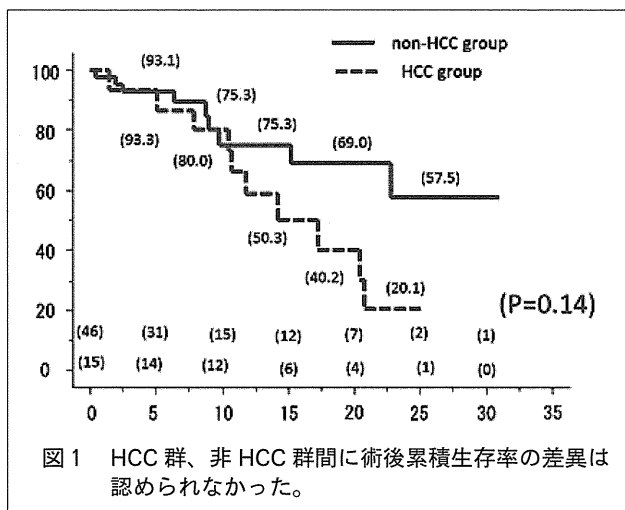


C. 研究結果

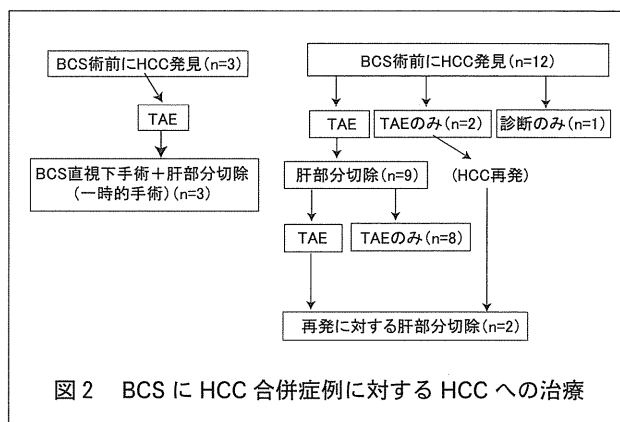
これら15例とも手術死亡なく、その術後経過期間は12.2～25.2年、平均13.8+/-6.7年であり、HCC処置（肝部分切除術ないしTACE（Transcatheter Arterial chemoembolization）処置）後の5、10、15、20、25年生率（%）はそれぞれ、93.1、75.3、75.3、69.0、57.5であった。15例中7例（46.7%）が肝内再発を高率に認め、BCS症候群におけるHCC発症の素地が考えられた。またその経過における死因は、直接HCC関連死亡3例であり本来の肝機能障害の終末状態の肝不全での死亡が3例であった。生存は4例であった。これら、HCC合併症例群と非HCC群との累積生存率曲線を比較すると、非HCC群が良好な生存率であるが、両群間に有意差は認められなかった（図1）。従って、HCCそのものがBCSの予後規定因子とする結論は示せていない。



D. 考 察

当教室におけるHCC合併BCS症例に対する治療方針をしめす。HCCに対しては、基本的に切除術を行うが、対象患者の肝機能を含めて（図2）のごとき治療を行ってきた。

当科におけるBCS手術治療患者に対するHCCの合併率は、23.8%であり他報告とほぼ同等であった。



当科ではHCCに対しては肝部分切除を原則としており3例については、BCSと一期的手術を行った。また、一方、当該患者の状況によりTACEのみとする症例も1例あった。HCC切除ないしTACE後で、他部位のHCC再発が多く認められた。また、HCC症例においては肝硬変症例のみでなく肝線維症例も3例認められ、これは、BCSがHCC発現について好素地であることが考えられた。

更に、BCSに対する直視下手術により、肝静脈圧の低下が得られBCS環境（すなわちHCC発症好素地）が改善されているにも拘わらずHCCが尚発症した。

E. 結 論

BCSのHCCは手術およびその後の定期的な経過観察により非HCC患者と比して差異のない生存率を得ることができると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 國吉幸男

Budd-Chiari 症候群に合併する肝癌の治療手術 2013 (1811-1817) 67巻

2) 國吉幸男

肝静脈閉塞症

今日の循環器疾患治療指針 2013 (807-808)

第3版

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

IPH 患者における DNA チップを用いた網羅的遺伝子解析 — ネットワーク解析による検討

研究分担者 塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科核医学教授）

研究要旨

IPH 患者および健常者の血液検体に対し、DNA チップを用いた網羅的遺伝子解析を行い、IPH 特異遺伝子群を検討した。ネットワーク解析にて IPH では全身的核酸代謝異常が最初にあり、これが免疫系細胞の分化異常や機能異常を誘導することが示唆された。また、アラキドン酸関連の合成・代謝異常、エンドセリンシグナル異常が見られたが、これらは血球の外部環境の変動に血球が対応した補償的反応である可能性が考えられた。

共同研究者

小谷 晃平（大阪市立大学大学院医学研究科核医学）
河邊 讓治（大阪市立大学大学院医学研究科核医学）
森川 浩安（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵内科）
田守 昭博（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵内科）
長尾 吉泰（九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科）
赤星朋比古（九州大学大学院医学研究院先端医療医学）
橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院先端医療医学）

B. 研究方法

IPH 症例の血液 4 検体と健常者血液 4 検体を用いた。検体をニッポンジーン社のマニュアルに従って total RNA を調製した。分光光度計（SmartSpec 3000, BioRad 社）を用いて RNA 濃度を測定し、Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technology 社) により RNA クオリティチェックを行った。この RNA を用い標準的 1 サイクル法により cDNA を合成し、ビオチン化 cRNA を合成した。これを Gene Chip Array (Human Gene ST 1.0 Array) へハイブリダイゼーションし、Gene Chip 3000 Scanner により Array のスキャンを行い、画像データを所得した。Gene Chip システムに標準装備されているデータ解析システム“GCOS”を用いて、取得した各サンプルの Array 画像データを数値抽出可能な形式のファイルへ変換した。取得した Gene Chip 数値データから、特定の生物学的現象に関連する遺伝子発現情報を抽出するために”Gene Ontology Database” (GO) を用いた。

IPH 症例の血液 4 検体と健常者血液 4 検体について RNA のサンプルチェックのため各検体の RNA 量を測定し、Bioanalyzer にて RIN (RNA

A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症 (IPH) に特異的に発現する遺伝子の一つとして、Connective tissue growth factor (CTGF) が確認され、IPH 患者では血中 CTGF 濃度が高く mRNA レベルでの発現を IPH 肝組織中に認めた (1)。しかし組み換えアデノウイルスにより CTGF を一過性に高発現させたラットにおいて、線維化関連遺伝子の発現を認めたが、肝組織に変化は認めなかった (2)。今回、IPH に関連する新たな遺伝子群を検索するため、IPH 患者の血液検体において網羅的遺伝子解析を行った。

Integrity Number) を算出した。IPH の RIN は7.6、6.5、6.4、2.3であり、健常者の RIN は7.5、7.3、7.2、3.8であった。RIN6.0以上を示す IPH3検体および健常者3検体を解析に使用した。

