

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

未発表

## 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

なし。

## HIV/HCV 重複感染患者における非硬変性門脈圧亢進症

担当責任者 江口 晋 (長崎大学大学院 移植・消化器外科 教授)

### 研究要旨

HIV/HCV 重複感染患者の検診データより Child-A の症例が大半であるにも関わらず、CT や内視鏡検査で門脈圧亢進症の所見が強いことが明らかとなった。今回、HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植後の摘出肝を用いて病理組織学的検討を行ったが、末期肝硬変の状態であり、HCV 単独感染による肝硬変との相違は不明であった。一方、これまでに Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) の有用性を報告してきたが、施設間での標準化が困難であることや施設によっては ARFI を施行できないことから ARFI に代わる非侵襲性肝線維化インデックスを検討した。年齢と採血で測定可能な ALT to platelet ratio index (APRI) と FIB4 に注目し、検討を行ったところ、ARFI と有意な正の相関を示し、今後 APRI・FIB4 は簡便で非侵襲的な検査となりうると思われる。

### 共同研究者

高槻 光寿 (長崎大学大学院 移植・消化器外科)  
田中 貴之 (長崎大学大学院 移植・消化器外科)

### (倫理面への配慮)

研究に当たっては倫理面に十分配慮し、長崎大学病院での倫理委員会の承認を得た。

### A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染 (以下、重複感染) に対する肝移植適応基準を確立する目的で、すでに長崎大学で集積された肝機能検査データを解析することにより、非侵襲的かつ効果的な検査法を検討すること、さらに重複感染患者に対する肝移植後摘出肝を用いた病理組織学的検討を行うこと、を目的とした。

### B. 研究方法

薬害による重複感染患者のうち、社会福祉法人はばたき福祉事業団の管理下にある症例で同意を得られた患者を対象に全国より 44 例の重複感染患者を受け入れ、肝機能検査 (血算、凝固能、生化学検査、ICG15 分値、アジアロ肝シンチ)、Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) を施行。ARFI と非侵襲性肝線維化インデックスである ALT to platelet ratio index (APRI) と FIB4 との相関を検討。次に東京大学、京都大学、広島大学、熊本大学で行われた重複感染患者に対する肝移植後摘出肝 10 症例の組織を提供いただき、HCV 単独感染患者に対する肝移植後摘出肝と比較して病理組織学的検討を行った。

### C. 研究結果

重複感染患者と HCV 単独感染患者では有意に重複感染患者が若かった (重複: 単独 = 31.5 歳: 51.5 歳  $p < 0.05$ )。免疫染色では Kupffer 細胞 (CD68)、星細胞 ( $\alpha$  SMA)、血鉄素 (ベルリンブルー)、膠原線維 (Masson) を示すマーカーを用い、検討を行ったが、いずれにおいても差は認めず、門亢症の原因は不明であった。一方、これまで集積してきた検診患者のデータより 44 例中 38 例 (86.3%) が Child-A であるも、CT 検査では 29 例 (65.9%) に脾腫を、内視鏡検査では 28 例 (34.9%) に静脈瘤を認め、肝機能に比し、門亢症が強いことが再確認された。またこれまでに ARFI が有用であることは報告してきたが、APRI・FIB4 との相関関係を検討し、ARFI と APRI ( $p < 0.01$ ,  $rs = 0.630$ )、ARFI と FIB4 ( $p < 0.01$ ,  $rs = 0.630$ ) と有意な正の相関がみられた。

### D. 考察

今回の病理組織学的検討において両群間で差が認められなかった原因として、重複感染の移植摘出肝は HCV 単独感染と同様すでに末期硬変肝の状態である

ためと考えられた。今後は肝硬変に至る過程の相違を知るために遺伝子レベルでの検討等が必要と思われた。また、ARFIによる肝硬度が各種線維化マーカーや肝機能検査と相関があることが確認されたが、全国どの医療機関でも測定可能な簡便かつ非侵襲的な肝線維化インデックスであるAPRI・FIB4を用い、ARFIとの相関を検討し、有意な正の相関を認め、さらに肝の線維化マーカー(ヒアルロン酸など)とも相関することがわかった。この結果より肝生検が困難な血友病患者に対し、APRI・FIB4は非侵襲的に肝線維化を予測できる可能性が示唆された。

## E. 結論

HIV/HCV重複感染患者の場合、一般的な肝疾患と比べて門脈圧亢進症の出現が早く、的確な病期診断を困難なものにしている。

また、同患者に対し、APRI・FIB4を用いることで非侵襲的に肝線維化を評価できる可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Nakao K, Shirasaka T, Yamamoto M, Tachikawa N, Gatanaga H, Kugiyama Y, Yatsuhashi H, Ichida T, Kokudo N. Analysis of the Hepatic Functional Reserve, Portal Hypertension, and Prognosis of Patients With Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection Through Contaminated Blood Products in Japan Transplantation Proceedings. 2014; 46: 736-738.
- 2) Eguchi S, Takatsuki M, Kuroki T. Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: update in 2013. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 ; 21: 263-268.
- 3) Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S. Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients Hepatol Res. 2014; 44: 17-21.
- 4) 夏田孔史, 曾山明彦, 高槻光寿, 山口東平, 虎島泰洋, 北里 周, 足立智彦, 黒木 保, 市川辰樹, 中

尾一彦, 江口 晋

HIV/HCV重複感染患者の肝障害病期診断における acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography 日本消化器病学会雑誌 2014 ; 111: 737-742.

## 2. 学会発表

- 1) 日高匡章, 高槻光寿, 曾山明彦, 足立智彦, 北里周, 木下綾華, 夏田孔史, 釘山統太, 藤田文彦, 南恵樹, 金高賢悟, 黒木 保, 江口 晋  
現在のガイドライン非因子である術中門脈圧からみた肝細胞癌の肝切除後合併症と予後の検証  
第114回日本外科学会定期学術集会(京都)
- 2) 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 曾山明彦, 木下綾華, バイマカノフ・ジャスラン, 村岡いづみ, 足立智彦, 北里 周, 藤田文彦, 金高賢悟, 黒木 保, 江口 晋  
血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における肝線維化評価: APRI と FIB4 の有用性  
第40回肝臓学会東部会(東京)

## 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

## 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

担当責任者 小原 勝敏（福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部 教授部長）

### 研究要旨

肝外門脈閉塞症（EHO）は、食道・胃静脈瘤以外に異所性静脈瘤を来たしやすいとされている。しかし比較的稀な疾患であることから、静脈瘤治療や治療後の経過などに関して詳細が明らかでない。今回 retrospective ではあるが、当施設で経験した EHO 合併静脈瘤 16 例の治療成績や治療後の経過を検討したところ、若年発症や男性が多く、原因として続発性も認められた。静脈瘤治療は難渋する症例が多いことが明らかになった。また異所性静脈瘤の出現もあることから長期の経過観察が必要と考えられた。また、代表的な 3 症例を提示した。

### 共同研究者

高木 忠之（福島県立医科大学 消化器内科）  
鈴木 玲（福島県立医科大学 消化器内科）  
渡辺 晃（福島県立医科大学 消化器内科）  
中村 純（福島県立医科大学 消化器内科）  
紺野 直紀（福島県立医科大学 消化器内科）  
藁谷 雄一（福島県立医科大学 消化器内科）  
菊地 眸（福島県立医科大学 消化器内科）  
引地 拓人（福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部）

### A. 研究背景・目的

通常の肝硬変症と異なり、肝外門脈閉塞症（EHO）では、閉塞した門脈周囲に著明な求肝性の側副血行路を形成し食道胃静脈瘤を形成するが、十二指腸、胆道、下部消化管（特に直腸）などの異所性静脈瘤を形成することも知られている<sup>1-2)</sup>。しかし比較的稀な疾患であることから、静脈瘤治療や治療後の経過などに関して詳細が明らかでない。そこで EHO 合併静脈瘤の治療成績や治療後の経過を明らかにすることを目的に下記を検討した。

### B. 研究方法

1988 年 10 月から 2014 年 10 月まで当院で経験した EHO 合併静脈瘤 16 例を対象とした。静脈瘤の治療は内視鏡的硬化療法（EIS）を基本とし、食道静脈瘤には EO・AS 併用法と APC 地固め法を、孤立性胃静脈

瘤には CA・EO 併用法を、異所性静脈瘤には CA( $\alpha$ -cyanoacrylate monomer) 以外に HA(Histoacryl) を用いた。検討項目として、1) 患者背景、2) 治療成績、3) 予後を retrospective に検討した。小項目として、下記を調べた。

