

# プロプラノロールによる左胃静脈血行動態の変化について

千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学  
松谷正一

共同研究者

千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学  
丸山紀史、吉住博明、小林 哲、奥川英博

## 研究要旨

食道静脈瘤の出血予防における薬物治療の意義と問題点を検討した。食道静脈瘤（F2以上）を伴った肝硬変10例において、超音波ドプラを用いてプロプラノロールによる左胃静脈血流の変化を検討した。左胃静脈での遠肝性血流速度は、プロプラノロール（30mg/日）により有意に減少した。しかし対照例（血管作動性薬物治療を行っていない肝硬変30例）との比較から、血流速度の有意な低下がみられたのは4例（40%）であった。これら4例中3例では、静脈瘤の縮小が内視鏡で観察された。不応例6例では1例で静脈瘤出血がみられた。左胃静脈血流でのプロプラノロール不応との関連では、血流速度が平均値より高い例で、血流速度の変化が乏しい例が多くみられた。プロプラノロールは静脈瘤血流の減少効果が認められ、静脈瘤出血予防に関連する血行動態の変化と考えられた。また、左胃静脈血行動態の評価は静脈瘤薬物治療の効果判定や効果予測に応用可能であった。

## はじめに

食道静脈瘤の出血予防は門脈血行異常症の予後改善に極めて重要である。静脈瘤の出血予防治療法のなかで、欧米では薬物治療が第一選択の治療法として種々の国際的ガイドライン上で推奨されている。一方、我が国では優れた内視鏡治療技術を背景に、内視鏡治療が静脈瘤の出血予防に積極的に応用され、良好な臨床効果が得られている。しかし、今後の内視鏡治療を展望すると、内視鏡的結さつ術（Endoscopic variceal ligation, EVL）が主となり、硬化療法（Endoscopic injection sclerotherapy, EIS）技術の低下が予測されることから、欧米と同様に内視鏡治療により長期的に良好な治療成績を得ることが困難な状況が生じることが推察される。このような観点から、今後は、我が国においても薬物治療の重

要性が増すことが考えられる。そこで本研究では薬物治療の標準薬であるプロプラノロールの静脈瘤血行動態におよぼす変化を評価することにより食道静脈瘤治療における薬物治療の意義と問題点を検討した。

## 対象と方法

食道静脈瘤を合併した肝硬変10例を対象とした。肝硬変の成因は全例ウイルス性（B 1例、C 1例）、肝重症度はCHILD A 6例、B 3例、C 1例、食道静脈瘤内視鏡所見は、F2 7例、F3 3例であった。プロプラノロールは30mg/日を経口服用し、服用前ならびに服用12週後における門脈血行動態と内視鏡所見の変化を観察した。門脈血行動態の検討は超音波ドプラ（装置：東芝 SSA270A, 380A、3.75MHz プローブ）を用いて行い、左胃静脈での平均血流速度を評価した。なお対象例での左胃静脈

血流方向は全例で遠肝性であった。検査は、安静空腹時に背臥位にて行った。対照として、循環系に影響を及ぼす薬物による治療を行っていない肝硬変30例において、同様の血流計測を行った。

## 結 果

左胃静脈血流速度は、プロプラノロールの服用により有意に低下した（前： $12.7 \pm 2.0$ cm/sec 後： $10.4 \pm 3.7$ cm/sec、図1）。対照例での血流速度変化率から20%以上の変化を有意とすると、10例中4例（40%）で、左胃静脈血流速度の有意な低下がみられた（図2）。また、これら4例中3例（血流速度低下率58%、50%、27%）では、静脈瘤形態の縮小が内視鏡により観察された。血流速度が無変化であった6例中1例で、経過中に静脈瘤出血がみられた。また、CHILD C例では、経過中に腹水が出現した。左胃静脈血流速度の変化に関連した因子として、左胃静脈血流速度が平均値より高い例では、低い例に比べて血流速度の変化が低かった（図3）。肝重症度や静脈瘤形態では血流速度の変化に関連した因子は見られなかった。

## 考 察

食道静脈瘤の出血予防のための薬物治療は、簡便性と臨床効果の観点から欧米では第一選択の治療法として位置付けられている。また、最近では標準薬であるプロプラノロールに加えて様々な循環作動薬

が門脈圧亢進症の薬物治療として試みられている。薬物治療に関しては、我が国においても、多くの基礎的ならびに臨床研究が行われてきたが、実際の静脈瘤治療としては欧米に比べて普及していない。その原因として、我が国における静脈瘤内視鏡治療の普及と良好な臨床効果が薬物治療の必要性を減じていることが考えられる。しかし、内視鏡治療効果の背景にあった、優れた硬化療法技術が今後やや衰退する可能性もあることから、内視鏡治療と薬物治療の併用など、薬物治療の重要性が高まることが予想される。

プロプラノロールは、非選択性  $\beta$ -Adrenergic Receptor Antagonist ( $\beta$ -Blocker) であり心拍出量の低下ならびに腹部内臓血管の収縮により内臓血流を減少させ、門脈圧の低下を生じる。本剤による門脈肝静脈間圧較差の減少は臨床例での検討から明らかにされ、治療効果の指標としても重要視されて

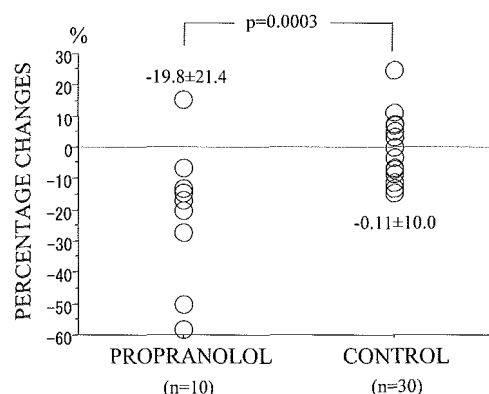


図2 プロプラノロールによる左胃静脈血流速度変化率—対照との比較

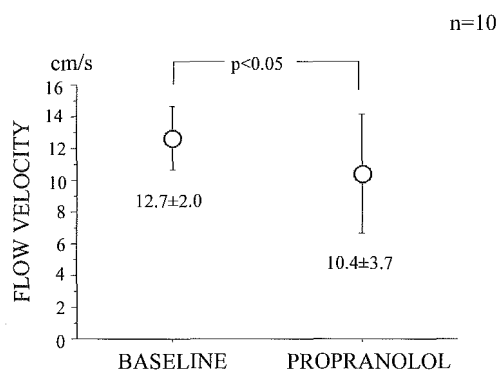


図1 プロプラノロールによる左胃静脈血流速度の変化

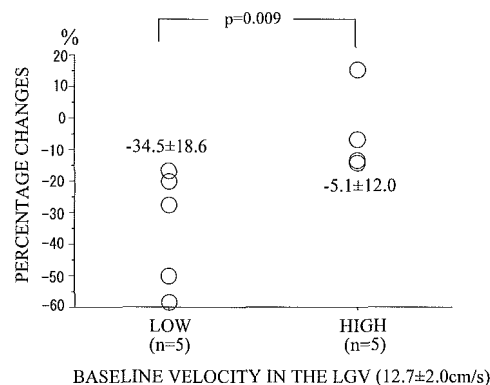


図3 左胃静脈血流速度からみたプロプラノロールによる血流速度変化率

いる。そこで、本研究では、さらに静脈瘤血行路における血流変化からみたプロプラノロールの臨床効果について評価を行った。超音波ドプラによる左胃静脈血流計測は、静脈瘤血流の非侵襲的な評価に適しており、様々な血管作動性物質による血流変化の検討に応用されている。今回の検討からプロプラノロールの初回治療量30mg/日により左胃静脈における遠肝性血流の減少をきたすことが確認された。また高度な低下例では静脈瘤形態の縮小が内視鏡により観察され、静脈瘤血流の減少効果の点からも本剤の有効性が確認された。しかし、半数以上の例で、左胃静脈血流の変化が見られず、これらの例では静脈瘤出血をきたした例も見られた。今回は低用量での検討であるが、十分な量の使用例においても臨床効果を得ることができるのは30%以下との報告もあり、薬物治療では不応例 (Non-responder) が大きな問題となる。このようなプロプラノロール不応の原因として薬物使用量、肝硬変の原因、肝重症度、薬剤感受性など多くの因子が検討されているが未だ明確ではない。門脈血行動態からみた薬剤不応の原因としてプロプラノロールの末梢血管収縮作用による門脈大循環短絡路での血流抵抗増加が報告されている。今回の検討では左胃静脈での遠肝性血流が高度なほどプロプラノロールによる血流速度の変化が軽度な傾向がみられ、背景の門脈圧亢進が高度なほど薬物治療効果が減弱することが考えられた。薬物治療の今後の普及にあたって、適応例の選択や不応例の予測は極めて重要であり、非侵襲的で簡便な評価法が求められる。そのような観点から超音波ドプラを用いた食道静脈瘤血行路での血流評価は、薬物治療の新たな効果判定法として役立つものと考えられた。