網羅的遺伝子解析のため、ネットワーク解析 (Ingenuity Systems 社の i-report システム) を行うこととした。変動遺伝子を t 検定、Fold Change で絞り込みを実施し、Ingenuity ontology と Canonical pathway による生物学的解釈を行った。Pathway 分類、Biological Process 分類、Disease 分類それぞれについて、変動遺伝子の関与率ランキングに従って配列し、p 値の低い順にリストアップし、ランキング上位の順から抽出した。さらに i-report による Canonical pathway に加え、IPATM を用いた original pathway も参照し、関連する遺伝子、ネットワークを探索した。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪市立大学倫理委員会および九州大学倫理委員会の承認を受け、同意を得た検体を使用した。

C. 研究結果

図1、図2、図3にそれぞれ Pathway 分類、Biological Process 分類、Disease 分類の結果を示した。

1. Pathway 分類の No.1 にて ADA の発現が低下していた。
2. Pathway 分類の No.21 にて Purine Metabolism の異常が見られた。
3. Pathway 分類の No.8、No.15 と Biological Process 分類の “synthesis of leukotriene B4”, “synthesis of leukotriene”, “metabolism of eicosanoid” にて、アラキドン酸 (AA) / プロスタグランジン (PG) / ロイコトリエン (LT) 関連の合成・代謝系の異常が見られた。LTB4 を代謝する CYP4F3 および GPX3 の発現

Pathway No.	Pathways	DEGs	pValue	Genes
1	Primary Immunodeficiency Signaling	4	0.00012008	ADA, CD79A, IGHD, IGLL1/IGLL5
2	Altered T Cell and B Cell Signaling in Rheumatoid Arthritis	4	0.0007729	CD28, SLAMF1, TGFB1 (includes EG:21803), CD79A
3	T Helper Cell Differentiation	3	0.00444005	CD28, TGFB1 (includes EG:21803), TNFRSF11B
4	Cyclins and Cell Cycle Regulation	3	0.00625175	TGFB1 (includes EG:21803), CDK7, E2F5
5	B Cell Development	2	0.010285	CD79A, IGHD
6	Leukocyte Extravasation Signaling	4	0.01318398	CXCR4, CD44 (includes EG:100330801), MLLT4, MMP12
7	Atherosclerosis Signaling	3	0.01914609	TGFB1 (includes EG:21803), CXCR4, PLA2G10
8	Arachidonic Acid Metabolism	3	0.02179845	GPX3, PLA2G10, CYP4F3
9	Colorectal Cancer Metastasis Signaling	4	0.02754734	RHOQ, TGFB1 (includes EG:21803), PTGER2, MMP12
10	Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling	3	0.02820145	TGFB1 (includes EG:21803), NFIA, GSTA5
11	Hepatic Fibrosis / Hepatic Stellate Cell Activation	3	0.02980636	TGFB1 (includes EG:21803), EDNRA, TNFRSF11B
12	Glioma Invasiveness Signaling	2	0.03064626	RHOQ, CD44 (includes EG:100330801)
13	Glutathione Metabolism	2	0.0316438	GPX3, GSTA5
14	Cell Cycle: G1/S Checkpoint Regulation	2	0.03367696	TGFB1 (includes EG:21803), E2F5
15	Eicosanoid Signaling	2	0.03367696	PLA2G10, PTGER2
16	Induction of Apoptosis by HIV1	2	0.03367696	CXCR4, TNFRSF11B
17	Hypoxia Signaling in the Cardiovascular System	2	0.03789166	UBE2D2, HIF1AN
18	Tight Junction Signaling	3	0.03854061	TGFB1 (includes EG:21803), MLLT4, TNFRSF11B
19	Germ Cell-Sertoli Cell Junction Signaling	3	0.03916458	RHOQ, TGFB1 (includes EG:21803), MLLT4
20	Mitotic Roles of Polo-Like Kinase	2	0.04007099	TGFB1 (includes EG:21803), PTTG1
21	Purine Metabolism	4	0.04323561	ENTPD4, ABCC1, ADA, SEPT1
22	Endothelin-1 Signaling	3	0.04636664	PLA2G10, EDNRA, PTGER2

図1. Pathway 分類

Biological Process	DEGs	pValue	Genes
synthesis of leukotriene B4	4	6.76164E-06	TGFB1 (includes EG:21803), ABCC1, ADA, PTGER2
synthesis of leukotriene quantity of pro-B lymphocytes	5	8.36612E-06	TGFB1 (includes EG:21803), PLA2G10, ABCC1, ADA, PTGER2
T cell migration	5	9.10676E-06	CD28, CXCR4, CD79A, IGLL1/IGLL5, TNFRSF11B
arrest in cell cycle progression of keratinocyte cancer cell lines	8	1.0515E-05	CD28, TGFB1 (includes EG:21803), CXCR4, GNL1, RASGRP1, PLA2G10, ABCC1, CD44 (includes EG:100330801)
function of leukocytes	12	2.82837E-05	TGFB1 (includes EG:21803), MELK
transcytosis of HIV-1	2	6.80667E-05	CD28, SLAMF1, TGFB1 (includes EG:21803), CXCR4, RASGRP1, PLA2G10, ABCC1, ADA, CD44 (includes EG:100330801), PTGER2, MMP12, LAX1
cell movement of hairy leukemia cells	2	6.80667E-05	CXCR4, CD79A
invasion of keratinocyte cancer cell lines	2	6.80667E-05	TGFB1 (includes EG:21803), CD44 (includes EG:100330801)
signaling of T lymphocytes	3	8.23941E-05	TGFB1 (includes EG:21803), PTGER2
metabolism of eicosanoid	7	0.000109678	CD28, SLAMF1, CD44 (includes EG:100330801)
reorganization of membrane rafts	2	0.000135709	TGFB1 (includes EG:21803), PLA2G10, ABCC1, ADA, CYP4F3, EDNRA, PTGER2

図2. Biological Process 分類

4. Pathway 分類の No.22 と Disease 分類の “vascular disease” にてエンドセリン (ET) シグナルの異常が見られた。ET 受容体 (EDNRA) の発現が低下しており、NPR3 の発現が亢進していた。

