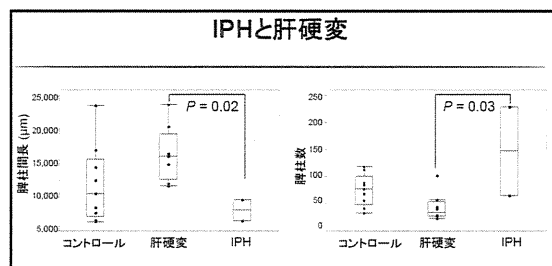


(図6)



#### D. 考察

脾臓は、胎生5～6週に造血巣として胃動脈の流域に発生し、胎生9週頃には血管に富み血液のフィルターとして機能するようになる。成人の正常な脾臓組織は、リンパ組織である白脾髄、細網細胞の網工とその間に介在する洞から成る赤脾髄、支持組織である被膜及び脾柱から構成される。

今回検討した肝硬変症例の脾臓組織は、高度うっ血、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。白脾髄のリンパ組織は低形成であった。肝硬変症例での脾臓の硬度増加は高度の脾うっ血が要因として考えられ、肝硬変に伴う脾腫の病態は、門脈圧亢進症に伴う脾静脈血の還流障害による高度の脾うっ血と示唆された。

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、うっ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、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。被膜、脾柱は主として平滑筋細胞、線維芽細胞およびコラーゲンや弾性線維より成っている。特発性門脈圧亢進症では、これらの細胞あるいは線維が増生する病態があることも推察される。ただし、特発性門脈圧亢進症の脾臓では、脾柱が著しく増生しているとする報告が過去にあるが、一定の見解は得ていない。

今回は、特発性門脈圧亢進症の症例数が限られ、特発性門脈圧亢進症における脾臓の病理学的特徴を捉えるには至らなかった。特発性門脈圧亢進症と肝硬変での脾臓組織の差異を明らかにすることは、その病態を考察する上で有用であり、今後更なる検討が必要である。

#### E. 結論

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った。今回、特発性門脈圧亢進症にお

ける脾臓の病理学的特徴を捉えるには至らなかったが、脾臓の形態的な差異から、病態に関する新たな知見を得ることができる可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H, Kanai Y, Kage M, Nakanuma Y, Tsubouchi H; Hepatolithiasis Subdivision of Intractable Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia. Journal of gastroenterology. 2014; 49(1): 64-72.
2. Naoi S, Hayashi H, Inoue T, Tanikawa K, Igarashi K, Nagasaka H, Kage M, Takikawa H, Sugiyama Y, Inui A, Nagai T, Kusahara H. Improved liver function and relieved pruritus after 4-phenylbutyrate therapy in a patient with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. The journal of pediatrics. 2014 May; 164(5): 1219-1227.
3. Yada N, Kudo M, Kawada N, Sato S, Osaki Y, Ishikawa A, Miyoshi H, Sakamoto M, Kage M, Nakashima O, Tonomura A. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis: utility of data mining of both ultrasound elastography and serological findings to construct a decision tree. Oncology. 2014; 87 Suppl 1: 63-72.
4. Kondo R, Kage M, Ogata T, Nakashima O, Akiba J, Nomura Y, Yano H. The therapeutic efficacy of splenectomy is attenuated by necroinflammation of the liver in patients with liver cirrhosis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014 DOI: 10.1002/jhbp.177
5. 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. Hepatol Res 2014;44:1039-1046.

6. Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondou R, Kinoshita H, Ohshima K, Yano H. Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. Hepatol Res 2014;44:E100-E109.

7. 鹿毛政義, 近藤礼一郎. 結節性再生性過形成 nodular regenerative hyperplasia (NRH) の病理. 肝胆膵 2014;69:723-729.

8. 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. 消化器内科 2014;59:194-200.

## 2. 学会発表

1. 鹿毛政義. Budd-Chiari症候群の病理とその発癌. 第34回日本静脈学会 2014年4月17日, 沖縄. 特別企画.

2. 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3回脾臓研究会, 2014年4月26日, 東京. 一般講演.

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. 慢性肝炎での末梢血血小板減少を再考する～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50回日本肝臓学会総会, 2014年5月29日, 30日, 東京. 一般口演.

4. 鹿毛政義. 門脈圧亢進症の病理－肝内血管系の変化を中心に－. 千駄木カンファレンス. 2014年7月7日, 東京.

5. 鹿毛政義. 肝生検は線維化診断の golden standard か? 第51回日本臨床生理学会. 2014年11月8日. シンポジウム.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## 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

## 門脈血行異常症における血栓性素因解析

担当責任者 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）

### 研究要旨

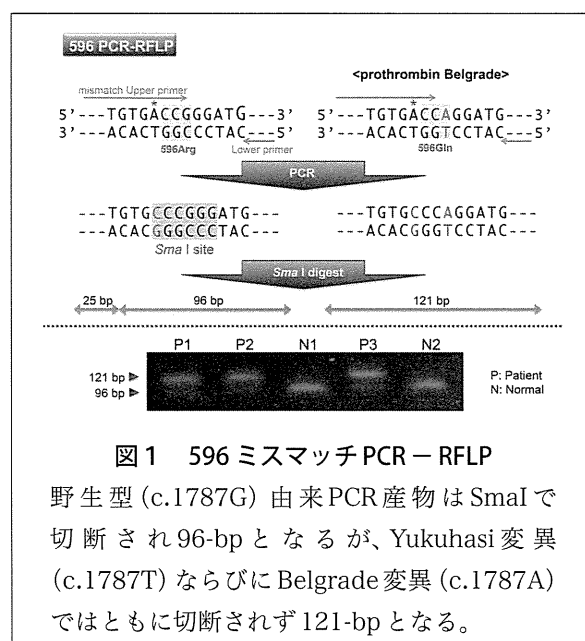
バッドキアリ症候群 (BCS) や肝外門脈血栓症 (EHO) などの門脈血行異常症の発症要因には血栓性素因の関与が指摘され、我々も本研究班において antithrombin (AT)、protein C (PC)、protein S (PS) での遺伝子異常を報告してきた。一方、欧米人 BCS 症例の約半数に検出されるとされる *JAK2* V617F 変異は、本研究班の検体保存センターに収集された日本人 BCS 症例 24 症例では、わずかに 1 症例に認められたのみであった。また、これら BCS 症例 24 症例中の AT、PC、PS 遺伝子解析でも、わずか 1 例のみに PC Nagoya 変異を認めただけで、さらに、我々の報告した新しい血栓性素因・プロトロンビン遺伝子変異も認められず、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

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) の発症要因として、アンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の遺伝子異常による先天性血栓性素因が知られており、我々もこれまで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を報告してきた。最近、我々は長らく原因不明であった遺伝性血栓症の日本人家系において、通常出血傾向となるプロトロンビン異常症で、逆に血栓傾向となる異常を発見し、新しい血栓性素因・アンチトロンビンレジスタンス (ATR) として報告した。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、PCR-RFLP 解析をもちいて ATR の同定解析を試みたので報告する。

### B. 研究方法

新しい血栓性素因・ATR を示す、プロトロンビン 596R の変異である Yukuhasi 変異 (c.1787G>T) ならびに Belgrade 変異 (c.1787G>A) をともに検出可能なミスマッチ PCR-RFLP 解析法を考案した (図 1)。

