHOでは「生検」している症例はなく、BCSでは「生検」している症例は約半数であった。男性の比率は、IPH：40%、EHO：0%、BCS：50%であった。発病時年齢が得られた者はIPHの5人（33%）、EHOの2人（67%）、BCSの6人（43%）であり、発病時の平均年齢はIPH：47歳、EHO：34歳、BCS：34歳であった。診断時年齢は、IPH、EHOは平均47歳、BCSは平均43歳であり、発病から診断までに、IPHで平均3.3年を要していた。一方、EHO、BCS

は発病後比較的すぐに診断されていた。

## 2) 家族歴・既往歴など (表 2)

家族歴を有した者はIPHの1人のみであった。喫煙歴を有する者は、EHOで多く(33%)、飲酒歴を有する者は、EHO、BCSで多かった(それぞれ33%、58%)。手術歴をEHOの67%に認めた。既往歴では、IPHの13%に血液疾患を認め、EHOでは肺炎、悪性腫瘍をそれぞれ1人(33%)、BCSでは悪性腫瘍を約3割に認めた。

## 3) 診断時の症状 (表 3)

吐下血はEHOの全例に認め、腹水は3疾患とも2割～3割に認めた。浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の静脈怒張はBCSでのみ報告された。肝機能異常はIPHで約半数に認め、EHO、BCSでは約3割であった。脾腫は、IPHの8割に認めたが、EHO、BCSでは約3割と少なかった。

## 4) 診断時の画像検査所見 (表 4)

食道静脈瘤はIPHの60%、EHO、BCSの全例に認め、EHOでは全例がF2以上の静脈瘤であった。RC signは3疾患とも3～4割に認めた。IPH、BCSでは約半数に胃静脈瘤を認めたが、RC signを有した者はIPHの1人のみであった。

画像所見では、肝腫瘍をBCSの21%に認め、脾腫をIPHの全例、EHO、BCSでは6割強に認めた。肝外門脈血栓はEHOで多く、肝外門脈の狭窄・閉塞をEHOの全例で認めた。下大静脈の狭窄・閉塞はBCSの7割、肝静脈の一枝以上の閉塞をBCSの半数に認めた。

## 5) 診断時の重症度 (表 5)

IPHは比較的軽症に偏っているが、EHO、BCSは重症度が重い方に偏っている傾向があった。

## 6) 診断後に手術に至った症例 (表 6)

経過中、IPHの6人(40%)、BCSの8人(57%)

では手術療法を施行されており、うちIPHの6人は総て脾腫に対する治療であった。BCSでは閉塞狭窄部の治療を5人、静脈瘤の治療を2人、肝移植を1人に施行されていた。術後の経過は8割強が軽快を示したが、IPHで脾動脈塞栓術を受けた1人は悪化したとの報告であった。

経過中の死亡例は、認めなかった。

## D. 考 察

班員の所属施設合計14施設を「定点」として、門脈血行異常症患者を登録するシステムを平成24年より開始した。平成21年以降に診断された患者は合計32人であり、診断年別にみると毎年、約10人ずつが班員所属施設で新たに診断されていると考えられた。

診断に至る過程について、「生検あり」の分布をみると、IPHでは全例が確定診断に「生検」を用いていると考えられたが、EHO、BCSでは画像所見などから診断している例もあることが示唆される。また、「発病時年齢が不明の者」の分布や「発病から診断までの経過時間」をみると、EHOやBCSに比しIPHでは診断が困難であることがうかがえる。

家族歴を有した者はIPHの1人のみと少ないため、現時点では家族歴が疾患の発生に関連しているかどうかを判断することはできない。一方、喫煙歴・飲酒歴に関しては、2010年の国民健康・栄養調査の結果と比べると、EHOでは喫煙歴と飲酒歴、BCSでは飲酒歴を有する者が多いと考えられた。従って、EHOやBCSの発生にこれらの生活習慣が関与している可能性が推察される。ただし、その因果性を解明するには、分析疫学手法による検討が必要である。

経過中、IPH患者では脾臓摘出術を4人(27%)、脾動脈塞栓術を2人(13%)に施行されていた。また、BCS患者では閉塞狭窄部の治療を5人(36%)、静脈瘤の治療を2人(14%)、肝移植を1人(7%)に施行されていた。術後の経過は8割強が軽快を示したが、IPHで脾動脈塞栓術を受けた1人は悪化し

たとの報告であった。これらの情報は、門脈血行異常症の治療に関する現状をあらわす指標となる。

ただし、現時点では未だ登録数が少ないため、結果が安定しない。特に EHO では解析対象者が3人と少ないため、結果のばらつきが大きい。例えば、本解析対象とした EHO 患者は総て女性であったが、2005年の全国疫学調査によると EHO 患者の男女比は1:0.6である。この結果の違いも、本解析対象が少ないことによるばらつきの結果と考えられる。従って、今後のデータ蓄積により、結果を更新していく必要がある。また、本研究結果の代表性の問題についても、これまでに実施された全国疫学調査データや BCS 臨床調査個人票データと比較することにより、検討を加えていく必要がある。

## E. 結 論

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、平成24年度より開始した。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を示す貴重なデータベースとなる。

表 1. 門脈血行異常症患者の基本特性

項目		全体(N=32)		IPH(N=15)		EHO(N=3)		BCS(N=14)	
		n	( % )	n	( % )	n	( % )	n	( % )
診断した医療機関	当院	23	( 72 )	13	( 87 )	1	( 33 )	9	( 64 )
	他院	9	( 28 )	2	( 13 )	2	( 67 )	5	( 36 )
生検	あり	22	( 71 )	15	( 100 )	0	( 0 )	7	( 54 )
	欠損	1						1	
性別	男性	13	( 41 )	6	( 40 )	0	( 0 )	7	( 50 )
発病時年齢 (歳)	Mean (SD)	39.2	( 16.6 )	47.3	( 20.2 )	34.4	( 24.8 )	34.0	( 10.1 )
	Median (Range)	35.3	( 16.8-69.8 )	52.6	( 19.0-69.8 )	34.4	( 16.8-51.9 )	29.1	( 26.6-52.0 )
	<20	2	( 15 )	1	( 20 )	1	( 50 )	0	( 0 )
	20-39	6	( 46 )	1	( 20 )	0	( 0 )	5	( 83 )
	40-59	3	( 23 )	1	( 20 )	1	( 50 )	1	( 17 )
	60+	2	( 15 )	2	( 40 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	不明	19		10		1		8	
診断時年齢 (歳)	Mean (SD)	45.4	( 18.7 )	47.2	( 20.7 )	47.0	( 27.9 )	43.1	( 15.5 )
	Median (Range)	39.9	( 16.9-80.8 )	43.5	( 20.2-80.8 )	52.2	( 16.9-71.9 )	38.8	( 26.6-71.7 )
	<20	1	( 3 )	0	( 0 )	1	( 33 )	0	( 0 )
	20-39	15	( 47 )	7	( 47 )	0	( 0 )	8	( 57 )
	40-59	7	( 22 )	3	( 20 )	1	( 33 )	3	( 21 )
	60+	9	( 28 )	5	( 33 )	1	( 33 )	3	( 21 )
発病から診断までの年数 (年)	Mean (SD)	1.3	( 2.9 )	3.3	( 4.2 )	0.2	( 0.1 )	0.1	( 0.1 )
	Median (Range)	0.2	( 0-10.3 )	1.8	( 0-10.3 )	0.2	( 0.1-0.3 )	0.1	( 0-0.3 )
	<1	10	( 77 )	2	( 40 )	2	( 100 )	6	( 100 )
	1-4	2	( 15 )	2	( 40 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	5+	1	( 8 )	1	( 20 )	0	( 0 )	0	( 0 )
不明	19		10		1		8		

