

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

担当責任者 北野 正剛（大分大学 学長）

研究要旨

本態性血小板血症は、多能性幹細胞の腫瘍性増殖により骨髄巨核球の過形成をきたし、血小板増加のため血栓塞栓症を呈する疾患である。また、特発性門脈圧亢進症 (idiopathic portal hypertension, IPH) は巨脾性疾患であり、脾摘後の血栓症は高率と報告されている。今回、本態性血小板血症を合併した IPH に対して腹腔鏡下 Hassab 手術を施行した 1 例を経験したので報告する。症例:50 歳台、女性。近医受診し貧血を認め、精査にて胃潰瘍出血、IPH ならびに食道胃静脈瘤と診断され、当科紹介入院となった。CT にて肝内門脈枝の狭窄、脾静脈の閉塞、脾腫、食道胃静脈瘤を認めた。上部消化管内視鏡検査では risky な食道胃静脈瘤を認め、また脾静脈閉塞や多彩な側副血行路の発達により IVR による治療は不可能と判断された。術前血小板数 42 万/ μl であり、血液内科受診し本態性血小板血症と診断された。上記診断で腹腔鏡下 Hassab 手術を施行した。術後 10 日目に血小板数 212 万/ μl まで上昇した。その後徐々に減少するも、術後 1 ヶ月以降は血小板 100 万/ μl が持続する為、術後 2 ヶ月より骨髄抑制療法として、ハイドレアを開始し、術後 5 ヶ月で 50 万/ μl まで低下している。本態性血小板血症を伴う IPH 症例に対する脾摘はその適応を慎重にすべきと考えられた。

共同研究者

渡邊 公紀 (大分大学 消化器・小児外科)
太田 正之 (大分大学 消化器・小児外科)
川崎 貴秀 (大分大学 消化器・小児外科)
猪股 雅史 (大分大学 消化器・小児外科)

A. はじめに

本態性血小板血症は、多能性幹細胞の腫瘍性増殖により骨髄巨核球の過形成をきたし、血小板増加のため血栓塞栓症を呈する疾患である。また、特発性門脈圧亢進症 (idiopathic portal hypertension, IPH) は巨脾性疾患であり、脾摘後の門脈血栓症は 25 ~ 44% と高率と報告されている^{1), 2)}。

今回、本態性血小板血症を合併した IPH に対して腹腔鏡下 Hassab 手術を施行した 1 例を経験したので報告する。

B. 症 例

症例：50 歳 女性
主訴：全身倦怠感

現病歴：7 ~ 8 年前より血小板増多を指摘されていたが、精査していなかった。全身倦怠感あり近医受診し、貧血を認め胃潰瘍出血、食道胃静脈瘤、IPH と診断され、胃潰瘍の治療後、食道胃静脈瘤の治療目的で当科紹介入院となった。

既往歴：高血圧症、輸血歴なし

生活歴：タバコ (-)、アルコール (-)

現症：腹部は平坦、軟、圧痛なし。

血液検査所見：術前検査で IPH があるにも関わらず、血小板が 42 万/ μl であった。血液内科受診し、精査を行い本態性血小板血症の診断となった。

術前画像検査所見：腹部造影 CT で脾静脈閉塞と著明な側副血行路を認め、門脈本幹は狭小化していた (図 1)。脾静脈は閉塞しており、術前の volumetry で脾容積は 1001 cm^3 であった。上部消化管内視鏡検査では食道静脈瘤 (Lm, F2, Cw, RC2) および胃静脈瘤 (Lg-cf, F2, RC1) の risky な食道胃静脈瘤を認めた (図 2)。放射線科のコメントでは IVR による治療は不可能ということで、術後の血小板上昇が心配であったが、腹腔鏡下 Hassab 手術 (下部食道胃上部血行郭清術 + 脾臓摘出術, 手術時間 226 分, 出血量 40ml) を行った。

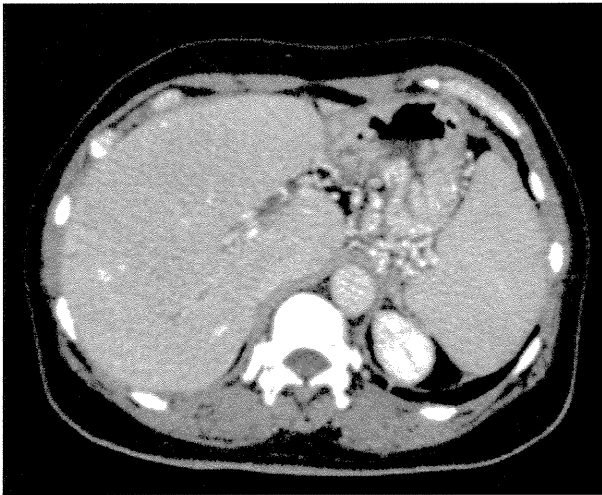


図1 術前CT所見

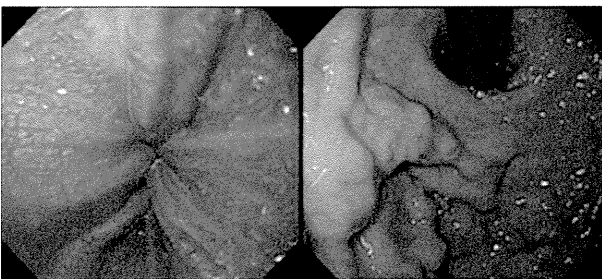


図2 術前上部消化管内視鏡検査

術後経過：術後1日目から抗凝固療法としてヘパリン1万単位/日の予防的持続静注を開始した。血小板は術後3日目に100万を超え、ヘパリンの増量および抗血小板剤(バイアスピリン100mg/日)の併用を開始した(図3)。術後10日目には212万/ μ lまで上昇し、その頃から38°C~40°Cの発熱が3日程度持続し解熱を繰り返し、感染も疑われ、強力な抗菌薬投与も行った。術後1ヵ月を過ぎ、解熱しヘパリンもoffとし、抗血小板剤と抗凝固剤(ワーファリン)を併用した状態で退院となった。術後2ヵ月を過ぎても血小板は100万を超えており、血液内科にて骨髓抑制療法としてハイドレアが開始され、術後5ヵ月で血小板は50万まで低下している。その間数回、造影CTを施行したが、明らかな門脈血栓などの腹腔内静脈血栓は認めなかった。術後3ヵ月の上部消化管内視鏡検査では、食道静脈瘤は平低化し、胃静脈瘤は消失していた(図4)。

