

201442079A

厚生労働科学研究委託費  
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  
平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 鹿毛政義

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、学校法人久留米大学 久留米大学が実施した平成27年度「門脈血行異常症に関する調査研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費  
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  
平成 26 年度 委託業務成果報告書

平成 27 年 3 月

業務主任者 鹿 毛 政 義

# 序 文

厚生省特定疾患「門脈血行異常症」調査研究班の歴史は長く、昭和50年、本研究班の前身の厚生省特定疾患「特発性門脈圧亢進症」調査研究班の発足に遡る。本研究班は、昭和59年、特発性門脈圧亢進症（IPH）に、肝外門脈閉塞症（EHO）およびバッド・キアリ症候群（BCS）を対象疾患として加え、再編成された。歴代の班長は、亀田治男（昭和59年～同63年）、小幡 裕（平成元～同3年）、二川俊二（平成4～同7年）、杉町圭蔵（平成8～同13年）、橋爪 誠（平成14～同19年）、森安史典（平成20年～同25年）であった。平成26年度からは、厚生労働省は、従来の研究体制を大幅に改編し、新たな制度を発足させた。すなわち厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）と厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の2本の柱を立て、それぞれに役割を分担した。主として、前者は研究を実践し、後者はガイドライン作成を担当する。平成26年度難治性疾患実用化研究事業は6つの部門より構成されるが、本研究班「門脈血行異常症に関する調査研究班」は、その中の「診療の質を高める」部門に属する。「診療の質を高める」部門は、本研究班を含め18の研究班より構成されている。難治性疾患等実用化研究事業である本研究班は、門脈血行異常症の病因・病態の究明ならびに新しい治療法の開発を担当する。カウンターパートの難治性疾患政策研究事業の研究班は、滝川 一教授（帝京大学内科学）が班長を務められ、その分科会の1つである「門脈血行異常症分科会」を森安 史典教授（東京医科大学臨床医学系消化器内科学分野）が担当され、全国疫学調査や診療ガイドライン作成に当たる。この2つの班研究は、車の両輪のごとく連携し、研究を進めていく。森安班の「ガイドライン作成」に 本研究班の研究成果が反映されることが期待される。

本研究班の目的は、原因不明で門脈圧亢進症を来す門脈血行異常症の3疾患の病因病態を解明すると共に、疫学的に患者の発生状況や予後などの実態を正確に把握し、予後向上のための検査法や治療法の開発を行うことである。本研究班では、長期間に亘り、多数の班員と研究者により精力的に研究が遂行された結果、門脈血行異常症の疾患の病因、病態、病理、疫学、診断、治療、および予後などについて多面的に研究が進み、多くの研究成果を上げてきた。本年度も、本書に収載されているように、最新の分子生物学的手法や病理学的検討により、門脈血行異常症の病因や病態の解明の研究は着実に発展し、新規の検査法や治療法の開発についても進歩がみられた。また、定点モニタリングシステムによる患者の発生状況などの疫学調査が順調に行なわれた。本研究班の独創的なシステムである検体保存センターには、患者の試料検体（血液、肝臓や脾臓の組織など）の集積が進んでおり、血栓性素因の遺伝子異常、血液凝固関連因子の異常の検討など、これらの検体を用いた研究が行なわれ、今後の活用が期待される。

今年度も、ここに研究成果をとりまとめることができ、各疾患の病因、病態の解明に貢献できたと確信している。

最後に、厚生労働省保健医療局疾病対策課のご指導、ご支援に厚くお礼を申し上げますとともに、本研究班の班員、研究協力者の先生方、ならびに関係諸氏に深く感謝する次第である。