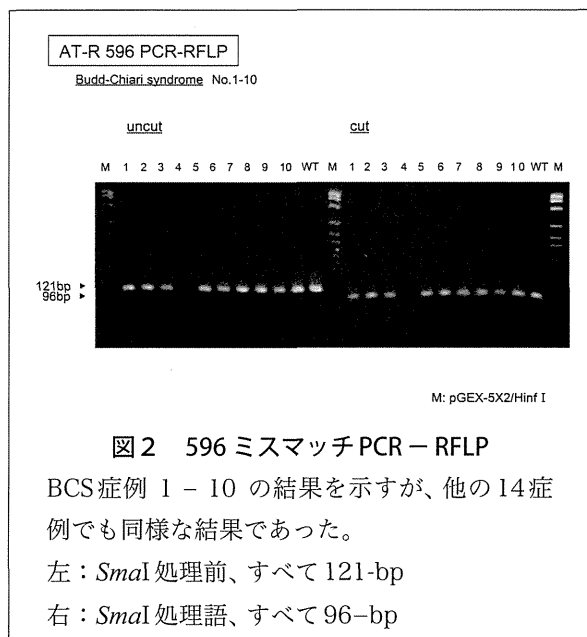


これを用いて、各施設倫理委員会承認のもと本研究班の検体保存センターに収集された BCS 症例 24 例において、各ゲノム DNA での PCR-RFLP 解析を行った。(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (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、今回考案したミスマッチPCR-RFLP解析を行ったところ、すべての症例で野生型(正常)を示すことが判明した。(図2)。



### 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性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。これまで、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ていた。今回、新たな血栓性素因ATR遺伝子変異の同定解析を行ったが、いずれも変異型は認められなかった。

### 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. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nishida Y, Mizutani N, Inoue M, Omori Y, Tamiya-Koizumi K, Takagi A, Kojima T, Suzuki M, Nozawa Y, Minami Y, Ohnishi K, Naoe T, Murate T: Phosphorylated Sp1 is the regulator of DNA-PKcs and DNA ligase IV transcription of daunorubicin-resistant leukemia cell lines. *Biochim Biophys Acta.* 1839(4): 265-274, 2014.
- 2) Kato I, Takagi Y, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Nakashima T, Kojima T.: A complex genomic abnormality found in a patient with antithrombin deficiency and autoimmune disease-like symptoms. *Int J Hematol.* 100: 200-205. 2014.
- 3) 高木夕希、小嶋哲人: 新規血栓性素因アンチトロンビン抵抗性の発見と今後の展望 *日本臨牀* 72(7), 1320-1324, 2014.
- 4) 小嶋哲人: 徹底ガイド DICのすべて2014-15 (丸藤哲編) ヘパリン類似物質 救急・集中治療 26(5-6), 887-892, 2014.
- 5) Takagi Y, Kato I, Ando Y, Nakamura Y, Murata M, Takagi A, Murate T, Kojima T.: Antithrombin-resistant prothrombin Yukuhashi mutation also causes thrombomodulin resistance in fibrinogen clotting but not in protein C activation. *Thromb Res.* 134(4): 914-917, 2014.
- 6) 村田萌、小嶋哲人: 深部静脈血栓症に対する対策と治療 V. 出血・血栓性疾患「EBM血液疾患の治療 2015-2016」金倉讓/木崎昌弘/鈴木律朗/神田善伸: 編 中外医学社 東京 pp 439-442, 2014.

- 7) 小嶋哲人: 新たな血拴性素因: アンチトロンビンレジスタンス 日本検査血液学会雑誌 15(3), 289-296, 2014.

## 2. 学会発表

- 1) 中村友紀、村田萌、安藤裕実、加藤衣央、高木夕希、高木明、兼松毅、岸本磨由子、鈴木伸明、松下正、齋藤英彦、小嶋哲人: 血友病B・40家系における血液凝固第IX因子遺伝子解析 第36回日本血拴止血学会学術集会、大阪、平成26年5月29-31日(ポスター優秀賞:P-058)
- 2) 村田萌、高木夕希、中村友紀、長谷部 瞭、小塚敏弘、中田 悠紀子、高木 明、村手隆、松下正、小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性検出検査法の自動凝固検査機器への最適化 第15回日本検査血液検査血液学会学術集会、仙台、平成26年7月20-21日
- 3) 村田萌、高木明、岸本磨由子、清井 仁、松下正、小嶋哲人: 原因不明であった静脈血拴塞栓症にみられたアンチトロンビン抵抗性を示す本邦2家系目のプロトロンビン異常症 第33回日本臨床検査医学会東海・北陸支部例会、名古屋、平成26年8月2日
- 4) M Murata, Y Takagi, Y Nakamura, R Hasebe, T Kozuka, Y Nakata, A Takagi, T Kojima: Optimization of the antithrombin resistance assay for the automated analyzer. The 8th Congress of APSTH, Hanoi、平成26年10月9-11日
- 5) Y Nakamura, M Murata, Y Takagi, T Kozuka, Y Nakata, R Hasebe, A Takagi, T Matsushita, T Kojima: Precise genetic abnormalities in four hemophilia B patients with large deletions of X-chromosome including entire F9. The 8th Congress of APSTH, Hanoi、平成26年10月9-11日
- 6) R Hasebe, T Kozuka, Y Nakata, Y Nakamura, Y Takagi, M Murata, A Takagi, T Kojima: A wide variety of F8 gene abnormality of hemophilia A in Nagoya. The 8th Congress of APSTH, Hanoi、平成26年10月9-11日
- 7) T Kozuka, R Hasebe, Y Nakata, Y Nakamura, Yi Takagi, M Murata, A Takagi,

T Kojima: Skewed X chromosome inactivation caused moderately severe hemophilia B in a Japanese female. The 8th Congress of APSTH, Hanoi、平成26年10月9-11日

- 8) T Kojima : Symposium 9 / The front line of thrombosis and hemostasis research: Antithrombin resistance. 第76回日本血液学会学術集会、大阪、平成26年10月30-11月1日
- 9) 中村友紀、村田 萌、高木夕希、小塚敏弘、中田悠紀子、長谷部瞭、高木 明、村手 隆、山崎鶴夫、鈴木伸明、松下 正、小嶋哲人: Gene analysis in an unprecedented rare case of mild hemophilia A combined with factor V deficiency. [PS-2-264: 優秀ポスター賞] 第76回日本血液学会学術集会、大阪、平成26年10月30-11月1日

## 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

# 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

担当責任者 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）

## 研究要旨

特発性門脈圧亢進症 (IPH) に門脈血栓が高頻度に生じる原因は明らかではない。そこで本研究では IPH の長期経過における血漿抗凝固因子の推移について検討を行った。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 IPH 14 例における検討では、AT、PC ともに平均観察期間 9.2 年の経過での有意な変動はみられなかった。初回計測時に低値を示した例は、AT で 4 例 (28.6%)、PC で 6 例 (43%) にみられたが、PC 値と AT 値は相関を示したことから、AT あるいは PC の特異的な低下例はみられなかった。また、AT、PC ともに血清アルブミンと相関がみられたことから、いずれの抗凝固因子も血漿中の活性値は肝細胞機能を反映したのと考えられた。門脈血栓の合併は 8 例にみられたが、AT 値、PC 値との関連はみられなかった。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らかでなかった。

## A. 研究目的

門脈血行異常症では門脈血栓の合併が病態を複雑にする要因として重要である。特に特発性門脈圧亢進症 (IPH) では経過中に門脈血栓が高頻度に見られることから、その対策が求められる。血栓症の成因としては、従来、血流や血管壁の異常、血液中の凝固関連因子の異常などが考えられているが、門脈血行異常症での門脈血栓の成因については未だ十分に明らかにされていない。このような血栓形成の要因のなかで、門脈血栓の頻度が高い肝疾患では血液中の凝固関連因子の異常による血液の過凝固性について多くの検討が行われている<sup>1,2)</sup>。そこで、今回は IPH において、特に抗凝固因子の長期経過における推移からみた血液の過凝固性と門脈血栓との関連について検討を行った。

## B. 研究方法

血漿アンチトロンビン (AT) ならびにプロテイン C (PC) を経時的に測定した IPH 14 例を対象とした。対象例は男性 1 例、女性 13 例、初回計測時の年齢は  $63.4 \pm 7.7$  歳であった。食道静脈瘤は 12 例に合併し、8 例は既治療（内視鏡治療 7 例、手術 1 例）であった。門脈血栓は 8 例 (57.1%) にみられた。門脈血栓例では 6 例で薬物治療（ワルファ

