

carcinoma and thrombocytopenia.
The Kurume Medical Journal. 2013 Sep 20.
(in press)

- 7) 近藤礼一郎、矢野博久、中島 収、鹿毛政義
C型慢性肝炎における末梢血血小板減少を肝臓
への血小板集積から再考する
消化器内科 57巻2号:181-186ページ 2013
年8月

2. 学会発表

- 1) 近藤礼一郎、矢野博久、中島 収、秋葉 純、
小笠原幸子、谷川 健、眞田咲子、安元真希子、
中山正道、野村頼子、鹿毛政義
慢性肝炎での末梢血血小板減少を再考する～肝
脾組織内に見られる血小板から検討した肝硬変
における肝脾相関
第49回日本肝臓学会総会、東京 2013年6月
6日、7日、一般示説
- 2) 近藤礼一郎、鹿毛政義、中島 収、矢野博久
肝臓への血小板集積は、C型慢性肝炎において
末梢血血小板減少および肝線維化に関与する
第45回日本臨床分子形態学会総会、福岡
2013年9月13日、14日、ワークショップ
- 3) 近藤礼一郎、緒方俊郎、矢野博久、中島 収、
秋葉 純、野村頼子、鹿毛政義
肝硬変患者における脾摘の効果は、肝臓の壊死
炎症反応によって減弱する
第20回日本門脈圧亢進症学会総会、愛知
2013年9月19日、20日、パネルディスカッション
- 4) 近藤礼一郎、矢野博久、鹿毛政義
肝臓への血小板集積は、肝硬変における脾摘の
効果に関与するか
第21回日本消化器関連学会週間、東京 2013
年10月9日～12日、ワークショップ
- 5) Reiichiro Kondo、Toshiro Ogata、Hirohisa
Yano、Osamu Nakashima、Jun Akiba、
Yoriko Nomura、and Masayoshi Kage
The therapeutic efficacy of splenectomy was
attenuated by necroinflammation of the liver
in patients with liver cirrhosis.

The Liver meeting 2013 AASLD's 64th
Annual meeting 2013、Washington DC.
November 1- 5 2013.

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

類洞閉塞症候群（SOS）の臨床病理像について

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

sinusoidal obstructive syndrome(SOS)は様々な原因で惹起される。今回、FOLFOXによるSOS合併に対し、BevacizumabがSOSを抑制することが可能であるか、大腸癌肝転移例40例の切除肝を対象に病理学的検討を行った。FOLFOXにより、治療回数の増加とともに増悪する類洞障害、すなわちSOSが生じることが確認された。FOLFOXにBevacizumabを併用した症例では、類洞の組織障害が軽度であり、病理学的にBevacizumabがSOSを防御する可能性が推測された。

共同研究者

白水 和雄（久留米大学 外科学）
久下 亨（久留米大学 外科学）
近藤礼一郎（久留米大学 病理学）
野村 頼子（久留米大学 病理学）

A. 研究目的

細肝静脈閉塞症 Veno-occlusive disease (VOD)は、肝中心静脈ないし小葉下静脈の非血栓性閉塞あるいは狭窄により肝に高度のうっ血を来す疾患である。ただし、近年VODの主たる病態は類洞内皮細胞の障害とそれに引き続く類洞の線維化、循環障害、zone 2～3の肝細胞障害であるとされ、sinusoidal obstructive syndrome (SOS)の名称が提唱されるに至った。同種骨髄移植後、放射線照射や抗癌剤投与後など種々の疾患や病態に合併して出現する。FOLFOXは、術前化学療法として有用であるが、肝障害合併症であるSOSが生じる。FOLFOXによる類洞障害の病理所見とBevacizumabが、術前抗癌剤の肝障害の合併を抑制することが可能であるか、切除肝を対象に病理学的検討を行った。

B. 研究方法

大腸癌肝転移に対し外科切除が行われた40例（男/女：29/11、平均年齢64.6歳）を対象とした。切除肝の非癌部を病理学組織学的に検討した。症例は次の3群に分類した。

A群：未治療：12例、

B群：FOLFOX and/or FOLFIRI：14例、

C群：FOLFOX and/or FOLFIRI + Bevacizumabの14例。

病理学的検索に当たって、次の特殊染色と免疫組織化学を行った。線維化：鍍銀法、Masson-trichrome 染色、Kupffer細胞：CD14、筋線維芽細胞に変化した肝星細胞： α -SMA

病理学的評価項目：類洞の変化、1：類洞の拡張(SD)：grade 0~2、2：類洞の線維化(PF)：grade 0~2、肝実質の変化、1：肝細胞の萎縮、壊死(HI)：grade 0~2、2：肝細胞の脂肪化(St)：grade 0~3 (0: 無、1: \leq 30%, 2: 30~60%, 3: 60% <)、門脈域の線維化(F) (F0-1~F4)

C. 研究結果

術前肝機能検査と肥満指数BMIに関しては、A,B,Cの3群に明らかな差は見られなかった(表1)。術前化学療法を行ったB群、C群の各々の症例の病理学的評価結果を(表2)に示す。両群ともに、病理学的には、SD、PF、HI、StおよびFの諸変化、すなわち類洞障害、肝細胞障害ならびに線維化は、治療回数の増加とともに増悪した(図1)。B群とC群の2群間で病理学的評価結果を比較すると、Bevacizumabを投与したC群は、B群に比べ、SDとPF、すなわち類洞の拡張と線維化の程度(図2)が、統計学的に有意に軽度であった。

肝機能検査項目	A	B	C	p値
Prothrombin time (%)	98.5±11.2	95±13.7	88.8±12.4	NS
AST (U/L)	24.3±8.53	29.4±10.1	30.6±20.2	NS
ALT (U/L)	20.5±8.5	25±14.1	21.7±13.4	NS
Bilirubin (μmol/L)	0.72 ±0.18	0.75±0.24	0.71±0.3	NS
Albumin (g/dl)	4.13±0.38	4.03±0.38	3.93±0.27	NS
ICG 15'	12.4±4.8	18.2±10.3	18.7±10.1	NS

A: 未治療群
B: FOLFOX and/or FOLFIRI群
C: FOLFOX and/or FOLFIRI + Bevacizumab群

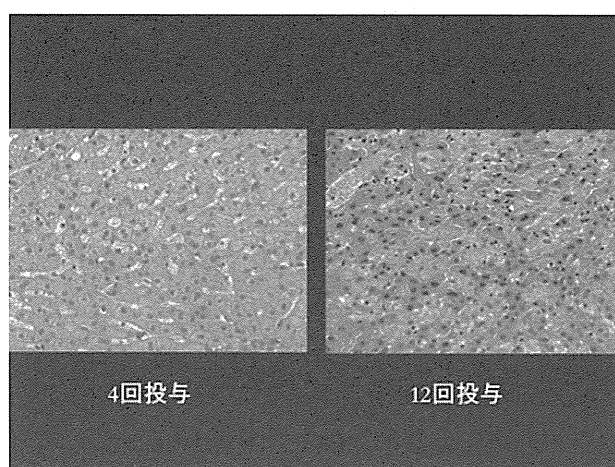
(表1) 術前肝機能検査表

B群: FOLFOX / FOLFIRI							C群: FOLFOX / FOLFIRI + Bev						
Case	回数	SD	PF	HI	F	St	Case	回数	SD	PF	HI	F	St
1	(3)	0	0	0	0-1	0	1	(4)	0	0	0	0-1	0
2	(4)	0	0	0	0-1	0	2	(5)	0	0	0	0-1	0
3	(4)	0	0	0	0-1	1	3	(6)	0	0	0	0-1	1
4	(4)	0	0	0	0-1	0	4	(6)	0	0	0	0-1	2
5	(5)	0	0	0	0-1	0	5	(6)	0	0	0	0-1	0
6	(6)	0	0	0	0-1	1	6	(6)	0	0	0	0-1	1
7	(7)	1	2	2	0-1	1	7	(9)	0	0	0	2	1
8	(8)	0	0	0	0-1	1	8	(11)	0	0	0	0-1	0
9	(9)	1	2	2	0-1	0	9	(14)	1	0	1	0-1	0
10	(11)	1	2	2	0-1	1	10	(16)	1	1	0	0-1	0
11	(12)	1	1	1	0-1	1	11	(17)	0	1	1	0-1	1
12	(12)	1	2	2	0-1	2	12	(20)	0	0	1	0-1	0
13	(14)	1	1	0	2	1	13	(23)	0	0	0	0-1	1
14	(15)	2	2	2	0-1	0	14	(29)	0	0	0	0-1	0