#### 1) 患者背景

- i) 静脈瘤が内視鏡治療の適応になるまで発達した期間を推測するため治療時の平均年齢を調べた。
- ii) 性差の有無を検討するため性別を調べた。
- iii) 肝外門脈が閉塞した原因を調べた。
- iv) 肝予備能は良いとされるが、実状を調べた。

#### 2) 治療成績

- i) 静脈瘤の形態的特徴を検討するため、食道静脈瘤単独、胃静脈瘤単独、食道・胃静脈瘤併存、異所性静脈瘤の割合を調べた。また胃静脈瘤に関しては存在部位を Lg-c, Lg-f, Lg-cf に分けて検討した。
- ii) 治療の難渋性を検討するため EIS に要した平均治療回数を調べた。
- iii) EIS の安全性の評価に偶発症を調べた。

#### 3) 予後

- EIS 後の予後や、十分な観察期間を検討するため、
- i) 平均観察期間を調べた。
  - ii) 静脈瘤の再発率、再発部位を調べた。
  - iii) 生存率、原発性肝癌合併率を調べた。

## C. 研究結果

### 1) 患者背景

1-i) EIS施行時の平均年齢は、43.1±16.1歳であった。IPHなどと比較してEHOは比較的若年で静脈瘤が形成されることが示唆された。

1-ii) 性差(男:女)では、11:5であった。男性に多い傾向であった。

1-iii) 原発性は9症例(原因不明7、血液凝固異常2(AT-3欠損1、P-S欠損症1))、続発性は7症例(幼少期感染1、ERCP後膵炎1、腹腔内術後3、肝硬変2)であり、比較的続発的なことが原因となることが示唆された。

1-iv) 肝予備能はChild-Pugh分類にあてはめるとA9、B7、C0であり肝予備能が保たれている症例が多かった。

### 2) 治療成績

2-i) 当院紹介時の静脈瘤存在部位は、食道静脈瘤(EV)単独2、胃静脈瘤(GV)単独4、食道・胃静脈瘤併存(EV+GV)5、異所性静脈瘤4(十二指腸2、空腸1、結腸1)であった。また胃静脈瘤9例の存在部位は(Lg-c 2、Lg-cf 9、Lg-f 0)でありLg-cfが多かった(図1)。

2-ii) EIS施行時の平均治療回数は、5.0±2.6回であり比較的多くの治療回数を要した。EHOではLg-cfが多く血行動態も複雑なために治療困難であることが推測される。

2-iii) EISの偶発症は認めなかった。

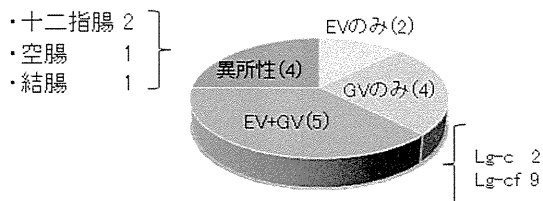


図1 静脈瘤存在部位(当院紹介時)

### 3) 予後

3-i) 静脈瘤治療後の観察期間中央値は65ヶ月、全体では、10～207ヶ月の範囲であった。

3-ii) 治療後の再発は、全体で9症例(56.3%)に認めた。再発部位は、胃4、十二指腸2、胆管2、胆管空腸吻合部1と異所性静脈瘤が形成されるもの

が多いことが示唆された(図2)。そこで、検討内に認めた異所性静脈瘤9例の出現時期を、前医の治療も含めて検索すると、図3に示すように同時期の2例から最長18年の経過をたどる症例まであり、長期の経過観察が必要なことが示唆された。

3-iii) 死亡例は2例(消化管穿孔1、糖尿病性腎症1)であり、肝不全や静脈瘤出血に伴う症例は認めなかった。生存率は150ヶ月で90%と良好であった。また、肝臓癌の合併は認めなかった。

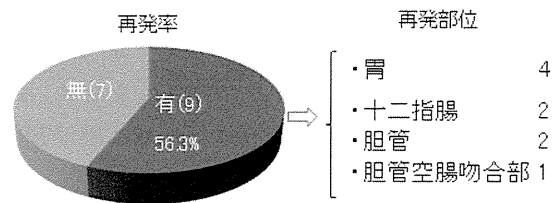


図2 静脈瘤再発部位(治療後)

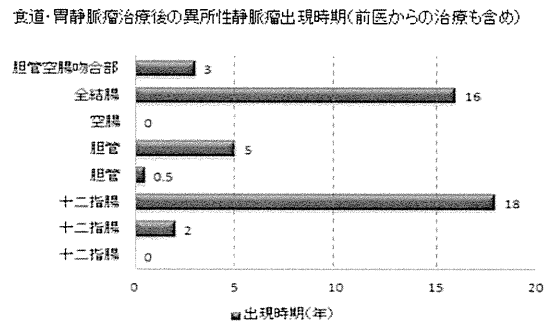


図3 異所性静脈瘤の予後

## D. 考察

2007年の門脈血行異常症の診断と治療のガイドラインによれば<sup>3)</sup>、EHOでは上部消化管の静脈瘤および異所性静脈瘤を認めることがあり、形態がF2以上、Cb、発赤などの易出血のサインがあれば治療適応と記載されているが、詳細な記載はない。

今回の検討では、ある程度症例数は限られているが、以下の特徴が示唆された。EHOでは若年、男性に多く2005年全国疫学調査と同様であった。胃静脈瘤は、Lg-cf症例が非常に多く、その要因として求肝性の側副血行路の発達により静脈瘤の供血路数が多く、血行動態も複雑であることは2011年の報告書でも報告したが、それと同様であった。今回の検討においても治療に難渋し治療回数も多くを必要とした。また、側副血行路の十分な閉塞を行っても求肝性の側副血行路

は発達し異所性静脈瘤を形成することも多いことが特徴であり、胆管や十二指腸、空腸など様々な部位に出現した。代表的な症例を後述する。最長で18年後に異所性静脈瘤を認めた症例もあり、十分な経過観察が必要と考えられた。今回の検討の中では、肝予備能が良く肝細胞癌の発症する可能性が低いことも特徴であった。

#### 症例1 (胆管静脈瘤)<sup>4)</sup>

37歳の男性、主訴は黄疸、全身倦怠感。既往歴は、30歳時に2型糖尿病、35歳時に胃潰瘍。現病歴は、2001年6月の検診で食道胃静脈瘤を指摘され当科に入院(第1回)となった。腹部血管造影では門脈本幹は造影されずcavernous transformationを認め、EHOと診断された。食道静脈瘤LmF2CbRC0に対しEISが施行された(図4-a)。その後、外来で経過観察されていたが、12月に黄疸を来し入院(第2回)となった。食道静脈瘤の再発は認めなかった(図4-b)。

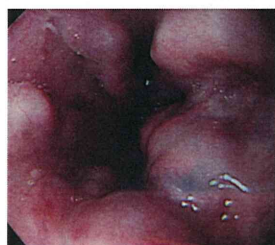


図4-a

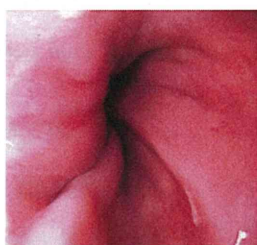


図4-b

ERCでは胆管が狭窄し(図5-a)、同部位のIDUS所見で胆管周囲の胆管静脈瘤を認めた(図5-b)。ERCP後のCT検査では、挿入されたERBDの周囲に発達した側副血行路を認めた(図6)。

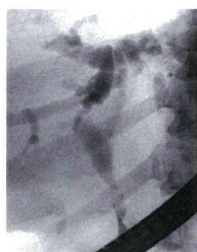


図5-a



図5-b



図6

#### 症例2 (胆管空腸吻合部静脈瘤)

70歳の男性。既往歴は67歳時に腭頭部腫瘍にして幽門輪温存腭頭十二指腸切除(PPPD)を施行された。現病歴は、S病院にて2005年にPPPDを施行され、術後にEHOを併発した。2008年以降、5回の下血を認め、2010年3月に当院を紹介され受診した。受診時に食道静脈瘤LmF2CbRC1を認めたが(図7-a)、胃静脈瘤や胆管空腸吻合部等には異常を認めなかったことから(図7-b,c)、食道静脈瘤を出血源と判断し、EISを施行した。3年後の2013年1月以降毎月吐下血を繰り返し、2013年7月に当院再紹介となった。食道胃静脈瘤の再発を認めず(図8-a)、新たに胆管空腸吻合部にびらんを伴うF3の吻合部静脈瘤を認めた(図8-b)。