リン 4 例、アスピリン 2 例）が行われた。アンチトロンビンならびにプロテイン C は血漿中の活性値 (%) を測定した。また観察期間は  $9.2 \pm 1.8$  年 (平均  $\pm$  S D) であった。なおワルファリン使用中のプロテイン C 値は検討から除外した。

## C. 研究結果

### 1. 血漿抗凝固因子の経年的な推移について

血漿 AT 活性は 80% 未満を低値とすると初回計測時には 14 例中 4 例 (28.6%) で、最終計測時では 10 例 (71.4%) で低下がみられたが、活性値としては有意な低下ではなかった (図 1, 2)。なお、経過中に大腿骨頭置換術が行われた 1 例では、術後に AT 活性の低下がみられたがその後の経過では術前値に回復した。

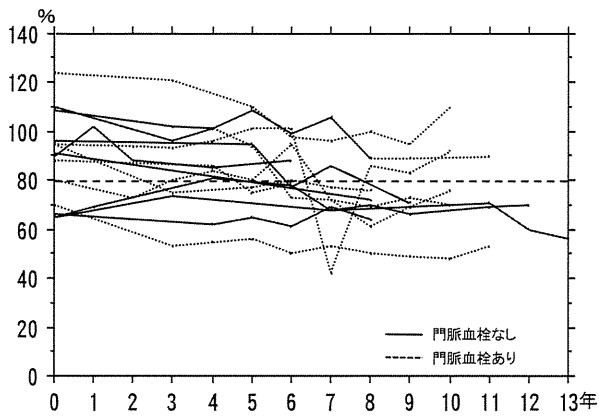


図1 IPHにおける血漿アンチトロンビン活性の経年的推移

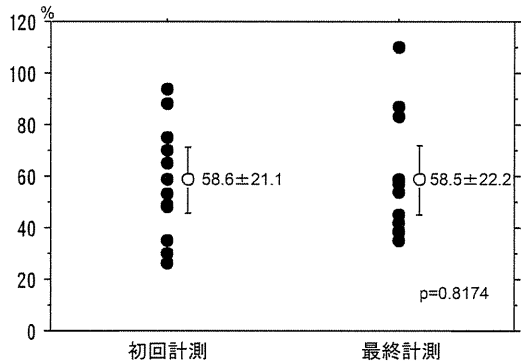


図4 IPHにおける血漿プロテインCの経年的変化

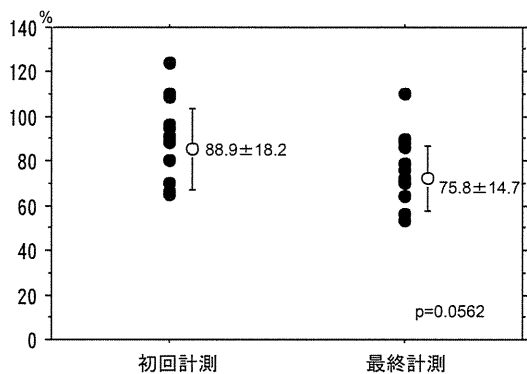


図2 IPHにおける血漿アンチトロンビンの経年的変化

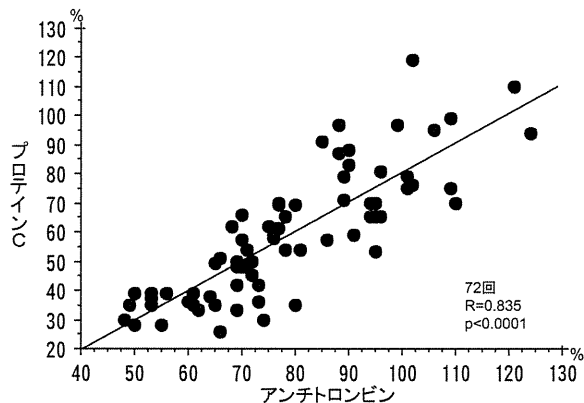


図5 アンチトロンビンとプロテインCの関連について

血漿PC活性は60%未満を低値とすると、活性値の低下は初回計測時では14例中6例(43%)とATに比べて低値例が多くみられた。またワルファリン服用例を除いた10例での最終計測では5例(50%)で低値がみられたが、活性値の有意な低下はみられなかった(図3、4)。なお全計測値での検討ではAT値とPC値は相関がみられた。(図5)。

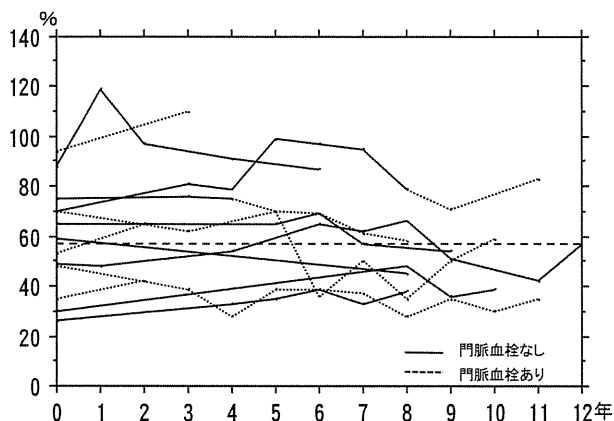


図3 IPHにおける血漿プロテインC活性の経年的推移

## 2. 抗凝固因子と門脈血栓との関連について

門脈血栓は初回計測時では6例にみられ、経過中に2例の出現がみられた。血栓診断時のAT活性値は、門脈血栓8例中7例(87.5%)で基準範囲内のAT値を示した。またPC活性値は、8例中5例(62.5%)では基準範囲内であった。

## 3. 抗凝固因子と血清アルブミンとの関連について

ATならびにPCと血清アルブミン値との関連を全計測値(PCではワルファリン内服中の計測は除く)にて検討すると、ACならびにPCともにアルブミン値と正の相関を示した(図6、7)。

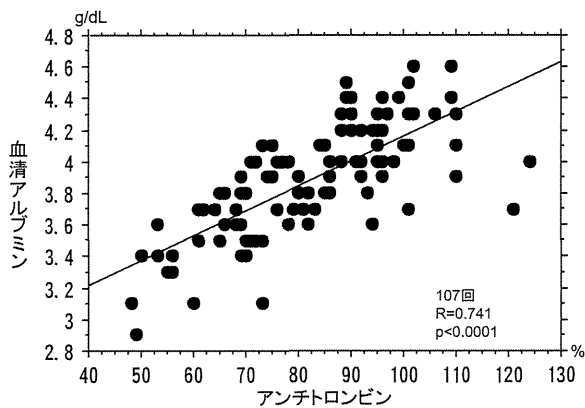


図6 IPHにおけるアンチトロンビンと血清アルブミンの関連

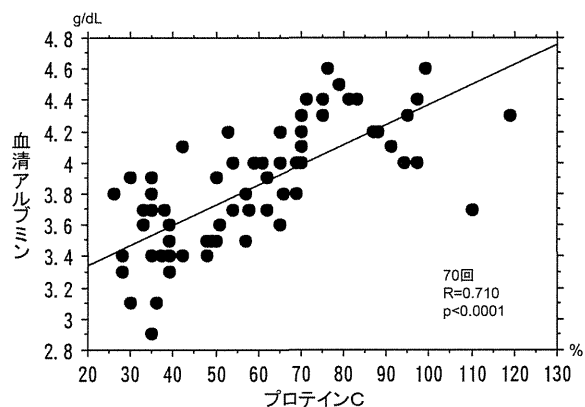


図7 IPHにおけるプロテインCと血清アルブミンとの関連

#### D. 考察

門脈血行異常症では門脈血栓の合併が高頻度にみられる。血栓症は、従来、血管壁や血流ならびに血液成分の異常により形成されることがVirchow triadとして知られている。しかし門脈血行異常症で門脈系にのみ血栓が形成される機序については未だ十分に明らかにされていない。血栓形成の要因のなかで、血液成分の異常による過凝固性については、様々な検討がなされ、門脈血栓症においてもプロトロンビンに関する遺伝子変異や潜在性の骨髄増殖性疾患に伴った過凝固性が要因となることが報告されている<sup>3,4)</sup>。またアンチトロンビンやプロテインCなどの抗凝固因子の減少も過凝固性の要因となることが知られており、肝疾患における血液過凝固の背景となっている<sup>1,2)</sup>。しかしIPHにおける血液の過凝固性については十分に明らかにされていない<sup>5,6)</sup>。そこで本研究では、IPH例での長期経過における抗凝固因子の推移を観察し、門脈血栓との関連について検討を行った。