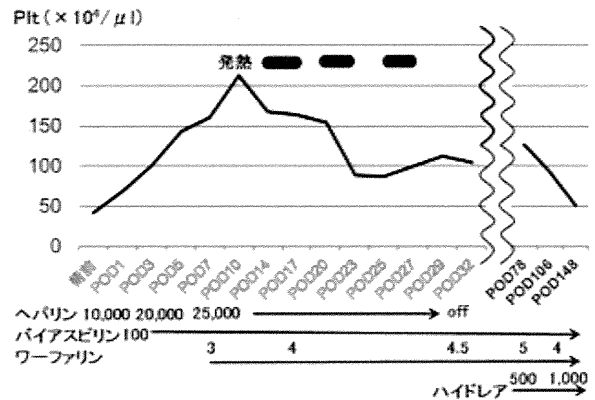


図3 術後経過

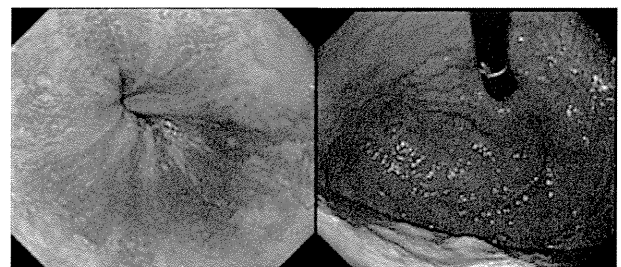


図4 術後上部消化管内視鏡検査 (術後3ヵ月)

C. 考 察

IPHは、経過観察中および脾臓摘出後に門脈血栓が高率に合併することが知られている。Matsutaniらは、経過観察中の肝硬変の門脈血栓合併は70例中7例(10%)であるが、IPHは21例中9例(41%)と高率であったと報告している³⁾。さらに、門脈血栓が合併したIPHは、門脈血栓非合併例と比べ、脾機能亢進、低栄養、腹水などの臨床症状の悪化を認めている。Siramolpiwatらは、IPH69例のうち、門脈血栓を合併したのは25例(36%)であり、HIV陽性および食道胃静脈瘤出血がリスク因子と報告した⁴⁾。SchoutenらのIPH62例のコホート研究では、全生存率は一般成人と比べ不良であるが、門脈血栓の有無は予後には影響しなかった⁵⁾。

Eguchiらは、脾摘後の門脈血栓発症は肝硬変症では106例中2例(1.8%)であったのに対し、IPHでは20例中5例(25%)と高率であったと報告した¹⁾。またHirashitaらは、IPHに対し脾摘を行った18例を検討し、術後門脈血栓を合併したのは8例(44%)と高率であったが、術後消化管出血や予後には影響しないことを示した²⁾。また、Liらは、胃上部血行郭清術は脾摘後の門脈血栓発症のリスク因子と報告した⁶⁾。

それに対し、本態性血小板血症は、慢性骨髄性白血病、原発性骨髄線維症、真性多血症)とともに骨髄増殖性腫瘍に分類される比較的稀な疾患である。急性白血病や骨髄線維症に転化することは2%程度と低く、その予後を規定するのは、血栓塞栓・出血症状でありその予防が治療の目的となる。Gangatらは、本態性血小板血症の腹腔内静脈血栓の発生率は、4% (19/460)であり、腹腔内静脈血栓合併例は非合併例に比べ予後不良であると報告した⁷⁾。現在までに本態性血小板血症を合併したIPHに対してHassab手術を行った報告はないものの、本症例では術後血小板数は増加しており、門脈血栓を含め腹腔内血栓症のリスクは極めて高いものと思われる。

また最近、脾摘後の門脈血栓のリスクの高い症例に対して予防的に抗凝固療法の有効性が報告されている。Qiらの脾摘後の門脈血栓に対する予防的治療のメタ解析では、予防的抗凝固療法は門脈圧亢進症を伴う症例において、出血を増やすことなく有意に術後門脈血栓の発生率を低下させることを示した⁸⁾。また、Kawanakaらは、肝硬変症例の脾摘後の門脈血栓の発生リスクを、脾静脈径およびAT-III活性にて分類した。さらに発生リスクに応じて、AT-III単剤あるいはダナパロイドナトリウム併用の予防投与を行うことで、門脈血栓の発生を減少させたと報告した⁹⁾。Laiらは、Hassab術後の門脈血栓の発症は、予防的に抗凝固療法を行わなかった群は42%であったが、施行群は21%と有意に低下していたと報告した¹⁰⁾。従って、本症例のように腹腔内静脈血栓のリスクが高い症例においても、予防的抗凝固療法や抗血小板療法を行うことで、門脈血栓を含めた腹腔内静脈血栓症の発生を回避できる可能性はあると思われた。

D. 結 論

本態性血小板血症を伴うIPHに対する脾摘は術後血栓症のリスクが高くその適応を慎重にすべきと考えられた。

文 献

1) Eguchi A, Hashizume M, Kitano S, Tanoue K, Wada H, Sugimachi K. High rate of portal thrombosis after splenectomy in patients with esophageal varices and idiopathic portal

- hypertension. Arch Surg. 1991;126(6):752-5.
- 2) Hirashita T, Ohta M, Kai S, Masuda T, Eguchi H, Iwashita Y, Ogawa T, Kitano S. Implications of portal vein thrombosis after splenectomy for patients with idiopathic portal hypertension. Surg Today. 2011;41(11):1475-80.
- 3) Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, Kobayashi S, Yoshizumi H, Okugawa H, Fukuzawa T, Kimura K, Saisho H. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. Liver Int. 2005;25(5):978-83.
- 4) Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Turon F, Hernandez-Gea V, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. Hepatology. 2014;59(6):2276-85.
- 5) Schouten JN, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den Born M, Komuta M, Roskams T, Verheij J, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(12):1424-33.
- 6) Li MX, Zhang XF, Liu ZW, Lv Y. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2013;12(5):512-9.
- 7) Gangat N, Wolanskyj AP, Tefferi A. Abdominal vein thrombosis in essential thrombocythemia: prevalence, clinical correlates, and prognostic implications. Eur J Haematol. 2006;77(4):327-33.
- 8) Qi X, Bai M, Guo X, Fan D. Pharmacologic prophylaxis of portal venous system thrombosis after splenectomy: a meta-analysis. Gastroenterol Res Pract. Epub 2014 Aug 27.
- 9) Kawanaka H, Akahoshi T, Itoh S, Iguchi T, Harimoto N, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Takenaka K, Maehara Y. Optimizing risk stratification in portal vein thrombosis after splenectomy and its primary prophylaxis with

antithrombin III concentrates and danaparoid sodium in liver cirrhosis with portal hypertension. *J Am Coll Surg.* 2014;219(5):865-74.