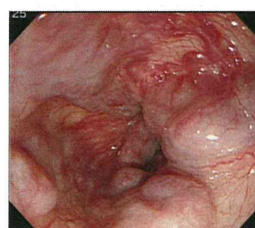


図7-a

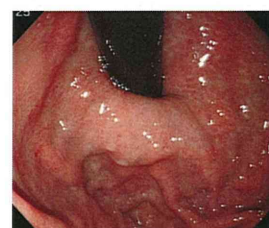


図7-b

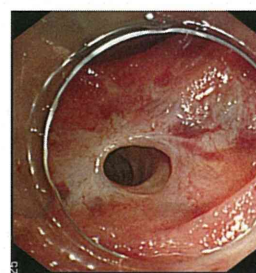


図7-c

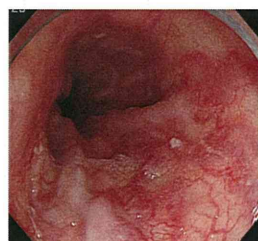


図8-a

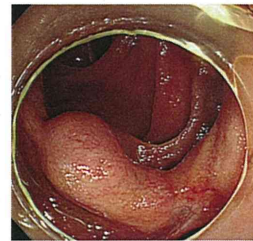


図8-b

MD-CTでは、胆管空腸吻合部以外に2系統から肝血流が供給されることを確認し肝不全の危険性は低いと判断し(図9)、75% HA1.6mlにて内視鏡治療(HA注入法)を施行した(図10-a,b)。



図9

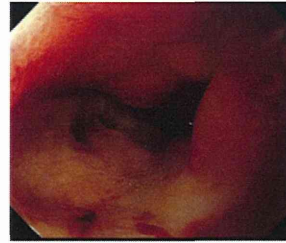


図14

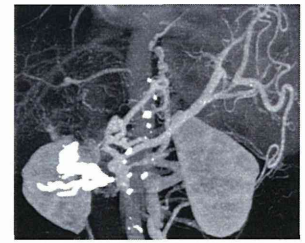


図15

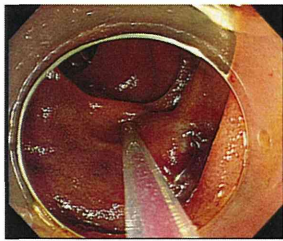


図10-a

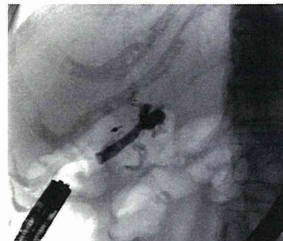


図10-b

### 症例3 (十二指腸静脈瘤)

61歳の女性、主訴は吐血。既往歴は、44歳時にERCPで重症膵炎になりEHOを発症し、46歳時に食道静脈瘤に対してEVLを施行された。現病歴は、2013年11月に吐血を認め、上十二指腸角にF2静脈瘤および赤色栓が認められた。同部位からの出血と考えられ(図11)、2014年1月に当院へ入院となった。MD-CTでは、求肝性の側副血行路が十二指腸周囲に発達していた(図12)。

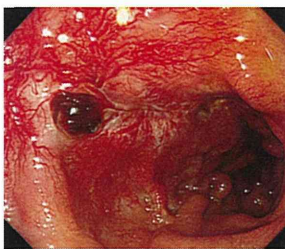


図11

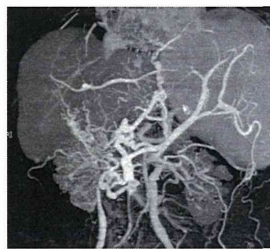


図12

62.5%HA1.6mlとEO12.5mlを用いたHA・EO併用法を施行し(図13-a,b)、静脈瘤は内視鏡所見上消失し(図14)、供血路もHAにて十分に置換された(図15)。



図13-a



図13-b

### E. 結語

当施設で経験したEHO合併静脈瘤16例の治療成績や治療後の経過を検討したところ、多くは若年発症で、男性に多く、原因として続発性も認められた。静脈瘤治療は難渋する例が多いことが明らかになった。また異所性静脈瘤の出現もあることから長期の経過観察が必要と考えられた。また症例を介して、異所性静脈瘤の内視鏡的治療には、HA注入法が有用であった。

### F. 文献

- 1) 日本門脈圧亢進症学会 編：門脈圧亢進症取り扱い規約(改訂第3版), 金原出版, 東京, 2013
- 2) 特集異所性静脈瘤. 日門亢会誌 2009;15:131-208
- 3) 難病情報センター  
<http://www.nanbyou.or.jp/top.html>: 門脈血行異常症の診断と治療のガイドライン(2007年)
- 4) Rai T, Irisawa A, Takagi T, et al. Intraductal sonography of biliary varices associated with extrahepatic portal vein obstruction. J Clin Ultrasound. 2007;35(9):527-530.

### 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

無し

#### 2. 実用新案登録

無し

#### 3. その他

無し

## 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

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

**背景と目的：**近年、脂肪由来間葉系幹細胞(ADSC)は臨床治療における潜在的な用途があると報告されている。しかし、その詳細なメカニズムについては不明である。肝硬変ラットモデルを用いて、basic FGF処理ADSCのラット肝硬変モデルへの治療効果を調べることを目的として実験的検討を行った。**方法：**四塩化炭素による腹腔内の反復投与によって肝硬変ラットを作成した後、同系ラットのADSCを尾静脈から投与し、肝機能、組織変化、およびHGFの発現を評価した。また、共培養モデルを用いて、肝硬変におけるADSCの肝細胞、肝星細胞への影響について検討した。**結果：**ADSC投与は、肝障害を軽減し、肝線維化を抑制した。また、共培養の実験により肝星細胞の生存を抑制し、肝細胞増殖を促進し、肝機能を改善し、線維症の進行を抑制した。しかし、ADSCのHGFをノックダウンした後、ADSCの効果は減弱した。**結論：**bFGF付加培地にて培養したADSCは、HGFを介して肝損傷と線維症の改善に重要な役割を果たしている。

### 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）  
唐 衛平（九州大学大学院 先端医療医学講座）

現していることを見いだしたため、ADSCのパラクライン的效果を介した肝硬変への治療効果について検討することとした。

### A. 研究目的

脳梗塞、虚血性心疾患の治療として骨髄由来間葉系幹細胞の投与が行われ、脳梗塞後の回復への効果が報告され、近年、実験的検討により非代償性肝硬変における肝機能回復への治療効果も報告されている<sup>1,2</sup>。生体から骨髄細胞を採取する場合、患者における負担が少なく、低侵襲にて得られる幹細胞として脂肪組織由来の幹細胞(adipose tissue derived stem cell : ADSC)の有用性が報告されている。当初は末梢血、経門脈または動脈より投与された細胞は肝細胞への分化により肝機能改善を来すとされてきたが、投与された細胞のパラクラインな因子、免疫作用により肝機能の改善に寄与している可能性を示唆する報告が多くなっている。

我々は、ADSCをより効率的に培養できる方法としてbFGFの効果を見だし、bFGF添加ADSCがより肝障害、肝硬変における線維化の抑制および改善に有効といわれているHepatic growth factor (HGF)の発

### B. 方法

下脂肪より採取した脂肪組織よりにて採取し、分離培養した $1.0 \times 10^5$ 個のADSCを、作製した肝硬変ラットの尾静脈より投与を行った。1回投与、および3回投与を行った群とコントロール(非投与群)において肝組織像、肝逸脱酵素について検討した。

またADSCと肝細胞および肝星細胞との共培養を行い、その効果を検討した。

さらにsiRNAの手法によりHGF発現を抑制したADSCとの比較を行うことにより、ADSCのHGFを介した効果について検討することとした。

肝硬変ラットは週2回の四塩化炭素を腹腔内に8週間連続投与することで作製をおこなった。あらかじめ同種ラットの下腹部皮下脂肪より採取した脂肪組織よりにて採取し、分離培養した $1.0 \times 10^5$ 個のADSCを、作製した肝硬変ラットの尾静脈より投与を行った。1回投与、および3回投与を行った群とコントロール(非投与群)において肝組織像、肝逸脱酵素につい



て検討した。

また ADSC と肝細胞および肝星細胞との共培養を行い、その効果を検討した。

さらに siRNA の手法により HGF 発現を抑制した ADSC との比較を行うことにより、ADSC の HGF を介した効果について検討することとした。

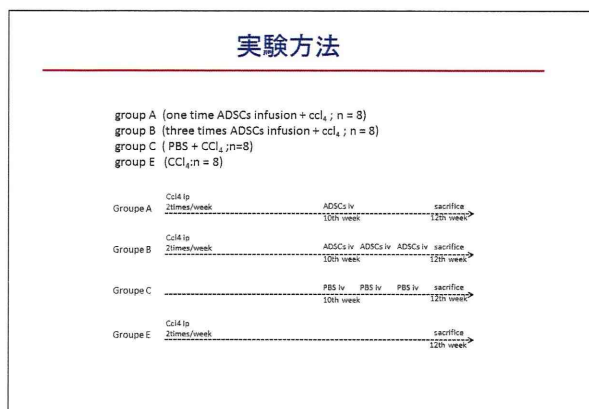


図 1：実験プロトコール

### C. 研究結果

#### 検討 1. ADSC の肝硬変ラットへの効果

ラット皮下脂肪より採取した脂肪細胞から、遠心分離法により採取、選択培地によって、脂肪由来間葉系細胞を採取した。

この細胞は、約 3 日目にコンフルエントとなり、bFGF を培養液に加えた群がより細胞の増殖が顕著であった。(図 2)