IPHにおける抗凝固因子については経過観察開始時の計測値をみるとAT活性は比較的保たれていたが、PC活性はやや低値を示す傾向にあった。しかしAT値とPC値とは相関がみられたことから、ACあるいはPCのみ特異的に低値を示すような傾向はみられなかった。またAT、PCともに血清アルブミン値と良い相関がみられたことから、IPHにおけるAT値、PC値はともに肝細胞機能を反映した状態と考えられた<sup>7)</sup>。また長期経過での推移をみると経過中の変動はあるもののAT、PCともに極端に低下する例はみられず、約10年の経過では、両値ともに比較的保たれているようであった。門脈血栓との関連では、まず初回計測時にすでに血栓を伴っていた例のAT値やPC値は比較的保たれていた。また経過中に門脈血栓が発症した例においても、発症時のAT値、PC値は基準範囲内であったことから、IPH例では今回の検討においても門脈血栓形成の要因としての抗凝固因子の意義は明らかでなかった。

IPHにおいて門脈内に血栓が形成されやすい要因としては門脈血流や門脈血管壁の異常も関与することが想定される。一般に静脈血栓症では、血流のうっ滞や乱流などの異常が関与することが知られている。これまでの検討でも、IPHではLCに比べて門脈血流速度は低下し、特に門脈血栓例での低下が顕著であったことから、門脈内の血流停滞はIPHでの門脈血栓の要因として重要と考えられる<sup>8)</sup>。また、IPHでは門脈圧の上昇が長期にわたることから、血管内皮細胞への圧負荷が生じていることが考えられる。自験例でも、IPHでは経過中に門脈壁の石灰化がみられる例がある。血管壁の石灰化は高血圧性の動脈硬化でもみられる現象であるが、門脈圧亢進が長期間持続する場合には門脈系にも生じている可能性がある。このような血管壁の変化は門脈血栓の要因にもなりうるということが考えられる。

IPHにおける門脈血栓の要因について様々な観点から検討をおこなってきたが、IPHでは血小板減少などにより全身的には易出血性が生じるにもかかわらず門脈系では血栓が高頻度となることから、その要因としては長期の門脈圧亢進に伴った門脈血流や門脈血管壁の異常などの局所要因が大きく関与し、さらに血液凝固関連因子の異常が関与することが推察される。このような背景を考慮したうえで、今後は門脈血栓の予防に関する検討も行っていく必要があるものと考えられる。



## E. 結論

IPHにおいては長期経過での血漿抗凝固因子の変動は少なく、門脈血栓形成における抗凝固因子の関与は明らかでなかった。IPHにおける門脈血栓の要因としては、長期の門脈圧亢進に伴った血行異常などの局所因子が大きく関わるものと考えられた。

## 参考文献

1. Northup PG. Hypercoagulation in liver disease. Clin Liver Dis 2009; 13: 109-116.
2. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. J Hepatol 2004; 40: 736-741
3. Sutkowska E, McBane RD, Tafur AJ, et al. Thrombophilia differences in splanchnic vein thrombosis and lower extremity deep venous thrombosis in North America. J Gastroenterol 2013; 48: 1111-1118
4. Patel RK, Lea NG, Mufti GJ, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. Gastroenterology 2006; 130: 2031-2038
5. Hillaire S, Bonte E, Denninger M-H, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. Gut 2002; 51: 275-280
6. 松谷正一：門脈圧亢進症における血液凝固関連因子の検討—門脈血栓との関連について。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成21年度研究報告書2010: 31-35
7. Fisher NC, Wilde JT, Elias RE. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal thrombosis: a secondary phenomenon?. Gut 2000; 46: 534-539
8. 松谷正一：門脈血行動態からみた門脈血栓症の臨床病態について。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成24年度研究報告書2013: 76-80

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

興梶慧輔、水本英明、今関洋、東郷聖子、関 厚佳、小林照宗、安藤健、松谷正一。

門脈圧亢進症における下腸間膜静脈血行動態について -超音波ドプラによる検討-

第56回日本消化器病学会大会 2014年 10月  
神戸

## 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

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

担当責任者 國吉 幸男（琉球大学大学院 胸部心臓血管外科学 教授）

### 研究要旨

我々はこれまで Budd-Chiari 症候群に対し独自の術式を行い、その良好な成績を報告してきた。2012年に Budd-Chiari 症候群に対する手術前後の肝容積変化を検討した結果を報告したが、今回新たな症例を加えて検討した。さらに術前の肝容積が術後の肝機能改善が予測できるかどうか検討した。

肝硬変例や、全肝静脈閉塞例においても術後肝容積の縮小が得られた。術後の肝容積縮小率が10%以上であれば、術後の肝機能改善が期待できることが示唆された。

さらに術前の肝容積/体表面積( $\text{ml}/\text{m}^2$ )が1000以上であれば、術後肝機能改善が期待できることが示唆された。

### 共同研究者

稲福 斉（琉球大学医学部附属病院 第二外科）

### A. 研究目的

我々はこれまで68例の Budd-Chiari 症候群(BCS)に対し独自の直視下手術を行い、良好な結果を得てきた。我々の手術術式は部分体外循環下に閉塞または狭窄した肝部下大静脈を自己心膜にてパッチ拡大し、さらに閉塞肝静脈を可及的に再開通させている。閉塞肝静脈を再開通させた直後に肝うっ血が改善し、肝容積が減少することにより肝機能が改善されることが期待される。しかしながら、肝容積変化が肝機能改善に及ぼす影響を検討した報告はない。

2012年に、BCSに対する術後肝機能の改善を手術前後の肝容積変化から検討し報告したが、今回、新たに症例を加えて報告する。

術前の肝容積で術後の肝機能改善が予測できるかどうか検討する。

### B. 研究方法

我々の施設において、BCSに対する手術前後のCTにて肝容積を計測し、その変化量および変化率(%)を計算した。また、肝組織型、開存肝静脈数による手術前後の肝容積変化を比較検討した。容積変化率による

手術成績を特に肝機能改善(総ビリルビン値、ICG15分値)において比較検討した。

また、術前の3DCTで得られた肝容積(ml)を体表面積( $\text{m}^2$ )で除した値を肝容積指数( $\text{ml}/\text{m}^2$ )と定義。術前の肝容積指数と術後肝機能改善について検討した。

### C. 研究結果

BCSに対する手術前後のCTで肝容積を測定できたのは13例であった。男性6例で、平均年齢は40(27-60)歳であった。肝組織型は肝硬変;5例、肝線維症;5例、肝うっ血;3例であった。開存肝静脈数は3本;3例、2本;5例、1本;2例、0本;3例であった。手術前後の肝容積は平均 $1712\pm 543\text{ml}(1010-2799)\text{ml}$ から $1469\pm 394(1038-2115)\text{ml}$ へ縮小した。縮小量は平均 $236\pm 343\text{ml}$ で縮小率は平均10.8%であった。