薬物治療は食道静脈瘤の出血予防に加えて、最近では薬物による静脈瘤血行路の発達抑制や選択的な血流制御などの新たな試みも行われており、今後は門脈圧亢進症の治療における重要な分野になりうるものと考えられる。

## 結 語

プロプラノロールによる静脈瘤血流の減少効果は

食道静脈瘤出血の予防治療効果に関連した血行動態の変化と考えられた。左胃静脈血流計測は食道静脈瘤に対する薬物治療時の評価法として有用であった。

## 文 献

1. de Francis R. Evolving consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2005; 43: 167-176
2. ASGE guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 62: 651-655
3. D'Amigo G, et al. Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. *Seminars in Liver Disease* 1999; 19: 475-505
4. 杉町圭蔵、他：門脈血行異常症門脈圧亢進症による上部消化管出血に対する塩酸プロプラノロールの予防効果および安全性の検討. *肝臓* 2004; 45: 248-260
5. Garcia-Pagan JC, et al. Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: Basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Seminars in Liver Disease* 1999; 19: 427-438
6. Piscaglia F, et al. Doppler evaluation of the effects of pharmacological treatment of portal hypertension. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1999; 25: 923-932
7. Matsutani S, et al. Hemodynamics of the left gastric vein in portal hypertension. *Gastroenterology* 1993, 105: 513-518
8. Matsutani S, et al. Hemodynamic response of the left gastric vein to glucagons in patients with portal hypertension and esophageal varices. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2003; 29: 13-17

# Budd-Chiari 症候群における3D-CT の有用性

東京医科大学消化器内科

森安史典

共同研究者

東京医科大学消化器内科

目時 亮、古市好宏、宮田祐樹、平良淳一、工藤幸正、杉本勝俊、  
釜本寛之、清水雅文、山田昌彦、真田 淳、横井正人、堀部俊哉

## 研究要旨

Budd-Chiari 症候群の診断において、血管造影検査は重要であるが、従来の下大静脈造影検査は、侵襲が大きく、患者負担も大きい。われわれは、下大静脈閉塞・狭窄型の BCS の血行動態の把握に、下大静脈造影検査として、下肢末梢静脈から造影剤を注入し3D-CT を施行した。

この条件下で行った3D-CT より構築した、下大静脈・肝内・肝外側副血行路は、門脈や他の脈管と区別され、従来の血管造影検査よりも、構造を明瞭に観察することが可能であった。下大静脈閉塞・狭窄型の BCS の血行動態の把握に、下肢からの造影剤注入下3D-CT は、簡便かつ低侵襲で有用な検査であった。

## はじめに

Budd-Chiari 症候群(以下 BCS)の診断には血管造影検査が重要である。しかし、従来の下大静脈造影検査などは、侵襲が大きく、患者負担も大きいため、外来などで行える検査ではない。今回われわれは BCS の 2 症例において、下肢表在静脈より造影剤を注入し3D-CT を撮像することを試みた。その結果、簡便・安全であるだけでなく、従来よりも明瞭に血行動態を把握することが可能であった。これまで本報告のように下肢末梢静脈から造影した3D-CT の報告例はなく、若干の考察とあわせて報告する。

## 対象と方法

【対 象】対象は、BCS 2 例。

症例 1 34歳、女性。

主 訴：特になし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成16年検診時に腹部超音波検査にて肝右葉の脈管拡張を指摘され、精査目的に平成17年4月当院入院となった。

入院時現症：身長161cm、体重47kg、体温36.3℃、  
血圧102/62mmHg、脈拍72回/分。腹部は平坦かつ軟、腹水なし。腹壁静脈の怒張なし。肝・脾は触知せず。下腿浮腫なし。

入院時検査所見：肝機能はすべて正常であり、抗リン脂質抗体やプロテイン C・S も正常範囲内であった。

腹部超音波検査：肝右葉後区域を中心に多数の拡張した肝内側副路が観察された。カラードプラにて肝内側副路は肝静脈へと流入していた。

上部消化管内視鏡検査：食道・胃静脈瘤は認めない。

症例 2 27歳、女性。

主訴：特になし（腹水治療目的）

現病歴：17歳時、他院にてATⅢ欠損症と診断。20歳時に、食道静脈瘤をみとめEVL施行され、経過観察となっていた。平成17年9月、転居に伴い当院紹介受診。外来での検査上、腹水貯留みとめたため腹水治療のため平成17年12月入院となった。

家族歴：母親・兄、ATⅢ欠損症

入院時現症：身長152.5cm、体重46kg、体温37.0℃、血圧116/70mmHg、脈拍84回/分、貧血・黄疸なし、表在リンパ節触知せず、腹部は軟、圧痛なし、肝・脾は触知せず、下腿浮腫なし腹壁静脈の怒張あり、背部静脈拡張あり

入院時検査所見：血小板が7万台と減少し、ATⅢが22パーセントと著明に低下していた。また、わずかに炎症反応高値を認めるほかに異常は認めなかった。

腹部超音波検査：肝内の門脈、肝静脈は血栓をみとめ狭小化し不明瞭であった。また、下大静脈にもエコー上血栓を認め狭小化していた。

腹部CT：肝の造影性はまだらで、尾上葉の腫大を認めた。また、下大静脈は血栓で狭窄しておりわずかに内部に血流を認めるのみであった。側副血行として腹壁静脈、上行腰静脈の拡張を認めた。そのほか、右側に胸水貯留をみとめた。

### 【方法】

下大静脈造影の新しい試みとして下肢の表在静脈より血管を確保し、以下の装置・条件で撮像した。CT機種：GE Medical Systems社、Light Speed。造影剤10mlを使用したテストスキャンの後、2ml/秒で90mlBolus注入とし17秒後より撮像した。3DCT画像をもとに血管を構築し、観察した。

### 結 果

どちらの症例においても、下肢足背静脈からの造影により、大腿静脈から選択的に下大静脈が造影され下大静脈から肝静脈への吻合が明瞭に描出された。症例1で、上肢の静脈からのCT画像と下肢静脈からの造影剤注入によるCT画像を比較すると、下肢からのCT像では門脈や肝実質は染色されないため、

肝静脈系側副血行路の描出がより明瞭となっているのがわかる（図1）。この画像をもとに構築した下大静脈の3DCT像（図2）では、血管造影検査（図3）に劣らぬ明瞭な画像が得られた。画像は様々な角度より視点を変更し観察することができるため血管造影・DSAとくらべ肝内・外の血行動態をより詳細に把握することが可能であった。

症例2でも、右下肢静脈穿刺により下大静脈造影を行った。静脈造影では腹壁の側副血行と上行腰静脈の拡張をみとめ、それぞれ、肋間静脈とわずかに開存する下大静脈を介して右房に流入する様子が観察された（図4）。

2種の経路の側副血行はまず、上行腰静脈が、つづいて腹壁静脈が造影されるという時間差があったため同時には観察できず、図4のようにDSA写真も2枚に及んだ。この条件でCTを撮像しました。下肢静脈造影下CTでは腹壁の側副血行と上行腰静脈が造影された。