- 10) Lai W, Lu SC, Li GY, Li CY, Wu JS, Guo QL, Wang ML, Li N. Anticoagulation therapy prevents portal-splenic vein thrombosis after splenectomy with gastroesophageal devascularization. *World J Gastroenterol.* 2012 14;18(26):3443-50.

IPHに対するHassab手術後に小腸静脈瘤出血を認めた1例

担当責任者 吉田 寛（日本医科大学多摩永山病院 外科 病院教授）

研究要旨

特発性門脈圧亢進症（以下IPH）に対するHassab手術後に門脈血栓により肝外門脈閉塞症となり小腸静脈瘤出血を認めた1例を経験した。IPHに対する脾摘術は門脈血流量を減少させ、凝固能亢進との相乗効果で門脈血栓が出現する可能性が高く、脾臓を温存する選択的シャント手術などを考慮すべきと考える。

A. 緒言

我々は特発性門脈圧亢進症（以下IPH）においては、門脈圧に占める脾静脈血の割合は平均73.8%であることを報告し、IPHに対し脾摘術を施行することにより急激に門脈血流が減少するとともに凝固能が亢進し、門脈血栓症が出現する危険性が高くなることを報告してきた。

今回、IPHに対するHassab手術後に門脈血栓により肝外門脈閉塞症となり小腸静脈瘤出血を認めた1例を報告する。

B. 症例

54歳、女性。主訴は下血。既往歴としてIPHに合併した食道胃静脈瘤に対し、34歳時にHassab手術を施行。その後、食道胃静脈瘤が再発し内視鏡的治療を施行した。47歳時に転居し通院中断。52歳時にめまいとふらつきを主訴に近医受診し、高度の貧血、腹水貯留、食道狭窄を認め前医へ紹介となった。前医にて加療中に短期間で計3度の下血を繰り返し、諸検査にて小腸静脈瘤からの出血と診断し、手術目的で当院へ紹介となった。

血液検査所見：転院時の血液検査にて軽度貧血（Hb 10.6g/dL）を認めた。AST、ALTは正常だがALP 738 IU/L， γ GTP 65 IU/Lと軽度上昇していた。PT，APTTは正常であった。

腹部CT検査（血管構築）所見：肝門部および肝内の門脈および門脈本幹は血栓で途絶し、右胃静脈からの遠肝性側副血行路が腹壁に癒着した胃を通過して腹壁内を上行していた。また左腹部の手術創部に小腸が癒着

し、同部を通過して腹壁内に向かう遠肝性の側副血行路も認め、その肝側の上腸間膜静脈にも血栓を認めた（図1～4）。

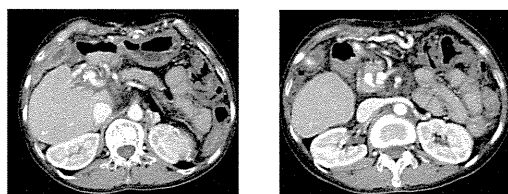


図1

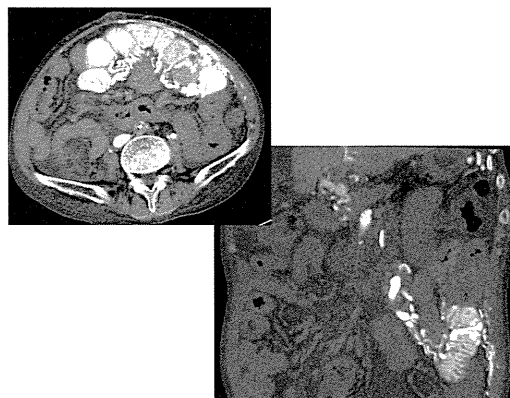


図2



図3



図4

以上より IPH に対する Hassab 手術後の門脈血栓により肝外門脈閉塞症となり小腸静脈瘤が出現し、同部よりの出血が下血の原因と診断した。

手術所見

胃は腹壁に高度に癒着していたが、癒着剥離により門脈血流の殆どが流れている側副血行路を損傷する懸念があるため温存した。Treitz 靭帯より 100cm 前後の空腸が、開腹創の腹膜に癒着し側副血行路を形成していた。上腸間膜静脈が血栓により閉塞している空腸を約 80cm 切除した (図5)。

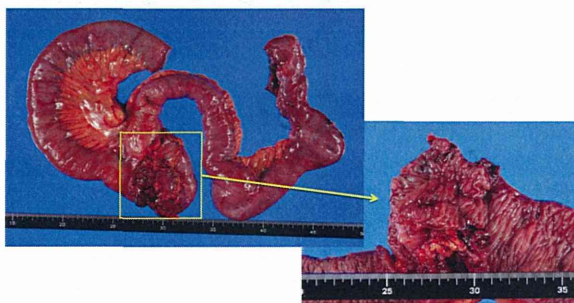


図5

経過

術後2日目より経口摂取を開始した。術後CTにて、小腸の静脈瘤は消失し、胃壁より腹壁を上行する側副血行路は温存されていた (図6)。術後に一過性に腹水貯留を認めたが、利尿剤内服にて改善し術後9日目に退院となった。その後、下血は消失している。

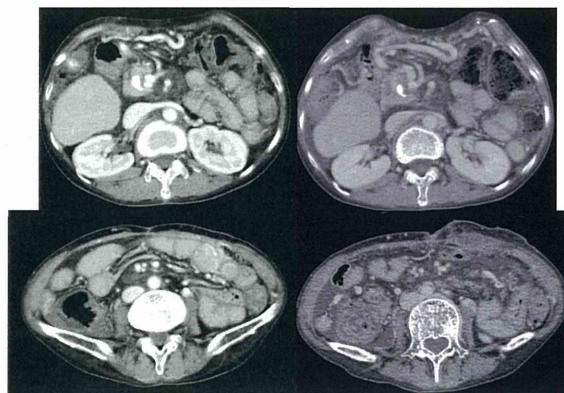


図6

C. 結語

IPH に対する Hassab 手術後に小腸静脈瘤出血を認めた1例を経験した。IPH に対する脾摘術は門脈血流量を減少させ、凝固能亢進との相乗効果で門脈血栓が出現する可能性が高く、脾臓を温存する選択的シャント手術などを考慮すべきと考える。

D. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Makino H, Yokoyama T, Maruyama H, Hirakata A, Hotta M, Uchida E. Hepaticoduodenostomy in hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma: a preliminary report. *Austin Journal of Surgery* 1(3): 5; 2014.