肝組織型別の手術前後の肝容積量の変化は、肝硬変群で平均 $1402\pm 290(1063-1800)\text{ml}$ から $1286\pm 304(1038-1788)\text{ml}$ へ、肝線維症群で $1820\pm 752(1010-2799)\text{ml}$ から $1676\pm 468(1137-2115)\text{ml}$ へ、肝うっ血群で $2047\pm 191(1845-2225)\text{ml}$ から $1459\pm 321(1162-1800)\text{ml}$ へ縮小した。その平均縮小量(率)は肝硬変群;134ml(9.6%)、肝線維症群;143ml(2.4%)、肝うっ血群;563ml(26.7%)であった。

開存肝静脈別の肝容積変化は3本; $1148\pm 195(1010-1372)\text{ml}$ から $1127\pm 84(1038-1207)\text{ml}$ へ縮小し、変

化量21ml(0.3%)、2本;1698±673(1114-2799)mlから1434±363(1059-1852)mlへ縮小し、縮小量は264ml(11.8%)、1本;2095±268(1845-2225)mlから1289±180(1162-1417)mlへ縮小し、平均縮小量709ml(33.5%)、0本;2083±67(2022-2155)mlから1990±167ml(1800-2115)へ縮小し、縮小量92ml(4.3%)であった。

肝縮小率が10%以上をA群、10%以下をB群に群別した場合、総ビリルビン値の手術前後の変化(平均)はA群で1.61mg/dlから0.98mg/dlへ減少し、B群で1.66mg/dlから1.38mg/dlへ減少した。ICG15分値はA群で21.2%から197.0%へ減少し、B群で32.6%から31.0%へ減少した。

組織型別の術前肝容積指数(ml/m<sup>2</sup>)は肝うっ血:1243±171(1074-1417)、肝線維症:1103ml±444(623-1676)、肝硬変:875±163(628-1030)であった。術前の肝容積指数が1000以上をI群、1000未満をII群に群別した場合、術後の肝容積縮小率はI群:19±5%、II群:1±4%とI群で有意( $p=0.03$ )に高かった。

#### D. 考察

我々は、2012年にCT画像にて測定した肝容積変化量(率)による術後肝機能改善に及ぼす影響について報告した。今回、その報告にこれまでの症例を加えて報告した。さらに術前肝容積が術後肝機能改善を予測できるかどうか検討した。

前回同様、肝組織別の肝容積変化は、肝硬変、肝線維症および肝うっ血の3群すべてにおいて術後肝容積の縮小が認められた。その変化率は肝うっ血群でより大きかったが3群間に有意差はなかった。また、開存肝静脈数別の肝容積変化は1,2本群でその縮小量(率)は大きく、3本開存群で最も小さかった。さらに、全肝静脈閉塞群でも肝容積の縮小が得られていた。

肝容積変化による肝機能改善において、肝容積の縮小率が10%以上得られた場合、総ビリルビン値、ICG15分値はより改善する傾向にあった。

肝硬変および全肝静脈閉塞症例においても肝容積の縮小が得られ、さらに術後の肝容積縮小率が10%以上得られた場合、より肝機能が改善することが示唆された。

また、術前の肝容積指数(ml/m<sup>2</sup>)において1000以上あれば肝硬変症例であっても肝術後肝機能改善が期

待できることが示唆された。ただし、術前肝容積指数1000以上であっても手術後肝容積変化率が10%以下の症例を2例認め、2例とも全肝静脈閉塞症例であった。全肝静脈閉塞例においては本術式の効果予測に注意が必要と考えられた。

#### E. 結論

肝容積縮小率10%以上あれば、肝硬変症例でも術後肝機能改善が期待できる。術前の肝容積指数(ml/m<sup>2</sup>)が1000以上あれば、術後肝機能改善が期待できるが、全肝静脈閉塞症例においては注意が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) 稲福 斉、戸塚裕一、安藤美月、佐々木高信、新垣涼子、前田達也、喜瀬勇也、古堅智則、仲栄真盛保、永野貴昭、照屋孝夫、山城 聡、國吉幸男、Budd-Chiari症候群に対する直視下手術における術式工夫の変遷(64例の経験から) 第34回 日本静脈学会、名護、沖縄、2014. 4. 18.

#### 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

## 食道静脈瘤硬化療法の影響と今後の対策

研究分担者 森安 史典（東京医科大学 消化器内科 主任教授）

### 研究要旨

肝硬変 (LC) 患者の栄養状態は蛋白エネルギー低栄養状態にあり、生存率に影響する。RCサインを伴う食道静脈瘤は内視鏡的硬化療法 (EIS) の適応になる。しかし、治療中は食事制限が必要なため、LC患者の栄養状態を悪化させ、肝機能を低下させる可能性がある。そこで今回我々は、EISがLC患者に与える影響を前向きに検討し、治療時より開始したBCAA含有経腸栄養剤の効果を明らかにした。

### 共同研究者

古市 好宏<sup>1</sup>、今井 康晴<sup>2</sup>、佐野 隆友<sup>1</sup>、  
竹内 啓人<sup>1</sup>、小川 紗織<sup>1</sup>、安藤 真弓<sup>1</sup>、  
杉本 勝俊<sup>1</sup>、小林 功幸<sup>1</sup>、中村 郁夫<sup>1</sup>

1. 東京医科大学 消化器内科
2. 東京医科大学八王子医療センター 消化器内科

### A. 研究目的

内視鏡的硬化療法 (EIS) が肝硬変 (LC) 患者へ栄養障害を引き起こすか前向きに検討する。また、治療時より開始したBCAA含有経腸栄養剤がもたらす効果を明らかにする。

### B. 研究方法

LC 61人のうち、EIS単独治療群をA群 (31例、64.3±9.7歳)、EIS + BCAA含有経腸栄養剤治療群をB群 (30例、66.8±11.3歳) と無作為に割り付けし (表1)、倫理委員会承認のもと、肝機能検査値、身体測定値 (BMI、% AMC (上腕筋周囲長)、% TSF (皮下脂肪厚))、自覚症状を計5回 (術前、EIS1週目、2週目、退院時、3か月後) 前向き調査した。また、自覚症状として、倦怠感、睡眠障害、こむら返りの頻度、活力についても調査した。

尚、降圧剤内服症例、肝細胞癌未治療例、食道静脈瘤破裂症例、治療前よりBCAAを内服していた症例、EIS治療が4セッション未満の症例は除外した。  
(倫理面への配慮)

東京医科大学倫理委員会の承認を得た後、インフォームドコンセントが得られた症例に限定した。

表1. Subjects

	Group A (EIS単独群)	Group B (BCAA併用群)
Number of cases	31	30
Gender (M:F)	22:9	20:10
Ages (y.o)	64.3 ± 9.7	66.8 ± 11.3
Child-pugh score	6.0 ± 1.1	6.2 ± 1.0
Platelet (×10 <sup>4</sup> /μl)	7.3 ± 3.3	7.6 ± 3.5
Pathogenesis (cases)		
HBV :	5	5
HCV :	18	15
nBaC :	8	10

入院中の食事スケジュールは表2に示すとおりである。EIS当日は禁食で輸液のみ、翌日は流動食、翌々日より3分粥とし、一日上がりとした。入院中に計4回の栄養指導を実施し、退院後は食事療法 (蛋白1.2 g / 標準体重、熱量35Kcal / 標準体重、塩分10 g / 日) の厳守を徹底させた。

表2. 食事スケジュールと食事療法

### EIS時の食事スケジュール

day 0	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5	day 6
Nothing per os	Fluid diet	30% rice gruel	50% rice gruel	70% rice gruel	100% rice gruel	Liver diet TP 60g
5% glu 2000ml	5% glu 500ml					
(BCAA1P)	(BCAA1P)	(BCAA1P)	(BCAA1P)	(BCAA1P)	(BCAA1P)	(BCAA1P)
800 kcal (210 kcal)	1000 kcal (210 kcal)	1300 kcal (210 kcal)	1300 kcal (210 kcal)	1500 kcal (210 kcal)	1700 kcal (210 kcal)	1800 kcal (210 kcal)

### 退院後の食事療法

蛋白: 1.2 g/kg (標準体重あたり) \*include BCAA  
熱量: 35 kcal/kg (標準体重あたり)  
塩分: 10 g/day

### C. 研究結果

身体測定値では、両群ともEIS1週目からBMI、%TSF(エネルギー栄養障害の指標)、%AMC(蛋白質栄養障害の指標)が有意に低下した( $p < 0.05$ , paired t test)。しかし二群間比較では有意差を認めなかった(図1a、1b、1c)。

図1a.