平成27年3月

厚生労働省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  
班 長 鹿 毛 政 義

# 目 次

## 序 文

### I. 委託業務成果報告 総括

#### 門脈血行異常症に関する調査研究

久留米大学病院 病理診断科・病理部 教授 鹿毛 政義 …… 1

### II. 委託業務成果報告 業務項目

#### 1. 門脈圧亢進症における代謝障害と血行動態

山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 教授 坂井田 功 …… 5

#### 2. 左葉グラフトを用いた生体肝移植における門脈血流調節の意義

順天堂大学医学部 肝胆膵外科 教授 川崎 誠治 …… 9

#### 3. 脾臓の病理からみた門脈血行異常症

久留米大学病院 病理診断科・病理部 教授 鹿毛 政義 …… 11

#### 4. 門脈血行異常症における血栓性素因解析

名古屋大学大学院医学系研究科 病態解析学講座 教授 小嶋 哲人 …… 15

#### 5. 特発性門脈圧亢進症における血液凝固関連因子の長期経過における推移について

名古屋大学大学院医学系研究科 病態解析学講座 教授 松谷 正一 …… 18

#### 6. Budd-Chiari 症候群の術後肝容積変化に関する検討～その2～

琉球大学大学院 胸部心臓血管外科学 教授 國吉 幸男 …… 22

#### 7. 食道静脈瘤硬化療法の肝臓へ与える影響と今後の対策

東京医科大学 消化器内科 主任 教授 森安 史典 …… 24

#### 8. 大腸癌肝転移に対する多剤併用療法による類洞障害

久留米大学病院 病理診断科・病理部 教授 鹿毛 政義 …… 27

#### 9. 経直腸門脈シンチグラフィが有用であった造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群の1例

塩見 進 …… 29

#### 10. 本態性血小板血症を合併した特発性門脈圧亢進症に対して腹腔鏡下Hassab手術を施行した1例

大分大学 学長 北野 正剛 …… 33

#### 11. IPHに対するHassab手術後に小腸静脈瘤出血を認めた1例

日本医科大学多摩永山病院 外科 病院 教授 吉田 寛 …… 37

#### 12. 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 講師 大藤さとこ …… 40

|      |  |                                 |     |
|------|--|---------------------------------|-----|
| 13.  | 門脈血行異常症に関する定点モニタリングシステム(進捗報告)                  | 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 講師 大藤さところ  | 45  |
| 14.  | 検体保存センターの現状と課題                                 | 九州大学大学院 先端医療医学講座 教授 橋爪 誠        | 51  |
| 15.  | HIV/HCV 重複感染患者における非硬変性門脈圧亢進症                   | 長崎大学大学院 移植・消化器外科 教授 江口 晋        | 54  |
| 16.  | 当施設における肝外門脈閉塞症合併静脈瘤に対する治療成績と経過                 | 福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部 教授 部長 小原 勝敏 | 56  |
| 17.  | 肝硬変ラットモデルにおける脂肪由来間葉系幹細胞投与の治療効果についての検討          | 九州大学大学院 先端医療医学講座 教授 橋爪 誠        | 60  |
| 18.  | 脾摘術後門脈血栓症に対するAT-III製剤およびダナパロイドナトリウムの有用性についての検討 | 九州大学大学院 消化器・総合外科 教授 前原 喜彦       | 64  |
| 19.  | 肝硬変を有する腹腔鏡下脾臓摘出術のコツと術中出血に関わる因子の検討              | 大分大学 学長 北野 正剛                   | 68  |
| 20.  | 胃穹窿部静脈瘤に対するバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術の長期予後              | 新百合ヶ丘総合病院肝疾患低侵襲治療センター 國分 茂博     | 71  |
| III. | 学会等発表実績  |                                 | 75  |
| IV.  | 研究成果の刊行物・別刷                                    |                                 | 95  |
| V.   | その他  |                                 |     |
|      | 門脈血行異常症に関する調査研究 平成26年度第1回班会議プログラム              |                                 | 463 |
|      | 平成26年度門脈血行異常症に関する調査研究班名簿                       |                                 | 468 |

# I. 委託業務成果報告 総括

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等克服研究事業）  
委託業務成果報告（総括）

研究代表者 鹿毛 政義（久留米大学病院 病理診断科・病理部 教授）

研究要旨

本研究班の目的は、原因不明で門脈圧亢進症を来す門脈血行異常症（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3疾患の病因病態を解明すると共に、疫学的に患者の発生状況や予後などを把握し、検査法や治療法の開発を行うことである。本症の患者を対象に疫学・臨床・病理学、分子生物学など最新の手法を用いた研究ならびに動物実験を行なった。その結果、門脈血行異常症の血栓性素因の遺伝子異常、血液凝固関連因子の異常や脾腫などの成因や病態に関する研究が深化した。また臨床分野では、門脈血行異常症に対する外科手術、IVR 治療や脾臓摘出などの治療法の検証がなされた。動物実験では肝硬変に対する脂肪由来幹細胞投与の有効性が示され、新規治療法の開発に繋がる研究成果を上げた。疫学的調査では、定点モニタリングシステムの門脈血行異常症の登録件数が増え、現在これらの症例の経過観察を行なっている。また難治性疾患政策研究事業の研究班の分科会である「門脈血行異常症分科会」森安班の門脈血行異常症の診療ガイドライン作成に協力した。「ガイドライン作成」に本研究班の研究成果が反映されることが期待される。今後、門脈血行異常症の基礎から臨床に亘る諸々の課題を解明すべく、さらに研究を展開したい。

研究分担者

森安 史典（東京医科大学 臨床医学系消化器  
内科学分野 主任教授）  
橋爪 誠（国立大学法人九州大学大学院医学研究院  
先端医療医学講座 教授）  
川崎 誠治（順天堂大学医学部 肝胆膵外科 教授）  
北野 正剛（大分大学 学長）  
前原 喜彦（国立大学法人九州大学大学院医学研究院  
消化器・総合外科）  
塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科 核医学 教授）  
小嶋 哲人（名古屋大学大学院医学系研究科  
病態解析学講座 教授）  
國吉 幸男（琉球大学大学院医学研究科  
胸部心臓血管外科学講座 教授）  
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 講師）  
松谷 正一（千葉県立保健医療大学 健康科学部看護学科 教授）  
江口 晋（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
移植・消化器外科）  
吉田 寛（日本医科大学多摩永山病院 外科 病院教授）  
小原 勝敏（公立大学法人 福島県立医科大学附属病院  
内視鏡診療部 教授部長）  
坂井田 功（山口大学大学院医学系研究科  
消化器病態内科学 教授）

國分 茂博（医療法人社団 三成会 新百合ヶ丘総合病院  
肝疾患低侵襲治療センターおよび内視鏡センター  
センター長）

A. 研究目的

本研究班の目的は、原因不明で門脈圧亢進症を来す門脈血行異常症（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3疾患の病因病態を解明すると共に、疫学的に患者の発生状況や予後などの実態を正確に把握し、予後向上のための検査法や治療法の開発を行うことである。

B. 研究方法

本研究班は門脈血行異常症の多岐にわたる課題に取り組み、研究を展開した。患者を対象とした疫学・臨床・病理学、分子生物学など多角的かつ最新の手法を用いた研究を行い、動物実験も行なった。

（倫理面への配慮）

研究対象者から血液を採取して遺伝子異常の検討を行うにあたり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を順守するとともに、各大学における倫理委員会の承諾を得た。



