

## - 5 . 門脈血行異常症分科会

### 1 . 門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）の新規診療ガイドラインの作成と全国疫学調査の実施

東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 森安 史典

### 2 . 門脈血行異常症に関する全国疫学調査

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤さとこ

東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 森安 史典

久留米大学医学部病理学 鹿毛 政義

福島県立医科大学内視鏡診療部 小原 勝敏

奈良県立医科大学第三内科 福井 博

九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 橋爪 誠

大分大学 北野 正剛

### 3 . 門脈血行異常症に関する定点モニタリング（進捗報告）

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤さとこ

東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野 森安 史典

久留米大学医学部病理学 鹿毛 政義

福島県立医科大学内視鏡診療部 小原 勝敏

奈良県立医科大学第三内科 福井 博

九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 橋爪 誠

大分大学 北野 正剛

### 4 . 検体保存センターの現状と課題

九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 橋爪 誠

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

**門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群）の  
新規診療ガイドラインの作成と全国疫学調査の実施**

研究分担者 森安史典 東京医科大学消化器内科学分野 主任教授

研究要旨：門脈血行異常症は、門脈血行動態の異常を来たす原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者のQOLを著しく低下させる難治性疾患である。本疾患は1975年より厚生省特定疾患として、約40年間調査研究されてきた。しかし、これら疾患はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていないのが現状である。現時点では食道静脈瘤などの門脈圧亢進症に対する治療も対症療法に留まっている。そのため、病因病態を解明し、新規治療の開発及び、臨床診断・治療に有用なガイドラインを作成することが必要とされている。門脈血行分科会の目的は以下の3項目である。

1. 門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッドキアリ症候群：BCS）の（Mindsガイドラインに沿った）診療ガイドラインの作成。
2. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業の一環として、門脈血行異常症（IPH、EHO、BCS）の全国疫学調査を行い、当該疾患の有病者数を推定するとともに、臨床疫学像を明らかにする。
3. 厚生労働科学研究委託費研究事業「門脈血行異常症に関する調査研究」で行われている定点モニタリングによる疫学調査も随時取り入れ、ガイドライン作りに反映させる。

共同研究者

古市好宏

東京医科大学 消化器内科 講師

A. 研究目的

1. 門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッドキアリ症候群：BCS）の（Mindsガイドラインに沿った）診療ガイドラインの作成
2. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業の一環として、門脈血行異常症（IPH、EHO、BCS）の全国疫学調査を行い、当該疾患の有病者数を推定するとともに、臨床疫学像を明らかにする。
3. 厚生労働科学研究委託費研究事業「門脈血行異常症に関する調査研究」で行われている定点モニタリングによる疫学調査も随時取り入れ、ガイドライン作りに反映させる。

2013年度までは、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業として、病因病態の究明、新しい治療法の開発、診療ガイドラインの作成、全国疫学調査の研究が厚生労働省の管轄の元で行われ

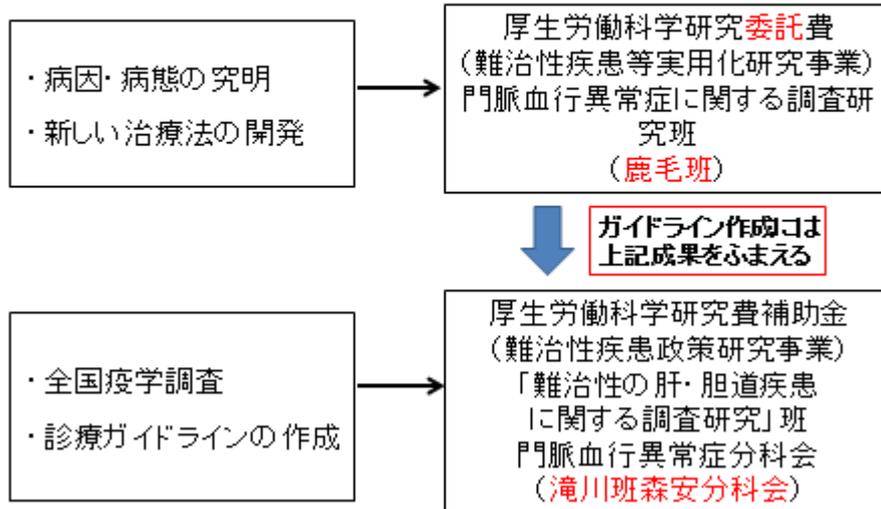
てきた。しかし、2014年度（昨年度）からは上記研究のうち、とは厚生労働科学研究委託費・難治性疾患等実用化研究事業（鹿毛班）へ委託研究されることになり、とが厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業として継続研究されることになった（**図1**）。

IPHは世界的に見ても稀であり、国外では病因病態に関する積極的な研究は行われていないのが現状である。そのため多角的なアプローチから研究を行うことは、極めて独創的であり意義があると思われる。特に本邦でのIPHは、免疫学的な関与が指摘されているため、最先端の分子生物学的手法を用いた解析は、世界的にみても報告がなく、学術的にも極めて意義がある。従って、これらの研究結果を含めたガイドラインの作成が必要である。

また、EHO、BCSは欧米においては凝固系遺伝子異常の関与がいわれているが、本邦での病因は未だ明らかでない。本邦のEHO、BCSに関しては、その病型、病因

# 図1. 門脈血行異常症の調査・研究

(特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群)



が欧米諸国と異なるといわれており、EHO、BCS の国際間比較を行い、その違いをガイドラインとして明らかにすることは、本邦のみならず欧米諸国にとっても意義があると考えられる。

## 【独創的な点】

本研究の独創的な特徴を以下に挙げる。

- ・本邦での生体肝移植の普及に伴い、門脈血行異常症に対する生体肝移植の報告も散見される。門脈血行異常症に対する生体肝移植は国外では極めて稀であり、その術前後の血行動態の検討を含めたガイドライン作成は極めて独創的であると言える。
- ・本研究班が対象としている3疾患は比較的稀な疾患であり、これまで病因解明を難しくしていた背景を踏まえ、鹿毛班では検体保存センターを設立している。この登録症例を中心にIPH、EHO、BCSの研究を統括的に進めている。このようなシステムは非常に独創的であり、わが国の実態の解明と研究の促進に極めて有用なシステムであると考えられる。またその結果を取り入れガイドライン作りを行うことの意義は大きい。
- ・厚生労働科学研究委託費研究事業「門脈血行異常症に関する調査研究」では、定点

モニタリングシステムを用いた疫学的調査を平成23年度から行っている。研究班の班員所属施設を定点医療機関として、門脈血行異常症の新患を継続的に登録するシステムを構築した。このシステムを用いた疫学調査により、3疾患の臨床像や治療法などについて経年的な変化をいち早くとらえることが可能となる。またその研究結果をガイドライン作りに取り込むことの意義は大きい。

- ・本研究で作成するガイドラインはMindsガイドラインに準拠するため、実際の診療に大変有用なものになると思われる。クリニカルクエスチョンに対するステートメント、解説、推奨度レベルなどを記載する。

## 【平成26年度の目標】

1. 新規診療ガイドライン作成のため、厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）門脈血行異常症に関する調査研究班（鹿毛班：久留米大学）の班員全員の協力と同意を得たのち、それぞれの担当部門を決める。さらにクリニカルクエスチョンを抽出し、それに関して研究協力者全員で検討する。
2. 特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群の全国疫学調査を実施