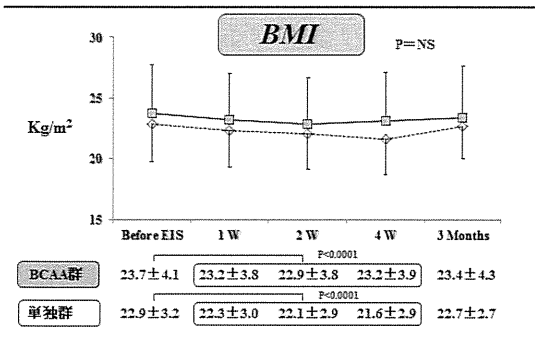


図1b.

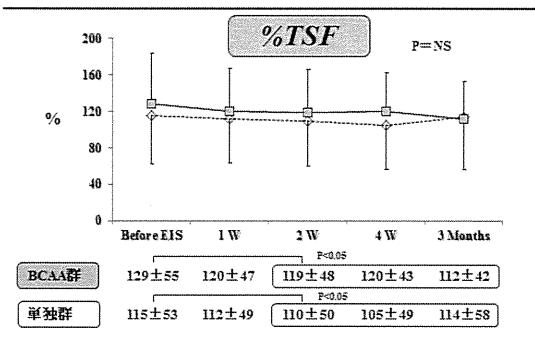
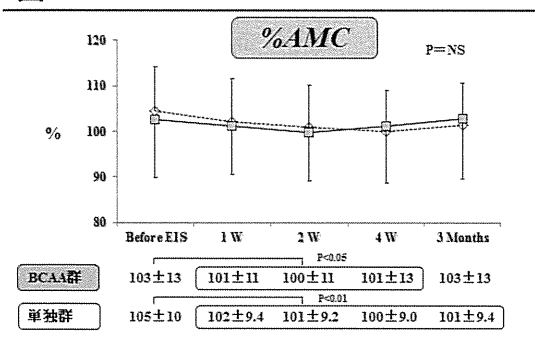


図1c.



次に採血による肝機能検査値を示す。BTR値は、2週目以降、A群に比べB群で有意に上昇していた( $p = 0.03$ 、二群間比較 student t test)。またNH3値はB群で早期からの改善を認め( $p < 0.05$ , paired t test)、ALB値もB群で早期から上昇した( $p < 0.05$ , paired

t test)。治療に伴い、血小板数はA群では低下したがB群では上昇した( $p = 0.02$ , student t test)。

図2a.

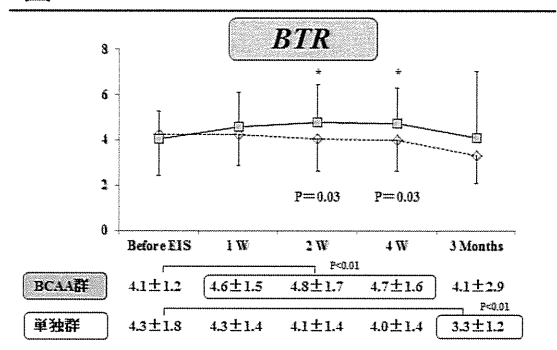


図2b.

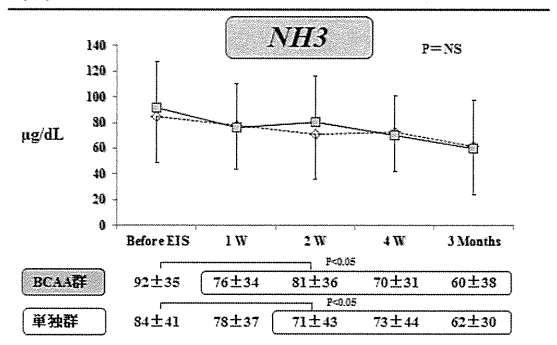


図2c.

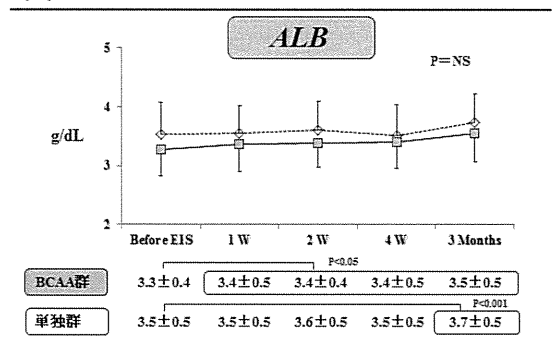
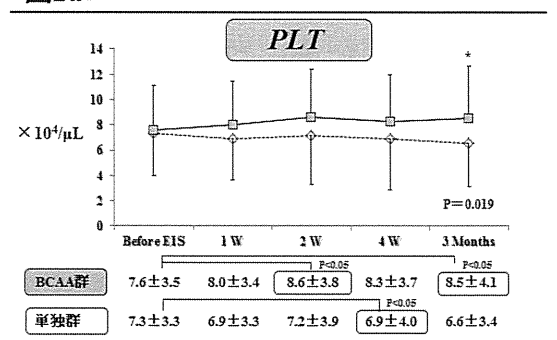


図2d.



## D. 考察

食道静脈瘤を合併した肝硬変患者には内視鏡的治療の適応となるが一般的であるが、治療中は長期間の食事制限が必要であるため、BMI低下、蛋白・エネルギー代謝異常、血小板数低下をもたらしていた。しかし、EIS治療時にBCAA含有経腸栄養剤1包をLESとして就寝前に投与することで、エネルギー栄養障害と蛋白栄養障害を抑制することができ、血小板数の改善、BTR値・NH<sub>3</sub>値の改善にも効果的であった。そのため、肝硬変患者の肝予備能維持と生命予後改善に役立つと考えられ、食道静脈瘤の集学的治療の一環として大変有用である。しかし、BCAA含有経腸栄養剤1包の内服では、EISに伴う体内での異化亢進を抑制しきれない可能性が高く、症例に応じて増量の必要性を検討すべきであると思われる。今回の試験は単施設での検討であるため結果としての推測にも制限がある。今後、多施設での検討が必要であると考えられた。

## E. 結論

EIS治療時にBCAA含有経腸栄養剤を内服させることは、蛋白・エネルギー代謝障害を抑制し、血小板数を改善させ、肝機能の改善にも効果的であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

古市好宏、森安史典、肝機能温存を目的とした集学的食道静脈瘤治療 消化器内科 2014；59：171-175

### 2. 学会発表

古市好宏、今井康晴、森安史典、食道静脈瘤硬化療法での肝機能へ与える影響と対策 日本消化器内視鏡学会雑誌2014；56 (Suppl.2)：2926

古市好宏、今井康晴、森安史典、食道静脈瘤硬化療法がもたらす栄養障害への対策 肝臓2014；55 (Suppl.3)：A768

## 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

## 大腸癌肝転移に対する多剤併用療法による類洞障害

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

当科における大腸癌肝転移切除例の類洞内皮細胞障害について臨床病理組織学的に検討した。久留米大学病院あるいは久留米大学医療センターで肝切除が施行された87例を対象とした。抗癌剤による組織学的な肝類洞内皮細胞障害は明らかで、回数が多くなるごとに顕著となった。抗VEGF抗体（Bevacizumab）併用により、その障害は軽減されるが、作用機序の異なる分子標的薬（抗EGFR抗体）では、内皮細胞障害の軽減は認めなかった。多剤併用療法に分子標的薬を加えた治療が主流となっているが、分子標的薬の選択については、回数やその後の治療法に応じた選択が必要である。