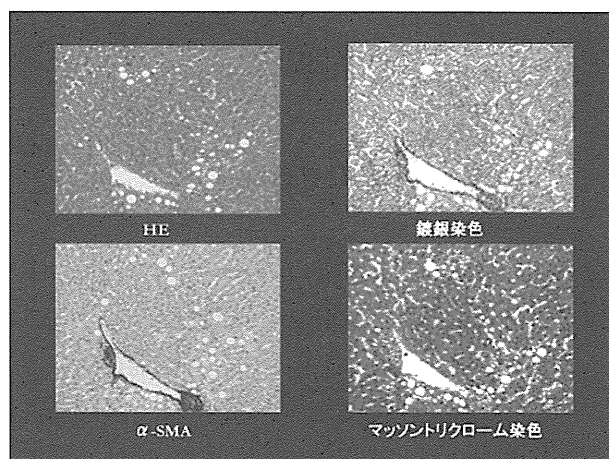
(表2) Bevacizumabの使用の有無による肝の組織像の比較

	B群 (n=14)	C群 (n=14)	P値
類洞の拡張			
grade 0	7	12	0.043
1	6	2	
2	1	0	
3	0	0	
肝細胞周囲性線維化			
grade 0	7	12	0.026
1	2	2	
2	5	0	
肝細胞障害			
grade 0	8	11	NS
1	1	3	
2	5	0	
門脈域の線維化			
F0-1	13	13	NS
F2	1	1	
脂肪肝			
grade 0	6	8	NS
1	7	5	
2	1	0	
3	0	1	

(表3) Bevacizumabの使用の有無による肝の組織像の比較



(図1) 術前新規抗癌剤(FOLFOX)を使用した摘出肝の組織像12回投与では、類洞の拡張と肝細胞の萎縮が目立つ



(図2) Bevacizumab併用群の組織像: FIREFOX + Bmab 23回肝組織には軽度脂肪変性が見られる以外に著変はない(HE)、肝星細胞の活性化はない(α-SMA)、銀線維と膠原線維の増加はない(鍍銀、マッソントリクローム)

D. 考 察

新規抗癌剤治療である FOLFOX and/or FOLFIRI により、症例により程度の差はあるが、肝病理組織障害が生じ、治療回数の増加とともに増悪することが確認された。肝病理組織障害は、類洞の拡張や線維化を伴ううっ血肝であり、肝細胞の萎縮や壊死も観察され、病理学的に SOS と診断された。Bevacizumab 併用群では、類洞の組織障害が軽度であり、Bevacizumab は SOS を防御する効果が推察された。Bevacizumab 併用の有用性は、これ以外にも腫瘍増殖の抑制効果、SOS の改善による門脈圧亢進症の改善、その結果として脾腫の軽減と血小板数の増加などが報告されている。化学療法と Bevacizumab の併用は術後成績の改善に向上に繋がる可能性がある。Bevacizumab 併用による SOS の防御機序は不明であり、今後の検討課題である。

E. 結 論

抗癌剤治療長期投与を必要とする症例は、SOS 合併の回避と軽減が期待できる Bevacizumab の併用を考慮する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Honda T, Shibata H, Akashi T, Yamamichi S, Turuta S, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Okudaira S, Eguchi S, Nakashima O, Kage M, Nakao K.

Two difficulty diagnosis cases of severe veno-occlusive disease.

The American journal of case reports. 2013 Mar 29;14:86-90.

- 2) Kondo R, Yano H, Nakashima O, Tanikawa K, Nomura Y, Kage M.
Accumulation of platelets in the liver may be an important contributory factor to thrombocytopenia and liver fibrosis in chronic hepatitis C.
Journal of gastroenterology. 2013 Apr;48 (4) :526-34.
- 3) Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H, Kanai Y, Kage M, Nakanuma Y, Tsubouchi H;
Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia.
Hepatolithiasis Subdivision of Intractable
Journal of gastroenterology. 2013 Apr 25. (in press)
- 4) Kondo R, Nakashima O, Sata M, Imazeki F, Yokosuka O, Tanikawa K, Kage M, Yano H;
Pathological characteristics of patients who develop hepatocellular carcinoma with negative results of both serous hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody.
The Liver Cancer Study Group of Kyushu.
Hepatology research. 2013 Aug 13. (in press)
- 5) Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondou R, Kinoshita H, Ohshima K, Yano H.
Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism.
Hepatology research. 2013 Sep 3. (in press)
- 6) Ogata T, Okuda K, Sato T, Hirakawa Y, Yasunaga M, Horiuchi H, Nomura Y, Kage M, Ide T, Kuromatsu R, Kinoshita H, Tanaka H.
Long-term outcome of splenectomy in advanced cirrhotic patients with hepatocellular

carcinoma and thrombocytopenia.

The Kurume Medical Journal. 2013 Sep 20.
(in press)

The Liver meeting 2013 AASLD's 64th
Annual meeting 2013, Washington DC.
November 1- 5 2013.

- 7) 近藤礼一郎、矢野博久、中島 収、鹿毛政義
C型慢性肝炎における末梢血血小板減少を肝臓
への血小板集積から再考する
消化器内科 57巻2号:181-186ページ 2013
年8月

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. 学会発表

- 1) 近藤礼一郎、矢野博久、中島 収、秋葉 純、
小笠原幸子、谷川 健、眞田咲子、安元真希子、
中山正道、野村頼子、鹿毛政義
慢性肝炎での末梢血血小板減少を再考する～肝
脾組織内に見られる血小板から検討した肝硬変
における肝脾相関
第49回日本肝臓学会総会、東京 2013年6月
6日、7日、一般示説
- 2) 近藤礼一郎、鹿毛政義、中島 収、矢野博久
肝臓への血小板集積は、C型慢性肝炎において
末梢血血小板減少および肝線維化に關与する
第45回日本臨床分子形態学会総会、福岡
2013年9月13日、14日、ワークショップ
- 3) 近藤礼一郎、緒方俊郎、矢野博久、中島 収、
秋葉 純、野村頼子、鹿毛政義
肝硬変患者における脾摘の効果は、肝臓の壊死
炎症反応によって減弱する
第20回日本門脈圧亢進症学会総会、愛知
2013年9月19日、20日、パネルディスカッション
- 4) 近藤礼一郎、矢野博久、鹿毛政義
肝臓への血小板集積は、肝硬変における脾摘の
効果に關与するか
第21回日本消化器関連学会週間、東京 2013
年10月9日～12日、ワークショップ
- 5) Reichiro Kondo、Toshiro Ogata、Hirohisa
Yano、Osamu Nakashima、Jun Akiba、
Yoriko Nomura、and Masayoshi Kage
The therapeutic efficacy of splenectomy was
attenuated by necroinflammation of the liver
in patients with liver cirrhosis.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

GS 発現パターンからみた IPH の病理像の解析

研究分担者 中沼 安二（金沢大学医学系研究科形態機能病理学教授）

研究要旨

小葉中心部の肝細胞に発現する glutamine synthetase (GS) を中心静脈、肝静脈枝のマーカーとして用い、IPH の異常血行路 (paraportal shunt vessels) の動態を連続切片を用いて病理組織学的に検討した。IPH の異常血行路には、その周囲の肝細胞が GS に陽性を示すもの (Type 1) と GS が陰性のもの (Type 2) とが存在した。Type 1 の異常血行路は中心静脈、肝静脈枝が門脈域に近接したものと考えられ、Type 2 の異常血行路の多くは類洞に開放してみえたが、隣接する門脈域の異常血行路同士を連結するものもあった。IPH の異常血行路は組織学的に均一ではなく、同一症例でも複雑な血行動態を示した。