この細胞が間葉系の幹細胞であることは FACS 解析により、確認を行った。

また、脂肪および軟骨への分化が可能であり、多能性幹細胞であることも確認した。

(図 3)

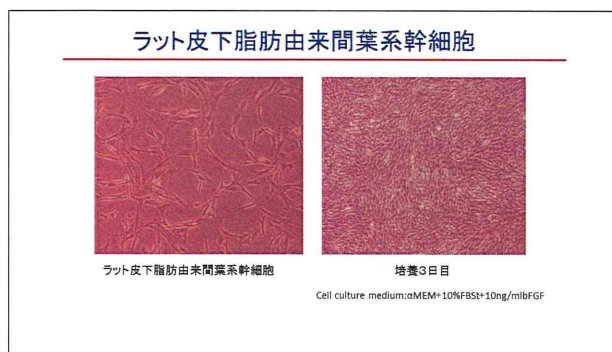


図 2

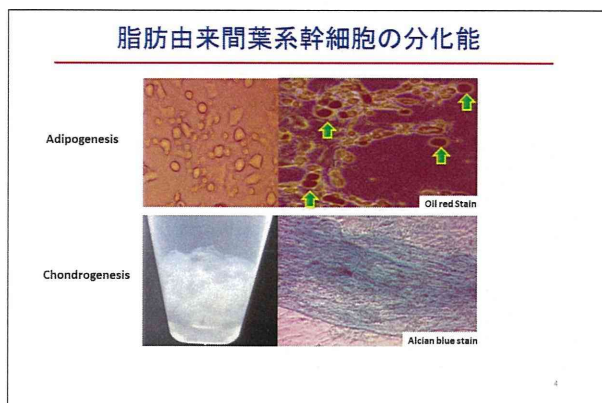


図 3

10 週間、四塩化炭素を週 2 回投与した肝硬変ラットにおいて ADSC を 1 回投与した群 (Group A) と非投与の Group B, C の肝硬変ラットの肝障害 (AST, ALT の逸脱酵素) は

有意に Group A 群がその障害が軽減されていた。また肉眼的にも肝硬変による肝臓表面の凹凸が軽減されていた。一方 3 回 ADSC を投与した群では、1 回投与した群より肝障害は軽減されていた。肝組織像においても肝臓における線維架橋、線維束の減少を ADSC 投与群では認め、1 回投与より 3 回投与群の方がその効果が高かった。

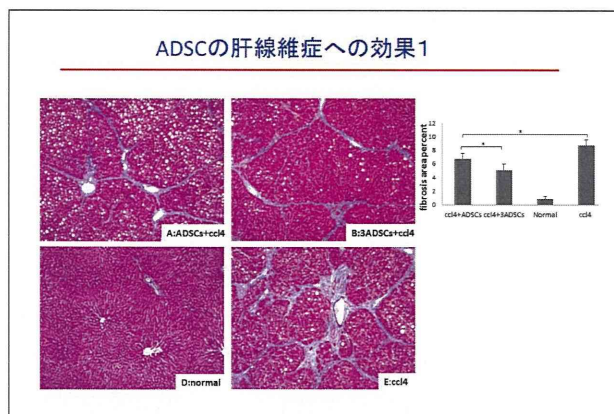


図 4

#### 検討 2. ADSC の肝細胞、肝星細胞への効果

ADSC の肝細胞および肝星細胞への効果を見るため、共培養システムを用いてその効果を検討した。まず肝細胞の増殖については共培養により肝細胞の増殖を増強した。

一方、肝星細胞に対しては、その増殖を肝細胞とは逆に抑制した。またこの効果は HGF を siRNA でノックアウトした ADSC ではその効果を認めなかった。

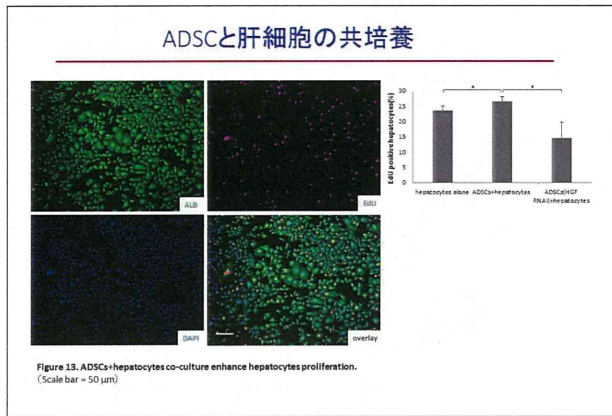


図 5

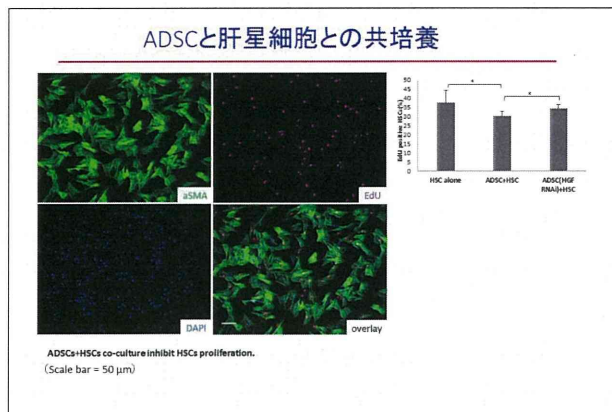


図 6

#### D. 考察

これまで骨髓細胞投与により肝硬変症の改善効果があるとして基礎的実験がすすめられ、臨床応用が進行中である。しかしながら骨髓採取は侵襲的な方法であり、より低侵襲な方法が望まれる。本方法は、皮下の脂肪組織から投与する幹細胞を採取することができ、人への応用をする場合、入院しなくても局所麻酔で可能である。われわれは採取した幹細胞をより増殖するためにbFGFの培養液を添加したが、bFGFの非投与群にくらべHGFの発現が高かった。

HGFはこれまで、肝星細胞に対してはアポトーシスを促進し肝線維化の改善に寄与するとの報告がある<sup>3, 4</sup>。

脂肪由来幹細胞は、培養が比較的容易であり、培養を行いながら、反復投与が可能である。今後臨床応用に有用と考えられる。

#### E. 結論

脂肪由来間葉系幹細胞は、肝硬変ラットにおいて局所でのHGFを介して肝硬変の改善に寄与している可能性が示唆された。

#### 文献

1. Terai, S., Ishikawa, T., Omori, K et al. Improved Liver Function in Patients with Liver Cirrhosis After Autologous Bone Marrow Cell Infusion Therapy. *Stem cells* 2006; 24:2292-2298
2. Sakaida, I., Terai, S., Yamamoto, N et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2004; 40:1304-1311
3. Modi AA, Feld JJ, Park Y et al. Antifibrogenic effect of a deletion variant of hepatocyte growth factor on liver fibrosis in rats. *Hepatology* 1996; 51: 201-209
4. Ishiki Y, Ohnishi H, Muto Y et al. Direct evidence that hepatocyte growth factor is a hepatotrophic factor for liver regeneration and has a potent antihepatitis effect in vivo. *Hepatology* 1992; 16(5):1227-35

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

あり

- (1) Tang W, Aakahoshi T, Piao J, Narahara S, Murata M, Kawano T, Hamano N, Ikeda T, Hashizume M: Basic FGF-treated adipose tissue -derived mesenchymal stem cell infusion ameliorate liver cirrhosis via paracrine HGF. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (accepted) 2014

##### 2. 学会発表

未発表

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

なし。

# 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

担当責任者 前原 喜彦（九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科 教授）

## 研究要旨

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を low risk (AT-III  $\geq$  70%かつ脾静脈径 < 10mm)、high risk (AT-III < 70%または脾静脈径  $\geq$  10mm)、highest risk (脾静脈径  $\geq$  15mmまたは10mm以上の巨大シャント)と層別化し、low risk症例は予防治療なし、high risk症例はAT-III製剤1500単位/日を3日間投与、Highest risk症例は、AT-III製剤3日間投与に引き続いて、ダナパロイドナトリウム2500単位/日を14日間投与し、その後外来にてワーファリンを投与とすることで、門脈血栓の発症を予防できた。