図 1

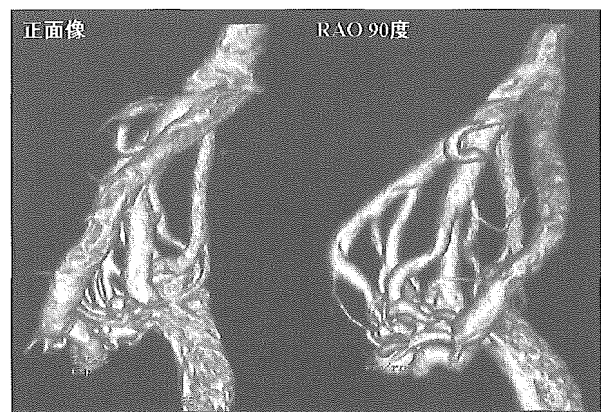


図 2

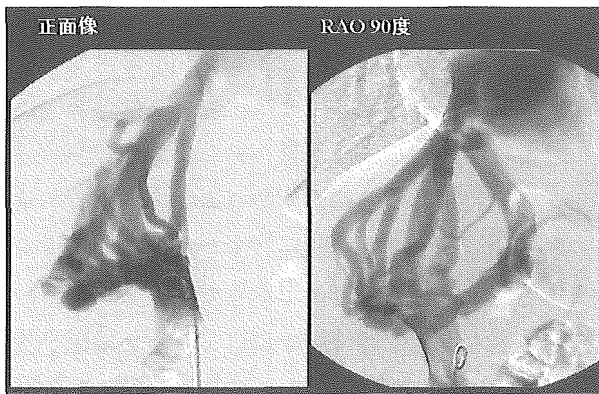


図 3

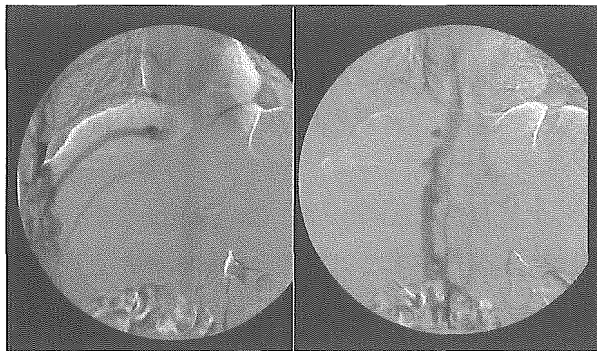


図 4

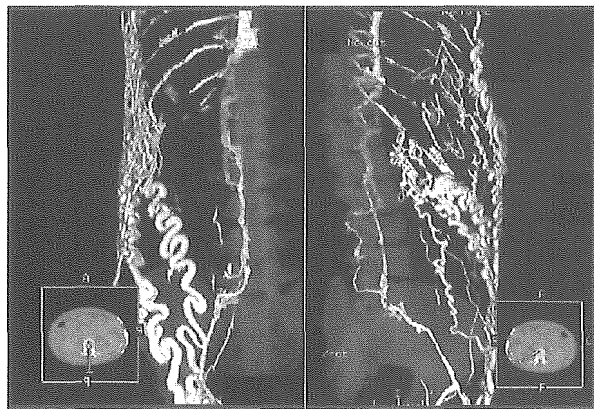


図 5

このCTをもとに血管構造を構築した(図5)。

3Dにより明瞭に血管構造が把握できた。下腹部の側副血行は体の前面側に存在していることがよくわかる。

## 考 察

Budd-Chiari 症候群(BCS)は Budd<sup>1)</sup>と Chiari<sup>2)</sup>

により報告されて以来数多く症例が報告されてきている。肝静脈の主幹部あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄に伴い門脈圧亢進症状を呈することがある。これまでわが国でも数多くの報告例があり<sup>3)</sup>、そのうち肝部下大静脈の膜様閉塞症例が多いとされている。一般的に病型分類として杉浦分類が頻用され、1例目は「下大静脈の1/2から数椎体にわたる完全閉塞」と定義されているⅡ型に相当する。Ⅱ型はⅠa型に次いで多く報告され、その頻度としてOkudaらは31%とし、平成15年の厚生省消化器疾患調査研究班(門脈血行異常症)全国調査では26%と報告されている。これまでBCSは数多くの報告がされてきており超音波検査、カラードプラ<sup>4)</sup>、造影CT<sup>5)</sup>、MRI<sup>6)</sup>、MRA、下大静脈造影、CTA/CTAP<sup>7)</sup>など種々の検査の有用性について報告がされてきている。また近年Multi Detector-row CT(MDCT)が著しく発達し、詳細な3D-CT画像を容易に得ることが可能となり3D-CTの有用性についての報告例が増えつつある。これまでBCSの診断において下大静脈造影検査はほぼ不可欠とされ施行されてきた経緯がある。本症例でも下大静脈造影検査を施行しており、下大静脈の完全閉塞と下大静脈より肝内に分岐する著明に発達した側副血行路が認められた。そこで静脈系血行路のみを描出する目的にて下肢の末梢静脈から造影剤を注入しMDCTを施行した。テストスキャンを施行することで病変部での適切な造影剤濃度を得ることができ、側副血行路を詳細に描出することが可能となった。得られた画像を基に作成した3D-CT再合成画像では側副血行路の走行を明瞭に観察することができた。また、血管造影以前に作成した上腕より造影剤を注入した3D-CT像静脈相では肝内側副路に加え肝実質・門脈も同時に造影されており、肝内の脈管の走行を描出することができなかった。以上より本症例における血行動態の把握には侵襲を伴ううえ血栓症などの合併症の報告されている下大静脈造影と比較し、より低侵襲かつ簡便な下肢末梢静脈から造影剤を注入した3D-CT検査が有用であった。近年MDCTの進歩に伴い3D-CTを使用したBCS症例の報告が増加してきている。しかし、それらは

MIP法によるものであり、今回 Volume Lendering法にて鮮明な画像が得られたことの価値は非常に大きいものと考えられる。今後本症例のように下大静脈のみに病変を認めるケースでは下大静脈造影に取って代わることも可能となるかもしれない。

## 結 語

下大静脈の血行動態を把握するために行った下肢静脈造影剤注入下3D-CTが、低侵襲で極めて有用であった。

## 文 献

- 1) Budd G: Diseases of the liver. Lea & Blanchard, Philadelphia: 151: 1946
- 2) Chiari H: Uber die selbständige phlebitis Obliterans der Hauptstamme der Venae Hepaticae als Todesursache. Beitr Pathol Anat 26; 1-18: 1899
- 3) Okuda H, Yamagata H, Obata H, et al: Epidemiological and features of Budd-Chiari syndrome in Japan. J. Hepatol 22; 1-9: 1995
- 4) 森安史典、松村 毅、伊藤優子、他：超音波ドプラ法を用いた Budd-Chiari 症候群の診断。厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成7年度研究報告書；188-191：1996
- 5) 篠原秀一、津田孝治、菅田成紀、他：Budd-Chiari 症候群の4例 CT所見を中心に。臨床放射線47；685-689：2002
- 6) 渡辺弘之、牧野 博、高桜英輔、他：術前に各種画像診断にて評価しえた Budd-Chiari 症候群の1治験例。肝胆膵 22；967-972：1991
- 7) 弓削麻里子、杜若陽祐、結城康弘、他：IV型 Budd-Chiari 症候群の一例。臨床放射線 47；568-572：2002

# 急性門脈閉塞による急性脂肪肝

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科  
兼松隆之

共同研究者  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科  
江口 晋

## 研究要旨

門脈塞栓による肝再生誘導など門脈非閉塞肝葉の変化は研究されているが、閉塞肝葉の変化の詳細は報告されていない。今回、門脈の急性一時的閉塞により急性脂肪肝を来たした2例を経験したので詳細を報告し、門脈血行動態の肝に対する初期影響（脂肪化）について考察する。症例1：57才男性、B型肝硬変+HCC（Milano基準内）術後1日目に門脈の屈曲による門脈血流途絶にて再開腹し門脈血行を修復した。肝生検では急性の脂肪肝あり。症例2：56才女性生体肝移植ドナーにて肝右葉採取術を施行された。術後、門脈血栓にて2回再手術施行。肝生検にて進行性の急性脂肪肝を認めた。まとめ：門脈の急性閉塞により急性肝脂肪化をきたすことが明らかとなった。その機序としては、急性肝萎縮、脂肪浸潤、deglycogenationが考えられた。