共同研究者

佐藤 保則（金沢大学医学系研究科形態機能病理学）

A. 研究目的

Glutamine synthetase (GS) は、アンモニアとグルタミン酸を結合させグルタミンにすることで無毒化するグルタミン合成酵素であり、zone 3（中心静脈・肝静脈周囲）の肝細胞に局在する。昨年度の本学会において、われわれは肝内での GS の発現パターンに着目し、特発性門脈圧亢進症 (IPH) の異常血行路 (paraportal shunt vessels) の病理組織学的な特徴を検討した。この検討で、IPH の異常血行路にはその周囲の肝細胞が GS に陽性を示すもの（以下、Type 1 と定義）と GS が陰性のもの (Type 2 と定義) とがあり、これらが同一の肝内で不規則に分布することを示した。

本年度は IPH でみられる Type 1 と Type 2 の異常血行路の特徴をさらに明らかにする目的で、連続組織切片を用いた観察によりこれら異常血行路の動態を検討した。

B. 研究方法

IPH の病理解剖例（2 症例）の肝ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから連続組織切片を作成し、GS に対する 1 次抗体を用いた免疫染色を行った。弾性線維染色 (EVG 染色) を適宜追加して行い、IPH の Type 1、Type 2 の異常血行路の動態を観察した。

C. 研究結果

連続組織切片で観察した Type 1 の異常血行路の代表的な組織像を（**図 1**）に示す。免疫染色で GS に陽性を示す肝細胞に取り囲まれ、門脈域に接して存在する Type 1 の異常血行路（**図 1**、**矢印**）は、やがて門脈域から離れていき、最終的に同門脈域の近傍に位置する肝静脈枝（**図 1**、**矢頭**）へと移行した。

この他、Type 1 の異常血行路には、その門脈域が存在する肝小葉の中心静脈へと移行するものもあった。このように Type 1 の異常血行路は、中心静脈もしくは肝静脈枝が門脈域に近接して存在す

るものであることが示唆された。

周囲の肝細胞がGSに陰性のType 2の異常血行路(図2、黒矢印)は、やがて類洞へと開放してみえるものが多かった(図2、矢頭)。これに加えて、Type 2の異常血行路には、近接する門脈域の異常血行路(図3、矢印)同士を連結してみえるものも存在した(図3、矢頭)。

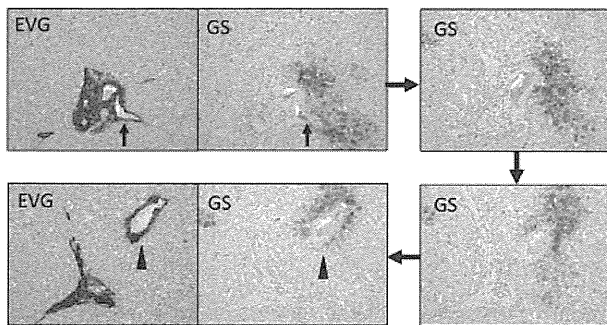


図1
IPHのType 1異常血行路の実態(GS免疫染色、EVG染色)

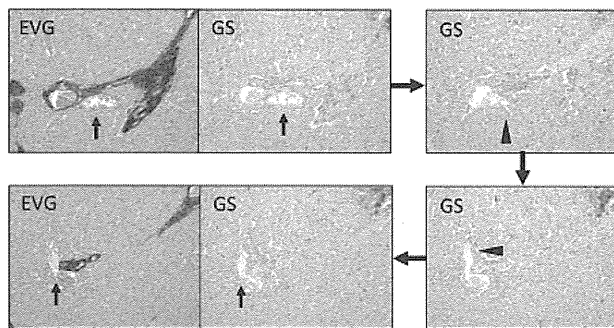


図2
IPHのType 2異常血行路の実態(GS免疫染色、EVG染色)

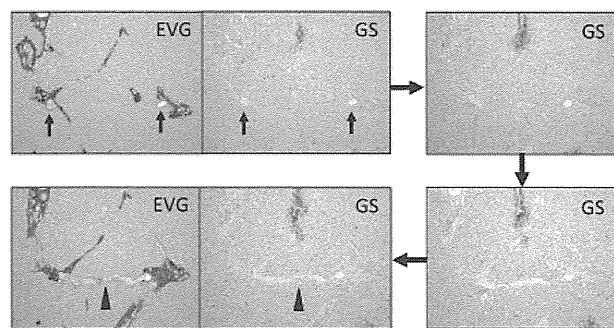


図3
IPHのType 2異常血行路の実態(GS免疫染色、EVG染色)

D. 考 察

最近の報告で、肝組織切片上でのGSの発現は小葉構築の改変がある場合でも中心静脈、肝静脈枝の同定に有用であると記載されている(Fleming KE, Wanless IR. Liver Int 2013)。本研究においてもGSの発現を中心静脈、肝静脈枝のマーカーとして使用した。

昨年度の検討で、Type 2の異常血行路は検討したIPHの全症例(19例)に認められ、そのうち10例(53%)にはType 1の異常血行路も認められた。さらに、Type 1の異常血行路を有する症例は、Type 2の異常血行路のみの症例より食道静脈瘤を合併する頻度が有意に低く、脾臓の重量も軽い傾向があることを示す成績が得られた。

今回の検討から、Type 1の異常血行路は中心静脈、肝静脈枝が門脈域に近接したものと考えられたが、門脈圧亢進症の程度がType 1の異常血行路を有する症例で軽いという成績は、Type 1の異常血行路は門脈枝と中心静脈、肝静脈枝を連結するシャントであることに合致すると考えられた。

Type 2の異常血行路の多くは類洞に開放してみえたが、今回の検討から隣接する門脈域の異常血行路同士を連結するものがあることも示された。このようにIPHの肝内の血行動態は複雑で、同一症例の肝内でも不均一であることが示唆された。

E. 結 論

IPHの異常血行路(paraportal shunt vessels)は組織学的に均一ではないことが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato Y, Nakanuma Y. Role of endothelial-mesenchymal transition in idiopathic portal hypertension. Histol Histopathol 2013;28:145-154.

2. 学会発表

- 1) Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Disturbances of intrahepatic venous and arterial microcirculation in idiopathic portal hypertension. The 102nd USCAP Annual Meeting. Baltimore. Mar 2-8, 2013
- 2) 佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、中沼安二
Glutamine synthetase の分布からみた特発性
門脈圧亢進症の肝血行動態の異常 第49回日
本肝臓学会総会 東京 2013年6月

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

門脈血流障害モデルにおける腸管除菌の効果

研究分担者 福井 博（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科教授）

研究要旨

脾周囲の血行改変と肝切除、門脈部分結紮を加えて作成した門脈血流障害ラットでは肝性脳症、高アンモニア血症が出現したが、経口投与したリファキシミンはこれらを抑制した。門脈血流障害ラットでみられた小腸粘膜障害、ZO-1蛋白発現低下はリファキシミン投与で軽減し、粘膜 TLR-4 mRNA、TNF- α mRNA の過剰発現も抑制された。リファキシミンは腸内細菌叢を制御するとともに、小腸粘膜を保護して炎症性変化を抑制し、脳症惹起物質を減少させる可能性がある。

共同研究者

瓦谷 英人（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科）

藤本 正男（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科）

吉治 仁志（奈良県立医科大学消化器・内分泌代謝内科）

A. 研究目的

門脈圧血行異常症では門脈・下大循環シャントが発達して、しばしば肝性脳症をきたし、病態悪化の一因となっている。保険診療で肝性脳症の治療薬として認められているのはラクツロースなどの2糖類と分枝鎖アミノ酸製剤であるが、国際的にはアンモニア産生菌を抑制する難吸収性抗菌薬が広く用いられており、その歴史も長い¹。本邦ではこの目的でカナマイシンが慣用的に用いられてきたが、欧米の標準治療薬剤は現在リファキシミンであり²、本邦でも治験が開始されている。一方で、リファキシミンの効果に関する基礎的検討はいまだ少ない。一方で腸内細菌叢が種々の肝疾患病態に影響を及ぼしていることが想定されており、腸肝循環の病態生理学的意義が注目されている。