## 共同研究者

川中 博文<sup>1, 2)</sup>、赤星朋比古<sup>1)</sup>、松本 佳大<sup>1)</sup>、  
吉田 佳弘<sup>1)</sup>、武石 一樹<sup>1)</sup>、伊藤 心二<sup>1)</sup>、  
播本 憲史<sup>1)</sup>、山下 洋市<sup>1)</sup>、池上 徹<sup>1)</sup>、  
吉住 朋晴<sup>1)</sup>、調 憲<sup>1)</sup>

- 1)九州大学大学院 消化器・総合外科
- 2)九州大学大学院 外科集学的治療学

## A. 研究目的

インターフェロン治療導入目的や門脈圧亢進症治療目的、肝脾相関の観点から、肝硬変症における脾摘の有用性が認識されている。しかし、脾摘術後の門脈血栓症の発症は、稀ではなく、肝不全や門亢症の増悪など重篤な合併症につながる可能性があるが、門脈血栓症の治療法や予防法について確立されたものはないのが現状であった。

肝硬変症では、高度の凝固能低下や血小板低下を有する肝機能不良例で門脈血栓が発症しやすいことが報告されている。我々は、門脈血栓を有する肝硬変症においては、凝固因子と抗凝固因子のインバランスにより全体として凝固亢進状態になっている可能性があるのではないかと考え、脾摘術後の門脈血栓の発症に抗凝固因子であるAT-IIIに着目した。術前および術後のAT-III値の低下が脾摘術後の門脈血栓の発症と密に関連し、術後早期にAT-III製剤を補充することで門脈血

栓の発症が予防できるとが判明した。

本研究では、肝硬変症における脾摘術後門脈血栓予防のためのAT-III製剤を中心とした予防法を確立することを目的とし、検討を行った。

## B. 研究方法

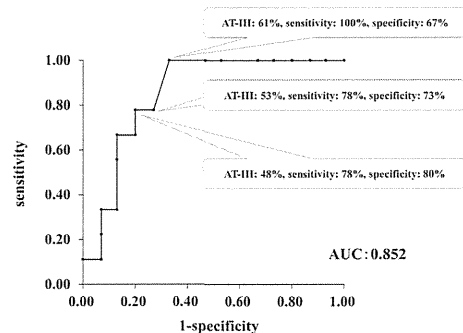


図1

## 【研究1】A-III製剤の投与基準の設定

Ann Surg 2010で報告した2005年1月～12月に腹腔鏡下脾摘術を施行した肝硬変症25例を再検討し、術前AT-III値による脾摘術後の門脈血栓予測のROC曲線を作成した。

AUC (area under curve: 曲線下の面積) は0.852であり、術前AT-III値は門脈血栓を予想する優れた検査であることがわかった。AT-III値61%で感度100%、特異度67%、AT-III値53%で感度78%、特異度73%、

AT-III値48%で感度78%、特異度80%であった。特異度よりも感度を高くすることを考え、AT-III製剤の投与基準を術前AT-III値60%以下とした。

2008年4月から2011年3月までに腹腔鏡下脾摘術を施行した肝硬変症53例を対象とし、術前AT-III値が60%以下の症例に対して、術翌日よりアンスロピンP 1500単位/日を3日間投与し、術後1週間および1ヶ月目にCTを撮像し、門脈血栓の有無を評価した。

【研究2】脾摘後門脈血栓のリスク層別化と門脈血栓予防のためのプロトコルの設定

2011年4月から2013年9月までに腹腔鏡下脾摘術を施行した肝硬変57例を対象とし、AT-III製剤の新規投与基準を用いて門脈血栓の予防を行い、門脈血栓の発生を評価した。

C. 研究結果

【研究1】

(1) AT-III投与群と非投与群の内訳は、表1に示すとおりである。AT-III投与群では、術前AT-III値は54%と、非投与群のAT-III値83%と比べ有意に低くだけでなく、PTやChild-Pugh scoreが示すように肝機能は不良であり、脾腫も高度で、手術も難易度の高い症例が多かった。全体で53例中10例(18.9%)に門脈血栓が発症した。AT-III非投与群においては、16例中7例(43.8%)に門脈血栓が発症したが、AT-III投与群においては、肝機能不良かつ脾腫の高度な症例が多かったにも関わらず、37例中3例(8.1%)のみであった(p=0.005)。

表1 研究1の症例の内訳

Factor	AT-III (+) group (n = 37, AT-III ≤ 60%)	AT-III (-) group (n = 16, AT-III > 60%)	p value
Sex ratio (Male : Female)	16 : 21	10 : 6	0.241
Age (yr)	61.9 ± 8.8	59.6 ± 8.3	0.575
Etiology			
HBV	1	1	
HCV	32	13	
Alcoholism	0	1	0.278
PBC	2	0	
unknown	2	1	
Leukocytes (μL)	2797 ± 908	3193 ± 1121	0.190
Platelet counts (× 10 <sup>9</sup> /μL)	48 ± 19	58 ± 18	0.075
Prothrombin time (%)	69 ± 10	85 ± 15	< 0.001
AT-III (%)	54 ± 15	83 ± 18	< 0.001
Child-Pugh score	7.8 ± 1.6	5.6 ± 0.9	< 0.001
Operative procedure			
Purely Laparoscopic SPL	7	8	0.043
HALS-SPL	30	8	
Operative time (min)	288 ± 68	235 ± 37	0.004
Estimated blood loss (g)	255 ± 231	123 ± 119	0.020
Resected spleen weight (g)	641 ± 318	473 ± 194	0.049
Splenic vein diameter (mm)	11.8 ± 3.1	10.4 ± 2.1	0.035
Portal vein thrombosis	3	7	0.005

AT-III, antithrombin-III; HALS, hand-assisted laparoscopic surgery; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; PBC, primary biliary cirrhosis; SPL, splenectomy

(2) AT-III非投与群における門脈血栓の発症

術前AT-III値と脾静脈径からみた門脈血栓の発症について検討を行った(図2)。60% < AT-III値 < 70%では、3例中3例(100%)に血栓が発症し、AT-IIIの正常値である70%以上においても、13例中4例(30.8%)に門脈血栓が発症した。AT-III値70%以上の症例を脾静脈径から検討したところ、脾静脈径が10mm以上の6例中4例(66.7%)に門脈血栓が発症したが、脾静脈径が10mm未満の7例では門脈血栓は認めなかった。術前AT-III値70%未満あるいは脾静脈径10mm以上をcut-off値としたところ、門脈血栓予測の感度は100%、特異度は78%であった。

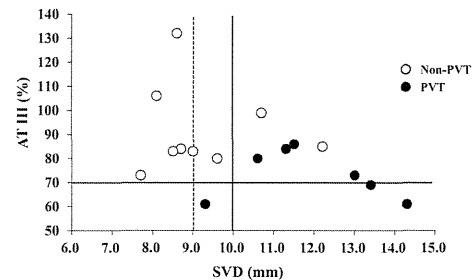


図2

(3) AT-III投与群における門脈血栓の発症について

門脈血栓ハイリスク群と考えられた術前AT-III値60%以下の症例では、AT-III製剤により門脈血栓の発症をほぼ回避することができたが、37例中3例はAT-III製剤を投与しても門脈血栓を予防することはできなかった。そこで、AT-III投与群ではAT-III低下によるリスクは是正されているため脾静脈径から門脈血栓の発症を検討した(図3)。

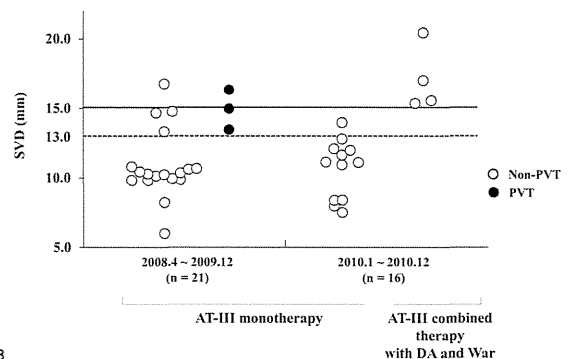


図3

門脈血栓の発症は、脾静脈径 15mm 未満では、30 例中 1 例 (3%) であったが、脾静脈径 15mm 以上では、3 例中 2 例 (67%) と高率であった。他の 1 例は脾静脈径 13.5mm であったが、直径 14mm の左胃静脈から傍食道静脈へのシャントが発達しており、脾摘術後に門脈血流がシャントへ steal され、門脈本幹血流が低下していた。門脈血栓を発症した 3 例の術後門脈血流は術前の平均 46% に低下していたことより、脾静脈径 15mm 以上の症例や巨大な門脈大循環シャントを有する症例では、術後門脈血流が著しく低下するため、AT-III 製剤単独では予防・治療が困難な門脈血栓の超危険群と考えられた。3 例ともに術後 1 W 目の CT にて門脈血栓を認めたため、同日よりダナパロイドナトリウム 2500 単位/日を 14 日間投与し、その後外来にてワーファリンを 3～6 ヶ月間投与することで門脈血栓は消失した。