## C. 研究結果および考察

本研究班は3つの分野から構成されている。今年度の各々の分野について研究結果の要点と考察を記す。

### 【門脈血行異常症の病因・病態に関する研究】

(1) 門脈血行異常症の病理学的研究：江口らはヒト免疫不全ウイルス(HIV)とC型肝炎ウイルス(HCV)の重複感染患者の臨床病理学的検討により、Child-Aの症例においても門脈圧亢進症の所見が強いことが明らかにし、重複感染患者の経過観察や予後について示唆を与えた。さらに非侵襲性肝線維化インデックスとして、ALT to platelet ratio index(APRI)とFIB4が簡便で有用な検査となりうる可能性を指摘した。

(2) IPHの病因・病態に関する研究

1) IPHの血液凝固関連因子の検討：IPHには高頻度に門脈血栓がみられ、IPHの重要な病態である。松谷らは、その成因の解明を目的に、IPHの平均9年に亘る長期経過観察例を対象に血漿抗凝固因子の推移について検討を行った。IPH 14例について血漿アンチトロンビン(AT)ならびにプロテインC(PC)活性を経時的に測定した。結果は、AT、PCともに有意な変動はみられず、IPHにおける門脈血栓形成と抗凝固因子の異常との関連は明確にされなかったが、IPHの凝固因子のプロフィールを明らかにした意義は大きい。

2) IPHに対する脾摘の長期成績の検討：脾摘術後に発生する門脈血栓症は重要な合併症である。前原らは、肝硬変症における腹腔鏡下脾摘術後の門脈血栓のリスクの高い症例に対し、AT-III製剤、ダナパロイドナトリウム、ワーファリンを適宜投与することにより、門脈血栓を予防できることを明らかにした。具体的な予防法を提示した臨床的に意義ある報告である。

(4) BCSの血栓性素因に関する研究：BCSやEHOなどの門脈血行異常症の発症要因には血栓性素因の関与が指摘され、小嶋らは、長年に亘り本症におけるantithrombin(AT)、protein C(PC)、protein S(PS)での遺伝子異常を詳細に検討し、報告してきた。今回も、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症例に認められたのみであり、欧米人と日本人ではBCSの発生機転が大きく異なることを明確にした。

(5) 中心静脈閉塞症(VOD)/類洞閉塞症候群(SOS)の病態解明：近年、白血病などのがん治療に伴うVOD/SOSが問題になっているが、類洞の微小循環障害の病態について不明な点が多い。今回、鹿毛らは大腸癌肝転移切除例の類洞内皮細胞障害について検討を行い、抗癌剤による内皮細胞障害は抗血管内皮細胞成長因子(VEGF)抗体併用により軽減されたが、他の分子標的薬では無効であることを病理組織学的に明示した。ただし、内皮細胞障害の病態の詳細は不明であり、今後の検討課題である。

(6) 門脈血行異常症における脾腫の病態解明：近年、非侵襲的に肝臓や脾臓の硬度の測定が可能となり、硬度と門脈圧亢進症の病態解析や肝線維化の評価に関する研究が進んでいる。IPHでは肝硬変よりも、腹部超音波で脾臓の硬度が増加すると報告されている。今回、鹿毛らは、IPHと肝硬変症例の脾臓組織の検討を通して、IPHにおける脾臓の硬度増加の成因に脾臓の脾柱などの支持組織が関与する可能性を示唆した。このような所見とIPHの病態との関連について今後解明が待たれる。

### 【門脈血行異常症の診断と治療法の検証と開発】

(1) VOD/SOSの画像診断：塩見らは経直腸門脈シンチグラフィを用いVOD/SOSの検討を行い、造血幹細胞移植後のVOD/SOSの症例はshunt indexが高値であることを明らかにした。経直腸門脈シンチグラフィが移植後のVOD/SOSの早期診断に有用な検査であることを示唆した意義ある報告である。

(2) 門脈血行動態に基づいた生体肝移植の検討：生体肝移植では、過小グラフト症候群や門脈血行動態の異常を併発することがある。川崎らは、左葉グラフトを用いた成人生体肝移植において、脾摘、門脈下大静脈シャントなどの門脈血流調節併施の必要性について検討した結果、門脈血流調節は必ずしも必要ではないとの結論を得た。生体肝移植を行なう上で有益な知見と評価される。

(3) 治療と予後に関する研究：門脈圧亢進症に対するIVR治療の有用性について検証が行われた。坂井田らは高アンモニア血症とIVR治療による血行動態の変化との関連を検討した。バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術B-RTOによる門脈一大循環シャントの閉塞により門脈血流量が増加し、血中アンモニア濃度が改善することを明らかにした。門脈