する（一次調査：平成 27 年 1 月～4 月、二次調査：平成 27 年 5 月～9 月）ために、東京医科大学倫理委員会と大阪市立倫理委員会で承認を得る

## B．研究方法

【新規診療ガイドライン作成について】  
診療ガイドライン作成における基本理念を以下に示す。

- 1．前年度（2013 年度改訂）のガイドラインを基本（**参考資料**）とする。
- 2．それぞれ疾患別（IPH、EHO、BCS 別）での作成を目指す。
- 3．Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠する。
- 4．3 疾患は海外と本邦では定義や治療法が異なることも多いため、推奨度やエビデンスレベルにとらわれ過ぎないように（本邦での検査・治療とかけ離れすぎないように）に十分議論する。またエビデンスレベルが低くてもガイドラインとして重要と考えれば取り入れる。
- 5．厚生労働科学研究委託費調査研究班（鹿毛班）の研究成果を十分ふまえる。

平成 26 年度の計画は、厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）門脈血行異常症に関する調査研究班（鹿毛班：久留米大学）の班員全員の協力と同意を得たのち、クリニカルクエスチョンを抽出し、協議し最終案を作成することである。

### 【全国疫学調査について】

背景：門脈血行異常症は、門脈血行動態の異常を来す原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者の QOL を著しく低下させる難治性疾患である。しかし、これら疾患はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていないのが現状である。

そこで、わが国では、定期的に全国疫学調査を行ない、有病者数や臨床疫学像を検討してきた。過去に行なわれた（厚生労働省難治性疾患克服研究事業）「門脈血行異常

症の全国疫学調査」は、1984 年、1994 年、2005 年であり、約 10 年毎に同様の調査を行なっている。直近に行なわれた 2005 年の全国疫学調査によると、当該疾患の有病者数（95%信頼区間）は、IPH：850 人（640 - 1,070）、EHO：450 人（340 - 560）、BCS：270 人（190 - 360）と推定され、臨床疫学像として男女比は、IPH 1：2.7、EHO 1：0.6、BCS 1：0.7、確定診断時の平均年齢はIPH：49 歳、EHO：33 歳、BCS：42 歳、主要症候は 3 疾患とも食道静脈瘤および脾腫、治療内容は、食道静脈瘤に関しては内視鏡的治療が主流、胃静脈瘤に関しては内視鏡的治療と手術がほぼ同じ頻度、脾機能亢進症に対しては手術による治療が主流であったが、IVR（Interventional Radiology）例も一部に認められた、という結果が報告されている。

その後、10 年が経過した現時点において、当該疾患の有病者数を推定し、臨床疫学像の変化についての実態を把握することは、病因病態の解明のみならず、予後の向上のために必要な治療法について明らかにすることができ、きわめて有用である。

平成 26 年度の計画：

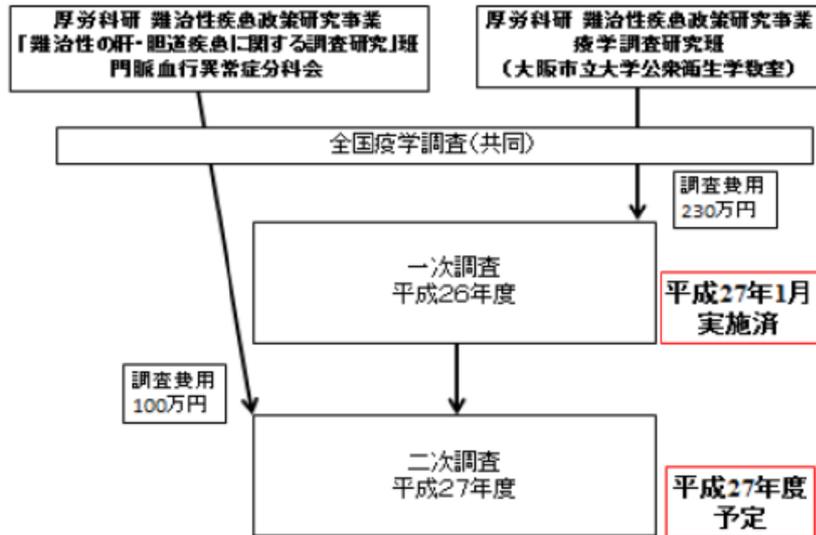
厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業「疫学調査班」の協力の元（**図 2**）に、平成 27 年に全国疫学調査を実施する。実施に先立ち、平成 26 年の時点で東京医科大学（門脈血行異常症分科会）と大阪市立大学（疫学調査班）の倫理委員会から承認を得る。また、全国疫学調査にあたっては調査を実施するポスターを各施設に配布する予定である（**添付 1**）。

- ・一次調査（全国疫学調査）

平成 27 年 1 月に実施する。

データセンターから、対象医療機関の関連診療科責任者宛に、「一次調査のお願い」と「一次調査票」を送付する。対象医療機関では、2014 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの、当該疾患の受診者数を「一次調査票」に記入し、全国疫学調査事務局（大阪市立大学公衆衛生学）宛に送付する。

図2. 全国疫学調査



添付1. 全国疫学調査お知らせポスター

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群の患者様へのお知らせとお願い

当院では、厚生労働省の研究班に協力して、「全国疫学調査」を行うこととなりました。この疾患が、どのような要因と関連しているかを調べ、得られた成果を予防に役立てたいと考えております。このため、上記の疾患で受診中の患者様に、調査へのご協力をお願い申し上げます。

【ご協力をお願いしたい内容】

- あなたの診療情報（カルテに記載されている検査結果など）を拝見させていただきます。

【ご協力にあたり、ご理解いただきたいこと】

- あなた個人に、お電話などで直接問い合わせることは一切ありません。調査は、あなたの主治医が、カルテに記載されている検査結果などを、所定の調査票に記入することにより行います。
- あなた個人の情報は、厳重に管理します。調査票には、「姓、生年月（日は除く）」を記載します。しかし「カルテ番号、氏名、住所、電話番号」など、個人を特定できる情報は記載しません。また、調査票の内容は、すべて数字に置き換えます。その後、全体として統計的に集計するのみであり、個人の内容が外部にもれることは決してありません。集計した結果は、学術論文などで公表されることがあります。
- 参加料をご希望の場合は、下記までお申し出ください。
- この調査に関してご質問などございましたら、下記までお問い合わせ下さい。

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
 東京医科大学・消化器内科 門脈血行異常症・全国疫学調査 事務局  
 電話：03-3342-6111 FAX：03-5381-6654

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究・門脈血行異常症分科会  
 分科会長 森安 典典（東京医科大学・消化器内科）  
 調査担当 吉市 邦宏（東京医科大学・消化器内科）  
 難治性疾患の経絡的疫学データの収集・解析に関する研究班  
 研究代表者 中村 好一（自治医科大学・公衆衛生学）  
 調査担当 大瀬さとこ（大阪市立大学・公衆衛生学）

・二次調査（全国疫学調査）  
平成 27 年 5 月～9 月に実施する  
データセンターから、一次調査に回答した  
診療科の担当医宛に、「二次調査のお願い」と  
人数分の「二次調査個人票」を送付する。  
対象医療機関では、各患者の病態を「二次  
調査個人票」に記入し、全国疫学調査事務  
局（大阪市立大学公衆衛生学）宛に送付  
する。これまでの全国疫学調査の実績から  
症例数は約 600 例になると予想される。

（倫理面への配慮）

東京医科大学および大阪市立大学倫理委  
員会承認を得たのち、全国疫学調査の実施  
については前述したポスターで周知する。

### C. 研究結果

#### 【新規診療ガイドライン作成について】

診療ガイドラインの作成には厚生労働科  
学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事  
業）門脈血行異常症に関する調査研究班（鹿  
毛班：久留米大学）の研究結果を踏まえる  
必要があるため、厚生労働科学研究費補助