© 2000-2012 Ingenuity Systems, Inc. All rights reserved.			
IPH			
Disease	DEGs	pValue	Genes
immunodeficiency	6	1.805E-06	CD28, CXCR4, RASGRP1, ADA, CD79A, IGLL1/IGLL5
leprosy	5	5.117E-05	CD28, SLAMF1, TGFB1 (includes EG:21803), CD79A,
transcytosis of HIV-1	2	6.807E-05	CXCR4, CD79A
genital tumor	15	0.0001014	CXCR4, CDK7, FOLH1, STAP1, MKI67, GPX3, ABCA8, TGFB1 (includes EG:21803), ABCC1, SERPINA5, CD44
agammaglobulinemia	2	0.0001357	CD79A, IGLL1/IGLL5
metastasis of tumor	5	0.0001617	CD28, TGFB1 (includes EG:21803), CXCR4, CD44
digestive organ tumor	20	0.0001775	ERAP2, HIST1H4A (includes others), CXCR4, CDK7, PTTG1, FOLH1, TP52L1, MELK, MKI67, IGLL1/IGLL5, GPX3, TGFB1 (includes EG:21803), OIT3, ABCC1, C7,
colorectal cancer	14	0.0002112	ERAP2, HIST1H4A (includes others), CXCR4, PTTG1, CDK7, FOLH1, TP52L1, MELK, MKI67, GPX3, TGFB1 (includes EG:21803), CD44 (includes EG:100330801),
tuberculoid leprosy	3	0.0002554	CD28, SLAMF1, CD79A
metastasis	10	0.0004321	CD28, ERAP2, TGFB1 (includes EG:21803), CXCR4, PTTG1, CD44 (includes EG:100330801), MLLT4, PTGER2,
granulocyte colony stimulating factor-induced psoriasisiform dermatitis	2	0.0004706	TGFB1 (includes EG:21803), MKI67
rectum cancer	3	0.0005718	GPX3, CD44 (includes EG:100330801), MKI67
vascular disease	11	0.0007545	NPR3 (includes EG:18162), SERPINA5, MARC1, TGFB1 (includes EG:21803), EDNRA, PTGER2, CD44 (includes CD28, SLAMF1, TGFB1 (includes EG:21803), SERPINA5, CD44 (includes EG:100330801), MMP12, CD79A,
infection by bacteria	8	0.0009037	CD28, SLAMF1, TGFB1 (includes EG:21803), CXCR4, PLA2G10
replication of HIV-1	4	0.001212	NPR3 (includes EG:18162), CXCR4, EDNRA
pulmonary hypertension	3	0.0013056	GPX3, TGFB1 (includes EG:21803), CXCR4, FOLH1, CD44 (includes EG:100330801), EDNRA, STAP1, MKI67,
prostatic tumor	9	0.0016157	ABCA8, P2RY14, PTTG1, C7, EDNRA, PEG3
uterine serous papillary fibrosis of lung	6	0.0018025	TGFB1 (includes EG:21803), PLA2G10, ADA, EDNRA,
ERAP2, HIST2H2BE (includes others), PTTG1, FOLH1, TP52L1, MLLT4, MELK, MKI67, CD79A, IGLL1/IGLL5, GPX3, CD28, SARNP, TGFB1 (includes EG:21803), ABCC1, C7, E2F5, ADA, MMP12, TNFRSF11B, PEG3, HIST1H4A (includes others), CXCR4, CDK7, STAP1,	5	0.0018141	
cancer	33	0.0019475	

図3. Disease 分類

5. 全体的に俯瞰すると CD44、TGF-β、MMP12 の発現が低下していた。

D. 考 察

我々は以前より特発性門脈圧亢進症 (IPH) に特異的に発現する遺伝子の一つとして、Connective tissue growth factor (CTGF) に注目し、IPH 患者の中に CTGF が異常高値を示す群が存在することを認め、mRNA レベルでの発現を IPH 肝組織中に確認した (1)。さらに動物モデル作成のため、組み換えアデノウイルスにより CTGF を一過性に高発現させたラットにおいて線維化関連遺伝子の発現を認めたが、肝組織に変化は認めなかった (2)。そのため IPH に特異的に発現する新たな遺伝子群を検索する目的で、DNA チップを用いた網羅的遺伝子解析をネットワーク解析にて行った。

Pathway 分類にて ADA の発現低下が見られた。有害アデノシン代謝産物が蓄積することで重大な免疫不全を引き起こすことが知られているが、免疫系異常を誘導するばかりでなく肝の分化や機能にも影響を及ぼす。IPH の中心に ADA 活性の低下があって、自己免疫による障害と肝における直接の障害

が複合的表現形となっている可能性がある。また核酸代謝の異常が認められた。

アラキドン酸カスケードにおいて、CYP4F3 および GPX3 の発現亢進、PTGER2 の発現低下が見られた。これは、別の原因で生じた白血球の機能低下や血圧の上昇を補うために補償的反応として LTB4 や PGE2 の生産が増加しているものと推察された。さらにエンドセリンシグナルにおいて、EDNRA の発現低下、NPR3 の発現亢進が見られた。エンドセリン受容体の発現低下は血管収縮の方向に向かい、NPR3 の発現亢進は血管拡張の方向に向かう。これらのことから、血管収縮に対する補償的反応として NPR3 発現が増加し、血管を拡張させようとしている可能性が考えられた。

CD44 の発現低下は免疫系の分化や反応を抑制する。TGF-β は血球系に対しては増殖抑制方向に働くが、血球分化を支持する間葉系細胞の増殖、活性化を行う。よって、全体的に俯瞰すると血球分化の環境が損なわれている可能性が考えられた。

以上より、IPH では全身的核酸代謝異常が最初にあり、これが免疫系細胞の分化異常や機能異常を誘導すること、またアラキドン酸関連の合成・代謝異常、エンドセリンシグナル異常は、血清中のファクターの増減など血球の外部環境の変動に血球が対応した補償的反応であることが推察された。

E. 結 論

IPH 患者および健常者の血液検体に対し、DNA チップを用いた網羅的遺伝子解析をネットワーク解析にて行った。IPH では全身的核酸代謝異常が最初にあり、これが免疫系細胞の分化異常や機能異常を誘導することが推察され、アラキドン酸関連の合成・代謝異常、エンドセリンシグナル異常は、血清中のファクターの増減など血球の外部環境の変動に血球が対応した補償的反応である可能性が考えられた。

F. 文 献

- 1) Morikawa H, Tamori A, Nishiguchi S, Enomoto M, Habu D, Kawada N, Shiomi S. Expression of connective tissue growth factor in the human liver with idiopathic portal hyper-tension. *Mol Med* 2007 ; 13:240-245.
- 2) 塩見 進、森川浩安、西口修平、他：特発性門脈圧亢進症の遺伝子に関する研究．厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成15年度研究報告書2004:5-8.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Enomoto M, Nishiguchi S, Tamori A, Kobayashi S, Sakaguchi H, Shiomi S, Kim SR, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Kawada N.
Entecavir and interferon- α sequential therapy in Japanese patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B
J Gastroenterol. 2013;48:397-404.
- 2) Okamura H, Hayashi Y, Nakamae H, Shiomi S, Nishimoto M, Koh H, Nakane T, Hino M.
Use of per rectal portal scintigraphy to detect portal hypertension in sinusoidal obstructive syndrome following unrelated cord blood transplantation.
ActaHaematol. 2013;13:83-86
- 3) Kawabe J, Higashiyama S, Kotani K, Yoshida A, Tsushima H, Yamanaga T, Tsuruta D, Shiomi S.
Subcutaneous extravasation of Sr-89: Usefulness of bremsstrahlung imaging in confirming Sr-89 extravasation and in the decision making for the choice of treatment

strategies for local radiation injuries caused by Sr-89 extravasation.

Asia Oceania J Nucl Med Biol. 2013;1:56-59.