圧亢進症に対するIVR治療の有用性を血行動態と代謝の両面から明確にした。

- (4) IPH症例に対する外科手術の選択：吉田らは、IPH症例に施行したHassab手術後に肝外門脈血栓症を合併し、小腸静脈瘤出血を認めた症例を経験した。この症例の検討を踏まえると、IPHでは症例によっては脾摘術を避け、脾臓を温存する選択的シャント手術が推奨される。
- (5) EHOの病態と治療に関する検討：EHOの臨床像や病態に関して十分に明らかにされていない。小原らは、EHO症例の治療成績や治療後の経過を後方視的に検討した。その結果、EHOの臨床像の特徴として、若年で発症、男性が多い、静脈瘤治療は難渋する症例が多い、異所性静脈瘤の合併などのプロフィールが明らかになり、長期の経過観察の必要性が示唆された。
- (6) BCSの治療法に関する研究：國吉らはBCSに対する外科手術に関して良好な成績を報告してきた。今年度はBCSの閉塞解除の術前後の肝容積の変化に着目し、術後の肝容積縮小率が10%以上であれば肝機能の改善が期待できるとの報告がなされた。肝容積縮小率が肝機能改善の指標になり得る新しい知見が示された。
- (7) 腹腔鏡下脾臓摘出術についての検討：門脈圧亢進症の脾機能亢進症に対し脾臓の摘出が開腹下に行われてきたが、近年は腹腔鏡下の脾臓摘出術も安全に施行されている。その術式を確立した北野および本研究班員の功績は大きい。安全に脾臓摘出術を行なう留意点として、北野らは食道胃静脈瘤の治療歴を有する症例は脾摘時に大量出血する危険性を指摘した。
- (8) 肝硬変に対する新規治療法の開発：近年、幹細胞は基礎研究から臨床応用にいたるまで幅広く研究されている。今回、橋爪らは、脂肪由来間葉系幹細胞(ADSC)に注目し、動物実験にて肝硬変の治療にADSC投与が肝損傷と線維症の改善に有効であることを明らかにした。この研究結果は将来肝再生医療に繋がる成果と期待される。

#### 【疫学的調査】

全国疫学調査は、全国の15,1674科から4,053科(26.7%)を抽出し、一次調査を開始している。本研究班の独創的な取り組みである定点モニタリングシステム

による登録件数は徐々に増え、現在IPH、EHO、BCS各々17、5、15人を登録し経過を観察している。今後も本症の登録件数を増やし、データベースを構築したい。

#### 【検体保存センター】

門脈血行異常症の3疾患は稀少疾患であり、現状では系統的な研究解析が困難である。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での登録状況は現在75症例(内IPH:11例、EHO:3例、BCS:27例)であり、症例の集積が行なわれている。現在までに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。今後も登録症例の増加が見込まれ、門脈血行異常症の病態解析に資するものと期待される。

#### 【診療ガイドライン作成】

難治性疾患政策研究事業の研究班(滝川班)の分科会である「門脈血行異常症分科会」森安班の門脈血行異常症の診療ガイドライン作成に協力した。森安班と本研究班の分担研究者の構成は同じである。「ガイドライン作成」に本研究班の研究成果が反映されることが期待される。

#### D. 結論

門脈血行異常症のIPH、EHO、BCSの3疾患を対象に、最新の手法を用い研究課題に取り組んだ結果、門脈血行異常症の病態の理解が深まり、診断や治療法の開発に繋がる多くの研究成果を上げることができた。今後も、原因が未だ不明である門脈血行異常症の病因を解明すべく、さらに研究を展開したい。

#### E. 健康危険情報

該当なし。

#### F. 研究発表

学会等発表実績参照

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。

## Ⅱ. 委託業務成果報告 業務項目

## 門脈圧亢進症における代謝障害と血行動態

担当責任者 坂井田 功（山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 教授）

### 研究要旨

門脈圧亢進症に特徴的な代謝障害（主に高アンモニア血症）には、肝機能障害および門脈一大循環シャントの存在が密接に関連していると考えられている。本研究では、門脈圧亢進症に対するIVR治療（バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術；B-RTO・部分的脾動脈塞栓術；PSE）によって生じる血行動態の変化とそれらが代謝障害に及ぼす影響について検討する。B-RTOによって門脈一大循環シャントを閉塞することで門脈血流量が有意に増加し、それに伴って血中アンモニア濃度は有意に改善した。一方、PSEによる脾静脈還流量の減少に伴って門脈血流量は有意に減少するが、肝容積に明らかな変化はなく血中アンモニア濃度にも有意な変化は認められなかった。

### 共同研究者

石川 剛（山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学）  
岩本 拓也（山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学）

### A. 研究目的

門脈圧亢進症に特徴的な代謝障害（主に高アンモニア血症）と血行動態の関連性について検討し、さらに近年門脈圧亢進症に対して積極的に施行されているIVR治療（バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術；Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (B-RTO)・部分的脾動脈塞栓術；partial splenic embolization (PSE))がそれらに及ぼす影響について証明する。

### B. 研究方法

（研究1）2008年2月から2013年6月の間に、門脈一大循環シャントを伴う胃静脈瘤および肝性脳症を合併する肝硬変患者に対して当科で施行したB-RTO症例48例（表1）を対象として、シャント閉塞と高アンモニア血症および肝性脳症の関連性について、治療前・治療1ヶ月後の血液生化学検査、各種画像検査結果を比較・解析した。

また、肝性脳症を治療目的としてB-RTOを施行した8症例を対象に、術後6ヶ月間の血中アンモニア濃度の推移を解析・検討した。

表1；B-RTOの患者背景（48例）

|     |  |
|-----|--|
| 年齢  | 67.8±9.0 歳（50-86 歳）                      |
| 性別  | 男 / 女 = 27/21                            |
| 成因  | HBV/HCV/ アルコール /NASH/ その他 = 1/20/15/8/4  |
| C-P | score 6.6±1.3 点<br>class A/B/C = 24/23/1 |
| 目的  | 胃静脈瘤 / 肝性脳症 = 40/8                       |

HBV；B型肝炎ウイルス、HCV；C型肝炎ウイルス、NASH；非アルコール性脂肪性肝炎、C-P；Child-Pugh 平均±標準偏差

（研究2）2007年9月から2014年9月の間に、脾機能亢進症を伴う肝硬変患者に対して当科で施行したPSE症例88例（表2）を対象として、本手技が高アンモニア血症および肝性脳症に及ぼす影響について、治療前・治療1ヶ月後の血液生化学検査、各種画像検査結果を比較・解析した。