Shimizu T, Taniai N, Yoshioka M, Takata H, Kanda T, Mizuguchi Y, Mamada Y, Yoshida H, Uchida E. Preoperative three-dimensional virtual simulation for safe liver surgery. *J Nippon Med Sch* 81(6): 354-355; 2014.

Sugimoto K, Kondo F, Furuichi Y, Oshiro H, Nagao T, Saito K, Yoshida H, Imai Y, Fukusato Y, Moriyasu F. Focal nodular hyperplasia-like lesion of the liver with focal adenoma features

associated with idiopathic portal hypertension.
Hepatology Res 44(10): E309-315; 2014.

吉田寛、平方敦史、上田純志、牧野浩司、横山正、丸山弘、中村慶春、谷合信彦、真々田裕宏、内田英二、
特集：消化器外科手術ピットフォールとリカバリー
ショット II. 各論 6.脾臓 a) 巨脾摘出の注意
点. 外科 76(12): 1442-1446; 2014.

上田純志、吉田寛、真々田裕宏、谷合信彦、吉岡正人、平方敦史、川野陽一、水口義昭、清水哲也、神田知洋、高田英志、内田英二、難治性腹水の治療、
Fluid Management Renaissance 4: 53-56; 2014.

2. 学会発表

吉田寛 門脈圧亢進症. 第40回日本肝臓学会東部
会(ワークショップ特別発言)(東京)2014.11.27

吉田寛 門脈圧亢進症に対する集学的治療. 第23
回近畿食道・胃静脈瘤研究会(特別講演)(大阪)
2014.6.14

E. 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全国疫学調査

担当責任者 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）」において確立されている調査プロトコルに従い、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、パッドキアリ症候群：BCS）の全国疫学調査を実施する。一次調査では年間受療患者数を推計し、二次調査では臨床疫学特性について検討する。また、同データを用いて、予後の向上のために必要な治療法などを検討する。

全国の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。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、2015年5月に実施予定である。

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。

共同研究者

古市 好宏（東京医科大学 消化器内科）

森安 史典（東京医科大学 消化器内科）

A. 研究目的

門脈血行異常症の全国疫学調査を行ない、有病者数や臨床疫学像の実態を把握し、予後の向上のために必要な治療法などを検討する。

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」において確立されている調査プロトコル¹⁾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5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。

一次調査の調査票は、資料①の通りである。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（資料②）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。解析では、これらの情報を用いて、門脈血行異常症の予後関連因子（治療法など）を検討する予定である。（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。

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。今後、一次調査に未回答の診療科については3月に再依頼状を送付する予定である。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「門脈血行異常症の全国疫学調査」は、1984年、1999年²⁾、2005年³⁾であり、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)と推定されている。また、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などの結果が報告されている³⁾。

また、同データを用いた予後の検討では、「IPH患者の予後は、食道静脈瘤に対する適切な治療がなされれば、比較的良好である。しかし、診断時に肝性脳症を呈した症例は、予後不良の可能性がある」との結果が得られている⁴⁾。

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、きわめて有用であろう。

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²⁾、³⁾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。

参考文献

- 1) 川村孝, 玉腰暁子, 橋本修二 著, 大野良之 編: 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. 1994年厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1994.
- 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, 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
- 4) Murai Y, Ohfuji S, Fukushima W, Tamakoshi A, Yamaguchi S, Hashizume M, Moriyasu F, Hirota Y. Prognostic factors in patients with idiopathic portal hypertension: Two Japanese nationwide epidemiological surveys in 1999 and 2005. *Hepatol Res.* 2012; 42: 1211-20.

E. 結論

全国医療機関に対して、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。本研究では、これらの情報を用いて、門脈血行異常症の予後関連因子(治療法など)を検討する予定である。

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

(資料1)

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バッドキアリ症候群

1. なし 2. あり→ 男 例、女 例

記入上の注意事項

1. 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。
2. 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。
3. 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。

(資料2)

門脈血行異常症 第二次調査個人票

厚生労働省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・胆管疾患に関する調査研究・門脈血行異常症分科会
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・診断に関する研究班