### 共同研究者

久下 亨（久留米大学医学部 外科学教室）

赤木 由人（久留米大学医学部 外科学教室）

### A. 研究目的

近年、手術可能症例であっても、より根治を目指して、あるいは再発を抑える目的で、周術期化学療法が施行されており、その用途は増加している。しかしながら、化学療法に起因する肝障害（blue liver, yellow liver）が報告されるようになり、外科治療を施行する際の問題点として、挙げられるようになっていく。今回、我々は当科における大腸癌肝転移切除例の類洞内皮細胞障害について臨床病理組織学的に検討した。

### B. 研究方法

2008年4月-2013年4月までの間、久留米大学病院あるいは久留米大学医療センターで肝切除が施行された87例を対象とした。組織の評価は、摘出された腫瘍の最大径で切片を作成し、HE染色、特殊染色（Masson-trichrome 染色と鍍銀染色）、免疫染色（CD14,  $\alpha$ -SMA, Desmin）を行い評価した。本研究で行う切除肝の組織学的検討に関しては、全患者に十分な説明を行い、同意を得たものについてのみ実施している。

### C. 研究結果

術前投与された抗癌剤による組織学的な肝類洞内皮細胞障害は明らかで、類洞内皮細胞障害による局所の循環障害が認められた。また、障害は投与回数が5回を超えると顕著となった。これらの抗がん剤に抗VEGF抗体が（Bevacizumab）併用されると、その障害は軽減され、5回をはるかに超えた回数でも障害は軽度であった。作用機序の異なる分子標的薬（抗EGFR抗体）では、内皮細胞障害の軽減は認められなかった。

### D. 考察

大腸癌肝転移に対する化学療法は、微小転移のコントロールや腫瘍縮小により根治性を高める目的で多数の施設で行われている。大腸癌肝転移は多発例が多く、しばしば広範囲切除となるが、今回の検討で化学療法の残肝（正常肝）に対する障害も明らかで注意が必要である。抗VEGF抗体（Bevacizumab）の併用は、化学療法における類洞内皮細胞障害を軽減したことから、化学療法の回数が増える症例については、抗VEGF抗体（Bevacizumab）の使用により障害の軽減が期待される。

### E. 結論

化学療法による類洞内皮細胞障害の軽減のため、その用法には十分注意が必要である。化学療法の回数が多くなると予想される症例については、抗VEGF抗

体の併用が望ましい。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



# 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

担当責任者 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

類洞閉塞症候群は類洞内皮細胞障害から引き続く循環障害であり門脈圧は亢進する。経直腸門脈シンチグラフィは非侵襲的に門脈血行動態を捉えることができ、門脈圧亢進症の診断に有用な検査である。今回、造血幹細胞移植後の肝障害症例に経直腸門脈シンチグラフィを施行したところ、類洞閉塞症候群の症例は shunt index が高値であったのに対し、移植片対宿主病の症例は shunt index は基準値内であった。経直腸門脈シンチグラフィは移植後早期の肝障害の鑑別診断に有用であると考えられた。

## 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）  
岡村 浩史（大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学）  
康 秀男（大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学）  
東山 滋明（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）  
中前 博久（大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学）  
日野 雅之（大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学）

## A. はじめに

類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome; SOS) は造血幹細胞移植後の重大な合併症の1つであり、臓器障害を合併した重症例の致死率は非常に高い。その病態は中心静脈周囲における類洞内皮細胞障害から来る循環障害であり、門脈圧は亢進する。今回、造血幹細胞移植後の SOS の診断に経直腸門脈シンチグラフィが有用であった1例を報告すると共に、SOS の除外診断に有用であった1例をあわせて報告する。

## B. 症 例

症例1：50歳代 男性。

現病歴：健診にて白血球減少を指摘されたため前医を受診。血液検査にて汎血球減少を認め、末梢血に芽球を認めたため骨髓検査が施行され、骨髓異形成症候群と診断された。加療目的にて当院に紹介となった。その後骨髓検査にて急性骨髓性白血病への進展が認めら

れ、Daunorubicin/AraC療法で寛解導入療法を施行するも非寛解であり、造血幹細胞移植目的にて入院となった。

入院時血液検査所見：WBC 1800 /  $\mu$ l, RBC  $268 \times 10^4$  /  $\mu$ l, Hb 8.3 g/dl, PLT  $13.3 \times 10^4$  /  $\mu$ l, AST 16 IU/L, ALT 25 IU/L, LDH 222 IU/L, ALP 216 IU/L,  $\gamma$ -GTP 100 IU/L, T-Bil 0.6 mg/dl, Alb 4.3 g/dl, PT 74 %, APTT 26.9 sec, FDP 2.9  $\mu$ g/ml, AT-III 86 %, HBs-Ag (-), HbC-Ab (-), HCV-Ab (-)

入院後経過：Busulfan/Cyclophosphamideの前処置の後、血縁者間末梢血幹細胞移植を施行した。移植後 day0 には5%の体重増加を認めており、day18に腹水が出現した。Day19にT-Bil値が2mg/dlを超え、SOSのSeattle, Baltimore基準ともに満たしていた。経直腸門脈シンチグラフィではshunt index (SI) が62.7% (基準値:10%以下)と高値であり門脈圧亢進症を疑わせる所見であった(図1)。そのため経静脈的肝生検を行ったところ、zone 3の肝細胞壊死や類洞の著明な拡張所見を示しておりSOSと診断された(図2)。閉塞肝静脈圧は25mmHgと高値であった。SOSに対して、recombinant thrombomodulin (rTM), antithrombin III, 新鮮凍結血漿, フロセミド, トルバプタン等の投与を行い、腹水と体重が減少してきた頃に再度、門脈シンチグラフィと肝静脈圧測定を行ったところ、SIは54.9%、閉塞肝静脈圧は13mmHgといずれも低下しており、門脈圧の改善傾向を反映しているものと考えられた。

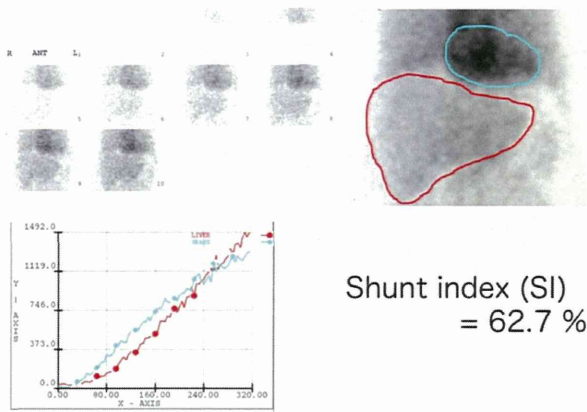


図1. 経直腸門脈シンチグラフィ

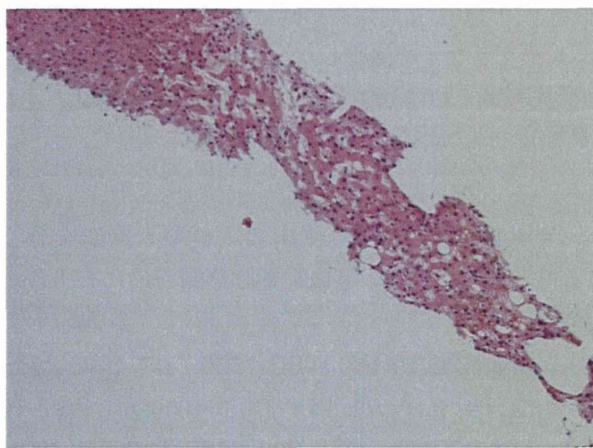


図2. 経静脈的肝生検

症例2：40歳代 女性。

現病歴：動悸、息切れ、体重減少を主訴に近医を受診したところ、血液検査にて貧血と末梢血に芽球を認めたため当院に紹介となった。骨髓検査にて急性リンパ性白血病と診断され、Hyper CVAD/MA療法 (cyclophosphamide/Adriamycin/vincristine/dexamethasone/methotrexate/AraC) にて寛解に至るも再発し、JALSG202-O protocol によって寛解に至るも再発したため造血幹細胞移植目的にて入院となった。