今回、われわれは実験的門脈血流障害モデルラットを作成して、肝性脳症を誘発させ、リファキシミンによる腸管除菌が肝性脳症に有効であるか検討した。

B. 研究方法

ラット脾周囲に側副血行路を作成し、4週後に肝左葉切除と門脈部分結紮を加え、脾側副血行路から大循環系への血流を増加させて、1日後に高アンモニア血症、肝性脳症を伴う門脈血流障害ラットとして実験に用いた。リファキシミン投与群にはリファキシミンをそれぞれ0.3mg/kg、3mg/kg、30mg/kg 体重投与し、Vehicleのみ投与した対照群と比較した。

C. 研究結果

1. 正常ラット、門脈血流障害ラットの血中アンモニア濃度と脳症発現率

正常ラットの血中アンモニア濃度は腹部大動脈血、門脈血、腸間膜静脈血の順に高値をとったが、正常ラットにリファキシミンを7日間投与すると腸間膜静脈血アンモニア濃度はVehicleのみを投与した群に比して有意に低値であった。

門脈血流障害ラットでは肝切除、門脈狭小化後6時間から12時間にかけて肝性脳症が発現し、高アンモニア血症をきたしたが、リファキシミンは血中アンモニア濃度の上昇を抑制し、0.3、3、30mg/kg

体重と用量依存性に肝性脳症の発現を抑制した。

2. 門脈血流障害ラットの腸粘膜障害と Toll-like 受容体 4(TLR-4) mRNA、TNF- α mRNA

門脈血流障害ラットでは小腸粘膜障害が起こり、ZO-1 蛋白の発現が低下したが、リファキシミン投与でこれらは軽減した。門脈血流障害ラットでは小腸粘膜 TLR-4 mRNA、TNF- α mRNA の発現が著増したが、リファキシミン投与によりこれらは抑制された。以上のようにリファキシミンは門脈血流障害ラットの腸粘膜障害を抑制して、肝性脳症の防止に有用であることが示唆された。

D. 考 察

欧米では肝性脳症治療の第 1 選択薬としてのリファキシミンの位置が確立されつつある。わが国ではようやく臨床試験が開始されたばかりであるが、欧米の成績から考えると近い将来本邦でも本剤が肝性脳症の中心的役割を果たすようになるのではないかと考えられる。これまでミニマル肝性脳症患者の認知機能の改善、健康関連 QOL の改善、脳症再発の抑制などの効果が相次いで報告されてきたが、Bajaj ら³は本剤をミニマル肝性脳症患者に投与した結果、認知機能の改善とともに血中エンドトキシン濃度が低下すると報告している。この際、腸内細菌叢に量的な変化は認めなかったが、肝硬変や肝性脳症に関係すると考えられている *Enterobacteriaceae*、*Porphyromonadaceae*、*Bacteroidaceae* に変化が起こっており、リファキシミンが脳症の原因となる有害代謝物を減らした可能性がある。

Vlachogiannakos ら⁴はアルコール性の非代償性肝硬変有腹水例 23 例にリファキシミンを長期投与してコントロール 46 例と比較したところ、リファキシミン投与例の方が静脈瘤出血、肝性脳症、特発性細菌性腹膜炎、肝腎症候群などの合併症の頻度が低く、多変量解析でも生存率の改善に寄与したとしている。また、Grade 2 以上の肝性脳症患者 (Child-Pugh B 37 例、C 83 例) への二重盲検 RCT におい

て、ラクチュロースとリファキシミンの併用はラクチュロース単剤より脳症治療に有用で、死亡率も低率であったという⁵。

一方、リファキシミンの作用機序については、腸内細菌叢の制御が主体であるものの、2 次的に腸管組織に保護的に作用することも明らかにされつつある^{6,7}。今回のわれわれの実験においても門脈血流障害ラットにおける腸粘膜障害がリファキシミン投与で改善しており、腸粘膜においてエンドトキシンの作用と炎症反応が減弱していることが示唆された。これがさらに門脈血中、大循環血中エンドトキシンの低下につながるのかどうかはさらに検討を重ねなければならない。

近い将来、リファキシミンは肝硬変に伴う肝性脳症治療薬として承認される可能性が高く、本剤による腸管内除菌が門脈圧亢進症状を伴う門脈血行異常症の病態改善につながる可能性についても検討が必要に

E. 結 論

リファキシミンは門脈血流障害ラットの脳症、高アンモニア血症を抑制した。その機序の一端として腸管粘膜の保護と炎症の抑制が考えられ、これが脳症誘発物質の吸収抑制につながる可能性が示唆された。

F. 文 献

1. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515-25.
2. Butterworth RF. Editorial: rifaximin and minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastro-entrol* 2011;106:317-8.
3. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal

- hepatic encephalopathy. PLoS One 2013;8:e60042.
4. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:450-5.
 5. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Rifaximin Plus Lactulose With Lactulose Alone in Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol 2013.
 6. Schrodtt C, McHugh EE, Gawinowicz MA, et al. Rifaximin-mediated changes to the epithelial cell proteome: 2-D gel analysis. PLoS One 2013;8:e68550.
 7. Xu D, Gao J, Gilliland M, 3rd, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. Gastroenterology 2014;146:484-496 e4.
 - 4) Yoshiji H, Noguchi R, Namisaki T, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, Yamao J, Fujimoto M, Toyohara M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Uejima M, Uemura M, Fukui H Branched-chain amino acids suppress the cumulative recurrence of hepatocellular carcinoma under conditions of insulin-resistance Oncology Reports 2013 30:545-552
 - 5) Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Shirai Y, Namisaki T, Kitade M, Douhara A, Moriya K, Fukui H Dual blockade of angiotensin- II and aldosterone suppresses the progression of a non-diabetic rat model of steatohepatitis Hepatology Research 2013 43(7):765-774
 - 6) Shirai Y, Yoshiji H, Noguchi R, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Moriya K, Namisaki T, Kawaratani H, Fukui H: Cross talk between toll-like receptor-4 signaling and angiotensin-II in liver fibrosis development in the rat model of non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:723-30.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 福井 博、菅野健太郎、他編
肝硬変C. 腹水,
消化器疾患 最新の治療 2013-2014
南江堂 2013 P340-343
- 2) 福井 博、林 紀夫、他編
Annual Review 消化器 2013
中外医学社 2013 印刷中
- 3) Aihara Y, Yoshiji H, Noguchi R, Kaji K, Namisaki T, Shirai Y, Douhara A, Moriya K, Kawaratani H, Fukui H
Direct renin inhibitor, aliskiren, attenuates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in the rat model.
Hepatol Res. 2013 in press
- 7) Fukui H. Difficulty in evaluating intestinal permeability in patients with liver cirrhosis: What is the precipitating factor?
Hepatol Res 43;2:179-81
- 8) Tsujimoto T, Kawaratani H, Kitazawa T, Uemura M, Fukui H. Innate immune reactivity of the ileum-liver axis in nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2012;57:1144-51.