金・難治性疾患政策研究事業（滝川班・森  
安分科会）の研究協力者以外にも鹿毛班全  
員に協力を要請し承諾を得た。ガイドライ  
ン組織を編成し、各担当部署を決定した（**図  
3**）。その後、ガイドライン作成のロードマ  
ップにのっとり（**図 4**）協力者全員にクリ  
ニカルクエスションの抽出を依頼した。

得られたクリニカルクエスションは全部  
で 219 項目であった。厚生労働科学研究費  
補助金・難治性疾患政策研究事業・第二回  
門脈血行異常症分科会を平成 26 年 11 月 14  
日に鹿毛班と共同開催し、それに関して協  
力者全員で再検討を行った（その際のプロ  
グラムは**図 5**に示す）最終的に必要なクリ  
ニカルクエスション数は 100 項目となった。

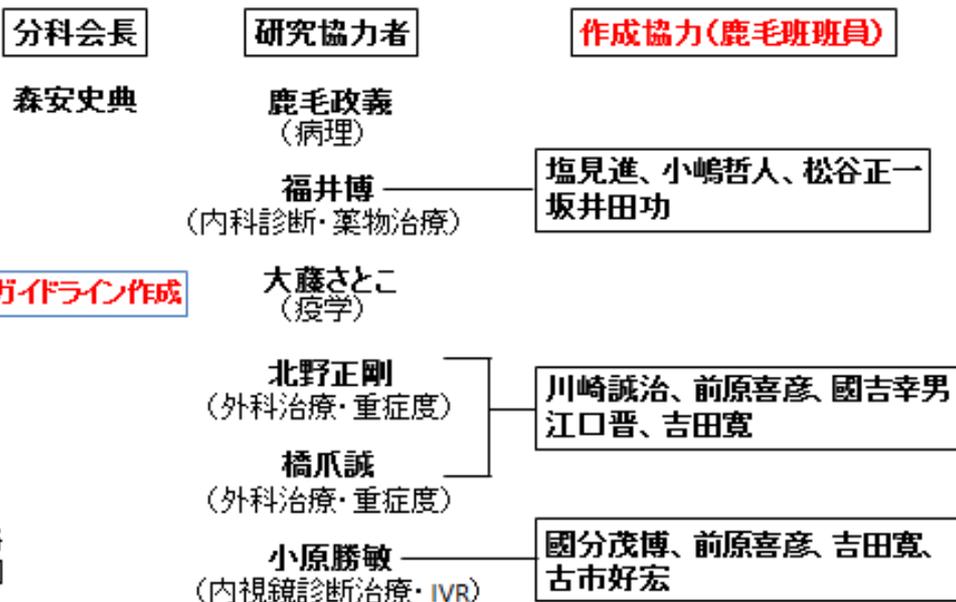
各施設から抽出されたクリニカルクエスチ  
ョンは以下の通りである。

「**病理学的検査**」主任：鹿毛先生

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、パ  
ッドキアリ症候群共通

1. 肝生検は、特発性門脈圧亢進症、肝外

図3. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班  
門脈血行異常症分科会  
(滝川班森安分科会)



敬称略  
順不同

図4. ガイドライン作りのロードマップ

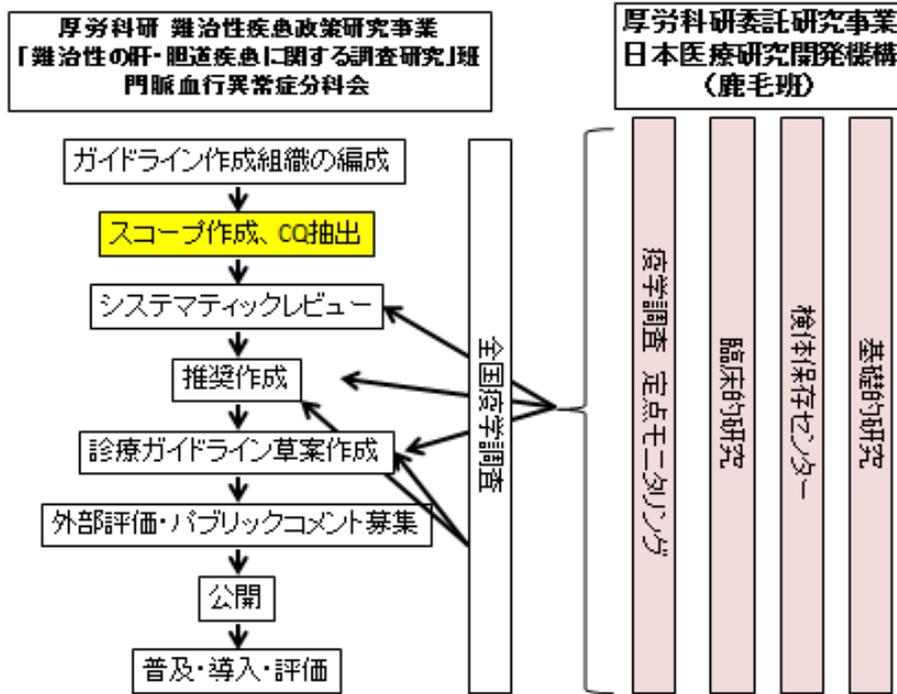


図5. 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」

門脈血行異常症分科会プログラム

開会の辞 (13:30~13:35)	会長 森安 史典
門脈血行異常症分科会の役割 (13:35~13:50) (診療ガイドライン作成と全国疫学調査について)	事務局 古市 好宏
クリニカルクエスチョン報告・検討 (13:50~14:50) (集まったCQを各領域5分程度で報告し、5分で質疑・検討など)	司会 森安 史典
1. 病理領域	主任 鹿毛 政義
2. 内科診断・薬物治療領域	主任 福井 博
3. 疫学領域	主任 大藤 さとこ
4. 外科治療 (・重要度分類) 領域	主任 橋爪 誠
5. 重症度分類 (・外科治療) 領域	主任 北野 正剛
6. 内科診断治療・IVR 領域	主任 小原 勝敏
各領域グループ別、クリニカルクエスチョン見直し作業 (14:50~15:50) (新規抽出・修正など)	
最終クリニカルクエスチョン報告 (15:50~16:20) (最終的なCQを各領域5分程度で報告)	司会 森安 史典
1. 病理領域	主任 鹿毛 政義
2. 内科診断・薬物治療領域	主任 福井 博
3. 疫学領域	主任 大藤 さとこ
4. 外科治療 (・重要度分類) 領域	主任 橋爪 誠
5. 重症度分類 (・外科治療) 領域	主任 北野 正剛
6. 内科診断治療・IVR 領域	主任 小原 勝敏
事務報告 (16:20~16:25)	事務局 古市 好宏
閉会の辞 (16:25~16:30)	会長 森安 史典

門脈閉塞症、バッドキアリ症候群の診断に有用か？

2. 摘出された脾臓の病理学的検索は診断に有用か？

「**内科診断・薬物治療**」主任：森安先生  
(協力担当：塩見先生、小嶋先生、松谷先生、坂井田先生)

・概念と症候

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群共通

1. 病因はなにか？

・内科診断

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群共通

1. 診断に腹部超音波検査は有用か？

2. 診断にCT検査は有用か？

3. 診断にMRI検査は有用か？

4. 診断に血管造影検査は有用か？

5. 診断に核医学検査は有用か？

・薬物治療

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群共通

1. 門脈・下大静脈・肝静脈の血栓に対する血栓溶解療法は有用か？

「**疫学**」主任：大藤先生

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群共通

1. 我が国の患者数の推移は？

2. 性差の推移は？

3. 発症の好発年齢と推移は？

4. (地域差はあるか？)