- 4) Kotani K, Kawabe J, Kawamura E, Kawano N, Emoto M, Yoshida A, Higashiyama S, Morioka T, Inaba M, Shiomi S.

Clinical assessment of delayed gastric emptying and diabetic complications using gastric emptying scintigraphy: Involvement of vascular disorder.

ClinPhysiolFunct Imaging. 2013 Aug 18. [Epub ahead of print]

- 5) Sasaki Y, Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Enomoto M, Habu D, Iwai S, Uchida-kobayashi S, Fujii H, Shiomi S, Kawada N, Hirota Y.

Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C virus infection: A hospital-based cohort study.

PLOS ONE. 2013 Dec 11;8(12):e83382.

- 6) 塩見 進

核医学検査

日本肝臓学会編．肝臓専門医テキスト．東京：南江堂．2013． pp146-149.

- 7) 塩見 進

治療前に PET 検査を行ったほうがよい肝臓は何でしょう

池田健次編．肝臓診療 Q & A．東京：中外医学社．2013． pp80-83.

- 8) 河邊讓治、東山滋明、塩見 進

骨転移における核医学 診断と治療

Clin Calcium. 2013;23:385-390.

- 9) 富永和作、津本親子、安宅鈴香、渡辺俊雄、藤原靖弘、塩見 進、渡辺恭良、荒川哲男

FDの病態生理学 serotonin transporter とディスプレイ

Modern Physician. 2013;33:890-893.

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

門脈血行異常症における血栓性素因解析

研究分担者 小嶋 哲人（名古屋大学大学院医学系研究科教授）

研究要旨

門脈血行異常症の基礎疾患として、バッドキアリ症候群（BCS）や肝外門脈血栓症（EHO）では先天性血栓性素因の関与が指摘されており、我々も本研究班においてアンチトロンビン（AT）、プロテインC（PC）、プロテインS（PS）での遺伝子異常を報告してきた。一方、欧米人においてBCS症例の約半数に検出される真性多血症の原因である *JAK2* V617F 変異を検索した結果、本研究班の検体保存センターに収集された日本人BCS症例24症例では、わずかに1症例に *JAK2* V617F 変異を認められたのみであった。また、これらBCS症例24症例中のAT、PC、PS遺伝子解析では、わずか1例のみにPC遺伝子異常が認められただけで、やはり欧米人と日本人ではBCSの発生機転が大きく異なることが明らかとなった。

A. 研究目的

バッドキアリ症候群（BCS）や肝外門脈血栓症（EHO）などの門脈血行異常症の発症要因には、プロテインC（PC）、プロテインS（PS）、アンチトロンビン（AT）の各欠損症である先天性血栓性素因が知られている。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これら先天性血栓性素因の関与することを報告してきた。また、バッドキアリ症候群（BCS）の原因には、上述の先天性血栓性素因のほか、後天性疾患として骨髄増殖性疾患、とくに真性多血症に伴うものが多く報告されている。最近、この真性多血症の原因遺伝子変異として Janus kinase 2（*JAK2*） tyrosine kinase 遺伝子の *JAK2* V617F 変異が報告され注目を集め、欧米人BCS症例では約半数に *JAK2* V617F 変異を認めると報告されている。

今回、我々は本研究班の検体保存センターに収集されたBCS症例24検体について、AT、PC、PS遺伝子変異ならびに *JAK2* V617F 変異の同定を試みたので報告する。

B. 研究方法

各施設倫理委員会承認のもと、本研究班の検体保存センターに収集されたBCS症例24例において、各ゲノムDNAのAT遺伝子（*SERPINC1*）、PC遺伝子（*PROC*）、PS遺伝子（*PROS1*）の特異的なプライマーを用い、イントロンならびにその境界領域を含めて各エクソンのPCR増幅を行った。PCR増幅後、そのPCR産物をQIAEX IIキットを用いてゲル生成し、これをDirect Sequence法にてそれぞれ *SERPINC1*、*PROC*、*PROS1* の塩基配列を解析した。また、*JAK2* V617F 変異を検出すべくプライマーを設定し allele specific PCRを行った。Baxterらの報告を参考に、1849 G > T（V617F）変異を挟むプライマーを設定し allele specific PCRを行った。なお、陽性コントロールとして *JAK2* 遺伝子の1849G > T（V617F）変異をホモ接合体にもつ細胞株・HEL cell 由来DNAを用いた。

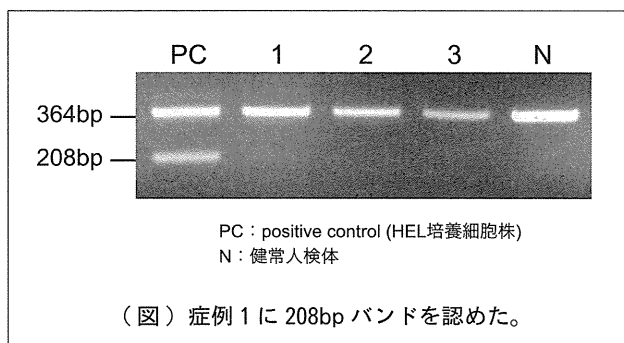
（倫理面への配慮）

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年度文部科学省・厚生労働省・

経済産業省告示第1号)を遵守するとともに、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て解析した。

C. 研究結果

本研究班の検体保存センターに収集された日本人症例BCS 24例において、*SERPINC1*ならびに*PROS1*には数種のSNPを認めるのみで、門脈血行異常症の基礎疾患となるような明らかな遺伝子変異は検出されなかった。一方、BCS症例24検体中1検体に原因と思われるPROC遺伝子変異(c.1268delG, p.Gly423ValfsX82: protein C Nagoya)を認めた。また、*JAK2* V617F変異解析では陽性コントロールのHEL cell由来DNA検体では、変異アレル由来PCR産物の明瞭な208bpバンドが認められたが、BCS症例24検体中わずか1症例のDNA検体において、変異を示す208bpのPCR産物がわずかに認められたが、残り23症例では明瞭な208bp PCR産物は検出されなかった(図)。



D. 考 察

門脈血行異常症の発症要因には、AT、PC、PS欠損症などの先天性血栓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先天性血栓性素因の関与について報告をしてきた。欧米人症例では、BCSの発症リスクが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%の患者に特定することができるとされる。後天的リスクの中で骨髄増殖性疾

患はBCSの最も一般的な原因とされ、その遺伝子異常として最近報告された*JAK2*遺伝子1849 G > T (V617F)変異が約半数に同定されると報告されている。今回、本研究班の検体保存センターに収集された日本人症例BCS24例を解析した結果、PC遺伝子異常(protein C Nagoya)ならびに*JAK2* V617F変異をそれぞれ1症例ずつに検出したが、欧米人BCS症例に比べて極端に頻度が少ないことが示された。