2. 学会発表

- 1) 瓦谷英人、上嶋昌和、相原洋祐、高谷広章、浪崎 正、梅本典江、松村雅彦、福井 博
門脈血栓症に対するダナパロイドナトリウムの有用性

第20回日本門脈圧亢進症学会総会 東京
2013.9.19

- 2) 瓦谷英人、守屋 圭、高谷広章、堂原彰敏、
辻本達寛、吉治仁志、藤本正男、植村正人、
福井 博
肝障害をめぐる腸肝相関 DSS 腸炎モデルと
NASH モデルの対比 第17回日本肝臓学会大
会 東京 2013.10.10

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

肝硬変症における脾機能制御の意義について

研究分担者 前原 喜彦（九州大学大学院消化器・総合外科教授）

研究要旨

本研究において、肝硬変症における脾腫が、門脈血行動態に積極的に関与するだけでなく、肝線維化や肝再生、さらにはC型肝炎における免疫異常にも少なからず関与していることが示された。脾機能亢進症というよりは portal hypertensive splenopathy と呼ぶのがふさわしい病態であり、肝硬変症における脾機能制御の重要性を認識する必要があると考えられた。

共同研究者

川中 博文^{1, 2)}、赤星 朋比古¹⁾、井口 友宏^{1, 2)}、
二宮 瑞樹¹⁾、山下 洋市¹⁾、池上 徹¹⁾、
吉住 朋晴¹⁾、調 憲¹⁾

- 1) 九州大学大学院消化器・総合外科
- 2) 九州大学大学院外科集学的治療学

A. 研究目的

肝硬変症に対する脾摘術は、汎血球減少の改善だけでなく、門脈圧亢進症治療、肝脾相関の観点から、本邦ではその重要性が再認識されはじめている。そこで、肝硬変症における脾機能制御の意義について、臨床的・実験的に検討したので報告する。

B. 研究方法

1993年より2013年3月までに肝硬変症339例に対して腹腔鏡下脾摘術を施行し、以下の点について検討した。

- 1) 肝硬変症における腹腔鏡下脾摘術後の血小板数・肝機能の変化、および予後、肝発癌について検討した。
- 2) 腹腔鏡下脾摘術後の門脈血行動態の変化について検討した。
- 3) 腹腔鏡下脾摘術後のIFN治療成績と脾摘術後

のT細胞機能の変化について検討した。

- 4) 肝硬変ラットモデルを用いて、肝脾相関についての基礎的検討を行った。

C. 研究結果

339例の肝硬変症において、手術関連死はゼロであり、平均出血量も約200gと、安全な手術が可能であった。

- 1) 血小板数は、術前平均5万が術後3年で平均18万まで改善した。アルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン活性もすべて改善し、Child-Pugh score も有意に改善した (Figure 1)。

累積生存率は、全体で7年67%、肝癌非合併例では7年77%であった。肝癌非合併肝硬変症の肝機能別累積生存率は、Child-Pugh Aで7年86%、Child-Pugh Bで7年78%、Child-Pugh Cで7年59%と良好であった。術後肝癌発生率は、IFN治療を術後行っていない群では5年49%であったが、IFN治療を行った群では5年33%、SVRが得られた群では5年6%と、肝硬変症であっても、脾摘術を行ってSVRが得られれば、肝発癌は非常に少ないことが示唆された (Figure 2)。

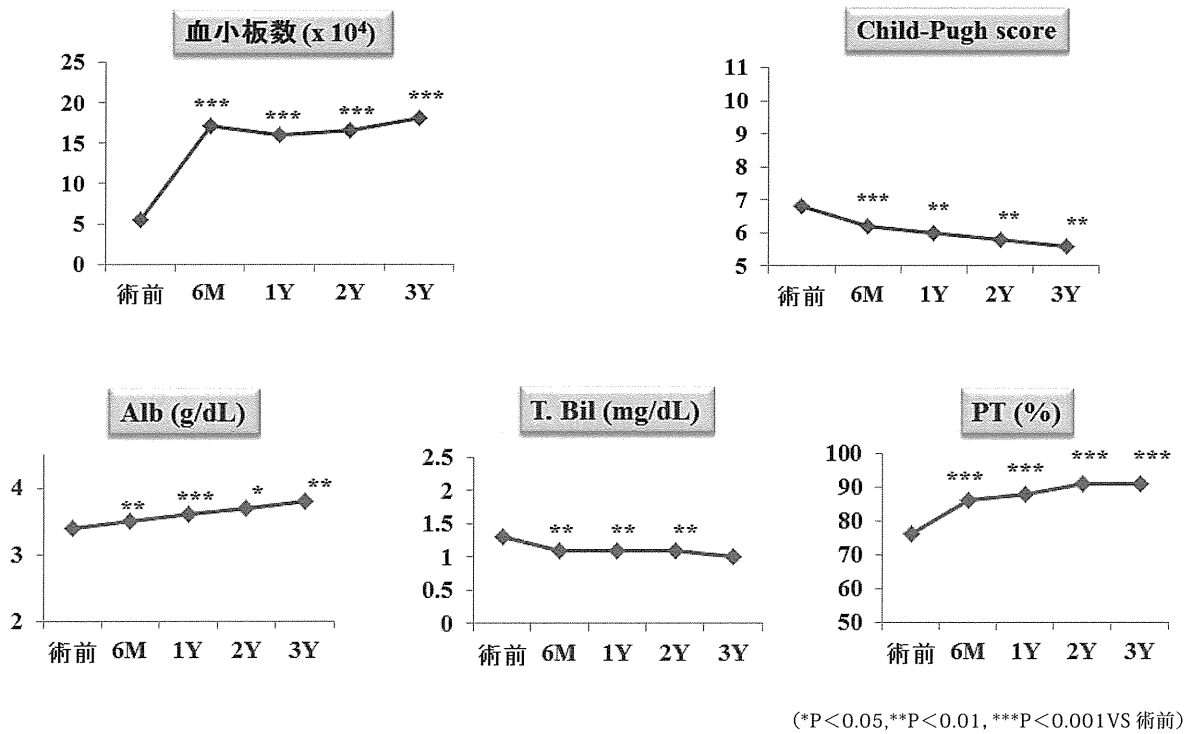


Figure 1. 腹腔鏡下脾摘術後の血小板数・肝機能の変化

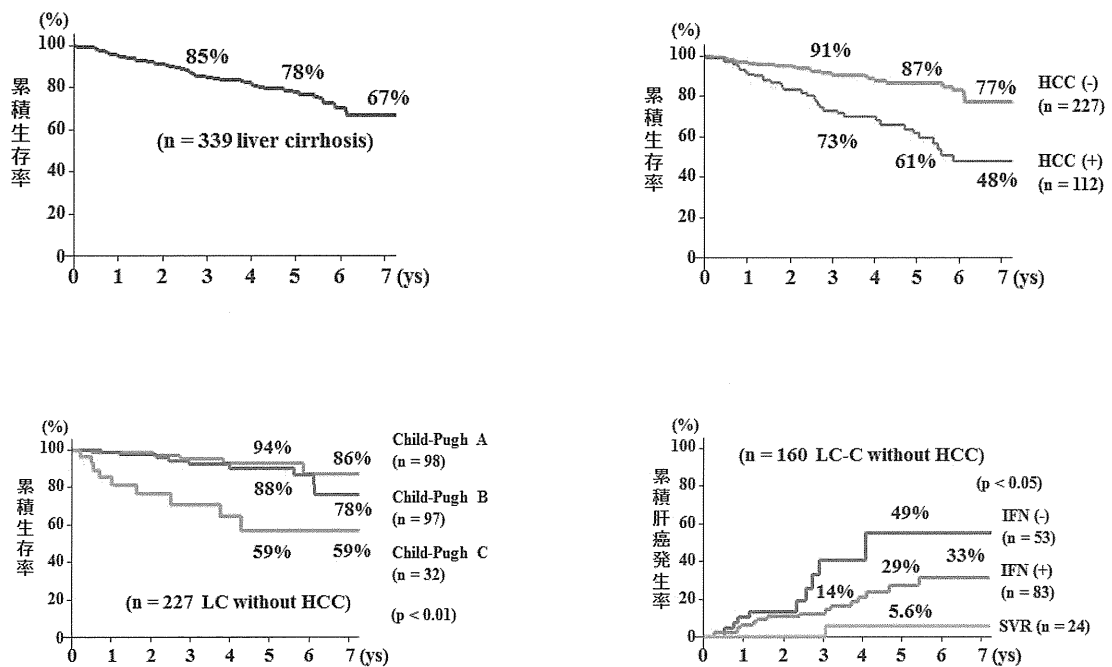


Figure 2. 腹腔鏡下脾摘術後の予後・肝発癌について

2) 脾摘術後、門脈血流は有意に低下した。その低下率が約12%であったにも関わらず、門脈圧は術前と比べ約28%も低下したことは、脾摘により門脈流入血流が減るだけでは説明がつかない。そこで、肝内門脈血管抵抗を調べたところ、脾摘により肝内門脈血管抵抗も約32%の低下していたことがわかった (Figure 3)。