所在地 _____

貴施設名 _____

TEL: _____

記載者氏名 _____

担当科名 1.内科 2.消化器内科 3.消化器科 4.小児科 5.外科 6.消化器外科 7.その他 () 記載年月日:2015年 月 日

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択。又は御記入下さい。

診断名	1. 特発性門脈圧亢進症 2. 肝外門脈閉塞症 3. バッドキアリ症候群			診 断	1. 確診 2. 疑い	
調査対象者番号 (別紙枚数表参照)	性 別	1. 男 2. 女	生年月 月 (1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月 現在() 歳 居住地 都・道・府・県・不明			
家系内発症	1.なし 2.あり〔続柄:1.父 2.母 3.兄弟 4.姉妹 5.その他()〕 3.不明					
入院回数	1.貴施設 () 回 2.他施設 () 回 3.不明	推定発症年月 () 年 () 月・不明				
初診医療機関	1.貴施設 2.他施設 3.不明	貴施設初診年月 () 年 () 月・不明				
診断した医療機関	1.貴施設 2.他施設 3.不明	確定診断年月(「疑い」含む) () 年 () 月・不明				
医療費の公費負担	1.なし 2.ありー 3.不明	a.特定疾患治療研究費〔病名: 1.バッドキアリ症候群 2.その他()〕 b.その他()				
発 症 前	嗜好品	タバコ	1.なし 2.あり 3.不明	酒	1.なし 2.時々 3.ほとんど毎日 4.不明	
	薬物	シンナー	1.なし 2.あり 3.不明	経口避妊薬	1.なし 2.あり 3.不明	
	既往歴	輸血症	1.なし 2.あり 3.不明	悪性腫瘍	1.なし 2.あり(病名:) 3.不明	
		新生児肺炎	1.なし 2.あり 3.不明	膠原病	1.なし 2.あり(病名:) 3.不明	
		胆嚢胆管炎	1.なし 2.あり 3.不明	肝炎	1.なし 2.あり [a.B型 b.C型 c.アルコール d.その他] 3.不明	
		肺炎	1.なし 2.あり 3.不明			
		静脈血栓症	1.なし 2.あり 3.不明	血液疾患	1.なし 2.あり(病名:) 3.不明	
		うっ血性心不全	1.なし 2.あり 3.不明	膵臓癌手術	1.なし 2.あり(手術年月: 年 月) 3.不明	
腹腔内手術 (膵臓以外)	1.なし 2.あり ー 3.不明	疾患: 術式: 手術年月: 年 月・不明				
診 断 時	自覚症状	吐血	1.なし 2.あり 3.不明	意識障害	1.なし 2.あり 3.不明	
		浮腫	1.なし 2.あり 3.不明	全身倦怠感	1.なし 2.あり 3.不明	
		腹部膨満感	1.なし 2.あり 3.不明	黄疸	1.なし 2.あり 3.不明	
	他覚所見	門脈圧亢進性青症	1.なし 2.あり 3.不明	紫斑	1.なし 2.あり 3.不明	
		肝不全	1.なし 2.あり 3.不明	肝性脳症	1.なし 2.軽度 3.高度 4.不明	
		腹壁皮下静脈怒張	1.なし 2.あり 3.不明	腹水	1.なし 2.軽度 3.高度 4.不明	
		下肢静脈瘤	1.なし 2.あり 3.不明	その他	1.なし 2.あり()	
	身体活動度	1.制限なし 2.制限あり(歩行:[可・不可] 日中:[起居・就床] 介護:[要・不要]) 3.不明				
検査成績	白血球数	() / μ L	・不明	アルブミン	() g/dL	・不明
	ヘモグロビン	() g/dL	・不明	総ビリルビン	() mg/dL	・不明
	血小板	() / μ L	・不明	AST	() IU/L	・不明
	PT (%)	() %	・不明	ALT	() IU/L	・不明
	PT-INR	()	・不明	NH3	() μ g/dL	・不明
	IOGR ₁₅	() %	・不明	HBs抗原	1.陰性 2.陽性 3.不明	
	AFP	() ng/mL	・不明	HCV抗体	1.陰性 2.陽性 3.不明	

(資料2 続き)

診	静脈瘤 ^⑤	食道	1.なし 2.あり 3.不明	L:[Ls・Lm・Li] F:[O・1・2・3] C:[Ow・Cb] RC:[O・1・2・3]	
		胃	1.なし 2.あり 3.不明	Lg:[Lg-c・Lg-f・Lg-of] F:[O・1・2・3] RC:[O・1・2・3]	
		異所性	1.なし 2.あり 3.不明	部位:[] F:[O・1・2・3] RC:[O・1・2・3]	
断	圧測定	1.なし 2.あり 3.不明	門脈圧 () mmHg 肝静脈圧 () mmHg 肝静脈圧差 () mmHg () mmHg ₂ O () mmHg ₂ O () mmHg ₂ O		
		画像所見 US・CT・ MRI・ 血管造影等	肝萎縮 1.なし 2.あり 3.不明 肝腫大 1.なし 2.あり 3.不明 尾状葉腫大 1.なし 2.あり 3.不明 肝腫瘍 1.なし 2.あり 3.不明 脾腫 1.なし 2.あり 3.不明 門脈血栓 1.なし 2.あり 3.不明 肝の弾性増加 1.なし 2.あり 3.不明 脾の弾性増加 1.なし 2.あり 3.不明	肝内末梢門脈枝走行異常・分岐異常 肝静脈枝相互間吻合 肝静脈のしだれ脚脚所見 門脈の狭窄・閉塞 下大静脈の狭窄・閉塞 肝静脈の狭窄・閉塞	1.なし 2.あり 3.不明 1.なし 2.あり 3.不明 1.なし 2.あり 3.不明 1.正常 2.狭窄 3.閉塞 1.正常 2.狭窄 3.閉塞 4.不明 1.正常 2.狭窄 3.閉塞 4.不明
断	肝組織所見	1.なし 2.あり 3.不明	肝線維化 1.なし 2.あり 3.不明	うっ血性変化	1.なし 2.あり 3.不明
		2.あり 3.不明	肝硬変 1.なし 2.あり 3.不明	肝内末梢門脈枝の潰れ	1.なし 2.あり 3.不明
診	食道静脈瘤に 対する治療	1.なし 2.あり 3.不明	1.緊急 2.待機 3.予防	1.内視鏡的: 1) EVL 2) ES 3) EVL+ES 4) その他 ()	初回治療: 年 月
				2.手術 (術式:)	初回治療: 年 月
				3.薬物療法 (薬剤名:)	治療開始: 年 月
				4.その他 ()	初回治療: 年 月
断	胃静脈瘤に 対する治療	1.なし 2.あり 3.不明	1.緊急 2.待機 3.予防	1.内視鏡的: 1) EVL 2) ES 3) EVL+ES 4) その他 ()	初回治療: 年 月
				2.手術 (術式:)	初回治療: 年 月
				3.薬物療法 (薬剤名:)	治療開始: 年 月
				4.MR治療: 1) B-RTO 2) TJO 3) その他 ()	初回治療: 年 月
の	脾機能亢進症 に対する治療	1.なし 2.あり 3.不明	1.手術 (術式:)	初回治療: 年 月	
				2.MR治療 1) PSE 2) その他 ()	初回治療: 年 月
				3.その他 ()	初回治療: 年 月
				4.その他 ()	初回治療: 年 月
療	閉塞・狭窄部直に 対する治療 (パッドキアリ 症候群)	1.なし 2.あり 3.不明	1.手術 (術式:)	初回治療: 年 月	
				2.MR治療 (治療法:)	初回治療: 年 月
				3.薬物療法: (薬剤名:)	治療開始: 年 月
				4.その他 ()	初回治療: 年 月
肝移植の有無	1.なし 2.あり 3.不明	1.生体肝移植 2.脱卵肝移植	手術日: 年 月		
その他の治療	何に対して() 治療法() 初回治療: 年 月				
受療状況 (最近1年間)	1.主に入院 2.主に通院 3.入院と通院 4.転院 5.死亡 6.不明 7.その他 ()				
現在の状況 **診断時と比較	1.治癒 2.改善** 3.不変** 4.悪化** 5.死亡 最終観察日: 平成 年 月 日 死亡年月日: 年 月 日、 剖検: 1.なし 2.あり 3.不明 死因: 1.消化管出血 2.肝不全 3.肝癌 4.その他 ()				