E. 結 論

本研究班・全国検体保存センター収集された日本人BCS症例24例において、PC遺伝子変異(protein C Nagoya)ならびに*JAK2* V617F変異をそれぞれ1症例ずつに検出したのみで、日本人のBCS症例での発症リスク要因が欧米人BCS症例と大きく異なることが判明した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murata M, Takagi A, Suzuki A, Okuyama E, Takagi Y, Ando Y, Kato I, Nakamura Y, Murate T, Matsushita T, Saito H, Kojima T: Development of a new laboratory test to evaluate antithrombin resistance in plasma. *Thromb Res.* In press.
- 2) 小嶋哲人: 血栓症・血栓性素因の臨床検査 日本内科学会雑誌 102(12), 3147-3153, 2013.
- 3) 村田萌、小嶋哲人: アンチトロンビンレジスタンス *International Review of Thrombosis* 8(4), 30-33, 2013.
- 4) Djordjevic V, Kovac M, Miljic P, Murata M, Takagi A, Pruner I, Francuski D, Kojima T, Radojkovic D.: A novel

- prothrombin mutation in two families with prominent thrombophilia- the first cases of antithrombin resistance in a Caucasian population. *J Thromb Haemost.* 2013 Oct;11 (10) :1936-9.
- 5) 小嶋哲人：凝固障害、線溶障害 改訂第8版 内科学書 Vol. 6 血液・造血器疾患、神経疾患 小川聡編 中山書店 東京 pp187-192, 2013.1
 - 6) 高木 明、小嶋哲人：凝固因子 臨床に直結する血栓止血学 朝倉英策編 中外医学社 東京 pp67-69, 2013.
 - 7) Suzuki N, Kunishima S, Ikejiri M, Maruyama S, Sone M, Takagi A, Ikawa M, Okabe M, Kojima T, Saito H, Naoe T, Matsushita T. Establishment of Mouse Model of MYH9 Disorders: Heterozygous R702C Mutation Provokes Macrothrombocytopenia with Leukocyte Inclusion Bodies, Renal Glomerulosclerosis and Hearing Disability. *PLoS One.* 2013 Aug 20;8 (8) :e71187.
 - 8) 竹下享典、小嶋哲人：動脈硬化、血栓性疾患の発症と予防における抗凝固薬の役割 動脈硬化予防 12 (2), 85-93, 2013.
 - 9) Okuyama E, Suzuki A, Murata M, Ando Y, Kato I, Takagi Y, Takagi A, Murate T, Saito H, Kojima T: Molecular mechanisms of syndecan-4 upregulation by TNF- α in the endothelium-like EAhy926 cells. *J Biochem.* 2013 Jul;154 (1) :41-50.
 - 10) Fukuda T, Kamisato C, Honda Y, Matsushita T, Kojima T, Furugohri T, Morishima Y, Shibano T.: Impact of antithrombin deficiency on efficacy of edoxaban and antithrombin-dependent anticoagulants, fondaparinux, enoxaparin, and heparin. *Thromb Res.* 2013 Jun;131 (6) :540-6.
 - 11) 高木夕希、小嶋哲人：活性化プロテインC (APC) レジスタンス 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.23 血液症候群 (第2版) (III) —その他の血液疾患を含めて—日本臨牀社 大阪 pp27-30, 2013.
 - 12) 鈴木敦夫、小嶋哲人：新規抗凝固薬の薬力学的特徴 呼吸と循環61 (5) . 402-409, 2013.
 - 13) 小嶋哲人：新しい経口抗凝固薬 検査と技術 41 (5) . 430-434, 2013.
- ## 2. 学会発表
- 1) Ando Y, Suzuki A, Murata M, Takagi Y, Kato I, Nakamura Y, Takagi A, Murate T, Kojima T: Pleiotropic effect of anti-HCV agent, ribavirin; upregulation of clotting factor mRNA expressions in HepG2 cells. 第36回日本分子生物学会年会、神戸、平成25年12月
 - 2) Takagi Y, Takagi A, Okuyama E, Murata M, Ando Y, Kato I, Nakamura Y, Murate T, Saito H, Kojima T: Evaluation of antithrombin resistance in the prothrombin mutants at R596. 第75回日本血液学会学術集会、札幌、平成25年10月11-13日
 - 3) Kojima T: Genetic risk factors for thrombophilia in Japanese. 2013 Annual Meeting of Korean Society on Thrombosis and Haemostasis, Seoul, Korea 平成25年9月6日
 - 4) Ando Y, Suzuki A, Murata M, Takagi Y, Kato I, Nakamura Y, Takagi A, Murate T, Kojima T: Ribavirin effects on expression of coagulation factors in HepG2 cells. XXIV ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
 - 5) Kato I, Ando Y, Takagi Y, Suzuki A, Okuyama E, Murata M, Takagi A, Nakashima T, Matsushita T, Saito T, Kojima T: Molecular analysis of SERPINC1 abnormalities in 19 Japanese patients with hereditary antithrombin deficiency. XXIV

- ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
- 6) Takagi Y, Takagi A, Murata M, Suzuki A, Ando Y, Kato I, Matsushita T, Saito T, Kojima T: Effects of prothrombin Yukuhashi mutation on thrombomodulin-protein C system. XXIV ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
- 7) Murata M, Takagi A, Suzuki A, Takagi Y, Kato I, Ando Y, Murate T, Matsushita T, Saito T, Kojima T: A clinical laboratory test detecting antithrombin resistance of the new thrombophilia. XXIV ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
- 8) Kojima T: Abstract Symposium 11: New genetic determinants of venous thrombosis; A novel mechanism of hereditary thrombosis by antithrombin resistance. XXIV ISTH, Amsterdam 平成25年6月29日-7月4日
- 9) 高木夕希、高木 明、鈴木敦夫、奥山恵理子、村田 萌、加藤衣央、安藤裕実、中村友紀、松下 正、齋藤英彦、小嶋哲人：プロトロンビン Yukuhashi 由来変異型トロンビンのトロンボモジュリン・プロテインC系に及ぼす影響 第14回日本検査血液検査血液学会学術集会、東京、平成25年7月27-28日
- 10) 村田 萌、高木 明、中村友紀、加藤衣央、安藤裕実、高木夕希、村手 隆、松下 正、小嶋哲人：アンチトロンビン抵抗性解析法の改良と評価 第14回日本検査血液検査血液学会学術集会、東京、平成25年7月27-28日
- 11) 加藤衣央、安藤裕実、高木夕希、中村友紀、村田 萌、高木 明、村手 隆、鈴木伸明、本磨由子、松下 正、齋藤英彦、中島忠亮、小嶋哲人：アンチトロンビン欠損症症例に見られた大規模なアンチトロンビン遺伝子全欠失 第35回日本血栓止血学会学術集会、山形、平成25年5月30日-6月1日
- 12) 小嶋哲人：新規血栓性素因：アンチトロンビン・レジスタンス・会長要望シンポジウム 第35回日本血栓止血学会学術集会、山形、平成25年5月30日-6月1日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

出願番号：特願2013-182541

出願日：2013.9.3

発明の名称：血栓症のリスク検査法

発明者：高木明、小嶋哲人、高木夕希、村田萌

特許出願人：【識別番号】504139662【氏名又は名称】

国立大学法人名古屋大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

検体保存センターの登録の現状について

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

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：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てきた。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25年12月現在までにヒトゲノム倫理審査委員会の承認を得ている施設は11施設と増加した。登録状況は現在73症例（内 IPH:10例、EHO:2例、BCS:27例）であった。