5. 発症リスク因子として何があるか？

6. 生命予後は？

7. 肝細胞がん発症のリスクはあるか？

「**外科治療**」主任：橋爪先生、北野先生  
(協力担当：川崎先生、前原先生、國吉先生、江口先生、吉田先生)

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症共通

1. 食道胃静脈瘤の治療として、手術療法と内視鏡の治療とどちらが有効か？

2. 食道胃静脈瘤の治療として、シャント手術と直達術のどちらが有効か？

3. 脾臓摘出術は有効か？

特発性門脈圧亢進症

4. 術後、門脈血栓に対する治療が必要か？  
バッドキアリ症候群

1. 肝静脈や下大静脈の閉塞・狭窄に対する治療と、症状としての食道胃静脈瘤の治療のどちらを優先すべきか？

2. 肝静脈や下大静脈の閉塞・狭窄に対する治療としてどのようなものがあるか？

3. 肝移植は有効か？

4. 慢性のバッドキアリ症候群で、下大静脈閉塞に対して、肝下部下大静脈 - 右心房シャント手術の適応はあるか？

5. 急性発症の肝静脈閉塞に対する手術療法は有効か？

「**重症度分類**」主任：北野先生、橋爪先生  
(協力担当：川崎先生、前原先生、國吉先生、江口先生、吉田先生)

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群共通

1. どのような症状に対して治療が必要か？

2. 重症度を規定する因子は何か？

3. 重症度を決定するために必要な検査は何か？

バッドキアリ症候群

4. 肝移植の適応基準は何か？

「**内視鏡診断治療・IVR**」主任：小原先生

(協力担当：前原先生、國分先生、吉田先生、古市先生)

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群共通

1. 食道胃静脈瘤の治療適応は肝硬変患者と同様で良いのか？

2. 食道胃静脈瘤破裂に対してS - Bチューブは有効か？

3. 食道胃静脈瘤治療に対して内視鏡治療は有効か？

4. 胃静脈瘤に対してB - R T Oは有効か？

5. 胃静脈瘤破裂に対してcyanoacrylate系薬剤注入法は有効か？

6. 補助療法としてのPSEは有効か？

肝外門脈閉塞症

7. 異所性静脈瘤破裂に対する

cyanoacrylate系薬剤注入法は有用か？

8. 閉塞門脈に対するステント挿入術は有効か？  
バッドキアリ症候群  
7. BCS に対して IVR ステント挿入術は有効か？

【全国疫学調査について】

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業「疫学調査班」の協力の元に、平成 27 年度に全国疫学調査を実施する。実施に先立ち、平成 26 年の時点で東京医科大学（門脈血行異常症分科会）と大阪市立大学（疫学調査班）の倫理委員会から承認を得た（東京医科大学受付番号 2832、大阪市立大学受付番号 2949）。平成 27 年 1 月に対象医療機関の関連診療科責任者宛に、「一次調査のお願い」（**図 6**）と「一次調査票」（**図 7**）を送付した。

D. 考察

新規診療ガイドライン作成に関しては、現時点は CQ（クリニカルクエスチョン）作成（**図 4**）まで終了しており、平成 27 年度は必要文献を多く検索し（クリニカルクエスチョンは 100 個抽出されているため、必要な文献数は 3000～7000 と予想）それらの文献を参考にしながらシステマティックレビュー、推奨作成へと進行してゆく予定である。またガイドライン作成に関しては、厚生労働科学研究委託費門脈血行異常症に関する調査研究班で得られた研究結果をふまえた内容とし、本邦の特性に乗っ取り、海外文献にとらわれ過ぎないように注意したい。

全国疫学調査に関しては、平成 27 年 5 月に、データセンターから、一次調査に回答した診療科の担当医宛に、「二次調査のお願い」と人数分の「二次調査個人票」を送付する予定である。そして各施設が得られた各患者の病態を全国疫学調査事務局（大阪市立大学公衆衛生学）で平成 27 年 9 月までに回収したい。これまでの全国疫学調査の実績から症例数は約 600 例になると考えている。

E. 結論  
新規診療ガイドラインの作成は 3 年間を目途としている。

F. 研究発表  
1. 論文発表  
該当なし

2. 学会発表  
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当なし  
2. 実用新案登録  
該当なし  
3. その他  
該当なし

図 6. 門脈血行異常症の全国疫学調査 一次調査

拝啓

初春の候、貴科には益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班・門脈血行異常症の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」との共同研究により、われわれ（特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッド・キアリ症候群）の実態を把握することになりました。各患者の診断基準を統一いたします。

## 図7. 門脈血行異常症 一次調査

記載年月日 2015年 \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名： \_\_\_\_\_

### ①特発性門脈圧亢進症

1. なし 2. あり→ 男   例、女   例

### ②肝外門脈閉塞症

1. なし 2. あり→ 男   例、女   例

### ③パッドキアリ症候群

1. なし 2. あり→ 男   例、女   例

### 記入上の注意事項

- 貴診療科における2014年1年間(2014年1月1日～12月31日)の上記疾患受診患者について、ご記入下さい。
- 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返送下さい。
- 後日、各症例について二次調査を行いますので、ご協力下さいませようお願いいたします。

2015年1月31日までにご返送いただければ幸いです。

**ガイドライン**

門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン (2)

門脈血行異常症の診断のガイドライン  
特発性門脈圧亢進症診断のガイドライン

I. 概念と症候

特発性門脈圧亢進症とは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症

## 肝外門脈閉塞症診断のガイドライン

### I. 概念と症候

肝外門脈閉塞症とは、肝門部を含めた肝外門脈の閉塞により門脈圧亢進症に  
応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、  
貧血、肝機能障害などの症候を示す。分類として、原発性肝外門脈閉塞症と続発  
原発性肝外門脈閉塞症の病因は未だ不明であるが、血管形成異常、血液凝固異常  
言われている。続発性肝外門脈閉塞症をきたすものとしては、新生児臍炎、臍  
動脈閉塞に伴う肝外門脈血栓、胆嚢胆管炎、膵炎、腹腔内手術などがある。

## バッド・キアリ症候群診断のガイドライン

### I. 概念と症候

バッド・キアリ症候群とは、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄による症候群をいう。本邦では両者を合併している病態が多い。重症度に応じ易出血性門脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝臓腫瘍、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは発症時期が不明で、慢性進行性血性肝硬変に至ることもあるが、急性閉塞や狭窄により急性症状を示すバッド・キアリ症候群（欧米に多い）も見られる。アジアでは下大静脈の閉塞が多く、欧米

## 重症度分類

### 重症度分類

特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッド・キアリ症候群重

重症度Ⅰ：診断可能だが、所見は認めない。

重症度Ⅱ：所見を認めるものの、治療を要しない。

重症度Ⅲ：所見を認め、治療を要する。

## 門脈血行異常症の治療ガイドライン

### はじめに

門脈血行異常症(特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッド・キアリ症)によって生じる門脈圧亢進の症候に対する治療が中心になる。バッド・キアリ症の症候に対する治療とともに、バッド・キアリ症候群の閉塞・狭窄部位