超危険群に対する対策として、AT-III 値の追加投与も考えられたが、AT-III 製剤投与が終了した術後 4 日目以後では術後出血のリスクはほとんどないため、AT-III 製剤の 3 日間投与に引き続いて、出血性合併症の少ないダナパロイドナトリウム (DNa) 1250 単位、1 日 2 回を 14 日間投与し、退院前にワーファリン (War) に切り替え、外来にてワーファリンを継続投与することとした。2010 年 1 月以後、脾静脈径 15mm を超える超危険群を 4 例経験したが、AT-III + DNa + War 治療により、一時的に門脈血栓は発症したものの門脈血栓は最終的には認めていない。

## 【研究 2】

研究 1 の結果をもとに、表 2 のように脾摘術後の門脈血栓のリスクの層別化を行い、門脈血栓予防のためのプロトコールを設定した。

表2 脾摘術後門脈血栓のリスク層別化と門脈血栓予防のためのプロトコール

Risk level	Factors	Prophylactic treatments
Low risk	AT-III activity $\geq$ 70 % and 脾静脈径 < 10 mm	No treatment
High risk	AT-III activity < 70 % or 脾静脈径 $\geq$ 10 mm	AT-III monotherapy
Highest risk	脾静脈径 $\geq$ 15 mm or 10 mm 以上の巨大シャント	AT-III combined therapy with DA + War

DA (danaparoid sodium) : 2 weeks → War (warfarin): 外来で3ヶ月

57 例 中 low risk は 14 例、high risk は 32 例、highest risk は 11 例であった (表 3)。リスクが高くなるにつれて、肝機能は不良であり、脾腫も高度で、手術も難易度の高い症例が多かった。

表3 研究2の症例の内訳

Factors	Low risk (n=14)	High risk (n=32)	Highest risk (n=11)	p value
Sex				
Male	4	21	9	0.012
Female	10	11	2	
Age (yr)	59.6 ± 11.7	56.6 ± 9.5	53.6 ± 6.9	0.133
Etiology				
HBV	2	3	5	
HCV	12	25	3	0.007
Alcoholism	0	3	2	
Unknown	0	1	1	
Leukocyte (x10 <sup>3</sup> /L)	3704 ± 1253	3107 ± 1273	2276 ± 818	0.023
Platelet counts (x 10 <sup>3</sup> /L)	66 ± 12	55 ± 23	40 ± 12	0.001
Prothrombin time (%)	90 ± 9	71 ± 11	62 ± 11	<0.001
AT-III (%)	84 ± 12	58 ± 13	62 ± 9	<0.001
Child-Pugh score	5.3 ± 0.6	7.0 ± 1.6	8.3 ± 1.3	<0.001
Operative procedure				
Purely Laparoscopic SPL	12	11	0	<0.001
HALS SPL	2	21	12	
Operative time (min)	208 ± 58	257 ± 62	271 ± 64	0.044
Estimated blood loss (g)	89 ± 100	160 ± 194	173 ± 224	0.272
Resected spleen weight (g)	274 ± 104	590 ± 293	1092 ± 403	<0.001
Splenic vein diameter (mm)	8.2 ± 0.8	10.7 ± 2.7	18.3 ± 3.1	<0.001
PVT				
Yes	0	2	0 (0*)	0.431
No	14	30	11 (10*)	

AT-III, antithrombin-III; HALS, hand-assisted laparoscopic surgery; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; PVT, portal vein thrombosis; \* temporal occurrence of PVT

Low risk と考えられた 14 例に対しては、予防投与を行わなかったが、門脈血栓は発生しなかった。High risk と考えられた 32 例に対しては、AT-III 製剤 1500 単位/日を 3 日間投与したところ、2 例のみに門脈血栓が発生した。Highest risk と考えられた 11 例に対しては、AT-III 製剤の 3 日間投与に引き続いてダナパロイドナトリウム 2500 単位/日を 14 日間投与し、その後外来にてワーファリンを 3 ヶ月間投与した。術後 1 W 目の CT にて、脾静脈血栓から連続する門脈本幹の部分血栓を認めたが、術後 1 ヶ月目の CT では門脈血栓は消失しており、脾静脈血栓がなくなるまで術後 3 ヶ月間ワーファリン投与を行った。最終的に highest risk の 11 例中門脈血栓は 1 例も認めなかった。研究 2 では、門脈血栓の発症は、57 例中 2 例 (3.5%) のみであった。

## D. まとめ

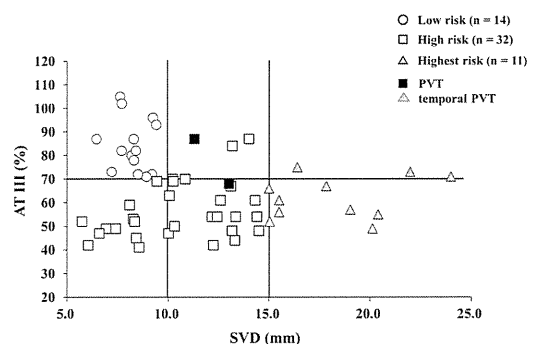


図4

肝硬変症における脾摘後門脈血栓のリスクとして、AT-III値(hypercoagulable stateと関連)と脾静脈径(門脈血流低下と関連)を用いることで、脾摘後門脈血栓のリスクを層別化することができた。門脈血栓のリスクにあったAT-III製剤を中心とした適切な予防法を行うことで、門脈血栓の予防が可能となった。

#### E. 参考文献

1. Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Technical standardization of laparoscopic splenectomy harmonized with hand-assisted laparoscopic surgery for patients with liver cirrhosis and hypersplenism. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 16:749-57.
2. Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. Ann Surg 2010; 251:76-83.
3. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Tomikawa M, Yamashita N, Konishi K, Tanoue K, Shirabe K, Hashizume M, Maehara Y. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension. Br J Surg 97:910-916, 2010.
4. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, Hashimoto N, Uehara H, Tomikawa M, Shirabe K, Maehara Y. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. World J Hepatol 6:64-71, 2014.
5. Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Iguchi T, Ninomiya M, Yamashita Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y. Effect of laparoscopic splenectomy on portal hemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Br J Surg 101:1585-1593, 2014.
6. Kawanaka H, Akahoshi T, Ito 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 219:865-874, 2014.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

無し

#### 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

## 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

担当責任者 北野 正剛（大分大学 学長）

### 研究要旨

わが国に腹腔鏡下脾臓摘出術が導入され20年以上が経過した。最近ではデバイスの開発導入が進み、われわれも2004年に現在の手技を確立している。今回、われわれの手技を供覧するとともに、術中出血 $\geq 500\text{ml}$ と関わる因子について検討した。対象は2004年から肝硬変症の脾機能亢進症に対し、腹腔鏡下脾臓摘出術を施行した15例とした。2004年以降の手技は血管シーリングシステムを使用し、脾動脈の先行結紮を施行、脾門部は自動縫合器で脾動静脈一括処理した。開腹移行は認めなかったが、脾臓上極の高度癒着のため、2例に用手補助(13%)を必要とした。500ml以上の出血は4例(27%)に認め、術中出血500ml以上に有意に関連があった因子は、食道胃静脈瘤の治療既往のみであった( $p=0.011$ )。肝硬変症に対する腹腔鏡下脾臓摘出術は、現在安全に施行可能であるが、食道胃静脈瘤の治療歴のある症例にはより注意すべきと思われた。

### 共同研究者

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)  
渡邊 公紀(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. 研究目的

わが国に腹腔鏡下脾臓摘出術が導入されたのは1992年であり<sup>1)</sup>、現在までに20年以上が経過した。当初、肝硬変症例や脾機能亢進症例は適応外とされていたが、最近ではデバイスの開発導入が進み安全に施行できることから、その適応は拡大されてきている。実際に日本内視鏡外科学会のアンケート調査によると、2012～2013年の2年間に830例の腹腔鏡下脾臓摘出術が施行され、脾機能亢進症が303例(37%)を占め、対象疾患の中では一番多かった。