考察：各施設での倫理審査委員会の承認施設が増えることにより、昨年より症例は大きく増加した。また、BCS における発癌に関する研究、BCS の発症にかかわる凝固因子遺伝子の解析、IPH における網羅的な遺伝子解析等にも検体保存センターは活用され、病態解析が進んだ。

結語：今後も登録症例の増加が見込まれ、病態解析に本センターのシステムは寄与するものと考えられる。

共同研究者

赤星朋比古（九州大学大学院医学研究院先端医療医学）

富川 盛雅（九州大学病院先端医工学診療部）

B. 研究方法

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。

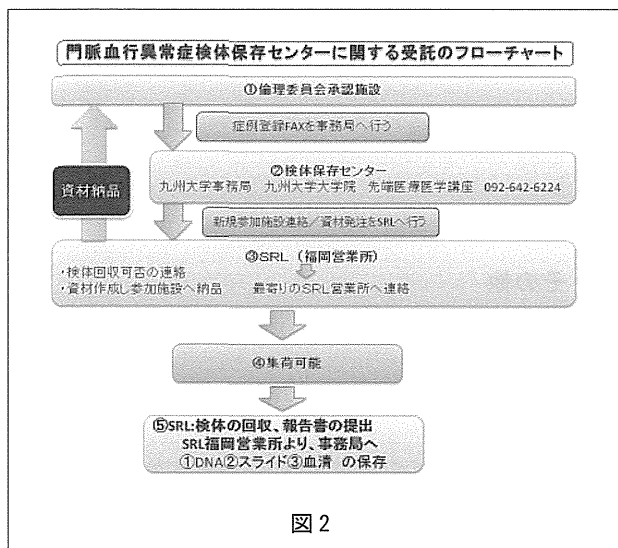
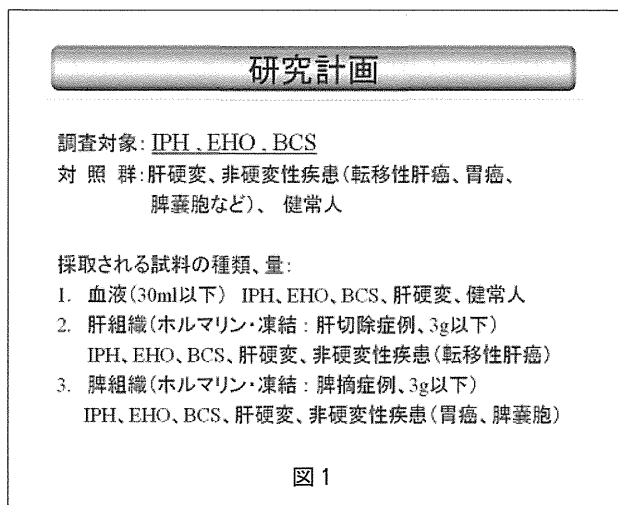
これにより検体提供施設は分担研究者施設のみに限定した。また門脈血行異常症の検体だけでなく、健常人、肝硬変、非肝硬変肝疾患患者の対照群についても検体保存することとした。検体は臨床データ（個人調査表）と匿名連結可能なようにし、各研究者が共有できるものとした。

A. 研究目的

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ついて検討した。

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）

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。

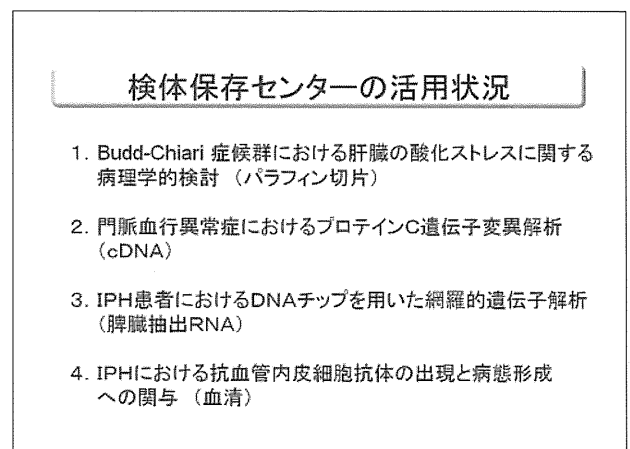
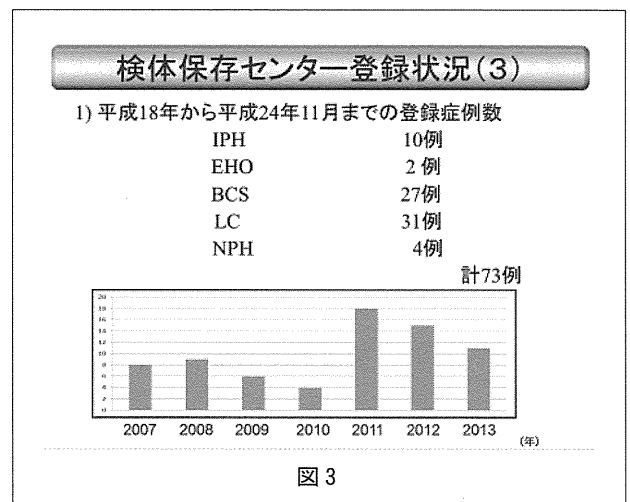


C. 研究結果

平成25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、長崎
大学大、大阪市立大学、大分大学、琉球大学、昭和
大学、久留米大学医学部、東京医科大学、名古屋大学、
山口大学の11施設である。現在の登録状況は73症
例で、IPHが10例、EHOが2例、BCSが27
例であった。本年度は特に、長崎大学からの症例登
録の協力により、門脈血行異常症と比較するための
肝硬変症例が31例となった。（図3）

現在、登録症例においては、久留米大学と琉球大
学の共同研究によるBCSにおける酸化ストレスの
研究、大阪市立大学による

九州大学におけるIPH症例の遺伝子の網羅的解
析というように、当研究班ならではの大学の垣根の
ない共同研究の実施が実現してきている。



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、症例登録が増加しない状況であった。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りと考える。

E. 結 論

本年度までに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は確立されたものと考えられる。

今後も、研究分担者が考える病態解明の解析研究が円滑にすすむように、検体の保存と円滑な供給の体制を維持していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsutsumi N, Tomikawa M, Uemura M, Akahoshi T, Nagao Y, Konishi K, Ieiri S, Hong J, Maehara Y, Hashizume M: Image-guided laparoscopic surgery in an open MRI operating theater.

SurgEndosc. Jun;27(6): 2178-2184, 2013

2) Nakamura S, Matsumoto T, Sugimori H,

Esaki M, Kitazono T, Hashizume M: Emergency endoscopy for acute gastrointestinal bleeding: Prognostic value of endoscopic hemostasis and the AIMS65 score in Japanese patients.

Digestive Endoscopy. online, 2013

3) 橋爪 誠:

基礎知識編 第Ⅲ章 病態生理

13 門脈圧亢進症の病態.