(注) 厚生労働省「門脈血行異常症に関する調査研究」門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2013年)に準ずる

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）

担当責任者 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）

研究要旨

平成24年度より、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）を実施中である。

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。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。飲酒歴を有する者が、BCSで多く（57%）、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。

昨年度の解析結果と比較すると、今年度の例数が増加したことで、より精度の高い結果が得られている。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が、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。

共同研究者

廣田 良夫（医療法人相生会臨床疫学研究センター）

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、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（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、開始した。

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、実施している。

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(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、EHO:8人、BCS:19人)である(図1)。

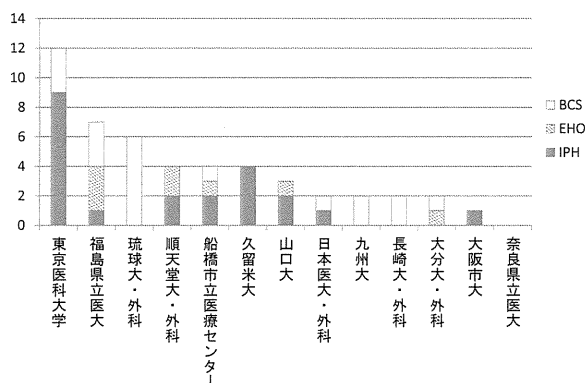


図1. 新患の登録状況

このうち、平成21(2009)年以降に診断された患者38人(IPH:17人、EHO: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(図2)。

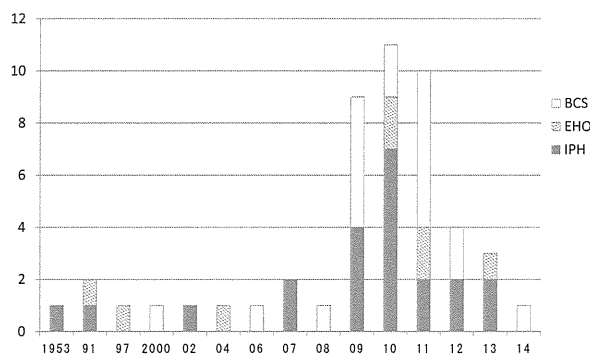


図2. 登録された新患49人の診断年

1) 基本特性(表1)

男性の比率は、IPH:41%、EHO:20%、BCS:56%であった。発病時の平均年齢はIPH:48.3歳、EHO:46.3歳、BCS:33.1歳、診断時の平均年齢はIPH:48.9歳、EHO: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、EHO、BCSは発病後比較的すぐに診断されていた。診断した医療機関は、EHO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。

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EHOの60%に認めた。既往歴では、IPHの12%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

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	全体(N=38)		IPH(N=17)		EHO(N=5)		BCS(N=16)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別	男性	17 (45)	7 (41)	1 (20)	9 (56)			
発病時年齢 (歳)	Mean (SD)	41.1 (16.5)	48.3 (17.3)	46.3 (27.1)	33.1 (8.6)			
	Median (Range)	37.6 (16.8-70.3)	52.6 (19.0-69.8)	51.9 (16.8-70.3)	29.1 (26.2-52.0)			
	<20	2 (9)	1 (11)	1 (33)	0 (0)			
	20-39	10 (45)	2 (22)	0 (0)	8 (80)			
	40-59	5 (23)	2 (22)	1 (33)	2 (20)			
	60+	5 (23)	4 (44)	1 (33)	0 (0)			
	不明	16	8	2	6			
診断時年齢 (歳)	Mean (SD)	46.3 (18.3)	48.9 (20.0)	42.8 (22.7)	44.5 (15.6)			
	Median (Range)	42.3 (16.9-80.8)	57.2 (20.2-80.8)	50.4 (16.9-71.9)	39.9 (26.6-71.7)			
	<20	1 (3)	0 (0)	1 (20)	0 (0)			
	20-39	16 (42)	7 (41)	1 (20)	8 (50)			
	40-59	9 (24)	3 (18)	2 (40)	4 (25)			
	60+	12 (32)	7 (41)	1 (20)	4 (25)			
発病から診断までの年数 (年)	Mean (SD)	2.6 (3.8)	3.6 (3.9)	0.7 (0.9)	2.2 (4.2)			
	Median (Range)	0.3 (0-11.1)	1.8 (0-10.3)	0.2 (0.08-1.7)	0.2 (0-11.1)			
	<1	13 (59)	4 (44)	2 (67)	7 (70)			
	1-4	4 (18)	2 (22)	1 (33)	1 (10)			
	5+	5 (23)	3 (33)	0 (0)	2 (20)			
		不明	16	8	2	6		
診断した医療機関	当院	26 (68)	15 (88)	2 (40)	9 (56)			
	他院	12 (32)	2 (12)	3 (60)	7 (44)			
生検	あり	26 (70)	17 (100)	1 (20)	8 (53)			
	欠損	1			1			
家族歴	あり	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)			
	続柄	兄	1 (6)					
喫煙歴	あり	8 (22)	3 (18)	1 (20)	4 (27)			
	不明	1			1			
飲酒歴	あり	14 (39)	5 (29)	1 (20)	8 (57)			
	不明	2			2			
手術歴	あり	12 (32)	5 ^a (29)	3 ^b (60)	4 ^c (25)			
輸血歴	あり	5 (14)	1 (6)	2 (40)	2 (13)			
	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	2 (5)	2 (12)	0 (0)	0 (0)			
	肺炎	1 (3)	0 (0)	1 (20)	0 (0)			
	静脈血栓症	2 (5)	1 (6)	0 (0)	1 (6)			
	うっ血性心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	悪性腫瘍	7 (18)	1 (6)	2 (40)	4 (25)			
	膠原病	1 (3)	1 (6)	0 (0)	0 (0)			
	血液疾患	4 (11)	2 (12)	1 (20)	1 (6)			
	糖尿病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	高血圧症	2 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (13)			
	高脂血症	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (6)			
	その他	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 ^d (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、停留嚢丸、慢性肺炎