肝内類洞血流は、ET-1などの vasoconstrictive

agents による hepatic stellate cells (HSCs) の収縮と liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) からの NO などの vasorelaxing agents による HSCs の弛緩のバランスによって調節されている。肝硬変症においては、肝内の ET-1が増加し、LSECs dysfunction により NO 分泌が低下していることにより、HSCs が収縮していることに加えて、HSCs 周囲の線維化も加わり、肝内の類洞血管抵抗が増大し、類洞血流が低下している。本研究において、脾

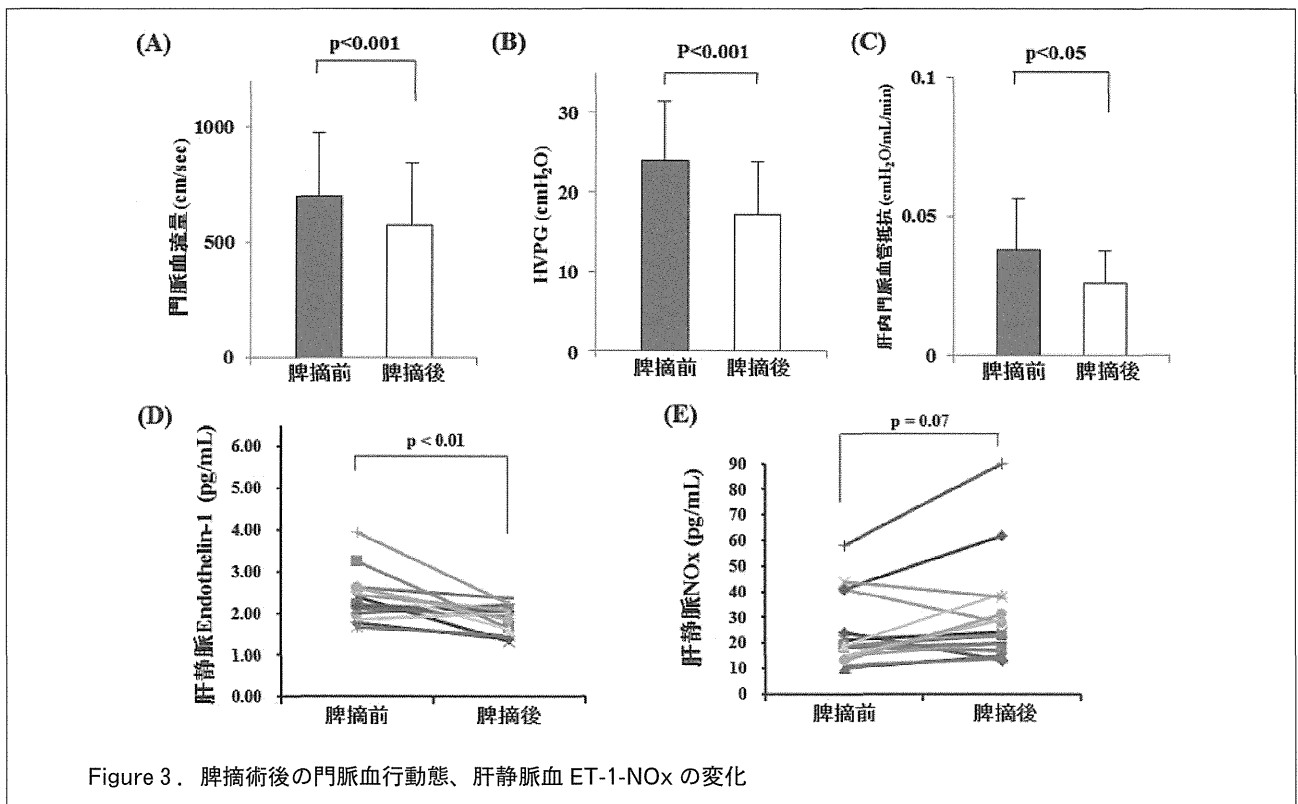


Figure 3. 脾摘術後の門脈血行動態、肝静脈血 ET-1-NOx の変化

C型肝硬変全体での脾摘後IFN治療成績

■ Genotype 1			
<i>Peg-IFN + Ribavirin</i>			
治療完遂	96	例	
SVR	25	例 (26.0%)	
IVR	25	例 (26.0%)	
NR	46	例 (48.0%)	
■ Genotype 2			
<i>Peg-IFN + Ribavirin</i>			
治療完遂	25	例	
SVR	20	例 (80.0%)	
IVR	2	例 (8.0%)	
NR	3	例 (12.0%)	

SVRは121例中45例 (37.2%)
(九州大学消化器・総合外科)

脾摘の有無でのIL28BSNP別のIFN治療成績

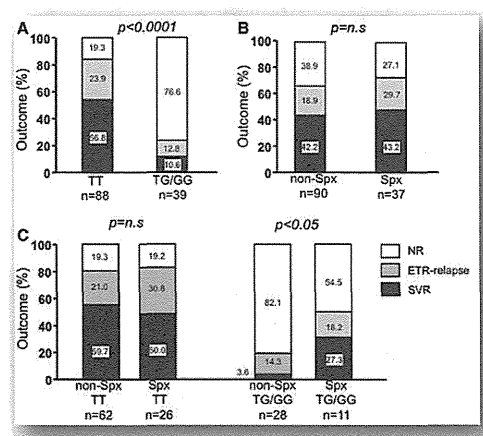
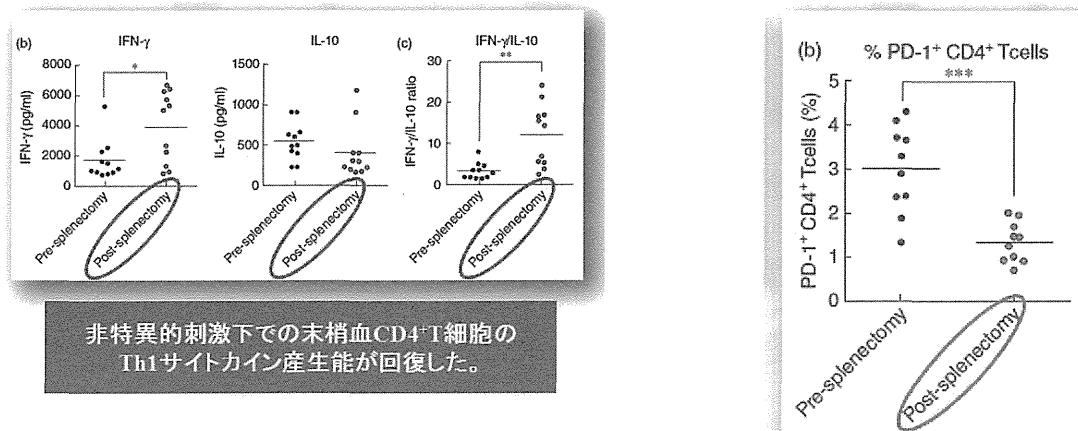


Figure 4. C型肝硬変症における脾摘術後のIFN治療成績

摘により肝静脈血 ET-1が低下し、肝静脈血 NOx が増加したことより、肝内門脈血管抵抗が改善したと考えられた (Figure 3)。

3) Peg-IFN+Ribavirin 治療を完遂した C 型肝硬変症例 121 例中 45 例 (37.2%) で SVR を得られた。Genotype 1 では、SVR 率は 26% にとどまったが、genotype 2 では、SVR 率は 80% と高率であった。また、脾摘をしていない肝硬変症例と脾摘をした肝硬変症例で、IL28B の SNP 別に SVR 率を比較したところ、TT 症例では、ともに SVR 率は 50% であった。しかし、脾摘後症例では、TG/GG 症例であっても SVR 27% と有意に SVR 症例が多かった (Figure 4)。