表2；PSEの患者背景（88例）

|     |  |
|-----|--|
| 年齢  | 65.4±8.1 歳（44-86 歳）                      |
| 性別  | 男 / 女 = 44/44                            |
| 成因  | HBV/HCV/ アルコール /NASH/ その他 = 6/66/9/4/3   |
| C-P | score 6.4±1.3 点<br>class A/B/C = 51/36/1 |
| 目的  | IFN/HCC/ その他 = 34/30/24                  |

HBV; B型肝炎ウイルス、HCV; C型肝炎ウイルス、NASH; 非アルコール性脂肪性肝炎、C-P; Child-Pugh、IFN; インターフェロン治療、HCC; 肝癌治療  
平均±標準偏差

<検査・評価項目>

- 1) 血液生化学検査; 血中アンモニア濃度(NH<sub>3</sub>)・分岐鎖アミノ酸/チロシン比(BTR)・分岐鎖アミノ酸(BCAA)・チロシン
- 2) ダイナミックCT検査; 肝容積・門脈径・脾静脈径・総肝動脈径
- 3) 門脈血流量(portal venous flow, PVF)・肝静脈楔入圧(wedged hepatic venous pressure, WHVP)・肝静脈圧較差(hepatic venous pressure gradient, HVPG)

<手技・方法>

【B-RTO】金川らが報告した原法(Kanagawa H. et al. J Gastroenterol Hepatol. 1996)をovernightで完遂する変法にて施行し、排血路(胃腎シャント・脾腎シャント)を50%ブドウ糖液と5%EOI(モノエタノールアミンオレイン酸塩・イオパミドール1:1混合液)を用いて塞栓した。

【PSE】高塚らが報告した手法(Shimizu H. et al. Inter Med. 2009)により、ゼラチンスポンジとプラチナコイルを用いて脾動脈分枝を塞栓し、約70%の脾梗塞を目標とした。

【WHVP・HVPG測定】WHVP・自由肝静脈圧(free hepatic venous pressure, FHVP)は、バルーンカテーテルを右肝静脈に挿入してそれぞれ測定し、その差よりHVPGを算出した。

なお、本研究は本施設の倫理委員会で承認されている。

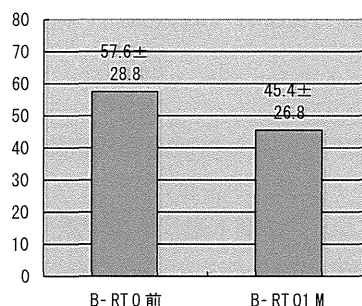
C. 研究結果

(研究1; B-RTO)

B-RTOによってwHVPおよびHVPGは有意に上昇し、それに伴ってPVFは891.4±305.4→1129.8±382.7 ml/minへと有意に増加した(p<0.01)。さらに肝容積は1057.2±331.7→1088.5±324.6 cm<sup>3</sup>へと増大傾向を示した(p=0.13)。

NH<sub>3</sub>は図1のごとく有意に低下し、またチロシンの低下(117.6±31.8→104.0±30.7 mmol/L, p<0.01)に伴ってBTRは有意に上昇した(3.8±1.5→4.3±1.5, p<0.01)。

図1; B-RTOによる血中アンモニア濃度の変化(mmol/L)



p<0.05, 1M; 1 month  
平均±標準偏差

また、肝性脳症を治療目的としてB-RTOを施行した8症例の術後6ヶ月間の血中アンモニア濃度の推移は表3の通りで、その効果は速やか、かつ長期間持続した。

表3; B-RTO後6ヶ月間の血中アンモニア濃度の推移

|         |                   |
|---------|-------------------|
| 発作時     | 179.0±47.5 mmol/L |
| B-RTO直前 | 82.0±27.4 mmol/L  |
| 1週間後    | 46.9±21.9 mmol/L  |
| 1ヶ月後    | 58.3±26.4 mmol/L  |
| 3ヶ月後    | 44.3±28.2 mmol/L  |
| 6ヶ月後    | 38.4±22.1 mmol/L  |

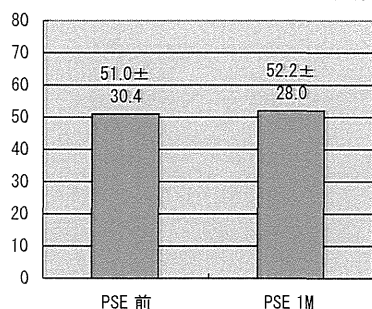
平均±標準偏差

(研究2; PSE)

PSEによってwHVPおよびHVPGは有意に低下し、それに伴ってPVFは1048.6±296.0→907.0±288.8 ml/minへと有意に減少した(p<0.001)。一方、肝容積には有意な変化は認められなかった(1109.5±291.9→1110.1±299.5 cm<sup>3</sup>, p=0.96)。

また、図2のごとくNH<sub>3</sub>に有意な変化は認められず、またBCAAの低下(452.5±89.6→424.0±84.6 mmol/L, p<0.001)に伴ってBTRは有意に低下した(4.0±1.4→3.8±1.3, p<0.01)。