c IPH(Hassab手術)、縦隔腫瘍、乳癌、熱傷

d 肝外門脈閉塞症

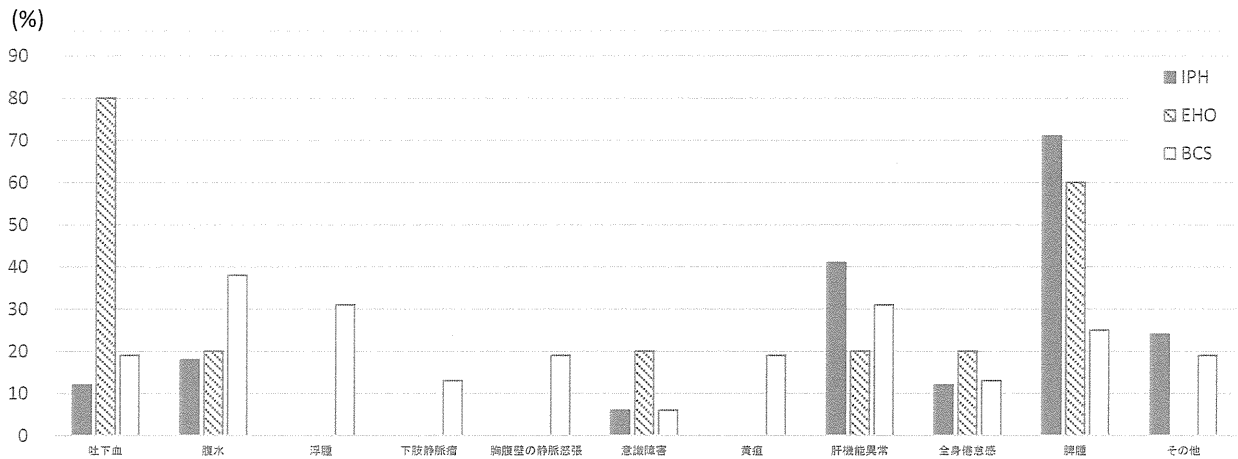


図3. 診断時の症状

3) 診断時の症状 (図3)

吐血はEHOの80%に認め、腹水は3疾患とも2～3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。肝機能異常による症状は、IPHで41%に認め、EHO、BCSでは2～3割に認めた。脾腫は、IPHの7割に認めたが、BCSでは約3割と少なかった。

4) 診断時の血液検査所見 (図4)

EHOでは診断時の吐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で半数程度であった。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。

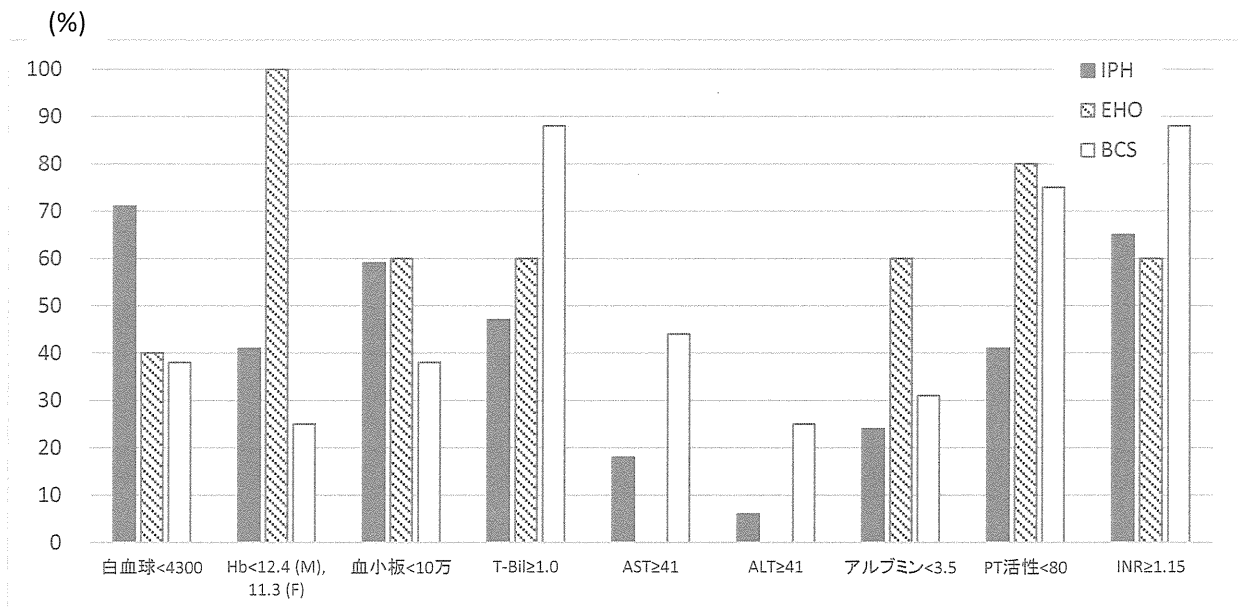


図4. 診断時の血液検査所見

表3 門脈血行異常症患者の上部消化管内視鏡検査所見

項目		全体(N=38)		IPH(N=17)		EHO(N=5)		BCS(N=16)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
食道静脈瘤	あり	31	(82)	11	(65)	4	(80)	16	(100)
	F2以上	18	(48)	8	(47)	4	(80)	6	(38)
	RC+	15	(39)	7	(41)	2	(40)	6	(38)
胃静脈瘤	あり	20	(53)	9	(53)	3	(60)	8	(50)
	Lg-c	9	(24)	3	(18)	1	(20)	5	(31)
	Lg-f	2	(5)	1	(6)	0	(0)	1	(6)
	Lg-cf	9	(24)	5	(29)	2	(40)	2	(13)
	F2以上	6	(16)	3	(18)	1	(20)	2	(13)
	RC+	1	(3)	1	(6)	0	(0)	0	(0)
異所性静脈瘤	あり	1	(3)	0	(0)	1 ^a	(20)	0	(0)

a 十二指腸(F2, RC-)

5) 診断時の内視鏡検査所見(表3)

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3~4割に認めた。胃静脈瘤は3疾患とも約半数に認めたが、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。

6) 診断時の画像所見(図5)