## はじめに

肝移植術後に門脈血流異常をきたすことは稀ではない。当科でも生体肝移植全54例中6例（11.1%）に移植後早期門脈血行異常を認めている。門脈塞栓による肝再生誘導など非門脈閉塞部の肝の変化は研究されているが、門脈閉塞による閉塞肝の変化の詳細は研究されていない。今回、門脈の急性一時的閉塞により急性の脂肪肝を来たした2例を経験したので詳細を報告し、門脈動態の肝に対する初期変化（脂肪化）について考察する。

## 症 例

患者1：57才男性でB型非代償性肝硬変+HCC（Milano基準内）にて移植目的で当科紹介となっ

た。身長165cm、体重66.9kgで、BMIは24.6kg/m<sup>2</sup>であった。ドナーは33歳、長男で身長177cm、体重54kgでBMIは18.9kg/m<sup>2</sup>であった。画像上、脂肪肝はなかった。移植肝グラフトは拡大左葉420gで、GV/SLVは36.2%であった。胆道再建は胆管空腸吻合で行い、閉腹直前のDoppler USでは門脈血流に異常を認めなかった。術後1日目、AST/ALTの上昇あり（1700 IU/Lまで）。Doppler USにて門脈血の途絶あり。何らかの原因による、門脈閉塞を考え、緊急再開腹術を行った。開腹したところグラフト肝は茶黄色で、弾性軟であった。グラフト自体での門脈への圧迫により門脈血流が途絶していた。固定していた鎌状間膜を遊離し、可動性を持たせたところ、求肝性門脈血流が再開した。肝生検を施行し、手術を終了した。病理では中心静脈領域を中心とした脂肪肝であった（Fig 1A、B）。本症例ではさらに術後10日目に肝動脈小分枝よりの出血



のため再々手術を行った。再々手術時の肝生検では、中心静脈領域を中心とした脂肪肝が残存していた (Fig 1C、D)。

症例2は56才女性、身長145.8cm、体重56.7kgでBMI=26.7kg/m<sup>2</sup>の生体肝移植ドナーである。夫に対する肝右葉採取術施行。肥満気味である以外特記なし肝右葉採取術後4日目に腹水増量、エコーDopplerにて門脈血の途絶あり。CTにて門脈血栓を確認し、再開腹、血栓除去術を施行した。肝生検では進行性脂肪肝の所見であった (Fig 2A、B)。本症例では術後7日目に門脈血栓を再発し、再々開腹し、再血栓除去術を施行した。この際の肝生検では脂肪肝が更に進行していた (Fig 2C、D)。

## 考 察

門脈単独閉塞による肝の初期変化は、完全虚血 (動脈、門脈両方) 再灌流と異なり、多くは報告されておらず、生体肝移植後の門脈塞栓に伴う脂肪肝の1例が報告されているのみである<sup>1</sup>。また、門脈下大静脈吻合 (PCS) モデルでの肝変化についてのイヌを用いた実験では、PSC作成後の肝萎縮、脂肪肝化、deglycogenationを認め、門脈血流維持の重要性を述べている<sup>2</sup>。

一方、肝細胞が発生過程で、腫瘍径~1.5cmの高分化HCCには脂肪肝化が高率にみられる。つまり、腫瘍の増大による門脈血流の欠乏より腫瘍内脂肪肝が起こる可能性が示唆される。この現象は今回われ

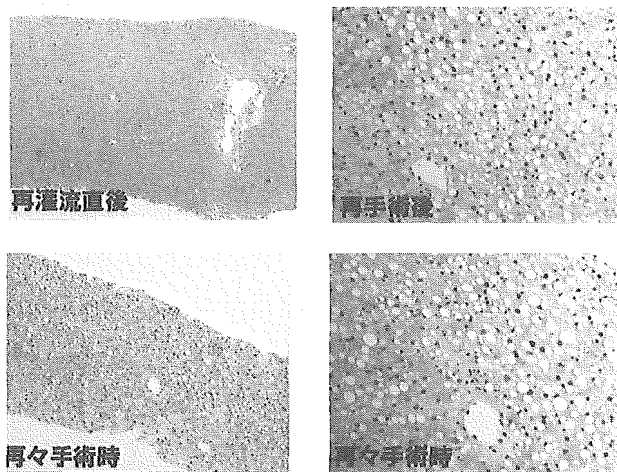


Fig.1

われが経験したような、門脈血流の途絶による脂肪肝化と類似していると考えられた。

このように動物実験レベルでは上記のように門脈血流と脂肪肝の関連が証明されているが、ヒトでの報告は少なく自験例で観察された現象は生理学的にも有用な所見であると考えられた。

肝切除、門脈結さつによる肝再生中の脂肪肝は報告されており、類洞の fenestration の孔数の増加、透過性の亢進などが報告されている<sup>3</sup>が、逆に門脈閉塞葉における変化は明らかではない。当科で経験した2例では、超早期に既に脂肪沈着が認められることより、低栄養状態による遊離脂肪酸、中性脂肪の産生増加によるもの、類洞の fenestration の孔数の増加などではなく、deglycogenation によるものと考えられた。門脈閉塞葉の変化も観察することにより、EHO、IPH などに伴う門脈血栓症による肝の初期変化を推測することが可能であると考えられた。

## 結 語

門脈の急性閉塞により急性肝脂肪化をきたすことが明らかとなった。その機序としては、急性肝萎縮、脂肪浸潤、deglycogenation が考えられた。

## 文 献

1. Ogita K, Taguchi T, Soejima Y et al. Fatty liver caused by portal vein thrombosis after

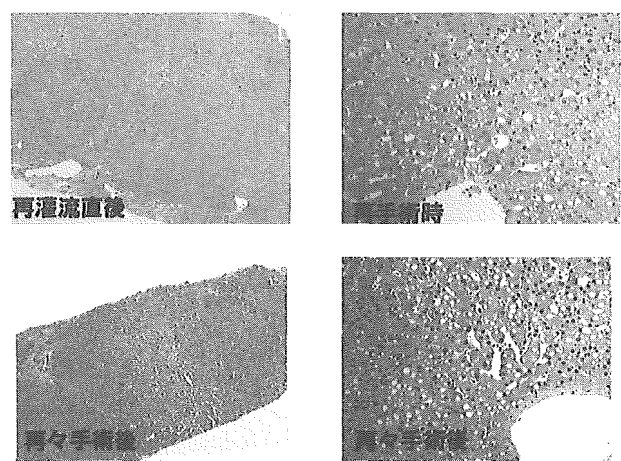


Fig.2

- living donor liver transplantation: a case report. *J Pediatr Surg.* 2005;40:E7-9.
2. Hashimoto N, Ishii H, Kitada T et al. Significance of venous drainage for small-bowel allografts. *Hepatogastroenterology* 1992;39:511-4.
  3. Morsiani E, Mazzoni M, Aleotti A et al. Increased sinusoidal wall permeability and liver fatty change after two-thirds hepatectomy: An ultrastructural study in the rats.