入院時血液検査所見：WBC 2000 /  $\mu$ l, RBC 257  $\times$  10<sup>4</sup> /  $\mu$ l, Hb 8.1 g/dl, PLT 14.5  $\times$  10<sup>4</sup> /  $\mu$ l, AST 15 IU/L, ALT 8 IU/L, LDH 179 IU/L, ALP 394 IU/L,  $\gamma$ -GTP 38 IU/L, T-Bil 0.7 mg/dl, Alb 4.1 g/dl, PT 101 %, APTT 30.2 sec, FDP 2.8  $\mu$ g/ml, AT-III 85 %, HBs-Ag (-), HBs-Ab (-), HCV-Ab (-)

入院後経過：Vincristine+Prednisolone / Cyclophosphamide 投与、全身照射の前処置の後、非血縁者間骨髄移植を施行した。

移植後 day12 から皮膚および下部消化管に移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) を認めたためステロイド投与を開始した。Day16 から T-Bil 値が上昇傾向となり、day20 には 2mg/dl 以上になったため経直腸門脈シンチグラフィを行ったところ、SI が 8.0% と基準値であった (図3)。経静脈的肝生検では細胆管を中心に単核球が見られ、胆管上皮の変性が認められた。一方中心静脈や類洞に著変は見られず、SOS は否定的であり GVHD と考えられた (図4)。閉塞肝静脈圧は 6mmHg と正常値であった。SOS の除外診断に経直腸門脈シンチグラフィが有用であった。

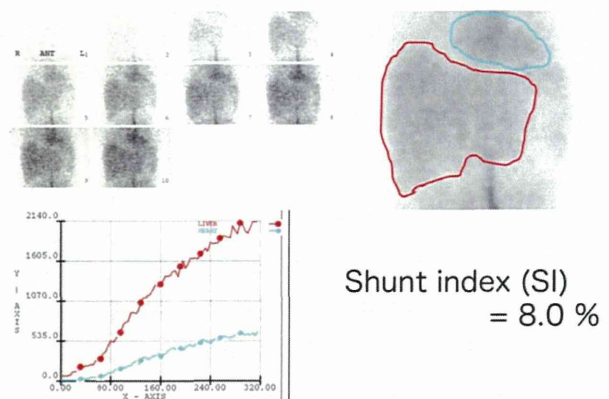


図3. 経直腸門脈シンチグラフィ

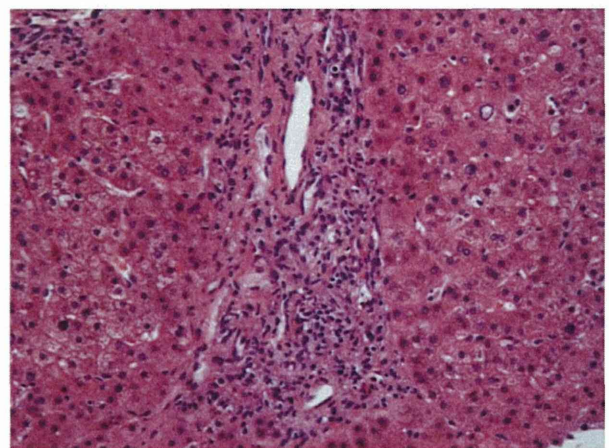


図4. 経静脈的肝生検

### C. 考察

造血幹細胞移植後の肝障害の原因には、SOS、GVHD、血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy; TMA)、感染症、薬剤性、輸血後ヘモクロマトーシスなど、様々なものがある。肝生検が確定診断の gold standard であるが、移植後は血小板低値、凝固異常、腹水などを伴うことがあり経皮的肝生検は困難なことが多い。経静脈的肝生検が選択され

ることもあるが組織検体は不十分なことが多く、生検後出血など処置に伴う合併症の問題もある。そのため臨床では多くは生検を行わず臨床診断によってなされていることが多い。

SOSは造血幹細胞移植後1ヶ月以内の早期に生じる重篤な合併症であり、移植前の化学療法や放射線照射が原因である。有痛性肝腫大、黄疸、非心原性浮腫が臨床の特徴である。臨床診断基準として、Baltimore基準やSeattle基準が使用されることが多いが、その診断能についての報告は一定していない<sup>1-3)</sup>。

経直腸門脈シンチグラフィは経時的な門脈血行動態を見ることができ非侵襲的検査法であり、肝臓と心臓のTime activity curveから得られるSIは門脈圧と相関することが報告されている<sup>4)</sup>。造血幹細胞移植後のSOSでは門脈圧が亢進するため、経直腸門脈シンチグラフィを行い算出されるSIを見ることでSOSの診断の一助になる可能性がある<sup>5)</sup>。本症例1ではSIが高値であり、その後の精査にてSOSの確定診断に至った。一方で本症例2ではSIが基準値であり、その後の精査にてSOSは否定的でありGVHDと診断された。以上より、移植後早期の肝障害において、経直腸門脈シンチグラフィはSOSとその他の合併症の鑑別に有用であると考えられた。

今回の症例の経験を踏まえ、造血幹細胞移植後の肝合併症の診断ならびに予後予測における経直腸シンチグラフィの意義に関する前方視的検討を現在進行中であり、症例を重ねて進捗状況を報告する予定である。

## D. 結 論

経直腸門脈シンチグラフィは非侵襲的に門脈圧亢進の有無を評価することが可能であり、SOSをはじめとする移植後肝障害の鑑別診断に有用である可能性が示唆された。

## E. 文 献

- 1) Labadie H, Stoessel P, Callard P, et al. Hepatic venoocclusive disease and perisinusoidal fibrosis secondary to arsenic poisoning. *Gastroenterology*. 1990; 99: 1140-3.
- 2) McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence,

and predisposing factors. *Hepatology*. 1984; 4: 116-22.

- 3) Carreras E, Grañena A, Navasa M, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol*. 1993; 66: 77-80.
- 4) Shiomi S, Kuroki T, Kurai O, et al. Portal circulation by technetium-99m pertechnetate per-rectal portal scintigraphy. *J Nucl Med*. 1988; 29: 460-5.
- 5) Okamura H, Hayashi Y, Nakamae H, et al. Use of per rectal portal scintigraphy to detect portal hypertension in sinusoidal obstructive syndrome following unrelated cord blood transplantation. *Acta Haematol*. 2013; 130: 83-6.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Cho Y, Tokuhara D, Shimono T, Yamamoto A, Higashiyama S, Kotani K, Kawabe J, Okano Y, Shiomi S, Shintaku. Role of per-rectal portal scintigraphy in long-term follow-up of congenital portosystemic shunt. *Pediatric Res* 2014; 75:69-72.

### 2. 学会発表

- 1) 川村悦史、榎本大、小谷晃平、萩原淳司、藤井英樹、打田佐和子、岩井秀司、森川浩安、河邊讓治、村上善基、田守昭博、塩見進、河田則文. 肝硬変における門脈血栓症に対するダナパロイドナトリウムの有用性：13症例の経験. 第50回日本肝臓学会総会、2014年6月 東京
- 2) Kotani K, Kawabe J, Kawamura E, Higashiyama S, Yoshida A, Katayama Y, Yamanaga T, Kawahata H, Shiomi S. Regional liver function assessed using SPECT/CT combined with Tc-99m-GSA scintigraphy predicts severity of acute liver damage. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine 2014. 2014.10.20. Goteborg, Sweden.

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