表 2. 門脈血行異常症患者の家族歴・既往歴など

項目		全体(N=32)		IPH(N=15)		EHO(N=3)		BCS(N=14)	
		n	( % )	n	( % )	n	( % )	n	( % )
家族歴	あり	1	( 3 )	1	( 7 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	続柄			1	( 7 )				
喫煙歴	あり	6	( 19 )	2	( 13 )	1	( 33 )	3	( 23 )
	不明	1						1	
飲酒歴	あり	12	( 40 )	4	( 27 )	1	( 33 )	7	( 58 )
	不明	2						2	
手術歴	あり	11	( 34 )	5	( 33 )	2	( 67 )	4	( 29 )
輸血歴	あり	4	( 13 )	1	( 7 )	1	( 33 )	2	( 15 )
	不明	1						1	
既往歴	新生児臍炎	0	( 0 )	0	( 0 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	胆嚢胆管炎	0	( 0 )	0	( 0 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	膵炎	1	( 3 )	0	( 0 )	1	( 33 )	0	( 0 )
	静脈血栓症	2	( 6 )	1	( 7 )	0	( 0 )	1	( 7 )
	うっ血性心不全	0	( 0 )	0	( 0 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	悪性腫瘍	6	( 19 )	1	( 7 )	1	( 33 )	4	( 29 )
	膠原病	1	( 3 )	1	( 7 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	血液疾患	3	( 9 )	2	( 13 )	0	( 0 )	1	( 7 )
	高血圧症	2	( 6 )	0	( 0 )	0	( 0 )	2	( 14 )
	その他	1	( 3 )	0	( 0 )	0	( 0 )	1	( 7 )

表 3. 門脈血行異常症患者における診断時の症状、および血液検査所見

項目	全体(N=32)		IPH(N=15)		EHO(N=3)		BCS(N=14)	
	n	( % )	n	( % )	n	( % )	n	( % )
症状								
吐下血	7	( 22 )	1	( 7 )	3	( 100 )	3	( 21 )
腹水	9	( 28 )	3	( 20 )	1	( 33 )	5	( 36 )
浮腫	4	( 13 )	0	( 0 )	0	( 0 )	4	( 29 )
下肢静脈瘤	1	( 3 )	0	( 0 )	0	( 0 )	1	( 7 )
胸腹壁の静脈怒張	2	( 6 )	0	( 0 )	0	( 0 )	2	( 14 )
意識障害	3	( 9 )	1	( 7 )	1	( 33 )	1	( 7 )
黄疸	3	( 9 )	0	( 0 )	0	( 0 )	3	( 21 )
肝機能異常	13	( 41 )	7	( 47 )	1	( 33 )	5	( 36 )
全身倦怠感	5	( 16 )	2	( 13 )	1	( 33 )	2	( 14 )
脾腫	16	( 50 )	12	( 80 )	1	( 33 )	3	( 21 )
その他	7	( 22 )	4*	( 27 )	0	( 0 )	3**	( 21 )
血液検査所見								
白血球(<mm <sup>3</sup> )	<4300	18 ( 56 )	11 ( 73 )	1 ( 33 )	6 ( 43 )			
	4300+	14 ( 44 )	4 ( 27 )	2 ( 67 )	8 ( 57 )			
Hb (g/dl)	<12.4 (M), 11.3 (F)	13 ( 41 )	6 ( 40 )	3 ( 100 )	4 ( 29 )			
	12.4+ (M), 11.3+ (F)	19 ( 59 )	9 ( 60 )	0 ( 0 )	10 ( 71 )			
血小板(/mm <sup>3</sup> )	<10	18 ( 56 )	10 ( 67 )	2 ( 67 )	6 ( 43 )			
	10-18	8 ( 25 )	4 ( 27 )	1 ( 33 )	3 ( 21 )			
	18+	6 ( 19 )	1 ( 7 )	0 ( 0 )	5 ( 36 )			
T-Bil (mg/dl)	<1.0	11 ( 34 )	8 ( 53 )	1 ( 33 )	2 ( 14 )			
	1.0+	21 ( 66 )	7 ( 47 )	2 ( 67 )	12 ( 86 )			
AST (IU/l)	<41	23 ( 72 )	13 ( 87 )	3 ( 100 )	7 ( 50 )			
	41+	9 ( 28 )	2 ( 13 )	0 ( 0 )	7 ( 50 )			
ALT (IU/l)	<41	27 ( 84 )	14 ( 93 )	3 ( 100 )	10 ( 71 )			
	41+	5 ( 16 )	1 ( 7 )	0 ( 0 )	4 ( 29 )			
アルブミン (g/dl)	<3.5	9 ( 28 )	3 ( 20 )	2 ( 67 )	4 ( 29 )			
	3.5+	23 ( 72 )	12 ( 80 )	1 ( 33 )	10 ( 71 )			
PT (%)	<80	20 ( 63 )	7 ( 47 )	2 ( 67 )	11 ( 79 )			
	80+	12 ( 38 )	8 ( 53 )	1 ( 33 )	3 ( 21 )			
INR	<1.15	9 ( 28 )	6 ( 40 )	1 ( 33 )	2 ( 14 )			
	1.15+	23 ( 72 )	9 ( 60 )	2 ( 67 )	12 ( 86 )			