### 食道・胃静脈瘤の治療ガイドライン



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

**門脈血行異常症に関する全国疫学調査**

研究協力者 大藤 さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師  
研究分担者 森安 史典 東京医科大学消化器内科 主任教授  
研究協力者 鹿毛 政義 久留米大学医学部病理学 教授  
研究協力者 小原 勝敏 福島県立医科大学内視鏡診療部 教授  
研究協力者 福井 博 奈良県立医科大学第三内科 教授  
研究協力者 橋爪 誠 九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 教授  
研究協力者 北野 正剛 大分大学 学長

研究要旨：「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（研究代表者：中村好一）」と共同で、門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッドキアリ症候群：BCS）の全国疫学調査を実施し、当該疾患の年間受療患者数を推計するとともに、臨床疫学像を明らかにする。

一次調査の対象は、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、小児科、小児外科とし、全国の医療機関（15,167科）から、病床規模別に層化無作為抽出法にて、4,053科（26.7%）を選定した。一次調査の調査内容は、2014年1月1日から12月31日の期間に受診したIPH、EHO、BCSの患者数（男女別）である。

二次調査は、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対して、人数分の調査票を送付することにより実施する（2015年5月に予定）。

今回の調査は、1999年および2005年に実施した全国疫学調査と同様の手法をとっており、経年的な比較検討が可能である。また、全国の診療科を層化無作為抽出した標本に基づくことから、高い確度の疫学情報を得ることができると期待される。

A. 研究目的

門脈血行異常症（特発性門脈圧亢進症：IPH、肝外門脈閉塞症：EHO、バッドキアリ症候群：BCS）の全国疫学調査を行ない、当該疾患の有病者数を推計するとともに、臨床疫学像を明らかにする。

B. 研究方法

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（研究代表者：中村好一）」において確立されている調査プロトコル<sup>1)</sup>に従って実施する。

全国疫学調査は、一次調査と二次調査で構成される。一次調査の調査対象科は、内科（消化器担当）、外科（消化器担当）、小児科、および小児外科とし、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床：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6医療機関は、特別階層として100%の抽出率で調査対象に含めた。

一次調査の調査内容は、2014年1月1日から2014年12月31日の期間に、IPH、EHO、BCSの各疾患で受診した患者数および性別である。これらの情報を用いて、年間受療患者数を推計する。

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、人数分の調査個人票を送付し、各患者の臨床疫学特

性に関する情報を収集する。調査内容は、基本特性（性別、生年月、病名、発症日、診断日）家族歴、既往歴、診断時の症状、検査所見（血液、内視鏡、画像、組織）、診断後の治療、転帰、などである。

（倫理面への配慮）

一次調査は受診患者数および性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。

二次調査では診療録から臨床情報を収集するため、個人情報保護の観点より配慮する必要がある。従って、二次個人調査票には氏名および施設カルテ番号を記載せず、本調査独自の調査対象者番号のみ記載し、施設カルテ番号と調査対象者番号の対応表は各診療科で厳重に保管することを依頼した。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、既存資料等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。研究の目的を含む研究の実施についての情報公開は、参加施設の外来および病棟に「特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、バッドキアリ症候群の患者様へのお知らせとお願い」というポスターを掲示することにより行う。

本研究の実施にあたっては、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会および東京医科大学倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

15,167科から4,053科(26.7%)を抽出し、2015年1月に一次調査を開始した。

現在、一次調査に未回答の診療科について、再依頼状を送付しているところである。

また、二次調査については、2015年5月に実施予定である。

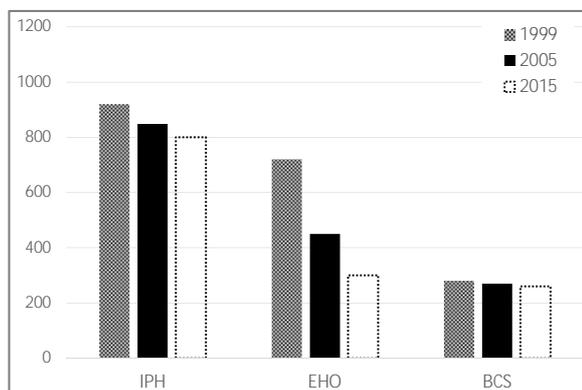
### D. 考察

門脈血行動態異常は、門脈血行動態の異常を来す原因不明の疾患であり、肝不全等を惹起し患者のQOLを著しく低下させる難治性疾患である。しかし、これら疾患はきわめて稀であり、その病因病態は未だ解明できていないのが現状である。

そこで、わが国では、定期的に全国疫学調査を行ない、有病者数や臨床疫学像

を検討してきた。これまでに、1984年、1999年<sup>2)</sup>、2005年<sup>3)</sup>に「門脈血行動態異常の全国疫学調査」を行っており、このうち、1999年、2005年調査は今回と同様の手法により実施している。1999年および2005年の調査によると、当該疾患の有病者数は、IPH:920人(1999年調査) 850人(2005年調査)、EHO:720人 450人、BCS:280人 270人と推定されており、特にEHOの患者数が減少傾向にある可能性が示唆されている(図1)。

図1. 過去の調査結果(推定患者数)



また、男女比に関しては、BCSの男性患者が増えている可能性が示唆される(表1)。

表1. 過去の調査結果(男性の比率)

	1999年調査	2005年調査
IPH	24% (18-30%)	27% (24-30%)
EHO	54% (44-64%)	63% (57-69%)
BCS	39% (25-53%)	59% (51-67%)

( )内の数値は、95%信頼区間

主要症候は3疾患とも食道静脈瘤および脾腫であるが、2005年調査ではBCSで診断時に腹水や肝性脳症を呈した例が比較的多く(表2)、BCSで予後不良例が増加している可能性もある(図2)。

表2. 過去の調査結果(診断時の所見)

	1999年調査	2005年調査
食道静脈瘤(%)		
IPH	77%	89%
EHO	71%	66%
BCS	70%	71%

脾腫 (%)		
IPH	79%	90%
EHO	58%	62%
BCS	50%	79%
腹水 (%)		
IPH	11%	15%
EHO	19%	25%
BCS	25%	42%
肝性脳症 (%)		
IPH	7%	4%
EHO	4%	3%
BCS	0%	10%

図 2 - 1 . 1999 年調査 ( 予後 )

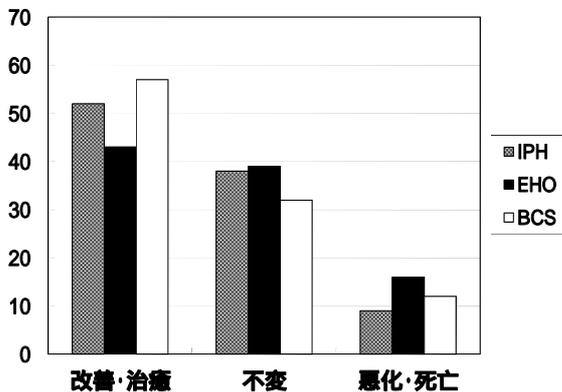
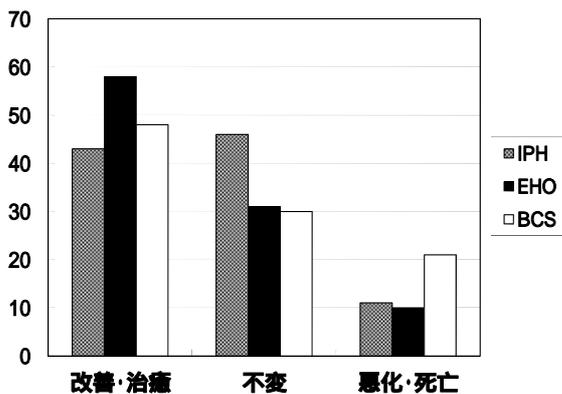