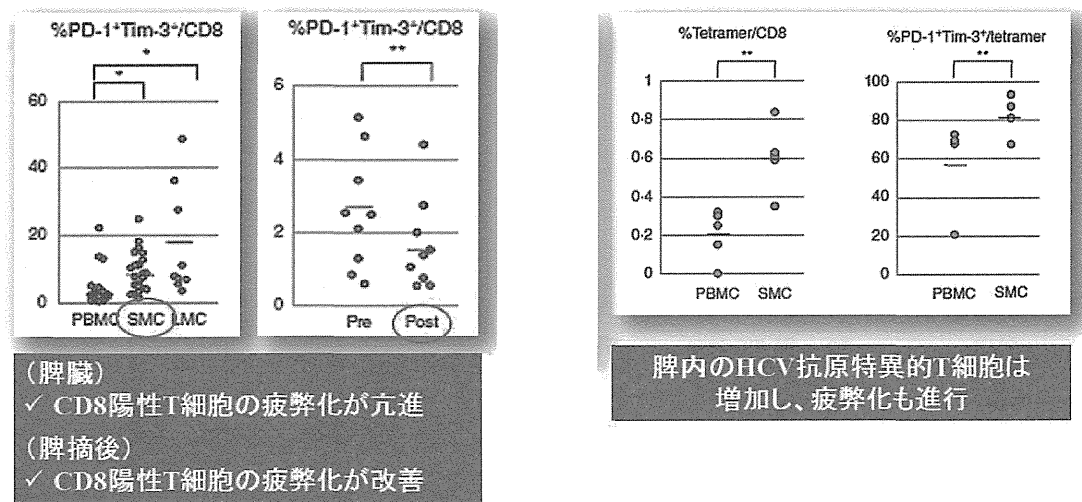
脾臓は身体全体のリンパ組織の約 25% を構成しているため、健常人では脾摘後免疫能が低下し、術後の OPSI (overwhelming postsplenectomy infection) が懸念されているが、肝硬変症における脾摘の免疫能に及ぼす影響については、ほとんど報告がされていない。C 型肝硬変症においては、T 細胞の Th1 応答性が低下し、抑制性の T 細胞機能が有意な免疫状態になっており、HCV 感染にとって都合の良い末梢性免疫寛容の状態になっていることが知られている。Figure 5 と Figure 6 で示すように、C 型肝硬変患者の脾内では、PD-1 (programmed death-1) 発現 T 細胞が増加しており、脾摘により末梢血中の非特異的的刺激に対する T 細胞の Th1 応答性が改善し、PD-1 発現 T 細胞も減少し、抑制



非特異的的刺激下での末梢血 CD4⁺ T 細胞の Th1 サイトカイン産生能が回復した。

末梢血 CD4⁺ T 細胞での PD-1 陽性細胞数の減少を認めた。

Figure 5. 脾摘による C 型肝硬変症の CD 4 陽性 T 細胞疲弊化の改善



(脾臓)
✓ CD8 陽性 T 細胞の疲弊化が亢進
(脾摘後)
✓ CD8 陽性 T 細胞の疲弊化が改善

脾内の HCV 抗原特異的 T 細胞は増加し、疲弊化も進行

Figure 6. C 型肝硬変症における脾臓 CD 8 陽性 T 細胞の疲弊化と脾摘による末梢 CD 8 陽性 T 細胞疲弊化の改善

性の T 細胞機能が改善することがわかった。肝硬変症における HCV 感染に対して抗ウイルス治療を行う上で、脾摘術により有利な免疫環境に持ち込める可能性があると考えられた。このことは、Figure 4 で示した脾摘後の SVR 率の改善に寄与している可能性がある。

4) 実験モデルでは脾摘は肝線維化や肝再生にも影響を与える可能性が示唆された (Figure 7)。

TAA による肝硬変ラットモデルにおいて、脾内の TGF- β の発現、および門脈内での TGF- β 濃度が増加しており、脾摘により門脈内の TGF- β 濃度が減少し、肝の線維化が改善した。また、脾摘術により血小板は著明に増加するが、血小板の産生するセロトニンや HGF などにより、肝切や硬変肝の実験モデルで、脾摘により肝再生が促進していた。

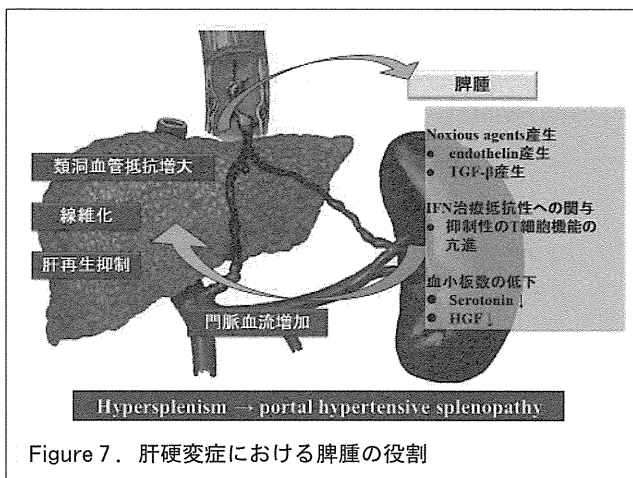


Figure 7. 肝硬変症における脾腫の役割

D. 考 察

本研究では、臨床成績および実験モデルを用いて肝硬変症における脾腫の意義について検討を行った。Banti や友田らが想定した splenic toxin や splenopathic toxicosis と類似した病態が、肝硬変症において確かに存在し、脾腫が肝硬変症における門脈血行動態に積極的に関与するだけでなく、肝線維化や肝再生、さらには C 型肝炎における免疫異常にも少なからず関与していることは、脾機能亢進症というよりは portal hypertensive splenopathy

と呼ぶのがふさわしい病態と考えられた。肝硬変症における脾摘術は、移植医療に限りのある本邦だからこそ行われてきた治療と考えられるが、portal hypertensive splenopathy の病態を再考し、肝硬変症や門脈圧亢進症における肝脾相関や脾臓制御の重要性を欧米の hepatologist にも発信していく必要があると思われる (Figure 7)。

E. 結 論

肝硬変症における脾腫は、脾機能亢進症というよりは portal hypertensive splenopathy とよぶべき病態であり、肝硬変症における脾臓制御の重要性を認識する必要があると考えられた。

F. 参考文献

1. Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Ann Surg* 2010; 251:76-83.
2. Yoshizumi T, Taketomi A, Soejima Y, et al. The beneficial role of simultaneous splenectomy in living donor liver transplantation in patients with small-for-size graft. *Transplant Int* 2008;21:833-842.
3. Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Technical standardization of laparoscopic splenectomy harmonized with hand-assisted laparoscopic surgery for patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16:749-57.
4. Aneqawa G, Kawanaka H, Uehara H, et al. Effect of laparoscopic splenectomy on portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 554-1558.
5. 友田正信. 脾性中毒症. 金原出版, 1954.
6. Kawanaka H, Kinjo N, Aneqawa G, et al. Abnormality of the hepatic vein

waveforms in cirrhotic patients with portal hypertension and its prognostic implications. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: e129-136.

7. Tsugawa K, Hashizume M, Migou S, Kishihara F, Kawanaka H, Tomikawa M, Tanoue K, Sugimachi K. Role of nitric oxide and endothelin-1 in a portal hypertensive rat model. Scand J Gastroenterol. 2000;35:1097-1105.
8. Anegawa G, Kawanaka H, Yoshida D, et al. Defective endothelial nitric oxide synthase signaling is mediated by rho-kinase activation in rats with secondary biliary cirrhosis. Hepatology 2008; 47: 966-977.
9. Akahoshi T, Hashizume M, Tanoue K, et al. Role of the spleen in liver fibrosis in rats may be mediated by transforming growth factor beta-1. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17 (1) :59-65.
10. Tomikawa M, Hashizume M, Highashi H, et al. The role of the spleen, platelets, and plasma hepatocyte growth factor activity on hepatic regeneration in rats. J Am Coll Surg. 1996;182 (1) :1216.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 金城 直、川中博文、赤星朋比古、長尾吉泰、家守雄大、橋本直隆、上原英雄、富川盛雅、山下洋市、内山秀昭、佐伯浩司、森田 勝、杉町圭史、三森功士、渡邊雅之、調 憲、池田哲夫、橋爪 誠、前原喜彦
慢性C型肝炎 / 肝硬変患者における脾摘後の門脈血行動態と肝機能改善に関する検討
臨牀と研究 2013;90: 1791 -1795.
- 2) 川中博文、枝川 愛、東 貴寛、永田茂行、橋本健吉、内山秀昭、是永大輔、竹中賢治
【エキスパートが教える内視鏡外科手術 - ポイントとなる解剖の理解】
肝・胆・膵・脾の鏡視下手術 腹腔鏡下脾臓摘

出術

消化器外科 2013; 36(5): 842-848.