\*易感染性2人、血小板減少1人、呼吸障害1人

\*\*胸部圧迫1人、食道静脈瘤1人、腹痛・嘔気1人

表 4. 門脈血行異常症患者の画像検査所見

項目	全体 (N=32)		IPH (N=15)		EHO (N=3)		BCS (N=14)	
	n	( % )	n	( % )	n	( % )	n	( % )
食道静脈瘤	あり	26 ( 81 )	9 ( 60 )	3 ( 100 )	14 ( 100 )			
	F0	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
	F1	12 ( 38 )	3 ( 20 )	0 ( 0 )	9 ( 64 )			
	F2	14 ( 44 )	6 ( 40 )	3 ( 100 )	5 ( 36 )			
	RC0	14 ( 44 )	3 ( 20 )	2 ( 66 )	9 ( 64 )			
	RC1	7 ( 22 )	5 ( 33 )	0 ( 0 )	2 ( 14 )			
	RC2	4 ( 13 )	1 ( 7 )	0 ( 0 )	3 ( 21 )			
	RC3	1 ( 3 )	0 ( 0 )	1 ( 33 )	0 ( 0 )			
胃静脈瘤	あり	16 ( 50 )	8 ( 53 )	1 ( 33 )	7 ( 50 )			
	Lg-c	8 ( 25 )	3 ( 20 )	1 ( 33 )	4 ( 29 )			
	Lg-f	2 ( 6 )	1 ( 7 )	0 ( 0 )	1 ( 7 )			
	Lg-cf	6 ( 19 )	4 ( 27 )	0 ( 0 )	2 ( 14 )			
	F0	2 ( 6 )	2 ( 13 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
	F1	10 ( 31 )	4 ( 27 )	1 ( 33 )	5 ( 36 )			
	F2	4 ( 13 )	2 ( 13 )	0 ( 0 )	2 ( 14 )			
	RC0	15 ( 47 )	7 ( 47 )	1 ( 33 )	7 ( 50 )			
	RC1	1 ( 3 )	1 ( 7 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
	RC2	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
RC3	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )				
異所性静脈瘤	あり	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
画像所見	肝萎縮	13 ( 41 )	5 ( 33 )	0 ( 0 )	8 ( 57 )			
	肝腫大	9 ( 28 )	3 ( 20 )	0 ( 0 )	6 ( 43 )			
	肝腫瘍	4 ( 13 )	1 ( 7 )	0 ( 0 )	3 ( 21 )			
	脾腫	26 ( 81 )	15 ( 100 )	2 ( 67 )	9 ( 64 )			
	肝内門脈血栓	6 ( 19 )	4 ( 27 )	0 ( 0 )	2 ( 14 )			
	肝外門脈血栓	7 ( 22 )	3 ( 20 )	2 ( 67 )	2 ( 14 )			
肝内門脈	正常	22 ( 69 )	9 ( 60 )	2 ( 67 )	11 ( 79 )			
	閉塞	8 ( 25 )	4 ( 27 )	1 ( 33 )	3 ( 21 )			
	狭窄	2 ( 6 )	2 ( 13 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
肝外門脈	正常	25 ( 78 )	12 ( 80 )	0 ( 0 )	13 ( 93 )			
	閉塞	4 ( 13 )	2 ( 13 )	1 ( 33 )	1 ( 7 )			
	狭窄	3 ( 9 )	1 ( 7 )	2 ( 67 )	0 ( 0 )			
下大静脈	正常	22 ( 69 )	15 ( 100 )	3 ( 100 )	4 ( 29 )			
	閉塞	5 ( 16 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	5 ( 36 )			
	狭窄	5 ( 16 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	5 ( 36 )			
右肝静脈	正常	20 ( 63 )	15 ( 100 )	3 ( 100 )	2 ( 14 )			
	閉塞	5 ( 16 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	5 ( 36 )			
	狭窄	7 ( 22 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	7 ( 50 )			
中肝静脈	正常	19 ( 59 )	15 ( 100 )	3 ( 100 )	1 ( 7 )			
	閉塞	6 ( 19 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	6 ( 43 )			
	狭窄	7 ( 22 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	7 ( 50 )			
左肝静脈	正常	21 ( 66 )	15 ( 100 )	3 ( 100 )	3 ( 21 )			
	閉塞	6 ( 19 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	6 ( 43 )			
	狭窄	5 ( 16 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	5 ( 36 )			
肝静脈	正常	24 ( 75 )	15 ( 100 )	3 ( 100 )	6 ( 43 )			
	一枝閉塞	2 ( 6 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	2 ( 14 )			
	二枝閉塞	1 ( 3 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 7 )			
	三枝閉塞	5 ( 16 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	5 ( 36 )			

表 5. 門脈血行異常症患者における診断時の重症度

項目	全体 (N=32)		IPH (N=15)		EHO (N=3)		BCS (N=14)	
	n	( % )	n	( % )	n	( % )	n	( % )
肝性脳症	なし	29 ( 91 )	14 ( 93 )	3 ( 100 )	12 ( 86 )			
	軽度	2 ( 6 )	1 ( 7 )	0 ( 0 )	1 ( 7 )			
	時々昏睡	1 ( 3 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 7 )			
腹水	なし	20 ( 63 )	12 ( 80 )	2 ( 67 )	6 ( 43 )			
	コントロール可	9 ( 28 )	3 ( 20 )	1 ( 33 )	5 ( 36 )			
	コントロール不能	3 ( 9 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	3 ( 21 )			
重症度	I	2 ( 6 )	2 ( 13 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
	II	5 ( 16 )	3 ( 20 )	0 ( 0 )	2 ( 14 )			
	III	17 ( 53 )	9 ( 60 )	0 ( 0 )	8 ( 57 )			
	IV	6 ( 19 )	1 ( 7 )	2 ( 67 )	3 ( 21 )			
	V	2 ( 6 )	0 ( 0 )	1 ( 33 )	1 ( 7 )			

表 6. 平成 21 年以降に診断された門脈血行異常症の新患者のうち、手術に至った症例

項目	全体 (N=32)		IPH (N=15)		EHO (N=3)		BCS (N=14)	
	n	( % )	n	( % )	n	( % )	n	( % )
手術	あり	14 ( 44 )	6 ( 40 )	0 ( 0 )	8 ( 57 )			
術前の重症度	I	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
	II	1 ( 7 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 13 )			
	III	11 ( 79 )	6 ( 100 )	0 ( 0 )	5 ( 63 )			
	IV	1 ( 7 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 13 )			
	V	1 ( 7 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 13 )			
術式	閉塞狭窄に対する治療	5 ( 16 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	5 ( 36 )			
	下大静脈パッチ拡大術				5			
	静脈瘤に対する治療	2 ( 6 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	2 ( 14 )			
	EVL				1			
	下大動脈開通術				1			
	脾腫に対する治療	6 ( 19 )	6 ( 40 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
	脾臓摘出術		4					
	選択的脾動脈塞栓術		2					
	肝移植	1 ( 3 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 7 )			
	術後の経過	軽快	12 ( 86 )	5 ( 83 )	0 ( 0 )	7 ( 88 )		
不変		1 ( 7 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 13 )			
悪化		1 ( 7 )	1 ( 17 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			
死亡		0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )			