図 2 - 2 . 2005 年調査 ( 予後 )



その後、10 年が経過した現時点において、当該疾患の有病者数を推定し、臨床疫学像の変化についての実態を把握することは、病因病態の解明のみならず、予後の向上のために必要な治療法について

明らかにすることができ、きわめて有用であると考えている。

#### 参考文献

- 1) 川村孝 編著：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 第 2 版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究班」2006.
- 2) 田中隆, 廣田良夫, ほか：門脈血行異常症全国疫学調査二次調査集計報告. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班 平成 12 年度研究業績集.
- 3) 廣田良夫, 大藤さところ, ほか：門脈血行異常症の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業) 門脈血行異常症に関する調査研究班 平成 18 年度報告書

#### E. 結論

全国の医療機関を対象に、門脈血行異常症の全国疫学調査を実施中である。この全国疫学調査は、確立した研究手法のもとで行なっており、当該疾患の有病者数を推定し、臨床疫学像の変化についての実態を把握する上で、確度の高い結果が得られることが期待できる。特に、今回の調査は、1999 年および 2005 年に実施した全国疫学調査と同様の手法をとっており、経年的な比較検討も可能である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

**門脈血行異常症に関する定点モニタリング（進捗報告）**

研究協力者 大藤 さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師  
研究分担者 森安 史典 東京医科大学消化器内科 主任教授  
研究協力者 鹿毛 政義 久留米大学医学部病理学 教授  
研究協力者 小原 勝敏 福島県立医科大学内視鏡診療部 教授  
研究協力者 福井 博 奈良県立医科大学第三内科 教授  
研究協力者 橋爪 誠 九州大学大学院医学研究院先端医療医学講座 教授  
研究協力者 北野 正剛 大分大学 学長

研究要旨：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、平成 24 年度より、「門脈血行異常症に関する調査研究班（研究代表者：鹿毛 政義）」に所属する班員の所属施設および関連病院の協力を得て、定点モニタリングシステムを実施中である。

定点モニタリングシステムでは、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っている。なお、調査を開始した平成 24 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 38 人（IPH：17 人、EHO：5 人、BCS：16 人）を解析対象とした。男性の比率は、IPH：41%、EHO：20%、BCS：56%、診断時の平均年齢は IPH：48.9 歳、EHO：42.8 歳、BCS：44.5 歳であった。飲酒歴を有する者が、BCS で多く（57%）、飲酒歴が BCS の発症に関与している可能性がある。診断時の主要な症状として、脾腫、吐下血、腹水、などが挙げられる。また、食道静脈瘤を約 8 割、胃静脈瘤を約半数に認めた。経過中、IPH の 6 人（35%）、BCS の 8 人（50%）では手術療法を施行されていた。経過中の死亡例は認めなかった。

門脈血行異常症は稀少疾患であるため、登録数の蓄積には時間を要する。しかし、今後のさらなる登録蓄積により、本定点モニタリングシステムは、門脈血行異常症の実態をあらわす、貴重なデータベースとなる。

A. 研究目的

我々は、門脈血行異常症の臨床疫学特性を明らかにするため、これまでに、全国疫学調査や臨床調査個人票を用いた検討を実施してきた。全国疫学調査を用いた検討では、最も精度の高い結果が得られるが、調査にかかる労力・費用が多大であり、頻繁に実施することは不可能である。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、平成 24 年度より、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、開始した。

## B. 研究方法

「門脈血行異常症に関する調査研究班(研究代表者:鹿毛 政義)」の班員が所属する施設および関連病院を「定点」とした。

各「定点」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。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(2012)年より登録を開始し、平成26年10月末日時点までに登録された新患例は合計49人(IPH:22人、EH0:8人、BCS:19人)である。

このうち、平成21(2009)年以降に診断された患者38人(IPH:17人、EH0:5人、BCS:16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)

男性の比率は、IPH:41%、EH0:20%、BCS:56%であった。発病時の平均年齢はIPH:48.3歳、EH0:46.3歳、BCS:33.1歳、診断時の平均年齢はIPH:48.9歳、EH0:42.8歳、BCS:44.5歳であり、発病から診断までに、IPHで平均3.6年を要していた。一方、EH0、BCSは発病後比較的すぐに診断されていた。EH0では他院での診断例が多くを占め、「生検」している症例は1例のみであった。一方、IPHでは全例が「生検」による診断と考えられたが、BCSで「生検」している症例は約半数であった。

2)家族歴、喫煙・飲酒歴、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(57%)。手術歴をEH0の60%に認めた。

既往歴では、IPH の 12%に胆嚢胆管炎、血液疾患を認め、EHO では悪性腫瘍を 2 人、膵炎、血液疾患をそれぞれ 1 人、BCS では悪性腫瘍を 25%に認めた。

表1 門脈血行異常症患者の基本特性

項目		IPH (N=17)		EHO (N=5)		BCS (N=16)	
		n	( % )	n	( % )	n	( % )
性別	男性	7	( 41 )	1	( 20 )	9	( 56 )
発病時年齢 (歳)	Mean (SD)	48.3	( 17.3 )	46.3	( 27.1 )	33.1	( 8.6 )
	Median (Range)	52.6	( 19.0-69.8 )	51.9	( 16.8-70.3 )	29.1	( 26.2-52.0 )
	不明	8		2		6	
診断時年齢 (歳)	Mean (SD)	48.9	( 20.0 )	42.8	( 22.7 )	44.5	( 15.6 )
	Median (Range)	57.2	( 20.2-80.8 )	50.4	( 16.9-71.9 )	39.9	( 26.6-71.7 )
発病から診断までの年数 (年)	Mean (SD)	3.6	( 3.9 )	0.7	( 0.9 )	2.2	( 4.2 )
	Median (Range)	1.8	( 0-10.3 )	0.2	( 0.08-1.7 )	0.2	( 0-11.1 )
	不明	8		2		6	
診断した医療機関	当院	15	( 88 )	2	( 40 )	9	( 56 )
生検	あり	17	( 100 )	1	( 20 )	8	( 53 )
	欠損					1	

表2 門脈血行異常症患者の家族歴、喫煙・飲酒歴、既往歴など

項目		IPH (N=17)		EHO (N=5)		BCS (N=16)	
		n	( % )	n	( % )	n	( % )
家族歴	あり	1	( 6 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	続柄	1	( 6 )				
喫煙歴	あり	3	( 18 )	1	( 20 )	4	( 27 )
	不明					1	
飲酒歴	あり	5	( 29 )	1	( 20 )	8	( 57 )
	不明					2	
手術歴	あり	5 <sup>a</sup>	( 29 )	3 <sup>b</sup>	( 60 )	4 <sup>c</sup>	( 25 )
既往歴	新生児膵炎	0	( 0 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	胆嚢胆管炎	2	( 12 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	膵炎	0	( 0 )	1	( 20 )	0	( 0 )
	静脈血栓症	1	( 6 )	0	( 0 )	1	( 6 )
	うっ血性心不全	0	( 0 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	悪性腫瘍	1	( 6 )	2	( 40 )	4	( 25 )
	膠原病	1	( 6 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	血液疾患	2	( 12 )	1	( 20 )	1	( 6 )
	糖尿病	0	( 0 )	0	( 0 )	0	( 0 )
	高血圧症	0	( 0 )	0	( 0 )	2	( 13 )
	高脂血症	0	( 0 )	0	( 0 )	1	( 6 )
	その他	0	( 0 )	0	( 0 )	1 <sup>d</sup>	( 6 )