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。

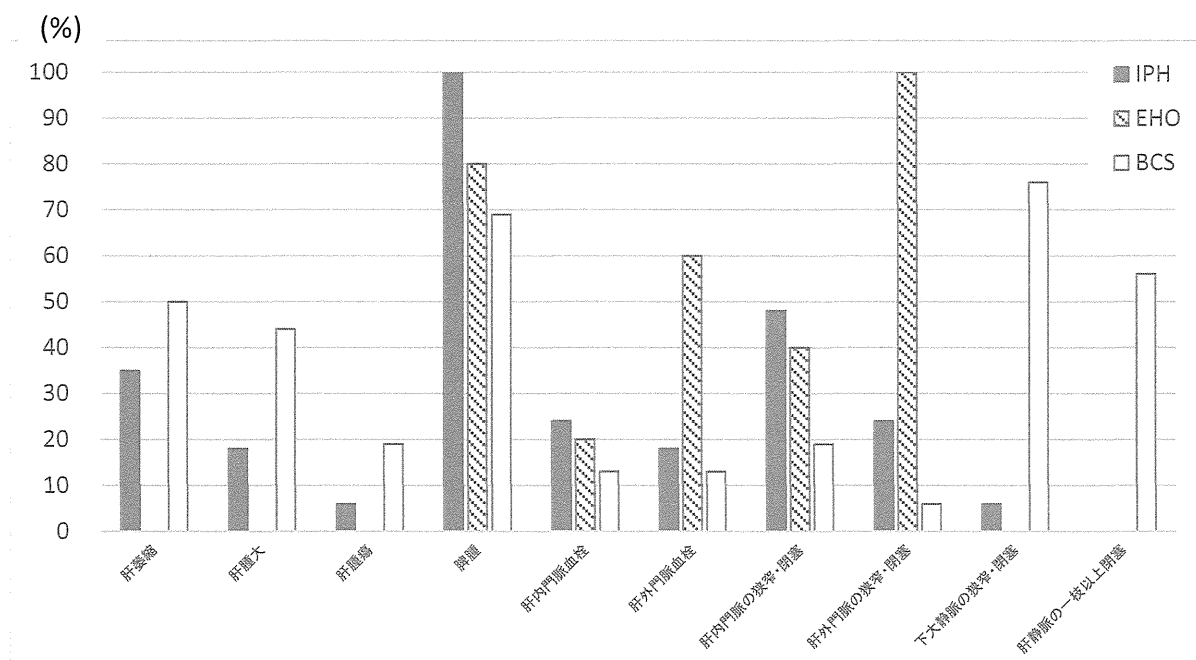


図5. 診断時の画像所見

7) 診断時の重症度 (図6)

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。

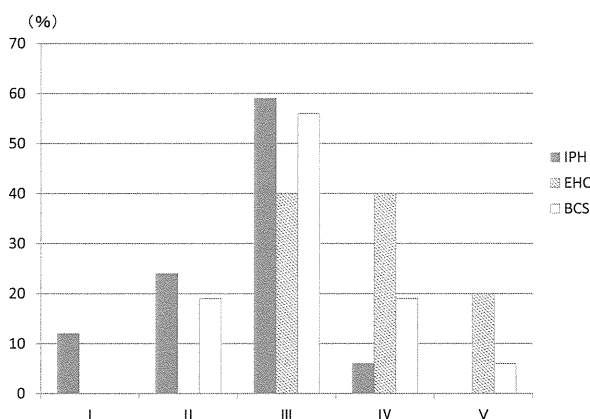


図6. 診断時の重症度

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

班員の所属施設合計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である。

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。これらの情報は、門脈血行異常症の臨床所見について、現状を表す指標となろう。

平成25年度での解析結果に比べると、今年度の登録数が増えたことで、95%信頼区間の幅が狭くなり(data not shown)、より精度の高い結果が得られている。従って、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表す、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。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ろう。

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

検体保存センターの現状と課題

担当責任者 橋爪 誠（九州大学大学院 先端医療医学講座 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 先端医療医学講座）

富川 盛雅（九州大学大学院 九州大学病院先端医工学診療部）

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）

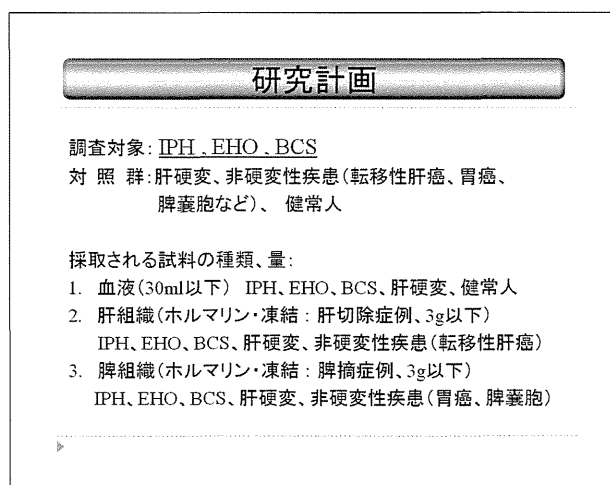


図1

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。

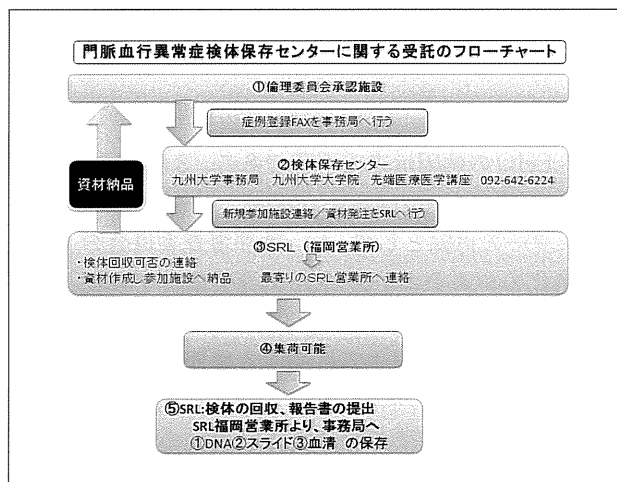


図2

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)

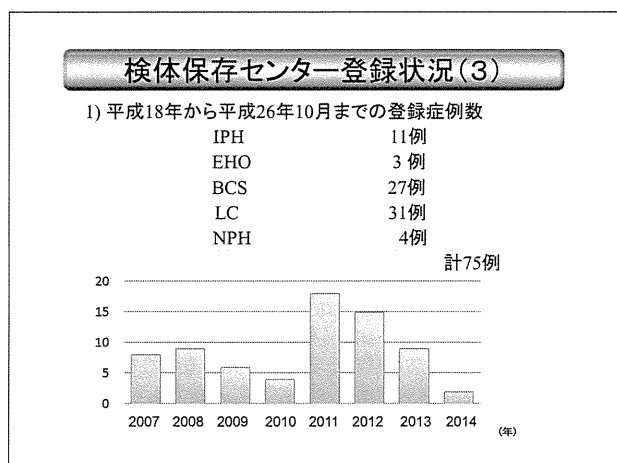


図3

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. IPH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進むように、検体の保存と円滑な供給の体制を維持していきたい。