今回、当科で経験した肝硬変症を有する症例に対する腹腔鏡下脾臓摘出術の手術の工夫と術中出血に関わる因子について検討したので報告する。

### B. 研究方法

大分大学消化器・小児外科(旧 第一外科)では1993年7月から腹腔鏡下脾臓摘出術を開始し、2014年10月までに62例を施行した。対象疾患は肝硬変症22例、特発性血小板減少性紫斑病19例、遺伝性球状赤血球症11例、その他10であり、肝硬変症例の内、2004年以降の15例を今回の対象にした。平均年齢58歳、男性7例、女性8例であり、肝硬変症の基礎疾患はC型肝炎12例、その他3例で、食道胃静脈瘤の治療既往を6例(40%)に認めた(表1)。治療目的は全例脾機能亢進症であった。術前CTのvolumetryにて $1000\text{cm}^3$ 以上の巨脾を3例に認めた。

表1 肝硬変症に対する腹腔鏡下脾臓摘出術

症例	15
年齢(歳)	58 $\pm$ 7
性別(男性/女性)	7/8
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25 $\pm$ 3
基礎疾患(C型肝炎/その他)	12/3
食道胃静脈瘤の治療既往	6(40%)
治療目的	脾機能亢進症 15
	肝細胞癌同時治療 1
巨脾( $\geq 1000\text{cm}^3$ )	3(20%)

mean $\pm$ SD



### 手術手技(2004年～)

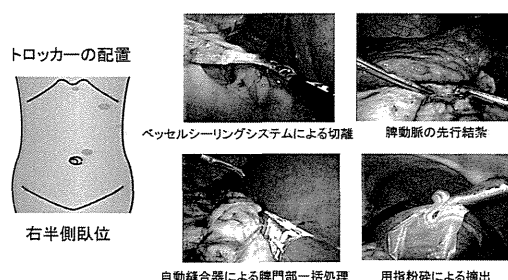


図1 2004年からの当科の手術手技

手術手技を図1に示す。右半側臥位で図のような4ポートで全例手術を施行した。2004年に血管シーリングシステムを導入し、脾臓の縮小や出血量の減少目的で全例、脾動脈の先行結紮を施行した。脾門部は自動縫合器で脾動静脈一括処理し、脾臓を回収バッグに収納し、用指粉碎し摘出した。

統計処理はFisherの直接確立法で行った。

### C. 研究結果

開腹移行は認めなかったが、以前の食道胃静脈瘤の治療のため、脾臓上極の高度の癒着剥離のため、2例に用手補助(13%)を必要とした。平均手術時間191分、術中出血量249ml、摘出脾重量407gであった。術後合併症は4例(27%)に認め、門脈血栓3例、ポート部出血1例であった。

15例の術中出血の症例の分布を図2に示す。15例中11例は300ml未満の出血であり、500ml以上の出血は4例(27%)に認められた。術前の因子で術中出血量 $\geq 500$ mlに有意に関連があった因子は、食道胃静脈瘤の治療既往のみであった( $p=0.011$ , 表2)。

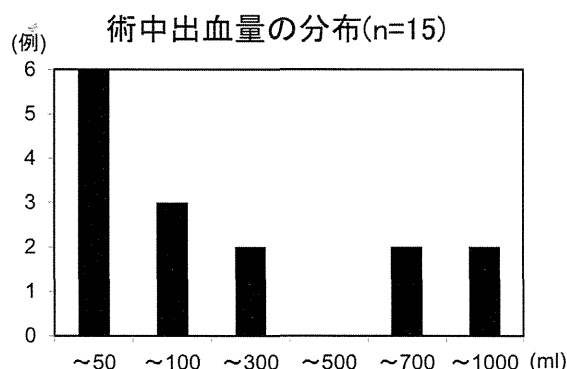


図2 術中出血量の分布

表2 術中出血量 $\geq 500$ mlに関わる因子

	<500ml	$\geq 500$ ml	P value
年齢(<60/ $\geq 60$ 歳)	7/4	1/3	0.282
性別(男/女)	5/6	2/2	1.000
BMI(<25/ $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> )	5/6	4/0	0.103
基礎疾患(C型肝炎/その他)	10/1	2/2	0.154
食道胃静脈瘤の治療既往(-/+)	9/2	0/4	0.011
巨脾(-/+)	10/1	2/2	0.154

### D. 考察

腹腔鏡下脾臓摘出術の合併症に関わる因子の検討は多変量解析により以前より行われている。Targaronaらは腹腔鏡下脾臓摘出術の合併症に関わる因子は、learning curve、年齢、脾重量、悪性疾患と報告した<sup>2)</sup>。Wangらの最近の研究によると、高いASAスコアが合併症を増加させ、高いASAスコアや大きな脾臓は重篤な合併症の発生を増加させた<sup>3)</sup>。逆にhand-assistは合併症全体や重篤な合併症の発生を減少させると報告した。

また腹腔鏡下脾臓摘出術後の門脈血栓症の危険因子についても検討されている。Kinjoらは術後の門脈血栓に関連する有意な因子は脾静脈径と低白血球数とし、脾静脈径9mm以上かつ白血球数2,000以下の場合には門脈血栓発生率71%(感度88%、特異度66%)と報告した<sup>4)</sup>。同様の検討はDannoらによっても施行され、術後の門脈血栓症の危険が高い脾静脈径は $> 8$ mmであった<sup>5)</sup>。

腹腔鏡下脾臓摘出術の術中大量出血の危険因子に関して、われわれは以前に検討している<sup>6)</sup>。関連病院の症例を合わせた53例で多変量解析を行い、術中出血 $> 800$ mlの危険因子は門脈圧亢進症の合併やChild Bと報告した。今回の検討では肝硬変症15例のみにしぼり検討し、症例数が少なく多変量解析は施行していないものの、以前の結果とほぼ一致するものであった。

### E. 結論

肝硬変症を有する症例に対する腹腔鏡下脾臓摘出術は、機器の改良や手術手技の確立により安全に施行可能であるが、食道胃静脈瘤の治療歴のある症例にはより注意すべきと思われた。

## 文献

- 1) 日本内視鏡外科学会学術委員会。内視鏡外科手術に関するアンケート調査-第12回集計結果報告-。日鏡外会誌2014;19:495-640
- 2) Targarona EM, Espert JJ, Bombuy E et al. Complications of laparoscopic splenectomy. Arch Surg 2000;135:1137-40
- 3) Wang X, Li Y, Crook N et al. Laparoscopic splenectomy: a surgeon's experience of 302 patients with analysis of postoperative complications. Surg Endosc 2013;27:3564-71
- 4) Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T et al. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension. Br J Surg 2010;97:910-6
- 5) Danno K, Ikeda M, Sekimoto M et al. Diameter of splenic vein is a risk factor for portal or splenic vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. Surgery 2009;145:457-64
- 6) Ohta M, Nishizaki T, Matsumoto T et al. Analysis of risk factor massive intraoperative bleeding during laparoscopic splenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005;12:433-7

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 矢田一宏、太田正之、岩下幸雄、猪股雅史、北野正剛。胆管癌におけるNF- $\kappa$ B活性亢進と腫瘍増殖の関連性。肝胆膵 2014;68:615-9
- 2) Komori Y, Yada K, Ohta M, Uchida H, Iwashita Y, Fukuzawa K, Kashima K, Yokoyama S, Inomata M, Kitano S. Mammalian target of rapamycin signaling activation patterns in pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014;21:288-95
- 3) Komori Y, Iwashita Y, Ohta M, Kawano Y, Inomata M, Kitano S. Effects of different pressure levels of CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum on liver regeneration after liver resection in a rat model. Surg Endosc 2014;28:2466-73
- 4) Kawano Y, Ohta M, Iwashita Y, Komori Y, Inomata M, Kitano S. Effects of the dihydrolipoyl

histidine zinc complex against carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. Surg Today 2014;44:1744-50

## 2. 学会発表

- 1) 内田博喜、岩下幸雄、渡邊公紀、川崎貴秀、小森陽子、川野雄一郎、蔀由貴、矢田一宏、太田正之、猪股雅史、北野正剛。当科における高齢者肝細胞癌切除症例の検討。第26回日本肝胆膵外科学会学術集会 2014.6.11-13, 和歌山, 要望演題
- 2) 岩下幸雄、内田博喜、渡邊公紀、川崎貴秀、小森陽子、川野雄一郎、矢田一宏、蔀由貴、太田正之、猪股雅史、北野正剛。結腸・直腸癌肝転移に対する肝切除前化学療法と肝切除術における腫瘍遺残ゼロへ向けた新しい取り組み。第26回日本肝胆膵外科学会学術集会 2014.6.11-13, 和歌山, ポスター
- 3) 渡邊公紀、岩下幸雄、川崎貴秀、小森陽子、内田博喜、矢田一宏、太田正之、猪股雅史、北野正剛。肝血管肉腫に対して短期間に2度肝切除を施行した1例。第26回日本肝胆膵外科学会学術集会 2014.6.11-13, 和歌山, ポスター
- 4) 小森陽子、岩下幸雄、太田正之、渡邊公紀、川崎貴秀、川野雄一郎、内田博喜、矢田一宏、猪股雅史、北野正剛。CO<sub>2</sub>気腹圧が肝切除モデルの肝再生に及ぼす影響。第69回日本消化器外科学会総会 2014.7.16-18, 郡山, 口演
- 5) Watanabe K, Uchida H, Iwashita Y, Yada K, Ohta M, Inomata M, Kitano S. Laparoscopic liver resection in the elderly patients. The 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection 2014.10.4-6, Morioka, poster