## 特発性門脈圧亢進症患者における予後関連因子

### — 1999年と2005年の全国疫学調査より —

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

1999年と2005年に実施した特発性門脈圧亢進症（IPH）の全国疫学調査データを用いて、疾患の予後に影響する因子を検討した。

各調査年の二次調査で臨床特性に関する情報が得られた160人（1999年調査）と85人（2005年調査）を解析対象とした。予後指標（結果指標）は「最終観察日の状況（診断時と比較）」とし、(①治癒・改善、②不変・悪化・死亡)の2段階に分けた。予後との関連を検討した項目は、性別、診断時の年齢、主要症候（食道静脈瘤、胃静脈瘤、脾腫、腹水、肝性脳症）、血液検査所見、静脈瘤の治療状況、診断時から最終観察日までの経過時間である。各調査年のデータは別々に解析し、一貫して関連を認めた因子を予後関連因子と考えた。

いずれの調査においても、診断から平均6-7年の時点で、患者の約半数は改善し、1割に病状の悪化を認めた。両調査とも、F<sub>2-3</sub>ステージの「食道静脈瘤」を有した患者では予後改善との関連を示したが、この関連は、静脈瘤に対する治療の効果によるものと考えられた。一方、診断時の「肝性脳症」を呈した患者では病状悪化のリスクが高いことが示唆された。

#### 研究協力者

大藤さところ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

村井 陽子（相愛大学人間発達学部発達栄養学科）

#### B. 研究方法

本研究で用いたIPHの全国疫学調査データは、「特定疾患の疫学に関する研究班」において確立されている調査プロトコル<sup>5)</sup>に従い、1999年と2005年に実施したものである。全国疫学調査では、一次調査と二次調査により情報収集を行った。一次調査の対象科は、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、および小児科であり、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法にて選定した。抽出率は、一般病院99床以下：5%、100-199床：10%、200-299：20%、300-399床：40%、400-499床：80%、500床以上：100%、大学病院：100%とした。特に患者が集中すると考えられる1件の循環器内科および1件の救命救急センターは、特別階層として別途調査対象に含めた。調査内容は各調査の前年1年間に受診した門脈血行異常症の患者数および性別である。一次調査は、1999年調査では3713科に対して、2005年調査で

#### A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症（IPH）は稀少疾患であり、過去の疫学研究はほとんどない。特にIPHの予後因子を検討した論文は、1993年の日本の報告のみである。同研究では、IPH患者の予後因子として、「男性」、「40歳未満の発症」、「静脈瘤の存在」を報告している<sup>1)</sup>。しかし、IPH患者の静脈瘤治療は、最近10年間に著しく進歩しており<sup>2-4)</sup>、予後因子を再評価することは重要であると考えられる。

そこで、1999年と2005年に実施したIPHの全国疫学調査データを用いて、疾患の予後に影響する因子を検討した。

は3078科に対して行った。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、所定の調査個人票<sup>6)</sup>を用いて、前年1年間に受診した各患者の臨床疫学特性に関する情報を収集した。調査項目は、性別、生年月日、門脈血行異常症の確定診断日、発症前の生活習慣、診断時の併発疾患、主要症候および各種検査所見、治療、最終観察日（二次調査の回答日まで）、最終観察日の状況（診断時と比較）、などである。

本研究では、二次調査で臨床特性に関する情報が得られたIPH患者160人(1999年調査)と85人(2005年調査)を解析対象とした。

予後指標（結果指標）は「最終観察日の状況（診断時と比較）」とし、(①治癒・改善、②不変・悪化・死亡)の2段階に分けた。予後との関連を検討した項目は、性別、診断時の年齢、主要症候（食道静脈瘤、胃静脈瘤、脾腫、腹水、肝性脳症）、血液検査所見、静脈瘤の治療状況、診断時から最終観察日までの経過時間である。

関連の度合いは、Logistic regression modelによりオッズ比（OR）および95%信頼区間（95%CI）を計算して評価した。このORが1よりも大きい場合は予後改善との関連を、逆に1よりも小さい場合は予後悪化との関連を示唆する因子であることを意味している。

各調査年のデータは別々に解析し、一貫して関連を認めた因子を予後関連因子と考えた。

（倫理面への配慮）

本解析で用いた二次調査の調査個人票には氏名および施設カルテ番号は記載されておらず、本調査独自の調査対象番号のみ記載されている。調査個人票に記載された調査対象者番号と施設カルテ番号との対応表は各診療科で厳重に保管されている。なお、疫学研究の倫理指針によると、二次調査は「人体から採取された資料を用いず、既存資料のみを用いる観察研究」に該当するため、対象者からインフォームド・コンセントを取得することを必ずしも要しない。

二次調査の実施にあたっては、九州大学大学院医学研究院倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

### 1) IPH患者の臨床疫学特性（1999年および2005年調査）（Table 1）

いずれの調査においても、「男性」は約1/4で、「診断時の平均年齢」はおおよそ50歳であった。診断時の主要症候では、「食道静脈瘤」、「脾腫」を患者の8割から9割に認めたが、「腹水」、「肝性脳症」の割合は少なかった。また、血液検査所見では、「血小板減少」を患者の約8割に認めたが、「アルブミン減少」、「総ビリルビン増加」は半数以下であった。

診断から平均6-7年の時点で、患者の約半数は改善し、1割に病状の悪化を認めた。

なお、2005年調査によると、診断後に食道静脈瘤の治療を受けた患者、胃静脈瘤の治療を受けた患者は、それぞれ80%と60%であった。

### 2) 1999年調査における各要因と予後との関連（Table 2）

1999年調査におけるIPH患者160人の「最終観察日の状況（診断時と比較）」は、①治癒・改善：83人（52%）、②不変・悪化・死亡：77人（48%）であった。

「診断時年齢」が1歳増加する毎にORが0.98に低下し、予後悪化のリスク因子である可能性が示唆された。診断時の主要症候では、F<sub>2-3</sub>ステージの「食道静脈瘤」を有した患者でORが有意に上昇し、予後改善との関連が示唆された（OR=6.83、2.10-22.1）。一方、「肝性脳症」の存在では、ORの低下を認めた（OR=0.19、0.03-1.04）。また、診断時検査所見では、「アルブミン減少」で予後改善に対するORの有意な上昇を認めた（OR=2.65、1.24-5.69）。

### 3) 2005年調査における各要因と予後との関連（Table 3）

2005年調査におけるIPH患者85人の「最終観察日の状況（診断時と比較）」は、①治癒・改善：37人（44%）、②不変・悪化・死亡：48人（56%）であった。

診断時の主要症候では、1999年調査と同様に、F<sub>2-3</sub>ステージの「食道静脈瘤」を有した患者でOR

が10.7 (1.08-105) に上昇し、予後改善との関連が示唆された。しかし、これらの患者のうち、84%が診断後に治療を受けていたため、食道静脈瘤と予後改善との関連は、治療の影響を受けている可能性が考えられた。

そこで、2005年調査の情報を用いて、「静脈瘤に対する治療」と予後との関連を検討した。

#### 4) 静脈瘤治療と予後との関連 (2005年調査)

##### (Table 4)

「食道静脈瘤の治療」を受けた者では、ORが上昇し、治療による予後改善効果が示唆された (OR=4.59, 0.89-23.7)。特に「食道静脈瘤に対する手術療法」では、ORの有意な上昇を認めた (OR=4.51, 1.05-19.3)。