図2；PSEによる血中アンモニア濃度の変化(mmol/L)



p=0.71, 1M; 1 month

平均±標準偏差

#### D. 考察

門脈圧亢進症に特徴的な代謝障害の代表として高アンモニア血症が挙げられ、それによって生じる肝性脳症は患者のQOLおよびADLを著しく低下させる。門脈圧亢進症の主因である肝硬変患者の高アンモニア血には、肝機能障害および門脈-大循環シャントの存在が密接に関連していると考えられており、難治性肝性脳症患者の46-70%に巨大門脈-大循環シャントが認められると報告されている(Lam KC. et al. Dig Dis Sci 1981)。本研究では、門脈圧亢進症に対するIVR治療(B-RTOおよびPSE)によって生じる血行動態の変化とそれらが代謝障害に及ぼす影響について検討することとした。B-RTOでは既報(Fukuda T. et al. J Vasc Interv Radiol. 2001) (Kato T. et al. Intern Med. 2001)のごとくシャント閉塞に伴う門脈血流量増加によって、血中アンモニア濃度は有意に低下した。またアンモニアと同様の機序で血中チロシン濃度も有意に低下し、それに伴ってBTRも有意に上昇した。さらに、高アンモニア血症に対する効果が少なくとも6ヶ月以上持続し、肝性脳症の昏睡度をWest-Haven grading system (Ferenci P. et al. Hepatology 2002)で評価したところ、発作時・B-RTO直前にそれぞれ平均2.9±0.6・1.6±0.5点であったものが、1ヶ月後・6ヶ月後にはそれぞれ0.4±0.5・0.1±0.4点へと有意に低下した。

以上よりB-RTOは高アンモニア血症に対して明らかに効果的な手技であり、孤立性胃静脈瘤のみならず肝性脳症に対する有効な治療法として提唱されるべきである。

一方、血小板減少などの脾機能亢進症を対象として施行されるPSEにおいては、その門脈圧降下作用から肝性脳症を含むすべての門脈圧亢進症に対して少な

らず効果をもたらすと考えられてきた。本研究でも、PSE後の脾静脈還流量減少に伴う門脈血流量の減少によって門脈圧を反映するwHVPおよびHVPGは有意に低下した。一方、動脈径と動脈血流量が相関することを前提に検討・解析したところ(予備実験および他施設の報告より)、総肝動脈血流量は門脈血流量減少を代償するがごとく有意に増加しており(総肝動脈径; 5.0±1.0→5.4±1.0mm, p<0.01)、全肝血流量が減少しないために肝容量が維持されたものと推測された。PSE後有意差はないものの若干血中アンモニア濃度が上昇傾向にあり、またBCAAの有意な低下に伴ってBTRが有意に低下しているため、肝性脳症に対する負の効果が危惧される。今後の更なる検討によってそれを証明するとともに、そのメカニズムについても明確にしていかなければならない。

#### E. 結論

B-RTOは高アンモニア血症に対して有効な治療法であり、その効果は長期間持続することが証明された。一方PSEの高アンモニア血症に対する効果については未だ議論の余地があり、今後の更なる検討を要する。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし(作成中)

##### 2. 学会発表

- (1) 石川 剛, 白築祥吾, 松田崇史, 岩本拓也, 坂井田 功. B-RTOが肝硬変患者特有の代謝障害に及ぼす影響～高アンモニア血症を中心に～. 第50回日本肝臓学会総会 東京. 2014年5月29日 ワークショップ5
- (2) 石川 剛, 相部祐希, 中島崇雄, 白築祥吾, 松田崇史, 岩本拓也, 坂井田 功. B-RTOによる高アンモニア血症改善に寄与する因子の統計学的解析. 第21回日本門脈圧亢進症学会総会 東京. 2014年9月12日 パネルディスカッション1
- (3) 石川 剛, 相部祐希, 中島崇雄, 白築祥吾, 松田崇史, 岩本拓也, 坂井田 功. Portosystemic shunt syndromeに対するB-RTOの有効性に関する検討. 第17回 B-RTO研究会 東京. 2014年9月13日 主題2

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



## 左葉グラフトを用いた生体肝移植における門脈血流調節の意義

担当責任者 川崎 誠治（順天堂大学医学部 肝胆膵外科 教授）

### 研究要旨

左葉グラフトで始まった成人生体肝移植は初期の成績が不良であったことから右葉グラフトが主流となった。しかし右葉グラフトドナーの死亡例が報告され、最近では左葉グラフトを見直す傾向がある。脾摘、門脈下大静脈シャントなどの門脈血流調節を併施した良好な成績が報告されている。当科ではこうした門脈血流調節を併施しない左葉グラフトによる生体肝移植を行っている。54例の成人例において移植前後の門脈圧は23.5mmHg、20.8mmHgと移植後も高い圧であった。門脈血流量も著増した。移植後は28例（52%）で難治性腹水が認められたが、適切な体液管理により全例で軽快した。過小グラフト症候群に伴う黄疸、凝固障害は認められなかった。1、3、5年生存率はそれぞれ98%、96%、94%と良好であった。左葉グラフトを用いた成人生体肝移植における門脈血流調節は必ずしも必要ではないと考えられた。

### 共同研究者

石崎 陽一（順天堂大学医学部 肝胆膵外科）

内藤 滋俊（順天堂大学医学部 肝胆膵外科）

トであった。移植前後の門脈圧、門脈血流量、術後合併症、過小グラフト症候群の発生率、腹水量を検討した。

### A. 研究目的

左葉グラフトで始まった成人生体肝移植は、初期の成績が不良であり右葉グラフトの使用が主流となった。しかし右葉グラフトドナーの死亡例が報告され、最近では左葉グラフトを見直す傾向がある。門脈血流調節を併施した左葉グラフトの成績が報告されているが、血流調節の必要性に関する明確な基準は明らかではない。当科での血流調節を行わない左葉グラフトの成績も含め、門脈血流量調節の必要性を検討した。