# 肝内門脈に血栓を伴った IPH 症例の検討

千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

松谷正一

共同研究者

千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

丸山紀史、吉住博明、小林 哲、奥川英博

## 研究要旨

門脈血栓は IPH の予後規定因子として重要である。門脈血栓の早期診断治療の観点から肝内門脈での限局した血栓の臨床について検討を行った。症例は IPH2例である。両症例とも静脈瘤に対する内視鏡治療後の長期経過で超音波により肝内門脈の限局した血栓が検出された。症例 1 では定期検査時に、症例 2 では腹水を契機に診断された。血栓診断時には両症例とも血算・肝機能検査値に変化はなく、腹痛や発熱は見られなかった。両症例とも自然経過（症例 1：2 ヶ月、症例 2：4 ヶ月）での縮小が見られなかったため、アスピリンを経口にて用いたところ、1 ヶ月後には血栓の縮小が見られた。しかし両症例とも、その後の経過で血栓の再増大が見られたため、ワルファリンによる抗凝固療法を行ったところ血栓の再縮小が得られた。血液凝固関連因子として、両症例とも血栓診断前の経過にて血中プロテインC活性の軽度な低下がみられた。軽度な門脈血栓の病態と治療適応ならびにアスピリン等による血栓予防は検討すべき課題と考えられた。

## はじめに

特発性門脈圧亢進症（IPH）では肝硬変にくらべて門脈血栓の合併が極めて高頻度である。また血栓の進展例では死亡例もみられることから門脈血栓は食道胃静脈瘤とともに IPH の予後不良因子として重要である。さらに、最近では画像診断の普及や血栓症に対する認識の増加を背景に肝内に限局した血栓の診断例がみられるようになってきている。しかし、このような血栓は臨床症状に乏しいこと、自然経過で消失する例がみられることから肝内門脈血栓が門脈幹に進展するような広範囲な血栓の前段階なのか、また予後不良因子になっていくのかなど病態的にも不明な点が多く、治療適応など未解決な問題が少なくない。そこで血栓の経過を観察できた

IPH 症例の経験から、このような肝内門脈血栓の意義を検討した。

## 症 例

### 1. 症例 1 67歳女性、IPH 確診例（図1）

平成12年の少量吐血時に食道静脈瘤と門脈右枝での限局した血栓を指摘された。H.13に食道静脈瘤に対して内視鏡治療を施行した（EVL-EIS 併用）。肝生検では肝硬変の所見はなく、門脈造影では肝内末梢枝の造影不良等 IPH の門脈造影所見がみられた（門脈圧460mmH<sub>2</sub>O）。初診時に指摘された血栓は平成15年には自然経過で消失していた。しかし平成17年4月の超音波検査時に門脈右枝ならびに左枝に限局した血栓が検出された。血栓診断時に自他覚症状はなく、臨床検査所見に変化はみられなかった。

- ・T-BIL 0.9, ALB 4.4  
HB 12.6, WBC 3700, PLT 44000  
PT 74%, ATIII 95%, PC 53%, LA (-)
- ・門脈圧 460mmH2O



図1 IPH 診断時臨床所見 (症例1)

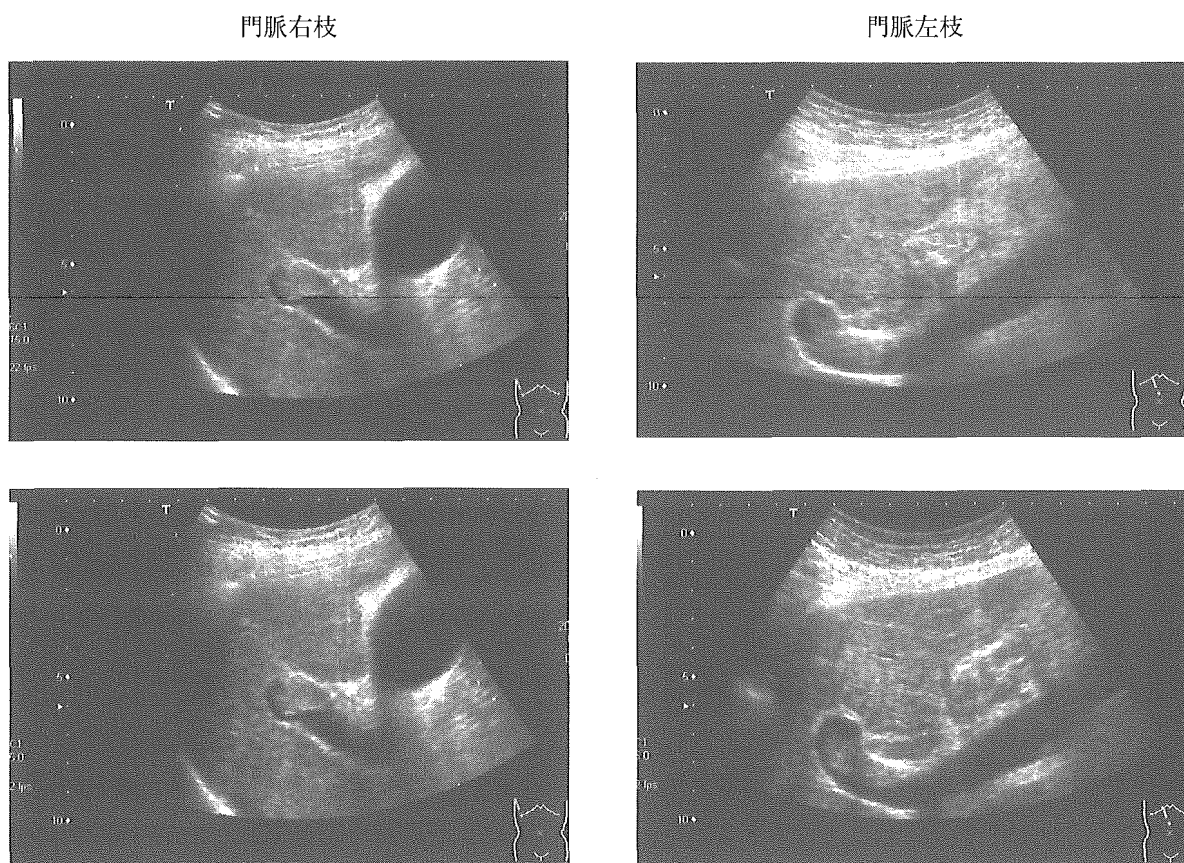


図2 血栓の自然経過 (症例1)

約2ヶ月間の経過にて血栓の縮小が見られなかったため(図2)、アスピリン(100mg/日、経口)を用いたところ1ヶ月後には血栓の縮小が観察された(図3)。しかし、その後、血栓の再増大をきたし縮小傾向がみられなかったため、アスピリン使用5ヶ

月後からワルファリンによる抗凝固療法(INR2-3)に変更した(図4)。その後1ヶ月の経過にて血栓の再縮小がみられ、治療を継続している。全経過で肝機能異常、脾機能亢進の増悪はなく、腹水も見られなかった。