肝臓専門医テキスト・日本肝臓学会編南江堂 68-72, 2013

(分担執筆)

4) 赤星朋比古、橋爪 誠:

IV脾臓 5 門脈圧亢進症に対するシャント手術

「手術」5月臨時増刊号 Vol.67 No.6 2013

最新 肝胆膵脾手術アトラス; 1032-1039 (分担)

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（新患例・手術例・死亡例）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年度より開始している。

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35人（IPH：15人、EHO：5人、BCS：15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：20%、BCS：53%、診断時の平均年齢はIPH：47.2歳、EHO：42.8歳、BCS：44.7歳であった。経過中、IPHの6人（40%）、EHOの1人（20%）、BCSの9人（60%）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6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。例数の蓄積に伴い、より精度の高い結果が得られており、継続的に実施することで門脈血行異常症の貴重なデータベースになることが期待できる。

登録症例の代表性について、2005年に実施した全国疫学調査との比較を行ったところ、一般的な検査所見については、定点モニタリング症例と全国疫学調査症例で同様の結果を示していた。しかし、定点モニタリング症例は診断時年齢が若い、画像検査での異常所見が多い傾向を認め、大規模医療機関における専門医の存在に影響を受けた可能性が考えられた。

共同研究者

大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

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（BCS）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（IPH）や肝外門脈閉塞症（EHO）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。

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(平成24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、個人情報の漏洩、盗難、紛失が起こ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、平成25年12月末日時点までに登録された新患例は合計45人(IPH:19人、EHO:8人、BCS:18人)である。このうち、平成21年以降に診断された患者35人(IPH:15人、EHO:5人、BCS:15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1例のみであり、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:20%、BCS:53%であった。発病時年齢が得られた者はIPHの7人(47%)、EHOの3人(60%)、BCSの9人(60%)であり、発病時の平均年齢はIPH:44.7歳、EHO:46.3歳、BCS:32.2歳であった。診断時の平均年齢は、IPH:47.2歳、EHO:42.8歳、BCS:44.7歳であり、発病から診断までに、IPHで平均4.5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。飲酒歴を有する者が、BCS で多かった (62%)。手術歴を EHO の 60% に認めた。既往歴では、IPH の 13% に血液疾患を認め、EHO では悪性腫瘍を 2 人、肺炎、血液疾患をそれぞれ 1 人、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 80% 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、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 の 80%、BCS の全例に認め、EHO ではその全例が 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。3 疾患とも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 20% に認め、脾腫を IPH の全例、EHO、BCS では 6～8 割に認めた。肝外門脈血栓は EHO で多く (60%)、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。

表 1 門脈血行異常症患者の基本特性

項目	全体 (N=35)		IPH (N=15)		EHO (N=5)		BCS (N=15)		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
診断した医療機関	当院	24 (69)	13 (87)	2 (40)	9 (60)	11 (31)	2 (13)	3 (60)	6 (40)
	他院								
生検	あり	24 (71)	15 (100)	1 (20)	8 (57)	1			
	欠損	1							
性別	男性	15 (43)	6 (40)	1 (20)	8 (53)				
発病時年齢 (歳)	Mean (SD)	39 (16.4)	44.7 (18.2)	46.3 (27.1)	32.2 (8.6)				
	Median (Range)	32.75 (16.8-70.3)	48.5 (19.0-69.8)	51.9 (16.8-70.3)	29.1 (26.2-52.0)				
	<20	2 (11)	1 (14)	1 (33)	0 (0)				
	20-39	10 (53)	2 (29)	0 (0)	8 (89)				
	40-59	4 (21)	2 (29)	1 (33)	1 (11)				
	60+	3 (16)	2 (29)	1 (33)	0 (0)				
	不明	16	8	2	6				
診断時年齢 (歳)	Mean (SD)	45.5 (18.6)	47.2 (20.7)	42.8 (22.7)	44.7 (16.1)				
	Median (Range)	40 (16.9-80.8)	43.5 (20.2-80.8)	50.4 (16.9-71.9)	39.8 (26.6-71.7)				
	<20	1 (3)	0 (0)	1 (20)	0 (0)				
	20-39	16 (46)	7 (47)	1 (20)	8 (53)				
	40-59	8 (23)	3 (20)	2 (40)	3 (20)				
	60+	10 (29)	5 (33)	1 (20)	4 (27)				
	不明	16	8	2	6				
発病から診断までの年数 (年)	Mean (SD)	2.9 (4.0)	4.5 (4.1)	0.7 (0.9)	2.4 (4.4)				
	Median (Range)	0.3 (0-11.1)	4.2 (0-10.3)	0.2 (0.08-1.7)	0.2 (0-11.1)				
	<1	10 (53)	2 (29)	2 (67)	6 (67)				
	1-4	4 (21)	2 (29)	1 (33)	1 (11)				
	5+	5 (26)	3 (43)	0 (0)	2 (22)				
	不明	16	8	2	6				

6) 診断後に手術に至った症例 (表 6)

経過中、IPH の 6 人 (40%)、EHO の 1 人 (20%)、BCS の 9 人 (60%) 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 6 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。

7) 代表性の検討 (表 7)

2005 年に実施した全国疫学調査との比較を行った。全国疫学調査で過去 1 年以内に診断された新患

(IPH: 15 人、EHO: 18 人、BCS: 2 人) を比較対象とした。ただし、全国疫学調査では BCS の新患が 2 人と少なく、定点モニタリング調査では EHO の新患が 5 人と少ないため、IPH の新患例 (定点モニタリング調査: 15 人、全国疫学調査: 15 人) に焦点をあてて比較検討を行った。

診断時の年齢は、全国疫学調査の症例よりも、定点モニタリング調査の症例の方が、約 5 歳若い (52.4 歳 vs. 47.2 歳)。

診断時の症状では、定点モニタリング調査の症例の方が吐下血を有したものが少なく (33% vs. 7%)、肝機能異常を呈したものがやや多いが (20% vs. 47%)、その他の症状はほぼ同様の値であった。

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=35)		IPH (N=15)		EHO (N=5)		BCS (N=15)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
家族歴	あり	1 (3)	1 (7)	0 (0)	0 (0)			
	続柄		兄	1 (7)				
喫煙歴	あり	7 (21)	2 (13)	1 (20)	4 (29)			
	不明	1			1			
飲酒歴	あり	13 (39)	4 (27)	1 (20)	8 (62)			
	不明	2			2			
手術歴	あり	12 (34)	5 ^a (33)	3 ^b (60)	4 ^c (27)			
輸血歴	あり	5 (15)	1 (7)	2 (40)	2 (14)			
	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)			
	脾炎	1 (3)	0 (0)	1 (20)	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)	2 (40)	4 (27)			
	膠原病	1 (3)	1 (7)	0 (0)	0 (0)			
	血液疾患	3 (9)	2 (13)	1 (20)	1 (7)			
	糖尿病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	高血圧症	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (13)			
	高脂血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	その他	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 ^d (7)			

a 子宮体癌、総胆管結石、虫垂炎、腸穿孔、白内障

b 肝門部胆管癌、停留睾丸、慢性脾炎

c IPH (Hassab 手術)、縦隔腫瘍、乳癌、熱傷

d 肝外門脈閉塞症

診断時の血液検査所見では、定点モニタリング調査での症例の方が貧血を呈したものが少ない傾向を認めたが（71% vs. 40%）、それ以外はすべて似通った値であった。