「胃静脈瘤の治療」でも同様の関連を示し、治療による予後改善効果が示唆された (OR=10.0, 1.83-54.5)。また、「胃静脈瘤に対する手術療法」で、ORの有意な上昇を認めた (OR=7.25, 1.16-45.2)。腹水、肝性脳症を加えた多変量モデル<sup>2</sup>においても、結果はほとんど変わらなかった。

#### D. 考 察

今回の解析では、いずれの調査においても、診断から平均6-7年の時点で、患者の約半数は改善し、1割に病状の悪化を認めた。これらの結果は、IPH患者の予後は比較的良好であるという過去の報告と一致していた<sup>7,8)</sup>。

診断時のF<sub>2-3</sub> stageの「食道静脈瘤」は、両調査で一貫して予後改善との関連を示した。ただし、診断時にF<sub>2-3</sub>ステージの「食道静脈瘤」を有した患者のほとんどが診断後に治療を受けていたため、「食道静脈瘤」と予後改善との関連は、静脈瘤に対する治療の効果によるものと考えられた。実際、2005年調査の情報を用いて静脈溜治療と予後との関連を調べたところ、「食道静脈瘤の治療」を受けた者で治療による予後改善効果が示唆された。特に「手術療法」ではORが有意に上昇し、IPH患者の静脈瘤のコントロールに「手術療法」が適している

という過去の報告と一致した<sup>7,9,10)</sup>。なお、今回、「内視鏡的治療」で明白な効果が示されなかったのは、治療後の「静脈瘤の再発および再出血」が影響している可能性<sup>3,11)</sup>、緊急例が内視鏡的治療を受けやすいという selection bias の可能性が考えられた。なお、2005年調査では「緊急例」の食道静脈瘤患者10人のうち8割が内視鏡的治療を受けていた。

一方、診断時の「肝性脳症」の存在は、1999年調査でORの有意な低下を認め、予後悪化との関連を示した。2005年調査においても、予後指標を(①治癒・改善、②不変、③悪化・死亡)の3段階とした proportional odds model を用いて計算すると、「肝性脳症」の crude ORは0.05 (0.01-0.60)であり、1999年調査と同様にORの有意な低下を認めた。これは、診断時の「肝性脳症」がIPH患者の予後悪化に対するリスク因子であることを示している。他の肝疾患においても「肝性脳症」が予後悪化のリスク因子であることが報告されており<sup>12)</sup> 本研究結果は reasonable なものと考えられる。メカニズムとしては、門脈から体循環へと短絡した血流の増加が、「肝性脳症」、「肝臓萎縮」、最終的には「肝不全」を導くのではないかと推測された。すなわち、今回の結果は、診断時の「肝性脳症」が、主に門脈の血流異常によって、患者の予後に影響を及ぼすことを間接的に示すものと考えられた。

診断時の血液検査所見に関しては、1999年調査で、「アルブミン減少」が有意な予後改善との関連を示した。しかし、この関連は2005年調査では認められなかった。また、低アルブミン血症は通常肝機能の低下を示す指標であることを考慮すると、1999年調査の結果は偶然得られたものであるかもしれない。このほか、いずれの血液検査所見においても、両調査で一貫して予後との関連を示唆するものは認めなかった。

本研究には以下の限界点がある。1点目として、横断的研究であるため、因果性の検討には限界を有する。しかし、両調査において、診断時の臨床疫学特性は医療記録から抽出されており、各臨床疫学特性と予後指標(最終観察日の状況(診断時と比較))との時間的關係には信頼性があると考えられる。2点目、

各調査年とも一次調査の回答率が60%、二次調査の回答率が40-50%であったため、これらの低い回答率が結果の一般化に影響を与える可能性がある。また、対象者数が限られていたため、統計学的検出力が低いことも否定できない。加えて、1時点における case series として検討したため、急激な経過を示し死亡した患者は含まないという survival bias を生じている可能性がある。しかし、対象者を診断時からの経過時間が短い者と長い者とで分割した subgroup 解析を実施したところ、「食道静脈瘤」、「肝性脳症」と予後との関連は、いずれのグループでも、同様の結果を得た。また、ほとんどの研究結果は、過去の報告と一致する結果であった<sup>2,7,8)</sup>。

## E. 結 論

IPH 患者では、静脈瘤が適切にコントロールされれば、その予後は良好である。しかし、診断時に肝不全の症候を呈した患者では、疾病悪化のリスクが高いことが示唆された。

## 謝 辞

日常診療、教育、研究にご多忙な中、貴重な時間を割いて調査にご協力くださいました全国の諸先生方に深く感謝致します。

## 参考文献

- 1) Ichimura S, Sasaki R, Takemura Y et al. The prognosis of idiopathic portal hypertension in Japan. Intern Med 1993; 32: 441-4.
- 2) Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 526-34.
- 3) Hemodynamics in the left gastric vein after endoscopic ligation of esophageal varices combined with sclerotherapy. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 495-500.
- 4) Sato T, Yamazaki K, Toyota J, Karino Y, Ohmura T, Akaike J. Endoscopic ultrasonographic

evaluation of hemodynamics related to variceal relapse in esophageal variceal patients. Hepatol Res 2009; 39: 126-33.

- 5) 川村孝, 玉腰暁子, 橋本修二 著, 大野良之編: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 1994年厚生省特定疾患難病の疫学調査班, 1994.
- 6) 山口将平, 橋爪誠: 消化器難病. 臨床と研究 82 巻 7号 (2005)
- 7) Hase R, Hirano S, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H. Long-term efficacy of distal splenorenal shunt with splenopancreatic and gastric disconnection for esophagogastric varices in patients with idiopathic portal hypertension. World J Surg 2005; 29: 1034-7.
- 8) Harmanci O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of idiopathic portal hypertension. World J Gastroenterol 2007; 13: 1906-11.
- 9) 二川俊二: 門脈圧亢進症とともに一門脈圧亢進症治療の変遷一. 日消外会誌 1999; 32: 785-92.
- 10) Hirano S, Kondo S, Ambo Y et al. Appraisal of DSRS with SPGD for esophagogastric varices: a retrospective comparative study according to the underlying liver diseases. Hepatogastroenterology 2005; 52: 152-5.
- 11) Harewood GC, Baron TH, Song LM. Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21: 237-41.
- 12) Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. Liver Transpl 2007; 13: 1366-71.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Murai Y, Ohfuji S, Fukushima W, Tamakoshi A, Yamaguchi S, Hashizume M, Moriyasu F, Hirota Y. Prognostic factors in patients with idiopathic portal hypertension: Two Japanese nationwide epidemiological surveys in 1999 and 2005. *Hepatol Res* 2012; 42: 1211-1220.