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、慢性膵炎

c IPH (Hassab手術)、縦隔腫瘍、乳癌、熱傷

d 肝外門脈閉塞症

疾患とも2～3割に認め、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。肝機能異常による症状は、IPHで41%に認め、EHO、BCSでは2～3割に認め、脾腫は、IPHの7割に認め、BCSでは約3割と少なかった。

3) 診断時の症状 (表3)

吐下血はEHOの80%に認め、腹水は3

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	IPH(N=17)		EHO(N=5)		BCS(N=16)	
	n	( % )	n	( % )	n	( % )
吐下血	2	( 12 )	4	( 80 )	3	( 19 )
腹水	3	( 18 )	1	( 20 )	6	( 38 )
浮腫	0	( 0 )	0	( 0 )	5	( 31 )
下肢静脈瘤	0	( 0 )	0	( 0 )	2	( 13 )
胸腹壁の静脈怒張	0	( 0 )	0	( 0 )	3	( 19 )
意識障害	1	( 6 )	1	( 20 )	1	( 6 )
黄疸	0	( 0 )	0	( 0 )	3	( 19 )
肝機能異常	7	( 41 )	1	( 20 )	5	( 31 )
全身倦怠感	2	( 12 )	1	( 20 )	2	( 13 )
脾腫	12	( 71 )	3	( 60 )	4	( 25 )
その他	4 <sup>a</sup>	( 24 )	0	( 0 )	3 <sup>b</sup>	( 19 )

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

4) 診断時の内視鏡検査所見 (表4)

食道静脈瘤はIPHの65%、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

とも約4割に認め、胃静脈瘤は3疾患とも約半数に認め、RC signを有した者はIPHの1人のみであった。異所性静脈瘤はEHOの1人のみであった。

表4 門脈血行異常症患者の上部消化管内視鏡検査所見

項目	IPH(N=17)		EHO(N=5)		BCS(N=16)	
	n	( % )	n	( % )	n	( % )
食道静脈瘤	あり	11 ( 65 )	4 ( 80 )	16 ( 100 )		
	F2以上	8 ( 47 )	4 ( 80 )	6 ( 38 )		
	RC +	7 ( 41 )	2 ( 40 )	6 ( 38 )		
胃静脈瘤	あり	9 ( 53 )	3 ( 60 )	8 ( 50 )		
	Lg-c	3 ( 18 )	1 ( 20 )	5 ( 31 )		
	Lg-f	1 ( 6 )	0 ( 0 )	1 ( 6 )		
	Lg-cf	5 ( 29 )	2 ( 40 )	2 ( 13 )		
	F2以上	3 ( 18 )	1 ( 20 )	2 ( 13 )		
	RC +	1 ( 6 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )		
異所性静脈瘤	あり	0 ( 0 )	1 <sup>a</sup> ( 20 )	0 ( 0 )		

a 十二指腸(F2, RC-)

5) 診断時の血液検査所見 (表5)

EHO では診断時の吐下血の影響を受けて全例に貧血を認めた。汎血球減少は、IPHで約7割、EHOで6割、BCSで4割程度であった。ビリルビン上昇をIPHの

47%からBCSでは約9割に認めたが、AST、ALTの上昇はBCSで3~5割程度であった。アルブミン減少をEHOの約6割に認めたが、IPH、BCSでは2~3割程度であった。

表5 門脈血行異常症患者における診断時の血液検査所見

項目	IPH (N=17)		EHO (N=5)		BCS (N=16)	
	n	( % )	n	( % )	n	( % )
白血球 (< mm <sup>3</sup> )	<4300	12 ( 71 )	2 ( 40 )	6 ( 38 )	6 ( 38 )	
	4300+	5 ( 29 )	3 ( 60 )	10 ( 63 )	10 ( 63 )	
Hb (g/dl)	<12.4 (M), 11.3 (F)	7 ( 41 )	5 ( 100 )	4 ( 25 )	4 ( 25 )	
	12.4+ (M), 11.3+ (F)	10 ( 59 )	0 ( 0 )	12 ( 75 )	12 ( 75 )	
血小板 (/mm <sup>3</sup> )	<10	10 ( 59 )	3 ( 60 )	6 ( 38 )	6 ( 38 )	
	10-18	6 ( 35 )	2 ( 40 )	5 ( 31 )	5 ( 31 )	
	18+	1 ( 6 )	0 ( 0 )	5 ( 31 )	5 ( 31 )	
T-Bil (mg/dl)	<1.0	9 ( 53 )	2 ( 40 )	2 ( 13 )	2 ( 13 )	
	1.0+	8 ( 47 )	3 ( 60 )	14 ( 88 )	14 ( 88 )	
AST (IU/l)	<41	14 ( 82 )	5 ( 100 )	9 ( 56 )	9 ( 56 )	
	41+	3 ( 18 )	0 ( 0 )	7 ( 44 )	7 ( 44 )	
ALT (IU/l)	<41	16 ( 94 )	5 ( 100 )	12 ( 75 )	12 ( 75 )	
	41+	1 ( 6 )	0 ( 0 )	4 ( 25 )	4 ( 25 )	
アルブミン (g/dl)	<3.5	4 ( 24 )	3 ( 60 )	5 ( 31 )	5 ( 31 )	
	3.5+	13 ( 76 )	2 ( 40 )	11 ( 69 )	11 ( 69 )	
PT (%)	<80	7 ( 41 )	4 ( 80 )	12 ( 75 )	12 ( 75 )	
	80+	10 ( 59 )	1 ( 20 )	4 ( 25 )	4 ( 25 )	
INR	<1.15	6 ( 35 )	2 ( 40 )	2 ( 13 )	2 ( 13 )	
	1.15+	11 ( 65 )	3 ( 60 )	14 ( 88 )	14 ( 88 )	

6) 診断時の画像所見 (表6)

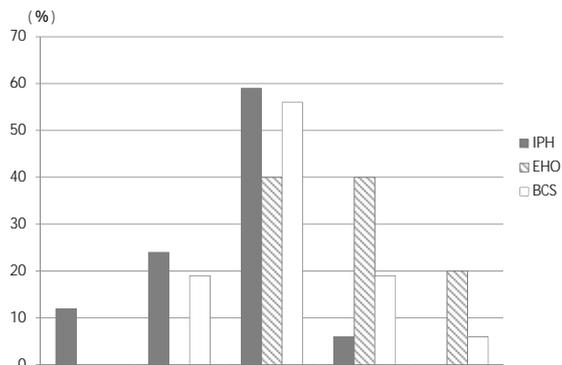
肝腫瘍をBCSの20%に認め、脾腫をIPHの全例、EHO、BCSでは7~8割に認めた。肝内門脈血栓は3疾患とも1~2割程度であったが、肝外門脈血栓はEHOで多く認めた(60%)。また、肝外門脈の狭窄・閉塞をEHOの全例で認めた。下大静脈の狭窄・閉塞はBCSの7割、肝静脈の一枝以上の閉塞をBCSの半数に認めた。

7) 診断時の重症度 (図1)