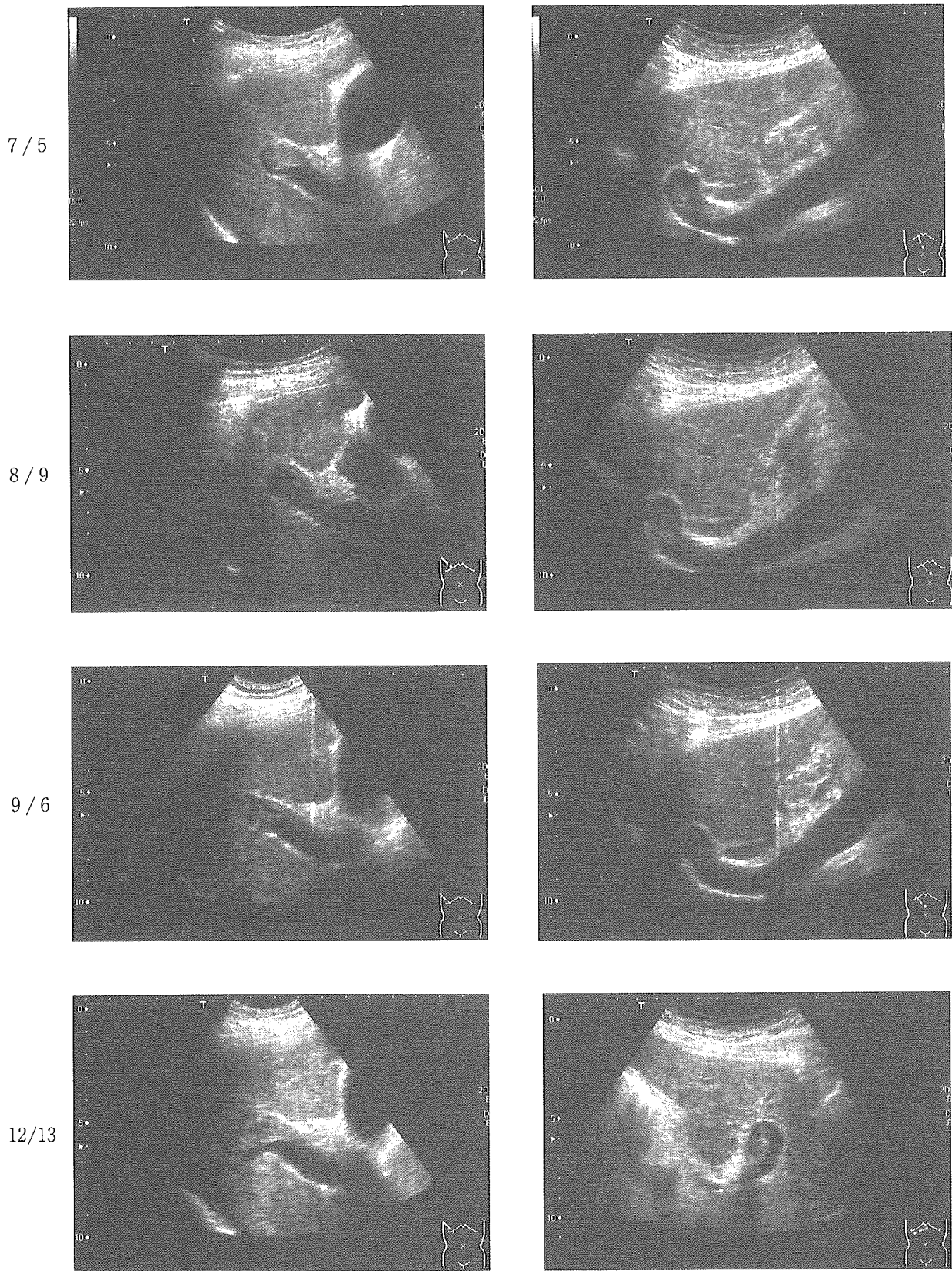
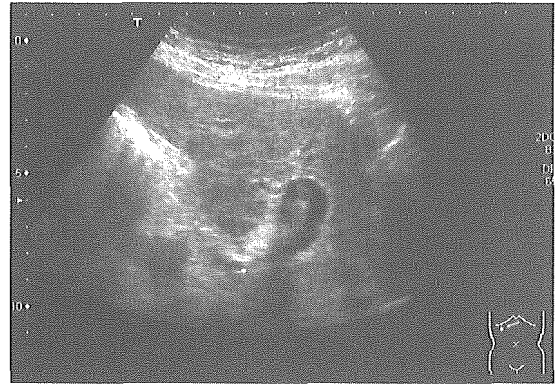
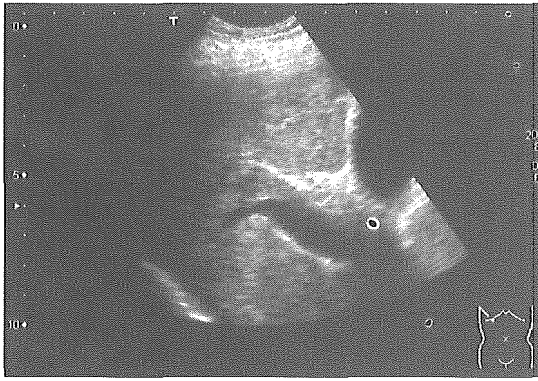


図3 アスピリンによる血栓の変化（症例1）

12/13



1/17

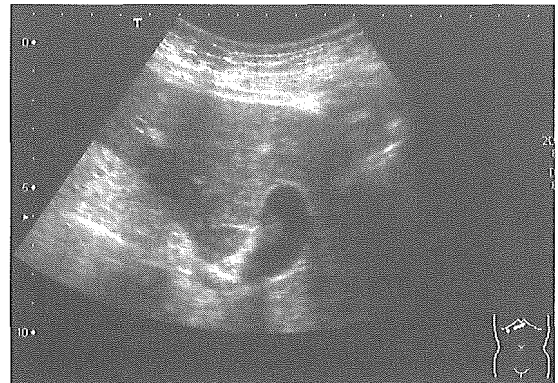
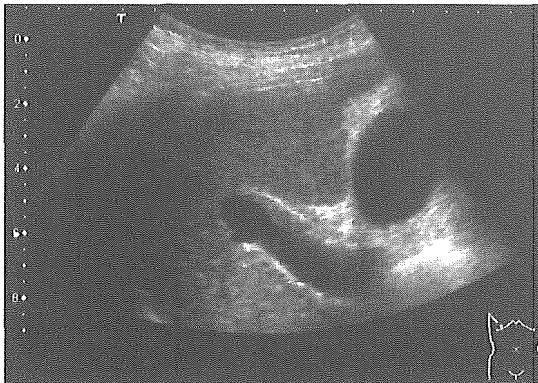


図4 ワルファリンによる血栓の変化（症例1）

- ・T-BIL 1.1, ALB 4.0, ICGR15 11.5%
- HB 11.6, WBC 2100, PLT 39000
- PT 70%, ATIII 80%, PC 35%, LA (-)

- ・門脈圧 380mmH2O



図5 IPH 診断時臨床所見（症例2）

## 2. 症例2 55歳女性、IPH 確診例（図5）

昭和61年ごろより貧血と脾腫を指摘されていた。平成13年に食道静脈瘤の予防的内視鏡治療（EVL-EIS 併用）を行った。門脈造影では、症例1と同様にIPHの所見を呈していた。また肝生検では肝硬変の所見は見られなかった。静脈瘤治療前に門脈右枝の血栓が疑われたが他の画像診断では明らかでなく、その後の超音波検査でも血栓は見られなかった。平成17年4月に腹水による腹部膨満が出現したため、

超音波検査を行ったところ門脈左枝に限局的な血栓が検出された。血栓診断時では腹水以外の自他覚所見はなく、臨床検査値に変化は見られなかった。4ヶ月間の経過で血栓は増大傾向が見られたため（図6）、アスピリン（100mg/日、経口）を用いたところ、症例1と同様に1ヶ月後には血栓の縮小が見られた（図7）。しかし、症例1と同様に、その後、血栓の再増大が見られたため、アスピリン使用3ヶ月後からワルファリンに薬剤を変更した。抗凝固療