### 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

Table 1 Clinical characteristics of patients with IPH, in Japan (1999 and 2005 surveys)

Characteristics		1999 survey	2005 survey
Study sample		160	85
Sex	Male	38 (24)	24 (28)
	Female	120 (76)	61 (72)
Estimated age of onset (years) <sup>†</sup>	Mean (SD)	44.2 (17.5)	47.5 (16.5)
	Median (range)	47.0 (0.0–79.5)	49.6 (4.6–70.6)
At time of diagnosis			
Age (years) <sup>‡</sup>	Mean (SD)	49.6 (17.1)	49.1 (16.7)
	Median (range)	52.3 (2.9–79.6)	51.9 (4.6–85.8)
Clinical symptoms			
Esophageal varices	Present	129 (81)	74 (89)
	Absent	31 (19)	9 (11)
Gastric varices	Present	67 (47)	52 (68)
	Absent	76 (53)	25 (32)
Splenomegaly	Present	127 (79)	76 (95)
	Absent	33 (21)	4 ( 5)
Ascites	Present	17 (11)	12 (16)
	Absent	143 (89)	65 (84)
Hepatic encephalopathy	Present	12 ( 8)	3 ( 4)
	Absent	148 (92)	74 (96)
Laboratory data			
Platelet count	Normal	30 (21)	9 (13)
	Decrease or $< 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	116 (79)	61 (87)
Albumin level	Normal	80 (57)	57 (81)
	Decrease or $< 3.5 \text{ g/dl}$	61 (43)	13 (19)
Total bilirubin level	Normal	109 (75)	37 (54)
	Increase or $\geq 1.0 \text{ mg/dl}$	36 (25)	32 (46)
Prothrombin activity	Normal	—	31 (53)
	Decrease or $< 80 \%$	—	28 (47)
ICGR15	Normal	31 (34)	22 (51)
	Increase or $\geq 15.0 \%$	60 (66)	21 (49)
After the diagnosis			
Treatment for esophageal varices	Never	—	15 (20)
	Ever	—	59 (80)
Treatment for gastric varices	Never	—	21 (40)
	Ever	—	31 (60)
At the time of last observation			
Duration from diagnosis (years) <sup>‡</sup>	Mean (SD)	5.9 (6.3)	7.9 (8.7)
	Median (range)	3.5 (0.0–27.8)	4.9 (0.1–44.2)
Disease condition compared with that at the time of diagnosis			
	Recovered	8 ( 5)	1 ( 1)
	Improved	75 (47)	36 (42)
	Unchanged	61 (38)	39 (46)
	Aggravated	14 ( 9)	8 ( 9)
	Deceased	2 ( 1)	1 ( 1)

Values are expressed as n (%) unless otherwise indicated.

Due to missing data, the total number of sample is not always 160 in 1999 survey and 85 in 2005 survey.

<sup>†</sup> Analysis based on sample of 103 in 1999 survey and 48 in 2005 survey.

<sup>‡</sup> Analysis based on sample of 150 in 1999 survey and 71 in 2005 survey.

ICGR15, indocyanine green retention rate at 15 minutes; IPH, idiopathic portal hypertension; SD, standard deviation.

Table 2 Associations between baseline characteristics and disease improvement at last observation among patients with IPH (1999 survey)

	Disease condition at last observation		Univariate analysis <sup>†</sup>			Multivariate analysis <sup>†, ‡</sup>		
	Recovered/ improved	Unchanged/ aggravated/ deceased	OR	( 95%CI )	<i>p</i> value	OR	( 95%CI )	<i>p</i> value
	n ( % )	n ( % )						
<b>Sex</b>								
Male	19 ( 50 )	19 ( 50 )	1.00			1.00		
Female	62 ( 52 )	58 ( 48 )	1.07	( 0.52 – 2.22 )	0.858	0.75	( 0.31 – 1.86 )	0.540
<b>At time of diagnosis</b>								
Age (per 1 year increased)			0.98	( 0.96 – 1.00 )	0.038	0.98	( 0.95 – 1.00 )	0.096
<b>Clinical symptoms</b>								
Esophageal varices								
Absent	9 ( 29 )	22 ( 71 )	1.00			1.00		
F <sub>0-1</sub>	14 ( 39 )	22 ( 61 )	1.56	( 0.56 – 4.34 )	0.398	2.55	( 0.70 – 9.24 )	0.155
F <sub>2-3</sub>	49 ( 63 )	29 ( 37 )	4.13	( 1.68 – 10.2 )	0.002	6.83	( 2.10 – 22.1 )	0.001
			(trend <i>p</i> = 0.001)			(trend <i>p</i> = 0.001)		
Gastric varices								
Absent	36 ( 47 )	40 ( 53 )	1.00			1.00		
Present	40 ( 60 )	27 ( 40 )	1.65	( 0.85 – 3.20 )	0.141	1.31	( 0.62 – 2.80 )	0.482
Splénomegaly								
Absent	15 ( 45 )	18 ( 55 )	1.00			1.00		
Present	68 ( 54 )	59 ( 46 )	1.38	( 0.64 – 2.98 )	0.409	1.66	( 0.61 – 4.54 )	0.322
Ascites								
Absent	73 ( 51 )	70 ( 49 )	1.00			1.00		
Present	10 ( 59 )	7 ( 41 )	1.37	( 0.49 – 3.80 )	0.545	0.70	( 0.21 – 2.35 )	0.569
Hepatic encephalopathy								
Absent	79 ( 53 )	69 ( 47 )	1.00			1.00		
Present	4 ( 33 )	8 ( 67 )	0.44	( 0.13 – 1.51 )	0.191	0.19	( 0.03 – 1.04 )	0.055
<b>Laboratory data</b>								
Platelet count								
Normal	13 ( 43 )	17 ( 57 )	1.00			1.00		
Decrease	62 ( 53 )	54 ( 47 )	1.50	( 0.67 – 3.37 )	0.325	1.67	( 0.65 – 4.31 )	0.287
Albumin level								
Normal	32 ( 40 )	48 ( 60 )	1.00			1.00		
Decrease	38 ( 62 )	23 ( 38 )	2.48	( 1.25 – 4.91 )	0.009	2.65	( 1.24 – 5.69 )	0.012
Total bilirubin level								
Normal	55 ( 50 )	54 ( 50 )	1.00			1.00		
Increase	20 ( 56 )	16 ( 44 )	1.23	( 0.58 – 2.62 )	0.596	0.93	( 0.40 – 2.19 )	0.873
Duration from diagnosis to last observation (per 1 year increased)			1.01	( 0.96 – 1.07 )	0.588	1.00	( 0.93 – 1.07 )	0.959

<sup>†</sup>Number of observations in final model is 160.

<sup>‡</sup>Adjusted for sex, age (continuous variable), platelet count, albumin level, and total bilirubin level at time of diagnosis and duration from diagnosis to last observation (continuous variable).

CI, confidence interval; IPH, idiopathic portal hypertension; OR, odds ratio.