IPHは比較的軽症に偏っているが、EHO、BCSは重症度が高い傾向があった。

表6 門脈血行異常症患者の画像検査所見

項目	IPH (N=17)		EHO (N=5)		BCS (N=16)	
	n	( % )	n	( % )	n	( % )
肝萎縮	6	( 35 )	0	( 0 )	8	( 50 )
肝腫大	3	( 18 )	0	( 0 )	7	( 44 )
肝腫瘍	1	( 6 )	0	( 0 )	3	( 19 )
脾腫	17	( 100 )	4	( 80 )	11	( 69 )
肝内門脈血栓	4	( 24 )	1	( 20 )	2	( 13 )
肝外門脈血栓	3	( 18 )	3	( 60 )	2	( 13 )
肝内門脈	正常	9 ( 53 )	3 ( 60 )	13 ( 81 )		
	狭窄	4 ( 24 )	1 ( 20 )	3 ( 19 )		
	閉塞	4 ( 24 )	1 ( 20 )	0 ( 0 )		
肝外門脈	正常	13 ( 76 )	0 ( 0 )	15 ( 94 )		
	狭窄	3 ( 18 )	1 ( 20 )	1 ( 6 )		
	閉塞	1 ( 6 )	4 ( 80 )	0 ( 0 )		
下大静脈	正常	16 ( 94 )	5 ( 100 )	4 ( 25 )		
	狭窄	1 ( 6 )	0 ( 0 )	6 ( 38 )		
	閉塞	0 ( 0 )	0 ( 0 )	6 ( 38 )		
右肝静脈	正常	16 ( 94 )	5 ( 100 )	2 ( 13 )		
	狭窄	1 ( 6 )	0 ( 0 )	6 ( 38 )		
	閉塞	0 ( 0 )	0 ( 0 )	8 ( 50 )		
中肝静脈	正常	16 ( 94 )	5 ( 100 )	1 ( 6 )		
	狭窄	1 ( 6 )	0 ( 0 )	7 ( 44 )		
	閉塞	0 ( 0 )	0 ( 0 )	8 ( 50 )		
左肝静脈	正常	16 ( 94 )	5 ( 100 )	4 ( 25 )		
	狭窄	1 ( 6 )	0 ( 0 )	7 ( 44 )		
	閉塞	0 ( 0 )	0 ( 0 )	5 ( 31 )		
肝静脈	正常	17 ( 100 )	5 ( 100 )	7 ( 44 )		
	一枝閉塞	0 ( 0 )	0 ( 0 )	2 ( 13 )		
	二枝閉塞	0 ( 0 )	0 ( 0 )	2 ( 13 )		
	三枝閉塞	0 ( 0 )	0 ( 0 )	5 ( 31 )		



## 図1．診断時の重症度

### 8) 診断後に手術、死亡に至った症例

経過中、IPHの6人(35%)、EHOの1人(20%)、BCSの9人(56%)が、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、8割強の患者は軽快を示したが、IPHで脾動脈塞栓術を受けた1人に悪化を認めた。

経過中の死亡例は、認めなかった。

## D. 考察

「門脈血行異常症に関する調査研究班」の班員が所属する医療機関合計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38人の患者について検討したところ、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、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ても、BCS患者で飲酒歴を有する者が多いと考えられた。従って、BCSの発生に飲酒習慣が関与している可能性が考えられるため、今後、分析疫学手法によりその因果性を検討することが必要となる

う。

診断時の主要な症状として、脾腫、吐血、腹水、などが挙げられる。また、食道静脈瘤を約8割、胃静脈瘤を約半数に認めた。これらの情報は、門脈血行異常症の臨床所見について、現状をあらわす指標となろう。

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。しかし、今後のさらなる登録蓄積により、門脈血行異常症の実態をあらわす、貴重なデータベースとなることが期待できる。

## E. 結論

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、平成24年度より定点モニタリングシステムを実施中である。本システムは、今後のさらなる登録蓄積により、門脈血行異常症の実態をあらわす、貴重なデータベースとなろう。

## 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究  
分担研究報告書

検体保存センターの現状と課題

研究分担者 橋爪 誠 九州大学大学院先端医療医学 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、研究班班員のほとんどの施設でヒトゲノム倫理審査委員会の承認を得た。登録状況は現在 75 症例（内 IPH:11 例、EHO:3 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たことにより、症例は増加している。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  
先端医療医学

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必要となった。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。

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。具体的には調査対象：IPH,EHO,BCS、対照群：肝硬変、非硬変性疾患（転移性肝癌、胃癌、脾嚢胞など）、健常人とした。採取される試料の種類と量については、血液（30ml 以下）、肝組織（ホルマリン・凍結：肝切除症例、3g 以下）脾組織（ホルマリン・凍結：脾摘症例、3g 以下）とした。（図 1）

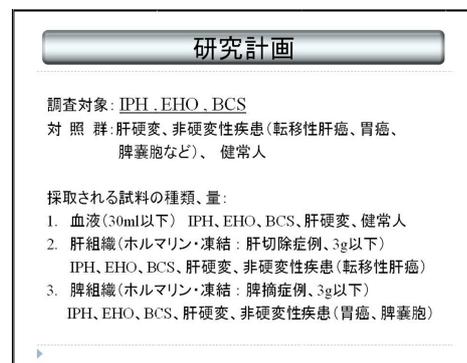


図 1

検体保存センターの流れとしては図 2 の如く倫理委員会承認施設にて、患者から

の同意を得、検体を連結可能匿名化した後にエスール社にて検体の回収とDNA抽出を行い九州大学にある検体保存センターにて登録保存する。

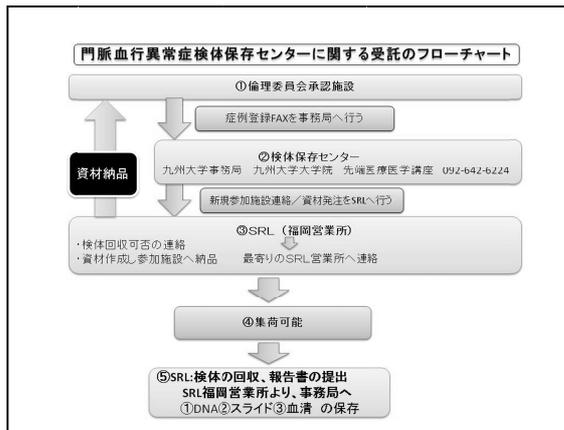


図 2

### C. 研究結果

平成 26 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、長崎大学、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、山口大学である。現在の登録状況は 73 症例で、IPH が 11 例、EHO が 3 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 )

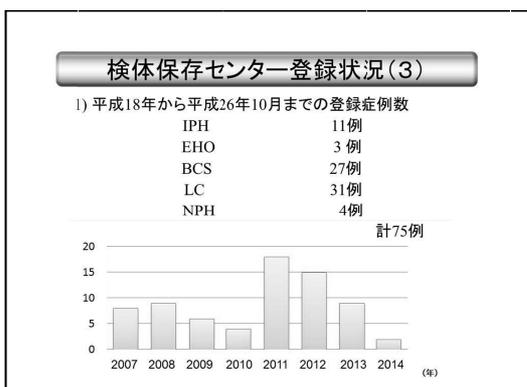


図 3

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。

### 検体保存センターの活用状況

1. Budd-Chiari 症候群における肝臓の酸化ストレスに関する病理学的検討 (パラフィン切片)
2. 門脈血行異常症におけるプロテインC遺伝子変異解析 (cDNA)
3. IPH患者におけるDNAチップを用いた網羅的遺伝子解析 (脾臓抽出RNA)
4. IPHIにおける抗血管内皮細胞抗体の出現と病態形成への関与 (血清)

### 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ると考える。

### 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する。今後は、新しい研究体制の下で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  
なし。
2. 学会発表  
未発表

### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1．特許取得  
該当なし。
- 2．実用新案登録

- 該当なし。
- 3．その他  
なし。