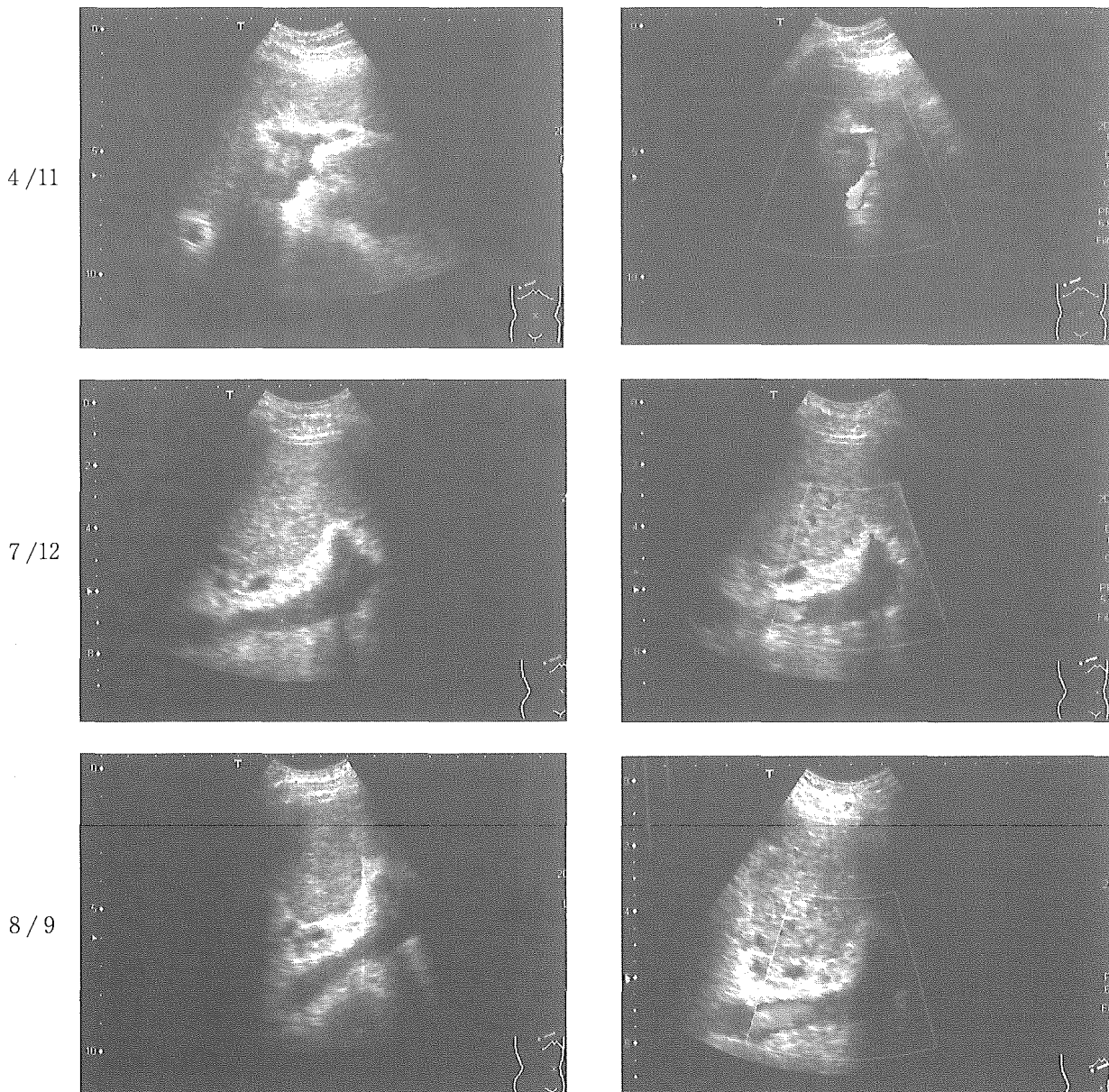


図6 血栓の自然経過（症例2）

法開始後1ヶ月の経過で、血栓は縮小している（図8）。本症例での腹水は利尿剤により消失した。また全経過で肝機能異常や脾機能亢進の増悪は見られなかった。

診断時では症例1のATⅢ、PCは保たれていたが、症例2では軽度の低値（ATⅢ：73%、PC：42%）を示した。

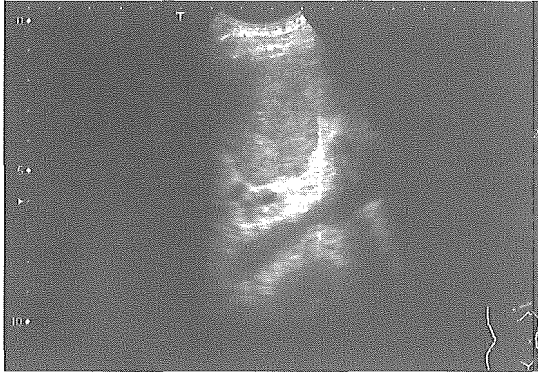
### 考 察

#### 3. 血液凝固関連検査値の変化

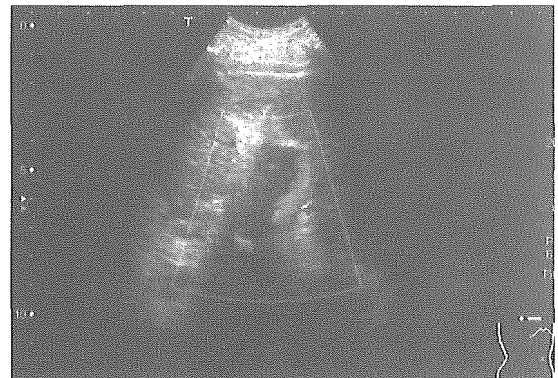
両症例で血栓形成前の血中アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）値は保たれていたが（症例1：95%、症例2：80%）、プロテインC（PC）活性は軽度に低値を示した（症例1：53%、症例2：35%）。またループスアンチコアグラントは陰性であった。血栓

特発性門脈圧亢進症では門脈血栓の合併が高頻度である。また血栓の進展や長期持続例では肝機能異常や脾機能亢進症の増悪、持続性の腹水を生じ、生命予後にも影響を及ぼす。食道胃静脈瘤の治療成績の向上にともなって門脈血栓はIPHにおける新た

8/9



9/6



11/15

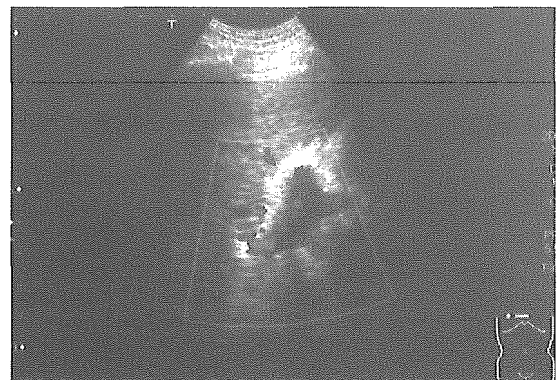
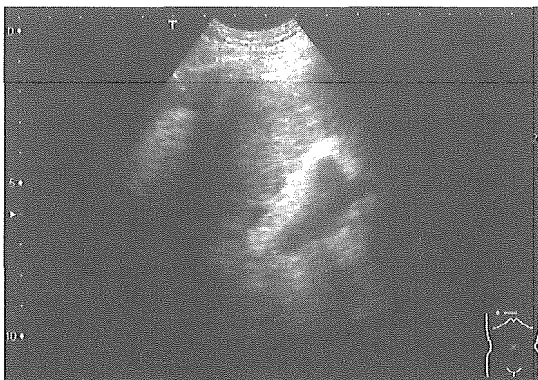


図7 アスピリンによる血栓の変化（症例2）

な予後不良因子として重要と考えられる。

画像診断の進歩により門脈血栓の診断が容易になってきたことから、最近では軽度な血栓の検出が増加している。このような血栓の診断は門脈血栓の早期診断の観点から極めて重要である。しかし限局した軽度な血栓が門脈血行異常の病態にどの程度の影響をおよぼすのか、また、このような血栓が広範囲な血栓の前段階なのかなど不明な点が多い。対象例でも同様な血栓でありながら臨床所見に変化のない例や腹水を生じる例がみられたことから臨床像の多様性が示唆された。しかし肝内の軽度な血栓であって

も基本的には臨床所見の変化に注意する必要があるものと考えられた。

門脈圧亢進症に合併した血栓の治療時には、つねに静脈瘤等からの消化管出血に注意しなければならないことから通常の血栓症と異なり、抗凝固療法を積極的に応用するのに躊躇することが少なくない。そのために臨床症状に乏しい血栓の場合には治療適応等の対応に苦慮することが経験される。しかし、今回の検討から軽度な血栓であっても再発や消長をくりかえすことから自然経過による消失を期待することには限界があるものと考えられた。このような血