内視鏡検査所見では、定点モニタリング調査例の方が、静脈瘤を有するものが、若干少なくなっていた（食道静脈瘤：87% vs. 60%、胃静脈瘤：80%

vs. 53%）。

画像所見では、定点モニタリング調査における症例の方が、門脈血栓や肝外門脈の狭窄・閉塞の報告を多く認めた（肝内門脈血栓：0% vs. 27%、肝外門脈血栓：0% vs. 20%、肝外門脈の狭窄・閉塞：0% vs. 20%）。

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=35)		IPH(N=15)		EHO(N=5)		BCS(N=15)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
症状	吐下血	8 (23)	1 (7)	4 (80)	3 (20)			
	腹水	9 (26)	3 (20)	1 (20)	5 (33)			
	浮腫	4 (11)	0 (0)	0 (0)	4 (27)			
	下肢静脈瘤	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (13)			
	胸腹壁の静脈怒張	3 (9)	0 (0)	0 (0)	3 (20)			
	意識障害	3 (9)	1 (7)	1 (20)	1 (7)			
	黄疸	3 (9)	0 (0)	0 (0)	3 (20)			
	肝機能異常	13 (37)	7 (47)	1 (20)	5 (33)			
	全身倦怠感	5 (14)	2 (13)	1 (20)	2 (13)			
	脾腫	19 (54)	12 (80)	3 (60)	4 (27)			
	その他	7 (20)	4 ^a (27)	0 (0)	3 ^b (20)			
血液検査所見								
白血球 (<mm ³)	<4300	19 (54)	11 (73)	2 (40)	6 (40)			
	4300+	16 (46)	4 (27)	3 (60)	9 (60)			
Hb (g/dl)	<12.4 (M), 11.3 (F)	15 (43)	6 (40)	5 (100)	4 (27)			
	12.4+ (M), 11.3+ (F)	20 (57)	9 (60)	0 (0)	11 (73)			
血小板 (/mm ³)	<10	19 (54)	10 (67)	3 (60)	6 (40)			
	10-18	10 (29)	4 (27)	2 (40)	4 (27)			
	18+	6 (17)	1 (7)	0 (0)	5 (33)			
T-Bil (mg/dl)	<1.0	12 (34)	8 (53)	2 (40)	2 (13)			
	1.0+	23 (66)	7 (47)	3 (60)	13 (87)			
AST (IU/l)	<41	26 (74)	13 (87)	5 (100)	8 (53)			
	41+	9 (26)	2 (13)	0 (0)	7 (47)			
ALT (IU/l)	<41	30 (86)	14 (93)	5 (100)	11 (73)			
	41+	5 (14)	1 (7)	0 (0)	4 (27)			
アルブミン (g/dl)	<3.5	10 (29)	3 (20)	3 (60)	4 (27)			
	3.5+	25 (71)	12 (80)	2 (40)	11 (73)			
PT (%)	<80	23 (66)	7 (47)	4 (80)	12 (80)			
	80+	12 (34)	8 (53)	1 (20)	3 (20)			
INR	<1.15	10 (29)	6 (40)	2 (40)	2 (13)			
	1.15+	25 (71)	9 (60)	3 (60)	13 (87)			

a 易感染性2人、血小板減少1人、呼吸障害1人

b 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=35)		IPH (N=15)		EHO (N=5)		BCS (N=15)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
食道静脈瘤	あり	28 (80)	9 (60)	4 (80)	15 (100)			
	F0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	F1	13 (37)	3 (20)	0 (0)	10 (67)			
	F2	15 (43)	6 (40)	4 (80)	5 (33)			
	RC0	15 (43)	3 (20)	2 (40)	10 (67)			
	RC1	7 (20)	5 (33)	0 (0)	2 (13)			
	RC2	5 (14)	1 (7)	1 (20)	3 (20)			
	RC3	1 (3)	0 (0)	1 (20)	0 (0)			
胃静脈瘤	あり	18 (51)	8 (53)	3 (60)	7 (47)			
	Lg-c	8 (23)	3 (20)	1 (20)	4 (27)			
	Lg-f	2 (6)	1 (7)	0 (0)	1 (7)			
	Lg-cf	8 (23)	4 (27)	2 (40)	2 (13)			
	F0	2 (6)	2 (13)	0 (0)	0 (0)			
	F1	11 (31)	4 (27)	2 (40)	5 (33)			
	F2	5 (14)	2 (13)	1 (20)	2 (13)			
	RC0	17 (49)	7 (47)	3 (60)	7 (47)			
	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	1 (3)	0 (0)	1 ^a (20)	0 (0)			
画像所見	肝萎縮	13 (37)	5 (33)	0 (0)	8 (53)			
	肝腫大	9 (26)	3 (20)	0 (0)	6 (40)			
	肝腫瘍	4 (11)	1 (7)	0 (0)	3 (20)			
	脾腫	29 (83)	15 (100)	4 (80)	10 (67)			
	肝内門脈血栓	7 (20)	4 (27)	1 (20)	2 (13)			
	肝外門脈血栓	8 (23)	3 (20)	3 (60)	2 (13)			
肝内門脈	正常	24 (69)	9 (60)	3 (60)	12 (80)			
	閉塞	8 (23)	4 (27)	1 (20)	3 (20)			
	狭窄	3 (9)	2 (13)	1 (20)	0 (0)			
肝外門脈	正常	26 (74)	12 (80)	0 (0)	14 (93)			
	閉塞	4 (11)	2 (13)	1 (20)	1 (7)			
	狭窄	5 (14)	1 (7)	4 (80)	0 (0)			
下大静脈	正常	24 (69)	15 (100)	5 (100)	4 (27)			
	閉塞	6 (17)	0 (0)	0 (0)	6 (40)			
	狭窄	5 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (33)			
右肝静脈	正常	22 (63)	15 (100)	5 (100)	2 (13)			
	閉塞	6 (17)	0 (0)	0 (0)	6 (40)			
	狭窄	7 (20)	0 (0)	0 (0)	7 (47)			
中肝静脈	正常	21 (60)	15 (100)	5 (100)	1 (7)			
	閉塞	7 (20)	0 (0)	0 (0)	7 (47)			
	狭窄	7 (20)	0 (0)	0 (0)	7 (47)			
左肝静脈	正常	23 (66)	15 (100)	5 (100)	3 (20)			
	閉塞	7 (20)	0 (0)	0 (0)	7 (47)			
	狭窄	5 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (33)			
肝静脈	正常	27 (77)	15 (100)	5 (100)	7 (47)			
	一枝閉塞	2 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (13)			
	二枝閉塞	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (7)			
	三枝閉塞	5 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (33)			

a 十二指腸(F2, RC-)