### B. 研究方法

2003年9月から2014年8月までに施行した生体肝移植70例中成人例54例を対象とした。全例が尾状葉を含まない左葉グラフトを用いた移植であった。門脈血流調節としての脾摘、門脈下大静脈シャント作成は行っていない。移植前の患者の状態はChild Cが40例、Bが9例と全体の91%を占めていた。MELD中央値は17（幅6-31）であった。使用したグラフトサイズはGV/SV比の中央値は38.6%、GV/SV比40%未満が31例で全体の57%がGVSV比40%未満のグラフ

### C. 研究結果

移植前後で門脈圧を測定した26例では、移植前は平均23.5mmHgで、移植後も20.8mmHgと若干の低下傾向はあるものの、移植後も依然として高い門脈圧であった（ $P=0.25$ ）。移植後に門脈圧を測定した40例中門脈圧が15mmHg以下であったのは1例だけであり、39例で門脈圧は15mmHg以上であった。門脈血流量はドナーで毎分279mLであったのが、移植後には毎分1162mLまで急増した。総肝血流量に対する門脈血流量の比率はドナーでは63%であったが、移植後は89%と上昇し著明な門脈血流量の増加が認められた。移植後の腹水は術後2週間の平均一日腹水量が1L以上の症例が28例（52%）あったが、GV/SV比40%未満の群と以上の群で発生率に差はなく、いずれの症例も次第にドレーン排液量は減少し、全例でドレーン抜去可能であった。九大基準、クラビアン基準いずれかを満たしたSmall for size syndromeは1例も認めなかった。1、3、5年生存率はそれぞれ98%、96%、94%と良好であった。

## D. 考察

レシピエントでは右葉グラフトに比べ、左葉グラフトは不利であることは間違いないが、自験例からは、門脈血流調節をしない左葉グラフトでも良好な成績であった。移植直後の異常な肝血行動態の時期を過ぎれば、長期的には門脈圧、門脈血流量は低下すると推測される。

## E. 結論

左葉グラフトを用いた成人生体肝移植における門脈血流調節は必ずしも必要ではないと考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Ishizaki Y, Konishi N, Yoshimoto J, Sugo H, Imamura H, Kawasaki S. Evaluation of esophagogastric varices after adult-to-adult living donor liver transplantation using a left lobe graft. Dig Surg 31:283-290, 2014
- (2) 石崎陽一、川崎誠治. 生体肝移植における左葉グラフト vs 右葉グラフト C o n s : 左葉グラフト. 外科76(13) 1612-6, 2014

### 2. 学会発表

- (1) 石崎陽一、徳川友彦、吉本次郎、藤原典子、今村 宏、川崎誠治. デイバートセッション 生体肝移植における左葉グラフト vs 右葉グラフト. 第114回日本外科学会. 2014.4.3 京都. 第114回日本外科学会定期学術集会抄録集 p256, 2014

## 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

## 脾臓の病理からみた門脈血行異常症

担当責任者 鹿毛 政義（久留米大学病院 病理診断科・病理部 教授）

### 研究要旨

特発性門脈圧亢進症では肝硬変よりも、腹部超音波で脾臓の硬度が増加すると報告されている。今回、特発性門脈圧亢進症及び肝硬変の脾臓について病理学的検討を行い、脾臓にみられる病態の差異について考察した。C型肝炎関連肝硬変で脾摘を施行した8例、特発性門脈圧亢進症で脾摘を施行した2例、コントロール9例に対し、全症例の脾臓組織で、被膜厚、脾柱数、リンパ濾胞数、リンパ濾胞辺縁帯厚、脾索厚、脾洞幅長を、それぞれ光顕下5視野で測定した。また、高度脾うつ血の有無を検討した。肝硬変症例の脾臓組織は、高度脾うつ血、脾洞の拡張があり、支持組織である脾柱間の距離は延長がみられた。一方、特発性門脈圧亢進症症例の脾臓組織は、肝硬変症例に比べ、うつ血は軽度で脾洞の拡張は明らかではなかった。今回検討した2例では、肝硬変症例より脾柱が近接して見られ、特発性門脈圧亢進症における脾臓の硬度増加に脾臓の支持組織が関与する可能性が示唆された。

### 共同研究者

近藤礼一郎（久留米大学病院 病理診断科・病理部）  
秋葉 純（久留米大学 病理学講座）  
谷川 健（久留米大学病院 病理診断科・病理部）  
内藤 嘉紀（久留米大学 病理学講座）  
草野 弘宣（久留米大学 病理学講座）  
中山 正道（久留米大学 病理学講座）  
河原 明彦（久留米大学病院 病理診断科・病理部）  
山口 知彦（久留米大学病院 病理診断科・病理部）  
矢野 博久（久留米大学 病理学講座）

### A. 研究目的

特発性門脈圧亢進症 (Idiopathic portal hypertension; IPH)、肝外門脈閉塞症 (Extrahepatic portal obstruction; EHO)、バッド・キアリ症候群などの門脈血行異常症や肝硬変などの門脈圧亢進症を呈する病態では、しばしば脾臓の腫大 (脾腫) 及び末梢血中の汎血球減少がみられる。末梢血中の汎血球減少は、原疾患あるいは静脈瘤や肝癌など合併症に対する治療の障害となる。当施設では、脾腫を伴う門脈血行異常症や肝硬変に対して、汎血球減少の改善や門脈圧低下を目的に外科的脾臓摘出術 (脾摘) を積極的に施行してきた。本研究班においては、我々はこれまで肝疾患に対する脾摘の効果について、臨床病理学的な検討を報告してきた。最近、特発性門脈圧亢進症及