## 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

# 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

担当責任者 國分茂博（新百合ヶ丘総合病院肝疾患低侵襲治療センター）

## 研究要旨

1993～2014年の期間に関連施設で施行された計165例の予後につき、retrospectiveなcohort study（平均観察期間：2076日）を行った。

その累積非出血率は7年で98%であった。出血3例は、いずれもBRTOの標的治療部位である胃穹窿部ではなく、対側の胃噴門部静脈瘤近傍出血であった。即ち、同部位再発静脈瘤出血はなかったことから、BRTOという手技の第一義的な目的は達成されたものといえる。また累積生存は5年53%であり、生存予後に寄与する独立因子は①肝細胞癌（HCC）の合併なし、②食道静脈瘤の合併なし、③Child-Aの三点であった。

## 共同研究者

石井 成明（新百合ヶ丘総合病院消化器内科）

平山 雄一（新百合ヶ丘総合病院消化器内科）

椎名 正明（新百合ヶ丘総合病院消化器内科）

大久保裕直（順天堂大学練馬病院消化器内科）

日高 央（北里大学医学部消化器内科）

していくべきかについて考察する。

## B. 研究方法

1993～2014年の期間に関連施設で施行された計165例の予後につき、retrospectiveなcohort studyを行った。

I. B-RTOの適応：①孤立性胃静脈瘤形態がF2～3 And/or RCsign陽性。②臨床医が胃穹窿部静脈瘤の急激な増大を確認できている。③Cr <2.0 mg/dl、④Child-Pugh分類A or B。

II. 患者背景；男性91例、女性74例。中間年齢63歳（27～86歳）。

基礎疾患：肝硬変158例（HBV11、HCV94、HCV+Alcohol 5、HCV+HBV 1例、Alcohol 23、PBC11、AIH3、NASH3、Unknown7）、特発性門脈圧亢進症4例、転移性肝がん2例。

肝予備能：Child-Pugh分類 A 89（84）、B66（59）、C 6（6）例。（4例data欠損）

時期的治療適応：予防109、待機49、緊急7。

III. BRTOの方法：硬化剤は5% Ethanolamine oleate 0.4ml/kg。必要に応じ、左下横隔膜静脈（LIP）へ流出する血流に対して、Coil Embolizationを併用。カテーテル留置法（Overnight）にて行い、翌日再度のバルーン閉鎖下の逆行性造影（BRTV）を行い、胃静脈瘤及び周囲血流シャントの有無を確認。消失

## A. 研究目的

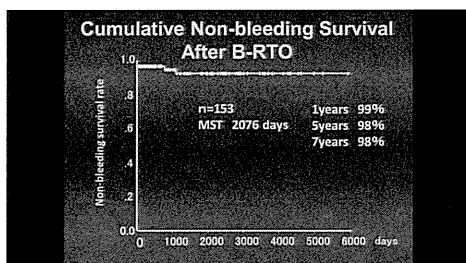
バルーン下逆行性経静脈的塞栓術（Balloon Occluded Retrograde Transvenous Obliteration, 以下BRTO）は、1991年金川らが内視鏡的硬化療法（EIS）の経験を、胃腎シャントや左下横隔膜静脈などの個々の解剖学的なルートを綿密に解析したうえで合併する胃静脈瘤への逆行性アプローチにより、カテーテル治療に活かし、開発した本邦発（オリジナル）の孤立性胃静脈瘤に対する画期的な治療法である。別名カテーテル的硬化療法（Angiographic sclerotherapy）とも呼ばれる。

あまたある肝硬変・門脈圧亢進症領域における治療法の中で、唯一再発（治療同部位）を来さない治療法でもある。今回我々は、関連病院との連携の中で、この孤立性胃静脈瘤に対するBRTOが静脈瘤出血に対しどの程度効果を持続できたか？また肝硬変に対し、どのような長期予後を示したか？その要因と今後の課題への対策としてどのような手技、手法で、対処し

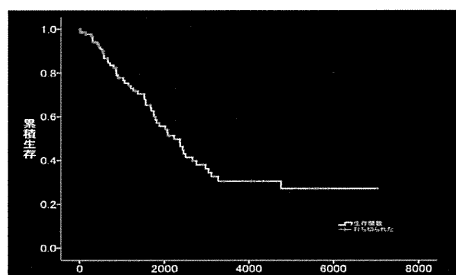
していればカテーテル抜去。胃静脈瘤に残存血流あらば、再度硬化剤注入、翌々日再造影とした。

### C. 研究結果

累積非出血率：BRTO後の非出血率は、1年99%、5年98%、7年98%であった。出血3例は、いずれもBRTOの標的胃穹窿部の同部位再発静脈瘤出血ではなく、対側の胃噴門部静脈瘤近傍出血であった（平均観察期間：2076日）。



2. 累積生存率：BRTO全症例の累積生存率は、3年生存率は71%、5年生存率53%、7年生存率は39%であった。



(n = 153)

3. 生存予後に寄与する独立因子の検討（多変量解析にて）：①HCCの合併なし、②食道静脈瘤の合併なし、③Child-A、の三因子のみが独立因子として残った。

Factor	n	p
Complications of HCC		
+ 29	1	0.000
- 108	3.97	(95%CI: 2.29-6.88)
Complications of Esophageal varices		
+ 66	1	<0.01
- 70	2.374	(95%CI: 1.42-4.0)
Child-Pugh grade		
B,C 75	1	0.000
A 71	2.56	(95%CI: 1.52-4.33)

### D. 考察

孤立性胃静脈瘤に対するBRTOは、内科領域、殊に消化器ではより少ない本邦で開発されたオリジナルの治療手技である。その成功の背景には、言うまでもなく本邦における高瀬先生のEIS（内視鏡的硬化塞栓療法）で用いられた5%エタノールアミンオレイト（以下EO）での生体及び肝への影響と静脈瘤の血管内皮細胞への効果が啓蒙されたことで、その手技・手法を知り尽くした金川先生が身をもって経験された成果をこのカテーテル的硬化療法に投じた結果として、実を結んだことにある。

BRTOは、最終的な治療目標としては、肝硬変自体の肝予備能回復、予後の改善にあることは事実であるが、当初の先行する治療意義は、孤立性胃静脈瘤からの出血がないこと即ち累積非出血率をより長く、高く保つことにある。本研究では5年で98%、7年でも98%を呈し、しかも出血3例のいずれもが同部位再発静脈瘤出血（BRTO前の標的静脈瘤）はなく、対側の胃噴門部静脈瘤近傍出血であったことから、第一義的な目的は達成し得えたものと思われる。

また多変量解析から見た予後に寄与する因子としてはChild-Pugh classA、肝細胞癌非合併、術前食道静脈瘤非合併の3因子であり、これはそのまま通常の肝硬変における予後に通ずる関連する因子でもあり、至極当然の結論ともいえる。

現時点でもBRTOによる治療前後の門脈右枝血流の優位な増加やICGR-15の低下、Alb値の改善などによる肝予備能改善は知られている。今後は新たな水利尿剤の効能、や門脈血栓溶解薬などによる肝硬変合併症の治療や予防が進むことから、今後より改善されるFactorも存在している。今後BRTOという手技を中心による肝予備能の維持、改善がどの程度また、どの時期まで影響を及ぼし、肝硬変自体の予後向上に連なるかの更なる臨床研究発展が期待される。しかし、このうち肝細胞癌の予後に関して興味深いのは、肝細胞癌にとって本邦での最初の分子標的薬であるSorafenibは門脈圧降下作用を有することがわかり、即ちその併用による門脈圧亢進症の改善は、肝予備能をより保つことに繋がり、予後改善に貢献していく可能性が高いことである。

一方、手技的にはDouble balloon, FOAMの出現によるなるBRTOの手技の効率化、EOを有意に減量できることから血管内、腎臓、全身への影響をより軽