Table 3 Associations between baseline characteristics and disease improvement at last observation among patients with IPH (2005 survey)

	Disease condition at last observation		Univariate analysis <sup>†</sup>			Multivariate analysis <sup>†,‡</sup>		
	Recovered/ improved	Unchanged/ aggravated/ deceased	OR	( 95%CI )	<i>p</i> value	OR	( 95%CI )	<i>p</i> value
	n ( % )	n ( % )						
<b>Sex</b>								
Male	10 ( 42 )	14 ( 58 )	1.00			1.00		
Female	27 ( 44 )	34 ( 56 )	1.11	(0.43 – 2.89)	0.828	0.90	(0.28 – 2.87)	0.861
<b>At time of diagnosis</b>								
Age (per 1 year increased)			1.00	(0.97 – 1.03)	0.971	1.00	(0.97 – 1.04)	0.916
<b>Clinical symptoms</b>								
<b>Esophageal varices</b>								
Absent	1 ( 11 )	8 ( 89 )	1.00			1.00		
F <sub>0-1</sub>	3 ( 21 )	11 ( 79 )	2.18	(0.19 – 25.0)	0.531	1.97	(0.15 – 25.7)	0.606
F <sub>2-3</sub>	25 ( 58 )	18 ( 42 )	11.1	(1.28 – 96.9)	0.029	10.7	(1.08 – 105)	0.043
			(trend <i>p</i> = 0.005)			(trend <i>p</i> = 0.010)		
<b>Gastric varices</b>								
Absent	11 ( 44 )	14 ( 56 )	1.00			1.00		
F <sub>0-1</sub>	8 ( 40 )	12 ( 60 )	0.85	(0.26 – 2.80)	0.787	0.58	(0.13 – 2.56)	0.476
F <sub>2-3</sub>	8 ( 44 )	10 ( 56 )	1.02	(0.30 – 3.45)	0.977	0.82	(0.19 – 3.51)	0.787
			(trend <i>p</i> = NA)			(trend <i>p</i> = 0.763)		
<b>Splenomegaly</b>								
Absent	3 ( 75 )	1 ( 25 )	1.00			1.00		
Present	33 ( 43 )	43 ( 57 )	0.26	(0.03 – 2.57)	0.247	NA		
<b>Ascites</b>								
Absent	31 ( 48 )	34 ( 52 )	1.00			1.00		
Present	4 ( 33 )	8 ( 67 )	0.55	(0.15 – 2.00)	0.363	0.67	(0.13 – 3.40)	0.625
<b>Hepatic encephalopathy</b>								
Absent	35 ( 47 )	39 ( 53 )	1.00			1.00		
Present	0 ( 0 )	3 (100)	NA			NA		
<b>Laboratory data</b>								
<b>Platelet count (×10<sup>4</sup>/μl)</b>								
≥15	3 ( 33 )	6 ( 67 )	1.00			1.00		
< 15	28 ( 46 )	33 ( 54 )	1.70	(0.39 – 7.41)	0.482	1.29	(0.24 – 6.86)	0.767
<b>Albumin level (g/dl)</b>								
≥3.5	27 ( 47 )	30 ( 53 )	1.00			1.00		
< 3.5	4 ( 31 )	9 ( 69 )	0.49	(0.14 – 1.79)	0.283	0.84	(0.19 – 3.71)	0.819
<b>Total bilirubin level (mg/dl)</b>								
< 1.0	19 ( 51 )	18 ( 49 )	1.00			1.00		
≥1.0	11 ( 34 )	21 ( 66 )	0.50	(0.19 – 1.31)	0.158	0.38	(0.13 – 1.11)	0.078
Duration from diagnosis to last observation (per 1 year increased)			1.00	(0.94 – 1.05)	0.859	1.01	(0.94 – 1.08)	0.850

<sup>†</sup> Number of observations in final model is 85.

<sup>‡</sup> Adjusted for sex, age (continuous variable), platelet count, albumin level, and total bilirubin level at time of diagnosis and duration from diagnosis to last observation (continuous variable).

CI, confidence interval; IPH, idiopathic portal hypertension; OR, odds ratio.

Table 4 Associations between treatments for varices and disease improvement at last observation among patients with IPH (2005 survey)

Disease condition at last observation			Univariate analysis			Multivariate analysis					
Recovered/ improved	Unchanged/ aggravated/ deceased		OR	(95%CI)	<i>p</i> value	OR1 <sup>†</sup>	(95%CI)	<i>p</i> value	OR2 <sup>‡</sup>	(95%CI)	<i>p</i> value
n (%)	n (%)										
Esophageal varices ( n=74 )											
any treatment											
never	4 ( 27 )	11 ( 73 )	1.00			1.00			1.00		
ever	32 ( 54 )	27 ( 46 )	3.26	(0.93 – 11.4)	0.065	4.59	(0.89 - 23.7)	0.069	5.33	(0.96 - 29.5)	0.055
endoscopic treatment											
never	15 ( 52 )	14 ( 48 )	1.00			1.00			1.00		
ever	21 ( 47 )	24 ( 53 )	0.82	(0.32 – 2.08)	0.671	0.47	(0.10 – 2.17)	0.331	0.51	(0.10 – 2.75)	0.436
surgical treatment											
never	21 ( 40 )	31 ( 60 )	1.00			1.00			1.00		
ever	15 ( 68 )	7 ( 32 )	3.16	(1.10 – 9.08)	0.032	4.51	(1.05 – 19.3)	0.042	5.19	(1.06 – 25.4)	0.042
drug treatment											
never	35 ( 49 )	36 ( 51 )	1.00			1.00			1.00		
ever	1 ( 33 )	2 ( 67 )	0.51	(0.05 – 5.93)	0.594	NA			NA		
Gastric varices ( n=52 )											
any treatment											
never	4 ( 19 )	17 ( 81 )	1.00			1.00			1.00		
ever	19 ( 61 )	12 ( 39 )	6.73	(1.82 – 24.9)	0.004	10.0	(1.83 – 54.5)	0.008	13.0	(1.87 – 90.4)	0.010
endoscopic treatment											
never	18 ( 41 )	26 ( 59 )	1.00			1.00			1.00		
ever	5 ( 63 )	3 ( 38 )	2.41	(0.51 – 11.4)	0.267	2.39	(0.30 – 19.3)	0.413	3.22	(0.35 – 29.8)	0.303
surgical treatment											
never	12 ( 34 )	23 ( 66 )	1.00			1.00			1.00		
ever	11 ( 65 )	6 ( 35 )	3.51	(1.04 – 11.8)	0.043	7.25	(1.16 – 45.2)	0.034	6.13	(0.85 – 44.1)	0.072
IVR treatment											
never	21 ( 46 )	25 ( 54 )	1.00			1.00			1.00		
ever	2 ( 33 )	4 ( 67 )	0.60	(0.10 – 3.58)	0.571	0.78	(0.09 – 6.99)	0.823	0.84	(0.06 – 12.4)	0.897

<sup>†</sup> Adjusted for sex, age (continuous variable), platelet count, albumin level, and total bilirubin level at time of diagnosis, and duration from diagnosis to last observation (continuous variable).