び肝硬変では、腹部超音波で脾臓の硬度が増加すること、特発性門脈圧亢進症では、肝硬変よりも脾臓の硬度が増加することが報告された。今回は、特発性門脈圧亢進症及び肝硬変の脾臓について病理学的検討を行い、脾臓にみられる病態について考察した。

### B. 研究方法

対象は、C型肝炎関連肝硬変で末梢血血小板数の改善を目的に脾摘を施行した8例 (男性:2例,女性:6例,平均年齢:59 ±10歳)、特発性門脈圧亢進症で門脈圧の低下を目的に脾摘を施行した2例 (23歳,女性及び34歳,男性)を用いた。全症例の脾臓組織で、被膜厚、脾柱数、リンパ濾胞数、リンパ濾胞辺縁帯厚、脾索厚、脾洞幅長を、それぞれ光顕下5視野で測定した。また、高度脾うつ血の有無を検討した。結果は JMP software package (Release 11.0, SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用し、統計学的に検討した。なお、コントロールとして慢性肝炎、脾機能亢進症、末梢血血小板減少を伴わない脾摘症例9例を用いた。

### C. 研究結果

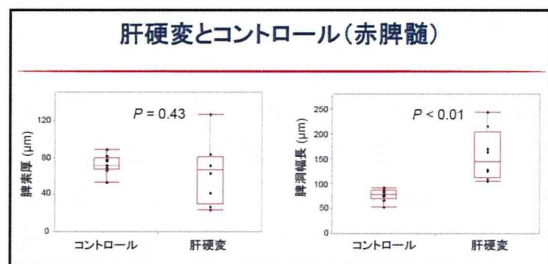
対象10例 (C型肝炎関連肝硬変8例,特発性門脈圧亢進症2例)およびコントロール9例の検討結果を表1に示す。

(表1)

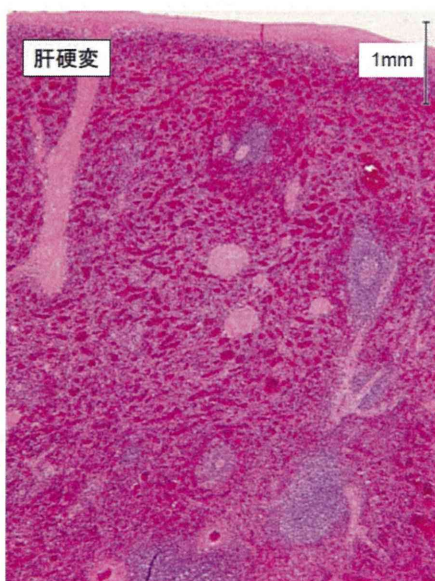
|               | コントロール       | 肝硬変          | IPH         |
|---------------|--------------|--------------|-------------|
| 被膜厚 (μm)      | 1151 ± 299   | 1320 ± 299   | 970 ± 124   |
| 脾柱間長 (μm)     | 11933 ± 5699 | 16446 ± 4062 | 8144 ± 2162 |
| 脾柱数           | 76 ± 29      | 44 ± 26      | 147 ± 116   |
| 濾胞数           | 42 ± 11      | 21 ± 11      | 38 ± 16     |
| 辺縁帯厚 (μm)     | 1018 ± 185   | 607 ± 546    | 633 ± 104   |
| 脾索厚 (μm)      | 73 ± 10      | 64 ± 34      | 48 ± 17     |
| 脾洞幅長 (μm)     | 77 ± 11      | 157 ± 51     | 79 ± 4      |
| 高度うつ血 (有 / 無) | 0 / 9        | 6 / 2        | 0 / 2       |

C型肝炎関連肝硬変8例のうち、高度脾うつ血は6例に見られた。C型肝炎関連肝硬変では、コントロールより有意に多くの症例で高度脾うつ血がみられ ( $p < 0.01$ )、脾洞幅には明らかな拡張がみられた ( $p < 0.01$ ) (図1)(図2)。

(図1)

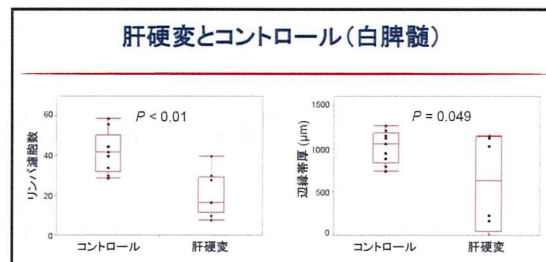


(図2)



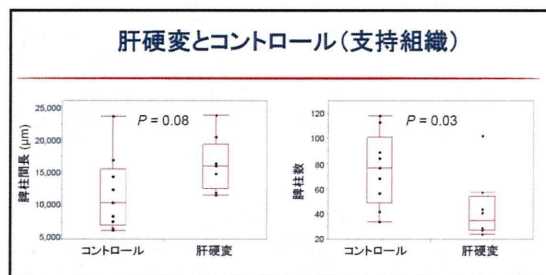
C型肝炎関連肝硬変では、コントロールより有意にリンパ濾胞数は少なく ( $p < 0.01$ )、リンパ濾胞辺縁帯には萎縮がみられた ( $p = 0.049$ ) (図3)。

(図3)



C型肝炎関連肝硬変症例は、脾臓組織切片に含まれる脾柱が、コントロールより明らかに少なく ( $p < 0.03$ )、脾柱間長は延長する傾向がみられた ( $p = 0.08$ ) (図4)。

(図4)



特発性門脈圧亢進症症例は、脾臓組織切片に含まれる脾柱が、C型肝炎関連肝硬変症例より多く ( $p = 0.02$ )、脾柱間は近接してみられた ( $p = 0.03$ ) (図5)(図6)。

(図5)