- 3) Hashimoto N, Shimoda S, Kawanaka H, Tsuneyama K, Uehara H, Akahoshi T, Kinjo N, Taketomi A, Shirabe K, Akashi K, Lleo A, Ansari AA, Gershwin ME, Maehara Y.
Modulation of CD4 (+) T cell responses following splenectomy in hepatitis C virus-related liver cirrhosis.
Clin Exp Immunol 165:243-50, 2011.
- 4) Yoshida D, Nagao Y, Tomikawa M, Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Uehara H, Hashimoto N, Hashizume M, Maehara Y. Predictive factors for platelet count after laparoscopic splenectomy in cirrhotic patients.
Hepatol Int 6 (3) :657-661, 2012.
- 5) Akahoshi T, Tomikawa M, Kawanaka H, Furusyo N, Kinjo N, Tsutsumi N, Nagao Y, Hayashi J, Hashizume M, Maehara Y.
Laparoscopic splenectomy with IFN therapy in one hundred HCV-cirrhotic patients with hypersplenism and thrombocytopenia.
J Gastroenterol Hepatol 2012, 27 (2) : 286-290.
- 6) Kawanaka H.
Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: One step beyond obliteration of gastric varices.
J Gastroenterol Hepatol 27:3-4, 2012.
- 7) Uehara H, Akahoshi T, Kawanaka H, Hashimoto N, Nagao Y, Tomikawa M, Taketomi A, Shirabe K, Hashizume M, Maehara Y.
Endothelin-1 derived from spleen-activated Rho-kinase pathway in rats with secondary biliary cirrhosis.
Hepatol Res 2012; 42 (10) : 1039-1047.
- 8) Nagao Y, Akahoshi T, Kamori M, Uehara H, Hashimoto N, Kinjo N, Shirabe K,

- Taketomi A, Tomikawa M, Hashizume M, Maehara Y. Liver regeneration is promoted by increasing serotonin content in rat liver with secondary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*. 2011;41 (8) :784-794.
- 9) Kinjo N, Nagao Y, Akahoshi T, Kamori M, Hashimoto N, Uehara H, Kawanaka H, Tomikawa H, Shirabe K, Hashizume M, Maehara Y.
Hepatic vein waveform and splenomegaly predict improvement of prothrombin time after splenectomy in HCV-related cirrhotic patients.
Hepatol Res 2013; 43 (9) : 933-941.
- 10) Tsutsumi N, Kawanaka H, Yamaguchi S, Sakai M, Momosaki S, Endo K, Ikejiri K. Huge inflammatory pseudotumor of the spleen with postoperative portal vein thrombosis: report of a case.
Surg Today 2012; 42 (4) : 382-385.
- 11) Sumida K, Shimoda S, Iwasaka S, Hisamoto S, Kawanaka H, Akahoshi T, Ikegami T, Shirabe K, Shimono N, Maehara Y, Selmi C, Gershwin ME, Akashi K.
Characteristics of Splenic CD8 (+) T Cell Exhaustion in Patients with Hepatitis C.
Clin Exp Immunol 2013; 174 (1) :172-178.
- 12) Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Kawanaka H, Uchiyama H, Yamashita Y, Morita M, Oki E, Saeki H, Mimori K, Sugimachi K, Watanabe M, Shirabe K, Maehara Y.
The application of splenectomy to decompress portal pressure in left lobe living donor liver transplantation.
Fukuoka Igaku Zasshi. 2013;104:282-289.
- 13) Nagao Y, Akahoshi T, Uehara H, Hashimoto N, Kinjo N, Kawanaka H, Tomikawa M, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, Maehara Y.
Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration is feasible for prolonged portosystemic shunts after living donor liver transplantation.
Surg Today. 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]
- 14) 川中博文、江頭明典、伊藤心二、東 貴寛、枝川 愛、松原 裕、富野高広、江藤祥平、永田茂行、橋本健吉、内山秀昭、奥山稔朗、立石雅宏、是永大輔、竹中賢治
肝硬変症における脾摘術後の門脈血栓予防に対するアンチトロンビン製剤の有用性についての検討
日本門脈圧亢進症学会雑誌 2013;19:113-119.
- 15) 赤星朋比古、富川盛雅、川中博文、調 憲、前原喜彦、橋爪 誠
腹腔鏡下 Hassab 手術
日本腹部救急医学会雑誌 2013;33:61-66.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Budd-Chiari 症候群に合併する HCC (Hepatocellular Carcinoma) の治療

研究分担者 國吉 幸男（琉球大学大学院胸部心臓血管外科学講座教授）

研究要旨

BCS に合併する HCC に関する報告は多くない。その発症率は 20-30% 程度と報告されており、BCS に伴う肝内門脈圧亢進、肝組織の繊維化等が如何にその発癌機転に影響を及ぼすかはまだ不明であり、通常の肝炎ウイルス関連の HCC との差異についてもまだ解明されていないが、現時点では通常の HCC と同様に治療を行うのが原則であると考ええる。我々は現在まで（2013年7月）、63例の BCS 外科治療患者を経験した。うち、15例に HCC の合併を経験したのでこれらについて例示し報告する。

共同研究者

稲福 斉（琉球大学大学院胸部心臓血管外科学講座）

A. 研究目的

Budd-Chiari 症候群に合併した HCC の特徴および治療成績を報告する。

B. 研究方法

1979年11月～2013年7月までに、BCS に対する我々の直視下手術を行った63例中、HCC 合併症例は15例（23.8%）であった。

HCC 診断は、3例では BCS 手術術前精査時に、また残り12例が BCS 直視下術後遠隔期に診断された。15例の初診時年齢は 50.9+/-13.7 であり、男性 8 例、女性 7 例であった。また、全例肝炎ウイルス関連抗原は陰性であった。また、その肝組織は、肝線維症が 4 例、肝硬変症が 11 例であり、通常の HCC 症例と比較して、必ずしも肝硬変症に至ってからの発癌ではないことが、BCS における HCC の特徴であることが示された。BCS 術前精査時に HCC が診断された 3 例に対して、一期的に BCS 直

視下手術と HCC に対する肝部分切除を行った。一方、残り 12 例は BCS 術後遠隔期に HCC が発見され HCC に対する処置を行ったが、その期間間隔は 2.6～20.3 年、平均 6.8+/-5.9 年であった。15 症例の経過・治療内容を表に示す。

NO.	初回手術	BCS～HCC 発症まで(年)	再発	追跡期間(年)	転 帰
1	BCS 直視下修復術	4.3	(+)	7.9	HCC 関連死亡
2	BCS 直視下修復術	8.9		11.8	死亡(脳出血)
3	BCS 直視下修復術	6.1		20.7	死亡(原因不明)
4	BCS 直視下修復術	2.9		25.2	生存
5	BCS 直視下修復術、 部分肝切除術	0		14.3 以後不明	追跡不明
6	BCS 直視下修復術	5.0	(+)	10.4	HCC 関連死亡
7	BCS 直視下修復術	17.3	(+)	23.4	生存
8	BCS 直視下修復術	0		20.4	肝不全死
9	BCS 直視下修復術	20.3	(+)	17.8	肝不全死
10	BCS 直視下修復術、 部分肝切除術	0	(+)	15.6 以後不明	追跡不明
11	BCS 直視下修復術	3.6	(+)	10.7	HCC 関連死亡
12	BCS 直視下修復術、 部分肝切除術	0		1.4	肺炎死
13	BCS 直視下修復術	2.6	(+)	12.2	生存
14	BCS 直視下修復術	2.8		10.5	生存
15	BCS 直視下修復術	5.1		5.1	肝不全死