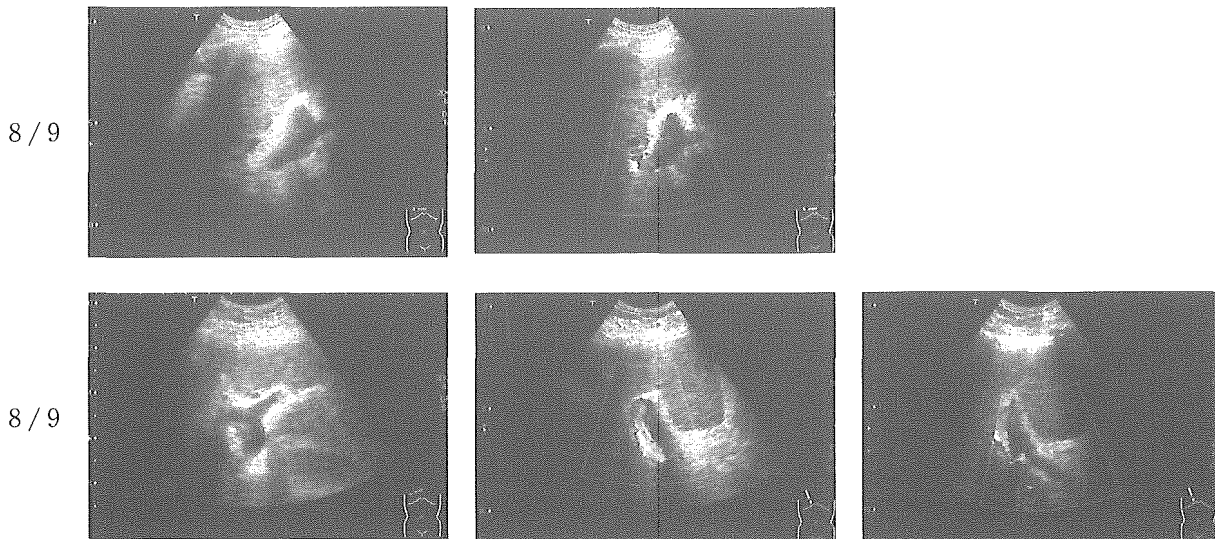


図8 ワルファリンによる血栓の変化（症例2）

栓の消長をくりかえす原因としては、自然経過により縮小してもわずかな血栓が残存するために生じるのか、あるいは血栓素因や過凝固傾向が背景にあるのかなど不明な点が少なくない。今回の症例では薬物治療を選択する際に安全性と簡易性の点から、まずアスピリンを試みたところ両症例とも1ヶ月で血栓の縮小が得られ、当初、門脈血栓例での応用が示唆された。しかし、その後、再増大が見られたためワルファリンによる通常の抗凝固療法に変更し、血栓の再縮小が見られた。静脈血栓の場合は動脈系での血栓と異なり、フィブリンを主体とした血栓であることが多いため抗血小板薬の効果は少ないのではと考えられている。しかしアスピリンによる門脈血栓の縮小効果があるていどみられたことから、軽度な門脈血栓におけるアスピリンの治療応用は検討すべき課題と考えられた。また、アスピリンは血栓予防として虚血性心疾患等の臨床で用いられている。今後は門脈血行異常症においてもアスピリン等による門脈血栓の予防が予後改善に寄与することが期待された。

#### 結 語

肝内門脈血栓の病態解明と、その対応は門脈血行異常症の予後改善の観点から重要な課題と考えられた。

#### 文 献

- 1) Matsutani s, et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver International* 2005; 25: 978-983
- 2) Kage M, et al. Pathomorphologic study on the extrahepatic portal vein in idiopathic portal hypertension. *Liver* 1990; 10: 209-216
- 3) Hillaire S, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51: 275-280
- 4) 松谷正一：門脈血栓症における門脈血行動態の検討－静脈瘤血行路におよぼす影響について、厚生労働省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班、平成16年度研究報告書、班長 橋爪 誠、2005、20-22.
- 5) Webster GJM, et al. Portal vein thrombosis-new insights into aetiology and management. *Alimentary Phramacology and Therapeutics* 2005; 21: 1-9

### Ⅲ そ の 他

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
門脈血行異常症に関する調査研究 (H17-難治-26) 平成17年度班会議

班長 橋爪 誠

日時：平成18年2月2日(木) 午前10時00分～午後4時20分

場所：虎ノ門パストラル 新館4階「アイリスガーデン」

東京都港区虎ノ門4-1-1

Tel (03) 3432-7261 (代)

## プログラム

開会の辞 (10:00～10:05) 班長 橋爪 誠

厚生労働省挨拶 (10:05～10:10) 厚生労働省健康局疾病対策課

病理 (10:10～10:55) 司会：塩見 進

1. 予後不良 IPH の臨床病理学的検討

金沢大学大学院形態機能病理学 中沼安二、澤田星子、佐藤保則

2. 肺高血圧症を呈した Budd-Chiari 症候群の一例

久留米大学病理学 鹿毛政義

3. IPH の病態形成における Fibulin-5 の関与

金沢大学大学院形態機能病理学 佐藤保則、澤田星子、中沼安二

病因・病態 I (10:55～11:55) 司会：松谷正一

4. 肝臓のメタボローム解析の現況とその応用

慶應義塾大学医化学教室 末松 誠

5. CTGF 組み換えアデノウイルス感染ラットにおける肝病変の検討

大阪市立大学大学院核医学 塩見 進

6. 門脈血栓症に認められたプロテイン S 欠損症の分子病態解析

名古屋大学医学部保健学科検査技術科学 小嶋哲人

7. IPH における免疫異常-制御性 T 細胞との関連

昭和大学消化器内科 馬場俊之、井廻道夫

病因・病態 II (11:55～12:40) 司会：鹿毛政義

8. 医用画像解析及び流体力学的手法によるバッドキアリ症候群発症機序の解明

九州大学大学院工学研究院 渡部正夫

九州大学大学院災害・救急医学 小西 晃造、山口将平、橋爪 誠

琉球大学医学部機能制御外科学分野 稲福 斉、國吉幸男

9. 門脈血行異常症における脾臓の微小循環障害およびその分子機序

九州大学大学院災害・救急医学 山口将平、橋爪 誠

10. 門脈血行異常症における脾の積極的な関与に関する検討

九州大学大学院消化器・総合外科 金城 直、川中博文、前原喜彦

昼 食 (12:40~13:20)

事務報告 (13:20~13:30)

全国調査・疫学 (13:30~14:00)

司 会：廣田良夫

11. 門脈血行異常症の全国疫学調査ー中間報告

大阪市立大学大学院公衆衛生学 福島若葉 廣田良夫

12. 全国検体保存センターの再編

九州大学大学院災害・救急医学 山口将平、橋爪 誠

臨床Ⅰ (14:00~14:45)

司 会：川崎誠治

13. 門脈圧亢進症における門脈血栓症の治療

大分大学第一外科 岩城堅太郎、太田正之、富永昌幸、北野正剛

14. 脾摘後の門脈血栓症の予測因子についての検討

九州大学大学院消化器・総合外科 川中博文、金城 直、前原喜彦

15. Improvement of Liver Function After Surgery For Budd-Chiari Syndrome

琉球大学医学部機能制御外科学分野 稲福 斉、國吉幸男

臨床Ⅱ (14:45~15:30)

司 会：兼松隆之

16. 成人生体肝移植における左葉グラフト移植前後の肝血行動態の検討

順天堂大学医学部肝胆膵外科 小西奈々美、川崎誠治

17. プロプラノロールによる左胃静脈血行動態の変化について

千葉大学大学院腫瘍内科学 松谷正一、丸山紀史、吉住博明、小林 哲、安川英博

18. Budd-Chiari 症候群における 3D-CT の有用性

東京医科大学第四内科 目時 亮、森安史典

臨床Ⅲ (15:30~16:15)

司 会：中沼安二

19. 急性門脈閉塞により、急性脂肪肝をきたした 2 例

長崎大学大学院移植・消化器外科 江口 晋、兼松隆之

20. 肝内門脈に血栓を伴った IPH 症例の検討

千葉大学大学院腫瘍内科学 松谷正一、丸山紀史、吉住博明、小林 哲、安川英博

21. 著明な食道・胃・直腸静脈瘤を呈した肝外門脈閉塞症の小児例

久留米大学小児科 熊谷優美、西浦博史

久留米大学小児外科 八木 実

久留米大学第二内科 於保健彦

久留米大学病理学 鹿毛政義

閉会の辞 (16:15~16:20)

班 長 橋爪 誠