<sup>‡</sup> Adjusted for sex, age (continuous variable), platelet count, albumin level, and total bilirubin level at time of diagnosis, duration from diagnosis to last observation (continuous variable), ascites, and hepatic encephalopathy.

CI, confidence interval; IPH, idiopathic portal hypertension; IVR, interventional radiology; NA, not applicable;

OR, odds ratio.

# 治療成績の向上を目指した門脈血行動態の 低侵襲的診断法の新たな工夫

研究分担者 橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院先端医療医学教授）

## 研究要旨

バーチャル内視鏡システム (NewVES) を応用して血管内フライスルーシステムを開発、さらに医用画像をもとに流体力学的解析を応用した門脈圧推定を試み、臨床応用の可能性を検討した。5 例中、B-RTO 手技が成功したのは 4 例であったが、4 例のカテーテル操作はシミュレーション画面の誘導により比較的容易に行えた。また、門脈圧の計算値は実測値に比べ約 10 分の 1 と低い値ではあったが、実測値と正の相関を示していた。また門脈圧が高い症例ほど門脈分岐部において渦巻き状の複雑な乱流が生じていることが明らかとなった。医用画像を応用した 3 次元フライスルー軌跡解析シミュレーションおよび流体力学的シミュレーションは、門脈血行異常症患者に対する治療適応の拡大に貢献できる可能性がある。

## 研究協力者

富川 盛雅（九州大学病院）

神代 竜一（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

胃静脈瘤は主に肝硬変症の患者に合併し、生命の危険を脅かす大量の出血を来すことがあり、しばしば健常人では認められない胃腎シャントもしくは脾腎シャント血管の一部として形成されてくる。バルーン閉塞下逆行性静脈塞栓術 (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: B-RTO) は、これらのシャント血管を塞栓する方法であり胃静脈瘤に対する有効な治療法であるが、右大腿静脈から進めたカテーテル操作を 2 次元の X 線透視検査の下で施行せざるを得ないため、即座に 3 次元の解剖学的情報すなわち複雑なシャント血管の走行をリアルタイムに認識しながらカテーテルを進めなければならず、熟練した医師の経験と勘を頼りにした、いわゆる「名人芸」といわれる客観的には伝えがたい技術に頼っているのが現状である。そこで、バーチャ

ル内視鏡システム (NewVES) (1) を応用して血管内フライスルーシステムを開発し臨床応用の可能性を検討した。

一方、流体力学にもとづいた血流解析が仮想空間で可能となり、一例として脳動脈瘤の形成・拡張・破裂の予測に利用され、その有用性が報告されている。医用画像をもとに流体力学的解析を応用した門脈圧推定を試み、その臨床応用の可能性を検討した。

## B. 研究方法

### <研究 1>

胃静脈瘤もしくは肝性脳症の患者 5 例を対象とした。B-RTO の前に Multidetector-row computed tomography を撮影し、DICOM データを取得した。非イオン性ヨード造影剤を 40mgI/kg、25 秒で注入し、動脈相撮像後 30 秒後より早期静脈相として 1mm スライスで撮像しデータを得た。以上の撮像条件により後腹膜の造影コントラストがはっきりと得られ、NewVES により静脈壁は十分に識別できた。輝度の閾値は症例によりリーズナブルな結果がでるように任意に調整した。NewVES の自動診

断プログラムにより静脈を抽出しフライスルー画像を得たのち、そのフライスルー軌跡をボリュームレンダリングにより得られた胃腎シャント、脾腎シャントを含む後腹膜の異常血管の3次元画像に投影した。さらに、フライスルー血管内画像、軌跡重畳3D画像、任意多断面画像をリアルタイムにモニタ画面に同時表示した(図1)。

Seldinger法にて右大腿静脈穿刺を行い6-12Frシースを留置、正面側面2方向からのX線透視を行いながらバルーンカテーテルを左腎静脈を通して胃腎シャント、脾腎シャントなどの門脈大循環短絡路に挿入した。これらの手技の間、シミュレーション画像を表示できるコンピュータを治療室内の視認可能な場所に設置し、このシミュレーション画像を参照しながら、カテーテル操作を行った。

シミュレーションを用いてB-RTOを行った5例の患者のシャントの複雑さ(単発/複数)、B-RTO成功率、B-RTOに要した時間を、シミュレーションを開始する前の時期にB-RTOを行った11例の患者と比較検討した。

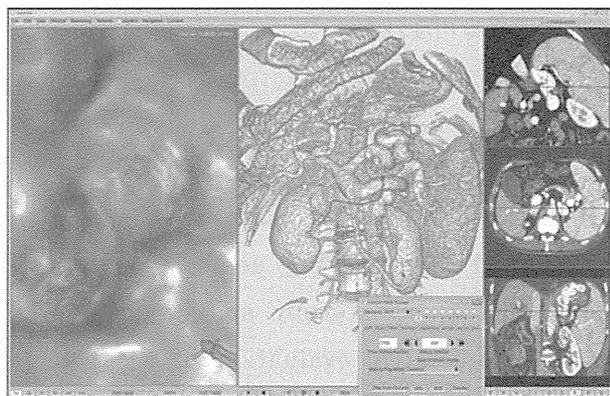


図1：フライスルーのモニタ画面

### <研究2>

2011年4月より2012年10月までに肝静脈圧較差(HVPG)を測定した門脈圧亢進症患者7例を対象とした。流体力学的解析のため、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。

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。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。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を構築した。本血管モデルに対し、熱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、門脈壁を変形を伴わない剛体、門脈血を非圧縮性の流体、動粘性係数を $0.0035 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 、密度： $1060 \text{ kg/m}^3$ とし、初期条件を層流・定常流とした(2)。

### C. 研究結果

#### <研究1>

B-RTO施行中、3次的に表示された血管全体の構築とカテーテルの先端の進行方向がモニタ画面上に融合表示され、カテーテルを進める方向が直感的に把握できた。5例中、B-RTO手技が成功したのは4例であったが、4例のカテーテル操作はシミュレーション画面の誘導により比較的容易に行えた。シャント血管の複雑さ、B-RTO成功率、B-RTO施行時間はシミュレーションを、シミュレーションを用いなかった11例と比較すると有意な差を認めなかったが、症例を重ねることにより、施行時間短縮も可能性があるものと思われた(表1)。5例とも術後経過は良好で、すべて7日目後に退院となった。

因子	シミュレーション導入前 (n=11)	シミュレーション導入後 (n=5)	p値
所要時間(分)	191	143	0.23
短絡路(単一/複数)	3/8	2/3	ns
成功/不成功	8/3	4/1	ns

表1：B-RTOの成績